

Synthese und Einsatz neuer Oxazolin-Liganden in der asymmetrischen Katalyse

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)
an der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Universität Regensburg



vorgelegt von

Christian Geiger

aus München

Regensburg 2006

Die Arbeit wurde angeleitet von: Prof. Dr. O. Reiser

Promotionsgesuch eingereicht am: 23. Juni 2006

Promotionskolloquium am: 28. Juli 2006

Prüfungsausschuss: Vorsitz: Prof. Dr. H.-A. Wagenknecht
1. Gutachter: Prof. Dr. O. Reiser
2. Gutachter: Prof. Dr. B. König
3. Prüfer: Prof. Dr. A. Pfitzner

Die experimentellen Teile dieser Arbeit wurden in der Zeit von November 2002 bis Juni 2006 am Institut für Organische Chemie der Universität Regensburg unter der Leitung von Prof. O. Reiser, von Oktober 2005 bis Dezember 2005 unter der Leitung von Prof. M.G. Finn am Scripps Research Institute, San Diego (USA) angefertigt.

Herrn Prof. Dr. O. Reiser möchte ich für die interessante Themenstellung, die Möglichkeit zur Durchführung dieser Arbeit sowie die zahlreichen Anregungen danken.

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

A	Einleitung	1
B	Hauptteil	12
1	Synthese neuer Oxazolin-Liganden und deren Anwendung in der asymmetrischen Katalyse	12
1.1	Modularer Aufbau von Oxazolin-Liganden mit zentralen Phenoleinheiten	12
1.2	Einsatz der Liganden in der asymmetrischen Katalyse	21
1.3	Synthese und Anwendung neuer <i>P,N</i> -Liganden	26
2	Einsatz von Azabis(oxazolinen) in der asymmetrischen Katalyse	32
2.1	Vorbemerkungen	32
2.2	Enantioselektive Reduktion α,β -ungesättigter Carbonylverbindungen	35
2.2	Ergebnisse der Katalysen	39
3	Anbindung von Azabis(oxazolinen) an Dendrimere und deren Einsatz in der asymmetrischen Benzoylierung von 1,2-Diolen	46
3.1	Synthese Dendrimer-gebundener Liganden	46
3.2	Asymmetrische Benzoylierung von 1,2-Diolen	57
4	Untersuchungen zur Optimierung der Metall-katalysierten 3,3-sigmatropen Umlagerung von Triallylcyanuraten	63
C	Zusammenfassung	79
D	Experimenteller Teil	85
1	Allgemeine experimentelle Bedingungen	85
2	Synthese und Anwendung neuer Oxazolin-Liganden	88
3	Synthese α,β-ungesättigter Carbonylverbindungen	104
4	Enantioselektive Reduktion α,β-ungesättigter Carbonylverbindungen	110

5	Aufbau Dendrimer-gebundener Azabis(oxazoline)	117
6	Asymmetrische Benzoylierung von (\pm)-1,2-Diphenyl-ethan-1,2-diol	129
7	3,3-sigmatrope Umlagerung von Triallylcyanuraten	130
E	Spektrenanhang	133

Abkürzungsverzeichnis

abs.	absolut	kat.	katalytisch
Äquiv./eq.	Äquivalente	konz.	konzentriert
AzaBOX	Azabis(oxazolin)	L	Ligand
Bn	Benzyl	LiAlH ₄	Lithiumaluminiumhydrid
Bu	Butyl	M	Metall
BuLi	Butyllithium	MG	Molekulargewicht
Bz	Benzoyl	Me	Methyl
d	Tage	Mes	Mesyl
dba	Dibenzylidenaceton	min	Minuten
DCC	N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid	MS	Molsieb, Massenspektrum
DIPEA	Diisopropylethylamin	NMR	Nuclear Magnetic Resonance
DMF	Dimethylformamid	Nu	Nukleophil
DMSO	Dimethylsulfoxid	PE	Petrolether
EA	Ethylacetat	PG	Protecting Group/Schutzgruppe
EDTA	Ethyldiamintetraacetat	Ph	Phenyl
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss	<i>i</i> Pr	<i>iso</i> -Propyl
EI	electron impact (MS)	<i>p</i> -TsOH	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure
<i>ent</i>	Enantiomer	quant.	quantitativ
Et	Ethyl	R	beliebiger Rest
EWG	Elektronenziehende Gruppe	RT	Raumtemperatur
GC	Gaschromatographie	t (<i>tert</i>)	tertiär
h	Stunden	TBDMS	<i>tert</i> -Butyl-Dimethylsilyl-
Hal	Halogen	THF	Tetrahydrofuran
HPLC	High Pressure Liquid Chromatographie	TMEDA	Tetramethylethylendiamin
HRMS	High Resolution Massenspektrum	TMS-	Trimethylsilyl-
<i>i</i>	<i>iso</i>	Triflat (Tf)	Trifluormethansulfonat
IR	Infrarotspektroskopie		

A Einleitung

"Ein Katalysator ist ein Stoff, der die Geschwindigkeit einer chemischen Reaktion erhöht, ohne selbst dabei verbraucht zu werden und ohne die endgültige Lage des thermodynamischen Gleichgewichts dieser Reaktion zu verändern." (Wilhelm Ostwald)

Schon in der Antike wurden chemische Reaktionen mit Hilfe von Katalysatoren durchgeführt, aber erst Jöns Jakob Berzelius erkannte, dass manche Reaktionen ausschließlich unter Zugabe eines bestimmten Stoffes ablaufen, wobei dieser nicht verbraucht wird. Meist genügen schon vergleichsweise geringe Mengen dieses Stoffes, um eine Reaktion deutlich zu beschleunigen. Schließlich lieferte Wilhelm Ostwald die bis heute zutreffende Definition eines Katalysators und erhielt unter anderem dafür im Jahre 1909 den Nobelpreis für Chemie.

Seitdem hat der Einsatz von Katalysatoren in allen chemischen Bereichen eine rasante Entwicklung genommen. Eine Vielzahl technischer Prozesse wird unter katalytischen Bedingungen durchgeführt. So fanden die Erkenntnisse Ostwalds unmittelbar Anwendung bei der Entwicklung der Ammoniaksynthese nach Haber-Bosch. 1953 zeigte der Einsatz der Ziegler-Natta-Katalysatoren den immensen Nutzen derartiger Stoffe bei der Herstellung von Polyethylen, das zuvor nur unter drastischen Reaktionsbedingungen erhalten werden konnte.

Gerade die Organische Chemie hat durch die Entwicklung zahlreicher neuer metallkatalysierter Reaktionen enorm profitiert, da das Spektrum der bindungsknüpfenden Reaktionen erheblich erweitert werden konnte.¹ Dadurch ergeben sich oftmals neue Synthesewege, die deutlich einfacher, kürzer und somit auch günstiger zu bewerkstelligen sind, was sowohl für die Industrie als auch für die Forschung erhebliche Vorteile mit sich bringt. Die auch heute noch ungebrochene Bedeutung der Katalyse wurde nicht zuletzt durch den Nobelpreis für Chemie 2005 für die metallkatalysierte Olefinmetathese untermauert.²

Neben der Synthese von Molekülen stellt vor allem der selektive Aufbau eines oder mehrerer Stereozentren eine große Herausforderung dar. In der Natur spielen chirale Verbindungen eine außerordentliche Rolle und sind im Form von DNA, Enzymen oder Hormonen allgegenwärtig. Bei der Entwicklung von Arzneimitteln, Naturstoffen oder Geschmacks- und Geruchsstoffen spielt deshalb der selektive Aufbau von Stereozentren eine immer größere Rolle.³ Man spricht von asymmetrischer Synthese.

Enzyme, sogenannte Biokatalysatoren, sind in der Lage, Reaktionen zu beschleunigen und durch ihre eigene chirale Umgebung enantiomerenreine Verbindungen herzustellen. Dies geschieht in der Natur seit Millionen von Jahren mit beispieloser Effektivität, allerdings ist

die Verwendung von Enzymen nicht universell auf alle Reaktionen und Reaktionsbedingungen übertragbar. Deshalb wurde in den letzten 30 Jahren nach alternativen Methoden zur enantioselektiven Synthese gesucht. Neben dem Einsatz von chiralen Auxiliaren⁴ und den in heutiger Zeit verstärkt untersuchten Organokatalysatoren⁵ zeigen vor allem optisch aktive Übergangsmetallkomplexe großes Potential. Dabei wird durch Koordination eines oder mehrerer chiraler Liganden an ein Metallion ein Komplex erzeugt (Abbildung 1), der chemische Reaktionen im herkömmlichen Sinne katalysieren und durch seine chirale Umgebung ein bei der Reaktion gebildetes Stereozentrum enantioselektiv aufbauen kann.

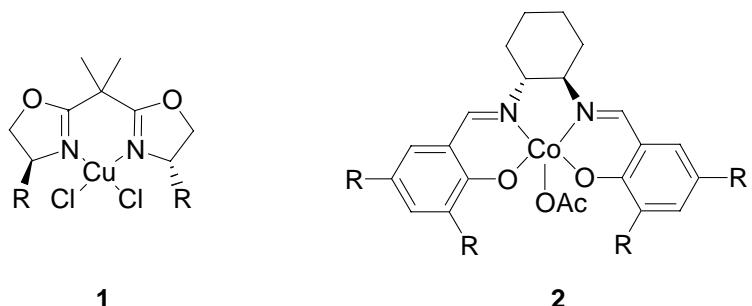
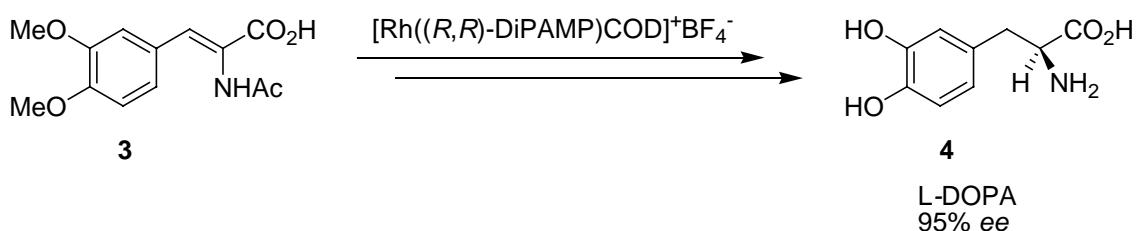


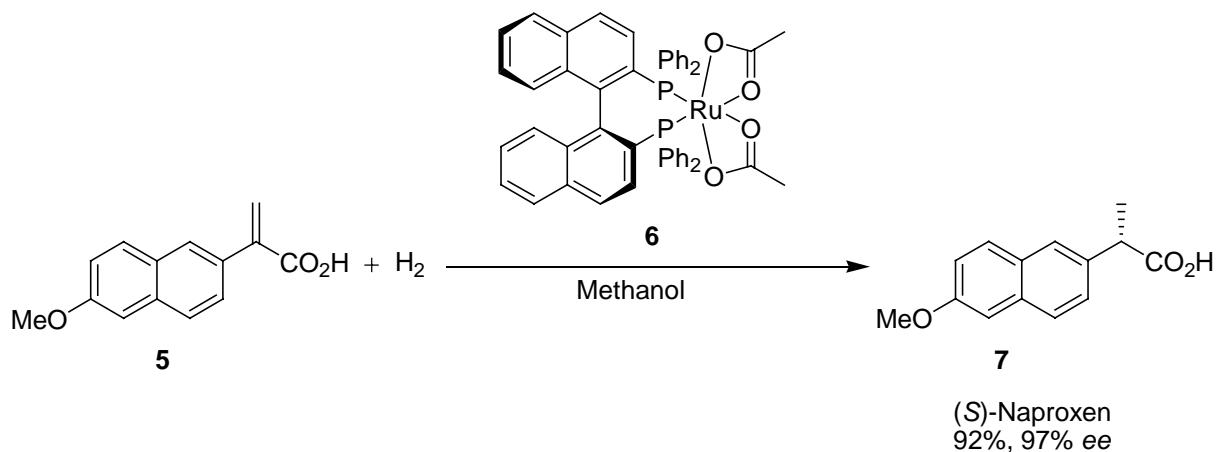
Abbildung 1: Beispiele chiraler Metallkomplexe.

Optisch aktive Metallkomplexe zeichnen sich dadurch aus, dass sie im Vergleich zu chiralen Auxiliaren meist in substöchiometrischer Menge eingesetzt werden können und deshalb aus atomökonomischen Gesichtspunkten zu bevorzugen sind.

Mit ihren bahnbrechenden Forschungsergebnissen, die 2001 mit dem Nobelpreis für Chemie⁶ gewürdigt wurden, haben J. R. Knowles,⁷ K. B. Sharpless⁸ und R. Noyori⁹ das Tor zur metallkatalysierten asymmetrischen Katalyse weit aufgestoßen und fungieren damit als Vorreiter für jene Forscher, die in den letzten 35 Jahren eine Vielzahl neuer Katalysatoren- systeme entwickelt haben. Dank dieser "Werkzeuge" konnten zum Beispiel Wirkstoffe wie L- DOPA (**4**), ein Mittel zur Bekämpfung der Parkinsonschen Krankheit, oder auch das entzündungshemmende (*S*)-Naproxen (**7**) synthetisiert werden (Schema 1 und 2).



Schema 1: Monsanto-Prozess zur Synthese von L-DOPA (4).



Schema 2: Darstellung von (S)-Naproxen (7) mittels asymmetrischer Hydrierung nach Noyori.

Mittlerweile wurde eine Vielzahl von Ligandsystemen für die asymmetrische Synthese entwickelt. Beinahe zwangsläufig hat sich damit auch die Anzahl der Reaktionen, die enantioselektiv durchgeführt werden können, vervielfacht.

Aber oftmals sind viele dieser Systeme nur auf einzelne Reaktionen oder sogar auf nur wenige spezielle Substrate limitiert, was deren Nutzen stark einschränkt.

Unter all den chiralen Liganden gibt es aber auch einige wenige, die ein breites Spektrum an Reaktionen und Substraten katalysieren, dabei hoch reaktiv sind und hervorragende Stereo-selektivität zeigen. Zu diesen beinahe universell einsetzbaren Liganden, die von E. N. Jacobsen das Attribut "privileged chiral ligands" erhalten haben,¹⁰ zählen unter anderem Bis(oxazolin)-,¹¹ Salen-,¹² Binaphthyl- und TADDOL-Liganden¹³ (Abbildung 2).

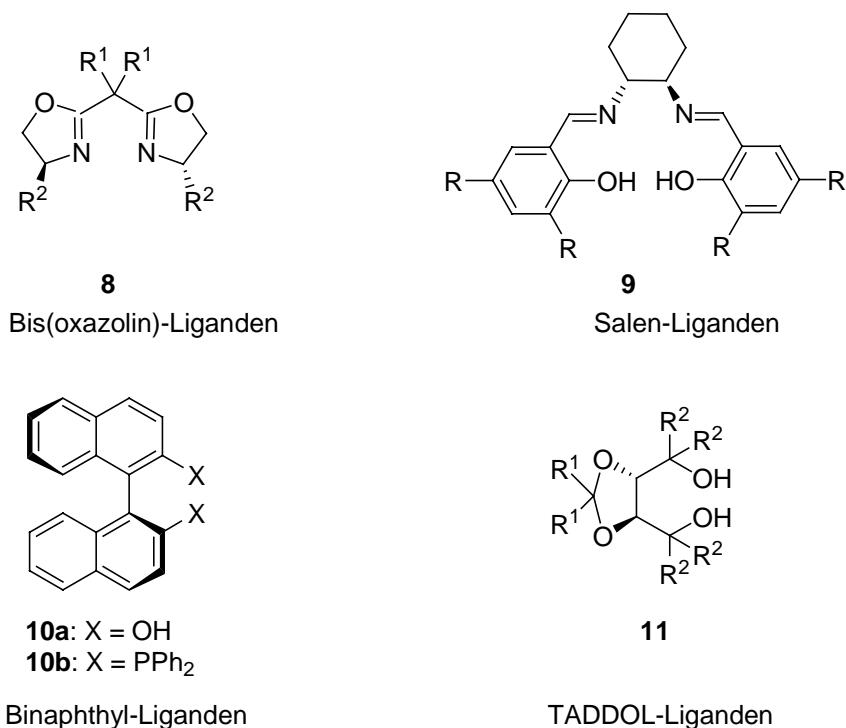


Abbildung 2: Universelle Ligandsysteme in der asymmetrische Katalyse.

Oxazoline zählen aufgrund ihrer einfachen Darstellung aus den entsprechenden enantiomerischen reinen Aminoalkoholen, ihrer großen strukturellen Flexibilität und ihrer vielseitigen Verwendungsmöglichkeiten in metallkatalysierten Reaktionen zu den erfolgreichsten und am häufigsten eingesetzten Bausteinen für den Aufbau chiraler Liganden. Erstmals in die asymmetrische Katalyse eingeführt wurden Oxazolin-Liganden 1986 von Brunner et al.,¹⁴ und seitdem wurde eine große Anzahl von Liganden, die einen, zwei oder mehrere Oxazolin-Ringe beinhalten, entwickelt.

Bei Liganden mit nur einem Oxazolin-Ring (Abbildung 3) sind vor allem *P,N*-Liganden hervorzuheben, bei denen das Phosphoratom neben dem Oxazolinstickstoff als zweite Koordinationsstelle dient. Die Phosphino(oxazoline) **12** wurden 1993 unabhängig von einander von Pfaltz, Helmchen und Williams entwickelt und erwiesen sich als äußerst effektiv bei Palladium-katalysierten allylischen Substitutionen,¹⁵ wurden aber auch bei anderen enantioselektiven Katalysen wie zum Beispiel Heck-Reaktionen, 1,4-Additionen oder Hydrierungen verwendet.¹⁶

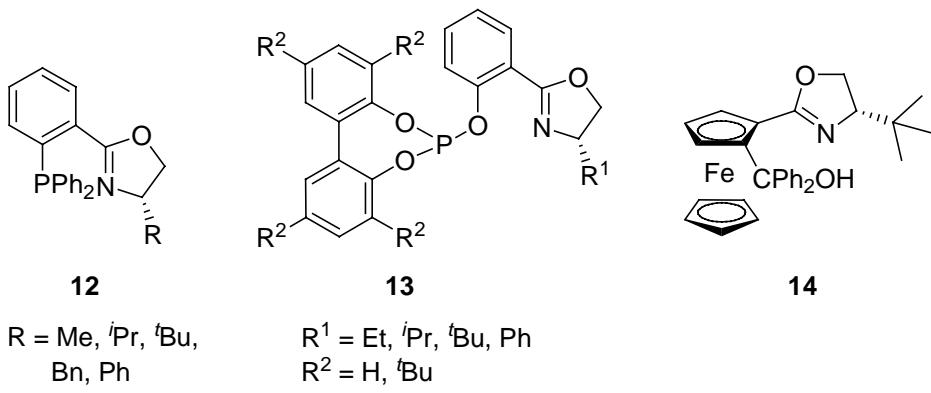


Abbildung 3: Ausgewählte Mono(oxazolin)-Liganden für die asymmetrische Katalyse.

Ebenfalls bei allylischen Substitutionen verwendet wurden von Pfaltz entwickelte Phosphit-Oxazoline.¹⁷ Pfaltz konnte auch zeigen, dass die von ihm synthetisierten Liganden bei Iridium-katalysierten enantioselektiven Hydrierungen und bei Kupfer-katalysierten 1,4-Additionen gute Resultate liefern.¹⁸

Vor kurzem stellten Claver et al. die Phosphit-Liganden **13** vor, die sich bei allylischen Substitutionen durch ihre Akzeptanz gegenüber unterschiedlichsten Substraten und ihrer hohen Reaktivität und Selektivität auszeichnen.¹⁹ Strukturell ähnliche Liganden wurden auch erfolgreich in Heck-Reaktionen getestet.²⁰

Bolm et al. haben mit Ligand **14** eine Oxazolin- mit einer Ferrocenyl-Einheit verbunden, damit konnten Reaktionen von Diethylzink an Aldehyde katalysiert werden.²¹ Andere Ferrocenyl-Oxazoline konnten wiederum bei allylischen Substitutionen erfolgreich eingesetzt werden.²²

In der asymmetrischen Katalyse finden hauptsächlich Bis(oxazolin)-Liganden Verwendung, da ihre C₂-Symmetrie für eine Vielzahl von stereoselektiven Reaktionen von Vorteil zu sein scheint. Die strukturelle Vielfalt dieser Liganden ist enorm, in Abbildung 4 sind einige Beispiele dargestellt.

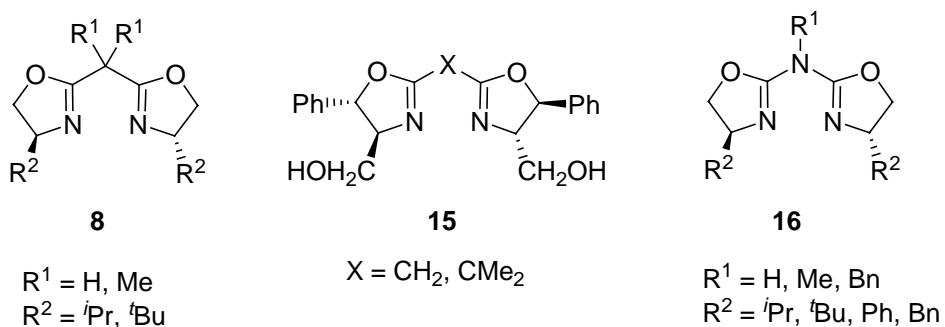


Abbildung 4: Vertreter von Bis(oxazolinen).

Die von Evans, Masamune und Pfaltz entwickelten Liganden **8**¹¹ waren die ersten in der asymmetrischen Katalyse eingesetzten Bis(oxazoline) und zählen auch heute noch zu den effektivsten und am häufigsten verwendeten. Sie komplexieren eine Vielzahl von Metallen und eignen sich deshalb für eine ganze Reihe von enantioselektiven Reaktionen wie Cyclopropanierungen,¹⁰ Diels-Alder-Reaktionen²³ oder Mukaiyama-Aldol-Reaktionen.²⁴ Von Aggarwal et al.²⁵ und Reiser et al.²⁶ wurden die bifunktionellen Bis(oxazoline) **15** mit zwei Stereozentren am Oxazolin-Ring synthetisiert, welche bei enantioselektiven 1,2- und 1,4-Additionen von Diethylzink an Aldehyde und Ketone erfolgreich eingesetzt wurden. Die im Vergleich zu **8** zusätzlichen beiden Koordinationsstellen haben bei der Kupferkatalysierten 1,4-Addition von Diethylzink einen nennenswerten positiven Effekt. Bei dieser sogenannten Zwei-Zentren-Katalyse können die beteiligten Metalle am Liganden koordiniert werden und wie zum Beispiel bei Struktur **17** dargestellt (Abbildung 5) einen bimetalличischen Komplex bilden.

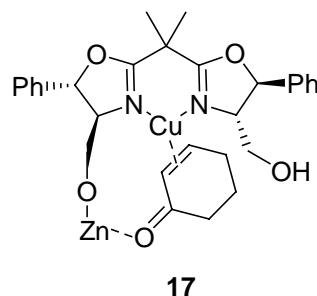


Abbildung 5: Mögliche Substratfixierung bei der kupferkatalysierten 1,4-Addition von Diethylzink.

Im Jahr 2000 wurden die Azabis(oxazoline) **16** von unserer Arbeitsgruppe in die asymmetrische Katalyse eingeführt. Strukturell den Bis(oxazolinen) **8** sehr ähnlich zeigen sie sowohl bei der Kupfer-katalysierten enantioselektiven Cyclopropanierung von Alkenen als auch bei der Palladium-katalysierten allylischen Substitution gute Ergebnisse.²⁷ Ein Vorteil dieser Liganden ist die einfache Anbindung an Polymere, so dass der Katalysator nach erfolgter Reaktion reisoliert und erneut verwendet werden kann.^{23,28} Vor kurzem ergab der Einsatz dieser Liganden bei der enantioselektiven Benzoylierung von *trans*-1,2-Diolen hervorragende Resultate.²⁹

Wie zuvor beschrieben, können auch Liganden mit zusätzlichen Koordinationsstellen in der asymmetrischen Katalyse verwendet werden. Bereits 1989 benutzten Nishiyama et al. Pyridin-bis(oxazolin)-Liganden **18** (Abbildung 6) mit einer dritten Koordinationsstelle bei der Hydrosilylierung von Ketonen.³⁰ Die Liganden wurden daraufhin auch bei asymmetrischen Cyclopropanierungen,³¹ Carboxylierungen,³² Aldol-Reaktionen²⁰ und allylischen Oxidationen³³ eingesetzt.

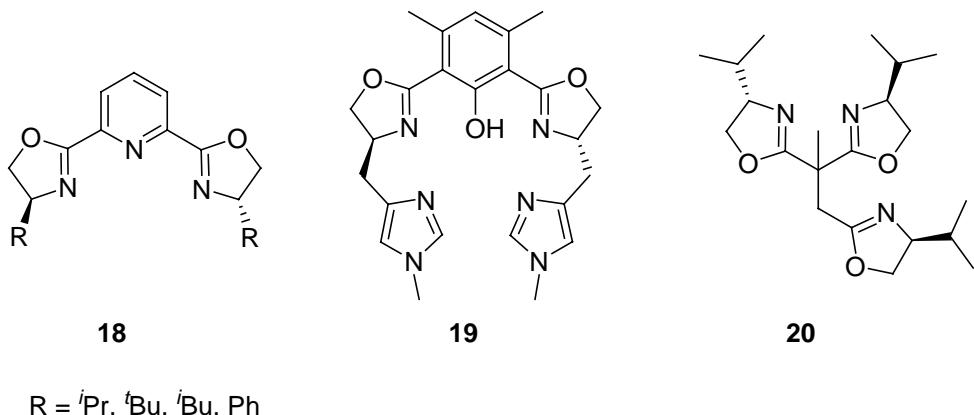


Abbildung 6: Oxazolin-Liganden mit drei oder mehr Koordinationsstellen.

Das von Pfaltz et al. entwickelte Bis(oxazolin) **19** ist ein Beispiel für einen fünffach koordinierenden Liganden, der zwei Metalle koordinieren kann und in asymmetrischen allylischen Oxidationen eingesetzt wurde.³⁴

Bereits 1993 wandten Katsuki et al. erfolgreich C_3 -symmetrische Tris(oxazoline) bei allylischen Oxidationen von Cycloalkenen an.³⁵ Es wird diskutiert, dass der dritte Oxazolin-Ring Metallkomplexe stabilisieren kann, was die Katalysatoren unter Umständen toleranter gegenüber Luft und Wasser macht.³⁶ Tang et al. konnten **20** erfolgreich bei enantioselektiven Friedel-Crafts-Reaktionen an Indolen³⁷ und bei Kupfer-katalysierten Diels-Alder-Reaktionen einsetzen.³⁸

Die dargestellten Beispiele zeigen die große Beliebtheit von Oxazolin-Liganden in der asymmetrischen Katalyse. Diese Reihe ließe sich praktisch beliebig fortsetzen und man findet zahlreiche Übersichtsartikel zu diesem Thema.³⁹ Nichtsdestotrotz wird es auf diesem Gebiet weiterhin Anlass zu intensiven Untersuchungen geben, da die Entwicklung neuer Reaktionen stets voranschreitet.

Aufgabenstellung

Um den in der asymmetrischen Synthese stets neuen Herausforderungen gerecht zu werden, ist es trotz der großen Anzahl bereits bekannter chiraler Katalysatoren notwendig, neue Systeme zu entwickeln beziehungsweise das Spektrum von bereits verwendeten Katalysatoren zu erweitern. Im Rahmen dieser Doktorarbeit sollten mit Hilfe von Oxazolin-Bausteinen neue chirale Liganden dargestellt und auf ihren Einsatz in der asymmetrischen Katalyse getestet werden.

Des Weiteren waren Azabis(oxazolin)-Liganden Gegenstand folgender Untersuchungen:

- Suche nach neuen Anwendungsgebieten in der asymmetrischen Katalyse
- Immobilisierung der Liganden an Dendrimeren und deren Einsatz in der enantioselektiven Benzoylierung von racemischen 1,2-Diolen

Literatur:

- [1] a) M. Beller, C. Bolm, *Transition Metals for Organic Synthesis* **2004**, Wiley-VCH, Weinheim; b) B. C. G. Söderberg, *Coordination Chemistry Reviews* **2004**, 248, 1085.
- [2] The Nobel Prize in Chemistry 2005, <http://nobelprize.org/chemistry/laureates/2005/>.
- [3] L. N. Mander, *Stereoselektive Synthese* **1998**, Wiley-VCH, Weinheim.
- [4] H. Blaser, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 935.
- [5] a) J. Seayad, B. List, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 719; b) P.I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5138.
- [6] The Nobel Prize in Chemistry 2001, <http://nobelprize.org/chemistry/laureates/2001>.
- [7] W. S. Knowles, M. J. Sabaky, B. D. Vineyard, D. J. Winkauff, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 2567.
- [8] T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5974.
- [9] A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7932.
- [10] T. P. Yoon, E. N. Jacobsen, *Science* **2003**, 299, 1691.

- [11] a) R. E. Lowenthal, A. Abiko, S. Masamune, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 6005; b) D. A. Evans, K. A. Woerpel, M. M. Hinman, M. M., Faul, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 726; c) D. Mueller, G. Umbricht, B. Weber, A. Pfaltz, *Helv. Chim. Acta* **1991**, 74, 232.
- [12] a) R. Irie, K. Noda, Y. Ito, N. Matsumoto, T. Katsuki, *Tetrahedron* **1990**, 31, 7345; b) W. Zhang, J. L. Loebach, S. R. Wilson, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 2801.
- [13] D. Seebach, A. K. Beck, R. Imwinkelried, S. Roggo, A. Wonnacott, *Helv. Chim. Acta* **1987**, 70, 954.
- [14] H. Brunner, U. Obermann, P. Wimmer, *J. Organomet. Chem.* **1986**, 316, C1.
- [15] a) P. von Matt, A. Pfaltz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, 32, 566; b) J. Sprinz, G. Helmchen, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1769; c) G. J. Dawson, C. G. Frost, S. J. Williams, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3149.
- [16] G. Helmchen, A. Pfaltz, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 336.
- [17] R. Pretot, A. Pfaltz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 323.
- [18] a) R. Hilgraf, A. Pfaltz, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 61; b) J. Blankenstein, A. Pfaltz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 4445; c) R. Hilgraf, A. Pfaltz, *Synlett* **1999**, 1814; d) I. H. Escher, A. Pfaltz, *Tetrahedron* **2000**, 56, 2879; e) A. K. H. Knöbel, I. H. Escher, A. Pfaltz, *Synlett* **1997**, 1429.
- [19] O. Pamies, M. Dieguez, C. Claver, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 3646.
- [20] Y. Matta, M. Dieguez, C. Claver, *Org. Lett.* **2005**, 25, 5597.
- [21] C. Bolm, K. Muniz-Fernandez, A. Seger, G. Raabe, K. Günther, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7860.
- [22] S.-L. You, X.-Z. Zhu, Y.-M. Luo, X.-L. Hou, L.-X. Dai, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 7471.
- [23] 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, P. von Matt, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 7559.
- [24] a) D. A. Evans, M. C. Kozlowski, J. A. Murry, C. S. Burgey, K. R. Campos, B. T. Connell, R. J. Staples, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 669; b) D. A. Evans, C. S. Burgey, M. C. Kozlowski, S. W. Tregay, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 686.
- [25] V. K. Aggarwal, L. Bell, M. P. Coogan, P. Jubault, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1998**, 2037.
- [26] M. Schinnerl, M. Seitz, A. Kaiser, O. Reiser, *Org. Lett.* **2001**, 3, 4259.

- [27] a) M. Glos, O. Reiser, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2045; b) H. Werner, R. Vicha, A. Gißibl, O. Reiser, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 10166.
- [28] H. Werner, C. I. Herrerías, M. Glos, A. Gißibl, J. M. Fraile, I. Pérez, J. A. Mayoral, O. Reiser, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 125.
- [29] A. Gißibl, M. G. Finn, O. Reiser, *Org. Lett.* **2005**, 7, 2335.
- [30] H. Nishiyama, H. Sakaguchi, T. Nakamura, M. Horihata, M. Kondo, K. Itoh, *Organometallics* **1989**, 8, 846.
- [31] S.-B. Park, N. Sakata, H. Nishiyama, *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 303.
- [32] N. Komine, L.-F. Wang, K. Tomooka, T. Nakai, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 6809.
- [33] A. S. Gokhale, A. B. E. Minidis, A. Pfaltz, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1831.
- [34] a) C. J. Fahrni, A. Pfaltz, *Helv. Chim. Acta* **1998**, 81, 491; b) C. J. Fahrni, A. Pfaltz, M. Neuburger, M. Zehnder, *Helv. Chim. Acta* **1998**, 81, 507; c) C. J. Fahrni, *Tetrahedron* **1998**, 54, 5465.
- [35] a) K. Kawasaki, S. Tsumura, T. Katsuki, *Synlett* **1995**, 1245; b) K. Kawasaki, T. Katsuki, *Tetrahedron* **1997**, 53, 6337; c) Y. Kohmura, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 3941.
- [36] F. Fache, E. Schulz, M. L. Tommasino, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 2159.
- [37] a) J. Zhou, Y. Tang, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 9030; b) J. Zhou, M.-C. Ye, Z.-Z. Huang, Y. Tang, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1309.
- [38] J. Zhou, Y. Tang, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 429.
- [39] a) H. McManus, P. J. Guiry, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 4151; b) G. Desimoni, G. Faita, P. Quadrelli, *Chem. Rev.* **2003**, 101, 3119; c) J. S. Johnson, D. A. Evans, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 325; d) A. K. Ghosh, P. Mathivanan, J. Cappiello, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 1.

B Hauptteil

1 Synthese neuer Oxazolin-Liganden und deren Anwendung in der asymmetrischen Katalyse

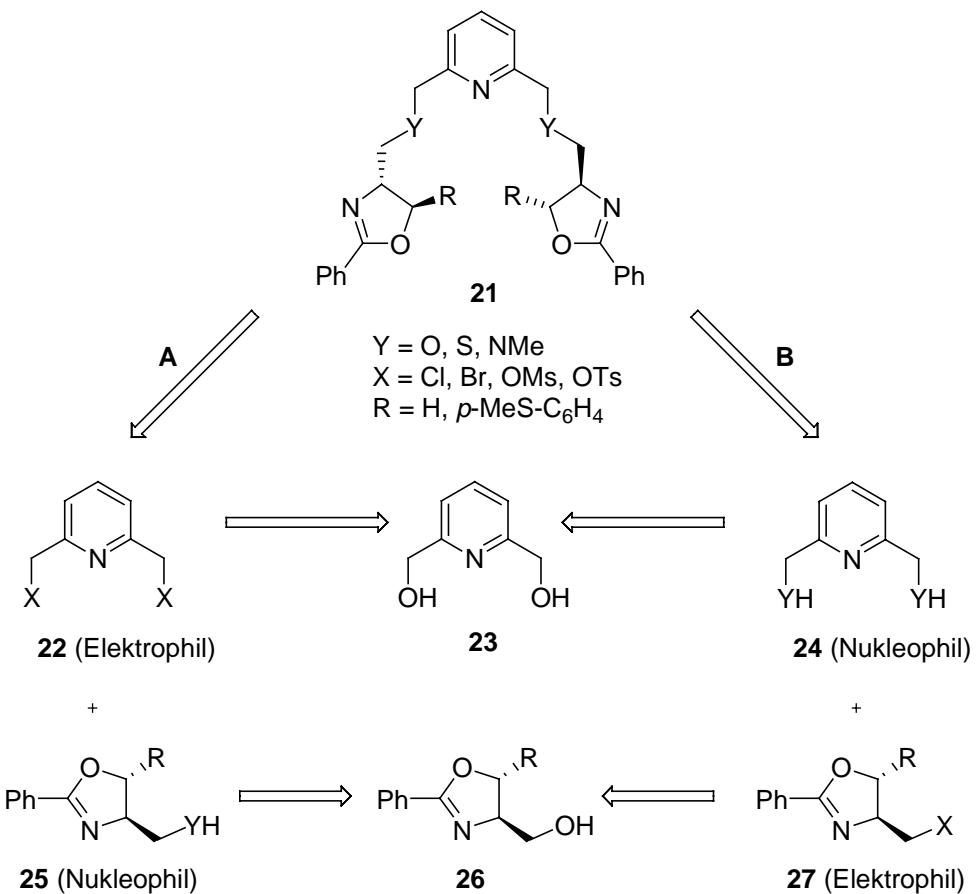
1.1 Modularer Aufbau von Oxazolin-Liganden mit zentralen Phenoleinheiten

Modulares Ligandendesign erlaubt ein "Maßschneidern" der Eigenschaften von entsprechenden Metallkomplexen. Mit diesem Konzept lässt sich ein "fine tuning" der Reaktivität, aber auch der geometrischen Umgebung eines chiralen Katalysators bewerkstelligen. Wie beschrieben steht eine ganze Reihe von Oxazolin-Liganden für die asymmetrische Katalyse zur Verfügung. In der Regel werden diese Verbindungen durch Kupplung von Aminosäurederivaten – häufig Aminoalkohole – an ein Rückgrat und anschließender Zyklisierung hergestellt, wobei letztgenannter Reaktionsschritt oftmals drastische Bedingungen erfordert. Die Anbindung eines bereits synthetisierten Oxazolin-Bausteins an das entsprechende Rückgrat wurde dagegen bisher kaum untersucht,¹ obwohl diese Methode einen konvergenteren Aufbau ermöglicht. Die chirale Information kann mit dieser Strategie im Prinzip zu jeder Zeit – im Idealfall am Ende der Synthesesequenz – eingeführt werden.

Vor kurzem wurden im unserem Arbeitskreis nach dem Prinzip des modularen Aufbaus die fünffach-koordinierenden Bis(oxazolin)-Liganden **21** hergestellt (Schema 3), mit deren Metallkomplexen sich enantiomerenreine, helikale Strukturen aufbauen lassen.² Dabei konnten funktionalisierte Pyridineinheiten mit unterschiedlichen Oxazolin-Bausteinen zu den Liganden umgesetzt werden, die mit einer Reihe von Metallen einkernige Komplexe bilden. Diese Synthesestrategie beinhaltet einige interessante Gesichtspunkte. So wird die gesamte Oxazolin-Einheit, die die chirale Information trägt, sehr effizient im letzten Schritt durch eine universell anwendbare nukleophile Substitution eingeführt und muss nicht wie bei anderen Synthesen nach Anbindung einer Vorstufe in mehreren Schritten aufgebaut werden.

Des Weiteren können beide Bausteine – Rückgrat und Oxazolin – bei der Kupplung sowohl als Nukleophil (Schema 3, **24** oder **25**) als auch als Elektrophil (**22** oder **27**) fungieren, was dem ganzen System bezüglich des Aufbaus der Syntheseeinheiten große Flexibilität verleiht.

Somit lassen sich die jeweiligen Syntheseeinheiten sehr einfach aus literaturbekannten Vorstufen herstellen.



Schema 3: Modularer Aufbau von fünffach koordinierenden Bis(oxazolin)-Liganden nach A. Kaiser und M. Seitz.

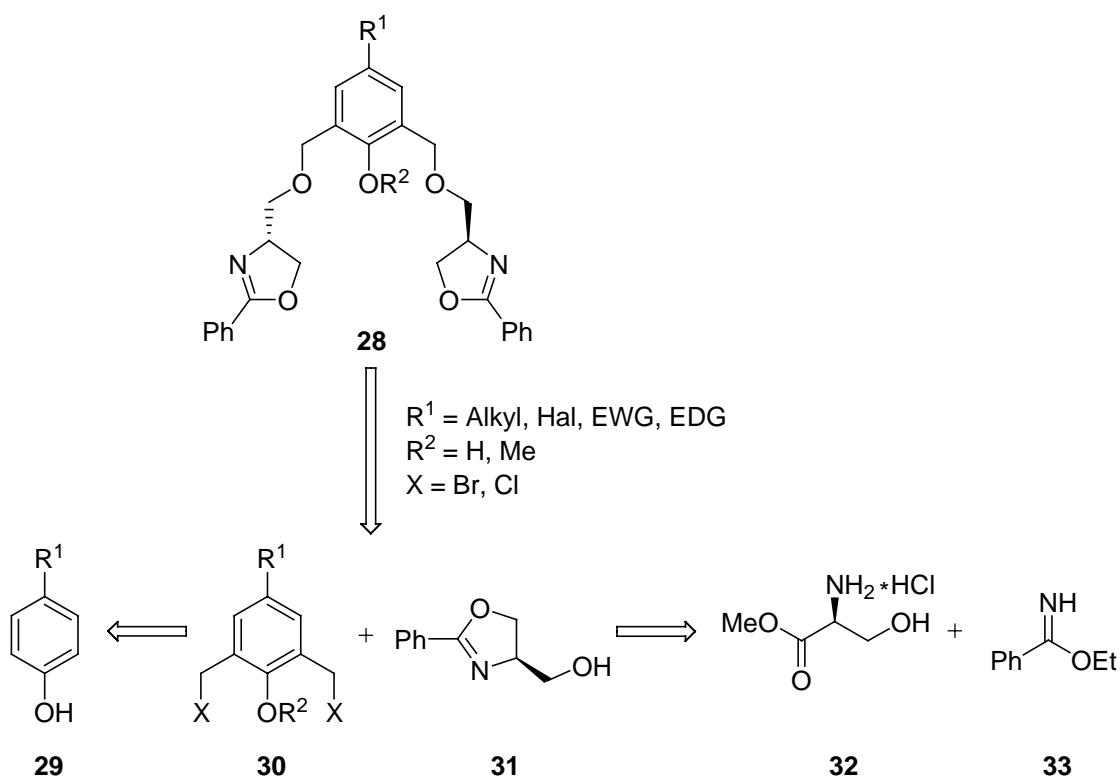
Zudem erlauben die Heteroatome Y die einfache Variation der Donoratome um das Metall und können zusätzlich als nukleophiler Teil bei der Kupplung der Bausteine dienen (Schema 3, Reaktion zwischen **22** und **25**, **24** und **27**).

Zuletzt kann durch den Einsatz von Oxazolinen mit unterschiedlichem Rest R der sterische Anspruch um das Metallzentrum sehr leicht variiert werden.

Im Rahmen dieser Arbeit sollten neue Oxazolin-Liganden mit dieser Synthesestrategie synthetisiert werden. Dazu sollten unterschiedliche Phenol- beziehungsweise Anisoleinheiten als Rückgrat verwendet und mit aus (S)-Serin aufgebauten Oxazolin-Bausteinen gekuppelt werden.

Entsprechend substituierte Phenole wurden bereits zum Aufbau von Liganden verwendet, die zwei Metallzentren koordinieren können³ und in der asymmetrischen Katalyse eingesetzt wurden.⁴

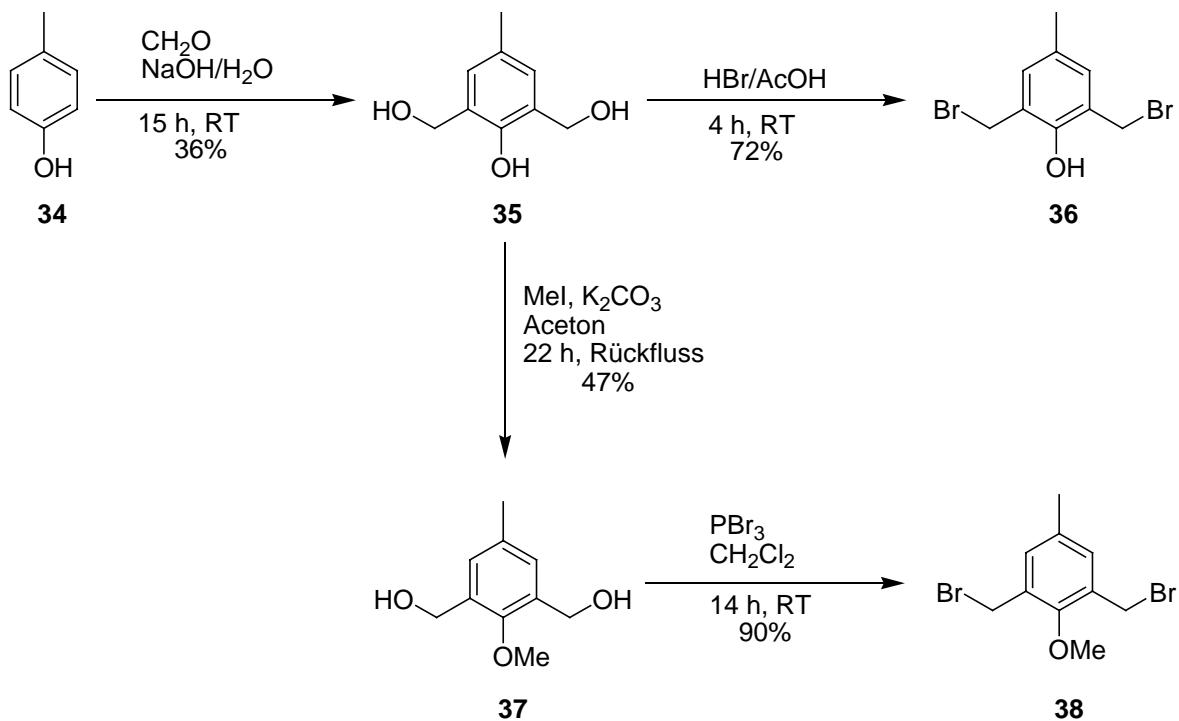
Schema 4 stellt die retrosynthetischen Aspekte analog der Synthese von **21** dar.



Schema 4: Synthesestrategie zum Aufbau neuer Bis(oxazolin)-Liganden.

Ausgehend von **29** können die funktionalisierten Phenole und Anisole **30** nach literaturbekannten Synthesen hergestellt und mit **31** zum jeweiligen Bis(oxazolin) gekuppelt werden. Neben Alkylgruppen kommen prinzipiell auch Halogenide sowie stärker elektronenziehende (EWG) oder -schiebende (EDG) Gruppen als Substituenten am Aromaten in Frage, wodurch sich unterschiedliche elektronische Eigenschaften des Liganden ergeben können. Im Folgenden wird die Synthese von Alkyl-substituierten Liganden beschrieben.

Beginnend mit *p*-Kresol (**34**) ließen sich die funktionalisierten Phenol- beziehungsweise Anisoleinheiten **36** und **38** wie in der Literatur beschrieben herstellen (Schema 5).

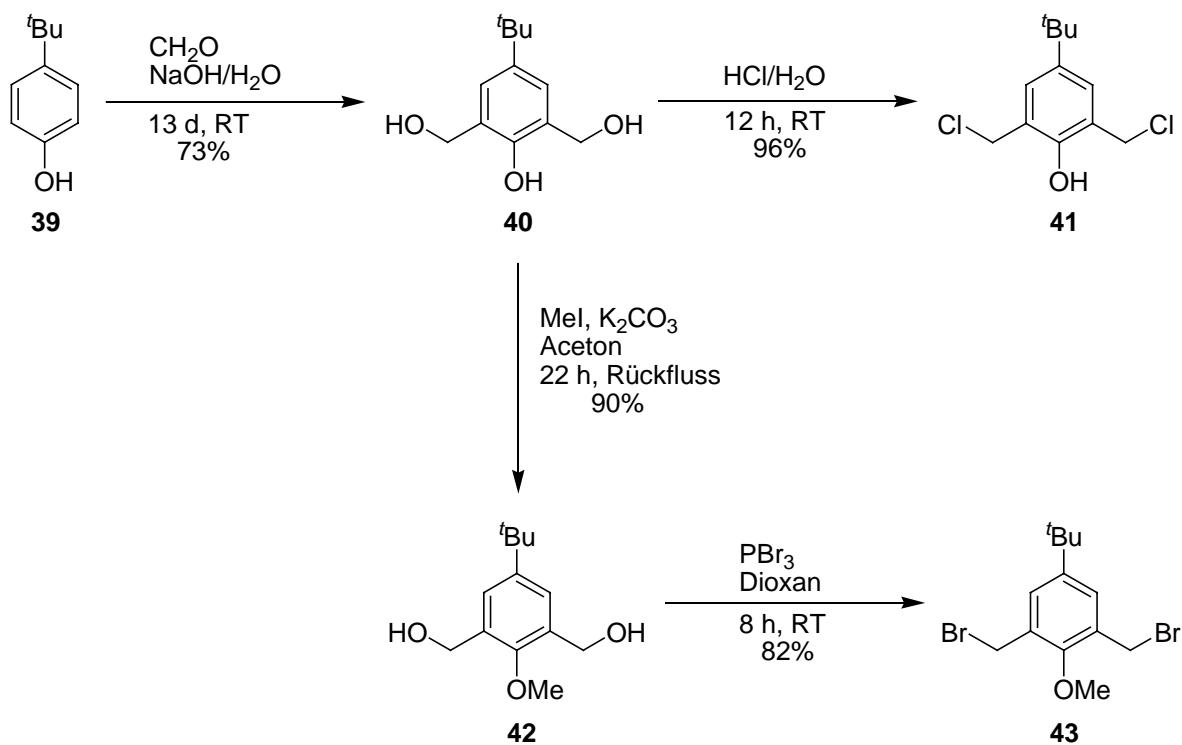


Schema 5: Synthese der funktionalisierten Bausteine **36** und **38** ausgehend von *p*-Kresol (**34**).

Durch eine zweifache elektrophile aromatische Addition von Formaldehyd an **34** erhielt man das Bishydroxyderivat **35**, das mit Bromwasserstoffsäure in das entsprechende Dibromid umgewandelt werden konnte.^{4a} Eine Alkylierung der phenolischen OH-Gruppe gelang unter basischen Bedingungen mit Methyljodid als Alkylierungsreagens.⁵ Das korrespondierende Dibromid **38** konnte daraufhin in guter Ausbeute durch Bromierung von **37** mit Phosphortribromid in Dichlormethan erhalten werden.⁶

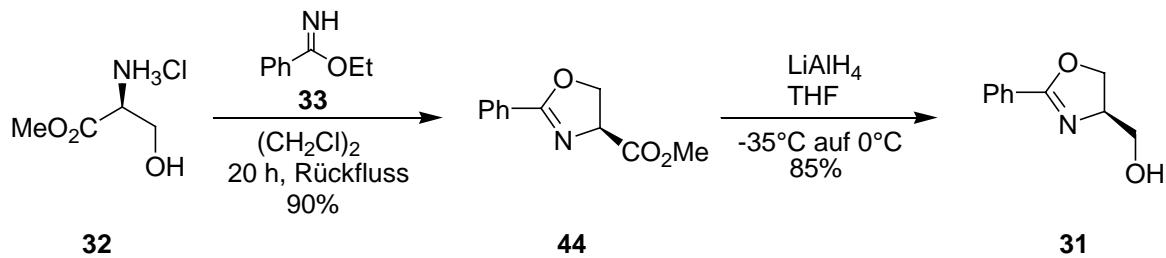
Analog dazu wurden die entsprechenden aromatischen Bausteine **41** und **43** aus 4-*tert*-Butylphenol synthetisiert (Schema 6).

Das nach Addition von Formaldehyd erhaltene Zwischenprodukt **40**⁷ konnte nicht mit Bromwasserstoffsäure in das entsprechende Dibromid umgewandelt werden, das Dichlorid **41** allerdings war bei Umsetzung mit konzentrierter Salzsäure in guter Ausbeute zugänglich. Die Synthese von **43** erfolgte auf demselben Weg **38**, lediglich bei der Bromierung von **42** war der Einsatz von Dioxan statt Dichlormethan notwendig.⁸



Schema 6: Synthese der funktionalisierten Kernmoleküle ausgehend von 4-*tert*-Butylphenol (39).

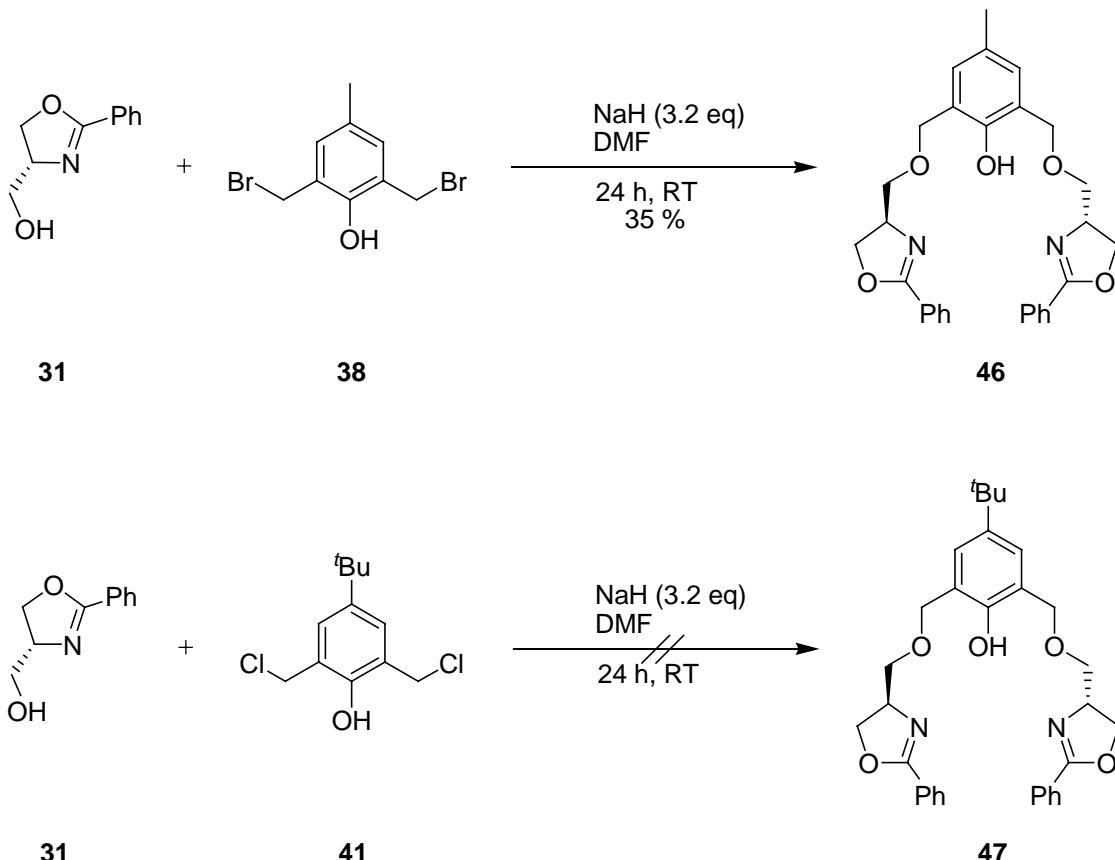
Das zur Kupplung erforderliche Oxazolin 31 wurde durch Kondensation des Imidats 33⁹ mit dem Hydrochlorid des (S)-Serinmethylesters (32)¹⁰ und anschließender Reduktion des korrespondierenden Esters 44 mit Lithiumaluminiumhydrid hergestellt (Schema 7).^{2d,11}



Schema 7: Synthese des Oxazolinbausteins 31 ausgehend von (S)-Serinmethylestern (32).

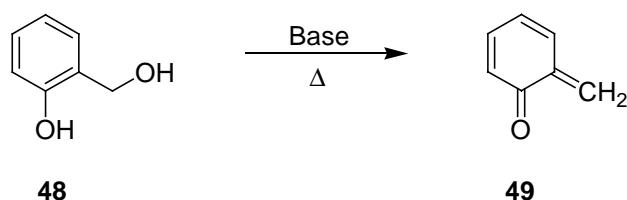
Anschließend wurden die synthetisierten Bausteine in einer nukleophilen Substitutionsreaktion gekuppelt.^{2b,11}

Nach Deprotonierung von **31** in Gegenwart von 3.2 Äquivalenten Natriumhydrid und Zugabe von **38** konnte der Ligand **46** in 35% Ausbeute erhalten werden (Schema 8).



Schema 8: Versuch der Kupplung der Synthesebausteine zu den Liganden **46** und **47**.

Die Synthese von **47** gelang unter analogen Bedingungen nicht. Vermutlich findet eine bei Phenolen bekannte Nebenreaktion statt, bei der durch baseninduzierte Dehydratisierung sogenannte Chinomethane entstehen (Schema 9).¹²

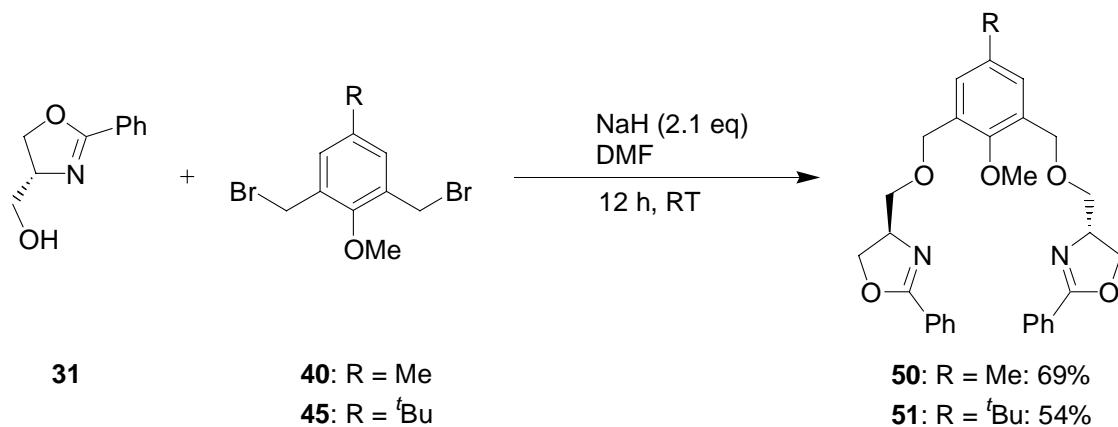


Schema 9: Baseninduzierte Dehydratisierung von Phenolen.

Wahrscheinlich wird diese Reaktion im Fall von **38** und **41** durch den Überschuss an Base zum einen, und durch die gute Austrittsgruppe zum anderen begünstigt, was vermutlich auch eine Erklärung für die relativ niedrige Ausbeute von **46** ist.

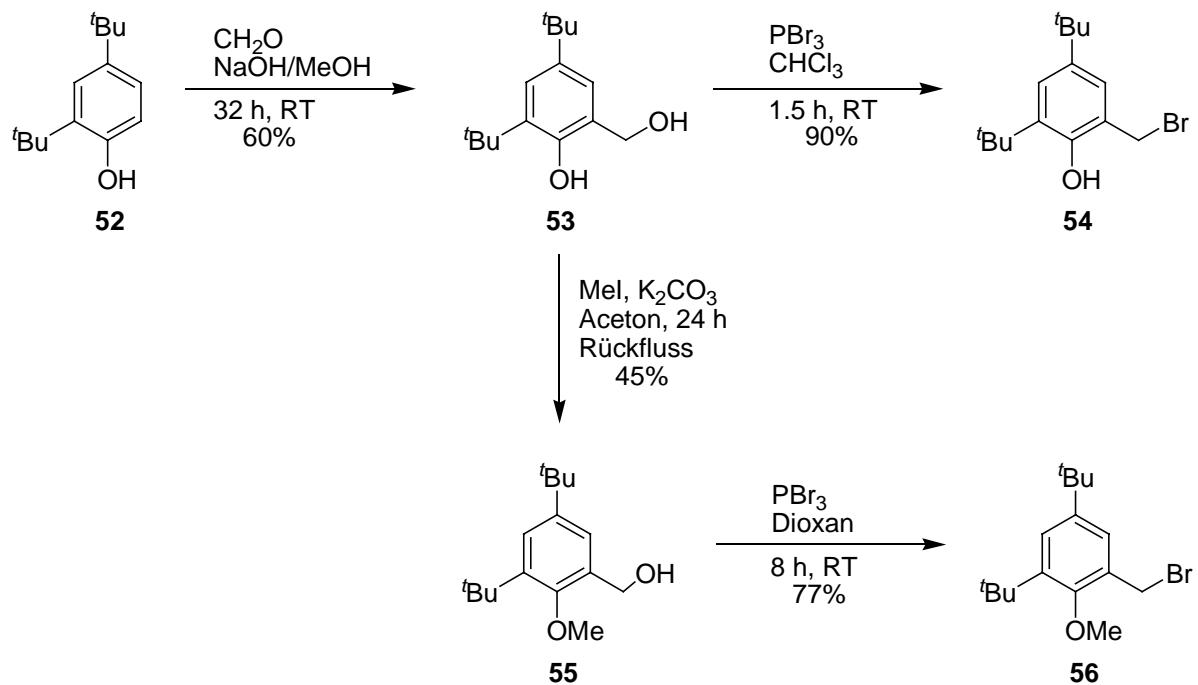
Eine Verringerung der Basenmenge bei der Kupplung hatte keinen positiven Effekt bezüglich der Bildung von **46** und **47**.

Da die beschriebene Nebenreaktion maßgeblich von der phenolischen OH-Gruppe beeinflusst wird, sollte demzufolge die Kupplung von **31** mit den Bausteinen **40** und **45** deutlich besser ablaufen (Schema 10). Dies konnte im Folgenden bestätigt werden, die Liganden **50** und **51** wurden in größeren Ausbeuten im Vergleich zu **46** erhalten.



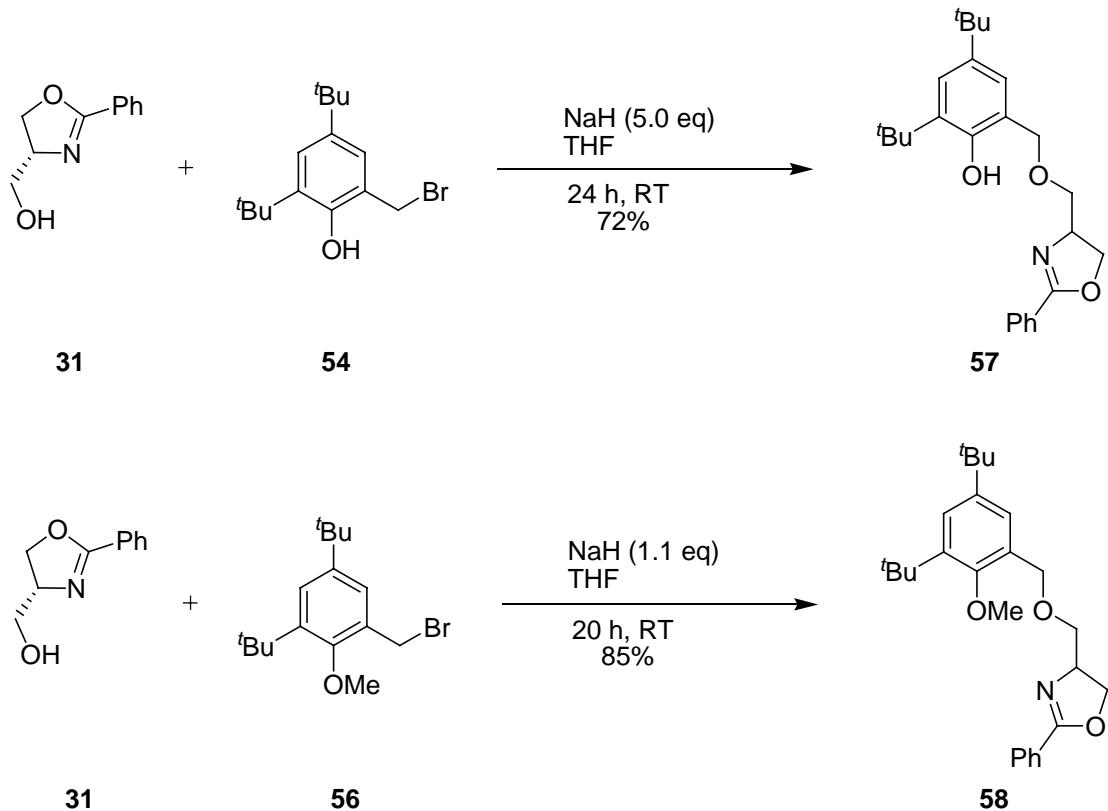
Schema 10: Kupplung der Bausteine zu den Liganden **50** und **51**.

Daraufhin wurde versucht, neben den symmetrischen auch unsymmetrische Liganden zu synthetisieren (Schema 11). Durch Hydroxymethylierung von 2,4-Di-*tert*-butylphenol (**52**) konnte **53** hergestellt werden,¹³ das im weiteren Verlauf unter analogen Bedingungen wie zuvor beschrieben zu den entsprechenden Bromiden **54** und **55** umgesetzt wurde.



Schema 11: Synthese der funktionalisierten Kernmoleküle **54** und **56** ausgehend von 2,4-Di-*tert*-butylphenol (**52**).

Die Anbindung des Oxazolinbausteins **31** an das Bromid **54** wie auch an **56** gelang mit 72 und 85% in guten Ausbeuten (Schema 12). Offenbar kommt die erwähnte Nebenreaktion in diesem Fall in erheblich geringerem Maße zum Tragen.



Schema 12: Synthese der unsymmetrischen Liganden **57** und **58**.

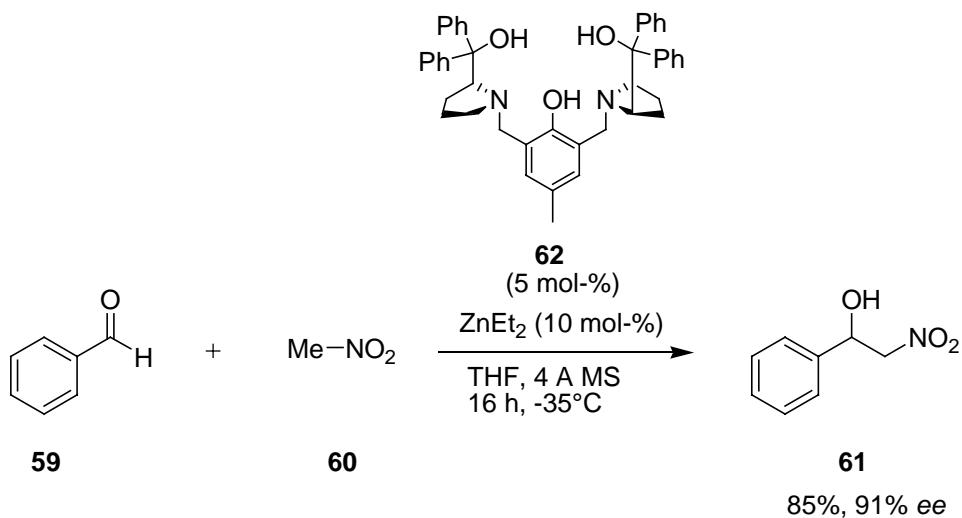
Insgesamt konnten mit der Strategie des modularen Aufbaus die drei symmetrischen Bis(oxazoline) **46**, **50** und **51** sowie zwei unsymmetrische Liganden (**57** und **58**) synthetisiert werden.

1.2 Einsatz der Liganden in der asymmetrischen Katalyse

Die synthetisierten Liganden wurden in asymmetrischen Reaktionen getestet, bei denen bereits strukturell ähnliche Verbindungen erfolgreich eingesetzt wurden.

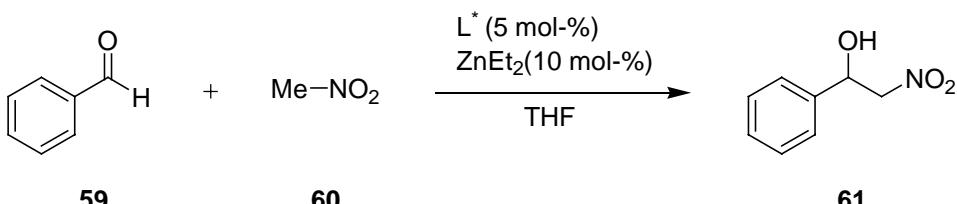
Zunächst war die Zink-katalysierte Nitroaldolreaktion von Benzaldehyd (**59**) und Nitromethan (**60**) Gegenstand der Untersuchung.

Trost konnte zeigen, dass der fünffach koordinierende Ligand **62** die enantioselektive Addition von **60** in guter Ausbeute und mit hoher Enantioselektivität katalysiert (Schema 13).^{4a} Dabei koordiniert der verwendete Ligand an zwei Metallzentren und fungiert als binuklearer Komplex.^{4c}



Schema 13: Enantioselektive Nitroaldolreaktion nach Trost.

Die Liganden **46** und **50** wurden unter den gleichen Bedingungen bei dieser Reaktion eingesetzt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

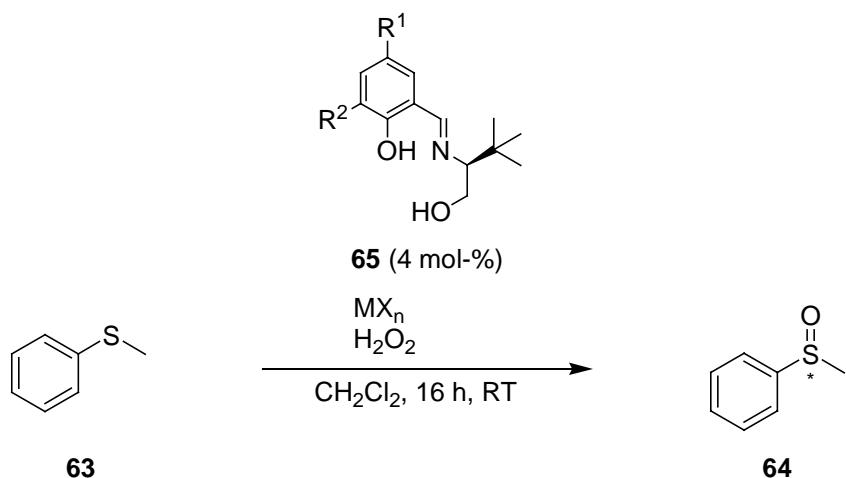


Eintrag	Ligand	T (°C)	Zeit (h)	Ausbeute (%)	ee (%)
1	46	-40	17	-	-
2	50	-40	17	-	-
3	46	RT	24	58	0
4	50	RT	24	82	0
5	-	RT	24	51	0

Tabelle 1: Ergebnisse der asymmetrischen Nitroaldolreaktion.

Bei -40°C konnte mit beiden Liganden kein Produkt isoliert werden (Einträge 1 und 2). Bei Raumtemperatur dagegen wurde in beiden Fällen Umsatz verzeichnet. Während die mit **46** erzielte Ausbeute vergleichbar mit dem Ergebnis der Testreaktion (vergleiche Einträge 3 und 5) war, wurde mit dem methylierten Liganden **50** eine höhere Ausbeute erhalten (Eintrag 4). In beiden Fällen konnte allerdings keine chirale Induktion festgestellt werden.

Da die Liganden nicht erfolgreich bei der Nitroaldolreaktion eingesetzt werden konnten, wurden sie im Folgenden bei der enantioselektiven Oxidation von Sulfiden getestet. Es existieren zahlreiche Beispiele in der Literatur, bei denen chirale Metallkomplexe als Katalysatoren zur Oxidation von Sulfiden eingesetzt werden. Vor kurzem veröffentlichten Bolm et al. die enantioselektive Oxidation von Sulfiden mit Wasserstoffperoxid unter Verwendung von **65** (Tabelle 2).¹⁴ Die Reaktion konnte sowohl Eisen- als auch Vanadium-katalysiert durchgeführt werden.



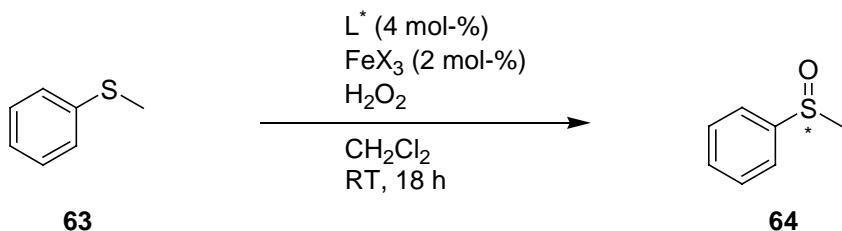
Eintrag	MX _n (mol-%)	R ¹	R ²	Ausbeute (%)	ee (%)
1	Fe(acac) ₃ (2 mol-%)	I	I	61	77
2 ^a	Fe(acac) ₃ (2 mol-%)	I	I	63	90
3	VO(acac) ₂ (< 1 mol-%)	NO ₂	^t Bu	94	70

^a Zugabe von 1 mol-% *p*-Methoxybezoesäure-Lithiumsalz als Additiv.

Tabelle 2: Ergebnisse der enantioselektiven Oxidation von **63** nach Bolm.

Die Eisen(III)-katalysierten Reaktionen lieferten zwar nur moderate Ausbeuten, die Selektivität konnte aber durch Zugabe eines Additivs deutlich gesteigert werden (Einträge 1 und 2). Die Vanadium(IV)-katalysierte Reaktion lieferte das Produkt in guter Ausbeute bei mäßiger chiraler Induktion.

Zunächst wurden die synthetisierten Liganden in Gegenwart von unterschiedlichen Eisen(III)-Salzen getestet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

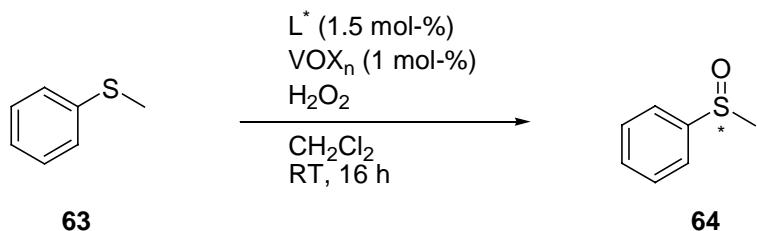


Eintrag	Ligand	FeX_n	Ausbeute (%)	ee (%)
1	46	$\text{Fe}(\text{acac})_3$	-	-
2	50	$\text{Fe}(\text{acac})_3$	-	-
3	57	$\text{Fe}(\text{acac})_3$	-	-
4	58	$\text{Fe}(\text{acac})_3$	-	-
5	46	FeCl_3	20	0
6	50	FeCl_3	20	0
7	57	FeCl_3	-	-
8	58	FeCl_3	-	-

Tabelle 3: Ergebnisse der Eisen(III)-katalysierten Oxidation von **63**.

Im Vergleich zu dem System von Bolm konnte keine katalytische Aktivität mit den Liganden und $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (Einträge 1 bis 4) festgestellt werden. Es wurde weder das erwünschte Sulfoxid **64** noch überoxidiertes Sulfon erhalten, stattdessen konnte das Startmaterial reisoliert werden. Daraufhin wurde FeCl_3 als Eisen(III)-Quelle eingesetzt, um zu untersuchen, ob sich damit die Reaktion katalysieren lässt. Jedoch wurde **64** mit den Bis(oxazolinen) **46** und **50** nur in geringer Ausbeute erhalten (Einträge 5 und 6), zeigte jedoch keine chirale Induktion. Die Mono(oxazoline) **57** und **58** waren erneut nicht katalytisch aktiv.

Daraufhin wurden unterschiedliche Vanadiumsalze unter den Bedingungen von Bolm getestet (Tabelle 4).



Eintrag	Ligand	VOX _n	Ausbeute (%)	ee (%)	Konfiguration
1	-	VO(acac) ₂	83	0	-
2	46	VO(acac) ₂	68	0	-
3	50	VO(acac) ₂	67	0	-
4	57	VO(acac) ₂	68	7	S
5	58	VO(acac) ₂	67	0	-
6	-	VO(O <i>i</i> Pr) ₃	68	0	-
7	46	VO(O <i>i</i> Pr) ₃	70	0	-
8	50	VO(O <i>i</i> Pr) ₃	68	0	-
9	57	VO(O <i>i</i> Pr) ₃	63	7	S
10	58	VO(O <i>i</i> Pr) ₃	65	0	-

Tabelle 4: Ergebnisse der Vanadium-katalysierten Oxidation von **63**.

Im Vergleich zu den vorigen Versuchen konnte mit allen Liganden in Gegenwart beider Vanadiumspezies das Produkt erhalten werden. Es zeigte sich jedoch keine gesteigerte Aktivität, da die Ausbeuten ähnlich oder niedriger waren als die in den Kontrollreaktionen (Einträge 1 und 6) erhaltenen Ergebnisse.

Durch die Variation des Vanadiumsalzes konnte kein Unterschied bezüglich der Reaktivität und Selektivität festgestellt. Mit den Bis(oxazolinen) **46** und **50** wurde kein optisch aktives Produkt erhalten (Einträge 2, 3, 7, 8).

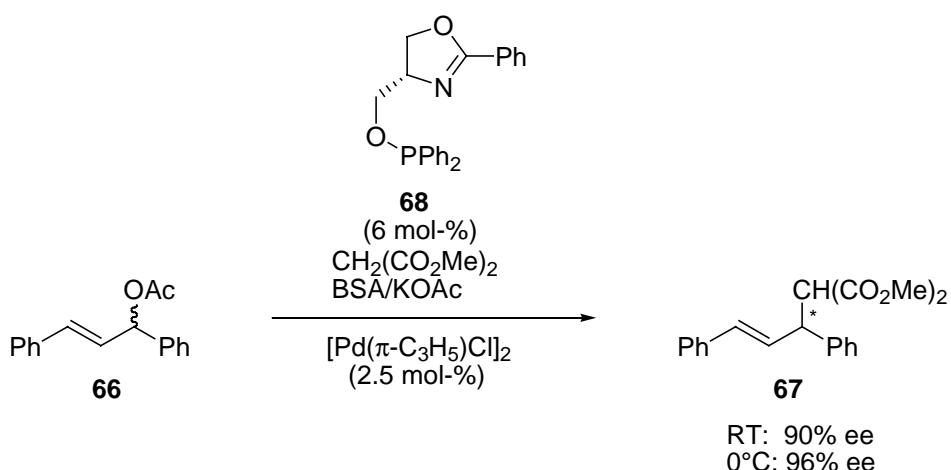
Mit dem Mono(oxazolin) **57** dagegen wurde mit beiden Vanadiumspezies eine schwache chirale Induktion erhalten (Einträge 4 und 9).

Insgesamt kann festgehalten werden, dass die synthetisierten Liganden bei den dargestellten Reaktionen keine guten Resultate lieferten. Offenbar lassen sich keine stabilen Komplexe erzeugen, die für die asymmetrische Katalyse geeignet sind.

1.3 Synthese und Anwendung neuer *P,N*-Liganden

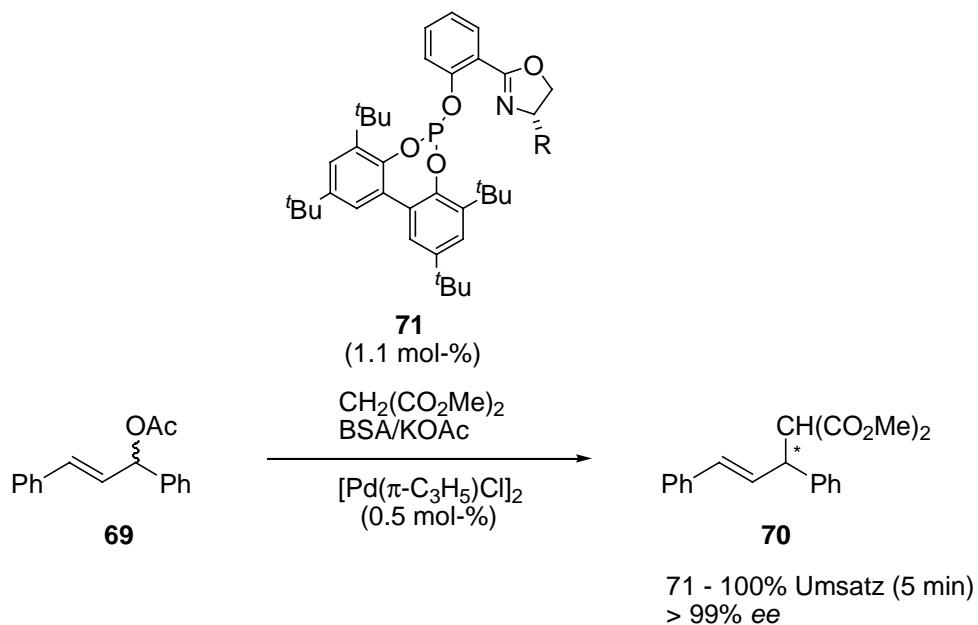
Chirale *P,N*-Liganden werden häufig bei Palladium-katalysierten Reaktionen wie zum Beispiel bei enantioselektiven allylischen Substitutionen eingesetzt.¹⁵ Vor allem Phosphino(oxazoline) finden eine breite Anwendung aber auch chirale Phosphite und Phosphinit-Liganden sind bekannt für ihre Reaktivität.

Bereits Richards et al. verwendeten das Oxazolin **31** zum Aufbau einfacher chiraler Phosphinit-Liganden wie **68**, die erfolgreich bei der allylischen Substitution von 1,3-Diphenylallylacetat (**66**) eingesetzt wurden (Schema 14).¹⁶



Schema 14: Asymmetrische allylische Substitution von **66** nach Richards et al.

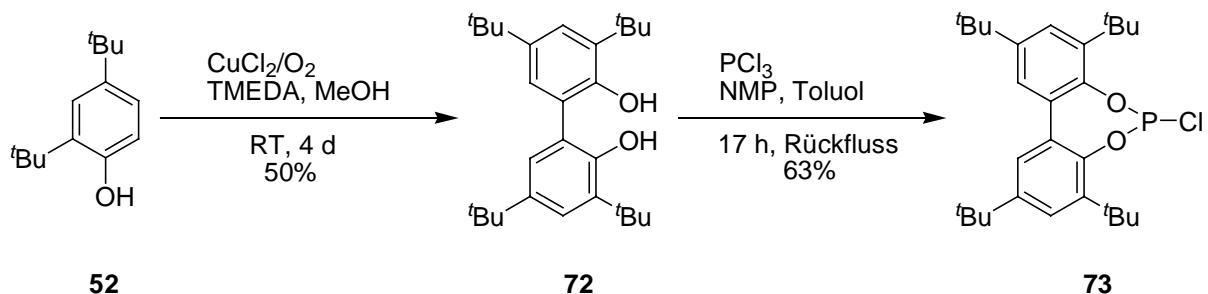
Vor kurzem stellten Claver et al. die Phosphit-Liganden **71** vor, die extrem hohe Reaktivität und Selektivität bei der allylischen Substitution von **66** zeigten (Schema 15).¹⁷ Dabei stellte sich heraus, dass die Selektivität der verwendeten Liganden in großem Maße vom sterischen Anspruch des Biphenols abhängt, während der Rest R eine untergeordnete Rolle spielt.



Schema 15: Asymmetrische allylische Substitution von **69** nach Claver.

Das führte zu der Idee, neue *P,N*-Liganden durch Kupplung der Oxazoline **31** beziehungsweise **57** mit der Biphenoleinheit von **71** zu synthetisieren und bei der asymmetrischen Alkylierung von **69** zu testen.

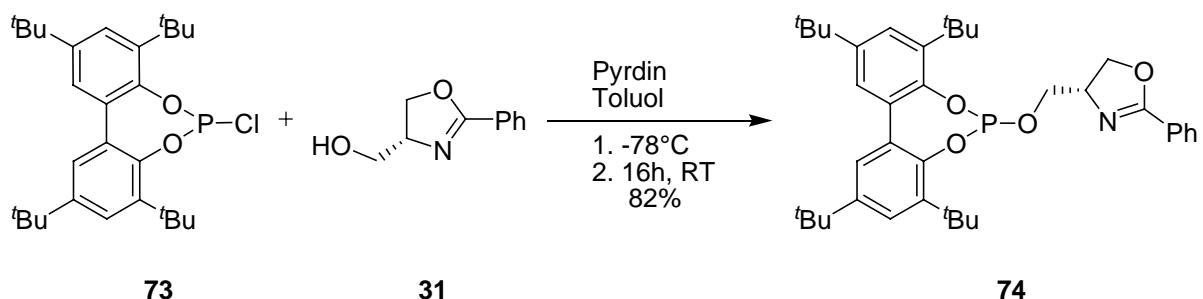
Dazu wurde zunächst der Phosphorbaustein **73** gemäß literaturbekannter Synthesen aufgebaut (Schema 16).



Schema 16: Aufbau von **73** ausgehend 2,4-Di-*tert*-butylphenol (**52**).

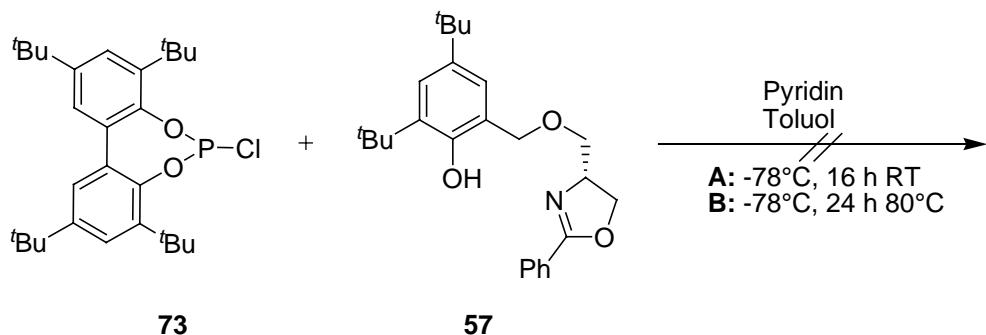
Mittels Kupfer(II)-katalysierter Kupplung von zwei Molekülen 2,4-Di-*tert*-butylphenol (**52**) wurde das Biphenol **72** erhalten.¹⁸ Die anschließende Reaktion mit Phosphortrichlorid lieferte **73**¹⁹ in 63 % Ausbeute als 2:1 Mischung mit einer Phosphor(V)-Verbindung.

Da das Nebenprodukt nicht abgetrennt werden konnte, wurde das Gemisch mit dem Oxazolin **31** nach einer Vorschrift von Claver et al. zum Phosphitoxazolin **74** umgesetzt (Schema 17). Dabei reagierte nur die benötigte Phosphor(III)-Verbindung mit **31** und lieferte **74** in guter Ausbeute.



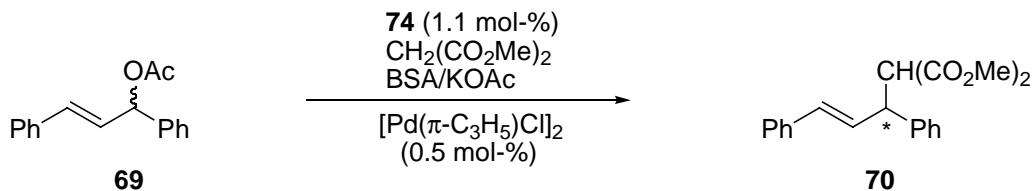
Schema 17: Synthese des *P,N*-Liganden **74** aus den Bausteinen **73** und **31**.

Daraufhin wurde versucht **57** mit **73** zu kuppln (Schema 18). Allerdings konnte weder bei 16 Stunden Reaktionszeit bei Raumtemperatur (Variante A) noch bei Erhitzen auf 80°C (Variante B) Produkt isoliert werden. Das Oxazolin **57** erwies sich als zu unreaktiv, vielmehr reagierte **73** mit dem erwähnten Nebenprodukt zu einem Dimer. Ähnliche Reaktionen sind literaturbekannt.²⁰



Schema 18: Versuch der Kupplung von **73** mit **57**.

Im Anschluss daran wurde **74** bei der Palladium-katalysierten allylischen Substitution von **69** eingesetzt (Tabelle 5). Dazu wurden mittels zweier Äquivalente des Liganden **74** *in situ* Palladiumkomplexe hergestellt.



Eintrag	T (°C)	Zeit (h)	Ausbeute (%)	ee (%)	Konfiguration
1	RT	2	98	20	S
2	0	7	98	0	-

Tabelle 5: Asymmetrische Substitution von **69** mittels **74**.

Bereits geringe Mengen des Katalysators zeigten hohe Reaktivität. So konnte das Produkt bei Raumtemperatur bereits nach zwei Stunden in 98% Ausbeute erhalten werden, die chirale Induktion erwies sich dabei als mäßig (Eintrag 1). Deshalb wurde versucht, durch Verringerung der Temperatur die Selektivität zu erhöhen (Eintrag 2). Zwar konnte nach längerer Reaktionszeit das Produkt erneut in 98% Ausbeute isoliert werden, jedoch nur in Form eines Racemats.

Insgesamt zeigte sich **74** als hoch reaktiver Ligand bei der allylischen Substitution von **69**, die chirale Induktion jedoch ist als unzureichend zu bezeichnen.

Literatur:

- [1] a) P. Väistö, I. M. Pastor, H. Adolfsson, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2921; b) C. Mazet, V. Köhler, A. Pfaltz, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 4888; c) J.-Y. Lee, J. J. Miller, S. S. Hamilton, M. S. Sigman, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1837; d) A. Gissibl, M. G. Finn, O. Reiser, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2325; e) H. Werner, R. Vicha, A. Gissibl, O. Reiser, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 10166; f) I. M. Pastor, H. Adolfsson, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1743; g) S. R. Gilbertson, P. Lan, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2237; h) M. Glos, O. Reiser, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2045.
- [2] a) M. Seitz, A. Kaiser, S. Stempfhuber, M. Zabel, O. Reiser, *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 4630; b) M. Seitz, S. Stempfhuber, M. Zabel, M. Schütz, O. Reiser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 242; c) M. Seitz, A. Kaiser, S. Stempfhuber, M. Zabel, O. Reiser, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11426; d) M. Seitz, A. Kaiser, D. R. Powell, A. S. Borovik, O. Reiser, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 737.
- [3] C. Fahrni, M. Neuburger, M. Zehnder, A. Pfaltz, *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 507.
- [4] a) B. M. Trost, V. S. C. Yeh, H. Ito, N. Bremeyer, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2621; b) H.-J. Li, H.-Y. Tian, Y.-J. Chen, D. Wang, C.-J. Li, *Chem. Commun.* **2002**, 2994; c) B. M. Trost, H. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12003; d) J. F. Wei, X. D. Yu, D. S. Jin, *Chin. Chem. Lett.* **1996**, *7*, 962.
- [5] C. J. Fahrni, A. Pfaltz, *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 491.
- [6] B. Raguse, D. D. Ridley, *Aust. J. Chem.* **1988**, *41*, 1953.
- [7] T. Glaser, T. Lügger, *Inorganica Chimica Acta* **2002**, *337*, 103.
- [8] B. Masci, M. Finelli, M. Marrone, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 2018.
- [9] R. Roger, D.G. Neilson, *Chem. Rev.* **1961**, *61*, 179.
- [10] A. I. Meyers, W. Schmidt, M. J. McKennon, *Synthesis* **1993**, 250.
- [11] M. Seitz, Dissertation **2004**, Universität Regensburg.
- [12] K. P. C. Vollhardt, N. E. Schore, *Organische Chemie* **1995**, VCH, Weinheim.
- [13] I. Cepanec, H. Mikuldas, V. Vinkovic, *Synthetic Communications* **2001**, *31*, 2913.
- [14] a) J. Legros, C. Bolm, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4225; b) J. Legros, C. Bolm, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5487; c) C. Bolm, F. Bienewald, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2883.
- [15] a) P. J. Guiry, C. P. Saunders, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 497; b) G. Helmchen, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 203.
- [16] a) G. Jones, C. J. Richards, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 653; b) G. Jones, C. J. Richards, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5553.

- [17] O. Pamies, M. Dieguez, C. Claver, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3646.
- [18] T. Jongsma, M. Fossen, G. Challa, *J. Mol. Catal.* **1993**, *83*, 17.
- [19] S. D. Pastor, S. P. Shum, R. K. Rodebaugh, A. D. Debellis, F. H. Clarke, *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 900.
- [20] a) G.P. Calabro, D. Drommi, G. Bruno, F. Faraone, *Dalton Trans.* **2004**, 81; b) A. Korostylev, D. Selent, A. Monsees, C. Borgmann, A. Börner, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1905; c) A. D. DeBellis, S. D. Pastor, G. Rihs, R. K. Rodebaugh, A. R. Smith, *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 2156.

2 Einsatz von Azabis(oxazolinen) in der asymmetrischen Katalyse

2.1 Vorbemerkungen

Azabis(oxazoline) (**16**) sind strukturell den C_2 -symmetrischen Semicorrin- (**75**), Aza-semicorrin- (**76**) und Bis(oxazolin)-Liganden (**8**) sehr ähnlich (Abbildung 7).

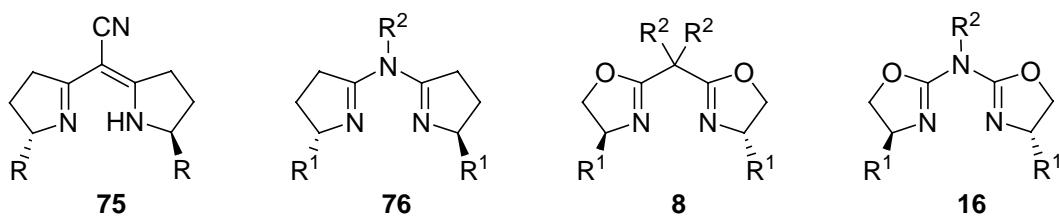
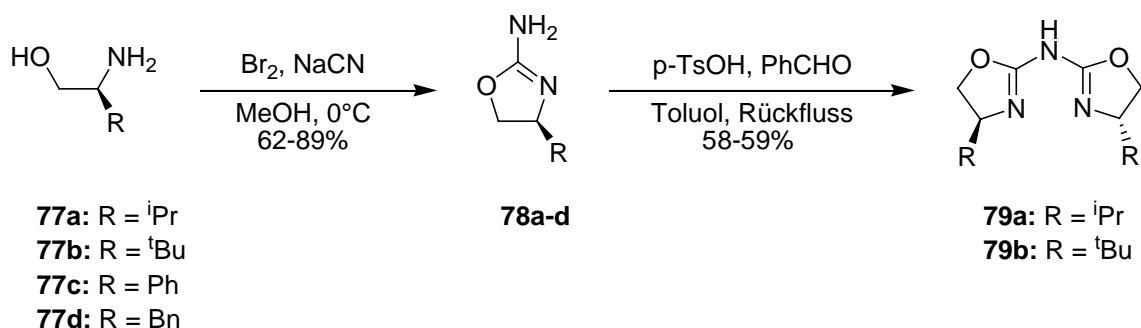


Abbildung 7: Strukturverwandte C_2 -symmetrische Bis(oxazolin)-Liganden.

Dabei kombinieren sie die strukturelle Flexibilität durch Funktionalisierung des zentralen Stickstoffatoms mit der leichten Zugänglichkeit aus dem sogenannten "chiral pool". So lassen sich zum einen die Reste R^1 durch die Wahl des Aminoalkohols variieren, zum anderen kann ein Rest R^2 am zentralen Stickstoffatom mit verschiedenen Alkylierungsreagenzien eingeführt werden.

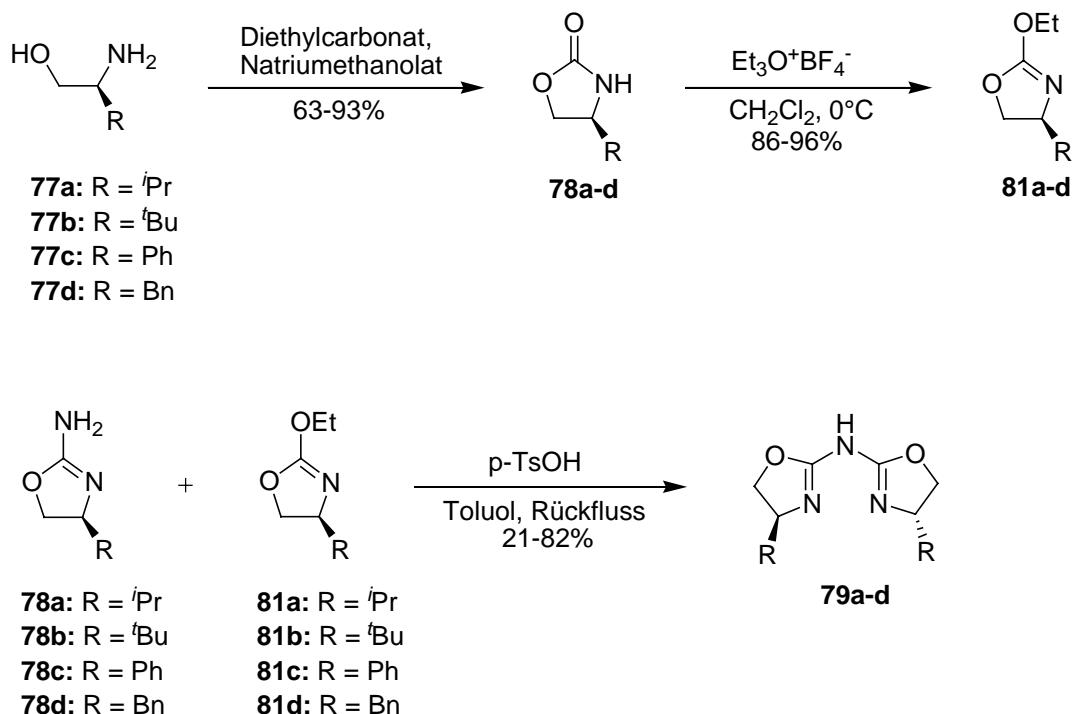
Wie bereits erwähnt, wurden Azabis(oxazoline) von unserer Arbeitsgruppe erfolgreich in der asymmetrischen Katalyse eingesetzt, zum Beispiel bei der Kupfer(I)-katalysierten Cyclopropanierung¹ oder der Kupfer(II)-katalysierten Benzoylierung von Diolen.²

Für die Synthese der Azabis(oxazoline) stehen zwei Varianten zur Wahl. Nach der Methode von Poos et al.³ können die entsprechend Myers et al. synthetisierten Aminoalkohole **77a-d**⁴ mittels Brom und Natriumcyanid zu den Aminooxazolinen **78a-d** umgesetzt werden. M. Glos war in der Lage, mit einer Säure-katalysierten Kondensation von zwei Aminooxazolinen in Gegenwart von Benzaldehyd die Liganden **79a,b** herzustellen (Schema 19). Diese Syntheseroute ist allerdings auf einige wenige Aminoalkohole beschränkt, hat zudem Nachteile bei der Aufreinigung der Produkte und lässt lediglich den Aufbau von symmetrischen Liganden zu.



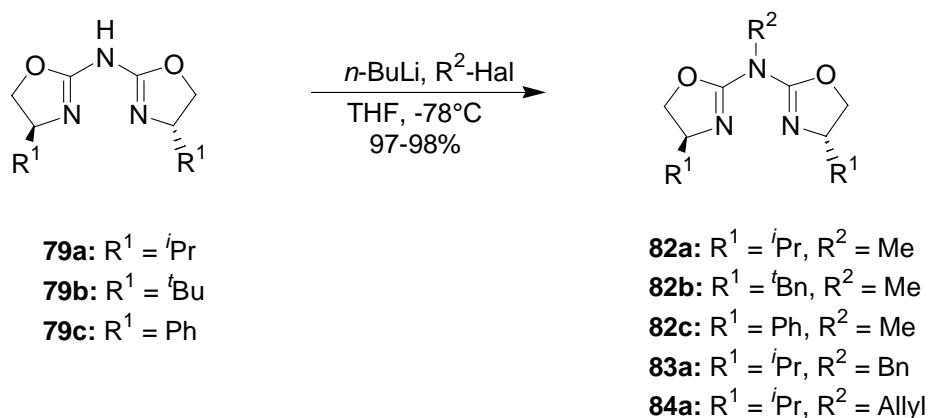
Schema 19: Synthese von Azabis(oxazolinen) nach M. Glos.

Mit der Methode nach H. Werner können die Ausbeuten in der Ligandensynthese sowie die Variationsmöglichkeiten der Reste R bei den Liganden **79a-d** erhöht werden (Schema 20), da zum einen der Einsatz neuer Aminoalkohole toleriert wird,⁵ zum anderen auch unsymmetrische Liganden aufgebaut werden können.⁶ Dabei werden zunächst nach einer literaturbekannten Methode, ausgehend von **77a-d**, die Oxazolidinone **80a-d** gebildet,⁷ die dann mittels Meerweinsalz zu den entsprechenden Ethoxyoxazolinen **81a-d** umgewandelt werden.⁸ Anschließend erfolgt die Kupplung von **81a-d** mit den Aminooxazolinen **78a-d** zu den entsprechenden Liganden.



Schema 20: Synthese von Azabis(oxazolinen) nach H. Werner.

Ferner konnte M. Glos zeigen, dass das zentrale *N*-Atom der Liganden mit *n*-Butyllithium deprotoniert werden kann.¹ Das so erzeugte Stickstoff-Nucleophil lässt sich mit Alkylierungsreagenzien wie Methyliodid oder Benzylbromid in nahezu quantitativer Ausbeute zu den entsprechend substituierten Produkten umsetzen (Schema 21). Weiterhin konnte diese Reaktion auf Allylbromid als Elektrophil ausgeweitet werden.⁹



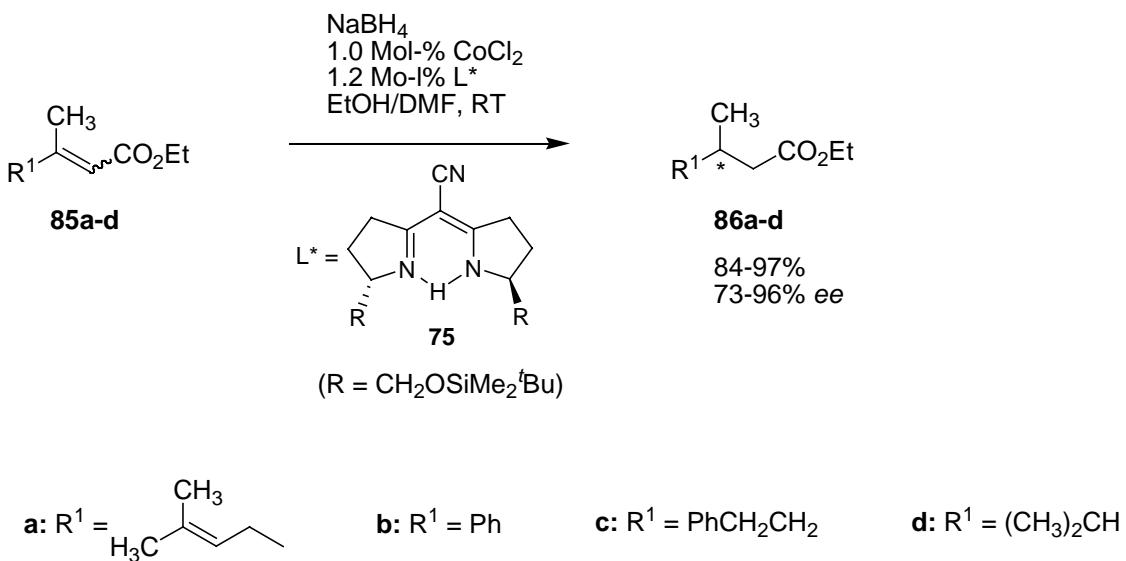
Schema 21: Funktionalisierung des Liganden am zentralen *N*-Atom mittels Alkylierung.

Die Funktionalisierung am zentralen *N*-Atom ändert dabei nicht nur die elektronischen Eigenschaften des Liganden, sondern stellt auch eine Möglichkeit dar, diesen auf unterschiedliche Art und Weise auf polymeren Trägermaterialien anzubinden, was an anderer Stelle diskutiert wird.

2.2 Enantioselektive Reduktion α,β -ungesättigter Carbonylverbindungen

Der enantioselektive Transfer von Wasserstoff auf prochirale C-C-Doppelbindungen zählt zu den wichtigsten Prozessen in der asymmetrischen Katalyse. In diesem Zusammenhang stellt die konjugierte Reduktion von α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen eine wertvolle Möglichkeit zum Aufbau von Synthesebausteinen mit einem β -stereogenen Zentrum dar, wie es in vielen Naturstoffen gefunden werden kann.¹⁰

1971 zeigten Satoh et al., dass mit NaBH_4 und Übergangsmetallen selektiv die C-C-Doppelbindung von (*E*)-Zimtsäuremethylester reduziert werden kann.¹¹ Fischli et al. berichteten 1979 erstmals von der stereoselektiven Reduktion ungesättigter Ester mittels eines Cobalt(I)-Katalysators.¹² Im Jahre 1989 verwendeten Pfaltz et al. den Semicorrin-Liganden **75** zusammen mit CoCl_2 bei der enantioselektiven Reduktion von α,β -ungesättigten Estern und erzielten damit hohe Enantioselektivitäten mittels NaBH_4 als Reduktionsmittel (Schema 22).¹³



Schema 22: Enantioselektive Reduktion verschiedener ungesättigter Ester nach Pfaltz.

Deuterierungsexperimente mit NaBD_4 in Ethanol/DMF beziehungsweise NaBH_4 in Deuteroethanol/DMF ergaben, dass das β -H-Atom im Produkt vom Reduktionsmittel übertragen wird, das α -H-Atom dagegen vom eingesetzten Lösungsmittel. Des Weiteren bewiesen Versuche mit α - statt β -alkylierten Substraten, dass die Übertragung des Protons vom Lösungsmittel ohne Stereoselektivität erfolgt.¹⁴ Pfaltz et al. schlagen vor, dass ein (Semicorrinato)Co(I)-Komplex gebildet wird, der den Katalysezyklus durch Ausbildung eines π -Komplexes mit der elektrophilen Doppelbindung des Substrates einleitet (Abbildung 8).

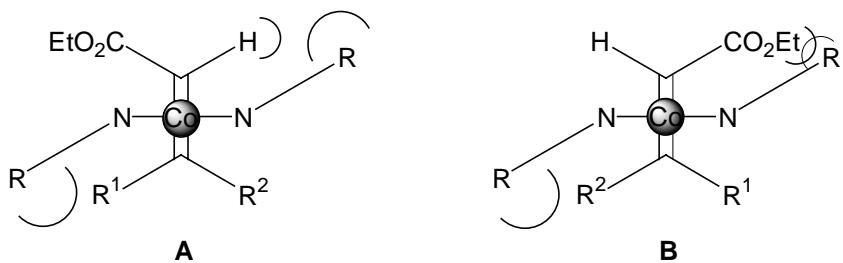


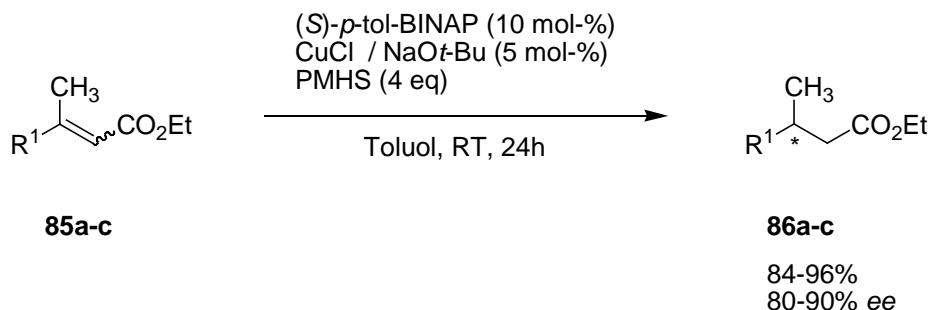
Abbildung 8: Mögliche Übergangszustände bei der konjugierten Reduktion nach Pfaltz.

Ein Hydrid-Transfer von NaBH_4 zum Metall und eine anschließende intramolekulare Übertragung auf das β -C-Atom führen zu einem Cobalt-Enolat, das letztlich vom Lösungsmittel protoniert wird. Alternativ dazu kann ein Mechanismus diskutiert werden, bei dem nach einer konjugierten Addition eines Co(I) -Komplexes an das Substrat durch Hydrid-Übertragung von NaBH_4 ein Co(III) -Intermediat entsteht. Danach erfolgt durch reduktive Eliminierung die Bildung der β -(C-H)-Bindung.

In beiden Fällen wird das β -H-Atom von der Seite der $\text{C}=\text{C}$ -Bindung eingeführt, mit der das Substrat an den Komplex gebunden ist. Wenn man die Übergangszustände wie in Abbildung 8 gezeichnet annimmt, führen die Zustände **A** und **B** zu den beiden möglichen Enantiomeren. Dabei sollte **B** aufgrund der zusätzlichen sterischen Hinderung zwischen dem Ester und dem Rest R des Liganden im Allgemeinen energetisch höher liegen, so dass **A** bevorzugt wird. Dies steht im Einklang mit den experimentellen Ergebnissen von Pfaltz.

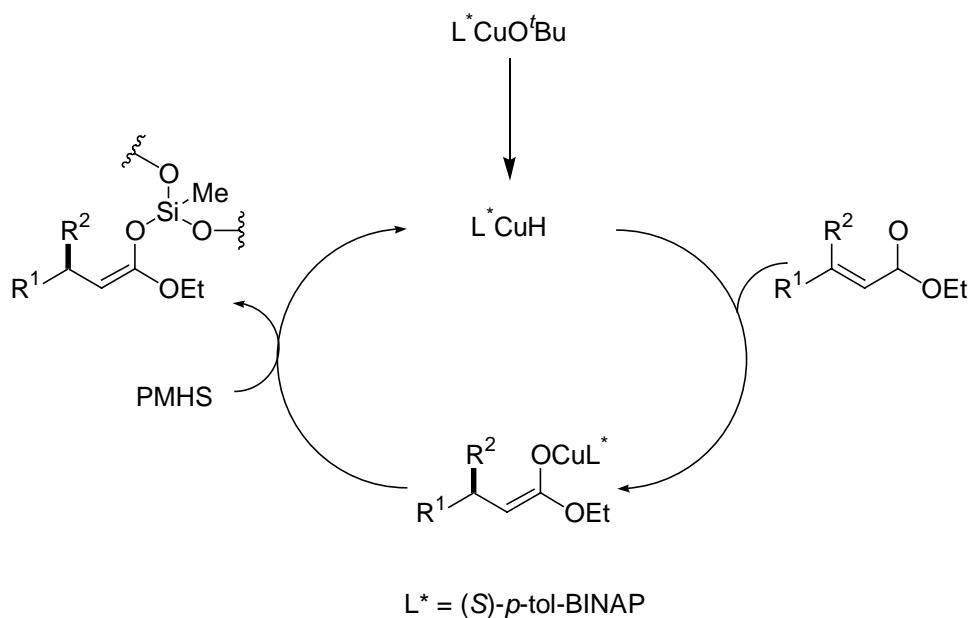
Trotz der einfachen Handhabung und der Erweiterung des Substratspektrums auf Amide, Nitrile, Sulfone und Phosphonate wurde dieses System nicht weiter untersucht,¹⁵ womöglich aufgrund der begrenzten Zugänglichkeit der Semicorrine aus dem sogenannten "chiral pool".

Buchwald et al. haben ein sehr effizientes System eingeführt, das auf Polyhydroxymethylsilan (PMHS) als Reduktionsmittel in Verbindung mit einem chiralen Kupfer(I)-BINAP-Liganden basiert.¹⁶ Auch damit konnten gute Ergebnisse bei der Reduktion von ungesättigten Estern erzielt werden (Schema 23).



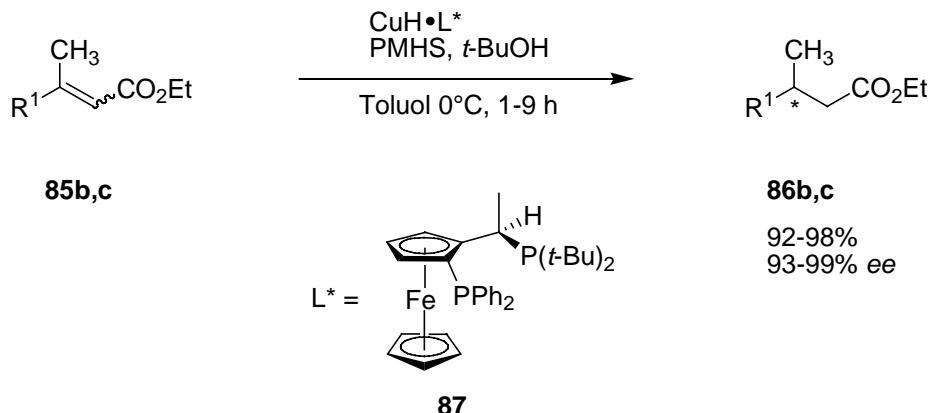
Schema 23: Enantioselektive Reduktion von ungesättigten Estern nach Buchwald.

Dieses System konnte auch erfolgreich bei der Reduktion von ungesättigten Lactonen und Lactamen eingesetzt werden.¹⁷ Ein möglicher Katalysezyklus wurde ebenfalls vorgeschlagen (Schema 24).



Schema 24: Katalysezyklus nach Buchwald.

Vor kurzem verbesserten Lipshutz et al. dieses Katalysatorsystem durch die Verwendung des chiralen Ferrocenyldiphosphins **87**.¹⁸ Damit konnten α,β -ungesättigte Ester sowie Lactone mit außerordentlich hohen Ausbeuten und Selektivitäten reduziert werden (Schema 25).



Schema 25: Asymmetrische konjugierte Reduktion nach Lipshutz.

Die 1,4-Reduktion konnte auch erfolgreich bei entsprechenden Silanen angewendet werden,¹⁹ zudem wurden sehr gute Resultate mit einem neu entwickelten heterogenen Katalysator erzielt,²⁰ so dass dieses System eines der vielseitigsten und effizientesten bei der enantioselektiven konjugierten Reduktion darstellt.

Mit Alkoxyhydrosilanen und einem chiralen Rhodium-(Bisoxazolinylphenyl)-Liganden (Phebox) konnten Nishiyama et al. ebenfalls α,β -ungesättigte Ester selektiv reduzieren, insbesondere (*Z*)-konfigurierte Ester jedoch lieferten deutlich niedrigere Selektivitäten.²¹ Auch Aldiminatocobalt(II)-Komplexe wurden bei der 1,4-Reduktion von Acrylamiden untersucht, ergaben aber nur mäßige Enantiomerenüberschüsse, wobei sie die Kontrolle des α -Stereozentrums erlaubten.²²

2.3 Ergebnisse der Katalysen

Eine mögliche Alternative zu den Semicorrin-Liganden stellt der Einsatz der strukturell verwandten Bis(oxazoline) **8** dar, die sich bei einer Reihe von katalytischen asymmetrischen Reaktionen als äußerst effektiv herausgestellt haben und die sehr leicht aus Aminosäuren mit großer Vielfalt bezüglich des Substituenten R herstellen lassen.²³ Als jedoch unter anderem der Ligand **8a** (Abbildung 9) bei der Reduktion von **85a** getestet wurde, konnte keine Reaktion festgestellt werden (Tabelle 6, Eintrag 1).²⁴ Dieses Resultat führte zu der Überlegung, dass ein elektronenreicherer Ligand bei dieser Reaktion von Vorteil sein könnte. Deshalb wurde untersucht, ob die enantioselektive Reduktion α,β -ungesättigter Ester mit Azabis(oxazolinen) durchgeführt werden kann. Obwohl diese Liganden asymmetrische Reaktionen wie die Kupfer(I)-katalysierte Cyclopropanierung in einer ähnlichen Art und Weise wie Bis(oxazoline) katalysieren, sind sie doch merklich elektronenreicher, wie sich durch ihre deutlich verringerte Aktivität bei Lewis-Säure-katalysierten Reaktionen wie [4+2] Cycloadditionen, ihren besseren Eigenschaften in ionischen Flüssigkeiten²⁵ oder bei der Immobilisierung durch Ionenaustausch auf Nafion-Kieselgel-Materialien zeigt.²⁶ Basierend auf der Hypothese, dass ein elektronenreicherer Ligand vorteilhaft für die Cobalt(II)-katalysierte konjugierte Reduktion sein könnte, wurden in einem ersten Screening verschiedene Azabis(oxazoline) bei der Reduktion von **85a** untersucht (Abbildung 9, Tabelle 6).

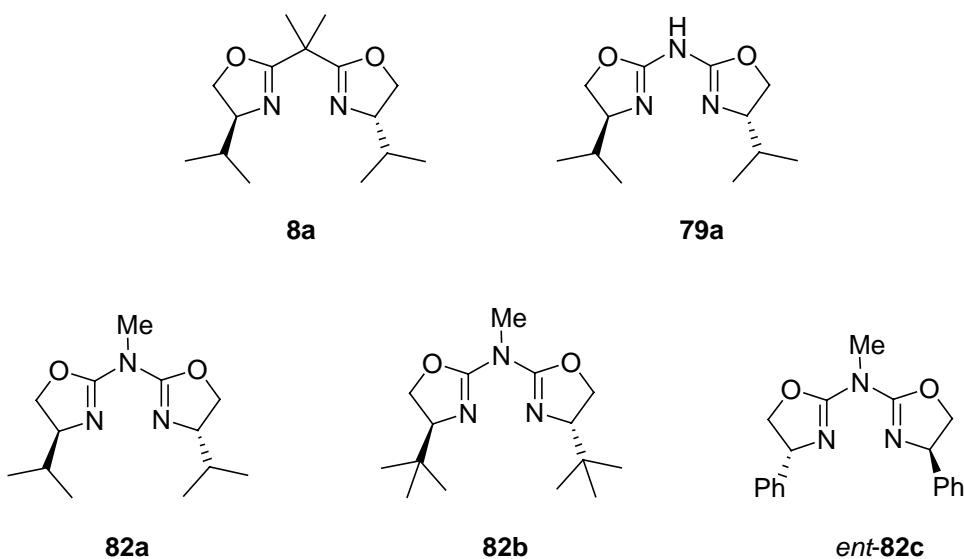
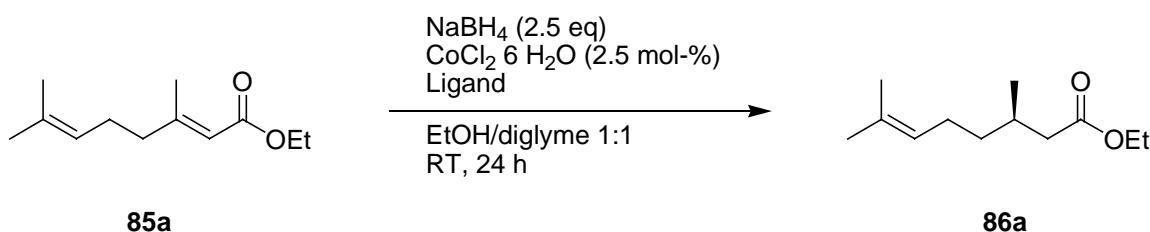


Abbildung 9: Screening unterschiedlicher Liganden bei der konjugierten Reduktion von **85a**.



Eintrag	Ligand	Ausbeute (%)	ee (%)	Konfiguration (86a)
1	8a	0	-	-
2	79a	12	-	-
3	82a	82	96	<i>S</i>
4	82b	0	-	-
5	<i>ent</i> - 82c	88	96	<i>R</i>
6	<i>ent</i> - 82c ^a	81	94	<i>R</i>
7	<i>ent</i> - 82c ^b	22	49	<i>R</i>

^a 1.0 mol-% $\text{CoCl}_2 \cdot 6 \text{ H}_2\text{O}$, 1.2 mol-% *ent*-**82c**. ^b 0.1 mol-% $\text{CoCl}_2 \cdot 6 \text{ H}_2\text{O}$, 0.12 mol-% *ent*-**82c**.

Tabelle 6: Ergebnisse der Co(II)-katalysierten konjugierten Reduktion von **85a** mit verschiedenen Liganden.

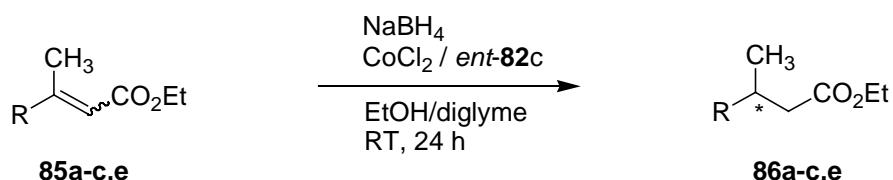
Unter den basischen Reaktionsbedingungen sollte Ligand **79a** als anionischer Ligand ähnlich dem Semicorrin **75** fungieren. Überraschenderweise aber konnte das Produkt nur in geringer Ausbeute als Racemat erhalten werden. Dagegen konnte die Ausbeute mit dem *N*-methylierten Ligand **82a** deutlich erhöht werden. Zudem wurde das Produkt mit hoher Enantioselektivität gebildet.

Da durch Erhöhung des sterischen Anspruchs von R oftmals eine verbesserte Selektivität einhergeht, wurde auch der Ligand **82b** getestet. Jedoch war dieser gänzlich unreakтив. Offensichtlich ist in diesem Fall die sterische Hinderung so groß, dass die katalytische Aktivität verloren geht.

Der Phenyl-substituierte Ligand *ent*-**82c** zeigte die besten Ergebnisse hinsichtlich der Ausbeute und stand **82a** bezüglich der Enantioselektivität in nichts nach. Deshalb wurde *ent*-**82c** in den folgenden Reaktionen verwendet. Da **82a** und *ent*-**82c** Pseudoenantiomere sind, war es nicht verwunderlich, dass mit *ent*-**82c** die umgekehrte Stereochemie in den Produkten erhalten wurde.

Die Menge des eingesetzten Katalysators konnte im folgenden auf 1 mol-% verringert werden, was nur eine geringe Erniedrigung der Ausbeute und Selektivität zur Folge hatte. Eine weitere Verringerung auf 0.1 mol-% dagegen wurde nicht toleriert.

Im Zuge der Untersuchungen wurden andere Ester in der konjuguierten Reduktion getestet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 zusammengefasst.



Eintrag	R	Ausbeute (%)	ee (%)	ee-Lit. (%)	Konfiguration (86)
1		(E)-85a	88	96	94 ^{9a} R
2		(Z)-85a	87	96	94 ^{9a} S
3		(E)-85b	86	92	97 ¹⁴ S
4		(Z)-85b	89	94	99 ¹³ R
5		(E)-85c	86	93	99 ¹³ R
6		(Z)-85c	86	97	94 ^{9a} S
7	TBDMSO	(E)-85e	85	95	- S

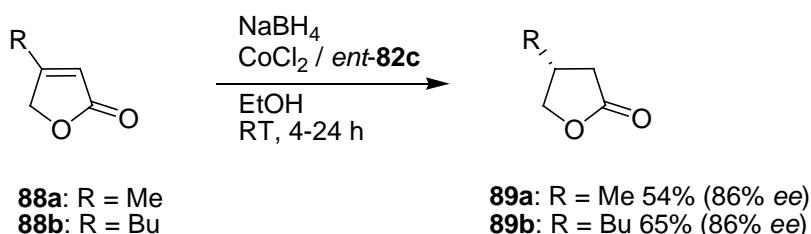
Reaktionsbedingungen: 2.5 mol-% $\text{CoCl}_2 \cdot 6 \text{ H}_2\text{O}$, 2.8 mol-% *ent-82c*, 2.5 eq NaBH_4 , EtOH/diglyme 1:1, 24h, Raumtemperatur.

Tabelle 7: Ergebnisse der enantioselektiven Reduktion ungesättigter Ester.

In allen Fällen wurden ähnliche Ausbeuten und sehr gute Enantioselektivitäten erzielt. Es konnten sowohl aliphatische als auch aromatischen Ester eingesetzt werden. Im Fall von (*E*)- und (*Z*)-**85a** wurden die bisher höchsten bekannten Enantiomerenüberschüsse erhalten (Einträge 1 und 2). Hervorzuheben ist auch die Umsetzung von (*E*)- und (*Z*)-**85b** (Einträge 3 und 4), da diese Substrate mit dem strukturverwandten Semicorrin **75** nur mit mäßiger Enantioselektivität (81 und 73% *ee*) reduziert werden konnten.

Bemerkenswert ist auch die gute Umsetzung von (*E*)-**85e** (Eintrag 7). Das resultierende Produkt **86e** kann nach Entschützung zum korrespondierenden γ -Butyrolacton umgesetzt werden,²⁷ was eine alternative Route zu dieser wichtigen Klasse von Verbindungen darstellt.²⁸

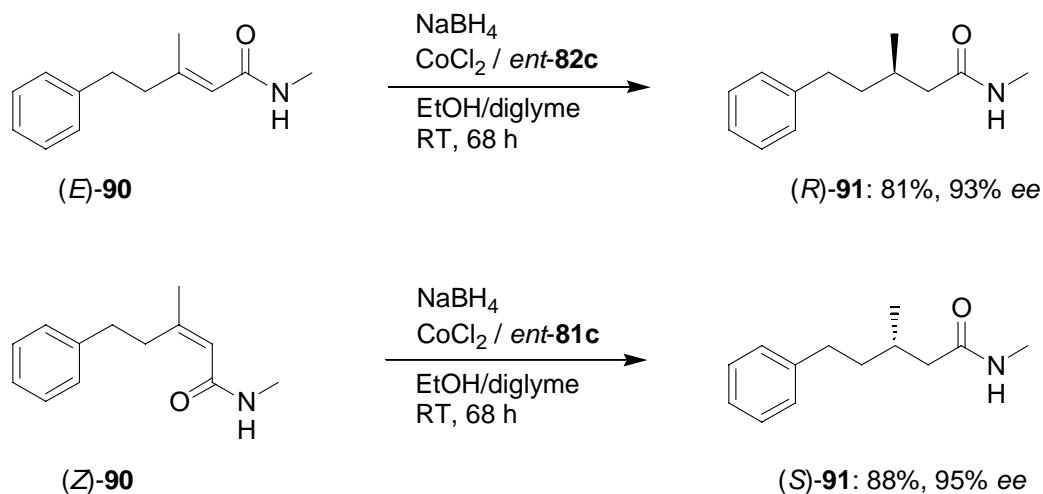
Die Butenolide **88a,b** waren Gegenstand weiterer Untersuchungen und zeigten sich ebenfalls als geeignete Substrate bei der konjugierten Reduktion (Schema 26).



Schema 26: Enantioselektive konjugierte Reduktion der Butenolide **88a,b**.

Im Vergleich zu den acyclischen Estern jedoch wurden geringere Ausbeuten und Enantioselektivitäten erhalten. Die Tatsache, dass nach erfolgter Reaktion kein Startmaterial mehr isoliert werden konnte, lässt vermuten, dass der Einsatz von NaBH_4 zu Ringöffnungsprodukten führte. Die niedrigeren Selektivitäten lassen sich eventuell durch die cyclische Struktur der Substrate erklären, die möglicherweise eine schlechtere Unterscheidung der diastereomeren Übergangszustände zulässt. Die Selektivitäten sind insgesamt jedoch vergleichbar mit den von Buchwald erzielten Ergebnissen (71-94% *ee*),¹⁷ aber teilweise deutlich niedriger als bei Lipshutz et al. (99% *ee*).¹⁸

Zuletzt konnte gezeigt werden, dass auch *N*-Methylamide an Stelle von Estern bei der konjugierten Reduktion eingesetzt werden können (Schema 27). Zwar erforderten diese Substrate längere Reaktionszeiten, die erzielten Ergebnisse sind mit 93 beziehungsweise 95% *ee* aber ähnlich gut wie bei den Estern zuvor und sind mit den von Pfaltz erhaltenen Resultaten vergleichbar.



Schema 27: Enantioselektive konjugierte Reduktion von α,β -ungesättigten Amiden.

Zusammenfassend konnte demonstriert werden, dass entsprechend funktionalisierte Azabis(oxazoline) höchst effiziente Katalysatoren für die Cobalt(II)-katalysierte konjugierte Reduktion von α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen darstellen. Die erzielten Ergebnisse sind entsprechend der ähnlichen Struktur der Liganden mit denen der Semicorrine von Pfaltz vergleichbar. In punkto Enantioselektivität und Effizienz übertreffen sie die Resultate von Buchwald et al. bei nahezu allen Beispielen, sind aber dem System von Lipshutz et al. in diesen Bereichen unterlegen.

Literatur:

- [1] M. Glos, O. Reiser, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2045.
- [2] A. Gißbl, M. G. Finn, O. Reiser, *Org. Lett.* **2005**, 7, 2335.
- [3] a) R. R. Wittekind, J. D. Rosenau, G. I. Poos, *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 444; b) W. F. Newhall, G. I. Poos, J. D. Rosenau, J. T. Suh, *J. Chem. Soc.* **1964**, 1809; c) G. Poos, J. Carson, J. Rosenau, A. Roszkowski, N. Kelley, J. McGowin, *J. Med. Chem.* **1963**, 6, 266.
- [4] D. A. Dickmann, A. I. Meyers, G. A. Smith, R. E. Gawley, *Org. Synth.* **1990**, *Coll. Vol. VII*, 530.
- [5] H. Werner, R. Vicha, A. Gissibl, O. Reiser, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 10166.
- [6] A. Gißbl, Dissertation **2006**, Universität Regensburg.
- [7] a) K.-H. Scholz, H.-G. Heine, W. Hartmann, *Org. Synth.* **1990**, Wiley, New York, *Collect. Vol. No. 7*, 4; b) J. R. Gage, D. A. Evans, *Org. Synth.* **1990**, 68, 77.
- [8] K. Rein, M. Goicoechea-Pappas, T. V. Anklekar, G. C. Hart, G. A. Smith, R. Gawley, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 6, 2211.
- [9] H. Werner, Dissertation **2003**, Universität Regensburg.
- [10] J. D. Connolly, R. A. Hill, *Dictionary of Terpenoids* **1991**, Chapman and Hall, London.
- [11] T. Satoh, K. Nanba, S. Suzuki, *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, 19, 817.
- [12] A. Fischli, D. Süss, *Helvetica Chimica Acta* **1979**, 62, 48.
- [13] a) U. Leutenegger, A. Madin, A. Pfaltz, *Angew. Chem. Int.* **1989**, 28, 60; b) P. v. Matt, A. Pfaltz, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 691.
- [14] A. Pfaltz, *Acc. Chem. Res.* **1993**, 26, 339.
- [15] M. Misun, A. Pfaltz, *Helv. Chim. Acta* **1996**, 79, 961.
- [16] D. H. Appella, Y. Moritani, R. Shintani, E. M. Ferreira, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9473.
- [17] G. Hughes, M. Kimura, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11253.
- [18] B. H. Lipshutz, J. M. Servesko, B. R. Taft, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 8352.
- [19] B. H. Lipshutz, N. Tanaka, B. R. Taft, C.-T. Lee, *Org. Lett.* **2006**, 8, 1963.
- [20] B. H. Lipshutz, B. A. Frieman, A. E. Tomaso, Jr., *Angew. Chem. Int.* **2006**, 45, 1259.
- [21] a) Y. Kanazawa, Y. Tsuchiya, K. Kobayashi, T. Shiomi, J. Itoh, M. Kikuchi, Y. Yamamoto, H. Nishiyama, *Chem. Eur J.* **2006**, 12, 63; b) Y. Tsuchiya, Y. Kanazawa, T. Shiomi, K. Kobayashi, H. Nishiyama, *Synlett* **2004**, 14, 2493.

- [22] a) T. Yamada, Y. Ohtsuka, T. Ikeo, *Chem. Lett.* **1998**, 1129; b) Y. Ohtsuka, T. Ikeo, T. Yamada, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 967.
- [23] Review: H. A. McManus, P. J. Guiry, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 4151.
- [24] Ähnliche Versuche, unterschiedliche Bis(oxazolin)-Liganden bei dieser Reduktion zu verwenden waren nicht erfolgreich: a) A. Pfaltz, persönliche Korrespondenz; b) D. A. Evans, persönliche Korrespondenz.
- [25] J. M. Fraile, J. I. Garcia, C. I. Herreras, J. A. Mayoral, O. Reiser, M. Vaultier, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6765.
- [26] a) J. M. Fraile, J. I. Garcia, M. A. Harmer, C. I. Herreras, J. A. Mayoral, O. Reiser, H. Werner, *J. Mater. Chem.* **2002**, 12, 3290; b) J. M. Fraile, J. I. Garcia, C. I. Herreras, A. Mayoral, O. Reiser, A. Socuellamos, H. Werner, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 2997.
- [27] P. Ferraboschi; A. Fiecchi; P. Grisenti; E. Santaniello, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1987**, 1741.
- [28] Beispiele für die Anwendung von γ -Butyrolactonen als Synthesekörper bei der Naturstoffsynthese: a) R. Bandichhor, B. Nosse, O. Reiser, *Top. Curr. Chem.* **2005**, 243, 43; b) B. Nosse, R. B. Chhor, W. B. Jeong, C. Böhm, O. Reiser, *Org. Lett.* **2003**, 5, 941; c) R. B. Chhor, B. Nosse, S. Sörgel, C. Böhm, M. Seitz, O. Reiser, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 260.

3 Anbindung von Azabis(oxazolinen) an Dendrimere und deren Einsatz in der asymmetrischen Benzoylierung von 1,2-Diolen

3.1 Synthese Dendrimer-gebunder Liganden

Katalytische Reaktionen stellen eine Möglichkeit dar, Synthesen effizienter zu gestalten, da mit Katalysatoren oftmals der stöchiometrische Einsatz von Reagenzien vermieden beziehungsweise die Syntheseroute verkürzt werden kann. Da die verwendeten Katalysator-systeme oftmals aufwendig herzustellen sind oder aber die einfache Isolierung des Produktes behindern, ist es von Vorteil, wenn diese Systeme auf eine leichte Art und Weise abgetrennt und erneut eingesetzt werden können. Dies lässt sich durch Immobilisierung der Katalysatoren an Polymeren erreichen. Je nach Eigenschaft des Polymers erhält man einen homogenen Katalysator, der im Reaktionsmedium löslich ist und zum Beispiel durch Zugabe eines zweiten unpolaren Lösungsmittels aus der Reaktionsmischung ausgefällt werden kann, oder einen durch Filtration abtrennbaren heterogenen Katalysator. Als heterogene Trägermaterialien kommen unter anderem Silicate, Zeolithe oder Polystyrolharze in Frage,¹ homogene Vertreter stellen zum Beispiel lineare Polymere wie Polyethylenglycole oder Polyacrylate² aber auch globuläre Verbindungen wie Dendrimere dar.³

Insbesondere Dendrimere (griech.: *dendron* = Baum, *meros* = Teil) sind interessante Makromoleküle für die asymmetrische Katalyse. Als Dendrimere bezeichnet man große monodisperse, hochverzweigte Verbindungen mit einer exakt definierten Struktur, die sich ausgehend von einem zentralem Molekül durch iterative Syntheseschritte aufbauen. Für die Synthese stehen zwei Konzepte zur Verfügung.

Bei der sogenannten "divergent route" wird das Dendrimer, vom Zentralmolekül beginnend, durch die Anbindung sich wiederholender Einheiten an der jeweiligen Peripherie des Moleküs aufgebaut und wächst somit von innen nach außen um jeweils eine Generation an.

Das Prinzip der "convergent route" dagegen besteht darin, zunächst die einzelnen Dendrimeräste (sogenannte Dendrons) aus den Wiederholeinheiten zu synthetisieren und diese zum Schluss an das Zentralmolekül anzubinden.

Die auf diese Weise hergestellten Makromoleküle sind aufgrund ihrer Struktur und den daraus resultierenden Eigenschaften äußerst interessant für die Immobilisierung von Katalysatoren, da sich dadurch definierte Systeme aufbauen lassen. Dabei kann sowohl die Anzahl der gebundenen Liganden als auch der Ort der Immobilisierung gesteuert werden, was die Reaktivität beziehungsweise die Art der Wiedergewinnung des Systems beeinflusst.

Die Anbindungsmöglichkeiten von Katalysatoren an Dendrimere sind in Abbildung 10 gezeigt.

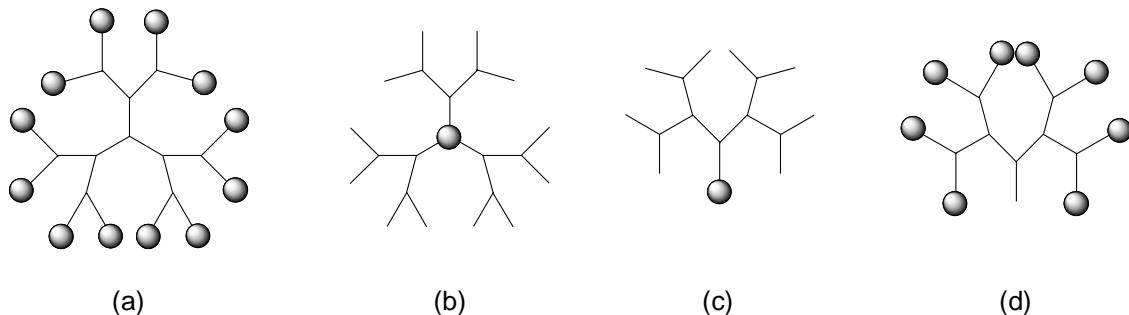
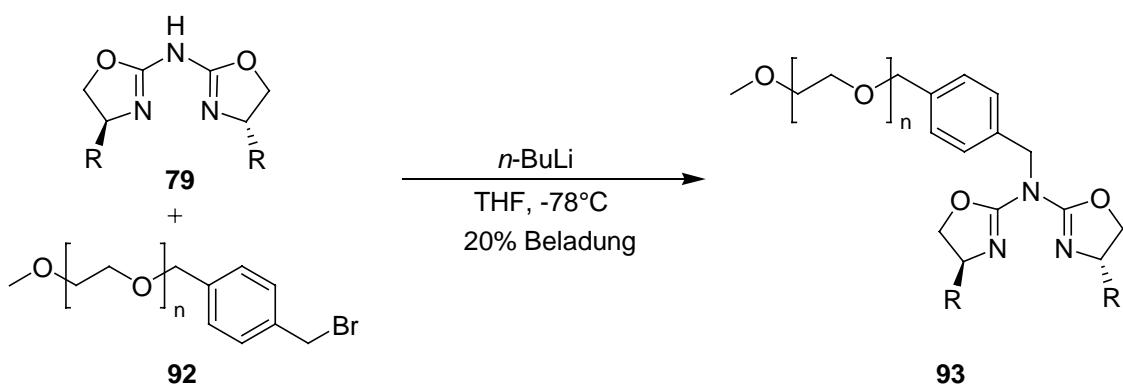


Abbildung 10: Mögliche Anbindungspunkte: (a) Peripherie des Dendrimers, (b) Kern, (c) Brennpunkt einer Verzweigung, (d) Peripherie einer Verzweigung.

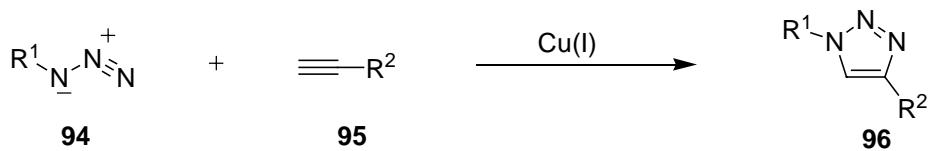
Es wurden bereits einige Liganden an Dendrimeren immobilisiert und unter anderem in der asymmetrischen Katalyse eingesetzt,^{3a,b,4} darunter auch Bis(oxazoline).⁵ Im Rahmen dieser Arbeit sollten Aza(bisoxazolin)-Liganden an solchen Strukturen angebunden und bezüglich ihrer katalytischen Aktivität untersucht werden.

Das zentrale Stickstoff-Atom der Azabis(oxazoline) eignet sich zur Funktionalisierung und somit auch zur Anbindung des Liganden an polymere Träger. Zum Beispiel konnte **79** durch eine einfache Alkylierungsreaktion an einem mit einem Linker modifizierten MeOPEG-Polymer immobilisiert und erfolgreich bei asymmetrischen Cyclopropanierungen sowie bei Kupfer(II)-katalysierten Benzoylierungen eingesetzt werden (Schema 28).^{6,7} Des Weiteren war es auch möglich, den Liganden mittels dieser Methode an andere Polymere wie Tentagel oder Merrifield-Harz anzubinden.⁸



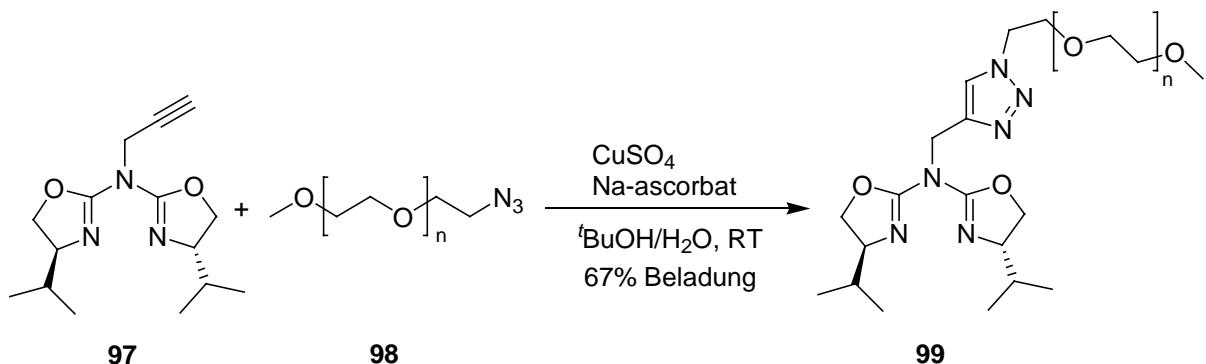
Schema 28: Anbindung von Azabis(oxazolinen) an MeOPEG nach M. Glos.

Vor kurzem wurde in unserem Arbeitskreis eine neue Strategie zu Anbindung von Azabis(oxazolinen) an Polymere entwickelt.^{7,9} Dabei wurde die Kupfer(I)-katalysierte [2+3]-dipolare Cycloaddition von Aziden und terminalen Alkinen eingesetzt (Schema 29)



Schema 29: Kupfer(I)-katalysierte [2+3]-dipolare Cycloaddition nach Sharpless.

Die ursprünglich von Huisgen entwickelte thermische Reaktion liefert 1,4- und 1,5-disubstituierte Triazole als Regioisomere,¹⁰ mit der von Sharpless et al. weiterentwickelten Kupfer(I)-katalysierten Variante entsteht ausschließlich das 1,4-disubstituierte Triazol **96**.¹¹ Mittels dieser Cycloaddition konnte A. Gißbl den propargylierten Liganden **97**^{7,9} an einem entsprechend funktionalisierten Polyethylenglycol immobilisieren (Schema 30). Dabei wurde eine deutlich höherer Beladung des Polymers erzielt als mit der zuvor gezeigten Methode.



Schema 30: Immobilisierung von **97** an funktionalisiertem MeOPEG (**98**) mittels 1,3-dipolarer Cycloaddition nach A. Gißbl.

Analog dazu sollte versucht werden, Azabis(oxazolin)-Liganden mittels dieser Strategie an die Peripherie von Dendrimeren anzubinden. Dafür wurden zunächst verschiedene Generationen eines von Hult et al.¹² entwickelten Dendrimers synthetisiert. Ein Beispiel ist in Abbildung 11 dargestellt.

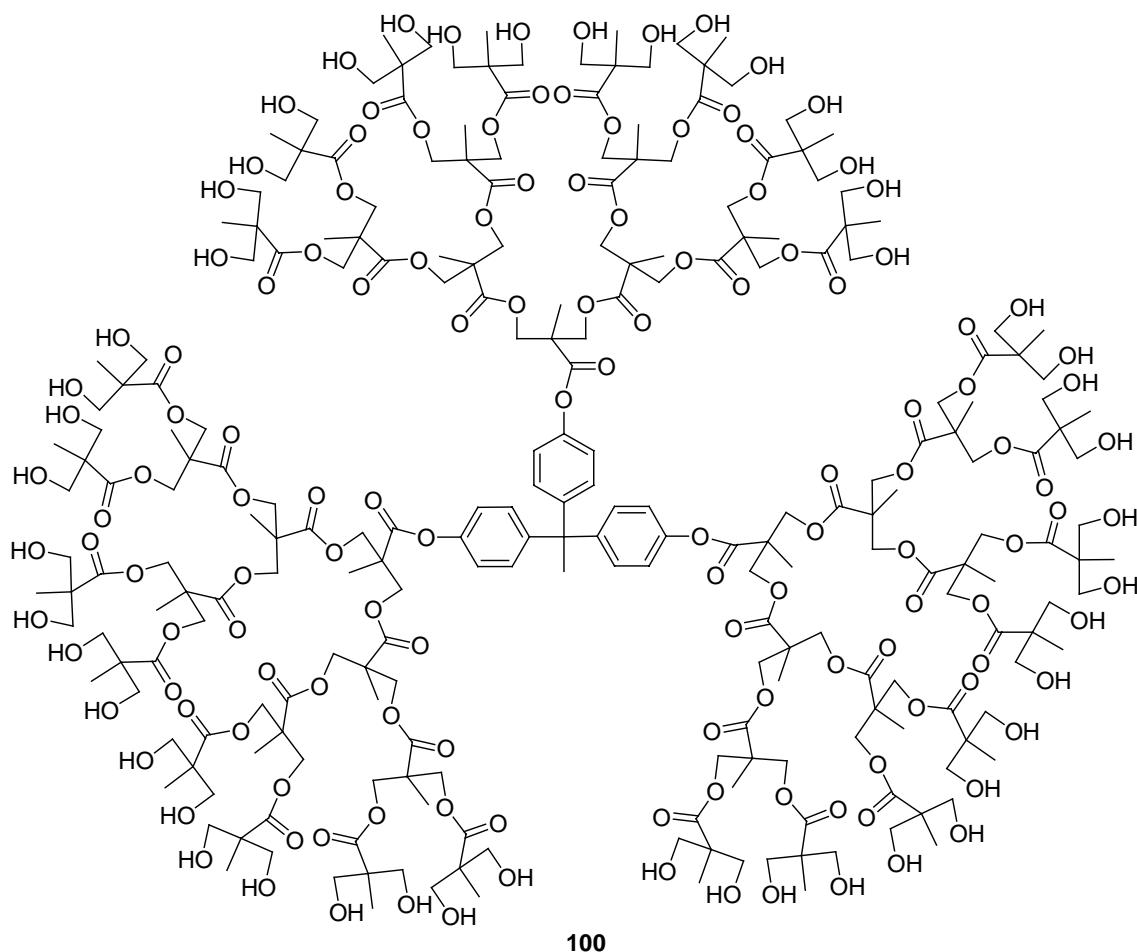
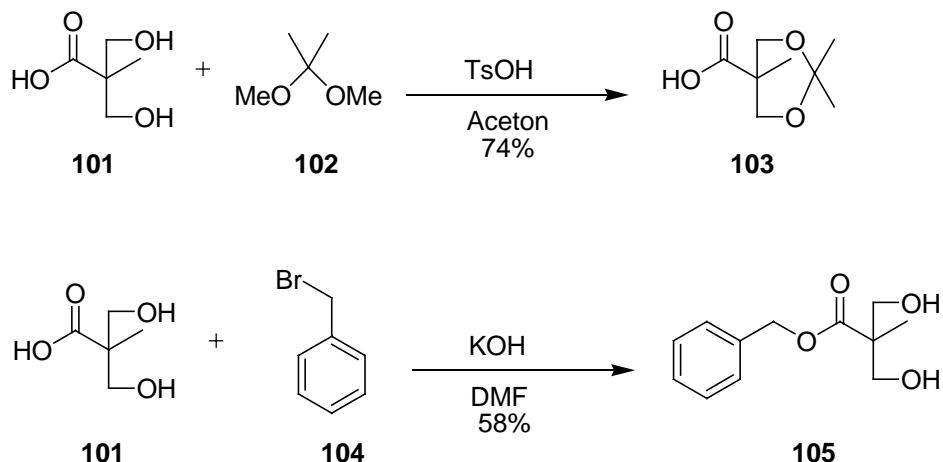


Abbildung 11: Beispiel eines polyesterbasierten Dendrimers der vierten Generation nach Hult.

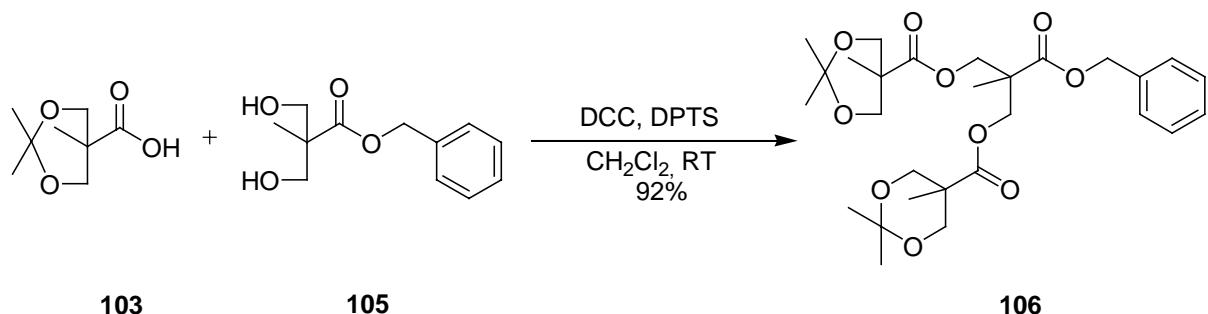
100 ist ein auf Polyesterseinheiten basierendes Makromolekül, an dessen Kern drei Dendrimeräste angebunden werden können. An der Peripherie befinden sich 48 Hydroxygruppen, die zur weiteren Funktionalisierung verwendet werden können.

Die Synthese der Dendrimere **112a-c** erfolgte nach einer Vorschrift von Hult dem Prinzip der "convergent route" folgend.^{12b} Zunächst wurden zum Aufbau der Dendrimeräste einerseits die Hydroxyfunktionen der 2,2-(Bishydroxymethyl)propionsäure (**101**) durch Säurekatalyse mit 2,2-Dimethoxypropan (**102**) geschützt, andererseits wurde die Säurefunktion von **101** mit Benzylbromid (**104**) verestert (Schema 31).



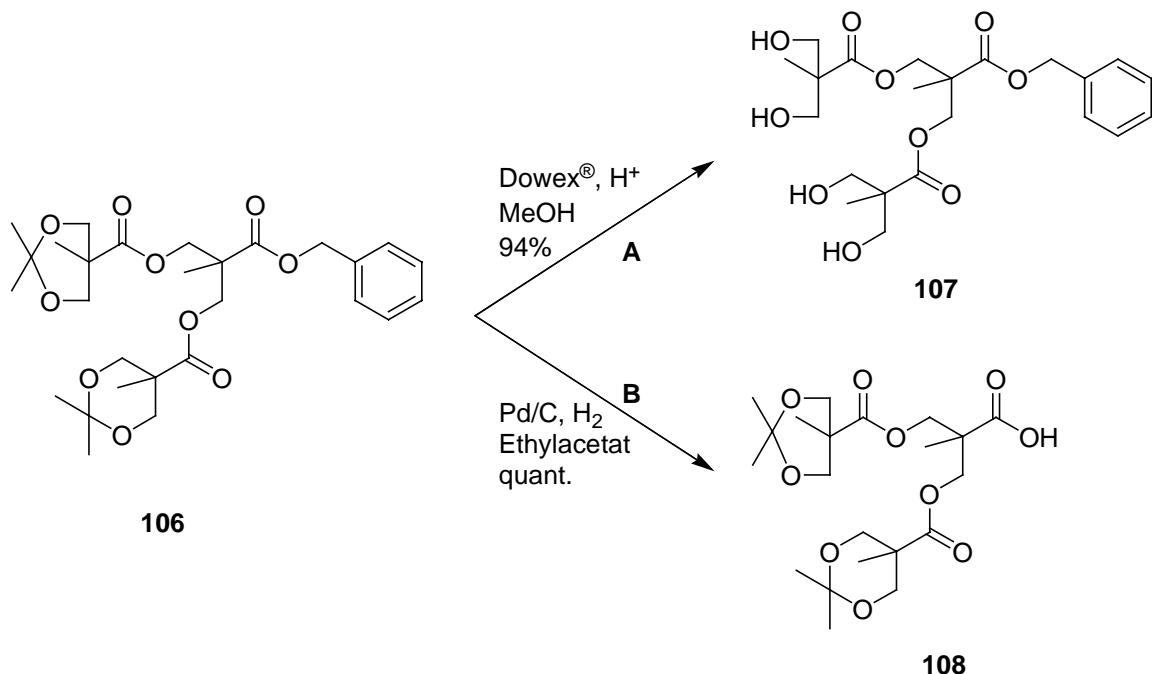
Schema 31: Synthese der Polyester-Einheiten zum Aufbau der Dendrimeräste nach Hult.

Die Bildung der zweiten Dendrongeneration erfolgte durch Kupplung von **103** und **105** mittels *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) in Gegenwart des von Moore und Stupp¹³ entwickelten 4-(Dimethylamino)pyridinium-*p*-toluolsulfonats (DPTS, Schema 32).



Schema 32: Aufbau des Dendrons zweiter Generation **106** ($[G\#2]-CO_2CH_2C_6H_5$).

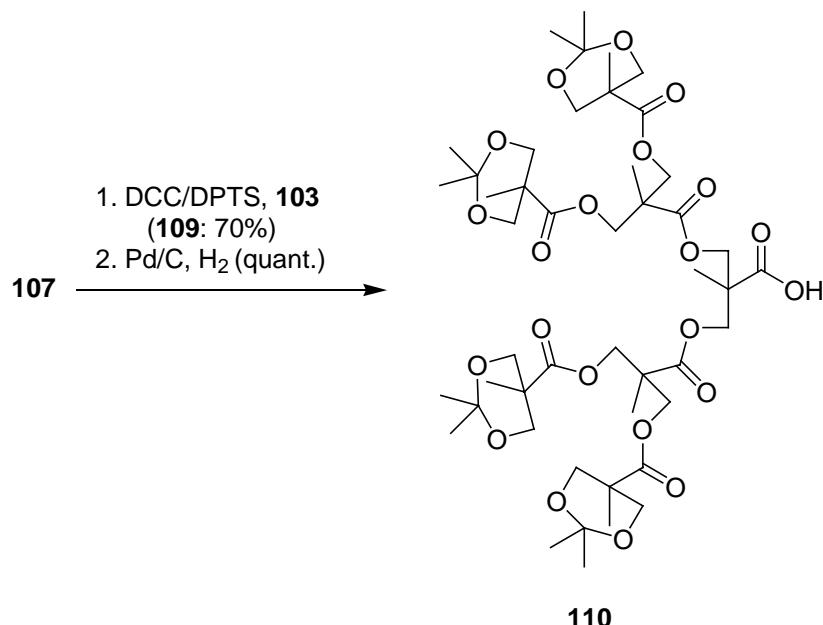
Das erhaltene Dendron **106** konnte nun zum einen nach Methode A mittels sauren Ionentauschers (Dowex 50W-X2) selektiv an den Hydroxyfunktionen, zum anderen nach Methode B durch Palladium-katalysierte Hydrogenolyse an der Säurefunktion entschützt werden (Schema 33).



Schema 33: Selektive Entschützung der Hydroxy- (Methode A) bzw. Säurefunktion (Methode B) des Dendrons **106**.

Sowohl der eingesetzte Ionentauscher als auch der Palladiumkatalysator konnten direkt von der Reaktionsmischung abfiltriert werden, so dass die Produkte **107** ($((\text{OH})_4[\text{G}^{\#2}]\text{CO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)$) und **108** ohne weitere Aufreinigung in hohen Ausbeuten erhalten werden konnten, was einen raschen Aufbau der Dendrimeräste ermöglicht.

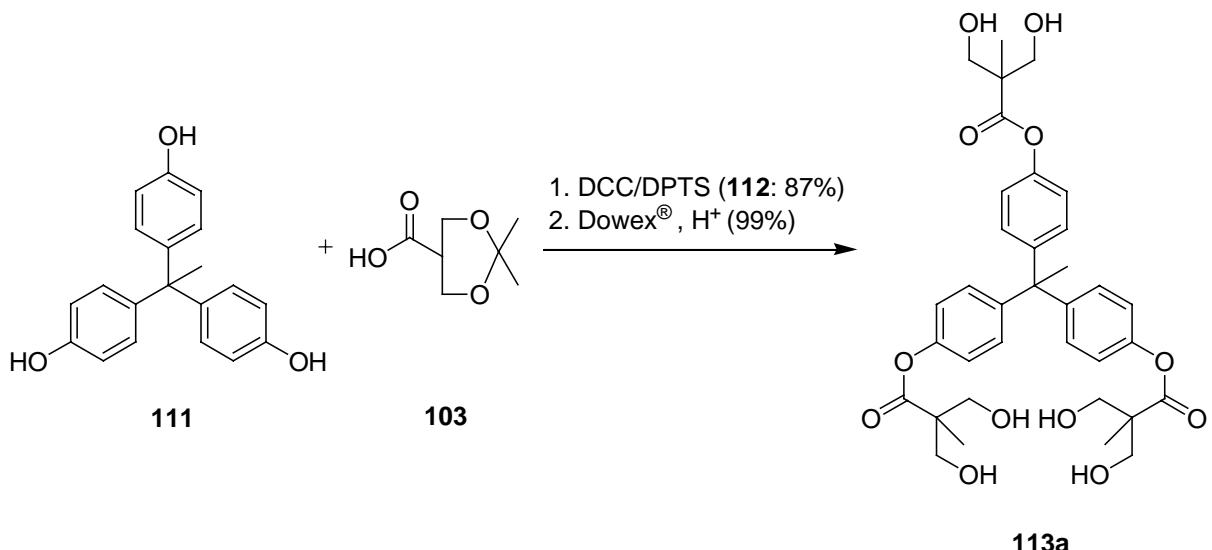
Die Verbindung **107** konnte daraufhin erneut mit **103** zum Dendron dritter Generation gekuppelt werden und lieferte nach Entschützung das Dendron **110** (Schema 34).



Schema 34: Synthese des an der Säurefunktion entschützten Dendrons dritter Generation.

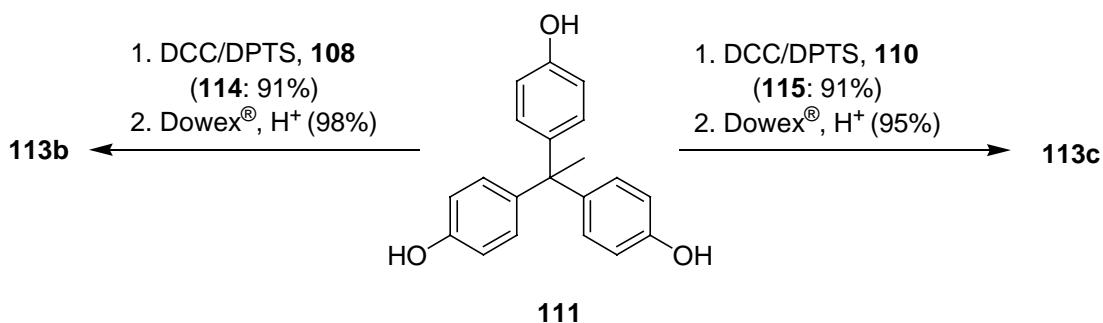
Die Verbindungen **103**, **108** und **110** stellen somit die Dendrimeräste erster bis dritter Generation ([G#1]-[G#3]-Dendron) dar.

Die Anbindung von **103** and 1,1,1-Tris(hydroxyphenyl)ethan (**111**) gelang durch den erneuten Einsatz von DCC/DPTS in guter Ausbeute und nach Entschützung der peripheren Hydroxygruppen konnte das fertige Dendrimer erster Generation **113a** ([G#1]-Dendrimer) erhalten werden (Schema 35).



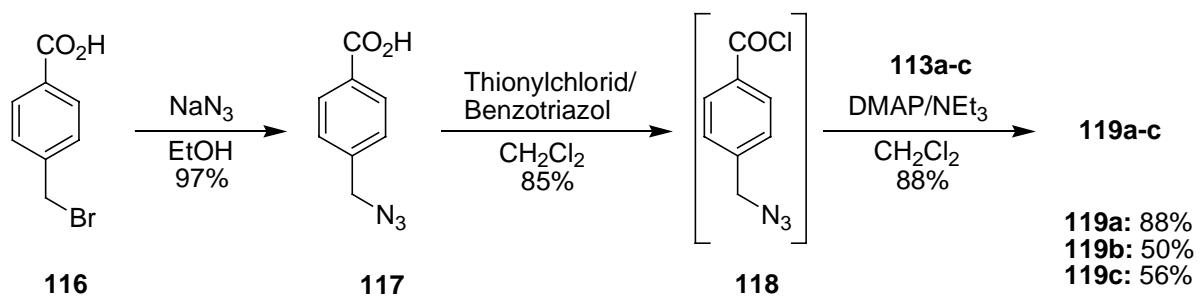
Schema 35: Kupplung von **111** und **103** und anschließende Entschützung zum Dendrimer erster Generation **113a**.

Analog dazu wurden mit **108** und **109** auch die Dendrimere **113b** ([G#2]-Dendrimer) und **113c** ([G#3]-Dendrimer) synthetisiert (Schema 36). Insgesamt konnten drei Dendrimere mit sechs, zwölf sowie 24 Bindungsstellen in ausgezeichneter Ausbeute hergestellt werden.



Schema 36: Synthese der Dendrimere zweiter und dritter Generation 113b,c.

Zur Anbindung eines Liganden mittels [2+3]-dipolarer Cycloaddition war es notwendig, ein Linkermolekül mit terminaler Azid-Funktion an die jeweiligen Dendrimere anzubringen. Dazu wurde 4-(Brommethyl)-benzoësäure (**116**) in die entsprechende Azidoverbindung **117** überführt (Schema 37).¹⁴ Eine direkte Kupplung von **117** mit den Dendrimeren unter den DCC/DPTS-Kupplungsbedingungen war dabei nicht erfolgreich. Deshalb wurde das Säurechlorid **118** analog zur Vorschrift von Akamanchi¹⁵ hergestellt, das unter den Kupplungsbedingungen von Hult^{12b} mit **113a-c** zu den funktionalisierten Dendrimeren **119a-c** ([G#1]-[G#3]-Linker) weiter umgesetzt werden konnte. **119a** wurde dabei in guter Ausbeute erhalten, bei den höheren Generationen wurde eine geringere Reaktivität festgestellt.



Schema 37: Darstellung und Kupplung des Linkers an die Dendrimere **119a-c**.

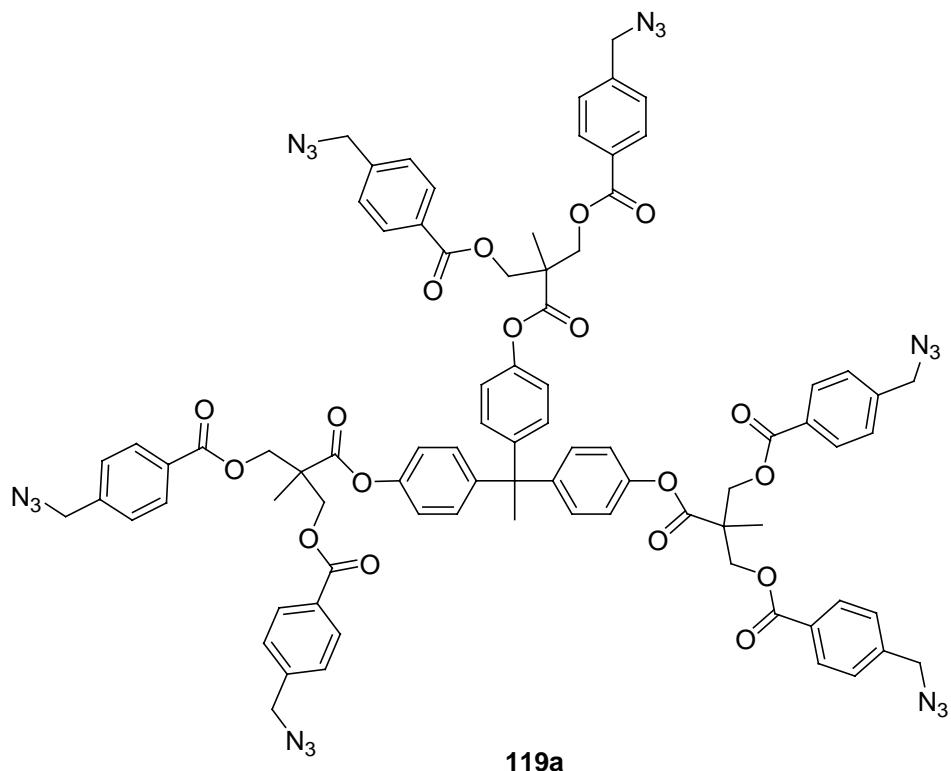
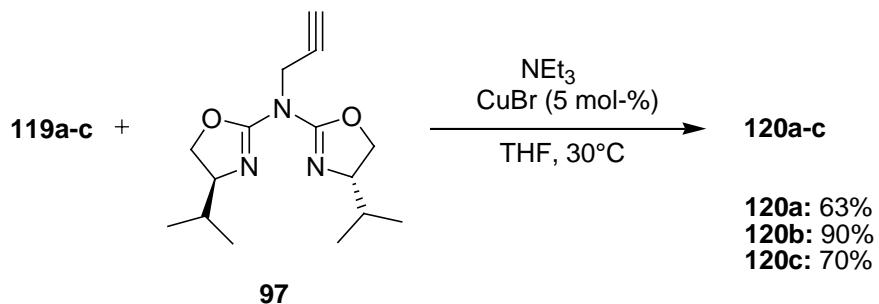


Abbildung 12: Schematische Darstellung des [G#1]-Linker-Dendrimers 119a.

Im abschließenden Schritt konnte **97** mittels Kupfer(I)-katalysierter [2+3]-dipolarer Cycloaddition in Gegenwart von Triethylamin in THF in guten Ausbeuten an den Polymeren angebracht werden (Schema 38). Es wurden insgesamt drei unterschiedliche Generationen des Dendrimers mit sechs, zwölf und 24 Azabis(oxazolinen) ([G#1]-[G#3]-Ligand) an der Peripherie hergestellt. Der volle Umsatz der Azid-Funktionalitäten wurde durch IR-Kontrolle bestätigt.



Schema 38: Kupplung von **97** mittels Kupfer(I)-katalysierter [2+3]-dipolarer Cycloaddition.

Abbildung 13 zeigt eine schematische Darstellung des [G#1]-gebundenen Liganden **120a**. Alle drei Makromoleküle zeigen gute Löslichkeit in Dichlormethan und THF, können aber durch Zugabe von unpolaren Lösungsmitteln wie Diethylether oder *n*-Hexan ausgefällt werden.

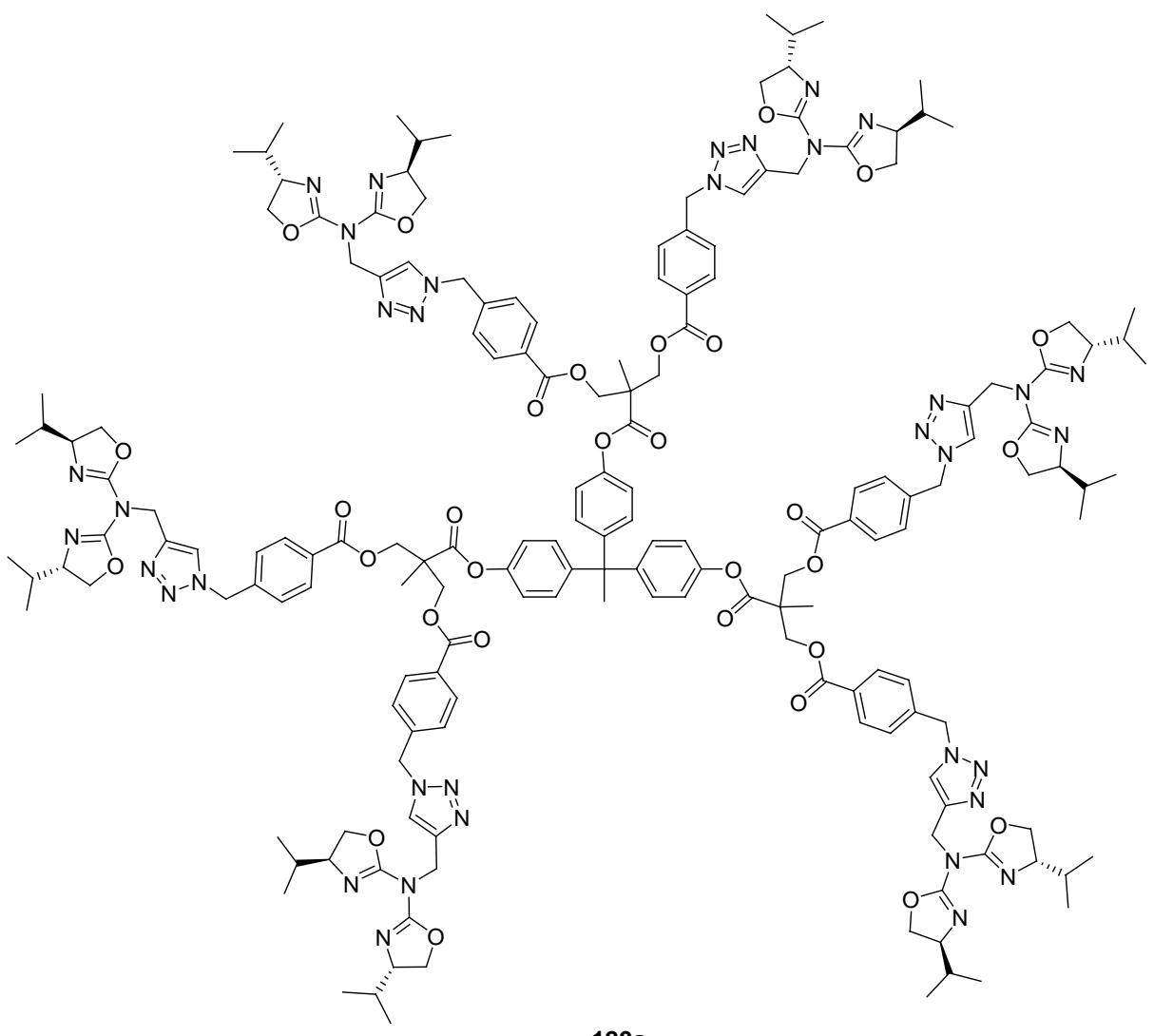
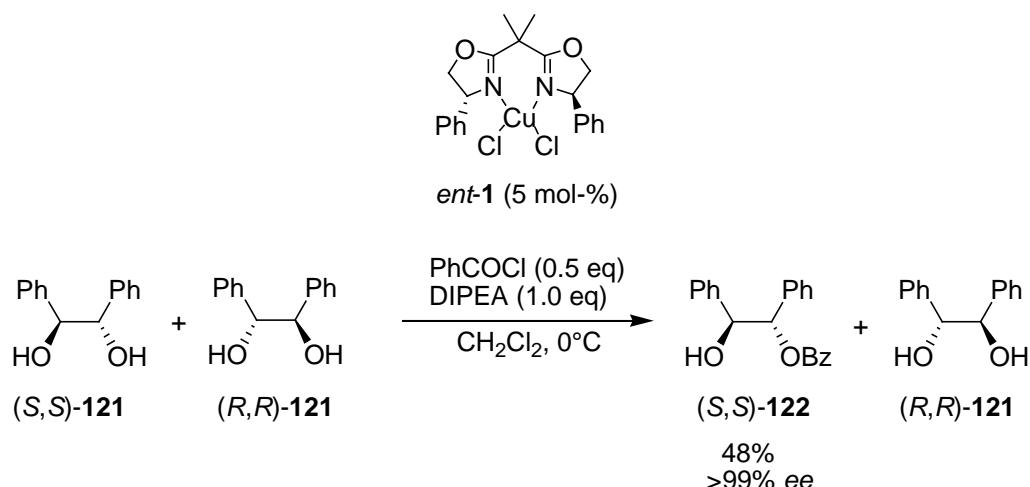


Abbildung 13: Schematische Darstellung des [G#1]-gebundenen Liganden **120a**.

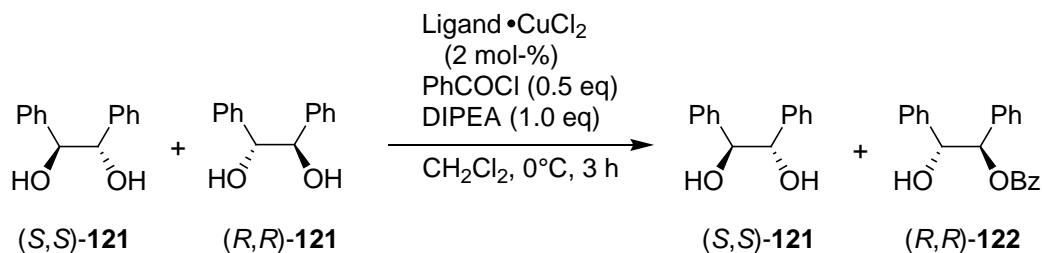
3.2 Asymmetrische Benzoylierung von 1,2-Diolen

Im Folgenden wurden die immobilisierten Liganden auf ihre Aktivität in der asymmetrischen Katalyse untersucht. Als Testreaktion wurde die Kupfer(II)-katalysierte enantioselektive Benzoylierung von racemischen Diolen verwendet. Matsumura et al. konnten bei der Acylierung von Hydrobenzoin (**121**) mit Benzoylchlorid in Gegenwart des chiralen Bis(oxazolin)-Kupferkomplexes *ent*-**1** sehr gute Ausbeuten und Enantioselektivitäten erzielen (Schema 39).¹⁶



Schema 39: Enantioselektive Acylierung von *rac*-Hydrobenzoin (**121**) nach Matsumura.

In unserem Arbeitskreis wurde diese Reaktion wie zuvor beschrieben mit Aza(bisoxazolinen) ebenfalls erfolgreich durchgeführt⁷. Deshalb wurden zunächst die Kupferkomplexe der immobilisierten Liganden **120a-c** durch Zugabe von Kupfer(II)-chlorid in Dichlormethan gebildet und anschließend gemäß der Vorschrift von Matsumura et al. in der asymmetrischen Benzoylierung verwendet (Tabelle 8).



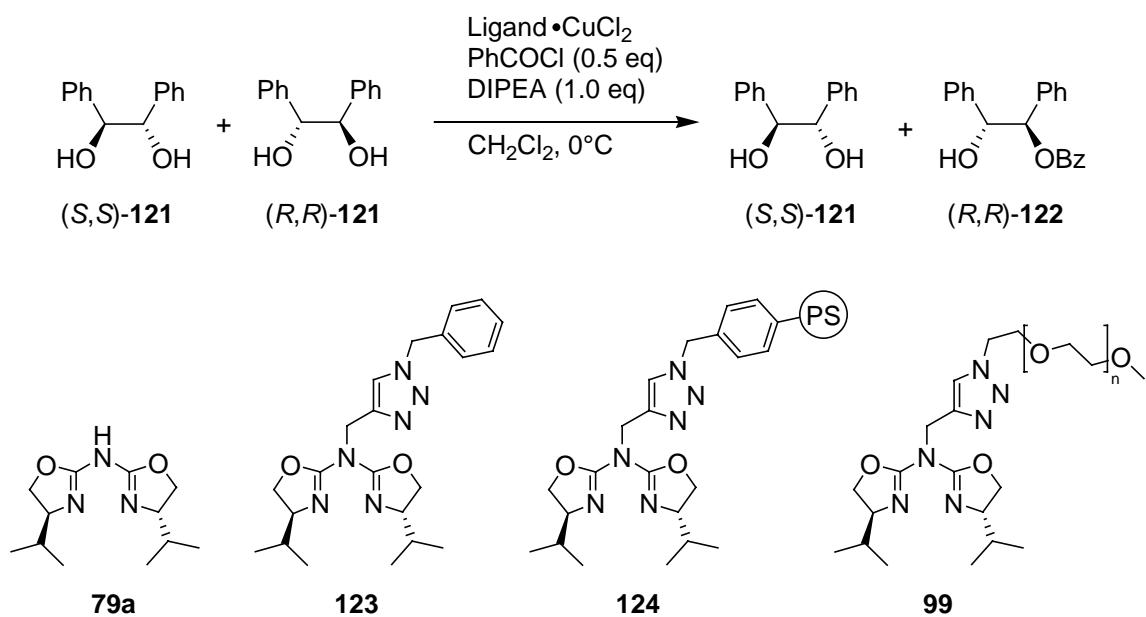
Eintrag	Ligand	Ausbeute (122, %)	ee (122, %)	Selektivität ^a
1	120a [G#1]	47	95	104
2	120b [G#2]	45	95	92
3	120c [G#3]	40	96	95

^a berechnet gemäß ¹⁷

Tabelle 8: Ergebnisse der enantioselektiven Benzoylierung von Hydrobenzoin (**121**) mit verschiedenen Dendrimer-gebundenen Liganden.

Alle drei Dendrimere lieferten das Produkt in guten Ausbeuten, die Reaktivität von **120a** und **120b** war annähernd gleich. Lediglich mit **120c** fiel die Ausbeute etwas ab, eventuell tritt beim Dendrimer dritter Generation eine sterische Hinderung der Liganden auf, die die Reaktivität herabsetzt.

In allen Fällen konnte das Produkt mit gleichbleibend hoher Enantioselektivität erhalten werden. Bemerkenswert ist, dass deutlich höhere Enantiomerenüberschüsse gemessen wurden als bei in unserem Arbeitskreis bereits durchgeführten Versuchen mit vergleichbaren nicht immobilisierten beziehungsweise an andere Polymere gebundenen Liganden (Tabelle 9).^{7,9b} **79a** und der mit einer Triazoleinheit funktionalisierte Ligand **123** erzielten lediglich Enantioselektivitäten von 66 beziehungsweise 68% bei Ausbeuten knapp unter 40% (Einträge 1 und 2). Der an MeOPEG gebundene Ligand **99** lieferte sogar noch schlechtere Ergebnisse (Eintrag 4). Einzig der auf Merrifield-Harz immobilisierte Ligand **124** zeigte mit 76 % ee eine etwas höhere Selektivität (Eintrag 3).

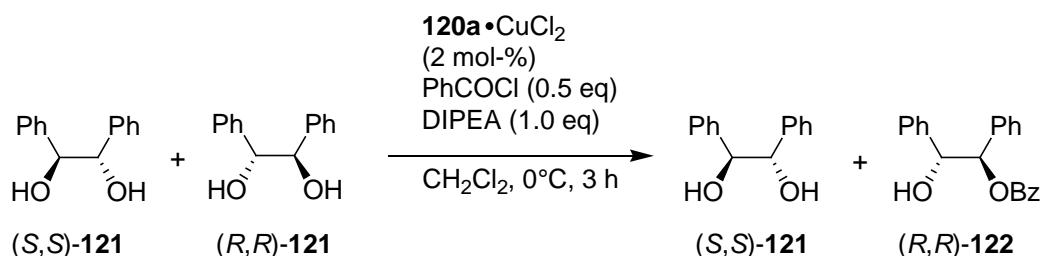


Eintrag	Ligand	Zeit (h)	Ausbeute (122 , %)	ee (122 , %)	Selektivität
1	79a ^a	2	38	68	8
2	123 ^a	3	38	66	7
3	124 ^a	6	40	76	12
4	99 ^b	6	28	63	6

^a 5 mol-%. ^b 1.3 mol-%.

Tabelle 9: Asymmetrische Benzoylierung mit unterschiedlich funktionalisierten Aza-bis(oxazolinen) nach A. Gißbl.

Im weiteren Verlauf wurde untersucht, inwiefern sich der Kupfer(II)-Komplex von **120a** bei der Benzoylierung reisolieren und wiedereinsetzen lässt. Zur Abtrennung und Wiedergewinnung des Liganden wurde der nach Aufarbeitung der Reaktionsmischung erhaltene Rückstand mehrfach in Diethylether aufgenommen und über eine Glasfritte abgesaugt. Der immobilisierte Ligand blieb dabei ungelöst zurück, während Startmaterialien und das Produkt gelöst blieben. Die Ergebnisse sind in Tabelle 10 zusammengefasst.



Eintrag	Zyklus	Ausbeute (122, %)	ee (122, %)	Selektivität
1	1	47	95	104
2	2	46	97	170
3	3	42	94	66

Tabelle 10: Ergebnisse des wiederholten Einsatzes von **120a** bei der enantioselektiven Benzoylierung von *rac*-Hydrobenzoin (**121**).

Der Kupferkomplex wurde in drei Zyklen eingesetzt, wobei in den ersten beiden praktisch identische Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse erhalten wurden (Einträge 1 und 2). Beim dritten Einsatz sank die Ausbeute auf 42%, eine Verringerung der Enantioselektivität wurde allerdings nicht festgestellt.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass Azabis(oxazoline) sehr einfach mittels [2+3]-dipolarer Cycloaddition an unterschiedliche Generationen eines Polyester-basierten Dendrimers angebunden werden können. Ferner sind diese Liganden in der asymmetrischen Benzoylierung von Hydrobenzoin höchst effektiv und können auf einfache Art und Weise reisoliert und wiederverwendet werden.

Literatur:

- [1] a) S.-G. Lee, C. E. Song, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3495; b) M. Bradley, C. A. McNamara, M. J. Dixon, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3275.
- [2] a) K. D. Janda, T. J. Dickerson, N. N. Reed, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3325; b) D. E. Bergreiter, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3345.
- [3] a) P. A. Chase, R. J. M. Klein Gebbink, G. van Koten, *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 4016; b) R. van Heerbeek, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, J. N. H. Reek, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3717; c) P. W. N. M. van Leeuwen, G. E. Oosterom, J. N. H. Reek, P. C. J. Kamer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1828; d) F. Vögtle, M. Fischer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 884.
- [4] a) Reviews: S. Bräse, F. Lauterwasser, R. E. Ziegert, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 869; b) D. Astruc, F. Chardac, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2991.
- [5] a) H.-F. Chow, C. C. Mak, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5116; b) M. Malkoch, K. Hallmann, S. Lutsenko, A. Hult, E. Malström, C. Moberg, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8197; c) B.-Y. Yuang, X.-M. Chen, G.-J. Deng, Y.-L. Zhang, Q.-H. Fan, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3535; d) E. Diez-Barra, J. M. Fraile, J. I. Garcia, E. Garcia-Verdugo, C. I. Herreras, S. V. Luis, J. A. Mayoral, P. Sanchez-Verdu, J. Tolosa, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 773.
- [6] M. Glos, O. Reiser, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2045.
- [7] A. Gißibl, M. G. Finn, O. Reiser, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2335.
- [8] a) H. Werner, Dissertation **2003**, Universität Regensburg; b) H. Werner, C. I. Herreras, M. Glos, A. Gissibl, J. M. Fraile, I. Perez, J. A. Mayoral, O. Reiser, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 125.
- [9] a) E. Zocher, Diplomarbeit **2004**, Universität Regensburg; b) A. Gißibl, Dissertation **2006**, Universität Regensburg.
- [10] a) R. Huisgen, *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry* **1984**, Wiley, New York, 1; b) A. Padwa, *Comprehensive Organic Synthesis* **1991**, Vol. 4, Pergamon, Oxford, 1069; c) K. V. Gothelf, K. A. Jorgensen, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 863; d) J. Mulzer, *Org. Synth. Highlights*, **1991**, 77.
- [11] a) V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596; T. R. Chan, R. Hilgraf, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2853; c) V. V. Rostovtsev, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2210.

- [12] a) H. Ihre, A. Hult, E. Söderlind, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6388; b) H. Ihre, A. Hult, J. M. J. Fréchet, Ivan Gitsov, *Macromolecules* **1998**, *31*, 4061; c) M. Malkoch, E. Malmström, A. Hult, *Macromolecules* **2002**, *35*, 8307; d) M. Malkoch, H. Claesson, P. Löwenhielm, E. Malström, A. Hult, *Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry* **2004**, *42*, 1758.
- [13] J. S. Moore, S. I. Stupp, *Macromolecules* **1990**, *23*, 65.
- [14] Z. Zhou, C. J. Fahrni, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8862.
- [15] S. S. Chaudhari, K. G. Akamanchi, *Synlett* **1999**, *11*, 1763.
- [16] a) Y. Matsumura, T. Maki, S. Murakami, Onomura, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2052; b) Y. Matsumura, T. Maki, K. Tsurumaki, O. Onomura, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9131.
- [17] H. B. Kagan, J.-C. Fiaud, *Top. Stereochem.* **1988**, *18*, 249.

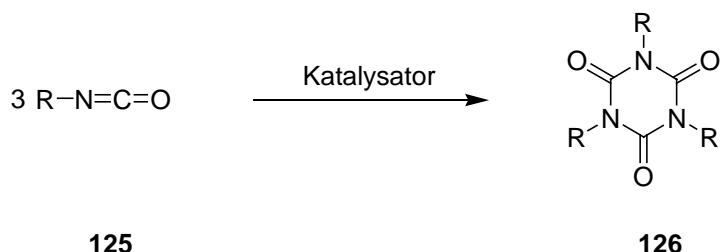
4 Untersuchungen zur Optimierung der Metall-katalysierten 3,3-sigmatropen Umlagerung von Triallylcyanuraten

Isocyanurate werden häufig eingesetzt, um die physikalischen Eigenschaften von Polymeren zu modifizieren.¹ Polymere Mischungen von Isocyanuraten zeichnen sich durch ihre große Hitzebeständigkeit und Feuerfestigkeit aus, sind chemisch inert und hydrolysestabil.²

Triarylisocyanurate werden zum Beispiel als Aktivator bei der Polymerisation von ϵ -Caprolactam zur Produktion von Nylon mit hohen Schmelzviskositäten verwendet. Triallylisocyanurat (**130**) wird im industriellen Maßstab produziert und zur Herstellung von feuerfesten Beschichtungen benutzt, dient aber auch als Quervernetzer bei Kunststoffen³ oder als Monomer bei der Synthese von wasserfesten, transparenten Copolymer-Harzen.⁴

Neuerdings finden substituierte Isocyanurate auch Verwendung in der Medizinischen Chemie und zeigen vielversprechende Resultate als Rezeptor-Antagonisten.⁵

Für die Synthese von Isocyanuraten stehen nur wenige Methoden zur Verfügung. Gängig ist die Cyclotrimerisierung von Isocyanaten **125** zu symmetrisch substituierten Verbindungen mittels diverser Katalysatoren (Schema 40).

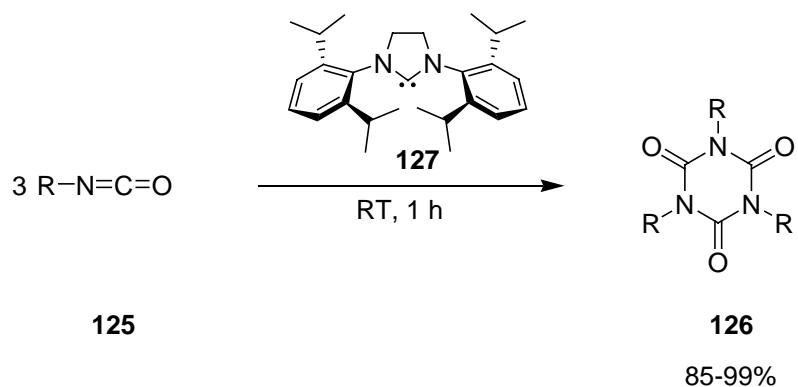


Schema 40: Synthese von substituierten Isocyanuraten durch Cyclotrimerisierung.

Als Katalysatoren fungieren zum Beispiel Lewis-Basen wie Amine,⁶ Phosphine⁷ oder Alkoxyalkene,⁸ aber auch Anionen wie Fluoride⁹ und Cyanate¹⁰ finden ihre Anwendung. Ebenso katalysieren Kupfer(II)- und Nickel(II)-Halogenide¹¹ sowie Organometallverbindungen wie Alkylzinkamide oder -alkoxide¹² die Trimerisierung. Viele dieser Reaktionen haben allerdings entscheidende Nachteile. So erfordern sie zumeist hohe Temperaturen, geben geringe Ausbeuten oder erzeugen Nebenprodukte in merklicher Menge. Zudem sind manche Reaktionen inkompatibel mit funktionellen Gruppen und auch das Entfernen des Katalysators macht mitunter große Probleme.

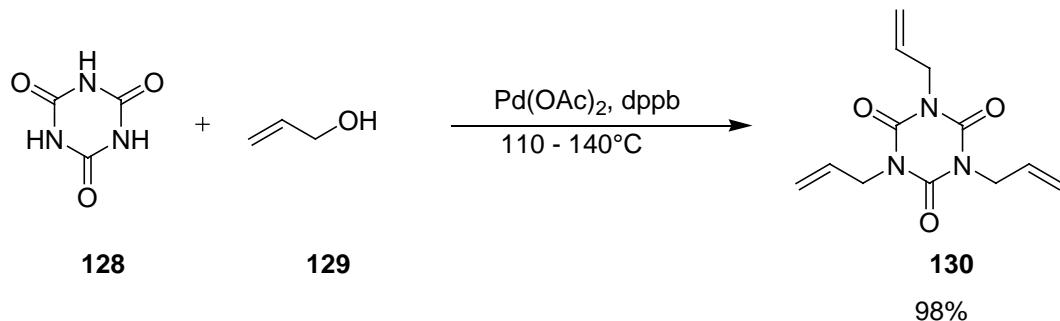
Ein sehr effektives Katalysatorsystem wurde von Tang et al. entwickelt. Mittels eines stark basischen Azaphosphatrans können substituierte Isocyanurate schon bei sehr milden Reaktionsbedingungen in sehr guten Ausbeuten erzeugt werden.⁷

Erst vor kurzem zeigten Louie et al., dass *N*-heterozyklische Carbene wie **127** ebenfalls für die Cyclotrimerisierung geeignet sind und die erwünschten Produkte in guten Ausbeuten liefern (Schema 41).¹³



Schema 41: Synthese von Isocyanuraten nach Louie et al.

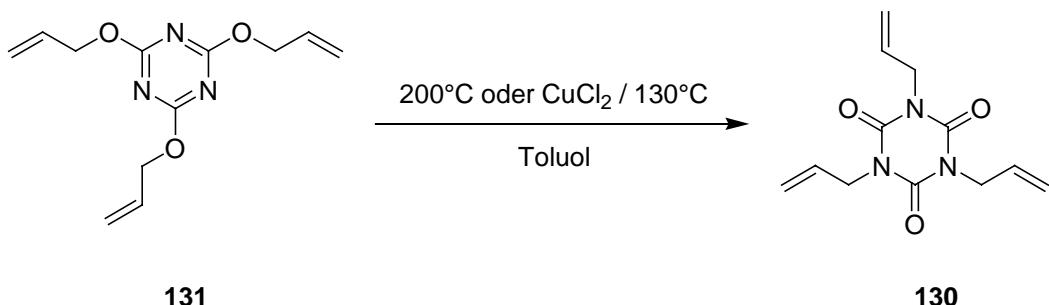
Für die Synthese von allylsubstituierten Isocyanuraten wurde eine Methode entwickelt, bei der mittels Palladium(II)-Phosphin-Katalysator eine *N*-Allylierung von Cyanursäure (**128**) mit Allylalkohol (**129**) stattfindet (Schema 42).¹⁴ Die Produkte können in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten werden.



Schema 42: *N*-Allylierung von **128** zu Triallylisocyanurat (**130**).

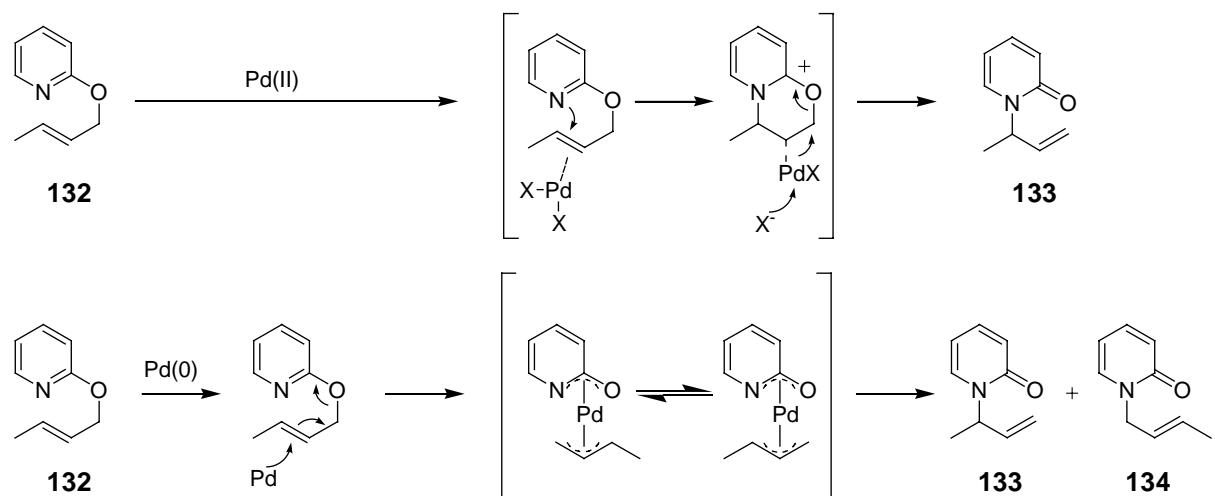
Eine weitere literaturbekannte Synthese von Triallylisocyanurat (**130**) stellt die 3,3-sigmatrope Umlagerung von Triallylcyanurat (**131**) dar.¹⁵ Die Reaktion erfolgt sowohl thermisch bei 200°C als auch Kupfer(II)-katalysiert bei 130°C, liefert das Produkt aber nur in

mäßigen Ausbeuten in Form von Produktgemischen (Schema 43). Die Degussa AG wendet bei der industriellen Herstellung von **130** ein ähnliches Verfahren an und kann dabei das gewünschte Produkt in hohen Ausbeuten isolieren.¹⁶



Schema 43: Thermische bzw. Kupfer(II)-katalysierte Umlagerung von Triallylcyanurat (**131**) zu **130**.

Im Rahmen dieser Arbeit sollte die Kupfer-katalysierte Umlagerung von **131** hinsichtlich mechanistischer und katalytischer Aspekte untersucht werden. Bei Palladium-katalysierten Umlagerungen von Allylimidaten¹⁷ wie auch von 2-Allyloxyypyridinen wie **132**¹⁸ ist bekannt, dass das Produkt je nach Wahl der Palladiumspezies (Pd(II) oder Pd(0)) nach einem unterschiedlichen Mechanismus gebildet wird, und somit entsprechend substituierte Substrate unterschiedliche Produkte liefern (Schema 44).

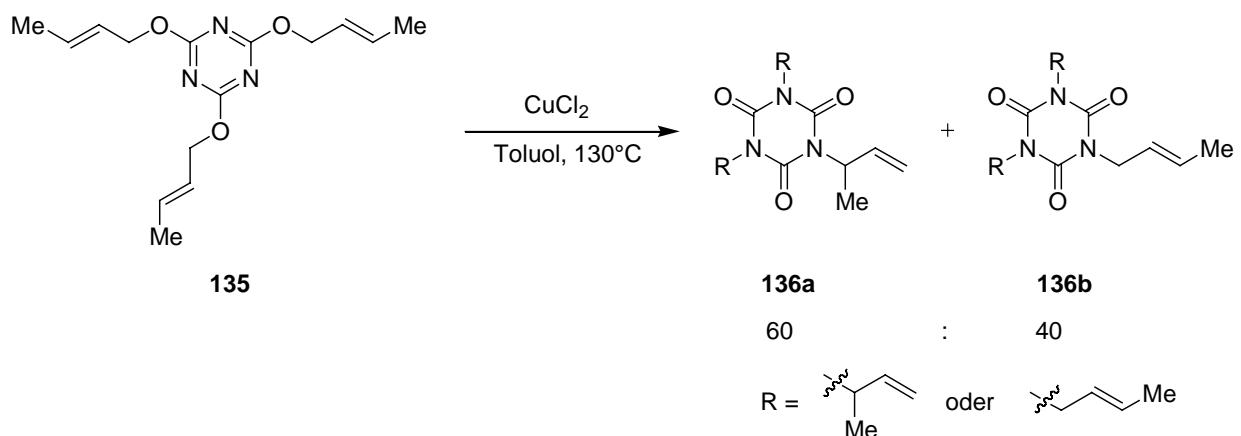


Schema 44: Mechanistische Untersuchungen bei der Umlagerung von **132** nach Itami und Yoshida.

Beim Einsatz von Pd(II) wird regioselektiv das thermische Umlagerungsprodukt **133** gebildet. Es wird vorgeschlagen, dass ein elektrophiler Pd(II)-Komplex an der Allyldoppelbindung koordiniert. Das nach einem nukleophilen Angriff des *N*-Atoms gebildete Intermediat lagert in einer konzertierten Aktion über einen zyklischen Übergangszustand zum Produkt um, sodass nur **133** entstehen kann.

Bei Verwendung von Pd(0) dagegen ist die Bildung eines (π -allyl)-Palladium-Komplexes möglich, welcher zwei isomere Formen aufweisen kann. Durch reduktive Eliminierung der Palladiumspezies und der Bindungsbildung zwischen dem *N*-Atom und dem Allylrest ergeben sich somit die beiden Umlagerungsprodukte **133** und **134**.

Um den Mechanismus der Kupfer-katalysierten Umlagerung von **131** zu untersuchen, wurde das Triazin **135** synthetisiert und entsprechend weiter umgesetzt (Schema 45).



Schema 45: Kupfer(II)-katalysierte Umlagerung von **135** zu den Produkten **136a** und **136b**.

Die NMR-spektroskopische Analyse ergab, dass **135** hinsichtlich des Allylrestes sowohl zu dem verzweigten Produkt **136a** als auch zu dem unverzweigten **136b**, umlagerte. **136b** wurde dabei in einem *E/Z*-Verhältnis von 95:5 gebildet. Im ^1H -NMR-Spektrum konnten deutlich zwei Signale für die im Molekül befindliche Methylengruppe detektiert werden (Abbildung 14, oben). Das Auftreten von mehr Signalen im ^{13}C -NMR-Spektrum als für ein Produkt erwartet, untermauerte dies zusätzlich, und im DEPT90-Spektrum konnten die vier Signale den tertiären Kohlenstoffatomen der beiden Isomere zugeordnet werden (Abbildung 14, unten).

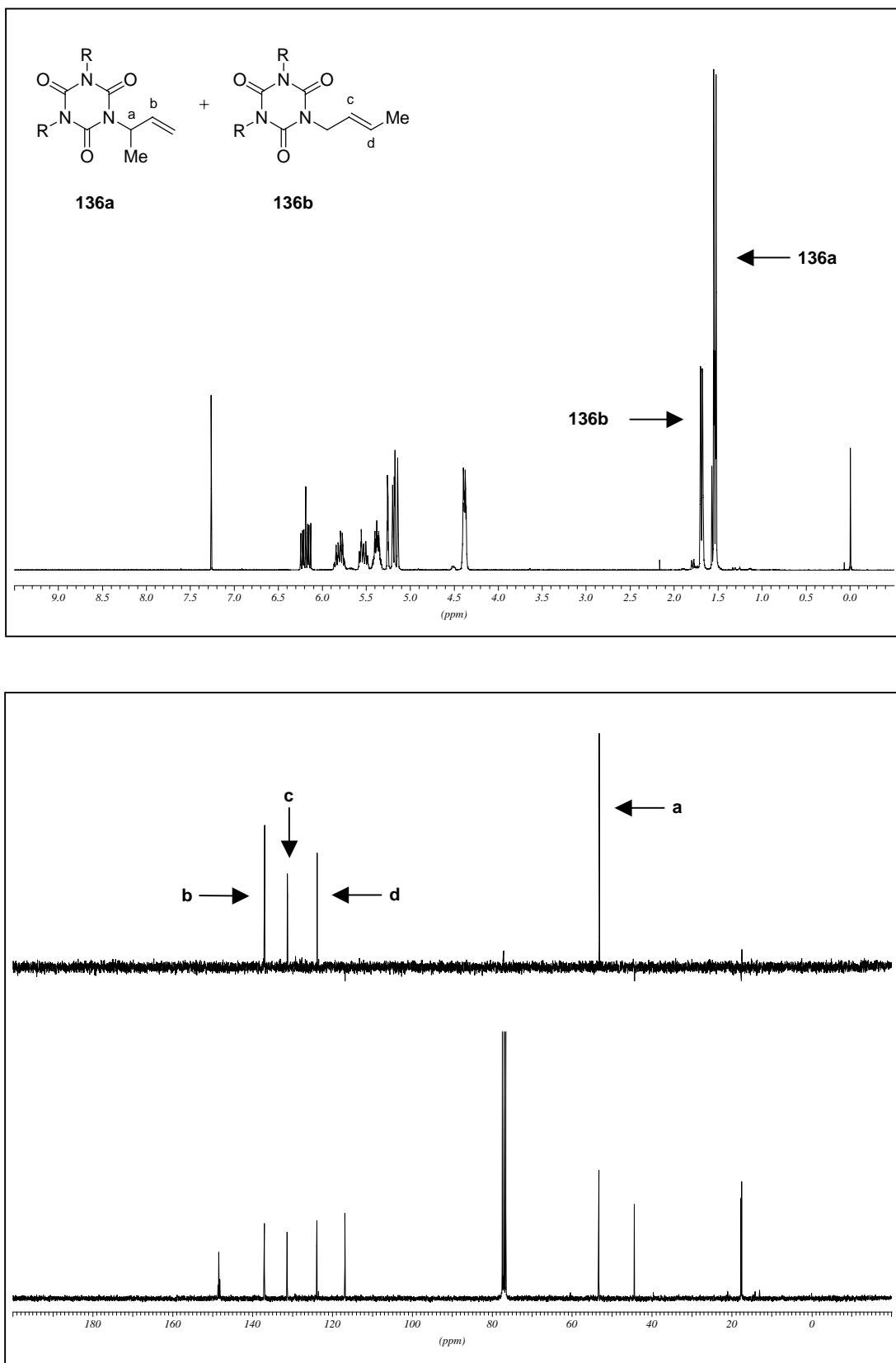


Abbildung 14: ¹H-NMR- (oben) bzw. ¹³C-NMR- und DEPT90-Spektrum (unten) von **136a** und **136b**.

Da die Umlagerung innerhalb eines Moleküls drei mal möglich ist, sind gemäß der Statistik alle denkbaren Produktgemische von verzweigten und unverzweigten Isocyanuraten entstanden, was bei den ^{13}C -Spektren dazu führt, dass die Kohlenstoffsignale jeweils von zwei zusätzlichen Signalen niedrigerer Intensität begleitet werden. Insgesamt konnte mittels NMR-Integration festgestellt werden, dass **136a** und **136b** im Verhältnis 60:40 gebildet wurden. Vermutlich wird dieses Verhältnis durch den sterischen Anspruch von R beeinflusst. Es lässt sich also feststellen, dass die Kupfer(II)-katalysierte Reaktion nicht ausschließlich dem Mechanismus der thermischen bzw. Pd(II)-katalysierten 3,3-sigmatropen Umlagerung folgt und entsprechend substituierte Substrate zu Produktgemischen führen können.

Im weiteren Verlauf wurde untersucht, ob die Umlagerung von **131** durch Variation des Katalysators auch unter mildereren Reaktionsbedingungen durchgeführt werden kann. Zunächst wurden unterschiedliche Kupfersalze mit und ohne zusätzliche Liganden auf ihre Reaktivität untersucht (Tabelle 11). Dabei wurde der Umsatz mittels GC-Analyse kontrolliert.

Eintrag	Katalysator (5 mol-%)	LM	T (°C)	Zeit (h)	Umsatz (131 , %)
1	CuCl_2	Toluol	130	1	100
2	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	Toluol	130	1	100
3	CuBr	Toluol	130	1	100
4	CuCl_2	Toluol	80	4	-
5	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	Toluol	80	4	-
6	CuBr	Toluol	80	4	-
7	$\text{Cu}(\text{OTf})_2/\textbf{8a}$	CH_2Cl_2	40	4	-
8	$\text{Cu}(\text{OTf})_2/\textbf{82a}$	CH_2Cl_2	40	4	-
9	$\text{Cu}(\text{OTf})_2/\textbf{8a}/\text{PhNNNH}_2$	CH_2Cl_2	40	4	-

Tabelle 11: Einsatz unterschiedlicher Kupferkatalysatoren bei der Umlagerung von **131**.

Die Wahl des Gegenions und die Oxidationsstufe des Metalls scheinen die Reaktivität nicht beeinflussten, alle Reaktionen ergaben bei 130°C vollständigen Umsatz des Startmaterials (Einträge 1 bis 3). Bei Erniedrigung der Temperatur auf 80°C kam die Reaktion jedoch in allen Fällen vollständig zum Erliegen und auch nach längerer Reaktionszeit konnte kein Umsatz festgestellt werden (Einträge 4 bis 6).

Im Weiteren wurde versucht, durch Zugabe der chiralen Bis(oxazolin)-Liganden **8a** und **82a** die Reaktion unter milderen Bedingungen durchzuführen (Abbildung 15).

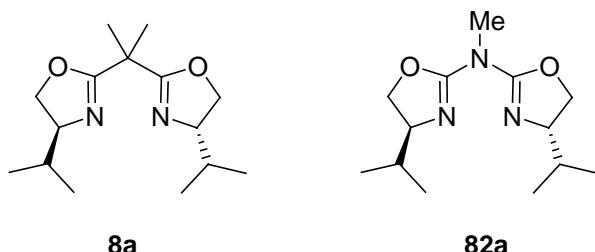
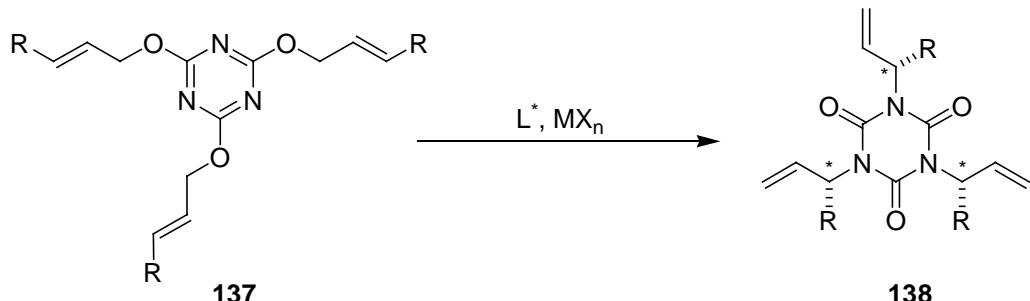


Abbildung 15: Bei der Kupfer-katalysierten Umlagerung eingesetzte Liganden.

Zum einen sind diese Liganden bekannt dafür, katalytisch aktive Kupferkomplexe zu bilden,^{19,20} zum anderen besteht prinzipiell die Möglichkeit, dass bei erfolgreicher Umlagerung eines Substrates wie in Schema 46 gezeigt die Regio- und Stereoselektivität bei der Produktbildung kontrolliert werden kann.



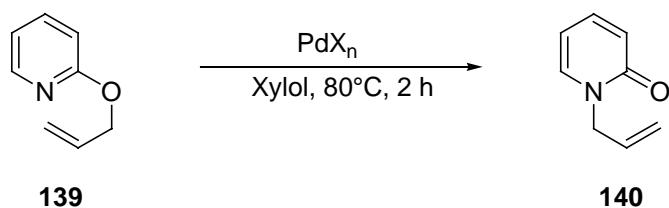
Schema 46: Möglicher selektiver Aufbau von Stereozentren bei der Umlagerung von 137.

Overman et al. haben bereits 1997 stereoselektive 3,3-sigmatrope Umlagerungen von allylischen Imidaten entwickelt.²¹ Die zunächst verwendeten Diaminliganden wurden später durch effektivere Oxazolin-Liganden ersetzt,²² und mittlerweile gibt es eine Reihe von chiralen Liganden, die solche Reaktionen katalysieren.²³ Des Weiteren sind Kupfer(II)-Bis(oxazolin)-katalysierte Claisen-Umlagerungen von Allylvinylethern bekannt.²⁴

Im Falle der Kupfer-katalysierten Umlagerung von **131** waren die mit **8a** und **82a** gebildeten Komplexe in unpolaren Lösungsmitteln unlöslich, sodass die Versuche in Dichlormethan bei deutlich niedrigeren Temperaturen durchgeführt wurden. Unter diesen Reaktionsbedingungen konnte allerdings kein Umsatz festgestellt werden (Einträge 7 und 8.). Auch ein mit

Phenylhydrazin *in situ* erzeugter Kupfer(I)-Komplex zeigte keine Aktivität, so dass man feststellen kann, dass mittels Bis(oxazolin)-Liganden die Reaktion nicht katalysiert wird.

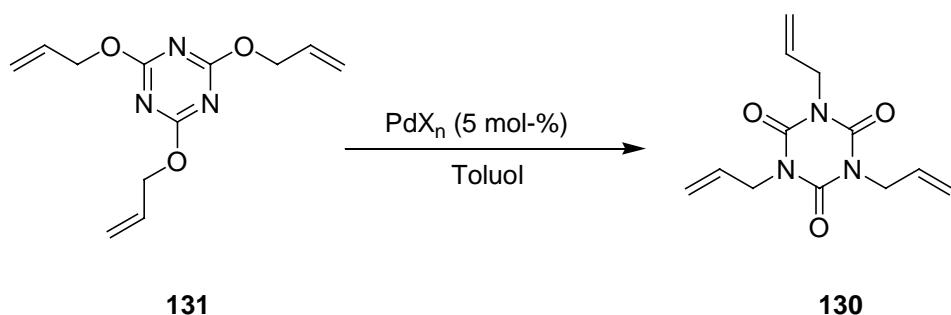
Wie bereits erwähnt, sind Palladium-katalysierte Umlagerungen von Allylimidaten^{17,25} und den Cyanuraten strukturell ähnlichen 2-Allyloxypridinen literaturbekannt.^{18,26} Insbesondere die Umlagerung von **139** ähnelt der hier untersuchten Reaktion, und die Untersuchungen von Itami und Yoshida zeigen, dass sich vor allem PdCl_2 aber auch $\text{Pd}(0)$ -Phosphin-Komplexe als höchst effektiv erweisen (Tabelle 12).



Eintrag	Katalysator (5 Mol-%)	Zeit (h)	Umsatz (139 , %)
1	$\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$	2	92
2	PdCl_2	2	97
3	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	2	44
4	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	2	98
5	$\text{Pd}[\text{P}(t\text{-Bu})_3]_2$	2	98
6	$\text{Pd}(\text{PCy}_3)_2$	46	<20

Tabelle 12: Ergebnisse der Palladium-katalysierten Umlagerung von **139** nach Itami et al.

Deshalb lag es nahe, die Umlagerung von **131** mittels diverser Palladiumkatalysatoren zu untersuchen. In einem ersten Screening wurden einfache Palladium-Komplexe eingesetzt (Tabelle 13). Dabei wurde der Umsatz von **131** bestimmt und die isolierte Ausbeute ermittelt. Die Ergebnisse werden im Folgenden diskutiert.



Eintrag	Katalysator	T (°C)	Zeit (h)	Umsatz (131, %)	Ausbeute (%)
1	PdCl ₂	80	4	81	45
2	PdCl ₂	RT	4	-	-
3	Pd(dba) ₂	80	4	-	-
4	Pd(PPh ₃) ₄	80	1	100	98
5	Pd(PPh ₃) ₄	RT	3	100	98
6	Pd/C	80	4	26	18 ^a
7	Pd/C	130	4	79	63 ^a

^a bestimmt durch NMR-Integration.

Tabelle 13: Ergebnisse der Palladium-katalysierten Umlagerung von **131**.

Mit PdCl₂ ließ sich bei erhöhten Temperaturen prinzipiell ein guter Umsatz erzielen, jedoch wurde das erwünschte Produkt nur in mäßigen Ausbeuten erhalten (Eintrag 1). Vermutlich wurden Nebenprodukte in nennenswertem Umfang gebildet. Bei niedrigeren Temperaturen war kein Umsatz erkennbar (Eintrag 2).

Der Einsatz von Pd(0)-Katalysatoren lieferte unterschiedliche Ergebnisse. Während Pd(dba)₂ gänzlich unreaktiv war, zeigte Pd(PPh₃)₄ eine extrem hohe Aktivität und lieferte nahezu quantitative Ausbeuten sowohl bei 80°C als auch bei Raumtemperatur (Einträge 4 und 5).

Interessanterweise katalysierte auch Palladium auf Aktivkohle die Reaktion, jedoch wurden bei 80°C nur niedrige Umsätze erzielt, und erst eine Erhöhung der Temperatur auf 130°C steigerte Umsatz und Ausbeute deutlich (Einträge 6 und 7).

Da die Umlagerung mit Phosphin-haltigen Palladiumkomplexen äußerst effektiv war, wurden weitere Versuche zur Optimierung der Reaktion durchgeführt. Zunächst wurde untersucht, inwiefern die Temperatur und die eingesetzte Menge von $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ Einfluss auf die Produktbildung nehmen (Tabelle 14). Eine genauere Analyse ergab, dass das Substrat bei 80°C auch mit 1 mol-% des Katalysators innerhalb einer Stunde umgesetzt wurde und das Produkt in hohen Ausbeuten erhalten werden konnte (Eintrag 2). Eine Verringerung auf 0.1 mol-% wurde vom System nicht toleriert (Eintrag 3). Bei Raumtemperatur erfolgte die Umlagerung mit 5 mol-% des Katalysators ebenfalls rasch (Eintrag 4), bei Einsatz von weniger $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ erhöhte sich die Reaktionszeit bei gleichzeitiger Abnahme der Ausbeute beträchtlich.

Eintrag	Katalysator (5 mol-%)	T (°C)	Zeit (h)	Ausbeute (%)
1	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	80	1	98
2	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4^a$	80	1	92
3	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4^b$	80	3	-
4	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	RT	1	92
5	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4^a$	RT	24	80

^a 1 mol-% Katalysator. ^b 0.1 mol-% Katalysator.

Tabelle 14: Optimierung der Umlagerung von Triallylcyanurat (131).

Da der Umgang mit $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ aufgrund dessen relativer Instabilität gegenüber Luftsauerstoff ständiges Arbeiten unter N_2 -Atmosphäre erfordert, wurde in den folgenden Versuchen untersucht, ob eine *in situ* Herstellung des Katalysators vergleichbare Ergebnisse liefert. Jutand et al. konnten zeigen, dass mittels Reduktion von $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ durch Triphenylphosphin $\text{Pd}(0)$ -Komplexe hergestellt werden können.²⁷ Die Menge des zugesetzten Phosphins beeinflusst dabei die Geschwindigkeit und das Gleichgewicht der Komplexbildung sowie auch dessen Stabilität, da das Phosphin als Reduktionsmittel und als Ligand fungiert.

In den folgenden Versuchen wurden auf diese Weise die Katalysatoren *in situ* erzeugt. Zunächst zeigte sich, dass der bei Verwendung von zwei Äquivalenten Triphenylphosphin resultierende Komplex bei der Umlagerung inaktiv war (Tabelle 15, Eintrag 1). Erst bei Einsatz von zehn Äquivalenten des Phosphins konnte das Umlagerungsprodukt isoliert werden. Vermutlich ist der mit zwei Äquivalenten Phosphin gebildete Komplex zu instabil oder wird in zu geringem Maße erzeugt, wohingegen mit mehr Äquivalenten des Phosphins

eine ausreichende Menge des benötigten Katalysators entstehen kann. Im Vergleich zu $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ jedoch erforderte diese Methode längere Reaktionszeiten und lieferte geringere Ausbeuten (Einträge 2 und 3). Dieser Effekt ist auch bei der *in situ* Herstellung von $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ausgehend von $\text{Pd}(\text{dba})_2$ bekannt und deutet daraufhin, dass zwei unterschiedliche Katalysatorspezies vorliegen.²⁸

Eintrag	Katalysator (5 mol-%)	T (°C)	Zeit (h)	Ausbeute (%)
1	$\text{Pd}(\text{OAc})_2 + 2 \text{ eq PPh}_3$	RT	4	-
2	$\text{Pd}(\text{OAc})_2 + 10 \text{ eq PPh}_3$	RT	4	22 ^a
3	$\text{Pd}(\text{OAc})_2 + 10 \text{ eq PPh}_3$	RT	17	87
4	$\text{Pd}(\text{OAc})_2 + 10 \text{ eq P}(n\text{-Bu})_3$	RT	4	89
5	$\text{Pd}(\text{OAc})_2 + 10 \text{ eq PCy}_3$	RT	4	-

^a Bestimmt durch NMR-Integration.

Tabelle 15: Ergebnisse der Umlagerung mit *in situ* hergestellten Palladium(0)-Katalysatoren.

Die Reaktivität der *in situ* hergestellten Komplexe konnte durch Variation des Phosphins gesteigert werden. So wurde mit $\text{P}(n\text{-Bu})_3$ eine signifikante Steigerung der Reaktionsrate erzielt werden, PCy_3 dagegen war absolut unreaktiv (Einträge 4 und 5).

Des Weiteren wurde untersucht, ob ausgehend von $\text{Pd}(\text{dba})_2$ durch Zugabe von Phosphinliganden ein aktiver Metallkomplex gebildet werden kann (Abbildung 16). $\text{Pd}(\text{dba})_2$ wird häufig als Vorstufe zur *in situ* Herstellung von aktiven $\text{Pd}(0)$ -Komplexen verwendet, da es relativ stabil gegenüber Luftsauerstoff ist. Dabei dissoziieren je nach eingesetzter Menge des Liganden ein oder zwei Moleküle Dibenzylidenaceton ab, wobei ein reaktiverer Komplex entstehen kann.^{28,29}

Die Ergebnisse dieser Versuche sind in Tabelle 17 zusammengefasst. Ein 1:1 Komplex mit Ligand **12**, welcher unter anderem bei allylischen Substitutionen eingesetzt wird,³⁰ lieferte nur moderate Ausbeuten des Umlagerungsproduktes (Eintrag 1). Mit den Liganden **141** und **142**, die erfolgreich bei Palladium-katalysierten Suzuki-Reaktionen verwendet wurden,³¹ konnte kein Umsatz festgestellt werden (Einträge 2 und 3).

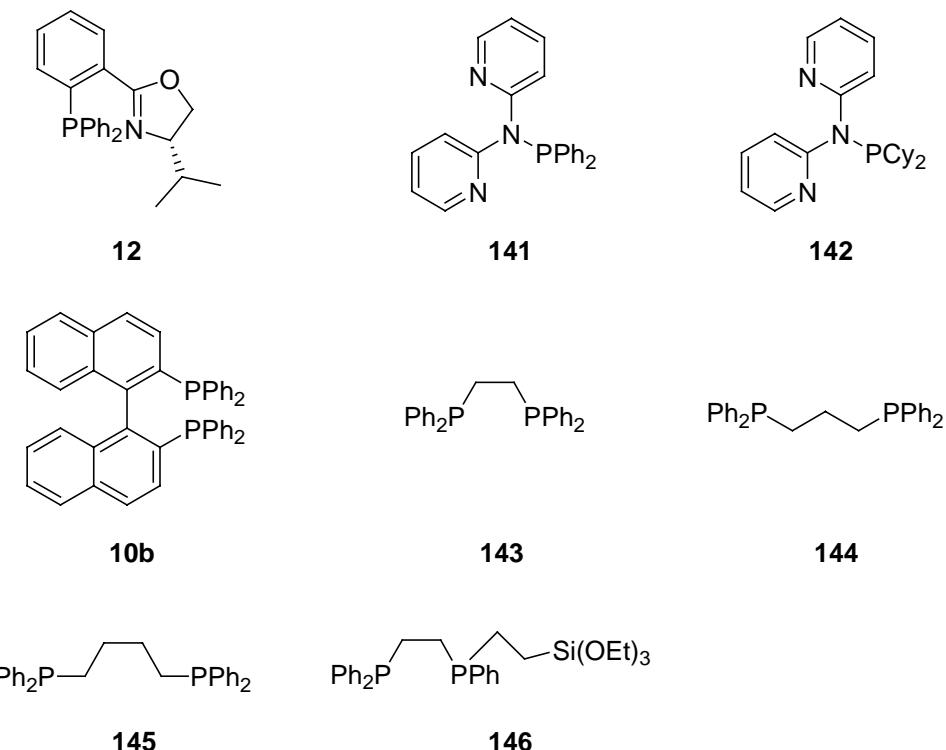


Abbildung 16: Bei der Palladium-katalysierten Umlagerung eingesetzte Phosphinliganden.

Im Gegensatz zu den verwendeten Monophosphinliganden erwiesen sich Diphosphine als hoch reaktiv. So konnte mit dem racemischen BINAP-Liganden **10b** das Produkt sowohl bei 80°C als auch bei Raumtemperatur nach relativ kurzer Reaktionszeit in hoher Ausbeute isoliert werden (Einträge 4 und 5). Noch reaktiver erwiesen sich die homologen Liganden **143-145**. Diese zeichnen sich durch ihre unterschiedlichen Bisswinkel bei der Koordination von Metallen aus (Tabelle 16),³² was sich bei der Umlagerung von **131** in einer stetigen Abnahme der Ausbeute mit zunehmender räumlicher Entfernung der Phosphineinheiten im Liganden auswirkte (Einträge 6 bis 8).

Ligand	β_n (°)
10b	92
143	85
144	91
145	98

Tabelle 16: Unterschiedliche Bisswinkel von Diphosphinliganden.

Zudem konnten mit **143** auch bei verringrigerter Katalysatormenge beziehungsweise auch bei Raumtemperatur sehr gute Ergebnisse erzielt werden (Einträge 9 und 10).

Eintrag	Katalysator (5 mol-%)	T (°C)	Zeit (h)	Ausbeute (%) ^a
1	Pd(dba) ₂ / 12	RT	4	77
2	Pd(dba) ₂ / 141	RT	4	-
3	Pd(dba) ₂ / 142	RT	4	-
4	Pd(dba) ₂ / 10b	80	2	89
5	Pd(dba) ₂ / 10b	RT	4	91
6	Pd(dba) ₂ / 143	80	2	98
7	Pd(dba) ₂ / 144	80	2	90
8	Pd(dba) ₂ / 145	80	2	89
9	Pd(dba) ₂ / 143^b	80	2	92
10	Pd(dba) ₂ / 143	RT	4	87
11	Pd(dba) ₂ / 146^b	80	4	45

^a Bestimmt durch NMR-Integration. ^b 1 mol-% Katalysator.

Tabelle 17: Ergebnisse der Palladium-katalysierten Umlagerung von **131** in Gegenwart von Phosphinliganden.

Aufgrund der guten Resultate mit **143** wurde schließlich versucht, mittels des modifizierten Liganden **146** ein recyclebares System einzusetzen. In der Literatur sind Beispiele bekannt, in denen einfache Palladium-Phosphin-Komplexe auf polymeren Trägermaterialien wie Polyethylenglycol, Polystyrol,³³ Dendrimeren³⁴ oder Kieselgel³⁵ immobilisiert und als Katalysatoren eingesetzt wurden. **146** wurde von Blümel et al. bereits erfolgreich auf Kieselgel immobilisiert und bei heterogenen Katalysen verwendet.³⁶

Gemäß einer Literaturvorschrift konnte **146** auf Kieselgel aufgebracht werden.³⁷ Nach Zugabe von Pd(dba)₂ wurde ein heterogener Katalysator erzeugt, der prinzipiell durch einfaches Abdekantieren des Reaktionsgemisches entfernt und wiederverwendet werden kann. Bei der Umlagerung von Triallylcyanurat (**131**) zeigte sich jedoch eine deutlich geringere Reaktivität als mit dem vergleichbaren Ligand **143** (Eintrag 11) und bei erneutem Einsatz des Katalysators konnte kein Umsatz mehr detektiert werden.

Insgesamt lässt sich feststellen, dass die Kupfer-katalysierte Umlagerung von **131** weder durch Variation der Kupferspezies noch durch Zugabe von Liganden optimiert werden konnte.

Palladium-Katalysatoren dagegen zeigten eine deutlich erhöhte Reaktivität, insbesondere einfache Diphosphin-Komplexe erwiesen sich als äußerst effektiv. Die Verwendung eines heterogenen Katalysators lieferte nur mäßige Ausbeuten, ein erneuter Einsatz blieb erfolglos.

Literatur:

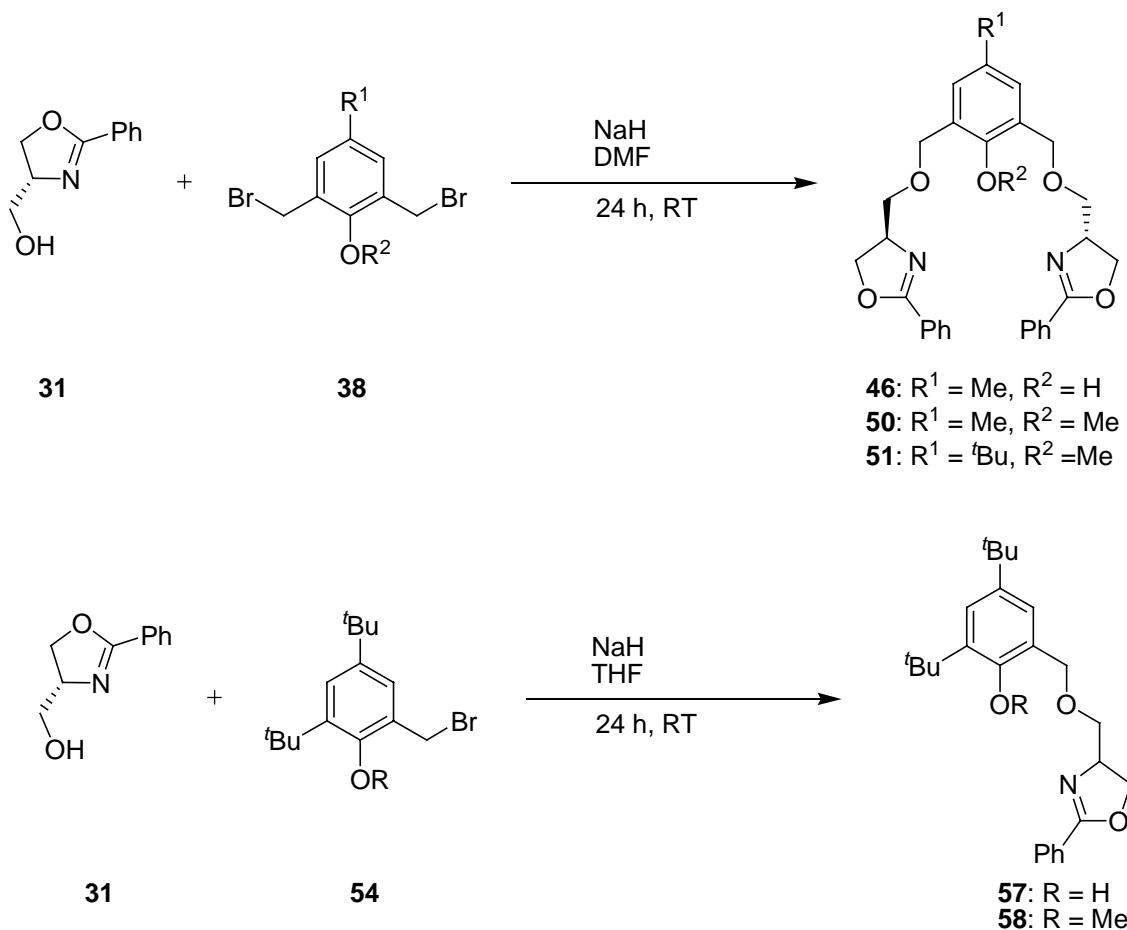
- [1] I. S. Lin, J. E. Kresta, K. C. Frisch, *Reaction Injection Molding and Fast Polymerization Reactions* **1982**, Plenum Publishing, New York, 147.
- [2] a) Z. Wirpsza, *Polyurethanes: Chemistry, Technology and Application* **1993**, Ellis Horwood, London; b) A. K. Zitinkina, N. A. Sibanova, O. G. Tarakanov, *Russ. Chem. Rev.* **1985**, 54, 1866.
- [3] a) C. E. Schildknecht, *Allyl Compounds and Their Polymers* **1973**, Wiley-Interscience, New York 591; b) C. E. Schildknecht, *Encycl. Polym. Sci. Eng.* **1986**, 4, 779.
- [4] a) H. Misawa, T. Koseki, JP 03,166,255, 1991; b) F. Sato, M. Tateyama, S. Kurokawa, JP 63,122,748, 1988.
- [5] a) Z. Guo, D. Wu, Y. F. Zhu, F. C. Tucci, J. Pontillo, J. Saunders, Q. Xie, R. S. Struthers, C. Chen, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 693; b) Z. Guo, Y.-F. Zhu, T. D. Gross, F. C. Tucci, Y. Gao, M. Moorjani, P. J. Connors, M. W. Rowbottom, Y. Chen, R. S. Struthers, Q. Xie, J. Saunders, G. Reinhart, T. K. Chen, A. L. K. Bonneville, C. Chen, *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 1259; c) Y.-F. Zhu, T. Gross, Z. Guo, Y. Gao, P. J. Connors, F. C. Tucci, R. S. Struthers, G. J. Reinhart, J. Saunders, C. Chen, *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 2023.
- [6] a) Y. Tagachi, I. Shibaya, Y. Yasumoto, K. Ynoemoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, 63, 3486; b) R. Richter, H. Ulrich, *Synthesis* **1975**, 463; c) S. Wong, K. C. Frisch, *J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed.* **1986**, 24, 2877; d) I. C. Kogon, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 4911; e) A. F. A. Wallis, R. H. Wearne, *Eur. Polym. J.* **1990**, 26, 1217.
- [7] J. Tang, T. Mohan, J. G. Verkade, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4931.
- [8] J. Mizura, T. Yokozawa, T. Endo, *J. Polym. Sci., Polym. Chem.* **1991**, 29, 1544.
- [9] Y. Nambu, T. Endo, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1932.
- [10] F. Tanimoto, T. Tanka, H. Kitano, K. Fukui, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1996**, 39, 1922.

- [11] J. F. Villa, H. B. Powell, *Synth. React. Metal-Org. Chem.* **1976**, 6, 59.
- [12] J. G. Noltes, J. Boersma, *J. Organomet. Chem.* **1967**, 7, P6.
- [13] H. A. Duong, M. J. Cross, J. Louie, *Org. Lett.* **2004**, 6, 4679.
- [14] a) J. Qu, Y. Ishimura, N. Nagato, *Nippon Kagaku Kaishi* **1996**, 6, 525; b) Y. Ishimura, K. Kyoku, T. Chiba, JP 04,321,655, 1992.
- [15] V. R. Likhterov, S. V. Klenovich, V. S. Etlis, L. A. Tsareva, E. G. Pomerantseva, S. M. Shmuilovich, *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii* **1988**, 3, 376.
- [16] Persönliche Korrespondenz
- [17] T. G. Schenck, B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 2058.
- [18] K. Itami, D. Yamazaki, J. Yoshida, *Org. Lett.* **2003**, 5, 2161.
- [19] a) R. E. Lowenthal, A. Abiko, S. Masamune, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 6005; b) D. A. Evans, K. A. Woerpel, M. M. Hinman, M. M., Faul, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 726; c) D. A. Evans, S. J. Miller, T. Lectka, P. von Matt, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 7559; d) D. A. Evans, M. C. Kozlowski, J. A. Murry, C. S. Burgey, K. R. Campos, B. T. Connell, R. J. Staples, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 669; e) D. A. Evans, C. S. Burgey, M. C. Kozlowski, S. W. Tregay, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 686.
- [20] a) M. Glos, O. Reiser, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2045; b) H. Werner, C. I. Herrerías, M. Glos, A. Gißibl, J. M. Fraile, I. Pérez, J. A. Mayoral, O. Reiser, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 125; c) A. Gißibl, M. G. Finn, O. Reiser, *Org. Lett.* **2005**, 7, 2335.
- [21] M. Calter, T. K. Hollis, L. E. Overman, J. Ziller, G. G. Zipp, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1449.
- [22] a) T. K. Hollis, L. E. Overman, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8837; b) Y. Uozumi, K. Kato, T. Hayashi, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 1065.
- [23] Review: T. K. Hollis, L. E. Overman, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 290.
- [24] L. Abraham, R. Czerwonka, M. Hiersemann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 4700.
- [25] a) L. E. Overman, *Acc. Chem. Res.* **1980**, 13, 218; b) L. E. Overman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, 23, 579; c) T. Ikariya, Y. Ishikawa, K. Hirai, S. Yoshikawa, *Chem. Lett.* **1982**, 1815; d) P. Metz, C. Mues, A. Schoop, *Tetrahedron* **1992**, 48, 1071; e) J. Gonda, A. C. Helland, B. Ernst, D. Bellus, *Synthesis* **1993**, 729.
- [26] A. C. S. Reddy, B. Narsaiah, R. V. Venkataratnam, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2829.
- [27] C. Amatore, A. Jutland, M. A. M'Barki, *Organometallics* **1992**, 11, 3009.
- [28] C. Amatore, A. Jutand, *Coordination Chemistry Reviews* **1998**, 178-180, 511 und darin zitierte Literatur.
- [29] C. Amatore, A. Fuxa, A. Jutand, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 1474.

- [30] a) P. von Matt, A. Pfaltz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 566; b) J. Sprinz, G. Helmchen, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1769; c) G. J. Dawson, C. G. Frost, S. J. Williams, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3149.
- [31] T. Schareina, R. Kempe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1521.
- [32] a) P. Dierkes, P. W. N. M. van Leeuwen, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1999**, 1519; b) P. W. N. M. van Leeuwen, P. C. J. Kamer, J. N. H. Reek, P. Dierkes, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2741.
- [33] a) Y. Uozumi, H. Danjo, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3557; b) H. Danjo, D. Tanaka, T. Hayashi, Y. Uozumi, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14341.
- [34] a) N. Brinkmann, D. Giebel, G. Lohmer, M. T. Reetz, U. Kragl, *J. Catal.* **1999**, *183*, 163; b) G. E. Oosterom, R. J. van Haaren, J. N. H. Reek, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, *Chem. Commun.* **1999**, 1119; c) D. de Groot, E. B. Eggeling, J. C. de Wilde, H. Kooijman, R. J. van Haaren, A. W. van der Made, A. L. Spek, D. Vogt, J. N. H. Reek, P. C. J. Kamer P. W. N. M. van Leeuwen, *Chem. Commun.* **1999**, 1623.
- [35] a) A. J. Sandee, D. Dimitrijevic, R. J. van Haaren, J. N. H. Reek, P. C. J. Kamer, P. W.N.M. van Leeuwen, *J. Mol. Catal. A: Chemical* **2002**, *182-183*, 309; b) A. Choplin, S. Dos Santos, F. Quignard, S. Sigismondi, D Sinou, *Catal. Today* **1998**, *42*, 471; c) S. dos Santos, Y. Tong, F. Quignard, A. Choplin, D. Sinou, J. P. Dutasta, *Organometallics* **1998**, *17*, 78.
- [36] a) C. Merckle, J. Blümel, *Topics in Catalysis* **2005**, *34*, 5; b) S. Reinhard, P. Soba, F. Rominger, J. Blümel, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 589.
- [37] a) G. Tsiavaliaris, S. Haubrich, C. Merckle, J. Blümel, *Synlett* **2001**, *3*, 391; b) K. D. Behringer, J. Blümel, *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 1814; c) J. Blümel, *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 5050.

C Zusammenfassung

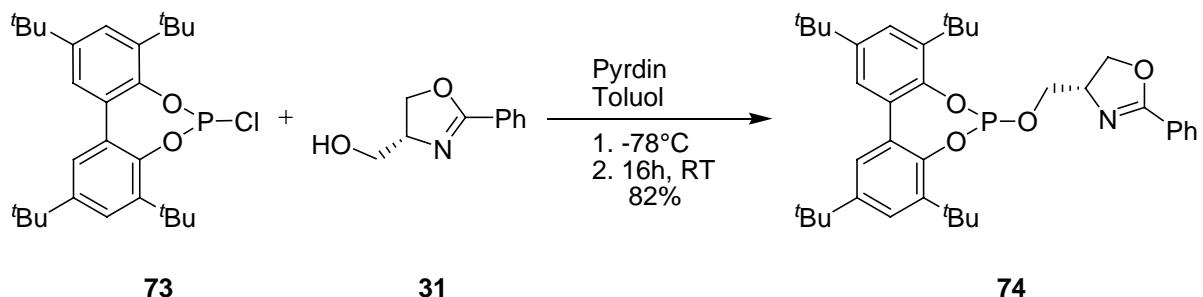
Durch modulares Ligandendesign konnten in unserem Arbeitskreis fünffach koordinierende Bis(oxazolin)-Liganden mit zentraler Pyridineinheit synthetisiert werden, deren Metallkomplexe enantiomerenreine, helikale Strukturen bilden. Analog zu dieser Synthesestrategie war es möglich, neue Oxazolin-Liganden mit einem Phenolrückgrat aufzubauen. Dabei gelang sowohl die Darstellung von symmetrischen als auch von unsymmetrischen Liganden (Schema 47), die nachfolgend in enantioselektiven Katalysen getestet wurden.



Schema 47: Synthese neuer Oxazolin-Liganden mit zentraler Phenoleinheit.

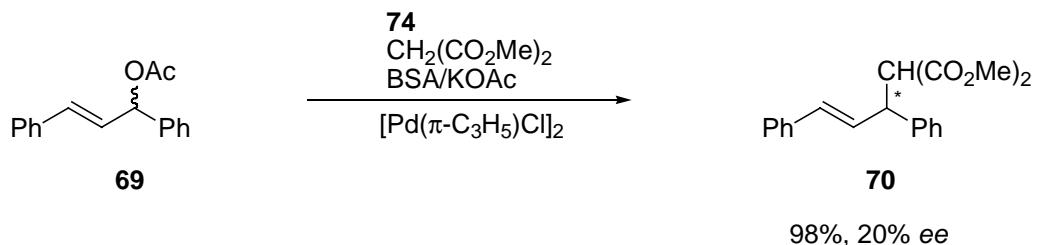
Der Einsatz dieser Liganden lieferte bei der asymmetrischen Nitroaldolreaktion nur racemisches Produkt. Bei der Vanadium-katalysierten Oxidation von Sulfiden konnte nur mit **57** das erwünschte Produkt mit geringer optischer Aktivität erhalten werden.

Des Weiteren konnte mit dem Oxazolin-Baustein **31** durch Kupplung mit **73** ein neuer *P,N*-Ligand hergestellt werden (Schema 48).



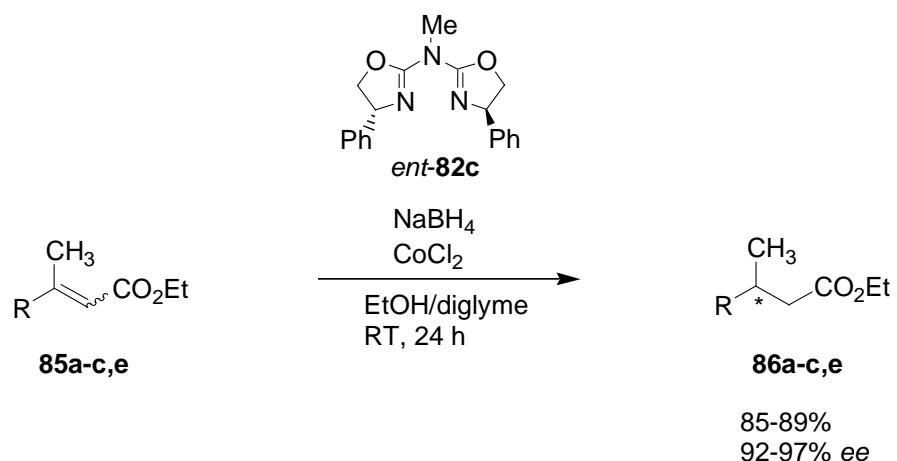
Schema 48: Aufbau des neuen Liganden **74**.

Dieser erwies sich als sehr reaktiv bei der Palladium-katalysierten allylischen Substitution von **69** (Schema 49). Bereits nach zwei Stunden konnten 98% des Produkts erhalten werden, der Enantiomerenüberschuss erwies sich mit 20% *ee* jedoch als mäßig. Durch Erniedrigung der Temperatur konnten keine besseren Ergebnisse erzielt werden.



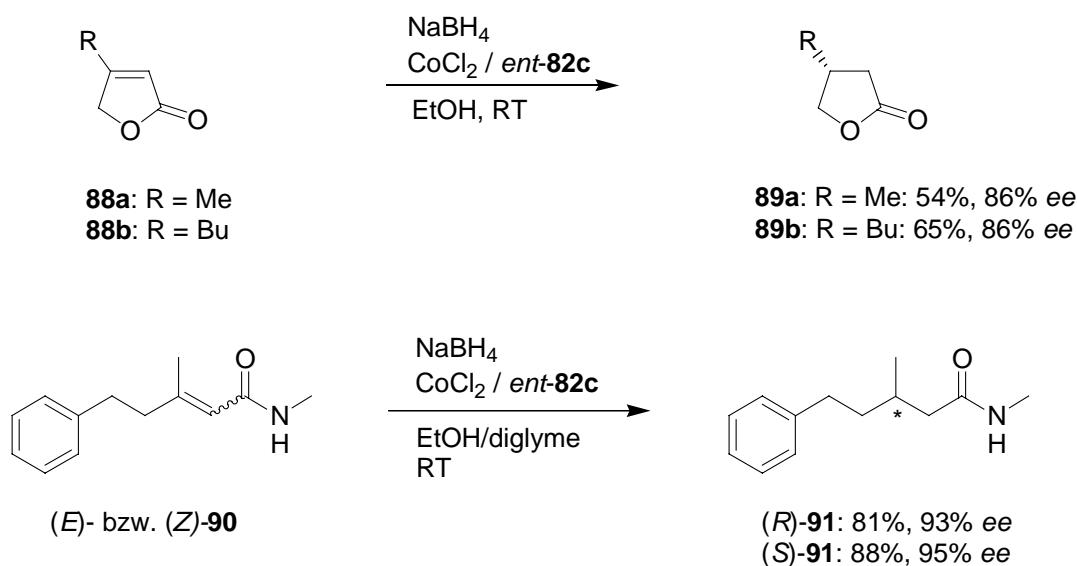
Schema 49: Enantioselektive Palladium-katalysierte allylische Substitution von **69**.

Neben der Synthese neuer Liganden war auch die Suche nach neuen Reaktionen in der asymmetrischen Katalyse, bei denen Azabis(oxazoline) eingesetzt werden können, Thema dieser Arbeit. Es konnte gezeigt werden, dass Azabis(oxazoline) bei der Cobalt-katalysierten konjugierten Reduktion von α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen äußerst effiziente Liganden darstellen. Eine Reihe von ungesättigten Estern konnten in guter Ausbeute und mit hervorragender Enantioselektivität reduziert werden (Schema 50).



Schema 50: Enantioselektive Reduktion von α,β -ungesättigten Estern.

Des Weiteren erwiesen sich auch ungesättigte Lactone und Amide als geeignete Substrate und konnten mit hohen Enantiomerenüberschüssen reduziert werden (Schema 51).



Schema 51: Asymmetrische konjugierte Reduktion von Lactonen und Amiden.

In einem weiteren Projekt gelang der Aufbau dreier Generationen eines auf Polyesterinheiten basierenden Dendrimers, das sich zur Immobilisierung von Azabis(oxazolinen) eignet. Mittels der Kupfer(I)-katalysierten [2+3]-dipolaren Cycloaddition von terminalen Alkinen und Aziden konnte nach entsprechender Funktionalisierung sowohl der Makromoleküle als auch der Liganden ein recyclebares Katalysatorsystem mit sechs, zwölf beziehungsweise 24 Liganden hergestellt werden.

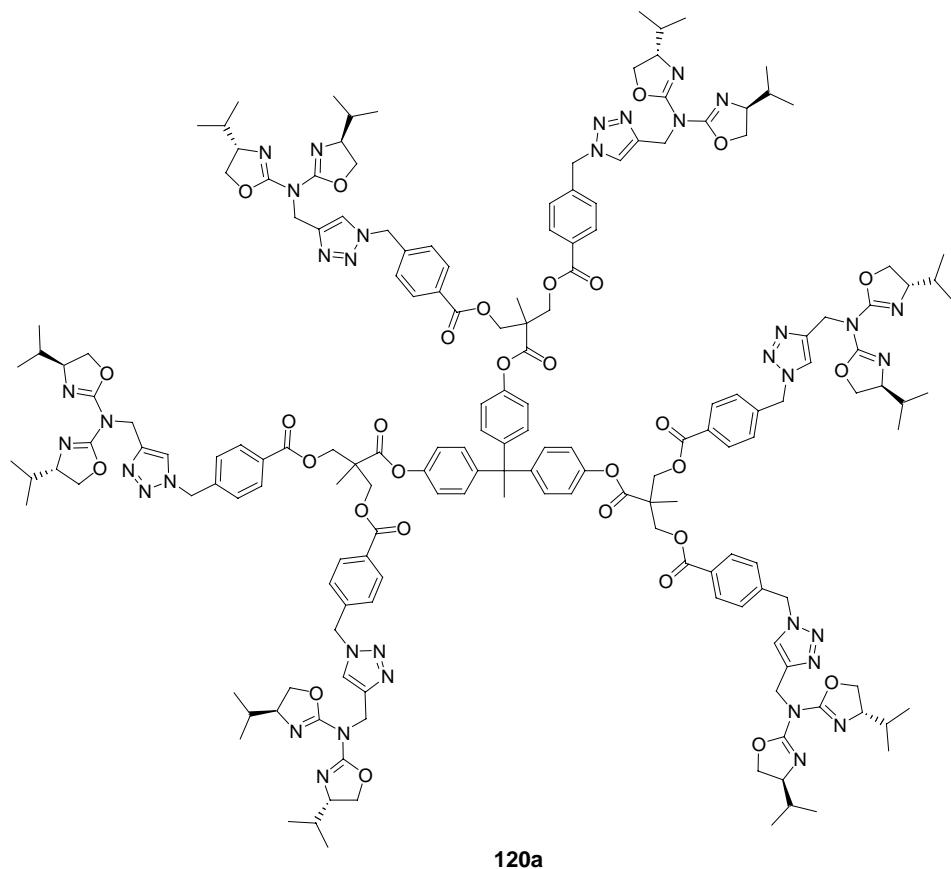
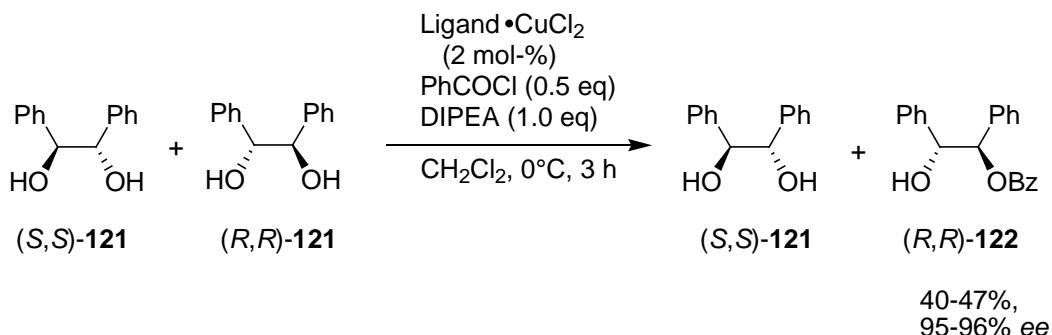


Abbildung 17: Beispiel eines mit sechs Liganden funktionalisierten Dendrimers erster Generation.

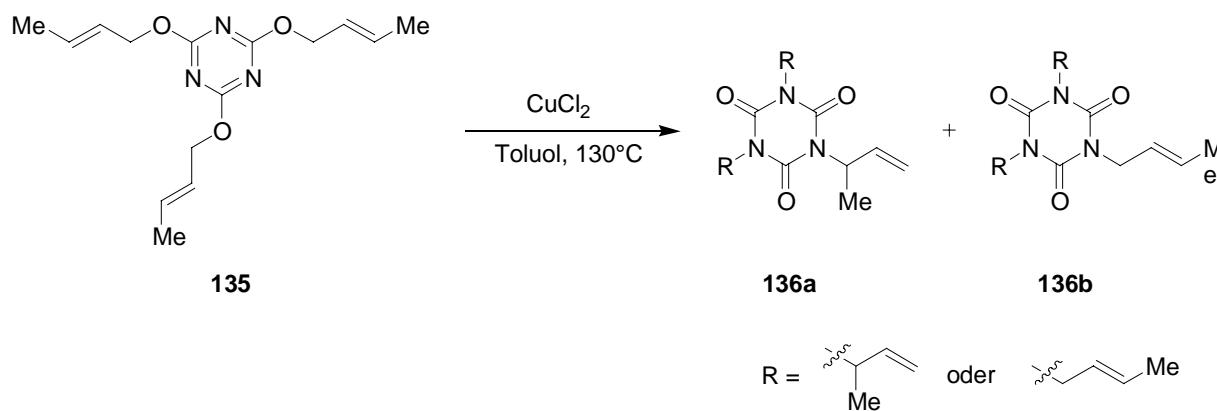
Die erhaltenen Katalysatoren konnten erfolgreich bei der asymmetrischen Kupfer-katalysierten Benzoylierung von 1,2-Diolen eingesetzt werden (Schema 52).



Schema 52: Asymmetrische Benzoylierung von *rac*-Hydrobenzoin (**121**).

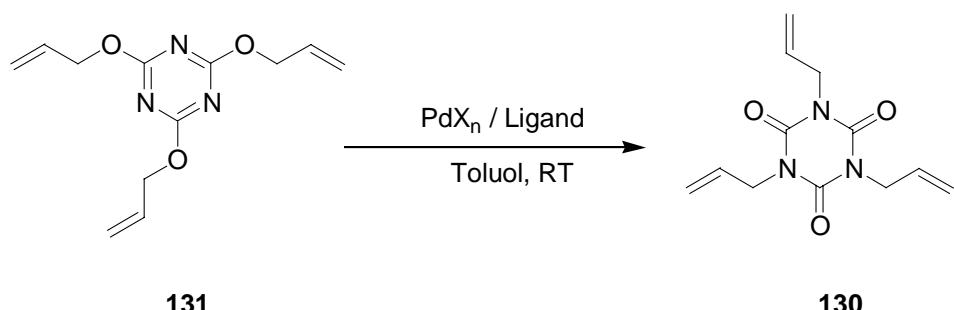
Dabei wurde ein positiver Effekt der dendritischen Struktur des Katalysators bezüglich der Selektivität bei der Benzoylierung festgestellt, da die erhaltenen Enantiomerenüberschüsse deutlich höher waren als mit vergleichbaren nicht oder anderweitig immobilisierten Liganden. Zudem konnte der Katalysator wiedergewonnen und in drei Zyklen ohne Verlust der Selektivität erneut verwendet werden.

Zuletzt wurde die Metall-katalysierte Umlagerung von Triallylcyanuraten untersucht. Zunächst konnte gezeigt werden, dass die Kupfer-katalysierte Reaktion von **135** nicht ausschließlich dem Mechanismus einer 3,3-sigmatropen Umlagerung folgt und stattdessen ein Produktgemisch bildet (Schema 53).



Schema 53: Kupfer-katalysierte Umlagerung von **135**.

Im Folgenden wurden zahlreiche Versuche unternommen, die Umlagerung von Triallylcyanurat (131) zu optimieren, da die Kupfer-katalysierte Variante drastische Reaktionsbedingungen erfordert. Dabei erwiesen sich einfache Pd(0)-Phosphinkomplexe als die effektivsten Katalysatoren, bei deren Gegenwart die Umlagerung sogar bei Raumtemperatur mit bis zu 98% Ausbeute durchgeführt werden konnte (Schema 54).



Schema 54: Palladium-katalysierte Umlagerung von **131**.

D Experimenteller Teil

1 Allgemeine experimentelle Bedingungen

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

NMR-Spektren wurden mit FT-NMR-Spektrometern des Typs AC 250 (250 MHz bei ^1H ; 63 MHz bei ^{13}C), Avance 300 (300 MHz bei ^1H , 75 MHz bei ^{13}C), Avance 400 (400 MHz bei ^1H , 101 MHz bei ^{13}C) und ARX 400 (400 MHz bei ^1H ; 100 MHz bei ^{13}C) der Firma Bruker aufgenommen. Die Angabe der chemischen Verschiebungen erfolgt in δ (ppm) gegen Tetramethylsilan (TMS, 0 ppm) als internen Standard. Die Spektren wurden nach erster Ordnung ausgewertet. $^1\text{H-NMR}$: Zur Charakterisierung der Signalaufspaltung wurden folgende Abkürzungen verwendet: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett, dd = Dublett von Dublett, br = verbreitertes Signal; Die Kopplungskonstanten wurden in J (Hz) angegeben. $^{13}\text{C-NMR}$: Die Signale wurden mit Hilfe der DEPT-90- sowie DEPT-135-Aufnahmetechnik bestimmt, deren Ergebnisse wie folgt angegeben werden: tertiäre C-Atome (DEPT 90 Signal), primäre und tertiäre C-Atome (positives DEPT 135 Signal), sekundäre C-Atome (negatives DEPT 135 Signal), quartäre C-Atome (kein DEPT 135 oder DEPT 90 Signal).

Schmelzpunkte:

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

Analytische Massenspektrometrie:

Die Aufnahme der Massenspektren erfolgte durch die Betriebseinheit “Zentrale Analytik” der Universität Regensburg an den Geräten Varian MAT 311A, Finnigan MAT 95 und Thermoquest Finnigan TSQ 7000. MALDI-Spektren wurden an dem Gerät HP Future aufgenommen (Matrix: Dithranol bzw. Dithranol + Trifluoroessigsäure-Silbersalz).

Elementaranalysen:

Die Elementaranalysen wurden im mikroanalytischen Labor der Betriebseinheit “Zentrale Analytik” der Universität Regensburg mit dem Gerät *HERAEUS Modell Mikro-Rapid CHN* als Doppelbestimmung durchgeführt.

Infrarotspektroskopie:

Die Spektren wurden an einem *Biorad FT-IR* bzw. *Bruker Tensor* (mit ATR-Einheit) Gerät aufgenommen. Kristalline Substanzen wurden als KBr-Preßling bzw. direkt und flüssige Proben als Film zwischen NaCl-Platten gemessen. Die Angabe der Wellenzahlen erfolgt in cm^{-1} .

Optischer Drehwert:

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

HPLC-Messung:

HPLC-Messungen wurden an einem Gerät der Firma Kontron Instruments (HPLC 335 Detector, 325 System) bzw. Hewlett Packard (HP1090M) durchgeführt.

GC-Messung:

GC-Messungen wurden an Geräten der Firma HP (HP 5890 II) bzw. Fisons (GC 8000 series) durchgeführt.

Dünnschichtchromatogramme (DC):

Für die Dünnschichtchromatographie wurden DC Alufolien mit Kieselgel 60 F254 der Firma Merck verwendet. Die Detektion erfolgte durch UV-Licht (254 nm). Zur Entwicklung wurde Molybdatophosphorsäure oder KMnO_4 verwendet.

Chromatographische Trennung:

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

Lösungsmittel:

Tetrahydrofuran (THF) und Diethylether (Et₂O) wurde unmittelbar vor Gebrauch von Natrium, Dimethylsulfoxid (DMSO) und Methylenchlorid (CH₂Cl₂) von Calciumhydrid abdestilliert. Ethylacetat (AcOEt), Wasser (H₂O) und Petrolether (PE) vom Siedebereich 40-60 °C wurden durch einmalige Destillation gereinigt.

Reagenzien zur Synthese:

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

Schutzgas:

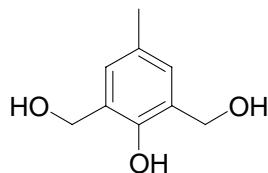
Alle Reaktionen unter Beteiligung sauerstoff- und hydrolyseempfindlicher Chemikalien wurden in ofengetrockneten (120 °C) Gefäßen und unter vorgetrocknetem Stickstoff als Inertgas durchgeführt.

Folgende Verbindungen wurden nach publizierten Vorschriften hergestellt:

(R)-(2-phenyl-4,5-dihydrooxazol-4-yl)methanol (**31**),¹ [G#1]-Dendron (**103**), Benzyl-2,2-bis(methylol)propionat (**105**), [G#2]-CO₂CH₂C₆H₅ (**106**), (OH)₄-[G#2]-CO₂CH₂C₆H₅ (**107**), [G#2]-Dendron (**108**),² 4-(Dimethylamino)pyridinium-*p*-toluolsulfonat (DPTS),³ Bis-(4-isopropyl-4,5-dihydro-oxazol-2-yl)-prop-2-ynyl-amin (**97**)⁴, Diphenylphosphonoacetat.⁵

2 Synthese und Anwendung neuer Oxazolin-Liganden

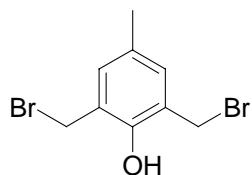
2,6-Bis-hydroxymethyl-4-methyl-phenol (35)



Zu 12.50 g (125 mmol) *p*-Kresol (**34**) wurde eine Lösung von 6.25 g (156 mmol) NaOH in 25 mL Wasser und anschließend 25 mL einer 37%igen Formaldehydlösung zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die entstandene Suspension wurde filtriert, der Rückstand in Wasser gelöst und mit 2N HCl neutralisiert. Der erhaltene Feststoff wurde filtriert und mit Wasser gewaschen. Man erhielt 7.62 g (45 mmol, 36%) des Produkts als gelblichen Feststoff.

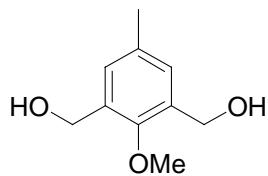
¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ = 6.94 (s, 2 H), 5.80 (bs, 2 H), 4.51 (s, 4 H), 2.20 (s, 3H).

2,6-Bis-bromomethyl-4-methyl-phenol (36)



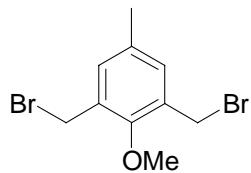
1.0 g (5.9 mmol) 2,6-Bis-hydroxymethyl-4-methyl-phenol (**35**) wurde in einer Mischung aus 6.5 mL einer 47%igen HBr-Lösung und 10 mL Eisessig gelöst und 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Feststoff wurde abgesaugt, in Dichlormethan gelöst und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhielt man 1.24 g (4.2 mmol, 72%) des Produkts als weißen Feststoff.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.08 (s, 2 H), 5.42 (s, 1 H), 4.54 (s, 4 H), 2.26 (s, 3 H).

(3-Hydroxymethyl-2-methoxy-5-methyl-phenyl)-methanol (37)

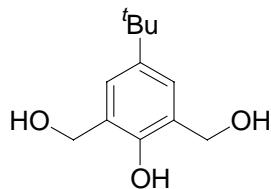
4.1 g (29.5 mmol) Kaliumcarbonat und 1.7 g (11.8 mmol) Methyljodid wurden zu einer Lösung von 1.0 g (5.9 mmol) **35** in 25 mL Aceton gegeben und die Mischung wurde 22 Stunden auf 60°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wurde in 25 mL Chloroform gelöst und 3 mal mit je 15 mL Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel anschließend entfernt. Man erhielt 500 mg (2.74 mmol, 47%) des Produkts als weißen Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7.13 (s, 2 H), 4.69 (s, 4 H), 3.82 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 2.11 (s, 2 H).

1,3-Bis-bromomethyl-2-methoxy-5-methyl-benzol (38)

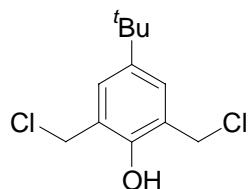
500 mg (2.74 mmol) **37** wurden in 10 mL Dichlormethan suspendiert und auf 0°C gekühlt. Dann wurden langsam 487 mg (1.8 mmol) PBr_3 zugegeben und die Mischung wurde nach Entfernen der Kühlung bei Raumtemperatur 14 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit je 20 mL einer gesättigten NaHCO_3 -Lösung und einer gesättigten NaCl -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Man erhielt 758 mg (2.46 mmol, 90%) des Produkts als bräunlichen Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7.17 (s, 2 H), 4.53 (s, 4 H), 4.00 (s, 3 H), 2.30 (s, 3 H).

4-*tert*-Butyl-2,6-bis-hydroxymethyl-phenol (40)

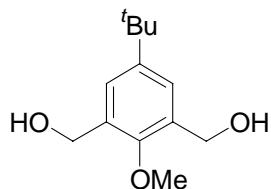
Eine Lösung von 5.0 g NaOH (125 mmol) in 45 mL Wasser wurde entgast. Anschließend wurden portionsweise 18.8 g (125 mmol) fein gepulvertes 4-*tert*-Butylphenol (**39**) zugegeben und die Suspension 30 Minuten gerührt. 19 mL einer 37%igen Formaldehydlösung wurden langsam zugetropft und die Mischung wurde 13 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Es wurden 21 g NaCl zugegeben, der entstandene Feststoff wurde abgesaugt und in 200 mL Wasser suspendiert. Nach Neutralisation mit 2N HCl (pH 8) wurde die wässrige Phase 3 mal mit je 100 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Man erhielt 19.1 g (91 mmol, 73%) des Produkts als ölig braunen Feststoff.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.90 (s, 1 H), 7.08 (s, 2 H), 4.80 (s, 4 H), 2.55 (s, 2 H), 1.27 (s, 9 H).

4-*tert*-Butyl-2,6-bis-chloromethyl-phenol (41)

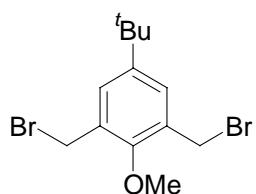
2.0 g (9.5 mmol) **40** wurden in 25 mL konz. HCl suspendiert und 12 Stunden gerührt. Die Mischung wurde 3 mal mit je 25 mL Dichlormethan extrahiert und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhielt man 2.3 g (9.1 mmol, 96%) des Produkts als braunes Öl.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.28, (s, 2 H), 5.58 (s, 1 H), 4.70 (s, 4 H), 1.30 (s, 9 H).

(5-*tert*-Butyl-3-hydroxymethyl-2-methoxy-phenyl)-methanol (42)

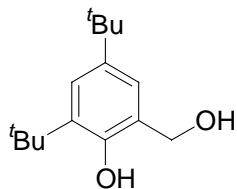
3.3 g (24.0 mmol) Kaliumcarbonat und 1.4 g (9.5 mmol) Methyljodid wurden zu einer Lösung von 1.0 g (4.8 mmol) **40** in 20 mL Aceton gegeben und die Mischung wurde 22 Stunden auf 60°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wurde in 50 mL Dichlormethan gelöst und 3 mal mit je 20 mL einer gesättigten NaHCO₃-Lösung gewaschen. Nach Rückextraktion der wässrigen Phase mit 25 mL Dichlormethan wurden die vereinigten organischen Phasen mit 25 mL einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde entfernt und man erhielt 960 mg (4.24 mmol, 90%) Produkt als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.34 (s, 2 H), 4.74 (s, 4 H), 3.86 (s, 3 H), 1.32 (s, 9 H).

1,3-Bis-bromomethyl-5-*tert*-butyl-2-methoxy-benzol (43)

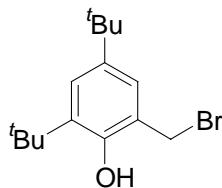
Zu einer eisgekühlten Lösung von 960 mg (4.24 mmol) **42** in 20 mL Dioxan wurden langsam 746 mg (2.76 mmol) PBr₃ zugegeben und die Mischung wurde nach Entfernen der Kühlung acht Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 15 mL Wasser wurde die Lösung mit einer gesättigten NaHCO₃-Lösung neutralisiert und 3 mal mit je 30 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Man erhielt 1.21 g (3.46 mmol, 82%) eines weißen Feststoffes als Produkt.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.36, (s, 2 H), 4.56 (s, 4 H), 4.01 (s, 3 H), 1.31 (s, 9 H).

2,4-Di-*tert*-butyl-6-hydroxymethyl-phenol (53)

Zu einer Lösung von 10.3 g (50.0 mmol) 2,4-Di-*tert*-Butylphenol (**52**) in 25 mL Methanol wurden nacheinander langsam eine Lösung von 2.0 g (50.0 mmol) NaOH in 20 mL Wasser und 5.2 mL einer 37%igen Formaldehydlösung zugegeben. Die Mischung wurde 32 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mittels 2N HCl auf pH 5 gebracht. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und in 75 mL Dichlormethan gelöst. Nach Waschen mit zwei mal je 50 mL Wasser wurde die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Man erhielt 7.1 g (30.0 mmol, 60%) eines braunen Öls als Produkt.

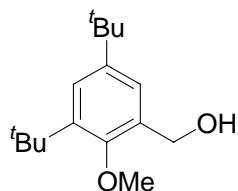
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7.28 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 6.90 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 4.86, (s, 2 H), 1.43 (s, 9 H), 1.29 (s, 9 H).

2-Bromomethyl-4,6-di-*tert*-butyl-phenol (54)

Zu einer Lösung von 500 mg (2.21 mmol) **53** in 5 mL Chloroform wurden langsam 230 mg (0.85 mmol) PBr_3 zugegeben und die Reaktionsmischung wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wurden je 10 mL Wasser und Ethylacetat zugegeben und die organische Phase wurde 2 mal mit 10 mL Wasser gewaschen. Nach Rückextraktion der wässrigen Phase mit 15 mL Ethylacetat wurden die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Man erhielt 594 mg (1.98 mmol, 90%) des Produkts als farbloses Öl.

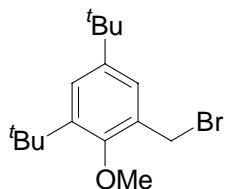
¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.34 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 7.11 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 4.82 (bs, 1 H), 4.59 (s, 2 H), 1.44 (s, 9 H), 1.30 (s, 9 H).

(3,5-Di-tert-butyl-2-methoxy-phenyl)-methanol (55)



5.9 g (42.5 mmol) Kaliumcarbonat und 1.7 g (17.0 mmol) Methyljodid wurden zu einer Lösung von 2.0 g (8.5 mmol) **53** in 40 mL Aceton gegeben und die Mischung wurde 24 Stunden auf 60°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wurde in 50 mL Dichlormethan gelöst und 3 mal mit je 25 mL einer gesättigten NaHCO₃-Lösung gewaschen. Nach Rückextraktion der wässrigen Phase mit 25 mL Dichlormethan wurden die vereinigten organischen Phasen mit 25 mL einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltene Rohprodukt wurde durch Chromatographie an Kieselgel weiter gereinigt (PE/EA 8:1 → 4:1 → 1:1). Man erhielt 968 mg (3.87 mmol, 45%) des Produkts als weißen Feststoff.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.30 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 7.26 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 4.77, (s, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 1.40 (s, 9 H), 1.31 (s, 9 H).

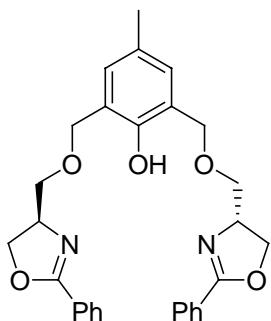
1-Bromomethyl-3,5-di-*tert*-butyl-2-methoxy-benzol (56)

Zu einer eisgekühlten Lösung von 926 mg (3.7 mmol) **55** in 20 mL Dioxan wurden 333 mg (1.2 mmol) PBr₃ zugegeben und die Reaktionsmischung wurde nach Entfernen der Kühlung acht Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 10 mL Wasser wurde die Mischung mit einer gesättigten NaHCO₃-Lösung neutralisiert und 3 mal mit je 30 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Man erhielt 899 mg (2.87 mmol, 77%) des Produkts als weißen Feststoff.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.30 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 7.28 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 4.61, (s, 2 H), 3.92, (s, 3 H), 1.39 (s, 9 H), 1.31 (s, 9 H).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Kupplung der Oxazolinbausteine mit symmetrischen Phenolen (AAV1)

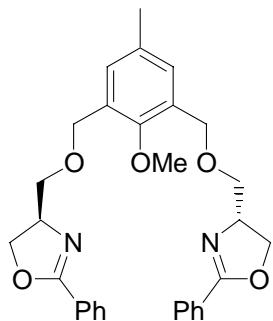
Eine 60%ige NaH-Suspension wurde in der entsprechenden Menge DMF abs. (1.5 mL/mmol) suspendiert und auf 0°C gekühlt. Es wurde eine Lösung von **31** (2.1 eq) in DMF abs. (2.5 mL/mmol) zugetropft und die Mischung wurde weitere 30 Minuten gerührt. Dann wurde eine Lösung des Phenolbausteins (1 eq) in DMF abs. (2.5 mL/mmol) langsam zugegeben, das Kühlbad entfernt und die Reaktionsmischung die angegebene Zeit bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde danach entfernt und der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und 3 mal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde durch Chromatographie an Kieselgel weiter gereinigt.

4-Methyl-2,6-bis((2-phenyl-(4*R*)-4,5-dihydrooxazol-4-yl)-methoxy)-phenol (46)

Gemäß AAV1 wurden 372 mg (2.1 mmol) des Oxazolins **31** und 294 mg (1.0 mmol) **38** mit 126 mg (3.15 mmol) NaH umgesetzt und 22 h gerührt. Nach der Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (PE/EA 1:1) gereinigt. Man erhielt 171 mg (0.35 mmol, 35%) eines gelben Öls.

$[\alpha]_D^{20} = +106.6$ ($c = 1.02$, CHCl_3). $\mathbf{R}_f = 0.19$ (PE/EA 1:1). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 8.32$ (bs, 1 H), 8.05-7.90 (m, 4 H), 7.47-7.35 (m, 6 H), 6.96 (s, 2 H), 4.73-4.43 (m, 8 H), 4.27 (dd, $J = 7.3, 6.5$ Hz, 2 H), 3.74 (dd, $J = 9.9, 5.4$ Hz, 2 H), 3.64 (dd, $J = 9.9, 6.1$ Hz, 2 H), 2.22 (s, 3 H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz): $\delta = 165.17, 152.14, 131.59, 129.67, 128.57, 128.44, 128.38, 127.42, 123.80, 72.43, 70.48, 70.44, 66.43, 20.43$. IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3371 \text{ cm}^{-1}, 3063, 2904, 2863, 1644, 1484, 1450, 1358, 1267, 1220, 1086, 1061, 963, 693$. MS (ESI): m/z (%) = 509.3 (15), 487.3 (100) [MH^+]. HRMS (EI): berechnet für $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$ [M^+] 486.2155, gefunden 486.2154.

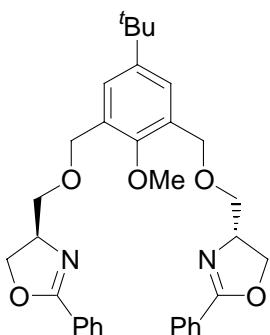
4,4'-(2-Methoxy-5-methyl-1,3-phenylen)-bis(methylen)-bis(oxy)-bis(methylen)-bis(2-phenyl-(4*R*,4*R*)-4,5-dihydrooxazol) (50)



Gemäß AAV1 wurden 186 mg (1.05 mmol) **31** und 154 mg (0.5 mmol) **40** mit 42 mg (1.05 mmol) NaH umgesetzt und 12 h gerührt. Nach der Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (PE/EA 1:2) gereinigt. Man erhielt 173 mg (0.35 mmol, 69%) eines farblosen Öls.

$[\alpha]_D^{20} = +26.1$ ($c = 1.00, \text{CHCl}_3$). $R_f = 0.18$ (PE/EA 1:2). **1H-NMR** (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 7.99\text{-}7.92$ (m, 4 H), $7.52\text{-}7.36$ (m, 6 H), 7.12 (s, 2 H), $4.63\text{-}4.30$ (m, 10 H), $3.85\text{-}3.78$ (m, 2 H), 3.72 (s, 3 H), $3.60\text{-}3.52$ (m, 2 H), 2.25 (s, 3 H). **13C-NMR** (CDCl_3 , 75.5 MHz): $\delta = 164.91, 154.56, 133.65, 131.44, 130.74, 130.47, 128.34, 128.32, 127.64, 72.57, 70.82, 68.37, 66.46, 62.78, 20.85$. **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 2957 \text{ cm}^{-1}, 2904, 2867, 1648, 1477, 1359, 1231, 1098, 1009, 694$. **MS** (ESI): m/z (%) = 501.2 (100) [MH^+]. **HRMS** (EI): berechnet für $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$ [M^+] 500.2311, gefunden 500.2308.

4,4'-(5-*tert*-Butyl-2-methoxy-1,3-phenylen)-bis(methylen)-bis(oxy)-bis(methylen)-bis(2-phenyl-(4*R*,4*R*)-4,5-dihydrooxazol) (51)



Gemäß AAV1 wurden 186 mg (1.05 mmol) des Oxazolins **31** und 175 mg (0.5 mmol) **45** mit 42 mg (1.05 mmol) NaH umgesetzt und 12 h gerührt. Nach der Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (PE/EA 1:2) gereinigt. Man erhielt 147 mg (0.27 mmol, 54%) eines weißen Feststoffes.

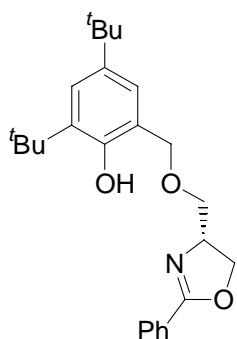
Smp. 123-126 °C. $[\alpha]_D^{20} = +23.2$ ($c = 1.02$, CHCl_3). $\mathbf{R}_f = 0.24$ (PE/EA 1:2). **1H-NMR** (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta =$ 7.99-7.92 (m, 4 H), 7.52-7.36 (m, 6 H), 7.32 (s, 2 H), 4.66-4.30 (m, 10 H), 3.84-3.77 (m, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 3.64-3.53 (m, 2 H), 1.24 (s, 9 H). **13C-NMR** (CDCl_3 , 75.5 MHz): $\delta =$ 165.01, 154.44, 146.91, 131.52, 130.29, 128.39, 128.34, 127.50, 126.76, 72.40, 70.78, 68.60, 66.36, 62.63, 34.35, 31.39. **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 2961 \text{ cm}^{-1}$, 2901, 2856, 1647, 1483, 1450, 1356, 1086, 1058, 1025, 735, 694. **MS** (EI): m/z (%) = 542.2 (6) [M^+], 382.2 (100) [$\text{M}^+ - \text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{NO}$], 105.0 (51). **HRMS** (EI): berechnet für $\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_5$ [M^+] 542.2781, gefunden 542.2780.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Kupplung der Oxazolinbausteine mit unsymmetrischen Phenolen (AAV2)

Eine 60%ige NaH-Suspension wurde in der entsprechenden Menge THF abs. (0.5 mL/mmol) suspendiert und auf 0°C gekühlt. Man tropfte eine Lösung des Oxazolins **31** (1.1 eq) in THF abs. (3.0 mL/mmol) zu und rührte die Mischung weitere 30 Minuten. Dann wurde eine Lösung des Phenolbausteins (1 eq) in THF abs. (3 mL/mmol) langsam zugegeben, das Kühlbad entfernt und die Reaktionsmischung die angegebene Zeit bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Wasser wurde die Mischung mit 2N HCl neutralisiert und 3 mal

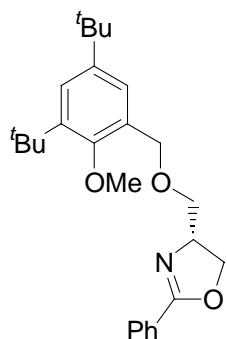
mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde durch Chromatographie an Kieselgel weiter gereinigt.

2,4-Di-*tert*-butyl-6-(((2-phenyl-(4*R*)-4,5-dihydrooxazol-4-yl)-methoxy)-methyl)-phenol (57)



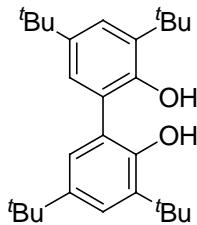
Gemäß AAV2 wurden 782 mg (4.4 mmol) **31** und 1.2 g (4.0 mmol) **54** mit 808 mg (20.2 mmol) NaH umgesetzt und 24 h gerührt. Nach der Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (PE/EA 2:1) gereinigt. Man erhielt 1.15 g (2.9 mmol, 72%) des Produkts als weißen Feststoff.

M.p. 73-75 °C. $[\alpha]_D^{20} = +70.3$ ($c = 0.99, \text{CHCl}_3$). $\mathbf{R}_f = 0.27$ (PE/EA 2:1). **1H-NMR** (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 8.05\text{-}7.98$ (m, 2 H), 7.91 (s, 1 H), 7.54-7.37 (m, 3 H), 7.28 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 6.92 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 4.73 (s, 2 H), 4.65-4.44 (m, 2 H), 4.25 (dd, $J = 7.8, 6.9$ Hz, 1 H), 3.79 (dd, $J = 10.0, 5.2$ Hz, 1 H), 3.70 (dd, $J = 10.0, 5.4$ Hz, 1 H), 1.40 (s, 9 H), 1.29 (s, 9 H). **13C-NMR** (CDCl_3 , 75.5 MHz): $\delta = 165.42, 153.12, 141.33, 136.45, 131.65, 128.52, 128.36, 127.25, 124.31, 123.63, 121.87, 73.77, 72.25, 70.00, 66.27, 34.98, 34.19, 31.63, 29.66$. **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 2954 \text{ cm}^{-1}, 2883, 2840, 1645, 1363, 1278, 1205, 1101, 968, 749, 697$. **MS** (EI): m/z (%) = 395.2 (45) [M^+], 161.1 (100) [$\text{M}^+ - \text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{NO}$]. **HRMS** (EI): berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{NO}_3$ [M^+] 396.2460, gefunden 396.2460.

4-((3,5-Di-*tert*-butyl-2-methoxybenzyloxy)methyl)-2-phenyl-(4*R*)-4,5-dihydrooxazol (58)

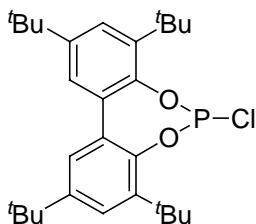
Gemäß AAV2 wurden 186 mg (1.1 mmol) des Oxazolins **31** und 313 mg (1.0 mmol) **56** mit 44 mg (1.1 mmol) NaH umgesetzt und 20 h gerührt. Nach der Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (PE/EA 4:1 → 1:1) gereinigt. Man erhielt 350 mg (0.85 mmol, 85%) eines farblosen Öls als Produkt.

$[\alpha]_D^{20} = +116.0$ ($c = 1.00, \text{CHCl}_3$). $\mathbf{R}_f = 0.21$ (PE/EA 2:1). **$^1\text{H-NMR}$** (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 8.1\text{-}7.9$ (m, 2 H), 7.55-7.37 (m, 3 H), 7.29-7.23 (m, 2 H), 4.70-4.35 (m, 5 H), 3.83 (dd, $J = 9.5, 4.0$ Hz, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 3.62 (dd, $J = 9.5, 6.3$ Hz, 1 H), 1.38 (s, 9 H), 1.27 (s, 9 H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (CDCl_3 , 75.5 MHz): $\delta = 164.95, 155.77, 145.61, 141.65, 131.44, 130.42, 128.35, 128.33, 127.64, 125.26, 123.94, 72.51, 70.80, 69.09, 66.47, 62.50, 35.30, 34.49, 31.51, 31.07$. **IR (ATR):** $\tilde{\nu} = 2900 \text{ cm}^{-1}, 2860, 1645, 1579, 1479, 1450, 1355, 1086, 1058, 1024, 964, 694$. **MS (EI):** m/z (%) = 409.3 (2) [M^+], 161.1 (100) [$\text{M}^+ - \text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{NO}$]. **HRMS (EI):** berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{NO}_3$ [M^+] 409.2617, gefunden 409.2620.

3,5,3',5'-Tetra-*tert*-butyl-(1,1'-biphenyl)-2,2'-diol (72)

Zu einer Lösung von 50.0 g (242.0 mmol) 2,4-Di-*tert*-butyl-phenol (**52**) in 100 mL Methanol wurden 200 mg (1.2 mmol) $\text{CuCl}_2 \cdot 2 \text{ H}_2\text{O}$ und 200 μL (1.3 μmol) TMEDA zugegeben. Die Mischung wurde evakuiert und unter reiner O_2 -Atmosphäre 4 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die entstandene Suspension wurde über einen Büchnertrichter abgesaugt und der erhaltene Feststoff mit 75 mL kaltem Methanol gewaschen. Nach Trocknen am Hochvakuum bei 50°C erhielt man 24.9 g (60.6 mmol, 50%) eines weißen Feststoffes als Produkt.

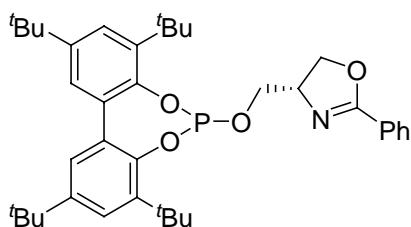
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 7.40$ (d, $J = 2.4$ Hz, 2 H), 7.12 (d, $J = 2.5$ Hz, 2 H), 5.21 (s, 2 H), 1.46 (s, 18 H), 1.33 (s, 18 H).

3,3',5,5'-Tetra-*tert*-butylbiphenyl-2,2'-diyl-chlorophosphit (73)

Zu einer Lösung von 5.0 g (12.2 mmol) **72** und 116 μL (1.2 mmol) NMP in 50 mL entgastem Toluol wurden 1.59 mL (18.25 mmol) frisch destilliertes PCl_3 zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde 17 Stunden bei 95°C unter leichtem N_2 -Strom gerührt, um das entstehende HCl -Gas auszublasen. Nach Abkühlen wurde die Mischung filtriert, das Lösungsmittel entfernt und der erhaltene Feststoff am Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 5.52 g (11.6 mmol, 95%) eines gelblichen Feststoffes. Die $^{31}\text{P-NMR}$ -Daten ergaben eine 2:1 Mischung aus dem erwünschten P(III)- und einem P(V)-Produkt. Die Mischung wurde ohne weitere Aufreinigung im Überschuss weiter eingesetzt.

³¹P-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 172.2 (Hauptprodukt), 10.5 (Nebenprodukt). **¹H-NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.46 (d, J = 2.5 Hz, 2 H), 7.17 (d, J = 2.5 Hz, 2 H), 1.48 (s, 18 H), 1.35 (s, 18 H).

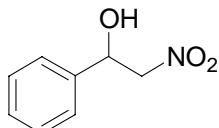
2-Phenyl-4-(2,4,8,10-tetra-*tert*-butyl-5,7-dioxa-6-phospho-dibenzo[a,c]cyclohepten-6-yloxymethyl)-(4*S*)-4,5-dihydrooxazol (74)



Zu einer Lösung von 525 mg (1.1 mmol) **73** in 2.5 mL entgastem Toluol wurden 180 μ L (2.3 mmol) Pyridin zugegeben. Nach Kühlen auf -70°C wurde eine Lösung von 89 mg (0.5 mmol) **31** in 5 mL entgastem Toluol und 90 μ L (1.2 mmol) Pyridin zugetropft. Die Kühlung wurde entfernt und die Reaktionsmischung über Nacht gerührt. Die entstandene Suspension wurde filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (Toluol/NEt₃ 100:1) an Kieselgel gereinigt. Man erhielt 254 mg (0.41 mmol, 82%) eines weißen Feststoffes als Produkt.

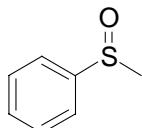
Smp. 66-70°C. $[\alpha]_D^{20} = +30.6$ ($c = 1.05$, CHCl₃). **R_f** = 0.32 (Toluol/NEt₃ 100:1). **³¹P-NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ = 135.6. **¹H-NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.93-7.87 (m, 2 H), 7.50-7.35 (m, 5 H), 7.18-7.15 (m, 2 H), 4.50-4.42 (m, 2 H), 4.35-4.28 (m, 1 H), 4.12-4.05 (m, 1 H), 3.80-3.73 (m, 1 H), 1.49 (d, J = 5.7 Hz, 18 H) 1.35 (s, 18 H). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 100.6 MHz): δ = 165.31, 146.54, 146.07, 139.88, 139.81, 132.60, 131.53, 128.39, 128.29, 126.60, 124.30, 70.53, 66.79, 65.75, 35.39, 35.37, 34.67, 31.54, 31.07, 30.99.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3062 cm⁻¹, 2962, 2906, 2870, 1649, 1472, 1360, 1230, 1090, 1011, 876, 777, 696, 618. **MS** (EI): m/z (%) = 615.3 (72) [M⁺], 497.3 (100). **HRMS** (EI): berechnet für C₃₈H₄₉NO₄P [M - H⁺] 614.3399, gefunden 614.3394.

2-Nitro-1-phenyl-ethanol (61)

Der entsprechende Ligand (0.05 mmol, 5 mol-%) wurde in 0.5 mL THF abs. gelöst und anschließend auf 0°C gekühlt. Dann wurden 90 µL einer 1.1 M Diethylzink-Lösung (10 mol-%) zugegeben und die Mischung 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde zu einer auf -78°C gekühlten Suspension von 102 µL (1.0 mmol) frisch destilliertem Benzaldehyd (**59**), 268 µL (5.0 mmol) Nitromethan (**60**) und 100 mg Molsieb (4Å, 12 h getrocknet unter Vakuum bei 120°C) in 3 mL THF abs. tropfenweise zugegeben. Die Reaktionslösung wurde bei der entsprechenden Temperatur die angegebene Zeit gerührt. Die Mischung wurde mit 3 ml 0.5 M HCl-Lösung und 10 mL Diethylether versetzt. Anschließend wurde mit je 10 mL Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und die organische Phase über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand durch Säulenchromatographie (PE/EA 7:1) an Kieselgel gereinigt. Das Produkt wurde als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.11 (PE/EA 7:1). **¹H-NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.44-7.32 (m, 5 H), 5.47 (dd, *J* = 9.4, 3.2 Hz, 1 H), 4.62 (dd, *J* = 13.4, 9.4 Hz, 1 H), 4.51 (dd, *J* = 13.4, 3.2 Hz, 1 H), 2.82 (bs, 1 H).

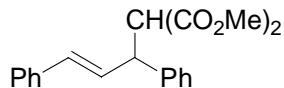
(S)-Phenylmethylsulfoxid (64)

Die angegebene Menge des Liganden wurde in 4 ml Dichlormethan abs. gelöst, mit der entsprechenden Menge des Metallsalzes versetzt und zehn Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden nacheinander 236 µL (2.0 mmol) Phenylmethylsulfid (**63**) und 248 µL (2.4 mmol) einer 30%igen H₂O₂-Lösung zugegeben. Die Mischung wurde die angegebene Zeit gerührt und danach mit 2 mL Wasser versetzt. Nach Trennung der Phasen wurde die

wässrige Phase mit 4 mL Dichlormethan extrahiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand durch Chromatographie (PE/Diethylether 1:2 → Ethylacetat) an Kieselgel gereinigt. Man erhielt das Produkt als farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = -11.6^\circ$ (c = 1.10, CHCl₃). $R_f = 0.28$ (EA). **1H-NMR** (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 7.69$ -7.60 (m, 2 H), 7.58-7.48 (m, 3 H), 2.73 (s, 3 H). **HPLC**:HPLC 335, Daicel Chiralcel OD,ODH, Heptan / 2-Propanol 90:10, 0.5 mL / min, UV 254nm. t_R : 27.3 min (R), 32.1 min (S), 7% ee.

2-(1,3-Diphenyl-allyl)-malonsäuredimethylester (67)

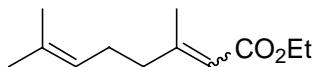


0.9 mg (2.5 μ mol, 0.5 mol-%) [Pd(allyl)Cl]₂ und 3.4 mg (5.5 μ mol) des Liganden wurden in 0.5 mL entgastem Dichlormethan abs. 30 Minuten gerührt. Dann wurde eine Lösung von 126 mg (0.5 mmol) 1,3-Diphenylallylacetat (**66**) in 1.5 mL entgastem Dichlormethan abs. zugegeben, gefolgt von 171 μ L (1.5 mmol) Malonsäuredimethylester, 370 μ L (1.5 mmol) BSA und einer Spatelspitze Kaliumacetat. Die Reaktionsmischung wurde zwei Stunden bei der angegebenen Temperatur gerührt. Nach Zugabe von 20 mL Diethylether wurde zweimal mit je 10 mL einer gesättigten NH₄Cl-Lösung extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit 20 mL Diethylether rückextrahiert und die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand durch Säulenchromatographie (PE/EA 5:1) an Kieselgel gereinigt. Man erhielt das Produkt als farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = -4.7^\circ$ (c = 1.32, CHCl₃). $R_f = 0.22$ (PE/EA 5:1). **1H-NMR** (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 7.37$ -7.19 (m, 10 H), 6.48 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H), 6.33 (dd, $J = 15.8$, 8.5 Hz, 1 H), 4.27 (dd, $J = 10.8$, 8.5 Hz, 1 H), 3.95 (d, $J = 10.9$ Hz, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 3.52 (s, 3 H). **HPLC**:HPLC 335, Daicel Chiralcel OD,ODH, Heptan / 2-Propanol 99.5:0.5, 0.5 mL / min, UV 254 nm. t_R : 44.5 min (R), 48.0 min (S), 20% ee.

3 Synthese α,β -ungesättigter Carbonylverbindungen

Ethylgeranat (85a)⁶



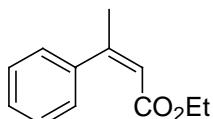
1.76 g (43.9 mmol) NaH wurden in 30 mL THF abs. suspendiert und auf 0°C gekühlt. Anschließend wurde eine Lösung von 9.84 g (43.9 mmol) Triethylphosphonoacetat in 50 mL THF abs. zugetropft, und die Mischung wurde weitere 30 Minuten bei 0°C gerührt. Dann wurde eine Lösung von 4.26 g (33.75 mmol) 6-Methyl-hept-5-en-2-on in 10 mL THF abs. zugetropft und die Reaktionsmischung eine Stunde bei 0°C und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Abkühlen wurden 200 mL Diethylether und 50 mL einer gesättigten NH₄Cl-Lösung zugegeben und die Mischung 3 mal mit je 30 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Die beiden Isomere wurden durch Säulenchromatographie (PE/Diethylether 98:2) voneinander getrennt. Man erhielt 3.47 g (17.7 mmol, 52%) des (*E*)-Isomers und 0.98 g (5.0 mmol, 15%) des (*Z*)-Isomers als farblose Öle.

(*E*)-Isomer:

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.68-5.60 (m, 1 H), 5.12-5.00 (m, 1 H), 4.14 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 2.18-2.08 (m, 7 H), 1.68 (s, 3 H), 1.60 (s, 3 H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H).

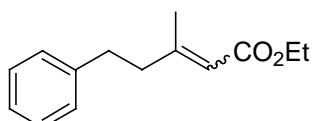
(*Z*)-Isomer:

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.68-5.60 (m, 1 H), 5.20-5.08 (m, 1 H), 4.14 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 2.67-2.56 (m, 2 H), 2.15 (q, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 1.88 (d, *J* = 1.4 Hz, 3 H), 1.68 (s, 3 H), 1.62 (s, 3 H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H).

cis- β -Methylzimtsäureethylester ((Z)-85b)

129 mg (5.36 mmol) NaH wurden in 20 mL THF abs. suspendiert und auf 0°C gekühlt. Anschließend wurden 1.72 g (5.36 mmol) Diphenylphosphonoacetat zugetropft, und die Mischung wurde weitere 30 Minuten bei 0°C gerührt. Dann wurde eine Lösung von 312 mg (4.87 mmol) Acetophenon in 10 mL THF abs. zugetropft, die Reaktionsmischung innerhalb von drei Stunden auf Raumtemperatur gebracht und noch eine Stunde bei 50°C gerührt. Nach dem Abkühlen wurden 5 mL einer gesättigten NH₄Cl-Lösung und 5 mL Wasser zugegeben und die Mischung wurde 3 mal mit je 25 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das die beiden Isomere enthaltende Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (PE/EA 40:1 → 20:1) gereinigt. Man erhielt 259 mg (1.36 mmol, 28%) des (Z)-Isomers als farbloses Öl und 464 mg (2.44 mmol, 50%) einer Mischung aus beiden Isomeren ((E)/(Z) 40:60). Eine erneute Reinigung des Isomerengemisches lieferte weitere 86 mg (0.45 mmol, 9%) des (Z)-Isomers.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.39-7.29 (m, 3 H), 7.23-7.17 (m, 2 H), 5.91 (s, 1 H), 4.00 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 2.18 (s, 3 H), 1.08 (t, J = 7.1 Hz, 3 H).

3-Methyl-5-phenylpent-2-ensäureethylester (85c)⁷

720 mg (18.0 mmol) NaH wurden in 15 mL THF abs. suspendiert und auf 0°C gekühlt. Anschließend wurden 4.03 g (18.0 mmol) Triethylphosphonoacetat zugetropft, und die Mischung wurde weitere 30 Minuten bei 0°C gerührt. Dann wurden 2.0 g (13.5 mmol) Benzylaceton zugetropft und die Reaktionsmischung eine Stunde bei 0°C und eine Stunde bei 70°C gerührt. Nach dem Abkühlen wurden 30 mL Wasser zugegeben und die Mischung drei mal mit je 20 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über

Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Die beiden Isomere wurden durch Säulenchromatographie (PE/Diethylether 20:1) voneinander getrennt. Man erhielt 2.3 g (10.5 mmol, 78%) des (*E*)-Isomers und 0.58 g (2.66 mmol, 20%) des (*Z*)-Isomers als farblose Öle.

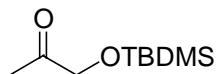
(*E*)-Isomer:

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.32\text{-}7.14$ (m, 5 H), 5.69 (s, 1 H), 4.14, (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 2.81-2.74 (m, 2 H), 2.47-2.40 (m, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H).

(*Z*)-Isomer:

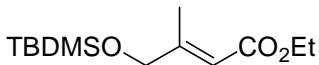
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.31\text{-}7.14$ (m, 5 H), 5.68 (s, 1 H), 4.12 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 2.94-2.88 (m, 2 H), 2.81-2.74 (m, 2 H), (m, 1.87 (s, 3 H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H).

1-(tert-Butyl-dimethyl-silyloxy)-propan-2-on (147)⁸



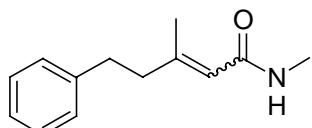
2.0 g (27.0 mmol) Hydroxyaceton wurden in 80 mL DMF gelöst und mit 2.2 g (32.4 mol) Imidazol und 39 mg (0.32 mmol) DMAP versetzt. Dann wurden 4.1 g (27.0 mmol) TBDMSCl zugegeben und die Mischung wurde 21 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wurden 75 mL Diethylether zugegeben, die Etherphase wurde abgetrennt und nacheinander mit Wasser, gesättigter Na_2CO_3 - und gesättigter NaCl -Lösung gewaschen. Nach Trocknen über MgSO_4 wurde das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (PE/EA 5:1) an Kieselgel gereinigt. Man erhielt 3.25 g (17.3 mmol, 64%) Produkt als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 ohne TMS): $\delta = 4.15$ (s, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 0.92 (s, 9 H), 0.09 (s, 6 H).

(E)-4-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-methyl-but-2-ensäureethylester ((E)-85e)⁹

228 mg (5.7 mmol) NaH wurden in 10 mL THF abs. suspendiert und auf 0°C gekühlt. Anschließend wurden 1.28 g (5.7 mmol) Triethylphosphonoacetat zugetropft, und die Mischung wurde weitere 30 Minuten bei 0°C gerührt. Dann wurden 569 mg (3.02 mmol) **91** zugetropft und die Reaktionsmischung zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wurden 40 mL Diethylether zugegeben und die Mischung 3 mal mit je 20 mL Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Die beiden Isomere wurden durch Säulenchromatographie (PE/Diethylether 30:1) voneinander getrennt. Man erhielt 427 mg (1.65 mmol, 55%) des (E)-Isomers und 205 mg (0.79 mmol, 26%) einer Mischung beider Isomere ((E)/(Z) 45:55) als farblose Öle.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ ohne TMS): $\delta = 6.01\text{-}5.95$ (m, 1 H), 4.16 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 4.12-4.08 (m, 2 H), 2.05 (s, 3 H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 0.92 (s, 9 H), 0.08 (s, 6 H). **HRMS** berechnet für [C₁₃H₂₈O₃Si + H⁺] 261.1886, gefunden 261.1889.

N,3-Dimethyl-5-phenylpent-2-enamid (90)¹⁰

Zu einer Lösung von 5.3 g (132.5 mmol) NaOH in 40 mL Wasser wurde eine Lösung von 2.9 g (13.3 mmol) (E)-(Z)-**85c** in 175 mL Ethanol zugegeben und die Mischung wurde 20 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionsmischung mit 2N HCl auf pH 3 gebracht und 3 mal mit je 100 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Die erhaltene rohe Säure wurde in 25 mL Dichlormethan gelöst, auf 0°C gekühlt und anschließend mit 1.88 g (14.8 mmol) Oxalylchlorid versetzt. Die Mischung wurde 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend wurde das Lösungsmittel entfernt. Der

Rückstand wurde in 10 mL THF abs. aufgenommen und zu einer eisgekühlten wässrigen Lösung von 1.77 g (57.0 mmol) Methylamin zugetropft. Nach 12 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurden 25 mL Wasser zugegeben und die wässrige Phase wurde 3 mal mit je 20 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Die beiden Isomere wurden durch Säulenchromatographie (PE/EA 1:5) an Kieselgel getrennt. Man erhielt 613 mg (3.02 mmol, 23%) des (*E*)-Isomers, 255 mg (1.25 mmol, 9%), des (*Z*)-Isomers und 1.09 g (5.36 mmol, 40%) einer Mischung beider Isomere ((*E*)/(*Z*) 55:45) als weiße Feststoffe. Eine erneute Trennung lieferte zusätzliche 343 mg (1.69 mmol, 13%) des (*E*)-Isomers und 152 mg (0.75 mmol, 6%) des (*Z*)-Isomers.

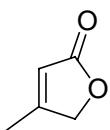
(*E*)-Isomer:

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.33-7.24 (m, 2 H), 7.23-7.12 (m, 3 H), 5.49 (q, J = 1.2 Hz, 1 H), 5.49-5.30 (bs, 1 H), 2.82 (d, J = 4.9 Hz, 3 H), 2.80-2.70 (m, 2 H), 2.43-2.33 (m, 2H), 2.20 (d, J = 1.3 Hz, 3 H).

(*Z*)-Isomer:

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.32-7.14 (m, 5 H), 5.56 (s, 1 H), 5.00-5.20, (bs, 1 H), 2.91-2.76 (m, 4 H), 2.75 (d, J = 4.9 Hz, 3 H), 1.83 (d, J = 1.4 Hz, 3 H).

4-Methyl-5H-furan-2-on (88a)¹¹

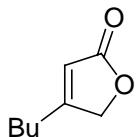


Zu einer Lösung von 4.86 g (83.7 mmol) frisch destilliertem Propionaldehyd in 45 mL einer 7:1 Mischung aus Dioxan/Wasser wurden 8.09 g (87.9 mmol) Glyoxalsäuremonohydrat und 11.37 g (92.0 mmol) Morpholinhydrochlorid zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 19 Stunden auf 100°C erhitzt, nach dem Abkühlen mit 5 mL 2N HCl versetzt und 3 mal mit je 50 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und nach dem Entfernen des Lösungsmittels erhielt man 9.4 g des Rohprodukts als braunes Öl, das ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wurde.

1.14 g (ca. 10.0 mmol) des Rohprodukts wurden in 16 mL Methanol gelöst, auf 0°C gekühlt und mit 378 mg (10.0 mmol) NaBH₄ versetzt. Die Mischung wurde 2.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit 2N HCl auf pH 2 gebracht und 3 mal mit je 20 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde entfernt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (PE/EA 1:1) an Kieselgel gereinigt. Man erhielt 547 mg (5.6 mmol, 56%) des Produkts als gelbliches Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.87-5.82 (m, 1 H), 4.73-4.69 (m, 2 H), 2.15-2.11 (m, 3 H).

4-Butyl-5H-furan-2-on (88b)⁸



Zu einer Lösung von 5.0 g (49.9 mmol) frisch destilliertem Hexanal in 25 mL einer 7:1 Mischung aus Dioxan/Wasser wurden 4.82 g (52.4 mmol) Glyoxalsäuremonohydrat und 6.8 g (54.9 mmol) Morpholinhydrochlorid zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 19 Stunden auf 100°C erhitzt, nach dem Abkühlen mit 5 mL 2N HCl versetzt und 3 mal mit je 50 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhielt man 7.96 g des Rohprodukts als braunes Öl, das ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wurde.

1.56 g (ca. 10.0 mmol) des Rohprodukts wurden in 16 mL Methanol gelöst, auf 0°C gekühlt und mit 378 mg (10.0 mmol) NaBH₄ versetzt. Die Mischung wurde 2.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit 2N HCl auf pH 2 gebracht und 3 mal mit je 20 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand durch Säulenchromatographie (PE/EA 7:3) an Kieselgel gereinigt. Man erhielt 738 mg (5.3 mmol, 53%) eines farblosen Öls als Produkt.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ = 5.84-5.79 (m, 1 H), 4.75-4.70 (m, 2 H), 2.44-2.35 (m, 2 H), 1.65-1.50 (m, 2 H), 1.46-1.31 (m 2 H), 0.93 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H).

4 Enantioselektive Reduktion α,β -ungesättigter Carbonylverbindungen

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die enantioselektive Reduktion von α,β -ungesättigten Estern (AAV3)

Zu 3.1 mg $\text{CoCl}_2 \cdot 6 \text{ H}_2\text{O}$ (0.013 mmol, 2.5 Mol-%) wurde eine Lösung von 4.5 mg (0.014 mmol) *ent*-**82c** in 0.5 mL Ethanol abs. gegeben und die Mischung zehn Minuten gerührt, bis eine blaue Lösung entstand. Dann wurde eine Lösung des ungesättigten Esters (0.5 mmol) in 0.5 mL Ethanol und 1.0 mL Diglyme abs. zugegeben und die Mischung auf 0°C gekühlt. 47.3 mg (1.25 mmol) NaBH_4 wurden portionsweise zugegeben, wobei sich die Reaktionsmischung rosa färbte. Nach Entfernen der Kühlung wurde die Mischung 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 10 mL Wasser wurde die Reaktionsmischung drei mal mit je 15 mL Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand durch Säulenchromatographie gereinigt.

Ethyl-(*R*)-citronellat ((*R*)-**86a**)

Gemäß AAV3 wurde (*E*)-**85a** zu der entsprechenden gesättigten Verbindung umgesetzt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/Diethylether 20:1) erhielt man 88 mg (0.44 mmol, 88%) eines farblosen Öls als Produkt.

$[\alpha]_D^{20} = +4.9^\circ$ ($c = 1.00, \text{CHCl}_3$). **1H-NMR** (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.13\text{-}5.04$ (m, 1 H), 4.12 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 2.30, (dd, $J = 14.5, 5.9$ Hz, 1 H), 2.10 (dd, $J = 14.5, 8.2$ Hz, 1 H), 2.04-1.88 (m, 3 H), 1.68 (s, 3 H), 1.60 (s, 3 H), 1.42-1.14 (m, 5 H), 0.94 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H). **GC**: HP 5890 A, Restek Rt- β DEX cst, Ofen 60 °C, Inj.: Split 250 °C, Det.: FID 300 °C, 150 kPa H_2 . **t_R**: 66.4 min (*R*), 69.3 min (*S*), 96% *ee*.

Ethyl-(S)-citronellat ((S)-86a)

Gemäß AAV3 wurde (Z)-(85a) zu der entsprechenden gesättigten Verbindung umgesetzt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/Diethylether 20:1) erhielt man 86 mg (0.43 mmol, 86%) eines farblosen Öls als Produkt.

$[\alpha]_D^{20} = -4.1^\circ$ (c = 1.00, CHCl₃). 96% *ee*.

(S)-3-Phenylbutansäureethylester ((S)-86b)

Gemäß AAV3 wurde (E)-85b zu der entsprechenden gesättigten Verbindung umgesetzt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EA 20:1) erhielt man 83 mg (0.43 mmol, 86%) eines farblosen Öls als Produkt.

$[\alpha]_D^{20} = +24.1^\circ$ (c = 1.00, CHCl₃). **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.33\text{-}7.14$ (m, 5 H), 4.07 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 3.35-3.21 (m, 1 H), 2.61 (dd, *J* = 15.0, 7.0 Hz, 1 H), 2.53 (dd, *J* = 15.0, 8.2 Hz, 1 H), 1.30 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 1.18 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H). **GC**: HP 5890 II, Restek Rt- β DEX cst, Ofen 55 °C, Inj.: Split 250 °C, Det.: FID 300-370 °C, 152 kPa H₂. **t_R**: 182.6 min (*S*), 192.8 min (*R*), 92% *ee*.

(R)-3-Phenylbutansäureethylester ((R)-86b)

Gemäß AAV3 wurde (Z)-85b zu der entsprechenden gesättigten Verbindung umgesetzt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EA 20:1) erhielt man 86 mg (0.45 mmol, 89%) eines farblosen Öls als Produkt.

$[\alpha]_D^{20} = -25.2^\circ$ (c = 1.00, CHCl₃). 94% *ee*.

(R)-3-Methyl-5-phenylpentansäureethylester ((R)-86c)

Gemäß AAV3 wurde **(E)-85c** zu der entsprechenden gesättigten Verbindung umgesetzt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EA 30:1) erhielt man 95 mg (0.43 mmol, 86%) eines farblosen Öls als Produkt.

$[\alpha]_D^{20} = +15.0^\circ$ (c = 1.00, CHCl_3). **$^1\text{H-NMR}$** (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.32\text{-}7.24$ (m, 2 H), 7.21-7.14 (m, 3 H), 4.13 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 2.74-2.53 (m, 2 H), 2.35 (dd, $J = 14.6, 6.0$ Hz, 1 H), 2.16 (dd, $J = 14.6, 6.6$ Hz, 1 H), 2.10-1.94 (m, 1 H), 1.74-1.60 (m, 1 H), 1.56-1.44 (m, 1 H), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 1.01 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H). **HPLC**: HP1090M, Daicel Chiralcel OB, Hexan / 2-Propanol 99:1, 0.3 mL / min, UV 254nm, 12 °C. t_R : 26.1 min (*S*), 28.9 min (*R*), 93% *ee*.

(S)-3-Methyl-5-phenylpentansäureethylester ((S)-86c)

Gemäß AAV3 wurde **(Z)-85c** zu der entsprechenden gesättigten Verbindung umgesetzt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EA 30:1) erhielt man 95 mg (0.43 mmol, 86%) eines farblosen Öls als Produkt.

$[\alpha]_D^{20} = -15.7^\circ$ (c = 1.00, CHCl_3). 97% *ee*.

(S)-4-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-methyl-butansäureethylester ((S)-86e)

Gemäß AAV3 wurde **(E)-85e** zu der entsprechenden gesättigten Verbindung umgesetzt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EA 30:1) erhielt man 110 mg (0.42 mmol, 85%) eines farblosen Öls als Produkt.

$[\alpha]_D^{20} = -5.2^\circ$ (c = 1.00, CHCl_3). **$^1\text{H-NMR}$** (300 MHz, CDCl_3 ohne TMS): $\delta = 4.12$ (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 3.49 (dd, $J = 9.8, 5.4$ Hz, 1 H), 3.40 (dd, $J = 9.8, 6.3$ Hz, 1 H), 2.54-2.39 (m, 1 H), 2.21-2.01 (m, 2 H), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 0.93 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H), 0.89 (s, 9 H), 0.03 (s, 6 H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 Hz, CDCl_3): $\delta = 173.3, 67.4, 60.1, 38.2, 33.1, 25.9, 18.3, 16.5, 14.3, -5.4$.

IR (KBr): 2957, 2930, 2858, 17.37, 1470 cm^{-1} . **HRMS** [$\text{C}_{13}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Si} + \text{H}^+$]: berechnet 261.1886, gefunden 261.1889.

Zur Bestimmung des *ee*-Wertes wurde der Alkohol entschützt, mittels *p*-Toluolsulfonsäure in Methanol zum korrespondierenden Lacton zyklisiert und durch Säulenchromatographie (PE/EA 4:1) gereinigt.

$[\alpha]_D^{20} = -22.2^\circ$ ($c = 1.00, \text{CHCl}_3$). **GC**: HP 5890 A, Restek Rt- β DEX cst, Ofen 120 $^\circ\text{C}$, Inj.: Split 250 $^\circ\text{C}$, Det.: FID 300 $^\circ\text{C}$, 150 kPa H_2 . t_R : 14.2 min (*R*), 14.5 min (*S*). 95% *ee*.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die enantioselektive Reduktion von α,β -ungesättigten Lactonen (AAV4)

Zu 3.1 mg $\text{CoCl}_2 \cdot 6 \text{ H}_2\text{O}$ (0.013 mmol, 2.5 Mol-%) wurde eine Lösung von 4.5 mg (0.014 mmol) *ent*-**82c** in 0.5 mL Ethanol abs. gegeben und die Mischung zehn Minuten gerührt, bis eine blaue Lösung entstand. Dann wurde eine Lösung des ungesättigten Lactons (0.5 mmol) in 0.5 mL Ethanol zugegeben und die Mischung auf 0 $^\circ\text{C}$ gekühlt. 18.9 mg (0.5 mmol) NaBH_4 wurden portionsweise zugegeben, wobei sich die Reaktionsmischung rosa färbte. Nach Entfernen der Kühlung wurde die Mischung die angegebene Zeit bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 2 mL 2N HCl und 5 mL Wasser wurde die Reaktionsmischung drei mal mit je 20 mL Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand durch Säulenchromatographie gereinigt.

(*R*)-Dihydro-4-methyl-furan-2-on (**89a**)

Gemäß AAV4 wurde **88a** innerhalb von 24 Stunden zu der entsprechenden gesättigten Verbindung umgesetzt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EA 4:1) erhielt man 27 mg (0.27 mmol, 54%) eines farblosen Öls als Produkt.

$[\alpha]_D^{20} = +18.9^\circ$ ($c = 0.60, \text{CHCl}_3$). **$^1\text{H-NMR}$** (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.40$ (dd, $J = 8.8, 7.3 \text{ Hz}$, 1 H), 3.86 (dd, $J = 8.8, 6.4 \text{ Hz}$, 1 H), 2.73-2.55 (m, 2 H), 2.20-2.05 (m, 1 H), 1.15 (d, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 3 H). **GC**: HP 5890 A, Restek Rt- β DEX cst, Ofen 120 $^\circ\text{C}$, inj.: split 250 $^\circ\text{C}$, det.: FID 300 $^\circ\text{C}$, 70 kPa H_2 . t_R : 14.4 min (*R*), 15.7 min (*S*), 86% *ee*.

(R)-Butyl-dihydro-furan-2-on (89b)

Gemäß AAV4 wurde **88b** innerhalb von vier Stunden zu der entsprechenden gesättigten Verbindung umgesetzt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EA 4:1) erhielt man 46 mg (0.32 mmol, 65%) eines farblosen Öls als Produkt.

$[\alpha]_D^{20} = +5.6^\circ$ (c = 1.00, CHCl_3). **$^1\text{H-NMR}$** (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.41$ (dd, $J = 9.0, 7.3$ Hz, 1 H), 3.92, (dd, $J = 9.0, 7.1$ Hz, 1 H), 2.68-2.45 (m, 2 H), 2.27-2.10 (m, 1 H), 1.53-1.42 (m, 2 H), 1.38-1.21 (m, 4 H), 0.90 (t, $J = 6.8$ Hz, 3 H). **GC**: HP 5890 II, Restek Rt- β DEX cst, Ofen 140 °C, inj.: split 250 °C, det.: FID 350 °C, 150 kPa H_2 . **t_R** : 25.7 (*R*), 27.5 (*S*), 86% *ee*.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die enantioselektive Reduktion von α,β -ungesättigten Amiden (AAV5)

Zu 3.1 mg $\text{CoCl}_2 \cdot 6 \text{ H}_2\text{O}$ (0.013 mmol, 2.5 Mol-%) wurde eine Lösung von 4.5 mg (0.014 mmol) *ent*-**82c** in 0.5 mL Ethanol abs. gegeben und die Mischung zehn Minuten gerührt, bis eine blaue Lösung entstand. Dann wurde eine Lösung des ungesättigten Amids (0.5 mmol) in 0.5 mL Ethanol und 1.0 mL Diglyme abs. zugegeben und die Mischung auf 0°C gekühlt. 47.3 mg (1.25 mmol) NaBH_4 wurden portionsweise zugegeben, wobei sich die Reaktionsmischung rosa färbte. Nach Entfernen der Kühlung wurde die Mischung 72 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 10 mL Wasser wurde die Reaktionsmischung drei mal mit je 20 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 10 mL Eiswasser und dre mal mit je 10 mL gesättigter NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand durch Säulenchromatographie gereinigt.

(R)-N,3-Dimethyl-5-phenylpentanamid (R)-91

Gemäß AAV5 wurde (E)-90 zu der entsprechenden gesättigten Verbindung umgesetzt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EA 1:5) erhielt man 83 mg (0.40 mmol, 81%) eines farblosen Öls als Produkt.

Smp. 68-70 °C. $[\alpha]_D^{20} = +17.3^\circ$. (c = 1.00, CHCl_3). **$^1\text{H-NMR}$** (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.31\text{-}7.23$ (m, 2 H), 7.21-7.13 (m, 3 H), 5.6-5.2 (bs, 1 H), 2.79 (d, $J = 4.8$ Hz, 3 H), 2.75-2.50 (m, 2 H), 2.28-2.13 (m, 1 H), 2.10-1.91 (m, 2 H), 1.75-1.60 (m, 1 H), 1.55-1.40, (m, 1 H), 1.00 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H).

Bestimmung des *ee*-Wertes

40.4 mg (0.197 mmol) des reduzierten Amids wurden in einem dickwandigen Stickstoffkolben mit 2 mL 25%iger Schwefelsäure versetzt. Der Kolben wurde evakuiert (0.1 Torr) und für 36 Stunden auf 140°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Mischung mit 2N NaOH auf pH 14 gebracht und 3 mal mit je 50 mL Diethylether gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit 2N HCl auf pH 2 gebracht und drei mal mit je 100 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden drei mal mit je 50 mL gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Die nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltenen 36.4 mg (0.189 mmol, 96%) der rohen Säure wurden in 1 mL Benzol gelöst, mit 71.2 mg (0.56 mmol) Oxalylchlorid versetzt und die Mischung wurde zwei Stunden auf 80°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Lösungsmittel entfernt, der Rückstand in 1 mL Diethylether aufgenommen, mit 67.9 mg (0.56 mmol) (S)-Phenylethylamin versetzt und zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 100 mL Diethylether wurde die Mischung drei mal mit je 50 mL 2N HCl gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhielt man das entsprechende (S)-Phenylethylamid in quantitativer Ausbeute.

GC: HP 5890 A, Phenomenex ZB-1a, Ofen 125-130 °C, inj.: split 250 °C, det.: FID 300 °C, 150 kPa H_2). **t_R :** 81.3 (R), 83.7 min (S), 93% *ee*.

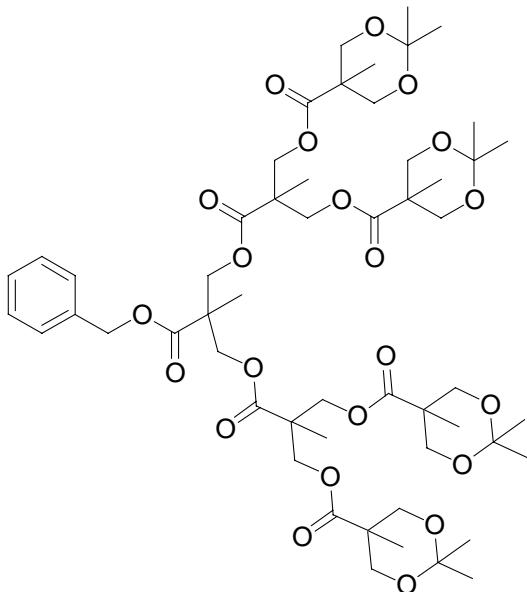
(S)-N,3-Dimethyl-5-phenylpentanamid ((S)-91)

Gemäß AAV5 wurde (Z)-**90** zu der entsprechenden gesättigten Verbindung umgesetzt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EA 1:5) erhielt man 90 mg (0.44 mmol, 88%) eines farblosen Öls als Produkt.

$[\alpha]_D^{20} = -17.9^\circ$ (c = 1.00, CHCl₃). 95% *ee*.

5 Aufbau Dendrimer-gebundener Azabis(oxazoline)

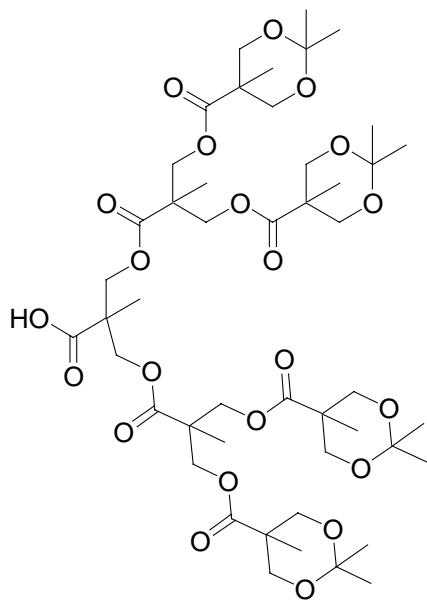
(OH)₄-[G#3]-CO₂CH₂C₆H₅ (109)



1.76 g (10.1 mmol, 1.05 eq pro OH-Gruppe) **103**, 1.10 (2.41 mmol) **107** und 566 mg (1.93 mmol, 0.2 eq pro OH-Gruppe) 4-(Dimethylamino)pyridinium-*para*-toluolsulfonat (DPTS) wurden in 30 mL Dichlormethan abs. gelöst. Dann wurden 2.48 g (12.05 mmol, 1.25 eq pro OH-Gruppe) DCC zugegeben und die Mischung wurde 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Filtrieren über eine Glasfritte wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (PE/EA 4:1 → 2:1 → 1:1) an Kieselgel gereinigt. Man erhielt 1.82 g (1.68 mmol, 70%) des Produkts als Feststoff.

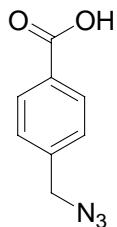
¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.38-7.30 (m, 5 H), 5.16 (s, 2 H), 4.50-4.20 (m, 12 H), 4.14 (d, J = 11.8 Hz, 8 H), 3.61 (d, J = 12.3 Hz, 8 H), 1.41 (s, 12 H), 1.34 (s, 12 H), 1.27 (s, 3 H), 1.19 (s, 6 H), 1.13 (s, 12 H). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 173.50, 171.96, 171.86, 135.37, 128.72, 128.56, 128.49, 98.11, 67.21, 65.99, 65.94, 64.89, 46.81, 46.70, 42.04, 25.25, 22.01, 18.51, 17.59. **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3320 cm⁻¹, 2993, 2940, 2880, 1735, 1505, 1475, 1458, 1372, 1240, 1218, 1155, 1125, 1082, 831, 521. **MS** (ESI): m/z (%) = 1098.7 (100) [M + NH₄⁺], 1081.6 (10) [MH⁺], 558.5 (50) [M + 2 NH₄⁺].

[G#3]-Dendron (110)



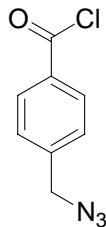
1.7 g (1.57 mmol) **109** wurden in 40 mL Ethylacetat gelöst und mit 170 mg (0.16 mmol) Pd/C versetzt. Die Reaktionsmischung wurde unter H₂-Athmosphäre fünf Stunden gerührt und anschließend wurde der Katalysator abfiltriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhielt man 1.56 g (1.57 mmol, 100%) des Produkts als farbloses Öl, das nach einiger Zeit kristallisierte.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 4.43-4.22 (m, 12 H), 4.17 (d, J = 11.9 Hz, 8 H), 3.62 (d, J = 12.1 Hz, 8 H), 1.42 (s, 12 H), 1.36 (s, 12 H), 1.31-1.26 (m, 9 H), 1.10 (d, J = 2.9 Hz, 12 H).
¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 173.51, 173.10, 171.76, 98.49, 66.32, 65.96, 65.30, 46.72, 46.49, 42.20, 26.14, 21.22, 18.48, 17.72. **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3198 cm⁻¹, 2992, 2938, 2879, 1736, 1475, 1372, 1240, 1221, 1157, 1124, 1080, 832, 520. **MS** (ESI): m/z (%) = 1008.6 (100) [M + NH₄⁺], 513.4 (35) [M + 2 NH₄⁺].

4-Azidomethylbenzoësäure (117)¹²

Eine Mischung von 3.0 g (14.0 mmol) 4-(Brommethyl)-benzoësäure (**116**) und 3.0 g (46.0 mmol) Natriumazid in 100 mL Ethanol wurde über Nacht zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurden 100 mL Wasser zugegeben und 30 Tropfen konzentrierte HCl zugetropft. Das Lösungsmittel wurde entfernt, der Rückstand wurde drei mal mit je 50 mL Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhielt man 2.4 g (13.5 mmol, 97%) des Produkts als weißen Feststoff.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ = 13.01 (s, 1 H), 7.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 7.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 4.57 (s, 2 H). **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3357 cm⁻¹, 2980, 2904, 2838, 2665, 2547, 2228, 2108, 1682, 1608, 1423, 1292, 1177, 936, 753, 543.

4-Azidomethylbenzoësäurechlorid (118)

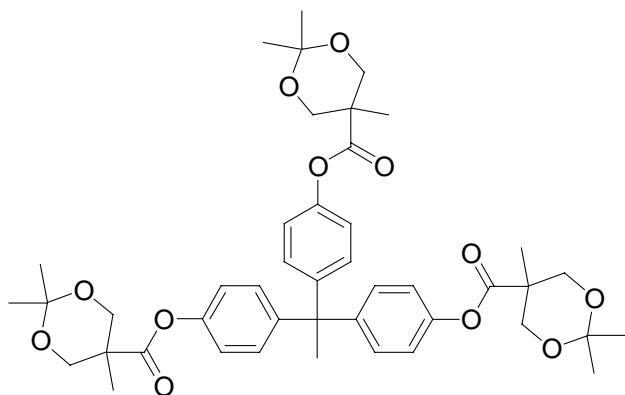
Aus 725 μ L (10.0 mmol) SO₂Cl₂ und 1.19 g (10.0 mmol) Benzotriazol in 20 mL Dichlormethan abs. wurde eine Stammlösung hergestellt. Dann wurden 15 mL (7.5 mmol) dieser Mischung zu einer Lösung von 1.06 g (6.0 mmol) 4-Azidomethylbenzoësäure (**117**) in 120 mL Dichlormethan abs. zugetropft und die Reaktionsmischung 15 Minuten gerührt. Das ausgefallene Hydrochlorid des Benzotriazols wurde mittels einer Glasfritte abgesaugt und die organische Phase wurde mit 2.0 g MgSO₄-Hydrat versetzt und 20 Minuten gerührt. Nach

Abfiltrieren und Entfernen des Lösungsmittels erhielt man 1.0 g (5.1 mmol, 85%) des rohen Säurechlorids als farbloses Öl, welches ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt wurde.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Kupplung der Dendrimeräste an den Kern AAV6

Die entsprechenden Mengen der Dendrimeräste (1.2 eq pro OH-Gruppe), des Kernmoleküls **111** (1 eq) und DPTS (1 eq pro OH Gruppe) wurden in der angegebenen Menge Dichlormethan abs. gelöst, mit DCC (1.33 eq pro OH-Gruppe) versetzt und die angegebene Zeit bei Raumtemperatur gerührt. Nach Absaugen über eine Glasfritte wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt.

[G#1]-Acetonid-Dendrimer (**112**)



Gemäß AAV6 wurden 1.25 g (7.2 mmol, 1.2 eq pro OH-Gruppe) Isopropyliden-2,2-bis(methoxy)propionsäure (**103**), 612 mg (2.0 mmol) 1,1,1-Tris(hydroxyphenyl)ethan (**111**) und 1.96 g (6.0 mmol, 1 eq pro OH-Gruppe) DPTS in 30 mL Dichlormethan abs. mit 1.60 g (8.0 mmol) DCC innerhalb von 15 Stunden umgesetzt. Nach Reinigung mittels Säulenchromatographie (PE/EA 4:1 → 2:1) erhielt man 1.34 g (1.73 mmol, 87%) des Produkts als glasartigen Feststoff.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.09 (d, *J* = 8.9 Hz, 6 H), 6.99 (d, *J* = 8.9 Hz, 6 H), 4.32 (d, *J* = 11.9 Hz, 6 H), 3.76 (d, *J* = 11.9 Hz, 6 H), 2.16 (s, 3 H), 1.47 (s, 9 H), 1.43 (s, 9 H), 1.34 (s, 9 H). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 172.98, 148.90, 146.19, 129.68, 120.86, 98.25,

66.08, 51.64, 42.30, 24.97, 22.44, 18.54. **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3075 cm⁻¹, 2990, 2939, 2874, 1754, 1505, 1457, 1374, 1207, 1170, 1078, 829, 521. **MS** (ESI): *m/z* (%) = 792.4 (100) [M + NH₄⁺].

[G#2]-Acetonid-Dendrimer (**114**)

Gemäß AAV6 wurden 1.79 g (4.0 mmol) **108**, 340 mg (1.1 mmol) 1,1,1-Tris(hydroxyphenyl)ethan (**111**) und 1.09 g (3.33 mmol) DPTS in 15 mL Dichlormethan abs. mit 888 mg (4.44 mmol) DCC innerhalb von 15 Stunden umgesetzt. Nach Reinigung mittels Säulenchromatographie (PE/EA 4:1 → 2:1 → 1:1) erhielt man 1.61 g (1.01 mmol, 91%) des Produkts als Feststoff.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.07 (d, *J* = 8.9 Hz, 6 H), 6.97 (d, *J* = 8.9 Hz, 6 H), 4.46 (s, 12 H), 4.18 (d, *J* = 11.9 Hz, 12 H), 3.64 (d, *J* = 12.1 Hz, 12 H), 2.14 (s, 3 H), 1.44 (s, 9 H), 1.42 (s, 18 H), 1.34 (s, 18 H), 1.15 (s, 18 H). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 173.62, 171.34, 148.64, 146.32, 129.75, 120.82, 98.17, 66.01, 65.32, 51.66, 47.19, 42.16, 25.41, 21.84, 18.58, 17.78. **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3061 cm⁻¹, 2992, 2940, 2876, 1743, 1504, 1374, 1219, 1155, 1082, 830, 520. **MS** (ESI): *m/z* (%) = 1609.1 (48) [M + NH₄⁺], 813.6 (100) [M + 2 NH₄⁺].

[G#3]-Acetonid-Dendrimer (**115**)

Gemäß AAV6 wurden 1.49 g (1.41 mmol) **110**, 120 mg (0.39 mmol) 1,1,1-Tris(hydroxyphenyl)ethan (**111**) und 344 mg (1.17 mmol) DPTS in 10 mL Dichlormethan abs. mit 312 mg (1.56 mmol) DCC innerhalb von 15 Stunden umgesetzt. Nach Reinigung mittels Säulenchromatographie (PE/EA 4:1 → 2:1 → 1:1 → 1:2) erhielt man 1.14 g (0.35 mmol, 91%) des Produkts als Feststoff.

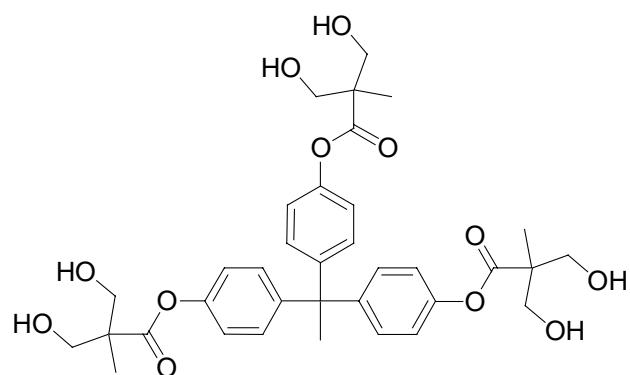
¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.10 (d, *J* = 8.9 Hz, 6 H), 6.96 (d, *J* = 8.9 Hz, 6 H), 4.45-4.28 (m, 36 H), 4.13 (d, *J* = 11.8 Hz, 24 H), 3.60 (d, *J* = 11.9 Hz, 24 H), 2.15 (s, 3 H), 1.45-1.36 (m, 45 H), 1.33 (s, 36 H), 1.29 (s, 18 H), 1.11 (s, 36 H). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 173.51, 171.90, 170.81, 148.52, 146.39, 129.84, 120.76, 98.10, 65.99, 65.94, 64.92, 51.69, 47.00, 46.91, 42.05, 25.35, 21.96, 18.49, 17.77. **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2992 cm⁻¹, 2878, 1741, 1504,

1458, 1374, 1254, 1219, 1120, 1082, 831, 520. **MS (ESI):** m/z (%) = 1630.8 (100) [M + 2 NH₄⁺], 1093.2 (65) [M + 3 NH₄⁺].

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Entschützung der Acetonid-Dendrimere AAV7.

Das Dendrimer wurde in der angegebenen Menge Methanol suspendiert, mit Dowex 50W-X2 versetzt und solange bei 50°C gerührt, bis nach DC-Kontrolle kein Edukt mehr detektierbar war. Nach Abfiltrieren über eine Glasfritte wurde das Lösungsmittel entfernt und das kristalline Produkt am Hochvakuum getrocknet.

[G#1]-Dendrimer (113a)



Gemäß AAV7 wurden 1.20 g (1.55 mmol) **112** in 15 mL Methanol mit einem halben Teelöffel Ionentauscher innerhalb von drei Stunden umgesetzt. Nach Aufarbeitung erhielt man 1.01 g (1.54 mmol, 99%) eines gelblichen Feststoffes als Produkt.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ = 7.08 (d, J = 8.9 Hz, 6 H), 7.02 (d, J = 8.9 Hz, 6 H), 5.2-4.4 (bs, 6 H), 3.66 (d, J = 10.4 Hz, 6 H), 3.52 (d, J = 10.4 Hz, 6 H), 2.14 (s, 3 H), 1.19 (s, 9 H). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 75.5 MHz): 173.48, 148.86, 145.64, 129.04, 121.19, 63.86, 51.13, 50.74, 30.28, 16.78. **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3400 cm⁻¹, 2979, 2941, 2884, 1745, 1504, 1202, 1171, 1117, 1040, 901. **MS (ESI):** m/z (%) = 672.4 (100) [M + NH₄⁺].

[G#2]-Dendrimer (113b)

Gemäß AAV7 wurden 1.48 g (0.93 mmol) **114** in 50 mL Methanol mit 1.5 Teelöffeln Ionentauscher innerhalb von drei Stunden umgesetzt. Nach Aufarbeitung erhielt man 1.23 g (0.91 mmol, 98%) des kristallinen Produkts.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ = 7.15-7.05 (m, 12 H), 4.90-4.00 (m, 24 H), 3.50 (d, J = 10.4 Hz, 12 H), 3.42 (d, J = 10.3 Hz, 12 H), 2.17 (s, 3 H), 1.33 (s, 9 H), 1.05 (s, 18 H). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 75.5 MHz): 174.09, 171.36, 148.40, 146.08, 129.26, 121.15, 65.05, 63.72, 51.20, 50.36, 46.58, 30.24, 17.02, 16.70. **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3428 cm⁻¹, 2978, 2943, 2885, 1734, 1505, 1469, 1204, 1170, 1115, 1039, 903. **MS** (ESI): m/z (%) = 1368.9 (15) [M + NH₄⁺], 685.0 (100) [MH⁺ + NH₄⁺].

[G#3]-Dendrimer (113c)

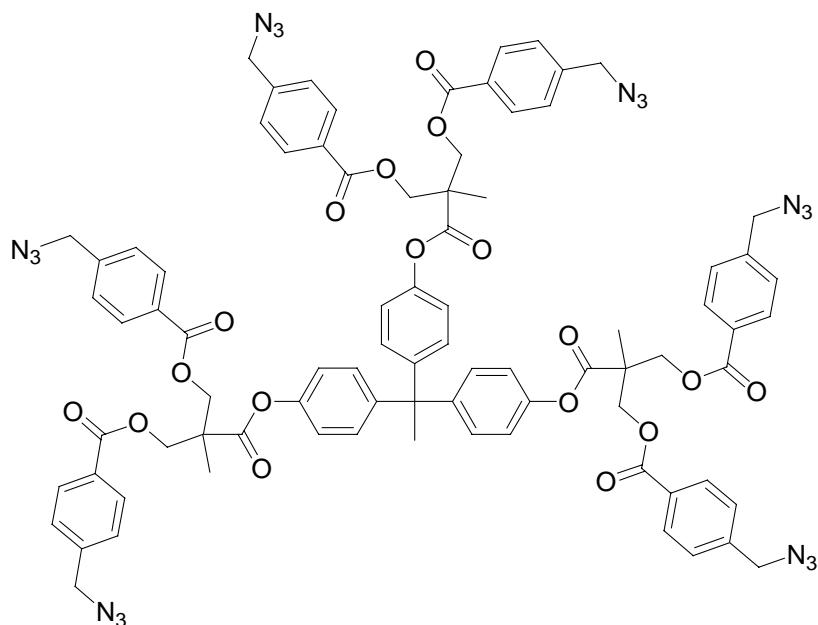
Gemäß AAV7 wurden 1.10 g (0.34 mmol) **115** in 50 mL Methanol mit zwei Teelöffeln Ionentauscher innerhalb von drei Stunden umgesetzt. Nach Aufarbeitung erhielt man 887 mg (0.32 mmol, 95%) eines gelben Feststoffes als Produkt.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ = 7.20-7.00 (m, 12 H), 4.80-4.25 (m, 36 H), 4.20-4.00 (m, 24 H), 3.45 (d, J = 10.6 Hz, 24 H), 3.39 (d, J = 10.4 Hz, 24 H), 2.15 (s, 3 H), 1.33 (s, 9 H), 1.19 (s, 18 H), 1.00 (s, 36 H). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 75.5 MHz): 173.98, 171.79, 170.83, 148.19, 146.10, 129.35, 120.92, 65.46, 64.45, 63.56, 51.23, 50.18, 46.45, 46.27, 17.07, 16.87, 16.61. **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3440 cm⁻¹, 2978, 2944, 2886, 1735, 1505, 1472, 1376, 1214, 1170, 1120, 1039, 906. **MS** (ESI): m/z (%) = 1390.0 (85) [M + 2 NH₄⁺], 1381.5 (100) [MH⁺ + NH₄⁺], 932.8 (70) [M + 3 NH₄⁺].

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Kupplung der Dendrimere mit dem Linker AAV8

Das Dendrimer, DMAP (1 eq pro OH-Gruppe), und NEt_3 abs. (1.45 eq pro OH-Gruppe) wurden in Dichlormethan abs. gelöst und auf 0°C gekühlt. Dann wurde eine Lösung von **118** in Dichlormethan abs. zugetropft und die Mischung eine Stunde bei 0°C gerührt. Nach Entfernen der Kühlung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt.

[G#1]-Linker (**119a**)



Gemäß AAV 8 wurden 164 mg (0.25 mmol) **113a** mit 31 mg (0.25 mmol) DMAP, 301 μL (2.18 mmol) NEt_3 und 367 mg (1.88 mmol) **118** in 15 mL Dichlormethan umgesetzt. Nach Aufreinigung durch Kieselgelchromatographie (PE/EA 5:1 → 3:1 → 3:2) erhielt man 358 mg (0.22 mmol, 88%) eines Feststoffes als Produkt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 12 H), 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 12 H), 7.03 (d, J = 8.9 Hz, 6 H), 6.91 (d, J = 8.9 Hz, 6 H), 4.71 (s, 12 H), 4.41 (s, 12 H), 2.09 (s, 3 H), 1.59 (s, 9 H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (CDCl_3 , 75.5 MHz): 171.53, 165.53, 148.61, 146.33, 140.99, 130.21, 127.78, 129.33, 128.14, 120.76, 66.26, 54.22, 51.64, 47.24, 18.11. **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3065 cm^{-1} , 2982, 2931, 2102, 1754, 1724, 1611, 1504, 1416, 1267, 1204, 1169, 1101, 1017, 752, 710. **MS** (ESI): m/z (%) = 1627.0 (40) [$\text{M} + \text{NH}_4^+$], 396.4 (100). **MALDI-TOF**: $[\text{M} + \text{Ag}]^+$ = 1717.4.

[G#2]-Linker (119b)

Gemäß AAV8 wurden 270 mg (0.20 mmol) **113b**, 24 mg (0.20 mmol) DMAP, 482 μ L (3.48 mmol) NEt₃ und 587 mg (3.00 mmol) **118** in 10 mL Dichlormethan umgesetzt. Nach Aufreinigung durch Kieselgelchromatographie (PE/EA 5:1 \rightarrow 2:1 \rightarrow 3:2) erhielt man 338 mg (0.10 mmol, 50%) eines Feststoffes als Produkt.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.96 (d, J = 8.1 Hz, 24 H), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 24 H), 6.96 (d, J = 9.0 Hz, 6 H), 6.90 (d, J = 9.0 Hz, 6 H), 4.54 (s, 24 H), 4.44 (s, 12 H), 4.36 (s, 24 H), 2.04 (s, 3 H), 1.38 (s, 18 H), 1.34 (s, 9 H). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 75.5 MHz): 172.02, 170.83, 165.45, 148.43, 146.28, 140.92, 130.20, 129.74, 129.29, 128.07, 120.63, 65.98, 65.66, 54.16, 51.56, 46.98, 46.88, 18.06, 16.72. **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3067 cm⁻¹, 2982, 2960, 2102, 1718, 1612, 1504, 1415, 1264, 1102, 1016, 752. **MS** (ESI): m/z (%) = 3279.0 (5) [M + NH₄⁺], 1648.6 (100) [M + 2 NH₄⁺]. **MALDI-TOF**: [M + Ag]⁺ = 3369.1.

[G#3]-Linker (119c)

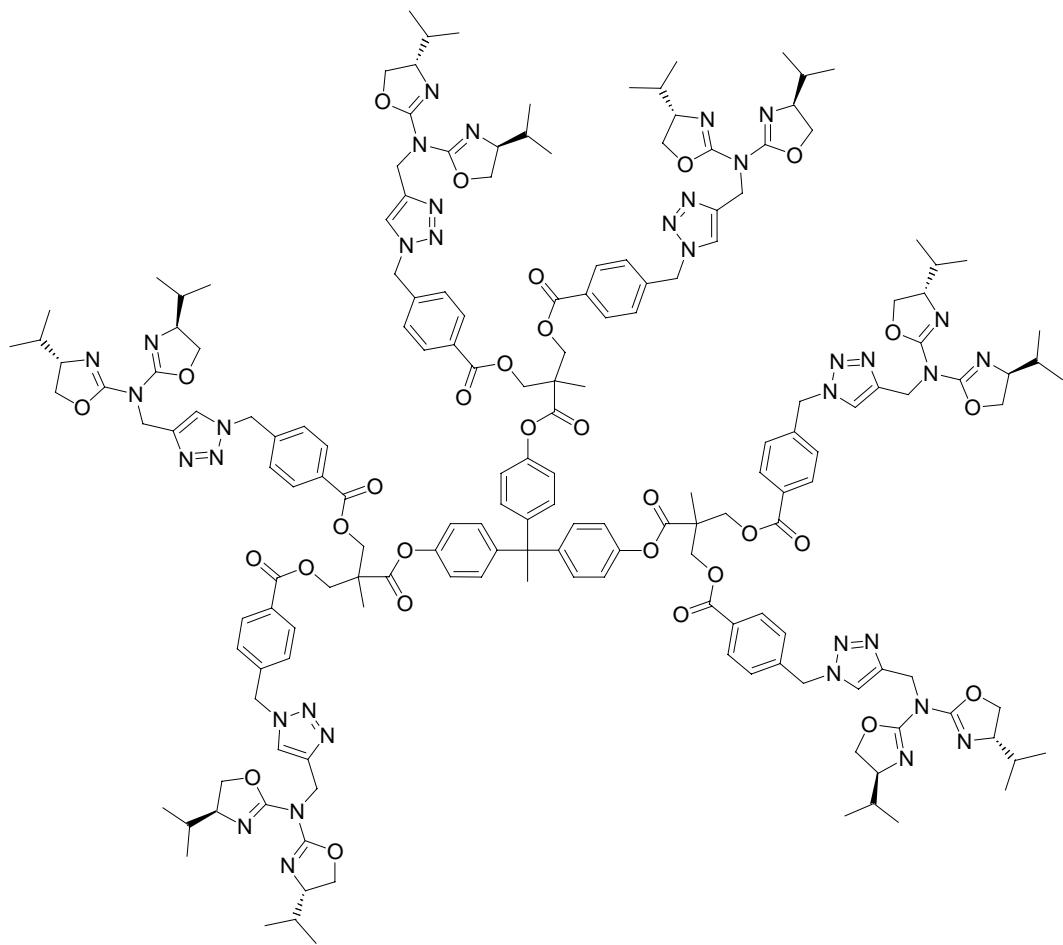
Gemäß AAV8 wurden 275 mg (0.10 mmol) **113c**, 12 mg (0.10 mmol) DMAP, 482 μ L (3.48 mmol) NEt₃ und 587 mg (3.00 mmol) **118** in 10 mL Dichlormethan umgesetzt. Nach Aufreinigung durch Kieselgelchromatographie (PE/EA 5:1 \rightarrow 2:1 \rightarrow 3:2) erhielt man 369 mg (0.056 mmol, 56%) eines Feststoffes als Produkt.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.94 (d, J = 8.2 Hz, 44 H), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 44 H), 7.05 (d, J = 8.8 Hz, 6 H), 6.90 (d, J = 8.7 Hz, 6 H), 4.62-4.18 (m, 130 H), 2.03 (s, 3 H), 1.32 (s, 36 H), 1.27 (s, 9 H), 1.18 (s, 18 H). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 75.5 MHz): 171.91, 171.39, 170.67, 165.41, 148.49, 140.92, 130.15, 129.75, 129.32, 128.05, 126.06, 120.75, 65.90, 65.62, 65.40, 54.13, 46.84, 46.77, 46.70, 17.94, 17.56, 17.48. **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3055 cm⁻¹, 2985, 2962, 2103, 1719, 1612, 1466, 1416, 1267, 1103, 1016, 753. **MS** (ESI): m/z (%) = 2206.8 (100) [M + 3 NH₄⁺].

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur 1,3-dipolaren Kupplung der Liganden mit den Dendrimeren AAV9

Das entsprechende Dendrimer, Ligand **97** (1.5 eq pro Azid-Gruppe) und NEt_3 (30 Mol-% bzgl. Ligand) abs. wurden unter N_2 -Atmosphäre in entgastem THF abs. gelöst. Anschließend wurde CuBr (10 mol-% bzgl. Ligand) zugegeben und die Mischung bei 30°C über Nacht gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in 10 mL Dichlormethan aufgenommen und mit jeweils 5 mL einer 1N EDTA-Lösung ausgeschüttelt, bis die wässrige Phase farblos blieb. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit 15 mL Dichlormethan rückextrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels blieb ein bräunliches Öl zurück. Zur Abtrennung des überschüssigen Liganden wurde das Öl in möglichst wenig Dichlormethan gelöst und unter starkem Rühren zu 25 mL Pentan zugetropft. Das Lösungsmittel wurde von dem dabei erhaltenen Feststoff abdekantiert und der Feststoff wurde noch zweimal mit Pentan gewaschen. Nach Trocknen am Hochvakuum erhielt man das Produkt als braunen Feststoff.

[G#1]-Ligand (120a)



Gemäß AAV9 wurden 100 mg (62.0 μ mol) **119a**, 155 mg (558.0 μ mol) **97**, 23 μ L (166.0 μ mol) NEt₃ und 8 mg (56.0 μ mol) CuBr umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Reinigung erhielt man 128 mg (39.0 μ mol, 63%) des Produkts als braunen Feststoff.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 12 H), 7.57 (s, 6 H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 12 H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 6 H), 6.91 (d, J = 8.5 Hz, 6 H), 5.53 (s, 12 H), 5.10 (dd, J = 23.4, 15.4 Hz, 12 H), 4.67 (s, 12 H), 4.38-4.24 (m, 12 H), 4.12-4.00 (m, 12H), 3.88-3.75 (m, 12 H), 2.10 (s, 3 H), 1.73-1.45 (m, 21 H), 0.82 (d, J = 6.7 Hz, 36 H), 0.74 (d, J = 6.6 Hz, 36 H). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 75.5 MHz): 171.37, 165.25, 156.82, 148.58, 146.33, 145.06, 140.23, 130.33, 129.78, 129.68, 128.00, 123.18, 120.75, 71.52, 69.85, 66.07, 53.48, 47.19, 45.12, 32.78, 26.51, 18.66, 18.05, 17.72. **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3145 cm⁻¹, 3065, 2960, 2873, 1726, 1641, 1466, 1423, 1266, 1100, 1018, 751. **MS** (ESI): m/z (%) = 819.4 (45) [M + 4 H⁺], 655.7 (88) [M + 5 H⁺], 633.5 (100). **MALDI-TOF**: [M + Ag]⁺ = 3382.3.

[G#2]-Ligand (120b)

Gemäß AAV9 wurden 101 mg (31.0 μmol) **119b**, 155 mg (558.0 μmol) **97**, 23 μL (166.0 μmol) NEt_3 und 8 mg (56.0 μmol) CuBr umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Reinigung erhielt man 184 mg (28.0 μmol , 90%) des Produkts als braunen Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 8.12-7.72 (m, 24 H), 7.57 (s, 12 H), 7.26-7.12 (m, 24 H), 7.08-6.79 (m, 12 H), 5.49 (s, 24 H), 5.08 (dd, J = 22.9, 15.5 Hz, 24 H), 4.61-4.25 (m, 60 H), 4.15-3.96 (m, 24 H), 3.88-3.65 (m, 24 H), 2.05 (s, 3 H), 1.72-1.53 (m, 24 H), 1.45-1.27 (27 H), 1.00-0.65 (m, 144 H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 171.82, 170.76, 165.71, 156.81, 144.97, 140.23, 130.29, 129.75, 129.61, 127.92, 123.22, 120.66, 71.51, 70.61, 69.83, 65.82, 53.43, 46.83, 45.10, 32.77, 26.50, 18.66, 18.03, 17.72. **IR (KBr)**: $\tilde{\nu}$ = 3146 cm^{-1} , 3065, 2959, 2928, 2872, 1727, 1638, 1420, 1266, 1103, 1018, 969, 751.

[G#3]-Ligand (120c)

Gemäß AAV9 wurden 131 mg (20.0 μmol) **119c**, 200 mg (720.0 μmol) **97**, 30 μL (216.0 μmol) NEt_3 und 10 mg (72.0 μmol) CuBr umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Reinigung erhielt man 187 mg (14.0 μmol , 70%) des Produkts als braunen Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7.88 (d, J = 7.8 Hz, 48 H), 7.61 (s, 24 H), 7.20 (d, J = 7.9 Hz, 48 H), 7.09-6.86 (m, 12 H), 5.49 (s, 48 H), 5.09 (dd, J = 22.9, 15.3 Hz, 48 H), 4.53-4.27 (m, 132 H), 4.13-3.98 (m, 48 H), 3.91-3.68 (m, 48 H), 2.06 (s, 3 H), 1.67-1.55 (m, 48 H), 1.34-1.27 (m, 45 H), 1.23-1.19 (m, 18 H), 0.88-0.65 (m, 288 H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (CDCl_3 , 75.5 MHz): 171.78, 170.78, 170.71, 165.17, 156.80, 144.92, 140.33, 130.24, 129.58, 127.90, 123.24, 71.52, 70.62, 69.82, 53.39, 46.72, 45.11, 32.77, 26.51, 18.67, 17.94, 17.73. **IR (KBr)**: $\tilde{\nu}$ = 3144 cm^{-1} , 3067, 2960, 2873, 1727, 1640, 1467, 1419, 1266, 1104, 1018, 970, 752.

6 Enantioselektive Benzoylierung von (\pm)-1,2-Diphenyl-ethan-1,2-diol

Darstellung der Immobilisierten Kupferkomplexe

Der jeweilige immobilisierte Ligand (15.0 μ mol des Dendrimers) wurde in 2 mL Dichlormethan gelöst, anschließend wurde CuCl₂ (0.9 eq pro Ligand) zugegeben und die Mischung wurde drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Ungelöstes CuCl₂ wurde abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Man erhielt die Kupferkomplexe als grüne Feststoffe.

(1*R*,2*R*)-Benzoesäure-2-hydroxy-1,2-diphenyl-ethylester (122)

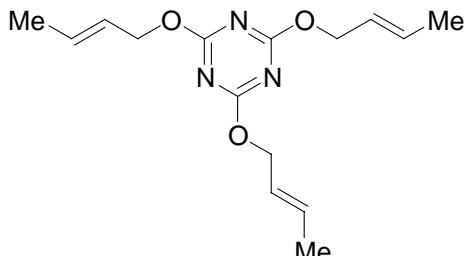
1.0 mmol (214.3 mg) (\pm)-1,2-Diphenyl-ethan-1,2-diol (**121**), 170 μ L (1.0 mmol) DIPEA und der immobilisierte Kupfer(II)-Komplex (2.0 mol-% bzgl. Ligand) wurden in 5 mL Dichlormethan gelöst und auf 0°C gekühlt. Dann wurden 58 μ L (0.5 mmol) Benzoylchlorid zugegeben und die Reaktionsmischung drei Stunden bei 0°C gerührt. Nach Zugabe von 10 mL Wasser wurde dreimal mit je 15 mL Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt.

Zur Abtrennung des Katalysators wurde der Rückstand mehrfach in Diethylether aufgenommen und über eine Glasfritte filtriert. Der Katalysator blieb dabei als Feststoff zurück. Die organische Phase wurde einrotiert, der Rückstand durch Säulenchromatographie (PE/EA 4:1) an Kieselgel gereinigt. Man erhielt das Produkt als weißen Feststoff.

Smp. 146-148°C. $[\alpha]_D^{20} = +82.9^\circ$ (c = 1.00, MeOH). **R_f** = 0.54 (PE/EA 3:1). **¹H-NMR** (CDCl₃, 300 MHz): $\delta = 8.19\text{-}8.10$ (m, 2 H), 7.87-7.58 (m, 1 H), 7.55-7.45 (m, 2 H), 7.31-7.18 (m, 10 H), 6.12 (d, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 5.10 (d, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 2.70 (bs, 1 H). **GC**: Fisons 8000, Chrompak CP-Chiralsil-Dex CB, Ofen 60 °C → 180 °C (16 °C/min, 80 min) → 190 °C, Inj.: Split 250 °C, Det.: FID 250 °C, 152 kPa He. **t_R**: 127.0 min (*R,R*), 128.6 min (*S,S*), 97% *ee*.

7 3,3-sigmatrope Umlagerung von Triallylcyanuraten

2,4,6-Tris-but-2-enyloxy-[1,3,5]-triazin (135)

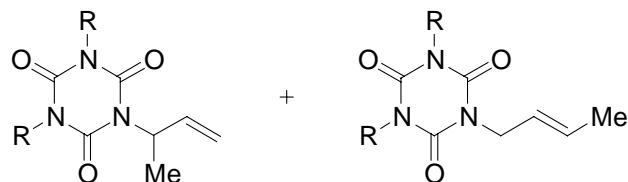


Zu 2.92 g (40.5 mmol) Crotylalkohol wurde bei 10°C 1.50 g (8.1 mmol) Cyanurchlorid gegeben und es wurden 1.2 ml einer 50%igen NaOH-Lösung langsam zugetropft. Nach Entfernen der Kühlung wurden 0.8 ml einer 50%igen NaOH-Lösung rasch zugegeben und die Mischung 30 Minuten bei 40°C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurden die Phasen getrennt und die organische Phase dreimal mit je 5 ml Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde mittels Säulenchromatographie (PE/EA 9:1) an Kieselgel weiter aufgereinigt. Man erhielt 1.5 g (5.1 mmol, 63%) des Produktes als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 5.96-5.80 (m, 1 H), 5.79-5.64 (m, 1 H), 4.85-4.78 (m, 2 H), 1.73 (dd, *J* = 6.3, 1.3 Hz). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 172.82, 132.21, 124.69, 68.91, 17.79. **MS** (CI, NH₃): *m/z* (%) = 292.1 (100) [MH⁺].

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Metall-katalysierte Umlagerung von Cyanuraten ohne Liganden AAV 10

Die angegebene Menge des Metallsalzes wurde mit 2 ml Toluol abs. versetzt und auf die entsprechende Temperatur erhitzt. Dann wurden 125 mg (0.5 mmol) **131** zugegeben, und die Mischung wurde die angegebene Zeit gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand über eine kurze Kieselgelsäule filtriert (PE/EA 9:1). Man erhielt das Produkt als farbloses Öl.

Isomerengemisch aus 136a und 136b

Gemäß AAV 10 wurden 319 mg (1.1 mmol) **135** umgesetzt. Nach Aufreinigung erhielt man 96 mg (0.33 mmol, 30%) des Produkts als farbloses Öl.

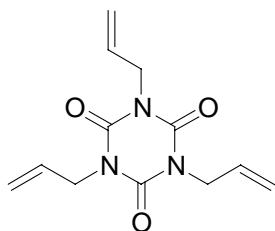
¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 6.19 (dd, *J* = 17.3, 10.3, 6.6, 0.4 Hz, 1 H, **136a**), 5.89-5.73 (m, 1 H, **136b**), 5.60-5.46 (m, 1 H, **136b**), 5.45-5.31 (m, 1 H, **136a**), 5.28-5.12 (m, 2 H, **136a**), 4.42-4.34 (m, 2 H, **136b**), 1.72-1.64 (m, 3H, **136b**), 1.56-1.49 (m, 3 H, **136a**). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 148.41 (**136a** und **136b**), 137.08 (**136a**), 131.33 (**136b**), 123.88 (**136b**), 116.87 (**136a**), 53.31 (**136a**), 44.44 (**136b**), 17.75 (**136b**), 17.56 (**136a**). **MS** (Cl, NH₃): *m/z* (%) = 309.1 (69) [M + NH₄⁺], 292.1 (100) [MH⁺].

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Kupfer-katalysierte Umlagerung von Cyanuraten in Gegenwart von Liganden AAV 11

5 mol-% des Kupfersalzes und der entsprechende Ligand (1.1 eq) wurden in 2 ml Dichlormethan abs. gelöst und zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde die Mischung auf 40°C erhitzt, 125 mg (0.5 mmol) **131** zugegeben, und die Reaktionslösung wurde die angegebene Zeit gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte gemäß AAV1.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Palladium-katalysierte Umlagerung von Cyanuraten in Gegenwart von Liganden AAV 12

5 mol-% des entsprechenden Palladiumsalzes und die angegebene Menge Triphenylphosphin bzw. 2.1 eq des verwendeten Phosphinliganden wurden in 2 mL entgastem Toluol abs. gelöst und zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden 125 mg (0.5 mmol) **131** zugegeben, und die Reaktionsmischung wurde die angegebene Zeit bei Raumtemperatur gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte gemäß AAV1.

Triallylisocyanurat (130)

Triallylcyanurat (**131**) wurde mit den jeweiligen Katalysatoren entsprechend den allgemeinen Vorschriften umgesetzt und aufgereinigt. Man erhielt das Produkt als farbloses Öl.

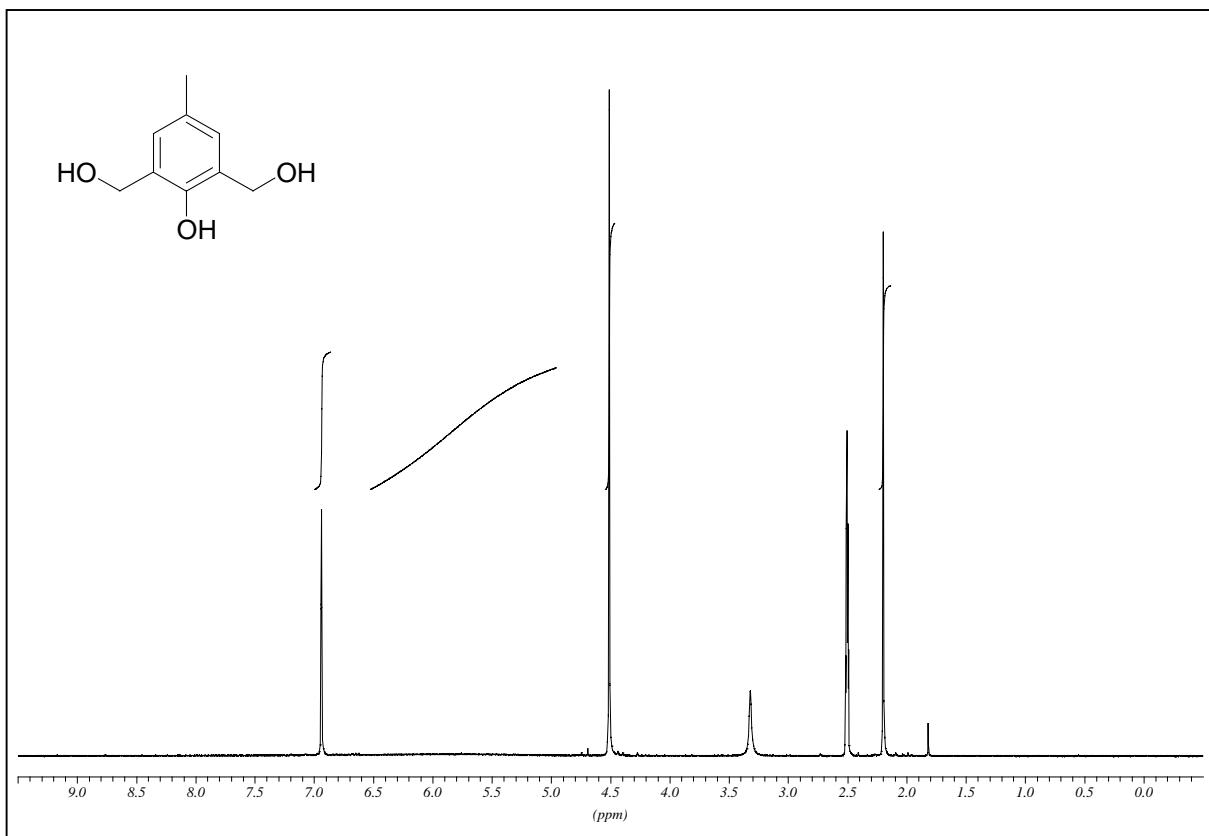
¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 5.94-5.77 (m, 1 H), 5.29 (ddd J = 17.1, 2.7, 1.4 Hz, 1 H), 5.23 (ddd, J = 10.2, 2.3, 1.1 Hz, 1 H), 4.48 (ddd, J = 6.0, 1.3, 1.3 Hz, 2 H). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 148.45, 130.89, 119.03, 44.94.

Literatur:

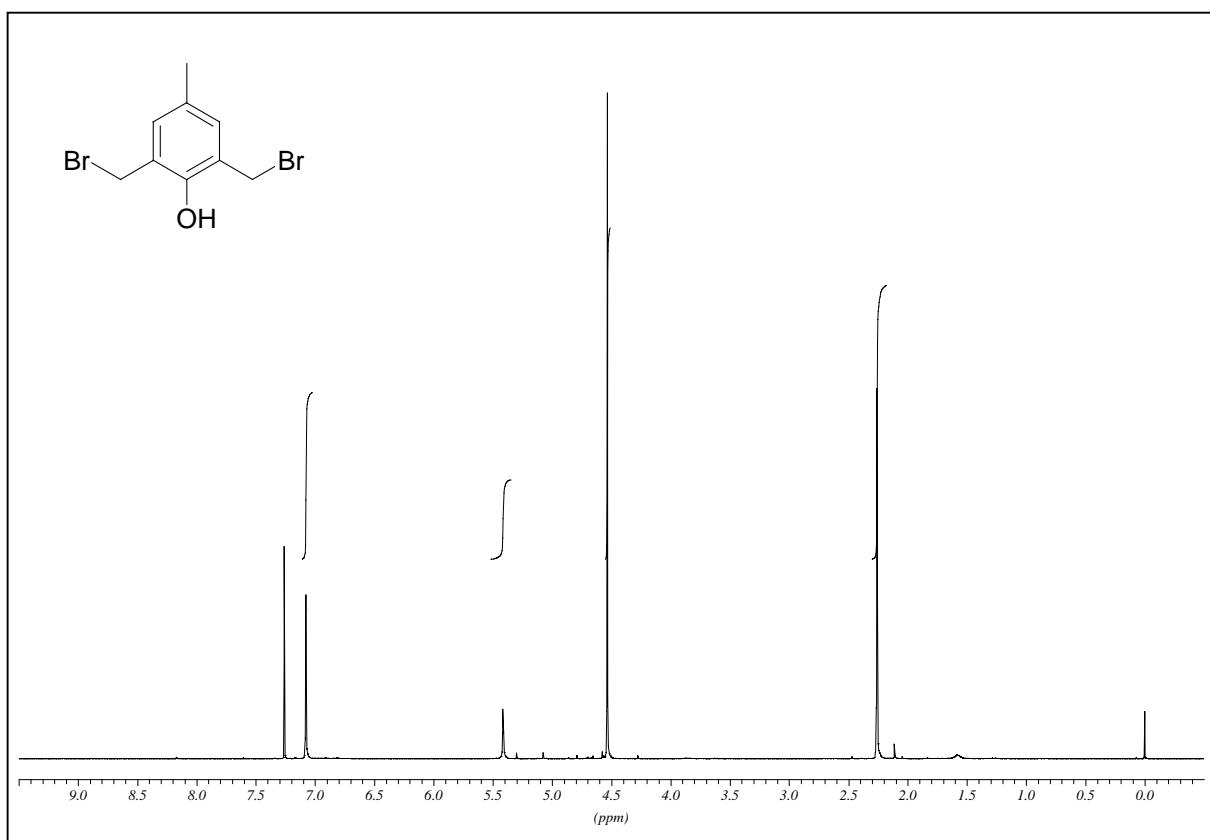
- [1] A. I. Meyers, W. Schmidt, M. J. McKennon, *Synthesis* **1993**, 250.
- [2] H. Ihre, A. Hult, J. M. J. Frechet, Ivan Gitsov, *Macromolecules* **1998**, *31*, 4061.
- [3] J. S. Moore, S. I. Stupp, *Macromolecules* **1990**, *23*, 65.
- [4] A. Gißbl, M. G. Finn, O. Reiser, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2335.
- [5] K. Ando, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8406.
- [6] S.I. Inoue, H. Takaya, K. Tani, S. Otsuka, T. Sato, R. Notori, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4897.
- [7] D. H. Appella, Y. Moritani, R. Shintani, E. M. Ferriera, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9473.
- [8] H. Huang, C. J. Forsyth, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8595.
- [9] H.-Y. P. Choo, K.-H. Peak, J. Park, D. H. Kim, H. S. Chung, *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 643.
- [10] P. von Matt, A. Pfaltz, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 691.
- [11] a) J. J. Bourguignon, C. G. Wermuth, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4889; b) J. J. Bourguignon, A. Schoenfelder, M. Schmitt, C. G. Wermuth, V. Hechler, B. Charlier, M. Maitre, *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 893.
- [12] Z. Zhou, C. J. Fahrni, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8862.

E Spektrenanhang

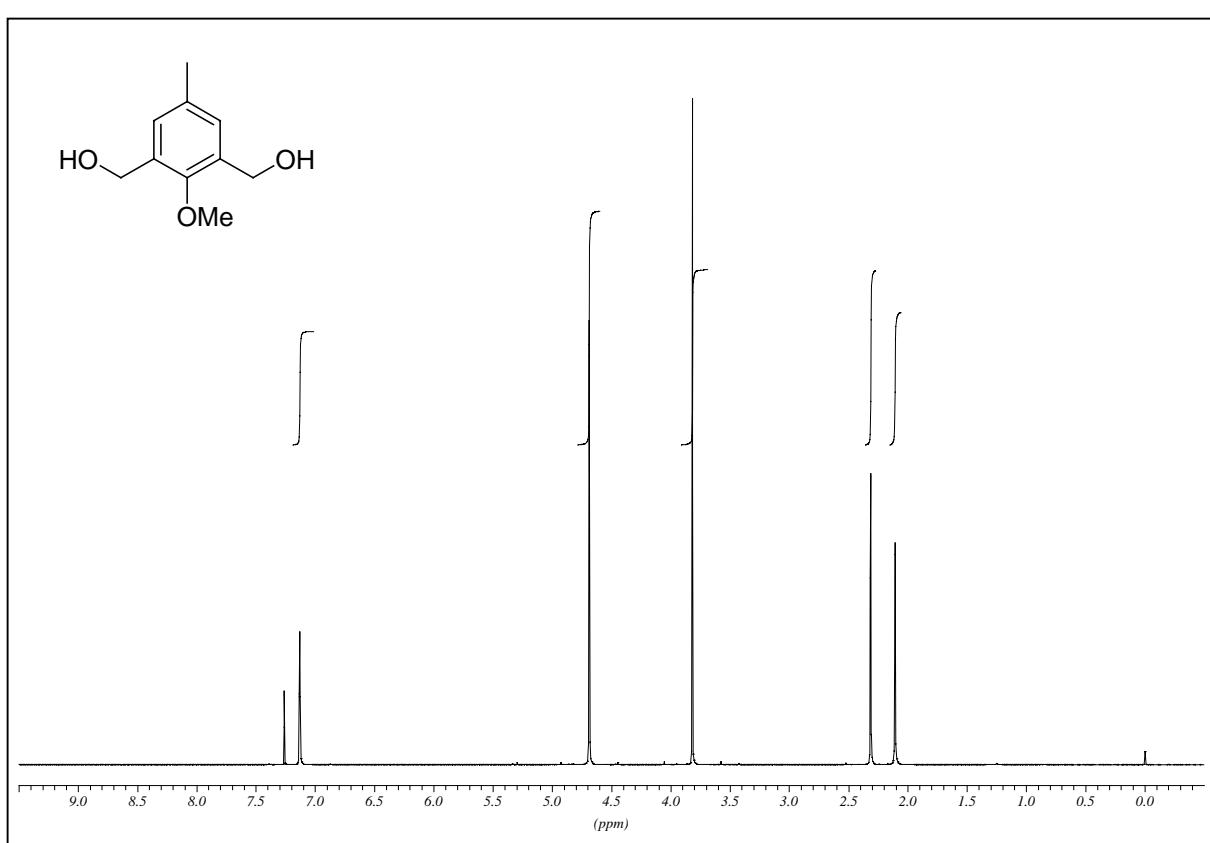
2,6-Bis-hydroxymethyl-4-methyl-phenol (35)



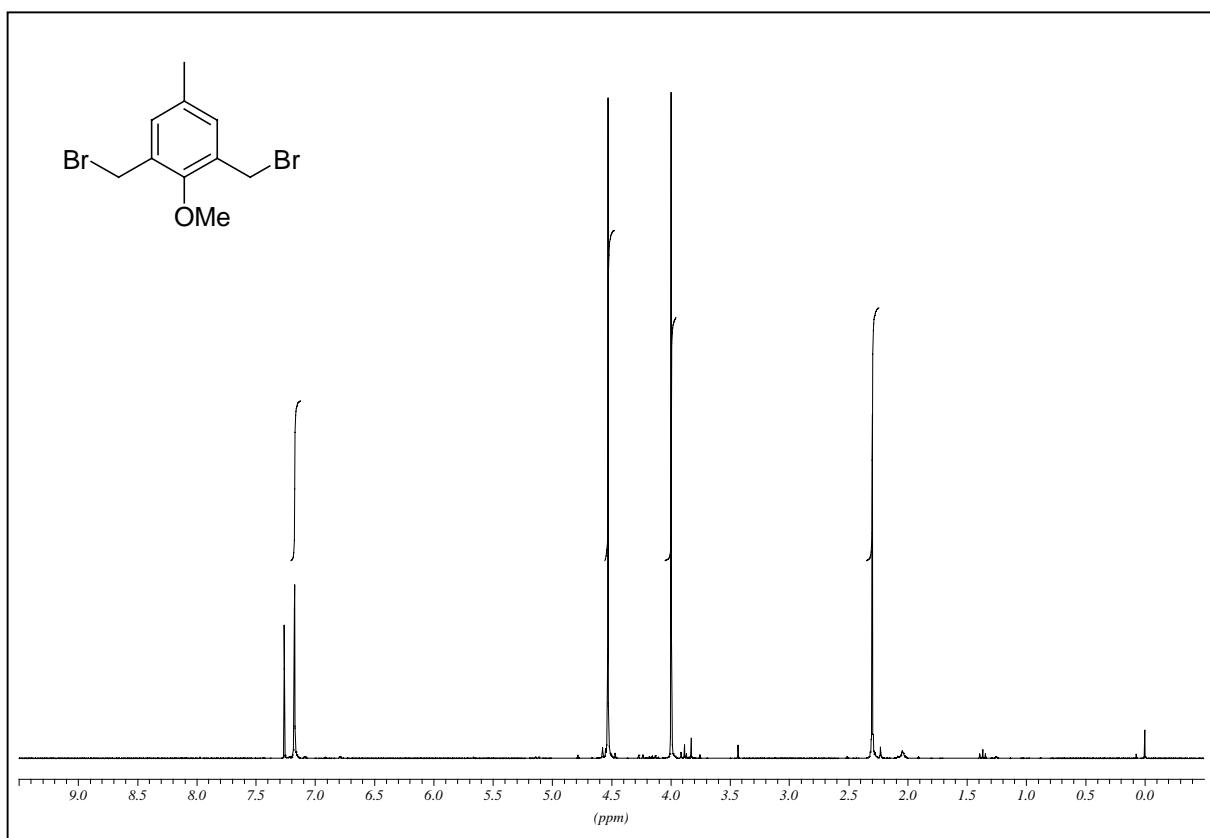
2,6-Bis-bromomethyl-4-methyl-phenol (36)



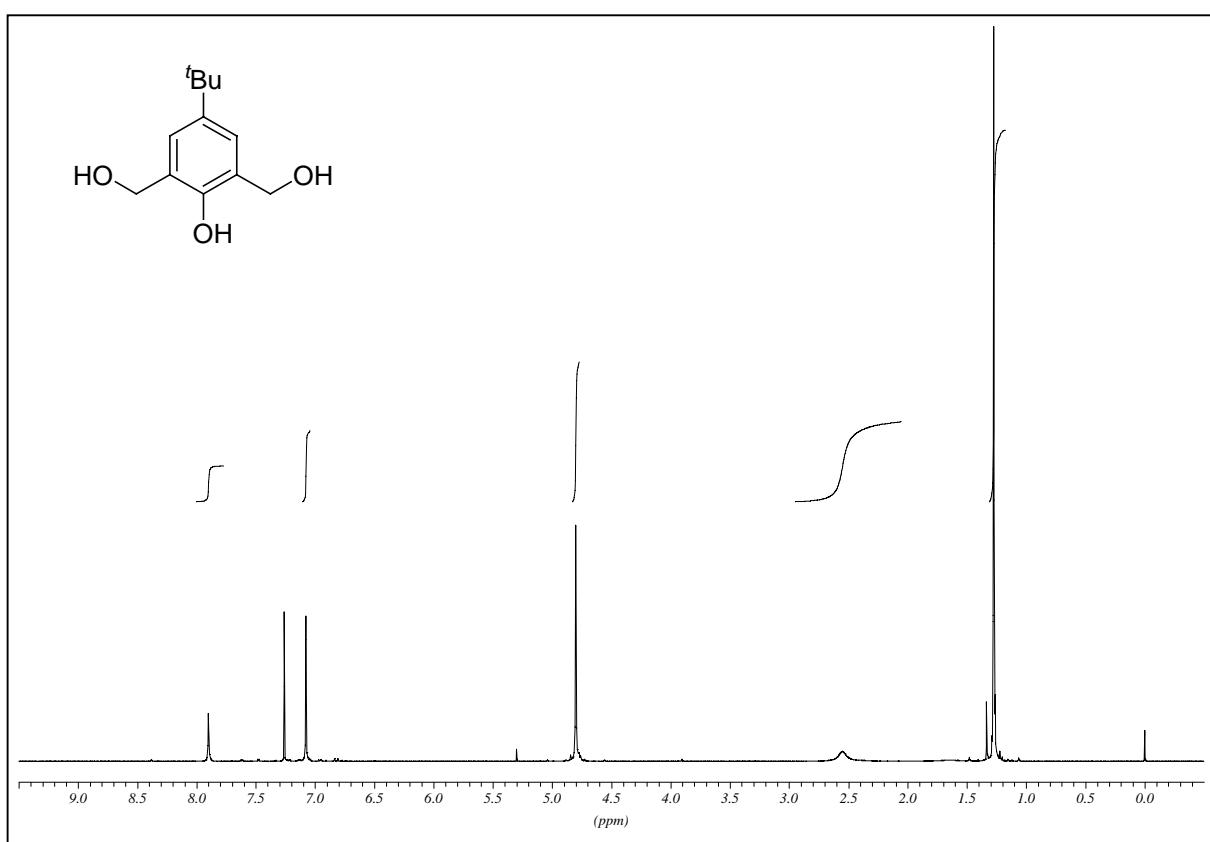
(3-Hydroxymethyl-2-methoxy-5-methyl-phenyl)-methanol (37)



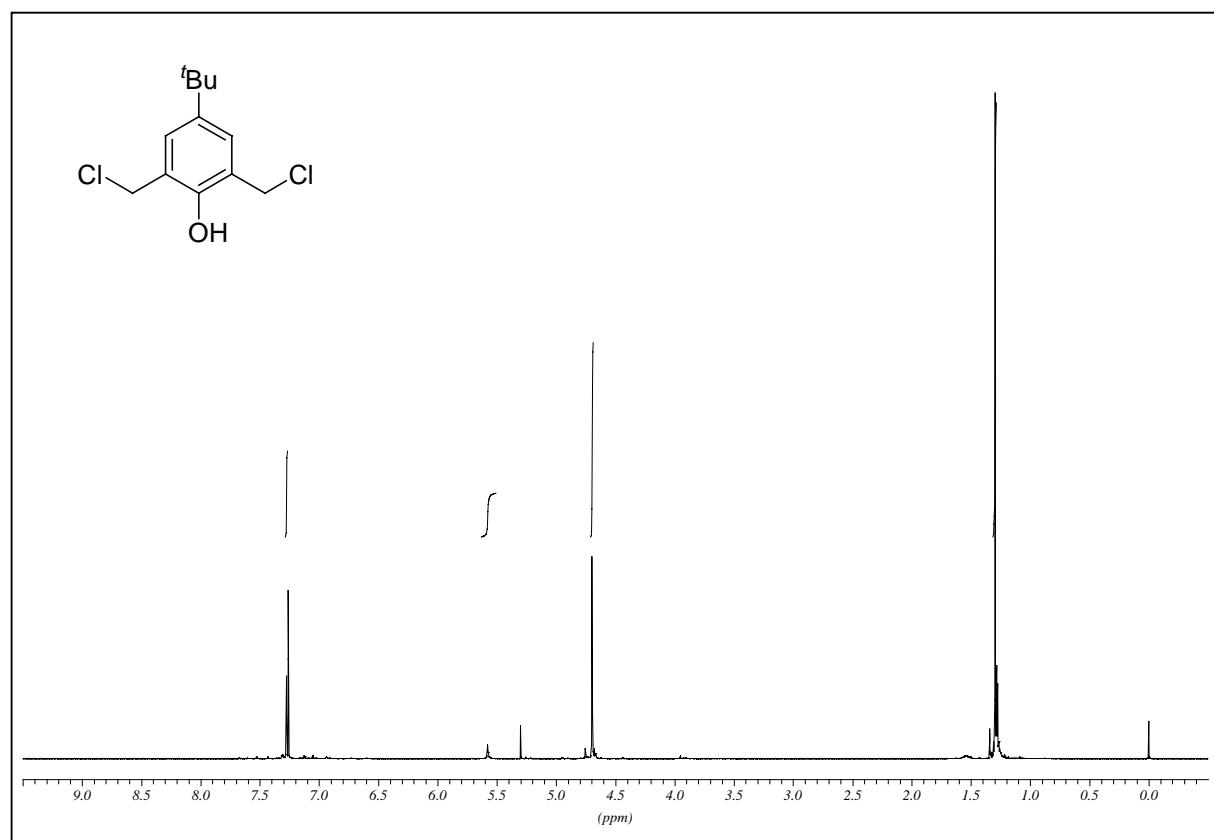
1,3-Bis-bromomethyl-2-methoxy-5-methyl-benzol (38)



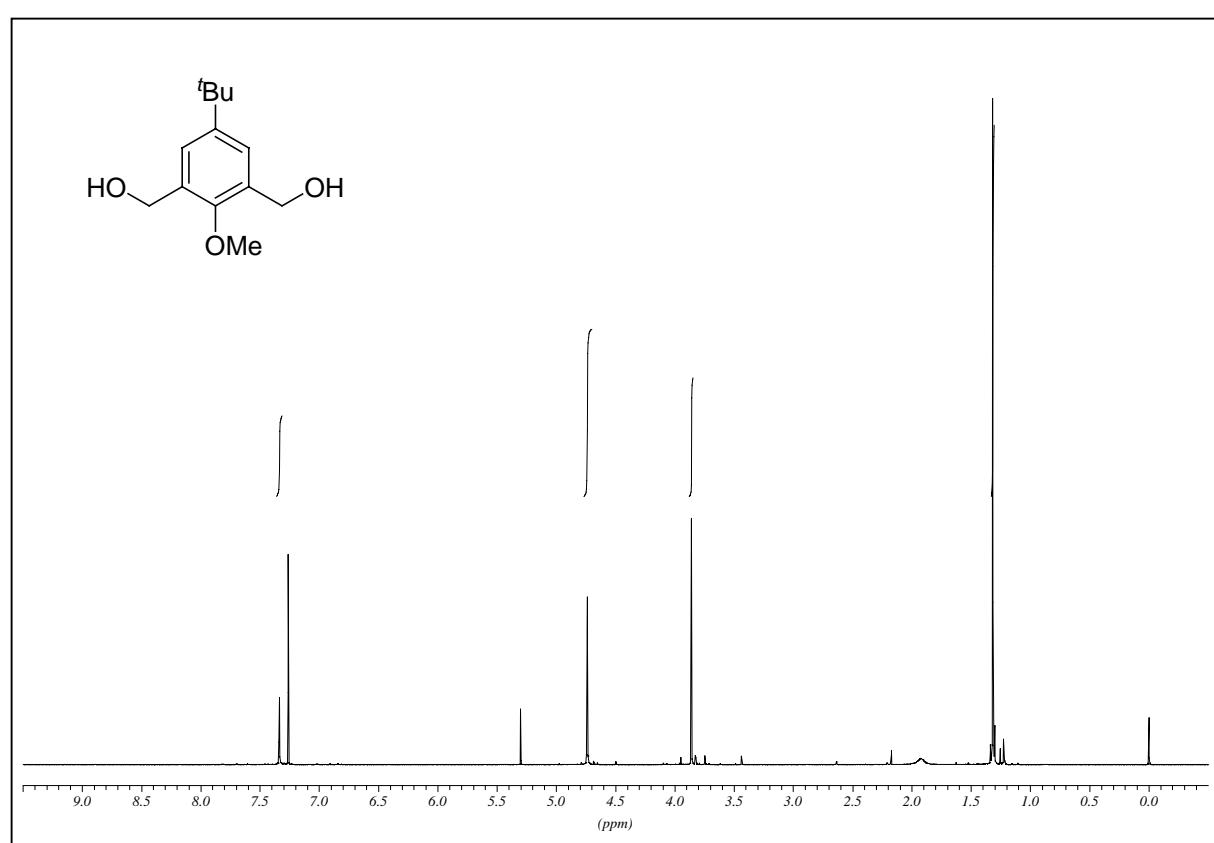
4-*tert*-Butyl-2,6-bis-hydroxymethyl-phenol (40)



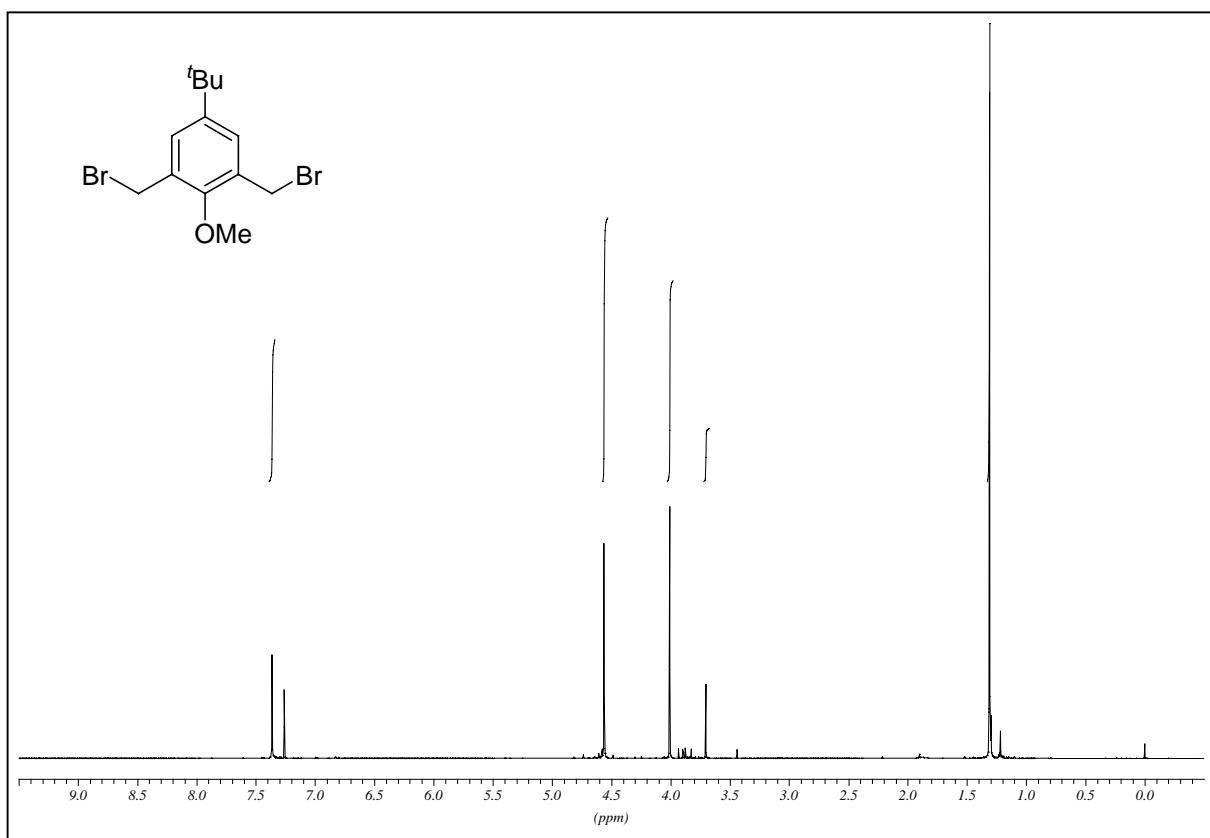
4-*tert*-Butyl-2,6-bis-chloromethyl-phenol (41)



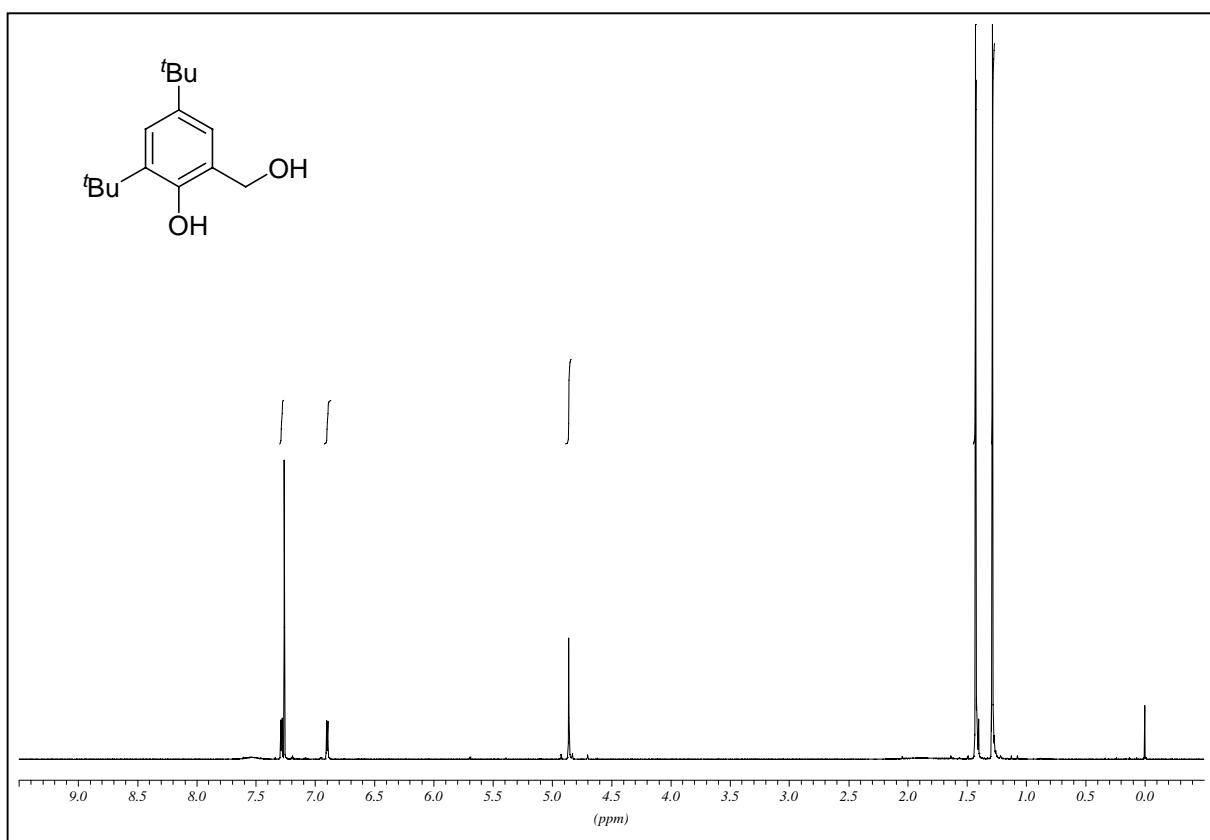
(5-*tert*-Butyl-3-hydroxymethyl-2-methoxy-phenyl)-methanol (42)



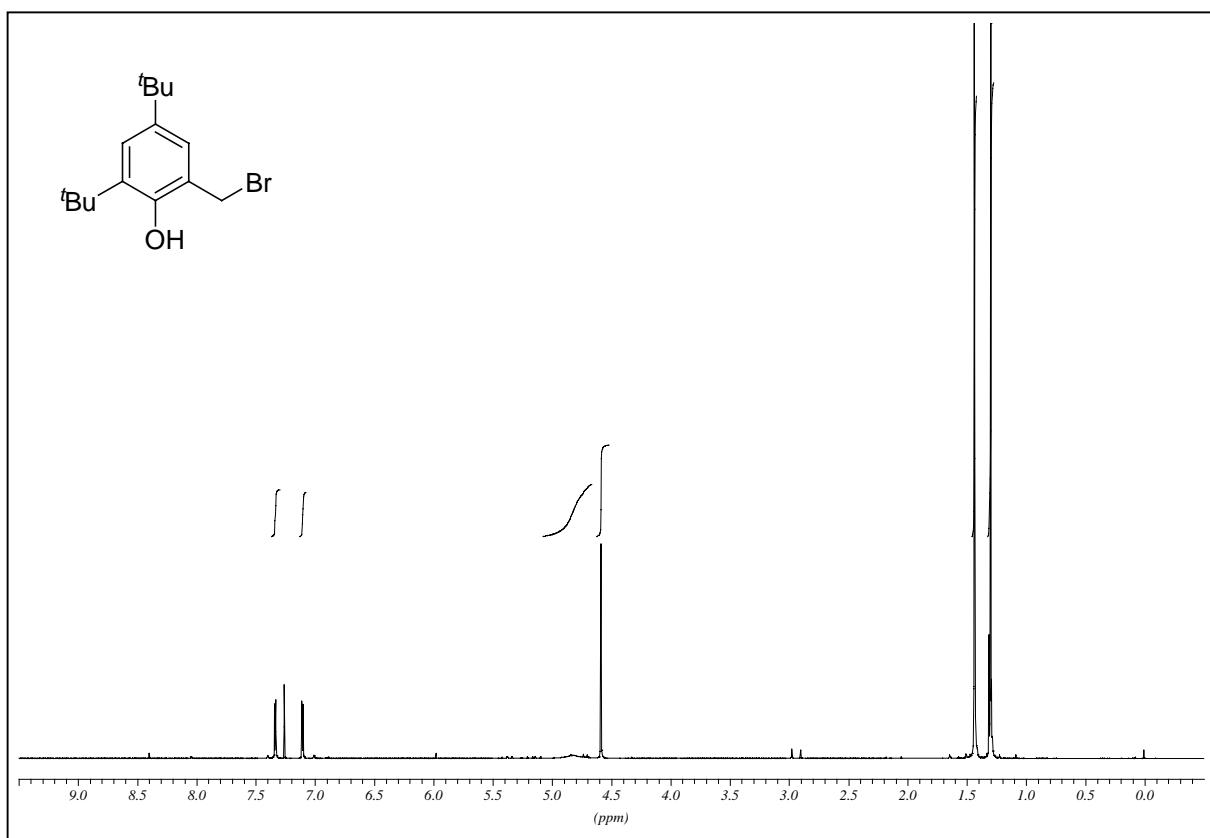
1,3-Bis-bromomethyl-5-*tert*-butyl-2-methoxy-benzol (43)



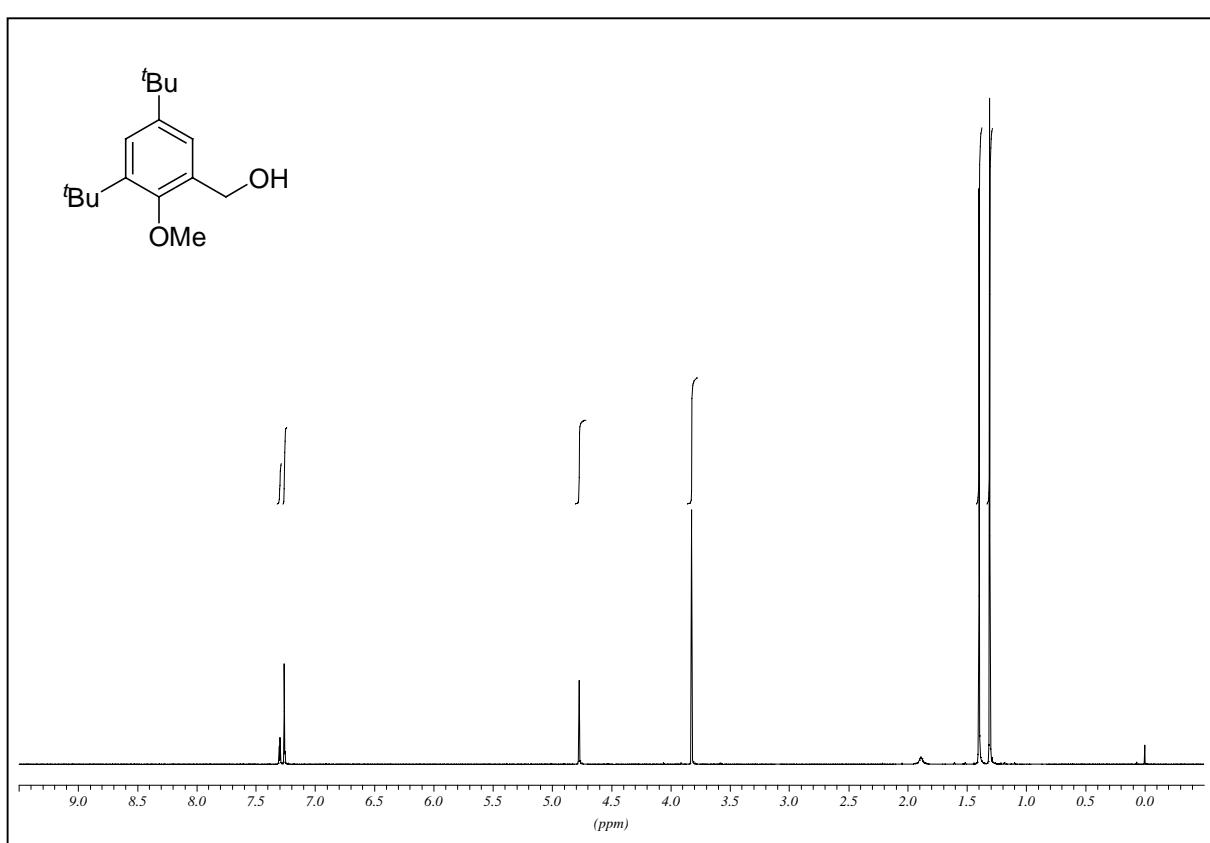
2,4-Di-*tert*-butyl-6-hydroxymethyl-phenol (53)



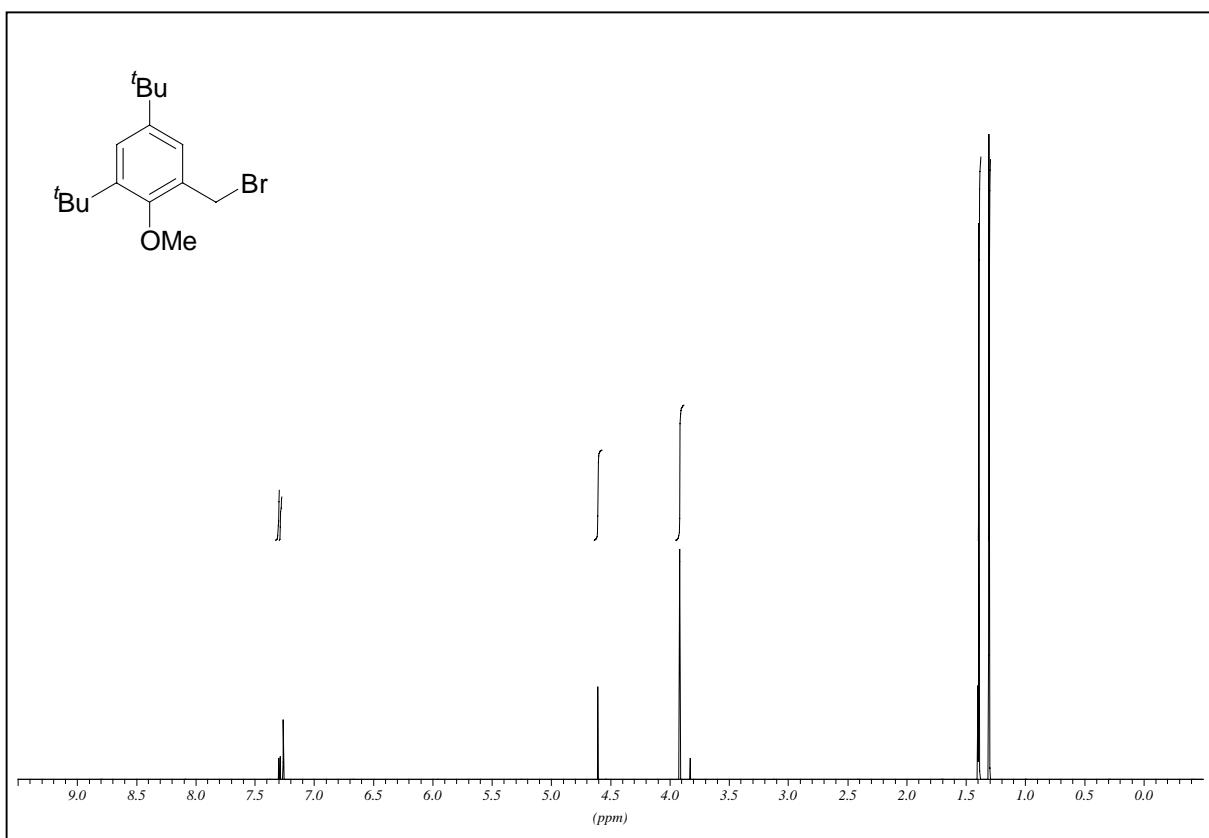
2-Bromomethyl-4,6-di-*tert*-butyl-phenol (54)

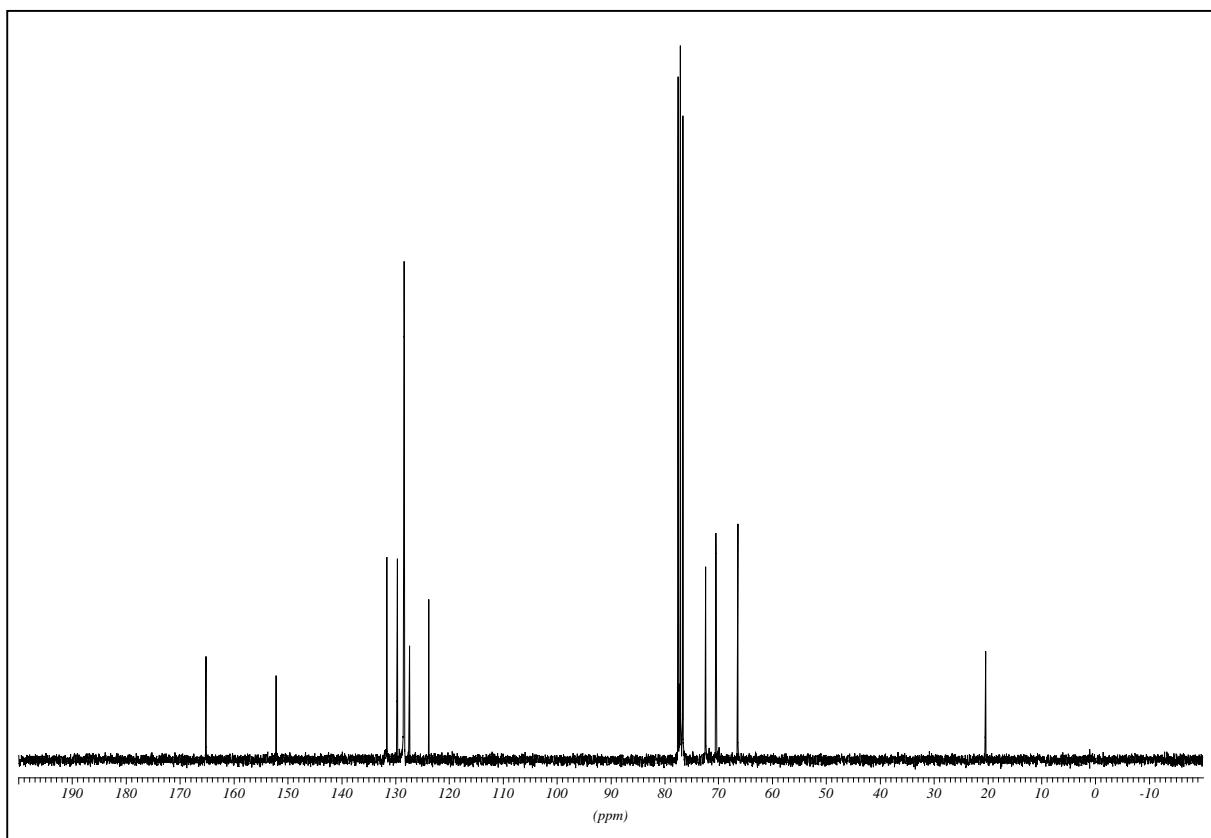
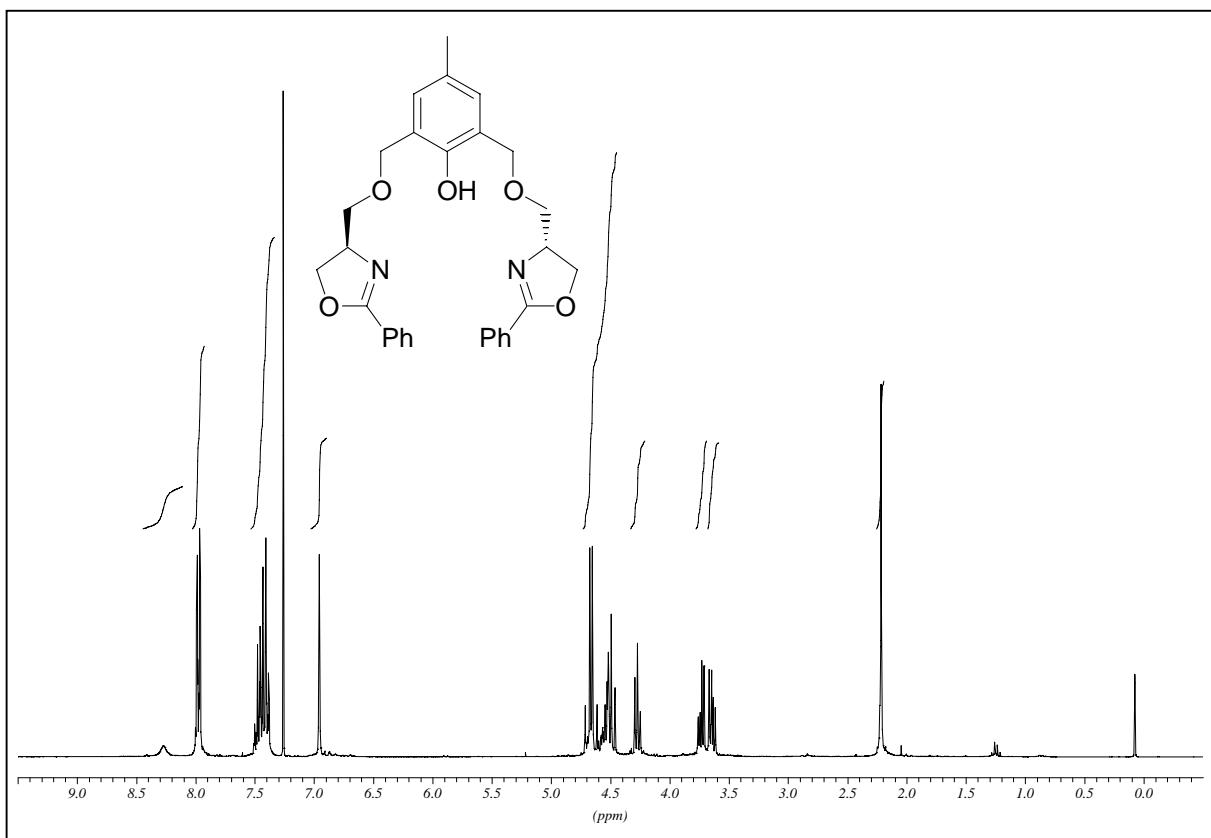


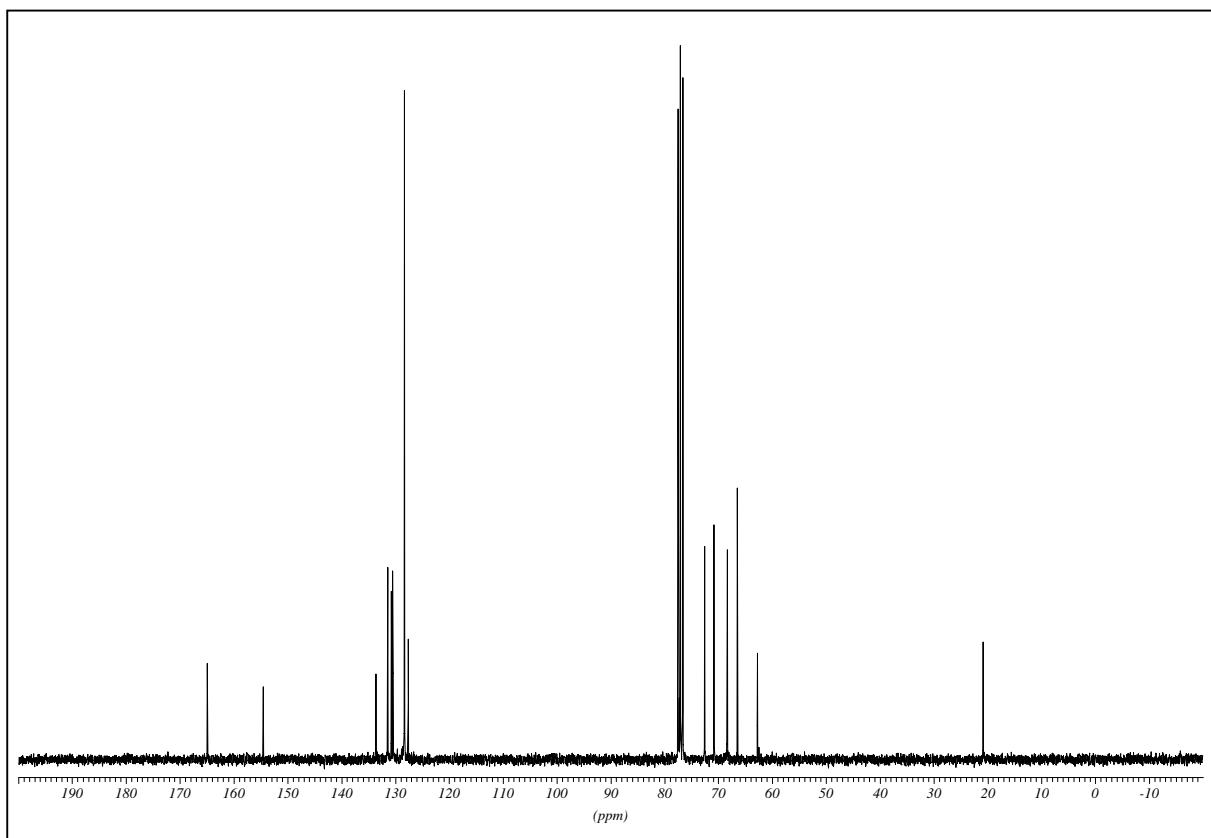
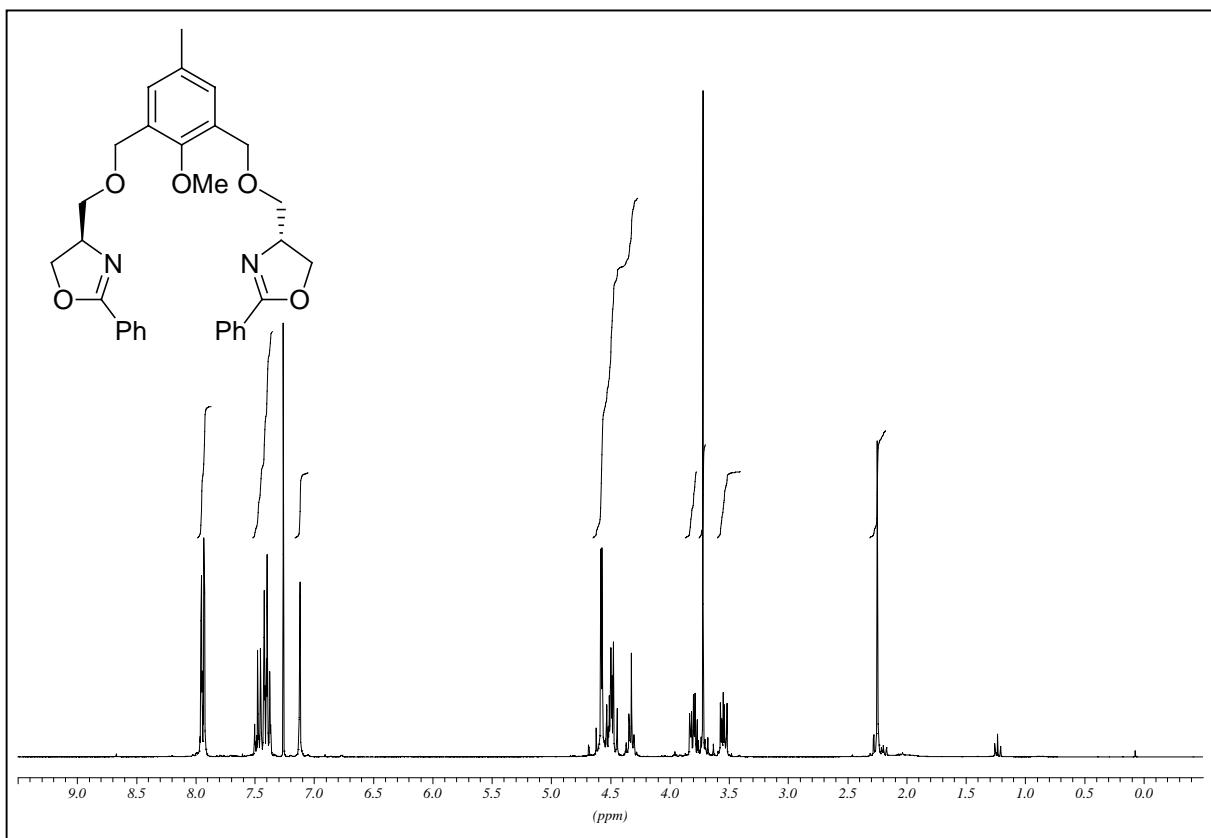
(3,5-Di-*tert*-butyl-2-methoxy-phenyl)-methanol (55)

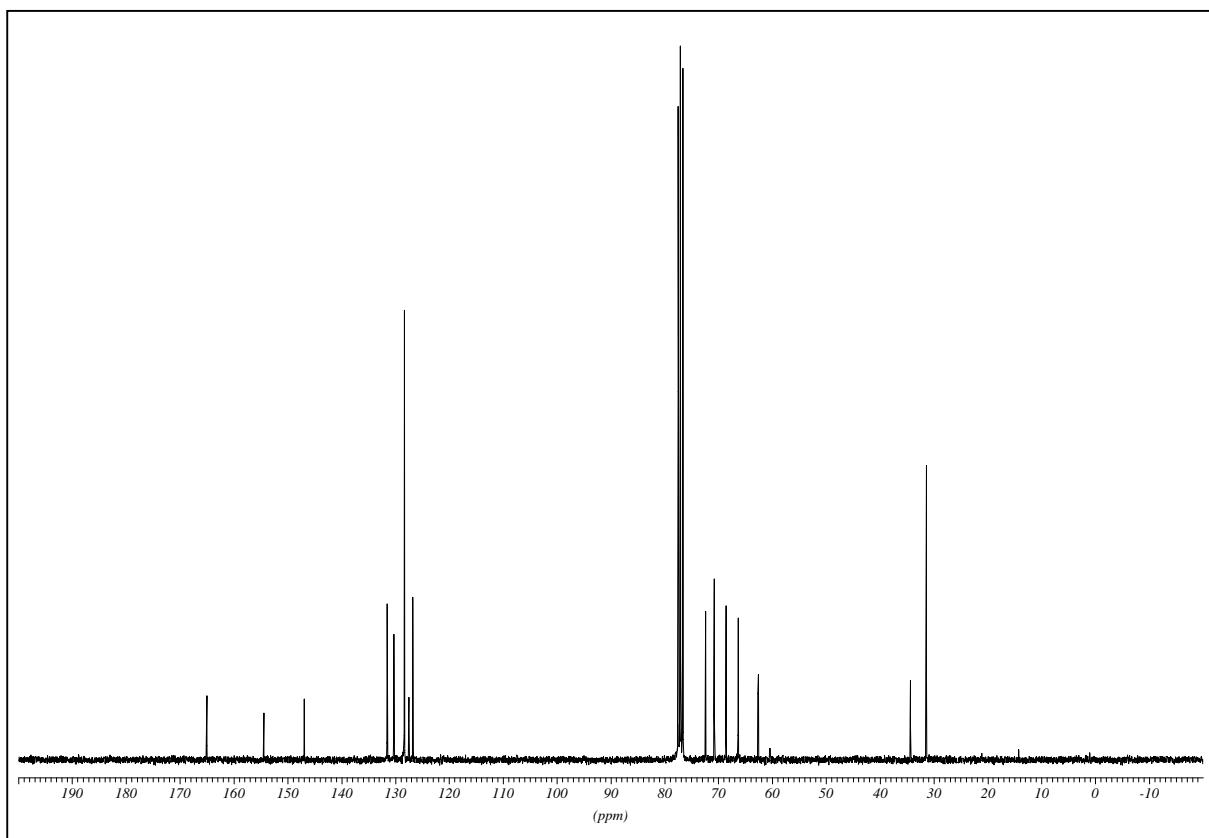
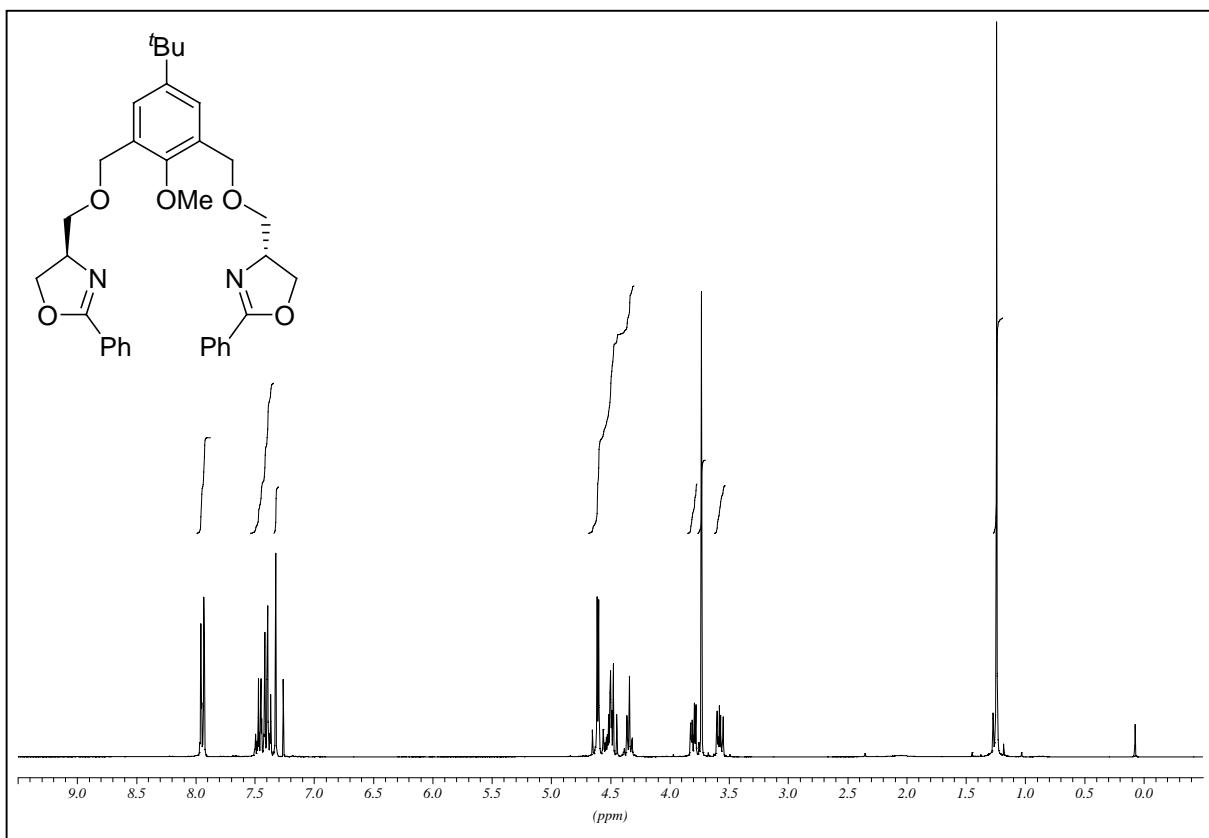


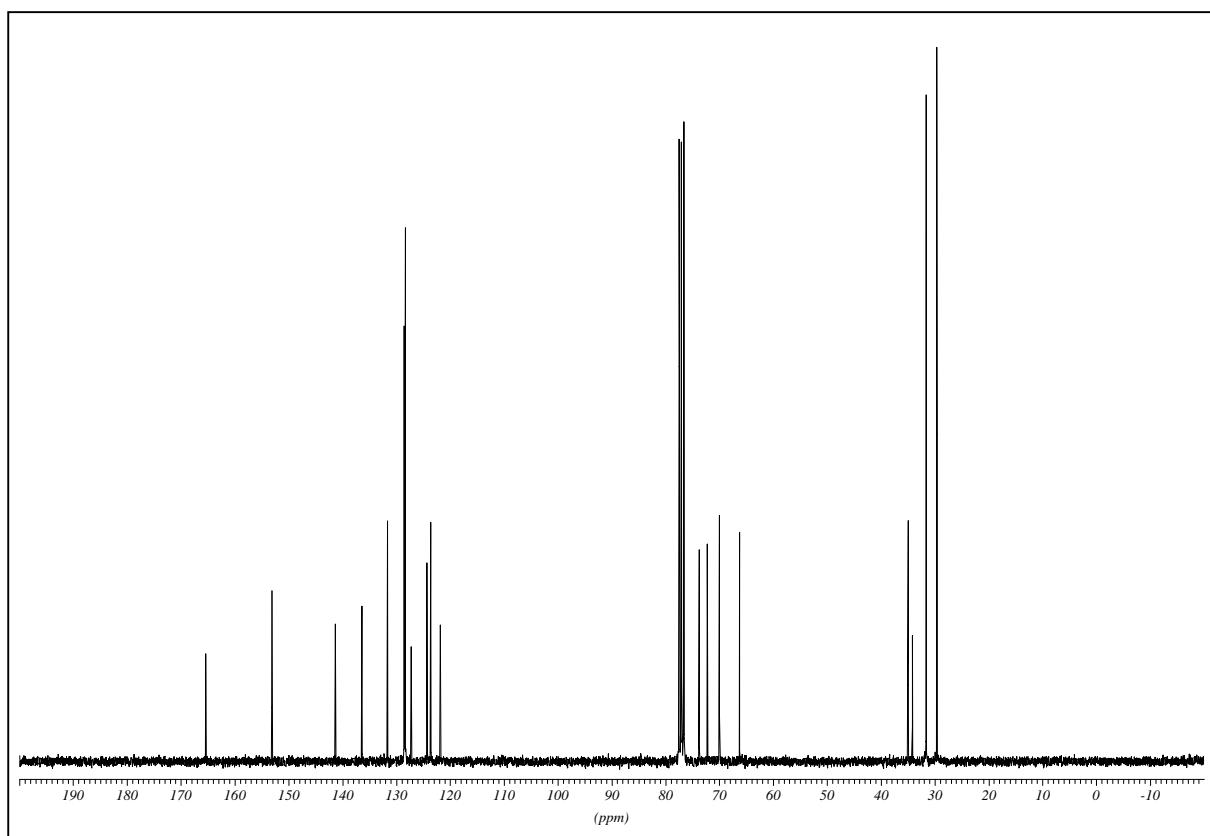
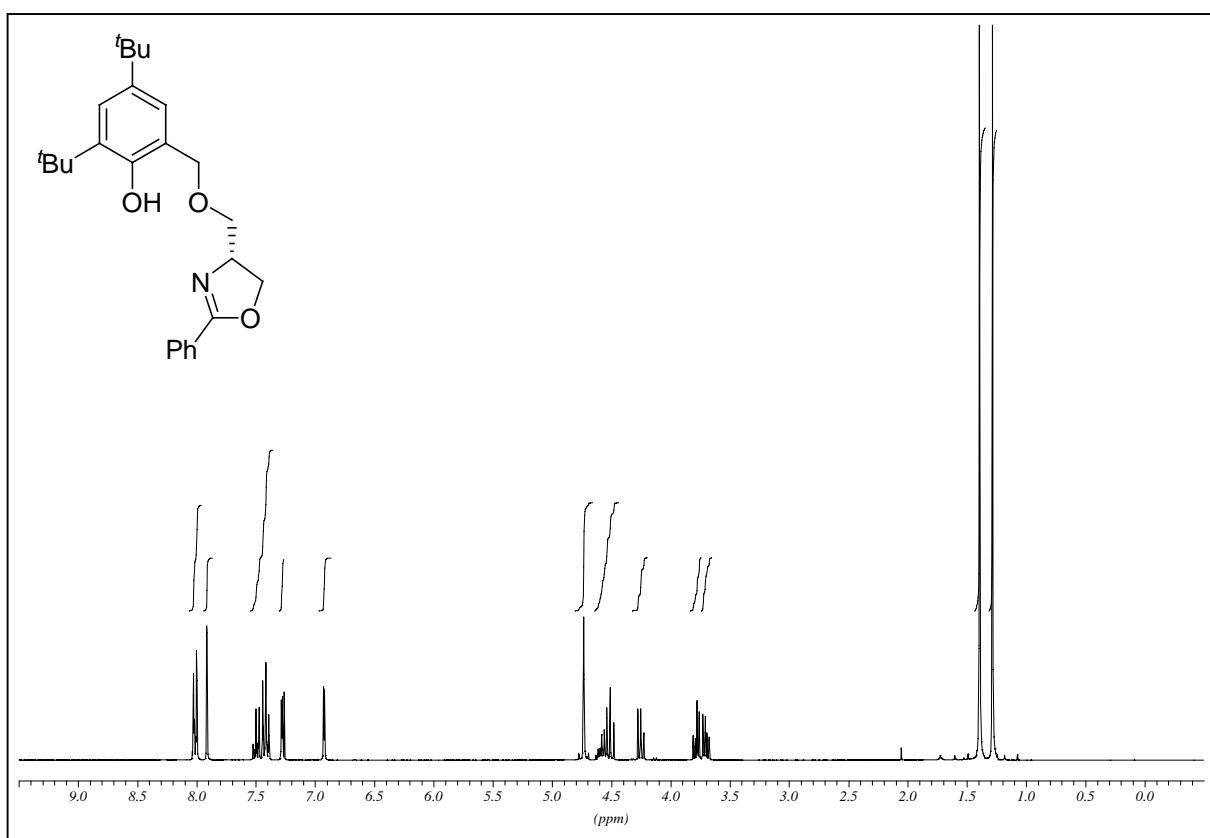
1-Bromomethyl-3,5-di-*tert*-butyl-2-methoxy-benzol (56)

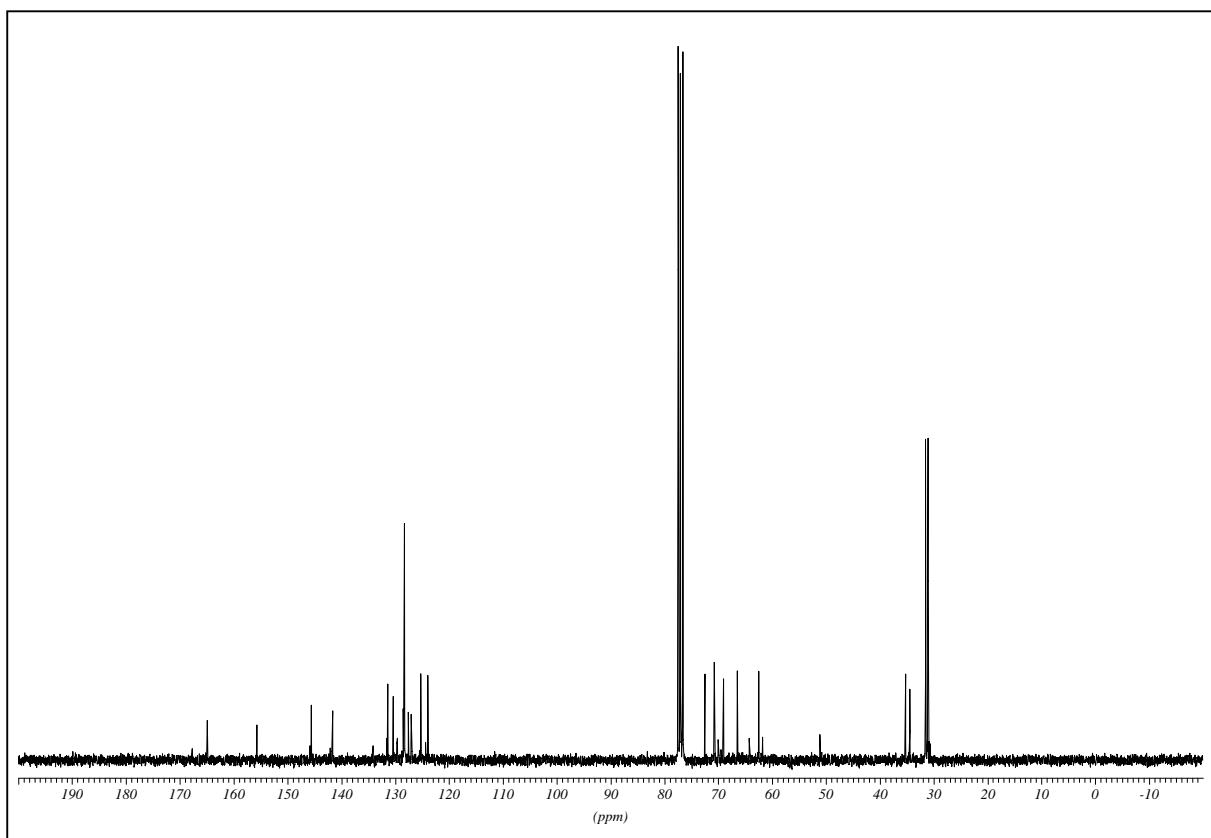
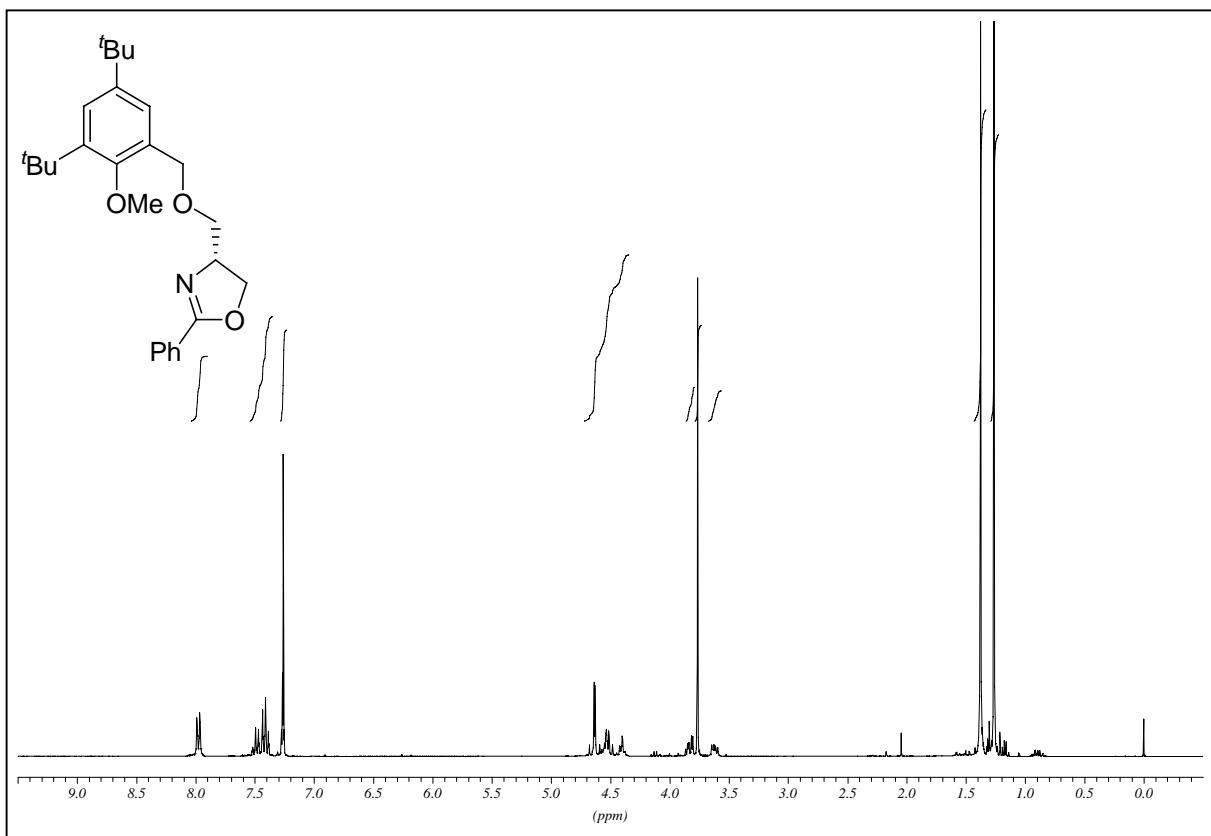


4-Methyl-2,6-bis((2-phenyl-(4*R*)-4,5-dihydrooxazol-4-yl)-methoxy)-phenol (46)

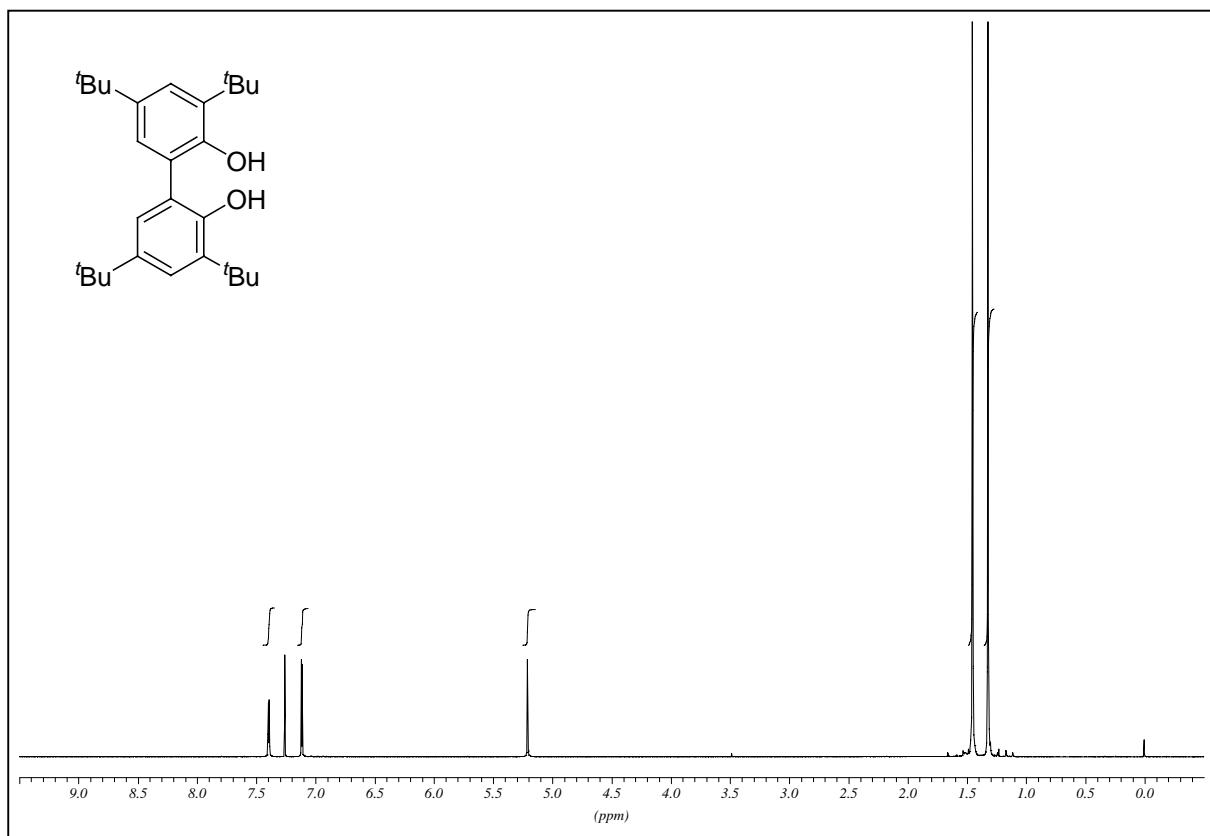
4,4'-(2-Methoxy-5-methyl-1,3-phenylen)-bis(methylen)-bis(oxy)-bis(methylen)-bis(2-phenyl-(4*R*,4*'R*)-4,5-dihydooxazol) (50)

4,4'-(5-*tert*-Butyl-2-methoxy-1,3-phenylen)-bis(methylen)-bis(oxy)-bis(methylen)-bis(2-phenyl-(4*R*,4*'R*)-4,5-dihydrooxazol) (51)

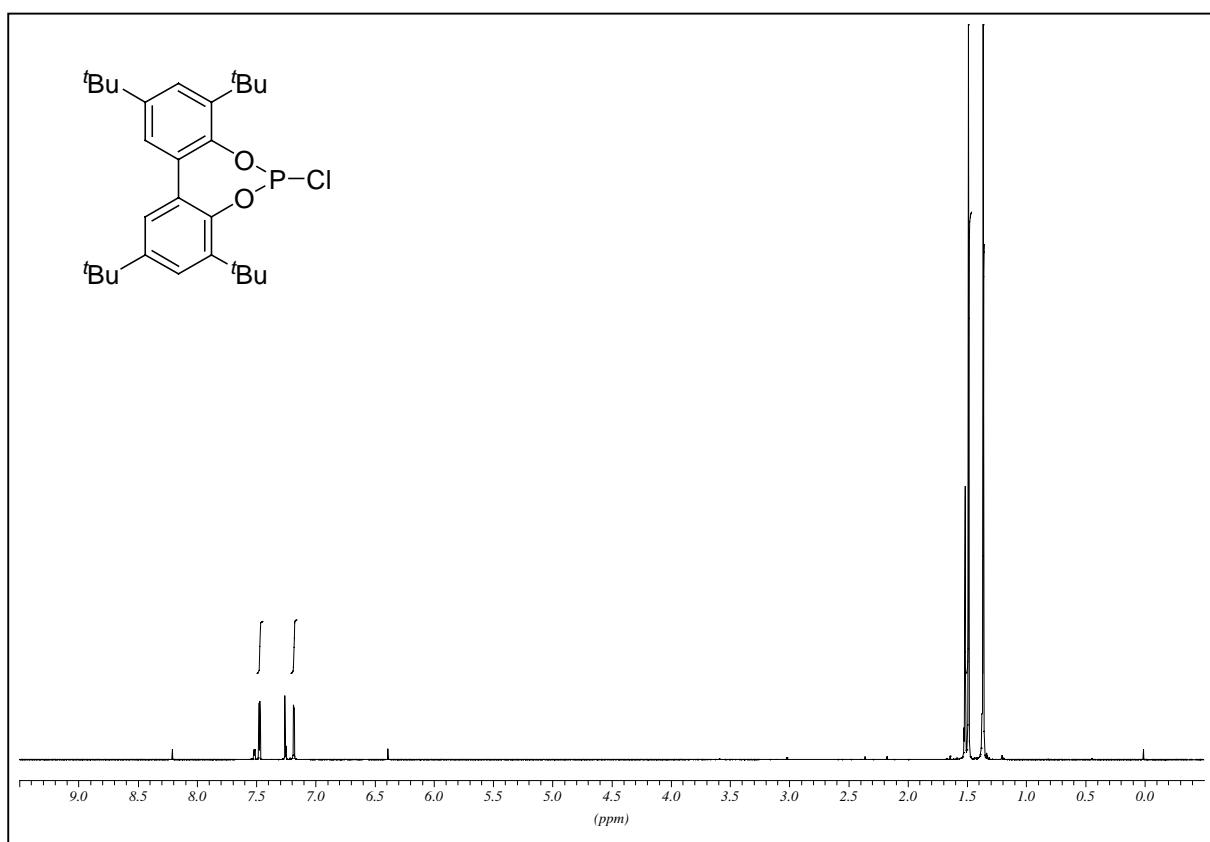
**2,4-Di-*tert*-butyl-6-(((2-phenyl-(4*R*)-4,5-dihydrooxazol-4-yl)methoxy)methyl)phenol
(57)**

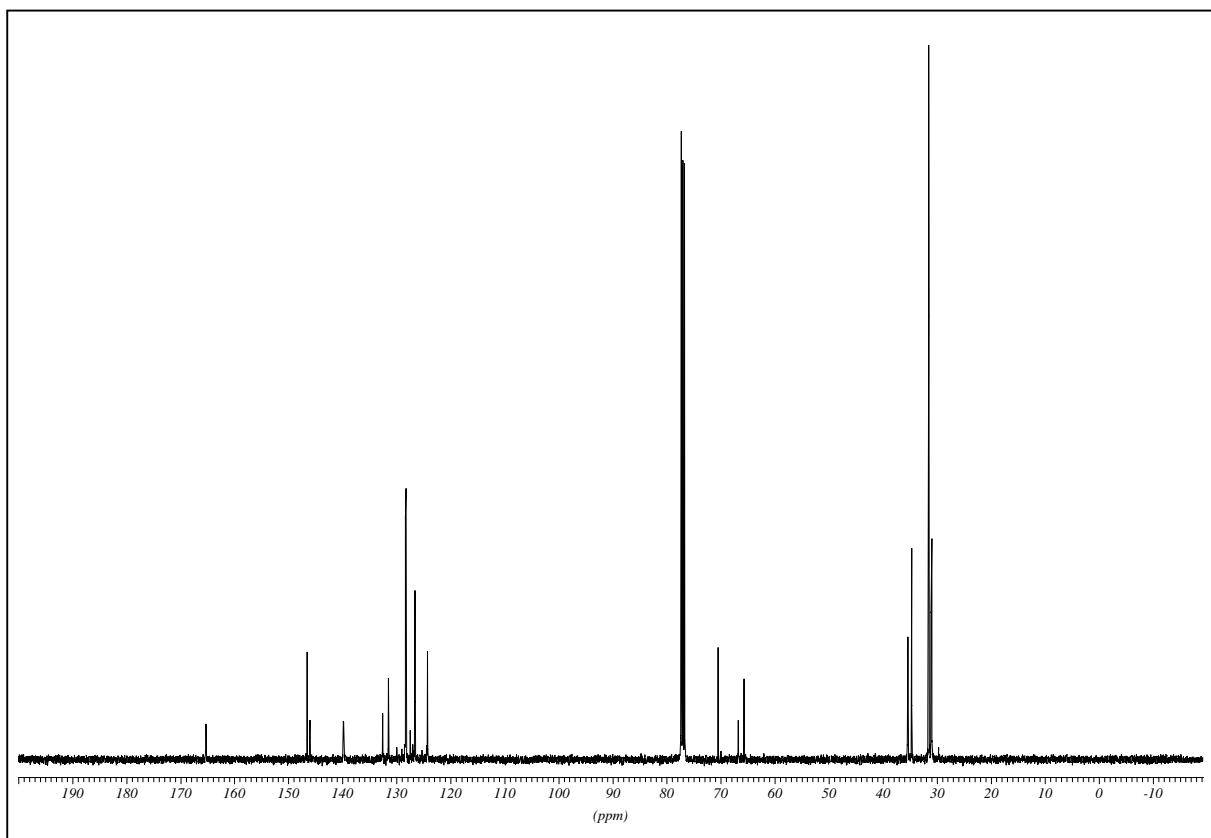
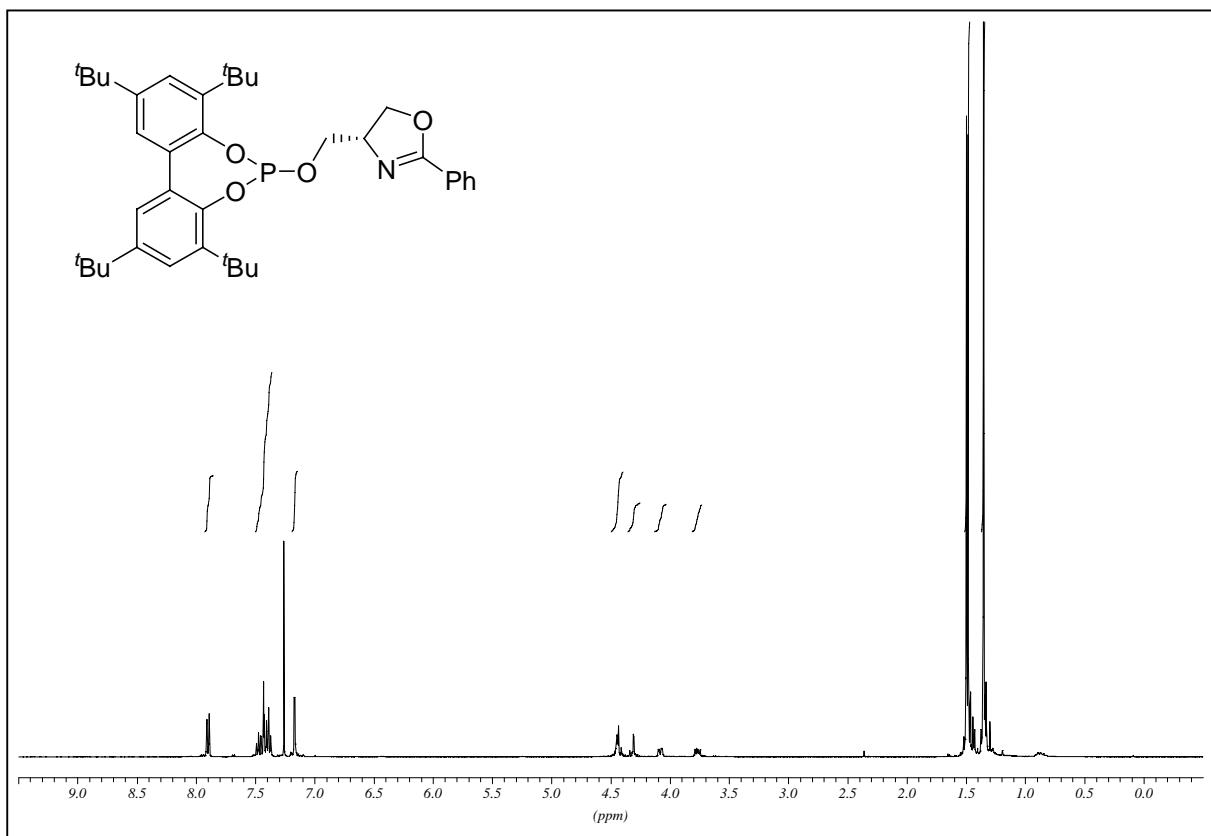
4-((3,5-Di-*tert*-butyl-2-methoxybenzyloxy)methyl)-2-phenyl-(4*R*)-4,5-dihydrooxazol (58)

3,5,3',5'-Tetra-*tert*-butyl-(1,1'-biphenyl)-2,2'-diol (72)

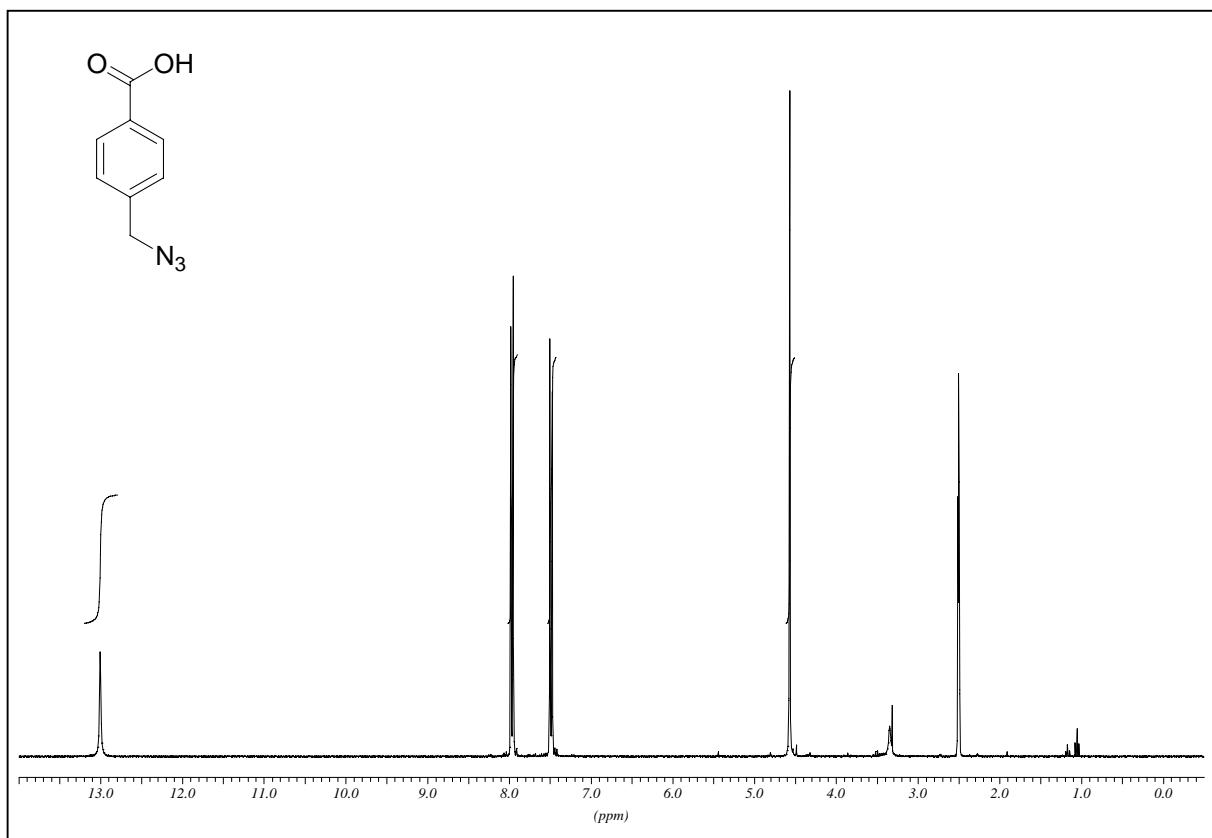


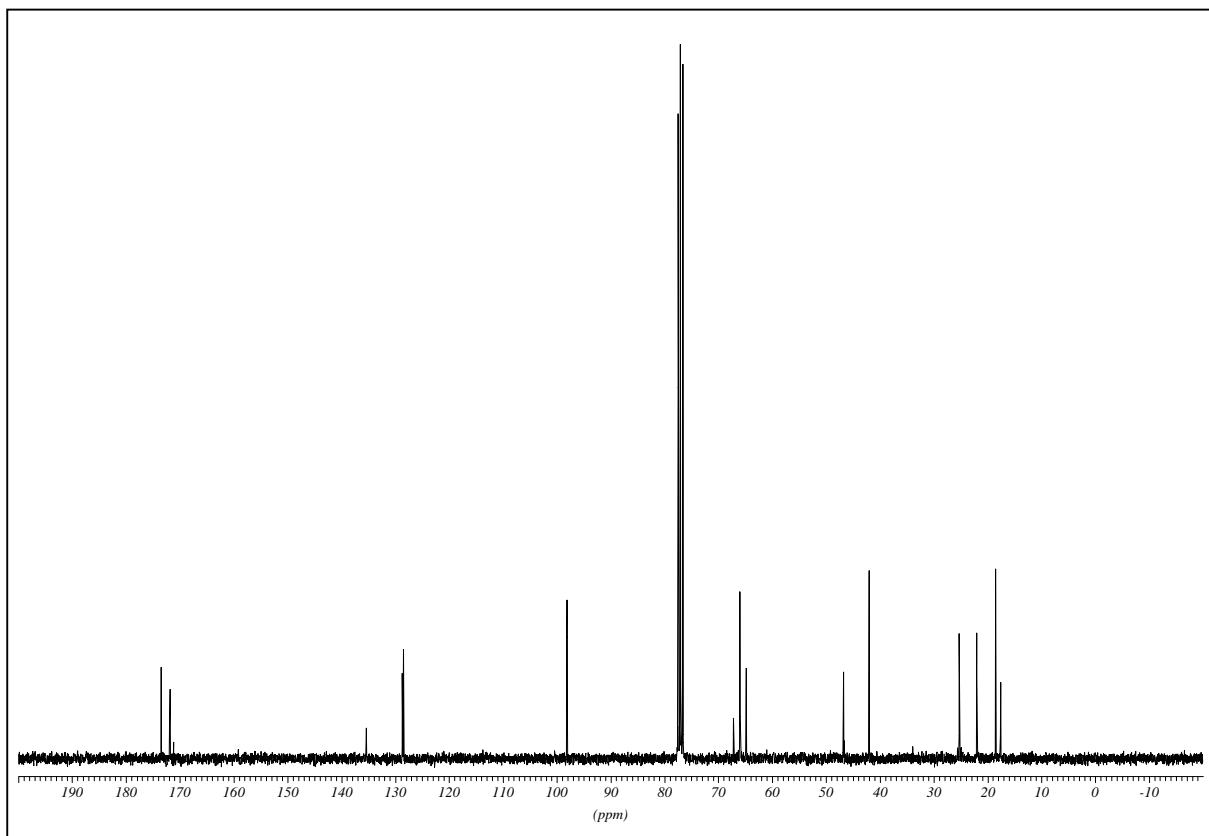
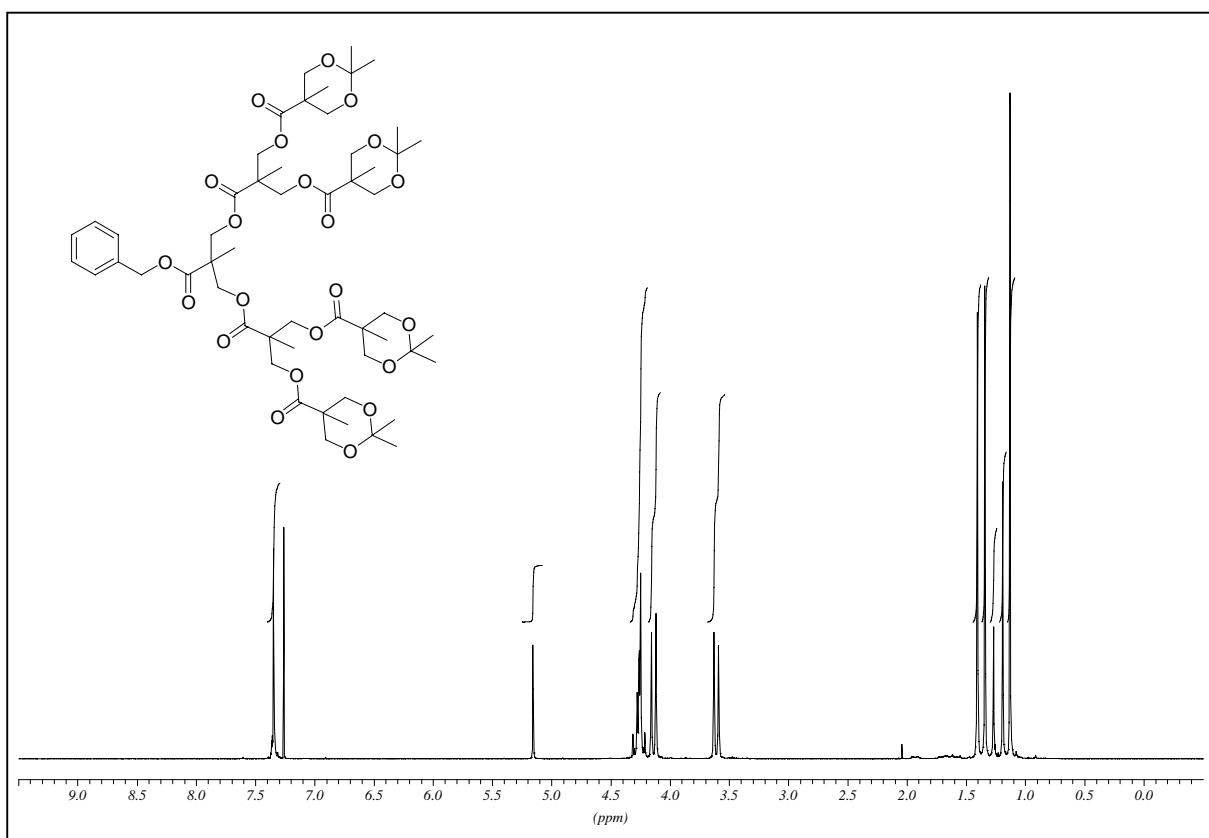
3,3',5,5'-Tetra-*tert*-butylbiphenyl-2,2'-diyl-chlorophosphit (73)



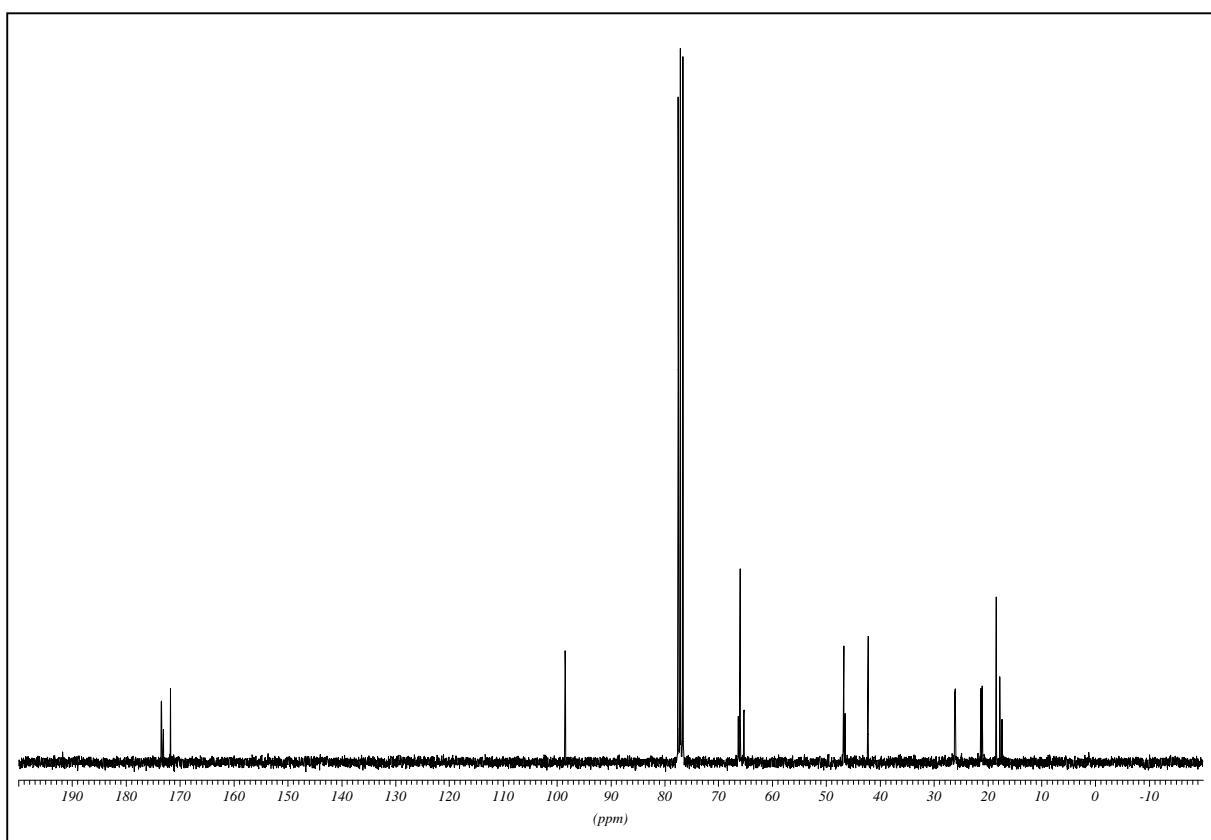
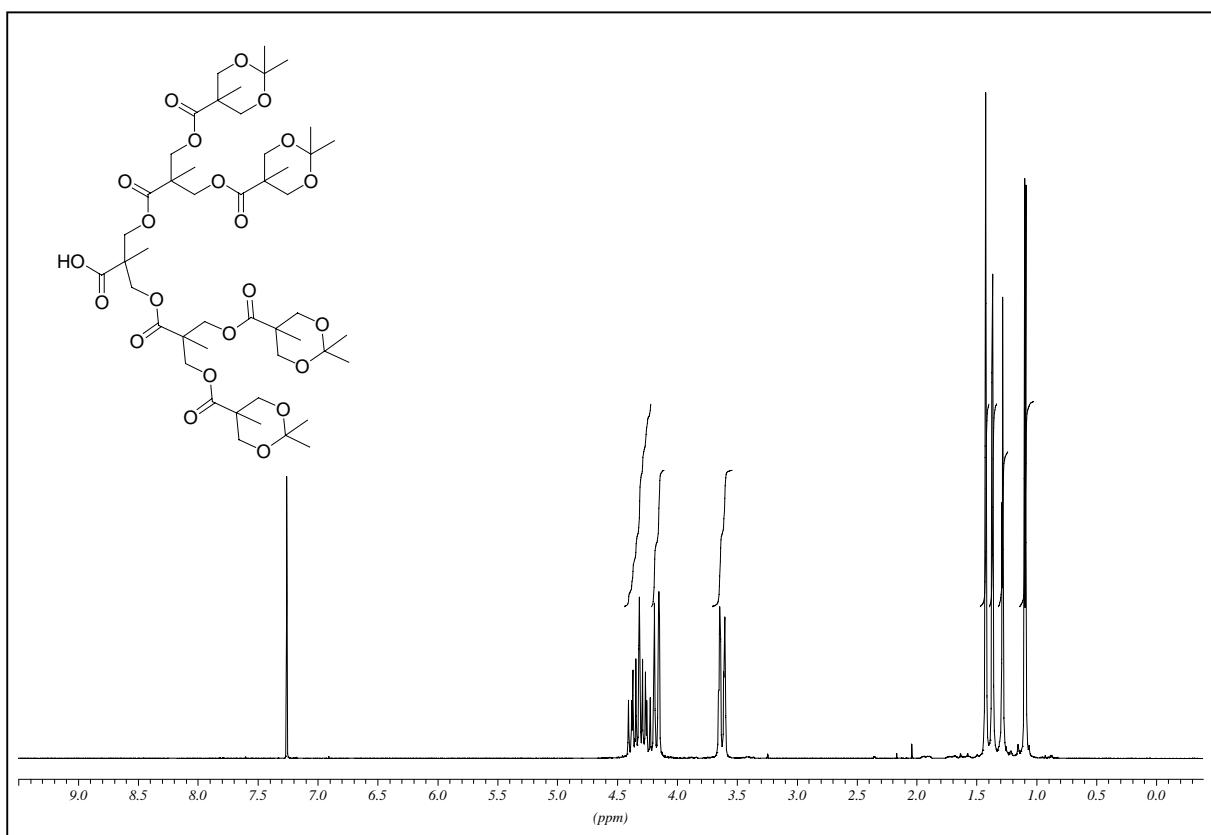
2-Phenyl-4-(2,4,8,10-tetra-*tert*-butyl-5,7-dioxa-6-phospho-dibenzo[a,c]cyclohepten-6-*yl*oxymethyl)-(4*S*)-4,5-dihydrooxazol (74)

4-Azidomethylbenzoësäure (117)

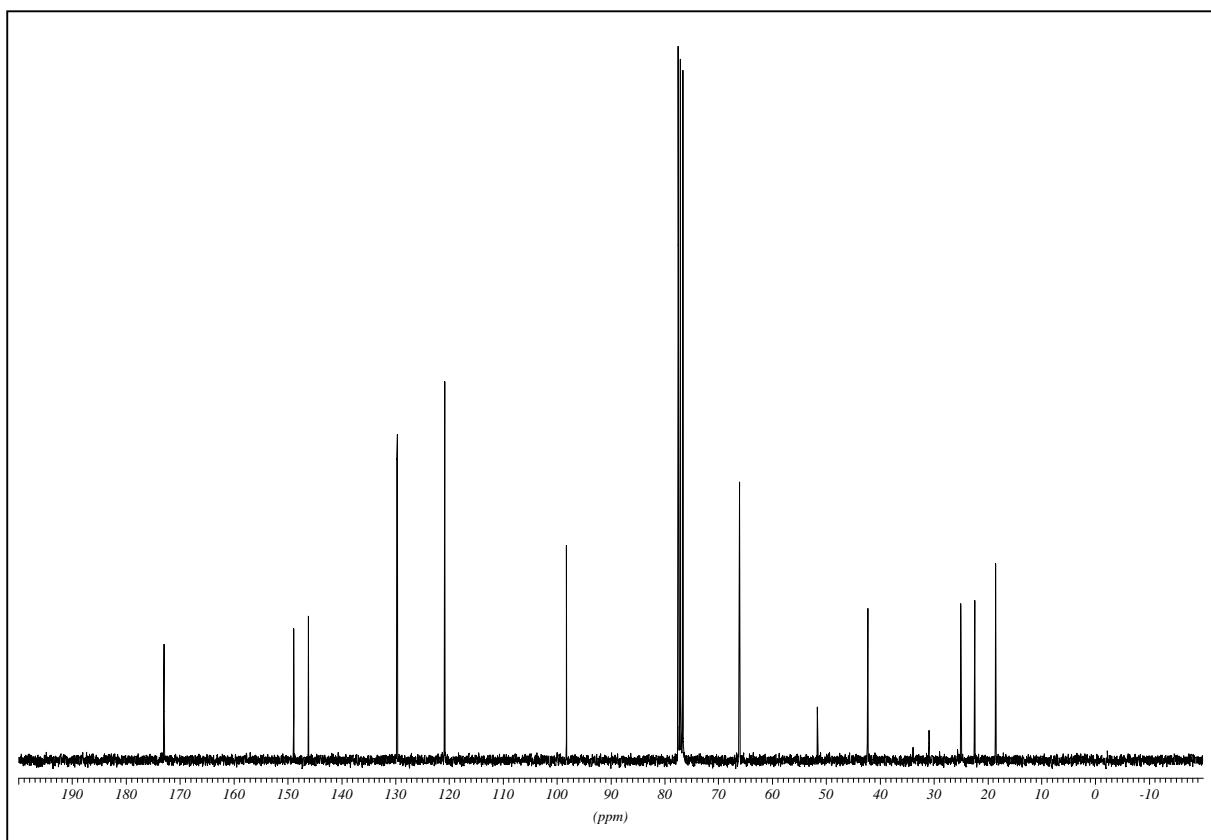
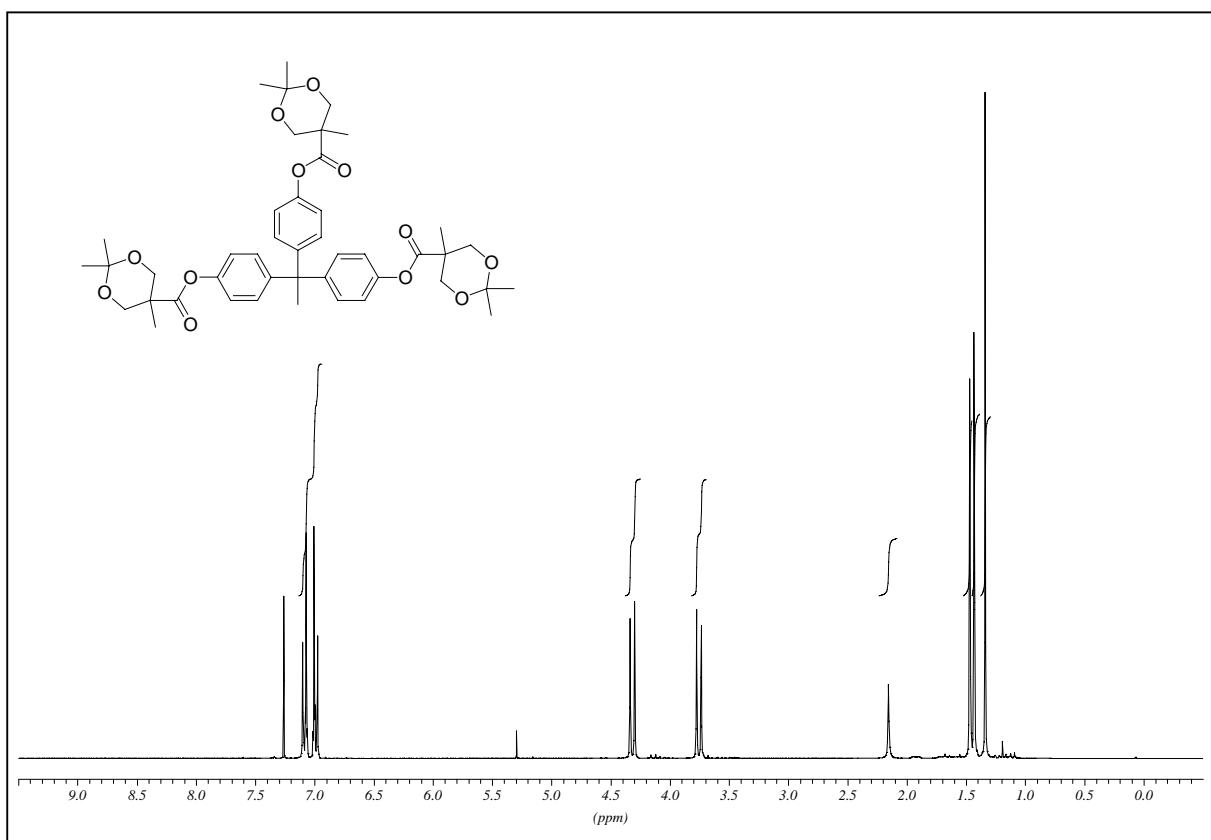


(OH)₄-[G#3]-CO₂CH₂C₆H₅ (109)

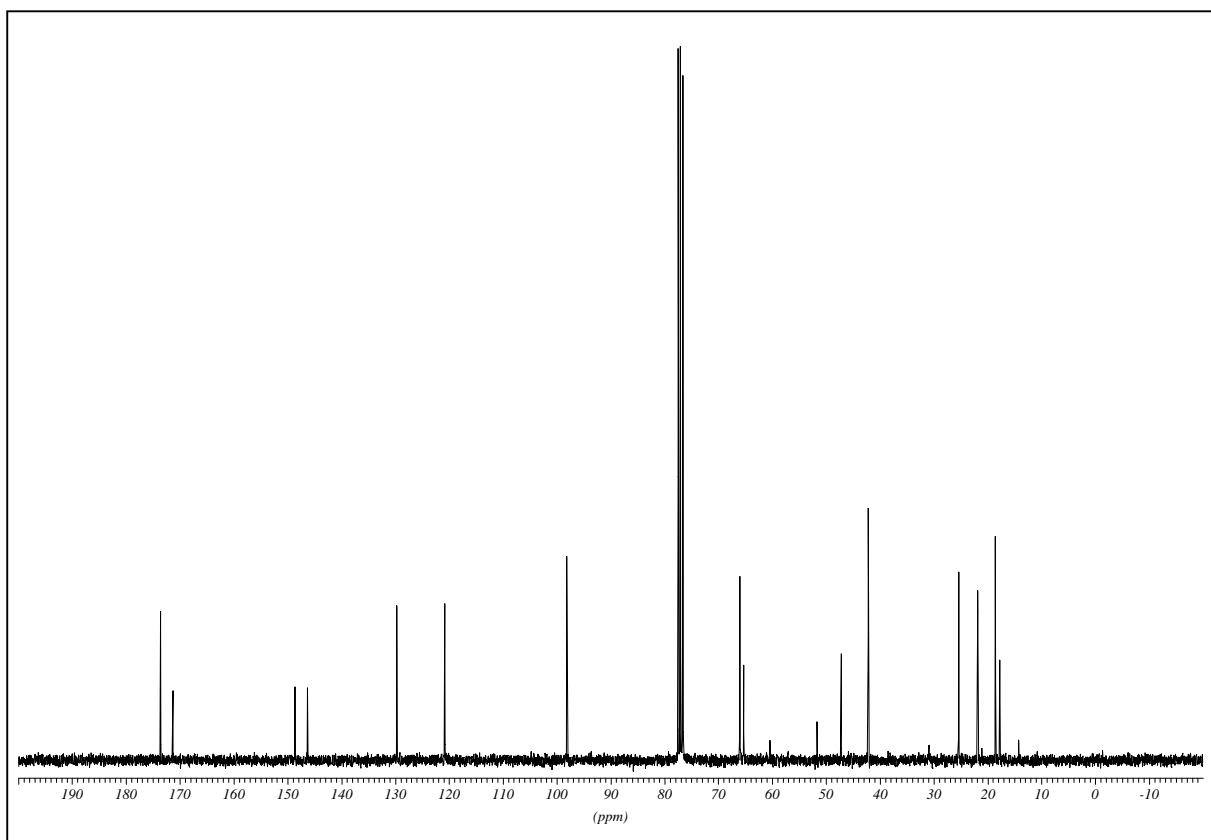
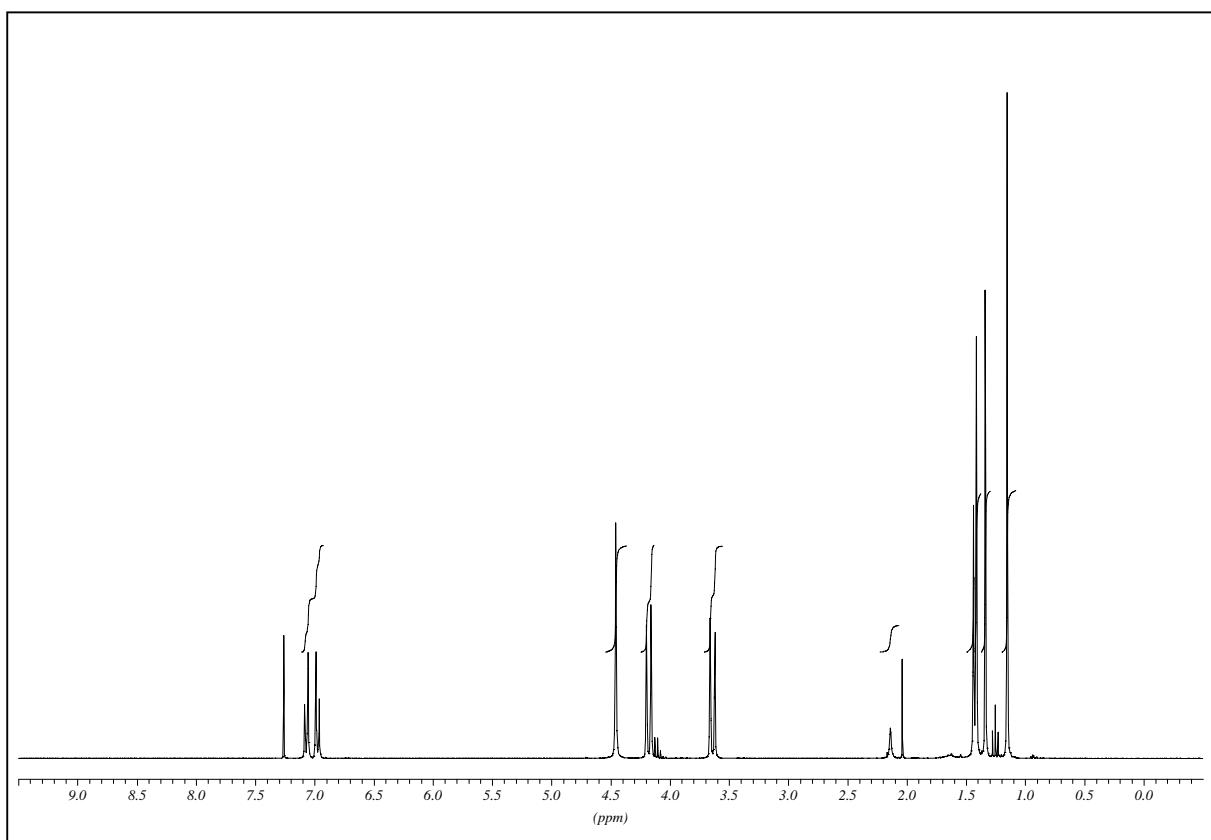
[G#3]-Dendron (110)



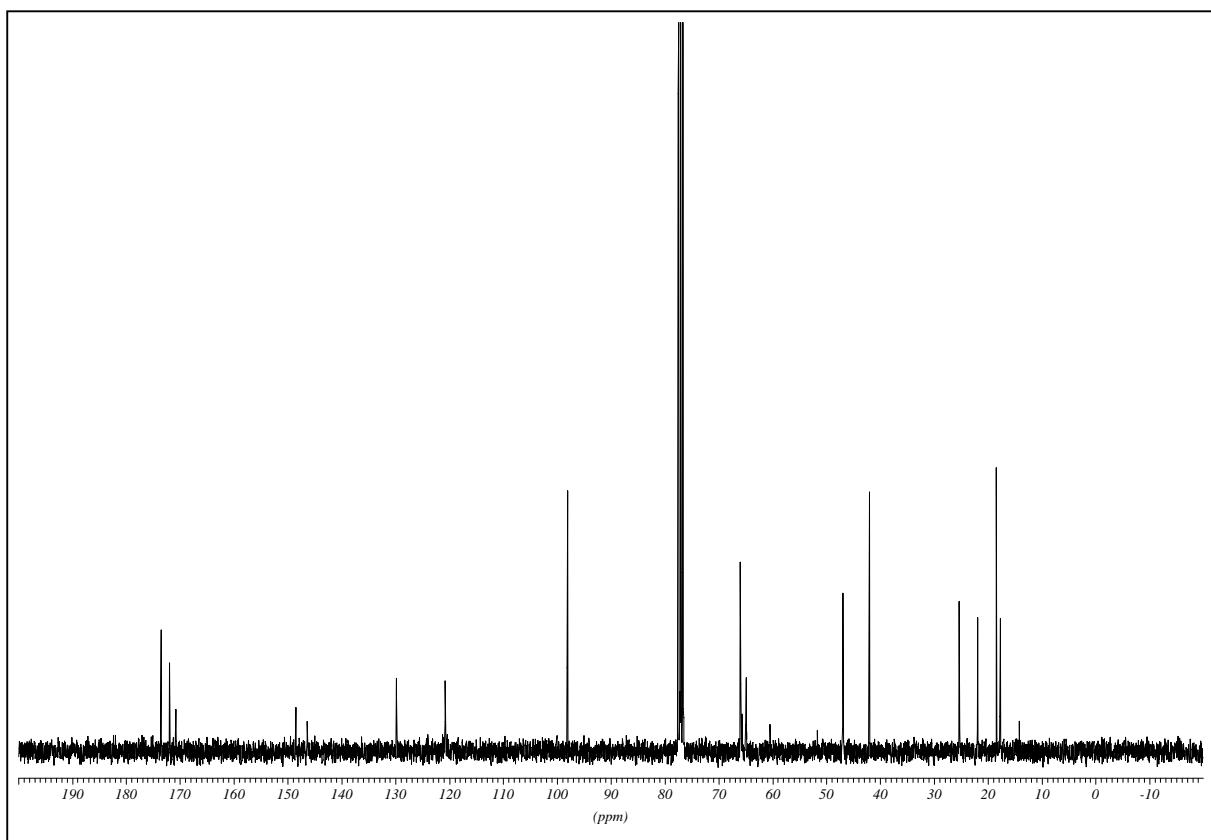
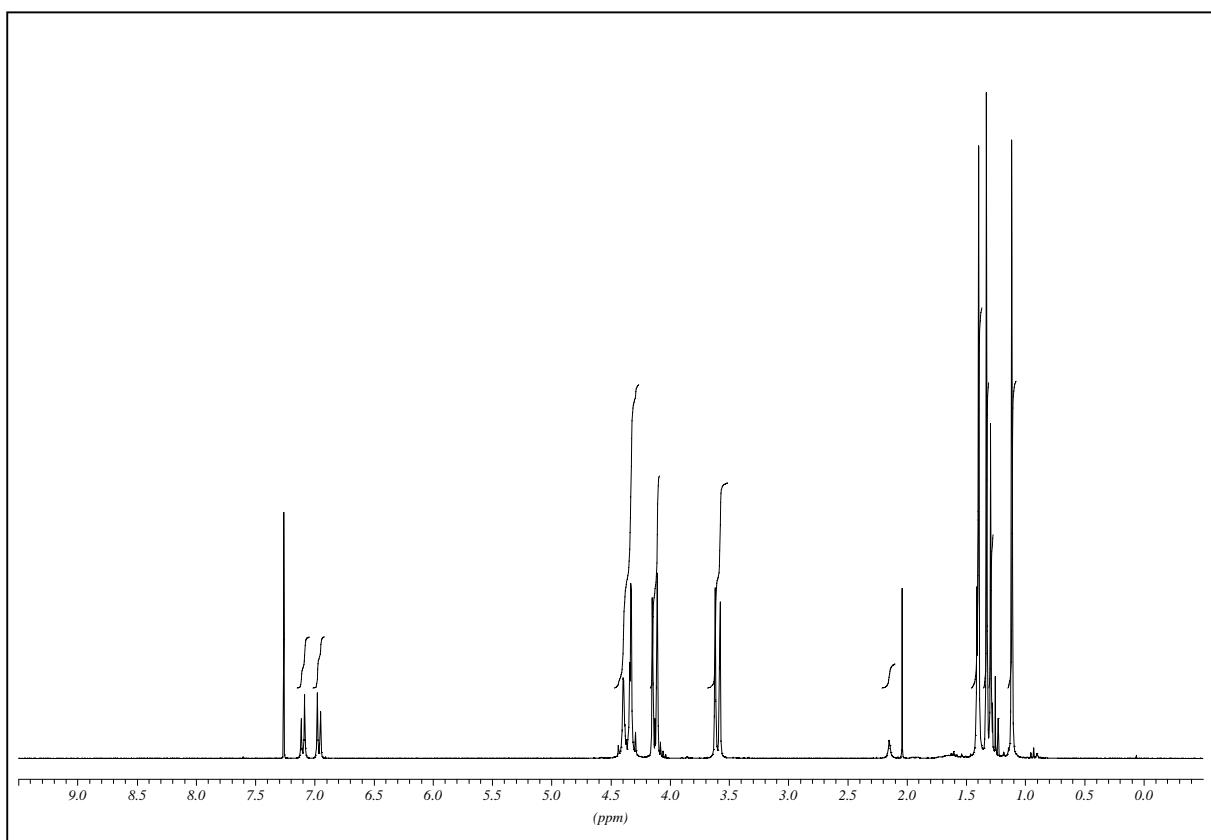
[G#1]-Acetonid-Dendrimer (112)



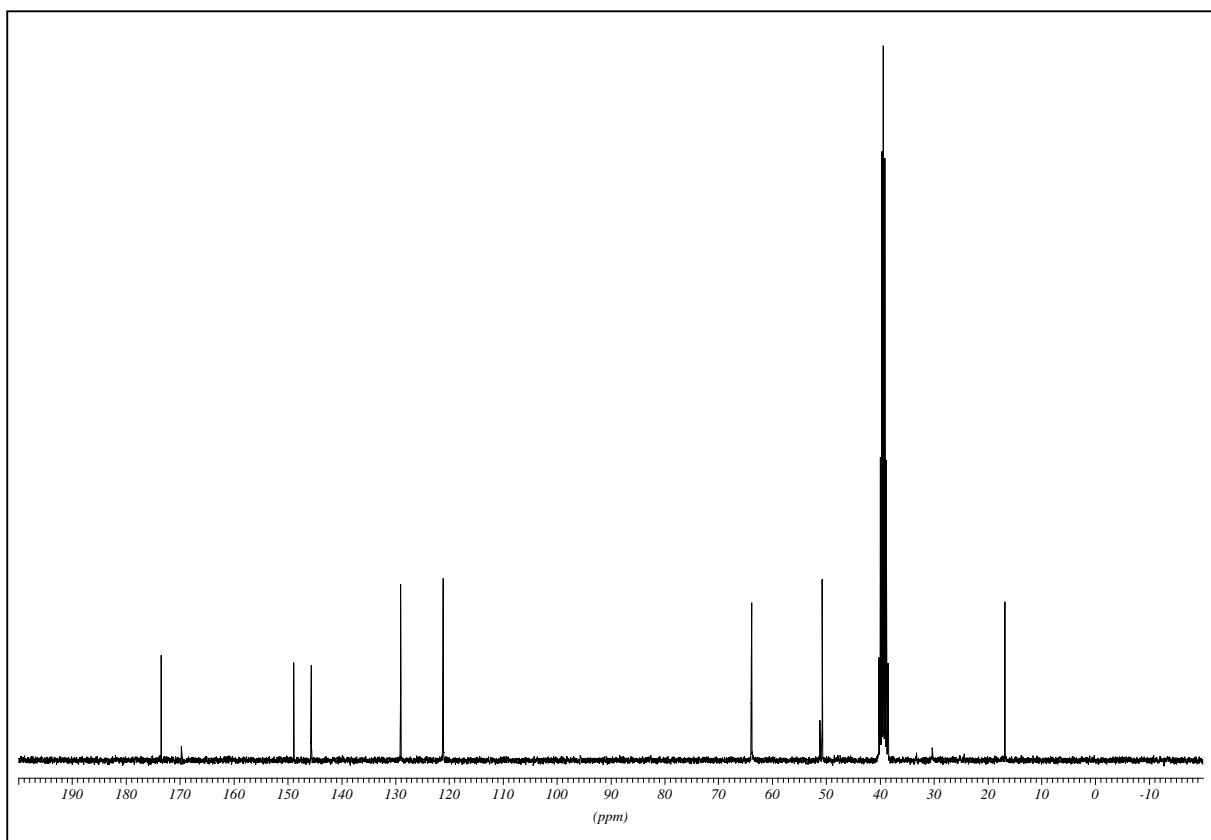
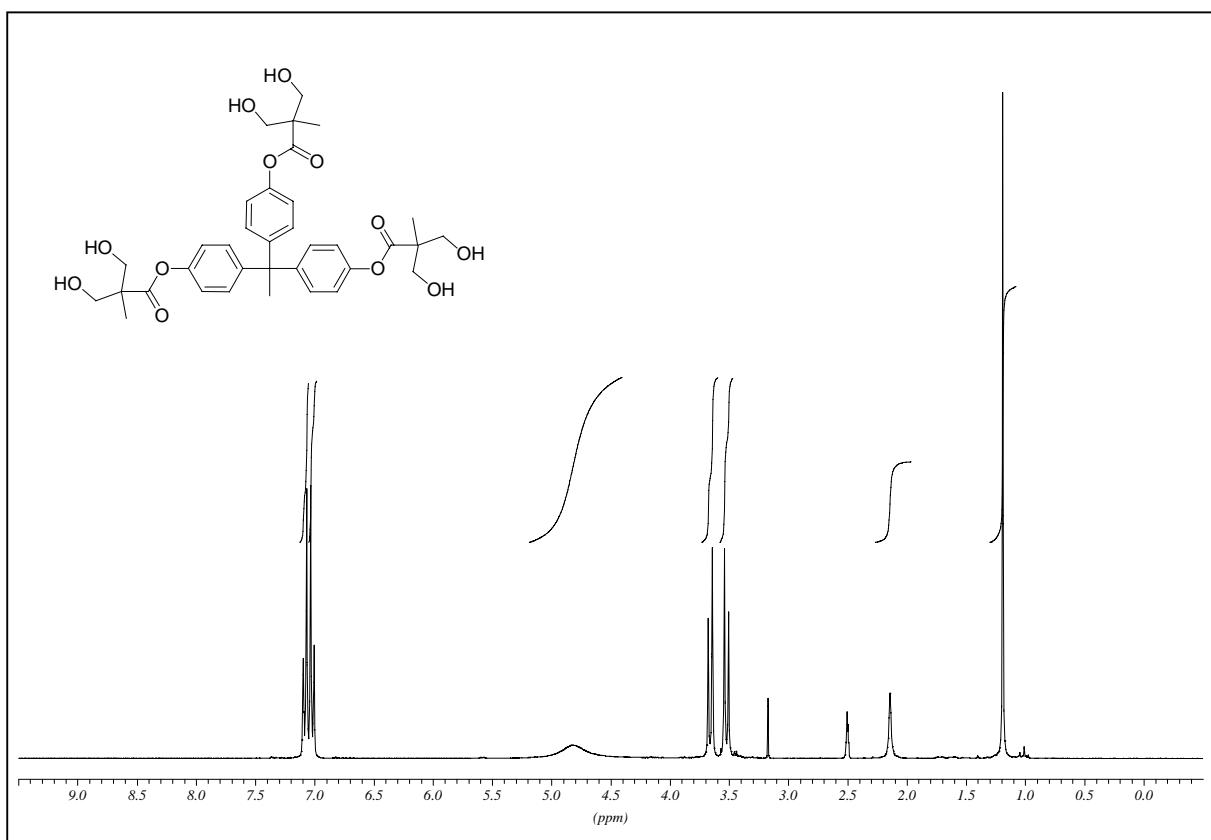
[G#2]-Acetonid-Dendrimer (114)



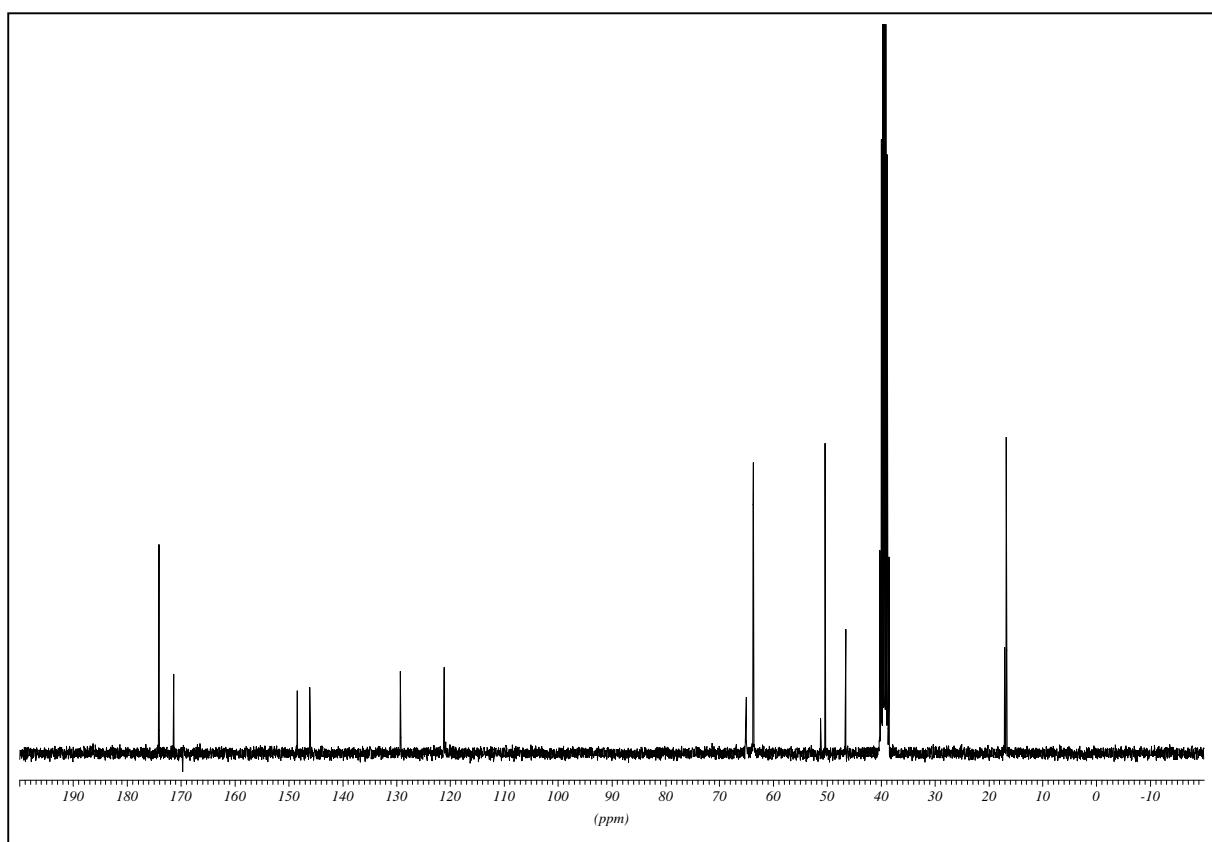
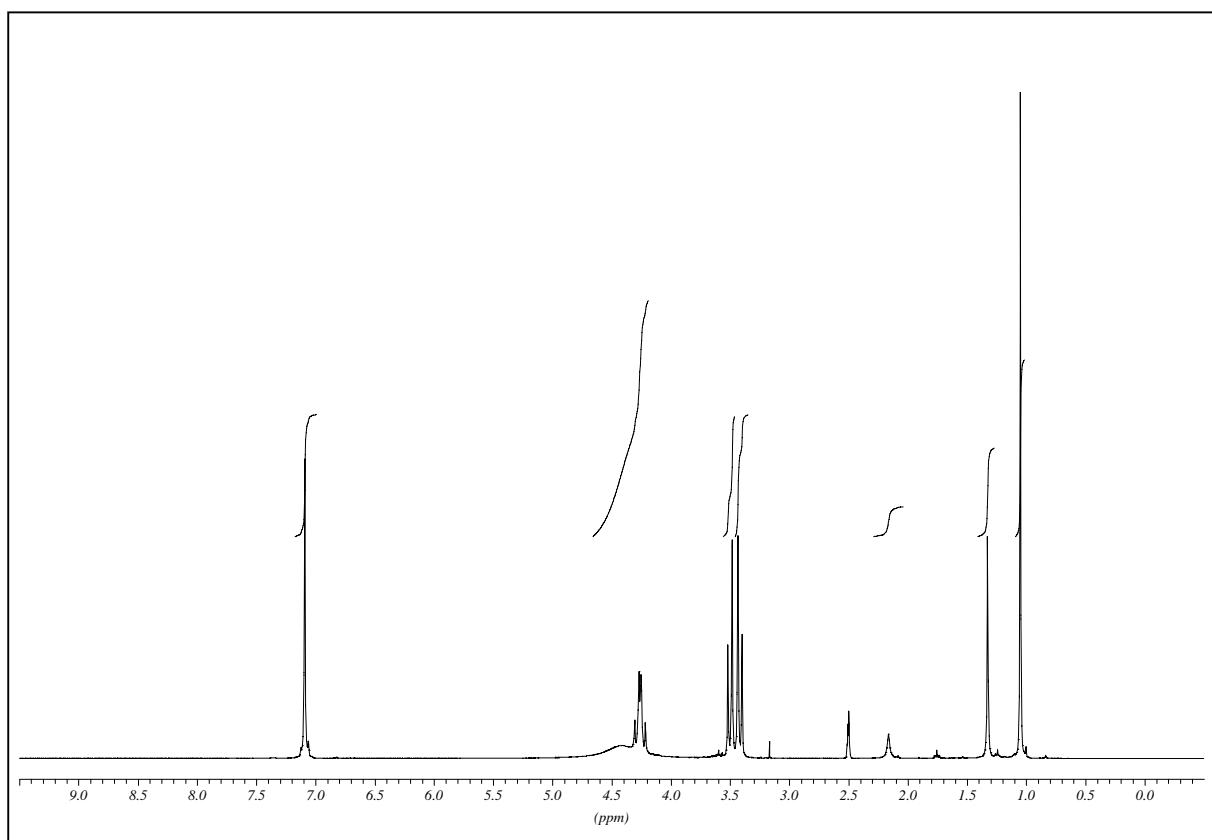
[G#3]-Acetonid-Dendrimer (115)



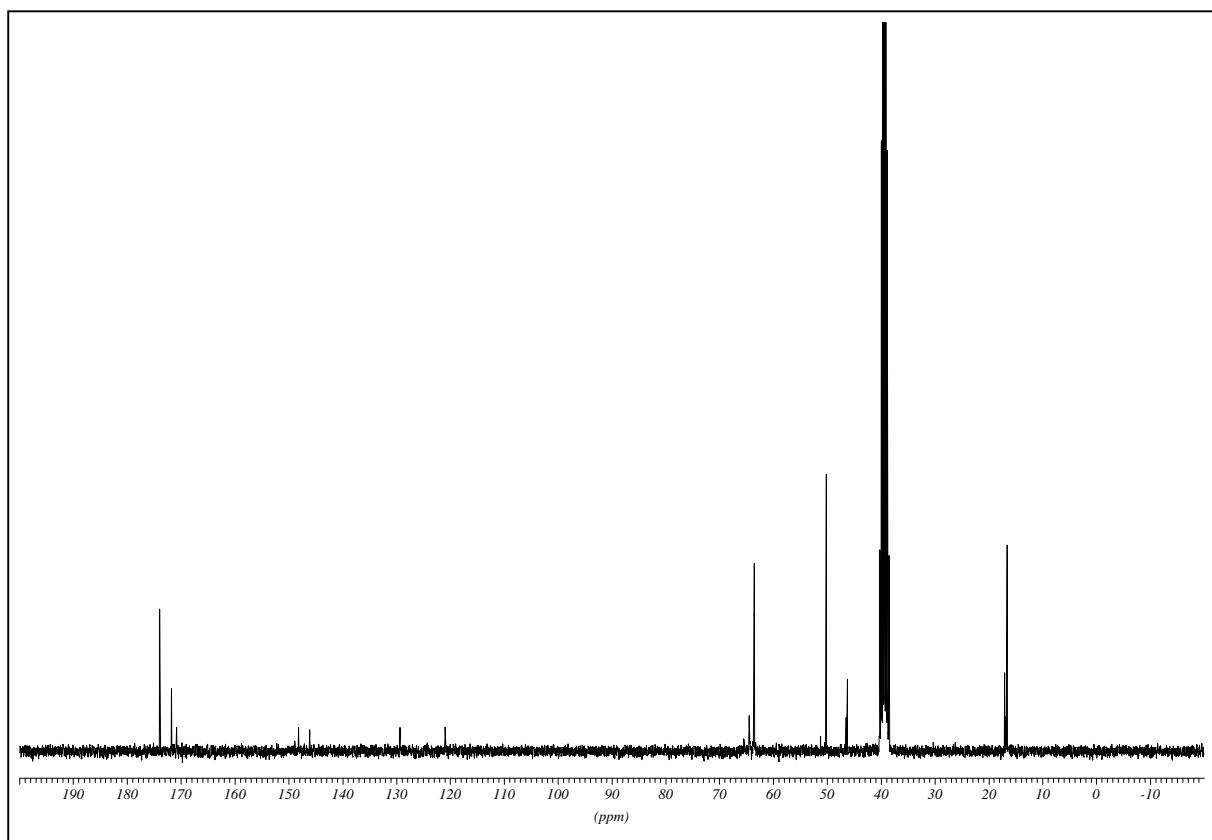
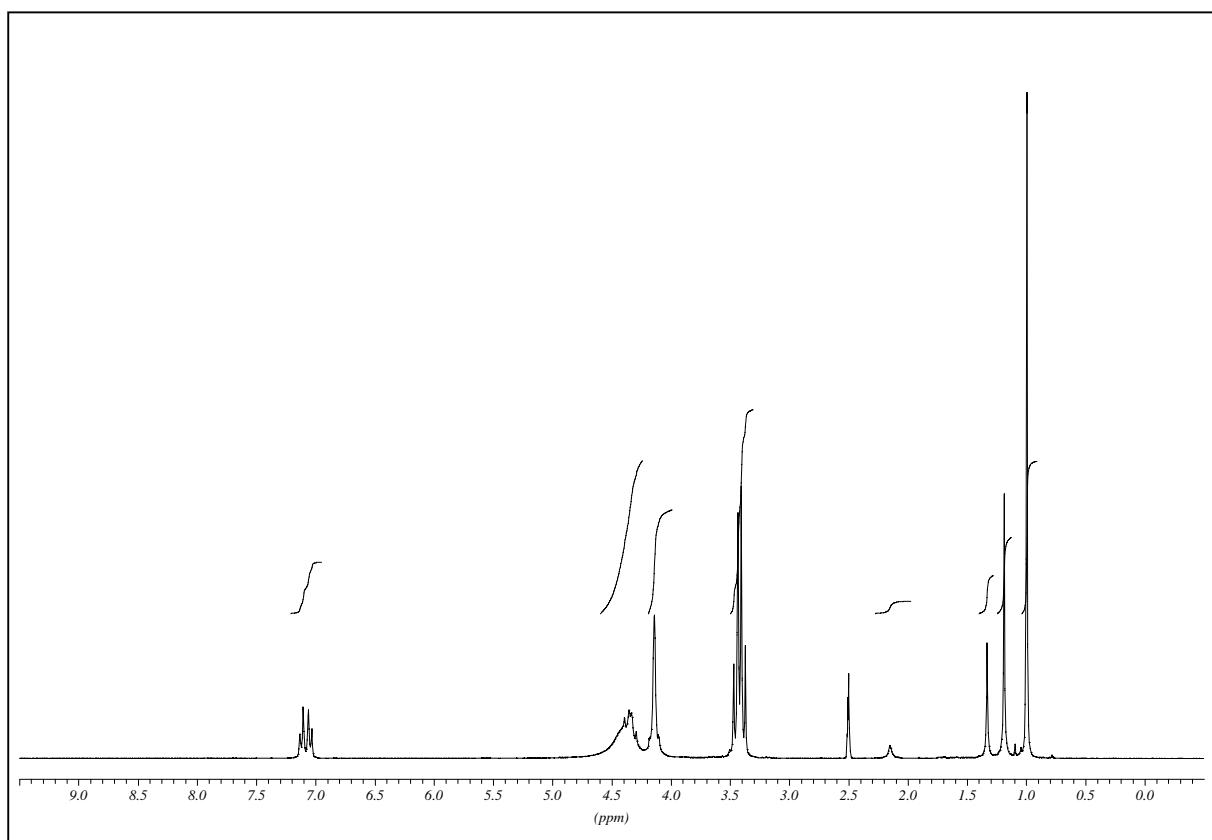
[G#1]-Dendrimer (113a)



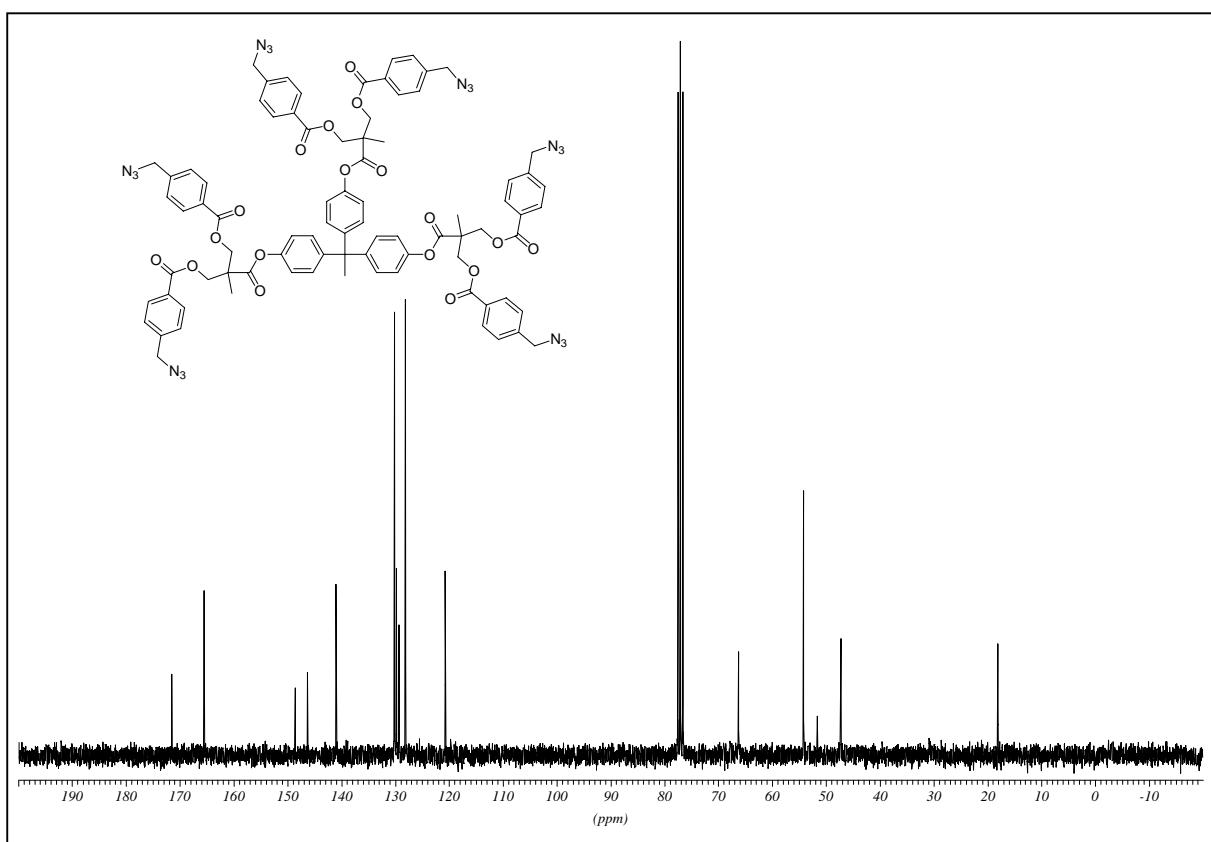
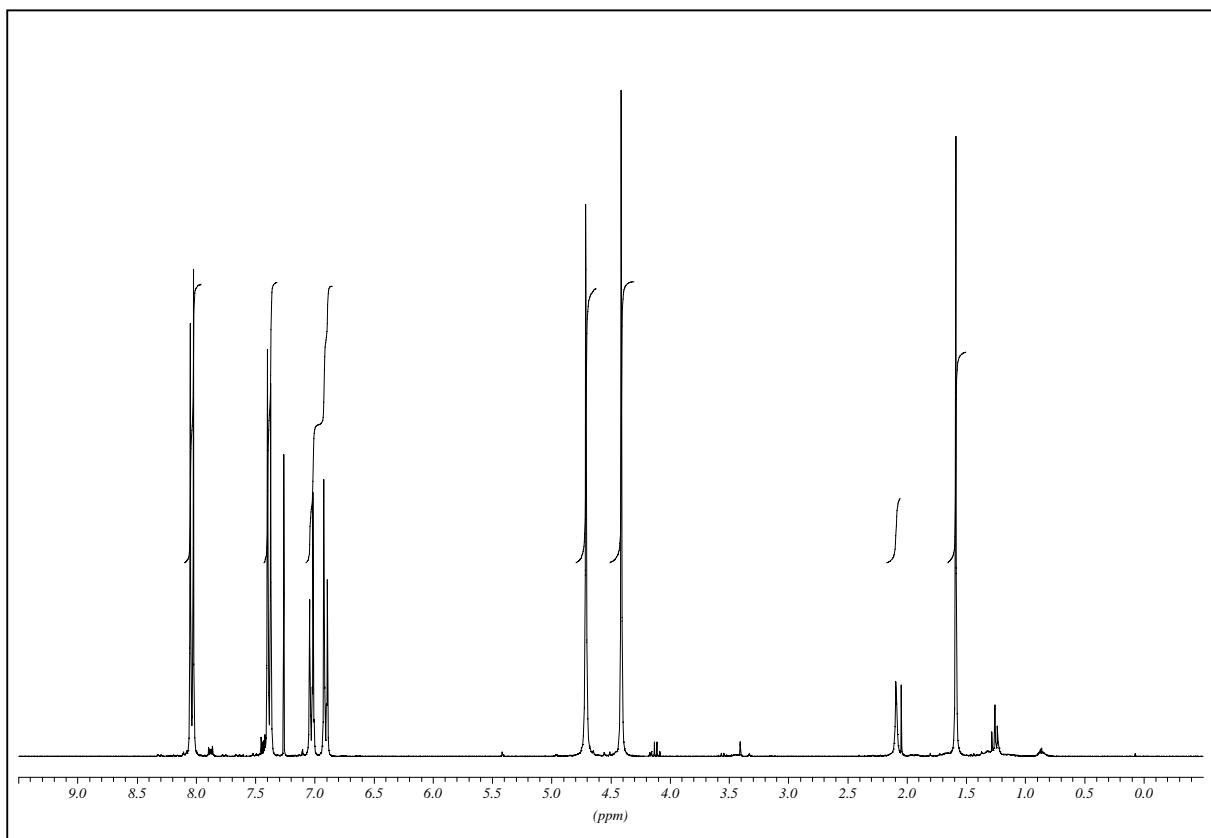
[G#2]-Dendrimer (113b)



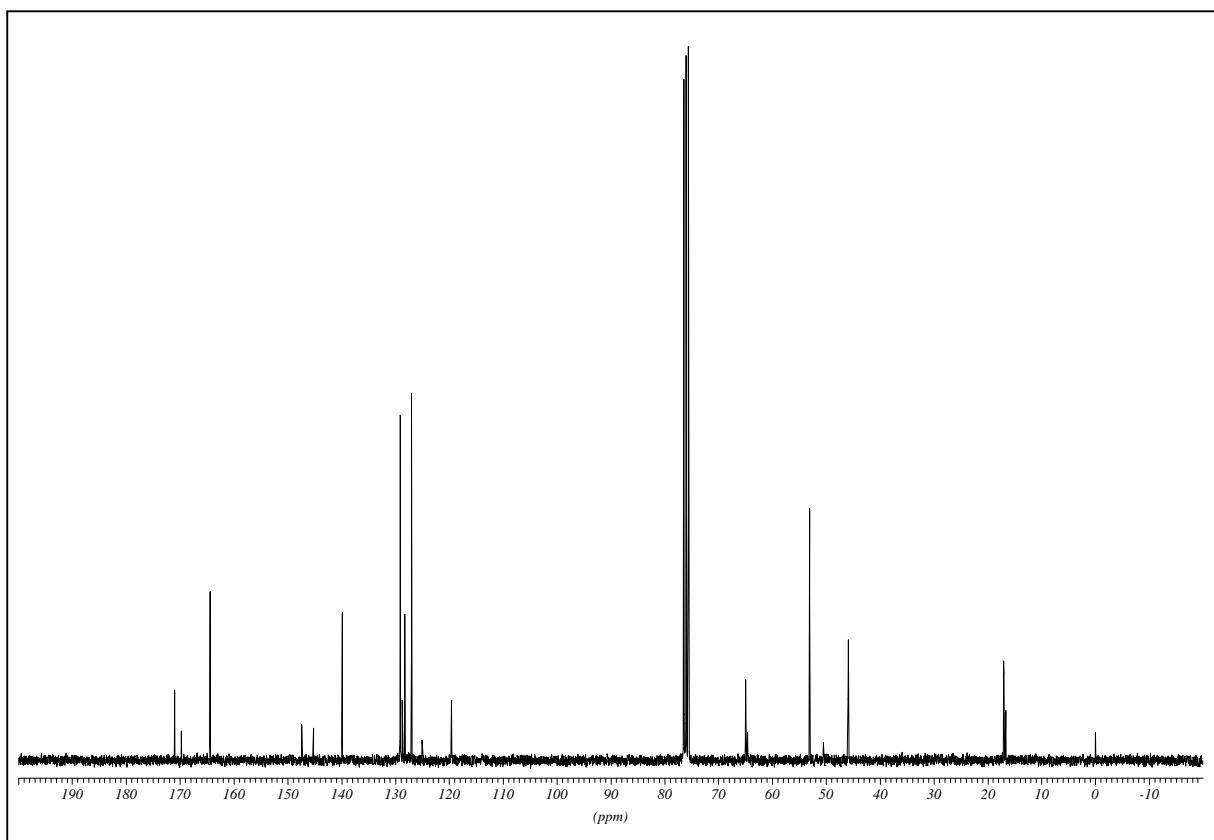
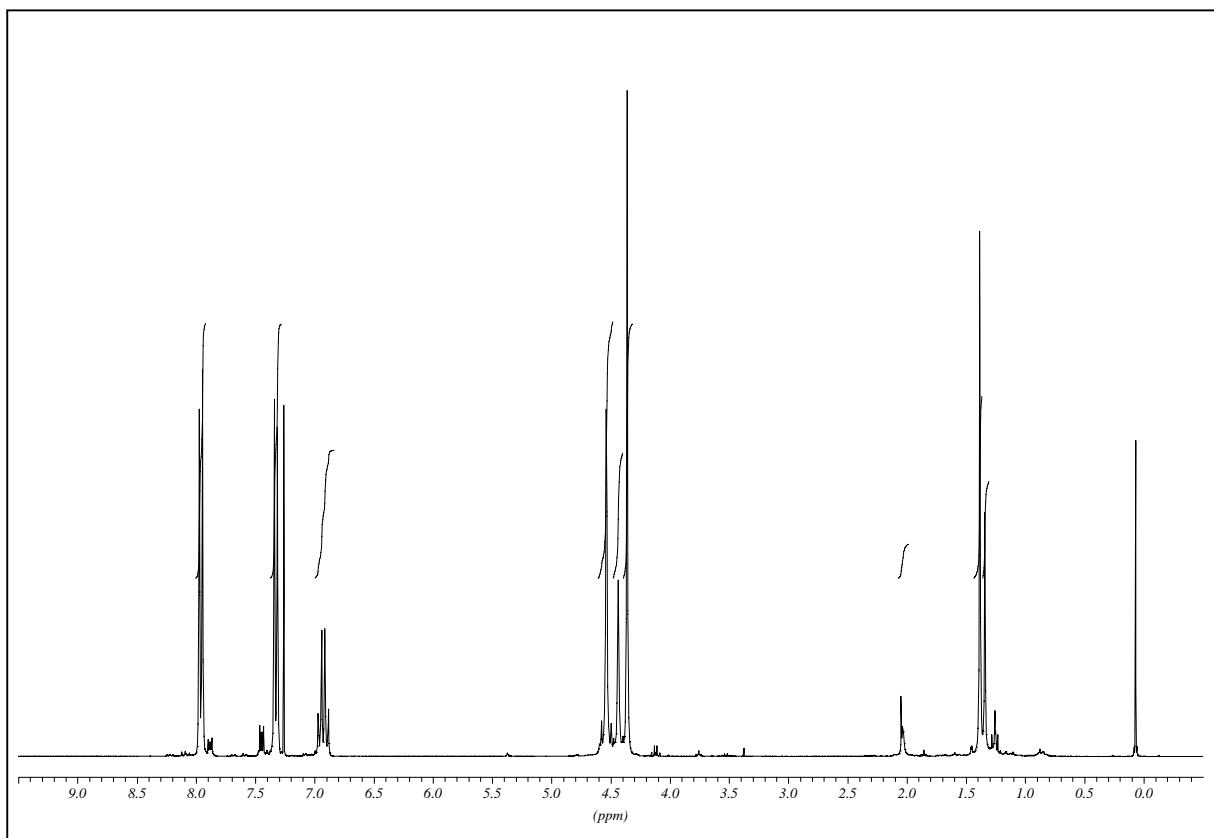
[G#3]-Dendrimer (113c)



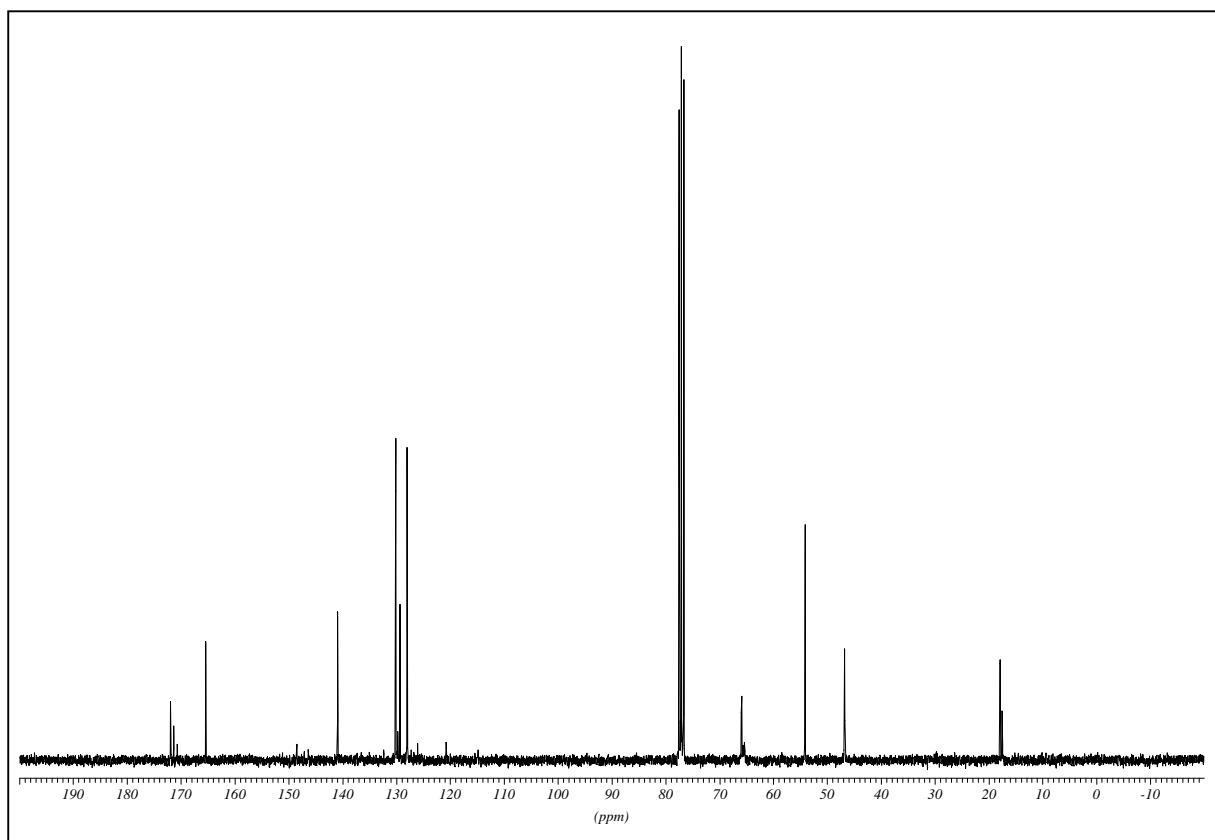
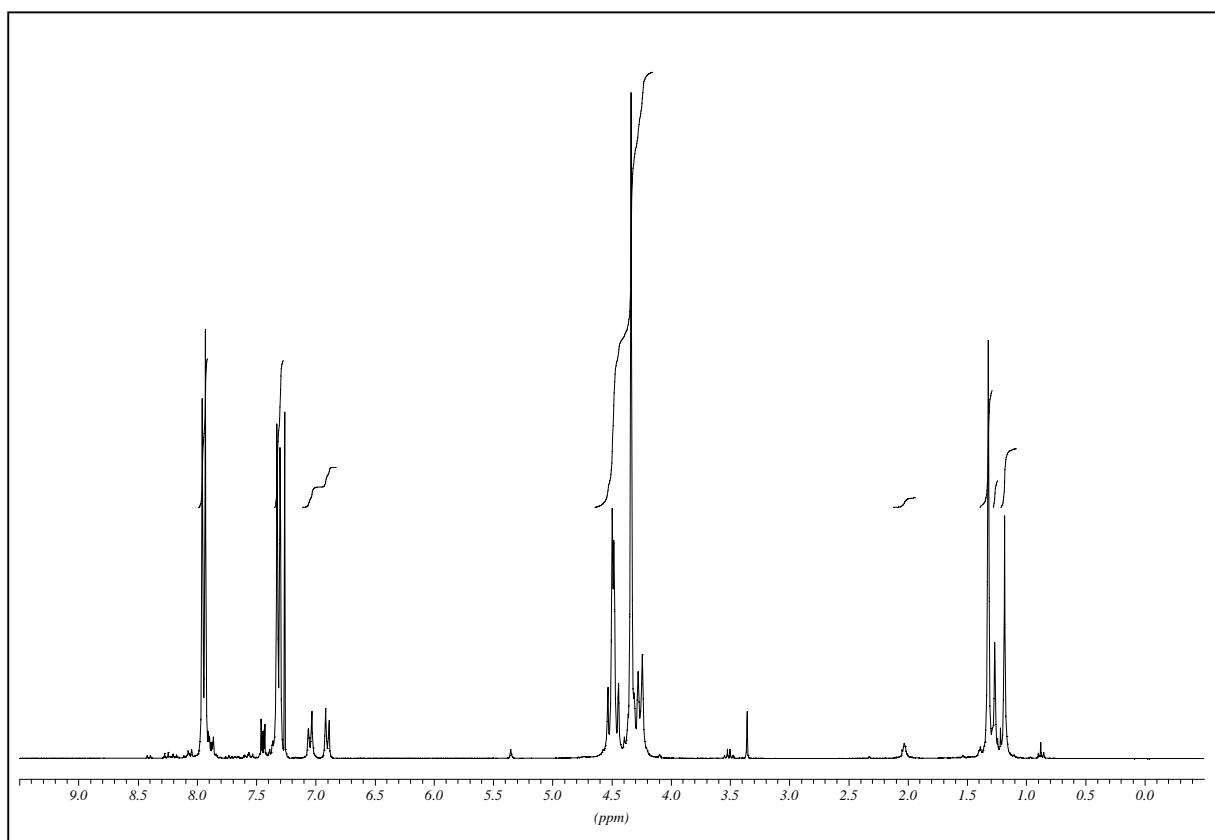
[G#1]-Linker (119a)



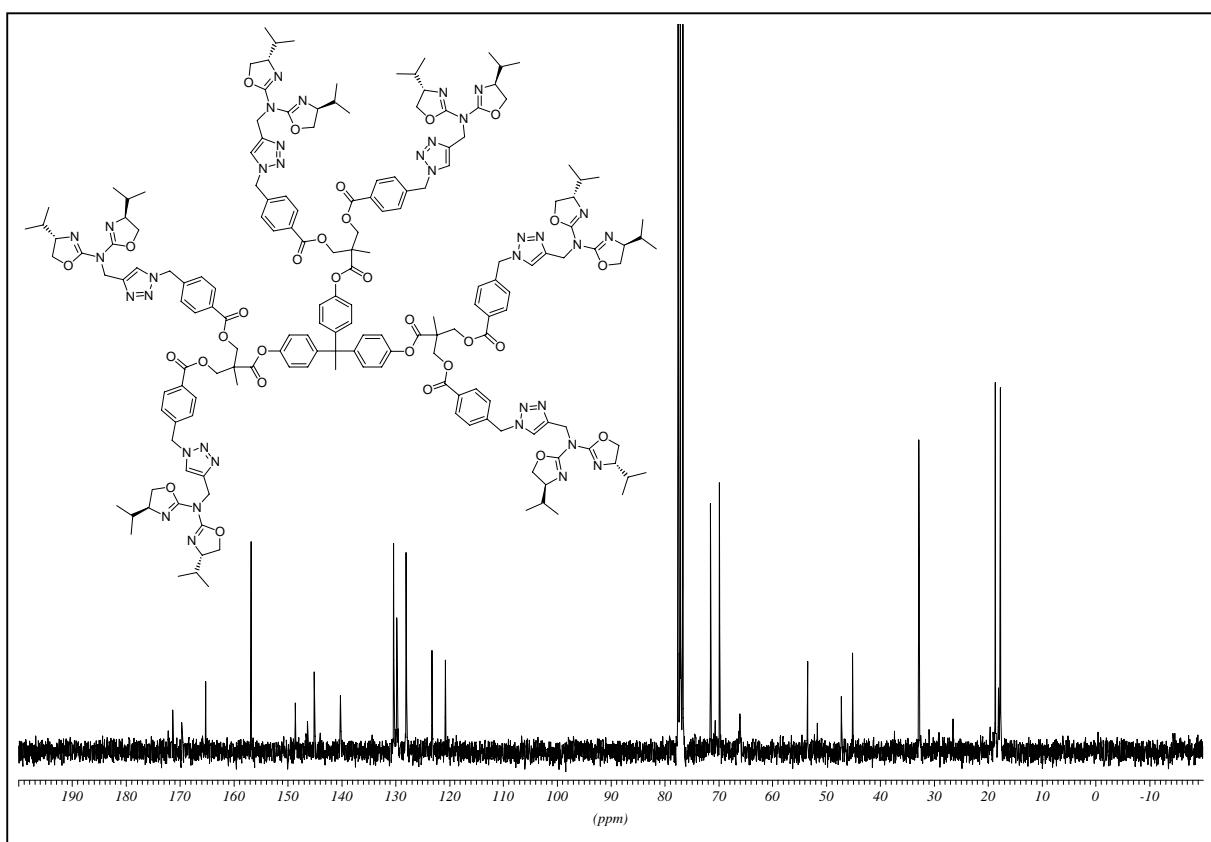
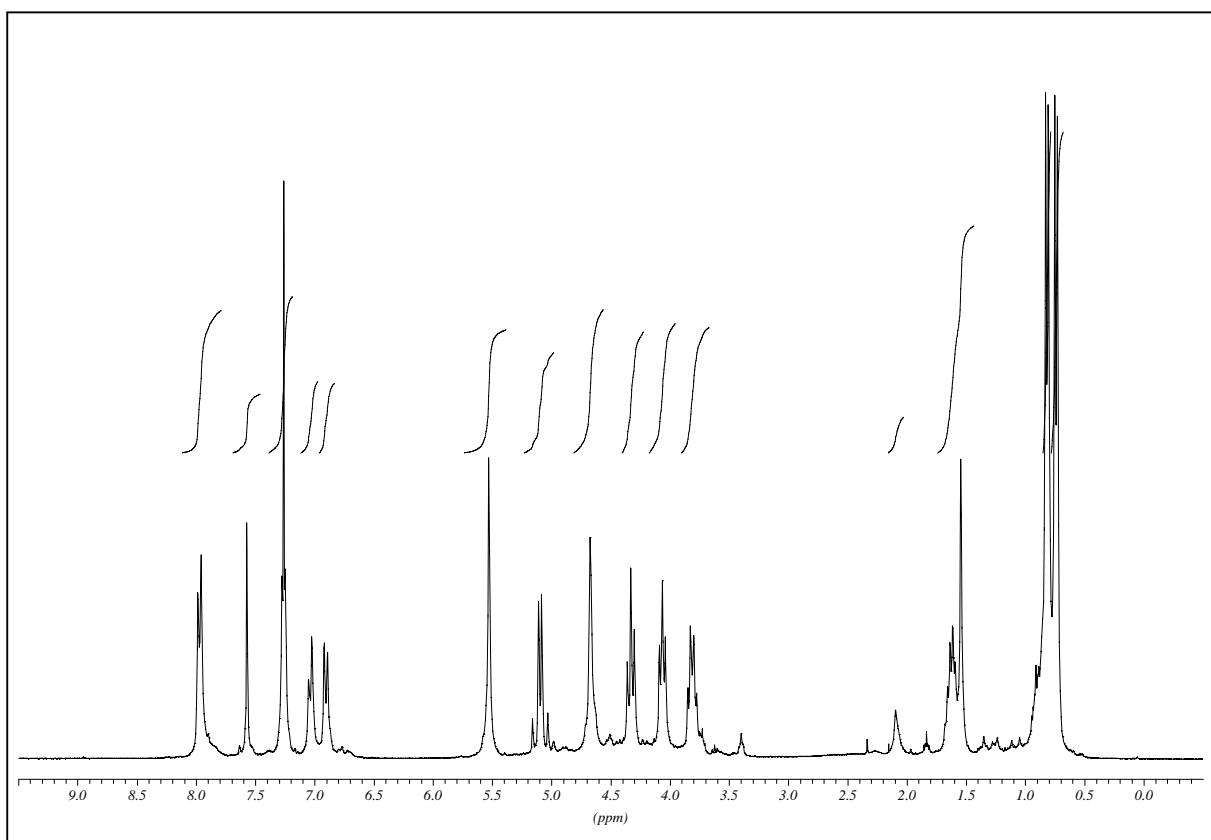
[G#2]-Linker (119b)



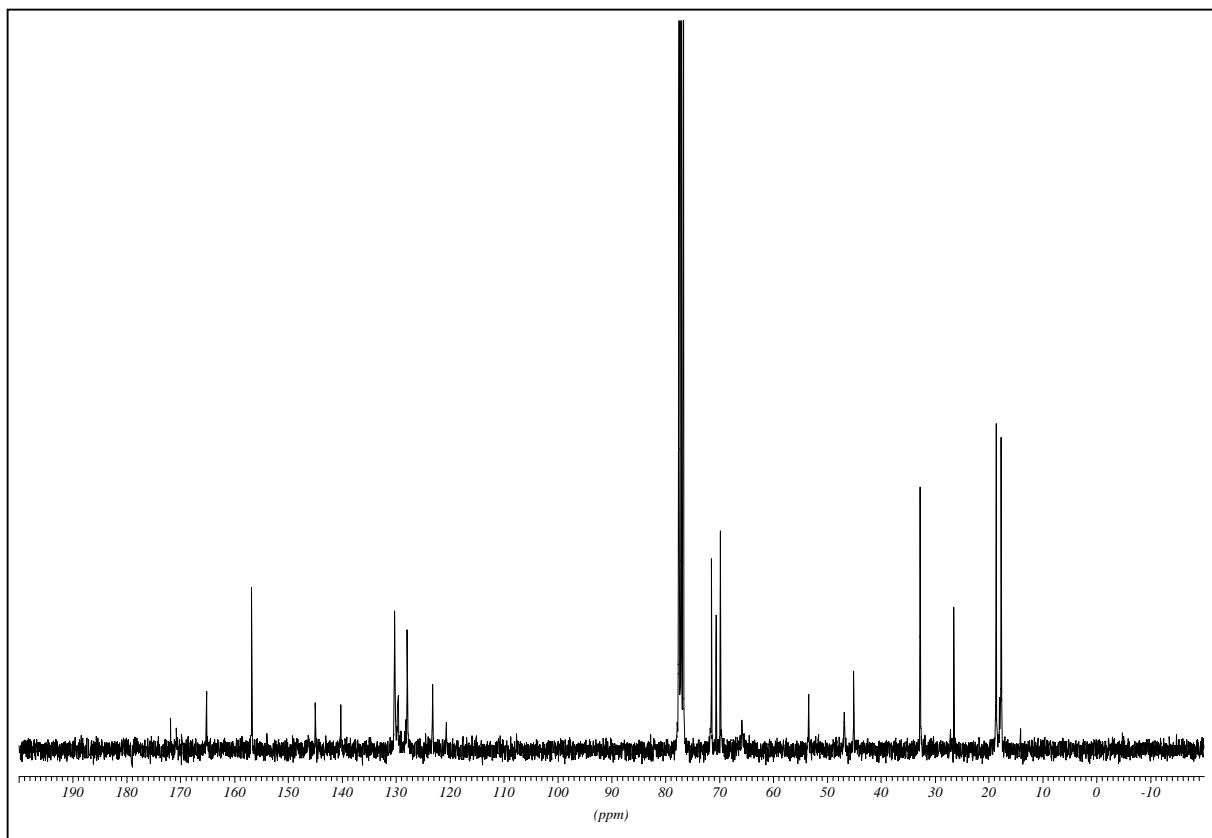
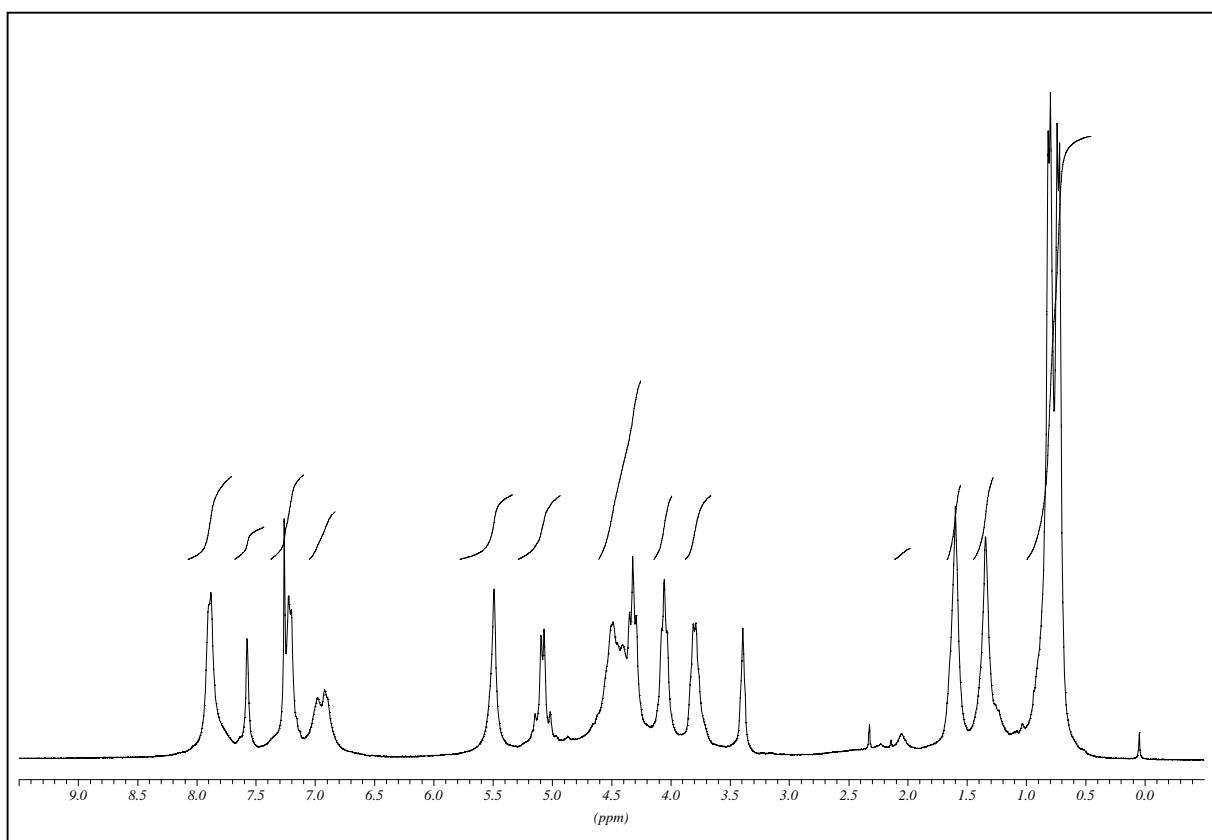
[G#3]-Linker (119c)



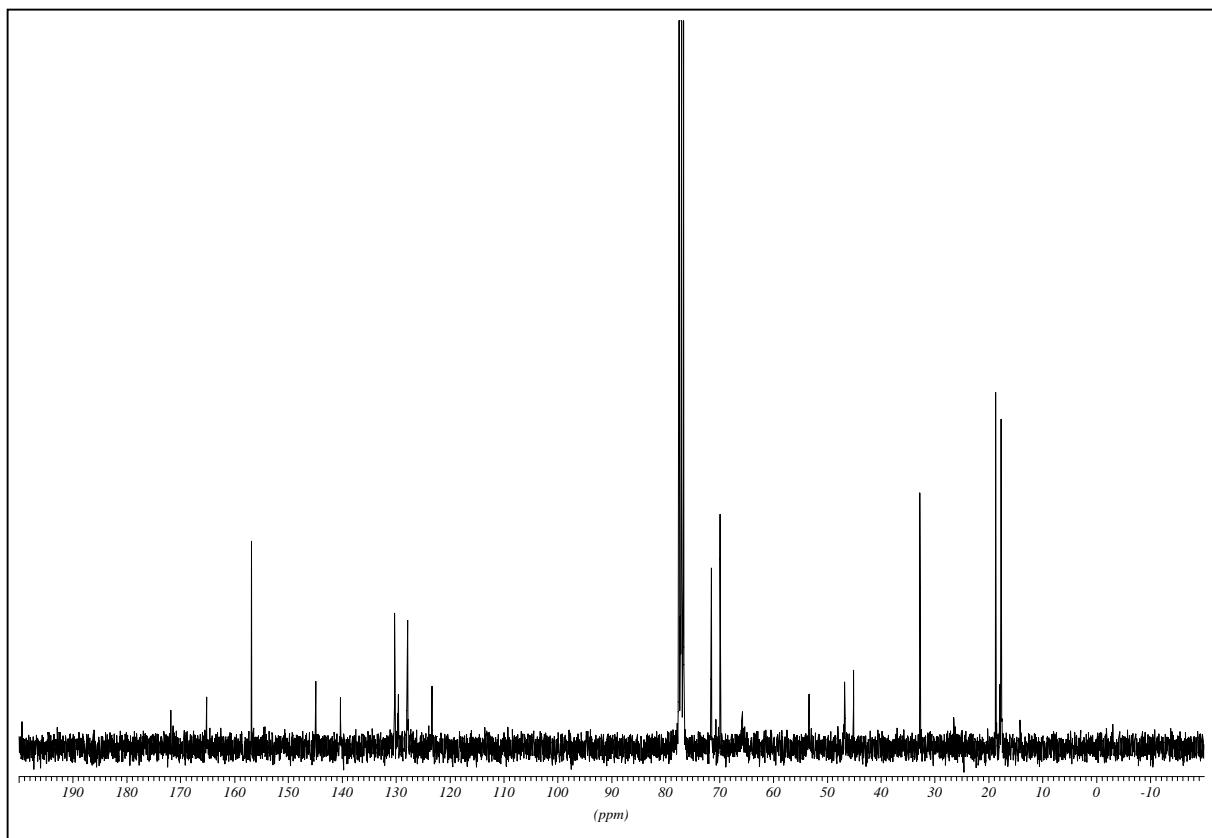
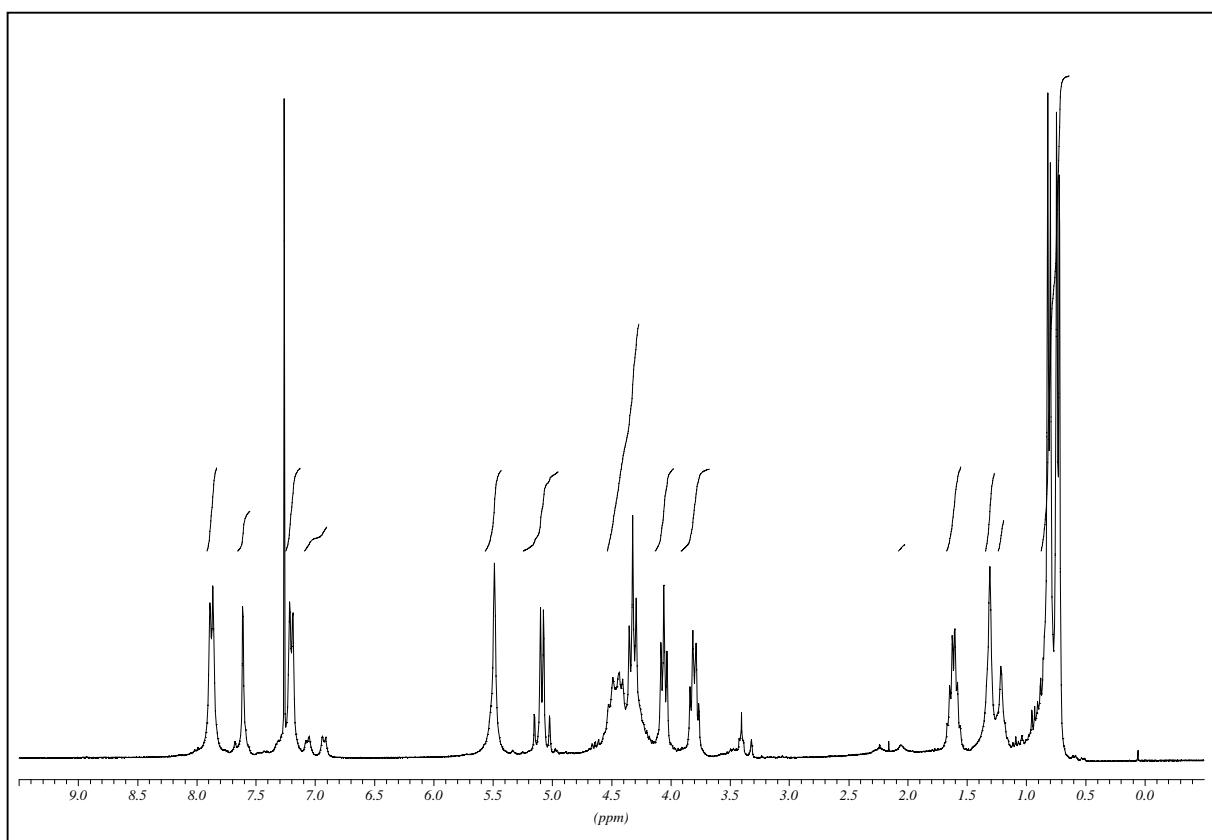
[G#1]-Ligand (120a)



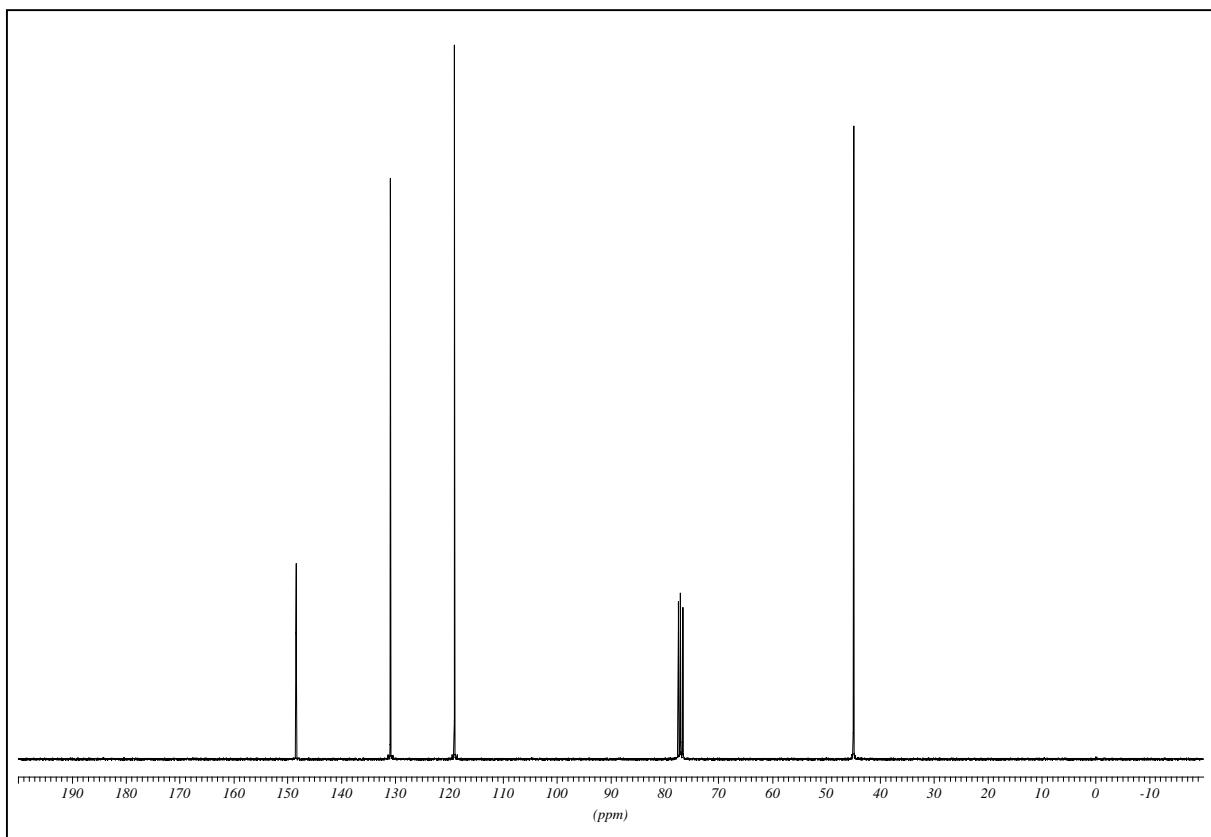
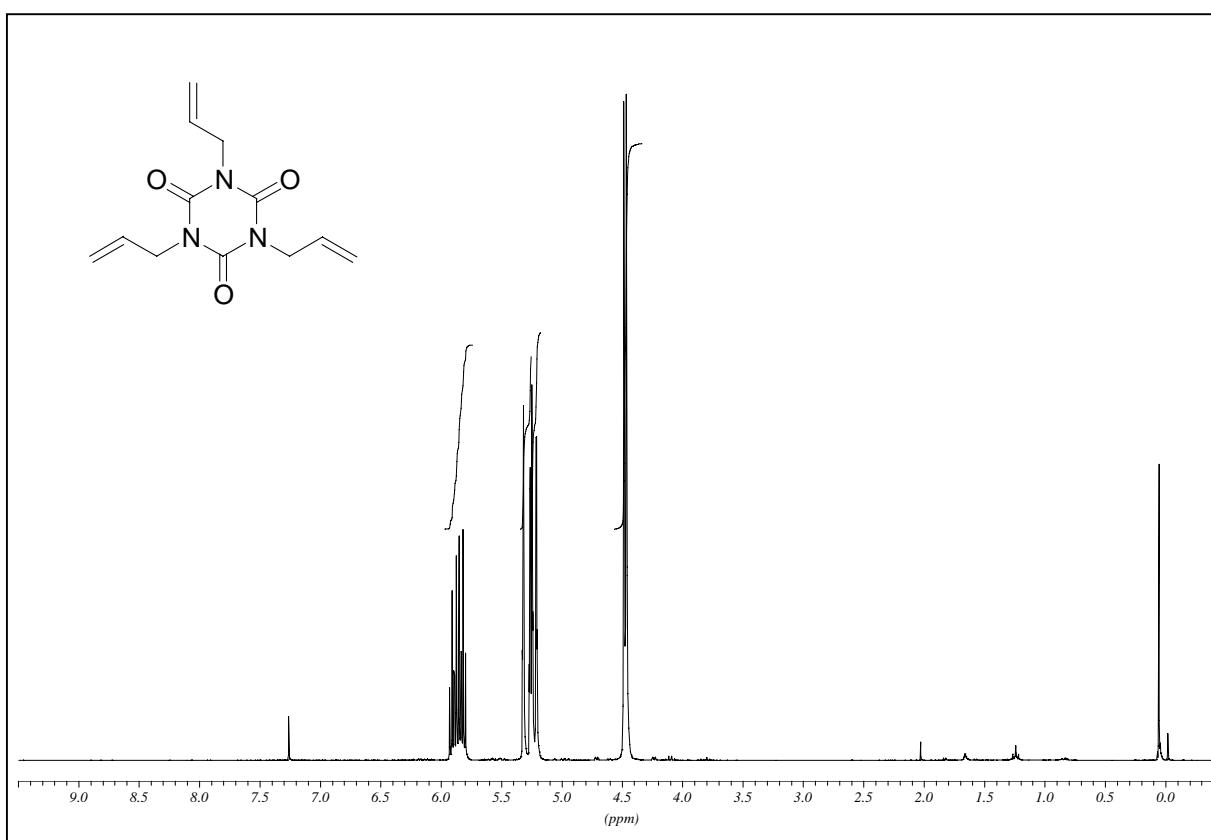
[G#2]-Ligand (120b)



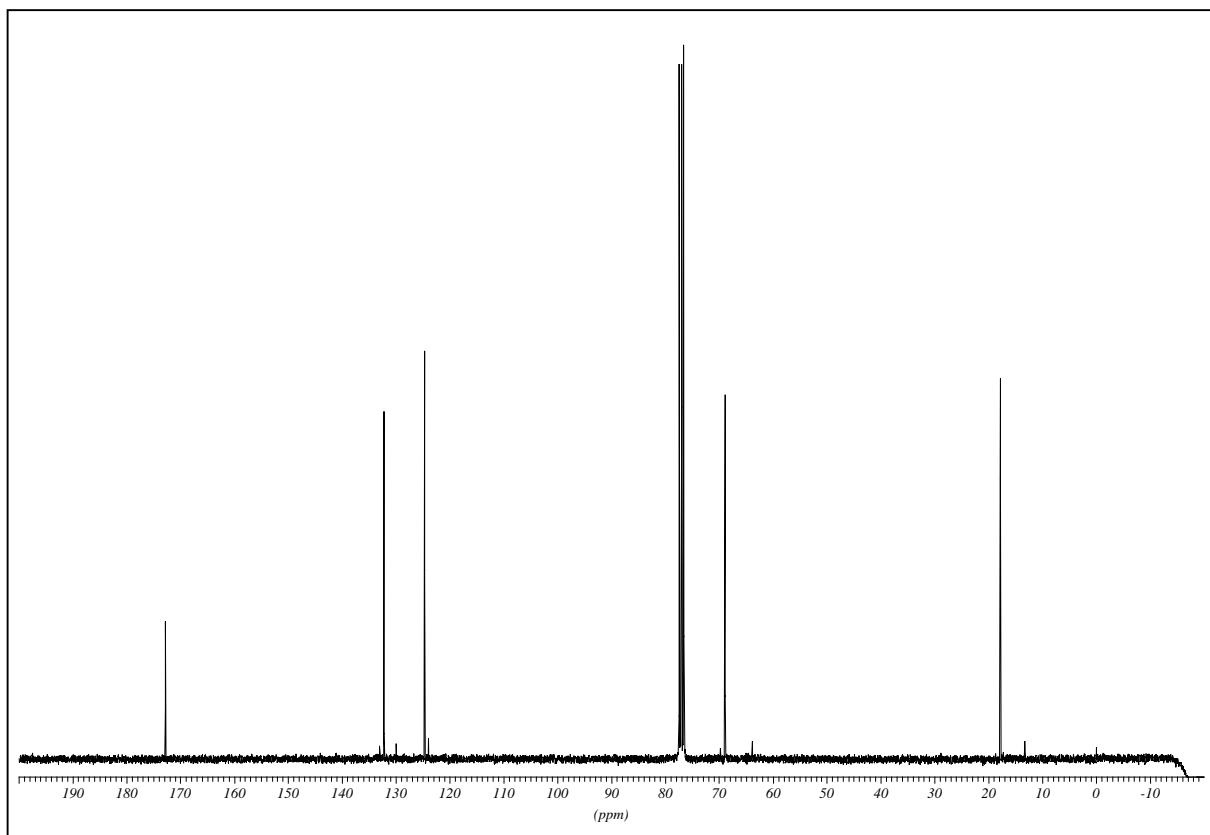
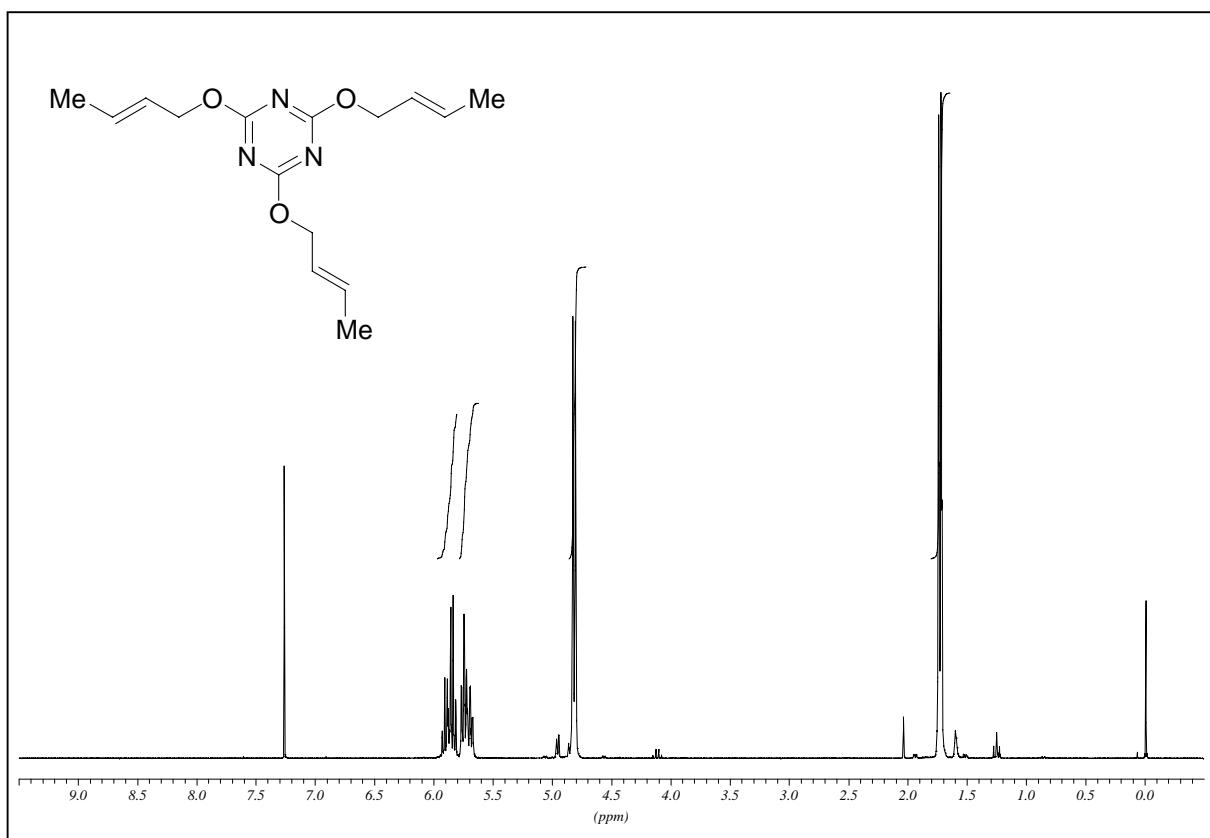
[G#3]-Ligand (120c)



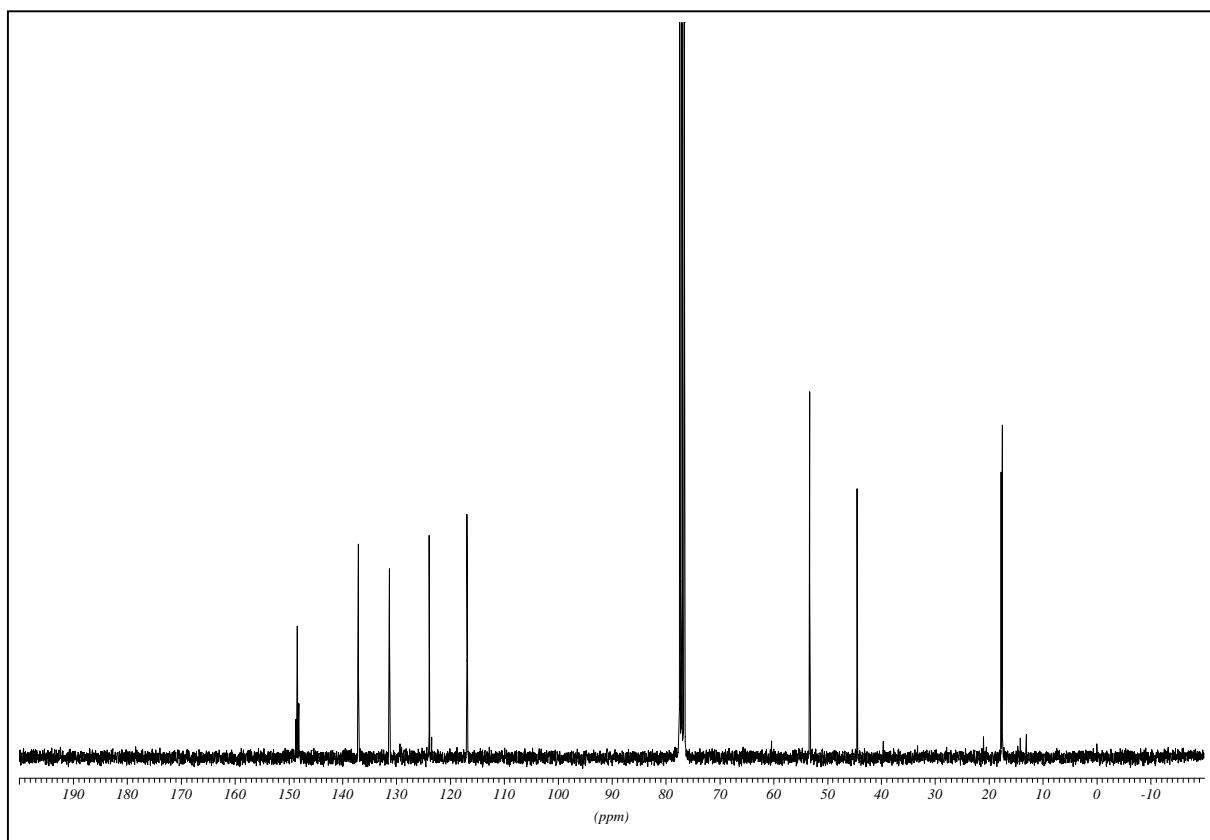
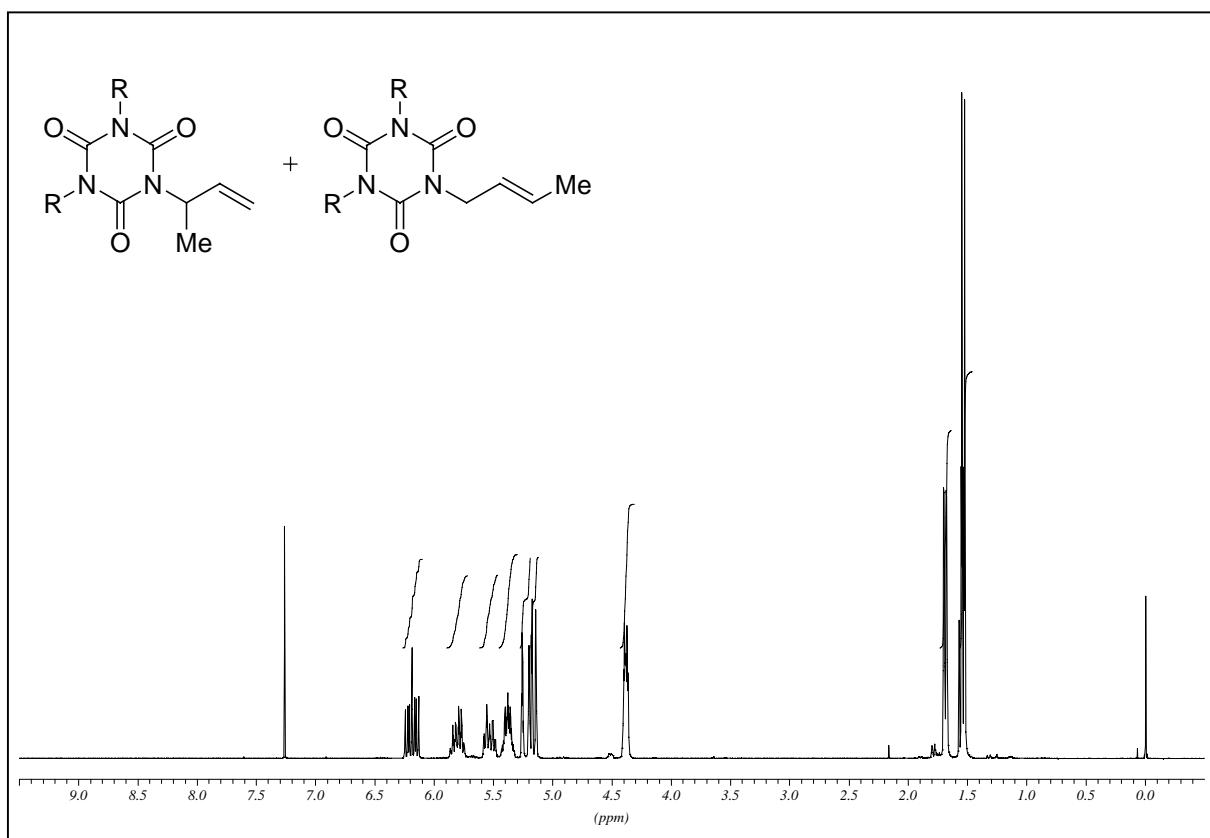
Triallylisocyanurat (130)



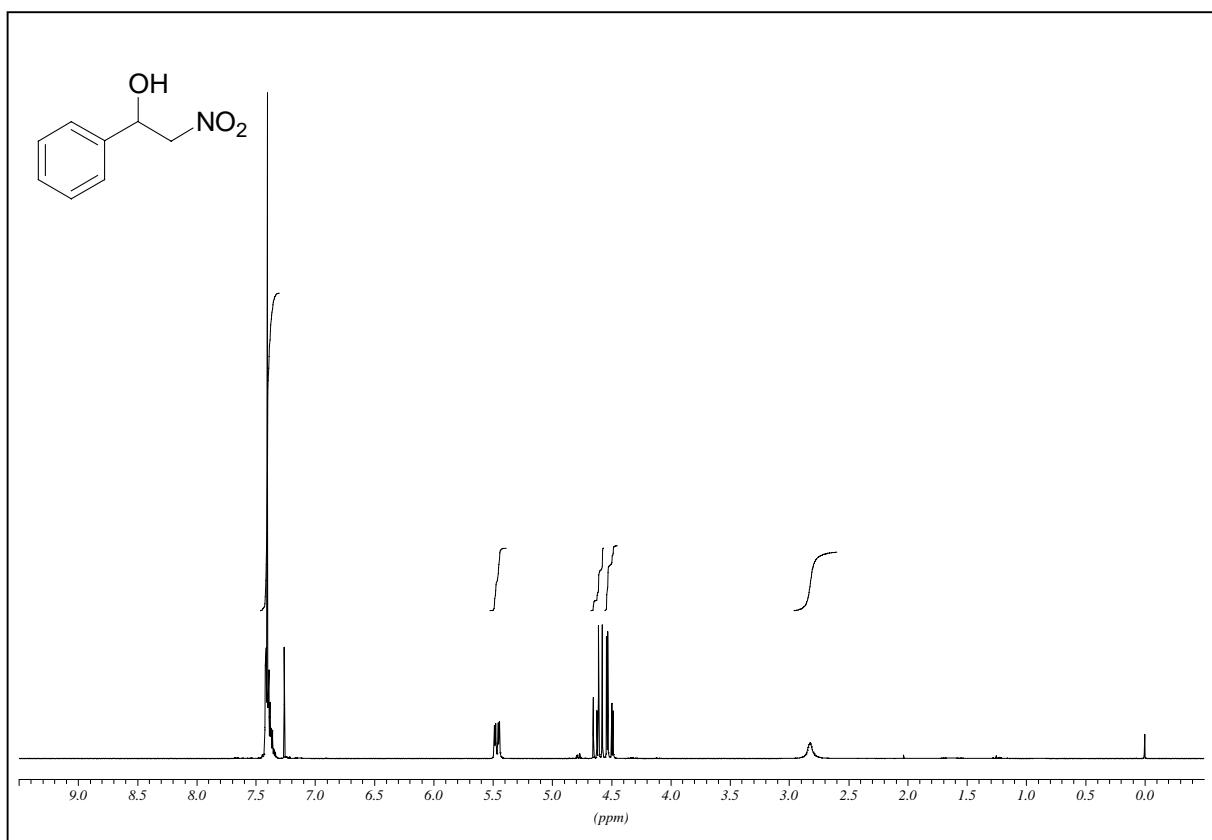
2,4,6-Tris-but-2-enyloxy-[1,3,5]-triazin (135)



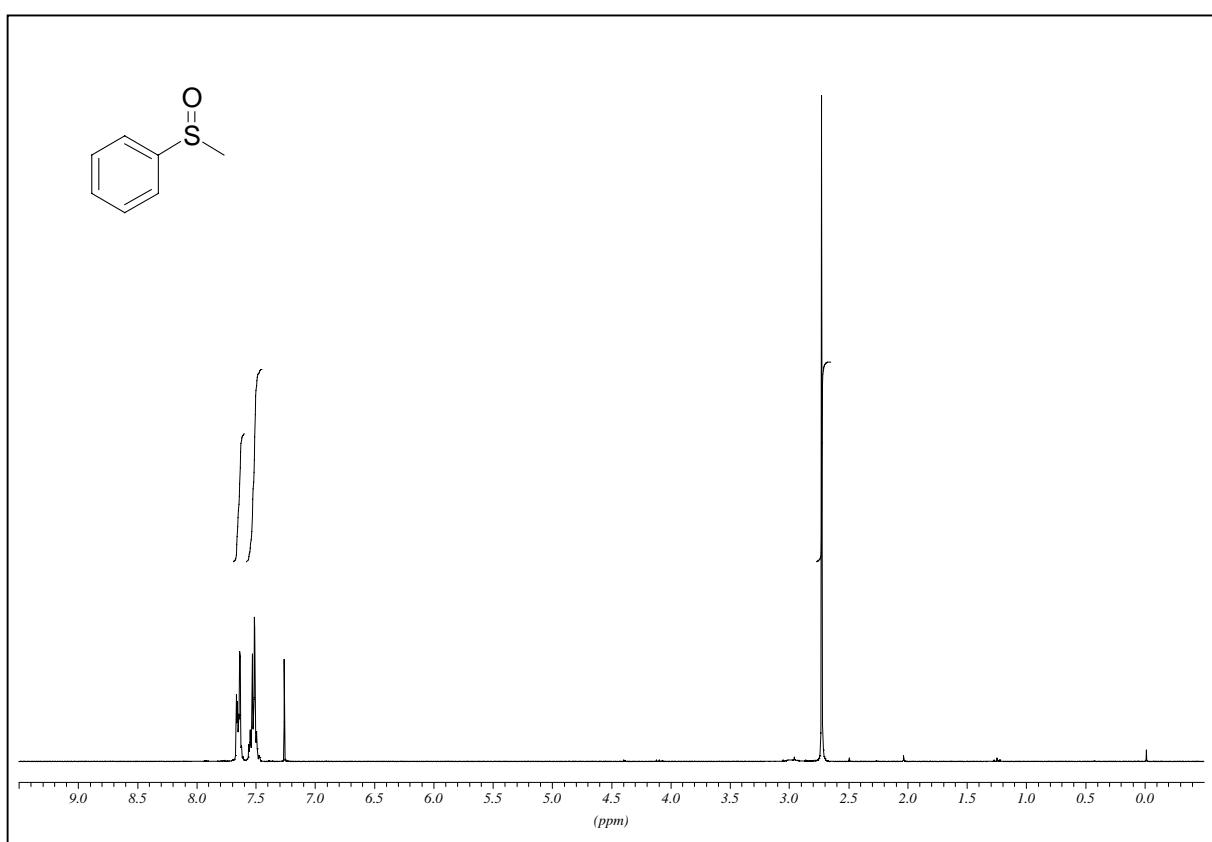
Isomerengemisch aus 136a und 136b

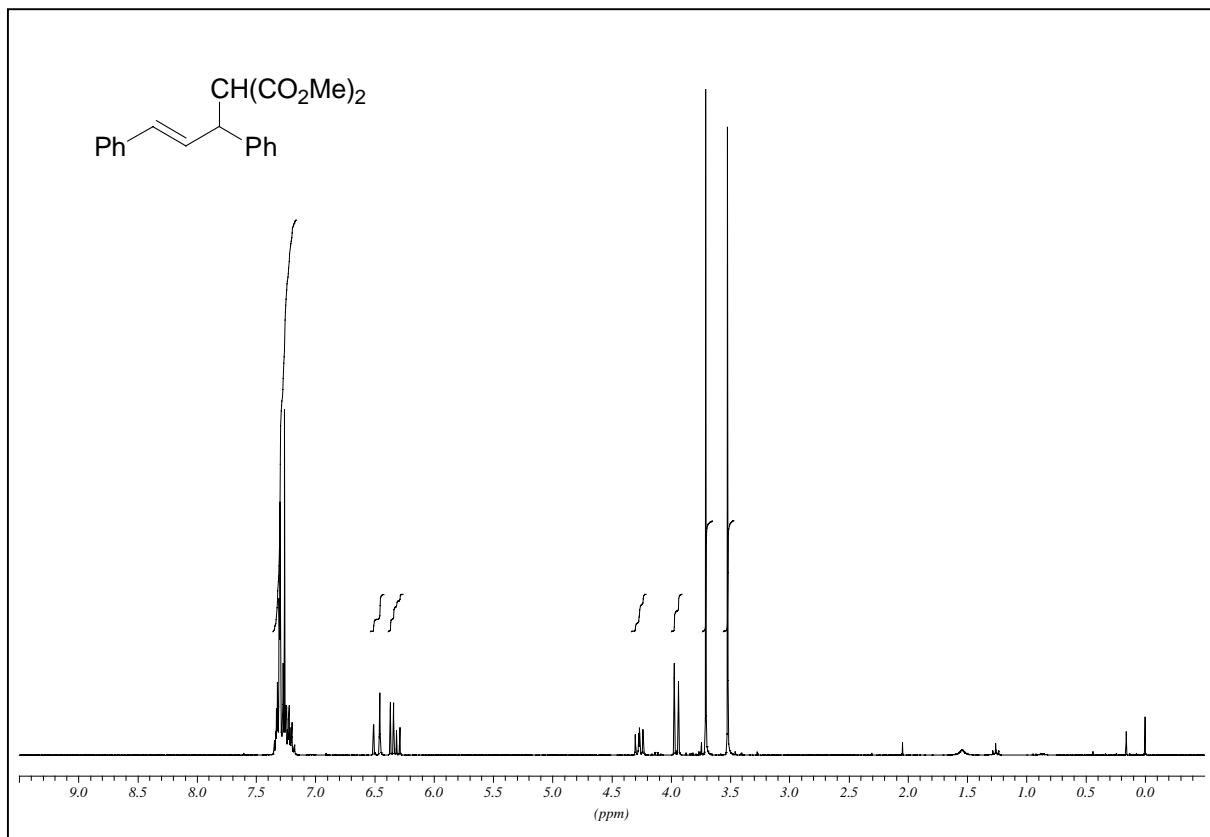
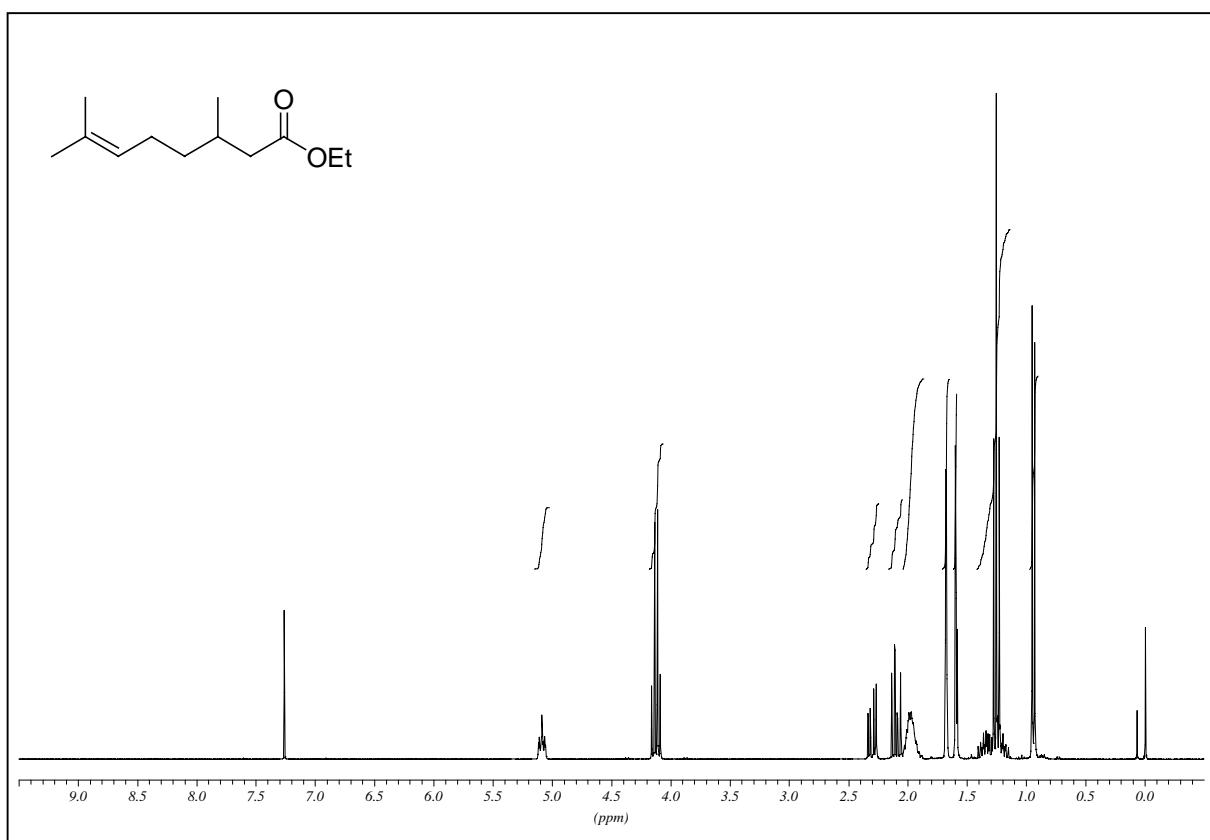


2-Nitro-1-phenyl-ethanol (61)

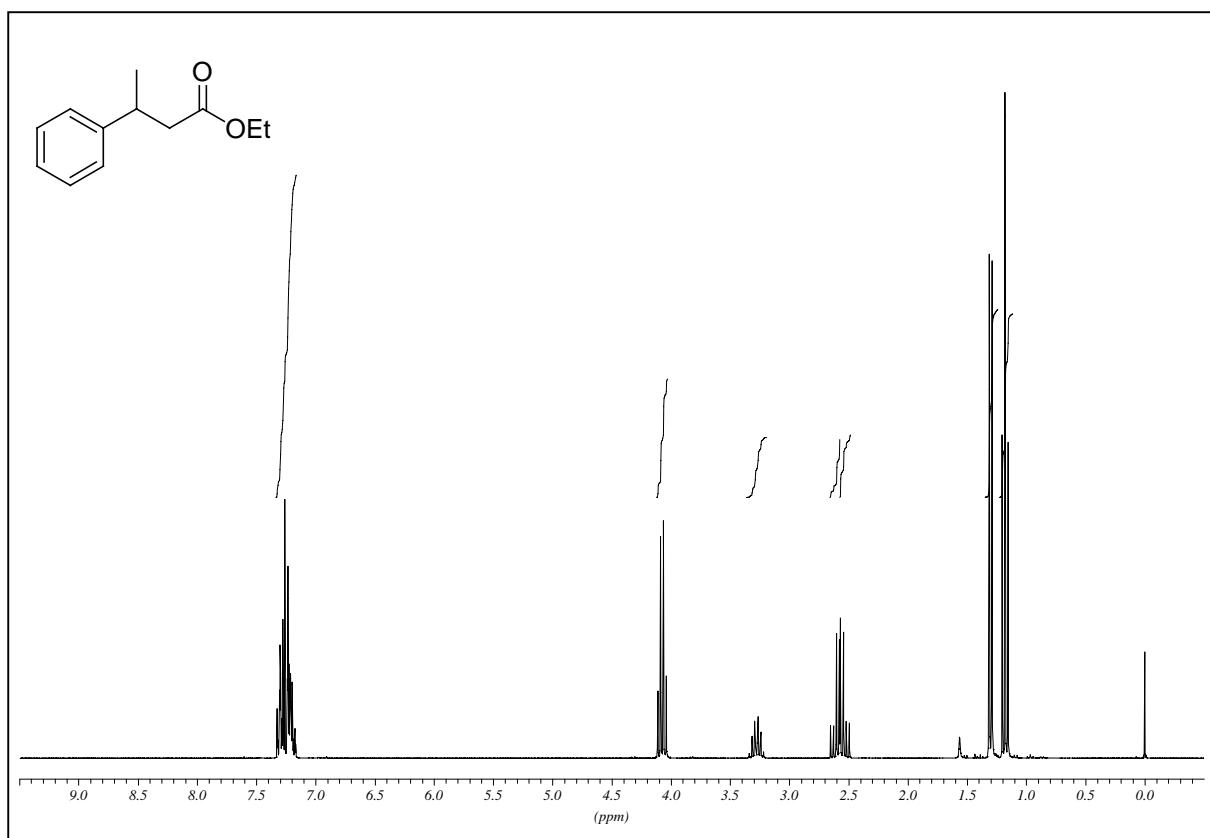


Phenylmethylsulfoxid (64)

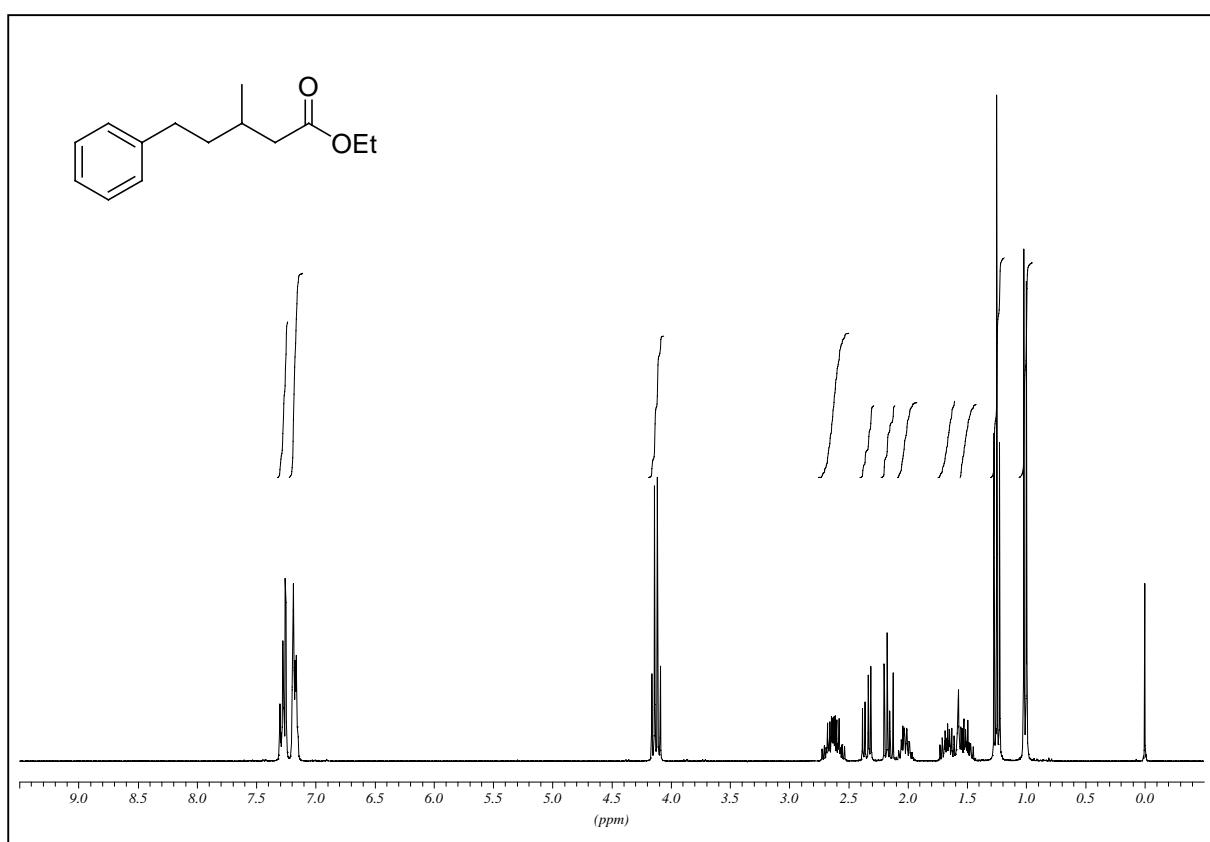


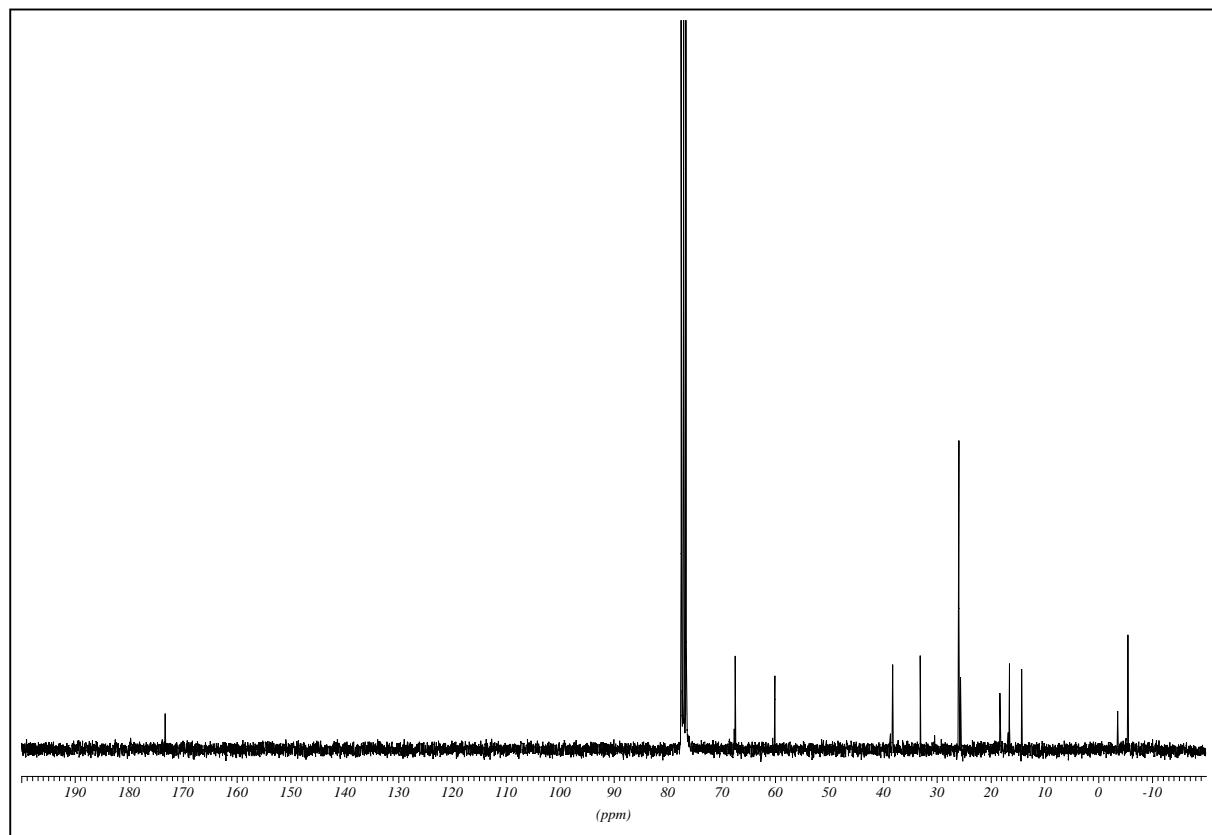
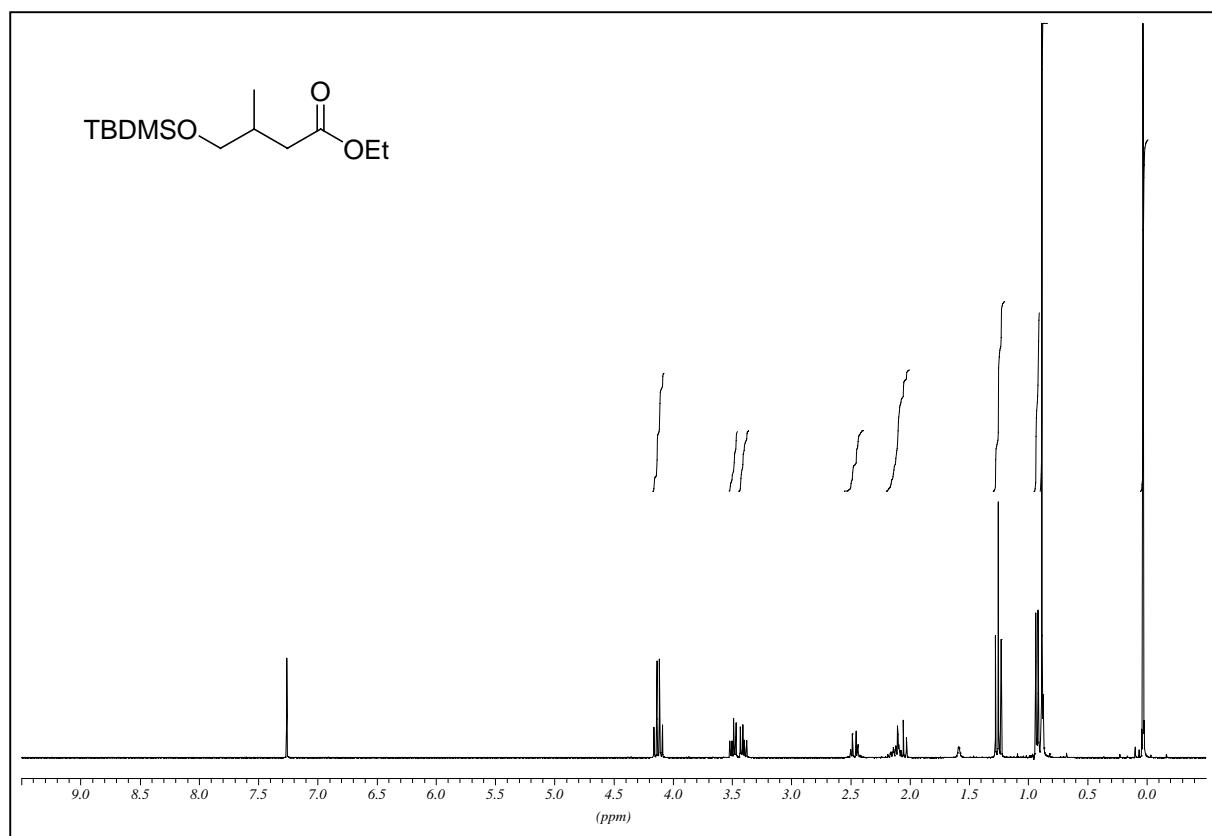
2-(1,3-Diphenyl-allyl)-malonsäuredimethylester (67)**Ethylcitronellat (86a)**

3-Phenylbutansäureethylester (86b)

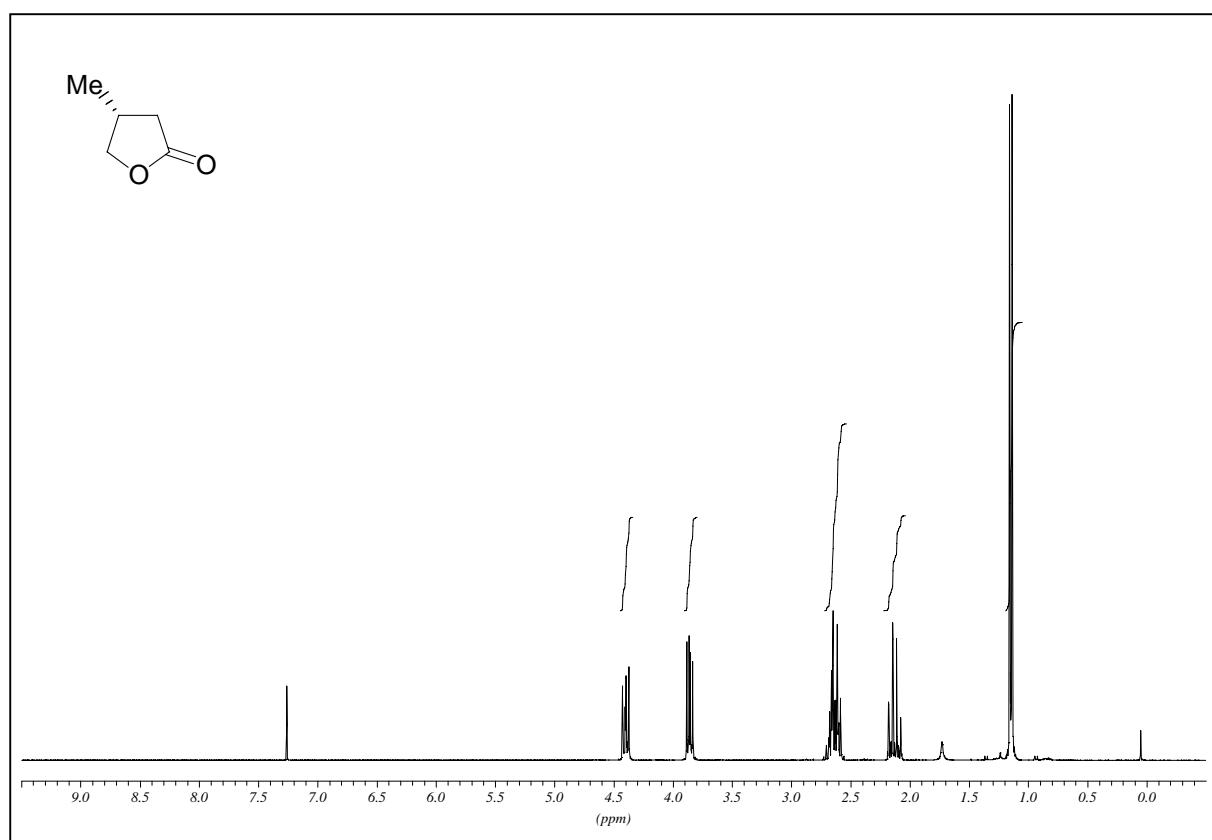


3-Methyl-5-phenylpentansäureethylester (86c)

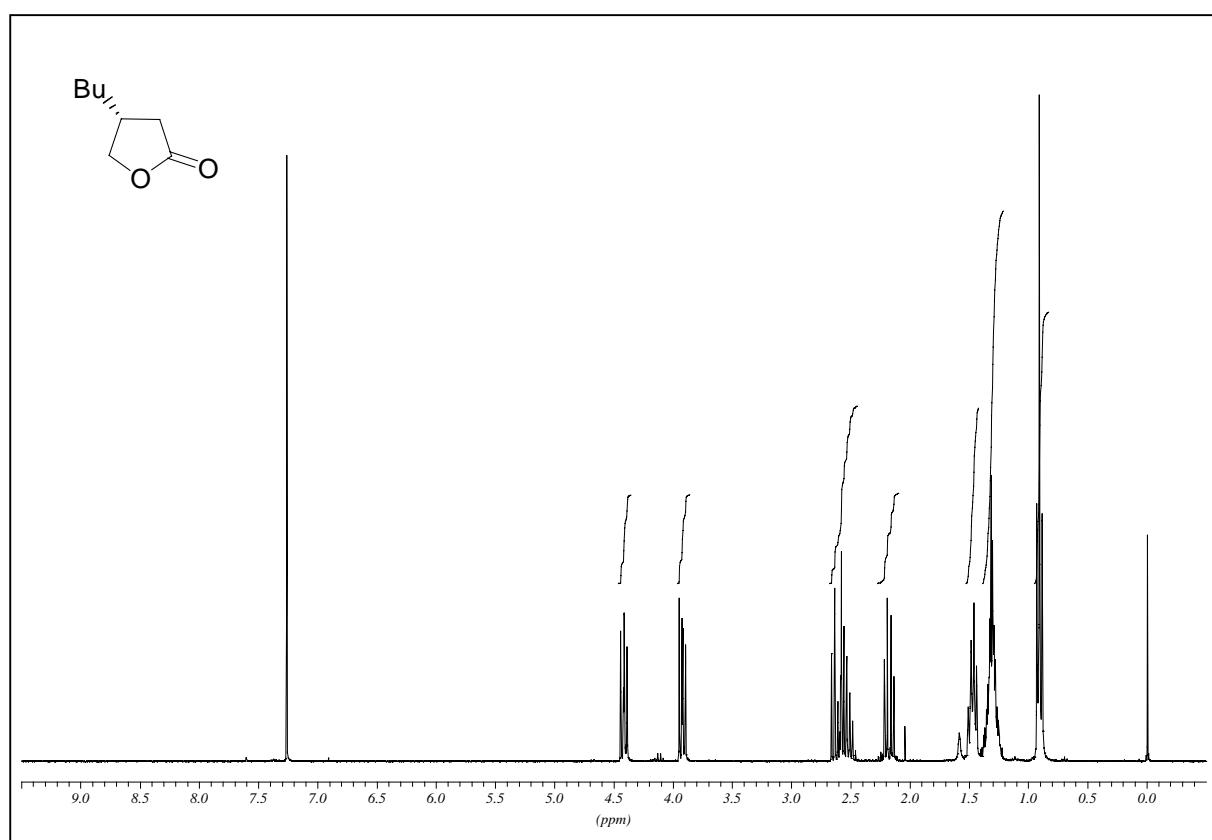


4-(*tert*-Butyl -dimethyl-silanyloxy)-3-methyl-butansäureethylester (86e)

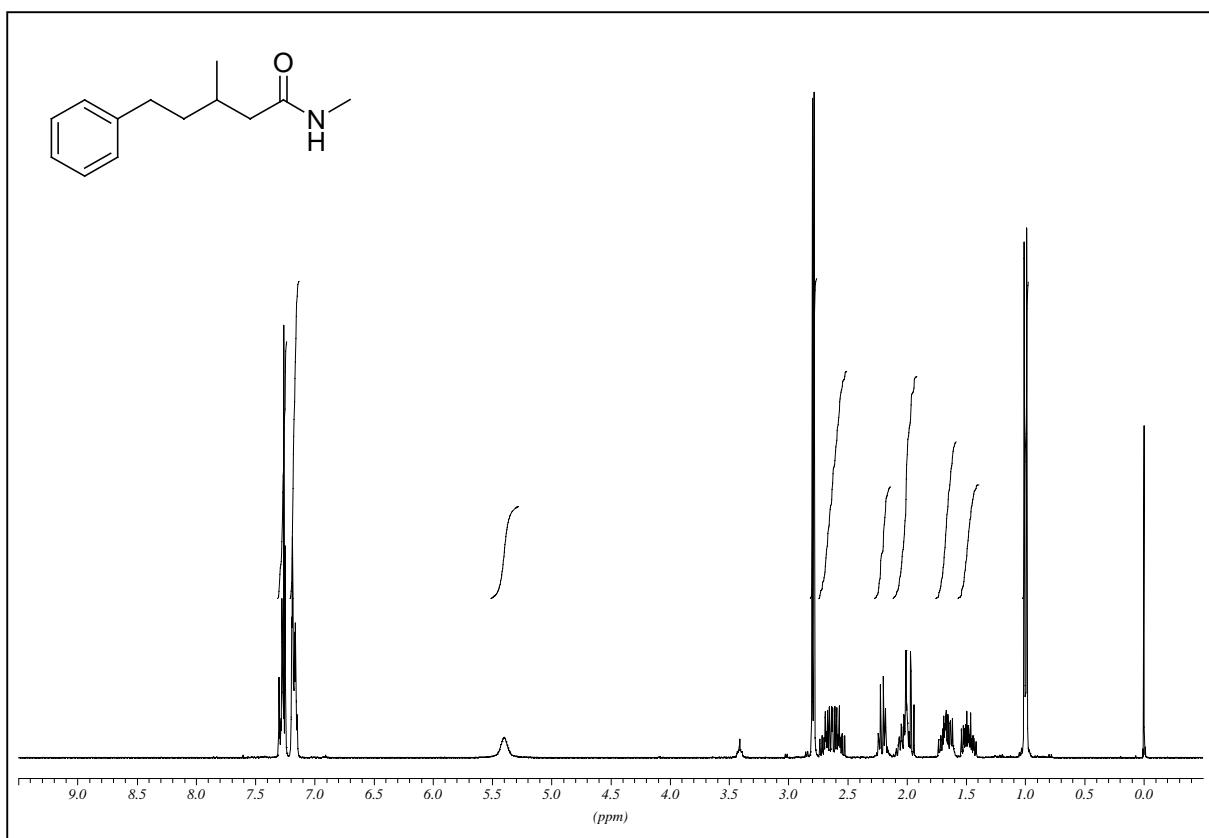
(R)-Dihydro-4-methyl-furan-2-on (89a)



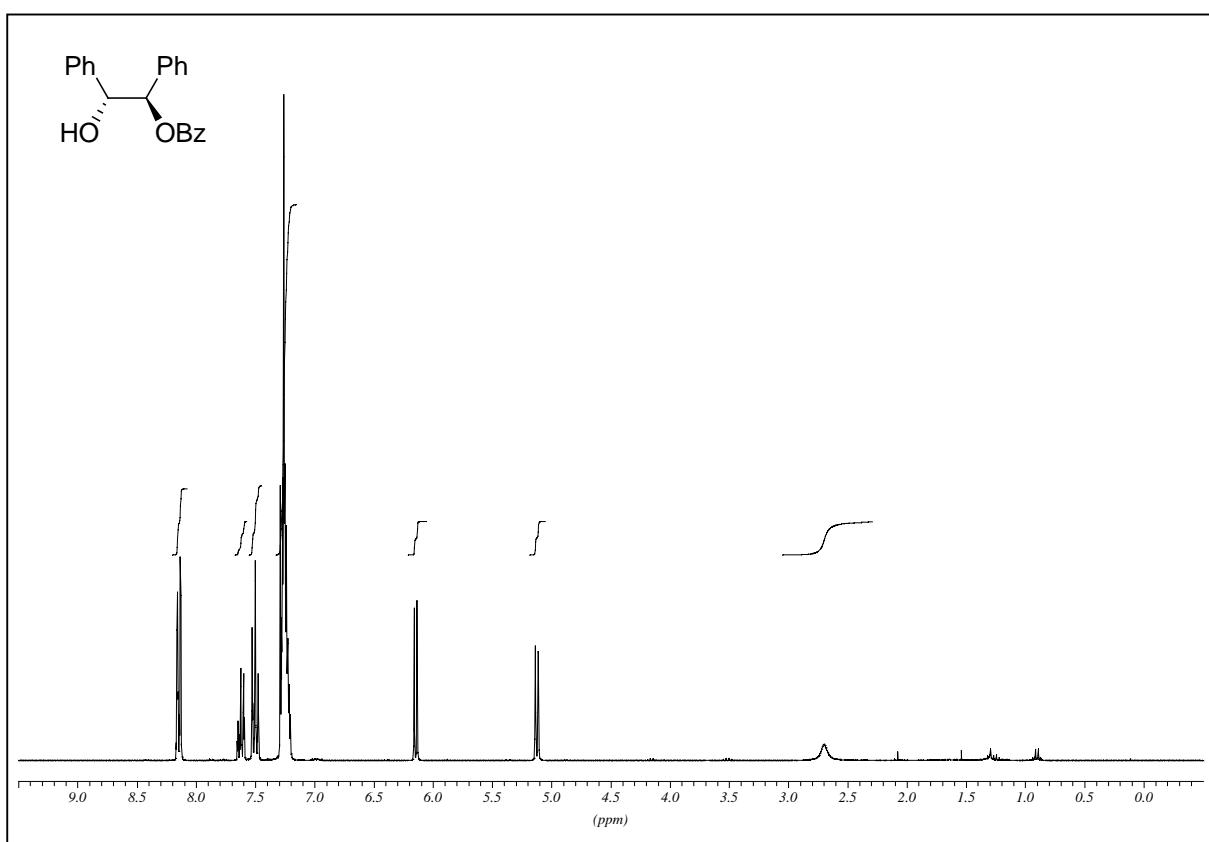
(R)-Butyl-dihydro-furan-2-on (89b)



N,3-Dimethyl-5-phenylpentanamid (91)



(1*R*,2*R*)-Benzoesäure-2-hydroxy-1,2-diphenyl-ethylester (122)



Curriculum Vitae

Christian Michael Geiger

geboren am 22. Januar 1977 in München

Promotion

- 11/02 – 07/06 Dissertation in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. O. Reiser, Institut für Organische Chemie, Universität Regensburg; *"Synthese und Einsatz neuer Oxazolin-Liganden in der asymmetrischen Katalyse"*
- 10/05 – 12/05 Forschungsaufenthalt im Rahmen der Promotion in der Gruppe von Prof. M.G. Finn am Scripps Research Institute, San Diego, USA

Studium

- 01/02 – 09/02 Diplomarbeit in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. O. Reiser, Institut für Organische Chemie, Universität Regensburg; *"Untersuchungen zur katalytischen Aktivität von Aza(bisoxazolinen) in asymmetrischen Reaktionen"*
- 12/01 Diplomprüfung
- 10/99 Diplomvorprüfung
- 11/97 – 09/02 Studium Chemie Diplom an der Universität Regensburg

Schulbildung

- 09/87 – 07/96 Gymnasium Vilshofen
- 09/83 – 07/87 Grundschule Altenmarkt

Publikationen

Cobalt(II)-Aza-bis(oxazoline)-Catalyzed Conjugate Reduction of α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds, C. Geiger, P. Kreitmeier, O. Reiser, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 249.

Modular Synthesis of Chiral Pentacoordinating Bis(oxazoline) Ligands, M. Seitz, A. Kaiser, A. Tereshenko, C. Geiger, O. Reiser, *Tetrahedron* **2006**, eingereicht.

Posterpräsentationen

Enantioselective Conjugate Reduction of α,β -Unsaturated Esters and Amides with Aza-bis(oxazoline) Cobalt Catalysts, C. Geiger, O. Reiser, *ISHC-14*, München, Deutschland **2004**.

Aza-bis(oxazolines) – New Chiral Ligands for the Conjugate Reduction of α,β -Unsaturated Esters, C. Geiger, A. Gissibl, O. Reiser, Heidelberg Forum of Molecular Catalysis, Heidelberg, Deutschland **2003**.

Aza-bis(oxazolines) - New Chiral Ligands for Asymmetric Synthesis, A. Gissibl, R. B. Chhor, C. Geiger, B. Nosse, H. Werner, O. Reiser, Med Chem Workshop: Academia meets Industry at Lilly, Hamburg, Deutschland **2003**.

Immobilisation of Aza-bis(oxazolines) and their Use in Asymmetric Synthesis, A. Gissibl, H. Werner, C. Geiger, M. Glos, R. Vicha, O. Reiser, J. A. Mayoral, J. M. Fraile, C. I. Herrerías, Green Solvents For Catalysis, DECHEMA, Bruchsal, Deutschland **2002**.

Immobilisation of Aza-bis(oxazolines) and their Use in Asymmetric Synthesis A. Gissibl, H. Werner, C. Geiger, M. Glos, R. Vicha, O. Reiser, J. A. Mayoral, J. M. Fraile, C. I. Herrerías International Symposium on Modern Organocopper Chemistry, Dortmund, Deutschland **2002**.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bedanken bei:

Herrn Prof. Dr. Oliver Reiser für die Ermöglichung meines Auslandsaufenthaltes in den USA.

Herrn Prof. M.G. Finn vom Scripps Research Institute und all seinen Mitarbeitern, insbesondere John, Stan, Venkat und Jolene für die wundervolle Zeit in San Diego.

Klaus, Schorsch und Robert für das Aushelfen mit Lösungsmitteln, Chemikalien und Gerätschaften, sowie Andrea und Brigitte für all die unzähligen gemessenen HPLC-Proben.

Sämtliche Analytikabteilungen, insbesondere Herrn Burgemeister und seinem NMR-Team für die kompetente Hilfe bei allen NMR-technischen Fragen sowie Herrn Eibler für die Vermessung zahlreicher GC-Proben.

Allen jetzigen und ehemaligen Mitarbeitern der Arbeitsgruppe Reiser für die stets heitere Stimmung im Arbeitskreis.

Besonderer Dank gilt Peter, ohne dessen tatkräftige Unterstützung, seinen unermüdlichen Einsatz und sein enormes Wissen vieles nicht möglich gewesen wäre.

Anja Kaiser und Michel für ihre Hilfsbereitschaft bei chemischen Fragen.

Kirsten und Hans für das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Eva für die wunderbaren Racletteabende und besonders für die unvergesslichen Schafkopfrunden.

BaCaTeC (Bavaria California Tecnology Center) für die Finanzierung meines Auslandsaufenthalts.

Der Degussa AG für die großzügige Spende von Chemikalien.

Ein ganz besonderes Dankeschön gilt:

Anja für die gemeinsame Zeit in Abzug und Labor.

Meinen Studienkollegen und Freunden Doris, Birgit, Thorsten, Axel und Basti für die letzten neun Jahre an der Universität und für so manch schöne gemeinsame Erlebnisse.

Michi für die tolle gemeinsame Zeit in unserer Wohnung und in San Diego sowie für die Hilfe und Unterstützung in allen erdenklichen Lebenslagen.

Jochen und Roland für die gemeinsamen Aktivitäten, insbesondere den kulinarischen Ausflügen, für ihre Freundschaft und vieles mehr.

Meinen Eltern für all ihren Zuspruch, ihre Unterstützung und Aufmunterung während der gesamten Studienzeit und für das gute Gefühl, ein sicheres Zuhause zu haben.

