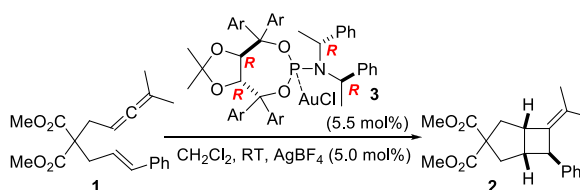


Synthese chiraler, einzähliger Phosphoramidit-Liganden und deren Anwendung in der homogenen, enantioselektiven Gold(I)-Katalyse

Die homogene Katalyse unter Verwendung von Gold ist zurzeit ein viel bearbeitetes und hoch aktuelles Forschungsgebiet in der organischen Chemie. Gold-katalysierte Umsetzungen zeichnen sich durch milde Reaktionsbedingungen und kurze Reaktionszeiten bei geringen Katalysatorbeladungen aus. Die hohe Affinität zu π -Systemen und die daraus resultierenden Transformationen eröffnen den direkten Zugang zu komplexen, zum Teil polycyclischen Strukturen. Bis heute gibt es nur wenige stereoselektive Anwendungen, so dass erhebliches Potenzial für Neuerungen vorhanden ist. Im Rahmen meiner Dissertation sollen neue chirale mononukleare Gold(I)-Katalysatoren entwickelt werden, die es ermöglichen, einfache Startmaterialien in komplexe Strukturen von hoher Enantiomerenreinheit zu überführen.

Die Untersuchungen begannen mit der Studie der enantioselektiven [2+2]-Cycloaddition des Enallens **1**. Die systematische Evaluierung von einzähligen Phosphoramidit- und Phosphit-Liganden, in Bezug auf asymmetrische Induktion und selektive Produktbildung, zeigte schnell, dass TADDOL-basierte Liganden überlegen waren. Unter Verwendung von Gold(I)-Komplex **3a** konnte das gewünschte Cycloaddukt **2** in sehr guter Ausbeute und 84% *ee* (Tabelle 1, Eintrag 1) isoliert werden. Die Variation der aromatischen Substituenten am TADDOL-Grundgerüst zeigte, dass elektronenschiebende Gruppen in *para*-Position (Eintrag 2) die Reaktion deutlich verlangsamen und nur zu einer geringen Steigerung der Enantioselektivität führen. Elektronenziehende Substituenten in *meta*- oder *para*-Position (Einträge 3-5) beschleunigen die Reaktion unter signifikantem Verlust von Enantioselektivität. Der Grund dafür könnte eine Wechselwirkung durch den Raum zwischen dem elektronenarmen kationischen Gold(I)-Zentrum und den Aromaten sein. In diesem Fall sollte eine höhere Elektronendichte in der aromatischen Peripherie die katalytische Bindungstasche verkleinern, aber auch zu verringerter Elektrophilie und Aktivität des Gold(I)-Komplexes nach Ionisierung führen.

Tabelle 1: Einfluss der aromatischen Substituenten am TADDOL-Liganden **3** in der Gold(I)-katalysierten [2+2]-Cycloaddition



Eintrag	Ar	Ligand	t (h)	Ausbeute (%)	ee (%)
1	Ph	3a	2	93	84
2	4-MeO-Ph	3b	16	90	86
3	4-Cl-Ph	3c	1	95	75
4	4-F-Ph	3d	1	84	39
5	3,5-CF ₃ -Ph	3e	1	88	20
6	4-MeO-3,5-tBu-Ph	3f	>16	71	63

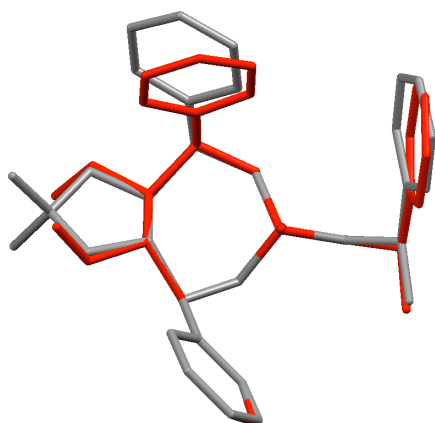
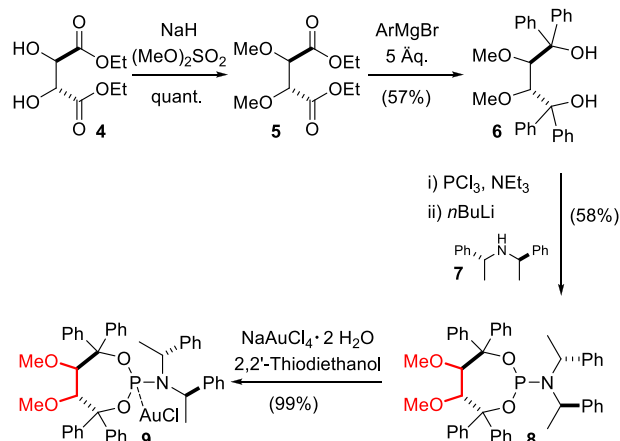


Abb. 1: Kristallstrukturüberlagerung von **3a** (grau) und **9** (rot) entlang der P-Au-Cl Achse.

Die Struktur des Gold(I)-Komplexes **3a** (Ar = Ph) im Festkörper zeigte (Abb. 1, grau), dass zwei Phenyl-Ringe des TADDOLs und ein Phenyl-Substituent des Amins eine konische Bindungstasche mit annähernd C_3 -Symmetrie bilden. Um den Grad der Symmetrie weiter zu erhöhen, sollte das Isopropyliden Acetal in **3a** gegen ein Dimethylether Motiv ausgetauscht werden. Dadurch sollte der dritte Phenyl-Ring in eine axiale Position gebracht und die Ringspannung im 7-Ring abgebaut werden. Eine repräsentative Synthese eines acyclischen TADDOL-Derivats und die Transformation in den korrespondierenden Gold(I)-Komplex sind in *Schema 1* gezeigt.

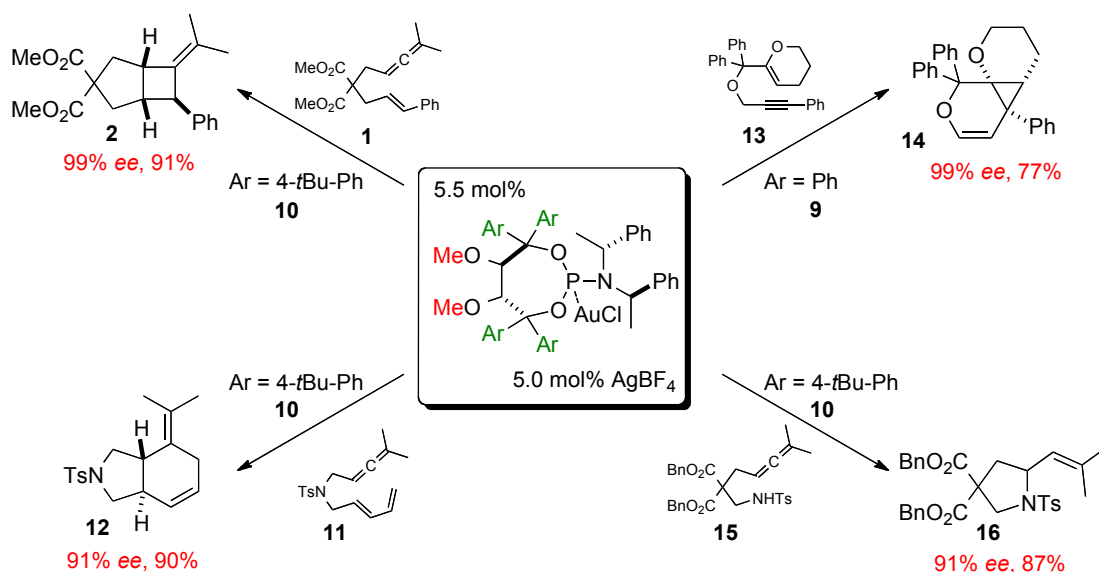
Methylierung von Weinsäurediethylester **4** liefert den Dimethylether **5** in quantitativer

Ausbeute. Anschließende Grignard-Addition ergibt das Diol **6**, das nach Überführung in den Phosphoramidit Liganden mit *in situ* generiertem AuCl komplexiert wird. Die Analyse der Kristallstrukturen vom acyclischen **9** und annulierten Gold(I)-Komplex **3a** bestätigte unsere Arbeitshypothese. Mit dem dritten Phenyl-Ring in axialer Position erscheint die resultierende Bindungstasche in **9** sowohl enger als auch regelmäßiger aufgebaut, so dass eine chirale C₃-symmetrische Umgebung entsteht.



Schema 1: Repräsentative Synthese eines acyclischen TADDOL-basierten Phosphoramidit Gold(I)-Komplexes

Die erzielte Enantioselectivität für das [2+2]-Cycloadditionsprodukt **2** konnte von 84% mit **3a** auf 94% unter Verwendung von **9** erhöht werden. Weitere Optimierungen führten zur Synthese des 4-*tert*-Butyl-substituierten Analogons **10**, das das gewünschte Bicycloheptan **2** in exzellenter optischer Reinheit (>99% *ee*) und sehr guter Ausbeute lieferte. Des Weiteren katalysierte dieser Komplex die konzentriert ablaufende [4+2]-Cycloaddition von Allendien **11** in sehr guter Enantioselectivität (91% *ee*) und isolierter Ausbeute.



Schema 2: Acyclische TADDOL-basierte Phosphoramidit Gold(I)-Komplexe in repräsentativen Transformationen

Um das Potenzial der neuen mononuklearen Gold(I)-Komplexe zu demonstrieren, wurde weiterführend die enantioselective Cyclisierung von 1,6-Eninen untersucht. Enolether **13** konnte in Gegenwart des Phenyl-substituierten Gold(I)-Komplexes **9** in das tricyclische Produkt **14** in exzellenter Enantioselectivität (99% *ee*) überführt werden. Die entwickelte Methodik fand außerdem als Schlüsselschritt in der asymmetrischen Synthese von (-)-GSK1360707 Anwendung, die in 5 Stufen in einer Gesamtausbeute 69% ausgehend von Propargylamin realisiert werden konnte.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die zum Ziel gesetzte Entwicklung neuer, chiraler, mononuklearer Gold(I)-Komplexe erfolgreich war. Die luftstabilen Komplexe zeichnen sich als besonders effiziente Präkatalysatoren aus, die nach Ionisierung durch Silbertetrafluoroborat ein breites Spektrum an mechanistisch unterschiedlichen Transformationen mit exzellenter asymmetrischer Induktion katalysieren.