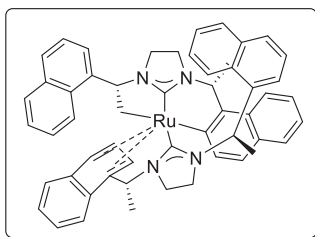
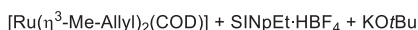


## 2 Synthese neuartiger NHCs

### 2.1 Zielsetzung

Der von Glorius *et al.* entwickelte Ruthenium-NHC-Katalysator (Kapitel 1.6, Abbildung 13), stellt ein vielseitiges System zur Hydrierung aromatischer Verbindungen dar. Besonders bemerkenswert ist die Tatsache, dass mit lediglich einem Liganden eine ganze Bandbreite von unterschiedlichen Heterocyclen effektiv und selektiv hydriert werden kann. Bei bisherigen Ligandenscreenings wurde mit SINpEt (**L12**) für jedes Substrat die besten Ergebnisse erzielt. Das Design neuartiger, von SINpEt abgeleiteter NHC-Liganden bietet demnach das Potential das Substratspektrum der Ru-NHC katalysierten asymmetrischen Hydrierung unter Umständen erheblich zu erweitern und Selektivitäten für bekannte Substrate zu verbessern. Die Wahl des achiralen Carbens SIPr konnte bei Chinoxalinen beispielsweise die Ringselektivität vollständig umkehren.<sup>[104]</sup>

Wolf *et al.* konnten den aus  $[\text{Ru}(\eta^3\text{-Me-Allyl})_2(\text{COD})]$ , SINpEt·HBF<sub>4</sub> und KOtBu bei 70 °C *in situ* gebildeten Präkatalysator kristallisieren und röntgenographisch untersuchen.



**Schema 9.** Synthese und Molekülstruktur des Präkatalysators der Ru-NHC katalysierten asymmetrischen Hydrierung nach Glorius *et al.* durch *in situ* Deprotonierung des Imidazoliumsalzes in Anwesenheit eines Rutheniumvorläufers.

Die Aufklärung der Molekülstruktur zeigte, dass es sich um einen Bis-NHC-Komplex handelt, bei dem einer der beiden NHC-Liganden eine sp<sup>2</sup>- sowie sp<sup>3</sup>-CH-Aktivierung eingeht und somit effektiv einen tridentaten Liganden bildet. Der zweite NHC-Ligand

bildet neben der  $\sigma$ -Bindung des Carbenkohlenstoffes auch eine koordinative  $\eta^4$ -Bindung mit dem  $\pi$ -System eines Naphthalinringes aus.

Die Frage ob, und in welchem Umfang, die CH-Aktivierungen und  $\eta^4$ -Koordination des NHCs Einfluss auf Aktivität und Stereoselektivität hat gilt es noch zu klären. Unveröffentlichte Untersuchungen zum Mechanismus der Hydrierung deuten zwar auf einen aktiven Katalysator hin, bei dem mindestens eine der CH-Aktivierungen geöffnet und eventuell auch die  $\eta^4$ -Koordination aufgehoben ist, es ist aber dennoch wahrscheinlich, dass diese Strukturelemente wesentlich zur Komplexstabilisierung beitragen.

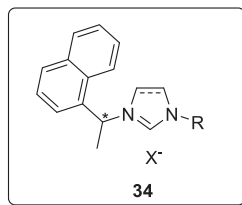
Um bei der Variation des NHCs die stabilisierenden Wechselwirkungen weiterhin zu ermöglichen, gleichzeitig jedoch möglichst viele neue und andersartige Liganden zu erhalten sollten unsymmetrische Imidazoliumsalze **34** wie in Abbildung 14 dargestellt synthetisiert und untersucht werden.

Welches Enantiomer?

CH-Aktivierung

$\eta^4$ -Koordination

**NpEt**



Stereozentrum?

**R** Möglichkeit zur CH-Aktivierung?

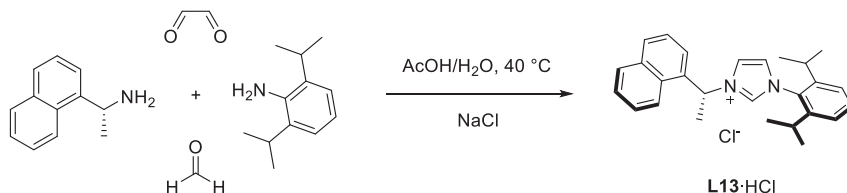
Sterischer Anspruch?

**Abbildung 14:** Zu untersuchende Ligandenstrukturen abgeleitet von SINpEt.

Dabei lässt sich mit dem Substituenten R ein zweites Stereozentrum einführen, welches die  $C_2$ -Symmetrie des NHCs aufhebt und die Konstruktion verschiedener Diastereomere erlaubt. Außerdem kann die Notwendigkeit einer CH-Aktivierung beider Seiten sowie der sterische Anspruch untersucht werden.

## 2.2 Synthese unsymmetrischer NHCs durch eine Mehrkomponentenreaktion

Die Darstellung unsymmetrischer Imidazoliumsalze ist nach Mauduit *et al.* durch eine Mehrkomponentenreaktion in einem Schritt möglich (Schema 6).<sup>[45]</sup> In ihrer Veröffentlichung verwendeten die Autoren allerdings neben Anilinderivaten auf der einen Seite nur Cycloalkylamine.



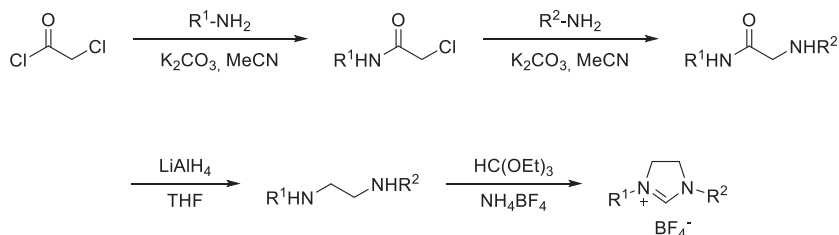
**Schema 10.** Synthese des Imidazoliumsalzes **L13·HCl** durch eine Multikomponentenreaktion nach Maudui *et al.*

Um das unsymmetrische Imidazoliumsalz **L13·HCl** herzustellen wurde je ein Äquivalent 2,6-Di-*iso*-propylamin und (*R*)-Naphthylethylamin in Essigsäure gelöst und bei 40 °C 5 Minuten gerührt. Anschließend wurde eine Mischung aus Glyoxal, Formaldehyd, Essigsäure und Wasser hinzugegeben und weitere 10 Minuten bei 40 °C gerührt. ESI-MS und NMR-Spektren des Rohproduktes zeigten eine Mischung aus unsymmetrischem und den jeweiligen symmetrischen Imidazoliumsalzen. **L13·HCl** wurde nach säulenchromatographischer Reinigung als gelber schaumiger Feststoff in 17%iger Ausbeute erhalten. Die nicht literaturbekannte Verbindung konnte durch die charakteristische Singulettresonanz bei 10.5 ppm des Protons am C1 im <sup>1</sup>H-NMR und passende Zuordnung der restlichen Signale identifiziert werden. Hoch aufgelöste ESI-MS bestätigte die Anwesenheit des Kations.

Offenbar eignet sich das benzyliche Naphthylethylamin weniger gut für diese Methode als Cycloalkylamine, vergleicht man die Ausbeuten. Erfreulicherweise scheint das Imidazoliumsalz **L13·HCl** jedoch nicht, wie einige andere Imidazoliumchloride, hygroskopisch zu sein, was die Lagerung des Feststoffes erleichtert.

## 2.3 Synthese unsymmetrischer NHCs ausgehend von Chloroacetylchlorid

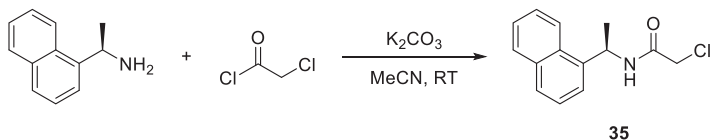
Die von Kotschy *et al.* vorgestellte modulare Syntheseroute ausgehend von Chloroacetylchlorid erlaubt die Darstellung diverser unsymmetrischer Imidazolidiniumsalze in vier Schritten (Schema 10).<sup>[107]</sup>



**Schema 11.** Darstellung unsymmetrischer Imidazolidiniumsalze nach Kotschy *et al.* ausgehend von Chloroacetylchlorid<sup>[107]</sup>

Eine wichtige Eigenschaft dieser Synthese in Bezug auf die gewünschten NHC-Vorläufer **34** ist die schrittweise Einführung der Amine, sodass es nicht zu Selektivitätsproblemen wie etwa in Mehrkomponentenreaktionen kommen kann. Außerdem zeigen die Autoren die Anwendbarkeit der Methode auf verschiedene, vor allem chirale benzyliche Amine, wie das Phenylethylamin, das allen zu synthetisierenden NHCs gemeinsam sein soll. Zuletzt kommen mit zwei nucleophilen Substitutionen, der Reduktion eines Amids und Diamincyklisierung mit Triethylorthoformiat weithin erprobte Reaktionen zum Einsatz, was auf breite Anwendbarkeit hoffen lässt. Zuletzt sind die zugänglichen Carbenvorläufer Imidazolidiniumsalze. Im Falle des NHCs SINpEt ermöglichte die gesättigte Verbindung bessere Ergebnisse als Hydrierligand als das ungesättigte Derivat. Der Schlüssel der Synthese liegt im Einsatz von Chloroacetylchlorid, welches zwei Chloride an unterschiedlich reaktiven Kohlenstoffatomen trägt. Somit können nacheinander selektiv zwei verschiedene Amine eingeführt werden. Der Nachteil der Methode ist die mit vier Schritten relativ lange Sequenz, die Autoren berichten bei den meisten Substraten jedoch über gute bis exzellente Ausbeuten. Des Weiteren müssen für verschiedene NHCs mit einem gleichen Rest jeweils die letzten drei Schritte separat durchgeführt werden, da der gemeinsame Vorläufer relativ früh in der Synthese auftritt.

Nach der modifizierten Vorschrift von Kotschy *et al.*<sup>[107]</sup> wurden im ersten Reaktionsschritt 1.2 Äquivalente Chloroacetylchlorid tropfenweise zu einer Mischung aus einem Äquivalent (*R*)-Naphthylethylamin, zwei Äquivalenten Kaliumcarbonat und Acetonitril getropft (Schema 12). Ein weißer Niederschlag zeigte die spontane Bildung des Produktes an, die Reaktion wurde dennoch einige Stunden bei Raumtemperatur gerührt und auf vollständigen Umsatz mittels GC-MS überprüft.

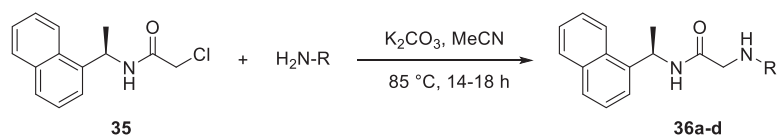


**Schema 12.** Synthese des  $\alpha$ -Chloroamids **34** nach Kotschy *et al.*

Das  $\alpha$ -Chloroamid **35** wurde quantitativ erhalten und musste nicht wie in der Originalvorschrift beschrieben umkristallisiert werden.

Verbindung **35** stellt den gemeinsamen Vorläufer der unsymmetrischen Imidazolidiniumsalze **34** dar. Im nun folgenden Reaktionsschritt wird das zweite Amin eingeführt.

**Tabelle 1.** Synthese der  $\alpha$ -Aminoamide **36a-d**.



Amin	Reinigung	Ausbeute <sup>[a]</sup>
<b>a</b>	Extraktion	98%
<b>b</b>	Extraktion	98%
<b>c</b>	Chromatographie	90% <sup>[b]</sup>
<b>d</b>	Chromatographie	26% <sup>[b,c]</sup>

Standardreaktionsbedingungen: **35** (50 mmol, 1.0 Äquivalente), Amin (55 mmol, 1.1 Äquivalente), Kaliumcarbonat (110 mmol, 2.0 Äquivalente), Acetonitril (75 mL), 85 °C, über Nacht. [a] Isolierte Ausbeute. [b] Im 5 mmol-Maßstab durchgeführt. [c] 3 Äquivalente Kaliumcarbonat verwendet.

Die  $\alpha$ -Aminoamide **36a-d** wurden überwiegend in sehr guten Ausbeuten aus der Reaktion eines primärenamins mit **35** erhalten (Tabelle 1). Dabei wurden die in der

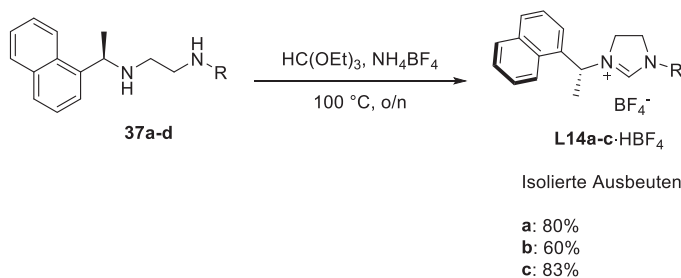
Originalliteratur veröffentlichten Ausbeuten von 78-85% für ähnliche Substrate übertroffen. Der große Überschuss von 2 Äquivalenten Amin konnte außerdem auf 1.1 Äquivalente verringert werden. Die Produkte wurden als gelbliche Öle erhalten, die Reinheit konnte durch NMR Spektroskopie und ESI-MS bestätigt werden. Die Darstellung der Diastereomere **36a-b** gelang in identischen Ausbeuten und ohne die Notwendigkeit chromatographischer Trennung. Das adamantylsubstituierte Derivat **36c** wurde nach Flash-Chromatographie in 90%iger Ausbeute erhalten. Weiterhin erfolgte die Darstellung von **36a-b** im 50 mmol Maßstab ohne negative Auswirkungen auf die Ausbeuten. Zur Synthese von **36d** wurde das Hydrochlorid des entsprechendenamins aufgrund dessen niedrigen Siedepunktes eingesetzt. Zur Deprotonierung des Ammoniumsalzes wurde ein zusätzliches Äquivalent Base verwendet. Dennoch konnte das entsprechende Produkt nach Flash-Chromatographie in lediglich 26% Ausbeute isoliert werden.

**Tabelle 2.** Synthese der Diamine **37a-d**.

R	Reinigung	Ausbeute <sup>[a]</sup>
<b>a</b>	Extraktion	99%
<b>b</b>	Extraktion	90%
<b>c</b>	Chromatographie	68% <sup>[b]</sup>
<b>d</b>		n. b.

Standardreaktionsbedingungen: **36** (50 mmol, 1.0 Äquivalent), LiAlH<sub>4</sub> (200 mmol, 4.0 Äquivalente), THF (250 mL), 75 °C, 16-48 h. [a] Isolierte Ausbeute. [b] Im 5 mmol-Maßstab durchgeführt.

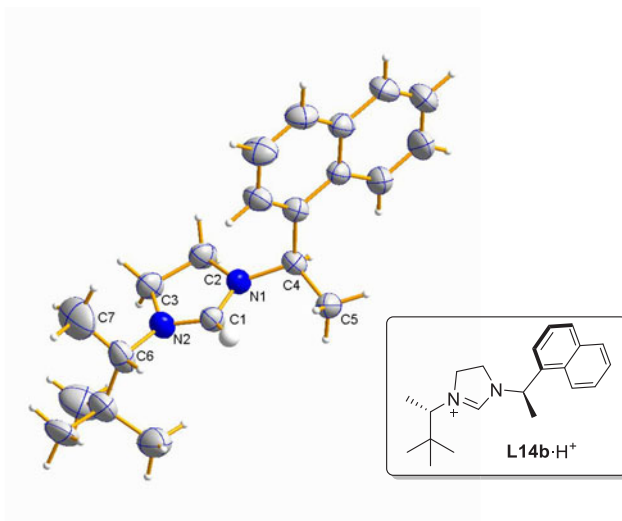
Die so erhaltenen  $\alpha$ -Aminoamide wurden mittels Lithiumaluminiumhydrid zu den entsprechenden Diaminen reduziert (Tabelle 2). Die Ausbeuten der Reduktion sind für die Diastereomere **37a-b** erneut hervorragend, eine säulenchromatographische Reinigung dieser Verbindungen war nicht nötig und die Reaktionen im 50 mmol Maßstab verlief problemlos. Die Reduktion des adamantylsubstituierten Derivats **36c** lieferte eine Ausbeute von 68%, was im Rahmen der Originalveröffentlichung ähnlicher Verbindungen liegt. Das Diamin **37d** konnte nicht sauber isoliert werden. Obwohl die mittels Dünnschichtchromatographie durchgeführte Reaktionskontrolle nur auf eine Verbindung hindeutete, wurde nach Flash-Chromatographie **37d** mit starken Verunreinigungen erhalten. Möglicherweise wird das elektronenreiche und im Vergleich zu **37a-c** sterisch weniger abgeschirmte Diamin leicht oxidiert. Die Cyclisierung der Diamine **37a-c** erfolgte lösungsmittelfrei mit einem Überschuss Triethylorthoformiat in Anwesenheit von Ammoniumtetrafluoroborat (Schema 13).



**Schema 13.** Synthese der Imidazolidiniumsalze **L14a-c-HBF<sub>4</sub>**. Standardreaktionsbedingungen: **37** (1.0 Äquivalente), Triethylorthoformiat (20.0 Äquivalente), Ammoniumtetrafluoroborat (1.1 Äquivalente), 100 °C, über Nacht.

Beim Aufheizen der Reaktionsmischung auf 100 °C färbte sich die Lösung tiefrot. Am nächsten Tag konnte ein weißer Niederschlag beobachtet werden. Einfache Filtration und Waschen mit Ether lieferte die Imidazolidiniumtetrafluoroborate **L14a-c-HBF<sub>4</sub>** in guten Ausbeuten von 60 bis 83% als weiße Feststoffe. Die unterschiedlichen Ausbeuten der beiden Diastereomere **L14a-b-HBF<sub>4</sub>** lassen sich vermutlich auf sterische Ursachen zurückführen. In dem pseudo-C<sub>2</sub>-symmetrischen (*R*),(*R*)-Diastereomer **L14a-HBF<sub>4</sub>** können sich die beiden großen Reste Naphthyl- und *tert*-Butyl besser ausweichen. Simple Berechnungen mit dem MM2-Kraftfeld ergeben für **L14a-HBF<sub>4</sub>** eine relativ zu **L14b-HBF<sub>4</sub>** 0.7% niedrigere Energie. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass auch die Cyclisierungsreaktion leichter ablaufen kann.

Von dem Imidazolidiniumsalz **L14b** konnten außerdem durch langsames Eindiffundieren von *n*-Pentan in eine Dichlormethanolösung der Verbindung für Einkristallröntgenstrukturanalyse geeignete Kristalle erhalten und vermessen werden. Die Molekülstruktur ist in Abbildung 15 dargestellt.



**Abbildung 15:** Molekülstruktur des Komplexkations **L14b·H<sup>+</sup>** erhalten aus Einkristallröntgenstrukturanalyse. Das BF<sub>4</sub><sup>-</sup>-Gegenion wurde zur besseren Übersicht weggelassen. Thermal ellipsoids sind mit 50% Wahrscheinlichkeit dargestellt. Die *tert*-Butylgruppe ist über zwei Positionen fehlgeordnet. Bindungslängen und –winkel siehe Anhang.

Die Verbindung kristallisiert im orthorhombischen Kristallsystem mit vier Molekülen pro Elementarzelle ohne Einschluss von Lösungsmittelmolekülen. Die für das Imidazoliumsalz erwartete Struktur konnte bestätigt werden und stimmt auch weitestgehend mit der durch Kraftfeldrechnungen optimierten Struktur überein. Der Flack Enantiopol Parameter<sup>[108]</sup> beträgt 0.0(4) und bestätigt die absolute Struktur mit (*R*)- und (*S*)-Stereozentrum. Die *tert*-Butylgruppe ist fehlgeordnet, was aufgrund der hohen Beweglichkeit der Methylgruppen häufig der Fall ist.

## 2.4 Synthese unsymmetrischer NHCs durch Einführung des zweiten Substituenten im letzten Reaktionsschritt

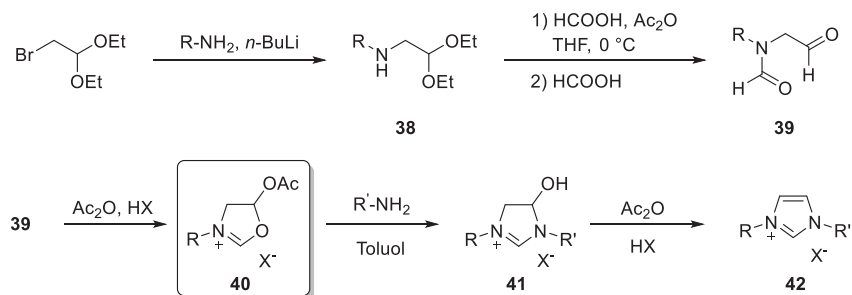
Wie bereits erwähnt besitzt die in Kapitel 2.3 vorgestellte Synthese den Nachteil, dass neue Carbenvorläufer jedes Mal über mehrere Stufen synthetisiert werden müssen. Dies erschwert ein breites Ligandenscreening, da neue NHCs nur über



aufwendige Syntheserouten verfügbar sind. Des Weiteren werden Ligandendesigns ohne klaren Anhaltspunkt auf einen positiven Effekt der Strukturänderung sehr ineffektiv, da dieser Ansatz auf einem schnellen Aufbau neuer Liganden basiert.

Eine Methode, die neue unsymmetrische Carbenvorläufer in einem einzigen Schritt zugänglich machen würde, wäre daher sehr erstrebenswert. Da außerdem mit der Naphthylethylgruppe einer der Substituenten am NHC bereits festgelegt ist, würde es genügen einen gemeinsamen Vorläufer für Verbindungen des Typs **34** darzustellen, aus dem in einem Schritt durch Einführung des zweiten Substituenten ein neuer Carbenvorläufer entsteht.

Fürstner *et al.* beschreiben die modulare Synthese von Imidazoliumsalzen, die über ein Oxazolidiniumylacetat **40** als Schlüsselintermediat verläuft (Schema 14).<sup>[109]</sup>

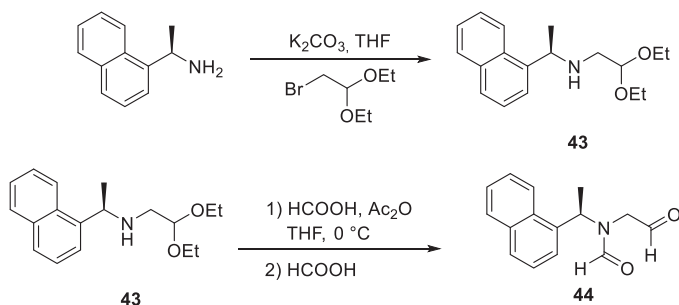


**Schema 14.** Synthese unsymmetrischer Imidazoliumsalze **42** nach Fürstner *et al.* über das Schlüsselintermediat **40**.

Ein primäres Amin wird mit  $n-BuLi$  deprotoniert und anschließend in einer nucleophilen Substitution mit Bromoacetaldehyddiethylacetal zu **38** umgesetzt. Entschützung und Formylierung führt zum Aldehyden **39**. Die nachfolgende Cyclisierung mit Essigsäureanhydrid und einer starken Säure bleibt auf der Stufe des Acetals **40** stehen, anstatt Essigsäure zu eliminieren und zum Oxazoliumsalz weiterzureagieren. Durch Zugabe eines zweiten Amins bildet sich das hydroxylierte Imidazolidiniumsalz **41**, welches direkt zum Imidazoliumsalz **42** umgesetzt werden kann. Die Methode erlaubt somit die späte Einführung des zweiten Substituenten und scheint geeignet für die Darstellung von Carbenvorläufern des Typs **34**.

Die Synthese wurde unter Verwendung von Naphthylethylamin durchgeführt, um mit **40** einen gemeinsamen Vorläufer für die Synthese von unsymmetrischen Carbenvorläufern zu erhalten. Im ersten Schritt wurde die starke Base  $n-BuLi$  durch

Kaliumcarbonat ersetzt, um das chirale Amin nicht über die relativ acide benzyliche Position zu racemisieren.



Schema 15. Synthese des Formamids **44**.

Die Reinigung des Produktes **43** konnte jedoch nicht wie für die von Fürstner *et al.* verwendeten Substrate **38** über Destillation erfolgen, da der Siedepunkt der Verbindung zu hoch ist. Nach Flash-Chromatographie wurde **43** jedoch in 76%iger Ausbeute als farbloses Öl erhalten. Die Entschützung und Formylierung wurde wie beschrieben durchgeführt und NMR sowie ESI-MS des Rohproduktes zeigten die Bildung von **44**. Die Reinigung analog zur Fürstner-Methode mittels Destillation gelang auch hier nicht wegen des hohen Siedepunktes des Produkts. Eine chromatographische Trennung war jedoch diesmal nicht möglich, da ein nicht identifiziertes Nebenprodukt mit **44** coeluierte. Nach dem  $^1\text{H}$ -NMR Spektrum der Mischung zu urteilen lagen **44** und die Verunreinigung im Verhältnis 3:2 vor. Da die Trennung nicht gelang, wurde das Gemisch den Reaktionsbedingungen zur Cyclisierung unterzogen. Leider bildete sich dabei laut ESI-MS das gewünschte Produkt nicht. Die Synthese musste daher erfolglos abgebrochen werden, und konnte nicht zur einfachen Darstellung von naphthylethylsubstituierter Carbenvorläufer verwendet werden.

Gilbertson *et al.* veröffentlichten ebenfalls eine Synthese, die die Einführung eines zweitenamins im letzten Reaktionsschritt erlaubt (Schema 16).<sup>[110]</sup>

Ruthenium-NHC-katalysierte asymmetrische  
Arenhydrierung

Entwicklung neuer effektiver homogener  
Hydrierkatalysatoren

Schlepphorst, C.

2015, XIII, 85 S. 16 Abb., Softcover

ISBN: 978-3-658-08966-5