



universität
wien

DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

Synthese α - und β -chiraler Phosphinliganden
und deren Einsatz in der asymmetrischen Katalyse

angestrebter akademischer Grad

Magister der Naturwissenschaften (Mag. rer .nat.)

Verfasser:	Richard Turetschek
Matrikel-Nummer:	0005311
Studienrichtung (lt. Studienblatt):	A 190 – 423 – 445 Lehramt Chemie Biologie
Betreuer:	Univ.-Prof. Mag. Dr. Michael Widhalm

Wien, am 17. September 2008

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit an Eides Statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Die Arbeit wurde bisher in gleicher oder ähnlicher Form keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt und auch noch nicht veröffentlicht.

Wien, am 17. September 2008

Zu größtem Dank bin ich meinen Eltern verpflichtet, die mir mein Studium ermöglichen und mich bei all meinen Entscheidungen unterstützen haben.

Bedanken möchte ich mich auch bei Univ.-Prof. Dr. Friedrich Vierhapper, dessen beeindruckende Vorträge letztendlich den Ausschlag für die Wahl dieses Studienganges gegeben haben.

Besonderer Dank gilt Univ.-Prof. Dr. Michael Widhalm, für die Bereitstellung des Themas, sowie für dessen umfassende Betreuung. Jedes Mal wenn ich im letzten Jahr an seine Tür klopfte, hatte er sofort Zeit für ein klärendes Gespräch.

Mit gutem Rat wurde ich auch von Univ.-doz. Dipl.-Chem. Dr. Lothar Brecker sowie von meinen Arbeitskollegen unterstützt. Auch die Abnahme manch praktischer Arbeit durch Michael Abraham hat mir sehr geholfen – Dafür, Danke!

I. Inhaltsverzeichnis

I.	Inhaltsverzeichnis	I
II.	Abbildungsverzeichnis.....	III
III.	Tabellenverzeichnis	V
IV.	Abkürzungsverzeichnis.....	VII
1.	EINLEITUNG.....	1
1.1.	Die Bedeutung der Chiralität	2
1.2.	Gewinnung optisch aktiver Stoffe	5
1.2.1.	Racematspaltung	5
1.2.2.	Asymmetrische Synthese	6
1.3.	Asymmetrische Katalyse	8
1.3.1.	l-Dopa Synthese	9
1.3.2.	l-Menthol Synthese	10
1.3.3.	Sharpless Epoxidierung	11
2.	ZIELSETZUNG.....	17
3.	ERGEBNISSE UND DISKUSSION	21
3.1.	Phosphinsynthese	21
3.2.	Upscaling der Phosphinorstufen	24
3.3.	Darstellung bidentater Phosphinliganden mittels Phasentransferkatalyse.....	27
3.4.	Katalyseergebnisse.....	29
3.4.1.	Asymmetrische Allylische Alkylierung.....	29
3.4.2.	Asymmetrische Allylierung von Benzaldehyd	37
4.	EXPERIMENTELLER TEIL	41
4.1.	Allgemeine Methoden.....	41
4.2.	Vorstufen der Phosphinsynthese	43
4.2.1.	(S)-Ethyl O-Tetrahydropyranyllactat (18).....	43
4.2.2.	(S)-2-O-Tetrahydropyranylpropan-1,2-diol (19).....	44
4.2.3.	(S)-1-O-Benzyl-2-O-tetrahydropyranylpropan-1,2-diol (20)	45
4.2.4.	(S)-1-O-Benzylpropan-1,2-diol (21).....	46

4.2.5. (S)-1-O-Benzyl-2-propanylmesylat (22).....	47
4.2.6. (S)-Ethyl 2-(1-ethoxyethoxy)propanoat (23).....	49
4.2.7. (S)-2-(1-Ethoxyethoxy)-1-propanol (24).....	50
4.2.8. (S)-2-(1-Ethoxyethoxy)-1-propylmesylat (25).....	51
4.2.9. (S)-Ethylmandelat (26).....	53
4.2.10. (S)-Ethyl 2(1-ethoxyethoxy)mandelat (27).....	54
4.2.11. (S)-1-Ethoxy-1-ethyl 2(1-ethoxyethoxy)mandelat (28).....	55
4.2.12. (S)-1-(1-Ethoxyethoxy)-1-phenyl-2-ethanol (29).....	56
4.2.13. (S)-2-(1-Ethoxyethoxy)-1-phenyl-1-ethylmesylat (30).....	57
4.2.14. (S)-Ethyl 2-Benzylloxymandelat (31).....	59
4.2.15. (S)-2-Benzylloxy-2-phenylethanol (32).....	60
4.2.16. (S)-2-Benzylloxy-2-phenylethyl-4-tosylat (33).....	61
4.2.17. (S)-2-Benzylloxy-2-phenylethylmesylat (34).....	63
4.3. Synthese der Phosphinkomplexe.....	64
4.3.1. (R,R)-Bis(benzyloxy-1-methylethyl)phosphan • BH ₃ Komplex (1).....	64
4.3.2. (S,S)-Bis[2-(1-ethoxyethoxy)-2-methylethyl]phosphan • BH ₃ Komplex (2).....	66
4.4. Synthese tertiärer Diphosphan-Boran-Komplexe mittels Phasentransferkatalyse.....	67
4.4.1. Allgemeine Arbeitsvorschrift.....	67
4.4.2. (R,R)-1,2-Bis{[bis(2-benzyloxy-1-methylethyl)phosphanyl]methyl} benzen • 2 BH ₃ (4).....	68
4.4.3. (R,R)-1,3-Bis{[bis(2-benzyloxy-1-methylethyl)phosphanyl]methyl} benzen • 2 BH ₃ (5).....	70
4.4.4. (S,S)-1,2-Bis{[bis(2-ethoxyethoxy-2-phenylethyl)phosphanyl] methyl}benzen • 2 BH ₃ (6).....	72
4.4.5. (S,S)-1,3-Bis{[bis(2-ethoxyethoxy-2-phenylethyl)phosphanyl] methyl}benzen • 2 BH ₃ (7).....	74
4.5. Katalysereaktionen.....	76
4.5.1. Asymmetrische Allylische Alkylierung.....	76
4.5.2. Asymmetrische Allylierung von Benzaldehyd.....	77
5. ZUSAMMENFASSUNG.....	78
6. LITERATUR.....	81

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: l- und d-Tartrat.....	1
Abbildung 2: Axialchiralität, Planare Chiralität, Helicale Chiralität.....	2
Abbildung 3: Limonen und Carvon.....	3
Abbildung 4: Auswahl chiraler Pharmazeutika.....	4
Abbildung 5: (a-d) Evans Auxiliare, (e) mit BH ₃ komplexiertes CBS-Reagenz.....	7
Abbildung 6: Enantioselektiver Schritt in der l-Dopasynthese.....	9
Abbildung 7: Diastereomere Komplexe des Katalysators mit dem Substrat.....	10
Abbildung 8: Stereoselektiver Schritt in der Synthese von l-Menthol.....	11
Abbildung 9: BINAP.....	11
Abbildung 10: Beispiel einer asymmetrischen Epoxidierung.....	12
Abbildung 11: Aktive Katalysatorspezies in der Sharpless Epoxidierung.....	12
Abbildung 12: Mechanismus der Epoxidierung.....	13
Abbildung 13: „Privileged Structures“ chiraler Liganden.....	15
Abbildung 14: Sekundäre Phosphin-Boran Komplexe.....	17
Abbildung 15: Diphosphinliganden mit α - und β -chiralen Substituenten.....	18
Abbildung 16: (a) Allylische Alkylierung von Dimethylmalonat (b) Allylierung von Benzaldehyd	19
Abbildung 17: Vorstufen der Phosphin-Boran-Komplexe 1 und 2	21
Abbildung 18: Vorstufen der Phosphin-Boran-Komplexe 3a und 3b	22
Abbildung 19: Darstellung bidentater Phosphinliganden.....	27
Abbildung 20: Mechanismus der allylischen Alkylierung.....	29
Abbildung 21: (a) Diastereomerisierung über π - σ - π Mechanismus (b) Nukleophiler Angriff.....	30
Abbildung 22: Liganden.....	31
Abbildung 23: Kinetischer Verlauf der Katalyse.....	35
Abbildung 24: Schematischer Ablauf der allylischen Alkylierung.....	36
Abbildung 25: Mechanismus der Allylierung von Benzaldehyd.....	37
Abbildung 26: Synthese der Phosphinliganden.....	78
Abbildung 27: Ergebnislose Syntheserversuche von 3a , 3b , 8 und 9	79
Abbildung 28: Katalyseergebnisse.....	79

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Upscaling Ergebnisse der Vorstufen zu 1 und 2	25
Tabelle 2:Upscaling Ergebnisse der Vorstufen zu 3a	26
Tabelle 3: Ausbeuten der Phasentransferkatalysen.....	28
Tabelle 4: Ergebnisse der Allylierung von 10 unter Standardbedingungen.....	31
Tabelle 5: Temperaturabhängigkeit der asymmetrischen Induktion bei Darstellung von 12	32
Tabelle 6: Einfluss unterschiedlicher Pd / L – Verhältnisse bei der Allylierung von 10	32
Tabelle 7: Lösungsmiteleinfluss auf die asymmetrische Allylierung von 10	33
Tabelle 8: Einfluss der Base auf die katalytische Darstellung von 12	34
Tabelle 9: Synthese von 13	34
Tabelle 10: Allylierung von Benzaldehyd mit 14	38
Tabelle 11: Einfluss der Variation des LM bei der Darstellung von 16	38
Tabelle 12: Einfluss der Temperaturerhöhung auf die Darstellung von 16	39

IV. Abkürzungsverzeichnis

Ac	Acetyl
ACN	Acetonitril
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)1,1'-binaphthyl
BSA	N,O-Bis(trimethylsilyl)acetamid
Cy	Cyclohexan
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
DET	Diethyltartrat
DIPAMP	(<i>R,R</i>)-1,2-Bis[(2-methoxyphenyl)(phenylphosphino)]ethane
DMF	Dimethylformamid
ee	Enantiomeric Excess
Et ₂ O	Diethylether
et al	und andere
L	Ligand
LM	Lösungsmittel
Me	Methyl
Ms	Mesyl
Nu	Nukleophil
Ph	Phenyl
r.t.	Raumtemperatur
THF	Tetrahydrofuran
TOF	turn over frequency
TON	turn over number
Ts	Tosyl
u.a.	unter anderem
z.B.	zum Beispiel

1. EINLEITUNG

Im Jahre 1848 wurde der Begriff „molekulare Asymmetrie“ erstmals bei der Beschreibung molekularer Phänomene verwendet. Es war der französische Chemiker Louis Pasteur, der den räumlichen Bau eines Moleküls mit dessen optischen Eigenschaften in Zusammenhang brachte.¹ Es gelang ihm aus dem racemischen Natriumammoniumtartrat mittels Kristallisation zwei unterschiedliche Kristalltypen zu isolieren (Abbildung 1), die sich wie Bild und Spiegelbild verhielten und gleich große Drehung von linear polarisiertem Licht mit entgegengesetztem Drehsinn aufwiesen. Diese Eigenschaft führte Pasteur auf den chiralen ($\chi\epsilon\iota\rho$ = griechisch: die Hand) Bau des Moleküls selbst zurück. Unter Chiralität versteht man also „Händigkeit“, die Existenz einer „rechten und einer linken Form“ eines Moleküls, die sich nicht zur Deckung bringen lassen und als Enantiomere bezeichnet werden.

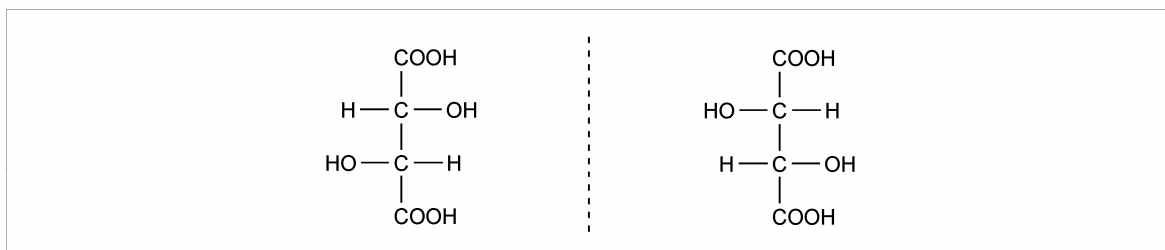


Abbildung 1: l- und d-Tartrat

Einen weiteren Anstoß, Moleküle auf ihren asymmetrischen Bau hin zu untersuchen, gaben Van't Hoff² und Le Bel³ als sie publizierten, dass die vier Valenzen des Kohlenstoffatoms in die Eckpunkte eines Tetraeders, mit dem Kohlenstoffatom im Zentrum, gerichtet sind. Die Aufklärung des räumlichen Baus des Kohlenstoffatoms war der Beginn der modernen Stereochemie.

Analog zur Geometrie des Kohlenstoffatoms, das mit vier unterschiedlichen Substituenten ein chirales Zentrum besitzt, sind u.a. auch Schwefel, Stickstoff, Phosphor und Bor in der Lage stabile chirale Zentren auszubilden. Außer der Zentrochiralität gibt es noch drei weitere Gruppen von Strukturen, die chiral sind und somit als Enantiomere auftreten (Abbildung 2).^{4,5}

Axialchiralität kommt einerseits zustande bei Molekülen mit starrer Bindung, wie es bei kumulierten Doppelbindungen der Fall ist (Abbildung 2, (a)), andererseits auch bei Strukturen deren Rotation um eine einzelne Bindung auf Grund sterischer Hinderung nicht möglich ist (Abbildung 2, (b)). Sind je zwei Substituenten gleich ($R_1 = R_2$), so besitzt das Molekül C_2 -Symmetrie.

Besitzt ein Molekül eine Chiralitätsebene, ist auf Grund sterischer Einflüsse oder durch den Bindungstyp aber nicht in der Lage seine Konformation zu ändern, spricht man von *planarer Chiralität*, wie sie zum Beispiel bei metallorganischen Komplexen mit π -gebundenen Liganden vorkommt (Abbildung 2, (c)).

Helicale Chiralität besitzen Moleküle mit schraubenförmigem Aufbau, aus dem sich entweder eine links- oder rechtswendige Helix ergibt (Abbildung 2, (d)).

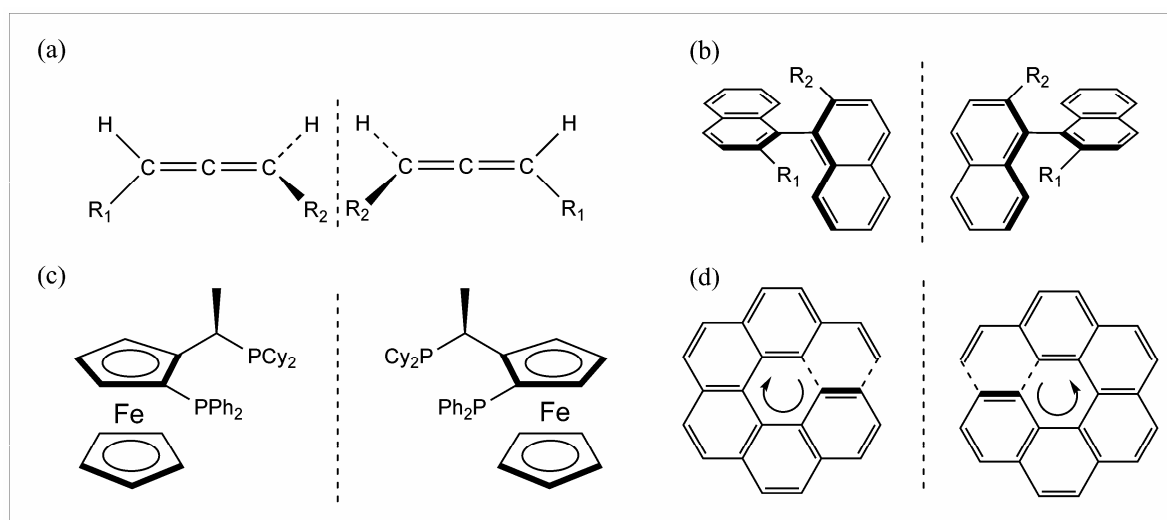


Abbildung 2: (a), (b) Axialchiralität; (c) Planare Chiralität; (d) Helicale Chiralität

1.1. Die Bedeutung der Chiralität

Bereits 1860 stellte Louis Pasteur fest :„L'univers est dissymétrique“ (Das Universum ist dissymmetrisch). Um die unglaubliche Vielfalt synthetischer Möglichkeiten zu reduzieren, verlässt sich die Natur auf die Chiralität. Die Biosynthese und der Metabolismus sind der chiralen Kontrolle unterworfen. So resultiert zum Beispiel die Primärproduktion von

Kohlenhydraten in Pflanzen in der Bildung eines einzigen Zucker, der d-Glukose, an Stelle eines zufälligen Gemisches aller sechzehn möglichen Hexosen.⁶ Ebenso sind nahezu alle Aminosäuren in Proteinen l-Aminosäuren und keine Mischung von d- und l-Isomeren.⁷ Da unterschiedliche Enzyme oft nur in der Lage sind ein bestimmtes optisches Isomer zu erkennen, zu binden und damit zu interagieren, ist es nicht verwunderlich, dass Enantiomerenpaare sich in biologischen Reaktionen unterschiedlich verhalten.

Lange bevor Enantiomere chemisch rein isoliert werden konnten, war der Mensch selbst in der Lage diese zu unterscheiden. Die bekanntesten Beispiele hierzu sind die Terpene Limonen und Carvon (Abbildung 3).⁸ (*R*)-(+)-Limonen duftet süßlich und nach Orange, während das (*S*)-(–)-Limonen scharf und nach Limone riecht. In gleicher Weise ist es uns möglich zwischen dem Geruch grüner Minze und jenem von Kümmel zu unterscheiden, obgleich es sich wiederum um zwei Enantiomere handelt. Da Enantiomere weder chemisch noch physikalisch unterscheidbar sind,⁹ verhalten sie sich solange gleich, bis sie einer chiralen Umgebung ausgesetzt sind. Demnach ist der biologische Organismus ein chirales Umfeld und die meisten lebenswichtigen Bausteine treten enantiomerenrein auf.

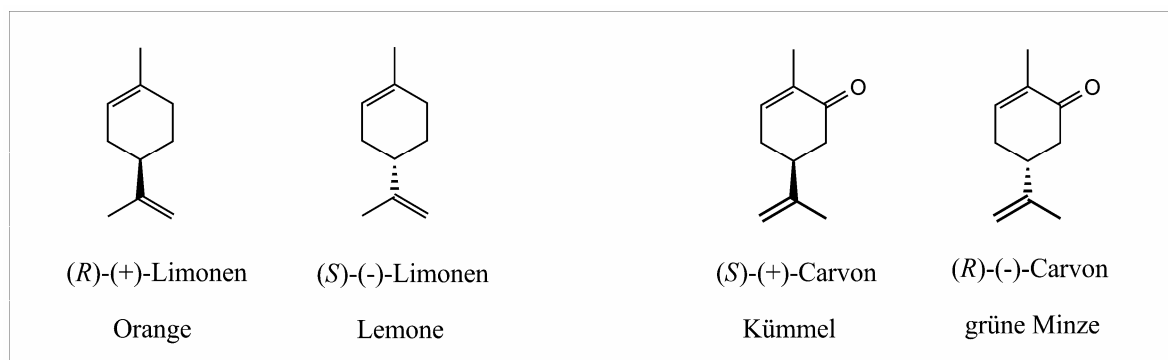


Abbildung 3: Limonen und Carvon

Industrielle Zweige, die solche Bausteine produzieren, sind daher an der Darstellung enantiomerenreiner Produkte interessiert.¹⁰ Da einerseits aus klassischen chemischen, andererseits aus biochemischen Prozessen unterschiedliche isomere Kompositionen resultieren, sieht sich auch die Nahrungsmittelindustrie zunehmend dazu angehalten in die Forschung asymmetrischer Prozesse zu investieren, die es erlauben selektiv ein Enantiomer herzustellen.¹¹ Typische Beispiele sind Fermentationsprozesse oder lagerungsbedingte Effekte. Das (*R*)-Isomer des künstlich hergestellten Süßstoffes Aspartam ist süß, während das (*S*)-Analogon bitter schmeckt. Analyse während der Lagerung ist entscheidend, um sicherzustellen, dass der Süßstoff, sowie das Handelsprodukt keinen unangenehmen

Geschmacksveränderungen, durch potentielle Racemisierung, unterworfen sind. Olivenöl ist ein typisches Beispiel von natürlichen Produkten, die chiraler Kontrolle unterliegen um Verfälschung mit billigen chemisch hergestellten Fetten auszuschließen.¹²

Enantiomerenreine Produkte sind auch in der Agrochemie von großer Bedeutung. Nur 25 µg des (*R*)-Isomers eines in Japan synthetisierten Käferpheromons „Japonilure“ genügt um tausende Käfer anzulocken. Lediglich 1% (*S*)-Enantiomers in einer Probe hebt die Lockwirkung aber völlig auf.⁸ Auch um möglichst wirkungsvolle Pestizide mit gleichzeitig geringer Toxizität herzustellen, ist die Industrie bemüht einzelne Isomere darzustellen.¹³

Von allergrößter Bedeutung ist die Molekülkonfiguration in der Pharmazie. Optische Antipoden von Natur- und Wirkstoffen, zeigen häufig signifikante physiologische und pharmakologische Unterschiede.¹⁴ Abbildung 4 zeigt anhand dreier Beispiele aus der pharmazeutischen Chemie die Unterschiede in der Wirkung chiraler Arzneistoffe¹⁵ auf den menschlichen Organismus. Seit der Contagan[®] Tragödie ist bekannt wie drastisch solche Unterschiede sein können. Thalidomide (Contagan[®]) war in den 1960ern als Mittel gegen Übelkeit in der Schwangerschaft erhältlich. Erst 20 Jahre später wurde erkannt, dass nur das (*R*)-(+)-Enantiomer lindernde Wirkung hat, das (*S*)-(–)-Analogon allerdings schwer teratogen ist.¹⁶ Hätte man damals bereits über die Bedeutung der Chiralität Bescheid

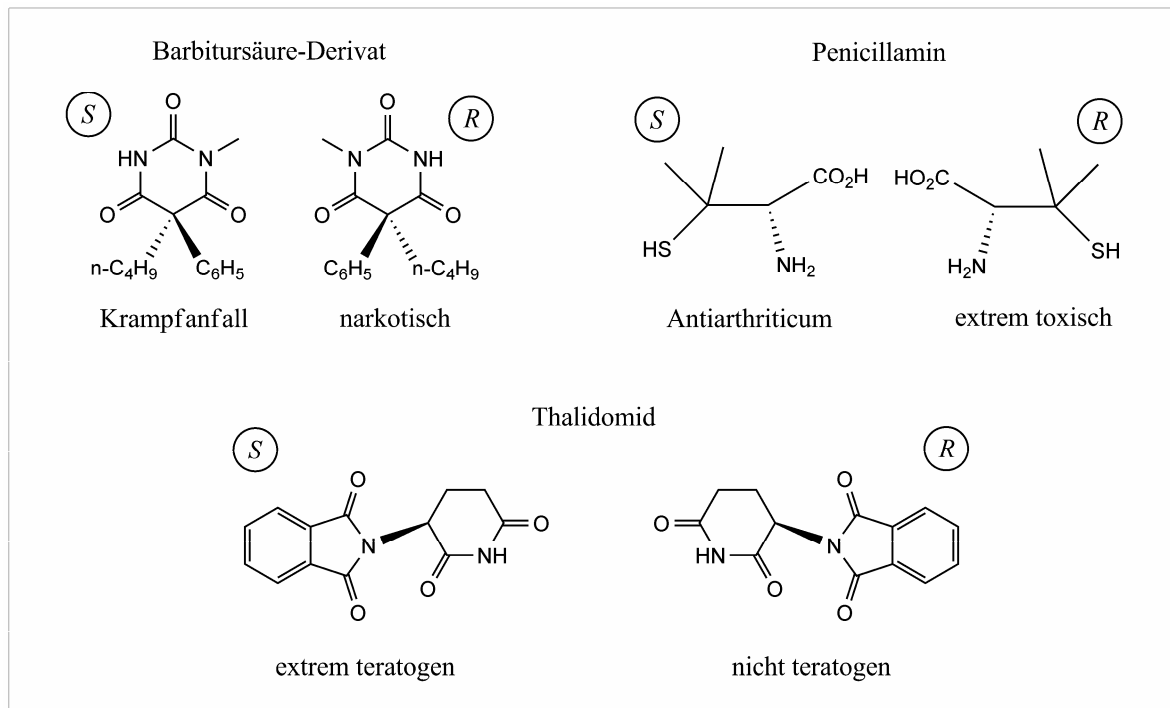


Abbildung 4: Auswahl chiraler Pharmazeutika

gewusst und wären entsprechende Produktionswege möglich gewesen, hätte man nicht nur die Tragödie vermeiden können, sondern (*R*)-(+)-Thalidomide würde heute noch erfolgreich als Beruhigungs- und schmerzlinderndes Medikament eingesetzt werden.

Aber selbst wenn das unerwünschte Enantiomer keinen direkten negativen Einfluss auf den Organismus ausübt, muss es über den Stoffwechsel abgebaut werden. Ein racemisches Medikament ist somit in jedem Fall eine unnötige Belastung des Metabolismus. Heute existiert umfassende Literatur über Chiralität und wie unterschiedliche Enantiomere im Körper reagieren.¹⁷ Die entscheidende Erkenntnis war, dass nicht ein Enantiomer reagiert und das andere nicht, sondern Enantiomere häufig unterschiedliche Wirkungsweisen haben.

1.2. Gewinnung optisch aktiver Stoffe

Um ein enantiomerenreines Produkt zu erhalten, gibt es zwei grundlegend unterschiedliche Wege, die Trennung eines racemischen Gemisches oder die asymmetrische Synthese.

1.2.1. Racematspaltung

Der scheinbar einfachste Weg ein Enantiomerenpaar zu trennen ist jener, den Pasteur schon vor über 100 Jahren erfolgreich beschritten hat¹⁸, die „manuelle Separation“. Voraussetzung hierfür ist, dass ein „Konglomerat“, eine Mischung von separaten enantiomerenreinen Kristallen, vorliegt. Für die Trennung eines Racemats mittels Kristallisation ist die Art der Kristallisation von entscheidender Bedeutung. H.W.B. Roozeboom definierte bereits 1899 neben dem Konglomerat die „racemische Verbindung“ und das „Pseudoracemat“.¹⁹ Eine racemische Verbindung ist ein kristallines Racemat, das eine einzige Phase bildet in welcher die zwei Enantiomere wohlgeordnet in einem 1:1 Verhältnis in der Elementarzelle vorkommen. Eine manuelle Trennung ist somit ausgeschlossen. Die Mehrheit aller chiralen Verbindungen kristallisiert auf diese Weise. Im Pseudoracemat kommen die Enantiomere zwar in gleichen Mengen vor, finden sich aber

im Kristallgitter sehr unregelmäßig verteilt. Trennung über Kristallauslese ist jedoch im industriellen Maßstab nicht durchführbar.

Wesentlich zuverlässiger ist die Umwandlung eines Enantiomerenpaares in ein Diastereomerenpaar mittels chiraler Hilfsstoffe.²⁰ Diastereomere weisen definitionsgemäß unterschiedliche physikalische und chemische Eigenschaften auf und können entsprechend, z.B. über fraktionierte Kristallisation oder Chromatographie getrennt werden. Nach der Trennung wird die chirale Hilfsgruppe entfernt und das enantiomerenreine Produkt isoliert. Enantiomere selbst kann man auf optisch aktiven Sorbentien separieren. Optisch aktive Trägermaterialien sind unter anderem mikrokristalline Zelluloseacetate oder –benzoate, chirale Cyclodextrine, Kronenether oder synthetische Polymere.¹¹ Da diese stationären Phasen sehr teuer sind, werden sie hauptsächlich zu Analysen mittels Gaschromatographie und HPLC eingesetzt.²¹

Der entscheidende Nachteil aller oben angeführten Methoden zur Racematspaltung ist der hohe Verlust an Chemikalien. Zum einen müssen etwaige Hilfsstoffe quantitativ zugesetzt werden und sind nicht immer recyclebar, zum anderen wird nach erfolgreicher Trennung immer die Hälfte des racemischen Gemisches verworfen, wenn nicht beide Enantiomere, was selten der Fall ist, verwendet werden können. Eine Verschwendung die sich die Industrie nicht leisten kann.²²

1.2.2. Asymmetrische Synthese

Ein weit ökonomischerer Weg ein gewünschtes Enantiomer zu erhalten, ist dieses selektiv zu synthetisieren. Ausgehend von einer optisch reinen Verbindung erhält man in diastereoselektiven Reaktionsschritten optisch reine Produkte. Die chiralen Ausgangsstoffe über Racematspaltung zu gewinnen wäre im wirtschaftlichen Sinne kein Fortschritt. Stattdessen bedient man sich einer Vielzahl von natürlichen Produkten die ohnehin optisch rein vorliegen. Diese Vorgehensweise wird als die „Chiral Pool“ Methode bezeichnet.²³ Aus dem chiralen Pool werden hauptsächlich Aminosäuren und Zucker verwendet, die billig erhältlich sind.²⁴ Abhängig ist diese Methode vom Vorhandensein geeigneter Ausgangsmoleküle, die in das gewünschte Produkt überführt werden können. Oft sind bei asymmetrischen Synthesen aus dem chiralen Pool mehrere Stufen notwendig und der

Syntheseweg kann aufwendiger werden als eine Racematspaltung. Der zweite große Nachteil ist, dass bei fast allen natürlichen Ausgangsprodukten nur ein bestimmtes Enantiomer zur Verfügung steht.

Wird bei der Synthese eines chiralen Stoffes von einer achiralen Vorstufe ausgegangen, so erhält man als Produkt eine racemische Mischung, da die Übergangszustände die zu den beiden Enantiomeren führen, auch enantiomer sind, gleiche Energie besitzen²⁵ und die enantiomeren Produkte gleich schnell gebildet werden. Gelingt es dagegen den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt über diastereomorphe Übergangszustände ablaufen zu lassen, so werden die Enantiomere mit unterschiedlicher Geschwindigkeit gebildet.

Eine Methode die nach diesem Schema vorgeht ist das „Auxiliar Verfahren“.²⁶ Dabei wird eine enantiomerenreine Verbindung, die als „chirales Auxiliar“ bezeichnet wird, in die Ausgangsverbindung oder -reagenz eingeführt (z.B. verestert). Anschließend wird in einer hoch diastereoselektiven Reaktion ein neues Chiralitätszentrum generiert, das auf Grund der optischen Reinheit des Auxiliars, nur ein Enantiomer ist. Nachteil dieser Methode ist, dass die Auxiliare quantitativ zugesetzt werden müssen und, auch wenn einige nach der Reaktion wiedergewonnen werden können, dafür ein zusätzlicher Trennschritt notwendig ist. Die Synthese chiraler Auxiliare geht meist auch vom chiralen Pool aus. Die bekanntesten Vertreter, die „Evans Auxiliare“ leiten sich von Aminosäuren ab.²⁷ Am häufigsten werden heute benzylsubstituierte Auxiliare (Abbildung 5 (c), (d)) verwendet.

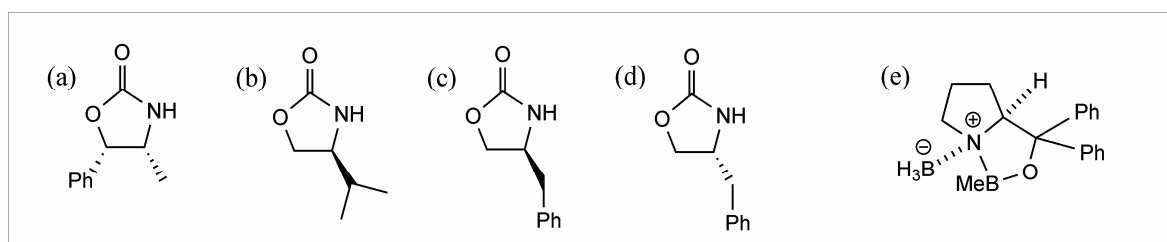


Abbildung 5: (a-d) Evans Auxiliare, (e) mit BH_3 komplexiertes CBS-Reagenz

Ein Beispiel für den Einsatz chiral modifizierter Reagenzien, ist die Reduktion von Ketonen. Gängige Reduktionsmittel wie $LiAlH_4$ oder $NaBH_4$, führen zu einer racemischen Mischung eines Alkohols. Schlüssel zu einer enantioselektiven Reduktion ist der Einsatz von Reduktionsmittel-Analoga mit chiraler Information.²⁸ Die am erfolgreichsten eingesetzten Verbindungen zur asymmetrischen Reduktion von Ketonen, ist das „CBS-

Reagenz²⁹(benannt nach den Entwicklern Corey, Bakshi, Shibita) (Abbildung 5, (e)), mit dem bis zu 97 % ee erreicht werden.

Die Natur hingegen führt ständig asymmetrische Transformation durch und erreicht immer 100 % ee durch Einsatz von Enzymen als chirale Katalysatoren. Solche natürlichen Systeme wurden gelegentlich für Anwendungen in der Synthesechemie adaptiert.³⁰ Das am meisten verwendete Enzym ist die Backhefe.³¹ Problematisch beim Einsatz von Enzymen, ist ihre hohe Substratspezifität, was sie für den allgemeinen chemischen Einsatz weniger attraktiv macht.

Die Anwendung von künstlichen asymmetrischen Katalysatoren hingegen hebt diesen Nachteil auf, unter Beibehalt aller Vorteile, die sich durch einen katalytischen Reaktionsablauf ergeben. Im Vergleich zu stöchiometrischen Methoden, wo der chirale Hilfsstoff quantitativ zugesetzt werden muss, genügen wenige Molprozent eines Katalysators, der überdies gelegentlich wiedergewonnen werden kann.

1.3. Asymmetrische Katalyse

Von den vielen Möglichkeiten asymmetrischer Synthese ist die chirale Katalyse die attraktivste, da sie oft mit hoher Regio-, Chemo- und Stereoselektivität abläuft und das gewünschte Enantiomer in hoher Ausbeute liefert. Eine Vielzahl von Berichten ist publiziert und in Büchern und Artikeln zusammengefasst worden.^{32,33}

Die allererste heterogene asymmetrische Katalyse³⁴, die Hydrierung olefinischer Substrate unter Einsatz von in chiraler Matrix eingelagerten Metallkatalysatoren, fand in den 1930ern statt, eine Methode mittels derer in den späten 1950ern bereits ee von über 60 % erreicht wurden.³⁵ Biopolymere wie Polypeptide, Polysaccharide, und Zellulose fanden Anwendung als chirale Hilfsstoffe.

Der erste Einsatz homogener Katalysatoren in Form von chiralen Metallkomplexen selbst war 1966, als eine japanische Gruppe die Reaktion von Diazoacetat mit Styrol zu optisch aktivem Cyclopropancarboxylaten durchführte, unter Verwendung eines chiralen Cu-Komplexes als Katalysator.³⁶ Diese Reaktion ist bereits eine gutes Beispiel für das Konzept einer asymmetrischen Katalyse. Das Metall ist notwendig um die Zersetzung des Diazoacetats, durch Ausbildung von Cu-Carben-Zwischenprodukte, zu beschleunigen, während der chirale Ligand die Rolle der enantiomeren Differenzierung übernimmt. Diese

Teilung der Aufgaben von Metall und Ligand ist natürlich eine Vereinfachung, die in dieser Weise nicht stimmt, da katalytische Aktivität und die Fähigkeit der Stereodifferenzierung durch den Liganden als voneinander nicht unabhängig gesehen werden können.⁸

Wie schon der exponentiell wachsenden Zahl von Veröffentlichungen in den letzten 30 Jahren zu entnehmen ist, ist die asymmetrische Synthese mit beeindruckender Geschwindigkeit zu einem praktischen synthetischen Werkzeug gewachsen, das heute den Kern der organischen Synthese bildet. Auch im industriellen Sektor hat sich die asymmetrische Katalyse etabliert.³⁷ Wichtige technischen Prozesse die auf diesem Konzept basieren, sind die Darstellung von l-Dopa durch die Hydrierung von Enamiden, l-Menthol durch C=C Isomerisierung, Glycidol mittels Sharpless Epoxidierung und S-Metalochlor durch C=N Hydrierung.

Drei dieser Prozesse sollen die großen Unterschiede der katalytischen Mechanismen exemplarisch zeigen.

1.3.1. l-Dopa Synthese

Die Synthese von l-Dopa wurde in den 1970er von der Firma Monsanto, unter der Leitung von W.S. Knowles, entwickelt (Abbildung 6).³⁸ Es zeigte sich, dass die Hydrierung einer Doppelbindung an die eine Amidogruppe gebunden ist, durch chirale Rhodiumphosphin-Komplexe hoch enantioselektiv katalysiert wird. Das Produkt kann in l-Dopa überführt

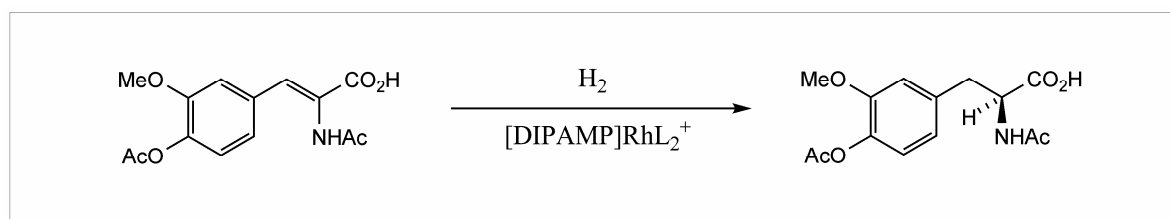


Abbildung 6: Enantioselektiver Schritt in der l-Dopasynthese

werden, eine Aminosäure zur Behandlung der Parkinson'schen Krankheit. Die Chiralität des verwendeten Diphosphinliganden DIPAMP³⁹ ((R,R)-1,2-Bis[(2-methoxyphenyl)(phenylphosphino)]ethane), resultiert aus den zwei stereogenen Phosphoratomen. Diese sind, im Gegensatz zu Aminen, konfigurationsstabil.

Der Katalysator wirkt auf zweifache Art: Zum einen werden Substratkomplexe in unterschiedlicher Konzentration gebildet (thermodynamische Kontrolle), zum anderen weisen diese Komplexe unterschiedliche Reaktionsgeschwindigkeit mit Wasserstoff auf (kinetische Kontrolle) (Abbildung 7).

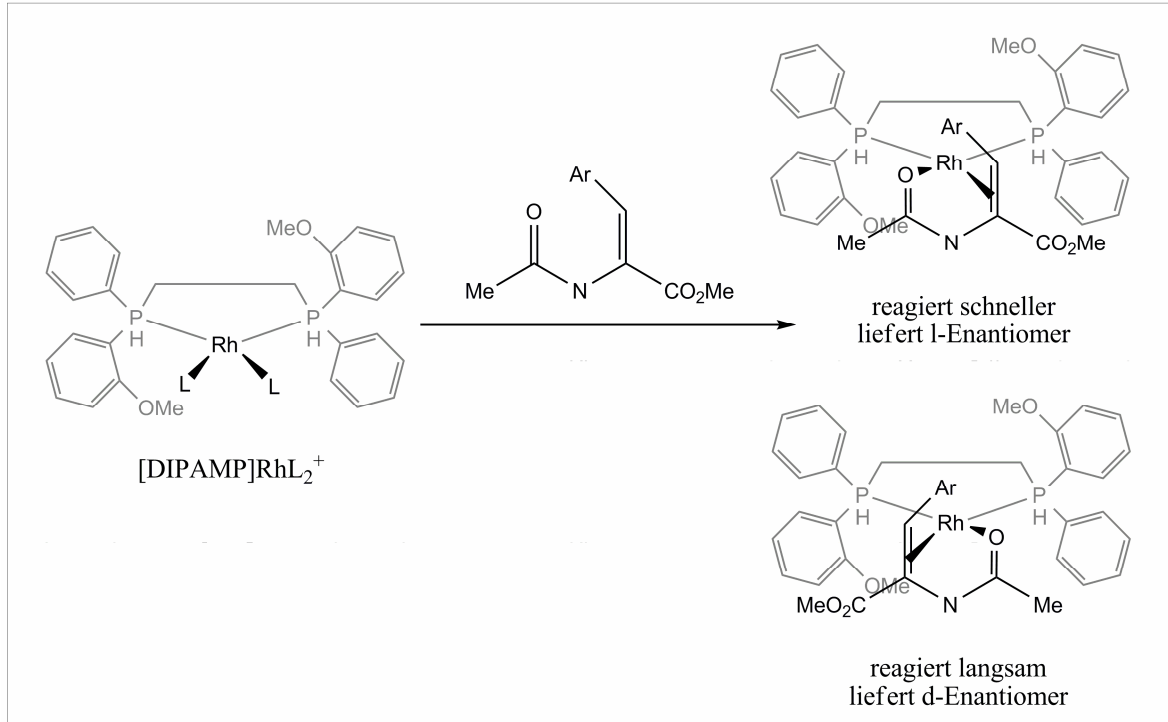


Abbildung 7: Diastereomere Komplexe des Katalysators mit dem Substrat

Es war diese Reaktion und dieser Katalysator, beide entwickelt von Monsanto, wo zum ersten Mal gezeigt wurde, dass enantioselektive Katalyse auch im großen Maßstab wirtschaftlich möglich ist.

1.3.2. l-Menthol Synthese

Die Produktion von l-Menthol wird seit den 1980ern von dem japanischen Konzern Takasago mittels asymmetrischer Katalyse durchgeführt (Abbildung 8). Takasago produziert 30 % des weltweiten jährlichen Verbrauchs von 3500 Tonnen nach diesem Verfahren. Der Schlüsselschritt ist die katalysierte Umlagerung eines allylischen Amins zum Enamin unter Bildung eines chiralen Zentrums. Diese Reaktion wird im Tonnen

Maßstab betrieben, erfordert nur 0.01 mol% Katalysator und liefert so ein eindrucksvolles Beispiel für das gewaltige Potential asymmetrischer Katalyse.

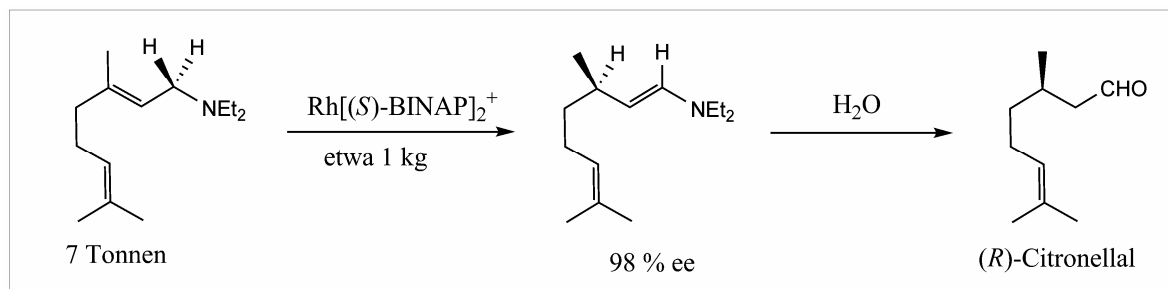


Abbildung 8: Stereoselektiver Schritt in der Synthese von l-Menthol

Das so entstandene (R)-Citronellal wird in zwei weiteren Schritten in das l-Menthol überführt. Der Ligand BINAP⁴⁰ (2,2'-Bis(diphenylphosphino)1,1'-binaphthyl) besitzt Axialchiralität, da Drehung um die Biarylachse sterisch gehindert ist (Abbildung 9). Um ein Enantiomer in das andere überzuführen, müsste eine PPh₂-Gruppe die andere, oder den C8-Wasserstoff passieren. Beide Wege sind zu energiereich, so dass keine Racemisierung stattfinden kann.

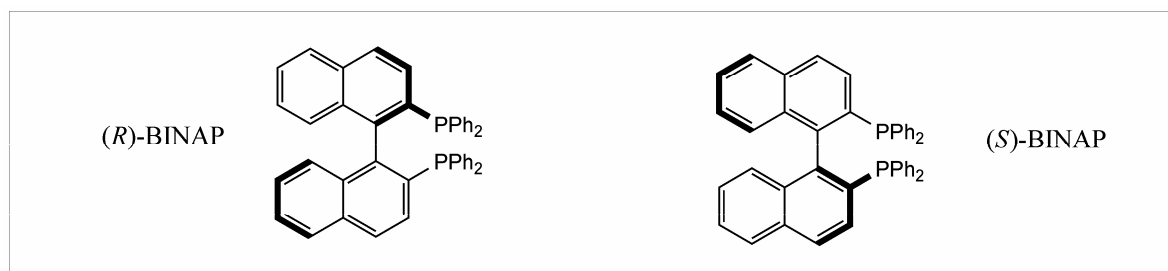


Abbildung 9: BINAP

1.3.3. Sharpless Epoxidierung

Als letztes Beispiel einer asymmetrischen Katalyse, die sich in der Industrie behauptet hat, sei die Sharpless Epoxidierung angeführt. Als diese Reaktion 1980 entdeckt wurde, war sie die erfolgreichste asymmetrische Reaktion. Es handelt sich dabei um eine Oxidation eines Allylkohols durch *t*-Butylhydroperoxid (Abbildung 10) unter Ti-Katalyse. Als Katalysatorvorstufe kommt Titan-Tetraisopropoxid zum Einsatz. Sharpless zeigte, dass durch die Bindung chiraler Liganden an Titan die Reaktion asymmetrisch geführt werden kann. Der effektivste Ligand ist Diethyltartrat (DET).

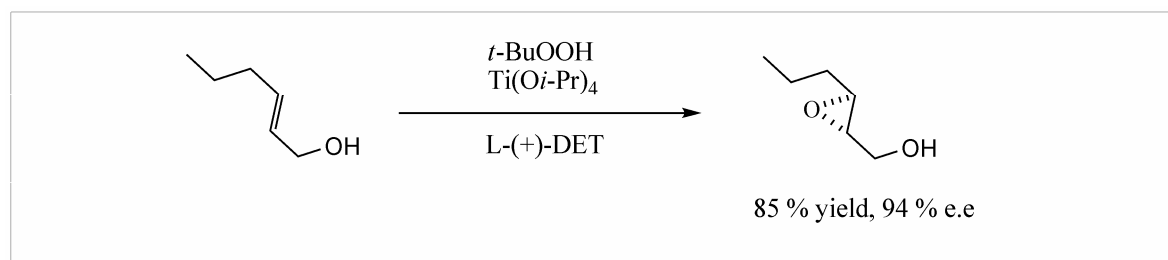


Abbildung 10: Beispiel einer asymmetrischen Epoxidierung

Diese Übergangsmetallkatalysierten Epoxidierungen funktionieren am besten mit Allylalkoholen, was eine gewisse Einschränkung der Methode bedeutet. Da diese Reaktion von großer Wichtigkeit ist, wurde viel Arbeit in die Erforschung des Mechanismus investiert.

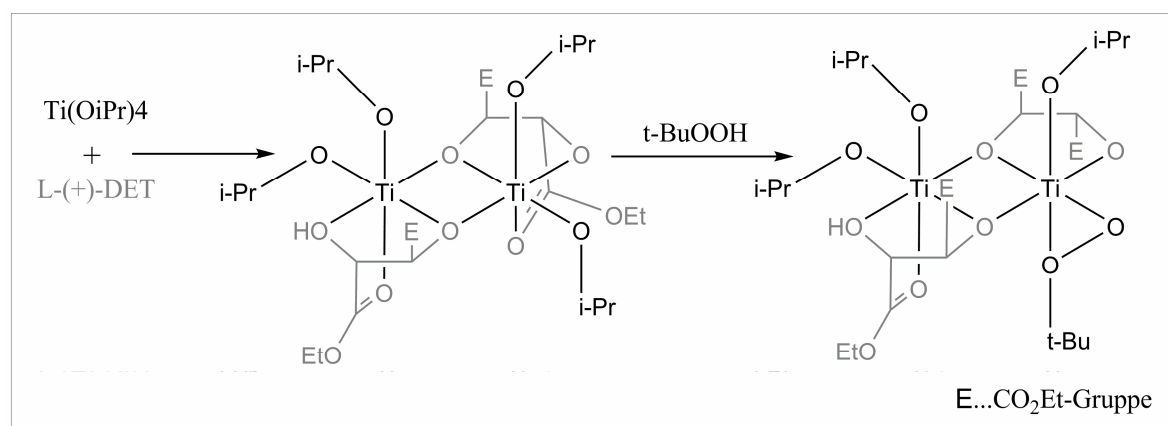


Abbildung 11: Aktive Katalysatorspezies in der Sharpless Epoxidierung

Abbildung 11 zeigt die vermutete aktive Spezies aus zwei Titanatomen, überbrückt durch zwei Tartrat-Liganden. Jedes Titanatom behält zwei seiner Isopropoxid-Liganden und koordiniert an eine Carbonylgruppe des Tartrats. Fügt man das Oxidationsmittel hinzu, ersetzt es einen der übrigen Isopropoxid-Liganden und eine der Carbonylgruppen des Tartrats.

Der Allylalkohol koordiniert apical an ein Titanatom des aktivierten oxidierenden Komplexes, unter Abspaltung einer weiteren Isopropoxid-Gruppe. Auf Grund der Struktur des Komplexes muss das reaktive Sauerstoffatom des Hydroperoxids von unten an die Doppelbindung herangeführt werden und das Epoxid entsteht mit hohen ee (Abbildung 12).

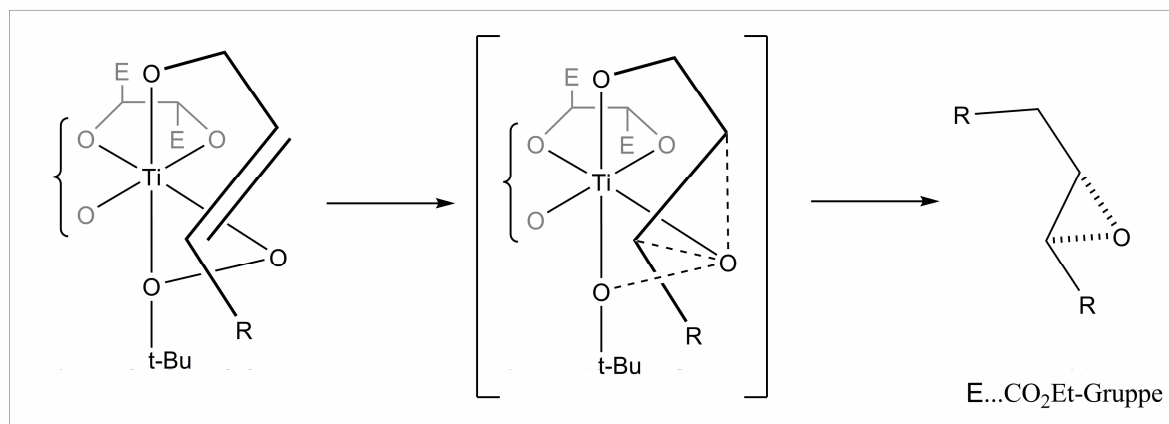


Abbildung 12: Mechanismus der Epoxidierung

2001 erhielten die drei Pioniere der asymmetrischen Katalyse, W.S. Knowles, R. Noyori und K.B. Sharpless, den Nobelpreis für Chemie, in Anerkennung der zentralen Rolle welche die enantioselektive Katalyse in der asymmetrischen Synthese von Pharmaceutika, Agrochemikalien, Geschmacks- und Duftstoffen und, am wichtigsten, von enantiomerenreinen Wirkstoffen, erreicht hat.

Asymmetrische Katalyse ist möglich mit Enzymen, sowie mit künstlichen Katalysatoren und kann sowohl homogen als auch heterogen durchgeführt werden. Bis vor Kurzem wurden die größten Fortschritte durch den Einsatz von chiralen Übergangsmetallkomplexen in homogener Phase erzielt. Die Quelle der chiralen Information ist bei solchen Reaktionen fast immer ein Ligand, der auch in der aktiven katalytischen Spezies am Metall gebunden bleibt. Die Art dieses Liganden ist entscheidend sowohl für die katalytische Aktivität, als auch für die Stereoselektivität des Katalysators.

Aus diesem Grund gehören die Erforschung und Synthese chiraler Liganden zu den wichtigsten Gebieten der organischen Chemie. In den letzten Jahrzehnten ist eine Fülle von Liganden für die asymmetrische Katalyse entwickelt worden. Ende 1993 zitierte eine umfassende Datensammlung über 2000 chirale Derivate die in der asymmetrischen Katalyse Anwendung fanden.³³ Mittlerweile gibt es vermutlich weit über 10 000 getestete Liganden für eine Vielzahl neuer asymmetrischer Transformationen.

Aus der enormen Literatur zu diesem Thema ist ersichtlich, dass lange Zeit die populärste Klasse von Liganden zweizählige Phosphorliganden waren.⁴¹ Insbesondere Liganden mit axialer Chiralität zeichneten sich durch besonders hohe Stereoselektivitäten in den verschiedensten Reaktionen aus (Abbildung 13). Die bekanntesten Vertreter dieser Gruppe sind das bereits bei der Synthese von l-Menthol erwähnte BINAP, sowie die große Gruppe

der Ferrocen-Liganden, die auch großtechnisch Anwendung, z.B. in der Synthese von (*S*)-Metalochlor, finden.⁴²

Nach 25 Jahren intensiver Forschungsarbeit auf dem Gebiet stereoselektiver Katalyse, bildete sich ein ausgewählter Satz besonders erfolgreicher Liganden heraus, der in der Literatur oft als „privileged structures“ bezeichnet wird.⁴³ Diese Auswahl an Liganden (Abbildung 13) wurde 1990 zusammengestellt und beinhaltet Liganden, die in vielen unterschiedlichen Reaktionen höhere Stereoselektivitäten liefern als andere, mit einer Vielzahl von Metallen koordinieren und vergleichsweise geringe Substratspezifität aufweisen. Es sind also die Liganden der Wahl, wenn es darum geht eine Reaktion auf brauchbare asymmetrische Induktion hin zu untersuchen.

Ungeachtet der deutlichen strukturellen Unterschiede, haben diese Liganden einige Gemeinsamkeiten. Zum einen sind alle, außer einem, zweizählige Liganden, die mit Metallen Chelatkomplexe bilden können. Zum anderen besitzt der Großteil C_2 -Symmetrie. Für einige Zeit schienen diese beiden Eigenschaften Voraussetzung für Erfolg versprechende Ligandenstrukturen zu sein. Zur Jahrtausendwende allerdings wurden unabhängig von einander, nahezu gleichzeitig Berichte von drei Gruppen⁴⁴ veröffentlicht, die gezeigt haben, dass die Effizienz dieser etablierten zweizähligen Liganden von bestimmten C_1 -symmetrischen, zum Teil einzähligen Phosphinen übertroffen werden kann. Diese Entdeckung hat die angenommenen Grundlagen des Ligandendesigns in Frage gestellt und neue Horizonte in der asymmetrischen Übergangsmetallkatalyse eröffnet.

Derzeitige Forschungsarbeiten gehen in mehrere Richtungen.⁴⁵ Einerseits soll durch Einsatz von wasserlöslichen Katalysatoren der Verbrauch von organischen LM reduziert werden, andererseits kann durch Immobilisierung eines homogenen Katalysators auf einem organischen oder anorganischen Träger die Wiedergewinnung des Katalysators erleichtert werden. Ferner versucht man durch Erhöhung der TON und der TOF, sowie durch den Einsatz billigerer Metalle oder deren gänzlicher Einsparung (Organokatalyse) die asymmetrische Katalyse wirtschaftlicher zu machen.

Ein Hauptanliegen ist die Entwicklung modularer Synthesestrategien für Liganden, sodass mit nur geringer Modifikation eine Reihe von Derivaten hergestellt werden kann. Das ist vor allem bei der Optimierung asymmetrisch katalysierter Reaktionen von Nutzen, wo das „fine tuning“ zwischen Katalysator und Substrat empirisch erfolgt und bereits geringfügige Modifikationen im Koordinationsumfeld dramatische Auswirkungen auf Reaktivität und Selektivität haben können.

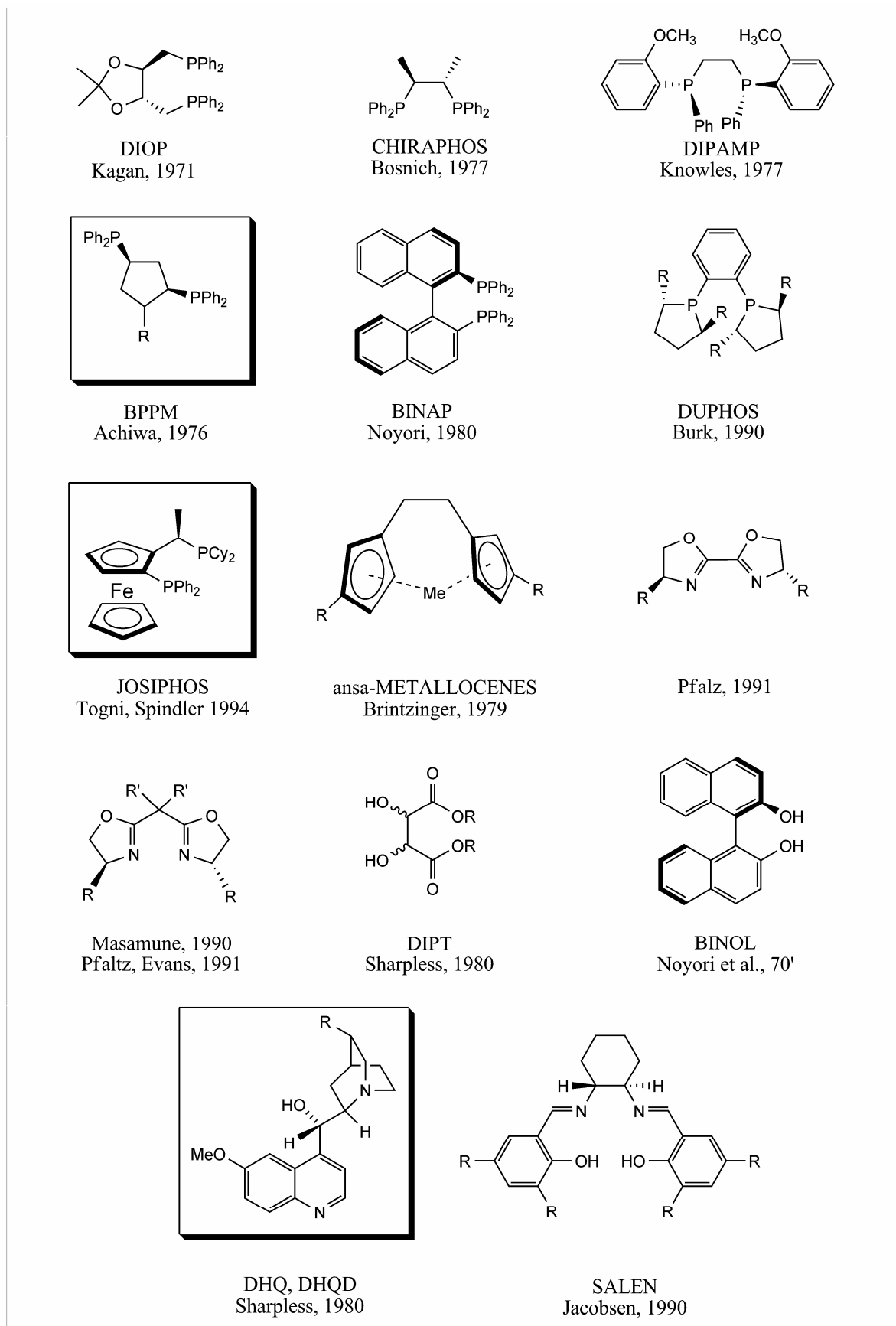


Abbildung 13: „Privileged Structures“ chiraler Liganden (in Kästchen keine C₂-Symmetrie)

2. ZIELSETZUNG

Die Entwicklung von Übergangsmetallkomplexen mit chiralen Liganden zur Katalyse asymmetrischer organischer Reaktionen, ist einer der bedeutendsten Forschungsbereiche der Organometall Chemie. Hochselektive Katalysatoren sind mittlerweile verfügbar, um eine beeindruckende Anzahl von Reaktionstypen zu katalysieren. Fortschritt in der asymmetrischen Katalyse basiert vor allem auf der Entwicklung neuer chiraler Liganden, deren praktischer Nutzen oft durch erforderliche mehrstufige Synthesen verringert wird.

Letzteres trifft besonders auf Phosphinliganden zu, die, bedingt durch ihre Luftempfindlichkeit, schwierig zu reinigen sind. Dennoch konnten primäre, sekundäre sowie tertiäre Alkylphosphine bereits in großer Zahl, über nukleophile Austauschreaktionen, polare oder radikalische Addition an olefinische Doppelbindungen oder Übergangsmetall katalysierte Kupplungsreaktionen, hergestellt werden.⁴⁶ Der scheinbar einfache Zugang mittels S_N2 Reaktion mit Phosphornukleophilen war lange Zeit unattraktiv auf Grund der teuren, luftempfindlichen und vor allem sehr giftigen Vorstufen PH_3 , RPH_2 und R_2PH . 2007 veröffentlichte Kasák⁴⁷ *et al.* eine einstufige Synthese von Dialkylphosphinen aus Mesylaten oder Tosylaten und Natriumphosphid⁴⁸, die als stabile Borankomplexe isolierbar waren.

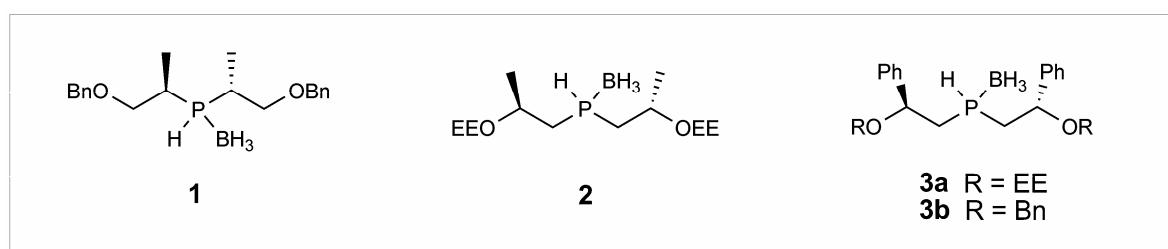


Abbildung 14: Sekundäre Phosphin-Boran Komplexe

Vorrangiges Ziel der vorliegenden Diplomarbeit war es, in Anlehnung an diese Synthese und ausgehend von natürlichen Vorstufen, vier sekundäre Phosphine in größerem Maßstab herzustellen (Abbildung 14) und diese mittels Phasentransferkatalyse mit ortho- und meta-Xylylendibromid zu neuen zweizähligen Liganden zu verknüpfen. Diese sollten in geeigneten asymmetrischen Reaktionen eingesetzt werden, um die Auswirkung folgender struktureller Unterschiede auf die asymmetrische Induktion, sowie den Umsatz zu untersuchen:

Um die Auswirkung der Distanz der chiralen Zentren der Liganden zum Übergangsmetall zu testen, sollen ausgehend von der di- α -chiralen Vorstufe **1** und der di- β -chiralen Vorstufe **2**, die potentiell bidentaten Liganden **4**, **5**, **6** und **7** synthetisiert werden (Abbildung 15).

Da sich in Vorversuchen zeigte, dass überraschenderweise die Liganden mit β -chiralen Substituenten bessere asymmetrische Induktion lieferten, wurden auch die Synthesen der aus **3a** zugänglichen Liganden **8** und **9** angestrebt. Ausgehend von l-Mandelsäure soll das zu **2** entsprechend β -chirale Analogon **3a** hergestellt werden, das anstelle einer Methylgruppe einen Phenylrest am asymmetrischen Kohlenstoff trägt. So kann ermittelt werden, ob der Phenylring die asymmetrische Katalyse durch sterische Effekte beeinflusst.

Durch unterschiedlichen Abstand der P(III)-Zentren in den Diphosphinen **4** - **9**, sollen im Zuge der Katalyse Übergangsmetallkomplexe mit unterschiedlichen Bisswinkeln gebildet werden, eine Eigenschaft, die Reaktivität und Selektivität in der Katalyse maßgeblich beeinflusst.⁴⁹ Dies kann erreicht werden durch Verknüpfung der P-Zentren mit ortho-, oder meta-Xylylenbrücken.

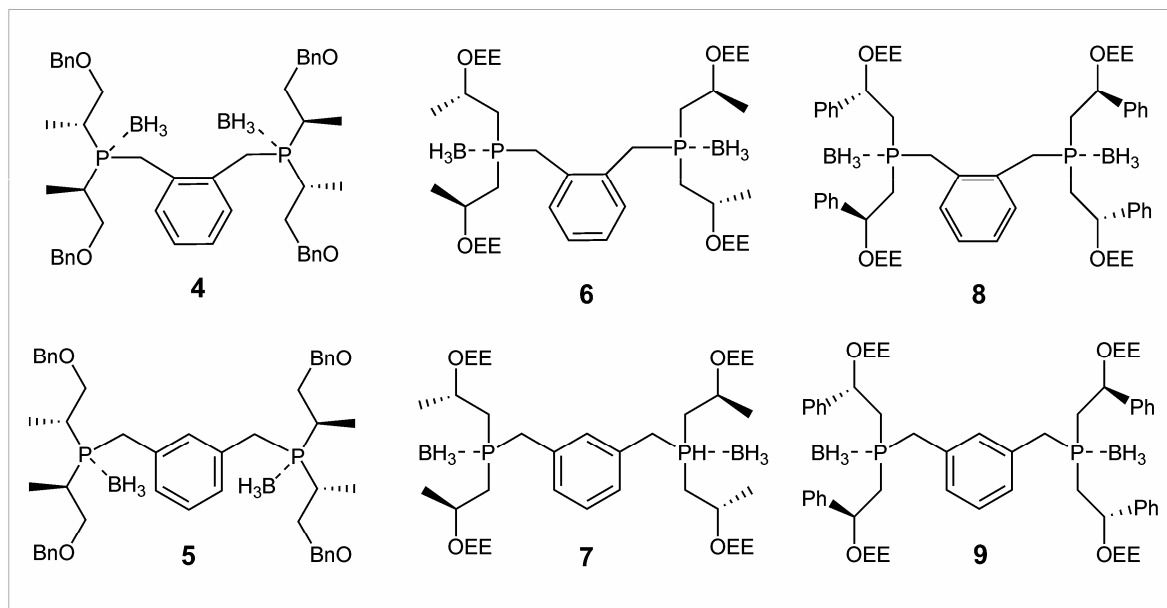


Abbildung 15: Diphosphinliganden mit α - und β -chiralen Substituenten

Weiters soll die Synthese der Vorstufen durch Adaptierung der Reaktionsbedingungen ein Upscaling erfahren. Da die Phasentransfer-Katalysereaktionen von Phosphinen mit o-Xylylendibromid bis dahin lediglich 30 - 40 % Ausbeute lieferte, wird auch hier eine Optimierung des Verfahrens angestrebt.

Als letzten Schritt sollen die entsprechenden Schutzgruppen der Liganden entfernt werden. Die so erhaltenen Tetrahydroxydiphosphine sind interessant da einerseits, wie Hayashi bereits 1988 feststellte, bei asymmetrischen Allylierungen die OH-Gruppen der Liganden dirigierende Funktion auf angreifende Nucleophile haben,⁵⁰ andererseits kann auf Grund der Hydroxygruppen eine gewisse Wasserlöslichkeit erwartet werden. Wasserlösliche Reagenzien sind von steigender Bedeutung, da man im Sinne der „grünen Chemie“ immer häufiger versucht auf den Einsatz von organischen Lösungsmitteln zu verzichten.⁵¹

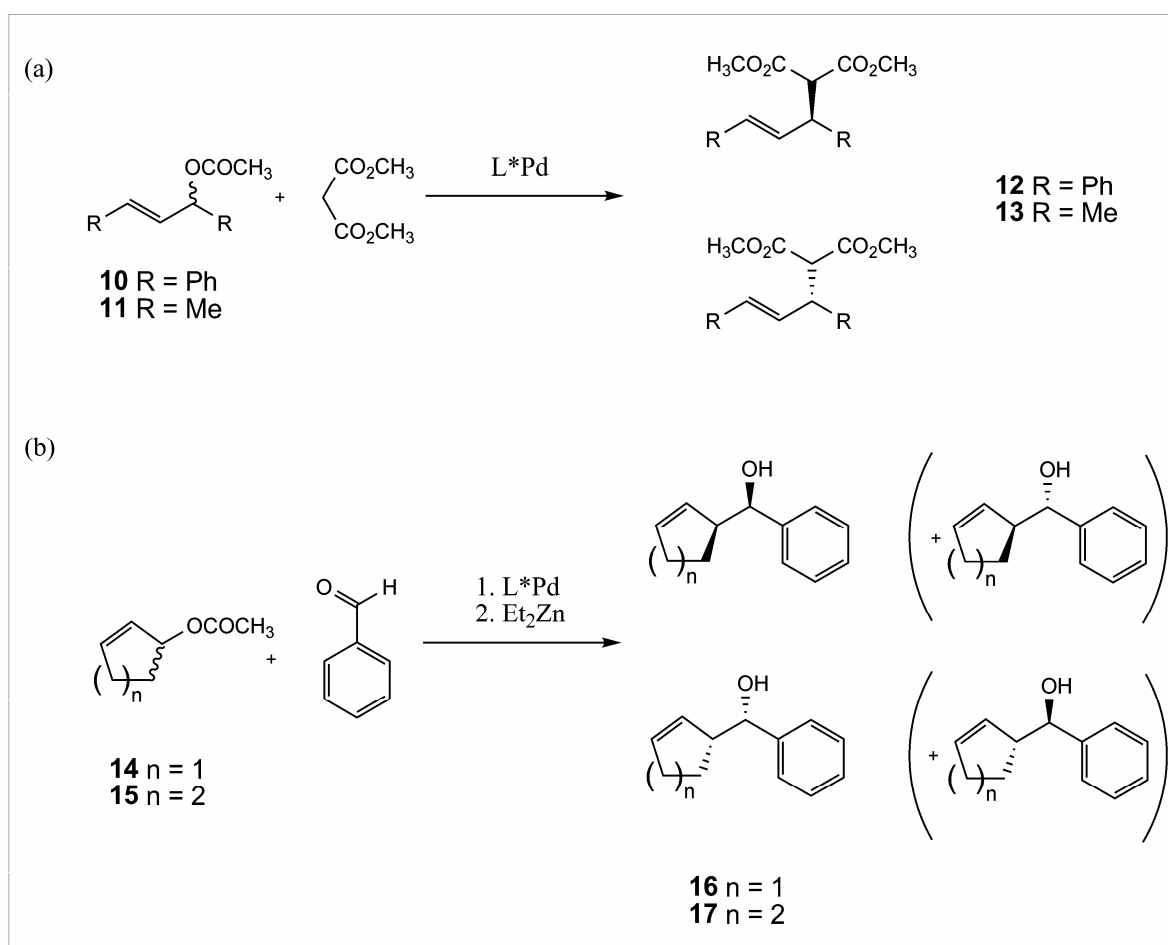


Abbildung 16: (a) Allylische Alkylierung von Dimethylmalonat, (b) Allylierung von Benzaldehyd

Als typische asymmetrische Katalysereaktionen wurden die allylische Alkylierung von Dimethylmalonat, sowie die Allylierung von Benzaldehyd gewählt.

Die asymmetrische allylische Alkylierung (Abbildung 16 (a)) ist eine der am besten untersuchten asymmetrischen C-C-Verknüpfungen. Viele effiziente katalytische Systeme, basierend auf unterschiedlichen Übergangsmetallen und Liganden, liefern mit einem breiten Spektrum an allylischen Substraten und Nucleophilen hohe ee.⁵²

Die asymmetrische Allylierung von Carbonylen durch Umpolung des π -Allyl-Palladium-Komplexes (Abbildung 16 (b)) fand zum ersten Mal 2004 Anwendung in der asymmetrischen Katalyse.⁵³ Die Umpolung kommt durch Transmetallierung des π -Allyl-Palladium-Komplexes mit Diethylzink zustande.⁵⁴

3. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

3.1. Phosphinsynthese

Die Synthesen der sekundären Phosphine nach Kasák⁵⁵ **1** und **2** konnten reproduziert werden (Abbildung 17). Für die Darstellung von **1** wurde zuerst die Hydroxygruppe des Ethyllactats mit O-Tetrahydropyranyl verethert, um anschließend den Ester mittels LiAlH₄

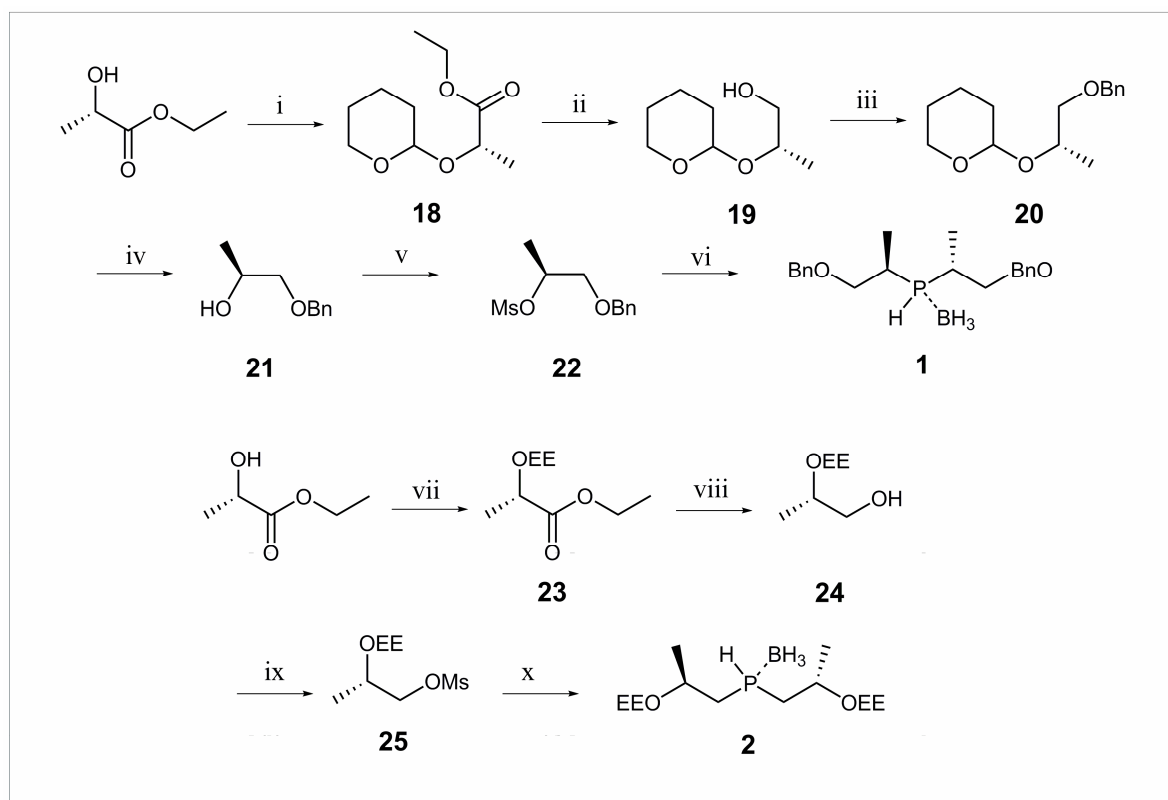


Abbildung 17: Vorstufen der Phosphin-Boran-Komplexe **1** und **2**: (i) Campfersulfonsäure, Dihydropyran; (ii) LiAlH₄; (iii) NaH, Benzylbromid; (iv) Pyridiniumtosylat; (v) MsCl, Pyridin; (vi) Na₃P, H₃B-THF; (vii) Ethylvinylether, TsOH; (viii) LiAlH₄; (ix) MsCl, Pyridin; (x) Na₃P, H₃B-THF

schonend zu reduzieren. Die resultierende primäre OH-Gruppe wurde mit Benzylether geschützt, der O-Tetrahydropyranylether mit Pyridiniumtosylat entfernt und der Alkohol mesyliert. All diese Schritte konnten ohne zusätzliche Reinigung durchgeführt werden. Das entstandene 1-O-Benzyl-2-propanylmethansulfonat **22** wurde mit Na₃P und THF•BH₃ zu **1** umgesetzt.

Zur Darstellung von **2** das β -Chiralität besitzt, sind, ausgehend von Ethyllactat, nur vier Stufen notwendig. Nach Schützen des Alkohols mit Ethoxyethyl wurde der Ester mit LiAlH_4 zu **24** reduziert, das mit Mesylchlorid zu **25** umgesetzt wurde.

Die Darstellung des β -chiralen Phosphins **3a**, mit einer Phenylgruppe am chiralen C-Atom, war dagegen nicht erfolgreich (Abbildung 18).

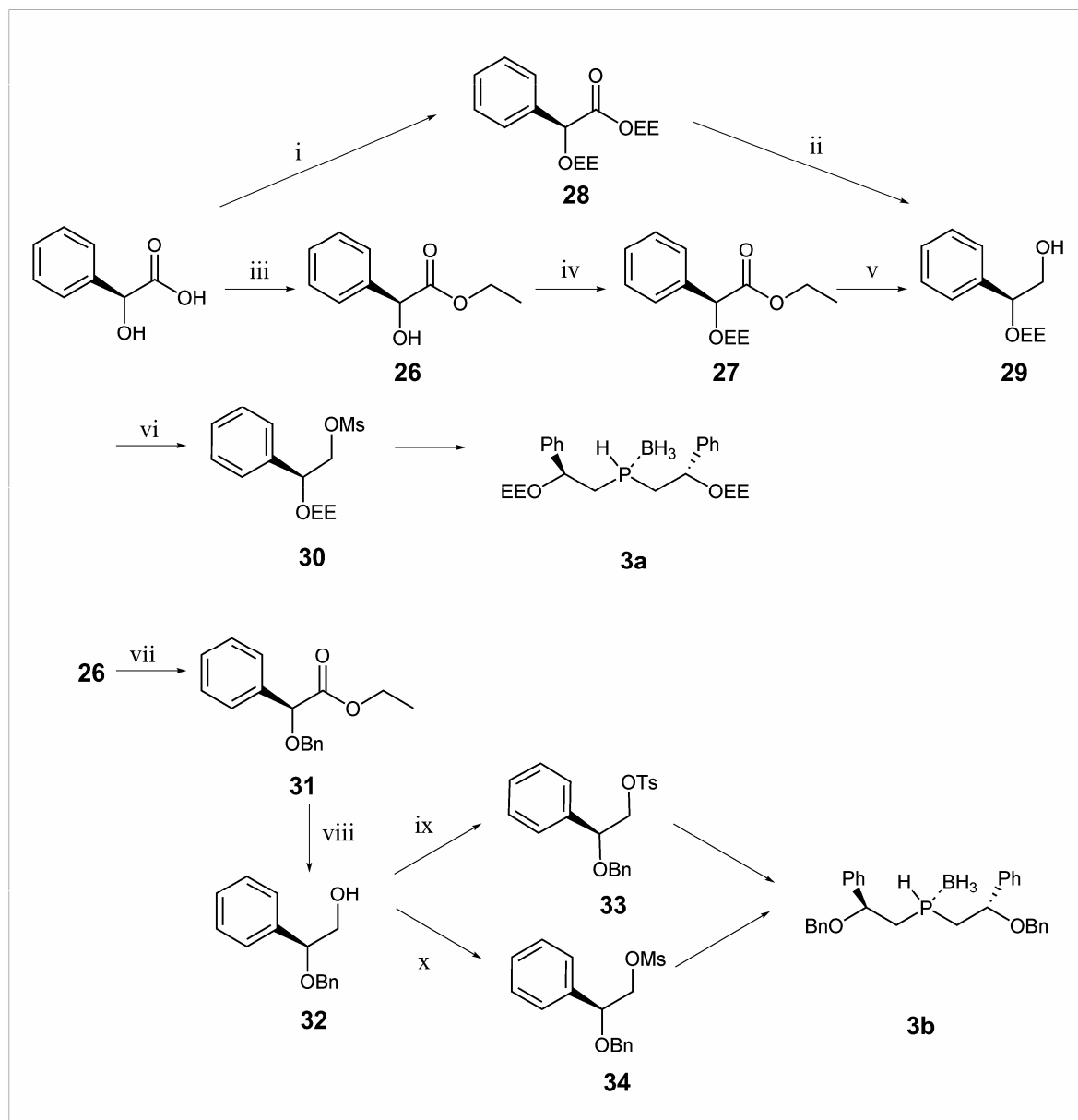


Abbildung 18: Vorstufen der Phosphin-Boran-Komplexe **3a** und **3b**: (i) Ethylvinylether, TsOH; (ii) LiAlH_4 ; (iii) Ethanol, H_2SO_4 ; (iv) Ethylvinylether, H_2SO_4 ; (v) LiAlH_4 ; (vi) MsCl, Pyridin; (vii) Benzylalkohol, NaH, CCl_3CN , MeOH, $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$; (viii) LiAlH_4 ; (ix) TsCl, Pyridin; (x) MsCl, Pyridin

In drei Ansätzen, bei denen analog der Literatur vorgegangen wurde, konnte kein Produkt, weder durch NMR noch durch MS, identifiziert werden. Da bekannt war, dass die

Ausbeute von **1** und **2** durch Variation der Lösungsmittelzusammensetzung verbessert werden konnte, setzten wir auch bei der Synthese von **3a** unterschiedliche Mischungen von THF und DMF ein. Dennoch gelang es weiterhin nicht, **3a** im Produktgemisch nachzuweisen. Das komplexe ¹H-NMR Spektrum, das diese Gruppe verursachte, ließ keine Interpretation der NMR Spektren zu. Eine robustere Schutzgruppe, die ein sterisch einheitliches Produkt liefert wäre Benzyl. Es wurde daher auch eine Synthese von **3b** aus Mandelsäure versucht.

Besonders zu beachten war, dass bei dieser Synthese die Konfiguration der Mandelsäure erhalten blieb. So kam die nicht racemisierende Benzylierung nach J. Christoffers⁵⁶ zum Einsatz, die unter Argon durchgeführt wurde. Dabei wird aus CCl₃CN mit Benzylalkohol und einer katalytischen Menge NaH in Et₂O Benzyltrichloracetamid gebildet, das unter sauren Bedingungen mit **26** zum Benzyl-geschützten Ester **31** reagiert.

Nach weiteren zwei Stufen wurde das Tosylat **33** isoliert, das für die Synthese von **3b** eingesetzt wurde. Auch in diesem Fall war es ersichtlich, dass **3b** nicht gebildet wurde, was auf Grund des einfacheren ¹H-NMR gut zu erkennen war.

Da sich zeigte, dass Mesylate bei der Phosphinsynthese mit Na₃P wesentlich höhere Ausbeuten liefern als Tosylate, wurde ausgehend von **32** auch das Mesylat **34** dargestellt und als Edukt für die Synthese von **3b** eingesetzt. Auch hier konnte kein Produkt isoliert werden.

Da die gängigen Methoden der Phosphinsynthese nicht funktionierten und weitere Möglichkeiten um ausgehend von **30**, **33** und **34**, **3a** bzw. **3b** zu synthetisieren nicht erprobt waren, wurde zur Darstellung der Diphosphinliganden übergegangen. Weitere Syntheseversuche um die Liganden **8** und **9** zu erhalten wurden nicht mehr durchgeführt.

3.2. Upscaling der Phosphinorstufen

Da die Liganden zum Screening der Katalysen eingesetzt wurden, war der Verbrauch an **4** - **7** relativ hoch. Zusammen mit der Tatsache, dass **1** selbst laut Literatur mit nur 37 %, **2** mit nur 50 % Gesamtausbeute hergestellt werden konnte, wurde ein entsprechendes Upscaling der Vorstufen notwendig. Das Vergrößern der Vorstufenansätze für die sekundären Phosphin-Boran-Komplexe **1** und **2** (Abbildung 17) war auf Grund technischer Einschränkung nicht für jede Stufe möglich. Da Ethyllactat aber billig erhältlich ist, konnten bei entsprechenden Schritten mehrere Ansätze parallel durchgeführt werden. Das Upscaling hat sich bei **22**, **23** geringfügig und **24** signifikant negativ auf die Ausbeute ausgewirkt (Tabelle 1), auf Grund der Zeitersparnis aber trotzdem als wirtschaftlich erwiesen.

Die zeitaufwändigsten Schritte waren die Synthesen der Phosphin-Boran-Komplexe, die nur mit mäßiger Ausbeute verliefen, sowie die Darstellung des dafür benötigten Na_3P , da diese Ansätze mittels Schlenk-Technik unter Schutzgas durchgeführt werden mussten.

Na_3P ist ein schwarzes Pulver, das unter Argon auf unbegrenzte Zeit lagerbar ist. Da es ohne Handschuhkasten nicht einwägbare ist, musste es in gewünschter Menge hergestellt werden. Es zeigte sich, dass durch kräftiges Rühren einer Suspension von Na_3P in abs. THF eine gleichmäßige Verteilung des schwarzen Pulvers im Lösungsmittel zu Stande kommt, sodass durch Pumpen einer definierten Suspensionsmenge, unter fortgesetzter Rührung, in ein separates Gefäß die Menge an transferiertem Na_3P auf 50 mg genau bestimmt werden konnte. Das ermöglichte erstmals die Darstellung von Na_3P in größerer Menge auf Vorrat (Tabelle 1).

Verbindung	Referenz		Upscale	
19	100 %	(0.5 mol)	100 %	(0.83 mol)
20	100 %	(0.25 mol)	96 %	(0.3 mol)
21	69 %	(0.17 mol)	87 %	(0.29 mol)
22	97 %	(0.1 mol)	92 %	(0.42 mol)
1	56 %	(1.8 mmol)	48 %	(18 mmol)
Gesamt	37 %		37 %	
23	98 %	(98 mmol)	92 %	(0.47 mol)
24	95 %	(93 mmol)	53 %	(0.14 mol)
25	84 %	(41 mmol)	86 %	(0.17 mol)
2	65 %	(7.0 mmol)	44 %	(14 mmol)
Gesamt	50%		18 %	
Na ₃ P	85 %	(2.8 mmol)	93 %	(47 mmol)

Tabelle 1: Upscaling Ergebnisse der Vorstufen zu 1 und 2

Die Synthesen von **1** und **2** sind besonders zeitaufwändig, sodass die um 10 – 20 % geringere Ausbeute nach Vergrößern der Ansätze in Kauf genommen wurde.

Beim Upscaling der Mesylatvorstufen stellte sich heraus, dass sich die Ausbeute durch Arbeiten in höherer Konzentration verbessern lässt (Tabelle 1, Verbindung **25**). Vergrößern des Lösungsmittelvolumens aber, vor allem auf Grund der damit verbundenen Reinigungsschritte, die Produktmenge schmälert. (Tabelle 1, Verbindung **22**).

In Summe konnte, auch wenn die einzelnen Ausbeuten sich von den Literatursausbeuten unterschieden, **1** ohne Verlust im 5 – 10-fachen Ansatz hergestellt werden. Die um 32 % niedrigere erreichte Ausbeute von **2** ist auf die Synthese von **24** zurückzuführen, die nicht entsprechend der Literatur reproduziert werden konnte. Erklärungen stehen aus.

Beim Upscaling der Vorstufen zu **3a** und **3b** musste zusätzlich Rücksicht auf den teuren Einkaufspreis der Mandelsäure Rücksicht genommen werden. Bei der Synthese über **26** wurde die Mandelsäure zuerst verestert, dann das Mandelat **27** mit Ethoxyethyl geschützt und schließlich der Ester mit LiAlH₄ zu **29** reduziert (Abbildung 18). Da **27** nicht ohne Verlust in größerem Maßstab dargestellt werden konnte, wurde ein neuer Syntheseweg über **28** beschritten. Dabei wird in einem Schritt die Hydroxygruppe am chiralen

Kohlenstoff geschützt, sowie die Carboxygruppe verestert. So wurde zusätzlich Zeit, durch Einsparung einer Stufe, gewonnen. Der Ester **28** wurde ebenfalls mit LiAlH_4 zu **29** reduziert. Bei der Synthese des Mesylats **30** (Tabelle 4) zeichnete sich der gleiche Effekt wie bei der entsprechenden Lactatvorstufe ab, dass mit der Konzentration der Edukte die Ausbeute steigt. Auch hier konnten alle Produkte ohne zusätzliche Reinigung eingesetzt werden. Da die Synthese von **3a** erfolglos war, wurde ein zusätzlicher Syntheseweg zu **3b** eingeschlagen.

Verbindung	Referenz		Upscale	
26	92 %	(61 mmol)	99 %	(0.29 mol)
30	84 %	(32 mmol)	87 %	(0.29 mol)
31	71 %	(7.1 mmol)	92 %	(31 mmol)
32	86 %	(5.5 mmol)	91 %	(28 mmol)
33	93 %	(1.1 mmol)	92 %	(10 mmol)

Tabelle 2:Upscaling Ergebnisse der Vorstufen zu **3a**

Die Darstellung der Vorstufen **31** und **32** war sehr zeitintensiv, da beide Reaktionen in Schlenkapparaturen unter Schutzgas durchgeführt werden mussten, jedoch konnten beide Ansätze ohne Umsatzverlust auf das 5-fache vergrößert werden. Auf diese Weise wurde auch die aufwändige Handhabung der Trifluormethansulfonsäure minimiert.

3.3. Darstellung bidentater Phosphinliganden mittels Phasentransferkatalyse

Da Kasák⁴⁷ bereits erfolgreich sekundäre Phosphin-Boran-Komplexe unter Phasentransferbedingungen an Benzylbromide gekoppelt hatte (Abbildung 19), war dies die Methode der Wahl für die Synthese der Liganden **4**, **5**, **6** und **7** (Abbildung 22). Die Synthese von meta substituierten Liganden verlief mit wesentlich besserem Umsatz als jene der sterisch ungünstigeren ortho-Analoga. Es wurde versucht durch Einsatz unterschiedlicher Phasentransferkatalysatoren, sowie unterschiedlicher LM Zusammensetzungen die Ausbeute zu steigern.

Ein Phasentransferkatalystor ermöglicht die Reaktion zweier Stoffe, die sich in unterschiedlichen Phasen befinden durch Transportieren eines Stoffes durch die Grenzschicht in die andere Phase. Meist handelt es sich dabei um Tetraalkylammoniumsalze. 6 Katalysatoren standen zur Wahl: Bu₄NBr, Bu₄NI, Bu₄NF • 3 H₂O, Bu₄NBF₄, Hex₄NBr und Oct₃N(Cl)CH₃. Unter gleichen Bedingungen verlief die Reaktion, die mittels DC kontrolliert wurde, mit den drei Erstgenannten geringfügig langsamer als mit den letzteren. Da keine Unterschiede in der Ausbeute auftraten wurde Bu₄NBr nach Verfügbarkeit und einfacher Handhabung als Standardkatalysator ausgewählt.

Als organisches LM hatte sich in der Literatur Toluol bewährt. Um eine geeignete wässrige Phase zu finden, wurden mehrere Katalysen mit NaOH- und KOH-Lösungen unterschiedlicher Konzentration durchgeführt. Mit Kalilauge wurden deutlich bessere Ergebnisse erzielt. Auch zeigte sich, dass die Ausbeute mit der Konzentration der Base

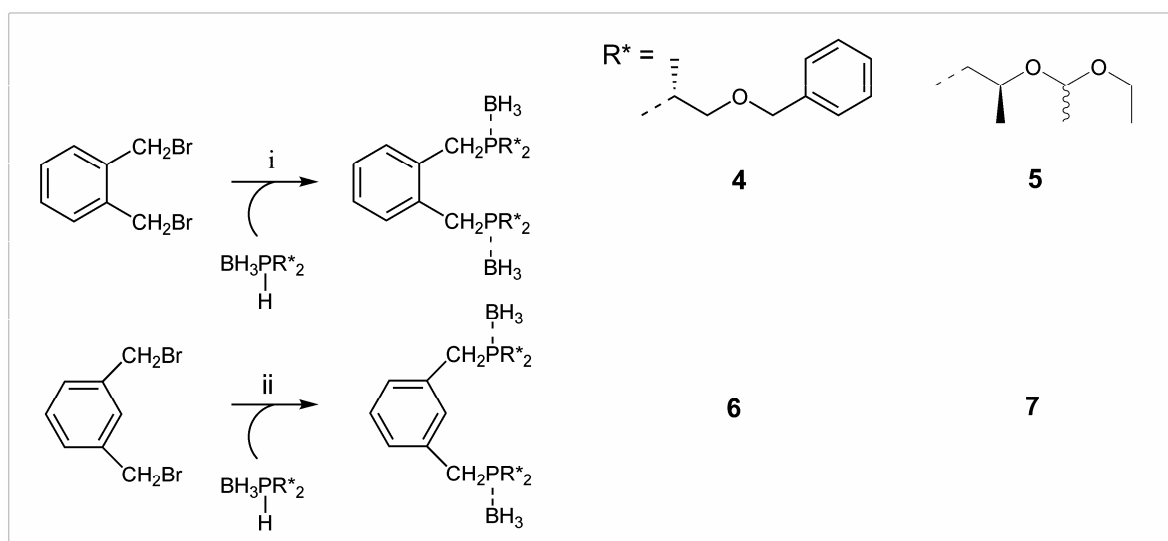


Abbildung 19: Darstellung bidentater Phosphinliganden; (i), (ii) Toluol/50%KOH 3:5, Bu₄NBr

steigt (mit 30% KOH wurden 35% Ausbeute erreicht, mit 50% KOH 56% Ausbeute). Als optimales LM für die durchgeführten Synthesen wurde eine 3:5 Mischung von Toluol mit 50% wässriger KOH gewählt.

Die Tatsache, dass selbst bei vollständigem Verbrauch des Xylylendibromids laut DC nur geringe Ausbeute zu verzeichnen war, bedurfte ebenfalls Beachtung. Um bei der Synthese der Liganden nicht die wertvollen Vorstufen **1** und **2** durch die Isolierung von einfach substituiertem Xylylen zu verlieren, wurden die sekundären Phosphine im Überschuss von 2.4:1 zugegeben. Nicht umgesetztes Ausgangsmaterial konnte durch säulenchromatographische Trennung wieder rückgewonnen werden. Bei Verändern des Phosphin/Xylylendibromid Verhältnisses von 2.4:1 auf 2:1 und schließlich 1:1, sank die Ausbeute zwar geringfügig, es konnte aber, trotz vollständigem Verbrauch des Dibromids, noch sekundäres Phosphin, das nicht reagiert hat, isoliert werden. Xylylendibromid wurde demnach durch eine Nebenreaktion, vermutlich Hydrolyse zu Benzylalkohol, verbraucht. Aus diesem Grund wurde, sobald es mittels DC nicht mehr nachzuweisen war, erneut Dibromid zur Reaktionsmischung gegeben. Dieser Vorgang wurde wiederholt, bis das sekundäre Phosphin verbraucht war. In der Regel war eine zusätzliche Dibromidzugabe ausreichend. Mit den angeführten Verbesserungen gelang es, die Ausbeuten bei der Darstellung der bidentaten Liganden nahezu zu verdoppeln (Tabelle 3).

Ligand	Ausbeute
4	56 %
5	96 %
6	55 %
7	95 %

Tabelle 3: Ausbeuten der Phasentransferkatalysen

Versuche die Reaktion mittels Mikrowelle zu beschleunigen waren erfolglos. Hauptproblem war in erster Linie die technische Limitierung durch eine Kolbengröße von 10 mL, wodurch entsprechend kleine Rührkerne eingesetzt werden mussten, die das LM Gemisch von Toluol und KOH nicht zu rühren vermochten. Als Alternative wurde nach Chen⁵⁷ KOH als Pulver mit Toluol vermischt. Durch den starken Druck, der sich beim Erhitzen des Toluols im Kolben gebildet hat, verdichtete sich das Pulver aber um den Rührkern und verhinderte abermals eine Durchmischung des Ansatzes. Auch wenn es noch weitere methodische Varianten gibt Phasentransferkatalyse in der Mikrowelle durchzuführen, wurden aus Zeitgründen keine weiteren Versuche durchgeführt.

3.4. Katalyseergebnisse

3.4.1. Asymmetrische Allylische Alkylierung

3.4.1.1. Mechanismus

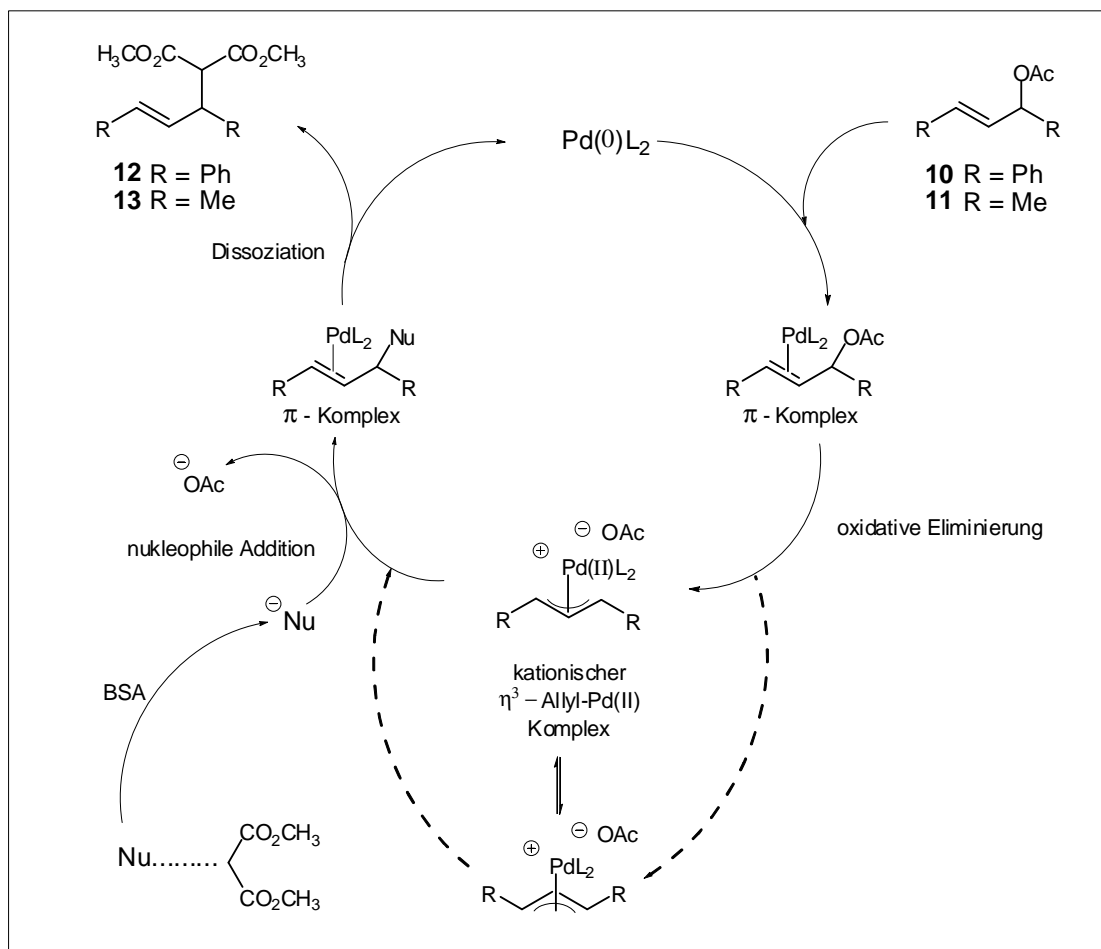


Abbildung 20: Mechanismus der allylischen Alkylierung

Bei der allylischen Alkylierung wurde zuerst $[Pd(\eta^3-C_3H_5)Cl]_2$ mit dem Liganden einige Zeit gerührt, damit sich der PdL_2 -Komplex bilden konnte und schließlich wurden das Allylacetat **10** oder **11**, Dimethylmalonat (1.5 Äquivalente) und BSA (N,O-Bis(trimethylsilyl)acetamid) (3 Äquivalente) als Base, sowie eine katalytische Menge KOAc zugegeben. Die Reaktion verläuft über eine π -Allyl-Palladium Zwischenstufe (Abbildung 20). Asymmetrische Induktion kommt dabei einerseits durch die bevorzugt gebildete Geometrie des Allyl-Komplexes zustande (Abbildung 21 (a)), andererseits durch

den selektiven Angriff des Nucleophils an einem der beiden diastereotopen terminalen π -Allyl-Kohlenstoffe (Abbildung 21 (b)).

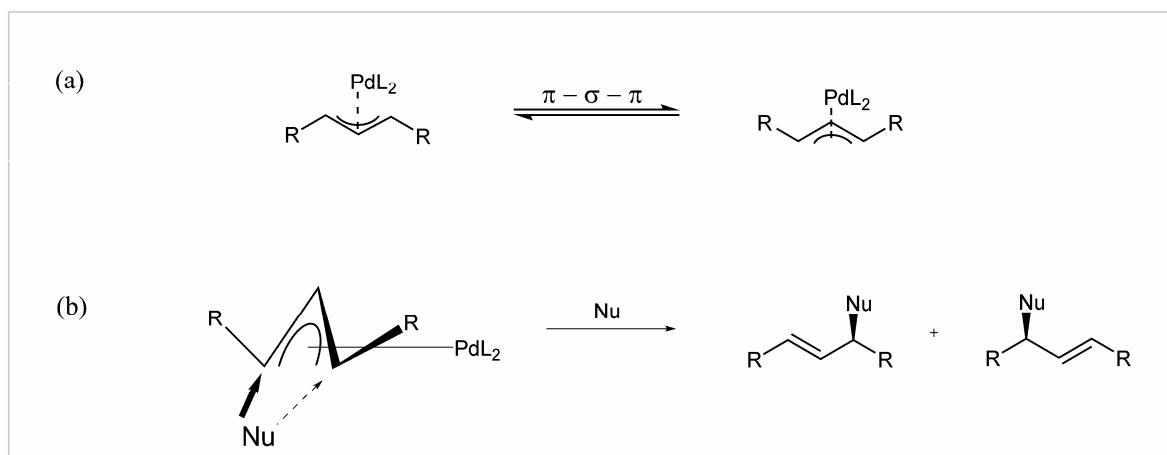


Abbildung 21: (a) Diastereomere Übergangszustände über π - σ - π Mechanismus
(b) Nucleophiler Angriff an einem der diastereotopen π -Allyl-Kohlenstoffe

Da **12** auf Grund seiner Phenylgruppen leichter chromatographisch zu detektieren war und bereits Literatur zur Bestimmung der ee mittels HPLC vorlag, wurde zur Optimierung ausschließlich **10** als Substrat für die allylische Alkylierung verwendet.

Die Liganden **4** – **7** konnten als Boran-Komplexe mit dem Pd-Allylchlorid vereinigt werden. Das Pd(II) wird durch den Phosphin-Boran-Komplex reduziert, bei gleichzeitiger Freisetzung des Phosphins.⁵⁸ Da dies *in situ* passierte, wurde auf diese Weise die Handhabung des luftempfindlichen freien Phosphinliganden vermieden.

Da sich der gewünschten Pd(0)L₂-Komplex langsamer bildete als Pd(II) durch das Boran reduziert wurde, fiel Pd(0) zum Teil elementar aus, was Trübung der Lösung und Bildung eines Pd-Spiegels bewirkte.

3.4.1.2. Optimierung der Reaktionsbedingungen

Standardbedingungen für die Katalyse waren Rühren des Ansatzes über einen Zeitraum von 16 h bei r.t. in DCM und einem Pd/L-Verhältnis in mol% von 1:2. Standardmäßig eingesetzte Base war BSA/KOAc. Unter diesen Bedingungen wurden die vier neuen Liganden mit unterschiedlichem Erfolg eingesetzt (Tabelle 4). Als Palladiumquelle wurde [Pd(η^3 -C₃H₅)Cl]₂ verwendet. Es wurde auch Pd(OAc)₂ eingesetzt, das aber nicht reagierte.

Ligand	Ausbeute [%]	ee [%]	Konfiguration
4	70	3	<i>S</i>
5	50	14	<i>S</i>
6	78	40	<i>S</i>
7	78	39	<i>S</i>

Tabelle 4: Ergebnisse der Allylierung von **10** unter Standardbedingungen

Während die Ausbeuten von **12** mit den α -chiralen Liganden **4** und **5** (Abbildung 22) mit jenen der β -chiralen vergleichbar waren, führte der Einsatz von **6** und **7** zu wesentlich höheren ee. Zusätzlich unterscheiden sich die beiden Ligandentypen auch durch ihre Schutzgruppe. Der große Phenylring der Benzyloxy-Gruppe scheint sich geringfügig

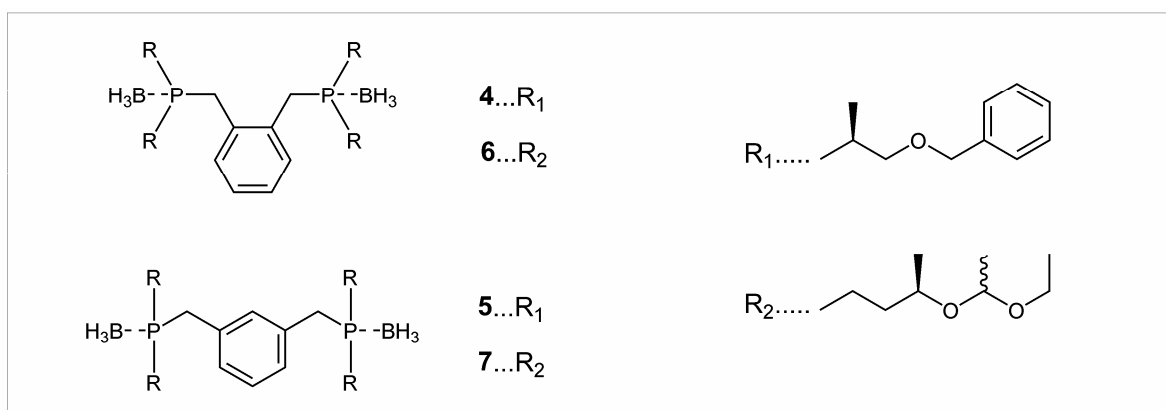


Abbildung 22: Liganden

negativ auf die Reaktionsgeschwindigkeit, aber sehr deutlich auf die Enantioselektivität auszuwirken. Obwohl die Ethoxyethylgruppe durch ein zusätzliches Chiralitätszentrum zu einer Diastereomerenmischung führte und der Katalysator im Falle der β -chiralen Liganden somit keine einheitliche Spezies war, war die asymmetrische Induktion vergleichsweise hoch, unabhängig von ortho- oder meta-Substitution und interessanterweise die gleiche wie im Fall der α -chiralen, umgekehrt konfigurierten Liganden.

Ligand	T [°C]	Methode	Ausbeute [%]	ee [%]	Konfiguration
4	0	b	0	-	-
4	20	a	81	8	<i>S</i>
4	0	c	60	1	<i>S</i>
7	20	a	78	39	<i>S</i>
7	35	c	92	20	<i>S</i>

Tabelle 5: Temperaturabhängigkeit der asymmetrischen Induktion bei Darstellung von 12

Als nächstes galt es, den Einfluss der Temperatur auf die asymmetrische Induktion zu untersuchen (Tabelle 5). Bei ähnlichen Untersuchungen in der Literatur konnten bei erniedrigter Temperatur höhere ee erzielt werden, was auch hier zu erwarten war.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 zusammengefasst. *Methode a* bedeutet eine Durchführung der Katalyse unter Standardbedingungen.⁵⁹ Kühlte man den Ansatz noch vor der Vereinigung von Pd und Ligand auf 0 °C, *Methode b*, fand keine Umsetzung statt. Dass in diesem Fall keine Trübung des Ansatzes zu bemerken war, bedeutete dass durch die erniedrigte Temperatur Pd(II) nicht reduziert und so vor Zugabe des Substrats, keine Katalysatorvorstufe gebildet wurde. Da das Substrat mit Pd einen offenbar inaktiven Pd(II)-Substrat-Komplex bildet, wurden Pd und L vor Einstellen der Reaktionstemperatur vereinigt und bei r.t. gerührt (*Methode c*).

Erniedrigte man die Temperatur, ging erwartungsgemäß die Ausbeute zurück, aber überraschenderweise auch die ee. Geringere Reaktionsgeschwindigkeit wirkte sich also negativ auf die ee aus, was bereits durch den sterischen Einfluss des Phenylrings aus Tabelle 4 gezeigt wurde. Bei erhöhter Temperatur konnte man den Umsatz steigern, aber auch hier war ein Verlust an ee zu verzeichnen. Durchführung der Katalyse bei r.t. brachte also die höchsten ee.

Da sich bei Erhöhung der Katalysatormenge die Ausbeute sowie die ee erhöhten, wurden unterschiedliche Verhältnisse von Pd/L eingesetzt (Tabelle 6).

Ligand	Pd [mol%]	Ligand [mol%]	Ausbeute [%]	ee [%]	Konfiguration
7	3	6	87	57	<i>S</i>
7	2	4	84	54	<i>S</i>
7	1	2	78	39	<i>S</i>
7	1	1	94	11	<i>R</i>
7	2	1	88	11	<i>S</i>

Tabelle 6: Einfluss unterschiedlicher Pd / L – Verhältnisse bei der Allylierung von 10

Aus der Tabelle lässt sich gut erkennen, dass bei einem Pd/L = 1:2 Verhältnis mit steigender Katalysatormenge die Ausbeute, sowie die ee ansteigen. Der größte Sprung von 39 % auf 54 % ee war bei Verdopplung der Katalysatormenge. Bei Einsatz der dreifachen Menge Katalysator stiegen die ee nur noch geringfügig. Dass bei Umkehrung des Pd/L Ausgangsverhältnisses von 1:2 auf 2:1 die ee drastisch fallen würden war zu erwarten, dass sich bei äquimolaren Mengen aber die Konfiguration ändert, war überraschend und lässt einen Wechsel des Mechanismus vermuten.

Da allylische Alkylierungen in der Literatur z.T. eine starke LM-Abhängigkeit zeigten, versuchte man, auch durch Variation des LM bessere asymmetrische Induktion bei der Alkylierung zu **12** zu erreichen. Untersucht wurden DCM, DMF, Toluol, ACN, und THF (Tabelle 7).

Ligand	LM	Ausbeute [%]	ee [%]	Konfiguration
7	DCM	78	39	<i>S</i>
7	DMF	0	-	-
7	Toluol	0	-	-
7	THF	0	-	-
7	ACN	94	55	<i>S</i>

Tabelle 7: Lösungsmiteleinfluss auf die asymmetrische Allylierung von 10

Eingesetzt wurde der bis dahin erfolgreichste Ligand **7** bei Standardbedingungen in allen fünf aprotischen LM. Die erfolgreiche Bildung des Katalysators war immer mit Ausfällen von elementarem Pd verbunden. Die dadurch auftretende dunkle Färbung war auch hier in allen Ansätzen bemerkbar. Dennoch konnte aus jenen mit DMF, Toluol und THF kein Produkt isoliert werden. Diese LM lassen offensichtlich keine Koordination des PdL₂ an die Doppelbindung des Substrates zu. Dagegen gelang es bei Einsatz von ACN allerdings, sowohl die Ausbeute, als auch die ee merklich zu steigern.

Ein weiterer Parameter der Verbesserung zuließ, war die Variation der Acetatkomponente. Neben KOAc wurde CsOAc und NaOAc getestet (Tabelle 8).

Ligand	Pd [mol%]	Ligand [mol%]	LM	Base	Ausbeute [%]	ee [%]	Konfiguration
7	2	4	DCM	KOAc	84	54	<i>S</i>
7	2	4	DCM	CsOAc	98	43	<i>S</i>
7	2	4	DCM	NaOAc	71	43	<i>S</i>
7	1	2	ACN	KOAc	94	55	<i>S</i>
7	1	2	ACN	CsOAc	93	43	<i>S</i>
7	1	2	ACN	NaOAc	94	35	<i>S</i>

Tabelle 8: Einfluss der Base auf die katalytische Darstellung von 12

Weniger anhand der Ausbeute, dafür umso deutlicher an den bis zu 20 % unterschiedlichen ee war zu erkennen, dass KOAc die am besten geeignete Base war.

Mit den optimierten Reaktionsbedingungen wurden schließlich mehrere Synthesen mit **11** als Substrat durchgeführt. Die Ergebnisse sind Tabelle 9 zu entnehmen.

Ligand	Pd [mol%]	Ligand [mol%]	LM	Base	ee [%]	Konfiguration
6	2	4	ACN	KOAc	12	(+)
7	2	4	ACN	KOAc	7	(+)

Tabelle 9: Synthese von 13

Mit Substrat **11** wurde eine deutlich geringere asymmetrische Induktion beobachtet. Allerdings war der Umsatz in beiden Fällen quantitativ.

Somit kann abschliessend festgestellt werden, dass die Borankomplexe **4** - **7** für den Einsatz in dieser Katalyse geeignet waren. Ausgeprägte Enantioselektivität wurde nur bei den β -chiralen Liganden festgestellt, unabhängig von deren unterschiedlicher Substitution am Xylylenfragment. Als bestes LM erwies sich ACN, in dem mit einem Pd/L –Verhältnis von 1:2 bei r.t., mit KOAc als Acetatkomponente, 55 % ee erzielt wurden. Es stellte sich heraus, dass durch Variation des Pd/L-Verhältnisses Einfluss auf den Mechanismus genommen werden kann. Interessanterweise wurde bei allen Ansätzen, sowohl mit α -(*R*) als auch mit β -(*S*) konfigurierten Liganden Produkt **12** immer mit (*S*)-Konfiguration erhalten.

3.4.1.3. Kinetischer Verlauf der Katalyse

Um festzustellen, ob die Enantioselektivität der Reaktion mit dem Umsatzgrad variiert, wurden über einen Zeitraum von 8 h in regelmäßigen Abständen Proben aus einem Katalyseansatz genommen und die ee des Produktes, sowie die ee des Eduktes bestimmt (Abbildung 23). Als Substrat wurde **10** und als Ligand **7** eingesetzt. Das Verhältnis von Pd/L war 2:4. Weitere Parameter entsprachen Standardbedingungen.

Das (*S*)-Enantiomer des Acetats wird mit größerer Geschwindigkeit umgesetzt als sein (*R*)-

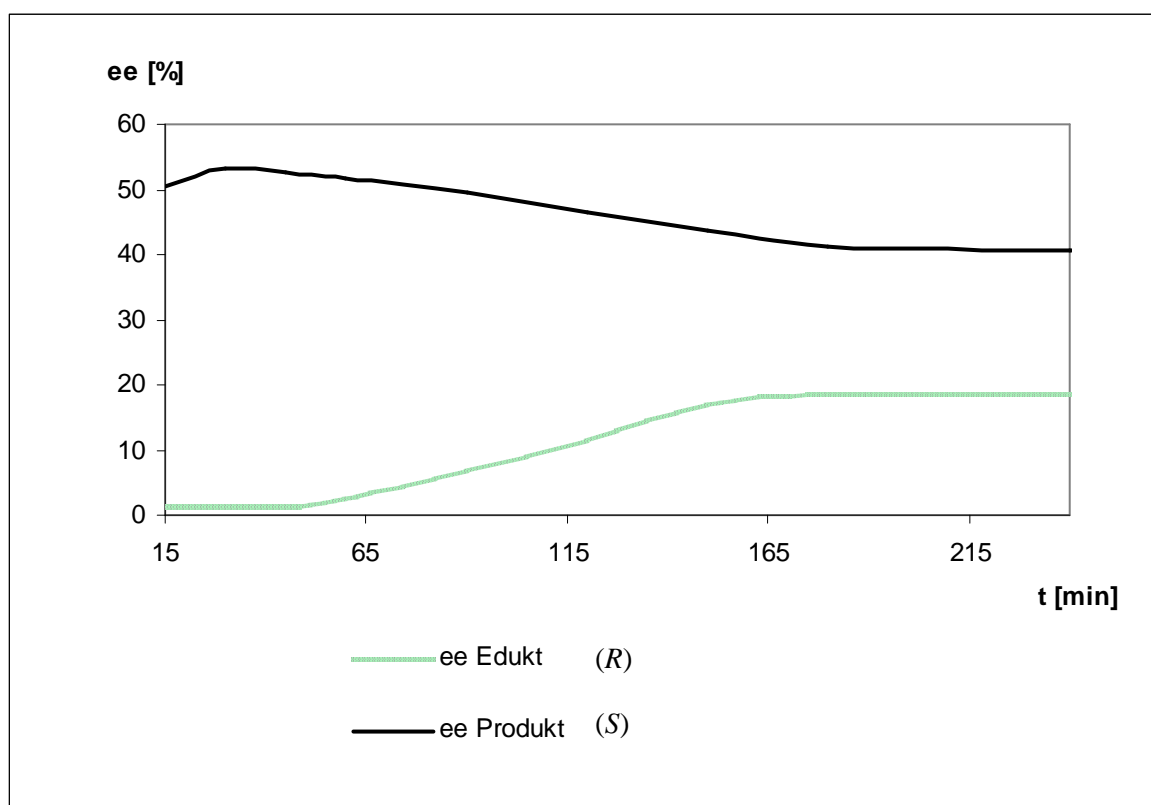


Abbildung 23: Kinetischer Verlauf der Katalyse

Analogon, weshalb über einen Zeitraum von etwa 170 min die Konzentration von (*R*)-**10** anstieg. Gleichzeitig nahmen die ee des Produktes ab. Nach 2 h und 50 min war kein Edukt im Reaktionsgemisch mehr nachzuweisen. Mit 2 mol% Katalysator war die Reaktion bei r.t. also nach 3 h zu Ende. Es wurde angenommen, dass der PdL_n-Komplex das (*S*)-Substrat ausreichend aktiviert, sodass ein Angriff des Nukleophils und Abgang des Acetats noch vor Ausbildung des Pd-Allyl-Komplexes wenigstens teilweise stattfindet (Abbildung 24). Die Umsetzung des (*R*)-Substrats, verlief nach Schema über einen der Pd-Allyl-Komplexe und lieferte ebenfalls bevorzugt (*S*)-Produkt.

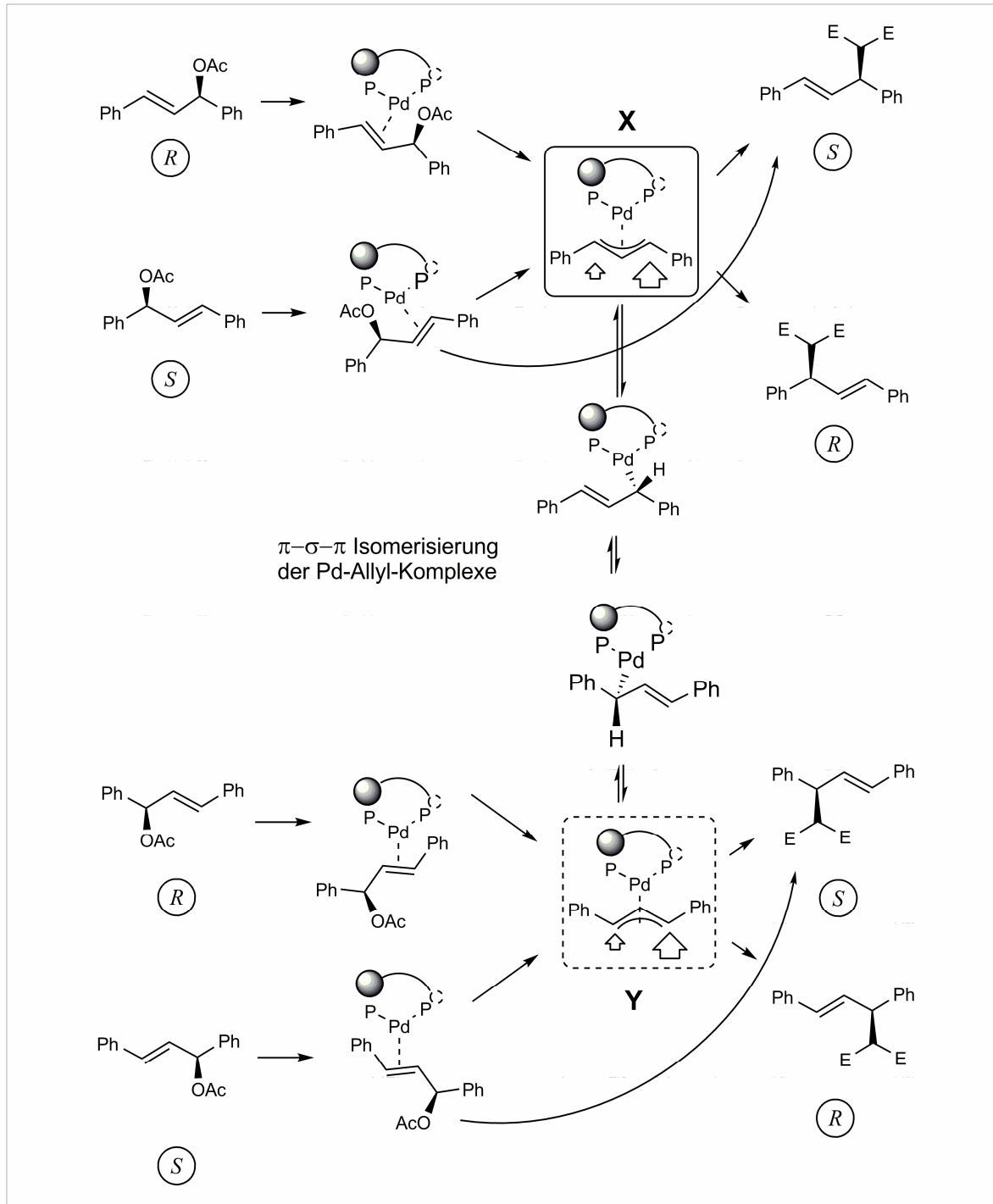


Abbildung 24: Schematischer Ablauf der allylischen Alkylierung (Y weniger stabil als X)

3.4.2. Asymmetrische Allylierung von Benzaldehyd

3.4.2.1. Mechanismus

Bei der untersuchten Allylierung eines Aldehyds handelt es sich um eine stereoselektive Addition von 2-Cycloalkenylzinkverbindungen, die Pd-katalysiert aus den 2-Cycloalkenylestern **14** und **15** und Diethylzink gebildet werden, an Benzaldehyd (Abbildung 25). Alle Reaktionen liefern nahezu ausschließlich die *syn*-Produkte. In allen

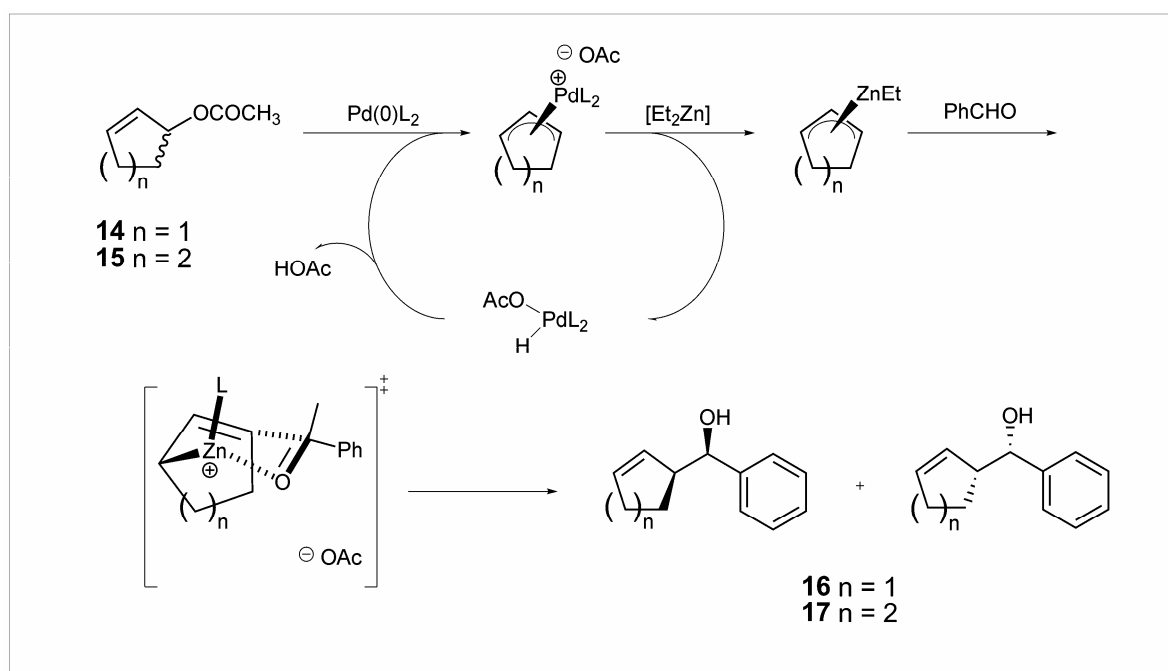


Abbildung 25: Mechanismus der Allylierung von Benzaldehyd

untersuchten Fällen wurde auch hier die gleiche Konfiguration, unabhängig von Struktur und Absolutkonfiguration des verwendeten Liganden erhalten. Der Mechanismus dieser Reaktion ist noch nicht vollständig geklärt.

Die Transmetallierung kommt laut Tamaru⁶⁰ zustande, indem eine Ethylgruppe vom Zn an das Pd transferiert wird, gefolgt von der Eliminierung des Diethylpalladiums. Eine stereoselektive Diskriminierung, die für die Enantiomerenanreicherung im Produkt verantwortlich ist, geschieht durch die asymmetrische Induktion, die durch die chirale Umgebung, während des Ethyltransfers, auf die mutmaßliche Allylzink-Spezies wirkt. Dass nur *syn*-Produkte gebildet werden, erklärt sich aus dem sechsgliedrigen Übergangszustand in Sesselform.⁶¹

3.4.2.2. Optimierung der Reaktionsbedingungen

Standardbedingungen für diese Reaktion waren Rühren des Ansatzes für 16 h bei r.t., mit THF als LM, 1 mol% Pd und einem Pd/L Verhältnis von 1:2. Die ersten Versuche wurden ausschließlich mit Cyclopentenylacetat durchgeführt. Bei Einsatz der neu synthetisierten Liganden, wurden folgende Ergebnisse erzielt:

Ligand	Ausbeute [%]	ee [%]
4	5	2
5	85	3
6	13	1
7	50	2

Tabelle 10: Allylierung von Benzaldehyd mit 14

Allen Liganden lieferten nur geringe Enantioselektivität. Für weitere Reaktionen wurden nur die beiden meta-substituierten Liganden **5** und **7** eingesetzt, da diese synthetisch leichter zugänglich waren als ihre ortho Analoga und bessere Reaktivität zeigten.

Vor allem die Reaktivität war stark LM-abhängig (Tabelle 11). Eingesetzt wurden die selben 5 LM, die auch bei der allylischen Alkylierung zur Anwendung kamen. Toluol verhinderte die katalytische Umsetzung, in allen anderen LM wurden, wenn auch nur geringfügig, bessere ee erhalten.

Ligand	LM	Ausbeute [%]	ee [%]
5	THF	85	3
5	ACN	46	4
5	Toluol	-	-
5	DCM	76	4
7	THF	50	2
7	ACN	43	5
7	Toluol	-	-
7	DCM	68	1
7	DMF	36	13

Tabelle 11: Einfluss der Variation des LM bei der Darstellung von 16

Auffällig waren die im Vergleich deutlich verbesserten ee von 13 % in DMF. Auch wenn die Ausbeute in anderen LM besser ausgefallen war, wurden weitere Versuche in DMF angesetzt.

Beim Erhöhen der Temperatur kam es zu keiner markanten Veränderung der Ausbeute oder der ee (Tabelle 12).

Ligand	T [°C]	LM	Ausbeute [%]	ee [%]
7	20	DMF	42	13
7	35	DMF	38	12

Tabelle 12: Einfluss der Temperaturerhöhung auf die Darstellung von 16

Das Ergebnis bei 20 °C mit 13% ee und 42% Ausbeute für Substrat **14** konnte nicht weiter verbessert werden.

Mit den ermittelten Reaktionsbedingungen wurden noch einige Ansätze mit Substrat **15** durchgeführt. Der Umsatz war bei r.t. quantitativ, die ee aber maximal 20%.

Abschließend kann festgestellt werden, dass das am besten geeignete LM DMF war, in dem mit einem PD/L-Verhältnis von 2.5:3.3 bei r.t. mit **7** das Produkt **16** mit 13 % ee hergestellt wurde. Die ee bewegten sich bei allen Liganden im unteren Bereich, weshalb man keine weiteren Versuche mit diesem Reaktionstyp durchführte.

4. EXPERIMENTELLER TEIL

4.1. Allgemeine Methoden

^1H und ^{13}C -NMR Spektren wurden auf einem „Avance DPX250“ und einem „Avance DPX400“ Spektrometer der Firma Bruker aufgenommen. Die chemische Verschiebung (δ) ist in ppm angegeben. Als LM wurde ausschließlich CDCl_3 verwendet und dessen Protonenrestsignal als Referenz auf 7.24 ppm gesetzt.

Folgende Abkürzungen wurden bei der Angabe der ^1H -, sowie der ^{13}C -NMR Spektren benutzt:

Singulett (s), Duplett (d), Triplet (t), Quartett (q) mit den Ergänzungen (p) für „pseudo“ und (b) für „breit“. Lag eine Substanz als Mischung von Isomeren vor, wurden die zu einem Isomer gehörenden Verschiebungen durch Kleinbuchstaben (a, b,...) gekennzeichnet. Konnten die Shiftwerte nicht eindeutig einzelnen Isomeren zugeordnet werden, wurden die entsprechenden Angaben mit einem „*“ markiert.

Säulenchromatographische Trennungen wurden mit „Macherey-Nagel Kieselgel 60“ (0.040 - 0.063 mm) durchgeführt. Zur Trennung aller tertiären Phosphinkomplexe wurde das Kieselgel mit 13 % w/w Wasser deaktiviert.

Dünnschichtchromatographie wurde auf DC-Alufolien mit Kieselgel 60 der Firma Merck durchgeführt. Detektion der Verbindungen erfolgte mittels einer Molybdän- oder einer Vanillin-Tauchlösung und anschließendem Erhitzen mittels Hotgun, sowie durch UV-Detektion (254 nm) (Molybdäntauchreagenz: 1 g Molybdänphosphorsäure, 4H₂O, 1L H₂SO₄ ; Vanillintauchbadreagenz: 27 g Vanillin, 380 mL EtOH, 20 mL konzentrierte H₂SO₄ und 50 mL H₂O).

Alle bei Katalysenreaktionen, sowie bei der Synthese der Phosphine verwendeten LM wurden vor Verwendung destilliert und nicht länger als zwei Wochen unter Argon und über 4 Å Molekularsieb aufbewahrt. THF wurde mit Natrium und Benzophenon, DCM, ACN, und DMF mit CaH₂ und Et₂O und Toluol mit LiAlH₄ absolutiert.

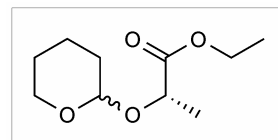
NaH wurde als 55 - 60% Dispersion in Mineralöl ohne separaten Reinigungsschritt eingesetzt. Zugabe von THF·BH₃, Et₂Zn und CF₃SO₃H erfolgte mit Spritzen. Die Standardlösungen der Liganden, Benzaldehyd, Benzylalkohol wurden mittels Mikroliterpipetten zugegeben. 1,3-Diphenyl-2-propenylacetat, sowie 2-Pentenylacetat wurden in 250 µL Glasschalen eingewogen und zusammen mit diesen in den Ansatz transferiert.

4.2. Vorstufen der Phosphinsynthese

4.2.1. (S)-Ethyl O-Tetrahydropyranyllactat (**18**)

4.2.1.1. Arbeitsvorschrift⁶²

Zu einer Mischung von 4.50 g (19.6 mmol) d,l-Camphersulfonsäure in 250 mL absolutiertem Et₂O wurden 46.2 g (392 mmol) Die Lösung wurde für 15 min heftig auf dem Eisbad gerührt, dann ließ man den Ansatz auf r.t. erwärmen und über Nacht rühren.



Nach Zugabe von 200 mL Et₂O wurde die Lösung mit ges. NaHCO₃-Lösung, Wasser, ges. Kochsalzlösung (jeweils 100 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Abrotieren der flüchtigen Bestandteile ergab 79.1 g (391 mmol, 100%) **18**, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

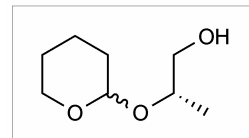
4.2.1.2. ¹H-NMR (250MHz) δ :

4.67 (m, 1H); 4.38 / 4.17 (2xq, J = 7.0 Hz, 1H); 4.16 (m, 2H); 3.87 (m, 1H); 3.47 (m, 1H); 1.85 (m, 1H); 1.69 (m, 2H); 1.52 (m, 3H); 1.42 / 1.36 (2xd, J = 7.0 Hz, 3H); 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H)

4.2.2. (S)-2-O-Tetrahydropyranylpropan-1,2-diol (**19**)

4.2.2.1. Arbeitsvorschrift⁶²

Zu einer Mischung von 32.0 g (820 mmol) LiAlH₄ in 800 mL Et₂O abs. wurden 166 g (820 mmol) Ester **18** in 350 mL Et₂O langsam über einen Zeitraum von 3 h zugetropft. Der Ansatz wurde 3 h unter Rückfluss erhitzt und dann über Nacht bei r.t. gerührt.



Die Reaktion wurde unter starkem Rühren und gekühlt auf 0 °C, durch tropfenweise Zugabe von 30 mL Wasser, 30 mL 15% NaOH und weiteren 100 mL Wasser gequenched. Der sich bildende weiße Niederschlag wurde abfiltriert und mit Et₂O (3 x 150 mL) gespült. Die vereinigten organischen Phasen wurden auf ein Volumen von etwa 500 mL einrotiert und über MgSO₄ getrocknet. Abrotieren des LM lieferte 131 g (820 mmol, 100%) **19**, das ohne weitere Reinigung eingesetzt werden konnte.

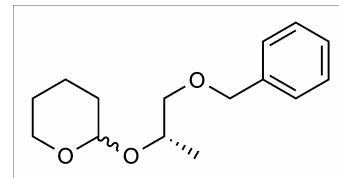
4.2.2.2. ¹H-NMR (250MHz) δ :

3.89 (m, 2H); 3.50 (m, 3H); 2.13 (sb, 1H); 1.78 (m, 3H); 1.48 (m, 4H); 1.10 / 1.19 (2xd, J = 6.3 Hz, 3H)

4.2.3. (S)-1-O-Benzyl-2-O-tetrahydropyranylpropan-1,2-diol (**20**)

4.2.3.1. Arbeitsvorschrift⁶²

Zu einer Mischung von 7.20 g (300 mmol) NaH in 200 mL absolutiertem THF wurde eine Lösung von 40.0 g (250 mmol) Alkohol **19** in 50 mL trockenem DMF zugefügt und der Ansatz für 30 min bei 0 °C gerührt. 47.0 g (275 mmol)



Benzylbromid wurden in einem Zeitraum von 15 min bei 0 °C zugetropft und der Ansatz 3.5 h bei r.t. gerührt.

Nach vorsichtiger Zersetzung von nicht umgesetztem NaH mit 25 mL Methanol wurden 500 mL Et₂O und 250 mL Wasser zugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase über MgSO₄ getrocknet. Abrotieren des Lösungsmittels ergab 62.0 g (248 mmol, 100%) **20**, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

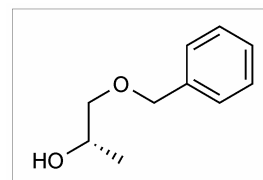
4.2.3.2. ¹H-NMR (250MHz) δ :

7.28 – 7.35 (m, 5H); 4.53 (m, 2H); 3.99 (m, 1H); 3.98 (m, 1H); 3.54 (m, 1H); 3.40 (m, 2H); 2.18 (m, 2H); 1.55 (m, 5H); 1.21 / 1.15 (2xd J = 6.3 Hz, 3H)

4.2.4. (S)-1-O-Benzylpropan-1,2-diol (**21**)

4.2.4.1. Arbeitsvorschrift⁶²

Zu einer Lösung von 64.0 g (256 mmol) Alkohol **20** in 500 mL Ethanol wurden 2.20 g (9.2 mmol) Pyridiniumtosylat gegeben und der Ansatz über Nacht bei r.t. gerührt. Nach Zugabe von weiteren 0.71 g (2.8 mmol) Pyridiniumtosylat wurde die Lösung 4 h unter



Rückfluss erhitzt, auf r.t. abgekühlt und auf ein Volumen von 200 mL einrotiert. Nach Zugabe von 500 mL Et₂O wurde die Lösung sukzessive gewaschen mit 1M HCl, ges. NaHCO₃-Lösung, Wasser und ges. Kochsalzlösung und über MgSO₄ getrocknet.

Nach Abziehen des LM im Vakuum erhielt man 40.0 g (238 mmol, 92%) des sekundären Alkohols **21**, der ohne weitere Reinigung eingesetzt wurde.

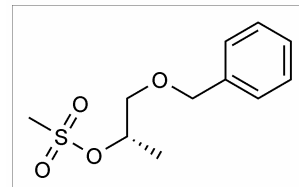
3.1.4.2 ¹H-NMR (250MHz) δ :

7.32 (m, 5H); 4.54 (s, 2H); 3.98 (m, 1H); 3.46 (dd, J = 3.1, 9.3 Hz, 1H); 3.27 (dd, J = 8.1, 9.3 Hz, 1H); 2.36 (d, J = 3.0 Hz, 1H); 1.13 (d, J = 6.4 Hz, 3H)

4.2.5. (S)-1-O-Benzyl-2-propanylmesylat (**22**)

4.2.5.1. Arbeitsvorschrift⁵⁵

Eine Lösung von 15.8 g (200 mmol) Pyridin in 40 mL DCM wurde 15 min auf dem Eisbad gekühlt und unter Rühren 11.5g (100 mmol) Mesylchlorid zugegeben. Nach weiteren 5 min Rühren wurden 16.6 g (100 mmol) **21** in einem Zeitraum von 1.5

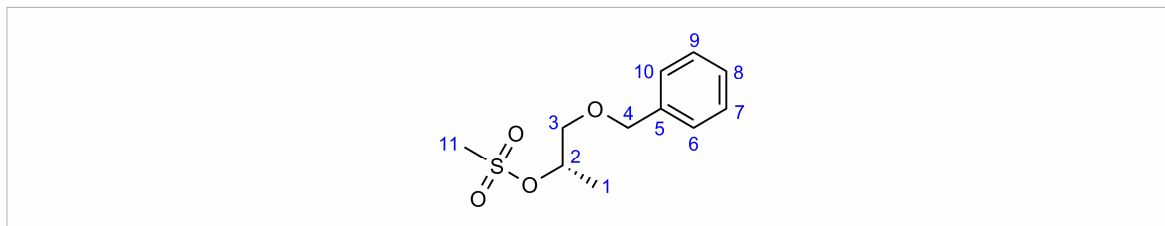


h zugegeben. Nach einer weiteren Stunde Rühren auf dem Eisbad, wurde die Mischung über Nacht im Kühlschrank aufbewahrt. Gewaschen wurde mit 4N HCl (30, 20, 10 mL), ges. NaHCO₃ Lösung, Wasser, ges. NaCl-Lösung und getrocknet über MgSO₄. Nach Filtration und Abdampfen des LM erhielt man 22.48 g (92.2 mmol, 92%) Mesylat **22**. Das orange, bei r.t. flüssige, Produkt konnte ohne weitere Reinigung eingesetzt werden.

4.2.5.2. Massenspektroskopie

HRMS(30 °C): Molmasse für C₁₁H₁₆O₄S berechnet = 244.0769, gefunden = 244.0772

4.2.5.3. Shifftabelle

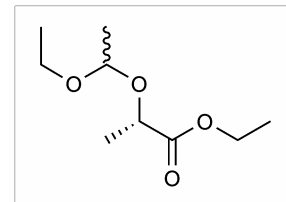


No.	¹ H Shift [ppm]	Multiplizität	Int.	J [Hz]	¹³ C Shift [ppm]
1	1.37	d	3	6.5	17.92
2	4.90	ddd	1	7.3 / 6.5 / 3.5	78.59
3	3.57	dd	1	11.0 / 7.3	72.59
	3.51	dd	1	11.0 / 3.5	
4	5.52	d	1	12.0	73.27
	4.56	d	1	12.0	
5	-	-	-	-	137.42
6, 10	-	-	5	-	128.42
7, 9	7.30	m	-	-	127.62
8	-	-	-	-	127.84
11	3.00	s	3	-	38.37

4.2.6. (S)-Ethyl 2-(1-ethoxyethoxy)propanoat (**23**)

4.2.6.1. Arbeitsvorschrift⁶³

Zu einer Lösung von 59.0 g (500 mmol) Ethyllactat in 82.9 g (550 mmol) Ethylvinylether wurden bei 20 °C 477 mg (2.50 mmol) TsOH•H₂O gegeben und der Ansatz eine Stunde gerührt. Die Mischung wurde mit 300 mL Et₂O verdünnt, gewaschen mit ges.



NaHCO₃-Lösung (3x150 mL) und getrocknet über MgSO₄. Abrotieren aller flüchtigen Bestandteile ergab 88.4 g (465 mmol, 92%) **23**, das ohne weitere Reinigung eingesetzt wurde.

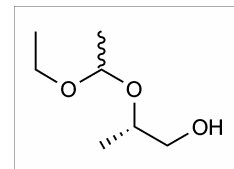
4.2.6.2. ¹H-NMR (250MHz) δ :

4.76 / 4.75 (2xq, J = 5.4 Hz, 1H); 4.30 / 4.26 (2xq, J = 6.8 Hz, 1H); 4.17 (q, J = 7.1 Hz, 2H); 3.57 (m, 2H); 1.39 / 1.36 (2xd, J = 6.8 Hz, 3H); 1.34 / 1.29 (2xd, J = 5.4 Hz, 3H); 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H); 1.16 / 1.14 (2xt, J = 7.0 Hz, 3H)

4.2.7. (S)-2-(1-Ethoxyethoxy)-1-propanol (**24**)

4.2.7.1. Arbeitsvorschrift⁶³

Eine Lösung von 37.2 g (196 mmol) **23** in 80 mL Et₂O abs. wurde langsam zu einer Mischung von 5.90 g (156 mmol) LiAlH₄ in 80 mL Et₂O zugetropft und bei -20 °C über Nacht gerührt. Nach Hydrolyse mit 54 mL Wasser wurde die organische Phase abdekantiert und der weiße Niederschlag mit Et₂O gewaschen (3x50 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser und ges. Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Abrotieren aller flüchtigen Bestandteile ergab 17.4 g (117 mmol, 59%) **24** als Diastereomerenmischung, die ohne weitere Reinigung verwendet wurde.



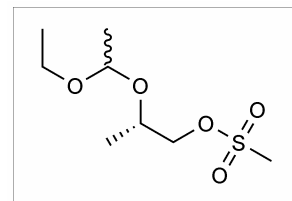
4.2.7.2. ¹H-NMR (250MHz) δ :

4.77 / 4.69 (2xq, J = 5.2 Hz, 1H); 3.78 (m, 1H); 3.63 (m, 1H); 3.49 (m, 3H); [3.11 (dd, J = 3.6, 8.6 Hz) 2.37 (dd, J = 4.8, 8.0 Hz)] (1H); 1.32 / 1.31 (2xd, J = 2.7 Hz, 3H); 1.19 / 1.19 (2xt, J = 7.0 Hz, 3H); 1.14 / 1.09 (2xd, J = 6.4 Hz, 3H)

4.2.8. (S)-2-(1-Ethoxyethoxy)-1-propylmesylat (**25**)

4.2.8.1. Arbeitsvorschrift⁵⁵

17.4 g (117 mmol) **24** wurden in 100 mL Pyridin gelöst und im Eisbad gekühlt. Mittels Pasteurpipette wurden 14.4 g (125 mmol) Mesylchlorid langsam zugetropft. Die Lösung erwärmte sich unter Rühren über 30 min auf r.t. und wurde weitere 16 h gerührt.



Nach Zugabe von 100 mL Et₂O und 50 mL Wasser wurde noch 20 min gerührt, die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit Et₂O (2x70 mL) und die vereinten organischen Phasen mit 2% HCl (2x100 mL), ges. NaHCO₃-Lösung (2x100 mL), Wasser (3x100 mL) und ges. Kochsalzlösung (2x100 mL) gewaschen. Nach Trocknung über MgSO₄ und Einrotieren der Lösung, wurde mehrmals mit Toluol abrotiert (3x30 mL). So konnten 26.8 g (116 mmol, 100%) Mesylat **25** in Form eines intensiv orange gefärbten Öls isoliert werden, das ohne weitere Reinigung eingesetzt wurde.

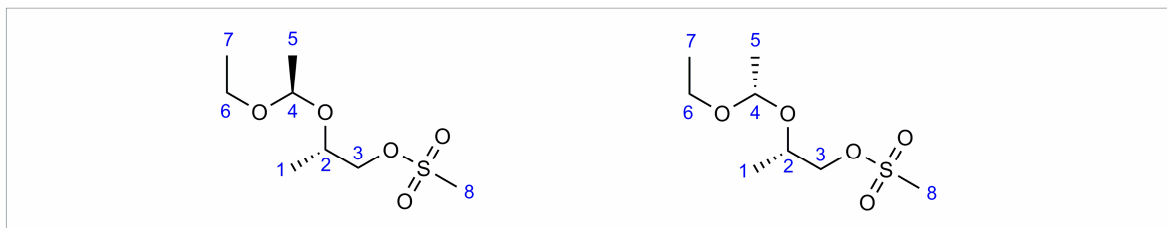
4.2.8.2. Massenspektroskopie

HRMS(30 °C): Molmasse für C₇H₁₅O₅S (M - CH₃)

berechnet = 211.0640

gefunden = 211.0634

4.2.8.3. Shifftabelle

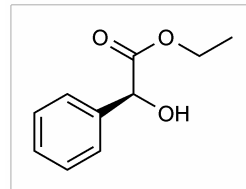


No.		¹ H Shift [ppm]	Multiplizität	Int.	J [Hz]	¹³ C Shift [ppm]
1	a	1.22	d	3H	6.5	17.82
	b	1.18	d		6.4	16.81
2	a	3.99	m	1H	-	69.80
	b	3.99	m			68.58
3	a	4.15	m	1H	-	72.88
	b	4.15	m			
		4.08	m			
4	a	4.77	q	1H	5.3	99.87
	b	4.76	q		5.3	99.47
5	a	1.30	d	3H	5.0	20.48, 20.34
	b	1.29	d		4.9	
6	a	3.48	m	1H	-	60.36
	b	3.61	m			
7		1.18	bt	3H	7.0	15.23
8	a	3.02	s	3H	-	37.52
	b	3.01	s			

4.2.9. (S)-Ethylmandelat (**26**)

4.2.9.1. Arbeitsvorschrift⁶⁴

45.1 g (296 mmol) Mandelsäure wurde 8 h lang unter Rückfluss am Wasserabscheider, in einer Mischung aus 170 mL Toluol, 56.2 mL Ethanol und 0.35 mL conc. H₂SO₄ erhitzt. Die auf r.t. abgekühlte Lösung wurde mit ges. NaHCO₃ Lösung (3x100 mL) gewaschen und die wässrigen Phasen mit Et₂O (3x50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Abrotieren aller flüchtigen Bestandteile lieferte 53.0 g (295 mmol, 100%) des Esters **26**, der ohne weitere Reinigung eingesetzt wurde.



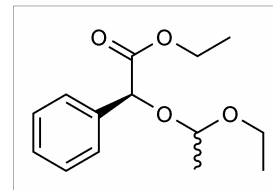
4.2.9.2. ¹H-NMR (250MHz) δ :

7.35 (m, 5H); 5.15 / 5.13 (2xs, 1H); 4.27, 4.13 (2xq, J = 7.1 Hz, 1H); 4.20 (qxd, J = 7.0 / 13.8 Hz, 1H); 3.47 (d, J = 5.6, 1H); 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3H)

4.2.10. (S)-Ethyl 2(1-ethoxyethoxy)mandelat (**27**)

4.2.10.1. Arbeitsvorschrift⁶³

Zu einer Lösung von 11.3 g (62.7 mmol) Ethylmandelat **26** in 60 mL Ethylvinylether gab man bei 0 °C 120 mg TsOH•H₂O und rührte für 1 h auf dem Eisbad. Der Ansatz wurde mit 60 mL Et₂O verdünnt und mit ges. NaHCO₃ Lösung (3x50 mL) gewaschen und



über MgSO₄ getrocknet. Abrotieren aller flüchtigen Bestandteile ergab 15.7 g (62 mmol; 99%) des geschützten Esters **27**, der ohne weitere Reinigung verwendet werden konnte.

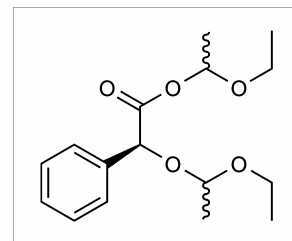
4.2.10.2. ¹H-NMR (250MHz) δ :

7.26 - 7.50 (m, 5H); 5.90 (m, 1H); 5.18 (dd, J = 6.2, 14.7 Hz, 1H); 4.92 / 4.78 (2xq, J = 5.4 Hz, 1H), 4.78 (m) (1H); 3.48 (m, 1H); 3.46 / 3.21 (2xm, 1H); 1.35 (d, J = 5.3 Hz, 3H); 1.13 (m, 3H); 1.12 / 0.96 (2xt, J = 7.0 Hz, 3H)

4.2.11. (S)-1-Ethoxy-1-ethyl 2(1-ethoxyethoxy)mandelat (**28**)

4.2.11.1. Arbeitsvorschrift

Zu einer Lösung von 30.4 g (200 mmol) Mandelsäure in 120 mL Ethylvinylether wurden bei 0 °C 220 mg (42.0 mmol, 21 Mol-%) TsOH·H₂O gegeben und der Ansatz für 1.5 h gerührt. Nach Verdünnung mit 100 mL Et₂O wurde die org. Phase mit ges.



NaHCO₃-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Abrotieren aller flüchtigen Bestandteile ergab 63.0 g (200 mmol, 100%) des Esters **28** als Isomerenmischung, die ohne weitere Reinigung eingesetzt wurde.

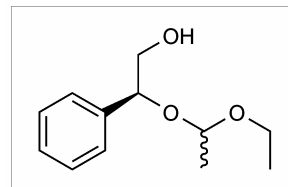
4.2.11.2. ¹H-NMR (250MHz) δ :

7.46 - 7.30 (m, 5H); 5.89 (m, 1H); 5.22, 5.19, 5.16, 5.14 (4xs, 1H); 4.92 / 4.92 / 4.78 / 4.76 (4xq, J = 5.3 Hz, 1H); 3.61 (m, 1H); 3.48 (m, 2H); 3.20 (m, 1H); 1.37 / 1.36 / 1.24 / 1.23 (4xd J = 5.2 Hz, 3H); 1.35, 1.34 (2xd, J = 5.4 Hz, 3H); 1.11 (t, J = 2.2 Hz, 3H); 1.11 / 0.95 (2xt, J = 7.0, 3H)

4.2.12. (S)-1-(1-Ethoxyethoxy)-1-phenyl-2-ethanol (**29**)

4.2.12.1. Arbeitsvorschrift I

Zu einer Lösung von 8.10 g (213 mmol) LiAlH_4 in 90 mL Et_2O gab man tropfenweise bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ eine Lösung von 63.0 g (213 mmol) **28** in 90 mL Et_2O und rührte den Ansatz über Nacht.



Nach Hydrolyse mit 75 mL Wasser wurde die organische Phase abdekantiert und der verbleibende weiße Niederschlag mit Et_2O extrahiert (3x100 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser und ges. Kochsalzlösung (je 2x150 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und einrotiert. Gewonnen wurden 43.0 g (202 mmol, 95%) **29**.

4.2.12.2. Arbeitsvorschrift II⁶³

Zu einer Mischung von 2.11 g (55.6 mmol) LiAlH_4 in 50 mL Et_2O abs. wurde bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ eine Lösung von 15.7 g (62.1 mmol) **27** in 50 mL Et_2O getropft und der Ansatz über Nacht bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt.

Nach Quenchen mit 19 mL Wasser wurde die organische Phase abdekantiert und der verbleibende Niederschlag mit Et_2O (3x50 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Abziehen aller flüchtigen Bestandteile ergab 12.6 g (60.0 mmol, 96%) Produkt, das ohne weitere Reinigung eingesetzt wurde.

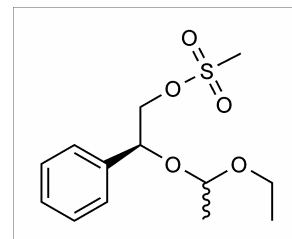
4.2.12.3. $^1\text{H-NMR}$ (250MHz) δ :

7.26 – 7.35 (m, 5H); 4.60 (m, 1H); 4.8 (m, 1H); 3.62 (m, 3H); 3.53 / 3.25 (2xm, 1H); 2.62 (dd, $J = 4.0, 8.8\text{ Hz}$), 2.28 (dd, $J = 4.0, 8.8\text{ Hz}$) (1H); 1.31 / 1.29 (2xd, $J = 5.3\text{ Hz}$, 3H); 1.01 / 1.19 (2xt, $J = 7.0\text{ Hz}$, 3H)

4.2.13. (S)-2-(1-Ethoxyethoxy)-1-phenyl-1-ethylmesylat (**30**)

4.2.13.1. Arbeitsvorschrift⁵⁵

Zu einer Lösung von 10.2 g (48 mmol) **29** in 50 mL Pyridin wurden unter Rühren auf dem Eisbad 6.02 g (52 mmol) Mesylchlorid langsam zugetropft. Nach einer Stunde rühren bei 0 °C wurde der Ansatz über Nacht im Kühlschrank belassen.



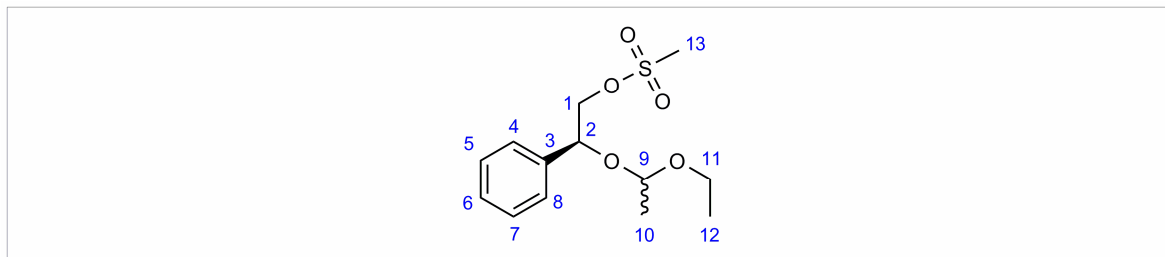
Nach Zugabe von 60 mL Et₂O und 30 mL Wasser wurde noch 20

min gerührt, die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit Et₂O (2x50 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit 2% HCl (2x50 mL), ges. NaHCO₃ Lösung (2x50 mL), Wasser (3x50 mL) und ges. Kochsalzlösung (2x50 mL) gewaschen. Nach Trocknung über MgSO₄ und Einrotieren der Lösung, wurde mehrmals mit Toluol abrotiert (3x20 mL). So konnten 13.5 g (47 mmol, 98%) des Mesylates in Form eines gelben Öls isoliert werden, das ohne weitere Reinigung eingesetzt wurde.

4.2.13.2. Massenspektroskopie

HRMS(60 °C): Molmasse für C₁₃H₂₀O₅S berechnet = 288.1031, gefunden = 288.1025

4.2.13.3. Shifftabelle

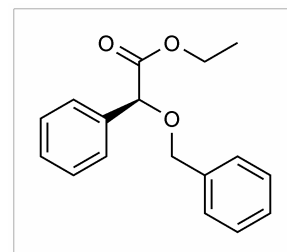


No.		¹ H Shift [ppm]	Multipl - zität	Int.	J [Hz]	¹³ C Shift [ppm]
1	a/b	4.18 – 4.31	m	2	-	72.68 72.63
2	a b	4.94 4.83	pt m	1	3.8	
3	a/b	-	-	-	-	138.26 137.11
4-8	a/b	7.25 - 7.40	m	5	-	128.66 128.62 128.52 128.34 127.08 126.71
9	a b	4.59 4.82	q q	1	5.3	97.75 99.99
10	a b	1.25 1.24	d d	3	5.3	20.32 20.15
11	a b	3.51 3.23 3.57	m m m	2	-	59.97 61.27
12	a b	1.13 0.96	t t	3	7.0	15.18 14.78
13	a/b	2.93 2.90	s s	3	-	37.51 37.36

4.2.14. (S)-Ethyl 2-Benzoyloxymandelat (**31**)

4.2.14.1. Arbeitsvorschrift⁵⁶

Zu einer Mischung von 252 mg (6.30 mmol) NaH in 15 mL trockenem Et₂O wurde im Eisbad unter Argon 6.81 g (63 mmol) Benzylalkohol in 10 mL Et₂O langsam zugegeben. Nachdem der Ansatz homogen geworden ist (etwa 10 min) wurden 8.67 g (60.0 mmol) CCl₃CN zugefügt und nach 5 min im Eisbad, 90 min bei



r.t. gerührt. Nach Zugabe von 258 µL (204 mg; 6.30 mmol) Methanol wurden weitere 15 min gerührt und dann sukzessive 1.40 g (9 mmol) CF₃SO₃H und 5.40 g (30.0 mmol) Hydroxyester **26** zugegeben und die Reaktion über Nacht gerührt.

Nach Zugabe von 150 mL Et₂O wird der Ansatz mit gesättigter NaHCO₃- und ges. Kochsalzlösung (je 2x100 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Abrotieren erhielt man 9.0 g Rohprodukt. Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie (2 Säulen je 4.5 g Rohprodukt; l = 80 cm, d = 4 cm; SiO₂, Et₂O/PE, 1:5) und lieferte 8.20 g (30.0 mmol, 100%) **31**.

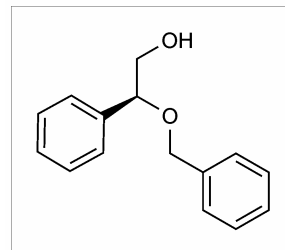
4.2.14.2. ¹H-NMR (250MHz) δ :

7.44 (m, 2H); 7.33 (m, 8H); 4.91 (s, 1H); 4.59 (s, 2H); 4.16 (m, 2H); 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3H)

4.2.15. (S)-2-Benzoyloxy-2-phenylethanol (**32**)

4.2.15.1. Arbeitsvorschrift⁵⁶

Unter Argon wurde eine Lösung von 3.10 g (11.6 mmol) **31** in 15 mL THF abs. tropfenweise zu einer Mischung von 875 mg (23.2 mmol) LiAlH₄ in 15 mL THF zugefügt und der Ansatz 2 h bei r.t. gerührt.



Die Mischung wurde mit Et₂O (3x100 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung (je 2x100 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Abrotieren aller flüchtigen Bestandteile ergab 2.90 g Rohprodukt, das mittels Säulenchromatographie (l = 80 cm, d = 4 cm; SiO₂, Et₂O/PE, 1:1) gereinigt wurde. Man erhielt 2.53 g (11.1mmol; 96%) **32**.

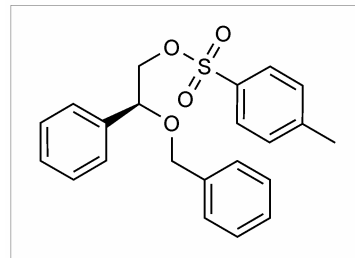
4.2.15.2. ¹H-NMR (250MHz) δ :

7.36 (m, 5H); 7.32 (m, 5H); 4.53 (m, 2H); 4.34 (m, 1H); 3.68 (m, 2H); 2.18 (m, 1H)

4.2.16. (S)-2-Benzylloxy-2-phenylethyl-4-tosylat (**33**)

4.2.16.1. Arbeitsvorschrift⁵⁶

Zu einer Lösung von 2.50 g (11.1 mmol) **32** in 15 mL Pyridin wurden 4.22 g (22.2 mmol) TsCl gegeben und der Ansatz bei r.t. über Nacht gerührt.



Nach Verdünnung mit 100 mL Wasser wurde die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3x60 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit 15% HCl und Wasser gewaschen und über MgSO₄ getrocknet.

Abrotieren ergab 4.02 g Rohprodukt, das mittels Säulenchromatographie (l = 70 cm, d = 4 cm; SiO₂, Et₂O/PE, 1:2) gereinigt wurde. Die Ausbeute betrug 3.92 g **33** (10 mmol, 92%).

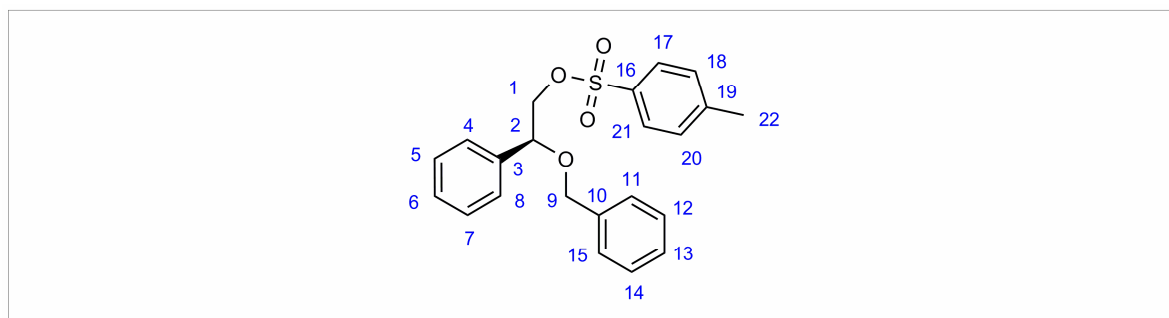
4.2.16.2. Massenspektroskopie

HRMS(ESI): Molmasse für C₂₂H₂₂O₄SNa (M + Na)

berechnet = 405.1137

gefunden = 405.1144

4.2.16.3. Shifftabelle

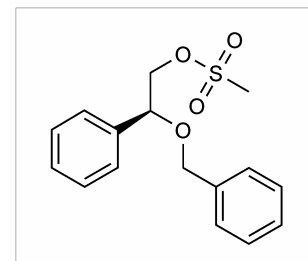


No.	¹ H Shift [ppm]	Multipli - zität	Int.	J [Hz]	¹³ C Shift [ppm]
1	4.09	dd	1	4.0 / 10.7	72.81
	4.19	dd	1	8.0 / 10.6	
2	4.60	dd	1	4.0 / 8.0	78.71
3	-	-	-	-	136.96
4 / 8	7.22 – 7.35	mb	2	-	127.03
9	4.30	d	1	11.8	70.77
	4.48	d	1	11.7	
10	-	-	-	-	137.65
11 / 15	7.22 – 7.35	mb	2	-	127.63
16	-	-	-	-	133.00
21 / 17	7.70	d	2	8.3	127.85
19	-	-	-	-	144.58
18 / 20	7.24	d	2	8.3	129.69
5 / 6 / 7 12 / 13 / 14	7.22 – 7.35	mb	6	-	128.29 / 128.61 / 128.70 /
22	2.41	s	3	-	21.57

4.2.17. (S)-2-Benzoyloxy-2-phenylethylmesylat (**34**)

4.2.17.1. Arbeitsvorschrift⁵⁵

5.40 g (23.5 mmol) **32** wurden in 50 mL Pyridin gelöst und im Eisbad gekühlt. Mittels Pasteurpipette wurden 4.10 g (35.0 mmol) Mesylchlorid zugetropft. Man ließ die Lösung 30 min bei Rühren auf r.t. erwärmen und weitere 16 h rühren.



Nach Zugabe von 50 mL Et₂O und 50 mL Wasser wurde noch 20 min gerührt, die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit Et₂O (2x40 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit 2% HCl (2x50 mL), ges. NaHCO₃ Lösung (2x40 mL), Wasser (3x50 mL) und ges. Kochsalzlösung (2x50 mL) gewaschen. Nach Trocknung über MgSO₄ und Einrotieren der Lösung wurde mehrmals mit Toluol abrotiert (3x30 mL). Auf diese Weise wurden 6.40 g Rohprodukt isoliert, das mittels Säulenchromatographie l = 70 cm, d = 4 cm; SiO₂, Et₂O/PE, 1:2) gereinigt wurde. Man erhielt 5.60 g (18.6 mmol, 79%) **34**.

4.2.17.2. Massenspektroskopie

HRMS(70 °C): Molmasse für C₁₆H₁₈O₄S berechnet = 306.0926, gefunden = 306.0932

4.2.17.3. ¹H-NMR (250MHz) δ :

7.40 – 7.28 (m, 10H); 4.69 (dd, J = 3.5 / 8.1, 1H); 4.55 / 4.36 (2xd, J = 11.4, 2H); 4.37 (dd, J = 8.1, 11.0, 1H); 4.26 (dd, J = 3.5, 11.2, 1H); 2.90 (s, 3H)

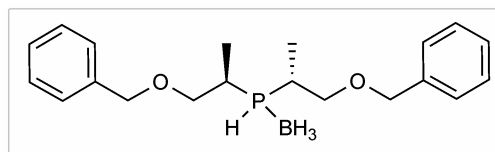
4.3. Synthese der Phosphinkomplexe

4.3.1. (*R,R*)-Bis(benzyloxy-1-methylethyl)phosphan • BH₃ Komplex (**1**)

4.3.1.1. Arbeitsvorschrift⁵⁵

Die Reaktion wurde unter Argon durchgeführt.

Eine Mischung von 3.63 g (36.3 mmol) Na₃P in 30 mL DMF abs. wurde entgast und im Eisbad



auf 0 °C gekühlt und eine Lösung von 26.7 g (109 mmol) **22** in 40 mL THF langsam zugegeben. Der Ansatz wurde über Nacht bei 40 °C gerührt, alle LM unter Vakuum abgesaugt, 40 mL entgastes THF zugegeben und auf 0 °C gekühlt. Langsam wurden unter Rühren 131 mL (13.1 mmol) einer 1M Lösung von BH₃ in THF zugetropft. Nach weiteren 3 h Rühren auf dem Eisbad wurde mit 30 mL 2% HCl gequenchet, gefolgt von 70 mL Et₂O. Die wässrige Phase wurde zweimal mit 50 mL Et₂O extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und ges. Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Filtration und Abdampfen der LM ergab 19.2 g Rohprodukt, das mittels Chromatographie gereinigt wurde (2 Säulen je ~10.0 g Rohprodukt; l = 80 cm, d = 6 cm; SiO₂, Et₂O/PE, 5:95). 6.12 g (17.6 mmol; 48%) des Phosphins **1** wurden als farbloses Öl isoliert.

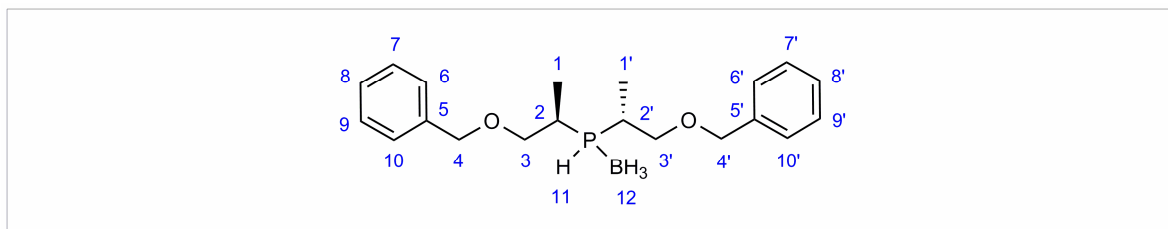
4.3.1.2. Massenspektroskopie

HRMS(ESI): Molmasse für C₂₀H₂₇O₂PNa (M – BH₃ + Na)

berechnet = 353.1646

gefunden = 353.1640

4.3.1.3. Shifftabelle

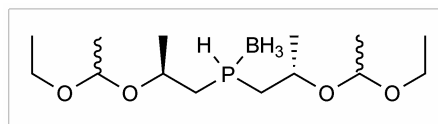


No.	¹ H Shift [ppm]	Multiplizität	Int.	J [Hz]	¹³ C Shift [ppm]	Multiplizität	J _{PC} [Hz]
1/1'	1.18	dd	3	7.2 17.7	14.20	d	2.6
	1.22	dd	3	7.2 16.0	12.57	s	-
2/2'	2.32	m	1	-	26.14	d	34.11
	2.40	m	1	-	26.59	d	33.44
3/3'	3.60	m	4	-	71.06 71.42	d d	1.30 1.95
	4	a 4.51	d	2	11.9	73.22 /	s
b 4.44		d	11.9				
4'	a 4.50	d	2	11.6	73.32	s	-
	b 4.45	d		11.7			
5/5'	-	-	-	-	137.91 137.83	s s	- -
	6/10 6'/10'	7.24 –	m	10	-	128.35 128.42	s s
7-9 7'-9'		7.36			127.68 127.73 127.77	bs s s	- - -
11	4.61	dm	1	371	-	-	-
12	0.04 – 0.90	bm	3	-	-	-	-

4.3.2. (*S,S*)-Bis[2-(1-ethoxyethoxy)-2-methylethyl]phosphan • BH₃ Komplex (2)

4.3.2.1. Arbeitsvorschrift⁴⁷

455 mg (4.55 mmol) Na₃P wurden unter Argon in 15 mL THF abs. suspendiert und bei 0 °C eine Lösung von 3.30 g (14.4 mmol) Mesylat **25** in 15 mL THF



zugetropft. Nach weiteren 30 min auf dem Eisbad wurde der Ansatz 15 h bei 30 °C gerührt. Nach erneutem Abkühlen auf 0 °C wurden 12.5 mL (12.5 mmol) einer 1M Lösung des BH₃ • THF Komplexes in THF zugetropft und eine weitere Stunde bei 0 °C gerührt. Nach quenchen mit 0.11 mL Wasser wurden 30 min bei 0 °C und 30 min bei r.t. gerührt.

Noch auf dem Eisbad wurde vorsichtig Wasser zugetropft bis keine Gasentwicklung mehr stattfand, 80 mL Et₂O und 30 mL H₂O zugegeben, die wässrige Phase mit 50 mL Et₂O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaHCO₃ (ca. 2x100 mL) und ges. Kochsalzlösung gewaschen. Nach Trocknung über MgSO₄ und Abrotieren aller flüchtigen Bestandteile gewann man 2.34 g Rohprodukt in Form eines farblosen Öles, das durch Säulenchromatographie gereinigt wurde (l = 40 cm, d = 4 cm; SiO₂, Et₂O/PE, 20:80). Man erhielt 708 mg (2.32 mmol; 50%) Produkt. NMR stimmt mit Literatur überein.

4.3.2.2. Massenspektroskopie

HRMS(ESI): Molmasse für C₁₄H₃₁O₄PNa (M – BH₃ + Na)

berechnet = 317.1858

gefunden = 317.1853

4.4. Synthese tertiärer Diphosphan-Boran-Komplexe mittels Phasentransferkatalyse

4.4.1. Allgemeine Arbeitsvorschrift

Zu einer Lösung von 1.20 mmol sekundärem Phosphan-Boran-Komplex in 5 mL Toluol wurden unter heftigem Rühren zuerst 10 mL 50% wässrige KOH, dann 20 mg Phasentransferkatalysator (Bu_4NBr) gegeben. Bei 0 °C wurden 0.50 mmol Xylylendibromid (ortho oder meta) zugesetzt, unter heftigem Rühren der Ansatz auf r.t. erwärmt und für 10 h gerührt. Nach erneutem Abkühlen auf 0 °C wurden weitere 0.50 mmol Xylylendibromid (ortho oder meta) zugeführt und weitere 10 h gerührt. Der Verlauf der Reaktion wurde mittels DC beobachtet.

Die Reaktion wurde durch Zufügen von 20 mL Et_2O beendet. Die organische Phase wurde mit Wasser und ges. Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet über MgSO_4 , einrotiert und mittels Säulenchromatographie gereinigt.

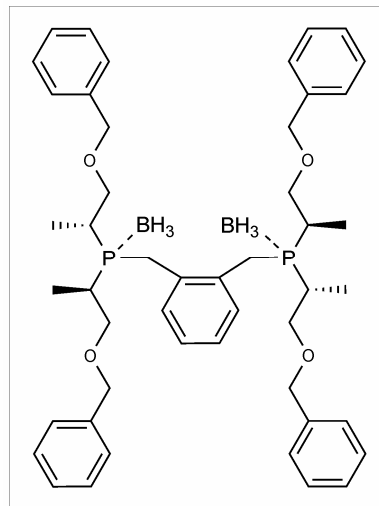
4.4.2. (*R,R*)-1,2-Bis{[bis(2-benzyloxy-1-methylethyl)phosphanyl]methyl}benzen • 2 BH₃ (**4**)

826 mg (2.40 mmol) **1**; 265 mg (1 mmol)

o-Xylylendibromid; 30 mg Bu₄NBr

Säulenchromatographie (l = 40 cm, d = 2 cm; SiO₂,
Et₂O/PE, 30:70)

Ausbeute 440 mg (0.56 mmol; 56 %)



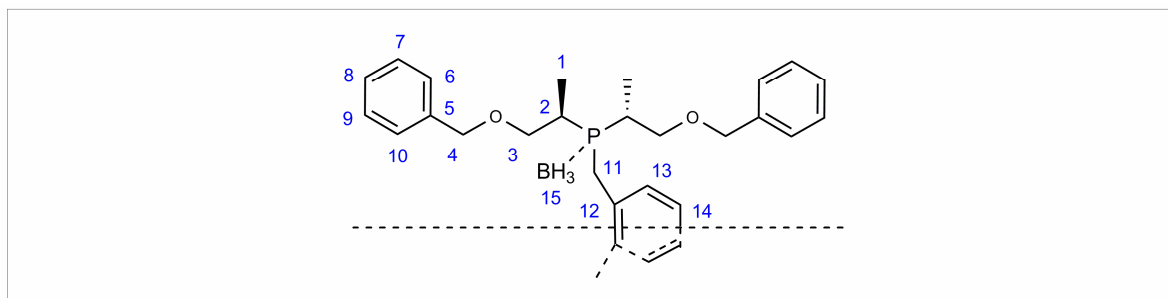
4.4.2.1. Massenspektroskopie

HRMS(ESI): Molmasse für C₄₈H₆₃O₄BP₂Na (M – BH₃ + Na)

berechnet = 799.4201,

gefunden = 799.4227

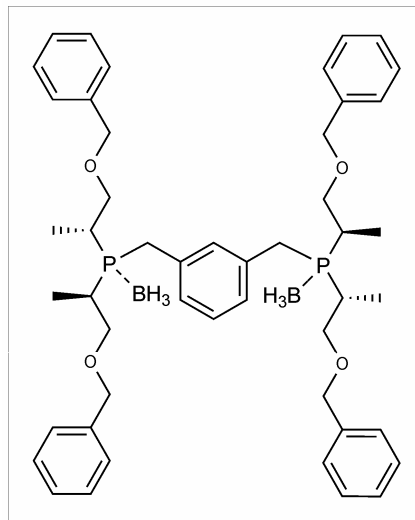
4.4.2.2. Shifftabelle



No.	¹ H Shift [ppm]	Multiplizität	Int.	J [Hz]	¹³ C Shift [ppm]	Multiplizität	J _{PC} [Hz]
1,1'	1.25	m	12	-	12.34; 12.36; 12.38; 12.40	-	-
2	2.20	m	2	-	28.24	d	23.4
2'	2.32	m	2	-	27.94	d	23.4
3'	3.44	m	4	-	70.88	m	-
3	3.72	m	4	-	70.88	m	-
4	4.43	s	4	-	72.95	s	-
	4.35	m	4	-	72.98	s	-
5	-	-	-	-	137.86 137.93	s s	-
6;10					128.3; 128.29	s	-
7;9	7.43 – 7.26	m	20	-	127.64	s	-
8					127.59; 127.57	s	-
11	3.28 3.55	t (p) dd	2 2	14.1 10.7 / 14.3	26.74	d	27.1
12	-	-	-	-	132.84	m	-
13	7.19	m	2	-	131.53	m	-
14	7.14	m	2	-	126.92	m	-
15	1.05 - 0.15	m (b)	6	-	-	-	-

4.4.3. (*R,R*)-1,3-Bis{[bis(2-benzyloxy-1-methylethyl)phosphanyl]methyl}benzen • 2 BH₃ (**5**)

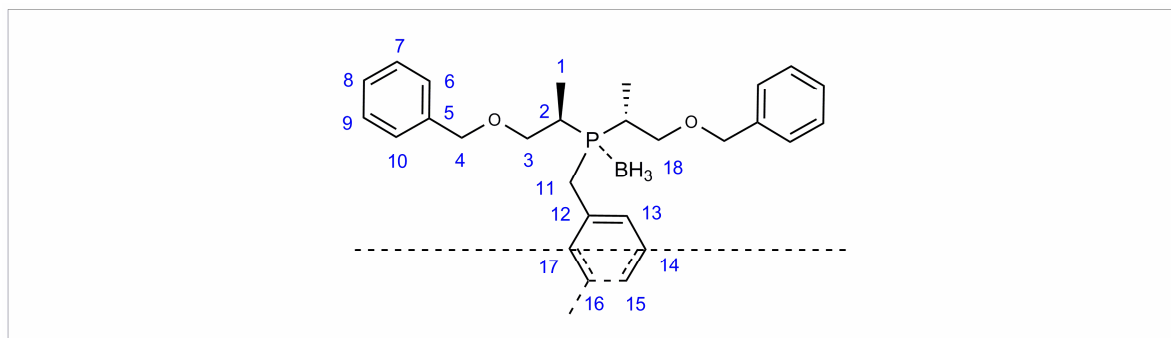
413 mg (1.20 mmol) **1**; 133 mg *m*-Xylylendibromid (0.50 mmol); 17.0 mg Bu₄NBr
Säulenchromatographie (l = 40 cm, d = 2 cm; SiO₂, Et₂O/PE, 30:70)
Ausbeute 380 mg (0.48 mmol; 96%)



4.4.3.1. Massenspektroskopie

HRMS(ESI): Molmasse für C₄₈H₆₃O₄BP₂Na (M – BH₃ + Na) berechnet = 799.4201
 gefunden = 799.4225

4.4.3.2. Shifftabelle



No.	¹ H Shift [ppm]	Multiplizität	Int.	J [Hz]	¹³ C Shift [ppm]	Multiplizität	J _{PC} [Hz]
1	1.16	pt	6	7.3	12.44	d	2.3
	1.19	pt	6	7.3			
2	2.19	m	2	-	28.04	d	29.9
	2.31	m	2	-	28.45	d	30.3
3	3.44 –	m	8	-	71.25	m	-
	3.69						
4	4.40	d	4	11.7	73.15	s	-
	4.36	d	4	11.7			
5	-	-	-	-	138.02	s	-
					137.99	s	-
6,10	-	-	-	-	128.38	s	-
7,9	7.22 –	mb	20	-	127.77	s	-
	7.35						
8	-	-	-	-	127.67	s	-
11	3.08	dd	2	14.0 / 12.3	29.33	d	28.47
	3.15	dd	2	14.1 / 12.0			
12,16	-	-	-	-	133.54	m	-
13	7.06 –	mb	3	-	128.86	m	-
14	7.12						
15	-						
17	7.14	mb	1	-	131.84	t	4.2
18	-0.07 –	mb	6	-	-	-	-
	0.9						

4.4.4. (*S,S*)-1,2-Bis{[bis(2-ethoxyethoxy-2-phenylethyl)phosphanyl]methyl}benzen • 2 BH₃ (**6**)

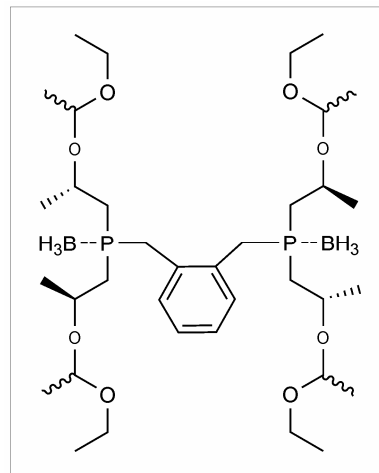
675 mg (2.19 mmol) **2**; 300 mg (0.88 mmol)

o-Xylylendibromid; 30 mg Bu₄NBr

Säulenchromatographie (l = 40 cm, d = 2 cm; SiO₂,

Et₂O/PE, 20:80)

Ausbeute 348 mg (0.48 mmol ; 55%)



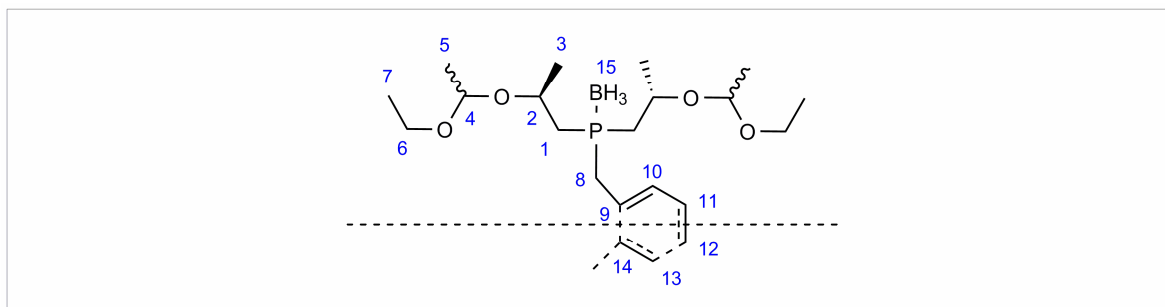
4.4.4.1. Massenspektroskopie

HRMS(ESI): Molmasse für C₃₆H₇₄O₈B₂P₂Na (M +Na)

berechnet = 741.4955

gefunden = 741.4968

4.4.4.2. Shifftabelle



No.	1H Shift [ppm]	Multiplizität	Int.	J [Hz]	13C Shift [ppm]	Multiplizität	J _{PC} [Hz]
1	1.43 / 1.68 / 1.86 / 2.06 / 2.19	m	8	-	31.56	m	-
2	3.90	m	1	-	71.61 / 71.35	m	-
	4.06	m	1	-	/ 71.21		
	4.12	m	1	-	67.01 / 67.39	m	-
	4.23	m	1	-	/ 67.15		
3	1.11 – 1.22	mb	6	-	21.88 / 23.91	m	-
	1.269	s	3	-	/ 22.03 /		
	1.35	m	3	-	23.73 / 23.81		
4	4.66	m	1	-	97.60	m	-
	4.71	m	1	-	97.82	m	-
	4.74	m	1	-	100.58	m	-
	4.83	m	1	-	100.71	m	-
5	1.25	m	6	-	20.43	m	-
	1.32	m	6	-	20.85	m	-
6	3.50	m	7	-	59.78	m	-
	3.65	m	1	-	61.80	m	-
7	1.11 – 1.22	mb	12	-	15.36	m	-
8	3.24 – 3.52	mb	4	-	26.69	m	-
9 / 14	-	-	-	-	132.21	m	-
10 / 13	7.32	m	2	-	131.74	m	-
11 / 12	7.17	m	2	-	126.84	m	-
15	-0.07 – 0.96	mb	6	-	-	-	-

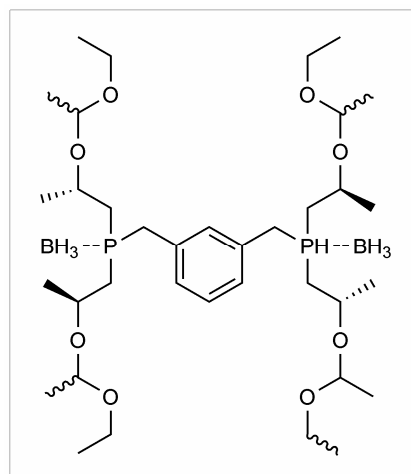
4.4.5. (*S,S*)-1,3-Bis{[bis(2-ethoxyethoxy-2-phenylethyl)phosphanyl]methyl}benzen • 2 BH₃ (**7**)

867 mg (2.80 mmol) **2**; 300 mg (1.10 mmol)

m-Xylylendibromid; 30.0 mg Bu₄NBr

Säulenchromatographie (l = 40 cm, d = 2 cm; SiO₂,
Et₂O/PE, 20:80)

Ausbeute 775 mg (1.10 mmol; 95%)



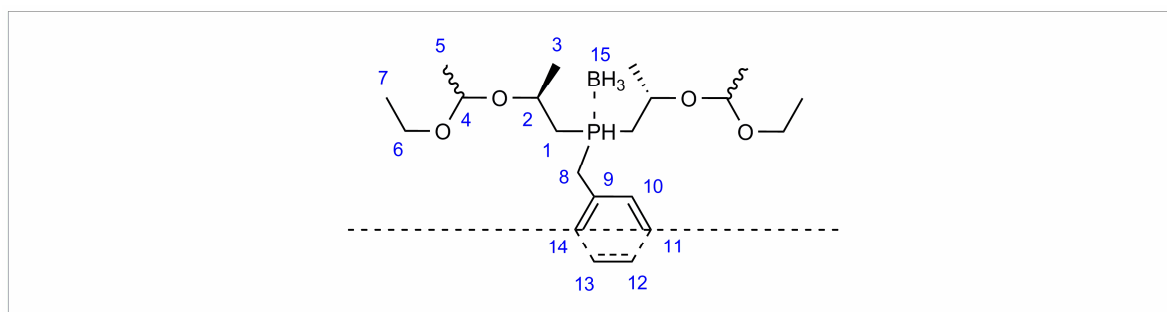
4.4.5.1. Massenspektroskopie

HRMS(ESI): Molmasse für C₃₆H₇₄O₈B₂P₂Na (M + Na)

berechnet = 741.4955

gefunden = 741.4936

4.4.5.2. Shifttabelle



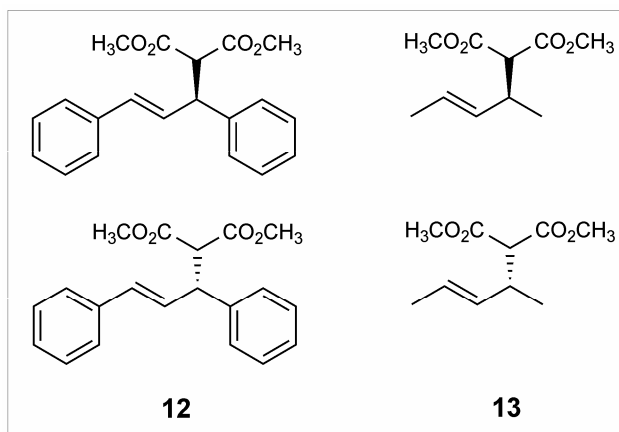
No.	¹ H Shift [ppm]	Multiplizität	Int.	J [Hz]	¹³ C Shift [ppm]	Multiplizität	J _{PC} [Hz]
1	1.52	mb	4	-	31.80	mb	-
	1.71	mb		-			
	2.02	mb		-			
2	3.96	mb	2	-	71.77	m	-
	4.10	mb		-			
	4.14	mb		-			
3	4.27	mb	12	-	21.91	m	-
	1.19	m		-			
	1.27	m		-			
	1.26	m		-			
4	1.36	m	2	-	97.48	m	-
	4.66	m		-			
	4.75	m		-			
4	4.75	m	2	-	100.61	m	-
	4.87	m		-	100.74; 100.98;	s	
				-	101.02; 101.12;	s	
5			12	-	101.15	s	-
	1.25	m		-	20.94	m	
	1.33	m		-	20.59	m	
6	1.38	m	7	-	20.41; 20.37	s	-
	3.39 –	mb		-	59.76	m	
	3.63	mb		-	61.70	m	
7	3.68	m	1	-			-
	1.12 –	mb	12	-	15.35	m	-
8	1.25	mb	12	-			-
	3.12	m	4	-	33.51	m	-
9 / 13	3.30	m	4	-	33.82	s	-
	-	-	-	-	133.48	m	-
10; 11; 12	6.95 –	mb	3	-	128.67	m	-
14	7.20	mb	3	-			-
15	7.22	m	1	-	128.46	m	-
	-0.15 –	m	6	-	-	-	-
	0.92	m	6	-			-

4.5. Katalysereaktionen

4.5.1. Asymmetrische Allylische Alkylierung

4.5.1.1. Allgemeine Arbeitsvorschrift

In 1 ml entgastem LM abs. wurden unter Argon $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ (1.80 mg, 5 μmol , 1.00 mol% Pd) und der entsprechende Boran-Komplex (200 μL einer 0.1 molare Stammlösung, 20.0 μmol , 2.00 mol% Ligand) vereint und für 15 min bei r.t. gerührt. Zu der gelben Lösung wurden nacheinander 1 mmol Substrat (**10** oder **11**), Dimethylmalonat



(340 μL , 3.00 mmol), BSA (741 μL , 3.00 mmol) und eine katalytische Menge Base (KOAc) gegeben. Die Mischung wurde entgast und 16 Stunden bei r.t. gerührt.

Durch Zugabe von 15 mL Et_2O wurde die Reaktion gestoppt, die organische Phase mit ges. NH_4Cl gewaschen (2x50 mL) und über Na_2SO_4 getrocknet. Das LM wurde entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie gereinigt.

4.5.1.2. 1,3-Diphenylprop-2-enylmalonat (**12**)

Säulenchromatographie: Säule l = 15 cm, d = 2 cm; SiO_2 , DCM/PE 1:1

Bestimmung von ee mittels HPLC: Säule Chiralcel OD-H, LM n-Hexan/2-Prop 98:2, 0.5 mL/min (20 °C, 21 bar), $t_R = 18.3 \text{ min} / 19.4 \text{ min}$

4.5.1.3. Pent-3-en-2-ylmalonat (**13**)

Säulenchromatographie: Säule l = 15 cm, d = 2 cm; SiO_2 , Et_2O /PE 2:8

Bestimmung mittels chiralem Shiftreagenz

(Europium tris[3-(heptafluoropropylhydroxymethylene)-(+)-camphorate] 98 %)

4.5.2. Asymmetrische Allylierung von Benzaldehyd

4.5.2.1. Allgemeine Arbeitsvorschrift

Unter Argon wurden in 1 mL entgastem LM abs. $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5\text{Cl})_2]$ (2.70 mg, 7.50 μmol , 2.50 mol%) und Ligand (200 μL einer 0.10 mmol/mL Stammlösung, 20.0 μmol , 3.33 mol%) vereinigt und 15 min bei r.t. gerührt. Dann wurden sukzessive Benzaldehyd (62 μL , 0.60 mmol), 0.72 mmol Substrat (**14** oder **15**) und 0.7 mL Et_2Zn (0.70 mmol) zugegeben. Nach Entgasen des Reaktionsgemisches wurde der Ansatz 16 h bei r.t. gerührt. Nach quenchen mit NH_4Cl wurde weitere 30 min gerührt und 15 mL Et_2O zugegeben. Anschließend wurden die Phasen getrennt, die organische Phase mit ges. NH_4Cl (10 mL) und ges. Kochsalzlösung (2x20 mL) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Entfernen des LM lieferte ein öliges Rohprodukt, das mittels Säulenchromatographie gereinigt wurde.

4.5.2.2. Cyclopent-2-enylphenylmethanol (**16**)

Säulenchromatographie: Säule l = 10 cm, d = 0.5 cm; SiO_2 , EE/PE 5:95

Bestimmung von ee mittels HPLC: Säule Chiralcel OB-H, LM n-Hexan/2-Prop 98:2, 0.5 mL/min (20 °C, 21 bar), $t_R = 18.0 \text{ min} / 21.0 \text{ min}$

4.5.2.3. Cyclohex-2-enylphenylmethanol (**17**)

Bestimmung von ee mittels HPLC: Säule Chiralcel OB-H, n-Hexan/2-Prop 98:2, 0.5 mL/min (20 °C, 21 bar), $t_R = 15.0 \text{ min} / 16.8 \text{ min}$

5. ZUSAMMENFASSUNG

Die Liganden **4** - **7** konnten ausgehend von Ethyllactat erfolgreich hergestellt werden. Es gelang ein beachtliches Upscale der entsprechenden Vorstufen bis **1** ohne Ausbeuteverlust. Bei der Sequenz **23** - **24** - **25** - **2** war ein Verlust von 32 % unvermeidbar. Dies war allerdings nicht auf das Upscale, sondern auf die Synthese von **24** zurückzuführen, die nicht der Literatur entsprechend reproduziert werden konnte. Mehrere Versuche **3a** zu synthetisieren scheiterten, weshalb die Liganden **8** und **9** nicht hergestellt wurden. Als Alternative sollte **3b** dargestellt werden, doch auch die Synthese dieses sekundären Phosphins erwies sich als nicht durchführbar. Dennoch konnten mit **4** - **7** wertvolle Erkenntnisse über die Anwendung der potentiell bidentaten Phosphinliganden in der asymmetrischen Katalyse gewonnen werden.

Die Liganden wurden in einer für diese Zwecke häufig verwendete Reaktion, einer allylischen Alkylierung und einer noch wenig erprobten Katalysereaktion, der Allylierung eines Aldehyds, eingesetzt. Die Reaktionsbedingungen beider Katalysen wurden durch Variation der Temperatur, des LM, des Pd/L-Verhältnisses und der Acetatkomponente optimiert.

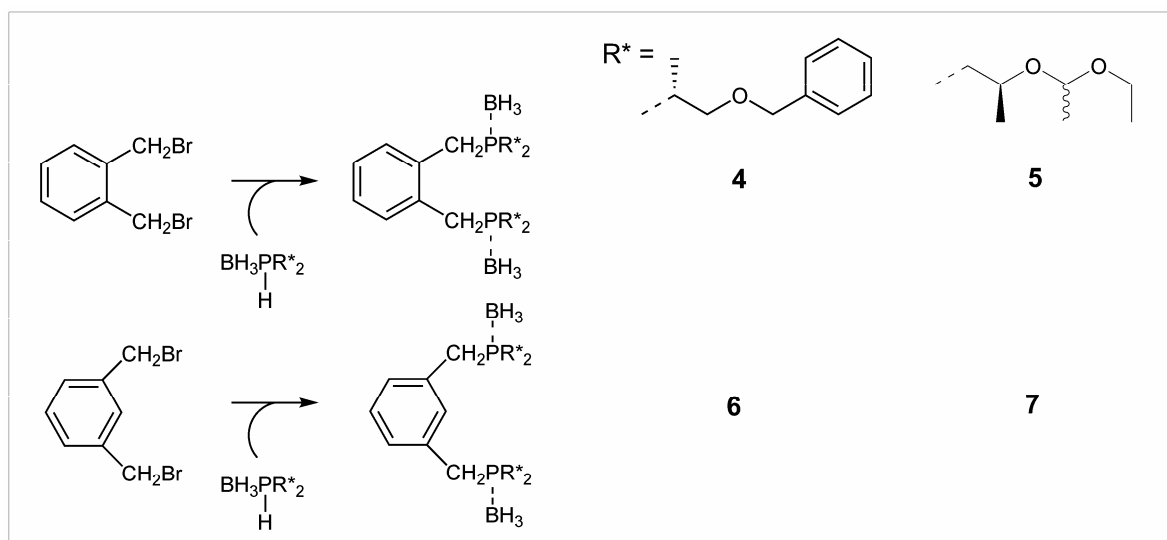


Abbildung 26: Synthese der Phosphinliganden

Bei der Allylischen Alkylierung wurden mit β -chiralen Liganden deutlich bessere Ergebnisse als mit α -chiralen erzielt, unabhängig davon, ob die sekundären Phosphinsubstituenten mit ortho oder meta Xylylenbrücken verbunden waren. In DCM konnten mit den optimierten Reaktionsbedingungen, einem Pd/L-Verhältnis von 1:2 bei

r.t., mit KOAc als Acetatkomponente, folgende Ergebnisse erhalten werden: 4 % ee mit **6**, 8 % ee mit **4** und 14 % ee mit **5**. Unter gleichen Bedingungen führte der Einsatz von **7**, der die höchste Enantioselektivität bewirkte, in ACN zu 55 % ee.

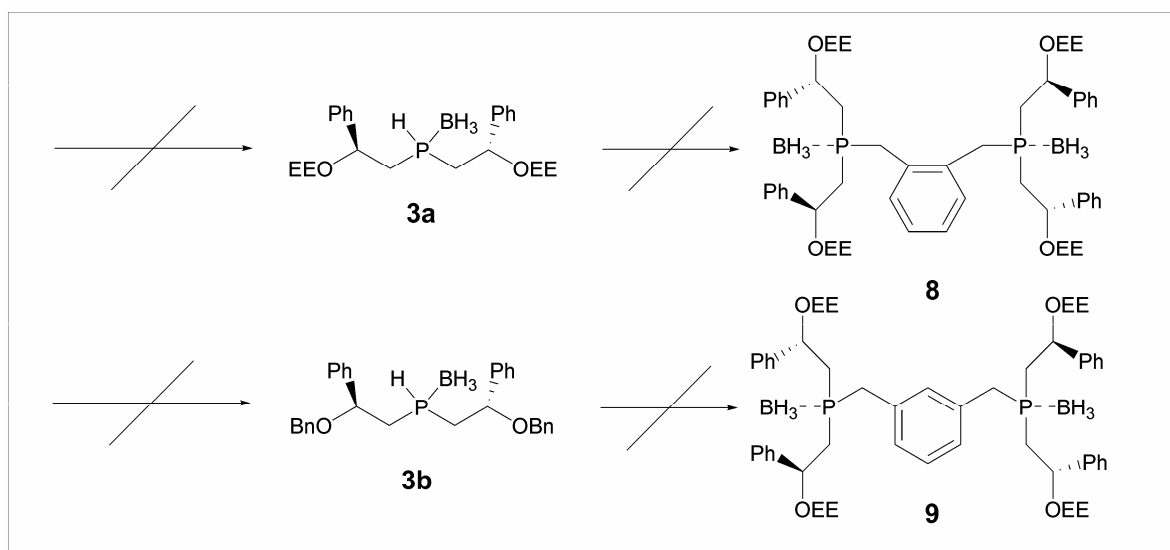


Abbildung 27: Ergebnislose Syntheseveruche von 3a, 3b, 8 und 9

Dass die Liganden **4** und **5** nur geringe asymmetrische Induktion bewirkten, war nicht unbedingt alleine auf deren α -Verzweigung zurückzuführen, sondern lag eventuell an der eingesetzten Schutzgruppe. Da **6** und **7** nahezu zu identen Ergebnissen führten, spielten entweder die unterschiedlichen Bisswinkel, die durch Koordination beider Phosphoratome

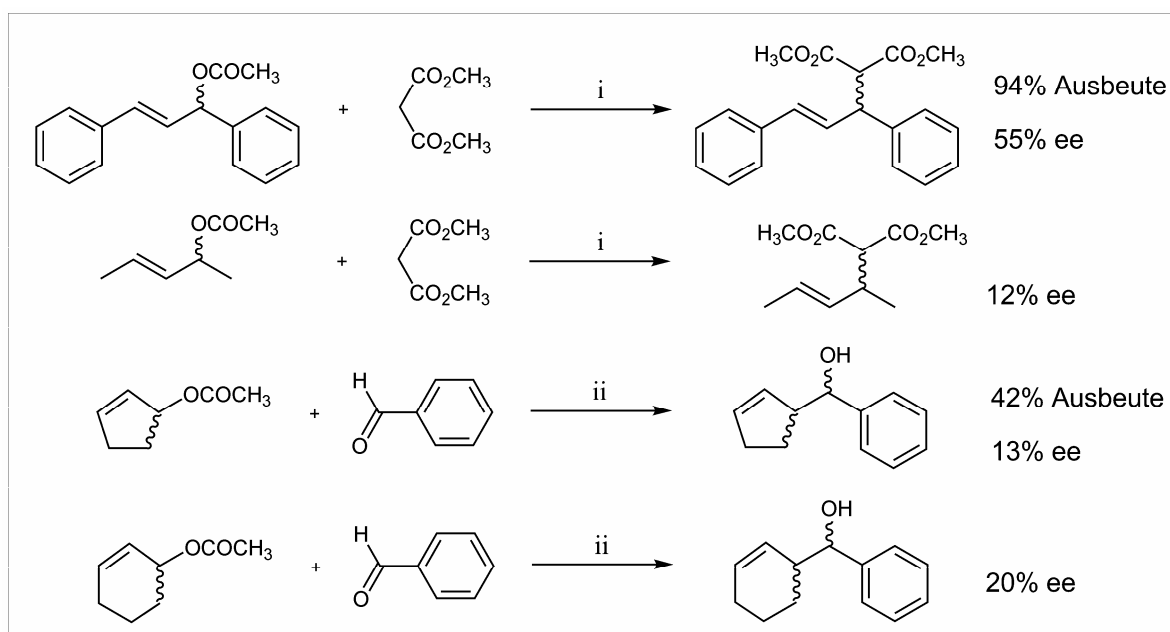


Abbildung 28: Katalysergebnisse (i) 7, BSA, KOAc /ACN; (ii) 7, ZnEt₂ /DMF

eines Liganden an ein Pd-Zentrum zu Stande kommen, keine Rolle, oder es koordinierten mehrere Liganden mit je nur einem Phosphor. Interessant war die Tatsache, dass trotz der Ethoxyethyl-Schutzgruppe von **6** und **7**, die ein zusätzliches, nicht definiertes asymmetrisches Zentrum in den Liganden einbringt, bemerkenswert hohe ee erreicht wurden. Durch Variation des Pd/L-Verhältnisses konnten große Unterschiede in Ausbeute, sowie der Enantioselektivität erzielt werden. Bei Zugabe von äquimolaren Mengen wurde Konfigurationsumkehr festgestellt, was auf einen Wechsel des Mechanismus schließen lässt.

Auch bei der Allylierung von Benzaldehyd wurden mit allen Liganden, unabhängig ihrer Konfiguration oder Substituentenposition, die gleichen Produkte erhalten. Das am besten geeignete LM war DMF, in dem mit einem Pd/L-Verhältnis von 1:2 bei r.t. mit **7** das Produkt **16** mit 13 % ee hergestellt wurde. Mit allen anderen Liganden wurden nie mehr als 4 % ee erreicht. Auch wenn **17** mit bis zu 20 % ee synthetisiert werden konnte, erwies sich diese Testreaktion als wenig geeignet für die Anwendung.

6. LITERATUR

- 1 (a) E. L. Eliel, Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen, Verlag Chemie GmbH,
Weinheim, **1966**.
- 2 (b) L. Pasteur, *Comptes Rendus de l'Academie des Sciences* **1848**, 26, 535.
- 3 J. H. Van't Hoff, *Arch Netherland Sci Extracts et Naturelles* **1874**, 9, 445.
- 4 J. A. Le Bel, *Bull Sci Chimique de France* **1874**, 22, 337.
- 5 H. B. Kagan, Organische Stereochemie, Thieme Verlag, Stuttgart, **1977**.
- 6 E. L. Eliel, Grundlagen der organischen Stereochemie, Birkhäuser Verlag, Stuttgart, **1977**.
- 7 N. A. Campbell, Biologie, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, **1997**.
- 8 G. F. Zubay, Biochemistry, McGraw-Hill Companies, New York **1998**.
- 9 Clayden et al, Organic Chemistry, Oxford **2001**.
- 10 K.P.C. Vollhardt, N.E. Schore, K. Peter, Organische Chemie, Wiley-VCH **2005**.
- 11 K.H. Büchel, H.H. Moretto, P. Woditsch, Industrielle Anorganische Chemie, Wiley-VCH
Weinheim **1999**.
- 12 G. Subramanian, A Practical Approach to Chiral Separations by Liquid Chromatography,
Verlag VCH, Weinheim **1994**.
- 13 T.G. Toschi, C.W. William, L.S. Conte **1993**, 16, 725.
- 14 (b) M. Braun, G. Franz, *Pharmazeutische Zeitung* **2001**, 146, 11.
- 15 E. Y. Spencer, Guide to Chemicals used in Crop Protection, Ottawa, **1981**.
- 16 D. Enders, W. R. Hoffmann *Chemie in unserer Zeit* **1985**, 6, 177.
- 17 H.J. Roth, C.E. Müller, G. Folkers, Stereochemie & Arzneistoffe, Wissenschaftliche
Verlagsgesellschaft Stuttgart **1998**.
- 18 G. Balschke, H. P. Kraft, H. Markgraf *Chemische Berichte* **1980**, 113, 2318.
- 19 (a) E. J. Ariëns: *Europ. J. of Clinical Pharmacology* **1984**, 26, 663.
- 20 (b) Estler, Pharmakologie und Toxikologie, Schattauer Verlag, Stuttgart, **2000**.
- 21 L. Pasteur, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1858**, 46, 615.
- 22 H. W. B. Roozeboom, *Zeitschrift für Physikalische Chemie, Stöchiometrie und
Verwandtschaftslehre* **1899**, 28, 494.
- 23 D. Worsch, F. Vögtle, A. Kirfel, G. Will *Naturwissenschaften* **1984**, 71, 423.
- 24 J.M.M Araujo, R.C.R Rodrigues, M.F.J Eusebio, J.P.B. Mota,
Journal of Chromatography **2008**, 292, 1189.
- 25 B. Testa, *Grundlagen der Organischen Stereochemie*, Wiley-VCH **1983**.
- 26 F.A. Khan, Ch. Sudheer *Org. Lett.* **2008**, 10, 3029.
- 27 L.M. Waykole, J.J. McKenna, A. Bach, M. Prashad, O. Repic, T.J. Blacklock,
Synth. Commun. **2007**, 37, 1445.
- 28 L. Meca, I. Cisarová, D. Drahonovský, D. Dvorák *Organometallics* **2008**, 27, 1850.
- 29 R. Brückner, Reaktionsmechanismen. Elsevier, Heidelberg **2004**.
- 30 D. A. Evans, *Studies in Asymmetric Synthesis Aldrichimica Acta.* **1982**, 15, 23.
- 31 R. Noyori, I. Tomino, Y. Tanimoto, M. Nishizawa *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 6709.
- 32 S. Degni, C-E. Wilen, A. Rosling *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 1495.
- 33 R. Chen, M.A. Pawlicki, B.S. Hamilton, T.J. Tolbert *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 1689.
- 34 J.H. Lee *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 7329.
- 35 I. Ojima (ed.), Catalytic Asymmetric Synthesis, VCH, Weinheim, **1993**.
- 36 H. Brunner, W. Zettlmeier, Handbook of Enantioselective Catalysis, Weinheim-VCH **1993**.
- 37 H. U. Blaser, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 843.
- 38 Y. Izumi, *Adv. Catal.* **1983**, 32, 215.
- 39 H. Nozaki, S. Moriuti, H. Takaya, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 5239.
- H-U. Blaser, E. Schmidt, Asymmetric Catalysis on Industrial Scale, Wiley **2004**.
- W.S. Knowles *Advanced Synthesis & Catalysis* **2003**, 345, 3.
- B.D. Vineyard, W.S. Knowles, M.J. Sabacky, G.L. Bachman, D.J. Weinkauff *J. Am.*

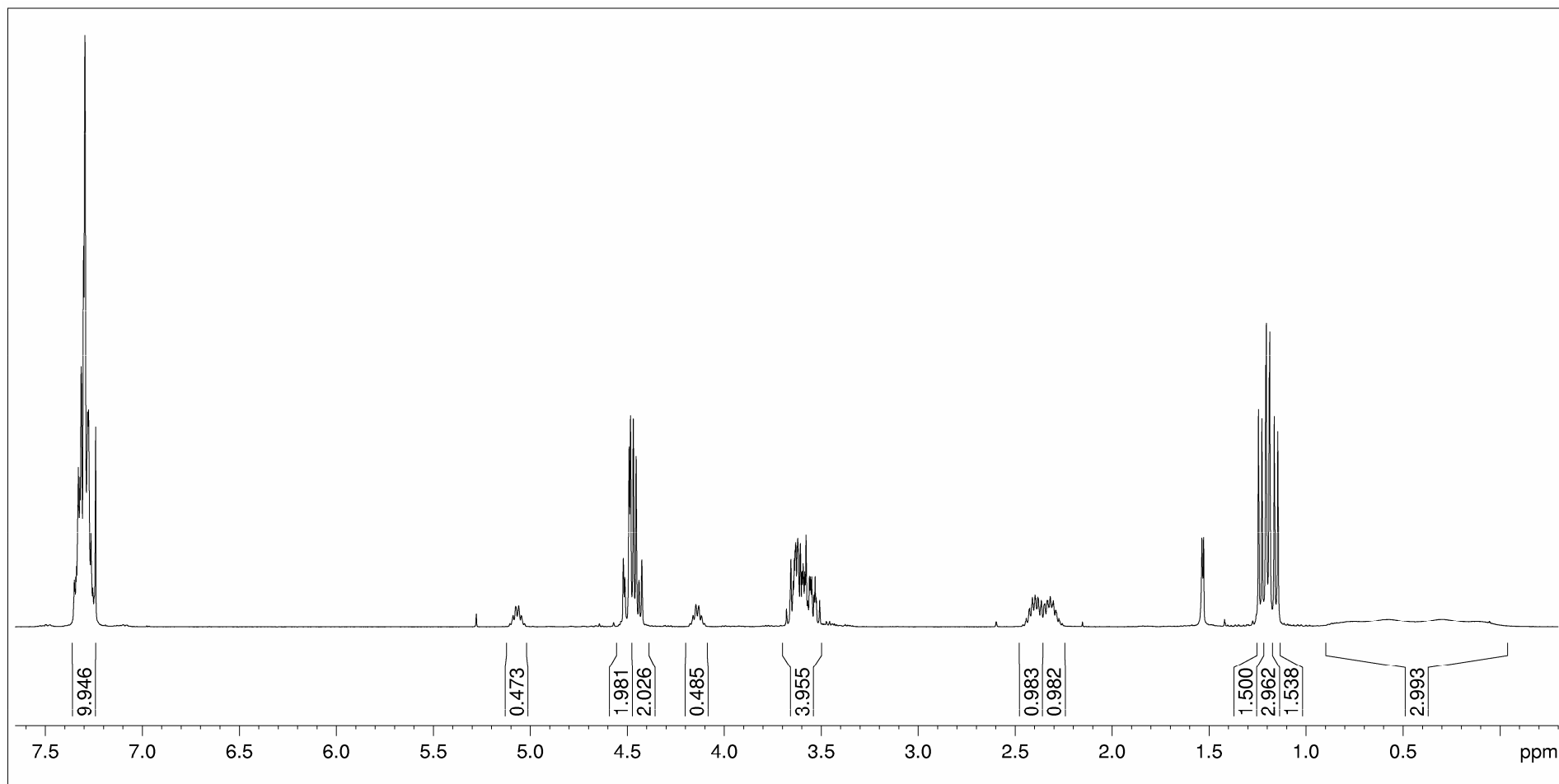
- Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5946.
- 40 A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932.
- 41 E. N. Jacobsen, A. Pfalz, H. Yamamoto, *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, vols. 1-3, Springer Verlag, Heidelberg, **1999**.
- 42 (a) H.-U. Blaser, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 17.
(b) H.-U. Blaser, W. Brieden, B. Pugin, F. Spindler, M. Szuder, A. Togni, *Top. Catal.* **2002**, *19*, 3.
- 43 A.A. Patchett, R.P. Nargund, *Ann. Rep. Med. Chem.* **2000**, *35*, 289.
- 44 (a) C. Claver, E. Fernandez, A. Gillon, K. Heslop, D.J. Hyett, A. Martorell, A.G. Orpen, P.G. Pringle *Chem. Commun.* **2000**, 961.
(b) M.T. Reetz, G. Mehler, *Angewandte Chemie, Int. Ed.* **2000**, *39*, 3889.
(c) M.T. Reetz, T. Sell *Tetrahedron Let.* **2000**, *41*, 6333.
(d) B.L. Feringa *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 346.
(e) M. van der Berg, A.J. Minnaard, E.P. Schudde, J. van Esch, A.H.M. de Vries, J.G. de Vries, B.L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1159.
- 45 S.Gladiali, C.R. Chimie **2007**, *10*, 220.
- 46 (a) Houben-Weyl, *Methoden der organischen Chemie*, Vol. 12/1, p17-65, E1, p132-172.
(b) F.R. Hartley (ed.) *The Chemistry of Organophosphorus Compounds*, Wiley & Sons **1990**, *1*, 152.
(c) D.W. Allen, *Organophosphorus Chemistry* **2005**, *34*, 1.
(d) H.Shimizu, I. Nagasaki, T. Saito, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5405.
(e) P-chiral phosphanes: Crepy, K.V.L.; T. Imamoto, *Topics in Current Chemistry* **2003**, *229*, 1.
- 47 P. Kasák, M. Widhalm *Tetrahedron Let.* **2007**, *48*, 5665.
- 48 (a) M.C.J. Van Hooijdonk *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **2000**, *162*, 39.
(b) L. Brandsma *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 3219.
- 49 (a) S.G. Koide, A.R. Barron *Organometallics* **1996**, *15*, 2213.
(b) Z. Freixa, P. van Leewen *Dalton Trans.* **2003**, *10*, 1890.
- 50 T. Hayashi, K. Kanehira, T. Hagihara, M. Kumada *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 113.
- 51 S. Castellón, C. Claver, Y. Diaz *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 702.
- 52 M. Lamac, J. Tauchmann, I. Cisarova, P. Stepnicka *Organometallics* **2007**, *26*, 5042.
- 53 G. Zanoni, S. Gladiali, A. Marchetti, P. Piccini, I. Tredici, G. Vidari *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 846.
- 54 M. Kimura, M. Shimizu, K. Shibata, M. Tazoe, Y. Tamaru *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *115*, 3514.
- 55 P. Kasák, V.B. Arion, M. Widhalm *Tetrahedron Let.* **2007**, *48*, 5665.
- 56 J. Christoffers, U. Rößler *J. Prakt. Chem.* **2000**, *7*, 342.
- 57 Z.-X. Chen, G.-Y. Zu, G.-C. W. Wang *React. Funct. Polym.* **2004**, *61*, 139.
- 58 C. Darcel, E.B. Kaloun, R. Merdès, D. Moulin, N. Riegel, S. Thorimbert, J.P. Genêt, S. Jugé *J. Organomet. Chem.* **2001**, *624*, 333.
- 59 B.M. Trost, D.L. VanVranken *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395.
- 60 Y. Tamaru, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 215.
- 61 Y. Tamura, A. Tanaka, K. Yasui, S. Goto, S. Tanaka *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 862.
- 62 S.L. Buchwald, D.H. Pliura, J.R. Knowles *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4916.
- 63 J. Christoffers, U. Rößler *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2349.
- 64 E.J. Ebberts, G.J.A. Ariaans, A. Bruggink, B. Zwanenburg *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *9*, 3701.

7. ANHANG

7.1. Spektrenanhang

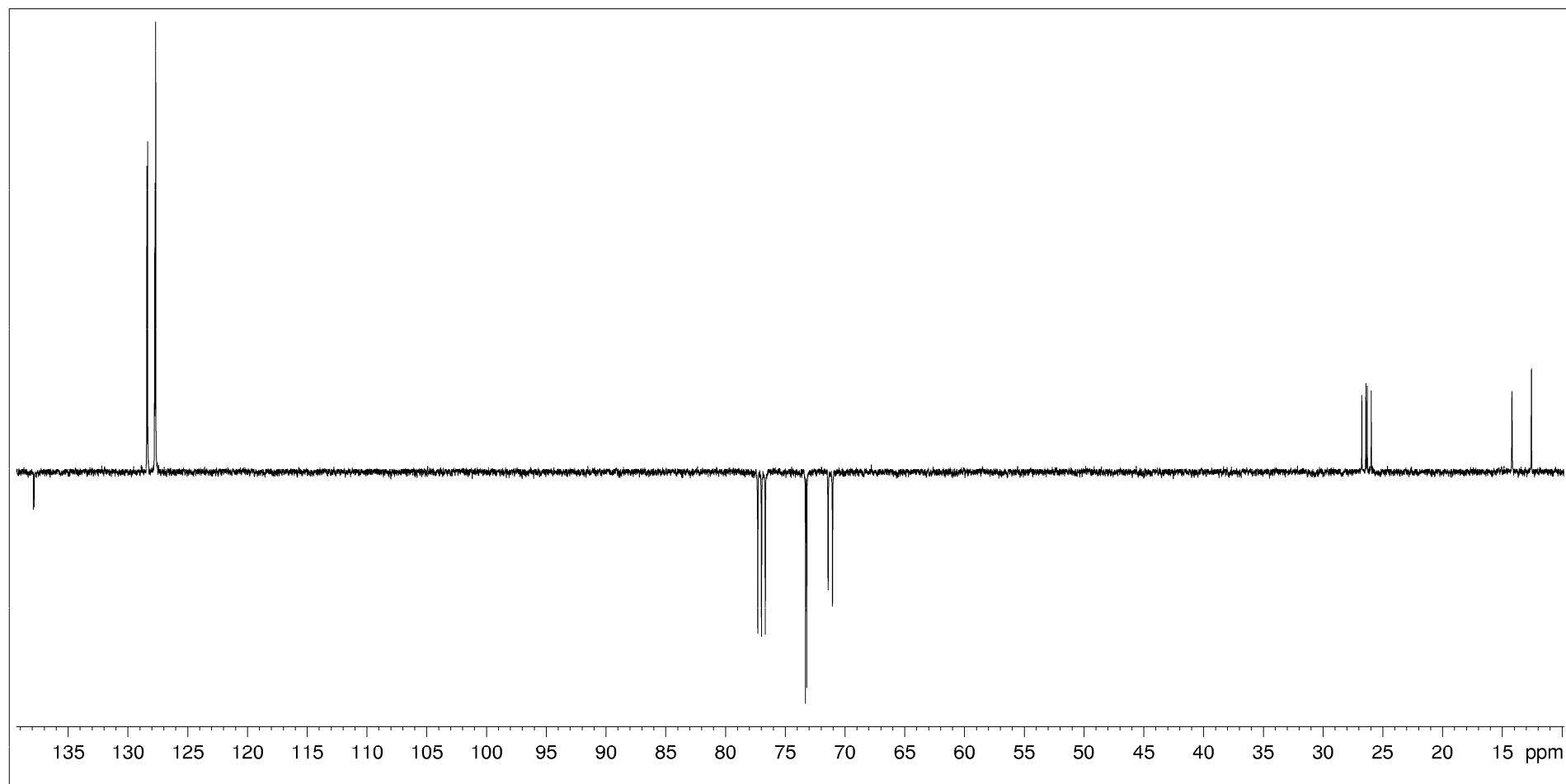
7.1.1. (*R,R*)-Bis(benzyloxy-1-methylethyl)phosphan • BH₃ Komplex (1)

¹H NMR, 400 MHz



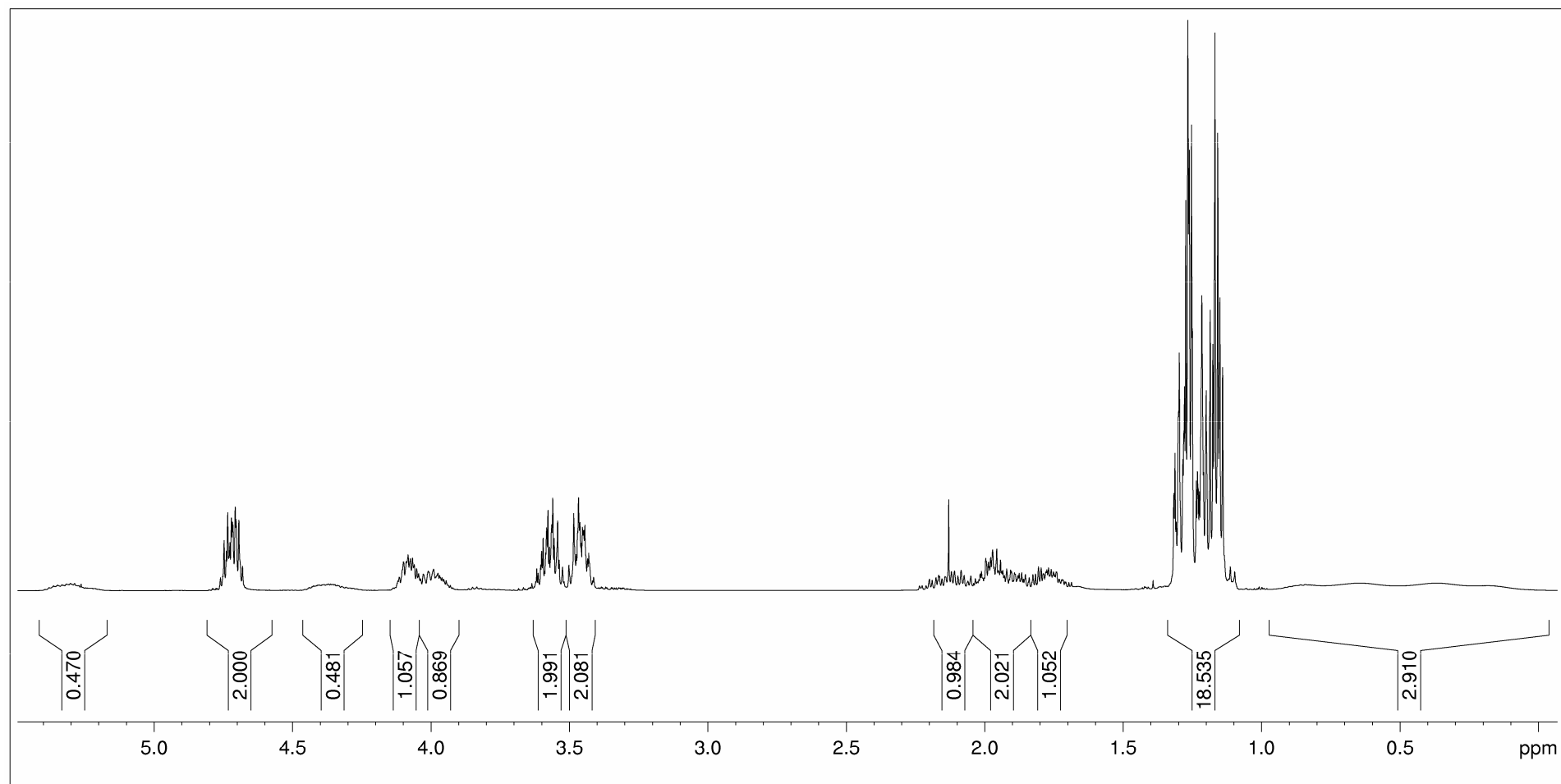
7.1.2. (*R,R*)-Bis(benzyloxy-1-methylethyl)phosphan • BH₃ Komplex (1)

¹³C NMR, 400 MHz



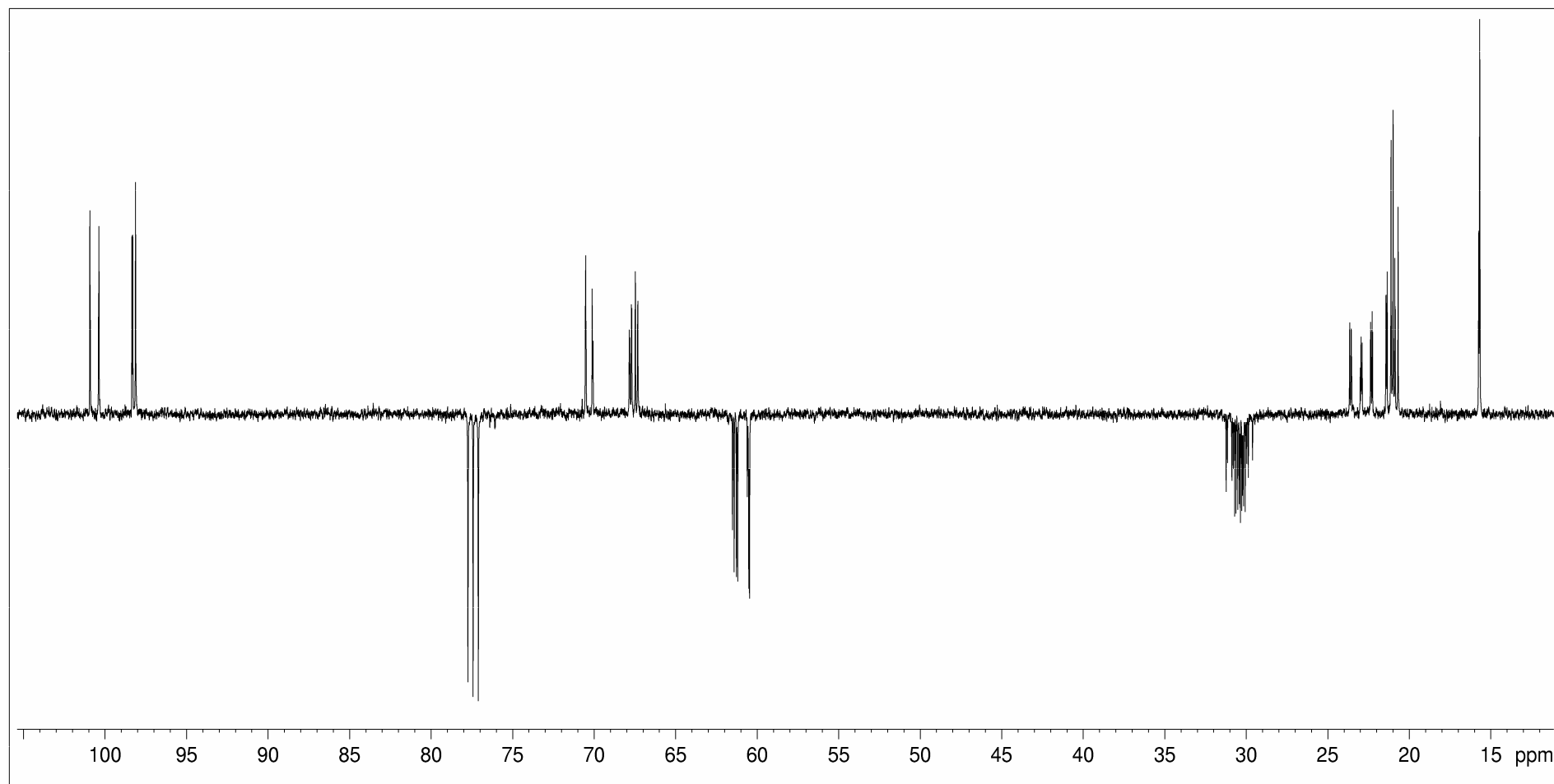
7.1.3. (*S,S*)-Bis[2(1-ethoxyethoxy)2-methylethyl]phosphan • BH₃ Komplex (2)

¹H NMR, 400 MHz



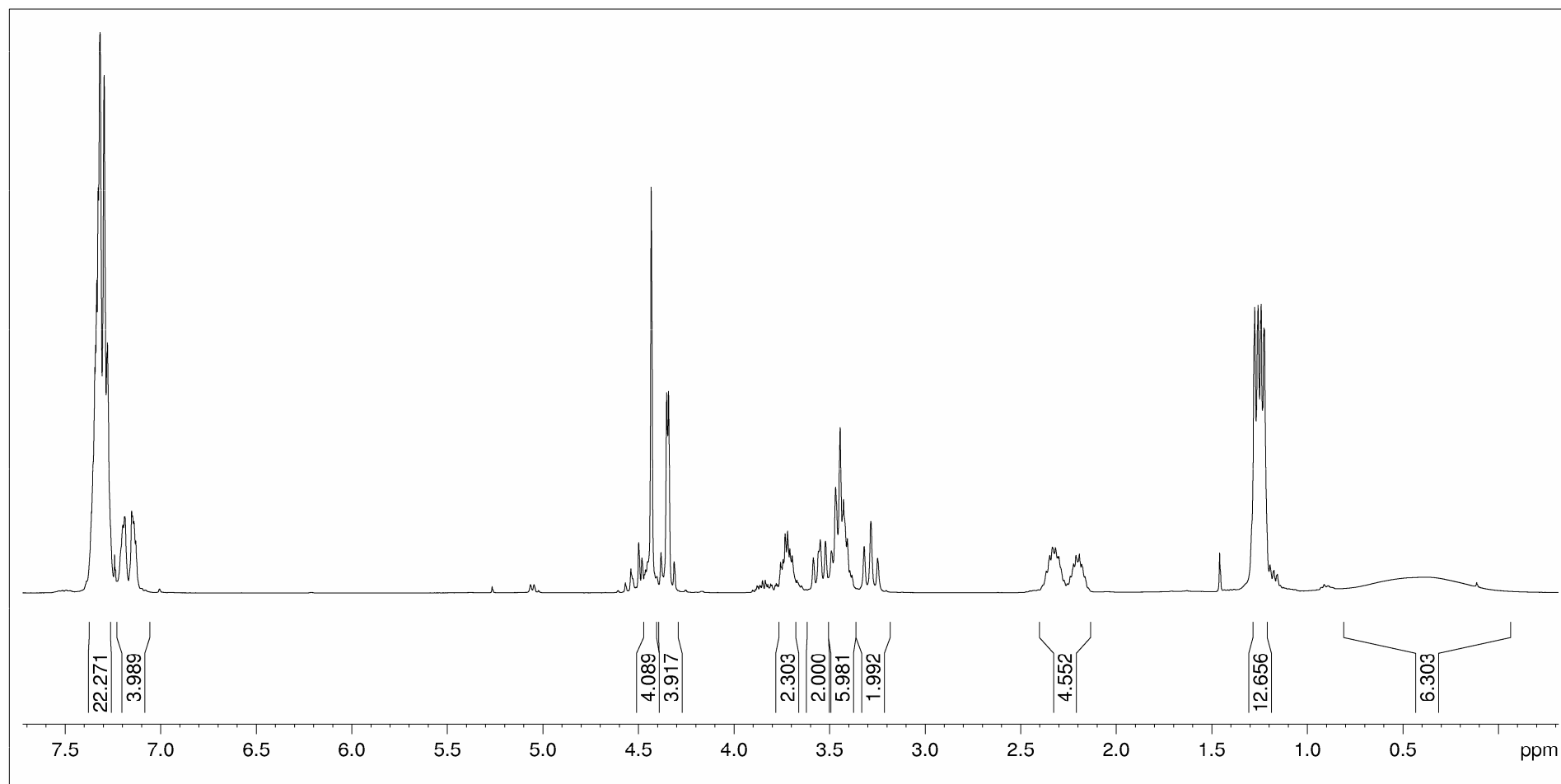
7.1.4. (*S,S*)-Bis[2(1-ethoxyethoxy)2-methylethyl]phosphan • BH₃ Komplex (2)

¹³C NMR, 400 MHz



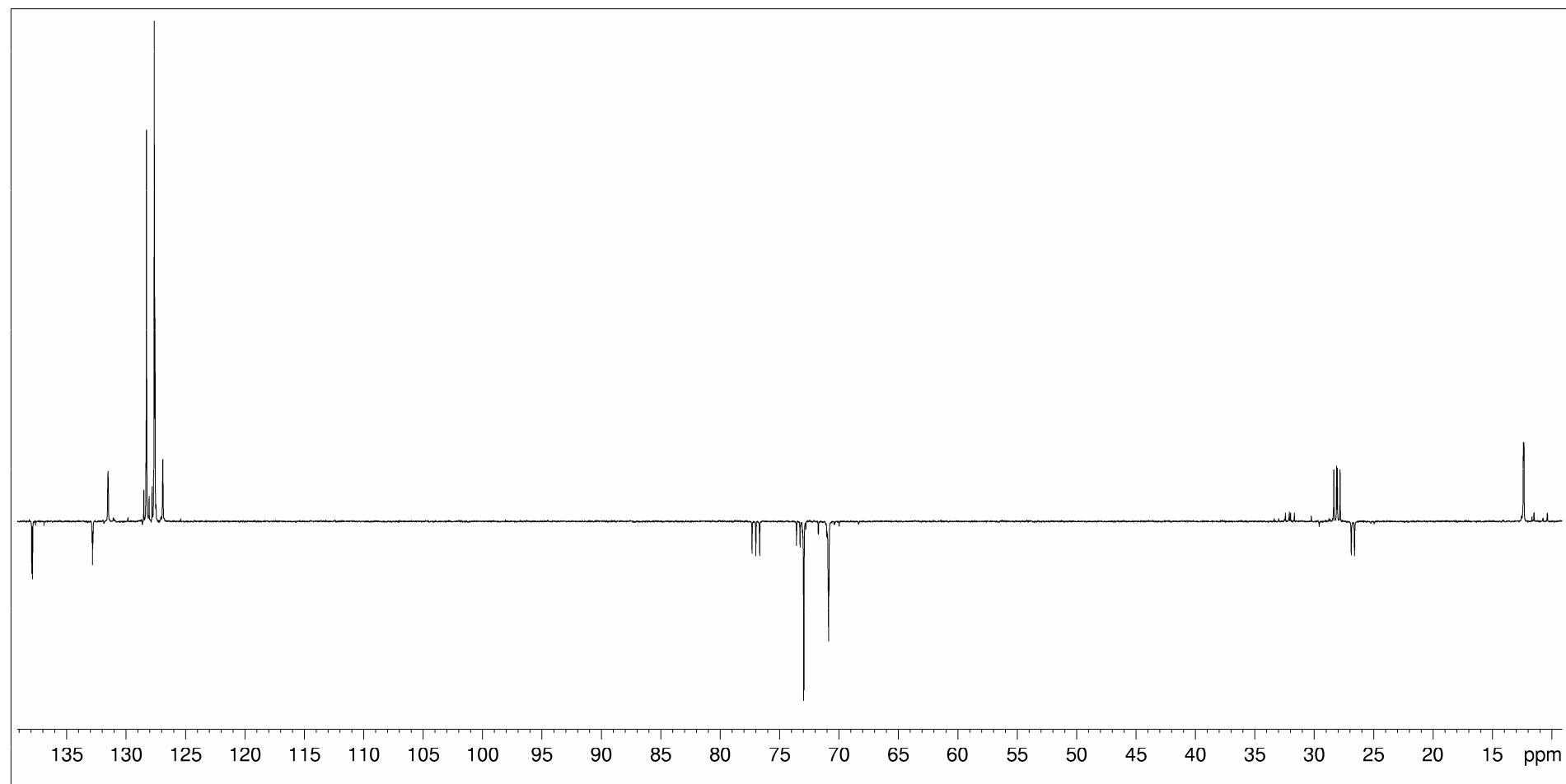
7.1.5. (*R,R*)-1,2-Bis{[bis(2-benzyloxy-1-methylethyl)phosphanyl]ethyl}benzen • 2 BH₃ (4)

¹H NMR, 400 MHz



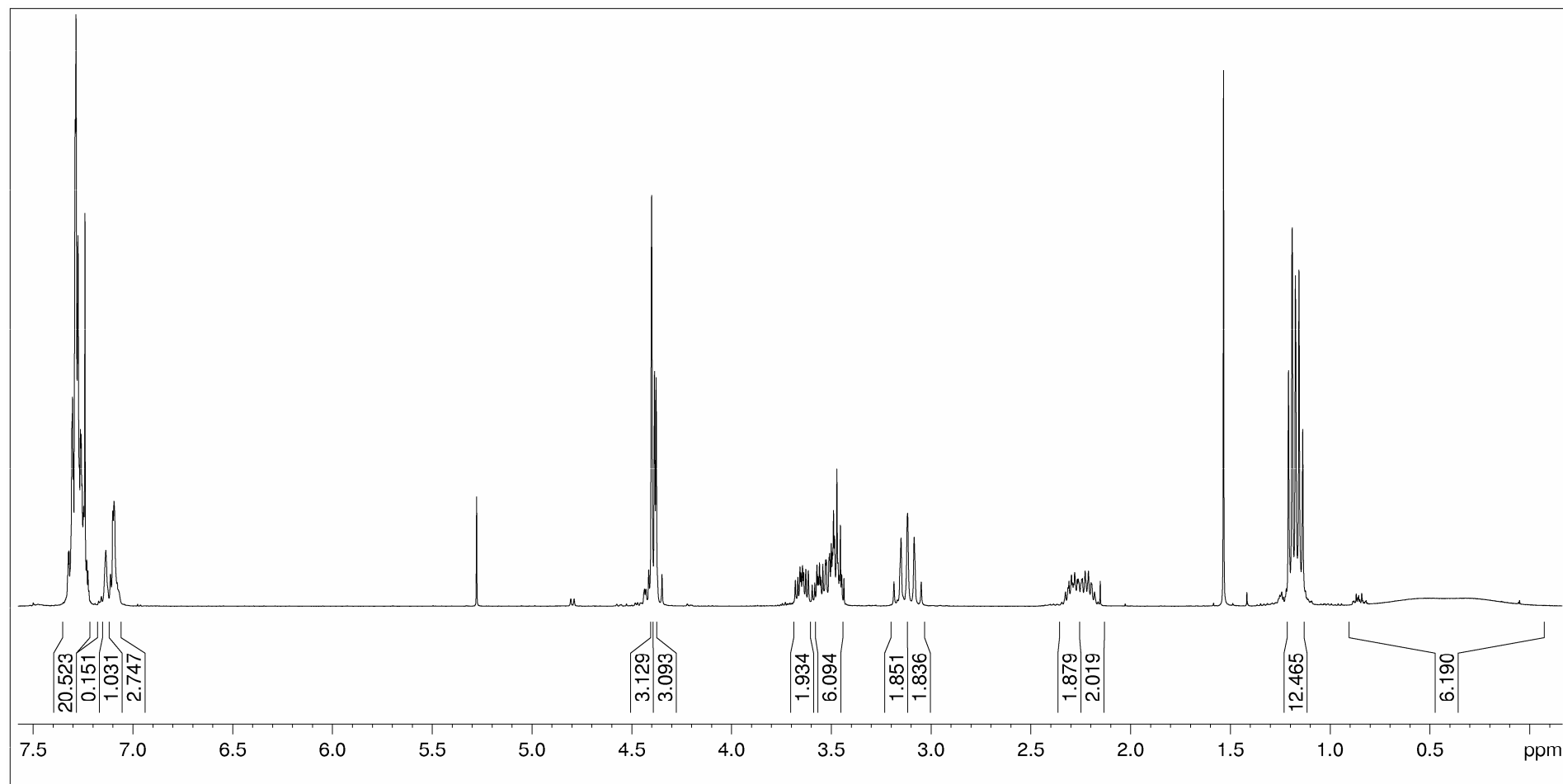
7.1.6. (*R,R*)-1,2-Bis{[bis(2-benzyloxy-1-methylethyl)phosphanyl]ethyl}benzen • 2 BH₃ (4)

¹³C NMR, 400 MHz



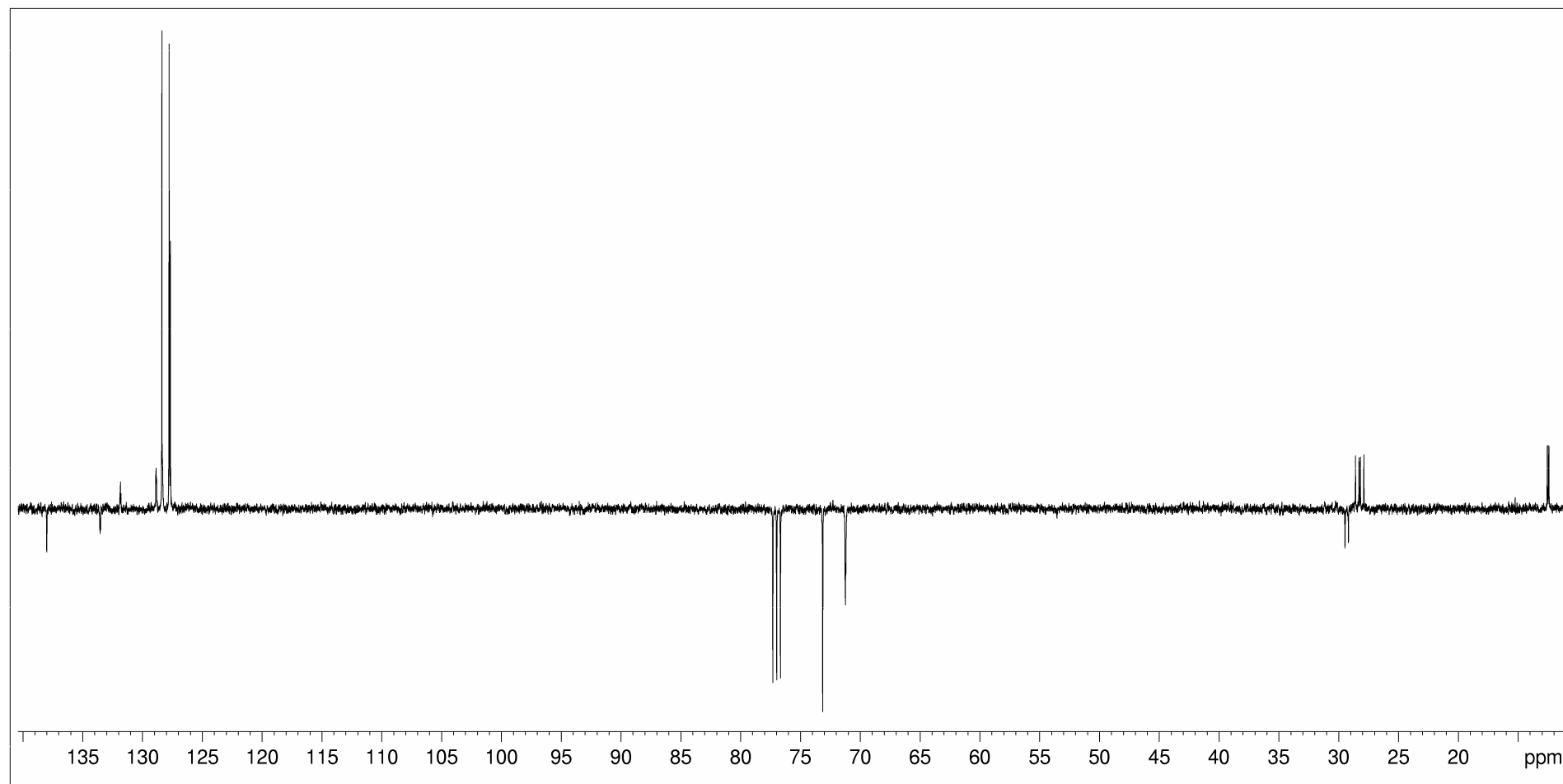
7.1.7. (*R,R*)-1,3-Bis{[bis(2-benzyloxy-1-methylethyl)phosphanyl]methyl}benzen • 2 BH₃ (5)

¹H NMR, 400 MHz



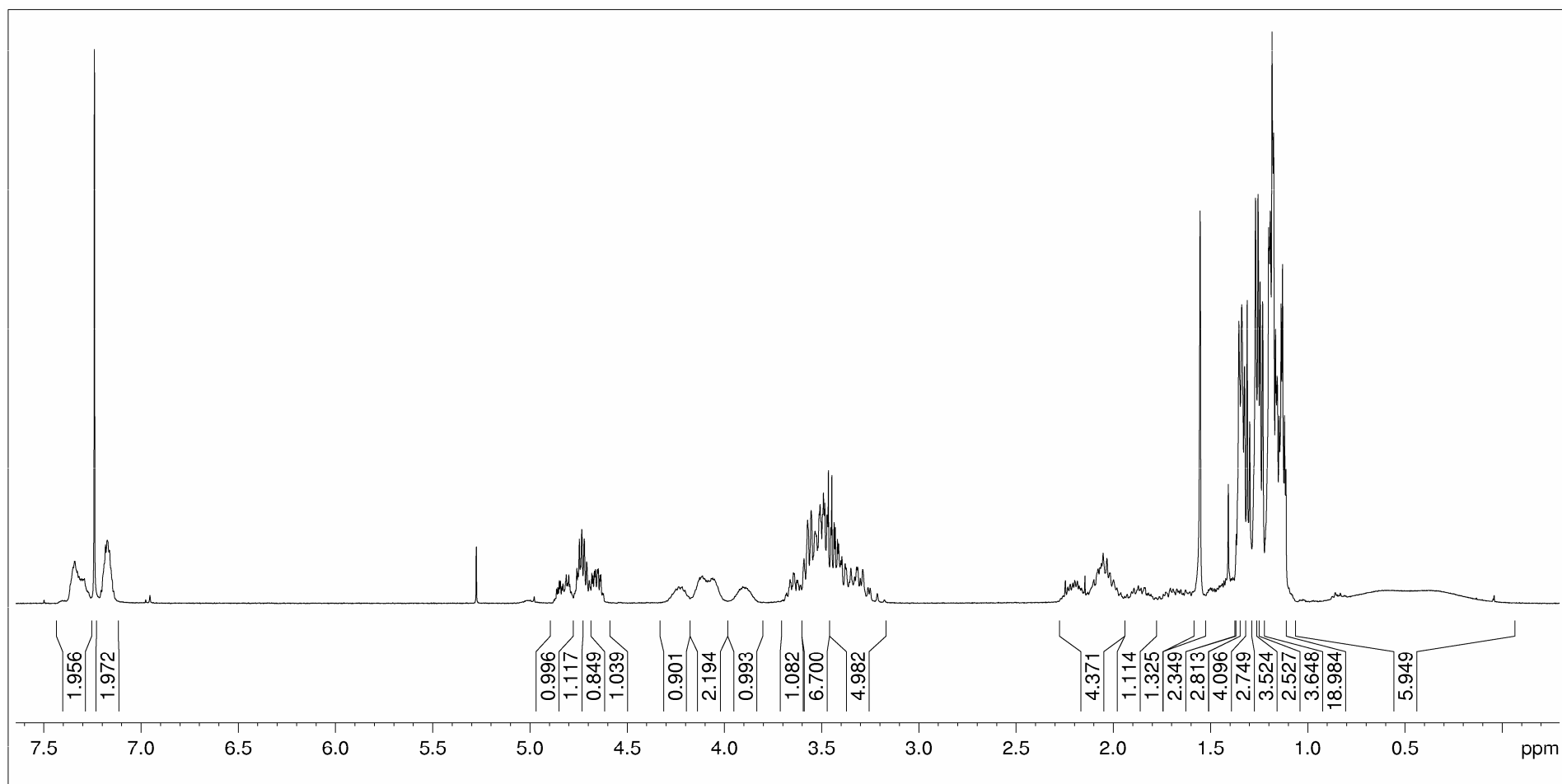
7.1.8. (*R,R*)-1,3-Bis{[bis(2-benzyloxy-1-methylethyl)phosphanyl]methyl}benzen • 2 BH₃ (5)

¹³C NMR, 400 MHz



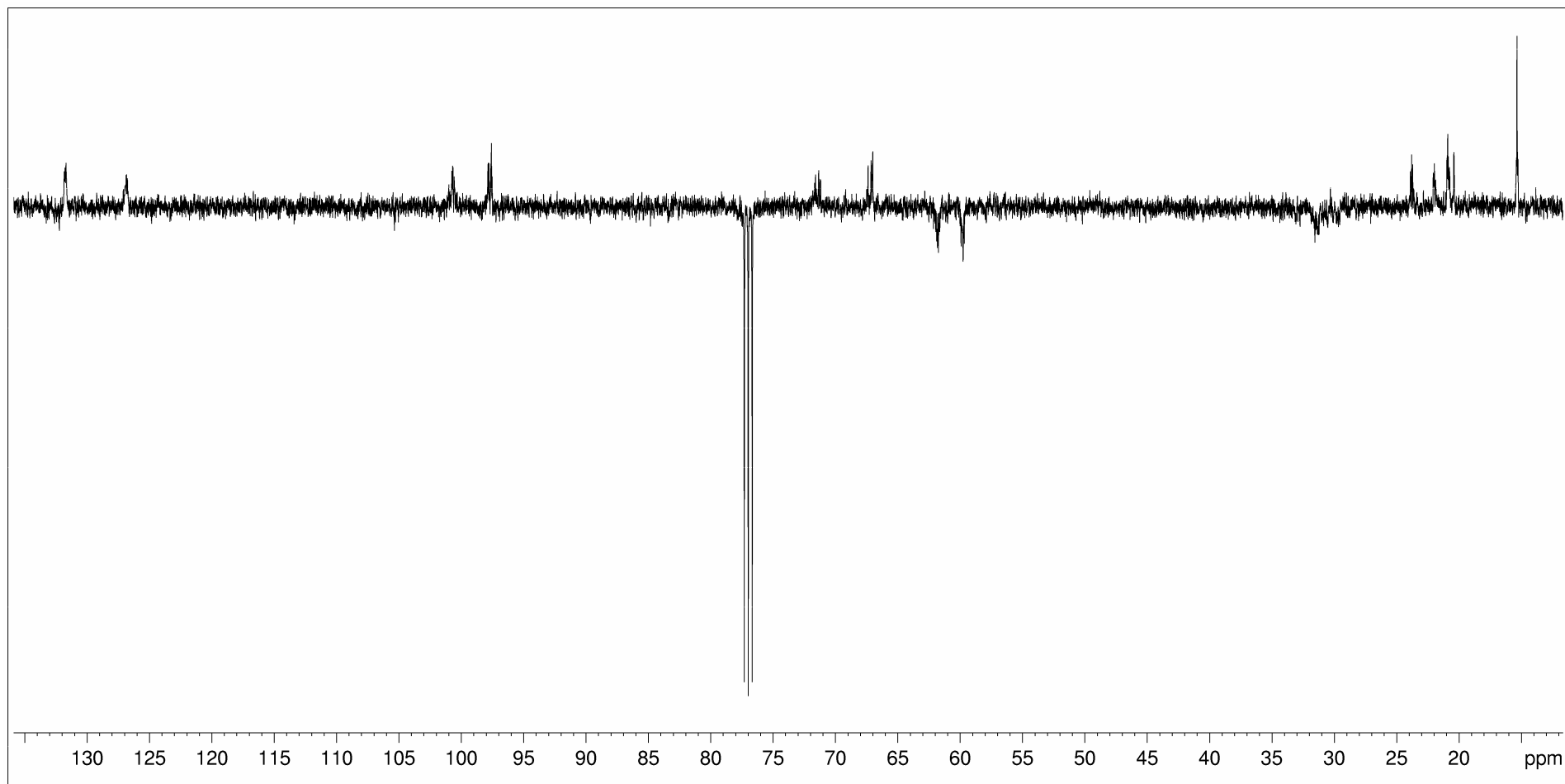
7.1.9. (*S,S*)-1,2-Bis[[bis(2-ethoxyethoxy-2-phenylethyl)phosphanyl]methyl]benzen • 2 BH₃ (6)

¹H NMR, 400 MHz



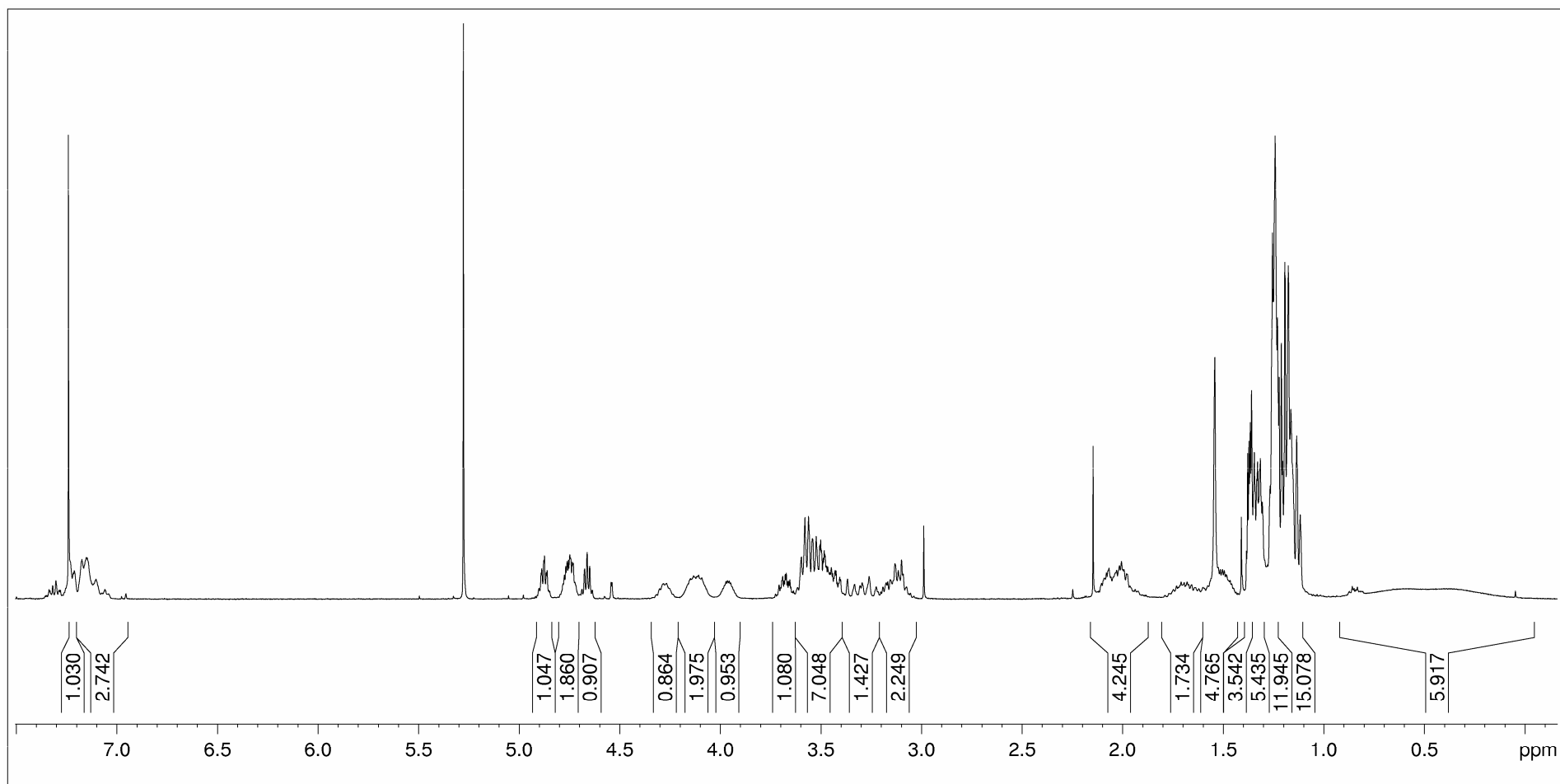
7.1.10. (*S,S*)-1,2-Bis{[bis(2-ethoxyethoxy-2-phenylethyl)phosphanyl]methyl}benzen • 2 BH₃ (6)

¹³C NMR, 400 MHz



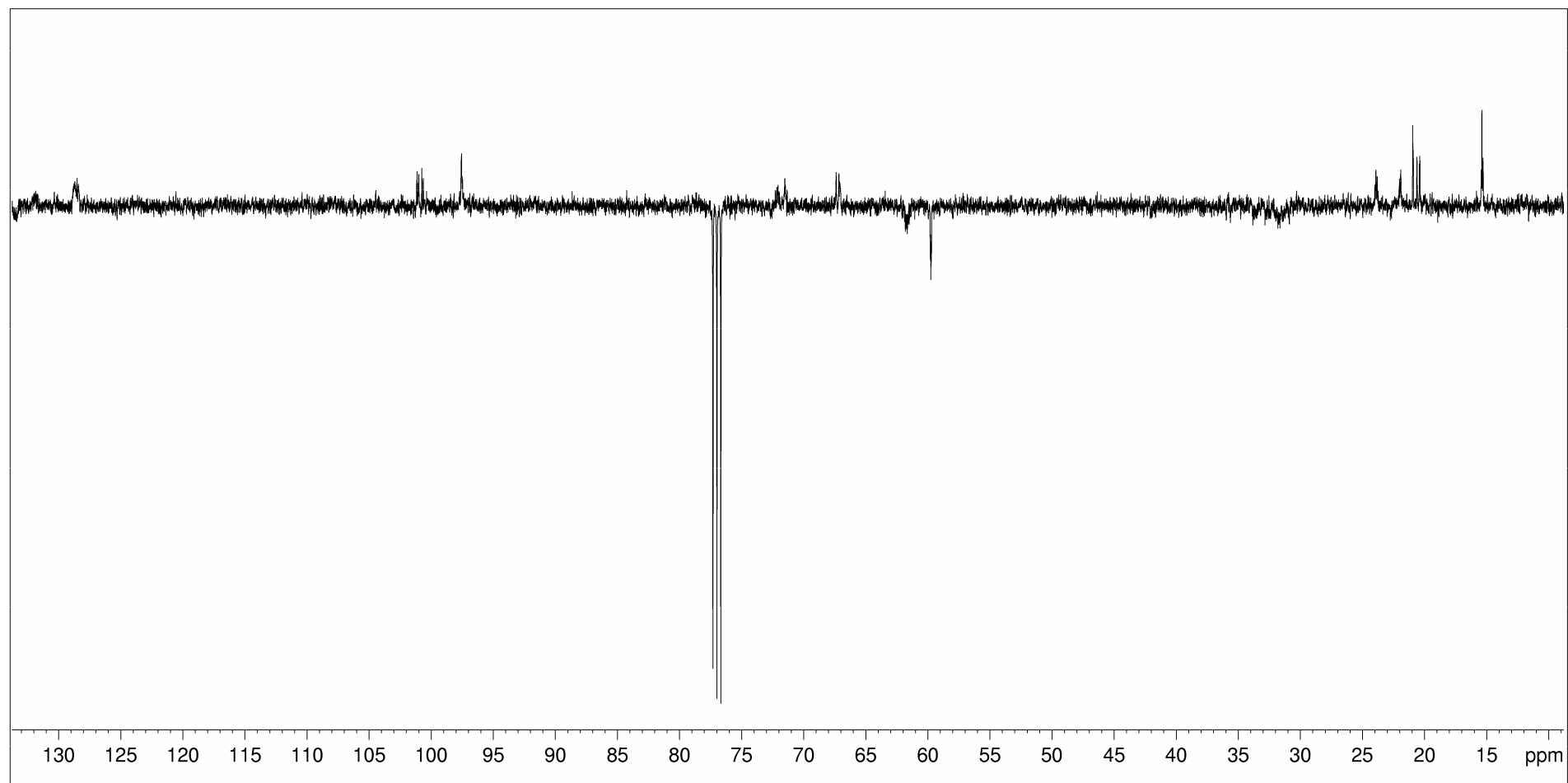
7.1.11. (S,S)-1,3-Bis{[bis(2-ethoxyethoxy-2-phenylethyl)phosphanyl]methyl}benzen • 2 BH₃ (7)

¹H NMR, 400 MHz



7.1.12. (*S,S*)-1,3-Bis{[bis(2-ethoxyethoxy-2-phenylethyl)phosphanyl]methyl}benzen • 2 BH₃ (7)

¹³C NMR, 400 MHz



7.2. Lebenslauf

Richard Turetschek

Staatsangehörigkeit: Österreich
Geburtsdatum: 25. Oktober 1981
Geburtsort: Mistelbach

Schulische Ausbildung

1988-1992 Volksschule Jedenspeigen
1992-2000 Konrad-Lorenz-BRG-Gänserndorf
Mai 2000 Matura

Zivildienst

Feb. 2002 – Jan. 2003 NOELPPH-Zistersdorf, Elisabeth Heim

Universitäre Ausbildung

WS 2000 – SS 2001 Studium der Biologie
Seit WS 2002 Studium des Lehramtes mit den Unterrichtsfächern
Chemie und Biologie
SS 2007- SS 2008 Arbeit an der Diplomarbeit unter M. Widhalm