

Diss. ETH Nr. 14310

**Enantioselektive heterogene Katalyse
mit TADDOL und Salen auf Kieselgel**

ABHANDLUNG

zur Erlangung des Titels
Doktor der Naturwissenschaften
der

EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE
ZÜRICH

vorgelegt von

ALEXANDER HECKEL

Dipl. Chem.

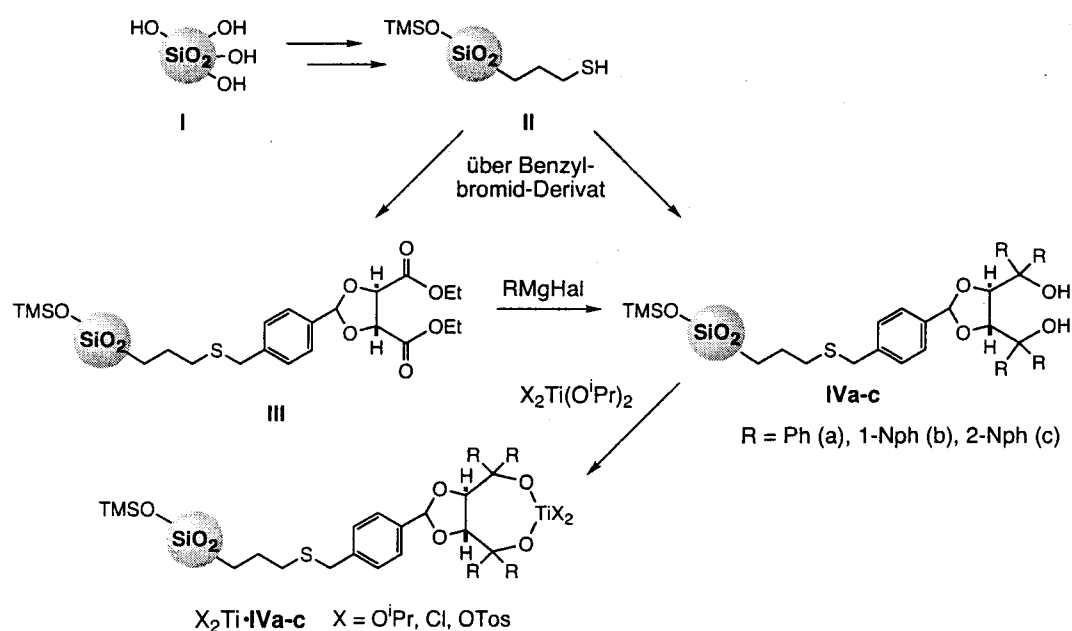
Universität Konstanz
geboren am 26. Februar 1972
in Lindau im Bodensee

Angenommen auf Antrag von:
Professor Dr. Dieter Seebach, Referent
Professor Dr. Alfons Baiker, Korreferent

Zürich, 2001

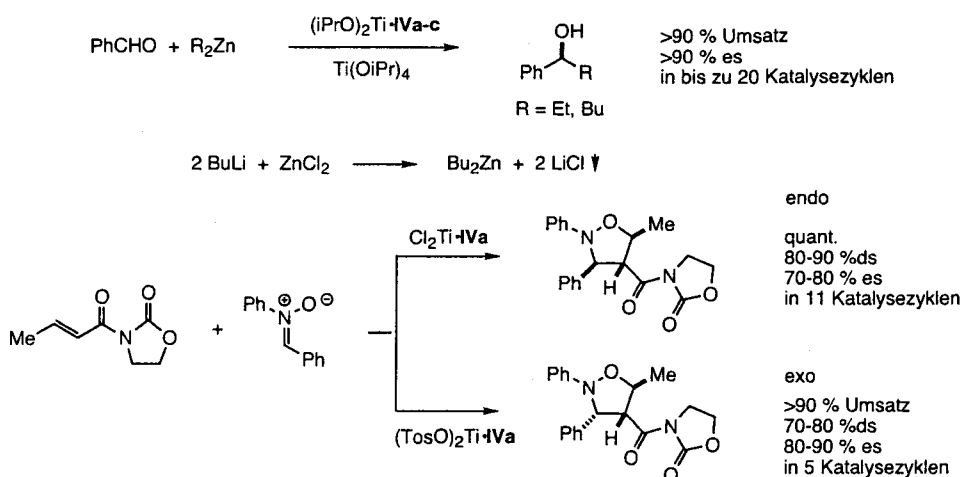
I. Zusammenfassung

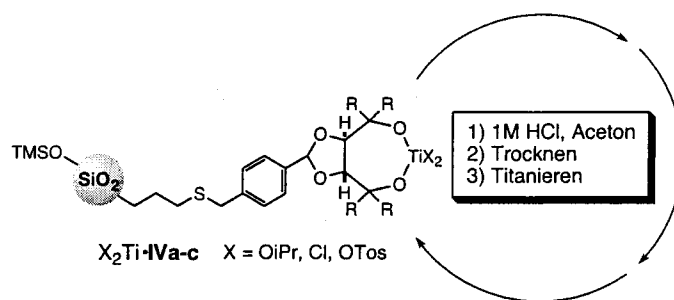
TADDOL ($\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetraaryl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4,5-dimethanol) ist ein chiraler Ligand, der in beiden enantiomeren Formen auf billige Weise aus Weinsäure erhalten werden kann und bereits in vielen enantio- und diastereoselektiven Reaktionen mit grossem Erfolg eingesetzt wurde. Darüber hinausgehend kann TADDOL auch z.B. als NMR-Shift Reagens, als Dotierstoff in Flüssigkristallen (mit bisher ungeschlagener Leistung) und für die kristallisierende Racematspaltung – besonders auch von Verbindungen, die durch „herkömmliche“ Racematspaltung unter Bildung diastereomerer Salze nicht zugänglich sind – eingesetzt werden. Da das TADDOL aus fast allen Anwendungen unverändert hervorgeht, bietet sich die Suche nach heterogenisierten Derivaten an, da so aus der prinzipiell gegebenen Möglichkeit der Wiederverwendung eine bequeme Routineoperation wird. Die beiden heutzutage am häufigsten verwendeten Trägermaterialien sind Polystyrol und Kieselgel. Letzteres bietet den Vorteil eines starren Porengerüsts, das weder bei hohen Drücken noch bei hohen oder tiefen Temperaturen kollabiert und prinzipiell mit jedem Lösungsmittel (ausser wässrigen Basen) kompatibel ist. Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurden heterogene TADDOL-Derivate mit Kieselgel als Träger hergestellt und erfolgreich in verschiedenen stereoselektiven Reaktionen eingesetzt. Ferner wurde auch Salen – ein weiterer häufig in der stereoselektiven Synthese verwendeter Ligand – erfolgreich kovalent mit Kieselgel verknüpft und in enantioselektiven Reaktionen eingesetzt.



Da für die meisten Anwendungen die relativ aciden Si-OH Gruppen an der Oberfläche des Kieselgels stören, war eine der Hauptaufgaben ein möglichst vollständiges „Capping“, in diesem Fall mit Trimethylsilylgruppen. Ausgehend von CPG (controlled pore glass, I) konnten die heterogenen Ti-TADDOLate $X_2Ti \cdot IVa-c$ entweder direkt durch Verankerung auf das entsprechend vorbereitete Kieselgel II oder über den immobilisierten Ester III als kombinatorischen Vorläufer erhalten werden.

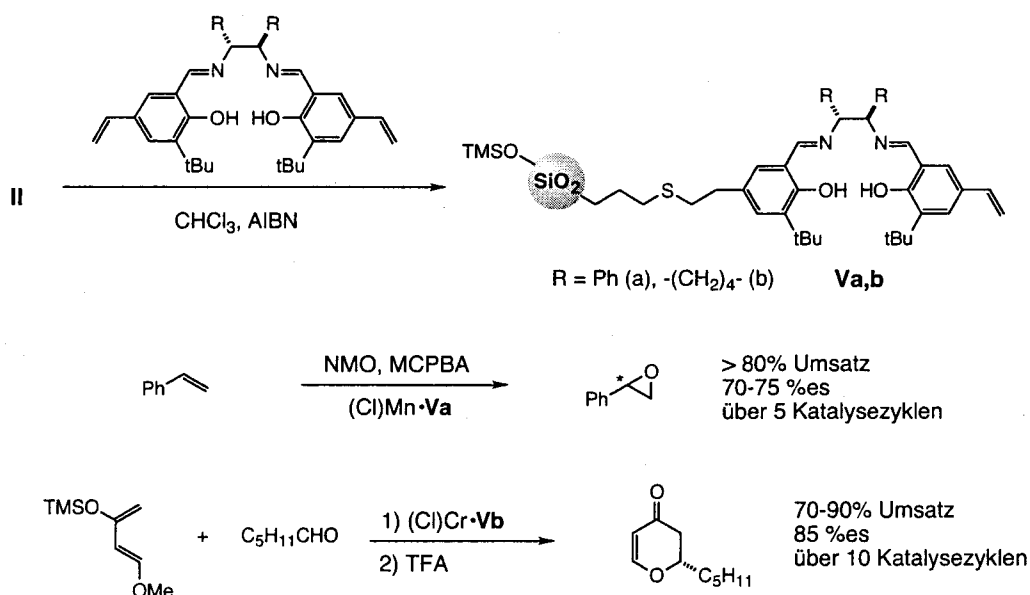
Um ein einheitliches Produkt zu erhalten, musste für alle Stufen eine analytische Möglichkeit der Reaktionsverfolgung erarbeitet werden, so dass die Reaktionsbedingungen optimiert werden konnten. Mit den so erhaltenen Ti-TADDOLaten wurden Additionen an Carbonylgruppen und Cycloadditionen durchgeführt. Ein Blick in die Literatur zeigt, dass TADDOL-Derivate, was die Anzahl der Beispiele betrifft, am häufigsten in Reaktionen dieser beiden Typen eingesetzt werden. Die Ti-TADDOLat-vermittelte Addition an Carbonylgruppen erhält dadurch Relevanz, dass der Rest R im Prinzip durch Ummetallierung mit Mg- oder Li-Organen breit variiert werden kann, wodurch man die mühsame und gefährliche Herstellung und Isolierung von Zn-Verbindungen umgeht. Die Addition von Crotonoyloxazolidinon an Diphenylnitron ist ein besonders interessanter Vertreter von Ti-TADDOLat-vermittelten Cycloadditionen, weil durch Variation der Enantiomere des TADDOLs und der achiralen Liganden am Titan sowohl die Diastereo- als auch die Enantioselektivität der Reaktion kontrolliert werden kann. Die mit den heterogenen Ti-TADDOLaten erzielten Umsätze und Selektivitäten sind meist identisch oder nur geringfügig schlechter als bei herkömmlicher Reaktionsführung in Lösung.





Bei allen Testreaktionen wurde besonderen Wert auf die Untersuchung der Wiederverwendbarkeit der TADDOL-Derivate gelegt, da nur so der erhöhte Synthesaufwand – nicht zuletzt auch wirtschaftlich – gerechtfertigt wird und bereits mit löslichen TADDOL-Derivaten die breite Anwendbarkeit der Methoden demonstriert worden war. Meistens wurde zwischen zwei Katalysezyklen nur mit Lösungsmittel gespült und der Verlust an Aktivität war gering. Durch Waschen mit einer Mischung aus verdünnter Salzsäure und Aceton, Trocknen und erneute Titanierung war es jederzeit möglich, den Katalysator nach Aktivitätsverlust zu regenerieren, und die katalytische Leistung nach diesem Prozess war bezüglich Reaktionsgeschwindigkeit, Umsatz und Selektivität mit derjenigen beim ersten Katalysezyklus identisch! Insbesondere geht dabei die Hydrophobierung nicht verloren! Diese Resultate sprechen dafür, dass die TADDOL-Einheiten beim Gebrauch nicht herausgewaschen werden, sondern sich eher Nebenprodukte ansammeln und für die Abnahme der Katalyseleistung verantwortlich sind.

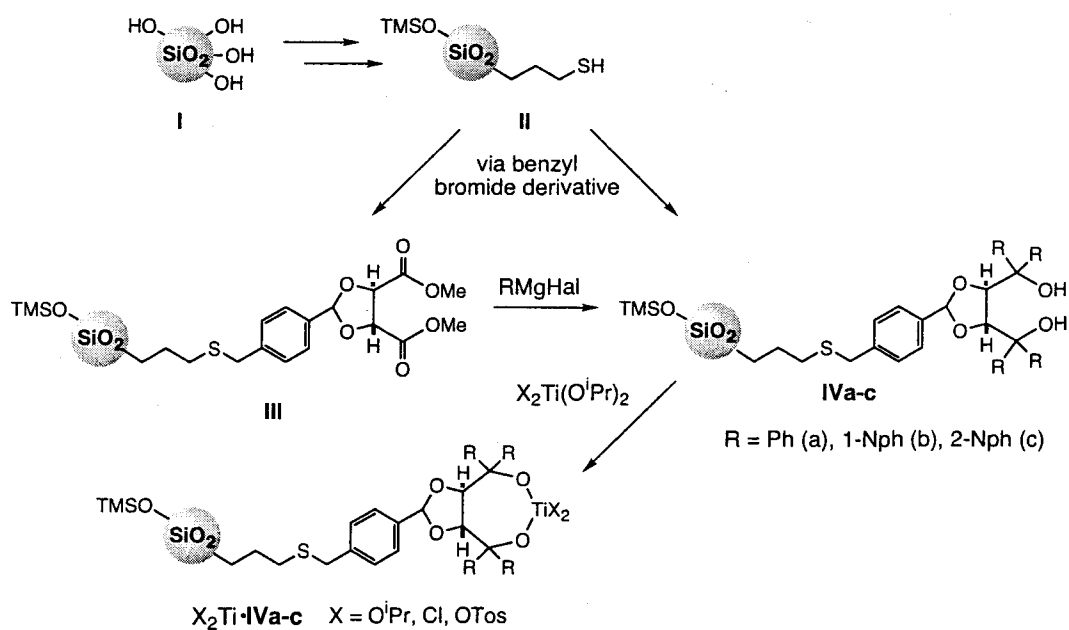
In einem weiteren Projekt wurden Salen-Derivate mit Vinylsubstituenten radikalisch



auf das vorbereitete Kieselgel **II** aufgebracht. Dabei ist es durchaus möglich, dass beide Doppelbindungen reagieren, was sich aber zeichnerisch nur sehr schwer darstellen lässt. Die Mangan- bzw. Chrom-Derivate von **Va** und **Vb** wurden mit ähnlich grossem Erfolg in Salen-typischen enantioselektiven Reaktionen eingesetzt. Eine Regenerierung nach dem bei heterogenen TADDOL-Derivaten erfolgreichen Protokoll war hier jedoch nicht möglich, was vermutlich durch die intrinsisch höhere Empfindlichkeit des Salens zu erklären ist.

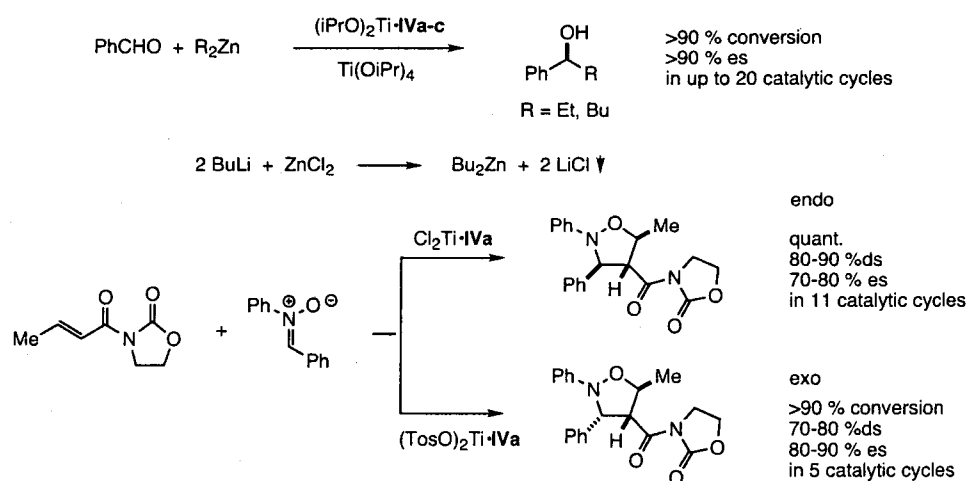
II. Summary

TADDOL ($\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetraaryl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4,5-dimethanol) is one of today's "preferred ligands" and has been used with great success in many enantio- and diastereoselective reactions. Both enantiomers are cheaply available starting from tartaric acid. Apart from their use in reactions, TADDOL derivatives can also be used as NMR shift reagents, dopands in liquid crystals (with unrivalled performance so far) and for the resolution of racemic mixtures by the formation of inclusion compounds. Using the latter method it is possible to get enantiomerically pure compounds that cannot be resolved using the "normal method" via the formation of diastereomeric salts. The fact that the TADDOL remains unchanged in all these processes suggests looking for heterogeneous derivatives. Thus the possibility of recycling would become a convenient routine laboratory operation. Scanning the literature one finds mainly two types of supports: polystyrene and silica gel. The latter has the advantage of a rigid pore structure, compatible with any solvent (except aqueous base) that will neither yield under high pressure nor at high or low temperature. In this thesis several heterogeneous TADDOL derivatives, supported on silica gel, have been prepared and successfully used in various stereoselective reactions. Furthermore, Salen – another widely used ligand for stereoselective synthesis – was also covalently attached to silica gel and used in enantioselective reactions.



Since the relatively high acidity of the Si-OH groups at the surface of silica gel is detrimental to most of the reactions one of the chief issues was a quantitative "capping" – in this case with trimethylsilylimidazole. Starting from CPG (controlled pore glass, I) the heterogeneous Ti-TADDOLates $X_2\text{Ti}\cdot\text{IVa-c}$ were accessible via "grafting" either directly on the appropriately prepared silica gel II or via the immobilized ester III which can serve as combinatorial precursor.

To obtain a pure product in the end all reaction steps had to be carefully optimized. For this, analytical methods for monitoring the conversion had to be developed for each step. The resulting supported TADDOL derivatives were used in addition reactions to carbonyl groups and in cycloaddition reactions. Concerning the number of different applications found in the literature, these are the types of reactions for which TADDOL derivatives are mostly used. In the Ti-TADDOLate mediated addition reaction to carbonyl groups a wide range of R groups can in principle be used and the corresponding zinc reagent can be conveniently prepared in situ by transmetalation of the Mg- and Li-compounds, thus avoiding the tedious and dangerous task of isolating the zinc reagent. The addition of crotonoyloxazolidinone to diphenyl nitron is an interesting example of a Ti-TADDOLate mediated cycloaddition because by going from one TADDOL enantiomer to the other and by changing the achiral ligands at the Ti center one has very good control over the diastereo- and enantioselectivity of the reaction. The conversions and the selectivities obtained with the heterogeneous TADDOL derivatives were in most of the cases identical or only slightly lower than those obtained with soluble TADDOL analogs.



and chromium derivatives of **Va** and **Vb** have been used in typical Salen-mediated reactions with great success. However, regenerating the heterogeneous Salen-derivatives, with the method presented before, was not possible. This is most likely explained by the intrinsic sensitivity of Salen.