

Enantioselektive Transferhydrierung mit Ruthenium(II)-Komplexen

Dissertation zur Erlangung
des Doktorgrades der Naturwissenschaften (Dr. rer.nat.)
der Naturwissenschaftlichen Fakultät IV – Chemie und Pharmazie
der Universität Regensburg



vorgelegt von
Frauke Henning
aus Jork an der Niederelbe

2003

Diese Arbeit wurde angeleitet von Prof. Dr. H. Brunner.

Promotionsgesuch eingereicht am: 07.08.2003

Tag der mündlichen Prüfung: 05.09.2003

Vorsitzender: Prof. Dr. M. Liefländer

Prüfungsausschuss: Prof. Dr. H. Brunner

Prof. Dr. A. Geyer

Prof. Dr. N. Korber

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von Januar 2001 bis Juli 2003 am Lehrstuhl Prof. Dr. H. Brunner, Institut für Anorganische Chemie der Universität Regensburg und in der Zeit von September 2002 bis Dezember 2002 am Institut von Prof. L. A. Oro und Dr. D. Carmona, ICMA (Instituto de Ciencia de Materiales de Aragón), Universität Zaragoza-CSIC, Spanien.

Meinem hochgeschätzten Lehrer

Herrn Prof. Dr. Henri Brunner

danke ich sehr herzlich für die interessante Themenstellung, die ausgezeichneten Arbeitsbedingungen, seine stete Bereitschaft zur Diskussion und das mir entgegengebrachte Vertrauen.

Für meine Familie

*Ein großer Vorsatz scheint im Anfang toll,
doch wollen wir des Zufalls künftig lachen.
Und so ein Hirn, das trefflich denken soll,
wird künftig auch ein Denker machen.*

J. W. von Goethe, *Faust*

Inhaltsverzeichnis

1 EINLEITUNG	1
1.1 Enantioselektive Katalyse	1
1.2 Die selektive Reduktion von Carbonylverbindungen.....	2
1.3 Rutheniumkatalysierte Reaktionen	5
1.4 Anwendung der enantioselektiven Transferhydrierung	8
1.5 Aufgabenstellung und Zielsetzung.....	12
2 ALLGEMEINER TEIL.....	13
2.1 Die enantioselektive Transferhydrierung.....	13
2.1.1 Das Modellsystem mit 2-Propanol als Wasserstoffdonor	13
2.1.2 Der Mechanismus der Transferhydrierung mit 2-Propanol.....	14
2.1.3 Das Modellsystem mit Ameisensäure als Wasserstoffdonor	17
2.1.4 Der Mechanismus der Transferhydrierung mit Ameisensäure.....	17
3 SYNTHESSEN	19
3.1 Halbsandwich-Rutheniumkomplexe	19
3.1.1 [(p-Cymol)Ru(N [^] N [^])Cl]	19
3.1.2 Molekülstruktur	20
3.1.3 Untersuchungen zur Konfigurationsstabilität.....	23
3.2 (S)-2-[1-(2-Pyridinyl)ethylamino]-2'-hydroxy-1,1'-binaphthyl.....	31

4 KATALYSEN	33
4.1 Die Transferhydrierung mit 2-Propanol.....	33
4.1.1 Einführung	33
4.1.2 Testreihen verschiedener Katalysatorgruppen im Standardsystem	37
4.1.2.1 Halbsandwich-Komplexe mit zweizähnigen Liganden	37
4.1.2.2 Der [(CpMentNP)RhCl]Cl-Komplex.....	43
4.1.2.3 (<i>S</i>)-1-(2-Pyridinyl)ethylamin-Liganden	44
4.1.2.4 Pymox-Derivate	47
4.1.2.5 Glucose- und Galactose-Oximether	48
4.1.2.6 (<i>S</i>)-NOBIN-Derivate	50
4.1.3 Zeitliche Reaktionsverläufe und Optimierung	54
4.1.4 Die kinetische Racematspaltung von (±)-1-Phenylethanol.....	59
4.1.5 Nichtlineare Effekte	64
4.1.6 Variation des Prokatalysators.....	65
4.1.7 Optimierung durch Additive	69
4.1.8 Betrachtungen zum Mechanismus	74
4.2 Die Transferhydrierung mit Ameisensäure/Triethylamin	82
4.2.1 Einführung	82
4.2.2 Halbsandwich-Komplexe mit zweizähnigen Liganden	83
4.2.3 Der [(CpMentNP)RhCl]Cl-Komplex.....	85
4.2.4 (<i>S</i>)-NOBIN-Derivate	85
4.3 Die Diels-Alder-Cycloaddition	87
4.3.1 Einführung und Mechanismus	87
4.3.2 Der Standardansatz	90
4.3.3 Halbsandwich-Komplexe mit zweizähnigen Liganden	91
4.3.4 Der [(CpMentNP)RhCl]Cl-Komplex.....	93

5 EXPERIMENTELLER TEIL	95
5.1 Allgemeines	95
5.1.1 Arbeitsbedingungen.....	95
5.1.2 Analytik	96
5.2 Synthesen	99
5.2.1 Halbsandwich-Rutheniumkomplexe	99
5.2.1.1 2-Pyrrolcarbonsäurenitril V1	99
5.2.1.2 Methyl-2-pyrrolcarboximidat-Hydrochlorid V2	99
5.2.1.3 Methyl-2-pyrrolcarboximidat V3	100
5.2.1.4 (–)-(4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-4,5-Dihydro-5-methyl-4-phenyl-2-(2-pyrrolyl)oxazol L1	101
5.2.1.5 (+)-(4 <i>S</i>)-4,5-Dihydro-4-isopropyl-2-(2-pyrrolyl)oxazol L2	102
5.2.1.6 [(p-Cymol)Ru(L1 –H ⁺)Cl] K1	103
5.2.1.7 [(p-Cymol)Ru(L2 –H ⁺)Cl] K2	104
5.2.2 (<i>S</i>)-2-[1-(2-Pyridinyl)ethylamino]-2'-hydroxy-1,1'-binaphthyl L5	106
5.2.3 Der [(CpMentNP)RhCl]Cl-Komplex K12	108
5.2.4 Achirale Prokatalysatoren	109
5.3 Katalysen	110
5.3.1 Die Transferhydrierung mit 2-Propanol	110
5.3.1.1 Komplexe als Katalysatoren.....	110
5.3.1.2 <i>In situ</i> -Bildung der katalytisch aktiven Spezies am Beispiel L4/P2	111
5.3.2 Die kinetische Racematspaltung von (±)-1-Phenylethanol mit L4/P2	112
5.3.3 Ermittlung der Reaktionsverläufe.....	112
5.3.4 Die Transferhydrierung mit Ameisensäure/Triethylamin	112
5.3.4.1 Komplexe als Katalysatoren.....	112
5.3.4.2 <i>In situ</i> -Bildung der katalytisch aktiven Spezies	113
5.3.5 Die Diels-Alder-Cycloaddition	113
5.3.5.1 Komplexe als Katalysatoren.....	113
5.3.5.2 <i>In situ</i> -Bildung der katalytisch aktiven Spezies	114
5.4 Durchführung der kinetischen Messungen	115

Einleitung

5.5 GC-Analytik.....	116
5.5.1 Die Transferhydrierung von Acetophenon	116
5.5.2 Die Diels-Alder-Cycloaddition	117
6 ZUSAMMENFASSUNG.....	119
7 ANHANG	125
7.1 Kristallstrukturdaten von K1	125
7.2 Abkürzungsverzeichnis	126
7.3 Formelübersicht	129
7.4 Literaturverzeichnis.....	137

1 Einleitung

1.1 Enantioselektive Katalyse

Ein stetig wachsender Anteil chemischer Produkte im Bereich der pharmazeutischen Wirkstoffe, Herbizide und Fungizide sowie der Nahrungs- und Futtermittelzusätze besteht aus optisch aktiven Verbindungen.¹ In der Regel verursacht nur ein Enantiomer, oder nur ein Diastereomer im Fall mehrerer, im Molekül vorliegender Chiralitätszentren bzw. -arten, die gewünschte Wirkung. Die gezielte Synthese dieses einen Stereoisomers gegenüber einem Racemat oder Diastereomergemisch ist häufig nicht nur ökonomisch sinnvoller, sondern sie geht einher mit einer Qualitätsverbesserung des Produkts, da das Vorliegen weiterer Stereoisomere bestenfalls die Wirksamkeit herabsetzt und damit eine höhere Dosierung bedingt oder im ungünstigsten Fall unerwünschte bis schwerwiegende Nebenwirkungen hervorrufen kann. Nicht zuletzt wird diese Problematik auch zur Patentumgehung und Neupatentierung genutzt, denn man kann den enantiomerenreinen Wirkstoff und damit das qualitativ bessere Produkt neu patentieren, auch wenn das Racemat schon geschützt ist. Obwohl das wirksame Enantiomer im Racemat enthalten ist, kann ein einmal erteiltes Patent nicht ohne weiteres abgeändert und auf die aktive Komponente allein übertragen werden. Diese Problematik wurde 1992 in den Vereinigten Staaten von Amerika aufgegriffen durch die Einführung des *racemic switch*, einer wenig aufwändigen und kostengünstigen Patentierung des aktiven Enantiomers eines bereits bekannten Racemats.²

Zur Darstellung optisch aktiver Verbindungen bedient man sich der Racematspaltung, der asymmetrischen Synthese, der natürlich vorkommenden chiralen Verbindungen – dem so genannten *chiral pool* der Natur – und der enantioselektiven Katalyse. Bei den ersteren Methoden werden stöchiometrische Mengen eines enantiomerenreinen Reagens benötigt. Nur beim Durchlaufen eines Katalysezyklus kann eine substöchiometrische Menge eines eingesetzten

Katalysators seine chirale Information auf eine Vielzahl von prochiralen Substratmolekülen übertragen und somit eine asymmetrische Induktion mit Multiplikations-effekt hervorru- fen. Seit der Entdeckung der homogenen enantioselektiven Katalyse im Jahre 1966 von Nozaki et al. wurden bis 1992 bereits mehr als 2.000 optisch aktive Ligan- den in über 13.000 katalytischen Reaktionen untersucht.^{3,4} Die Verleihung des Nobelpreises 2001 an Knowles, Noyori und Sharpless

unterstreicht die Bedeutung dieser eleganten Methode zur Synthese optisch aktiver Verbindungen.⁵ Sie wird bereits vielfach industriell genutzt, z.B. im (*S*)-Metolachlor-Prozess von Ciba-Geigy/Syngenta/Solvias, mit dem pro Jahr mehr als 10.000 Tonnen des gleichnami- gen Herbizids mit Hilfe der enantioselektiven Katalyse hergestellt werden (vgl. Abb. 1).⁶

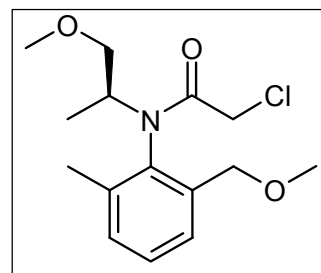


Abb. 1: (*S*)-Metolachlor

1.2 Die selektive Reduktion von Carbonylverbindungen

Die selektive Reduktion von Carbonylgruppen ist ein breites Gebiet, auf dem viele For- schungsgruppen über Jahrzehnte eine Vielzahl von unterschiedlichen Reagenzien und Reakti- onen entwickelt haben. Chirale Aluminiumhydride und Borane erfüllen diesen Zweck, so z. B. BINAL-H⁷, Alpine-Borane[®] und Brown's Chlorboran (IPC)₂BCl⁹ (vgl. Abb. 2).

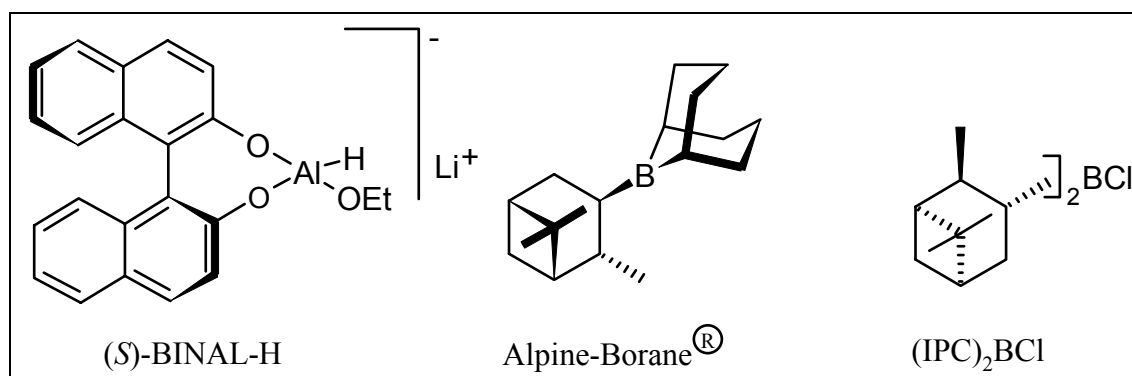


Abb. 2: Chirale Reagenzien zur Reduktion von Carbonylverbindungen

Diese Reagenzien müssen jedoch stöchiometrisch oder im Überschuss eingesetzt werden. Vorteilhafter sind katalytische Systeme, in denen die chirale Komponente in substöchiome- trischen Mengen mit einem im Überschuss vorhandenen Hydridonor eine enantioselektive Umsetzung bewirkt. Die in Abbildung 3 gezeigten Oxazaborolidine¹⁰ von Corey werden mit

THF-stabilisiertem BH_3 als Reduktionsmittel verwendet, Mukaiyama's Cobalt-Katalysator¹¹ dagegen mit NaBH_4 .

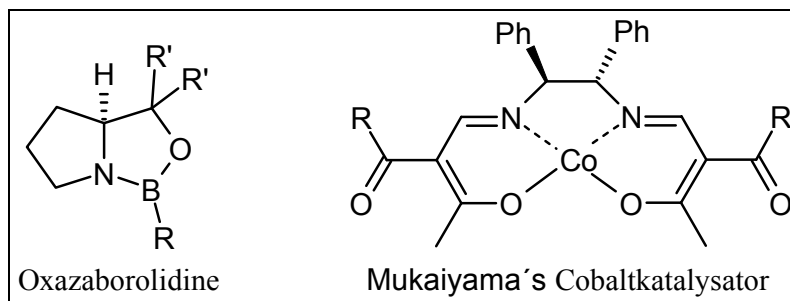


Abb. 3: Katalysatoren für die Reduktion mit Boranen bzw. NaBH_4

Zu den übergangsmetallkatalysierten Reduktionen von Carbonylgruppen zählen hauptsächlich die Hydrosilylierung, die Hydrierung und die Transferhydrierung. Bei der erstmals 1972 veröffentlichten Hydrosilylierung ist Diphenylsilan der Wasserstoffdonor.¹² Rhodiumkomplexe mit Pyridinimininen, -oxazolininen, -thiazolidinen und -bisoxazolininen zählen hier zu den erfolgreichsten Katalysatoren.^{13,14}

Die enantioselektive Hydrierung ist eine der industriell wichtigsten katalytischen Methoden in der stereoselektiven organischen Synthese.¹⁵ Neun von insgesamt fünfzehn großtechnischen, enantioselektiv katalysierten Prozessen mit bis zu mehreren hundert Tonnen pro Jahr sind Hydrierungen. Bezieht man Prozesse mit kleineren Produktionsvolumina mit ein, so sind es achtundfünfzig von insgesamt sechundsiebzig. Unter diesen achtundfünfzig gibt es siebzehn Verfahren für Substrate mit prochiralen Carbonylgruppen als Zielfunktionen.⁶

Die Anfänge der enantioselektiven Hydrierung von Olefinen gehen auf Knowles und Horner zurück.¹⁶ Im Jahr 1972 kam der Durchbruch mit Kagan's DIOP.¹⁷ Der Ruthenium-BINAP-Komplex von Noyori ist einer der bekanntesten Katalysatoren und wird bei Takasago & Co. zur Produktion von Citronellol, Ibuprofen und Carbapenem-Antibiotika verwendet.^{6,18,19} Er kann für Olefine und Ketone eingesetzt werden, zeigt aber Präferenz für C=C-Doppelbindungen. Will man in Anwesenheit beider Funktionalitäten gezielt das Keton enantioselektiv hydrieren, so muss der Katalysator durch zusätzliche Koordination eines Diamins modifiziert werden. Der in Abbildung 4 dargestellte $[\text{RuCl}_2((S)\text{-XYLBINAP})((S)\text{-DAIPEN})]$ -Komplex setzt Ketone quantitativ zu sekundären Alkoholen um mit 99 % ee bei Substrat:Katalysatorverhältnissen von bis zu 100.000:1.^{5b,20}

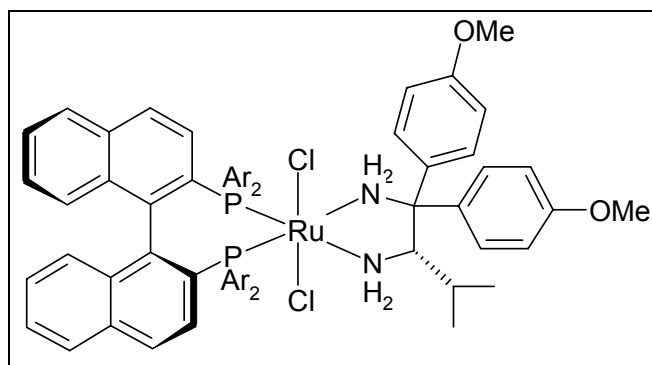


Abb. 4: Der $[RuCl_2((S)\text{-XYLBINAP})((S)\text{-DAIPEN})]$ -Komplex

Die enantioselektive Transferhydrierung kann in Abhängigkeit von den verwendeten Katalysatoren und Reagenzien Olefine, Ketone und Imine reduzieren.²¹ Der Einsatz von Wasserstoffdonoren anstelle von molekularem Wasserstoff ist nicht nur verfahrenstechnisch einfacher, denn es werden weder Überdruckgefäße noch hohe Temperaturen benötigt, sondern auch sicherer, da keine hochentzündlichen Gase an der Reaktion beteiligt sind.

Evans und Wilkinson beobachteten schon 1965, dass Hydrierungen mit dem $RuCl_2(PPh_3)_3$ -Katalysator in Anwesenheit von Ethanol merkbar schneller als in dessen Abwesenheit verlaufen.²² Sasson und Blum erkannten 1971, dass Alkohole in Anwesenheit dieses Rutheniumkomplexes als Wasserstoffdonoren fungieren und damit der Einsatz von Wasserstoffgas unnötig wird.²³ Ameisensäure und deren azeotropes Gemisch mit Triethylamin kamen etwas später als mögliche Wasserstoffdonoren hinzu.²⁴ In letzterem System wurden 1988 erste gute Ergebnisse bei der Transferhydrierung von Itaconsäure erzielt. Mit dem Rhodium-BPPM-Katalysator erhielten Brunner und Leitner quantitative Umsetzungen mit Enantiomerenüberschüssen von bis zu 97 % (vgl. Abb. 5).²⁵ Noyori et al. veröffentlichten 1995 erstmals sehr gute Katalyseergebnisse des TsDPEN-Liganden *in situ* mit $[(p\text{-Cymol})RuCl_2]_2$ unter Verwendung von 2-Propanol als Wasserstoff-donor und lösten damit eine breite Forschungsaktivität auf diesem Gebiet aus.²⁶ Andersson et al. fanden die besten Katalysatoren in diesem System.

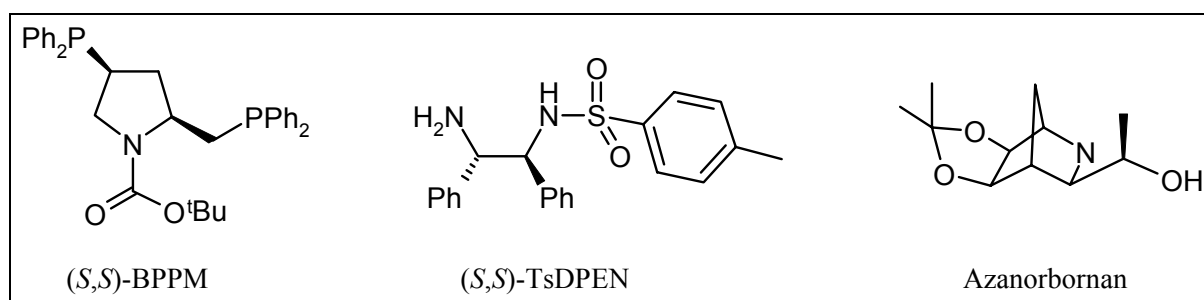


Abb. 5: Erfolgreiche Liganden in der Transferhydrierung

Ihre Azanorbornan-Liganden erzielten *in situ* mit $[(p\text{-Cymol})\text{RuCl}_2]_2$ *turnover*-Frequenzen bis 8.500 h^{-1} bei Enantiomerenüberschüssen von 96 %.²⁷

Das am häufigsten verwendete Übergangsmetall ist Ruthenium, gefolgt von Rhodium und Iridium. Einzelfälle dokumentieren die katalytische Aktivität von Cobalt(II)-, Nickel(II)- und Samarium(III)-Komplexen.²⁸ Aluminium(III)-Verbindungen sind ein Sonderfall, denn seit den zwanziger Jahren ist die Meerwein-Ponndorf-Verley-Reduktion (MPV-Reduktion) bekannt und ebenso deren Rückreaktion, die Oppenauer-Oxidation.^{29,30} Lange war keine enantioselektive Variante der Aluminium(III)-katalysierten MPV-Reduktion bekannt, bis Nguyen im Jahr 2002 mit dem BINOL-Liganden bis zu 80 % ee erreichte.³¹

1.3 Rutheniumkatalysierte Reaktionen

Bei der Verwendung von Ruthenium(II)-Komplexen als Katalysatoren in der Transferhydrierung sollte man sich die Vielseitigkeit dieser Verbindungen vor Augen halten. Dodekacarbonyltriruthenium, das neben Ruthenium(III)-chlorid für Synthesen gebräuchlichste Ausgangsmaterial, katalysiert die Hydrierung und die Hydroformylierung von Alkenen.³² Anspruchsvollere Komplexe mit größeren, organischen Liganden katalysieren Isomerisierungen³³, Metathesereaktionen³⁴, C-C-Kupplungen³⁵, Diels-Alder-Cycloadditionen³⁶, Allylierungen³⁷, Epoxidierungen³⁸ und Cyclopropanierungen³⁹. Einige dieser zum Teil enantioselektiven Reaktionen sind in Abbildung 7 dargestellt.

In Modellreaktionen zur Katalysatortestung verwendet man möglichst einfache Substrate und vermeidet so störende Nebenreaktionen. In der Transferhydrierung wird daher standardmäßig Acetophenon verwendet. Bei komplexeren Edukten kann es zu Selektivitätsproblemen und Neben- oder Weiterreaktionen kommen.

Die Chemoselektivität ist wie die Regio- und Enantioselektivität vom jeweiligen Katalysator abhängig, der im Idealfall alle drei Anforderungen erfüllt. Für die Transferhydrierung des anspruchsvollen Substrats Ketoisophoron (vgl. Abb. 6) fanden Hennig et al. einen Rutheniumkomplex, der mit 92 %iger Regio selektivität und 97 % ee nur die Carbonylgruppe an der Position 4 reduziert.

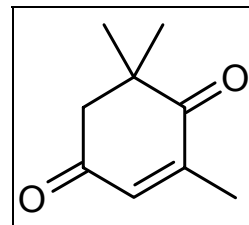
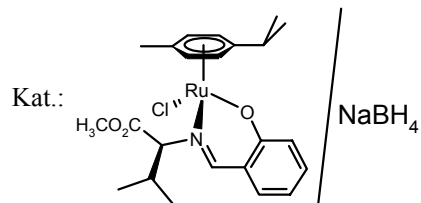
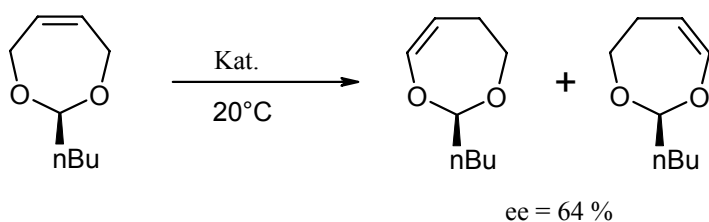


Abb. 6: Ketoisophoron

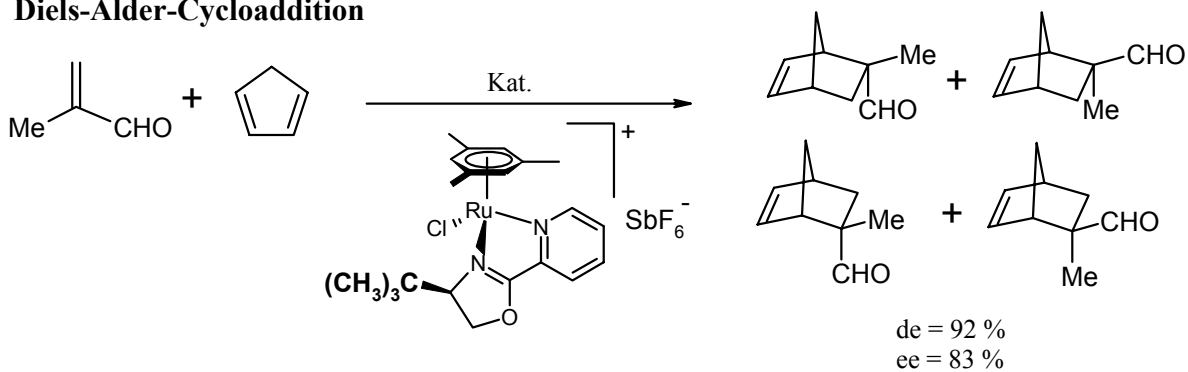
Die Doppelbindung bleibt dabei unverändert.⁴⁰ Für die Synthese des strukturell verwandten (*R,R*)-Actinols patentierte dieselbe Arbeitsgruppe (Hoffmann-La Roche) die Transferhydrierung von (*R*)-Levodion mit dem $[(p\text{-Cymol})\text{Ru}(\text{TsDPEN-H}^+)\text{Cl}]\text{-Komplex}$.⁴¹

Einleitung

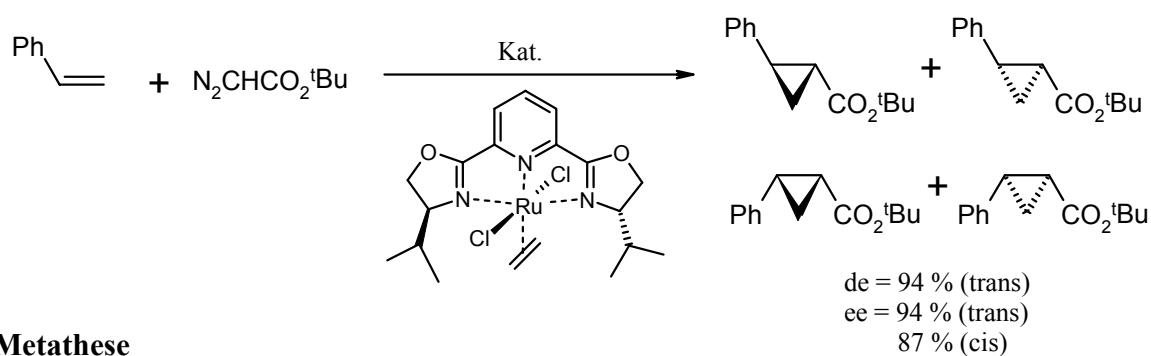
Isomerisierung



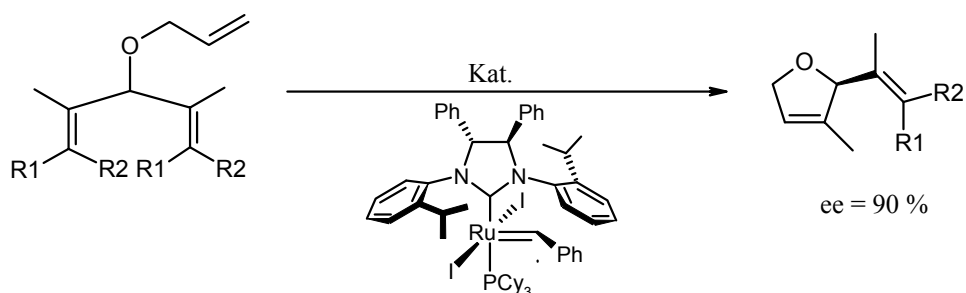
Diels-Alder-Cycloaddition



Cyclopropanierung



Metathese



Allylierung

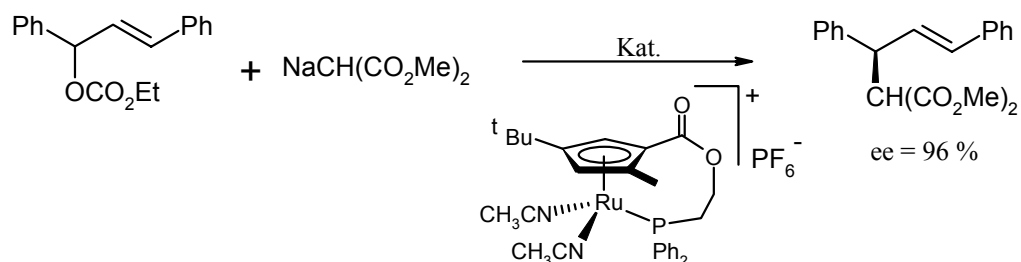


Abb. 7: Rutheniumkatalysierte Reaktionen

Noyori's Transferhydrierungskatalysator ist auf weitere komplexe Substrate gleichfalls erfolgreich angewendet worden und zeichnet sich durch eine breite Toleranz funktioneller Gruppen aus.⁴² Zuweilen sind Folgereaktionen nützlich, denn es können sich durch die Kopplung mehrerer Reaktionen in einem Schritt Syntheserouten vereinfachen oder neu erschließen. So kann der $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ -Katalysator nicht nur Benzylalkohol zu Benzaldehyd oxidieren, sondern katalysiert im Anschluss dessen Aldoladdition an Acetophenon und die abschließende Transferhydrierung des gebildeten α,β -ungesättigten Ketons. Die Gesamtreaktion kommt einer C-C-Kopplung gleich und hat auf den ersten Blick nicht viel mit der Transferhydrierung zu tun (vgl. Abb. 8).⁴³

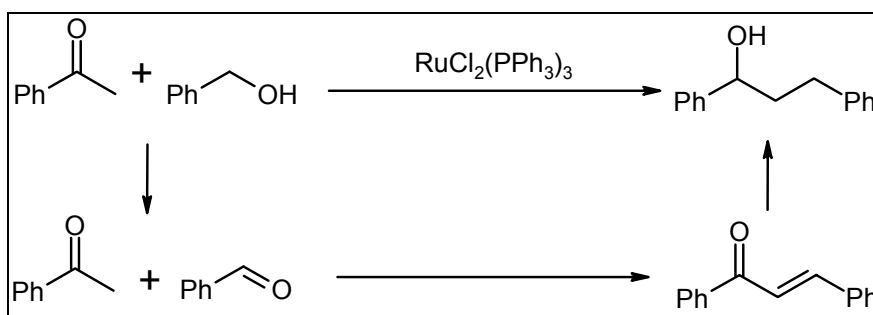


Abb. 8: Gekoppelte Reaktion aus drei Stufen mit einem Katalysator

Es können auch zwei Reaktionen miteinander kombiniert werden, die durch unterschiedliche Übergangsmetallkomplexe beschleunigt werden, vorausgesetzt die Katalysatoren verhalten sich gegeneinander und gegenüber dem anderen Katalysesystem inert. Außerdem sind ähnliche Reaktionsbedingungen der Einzelschritte für die Eintopfvariante unerlässlich. Dies zeigten Laschat et al. mit der Kopplung einer $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ -katalysierten Pauson-Khand-Reaktion an eine Transferhydrierung mit $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$.⁴⁴ Interessanterweise erniedrigt sich die über Substratkontrolle erfolgende Diastereoselektivität der Transferhydrierung von 62 % in der Einzelreaktion auf nur noch 16 % in der Eintopfreaktion (vgl. Abb. 9).

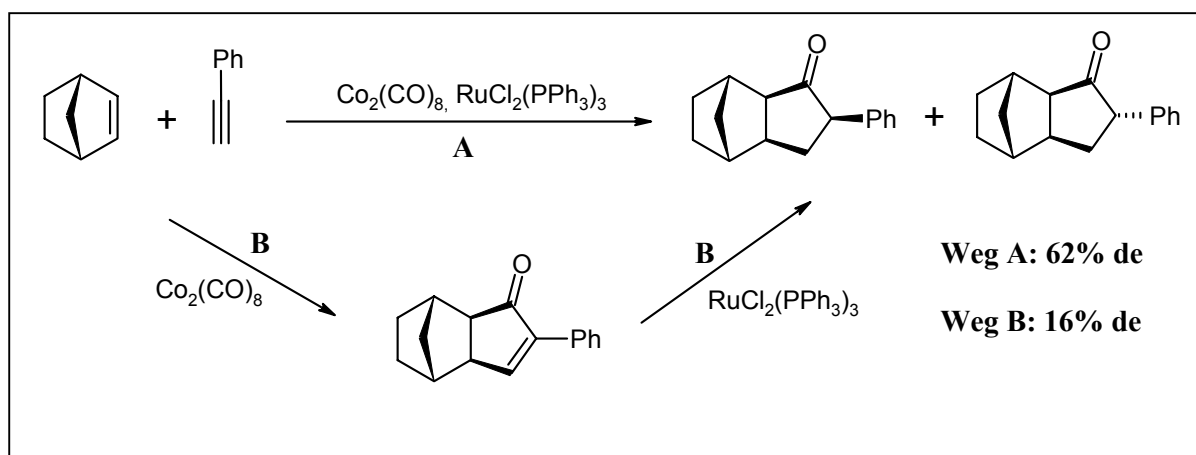


Abb. 9: Kopplung einer Pauson-Khand-Reaktion mit einer Transferhydrierung

Auch wenn die gleiche Reaktion von Komplexen verschiedener Übergangsmetalle katalysiert werden kann, so bedeutet das nicht zwangsläufig, dass dies auf gleichem Weg geschieht. Ersetzt man im [(p-Cymol)Ru(TsDPEN-H⁺)Cl]-Komplex das Halbsandwich-Fragment durch Cp*Rh, ergeben sich nicht nur die zu erwartenden, unterschiedlichen Reaktivitäten und Enantioselektivitäten, sondern im Einzelfall unterschiedliche Zwischenstufen je nach Reaktionsweg. Bei der Transferhydrierung von α -Tosylacetophenon beobachteten Wills et al. die Bildung des sekundären Alkohols bei der Katalyse durch die Rhodiumverbindung. Mit dem Rutheniumkomplex hingegen entstand ein zyklisches Carbonat, das durch Hydrolyse ebenso in 1-Phenylethan-1,2-diol überführt werden kann wie das im ersten Fall entstandene 2-Tosyloxy-1-phenylethanol.⁴⁵ Es ist also für eine gute katalytische Umsetzung nicht ausreichend, einen hinsichtlich der sterischen und elektronischen Eigenschaften optimierten Liganden an der Hand zu haben, denn die Wahl der Übergangsmetallkomponente ist von zentraler Bedeutung für die Anwendbarkeit in der zu katalysierenden Reaktion, für Aktivität und Selektivität in diesem System und für mögliche Neben- und Folgereaktionen.

1.4 Anwendung der enantioselektiven Transferhydrierung

Anhand der großen industriellen Bedeutung der enantioselektiven Hydrierung einerseits und den sicherheits- und verfahrenstechnischen Vorteilen der Transferhydrierung andererseits kann man das Potenzial dieser Reaktion abschätzen (vgl. Abschnitt 1.2). Seit 1988 und insbesondere in den letzten acht Jahren sind nicht nur rein akademische Aspekte, wie der Mechanismus, Substituenteneffekte in Liganden und Substraten und die Rolle der cokatalysierenden

Base, aufgeklärt worden, sondern eine Vielzahl von Publikationen belegen eine stark anwendungsorientierte Forschung auf diesem Gebiet. Die Reaktion rückte zunehmend in den Blickpunkt der industriellen Forschung, was zwölf Neupatentierungen zwischen 1997 und 2003 zeigen (vgl. Tabelle 1, Quelle: CAPLUS). In diesen Patenten werden chirale Liganden, deren mögliche Metallkomplexe, Substrate und Prozesse unterschiedlich breit abgesichert.

Tabelle 1: Patente zur Transferhydrierung

Firma	Patent
Merck & Co., Inc., USA	PCT Int. Appl. (2001), WO 2001002326
Avecia Limited, GB	PCT Int. Appl. (2001), WO 2001012574, U.S. Patent 6,372,931
DSM N.V., Niederlande	PCT Int. Appl. (2001), WO 2001023088
DSM N.V., Niederlande	PCT Int. Appl. (2002), WO 2002004466
DSM N.V., Niederlande	PCT Int. Appl. (2001), WO 2001090396
Degussa AG, Deutschland	PCT Int. Appl. (2003), WO 2003014061
Solvias AG, Schweiz	Eur. Pat. Appl. (2001), EP 1146047, vgl. Lit. 27
Solvias AG, Schweiz	Eur. Pat. Appl. (2001), EP 1132372,
Takasago Co., Ltd., Japan	Jpn. Kokai Tokkyo Koho (1999), JP 11335385, vgl. Lit. 46
Hoffmann-La Roche AG, Schweiz	Eur. Pat. Appl. (1999), EP 915076, vgl. Abschnitt 1.3 und Lit. 41
Zeneca Ltd., GB	PCT Int. Appl. (1998), WO 9842643
BASF AG, Deutschland	Eur. Pat. Appl. (1997), EP 780157, vgl. Lit. 47
Ciba-Geigy AG, Schweiz	Eur. Pat. Appl. (1988), EP 251994

Die anwendungsbezogenen Veröffentlichungen aus dem universitären Bereich weisen eine Vielzahl von Methoden auf, die die Abtrennung und Wiederverwendbarkeit des Katalysators vereinfachen und die Prozesse möglichst umweltfreundlich gestalten. Von der Immobilisierung des Katalysators auf Festphasen, über flüssige Zweiphasensysteme, wasserlösliche Liganden, ionische Flüssigkeiten, dendrimere Katalysatoren bis hin zur Biokatalyse durch En-

zyme sind bereits Erfolge publiziert.⁴⁸⁻⁵⁹ Die Anwendung auf komplexe Substrate in der pharmazeutischen Synthese findet sich ebenso in der Literatur (vgl. Abschnitt 1.3).⁴² Gerade bei empfindlichen Molekülen mit vielen funktionellen Gruppen sind die milden Reaktionsbedingungen (Raumtemperatur, Normaldruck) der Transferhydrierung von Vorteil.

Die Immobilisierung eines Katalysators auf einer Festphase ermöglicht eine leichte Abtrennung der Produkte und eine kontinuierliche Reaktionsführung in einem Durchflussreaktor. Die gebräuchlichsten Trägermaterialien sind Kieselgel oder organische Polymere.

Van Leeuwen et al. immobilisierten ihren (1*R*,2*S*)-*N*-Benzylnorephedrin-Liganden auf Kieselgel, indem sie am Benzylrest in *para*-Stellung eine Trimethoxysilylgruppe einführten und unter Rückflusssochen mit Kieselgel umsetzten (vgl. Abb. 10). Zum Abschluss muss das Kieselgel noch durch Reaktion mit Dimethyldimethoxysilan modifiziert werden, damit keine freien Hydroxygruppen das zur Katalysatorbildung zugegebene [(*p*-Cymol)RuCl₂]₂ an falscher Stelle binden oder während der Katalyse Substrat- bzw. Produktmoleküle absorbieren. Der immobilisierte Katalysator zeigte im Vergleich zur homogenen Reaktion eine Abschwächung der Reaktivität und eine leichte Absenkung der Enantioselektivität von 95 % ee auf 88 % ee. Er bewährte sich im Durchflussreaktor mit über längere Zeit konstanten Umsätzen und Enantiomerenüberschüssen.⁴⁸

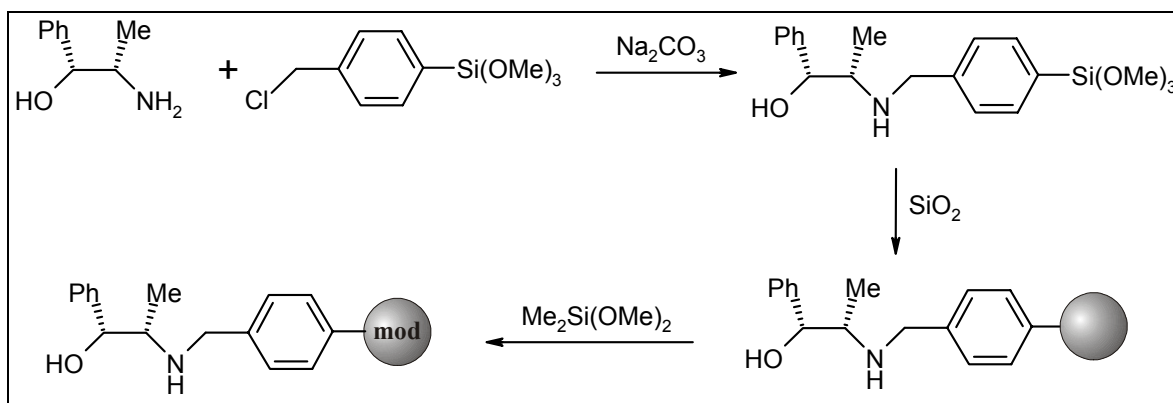


Abb. 10: Synthese eines festphasengebundenen Liganden

Liese et al. knüpften einen Komplex von Gao und Noyori an ein Polysiloxan und erhielten so einen löslichen, polymergebundenen Transferhydrierungskatalysator, der in einem kontinuierlich operierenden Membranreaktor eingesetzt wurde. Somit ist der direkte Vergleich zu den in diesen Reaktoren ablaufenden Enzymkatalysen möglich.⁴⁹

Auch mit dendrimeren Katalysatoren versucht man die Vorteile der homogenen und der heterogenen Katalyse zu vereinen. Bei Dendrimern handelt es sich um baumartig verzweigte

Makromoleküle, an deren Endpunkte die Liganden geknüpft werden können. Sie können ebenfalls durch eine Membran von kleineren Produktmolekülen abgetrennt werden. Chan et al. gewannen ihren dendrimeren Transferhydrierungskatalysator konventionell durch Ausfällen mit Methanol zurück und beobachteten erst im sechsten Reaktionszyklus eine Abnahme des Enantiomerenüberschusses von 96 % auf 87 %.⁵⁰

Zu den organischen Polymeren, an die Liganden zur Transferhydrierung gebunden wurden, zählen Polystyrol, Ethylenglykoldimethacrylat und Polyacrylsäure.⁵¹ Lemaire et al. dagegen polymerisierten den Liganden selbst. Mit Diisothiocyanaten setzten sie enantiomerenreine Diaminmonomere zu Polythioharnstoffen um. Die so erhaltenen chiralen Polymere erzielten in der Katalyse 70 % ee.⁵²

„Intelligente“ Polymere können mit *molecular imprinting* geschaffen werden. Dabei wird nicht nur der katalytisch aktive Komplex in der Festphase verankert, sondern durch reversible Bindung eines Platzhalters in Form des Substrats und dessen Ablösung nach der Polymerisation wird eine substratspezifische Tasche gefertigt. Der Vergleich zeigt, dass dadurch die katalytische Aktivität signifikant erhöht wird.⁵³

Im Bereich der flüssigen Zweiphasensysteme, einer anderen Technik zur leichten Abtrennung und Rückgewinnung von Katalysatoren, kombiniert man organische Lösungsmittel mit Wasser oder fluorierten Alkanen. Sinou et al. knüpften perfluorierte Octylreste an einen Liganden und erzielten in der zweiphasigen Katalyse bis zu 60 % ee bei quantitativer Ausbeute.⁵⁴

Durch den Einsatz ionischer Flüssigkeiten kann man in der Katalyse ganz auf organische Lösungsmittel verzichten, denn nach Erkalten der Reaktionsmischung können flüssige organische Produkte abdekantiert werden. Die Transferhydrierung von Acetophenon in Tetraalkylphosphoniumtosylaten als ionische Flüssigkeiten mit einem Rhodium-DIOP-Komplex als Katalysator erbringt Ausbeuten bis 50 % und Enantiomerenüberschüsse bis 92 %.⁵⁵

Die in Abbildung 11 dargestellten wasserlöslichen Liganden wurden in Transferhydrierungen mit zwei Phasen eingesetzt.⁵⁶ Die Zugabe von oberflächenaktiven Substanzen verbessert dabei die Durchmischung und erhöht die Reaktionsgeschwindigkeit.⁵⁷ Aufbauend auf diesen Entwicklungen gelang zum ersten Mal eine Transferhydrierung nur in Wasser als Lösungsmittel, mit quantitativer Umsetzung, einem Enantiomerenüberschuss von 95 % und Stabilität über fünf Reaktionszyklen.⁵⁸

Auch Biokatalysatoren für die enzymkatalysierte, enantioselektive Transferhydrierung wurden gefunden: die Dehydrogenase DSM 44541 von *Rhodococcus ruber*, die Carbonylreductase S1 von *E. coli* HB101 und der in ganzen Zellen eingesetzte Pilz *Merulius tremellosus*

ono991.⁵⁹ Es wurde in wässriger Lösung oder in Zweiphasensystemen gearbeitet und man erhielt in allen Fällen sehr gute Enantioselektivitäten von >99 % und mittlere bis gute Ausbeuten.

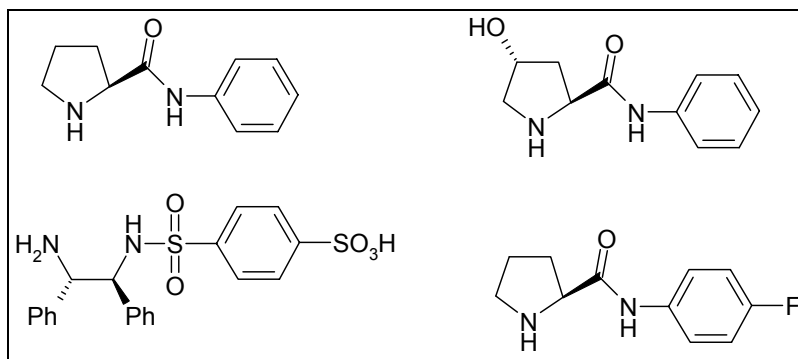


Abb. 11: Wasserlösliche Liganden

1.5 Aufgabenstellung und Zielsetzung

Die enantioselektive Transferhydrierung ist eine Reaktion mit großem Potenzial für praktische Anwendungen (vgl. Abschnitt 1.4). Die Vermeidung von gasförmigem Wasserstoff ist sicherheitstechnisch vorteilhaft. Man muss nicht mit kostenintensiven Überdruckapparaturen arbeiten, denn Transferhydrierungen werden in normalen Glasgeräten durchgeführt. Ökonomisch sinnvoll ist dies bei der Synthese von Spezialchemikalien in kleineren Mengen, für die keine Hydrierungsanlagen vorhanden sind. Zudem erweitert sich die Substratpalette auf Verbindungen, die für die hohen Drücke und Temperaturen der Hydrierungen zu empfindlich sind.

In der vorliegenden Arbeit sollten beide Varianten der Transferhydrierung mit den Wasserstoffdonoren 2-Propanol und Ameisensäure als Modellsysteme aufgestellt und anhand von Standardkatalysatoren überprüft werden. Anschließend sollte in diesen Reaktionen eine Vielzahl von Liganden und Komplexen auf ihre katalytischen Eigenschaften untersucht werden mit dem Ziel, gute Katalysatoren aufzuspüren und näher zu charakterisieren.

2 Allgemeiner Teil

2.1 Die enantioselective Transferhydrierung

2.1.1 Das Modellsystem mit 2-Propanol als Wasserstoffdonor

Wie bereits in Abschnitt 1.2 angesprochen, gibt es standardmäßig zwei katalytische Modellsysteme, die sich im Wasserstoffdonor unterscheiden. Die in Abbildung 12 gezeigte Transferhydrierung von Acetophenon mit 2-Propanol wird durch Zugabe einer cokatalysierenden Base, meist Kalium-*tert*-butanolat, gestartet. Der Reaktionsabbruch erfolgt durch Säurezugabe, da die am Katalysezyklus beteiligten Hydridkomplexe säureinstabil sind.

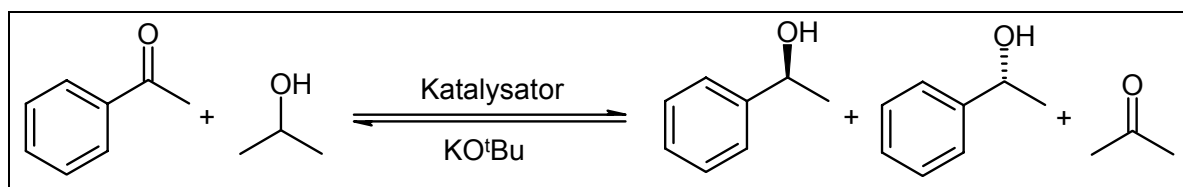


Abb. 12: Die Transferhydrierung von Acetophenon mit 2-Propanol

Eine Vielzahl von Ruthenium(II)-, Rhodium(I)-, Rhodium(III)-, Iridium(I)- und Iridium(III)-Komplexen kann als Katalysator eingesetzt werden.²¹ Da die Reaktion reversibel ist, katalysieren einige dieser Komplexe auch die kinetische Racematspaltung von 1-Phenylethanol in Aceton. Noyori's [(p-Cymol)Ru(TsDPEN-H⁺)Cl]-Komplex z. B. katalysiert die Transferhydrierung mit einer *turnover*-Frequenz von 19 h⁻¹ bei 97 % ee und die Rückreaktion mit 7 h⁻¹ und 92 % ee bei 50 % Ausbeute.⁶⁰ Bei einer reversiblen Reaktion kann es vorkommen, dass sich das thermodynamische Gleichgewicht zwischen Edukten und Produkten einstellt und so die vollständige Umsetzung verhindert wird. Als zusätzliche Hürde hat Aceton mit einem Standardredoxpotential, E₀, von 129 mV eine stärkere Oxidationskraft als Acetophenon mit

nur 118 mV.⁶¹ Die Reaktion kann jedoch endläufig gestaltet werden, indem man die Substratkonzentration auf 0.1 mol/l in 2-Propanol erniedrigt und auf diese Weise das Gleichgewicht auf die Produktseite verschiebt. Der Wasserstoffdonor ist somit zugleich das Lösungsmittel. Zu lange Laufzeiten sollten jedoch vermieden werden, da sie mit einer langsamen Racemisierung des Produkts einhergehen.

2.1.2 Der Mechanismus der Transferhydrierung mit 2-Propanol

Es gibt zwei anerkannte Mechanismen für die Transferhydrierung mit 2-Propanol, den so genannten hydridischen Weg und die Metall-Ligand-bifunktionelle Katalyse. Bei beiden Mechanismen treten Hydridkomplexe in zentraler Funktion auf. Dadurch unterscheidet sich die Transferhydrierung von der Aluminium(III)-katalysierten MPV-Reduktion, bei der Keton und Alkohol über den Sauerstoff an das Metallzentrum binden und der Hydridtransfer nur zwischen diesen beiden, also ohne Metallkontakt, verläuft.

Beim hydridischen Weg wird ein labiler Ligand durch das im Basischen gebildete 2-Propanolat anion substituiert. Durch eine β -Hydrideliminierung entsteht ein Metallhydridkomplex, der mit dem Substrat eine Insertion eingeht und damit im stereoselektiv entscheidenden Schritt das hydridische Wasserstoffatom überträgt. Eine anschließende Alkohololyse mit dem Lösungsmittel setzt den gebildeten chiralen Alkohol frei (vgl. Abb. 13).^{21a}

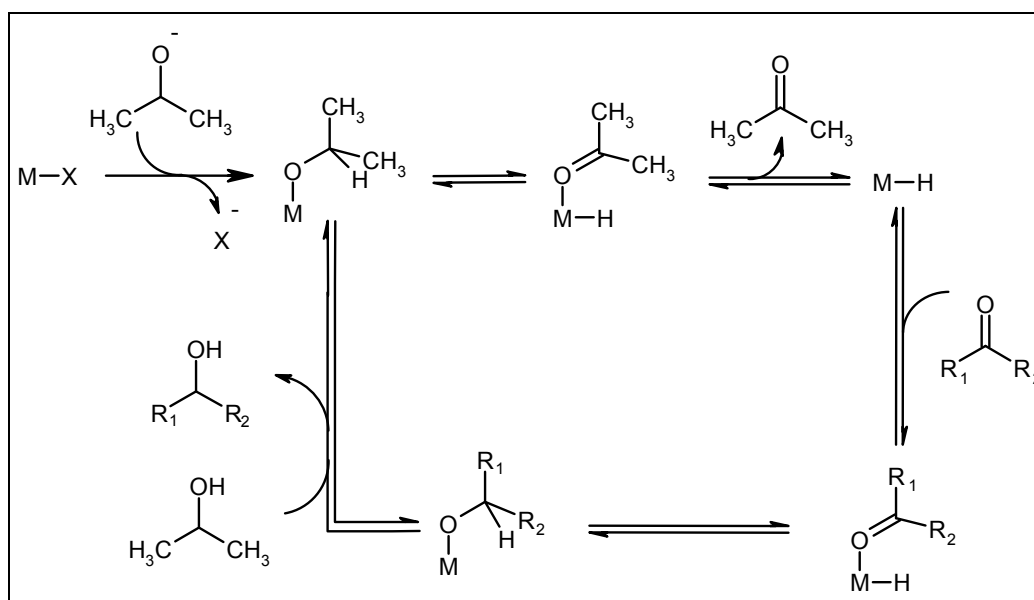


Abb. 13: Der Hydridmechanismus der Transferhydrierung

Bäckvall et al. klärten in diesem Zusammenhang durch Deuterierungsexperimente die Rolle der Übergangsmetallhydride.⁶² Bei Vorliegen des obigen Mechanismus wird ein Deuteriumatom am tertiären Kohlenstoffatom des 2-Propanols auf das Keton übertragen. Der Deuteriumgehalt am α -Kohlenstoffatom ist ein Maß für die „Geradlinigkeit“ der Hydridübertragung. Als Negativbeispiel zeigt der Katalysator $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ ein starkes Absinken des Deuteriumgehalts in α -Position, weil sich ein Dihydrid bildet und zusätzlich *ortho*-Metallierungen des Triphenylphosphanliganden die Hydridkomplexbildung auf einem anderen Weg bewirken. Diese Methode ermöglicht jedoch keine Unterscheidung zwischen dem hydridischen Weg und dem in Abbildung 14 dargestellten bifunktionellen Mechanismus, denn auch der $[(p\text{-Cymol})\text{Ru}(\text{TsDPEN-H}^+)\text{Cl}]\text{-Komplex}$ weist eine hohe Retention des α -Deuteriums auf.

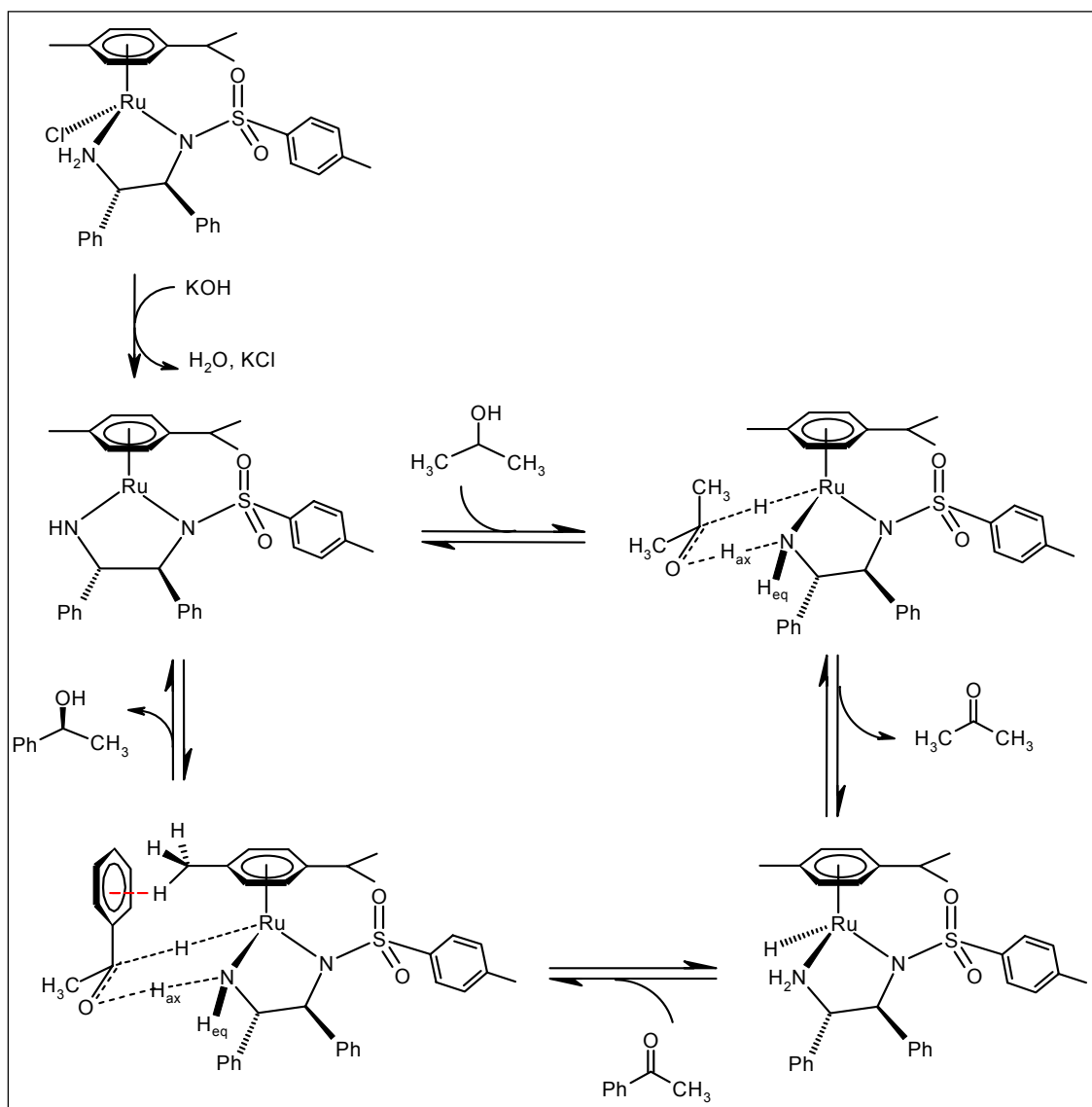


Abb. 14: Metall-Ligand-bifunktionelle Katalyse

Hier findet der konzertierte Wasserstofftransfer in einem zyklischen Übergangszustand statt, an dem sowohl das Metallzentrum als auch der Ligand des Metallhydridkomplexes und das Substrat beteiligt sind. Aus der Katalysatorvorstufe [(p-Cymol)Ru((S,S)-TsDPEN-H⁺)Cl] wird durch Basenzugabe der katalytisch aktive, violette 16-Elektronenkomplex erzeugt, der unter Dehydrierung von 2-Propanol diastereoselektiv zum (R)-konfigurierten, gelbbraunen Hydridkomplex weiterreagiert. Die Phenylsubstituenten im Chelatring des Liganden bevorzugen äquatoriale Positionen und fixieren dadurch dessen δ -Konformation. Diese Geometrie korreliert mit der (R)-Metallkonfiguration, die man als ligandeninduziert betrachten kann. Die Struktur und Konfiguration des Hydridkomplexes wurde durch Einkristall-Röntgenstrukturanalyse aufgeklärt und im ¹H-NMR Spektrum ist kein zweites Diastereomer sichtbar.^{60a} In einem sechsgliedrigen Übergangszustand werden anschließend in einem Schritt das hydridische Wasserstoffatom und das axiale Aminproton auf das prochirale Substrat übertragen. Eine anziehende CH/ π -Wechselwirkung^{63,64} zwischen dem Phenylring des Substrats und den Protonen des η^6 -gebundenen Arenliganden begünstigt die Koordination über den *re*-Halbraum der Carbonylgruppe.⁶⁵ Elektronische Effekte stehen also im Widerspruch zu den sterischen Gegebenheiten, sind aber ausschlaggebend. Der Mechanismus wird gestützt durch theoretische Untersuchungen von Noyori und Andersson.⁶⁶

Die wichtige Funktion des Aminprotons belegen Vergleichsexperimente mit sukzessiv methylierter Aminogruppe.⁶⁷ Diese Rolle kann auch die Alkalkation der Base spielen. Chen's Untersuchungen der katalytischen Hydrierung von Acetophenon mit dem *trans*-[RuCl₂((S)-BINAP)((S,S)-DPEN)]-Katalysator zeigen, dass bei Verwendung von DBU (1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en) statt Kalium-*tert*-butanolat als Base keine Reaktion stattfindet. Des Weiteren hängt die Hydrierungsgeschwindigkeit von der Größe des Alkalkations ab und erreicht bei Kalium ein Maximum.⁶⁸ Bei Hydrierungen mit Katalysatoren dieses Typs geht man wie bei der Transferhydrierung mit dem [(p-Cymol)Ru(TsDPEN-H⁺)Cl]-Komplex von einem bifunktionellen Mechanismus aus. Die Transferhydrierung läuft jedoch auch ohne jeglichen Basenzusatz ab, wenn man als Katalysator den violetten 16-Elektronenkomplex [(p-Cymol)Ru(TsDPEN-2H⁺)] einsetzt. Das Kaliumkation spielt demnach hier nur eine untergeordnete Rolle.

2.1.3 Das Modellsystem mit Ameisensäure als Wasserstoffdonor

Die Transferhydrierung mit Ameisensäure als Wasserstoffdonor unterscheidet sich in grundlegenden Punkten von dem Modellsystem mit 2-Propanol (vgl. Abb. 15). So können mit dieser Variante nicht nur Ketone und Imine reduziert werden, sondern auch C=C-Doppel- und C≡C-Dreifachbindungen. Obwohl es Komplexe gibt, die in beiden Modellsystemen gute Katalyseergebnisse erzielen, werden in dieser Arbeit Katalysatoren diskutiert, die jeweils nur in einem der beiden Systeme aktiv sind. Ameisensäure wird meist im azeotropen Gemisch (5:2) mit Triethylamin eingesetzt. Die Reaktion ist irreversibel, da das gebildete gasförmige Kohlenstoffdioxid aus der Reaktionsmischung entweicht. Die metallkatalysierte Zersetzung von Ameisensäure ist an sich reversibel, wie Untersuchungen von Leitner zeigen.^{69,70}

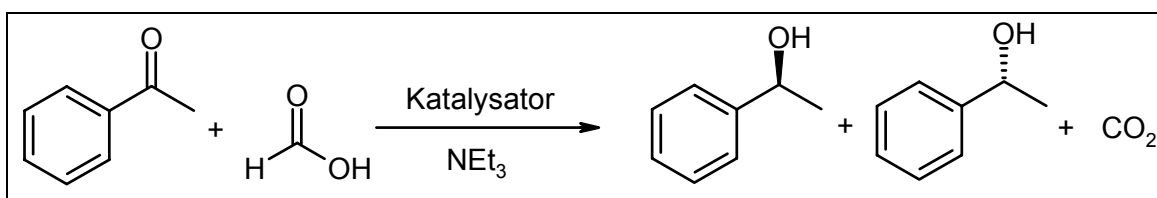


Abb. 15: Die Transferhydrierung von Acetophenon mit Ameisensäure

Die Komplexe für die Transferhydrierung können Ruthenium(II), Rhodium(I), Rhodium(II), Rhodium(III), Iridium(I) und Iridium(III) als Zentralatom enthalten. Palladiumverbindungen können unter diesen Bedingungen auch andere Reaktionen katalysieren, wie z.B. die der Heck-Reaktion ähnlichen Hydroarylierung⁷¹. Mit Ammoniumformiat und Palladium(0) auf Aktivkohle, oder sogar Magnesium(0), werden häufig Schutzgruppen in der Peptidchemie entfernt.⁷²

2.1.4 Der Mechanismus der Transferhydrierung mit Ameisensäure

Die Untersuchungen zum Mechanismus der Transferhydrierung mit Ameisensäure schließen die Möglichkeit einer Hydrierung in Folge einer metallkatalysierten Zersetzung des Wasserstoffdonors aus. Es handelt sich also um eine Transferhydrierung, die nicht über freien gasförmigen Wasserstoff verläuft (vgl. Abb. 16).^{69,73} Die Zersetzung der Ameisensäure ist reversibel, denn sie kann aus Wasserstoff und Kohlenstoffdioxid bei einem Druck von 40 atm mit Hilfe eines Katalysators dargestellt werden.^{69,70}

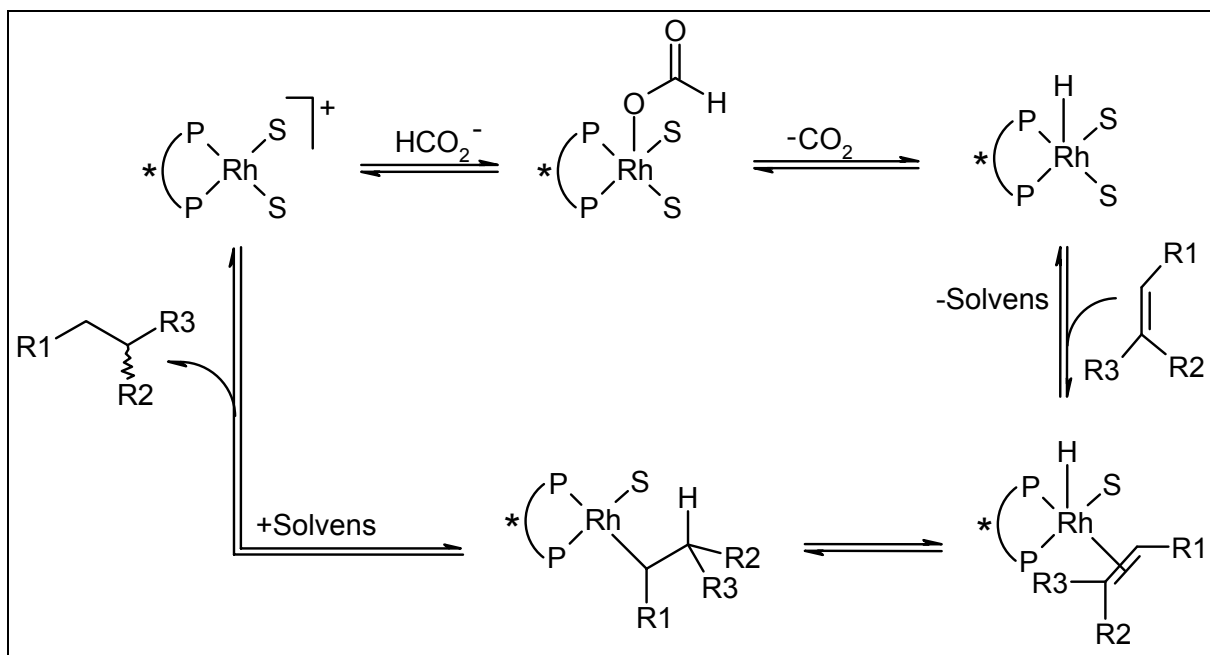


Abb. 16: Der Mechanismus der Transferhydrierung mit Ameisensäure

Durch die Base Triethylamin wird die Ameisensäure deprotoniert und ihr Anion kann mit dem Katalysator einen Formiatkomplex bilden. Im anschließenden geschwindigkeitsbestimmenden Schritt wird das Formylwasserstoffatom auf das Metallzentrum übertragen und Kohlenstoffdioxid freigesetzt. Der entstandene Hydridkomplex insertiert die Doppelbindung des Substrats und bildet so einen σ -Alkylkomplex. Auf dieser Stufe können vor der Produktfreisetzung durch Protolyse noch Isomerisierungen erfolgen, die zu Nebenprodukten führen. Als weitere Zwischenstufen werden Metallacyklen postuliert.⁷⁴

Der geschilderte Mechanismus entspricht einer schrittweisen Übertragung der zwei Wasserstoffatome, ähnlich dem hydridischen Weg bei der Transferhydrierung mit 2-Propanol. Auch bei dem in diesem Abschnitt vorgestellten Katalysesystem ist ein bifunktionaler Mechanismus denkbar, indem man im sechsgliedrigen Übergangszustand den Alkohol durch Ameisensäure ersetzt (vgl. Abb. 17).

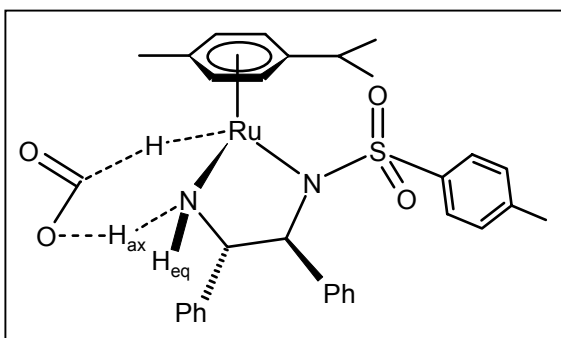


Abb. 17: Bifunktionaler Übergangszustand mit Ameisensäure

3 Synthesen

3.1 Halbsandwich-Rutheniumkomplexe

3.1.1 [(p-Cymol)Ru(N^N')Cl]

Zur Synthese von Komplexen des Typs [(p-Cymol)Ru(N^N')Cl] wurden als zweizählige Chelatliganden die bereits bekannten 2-Pyrroloxazoline (4*S*,5*R*)-4,5-Dihydro-5-methyl-4-phenyl-2-(2-pyrrolyl)oxazol, **L1**, und (4*S*)-4,5-Dihydro-4-isopropyl-2-(2-pyrrolyl)oxazol, **L2**, verwendet (vgl. Abb. 18). Deren Darstellung erfolgte in Anlehnung an die Literatur.⁷⁵ Durch eine Optimierung der Synthese ergaben sich teils abweichende Ausbeuten. Insbesondere im letzten Schritt, der Oxazolinbildung, wurden mit 81 % für **L1** und 77 % für **L2** bessere Ausbeuten erzielt als die in Lit. 75 beschriebenen 29 % bzw. 19 %.

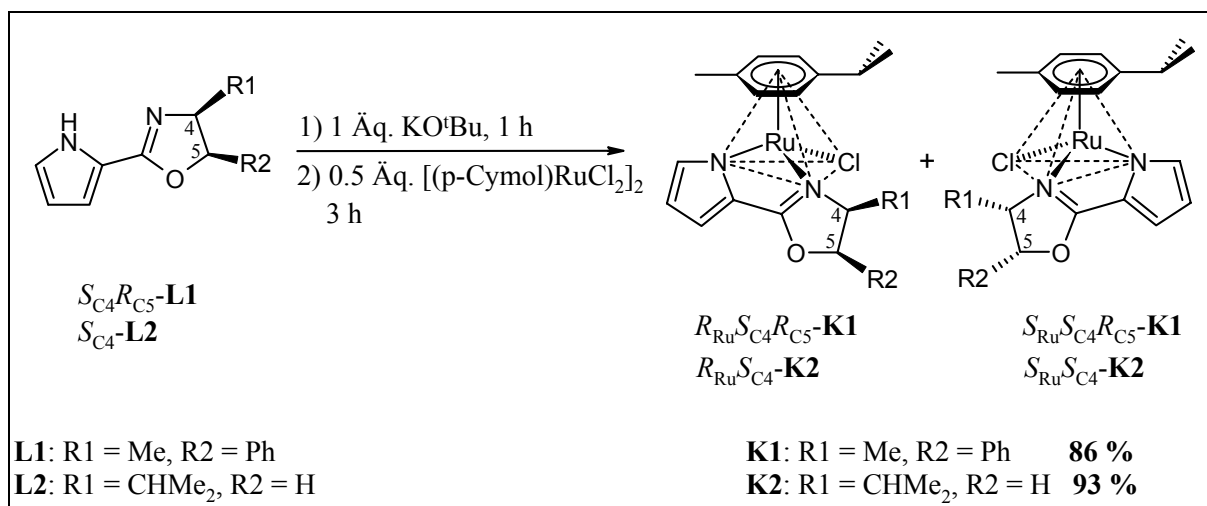


Abb. 18: Synthese von [(η⁶-p-Cymol)Ru(N^N')Cl]: **K1** und **K2**

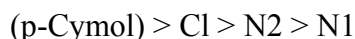
Nach Deprotonierung der Liganden durch Kalium-*tert*-butanolat vollzieht sich die Komplexbildung mit [(*p*-Cymol)RuCl₂]₂ innerhalb von vier Stunden in sehr guten Ausbeuten von bis zu 93 % an isoliertem Reinprodukt. Man erhält gelbe Pulver, die in polaren organischen Lösungsmitteln gut löslich sind. Im festen Zustand können die Komplexe an Luft gehandhabt werden, sollten aber unter Stickstoffatmosphäre gelagert werden.

In den ¹H-NMR-Spektren in CDCl₃ bei Raumtemperatur sieht man bei beiden Komplexen zwei Sätze von Signalen. Zur Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses eignen sich die Signale eines Cymolprotons, des C16-Protons im Bereich von 5.5 bis 6.1 ppm, eines Pyrrolprotons bei 6.6 ppm und des C17-Protons zwischen 4.5 und 5.0 ppm (vgl. Abb. 19). Man beobachtet für alle Signale jeweils übereinstimmende Integralverhältnisse. Es ergibt sich in CDCl₃ für **K1** ein Diastereomerenverhältnis von 65:35, 30 % *de*, und für **K2** 58:42, 16 % *de*.

3.1.2 Molekülstruktur

Durch Kristallisation aus Toluol/Petrolether (1:2) bei -20 °C konnten orange Kristalle von **K1** gewonnen werden. Die Röntgenstrukturanalyse zeigt, dass in jeder Elementarzelle vier Komplexmoleküle enthalten sind und zusätzlich noch vier Toluolmoleküle eingelagert sind. Der Komplex liegt im Kristall nur in der (*S_{Ru}*)-Konfiguration vor (vgl. Abb. 20).

Die Zuordnung der Metallkonfiguration erfolgt nach den erweiterten Sequenzregeln von Cahn, Ingold und Prelog.⁷⁶ Die Prioritätsreihenfolge der Liganden lautet wie folgt:



In Tabelle 2 sind die wichtigsten Bindungsparameter aufgezählt. Der C₆-Ring des Cymolliganden ist planar mit nicht mehr als 1.2 ° Abweichung aus der Ebene. Die Bindungslängen zwischen dem Rutheniumatom und den Kohlenstoffatomen des Arenliganden liegen zwischen 2.218 und 2.163 Å bei einem mittleren C-C-Abstand von 1.4171 Å. Die Ringebenen der zwei Heterozyklen des Liganden sind um 2.38 ° gegeneinander gedreht. Der Oxazolinring ist zudem nicht planar, denn das Kohlenstoffatom C16 ist um ca. 20 ° aus der Ebene herausgeknickt. Der Methyl- und der Phenylsubstituent weichen in der (*S_{Ru}*)-Konfiguration dem Cymolring aus, was eine mögliche Ursache für deren bevorzugte Bildung ist. Der Phenylring steht nahezu senkrecht auf die Ligandenebene, um der benachbarten Methylgruppe aus dem Weg zu gehen.

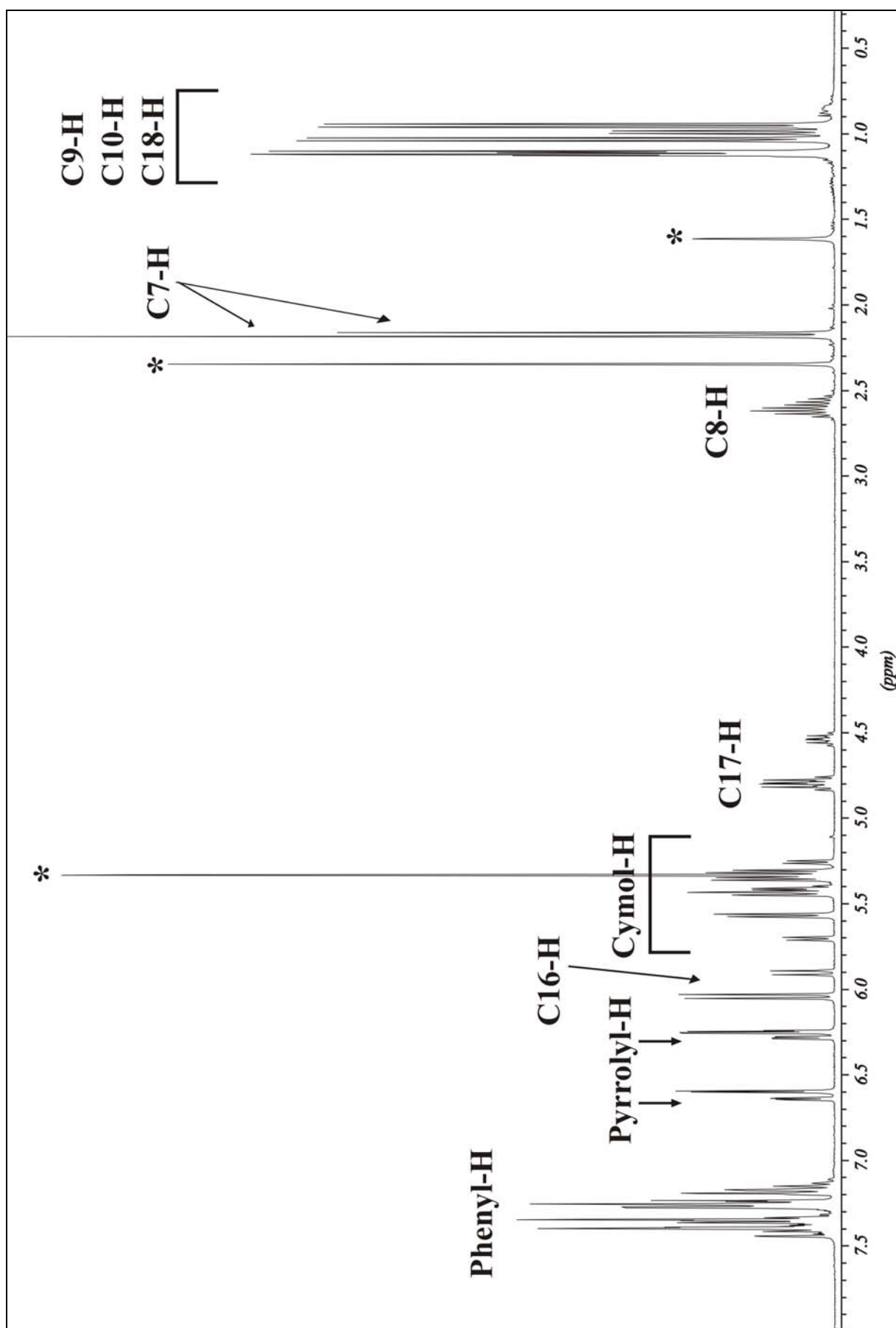


Abb. 19: ^1H -NMR-Spektrum (400 MHz, CD_2Cl_2) von **K1** bei $7.3\text{ }^\circ\text{C}$

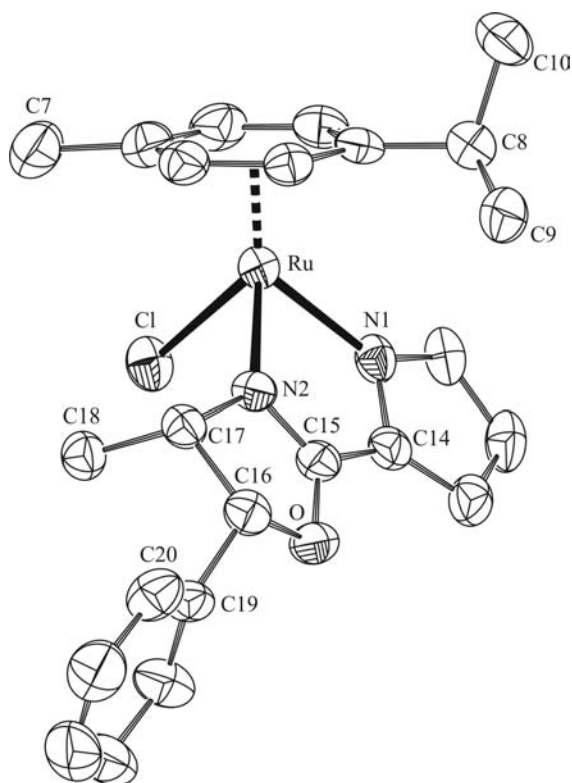


Abb. 20: Molekülstruktur von S_{Ru} -**K1**, ohne Wasserstoffatome

Tabelle 2: Ausgewählte Bindungslängen und Bindungswinkel von **K1**

Bindungsabstände [Å]		Diederwinkel [°]	
Ru – Arenmitte	1.6640	N1 – C14 – C15 – N2	2.38
Ru – Cl	2.4153(11)	C17 – C16 – O1 – C15	23.72
Ru – N1	2.094(3)	C15 – N2 – C17 – C16	19.02
Ru – N2	2.086(3)	Ru – N2 – C17 – C18	66.37
		C17 – C16 – C19 – C20	85.9
Bindungswinkel [°]			
Cl – Ru – N1	86.70(10)		
Cl – Ru – N2	85.66(10)		
N1 – Ru – N2	76.53(12)		

3.1.3 Untersuchungen zur Konfigurationsstabilität

Der Komplex **K1** ist in Lösung konfigurationslabil. Löst man die Kristalle, in denen er nur in der (S_{Ru})-Konfiguration vorliegt, bei -80 °C in CD_2Cl_2 , so sieht man im ^1H -NMR-Spektrum nur einen Satz von Signalen. Bei schrittweiser Temperaturerhöhung beobachtet man ab 0 °C das Auftreten des zweiten Diastereomers (vgl. Abb. 21).

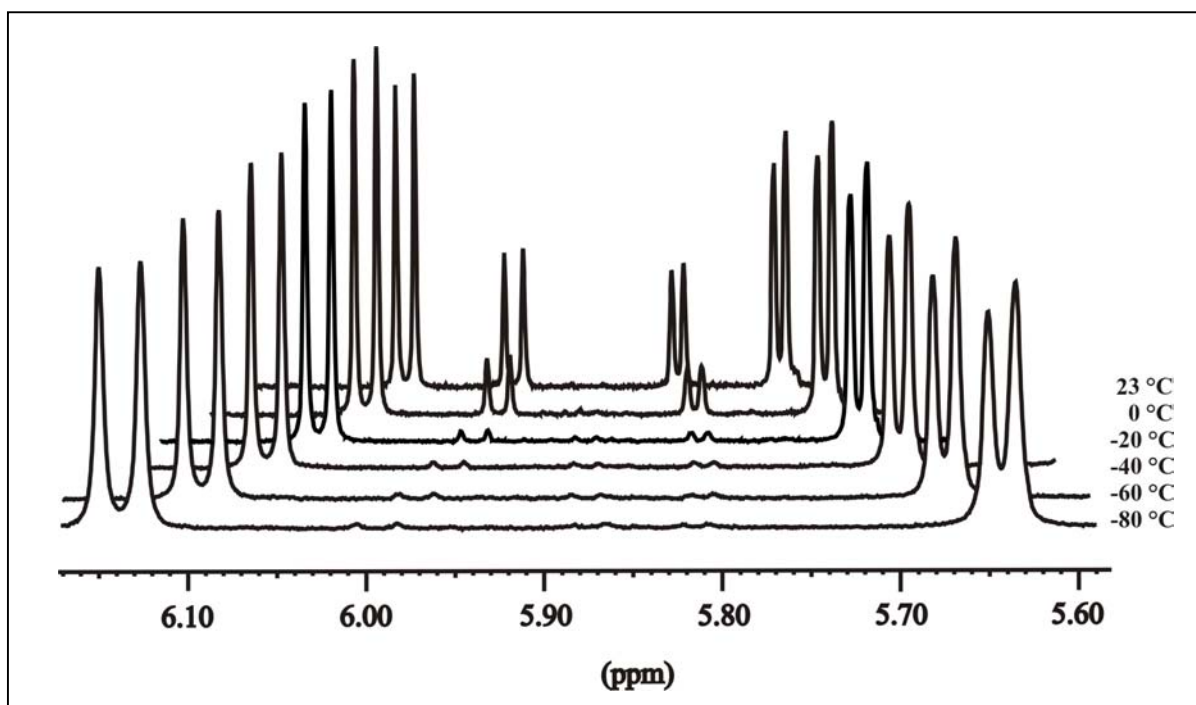


Abb. 21: Ausschnitt aus dem ^1H -NMR-Spektrum (400 MHz, CD_2Cl_2) von **K1** bei verschiedenen Temperaturen. Die Skala ist nur für das vorderste Spektrum gültig, danach erfolgt sukzessive Stauchung aus Gründen der Übersichtlichkeit.

Zur Bestimmung der Geschwindigkeit der Epimerisierung sowie der Aktivierungsenergien und -entropien dieser Reaktion wurden kinetische Messungen der Konfigurationsänderung mit Hilfe der ^1H -NMR-Spektroskopie durchgeführt. Die zeitabhängige Integration des zum C16-Proton gehörenden Signals (links in Abb. 21) bei verschiedenen Temperaturen und deren Auswertung nach erster Ordnung erlaubt die Berechnung der Aktivierungsenthalpie ΔH^\ddagger und der Aktivierungsentropie ΔS^\ddagger dieser Reaktion. Die Aktivierungsenthalpie ist ein Maß für die Energiebilanz aus den Bindungsbrüchen und -neubildungen, die Aktivierungsentropie spiegelt die Änderung in der Teilchenanzahl und deren Freiheitsgrade wider. Man korreliert positive Aktivierungsentropien mit dissoziativen Mechanismen, da hier die Teilchenzahl und deren

Bewegungsfreiheit zunehmen. Assoziative Mechanismen weisen folglich negative Aktivierungsentropien auf. Rückschlüsse auf den Mechanismus sind nur dann zweifelsfrei möglich, wenn der berechnete Wert um einen größeren Betrag als seine Fehlergrenze vom Nullpunkt entfernt ist.

Im folgenden Abschnitt werden die Berechnungsgrundlagen hergeleitet. Nach Lösen des differentiellen Zeitgesetzes für Reaktionen erster Ordnung erhält man das integrale Zeitgesetz (Gleichung 1).

Gleichung 1: *Integrales Zeitgesetz für Reaktionen erster Ordnung*

$$\ln \frac{[A_0] - [A_\infty]}{[A] - [A_\infty]} = \ln z = k \cdot t$$

$[A_0]$ ist hierbei die Konzentration an S_{Ru} -**K1** zum Zeitpunkt $t = 0$, $[A]$ dessen momentane Konzentration, $[A_\infty]$ die Gleichgewichtskonzentration und k die Geschwindigkeitskonstante. Da sich das Volumen der Lösung nicht ändert, sind die Konzentrationsterme direkt proportional zur Stoffmenge. Man kann in die Gleichung direkt die Peakflächen des NMR-Spektrums einsetzen. Die logarithmische Auftragung des Parameters z gegen die Zeit ergibt eine Gerade mit der durch lineare Regression bestimmbaren Steigung k . Die Halbwertszeit errechnet sich nach Gleichung 2.

Gleichung 2: *Gleichung zur Bestimmung der Halbwertszeit*

$$\tau_{1/2} = \frac{\ln 2}{k}$$

Nach Ablauf von zehn Halbwertszeiten hat sich das Gleichgewicht eingestellt und man kann die Gleichgewichtskonstante berechnen (Gleichung 3). $[A_\infty]$ ist hierbei die Gleichgewichtskonzentration von S_{Ru} -**K1** und $[B_\infty]$ von R_{Ru} -**K1**.

Gleichung 3: *Formel für die Berechnung der Gleichgewichtskonstanten bei der Temperatur T*

$$K_T = \frac{[B_\infty]}{[A_\infty]}$$

Die Aktivierungsgrößen erhält man aus der Eyring-Gleichung, die die Gibbs'sche freie Energie der Aktivierung zur Geschwindigkeitskonstanten in Beziehung setzt (Gleichung 4).

Gleichung 4: Eyring-Gleichung

$$\Delta G^\ddagger = -RT \ln K^\ddagger = RT \ln \frac{k_B \cdot T}{k \cdot h}$$

Die Konstanten sind wie folgt definiert: R = allgemeine Gaskonstante, K^\ddagger = Gleichgewichtskonstante des aktivierten Komplexes, k_B = Boltzmann-Konstante, h = Planck'sches Wirkungsquantum.

Mit Einsetzen der Fundamentalgleichung der Thermodynamik, $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$, und entsprechendem Umformen erhält man die Geradengleichung zur graphischen Auftragung der bei verschiedenen Temperaturen ermittelten Geschwindigkeitskonstanten. Aus der Steigung berechnet man die Aktivierungsenthalpie und aus dem Achsenabschnitt die Aktivierungsentropie (Gleichung 5).

Gleichung 5: Geradengleichung für die Auftragung zur Bestimmung von ΔH^\ddagger und ΔS^\ddagger

$$\ln \frac{k}{T} = -\frac{\Delta H^\ddagger}{RT} + \frac{\Delta S^\ddagger}{R} + \ln \frac{k_B}{h}$$

In Abbildung 22 ist eine Kinetik der Epimerisierung von **K1** bei der Temperatur 0.4 °C aufgetragen. Zum Zeitpunkt $t = 0$ sollte S_{Ru} -**K1** zu 100 % vorliegen, da man Kristalle, in denen der Komplex nur in der (S_{Ru})-Konfiguration vorliegt, bei ca. -70 °C in CD_2Cl_2 auflöst. Bei dieser Temperatur ist der Komplex konfigurationsstabil, denn die Epimerisierung setzt erst ab -10 °C mit merkbarer Geschwindigkeit ein. Die geringe Menge an (R_{Ru})-Komplex kann auf Temperaturschwankungen während der Probenvorbereitung zurückzuführen sein, auf die Zeitverzögerung des NMR-Messprogramms oder auf bereits vorhandene, geringe Anteile an (R_{Ru})-Komplex in Form von vereinzelten Kristallen oder cokristallisierenden Diastereomeren.⁷⁷ Es wird zuerst ein Testspektrum bei der eingestellten Reaktionstemperatur aufgenommen, bevor das Kinetikprogramm gestartet wird. Daher beträgt die Differenz zwischen dem Reaktionsbeginn und dem Start der Messung ungefähr 5 Minuten. Der Wert für A_∞ wird nach dem Ablauf von 10 Halbwertszeiten bestimmt und ist in Tabelle 3 mit aufgeführt.

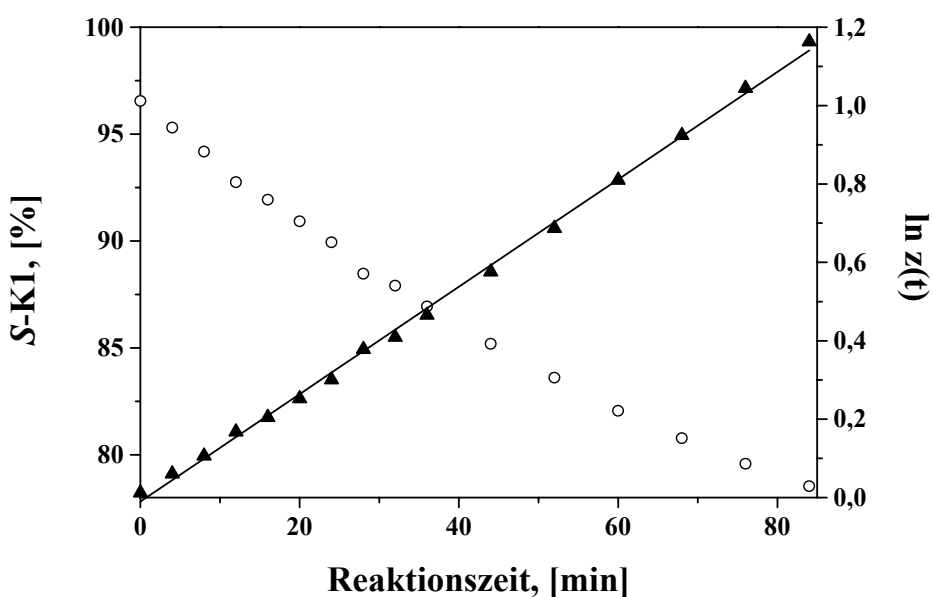


Abb. 22: Epimerisierung von S_{Ru} -**K1** bei 0.4 °C in CD_2Cl_2 , ○ prozentualer Anteil S_{Ru} -**K1**, ▲ Auftragung nach Gleichung 1, — Ausgleichsgerade mit der Steigung k

Die Fehlerabschätzung erfolgt nach der Methode der Größtfehlerfortpflanzung. Wird eine ermittelte Größe in weitere Gleichungen und Auftragungen eingesetzt, pflanzt sich jede Messungenauigkeit fort und summiert sich zu einem Gesamtgrößtfehler nach Gleichung 6.

Gleichung 6: Formel zur Bestimmung der Größtfehlerfortpflanzung

$$\Delta F(x_i) = \sum_i \left| \frac{\partial F}{\partial x_i} \right| \cdot \Delta x_i$$

Bei 0.4 °C beträgt die Geschwindigkeitskonstante k der Epimerisierung 0.0137 min^{-1} . Den Fehler, Δk , erhält man aus der linearen Regression als Fehler in der Steigung der Ausgleichsgeraden. Berechnet man nun die Halbwertszeit nach Gleichung 2 und deren Größtfehler nach Gleichung 6, so beträgt diese $50.6 (\pm 0.6)$ Minuten. Der Fehler ist relativ klein, denn er enthält nicht alle Messunsicherheiten, wie z. B. die Genauigkeit der Integration der NMR-Signale, das Erfassen des richtigen Messzeitraums und die Verzögerung zwischen dem Reaktionsstart und dem ersten Messpunkt. Diese letzteren Fehler können jedoch nicht ohne weiteres zur

Größtfehlerfortpflanzung herangezogen werden und ihr Einfluss wird daher nur grob abgeschätzt. In Tabelle 3 sind die Ergebnisse der kinetischen Untersuchungen mit den nach Gleichung 6 errechneten Fehlern dargestellt. Der Temperaturfehler wurde gemessen und für die Integralflächen von $S_{Ru}\text{-K1}$ und $R_{Ru}\text{-K1}$ wurde eine Genauigkeit von 2 % angenommen. Die Gleichgewichtskonstante ist temperaturunabhängig, es ändert sich lediglich die Schnelligkeit der Gleichgewichtseinstellung. Die mit der Temperatur zunehmende Geschwindigkeitskonstante der Epimerisierung zeigt deutlich, dass bei Raumtemperatur in Lösung ein schnelles, dynamisches Gleichgewicht zwischen beiden Diastereomeren besteht. Misst man eine Kinetikprobe nach 24-stündigem Stehen bei Raumtemperatur nochmals, erhält man ein Diastereomerenverhältnis von 69:31 mit der zugehörigen Gleichgewichtskonstante 0.449. Aus der Auflösung der Kristalle von $S_{Ru}\text{-K1}$ in CD_2Cl_2 ergibt sich somit eine Verteilung, die leicht von dem nach der Synthese gemessenem Verhältnis von 65:35 abweicht. Da die Spektren nach der Synthese des Komplexes in $CDCl_3$ und nicht in CD_2Cl_2 aufgenommen wurden, handelt es sich um Lösungsmittelleffekte. Die Gleichgewichtseinstellung ist in der Regel lösungsmittelabhängig. Insbesondere wenn der Mechanismus ionische Zwischenstufen enthält, übt die Polarität des Lösungsmittels einen großen Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeiten aus.

Tabelle 3: Ergebnisse der kinetischen Untersuchungen von **K1** in CD_2Cl_2

T [°C]	k [min ⁻¹]	$\tau_{1/2}$ [min]	ΔG^\ddagger [kJ·mol ⁻¹]	$[S_{Ru}\text{-K1}]_\infty$ [%]	K_T
-6.9 (±0.1)	$4.85 \cdot 10^{-3}$ (± $5.69 \cdot 10^{-5}$)	142.9 (±1.7)	85.8 (± $5.7 \cdot 10^{-2}$)	71.0 (±1.4)	0.409 (±0.016)
0.4 (±0.1)	$1.37 \cdot 10^{-2}$ (± $1.51 \cdot 10^{-4}$)	50.6 (±0.6)	85.9 (± $5.6 \cdot 10^{-2}$)	70.2 (±1.4)	0.425 (±0.017)
7.25 (±0.15)	$3.15 \cdot 10^{-2}$ (± $4.05 \cdot 10^{-4}$)	22.0 (±0.3)	76.6 (± $8.1 \cdot 10^{-2}$)	70.3 (±1.4)	0.422 (±0.017)

Ausgehend von den temperaturabhängigen Geschwindigkeitskonstanten können die weiteren Aktivierungsgrößen bestimmt werden. Abbildung 23 zeigt die Auftragung der Werte nach Gleichung 5.

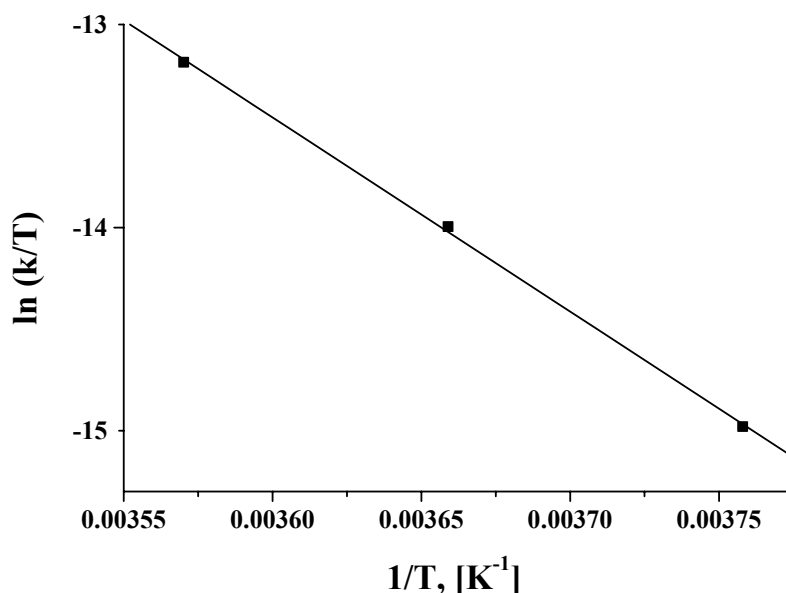


Abb. 23: Auftragung zur Bestimmung der Aktivierungsgrößen ΔH^\ddagger und ΔS^\ddagger für die Epimerisierung von S_{Ru} -K1

Man erhält eine Gerade mit der Steigung $-\frac{\Delta H^\ddagger}{R}$ und dem Achsenabschnitt $\frac{\Delta S^\ddagger}{R} + \ln \frac{k_B}{h}$.

Diese Ausdrücke kann man nun nach den gesuchten Größen auflösen. Zur Fehlerabschätzung nach dem Größtfehlerverfahren geht man folgendermaßen vor: Die Fehler in den $1/T$ - und $\ln(k/T)$ -Wertepaaren ermittelt man nach Gleichung 6 und erhält auf diese Weise die in Abbildung 24 gezeigten Fehlerquadrate. Durch diese Bereiche legt man zwei Extremgeraden, welche die Eckwerte für die Steigung und den Achsenabschnitt darstellen und deren jeweilige Differenzbeträge den doppelten Größtfehlern entsprechen. Mit Gleichung 6 kann dann die Genauigkeit von ΔH^\ddagger und ΔS^\ddagger aus den zugrunde liegenden Fehlern in der Steigung und dem Achsenabschnitt berechnet werden.

Für ΔG^\ddagger wurde bei 7.25 °C mit $76.6 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ein abweichender Wert gefunden (vgl. Tabelle 3). Nimmt man eine Gibbs'sche Aktivierungsenergie von $85 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ an und rechnet auf die

Geschwindigkeitskonstante zurück, so ergibt sich ein um $0.07 \cdot 10^{-2}$ höherer Wert von $3.23 \cdot 10^{-2} \text{ min}^{-1}$. Fügt man diesen Messpunkt der Auftragung in Abbildung 24 hinzu, so liegt er innerhalb des durch die beiden Extremgeraden aufgespannten Bereichs. Die Fehlergrenzen der Aktivierungsgrößen haben somit Bestand.

Für die Epimerisierung von $S_{Ru}\text{-K1}$ ergibt sich eine Aktivierungsenthalpie ΔH^\ddagger von $79.5 (\pm 3.2) \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ und eine Aktivierungsentropie ΔS^\ddagger von $-23.3 (\pm 12.2) \text{ J} \cdot \text{K}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$. Der experimentelle Fehler der Aktivierungsentropie liegt mit $12.2 \text{ J} \cdot \text{K}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$ nahe an den in der Literatur bekannten typischen Werten von $8\text{-}12 \text{ J} \cdot \text{K}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$.⁷⁸ Da die obere Fehlergrenze der Aktivierungsentropie mit $-11.1 \text{ J} \cdot \text{K}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$ deutlich von Null entfernt ist, scheint ein assoziativer Mechanismus vorzuliegen. Diese Annahme basiert jedoch nur auf drei Messpunkten und ist daher eine grobe Abschätzung. Der limitierende Faktor ist dabei das Temperaturfenster, in dem die Reaktionskinetiken ^1H -NMR-spektroskopisch mit hinreichender Genauigkeit gemessen werden können.

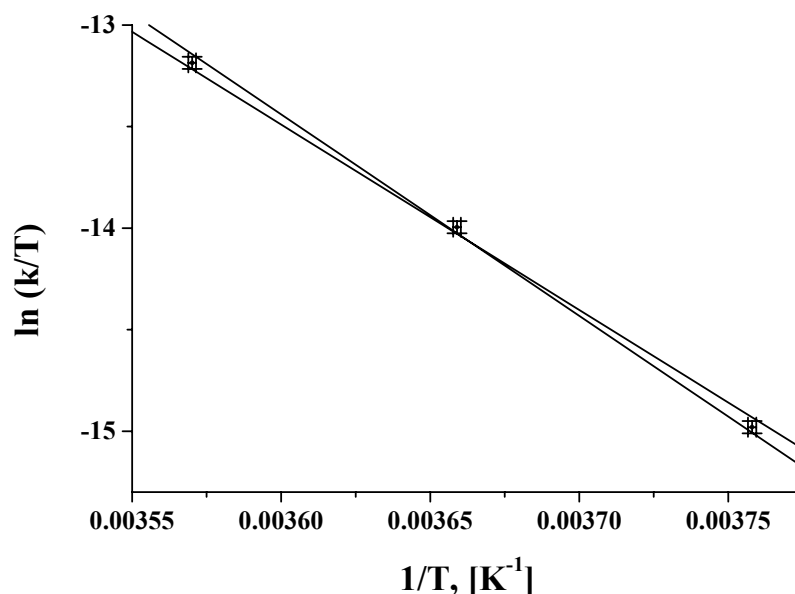


Abb. 24: Graphische Darstellung der Fehlerquadrate mit den Extremgeraden

Für Komplexe des Typs $[(\eta^6\text{-Aren})\text{Ru}(\text{N}^*\text{N})\text{Hal}]$, in denen der labile Halogenidligand bei Zusatz von Silber(I)-Salzen gegen das Lösungsmittel (vgl. Abschnitt 4.3) oder einen anderen einzähnigen Ligand ausgetauscht wird, sind dissoziative Mechanismen zu erwarten. Die für

K1 ermittelte negative Aktivierungsentropie steht im Widerspruch zu dieser Annahme. Eindeutige Aussagen zum Mechanismus können jedoch erst getroffen werden, wenn der experimentelle Wert um $40 \text{ J}\cdot\text{K}^{-1}\cdot\text{mol}^{-1}$ von Null entfernt ist.⁷⁹ Lösungsmittelleffekte können die Aktivierungsentropie stark beeinflussen. Insbesondere wenn geladene Komplexe von einem polaren Lösungsmittel umgeben sind, sind Veränderungen der Solvationssphäre nicht außer Acht zu lassen.

Der strukturell mit **K1** verwandte Komplex $[(\eta^6\text{-Benzol})\text{Ru}(\text{N}^*\text{N})\text{Cl}]$ mit (*S*)-N-(1-Phenylethyl)pyrrolcarbaldimin als chiralem Liganden HN^*N^* ist bis 0°C konfigurationsstabil. Bei 27°C beträgt die Halbwertszeit der Epimerisierungsreaktion 9.2 Minuten.⁸⁰ Ersetzt man den Benzolliganden durch Cyclopentadienyl und den Chloridliganden durch Triphenylphosphan erhöht sich die Stabilität der Metallkonfiguration deutlich. Bei 71°C wurde für den Komplex $[\text{CpRu}(\text{N}^*\text{N})\text{PPh}_3]$ eine Halbwertszeit von 28.4 min gemessen. Aus den Untersuchungen ergab sich eine Aktivierungsenthalpie ΔH^\ddagger von $133 (\pm 33) \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ und eine Aktivierungsentropie ΔS^\ddagger von $77 (\pm 26) \text{ J}\cdot\text{K}^{-1}\cdot\text{mol}^{-1}$, ein deutlicher Hinweis auf einen dissoziativen Mechanismus.⁸¹ Aktivierungsentropien unterschiedlichen Vorzeichens bei strukturell verwandten Komplexen sind zwar überraschend, kommen aber durchaus vor. Beim Komplex $[(\eta^6\text{-p-Cymol})\text{Ru}(\text{C}^*\text{N}^*)\text{Cl}]$ mit dem (*S*)-(+)-2-[1-(Dimethylamino)ethyl]phenyl-Liganden HC^*N^* , dessen Aktivierungsentropie mit $44 \text{ J}\cdot\text{K}^{-1}\cdot\text{mol}^{-1}$ deutlich im positiven Bereich liegt, beobachtet man einen Vorzeichenwechsel bei Substitution des Chlorid- durch einen Iodidliganden. Für den Iodidkomplex wurde eine Aktivierungsentropie von $-30 \text{ J}\cdot\text{K}^{-1}\cdot\text{mol}^{-1}$ erhalten.⁸⁶

3.2 (S)-2-[1-(2-Pyridinyl)ethylamino]-2'-hydroxy-1,1'-binaphthyl

Ein Großteil der axial chiralen Binaphthyle, die als Liganden in der enantioselektiven Transferhydrierung getestet wurden, ist in den synthetischen Arbeiten von M. Weber enthalten (zur Ligamententestung vgl. Abschnitt 4.1.2.2).^{82,83} Daher werden an dieser Stelle nur neue, weiterführende Synthesen beschrieben.

Der durch Schiffbasenkondensation von (S)-NOBIN mit Pyridin-2-carbaldehyd dargestellte Iminligand **L3** kann nicht nur durch Reduktion mit Natriumboratan in den Aminliganden **L4** überführt werden, sondern auch mit Methyllithium oder Methylmagnesiumbromid umgesetzt werden (vgl. Abb. 25). Der Angriff von C-Nucleophilen in α -Position zum Aminstickstoffatom bedeutet die Einführung eines chiralen Zentrums zusätzlich zu der chiralen Binaphthylachse. Es entstehen diastereomere, sekundäre Amine, (S,R)-**L5** und (S,S)-**L5**, die durch zweimalige Chromatographie an Kieselgel vollständig getrennt werden können. Im Vergleich zum unsubstituierten Aminligand **L4** sind die α -methylierten Amine wesentlich zersetzungsempfindlicher. **L4** färbt sich bei Raumtemperatur unter Stickstoffatmosphäre innerhalb einer Woche leicht gelblich und bleibt bei $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ über lange Zeit farblos, während (S,R)-**L5** und (S,S)-**L5** schon im Zuge der Aufarbeitung leicht beige werden und sich die zunehmende Gelbfärbung auch bei $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ unter Argonatmosphäre lediglich verlangsamt. Die Zersetzung wird vermutlich durch die zunehmende Nucleophilie am Aminstickstoffatom begünstigt.

Bei der Umsetzung von **L3** mit Methylmagnesiumbromid in Tetrahydrofuran unter Rückflusskochen entstehen annähernd gleiche Mengen der Diastereomere. Mit dem reaktiveren Methyllithium wird bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ in Toluol/Diethylether gearbeitet und man sieht im ^1H -NMR-Spektrum des Rohprodukts eine Diastereomerenverteilung von 62:38, was einem Diastereomerenüberschuss von 24 % des (+)-Diastereomers entspricht. Die Diastereoselektivität der Reaktion erfolgt über Substratkontrolle. Nagakawa et al. beobachteten bis zu 100 % de bei der Umsetzung von α -Naphthylethyliminen mit Alkylolithiumreagenzien.⁸⁴

Da keine Kristalle von (S,R)-**L5** oder (S,S)-**L5** erhalten werden konnten, ist eine Zuordnung der absoluten Konfiguration nicht möglich. Es werden daher die Bezeichnungen (+)-**L5** und (–)-**L5** verwendet. Die Identität und vollständige Trennung der Diastereomere ist durch Massenspektren und ^1H -NMR-Spektren belegt.

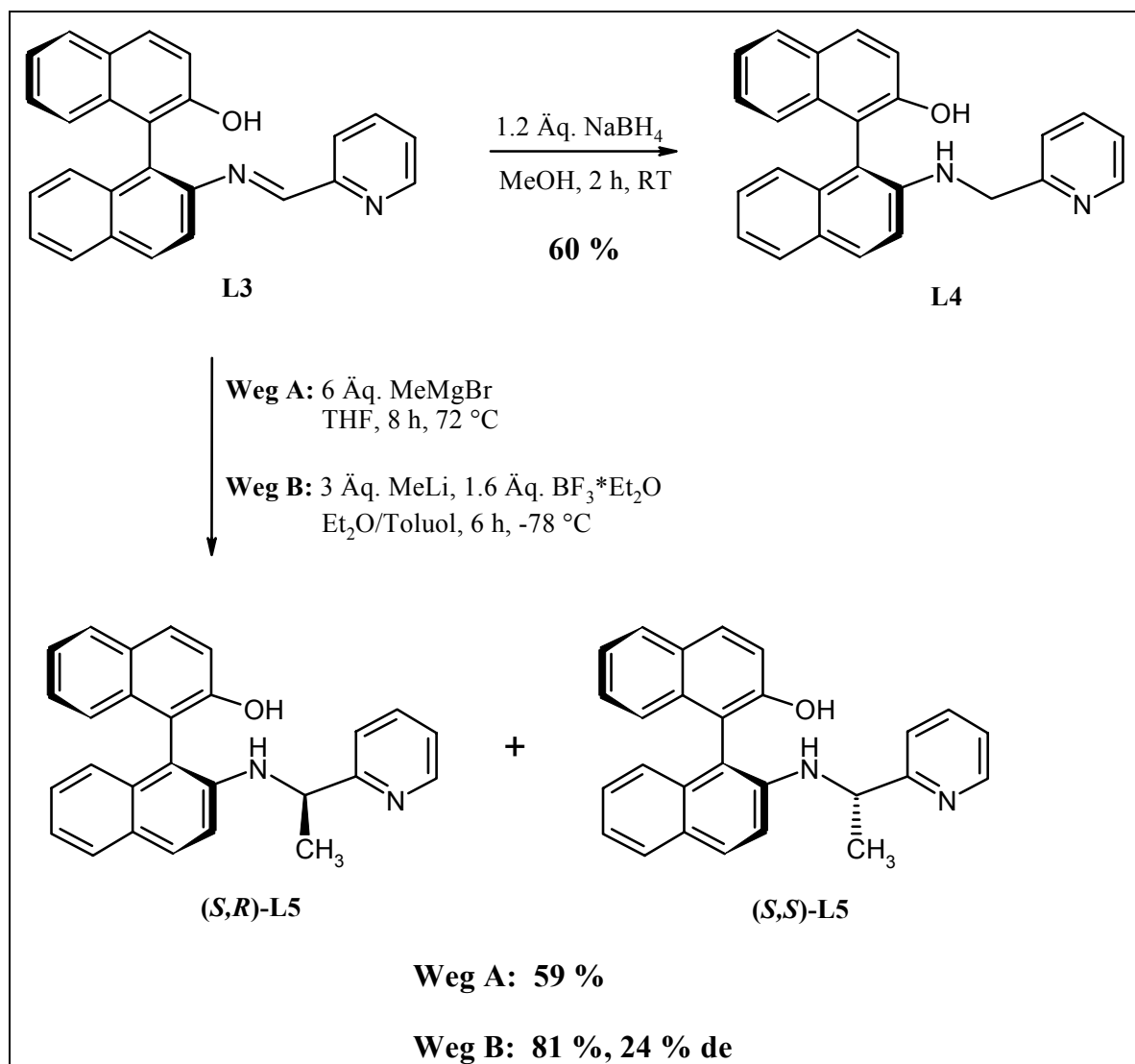


Abb. 25: Synthese der diastereomeren Amine **(S,R)-L5** und **(S,S)-L5**

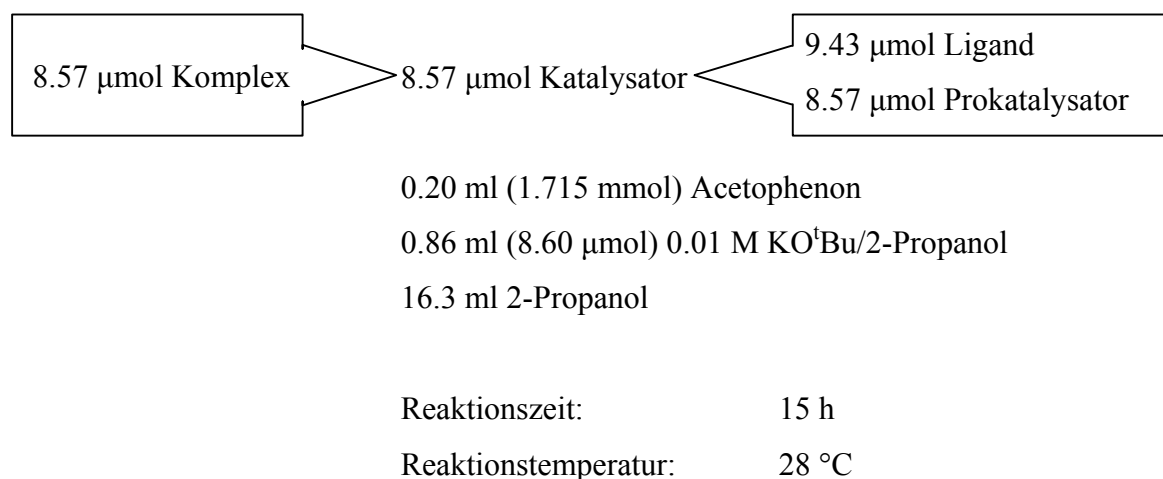
Im ^1H -NMR-Spektrum des Rohprodukts sieht man je zwei getrennte Signale für die Methylgruppe, das Methinproton und die Pyridinprotonen in *ortho*-Position. Nach zweimaliger Chromatographie ist nur noch jeweils ein Signal vorhanden. Vereinigt man die Messlösungen der diastereomerenreinen Proben, so erhält man wieder zwei getrennte Signalsätze. Ein Irrtum durch eine Fluktuation der chemischen Verschiebungen ist somit ausgeschlossen. Das Methinproton zeigt im Idealfall ein Quintett. Durch Austauschen des Aminprotons mit Wasserspuren im CDCl_3 kann sich der Peak stark verbreitern oder man erkennt nur das durch die α -ständige Methylgruppe hervorgerufene Quartett, weil die Kopplung gänzlich unterbunden wird.

4 Katalysen

4.1 Die Transferhydrierung mit 2-Propanol

4.1.1 Einführung

Das Modellsystem wurde in Anlehnung an die Bedingungen von Noyori aufgestellt.^{26,60} Eigene Tests mit dem [(p-Cymol)Ru((S,S)-TsDPEN-H⁺)Cl]-Katalysator (vgl. Abb. 14) ergaben nach fünfzehn Stunden 95 % Ausbeute und 94 % ee. Diese Ergebnisse liegen etwas unter den in Lit. 26 und Lit. 60 veröffentlichten Ausbeuten von 98 % und Enantiomerenüberschüssen von 97 % sind jedoch oftmals reproduziert.⁸⁵ Die Standardreaktion hat folgende Ansatzgröße:



Schema 1: Der Standardansatz der Transferhydrierung mit 2-Propanol

Es kann entweder ein definierter Komplex vorgegeben werden, oder es wird die katalytisch aktive Spezies *in situ* aus 1.1 Äquivalenten Ligand und einem Äquivalent des achiralen Pro-

katalysators generiert (vgl. Schema 1). Zur Komplexbildung in Lösung werden zunächst alle aziden Protonen des Liganden durch Rühren mit der entsprechenden Menge Basenlösung entfernt. Dann gibt man den achiralen Prokatalysator hinzu und lässt eine Stunde rühren, um die Bildung der katalytisch aktiven Spezies zu gewährleisten. Nach der Substratzugabe wird die Reaktion durch ein weiteres Äquivalent Base gestartet. Das Substrat:Katalysatorverhältnis beträgt 200:1 und die Substratkonzentration 0.1 mol/l. Die Reaktion wird nach fünfzehn Stunden durch Zugabe von Essigsäure gestoppt und durch Kugelrohrdestillation aufgearbeitet. Die flüssigen Produktgemische können mittels ^1H -NMR auf ihre Zusammensetzung untersucht werden. Eine alternative Aufarbeitung, die sich insbesondere für die Beobachtung der zeitlichen Reaktionsverläufe eignet, ist die Filtration einer kleinen Menge Katalyselösung über Kieselgel, nachdem diese 1:1 mit Petrolether verdünnt wurde. Die Filtration gelingt nur mit dem Petroletherzusatz, denn der Katalysator wird mit dem polaren Lösungsmittel 2-Propanol zum Teil miteluiert. Ausbeute und Enantiomerenüberschuss werden durch quantitative Gaschromatographie an einer CP-Chirasil-Dex-CB-Säule mit Biphenyl als internem Standard bestimmt. In Abbildung 26 ist ein solches Gaschromatogramm dargestellt.

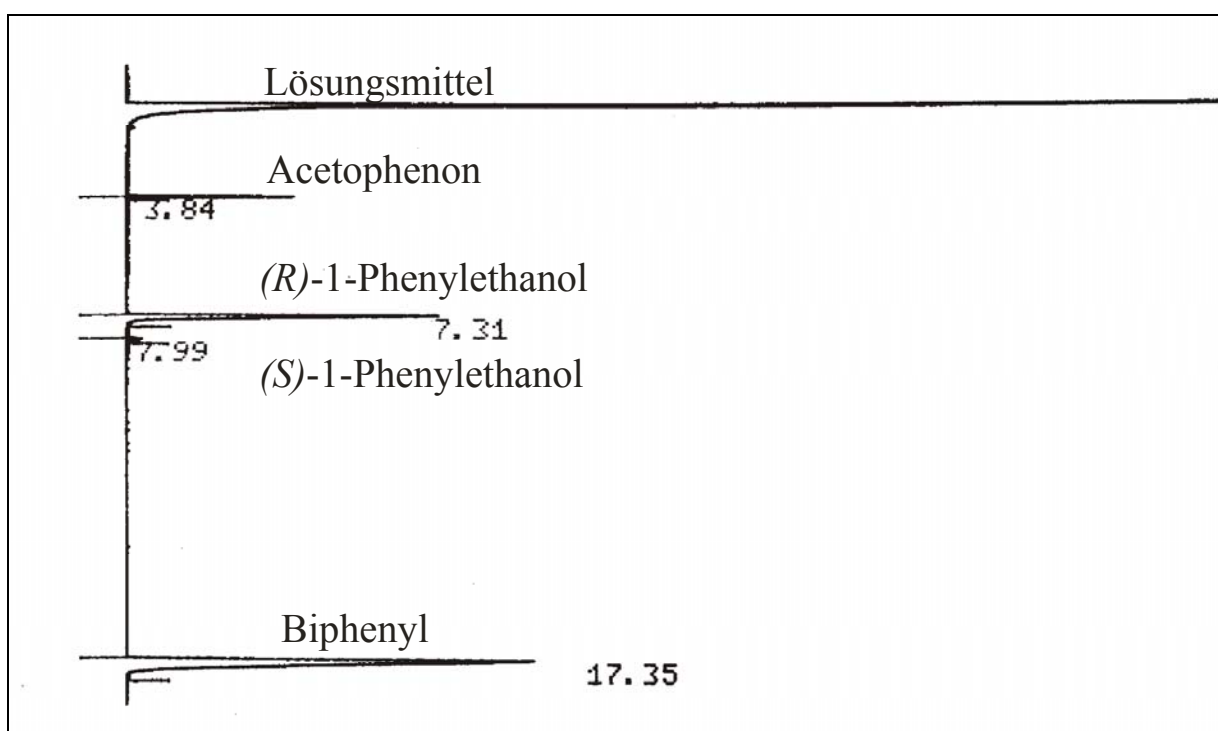


Abb. 26: Gaschromatogramm eines Produktgemischs der Transferhydrierung

Die Auswertung Peakflächen erfolgt mit Gleichung 7:

Gleichung 7: Formel für die Korrelationsfaktoren f_i

$$f_i = \frac{m_i \cdot A_{St}}{A_i \cdot m_{St}}$$

Die Variablen sind wie folgt definiert: f_i = Korrelationsfaktor der Verbindung i in Bezug auf den internen Standard, m_i = Einwaage der Verbindung i in der Kalibrierlösung, A_i = Peakfläche der Verbindung i , m_{St} = Einwaage des internen Standards, A_{St} = Peakfläche des internen Standards. Zur Ermittlung der Ausbeute der Katalyseproben löst man Gleichung 7 nach m_i auf und setzt den aus mehreren Messungen gemittelten Korrelationsfaktor für die Verbindung i ein. Nach Umrechnen in die Stoffmengen n_i von Edukt und Produkt entspricht die Ausbeute dem prozentualen Stoffmengenanteil (mol%) des Produkts an der Gesamtmenge.

Der Enantiomerenüberschuss wird nach der gängigen Formel berechnet (vgl. Gleichung 8). A_R und A_S bezeichnen die Peakflächen der enantiomeren Produkte.

Gleichung 8: Formel zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses

$$ee(\%) = \frac{|A_R - A_S|}{A_R + A_S} \cdot 100$$

Die Kalibrierung des Messgeräts erfolgt zu Beginn, in der Mitte und am Schluss einer Messreihe, um Schwankungen zu erfassen und in den Berechnungen berücksichtigen zu können. Es werden dazu drei Kalibrierlösungen für kleine, mittlere und große Ausbeuten hergestellt. In der Theorie sollten die Flächenkorrelationsfaktoren der einzelnen Komponenten in Bezug auf den internen Standard konstant sein und damit unabhängig von der eingespritzten Menge und dem Mengenverhältnis der Komponenten untereinander. In der Realität jedoch traten bei der wiederholten Messung einer Kalibrierlösung im Verlauf eines Messtags Schwankungen von bis zu 20 % auf. Da die gemessenen Korrelationsfaktoren von Acetophenon und 1-Phenylethanol nahe beieinander liegen, kommen die gerätebedingten Messfehler nicht voll zum Tragen. Die berechneten Ausbeuten nach mehrmaliger Messung einer Probe weichen um nicht mehr als zwei Prozentpunkte voneinander ab. Die Aufarbeitung wurde anhand von Blindgemischen überprüft. Die Kugelrohrdestillation sollte zügig durchgeführt werden, jedoch ohne zu schnellen Temperaturanstieg, da sonst Acetophenon in die Kühlfalle entweichen

kann. Wenn die Aufarbeitung exakt durchgeführt wird, ist der limitierende Faktor für die Reproduzierbarkeit der Katalyseergebnisse die Kontrolle der Bildung der katalytisch aktiven Spezies. Bei *In situ*-Katalysen treten daher oft größere Schwankungen auf als bei der Verwendung von Komplexen als Katalysatoren. Die Genauigkeit der Bestimmung des Enantiomerenüberschusses ist 1 %. Bei kleineren Ausbeuten muss mehr Probenlösung eingespritzt oder diese sogar aufkonzentriert werden, um aussagekräftige Peakflächen zu erhalten.

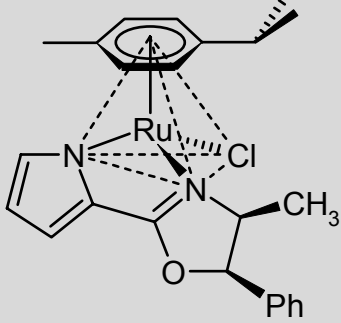
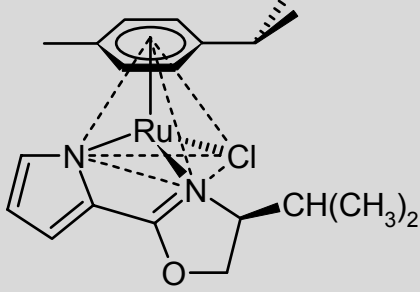
4.1.2 Testreihen verschiedener Katalysatorgruppen im Standardsystem

Es wurde eine Vielzahl von Komplexen und Liganden *in situ* mit Prokatalysatoren im Standardsystem mit 2-Propanol als Wasserstoffdonor getestet. Die Katalysen wurden je zweimal durchgeführt und gegebenenfalls ein drittes Mal, um zufällige Fehler zu vermeiden.

4.1.2.1 Halbsandwich-Komplexe mit zweizähnigen Liganden

Bereits im Rahmen der Diplomarbeit wurden Halbsandwich-Komplexe verschiedener Übergangsmetalle (Ruthenium(II), Rhodium(III) und Iridium(III)) mit zweizähnigen, chiralen Liganden als Katalysatoren getestet.⁸⁵ Die dort erzielten Katalyseergebnisse von Komplex **K4** werden hier genannt, weil sie zum Vergleich mit Komplex **K5** von Nutzen sind. Im Standardsystem ergaben sich für die in den folgenden Tabellen abgebildeten Komplexe folgende Ergebnisse:

Tabelle 4: Ergebnisse der enantioselektiven Transferhydrierung von Acetophenon mit 2-Propanol und den Komplexen **K1** und **K2** bei Standardbedingungen. Abgebildet ist jeweils nur ein Diastereomer des Testkomplexes.

Katalysator		Ausbeute	ee
K1		1.6 %	0 %
		1.4 %	0 %
K2		2.3 %	2.9 % (R)
		2.4 %	1.9 % (R)

Die in Abschnitt 3.1 behandelten Komplexe zeigen in der Transferhydrierung von Acetophenon mit 2-Propanol so gut wie keine katalytische Aktivität und Selektivität. Interessant ist der Unterschied zu den Katalyseergebnissen, die diese Komplexe in der Transferhydrierung mit Ameisensäure/Triethylamin und in der Diels-Alder-Cycloaddition erzielen (vgl. Abschnitt 4.2.2 und 4.3.3).

Tabelle 5: Ergebnisse der enantioselektiven Transferhydrierung von Acetophenon mit 2-Propanol und den Komplexen **K3-K5** bei Standardbedingungen. Abgebildet ist jeweils nur ein Diastereomer des Testkomplexes.

Katalysator		Ausbeute	ee
K3 ⁸⁶		1.0 % 1.3 %	4.1 % (R) 4.8 % (R)
K4 ^{85,87}		31.3 %	25.7 % (R)
K5 ⁸⁸		52.0 % 58.6 %	4.7 % (S) 1.1 % (S)

Der in der enantioselektiven Doppelbindungsisomerisierung von 1,3-Dioxepinen erfolgreiche Komplex **K3** ist kein geeigneter Katalysator für die Transferhydrierung in 2-Propanol (vgl. Tabelle 5). Insofern erscheint es nur logisch, dass Noyori's Transferhydrierungskatalysator [(p-Cymol)Ru((R,R)-TsDPEN-H⁺)Cl] (vgl. Abb. 14) sich auch nicht in beiden Katalysesystemen mit Erfolg einsetzen lässt, denn in der katalytischen Doppelbindungsisomerisierung von 2-*n*-Butyl-4,7-dihydro-1,3-dioxepin erzielt er nicht mehr als 1 % Umsatz (0.7 % racemisches Produkt und 0.3 % hydriertes Nebenprodukt).

Die Katalyseergebnisse von **K4** und **K5** zeigen, dass der von Noyori postulierte und experimentell gestützte NH-Effekt nicht immer beobachtet werden kann.^{67,89} Aus dem Vergleich eines Iminliganden mit dessen korrespondierendem Aminliganden in Lit. 89 geht hervor, dass aufgrund des Metall-Ligand-bifunktionellen Mechanismus Aminliganden im Vergleich zu den Iminliganden sowohl höhere katalytische Aktivitäten als auch Enantiomerenüberschüsse erzielen. Verliefe die Katalyse über den bifunktionellen Mechanismus, sollte **K5** höhere Reaktivitäten und Enantioselektivitäten aufweisen. **K5** bewirkt zwar bessere Ausbeuten als **K4**, büßt aber die Enantioselektivität dafür fast gänzlich ein. Mit Sicherheit folgern lässt sich lediglich, dass der NH-Effekt kein universell ausnutzbarer Trick ist, um die katalytischen Eigenschaften eines Iminliganden zu verbessern.

In Tabelle 6 sind zwei Halbsandwich-Komplexe mit dem P,P,P'-Tris(9-phenyldeltacyclan-8-yl)-1,2-bisphosphanylbenzol-Liganden dargestellt. Der Deltacyclansubstituent ist in Abbildung 27 dargestellt. In der Katalyse zeigt sich ein deutlicher Reaktivitätsunterschied zugunsten des Rutheniumkomplexes **K6**. In beiden Fällen entsteht bevorzugt (*S*)-1-Phenylethanol mit Enantiomerenüberschüssen bis zu 13 %. Bei dem Komplex **K7** ist die verminderte Reaktivität und Selektivität auf die sterische Abschirmung durch den Pentamethylcyclopentadienyl-Liganden und die drei Deltacyclansubstituenten zurückzuführen und

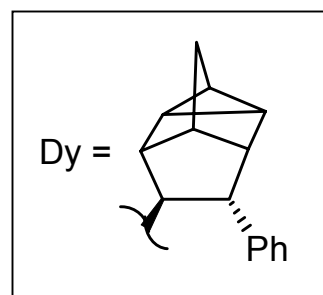
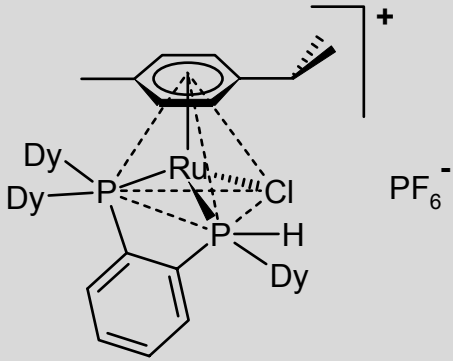
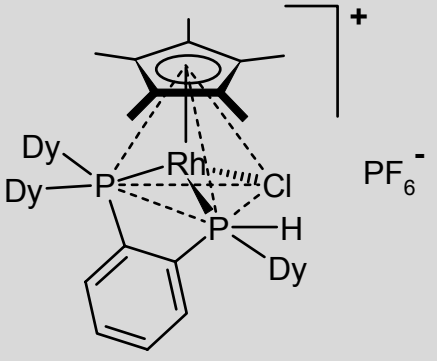


Abb. 27: Der Deltacyclanrest

nicht auf den kationischen Charakter der katalytisch aktiven Spezies. Man könnte erwarten, dass der zweifach positiv geladene, ungesättigte Komplex, der aus Verbindungen des Typs $[(\eta^6\text{-Aren})\text{Ru}(\text{A}^+\text{B})\text{Hal}]\text{X}$ durch Halogenidabstraktion hervorgeht, zu stabile Alkoxykomplexe bildet, die keine β -Hydrideliminierung eingehen oder an späterer Stelle im Katalysezyklus den gebildeten Alkohol nur schwer durch Solvolyse freisetzen. Die Ergebnisse von **K6** belegen jedoch, dass kationische Komplexe gute katalytische Aktivitäten aufweisen können.

Tabelle 6: Ergebnisse der enantioselektiven Transferhydrierung von Acetophenon mit 2-Propanol und den Komplexen **K6** und **K7** bei Standardbedingungen. Abgebildet ist jeweils nur ein Diastereomer des Testkomplexes.

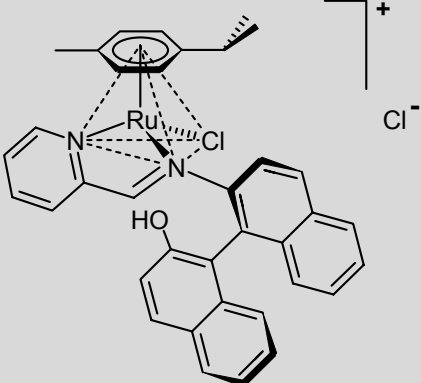
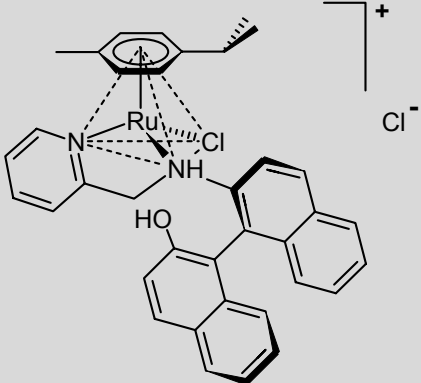
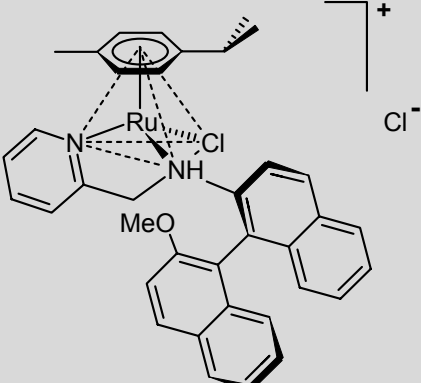
Katalysator		Ausbeute	ee
K6 ⁹⁰		64.9 % 55.6 %	12.6 % (S) 13.5 % (S)
K7 ⁹⁰		4.6 % 4.8 %	2.1 % (S) 2.2 % (S)

In Tabelle 7 sind die Katalyseergebnisse von vier Komplexen des Typs [(p-Cymol)Ru(N'N')Cl]Cl bzw. [(p-Cymol)Ru(N'P)Cl]Cl zusammengefasst.⁹¹ Bei **K8** und **K9** wurde gefunden, dass unter Einwirkung von Silber(I)-tetrafluoroborat eine Eliminierung von HCl unter Ringschluss des Binaphthyls mit dem Rutheniumzentrum stattfindet.⁸² Die Koordination der phenolischen Hydroxygruppe durch Substitution des Chloridliganden ist also unter basischen Katalysebedingungen denkbar. Die Absättigung aller Koordinationsstellen am Zentralmetallatom kann die katalytische Aktivität stark beeinträchtigen. So ist **K10** mit der Methoxygruppe anstelle der Hydroxygruppe im Vergleich zu **K9** merklich reaktiver. Insgesamt handelt es sich jedoch bei **K8-K11** um keine geeigneten Katalysatoren, nicht zuletzt weil die Enantiomerenüberschüsse niedrig sind. Pregosin et al. synthetisierten Komplexe des Typs [(η⁶-Aren)Ru(BINAP)H](CF₃SO₃) und testeten sie in der enantioselektiven Transferhydrierung von Acetophenon mit 2-Propanol bei 90 °C. Es wurden dabei keine nennenswer-

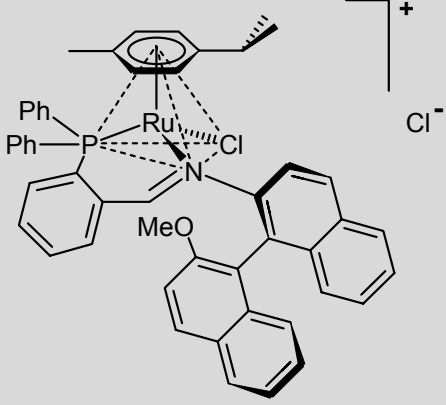
Katalysen

ten katalytischen Aktivitäten und Selektivitäten erzielt.⁹² Biaryl­liganden scheinen gebunden in Halbsandwich-Komplexen keine guten katalytischen Eigenschaften zu besitzen.

Tabelle 7: Ergebnisse der enantioselektiven Transferhydrierung von Acetophenon mit 2-Propanol und den Komplexen **K8-K11** bei Standardbedingungen. Abgebildet ist jeweils nur ein Diastereomer des Testkomplexes.

Katalysator		Ausbeute	ee
K8 ^{82,91}		2.0 % 2.0 %	3.1 % (R) 4.1 % (R)
K9 ^{82,91}		1.5 % 1.2 %	1.4 % (R) 8.1 % (R)
K10 ^{82,91}		14.5 % 31.2 %	3.5 % (R) 2.9 % (R)

Fortsetzung Tabelle 7

Katalysator		Ausbeute	ee
K11 ^{82,91}		3.2 % 3.4 %	1.0 % (R) 0.6 % (R)

Die katalytischen Eigenschaften sind für die bisher genannten Komplexe differenziert zu betrachten, da die Stabilität der Metallkonfiguration und die Diastereomerenverteilung in Lösung für jede Verbindung unterschiedlich sind. Diastereomere Komplexe können unabhängig voneinander die Reaktion mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten und Enantioselektivitäten katalysieren, sodass die beobachteten Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse die Summe der in den Teilreaktionen erzielten Ergebnisse darstellen. Ein einzelnes Diastereomer kann z.B. nur 5 % der Katalysatormenge ausmachen, wohl aber durch eine höhere Reaktionsgeschwindigkeit und Enantioselektivität von entscheidender Bedeutung für die Produktbildung sein. Durch Ligandendissoziation oder Dimerisierung des Komplexes (vgl. Abschnitt 4.1.5) kann sich die Anzahl der in Lösung vorhandenen Spezies nochmals erhöhen. Solange man das Verhalten der Komplexe in Lösung nicht verfolgen oder kontrollieren kann, ist es schwierig, Einblicke in den Mechanismus zu gewinnen und Modelle für den Chiralitätstransfer im Übergangszustand aufzustellen.

4.1.2.2 Der [(CpMentNP)RhCl]Cl-Komplex⁹³

Der [(CpMentNP)RhCl]Cl-Komplex **K12** enthält einen diastereomerenreinen Dreibeinliganden mit (*S*)-Konfiguration am verbrückenden Kohlenstoffatom, der durch seine fixierte räumliche Anordnung nur eine Metallkonfiguration erlaubt (vgl. Abb. 28). Die Synthese wurde in Anlehnung an Lit. 93 durchgeführt. Das ³¹P-NMR-Spektrum des Komplexes zeigt nur ein Dublett ($J_{\text{Rh-P}} = 145 \text{ Hz}$) bei 72.6 ppm. Verwendet man einen nicht vollständig vom anderen Diastereomer abgetrennten Liganden, sieht man das zweite Dublett bei 71.3 ppm. Da die Metallkonfiguration stabil ist und man nur ein Diastereomer als Katalysator einsetzt, sollte der Enantiomerenüberschuss höher sein als in einem vergleichbaren konfigurationslabilen

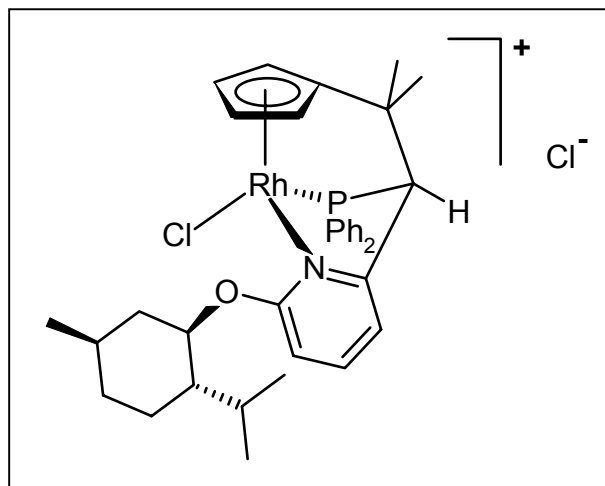


Abb. 28: Der [(CpMentNP)RhCl]Cl-Komplex

len Komplex, dessen Epimere sich im dynamischen Gleichgewicht beständig ineinander umwandeln. Der [(CpMentNP)RhCl]Cl-Komplex wurde in der enantioselektiven Transferhydrierung von Acetophenon mit 2-Propanol getestet (vgl. Tabelle 8).

Die Verbindung **K12** zeigt in diesem Katalysesystem keine ausreichende Reaktivität und Enantioselektivität, um den Einfluss der Metallkonfiguration in einem Vergleichsexperiment mit einem analogen konfigurationslabilen [CpRh(NMent-P)Cl]Cl-Komplex, der einzelne Cp- und NP-Liganden anstelle des Dreibeinliganden enthält, näher untersuchen zu können. Erst bei Variante 2 erzielt man mittlere Ausbeuten durch dreistündiges Rückflusskochen. Der Enantiomerenüberschuss beträgt 16 %. Interessanterweise bewirkt die Vorbehandlung des Komplexes mit Silber(I)-hexafluoroantimonat keine Steigerung der Ausbeute, sondern deren Rückgang verbunden mit einer Vorzeichenumkehr der optischen Induktion. Dieser Selektivitätsumkehr kann jedoch angesichts der insgesamt kleinen Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse keine große Bedeutung beigemessen werden.

Tabelle 8: Ergebnisse der enantioselektiven Transferhydrierung von Acetophenon mit 2-Propanol und dem [(CpMentNP)RhCl]Cl-Komplex **K12**.

Variante	AgSbF ₆	Base Substrat/Kat./Base	Zeit	Temp.	Ausbeute	ee
1	-	KO ^t Bu 200/1/2	15 h	28 °C	9.0 %	8.6 % (<i>S</i>)
	2 Äq.	KO ^t Bu 200/1/2	15 h	28 °C	3.6 %	6.6 % (<i>R</i>)
2	-	NaHCO ₂ 200/1/5	3 h	83 °C	42.3 %	15.9 % (<i>S</i>)
	2 Äq.	NaHCO ₂ 200/1/5	3 h	83 °C	8.5 %	2.2 % (<i>R</i>)

4.1.2.3 (*S*)-1-(2-Pyridinyl)ethylamin-Liganden⁹⁴

Die in Tabelle 9 aufgeführten (*S*)-1-(2-Pyridinyl)ethylamin-Derivate wurden *in situ* mit dem Prokatalysator [(p-Cymol)RuCl₂]₂ **P1** in der enantioselektiven Transferhydrierung mit 2-Propanol auf ihre katalytischen Eigenschaften hin untersucht. Die Liganden **L8** mit dem Chinolinrest und **L11** mit dem (+)-Campher-Baustein erzielen mittlere Umsätze. Den in dieser Reihe höchsten Enantiomerenüberschuss erbringt Ligand **L6** mit dem Salicylrest. Um bessere Ergebnisse zu erhalten, kam ein weiterer Prokatalysator, Ru(PPh₃)₃Cl₂ **P2**, mit den (*S*)-1-(2-Pyridinyl)ethylamin-Liganden **L9-L12** zur Anwendung (vgl. Tabelle 10).

Tabelle 9: Ergebnisse der enantioselektiven Transferhydrierung von Acetophenon mit 2-Propanol und den Liganden **L6-L11** in situ mit $[(p\text{-Cymol})\text{RuCl}_2]_2$ **P1** bei Standardbedingungen.

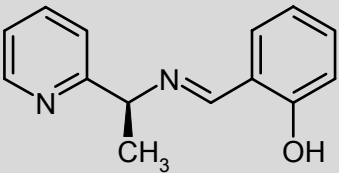
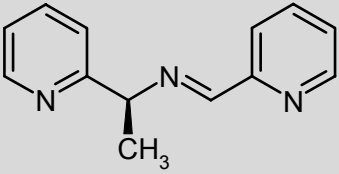
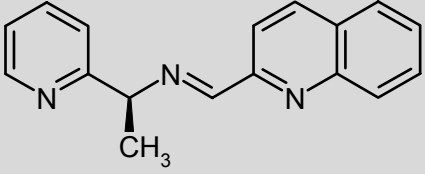
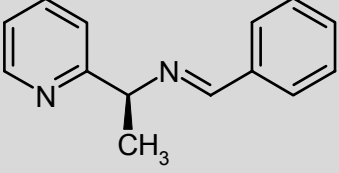
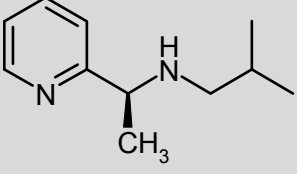
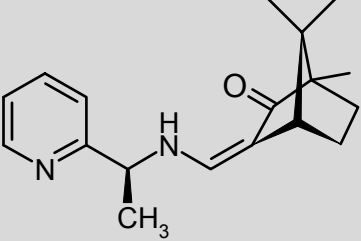
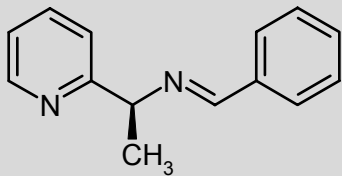
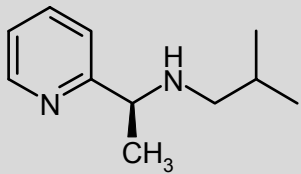
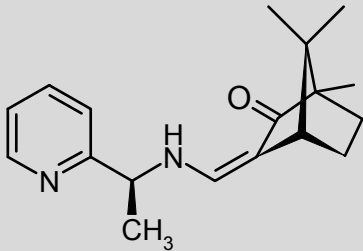
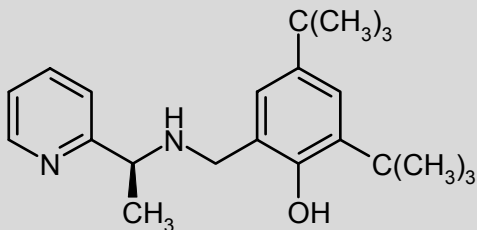
Ligand		Ausbeute	ee
L6		57.9 % 30.9 %	14.9 % (S) 14.1 % (S)
L7		5.4 % 5.8 %	racemisch
L8		44.8 % 55.0 %	racemisch
L9		4.3 % 3.5 %	racemisch
L10		2.7 % 4.8 %	racemisch
L11		38.4 % 35.6 %	3.0 % (S) 3.0 % (S)

Tabelle 10: Ergebnisse der enantioselektiven Transferhydrierung von Acetophenon mit 2-Propanol und den Liganden **L9-L12** *in situ* mit $\text{Ru}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}_2$ **P2** bei Standardbedingungen.

Ligand		Ausbeute	ee
L9		8.9 % ^(a) 6.1 % ^(b)	16.4 % (R) ^(a) 6.8 % (R) ^(b)
L10		16.6 % ^(a) 47.3 % ^(b)	22.5 % (R) ^(a) 26.8 % (R) ^(b)
L11		98.0 % ^(a) 98.2 % ^(b)	2.8 % (R) ^(a) 3.5 % (R) ^(b)
L12		85.2 % ^(a) 90.0 % ^(b)	45.7 % (S) ^(a) 42.4 % (S) ^(b)

(a) 1.1 Äquivalente Ligand pro $\text{Ru}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}_2$ **P2**

(b) 2.2 Äquivalente Ligand pro $\text{Ru}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}_2$ **P2**

Die Variation des Prokatalysators bewirkt eine Steigerung der Reaktivität und Enantioselektivität, wie man an den Katalyseergebnissen der Liganden **L9-12** mit $\text{Ru}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}_2$ **P2** in Tabelle 10 erkennen kann. Eine Verdopplung der Ligandenmenge in Bezug auf den Prokatalysator bewirkt bei Ligand **L10** eine Verbesserung von Ausbeute und Enantiomerenüberschuss, bei Ligand **L9** jedoch eine Verschlechterung und bei Ligand **L11** keine Veränderung der Ergebnisse. Die besten Ergebnisse innerhalb der Testreihe mit den (S)-1-(2-Pyridinyl)-ethylamin-Derivaten wird von Ligand **L12** mit 90 % Ausbeute und 45 % ee erzielt.

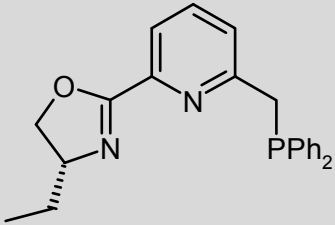
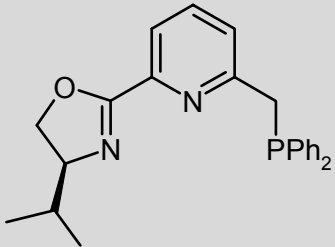
4.1.2.4 Pymox-Derivate⁹⁵

Unter „Pymox“ versteht man Pyridinmonooxazoline, also Pyridinderivate mit einem Oxazolinrest in *ortho*-Position, welche gute Liganden für die Rhodium(I)-katalysierte Hydrosilylierung darstellen (vgl. Abschnitt 1.2).¹³ Nach demselben Abkürzungsmuster erklärt sich der Name „Pybox“ für Pyridinbisoxazoline, deren Ruthenium(II)-Komplexe sehr gute Katalysatoren für die asymmetrische Cyclopropanierung sind (vgl. Abb. 7, Abschnitt 1.3).³⁹

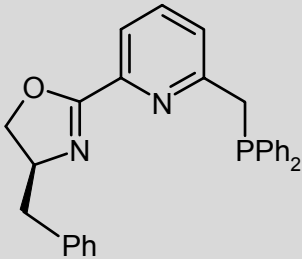
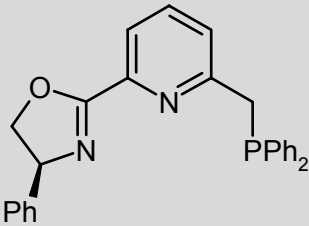
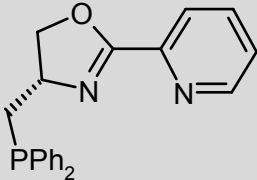
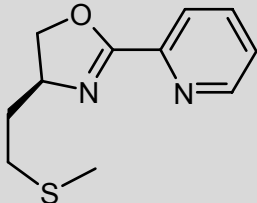
Neue dreizählige Pymox-Derivate wurden mit dem Prokatalysator $\text{Ru}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}_2$ **P2** im Standardsystem getestet (vgl. Tabelle 11). Der Ligand **L17** erzielt mit über 30 % ee die höchsten Enantiomerenüberschüsse jedoch bei sehr kleinen Umsätzen. Eine Verlängerung der Reaktionszeit von 15 h auf 72 h steigerte die Ausbeute lediglich um 0.8 Prozentpunkte auf 2.8 %. Offenbar wird der Katalysator nach wenigen Reaktionszyklen deaktiviert und die Reaktion bricht ab. Die Umkehr der optischen Induktion bei **L13/L14** und **L17/L18** steht offensichtlich in Zusammenhang mit der Konfigurationsumkehr am chiralen Kohlenstoffatom.

Insgesamt sind die *in situ* mit $\text{Ru}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}_2$ **P2** entstehenden Komplexe dieser Liganden keine geeigneten Katalysatoren für die enantioselektive Transferhydrierung mit 2-Propanol, da die Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse zu niedrig sind.

Tabelle 11: Ergebnisse der enantioselektiven Transferhydrierung von Acetophenon mit 2-Propanol und den Liganden **L13-L18** *in situ* mit $\text{Ru}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}_2$ **P2** bei Standardbedingungen.

Ligand		Ausbeute	ee
L13		17.2 %	11.7 % (<i>R</i>)
		14.5 %	9.9 % (<i>R</i>)
L14		3.7 %	8.2 % (<i>S</i>)
		5.0 %	9.7 % (<i>S</i>)

Fortsetzung Tabelle 11

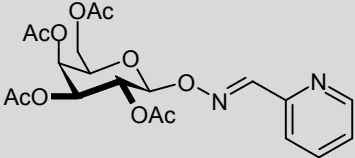
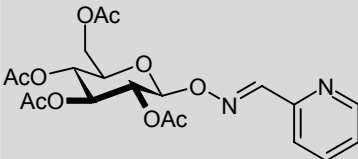
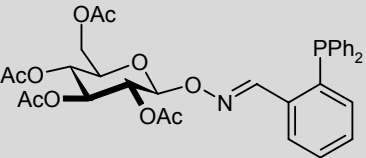
Ligand		Ausbeute	ee
L15		22.0 % 18.3 %	6.2 % (S) 7.2 % (S)
L16		11.0 % 19.3 %	0.4 % (S) 2.5 % (S)
L17		2.2 % 1.4 %	37.9 % (S) 30.5 % (S)
L18		2.1 % 1.7 %	14.8 % (R) 15.3 % (R)

4.1.2.5 Glucose- und Galactose-Oximether^{96,97}

Es wurden drei Liganden mit einem durch Acetylgruppen geschützten Glucose- bzw. Galactosebaustein im Standardsystem mit verschiedenen Prokatalysatoren getestet (vgl. Tabelle 12). Da bei Ligand **L21** die bestmöglichen Ergebnisse mit Ru(PPh₃)₃Cl₂ **P2** zu beobachten waren, wurden die zu inaktiven Systemen führenden Liganden **L19** und **L20** nicht mehr mit anderen Prokatalysatoren getestet. Die Ausbeute der Katalyse mit **L21** konnte zwar durch Verlängerung der Reaktionszeit und Erhöhung der Reaktionstemperatur geringfügig gesteigert werden, jedoch erniedrigte sich der Enantiomerenüberschuss von 8 % auf 1-2 %. Es ist zu befürchten, dass unter den basischen Reaktionsbedingungen die Acetylgruppen von den Zu-

ckerbausteinen abgespalten werden und die freien Hydroxygruppen offene Koordinationsstellen am Katalysator absättigen. Liganden mit ungeschützten Zuckerbausteinen wurden nicht getestet.

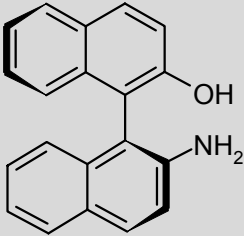
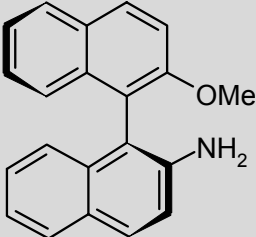
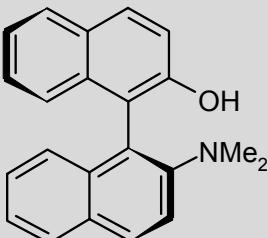
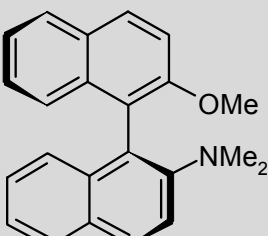
Tabelle 12: Ergebnisse der enantioselektiven Transferhydrierung von Acetophenon mit 2-Propanol und den Liganden **L19-L21** bei Variation des Prokatalysators, der Reaktionszeit und der Reaktionstemperatur.

Ligand	Prokatalysator	T [°C]	t [h]	Ausbeute	ee
 <p>L19</p>	$\text{Ru}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}_2$ P2	28	15	< 1 %	-
				< 1 %	-
 <p>L20</p>	$\text{Ru}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}_2$ P2	28	15	< 1 %	-
				< 1 %	-
 <p>L21</p>	$[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2^{98}$ P3	28	15	< 1 %	-
	$[(p\text{-Cymol})\text{RuCl}_2]_2$ P1	28	15	2.9 %	0.9 % (R)
	$\text{Ru}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}_2$ P2	28	15	2.2 %	7.4 % (S)
				2.4 %	8.2 % (S)
		35	170	6.5 %	2.0 % (S)
				6.9 %	1.9 % (S)
		83	3	10.4 %	1.2 % (R)
				9.1 %	0.9 % (R)

4.1.2.6 (S)-NOBIN-Derivate^{82,83}

In Abschnitt 4.1.2.1 wurden die Halbsandwich-Komplexe **K8** bis **K11** mit den axial chiralen Binaphthylen **L3**, **L4**, **L27** und **L30** als Liganden vorgestellt und deren Katalyseergebnisse in Tabelle 7 zusammengefasst. Diese Liganden (**L3**, **L4**, **L27** und **L30**) und weitere (S)-NOBIN-Derivate (**L5**, **L22-L26**, **L28** und **L29**) wurden *in situ* mit dem Prokatalysator Ru(PPh₃)₃Cl₂ **P2** im Standardsystem als Katalysatoren eingesetzt (vgl. Tabelle 13).

Tabelle 13: Ergebnisse der enantioselektiven Transferhydrierung von Acetophenon mit 2-Propanol und den Liganden **L22-L25** *in situ* mit Ru(PPh₃)₃Cl₂ **P2** bei Standardbedingungen.

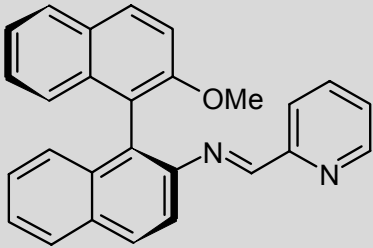
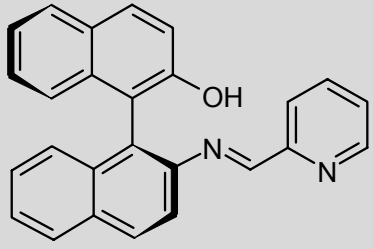
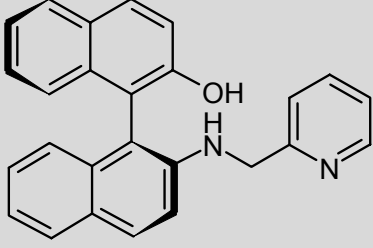
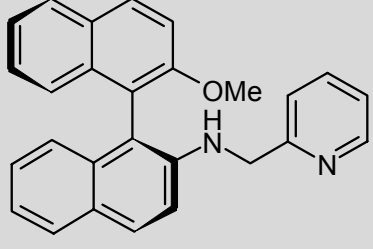
Ligand		Ausbeute	ee
L22		3.6 % 5.2 %	racemisch
L23		6.4 % 6.4 %	racemisch
L24		4.0 % 16.5 %	racemisch
L25		5.8 % 8.9 %	racemisch

Die Liganden **L22-L25** bewirken geringe Ausbeuten an racemischem Produkt, unabhängig davon, ob sie einen Methoxy- oder Hydroxysubstituenten tragen. Unter den basischen Katalysebedingungen sollte das Naphtholatanion den zweizähligen Chelatliganden fest am Metall binden und so die asymmetrische Umgebung fixieren, durch die der Chiralitätstransfer auf das Substrat bestimmt wird. Nguyen et al. beobachteten beim Binaphtholliganden, dass eine schrittweise Methylierung der Hydroxygruppen die Katalyseergebnisse der Aluminium(III)-katalysierten MPV-Reduktion drastisch verschlechtert, und begründeten diesen Befund mit der mangelnden Fixierung des axial chiralen Liganden am Metallzentrum.³¹ Elektronische Faktoren spielen sicher auch eine wichtige Rolle, denn je mehr Elektronendichte am Aluminiumatom lokalisiert ist, desto schwächer sind dessen Lewis-Acidität und die daraus resultierenden Wechselwirkungen mit dem Wasserstoffdonor und dem Substrat. Die zweizähligen Binaphthylliganden **L22-L25** zeigen keinen solchen Trend. Die *in situ* mit Ru(PPh₃)₃Cl₂ **P2** generierten Komplexe sind insgesamt keine geeigneten Katalysatoren für diese Umsetzung. Die Liganden (*S*)-NOBIN **L22** und (*S*)-NOMBIN **L23** können durch Schiffbasenkondensation mit Salicylaldehyd, Pyridin-2-carbaldehyd und (2-Formylphenyl)diphenylphosphan zu dreizähligen Iminliganden umgesetzt werden. Anschließend kann man durch Reduktion mit Natriumborarat die entsprechenden sekundären Amine erhalten (vgl. Abb. in Abschnitt 3.2). Durch eine Derivatisierung verbessern sich die Katalyseergebnisse schlagartig von unter 10 % Ausbeute und meist racemischen Produkten bei **L22-L26**, **L28** und **L29** auf über 90 % ee mit Ausbeuten z. T. über 80 % bei **L4** und (+)-**L5** (vgl. Tabelle 14).

Im Vergleich können folgende Schlüsse gezogen werden:

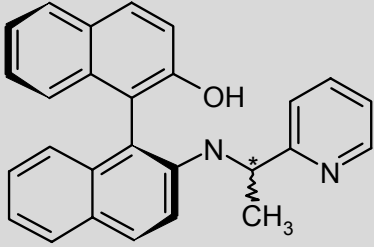
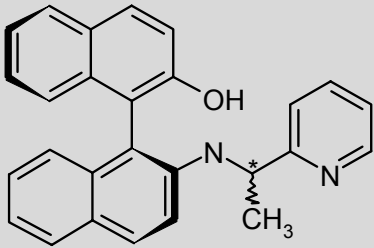
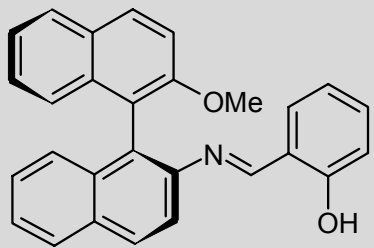
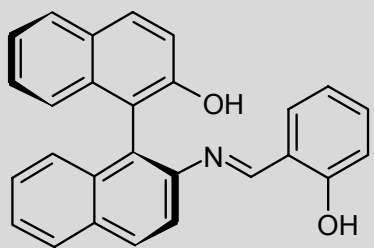
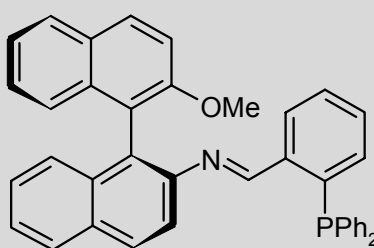
- 1) Nur die Liganden **L3-L5** mit dem 2-Pyridinylfragment führen zu hohen Umsätzen und Enantiomerenüberschüssen.
- 2) Die Hydroxygruppe am Binaphthyl bei **L3** und **L4** ist von zentraler Bedeutung für die Reaktivität und Enantioselektivität der *in situ* mit Ru(PPh₃)₃Cl₂ erzeugten katalytisch aktiven Spezies. Eine Methylierung an dieser Stelle verursacht eine drastische Verschlechterung der katalytischen Eigenschaften (vgl. **L26** und **L27**).
- 3) Die Aminliganden **L4** und **L5** ergeben unter den Standardbedingungen bessere Umsätze als der Iminligand **L3** (aber vgl. Ausbeuteoptimierung in den Abschnitten 4.1.3 und 4.1.7).
- 4) Die optische Induktion ist auf die axiale Chiralität des Binaphthylgerüsts zurückzuführen. Die Einführung eines zusätzlichen chiralen Zentrums im zweiten Chelatring bewirkt ein leichtes Absinken des Enantiomerenüberschusses.

Tabelle 14: Ergebnisse der enantioselektiven Transferhydrierung von Acetophenon mit 2-Propanol und den Liganden **L3-L5** und **L26-L30** *in situ* mit $\text{Ru}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}_2$ **P2** bei Standardbedingungen.

Ligand		Ausbeute	ee
L26		2.3 % 3.7 %	racemisch
L3⁹⁹		22.8 % 22.6 % 25.1 % 2.2 % ^(a)	97.1 % (<i>S</i>) 97.2 % (<i>S</i>) 96.6 % (<i>S</i>) 89.9 % (<i>S</i>) ^(a)
L4		85.7 % 77.2 %	96.3 % (<i>S</i>) 94.1 % (<i>S</i>)
L27		38.2 % 11.1 %	2.4 % (<i>S</i>) 2.6 % (<i>S</i>)

(a) 2.2 Äquivalente Ligand bezogen auf $\text{Ru}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}_2$ **P2**

Fortsetzung Tabelle 14

Ligand		Ausbeute	ee
(+)-L5		89.1 % 93.1 %	92.8 % (S) 91.8 % (S)
(-)-L5		83.0 % 42.9 %	85.9 % (S) 84.5 % (S)
L28		8.6 % 4.4 %	2.6 % (S) 4.4 % (S)
L29		1.2 % 0.8 %	racemisch
L30		20.4 % 20.8 %	14.1 % (R) 15.9 % (R)

Der katalytisch aktive Komplex aus **L3** und **P2** büßt bei Zugabe eines zweiten Äquivalents des dreizähligen Liganden **L3** seine katalytische Aktivität fast gänzlich ein. Bei zwei- oder

dreizähliger Bindung zweier Liganden **L3** an ein Rutheniumatom bleiben nicht genügend bzw. keine freien Koordinationsstellen für das Substrat und/oder die für die Reaktivität wichtigen Triphenylphosphanliganden (vgl. Abschnitt 4.1.6).

Für die diastereomeren Liganden **L5** bestand die Vermutung, dass sie gebunden ans Zentralmetallatom durch das zusätzliche Stereozentrum eine spezifischere Tasche für das Substrat ausbilden als **L4**. Bei der Wechselwirkung mit dem Substrat könnte man ein *matched pair* und ein *mismatched pair* erwarten, das im einen Fall eine Erhöhung des Enantiomerenüberschusses bezüglich der 95 % ee von **L4** bewirkt und im anderen Fall eine Absenkung. Dieses Konzept spiegelt sich nicht in den Katalyseergebnissen wider, denn in beiden Fällen findet man eine Erniedrigung der Enantioselektivität auf 92 % ee bzw. 85 % ee.

Obwohl für Ligand **L3** Patentschutz besteht, ist dessen Anwendung in der Transferhydrierung in dem Patent nicht enthalten und damit nicht geschützt.⁹⁹ Die Liganden **L4**, (–)-**L5** und (+)-**L5** sind drei weitere, bisher unbekannte Liganden, deren Synthese zwar eine zusätzliche Stufe beinhaltet, die aber vergleichbare Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse in der Transferhydrierung von Acetophenon erzielen.

4.1.3 Zeitliche Reaktionsverläufe und Optimierung

Mit den Liganden **L3** und **L4** in Kombination mit dem Prokatalysator $\text{Ru}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}_2$ **P2** erhält man in der enantioselektiven Transferhydrierung von Acetophenon das Produkt (*S*)-1-Phenylethanol mit über 95 % ee. Quantitative Umsätze können durch Optimierung der Reaktionstemperatur und -zeit oder Variation des Substrat:Katalysator:Baseverhältnisses erreicht werden. In Tabelle 15 ist der Einfluss der Temperatur auf die Katalyse mit **L3** dargestellt.

Durch Erhöhung der Temperatur von 28 °C auf 50 °C steigt die Ausbeute von 23 % auf 97 % bei leichtem Absinken des Enantiomerenüberschusses von 97 % auf 90 %. Eine weitere Temperaturerhöhung auf 83 °C beschleunigt die Reaktion zwar erheblich auf 93 % Ausbeute nach einer Stunde, aber im Gegenzug halbiert sich nahezu der Enantiomerenüberschuss auf 52 %.

Eine Möglichkeit der Ausbeutesteigerung ohne Selektivitätsverlust ist die Erhöhung der Katalysatorkonzentration. Problematisch ist dabei die begrenzte Löslichkeit der Liganden in 2-Propanol, die eine Verlangsamung der Katalysatorbildung bewirkt. Mit zunehmender Konzentration fallen zudem die gebildeten Komplexe aus der Katalyselösung aus, wie man an den auftretenden farbigen Niederschlägen erkennen kann und was zu größeren Ausbeuteschwankungen führt. Die entstandene Menge an katalytisch aktiver Spezies ist weniger als angenommen und schwierig quantitativ zu fassen. Anhand der Ergebnisse in Tabelle 16 kann man

Tabelle 15: Einfluss der Reaktionstemperatur auf die katalytischen Eigenschaften von **L3** in situ mit $Ru_2(PPh_3)_3Cl_2$ **P2** bei einem Substrat:Katalysatorverhältnis von 200:1.

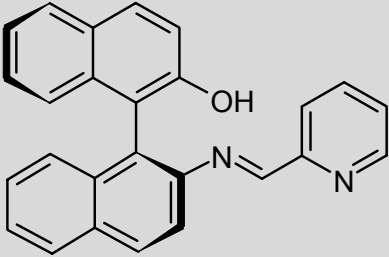
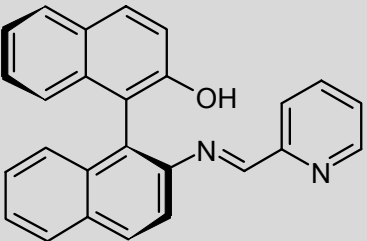
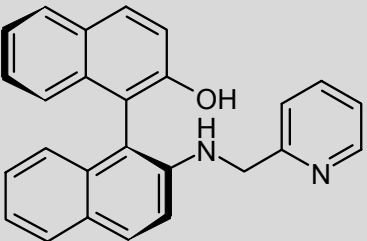
Ligand	T [°C]	t [h]	Ausbeute	ee
L3 	28	15	22.8 %	97.1 % (S)
			22.6 %	97.2 % (S)
	50	15	97.7 %	90.5 % (S)
			96.9 %	88.1 % (S)
	83	1	98.2 %	92.4 % (S)
			93.5 %	52.0 % (S)

Tabelle 16: Einfluss der Katalysatorkonzentration auf die katalytischen Eigenschaften von **L3** in situ mit $Ru_2(PPh_3)_3Cl_2$ **P2** bei 15 h Reaktionszeit und 28 °C Reaktionstemperatur.

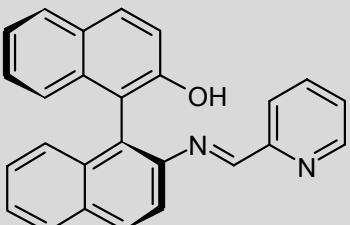
Ligand	Substrat/Katalysator	Ausbeute	ee
L3 	200/1	22.8 %	97.1 % (S)
		22.6 %	97.2 % (S)
	100/1	94.3 %	95.7 % (S)
		82.0 %	94.4 % (S)
	50/1	88.3 %	96.3 % (S)
		86.0 %	95.9 % (S)
L4 	200/1	85.7 %	96.3 % (S)
		77.2 %	94.1 % (S)
	100/1	94.3 %	96.7 % (S)
		92.1 %	96.1 % (S)

erkennen, dass ein Optimum beim Substrat-Katalysatorverhältnis 100:1 erreicht ist und dass bei höheren Katalysatorkonzentrationen die zunehmende Heterogenisierung die Reaktion eher beeinträchtigt als begünstigt.

Kombiniert man eine Temperaturerhöhung auf 50 °C mit einer verdoppelten Katalysatorkonzentration (Substrat:Katalysatorverhältnis 100:1), erhält man hohe Ausbeuten (98.6 %, 97.0 %, 98.1 %) und etwas niedrigere Enantiomerenüberschüsse (81.1 %, 86.2 %, 91.9 %) als bei dem Substrat:Katalysatorverhältnis 200:1 und 50 °C Reaktionstemperatur. Es kann also nicht nur die erhöhte Temperatur, sondern auch eine erhöhte Katalysatormenge zu einem geringeren Enantiomerenüberschuss des Produkts beitragen.

Eine weitere Einflussgröße auf die Reaktionsgeschwindigkeit der Transferhydrierung ist die Menge der Base. Wie aus Tabelle 17 ersichtlich, ist die Katalyse mit Ligand **L3** und $\text{Ru}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}_2$ **P2** eher unempfindlich gegenüber einer Variation der Basenkonzentration.

Tabelle 17: Einfluss der Basenmenge auf die katalytischen Eigenschaften von **L3** *in situ* mit $\text{Ru}_2(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}_2$ **P2** bei 15 h Reaktionszeit und 28 °C Reaktionstemperatur.

Ligand	KO ^t Bu/Katalysator	Ausbeute	ee
L3 	1/1	31.7 %	98.2 % (S)
	1.6/1	31.4 %	97.8 % (S)
	3.1/1	37.7 %	97.8 % (S)

Aus der Variation aller drei Parameter (Temperatur, Katalysator- und Basenkonzentration) ergibt sich das Reaktionsoptimum durch eine Verdopplung der Katalysatormenge bei sonst gleich bleibenden Standardbedingungen von 15 h Reaktionszeit und 28 °C Reaktionstemperatur. Unter diesen optimierten Bedingungen erfolgte die Aufnahme der Reaktionsprofile der Katalysen mit Ligand **L3** und **L4** durch kontinuierliche Entnahme kleiner Proben aus einer Reaktion mit verdreifachter Ansatzgröße über einen Zeitraum von 24 Stunden (vgl. Abb. 29 und Abb. 30). Man erkennt, dass die Katalyse mit dem Iminliganden **L3** am Anfang sehr schnell verläuft und sich zunehmend verlangsamt. Die Ursachen hierfür liegen in einer möglichen Katalysatorzersetzung und in der sich im Zuge der Umsetzung erniedrigenden Substratkonzentration. Beim Aminliganden **L4** zeigt sich am Anfang eine lineare Abhängigkeit der

Ausbeute von der Zeit mit niedrigerer, aber konstanter Reaktionsgeschwindigkeit. In beiden Fällen werden nach 15 Stunden Ausbeuten über 90 % erreicht und die Enantiomerenüberschüsse sind über die ganze Reaktion konstant hoch.

Da im Standardsystem mit dem Substrat:Katalysatorverhältnis 200:1 unterschiedliche Ausbeuten für **L3** und **L4** beobachtet wurden, stellt sich die Frage, ob die Reaktionen bei niedrigeren Katalysatorkonzentrationen noch endläufig sind und die unterschiedlichen Ausbeuten im Standardsystem als Momentaufnahmen auf den Reaktionsprofilen angesehen werden können oder ob eine Zersetzung des Katalysators die Reaktion vorzeitig beendet. Die Reaktionsprofile bei den Substrat:Katalysatorverhältnissen 200/1 und 100/1 sind in Abbildung 31 für die beiden Liganden in je einem Diagramm dargestellt. Man sieht nicht nur, dass die Reaktionen in allen Fällen endläufig sind, sondern auch, dass die Kurven ihre charakteristischen Verläufe beibehalten. Die hier aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht abgebildeten Enantiomerenüberschüsse bleiben konstant hoch, d. h. bei niedrigeren Katalysatorkonzentrationen und damit längeren Reaktionszeiten findet keine nennenswerte Racemisierung statt.

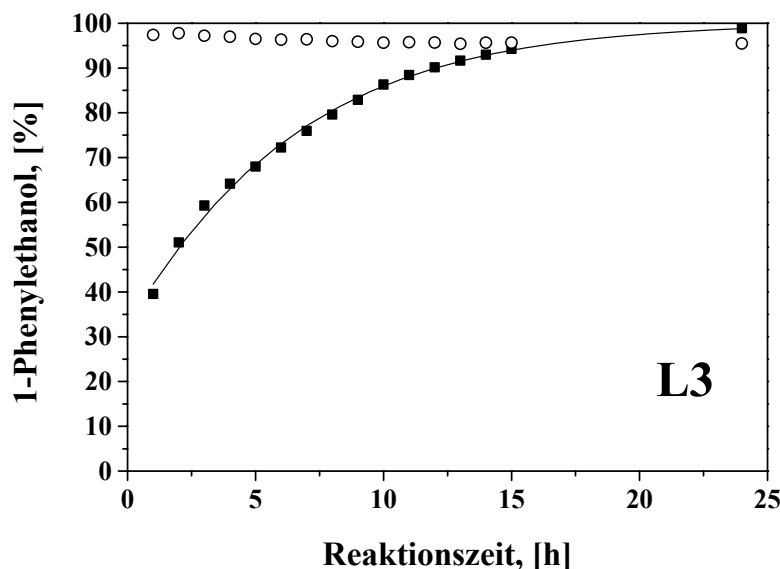


Abb. 29: Reaktionsprofil der enantioselektiven Transferhydrierung von Acetophenon in 2-Propanol mit dem Katalysator **L3/P2** bei einem Substrat:Katalysatorverhältnis von 100:1 und 28 °C Reaktionstemperatur, ■ Ausbeute, ○ ee (S)

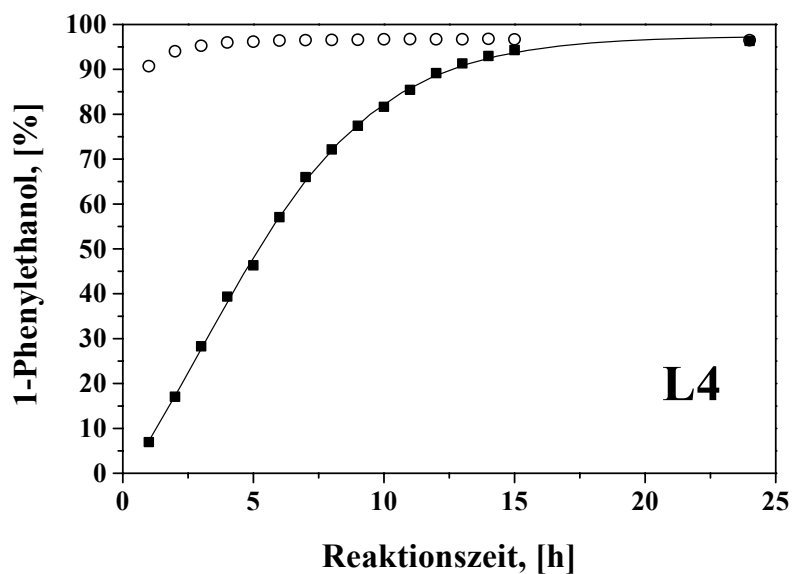


Abb. 30: Reaktionsprofil der enantioselektiven Transferhydrierung von Acetophenon in 2-Propanol mit dem Katalysator **L4/P2** bei einem Substrat:Katalysatorverhältnis von 100:1 und 28 °C Reaktionstemperatur, ■ Ausbeute, ○ ee (S)

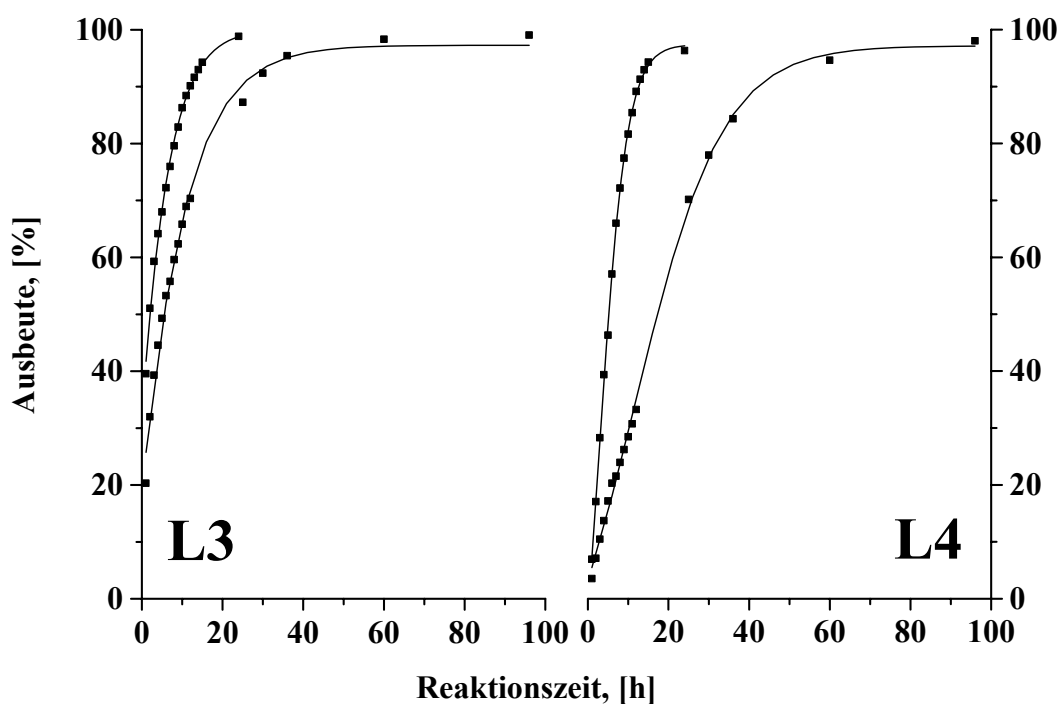


Abb. 31: Zeitlicher Verlauf der Ausbeuten bei Substrat:Katalysatorverhältnissen 200:1 und 100:1 für die Katalysatoren **L3/P2** und **L4/P2**

Die absoluten Größen zur Kennzeichnung der Aktivität von Katalysatoren sind die *turnover*-Zahl, *ton*, die Zahl umgesetzter Substratmoleküle pro Katalysatormolekül, die angibt, wie oft der Katalysezyklus durchlaufen wurde, und die *turnover*-Frequenz, *tof*, die angibt, wie oft diese Vorgänge pro Zeiteinheit stattfinden (vgl. Gleichung 9). Dabei ist *S* die Substratmenge und *K* die Katalysatormenge.

Gleichung 9: Formeln zur Berechnung von *turnover*-Zahl und *turnover*-Frequenz

$$ton = \frac{n_{\text{Substrat}}}{n_{\text{Katalysator}}} = \frac{S}{K} \cdot \text{Ausbeute} \qquad tof = \frac{ton}{t}$$

Eine genaue Ermittlung dieser charakteristischen Größen ist nicht trivial, da aufgrund von langsamen Zersetzungsprozessen des Katalysators während der Reaktion nicht davon ausgegangen werden kann, dass die Menge des aktiven Katalysators der anfänglichen Einwaage entspricht. Aus diesem Grund werden *turnover*-Frequenzen zuweilen bei 50 % Ausbeute bestimmt (*tof*₅₀). Aus den Abbildungen 29 und 30 wurde für den Iminliganden **L3** eine *tof*₅₀ von 25 h⁻¹ und für den Aminliganden **L4** eine *tof*₅₀ von 10 h⁻¹ bestimmt. Beim Substrat:Katalysatorverhältnis von 200:1 erniedrigen sich diese Werte auf 20 h⁻¹ und 6 h⁻¹. Für Noyori's Transferhydrierungskatalysator [(p-Cymol)Ru((S,S)-TsDPEN-H⁺)Cl] errechnet sich aus Lit. 26 eine *tof*₉₅ von 13 h⁻¹. Die schnellsten und dabei hochselektiven Katalysatoren sind die Azanorbornan-Liganden von Andersson in situ mit [(p-Cymol)RuCl₂]₂ (vgl. Abb. 5 in Abschnitt 1.2). Sie erreichen *turnover*-Frequenzen bis 8.500 h⁻¹.²⁷

4.1.4 Die kinetische Racematspaltung von (±)-1-Phenylethanol

In Abschnitt 2.1.1 wurde auf die Reversibilität der enantioselektiven Transferhydrierung mit 2-Propanol schon kurz eingegangen. Ohkubo et al. entdeckten 1976 die erste kinetische Racematspaltung von (±)-1-Phenylethanol mit dem Prokatalysator Ru(PPh₃)₃Cl₂ **P2** und (+)-Neomenthyldiphenylphosphan als chiralem Liganden. Die optische Induktion war sehr klein und bei der hohen Reaktionstemperatur von 180 °C entstanden mehrere Nebenprodukte durch Kondensations-, Eliminierungs- und Hydrierungsreaktionen.¹⁰⁰ Heutzutage sind wesentlich effizientere Katalysatoren bekannt, z. B. der bereits im selben Zusammenhang in Abschnitt 2.1.1 genannte [(p-Cymol)Ru((S,S)-TsDPEN-H⁺)Cl]-Komplex, der den im Idealfall maximal möglichen Umsatz von 50 % bei 92 % ee des verbleibenden Alkohols erzielt.^{60b}

Ist man im Besitz eines Komplexes, der sowohl die Transferhydrierung als auch die kinetische Racematspaltung mit hohen Enantiomerenüberschüssen katalysiert, kann man mit nur einem Katalysator beide Enantiomere eines Produkts zugänglich machen. Faller et al. demonstrierten dieses in Abbildung 32 gezeigte Konzept mit einem *in situ* aus $[(p\text{-Cymol})\text{RuCl}_2]_2$ und $(1R,2S)\text{-}(+)\text{-cis-1-Amino-2-indanol}$ dargestellten Komplex als Katalysator.¹⁰¹

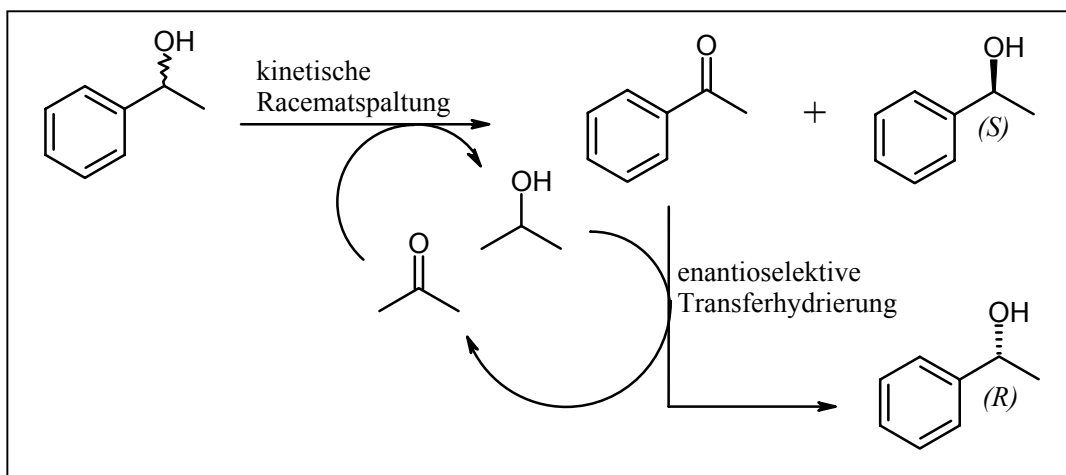
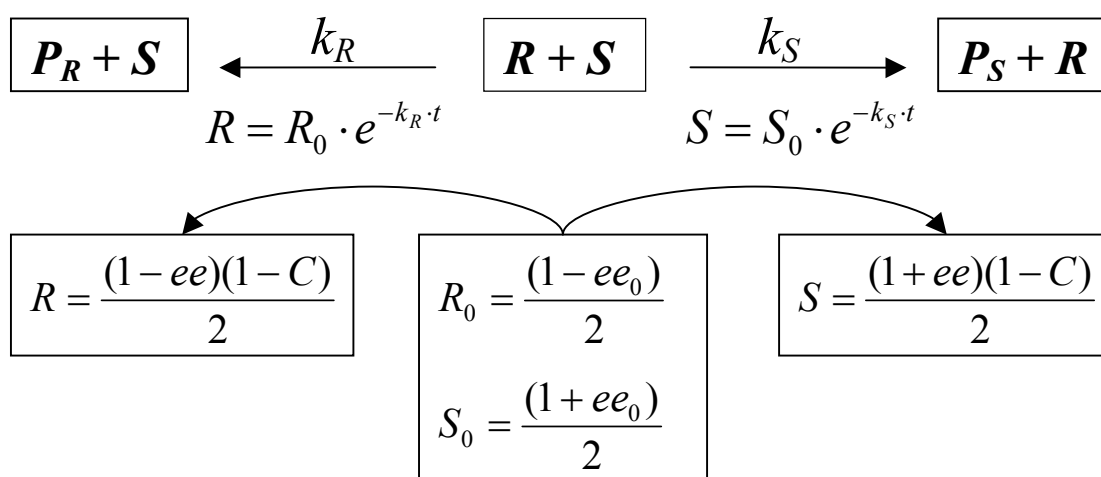


Abb. 32: Zugang zu beiden Enantiomeren eines Racemats mit nur einem Katalysator und einer reversiblen enantioselektiven Reaktion

Wenn die Transferhydrierung mit dem (S) -Katalysator keine zufrieden stellenden optischen Reinheiten des Produkts erbringt, kann durch eine anschließende kinetische Racematspaltung des Produktgemischs mit dem (R) -Katalysator das im Unterschuss vorhandene, störende Enantiomer entfernt werden. Faller et al. konnten auf diese Weise das aus der Transferhydrierung von Naphthylmethylketon erhaltene 1-(2'-Naphthyl)ethanol von 89 % ee auf 97 % ee aufreinigen und prägten den Begriff der *tandem mirror image resolution*.¹⁰²

Enzymkatalysierte Racematspaltungen erzielen generell nahezu enantiomerenreine Produkte. Um deren hohe Selektivität nutzen zu können, ohne auf die Hälfte des Edukts verzichten zu müssen, verwendet man Racemisierungskatalysatoren. In der folglich erwirkten dynamischen kinetischen Racematspaltung sorgt eine schnelle Gleichgewichtsreaktion zwischen den enantiomeren Edukten für die volle Verwertbarkeit des Ausgangsmaterials. In der Literatur sind einige Beispiele für die Kopplung von Acylasen mit Racemisierungskatalysatoren bekannt, wie z.B. Shvo's Komplex oder $[(p\text{-Cymol})\text{Ru}(\text{TsEN})\text{Cl}]$ mit TEMPO.¹⁰³

Die theoretischen Grundlagen für die kinetische Racematspaltung wurden von Horeau und Brandt gelegt.¹⁰⁴ In Schema 2 sind die relevanten Gleichungen mit den zugehörigen Vorgängen dargestellt. Die Konstanten sind wie folgt definiert: k_R (k_S) = Geschwindigkeitskonstante der (*R*)-Form ((*S*)-Form) mit der Annahme $k_R > k_S$, R_0 (S_0) = Stoffmenge der (*R*)-Form ((*S*)-Form) bei Reaktionsbeginn, P_R (P_S) = Reaktionsprodukt der (*R*)-Form ((*S*)-Form), ee_0 = Enantiomerenüberschuss bei Reaktionsbeginn, C = Reaktionsumsatz.



Schema 2: Theoretische Übersicht der kinetischen Racematspaltung

Geht man von einem Racemat aus, ist ee_0 gleich Null und der aus den obigen Formeln ableitbare Ausdruck für den Selektivitätsfaktor k_{rel} vereinfacht sich zu Gleichung 10.

Gleichung 10: Definition und Berechnung des Selektivitätsfaktors

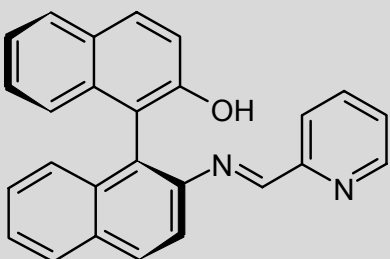
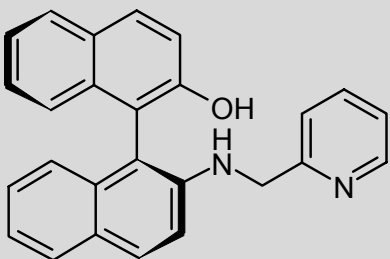
$$k_{rel} = \frac{k_R}{k_S} = \frac{\ln[(1 - ee)(1 - C)]}{\ln[(1 + ee)(1 - C)]}$$

Um gute Trennungen zu erhalten ($C = 50 \%$, $ee \geq 90 \%$), muss die bevorzugte Reaktion demnach etwa sechzig Mal schneller ablaufen.

Die in der Transferhydrierung erfolgreichen Liganden **L3** und **L4** wurden in der kinetischen Racematspaltung von (\pm)-1-Phenylethanol getestet. Der Standardansatz aus Schema 1 in Ab-

schnitt 4.1.1 wurde kaum verändert, denn man muss nur anstelle von Acetophenon 0.210 ml (1.715 mmol) (\pm)-1-Phenylethanol hinzugeben und als Lösungsmittel absolutes Aceton verwenden. Die Reaktionsbedingungen, die Aufarbeitung und die Produktanalytik sind die der Transferhydrierung. Die erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle 18 aufgeführt.

Tabelle 18: Ergebnisse der kinetischen Racematspaltung von (\pm)-1-Phenylethanol mit Aceton und den Liganden **L3** und **L4** *in situ* mit $\text{Ru}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}_2$ **P2** bei 28 °C Reaktionstemperatur und 15 h Reaktionszeit.

Ligand		Ausbeute (Acetophenon)	ee (1-Phenylethanol)
L3		1.7 %	1.5 % (R)
		1.8 %	1.3 % (R)
		4.2 %	4.3 % (R)
L4		58.9 %	22.7 % (R)
		21.6 %	24.0 % (R)
		10.0 %	12.4 % (R)
		4.2 %	4.3 % (R)

Die Umsetzungen gelingen nur mit frisch absolutiertem Aceton. Der Ligand **L4** ist deutlich reaktiver als **L3**. Da die Ergebnisse der Einzelreaktionen starke Schwankungen aufweisen, wurde ein Reaktionsprofil für den Katalysator aus Ligand **L4** und $\text{Ru}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}_2$ **P2** aufgenommen (vgl. Abb. 33).

Das zeitliche Reaktionsprofil zeigt einige Besonderheiten: Die Reaktion kommt zum Stillstand, nachdem 70 % des 1-Phenylethanol zu Acetophenon oxidiert sind. Zu erwarten wäre eine vollständige Umsetzung mit unterschiedlichen Reaktionsgeschwindigkeiten für die enantiomeren Edukte. Vermutlich wird der vorzeitige Reaktionsabbruch durch eine Katalysatorzersetzung verursacht. Die Kurve des Enantiomerenüberschusses zeigt am Anfang relativ kleine Werte ($k_{rel} = 3-4$), bis die Steigung nach einem Knick sprunghaft zunimmt und am Ende der Reaktion 30 % (R)-1-Phenylethanol mit 96.2 % ee in der Lösung vorliegen, was nach

Gleichung 10 einem Selektivitätsfaktor $k_{rel} = 8-9$ entspricht. So sind nach zehn Stunden 55.2 % Acetophenon gebildet worden bei 65.3 % ee des verbleibenden Edukts. Zwei Stunden später sind nur 2.3 Prozentpunkte mehr Edukt verbraucht, aber der Enantiomerenüberschuss ist auf 73.8 % gestiegen. Selbst wenn die gesamte Menge des in diesem Zeitintervall umgesetzten Edukts nur aus dem (*S*)-Enantiomer bestanden hätte, wäre eine maximale Steigerung auf lediglich 69.9 % ee möglich gewesen. Offenbar findet eine Rückbildung des Edukts statt, denn mit den gebildeten Produkten, Acetophenon und 2-Propanol, kann der Katalysator die Transferhydrierung initiieren. Die schwankenden Werte für k_{rel} lassen vermuten, dass die Reaktion durch mehrere aktive Spezies mit unterschiedlichen Lebensdauern und Enantioselektivitäten katalysiert wird. Um die gemessene Kurve zu erzeugen, müsste ein Katalysator mit niedriger Enantioselektivität am Anfang der Reaktion vorliegen, der dann im Zuge der Reaktion überlagert würde durch einen Komplex, der die hohen Endwerte verursacht. Der in Abbildung 33 dargestellte Reaktionsverlauf ist als Einzelfall zu verstehen. Die stark schwankenden Katalyseergebnisse in Tabelle 18 zeigen die eingeschränkte Reproduzierbarkeit dieses Systems. Die aus diesen Untersuchungen hervorgehende Hauptaussage muss demnach sein, dass die katalytisch aktive Spezies in Lösung instabil ist und weitere Komplexe generieren kann, die die Reaktion mit unterschiedlicher Enantioselektivität katalysieren.

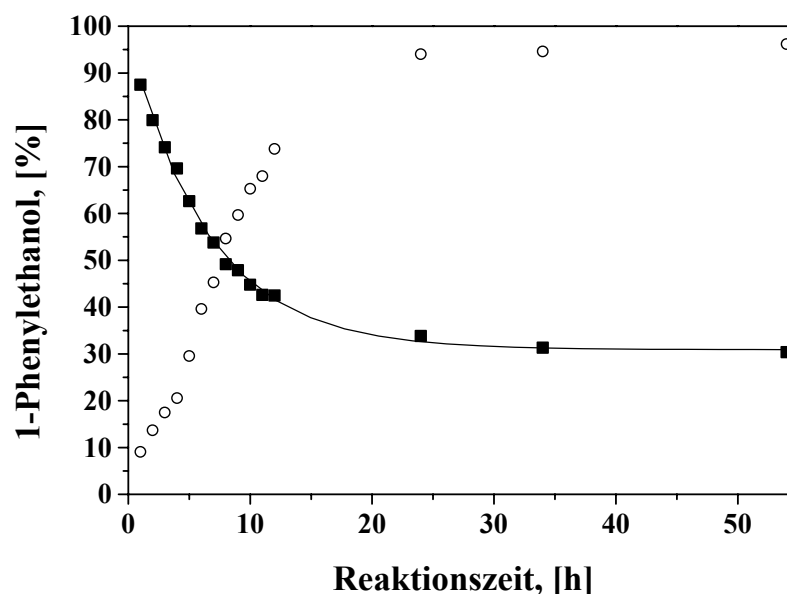


Abb. 33: Reaktionsprofil der kinetischen Racematspaltung von (\pm)-1-Phenylethanol in Aceton mit dem Katalysator **L4/P2**, ■ Restmenge 1-Phenylethanol, ○ ee (*R*)

4.1.5 Nichtlineare Effekte¹⁰⁵

Nichtlineare Effekte in der enantioselektiven Katalyse können auftreten, wenn die chirale, katalytisch aktive Spezies in Lösung Assoziationsreaktionen eingeht. Bilden sich z. B. Dimere aus zwei identischen Molekülen, nennt man diese homochiral. Im Falle assoziierter Enantiomere spricht man von heterochiralen Verbindungen. Die Anzahl und Art der verbleibenden reaktiven Monomere wird durch die unterschiedlichen Stabilitäten der diastereomeren Oligomere bestimmt und kann stark von der Anfangszusammensetzung abweichen.

Im Normalfall hängt der Enantiomerenüberschuss des Produkts linear von dem des chiralen Auxiliars ab unter Einbezug eines Faktors für die Enantioselektivität der Reaktion bei 100 % ee des Liganden. Ein positiver nichtlinearer Effekt, (+)-NLE, kommt zustande, wenn die heterochiralen Dimere des Auxiliars stabiler sind als die homochiralen. Das im Unterschuss vorhandene Enantiomer wird auf diese Weise deaktiviert. Dabei werden die katalytisch aktiven Monomere insgesamt zwar weniger, aber man kann nahezu enantiomerenreine Produkte erhalten. Ein negativer nichtlinearer Effekt, (-)-NLE, tritt auf, wenn die homochiralen Dimere stabiler sind als die heterochiralen. In Abbildung 34 sind diese Zusammenhänge graphisch dargestellt.

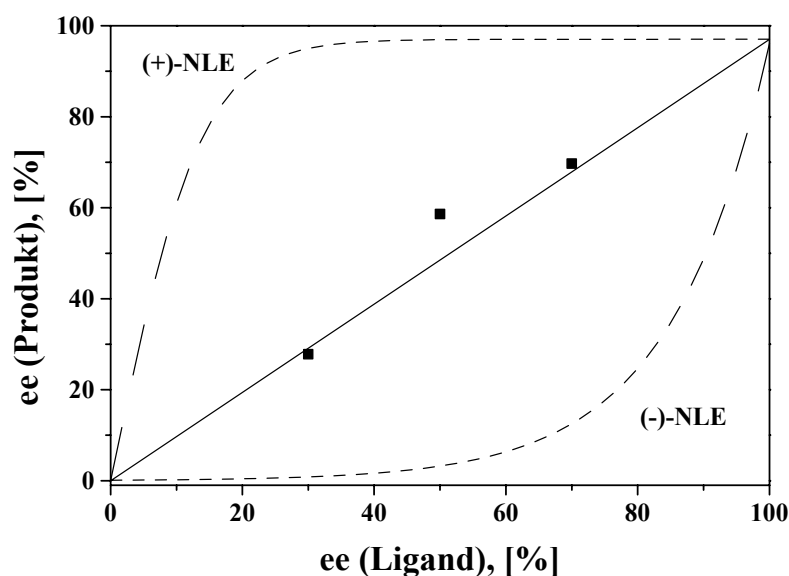


Abb. 34: ■ Überprüfung von **L3** auf nichtlineare Effekte bei 30 %, 50 % und 70 % ee des Liganden, — Idealgerade für den linearen Fall ($ee_{\text{Produkt}} = 0.97 \cdot ee_{\text{Ligand}}$), --- Beispielskurven für (+)- und (-)-NLE

In der Transferhydrierung wurde ein (+)-NLE von Evans et al. mit einem Samarium(III)-Katalysator beobachtet.^{28c} Der BINOL-Ligand zeigt bei Titan(IV)-katalysierten Reaktionen stark positive, nichtlineare Effekte.¹⁰⁵ Mit dem NOBIN-Ligand **L22** gelang es, einen (+)-NLE für die asymmetrische Synthese von Aminosäuren auszunutzen.¹⁰⁶

Der Ligand **L3** wurde auf nichtlineare Effekte im Standardsystem der Transferhydrierung von Acetophenon mit 2-Propanol untersucht. Dazu wurden die entsprechenden Mengen an racemischer und enantiomerenreiner Verbindung im richtigen Verhältnis zueinander eingewogen und so die jeweils geforderten Enantiomeregemische hergestellt. Wie aus Abbildung 34 ersichtlich, liegt ein im Rahmen der Fehlergrenze lineares Verhalten vor.

4.1.6 Variation des Prokatalysators

Um die katalytisch aktive Spezies näher zu untersuchen, wurde in den Katalysen mit den Liganden **L3** und **L4** bei Standardbedingungen der Prokatalysator variiert. Es wurden dazu die in Abbildung 35 dargestellten Ruthenium(II)-Komplexe verwendet (vgl. Abschnitt 5.2.4).

Die Ergebnisse der enantioselektiven Transferhydrierung mit den Liganden **L3** und **L4** *in situ* mit **P1**, **P2**, **P4** und **P5** sind in Tabelle 19 dargestellt. Zum Vergleich wurden die Prokatalysatoren ohne Zugabe von **L3** oder **L4** auf ihre katalytischen Eigenschaften getestet.

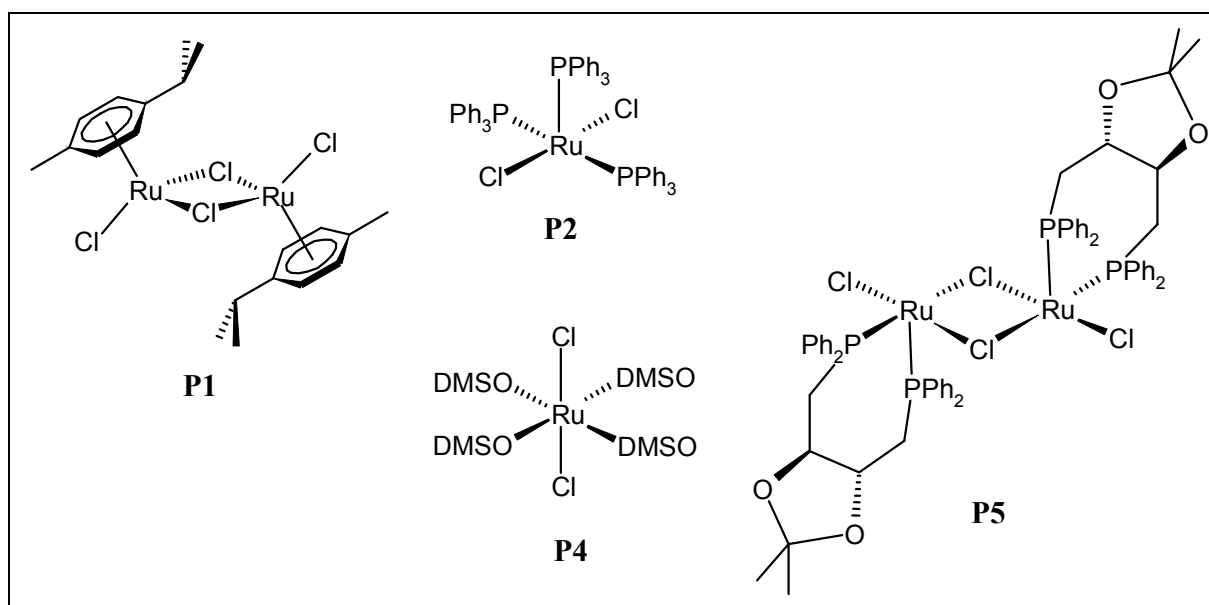


Abb. 35: Die Prokatalysatoren **P1**, **P2**, **P4** und **P5**

Tabelle 19: Ergebnisse der enantioselektiven Transferhydrierung von Acetophenon mit 2-Propanol bei Standardbedingungen mit variierenden Ruthenium(II)-Prokatalysatoren und Liganden.

Prokatalysator		ohne Ligand		Ligand L3		Ligand L4	
		Ausbeute	ee	Ausbeute	ee (<i>R</i>)	Ausbeute	ee (<i>R</i>)
P1	[(p-Cymol)RuCl ₂] ₂ ^(a)	4.2 %	-	2.0 %	3.1 %	1.5 %	1.4 %
		4.8 %	-	2.0 %	4.1 %	1.2 %	8.1 %
Prokatalysator		Ausbeute	ee (<i>S</i>)	Ausbeute	ee (<i>S</i>)	Ausbeute	ee (<i>S</i>)
P2	Ru(PPh ₃) ₃ Cl ₂	3.5 %	-	22.8 %	97.1 %	85.7 %	96.3 %
		5.7 %	-	22.6 %	97.2 %	77.2 %	94.1 %
P4	Ru(DMSO) ₄ Cl ₂ ¹⁰⁷	0.5 %	-	0.5 %	64.8 %	1.2 %	69.0 %
		0.3 %	-	2.5 %	72.1 %	3.9 %	76.4 %
P5	Ru ₂ ((<i>R,R</i>)-DIOP) ₂ Cl ₄ ¹⁰⁸	13.9 %	1.8 %	0.3 %	13.8 %	0.6 %	44.3 %
		21.3 %	0.7 %	0.1 %	15.5 %	1.7 %	52.3 %

(a) Hier sind die Katalyseergebnisse der Komplexe **P1**, **K8** und **K9** angegeben (vgl. Abschnitt 4.1.2.1, Tabelle 7).

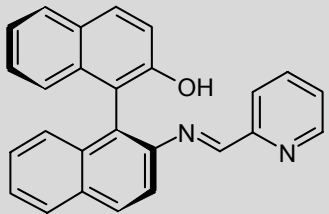
Aus dem Vergleich der Ergebnisse können folgende Schlüsse gezogen werden:

- 1) Der Ersatz der Triphenylphosphanliganden des Prokatalysators **P2** durch Dimethylsulfoxid-Liganden im Prokatalysator **P4** wirkt sich an erster Stelle auf die Aktivität des Katalysators aus. Mit **P4** erhält man trotz weniger durchlaufener Katalysezyklen einen signifikant hohen Enantiomerenüberschuss.
- 2) Der Ersatz der einzähnigen Triphenylphosphanliganden durch den zweizähnigen, substitutionsstabileren Chelatliganden DIOP senkt die Reaktivität gleichfalls nahezu auf Null. Die Kombination der zwei chiralen Liganden verbessert den Chiralitätstransfer gegenüber den Katalysen mit **P2** oder **P4** nicht.
- 3) Der Ersatz der Triphenylphosphanliganden durch den η^6 -p-Cymolliganden bewirkt zusätzlich zum Reaktivitätsverlust eine Umkehr der optischen Induktion.

Der Ligand **L3** wurde im Standardsystem mit dem Prokatalysator $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ **P3** getestet. Es wurden 0.9 % des Substrats zu (*S*)-1-Phenylethanol mit 7.4 % ee umgesetzt. Von fünf Prokatalysatoren ist folglich nur $\text{Ru}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}_2$ **P2** in der Lage, mit den Liganden **L3** und **L4** einen katalytisch aktiven Komplex zu bilden, der einen guten Chiralitätstransfer auf das Substrat gewährleistet.

In den Prokatalysatoren **P2** und **P4** sollten die Binaphthylliganden jeweils auf die gleiche Art und Weise an das Rutheniumzentrum koordinieren. Die beobachteten Unterschiede in Geschwindigkeit und Enantioselektivität der Reaktion gehen damit auf die einzähnigen Liganden zurück. Zur Überprüfung dieser These wurden Kreuzungsexperimente durchgeführt, indem zu den Katalysen mit **P2** und **P4** der jeweils fehlende Ligand des anderen Prokatalysators hinzugegeben wurde (vgl. Tabelle 20).

Tabelle 20: Kreuzungsexperimente mit dem Liganden **L3** und den Prokatalysatoren **P2** und **P4** im Standardsystem.

Ligand	Prokatalysator	Zusatz	Ausbeute	ee
L3 	$\text{Ru}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}_2$	20 Äq. DMSO	14.4 %	97.2 % (<i>S</i>)
	P2	40 Äq. DMSO	7.5 %	97.9 % (<i>S</i>)
	$\text{Ru}(\text{DMSO})_4\text{Cl}_2$	2 Äq. PPh_3	3.5 %	98.0 % (<i>S</i>)
	P4	6 Äq. PPh_3	4.3 %	98.3 % (<i>S</i>)

Durch Zugabe von 20 (40) Äquivalenten Dimethylsulfoxid bezogen auf 1 Äquivalent des Prokatalysators **P2** erniedrigt sich die Ausbeute auf 14 % (7 %). Da Triphenylphosphan über eine starke σ -Donorbindung und eine schwächere π -Akzeptorbindung eine stabile Bindung an das Rutheniumatom ausbildet, findet kein Ligandenaustausch mit dem schwächer bindenden Dimethylsulfoxid statt und der Enantiomerenüberschuss bleibt unverändert bei 97 %. Die Reaktionsgeschwindigkeit erniedrigt sich, da Dimethylsulfoxid in Konkurrenz zum Substrat um die freien Koordinationsstellen am Katalysator tritt. Im Gegenzug findet bei der Katalyse mit dem Prokatalysator **P4** durch die Zugabe von 2 (6) Äquivalenten Triphenylphosphan ein Ligandenaustausch statt und man erhält eine Erhöhung des Enantiomerenüberschusses von im Mittel 72 % auf 98 %. Es wären höhere Ausbeuten zu erwarten gewesen, da hier eine geringere Menge Dimethylsulfoxid freigesetzt als im ersten Fall zugegeben wird. Beobachtet wer-

den nahezu unveränderte katalytische Aktivitäten, was an der schlechten Löslichkeit von Triphenylphosphan in 2-Propanol liegen kann. Daher können die Experimente nicht mit beliebig großen Überschüssen wie beim DMSO-Zusatz durchgeführt werden.

Anhand der in Tabelle 20 aufgeführten Ergebnisse lässt sich eindeutig folgern, dass der Triphenylphosphanligand von entscheidender Bedeutung für die katalytische Aktivität des gebildeten Komplexes ist. Ob er auch bei der Ausbildung der chiralen Tasche für das Substrat, z. B. mittels seines sterischen Anspruchs, eine Rolle spielt, bleibt zu untersuchen.

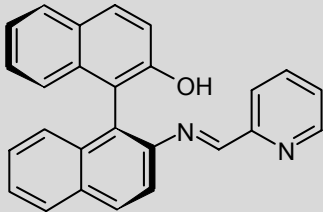
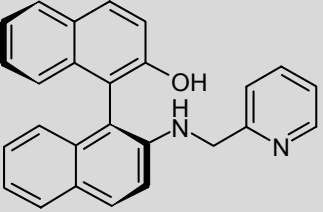
4.1.7 Optimierung durch Additive

Um die Rolle des Triphenylphosphanliganden weiter aufzuklären, wurde dessen Konzentration in der Katalyselösung variiert. Während der *In situ*-Generierung der katalytisch aktiven Spezies koordiniert der Ligand **L3** potenziell dreizählig und kann einen negativ geladenen Chloridliganden und bis zu zwei neutrale Triphenylphosphanliganden im Prokatalysator $\text{Ru}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}_2$ **P2**, der selbst ein ungesättigter 16-Elektronenkomplex ist, substituieren. Zur Bildung eines Hydridkomplexes und Bindung des Substrates werden zusätzlich zwei Koordinationsstellen benötigt. Bei Annahme einer maximalen Koordinationszahl 6 kann folglich nur ein Triphenylphosphan an das Rutheniumatom gebunden bleiben, wenn **L3** dreizählig bindet. Die Dissoziation des Phosphans wird durch die Konzentration des freien Liganden in der Katalyselösung beeinflusst, die man durch Zusätze steuern kann. Kupfersalze werden in der Literatur als *phosphane sponges* bezeichnet.¹⁰⁹ Kupfer(I)-salze können zwei bis vier Triphenylphosphanliganden in Komplexen des Typs $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_n]^+\text{X}^-$ binden.¹¹⁰ In Tabelle 21 sind die Ergebnisse der Katalysen mit den *in situ* aus **L3** bzw. **L4** und **P2** dargestellten Katalysatoren und verschiedenen Additiven dargestellt.

An der Verbesserung der katalytischen Eigenschaften des Prokatalysators $\text{Ru}(\text{DMSO})_4\text{Cl}_2$ **P4** mit dem Ligand **L3** durch den Zusatz von Triphenylphosphan wird deutlich, dass der Phosphanligand notwendig ist, um einen hohen Enantiomerenüberschuss zu erzielen (vgl. Abschnitt 4.1.6). Aus Tabelle 21 geht jedoch hervor, dass ein Überschuss Triphenylphosphan die Enantioselektivität von 97 % auf bis zu 70 % erniedrigt. Auch beim Aminliganden **L4** ist dieser Effekt sichtbar, wenn auch weniger ausgeprägt. Denkbar sind in diesem Zusammenhang zwei in Lösung vorliegende Spezies, $[\text{L3/4Ru}(\text{PPh}_3)_2\text{H}]$ **X1** als gesättigte Form und $[\text{L3/4Ru}(\text{PPh}_3)\text{H}]$ **X2** mit einer freien Koordinationsstelle, die durch die Dissoziation eines Triphenylphosphanliganden entstanden ist. Möglicherweise katalysieren beide, aber **X2** sollte die katalytisch aktivere Spezies sein. Aus dem hohen Enantiomerenüberschuss des Produkts folgt für **X2**, dass es nicht nur die schnellere sondern auch die hochenantioselektiv katalysierende Spezies ist. Ein Überschuss Triphenylphosphan verschiebt das Gleichgewicht auf die Seite von **X1**, der weniger aktiven und enantioselektiven Spezies, die in Folge für die geringeren Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse verantwortlich ist. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass der Triphenylphosphanligand eine wichtige Rolle spielt, sowohl hinsichtlich der katalytischen Aktivität als auch beim Chiralitätstransfer. Das Optimum liegt bei ein bis zwei Äquivalenten bezogen auf Ruthenium, je nachdem, ob der Ligand drei- oder zweizählig an das Zentralmetallatom gebunden ist.

Katalysen

Tabelle 21: Additive in der enantioselektiven Transferhydrierung von Acetophenon mit 2-Propanol und den Katalysatoren **L3/P2** und **L4/P2** bei Standardbedingungen.

Ligand		Prokat.	Zusatz	Ausbeute	ee
L3		P2 $\text{Ru}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}_2$	3 Äq. PPh_3	48.9 %	84.4 % (S)
				19.9 %	91.2 % (S)
			10 Äq. PPh_3	21.1 %	70.4 % (S)
				27.2 %	78.5 % (S)
			15 Äq. CuCl	21.7 %	98.7 % (S)
				46.8 %	98.3 % (S)
L4		P2 $\text{Ru}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}_2$	3 Äq. PPh_3	54.7 %	95.0 % (S)
				28.7 %	95.6 % (S)
			10 Äq. PPh_3	23.6 %	87.9 % (S)
				16.0 %	87.3 % (S)
			30 Äq. CuCl	58.1 %	96.1 % (S)
				59.2 %	98.5 % (S)
			2 Äq. TEMPO	95.5 %	96.4 % (S)
				95.0 %	97.3 % (S)
			2 Äq. TMAO	60.1 %	96.5 % (S)
				48.7 %	94.8 % (S)

Sollte im Übergangszustand die Hydroxygruppe des Binaphthyls nicht an das Rutheniumatom gebunden sein und über Wasserstoffbrückenbildung mit dem Substrat wesentlich zu dessen stereoselektiver Anordnung in der Koordinationssphäre des Rutheniumatoms beitragen, so eröffnet sich ein alternativer Blickwinkel dieser Problematik. Es läge anstelle eines NH-Effekts ein OH-Effekt vor.

Der Zusatz von wasserfreiem Kupfer(I)-chlorid bewirkt bei der Katalyse mit dem Iminliganden **L3** eine Steigerung der Ausbeute auf 72 % und eine Zunahme des Enantiomerenüberschusses um zwei Prozentpunkte auf 99 %. Wasserfreies Kupfer(I)-chlorid ist wie Triphenylphosphan schlecht löslich in 2-Propanol. Man bemerkt eine Verfärbung des CuCl-Niederschlags im Verlauf der katalytischen Reaktion, was auf eine Adsorptionsreaktion an der Oberfläche hindeutet. Diese Beobachtungen stützen die Annahme, dass ein Wegfangen des freien Triphenylphosphanliganden aus der Lösung das Dissoziationsgleichgewicht zwischen **X1** und **X2** in Richtung der katalytisch aktiven Spezies **X2** verschiebt. Die Steigerung des Enantiomerenüberschusses durch den Zusatz von Kupfer(I)-chlorid bestätigt damit die Störung des Chiralitätstransfers durch freies Triphenylphosphan. Für den Aminliganden **L4** ist dieser Effekt nicht erkennbar.

Da man auch die Entstehung einer bimetallischen Spezies oder eine Transmetallierung des Liganden in Betracht ziehen muss, wurden verschiedene Vergleichsexperimente mit weiteren Übergangsmetallsalzen durchgeführt. Die verwendeten wasserfreien Salze Kupfer(II)-triflat, Nickel(II)-bromid und Cobalt(II)-chlorid sind in 2-Propanol gut löslich. Die Ergebnisse sind in Tabelle 22 zusammengefasst. Nur der Ruthenium(II)-Prokatalysator zeigt katalytische Aktivität und das auch nur in Abwesenheit der löslichen Übergangsmetallsalze. Damit ist es unwahrscheinlich, dass geringe Mengen gelöstes Kupfer(I)-chlorid durch Bildung einer bimetallischen Spezies oder durch Transmetallierung die Katalyseergebnisse verbessern.

Als weiteres Additiv wurde 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl (TEMPO) getestet, da dieses stabile Radikal freies Triphenylphosphan zu Triphenylphosphanoxid oxidieren kann. Mit diesem Reagens wurden die besten Ergebnisse mit Ausbeuten über 90 % und Enantiomerenüberschüssen über 97 % erzielt (vgl. Tabelle 21). Da TEMPO in 2-Propanol gut löslich ist, kann die Reaktion mit gelöstem Triphenylphosphan ungehindert ablaufen. Daher wird eine größere Reaktionsbeschleunigung erzielt als mit schwerlöslichem Kupfer(I)-chlorid. Ein Überschuss an TEMPO ist zu vermeiden, weil es als Racemisierungskokatalysator für 1-Phenylethanol bekannt ist (vgl. Abschnitt 4.1.4).^{103a} Da nur ein bis zwei Äquivalente des Phosphanliganden dissoziieren, ist die Zugabe von 2 Äquivalenten Oxidationsreagens ausreichend.

Tabelle 22: Ergebnisse der enantioselektiven Transferhydrierung von Acetophenon mit 2-Propanol, Ligand **L3** und verschiedenen Additiven im Standardsystem.

Ligand	Ru(PPh ₃) ₃ Cl ₂	Zusatz	Ausbeute	ee
1.1 Äq. L3	-	30 Äq. CuCl	< 1 % < 1 %	- -
-	-	30 Äq. CuCl	< 1 % < 1 %	- -
1.1 Äq. L3	1 Äq. P2	3 Äq. Cu(OTf) ₂	0 %	-
1.1 Äq. L3	-	3 Äq. Cu(OTf) ₂	0 %	-
1.1 Äq. L3	1 Äq. P2	3 Äq. NiBr ₂	0 %	-
1.1 Äq. L3	-	3 Äq. NiBr ₂	0 %	-
1.1 Äq. L3	1 Äq. P2	3 Äq. CoCl ₂	0 %	-
1.1 Äq. L3	-	3 Äq. CoCl ₂	0 %	-

TEMPO ist seit den achtziger Jahren als vielseitiger Ligand für Übergangsmetalle bekannt und es besteht die Möglichkeit der Koordination von TEMPO als Ligand am Rutheniumzentrum.¹¹¹ Es ergäbe sich damit eine völlig andere Wirkungsweise als die von Kupfer(I)-chlorid. Daher wurde zum Vergleich wasserfreies Trimethylaminoxid (TMAO) als Additiv getestet.¹¹² Es zeigt für den Iminliganden **L3** ein nahezu identisches Ergebnis wie bei der Verwendung von TEMPO. Es liegt also nahe, dass die Verbesserung auf der Oxidationswirkung beruht und nicht auf einem Ligandenaustausch. Bei der Katalyse mit dem Aminliganden **L4** bewirkt nur TEMPO eine sichtbare Ergebnisverbesserung. TMAO zeigt dagegen hier keinen starken Effekt. Zur näheren Untersuchung wurde ein zeitabhängiges Reaktionsprofil für die Reaktion mit dem Katalysator aus dem Iminligand **L3** und Ru(PPh₃)₃Cl₂ **P2** und dem Additiv TEMPO erstellt (vgl. Abb. 36).

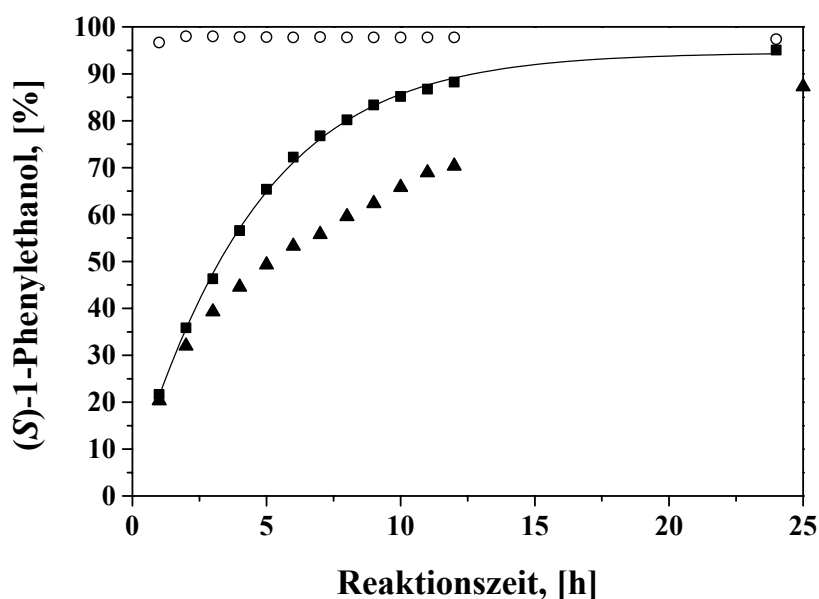


Abb. 36: Reaktionsprofil der enantioselektiven Transferhydrierung von Acetophenon mit 2-Propanol und dem Katalysator **L3/P2** bei einem Substrat:Katalysatorverhältnis von 200:1 und 28 °C Reaktionstemperatur, ■ Ausbeute (mit 2 Äq. TEMPO), ○ ee (mit 2 Äq. TEMPO), ▲ Ausbeute (ohne TEMPO)

Durch die Zugabe von zwei Äquivalenten TEMPO erhält man bei der Standard-Katalysatorkonzentration vergleichbare Ausbeuten wie bei einer Verdopplung derselben. Der Enantiomenüberschuss ist zusätzlich mit 98 % um vier Prozentpunkte höher (vgl. Abschnitt 4.1.3).

TEMPO und TMAO sind einfache, kommerziell erhältliche Zusätze, die den Verbrauch an enantiomerenreinem Liganden und Rutheniumprokatalysator halbieren und gleichzeitig die Enantioselektivität steigern.

4.1.8 Betrachtungen zum Mechanismus

Bei der Katalyse mit Ligand **L3** tritt im Zuge der Reaktion ein gelber Niederschlag auf, dessen Bildung mit zunehmender Katalysatorzersetzung einhergeht und durch TEMPO und TMAO unterbunden wird. Ein gleichfarbiger Niederschlag ist bei der Synthese der katalytisch aktiven Spezies aus Ligand **L4**, $\text{Ru}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}_2$ **P2** und Kalium-*tert*-butanolat zu beobachten. Nach Substratzugabe löst er sich im Lauf der Reaktion langsam auf. Zur näheren Untersuchung wurde der gelbe Niederschlag in größerer Menge isoliert. Setzt man 8 bis 9 mg dieses zitronengelben Pulvers in der Transferhydrierung ein, so erhält man Ausbeuten bis zu 67 % und Enantiomerenüberschüsse von 66 bis 70 % des (*S*)-Produkts. Es handelt sich also um eine chirale, katalytisch aktive Verbindung und nicht um das ebenfalls gelbe $\text{Ru}(\text{PPh}_3)_4\text{H}_2$.

Im festen Zustand ist der Komplex an Luft oder unter Stickstoffatmosphäre nur kurzzeitig stabil. Unter Argonatmosphäre kann er bei -30°C einige Wochen aufbewahrt werden. Er ist sowohl in 2-Propanol als auch in Hexan schwerlöslich. In absolutem Dichlormethan und Chloroform beobachtet man schnelle Zersetzung beim Lösen. In Pyridin löst er sich mit goldgelber Farbe, jedoch kann man einen Ligandenaustausch mit dem Lösungsmittel nicht ausschließen.¹¹³ In Benzol und Toluol löst er sich mit hellgelber Farbe, ähnlich wie $\text{Ru}(\text{PPh}_3)_4\text{H}_2$, und ist ausreichende Zeit stabil, um ihn NMR-spektroskopisch zu untersuchen. Das ^1H -NMR-Spektrum enthält zwei hochfeldverschobene Signale bei -7.1 ppm und -10.2 ppm, die zwei verschiedenen Ruthenium(II)-Hydridkomplexen **A** und **B** zugeordnet werden können (vgl. Abb. 37). Die beiden Komplexe liegen bei 27°C in C_6D_6 gelöst im Verhältnis 35:65 (**A**:**B**) vor. Bei einer erhöhten Messtemperatur von 65°C findet ein Austausch zwischen beiden statt, wie man an den stark verbreiterten Signalen erkennen kann. Nach Abkühlen auf 27°C sind wieder dieselben Signale sichtbar wie vor dem Aufheizen, jedoch in einem veränderten Intensitätsverhältnis von 67:33 (**A**:**B**). Nach drei Tagen bei Raumtemperatur hat sich nahezu das ursprüngliche Verhältnis eingestellt. Die Verbindungen **A** und **B** stehen also in einem langsamen Gleichgewicht miteinander. Bei höheren Temperaturen verschiebt sich das Gleichgewicht in Richtung **B**. Im ROESY-NMR-Spektrum ist der Austausch zwischen den beiden Hydridkomplexen nicht sichtbar. Dazu ist der Prozess zu langsam. Man kann ihn ebenfalls im ^{31}P -NMR-Spektrum beobachten, das in Abbildung 38 dargestellt ist. Bei einer Temperaturerhöhung auf 65°C verbreitern sich auch hier alle Signale mit Ausnahme des Peaks bei 25 ppm ($\text{O}=\text{PPh}_3$). Rechnet man für Verbindung **A** das Signal bei -5 ppm für ungebundenes Triphenylphosphan mit ein, so erhält man mit 34:66 (**A**:**B**) vor und 67:33

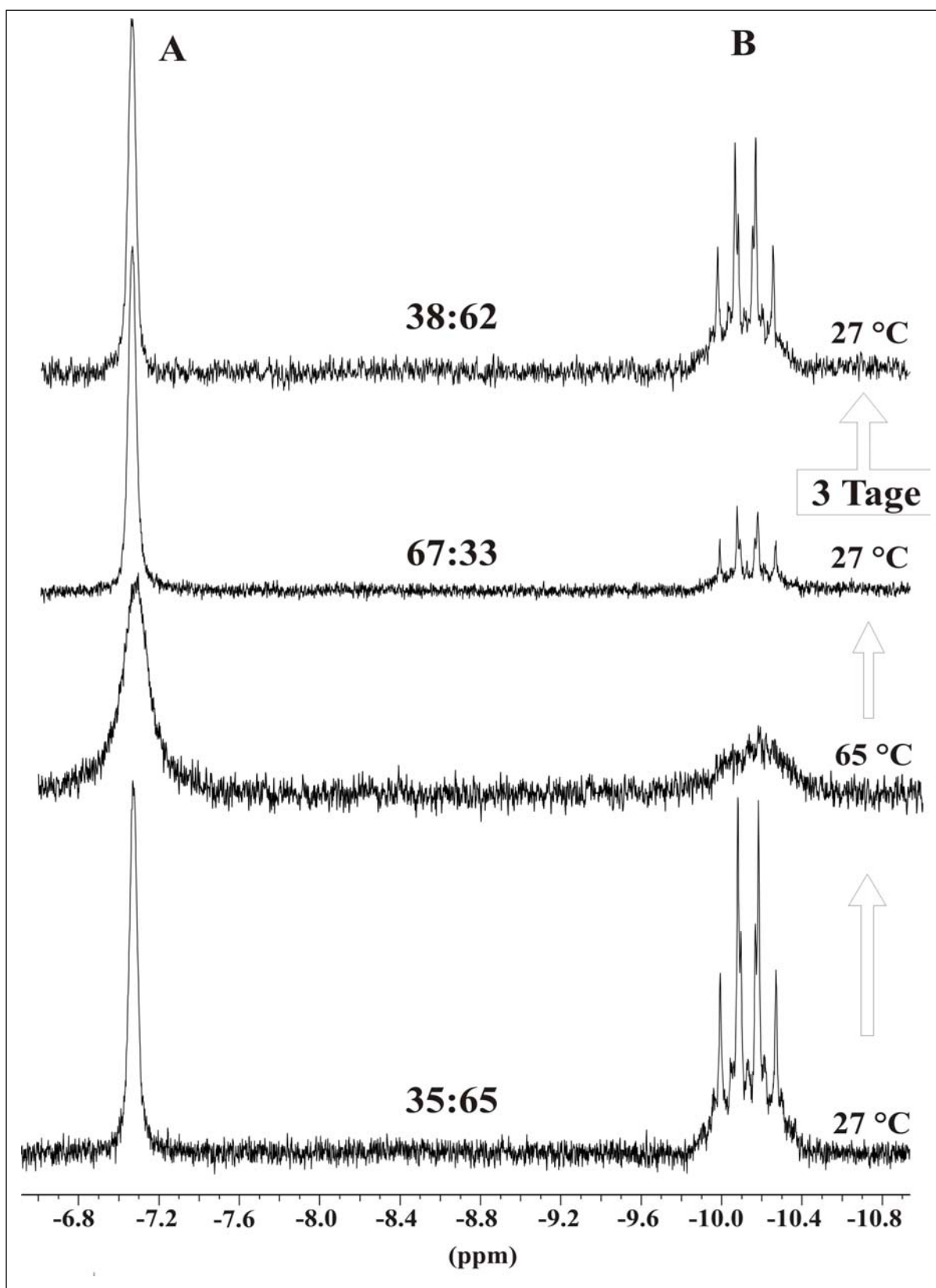


Abb. 37: Ausschnitt aus dem ^1H -NMR-Spektrum (400 MHz, C_6D_6) des isolierten katalytisch aktiven Feststoffs bei 27 °C und 65 °C

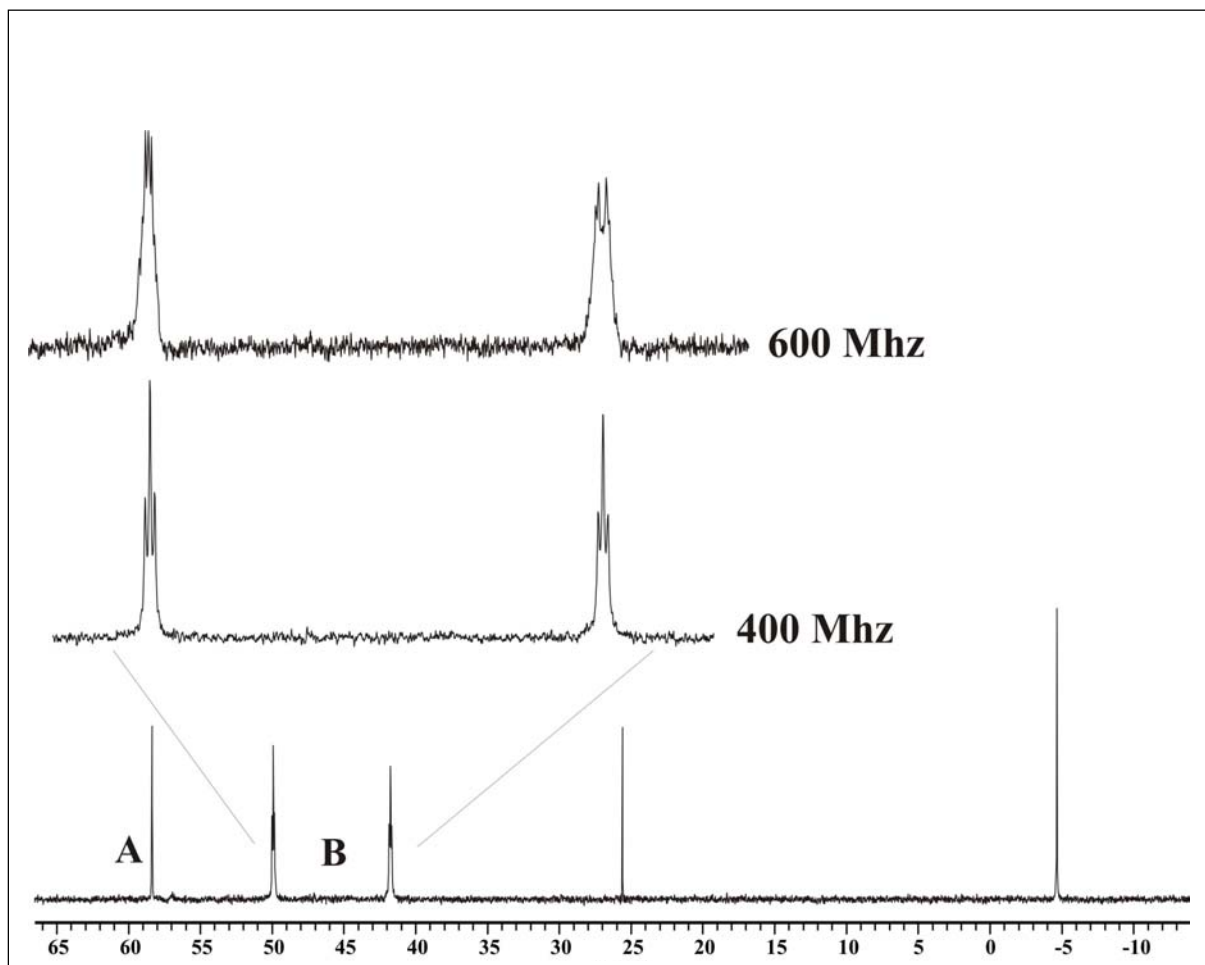


Abb. 38: $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum (C_6D_6 , 27 °C) des isolierten katalytisch aktiven Feststoffs mit Ausschnitten der Signale von **B** bei 400 MHz und bei 600 MHz

(A:B) nach dem Aufheizen mit dem ^1H -NMR-Spektrum übereinstimmende Verhältnisse. Auch die bei der höheren Messfrequenz von 600 MHz verbreiterten Signale der Verbindung **B** deuten auf den Austauschprozess hin.

Eine eindeutige Zuordnung der Signale von **A** und **B** aus den ^1H - und ^{31}P -NMR Spektren untereinander ist mit einer 2D-Korrelation möglich, wie in Abbildung 39 an der deutlichen Kopplung der **B**-Signalgruppen demonstriert ist. Bei Aufnahme eines ^{31}P -entkoppelten ^1H -NMR-Spektrums zeigt sich bei -10.2 ppm ein breites Singulett. Die Aufspaltung des Hydridsignals wird demnach nur durch benachbarte ^{31}P -Kerne verursacht.

Durch eine Erhöhung der Messfrequenz von 400 MHz auf 600 MHz wird das Aufspaltungsmuster des Hydridpeaks bei -10.2 ppm nicht beeinflusst. Die Abstände zwischen den einzelnen Linien und deren Peakhöhen verändern sich nicht. Es handelt sich demnach nicht um

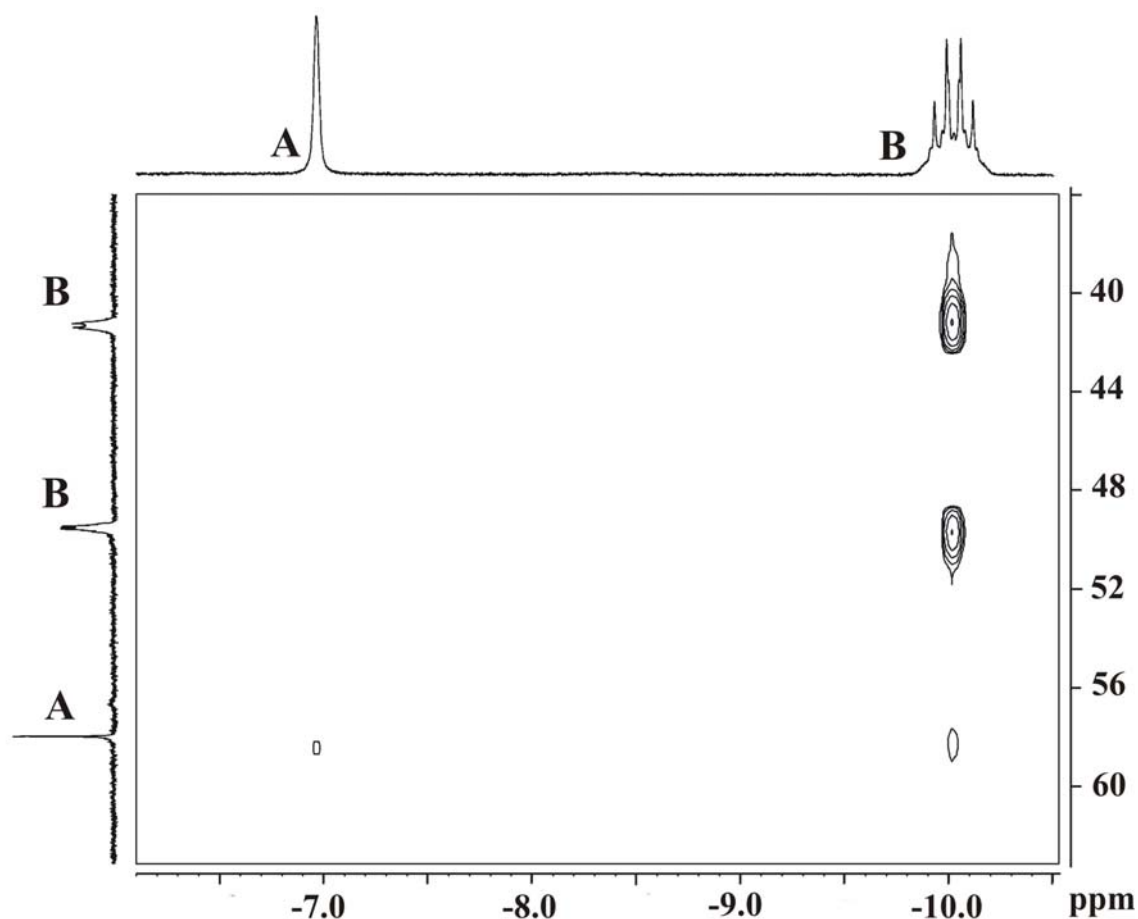


Abb. 39: Ausschnitt aus dem $^1\text{H}/^{31}\text{P}$ -HMQC-Spektrum (600 MHz, C_6D_6 , 27 °C) des isolierten katalytisch aktiven Feststoffs

zwei überlagerte Signale, sondern es liegt ein Spinsystem höherer Ordnung vor, das aus chemisch äquivalenten ^1H -Kernen besteht, die magnetisch inäquivalent sind. Die Kopplung erfolgt mit zwei Gruppen chemisch äquivalenter ^{31}P -Kerne. Das Spinsystem kann mit $\text{AA}'\text{MM}'\text{X}_2$ angegeben werden. Da der Ligand **L4** nicht C_2 -symmetrisch ist, können die an ein Rutheniumatom gebundenen ^1H - und ^{31}P -Kerne nicht chemisch äquivalent sein, denn man kann gleiche Kerne nicht durch eine auf das Molekül anwendbare Symmetrioperation ineinander überführen. Komplex **B** kann ein C_2 -symmetrischer dimerer Komplex $[\text{L4}(\text{PPh}_3)_2\text{RuH}]_2$ sein (vgl. Abb 40). An die Rutheniumatome sind jeweils zwei Triphenylphosphanliganden gebunden, einer in axialer Stellung zu den verbrückenden Hydridliganden und einer in äquatorialer Stellung. Die Kopplungen der ^{31}P -Kerne untereinander ergeben pro Phosphanligand ein Dublett. Aufgrund der ähnlichen, räumlichen Lagen sind die chemischen Verschiebungen fast gleich und die Signale überlagern sich. Aus der *trans*-Anordnung eines Phosphanliganden

zu einem Hydridligand bei gleichzeitiger *cis*-Anordnung zum zweiten Hydridligand erklärt sich die magnetische Inäquivalenz der ^1H - und der $^{31}\text{P}_e$ -Kerne.

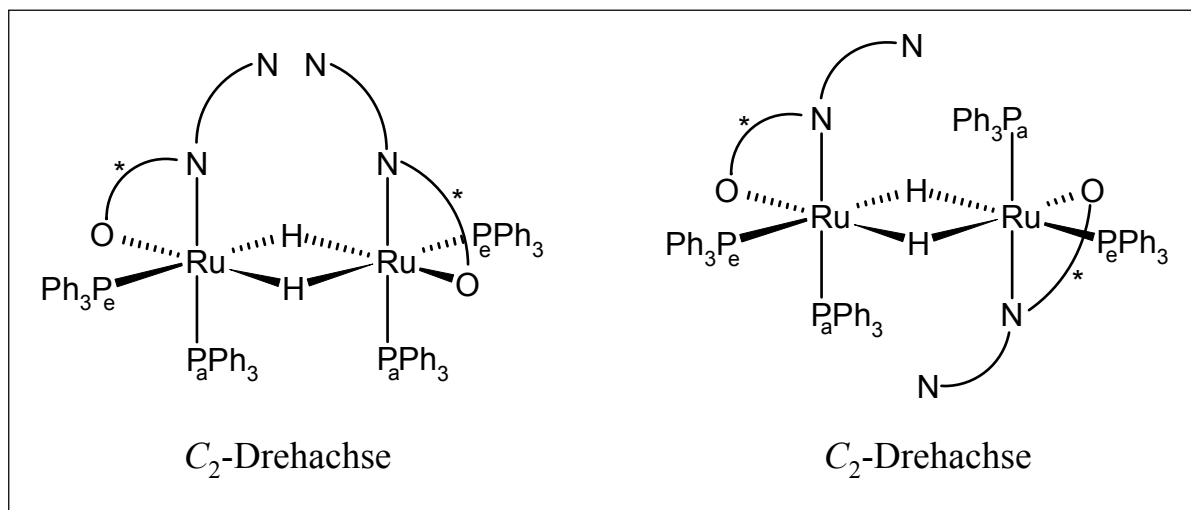


Abb. 40: C_2 -symmetrische dimere Komplexe $[\text{L4}(\text{PPh}_3)_2\text{RuH}]_2$

Das Hydridsignal bei -7.1 ppm ist ein breites Singulett und auch der Peak bei 58.4 ppm im ^{31}P -NMR-Spektrum zeigt keine Aufspaltung. Da eine Temperaturerhöhung die Bildung von **A** begünstigt, handelt es sich vermutlich um das Dissoziationsprodukt von **B**, einen monomeren Komplex der Form $[\text{L4}(\text{PPh}_3)_2\text{RuH}]$, der dem Komplex **X1** aus Abschnitt 4.1.7 entspricht, oder dem Komplex **X2** zugeordneten Strukturvorschlag $[\text{L4}(\text{PPh}_3)\text{RuH}]$. In Komplex **X1** müssten die zwei Phosphanliganden schnell miteinander austauschen, da sonst für das Hydridsignal ein Dublett zu erwarten wäre. Bei vollständiger Dissoziation eines Phosphanliganden läge nur der katalytisch aktive Komplex **X2** in Lösung vor.

Weitere Hinweise auf **X1** und **X2** liefert das Massenspektrum des isolierten katalytisch aktiven Feststoffs. In absolutem Dichlormethan, das zur Entfernung jeglicher Säurespuren durch Aluminiumoxid filtriert wurde, werden mit ESI-MS zwei aussagekräftige Peaks erhalten (vgl. Abb. 41). Wenn man mit der Molekülmasse des zweifach deprotonierten Liganden **L4** rechnet, ergibt sich eine sehr gute Übereinstimmung zwischen Experiment und Simulation. Mit dieser Methode werden protonierte Molekülfragmente MH^+ oder schon in der Probe vorhandene Kationen M^+ detektiert. Die berechneten Molekülmassen für die in Abbildung 41 gezeigten Strukturvorschläge **M** beziehen sich auf die Detektion von MH^+ -Ionen.

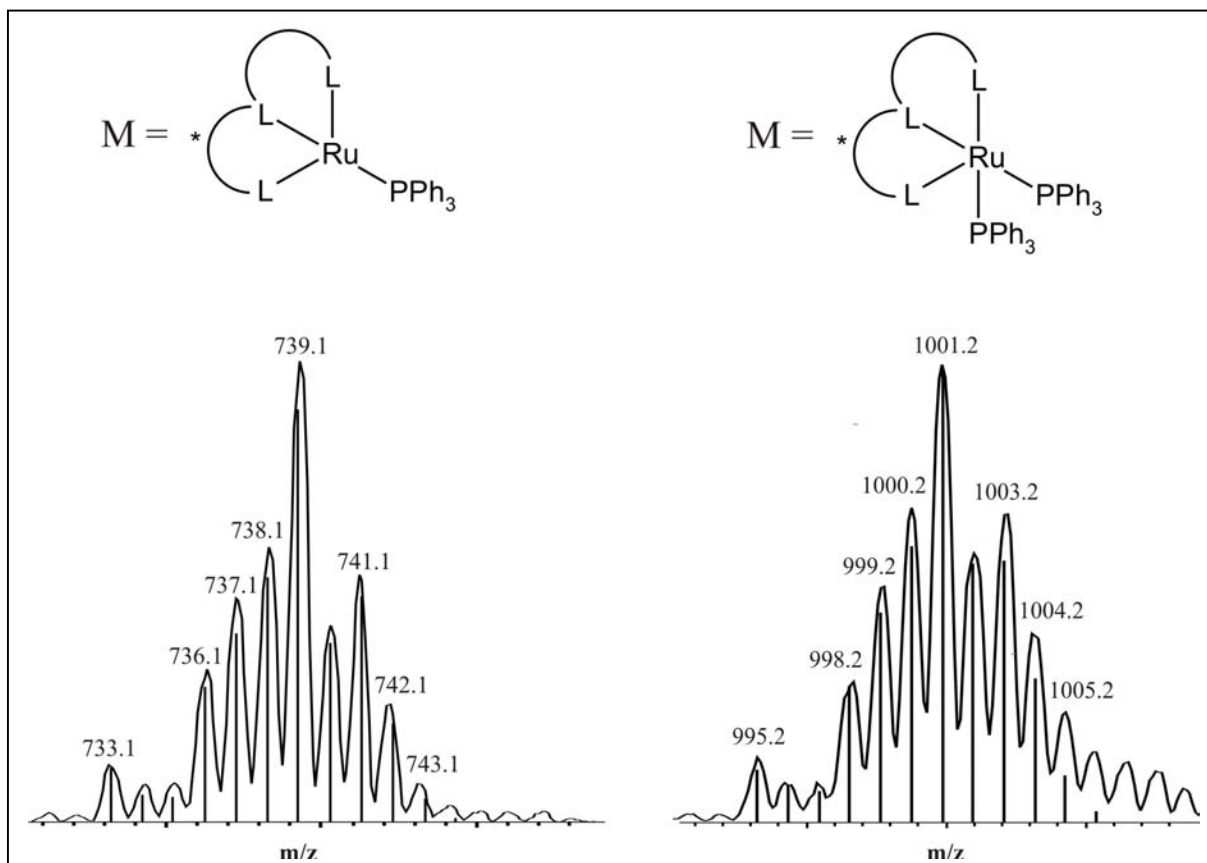


Abb. 41: ESI-MS-Fragmente der katalytisch aktiven Zwischenstufe mit Strukturvorschlägen. Messung: durchgezogene Linie, Simulation: Einzelstriche. Detektiert werden MH^+ -Ionen.

An den schlechteren Katalyseergebnissen des isolierten Feststoffs im Vergleich zum *In situ*-System mit dem Aminliganden **L4** wird deutlich, dass die isolierten Komplexe nicht ohne weiteres den gesuchten, hochselektiven Katalysator bilden können. Möglicherweise handelt es sich um den dimeren Komplex und den Komplex **X1**. Da der gelbe Niederschlag bei der Katalyse mit dem Iminliganden **L3** erst gegen Ende der Reaktion und mit dem Additiv TEMPO gar nicht gebildet wird, ist er offenbar ein Zersetzungsprodukt und/oder Reduktionsprodukt des eigentlichen Katalysators, das an Aktivität und Selektivität eingebüßt hat. In diesem Zusammenhang sind auch *ortho*-Metallierungen des Triphenylphosphanliganden denkbar.

Garrou et al. fanden, dass $Ru(PPh_3)_3Cl_2$ Amine und Imine wechselseitig ineinander überführen kann, bevor es zur Bildung von sekundären Aminen durch eine Addition desamins an das Imin kommt, und dass die Deaktivierung des Katalysators über eine *ortho*-Metallierung des Triphenylphosphans mit anschließender Eliminierung von Benzol erfolgt.¹¹⁴ Weitere Lite-

raturbeispiele beschreiben die Reduktion von Alkenen durch intermediär gebildete Rutheniumhydridkomplexe, die durch *ortho*-Metallierung des Triphenylphosphans gebildet werden.¹¹⁵

Wong et al. beobachteten eine gegenseitige Umwandlung von einem Aminligand in die Iminform und umgekehrt, ohne merkbare Ablösung des Liganden vom Rutheniumatom.¹¹⁶ Da Lit. 114 und Lit. 116 übergangsmetallkatalysierte Umwandlungen zwischen Iminen und Aminen während ihrer Bindung ans Metallatom dokumentieren und da sowohl die Reaktionsverläufe mit den Liganden **L3** und **L4** Ähnlichkeiten aufweisen als auch Übereinstimmungen der Ergebnisse mit beiden Liganden in den Tabellen 19 und 21 auffallen, ist zu vermuten, dass von beiden Liganden ausgehend ein und dieselbe katalytisch aktive Spezies gebildet wird. Die Reaktionsverläufe sprechen dafür, dass der Iminligand in der gesuchten Spezies enthalten ist, da hier die Katalyse anfangs schneller abläuft. Die NMR-Spektren des gelben Komplexes zeigen aber, dass beim Amin anfangs zwei unterschiedliche Komplexe in Lösung vorliegen, von denen möglicherweise nur einer katalysiert, so dass die Reaktionsgeschwindigkeit durch die geringere Menge an eigentlichem Katalysator erniedrigt wird. An zwei weiteren Punkten, dem NH-Effekt und den Katalyseergebnissen der Liganden (+)-**L5** und (–)-**L5**, kann die Imin/Amin-Hypothese diskutiert werden.

Eine Vielzahl von Publikationen dokumentiert den NH-Effekt.^{67,89,117} Er ist jedoch nur bei Vorliegen des bifunktionellen Mechanismus von Bedeutung (vgl. Abschnitt 2.1.2 und 4.1.2.1). Dabei stellen Carmona et al. einen eindeutigen Zusammenhang zwischen der Konfiguration des chiralen Stickstoffatoms und dem Vorzeichen der optischen Induktion her.¹¹⁸ Die Beschränkung des Geltungsbereichs auf den bifunktionellen Mechanismus wird anhand der Gegenbeispiele klar, wie z. B. die Katalyseergebnisse von **K4** und **K5** in Tabelle 5. Crochet et al. veröffentlichten Ergebnisse eines achiralen Imin/Amin-Ligandenpaares in der enantioselektiven Transferhydrierung, bei dem die katalytische Aktivität des Aminliganden deutlich hinter der des korrespondierenden Imins zurückbleibt und deren Komplexe mit Ru(PPh₃)₃Cl₂ bessere Katalysatoren sind als die analogen Komplexe mit Ru(DMSO)₄Cl₂. Für das Ligandenpaar **L3** und **L4** tritt anstelle eines NH-Effektes ein OH-Effekt auf. Das Hydroxyproton kann in analoger Weise an bifunktionellen Übergangszuständen beteiligt sein. Ob bei den Liganden **L3/L4** ein NH-Effekt vorliegt, lässt sich erst mit Sicherheit aussagen, wenn klar ist, ob während der Reaktion eine Umwandlung des Imins in das Amin oder umgekehrt stattfindet.

Der Vergleich mit den Katalyseergebnissen der Liganden (+)-**L5** und (–)-**L5** zeigt, dass sich die diastereomeren Aminliganden in ihrer Reaktivität und Enantioselektivität nicht wesentlich vom unsubstituierten Aminliganden unterscheiden. Bei den Liganden (+)-**L5** und (–)-**L5** fin-

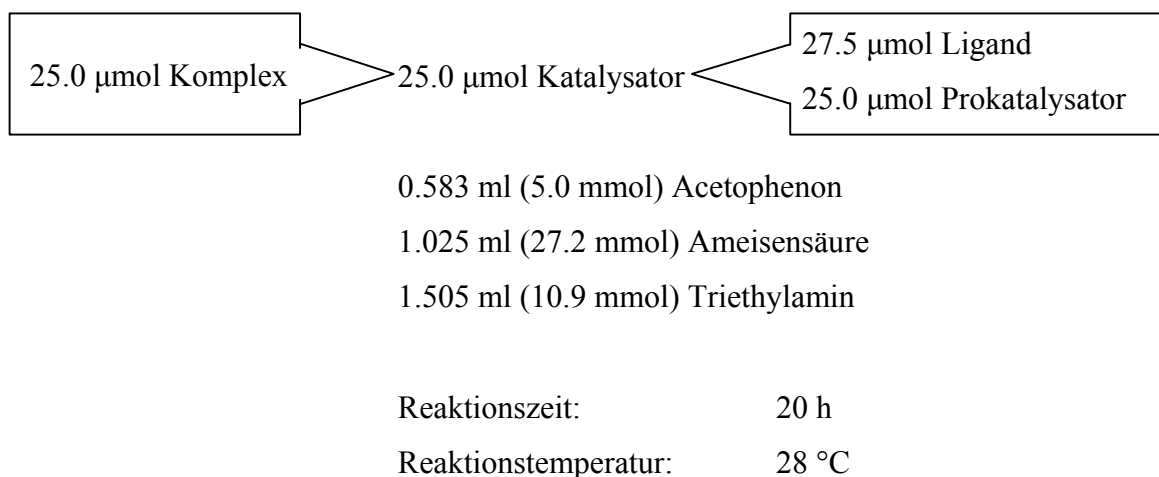
det keine Dehydrierung zur Iminform statt, denn dadurch würde das chirale Zentrum am α -Kohlenstoffatom des Aminstickstoffatoms entfernt werden unter Umwandlung der beiden Diastereomere in ein und dasselbe chirale Imin. Die in der Katalyse erhaltenen unterschiedlichen Enantiomerenüberschüsse des Produkts wären unter Annahme eines aus (+)-**L5** oder (–)-**L5** entstehenden Iminliganden nicht zu erklären. Diese Liganden ergeben zwei unterschiedliche Katalysatoren und werden nicht zum Imin dehydriert.

Zusammenfassend kann nicht eindeutig ermittelt werden, ob sich die Liganden **L3** und **L4** während der Katalyse ineinander umwandeln können und nur eine der Spezies katalytisch aktiv ist, oder ob beide Liganden gute Katalysatoren hervorbringen, deren Katalyseergebnisse sich aufgrund der Übereinstimmung in den relevanten Strukturmerkmalen gleichen.

4.2 Die Transferhydrierung mit Ameisensäure/Triethylamin

4.2.1 Einführung

Das Modellsystem wurde in Anlehnung an die Bedingungen von Noyori aufgestellt.⁶⁷ Mit dem [(p-Cymol)Ru((R,R)-TsDPEN-H⁺)Cl]-Komplex wurden bei der Transferhydrierung von Acetophenon mit dem Wasserstoffdonor Ameisensäure/Triethylamin 94.1 % Ausbeute und 96.8 % (R) ee erzielt. Die Ergebnisse aus Lit. 67 liegen mit 99 % Ausbeute und 98 % ee etwas höher. Die Standardreaktion hat folgende Ansatzgröße:



Schema 3: Der Standardansatz der Transferhydrierung mit Ameisensäure/Triethylamin

Man benötigt kein Lösungsmittel, denn die Komplexe lösen sich in der Regel im azeotropen Ameisensäure-Triethylamingemisch. Die Bildung von Formiat- oder Hydridkomplexen kann man dabei manchmal an der Farbänderung erkennen. Die Verdünnung durch zusätzliches Lösungsmittel kann sich negativ auf die Reaktionsgeschwindigkeit auswirken. Die Transferhydrierung mit Ameisensäure/Triethylamin wurde mit dem Noyori-Katalysator, [(p-Cymol)Ru((R,R)-TsDPEN-H⁺)Cl] zum Vergleich in 20 ml Dichlormethan durchgeführt. Die Ausbeute sank von den bereits genannten 94.1 % auf 52.9 % bei 95.5 % ee.

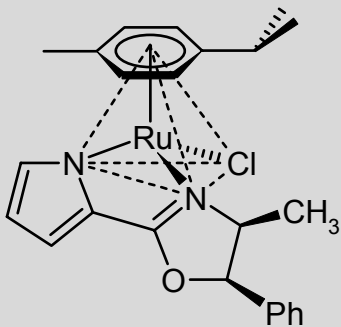
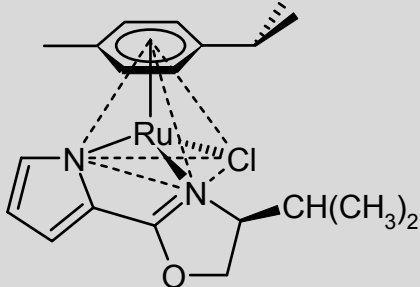
Die Reaktion wird nach Lösen des Komplexes in Ameisensäure/Triethylamin durch die Substratzugabe gestartet und nach zwanzig Stunden bei 28 °C mit wässriger Natriumbicarbonatlösung gestoppt. Die organischen Bestandteile werden mit Dichlormethan extrahiert. Der

Rückstand aus der organischen Phase kann nach Abzug des Lösungsmittels kugelrohrdestilliert werden. Die Bestimmung der Ausbeute und des Enantiomerenüberschusses erfolgt mit quantitativer Gaschromatographie wie in Abschnitt 4.1.1 beschrieben. Die Aufarbeitung wurde anhand von Blindgemischen unterschiedlicher Zusammensetzung überprüft. Die Abweichungen lagen unter einem Prozent.

4.2.2 Halbsandwich-Komplexe mit zweizähnigen Liganden

Die Komplexe **K1** und **K2**, deren Synthese und strukturelle Charakterisierung in Abschnitt 3.1 beschrieben sind, wurden in der Transferhydrierung mit Ameisensäure/Triethylamin getestet. In Tabelle 23 sind die Ergebnisse im Standardsystem dargestellt:

Tabelle 23: Ergebnisse der enantioselektiven Transferhydrierung von Acetophenon mit Ameisensäure/Triethylamin und den Komplexen **K1** und **K2** bei Standardbedingungen. Abgebildet ist jeweils nur ein Diastereomer des Testkomplexes.

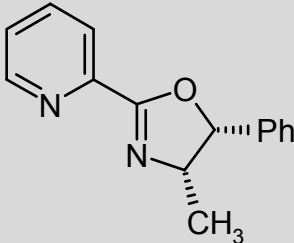
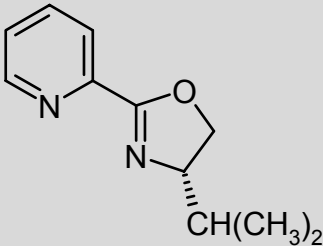
Katalysator		Ausbeute	ee
K1		21.9 % 26.3 %	1.1 % (R) 1.1 % (R)
K2		23.5 % 32.0 %	42.5 % (R) 41.6 % (R)

Die Komplexe **K1** und **K2** zeigen mit dem Wasserstoffdonor Ameisensäure deutlich höhere katalytische Aktivität und Enantioselektivität als im Modellsystem mit 2-Propanol. Auch wenn z. B. der Katalysator von Noyori in beiden Katalysesystemen fast gleiche Ergebnisse

erzielt, sind wegen der verschiedenen Reaktionsmechanismen durchaus Unterschiede zu erwarten. Insbesondere **K2** ist ein gutes Beispiel für einen Katalysator, der nur mit dem Wasserstoffdonor Ameisensäure enantioselektiv katalysiert und nicht mit 2-Propanol.

Zum Vergleich wurden die entsprechenden Pymox-Liganden *in situ* mit $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{CH}_3\text{CN})_3]\text{PF}_6$ **P6** als Prokatalysator getestet.¹¹⁹ Die Ergebnisse sind in Tabelle 24 dargestellt:

Tabelle 24: Ergebnisse der enantioselektiven Transferhydrierung von Acetophenon mit Ameisensäure/Triethylamin und den Liganden **L31** und **L32** *in situ* mit $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{CH}_3\text{CN})_3]\text{PF}_6$ **P6** bei Standardbedingungen.

Ligand		Ausbeute	ee
L31 ^{13,120}		0.6 %	12.9 % (<i>S</i>)
		0.9 %	16.2 % (<i>S</i>)
L32 ^{13,120}		1.8 %	26.2 % (<i>S</i>)
		1.4 %	31.3 % (<i>S</i>)

Die Enantioselektivitäten bleiben im unteren Bereich und schwanken zudem. Die schlechte katalytische Aktivität steht möglicherweise in Zusammenhang mit dem Acetonitrilliganden. Versuche, Komplexe des Typs $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{N}^{\wedge}\text{N})(\text{CH}_3\text{CN})]\text{PF}_6$ zu isolieren oder in einem Schritt alle drei Acetonitrilliganden durch einen zweizähligen Pymox-Liganden und einen Chloridliganden zu substituieren, schlugen fehl.

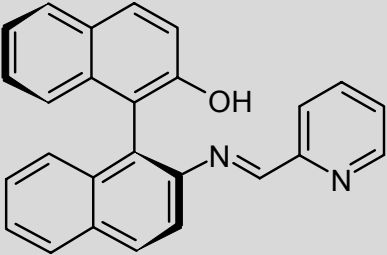
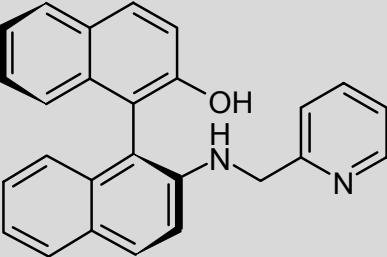
4.2.3 Der [(CpMentNP)RhCl]Cl-Komplex⁹³

Obwohl der [(CpMentNP)RhCl]Cl-Komplex **K12** in der Transferhydrierung mit 2-Propanol und Natriumformiat als Base 42 % Ausbeute und 16 % ee erzielt, findet man keine katalytische Aktivität im System mit Ameisensäure/Triethylamin (vgl. Abschnitt 4.1.2.2). Der Komplex löst sich mit roter Farbe sowohl in Ameisensäure als auch in Triethylamin. Beim Vereinen beider Lösungen beobachtet man eine schlagartige Verfärbung nach grünbraun, die auf Zersetzung hindeutet.

4.2.4 (S)-NOBIN-Derivate⁸²

Die Liganden **L3** und **L4** wurden *in situ* mit Ru(PPh₃)₃Cl₂ **P2** auf ihre katalytischen Eigenschaften im Modellsystem mit Ameisensäure/Triethylamin als Wasserstoffdonor untersucht. In Tabelle 25 erkennt man, dass der Iminligand **L3** keine Umsetzung bewirkt. Da die Bildung der katalytisch aktiven Spezies lösungsmittelabhängig ist, wurde sie im folgenden Versuch mit Kalium-*tert*-butanolat und 2-Propanol wie bereits in Abschnitt 4.1.1 beschrieben durchgeführt. Das 2-Propanol wird nach Generierung des Komplexes durch einstündiges Rühren bei Raumtemperatur abgezogen und die Rückstände werden in den Katalysen mit Ameisensäure/Triethylamin eingesetzt. Sie erzielen Ausbeuten um 0.5 %, was bei einem Substrat: Katalysatorverhältnis von 200:1 nur einem *turnover* von 1 entspricht. Ameisensäure ist offenbar kein geeigneter Wasserstoffdonor für den im Basischen stabilen Hydridkomplex aus **L3** oder **L4** mit **P2**. Die Katalysatoren **L3/P2** und **L4/P2** sind wie die Komplexe **K1** und **K2** weitere Beispiele dafür, dass die Wahl des Wasserstoffdonors von entscheidender Bedeutung sein kann.

Tabelle 25: Ergebnisse der enantioselektiven Transferhydrierung von Acetophenon mit Ameisensäure/Triethylamin und den Liganden **L3** und **L4** in situ mit $Ru(PPh_3)_3Cl_2$ **P2** bei Standardbedingungen.

Ligand		Ausbeute	ee
L3		0 %	-
		0 %	-
		0.5 % ^(a)	25.6 % (<i>S</i>) ^(a)
		0.6 % ^(a)	24.9 % (<i>S</i>) ^(a)
L4		0.5 % ^(a)	9.0 % (<i>S</i>) ^(a)
		0.3 % ^(a)	13.9 % (<i>S</i>) ^(a)

(a) Bildung der katalytisch aktiven Spezies mit KO^tBu und 2-Propanol (vgl. Abschnitt 4.1.1)

4.3 Die Diels-Alder-Cycloaddition

4.3.1 Einführung und Mechanismus

Cycloadditionen gehören zu den nützlichsten und leistungsfähigsten chemischen Reaktionen zum Aufbau von komplexen Kohlenstoffgerüsten und Heterozyklen.¹²¹ O. Diels und K. Alder entdeckten 1928 Cycloadditionsprodukte aus Cyclopentadien und Chinon und erkannten das Potenzial der „Diensynthese“ für die Darstellung von Naturstoffen.¹²² Im Jahre 1950 erhielten sie für ihre Pionierarbeiten den Nobelpreis.^{5d} Die Reaktion zwischen dem Dien und dem Dienophil wird durch elektronenziehende Gruppen im Dienophil beschleunigt, wie z. B. bei Maleinsäureanhydrid oder Acrolein. Die Reaktivität kann weitergehend verbessert werden durch den Einsatz von Lewis-Säuren, die über die Koordination am elektronenziehenden Substituenten die Elektronendichte in der Doppelbindung zusätzlich erniedrigen.¹²³

Cycloadditionen können thermisch oder photochemisch induziert werden und verlaufen demnach entweder einstufig oder zweistufig mit einem Biradikal als Zwischenstufe.¹²⁴ Im Falle der konzertierten Addition erfolgt die Reaktion orbitalkontrolliert und es gelten die Auswahlregeln von Woodward und Hoffman.¹²⁵ Für die thermische [4+2]-Cycloaddition findet demnach eine *cis*-Addition der Doppelbindung an das 4 π -System statt. *E*-Alkene führen zu *trans*-Produkten und *Z*-Alkene zu *cis*-Produkten. Bei zyklischen Dienen erhöht sich die Zahl der stereoisomeren Produkte, da sich die Substituenten im entstehenden Bicyclus in *exo*- oder *endo*-Position befinden können (vgl. Abb. 42).

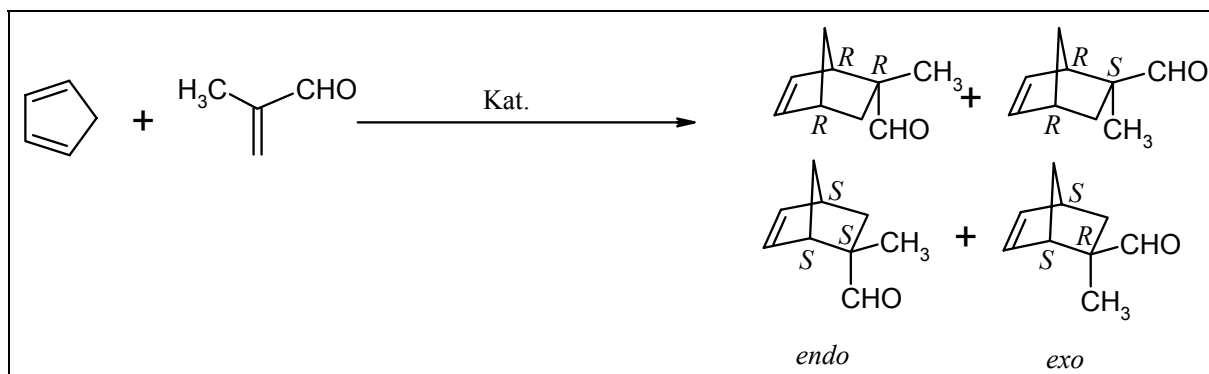


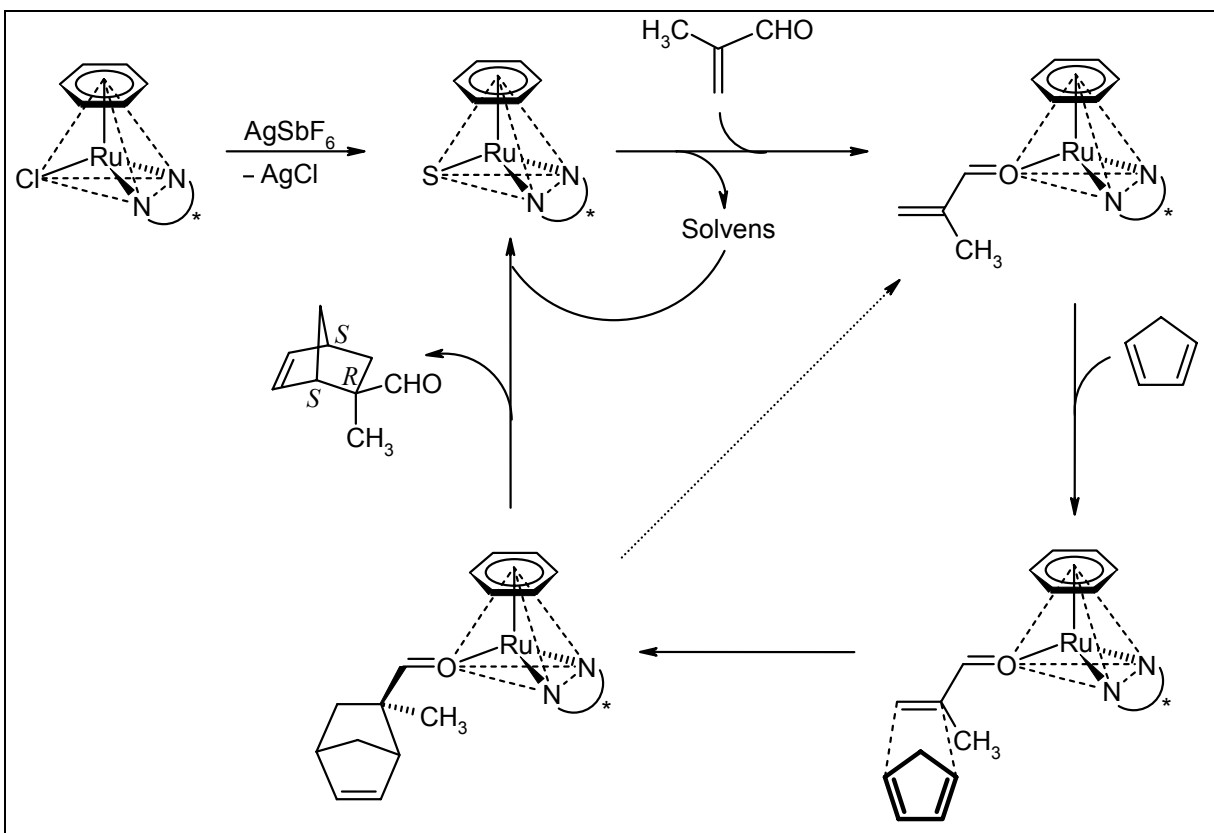
Abb. 42: [4+2]-Cycloaddition von Methacrolein und Cyclopentadien

Unter kinetischer Reaktionskontrolle bildet sich das *endo*-Produkt bevorzugt. Ungeachtet dessen ist bei vielen Cycloadditionen mit Halbsandwich-Komplexen als Katalysatoren die Bildung des *exo*-Produkts favorisiert, da der *endo*-Übergangszustand aufgrund einer sterisch ungünstigen Anordnung des Cyclopentadiens zum Arenliganden energetisch höher liegt.^{36a,e}

Prochirale Alkene eröffnen die Möglichkeit der asymmetrischen Reaktionsführung mit Hilfe einer chiralen Lewis-Säure als Katalysator. In Abbildung 42 sind am Beispiel eines zyklischen Diens und eines prochiralen Dienophils die vier möglichen Produktdiastereomere gezeigt. Die ersten erfolgreichen enantioselektiven Cycloadditionen gelangen mit chiralen Bor-, Aluminium- und Titanverbindungen.¹²¹ Mit Eisen-, Kupfer- und Magnesiumbisoxazolin-komplexen wurden sehr gute Enantioselektivitäten erzielt.¹²⁶ Dabei ist nur die kationische Form dieser Komplexe ausreichend Lewis-sauer, um die Reaktion zu beschleunigen. Der Einfluss des „nichtkoordinierenden“ Anions kann signifikant sein und man beobachtet die besten Ergebnisse für $[\text{SbF}_6]^-$ gefolgt von $[\text{PF}_6]^-$ und $[\text{BF}_4]^-$.¹²⁷

Eine weitere chirale Katalysatorklasse sind Halbsandwich-Übergangsmetallkomplexe.¹²⁸ Sie erlauben eine gezielte Modellierung, da man einen π -gebundenen Arenliganden und einen zweizähligen Chelatliganden wählen kann, die während der Katalyse fest am Metall gebunden bleiben. Der einzählige Halogenidligand kann durch Reaktion mit Silber(I)-Salzen entfernt werden, sodass man die kationische, katalytisch aktive Form erhält. Der Mechanismus einer solchen übergangsmetallkatalysierten Diels-Alder-Cycloaddition ist in Abbildung 43 an einem der zwei möglichen Diastereomere des Katalysators gezeigt. Er ist durch Isolierung der Addukte verschiedener Halbsandwich-Komplexe mit Methacrolein belegt.^{36a,36e,36f,129} Die Katalysatorvorstufe, der Solvatkomplex und das Methacroleinaddukt liegen in unterschiedlichen Diastereomerenverteilungen vor. Die unterschiedlichen Reaktionsgeschwindigkeiten der diastereomeren *pseudo*-tetraedrischen Methacroleinaddukte bestimmen die Enantioselektivität der Reaktion mit.^{36h}

Als Solvensmolekül S sind im Dichlormethan enthaltene Wasser- und Acetonspuren denkbar. Da das Silber(I)-Salz in ein paar Tropfen Aceton gelöst wird, bevor es mit der Katalysatorvorstufe in absolutem Dichlormethan vereint wird, sind Acetonkomplexe wahrscheinlicher. Methacrolein substituiert das Solvensmolekül und wird dadurch aktiviert. Der Übergangszustand rechts unten in Abbildung 43 zeigt die Entstehung des *exo*-(*R*)-Produkts, welches in den nachfolgenden Katalysen als Hauptprodukt gefunden wurde (vgl. Abschnitt 4.3.3). Die *exo*-Anordnung ist wegen der geringeren sterischen Interaktion mit dem Arenliganden begünstigt, wie es Lit. 36a und Lit. 36e dokumentieren. Die Zugänglichkeit der prochiralen Halbräume



4.3.2 Der Standardansatz

Die Standardreaktion von Cyclopentadien und Methacrolein wird bei Raumtemperatur in Dichlormethan mit einer Katalysatorkonzentration von 10 mol% in folgender Ansatzgröße durchgeführt (vgl. Schema 4):



17.2 mg (0.05 mmol) Silber(I)-hexafluoroantimonat

0.040 ml (0.5 mmol) abs. Methacrolein

0.250 ml (3.0 mmol) abs. Cyclopentadien

6 ml Dichlormethan

Schema 4: Der Standardansatz der Cycloaddition von Cyclopentadien und Methacrolein

Die Reaktion wird gaschromatographisch verfolgt und nach vollständigem Umsatz aufgearbeitet. Wegen der hohen Flüchtigkeit der Edukte wird nicht mit einem internen Standard gearbeitet, sondern es wird mit 1,2-Dichlorethan und den Reaktionskomponenten eine Eichgerade für die Säule aufgenommen. Die ermittelte Formel entspricht Gleichung 11.

Gleichung 11: Eichgerade für die Umsatzbestimmung mittels GC

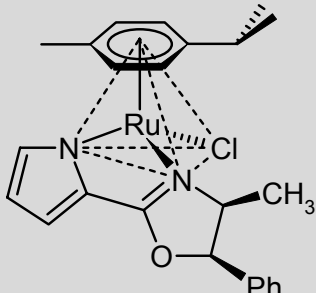
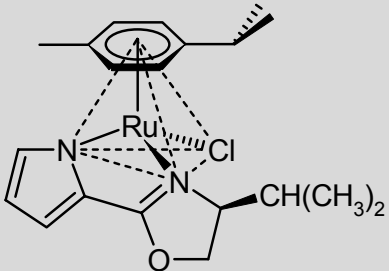
$$\frac{n_{\text{Methacrolein}}}{n_{\text{Produkte}}} = 0.0262 + 2.1036 \cdot \frac{A_{\text{Methacrolein}}}{A_{\text{Produkte}}}$$

Will man die Reaktion vor ihrem Endpunkt abbrechen, kann man durch Zugabe überschüssigen Tetra-*tert*-butylammoniumchlorids den Katalysator deaktivieren. Nachdem der Umsatz und das Verhältnis von *exo*- zu *endo*-Produkt gaschromatographisch bestimmt sind, werden die Reaktionsprodukte durch Filtration über Kieselgel isoliert und der Enantiomerenüberschuss durch ^1H -NMR-Spektroskopie mit $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ als chiraalem *shift*-Reagenz ermittelt.

4.3.3 Halbsandwich-Komplexe mit zweizähnigen Liganden

Die Komplexe **K1** und **K2** (Abschnitt 3.1) wurden in der Cycloaddition von Methacrolein und Cyclopentadien getestet. Die im Standardsystem bei verschiedenen Temperaturen erzielten Ergebnisse sind in Tabelle 26 dargestellt.

Tabelle 26: Ergebnisse der katalytischen, enantioselektiven Cycloaddition von Methacrolein und Cyclopentadien mit den Komplexen **K1** und **K2** unter Standardbedingungen. Abgebildet ist jeweils nur ein Diastereomer des Testkomplexes.

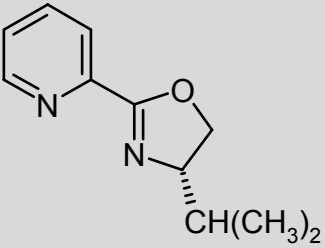
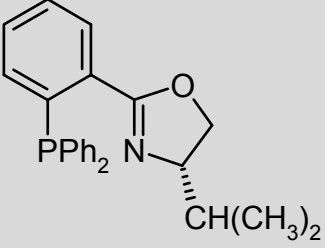
Katalysator	Temp.	Zeit	Umsatz	exo/endo	ee _{exo}
K1 	rt	1 h	95 %	95/5	24 % (R)
		1 h	95 %	95/5	32 % (R)
	−20 °C	24 h	89 %	97/3	33 % (R)
	−50 °C	114 h	86 %	98/2	42 % (R)
K2 	rt	45 min	95 %	96/4	38 % (R)
		45 min	95 %	96/4	40 % (R)
	−20 °C	24 h	97 %	98/2	53 % (R)
	−50 °C	72 h	95 %	98/2	60 % (R)

Beide Komplexe erzielen mittlere katalytische Aktivitäten mit *turnover*-Frequenzen bis zu 13 h^{−1} und mittlere Enantioselektivitäten mit bis zu 60 % ee. Das *exo*-Produkt wird mit Diastereoselektivitäten zwischen 90 % und 96 % bevorzugt gebildet. Da nur geringe Mengen an *endo*-Produkt auftreten, wurde der Enantiomerenüberschuss lediglich für das Hauptenantiomerenpaar bestimmt. Das Vorzeichen der optischen Induktion ist bei beiden Komplexen gleich. Dies ist wegen der jeweils übereinstimmenden (*S*_{C4})-Konfiguration im Oxazolinring des Liganden plausibel. Für **K1** ist die bevorzugte Metallkonfiguration in Lösung bekannt, da

die ^1H -NMR-Signale eindeutig zugeordnet und auf die Röntgenstrukturanalyse bezogen werden können (S_{Ru} , 30 % de bei 25 °C, vgl. Abschnitt 3.1.3). Da Chiralität eine Globaleigenschaft ist, wäre es eine unzulässige Vereinfachung der tatsächlichen Verhältnisse, die optische Induktion nur auf die Konfiguration des Liganden zurückzuführen. Das Metallatom stellt ein weiteres Chiralitätszentrum dar. Aufgrund der Konfigurationslabilität des Metallzentrums liegen in Lösung zwei diastereomere Komplexe vor, die unterschiedliche katalytische Eigenschaften besitzen. Bei einem Wechsel der Metallkonfiguration verändert sich nämlich die räumliche Lage der Oxazolinsubstituenten, die unmittelbar die Form der chiralen Tasche beeinflusst.

Der Komplex **K2** erzielt höhere Enantiomerenüberschüsse als **K1**, vermutlich weil die Isopropylgruppe des Liganden **L2** sterisch anspruchsvoller ist als die Methylgruppe von **L1**. Durch die Erniedrigung der Reaktionstemperatur wird die Enantioselektivität deutlich erhöht. Zum Vergleich wurden die Liganden **L32**^{13,120} und **L33**¹³⁰ *in situ* mit $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{CH}_3\text{CN})_3]\text{PF}_6$ **P6** als Prokatalysator getestet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 27 dargestellt.

Tabelle 27: Ergebnisse der katalytischen, enantioselektiven Cycloaddition von Methacrolein und Cyclopentadien mit den Liganden **L32** und **L33** *in situ* mit $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{CH}_3\text{CN})_3]\text{PF}_6$ **P6** unter Standardbedingungen.

Ligand	Temp.	Zeit	Umsatz	exo/endo	ee _{exo}
L32 ^{13,120} 	rt	90 h (144 h) ^(a)	41 % (45 %) ^(a)	85/15 (86/14) ^(a)	0 % (0 %) ^(a)
L33 ¹³⁰ 	rt	90 h	41 %	86/14	0 %

(a) Durchführung mit Acetonitril als Lösungsmittel

Die Reaktion ist in beiden Fällen nicht enantioselektiv. Ebenso verschlechtert sich die Diastereoselektivität im Vergleich zu den Komplexen **K1** und **K2**. Die niedrige Reaktivität von 41 % Umsatz nach 4 Tagen steht möglicherweise in Zusammenhang mit den Acetonitrilliganden des Prokatalysators. Verwendet man bei der Katalyse mit **L32** Acetonitril als Lösungsmittel erhält man nahezu identische Ergebnisse.

4.3.4 Der [(CpMentNP)RhCl]Cl-Komplex⁹³

Der [(CpMentNP)RhCl]Cl-Komplex **K12** wurde im Standardsystem der Cycloaddition von Methacrolein und Cyclopentadien getestet. Nach vier Stunden ist lediglich 5 % Umsatz erreicht und das Verhältnis zwischen *exo*- und *endo*-Produkt ist 85/15. Es tritt mit der Zeit eine Vielzahl an Nebenprodukten auf, sodass nach 24 Stunden zwar der Methacroleinpeak im Gaschromatogramm nicht mehr zu sehen ist, aber nicht wesentlich mehr der gewünschten Produkte gebildet ist. Es konnte zudem im ¹H-NMR des Produktgemischs mit Eu(hfc)₃ kein Enantiomerenüberschuss gemessen werden, der über die Fehlergrenze von 3 % hinausgeht.

5 Experimenteller Teil

5.1 Allgemeines

5.1.1 Arbeitsbedingungen

Alle Arbeiten, mit Ausnahme der rein organischen Synthesen, wurden in einer Inertgasatmosphäre unter Anwendung der Schlenk-Technik ausgeführt. In den jeweiligen Arbeitsvorschriften ist angegeben, ob Argon oder Stickstoff als Schutzgas erforderlich ist. Die geschlossenen Apparaturen wurden zum Druckausgleich an Quecksilberrückschlagventile angeschlossen. Feste Edukte wurden bei Bedarf vor der Verwendung in Schlenk-Rohren mit Schutzgas gesättigt. Die benötigten absoluten Lösungsmittel wurden in Umlaufapparaturen durch mehrtägiges Rückflusskochen mit Schutzgas gesättigt. Flüssige Reagenzien wurden bei Bedarf unter Stickstoffatmosphäre destilliert. Die jeweils verwendeten Trockenmittel sind im Folgenden aufgezählt:¹³¹

• Dichlormethan (Synthese, N ₂), Aceton, Acetophenon, DMF, Ethylacetat	Siccapent® Fa. Merck
• Ethanol, Methanol	Magnesium, aktiviert mit Iod
• Toluol, Diethylether, THF, Hexan, Pentan, PE 40/60	Natrium-Kalium-Legierung
• 2-Propanol	Natrium
• Dichlormethan (Katalyse, Ar)	Calciumhydrid
• Ameisensäure	Kupfer(II)-sulfat, wasserfrei
• Triethylamin	Natriumhydrid
• 1-Phenylethanol, Methacrolein, Cyclopentadien	Calciumchlorid

Experimenteller Teil

Als stationäre Phasen für die Säulenchromatographie diente Kieselgel 60 (0.063-0.200 mm) der Firma Merck, das gegebenenfalls mittels der Schlenk-Technik stickstoffgesättigt wurde. Für die Dünnschichtchromatographie wurden mit Kieselgel 60 F₂₅₄ beschichtete DC-Aluminiumfolien derselben Firma verwendet. Zur Filtration diente Celite[®] 545 (Korngröße 0.02-0.1 mm) der Firma Merck. Für Kugelrohrdestillationen wurde ein Gerät des Typs GKR-50 der Firma Büchi eingesetzt. Deuterierte Lösungsmittel wurden durch dreimaliges Ausfrieren und Auftauen unter Schutzgas von Sauerstoff befreit, sofern sie nicht in Ampullen oder in Flaschen mit einem Septum verschlossen waren.

Die Vakuumangaben entsprechen folgenden Drücken:

WV:	Wasserstrahlvakuum	10-13 Torr
ÖV:	Ölpumpenvakuum	1-2 Torr
HV:	Hochvakuum	0.01-0.001 Torr

5.1.2 Analytik

Bei den folgenden Analysemethoden kamen die dort angegebenen Geräte zur Anwendung:

Elementaranalysen

- Heraeus elementar vario EL III

Alle Elementaranalysen wurden im mikroanalytischen Labor der Naturwissenschaftlichen Fakultät IV der Universität Regensburg durchgeführt.

Gaschromatographie

- Hewlett-Packard HP 5890
- Fisons 8130

Die genauen Bedingungen werden in Abschnitt 5.5 angegeben.

IR-Spektroskopie

- Beckman IR 4240

Flüssigkeiten werden als Filme und Feststoffe als KBr-Presslinge gemessen. Die Intensitäten sind wie folgt abgekürzt: w = schwach, m = mittel, s = stark, vs = sehr stark, b = breit:

Massenspektrometrie

- Finnigan MAT 95 (FD, *field desorption*)
- ThermoQuest Finnigan TSQ 7000 (ESI, *electron spray ionisation*)

Die Intensitäten der Fragmente werden relativ zum größten Peak in Prozent angegeben.

NMR-Spektroskopie

- Bruker AC-250 (^1H : 250.1 MHz, T = 297 K)
- Bruker ARX-400 (^1H : 400.1 MHz, ^{31}P : 162.0 MHz, T = 298 K)
- Bruker Avance 300 (^1H : 300.1 MHz, ^{13}C : 75.5 MHz, T = 300 K)
- Bruker Avance 400 (^1H : 400.1 MHz, ^{31}P : 162.0 MHz, T = 300 K)

Die chemischen Verschiebungen sind auf der δ -Skala relativ zum Standard in folgendem Modus angegeben:

δ [ppm] (Multiplizität, Integral, Kopplungskonstanten/ $^nJ_{\text{A-B}}$ [Hz], Zuordnung)

Die Multiplizitäten werden auf folgende Weise abgekürzt: bs = breites Signal, s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, sept = Septett und Kombinationen hieraus sowie m = Multiplett. Die Standards sind TMS (^1H - und ^{13}C -NMR), 85 %ige Phosphorsäure (^{31}P -NMR) und/oder das jeweilige deuterierte Lösungsmittel der Firmen Aldrich oder Deutero. Die Auswertung der Spektren erfolgte soweit möglich nach erster Ordnung mit dem Programm 1-D WIN-NMR der Firma Bruker.

Polarimetrie

- Perkin-Elmer Polarimeter 241

Polarimetrische Messungen wurden mit Uvasolen[®] der Firma Merck in einer Quarzküvette von 2 cm Länge durchgeführt. Die Konzentrationen sind in [g /100 ml] angegeben.

Röntgenstrukturanalysen

- Stoe IPDS-Diffraktometer

Die Röntgenstrukturbestimmung wurde von Dr. M. Zabel (Zentrale Analytik, Universität Regensburg) durchgeführt.

Schmelzpunkte

- Büchi SMP 20

Die Schmelzpunkte wurden in einseitig offenen Kapillaren bestimmt und sind unkorrigiert.

5.2 Synthesen

5.2.1 Halbsandwich-Rutheniumkomplexe

Die Synthese der Ligandenvorstufen **V1** bis **V3** sowie der Liganden **L1** und **L2** werden an dieser Stelle beschrieben, da sie teils von Lit. 75 abweichen.

5.2.1.1 2-Pyrrolcarbonsäurenitril **V1**

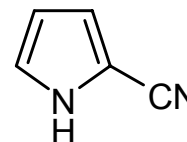
20.2 g (179 mmol) Hydroxylamin-O-sulfonsäure werden in 120 ml dest. Wasser gelöst und bei 0 °C zu 14.3 g (150 mmol) Pyrrol-2-carbaldehyd in 120 ml dest. Wasser gegeben. Nachdem sich der Aldehyd gelöst hat, rührt man noch eine Stunde bei Raumtemperatur und eine weitere bei 50-60 °C. Nach Abkühlen der Lösung schüttelt man dreimal mit je 75 ml Chloroform aus. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel wird abgezogen und das verbleibende braune Öl am ÖV fraktioniert destilliert. Das Produkt geht bei 5 Torr und 94 °C als farblose Flüssigkeit über.

C₅H₄N₂: 92.1 g/mol

Ausbeute: 11.8 g (128 mmol, 85 %)

Sdp.: 94 °C (5 Torr)

IR (Film): 3300 b, 3125 m, 3080 w, 2985 w, 2960 w, 2210 vs, 1550 w, 1430 s, 1405 s, 1280 m, 1130 s, 1090 m, 1040 s, 955 w, 890 w, 830 m, 735 s



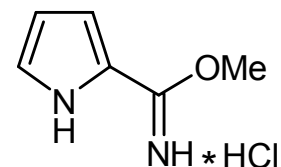
5.2.1.2 Methyl-2-pyrrolcarboximidat-hydrochlorid **V2**

5.14 g (55.80 mmol) 2-Pyrrolcarbonsäurenitril **V1** werden in 100 ml trockenem Methanol gelöst. Bei 0 °C leitet man durch konz. H₂SO₄ getrocknetes HCl-Gas über ein Gaseinleitungsrohr ein. Nach 1.5 Stunden stoppt man die Gaszufuhr und rührt noch eine Stunde bei 0 °C weiter. Man lässt den gut verschlossenen Kolben in der Kühltruhe stehen. Sollte dies nicht zur Auskristallisation des Produkts führen, rührt man bei Raumtemperatur bis die Gasentwick-

lung aufhört und engt das Lösungsmittel vorsichtig am ÖV ein. Durch Zugabe von trockenem Diethylether kristallisiert der farblose Feststoff aus.

C₆H₉ClN₂O: 160.6 g/mol

Ausbeute: 3.6 g (22.1 mmol, 40 %)



Schmp.: 113 °C

IR (KBr): 3100 b, 3090 w, 2970 w, 2760 m, 1690 s, 1680 s, 1590 m, 1550 m, 1495 s, 1450 m, 1300 s, 1290 w, 1235 m, 1200 w, 1150 s, 1100 m, 1080 s, 1050 m, 970 w, 920 w, 885 w, 760 m, 735 m, 710 m

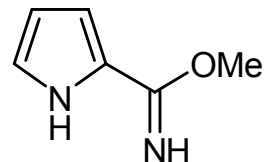
¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 4.39 (s, 3H, CH₃), 6.31-6.41 (m, 1H, Pyrrol-H), 7.16-7.24 (m, 1H, Pyrrol-H), 7.25-7.32 (m, 1H, Pyrrol-H), 10.71 (b, 1H, NH), 11.30 (b, 1H, C=NH₂⁺), 12.38 (b, 1H, C=NH₂⁺)

5.2.1.3 Methyl-2-pyrrolicarboximidat V3

6.4 g (40.0 mmol) Methyl-2-pyrrolicarboximidat-hydrochlorid **V2** werden portionsweise unter Rühren in 96 ml wässrige, gesättigte NaHCO₃-Lösung gegeben. Sobald die Gasentwicklung aufhört, schüttelt man fünfmal mit je 25 ml Diethylether aus und trocknet die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand über Nacht in der Kühltruhe aufbewahrt. Der ausgefallene beige Feststoff wird aus Dichlormethan/PE 40-60 (1/4) in der Kühltruhe umkristallisiert. Die erhaltenen farblosen, feinen Nadeln werden mit ca. 10 ml trockenem PE gewaschen und am ÖV getrocknet.

C₆H₈N₂O: 124.1 g/mol

Ausbeute: 4.4 g (35.8 mmol, 90 %)



Schmp.: 79-80 °C

IR (KBr): 3310 m, 3280 s, 3100 b, 3100 m, 2980 m, 2940 m, 2900 w, 2850 w, 1660 m, 1640 m, 1615 s, 1555 m, 1455 s, 1405 m, 1365 s, 1255 m, 1195 m, 1130 s, 1090 m, 1050 m, 980 m, 920 m, 885 w, 820 w, 735 m

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 3.93 (s, 3H, OCH₃), 6.18 (b, 1H, C=NH), 6.25 (dd, 1H, ³J_{H-H} = 3.6 Hz, 2.7 Hz, Pyrrol-H), 6.75 (dd, 1H, ³J_{H-H} = 3.6 Hz, 1.2 Hz, Pyrrol-H), 6.88 (dd, 1H, ³J_{H-H} = 1.2 Hz, 2.7 Hz, Pyrrol-H), 9.35 (b, 1H, NH)

5.2.1.4 (–)-(4*S*,5*R*)-4,5-Dihydro-5-methyl-4-phenyl-2-(2-pyrrolyl)oxazol L1

1.24 g (10.0 mmol) Methyl-2-pyrrolcarboximidat **V3** werden mit 1.51 g (10.0 mmol) (1*R*,2*S*)-Norephedrin in 50 ml Chlorbenzol 27 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen und Abziehen des Lösungsmittels chromatographiert man den Rückstand an Kieselgel mit Ethylacetat/PE (1/1). Die zweite von drei Fraktionen (*R*_f = 0.45) wird gesammelt und das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wird in möglichst wenig Ethylacetat gelöst und mit einem großen Überschuss PE in der Kühltruhe (3 Tage) auskristallisiert. Die farblosen Prismen werden mit wenig PE gewaschen und am ÖV getrocknet.

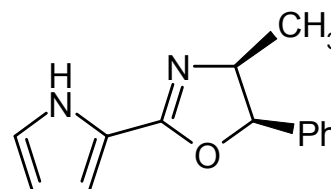
C₁₄H₁₄N₂O: 226.4 g/mol

Ausbeute: 1.8 g (8.1 mmol, 81 %)

Schmp.: 122-123 °C

GC-Reinheit: 99.6 %

Drehwerte: $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -357^\circ$, $[\alpha]_{578}^{26} = -374^\circ$, $[\alpha]_{546}^{26} = -435^\circ$, $[\alpha]_{436}^{26} = -828^\circ$, $[\alpha]_{365}^{26} = -1569^\circ$
(c = 1.95, CHCl₃)



IR (KBr): 3160 b, 3080 m, 2980 m, 2930 w, 2890 w, 1655 s, 1500 w, 1430 s, 1355 m, 1330 m, 1130 s, 1095 m, 1040 m, 990 m, 980 m, 740 m, 700m

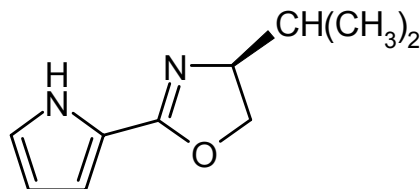
¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 0.86 (d, 3H, ³J_{H-H} = 7.1 Hz, CH₃), 4.61 (dq, 1H, ³J_{H-H} = 7.1 Hz, 9.5 Hz, NCHMe), 5.71 (d, 1H, ³J_{H-H} = 9.5 Hz, OCH), 6.29 (dd, 1H, ³J_{H-H} = 3.6 Hz, 2.7 Hz, Pyrrol-H), 6.86 (dd, 1H, ³J_{H-H} = 3.6 Hz, 1.5 Hz, Pyrrol-H), 6.94 (dd, 1H, ³J_{H-H} = 1.5 Hz, 2.6 Hz, Pyrrol-H), 9.74 (b, 1H, NH)

5.2.1.5 (+)-(4S)-4,5-Dihydro-4-isopropyl-2-(2-pyrrolyl)oxazol L2

1.24 g (10.0 mmol) Methyl-2-pyrrolcarboximidat **V3** werden mit 1.03 g (10.0 mmol) (*S*)-Valinol in 50 ml Chlorbenzol 27 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen und Abziehen des Lösungsmittels chromatographiert man den Rückstand an Kieselgel mit Ethylacetat/PE (1/1). Die zweite von drei Fraktionen (R_f = 0.70) wird gesammelt und das Lösungsmittel abgezogen. Der weiße Feststoff wird am ÖV getrocknet.

C₁₀H₁₄N₂O: 178.2 g/mol

Ausbeute: 1.4 g (7.8 mmol, 78 %)



Schmp.: 101-102 °C

Drehwerte: $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +3.8^\circ$, $[\alpha]_{578}^{26} = +4.4^\circ$, $[\alpha]_{546}^{26} = +6.2^\circ$, $[\alpha]_{436}^{26} = +27.0^\circ$, $[\alpha]_{365}^{26} = +23.9^\circ$
(c = 1.95, CHCl₃)

IR (KBr): 3130 b, 3070 m, 2970 s, 2880 m, 1655 s, 1555 w, 1480 m, 1435 s, 1390 m, 1365 m, 1320 m, 1300 w, 1260 m, 1170 m, 1145 s, 1095 m, 1045 m, 975 s, 955 m, 910 w, 875 w, 800 w, 770 m, 755 s, 640 w, 625 m

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 0.90 (d, 3H, ³J_{H-H} = 6.7 Hz, CH₃), 0.98 (d, 3H, ²J_{H-H} = 6.7 Hz, CH₃), 1.79 (sept, 1H, ³J_{H-H} = 6.7 Hz, CHMe₂), 3.96-4.19 (m, 2H, OCH_AH_B), 4.28-4.47 (m, 1H, NCHⁱPr), 6.22 (dd, 1H, ³J_{H-H} = 3.6 Hz, 2.6 Hz, Pyrrol-H), 6.71 (dd, 1H, ³J_{H-H} = 3.6 Hz, 1.6 Hz, Pyrrol-H), 6.88 (dd, 1H, ³J_{H-H} = 1.6 Hz, 2.6 Hz, Pyrrol-H), 10.29 (b, 1H, NH)

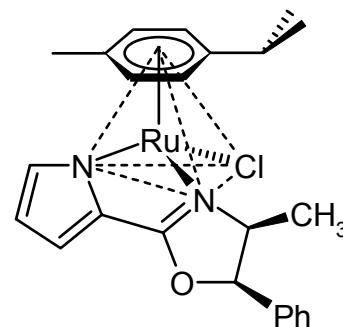
5.2.1.6 [(p-Cymol)Ru(L1-H⁺)Cl] K1

363.0 mg (1.6 mmol) Ligand **L1** und 180.0 mg (1.6 mmol) KO^tBu werden unter Stickstoffatmosphäre in 30 ml abs. Dichlormethan gelöst und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird bei 0 °C eine Lösung von 490.0 mg (0.8 mmol) [(p-Cymol)RuCl₂]₂ in 20 ml abs. Dichlormethan langsam zugegeben. Nach einer halben Stunde entfernt man das Eisbad und rührt noch drei Stunden bei Raumtemperatur weiter. Dann zieht man das Lösungsmittel ab und erhält einen gelbbraunen, viskosen Rückstand, den man in abs. Toluol aufnimmt und über Celite filtriert. Nach Einengen der Lösung kann man das Produkt mit PE 40-60 ausfällen und über eine Fritte abfiltrieren. Das so gewonnene gelbe Pulver wird am HV getrocknet. Orange Prismen können durch langsame Kristallisation aus Toluol/PE in der Kühltruhe erhalten werden.

C₂₄H₂₇ClN₂ORu: 496.0 g/mol

Ausbeute: 685.0 mg (1.38 mmol, 86 %)

Schmp.: 141 °C



Drehwerte: $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +189^\circ$, $[\alpha]_{578}^{26} = +212^\circ$, $[\alpha]_{546}^{26} = +316^\circ$, $[\alpha]_{365}^{26} = +245^\circ$
(c = 1.07, CHCl₃)

IR (KBr): 3070 w, 3040 w, 2965 m, 2875 w, 1620 vs, 1535 s, 1505 w, 1440 m, 1420 s, 1365 m, 1190 s, 1040 m, 970 m, 890 m, 740 m, 725 m

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): Diastereomerenverhältnis: 65:35

Angegeben sind die Werte für das in Lösung bevorzugte Diastereomer. Die entsprechenden Verschiebungen des zweiten Diastereomers sind soweit auswertbar in Klammern angegeben.

1.01 (1.03) (d, 3H, ³J_{H-H} = 6.9 Hz, CH₃), 1.06 (1.12) (d, 3H, ³J_{H-H} = 6.9 Hz, CH₃), 1.14 (1.15) (d, 3H, ³J_{H-H} = 6.9 Hz, CH₃), 2.67 (2.64) (sept, 1H, ³J_{H-H} = 6.9 Hz, CHMe₂), 4.76 (4.58) (dq, 1H, ³J_{H-H} = 9.2 Hz, 6.9 Hz, NCH), 5.30/5.31, 5.34/5.35, 5.43/5.44, 5.56/5.57 (5.25/5.26, 5.39-5.42, 5.69/5.70) (AA'BB', 4H, Cymol-H), 6.01 (5.89) (d, 1H, ³J_{H-H} = 9.2 Hz, OCH), 6.31 (6.33) (dd, 1H, ³J_{H-H} = 3.8 Hz,

1.8 Hz, Pyrrol-H), 6.68 (6.72) (dd, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 3.8$ Hz, 1.1 Hz, Pyrrol-H), 7.41 (7.45) (dd, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 1.1$ Hz, 1.8 Hz, Pyrrol-H), 7.12-7.40 (m, 5H, Phenyl-H)

MS (FD, CH_2Cl_2): 496.5 (100 %, M), bezogen auf ^{102}Ru

Elementaranalyse: berechnet: C 58.21 H 5.49 N 5.65
gefunden: C 58.55 H 5.46 N 5.25

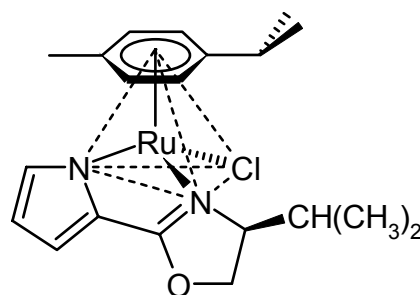
5.2.1.7 [(p-Cymol)Ru(L2-H⁺)Cl] K2

178.2 mg (1.0 mmol) Ligand **L2** und 112.2 mg (1.0 mmol) KO^tBu werden unter Stickstoffatmosphäre in 20 ml abs. Dichlormethan gelöst und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird bei 0 °C eine Lösung von 406.2 mg (0.5 mmol) $[(\text{p-Cymol})\text{RuCl}_2]_2$ in 15 ml abs. Dichlormethan langsam zugegeben. Nach einer halben Stunde entfernt man das Eisbad und rührt noch drei Stunden bei Raumtemperatur weiter. Man zieht das Lösungsmittel ab und erhält einen gelbbraunen, viskosen Rückstand, den man in absolutem Toluol aufnimmt und über Celite filtriert. Nach Einengen der Lösung kann man das Produkt mit PE 40-60 ausfällen und über eine Fritte abfiltrieren. Das erhaltene gelbe Pulver wird am HV getrocknet.

C₂₀H₂₇ClN₂ORu: 448.0 g/mol

Ausbeute: 323.0 mg (0.93 mmol, 93 %)

Schmp.: 190-193 °C (Zersetzung)



Drehwerte: $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +364^\circ$, $[\alpha]_{578}^{26} = +404^\circ$, $[\alpha]_{546}^{26} = +579^\circ$, $[\alpha]_{365}^{26} = +452^\circ$
(c = 1.07, CHCl_3)

IR (KBr): 3100 w, 3060 w, 2960 m, 2930 w, 2880 w, 1610 vs, 1530 s, 1465 w, 1440 m, 1410 s, 1390 w, 1185 m, 1040 m, 980 w, 880 w, 715 w

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): Diastereomerenverhältnis: 58:42

Angegeben sind die Werte für das in Lösung bevorzugte Diastereomer. Die entsprechenden Verschiebungen des zweiten Diastereomers sind soweit auswertbar in Klammern angegeben.

0.94 (d, 3H, ³J_{H-H} = 6.9 Hz, CH₃), 1.01 (d, 3H, ³J_{H-H} = 6.9 Hz, CH₃), 1.02 (1.06) (d, 3H, ³J_{H-H} = 6.9 Hz, CH₃), 1.11 (1.18) (d, 3H, ³J_{H-H} = 6.9 Hz, CH₃), 2.31 (2.43) (dsept, 1H, ³J_{H-H} = 6.9 Hz, 3.1 Hz, CHMe₂-Ligand), 2.61 (2.73) (sept, 1H, ³J_{H-H} = 6.9 Hz, CHMe₂-Cymol), 4.31 (4.22) (ddd, 1H, ³J_{H-H} = 3.1 Hz, 5.8 Hz, 9.3 Hz, NCH), 4.47-4.61 (m, 2H, OCH_AH_B), 5.25/5.26, 5.29/5.30, 5.34/5.35, 5.53/5.54 (5.18/5.19, 5.29/5.30, 5.50/5.51, 5.69/5.70) (AA'BB', 4H, Cymol-H), 6.27 (6.29) (dd, 1H, ³J_{H-H} = 1.8 Hz, 3.8 Hz, Pyrrol-H), 6.58 (6.59) (dd, 1H, ³J_{H-H} = 1.2 Hz, 3.8 Hz, Pyrrol-H), 7.36 (7.40) (dd, 1H, ³J_{H-H} = 1.8 Hz, 1.2 Hz, Pyrrol-H)

MS (FD, CH₂Cl₂): 448.4 (100 %, M), bezogen auf ¹⁰²Ru

Elementaranalyse:	berechnet:	C 53.62	H 6.08	N 6.25
	gefunden:	C 53.08	H 5.86	N 6.10

5.2.2 (S)-2-[1-(2-Pyridinyl)ethylamino]-2'-hydroxy-1,1'-binaphthyl L5

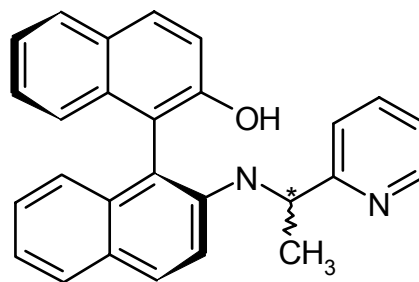
Weg A: Zu 2.0 ml (6.0 mmol) 20 %igem Methylmagnesiumbromid in THF und 10 ml abs. THF unter Stickstoffatmosphäre wird über einen Zeitraum von fünfzehn Minuten eine Lösung von 374.0 mg (1.0 mmol) Ligand **L3** in 25 ml abs. THF bei Raumtemperatur zugetropft. Nach acht Stunden Kochen unter Rückfluss lässt man abkühlen und engt die Lösung ein. Vorsichtig hydrolysiert man mit verdünnter Salzsäure, bis die Gasentwicklung abklingt und pH7 erreicht ist. Man schüttelt mit fünfmal je 25 ml Dichlormethan aus, trocknet die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ und zieht das Lösungsmittel ab. Man erhält 232.0 mg (0.6 mmol) (±)-**L5** als schmutzig weißen, viskosen Feststoff.

Weg B: 374.0 mg (1.0 mmol) Ligand **L3** werden unter Argon in 80 ml abs. Toluol gelöst. Bei -78 °C werden 0.2 ml (1.6 mmol) Bortrifluorid-Diethyletherat und 1.9 ml (3.0 mmol) einer 1.6 M Lösung von Methyllithium in Diethylether langsam mit einer Spritze zugegeben. Nach fünf Stunden Rühren bei -78 °C lässt man auf Raumtemperatur erwärmen und hydrolysiert vorsichtig mit 20 ml ges. NaHCO₃-Lösung. Mit KOH stellt man pH10 ein und schüttelt fünfmal mit je 20 ml Ethylacetat aus. Nach Trocknung der vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ und Abziehen des Lösungsmittels erhält man das Rohprodukt mit einer Diastereomerenverteilung von 62:38.

C₂₇H₂₂N₂O: 390.5 g/mol

Ausbeute: 232.0 mg (0.59 mmol, 59 %) **Weg A**

283.0 mg (0.81 mmol, 81 %) **Weg B**



Die Diastereomere können durch zweifache Säulenchromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat/PE 40-60 (1/1) getrennt werden. Bei der ersten Chromatographie ist die zweite Fraktion (-)-**L5** mit dem R_F-Wert 0.68 und die dritte Fraktion (+)-**L5** mit dem R_F-Wert 0.52. Nach Abziehen des Lösungsmittels erhält man durch Aufnahme des Rückstands in sehr wenig Dichlormethan und Ausfällen mit Hexan bei 0 °C schwach gelbliche bis farblose Pulver.

Schmp.: 70 °C (Zersetzung) (-)-**L5**
180 °C (Zersetzung) (+)-**L5**

Drehwerte: $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -265^{\circ}$, $[\alpha]_{578}^{26} = -275^{\circ}$, $[\alpha]_{546}^{26} = -332^{\circ}$, $[\alpha]_{436}^{26} = -878^{\circ}$ (-)-**L5**;
 $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +217^{\circ}$, $[\alpha]_{578}^{26} = +225^{\circ}$, $[\alpha]_{546}^{26} = +257^{\circ}$, $[\alpha]_{436}^{26} = +384^{\circ}$ (+)-**L5**
(c = 0.4, CHCl₃)

IR (KBr): 3480 b, 3400 b, 3060 w, 2970 w, 2930 w, 2870 w, 1620 s, 1590 s, 1570 m, 1510 s, 1490 s, 1440 m, 1430 m, 1350 m, 1270 m, 1225 m, 1155 m, 825 s, 760 s (-)-**L5**;
3350 b, 3060 w, 3040 m, 3020 w, 2960 w, 1610 s, 1590 s, 1555 m, 1510 m, 1480 s, 1460 m, 1430 m, 1340 s, 1275 m, 1210 m, 1150 m, 820 s, 755 s (+)-**L5**

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): Angegeben sind die Signale von (-)-**L5** und die entsprechenden Verschiebungen von (+)-**L5** in Klammern.

1.35 (1.34) (d, 3H, ³J_{H-H} = 6.7 Hz, CH₃), 4.29 (4.24) (b, 1H, NH), 4.96 (4.79) (b, q, 1H, ³J_{H-H} = 6.7 Hz, CH), (5.25) (b, 1H, OH), 6.81-8.00 (m, 15H, Aryl-H), 8.37 (8.43) (ddd, 1H, ³J_{H-H} = 5.0 Hz, ⁴J_{H-H} = 1.7 Hz, ⁵J_{H-H} = 0.9 Hz, o-Pyridin-H)

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃):

(-)-**L5**: 23.56 (CH₃), 54.48 (CH), 112.12 (C_q), 115.32 (CH), 118.16 (C_q), 119.77 (CH), 121.73 (CH), 122.05 (CH), 122.32 (CH), 123.49 (CH), 123.72 (CH), 124.35 (CH), 125.09 (CH), 126.71 (CH), 127.30 (C_q), 127.68 (C_q), 127.90 (CH), 128.06 (CH), 129.75 (CH), 130.22 (CH), 130.34 (C_q), 134.38 (C_q), 137.30 (CH), 144.10 (C_q), 148.61 (CH), 152.77 (C_q), 163.47 (C_q);

(+)-**L5**: 23.17 (CH₃), 55.12 (CH), 108.58 (C_q), 114.07 (C_q), 114.95 (CH), 117.79 (CH), 119.58 (CH), 121.93 (CH), 122.36 (CH), 123.64 (CH), 124.72 (CH), 125.09 (CH), 126.72 (CH), 127.15 (CH), 127.61 (C_q), 128.14 (CH), 128.36 (CH), 129.63 (C_q), 130.51 (CH), 130.55 (CH), 133.53 (C_q), 134.08 (C_q), 136.80 (CH), 144.22 (C_q), 149.06 (CH), 152.16 (C_q), 164.12 (C_q)

MS (ESI, CH₂Cl₂): 390.0 (100 %, M), 375.0 (66.9 %, M-CH₃) (-)-**L5**;
390.0 (100 %, M), 375.0 (70.3 %, M-CH₃) (+)-**L5**

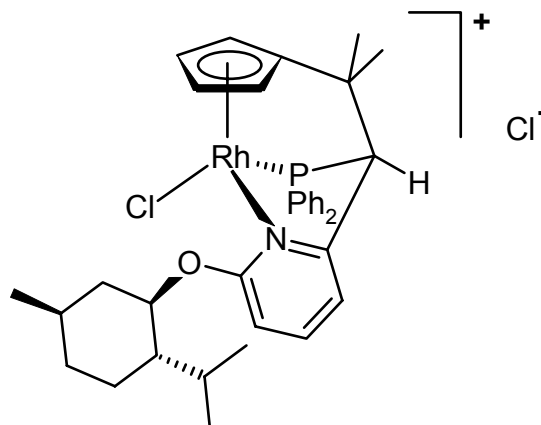
5.2.3 Der [(CpMentNP)RhCl]Cl-Komplex **K12**

Die Synthese des Komplexes **K12** wird an dieser Stelle beschrieben, da sie teils von Lit. 93 abweicht. Sie erfolgt unter Stickstoffatmosphäre.

Zu einer Lösung von 400.0 mg (744.0 μmol) des Liganden (L_{Ment})-(S)-HMentCpNP in 60 ml abs. Ethanol wird eine Lösung von 195.6 mg (736.0 μmol) Rhodium(III)-chlorid-trihydrat in 20 ml abs. Ethanol zugetropft. 62.4 mg (744.0 μmol) NaHCO_3 werden im Stickstoffstrom fest zugegeben. Nach 17 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand an Kieselgel mit Ethylacetat chromatographiert. Die erste, hellrote Fraktion wird gesammelt und das Lösungsmittel bis auf wenige ml eingengt. Man fällt den Komplex mit Hexan aus, filtriert über eine Fritte und wäscht nochmals mit Hexan. Nach Trocknung am ÖV erhält man ein helloranges Pulver.

$\text{C}_{36}\text{H}_{43}\text{Cl}_2\text{NOPRh}$: 710.5 g/mol

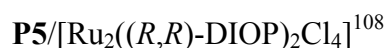
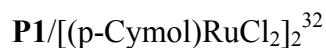
Ausbeute: 166.0 mg (234 μmol , 32 %)



^{31}P -NMR (162 MHz, CDCl_3): 71.6 (d, 1P, $^2J_{\text{P-P}} = 145.0$ Hz) Diastereomerenverhältnis 100:0

5.2.4 Achirale Prokatalysatoren

Die in den Katalysen und zum Teil zu Synthesezwecken verwendeten achiralen Prokatalysatoren wurden nach folgenden Literaturvorschriften dargestellt:



Da von den Standardprozeduren nicht abgewichen wurde und die analytischen Daten innerhalb der Fehlergrenzen übereinstimmten, wird an dieser Stelle auf deren Beschreibung verzichtet. Der Prokatalysator $\text{Ru}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}_2$ **P2** wurde bei der Firma Merck gekauft und ohne weitere Reinigung eingesetzt.

5.3 Katalysen

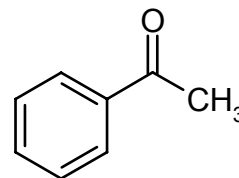
5.3.1 Die Transferhydrierung mit 2-Propanol

5.3.1.1 Komplexe als Katalysatoren

8.57 μmol des zu testenden Komplexes (5.45 mg [(p-Cymol)Ru((S,S)-TsDPEN-H⁺)Cl]) werden unter Stickstoff in 16.29 ml abs. 2-Propanol gelöst. Das Katalysegefäß wird bei der gewünschten Temperatur ($T < 83\text{ }^{\circ}\text{C}$) thermostatisiert oder in einem vorgeheizten Ölbad an einen Rückflusskühler angeschlossen ($T = 83\text{ }^{\circ}\text{C}$). Zum Start der Reaktion werden 0.20 ml (1.72 mmol) abs. Acetophenon und 0.86 ml (8.60 μmol) einer 0.01 M Lösung von KO^tBu in 2-Propanol mit einer Eppendorf-Pipette zugegeben. Nach fünfzehn Stunden wird die Katalyse durch Zugabe von 0.30 ml (0.03 mmol) einer 0.10 M Lösung von Essigsäure in 2-Propanol gestoppt. Nach vorsichtigem Abziehen des Lösungsmittels in einer Kugelrohrdestille wird das Produktgemisch durch Kugelrohrdestillation bei 3-4 Torr und 50-60 $^{\circ}\text{C}$ von Katalysator- und Basenrückständen getrennt und zur Kontrolle ausgewogen. Man überführt das Destillat mit Dichlormethan in einen 10-ml-Messkolben und füllt bis zur Eichmarke auf. 1.20 ml dieser Stammlösung werden mit 0.80 ml Dichlormethan und 20.00 mg Biphenyl als interner Standard in ein GC-Probengläschen gegeben. Zur Bestimmung von Ausbeute und Enantiomerenüberschuss werden 0.10 μl der Probe ins GC-Gerät eingespritzt. Bei niedrigen Reaktionsumsätzen wird zur genauen Bestimmung des Enantiomerenüberschusses das Einspritzvolumen vergrößert und/oder direkt die gegebenenfalls aufkonzentrierte Stammlösung gemessen. Falls erforderlich wird die Zusammensetzung des Produktgemischs ¹H-NMR-spektroskopisch überprüft.

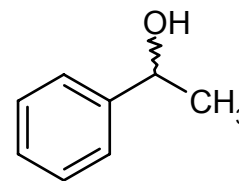
C₈H₈O: 120.5 g/mol

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 2.59 (s, 3H, CH₃),
7.22-7.59 (m, 3H, m/p-Phenyl-H),
7.97 (m, 2H, o-Phenyl-H)



C₈H₁₀O: 122.7 g/mol

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 1.50 (d, 3H, ³J_{H-H} = 6.5 Hz, CH₃),
2.05 (b, 1H, OH), 4.91 (q, 1H, ³J_{H-H} = 6.5 Hz, CH),
7.27-7.39 (m, 5H, Phenyl-H)



5.3.1.2 *In situ*-Bildung der katalytisch aktiven Spezies am Beispiel L4/P2

3.55 mg (9.43 μmol) des Liganden **L4** werden unter Stickstoff in 14.41 ml abs. 2-Propanol gelöst. Es werden nun 1.88 ml (18.80 μmol) einer 0.01 M Lösung von KO^tBu in 2-Propanol mit einer Eppendorf-Pipette zugegeben. Nach fünfminütigem Rühren werden 8.22 mg (8.57 μmol) Ru(PPh₃)₃Cl₂ **P2** trocken unter Stickstoff zugegeben. Zur Bildung der katalytisch aktiven Spezies lässt man eine Stunde bei Raumtemperatur rühren. Ab dem nun folgenden Reaktionsstart durch Substrat- und Basenzugabe verfährt man wie unter Punkt 5.3.1.1.

5.3.2 Die kinetische Racematspaltung von (\pm)-1-Phenylethanol mit L4/P2

3.55 mg (9.43 μ mol) des Liganden **L4** werden mit 3.35 mg (27.43 μ mol) KO^tBu unter Stickstoffatmosphäre in 17.15 ml frisch absolutiertem Aceton gelöst. Nach Zugabe von 8.22 mg (8.57 μ mol) Ru(PPh₃)₃Cl₂ **P2** wird dreißig Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Man thermostatisiert das Reaktionsgefäß bei 28 °C und gibt mit einer Eppendorf-Pipette 0.21 ml (1.72 mmol) (\pm)-1-Phenylethanol zu. Nach fünfzehn Stunden Rühren stoppt man die Reaktion mit 0.30 ml (0.03 mmol) einer 0.10 M Lösung von Essigsäure in 2-Propanol. In der Kugelrohrdestille zieht man das Lösungsmittel vorsichtig am WV ab und destilliert den Rückstand am ÖV weiter. Dann verfährt man wie unter Punkt 5.3.1.1.

5.3.3 Ermittlung der Reaktionsverläufe

Die Aufnahme der Reaktionsprofile erfolgt mittels eines dreifach vergrößerten Reaktionsansatzes. Man gibt dem *In situ*-System vor dem Reaktionsstart 1.5 Stunden Zeit, um die quantitative Bildung der katalytisch aktiven Spezies zu gewährleisten. Jede Stunde werden der Katalysatlösung 2.30 ml entnommen, die mit drei Tropfen 0.01 M Essigsäurelösung (2-Propanol) versetzt werden, um die Reaktion abzubrechen. Nach 1/1-Verdünnung mit 2.30 ml PE 40-60 filtriert man über eine mit Kieselgel gefüllte Pasteurpipette und wäscht mit 1.00 ml PE nach. Dieser Lösung entnimmt man 2.00 ml und versetzt sie zur GC-Messung mit 8.00 mg des internen Standards Biphenyl. Das Einspritzvolumen beträgt 0.15-0.25 μ l.

5.3.4 Die Transferhydrierung mit Ameisensäure/Triethylamin

5.3.4.1 Komplexe als Katalysatoren

0.025 mmol des zu testenden Komplexes (12.4 mg **K1**, 11.2 mg **K2**, 17.8 mg **K12**) werden unter Stickstoff in ein Schlenk-Rohr eingewogen und in 1.505 ml (0.011 mol) abs. Triethylamin aufgenommen. Bei 0 °C werden langsam unter Rühren 1.024 ml (0.027 mol) abs. Ameisensäure hinzugegeben. Man ersetzt das Eisbad durch ein auf 28 °C eingestelltes Ölbad und gibt 0.583 ml (0.005 mol) abs. Acetophenon zu. Nach zwanzig Stunden Rühren neutralisiert man restliche Ameisensäure mit 70 ml wässriger 0.5 M Na₂CO₃-Lösung und schüttelt fünfmal mit je 10 ml Dichlormethan aus. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel wird am ÖV eingeeengt und der Rückstand kugelrohrdestilliert. Die weitere Vorgehensweise entspricht Abschnitt 5.3.1.1.

5.3.4.2 *In situ*-Bildung der katalytisch aktiven Spezies

27.5 μmol des Liganden (10.3 mg **L3**, 10.4 mg **L4**, 6.6 mg **L31**, 5.3 mg **L32**) und 25.0 μmol des Prokatalysators (24.0 mg **P2**, 12.6 mg **P6**) und gegebenenfalls die entsprechende Menge KO^tBu (2.8 ml (28.0 μmol) einer 0.1 M Lösung in 2-Propanol für **L3** und 5.5 ml (55.0 μmol) für **L4**) zur Entfernung der aziden Protonen des Liganden werden in 10 ml 2-Propanol (**L3** und **L4**) oder 10 ml Dichlormethan (**L31** und **L32**) unter Stickstoff gelöst und eine Stunde (**L3** und **L4**) bzw. drei Stunden (**L31** und **L32**) bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand am ÖV eine Stunde getrocknet. Dann löst man die erhaltenen Rückstände in Triethylamin wie in Abschnitt 5.3.4.1 beschrieben und verfährt weiterhin nach jener Vorschrift.

5.3.5 Die Diels-Alder-Cycloaddition

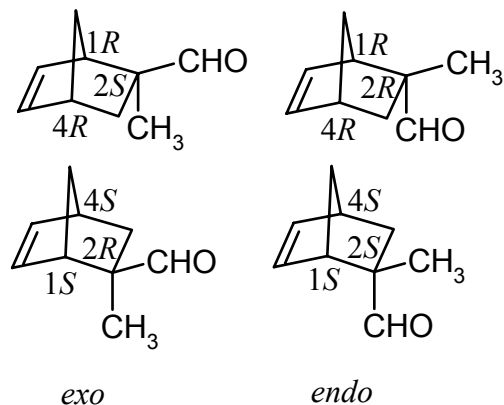
5.3.5.1 Komplexe als Katalysatoren

In einem kleinen Schlenk-Rohr werden 17.20 mg (0.05 mmol) AgSbF_6 [für **K12** 34.2 mg (0.1 mmol)] unter Argon in wenigen Tropfen abs. Aceton gelöst. Im Argonstrom lässt man die maximal mögliche Menge an Lösungsmittel entweichen, bevor man eine Lösung von 0.05 mmol des zu testenden Komplexes (24.8 mg **K1**, 22.4 mg **K2**, 35.5 mg **K12**) in 2.00 ml abs. Dichlormethan zugibt. Nach zwanzig Minuten Rühren bei Raumtemperatur filtriert man den entstandenen milchig weißen Niederschlag über Celite ab und spült zweimal mit je 2.00 ml Dichlormethan nach. Bildet sich auch nach längerer Zeit kein AgCl -Niederschlag, wird die Katalysatorpräparation neu angesetzt. Zum klaren Filtrat gibt man 0.04 ml (0.50 mmol) frisch destilliertes Methacrolein zu und lässt im Kältebad auf die geforderte Reaktionstemperatur abkühlen. Durch Zugabe von 0.25 ml vorgekühltem abs. Cyclopentadien wird die Reaktion gestartet. Während der Reaktion entnimmt man der Katalyselösung jeweils wenige Tropfen und spritzt davon direkt 1-2 μl ins GC ein. Alternativ kann man zur Schonung des Injektors vor der Einspritzung den Katalysator entfernen, indem man der Katalyselösung jeweils 0.20 ml entnimmt und mit 2.00 ml Diethylether über wenig Kieselgel filtriert.¹²⁷ Nach vollständigem Reaktionsumsatz oder Abbruch der Reaktion mit einer Spatelspitze $\text{N}^t\text{Bu}_4\text{Cl}$ zieht man das Lösungsmittel ab und filtriert den Rückstand über eine mit Kieselgel gefüllte Pasteurpipette mit 20 ml Dichlormethan/Hexan (2/1). Man zieht das Lösungsmittel ab und erhält farblose, viskose Öle, die bei -30°C zu wachsartigen Feststoffen erhärten. 10.00 mg des Produktgemischs werden zur ^1H -NMR-spektroskopischen Untersuchung

benötigt. Nach Aufnahme eines Testspektrums gibt man 30.00 mg $\text{Eu}(\text{hfc})_3$, $\text{Tris}[3\text{-(heptafluorpropyl-hydroxymethylen)-D-camphorato}]$ europium, zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses hinzu.

$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}$: 136.2 g/mol

Produkte: 2-Formyl-2-methylbicyclo[2.2.1]-
5-hepten



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): Die Signale der in der Katalyse bevorzugt entstehenden *exo*-Verbindung sind hier angegeben und soweit auswertbar die entsprechenden chemischen Verschiebungen der *endo*-Verbindung in Klammern.

0.76 (0.85) (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 12.0$ Hz, $\text{C3H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 1.01 (s, 3H, CH_3), 1.39 (m, 2H, C7H_2), 2.25 (2.21) (dd, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 12.0$ Hz, 3.9 Hz, $\text{C3H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 2.82 (b, 1H, C4H), 2.89 (2.93) (b, 1H, C1H), 6.11 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 5.7$ Hz, 3.1 Hz, C5H), 6.29 (6.18) (dd, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 5.7$ Hz, 3.1 Hz, C6H), 9.69 (9.40) (s, 1H, CHO)

Nach Zugabe des *shift*-Reagenzes beobachtet man eine Aufspaltung der Formylprotonensignale und eine Verschiebung zu tieferem Feld. Die Zuordnung der Signale zu den stereoisomeren Produkten erfolgte in Anlehnung an die Literatur.¹³²

$\delta = 14.06$ ppm (*exo*-(*R*)-Produkt)

$\delta = 13.96$ ppm (*exo*-(*S*)-Produkt)

$\delta = 13.39$ ppm (*endo*-Produkt)

$\delta = 13.36$ ppm (*endo*-Produkt)

5.3.5.2 *In situ*-Bildung der katalytisch aktiven Spezies

55.0 μmol des zu testenden Liganden (10.5 mg **L32**, 20.5 mg **L33**) werden unter Argon in 6 ml abs. Dichlormethan (bzw. Acetonitril) gelöst. Unter Argon werden 25.2 mg (50.0 μmol) $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{CH}_3\text{CN})_3]\text{PF}_6$ **P6** zugegeben und man lässt eine halbe Stunde bei Raumtemperatur rühren. Substratzugabe und weitere Vorgehensweise erfolgen wie in Abschnitt 5.3.5.1.

5.4 Durchführung der kinetischen Messungen

Die kinetischen Untersuchungen der Epimerisierungsreaktion von Komplex **K1** wurden mit Hilfe der ^1H -NMR-Spektroskopie durchgeführt. Die Spektren wurden bei den jeweiligen Temperaturen mit dem Gerät Bruker Avance 400 gemessen. Als Lösungsmittel und Referenz diente CD_2Cl_2 . Für jede Messung wurden 15 mg diastereomerenreine Kristalle in ein kleines Schlenk-Rohr eingewogen und mit dem Spatel fein verrieben. Nach Stickstoffsättigung und Abkühlung auf $-80\text{ }^\circ\text{C}$ bis $-70\text{ }^\circ\text{C}$ wird die Probe in vorgekühltem CD_2Cl_2 gelöst. Die Lösung wird in ein stickstoffgesättigtes NMR-Rohr überführt und mit einem Septum verschlossen. Die Temperatur der Probe sollte konstant $20\text{--}30\text{ }^\circ\text{C}$ unterhalb des zu untersuchenden Temperaturbereichs gehalten werden, um ein vorzeitiges Einsetzen der Epimerisierung auszuschließen. Das Startspektrum wird dann bei der geforderten Messtemperatur aufgenommen. Nach Ablauf von mindestens 1.5 Halbwertszeiten (ca. 20 Messpunkte) wird die Messung unterbrochen und das Probenröhrchen extern im Kältebad bei der Messtemperatur thermostatisiert. Nach Ablauf von zehn Halbwertszeiten wird das Endspektrum aufgenommen. Die Auswertung der Integrale erfolgte mit dem Programm 1D-WIN-NMR der Firma Bruker.

5.5 GC-Analytik

5.5.1 Die Transferhydrierung von Acetophenon

Die Trennung der Produktgemische erfolgte auf einer CP-Chirasil-Dex-CB-Säule (25 m × 0.25 mm D_i) bei folgenden Parametern:

Gerät:	Fisons 8130	Integrator:	Varian 4290
Trärgas:	He (123 kPa)	Ofentemp.:	113 °C
Fluss:	2.56 ml/min	Injektor:	250 °C, He, Split: 10.9:1
Detektor:	FID, 250 °C, H ₂ (69 kPa), synth. Luft (80 kPa)		

Retentionszeiten:	Acetophenon:	3.8 min
	(<i>R</i>)-1-Phenylethanol:	7.3 min
	(<i>S</i>)-1-Phenylethanol:	7.9 min
	Biphenyl:	17.3 min

Zur quantitativen Auswertung unbekannter Proben werden drei Eichgemische mit Edukt-Produktverhältnissen von 10 %, 50 % und 90 % Umsatz und jeweils 20.00 mg Biphenyl als interner Standard vor, in der Mitte und nach der Messreihe vermessen. Auf diese Weise können die Korrelationsfaktoren genau bestimmt und eventuelle Veränderungen der Säule verfolgt werden.

5.5.2 Die Diels-Alder-Cycloaddition

Die Trennung der Produktgemische erfolgte auf einer Zebron ZB-1-Säule (15 m × 0.25 mm D_i) bei folgenden Parametern:

Gerät:	Hewlett-Packard HP 5890	Integrator:	Varian 4290
Trägergas:	He (150 kPa)	Fluss:	4.76 ml/min
Injektor:	250 °C, Split: 4.9:1	Detektor:	FID, 300 °C, H ₂ (90 kPa), synth. Luft (275 kPa)

Temperaturprogramm: 40 °C (0-3 min)
25 °C/min (4-7 min)
100 °C (ab 7 min)

Retentionszeiten:	Methacrolein:	2.1 min
	<i>exo</i> -Produkt:	10.5 min
	Cyclopentadien:	10.7 min
	<i>endo</i> -Produkt:	11.0 min

Die Ausbeute wird nach der durch Eichung mit 1,2-Dichlorethan ermittelten Gleichung 11 berechnet (vgl. Abschnitt 4.3.2).

6 Zusammenfassung

In der Transferhydrierung von Acetophenon mit 2-Propanol wurde eine Vielzahl von Liganden *in situ* mit dem Prokatalysator $\text{Ru}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}_2$ **P2** und zum Teil auch mit den Prokatalysatoren $[(p\text{-Cymol})\text{RuCl}_2]_2$ **P1** und $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ **P3** auf katalytische Aktivität und Enantioselektivität getestet. Unter den Stickstoffliganden mit 1-(2-Pyridinyl)ethylamin und 2-Pyridinyl-oxazolin als zentralem Baustein zeigte Ligand **L11** (vgl. Abb. 44) hohe Reaktivitäten von 98 % Ausbeute und Enantiomerenüberschüsse von 45 %.

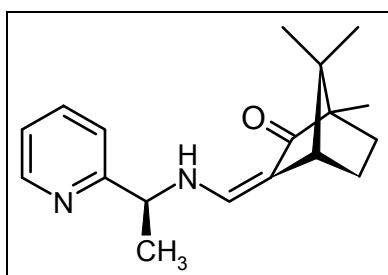


Abb. 44: Der Ligand **L11**

In der Ligandenklasse der (*S*)-NOBIN-Derivate ergaben die Liganden **L3** und **L4** herausragend hohe Enantioselektivitäten von 97 % bei *turnover*-Frequenzen von 25 h^{-1} . Aus dem Vergleich der Liganden in Abbildung 45 wird ersichtlich, welche Strukturmerkmale die guten Katalyseergebnisse bedingen. Die zweizähligen, axial chiralen Liganden **L22-25** erbringen ohne Ausnahme racemische Produkte. Eine dritte koordinierende Gruppe ist also erforderlich. Dabei erzielen nur die Liganden mit den in Abbildung 46 farbig gekennzeichneten Strukturmerkmalen hohe Enantioselektivitäten. Im Gegensatz zu den Sechsringbildnern **L28-30** bilden sich bei den Liganden **L3** und **L4** fünggliedrige Ringe im N,N' -Chelatsystem aus. Von ausschlaggebender Bedeutung ist die Hydroxygruppe am Binaphthylgerüst, wie aus den Vergleichsexperimenten mit den Methoxyliganden **L26** und **L27** hervorgeht.

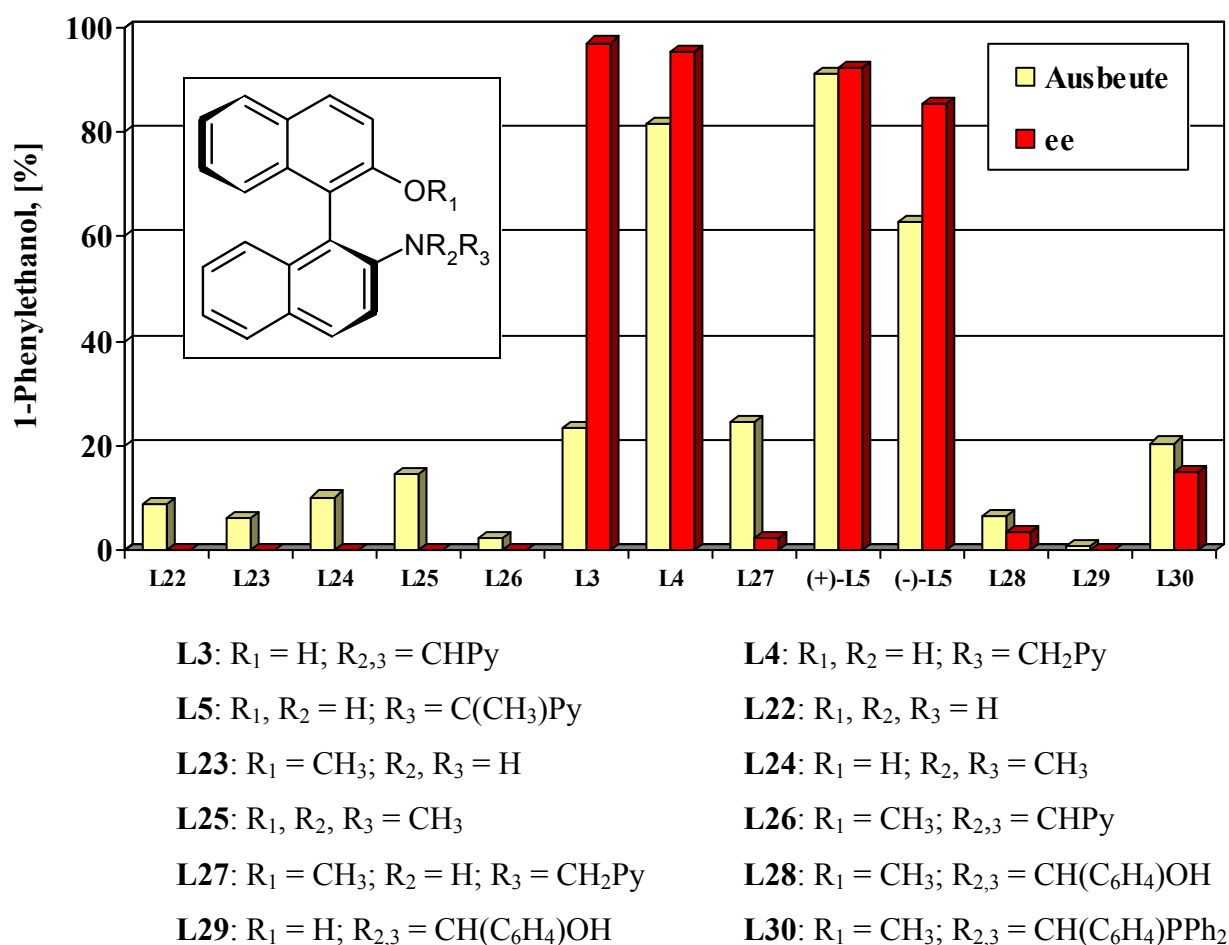


Abb. 45: Ligamentestreihe verschiedener (S)-NOBIN-Derivate in der enantioselektiven Transferhydrierung von Acetophenon mit 2-Propanol bei Standardbedingungen. Bevorzugt

Für den OH-Effekt gibt es zwei mögliche Ursachen: Einerseits kann das im Basischen entstandene Naphtholfragment aufgrund der negativen Ladung an das Zentralmetall binden und so den chiralen Molekülteil am Metallatom fixieren. Andererseits hätte eine zweizählige N,N'-Chelatbindung eine in definierter Orientierung ausgerichtete Hydroxygruppe zur Folge, die an der enantioselektiven Anordnung des Substrats im Übergangszustand durch Wasserstoffbrückenbildung maßgeblich beteiligt sein kann. Das optimale Ligand:Rutheniumverhältnis ist 1:1, denn zwei Liganden schirmen ein Rutheniumatom vollständig ab (vgl. Tabelle 14, **L3**).

Ein NH-Effekt kann für das in Abbildung 46 grün gekennzeichnete Stickstoffatom nicht nachgewiesen werden, denn der Iminligand **L3** und der Aminligand **L4** haben *turnover*-Frequenzen vergleichbarer Größenordnung und nahezu identische Enantioselektivitäten. Da allerdings eine Umwandlung des Imins **L3** in das Amin **L4** oder umgekehrt während der Katalyse nicht ausgeschlossen werden kann,

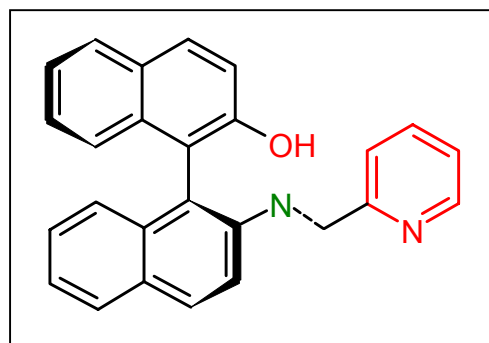


Abb. 46: Wichtige Ligandenfunktionalitäten

ist keine eindeutige Aussage zum Vorliegen eines NH-Effektes möglich. Der Komplex mit dem Iminliganden **L3** erfährt mit fortschreitendem Umsatz eine Deaktivierung, die durch die Zugabe von 2 Äquivalenten TEMPO oder TMAO verhindert werden kann. Diese einfachen Zusätze halbieren den Verbrauch an enantiomerenreinem Liganden **L3** und Rutheniumprokatalysator und steigern gleichzeitig die Enantioselektivität auf über 98 % ee.

Die unterschiedlichen Enantioselektivitäten der diastereomeren Liganden (+)-**L5** und (-)-**L5** zeigen, dass keine Reduktion zu ein und demselben Imin stattfindet und dass Amine dieses Typs gute katalytische Ergebnisse erzielen.

Bei der *In situ*-Katalyse ist die Wahl des Prokatalysators von entscheidender Bedeutung. Abbildung 47 zeigt, dass von den vier als Prokatalysatoren getesteten Rutheniumverbindungen nur $\text{Ru}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}_2$ **P2** zu hohen Enantioselektivitäten und Umsätzen führt. Bei Ersatz des Triphenylphosphanliganden durch Dimethylsulfoxid oder das Chelatbisphosphan DIOP wird die katalytische Aktivität stark vermindert. Durch Kreuzungsexperimente und Testung verschiedener Additive wurde demonstriert, dass eine Mindestmenge von ein bis zwei Äquivalenten Triphenylphosphan für gute katalytische Aktivitäten und Enantioselektivitäten erforderlich ist, dass aber ein Überschuss beide erniedrigt.

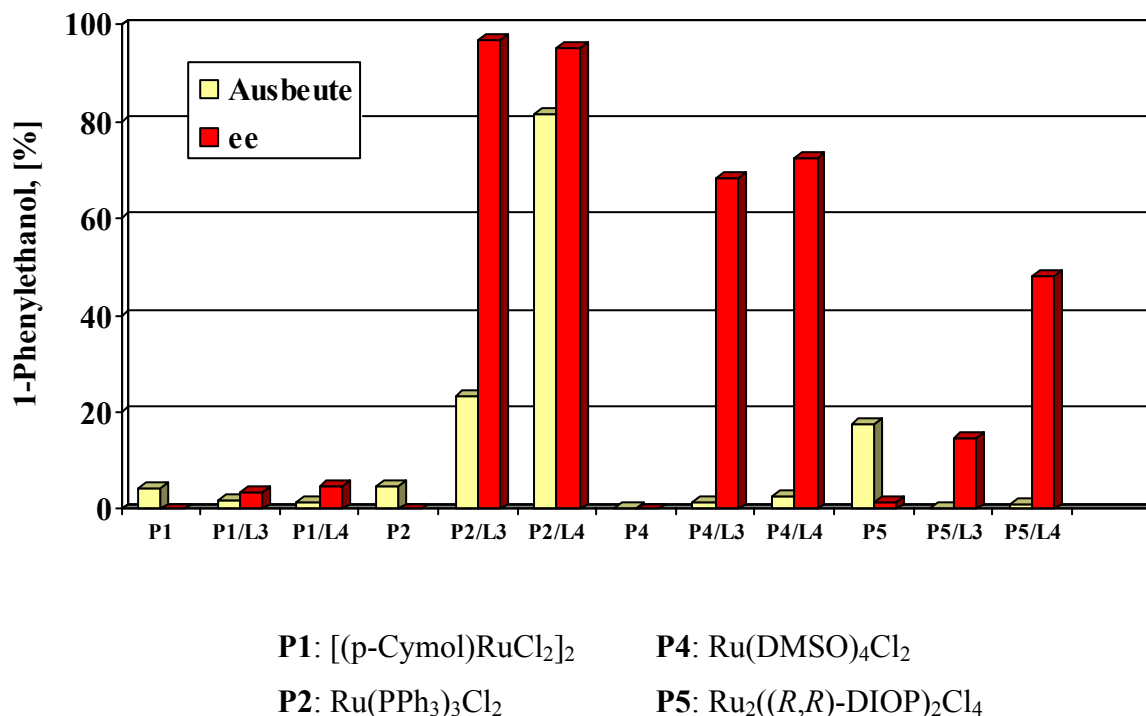


Abb. 47: Vergleich der Prokatalysatoren **P1**, **P2**, **P4** und **P5** einzeln und in Kombinationen mit den Liganden **L3** und **L4**. Dabei wurden **P1/L3** und **P1/L4** in Form der Komplexe **K8** und **K9** eingesetzt.

Die Reversibilität des Systems wurde anhand der kinetischen Racematspaltung von (±)-1-Phenylethanol mit dem Katalysator aus Ligand **L4** und **P2** untersucht. Das Reaktionsprofil weist keinen konstanten Selektivitätsfaktor auf, was auf eine Veränderung der katalytisch aktiven Spezies während der Reaktion oder auf das Vorliegen verschiedener, parallel katalysierender Spezies mit unterschiedlicher Lebensdauer schließen lässt. Nach ausreichend langer Reaktionszeit konnten 30 % des sekundären Alkohols in 96 % ee erhalten werden.

Ein aus dem *In situ*-Katalysesystem isolierter Feststoff wurde mit ESI-MS- und NMR-Spektroskopie untersucht. Lösungen des Feststoffs enthalten einen dimeren C₂-symmetrischen Hydridkomplex [**L4**Ru(PPh₃)₂H]₂ und einen monomeren Komplex [**L4**Ru(PPh₃)_nH] (n=1,2), bei dem Gleichgewichte zwischen **X1** (n=2) und **X2** (n=1) durch einen dissoziierenden Triphenylphosphanliganden möglich sind. Die bei Einsatz als Katalysator im Standardsystem erhaltenen Ausbeuten bis 67 % und Enantiomerenüberschüsse von 66 bis 70 % deuten darauf hin, dass hauptsächlich die deaktivierten Formen des eigentlichen Katalysators an der Reaktion beteiligt sind.

Zusammenfassung

Es wurden zwei Halbsandwich-Rutheniumkomplexe synthetisiert und charakterisiert (vgl. Abb. 48). In Lösung liegen jeweils beide Diastereomere bezüglich der Metallkonfiguration vor. In CDCl_3 bei Raumtemperatur betragen die Diastereomerenverteilungen 65:35 für **K1** und 58:42 für **K2**.

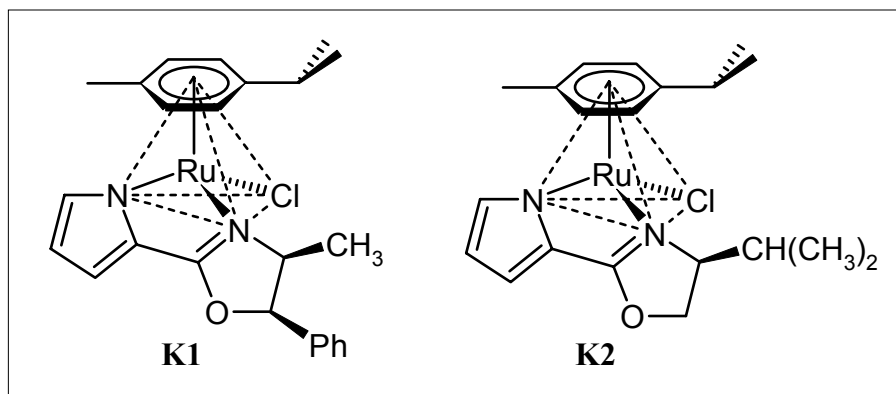


Abb. 48: Die Komplexe **K1** und **K2**. Abgebildet ist jeweils nur ein Diastereomer.

Die Molekülstruktur von Komplex **K1** konnte röntgenographisch aufgeklärt werden (vgl. Abb. 49). Der Komplex kristallisiert in der (S_{Ru}, S_{C4}, R_{C5}) -Konfiguration und ist bis $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ konfigurationsstabil. Bei höheren Temperaturen wandelt sich das (S_{Ru}, S_{C4}, R_{C5}) -Diastereomer in das Gleichgewichtsgemisch der (S_{Ru}, S_{C4}, R_{C5}) - und (R_{Ru}, S_{C4}, R_{C5}) -Diastereomere um. Es wurden mittels kinetischer Untersuchungen der Epimerisierungsreaktion deren Aktivierungsenthalpie ΔH^{\ddagger} von $79.5 (\pm 3.2) \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ und deren Aktivierungsentropie ΔS^{\ddagger} von $-23.3 (\pm 12.2) \text{ J}\cdot\text{K}^{-1}\cdot\text{mol}^{-1}$ ermittelt.

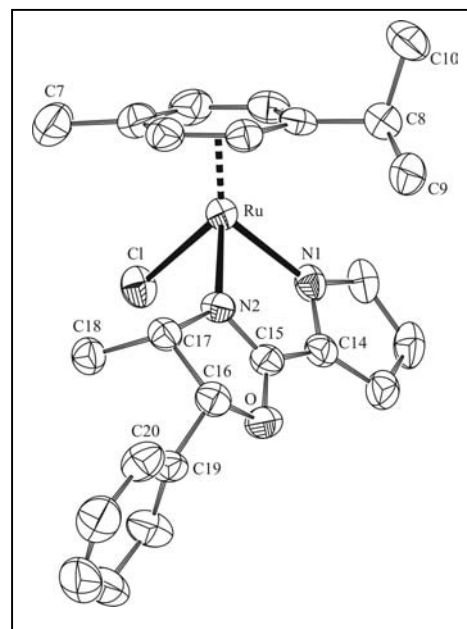


Abb. 49: Die Molekülstruktur von **K1**

Experimenteller Teil

Die Komplexe **K1** und **K2** wurden in drei Katalysesystemen getestet. Komplex **K2** erzielte in der Transferhydrierung von Acetophenon mit Ameisensäure/Triethylamin Ausbeuten bis zu 32 % und 43 % ee (*R*). Im Modellsystem mit 2-Propanol als Wasserstoffdonor fand keine Umsetzung statt. In der Diels-Alder-Cycloaddition von Cyclopentadien und Methacrolein bei Raumtemperatur ergaben **K2** (**K1**) nahezu quantitative Umsätze bei bevorzugter Bildung des *exo*-(*R*)-Produkts mit 92 % (90 %) de und 40 % (32 %) ee. Durch Erniedrigung der Reaktionstemperatur auf –50 °C konnten die Diastereoselektivität und Enantioselektivität der Reaktion auf 96 % de und 60 % (42 %) ee gesteigert werden.

7 Anhang

7.1 Kristallstrukturdaten von K1

Die Vermessung der Einkristalle erfolgte auf einem IPDS-Diffraktometer der Firma Stoe & Cie GmbH. Es wurde Mo-K α -Strahlung ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) und ein Graphit-Monochromator verwendet. Die Strukturen wurden mit Hilfe der Programme SIR-97 und SHELXL-97 gelöst und verfeinert.¹³³ Die Auswertung und Visualisierung erfolgte mit den Programmen Diamond 2.1c der Firma Crystal Impact GbR und PLATON für Windows.¹³⁴

Summenformel:	C ₂₄ H ₂₇ ClN ₂ ORu \times C ₇ H ₈
Molmasse [g·mol ⁻¹]:	496.01 + 92.12
Farbe und Habitus der Kristalle:	orange Prismen
Größe [mm \times mm \times mm]:	0.32 \times 0.24 \times 0.20
Kristallsystem, Raumgruppe:	orthorhombisch, <i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Gitterkonstanten <i>a</i> , <i>b</i> , <i>c</i> [Å]:	15.4673(12), 15.5884(10), 11.8413(8)
α , β , γ [°]:	90, 90, 90
<i>Z</i> , <i>V</i> [Å ³], ρ_{ber} [g·cm ⁻³]:	4, 2855.1(3), 1.368
Absorptionskoeffizient μ [mm ⁻¹]:	0.668
F (000):	1216
Messtemperatur [K]:	173(1)
Messbereich Θ [°]:	2.16-25.72

Zahl der gemessenen Reflexe:	39821, 5433 unabhängige
Restelektronendichte [$\text{e} \cdot \text{\AA}^{-3}$]:	min. -0.226 , max. 0.662
R_1 [$I > 2\sigma_I$], wR_2 [$I > 2\sigma_I$]:	0.0324 , 0.0647
absoluter Strukturparameter:	$-0.03(3)$

7.2 Abkürzungsverzeichnis

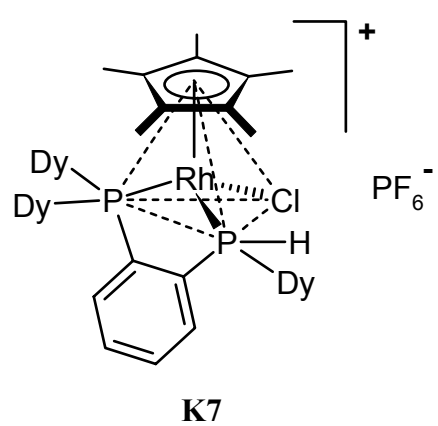
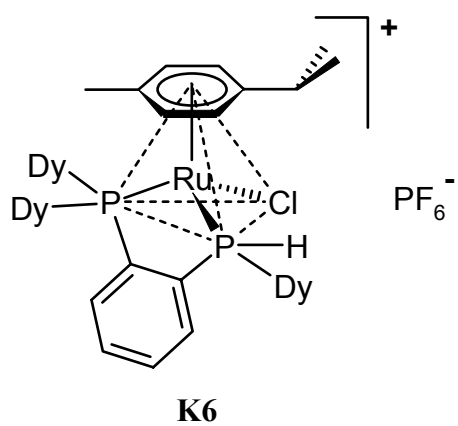
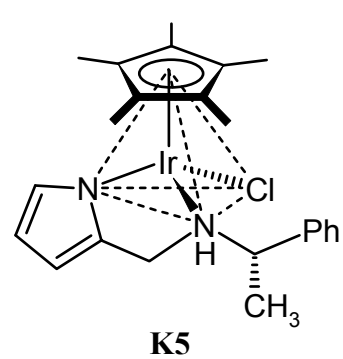
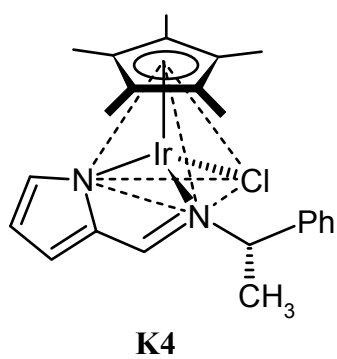
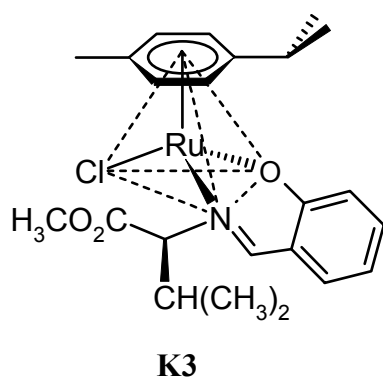
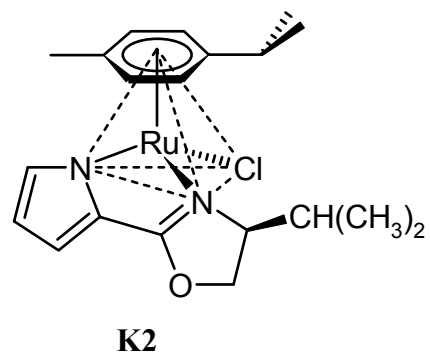
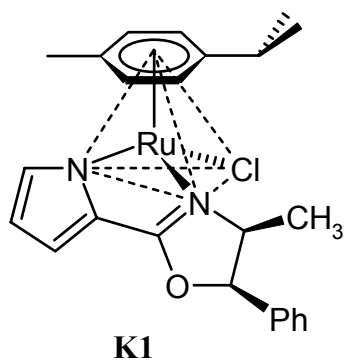
Abb.	Abbildung
abs.	absolut
(<i>R,R</i>)-Actinol	(4 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-4-Hydroxy-2,2,6-trimethylcyclohexanon
Äq.	Äquivalent
(<i>S</i>)-BINAL-H	(<i>S</i>)-(2,2'-Dihydroxy-1,1'-binaphthyl)ethoxylithiumaluminiumhydrid
(<i>S</i>)-BINAP	(<i>S</i>)-2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl
BINOL	2,2'-Dihydroxy-1,1'-binaphthyl
(<i>S,S</i>)-BPPM	(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)- <i>N</i> - <i>tert</i> -butoxycarbonyl-4-diphenylphosphanyl-2-diphenylphosphanyl-methylpyrrolidin
box	Bisoxazolin
COD	1,5-Cyclooctadien
Cp [*]	Pentamethylcyclopentadienyl
(<i>S</i>)-DAIPEN	(2 <i>S</i>)-1,1'-Dianisyl-2-isopropylethylendiamin
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
de	<i>diastereomeric excess</i>
dest.	destilliert
(<i>R,R</i>)-DIOP	(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2,2-Dimethyl-4,5-bis(diphenylphosphanylmethyl)-1,3-dioxolan
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
ee	<i>enantiomeric excess</i>
ESI	<i>electron spray ionisation</i>
FD	<i>field desorption</i>
FID	Flammenionisationsdetektor

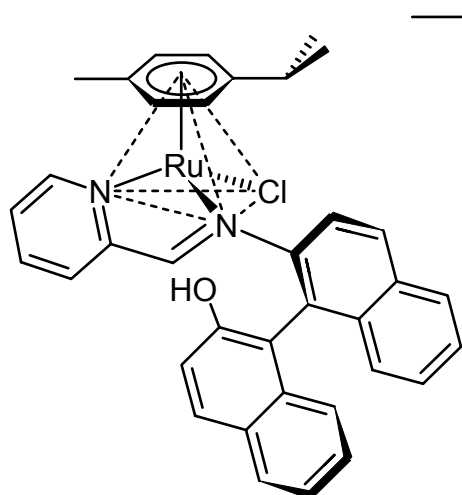
GC	Gaschromatograph, Gaschromatographie
h	Planck'sches Wirkungsquantum, $6.62608 \times 10^{-34} \text{ J}\cdot\text{s}^{-1}$
hfc	(3-Heptafluorpropyl)hydroxymethylencampher
HMentCpNP	2-[(1 <i>S</i>)-2-Cyclopentadien-2-yl-1-diphenylphosphanyl-2-methylpropyl]- 6-[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2-isopropyl-5-methylcyclohexyloxy]pyridin
(IPC) ₂ BCL	Diisopinocampheylchloroboran
ⁱ Pr	Isopropyl
Kat.	Katalysator
k_B	Boltzmann-Konstante, $1.38066 \times 10^{-23} \text{ J}\cdot\text{K}^{-1}$
KO ^t Bu	Kalium- <i>tert</i> -butanolat
(<i>R</i>)-Levodion	(6 <i>R</i>)-2,2,6-Trimethyl-1,4-cyclohexandion
Lit.	Literatur
M	molar, mol/l
Me	Methyl
MPV-Reduktion	Meerwein-Ponndorf-Verley-Reduktion
MS	Massenspektrum, Massenspektrometrie
NLE	Nichtlinearer Effekt
N [^] N	zweizähniger Stickstoff-Chelatligand
(<i>S</i>)-NOBIN	(<i>S</i>)-2-Hydroxy-2'-amino-1,1'-binaphthyl
(<i>S</i>)-NOMBIN	(<i>S</i>)-2-Methoxy-2'-amino-1,1'-binaphthyl
PE	Petrolether
Ph	Phenyl
ppm	<i>parts per million</i>
Py	2-Pyridinyl
Pymox	Pyridinmonooxazolin
R	allgemeine Gaskonstante, $8.31451 \text{ J}\cdot\text{K}^{-1}\cdot\text{mol}^{-1}$
synth.	synthetisch
T, Temp.	Temperatur
^t Bu	<i>tert</i> -Butyl
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl
<i>tert</i>	tertiär
THF	Tetrahydrofuran
TMAO	Trimethylaminoxid
TMS	Tetramethylsilan

Experimenteller Teil

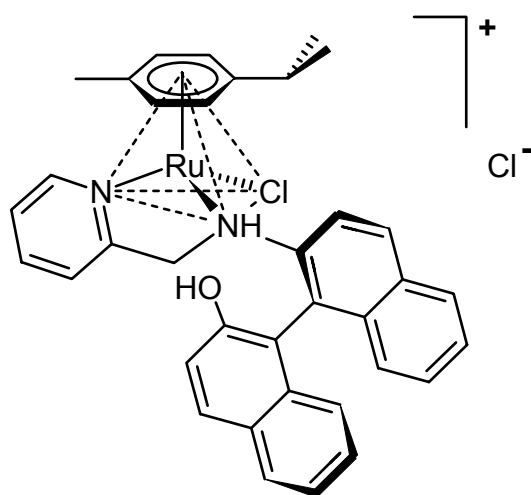
<i>tof</i>	<i>turnover frequency</i>
<i>ton</i>	<i>turnover number</i>
(<i>S,S</i>)-TsDPEN	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-N-Toluolsulfonyl-1,2-diphenylethylendiamin
(<i>S,S</i>)-TsDPEN–H ⁺	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-N-Toluolsulfonyl-1,2-diphenylethylendiamin/Monoanion
(<i>S,S</i>)-TsDPEN–2H ⁺	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-N-Toluolsulfonyl-1,2-diphenylethylendiamin/Dianion
TsEN	N-Toluolsulfonylethylendiamin
u. a.	unter anderem
u. U.	unter Umständen
vgl.	vergleiche
(<i>S</i>)-XYLBINAP	(<i>S</i>)-2,2'-Bis(dixylylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl

7.3 Formelübersicht

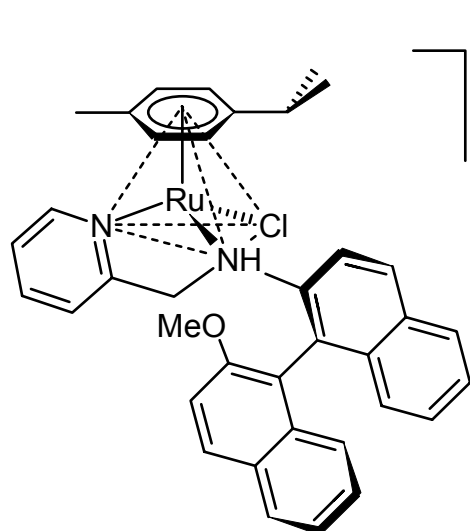




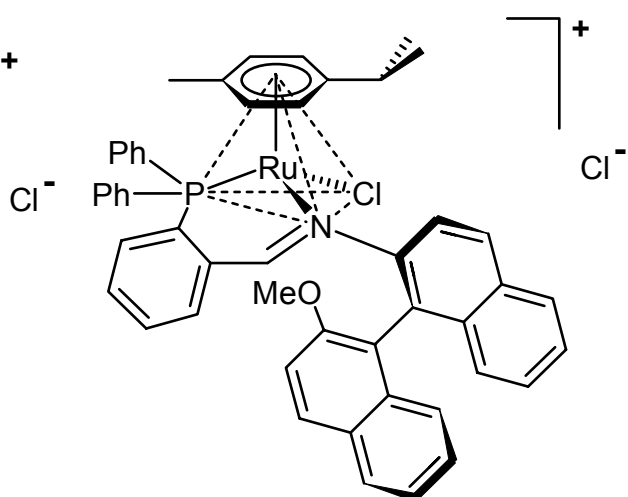
K8



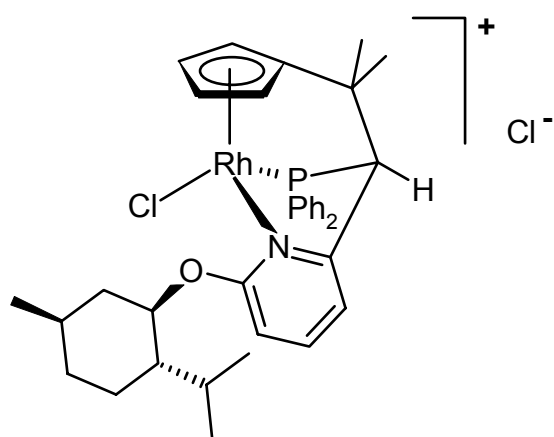
K9



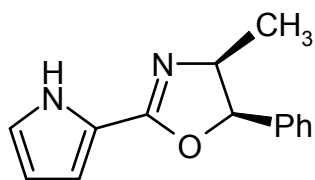
K10



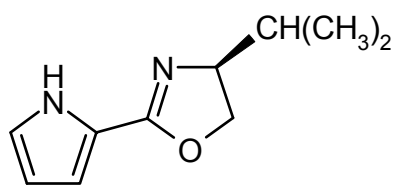
K11



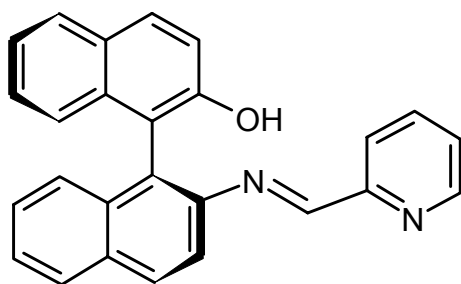
K12



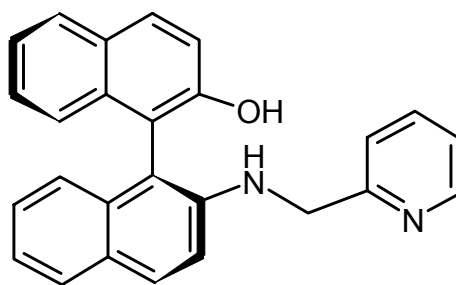
L1



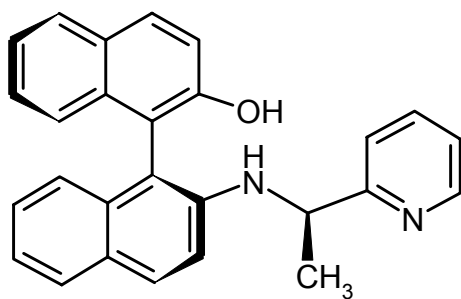
L2



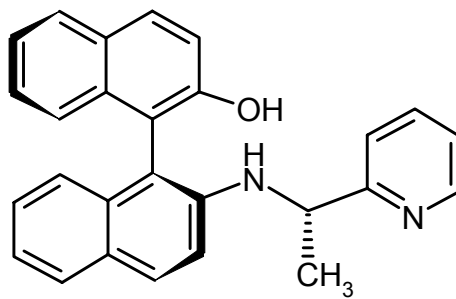
L3



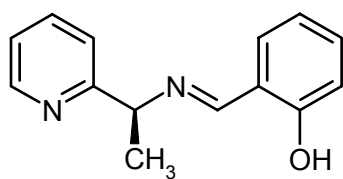
L4



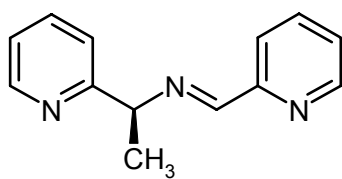
(S,R)-L5



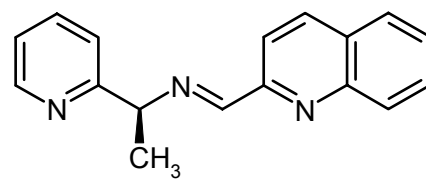
(S,S)-L5



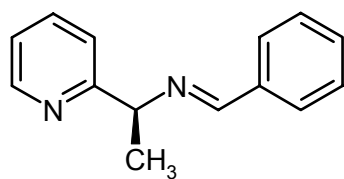
L6



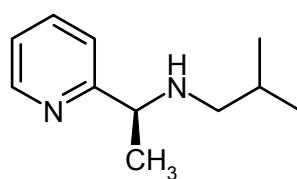
L7



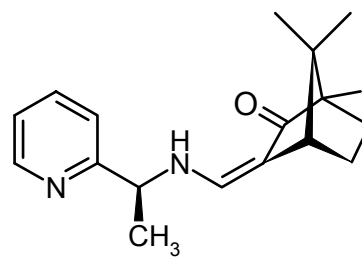
L8



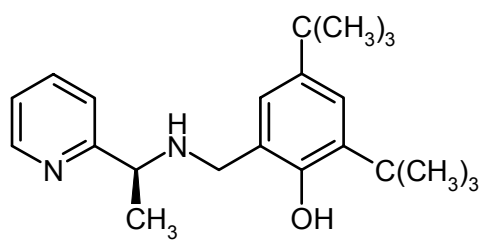
L9



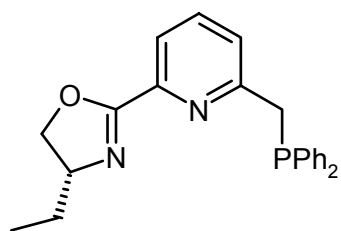
L10



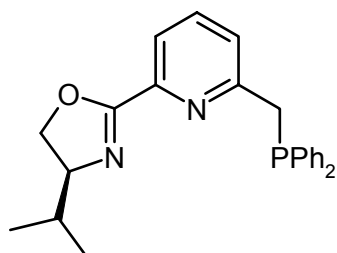
L11



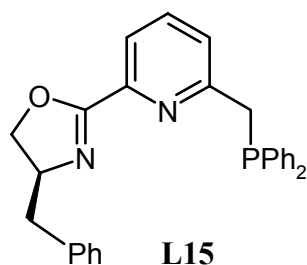
L12



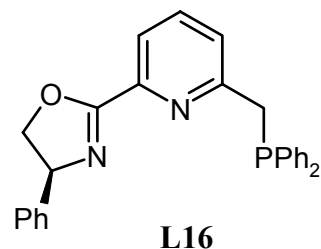
L13



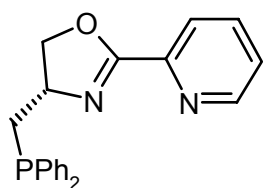
L14



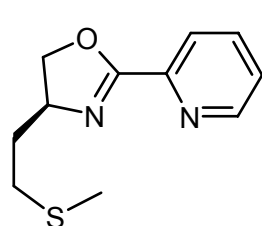
L15



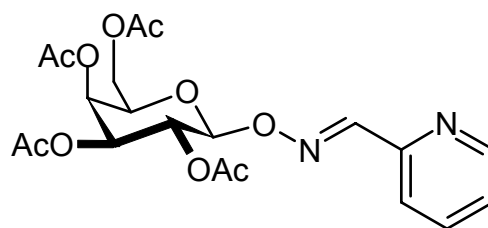
L16



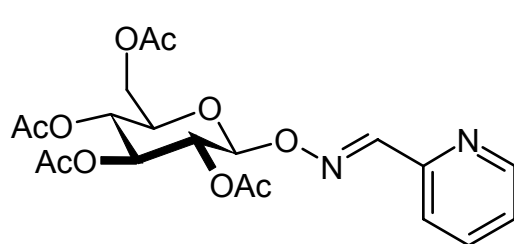
L17



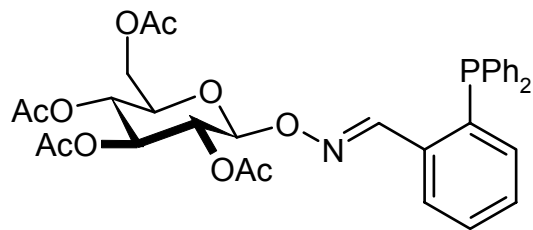
L18



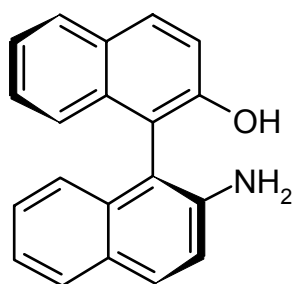
L19



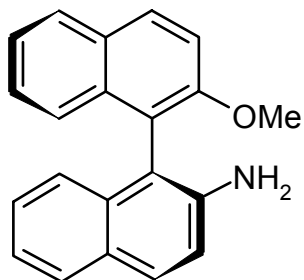
L20



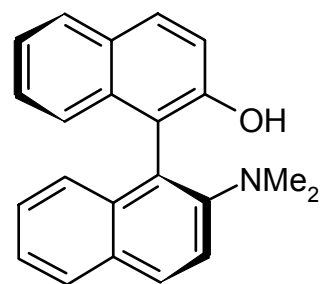
L21



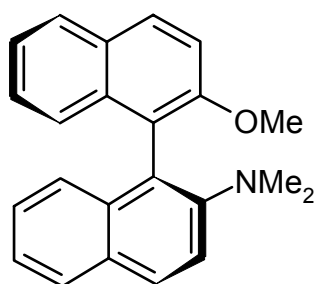
L22



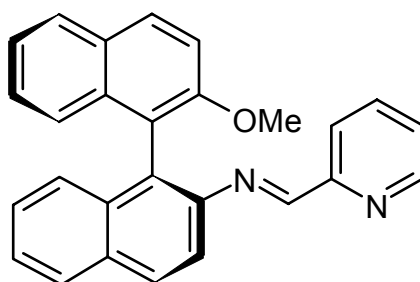
L23



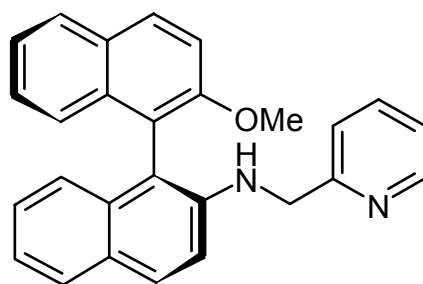
L24



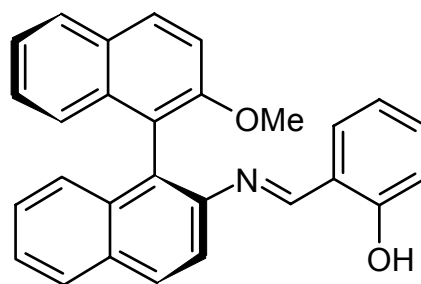
L25



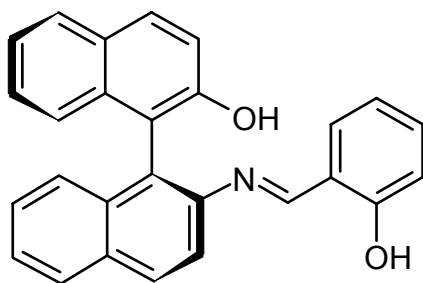
L26



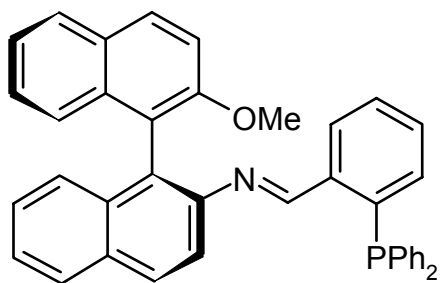
L27



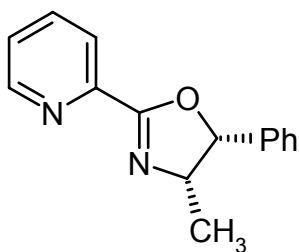
L28



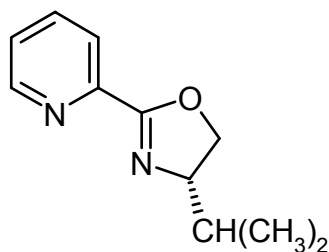
L29



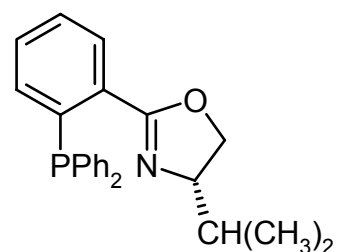
L30



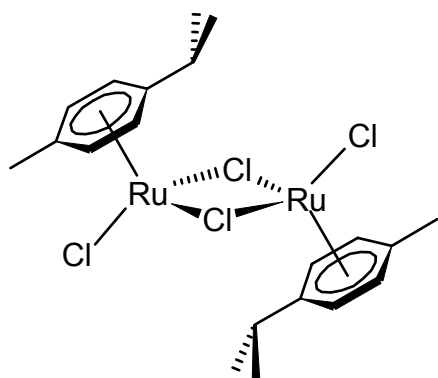
L31



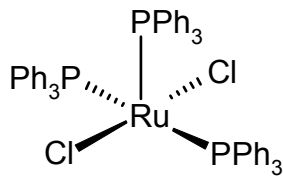
L32



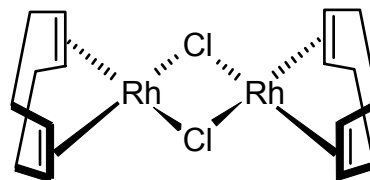
L33



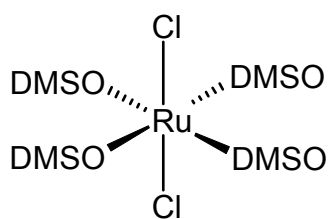
P1



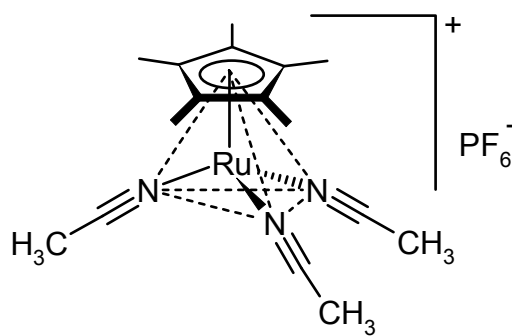
P2



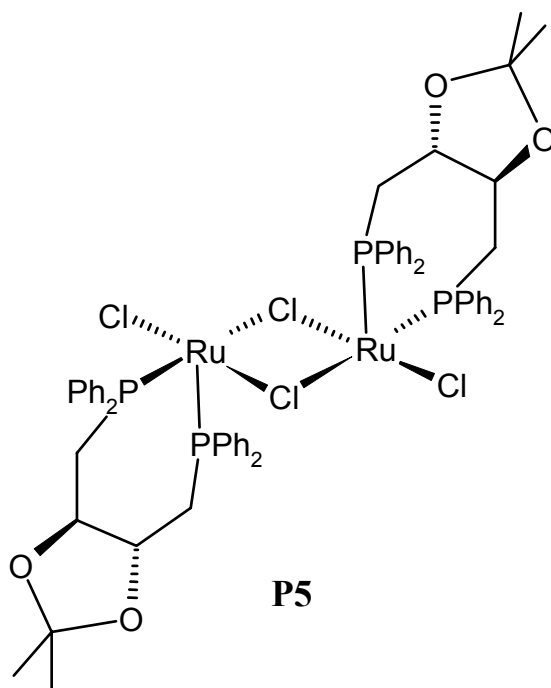
P3



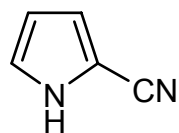
P4



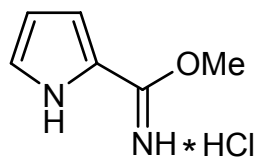
P6



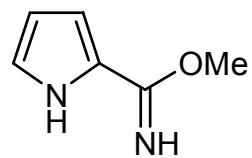
P5



V1



V2



V3

7.4 Literaturverzeichnis

- [1] S. C. Stinson, *Chem. Eng. News* **2001**, 79(20), 45;
- [2] S. C. Stinson, *Chem. Eng. News* **1992**, 70(39), 46;
- [3] H. Nozaki, S. Moriuti, H. Takaya, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 5239;
- [4] H. Brunner, W. Zettlmeier, *Handbook of Enantioselective Catalysis, Vol. I & II*, VCH, Weinheim, **1993**;
- [5] a) W. S. Knowles, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 2096, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1998; b) R. Noyori, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 2108, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2008; c) K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 2096, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2024; d) <http://www.nobel.se>;
- [6] B. Cornils, W. A. Herrmann, *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds, Vol. I, II & III, 2. Auflage*, VCH, Weinheim, **2002**;
- [7] a) R. Noyori, I. Tomino, Y. Tanimoto, M. Nishizawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 6709; b) R. Noyori, I. Tomino, M. Yamada, M. Nishizawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 6717;
- [8] M. M. Midland, S. Greer, A. Tramontano, S. A. Zderik, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 2352;
- [9] H. C. Brown, J. Chandrasekharan, P. V. Ramachandran, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 1539;
- [10] E. J. Corey, C. J. Helal, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2092, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1986;
- [11] T. Nagata, K. Yorozu, T. Yamada, T. Mukaiyama, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 2309, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 2145;
- [12] K. Yamamoto, T. Hayashi, M. Kumada, *J. Organomet. Chem.* **1972**, 46, C65;
- [13] a) H. Brunner, G. Riepl, *Angew. Chem.* **1982**, 94, 369, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, 21, 37; b) H. Brunner, B. Reiter, G. Riepl, *Chem. Ber.* **1984**, 117, 1330; c) H. Brunner, R. Becker, G. Riepl, *Organometallics* **1984**, 3, 1354; d) H. Brunner, U. Obermann, *Chem. Ber.* **1989**, 122, 499; e) H. Brunner, P. Brandl, *J. Organomet. Chem.* **1990**, 390, C81; f) H. Brunner, P. Brandl, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 919;
- [14] H. Nishiyama, M. Kondo, T. Nakamura, K. Itoh, *Organometallics* **1991**, 10, 500;

- [15] H. U. Blaser, C. Malan, B. Pugin, F. Spindler, H. Steiner, M. Studer, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 103;
- [16] a) W. S. Knowles, M. J. Sabacky, *Chem. Commun.* **1968**, 1445; b) L. Horner, H. Siegel, H. Büthe, *Angew. Chem.* **1968**, 80, 1034, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, 7, 942;
- [17] a) T. P. Dang, H. B. Kagan, *Chem. Commun.* **1971**, 481; b) T. P. Dang, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6429;
- [18] R. Noyori, M. Ohta, Y. Hsiao, M. Kitamura, T. Ohta, H. Takaya, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 7117;
- [19] H. Kumobayashi, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1996**, 115, 201;
- [20] R. Noyori, T. Ohkuma, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 40, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 40;
- [21] a) G. Zassinovich, G. Mestroni, S. Gladiali, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1051; b) M. J. Palmer, M. Wills, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 2045;
- [22] D. Evans, J. A. Osborn, F. H. Jardine, G. Wilkinson, *Nature* **1965**, 208, 1203;
- [23] Y. Sasson, J. Blum, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 24, 2167;
- [24] a) M. E. Vol'pin, V. P. Kukolev, V. O. Chernyshev, I. S. Kolomnikov, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 4435; b) K. Nanjo, M. Sekiya, *Chem. Pharm. Bull.* **1979**, 27, 198;
- [25] a) H. Brunner, W. Leitner, *Angew. Chem.* **1988**, 100, 1231, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 1180; b) H. Brunner, E. Graf, W. Leitner, K. Wutz, *Synthesis* **1989**, 743;
- [26] S. Hashiguchi, A. Fuji, J. Takehara, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 7562;
- [27] S. J. Nordin, P. Roth, T. Tarnai, D. A. Alonso, P. Brandt, P. G. Andersson, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 1431;
- [28] a) Co(II): R. ter Halle, A. Bréhéret, E. Schulz, C. Pinel, M. Lemaire, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 2101; b) Ni(II): M. D. Le Page, B. R. James, *Chem. Commun.* **2000**, 1647; c) Sm(III): D. A. Evans, S. G. Nelson, M. R. Gagné, A. R. Muci, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9800;
- [29] a) H. Meerwein, R. Schmidt, *Liebigs Ann. Chem.* **1925**, 444, 221; b) A. Verley, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1925**, 37, 537; c) W. Ponndorf, *Angew. Chem.* **1926**, 39, 138;
- [30] R. V. Oppenauer, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1937**, 56, 137;

- [31] E. J. Campbell, H. Zhou, S. T. Nguyen, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1062, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1020;
- [32] S. Komiya, *Synthesis of Organometallic Compounds: A Practical Guide*, John Wiley & Sons Ltd., Chichester, **1997**;
- [33] a) H. Brunner, T. Zwack, M. Zabel, W. Beck, A. Böhm, *Organometallics* **2003**, *22*, 1741; b) H. Brunner, M. Prommesberger, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3231; c) H. Frauenrath, T. Philipps, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 261, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 274; d) H. Frauenrath, S. Reim, A. Wiesner, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1103; e) H. Frauenrath, D. Brethauer, S. Reim, M. Maurer, G. Raabe, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 176, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 177;
- [34] T. J. Seiders, D. W. Ward, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3225;
- [35] B. M. Trost, D. Toste, A. B. Pinkerton, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2067;
- [36] a) A. J. Davenport, D. L. Davies, J. Fawcett, S. A. Garrat, D. R. Russell, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2000**, 4432; b) D. L. Davies, J. Fawcett, S. A. Garrat, D. R. Russell, *Organometallics* **2001**, *20*, 3029; c) A. J. Davenport, D. L. Davies, J. Fawcett, D. R. Russell, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2001**, 1500; d) D. L. Davies, J. Fawcett, S. A. Garrat, D. R. Russell, *Chem. Commun.* **1997**, 1351; e) E. P. Kündig, C. M. Saudan, V. Alezra, F. Viton, G. Bernardinelli, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4613, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4481; f) E. P. Kündig, C. M. Saudan, G. Bernardinelli, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1297, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1219; g) J. W. Faller, A. Lavoie, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *630*, 17; h) J. W. Faller, B. J. Grimmond, *Organometallics* **2001**, *20*, 2454; i) J. W. Faller, B. J. Grimmond, D. G. D'Alliessi, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2524;
- [37] a) Y. Matsushima, K. Onitsuka, T. Kondo, T. Mitsudo, S. Takahashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10405; b) B. M. Trost, P. L. Fraise, Z. T. Ball, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1101, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1059;
- [38] a) R. Zhang, W. Y. Yu, K. Y. Wong, C. M. Che, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8145; b) R. M. Stoop, S. Bachmann, M. Valentini, A. Mezzetti, *Organometallics* **2000**, *19*, 4117; c) N. End, A. Pfaltz, *Chem. Commun.* **1998**, 589;
- [39] a) H. Nishiyama, Y. Itoh, H. Masamune, S. B. Park, K. Itoh, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2223; b) H. Nishiyama, Y. Itoh, Y. Sugawara, H. Matsumoto, K. Aoki, K. Itoh, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 1247; c) S. B. Park, N. Sakata, H. Nishiyama, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 303;

- [40] M. Hennig, K. Püntener, M. Scalone, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1849;
- [41] Eur. Pat. Appl. **1999**, Patent No. EP 915076;
- [42] a) Y. Yamano, Y. Wanatabe, N. Wanatabe, M. Ito, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2002**, 2833; b) K. Everaere, J. L. Scheffler, A. Mortreux, J. F. Carpentier, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1899; c) H. Yamashita, T. Ohtani, S. Morita, K. Otsubo, K. Kan, J. Matsubara, K. Kitano, U. Yoshikazu, M. Uchida, F. Tabusa, *Heterocycles* **2002**, *56*, 123; d) B. Mohar, A. Valleix, J. R. Desmurs, M. Felemez, A. Wagner, C. Mioskowski, *Chem. Commun.* **2001**, 2572; e) A. Kawamoto, M. Wills, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3257; f) G. J. Meuzelaar, M. C. van Vliet, L. Maat, R. A. Sheldon, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2315; g) E. Vedejs, P. Trapencieris, E. Suna, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6724; h) N. J. Alcock, I. Mann, P. Peach, M. Wills, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2485;
- [43] C. S. Cho, B. T. Kim, T. J. Kim, S. C. Shim, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 9020;
- [44] A. Hätzelt, S. Laschat, *Can. J. Chem.* **2002**, *80*, 1327;
- [45] D. J. Cross, J. A. Kenny, I. Houson, L. Campbell, T. Walsgrove, M. Wills, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1801;
- [46] a) K. Mashima, T. Abe, K. Tani, *Chem. Lett.* **1998**, 1199; b) K. Mashima, T. Abe, K. Tani, *Chem. Lett.* **1998**, 1201;
- [47] T. Langer, G. Helmchen, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1381;
- [48] A. J. Sandee, D. G. Petra, J. N. Reek, P. C. Kramer, P. W. van Leeuwen, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1202;
- [49] S. Laue, L. Greiner, J. Wöltinger, A. Liese, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 711;
- [50] a) Y. C. Chen, T. F. Wu, J. G. Deng, H. Liu, Y. Z. Jiang, M. C. Choi, A. S. Chan, *Chem. Commun.* **2001**, 1488; b) Y. C. Chen, T. F. Wu, J. G. Deng, H. Liu, X. Cui, J. Zhu, Y. Z. Jiang, M. C. Choi, A. S. Chan, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5301;
- [51] a) N. E. Leadbeater, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2168; b) A. Rolland, D. Hérault, F. Touchard, C. Saluzzo, R. Duval, M. Lemaire, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 811; c) J. X. Gao, X. D. Yi, C. L. Tang, P. P. Xu, H. L. Wan, *Polym. Adv. Technol.* **2001**, *12*, 716; d) E. Breyse, C. Pinel, M. Lemaire, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 897;
- [52] a) F. Touchard, F. Fache, M. Lemaire, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3787; b) C. Saluzzo, R. ter Halle, F. Touchard, F. Fache, E. Schulz, M. Lemaire, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *603*, 30;
- [53] K. Polborn, K. Severin, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 4604;

- [54] D. Maillard, C. Nguetack, G. Pozzi, S. Quici, B. Valadé, D. Sinou, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2881;
- [55] C. Comyns, N. Karodia, S. Zeler, J. A. Andersen, *Catalysis Letters* **2000**, *67*, 113;
- [56] C. Bubert, J. Blacker, S. M. Brown, J. Crosby, S. Fitzjohn, J. P. Muxworthy, T. Thorpe, J. M. Williams, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4037;
- [57] H. Y. Rhyoo, H. J. Park, W. H. Suh, Y. K. Chung, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 269;
- [58] H. Y. Rhyoo, H. J. Park, Y. K. Chung, *Chem. Commun.* **2001**, 2064;
- [59] a) W. Stampfer, B. Kosjek, C. Moitzi, W. Kroutil, K. Faber, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1056, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1014; b) Y. Yasohara, N. Kizaki, J. Hasegawa, M. Wada, M. Kataoka, S. Shimizu, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1713; c) A. Hage, D. G. Petra, J. A. Field, D. Schipper, J. P. Wijnberg, P. C. Kramer, J. N. Reek, P. W. van Leeuwen, R. Wever, H. E. Schoemaker, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1025;
- [60] a) K. J. Haack, S. Hashiguchi, A. Fujii, T. Ikariya, R. Noyori, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 297, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 285; b) S. Hashiguchi, A. Fujii, K. J. Haack, K. Matsumura, T. Ikariya, R. Noyori, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 300, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 288;
- [61] H. Adkins, R. M. Eloffson, A. G. Rossow, C. C. Robinson, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 3622;
- [62] a) Y. R. Laxmi, J. E. Bäckvall, *Chem. Commun.* **2000**, 611; b) J. E. Bäckvall, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *652*, 105;
- [63] a) M. Nishio, M. Hirota, Y. Umezawa, *The CH/ π Interaction, Evidence, Nature and Consequences*, Wiley VCH, New York, **1998**;
- [64] Siehe auch „ β -Phenyleffekt“: a) H. Brunner, D. K. Rastogi, *Inorg. Chem.* **1980**, *19*, 891; b) H. Brunner, *Angew. Chem.* **1983**, *95*, 921, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1983**, *22*, 897;
- [65] R. Noyori, M. Yamakawa, S. Hashiguchi, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7931;
- [66] a) M. Yamakawa, H. Ito, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1466; b) D. A. Alonso, P. Brandt, S. J. Nordin, P. G. Andersson, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9580;
- [67] A. Fujii, S. Hashiguchi, N. Uematzu, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2521;
- [68] R. Hartmann, P. Chen, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3693, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3581;

- [69] E. Graf, W. Leitner, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 8, 623;
- [70] W. Leitner, Dissertation, Universität Regensburg **1989**;
- [71] a) H. Brunner, K. Kramler, *Synthesis* **1991**, 1121; b) R. C. Larock, P. L. Johnson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1368; c) D. Drago, P. S. Pregosin, *Organometallics* **2002**, 21, 1208; d) J. C. Namyslo, D. E. Kaufmann, *Chem. Ber./Recueil* **1997**, 130, 1327;
- [72] a) M. C. Daga, M. Taddei, G. Varchi, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5191; b) H. L. Sham, C. Zhao, L. Li, D. A. Betebenner, A. Saldivar, S. Vasavanonda, D. J. Kempf, J. Plattner, D. W. Norbeck, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 3101; c) D. C. Gowda, K. Abiraj, P. Augustine, *Lett. Pept. Science* **2002**, 9, 43;
- [73] a) W. Leitner, J. M. Brown, H. Brunner, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 152;
- [74] a) S. Lange, W. Leitner, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2002**, 752; b) N. Tanchoux, C. de Bellefon, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 1495;
- [75] a) B. Hassler, Dissertation, Universität Regensburg **1997**; b) H. Brunner, B. Hassler, *Z. Naturforsch.* **1998**, 53 b, 476;
- [76] a) R. S. Cahn, C. K. Ingold, V. Prelog, *Angew. Chem.* **1966**, 78, 413, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1966**, 5, 385; b) C. Lecomte, Y. Dusauroy, J. Protas, J. Tirouflet, A. Dormond, *J. Organomet. Chem.* **1974**, 73, 67; c) H. Brunner, *Enantiomer* **1997**, 2, 133;
- [77] Zu Diastereomeren in Einkristallen siehe: H. Brunner, M. Weber, M. Zabel, T. Zwack, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 1903, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1859;
- [78] R. B. Jordan, *Mechanismen anorganischer und metallorganischer Reaktionen*, Teubner Verlag, Stuttgart, **1994**, 59;
- [79] J. D. Atwood, *Inorganic and Organometallic Mechanisms*, Brooks & Cole, Monterey, **1985**, 16;
- [80] H. Brunner, R. Oeschey, B. Nuber, *Organometallics* **1996**, 15, 3616;
- [81] H. Brunner, T. Neuhierl, B. Nuber, *J. Organomet. Chem.* **1998**, 563, 173;
- [82] M. Weber, Dissertation, Universität Regensburg **2002**;
- [83] H. Brunner, F. Henning, M. Weber, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 37;
- [84] H. Yamada, T. Kawate, A. Nishida, M. Nagakawa, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8821;
- [85] F. Henning, Diplomarbeit, Universität Regensburg **2000**;
- [86] T. Zwack, Dissertation, Universität Regensburg **2002**;
- [87] A. Köllnberger, Diplomarbeit, Universität Regensburg **1999**;

- [88] A. Köllnberger, unveröffentlichte Ergebnisse;
- [89] J. X. Gao, T. Ikariya, R. Noyori, *Organometallics* **1996**, *15*, 1087;
- [90] I. Grau, unveröffentlichte Ergebnisse;
- [91] H. Brunner, F. Henning, M. Weber, M. Zabel, D. Carmona, F. J. Lahoz, *Synthesis* **2003**, 1091;
- [92] T. J. Geldbach, P. S. Pregosin, *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 3937;
- [93] A. Köllnberger, Dissertation, Universität Regensburg **2002**;
- [94] M. Niemetz, Dissertation, Universität Regensburg **2001**;
- [95] C. Zettler, Dissertation, Universität Regensburg **2002**;
- [96] a) H. Brunner, M. Schönherr, M. Zabel, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2671;
b) H. Brunner, M. Schönherr, M. Zabel, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1115;
- [97] M. Schönherr, Dissertation, Universität Regensburg **2002**;
- [98] Zur Synthese siehe: R. M. Heintz, D. Forster, D. E. Morris, *Inorg. Synth.* **1989**, *28*, 88;
- [99] X. Zhang, PCT Int. Appl. (2001), WO 0100581;
- [100] K. Ohkubo, K. Hirata, K. Yoshinaga, M. Okada, *Chem. Lett.* **1976**, 183;
- [101] J. W. Faller, A. R. Lavoie, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3703
- [102] J. W. Faller, A. R. Lavoie, *Organometallics* **2002**, *21*, 2010;
- [103] a) A. Dijksman, J. M. Elzinga, Y. X. Li, I. W. Arends, R. A. Sheldon, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 879; b) B. A. Persson, A. L. Larsson, M. Le Ray, J. E. Bäckvall, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1645; c) O. Pàmies, A. H. Éll, J. S. Samec, N. Hermanns, J. E. Bäckvall, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4699;
- [104] a) A. Horeau, *Tetrahedron* **1975**, *31*, 1307; b) J. Brandt, C. Jochum, I. Ugi, P. Jochum, *Tetrahedron* **1977**, *33*, 1353; c) H. B. Kagan, J. C. Fiaud, *Topics in Stereochemistry* **1988**, *18*, 249;
- [105] C. Girard, H. B. Kagan, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3088, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2922 und darin zitierte Literatur;
- [106] Y. N. Belokon, K. A. Kochentkov, T. D. Churkina, N. S. Ikonnikov, O. V. Larionov, S. R. Harutyunyan, S. Vyskočil, M. North, H. B. Kagan, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2002, *Angew. Chem Int. Ed.* **2001**, *40*, 1948;
- [107] Zur Synthese siehe: I. P. Evans, A. Spencer, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1973**, 204;
- [108] Zur Synthese siehe: A. M. Joshi, I. S. Thorburn, S. J. Rettig, B. R. James, *Inorg. Chim. Acta* **1992**, *198-200*, 283;

- [109] J. Louie, R. H. Grubbs, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 253, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 247;
- [110] G. Wilkinson, *Comprehensive Coordination Chemistry*, Vol. 5, Pergamon, Oxford, **1987**, 583;
- [111] M. K. Mahanthappa, K. W. Huang, A. P. Cole, R. M. Waymouth, *Chem. Commun.* **2002**, 502 und darin zitierte Literatur;
- [112] Zur Darstellung des wasserfreien Trimethylaminoxids siehe: J. A. Soderquist, C. L. Anderson, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3961;
- [113] R. K. Poddar, U. Agarwala, *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1973**, *35*, 567;
- [114] C. W. Jung, J. D. Fellmann, P. E. Garrou, *Organometallics* **1983**, *2*, 1042;
- [115] a) T. Nishiguchi, *J. Mol. Catal.* **1989**, *54*, 31; b) B. R. James, L. D. Markham, D. K. Wang, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, 439;
- [116] W. K. Wong, X. P. Chen, W. X. Pan, K. P. Guo, W. Y. Wong, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2002**, 231;
- [117] a) J. X. Gao, P. P. Xu, X. D. Yi, C. B. Yang, H. Zhang, S. H. Cheng, H. L. Wan, K. R. Tsai, T. Ikariya, *J. Mol. Catal. A* **1999**, *147*, 105; b) Y. Jiang, Q. Jiang, X. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3817; c) P. Gamez, F. Fache, M. Lemaire, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 705; d) D. G. Petra, P. C. Kramer, P. W. Van Leeuwen, K. Goubitz, A. M. Van Loon, J. G. De Vries, H. E. Schoemaker, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1999**, 2335; e) C. G. Frost, P. Mendonça, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1845; f) Y. B. Zhou, F. Y. Tang, H. D. Xu, X. Y. Wu, J. A. Ma, Q. L. Zhou, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 469;
- [118] D. Carmona, M. P. Lamata, F. Viguri, I. Dobrinovich, F. J. Lahoz, L. A. Oro, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 499;
- [119] Zur Synthese von **P6** siehe: B. Steinmetz, W. A. Schenk, *Organometallics* **1999**, *18*, 943 und darin zitierte Literatur;
- [120] H. Brunner, U. Obermann, P. Wimmer, *J. Organomet. Chem.* **1986**, *316*, C1;
- [121] a) E. J. Corey, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1724, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1650; b) K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, T. Montagnon, G. E. Vassilikogiannakis, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1742, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1668;
- [122] O. Diels, K. Alder, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1928**, *460*, 98;
- [123] Erstmals wurde bei Aluminium(III)-chlorid die katalytische Wirkung gefunden: P. Yates, P. Eaton, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4436;

- [124] Zum Mechanismus siehe: J. Sauer, R. Sustmann, *Angew. Chem.* **1980**, 92, 773, *Angew. Chem Int. Ed. Engl.* **1980**, 19, 779 und darin zitierte Literatur;
- [125] a) R. B. Woodward, R. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1969**, 81, 797, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, 8, 781;
- [126] a) E. J. Corey, N. Imai, H. Y. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 728; b) E. J. Corey, K. Ishihara, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6807; c) D. A. Evans, S. J. Miller, T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 6460;
- [127] D. A. Evans, J. A. Murry, P. von Matt, R. D. Norcross, S. J. Miller, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 864, *Angew. Chem Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 798;
- [128] D. Carmona, M. P. Lamata, L. A. Oro, *Coord. Chem. Rev.* **2000**, 200-202, 717;
- [129] a) D. Carmona, C. Cativiela, S. Elipe, F. J. Lahoz, M. P. Lamata, M. P. López-Ram de Víu, L. A. Oro, C. Vega, F. Viguri, *Chem. Commun.* **1997**, 2351; b) D. Carmona, C. Cativiela, R. García-Correas, F. J. Lahoz, M. P. Lamata, J. A. López, M. P. López-Ram de Víu, L. A. Oro, E. San Jose, F. Viguri, *Chem. Commun.* **1996**, 1247;
- [130] a) P. von Matt, A. Pfaltz, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 614, *Angew. Chem Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 566; b) J. Sprinz, G. Helmchen, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1769;
- [131] S. Hünig, G. Märkl, J. Sauer, *Einführung in die apparativen und spektroskopischen Methoden der organischen Chemie*, Regensburg, Würzburg, **1994**;
- [132] K. Furuta, S. Shimizu, Y. Miwa, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1481;
- [133] a) A. Altomare, G. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, *J. Appl. Cryst.* **1993**, 26, 343; b) G. M. Sheldrick, SHELXL-97, Universität Göttingen, **1997**;
- [134] A. L. Spek, PLATON, Utrecht University, **1999**, Windows-Implementierung von L. J. Farrugia, University of Glasgow, **1999**.