

Einsatz von BINOL/Biphenol-Mischkomplexen und immobilisierten Aza-bis(oxazolinen) in der asymmetrischen Katalyse

Dissertation

Zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. rer. nat.

der Fakultät für Chemie und Pharmazie

der Universität Regensburg



vorgelegt von

Heiko Werner

aus Poppenhausen

Regensburg 2003

Diese Arbeit wurde angeleitet von:

Prof. Dr. O. Reiser

Promotionsgesuch eingereicht am:

5. Mai 2003

Promotionskolloquium am:

6. Juni 2003

Prüfungsausschuß:

Vorsitzender Prof. G. Schmeer

Erstgutachter Prof. O. Reiser

Zweitgutachter Prof. G. Märkl

Drittprüfer Prof. C. Steinem

Die experimentellen Teile dieser Arbeit wurden in der Zeit von Oktober 1999 bis Mai 2003 am Institut für Organische Chemie der Universität Regensburg unter der Leitung von Prof. O. Reiser, von Oktober 1999 bis Dezember 1999 unter der Leitung von Prof. Sannicolò an der Universität von Mailand (Italien) und von Mai 2002 bis Juni 2002 unter der Leitung von Prof. Mayoral an der Universität von Zaragoza (Spanien) angefertigt.

Meinem Lehrer, Herrn Professor Dr. Oliver Reiser, möchte ich für die interessante Themenstellung, die Möglichkeit zur Durchführung dieser Arbeit und seine stetige Unterstützung danken.

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

A	EINLEITUNG	1
B	HAUPTTEIL	8

1 Einsatz von BINOL/Biphenol-Mischkomplexen in der enantioselektiven Katalyse

1.1	Erläuterung des Synthesezieles	8
1.2	Synthese von Biphenolen	13
1.2.1	Synthese von 2,2'-Dihydroxy-5,5'-dimethyl-1,1'-biphenyl	13
1.2.2	Synthese von 2,2'-Dihydroxy-6,6'-dimethyl-1,1'-biphenyl	16
1.3	Synthese und Charakterisierung von LLBIN/Biph-Mischkomplexen	20
1.4	Die enantioselektive Hydrophosphonylierung von Aldehyden	26
1.5	Zusammenfassung	39

2 Immobilisierung von Aza-bis(oxazolinen) und deren Einsatz in der enantioselektiven Katalyse

2.1	Vorbemerkungen	42
2.2	Synthese von Aza-bis(oxazolinen)	46
2.3	Synthese von polymer gebundenen Aza-bis(oxazolinen)	62
2.3.1	Immobilisierung von Aza-bis(oxazolinen) an TentaGel-OH	62
2.3.2	Immobilisierung von Aza-bis(oxazolinen) an Merrifield-Harz	67
2.3.3	Immobilisierung von Aza-bis(oxazolinen) an Dendrimeren	73
2.4	Einsatz von Aza-bis(oxazolinen) in der enantioselektiven Katalyse	85
2.4.1	Die enantioselektive Cyclopropanierung von Olefinen	85
2.4.2	Enantioselektive Henry-Reaktion von α -Ketoestern	98
2.4.3	Enantioselektive Addition von Lithiumorganylen an Aldimine	105
2.5	Zusammenfassung	109

C	EXPERIMENTELLER TEIL	114
----------	-----------------------------------	-----

1	Allgemeine experimentelle Bedingungen	114
----------	--	-----

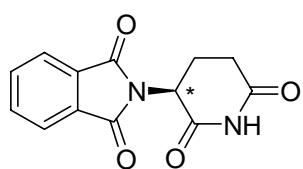
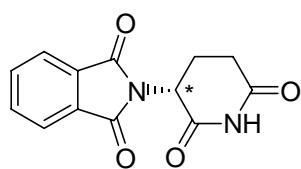
2 Synthese der Biphenol-Liganden	116
3 Synthese der BINOL/Biphenol-Komplexe	130
4 Enantioselektive Hydrophosphonylierung	131
5 Synthese von Aza-bis(oxazolinen)	132
6 Synthese von Dendrimeren	147
7 Immobilisierung von Aza-bis(oxazolinen)	156
8 Enantioselektive Katalysen mit Aza-bis(oxazolinen)	160
D Spektrenanhang und Röntgenographische Daten	165
E Literaturverzeichnis	183

Verwendete Abkürzungen

abs.	absolut
Äquiv.	Äquivalente
atm	Atmosphären
Aza-BOX	Aza-bis(oxazolin)
Bn	Benzyl
^t Bu	<i>tert</i> -Butyl
DVB	Divinylbenzol
ges.	gesättigt
Hal	Halogen
IR	Infrarotspektroskopie
konz.	konzentriert
LiAlH ₄	Lithium-Aluminium-Hydrid
Me	Methyl
MS	Massenspektroskopie
NMR	Kern-Resonanz-Spektroskopie
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
Ph	Phenyl
ⁱ Pr	<i>iso</i> -Propyl
<i>p</i> -TsOH	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure
quant.	quantitativ
RT	Raumtemperatur

A Einleitung

Die Natur zu ergründen und zu verstehen ist seit jeher ein zentrales Anliegen der Menschheit. Seit den Pionierarbeiten von Biot, Pasteur, van't Hoff, LeBel u.a. im Laufe des neunzehnten Jahrhunderts ist bekannt, dass die komplexe Chemie des Lebens weitgehend auf chiralen Molekülen basiert.^[1] Die Chiralität, d.h. die Eigenschaft von Molekülen, in zwei spiegelbildlichen Formen (Enantiomere) vorzukommen, ist somit ein wesentlicher Bestandteil der Natur und Grundvoraussetzung für eine Vielzahl biologisch wichtiger Vorgänge, die nach dem Prinzip der molekularen Erkennung ablaufen. Dieses Prinzip basiert auf unterschiedlichen Wechselwirkungen der Enantiomere mit einer ebenfalls chiralen Umgebung, wie sie z.B. auf Zelloberflächen oder bei Enzymen vorkommt. Wie frappierend der Wirkungsunterschied optischer Antipoden in biologischen Organismen sein kann, wurde zwischen 1958 und 1962 in der Bundesrepublik Deutschland deutlich. In dieser Zeit ereigneten sich durch den Einsatz von racemischen Thalidomid **1**, dem Wirkstoff des Arzneimittels Contergan®, Fehlbildungen bei Neugeborenen (Schema 1).^[1] Nähere Untersuchungen zeigten daraufhin, dass sowohl die (*R*)- als auch die (*S*)-Form der Verbindung **1** die erwünschten sedativen und immunsuppressiven Wirkungen aufwies, das (*S*)-Enantiomer **1a** jedoch zusätzlich eine extrem hohe teratogene Wirkung besaß. Der Vertrieb des Medikamentes wurde schließlich 1962 eingestellt.

**1a****1b**

(S)-Thalidomid

(R)-Thalidomid

Schema 1: Thalidomid **1** - Wirkstoff des Arzneimittels Contergan®.

Dieses und eine Reihe weiterer Beispiele haben gezeigt, dass der Einsatz und somit auch die Synthese enantiomerenreiner Verbindungen außerordentlich wichtig ist. Verdeutlicht wird das in zunehmendem Maß auch durch marktwirtschaftliche Daten. So wurden allein im Jahr 1999

mit Medikamenten in enantiomerenreiner Form Gewinne von 115 Milliarden US-Dollar weltweit erzielt. Dies bedeutet eine Steigerung von 16 % verglichen mit dem Vorjahr. Insgesamt betrug der Marktanteil enantiomerenreiner Medikamente bereits 32 % des Gesamtumsatzes, und man erwartet in Zukunft eine weitere Zunahme dieses Segments.^[2]

Aufgrund des wachsenden Interesses an optisch aktiven Substanzen wurden im Laufe der Zeit auch stets die Verfahren zur Herstellung chiraler Verbindungen optimiert.

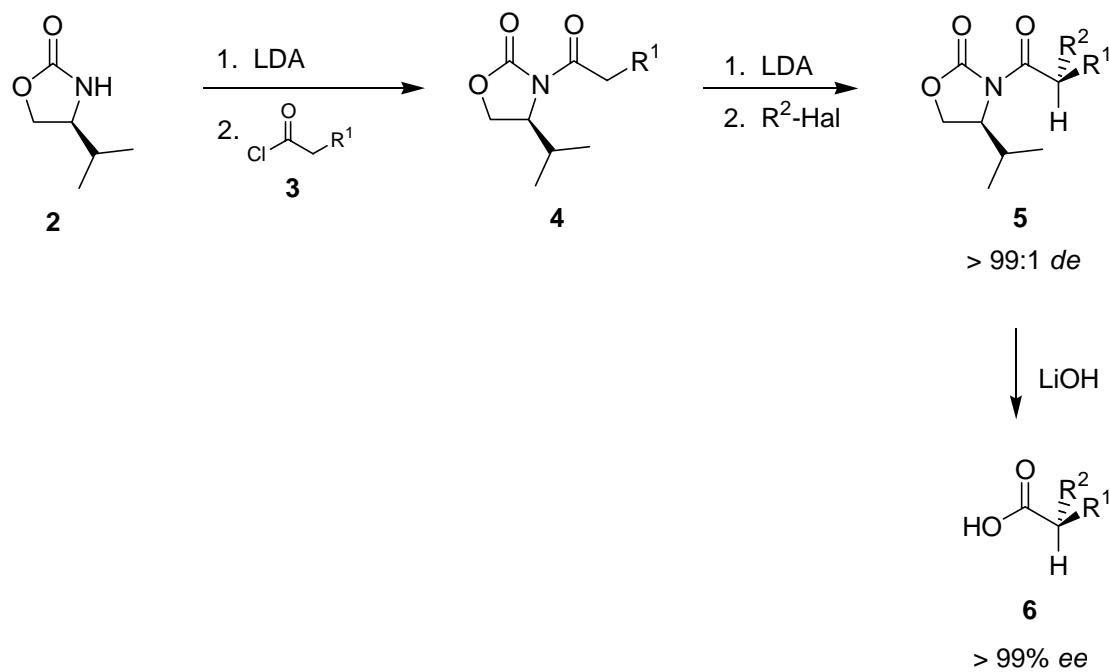
Prinzipiell gibt es mehrere Ansätze um enantiomerenreine Produkte zu erhalten.^[3] Eine Möglichkeit besteht in dem Zusatz von optisch aktiven Salz- bzw. Komplexbildnern zu einem racemischen Substanzgemisch. Durch fraktionierende Kristallisation ist es anschließend möglich, die entstandenen diastereomeren Verbindungen zu trennen. Eine Trennung nach diesem Prinzip nennt man Racematspaltung. Die Geschichte der fraktionierenden Kristallisation reicht bis in die Mitte des neunzehnten Jahrhunderts zurück und stellt bis heute, zumindest im industriellen Maßstab, noch die bedeutendste Methode zur Isolierung enantiomerenreiner Verbindungen dar. Der große konzeptionelle Nachteil liegt allerdings in einer maximal möglichen Ausbeute von lediglich 50 %, da das andere Enantiomer stets als „Nebenprodukt“ anfällt.

Neben der Racematspaltung können chirale Produkte in enantiomerenreiner Form auch nach Reaktionen isoliert werden, bei denen optisch aktive Verbindungen als Substrate eingesetzt wurden. Als Quelle enantiomerenreiner Ausgangsstoffe bietet sich hierbei der „chiral pool“ der Natur an. Eine Vielzahl von Verbindungen wie z.B. Aminosäuren, Kohlenhydrate oder Terpene werden durch enzymatische Prozesse bereits in der Natur enantioselektiv aufgebaut und stehen somit als Substrate für die präparative Chemie zur Verfügung. Mittlerweile umfasst der „chiral pool“ nicht nur natürlich zugängliche Substanzen, sondern in zunehmendem Maße auch nicht natürliche Verbindungen. Man spricht in diesem Zusammenhang auch vom „new pool“.

Eine weiteres Verfahren zur Erzeugung enantiomerenreiner Produkte verbirgt sich hinter dem Begriff der asymmetrischen Synthese. Hierunter versteht man einen kinetisch kontrollierten Prozess, der zum Aufbau von neuen Asymmetriezentren aus zuvor prochiralen Substraten führt, wobei die chirale Induktion von optisch aktiven „Hilfsstoffen“ ausgeht. Beispiel für chirale „Hilfsstoffe“ können Auxiliare, Enzyme oder Katalysatoren sein.

Als chirale Auxiliare bezeichnet man hierbei Hilfsstoffe, die in stöchiometrischen Mengen zum Substrat eingesetzt werden müssen. Ein eindrucksvolles Beispiel für eine

Auxiliar-kontrollierte Synthese stellt die asymmetrische Alkylierung von Säureamiden nach Evans dar (Schema 2).^[4] Durch Anknüpfen des Evans-Auxiliars **2** an das Substrat **3** und nachfolgender Enolisierung von **4**, werden diastereotope Halbräume um das prochirale Reaktionszentrum erzeugt, was eine diastereoselektive Alkylierung zu **5** ermöglicht. Nach Abspalten des Auxiliars kann anschließend das gewünschte α -alkylierte Carbonsäurederivat **6** mit hohen Enantiomerenüberschüssen isoliert werden.



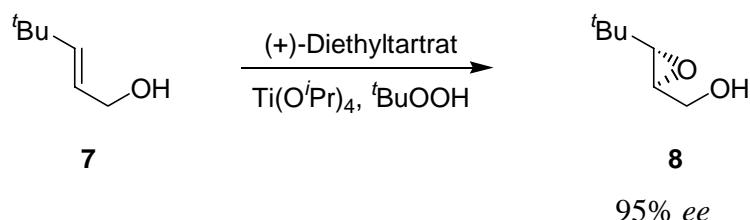
Schema 2: Enantioselektive Alkylierung von Carbonsäuren mit Hilfe des Evans-Auxiliars **2**.

Eine elegantere Methode als die Auxiliar-kontrollierte asymmetrische Synthese ist die Umsetzung prochiraler Substrate mit chiralen Katalysatoren. Im Unterschied zur stöchiometrischen Verwendung eines Auxiliars erfolgt der Einsatz eines Katalysators in substöchiometrischen Mengen bezüglich des Substrates. Chirale Katalysatoren zeichnen sich analog den Enzymen durch ihre Fähigkeit aus, einen katalytischen Kreislauf theoretisch unendlich oft zu durchlaufen und somit ihre chirale Information zu vervielfältigen. Träger der chiralen Information kann hierbei entweder ein an das Zentralmetall koordinierter Ligand oder aufgrund der Koordinationsgeometrie der Liganden das Zentralmetall selbst sein.

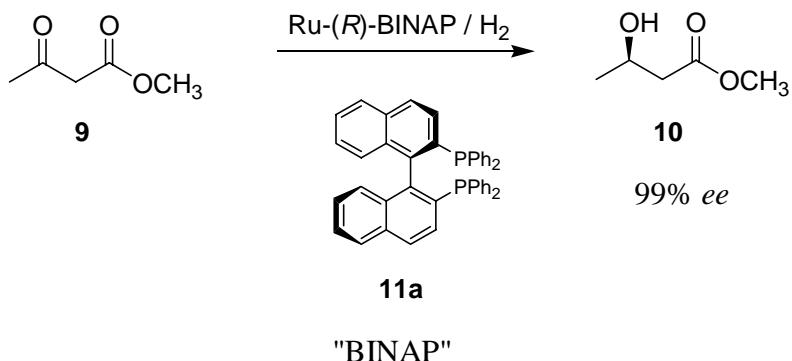
Die Anfänge der enantioselektiven Katalyse reichen bis ins Jahr 1912 zurück, als Bredig zum ersten Mal eine Alkaloid-katalysierte Cyanhydrinbildung beschrieb.^[5] Doch erst in den letzten

drei Jahrzehnten konnten entscheidende Durchbrüche auf diesem Gebiet verzeichnet werden. Besonders B. Sharpless mit seiner Entdeckung der asymmetrischen Epoxidierung von Allylalkoholen^[6] und R. Noyori mit der Entwicklung des BINAP-Liganden **11a**, der sich vor allem in enantioselektiven Hydrierungen bewährt hat,^[7] machten sich auf diesem Gebiet verdient (Schema 3).

Epoxidierung von Allylalkoholen nach Sharpless und Katsuki:^[6b]



Hydrierung von β -Ketoestern nach Noyori:^[7b]

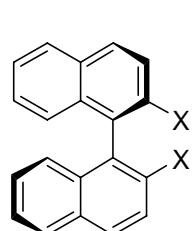


Schema 3: Wichtige enantioselektive Reaktionen.

Im Jahr 2001 wurde beiden Forschern zusammen mit J. R. Knowles, der maßgeblich an der ersten industriellen Anwendung asymmetrischer Katalysatoren beteiligt war,^[8] für ihre bahnbrechenden Arbeiten auf dem Gebiet der enantioselektiven Katalyse der Nobelpreis für Chemie verliehen.

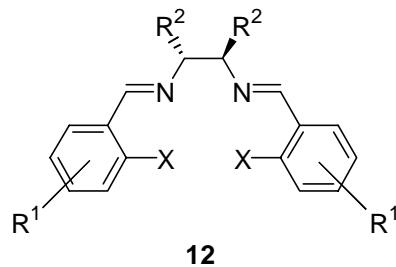
Bis zum heutigen Tag hat sich die Anzahl potentieller Liganden für die asymmetrische Katalyse vervielfacht, und auch die Zahl der Reaktionen, die durch chirale Katalysatoren enantioselektiv durchgeführt werden können, erhöhte sich stetig.

Zu den wohl am vielseitigsten einsetzbaren Ligandensystemen gehören neben den Binaphthylen **11** und den Salen-Liganden^[10] **12**, die TADDOL-Liganden^[9] **13** und Bis(oxazoline)^[11,12] **14** (Schema 4).

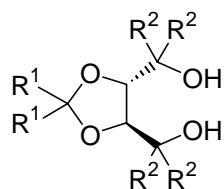


11a: X = PPh₂ (BINAP)
11b: X = OH (BINOL)

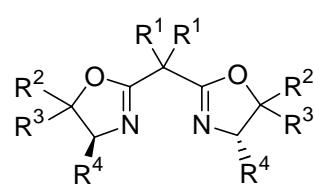
Binaphthyl-Liganden



Salen-Liganden



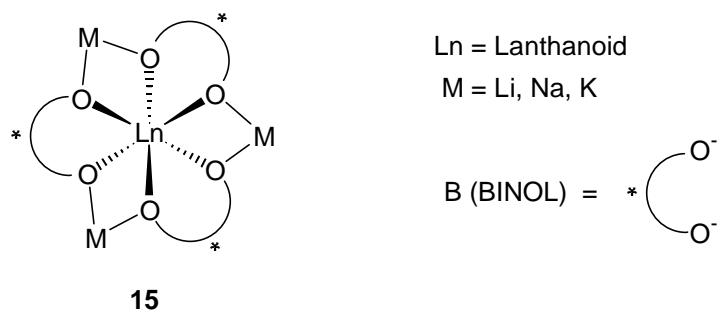
TADDOL-Liganden



Bis(oxazoline)

Schema 4: Universelle Ligandensysteme für die asymmetrische Katalyse.

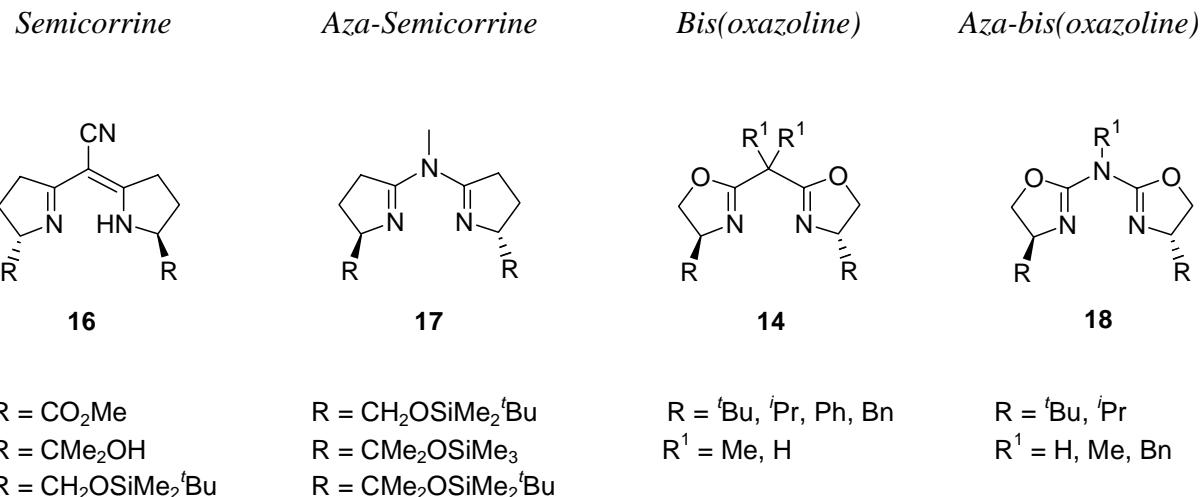
BINOL-Liganden **11b** aus der Gruppe der *Binaphthyle* haben sich u.a. in den von Shibasaki et al. entwickelten Hetero-Bimetall-Komplexen **15** als chirale Liganden bewährt (Schema 5).^[13] Diese Katalysatorenklasse zeichnet sich durch den Einbau zweier unterschiedlicher Metalle in die Komplexstruktur aus, die in einer Reaktion beide Reaktionspartner ähnlich den Enzymen für einen Angriff aktivieren und ausrichten können.



Schema 5: Struktur von Hetero-Bimetall-Komplexen **LnMB 15**.

Aufgrund der sowohl Lewis-sauren (La^{3+} , Li^+) als auch Broensted-basischen Eigenschaften (BINOLat-Sauerstoffe) und den daraus resultierenden enzymähnlichen Fähigkeiten spricht man bei diesen Komplexen auch von Chemzymen. Durch Variation der Metalle lässt sich die Reaktivität und Selektivität beeinflussen, und so gelang es, eine Vielzahl von Reaktionen wie z.B. die Nitroaldolreaktion, die Hydrophosphonylierung von Aldehyden und Iminen oder die Aldol-Addition hochselektiv zu katalysieren.^[13]

Auch die Ligandenklassen der Semicorrine **16**, Aza-Semicorrine **17** und Bis(oxazoline) **14** zeichnen sich durch ihre Fähigkeit aus, eine Reihe unterschiedlichster Metalle zu komplexieren und dementsprechend viele Reaktionen enantioselektiv zu katalysieren (Schema 6).^[14,15] Semicorrine **16** und Aza-Semicorrine **17** wurden erstmals 1986 von Pfaltz et al. dargestellt.^[14] Etwas später gelang die Synthese der Bis(oxazoline) **14**, die nahezu gleichzeitig von Masamune et al.^[11] und Evans et al.^[12] entwickelt wurden. Die Entdeckung der Bis(oxazoline) **14** war Folge einer konsequenten Weiterentwicklung von Ligandensystemen, die auf dem Strukturelement chiraler Oxazoline basierten. Als Begründer dieser Chemie gilt Brunner et al.,^[16] der Oxazoline Ende der achtziger Jahre in der asymmetrischen Katalyse einführte. Strukturell eng verwandt sowohl mit den Semicorrinen **16**, Aza-Semicorrinen **17** als auch mit den Bis(oxazolinen) **14** sind die an unserem Arbeitskreis entwickelten Aza-bis(oxazoline) **18**^[17] (Schema 6).



Schema 6: Bis(oxazoline) **14** und strukturell verwandte Liganden.

Aza-bis(oxazoline) **18** zeichnen sich durch eine einfachen Synthese aus kommerziell erhältlichen Aminoalkoholen ähnlich den Bis(oxazolinen) **14** aus und besitzen zusätzlich die Möglichkeit einer weiteren Funktionalisierung des zentralen Stickstoffes analog den Aza-Semicorrinen **17**. Auch die Ligandenklasse der Aza-bis(oxazoline) **18** konnte bereits erfolgreich in der Cyclopropanierung von Olefinen und der allylischen Substitution als chirale Liganden eingesetzt werden.^[17]

Im Rahmen meiner Dissertation sollte anhand der zuvor vorgestellten Hetero-Bimetall-Komplexe **15** das Prinzip der „asymmetrischen Aktivierung“ untersucht werden. Weiterhin sollte die Ligandenklasse der Aza-bis(oxazoline) **18** zunächst an verschiedene polymere Träger immobilisiert und anschließend in der asymmetrischen Synthese auf ihre katalytische Aktivität hin getestet werden.

Sowohl die Strategie der „asymmetrischen Aktivierung“ als auch das Immobilisieren chiraler Liganden an polymere Träger haben zum Ziel, Katalysatorsysteme in ihrer katalytischen Effizienz zu optimieren.

1 Einsatz von BINOL/Biphenol-Mischkomplexen in der enantioselektiven Katalyse

1.1 Erläuterung des Syntheseziels

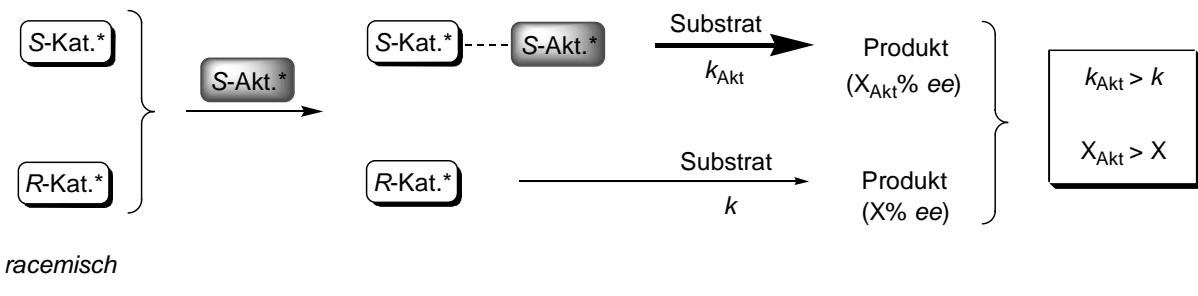
Die Notwendigkeit *chiraler* Katalysatoren zur Erzeugung enantiomerenreiner Produkte in der asymmetrischen Katalyse hat stets die Forschung und Entwicklung neuer, katalytisch aktiver Metall-Komplexe vorangetrieben. Insbesondere die Suche nach hochselektiven und leicht zugänglichen Liganden war hierbei Ziel dieser Bemühungen. Da das Auffinden und die Synthese potentieller chiraler Liganden sich oftmals als sehr aufwendig erweist, wurde in den vergangenen Jahren zunehmend über alternative Strategien zur Erzeugung chiraler Endprodukte durch aktive Katalysatoren nachgedacht. Das von Mikami et al. eingeführte Konzept der „asymmetrischen Aktivierung“ beschreibt hierbei eine dieser Strategien.^[18] Durch Zusatz sogenannter aktivierender Verbindungen ist es möglich, prochirale Liganden oder racemische Katalysatoren in hochselektive Metall-Katalysatoren zu überführen.

Ganz allgemein unterscheidet man hierbei zwischen der Aktivierung racemischer, atropisomerer (axial-chiraler) Katalysatoren und der asymmetrischen Aktivierung proatropisomerer (axial-achiraler) Katalysatoren. Auf beide Konzepte soll im Folgenden näher eingegangen werden.^[19]

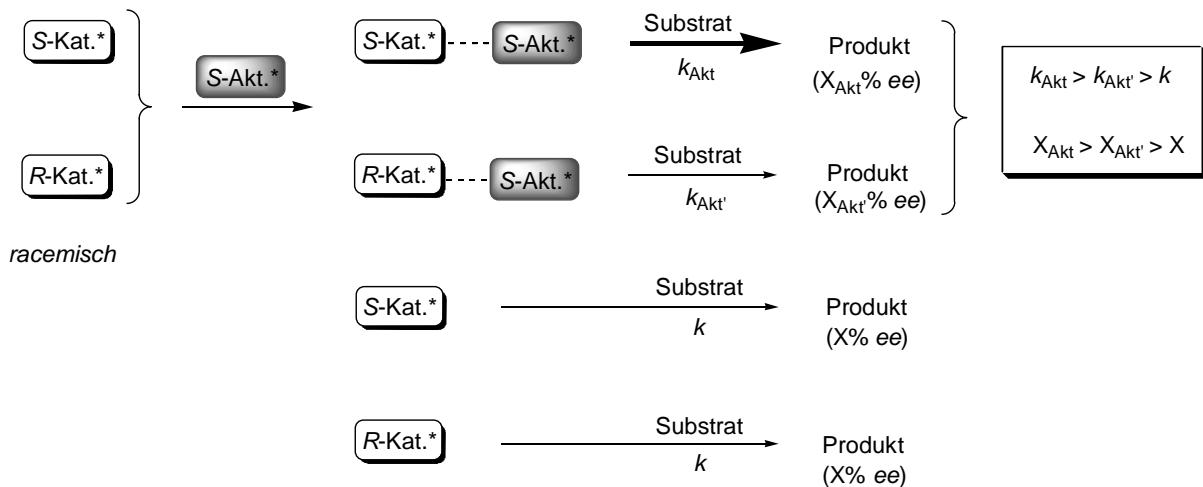
Bei der Aktivierung atropisomerer Katalysatoren geht man zunächst von einem racemischen Katalysatorgemisch *S*-Kat. und *R*-Kat. aus (Schema 7). Durch Zusatz eines chiralen Aktivators *S*-Akt. kann es nun zu einer selektiven Formulierung eines aktivierte Katalysators kommen, der den ungebundenen Katalysator *R*-Kat. in seiner katalytischen Aktivität übertrifft (Schema 7, A). Dies hat letztlich in der enantioselektiven Katalyse zur Folge, dass es zur Anreicherung nur eines enantiomeren Reaktionsproduktes kommt.

Demgegenüber steht die unselektive Formulierung einer aktivierte Katalysatorspezies (Schema 7, B). Auch in diesem Fall erhält man unterschiedliche Reaktionskonstanten k_{Akt} , $k_{Akt'}$ und k was sich in einem gesteigerten *ee*-Wert des Produktes auswirkt.

A. Selektive Formulierung aktivierter Katalysatorspezies:

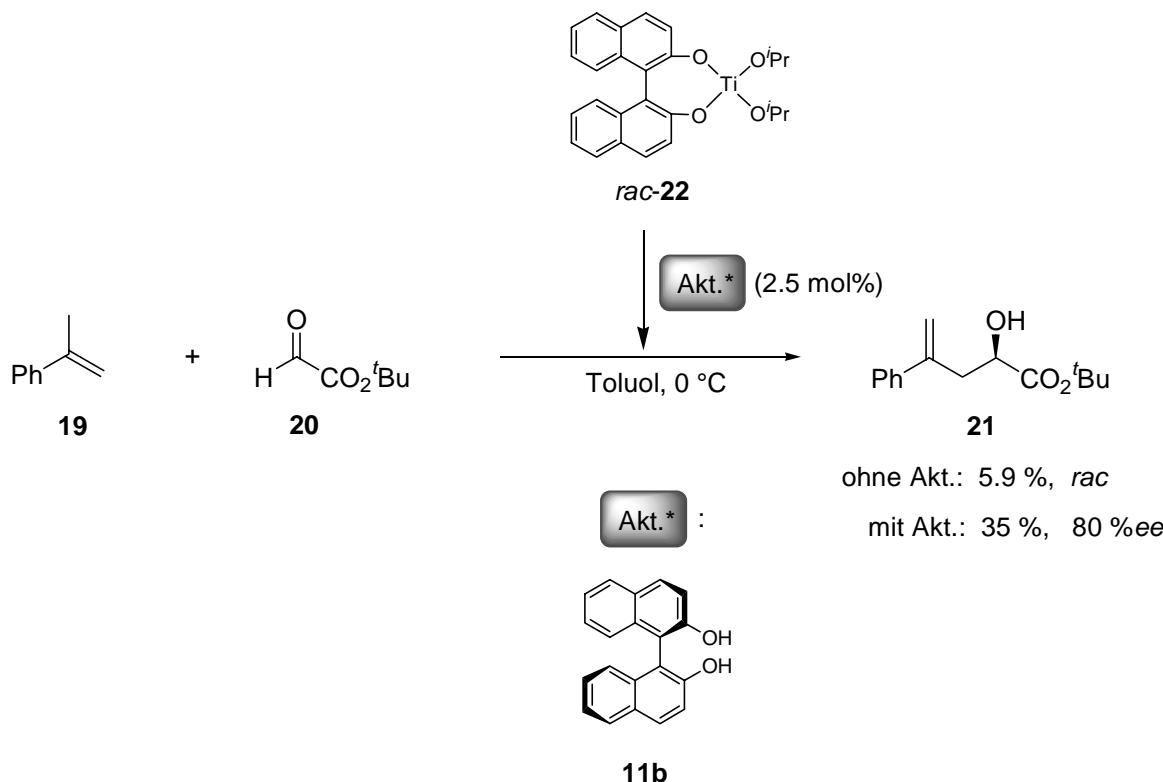


B. Unselektive Formulierung aktivierter Katalysatorspezies:



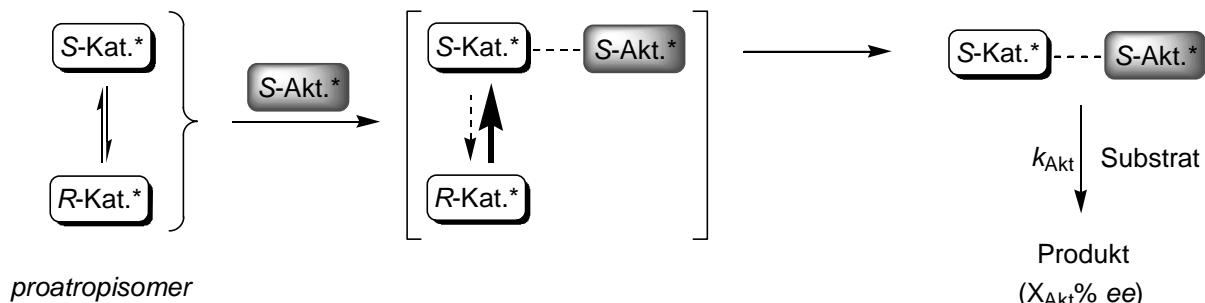
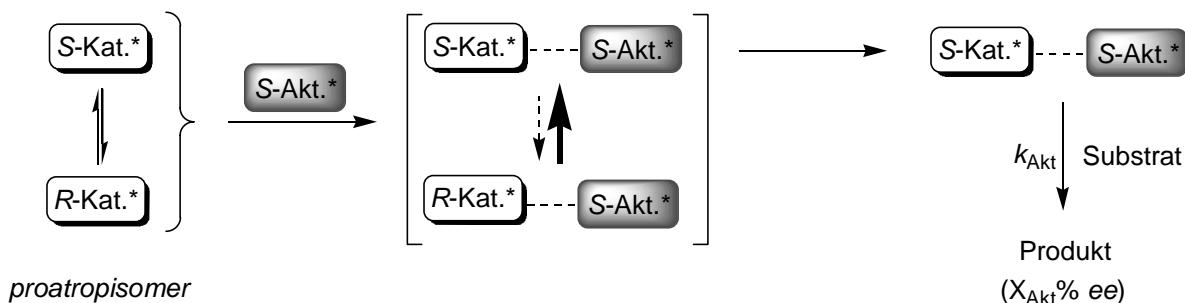
Schema 7: Asymmetrische Aktivierung racemischer und atropisomerer Katalysatorsysteme.^[19]

Das vorgestellte Konzept wurde bereits bei En-,^[20] Diels-Alder-,^[21] Aldol-^[22] und Hydrierungsreaktionen^[23] erfolgreich angewendet. Besonders beeindruckend sind hierbei die Ergebnisse der En-Reaktion (Schema 8).^[20] Durch Zusatz von 2.5 mol% (R)-BINOL **11b** (Akt.) zu einem racemischen BINOLat-Ti(*i*PrO)₂-Komplex **22** (10 mol%) wird eine aktivierte Katalysatorspezies gebildet, die in der anschließenden En-Reaktion hohe Selektivitäten von 80% *ee* erzeugen kann. Mit dem racemischen BINOLat-Ti(*i*PrO)₂-Komplex **22** erhält man lediglich ein racemisches Produktgemisch.

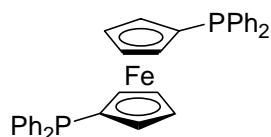
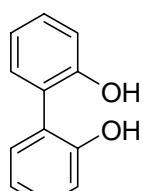
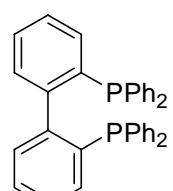


Schema 8: Einsatz aktivierter Ti-BINOL-Komplexe **22** in der En-Reaktion.^[20]

Neben der zuvor dargestellten Aktivierung racemischer, atropisomerer (axial-chiraler) Katalysatoren existiert, wie bereits erwähnt, ebenfalls die Möglichkeit der asymmetrischen Aktivierung proatropisomerer (axial-achiraler) Katalysatoren. Diese Methode ist gegenüber der Aktivierung racemischer, atropisomerer Katalysatoren überlegen, da der Einsatz an chiralen Liganden minimiert werden kann und zudem die Synthesen proatropisomerer Verbindungen zumeist sehr einfach sind.^[19] Wie im vorhergehenden Fall kann die Aktivierung bei diesem Konzept ebenfalls sowohl durch eine selektive oder durch eine unselektive Formulierung einer aktivierte Katalysatorspezies erfolgen (Schema 9). Die Anreicherung einer katalytisch aktiven Spezies lässt sich durch die unterschiedliche Stabilität der beiden möglichen diastereomeren Komplexe [S-Kat./S-Akt.] und [R-Kat./S-Akt.] erklären. Bei Raumtemperatur oder durch Zufuhr von Energie kommt es zu einer allmählichen Verschiebung des Diastereomerengleichgewichtes hin zur stabilsten Form. Am Ende dieses Prozesses erhält man nahezu nur einen der beiden diastereomeren Komplexe, welcher schließlich in der Lage ist, entsprechende Reaktionen enantioselektiv zu katalysieren.

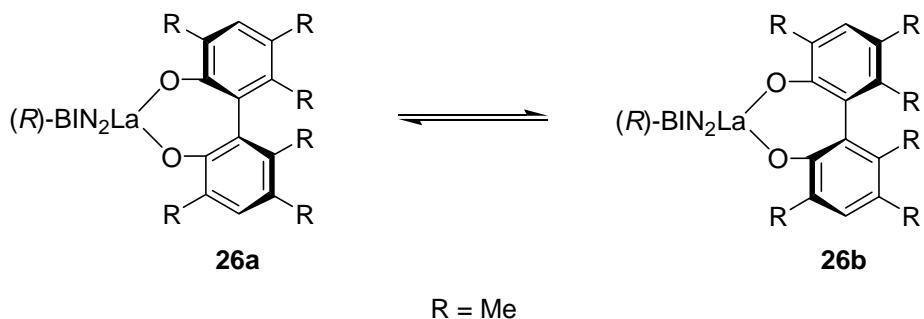
A. Selektive Formulierung aktiverter Katalysatorspezies:**B. Unselektive Formulierung aktiverter Katalysatorspezies:****Schema 9:** Asymmetrische Aktivierung proatropisomerer Ligand-Metall-Katalysatoren.^[19]

Als potentielle proatropisomere Liganden haben sich vor allem die in Schema 10 abgebildeten Verbindungen **23-25** erwiesen. Allen Verbindungen **23-25** ist die Fähigkeit einer nahezu freien Drehbarkeit um ihre Achse sowie die Möglichkeit zur Komplexbildung mit Metallen gemein.

**Schema 10:** proatropisomere Verbindungen.

Die Strategie der Aktivierung proatropisomerer Ligand-Metall-Katalysatoren fand bereits mehrfache Anwendung in der enantioselektiven Katalyse. Diels-Alder-Reaktionen,^[7b] En-Reaktionen,^[26] Hydrierungen^[24] und Alkylierungen von Aldehyden^[2b] konnten so erfolgreich und hochselektiv durchgeführt werden.

Im Rahmen meiner Diplomarbeit wurde bereits versucht, das Konzept der asymmetrischen Aktivierung auf das von Shibasaki et al. bekannte Katalysatorsystem der LLB-Hetero-Bimetall-Komplexe **15** zu übertragen.^[27] Hierzu wurden verschiedene Methyl-substituierte Biphenole (BIPOL) synthetisiert und anschließend entsprechende BINOL/BIPOL-Mischkomplexe hergestellt (Schema 11).



Schema 11: Beispiel für diastereomere Mischkomplexe von LLBIN₂Biph **26**.

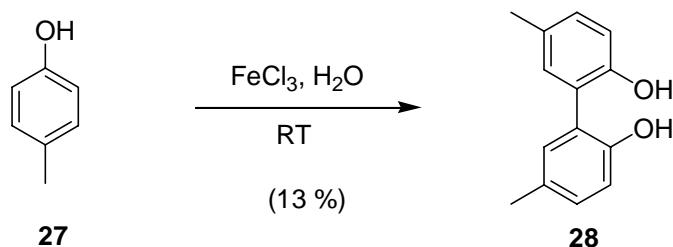
Diese Mischkomplexe wurden in der enantioselektiven Hydrophosphonylierung von Aldehyden auf ihre katalytische Aktivität hin untersucht. Zwar konnten bis zum Ende meiner Diplomarbeit Indizien gefunden werden, die für eine asymmetrische Aktivierung der Mischkomplexe durch (S)- bzw. (R)-BINOL sprechen, doch fehlten letztendlich wichtige Beweise, um diese Annahme zu erhärten. Im Rahmen meiner Dissertation sollten deshalb weitere Untersuchungen vorgenommen werden, die eine Aktivierung von proatropisomeren Biphenol-Liganden in Hetero-Bimetall-Komplexen beweisen sollten.

1.2 Synthese von Biphenolen

1.2.1 Synthese von 2,2'-Dihydroxy-5,5'-dimethyl-1,1'-biphenyl

Die Synthese von 2,2'-Dihydroxy-5,5'-dimethyl-1,1'-biphenyl (**28**) war bereits Thema meiner Diplomarbeit.^[27] Die folgende Zusammenfassung der Darstellungsmöglichkeiten in diesem Kapitel soll deshalb lediglich noch einmal einen kurzen Überblick geben.

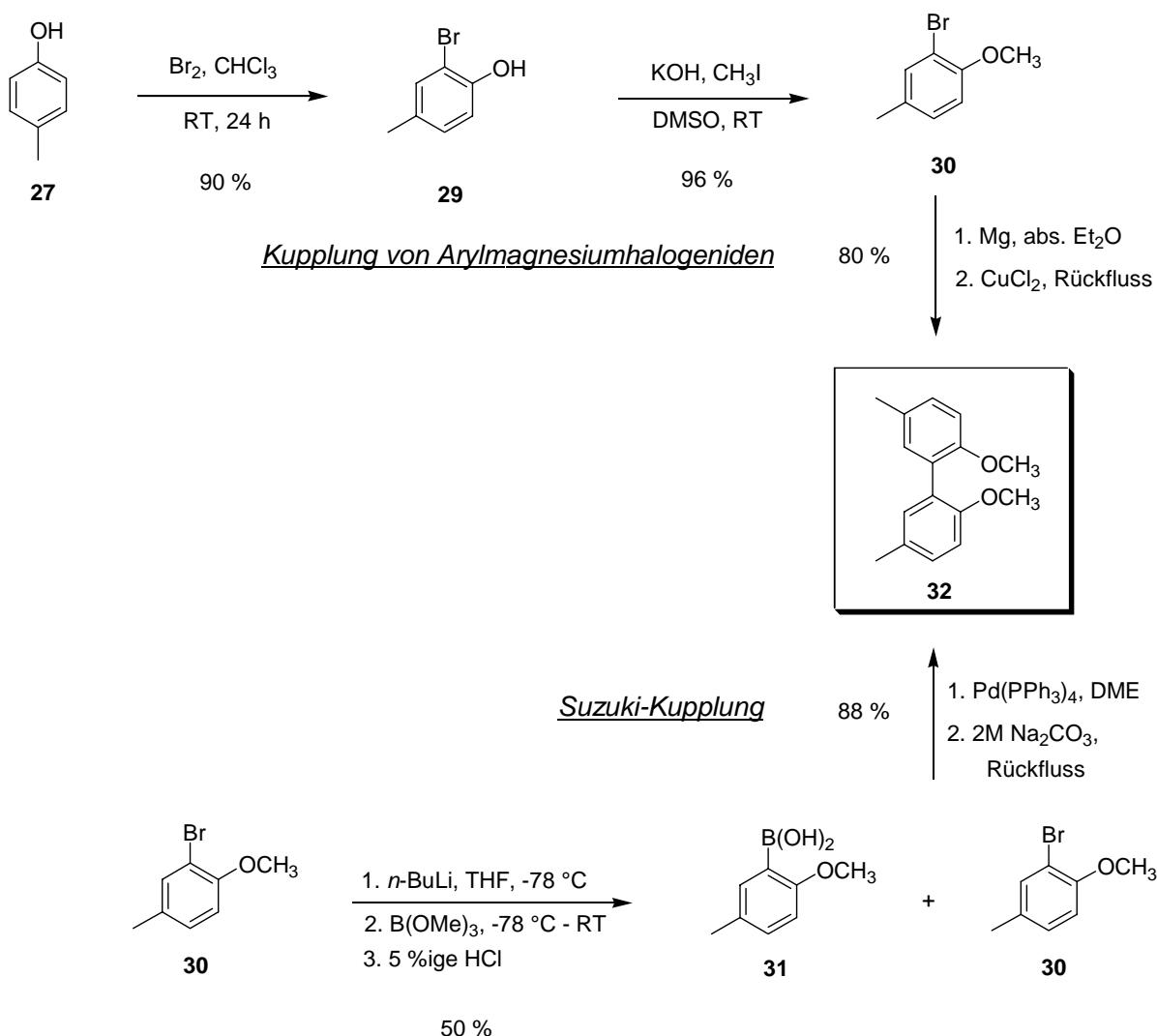
Prinzipiell ist die Darstellung substituierter Biphenole auf mehreren Wegen möglich. Hierbei haben sich vor allem Kupplungsreaktionen ausgehend von reaktiven Phenolderivaten als geeignete Synthesemethoden bewährt. Die einfachste und schnellste Methode zur Darstellung von **28** ist die oxidative Kupplung von *p*-Kresol (**27**) mit Eisen-(III)-chlorid (Schema 12).



Schema 12: Oxidative Kupplung von *p*-Kresol (**27**) zu 2,2'-Dihydroxy-5,5'-dimethyl-1,1'-biphenyl (**28**).

Hierbei konnte jedoch **28** lediglich in einer mäßigen Ausbeute von 13 % erhalten werden. Grund für dieses schlechte Resultat sind unvermeidbare Nebenreaktionen, zu denen Mehrfachkupplungen oder unerwünschte 2,2'- bzw. 2,3'-Kupplung zählen.

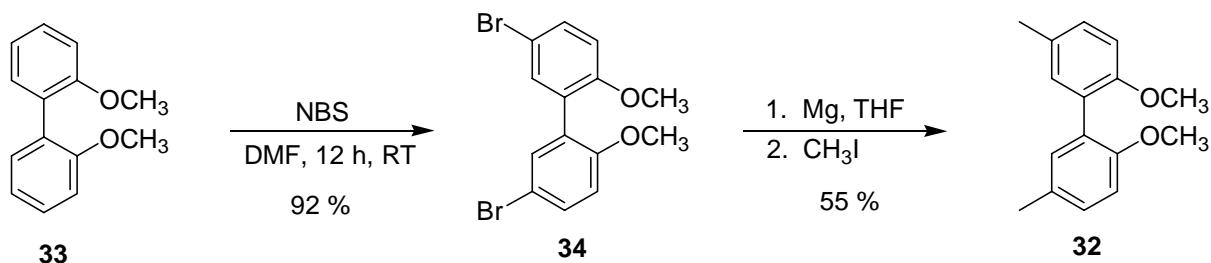
Um eine selektive symmetrische Verknüpfung zweier Arylsysteme zu gewährleisten, fiel im Folgenden die Wahl auf die Suzuki-Kupplung sowie eine durch Kupfer-(II)-chlorid initiierte Kupplung von Arylmagnesiumhalogeniden (Schema 13).



Schema 13: Synthese von 2,2'-Dimethoxy-5,5'-dimethyl-1,1'-biphenyl (**32**).

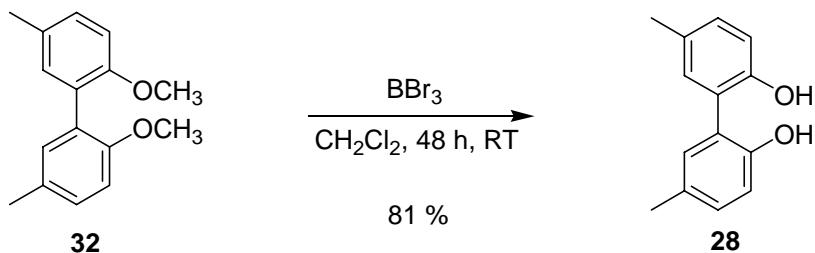
Beide Kupplungsmethoden führten in hohen Ausbeuten von 80 % ausgehend von Arylmagnesiumhalogeniden und 88 % in der Suzuki-Kupplung zum Biarylsystem **32**. Bei der Synthese der hierfür benötigten Startreagenzien konnten durchweg gute Ausbeuten erzielt werden, weshalb beide Darstellungsmöglichkeiten der oxidativen Kupplung trotz zusätzlicher Reaktionsschritte überlegen sind.

Eine den Kupplungsreaktionen alternative Syntheseroute für **32**, stellt die selektive Funktionalisierung von **33** dar (Schema 14). Durch Reaktion von **33** mit N-Bromsuccinimid gelang es, selektiv in 5,5'-Position Brom einzuführen. Durch Umsetzung mit elementarem Magnesium unter wasserfreien Bedingungen zur entsprechenden Grignard-Verbindung und Zusatz von Methyliodid war es schließlich möglich, **32** zu isolieren.



Schema 14: Darstellung von 2,2'-Dimethoxy-5,5'-dimethyl-1,1'-biphenyl (**32**).

Auch diese Darstellungsmethode lieferte **32** in guten Ausbeuten. Die anschließende Entschützung zum freien Diol **28** erfolgte durch Reaktion mit Bortribromid in wasserfreiem Methylenchlorid unter milden Bedingungen in einer Ausbeute von 81 % (Schema 15). Man erhielt letztendlich das in 5,5'-Position disubstituierte Biphenol **28**, welches im Folgendem bei der Synthese der Mischkomplexe zum Einsatz kam.

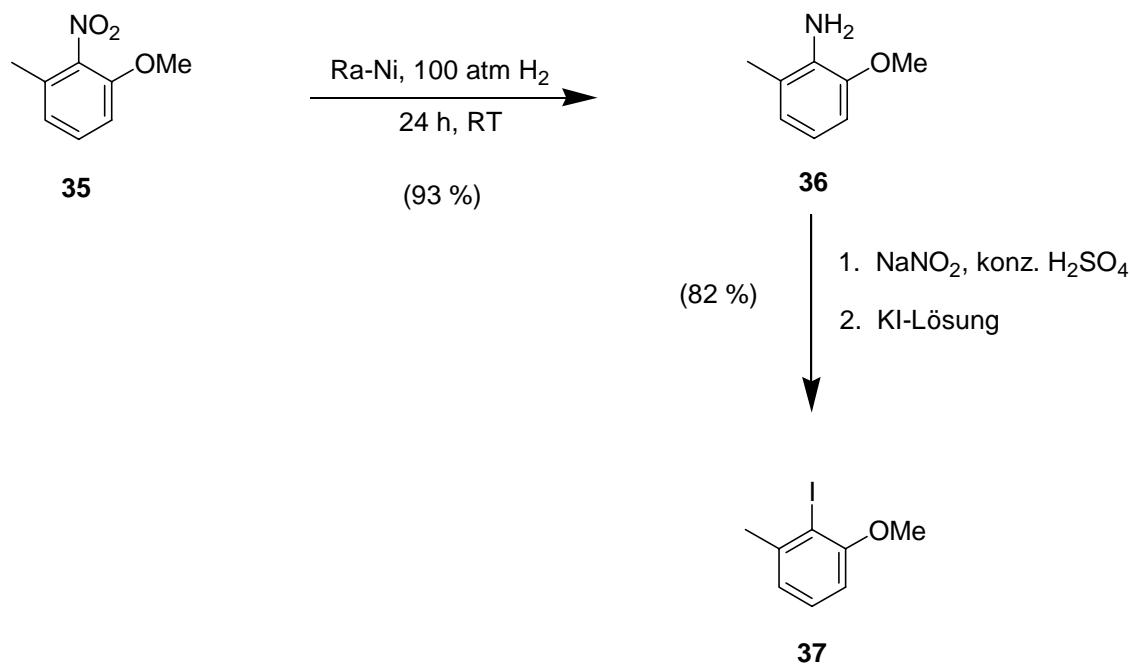


Schema 15: Darstellung von 2,2'-Dihydroxy-5,5'-dimethyl-1,1'-biphenyl (**28**).

1.2.2 Synthese von 2,2'-Dihydroxy-6,6'-dimethyl-1,1'-biphenyl

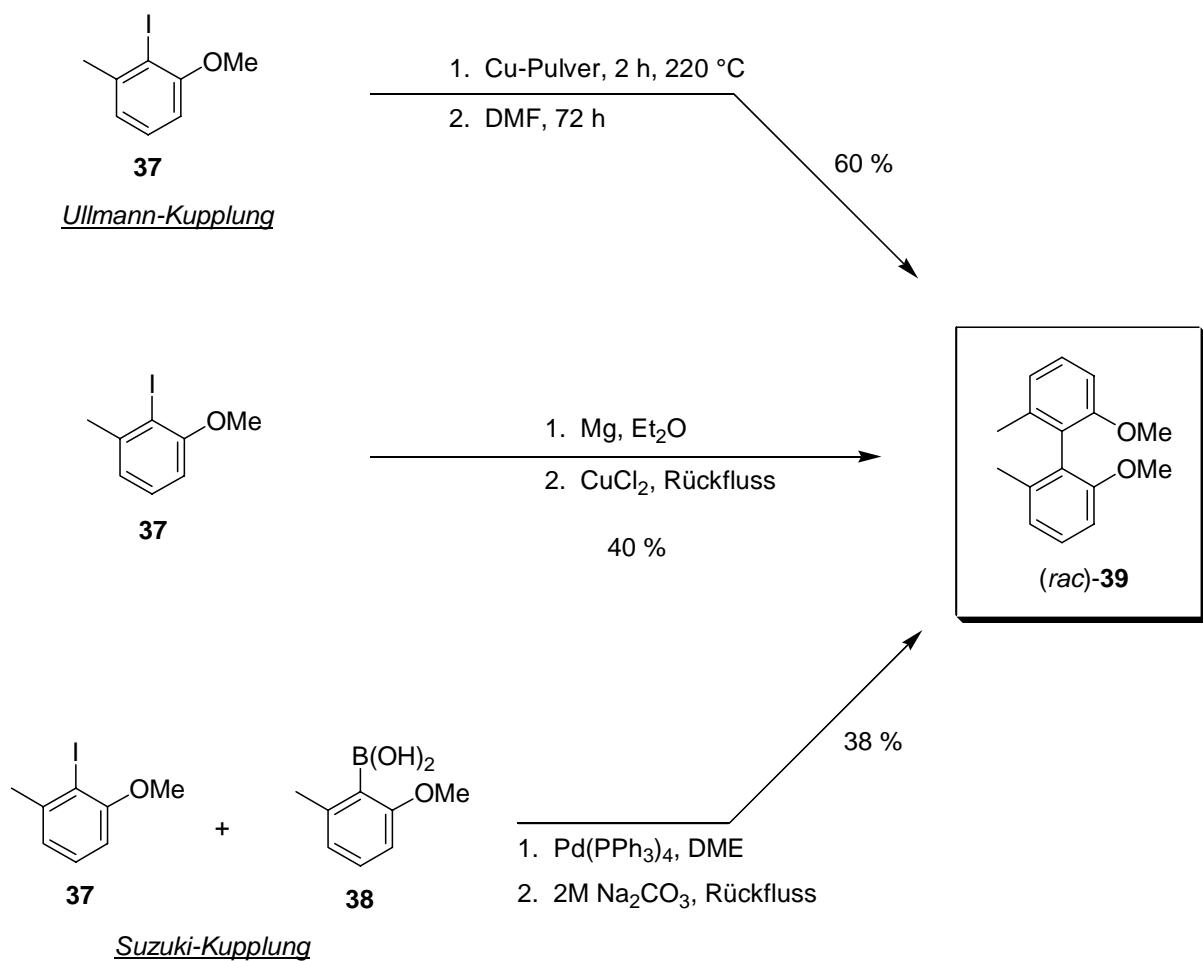
Die racemische Synthese von 2,2'-Dihydroxy-6,6'-dimethyl-1,1'-biphenyl (**40**) wurde ebenfalls ausführlich im Rahmen meiner Diplomarbeit behandelt.^[27] Die folgende Darstellung der Synthesemöglichkeiten von **40**, stellt somit lediglich eine Zusammenfassung der erhaltenen Ergebnisse dar.

Ähnlich der Synthese des in 5,5'-Position disubstituierten Biphenols **28**, gelang auch die Darstellung von **40** durch verschiedene Kupplungsreaktionen ausgehend von 2-Iod-3-methylanisol (**37**). Die Synthese von **37** erfolgte in einer zweistufigen Reaktion (Schema 16). Hierzu wurde zunächst durch Hydrierung von **35** unter Raney-Ni-Katalyse die entsprechende Aminoverbindung **36** hergestellt. Nach Diazotierung von **36** und anschließender Umsetzung mit einer wässriger KI-Lösung, konnte **37** schließlich in einer Gesamtausbeute von 76 % erhalten werden.



Schema 16: Synthese von 2-Iod-3-methylanisol (**37**).

Mit dem so gewonnenen Arylhalogenid **37** wurden nun die in Schema 17 dargestellten Kupplungsreaktionen durchgeführt.

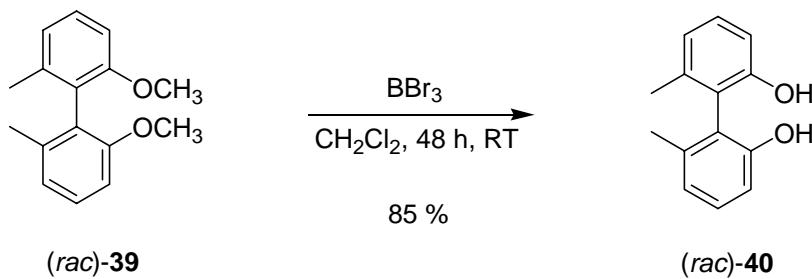


Schema 17: Synthese von 2,2'-Dimethoxy-6,6'-dimethyl-1,1'-biphenyl (**39**).

Hierbei hat sich gezeigt, dass insbesondere die Ullmann-Kupplung mit einer Ausbeute von 60 % die besten Ergebnisse lieferte. Sowohl mit der Palladium katalysierten Suzuki-Kupplung, als auch bei der Kupplung des Arylmagnesiumhalogenids mittels Kupfer-(II)-chlorid, konnte **39** lediglich in Ausbeuten um die 40 % erhalten werden.

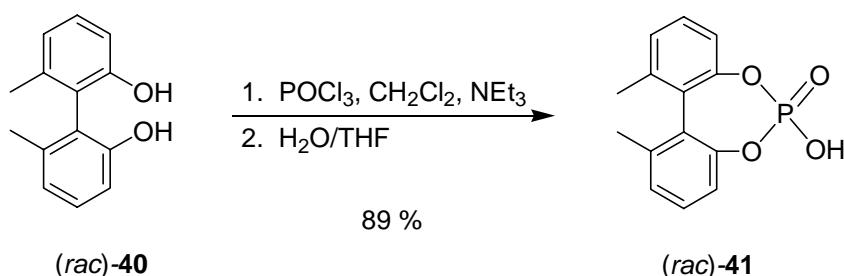
Trotz der Verwendung des reaktiveren Aryliodids **37**, lagen insgesamt die Ausbeuten deutlich hinter denen aus Kapitel 1.2.1. Grund hierfür dürften die Methyl-Gruppen in 6,6'-Position im Gegensatz zur 5,5'-Position entsprechender Verbindungen aus Kapitel 1.2.1 sein, die eine Kupplungsreaktion der Aromaten aufgrund sterischer Wechselwirkungen deutlich erschweren.

Die anschließende Entschützung der Hydroxyfunktionen zum gewünschten Biphenol **40** erfolgte analog Kapitel 1.2.1 mit Bortribromid in einer Ausbeute von 85 % (Schema 18).



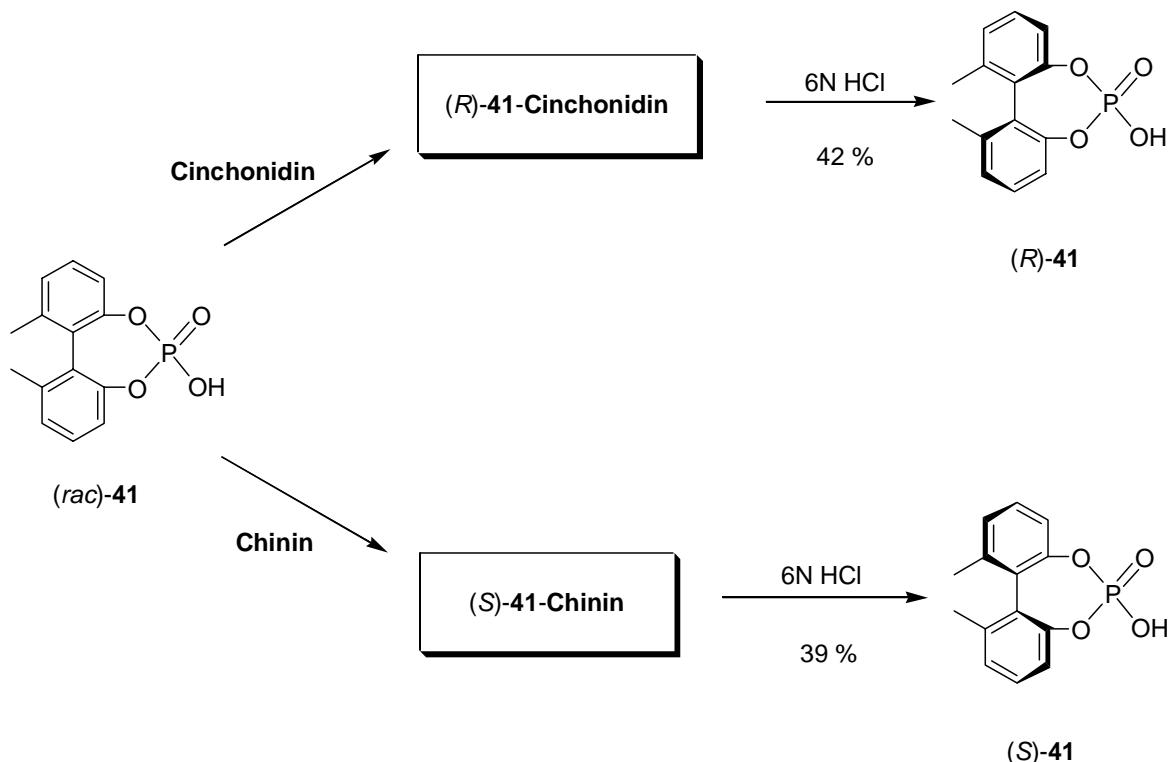
Schema 18: Synthese von 2,2'-Dihydroxy-6,6'-dimethyl-1,1'-biphenyl (**40**).

Für weiterführende Untersuchungen der La-Li-Mischkomplexe im Rahmen meiner Dissertation war es notwendig **40** in enantiomerenreiner Form zu gewinnen. Ausgehend von **(rac)-40** wurde deshalb nach einer Vorschrift von Suda et al.^[28] zunächst durch Reaktion mit Phosphorylchlorid das entsprechende cyclische Phosphat **41** synthetisiert (Schema 19).

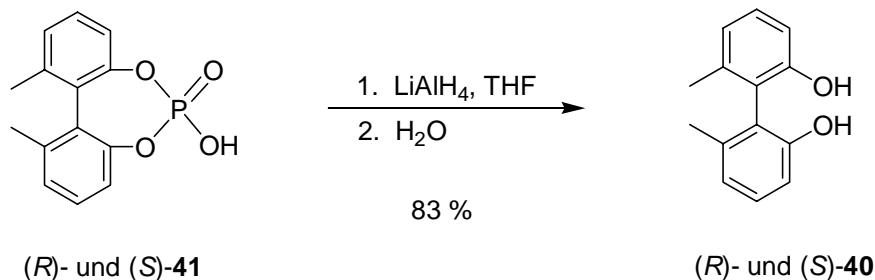


Schema 19: Synthese von 6,6'-Dimethylbiphenyl-2,2'-diyl-hydrogenphosphat (**41**).

(rac)-41 lässt sich anschließend durch Zusatz von chiralen Alkaloiden wie etwa Cinchonidin oder Chinin durch fraktionierende Kristallisation in die einzelnen Enantiomere auftrennen (Schema 20). Hierzu wurde **(rac)-41** in methanolischer Lösung mit der gleichen Menge an Cinchonidin versetzt und erhitzt. Nach Zusatz von Wasser wurde die Lösung langsam auf Raumtemperatur abgekühlt und zusätzlich über Nacht bei +4 °C aufbewahrt. Der dabei entstandene Niederschlag entspricht dem *(R)*-**41**-Cinchonidin-Salz, welches durch Filtration von der Mutterlauge abgetrennt werden konnte. Zur Freisetzung von *(R)*-**41**, erhitzte man das Salz in 6N HCl-Lösung bei 50 °C. Durch Kristallisation aus der sich langsam abkühlenden sauren Lösung gelang es *(R)*-**41** in reiner Form zu isolieren. Auf analoge Weise war es durch Einsatz von Chinin als diastereoselektiven Salzbildner nun möglich *(S)*-**41** zu gewinnen.

**Schema 20:** Racematspaltung von **41**.

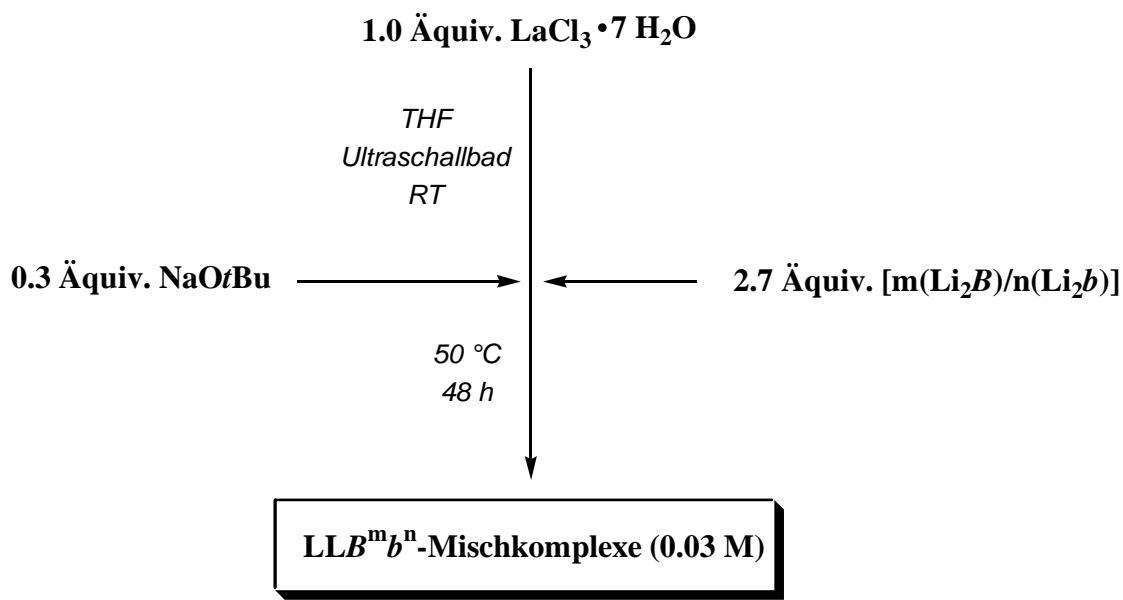
Die isolierten enantiomerenreinen Verbindungen **(R)-** bzw. **(S)-41**, wurden durch Reaktion mit LiAlH_4 zu den gewünschten Biphenol-Derivaten **(R)-** und **(S)-40** in einer Ausbeute von 83 % reduziert (Schema 21).

**Schema 21:** Synthese von **(R)-** bzw. **(S)-40**.

Die Untersuchung des Enantiomerenüberschusses mittels chiraler HPLC sowie des Drehwertes ergab für beide Produkte einen *ee*-Wert von über 98% *ee*.

1.3 Synthese und Charakterisierung von LLBIN/Biph-Mischkomplexen

Die Darstellung der Mischkomplexe erfolgte analog der literaturbekannten Synthese von LLB.^[29] Hierzu wurde $\text{LaCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (1.0 Äquiv.) in THF 30 min bei Raumtemperatur im Ultraschallbad suspendiert. Anschließend tropfte man die zuvor hergestellte Li-BIN-Biph-Lösung (2.7 Äquiv.) mit eingestellter BINOL/Biphenol-Konzentration zu. Nach vollständiger Zugabe versetzte man die Suspension mit $\text{NaO}^\prime\text{Bu}$ (0.3 Äquiv.) und ließ das Gemisch 12 h bei Raumtemperatur und weitere 48 h bei 50 °C röhren. Nach Abkühlen und Absetzen der Katalysatorlösung konnte der überstehende klare Teil der Lösung zur Katalyse verwendet werden (Schema 22). Nach mehreren Tagen beobachtete man eine Verfärbung der ursprünglich farblosen zu einer tief braunen Lösung. Die katalytische Aktivität blieb trotz dieser Verfärbung über Monate hinweg erhalten. Alle Synthesen der verschiedenen BINOL/Biphenol-Mischkomplexe wurden stets unter Stickstoff durchgeführt.



Bezeichnungen:

B = BINOL

b = Biphenol

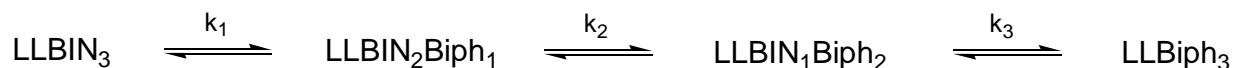
m = BINOL-Anteil der Ligandenmischung

n = Biphenol-Anteil der Ligandenmischung

Schema 22: Darstellung der Katalysatorlösung.

Zur Untersuchung der asymmetrischen Aktivierung von proatropisomeren Biphenolen durch enantiomerenreines BINOL in Hetero-Bimetall-Komplexen **15** wurden, ausgehend von unterschiedlichsten BINOL/Biphenol-Ligandverhältnissen, mehrere Katalysatorlösungen hergestellt und im Folgenden auf ihre katalytische Aktivität hin untersucht.

Prinzipiell sollten beim Einsatz von zwei miteinander konkurrierenden Liganden (BINOL/Biphenol) stets mehrere mögliche Komplexe entstehen, die sich in der Stöchiometrie ihrer Zusammensetzung unterscheiden und miteinander durch Dissoziationsprozesse der Liganden vom Zentralmetall im Gleichgewicht stehen (Schema 23).



Schema 23: Mögliche Komplexe, die beim Einsatz eines Ligandengemisches aus BINOL und Biphenol gebildet werden können.

Um sicher zu gehen, dass bei der vorgestellten Synthese auch wirklich Mischkomplexe entstehen, wurde bereits im Rahmen meiner Diplomarbeit versucht ihre Bildung mit Hilfe der Massenspektroskopie zu beweisen. Mit den an der Universität Regensburg zur Verfügung stehenden massenspektroskopischen Methoden wie FI/FD-MS und FAB-MS konnten jedoch damals keine Hinweise für die Existenz solcher Komplexe erbracht werden. Für den massenspektroskopischen Nachweis von La-Li-BINOL-Komplexen scheint somit ausschließlich die in der Literatur bereits erfolgreich angewandte LDI-TOF-Methode geeignet zu sein.^[30]

Um eine Untersuchung der Mischkomplexlösungen nach dieser Methode zu ermöglichen, wurden in Zusammenarbeit mit Herrn Dreisebert von der Universität Heidelberg verschiedene Katalysatorproben mit der LDI-TOF-Methode massenspektroskopischen charakterisiert.

Durch Auswertung der gemessenen LDI-TOF-Massenspektren gelang erstmals ein eindeutiger Beweis für die Existenz der LLBIN/Biph-Mischkomplexe. Wie man in den Abbildungen 1 und 2 erkennen kann, liegen alle zuvor aufgezählten Komplexzusammensetzungen (Schema 23) auch wirklich in der Katalysatorlösung nebeneinander vor. Einzige Ausnahme hierbei ist der LLBiph₃-Komplex in Abbildung 2, dessen Existenz bei einer Ligandzusammensetzung BINOL/Biphenol im Verhältnis 2/1 nicht mehr eindeutig nachweisbar ist. Die in den Abbildungen 1 und 2 gezeigten Massenspektren wurden im

sogenannten „pos. Ion-Mode“ durchgeführt. Die entsprechenden Messungen im „neg. Ion-Mode“, bestätigten diese Ergebnisse. Neben dem reinem Existenzbeweis lieferten die Spektren zusätzlich Indizien, dass die relative Zusammensetzung der La-Li-Katalysatoren in Abhängigkeit von der BINOL/Biphenol Konzentration stehen. Zwar können die einzelnen Peakhöhen der Komplexe keine Rückschlüsse auf ihre exakte Konzentration zueinander geben, doch zeigen die Spektren in Abbildung 1 und Abbildung 2 im Vergleich deutliche Unterschiede in den Peakhöhen gleicher Komplexspezies, was auf eine Veränderung der relativen Konzentrationen zueinander schließen lässt.

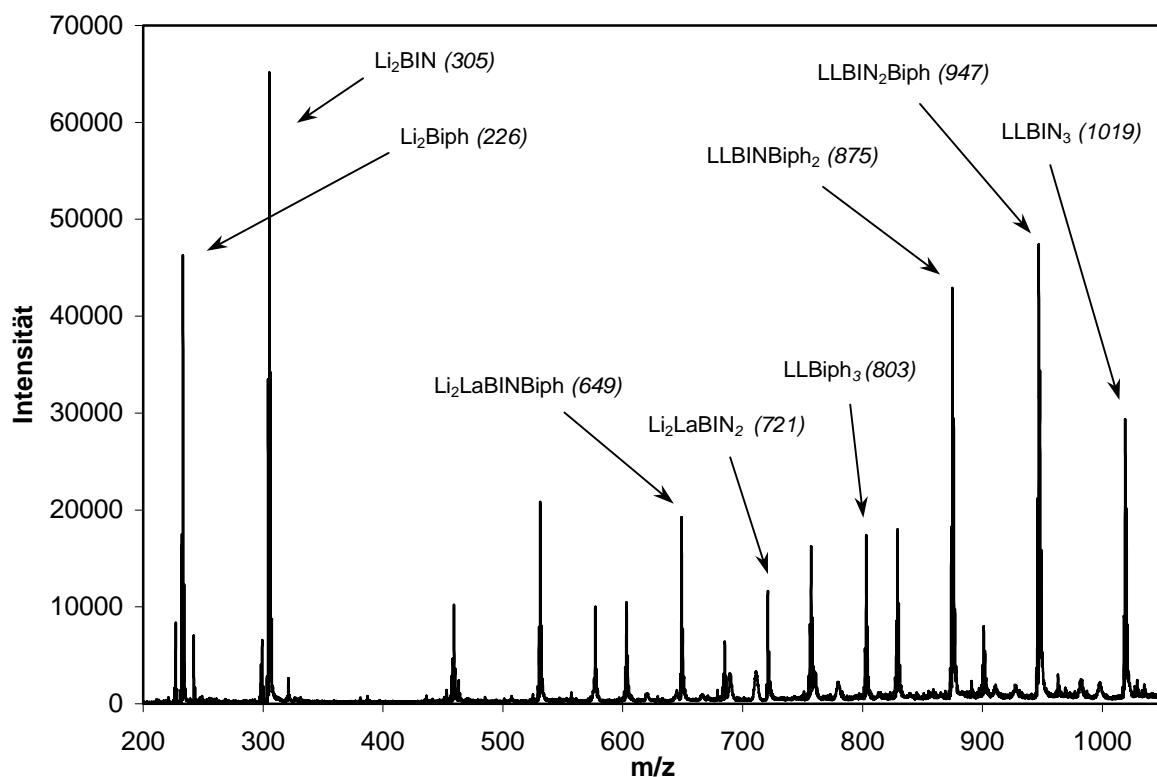


Abbildung 1: LDI-TOF-Massenspektrum von $\text{LL}(B^1b^2)$ mit $b = 28$.

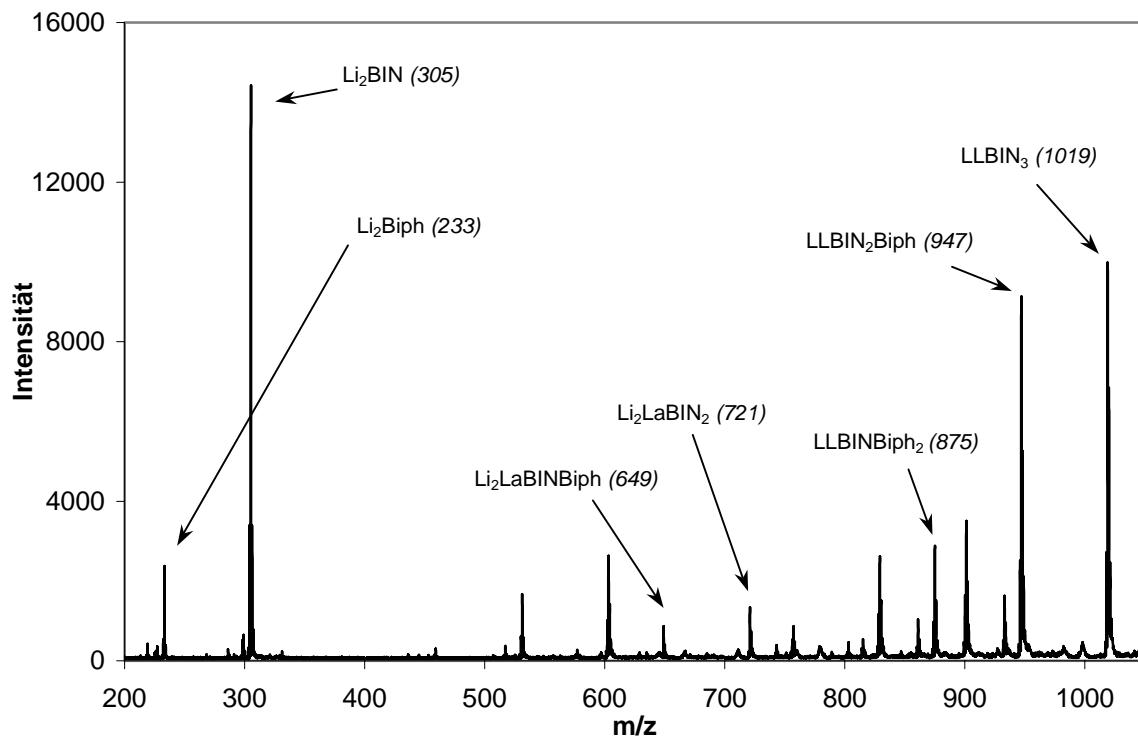


Abbildung 2: LDI-TOF-Massenspektrum von LL(B^2b^1) mit $b = 28$.

Nachdem die verschiedenen Hetero-Bimetall-Komplexe in den Katalysatorlösungen nachgewiesen werden konnten, wurde als nächstes die asymmetrische Aktivierung des proatropisomeren Biphenol-Liganden **28** durch BINOL bei der Komplexbildung von BINOL/Biphenol-Mischkomplexen untersucht.

Bei der Synthese der Mischkomplexe können prinzipiell mehrere enantiomere als auch diastereomere Komplexe entstehen (Schema 24).

LLBiph ₃	(<i>R,R,R</i>)/(<i>S,S,S</i>), (<i>R,S,S</i>)/(<i>S,R,R</i>)
LLBIN ₁ Biph ₂	(<i>R</i>)(<i>R,R</i>), (<i>R</i>)(<i>S,S</i>), (<i>R</i>)(<i>R,S</i>)
LLBIN ₂ Biph ₁	(<i>R,R</i>)(<i>R</i>), (<i>R,R</i>)(<i>S</i>)

Schema 24: Mögliche diastereomere und enantiomere Komplexe von LLBiph₃, LLBIN₁Biph₂ und LLBIN₂Biph₁.

Im Falle einer, durch axialchirale BINOL-Liganden beeinflussten Anlagerung von Biphenol-Molekülen an entsprechende Lanthankomplexe zur Ausbildung eines thermodynamisch begünstigten diastereomeren Mischkomplexes, müsste es demnach zu einer diastereoselektiven Anreicherung der Mischkomplexe kommen.

Um das Verhältnis diastereomerer Komplexe zu ermitteln wurde daraufhin eine $LL(B^1b^2)$ -Mischkomplexlösung mit Hilfe der NMR-Spektroskopie untersucht. Die dazu benötigte Katalysatorlösung wurden nach zuvor beschriebenen Standardbedingungen (Schema 22) synthetisiert. Durch Einengen der THF-Lösung und Aufnehmen des Rückstandes in d_8 -THF konnte eine NMR-Probe erhalten werden, die anschließend in einem Temperaturbereich von $+25\text{ }^\circ\text{C}$ bis $-80\text{ }^\circ\text{C}$ mehrmals vermessen wurde (Abbildung 3 und 4). Ziel der Temperatur-reduzierung war es, freie Rotationen sowie Dissoziationsprozesse des Liganden **28** vom Zentralmetall einzufrieren, um das Verhältnis diastereomerer Komplexe eindeutig zu ermitteln.

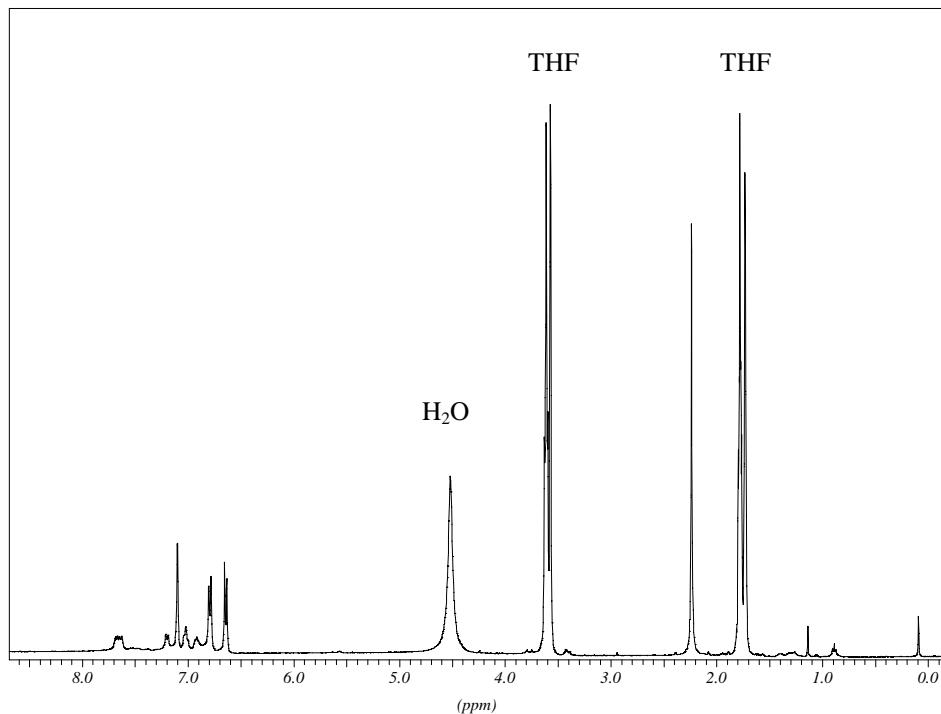


Abbildung 3: NMR-Spektrum (d_8 -THF) bei $-80\text{ }^\circ\text{C}$ von $LL(B^1b^2)$ -Komplex mit $b = 28$.

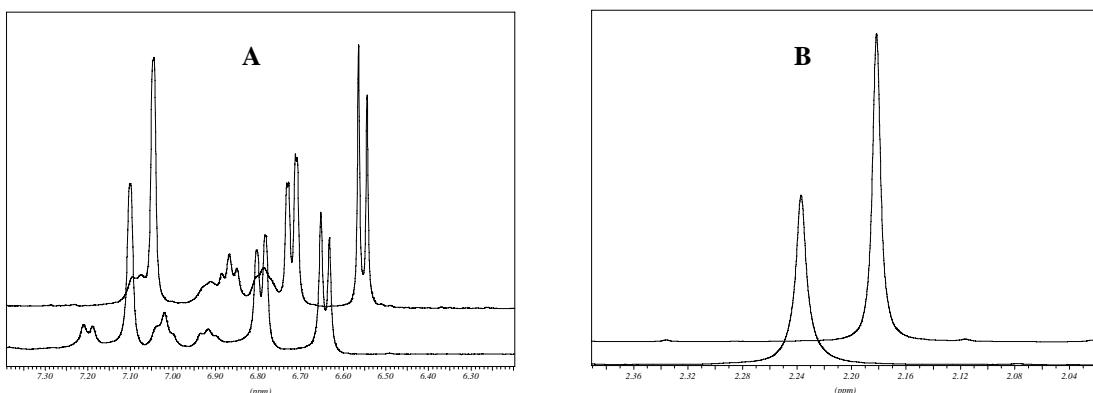


Abbildung 4: Vergrößerung des Aromatenbereiches **A** und des Methyl-Signales **B** des in Abbildung 3 dargestellten NMR-Spektrums von $\text{LL}(B^1b^2)$ bei $+25\text{ }^\circ\text{C}$ (Spektrum vorne) und $-80\text{ }^\circ\text{C}$ (Spektrum hinten). Die Spektren sind gegeneinander verschoben dargestellt.

Vergleicht man die gewonnenen Spektren bei $+25\text{ }^\circ\text{C}$ und $-80\text{ }^\circ\text{C}$ so erkennt man keinen Unterschied in der Protonenaufspaltung (Abbildung 4). Weder das Signal der Methylprotonen bei 2.24 ppm noch die Aryl-Protonen von **28** bei 6.65 ppm, 6.80 ppm und 7.10 ppm zeigten eine signifikante Aufspaltung bei tieferen Temperaturen. Ein eindeutiger Beweis für die Existenz diastereomerer Komplexe konnte deshalb auf diese Weise nicht gewonnen werden. Die Ergebnisse aus diesem Versuch lassen jedoch zwei Interpretationen zu. Zum einen ist es möglich, dass Austausch- und Rotationsprozesse selbst bei $-80\text{ }^\circ\text{C}$ immer noch zu schnell sind, um einen eindeutigen Nachweis diastereomerer Komplexe zu erbringen. Jedoch sollte dann zumindest der Ansatz einer Aufspaltung der Biphenol-Signale bei so niedrigen Temperaturen beobachtbar sein.

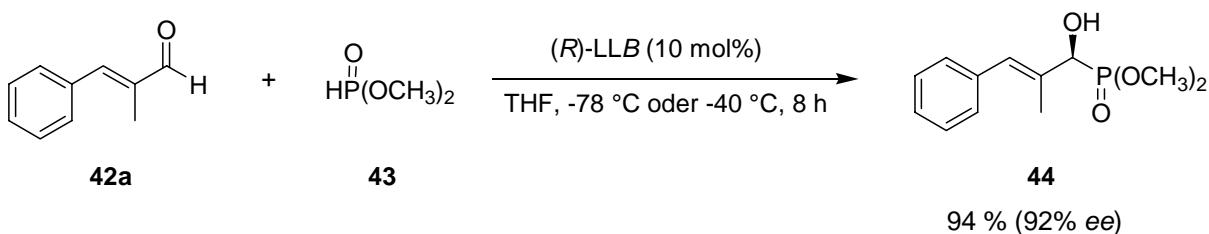
Weitaus wahrscheinlicher ist die Vorstellung, dass die asymmetrische Aktivierung durch atropisomere BINOL-Liganden groß genug ist, dass es zur Bildung lediglich eines nachweisbaren diastereomeren Mischkomplexes kommt.

Um weitere Indizien für eine asymmetrische Aktivierung der BINOL/Biphenol-Mischkomplexe zu finden, wurden im Folgenden die nach Schema 22 synthetisierten Katalysatoren auf ihre katalytische Aktivität in der enantioselektiven Hydrophosphonylierung von Aldehyden untersucht.

1.4 Die enantioselektive Hydrophosphonylierung von Aldehyden

Um das Prinzip der asymmetrische Aktivierung von BINOL/Biphenol-Mischkomplexen durch atropisomere BINOL-Liganden belegen zu können, sollten die im vorhergehenden Kapitel synthetisierten Mischkomplexlösungen auf ihre katalytische Aktivität in einer ausgewählten Standardreaktion, der LLB-katalysierten Hydrophosphonylierung von Aldehyden,^[31] getestet werden (Schema 25).

Insbesondere die Hydrophosphonylierung von α -Methyl-zimtaldehyd (**42a**) zeichnete sich hierbei durch den Vorteil einer kurzen Reaktionszeit, einer leichten Aufarbeitung sowie hohen Produktausbeuten bei sehr guten Produktselektivitäten aus.^[31c]

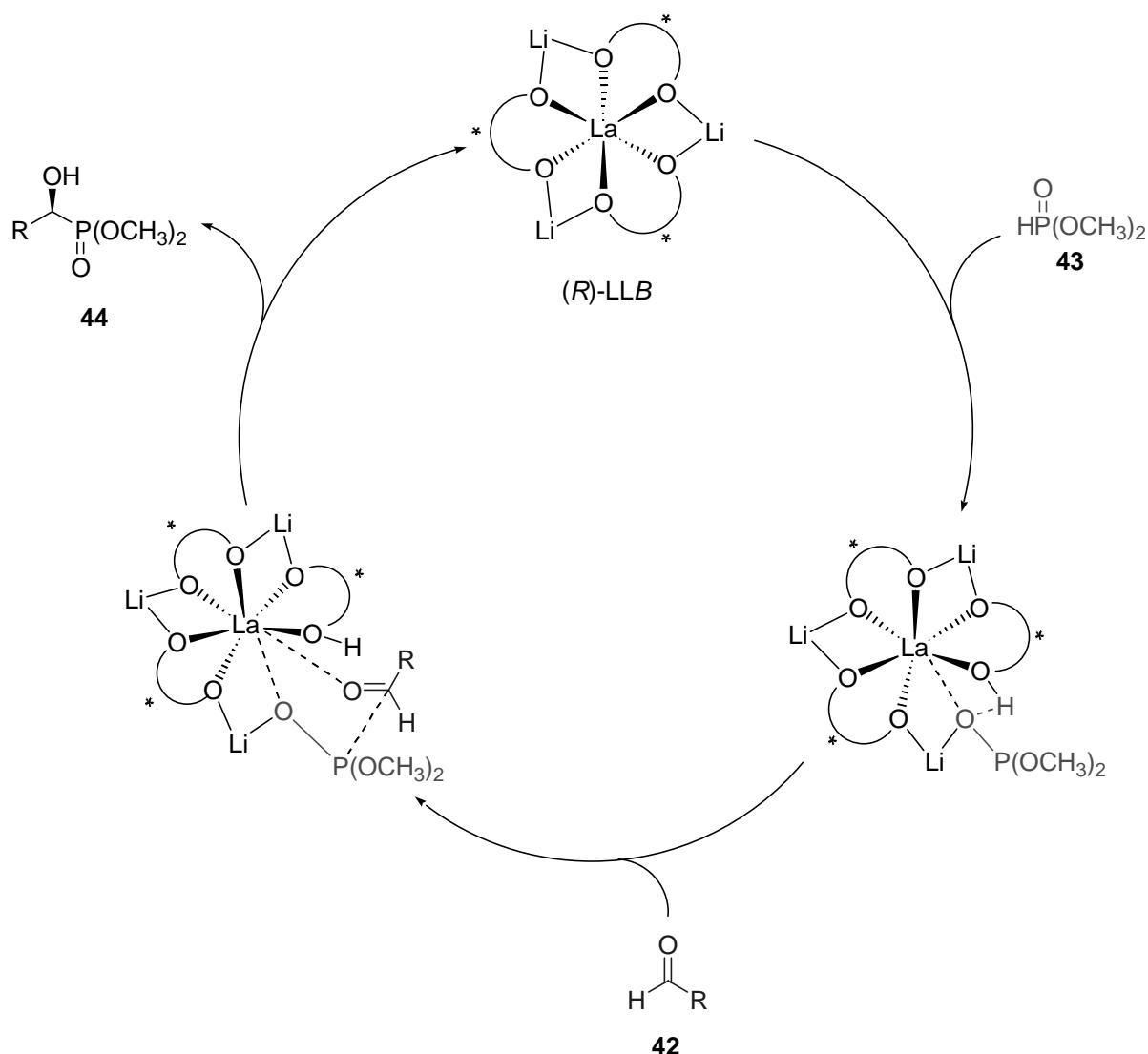


Schema 25: Enantioselektive Hydrophosphonylierung von α -Methyl-zimtaldehyd (**42a**).

Die Produkte dieser Reaktion, sogenannte α -Hydroxyphosphonate, spielten in den vergangenen Jahren aufgrund ihrer biologischen Aktivität und als Synthesebausteine für α -substituierte Phosphorylverbindungen eine zunehmend wichtige Rolle in der organischen Chemie. Obwohl insbesondere die biologischen Aktivitäten von der absoluten Konfiguration der α -Hydroxyphosphonate abhängen, wurde die enantioselektive Darstellung potentieller Verbindungen erst in den letzten zehn Jahren eingehend untersucht. Shibuya et al.^[31a] und Spilling et al.^[31b] gelang es unabhängig voneinander als erste diese Reaktion mit Hilfe von LLB-Komplexen enantioselektiv zu katalysieren. Verbesserte Ergebnisse wurden in den darauffolgenden Jahren vor allem von der Arbeitsgruppe um Shibasaki et al. publiziert.^[31c]

Der in Schema 26 dargestellte und von Shibasaki et al.^[13e] vorgeschlagene Katalysezyklus der LLB-katalysierten Hydrophosphonylierung beginnt zunächst mit der Vorkoordinierung des Dimethylphosphits (**43**). Durch die Lewis-sauren (Li^+ , La^{3+}) als auch Broensted-basischen (BINOLat-Sauerstoff) Eigenschaften des Hetero-Bimetall-Katalysators kommt es zu einer Aktivierung von **43** und somit zu einer Erhöhung der Nucleophilie des Phosphors. Der

anschließenden langsamen Zugabe der Aldehydkomponente **42**, die ihrerseits durch eine Koordination mit Lanthan für einen nucleophilen Angriff aktiviert wird, folgt die enantioselektive Addition von **43** an den Carbonylkohlenstoff. Abschließend kommt es zur Abspaltung des Katalyseproduktes und zur Regenerierung des LLB-Katalysators.

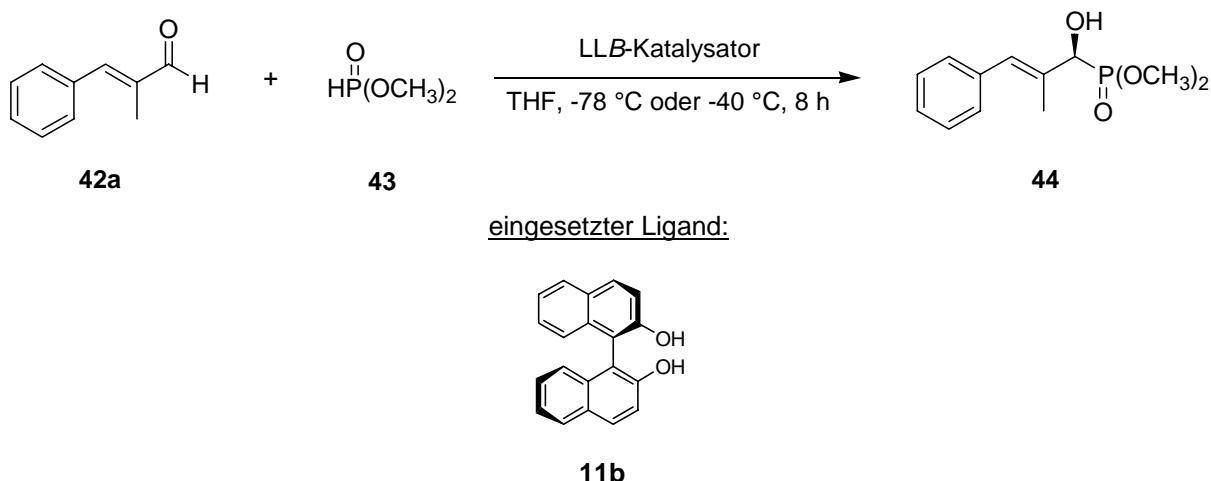


Schema 26: Katalysezyklus der enantioselektiven Hydrophosphonylierung von Aldehyden **42**.^[13e]

Zur Durchführung der Reaktion versetzte man zunächst die Katalysatorlösung mit Dimethylphosphit (**43**) und kühlte diese auf -78 °C bzw. -40 °C ab. Nach 20 min tropfte man innerhalb eines Zeitraumes von sechs Stunden eine Lösung von **42a** in THF zu. Das

Reaktionsgemisch wurde nach vollständiger Zugabe zusätzlich zwei Stunden gerührt bevor man die Reaktion durch Zusatz von 1N Salzsäure hydrolysierte. Die Enantiomerenüberschüsse konnten nach Reinigung des Produktes mittels chiraler HPLC eindeutig bestimmt werden.

Um Aussagen über die katalytische Aktivität der BINOL/Biphenol-Mischkomplexe machen zu können, wurden zunächst Versuche mit dem bekannten LLB-Katalysatorsystem bei verschiedenen Konzentrationen durchgeführt. Hierbei sollte ermittelt werden, wie sich die Ausbeute und Selektivität von **44** bei einer Reduzierung der LLB-Konzentration von ursprünglich 10 mol% um jeweils 1/3 auf letztlich 3.3 mol% verhält (Tabelle 1). Die Auswahl der Katalysatorkonzentrationen entsprechen hierbei der maximal möglichen LLB-Konzentration in den BINOL/Biphenol-Mischkomplexlösungen der Zusammensetzung LLB^2b^1 und LLB^1b^2 . Die erhaltenen Katalyseergebnisse in Tabelle 1 stellen direkte Vergleichswerte zu den Katalyseergebnissen der BINOL/Biphenol-Mischkomplexe dar und dienen somit der Beurteilung einer möglichen asymmetrischen Aktivierung.

Tabelle 1: LLB katalysierte Hydrophosphonylierung von **42a**.

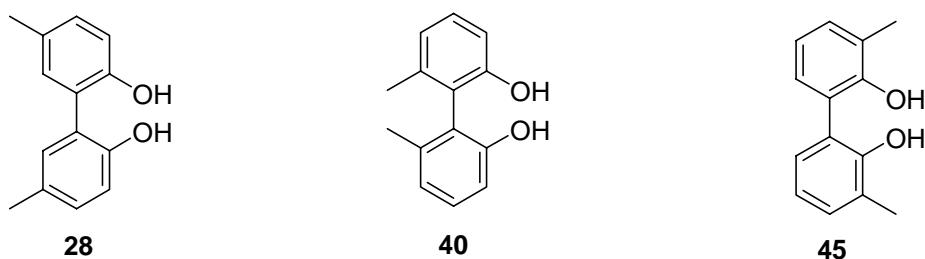
Eintrag	LLB-Konzentration [mol%]	Temperatur [°C]	Ausbeute [%]	ee-Wert [%]
1	10	-78	90	93
2	6.6	-78	89	91
3	3.3	-78	77	82
4	10	-40	85	89
5	6.6	-40	84	80
6	3.3	-40	83	61

Bei der Interpretation der Versuchsergebnisse aus Tabelle 1 sei zunächst erwähnt, dass der Einsatz von 10 mol% an Katalysator in Eintrag 1 und 4 der Standardkonzentration der literaturbekannten Hydrophosphonylierung von Aldehyden entspricht. Das Versuchsergebnis bei -78 °C (Eintrag 1) ist dem von Shibasaki et al.^[31c] veröffentlichten Wert für diese Reaktion vergleichbar. Eine Reproduktion der Literaturergebnisse war somit erfolgreich.

Betrachtet man die Ergebnisse in Tabelle 1 genauer, so fällt auf, dass vor allem bei einer Katalysatorkonzentration von 3.3 mol% es zu einem signifikanten Einbruch der katalytischen Aktivität kommt (Eintrag 3 und 6). Dieser Einbruch ist sowohl bei -78 °C als auch bei -40 °C feststellbar. Die Ausbeuten der Reaktion sinken ebenfalls bei -78 °C und einer

Katalysatorkonzentration von 3.3 mol% deutlich ab. Bei -40 °C bleiben sie hingegen unabhängig von der Katalysatorkonzentration annähernd konstant.

Im Folgenden sollte in entsprechenden Versuchen mit BINOL/Biphenol-Mischkomplexen untersucht werden, welchen Effekt der Zusatz von racemischen Biphenol-Liganden auf die Katalyseergebnisse hat. Hierzu kamen verschiedene Methyl-substituierte Biphenol-Liganden **28**, **40** und **45** zum Einsatz (Schema 27).

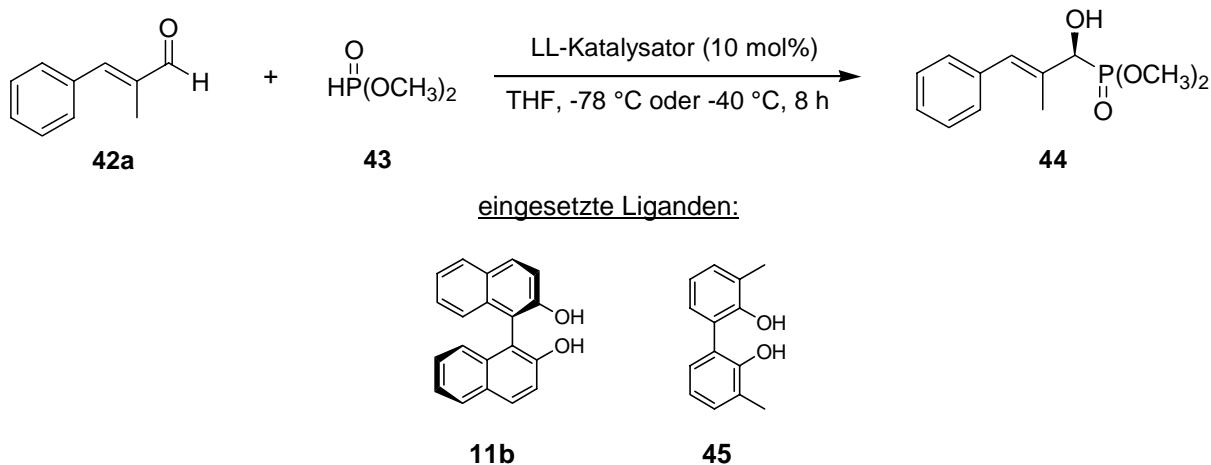


Schema 27: Überblick über eingesetzte Biphenol-Liganden in der Komplexsynthese.

Ausgehend von den aufgeführten Biphenolen **28**, **40** und **45** war es möglich, entsprechende Mischkomplexlösungen herzustellen, die anschließend als Katalysatoren in der Standardreaktion eingesetzt wurden. Sowohl die Konzentrationen (10 mol%, bezogen auf Lanthan) als auch die Reaktionszeiten der Mischkomplex-Katalysatoren entsprachen hierbei den zuvor beschriebenen Standardbedingungen.

Die Versuchsergebnisse des in Schema 27 abgebildeten 2,2'-Dihydroxy-3,3'-dimethyl-1,1'-biphenyl (**45**) werden im Rahmen meiner Dissertation nur zusammenfassend wiedergegeben, da sowohl die Synthese als auch die Durchführung der Standardkatalysen bereits Thema meiner Diplomarbeit war und während meiner Promotion keine neuen Versuchsergebnisse hinzugefügt wurden (Tabelle 2).^[27]

Tabelle 2: Versuchsergebnisse der Hydrophosphonylierung beim Einsatz von Mischkatalysatoren mit 2,2'-Dihydroxy-3,3'-dimethyl-1,1'-biphenyl (**45**) als Ligand.



Eintrag	Katalysator ^(a)	Temperatur [°C]	Ausbeute [%]	ee-Wert [%]
1	LLB	-78	90	93
2	LLB ² b ¹	-78	71	93
3	LLB ¹ b ²	-78	55	92
4	LLB	-40	85	89
5	LLB ² b ¹	-40	88	71
6	LLB ¹ b ²	-40	85	83
7	LLb	-40	11	rac

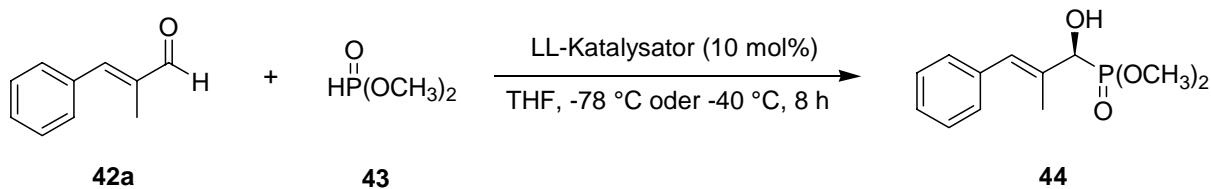
(a) *B* = BINOL **11b**; *b* = Biphenol **45** (vgl. Schema 22)

Die Versuchsergebnisse der Mischkatalysatoren mit **45** als proatropisomeren Liganden zeigen unabhängig von der Temperatur annähernd gleiche Tendenzen in den Produktselektivitäten auf. So konnte selbst bei einer Reduzierung des chiralen BINOL-Anteiles in der Ligandenmischung noch sehr gute Enantioselektivitäten beobachtet werden, die nur gering vom Versuchsergebnis des reinen LLB-Komplexes abweichen. Der Wert in Eintrag 5 stellt hierbei eine Ausnahme dar. Eine andere Situation spiegeln die entsprechenden Ausbeuten der Reaktion wieder. Während die Ausbeuten bei -78 °C in Abhängigkeit von der BINOL-Konzentration stetig abnehmen, ist bei -40 °C eine Änderung in den Ausbeuten kaum feststellbar. Die katalytische Aktivität des reinen LLb-Komplexes (Eintrag 7) ist mit einer

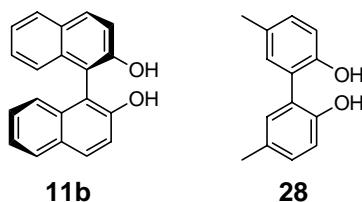
Ausbeute von 11 % sehr gering, weshalb auch auf eine Durchführung der Reaktion bei -78 °C gänzlich verzichtet wurde.

Um einen möglichen Einfluss der Positionen der Methyl-Gruppen des Biphenyl-Gerüstes bei der Katalyse zu untersuchen, wurde als nächstes der in Kapitel 1.2.1 synthetisierte und in 5,5'-Position substituierte Ligand **28** zur Herstellung katalytisch aktiver Mischkomplexe verwendet. Mit diesem Liganden sollte zusätzlich die katalytische Aktivität von Mischkomplexen untersucht werden, bei denen die BINOL-Konzentration substöchiometrisch zum Zentralmetall Lanthan eingesetzt wurde (Tabelle 3).

Tabelle 3: Versuchsergebnisse der Hydrophosphonylierung beim Einsatz von Mischkatalysatoren mit 2,2'-Dihydroxy-5,5'-dimethyl-1,1'-biphenyl (**28**) als Ligand.



eingesetzte Liganden:



Eintrag	Katalysator ^(a)	Temperatur [°C]	Ausbeute [%]	ee-Wert [%]
1	LLB	-78	90	93
2	LLB ² b ¹	-78	89	89
3	LLB ¹ b ²	-78	69	82
4	LLB ¹ b ³	-78	0.02	12
5	LLb	-78	0	--
6	LLB	-40	85	89
7	LLB ² b ¹	-40	90	81
8	LLB ¹ b ²	-40	90	72
9	LLB ¹ b ³	-40	88	21
10	LLB ¹ b ⁴	-40	77	5
11	LLb	-40	64	rac
12	Li-Biph-Kristalle	-40	23	rac

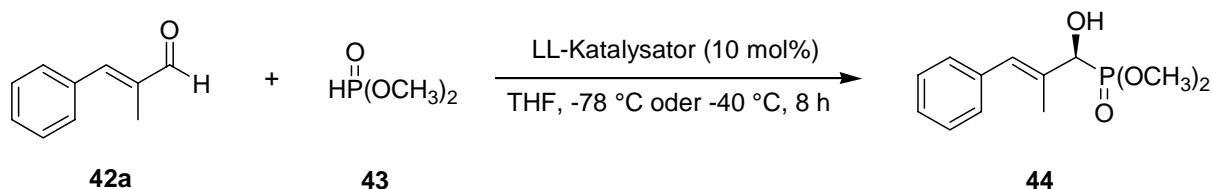
(a) B = BINOL **11b**; b = Biphenol **28** (vgl. Schema 22)

Die Versuchsergebnisse der Mischkomplexe mit **28** als Ligand spiegeln ähnliche Katalysergebnisse wie mit **45** als proatropisomeren Liganden (Tabelle 2) wieder. Auch in diesem Fall war ein Einbruch der Ausbeuten bei -78 °C mit fallendem BINOL-Anteil zu beobachten (Eintrag 1-4), der hingegen bei -40 °C nicht auftrat (Eintrag 6-9). Die

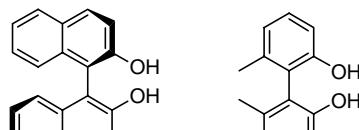
Enantiomerenüberschüsse des Produktes lagen tendenziell unter den mit **45** erzielten Werten. Der Rückgang der *ee*-Werte von **44** in Abhängigkeit von der BINOL-Konzentration der Ligandenmischung fiel, verglichen mit dem aus Tabelle 2 beobachteten Rückgang, demnach höher aus. Erklärung hierfür könnten durchaus die unterschiedlichen Positionen der Methyl-Gruppen sein. Der Einsatz von BINOL im substöchiometrischen Mengen zum Lanthan (Eintrag 4, 9 und 10), wirkte sich drastisch auf die Produktselektivität aus. So sank der *ee*-Wert bei einer Verringerung des BINOL-Anteils der Ligandenmischung von 33 % auf 20 % von 72% *ee* auf 21% *ee* ab (Eintag 8, 9). Die katalytische Aktivität des reinen LLb-Komplexes (Eintrag 11) von **28** lag mit 64 % hingegen, verglichen mit dem in 3,3'-substituierten Biphenol-Komplex, weit über dem entsprechenden Wert. Ein Absinken der Temperatur von -40 °C auf -78 °C führte aber auch in diesem Fall zum Erliegen der katalytischen Aktivität.

Als letzter potentieller Biphenol-Ligand wurde der in Kapitel 1.2.2 synthetisierte und in 6,6'-Position Methyl-substituierte Ligand **40** zur Synthese von Mischkomplexen eingesetzt. Anders als bei den bisherigen Biphenolen **28** und **45** ist die freie Rotation um die Biarylbindung bei diesem Liganden nur bei sehr hohen Temperaturen möglich. Es handelt sich somit laut Definition um einen atropisomeren Liganden. Durch Untersuchungen der BINOL/Biphenol-Mischkomplexe sowohl mit enantiomerenreinen **40** als auch mit racemischem **40** sollten weitere Erkenntnisse über die katalytische Aktivität der Mischkomplexe, sowie über eine mögliche asymmetrische Aktivierung gewonnen werden (Tabelle 4).

Tabelle 4: Versuchsergebnisse der Hydrophosphonylierung beim Einsatz von Mischkatalysatoren mit 2,2'-Dihydroxy-6,6'-dimethyl-1,1'-biphenyl (**40**) als Ligand.



eingesetzte Liganden:



Eintrag	Katalysator ^(a)	Temperatur [°C]	Ausbeute [%]	ee-Wert [%]
1	LLB	-78	90	93
2	LLB ² b ¹	-78	93	93
3	LLB ¹ b ²	-78	90	91
4	LLB	-40	85	89
5	LLB ² b ¹	-40	75	85
6	LLB ¹ b ²	-40	74	81
7	LLB ¹ b ⁴	-40	88	37
8	LLB ¹ b ⁶	-40	77	17
9	LLb	-40	90	rac
10	(R)-LLb	-40	90	11
11	(R,R,R)-LLB ² b ¹	-40	72	76
12	(R,R,S)-LLB ² b ¹	-40	76	75

(a) B = BINOL **11b**; b = Biphenol **40** (vgl. Schema 22).

Auch die Versuchsergebnisse der Mischkatalysatoren mit **40** als Ligand gleichen den vorangegangenen Ergebnissen. Die Selektivitäten lagen beim racemischen Einsatz von **40** erstaunlicherweise sogar über den Werten verglichen mit den Mischkomplexen mit den in

3,3'- und 5,5'-substituierten Biphenolen **45** und **28**, während die Ausbeuten in etwa konstant blieben. Auch die Werte für den substöchiometrischen BINOL-Einsatz (Eintrag 7, 8) liegen deutlich über denen aus Tabelle 3.

Vergleicht man die Resultate, die sich aus dem Einsatz des enantiomerenreinen Biphenols **40** ergaben (Eintrag 11 und 12), so erkennt man, dass sich diese kaum voneinander unterscheiden. Der Einfluss von enantiomerenreinem **40** in den Mischkomplexen auf die chirale Induktion des Produktes **44** ist demnach kaum erkennbar. Erstaunlich ist ebenso, dass bei einer Komplexzusammensetzung von LLB^2b^1 der Einsatz von racemischem **40** mit 85% *ee* höhere Selektivitäten lieferte, als der eben beschriebene Einsatz von enantiomerenreinem **40** mit lediglich 75-76% *ee*, was die Vermutung eines Messfehlers nahe legt.

Der entsprechende LLb -Komplex lieferte bei -40 °C das von allen eingesetzten Biphenol-Komplexen beste Katalyseergebnis. Mit einer Ausbeute von 90 % übertrifft er sogar die Ausbeute des LLB -Komplexes bei dieser Temperatur. Die Produktselektivität blieb mit 11% *ee* jedoch weit hinter dem Ergebnis des LLB -Katalysators zurück.

Vergleicht man abschließend noch einmal die Versuchsergebnisse der Mischkomplexlösungen (Tabelle 2-4) mit den Ausgangswerten des reinen LLB -Komplexes (Tabelle 1) bei entsprechenden Konzentrationen und trägt diese in einem Diagramm auf (Abbildung 5), so fällt auf, dass bei einer Reduzierung der BINOL-Konzentration bis zu einem BINOL-Anteil von 33 %, mit den Mischkomplexlösungen stets höhere Produktselektivitäten erzielt werden konnten als es mit dem reinen LLB -Komplex möglich war.

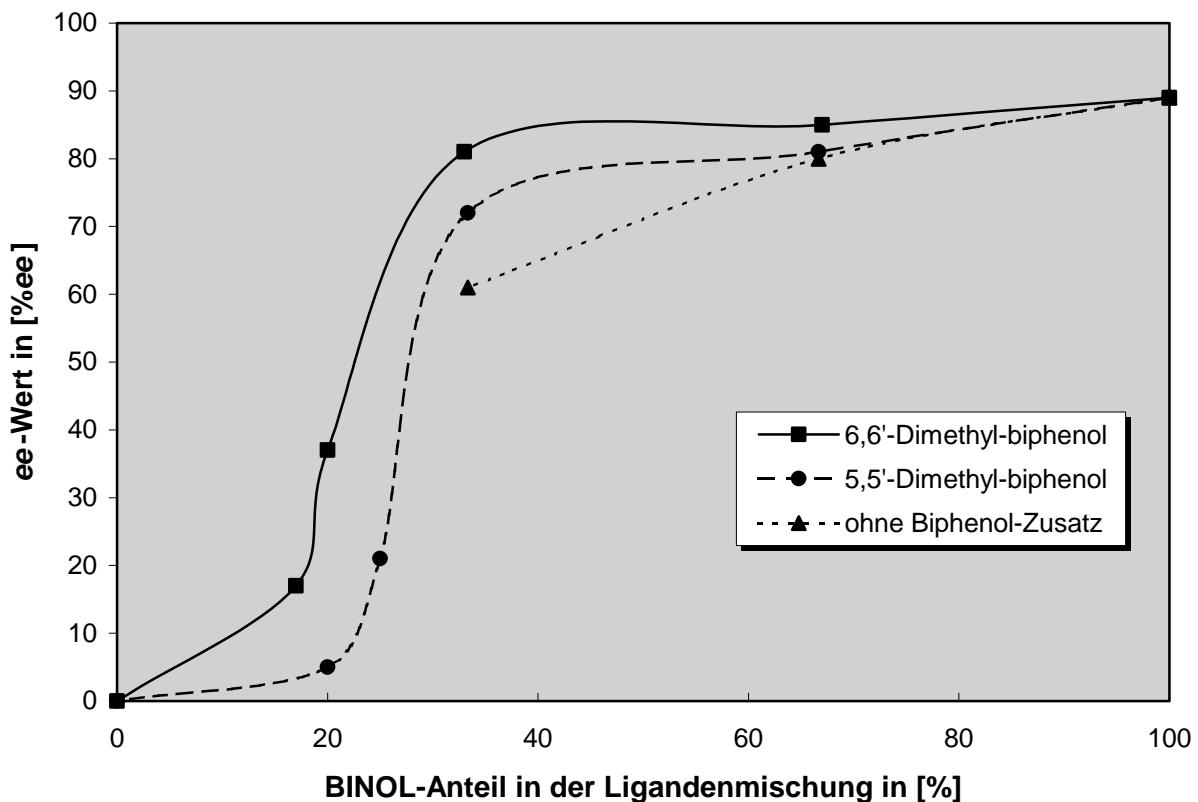


Abbildung 5: Abhängigkeit der *ee*-Werte von der BINOL-Konzentration bei -40 °C.

Diese Beobachtung kann man sowohl bei einer Reaktionstemperatur von -40 °C als auch bei -78 °C feststellen und gilt für alle drei getesteten Biphenole. Die Synthese von BINOL/Biphenol-Mischkomplexen führt somit zu katalytisch aktiveren Verbindungen die sogar den reinen LLB-Katalysator bei entsprechender Konzentration übertreffen. Trotz dieser Tatsache ist es nicht zu vermeiden, dass es bei einem substöchiometrischen Einsatz von BINOL im Mischkomplex es zu einem signifikanten Einbruch der *ee*-Werte kommt. Das Ausmaß dieses Einbruches hängt vom Biphenol-Derivat ab. Hierbei haben sich vor allem die in 6,6'- und 3,3'-Position substituierten Biphenole **40** und **45** gegenüber dem in 5,5'-substituierten Biphenol **28** ausgezeichnet. Sowohl die Position der Methyl-Gruppen als auch Unterschiede in den Bisswinkel der Verbindungen könnten Gründe hierfür sein.^[32]

Eine abschließende Aussage über eine asymmetrische Aktivierung durch BINOL-Liganden bei BINOL/Biphenol-Komplexen anhand der Katalyseergebnisse ist recht schwierig. Tatsache ist jedoch, dass durch Zusatz von racemischen atropisomeren oder proatropisomeren Biphenolen ein Absinken der BINOL-Konzentration und damit eine Einsparung der fest

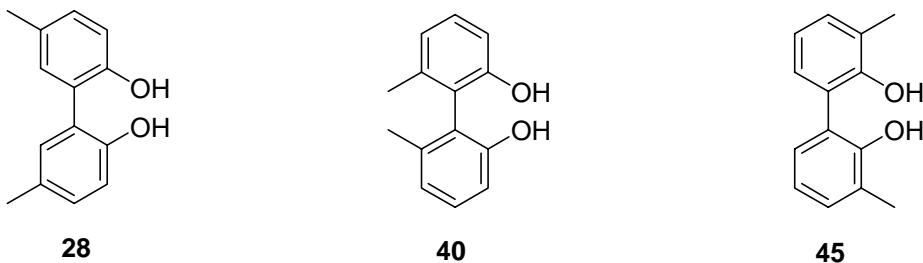
vorgegebenen chiralen Information möglich ist, ohne jedoch gleichzeitig einen Verlust der Enantiomerenüberschüsse des Produktes in Kauf zu nehmen.

1.5 Zusammenfassung

Zu den eindrucksvollsten Entdeckungen in der asymmetrischen Synthese der letzten zehn Jahre gehören wohl die unlängst von Shibasaki et al.^[13] etablierten Hetero-Bimetall-Katalysatoren **15** der allgemeinen Form LnMB (Ln = Seltenerdmetall, M = Alkalimetall, B = BINOL). Ähnlich wie bei manchen Enzymen ist es diesen Katalysatoren möglich, durch das synergetische Zusammenwirken zweier unterschiedlicher Metalle und eines chiralen Templaats, Substrate in räumlicher Nähe zueinander zu positionieren und für eine Reaktion miteinander zu aktivieren.

Im Rahmen meiner Dissertation sollte anhand des LLB-Katalysatorsystems (L = Lanthan, L = Lithium, B = BINOL) das Prinzip der „asymmetrischen Aktivierung“ durch Einsatz proatropisomerer Biphenol-Liganden anstelle von BINOL-Liganden in entsprechenden BINOL/Biphenol-Mischkomplexen untersucht werden. Das von Mikami et al.^[19] entwickelte Konzept beruht auf einer, durch chirale Liganden (BINOL) induzierten, enantioselektiven Anlagerung konformativ flexibler Liganden (Biphenol) an das Zentralmetall, was zu einer diastereoselektiven Synthese von Mischkatalysatoren führt.

Zu diesem Zweck wurden zunächst die in Schema 28 gezeigten, Methyl-substituierten Biphenole **28**, **40** und **45** dargestellt.



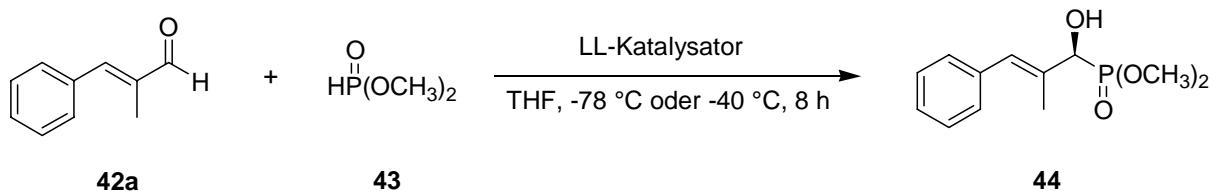
Schema 28: Synthetisierte Biphenol-Liganden.

Die Biphenole wurden anschließend in die Synthese entsprechender BINOL/Biphenol-Mischkomplexe mit unterschiedlichen Ligandzusammensetzung eingesetzt. Der eindeutige Nachweis für die Existenz solcher Mischkomplexe gelang erstmalig erfolgreich durch massenspektroskopische Untersuchungen mit Hilfe der LDI-TOF-Methode. Hierbei konnte bewiesen werden, dass alle theoretisch möglichen Komplexzusammensetzungen

$LLB^n b^m$ (B = BINOL, b = Biphenol, n und m = 0-3) auch wirklich in Lösung nebeneinander vorliegen. Das Verhältnis der einzelnen Komplexe zueinander hängt von der Ligandzusammensetzung ab.

Die Auswertung der NMR-Spektren von Mischkomplexen bei tiefen Temperaturen zeigte keine Signalaufspaltung der relevanten Biphenol-Protonen an. Dieses Versuchsergebnis deutet daraufhin, dass unter den allgemeinen Synthesebedingungen es somit nur zur Bildung eines nachweisbaren diastereomeren Mischkomplexes kommt.

Die synthetisierten Mischkomplexlösungen konnten anschließend erfolgreich in der asymmetrischen Hydrophosphonylierung von α -Methyl-zimtaldehyd (**42a**) als Katalysatoren eingesetzt werden (Schema 29).



Schema 29: Enantioselektive Hydrophosphonylierung von **42a**.

Verglichen mit den Ergebnissen, die durch den Einsatz des LLB-Katalysators bei niedrigeren Konzentrationen erhalten wurden, konnten bis auf wenige Ausnahmen mit den Mischkomplexen gleicher BINOL-Konzentration unabhängig vom verwendeten Biphenol-Derivat und von der Reaktionstemperatur höhere Enantiomerenüberschüsse im Produkt erzeugt werden. Selbst bei einer Verringerung des BINOL-Anteiles auf 33 % der Ligandmischung wurden mit den in 3,3'- und 6,6'-Position Methyl-substituierten Biphenolen **45** und **40** bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ noch *ee*-Werte von 92% *ee* und 91% *ee* erhalten. Der entsprechende *ee*-Wert des reinen BINOL-Komplexes bei 3.3 mol% lag bei 82% *ee*. Trotz des positiven Einflusses auf den Erhalt der Produktselektivität bei fallenden BINOL-Anteilen, konnte dieser Trend nicht über eine gewisse Grenzkonzentration hinweg aufrecht erhalten werden. Bei Verringerung des BINOL-Anteils in der Ligandmischung unter den kritischen Wert von 33 % wurde ein abrupter Einbruch in den Produktselektivitäten beobachtet. Das Ausmaß dieses Einbruches hängt hierbei vom verwendeten Biphenol-Derivat ab. In allen Mischkomplexversuchen hat sich gezeigt, dass die in 3,3'- und 6,6'-Position Methyl-

substituierten Biphenole **45** und **40** dem in 5,5'-Position substituierten Derivat **28** überlegen sind. Grund hierfür könnten sowohl die Positionen der Methyl-Gruppen als auch Unterschiede in den auftretenden Bisswinkeln der Biphenol-Derivate sein.

Vergleicht man die Ergebnisse der proatropisomeren Biphenole mit denen des atropisomeren Biphenols so fällt auf, dass unabhängig von der konformativen Flexibilität der racemischen Liganden annähernd gleiche Ergebnisse in den Katalysen erhalten wurden.

Eine abschließende Beurteilung der erhaltenen Versuchsergebnisse im Hinblick einer möglichen „asymmetrischen Aktivierung“ fällt insgesamt recht schwer. Einige Indizien, wie etwa der Nachweis der Existenz von Mischkomplexen als Grundvoraussetzung für solch eine Annahme, sowie die Ergebnisse der NMR-Auswertung deuten auf eine „asymmetrische Aktivierung“ hin. Auch konnte durch die Katalyseergebnisse gezeigt werden, dass der Zusatz von racemischen atropisomeren bzw. proatropisomeren Biphenolen ein Absinken der BINOL-Konzentration und damit eine Einsparung der fest vorgegebenen chiralen Information möglich ist, ohne jedoch gleichzeitig einen merklichen Verlust der Enantiomerenüberschüsse des Produktes zu beobachten.

Das bestehende LLB-Katalysatorsystem konnte somit durch Zusatz von racemischen Biphenolen effizienter gestaltet werden, was wahrscheinlich auf eine, jedoch nicht endgültig bewiesene, „asymmetrische Aktivierung“ zurückzuführen ist.

2 Immobilisierung von Aza-bis(oxazolinen) und deren Einsatz in der enantioselektiven Katalyse

2.1 Vorbemerkungen

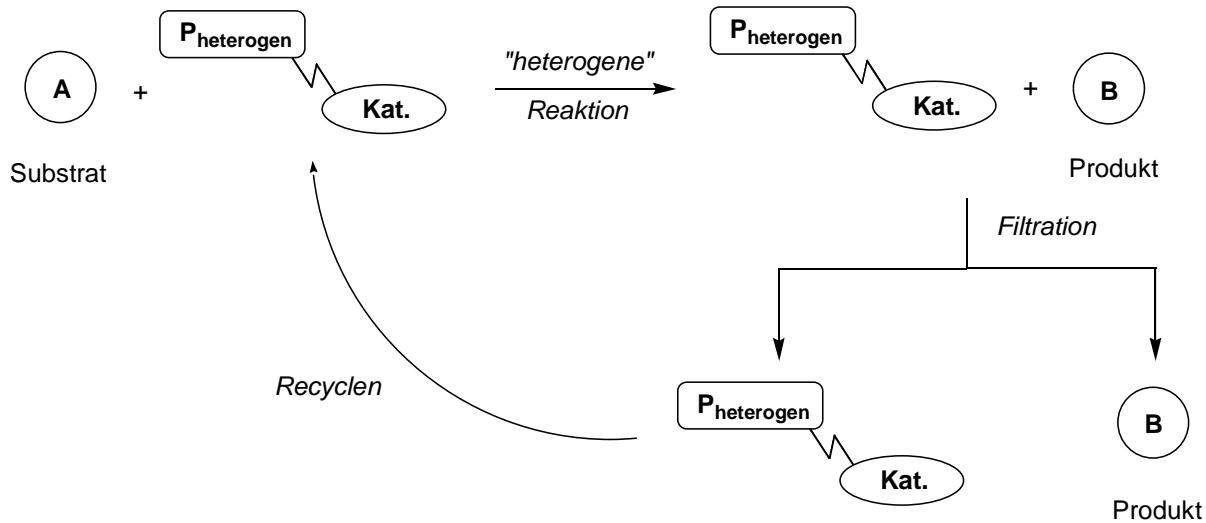
Die organische Chemie befasst sich seit je her mit der Entwicklung neuer, effizienter Synthesemethoden für organische Zielmoleküle. Das Wort „Effizient“ bezog sich hierbei lange Zeit lediglich auf die Optimierung von Synthesestrategien, um hohe Selektivitäten und Ausbeuten zu erzielen. Nicht zuletzt die Einführung der „high-throughput“ Chemie^[33] und der damit verbundenen Automatisierung von Syntheseprozessen führte zu einer Änderung althergebrachter Paradigmen. Die gewonnene Erkenntnis, dass sich „Effizienz“ eben nicht allein auf die Synthese beschränkt, sondern auch die einfache, quantitative Isolierung von Reaktionsprodukten in reiner Form beinhaltet, spiegelte sich fortan in dem steigendem Interesse wieder, neue Strategien zur Isolierung von Reaktionsprodukten aber auch der Rückgewinnung kostenintensiver Reaktanden zu erforschen. Allseits bekannte Schlagwörter wie „green chemistry“ symbolisieren seitdem den Fortschritt auf diesem Gebiet.

Auch in der enantioselektiven Katalyse wurden in den letzten Jahren große Anstrengungen unternommen noch „effizientere“ Katalysatorsysteme zu entwickeln. Die Rückgewinnung und Wiederverwendung teurer und zumeist synthetisch aufwendiger Katalysatoren war hierbei Ziel dieser Bemühungen.^[34] Besonders im Hinblick einer zukünftigen industriellen Anwendung ist es wichtig, kosten- und umweltschonende Prozesse zu ermöglichen. Da im industriellen Maßstab die Synthese chiraler Produkte durch die asymmetrische Katalyse genau aus diesen Gründen eher selten zum Einsatz kommt, stellt die Immobilisierung chiraler Katalysatoren sowie die daraus resultierende einfache Isolierung, eine hoch innovative Entwicklung dar.

Die bis heute gewonnenen und angewandten Möglichkeiten zur Isolierung chiraler Katalysatoren lassen sich ganz allgemein in die drei folgenden grundlegenden Konzepte einteilen.^[35]

Eine erste Strategie stellt die Immobilisierung chiraler Katalysatoren an anorganischen Materialien oder hochverzweigten organischen Polymeren dar (Schema 30). Durch die Fixierung an das Trägermaterial erhält man in organischen Lösungsmitteln unlösliche

Metallkomplexe, die dennoch in der Lage sind, unter „pseudo heterogenen“ Bedingungen eine Reaktion enantioselektiv zu katalysieren. Am Ende der Reaktion ist es möglich, den Katalysator durch Filtration auf einfache Art und Weise vom Reaktionsgemisch abzutrennen und erneut in einer weiteren Katalyse wiederzuverwenden.

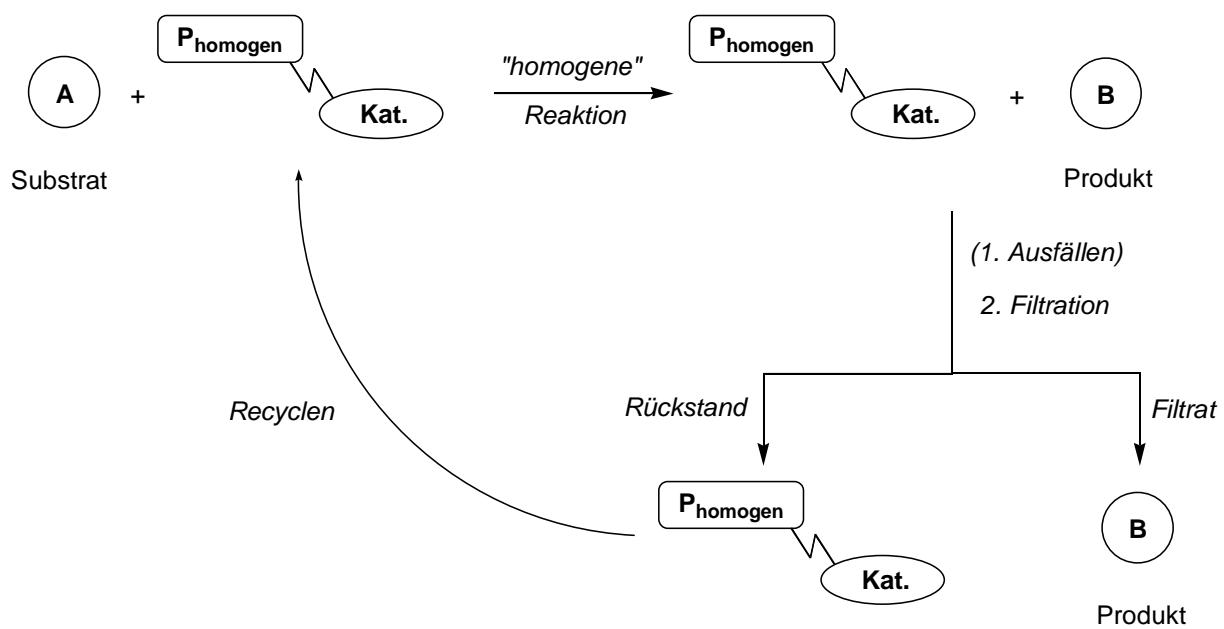


Schema 30: Einsatz heterogen immobilisierter Katalysatoren.

Als anorganische Trägermaterialien haben sich Zeolithe, Silicate, Clays oder Alumina bewehrt.^[36] Bei der Gruppe der organischen Polymere spielen insbesondere quervernetzte Polystyrole^[37] oder Polyacrylate eine entscheidende Rolle. Die Anbindung an diese heterogenen Trägermaterialien kann sowohl durch kovalente Bindungen, meist über Linkersysteme, als auch durch ionische Wechselwirkung der Metallkomplexe mit dem Trägermaterial direkt erfolgen. Auch das Einschließen von Liganden, durch im Material vorhandene Hohlräume, kann ebenfalls zu einer stabilen Fixierung führen. Es gibt somit eine Reihe von Variationsmöglichkeiten, um eine Abtrennung nach diesem Prinzip zu gewährleisten.

Eine zweite Möglichkeit, chirale Katalysatoren zu reisolieren, liegt in der Immobilisierung an linearen, löslichen Polymeren (z.B. PEG, PS, Polyacrylate)^[38] sowie organischen Makromolekülen (z.B. Dendrimere) (Schema 31).^[39] Diese Art der Immobilisierung stellte in den letzten Jahren, nicht zuletzt wegen der Möglichkeit einer homogenen Reaktionsführung, eine echte Alternative zur traditionellen, heterogenen Festphasenchemie dar. Die

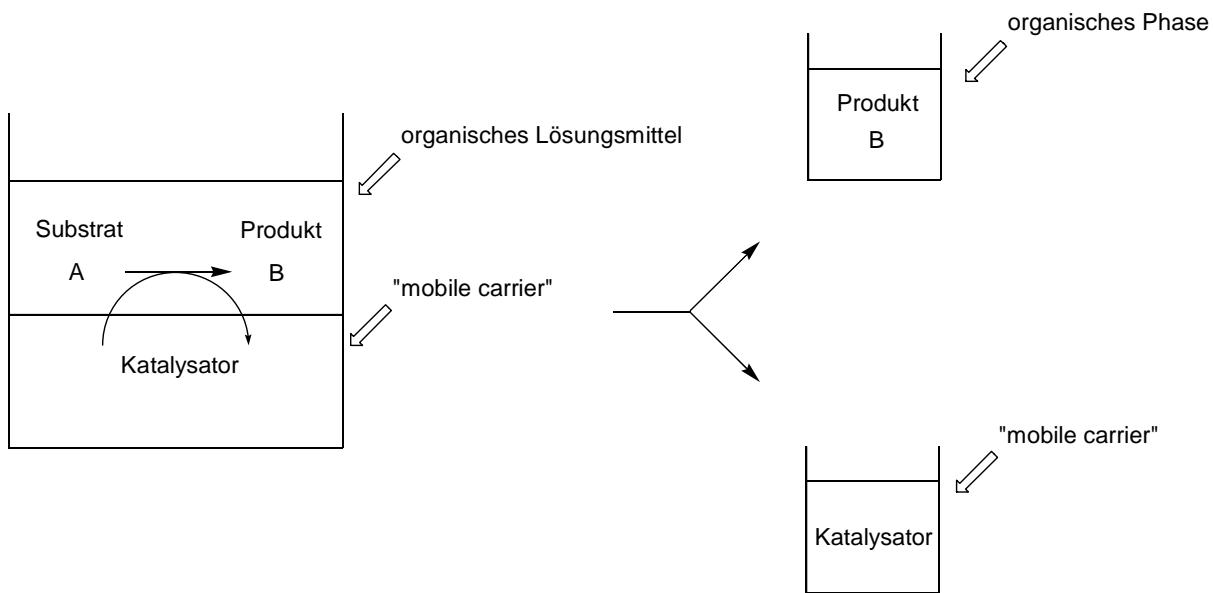
Rückgewinnung der gebundenen Katalysatoren aus der Reaktionslösung gelingt meist durch einfaches Verdünnen mit geeigneten Lösungsmitteln, wobei das Polymer aus der Lösung ausfällt und somit abfiltriert werden kann. Im Fall der sogenannten Dendrimere ist es sogar möglich, durch Nanofiltration das Makromolekül direkt zu isolieren. Dies ist vor allem auf die großflächige Form dieser Molekülklasse zurückzuführen, die ein Durchdringen des Filters nahezu unmöglich macht. Die Fixierung der Katalysatoren an diese Trägermaterialien erfolgt im Allgemeinen über Linker durch kovalente Bindungen.



Schema 31: Einsatz homogen immobilisierter Katalysatoren.

Die letzte Strategie, zur Abtrennung chiraler Liganden, stellt die Reisolation durch „mobile carriers“ wie etwa Wasser, perfluorierte Lösungsmittel, überkritisches CO₂ oder ionische Flüssigkeiten dar (Schema 32).^[3,6]

Durch die gezielte Synthese funktioneller Liganden mit speziellen Strukturmerkmalen wie etwa perfluorierten Alkanketten oder ionischen Gruppen ist es möglich, gewisse Löslichkeitseigenschaften zu erzeugen, die ein Abtrennen durch die oben aufgeführten „mobile carriers“ ermöglichen.



Schema 32: Abtrennung des Katalysators durch „mobile carriers“.

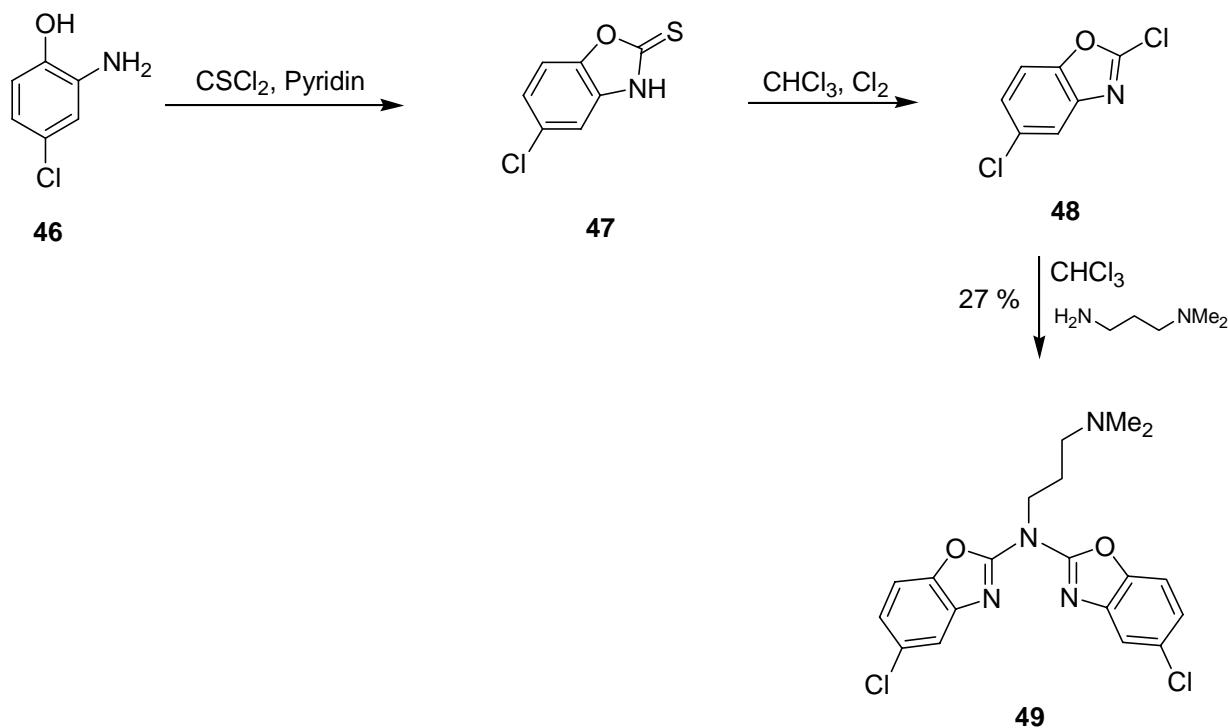
Die Reaktion selbst kann je nach Katalysesystem in Ein- bis Mehrphasenreaktionen durchgeführt werden. Erst nach Ende der Reaktion ist eine Reisolation aufgrund von Löslichkeitsunterschieden zwischen Produkt und Katalysator wichtig.

Alle aufgezeigten Strategien fanden in den letzten Jahren breite Anwendung bei der Immobilisierung einer Vielzahl chiraler Liganden. Es hat sich hierbei gezeigt, dass je nach Anforderung des Katalysesystems, vorgegeben durch Reaktionsbedingungen als auch durch Substrat- bzw. Ligandeigenschaften, ganz unterschiedliche Anbindungsstrategien zum Erfolg führten. Eine generelle Aussage über eine spezifische Immobilisierungsmethode kann somit nicht gegeben werden, sondern unterliegt je nach Fall rein empirischen Erfahrungen.

2.2 Synthese von Aza-bis(oxazolinen)

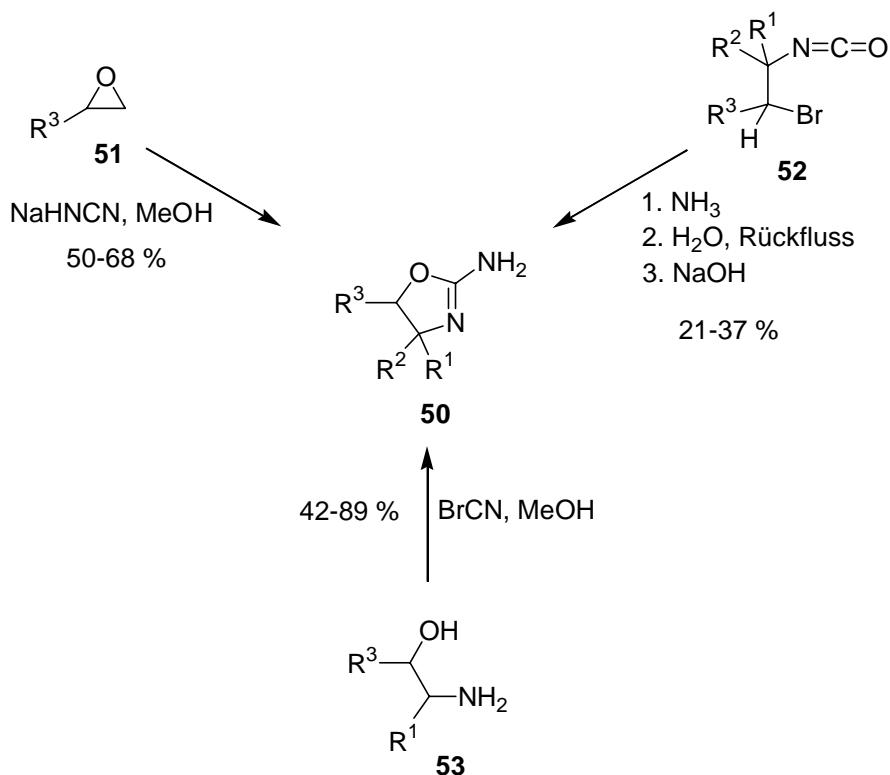
Die Darstellung von Aza-bis(oxazolinen) und verwandter Aza-bis(benzoxazole) ist bisher auf zwei literaturbekannte Synthesen von Kampe^[40] bzw. Reiser et al.^[17] sowie von Sam et al.^[41] limitiert. Beide Reaktionen bedienen sich der Substanzklasse der β -Aminoalkohole als Startreagenzien.

Ausgehend von *o*-Aminophenolen **46** gelang es Sam et al. 1964, verschiedene Benzoxazole zu synthetisieren um diese auf ihre pharmakologische Aktivität hin zu testen. Ein Schlüsselschritt für die Darstellung von Arylaminobenzoxazolen war hierbei die Umsetzung von reaktivem 2,5-Dichlorobenzoxazol (**48**) mit verschiedenen Aminen zu den entsprechenden Substitutionsprodukten (Schema 33). Neben der von ihm erwarteten und angestrebten Einfachsubstitution konnte im Fall von 3-Dimethylaminopropylamin auch doppelt substituiertes Produkt **49** isoliert werden. Dem auf diese Weise gewonnenen, achiral substituierten Aza-bis(benzoxazole) **49** wurde damals jedoch noch wenig Beachtung geschenkt und auf eine Optimierung der Darstellungsmethode verzichtet.



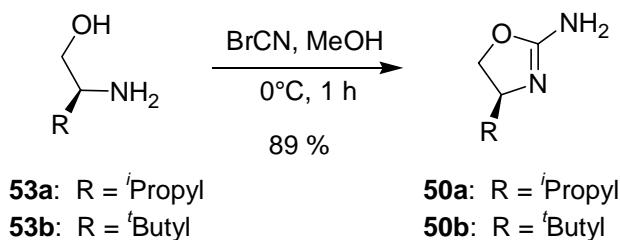
Schema 33: Synthese substituierter Aza-bis(benzoxazole) **49** nach Sam et al.^[41]

Eine gezielte Möglichkeit Aza-bis(oxazoline) zu synthetisieren, stellt die Kondensation zweier Aminooxazoline **50** unter formaler Abspaltung von Ammoniak dar (Schema 36).^[17] Die Synthese der Ausgangsprodukte **50** für diese Reaktion ist hierbei prinzipiell auf mehreren Wegen möglich (Schema 34).^[42]



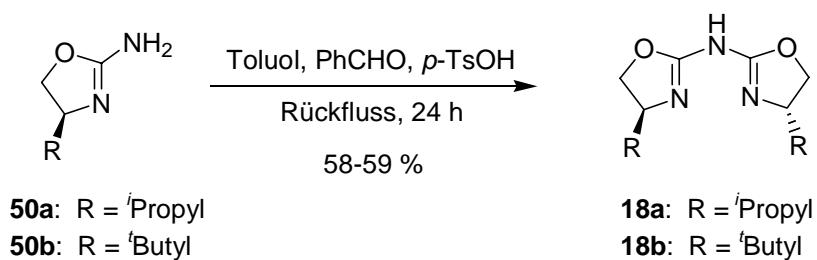
Schema 34: Synthese von Aminooxazolinen **50**.

Für die Darstellung chiraler Aminooxazoline **50** ausgehend von **53** erwies sich insbesondere eine Vorschrift nach Poos et al.^[42] am sinnvollsten, da **53** leicht durch Reduktion entsprechender Aminosäuren hergestellt werden können. Auf diese Weise konnten durch Umsetzung von (*S*)-*tert*-Leucinol (**53b**) und (*S*)-Valinol (**53a**) mit *in situ* erzeugtem Bromcyan in Methanol chirale Aminooxazoline **50a,b** in hohen Ausbeuten isoliert werden (Schema 35).



Schema 35: Darstellung chiraler Aminooxazoline **50a,b**.

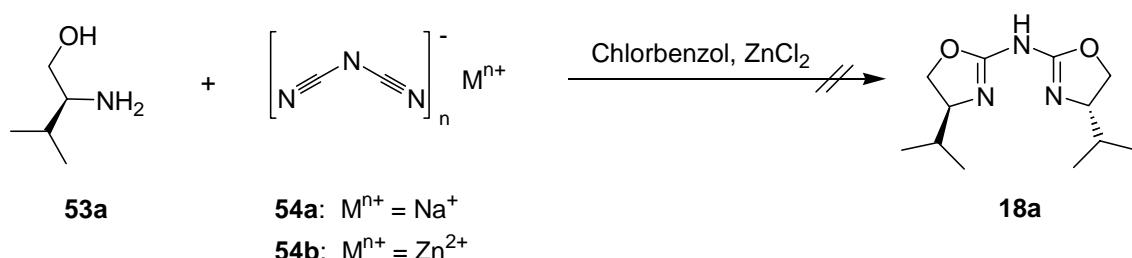
Die Kondensation zweier Aminooxazoline **50** zu entsprechenden Aza-bis(oxazolinen) **18** (Schema 36), wurde erstmals von Kampe et al.^[40] bei der Synthese bicyclischer Systeme in einer 1,4-Addition von Aminooxazolinen **50** und Acrylsäureestern beobachtet. Die dabei entstehenden Kupplungsprodukte waren jedoch unerwünschte Nebenprodukte, weshalb auf eine Charakterisierung der Verbindungen verzichtet wurde. Ausgehend von **50a,b** als chiraler Baustein wollte M. Glos aus unserem Arbeitskreis durch Kupplungen mit Aldehyden zu chiralen, in der asymmetrischen Katalyse, einsetzbaren Verbindungen gelangen. Bei dem Versuch, entsprechende Aldimine aus Benzaldehyd unter Säurekatalyse zu synthetisieren, gelang es ihm überraschend, Aza-bis(oxazoline) **18a,b** als Hauptprodukte in moderaten Ausbeuten zu isolieren (Schema 36).^[17]



Schema 36: Synthese von Aza-bis(oxazolinen) **18a,b**.

Betrachtet man abschließend die Synthese von **18a** und **18b** durch Kondensation von **50a** bzw. **50b**, so liegt der Vorteil der Gesamtreaktion sicherlich in der Kürze und Einfachheit der Synthese. Doch besitzt diese Art der Darstellung auch limitierende Faktoren. Zu erwähnen wäre hierbei zum einen das Problem der Reinigung des Reaktionsproduktes, welches sich insbesondere für **18a** als sehr aufwendig erweist. Zudem beschränkt sich das Produktspektrum lediglich auf die zwei zuvor beschriebenen Beispiele. Geht man von anderen

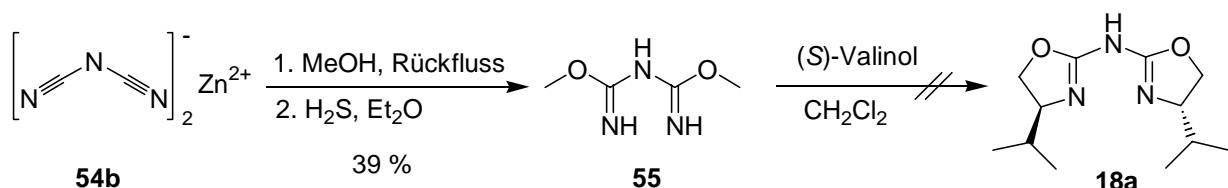
β -Aminoalkoholen **53** aus, so ist zwar die Synthese der Aminooxazoline **50** noch literaturbekannt, allerdings versagt die Kupplungsreaktion zum Aza-bis(oxazolin). Aufgrund dieser Tatsachen war es von Interesse, nach neuen Synthesestrategien zu suchen, die sowohl eine einfache Reaktionsführung als auch eine hohe Eduktvariation erlauben. Eine erste Überlegung zur die Synthese von **18** war es, ausgehend von Dicyanamiden **54** als Startreagenzien durch Umsetzung mit entsprechenden β -Aminoalkoholen **53** in einer einstufigen Reaktion sofort unter zweifacher Cyclisierung zum Liganden **18a** zu kommen (Schema 37). Diese Art der Reaktion, von Nitrilen mit **53** unter Zn- bzw. Cd-Katalyse zu den entsprechenden Oxazolineinheiten, stellt ganz allgemein eine der gängigsten Methoden der Oxazolinsynthese dar und findet vor allem bei der Synthese chiraler Oxazolin-Liganden vielfältige Anwendung.^[43]



Schema 37: Versuch der Darstellung von Aza-bis(oxazolin) **18a** aus Dicyanamiden **54a,b**.

Doch es zeigte sich, dass sowohl der Einsatz des Natriumsalzes **54a** als auch des Zinksalzes **54b** lediglich zu unidentifizierbaren Produktgemischen führte.

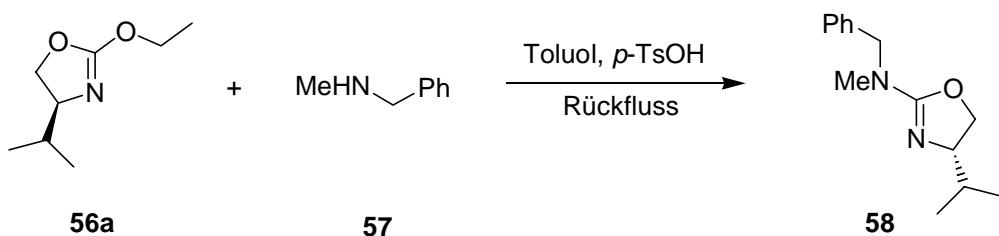
Eine weitere Möglichkeit Oxazoline darzustellen, liegt in der Umsetzung von Imidaten mit **53** unter Säurekatalyse.^[44] Imidate sind leicht zugängliche Verbindungen, die aus Nitrilen durch Reaktion mit Alkoholen unter sauren Bedingungen synthetisiert werden können. Ausgehend von **54b** gelang es, ein entsprechendes Imidat **55** mit Methanol herzustellen. Die anschließende Cyclisierung zum Aza-bis(oxazolin) **18a** misslang allerdings abermals (Schema 38).



Schema 38: Versuch der Darstellung von **18a** aus Imidat **55.**

Da alle bisherigen Versuche ausgehend von **54** scheiterten, wurde als nächstes über eine Variation der schon bekannten Synthesemethoden für Aza-bis(oxazoline) nachgedacht. Betrachtet man die zuvor beschriebenen Darstellungsmethoden, die Reaktion eines reaktiven Oxazolderivats **48** mit primären Aminen (Schema 33) einerseits sowie die Kondensation zweier Aminooxazoline **50** andererseits (Schema 36), so stellte sich die Frage, ob es prinzipiell möglich ist diese beiden Synthesewege zu kombinieren. Da **50** eine frei zugängliche NH₂-Gruppe besitzen, sollte eine Kupplung mit reaktiven Oxazolinen ebenfalls möglich sein.

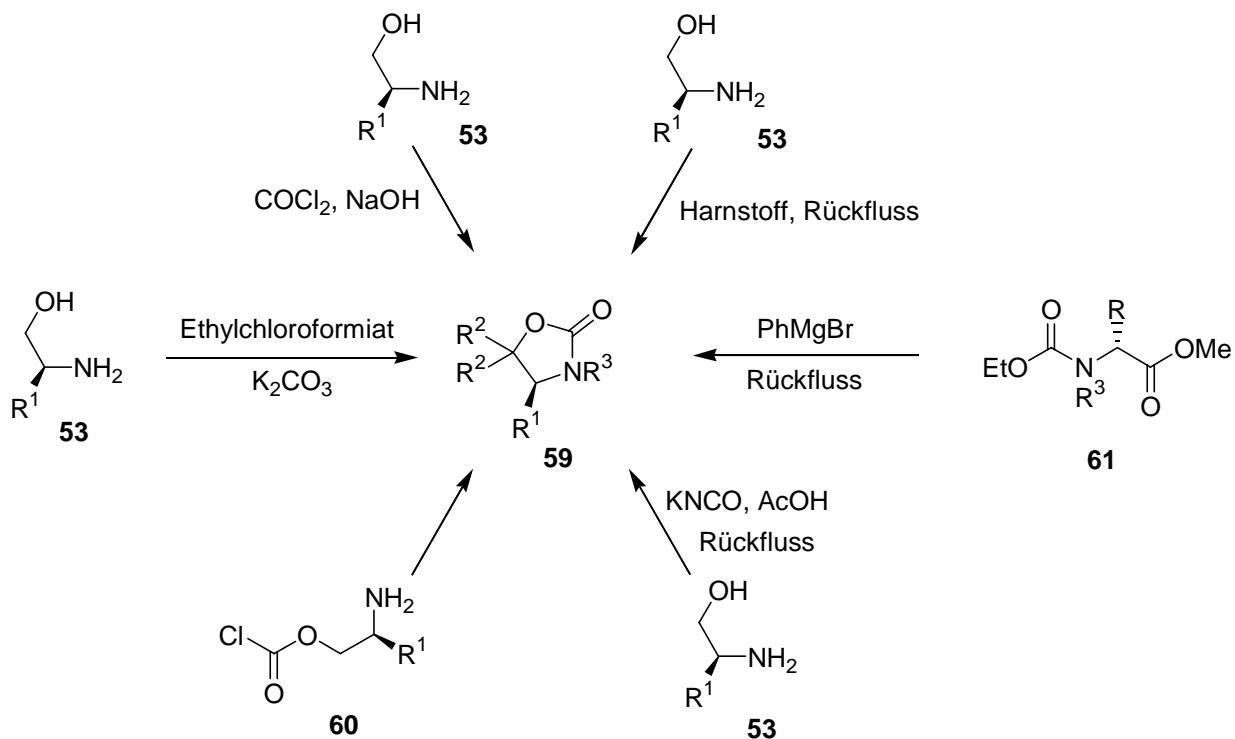
Von der Substanzklasse der Ethoxyoxazoline **56** ist bekannt, dass sich diese in ihren Reaktivitäten gegenüber *sec.*-Aminen vergleichbar denen von **48** verhalten (vgl. Schema 33), wie Gawley et al. erfolgreich zeigen konnte (Schema 39).^[45]



Schema 39: Ausgewählte Reaktion von Ethoxyoxazolin **56a** mit **57** nach Gawley et al.^[45]

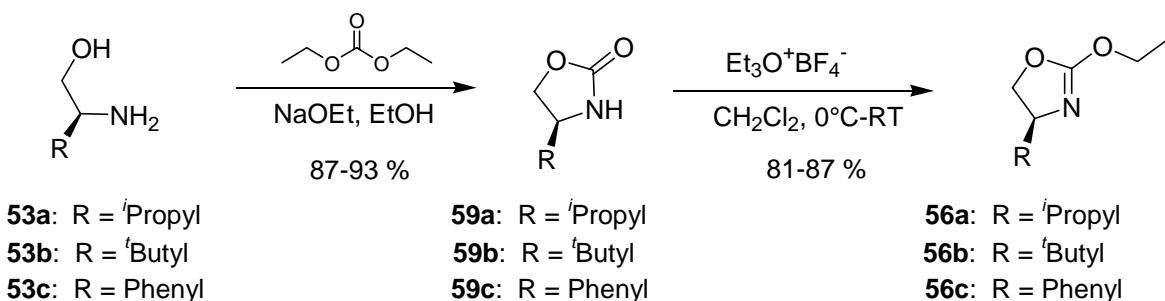
Aufgrund dieser Reaktivität gegenüber Aminen sollten im Folgenden einige Ethoxyoxazoline **56** synthetisiert werden, um sie anschließend mit Aminooxazolinen **50** zu den erhofften Produkten der Aza-bis(oxazoline) umzusetzen. Ausgangsverbindungen für die Darstellung von **56** sind Oxazolidinone **59**, die nicht nur hinsichtlich der Synthese von **56** sondern vor allem als chirale Auxilliare bei Aldolreaktionen, der Darstellung chiraler α -alkylierter Carbonsäuren oder bei enantioselektiven Michael-Additionen eine tragende Rolle spielen, um

nur einige Reaktionen zu erwähnen.^[46] Neue, optimierte Synthesewege für diese Verbindungsklasse zu finden war deshalb stets ein Anliegen der organischen, präparativen Chemie, was auch die Vielzahl der bisher veröffentlichten Synthesewege erklärt (Schema 40).^[46]

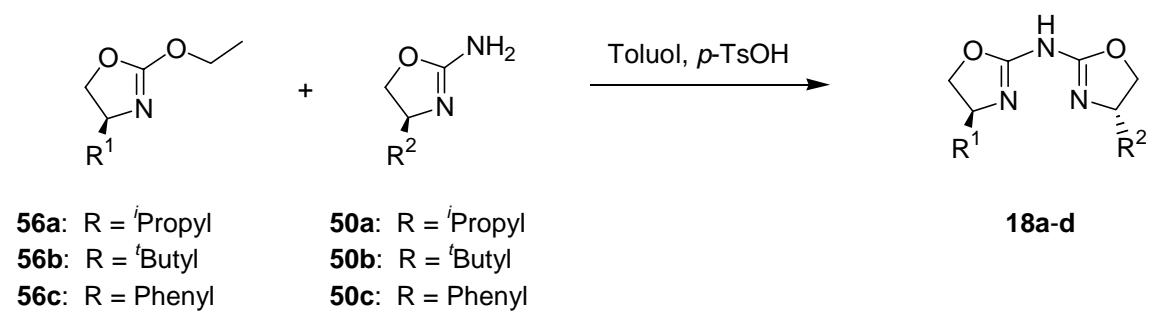


Schema 40: Einige ausgesuchte Synthesemöglichkeiten von Oxazolidinonen **59**.

Für die Oxazolidinonsynthese in dieser Arbeit wurde auf eine weitere einfache und relativ milde Synthese zurückgegriffen, bei der man durch Reaktion mit Diethylcarbonat unter basischen Bedingungen eine Cyclisierung zu **59** erhielt (Schema 41).^[47] Anschließend war es möglich, durch Einsatz eines Meerweinsalzes eine selektive Alkylierung des Sauerstoffes zur reaktiven Oxazolinspezies **56** durchzuführen.^[48]

**Schema 41:** Synthese von Ethoxyoxazolinen **56a-c**.

Bei den Reaktionen von **56a-c** mit **50a-c** wurden die bereits bekannten Reaktionsbedingungen wie bei der Umsetzung mit *sec.*-Aminen verwendet (Tabelle 5). In Toluol unter Säurekatalyse wurden beide Ausgangsprodukte 24 h zum Rückfluss erhitzt. Um spätere Trennprobleme zwischen noch vorhandenem Aminooxazolin **50** und Aza-bis(oxazolin) **18** zu vermeiden, wurde ein kleiner Überschuss an **56** eingesetzt, was zu einem vollständigen Abreagieren von **50** führte. Die Reinigung der entstehenden Produkte erfolgte anschließend ohne Schwierigkeiten mittels Säulenchromatographie an Kieselgel oder im günstigsten Fall durch einfaches Umkristallisieren der Rohprodukte aus Aceton.

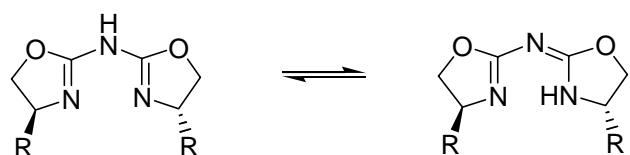
Tabelle 5: Versuchsergebnisse der Reaktion von **56a-c** mit **50a-c**.

Eintrag	Produkt	R ¹	R ²	T [°C]	Ausbeute [%]
1	18a	<i>i</i> Propyl-	<i>i</i> Propyl-	110	50
2	18b	<i>t</i> Butyl-	<i>t</i> Butyl-	110	92
3	18c	Phenyl-	Phenyl-	50	35
4	18d	Phenyl-	<i>t</i> Butyl-	50	64

Die aus der Kupplung resultierenden Versuchsergebnisse in Tabelle 5 verdeutlichen die Vorteile der neuen Synthesemethode. Neben den schon bekannten Liganden **18a** und **18b** war es nun möglich, ausgehend von anderen β -Aminoalkoholen **53** neue, bisher nicht synthetisierbare Liganden herzustellen. Besonders der C_2 -symmetrische Phenyl-Ligand **18c** (Eintrag 3) stellt hierbei eine Bereicherung der Ligandenklasse der Aza-bis(oxazoline) dar, da Experimente mit den strukturverwandten Bisoxazolinen **14** gezeigt haben, dass der entsprechende Phenyl-substituierte Ligand **14** gegenüber den 'Propyl- und 'Butyl-Liganden **14** eine zum Teil recht abweichende, vorteilhafte Reaktivität in der asymmetrischen Katalyse aufweisen kann.^[49]

Verglichen mit den von Sam et al. dargestellten alkylierten Aza-bis(benzoxazolen) **49** wurden in dieser Synthese unsubstituierte, chirale Aza-bis(oxazoline) erhalten, was nicht nur hinsichtlich der Möglichkeit weiterer Funktionalisierungen des Brückenstickstoffs, sondern vor allem im Hinblick der Anbindung der Ligandenklasse an polymere Träger außerordentlich wichtig ist. Neben den üblichen C_2 -symmetrischen Liganden **18a-c** konnte durch Variation der Reste R^1 und R^2 der entsprechenden Ausgangsverbindungen **50** und **56** auch **18d** ohne C_2 -Achse synthetisiert werden (Eintrag 4). Die neue Darstellungsmethode bietet somit viele Vorteile gegenüber den bekannten konventionellen Synthesen der Aza-bis(oxazoline).

Bei der Charakterisierung der neuen Verbindungen gelang es, Einkristalle von **18c** zu züchten und durch Röntgenbeugung vermessen zu lassen. Die erhaltene Struktur ergänzt die schon bekannten Strukturen der Liganden **18a** und **18b**. Aza-bis(oxazoline) bilden aufgrund der Amin-Imin-Tautomerie ein planares π -System aus, das die Oxazolinfünfringe über den Brückenstickstoff in eine Ebene zwingt.



Schema 42: Tautomere Grenzstrukturen von **18**.

Die sterisch anspruchsvollen Seitengruppen ragen bei frontaler Sicht in die entgegengesetzte Richtung. Durch Koordination von Metallen durch die chelatisierenden Oxazolinstickstoffe ist es somit möglich, analog den Ligandenklassen der Semicorrine **16,17** und der Bis(oxazoline) **14** eine für die asymmetrische Induktion notwendige chirale Umgebung zu erzeugen.

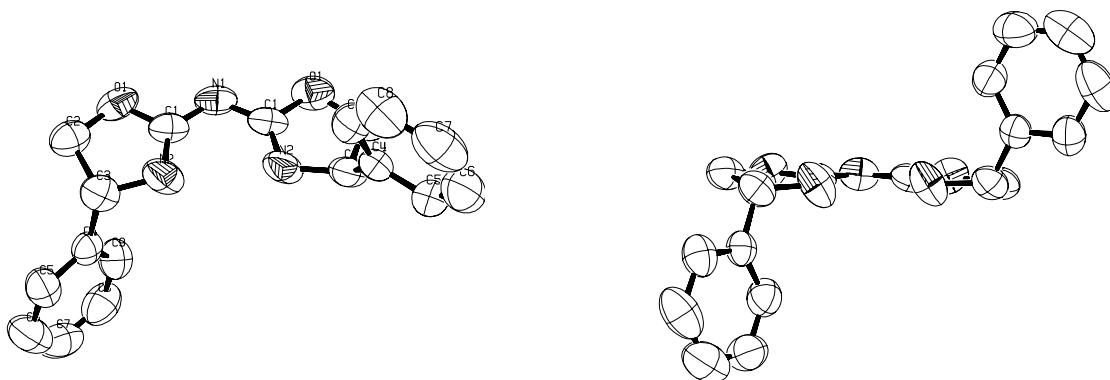
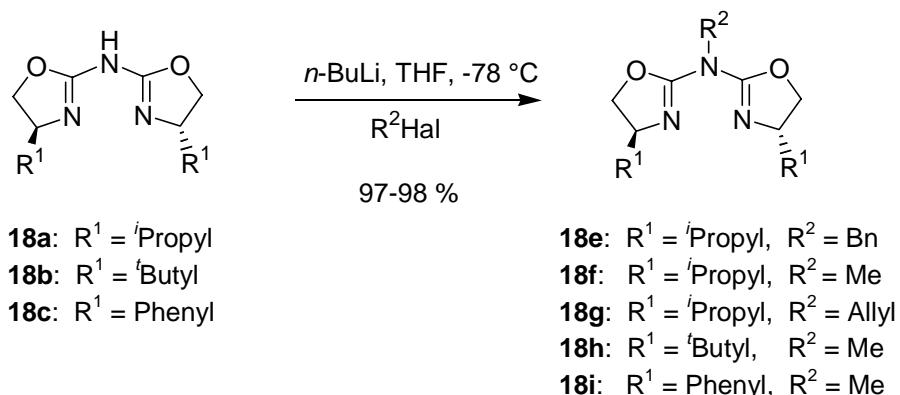


Abbildung 6: Röntgenstruktur des Liganden **18c**.

Ein weiteres Ziel meiner Arbeit war es, neben der einfachen Suche nach verbesserten Synthesewegen für Aza-bis(oxazoline) neue Funktionalisierungsmöglichkeiten des Brückenstickstoffs zu finden. Sowohl die Beeinflussung der Lewis-Acidität von Aza-bis(oxazolinen) und deren Metallkomplexe durch elektronenziehende bzw. -schiebende Substituenten als auch die Einführung neuer funktioneller Gruppen durch Kupplung mit entsprechenden Linkern stand hierbei im Mittelpunkt des Interesses.

M. Glos konnte bereits zeigen, dass es prinzipiell möglich ist, analog zu den Aza-Semicorrinen **17**, den zentralen Stickstoff durch Zugabe von *n*-Butyllithium zu deprotonieren und somit in ein reaktives Stickstoff-Nucleophil zu überführen.^[17] Durch Zutropfen von Methyliodid oder Benzylbromid war es möglich, entsprechende Substitutionsprodukte in nahezu quantitativer Ausbeute zu erhalten. Eine Erweiterung dieses Produktspektrums, der Anbindung elektronenreicher Substituenten, stellte nun die Reaktion mit Allylbromid dar (Schema 43). Auch hier konnte das Produkt in quantitativer Ausbeute erhalten werden. Ein Vorteil gegenüber den bereits bekannten Substitutionsderivaten liegt in der zusätzlichen Möglichkeit der Funktionalisierung der Doppelbindung.

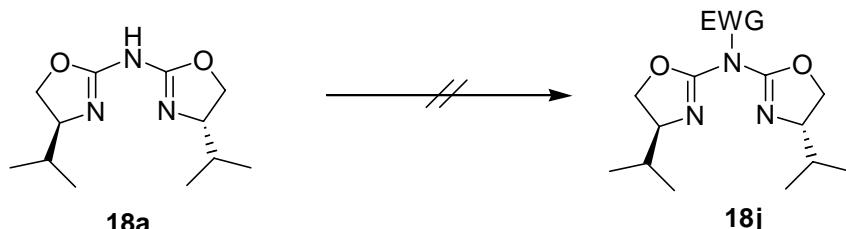


Schema 43: Selektive Alkyl- und Allylierung von **18a-c**.

Neben der Anbindung elektronenreicher Verbindungen war auch die Synthese elektronenärmer Aza-bis(oxazolin)-Derivate Ziel weiterer Untersuchungen. Besonders im Hinblick des Einsatzes entsprechender Aza-bis(oxazolin)-Metallkomplexe in der asymmetrischen Katalyse wäre ein „pool“ aus unterschiedlichen elektronenreichen Ligand-Derivaten von höchstem Interesse. Damit ließe sich nicht nur die Sterik des Liganden durch die Wahl des β -Aminoalkohols **53**, sondern auch die Lewis-Acidität für die jeweilige Katalyse beeinflussen und optimieren.

Bisherige Versuche der Funktionalisierung von **18a** durch Acylierung mit Säurechloriden, durch Cyanierung mit Tosylcyanid oder durch Arylierung mit dem Sanger-Reagenz als elektronenziehende Verbindungen lieferten allerdings entweder Zersetzungprodukte oder lediglich die entsprechenden Edukte zurück (Tabelle 6). Daraufhin wurden neue kupplungsfähige Substanzen getestet, von denen bekannt war, dass eine Verknüpfung mit Aminen in sehr guten Ausbeuten prinzipiell möglich ist. Neben **18a** als Substrat wurden nun auch mit entsprechenden Kupferkomplexen Versuche unternommen. Hintergedanke des Einsatzes von Komplexen als Ausgangsverbindungen waren Überlegungen, die teilweise ebenfalls reaktiven Oxazolinstickstoff dem Angriff elektrophiler Substrate durch Komplexierung zu entziehen und somit eine Selektivitätserhöhung der Reaktion zu erhalten. Alle Versuchsergebnisse, einschließlich denen von M. Glos, sind in einer abschließenden Übersichtstabelle zusammengefasst (Tabelle 6).

Tabelle 6: Versuchsergebnisse der Verknüpfung von **18a** mit elektronenziehenden Substituenten.



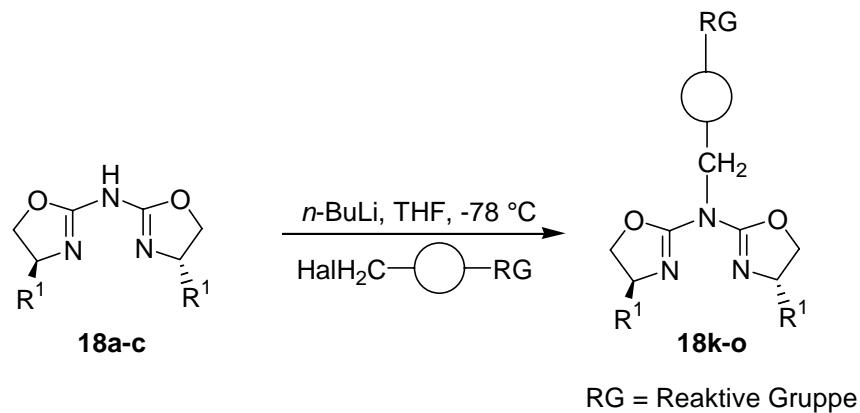
Eintrag	Versuchsbedingungen	Ergebnisse
1 ^(a)	PhCOCl, KOH, H ₂ O	Zersetzung
2 ^(a)	<i>n</i> -BuLi, THF, -78 °C, CH ₃ COCl	Edukt
3 ^(a)	<i>n</i> -BuLi, THF, -78 °C, CCl ₃ COCl	Edukt
4 ^(a)	<i>n</i> -BuLi, THF, -78 °C, TosCN	Zersetzung
5 ^(a)	<i>n</i> -BuLi, THF, -78 °C, TMEDA, TosCN	Zersetzung
6 ^(a)	<i>n</i> -BuLi, THF, -78 °C, BrCN	Zersetzung
7 ^(a)	<i>n</i> -BuLi, THF, -78 °C, TosCl	Zersetzung
8 ^(a)	<i>n</i> -BuLi, THF, -78 °C, CH ₂ ClBr	Dimer
9 ^(a)	<i>n</i> -BuLi, THF, -78 °C, CH ₂ ClI	Dimer
10 ^(a)	<i>n</i> -BuLi, THF, -78 °C, <i>p</i> -Nitro-brombenzol	Zersetzung
11 ^(a)	<i>n</i> -BuLi, THF, -78 °C, Sanger-Reagenz	Zersetzung
12	<i>n</i> -BuLi, THF, -78 °C, ICH ₂ CF ₃	Edukt
13	<i>n</i> -BuLi, THF, -78 °C, IC ₈ F ₁₇	Edukt
14	DMF, DABCO, Phenylisocyanat	Zersetzung
15 ^(b)	DMF, DABCO, Phenylisocyanat	Zersetzung
16	CH ₃ CN, DMAP, Boc ₂ O	Zersetzung
17 ^(b)	CH ₃ CN, DMAP, Boc ₂ O	Zersetzung

(a) Versuchsergebnisse Dissertation von M. Glos (Lit.[17b])

(b) Versuche durchgeführt mit Cu(II)·**18a**;

Aus Tabelle 6 ist ersichtlich, dass eine Reaktion zu **18j** nicht möglich war. Neben den bereits bekannten Ergebnissen (Eintrag 1-11) führte auch der Umsatz mit Isocyanaten, perfluorierten Iodalkanen sowie der Boc-Schutzgruppe zu keinem isolierbaren Produkt. Bei Versuchen ausgehend von Cu(II)·**18a** konnten ebenfalls nur Zersetzungprodukte isoliert werden. Eine Beeinflussung der elektronischen Situation der Liganden **18a-d** gelingt demnach nur hin zu elektronenreichereren Derivaten **18e-i**.

Im Hinblick auf eine mögliche Immobilisierung der Ligandenklasse der Aza-bis(oxazoline) an polymere Träger wurde über zusätzliche Funktionalisierungen des zentralen Stickstoff unter Einführung neuer reaktiver Gruppen nachgedacht (Schema 44). Sinn und Zweck dieses Vorhabens war es, ein Molekül, bestehend aus dem ursprünglichen Liganden **18a-c** sowie einem kupplungsfähigen Linker zu synthetisieren, welches leicht in Folgereaktionen an polymere Träger gebunden werden kann. Der daraus resultierende Vorteil läge in einer Erhöhung der Anbindungsvariationen an das Polymer, der Einsparung von Reaktionsschritten bei der Immobilisierung, sowie wahrscheinlich auch einer daraus resultierenden Erhöhung der Belegung des Polymers.

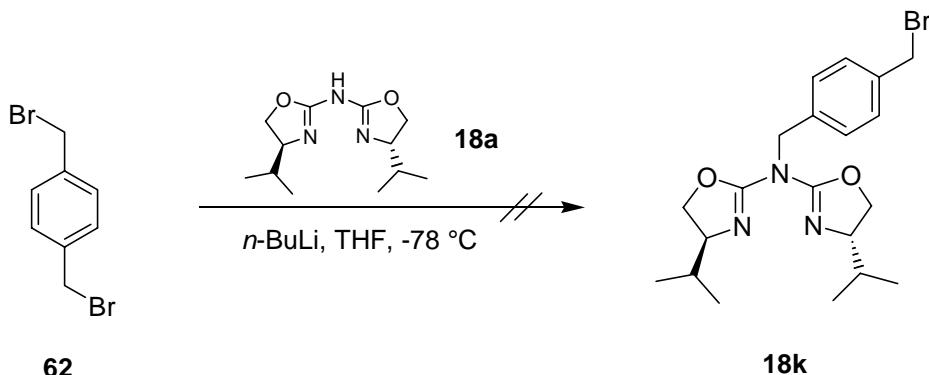


Schema 44: Prinzip der Einführung neuer reaktiver Gruppen über den Brückenstickstoff der Aza-bis(oxazoline) **18a-c**.

Substanzen die für solche Reaktionen in Frage kommen, müssen mehrere strukturelle Voraussetzungen mit sich bringen, damit ein Kupplungsversuch überhaupt Sinn macht. Zum einen muss die Substanz ein reaktives Zentrum für die zuvor erläuterten Substitution mit dem Aza-bis(oxazolin) besitzen. Wie bereits gezeigt wurde, gelingen solche Substitutionen nur mit Alkyl-, Allyl- oder Benzylhalogeniden, die nicht dem Einfluss elektronenziehender

Nachbargruppen ausgesetzt sind. Weiterhin sollte die Substanz eine zusätzlich nutzbare, reaktive Gruppe besitzen, die entweder selbst als Nucleophil (-OH, -NH₂, -COOH) oder durch einen nucleophilen Angriff (Benzylhalogenide, Alkylhalogenide) in der Lage ist, an Polymere zu binden. Die Suche nach geeigneten bifunktionellen Substraten wurde erschwert durch die Tatsache, dass die Anbindung des Alkylhalogenids an Aza-bis(oxazoline) unter basischen Reaktionsbedingungen stattfindet. Freie Nucleophile (-OH, -NH₂, -COOH) wären demnach in der Lage als Konkurrenz zum deprotonierten Liganden inter- oder sogar intramolekulare Reaktionen einzugehen. Ebenso wäre bei Einsatz entsprechender, für den nucleophilen Angriff des Polymers vorhandener Funktionalitäten, eine Mehrfachreaktion mit dem Liganden kaum zu vermeiden.

Ausgehend von diesen Überlegungen wurden zunächst auf einen, bei der Anbindung an MeOPEG bereits bewährten *p*-Dibromxylol-Linker (**62**) zurückgegriffen. Um die Gefahr von Mehrfachsubstitution zu vermeiden wurde **18a** zunächst in bekannter Weise mit *n*-BuLi in THF deprotoniert und anschließend mit einer bis zu zehnfach konzentrierteren Linker/THF-Lösung umgesetzt (Schema 45).

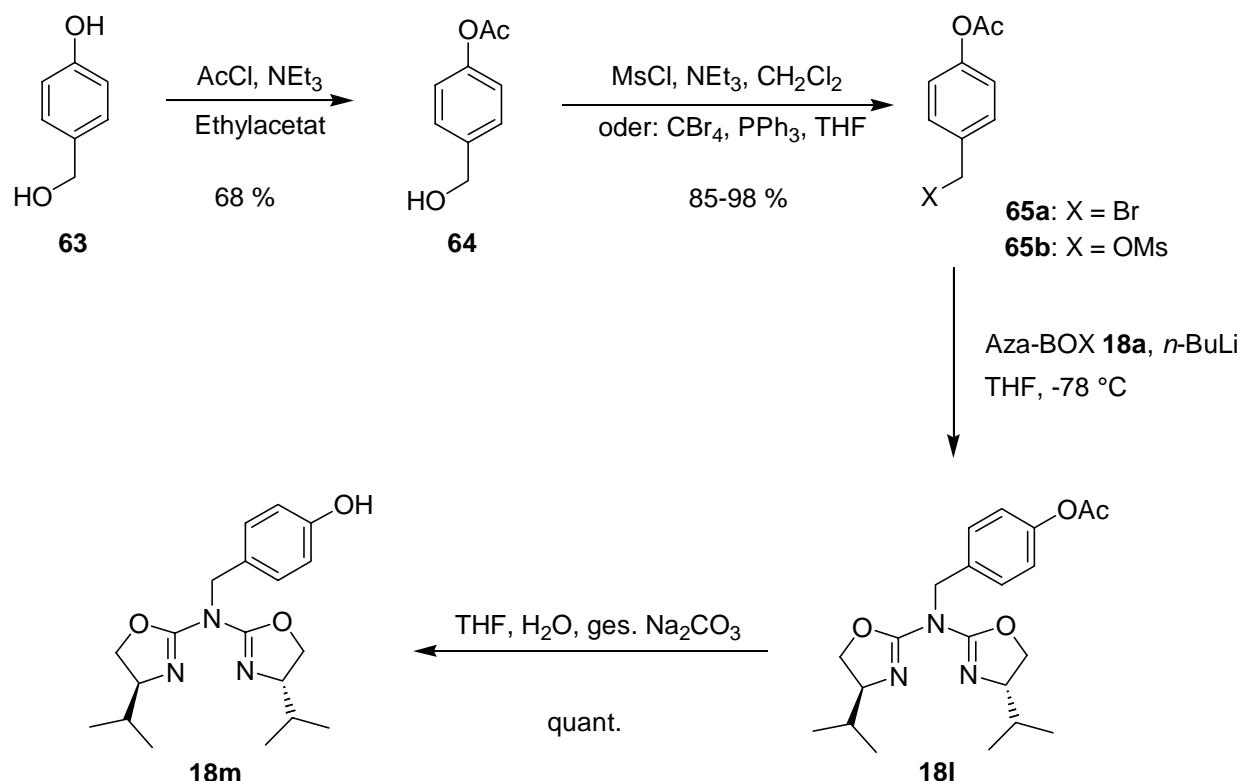


Schema 45: Versuch der Substitution von *p*-Dibromxylol (**62**) mit **18a**.

Trotz mehrfacher Versuche mit unterschiedlichsten Linker-Konzentrationen konnte kein Produkt isoliert werden. Die Auswertungen der NMR-Spektren deuten auf weitere Substitutionsreaktionen der freien Oxazolinringstickstoffe hin. Die Kupplung mit Benzylbromiden scheint somit nur unter Ligandenüberschuss selektiv zu sein.

Da sich Benzylbromide aber generell als reaktive Struktureinheit für die Ligandanbindung ausgezeichnet haben, wurde nach neuen kupplungsfähigen Derivaten gesucht. Ausgehend von *p*-Hydroxybenzylalkohol (**63**) konnte durch Schützen der phenolischen Hydroxygruppe mit

Acetylchlorid und anschließender Umwandlung des freien Benzylalkohols **64** mit Tetrabromkohlenstoff und Triphenylphosphin in das Benzylbromid **65a** hergestellt werden (Schema 46). Zur Erweiterung der Substitutionsmöglichkeiten, die sich bis dahin nur auf reaktive Halogenide beschränkten, wurde ebenso **65b** synthetisiert.

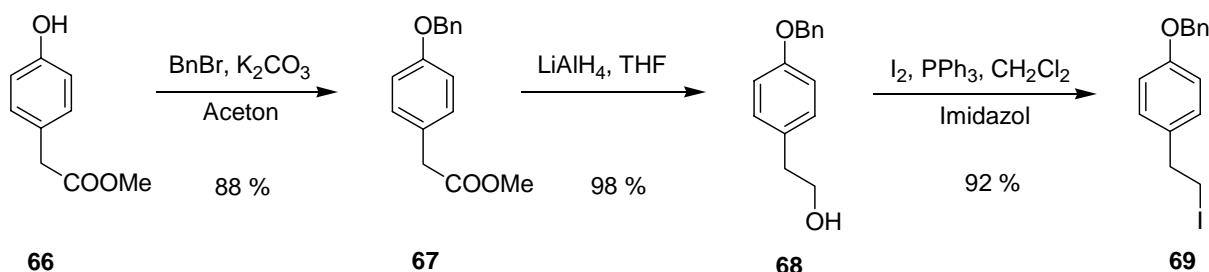


Schema 46: Synthese von Aza-bis(oxazolinen) **18m** ausgehend von **63**.

Bei der anschließenden Substitutionsreaktion zeigte sich, dass sowohl die Kupplung mit **65a** als auch mit **65b** möglich ist. Eine Aufreinigung der Produkte durch Säulenchromatographie war jedoch weder an Kieselgel noch an basischen Aluminiumoxid als feste Phase möglich, da sich das Kupplungsprodukt auf der Säule zersetzt. Die NMR-Spektren vor und nach säulenchromatographischer Reinigung zeigten eine signifikante Anreicherung von ungebundenem **18a** an, was auf eine Instabilität der benzyliischen Verknüpfung schließen lässt. Diese Produktinstabilität wurde durch Abspaltung der Acetyl-Schutzgruppe noch zusätzlich erhöht.

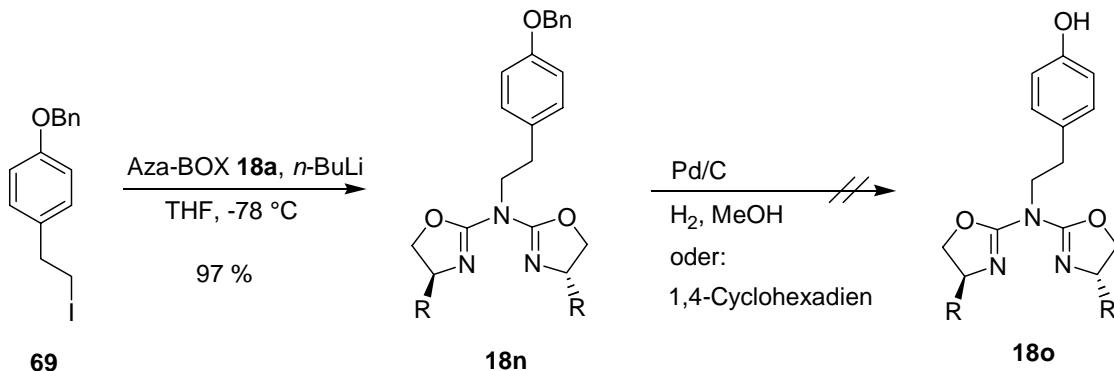
Um eine stabilere Verknüpfung von Ligand mit dem Linker zu gewährleisten, wurde ein neuer Linker synthetisiert, mit dem es nun möglich sein sollte, durch Substitution eines

Alkyliodids eine entsprechend stabile Anbindung zu bekommen. Ausgehend von Methyl-4-hydroxy-phenylacetat (**66**) wurde zunächst die freie Hydroxygruppe benzyatisch geschützt (Schema 47). Anschließend reduzierte man **67** mit LiAlH₄ zum Alkohol **68**, welcher durch Reaktion mit Iod und Triphenylphosphin in das entsprechende Alkyliodid **69** überführt werden konnte. Das Endprodukt konnte schließlich in einer Ausbeute von 79 % über alle drei Stufen isoliert werden.



Schema 47: Synthese von 2-[4-(Benzylxy)phenyl]-ethyliodid (**69**).

Die anschließende Reaktion mit **69** unter bekannten Standardbedingungen lieferte das entsprechende Substitutionsprodukt in nahezu quantitativer Ausbeute (Schema 48). Auch eine Reinigung durch Säulenchromatographie gelang diesmal ohne Zersetzung des Produkts. Die folgende Abspaltung der Benzylschutzgruppe zur freien Hydroxyfunktion und letztendlich zum Zielmolekül **18o** wurde unter verschiedenen Bedingungen untersucht. Doch sowohl eine Erhöhung der Katalysatorkonzentration von Pd/C als auch die Variation der Wasserstoffquellen von reinem Wasserstoff zu 1,4-Cyclohexadien führte zu keinem isolierbaren Produkt.



Schema 48: Reaktion von Aza-bis(oxazolin) **18a** mit **69**.

Zusammenfassend lässt sich konstatieren, dass die Substitution von Alkyliodiden stabile Produkte für weiterführende Reaktionen liefert und somit wohl in Zukunft gegenüber der Reaktion mit Benzylhalogeniden vorzuziehen ist. Weitere Versuche mit leichter abspaltbaren Schutzgruppen könnten somit in Zukunft zu den gewünschten Produkten führen.

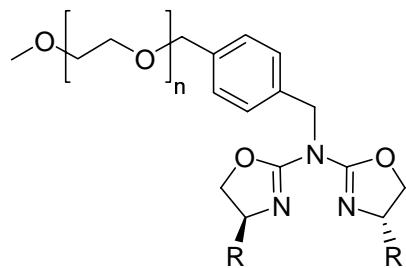
2.3 Synthese von polymer gebundenen Aza-bis(oxazolinen)

2.3.1 Immobilisierung von Aza-bis(oxazolinen) an TentaGel-OH

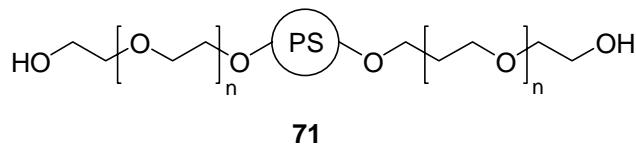
Da der Einsatz immobilisierter chiraler Liganden in der enantioselektiven Katalyse zunehmend in den Blickpunkt des wissenschaftlichen und industriellen Interesses rückt, sollte die Anbindung der Aza-bis(oxazoline) an verschiedene polymere Träger untersucht werden. Ziel war es hierbei, vor allem den spezifischen Vorteil der einfachen Funktionalisierungsmöglichkeit des zentralen Stickstoffes der Aza-bis(oxazoline) gegenüber anderen Ligandenklassen auszunutzen, um so eine Immobilisierung an Polymere zu gewährleisten. Eine Anbindung beruhend auf diesem Konzept konnte bereits an MeOPEG erfolgreich durchgeführt werden (Schema 49).^[17]

MeOPEG 5000 - *Methoxypolyethylen glycol* ist ein lineares Polymer einer mittleren Molmasse von ca. 5000 D. Dieses langkettige Polymer zeichnet sich durch eine gute Löslichkeit z.B. in chlorierten Lösungsmitteln oder Toluol aus, ist jedoch praktisch unlöslich in Diethylether. Diesen Löslichkeitsunterschied macht man sich bei Festphasenreaktionen zu nutze, indem man die gewünschte Reaktion unter homogenen Bedingungen durchführt und nach Beendigung der Reaktion das Polymer durch Zugabe z.B. von Diethylether möglichst vollständig ausfällt. Anschließend gelingt es, das Polymer durch einfache Filtration zu isolieren.

Auf gleiche Weise war es nun möglich, die Komplexe Cu(I)·**70a** und Cu(I)·**70b** zu synthetisieren und diese in der enantioselektiven Cyclopropanierung von Olefinen bis zu 15 mal ohne Verlust an katalytischer Aktivität einzusetzen (Katalyseergebnisse vgl. Kapitel 2.4.1).^[17]

70a: R = ^tPropyl70b: R = ^tButyl**Schema 49:** Immobilisierung der Aza-BOX-Liganden **18a,b** an MeOPEG.

Ausgehend von den guten Ergebnissen sowohl bei der Immobilisierung von **18a,b** als auch dem späteren Einsatz von Cu(I)-**70** in der enantioselektiven Katalyse, sollte zunächst eine Anbindung der Liganden an TentaGel-OH **71**^[50] durchgeführt werden. TentaGel-OH gilt aufgrund der von einer Polystyrolmatrix ausgehenden PEG-Arme als ein zu MeOPEG strukturell eng verwandtes Polymer (Schema 50). Durch die unlösliche Polystyrolmatrix besitzt es den Vorteil, dass es ohne zusätzliche Aufarbeitungsschritte, wie etwa dem Ausfällen bei MeOPEG, unmittelbar vom Reaktionsgemisch durch Filtration abgetrennt werden kann. Makroskopisch betrachtet läuft die Reaktion somit unter heterogenen Bedingungen ab.

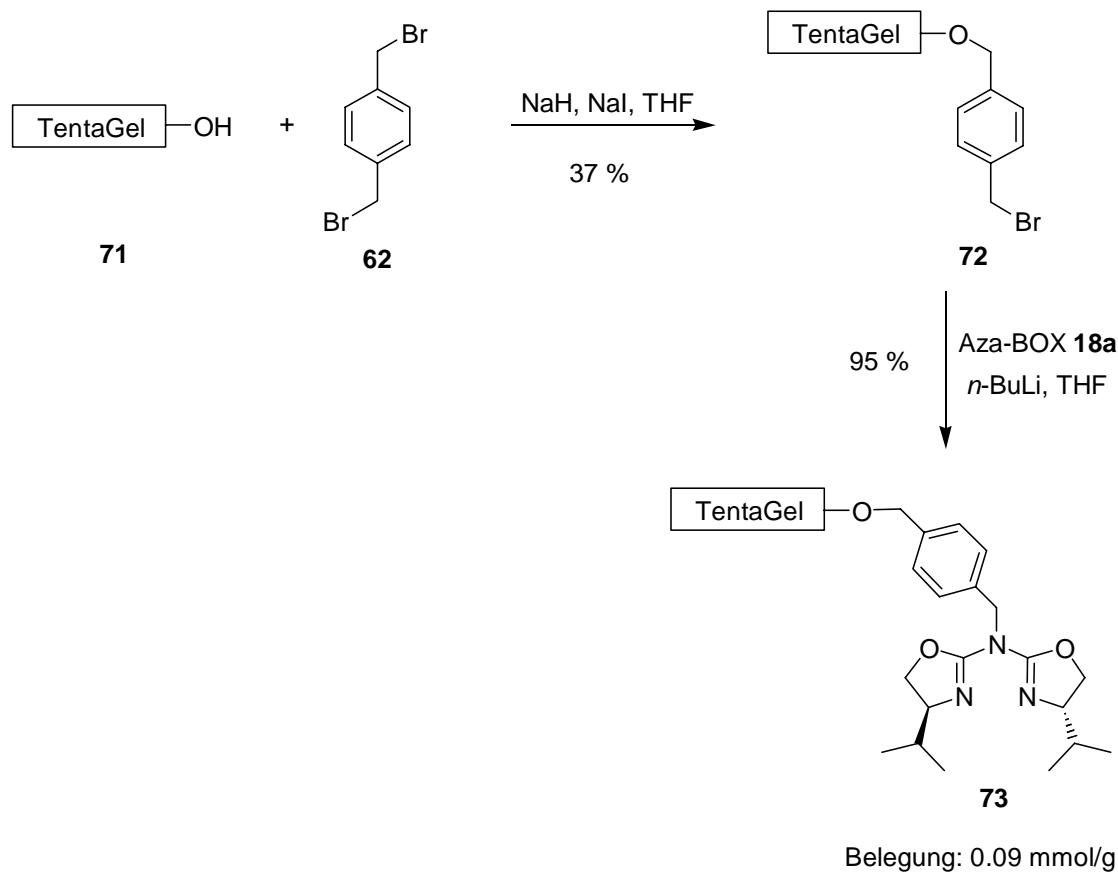
**Schema 50:** TentaGel-OH **71**.^[50]

Mikroskopisch betrachtet trifft diese Aussage allerdings nicht mehr zu, denn die PEG-Arme, an deren Ende die eigentliche Reaktion stattfindet, sind in der Lage, in die Reaktionslösung hineinzuragen und so eine „quasi“ homogene Reaktion zu ermöglichen.

Neben der leichteren Isolierung des Polymers vom Reaktionsgemisch zeichnet sich TentaGel-OH zusätzlich durch den Vorteil einer höheren Belegung gegenüber MeOPEG aus. MeOPEG besitzt lediglich eine reaktive OH-Funktionalität pro Makromolekül. Ziel ist es jedoch ein Polymer zu finden, welches möglichst hohe Belegungen erlaubt, um pro Makromolekül so viele Liganden wie möglich zu immobilisieren. Dies hätte letztlich zur Folge, dass die Menge an Polymer deutlich verringert werden könnte, was nicht nur im Hinblick einer möglichen

industriellen Anwendung zu Kosten- und Resourceneinsparungen führen würde. Kommerziell erhältliches TentaGel-OH besitzt eine Belegung von 0.26 mmol/g.

Für die Anbindung der Aza-bis(oxazoline) **18a,b** an TentaGel-OH wurden zunächst die Reaktionsbedingungen der MeOPEG-Anbindung übernommen.^[17] In einer ersten Substitutionsreaktion unter basischen Bedingungen wurde der Linker **62** mit TentaGel-OH **71** umgesetzt (Schema 51). Um hierbei eine möglichst selektive Monosubstitution zu erhalten, wurde ein hoher Überschuss an **62** verwendet. Die folgende Immobilisierung von **18a** erfolgte nach bekannten Standardbedingungen durch Deprotonierung des zentralen Stickstoffs mit *n*-BuLi und anschließendem Zutropfen einer **72**/THF Suspension.

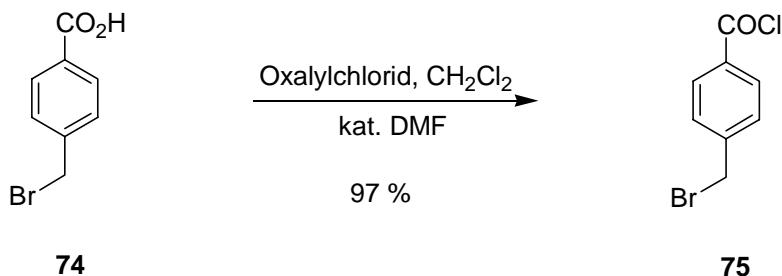


Schema 51: Immobilisierung von **18a** an TentaGel-OH **71** über Dibromxylol-Linker (**62**).

Die Ausbeuten und somit auch die Belegungen der Polymere konnten jeweils aus den bei der Elementaranalyse gewonnenen Werten für Brom bzw. Stickstoff bestimmt werden.

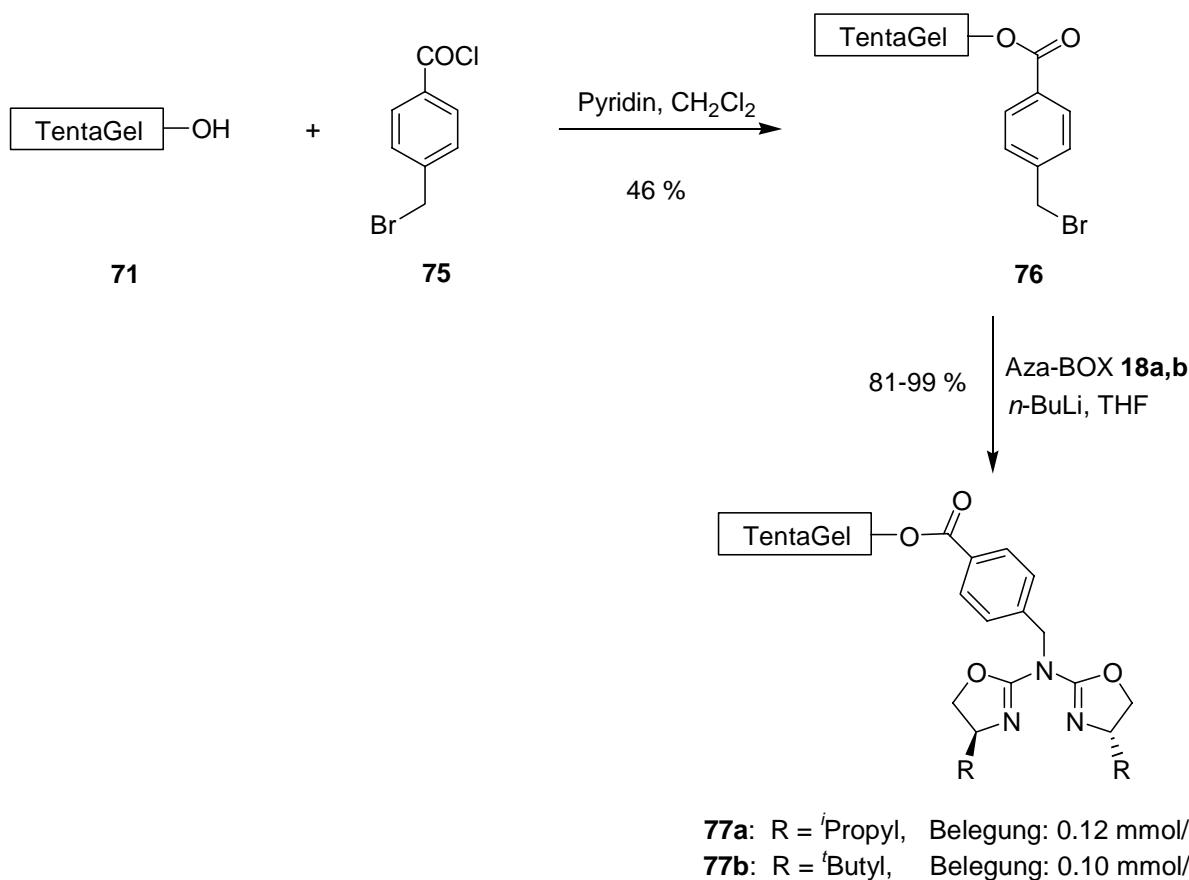
Vergleicht man die Immobilisierung von Aza-bis(oxazolinen) an MeOPEG und an TentaGel-OH, so fällt bei letzterem die nur etwa halb so hohe Ausbeute von 37 % bei der Anbindung des Linkers **62** auf. Der Grund hierfür könnte in der höheren lokalen Konzentration freier Hydroxygruppen am Polymer liegen. Dadurch ist es nicht möglich, selbst bei Verwendung eines großen Überschusses an **62**, dessen Disubstitution durch nahegelegene Hydroxygruppen zu verhindern. Ziel war es fortan, durch Wahl eines geeigneteren Linkers eine Erhöhung der Ausbeute und damit auch eine Steigerung der Gesamtbelegung zu erreichen. Mit einer Überführung von *p*-Bromomethylbenzoësäure (**74**) in das entsprechende Säurechlorid **75** sollte daher ein bifunktioneller Linker synthetisiert werden, dessen funktionelle Gruppen eine unterschiedliche Reaktivität aufweisen (Schema 52). Durch die erhöhte Reaktivität der Säurechloridfunktion gegenüber einem benzylischen Bromid sollte die Kupplung von zwei nahegelegenen PEG-Armen an den gleichen Linker verhindert werden.

Die Synthese von **75** gelang durch Umsetzung mit Oxalylchlorid und katalytischen Mengen von DMF in Methylenechlorid in nahezu quantitativer Ausbeute.



Schema 52: Synthese von *p*-Bromomethylbenzoësäurechlorid (**75**).

Die entsprechende Umsetzung von **74** mit Thionylchlorid^[51] führte lediglich zu einem Produktgemisch aus dem Benzylbromid **75** und dem entsprechenden Benzylchlorid. Durch anschließende Reaktion mit TentaGel-OH **71** in Methylenechlorid unter basischen Bedingungen gelang es, **76** in einer verbesserten Ausbeute von 46 % zu isolieren (Schema 53). Hiervon ausgehend konnten die Liganden **18a,b** unter Standardbedingungen immobilisiert werden.



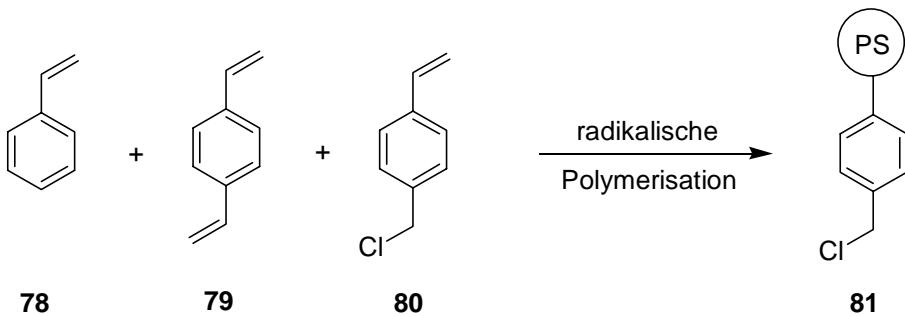
Schema 53: Immobilisierung von **18a,b** an TentaGel-OH **71** über Säurechlorid-Linker **75**.

Die für eine Cyclopropanierung benötigten Kupferkomplexe wurden durch mehrtägiges Schütteln der immobilisierten Liganden **77a** und **77b** in einer Kupfer-(II)-triflat/THF-Lösung dargestellt. Um eine möglichst vollständige Komplexierung der Kupferionen zu gewährleisten, wurde ein zweifacher Überschuss an **77a,b** verwendet. Die beim Einsatz der immobilisierten Komplexe Cu(II)·**77a** und Cu(II)·**77b** in der asymmetrischen Katalyse gewonnenen Ergebnisse werden in Kapitel 2.4.1 diskutiert.

2.3.2 Immobilisierung von Aza-bis(oxazolinen) an Merrifield-Harz

Nachdem eine Immobilisierung von Aza-bis(oxazolinen) an TentaGel-OH erfolgreich verlief, wurde als nächstes die Anbindung der Liganden **18a,b** an die Merrifield-Festphase untersucht.^[52] Aufgrund reichhaltiger Erfahrungen auf dem Gebiet der Immobilisierung chiraler Liganden an Merrifield-Harzen wurde dies in Zusammenarbeit mit der Forschungsgruppe von Prof. Mayoral, Universität Zaragoza, durchgeführt.

Das ursprünglich von Merrifield für die Peptid-Festphasensynthese konzipierte Polystyrolharz zeichnet sich durch eine Reihe günstiger Eigenschaften aus. Aufgrund seiner Struktur ist es chemisch weitgehend inert, mechanisch robust und vor allem preiswert in seiner Herstellung. Die Synthese des Polymers **81** basiert auf der radikalischen Polymerisation von Styrol (**78**), Divinylbenzol (DVB) (**79**) als Quervernetzer und zumeist Vinylbenzylchlorid (**80**) als reaktive Einheit. Je nach Stöchiometrie der Reagenzien ist es möglich, ein für seine Ansprüche optimiertes Polymer zu synthetisieren (Schema 54). Kommerziell erhältliches Merrifield-Harz **81** enthält für gewöhnlich 2 % des Quervernetzers **79** und besitzt eine Belegung zwischen 1.0-1.5 mmol/g.



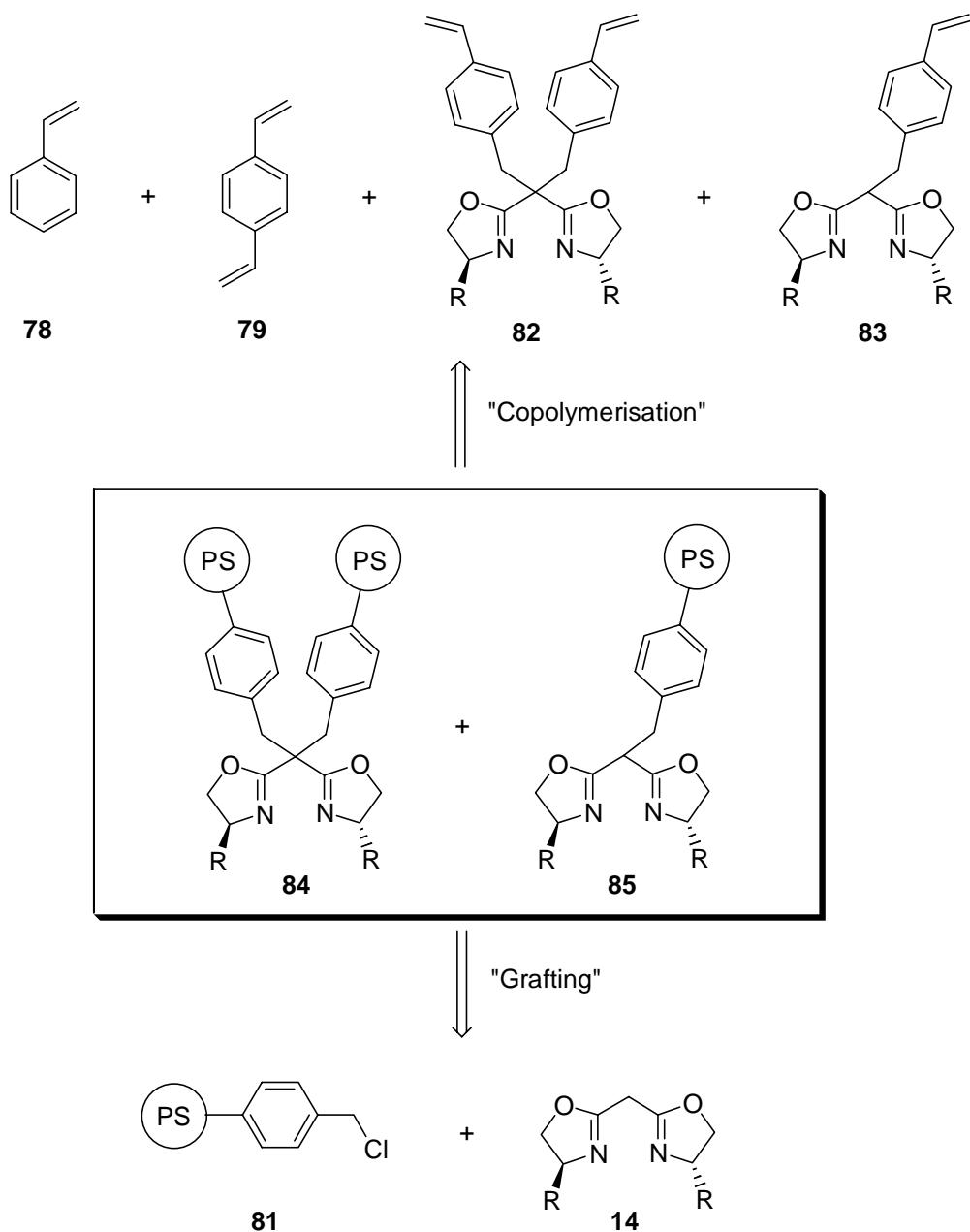
Schema 54: Synthese des Merrifield-Harzes **81**.

Die Immobilisierung chiraler Liganden an Merrifield-Festphasen kann prinzipiell auf zwei verschiedene Art und Weisen erfolgen.^[52] Zum einen ist es möglich, ausgehend von kommerziell erhältlichem Polymer durch Substitution des Benzylchlorids den Liganden direkt anzubinden. Man spricht in diesem Zusammenhang von „Grafting“.

Eine weitere Möglichkeit besteht in der Funktionalisierung des chiralen Liganden mit einer zur Polymerisation befähigten, reaktiven Gruppe. Durch anschließende „Copolymerisation“

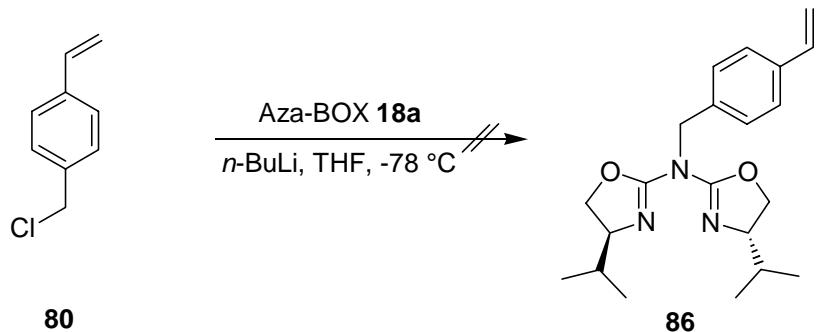
des reaktiven Ligand-Derivats mit **78** und **79** erhält man ebenfalls den in einer Polymermatrix eingebundenen Liganden.

Beide Möglichkeiten der Immobilisierung wurden bereits bei der Anbindung der verwandten Ligandenklasse der Bis(oxazoline) **14** verwirklicht (Schema 55).^[53]



Schema 55: Immobilisierung von Bis(oxazolinen) **14** an Polystyrol-Harzen durch „Grafting“ und durch „Copolymerisation“.

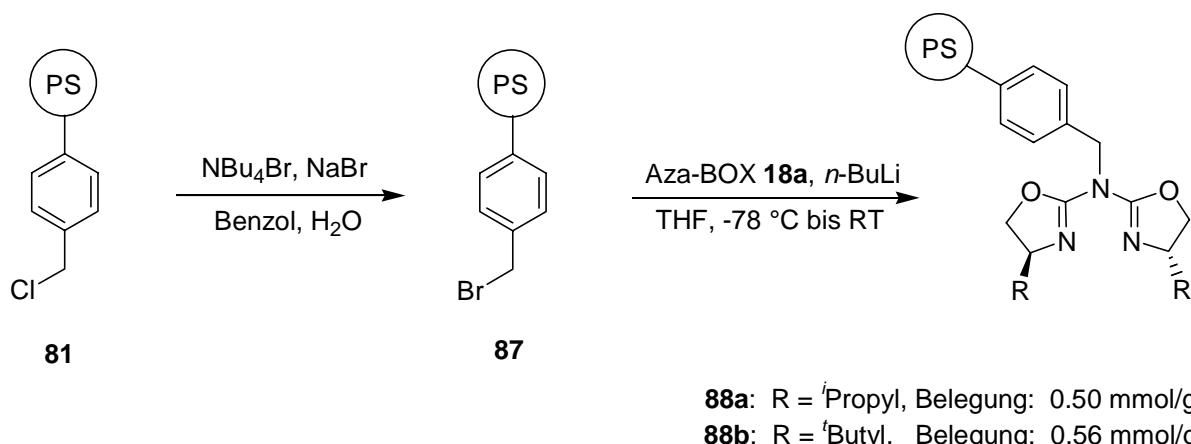
Für eine Immobilisierung von Aza-bis(oxazolinen) wurde in Vorversuchen zunächst die Substitutionsfähigkeit von **80** mit dem Liganden **18a** nach Standardbedingungen untersucht (Schema 56). Im Gegensatz zu Benzylbromiden zeigte sich hierbei, dass eine Substitution des Chlorids völlig versagte.



Schema 56: Versuch der Kupplung von Aza-bis(oxazolin) **18a** mit **80**.

Bei allen Versuchen konnten lediglich die Edukte reisoliert werden. Der Unterschied in der Reaktivität eines benzylischen Bromids zu einem Chlorid scheint groß genug zu sein, dass man im einen Fall eine nahezu quantitative Ausbeute erhält und im anderen Fall gar kein Substitutionsprodukt nachweisen kann. Eine Immobilisierung von Aza-bis(oxazolinen) durch Substitution von Benzylchloriden an Merrifield-Harz war demnach weder durch „Grafting“ noch durch „Copolymerisation“ möglich.

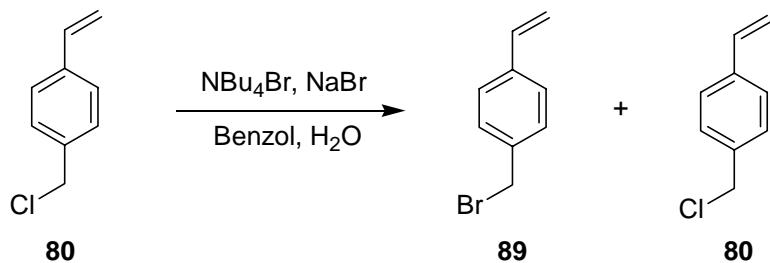
Um eine Anbindung von Aza-bis(oxazolinen) trotzdem zu erreichen, wurde eine Aktivierung des Merrifield-Harzes versucht (Schema 57). Durch Reaktion von **81** mit Natriumbromid und Tetrabutylammoniumbromid in einer Benzol/Wasser-Suspension gelang der Austausch von Chlor gegen Brom zu dem für Kupplungen geeigneter erscheinenden Polymer **87**. Die anschließende Immobilisierung durch Substitution mit den Aza-bis(oxazolinen) **18a** konnte nun in der Tat erfolgreich durchgeführt werden.



Schema 57: „Grafting“ von Aza-bis(oxazolinen) **18a,b** an das Polymer **87**.

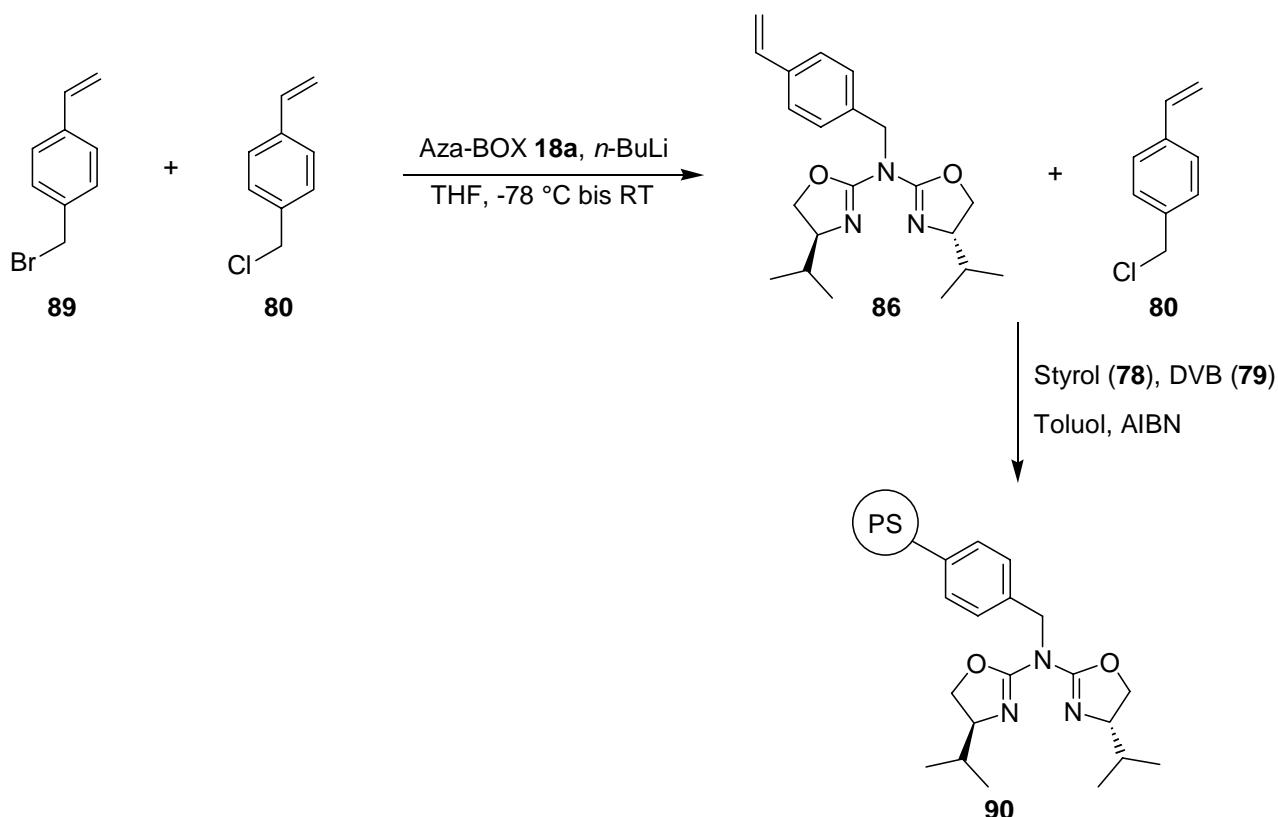
Trotz der für die Aktivierung des Polymers **81** nötigen Zwischenstufe wurde eine sehr gute Belegung erzielt (0.50-0.56 mmol/g), die um ein Vielfaches höher lag als bei der Immobilisierung an TentaGel-OH (0.10-0.12 mmol/g, Schema 53). Neben dem Anbinden der Liganden **18a,b** durch das Prinzip des „Graftings“ wurde auch die „Copolymerisation“ von geeignet funktionalisierten Aza-bis(oxazolinen) untersucht. Durch Beeinflussung der Stöchiometrie der Reagenzien für die radikalische Polymerisation erlaubt diese Methode die Synthese eines auf die eigenen Ansprüche zugeschnittenen Polymers. Hierbei kann sowohl die Belegung durch die Konzentration des funktionalisierten Liganden, als auch die Quellfähigkeit durch Wahl des Quervernetzers variabel eingestellt und somit auch optimiert werden. Zusätzlich ist es möglich, die Porengröße durch Zusatz bestimmter Substanzen wie etwa *n*-Dodecanol zu beeinflussen.^[53]

Um diesen Vorteil auszunutzen, wurde zunächst, analog der Aktivierung des Merrifield-Harzes (Schema 57), Vinylbenzylchlorid (**80**) in das entsprechende Benzylbromid **89** umgewandelt (Schema 58). Damit konnte eine Verbindung synthetisiert werden, die sowohl eine Ligandenanbindung als auch eine darauffolgende Polymerisation mit **78** und **79** prinzipiell ermöglicht.



Schema 58: Umwandlung von **80** in die reaktivere Bromverbindung **89**.

Da diese Reaktion nicht quantitativ verläuft, wurde lediglich ein Gemisch aus **80** und **89** im Verhältnis 1/4 erhalten. Eine Isolierung oder Anreicherung der Zielverbindung **89** war erfolglos. Aufgrund der Tatsache, dass **80** nicht die Substitution mit Aza-bis(oxazolinen) eingehet und auch bei späteren Reaktionen nicht störend eingreift, wurde das Substanzgemisch direkt für den folgenden Kupplungsschritt mit dem Liganden **18a** eingesetzt (Schema 59). Der somit gewonnene funktionalisierte Ligand **86** konnte anschließend durch Zusatz von **78** und **79** in einer radikalischen Polymerisation zu dem gewünschten immobilisierten Produkt **90** umgesetzt werden (Schema 59).



Schema 59: Immobilisierung von Aza-bis(oxazolinen) **18a** durch das Prinzip der „Copolymerisation“.

Die bei der Polymerisation verwendete Stöchiometrie von **86**/Styrol (**10**)/DVB (**11**) betrug 7/42/51. Die Wahl dieses Verhältnisses resultiert aus den Versuchsergebnissen der „Copolymerisation“ von strukturell verwandten Bis(oxazolinen) **14** (vgl. Schema 55). Hier hatte sich gezeigt, dass gerade diese Stöchiometrie gute Ergebnisse in der anschließend durchgeführten enantioselektiven Cyclopropanierung von Olefinen lieferte.^[53]

Die Darstellung der Kupferkomplexe gelang durch Umsetzung der Polymere **88a,b** und **90** mit Kupfer-(II)-triflat in THF. Anders als bei TentaGel-OH wurde hierfür ein Überschuss an Kupfersalz verwendet. Nicht komplexiertes Kupfer wurde anschließend durch Soxleth-Extraktion mit Methanol über mehrere Tage aus dem Polymer ausgewaschen.

Die erhaltenen immobilisierten Komplexe $\text{Cu(II)}\cdot\mathbf{88a}$, $\text{Cu(II)}\cdot\mathbf{88b}$ und $\text{Cu(II)}\cdot\mathbf{90}$ wurden erfolgreich in der enantioselektiven Cyclopropanierung von Olefinen eingesetzt. Diese Ergebnisse werden in Kapitel 2.4.1 diskutiert.

2.3.3 Immobilisierung von Aza-bis(oxazolinen) an Dendrimeren

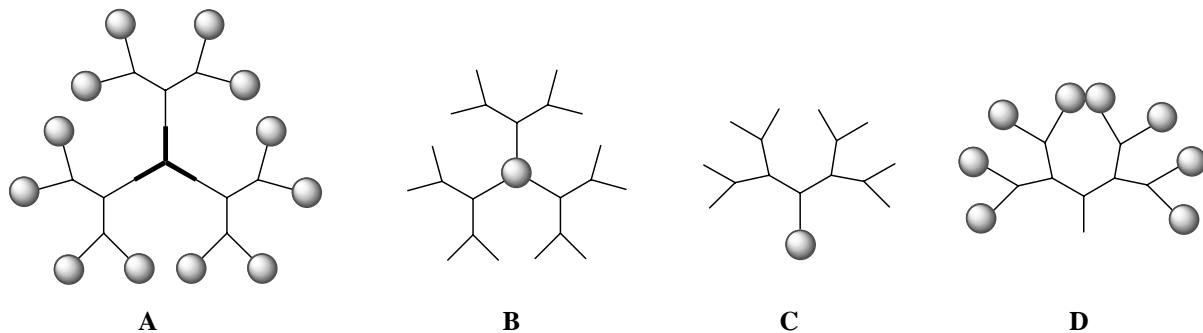
Als Dendrimere (griechisch: Dendron = Baum, Meros = Teil) bezeichnet man im allgemeinen Makromoleküle, die sich, ausgehend von einem zentralen „Kernmolekül“, kaskadenartig durch sich stetig wiederholende Moleküleinheiten streng definiert aufbauen. Die Darstellung solcher Moleküle kann prinzipiell nach zwei unterschiedlichen Synthesekonzepten erfolgen.^[54]

Eine mögliche Strategie besteht in der sogenannten „divergent route“, in der, ausgehend von einem Molekül im Zentrum, nacheinander die einzelnen Moleküleinheiten an den jeweiligen peripheren Reaktionszentren aufgebaut werden. Das Dendrimer wächst somit von innen nach außen um jeweils eine Generation an.

Dem gegenüber steht das Prinzip der „convergent route“, in der zunächst die Dendrimeräste aufgebaut werden. In einem letzten Syntheseschritt reagieren diese schließlich mit dem Zentralbaustein zum Makromolekül.

Aufgrund ihrer strukturellen Gegebenheiten und den daraus resultierenden einzigartigen Eigenschaften sind Dendrimere für eine Vielzahl chemischer und biochemischer Anwendungen von höchstem Interesse.^[55]

Auch die asymmetrische Katalyse bedient sich im zunehmenden Maße dieser Makromoleküle zur Immobilisierung chiraler Metallkatalysatoren.^[54] Als polymere Träger zeichnen sie sich u.a. durch die Möglichkeit einer einfachen Isolierung aus dem Reaktionsgemisch durch die Methode der Nanofiltration aus. Zusätzlich ist die Zugänglichkeit der katalytischen Zentren, im Gegensatz zu anderen polymeren Trägern, nicht mehr durch das Quellverhalten des Polymers im entsprechenden Lösungsmittel bestimmt, was letztlich dazu führt, dass die Katalyseergebnisse in der Regel denen der ungebundenen Metallkatalysatoren entsprechen. Je nach Anforderung an das Katalysesystem können speziell optimierte Dendrimere synthetisiert werden, die sich sowohl in ihrer Form als auch in der Belegung durch den Katalysator unterscheiden können (Schema 60).



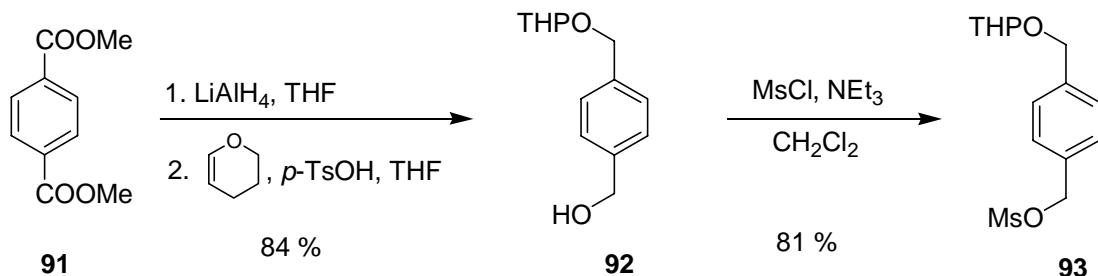
Schema 60: Die Anbindung von Katalysatoren kann an der Peripherie (**A**), im Zentrum (**B**), an der Verzweigung (**C**) und an der Peripherie einer Dendrimerverzweigung (**D**) erfolgen.

Im Rahmen meiner Arbeit sollte nun versucht werden, die Ligandenklasse der Aza-bis(oxazoline) an Dendrimere zu immobilisieren. Insbesondere die Anbindung an der Peripherie eines geeigneten Dendrimers (Schema 60, **A**), die eine hohe Belegung ermöglicht und somit die benötigte Menge an Makromolekül in der Katalyse auf ein Minimum reduziert, schien hierbei am Sinnvollsten zu sein. Eine Anbindung nach diesem Prinzip sollte die Durchführung von enantioselektiven Katalysen auch bei tiefen Temperaturen erlauben, bei denen sich herkömmliche polymere Träger aufgrund mangelndem Quellverhalten nicht mehr als geeignet erweisen.

Ausgehend von diesen Vorüberlegungen wurde nach dem Prinzip der „convergent route“ zunächst versucht, ein Dendrimer vom Fréchet-Typ^[56] zu synthetisieren. Das nach seinem Erfinder benannte Dendrimer nutzt 3,5-Dihydroxybenzylalkohol (**94**) als Moleküleinheit zum Aufbau des Makromoleküls, sowie 1,1,1-Tris-(4'-hydroxyphenyl)ethan (**97**) als zentralen Baustein. Zur Anbindung von Aza-bis(oxazolinen) musste desweiteren ein Linker gefunden werden, der die Immobilisierung der Liganden an der Peripherie des fertigen Makromoleküls ermöglicht.

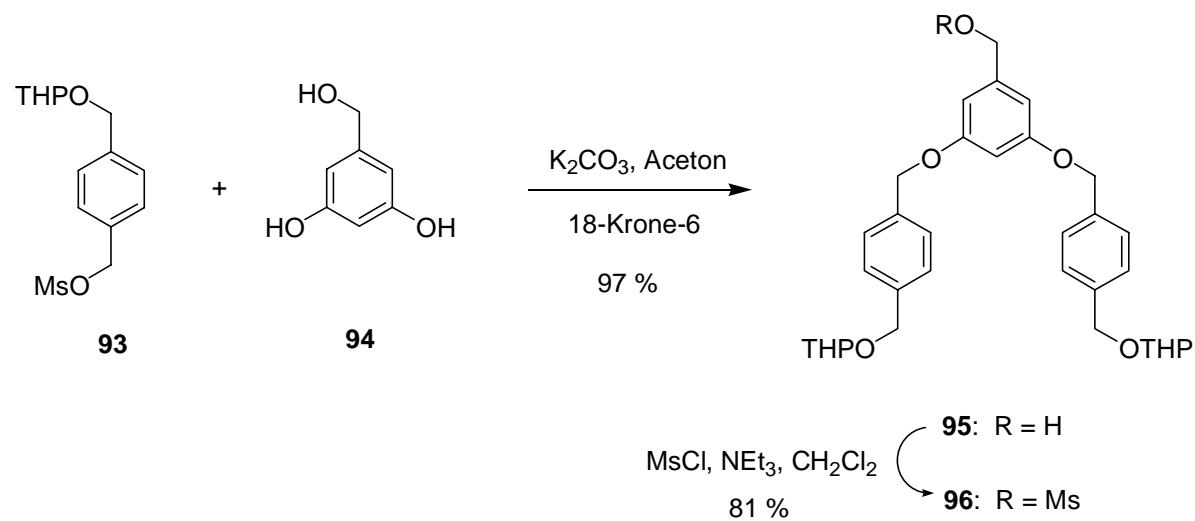
Ausgehend von **91** konnte in einer dreistufigen Synthese ein bifunktionaler Linker **93** synthetisiert werden (Schema 61), der einerseits durch Substitution der Mesyl-Gruppe an **94** gebunden werden kann (Schema 62), andererseits jedoch noch eine THP-geschützte benzylische Hydroxyfunktion besitzt, die für eine Anbindung der Liganden **18a-c** genutzt werden sollte. Die Bildung eines Benzylchlorids, das als Nebenprodukt bei der Mesylierung der benzylischen Hydroxyfunktion **92** stets auftritt, konnte durch Absenken der

Reaktionstemperatur auf -20 °C nahezu verhindert werden. Die Gesamtausbeute dieser Synthesesequenz lag mit 68 % in einem, über alle drei Stufen, durchweg hohen Bereich.



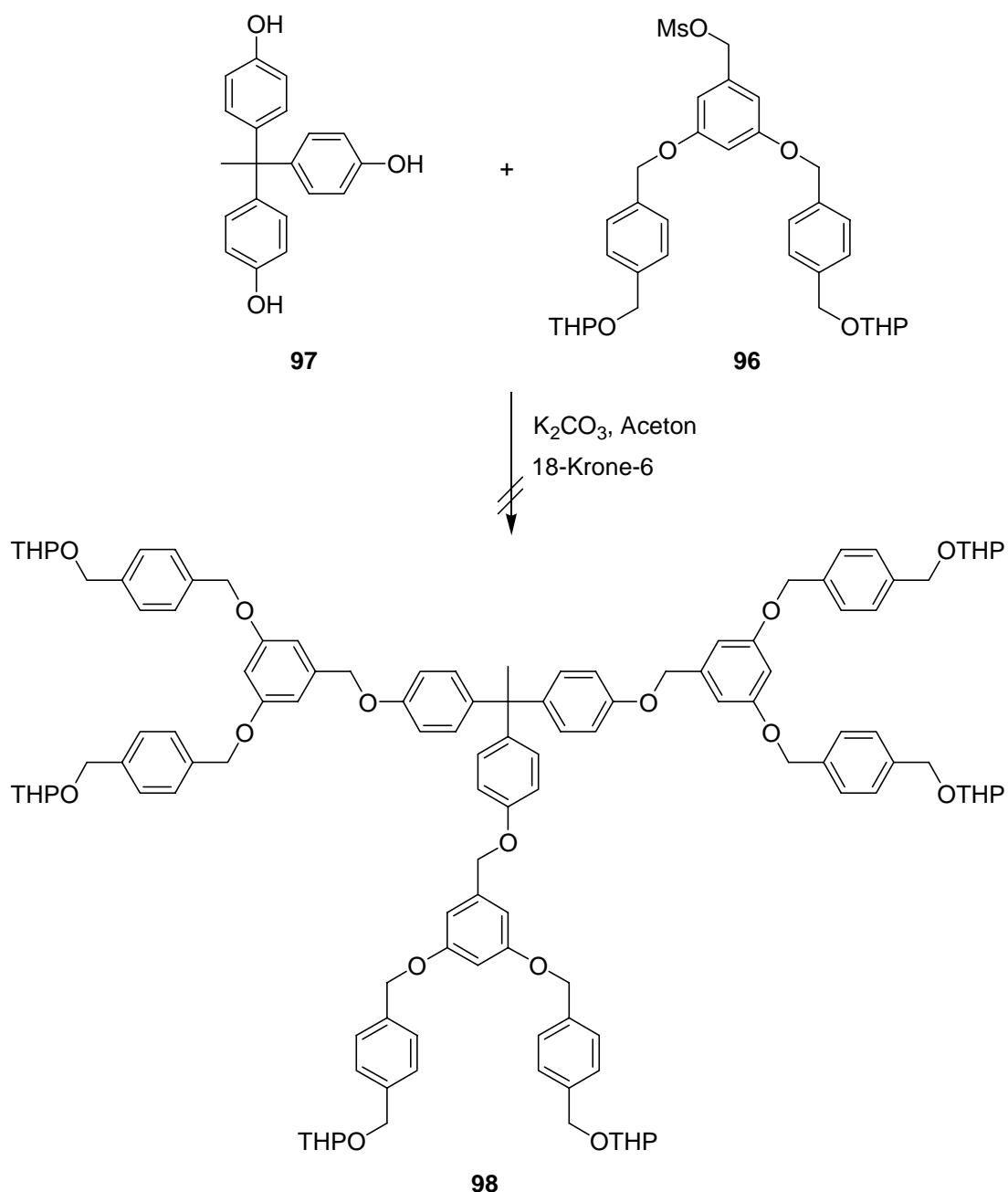
Schema 61: Synthese des bifunktionellen Linkers **93**.

Im weiteren Verlauf der Synthese wurde der Linker **93** mit **94** zum Aufbau des Dendrimerastes **95** erfolgreich umgesetzt (Schema 62). Hierbei nutzte man die Unterschiede in der Azidität von phenolischer gegenüber aliphatischer Hydroxyfunktionen aus, um mit Kaliumcarbonat als Base selektiv die phenolische OH-Gruppe zu deprotonieren und sie gleichzeitig für die folgende nucleophile Substitution zu aktivieren. Durch erneute Reaktion mit Mesylchlorid konnte anschließend in einer Ausbeute von 81 % das reaktive Mesylat **96** erhalten werden, das an das Kernmolekül **97** gekuppelt werden sollte.



Schema 62: Synthese der reaktiven Dendrimerverzweigung **96**.

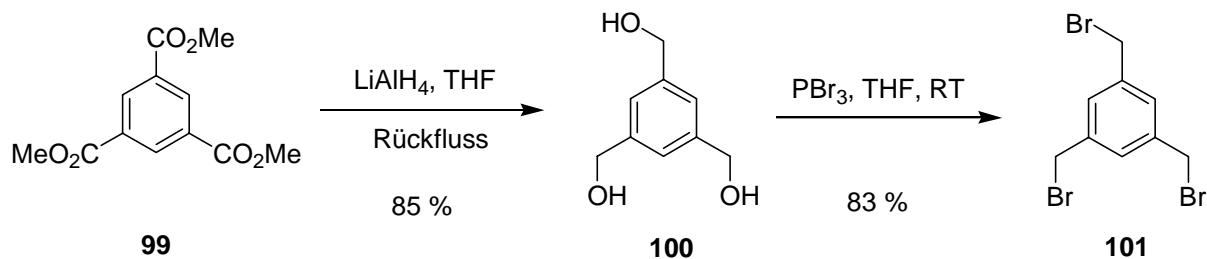
Die Umsetzung des Dendrimerastes **96** mit dem Kernmolekül **97** erfolgte nach Standardbedingungen in siedendem Aceton mit Kaliumcarbonat als Base und katalytischen Mengen an 18-Krone-6. Trotz mehrmaliger Durchführung bei unterschiedlichen Synthesebedingungen konnte jedoch kein Kupplungsprodukt **98**, sondern lediglich Zersetzungprodukte isoliert werden (Schema 63).



Schema 63: Versuch der Synthese eines Dendrimers erster Generation **98**.

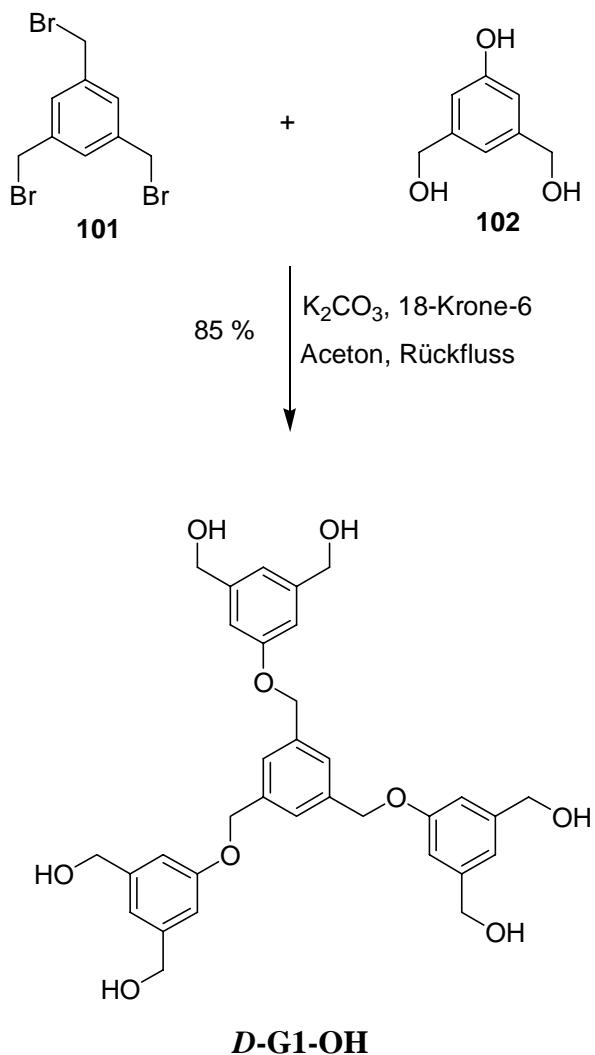
Da eine Dendrimersynthese nach dieser Methode nicht erfolgreich war, wurden alternative Darstellungswege untersucht, um die Immobilisierung von Aza-bis(oxazolinen) zu verwirklichen.

Hierzu wurde nach dem Prinzip der „divergent route“ ausgehend von **99** versucht, ein Dendrimer direkt vom Kernmolekül **101** aus aufzubauen (Schema 64). Durch Reduktion des Triesters **99** mit Lithium-Aluminium-Hydrid und anschließender Umsetzung des Triols **100** mit Phosphortribromid konnte in Ausbeuten von 85 % bzw. 83 % das für Substitutionen äußerst reaktive 1,3,5-Tribromomethylbenzol **101** erhalten werden.^[57]



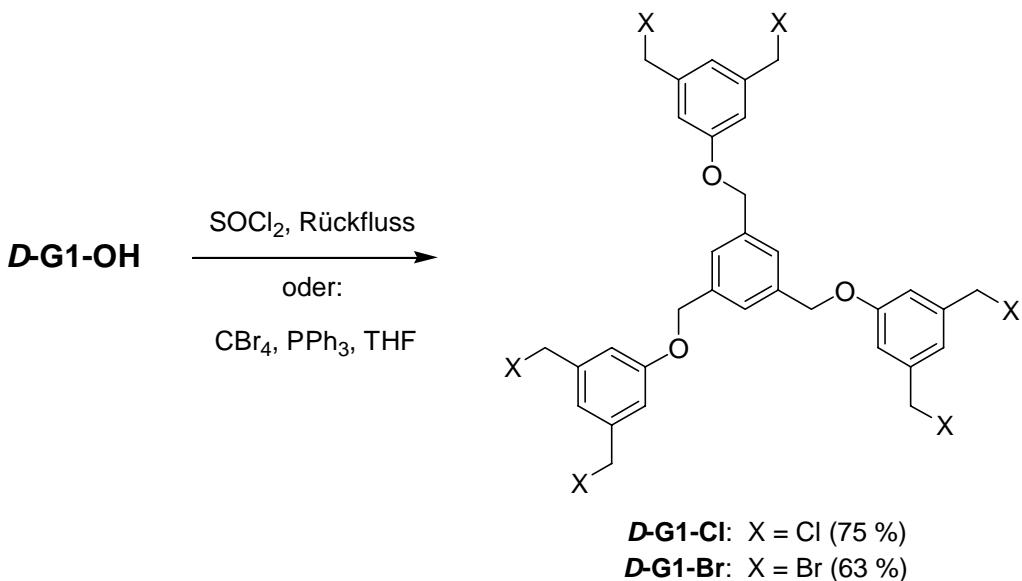
Schema 64: Synthese von 1,3,5-Tribromomethylbenzol **12**.

Dieses setzte man mit **102** unter den bereits in Schema 63 beschriebenen Bedingungen um (Schema 65). Die Benzylbromide wurden hierbei wiederum selektiv durch Phenolat-Nucleophile substituiert. Der auf diese Weise isolierte Hexaalkohol stellt die erste Generation des gewünschten Dendrimers **D-G1-OH** dar.



Schema 65: Synthese der ersten Generation des Dendrimers „**D-G1-OH**“.

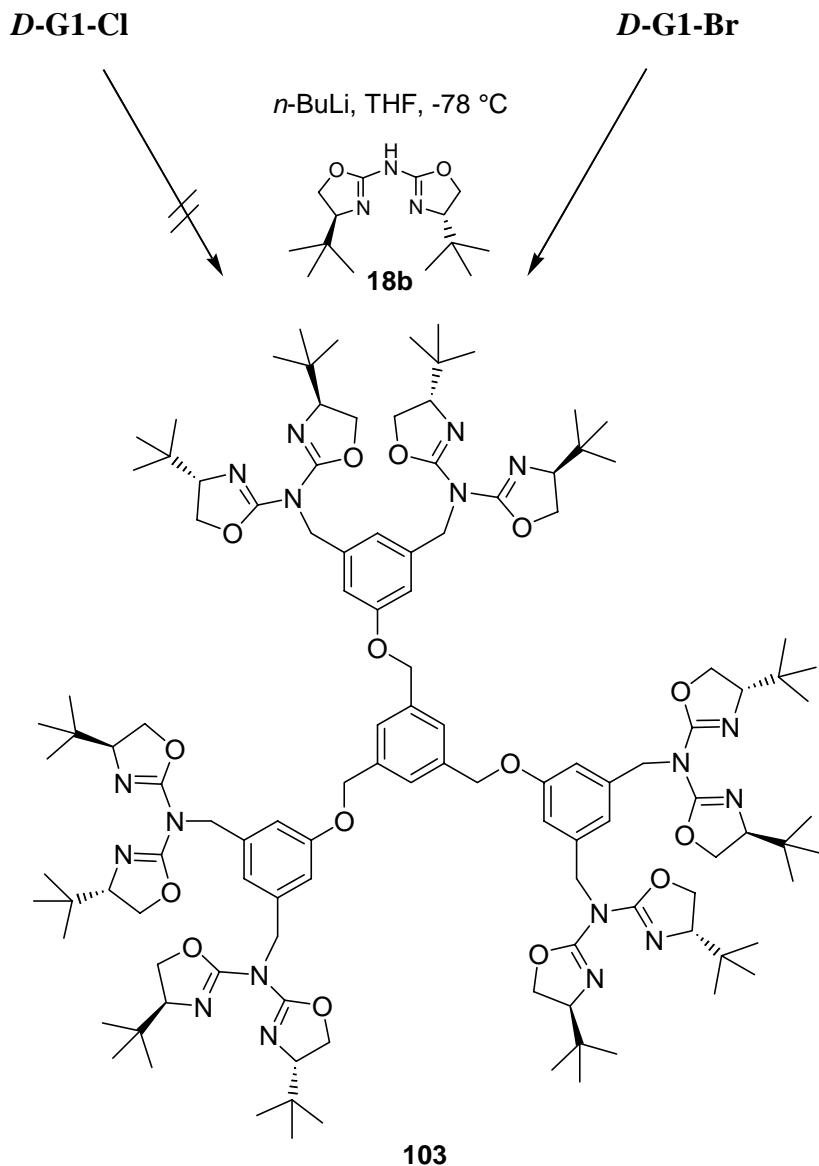
Zum weiteren Aufbau des Dendrimers konnten im Folgenden die Hydroxyfunktionen von **D-G1-OH** durch Reaktion mit Thionylchlorid in die entsprechenden Benzylchloride überführt werden (Schema 66). Das Dendrimergerüst blieb trotz der drastischen Reaktionsbedingungen erhalten. Auch die Synthese reaktiver Benzylbromide gelang ausgehend von **D-G1-OH** durch Reaktion mit Tetrabromkohlenstoff und Triphenylphosphin in einer Ausbeute von 63 %. Die Reinigung der Produkte **D-G1-Cl** und **D-G1-Br** erfolgte in beiden Fällen problemlos durch Chromatographie an Kieselgel.



Schema 66: Synthese der Dendrimere „**D-G1-Cl**“ und „**D-G1-Br**“.

Ausgehend von den zwei Benzylhalogeniden **D-G1-Cl** und **D-G1-Br** wurde anschließend versucht den Liganden **18b** direkt, d.h. ohne einen Linker, zu immobilisieren (Schema 67). Im Fall des Benzylchlorids **D-G1-Cl** war es wenig erstaunlich, dass lediglich die Edukte reisoliert wurden. Eine ähnliche Beobachtung wurde bereits in Kapitel 2.3.2 bei der Immobilisierung an das Merrifield-Harz beschrieben.

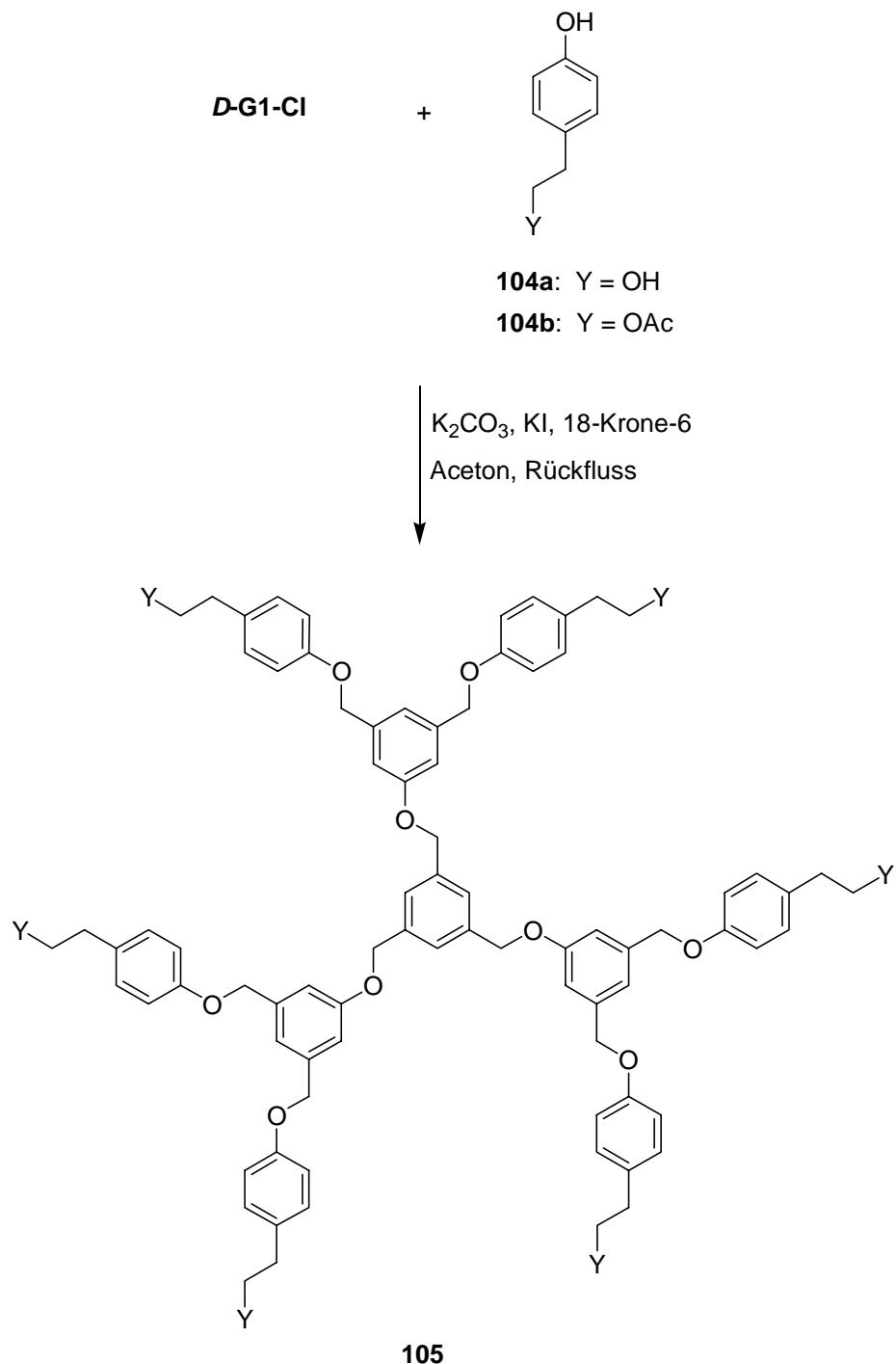
Mit Dendrimer **D-G1-Br** hingegen wurde das gewünschte Produkt **103**, allerdings nur in sehr geringen Ausbeuten, erhalten (Schema 67). Der Versuch einer Isolierung des Kupplungsproduktes durch Chromatographie an Kieselgel oder basischem Aluminiumoxid führte jedoch zu einer vollständigen Zersetzung von **103**. Lediglich der freie Ligand **18b** konnte reisoliert werden, was auf eine Spaltung der benzylischen Anbindung von **18b** an das Dendrimer **103** unter schwach sauren Bedingungen hinweist. Ein Einsatz von **103** in der asymmetrischen Katalyse war demnach nicht möglich.



Schema 67: Immobilisierung von Aza-bis(oxazolin) **18b** an **D-G1-Br** und **D-G1-Cl**.

Um die schwache benzylische Anbindung der Liganden zu umgehen, wurde als nächstes versucht, einen Linker an **D-G1-Cl** anzubinden, der einerseits als Abstandshalter zum Dendrimer fungieren und andererseits eine stabilere Fixierung der Liganden **18a-c** ermöglichen sollte. Eine stabilere Anbindung von **18a-c** kann man prinzipiell durch Substitutionen mit entsprechenden Alkyliodiden erreichen. Diese Methode hat sich bereits bei der Synthese von **18f,h,i** in Kapitel 2.2 (Schema 43) bewährt. Als Linker wurde **104a** bzw. die entsprechende Acetat-geschützte Verbindung **104b** ausgewählt, welche zunächst in einer Substitutionsreaktion an **D-G1-Cl** gebunden und anschließend nach Abspalten der

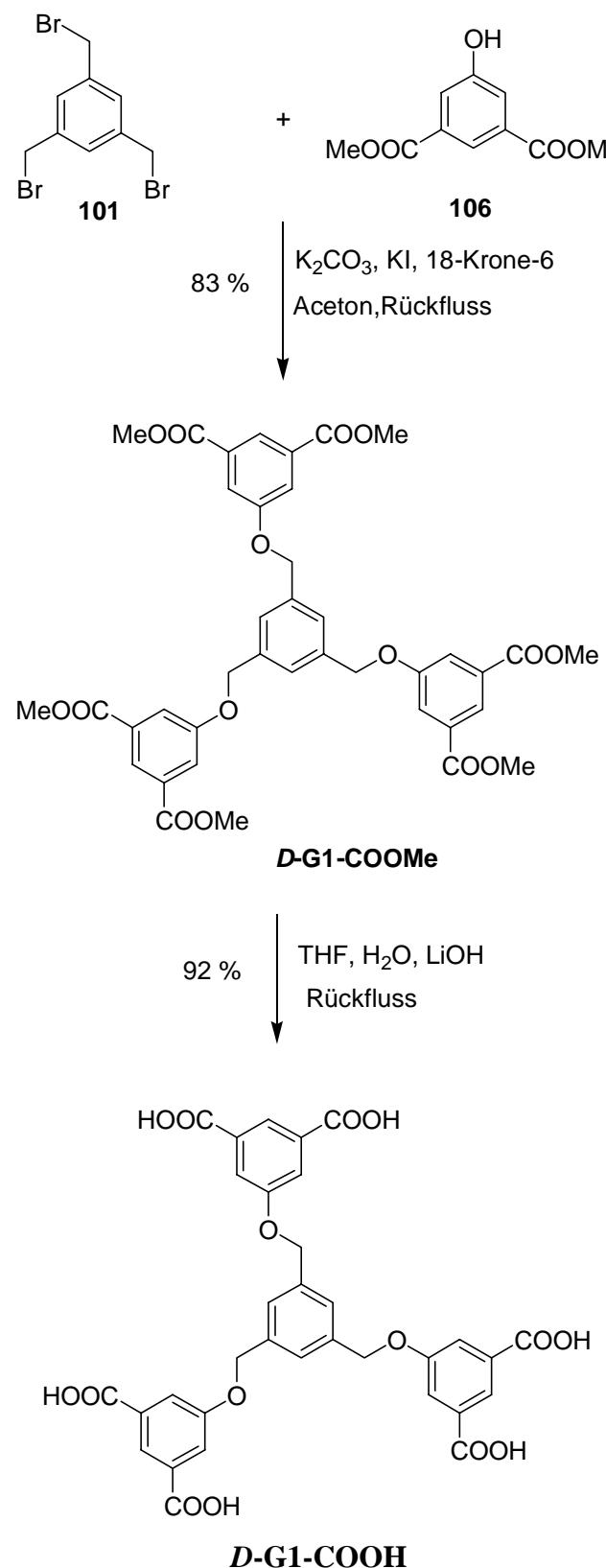
Acetat-Schutzgruppe durch Reaktion mit Iod und Triphenylphosphin in das entsprechende kupplungsfähige Alkyliodid überführt werden sollten (Schema 68).



Schema 68: Anbindung von Linker **104a,b** an das Dendrimer **D-G1-Cl**.

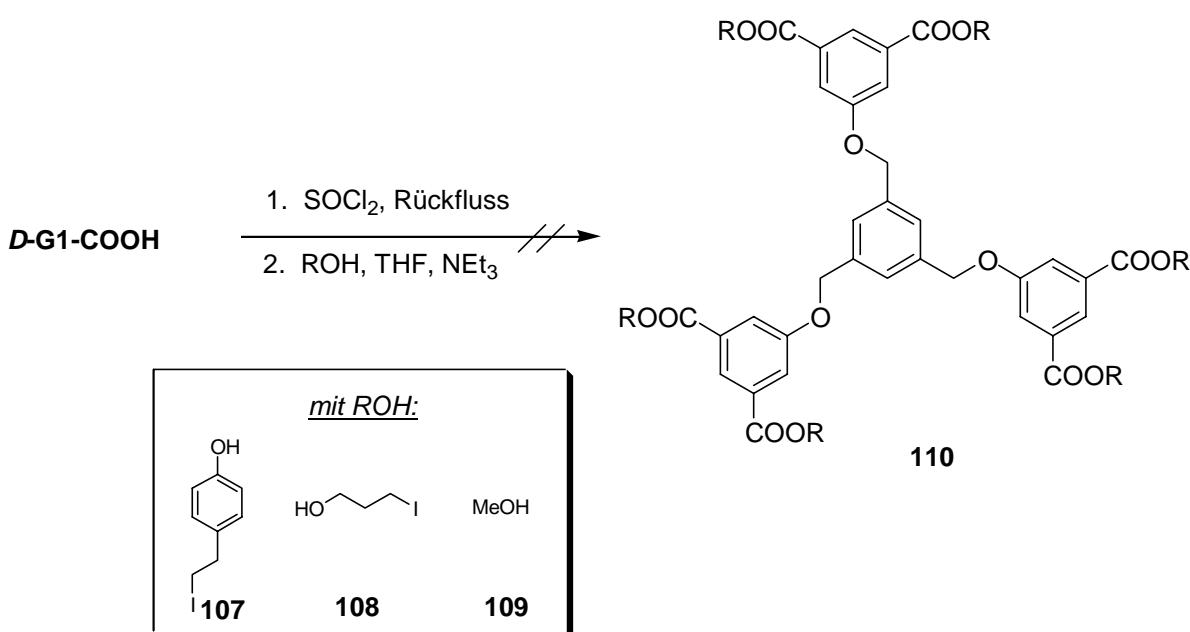
Zwar konnten bei der Reaktion der phenolischen Linker **104a,b** mit dem Dendrimer **D-G1-Cl** eindeutig entsprechende Kupplungsprodukte nachgewiesen werden, jedoch war eine Abtrennung des sechsfachen Kupplungsproduktes **105** sowohl von unvollständigen Kupplungsprodukten als auch von den Edukten, die alle den nahezu gleichen R_f -Wert besitzen, nicht möglich. Solche, bei der Isolierung von Dendrimerprodukten beobachtbare Probleme treten häufig bei der Synthese nach dem Prinzip der „divergent route“ auf und sind auch in der Literatur beschrieben.^[54,55] Eine erneute Umsetzung des Produktgemisches zum Alkyliodid war deshalb nicht sinnvoll.

Da das Grundgerüst des Dendrimers jedoch synthetisch leicht zugänglich ist, wurde eine andere Variante der Immobilisierung von Aza-bis(oxazolinen) untersucht. Durch Reaktion von **101** mit **106** konnte unter den bereits bekannten Bedingungen in einer Ausbeute von 83 % zunächst wieder ein Dendrimer erster Ordnung **D-G1-COOMe** aufgebaut werden, das sich durch Estergruppen an der Peripherie auszeichnet (Schema 69). Durch Hydrolyse der Ester, die nahezu vollständig verläuft, war es möglich, die freie Säure **D-G1-COOH** in 92 % Ausbeute zu isolieren.



Schema 69: Synthese des Dendrimers **D-G1-COOH**.

Ausgehend von **D-G1-COOH** wurde eine möglichst vollständige Kupplung mit einem geeigneten Linker versucht (Schema 70). Insbesondere der Weg über das Säurechlorid schien hierbei am sinnvollsten zu sein, da eine Umsetzung mit Thionylchlorid nahezu quantitativ verlaufen sollte. Als Linker wurden sowohl **107** als auch **108** eingesetzt. Da mit keiner der beiden Verbindungen das entsprechende Dendrimer **110** erhalten werden konnte, wurde der Versuch ebenfalls mit **109** als Testsubstanz wiederholt. Doch auch mit Methanol (**109**) konnte der entsprechende Ester **110** nicht nachgewiesen werden.



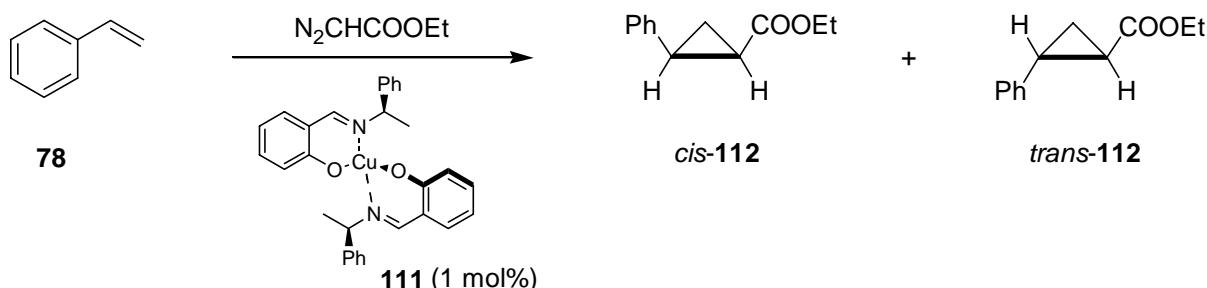
Schema 70: Versuch der Anbindung von Linkern **107-109** an das Dendrimer **D-G1-COOH**.

Bis zum jetzigen Zeitpunkt war es somit nicht möglich, die Immobilisierung der Aza-bis(oxazoline) bis zum Einsatz in der asymmetrischen Katalyse zu entwickeln. Zwar gelang die Immobilisierung des Liganden **18b** in geringen Mengen, doch war eine Reinigung durch die Methode der Chromatographie aufgrund der relativ schwachen benzylischen Verknüpfung nicht möglich.

2.4 Einsatz von Aza-bis(oxazolinen) in der enantioselektiven Katalyse

2.4.1 Die enantioselektive Cyclopropanierung von Olefinen

Die metallkatalysierte Umsetzung von Diazoverbindungen mit Olefinen, zur Erzeugung von Cyclopropanderivaten, stellt wohl eine der ältesten enantioselektiv katalysierten Reaktionen in der organischen Chemie dar. Schon Anfang des zwanzigsten Jahrhunderts war bereits bekannt, dass Kupfer bzw. Kupfersalze den Zerfall von Diazoverbindungen beschleunigen und zu einer Reihe komplexer, bis dahin unselektiver C-C-Bindungsverknüpfungen durch Addition, Insertion oder Ylid-Generierung führen.^[58] 1966 gelang es schließlich Nozaki et al. als erste, in Gegenwart katalytischer Mengen von Kupfer-Salicylaldimin-Komplexen **111** Styrol (**78**) mit Diazoessigsäureethylester enantioselektiv zu entsprechenden Cyclopropanprodukten **112** umzusetzen (Schema 71).^[59]

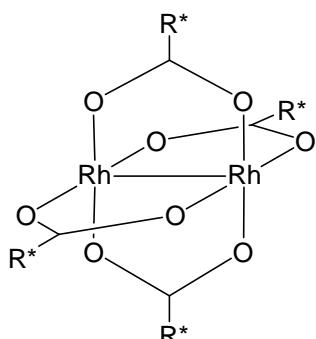


Schema 71: Erste enantioselektive, katalytische Cyclopropanierung von Nozaki et al.^[59]

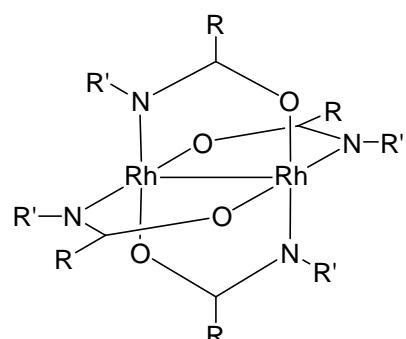
Zwar fiel der Enantiomerenüberschuss von *trans*-**112** mit 6% *ee* noch sehr bescheiden aus, doch konnten ausgehend von dem Konzept der Komplexierung katalytisch aktiver Metalle durch chirale Liganden in den darauffolgenden Jahren sehr gute Ergebnisse erzielt werden. Bis zum heutigen Tag haben sich eine Reihe chiraler Liganden in der Kupfer-katalysierten, enantioselektiven Cyclopropanierung von Olefinen bewährt. Zu den erfolgreichsten unter ihnen zählen die von Pfaltz et al.^[14] entwickelten Semicorrine **16** bzw. Aza-Semicorrine **17** sowie die von Masamune et al.^[65] und Evans et al.^[17] synthetisierten Bis(oxazoline) **14** (Schema 6). Mit Hilfe der entsprechenden Kupfer-(I)-Komplexe von **14**, **16** und **17** konnten

bei der Umsetzung sowohl von mono- als auch 1,2-disubstituierten Olefinen mit Diazoessigestern Enantioselektivitäten von über 90% *ee* erzielt werden.

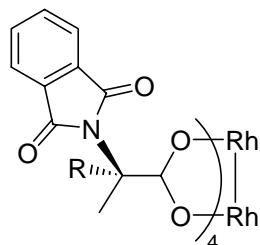
Neben den Kupfer-(I)-Komplexen existieren auch noch weitere Metalle bzw. Metallkomplexe, die in der Lage sind, Cyclopropanierungen enantioselektiv zu katalysieren. Insbesondere den Dirhodium-(II)-Komplexen **113** und **114**, auf die hier nur beiläufig eingegangen wird, kommt eine ähnlich große Bedeutung zu (Schema 72).^[60]



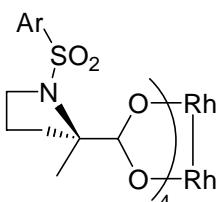
113: Rh-(II)-carboxylate



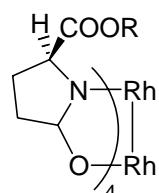
114: Rh-(II)-carboxamidate



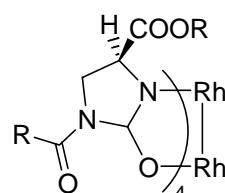
McKervey et al.^[61]



Ikegami und Hashimoto et al.^[62]



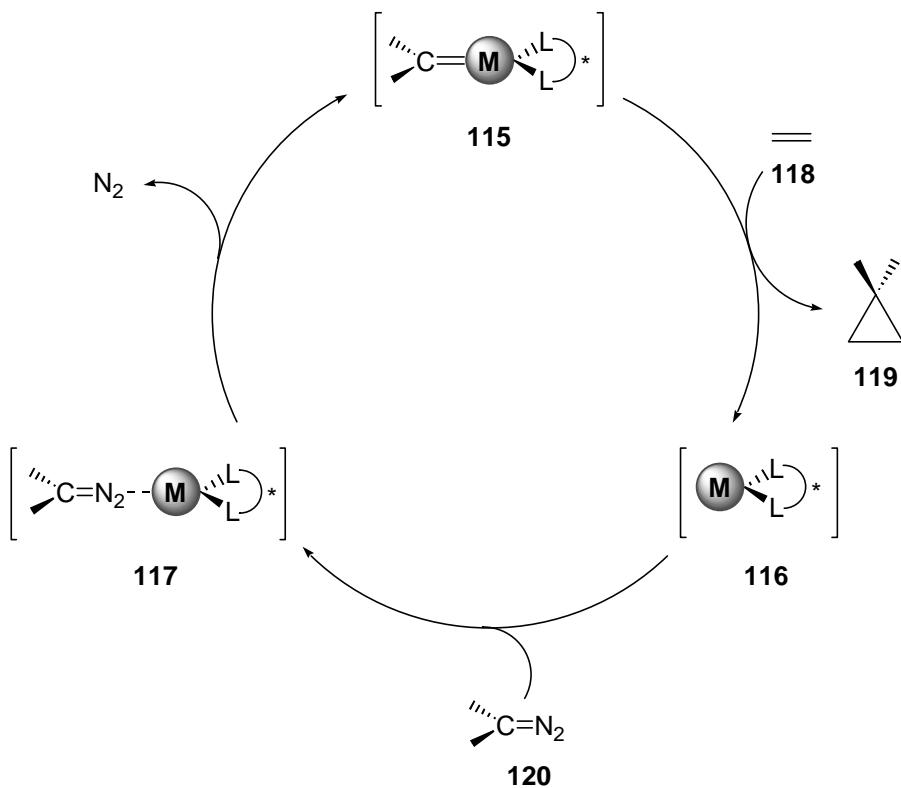
Doyle et al.^[63]



Doyle et al.^[63]

Schema 72: Exemplarische Dirhodium-(II)-Komplexe **113**, **114**.

Betrachtet man den Katalysecyclus der Kupfer-katalysierten Cyclopropanierung von Olefinen, so geht man mittlerweile von Metall-Carben-Komplexen **115** als reaktive Zwischenstufen aus, die sich durch Abspaltung von Stickstoff aus der Diazoverbindung **120** und dem entsprechenden Metallkomplex **116** bilden (Schema 73).^[64] Kupfer-Carben-Komplexe **115** sind aufgrund ihres elektrophilen Charakters in der Lage, elektronenreiche Doppelbindungen **118** anzugreifen und in ein Cyclopropan **119** zu überführen.

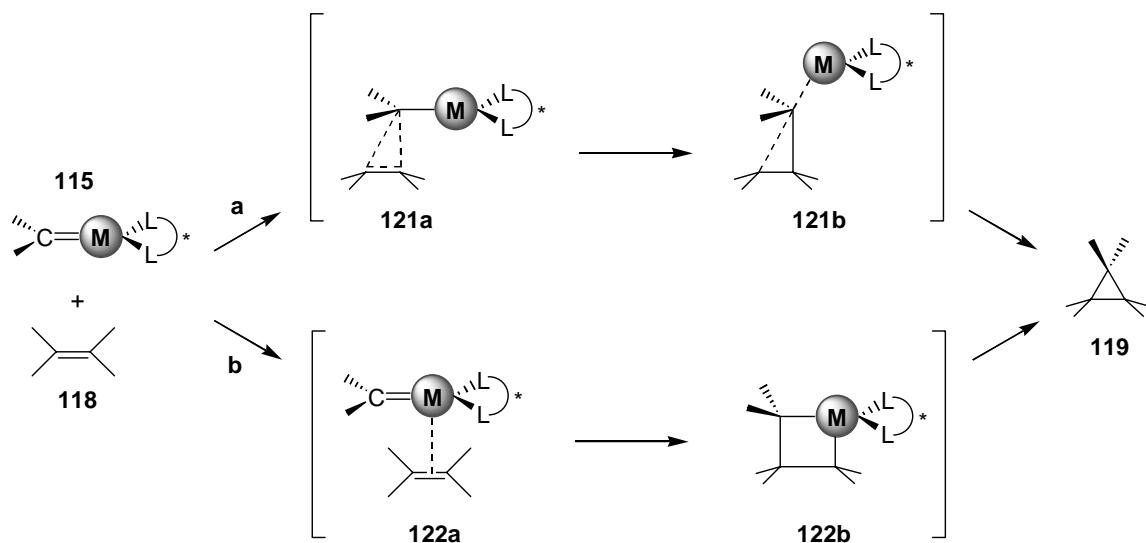


Schema 73: Katalysecyclus der Kupfer-katalysierten Cyclopropanierung.

Der Angriff von **115** an die Doppelbindung kann hierbei prinzipiell auf zwei Wegen erfolgen (Schema 74).^[65]

Eine Möglichkeit besteht in einem konzertierten Reaktionsverlauf, bei dem der elektrophile Carbenkohlenstoff von **115** direkt mit der π -Bindung der Doppelbindung von **118** wechselwirkt, was schließlich zu einer Dreiringbildung **121a,b** führt (Schema 74-a).

Der zweite denkbare Reaktionsweg stellt die Reaktion über einen Metalla-Cyclobutanring **122b** dar, der sich aus **115** und **118** bildet. Anschließend kann dieser durch reduktive Eliminierung in einen Cyclopropanring **119** umgewandelt werden (Schema 74-b).

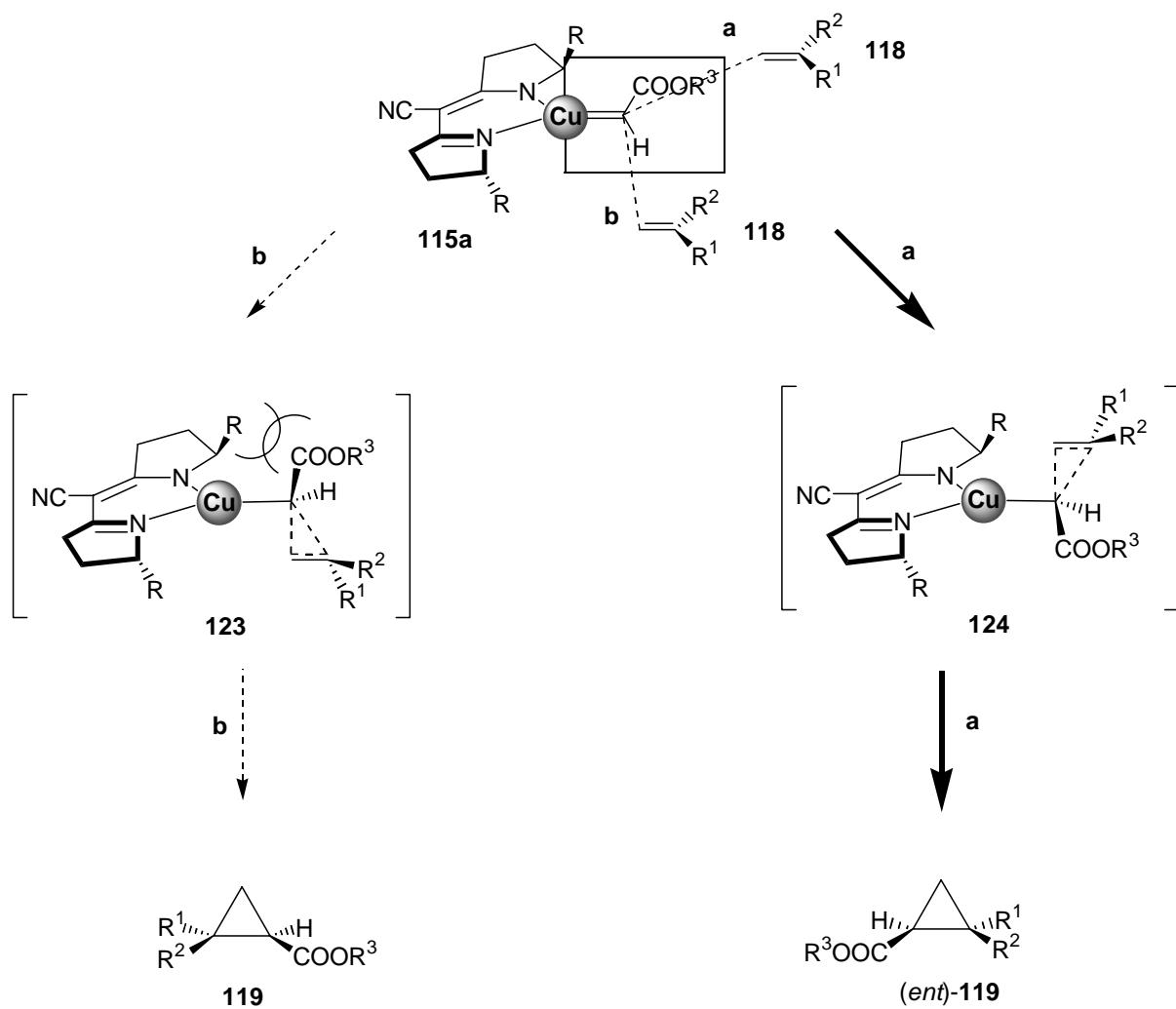


Schema 74: Reaktionsmechanismus der Cyclopropanierung.

Beide vorgestellten Mechanismen stehen in Einklang mit den erhaltenen Versuchsergebnissen.

Die chirale Induktion der Produkte durch Einsatz enantiomerenreiner Kupfer-Katalysatoren lässt sich gut anhand eines Kupfer-Semicorrin-Modells von Pfaltz et al.^[3c] erläutern (Schema 75). Ausgangsverbindung ist hierbei der reaktive Kupfer-Carben-Komplex **115a**. Die Geometrie dieser Verbindung wird durch die aufgespannte Ebene des planaren Liganden, sowie durch den trigonal planaren Carbenkohlenstoff bestimmt, welcher sich aufgrund sterischer Wechselwirkung mit den Ligandenresten R senkrecht zur Ligandebene anordnet. Ausgehend von dieser Anordnung ist eine Wechselwirkung mit **118** prinzipiell von beiden Seiten her möglich.

In Schema 75 ist sowohl der Angriff von der Rückseite (a) des Carbenkohlenstoffes als auch von der Vorderseite (b) her veranschaulicht. Durch die Wechselwirkung von **115a** mit der Doppelbindung von **118** kommt es, in Abhängigkeit der Angriffsrichtung von **118**, zu einer allmählichen Drehung der Estergruppe COOR^3 aus der senkrechten Ebene nach vorne bzw. nach hinten. Im Falle eines Vorderangriffes (b) entstehen sterische Wechselwirkungen mit dem Rest des C_2 -symmetrischen Liganden (Schema 75-b). Dieser Angriff ist deshalb als energetisch ungünstig zu bewerten. Beim Angriff der Doppelbindung von der Rückseite des Carbens **115a**, entfällt diese Wechselwirkung der Estergruppe mit dem Rest des Liganden, weshalb dieser Angriff bevorzugt abläuft (Schema 75-a).



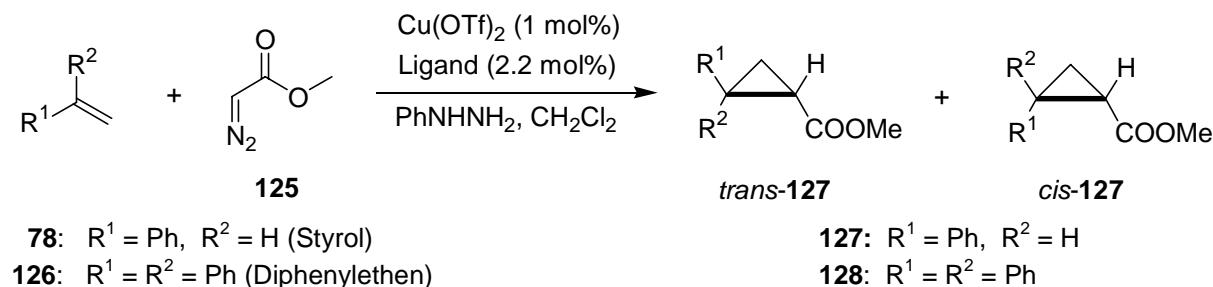
Schema 75: Chirale Induktion der Cyclopropanprodukte **119** anhand eines Modells von Pfaltz et al.^[3c]

Auch über die Oxidationsstufe der katalytisch aktiven Kupfer-Spezies wurde bei der Cyclopropanierung lange Zeit kontrovers diskutiert. Mittlerweile gilt es jedoch als gesichert, dass Kupfer in der Oxidationsstufe +1 die katalytisch aktive Spezies darstellt.^[65] Die zumeist in der Katalyse verwendeten Kupfer-(II)-Komplexe, die stabiler sind als die entsprechenden Kupfer-(I)-Komplexe, werden demnach *in situ* entweder durch die Diazokomponente selbst oder durch Zusatz von Phenylhydrazin zum eigentlich aktiven Kupfer-(I)-Katalysator vor Reaktionsbeginn reduziert.^[65]

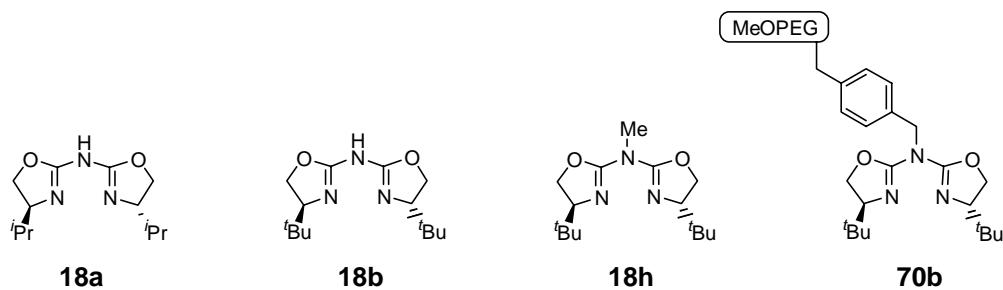
Neben den in Schema 6 erwähnten Liganden **14**, **16** und **17** gibt es eine Reihe weiterer chiraler Liganden, die in der Lage sind, Kupfer-Komplexe zu bilden, die anschließend in der

enantioselektiven Cyclopropanierung eingesetzt werden können. Zu diesen zählen unter anderem auch die Aza-bis(oxazoline) **18**. M. Glos aus unserem Arbeitskreis konnte bereits in der enantioselektiven Cyclopropanierungen unterschiedlichster Olefinsubstrate zeigen, dass Aza-bis(oxazoline) ähnlich gute Ergebnisse wie die strukturell eng verwandten Semicorrine **16**, **17** und Bis(oxazoline) **14** liefern.^[17] Neben dem Einsatz ungebundener Liganden **18** kamen hierbei auch die MeOPEG-gebundenen Komplexe Cu(I)·**70a** und Cu(I)·**70b** zum Einsatz. Alle Cyclopropanierungen wurden nach einer Versuchsvorschrift von Masamune et al.^[4b] durchgeführt, bei der ausgehend von Kupfer-(II)-triflat in Methylenchlorid zunächst der Katalysator-Komplex durch Zugabe von **18** gebildet wird. Anschließend reduziert man den Komplex mit Phenylhydrazin zur katalytisch aktiven Kupfer-(I)-Spezies und gibt das Olefin zu. Über einen Zeitraum von acht Stunden tropft man nun die Diazokomponente **125** in einer verdünnten Methylenchloridlösung zu. Nach weiteren drei Stunden kann man das Reaktionsgemisch aufarbeiten.

Tabelle 7: Versuchsergebnisse der Cyclopropanierung von Olefinen mit Aza-bis(oxazolinen) **18a,b,h** und **70b**.^[17]



unter anderem eingesetzte Liganden:



Eintrag	Olefin	Ligand	Ausbeute [%]	cis/trans	ee [%] ^(a)
1	78	18a	85	38/62	60
2	78	18b	75	29/71	87
3	78	18h	82	27/73	92
4 ^(b)	78	70b	58-85	29/71	86-91
5	126	18a	70	--	47
6	126	18b	63	--	86
7	126	18h	41	--	83
8	126	70b	36-80	--	83-90

(a) der ee-Wert bezieht sich bei Styrol (**78**) auf **trans-127**;

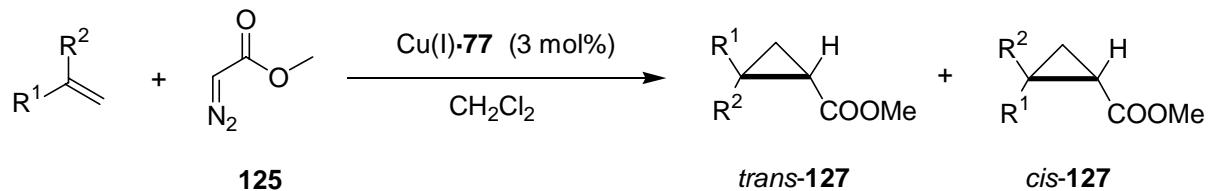
(b) der MeOPEG gebundene Katalysator **70b** wurde mehrmals reisoliert und wiederverwendet. Die angegebenen Bereiche spiegeln die erzielten Katalyseergebnisse wieder.

Die in Tabelle 7 wiedergegebenen Versuchsergebnisse stellen Vergleichswerte für die Bewertung der im folgenden durchgeführten Katalysen mit Merrifield- und TentaGel-immobilisierten Katalysatoren Cu(I)**·77**, Cu(I)**·88** und Cu(I)**·90** dar. Neben den freien Liganden **18a,b,h** sind auch die Werte mit **70b** aufgeführt. Da **70b** mehrfach in der Katalyse eingesetzt wurde, sind in der Tabelle 7 Bereiche angegeben, in denen sich die erzielten Ergebnisse befanden.

Bei der Durchführung der Katalysen sowohl mit **77** (Tabelle 8) als auch mit **88, 90** (Tabelle 9) zeigte sich, dass eine Optimierung der Reaktionsbedingungen zur Steigerung der Ausbeuten und Selektivitäten nötig war. Die besten Werte konnten durch eine Erhöhung der Olefinkomponente **78** und **126** auf sechs Äquivalente, verglichen mit drei Äquivalenten nach der Vorschrift von Masamune et al., und einer Verlängerung der Reaktionszeit von elf Stunden auf bis zu vier Tage erzielt werden. Die Reaktion mit heterogenisierten Komplexen läuft demnach sehr viel langsamer ab als unter homogenen Bedingungen. Der Grund hierfür liegt wohl in der durch die polymere Matrix gehinderten freien Zugänglichkeit des Substrates zum polymergebundenen, katalytisch aktiven Komplex. Je nach Art des polymeren Trägers spielen somit Diffusionsprozesse eine zunehmend wichtigere Rolle, die ihrerseits wiederum stark vom Quellverhalten des Polymers abhängen.

Zunächst wurden in der enantioselektiven Cyclopropanierung von **78** und **126** die in Kapitel 2.3.1 synthetisierten Komplexe Cu(I)**·77** als Katalysatoren eingesetzt (Tabelle 8). Wie bereits erwähnt wurde, erhoffte man sich aufgrund des Polymeraufbaues, bestehend aus einem unlöslichen Polystyrolgerüst und davon weg ragenden PEG-Armen, den Vorteil der vereinfachte Reisolation durch simple Filtration, ohne jedoch die katalytische Effizienz des vergleichbaren MeOPEG-gebundenen Katalysators zu verlieren.

Tabelle 8: Cyclopropanierung von Olefinen mit Cu(I)·77.

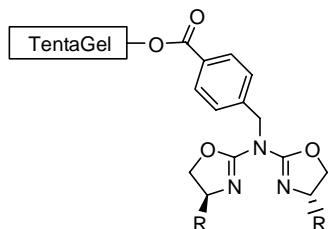


78: $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{H}$ (Styrol)
 126: $R^1 = R^2 = \text{Ph}$ (Diphenylethen)

trans-127 *cis*-127

127: $R^1 = Ph$, $R^2 =$

eingesetzte Liganden:



77a: R = *i*Propyl

77b: R = ^tButyl

Eintrag	Substrat	Ligand	Zeit [d]	Zyklus	Ausbeute [%]	cis/trans	ee [%]	(a)
1	78	77a	2	-	51	36/64	62	
2	78	77b	2	-	35	36/64	47	
3	126	77a	3	-	83	-	66	
4	126	77b	2	1	70	-	60	
5	126	77b	2	2	76	-	71	
6	126	77b	3	3	78	-	67	
7	126	77b	3	4	85	-	69	

(a) Der *ee*-Wert bezieht sich bei Styrol (78) auf *trans*-127.

Wie aus der Tabelle 8 hervorgeht, zeigten die immobilisierten Kupfer-Komplexe von **77a** und **77b** sehr unterschiedliche Ergebnisse.

Mit Cu(I)·**77a** konnten sowohl bei der Cyclopropanierung von **78** mit 62% *ee* als auch von **126** mit 66% *ee* höhere Selektivitäten, verglichen mit dem entsprechend ungebundenen Liganden **18a** (Tabelle 7, Eintrag 1,5), erhalten werden. Die Ausbeuten lagen, zumindest beim Substrat **126**, mit 83 % ebenfalls deutlich über dem Wert des Liganden **18a** mit 70 %.

Während Cu(I)·**77a** demnach durchaus respektable Ergebnisse, insbesondere bei der Cyclopropanierung von Diphenylethen (**126**), verglichen mit **18a** lieferte, lagen die Versuchsergebnisse des Katalysators Cu(I)·**77b** sowohl in den Ausbeuten als auch in den Selektivitäten doch stets hinter den Resultaten der ungebundenen Liganden **18b** und **18h** zurück (Tabelle 7, Eintrag 2,3,6,7).

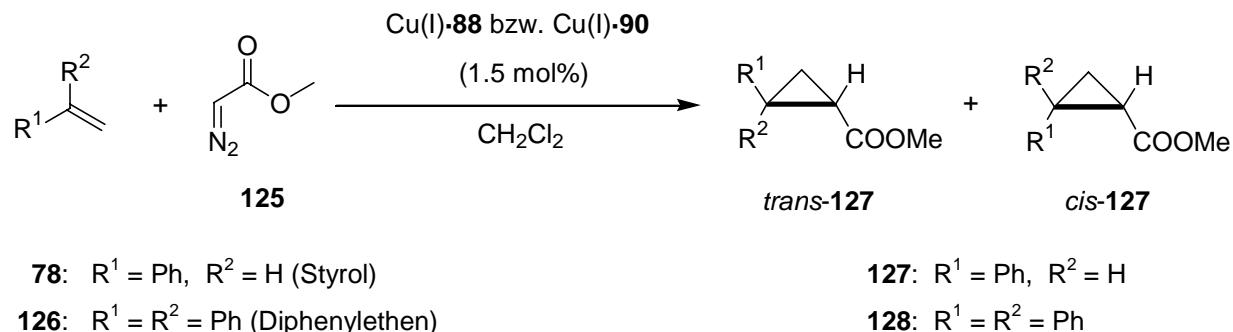
Eine mögliche Erklärung hierfür könnte in der unterschiedlichen Belegung beider Polymere liegen. Im Fall von **77a** konnte eine Belegung von 0.12 mmol/g erzielt werden. Der vergleichbare Wert für **77b** lag lediglich bei 0.10 mmol/g. Der Unterschied von ca. 17 % in der Belegung hat zur Folge, dass im Fall von **77b** eine größere Menge an Polymer eingesetzt werden musste, um letztendlich die gleiche Katalysatorkonzentration im Reaktionsgemisch zu erhalten. Die Erhöhung des Verhältnisses (Polymer)/(immobilisierter Ligand) könnte jedoch sowohl bei der vorhergehenden Komplexierung von Kupfer-(II)-triflat als auch bei der anschließenden Cyclopropanierung störend wirken.

Um die Wiederverwendbarkeit der Komplexe Cu(I)·**77** zu beweisen, wurde mit dem besten Katalysator Cu(I)·**77b** (Tabelle 8, Eintrag 4-7) exemplarisch vier aufeinanderfolgende Cyclopropanierungen von **126** durchgeführt. Wie aus den Ergebnissen ersichtlich ist, konnte der Katalysator ohne Verlust an katalytischer Aktivität reisoliert und erneut in die Katalyse eingesetzt werden. Um ein Absinken der katalytischen Aktivität aufgrund von Oxidationsprozessen der Kupfer-(I)-Spezies zu vermeiden, wurde der Katalysator nach jedem Zyklus erneut mit Phenylhydrazin aktiviert.

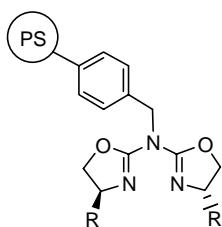
Neben dem Einsatz TentaGel-gebundener Liganden **77** in der enantioselektiven Cyclopropanierung von Olefinen, wurden ebenfalls entsprechende Merrifield-immobilisierte Komplexe Cu(I)·**88** und Cu(I)·**90** als Katalysatoren verwendet. Verglichen mit der Anbindung von **18a,b** an MeOPEG und an TentaGel führte die Immobilisierung an Merrifield-Harz zu der „heterogenen“ Katalysatorspezies in dieser Reihe. Durch den Einsatz der immobilisierten Liganden **70**, **77**, **88** und **90** sollte eine Aussage getroffen werden, ob und in

welcher Weise eine stetige Heterogenisierung sich auf das Katalyseergebnis sowohl bei den Selektivitäten als auch den Ausbeuten auswirkt. Hierzu wurden zunächst ebenfalls Cyclopropanierungen von Styrol (**78**) und Diphenylethen (**126**) unter Cu(I)**•88**- bzw. Cu(I)**•90**-Katalyse durchgeführt (Tabelle 9).

Tabelle 9: Cyclopropanierung von Olefinen mit Cu(I)·88 bzw. Cu(I)·90.



eingesetzte Liganden:



88a: R = ⁱPropyl (grafting)

88b: R = ^tButyl (grafting)

90: R = ⁱPropyl (Copolymerisation)

Eintrag	Substrat	Ligand	Zeit [d]	Zyklus	Ausbeute [%]	cis/trans	ee [%]	^(a)
1 ^(b)	78	90	4	-	28	33/67	58	
2 ^(b)	78	88a	4	1	29	30/70	72	
3 ^(b)	78	88a	4	2	32	31/69	70	
4	78	88b	4	-	28	30/70	88	
5	126	88b	4	1	34	-	84	
6	126	88b	4	2	28	-	77	
7	126	88b	4	3	30	-	79	

(a) der *ee*-Wert bezieht sich bei Styrol (78) auf *trans*-127.

(b) Die Versuche wurden mit Diazoessigsäureethylester anstatt mit dem Methylester **125** durchgeführt.

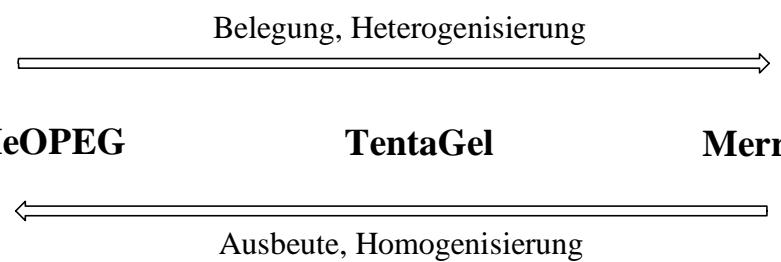
Die in Tabelle 9 wiedergegebenen Versuchsergebnisse zeigen deutlich, dass sich sowohl mit **88** als auch mit **90** eine einheitliche Tendenz zu niedrigeren Ausbeuten bei dennoch gleichbleibender Selektivität der Cyclopropanprodukte, verglichen mit den Ergebnissen der

ungebundenen Katalysatoren **18a,b,h** (Tabelle 7), abzeichnet. Die Ausbeuten bei der Cyclopropanierung von **78** und **126** liegen in beiden Fällen um die 30 %, was etwas mehr als einer Halbierung der Ausbeuten, erzielt durch **18a,b,h** aber auch durch **70** und den TentaGel-immobilisierten Katalysatoren Cu(I)-**77**, entspricht. Diese Beobachtung ist unabhängig von der Art der Immobilisierungsmethode. Sowohl bei den durch „Grafting“ (Eintrag 2-7) als auch durch „Copolymerisation“ (Eintrag 1) gewonnenen Merrifield-gebundenen Komplexen waren keine deutlichen Differenzen in den Ausbeuten zu erkennen. Die Heterogenisierung von MeOPEG über TentaGel zur Merrifield-Festphase hat demnach einen Einbruch der Produktausbeuten zur Folge.

Was die Enantiomerenüberschüsse der Cyclopropanprodukte **127** und **128** betrifft, so zeigt sich, dass sich diese prinzipiell sowohl bei den immobilisierten Liganden **88** als auch bei den entsprechend ungebundenen Liganden **18a,b,h** gleichen. Teilweise hat die Immobilisierung der Liganden sogar einen positiven Einfluss auf die erzielten Produktselektivitäten. Besonders signifikant war dies im Fall von Cu-(I)-**77a**, bei dem eine Erhöhung des *ee*-Wertes des Cyclopropans **128** von 47% *ee* (Tabelle 7, Eintrag 5), erzielt durch **18a**, auf 66% *ee* (Tabelle 8, Eintrag 3) gelang.

Was die Wiederverwendbarkeit der immobilisierten Katalysatoren betrifft, so war diese erfreulicherweise in allen Fällen möglich. Sowohl die Ausbeuten, als auch die erzielten Enantiomerenüberschüsse der Produkte konnten selbst nach mehrmaligem Katalysatoreinsatz reproduziert werden.

Die in Schema 76 dargestellte Übersicht veranschaulicht abschließend noch einmal die aus den Versuchsergebnissen mit MeOPEG-, TentaGel- und Merrifield-immobilisierten Katalysatoren gewonnenen allgemeingültigen Tendenzen.

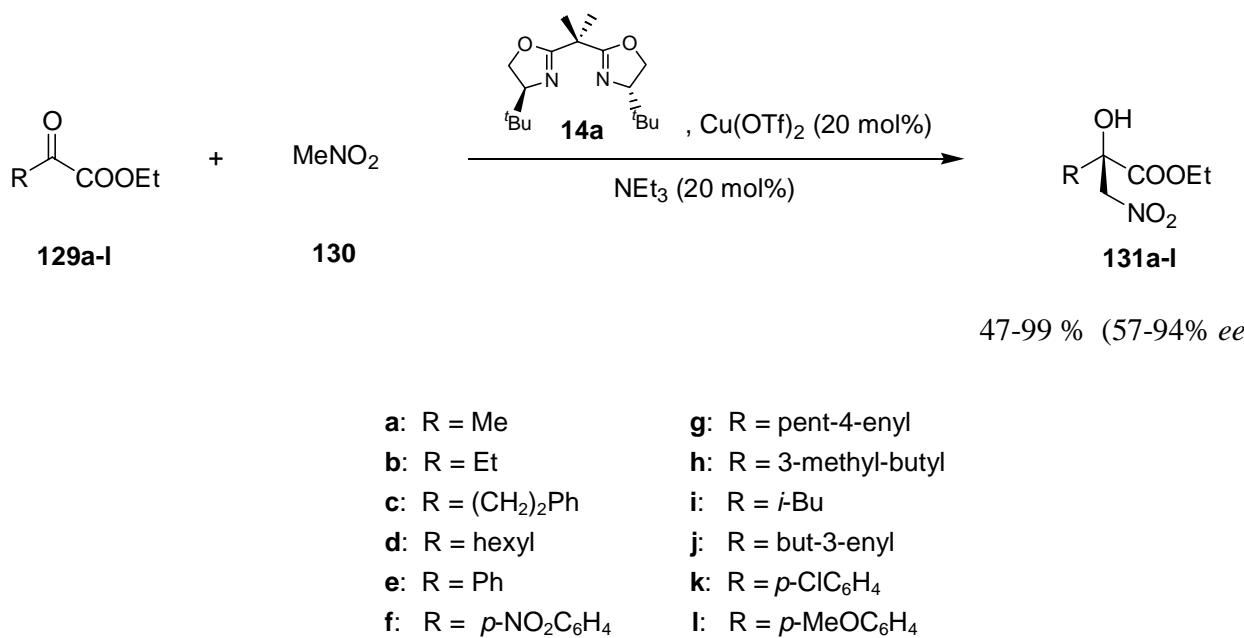


Schema 76: Allgemeine beobachtbare Tendenzen.

2.4.2 Enantioselektive Henry-Reaktion von α -Ketoestern

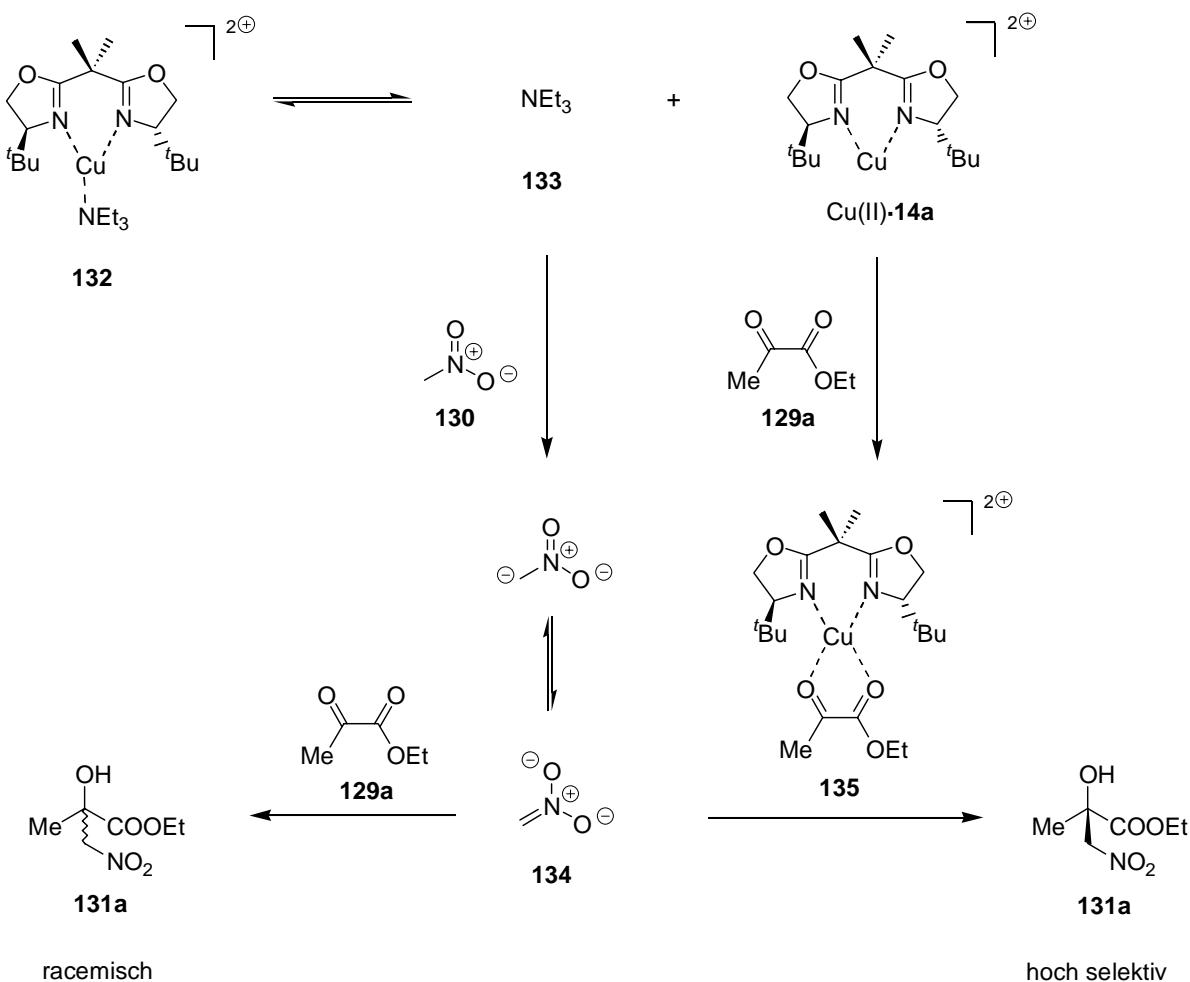
Neben dem Einsatz polymergebundener Aza-bis(oxazoline) in der bekannten Cyclopropanierung von Olefinen war auch die Suche nach für diese Ligandenklasse neuen enantioselektiven Katalysen ein Ziel dieser Arbeit. Die Auswahlkriterien sollten hierbei dem Anspruch genügen, synthetisch wertvolle Reaktionen mit einem hohen Katalysatorbedarf zu finden, für die der Einsatz polymergebundener Katalysatoren besonders interessant sein könnte.

Die Henry-Reaktion^[66] oder auch Nitroaldolreaktion stellt eine grundlegende Synthesemethode zur Bildung von C-C Einfachbindungen aus Nitroalkanen und Carbonylverbindungen dar. Unter basischen oder Lewis-sauren Bedingungen reagieren beide Komponenten zu sogenannten β -Nitroalkanolen, einer Verbindungsklasse, die aufgrund ihrer Möglichkeit zur weiteren Transformation durch z.B. Reduktion, Oxidation oder Dehydrierung eine gesuchte Zwischenverbindung in der Naturstoffsynthese darstellt. Trotz dieser Tatsache blieb die enantioselektive, katalytische Henry-Reaktion in ihrer Bedeutung weitgehend hinter der verwandten Aldolreaktion zurück. Bis heute gibt es nur wenige Katalysesysteme, die in der Lage sind, diese Reaktion enantioselektiv durchzuführen.^[67] Shibasaki et al. gelang es 1992 als ersten, durch Einsatz von Seltenerd-BINOL-Komplexen, die Nitroaldolreaktion von Aldehyden enantioselektiv zu katalysieren.^[68] Neun Jahre später beschrieb Jørgensen et al. auch die erste katalytische enantioselektive Henry-Reaktion erfolgreich an Ketonen.^[69] Ausgehend von α -Ketoestern **129a-l** gelang die Umsetzung mit Nitromethan (**130**) zu entsprechenden β -Nitroalkanolen **131a-l** in sehr guten Ausbeuten und hohen Selektivitäten (Schema 77). Als Katalysatoren kamen hierbei Kupfer-(II)-Bisoxazolin-Komplexe **14a** sowie entsprechende Zn-(II)-Komplexe zum Einsatz.



Schema 77: Nitroaldolreaktion von α -Ketoestern **129a-l** nach Jørgensen et al..^[69]

Insbesondere mit Cu(II)·**14a** konnten in der Nitroaldolreaktion exzellente Ausbeuten und *ee*-Werte von bis zu 94% *ee* erzielt werden. Die bei der Optimierung der Reaktion gewonnenen Versuchsergebnisse führten zu dem in Schema 78 vorgeschlagenen Reaktionsmechanismus.^[69]

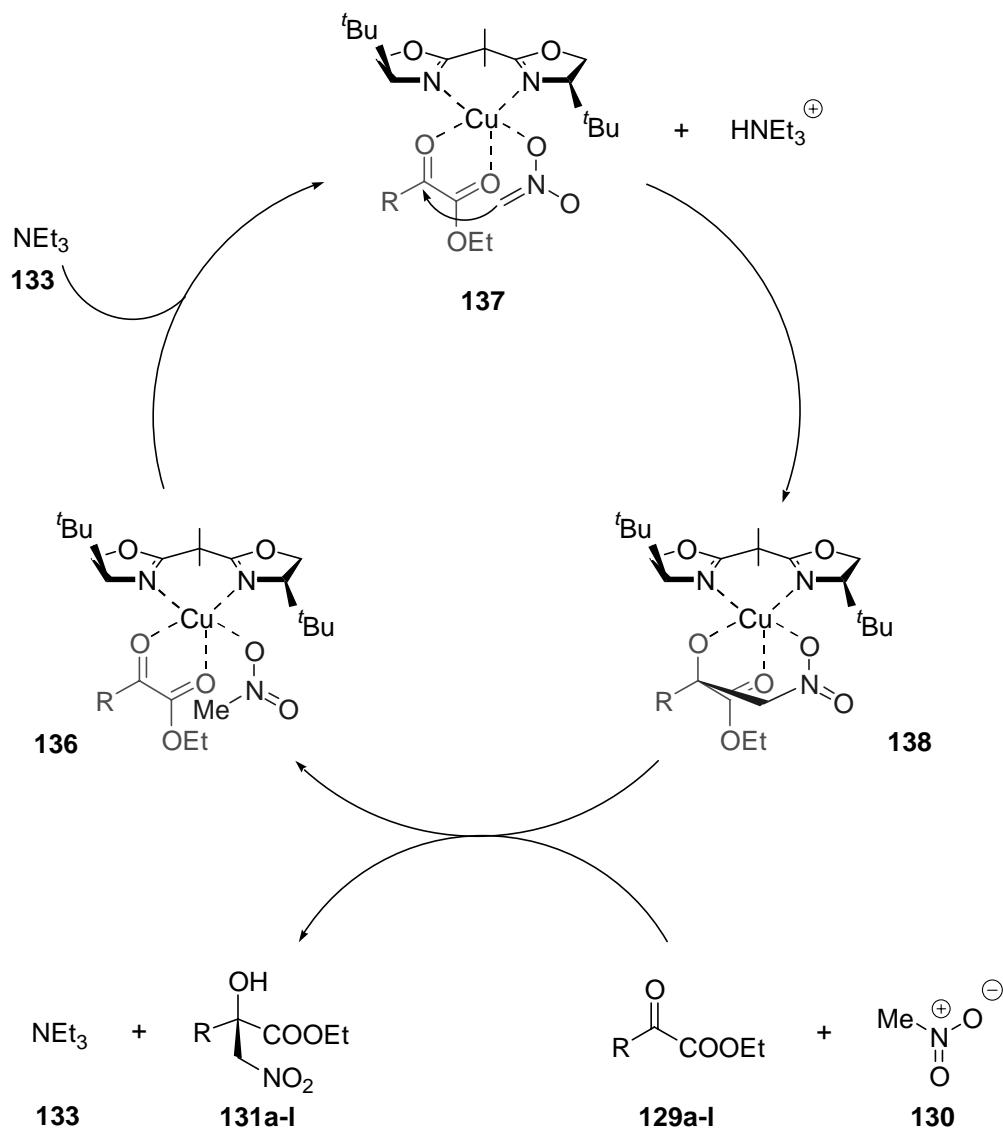


Schema 78: Reaktionsmechanismus für die Nitroaldolreaktion von α -Ketoestern **129a-l**.

Ausgehend von dem katalytisch inaktiven Komplex **132** postulieren die Autoren ein Dissoziationsgleichgewicht zu **Cu(II)·14a** und Triethylamin (**133**). Die Base **133** ist anschließend in der Lage, ein Nitronat **134** und somit ein reaktives Nucleophil für den Angriff auf das Ethylpyruvat (**129a**) zu erzeugen. Der Angriff kann sowohl unselektiv an **129a**, als auch hoch selektiv an **135** erfolgen. Versuchsergebnisse mit unterschiedlichsten Konzentrationsverhältnissen von **133** zu **Cu(II)·14a** zeigten, dass ein äquimolarer Einsatz beider Verbindungen sowohl für eine hohe Ausbeute als auch für eine hohe Selektivität Voraussetzung ist. Erklären lässt sich dies durch eine Verschiebung des Dissoziationsgleichgewichtes zur linken und damit katalytisch inaktiven Seite des Komplexes **132** bei Absenken der Ligandenkonzentration. Im Falle eines Überschusses an **133** tritt zudem

die Konkurrenzreaktion mit unkomplexiertem **129a** zum racemischen Produkt **131a** in den Vordergrund.

Die chirale Induktion der Produkte lässt sich aus dem vorgeschlagenen Katalysecyclus ableiten (Schema 79).^[69]



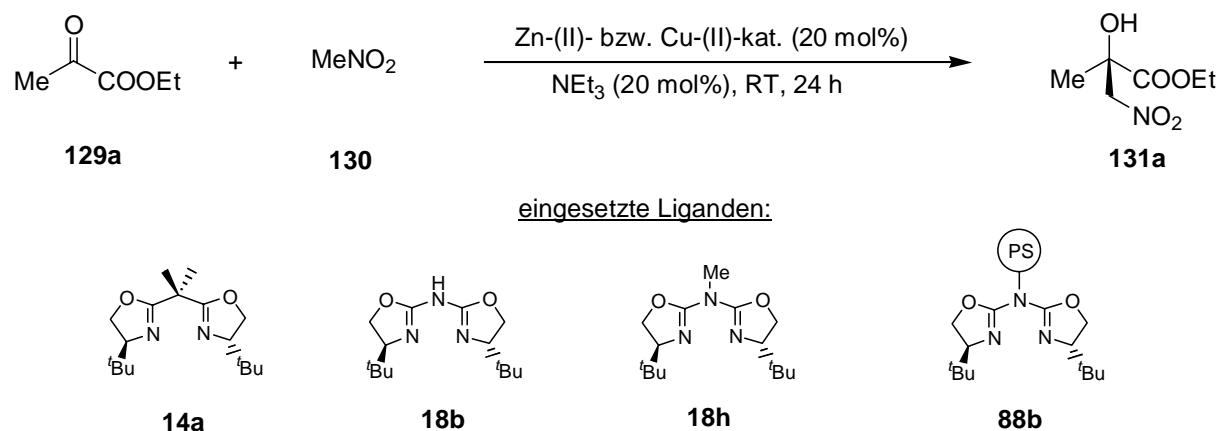
Schema 79: Katalysecyclus der Henry Reaktion von α -Ketoestern **129a-I**.

Die für (S) -Cu(II)-**14a** katalysierte Reaktionen mit α -Ketoestern **129a-I** erhaltene, unübliche (*R*)-Konfiguration der Produkte führte zum Postulat einer pyramidalen Zwischenstufe **138**.^[69,70] Hierbei wird die Ketofunktion des Ethylpyruvats (**129a**) und ein Sauerstoffatom des

Nitronats **134** zusammen mit dem Bis(oxazolin)-Stickstoffen quadratisch planar durch Kupfer koordiniert. Der Angriff der deprotonierten Spezies kann somit nur in einem sesselförmigen, sechsgliedrigen Übergangszustandes von der *re*-Seite der Ketofunktion her erfolgen. Die *si*-Seite ist für den Angriff durch die ¹Butyl-Gruppe sterisch gehindert (Schema 79).

Aufgrund einer relativ hohen Katalysatorkonzentration von 20 mol% und der für die Naturstoffsynthese interessanten Zielstruktur der Nitroaldolprodukte wurde versucht, die Reaktion unter Einsatz der Ligandenklasse der Aza-bis(oxazoline) **18** zu katalysieren. Insbesondere die mit den Bis(oxazolinen) **14** vergleichbaren Ergebnisse in der ebenfalls Kupfer-katalysierten Cyclopropanierung von Olefinen (Kapitel 2.4.1) gaben Anlass zur Hoffnung, dass auch die Nitroaldolreaktion mit **18** zu optisch aktiven Nitroalkanolen führen könnte. Analog der allgemeinen Versuchsvorschrift für die Bis(oxazolin)-Katalyse wurde deshalb exemplarisch **129a** in Nitromethan (**130**) unter basischen Bedingungen bei Raumtemperatur umgesetzt und das Produkt auf seinen Enantiomerenüberschuss untersucht (Tabelle 10).

Tabelle 10: Versuchsergebnisse der enantioselektiven Henry-Reaktion von Ethylpyruvat (129a) zu 131a.



Eintrag	Ligand	Metall	Ausbeute [%]	ee [%]
1 ^(a)	14a	Cu(OTf) ₂	> 95	92
2 ^(a)	14a	Zn(OTf) ₂	87	-16
3	18b	Cu(OTf) ₂	93	56
4	18h	Cu(OTf) ₂	> 95	<i>rac</i>
5	88b	Cu(OTf) ₂	> 95	<i>rac</i>
6	18b	Zn(OTf) ₂	> 95	<i>rac</i>
7	18h	Zn(OTf) ₂	89	-22

(a) vgl. Lit. [69].

Die in Eintrag 1 und 2 wiedergegebenen Werte entsprechen den von Jørgensen et al. erhaltenen Versuchsergebnisse und stellen die Vergleichswerte für die Anwendung der Ligandenklasse der Aza-bis(oxazoline) dar. Wie aus Tabelle 10 ersichtlich ist, wurden sowohl die Kupfer- (Eintrag 3-5) als auch die Zink-Komplexe (Eintrag 6, 7) als Katalysatoren eingesetzt.

Für die Kupfer-katalysierte Reaktion ergab sich mit **18b**, bei einer sehr guten Ausbeute von 93 %, eine chirale Induktion von 56% ee (Eintrag 3). Sowohl mit dem entsprechenden methylierten Liganden **18h** (Eintrag 4), als auch mit **88b** (Eintrag 5) konnten nur Racemate isoliert werden.

Die Versuche mit den entsprechenden Zink-Komplexen (Eintrag 6, 7) führten zwar im Fall von **18h** zu einem höheren *ee*-Wert verglichen mit dem Zink-Komplex von **14a** (Eintrag 2), jedoch lag dieser mit 22% *ee* relativ niedrig.

Abschließend lässt sich zusammenfassen, dass die enantioselektive Henry-Reaktion auch mit der Ligandenklasse der Aza-bis(oxazoline) enantioselektiv katalysiert werden kann. Die erhaltene Enantiomerenüberschüsse der Produkte liegen im Fall der Kupfer-Katalyse (Eintrag 3-5) jedoch unter den Ergebnissen von **14a** (Eintrag 1). In der Zink-katalysierten Reaktion (Eintrag 6, 7) konnte hingegen, verglichen mit **14a**, eine Erhöhung der Selektivität erzielt werden. Diese liegt mit 22% *ee* trotzdem hinter den Ergebnissen der Kupfer-Katalyse zurück. Eine Durchführung der Reaktion mit immobilisierten Aza-bis(oxazolin) **88b** erwies sich als nicht sinnvoll, da lediglich racemische Produkte isoliert werden konnten.

2.4.3 Enantioselektive Addition von Lithiumorganylen an Aldimine

Neben der zuvor beschriebenen Henry Reaktion stellt auch die Addition von Carbanionen an Imine eine gängige Methode zur Bildung von C-C-Einfachbindungen dar. Verglichen mit der nucleophilen Addition an Carbonylverbindungen erweist sich diese Reaktion jedoch weitaus schwieriger. Begründet wird dies einerseits durch eine geringere Elektrophilie der C=N-Bindung gegenüber der C=O-Bindung, sowie einer stärker ausgeprägten Tendenz zur Enolisierbarkeit, weshalb oftmals eine Deprotonierung des Imins bzw. seiner Derivate (Hydrazone, Oxim) anstatt einer erwünschten 1,2-Addition eintritt. Um dieser Problematik entgegen zu treten, gibt es prinzipiell drei verschiedene Strategien.

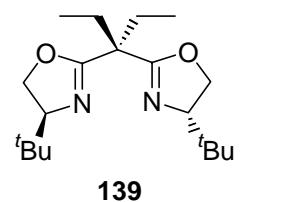
Zum einen ist es möglich, durch elektronenziehende Substituenten am Stickstoff (N-Acyl, N-Sulfonyl, N-Phosphinoyl oder N-Oxid) eine Aktivierung der C=N-Bindung und somit Erhöhung der Elektrophilie des Kohlenstoffes zu bewirken.^[71]

Zum anderen kann man zur Minimierung von Nebenreaktionen als Folge der Deprotonierung milder und damit weniger basische Nucleophile verwenden. In diesem Zusammenhang haben sich vor allem Alkyl- bzw. Allylborane, entsprechende Stannane und Cuprate ausgezeichnet.^[71]

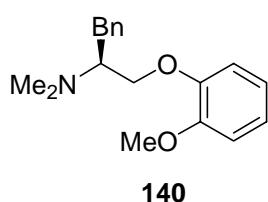
Dem gegenüber steht der katalytische Einsatz von Lewis-aciden Metallkomplexen zur Aktivierung der Imine für eine kontrollierte 1,2-Addition. Diese Strategie wurde bis zum heutigen Tag nur relativ selten angewendet, da eine Differenzierung zwischen Imin-Funktionalität und der entstehenden Amin-Funktion, die ihrerseits ebenfalls als Lewis-Base reagiert, nur sehr schwer möglich ist, was letztendlich zu einer Deaktivierung des Katalysators führt. Trotz dieser Problematik gelang es, einige Reaktionen zur Bildung von C-C Bindungen wie etwa die Mannich-, Aza-Diels-Alder- und Strecker-Reaktion ausgehend von Iminen enantioselektiv zu katalysieren.^[71]

Neben diesen Reaktionen stand die asymmetrische Alkylierung von Iminen stets im Blickpunkt des Interesses. Von Organozink-, Organomagnesium und Organolithium-Verbindungen ist bekannt, dass durch Zusatz chiraler Liganden eine enantioselektive Alkylierung durchgeführt werden kann.^[71] Hierbei hat sich gezeigt, dass vor allem im Fall von Organozink- und Organomagnesium-Verbindungen eine aktivierte Imin-Spezies vorliegen muss, damit eine Reaktion gelingt. Lithiumorganyle hingegen reagieren bereits mit N-Alkyl- bzw. N-Aryl-Iminen zu den entsprechenden Additionsprodukten. 1990 berichtete

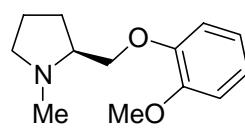
Tomioka et al.^[72] als erste über die enantioselektive Addition von Lithiumorganyle an Imine durch Zusatz stöchiometrischer Mengen chiraler Amine. Seit dieser Zeit haben sich weitere Liganden in der enantioselektiven Alkylierung von Iminen bewährt (Schema 80). Auch der Einsatz katalytischer Mengen anstelle äquimolarer Zugabe an Ligand führt mittlerweile zu respektablen Ergebnissen. Diese liegen jedoch immer noch hinter den Werten zurück, die durch den Einsatz stöchiometrischer Mengen an chiralen Liganden erhalten werden.



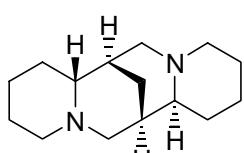
Denmark^[73]



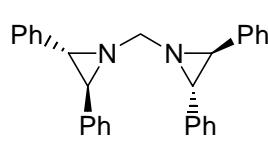
Tomioka^[74]



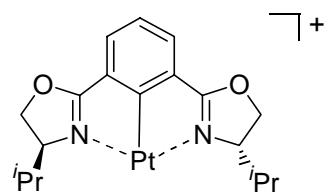
North^[75]



Denmark^[73]



Tanner^[76]



Nishiyama^[77]

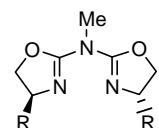
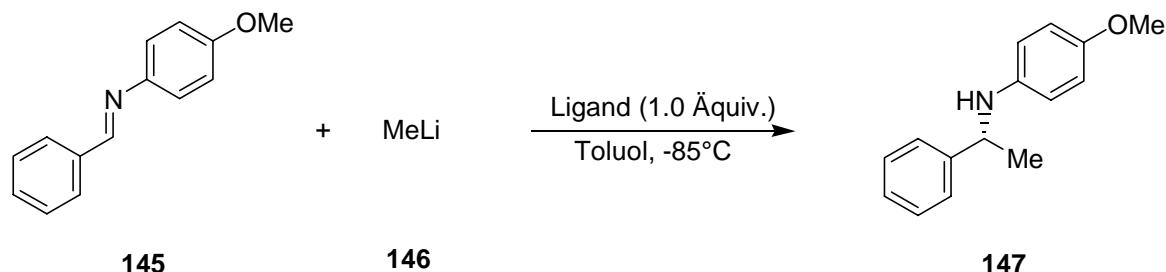
Schema 80: Potentielle Liganden für die Alkylierung von Iminen durch Lithiumorganyle.

Auf der Suche nach neuen Einsatzgebieten für die Ligandenklasse der Aza-bis(oxazoline) **18**, wurde ebenfalls über eine asymmetrische Alkylierung von Aldiminien nachgedacht. Da die strukturell verwandten Bis(oxazoline) **14** als chirale Liganden respektablen Ergebnissen in dieser Reaktion lieferten,^[73] sollte nun untersucht werden, ob auch Aza-bis(oxazoline) als potentielle Liganden in Frage kämen. Nicht zuletzt die Notwendigkeit eines äquimolaren Ligandeneinsatzes macht die Reaktion auch für den Einsatz entsprechender polymergebundener Liganden hoch interessant.

Ausgehend von Benzaldehyd wurde durch Reaktion mit *p*-Anisidin unter Säurekatalyse das literaturbekannte Imin **145** synthetisiert, welches wohl das gängigste Substrat für die 1,2-Addition von Lithiumorganylen darstellt. Anschließend wurden verschiedene methylierte

Aza-bis(oxazoline) als chirale Liganden bei der Addition von Methyllithium (**146**) eingesetzt (Tabelle 11).

Tabelle 11: Versuchsergebnisse der Addition von Methyllithium **145** an Imin **147**.



18f: R = ^tPropyl

18h: R = ^tButyl

18i: R = Phenyl

Eintrag	Ligand	T [°C]	Ausbeute [%]	ee [%]
1	139	-78	95	75
2	140	-42	95	66
3	141^(b)	-78	78	7.5
4	143	-78	47	67
5	144^(a)	-78	71	78
6	18f	-78	> 95	33
7	18h	-85	> 95	71
8	18i	-85	> 95	-83

(a) Versuche wurden nicht mit Imin **147** sondern mit *N*-Benzyliden-*p*-anilin durchgeführt;

(b) Konzentration betrug 0.25 mol%;

Die in Tabelle 11 aufgeführten Einträge 1-5 geben zunächst einige Ergebnisse der zuvor präsentierten Konkurrenzsysteme wieder. Die in Eintrag 6-8 angegebenen Werte zeigen im Vergleich dazu die Ergebnisse, die mit **18f,h,i** erhalten wurden.

Mit den Aza-bis(oxazolinen) **18f,h,i** konnten in der Addition von Methylolithium (**146**) an Imin **145** durchweg hervorragende Ausbeuten von über 95 % erhalten werden. Die dabei höchste Enantioselektivität von 83% *ee* wurde mit dem Phenyl-substituierten Liganden **18i** erzielt (Eintrag 8). Interessanterweise erhielt man mit dem sterisch anspruchvolleren 'Butyl-substituierten Liganden **18h** nur 71% *ee*, vergleichbar mit dem von Denmark berichteten Ergebnis mit **139** (Eintrag 4, 7).

Aufgrund dieser vielversprechenden Ergebnisse wurde die Reaktion ebenfalls mit dem MeOPEG-immobilisiertem Ligand **70a** durchgeführt. Allerdings verhinderte die schlechte Löslichkeit von **70a** bei tiefen Temperaturen eine erfolgreiche Alkylierung von **145**.

Der daraus resultierende Wunsch nach der Immobilisierung der Aza-bis(oxazoline) an ein hochbeladbares, bei tiefen Temperaturen lösliches Polymer führte letztlich zur Synthese von Dendrimeren, die diese Eigenschaften in sich vereinigen (vgl. Kapitel 2.3.3).

Um abschließend endgültige Aussagen über das Potential der Aza-bis(oxazoline) als chirale Liganden für die 1,2-Addition von Lithiumorganylen an Imine treffen zu können, fehlen noch entsprechende Versuche mit verschiedenen Iminsubstraten. Die bisher gewonnenen Werte geben jedoch Anlass zur Hoffnung, vergleichbare Versuchsergebnisse auch bei einer Reihe unterschiedlichster Substrate erzielen zu können.

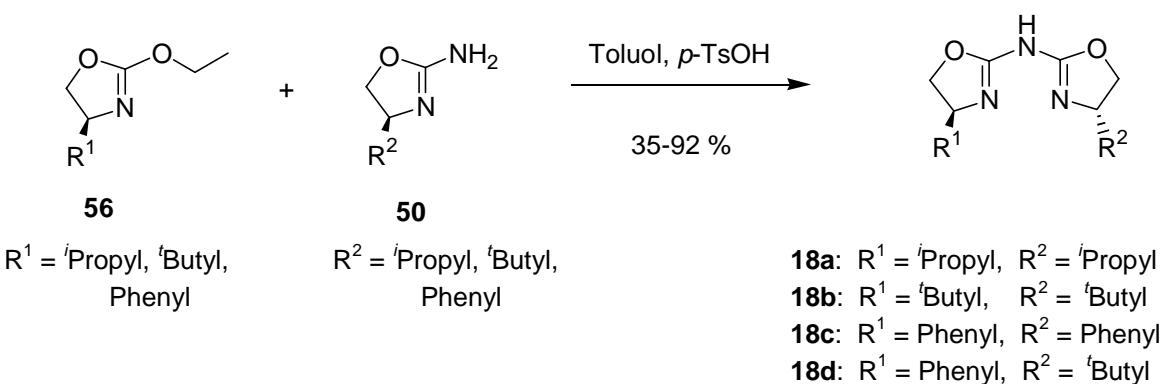
2.5 Zusammenfassung

Bis(oxazoline) **14** und Semicorrine **16** zählen wohl zu den erfolgreichsten Liganden in der asymmetrischen Katalyse. Strukturell eng verwandt mit diesen sind Aza-bis(oxazoline) **18**, die an unserem Arbeitkreis erstmals in Form ihrer Kupfer-(I)- und Palladium-(II)-Komplexe erfolgreich in der enantioselektiven Cyclopropanierung von Olefinen und der allylischen Substitution als chirale Katalysatoren eingesetzt wurden.^[17] Die Ligandenklasse der Aza-bis(oxazoline) zeichnet sich einerseits durch ihre leichte Zugänglichkeit aus chiralen Aminoalkoholen **53**, andererseits durch die Möglichkeit einer einfachen Funktionalisierung des zentralen Stickstoffatoms aus.

Obwohl die zunächst entwickelte Literatursynthese der Liganden **18** durch Kondensation zweier Aminooxazoline **50** recht einfach gelingt, waren auf diese Weise bisher nur Aza-bis(oxazoline) **18a** und **18b** zugänglich.

Im Rahmen meiner Dissertation sollte deshalb nach neuen Synthesewegen gesucht werden, die sowohl eine leichtere Zugänglichkeit als auch eine breitere Variabilität von Aza-bis(oxazolinen) erlauben.

Zwar ließen sich Aza-bis(oxazoline) ausgehend von Dicyanamiden **54** nicht darstellen, jedoch erwies sich die Kupplungsreaktion von Ethoxyoxazolinen **56** mit Aminooxazolinen **50** als äußerst erfolgreicher Syntheseweg (Schema 81).



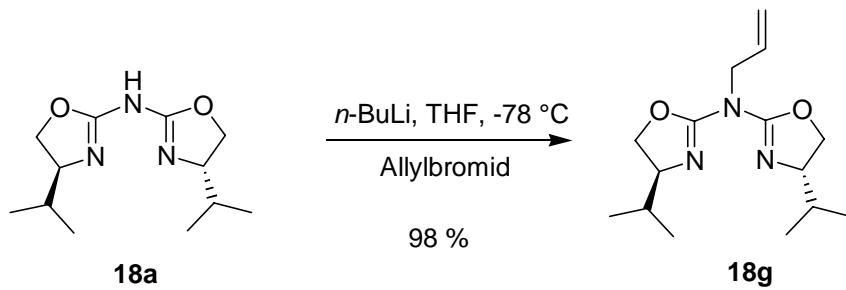
Schema 81: Schlüsselschritt der neuen Synthese von Aza-bis(oxazolinen) **18a-d**.

Durch Reaktion der beiden unterschiedlichen Oxazolineinheiten **56** und **50** konnte neben den bereits bekannten C_2 -symmetrischen Liganden **18a** und **18b** erstmalig der entsprechende

Phenyl-substituierte Ligand **18c** synthetisiert werden. Die Ausbeuten lagen hierbei zwischen 35 % für die Synthese von **18c** und 92 % für **18b**. Zusätzlich zur Synthese C_2 -symmetrischer Liganden **18a-c** erlaubte es die neue Darstellungsmethode, durch Reaktion von **56** und **50** mit unterschiedlichen Resten R^1 und R^2 , C_2 -unsymmetrische Liganden zu synthetisieren. Ein Beispiel hierfür stellt die Synthese von **18d** in 64 % Ausbeute dar.

Im weiteren Verlauf meiner Arbeit sollte anschließend die Möglichkeit der Funktionalisierung des zentralen Stickstoffatoms zur Synthese modifizierter Aza-bis(oxazoline) sowie zur Immobilisierung der Liganden an polymere Träger ausgenutzt werden.

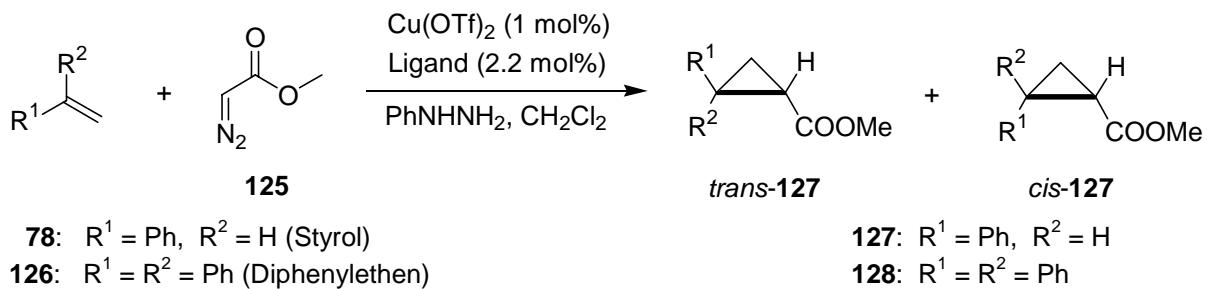
Mit der Synthese des N-allyl-substituierten Aza-bis(oxazolins) **18g** gelang die Synthese eines neuen Ligand-Derivats (Schema 82).



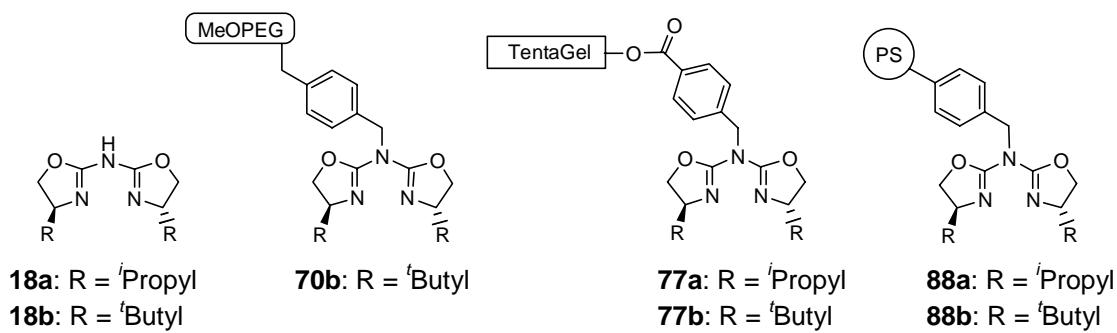
Schema 82: Synthese des N-Allyl-Aza-bis(oxazolins) **18g**.

Gleichfalls verlief die Anbindung der Liganden **18a,b** an TentaGel-OH und die Merrifield-Festphase erfolgreich. Die Immobilisierung von **18a,b** an Merrifield-Harz wurde hierbei sowohl durch das Prinzip des „graftings“ als auch durch „homopolymerisation“ erreicht. Eine Anbindung des Liganden **18b** an Dendrimere gelang zwar in geringen Ausbeuten, jedoch war eine Isolierung des Dendrimerproduktes **103** unmöglich.

Die entsprechenden TentaGel-OH und Merrifield immobilisierten Komplexe Cu(II)·**77**, Cu(II)·**88** und Cu(II)·**90** wurden anschließend in der enantioselektiven Cyclopropanierung von Styrol (**78**) und 1,1'-Diphenylethen (**126**) als Katalysatoren eingesetzt (Schema 83). Ähnlich den MeOPEG-gebundenen Katalysatoren Cu(II)·**70** konnten alle immobilisierten Katalysatoren nach Reaktionsende reisoliert und nach Aktivierung durch Phenylhydrazin erneut als Katalysator wiederverwendet werden.



eingesetzte Liganden:



Schema 83: Enantioselektive Cyclopropanierung von **78** und **126**.

Vergleicht man die Katalyseergebnisse der MeOPEG-, TentaGel- und Merrifield-immobilisierten Katalysatoren, so lassen sich einige signifikante Trends in der katalytischen Aktivität in Abhängigkeit vom polymeren Träger beobachten.

Mit TentaGel gebundenen Liganden **77a** konnten bei der Cyclopropanierung sowohl von **78** als auch von **126** mit 62% *ee* bzw. 66% *ee* erstaunlich gute Ergebnisse erzielt werden, die über den Selektivitäten des ungebundenen Liganden **18a** liegen.

Deutlich schlechtere Werte verglichen mit dem Liganden **18b** lieferten mit einer Ausbeute von 35 % und einer Selektivität von 47% *ee* in der Cyclopropanierung von **78** und einer Ausbeute von 70-85 % und 60-71% *ee* in der Cyclopropanierung von **128** hingegen der immobilisierte *t*-Butyl-Ligand **77b**. Eine Erklärung für das unterschiedliche Verhalten ist vermutlich die große Differenz in der Polymerbelegung. Diese lag im Fall des *i*-Propyl-Liganden **77a** mit 0.12 mmol/g über der des *t*-Butyl-Liganden **77b** mit 0.10 mmol/g.

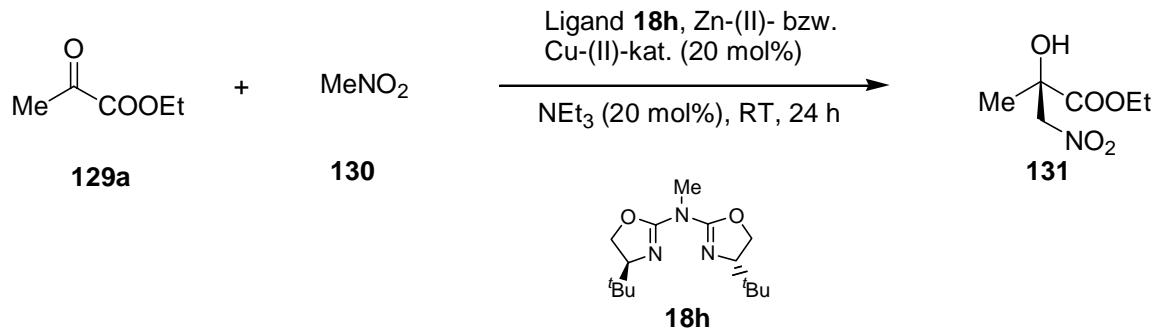
Konnten mit den TentaGel-gebundenen Liganden **77** bis auf wenige Ausnahmen noch relativ gute Ausbeuten erzielt werden, so verschlechterten sich diese für die entsprechenden Merrifield-immobilisierten Liganden **88** und **90** signifikant. Unabhängig vom Substrat wurden

lediglich Ausbeuten um die 30 % erzielt. Demgegenüber blieben jedoch die Selektivitäten der Cyclopropanprodukte **127** und **128** durchweg erhalten. Mit 88% *ee* (**127**) und 77-84% *ee* (**128**) konnten mit dem Merrifield-gebundenen Liganden **88b** zum Liganden **18b** vergleichbare Produktselektivitäten erzielt werden.

Fasst man die Versuchsergebnisse der MeOPEG-, TentaGel- und Merrifield-immobilisierten Katalysatoren zusammen, so zeigt sich, dass die Produktselektivitäten, mit Ausnahme des TentaGel-gebundenen Liganden **77b**, nahezu den Werten der ungebundenen Liganden **18a** bzw. **18b** entsprechen. Die Ausbeuten hingegen nehmen mit wachsender Heterogenisierung des polymeren Trägers und damit des immobilisierten Katalysators ab. Am deutlichsten ist dies im Fall der Merrifield-Anbindung zu erkennen.

Neben dem Einsatz polymergebundener Aza-bis(oxazoline) in der Cyclopropanierung von Olefinen war auch die Suche nach für diese Ligandenklasse neuen enantioselektiven Katalysen ein Ziel dieser Arbeit. Insbesondere synthetisch wertvolle Reaktionen, die einen hohen Katalysatorbedarf besitzen und sich somit für den Einsatz polymergebundener Katalysatoren prädestinieren, waren hierbei von großem Interesse.

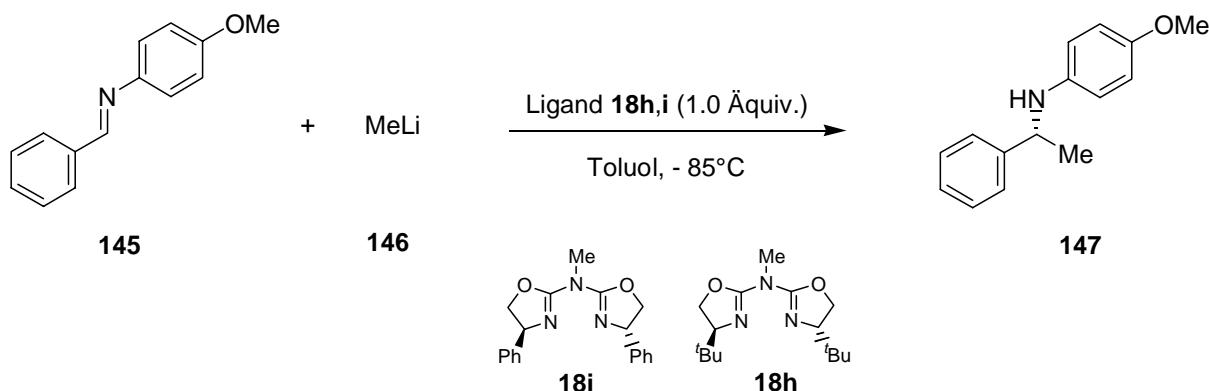
Mit der Henry-Reaktion oder auch Nitroaldolreaktion von α -Ketoestern konnte eine Reaktion enantioselektiv katalysiert werden, deren Produkte wichtige Zwischenverbindungen in der Naturstoffsynthese darstellen (Schema 84).



Schema 84: Nitroaldolreaktion von Ethylpyruvat (**129a**).

Das beste Ergebnis konnte hierbei mit Cu(II)-**18h** mit einer Ausbeute von 93 % und einem Enantiomerenüberschuss im Produkt von 56% *ee* erzielt werden. Mit dem entsprechenden Zink-(II)-komplex lag der *ee*-Wert lediglich bei 22% *ee*, interessanterweise wurde aber die umgekehrte Konfiguration im Produkt induziert.

Neben der Nitroaldolreaktion wurden Aza-bis(oxazoline) **18f,h,i** auch in der Ligandbeschleunigten Addition von Lithiumorganylen an Aldimine erfolgreich eingesetzt (Schema 85).



Schema 85: Enantioselektive Addition von **146** an Imin **145**.

Mit über 95 % Ausbeute konnten in dieser Reaktion durchweg hervorragende Ergebnisse erzielt werden. Der höchste *ee*-Wert von 83% *ee* wurden erstaunlicherweise nicht mit dem sterisch anspruchsvollsten 'Butyl-substituierten Liganden **18h**, sondern mit **18i** erzielt. Die Versuchsergebnisse stellen im Vergleich mit anderen in dieser Reaktion eingesetzten Liganden **139-144** ein hervorragendes Ergebnis dar.

Sowohl mit der enantioselektiven Nitroaldolreaktion als auch der Addition von Lithiumorganylen an Aldiminen konnten somit neue Anwendungsmöglichkeiten der Aza-bis(oxazoline) in asymmetrischen Synthese gefunden werden.

C Experimenteller Teil

1 Allgemeine experimentelle Bedingungen

^1H - und ^{13}C -NMR:

NMR-Spektren wurden mit FT-NMR-Spektrometern des Typs AC 250 (250 MHz bei ^1H ; 63 MHz bei ^{13}C), Avance 300 (300 MHz bei ^1H , 75 MHz bei ^{13}C), Avance 400 (400 MHz bei ^1H , 101 MHz bei ^{13}C) und ARX 400 (400 MHz bei ^1H ; 100 MHz bei ^{13}C) der Firma Bruker aufgenommen. Die Angabe der chemischen Verschiebungen erfolgt in δ (ppm) gegen Tetramethylsilan (TMS, 0 ppm) als internen Standard. Die Spektren wurden nach erster Ordnung ausgewertet.

$^1\text{H-NMR}$: Zur Charakterisierung der Signalaufspaltung wurden folgende Abkürzungen verwendet:

s = Singulett, d = Dublett, t = Triplet, q = Quartett, m = Multiplett, dd = Dublett von Dublett, br = verbreitertes Signal; Die Kopplungskonstanten wurden in J (Hz) angegeben.

$^{13}\text{C-NMR}$: Die Multiplizität der Signale wurde mit Hilfe der DEPT-90- sowie DEPT-135-Aufnahmetechnik bestimmt und wie folgt angegeben: + = primäre oder tertiäre C (positives DEPT-Signal), - = sekundäre C (negatives DEPT-Signal).

Schmelzpunkte:

Die Messung der Schmelzpunkte erfolgte mit einem Büchi SMP-20 im Silikonölbad. Die angegebenen Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

Analytische Massenspektrometrie:

Die Aufnahme der Massenspektren erfolgte durch die Betriebseinheit “Zentrale Analytik” der Universität Regensburg an den Geräten Varian MAT 311A, Finnigan MAT 95 und Thermoquest Finnigan TSQ 7000.

Elementaranalysen:

Die Elementaranalysen wurden durch die Betriebseinheit “Zentrale Analytik” der Universität Regensburg durchgeführt.

Optischer Drehwert:

Die Messung der optischen Drehwerte wurden an einem Perkin-Elmer 241 Polarimeter unter Verwendung einer Na-Lampe (589 nm) als Lichtquelle bestimmt.

HPLC-Messung:

HPLC-Messungen wurden an einem Gerät der Firma Kontron Instruments (HPLC 335 Detector, 325 System) durchgeführt. Als Säule wurde eine Chiralcel ODH-Säule verwendet.

Dünnschichtchromatogramme (DC):

Für die Dünnschichtchromatographie wurden DC Alufolien mit Kieselgel 60 F₂₅₄ der Firma Merck und Polygram Sil G/UV₂₅₄ der Firma Macherey-Nagel verwendet. Die Detektion erfolgte durch UV-Licht (254 nm). Zur Entwicklung wurde Mostain verwendet.

Chromatographische Trennung:

Zur Säulenchromatographie wurde Kieselgel der Firma Merck (Korngröße 0.063-0.200 mm, 0.040-0.063 mm) verwendet. Die Wahl der Laufmittel wird jeweils mit angegeben.

Lösungsmittel:

Tetrahydrofuran (THF) und Ether (ET₂O) wurde unmittelbar vor Gebrauch von Natrium, Dimethylsulfoxid (DMSO) und Methylenchlorid (CH₂Cl₂) von Calciumhydrid abdestilliert. Chloroform (CHCl₃), Ethylacetat (AcOEt, EA), Wasser (H₂O) und Petrolether (PE) vom Siedebereich 40-60 °C wurden durch einmalige Destillation gereinigt.

Reagenzien zur Synthese:

Die verwendeten Chemikalien wurden von den Firmen Aldrich, Fluka, Lancaster und Merck in der Qualität p.a. oder höher bezogen.

Schutzgas:

Alle Reaktionen unter Beteiligung sauerstoff- und hydrolyseempfindlicher Chemikalien wurden in ofengetrockneten (120 °C) Gefäßen und unter vorgetrocknetem Stickstoff oder Argon als Inertgas durchgeführt.

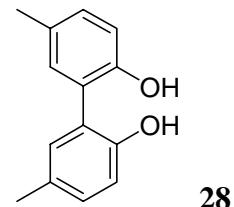
Die folgenden Verbindungen wurden nach publizierten Vorschriften dargestellt:

1,3,5-Trihydroxymethylbenzol (100),^[78] 4-Bromomethyl-benzoylchlorid (75),^[79]
N-Benzyliden-*p*-anisidin (147),^[80] Zink-bis-(imino-bis-carbimidsäuremethylester) (55),^[96]
 Vinylbenzylbromid (89),^[81] 4-Acetoxybenzylalkohol (64),^[82] (4-Benzyloxy-phenyl)-
 essigsäuremethylester (67),^[83] (4-Benzyloxy)-phenethyl alkohol (68),^[83] 1,3,5-
 Tri(bromomethyl)-benzol (101)^[57]

2 Synthese der Biphenol-Liganden

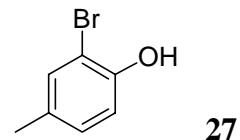
(Anmerkung: Die Versuchsbeschreibungen und Charakterisierung der Verbindungen in diesem Kapitel wurden bereits im Rahmen meiner Diplomarbeit durchgeführt. Ausnahmen hiervon sind die Versuchsdurchführungen mit Verbindung 41)

2,2'-Dihydroxy-5,5'-dimethyl-1,1'-biphenyl (28):



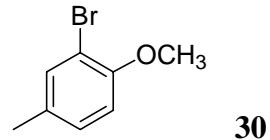
2.7 g *p*-Kresol (25.0 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde zusammen mit 4.1 g Eisen-(III)-chlorid (25.0 mmol, 1.0 Äquiv.) in 250 mL H₂O gelöst und 4 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit extrahierte man die wässrige Lösung mit 4×50 mL Et₂O. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeengt. Das erhaltene Öl wurde an Kieselgel (Eluent: PE/Aceton 7:3) chromatographiert. Das gewonnene Rohprodukt kristallisierte man zur weiteren Reinigung aus Cyclohexan um. Man erhielt 338 mg 2,2'-Dihydroxy-5,5'-dimethyl-1,1'-biphenyl (28) (1.6 mmol, 13 %) als farblosen Feststoff, dessen NMR-Daten mit denen der Literatur übereinstimmen.^[84]

Schmp.: 151-153 °C; **¹H-NMR** (250 MHz, CDCl₃): δ = 2.31 (s, 6 H, ArylCH₃), 5.76 (s, 2 H, OH), 6.87-7.10 (m, 6 H, Aryl-H); **¹³C-NMR** (63 MHz, CDCl₃): δ = 20.5 (+, CH₃), 116.5, 130.3, 131.6 (+, Aryl-C), 123.8 (quart, C-CH₃), 130.9 (quart, C-Aryl), 150.6 (quart, C-OH).

2-Brom-4-methylphenol (27):

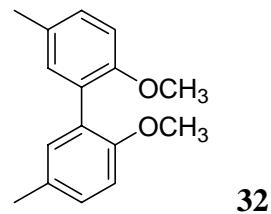
Zu einer Lösung aus 15.0 g *p*-Kresol (139 mmol, 1.0 Äquiv.) in 75 mL CHCl_3 , wurde langsam bei Raumtemperatur 7.1 mL Br_2 (139 mmol, 1.0 Äquiv.) zugetropft. Nach 24 h rühren bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Vakuumdestillation ($K_p = 95 \text{ }^\circ\text{C}$; $p = 20 \text{ Torr}$) erhielt man 23.3 g 2-Brom-4-methylphenol (**27**) (125 mmol, 90 %) als farbloses Öl, dessen NMR-Daten mit denen der Literatur übereinstimmen.^[85]

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.25$ (s, 3 H, CH_3), 5.38 (s, 1 H, OH), 6.75-7.26 (m, 3 H, Aryl- H).

2-Brom-4-methylanisol (30):

Zu einer Lösung aus 9.4 g 2-Brom-4-methylphenol (**29**) (50 mmol, 1.0 Äquiv.) in 60 mL DMSO wurden 11.2 g KOH (200 mmol, 4.0 Äquiv.) und 10 mL H_2O zugegeben. Nach vollständigem Auflösen des KOH tropfte man bei Raumtemperatur langsam 10.9 mL CH_3I (175 mmol, 3.5 Äquiv.) zu und rührte das Reaktionsgemisch weitere 24 h. Anschließend verdünnte man die Lösung mit 240 mL H_2O und extrahierte mit 4×40 mL Et_2O . Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach Vakuumdestillation ($K_p = 145 \text{ }^\circ\text{C}$; $p = 0.1 \text{ Torr}$) erhielt man 9.6 g 2-Brom-4-methylanisol (**30**) (48 mmol, 96 %) als farbloses Öl, dessen NMR-Daten mit denen der Literatur übereinstimmen.^[84]

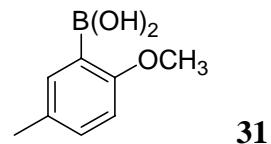
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.26$ (s, 3 H, Aryl CH_3), 3.85 (s, 3 H, OCH_3), 6.77-7.35 (m, 3 H, Aryl- H).

2,2'-Dimethoxy-5,5'-dimethyl-1,1'-biphenyl (32):

Zu einer Suspension aus 1.5 g Magnesium (60 mmol, 1.0 Äquiv.) in 50 mL Et₂O wurden 12.4 g 2-Brom-4-methylanisol (60 mmol, 1.0 Äquiv.) zugetropft. Nachdem sich das Magnesium vollständig aufgelöst hatte, gab man 13.5 g trockenes CuCl₂ (100 mmol, 1.7 Äquiv.) zur Lösung und erhielt 24 h zum Sieden. Anschließend ließ man die Lösung abkühlen und versetzte sie mit 75 mL 6 N HCl. Man trennte die organische von der wässrigen Phase ab und extrahierte die wässrige Phase mit 3×30 mL Et₂O. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Das erhaltene braune Öl wurde in 20 mL EtOH aufgenommen und auf -20 °C abgekühlt. Das gewünschte Produkt konnte mit wenig H₂O aus der Lösung ausgefällt werden. Die Reinigung des Produktes erfolgte durch nochmaliges Aufnehmen in EtOH und Ausfällen durch H₂O.

Man erhielt 2.9 g 2,2'-Dimethoxy-5,5'-dimethyl-1,1'-biphenyl (32) (24 mmol, 80 %) als farblosen Feststoff, dessen NMR-Daten mit denen der Literatur übereinstimmen.^[84]

Schmp.: 63-65 °C; **¹H-NMR** (250 MHz, CDCl₃): δ = 2.31 (s, 6 H, ArylCH₃), 3.74 (s, 6 H, OCH₃), 6.84-7.13 (m, 6 H, Aryl-H).

2-Methoxy-5-methylphenyl-boronsäure (31):

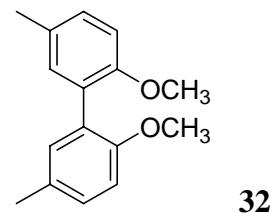
Zu einer Vorlage aus 3.2 g 2-Brom-4-methylanisol (30) (16 mmol, 1 Äquiv.) in 20 mL THF wurden unter N₂ als Inertgas bei -78 °C 10 mL 1.6 N n-BuLi (16 mmol, 1 Äquiv.) in einem Zeitraum von 15-30 min langsam zugetropft. Nach vollständiger Zugabe rührte man die Lösung weitere 15 min und versetzte sie anschließend mit 5.4 mL Borsäuretrimethylester (48 mmol, 3 Äquiv.). Nach 24 h bei Raumtemperatur, kühlte man erneut auf 0 °C und tropfte

solange 5 %ige HCl zu, bis sich ein pH von 6.5 einstellte. Zur Aufarbeitung extrahierte man die wässrige Lösung mit 3×30 mL CH₂Cl₂. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeengt. Das erhaltene Rohprodukt kristallisierte man zur Reinigung aus Cyclohexan um.

Man erhielt 1.3 g 2-Methoxy-5-methylphenyl-boronsäure (**31**) (8 mmol, 50 %) als farblosen Feststoff.

Schmp.: 93-95 °C; **¹H-NMR** (250 MHz, CDCl₃): δ = 2.30 (s, 3 H, ArylCH₃), 3.88 (s, 3 H, OCH₃), 6.48 (d, *J* = 1.9 Hz, OH), 6.79-7.71 (m, 3 H, Aryl-H); **¹³C-NMR** (63 MHz, CDCl₃): δ = 20.4 (+, CH₃), 55.6 (+, OCH₃), 109.9, 133.2, 137.3 (+, Aryl-C), 130.4, 162.6 (quart, Aryl-C), 116.00-120.00 (br. quart, Aryl-C); **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 45.1 (19.2), 77.0 (27.3), 79.0 (34.9), 90.9 (18.6), 106.9 (30.2), 121.9 (17.5), 165.0 (31.5), 166 (100.0, M⁺); **C₈H₁₁O₃B** (165,9): berechnet C 57.89, H 6.68; gefunden C 57.41, H 6.56; **IR** (KBr): ν = 3318, 2937, 1606, 1588, 1492, 1407, 1337, 1240, 1041, 812, 697 cm⁻¹.

2,2'-Dimethoxy-5,5'-dimethyl-1,1'-biphenyl (32**):**



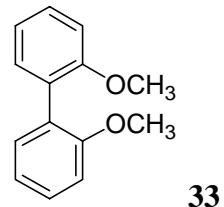
Zu einer Suspension aus 172 mg Pd(PPh₃)₄ (0.2 mmol, 0.06 Äquiv.) in 25 mL wasserfreiem DME, wurden unter N₂ als Inertgas 635 mg 2-Iod-3-methylanisol (3.2 mmol, 1.00 Äquiv.) zugegeben. Nach 10 min rühren bei Raumtemperatur versetzte man die Lösung mit 800 mg **31** (4.8 mmol, 1.50 Äquiv.), gelöst in einem Minimum an EtOH, sowie mit 3.2 mL einer 2 M Na₂CO₃-Lösung. Das Reaktionsgemisch erhitzte man 24 h zum Sieden. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Lösung filtriert und am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel (Eluent: PE/Aceton 9:1) chromatographiert. Zur weiteren Reinigung nahm man das farblose Öl in EtOH auf und fällte das Produkt bei -20°C mit wenig H₂O aus.

Man erhielt 681 mg 2,2'-Dimethoxy-5,5'-dimethyl-1,1'-biphenyl (**32**) (2.8 mmol, 88 %) als farblosen Feststoff, dessen NMR-Daten mit denen der Literatur übereinstimmen.^[84]

Schmp.: 63-65 °C; **R_f** = 0.50 (PE/Aceton 9:1);

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 2.31 (s, 6 H, ArylCH₃), 3.74 (s, 6 H, OCH₃), 6.84-7.13 (m, 6 H, Aryl-H).

2,2'-Dimethoxy-1,1'-biphenyl (33):

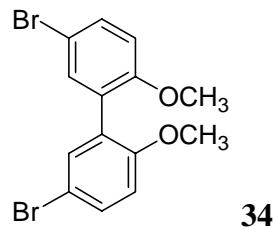


Zu einer Lösung aus 5.0 g 2,2'-Dihydroxy-1,1'-biphenyl (27 mmol, 1 Äquiv.) in 50 mL DMSO wurden 12.1 g KOH (216 mmol, 8 Äquiv.) und 10 mL H₂O zugegeben. Nach vollständigem Auflösen des KOH tropfte man langsam 13.5 mL CH₃I (216 mmol, 8 Äquiv.) zu. Nach 24 h rühren bei Raumtemperatur fällte man das Produkt mit 100 mL H₂O aus der Lösung aus. Man filtrierte den sich bildenden farblosen Niederschlag ab und kristallisierte diesen aus wenig EtOH um.

Man erhielt 5.4 g 2,2'-Dimethoxy-1,1'-biphenyl (**33**) (25 mmol, 92 %) als farblosen Feststoff, dessen NMR-Daten mit denen der Literatur übereinstimmen.^[86]

Schmp.: 152-154 °C; **¹H-NMR** (250 MHz, CDCl₃): δ = 3.75 (s, 6 H, OCH₃), 6.95-7.34 (m, 8 H, Aryl-H).

5,5'-Dibrom-2,2'-dimethoxy-1,1'-biphenyl (34):



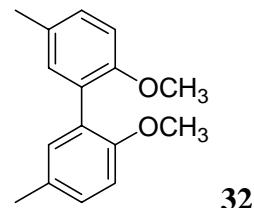
4.6 g 2,2'-Dimethoxy-1,1'-biphenyl (**33**) (21 mmol, 1.0 Äquiv.) und 5.0 g *N*-Bromsuccinimid (45 mmol, 2.1 Äquiv.) wurden in 70 mL DMF gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde 12 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 100 mL H₂O versetzt. Die wässrige Lösung

extrahierte man mit 3×30 mL CH₂Cl₂. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Das erhaltene Rohprodukt kristallisierte man zur Reinigung aus MeOH um.

Man erhielt 7.3 g 5,5'-Dibrom-2,2'-dimethoxy-1,1'-biphenyl (**34**) (20 mmol, 92 %) als rötlichen Feststoff, dessen NMR-Daten mit denen der Literatur übereinstimmen.^[87]

Schmp.: 127-129 °C; **¹H-NMR** (250 MHz, CDCl₃): δ = 3.74 (s, 6 H, OCH₃), 6.80-7.43 (m, 6 H, Aryl-H).

2,2'-Dimethoxy-5,5'-dimethyl-1,1'-biphenyl (32**):**

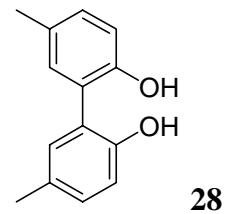


Zu einer Vorlage aus 0.85 g Magnesium (34.8 mmol, 2 Äquiv.) in 50 mL THF wurde langsam eine Lösung von 6.48 g **34** (17.4 mmol, 1 Äquiv.) in 30 mL THF zugetropft. Nun wurde das Gemisch solange zum Sieden erhitzt, bis sich das Magnesium vollständig gelöst hatte. Bei Raumtemperatur wurden anschließend 2.2 mL CH₃I (34.8 mmol, 2 Äquiv.) langsam zugetropft. Nach 24 h röhren filtrierte man den entstandenen Feststoff ab und engte die erhaltene klare Lösung am Rotationsverdampfer ein. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel chromatographiert (Eluent: PE/Aceton 9:1) und zur weiteren Reinigung in EtOH aufgenommen und mit wenig H₂O ausgefällt.

Man erhielt 2.3 g 2,2'-Dimethoxy-5,5'-dimethyl-1,1'-biphenyl (**32**) (10 mmol, 55 %) als farblosen Feststoff, dessen NMR-Daten mit denen der Literatur übereinstimmen.^[84]

Schmp.: 63-65 °C; **R_f** = 0.51 (PE/Aceton 9:1);

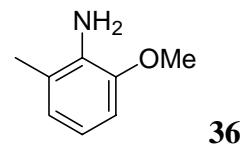
¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 2.31 (s, 6 H, ArylCH₃), 3.74 (s, 6 H, OCH₃), 6.84-7.13 (m, 6 H, Aryl-H).

2,2'-Dihydroxy-5,5'-dimethyl-1,1'-biphenyl (28):

2.0 g 2,2'-Dimethoxy-5,5'-dimethyl-1,1'-biphenyl (**32**) (8.3 mmol, 1 Äquiv.) wurden unter N₂ als Inertgas in 70 mL CH₂Cl₂ gelöst und auf -78 °C abgekühlt. Anschließend tropfte man langsam 0.8 mL BBr₃ (8.3 mmol, 1 Äquiv.) zu. Das Reaktionsgemisch wurde zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit versetzte man die Lösung mit 75 mL H₂O und trennte anschließend die organische Phase ab. Diese wurde nochmals mit 2×20 mL H₂O gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeengt. Zur weiteren Reinigung kristallisierte man das Rohprodukt aus Cyclohexan um.

Man erhielt 1.5 g 2,2'-Dihydroxy-5,5'-dimethyl-1,1'-biphenyl (**28**) (6.7 mmol, 81 %) als farblosen Feststoff, dessen NMR-Daten mit denen der Literatur übereinstimmen.^[84]

Schmp.: 151-153 °C; **¹H-NMR** (250 MHz, CDCl₃): δ = 2.31 (s, 6 H, ArylCH₃), 5.76 (s, 2 H, OH), 6.87-7.10 (m, 6 H, Aryl-H); **¹³C-NMR** (63 MHz, CDCl₃): δ = 20.5 (+, CH₃), 116.5, 130.3, 131.6 (+, Aryl-C), 123.8 (quart, C-CH₃), 130.9 (quart, C-Aryl), 150.6 (quart, C-OH).

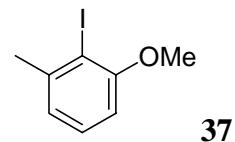
2-Amino-3-methylanisole (36):

15.0 g 2-Nitro-3-methylanisole (**35**) (90 mmol, 1.00 Äquiv.) wurden in 50 mL wasserfreiem EtOH gelöst und 24 h zusammen mit 1.0 g Raney-Ni (12 mmol, 0.13 Äquiv.) in einem Autoklaven bei Raumtemperatur und einem H₂-Druck von 100 atm gerührt. Nach dieser Zeit filtrierte man die Lösung ab und engte sie am Rotationsverdampfer ein. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Vakuumdestillation (Kp = 96 °C; p = 0.1 Torr).

Man erhielt 11.4 g 2-Amino-3-methylanisol (**36**) (84 mmol, 93 %) als farblosen Feststoff, dessen NMR-Daten mit denen der Literatur übereinstimmen.^[88]

Schmp.: 26-29 °C; **1H-NMR** (250 MHz, CDCl₃): δ = 2.18 (s, 3 H, ArylCH₃), 3.84 (s, 2 H, NH₂), 3.84 (s, 3 H, OCH₃), 6.67-6.73 (m, 3 H, Aryl-H).

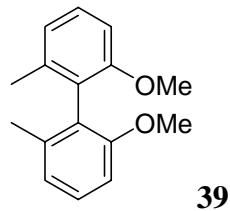
2-Iod-3-methylanisol (37**):**



Eine Vorlage aus 10.8 g 2-Amino-3-methylanisol (**36**) (79 mmol, 1 Äquiv.) in 110 mL H₂O wurde bei 0 °C mit 11 mL konz. H₂SO₄ versetzt. Zu der sich bildenden klaren Lösung tropfte man langsam 13 mL einer 6.1 M Natriumnitritlösung (79 mmol, 1 Äquiv.) zu. Das Reaktionsgemisch wurde eine halbe Stunde bei 0 °C gerührt, bevor man es portionsweise zu 45 mL einer siedenden 1.8 M Kaliumiodidlösung (79 mmol, 1 Äquiv.) überführte. Nach vollständiger Zugabe erhitzte man die Lösung eine weitere Stunde zum Sieden. Anschließend ließ man das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abkühlen und extrahierte das sich bildende Zweiphasensystem mit 3×30 mL Et₂O. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeengt. Das erhaltene Rohprodukt wurde durch Vakuumdestillation gereinigt (Kp = 160 °C; p = 0.1 Torr).

Man erhielt 16.1 g 2-Iod-3-methylanisol (**37**) (65 mmol, 82%) als roten Feststoff, dessen NMR-Daten mit denen der Literatur übereinstimmen.^[89]

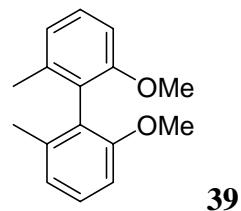
Schmp.: 40-42 °C; **1H-NMR** (250 MHz, CDCl₃): δ = 2.47 (s, 3 H, ArylCH₃), 3.88 (s, 3 H, OCH₃), 6.62-7.21 (m, 3 H, Aryl-H); **C₈H₉OI** (248,8): berechnet C 38.62 H 3.65; gefunden C 38.74 H 3.64.

2,2'-Dimethoxy-6,6'-Dimethyl-1,1'-biphenyl (39):

4.0 g 2-Iod-3-methylanisol (**37**) (16 mmol, 1.0 Äquiv.) wurden unter N₂ als Inertgas auf 220 °C erhitzt und anschließend 5.2 g aktiviertes Cu-Pulver (80 mmol, 5.0 Äquiv.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch ließ man nach 2 h bei 220°C auf 160°C abkühlen, fügte 40 mL DMF zu und erhitzte 72 h zum Sieden. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur filtrierte man die Lösung ab und erhitzte das zurückgebliebene Cu-Pulver mit 100 mL Aceton zum Sieden. Die heiße Aceton-Cu-Suspension wurde ebenfalls filtriert. Die vereinigten Filtrate wurden mit 250 mL H₂O gemischt und mit 3×50 mL Et₂O extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen trocknete man über MgSO₄, filtrierte sie und engte sie am Rotationsverdampfer ein. Das erhaltenen Rohprodukt wurde chromatographisch an Kieselgel (Eluent: PE/Aceton 20:1) ge-reinigt. Zur weiteren Reinigung kristallisierte man das Produkt aus Cyclohexan um. Man erhielt 1.2 g 2,2'-Dimethoxy-6,6'-dimethyl-1,1'-biphenyl (**39**) (4.5 mmol, 56 %) als farblosen Feststoff, dessen NMR-Daten mit denen der Literatur übereinstimmen.^[90]

Schmp.: 115-117 °C; **R_f** = 0.31 (PE/Aceton 20:1);

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.94 (s, 6 H, ArylCH₃), 3.69 (s, 6 H, OCH₃), 6.79-7.25 (m, 6 H, Aryl-H).

2,2'-Dimethoxy-6,6'-Dimethyl-1,1'-biphenyl (39):

7.44 g 2-Iod-3-methylanisol (**37**) (30 mmol, 1.0 Äquiv.) wurden in 30 mL Et₂O gelöst und anschließend zu einer Vorlage aus 0.75 g Magnesium (30 mmol, 1.0 Äquiv.) in 50 mL Et₂O

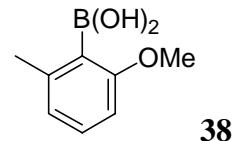
zugetropft. Nachdem sich das Magnesium vollständig aufgelöst hatte, gab man 6.72 g trockenes CuCl₂ (50 mmol, 1.7 Äquiv.) zum Reaktionsgemisch und erhielt 24 h zum Sieden. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur versetzte man die Lösung mit 75 mL 6 N HCl. Man trennte die organische von der wässrigen Phase ab. Die wässrige Phase wurde mit 3×30 mL Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Das erhaltene ölige Rohprodukt reinigte man chromatographisch an Kieselgel (Eluent: PE/Aceton 20:1).

Man erhielt 0.74 g 2,2'-Dimethoxy-6,6'-Dimethyl-1,1'-biphenyl (**39**) (6 mmol, 40 %) als farblosen Feststoff, dessen NMR-Daten mit denen der Literatur übereinstimmen.^[90]

Schmp.: 117-119 °C; **R_f** = 0.31 (PE/Aceton 20:1);

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.94 (s, 6 H, ArylCH₃), 3.69 (s, 6 H, OCH₃), 6.79-7.25 (m, 6 H, Aryl-H).

2-Methoxy-6-methylphenyl-boronsäure (**38**):



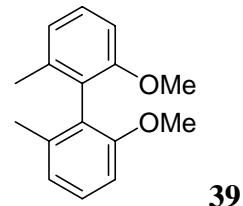
Zu einer Vorlage aus 4.0 g 2-Iod-3-methylanisol (**37**) (16 mmol, 1 Äquiv.) in 20 mL THF wurden unter N₂ als Inertgas bei -78 °C 10 mL 1.6 N *n*-BuLi (16 mmol, 1 Äquiv.) in einem Zeitraum von 15-30 min langsam zugetropft. Nach vollständiger Zugabe rührte man die Lösung weitere 15 min und versetzte sie anschließend mit 5.4 mL Borsäuretrimethylester (48 mmol, 3 Äquiv.). Nach 24 h bei Raumtemperatur kühlte man erneut auf 0 °C und tropfte solange 5 %ige HCl zu, bis sich ein pH von 6.5 einstellte. Zur Aufarbeitung extrahierte man die wässrige Phase mit 3×30 mL CH₂Cl₂. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeengt. Das erhaltene Rohprodukt chromatographierte man zur Reinigung an Kieselgel (Eluent: PE/Aceton 7:3) und kristallisierte es anschließend aus Cyclohexan um.

Man erhielt 1.5 g 2-Methoxy-6-methylphenyl-boronsäure (**38**) (9 mmol, 56 %) als farblosen Feststoff.

Schmp.: 134-136 °C; **R_f** = 0.40 (PE/Aceton 7:3);

¹H-NMR (250 MHz, Aceton-d₆): δ = 2.34 (s, 3 H, ArylCH₃), 3.75 (s, 3 H, OCH₃), 6.70-6.75 (m, 2 H, Aryl-H), 7.07 (s, 2 H, OH), 7.12-7.67 (m, 1 H, Aryl-H); **¹³C-NMR** (63 MHz, Aceton-d₆): δ = 22.3 (+, CH₃), 55.6 (+, OCH₃), 107.9, 122.9, 130.1 (+, Aryl-C), 142.8, 163.3 (quart, Aryl-C), 123.00-128.00 (br. quart, Aryl-C); **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 45.1 (18.2), 77.0 (24.3), 88.9 (16.3), 103.9 (66.9), 117.9 (33.3), 165.0 (25.3), 166.0 (100.0, M⁺); **C₈H₁₁O₃B** (165,9): berechnet C 57.89, H 6.68; gefunden C 57.79, H 6.59; **IR** (KBr): ν = 3318, 2949, 2362, 1597, 1573, 1467, 1437, 1340, 1250, 1088, 1009, 780 cm⁻¹.

2,2'-Dimethoxy-6,6'-dimethyl-1,1'-biphenyl (39):

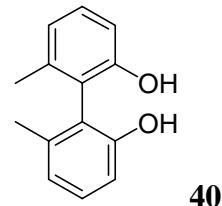


Zu einer Suspension aus 172 mg Pd(PPh₃)₄ (0.2 mmol, 0.06 Äquiv.) in 25 mL wasserfreiem DME wurden unter N₂ als Inertgas 794 mg 2-Iod-3-methylanisol (**37**) (3.2 mmol, 1.00 Äquiv.) zugegeben. Nach 10 min röhren bei Raumtemperatur versetzte man die Lösung mit 800 mg 2-Methoxy-6-methylphenyl-boronsäure (**38**) (4.8 mmol, 1.50 Äquiv.), gelöst in einem Minimum an EtOH, sowie mit 3.2 mL einer 2 M Na₂CO₃-Lösung. Das Reaktionsgemisch erhitzte man 24 h zum Sieden. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Lösung abfiltriert und am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel (Eluent: PE/Aceton 9:1) chromatographiert. Zur weiteren Reinigung nahm man das gelbliche Öl in EtOH auf und fällte das Produkt bei -20 °C mit wenig H₂O aus.

Man erhielt 292 mg 2,2'-Dimethoxy-6,6'-dimethyl-1,1'-biphenyl (**39**) (1.2 mmol, 38 %) als farblosen Feststoff, dessen NMR-Daten mit denen der Literatur übereinstimmen.^[90]

Schmp.: 116-119 °C; **R_f** = 0.51 (PE/Aceton 9:1);

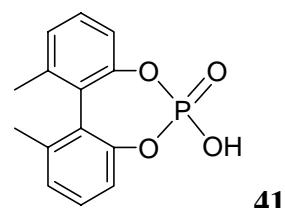
¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.94 (s, 6 H, ArylCH₃), 3.69 (s, 6 H, OCH₃), 6.79-7.25 (m, 6 H, Aryl-H).

2,2'-Dihydroxy-6,6'-dimethyl-1,1'-biphenyl (40):

2.4 g **39** (9.9 mmol, 1 Äquiv.) wurde unter N₂ als Inertgas in 75 mL CH₂Cl₂ gelöst und auf -78 °C abgekühlt. Anschließend tropfte man langsam 1.0 mL BBr₃ (10.3 mmol, 1 Äquiv.) zu. Das Reaktionsgemisch wurde zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit versetzte man die Lösung mit 100 mL H₂O und trennte die organische Phase im Scheidetrichter ab. Diese extrahierte man mit 2×20 mL Ether, trocknete sie über MgSO₄, filtrierte sie und engte sie am Rotationsverdampfer ein. Zur weiteren Reinigung wurde das Rohprodukt in 25 mL Cyclohexan zum Sieden erhitzt und soviel Aceton zugegeben, bis man eine klare Lösung erhielt. Während des Abkühlens der Lösung fiel das gewünschte Produkt aus.

Man erhielt 1.8 g 2,2'-Dihydroxy-6,6'-dimethyl-1,1'-biphenyl (**40**) (8.4 mmol, 85 %) als farblosen Feststoff, dessen NMR-Daten mit denen der Literatur übereinstimmen.^[91]

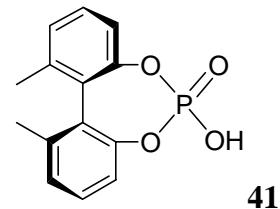
Schmp.: 159-161 °C; **¹H-NMR** (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.98 (s, 6 H, ArylCH₃), 4.79 (s, 2 H, OH), 6.85-7.21 (m, 6 H, Aryl-H); **¹³C-NMR** (63 MHz, CDCl₃): δ = 19.5 (+, CH₃), 113.2, 122.6, 130.1 (+, Aryl-C), 119.7 (quart, C-CH₃), 139.0 (quart, C-Aryl), 153.9 (quart, C-OH).

(rac)-6,6'-Dimethylbiphenyl-2,2'-diyl-hydrogenphosphat (41):

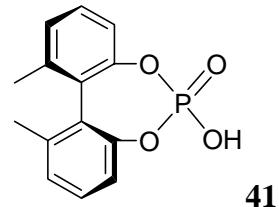
Zu einer Lösung aus 2.12 g 2,2'-Dihydroxy-6,6'-dimethyl-1,1'-biphenyl (**40**) (9.8 mmol, 1.0 Äquiv.) und 1.10 mL POCl₃ (11.9 mmol, 1.2 Äquiv.) in 10 mL CH₂Cl₂ wurden bei 30 °C

3.4 mL NEt_3 (31 mmol, 3.1 Äquiv.) langsam zugetropft. Nach vollständiger Zugabe erhitzte man weitere 3 h zum Sieden. Nach dieser Zeit ließ man das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abkühlen und filtrierte den entstandenen Niederschlag ab. Der Rückstand wurde mehrmals mit kaltem Wasser nachgewaschen und anschließend in einem THF/Wasser-Gemisch (13 mL / 4.2 mL) bei 50 °C gelöst. Nach dem Abziehen des THF unter Vakuum fiel das Rohprodukt aus der wässrigen Lösung aus und konnte abfiltriert werden. Zur weiteren Reinigung kristallisierte man den Rückstand aus MeOH um und erhielt 2.4 g 6,6'-Dimethylbiphenyl-2,2'-diyl-hydrogenphosphat (**41**) (8.6 mmol, 89 %) als farblosen Feststoff, der umgehend in die anschließende Racematspaltung eingesetzt wurde.

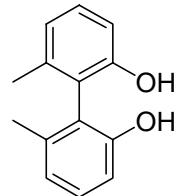
(R)-6,6'-Dimethylbiphenyl-2,2'-diyl-hydrogenphosphat (41):



1.86 g Cinchonidin (6.3 mmol, 1.05 Äquiv.) und 1.66 g (*rac*)-**41** (6.0 mmol, 1.0 Äquiv) wurden in 13.7 mL siedendem Methanol gelöst. Anschließend wurden 2.7 mL Wasser zur Lösung zugegeben und weitere 15 min zum Sieden erhitzt. Nach dieser Zeit ließ man das Reaktionsgemisch langsam auf Raumtemperatur abkühlen und stellte die Lösung über Nacht in den Gefrierschrank bei -20 °C. Der gebildete Feststoff wurde am darauffolgenden Tag abfiltriert und mit kaltem Methanol mehrmals nachgewaschen. Man erhielt 1.34 g der Cinchonidin/(*R*)-**41**-Einschlussverbindung. Die Mutterlauge wurde für die Isolierung von (*S*)-**41** aufbewahrt. Zur Freisetzung der enantiomerenreinen Verbindung (*R*)-**41** erhitzte man die Einschlussverbindung in 17 mL 6 N HCl 1 h lang auf 50 °C. Nach langsamem Abkühlen der Lösung wurde der sich dabei bildende Niederschlag abfiltriert und zur weiteren Reinigung aus MeOH umkristallisiert. Man erhielt 0.51 g (*R*)-6,6'-Dimethylbiphenyl-2,2'-diyl-hydrogenphosphat (**41**) (1.8 mmol, 42 %).

(S)-6,6'-Dimethylbiphenyl-2,2'-diyl-hydrogenphosphat (41):

Die Mutterlauge aus dem Versuch zur Synthese von (R)-**41** wurde eingeengt und der Rückstand in 17 mL 6 N HCl 1 h lang auf 50 °C erhitzt. Der sich dabei bildende farblose Feststoff wurde aus der erkalteten Lösung abfiltriert, mehrmals mit Wasser gewaschen und getrocknet. Zur Gewinnung von enantiomerenreinem (S)-(41) wurde anschließend die selbe Reaktionsdurchführung wie bereits bei der Isolierung des (R)-Enantiomers beschrieben. Anstatt Cinchonidin wurde hierbei Chinin verwendet. Nach der Kristallisation des Chinin Adduktes aus einer Methanol/Wasser-Mischung und anschließender Freisetzung von (S)-(41) erhielt man in einer Ausbeute von 39 % (S)-6,6'-Dimethylbiphenyl-2,2'-diyl-hydrogenphosphat (41).

(R)- bzw. (S)-2,2'-Dihydroxy-6,6'-dimethyl-1,1'-biphenyl (40):(R)- bzw. (S)-**40**

Zu einer Suspension aus 168 mg LiAlH₄ (4.4 mmol, 2.4 Äquiv.) in 15 mL THF wurde bei 0 °C 511 mg **41** (1.84 mmol, 1.0 Äquiv.) portionsweise zugegeben. Nach vollständiger Zugabe wurde das Reaktionsgemisch 5 h zum Sieden erhitzt. Nach dieser Zeit kühlte man die Suspension auf Raumtemperatur ab, hydrolysierte das Gemisch vorsichtig mit 2 N HCl und schüttelte es anschließend mit 3×30 mL Et₂O aus. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand konnte durch Umkristallisation aus PE gereinigt werden. Man erhielt 327 mg 2,2'-Dihydroxy-6,6'-

dimethyl-1,1'-biphenyl (**40**) (1.52 mmol, 83 %) als farblosen Feststoff, dessen NMR-Daten mit denen der Literatur übereinstimmen.^[28]

Die Enantiomerenüberschusse konnte mittels chiraler HPLC (Chiralcel OD, Eluent: *n*-Heptan/*i*-Propanol 9:1, Fluss: 0.5 mL/min) bestimmt werden. Es ergab sich für beide Enantiomere ein *ee*-Wert > 98% *ee*.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.98 (s, 6 H, ArylCH₃), 4.79 (s, 2 H, OH), 6.85-7.21 (m, 6 H, Aryl-H);

3 Synthese der BINOL/Biphenol-Komplexe

LLB, LLb (B = BINOL, b = Biphenol):

Eine Suspension aus 110 mg LaCl₃·7H₂O (0.3 mmol, 1.0 Äquiv.) in 3.5 mL THF wurde unter N₂ als Inertgas 30 min in einem Ultraschallbad bei Raumtemperatur beschallt. Während dieser Zeit kühlte man eine zweite Lösung, bestehend aus 0.8 mmol des Liganden (229 mg BINOL oder 171 mg Biphenol, 2.7 Äquiv.) in 4.4 mL THF unter N₂ als Inertgas auf 0 °C ab und tropfte anschließend 1.0 mL 1.6 N *n*-BuLi (1.6 mmol, 5.4 Äquiv.) zu. Die Lösung wurde weitere 10 min bei 0 °C gerührt, bevor man sie langsam bei Raumtemperatur zu der LaCl₃-Suspension zutropfte. Nach Zugabe von 8.5 mg NaOtBu (0.09 mmol, 0.3 Äquiv.) rührte man die Suspension 24 h bei Raumtemperatur und weitere 48 h bei 50 °C. Die so gewonnene trübe Lösung ließ man auf Raumtemperatur abkühlen und sich absetzten. Der klare überstehende Teil des Gemisches wurde als Katalysator (0.03 M) verwendet.

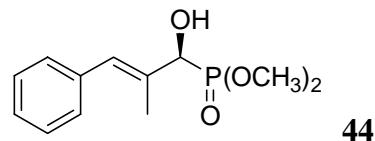
Mischkomplexe LLBⁿb^m (B BINOL, b Biphenol):

Eine Suspension aus 250 mg LaCl₃·7H₂O (0.7 mmol, 1.0 Äquiv.) in 8.0 mL THF wurde unter N₂ Inertgas 30 min in einem Ultraschallbad bei Raumtemperatur beschallt. Während dieser Zeit kühlte man eine zweite Lösung bestehend aus **m** Äquiv. Biphenol und **n** Äquiv. BINOL

(insgesamt BINOL+Biphenol: 1.8 mmol, 2.7 Äquiv.) in 10 mL THF unter N₂ als Inertgas auf 0 °C ab und tropfte anschließend 2.3 mL 1.6 N *n*-BuLi (1.6 mmol, 5.4 Äquiv.) zu. Das Reaktionsgemisch wurde weitere 10 min bei 0 °C gerührt, bevor man es langsam zur LaCl₃-Suspension zutropfte. Nach Zugabe von 20 mg NaOtBu (0.2 mmol, 0.3 Äquiv.) rührte man die Suspension 24 h bei Raumtemperatur und weitere 48 h bei 50 °C. Die so gewonnene trübe Lösung ließ man auf Raumtemperatur abkühlen und sich absetzten. Der klare überstehende Teil des Gemisches wurde als Katalysator (0.03 M) verwendet.

4 Enantioselektive Hydrophosphonylierung

1-Hydroxy-2-methyl-3-phenyl-allyl-phosphonsäuredimethylester (44):



Zu 2.5 mL (0.03 M) der Katalysatorlösung wurden 90 µL Dimethylphosphit (0.98 mmol, 1.0 Äquiv.) zugegeben. Die Lösung rührte man 1 min bei Raumtemperatur und 20 min bei -78 °C. Anschließend tropfte man 300 µL α -Methyl-*trans*-zimtaldehyd (2.14 mmol, 2.2 Äquiv.) in 2.5 mL THF innerhalb von 6 h zu. Nach weiteren 2 h röhren bei dieser Temperatur wurde die Reaktion durch Zugabe von 2 mL einer 1 N HCl-Lösung abgebrochen. Zur Aufarbeitung extrahierte man die Lösung mit 2×3 mL EtOAc. Die vereinigten organischen Phasen wurden im Vakuum eingeengt und chromatographisch an Kieselgel (Eluent: Hexan/Aceton 1:1) gereinigt. Man erhielt 1-Hydroxy-2-methyl-3-phenyl-allyl-phosphonsäuredimethylester (44) als schwach braunen Feststoff.

Die *ee*-Werte wurden durch HPLC-Messung an einer Chiralcel ODH Säule, Fluß 1mL/min, Laufmittelgemisch: Hexan/Ethanol 98:2 ermittelt, Retentionszeiten: $\tau_{minor} = 38.5$ min, $\tau_{major} = 44.4$ min.

Schmp.: 84-85 °C; **R_f** = 0.31 (Hexan/Aceton 1:1);

¹H-NMR {³¹P} (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.02 (s, 3 H, CH₃), 3.83 und 3.84 (diastereotope H, s, 6 H, OCH₃), 4.16 (s, 1 H, OH), 4.58 (s, 1 H, =CH-Ph), 6.69 (s, 1 H, =CH-Ph), 7.21-7.35 (m, 5 H, Aryl-H); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ = 15.2 (d, J_{PC} = 2.2 Hz, +, CH₃), 53.5 und 53.8 (diastereotope C, d, J_{PC} = 0.07 Hz, OCH₃), 73.6 (d, J_{PC} = 157.1 Hz, +, CH-OH), 126.7 (+, Aryl-C), 128.1 (+, Aryl-C), 128.1 (d, J_{PC} = 5.2 Hz, +, =CH-Ph), 128.9, 128.9 (+, Aryl-C), 133.4 (d, J_{PC} = 4.1 Hz, quart, =C-CH₃), 137.0 (d, J_{PC} = 2.8 Hz, quart, Aryl-C).

Katalyseergebnisse:

Komplexe mit Biphenol **45**: nachzulesen in Tabelle 2, Seite 31;

Komplexe mit Biphenol **28**: nachzulesen in Tabelle 3, Seite 33;

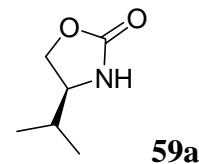
Komplexe mit Biphenol **40**: nachzulesen in Tabelle 4, Seite 35;

5 Synthese von Aza-bis(oxazolinen)

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AA1) zur Synthese der Oxazolidinone **56a-c:**

1.6 g Natrium (70 mmol, 1.0 Äquiv.) wurden in 100 mL EtOH aufgelöst und anschließend mit 1.0 Äquiv. des entsprechenden Aminoalkohols (70 mmol) sowie 9.1 g Diethylcarbonat (77 mmol, 1.1 Äquiv.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 24 h zum Sieden erhitzt. Nach dieser Zeit engte man die Lösung am Rotationsverdampfer ein, nahm den Rückstand in 20 mL CH₂Cl₂ auf und versetzte die Lösung mit 20 mL einer ges. NH₄Cl-Lösung. Das Zweiphasensystem wurde mit 2×20 mL CH₂Cl₂ ausgeschüttelt, die organischen Phasen vereint und über MgSO₄ getrocknet. Anschließend wurde das Trockenmittel abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand konnte zur Reinigung aus Et₂O bei 0 °C umkristallisiert werden. Die NMR-Daten der Produkte **56a-c** stimmen mit denen der Literatur überein.^[45]

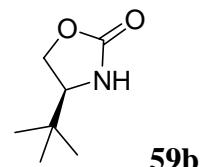
(4S)-(1-Methylethyl)-2-oxazolidinon (59a):



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AA1** wurden 7.21 g (*S*)-Valinol (70 mmol) zu (4S)-(1-Methylethyl)-2-oxazolidinon (**59a**) umgesetzt. Man erhielt 8.39 g **59a** (65 mmol, 93 %) als farblosen Feststoff.

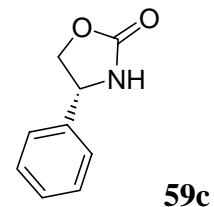
¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.90$ (d, 3 H, *J* = 6.3 Hz, CH(CH₃)₂), 0.96 (d, 3 H, *J* = 6.3 Hz, CH(CH₃)₂), 1.46-1.97 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 3.56-3.65 (m, 1 H, CH₂CH), 4.07 (dd, 1 H, *J* = 8.7, 6.3 Hz, CH₂CH), 4.48 (dd, 1 H, *J* = 8.7, 8.7 Hz, CH₂CH), 6.28 (br s, 1 H, NH).

(4S)-(1,1-Dimethylethyl)-2-oxazolidinon (59b):



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AA1** wurden 8.19 g (*S*)-*tert*-Leucinol (70 mmol) zu (4S)-(1,1-Dimethylethyl)-2-oxazolidinon (**59b**) umgesetzt. Man erhielt 8.71 g **59b** (61 mmol, 87 %) als farblosen Feststoff.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.91$ (s, 9 H, CH₃), 3.59 (m, 1 H, CH₂CH), 4.19 (dd, 1 H, *J* = 5.8, 9.0 Hz, CH₂CH), 4.36 (dd, 1 H, *J* = 8.9, 8.9 Hz, CH₂CH), 6.44 (br s, 1 H, NH).

(4*R*)-Phenyl-2-oxazolidinon (59c):

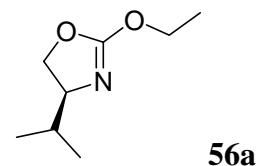
Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AA1** wurden 8.19 g (*R*)-Phenylglycinol (70 mmol) zu (4*R*)-Phenyl-2-oxazolidinon (**59c**) umgesetzt. Man erhielt 10.15 g **59c** (62 mmol, 89 %) als farblosen Feststoff.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 4.19 (dd, 1 H, *J* = 8.5, 6.9 Hz, CH₂CH), 4.74 (dd, 1 H, *J* = 8.6, 8.6 Hz, CH₂CH), 4.9 (dd, 1 H, *J* = 7.0, 7.7 Hz, CH₂CH), 6.26 (br s, 1 H, NH), 7.44-7.30 (m, 5 H, Aryl-*H*).

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AA2) für die Synthese von Ethoxyoxazolinen 56a-c:

Die zuvor synthetisierten Oxazolidinone **59a-c** (20.0 mmol, 1.0 Äquiv.) wurden in 25 mL CH₂Cl₂ gelöst und die Lösung auf 0 °C abgekühlt. Dann tropfte man langsam eine Lösung von 4.56 g Triethyloxonium-tetrafluoroborat (24 mmol, 1.2 Äquiv.) in 15 mL CH₂Cl₂ zu und ließ das Reaktionsgemisch anschließend langsam über Nacht auf Raumtemperatur aufwärmen. Nach dieser Zeit schüttete man das Reaktionsgemisch auf eine kalte ges. Na₂CO₃-Lösung. Das sich dabei bildenden Zweiphasensystem wurde mit 2×20 mL CH₂Cl₂ ausgeschüttelt, die organischen Phasen anschließend vereinigten und über MgSO₄ getrocknet. Nach Filtration und Abziehen des Lösungsmittels am Vakuum wurden die Rohprodukte erhalten, deren NMR-Daten mit denen der Literatur übereinstimmen.^[45] Die Rohprodukte wurden ohne weitere Reinigung in die Synthese der Aza-bis(oxazoline) **56a-c** eingesetzt.

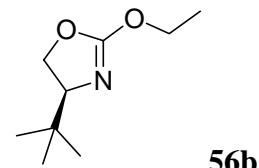
(4S)-2-Ethoxy-4-(1-methylethyl)-4,5-dihydro-oxazol (56a):



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AA2** wurden 2.58 g Oxazolidinon **59a** (20 mmol) zu (4S)-2-Ethoxy-4-(1-methylethyl)-4,5-dihydro-oxazol (**56a**) umgesetzt. Man erhielt 2.67 g **56a** (17 mmol, 85 %) als farbloses Öl.

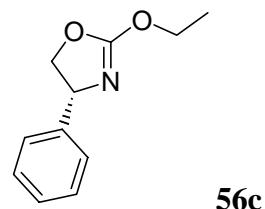
¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 0.86 (d, 3 H, *J* = 6.8 Hz, CH(CH₃)₂), 0.94 (d, 3 H, *J* = 6.8 Hz, CH(CH₃)₂), 1.35 (t, 3 H, *J* = 7.3 Hz, CH₂CH₃), 1.66-1.80 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 3.78-3.87 (m, 1 H, CHCH₂), 4.08 (dd, 1 H, *J* = 6.9, 8.2 Hz, CHCH₂), 4.25-4.38 (m, 3 H, CHCH₂ und CH₂CH₃).

(4S)-2-Ethoxy-4-(1,1-dimethylethyl)-4,5-dihydro-oxazol (56b):



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AA2** wurden 2.86 g Oxazolidinon **59b** (20 mmol) zu (4S)-2-Ethoxy-4-(1,1-dimethylethyl)-4,5-dihydro-oxazol (**56b**) umgesetzt. Man erhielt 2.77 g **56b** (16 mmol, 81 %) als farblosen Feststoff.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 0.88 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.34 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, CH₂CH₃), 3.75 (dd, 1 H, *J* = 6.6, 9.4 Hz, CH₂CH), 4.14-4.40 (m, 4 H, CH₂CH und CH₂CH₃).

(4*R*)-2-Ethoxy-4-phenyl-4,5-dihydro-oxazol (56c):

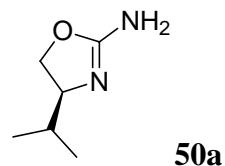
Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AA2** wurden 3.26 g Oxazolidinon **59c** (20 mmol) zu (4*R*)-2-Ethoxy-4-phenyl-4,5-dihydro-oxazol (**56c**) umgesetzt. Man erhielt 3.32 g **56c** (17 mmol, 87 %) als farblosen Feststoff.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.40 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, CH₂CH₃), 4.19 (dd, 1 H, *J* = 7.9, 7.9 Hz, CHCH₂), 4.30-4.44 (m, 2 H, CH₂CH₃), 4.74 (dd, 1 H, *J* = 9.5, 7.9 Hz, CHCH₂), 5.15 (dd, 1 H, *J* = 9.5, 7.5 Hz, CHCH₂), 7.24-7.40 (m, 5 H, Aryl-*H*).

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AA3) für die Synthese von Aminooxazolinen 50a-c:

Zu einer eisgekühlten Lösung von 1.83 mL Brom (33.0 mmol, 1.1 Äquiv.) in 40 mL Methanol gab man innerhalb einer Stunde 1.62 g NaCN (33.0 mmol, 1.1 Äquiv.) portionsweise zu. Nach Auflösung der Feststoffe wurde eine Lösung des Aminoalkohols (30.0 mmol, 1.0 Äquiv.) in 80 mL Methanol zugegeben und noch eine Stunde gerührt. Dann gab man 15 mL einer 25 %igen Ammoniak-Lösung zu und entfernte den größten Teil des Lösungsmittels im Vakuum. Unter Rühren wurde der Rückstand mit 30 mL einer 20 %igen Natronlauge versetzt, wobei eine farbloser Feststoff ausfiel. Die Mischung wurde mit 4×40 mL Essigsäureethylester ausgeschüttelt, und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittels wurden die Reste des Aminoalkohols bei 50 °C im Ölpumpenvakuum (0.01 Torr) entfernt. Man erhielt die Produkt **50a-c** als farblose Feststoffe, deren NMR-Daten mit denen der Literatur übereinstimmen.^[42a-c]

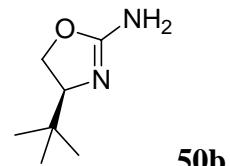
(4S)-2-Amino-4,5-dihydro-4-(1-methylethyl)-1,3-oxazol (50a):



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AA3** wurden 3.09 g (*S*)-Valinol (30.0 mmol) zu (4S)-2-Amino-4,5-dihydro-4-(1-methylethyl)-1,3-oxazol (**50a**) umgesetzt. Man erhielt 3.42 g **50a** (26.7 mmol, 89 %) als farblosen Feststoff.

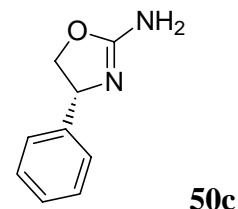
¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 0.81 (d, 3 H, *J* = 6.5 Hz, CH(CH₃)₂), 0.97 (d, 3 H, *J* = 6.5 Hz, CH(CH₃)₂), 1.56-1.71 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 3.72 (ddd, 1 H, *J* = 6.9, 6.9, 8.7 Hz, CH₂CH), 3.94 (dd, 1 H, *J* = 7.7, 7.7 Hz, CH₂CH), 4.28 (dd, 1 H, *J* = 8.3, 8.3 Hz, CH₂CH), 4.67 (br s, 2 H, NH₂).

(4S)-2-Amino-4,5-dihydro-4-(1,1-dimethylethyl)-1,3-oxazol (50b):



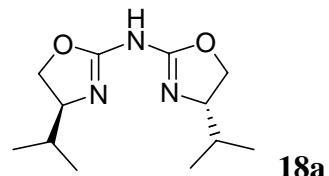
Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AA3** wurden 3.51 g (*S*)-*tert*-Leucinol (30.0 mmol) zu (4S)-2-Amino-4,5-dihydro-4-(1,1-dimethylethyl)-1,3-oxazol (**50b**) umgesetzt. Man erhielt 3.79 g **50b** (26.7 mmol, 89 %) als farblosen Feststoff.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 0.87 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 3.65 (br s, 2 H, NH₂), 3.74 (dd, 1 H, *J* = 7.1, 9.3 Hz, CH₂CH), 4.07 (dd, 1 H, *J* = 7.1, 8.3 Hz, CH₂CH), 4.21 (dd, 1 H, *J* = 8.3, 9.3 Hz, CH₂CH).

(4R)-2-Amino-4,5-dihydro-4-phenyl-1,3-oxazol (50c):

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AA3** wurden 4.11 g (*R*)-Phenylglycinol (30.0 mmol) zu (*4R*)-2-Amino-4,5-dihydro-4-phenyl-1,3-oxazol (**50c**) umgesetzt. Man erhielt 3.01 g **50c** (18.6 mmol, 62 %) als farblosen Feststoff.

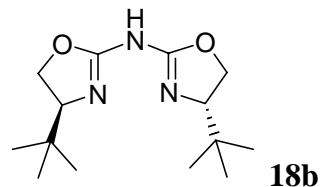
¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 4.07 (dd, 1 H, *J* = 7.7, 7.7 Hz, CHCH₂), 4.62 (dd, 1 H, *J* = 8.1, 9.1 Hz, CHCH₂), 5.10 (dd, 1 H, *J* = 7.3, 9.3 Hz, CHCH₂), 7.22-7.39 (m, 5 H, Aryl-*H*).

(4S)-Bis-[4,5-dihydro-4-(1-methylethyl)-1,3-oxazol-2-yl]-amin (18a):

942 mg Ethoxyoxazolin **56a** (6.0 mmol, 1.2 Äquiv.), 640 mg Aminooxazolin **50a** (5.0 mmol, 1.0 Äquiv.) und katalytische Mengen an *p*-Toluolsulfonsäure wurden in Toluol 24 h zum Sieden erhitzt. Anschließend engte man das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer ein und chromatographierte das Rohprodukte an Kieselgel (Eluent: PE/EA 1:9). Man erhielt 597 mg (*4S*)-Bis-[4,5-dihydro-4-(1-methylethyl)-1,3-oxazol-2-yl]-amin (**18a**) (2.5 mmol, 50 %) als farblosen Feststoff, dessen NMR-Daten mit denen der Literatur übereinstimmen.^[17]

R_f = 0.15 (PE/EA 1:9);

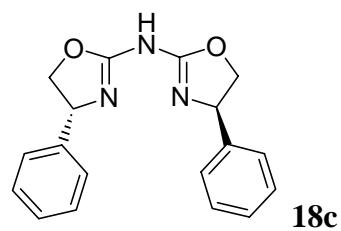
¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 0.90 (d, 6 H, *J* = 6.8 Hz, CH(CH₃)₂), 0.98 (d, 6 H, *J* = 6.8 Hz, CH(CH₃)₂), 1.65-1.79 (m, 2 H, CH(CH₃)₂), 3.78-3.87 (m, 2 H, CH₂CH), 4.05 (dd, 2 H, *J* = 7.1, 8.7 Hz, CH₂CH), 4.38 (dd, 2 H, *J* = 8.7, 8.7 Hz, CH₂CH), 8.5 (br s, 1 H, NH).

(4S)-Bis-[4,5-dihydro-4-(1,1-dimethylethyl)-1,3-oxazol-2-yl]-amin (18b):

1.03 g Ethoxyoxazolin **56b** (6.0 mmol, 1.2 Äquiv.), 710 mg Aminooxazolin **50b** (5.0 mmol, 1.0 Äquiv.) und katalytische Mengen an *p*-Toluolsulfonsäure wurden in Toluol 24 h zum Sieden erhitzt. Anschließend engte man das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer ein und chromatographierte das Rohprodukte an Kieselgel (Eluent: PE/EA 1:9). Das isolierte Produkt **18b** konnte durch Umkristallisation aus Aceton zusätzlich gereinigt werden. Man erhielt 1.22 g (4S)-Bis-[4,5-dihydro-4-(1,1-dimethylethyl)-1,3-oxazol-2-yl]-amin (**18b**) (4.6 mmol, 92 %) als farblosen Feststoff, dessen NMR-Daten mit denen der Literatur übereinstimmen.^[17]

$R_f = 0.15$ (PE/EA 1:9);

1H -NMR (250 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.9$ (s, 18 H, $C(CH_3)_3$), 3.81 (dd, 2 H, $J = 6.7, 9.4$ Hz, CH_2CH), 4.15 (dd, 2 H, $J = 6.7, 8.9$ Hz, CH_2CH), 4.30 (dd, 2 H, $J = 9.1, 9.1$ Hz, CH_2CH).

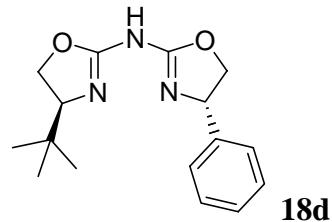
(4R)-Bis-[4,5-dihydro-4-phenyl-1,3-oxazol-2-yl]-amin (18c):

1.15 g Ethoxyoxazolin **56c** (6.0 mmol, 1.2 Äquiv.), 810 mg Aminooxazolin **50c** (5.0 mmol, 1.0 Äquiv.) und katalytische Mengen an *p*-Toluolsulfonsäure wurden in Toluol 24 h auf 50 °C erhitzt. Anschließend engte man das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer ein und chromatographierte das Rohprodukte an Kieselgel (Eluent: PE/EA 1:9). Das isolierte Produkt **18c** konnte durch Umkristallisation aus Aceton zusätzlich gereinigt werden. Man erhielt 537 mg (4R)-Bis-[4,5-dihydro-4-phenyl-1,3-oxazol-2-yl]-amin (**18c**) (1.8 mmol, 35 %) als farblosen Feststoff.

Schmp.: 198-201 °C; **R_f** = 0.17 (PE/EA 1:9); $[\alpha]_D^{20} = -475.8$ (c 1.0, CHCl₃);

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.18$ (dd, 2 H, *J* = 8.6, 7.3 Hz, CH₂CH), 4.72 (dd, 2 H, *J* = 9.3, 8.6 Hz, CH₂CH), 5.13 (dd, 2 H, *J* = 9.3, 7.3 Hz, CH₂CH), 7.39-7.25 (m, 10 H, Aryl-*H*); **¹³C-NMR** (CDCl₃) δ = 63.1 (+, CHCH₂), 73.7 (-, CHCH₂), 126.4 (+, Aryl-*C*), 128.2 (+, Aryl-*C*), 128.9 (+, Aryl-*C*), 141.3 (quart, Aryl-*C*), 166.4 (quart, NOCN); **MS** (PI-DCIMS, NH₃) *m/z* (%): 308.3 (100, MH⁺); **C₁₈H₁₇O₂N₃**: berechnet C 70.34, H 5.58, N 13.67; gefunden C 70.36, H 5.49, N 13.63; **IR** (KBr): ν = 3432, 3182, 3029, 2975, 2901, 1647, 1606, 1428, 1239, 1073, 390 cm⁻¹.

(4S,4'S)-[4,5-dihydro-4-(1,1-dimethylethyl)-1,3-oxazol-2-yl]-[4',5'-dihydro-4'-phenyl-1',3'-oxazol-2'-yl]-amin (18d):



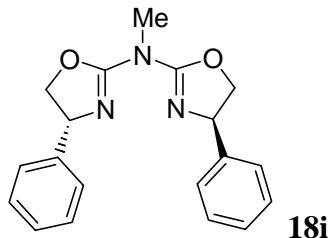
1.15 g Ethoxyoxazolin **56c** (6.0 mmol, 1.2 Äquiv.), 710 mg Aminooxazolin **50b** (5 mmol, 1.0 Äquiv.) und katalytische Mengen an *p*-Toluolsulfonsäure wurden in Toluol 24 h auf 50 °C erhitzt. Anschließend engte man das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer ein und chromatographierte das Rohprodukte an Kieselgel (Eluent: PE/EA 1:9). Das isolierte Produkte **18d** konnte durch Umkristallisation aus Aceton zusätzlich gereinigt werden. Man erhielt 918 mg **18d** (3.2 mmol, 64 %) als farblosen Feststoff.

Schmp.: 130-132 °C; **R_f** = 0.15 (PE/EA 1:9); $[\alpha]_D^{20} = +282$ (c 0.75, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.9$ (s, 9 H, C(CH₃)₃), 3.76 (dd, 1 H, *J* = 9.1, 5.6 Hz, CHCH₂), 4.09 (dd, 1 H, *J* = 8.4, 7.4 Hz, CHCH₂), 4.25 (dd, 1 H, *J* = 9.1, 5.6 Hz, CHCH₂), 4.39 (dd, 1 H, *J* = 9.1, 9.1 Hz, CHCH₂), 4.63 (dd, 1 H, *J* = 9.5, 8.4 Hz, CHCH₂), 5.18 (dd, 1 H, *J* = 9.5, 7.3 Hz, CHCH₂), 7.39-7.26 (m, 5 H, Aryl-*H*); **¹³C-NMR** (CDCl₃) δ = 25.1 (+, CH₃), 65.7 (+, CHCH₂), 66.1 (+, CHCH₂), 67.6 (-, CHCH₂), 73.4 (-, CHCH₂), 126.4 (+, Aryl-*C*), 127.6 (+, Aryl-*C*), 128.7 (+, Aryl-*C*), 143.2 (quart, Aryl-*C*), 165.9 (quart, NOCN), 166.9 (quart, NOCN); **MS** (PI-DCIMS, NH₃) *m/z* (%): 288.2 (100, MH⁺); **C₁₆H₂₁O₂N₃**: berechnet

C 66.92, H 7.31, N 14.63; gefunden C 66.70, H 7.25, N 14.38; **IR** (KBr): ν = 3262, 2957, 1636, 1589, 1387, 1068, 761, 700 cm^{-1} .

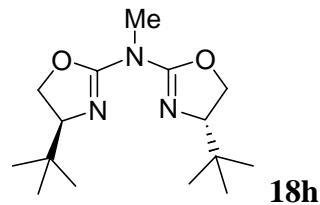
(4*R*)-Bis-[4,5-dihydro-4-phenyl-1,3-oxazol-2-yl]-methylamin (18i):



307 mg Aza-bis(oxazolin) **18c** (1.0 mmol, 1.0 Äquiv.) wurden in 4 mL THF gelöst und bei -78 °C mit 690 μL einer 1.6 N *n*-BuLi-Lösung (1.1 mmol, 1.1 Äquiv.) versetzt. Nach 10 min gab man 312 μL Methyljodid (5.0 mmol, 5.0 Äquiv.) zu, ließ auf Raumtemperatur erwärmen und rührte 24 h. Das Lösungsmittel wurde anschließend am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in 10 mL CH_2Cl_2 und 10 mL ges. NaHCO_3 -Lösung aufgenommen. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit 2×10 mL CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhielt man 311 mg (4*R*)-Bis-[4,5-dihydro-4-phenyl-1,3-oxazol-2-yl]-methylamin (**18i**) (1.0 mmol, 98 %) als schwach gelben Feststoff.

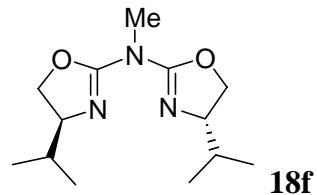
Schmp.: 60-62 °C; $[\alpha]_D^{20} = +61.4$ (c 1.0, CH_2Cl_2);

¹H-NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.52 (s, 3 H, CH_3), 4.27 (t, 2 H, J = 7.9 Hz, CH_2CH), 4.81 (dd, 2 H, J = 9.6, 8.2 Hz, CH_2CH), 5.22 (dd, 2 H, J = 9.5, 7.8 Hz, CH_2CH), 7.39-7.25 (m, 10 H, Aryl-*H*); **¹³C-NMR** (CDCl_3) δ = 36.3 (+, NCH_3), 66.5 (+, CHCH_2), 75.4 (-, CHCH_2), 125.5 (+, Aryl-*C*), 126.6 (+, Aryl-*C*), 127.7 (+, Aryl-*C*), 141.4 (quart, Aryl-*C*), 157.9 (quart, NOCN); **MS** (EI, 70 eV) m/z (%): 77.0 (43.3), 104.1 (81.7), 132.1 (38.2), 320.8 (100, M^{+}); **HRMS** ($\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$): berechnet 321.1475, gefunden 321.1477; **IR** (KBr): ν = 3437, 2921, 2362, 1669, 1476, 1389, 932 cm^{-1} .

(4S)-Bis-[4,5-dihydro-4-(1,1-dimethylethyl)-1,3-oxazol-2-yl]-methylamin (18h):

267 mg Aza-bis(oxazolin) **18b** (1.0 mmol, 1.0 Äquiv.) wurden in 4 mL THF gelöst und bei -78 °C mit 690 µL einer 1.6 N *n*-BuLi-Lösung (1.1 mmol, 1.1 Äquiv.) versetzt. Nach 10 min gab man 312 µL Methyljodid (5.0 mmol, 5.0 Äquiv.) zu, ließ auf Raumtemperatur erwärmen und rührte 24 h. Das Lösungsmittel wurde anschließend am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in 10 mL CH₂Cl₂ und 10 mL ges. NaHCO₃-Lösung aufgenommen. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit 2×10 mL CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhielt man 275 mg (4S)-Bis-[4,5-dihydro-4-(1,1-dimethylethyl)-1,3-oxazol-2-yl]-methylamin (**18h**) (1.0 mmol, 98 %) als farblosen Feststoff, dessen NMR-Daten mit denen der Literatur übereinstimmen.^[17]

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 0.88 (s, 18 H, C(CH₃)₃), 3.41 (s, 3 H, NCH₃), 3.79 (dd, 2 H, *J* = 6.7, 9.5 Hz, CH₂CH), 4.23 (dd, 2 H, *J* = 6.7, 8.7 Hz, CH₂CH), 4.35 (dd, 2 H, *J* = 9.0, 9.0 Hz, CH₂CH).

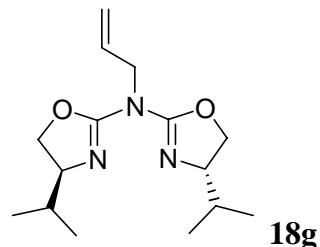
(4S)-Bis-[4,5-dihydro-4-(1-methylethyl)-1,3-oxazol-2-yl]-methylamin (18f):

239 mg Aza-bis(oxazolin) **18a** (1.0 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde in 4 mL THF gelöst und bei -78 °C mit 690 µL einer 1.6 N *n*-BuLi (1.1 mmol, 1.1 Äquiv.) versetzt. Nach 10 min gab man 312 µL Methyljodid (5.0 mmol, 5.0 Äquiv.) zu, ließ auf Raumtemperatur erwärmen und rührte 24 h. Das Lösungsmittel wurde anschließend am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in 10 mL CH₂Cl₂ und 10 mL ges. NaHCO₃-Lösung aufgenommen. Nach Trennung

der Phasen wurde die wässrige Phase mit 2×10 mL CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhielt man 248 mg (4S)-Bis-[4,5-dihydro-4-(1-methylethyl)-1,3-oxazol-2-yl]-methylamin (**18f**) (1.0 mmol, 98 %) als schwach gelbes Öl, dessen NMR-Daten mit denen der Literatur übereinstimmen.^[17]

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.87$ (d, 6 H, $J = 6.8$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.96 (d, 6 H, $J = 6.8$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.69-1.82 (m, 2 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.39 (s, 3 H, NCH_3), 3.78-3.87 (m, 2 H, CH_2CH), 4.14 (dd, 2 H, $J = 7.7, 7.7$ Hz, CH_2CH), 4.41 (dd, 2 H, $J = 8.5, 9.0$ Hz, CH_2CH).

(4S)-Bis[4,5-dihydro-4-(1-methylethyl)-1,3-oxazol-2-yl]-allylamin (18g):



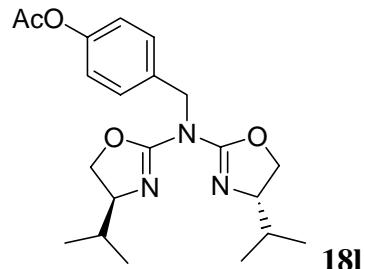
Zu einer Lösung von 120 mg Aza-bis(oxazolin) **18a** (0.50 mmol, 1.0 Äquiv.) in 4 mL THF tropfte man langsam bei -78 °C 330 μL einer 1.6 N $n\text{-BuLi}$ -Lösung (0.55 mmol, 1.1 Äquiv.) zu. Nach 10 min rühren bei gleichbleibender Temperatur gab man 170 μL Allylbromid (2.00 mmol, 4.0 Äquiv.) zum Reaktionsgemisch. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann destillierte man das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab und nahm den Rückstand in 10 mL CH_2Cl_2 und 10 mL ges. NaHCO_3 -Lösung auf. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit 2×10 mL CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhielt man 137 mg (4S)-Bis[4,5-dihydro-4-(1-methylethyl)-1,3-oxazol-2-yl]-allylamin (**18a**) (0.49 mmol, 98 %) als leicht gelbliches Öl. Zur weiteren Reinigung kann man die Substanz bei 165 °C im Ölpumpenvakuum (0.01 Torr) destillieren.

Sdp.: 165 °C (0.01 Torr); $[\alpha]_D^{20} = -14.3$ (c 1.0, MeOH);

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.85$ (d, 6 H, $J = 6.8$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.93 (d, 6 H, $J = 6.8$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.71-1.81 (m, 2 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.84-3.93 (m, 2 H, CH_2CH), 4.13 (dd, 2 H, $J =$

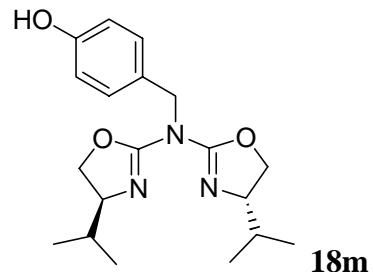
6.6, 8.3 Hz, CH_2CH), 4.36 (dd, 2 H, $J = 8.3, 9.2$ Hz, CH_2CH), 4.44 (m, 2 H, NCH_2), 5.15 (ddt, 1 H, $J = 1.5, 10.3, 1.4$, = CH -*cis*), 5.23 (ddt, 1 H, $J = 1.5, 17.1, 1.7$, = CH -*trans*), 5.93 (ddt, 1 H, $J = 10.3, 17.2, 5.4$, = CH); $^{13}\text{C-NMR}$ ($CDCl_3$) δ = 17.6 (+, $CH(CH_3)_2$), 18.6 (+, $CH(CH_3)_2$), 32.7 (+, $CH(CH_3)_2$), 51.8 (-, NCH_2), 69.7 (+, $CHCH_2$), 71.1 (-, $CHCH_2$), 116.6 (-, = CH_2), 132.8 (+, = CH); **MS** (PI-CIMS) m/z (%): 280.2 (100, MH^+); **HRMS** ($C_{15}H_{26}N_3O_2$): berechnet 280.2025, gefunden 280.2025; **IR** (KBr): ν = 3306, 2960, 2873, 1756, 1640, 1426, 1263, 971, 702.

(4S)-Bis[4,5-dihydro-4-(1-methylethyl)-1,3-oxazol-2-yl]-4-acetoxybenzylamin (18l):



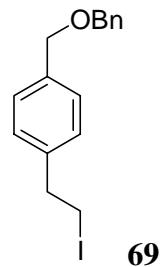
Zu einer Lösung aus 239 mg **18a** (1.00 mmol, 1.0 Äquiv.) in 4 mL THF tropfte man langsam bei -78 °C 690 µL einer 1.6 N *n*-BuLi-Lösung (0.55 mmol, 1.1 Äquiv.) zu. Nach 10 min rühren bei gleichbleibender Temperatur gab man eine zweite Lösung aus 251 mg 4-Acetoxybenzylbromid (1.10 mmol, 1.1 Äquiv.) in 3 mL THF zum Reaktionsgemisch. Die Lösung wurde anschließend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit 15 mL ges. $NaHCO_3$ und 2×15 mL CH_2Cl_2 ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. Der Rückstand konnte weder durch Säulenchromatographie an Kieselgel noch an Aluminiumoxid aufgereinigt werden.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.79 (d, 6 H, $J = 6.7$ Hz, $CH(CH_3)_2$), 0.86 (d, 6 H, $J = 6.7$ Hz, $CH(CH_3)_2$), 1.71-1.59 (m, 2 H, $CH(CH_3)_2$), 3.75-3.92 (m, 2 H, CH_2CH), 4.16-4.40 (m, 2 H, CH_2CH), 4.25-4.47 (m, 2 H, CH_2CH), 4.98 (d, 2 H, $J = 15.0$ Hz, NCH_2), 7.00 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, Aryl-*H*), 7.42 (d, 2 H, $J = 8.7$ Hz, Aryl-*H*). **MS** (PI-DCIMS) m/z (%): 240.2 (79.9), 388.5 (100, MH^+).

(4S)-Bis[4,5-dihydro-4-(1-methylethyl)-1,3-oxazol-2-yl]-4-hydroxybenzylamin (18m):

150 mg des Produktgemisches aus dem Versuch zur Synthese von **18l** wurden 2 h in einer Lösung bestehend aus 4 mL MeOH, 2 mL H₂O und 2 mL einer ges. Na₂CO₃-Lösung bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit 2×10 mL CH₂Cl₂ extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand konnte wie zuvor nicht weiter aufgereinigt werden. Die Entschützung der OH-Funktion verläuft quantitativ, da keine CH₃-Protonen der Acetyl-Schutzgruppe im Spektrum mehr erkennbar waren.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.78 (d, 6 H, *J* = 6.8 Hz, CH(CH₃)₂), 0.85 (d, 6 H, *J* = 6.8 Hz, CH(CH₃)₂), 1.71-1.59 (m, 2 H, CH(CH₃)₂), 3.75-3.92 (m, 2 H, CH₂CH), 4.16-4.40 (m, 2 H, CH₂CH), 4.25-4.47 (m, 2 H, CH₂CH), 4.98 (dd, 2 H, *J* = 15.0, 19.4 Hz, NCH₂), 6.70 (d, 2 H, *J* = 8.7 Hz, Aryl-*H*), 7.18 (d, 2 H, *J* = 8.7 Hz, Aryl-*H*); **MS** (PI-DCIMS) *m/z* (%): 235.2 (36.3), 240.2 (100.0), 346.3 (6.68, MH⁺).

2-[4-(Benzylxy)phenyl]ethyliodid (69):

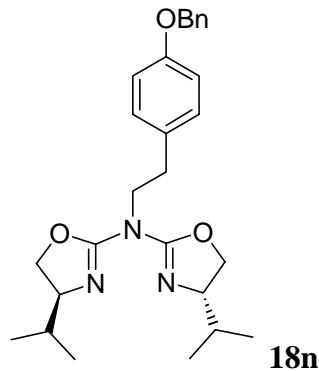
10 g (4-Benzylxy)-phenethyl alkohol (**68**) (43.9 mmol, 1.0 Äquiv.) wurden zusammen mit 4.53 g Imidazol (52.7 mmol, 1.2 Äquiv.) und 13.8 g PPh₃ (52.7 mmol, 1.2 Äquiv.) in 150 mL

Aceton gelöst. Anschließend tropfte man eine Lösung von 13.4 g Jod (52.8 mmol, 1.2 Äquiv.) in 100 mL Aceton zu und rührte das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur. Dann destillierte man das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab und chromatographierte den Rückstand an Kieselgel (Eluent: EA/PE 2:8). Man erhielt 13.6 g 2-[4-(Benzylxy)phenyl]ethyliodid (**69**) (40.4 mmol, 92 %) als farblosen Feststoff, dessen NMR-Daten mit denen der Literatur übereinstimmen.^[92]

R_f = 0.52 (EA/PE 2:8);

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.11 (t, 2 H, *J* = 7.5, CH₂Ph), 3.31 (t, 2 H, *J* = 7.1, CH₂I), 5.05 (s, 2 H, CH₂O), 6.89-6.95 (m, 2 H, Aryl-*H*), 7.08-7.14 (m, 2 H, Aryl-*H*), 7.31-7.45 (m, 5 H, Aryl-*H*).

(4S)-Bis[4,5-dihydro-4-(1-methylethyl)-1,3-oxazol-2-yl]-2’-[4’-(benzyloxy)phenyl]-ethylamin (18n):



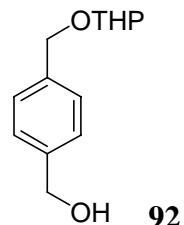
239 mg Aza-bis(oxazolin) **18a** (1.0 mmol, 1.0 Äquiv.) wurden in 4 mL THF gelöst und bei -78 °C mit 690 μ L einer 1.6 N *n*-BuLi-Lösung (1.1 mmol, 1.1 Äquiv.) versetzt. Nach 10 min gab man eine Lösung von 676 mg **69** (2.0 mmol, 2.0 Äquiv.) in 4 mL THF zu, ließ auf Raumtemperatur erwärmen und rührte 24 h. Das Lösungsmittel wurde anschließend am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in 10 mL CH₂Cl₂ und 10 mL ges. NaHCO₃-Lösung aufgenommen. Nach dem Trennen der Phasen wurde die wässrige Phase mit 2×10 mL CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels chromatographierte man den Rückstand an basischem Aluminiumoxid (Eluent: EA/PE 7:3). Man erhielt 440 mg **18n** (0.98 mmol, 98 %) als schwach gelbes Öl.

R_f = 0.20 (EA/PE 7:3);

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.86 (d, 6 H, J = 6.7 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.96 (d, 6 H, J = 6.7 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.64-1.77 (m, 2 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.75-3.87 (m, 4 H, CH_2CH und CH_2CH_2), 4.31 (dd, 2 H, J = 8.7 Hz, CH_2CH), 5.03 (s, CH_2O), 6.69 (d, 2 H, Aryl- H), 7.17 (d, 2 H, J = 8.7 Hz, Aryl- H), 7.31-7.45 (m, 5 H, Aryl- H); **MS** (PI-LSIMS) m/z (%): 450.2 (100, MH^+).

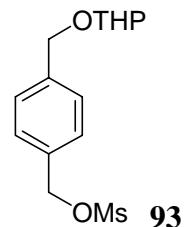
6 Synthese von Dendrimeren

[4-(Tetrahydro-pyran-2-yloxymethyl)-phenyl]-methanol (92):



3.0 g (4-Hydroxymethyl-phenyl)-methanol (21.7 mmol, 3.0 Äquiv.) wurden zusammen mit 41 mg *p*-Toluolsulfonsäure in 40 mL THF gelöst. Anschließend tropfte man eine Lösung von 656 μL Dihydro-2H-pyran (7.2 mmol, 1.0 Äquiv.) in 40 mL THF zu und rührte das Reaktionsgemisch 18 h bei Raumtemperatur. Nach dieser Zeit versetzte man die Lösung mit 20 mL 2 N K_2CO_3 -Lösung und schüttelte die entstandene THF/ H_2O Suspension mit 3×25 mL CH_2Cl_2 aus. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Rohprodukt wurde schließlich durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Eluent: EA/PE 8:2). Man erhielt 4.4 g [4-(Tetrahydro-pyran-2-yloxymethyl)-phenyl]-methanol (**92**) (19.7 mmol, 91 %) als farbloses Öl, dessen NMR-Daten mit denen der Literatur übereinstimmen.^[93]

R_f = 0.59 (EA/PE 8:2); **$^1\text{H-NMR}$** (250 MHz, CDCl_3): δ = 1.51-1.74 (m, 6 H, $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_3$), 3.53-3.56 (m, 1 H, $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)$), 3.89-3.94 (m, 1 H, $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)$), 4.50 (d, 1 H, J = 11.9 Hz, CH_2OR), 4.67-4.71 (m, 3 H, CH_2OH und ROCHOR'), 4.78 (d, 1 H, J = 11.9 Hz, CH_2OR), 7.32-7.41 (m, 4 H, Aryl- H).

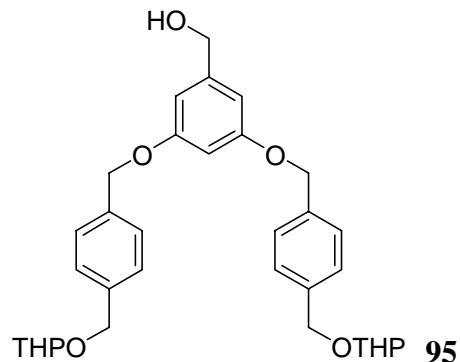
Methansulfonsäure-[4-(tetrahydro-pyran-2-yloxymethyl)]-benzylester (93):

Zu einer Lösung von 500 mg **92** (2.2 mmol, 1.0 Äquiv.) in 15 mL CH_2Cl_2 gab man 835 μL NEt_3 (6.0 mmol, 2.7 Äquiv.) und kühlte anschließend auf -20 °C ab. Dann tropfte man in einem Zeitraum von 15 min 342 μL Mesylchlorid (4.4 mmol, 2.0 Äquiv.) zu und rührte nach vollständiger Zugabe eine weitere Stunde bei -20 °C. Nach dieser Zeit wurde das Reaktionsgemisch mit 20 mL einer ges. NaHCO_3 -Lösung versetzt, und das sich bildende Zweiphasensystem mehrmals mit 10 mL CH_2Cl_2 ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phase wurden über Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Das erhaltene Rohprodukt wurde mittels Chromatographie an Kieselgel (Eluent: PE/Aceton 8:2) gereinigt und man erhielt 534 mg Methansulfonsäure-[4-(tetrahydro-pyran-2-yloxymethyl)]-benzylester (**93**) (1.78 mmol, 81 %) als farbloses Öl.

$\mathbf{R}_f = 0.23$ (PE/Aceton 8:2);

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.51\text{-}1.74$ (m, 6 H, $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_3$), 2.91 (s, 3 H, SCH_3), 3.53-3.56 (m, 1 H, $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)$), 3.89-3.94 (m, 1 H, $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)$), 4.52 (d, 1 H, $J = 12.3$ Hz, CH_2OR), 4.72 (t, 2 H, $J = 3.3$ Hz, ROCHOR'), 4.81 (d, 1 H, $J = 12.3$ Hz, CH_2OR), 5.14 (s, 2 H, CH_2OMs), 7.32-7.41 (m, 4 H, Aryl-H); **MS** (PI-DCIMS) m/z (%): 318.2 (100, $\text{M}+\text{NH}_4^+$); **IR** (KBr): $\nu = 2945, 1354, 1176, 1124, 1033, 974, 928, 815 \text{ cm}^{-1}$.

3,5-Bis[(4-(tetrahydro-pyran-2-yloxymethyl))-benzyloxy]-benzylalkohol (95):

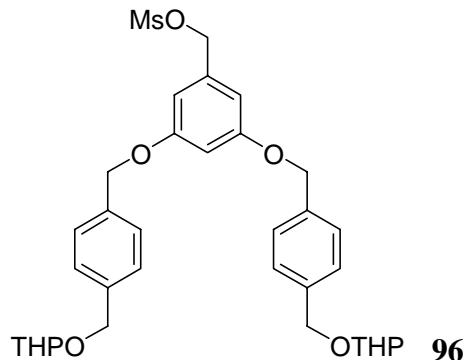


150 mg 3,5-Dihydroxy-benzylalkohol (1.1 mmol, 1.0 Äquiv.), 880 mg K₂CO₃ (6.6 mmol, 6.0 Äquiv.) und katalytische Mengen an 18-Krone-6 wurden in 40 mL Aceton gegeben und 30 min bei 40 °C gerührt. Anschließend tropfte man eine Lösung von 963 mg **93** (3.2 mmol, 3.0 Äquiv.) in 10 mL Aceton zur Suspension zu und erhitzte das Reaktionsgemisch 24 h zum Sieden. Nach Abkühlen der Lösung auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen und das erhaltene Rohprodukt zur Reinigung an Kieselgel chromatographiert (Eluent: PE/Aceton 8:2). Man erhielt 570 mg 3,5-Bis[(4-(tetrahydro-pyran-2-yloxymethyl)-benzyloxy]-benzylalkohol (**95**) (1.04 mmol, 97 %) als farbloses Öl.

$\mathbf{R}_f = 0.1$ (PE/Aceton 8:2);

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.51-1.74 (m, 12 H, OCH₂(CH₂)₃), 3.53-3.56 (m, 2 H, OCH₂(CH₂)), 3.89-3.94 (m, 2 H, OCH₂(CH₂)), 4.50 (d, 2 H, J = 11.9 Hz, CH₂OTHP), 4.60 (d, 2 H, J = 5.9, CH₂OH), 4.71 (t, 2 H, J = 3.3 Hz, ROCHOR'), 4.78 (d, 2 H, J = 11.9 Hz, CH₂OTHP), 5.01 (s, 4 H, ArylCH₂O), 6.52 (t, 1 H, J = 2.2 Hz, Aryl-H), 6.60 (d, 2 H, J = 1.98 Hz, Aryl-H), 7.32-7.41 (m, 8 H, Aryl-H); **MS** (PI-DCIMS, NH₃) *m/z* (%): 566.5 (100.0, M+NH₄⁺); **IR** (KBr): ν = 3438, 2945, 1601, 1455, 1206, 1156, 977, 906, 814 cm⁻¹.

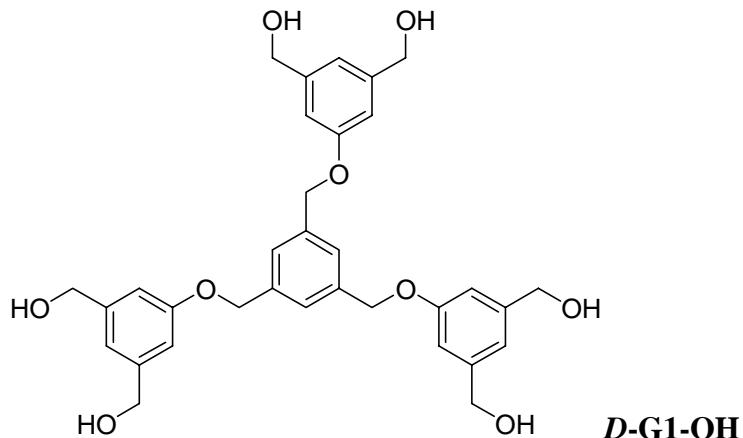
Methansulfonsäure-3,5-bis[(4-(tetrahydro-pyran-2-yloxymethyl))-benzyloxy]-benzylester (96):



Zu einer Lösung von 620 mg **95** (1.1 mmol, 1.0 Äquiv.) in 35 mL CH_2Cl_2 gab man 835 μL NEt_3 (6.0 mmol, 5.4 Äquiv.) und kühlte anschließend auf -20 °C ab. Nach vollständigem Abkühlen der Lösung tropfte man in einem Zeitraum von 15 min 171 μL Mesylchlorid (2.2 mmol, 2.2 Äquiv.) zur Lösung zu und rührte eine weitere Stunde bei -20 °C. Nach dieser Zeit wurde das Reaktionsgemisch mit 20 mL einer ges. NaHCO_3 -Lösung versetzt und das sich bildende Zweiphasensystem mehrmals mit 10 mL CH_2Cl_2 ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phase wurden über Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Das erhaltene Rohprodukt wurde mittels Chromatographie an Kieselgel (Eluent: PE/Aceton 7:3) gereinigt, und man erhielt 573 mg Methansulfonsäure-3,5-bis[(4-(tetrahydro-pyran-2-yloxymethyl))-benzyloxy]-benzylester (**96**) (0.91 mmol, 81 %) als farbloses Öl.

$\mathbf{R}_f = 0.12$ (PE/Aceton 7:3);

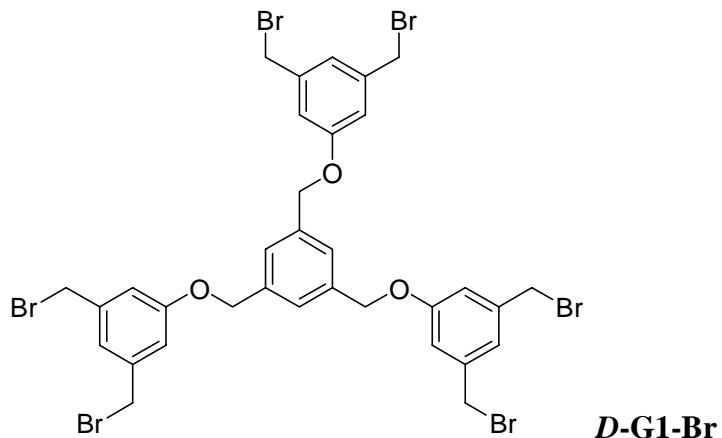
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.51\text{-}1.73$ (m, 12 H, $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_3$), 2.92 (s, 3 H, SCH_3), 3.53-3.56 (m, 2 H, $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)$), 3.89-3.95 (m, 2 H, $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)$), 4.50 (d, 2 H, $J = 11.9$ Hz, CH_2OTHP), 4.72 (t, 2 H, $J = 3.4$ Hz, ROCHOR'), 4.78 (d, 2 H, $J = 11.9$ Hz, CH_2OTHP), 5.01 (s, 4 H, ArylCH_2O), 5.14 (s, 2 H, CH_2OMs), 6.52 (t, 1 H, $J = 2.2$, Aryl-H), 6.60 (d, 2 H, $J = 1.9$, Aryl-H), 7.32-7.41 (m, 8 H, Aryl-H); **IR** (KBr): $\nu = 2945, 2873, 1601, 1518, 1458, 1354, 1172, 1068, 1033, 814 \text{ cm}^{-1}$.

1,3,5-Tris-[3,5-3,5-(dihydroxy)phenoxyethyl]benzol (D-G1-OH):

3.40 g 3,5-Bis-hydroxymethyl-phenol (**102**) (22.4 mmol, 4.0 Äquiv.) wurden zusammen mit 3.86 g K_2CO_3 (27.9 mmol, 5.0 Äquiv.) und katalytischen Mengen an 18-Krone-6 in 100 mL Aceton gegeben. Die entstandene Suspension wurde 30 min bei 40 °C erhitzt und anschließend portionsweise mit 2.00 g 1,3,5-Tris(bromomethyl)benzol (5.6 mmol, 1.0 Äquiv.) versetzt. Nach vollständiger Zugabe erhitzte man das Reaktionsgemisch 24 zum Sieden und filtrierte es nach dieser Zeit im heißen Zustand ab. Dann wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Eluent: $CH_2Cl_2/MeOH$ 8:2). Man erhielt 2.70 g 1,3,5-Tris-[3,5-3,5-(dihydroxy)phenoxyethyl]-benzol (**D-G1-OH**) (4.8 mmol, 85 %) als farblosen Feststoff.

R_f = 0.20 ($CH_2Cl_2/MeOH$ 8:2);

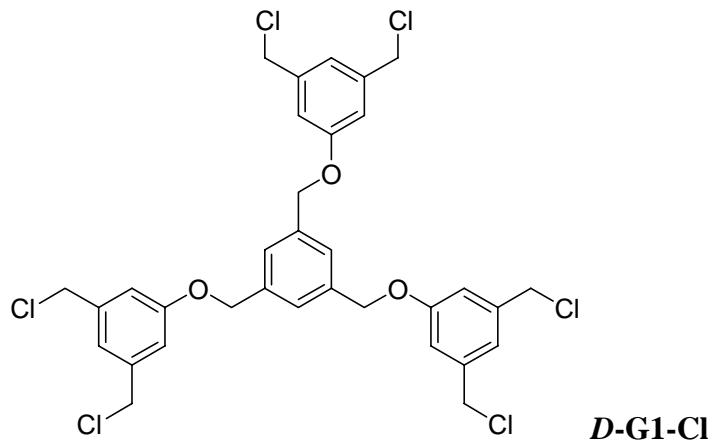
1H -NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ = 4.46 (d, 12 H, J = 5.7 Hz, CH_2OH), 5.12 (s, 6 H, CH_2OR), 5.17 (t, 6 H, J = 5.8 Hz, OH), 6.86 (s, 6 H, Aryl- H), 6.88 (s, 3 H, Aryl- H), 7.51 (s, 3 H, Aryl- H); **^{13}C -NMR** (75 MHz, $DMSO-d_6$): δ = 62.7 (-, CH_2OH), 68.8 (-, CH_2O), 116.8 (+, Aryl- C), 125.9 (+, Aryl- C), 137.6 (quart, Aryl- C), 143.9 (quart, Aryl- C), 158.2 (quart, Aryl- C); **MS** (NI-DCIMS, NH_3) m/z (%): 153.1 (29.9), 576.3 (100.0, $M^{+}\bullet$); **IR** (KBr): ν = 3370, 2920, 2876, 1597, 1455, 1294, 1019, 862, 712 cm^{-1} .

1,3,5-Tris-[3,5-3,5-bis(bromomethyl)phenoxyethyl]benzol (D-G1-Br):

100 mg **D-G1-OH** (0.17 mmol, 1.0 Äquiv.) wurden zusammen mit 481 mg CBr₄ (1.45 mmol, 1.4 Äquiv.) in 15 mL CH₂Cl₂ gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend gab man in einem Zeitraum von 15 min portionsweise 543 mg PPh₃ (2.07 mmol, 2.0 Äquiv.) zu und rührte das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur. Nach dieser Zeit wurde die Lösung am Rotationsverdampfer eingeengt und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Eluent: PE/CH₂Cl₂ 1:1). Man erhielt 102 mg 1,3,5-Tris-[3,5-3,5-bis(bromomethyl)-phenoxyethyl]-benzol (**D-G1-Br**) (0.11 mmol, 63 %) als farblosen Feststoff.

Schmp.: 139-142 °C; **R_f** = 0.55 (PE/CH₂Cl₂ 1:1);

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 4.66 (s, 12 H, CH₂Br), 5.15 (s, 6 H, CH₂OR), 7.09 (s, 6 H, Aryl-H), 7.13 (s, 3 H, Aryl-H), 7.55 (s, 3 H, Aryl-H); **¹³C-NMR** (75 MHz, DMSO-d₆): δ = 33.7 (-, CH₂Br), 69.1 (-, CH₂O), 115.5 (+, Aryl-C), 122.5 (+, Aryl-C), 126.8 (+, Aryl-C), 137.1 (quart, Aryl-C), 139.7 (quart, Aryl-C), 158.3 (quart, Aryl-C); **MS** (PI-EIMS, 70 eV) *m/z* (%): 947.7 (M⁺); **HRMS** (C₃₃H₃₀O₃Br₆) berechnet: 947.7260, gefunden: 947.7296.

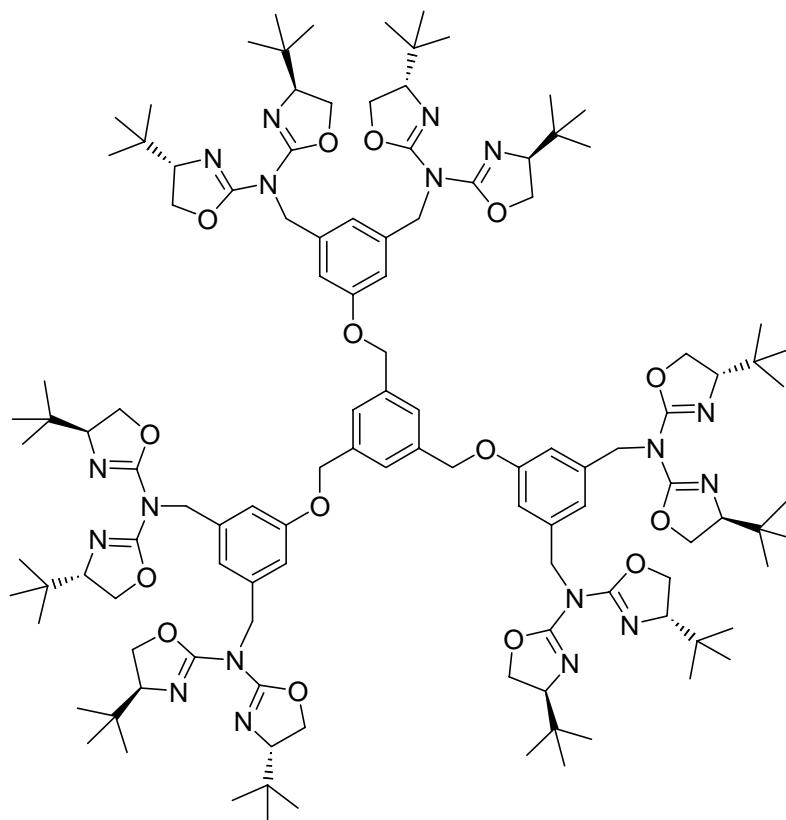
1,3,5-Tris-[3,5-3,5-bis(chloromethyl)phenoxyethyl]benzol (D-G1-Cl):

150 mg **D-G1-OH** (0.26 mmol) wurden in 10 mL SOCl_2 6 h bei 60 °C erhitzt. Anschließend destillierte man das SOCl_2 im Vakuum ab, hydrolysierte den Rückstand mit 10 mL Eiwasser und schüttelte die wässrige Phase mit 3×10 mL CH_2Cl_2 aus. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, vom Trockenmittel abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wurde anschließend an Kieselgel chromatographiert (Eluent: PE/ CH_2Cl_2 1:1). Man erhielt 134 mg 1,3,5-Tris-[3,5-3,5-bis(chloromethyl)phenoxyethyl]benzol (**D-G1-Cl**) (0.19 mmol, 75 %).

Schmp.: 132-134 °C; **R_f** = 0.55 (PE/ CH_2Cl_2 1:1);

¹H-NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 4.54 (s, 12 H, CH_2Cl), 5.11 (s, 6 H, CH_2O), 6.98 (s, 6 H, Aryl-*H*), 7.02 (s, 3 H, Aryl-*H*), 7.48 (s, 3 H, Aryl-*H*); **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl_3): δ = 45.76 (-, CH_2Cl), 69.75 (-, CH_2O), 114.97 (+, Aryl-*C*), 121.3 (+, Aryl-*C*), 126.2 (+, Aryl-*C*), 137.5 (quart, Aryl-*C*), 139.4 (quart, Aryl-*C*), 159.1 (quart, Aryl-*C*); **MS** (PI-DCIMS, NH_3) *m/z* (%): 702.0 (50), 703.9 (100.0, $\text{M}+\text{NH}_4^+$), 705.9 (83), 707.9 (37); **HRMS** ($\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{Cl}_6$) berechnet: 684.0326, gefunden: 684.0326; **IR** (KBr): ν = 3438, 2922, 1598, 1446, 1331, 1304, 1174, 710 cm^{-1} .

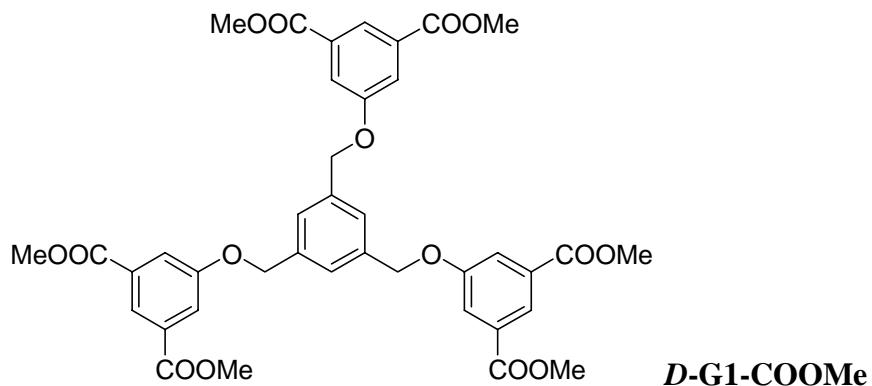
1,3,5-Tris-[3,5-3,5-bis(bis-[4',5'-dihydro-(4'S)-(1',1'-dimethylethyl)-1',3'-oxazol-2'-yl]-aminomethyl)phenoxyethyl]benzol (103):



103

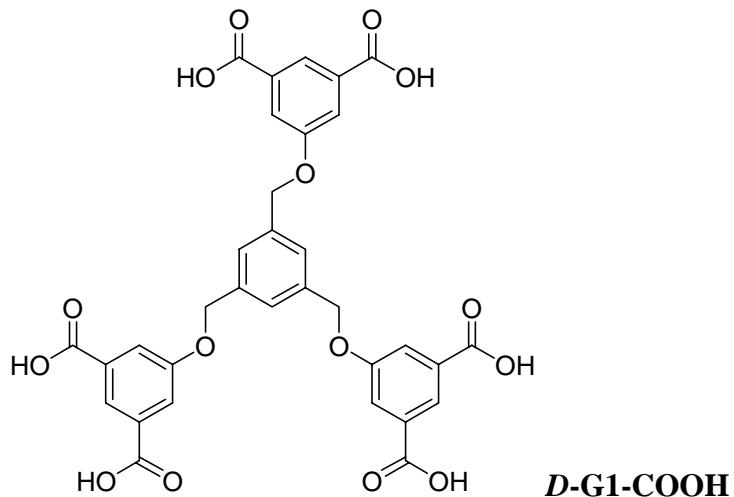
Zu einer Lösung von 102 mg **18c** (0.38 mmol, 6.6 Äquiv.) in 5 mL THF tropfte man langsam bei -78 °C 262 µL einer 1.6 N *n*-BuLi-Lösung (0.41 mmol, 7.3 Äquiv.) zu. Nach 10 min rühren bei gleichbleibender Temperatur gab man eine Lösung von 55 mg **D-G1-Br** (0.06 mmol, 1.0 Äquiv.) in 2 mL THF zum Reaktionsgemisch. Die Lösung wurde anschließend über Nacht bei RT gerührt. Zum Aufarbeiten der Lösung wurde mit 10 mL ges. NaHCO₃ und 3×10 mL CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand konnte nicht weiter durch Säulenchromatographie aufgereinigt werden, weshalb eine Auswertung der NMR-Spektren nicht eindeutig möglich war.

MS (PI-ESIMS, NH₄Ac) *m/z* (%): 1824.7 (26), 1948.8 (35), 2073.8 (15, MH⁺).

1,3,5-Tri-[3,5-bis(methoxycarbonyl)phenoxyethyl]benzol (D-G1-COOMe):

3.4 g 5-Hydroxy-isophthalsäure-dimethylester (**106**) (22.4 mmol, 4.0 Äquiv.) wurden zusammen mit 3.86 g K₂CO₃ (27.9 mmol, 5.0 Äquiv.) und katalytischen Mengen an 18-Krone-6 in 100 mL Aceton gegeben. Die entstandene Suspension wurde 30 min auf 40 °C erhitzt und anschließend portionsweise mit 2.0 g 1,3,5-Tri(bromomethyl)benzol (**101**) (5.6 mmol, 1.0 Äquiv.) versetzt. Nach vollständiger Zugabe erhitzte man das Reaktionsgemisch 24 zum Sieden und filtrierte es nach dieser Zeit im heißen Zustand ab. Das Filtrat kühlte man auf 0 °C ab, wobei ein farbloser Feststoff ausfiel der durch erneutes abfiltrieren isoliert werden konnte. Nach dem Trocknen des Feststoffes im Vakuum erhielt man 3.1 g 1,3,5-Tri-[3,5-bis(methoxycarbonyl)phenoxyethyl]benzol (**D-G1-COOMe**) (4.2 mmol, 75 %) als farblosen Feststoff, dessen NMR-Daten mit denen der Literatur übereinstimmen.^[94]

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.94 (s, 18 H, CH₃), 5.19 (s, 6 H, CH₂), 7.53 (s, 3 H, Aryl-H), 7.85 (s, 6 H, Aryl-H), 8.31 (s, 3 H, Aryl-H).

1,3,5-Tri-[3,5-(dicarboxy)phenoxyethyl]benzol (D-G1-COOH**):**

520 mg **D-G1-COOMe** (0.7 mmol, 1.0 Äquiv.) wurden zusammen mit 204 mg LiOH (8.5 mmol, 12.0 Äquiv.) in einer H₂O/THF-Lösung (jeweils 30 mL) über Nacht bei 60 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Gemisch mit 6 N HCl vorsichtig neutralisiert. Der sich dabei bildende Niederschlag wurde abfiltriert, mehrmals mit THF nachgewaschen und im Vakuum getrocknet werden. Man erhielt 453 mg 1,3,5-Tri-[3,5-(dicarboxy)phenoxyethyl]benzol (**D-G1-COOH**) (6.8 mmol, 98 %), dessen NMR-Daten mit denen der Literatur übereinstimmen.^[95]

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.29 (s, 6 H, CH₂), 7.62 (s, 3 H, Aryl-H), 7.77 (s, 6 H, Aryl-H), 8.11 (s, 3 H, Aryl-H); **MS** (ESI, NH₃) *m/z* (%): 659.3 (100, M-H⁺).

7 Immobilisierung von Aza-bis(oxazolinen)

Aktivierung von TentaGel-OH (76):

250 mg TentaGel-OH (Belegung: 0.26 mmol/g, 1.0 Äquiv.) wurden in 5 mL CH₂Cl₂ und 250 µL Pyridin suspendiert und 3 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Nach dieser Zeit gab man eine Lösung von 151.6 mg 4-Bromomethyl-benzolchlorid (**75**) (0.65 mmol, 10.0

Äquiv.) in 3 mL CH_2Cl_2 zu und schüttelte die Suspension zwei Tage lang bei Raumtemperatur. Anschließend wurde der Feststoff abfiltriert und mehrmals mit CH_2Cl_2 nachgewaschen. Der isolierte farblose Rückstand wurde im Vakuum getrocknet und man erhielt 264 mg aktiviertes TentaGel (**76**) mit einer Belegung von 0.14 mmol/g.

Elementaranalyse: C 62.09 %, H 8.54 %, Br 1.15 %.

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AA4) für die Immobilisierung von Aza-bis(oxazolinen) **18a,b an **76** zu den Produkten **77a,b**:**

3.0 mmol des Aza-bis(oxazolins) **18a,b** (3.0 Äquiv.) wurden in 8 mL THF gelöst und bei -78 °C mit 2.07 mL einer 1.6 N *n*-BuLi-Lösung (3.3 mmol, 3.3 Äquiv.) versetzt. Nach 10 min ließ man auf Raumtemperatur erwärmen und gab langsam eine Suspension aus 71 mg **76** (1.0 Äquiv.) in 5 mL THF zu. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend drei Tage bei Raumtemperatur geschüttelt und nach dieser Zeit abfiltriert. Der Rückstand wurde mehrmals mit THF und CH_2Cl_2 nachgewaschen und getrocknet. Man erhielt TentaGel-Aza-BOX **77a,b** als schwach gelben Feststoff.

ⁱPropyl-Ligand **77a**: **Elementaranalyse:** C 62.86 %, H 9.04 %, N 0.50

Belegung 0.12 mmol/g;

ⁱButyl-Ligand **77b**: **Elementaranalyse:** C 62.99 %, H 9.07 %, N 0.42

Belegung 0.10 mmol/g;

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AA5) für die Formulierung der Komplexe $\text{Cu(II)}\cdot\text{77a}$ und $\text{Cu(II)}\cdot\text{77b}$:

0.030 mmol **77** (2.1 Äquiv.) wurden in 5 mL THF suspendiert und mit einer Lösung von 5 mg $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (0.014 mmol, 1.0 Äquiv.) in 2 mL THF versetzt. Die erhaltenen Suspension wurde zwei Tage bei Raumtemperatur geschüttelt und anschließend der Rückstand abfiltriert. Der schwach grüne Rückstand wurde mehrmals mit THF nachgewaschen und getrocknet. Die auf diese Weise gewonnenen Kupfer-(II)-Komplexe wurden in die enantioselektive Cyclopropanierung eingesetzt.

Aktivierung von Merrifield-Harz (87):

500 mg Merrifield-Harz (Belegung 1.0-1.5 mmol/g) wurden zusammen mit 4.0 g NaBr (39.3 mmol) und 1.0 g NBu_4Br (3.3 mmol) in einer $\text{H}_2\text{O}/\text{Benzol}$ Emulsion (jeweils 15 mL) fünf Tage bei 60 °C erhitzt. Nach dieser Zeit wurde der Feststoff abfiltriert, mehrmals intensiv mit CH_2Cl_2 nachgewaschen und anschließend getrocknet. Man erhielt 529 mg **87** mit einer Belegung von 0.99 mmol/g als farblosen Feststoff.

Elementaranalyse: C 83.34 %, H 7.16 %, Br 7.96 %.

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AA6) für die Immobilisierung von Aza-bis(oxazolinen) **18a,b an **87** zu den Produkten **88a,b** - „Grafting“:**

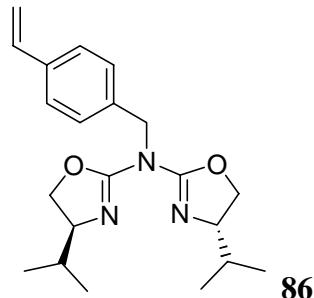
3.75 mmol des Aza-bis(oxazolins) **18a,b** (7.5 Äquiv.) wurden in THF gelöst und bei -78 °C mit 3.45 mL einer 1.6 N *n*-BuLi-Lösung (4.12 mmol, 8.25 Äquiv.) versetzt. Nach 10 min ließ man auf Raumtemperatur erwärmen und gab langsam eine Suspension aus 500 mg **87** (0.5 mmol, 1.0 Äquiv.) in 5 mL THF zu. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend drei Tage bei Raumtemperatur geschüttelt und nach dieser Zeit abfiltriert. Der Rückstand wurde mehrmals mit THF und CH_2Cl_2 nachgewaschen und getrocknet. Man erhielt **88** als schwach orangen Feststoff.

ⁱPropyl-Ligand **88a**: **Elementaranalyse:** C 67.96 %, H 6.73 %, N 2.11

Belegung 0.50 mmol/g;

^tButyl-Ligand **88b**: **Elementaranalyse:** C 67.35 %, H 6.51 %, N 2.38

Belegung 0.57 mmol/g;

(4S)-Bis[4,5-dihydro-4-(1-methylethyl)-1,3-oxazol-2-yl]-4-vinylbenzylamin (86):

Zu einer Lösung aus 239 mg **18a** (1.0 mmol, 1.0 Äquiv.) in 3 mL THF tropfte man langsam bei -78 °C 690 µL einer 1.6 N *n*-BuLi-Lösung (1.1 mmol, 1.1 Äquiv.) zu. Nach 10 min röhren bei gleichbleibender Temperatur gab man eine zweite Lösung aus 225 mg 4-Vinylbenzylbromid (1.20 mmol, 1.2 Äquiv.) in 3 mL THF zum Reaktionsgemisch. Die Lösung wurde anschließend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit 10 mL ges. NaHCO₃ und 3×10 mL CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wurde sofort in die folgende Polymerisationsreaktion eingesetzt.

Immobilisierung von **18a zum Produkt **90** - „Copolymerisation“:**

7 mol% des aktivierten Aza-BOX-Liganden **86** (0.44 mmol), 42 mol% Styrol (2.60 mmol) und 51 mol% DVB (3.17 mmol) wurden zusammen mit katalytischen Mengen an AIBN 24 h bei 80 °C in Toluol erhitzt. Nach dieser Zeit wurde das gebildete Polymer durch zerbrechen des Kolbens isoliert, mit dem Mörser zerkleinert und mehrmals mit CH₂Cl₂ nachgewaschen. Anschließend trocknete man das Polymer im Vakuum.

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AA7) zur Formulierung der Komplexe Cu(II)·88a**, Cu(II)·**88a** und Cu(II)·**90**:**

0.3 mmol **88a,b** bzw. **90** (1.0 Äquiv.) wurden zusammen mit 180 mg Cu-(II)-OTf (0.5 mmol, 1.6 Äquiv.) drei Tage lang in 20 mL THF gerührt. Nach dieser Zeit wurde der Feststoff

abfiltriert und zwei Tage lang in einer Soxleth-Apparatur mit MeOH extrahiert. Anschließend trocknete man den tief grünen Feststoff. Die auf diese Weise gewonnenen Komplexe Cu(II)·**88a**, Cu(II)·**88a** und Cu(II)·**90** wurden in die enantioselektive Cyclopropanierung eingesetzt.

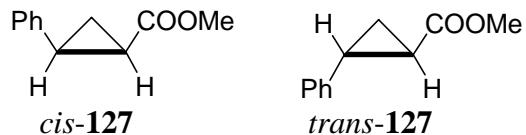
8 Enantioselektive Katalysen mit Aza-bis(oxazolinen)

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AA8) für die Enantioselektive Cyclopropanierung mit TentaGel-gebundenen Aza-bis(oxazolinen) (77a, 77b):

3 mol% ($3 \cdot 10^{-2}$ mmol, bezogen auf Diazoverbindung) des Katalysators Cu(II)·**77** wurden in 3 mL CH₂Cl₂ suspendiert und 2 h lang bei Raumtemperatur geschüttelt. Nach dieser Zeit gab man zunächst 66 µL einer 5 %igen Phenylhydrazin-Lösung und nach weiteren 15 min 6 mmol des Olefins zu. Über einen Zeitraum von 8 h wurde anschließend mit einer Spritzenpumpe Diazoessigsäuremethylester (1 mL einer 8 %igen Lösung in CH₂Cl₂, verdünnt auf 8 mL, 1.0 mmol) langsam zugetropft. Nach zwei Tagen wurde der Katalysator vom Reaktionsgemisch abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Zu Reinigung wurde der erhaltene Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Eluent: PE/EA 10:1).

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AA9) für die Enantioselektive Cyclopropanierung mit Merrifield-gebundenen Aza-bis(oxazolinen) (88a, 88b, 90):

1.5 mol% ($1.5 \cdot 10^{-2}$ mmol, bezogen auf Diazoverbindung) von Cu(II)·**77**, Cu(II)·**88** oder Cu(II)·**90** wurden in 3 mL CH₂Cl₂ suspendiert und 2 h lang bei Raumtemperatur geschüttelt. Nach dieser Zeit gab man zunächst 32 µL einer 5 %igen Phenylhydrazin-Lösung und nach weiteren 15 min 6 mmol des Olefins zu. Über einen Zeitraum von 8 h wurde anschließend mit einer Spritzenpumpe Diazoessigsäuremethylester (1 mL einer 8 %igen Lösung in CH₂Cl₂, verdünnt auf 9 mL, 1.0 mmol) langsam zugetropft. Nach vier Tagen wurde der Katalysator vom Reaktionsgemisch abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Zu Reinigung wurde der erhaltene Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Eluent: PE/EE 10:1).

2-Phenyl-cyclopropancarbonsäuremethylester (127):

Nach den allgemeinen Arbeitsvorschriften **AA8** und **AA9** wurden 690 μ L Styrol (6.0 mmol) zu *trans*- und *cis*-**127** umgesetzt.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.32$ (ddd, 1 H (Hauptdiast.), $J = 4.5, 6.5, 8.4$ Hz, CHCH_2CH), 1.34 (ddd, 1 H (Nebendiast.), $J = 5.1, 7.8, 8.7$ Hz, CHCH_2CH), 1.60 (ddd, 1 H (Hauptdiast.), $J = 4.5, 5.3, 9.2$ Hz, CHCH_2CH), 1.71 (ddd, 1 H (Nebendiast.), $J = 5.1, 5.6, 7.5$ Hz, CHCH_2CH), 1.91 (ddd, 1 H (Hauptdiast.), $J = 4.2, 5.3, 8.4$ Hz, CHPh), 1.71 (ddd, 1 H (Nebendiast.), $J = 5.1, 5.6, 7.5$ Hz, CHCH_2CH), 2.10 (ddd, 1 H (Nebendiast.), $J = 5.6, 7.9, 9.2$ Hz, CHPh), 2.53 (ddd, 1 H (Hauptdiast.), $J = 4.1, 6.5, 9.2$ Hz, CHCO), 2.58 (ddd, 1 H (Nebendiast.), $J = 7.5, 8.7, 9.2$ Hz, CHCO), 3.41 (s, 3 H (Nebendiast.), OCH_3), 3.72 (s, 3 H (Hauptdiast.), OCH_3), 7.07-7.11 (m, 4 H, Aryl- H), 7.17-7.31 (m, 6 H, Aryl- H).

Das *cis/trans*-Verhältnis wurde mittels GC bestimmt: Carlo Ebra 8190, DB1310 Säule (60 m x 0.25 mm), He als Trägergas.

Die Enantiomerenüberschüsse wurden ebenfalls mittels chiraler GC bestimmt werden: Fisons 8130, Trennbedingungen: CP-Chiralsil DEX, CB-Säule (25 m x 0.25 mm), Ofentemperatur: 115 °C, Trägergas: He (123 kPa, Fluss: 2.56 mL/min).

Retentionszeiten: $\tau_{\text{trans/Major}} = 19.0$ min, $\tau_{\text{trans/Minor}} = 19.8$ min, $\tau_{\text{cis/Major}} = 18.3$ min, $\tau_{\text{cis/Minor}} = 16.8$ min.

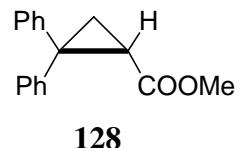
TentaGel gebundene Katalysatoren:

$\text{Cu(II)} \cdot \mathbf{77a,b}$: nachzulesen in Tabelle 8, Seite 93

Merrifield gebundene Katalysatoren:

$\text{Cu(II)} \cdot \mathbf{88a,b}$: nachzulesen in Tabelle 9, Seite 96

$\text{Cu(I)} \cdot \mathbf{90}$: nachzulesen in Tabelle 9, Seite 96

2,2-Diphenyl-cyclopropancarbonsäuremethylester (128):

Nach den allgemeinen Arbeitsvorschriften **AA8** und **AA9** wurden 1.056 mL Diphenylethen (6.0 mmol) mit der angegebenen Menge an Diazoessigsäuremethylester umgesetzt.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.61 (dd, 1 H, *J* = 4.8, 8.2 Hz, CH₂), 2.17 (dd, 1 H, *J* = 4.9, 5.9 Hz, CH₂), 2.55 (dd, 1 H, *J* = 5.9, 8.1 Hz, CH), 3.48 (s, 3 H, OCH₃), 7.16-7.36 (m, 10 H, Aryl-H).

Die Enantiomerenüberschüsse konnten mittels GC bestimmt werden: B-DA Astec-ICT (30 m x 0.25 mm), Ofentemperatur: 140 °C, Trägergas: He (252 Kpa), Fluss: 8 mL/min.

Retentionszeiten: $\tau_{\text{Minor}} = 34.8$ min, $\tau_{\text{Major}} = 37.6$ min.

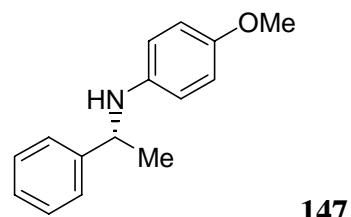
TentaGel gebundene Katalysatoren:

Cu(I)-**77a,b**: nachzulesen in Tabelle 8, Seite 93

Merrifield gebundene Katalysatoren:

Cu(I)-**88a,b**: nachzulesen in Tabelle 9, Seite 96

Cu(I)-**90**: nachzulesen in Tabelle 9, Seite 96

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AA10) für die enantioselektive Addition von Methylolithium an *N*-Benzyliden-*p*-anisidin:

0.2 mmol Aza-BOX-Ligand (1.0 Äquiv.) wurden in 2 mL Toluol gelöst und anschließend bei -85 °C mit 250 µL einer 1.6 N Lösung von MeLi in Et₂O (0.4 mmol, 2.0 Äquiv.) versetzt. Das Gemisch wurde 30 min gerührt, bevor man über einen Zeitraum von 5 min eine zweite Lösung von 41.6 mg *N*-benzyliden-*p*-anisidin (0.2 mmol, 1.0 Äquiv.) in 2.5 mL Toluol langsam zutropfte. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h bei -85 °C gerührt und anschließend mit

2 mL MeOH hydrolysiert. Nach Aufwärmen auf Raumtemperatur verdünnte man die Lösung mit 5 mL H₂O und 5 mL Et₂O. Die wässrige Phase wurde mit 2×5 mL Et₂O ausgeschüttelt, die gesammelten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und am Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde zur Reinigung an Kieselgel chromatographiert (Eluent: EA/PE 1:9) und man erhielt *N*-(4-Methoxyphenyl)- α -methylbenzmethamin (**147**) als farblosen Feststoff, dessen NMR-Daten mit denen der Literatur übereinstimmen.^[73]

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.50 (d, 3 H, *J* = 6.7 Hz, CH₃), 3.70 (s, 3 H, OCH₃), 3.80 (br s, 1 H, NH), 4.41 (q, 1 H, *J* = 6.7 Hz, CHCH₃), 6.46-6.52 (m, 2 H, Aryl-H), 6.68-6.75 (m, 2 H, Aryl-H), 7.21-7.39 (m, 5 H, Aryl-H).

Die Enantiomerenüberschüsse konnten mittels chiraler HPLC ermittelt werden: Chiralcel ODH (25 x 4.6 mm, Daisel Chemical Industries Tokyo), Eluent: Hexan/Ethanol 99:1, Fluß 0.6 mL/min, λ = 254 nm, Retentionszeiten: τ_R = 20.56 min, τ_S = 22.30 min.

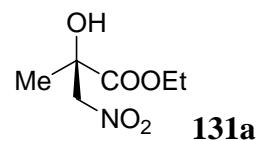
Katalyseergebnisse (Tabelle 11, Seite 107):

18f: Ausbeute > 95 %, ee(**147**) = 33% ee;

18h: Ausbeute > 95 %, ee(**147**) = 71% ee;

18i: Ausbeute > 95 %, ee(**147**) = -83% ee;

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AA11) für die enantioselektive Nitroaldolreaktion:



36.2 mg Cu(OTf)₂ (0.100 mmol, 2.0 Äquiv.) wurden mit 0.105 mmol Aza-BOX-Ligand in 2 mL CH₃NO₂ gelöst und die Lösung 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit wurden 54.8 μ L Ethylpyruvat (0.500 mmol, 1.0 Äquiv.) gefolgt von 14 μ L NEt₃ (0.500 mmol, 1.0 Äquiv.) zur Lösung zugegeben und das erhaltene Reaktionsgemisch nochmals 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Lösung über wenig Kieselgel abfiltriert und mit viel Et₂O nachgewaschen. Das Filtrat engte man am Vakuum ein und der Rückstand wurde an Kieselgel chromatographiert (Eluent: CH₂Cl₂/Et₂O 9:1). Man erhielt 2-Hydroxy-2-

methyl-3-nitropropansäureethylester (**131a**) als leicht gelbes Öl, dessen NMR-Daten mit denen der Literatur übereinstimmen.^[69]

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.33 (t, 3 H, *J* = 7.3 Hz, CH₂CH₃), 1.45 (s, 3 H, CCH₃), 3.71 (br s, 1 H, OH), 4.34 (m, 2 H, CH₂CH₃), 4.55 (d, 1 H, *J* = 14 Hz, CH₂N), 4.83 (d, 1 H, *J* = 14 Hz, CH₂N).

Die Enantiomerenüberschüsse konnten mittels chiraler HPLC ermittelt werden: Chiralcel AS, Eluent: Hexan/Ethanol 99:1, Fluß 1 mL/min, λ = 220 nm, Retentionszeiten: τ_R = 45.58 min, τ_S = 39.47 min.

Katalyseergebnisse (Tabelle 10, Seite 103):

Cu(II)·**18b**: Ausbeute = 93 %, *ee*(**131a**) = 56% *ee*;

Cu(II)·**18h**: Ausbeute > 95 %, *ee*(**131a**) = *rac*;

Cu(II)·**88b**: Ausbeute > 95 %, *ee*(**131a**) = *rac*;

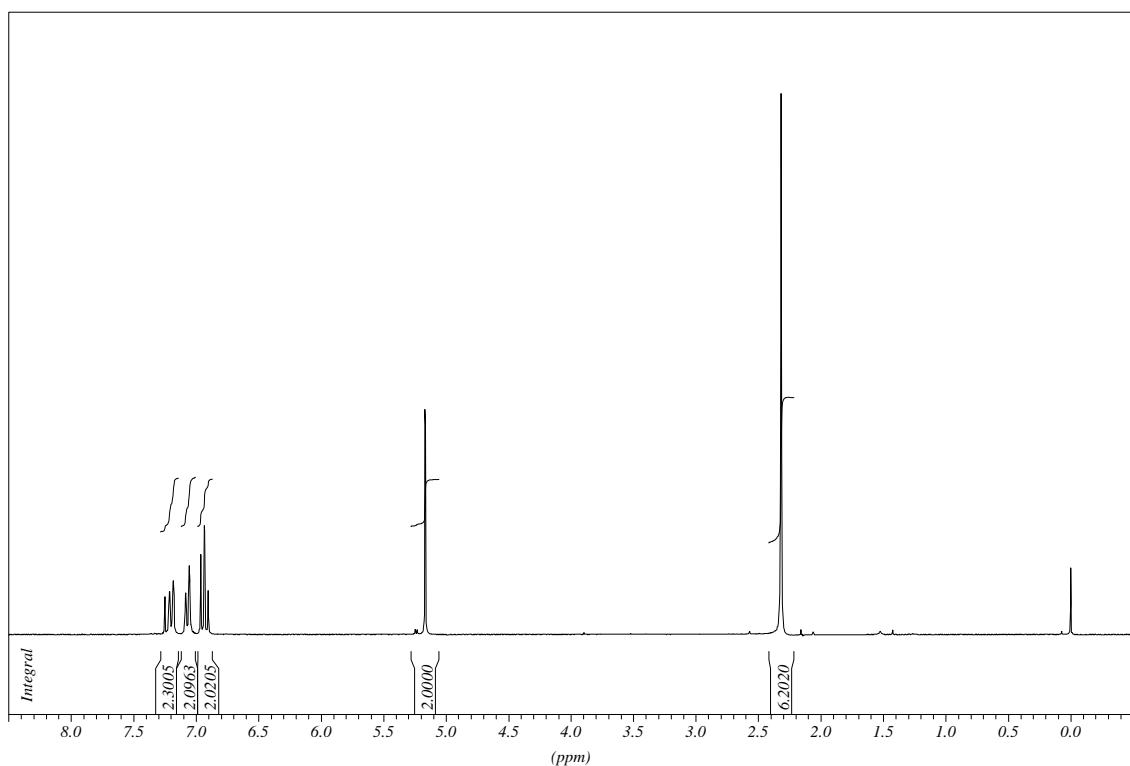
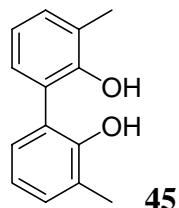
Zn(II)·**18b**: Ausbeute > 95 %, *ee*(**131a**) = *rac*;

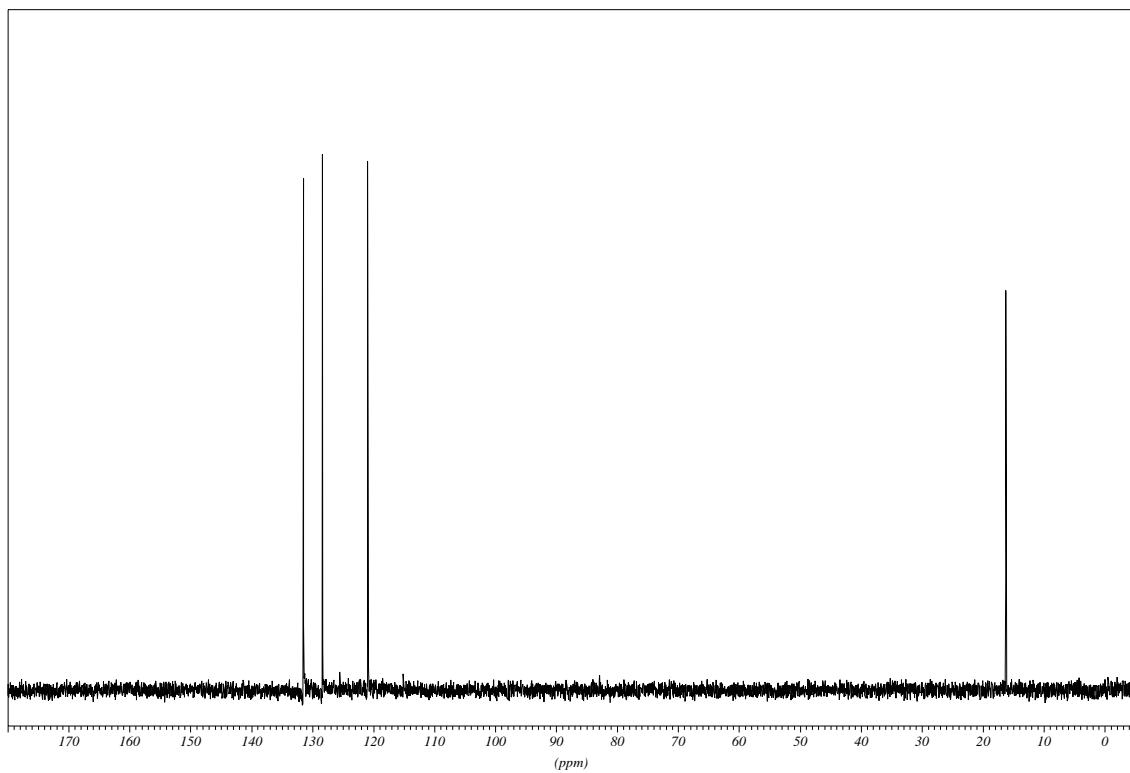
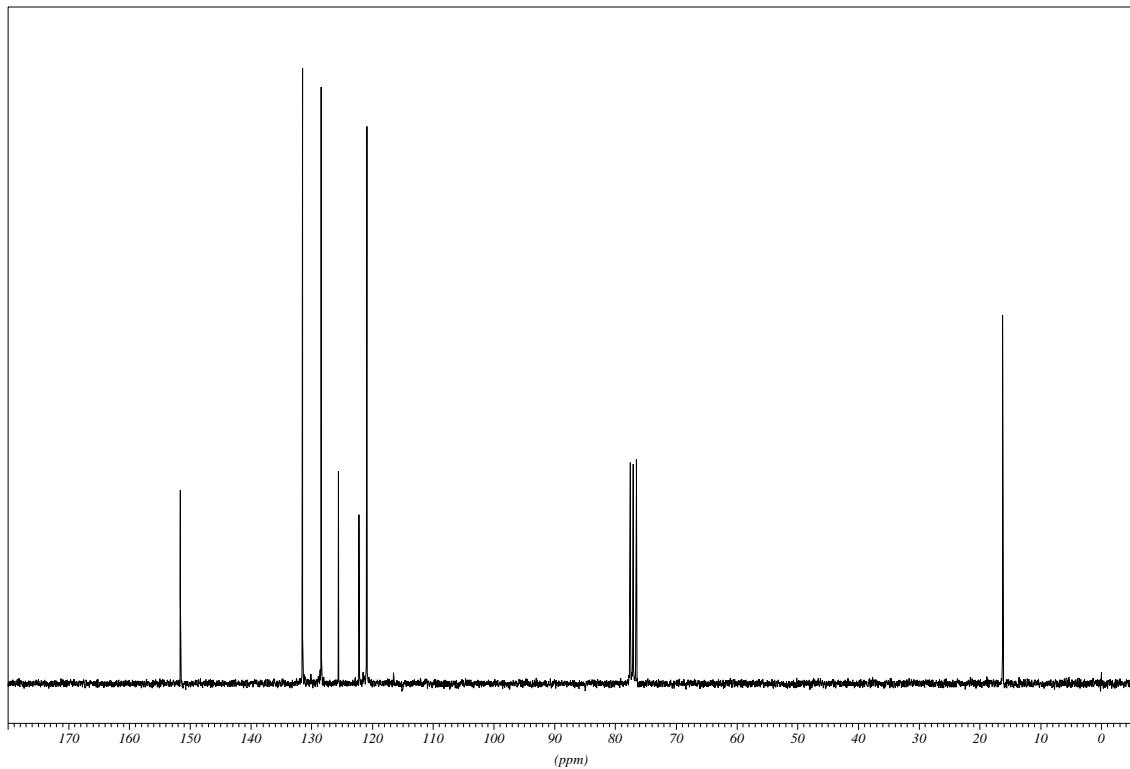
Zn(II)·**18h**: Ausbeute = 89 %, *ee*(**131a**) = -22% *ee*;

D Spektrenanhang und Röntgenographische Daten

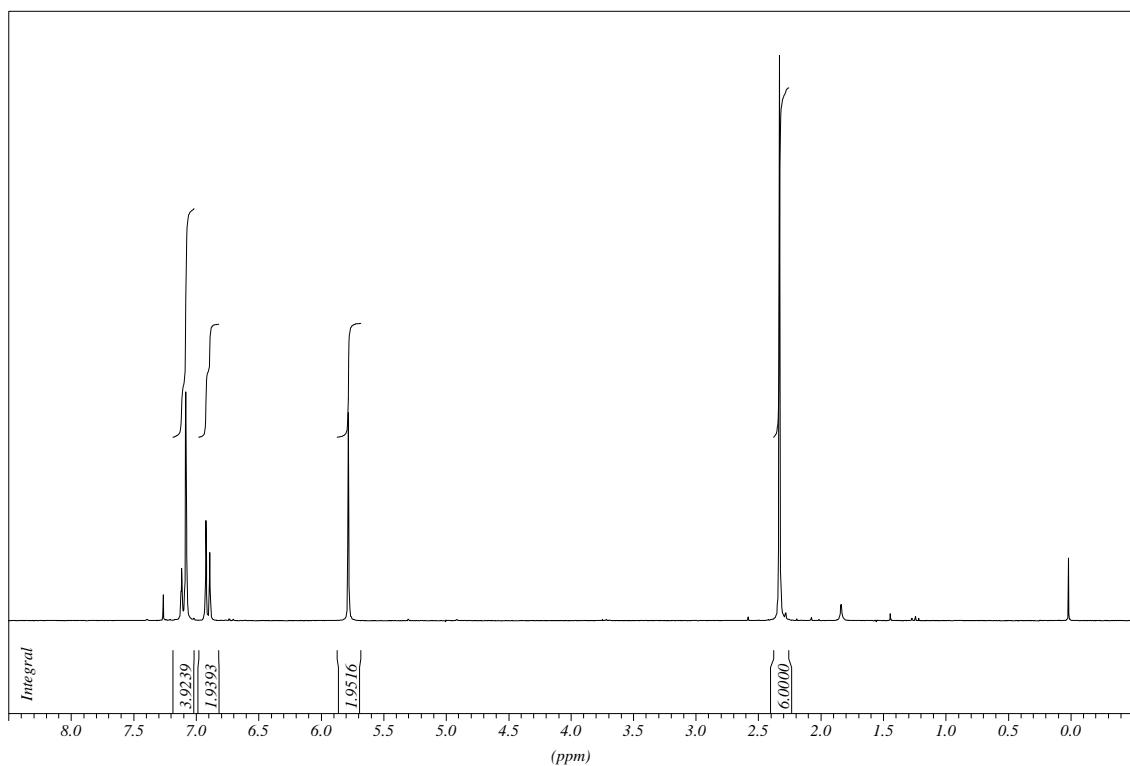
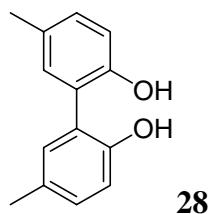
(Reihenfolge der Spektren: ^1H -, ^{13}C -, DEPT-Spektren)

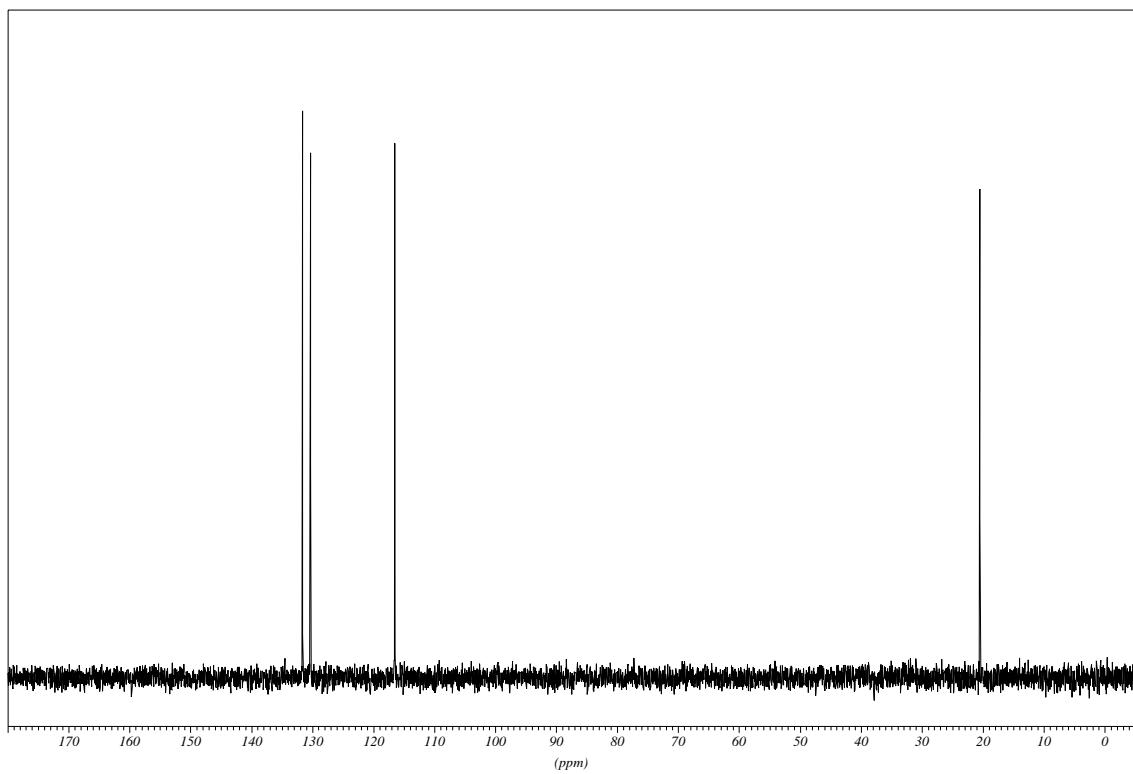
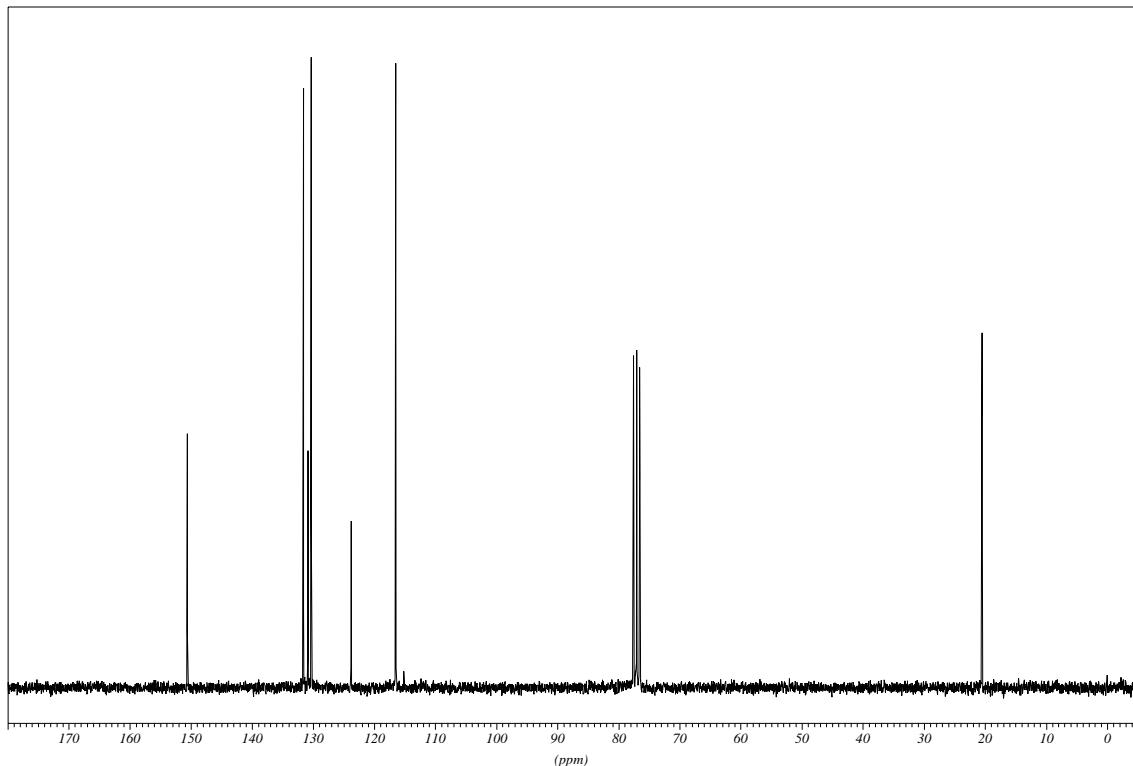
2,2'-Dihydroxy-3,3'-dimethyl-1,1'-biphenyl (45)



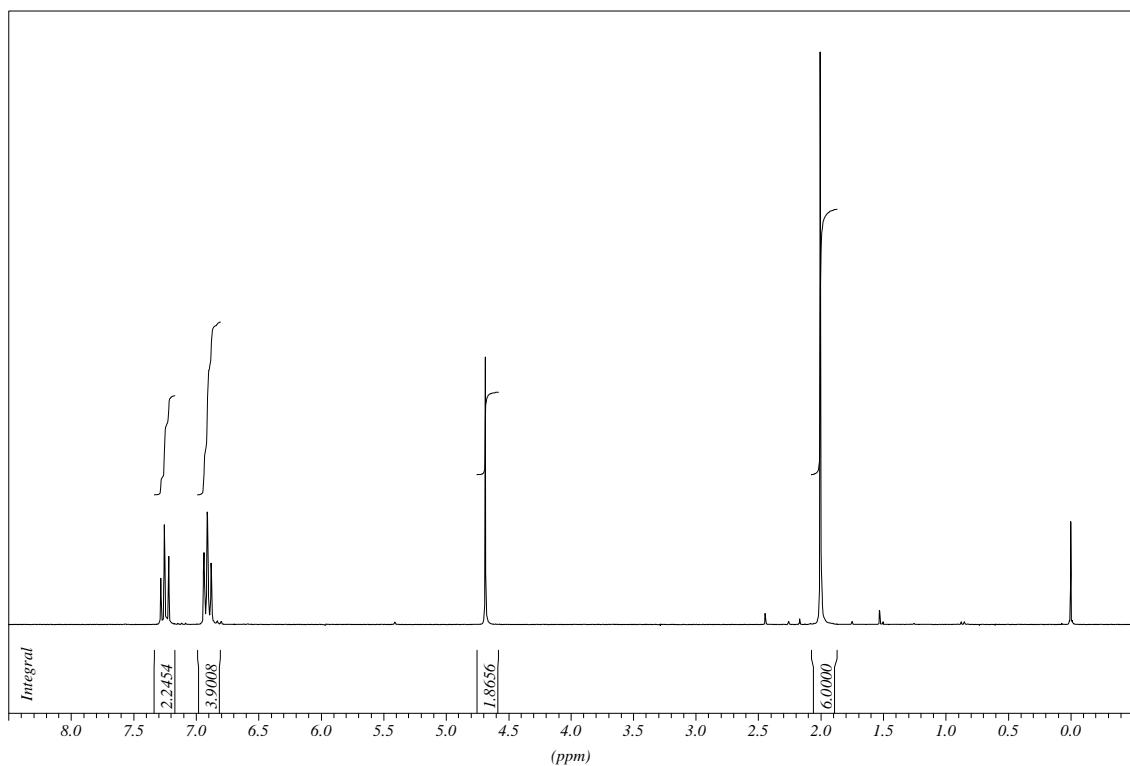
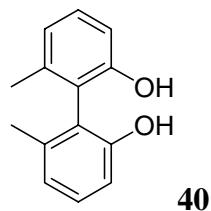


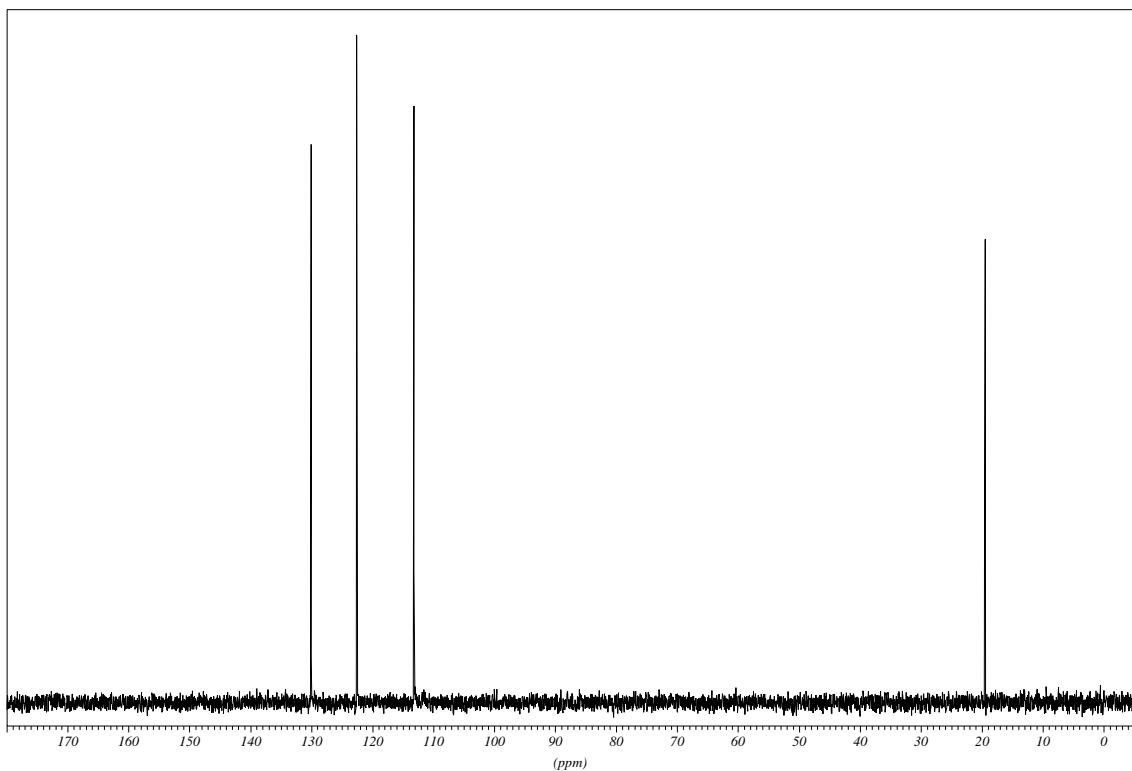
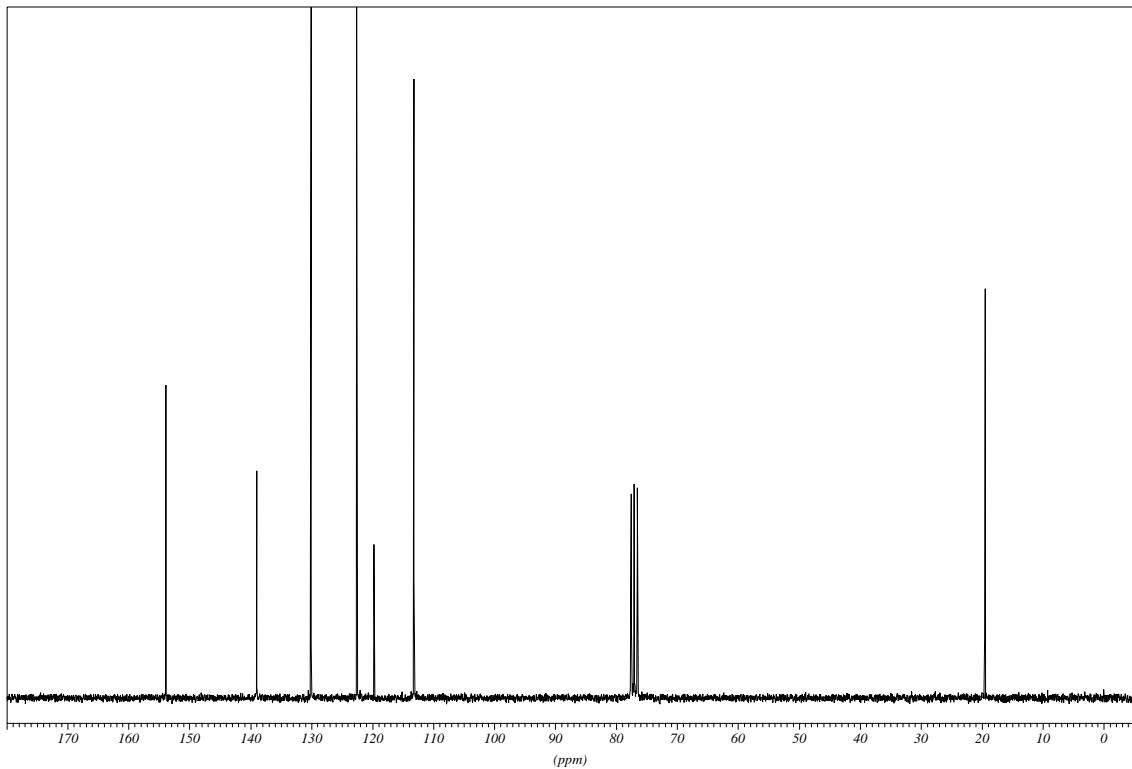
2,2'-Dihydroxy-5,5'-dimethyl-1,1'-biphenyl (28)



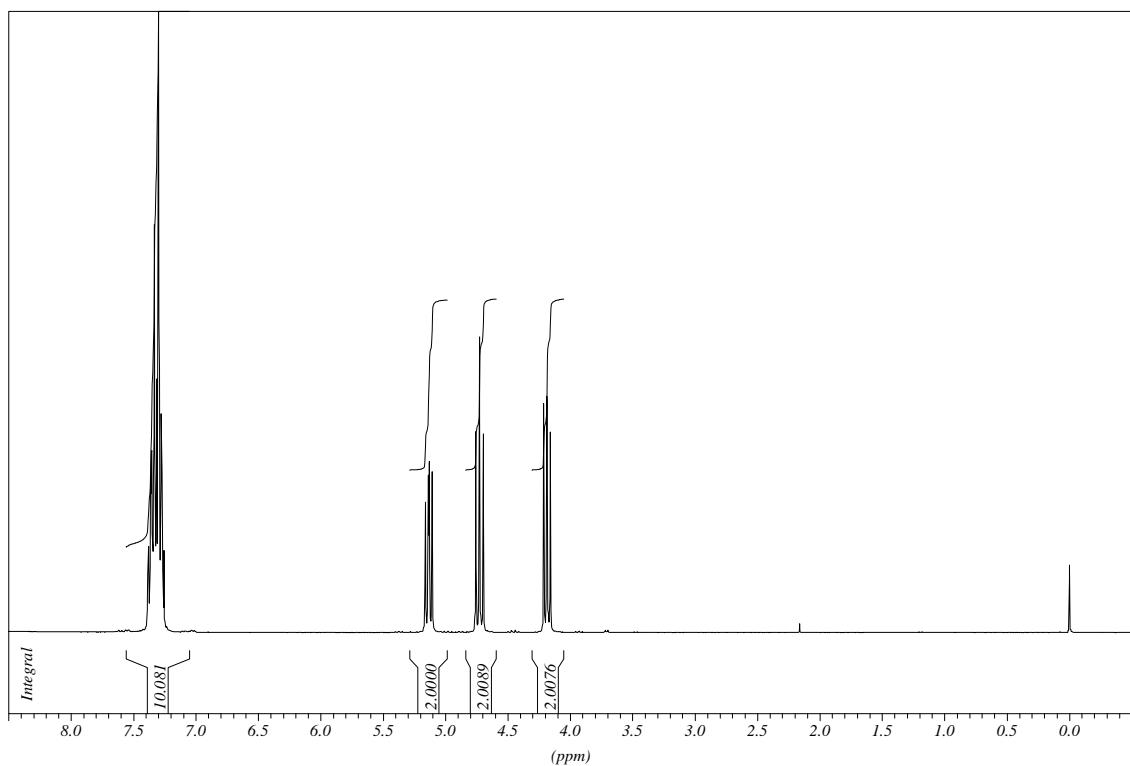
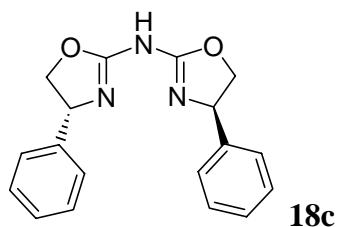


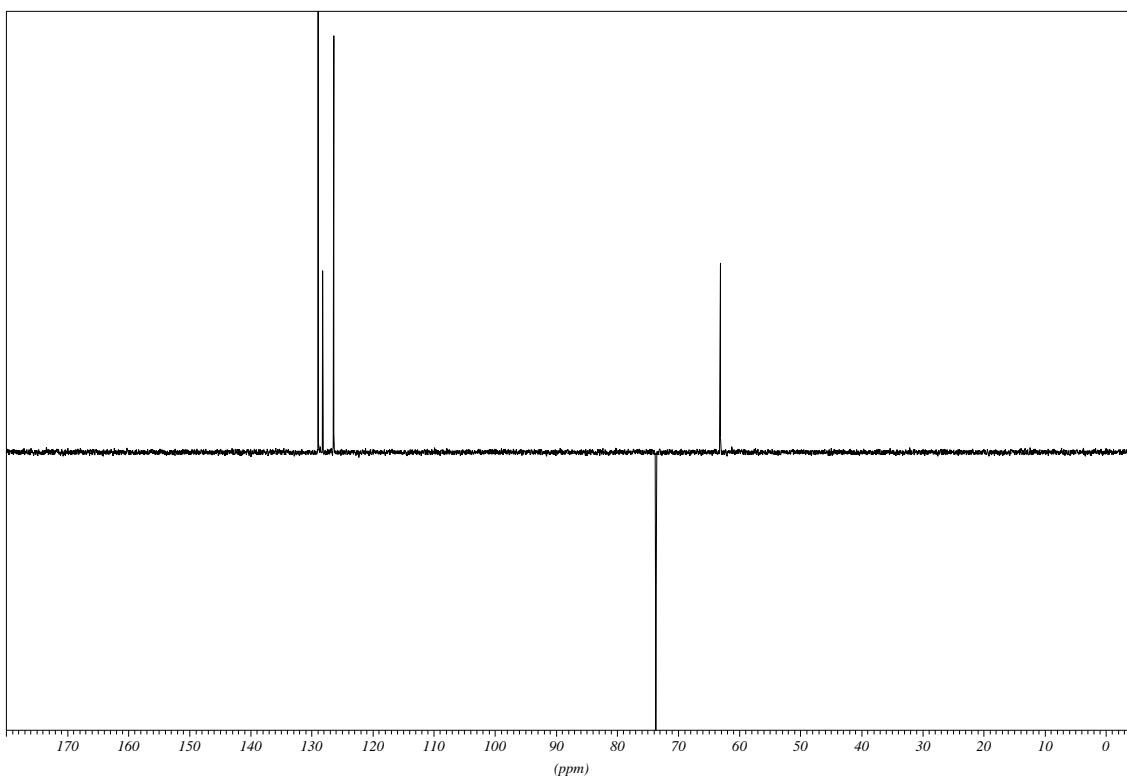
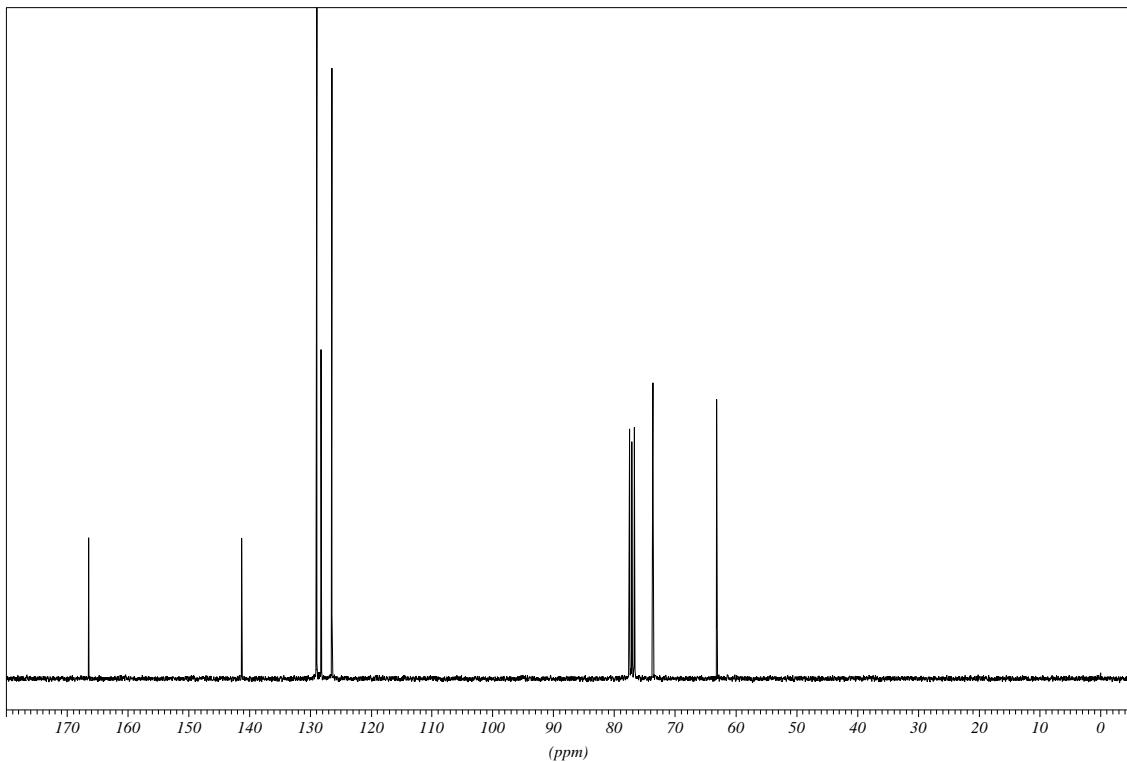
2,2'-Dihydroxy-6,6'-dimethyl-1,1'-biphenyl (40)



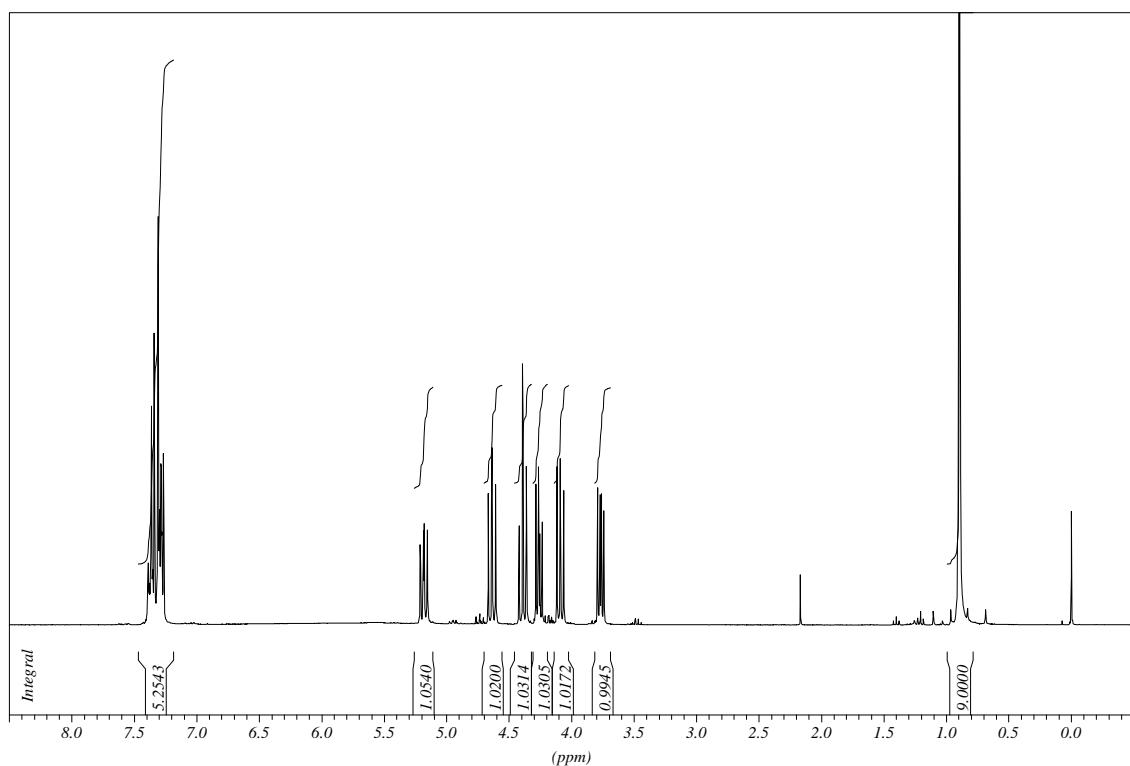
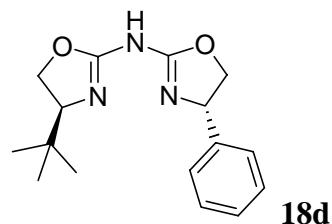


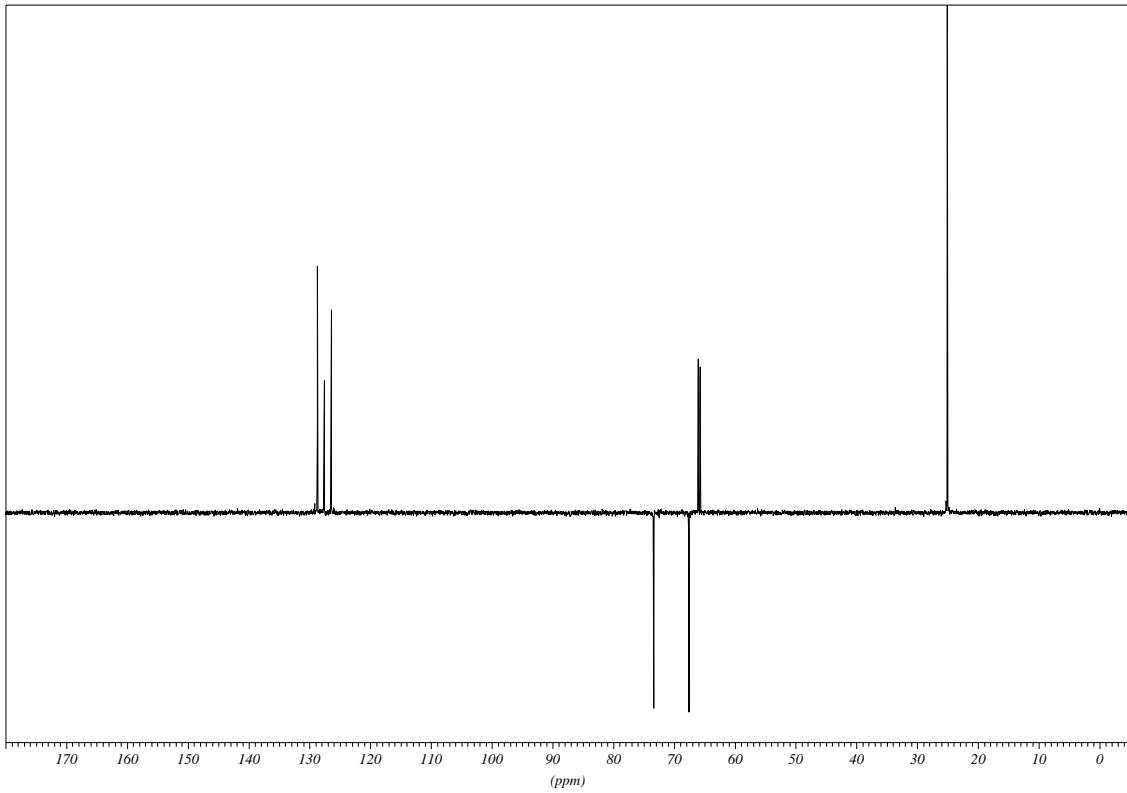
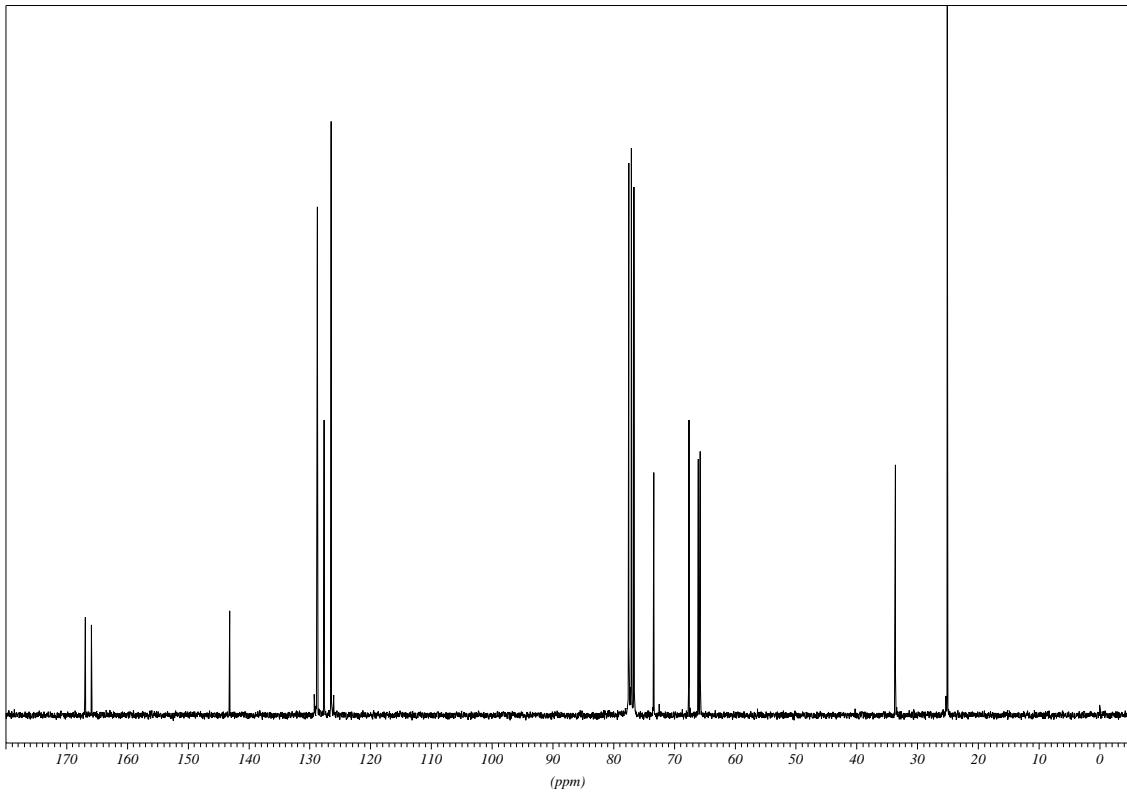
(4*R*)-Bis-[4,5-dihydro-4-phenyl-1,3-oxazol-2-yl]-amin (18c)



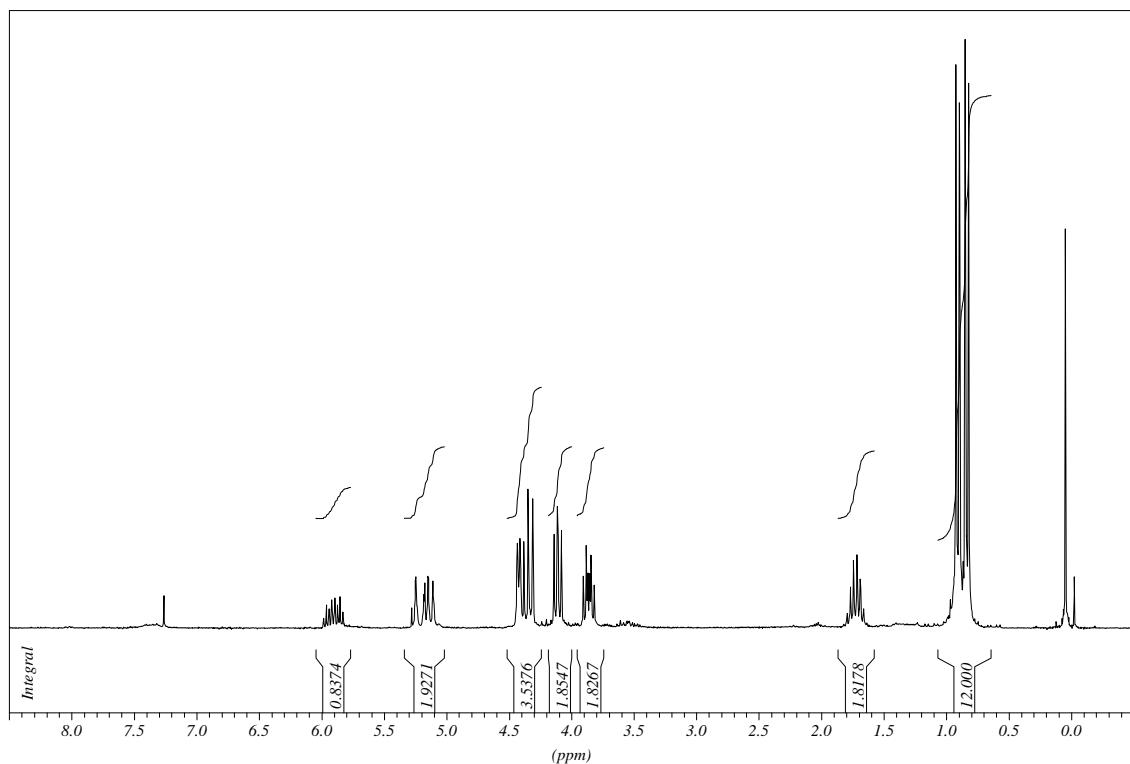
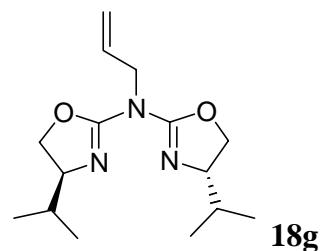


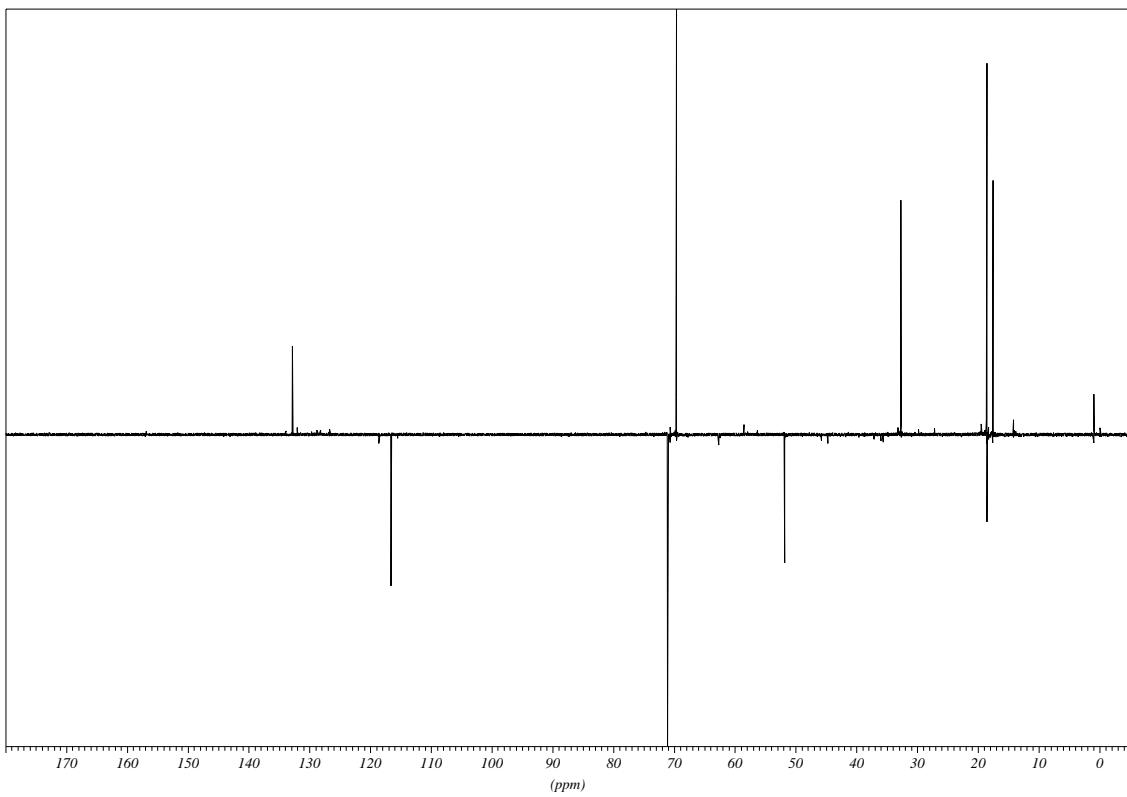
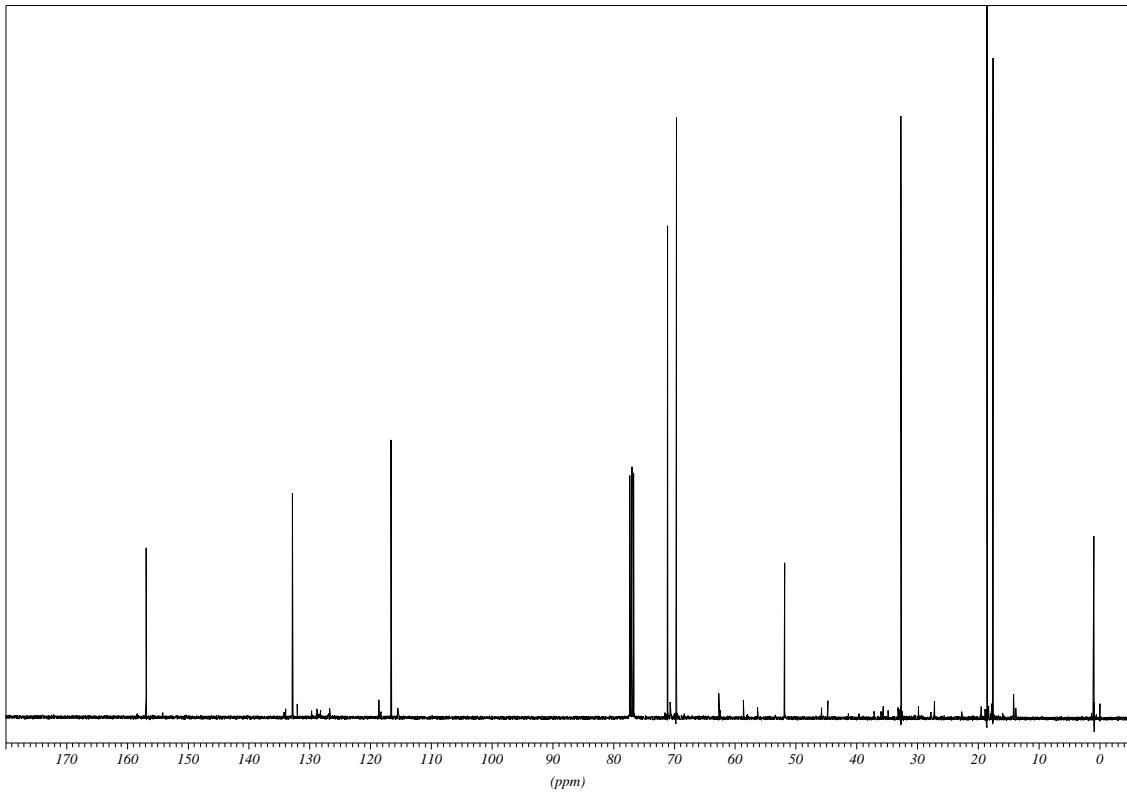
(4S,4'S)-[4,5-dihydro-4-(1,1-dimethylethyl)-1,3-oxazol-2-yl]-[4',5'-dihydro-4'-phenyl-1',3'-oxazol-2'-yl]-amin (18d)

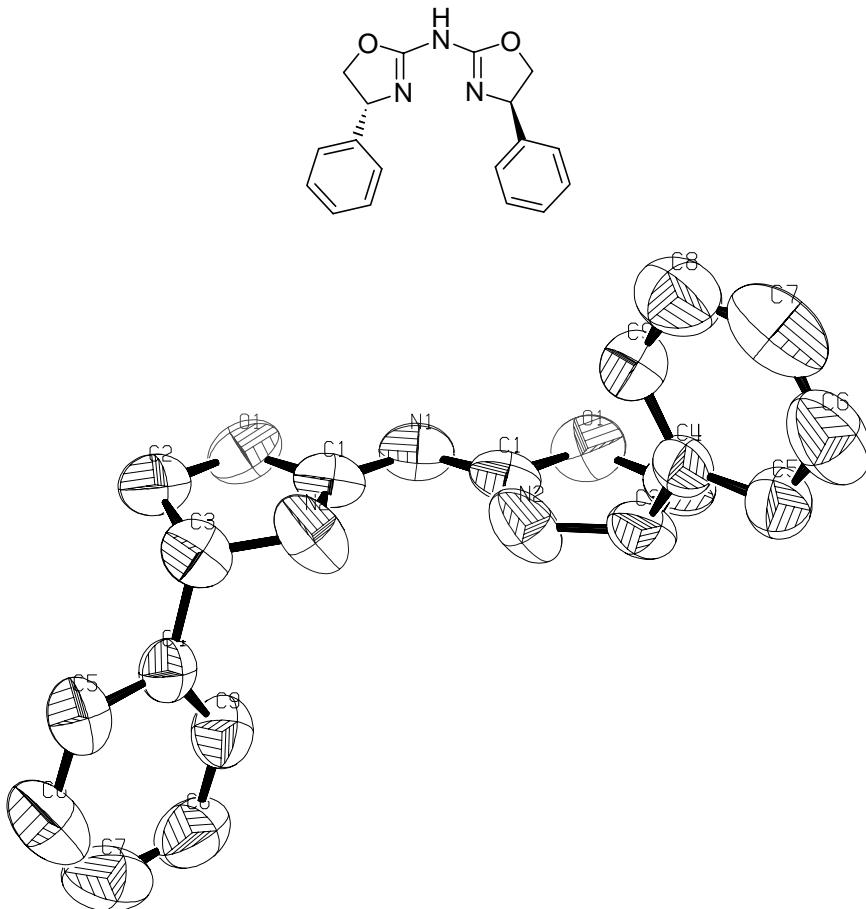




(4S)-Bis[4,5-dihydro-4-(1-methylethyl)-1,3-oxazol-2-yl]-allylamin (18g)





(4*R*)-Bis-[4,5-dihydro-4-phenyl-1,3-oxazol-2-yl]-amin (18c)

Data Collection

Measurement device type	Enraf-Nonius CAD-4 diffractometer
Measuremnet method	Q-scan
Temperature	297(2) K
Wavelength	1.54180 Å
Monochromator	graphite
Theta range for data collection	3.39 to 64.92 deg.
Index ranges	-6<=h<=6, -6<=k<=5, -91<=l<=91
Reflections collected / unique	14720 / 14720 [R(int) = 0.0000]
Reflections greater I>2\ s(I)	13149

Absorption correction

Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Hydrogen treatment	constr
Data / restraints / parameters	14720 / 0 / 107
Goodness-of-fit on F^2	1.080
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0537, wR2 = 0.1449
R indices (all data)	R1 = 0.0619, wR2 = 0.1587
Absolute structure parameter	0.0(2)
Extinction coefficient	0.0034(2)
Largest diff. peak and hole	0.203 and -0.276 e.Å^-3

Table 2. Atomic coordinates (x 10^4) and equivalent isotropic displacement parameters (Å^2 x 10^3) for a090. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized Uij tensor.

	x	y	z	U(eq)
O(1)	6393(1)	7557(1)	655(1)	80(1)
N(1)	9468(1)	10532(1)	833	70(1)
N(2)	9655(2)	6855(2)	723(1)	84(1)
C(1)	8638(2)	8363(2)	742(1)	62(1)
C(2)	5743(2)	5142(2)	570(1)	76(1)
C(3)	8121(2)	4772(2)	601(1)	69(1)
C(4)	9631(1)	4973(1)	440(1)	58(1)
C(5)	9203(2)	2736(2)	357(1)	75(1)
C(6)	10461(3)	2889(3)	206(1)	103(1)

C(7)	12164(2)	5270(3)	136(1)	104(1)
C(8)	12627(2)	7491(3)	218(1)	97(1)
C(9)	11373(2)	7353(2)	369(1)	79(1)

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [deg] for a090.

O(1)-C(1)	1.3448(12)	O(1)-C(2)-C(3)	104.83(7)
O(1)-C(2)	1.4352(11)	N(2)-C(3)-C(2)	102.08(8)
N(1)-C(1)	1.3264(8)	N(2)-C(3)-C(4)	112.75(8)
N(2)-C(1)	1.3030(14)	C(2)-C(3)-C(4)	113.43(7)
N(2)-C(3)	1.4553(11)	C(3)-C(4)-C(5)	120.02(7)
N(1)-H(1)	0.8595	C(5)-C(4)-C(9)	118.00(8)
C(2)-C(3)	1.5397(16)	C(3)-C(4)-C(9)	121.93(7)
C(3)-C(4)	1.5122(12)	C(4)-C(5)-C(6)	120.63(10)
C(4)-C(9)	1.3756(11)	C(5)-C(6)-C(7)	120.42(12)
C(4)-C(5)	1.3740(12)	C(6)-C(7)-C(8)	119.49(11)
C(5)-C(6)	1.3768(16)	C(7)-C(8)-C(9)	120.41(12)
C(6)-C(7)	1.364(2)	C(4)-C(9)-C(8)	121.04(10)
C(7)-C(8)	1.355(2)	O(1)-C(2)-H(2A)	110.79
C(8)-C(9)	1.3722(15)	O(1)-C(2)-H(2B)	110.88
C(2)-H(2A)	0.9688	C(3)-C(2)-H(2A)	110.78
C(2)-H(2B)	0.9690	C(3)-C(2)-H(2B)	110.84
C(3)-H(3)	0.9786	H(2A)-C(2)-(2B)	108.71
C(5)-H(5)	0.9306	N(2)-C(3)-H(3)	109.61
C(6)-H(6)	0.9317	C(2)-C(3)-H(3)	109.44
C(7)-H(7)	0.9313	C(4)-C(3)-H(3)	109.30
C(8)-H(8)	0.9285	C(4)-C(5)-H(5)	119.61
C(9)-H(9)	0.9295	C(6)-C(5)-H(5)	119.75
C(1)-O(1)-C(2)	108.14(7)	C(5)-C(6)-H(6)	119.97

C(1)-N(1)-C(1)#1	118.06(7)	C(7)-C(6)-H(6)	119.62
C(1)-N(2)-C(3)	110.17(9)	C(6)-C(7)-H(7)	120.27
C(1)-N(1)-H(1)	120.97	C(8)-C(7)-H(7)	120.23
C(1)#1-N(1)-H(1)	120.97	C(7)-C(8)-H(8)	119.94
N(1)-C(1)-N(2)	130.00(9)	C(9)-C(8)-H(8)	119.65
O(1)-C(1)-N(2)	114.04(7)	C(4)-C(9)-H(9)	119.51
O(1)-C(1)-N(1)	115.96(8)	C(8)-C(9)-H(9)	119.44

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{Å}^2 \times 10^3$) for a090. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2 \pi^2 [h^2 a^*^2 U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(1)	59(1)	87(1)	107(1)	12(1)	5(1)	47(1)
N(1)	79(1)	79(1)	79(1)	14(1)	14(1)	61(1)
N(2)	120(1)	115(1)	66(1)	-18(1)	-24(1)	96(1)
C(1)	74(1)	78(1)	56(1)	17(1)	12(1)	54(1)
C(2)	70(1)	94(1)	70(1)	13(1)	5(1)	46(1)
C(3)	86(1)	78(1)	60(1)	8(1)	-5(1)	54(1)
C(4)	57(1)	63(1)	58(1)	-1(1)	-12(1)	34(1)
C(5)	89(1)	69(1)	74(1)	-9(1)	-17(1)	44(1)
C(6)	145(1)	133(1)	77(1)	-27(1)	-23(1)	104(1)
C(7)	102(1)	172(1)	72(1)	6(1)	3(1)	95(1)
C(8)	73(1)	116(1)	85(1)	19(1)	5(1)	34(1)
C(9)	81(1)	66(1)	79(1)	0(1)	-8(1)	29(1)

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{Å}^2 \times 10^3$) for a090.

	x	y	z	U(eq)
H(1)	8625	11375	833	84
H(2A)	5475	5254	449	91

H(2B)	4162	3694	618	91
H(3)	7533	3066	655	83
H(5)	8052	1102	404	90
H(6)	10148	1360	150	124
H(7)	13000	5369	33	124
H(8)	13803	9118	172	117
H(9)	11705	8893	423	95

Table 6. Torsion angles [deg] for a090.

C(2)-O(1)-C(1)-N(1)	-177.39(6)
C(2)-O(1)-C(1)-N(2)	2.23(9)
C(1)-O(1)-C(2)-C(3)	-6.77(8)
C(1)#1-N(1)-C(1)-O(1)	178.24(6)
C(1)#1-N(1)-C(1)-N(2)	-1.30(11)
C(3)-N(2)-C(1)-N(1)	-176.68(7)
C(3)-N(2)-C(1)-O(1)	3.77(9)
C(1)-N(2)-C(3)-C(2)	-7.52(9)
C(1)-N(2)-C(3)-C(4)	114.53(9)
O(1)-C(2)-C(3)-N(2)	8.40(8)
O(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-113.19(7)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-98.51(10)
C(2)-C(3)-C(4)-C(9)	78.78(11)
N(2)-C(3)-C(4)-C(9)	-36.62(13)
N(2)-C(3)-C(4)-C(5)	146.08(9)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	176.55(12)
C(3)-C(4)-C(9)-C(8)	-176.75(10)
C(5)-C(4)-C(9)-C(8)	0.60(15)
C(9)-C(4)-C(5)-C(6)	-0.85(17)

C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	0.3(2)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	0.5(2)
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	-0.8(2)
C(7)-C(8)-C(9)-C(4)	0.20(19)

E Literaturverzeichnis

- [1] D. Enders, R. W. Hoffmann, *Chemie in unserer Zeit*, **1985**, *6*, 177-189.
- [2] S. C. Stinson, *Chem. Eng. News*, **2000**, 55.
- [3] F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Organische Chemie*, VCH, Weinheim, **1995**.
- [4] D. A. Evans, M. D. Ennis, D. J. Mathre, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 2127.
- [5] G. Bredig, P. S. Fiske, *Biochem. Z.* **1912**, *46*, 363.
- [6] (a) T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 5974; (b) M. J. Schweiter, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 2543.
- [7] (a) A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 7932; (b) R. Noyori, T. Ohkuma, M. Kitamura, H. Takaya, N. Sayo, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 5856.
- [8] W. S. Knowles, M. J. Sabacky, B. D. Vineyard, D. J. Winkrauff, *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 2567.
- [9] D. Seebach, A. K. Beck, R. Imwinkelried, S. Roggo, A. Wonnacott, *Helv. Chim. Acta*, **1987**, *70*, 954.
- [10] (a) R. Irie, K. Noda, Y. Ito, N. Matsumoto, T. Katsuki, *Tetrahedron*, **1990**, *31*, 7345; (b) W. Zhang, J. L. Loebach, S. R. Wilson, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 2801.
- [11] (a) S. Masamune, R. E. Lowenthal, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 7373; (b) S. Masamune, A. Abiko, R. E. Lowenthal, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 6005-6008.
- [12] (a) D. A. Evans, K. A. Woerpel, M. Scott, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 726; (b) D. A. Evans, K. A. Woerpel, M. M. Hinman, M. M. Faul, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1992**, *31*, 430.
- [13] (a) H. Sasai, T. Suzuki, S. Arai, T. Arai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 4418-4420; (b) H. Sasai, T. Suzuki, N. Itoh, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 851-854; (c) H. Sasai, N. Itoh, T. Suzuki, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 855-858; (d) H. Sasai, T. Suzuki, N. Itoh, S. Arai, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 2657-2660; (e) M. Shibasaki, H. Sasai, T. Arai, *Angew. Chem.*, **1997**, *109*, 1290-1310.

- [14] (a) A. Pfaltz, H. Fritschi, U. Leutenegger, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1986, 25, 1005; (b) A. Pfaltz, H. Fritschi, U. Leutenegger, K. Siegmann, W. Keller, Ch. Kratky, *Helv. Chim. Acta*, 1988, 71, 1541; (c) A. Pfaltz, H. Fritschi, U. Leutenegger, K., *Helv. Chim. Acta*, 1988, 71, 1553; (d) A. Pfaltz, U. Leutenegger, G.Umbrecht C. Fahrni, P. von Matt, *Tetrahedron*, 1992, 48, 2143.
- [15] A. K. Ghosh, P. Mathivanan, J. Cappiello, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, 9, 1-45.
- [16] (a) H. Brunner, U. Obermann, *Chem. Ber.*, **1989**, 112, 499-507; (b) H .Brunner, U. Obermann, P. Wimmer, *Organometallics*, **1989**, 8, 846-848.
- [17] (a) M. Glos, O. Reiser, *Org. Lett.*, **2000**, 2, 2045-2048; (b) M. Glos, *Dissertation 2000*, Universität Regensburg.
- [18] K. Mikami, M. Terada, T. Korenaga, Y. Matsumoto, M. Ueki, R. Angelaud, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2000**, 39, 3532-3556.
- [19] (a) K. Mikami, K. Aikawa, Y. Yusa, J. J. Jodry, M. Yamanaka, *Synlett*, **2002**, 10, 1561-1578; (b) K. Mikami, M. Ueki, Y. Matsumoto, J. J. Jodry, *Synlett*, **2001**, 12, 1889-1892.
- [20] K. Mikami, S. Matsukawa, *Nature*, **1997**, 385, 613.
- [21] K. Mikami, S. Matsukawa, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, 8, 815.
- [22] K. Mikami, S. Matsukawa, *Enantiomer*, **1996**, 1, 69.
- [23] (a) R. Noyori, T. Ohkuma, H. Doucet, T. Pham, K. Mikami, T. Korenaga, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 1086; (b) K. Mikami, T. Korenaga, Y. Matsumoto, M. Ueki, M. Terada, S. Matsukawa, *Pure Appl. Chem.*, **2001**, 73, 255.
- [24] (a) K. Mikami, T. Korenaga, M. Terada, T. Ohkuma, T. Pham, R. Noyori, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1999**, 38, 495; (b) K. Mikami, K. Aikawa, Y. Yusa, *Org. Lett.*, **2002**, 4, 95.
- [25] S. Kanemasa, Y. Oderanotoshi, S. Sakaguchi, H. Yamamoto, J. Tanaka, E. Wada, D. P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 3074.
- [26] K. Mikami, K. Aikawa, *Org. Lett.*, **2002**, 4, 99.
- [27] H. Werner, *Diplomarbeit 1999*, Universität Regensburg.
- [28] H. Suda, S. Kanoh, N. Tamura, M. Motoi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1987**, 60, 2307-2309.
- [29] H. Sasai, S. Watanabe, M. Shibasaki, *Enantiomer*, **1997**, 2, 267-271.
- [30] H. Sasai, T. Suzuki. N. Itoh, K. Tanaka, T. Date, K. Okamura, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 10372-10373.

- [31] (a) T. Yokomatsu, T. Yamagishi, S. Shibuya, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1993**, *4*, 1783-1784; (b) N. P. Rath, C. D. Spilling, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 227-230; (c) H. Sasai, M. Bougauchi, T. Arai, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 2717-2720.
- [32] T. Harada, M. Takeuchi, M. Hatsuda, S. Ueda, A. Oku, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, *7*, 2479-2482.
- [33] (a) M. T. Reetz, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 284; (b) H. An, P. D. Cook, *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 3311.
- [34] (a) M. Marco, N. E. Leadbeater, *Chem. Rev.*, **2002**, *102*, 3217-3274; (b) A. S. C. Chan, Q.-H. Fan, Y.-M. Li, *Chem. Rev.*, **2002**, *102*, 3385-3466.
- [35] A. S. C. Chan, Q.-H. Fan, Y.-M. Li, *Chem. Rev.*, **2002**, *102*, 3385-3466.
- [36] S.-G. Lee, C. E. Song, *Chem. Rev.*, **2002**, *102*, 3495-3524.
- [37] M. Bradley, C. A. McNamara, M. J. Dixon, *Chem. Rev.*, **2002**, *102*, 3275-3300.
- [38] (a) K. D. Janda, T. J. Dickerson, N. N. Reed, *Chem. Rev.*, **2002**, *102*, 3325-3344; (b) D. E. Bergreiter, *Chem. Rev.*, **2002**, *102*, 3345-3384.
- [39] (a) P. W. N. M. van Leeuwen, G. E. Oosterom, J. N. H. Reek, P. C. J. Kamer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 1828-1849; (b) F. Vögtle, M. Fischer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, *38*, 884-905.
- [40] K.-D. Kampe, *Liebigs Ann. Chem.*, **1974**, 593-607.
- [41] J. N. Plampin, J. Sam, *J. Pharm. Sci.*, **1964**, *53*, 538-544.
- [42] a.) R. R. Wittekind, J. D. Rosenau, G. I. Poos, *J. Org. Chem.*, **1961**, *26*, 444-446; b.) W. F. Newhall, G. I. Poos, J. D. Rosenau, J. T. Suh, *J. Chem. Soc.*, **1964**, 1809-1812; c.) G. Poos, J. Carson, J. Rosenau, A. Roszkowski, N. Kelley, J. McGowin, *J. Med. Chem.*, **1963**, *6*, 266-272; d.) J. N. Plampin, J. Sam, *J. Pharm. Sci.*, **1964**, *53*, 538-544; e.) E. R. Freiter, A. H. Abdallah, S. J. Stryker, *J. Med. Chem.*, **1973**, *16*, 510-512; f.) C. Jerry, R. Golse, E. Panconi, M. Creuzet, *Eur. J. Med. Chem.*, **1986**, *21*, 138-142; g.) K.-D. Kampe, *Liebigs Ann. Chem.*, **1974**, 593-607; h.) O. Adetchessi, D. Desor, I. Fofar, C. Jarry, J. M. Leger, M. La guerre, A. Carpy, *J. Heterocyclic Chem.*, **1997**, *34*, 429-434;
- [43] a.) H. Witte, W. Seeliger, *Liebigs Ann. Chem.*, **1974**, 996; b.) C. Bolm, K. Weickhart, K. M. Zehnder, T. Ranff, *Chem. Ber.*, **1991**, *124*, 1173.
- [44] J. Hall, J. M. Lehn, A. DeCian, *Helv. Chim. Acta.*, **1991**, *74*, 1.
- [45] R. E. Gawley, k. Rein, S. Chembukar, *J. Org. Chem.*, **1989**, *13*, 3002-3004.

- [46] a.) D. J. Ager, I. Prakash, D. R. Schaad, *Chem. Rev.*, **1990**, 835-875; b.) D. J. Ager, I. Prakash, D. R. Schaad, *Aldrichimica Acta*, **1997**, 30, 1, 3-11.
- [47] a.) K.-H. Scholz, H.-G. Heine, W. Hartmann, *Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1990**, *Collect. Vol. No. 7*, 4; b.) J. R. Gage, D. A. Evans, *Org. Synth.*, **1990**, 68, 77.
- [48] K. Rein, M. Goicoechea-Pappas, T. V. Anklekar, G. C. Hart, G. A. Smith, , R. Gawley, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 6, 2211-2217.
- [49] J. Thorhauge, M. Roberson, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.*, **2002**, 8, 1888-1898.
- [50] E. Bayer, *Angew. Chem.*, **1991**, 103, 117-133.
- [51] M. Mutter, V. N. Rajasekharan Pillai, E. Bayer, I. Gatfield, *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 5364-5370.
- [52] (a) M. Bradley, C. A. McNamara, M. J. Dixon, *Chem. Rev.*, **2002**, 102, 3275-3300; (b) M. Lemaire, D. Recchavi, *Chem. Rev.*, **2002**, 102, 3467-3494.
- [53] (a) J. A. Mayoral, M. I. Burguete, J. M. Fraile, J. I. Garcia, E. Garcia-Verdugo, S. V. Luis, *Org. Lett.*, **2000**, 2, 3905; (b) J. A. Mayoral, B. Altava, M. I. Burguete, J. M. Fraile, J. I. Garcia, S. V. Luis, M. J. Vicent, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, 1503; (c) J. A. Mayoral, M. I. Burguete, J. M. Fraile, J. I. Garcia, E. Garcia-Verdugo, S. V. Luis, C. I. Herrerias, *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 8893.
- [54] G. E. Oosterom, J. N. H. Reek, P. C. J. Kramer, P. W. N. M. van Leeuwen, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2001**, 40, 1828-1849.
- [55] M. Fischer, F. Vögtle, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1999**, 38, 884-905.
- [56] C. J. Hawker, K. L. Wooley, J. M. J. Fréchet, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1993**, 1287-1297.
- [57] A. Gonzalez, J. L. Segura, M. Nazario, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 17, 3083 – 3086.
- [58] (a) O. Silberrad, C. S. Roy, *J. Chem. Soc.*, **1906**, 89, 179; (b) V. Dave, E. W. Warnhoff, *Org. React. (N. Y.)*, **1970**, 18, 217; (c) A. P. Marchand, N. M. Brockway, *Chem. Rev.*, **1974**, 74, 431.
- [59] (a) H. Nozaki, S. Moriutti, H. Takaya, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 7, 5239-5244. (b) H. Nozaki, S. Moriutti, H. Takaya, R. Notori, *Tetrahedron*, **1968**, 24, 3655-3669.

- [60] (a) M. P. Doyle, D. C. Forbes, *Chem. Rev.*, **1998**, *98*, 911-935 ; (b) E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, *Comprehensive Asymmetric Catalysis I-III*, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg **1999**, 539-581.
- [61] (a) M. A. McKervey, M. Kennedy, A. R. Maguire, G. H. P. Roos, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1990**, 361; (b) M. P. Doyle, M. A. McKervey, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1997**, 983.
- [62] (a) S. Hashimoto, N. Watanabe, S. Ikegami, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 5173; (b) S. Hashimoto, S. Ikegami, N. Watanabe, T. Ogawa, Y. Ohtake, *Synlett*, **1996**, 85.
- [63] (a) M. P. Doyle, W. R. Winchester, M. N. Protopopova, P. Müller, G. Bernardinelli, D. Ene, S. Motallebi, *Helv. Chim. Acta*, **1993**, *76*, 2227; (b) M. P. Doyle, R. E. Austin, M. P. Dwyer, A. B. Dyatkin, A. V. Kalinin, M. M. Y. Kwan, S. Liras, C. J. Oalmann, R. J. Pieters, M. N. Protopopova, C. E. Raab, G. H. P. Roos, Q.-L. Zhou, S. F. Martin, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 5763; (c) M. P. Doyle, C. E. Raab, G. H. P. Roos, V. Lynch, S. H. Simonsen, *Inorg. Chim. Acta*, **1997**, *266*, 13.
- [64] B. F. Straub, P. Hofmann, *Angew. Chem.*, **2001**, *7*, 1328-1330.
- [65] E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, *Comprehensive Asymmetric Catalysis I-III*, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg **1999**, 513-581.
- [66] L. C. Henry, *R. Hebd. Séances Acad. Sci.*, **1895**, *120*, 1265.
- [67] M. Shibasaki, H. Gröger, in *Comprehensive Asymmetric Catalysis I-III*; (ed. E. N. Jacobsen, A. Pfaltz and H. Yamamoto), Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, **1999**, Chapter 29.3.
- [68] (a) M. Shibasaki, H. Sasai, T. Suzuki, S. Arai, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 4418; (b) M. Shibasaki, H. Sasai, T. Suzuki, N. Itoh, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 851; (c) M. Shibasaki, H. Sasai, T. Tokunaga, S. Watanabe, T. Suzuki, N. Itoh, *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 7388; (d) M. Shibasaki, K. Iseki, S. Oishi, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 9081; (e) M. Shibasaki, T. Arai, Y. M. A. Yamada, H. Sasai, *Chem. Eur. J.*, **1996**, *2*, 1368.
- [69] (a) K. A. Jørgensen, C. Christensen, K. Juhl, *Chem. Comm.*, **2001**, 2222-2223; (b) K. A. Jørgensen, C. Christensen, K. Juhl, R. G. Hazell, *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 4875-4881.

- [70] (a) D. A. Evans, M. C. Kozlowski, J. A. Murry, C. S. Burgey, K. R. Campos, B. T. Connell, R. J. Staples, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 669; (b) K. A. Jørgensen, J. Thorhauge, M. Roberson, R. G. Hazall, *Chem. Eur. J.*, **2002**, *8*, 1888.
- [71] (a) S. Kobayashi, H. Ishitani, *Chem. Rev.*, **1999**, *99*, 1069-1094; (b) R. Bloch, *Chem. Rev.*, **1998**, *98*, 1407-1438.
- [72] K. Tomioka, I. Inoue, M. Shindo, K. Koga, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 6681.
- [73] (a) S. E. Denmark, N. Nakajima, O. J.-C. Nicaise, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 8797; (b) S. E. Denmark, C. M. Stiff, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 5875-5878.
- [74] (a) K. Tomioka, I. Inoue, M. Shindo, K. Koga, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 3095; (b) K. Tomioka, I. Inoue, M. Shindo, K. Koga, M. Kanai, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, *6*, 2527-2533; (c) K. Tomioka, I. Inoue, M. Shindo, K. Koga, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1993**, *4*, 1603-1606; (d) K. Tomioka, I. Inoue, M. Shindo, K. Koga, *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 4429-4438.
- [75] M. North, C. A. Gittins nee Jones, I. G. Jones, M. Mushtaq, L. Sartori, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1997**, 2891-2894.
- [76] (a) D. Tanner, A. Harden, F. Johansson, P. Watt, P. G. Andersson, *Acta Chem. Scand.*, **1996**, *50*, 361- 368; (b) D. Tanner, P. G. Andersson, D. Guijarro, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 7364- 7375.
- [77] H. Nishiyama, Y. Motoyama, Y. Mikami, H. Kawakami, K. Aoki, *Organometallics*, **1999**, *18*, 3584-3588.
- [78] E. Diez-Barra, J. C. Garcia-Martinez, S. Merino, R. Rey, J. Rodriguez-Lopez, P. Sanchez-Verdu, J. Tejeda, *J. Org. Chem.*, **2001**, *17*, 5664-5670.
- [79] D. L. Boger, T. H. Marsilje, R. A. Castro, M. P. Hedrick, Q. Jin, S. J. Baker, J. Shim, S. J. Benkovic, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2000**, *13*, 1471-1476.
- [80] B. Henkel, L. Weber, *Syn. Lett.*, **2002**, *11*, 1877-1879.
- [81] H. Yoshida, S. Itsuno, K. Ito, *Can. J. Chem.*, **1995**, *73*, 1757-1764.
- [82] E. Naegele, M. Schelhaas, N. Kuder, H. Waldmann, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *28*, 6889-6902.
- [83] W. Wasikiewicz, G. Rokicki, J. P. Kielkiewicz, V. Boehmer, *Monatsh. Chem.*, **1997**, *8-9*, 863-880.
- [84] K. E. König, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 3553-3566.
- [85] E. R. Mariott, J. A. Kirby, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1996**, *115*, 56-62.

- [86] K. Fuji, T. Yamada, E. Fujita, *Org. Magn. Reson.*, **1984**, *17*, 250-256.
- [87] M. R. Agharahimi, N.A. LeBel, *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 1856-1863.
- [88] C. J. Pouchert, J. Behnke, *The Aldrich Library of ¹³C and ¹H FT-NMR Spektra*, Aldrich Chemical Company, **1993**, Vol. 2, 492.
- [89] J. R. H. Wilson, Sir J. Cornforth, L. M. Huguein, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1987**, 871-876.
- [90] E. Diaz, A. Guzman, M. Cruz, J. Mares, D. J. Ramirez, P. J. Nathan, *Org. Magn. Reson.*, **1980**, *13*, 180-186.
- [91] H. Moorlay, A. J. Meyers, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *44*, 6993-6996.
- [92] C. Cativiela, J. L. Serrano, M. M. Zurbano, *J. Org. Chem.*, **1995**, *10*, 3074-3083.
- [93] T. Nishiguchi, S. Fujisaki, M. Kuroda, K. Kajisaki, M. Saitoh, *J. Org. Chem.*, **1998**, *23*, 8183-8187.
- [94] A. Maiti, R. Martinez, R. Mestres, A. Tortajada, F. Villar, *Tetrahedron*, **2001**, *16*, 3397-3402
- [95] V. Berl, M. Schmutz, M. J. Krische, R. G. Khoury, J. M. Lehn, *Chem. Europ. J.*, **2002**, *5*, 1227-1244.
- [96] G. Rembarz, E. Fischer, K. C. Röber, R. Ohff, H. Crahmer, *J. prakt. Chem.*, **1969**, *311*, 889-892.

Curriculum Vitae

Heiko Werner

geboren am 29.12.1974 in Schweinfurt, ledig

Schulbildung

1981-1985	Grundschule in Poppenhausen
1985-1994	Alexander-von-Humboldt-Gymnasium in Schweinfurt, Abschluss: Abitur

Studium

1994 bis 1999	Studium der Chemie an der Universität Regensburg
Oktober 1996	Diplomvorprüfung
April und Oktober 1997	Wahlpflichtfach Technische Chemie bei Prof. K. Kirchner, Frankfurt
Juli 1998	Schwerpunktpraktikum in der Anorganische Chemie bei Prof. H. Brunner, Universität Regensburg
Januar bis September 1999	Diplomarbeit bei Prof. O. Reiser, Institut für Organische Chemie, Universität Regensburg <i>„Einsatz von proatropisomeren Diol-Liganden in der asymmetrischen Katalyse“</i>
September 1999	Diplom an der Universität Regensburg

Promotion

September 1999 bis Juni 2003	Dissertation bei Prof. O. Reiser, Institut für Organische Chemie, Universität Regensburg <i>„Einsatz von BINOL/Biphenol-Mischkomplexen und immobilisierten Aza-bis(oxazolinen) in der asymmetrischen Katalyse“</i>
------------------------------	--

Auslandsaufenthalte

Oktober bis Dezember 1999	Forschungsaufenthalt bei Prof. F. Sannicolò, Universität Mailand, Italien (DAAD-Forschungsprogramm)
Mai bis Juni 2002	Forschungsaufenthalt bei Prof. J. A. Mayoral, Universität Zaragoza, Spanien (DAAD-Forschungsprogramm)

Publikationen

1. J. M. Fraile, J. I. Garcia, M. A. Harmer, C. I. Herreras, J. A. Mayoral, O. Reiser, H. Werner, „Immobilisation of bis(oxazoline)-copper complexes on clays and nanocomposites. Influence of different parameters on activity and selectivity”, *J. Mater. Chem.*, **2002**, *12*, 1-7.

Posterpräsentationen

1. H. Werner, M. Glos, O. Reiser, GDCh-Jahrestagung Chemie 2001, Würzburg, Deutschland: *Einsatz polymergebundener Aza-bis(oxazolin)-Liganden in der enantioselektiven Katalyse*.
2. A. Gißbl, H. Werner, C. Geiger, M. Glos, R. Vicha, O. Reiser, J. A. Mayoral, J. M. Fraile, C. I. Herreras, Green Solvents For Catalysis 2002, DECHEMA, Bruchsal, Deutschland: *Immobilisation of Aza-bis(oxazolines) and their Use in Asymmetric Synthesis*.
3. A. Gißbl, H. Werner, C. Geiger, M. Glos, R. Vicha, O. Reiser, J. A. Mayoral, J. M. Fraile, C. I. Herreras, International Symposium on Modern Organocopper Chemistry, Dortmund 2002, Deutschland: *Immobilisation of Aza-bis(oxazolines) and their Use in Asymmetric Synthesis*.

Danksagung

Bei Herrn *Prof. Reiser* möchte ich mich für die Ermöglichung meiner Auslandsaufenthalte in Spanien und Italien bedanken. Ebenso bedanke ich mich bei *Prof. Sannicolò* (Uni. Mailand) und *Prof. Mayoral* (Uni. Zaragoza) für eine unvergessliche Zeit und die äußerst freundliche Aufnahme in ihrem Arbeitskreis.

Allen Mitarbeitern unseres Lehrstuhls und allen anderen die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben gilt mein besonderer Dank:

Für die Charakterisierung der Substanzen möchte ich mich bei *Herrn Schüller* und *Frau Stempfhuber* (Elemtaranalysen), dem Team von *Herrn Dr. Mayer* (Massenspektroskopie), *Herrn Zabel* (Röntgenstrukturanalyse) und der ganzen NMR-Abteilung, insbesondere *Herrn Burgemeister* und *Herrn Kastner*, bedanken.

Auch *Herrn Eibler* (GC-Messung) und *Nicola* (HPLC-Trennung) bin ich zu Dank verpflichtet.

Bei *Peter, Klaus, Robert* und *Georg* möchte ich mich ausdrücklich für ihre tatkräftige Unterstützung bedanken.

Ebenso bei *Brigitte*, der guten Seele des Lehrstuhls, die immer hilfsbereit zur Verfügung stand.

Zu großem Dank bin ich *Anja K., Frieder, Michael* und *Bernd* für das Korrekturlesen verpflichtet.

Meinem Laborkollegen *Michael* zudem für eine grandiose Zeit im „Katalyselabor“.

Anja G., Sabine, Clara, Eva, Christian, Gerres und *Silvia* danke ich für unzählige Schwätzchen auf dem Laborgang und dem sehr guten Arbeitsklima während meiner gesamten Promotion.

Großer Dank gebührt auch meinen langjährigen Freunden die stets für mich da waren und mich unterstützten. Insbesondere Danke ich *Andreas, „Zetti“* und *Tobias* für ihre Freundschaft während des gesamten Studiums.

Unschätzbarer Dank verdient meine Freundin Doris für Ihre Liebe und Ihren Beistand sowie meinen Eltern und meiner Schwester für die Jahrzehnte lange Unterstützung in jeder Lebenslage!!