

Glucose- und Galactose-Oximether in der enantioselektiven Katalyse

Dissertation

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



vorgelegt von
Maximilian Schönherr
aus Regensburg
2002

Diese Arbeit wurde angeleitet von Prof. Dr. Henri Brunner

Promotionsgesuch eingereicht am: 26.07.2002

Tag des Kolloquiums: 04.09.2002

Prüfungsausschuss:	Prof. Dr. M. Liefländer (Vorsitzender)
	Prof. Dr. H. Brunner
	Prof. Dr. J. Sauer
	Prof. Dr. N. Korber

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von Mai 1999 bis Juli 2002 am Lehrstuhl Prof. Dr. Henri Brunner, Institut für Anorganische Chemie der Universität Regensburg.

Meinem hochgeschätzten Lehrer,

Herrn Prof. Dr. Henri Brunner

möchte ich an dieser Stelle für die ausgezeichneten Arbeitsbedingungen, die vielen hilfreichen Anregungen und für sein großes Interesse am Fortgang dieser Arbeit danken.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Ligandensynthese	7
2.1 Konzept	7
2.2 Synthese der Vorstufen.....	13
2.2.1 O-β-D-Glucopyranosylhydroxylamin (18).....	13
2.2.1.1 Darstellung von α-D-Acetobromglucose (15).....	13
2.2.1.2 Darstellung von O-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-N-hydroxysuccinimid (16)	13
2.2.1.3 Darstellung von O-β-D-Glucopyranosylhydroxylamin (18)	14
2.2.2 O-β-D-Galactopyranosylhydroxylamin (21)	19
2.2.2.1 Darstellung von O-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-β-D-galactopyranosyl)-N-hydroxysuccinimid (20)	19
2.2.2.2 Darstellung von O-β-D-Galactopyranosylhydroxylamin (21)	19
2.2.3 Carbonylverbindungen	21
2.2.3.1 Übersicht.....	21
2.2.3.2 Darstellung von 2-Diphenylphosphanylbenzaldehyd (22)	21
2.3 Oximether.....	24
2.3.1 Oximether von O-β-D-Glucopyranosylhydroxylamin (18).....	25
2.3.1.1 Synthese und Charakterisierung von O-(β-D-Glucopyranosyl)-2-diphenylphosphanylbenzaldoxim (31)	25
2.3.1.2 Synthese und Charakterisierung von O-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-2-diphenylphosphanylbenzaldoxim (32).....	27
2.3.1.3 Synthese und Charakterisierung von O-(β-D-Glucopyranosyl)pyridin-2-carbaldoxim (33) und O-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl)pyridin-2-carbaldoxim (34)	29
2.3.1.4 Synthese und Charakterisierung von Bis-O-(β-D-glucopyranosyl)pyridin-2,6-dicarbaldoxim (35) und Bis-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl)pyridin-2,6-dicarbaldoxim (36)	33
2.3.1.5 Synthese und Charakterisierung von Bis-O-(β-D-glucopyranosyl)ethan-1,2-dicarbaldoxim (37) und Bis-O-(2,3,4,6-	

tetra- <i>O</i> -acetyl- β -D-glucopyranosyl)ethan-1,2-dicarbaldoxim (38)	36
2.3.1.6 Synthese und Charakterisierung von Bis- <i>O</i> -(β -D-glucopyranosyl)benzol-1,2-dicarbaldoxim (39) und Bis- <i>O</i> -(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetyl- β -D-glucopyranosyl)benzol-1,2-dicarbaldoxim (40)	37
2.3.1.7 Synthese und Charakterisierung von <i>O</i> - β -D-Glucopyranosylsalicylaldoxim (41)	39
2.3.2 Oximether von <i>O</i> - β -D-Galactopyranosylhydroxylamin (21)	40
2.3.2.1 <i>O</i> -(β -D-Galactopyranosyl)-2-diphenylphosphanylbenzaldoxim (42) und <i>O</i> -(2,3,4,6-Tetra- <i>O</i> -acetyl- β -D-galactopyranosyl)-2-diphenylphosphanylbenzaldoxim (43).....	40
2.3.2.2 <i>O</i> -(β -D-Galactopyranosyl)pyridin-2-carbaldoxim (44) und <i>O</i> -(2,3,4,6-Tetra- <i>O</i> -acetyl- β -D-galactopyranosyl)pyridin-2-carbaldoxim (45).....	41
2.3.2.3 <i>O</i> - β -D-Galactopyranosylsalicylaldoxim (46).....	42
2.4 Weitere Liganden.....	43
2.5 Übersicht der verwendeten Liganden	46
3. Katalysen.....	49
3.1 Palladium-katalysierte Allylierung	49
3.1.1 Mechanismus und Einführung	50
3.1.2 Synthese der Katalyseprodukte	58
3.1.2.1 Synthese der Allylacetate 51 und 52.....	58
3.1.2.2 Synthese von [Pd(1,3-diphenyl- π -allyl)Cl] ₂ (56)	60
3.1.3 Katalyseexperimente und Ergebnisse	62
3.1.3.1 Allylierung mit (\pm)-Essigsäure-1-methyl-3-phenylprop-2-enylester (51)	63
3.1.3.1.1 Durchführung und Enantiomerenanalytik	63
3.1.3.1.2 Ergebnisse und Diskussion.....	67
3.1.3.2 Allylierung mit (\pm)-Essigsäure-1,3-diphenylprop-2-enylester (52)	71
3.1.3.2.1 Durchführung und Enantiomerenanalytik	71
3.1.3.2.2 Ergebnisse und Diskussion.....	74
3.1.3.3 Analyse der Katalyseergebnisse anhand eines Palladium-Allyl-Komplexes mit Ligand 34	79
3.1.4 Anwendungsmöglichkeiten	88
3.2 Katalytische Hydrierungen	91

3.2.1 Rhodium-katalysierte Hydrosilylierung.....	91
3.2.1.1 Durchführung.....	92
3.2.1.2 Ergebnisse	93
3.2.2 Transferhydrierung.....	95
3.3 Bemerkungen	97
4. Experimenteller Teil.....	99
4.1 Allgemeines	99
4.2 Analytik	101
4.3 Synthese der Ligandenbausteine.....	103
4.3.1 α -D-Acetobromglucose (15).....	103
4.3.2 O-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-N-hydroxy- succinimid (16).....	104
4.3.3 O- β -D-Glucopyranosylhydroxylamin (18).....	105
4.3.4 O-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-N-hydroxy- succinimid (20).....	106
4.3.5 O- β -D-Galactopyranosylhydroxylamin (21)	107
4.3.6 (S)-(-)-2-Amino-3,3-dimethylbutan-1-ol (L- <i>tert</i> -Leucinol) (49b)	107
4.3.7 (S)-(-)-2-Amino-3,3-dimethyl-1-methoxybutan (L- <i>tert</i> - Leucinylmethylether) (49c).....	108
4.3.8 2-(2-Bromphenyl)-1,3-dioxolan (29).....	109
4.3.9 2-(2-(Diphenylphosphanyl)phenyl)-1,3-dioxolan (30).....	110
4.3.10 2-Diphenylphosphanylbenzaldehyd (22)	111
4.4 Synthese der Glucopyranosyl-Liganden	112
4.4.1 O-(β -D-Glucopyranosyl)-2-diphenylphosphanylbenzaldoxim (31)	112
4.4.2 O-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-2- diphenylphosphanylbenzaldoxim (32): Methode A	113
4.4.3 O-(β -D-Glucopyranosyl)pyridin-2-carbaldoxim (33): Methode B	114
4.4.4 O-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)pyridin-2- carbaldoxim (34)	115
4.4.5 Bis-O-(β -D-glucopyranosyl)ethan-1,2-dicarbaldoxim (37).....	116
4.4.6 Bis-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)ethan-1,2- dicarbaldoxim (38)	117
4.4.7 Bis-O-(β -D-glucopyranosyl)benzol-1,2-dicarbaldoxim (39)	117
4.4.8 Bis-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)benzol-1,2- dicarbaldoxim (40)	118
4.4.9 Bis-O-(β -D-glucopyranosyl)pyridin-2,6-di- carbaldoxim (35).....	119

4.4.10 Bis- <i>O</i> -(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetyl- β -D-glucopyranosyl)pyridin-2,6-dicarbaldoxim (36).....	120
4.4.11 <i>O</i> - β -D-Glucopyranosylsalicylaldoxim (41)	120
4.5 Synthese der Galactopyranosyl-Liganden	122
4.5.1 <i>O</i> -(β -D-Galactopyranosyl)-2-diphenylphosphanylbenzaldoxim (42)	122
4.5.2 <i>O</i> -(2,3,4,6-Tetra- <i>O</i> -acetyl- β -D-galactopyranosyl)-2-diphenylphosphanylbenzaldoxim (43)	122
4.5.3 <i>O</i> -(β -D-Galactopyranosyl)pyridin-2-carbaldoxim (43)	123
4.5.4 <i>O</i> -(2,3,4,6-Tetra- <i>O</i> -acetyl- β -D-galactopyranosyl)pyridin-2-carbaldoxim (44).....	124
4.5.5 <i>O</i> - β -D-Galactopyranosylsalicylaldoxim (45)	125
4.6 Weitere Liganden.....	126
4.6.1 (–)- <i>N</i> -[(<i>S</i>)-1-Hydroxy-4-methylpent-2-yl]-2-diphenylphosphanylbenzaldimin (L-Leuphim) (3)	126
4.6.2 (–)- <i>N</i> -[(<i>S</i>)-3,3-Dimethyl-1-hydroxybut-2-yl]-2-diphenylphosphanylbenzaldimin (L- <i>tert</i> -Leuphim) (47).....	127
4.6.3 (–)- <i>N</i> -[(<i>S</i>)-3,3-Dimethyl-1-methoxy-2-butyl]-2-diphenylphosphanylbenzaldimin (L- <i>tert</i> -Methoxyleuphim) (48)	128
4.7 Synthese der Katalyseprodukte.....	129
4.7.1 (\pm)-1-Methylzimtalkohol (55a)	129
4.7.2 (\pm)-Essigsäure-1-methyl-3-phenylprop-2-enylester (51)	129
4.7.3 (\pm)-1,3-Diphenylprop-2-en-1-ol (55b).....	130
4.7.4 (\pm)-Essigsäure-1,3-diphenylprop-2-enylester (52)	131
4.7.5 3-(4-Methoxyphenyl)propenal (70).....	131
4.7.6 (\pm)-3-(4-Methoxyphenyl)-1-methylprop-2-en-1-ol (71).....	132
4.7.7 (\pm)-Essigsäure-3-(4-methoxyphenyl)-1-methylprop-2-enylester (69)...	133
4.8 Synthese der Katalysatorvorstufe	134
4.8.1 (\pm)-1-Chlor-1,3-diphenylprop-2-en (57)	134
4.8.2 Di- μ -chlorobis(η^3 -1,3-diphenylallyl)dipalladium(II) (56)	135
4.9 Allgemeine Arbeitsvorschriften der Katalysen	136
4.9.1 Pd-katalysierte Allylierung.....	136
4.9.1.1 Allylierung mit (\pm)-Essigsäure-1-methyl-3-phenylprop-2-enylester (51)	136
4.9.1.1.1 Durchführung und Aufarbeitung	136
4.9.1.1.2 Enantiomerenanalytik	137
4.9.1.2 Allylierung mit (\pm)-Essigsäure-1,3-diphenylprop-2-enylester (52)	138

4.9.1.2.1 Durchführung und Aufarbeitung.....	138
4.9.1.2.2 Enantiomerenanalytik.....	138
4.9.1.3 Allylierung mit (±)-Essigsäure-3-(4-methoxyphenyl)-1- methylprop-2-enylester (69)	140
4.9.2 Katalytische Hydrierungen	141
4.9.2.1 Hydrosilylierung	141
4.9.2.2 Transferhydrierung	141
4.10 Synthese des Pd-Komplexes 63	142
5. Zusammenfassung	143
6. Anhang: Kristallographische Daten.....	149
6.1 Kristallstrukturdaten von 32	149
6.2 Kristallstrukturdaten von 63	150
7. Literaturverzeichnis	151

1. Einleitung

Wodurch zeichnet sich moderne Chemie aus?

Vielleicht sollte man den Begriff des Modernen in diesem Satz besser austauschen und nach einer zeitgemäßen Chemie fragen. Dann wird deutlicher, was gemeint sein soll: Welche chemischen Methoden und Konzepte beinhalten bzw. berücksichtigen moderne Begriffe wie Ressourcenschonung und Umweltverträglichkeit. Neue Reaktionen und Synthesemethoden müssen Ansprüche erfüllen, welche nicht nur auf das darzustellende Produkt und dessen maximale Ausbeute abzielen, sie sollen eben auch den angesprochenen „modernen“ Bedingungen genügen. Wie dies erreicht werden kann, wird an drei Punkten beispielhaft gezeigt.

Eine Möglichkeit, Reaktionen mit relativ kleinem Aufwand zu steuern und den benötigten Energieaufwand zu minimieren, ist die Verwendung eines geeigneten Katalysators. Der vielzitierte Begriff der Katalyse ist dabei sicher durch den Einsatz von Katalysatoren zur Reinigung von Abgasen aus Verbrennungsmotoren in das Bewusstsein vieler Menschen gelangt. Jedoch kennt die Chemie deutlich mehr Möglichkeiten, eine Reaktion katalytisch zu steuern.

Häufig sind dabei Übergangsmetalle beteiligt, welche nicht nur als Festphasenkatalysatoren wie im angesprochenen Beispiel wirken können, sondern oft auch in homogenen Systemen katalytische Aktivität aufweisen, wenn sie über geeignete Liganden „löslich gemacht“ werden. Die Mechanismen katalytischer Vorgänge sind aufgrund des großen Interesses an diesen Reaktionen vielfach untersucht und weitgehend verstanden. Aus den Untersuchungen lässt sich unter anderem der große Einfluss der verwendeten Liganden ableiten. Bei einer homogenen Katalyse wird häufig von einer an einem zentralen Metallatom ablaufenden Reaktion ausgegangen. Dabei sind meist während des gesamten Reaktionsverlaufes ein- oder mehrzählige Liganden koordinativ an das Metall

gebunden. Deren Einfluss bestimmt dabei nicht nur die Aktivität des Katalysators, was sich in Reaktionsgeschwindigkeit und Turnoverzahl wieder spiegelt, sondern kann auch auf die Produktverteilung Auswirkungen haben, sobald mehr als ein mögliches Endprodukt zur Auswahl steht. Insbesondere sind Reaktionen, die enantiomere Produkte entstehen lassen, von großem Interesse. Seit EMIL FISCHER 1894 die erste asymmetrische Synthese gelang,¹ und im Zuge der weiteren Entwicklungen Reaktionen entdeckt wurden, bei welchen katalytisch aktive chirale Übergangsmetallkomplexe Einfluss auf die Enantiomerenverteilung im Produkt nehmen, ist dieser spezielle Aspekt der Katalysechemie für viele Forscher ein Schwerpunkt.

Die Katalyse ist hier insofern eine besonders attraktive Methode, da sie es ermöglicht, aus einer kleinen Menge optisch aktiver Substanz (dem Katalysator bzw. den eingesetzten Liganden), durch vielfache Übertragung der chiralen Information auf das Substrat, eine ungleich größere Menge an – im günstigsten Falle enantiomerenreinem – Produkt herzustellen.

Einen zweiten, oft unterschätzten Punkt bei der Planung einer Synthese stellt die Wahl des Lösungsmittels dar. Ganz grundsätzlich lässt sich festhalten, dass die meisten organischen Lösungsmittel Probleme aufwerfen, was beispielsweise Entsorgung und Sicherheit angeht. So sind chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Chloroform und Methylenchlorid zwar häufig wegen ihrer vorteilhaften Eigenschaften was z.B. die Löslichkeit organischer Substanzen betrifft, sehr beliebt, schädigen aber nachweislich die Umwelt. Auch die Leichtentzündlichkeit vieler organischer Lösungsmittel stellt ein Problem dar. Davon abgesehen ist die Entsorgung dieser Lösungsmittel häufig sehr teuer. Das unproblematischste Lösungsmittel bezüglich der angesprochenen Punkte ist sicherlich Wasser. Hinzu kommt seine Verfügbarkeit – eine Lösungsmittelsynthese entfällt. Leider sind die meisten organischen Substanzen in Wasser nicht gut löslich, was einen Einsatz dieses Lösungsmittels oft verbietet.

Zur Wahl der Katalyse als moderne Synthesemethode und eines geeigneten Lösungsmittels kommt insbesondere bezüglich der asymmetrischen Synthese ein dritter Aspekt hinzu. Dieser betrifft die Quelle der Chiralität, welche, z.B. im Liganden eines Katalysatorkomplexes, für die nötige optische Induktion sorgt. Eine Möglichkeit ist, während einer Ligandensynthese zu einem geeigneten Zeitpunkt Chiralität mittels asymmetrischer Synthese in das Ligandengerüst einzuführen oder über eine Racematspaltung Enantiomere zu trennen. Alternativ

dazu werden häufig Substanzen bzw. deren Derivate aus dem „chiral pool“ verwendet. Die in der Natur bereits enantiomerenrein vorkommenden Aminosäuren beispielsweise wurden bereits vielfach in unterschiedlichen Ligandensystemen eingesetzt. Die Vorteile liegen dabei klar auf der Hand. Eine aufwändige asymmetrische Synthese entfällt, die Substanzen sind in ausreichender Menge verfügbar und dementsprechend günstig. Neben Aminosäuren bilden die Zucker in der Natur eine zweite Gruppe verbreiteter vorkommender chiraler Moleküle, welche enantiomerenrein vorliegen. Ihre Verwendung als Ligandenbausteine wird ebenfalls angestrebt und ist in einigen Fällen bereits geglückt. Vor allem die verschiedenen funktionellen Gruppen bei Aminosäuren und Zuckern erleichtern deren Einbindung in Ligandenkonzepte, da keine neuen Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen gebildet werden müssen, sondern man auf, aus synthetischer Sicht weitaus leichter zu handhabende, heteroatomare Bindungsknüpfungen zurückgreifen kann.

Reaktionen die, unter Verwendung eines Katalysators der seine Chiralität aus dem „chiral pool“ bezieht, in wässrigen Systemen ablaufen, sind keineswegs selten: Enzyme steuern auf genau diese Art und Weise eine große Vielfalt unterschiedlichster Reaktionen in Organismen und bestehen dabei in der Hauptsache aus relativ einfachen chiralen Bausteinen, den Aminosäuren. Gäbe es eine universelle Möglichkeit, Enzyme für spezifische Reaktionen gezielt herzustellen, wären viele Probleme auf dem Gebiet der Katalyse gelöst. Da dies aber bis heute ein Fernziel bleibt, müssen andere Wege gesucht werden, die Natur und ihre durch Enzyme gesteuerten Reaktionen nachzuahmen.

Im Zuge der vorliegenden Arbeit soll beschrieben werden, wie einerseits Stoffe aus dem „chiral pool“ sinnvoll in Ligandenkonzepte eingebunden werden können und andererseits die entstandenen Liganden auf den Weg zu einer im wässrigen Medium ablaufenden Katalyse gebracht werden können. Ausgangspunkt ist dabei Glucose, die auf der Erde am häufigsten – vor allem in Form von Stärke und Cellulose – anzutreffende organische Substanz. Durch ihre Wasserlöslichkeit bringt sie neben ihrer Verfügbarkeit und der bereits vorhandenen Chiralität noch eine weitere wichtige Eigenschaft mit, die den zuvor beschriebenen Kriterien genügt.

Betrachtet man die D-(+)-Glucose, wie im übrigen auch sämtliche weiteren Hexosen und andere Saccharide, genauer, so lässt sich feststellen, dass hier trotz der auf den ersten Blick einfach anmutenden Summenformel $C_6H_{12}O_6$ ein

komplexes Molekül vorliegt. Neben den vier festgelegten Stereozentren entsteht durch Bildung eines Halbacetals aus der offenkettigen Form der Glucose entweder die α - oder die anomere β -Form mit einem weiteren Chiralitätszentrum. Die verschiedenen Darstellungsmöglichkeiten für die D-(+)-Glucopyranose sind in Abbildung 1 gezeigt.

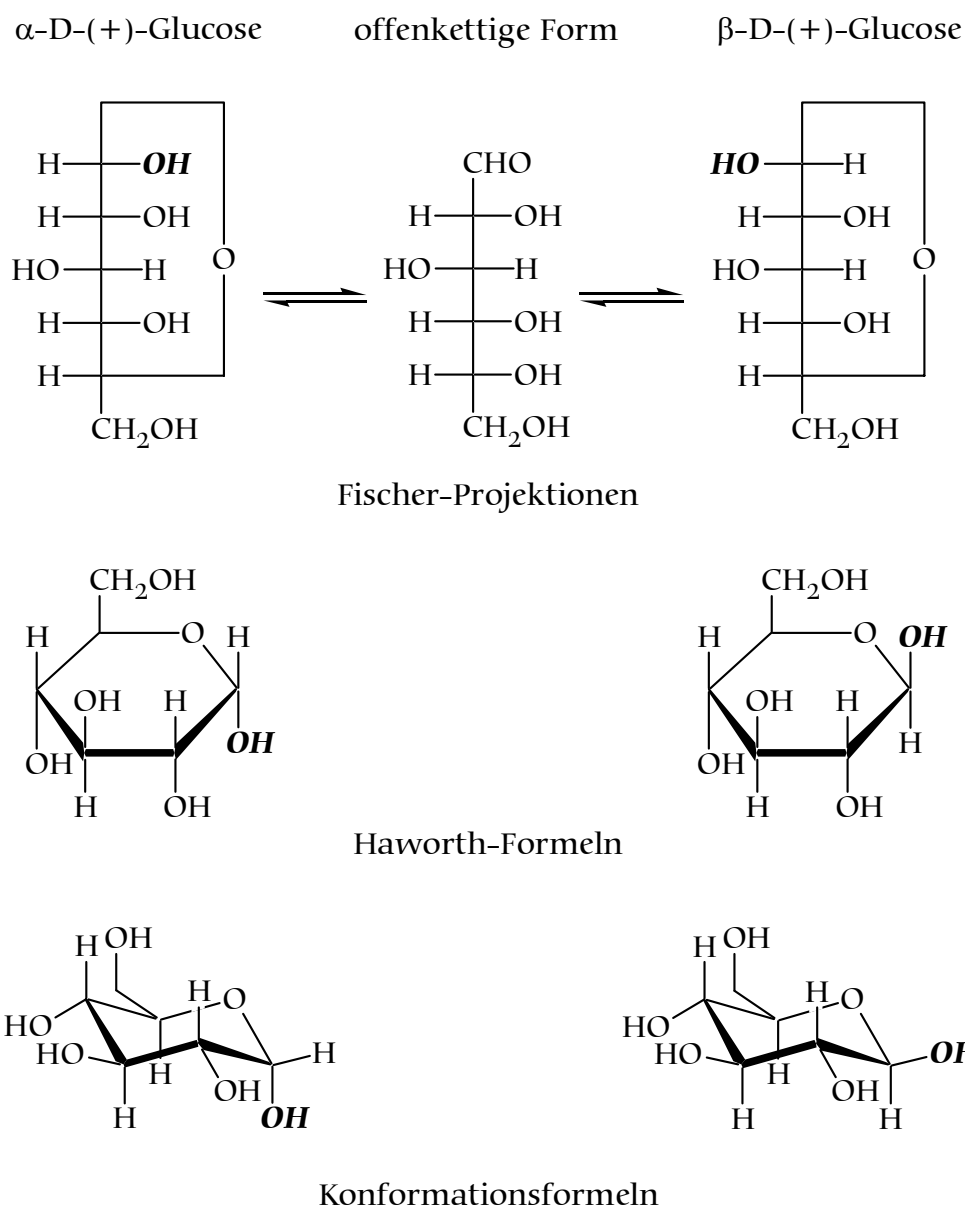


Abbildung 1: D-(+)-Glucose in den verschiedenen Darstellungsmöglichkeiten, Gleichgewicht der offenkettigen Form mit den anomeren Pyranoseformen.

Die Möglichkeit, von der offenkettigen Form ausgehend einen Sechsring auszubilden und so zur D-(+)-Glucopyranose zu kommen, wird von der als

D-(+)-Glucofuranose bezeichneten Form ergänzt. Sie stellt einen fünfgliedrigen Ring dar – ebenfalls entweder als α - oder β -Anomer.

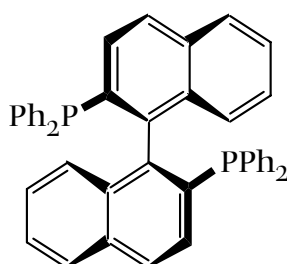
Die miteinander im Gleichgewicht stehenden Formen der D-(+)-Glucose zeigen bereits wie vielfältig die Chemie der Zucker sein kann. Jedoch sind Reaktionen bekannt, die spezifisch die möglichen Reaktionszentren einer Hexose unterscheiden. Dies ist notwendig, um gezielt Vorläufer für eine geeignete Ligandensynthese herzustellen.

Die Zielsetzung dieser Arbeit ist es, neue Liganden durch die Verknüpfung von Kohlehydraten mit Ligandenbausteinen zu synthetisieren und in verschiedenen Katalysesystemen zu testen. Damit sollen letztlich wasserlösliche Katalysatoren erschlossen werden, die den zuvor gestellten Anforderungen genügen.

2. Ligandensynthese

2.1 Konzept

Unter den unzähligen in der asymmetrischen Katalyse eingesetzten Liganden befinden sich viele Phosphorverbindungen. Ein Grund für ihren häufigen Einsatz ist die Eigenschaft des Phosphors, gut an Metalle zu binden und so stabile, katalytisch aktive Komplexe zu bilden. Auch im Liganden vorhandene Stickstoffatome neigen dazu, Komplexbindungen einzugehen. Neben einigen Ausnahmen, in welchen andere Elemente wie Sauerstoff oder Schwefel als Bindeglied fungieren, bilden Stickstoff und Phosphor die große Mehrzahl der an Metalle koordinierenden Elemente in Liganden.²



1

Abbildung 2: (R)-(+)-BINAP³ (1), ein Ligand für die asymmetrische Synthese, in welchem das Chiralitätszentrum während der Synthese gebildet wurde

Wie bereits einleitend erwähnt, finden sich unter den vielen Liganden der asymmetrischen Katalyse sowohl jene, in denen die Chiralitätszentren im Laufe der Ligandensynthese erzeugt werden (Abbildung 2), als auch solche, die auf Bausteine des „chiral pool“ zurückgreifen (Abbildung 3).

Insbesondere Aminosäuren wurden bereits vielfach verwendet und finden sich derivatisiert in vielen Liganden wieder. Die erreichten Enantiomerenüberschüsse betreffend, sind diese Liganden in einigen Katalysesystemen solchen mit „künstlich erzeugten“ Chiralitätszentren durchaus vergleichbar. In einigen Reaktionen werden sogar die besten Ergebnisse mit eben jenen, aus dem „chiral pool“ gebildeten Liganden erzielt.^{4,5,6,7,8}

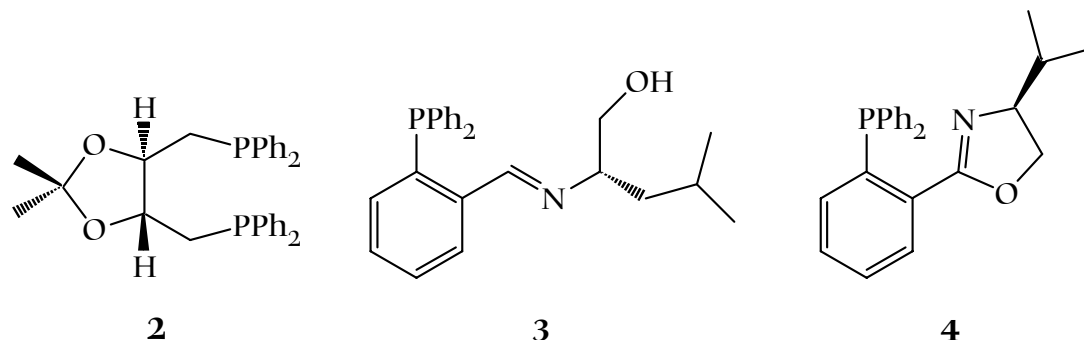


Abbildung 3: (-)-DIOP⁹ (**2**) und zwei Beispiele für die ausgehend von den Aminosäuren L-Leucin und L-Valin hergestellten Liganden L-Leuphim^{10,11} (**3**) und (-)-(4S)-2-[2-(Diphenylphosphanyl)phenyl]-4-(2-propyl)oxazolin^{4,5} (**4**)

Neben Aminosäuren wird auch über verschiedene Konzepte versucht, Saccharide in Ligandensysteme einzuführen. Die verwendeten Methoden sind dabei recht unterschiedlich. Einige Beispiele für die entstandenen Verbindungen sind in Abbildung 4 dargestellt.

So gelang es wie bei **5**, zwei der vorhandenen Hydroxylgruppen des Zuckers (hier: Xylose) durch Phosphanylreste zu substituieren und so mehrzählige Liganden zu erhalten. Dabei konnten mit Ligand **5** bei der Rhodium-katalysierten Hydrierung von (Z)- α -N-Acetylaminosäure (AAZ) Enantiomerenüberschüsse von 89% bei vollständigem Umsatz erzielt werden.¹² In der Palladium-katalysierten Allylierung wurden ebenfalls signifikante optische Induktionen beobachtet.¹³

Neben Phosphanen wurden auch Phosphinite (**6**)^{14,15} und Phosphite (**7**)¹⁶ dargestellt und erfolgreich in asymmetrischen Katalysen als Liganden verwendet.

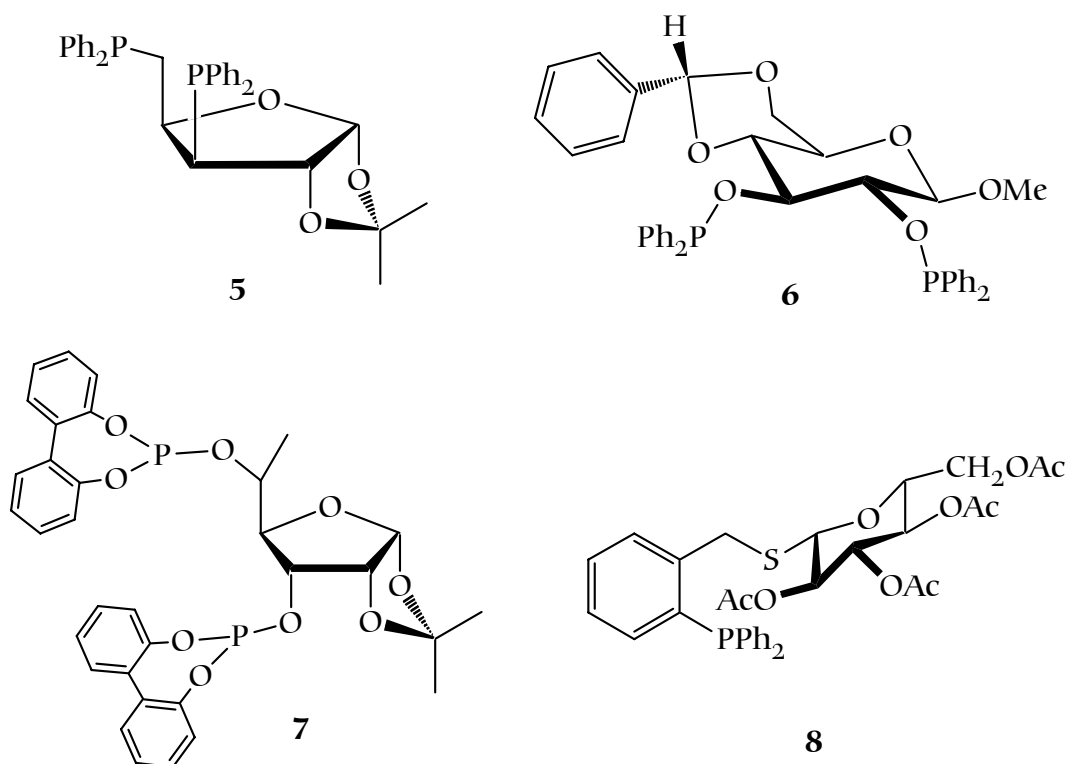


Abbildung 4: Beispiele für aus Sacchariden gewonnene chirale Liganden

Besonders bewährt haben sich z.B. bei der Palladium-katalysierten Allylierung „gemischte Liganden“, also solche bei denen zwei unterschiedliche Elemente an das Metall koordinieren. So zeigt Verbindung **8**, bei welcher eine acetylierte Thioglucose als Thioether über eine CH_2 -Gruppe an ein Triphenylphosphangerüst gebunden ist, in der Katalyse gute optische Induktionen.^{17,18,19} **8** unterscheidet sich von den anderen vorgestellten Verbindungen insofern, als hier die Glucose „endständig“ über einen Linker – den selbst als Ligandenzahn aktiven Schwefel – mit dem Ligandengerüst verbunden ist.

Zwar zeigen alle bisher erwähnten Konzepte deutlich, wie sinnvoll und erfolgreich Saccharide als Ligandenbausteine verwendet werden können, die Wasserlöslichkeit der Verbindungen wurde aber nicht erreicht. Ein häufiges Problem stellt zusätzlich die Luftempfindlichkeit vieler dieser Substanzen dar.

Mittlerweile sind Komplexe der Glucose bekannt, in denen Palladium(II) direkt ein- oder zweimal an jeweils zwei benachbarte, deprotonierte OH-Gruppen koordiniert.²⁰ In Abbildung 5 ist eines der möglichen Isomere gezeigt. Im Vergleich zu den vorangegangenen Beispielen besitzen diese Substanzen den Vorteil, in wässriger Lösung zumindest bei niedrigeren Temperaturen (ca. 5°C) stabil und löslich zu sein. Damit wäre eines der erwünschten Ziele erreicht. Jedoch wird von

diesen Verbindungen keine katalytische Aktivität erwartet, womit eine andere Grundvoraussetzung unerfüllt bleibt.

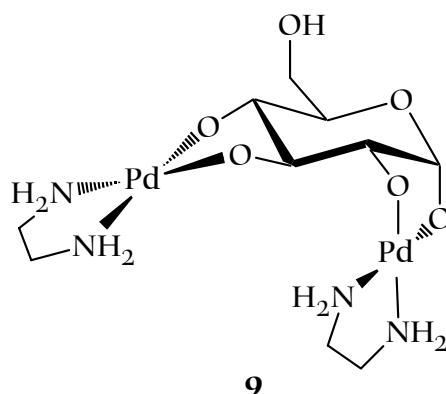


Abbildung 5: Ein aus der α -D-Glucose gebildeter Pd(II)-en-Komplex

Eine interessante Variante der Einbindung von Glucose in Ligandengerüste stellt die von RUFFO *et. al.* entwickelte Methode dar. Ausgehend von Mannose oder Glucose konnten *N,N*-Chelatliganden synthetisiert werden, welche mit Platin²¹ und Palladium²² bei Anwesenheit bestimmter Olefine stabile Komplexe bilden. Als Beispiel sei der in Abbildung 6 gezeigte Komplex **10** angeführt.

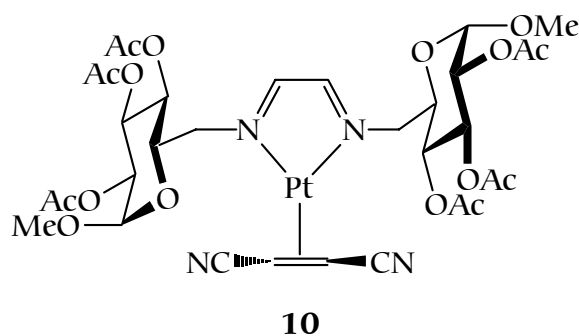
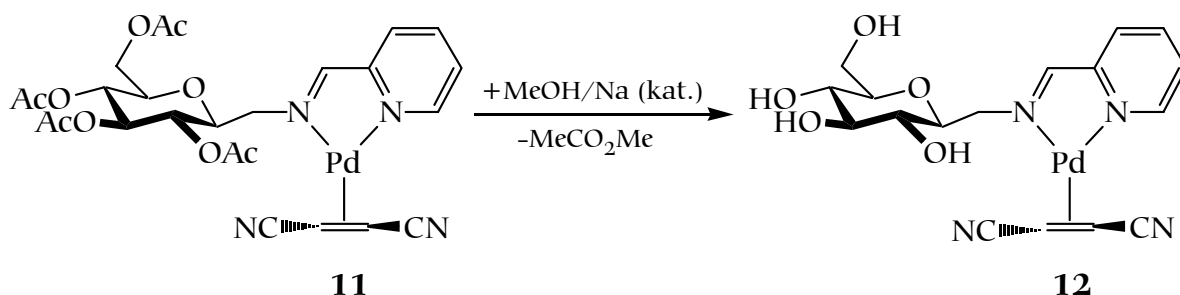


Abbildung 6: Ein Pt(0)-Komplex mit einem von der α -D-Glucose abgeleiteten zwei-zähnigen Diimino-Liganden und Fumarsäuredinitril

Ausgangspunkt für die Synthese dieser Substanzklasse sind Acetester-geschützte Mannose- und Glucoseverbindungen, in welchen eine der vorhandenen OH-Gruppen durch eine NH_2 -Gruppe ersetzt wurde. Die Kondensation mit geeigneten Carbonylverbindungen wie Glyoxal oder Pyridin-2-carbaldehyd ergibt die entsprechenden Imine. Daraufhin konnte beispielsweise aus dem Pd-Olefin-

Komplex **11** der in Wasser lösliche Komplex **12** durch basische Esterspaltung synthetisiert werden (Schema 1).



Schema 1: Verseifung der Acetatgruppen im Palladium-Komplex 11

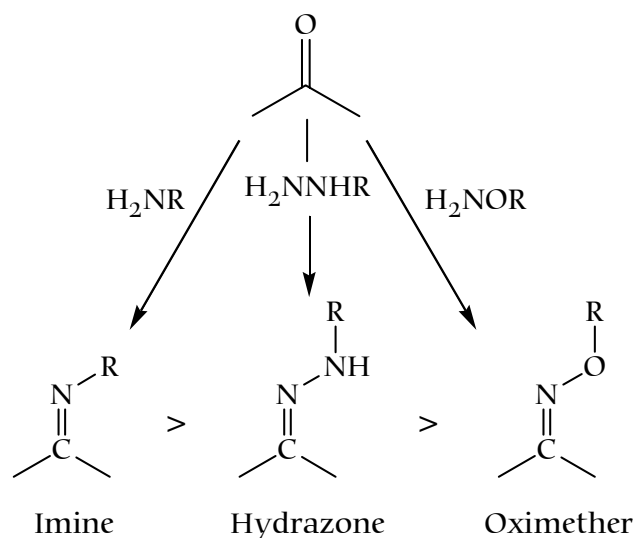
Im wässrigen Medium durchgeführte Versuche zur katalytischen Olefin-Hydrierung ergaben erfolgversprechende Umsätze. Jedoch wurde bei prochiralen Olefinen keine optische Aktivität der gesättigten Produkte erreicht.²³

Ein Problem der so synthetisierten Substanzen ist die Hydrolyseanfälligkeit der Imine. Zur Reinigung der Verbindungen wurde stets auf eine Chromatographie über SiO_2 verzichtet. Auch konnten die ungeschützten, wasserlöslichen Liganden bisher nicht ohne vorangehende Komplexierung mit Pd oder Pt erzeugt werden. Dies hat den Nachteil, dass die freien Liganden nicht zur Verfügung stehen und deshalb nicht *in situ* zur Bildung des katalytisch aktiven Komplexes verwendet werden können. Man hat sich bezüglich des Katalysatormetalls bereits vor der Katalyse festgelegt.

Einen Ausweg aus dieser Situation stellt die Anbindung des Zuckers an einen zweiten Ligandenbaustein über eine hydrolysestabile Bindung dar.

Im Zuge der Arbeiten von BERTOZZI *et. al.* wurde nach Reaktionen gesucht, die es ermöglichen die Bildung von Glycoproteinen nachzuahmen.²⁴ Dabei stand neben der Bedingung, dass solche Bindungsknüpfungen im wässrigen Medium ablaufen müssen, die Chemoselektivität der gewählten Reaktion im Vordergrund. Geeignete „Kandidaten“ dafür sind unter anderem Kondensationen von Aldehyden mit Hydrazin- und Hydroxylaminderivaten.²⁵ Die entsprechenden Produkte sind Hydrazone bzw. Oximether. Diese sind nicht nur weitgehend hydrolysestabil, sondern bilden sich in wässriger Lösung schnell und spezifisch aus den Edukten. Im Vergleich zu Iminen ist die Tendenz zur Hydrolyse bei Hydrazonen deutlich niedriger und für Oximether am geringsten (Schema 2). Ähnlich den Iminogruppen, haben Oximether den Vorteil, dank ihres

Stickstoffatoms als zusätzliche Koordinationsstelle für Metalle in Frage zu kommen.



Schema 2: Carbonylreaktionen und die Tendenz der Produkte zur Hydrolyse

Damit steht ein neues Konzept zur Verfügung, Kohlenhydrate in Ligandensysteme zu integrieren. Durch Reaktion einer Carbonylverbindung mit Hydroxylamin-Derivaten von Sacchariden kann diese hydrolysestabil an einen Zucker angebunden werden.

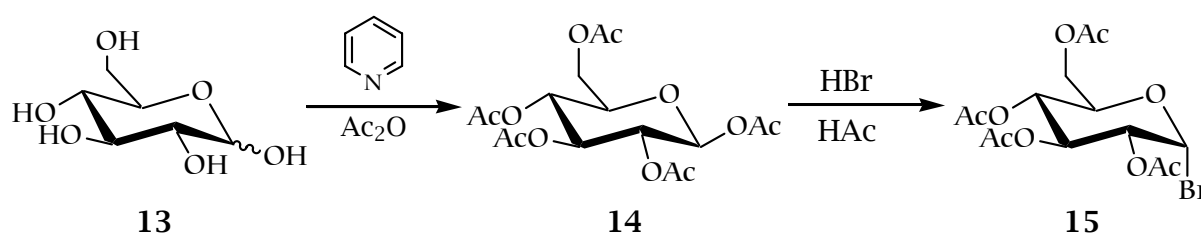
Im Folgenden werden zunächst die Synthesen zur Gewinnung der verwendeten derivatisierten Hexosen und anschließend deren Kondensation mit geeigneten Carbonylverbindungen beschrieben. Da die freien OH-Gruppen der so gewonnenen Liganden mit Essigsäure leicht zu verestern sind, ist zusätzlich die Möglichkeit gegeben, Löslichkeit in weniger polaren, organischen Solvenzien zu erreichen.

2.2 Synthese der Vorstufen

2.2.1 O- β -D-Glucopyranosylhydroxylamin (**18**)

2.2.1.1 Darstellung von α -D-Acetobromglucose (**15**)

Aus dem Monohydrat der D-(+)-Glucose (**13**) konnte durch eine Zweistufenreaktion α -D-Acetobromglucose (**15**) nach Schema 3 hergestellt werden.²⁶ Die in Pyridin suspendierte Glucose wurde dabei zunächst mit Essigsäureanhydrid in das Pentaacetat **14** überführt. **14** entsteht bei Raumtemperatur ausschließlich in der β -Form, während bei 0°C ein Gemisch der Anomeren zu erwarten wäre.²⁷ Ohne Aufarbeitung wurde nach Entfernen des Lösungsmittels mit Bromwasserstoff in Eisessig weiter umgesetzt. Das entstandene Produkt konnte nach wässriger Aufarbeitung mittels Kristallisation aus Diethylether bei -18°C in 78%iger Ausbeute gewonnen werden. Bei längerer Lagerung empfiehlt sich die Aufbewahrung unter Lichtausschluss bei -18°C. Dennoch entstandene Zersetzungsprodukte, welche sich durch eine Braunfärbung der sonst farblosen Kristalle äußern, können durch erneute Kristallisation aus Diethylether leicht abgetrennt werden.

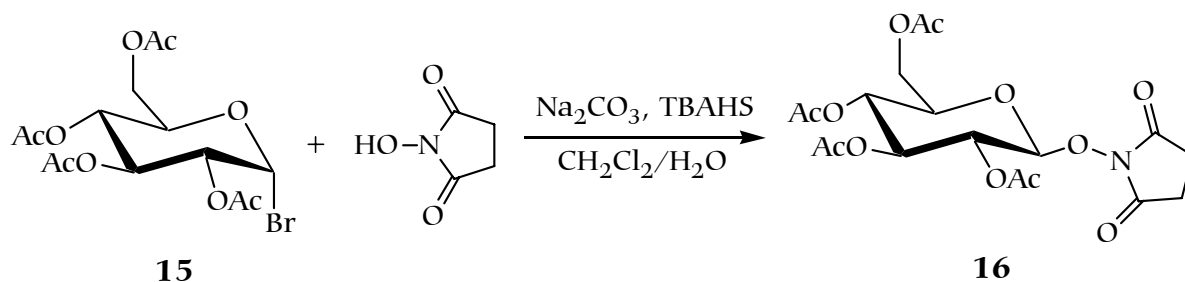


Schema 3: Synthese von α -D-Acetobromglucose

2.2.1.2 Darstellung von O-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-N-hydroxysuccinimid (**16**)

In der erhaltenen α -D-Acetobromglucose wurde, in Anlehnung an die Vorschrift von ROY *et. al.*,²⁸ nach Schema 4 das Brom in einer Zweiphasenreaktion durch N-Hydroxysuccinimid substituiert. Als Phasentransferkatalysator fungiert Tetra-N-butylammoniumhydrogensulfat. Aufgrund des $\text{S}_{\text{N}}2$ -Mechanismus dieser

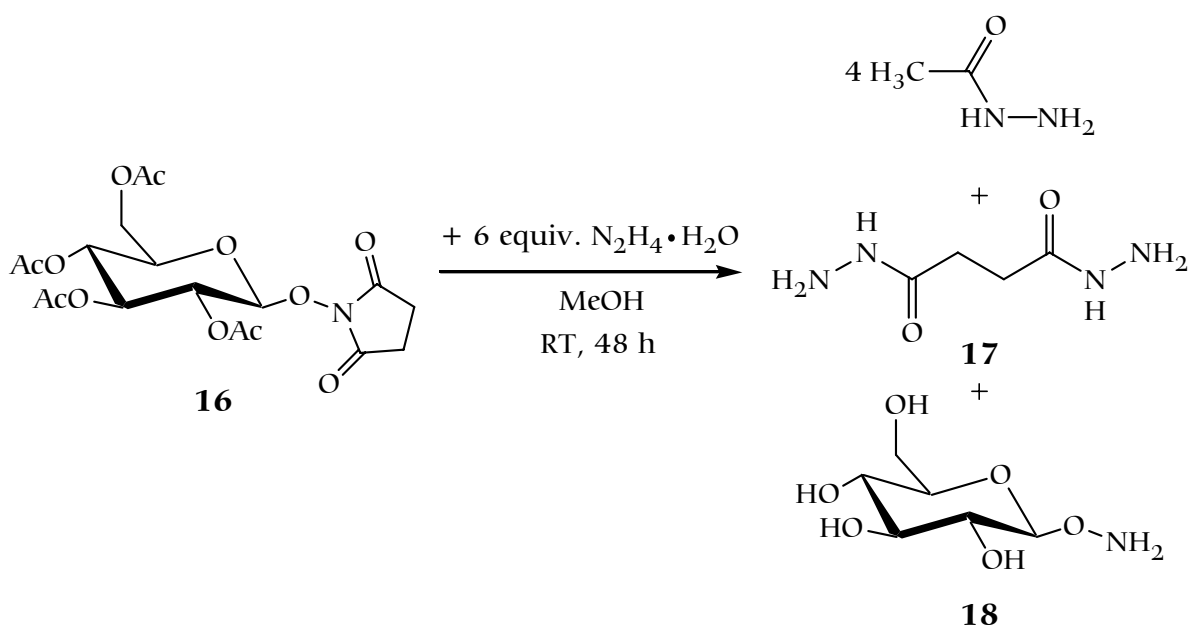
Reaktion führt die Substitution zu einer Inversion am C1-Atom der Glucose und es entsteht *O*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-*N*-hydroxysuccinimid (**16**). Damit sind die Folgeprodukte auf die β -Stellung des Substituenten am anomeren C-Atom festgelegt. Die Konfiguration des Glucosegrundgerüsts wird nicht mehr verändert.



Schema 4: Umsetzung von **15** mit *N*-Hydroxysuccinimid

2.2.1.3 Darstellung von *O*- β -D-Glucopyranosylhydroxylamin (**18**)

Über die weitere zur freien Aminoxyverbindung **18** führende Umsetzung von **15** wird in der Literatur am Beispiel des epimeren Galactose-Derivates berichtet.²⁸ Dort bereitet vor allem die Abtrennung der nach Schema 5 mit entstehenden Nebenprodukte größere Probleme.



Schema 5: Umsetzung von **16** mit Hydrazinhydrat zu *O*- β -D-Glucopyranosylhydroxylamin (**18**)

Eine erste Reaktionsführung mit Ethanol als Lösungsmittel bestätigte diese Problematik. Das als Suspension vorliegende Edukt **16** ging nach der Zugabe von Hydrazinhydrat zunächst in Lösung, jedoch fiel im Verlauf der Reaktion neben dem im Ethanol praktisch unlöslichen O- β -D-Glucopyranosylhydroxylamin (**18**) sowohl ein Großteil des entstandenen Essigsäurehydrazids als auch das anfallende Bernsteinsäuredihydrazid (**17**) aus. Insbesondere Letzteres besitzt eine mit dem Produkt **18** vergleichbare Löslichkeit. Die entstandenen Feststoffe wurden nach Filtration und Trocknung mittels ^1H -NMR-Spektroskopie identifiziert (Abbildung 7).

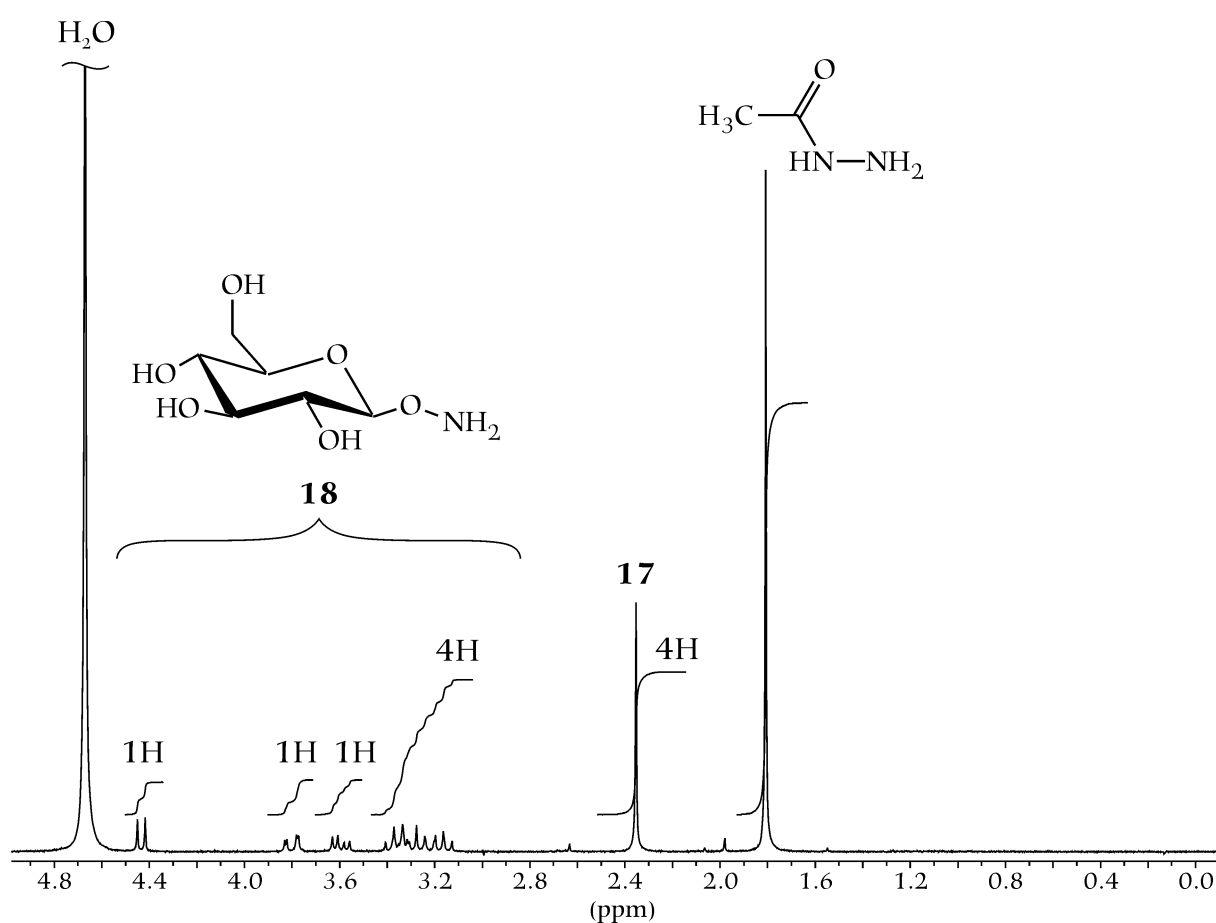


Abbildung 7: ^1H -NMR-Spektrum (D_2O) des nach Schema 5 entstandenen Produktgemisches

Aufgrund der Tatsache, dass sich die Peaks der einzelnen Substanzen nicht überschneiden, kann in den Spektren eine quantitative Aussage über die Mengenverhältnisse der vorliegenden Produkte gemacht werden.

Der Übergang von Ethanol zu dem polareren Lösungsmittel Methanol in den folgenden Versuchen brachte den Vorteil, dass in relativ großer Menge anfallende

Essigsäurehydrazid stets in Lösung zu halten. **17** und **18** jedoch sind bei Raumtemperatur auch in Methanol nur sehr schlecht löslich und fielen nach wie vor aus dem Reaktionsgemisch aus. Damit war zunächst eine fast quantitative Isolierung von **17** und **18** über eine einfache Filtration der Reaktionslösung möglich. Das so erhaltene Produktgemisch wurde mehreren Kristallisationsversuchen unterzogen. Dabei stellte sich heraus, dass die beiden in Wasser hervorragend löslichen Substanzen in siedendem Ethanol nur sehr schlecht und in heißem Methanol erst in einer größeren Menge Lösungsmittel löslich sind. NMR-Spektren von den bei den unvollständigen Lösungsversuchen in heißem Methanol zurückbleibenden Substanzresten zeigten jedoch eine Anreicherung des Produktes **18** im ungelösten Feststoff. Daraufhin wurde die wie zuvor erhaltene 1:1-Mischung in eine Extraktionshülse überführt und einer Soxhlet-Extraktion mit Methanol unterworfen. Im Feststoff, welcher nach 24 Stunden noch in der Hülse verblieben war, konnte kein **17** mehr gefunden werden.

Abbildung 8 zeigt das Spektrum von **18**, welches nun analysenrein, allerdings nur mit einer Ausbeute von ca. 25%, vorlag. Die Zuordnung der Multipletts zu den entsprechenden Protonen erfolgte ausgehend von dem als Dublett auftretenden Signal des am C1-Atom gebundenen Protons bei ca. 4.45 ppm. Zusätzlich konnte angenommen werden, dass die beiden als Dublett von Dublett erscheinenden Signale bei ca. 3.6 und 3.8 ppm mit der größeren Kopplung von jeweils 12.3 Hz die CH₂-Gruppe des Moleküls zeigen. Zwar dürfte im Prinzip die Auswertung der von 3.10 bis 3.45 ppm auftretenden Peaks nicht nach erster Ordnung erfolgen, wie dies im Spektrum oben angedeutet wird, allerdings stimmten die Kopplungen untereinander relativ gut überein, so dass ein erster Anhaltspunkt für die Zuordnung der Signalgruppen zu den Protonen gegeben war.

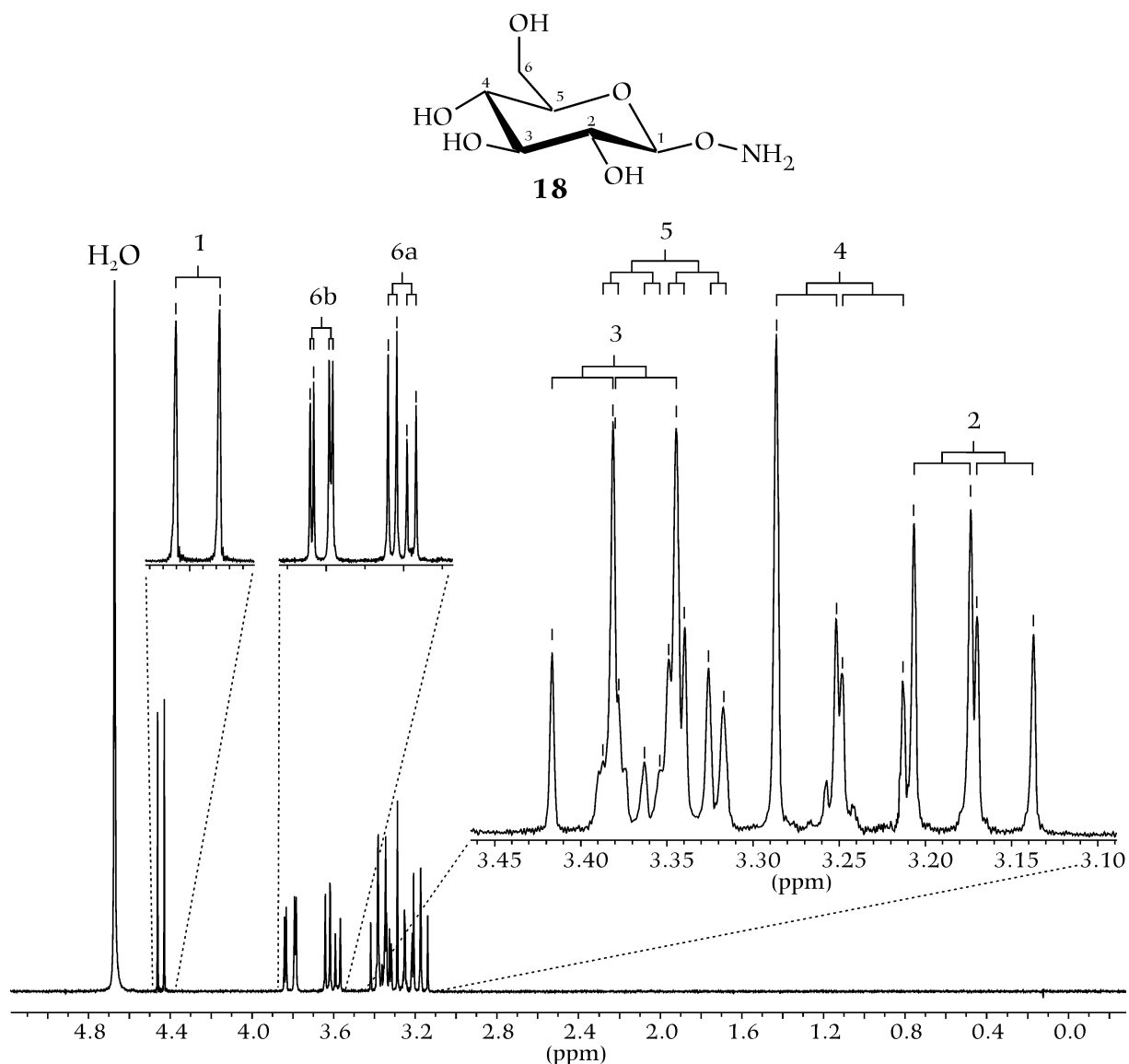


Abbildung 8: ^1H -NMR-Spektrum (D_2O) von **18** nach Reinigung durch Soxhlet-Extraktion

Eine rechnergestützte Simulation des Spektrums mit dem Programm WINDAISY, welche die nach erster Ordnung erhaltenen Verschiebungen und Kopplungskonstanten als Startparameter nutzte, ergab verbesserte Werte und ein dem experimentellen praktisch identisches simuliertes Spektrum (Abbildung 9).

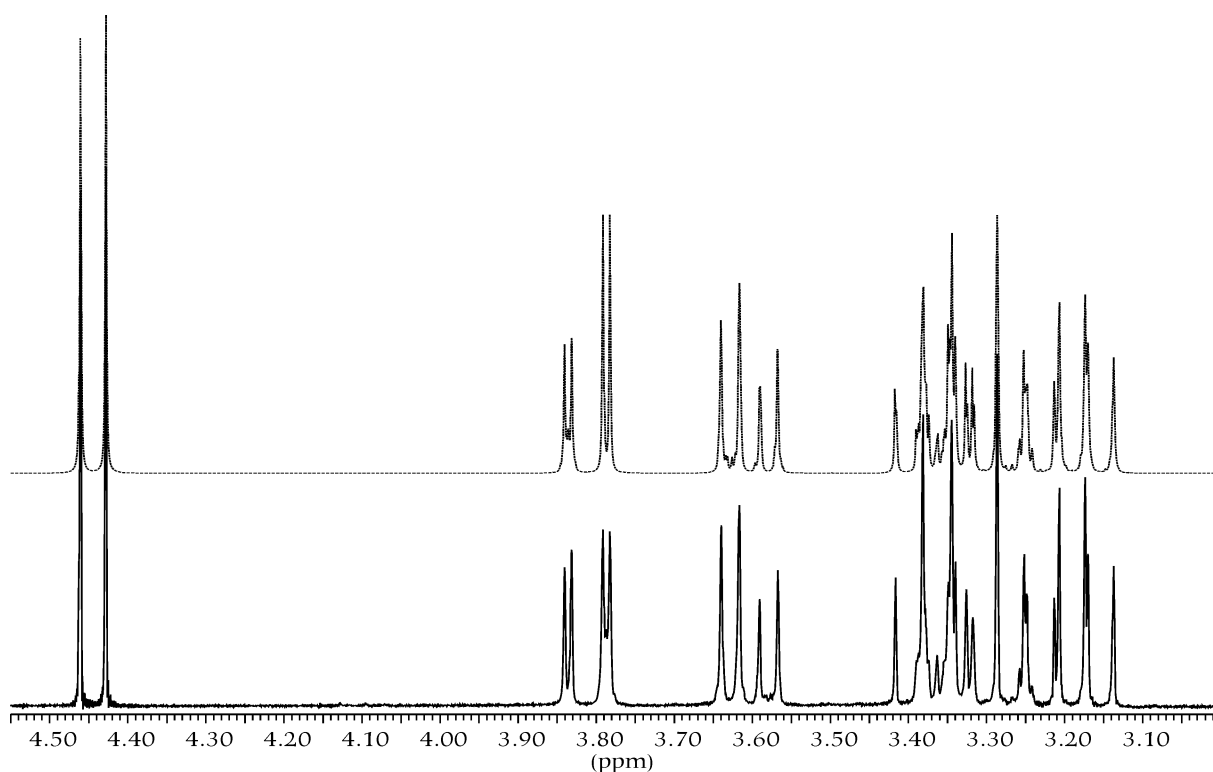


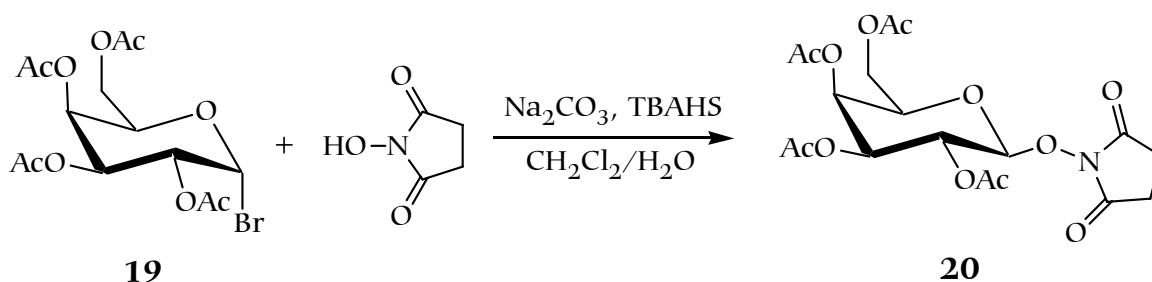
Abbildung 9: Vergleich des experimentellen Spektrums (unten, D₂O) mit dem Spektrum der Simulation (oben, gestrichelt) von **18**

Um die erreichten Ausbeuten an **18** zu verbessern, wurde zunächst versucht, das offensichtlich in Methanol besser lösliche Bernsteinsäuredihydrazid (**17**) durch weitere Umkristallisationsversuche vom erwünschten Produkt abzutrennen. Dabei zeigte sich, dass das in heißem Methanol besser lösliche **17** bei Abkühlen der Lösung auf 4°C auch schneller wieder auskristallisiert. In einem erneuten Versuchsansatz wurden nun 10 g des Eduktes **16** in 500 ml Methanol suspendiert und mit der entsprechenden Menge Hydrazinhydrat versetzt. Nach 24 Stunden Reaktionszeit wurde die mittlerweile wieder als Suspension vorliegende Mischung so lang erwärmt, bis sich die Reaktionsprodukte vollständig gelöst hatten. Nachdem die Lösung vier Stunden bei 4°C gelagert wurde, konnten die bis dahin ausgefallenen Kristalle abfiltriert und auf ihren Gehalt an **17** bzw. **18** wie zuvor beschrieben untersucht werden. Es zeigte sich, dass dabei hauptsächlich das Dihydrazid **17** ausgefallen war. Nach weiteren 12 Stunden bei jetzt -18°C konnte durch Kristallisation aus der Mutterlauge das Produkt **18** in deutlich verbesserter Ausbeute (58%, zuvor 25%) sauber erhalten werden.

2.2.2 O-β-D-Galactopyranosylhydroxylamin (**21**)

2.2.2.1 Darstellung von O-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-β-D-galactopyranosyl)-N-hydroxysuccinimid (**20**)

Die Synthese des Galactose-Analogons von **18** erfolgte ausgehend von α-D-Acetobromgalactose (**19**). In einer Schema 4 entsprechenden Reaktion wurde **19** mit N-Hydroxysuccinimid umgesetzt (Schema 6).



Schema 6: Umsetzung von **19** mit N-Hydroxysuccinimid

Das nur in der Stellung einer Acetylgruppe von **16** abweichende Galactose-Derivat **20** zeigte ein im Vergleich zu **16** deutlich schlechteres Kristallisationsverhalten. Eine Reinigung durch Umkristallisation war deshalb nicht möglich. Statt dessen wurde eine Chromatographie über eine große mit Kieselgel belegte Säule (Ethylacetat/n-Hexan) durchgeführt, um das Produkt sauber zu erhalten.

2.2.2.2 Darstellung von O-β-D-Galactopyranosylhydroxylamin (**21**)

Die Darstellung der freien Aminooxyverbindung **21** erfolgte wie für **18** in Schema 5 gezeigt. Die Abtrennung der Nebenprodukte gelang ebenfalls durch fraktionierte Kristallisation, zumal **21** im Vergleich zu **18** noch langsamer kristallisiert. In der nach 4 Stunden abfiltrierten Kristallmasse konnte ausschließlich Bernsteinsäuredihydrazid **17** nachgewiesen werden. O-β-D-Galactopyranosylhydroxylamin (**21**) fiel nach 48 Stunden in vergleichsweise guter Ausbeute (70%; bei **18** 58%) aus und war nach Filtration und Trocknung bereits ausreichend sauber. In Abbildung 10 ist das in D₂O aufgenommenen ¹H-NMR-Spektrum von **21** gezeigt.

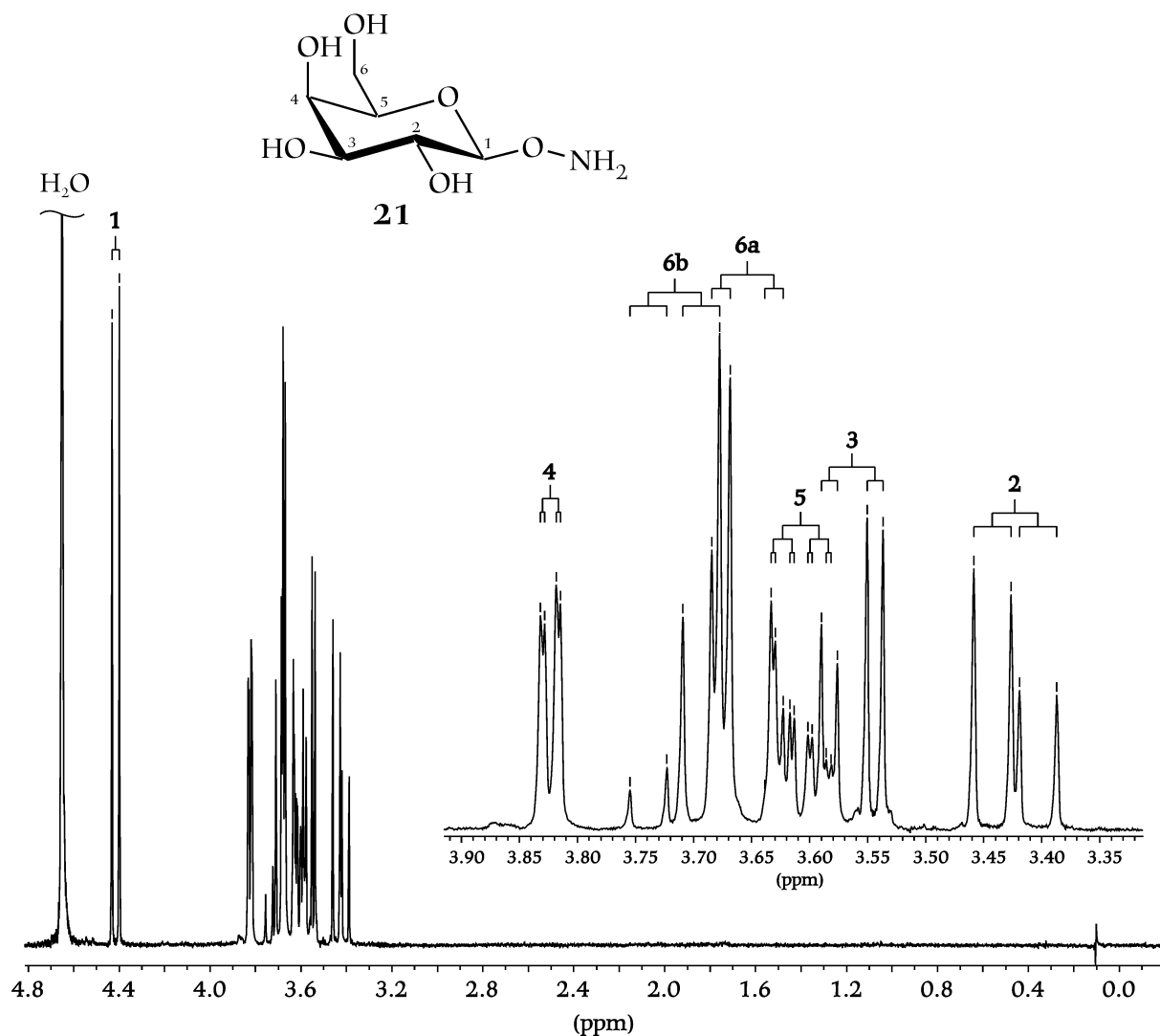


Abbildung 10: ^1H -NMR-Spektrum (D_2O) von *O*- β -D-Galactopyranosylhydroxylamin (**21**)

Die Zuordnung der Multipletts im ^1H -NMR-Spektrum erfolgte auf ähnliche Weise wie bei **18**, ausgehend von den gut zu identifizierenden Multipletts von H-1 und H-2. Ein für Galactose und deren Derivate typischer Unterschied zum Spektrum von **18** ist die, wegen der äquatorialen Stellung von H-4, deutlich kleinere Kopplung dieses Protons zu seinen Nachbarn.

2.2.3 Carbonylverbindungen

2.2.3.1 Übersicht

Es wurden mehrere geeignete Carbonylverbindungen ausgesucht, um unterschiedliche Ligandensysteme zu erhalten. 2-Diphenylphosphanylbenzaldehyd (**22**), das bereits häufig für die Synthese von Iminen Verwendung fand,^{10,29,30,31} wurde als phosphorhaltiger Ligandenbaustein ausgewählt. Die Pyridinmono- und dicarbaldehyde **23** und **24** kamen neben den bifunktionellen Carbonylverbindungen Glyoxal (**25**) und Phthalsäuredialdehyd (**26**) zum Einsatz. Als Vertreter für einen potenziell anionischen Liganden wurde Salicylaldehyd (**27**) verwendet. Abbildung 11 gibt eine Übersicht der eingesetzten Carbonylverbindungen.

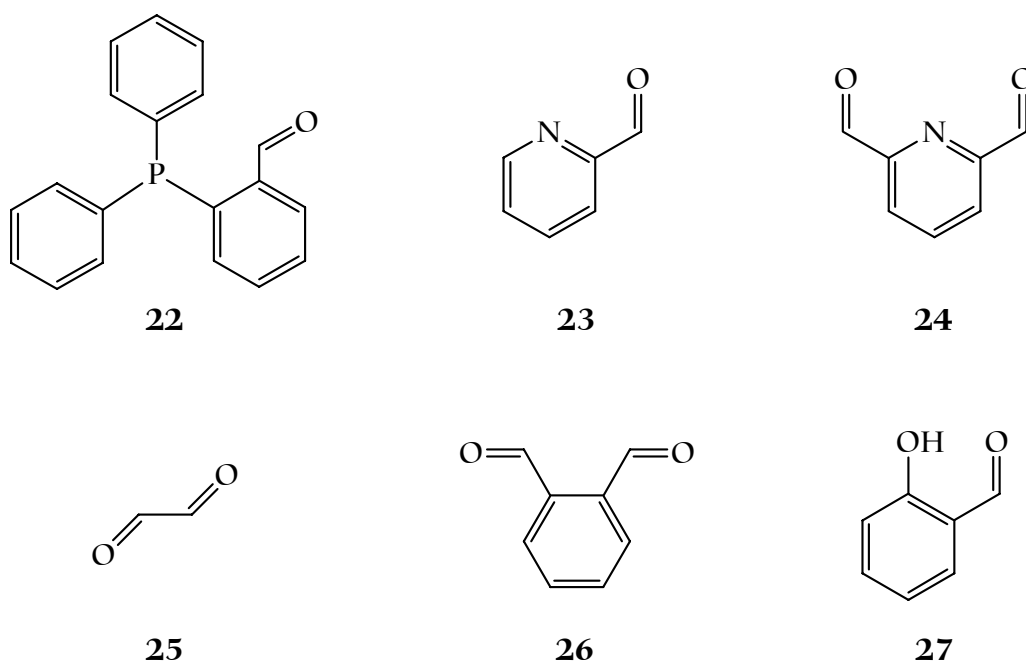
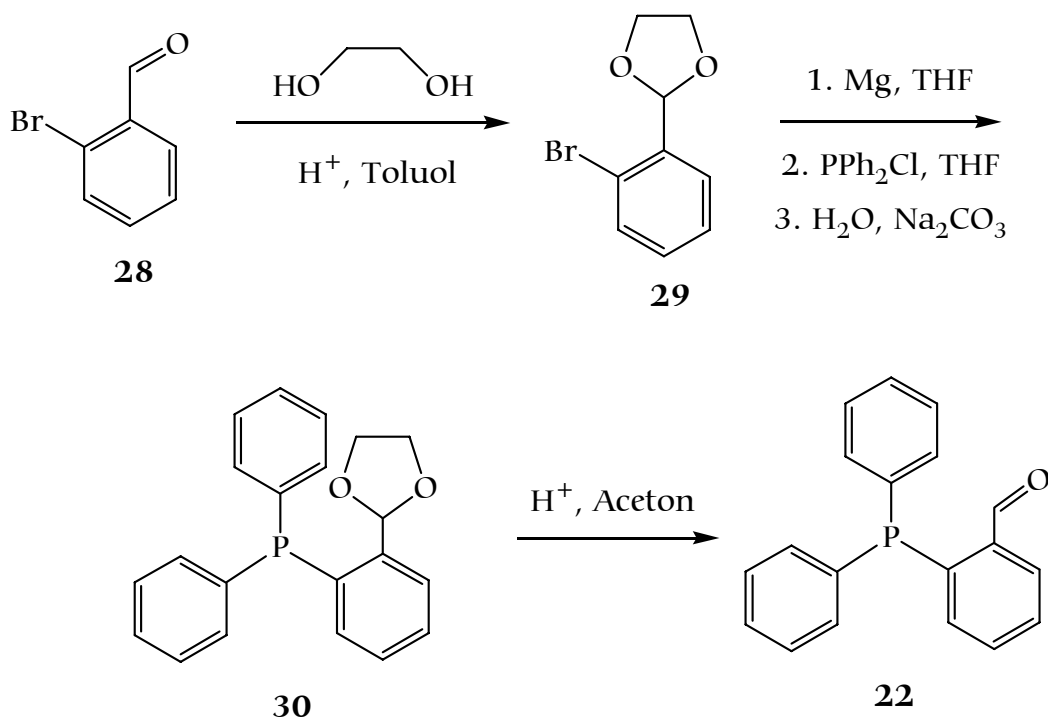


Abbildung 11: Carbonylverbindungen für die Synthese der Oximether

2.2.3.2 Darstellung von 2-Diphenylphosphanylbenzaldehyd (**22**)

Die Verbindungen **23–27** waren bereits vorhanden, bzw. konnten käuflich erworben werden. Lediglich **22** wurde über eine dreistufige Synthese nach Schema 7 hergestellt.³²



Schema 7: Darstellung von 2-Diphenylphosphanylbenzaldehyd (22)

Da die Kupplung der Grignard-Verbindung von **29** im zweiten Schritt der Synthese die Anwesenheit einer Carbonylfunktion verbietet, musste im ersten Schritt Brombenzaldehyd (**28**) geschützt werden. Dies erfolgte durch Auskochen von Wasser, welches bei der Acetalbildung von **28** mit Ethylenglycol, in Anwesenheit einer katalytischen Menge an Toluolsulfonsäure-Monohydrat, entsteht. Das im Überschuss eingesetzte Ethylenglycol wurde nach 16-stündiger Reaktionszeit bei 130°C durch Erhöhung der Badtemperatur auf 155°C ebenfalls im Wasserabscheider gesammelt und so aus der Reaktionslösung weitgehend entfernt. Nach Ausschütteln der Mischung mit wässriger Na₂CO₃-Lösung und Entfernen des Lösungsmittels wurde im Hochvakuum fraktionierend destilliert und die bei 65°C übergehende Hauptfraktion gesammelt.

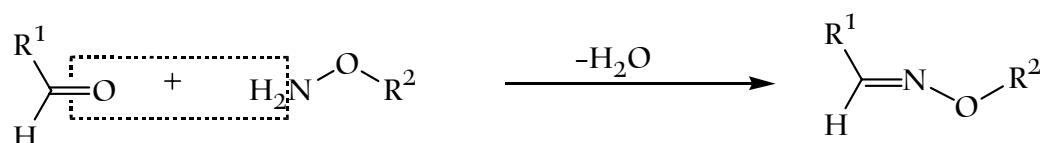
Die Umsetzung des zyklischen Vollacetals **29** mit Magnesiumspänen in THF ergab die entsprechende Grignard-Verbindung. Diese wurde mit einem Kältebad auf -10°C abgekühlt und im Anschluss tropfenweise mit frisch destilliertem Chlordiphenylphosphan in THF versetzt. Nach beendeter Reaktion wurde mit Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert und die organische Phase über Kieselgel mehrmals filtriert. Letzteres war notwendig, um die entstandenen Nebenprodukte zu entfernen. Die zunächst gelbe Lösung entfärbte sich dadurch

zunehmend und das farblose, käsige Produkt **30** konnte nach Abziehen des Lösungsmittels aus Methanol kristallisiert werden.

Das erhaltene 2-[2-(Diphenylphosphanyl)phenyl]-1,3-dioxolan (**30**) wurde durch Kochen in Aceton mit einer katalytischen Menge an Toluolsulfonsäure-Monohydrat entschützt. Es entsteht die freie Carbonylverbindung **22**. Bei der Reaktion färbte sich die zunächst farblose Lösung innerhalb kurzer Zeit intensiv gelb. Nachdem 24 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt wurde, war die Reaktion vollständig. Das Rohprodukt konnte nach Zugabe von Wasser durch Entfernen des Acetons am Rotationsverdampfer als gelbes, grobkörniges Pulver erhalten werden. Eine Umkristallisation aus Methanol lieferte das saubere Produkt **22** in Form eines tiefgelben, feinkristallinen Pulvers.

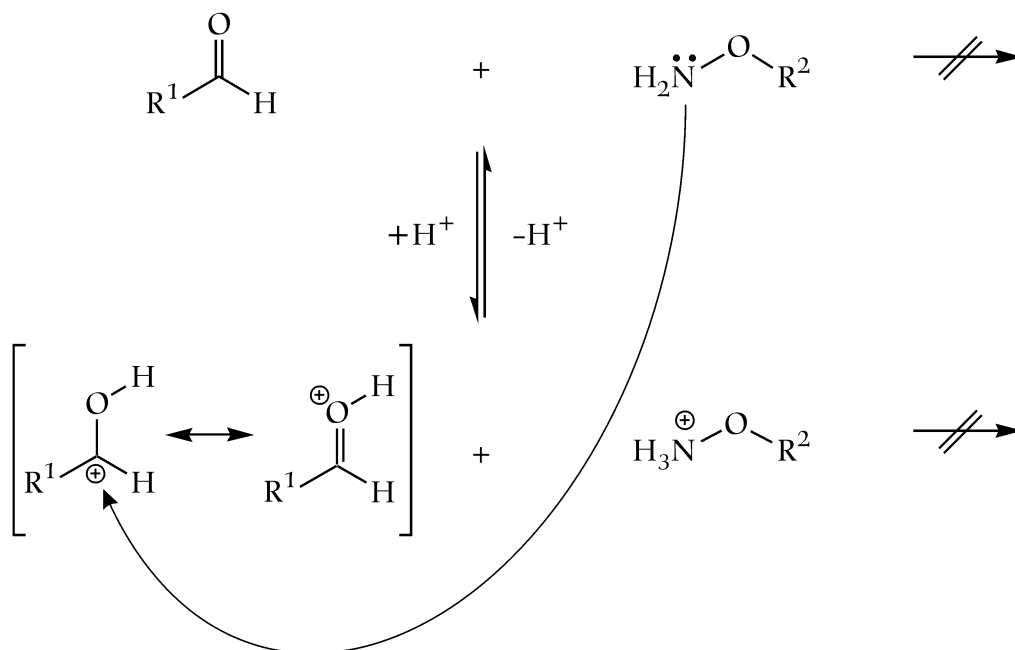
2.3 Oximether

Die beiden in 2.2.1 vorgestellten Aminooxyverbindungen **18** und **21** wurden in den im Folgenden angeführten Synthesen zur Darstellung der entsprechenden Oximether verwendet. Die bei der Oximethersynthese ablaufende Reaktion ist allgemein in Schema 8 gezeigt. Formal spaltet sich bei der Bildung des Kondensationsproduktes ein Äquivalent Wasser ab. Wegen der Basizität der Aminofunktion und der notwendigen Aktivierung der Carbonylgruppe ist die Reaktion pH-abhängig.



Schema 8: Allgemeines Reaktionsschema zur Bildung von Oximethern

Dabei steht der Bildung des aktivierten Carbokations aus der Carbonylverbindung bei kleinem pH die Desaktivierung der Aminogruppe durch Protonierung entgegen (Schema 9).



Schema 9: pH-Abhängigkeit der Bildung von aktivierter Carbonylspezies und deaktivierter protonierter Hydroxylaminfunktion

Diese auch bei der Bildung von Iminen auftretende Problematik erfordert einen pH-Wert, der einen Kompromiss zwischen aktivierter Carbonylspezies und unprotoniertem Amin darstellt. Es ließ sich feststellen, dass eine schnelle Reaktionsgeschwindigkeit der Kondensation zu den Oximethern um einen pH-Wert von 4-5 zu finden war.

2.3.1 Oximether von *O*- β -D-Glucopyranosylhydroxylamin (**18**)

2.3.1.1 Synthese und Charakterisierung von *O*-(β -D-Glucopyranosyl)-2-diphenylphosphanylbenzaldoxim (**31**)

Erste Versuche zur Kondensation von 2-Diphenylphosphanylbenzaldehyd (**22**) mit *O*- β -D-Glucopyranosylhydroxylamin (**18**) nach Schema 8 wurden unter Verwendung von Pufferlösungen durchgeführt. Dazu wurden die beiden Reaktionspartner im Verhältnis 1:1 eingewogen und unter Stickstoff gesetzt. Nach Zugabe von wässriger Pufferlösung mit pH 4 löste sich zunächst nur **18**, während das Phosphan **22** als gelber Feststoff ungelöst blieb. Im Folgenden wurde so lange THF in kleinen Portionen zugegeben, bis sich eine klare, gelbe Lösung gebildet hatte. Eine Phasentrennung war dabei nicht zu beobachten.

Der Reaktionsverlauf konnte gut über Dünnschichtchromatographie (DC) verfolgt werden, wobei **18** im Gegensatz zu **22** im UV-Licht nicht zu sehen war. Das bei Verwendung von Ethylacetat als Laufmittel schnell wandernde Edukt **22** konnte nach 24 Stunden Reaktionszeit nicht mehr nachgewiesen werden. Das entstandene Produkt läuft aufgrund der deutlich erhöhten Polarität erheblich langsamer und war gut vom Edukt zu unterscheiden.

Entgegen der Erwartung zeigte sich, dass der kondensierte Oximether **31** (Abbildung 12) trotz der freien OH-Gruppen des Glucoserestes nicht wasserlöslich ist. Dadurch war es möglich, das Produkt durch Ausschütteln der Wasser-THF-Mischung mit Methylenchlorid abzutrennen und nach Trocknung als Rohprodukt zu isolieren. Eine Reinigung über Mitteldruck-Chromatographie (MDC) mit Methanol/Methylenchlorid (1:12) ergab das nunmehr saubere Produkt zunächst als farblosen, glasartig zähen Feststoff. Erneutes Auflösen in Methylenchlorid und schnelles Abziehen des Lösungsmittels lieferte das Produkt **31** in Form eines feinen, spröden Feststoffes.

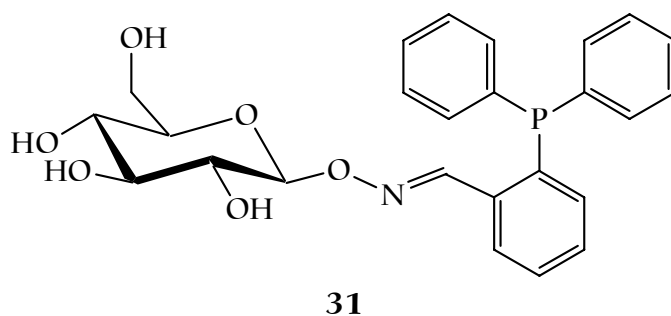


Abbildung 12: *O*-(β-D-Glucopyranosyl)-2-diphenylphosphanylbenzaldoxim (**31**)

Im Folgenden stellte sich bei der Synthese anderer Oximether heraus, dass diese im Gegensatz zu **31** gut wasserlöslich sind. Da sie deswegen nicht mehr durch Ausschütteln der Lösung mit Methylenchlorid abzutrennen waren, wurde die Synthesestrategie auch für **31** abgeändert. Dies geschah, um zu vermeiden, dass Rückstände von Salzen der Pufferlösungen in der Reaktionsmischung verbleiben könnten. Statt der zuvor verwendeten Pufferlösung kam reines Wasser zum Einsatz, welches nach Zugabe und Auflösen des Hydroxylamins **18** mit wenig pH-Indikator (Bromkresolgrün, Umschlagsbereich pH 3.8-5.4) versetzt wurde. Die wegen der basischen Wirkung der Aminogruppe schwach alkalische, blaue Lösung wurde so lange tropfenweise mit 0.1 molarer Salzsäure versetzt, bis der Indikator nach grün bzw. gelb umschlug. Da sich zeigte, dass die Zugabe von 0.1 Äquivalenten an Säure die Reaktion ausreichend katalysierte, wurde bei weiteren Versuchen auf den Zusatz von Indikator verzichtet. Bei der Synthese von **31** war es nach wie vor nötig, im Anschluss an die Säurezugabe THF zum Lösen der Carbonylverbindung **22** zuzugeben.

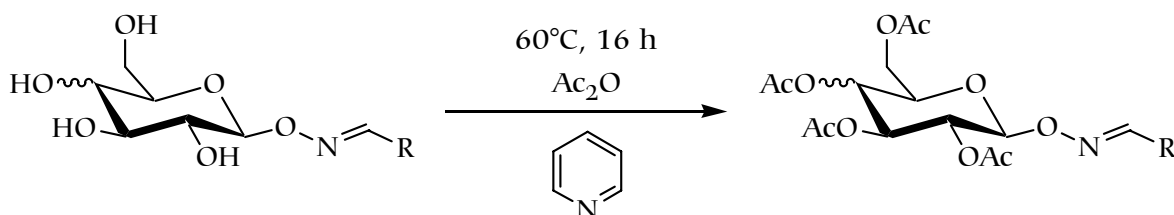
Das Phosphan **31** ist in polaren organischen Lösungsmitteln wie Alkoholen und Dimethylsulfoxid (DMSO) sowie in den chlorierten Lösungsmitteln Methylenchlorid und Chloroform gut löslich. Allerdings blieben Versuche zur Kristallisation erfolglos. Als Feststoff konnte **31** nur in der, durch Abziehen des Lösungsmittels erhaltenen, amorphen Form gewonnen werden. Dieses Verhalten ergab sich auch bei allen weiteren Oximethern mit freien OH-Funktionen.

Das ^{31}P -NMR-Spektrum von **31** zeigt erwartungsgemäß ein Singulett bei -14.98 ppm, typisch für Triarylphosphane. Nachdem das NMR-Röhrchen zwei Tage an Luft stehen gelassen wurde, konnte ein kleiner, im Verhältnis von ca. 1:20 auftretender Peak bei 31.4 ppm beobachtet werden, welcher vermutlich der oxidierten Spezies zuzuordnen ist.

Im ^1H -NMR-Spektrum von **31** gelang es nicht mehr, alle Multipletts der Protonen im Glucoserest aufzulösen. Spektren in deuteriertem DMSO ließen jedoch die einzelnen OH-Gruppen als scharfe Peaks mit Dublett- oder Pseudodublett-Struktur erkennen. Im Vergleich zu den Spektren der Eduke liegt der größte Unterschied in der Verschiebung des am Formylkohlenstoff gebundenen Protons. Der im Edukt **22** bei 10.50 ppm erscheinende Peak verschiebt im Produkt zu deutlich höherem Feld (8.74 ppm). Damit konnte bei der Synthese auch mittels ^1H -NMR-Spektroskopie gut festgestellt werden, ob noch Edukt vorhanden war. Dies war im Weiteren insbesondere nützlich für die Fälle, in denen kein Phosphoratom im Liganden vorhanden war.

2.3.1.2 Synthese und Charakterisierung von O-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-2-diphenylphosphanylbenzaldoxim (**32**)

Wie bereits erwähnt, sollten die freien OH-Gruppen der dargestellten Oximether mit Essigsäure zu den entsprechenden peracetylierten Verbindungen verestert werden. Dies gelang bei **31**, wie auch bei allen anderen später aufgeführten Liganden, durch die Umsetzung mit Essigsäureanhydrid in Pyridin nach dem allgemeinen Schema 10.



Schema 10: Darstellung von peracetylierten Oximethern

Die Mischung aus Edukt **31** und einem Überschuss an Acetanhydrid in wenig Pyridin wurde 16 Stunden bei ca. 60°C gerührt. Nachdem die abgekühlte Mischung auf Eiswasser gegossen wurde und 20%ige HCl zum Überführen des Pyridins in die wässrige Phase zugegeben wurde, konnte das Produkt **32** (Abbildung 13) durch Ausschütteln mit Methylenchlorid abgetrennt werden. Eine Umkristallisation von **32** aus Ethylacetat und n-Hexan lieferte Kristalle für die Röntgenstrukturanalyse.

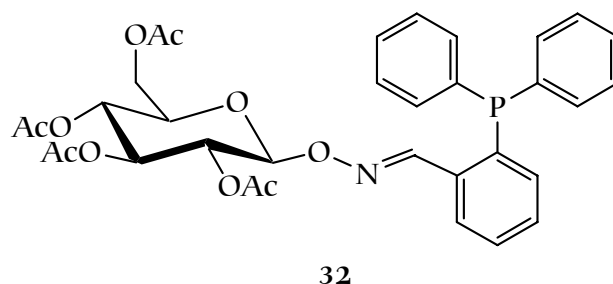


Abbildung 13: O-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-2-diphenylphosphanylbenzaldoxim (32)

Das ^{31}P -NMR-Spektrum von **32** ist mit einem Peak bei -13.8 ppm im Vergleich zu **31** nur leicht verändert. Dagegen zeigt **32** im ^1H -NMR-Spektrum durch die Acetylierung der OH-Gruppen bezüglich der am Glucosegerüst gebundenen Protonen deutliche Abweichungen. Allerdings hat das am ehemaligen Formylkohlenstoff gebundene Proton mit 8.83 ppm in etwa die gleiche Verschiebung wie in **31** (8.74 ppm). Auf einen genauen Vergleich der Spektren von **31** und **32** wird an dieser Stelle verzichtet, da einerseits die durch den Phosphor hervorgerufenen Kopplungen mit den Protonen beide Spektren komplizieren und andererseits die Peaks der OH-Gruppen im Spektrum von **31** dessen Übersichtlichkeit stark vermindern. Der Vergleich der Spektren der acetylierten und der unveresterten Spezies wird jedoch anhand der Oximether von Pyridin-2-carbaldehyd nachgeholt, da er sich dort besser anbietet (siehe 2.3.1.3).

Die an einem Kristall von **32** durchgeführte Röntgenstrukturanalyse lieferte die in Abbildung 14 gezeigte Molekülstruktur. Gut ersichtlich ist die *trans*-Konfiguration der $\text{C}=\text{N}$ -Doppelbindung, welche sich im Torsionswinkel O1-N1-C19-C18 von $177.11(1)^\circ$ manifestiert. Die durch die Atome O1, N1 und C19 definierte Ebene ist um $29.79(1)^\circ$ zur Ebene des angrenzenden Phenylrings verdreht und lässt auf eine freie Rotation um die Bindung C18-C19 schließen. Dies bestätigt der mit $1.476(2)$ Å typische Abstand für eine C-C-Einfachbindung. Für eine zweizählige Bindung des Liganden **32** an ein Metall ist die freie Rotation um diese Bindung eine zwingende Voraussetzung. Zur chelatisierenden Koordination müssen die freien Elektronenpaare sowohl des Stickstoff- als auch des Phosphoratoms in dieselbe Richtung zeigen.

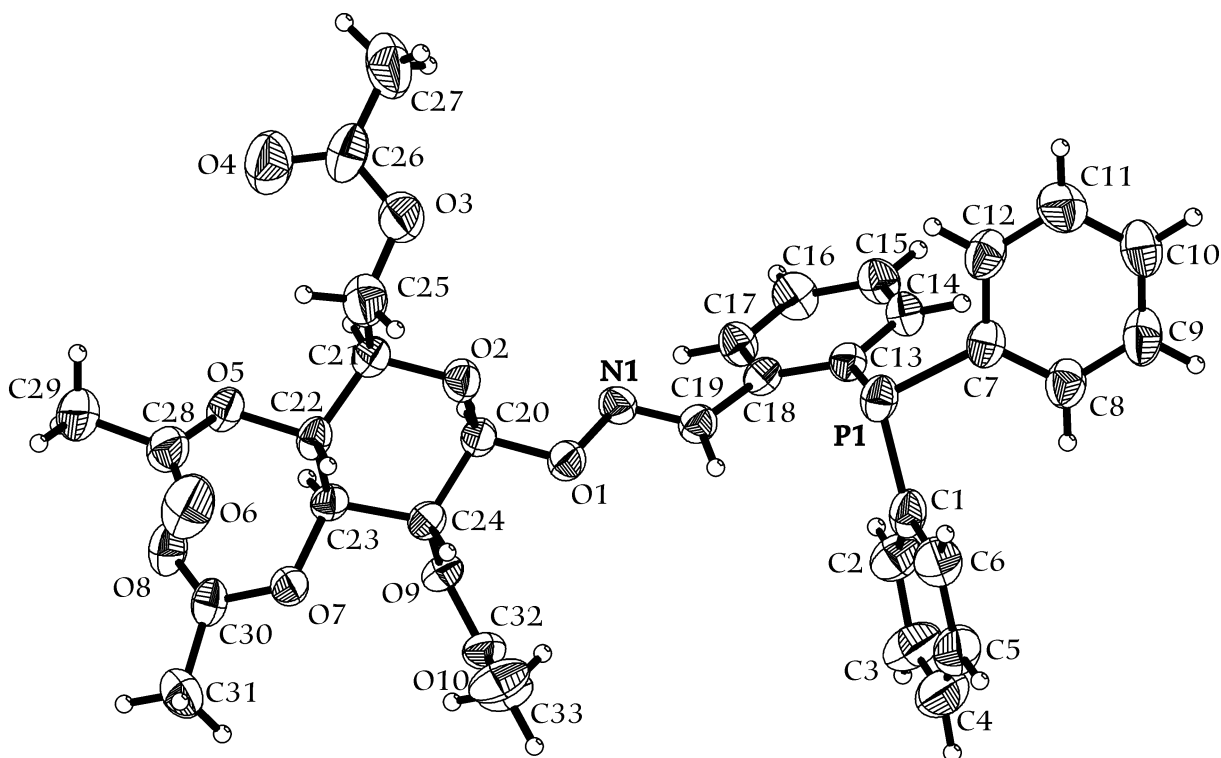


Abbildung 14: Molekülstruktur von **32**

Eine Analyse der Glucose-Einheit von **32** zeigt, dass sich bezüglich der Substituenten-Konfiguration am Pyranosering keine unerwartete Veränderung im Laufe der Synthese ergeben hat. Die ursprüngliche Konfiguration der Glucose blieb also erhalten.

2.3.1.3 Synthese und Charakterisierung von *O*-(β -D-Glucopyranosyl)pyridin-2-carbaldoxim (**33**) und *O*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)pyridin-2-carbaldoxim (**34**)

Wie unter 2.3.1.1 bereits beschrieben, gelang es, durch Kondensation der entsprechenden Carbonylverbindungen mit **18** unter Zusatz von 0.1 Äquivalenten HCl, die gewünschten Oximether nach Schema 8 zu synthetisieren. Im Fall von Pyridin-2-carbaldehyd (**23**) war der Zusatz von THF unnötig, da sowohl **23** als auch das Produkt, *O*-(β -D-Glucopyranosyl)pyridin-2-carbaldoxim (**33**), ausreichend wasserlöslich sind. Das nach 24 Stunden Reaktionszeit und Entfernen des Wassers erhaltene Rohprodukt konnte mittels MDC (Methanol/Ethylacetat, 3:7) gereinigt werden (Abbildung 15). Das in Form eines farblosen, glasartig spröden Feststoffs gewonnene Produkt ist in Wasser und

Methanol sehr gut, in Ethanol gut, in unpolareren Lösungsmitteln jedoch kaum bzw. nicht löslich.

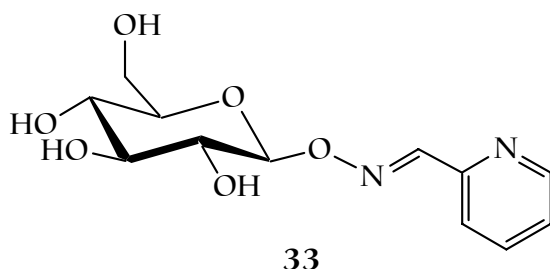


Abbildung 15: *O*-(β-D-Glucopyranosyl)pyridin-2-carbaldoxim (**33**)

Eine Veresterung der OH-Gruppen von **33** in Analogie zur Acetylierung von **31** (Schema 10) lieferte nach Umkristallisation aus Ethylacetat/n-Hexan das in Abbildung 16 dargestellte peracetylierte *O*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-β-D-glucopyranosyl)pyridin-2-carbaldoxim (**34**) in Form feiner, weißer Nadeln.

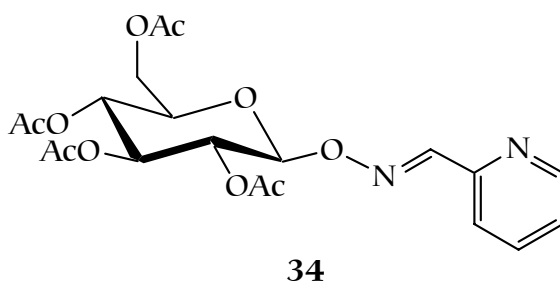


Abbildung 16: *O*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-β-D-glucopyranosyl)pyridin-2-carbaldoxim (**34**)

Der Vergleich der ^1H -NMR-Spektren von **33** und **34** in Abbildung 17 zeigt die unterschiedlichen Verschiebungen einiger Protonen des Glucoserestes. Insbesondere die an den Kohlenstoffatomen C-2 bis C-4 gebundenen Wasserstoffatome erfahren in der acetylierten Form des Liganden eine starke Tieffeldverschiebung von ca. 2 ppm. Die Protonen H-6a, H-6b und H-5 sind dagegen nur wenig (0.3-0.5 ppm) in Richtung kleinerer Feldstärken verschoben. Dies ist wohl auf die Tatsache zurückzuführen, dass bei letzteren die stärker elektronenziehende Wirkung der Estergruppen im Vergleich zu den OH-Funktionen weniger ins Gewicht fällt. Während die genaue Position von H-1 im Spektrum von **34** aufgrund der Überlagerung des Signals mit den Multipletts der Protonen H-2 bis H-4 nicht festzustellen ist, kann die Lage des Carbonyl- bzw. Oximprotons H-7 als in beiden Fällen praktisch identisch bezeichnet werden. Dies ist umso

erwähnenswerter als die Spektren in unterschiedlichen Lösungsmitteln (D_2O für **33** und $CDCl_3$ für **34**) aufgenommen wurden. Die Peaks der Pyridinprotonen erfahren nur kleine Änderungen.

Grundsätzlich konnte festgestellt werden, dass die Unterschiede der Pyranoseprotonen in den Spektren der beiden verschiedenen Formen – acetylierte und freie OH-Gruppen – bei allen untersuchten Oximethern der vorgestellten Systematik folgen. Die auf der Galactose beruhenden Liganden besitzen dabei zwar unterschiedliche Multipllettstrukturen, zeigen aber analoges Verhalten, was die Unterschiede der Spektren bezüglich der Veresterung betrifft.

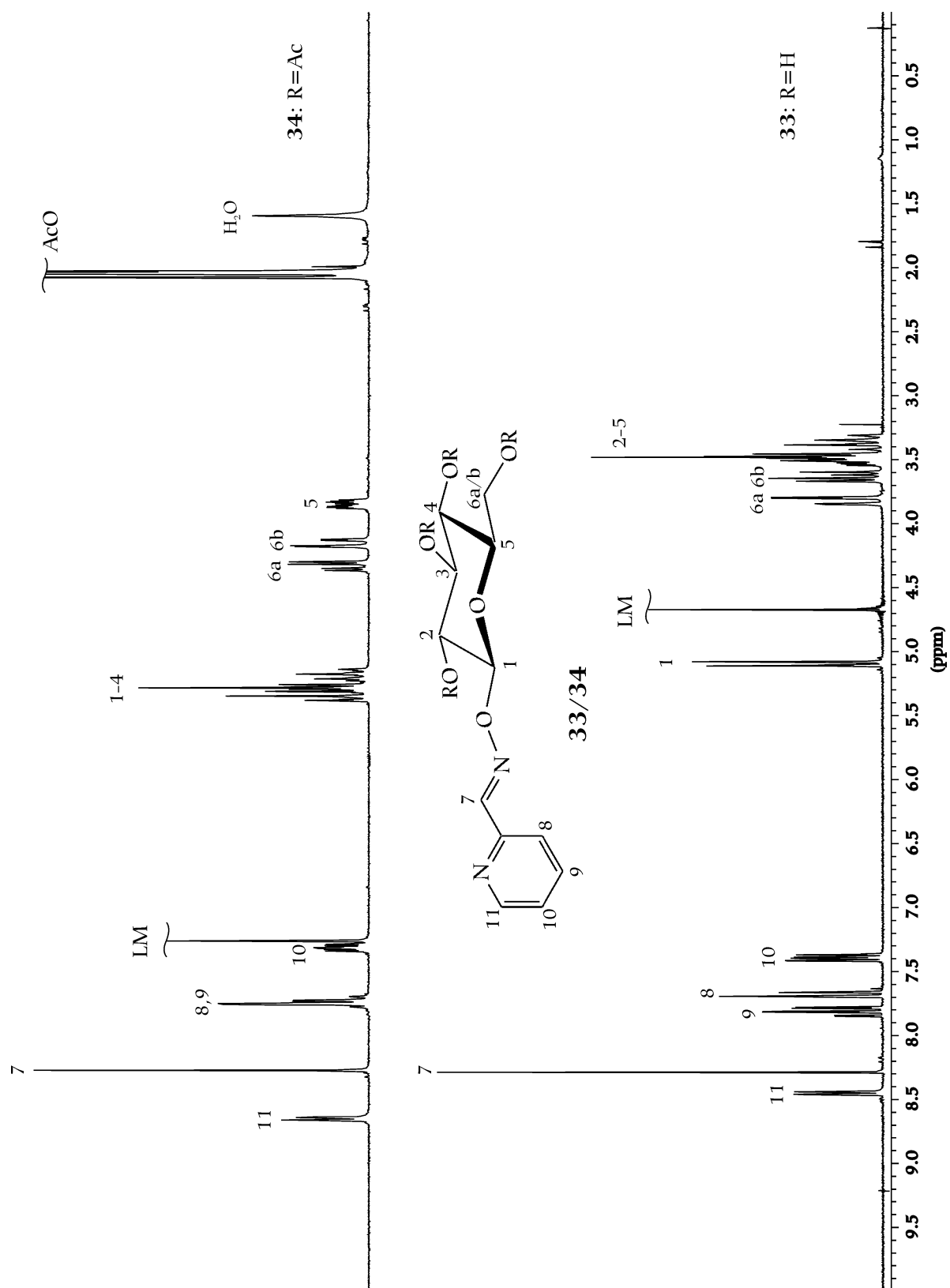


Abbildung 17: Vergleich der ^1H -NMR-Spektren von **33** (D_2O) und **34** (CDCl_3)

2.3.1.4 Synthese und Charakterisierung von Bis-*O*-(β -D-glucopyranosyl)pyridin-2,6-dicarbaldoxim (**35**) und Bis-*O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)pyridin-2,6-dicarbaldoxim (**36**)

Neben den synthetisierten zweizähligen Liganden sollte durch den Einsatz von Pyridin-2,6-dicarbaldehyd auch ein potenziell dreizähliger Ligand synthetisiert werden. Die Geometrie des planaren Pyridins legt dabei fest, dass eine dreizählige Bindung an ein Metall nur meridial erfolgen kann. Verwandte 2,6-disubstituierte Pyridine sind in der Katalysechemie häufig anzutreffen, seit NISHIYAMA *et. al.* das in Abbildung 18 dargestellte Pyridinbisoxazolin (Pybox) synthetisierte und erfolgreich in der Übergangsmetallkatalyse einsetzte.³³

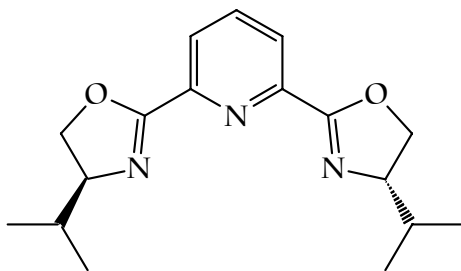
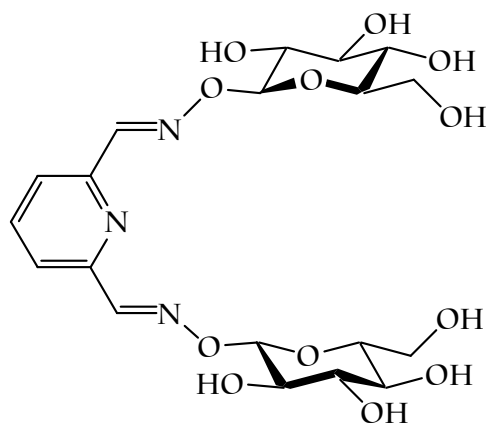


Abbildung 18: 2,6-Bis((*S*)-4-isopropyl-2-oxazolin-2-yl)pyridin (Pybox) nach NISHIYAMA

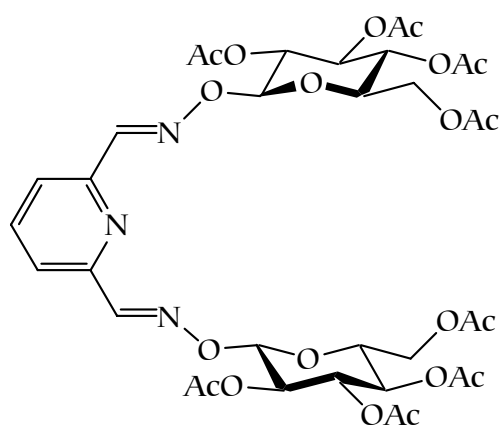
Die nach Schema 8 mit zwei Äquivalenten **18**, sonst aber analog zur Darstellung von **33** durchgeführte Oximether-Bildung mit Pyridin-2,6-dicarbaldehyd (**24**) ergab das gewünschte Dicarbaldoxim **35** (Abbildung 19). Es konnte nach Chromatographie über SiO₂ (Ethylacetat/Methanol 1:1) sauber erhalten werden.



35

Abbildung 19: Bis-*O*-(β-D-glucopyranosyl)pyridin-2,6-dicarbaldoxim (35)

Die sich anschließende Acetylierung der OH-Gruppen nach Schema 10 verlief, wie schon zuvor für 32 und 34 beschrieben, glatt und in guter Ausbeute. Das erhaltene Acetester-geschützte Dicarbaldoxim 36 (Abbildung 20) wurde ebenfalls chromatographisch (SiO₂, Ethylacetat/n-Hexan 2:8) gereinigt.



36

Abbildung 20: Bis-*O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glucopyranosyl)pyridin-2,6-dicarbaldoxim (36)

Stellvertretend für die zwei Derivate des Pyridin-2,6-dicarbaldehyds ist in Abbildung 21 das Spektrum von 35 dargestellt.

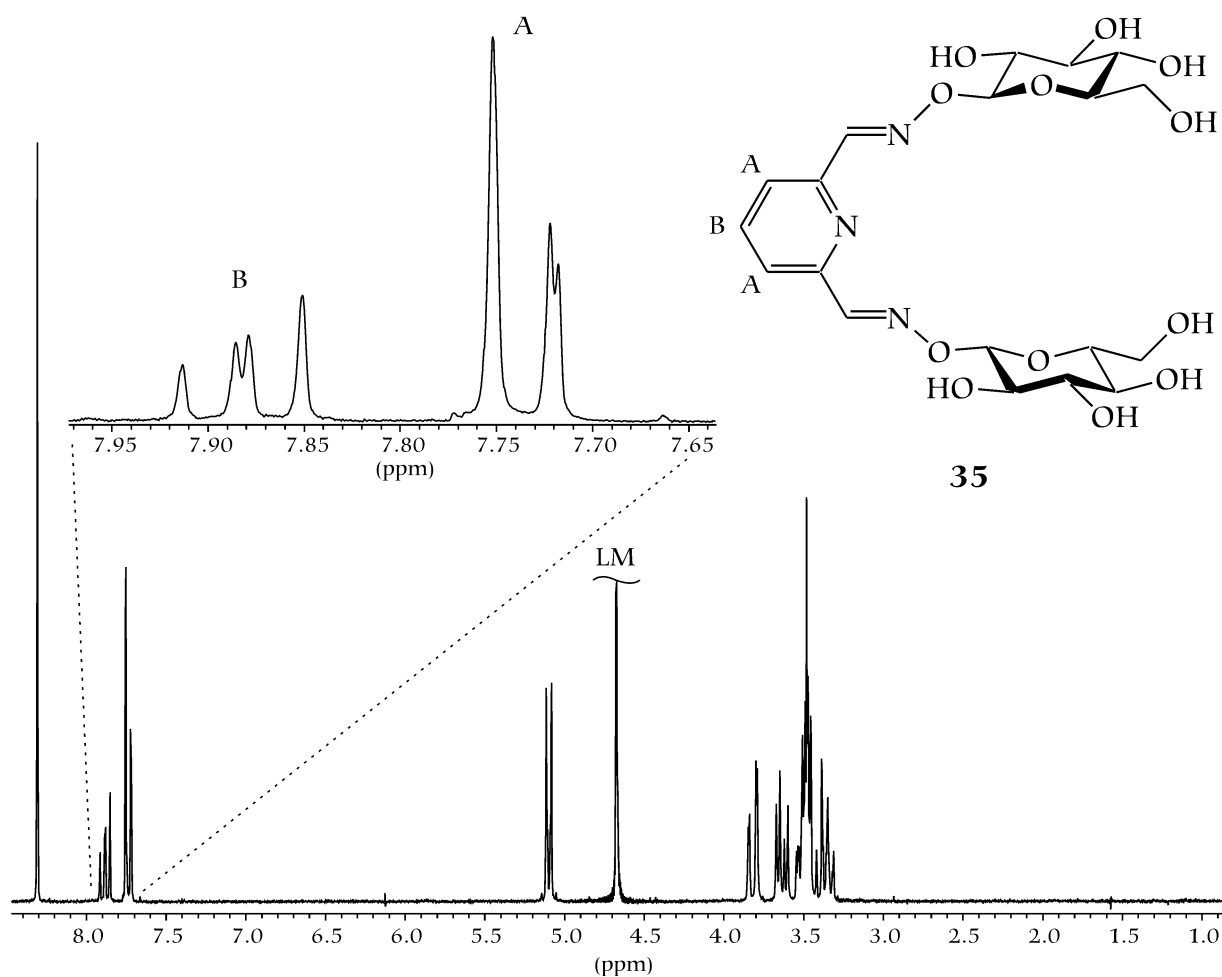


Abbildung 21: ^1H -NMR-Spektrum von **35** (D_2O)

Obwohl die Auflösung der sich überlagernden Multipletts der Glucoseprotonen nicht gelang, vereinfachen sich aufgrund der vorhandenen C_2 -Symmetrie in **35** und **36** die ^1H -NMR-Spektren der beiden Substanzen. Die jeweiligen Protonen der zwei Glucosereste sind magnetisch äquivalent. Dies wird am besten bei Betrachtung des bei 8.31 ppm (bei **35**) bzw. 8.26 ppm (bei **36**) auftretenden Singulets deutlich. Dieses ist in beiden Fällen den zwei Protonen am ehemaligen Carbonylkohlenstoff zuzuordnen. Die Tatsache, dass jeweils nur ein Singulett mit der Intensität zweier Wasserstoffatome im Spektrum zu sehen ist, bestätigt deren chemische und magnetische Äquivalenz. Die drei Pyridinprotonen weisen ein typisches A_2B -Spin-System auf. Mittels Simulation dieses Ausschnitts des Spektrums konnten genaue Werte für die Verschiebungen errechnet werden (siehe Experimenteller Teil). Das Spektrum von **36** weist neben den weiter oben bereits beschriebenen Veränderungen zu **35** (siehe 2.3.1.3) auch eine „Umkehr“ in den Verschiebungen der Pyridinprotonen auf. Die mit A gekennzeichneten Wasserstoffatome erscheinen bei tieferem Feld als B.

2.3.1.5 Synthese und Charakterisierung von Bis-*O*-(β -D-glucopyranosyl)ethan-1,2-dicarbaldoxim (**37**) und Bis-*O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)ethan-1,2-dicarbaldoxim (**38**)

Neben Liganden, welche in der Carbonylkomponente ein zusätzliches Koordinationszentrum besitzen, wurden Verbindungen mit zwei Carbonylgruppen ohne weiteres Heteroatom als Edukt für die Oximethersynthese verwendet. Diese sollten durch die beiden in der Oximethergruppe vorhandenen Stickstoffatome als zweizählige Liganden fungieren. Zu den eingesetzten Dicarbonylen gehört das in der Übersicht (Abbildung 11) gezeigte Glyoxal **25**.

Die Synthese verlief säurekatalytisch bei Einsatz stöchiometrischer Mengen an Glyoxal und **18** in Wasser nahezu quantitativ. Das Produkt Bis-*O*-(β -D-glucopyranosyl)ethan-1,2-dicarbaldoxim (**37**) ist in Methanol noch schlechter löslich als das bereits kaum lösliche Edukt **18**. Dadurch konnte eine Reinigung durch Zusatz von etwas Methanol und Erwärmen auf ca. 60°C erfolgen, indem das Produkt (Abbildung 22) als unlöslicher Bestandteil von gelösten Verunreinigungen durch Filtration abgetrennt wurde.

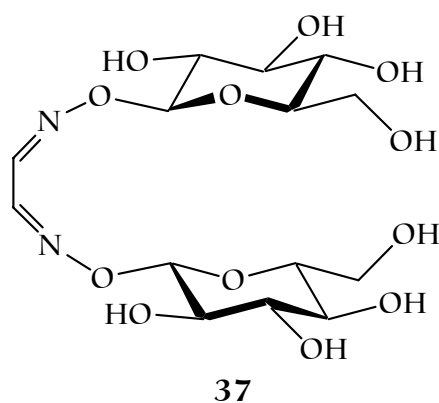


Abbildung 22: Bis-*O*-(β -D-glucopyranosyl)ethan-1,2-dicarbaldoxim (**37**)

Die Veresterung nach Schema 10 ergab Bis-*O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)ethan-1,2-dicarbaldoxim (**38**) (Abbildung 23). Das peracetylierte **38** konnte aus Ethylacetat/*n*-Hexan umkristallisiert werden.

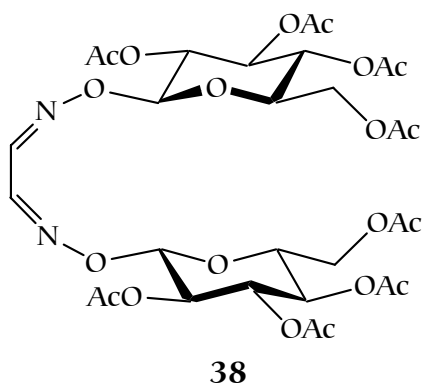


Abbildung 23: Bis-*O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)ethan-1,2-dicarbaldoxim (38)

Die ^1H -NMR-Spektren von **37** und **38** unterscheiden sich im Wesentlichen nicht von jenen der zuvor beschriebenen entsprechenden Verbindungen.

2.3.1.6 Synthese und Charakterisierung von Bis-*O*-(β -D-glucopyranosyl)benzol-1,2-dicarbaldoxim (39**) und Bis-*O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)benzol-1,2-dicarbaldoxim (**40**)**

Phthalsäuredialdehyd **26** wurde ebenfalls als Edukt zur Oximethersynthese mit **18** eingesetzt. Im Unterschied zu der sonst analog zu 2.3.1.5 durchgeführten Reaktion zeigt das Produkt Bis-*O*-(β -D-glucopyranosyl)benzol-1,2-dicarbaldoxim (**39**) im Vergleich zu **37** und auch **18** bessere Löslichkeit in Methanol. Zur Synthese wurde **18** im mäßigen Überschuss eingesetzt. Deswegen wurde, zur Abtrennung von unvollständig umgesetzten **18**, das nach Abziehen des Wassers erhaltene Rohprodukt mit wenig Methanol versetzt und nur gelinde erwärmt. Das nun in Lösung befindliche Produkt wurde vom ungelösten Rest abfiltriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels lag bereits reines **39** vor (Abbildung 24).

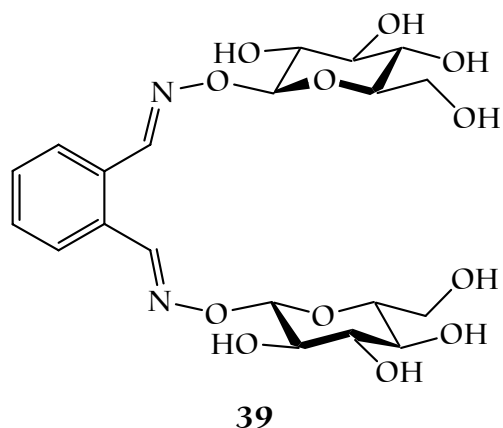


Abbildung 24: Bis-*O*-(β-D-glucopyranosyl)benzol-1,2-dicarbaldoxim (**39**)

Die sich anschließende Veresterung nach Schema 10 lieferte das peracetylierte Bis-*O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glucopyranosyl)benzol-1,2-dicarbaldoxim (**40**) in nahezu quantitativer Ausbeute (Abbildung 25).

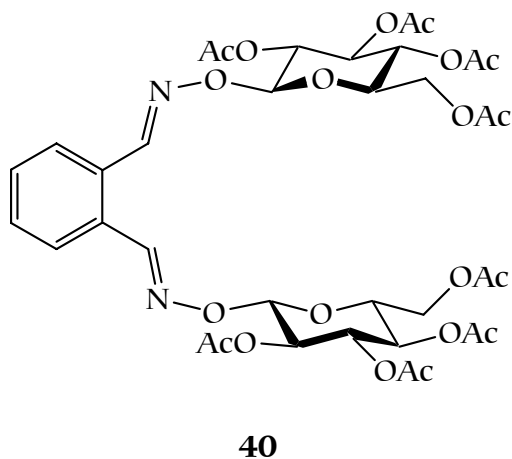
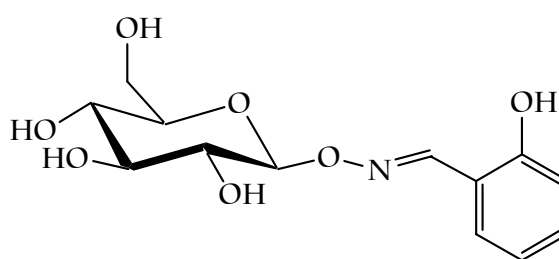


Abbildung 25: Bis-*O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glucopyranosyl)benzol-1,2-dicarbaldoxim (**40**)

Im ^1H -NMR-Spektrum beider Substanzen **39** und **40** erscheinen die aromatischen Protonen in Form eines typischen AA'BB'-Spektrums, welches die C_2 -Symmetrie des Liganden bzw. die Äquivalenz der beiden Glucosereste bestätigt.

2.3.1.7 Synthese und Charakterisierung von *O*- β -D-Glucopyranosylsalicylaldoxim (**41**)

Um neben neutralen auch mehrzählige anionische Liganden darzustellen, wurde im Zuge der Synthesen mit Salicylaldehyd **27** gearbeitet. Das Proton der Phenolgruppe ist wegen seiner aciden Wirkung leicht abzuspalten. Dies kann nicht nur zu einer negativ geladenen, als anionischer Ligand an Metalle koordinierenden Spezies führen, sondern erübrigt auch bei der Oximether-Synthese die Zugabe von Säure.



41

Abbildung 26: *O*- β -D-Glucopyranosylsalicylaldoxim (**41**)

Das in Abbildung 26 gezeigte *O*- β -D-Glucopyranosylsalicylaldoxim (**41**) wurde nach Schema 8 dargestellt. Der Aldehyd **27** wurde dabei im Überschuss eingesetzt. Nachdem das Lösungsmittel abgezogen wurde, konnte verbliebenes **27** durch Versetzen des Feststoffs mit Ethylacetat gelöst werden. Das zurückbleibende Produkt wurde abfiltriert und war dank der vollständigen Umsetzung des eingesetzten Hydroxylamins **18** bereits ausreichend rein. Auf eine Veresterung mit Essigsäureanhydrid wurde verzichtet.

Das hygroskopische Produkt verfärbte sich nach einigen Tagen langsam gelb, trotz Lagerung unter Stickstoff und Lichtausschluss. Allerdings konnten im ^1H -NMR-Spektrum auch nach längerer Zeit kaum Verunreinigungen gefunden werden.

Die genauen Verschiebungen der aromatischen Protonen im ^1H -NMR-Spektrum konnten, wie bereits zuvor in einigen Fällen geschehen, mittels Simulation der hier vorliegenden Multipllettstruktur (ABCD-Spektrum) erhalten werden.

2.3.2 Oximether von *O*- β -D-Galactopyranosylhydroxylamin (**21**)

Das neben *O*- β -D-Glucopyranosylhydroxylamin (**18**) zur Ligandensynthese verwendete *O*- β -D-Galactopyranosylhydroxylamin (**21**) wurde zur Darstellung von Verbindungen eingesetzt, die den bereits vorgestellten Liganden entsprechen. Dies sollte zum einen die Möglichkeit zur Erweiterung des Konzeptes auf andere Saccharide bzw. deren Derivate zeigen. Zum anderen kann ein eventueller Einfluss auf die Stereoselektivität der Katalysen bei Veränderung des chiralen Restes im Liganden überprüft werden.

Allgemein gilt für die dargestellten Galactose-Derivate, dass sie in allen Fällen deutlich schlechter bzw. gar nicht zur Kristallisation gebracht werden konnten. Dies muss sich alleine aus der Tatsache erklären, dass im Vergleich zur Glucose nur eine OH-Gruppe ihre Konfiguration ändert.

Die Synthesen selbst waren für die durchgeführten Ansätze mit jenen der Glucose-Derivate identisch. Auf eine erneute Beschreibung der Versuchsdurchführung wird deshalb an diese Stelle verzichtet. Lediglich die Aufarbeitung und Reinigung der Liganden sowie deren Charakterisierung soll hier mit einem Querverweis auf die Glucose-Analoga beschrieben werden.

Als Edukte für die Liganden auf Galactose-Basis wurden das Phosphan **22**, Pyridin-2-carbaldehyd **23** und Salicylaldehyd **27** ausgewählt. Dadurch konnten jeweils Vertreter für die unterschiedlichen zweizähnigen Ligandensysteme (mit den koordinierenden Atomen *PN*, *NN* und *NO*) synthetisiert werden.

2.3.2.1 *O*-(β -D-Galactopyranosyl)-2-diphenylphosphanylbenzaloxim (**42**) und *O*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-2-diphenylphosphanylbenzaloxim (**43**)

Wie unter 2.3.1.1 und 2.3.1.2 beschrieben, wurden ausgehend von **22** und **21** die Oximether *O*-(β -D-Galactopyranosyl)-2-diphenylphosphanylbenzaloxim (**42**) und *O*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-2-diphenylphosphanylbenzaloxim (**43**) durch Kondensation und anschließende Veresterung der OH-Gruppen erhalten (Abbildung 27). Die Reinigung von **42** erfolgte wie zuvor für **31**. Eine Kristallisation der peracetylierten Spezies **43** gelang jedoch nicht. Die

daraufhin durchgeführte Chromatographie mit Ethylacetat/n-Hexan 2:1 über SiO_2 ergab das saubere Produkt.

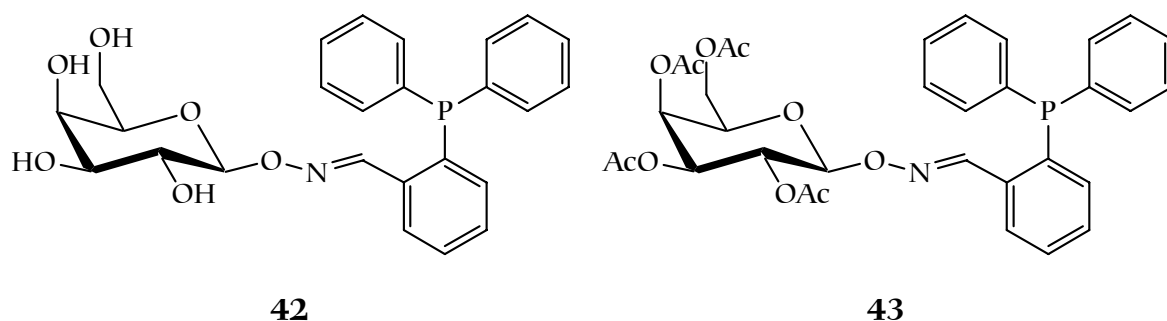


Abbildung 27: *O*-(β-D-Galactopyranosyl)-2-diphenylphosphanylbenzaloxim (**42**) und *O*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-β-D-galactopyranosyl)-2-diphenylphosphanylbenzaloxim (**43**)

Die ^1H -NMR-Spektren der Verbindungen unterscheiden sich verglichen mit den Liganden mit Glucoserest nur insofern, als die Multipletts der Pyranoseprotonen weiter zusammenrücken und eine Zuordnung erschweren. Der Trend zur Veränderung der Verschiebungen beim Übergang von **42** zur acetylierten Spezies **43** bestätigt sich ebenfalls (vgl. 2.3.1.3). Im ^{31}P -NMR-Spektrum beider Substanzen konnten nur die Produktpeaks und keine 1 % übersteigenden Signale etwaiger oxidierte Phosphane gefunden werden. Bezüglich der Verschiebung macht sich die im Vergleich zu **31** bzw. **32** veränderte chemische Umgebung praktisch nicht bemerkbar.

2.3.2.2 *O*-(β-D-Galactopyranosyl)pyridin-2-carbaldoxim (**44**) und *O*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-β-D-galactopyranosyl)pyridin-2-carbaldoxim (**45**)

Die in Abbildung 28 gezeigten Derivate von Pyridin-2-carbaldehyd (**23**) wurden analog zu den unter 2.3.1.3 beschriebenen Glucose-Verbindungen hergestellt. Die Reinigung von *O*-(β-D-Galactopyranosyl)pyridin-2-carbaldoxim (**44**) erfolgte durch MDC mit Methanol/Ethylacetat 2:3. Auch *O*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-β-D-galactopyranosyl)pyridin-2-carbaldoxim (**45**) konnte mit dieser Methode sauber erhalten werden, wobei mit Ethylacetat/n-Hexan 3:1 eluiert wurde.

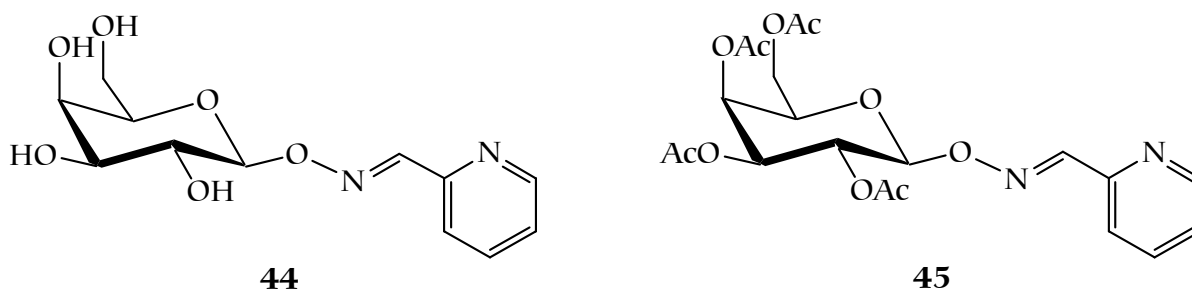


Abbildung 28: *O*-(β-D-Galactopyranosyl)pyridin-2-carbaldoxim (**44**) und *O*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-β-D-galactopyranosyl)pyridin-2-carbaldoxim (**45**)

Die ^1H -NMR-Spektren beider Substanzen zeigten wie erwartet große Ähnlichkeit mit jenen ihrer Glucose-Analoga. Auch hier gelang es nicht, die Multipletts der Wasserstoffatome des Pyranoserestes aufzulösen, während in beiden Fällen die genauen Verschiebungen der Pyridinprotonen ermittelt werden konnten.

2.3.2.3 *O*-β-D-Galactopyranosylsalicylaldoxim (**46**)

Das bei der Kondensation von Salicylaldehyd (**27**) und *O*-β-D-Galactopyranosylhydroxylamin (**21**) analog zu 2.3.1.7 dargestellte *O*-β-D-Galactopyranosylsalicylaldoxim (**46**) ist in Abbildung 29 aufgeführt. Ebenso wie bei **41** lässt sich nach einiger Zeit eine Gelbverfärbung des hygroskopischen Produktes feststellen.

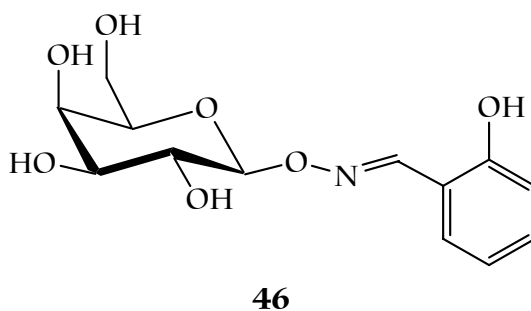


Abbildung 29: *O*-β-D-Galactopyranosylsalicylaldoxim (**46**)

Die ^1H -NMR-Spektren der beiden Salicylaldehyd-Derivate **41** und **46** unterscheiden sich nur unwesentlich (im Bereich der Pyranoseprotonen), wie dies auch schon bei den zuvor angeführten Glucose- und Galactose-Derivaten festgestellt werden konnte.

2.4 Weitere Liganden

Im Zuge der Arbeiten von REIßER und DEML wurden Liganden für die enantioselektive Allylierung von Barbitursäuren entwickelt. Das bereits bei der Einführung in das Konzept dieser Arbeit vorgestellte L-Leuphim (**3**) erwies sich nach dem verwandten L-*tert*-Leuphim^{34,35} (**47**) mit am erfolgreichsten (Abbildung 30). In einer der vorliegenden Arbeit vorangegangenen Diplomarbeit konnte gezeigt werden, dass diese Liganden auch bei der Pd-katalysierten Racematspaltung von (\pm)-*N*-Methyl(1-phenylethyl)amin die besten Ergebnisse unter den untersuchten Liganden lieferten.³⁶ Da die bereits vorgestellten Oximether auf ihre Eigenschaften als Liganden in Standardkatalysesystemen hin untersucht werden sollten, bot es sich an, die in diesen Systemen teilweise noch nicht getesteten Liganden L-Leuphim (**3**) und L-*tert*-Leuphim (**47**) ebenfalls einzusetzen.

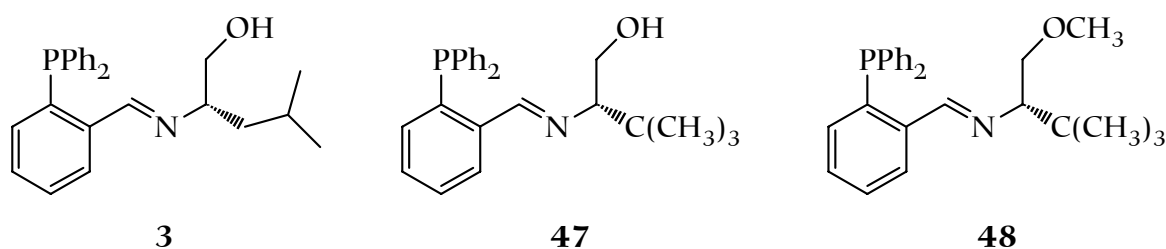
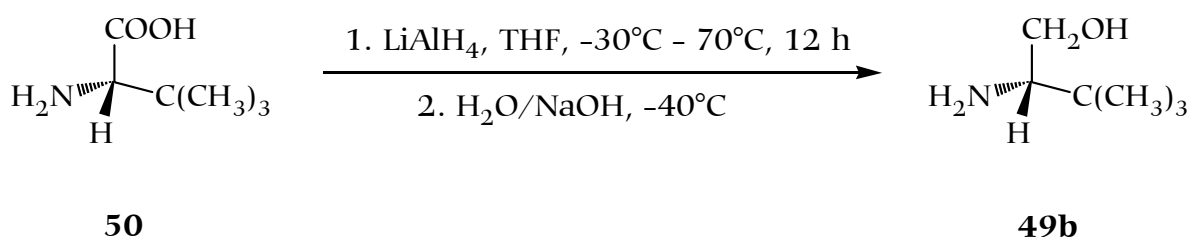


Abbildung 30: L-Leuphim (**3**), L-*tert*-Leuphim (**47**) und L-*tert*-Methoxyleuphim (**48**)

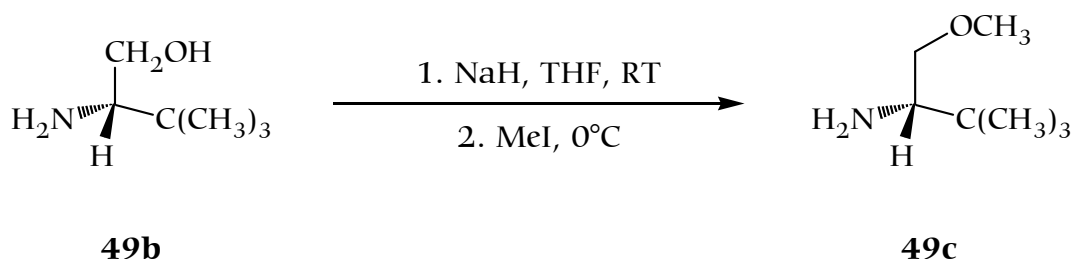
Neben der Synthese dieser beiden Substanzen wurde versucht, die offenbar für die guten Ergebnisse dieser Liganden verantwortliche Hydroxygruppe zu verethern, um einen Vergleich zu erhalten. Dazu wurde der um eine Methoxygruppe erweiterte Ligand L-*tert*-Methoxyleuphim (**48**) synthetisiert (Abbildung 30).

Während L-Leucinol (**49a**) käuflich erworben wurde, konnte das deutlich teurere, nicht auf einer natürlichen Aminosäure basierende L-*tert*-Leucinol (**49b**) durch Reduktion der Aminosäure L-*tert*-Leucin (**50**) mit Lithiumaluminiumhydrid nach Schema 11 gewonnen werden.



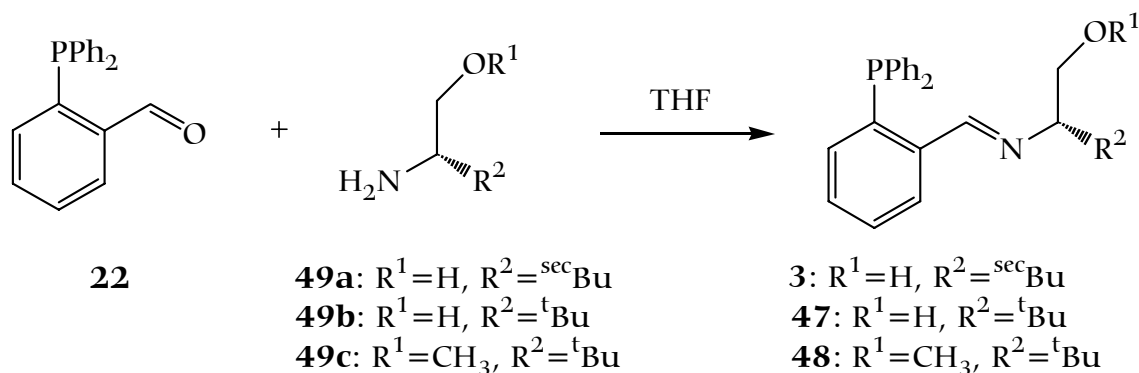
Schema 11: Darstellung von L-*tert*-Leucinol (**49b**)

Durch die Umsetzung von **49b** mit Natriumhydrid in THF und die anschließende Alkylierung mit Methyljodid bei 0°C konnte L-*tert*-Leucinylmethylether (**49c**) synthetisiert werden (Schema 12).³⁷



Schema 12: Darstellung von L-*tert*-Leucinylmethylether (**49c**)

Die Liganden **3** und **47** wurden wie in der Literatur beschrieben durch Kondensation der zum Alkohol reduzierten Aminosäuren mit dem Carbonylphosphan **22** nach Schema 13 erhalten.^{10,11,34,35} Für die Darstellung von **48** wurde analog verfahren.



Schema 13: Kondensation der Aminoverbindungen **49a-c** mit **22** zu den Iminen

Während L-Leuphim (**3**) im Zuge der Kristallisation aus Petrolether in Form feiner, weißer Nadeln zügig ausfiel und L-*tert*-Leuphim (**47**) nach einigen Tagen

kristallin erhalten werden konnte, ließ sich die veretherte Spezies **48** nur in Form eines farblosen Öls gewinnen. Nochmaliges Umkristallisieren von **48** bei -18°C lieferte bei Raumtemperatur erneut eine ölige, allerdings saubere Substanz. Die aus Petrolether ausgefällten Verbindungen konnten durch Chromatographie nicht weiter gereinigt werden, da sie die für Imine typische Tendenz zur Hydrolyse zeigen. Auch die Verwendung von wasserfreiem SiO_2 und gründliches Ausheizen der Apparaturen konnte dies nicht verhindern – erhalten wurden nach Chromatographie stets nur die zur Kondensation eingesetzten Edukte.

2.5 Übersicht der verwendeten Liganden

Die nachfolgend aufgeführte Tabelle gibt einen Überblick über die synthetisierten Liganden. Dabei soll neben den Löslichkeitseigenschaften die prinzipielle Bindungsfähigkeit der jeweiligen Liganden herausgestellt werden.

Tabelle 1: Übersicht der synthetisierten Liganden

Nr.	Struktur	Baustein ^a	Art ^b	Löslichkeit ^c		
				H ₂ O	MeOH	EtOAc
3		L-Leucin	P N	-	+	+
31: R=H 32: R=Ac		D-(+)- Glucose	P N	- -	+ +	+ +
33: R=H 34: R=Ac		D-(+)- Glucose	N N	+ -	+ +	- +
35: R=H 36: R=Ac		D-(+)- Glucose	N N N	+ -	+ +	- +
37: R=H 38: R=Ac		D-(+)- Glucose	N N	+ -	- +	- +

Fortsetzung Tabelle 1

Nr.	Struktur	Baustein ^a	Art ^b	Löslichkeit ^c		
				H ₂ O	MeOH	EtOAc
39: R=H 40: R=Ac		D-(+)-Glucose	N N	+	+	-
41		D-(+)-Glucose	N O	+	+	-
42: R=H 43: R=Ac		D-(+)-Galactose	P N	-	+	+
44: R=H 45: R=Ac		D-(+)-Galactose	N N	+	+	-
46		D-(+)-Galactose	N O	+	+	-
47		L-tert-Leucin ^d	P N	-	+	+
48		L-tert-Leucin ^d	P N	-	+	+

a) bezieht sich auf die ursprüngliche Substanz des „chiral pool“

b) mögliche Bindungsatome zur Koordination an ein Metall

c) qualitative Aussage; quantitative Messungen nicht durchgeführt

d) keine Substanz des „chiral pool“

3. Katalysen

Um die dargestellten Liganden in geeigneten Katalysesystemen zu testen, wurde nach etablierten Standardmethoden verfahren. Neben den klassischen Hydrierungsreaktionen, soll vor allem auch die Palladium-katalysierte Allylierung genauer beschrieben werden. Letztere war bei der Untersuchung der katalytischen Eigenschaften der Liganden der experimentelle Schwerpunkt.

3.1 Palladium-katalysierte Allylierung

Die asymmetrische Palladium-katalysierte Allylierung gehört, seit sie von TROST *et. al.* 1972 erstmals durchgeführt wurde,³⁸ zu den sich am rasantesten entwickelnden Gebieten der heutigen Chemie. Beständig erscheinen in allen relevanten Fachjournalen Artikel, welche Beiträge zu diesem komplexen und weitläufigen Thema liefern. Zahlreiche Reviews liefern einen guten Überblick über die Fortschritte in Forschung und Anwendung.^{39,40,41,42,43}

Sicherlich sind andere Übergangsmetallkatalysen wie z.B. Hydrierungen sowohl besser untersucht als auch verstanden,⁴⁴ jedoch bietet gerade die Hydrierungsreaktion nicht die Möglichkeit, mit unterschiedlichen Nucleophilen beispielsweise Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen zu knüpfen. Zudem macht es die – eventuell gezielt enantioselektive – Einführung einer Allylgruppe in das Substrat möglich, durch die nun vorhandene Doppelbindung im Produkt, dort weitere Reaktionsschritte folgen zu lassen. Demgegenüber findet vor allem bei Hydrierungsreaktionen meist eine „Desaktivierung“, d.h. eine Verminderung der Reaktionsfähigkeit des Produktes statt.

Um Liganden und deren Enantiomerenüberschüsse in den Allylierungen zu vergleichen, haben sich mehrere Standardsysteme herausgebildet. Auf diese wird

im Weiteren, nachdem die grundlegenden Mechanismen dieser Katalyse vorgestellt wurden, noch genauer eingegangen.

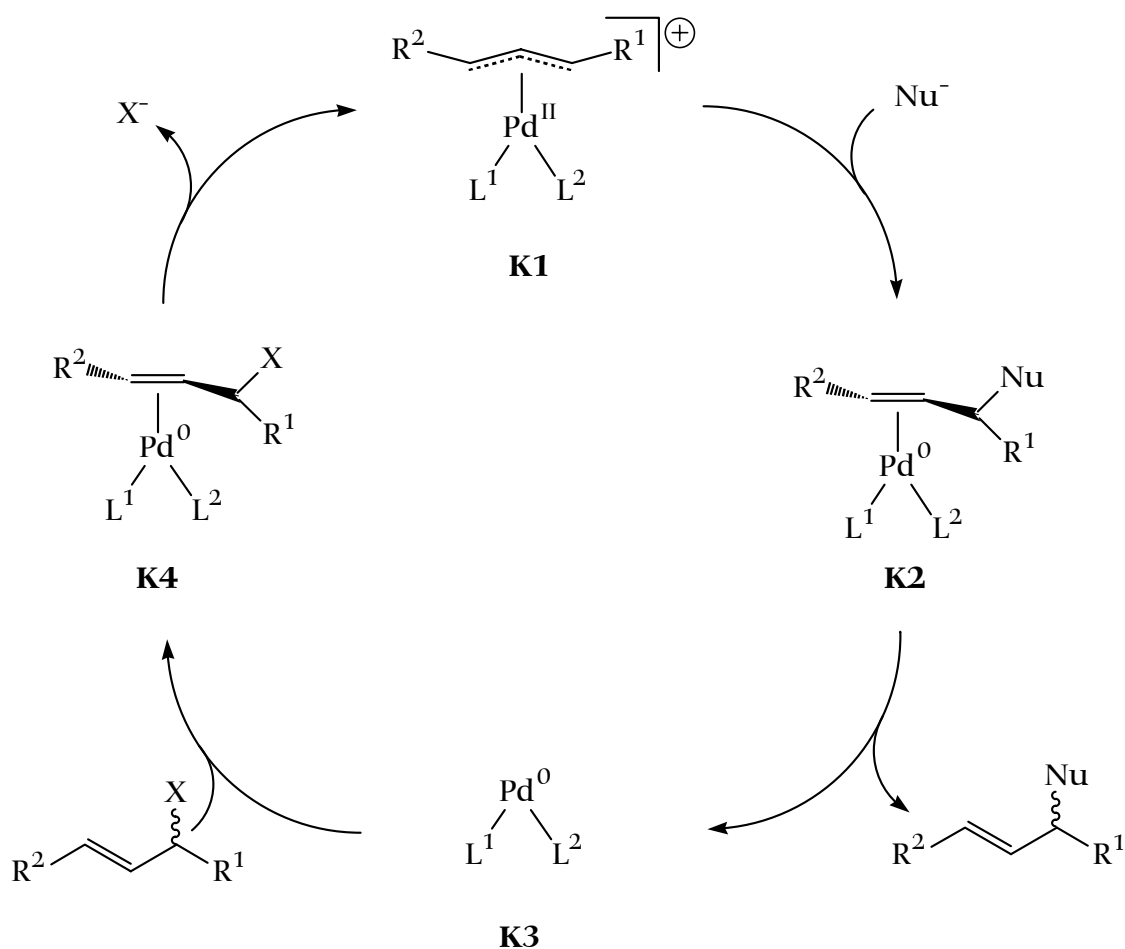
3.1.1 Mechanismus und Einführung

Obwohl die Palladium-katalysierte Allylierung seit langem bekannt und intensiv untersucht ist, wurde bis heute ein genauer Grund, welcher die oft beobachtete Enantioselektivität in allen Fällen klärt, nicht gefunden. Viele Ansätze schaffen es, bei bestimmten Systemen und den dabei verwendeten Liganden die auftretende Bevorzugung eines der beiden enantiomeren Produkte zu erklären. Allerdings scheitern sie oft bei anderen Systemen, in welchen unterschiedliche Liganden verwendet, oder weitere Parameter der Katalyse verändert wurden. Die Vielzahl der Erklärungsansätze entsteht, weil die ablaufende Reaktion so komplex ist, dass viele voneinander unabhängige Faktoren Einfluss auf die Selektivität und damit letztendlich auf die erzielten Enantiomerenüberschüsse nehmen. Schema 14 zeigt einen Reaktionsverlauf, welcher allgemein genug gehalten ist, um allen mechanistischen Untersuchungen und Erklärungen zu genügen.

Um zu zeigen, weshalb die Reaktion oft so unterschiedliche mechanistische Deutungen erhalten hat, wird im Folgenden nun ein Teil der Problematik aufgezeigt. Dabei soll besonders auf die später bei den durchgeführten Katalysen relevanten Punkte eingegangen werden.

Zunächst ist es wichtig festzustellen, wie der Angriff des Nucleophils auf den Komplex **K1** erfolgt. Während harte, unstabilisierte Nucleophile ($pK_a > 25$) zunächst an das Metall koordinieren und das Produkt in Folge einer reduktiven Eliminierung entsteht, greifen weiche Nucleophile ($pK_a < 25$) – von welchen im Folgenden ausgegangen wird – das Allylsystem von der dem Metall abgewandten Seite an (*trans*-Angriff).⁴⁵ Letzteres stellt bezüglich der Enantioselektivität an die beteiligten Liganden deutlich größere Ansprüche, da ein Eintritt des Nucleophils in die unmittelbare Koordinationssphäre des Metalls nicht erfolgt.

Bei einer enantioselektiven Allylierung kann ein neues Chiralitätszentrum sowohl im Nucleophil als auch im Allylsystem entstehen. Die an späterer Stelle beschriebenen Reaktionen gehen, wie die meisten der untersuchten Allylierungsreaktionen, von prochiralen Allylprodukten aus.



Schema 14: Allgemeiner Mechanismus der Palladium-katalysierten Allylierung

Mittlerweile haben sich für Standarduntersuchungen unter anderem die in Abbildung 31 gezeigten Edukte etabliert. Um eine geeignete Abgangsgruppe X^- zu erhalten werden in vielen Fällen Essigsäureester verwendet. Diese spalten dann im Laufe der Reaktion Acetat-Anionen OAc^- ab. Es konnte gezeigt werden, dass die Stereochemie des Eduktes meist keinen Einfluss auf die Produktverteilung hat. Der Einsatz von Edukten mit E-Konfiguration, von reinen R- oder S-Formen sowie Stellungsisomeren bezüglich der Abgangsgruppe verändern das Ergebnis nicht, da eine identische Zwischenstufe existiert.⁴⁶

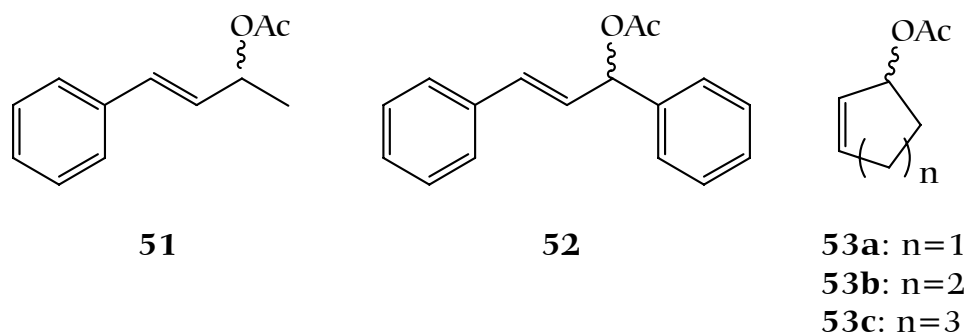
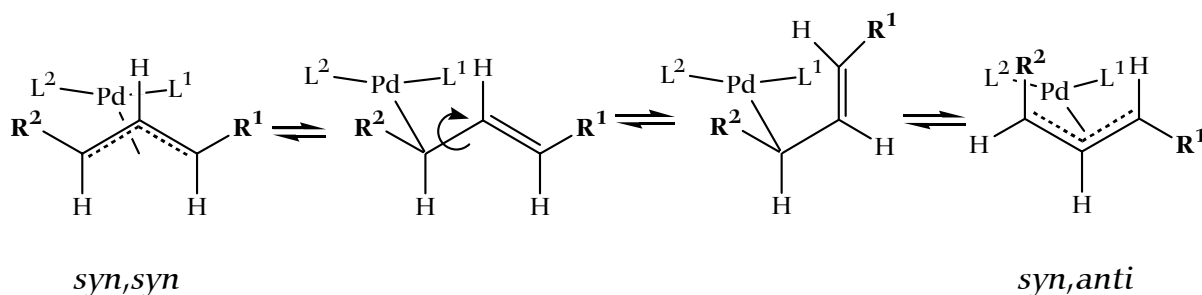


Abbildung 31: Verbindungen für die Testung neuer Liganden in der enantioselektiven Allylierung

An dieser Stelle tritt ein weiteres Unterscheidungsmerkmal, welches das Allylsystem betrifft, zu Tage. Zwar bildet sich in allen Fällen der Komplex **K1** unabhängig von der Konfiguration der Edukte **51** bis **53**, der Einsatz racemischer Mischungen führt also zu den gleichen Komplexen, jedoch bietet ein aus **52** oder **53** gebildeter Komplex dem Nucleophil ein symmetrisches, bei **51** aber ein unsymmetrisches Allylsystem an. Bei den symmetrischen Substraten können im Nachhinein die beiden endständigen Allylkohlenstoffatome im Edukt jenen im Produkt nicht mehr eindeutig zugeordnet werden. Für den Fall des unsymmetrischen Allylsystems ist dies natürlich möglich, da die Atome fortwährend unterschiedlich substituiert sind. Allerdings können dabei auch zwei Regioisomere mit jeweils eigener Enantiomerenverteilung entstehen.

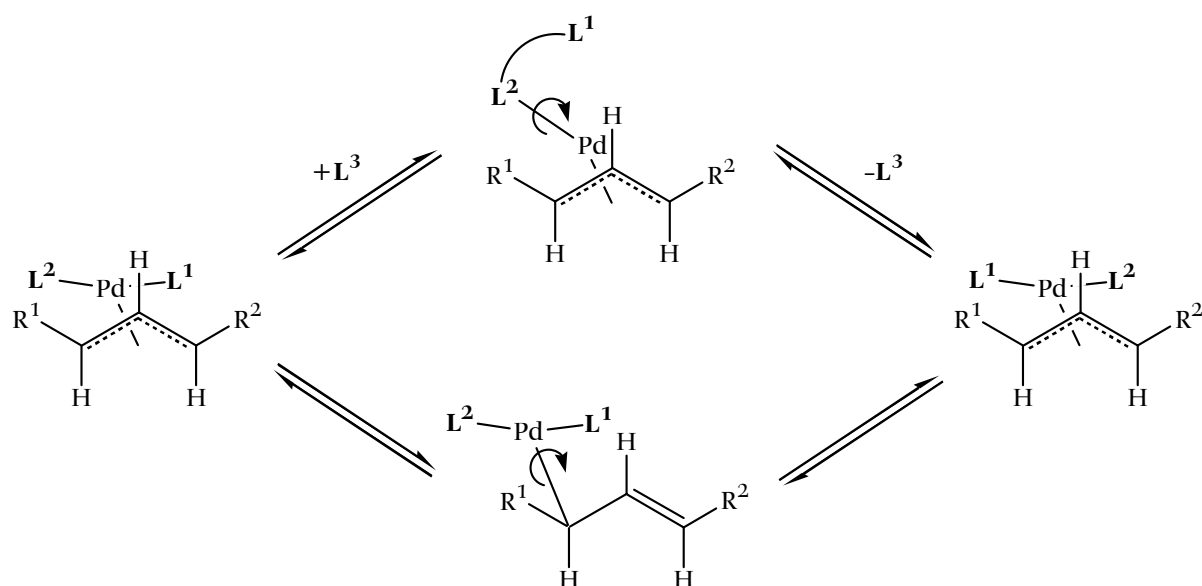
Hinzu kommt die Möglichkeit, dass der Komplex **K1** isomerisiert. Dies ist nicht auf symmetrische Allyle beschränkt, sondern kann in allen Fällen, auch bei unsubstituierten Allylen beobachtet werden. In der Literatur werden zwei unterschiedliche Isomerisierungsvorgänge beschrieben.

Bei dem als π - σ - π -Isomerisierung (oder auch η^3 - η^1 - η^3) bezeichneten Mechanismus, kommt es zu einem *syn/anti*-Austausch der am Allyl gebundenen Substituenten (Schema 15).⁴⁷ Als *syn* wird dabei ein in Richtung des am mittleren Allylkohlenstoffatom gebundenen Wasserstoffs zeigender Substituent bezeichnet. Intermediär entsteht ein Allylfragment, welches über eine σ -Bindung am Metall gebunden ist. Die Rotation um die resultierende C-C-Einfachbindung liefert, nachdem dann das Allyl wieder η^3 -gebunden ist, einen Substituenten in *anti*-Stellung (hier: R²).



Schema 15: π - σ - π -Mechanismus der *syn/anti*-Isomerisierung

Eine zweite Möglichkeit der Allylkomplexe zu isomerisieren, wird als „scheinbare Allylrotation“ bezeichnet. Für diesen Vorgang stehen mehrere Mechanismen zur Auswahl. Durch Ligandendissoziation, Koordination eines zusätzlichen Liganden (z.B. auch der Abgangsgruppe X, oder eines Fremdions) sowie durch einen dem *syn/anti*-Austausch verwandten Mechanismus kann ein Komplex entstehen, in welchem die Liganden L^1 und L^2 die Positionen getauscht haben. Dies gilt auch für zweizählige Liganden, bei welchen L^1 und L^2 die an das Palladium koordinierenden Atome darstellen. Für zweizählige Stickstoff-Liganden konnten BÄCKVALL *et. al.* beweisen, dass dieser Mechanismus über eine Dissoziation eines der beiden Stickstoffatome und eine sich anschließende Rotation um die verbleibende Pd-N-Bindung erfolgt.⁴⁸ In Schema 16 sind die Fälle der Rotation des Liganden nach Chelatringöffnung sowie die Rotation um eine C-Pd-Einfachbindung ohne zusätzlichen Ligand verdeutlicht.



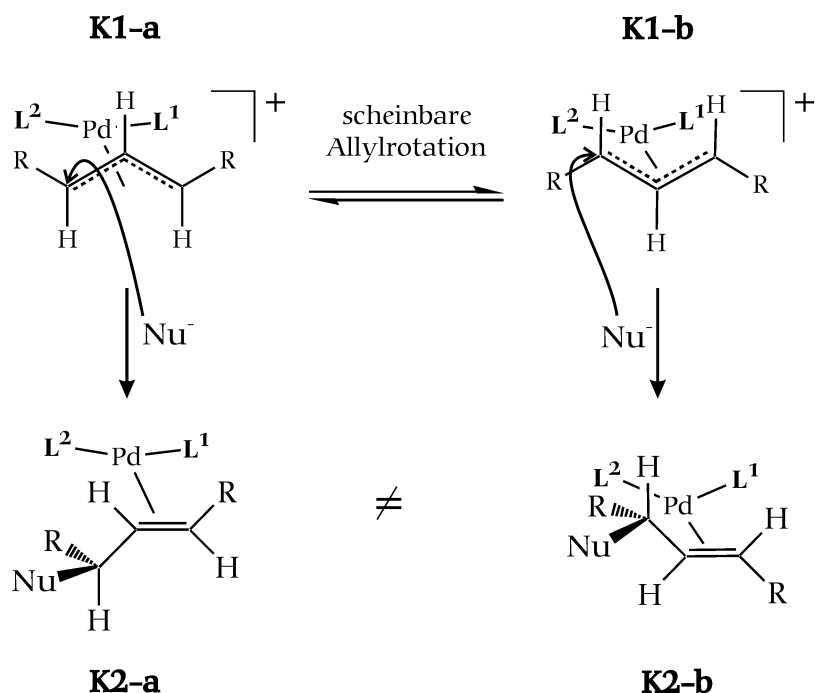
Schema 16: Mechanismen für die „scheinbare Allylrotation“

Um nun den Ursprung einer Enantioselektivität zu ergründen, müssen unter anderem folgende Fragen beantwortet werden:⁴⁹

- Welche geometrischen Isomere des Allylkomplexes sind in Lösung überhaupt vorhanden?
- Wie ist ihre Reaktivität gegenüber dem Nucleophil, welche Produkte entstehen dabei und ist der thermodynamisch stabilste Komplex auch der reaktivste?
- Bestimmen elektronische oder sterische Effekte die Reaktivität der endständigen Allylkohlenstoffatome?

Zur Beantwortung dieser Fragen, muss zunächst verstanden werden, auf welche Weise enantiomere Produkte überhaupt entstehen können. Dies soll nun an einem Beispiel verdeutlicht werden.

Unter der Annahme, dass der in Schema 14 mit **K1** gekennzeichnete Komplex ein symmetrisches Allylsystem besitzt ($R^1=R^2$), gibt es, bei achiralen und identischen Liganden L^1 und L^2 , zwei gleichberechtigte Möglichkeiten für das Nucleophil, an das Allyl zu addieren. Schaffen es jedoch chirale Liganden, eines der beiden endständigen Allylkohlenstoffatome, aus sterischen oder elektronischen Gründen, für das Nucleophil „attraktiver“ zu machen, ist eine der Voraussetzungen dafür geschaffen, dass die Reaktion enantioselektiv ist. Dass dies alleine aber nicht ausreicht, soll anhand von Schema 17 gezeigt werden.



Schema 17: Addition des Nucleophils *trans* zu L^1

Ersichtlich wird, dass, obwohl in beiden Fällen der Angriff des Nucleophils *trans* zu L^1 erfolgt, beide Enantiomere entstehen, wenn nicht dafür gesorgt ist, dass nur einer der diastereomeren Komplexe **K1-a** oder **K1-b** vorliegt. Dies wird beim Vergleich der Konfigurationen von **K2-a** und **K2-b** ersichtlich. Die entstehenden Produkte sind Enantiomere. Ähnliches gilt natürlich auch für Komplexe, welche in der *syn/anti*-Konformation vorliegen. Bei einem Angriff an das C-Atom, welches den Substituenten in *anti*-Stellung trägt, entsteht, im Vergleich zu dem *syn/syn*-Komplex, das enantiomere Produkt, obwohl der Angriff am selben Kohlenstoff stattfindet (vgl. Schema 15).

Da es durchaus mehrere in Frage kommende Möglichkeiten zur Enantiodiskriminierung gibt (z.B. für C_2 -symmetrische Liganden), soll hier nur beispielhaft auf einen der Wege, an Enantiomerenüberschüsse zu gelangen, eingegangen werden. Demnach könnte durch den Liganden sichergestellt werden, dass sowohl der Komplex **K1** in nur einer Form vorliegt (z.B. **K1-a**) als auch der Angriff des Nucleophils an nur einem der beiden möglichen Reaktionszentren erfolgt.

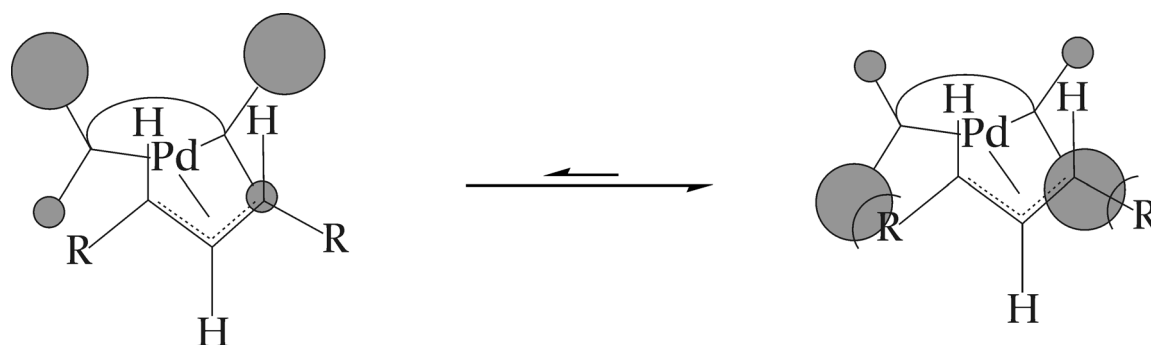


Abbildung 32: Einfluss des (chiralen) Liganden auf die Konformation des Komplexes

Wie dies geschehen kann, ist an dem in Abbildung 32 dargestellten Beispiel gezeigt. Durch die unterschiedliche Größe der Substituenten im (hier zwei-zähligen) Liganden, ergeben sich nach Vertauschen der Koordinationszentren L^1 und L^2 (was einer Drehung des Allylsystems um 180° entspricht), zwischen den Resten R und den größeren Substituenten an L^1 und L^2 , stärkere sterische Wechselwirkungen. Sind diese groß genug, wird das Allylsystem in die, im linken Teil der Abbildung dargestellte Position „gezwungen“. Wenn nun auch noch die endständigen C-Atome im Allylsystem eine unterschiedliche Affinität zum angreifenden Nucleophil besitzen, letzteres also bevorzugt nur an einem der beiden möglichen Reaktionszentren angreift, entsteht eines der Enantiomere im Überschuss.

Dies kann, z.B. durch unterschiedliche elektronische Wechselwirkungen von L^1 und L^2 mit dem Zentralatom und dadurch auch mit dem Allylsystem, geschehen. Beispielsweise spricht man im Falle eines *P,N*-Liganden von einem *trans*-Effekt des Phosphors (im Folgenden *trans*-P-Effekt genannt).^{39,49} Durch dessen, im Vergleich zum Stickstoff, bessere π -Rückbindung wird die Bindung des gegenüberliegenden Allylkohlenstoffatoms zum Zentralatom geschwächt. Dieses C-Atom trägt dadurch einen größeren Teil der positiven Partialladung des Allylsystems und ist für das negativ geladene Nucleophil der geeignetere Reaktionspartner. Auch können sterische Gründe, bedingt durch den Liganden, dafür verantwortlich sein, dass lediglich eines der Reaktionszentren für das Nucleophil zur Verfügung steht.

Es muss erwähnt werden, dass die hier vorgestellten Beispiele nur eine stark vereinfachte Darstellung der mechanistischen Deutungen ergeben. Bereits die Einführung eines unsymmetrischen Allylsystems erzwingt eine vielfach komplexere Analyse der ablaufenden Vorgänge. Dadurch, aber z.B. auch durch

das Vorliegen von *syn,anti*-Konformeren, können isomere Produkte entstehen, auf deren Beschreibung hier bewusst verzichtet wurde. Hinzu kommen weitere, äußere Parameter, welche in der Lage sind, die zuvor angestellten Überlegungen erheblich zu komplizieren. Neben einem Einfluss des verwendeten Lösungsmittels, welcher zumeist vernachlässigbar ist und auf den hier nicht weiter eingegangen werden soll,⁵⁰ spielen andere Faktoren oft eine wichtige Rolle. Sie werden im Folgenden kurz erläutert.

In der Lösung vorhandene Ionen, wie z.B. beim Einbringen einer Katalysatorvorstufe freigesetzte Chloridionen, können den Ablauf der Katalyse durch Koordination an das Metall beeinflussen.⁵¹ Die entstehenden (ungeladenen) Komplexe besitzen ein σ -gebundenes Allylfragment und beschleunigen vielfach Isomerisierungsvorgänge. Der beobachtete Einfluss solcher Fremdionen kann dabei sowohl positiv als auch negativ bezüglich der erzielten Enantiomerenüberschüsse oder Isomerenverteilungen sein, ist aber bisher nicht vorher-sagbar.^{52,50}

Ein nicht zu vernachlässigender Einfluss auf die Produktverteilung wird auch dem durch den Liganden erzeugten Bindungswinkel, welcher zwischen dem zentralen Metallatom und den Ligandenzähnen entsteht, zugeschrieben.⁵³ Dieser, als „bite angle“ bezeichnete Winkel kann sowohl die sterischen^{54,55} als auch die elektronischen⁵⁶ Eigenschaften des Allylfragmentes im Komplex beeinflussen. Untersuchungen konnten zeigen, dass ein Zusammenhang zwischen „bite angle“ und den Enantiomerenüberschüssen besteht. Dies geschieht beispielsweise durch eine stärkere „Einhüllung“ des Allylsystems durch den Liganden bei größeren Winkeln.

Neben diesen Gesichtspunkten, ist selbstverständlich auch der Einfluss stöchiometrischer Faktoren zu erwähnen. Neben der ganz grundsätzlichen Frage, bei welchem Katalysator/Substrat-Verhältnis eine maximale Enantioselektivität erreicht werden kann, kommt zusätzlich noch die Problematik des Metall/Ligand-Verhältnisses. Oft werden die eingesetzten Katalysatorkomplexe *in situ* erzeugt. Dabei wird zu einer vorgegebenen Menge an geeigneter Übergangsmetallverbindung eine entsprechende Menge an Ligand gegeben. Die Schlussfolgerung, dass dabei ein Über- oder Unterschuss an Ligand die in Lösung vorliegenden Komplexe beeinflusst, ist sicher leicht verständlich. So kann es bei einem Überangebot an Liganden dazu kommen, dass, z.B. bei zweizähligen *P,N*-Liganden, der weniger stark gebundene Ligandenzahn die Koordination an das

Metall zu Gunsten eines zweiten Liganden aufgibt. Die entstehenden Komplexe besitzen natürlich eine andere Selektivität, ganz abgesehen davon, dass die Anzahl an unterschiedlichen Komplexen, die nun in Lösung vorliegen, eine Erklärung der Enantioselektivität stark erschweren. Bei der Untersuchung der enantioselektiven Fähigkeiten eines Liganden, muss deshalb auch seine Bindungsfähigkeit in Erwägung gezogen werden, um später aus den Ergebnissen Rückschlüsse ziehen zu können.

Abschließend soll zu den mechanistischen Betrachtungen der Palladium-katalysierten Allylierung, der Vollständigkeit halber, noch kurz auf Ergebnisse theoretischer Arbeiten eingegangen werden. Es lässt sich feststellen, dass Rechnungen, welche Überlegungen zu den Mechanismen stützen, problematisch sind. Zum einen wurden Kraftfeldberechnungen (MM3*) an Palladium-Olefin- und -Allyl-Komplexen durchgeführt,^{57,58,59} welche jedoch nur sterische und keine elektronischen Effekte berücksichtigen. Zum anderen erlauben Rechnungen mit Hilfe der Dichte-Funktional-Theorie keine zu großen Moleküle, da die Rechenzeit hier ein entscheidender Faktor ist. Viele Liganden können deshalb, aufgrund der relativ großen Anzahl an Atomen, im Zusammenspiel mit einem Pd-Allyl-Komplex nicht berechnet werden und werden z.B. durch einfache Liganden wie PH_3 ersetzt.⁶⁰ Sicherlich verbessern solche Rechnungen allgemein das Verständnis der Reaktion, sie schaffen aber bisher keine Möglichkeit, z.B. etwaige Enantiomerenüberschüsse vorherzusagen.

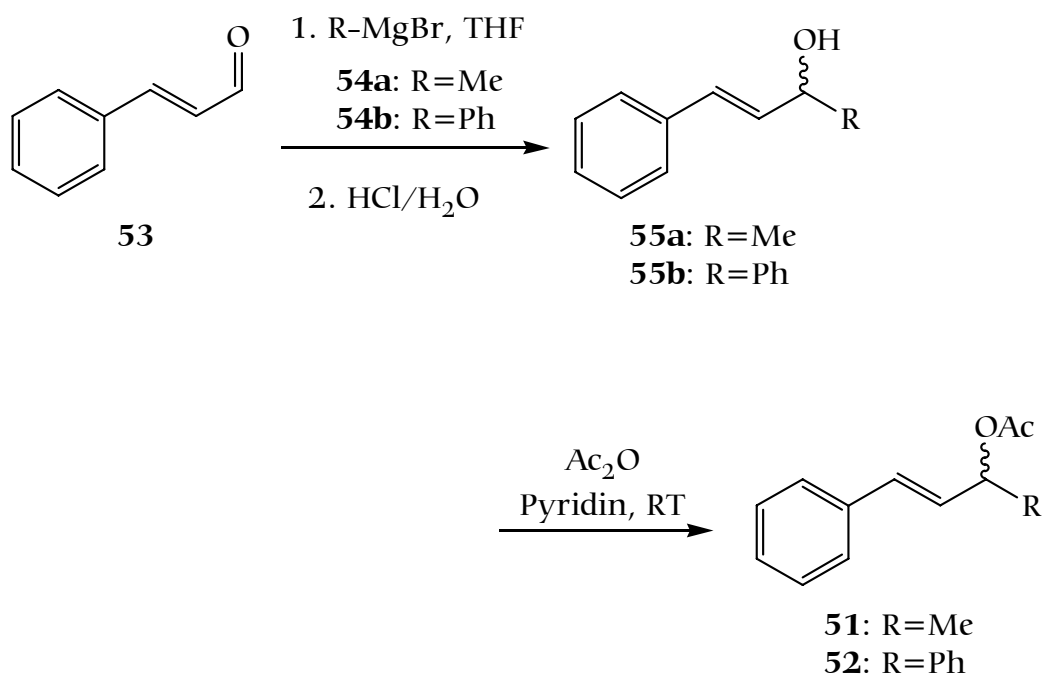
3.1.2 Synthese der Katalyseprodukte

Wie bereits erwähnt, wurden die synthetisierten Liganden in mittlerweile etablierten Standardsystemen der Pd-katalysierten Allylierung getestet. Dazu war es zunächst notwendig, die für die Reaktion benötigten Edukte darzustellen. Im Anschluss an die Beschreibung dieser Synthesen sollen dann die Ergebnisse der durchgeführten Katalysen aufgeführt und diskutiert werden.

3.1.2.1 Synthese der Allylacetate **51** und **52**

Die in den Katalysen verwendeten Allylierungsreagenzien (\pm)-Essigsäure-1-methyl-3-phenylprop-2-enylester (**51**) und (\pm)-Essigsäure-1,3-diphenylprop-2-enylester (**52**) (siehe Abbildung 31) wurden jeweils über eine zweistufige

Synthese nach Schema 18 dargestellt. Als Ausgangsprodukt diente in beiden Fällen Zimtaldehyd (**53**). Durch die Umsetzung von **53** mit der entsprechenden Grignard-Komponente (**54a** bzw. **54b**) und einer sich anschließenden Veresterung mit Essigsäureanhydrid, wurden zunächst die Allylalkohole **55a** und **55b** und danach die gewünschten Produkte **51** und **52** erhalten.



Schema 18: Darstellung der Allylacetate **51** und **52**

Bei der zur methylierten Spezies **55a** führenden Reaktion wurde die Grignard-Komponente in Form einer 20%igen Lösung von Methylmagnesiumchlorid (**54a**) in THF bei 0°C zu einer Lösung von **53** in THF langsam zugetropft. Die bei Raumtemperatur nach kurzer Zeit vervollständigte Reaktion wurde durch Zugabe von 0.1 molarer Salzsäure und Extraktion mit Diethylether aufgearbeitet. Das nach Abziehen der Lösungsmittel erhaltene Produkt **55a** wurde ohne weitere Reinigung für die sich anschließende Veresterung verwendet. Dabei konnte das zur Katalyse benötigte Produkt **51** durch Umsetzung mit Essigsäure in Pyridin nach 3 Tagen Rühren bei Raumtemperatur und wässriger Aufarbeitung der Reaktionsmischung roh gewonnen werden. Die schwach gelb gefärbte Flüssigkeit wurde zur Reinigung im Hochvakuum fraktionierend destilliert. Die bei ca. 82°C übergehende farblose Hauptfraktion lieferte das Produkt **51** in 85%iger Ausbeute (78 % bezogen auf **53**).

Zur Darstellung des phenylsubstituierten Allylalkohols **55b** musste zunächst aus Phenylbromid mit Magnesium die entsprechende Grignard-Verbindung **54b** hergestellt werden. Die nach Übersichten von Magnesiumspänen mit THF und langsamem Zutropfen von Phenylbromid in THF durch lokales Erhitzen des Reaktionsgefäßes eingeleitete Reaktion war nach beendeter Zugabe und kurzem Rückflusskochen vollständig. Daraufhin wurde die inzwischen auf Raumtemperatur abgekühlte Lösung tropfenweise mit Zimtaldehyd (**53**) in THF versetzt. Nach beendeter Zugabe wurde im weiteren Verlauf analog zur Darstellung von **55a** und **51** verfahren. Das nach der Aufarbeitung erhaltene **55b** wurde ebenfalls ohne weitere Reinigung zur Synthese von **52** eingesetzt, wobei letzteres nach einer Hochvakuumdestillation bei 110°C sauber und in akzeptablen Ausbeuten (78 %, 67 % bezogen auf **53**) erhalten wurde. Es zeigte sich allerdings, dass **52** im Gegensatz zu **51** ohne Kühlung und Lichtausschluss nicht unbegrenzt haltbar ist, was sich durch eine, bereits nach kurzer Zeit einsetzende, langsame Gelbfärbung der sonst farblosen Flüssigkeit bemerkbar machte. Eine erneute Destillation konnte jedoch das Produkt von entstandenen Verunreinigungen abtrennen.

3.1.2.2 Synthese von $[\text{Pd}(\text{1,3-diphenyl-}\pi\text{-allyl})\text{Cl}]_2$ (**56**)

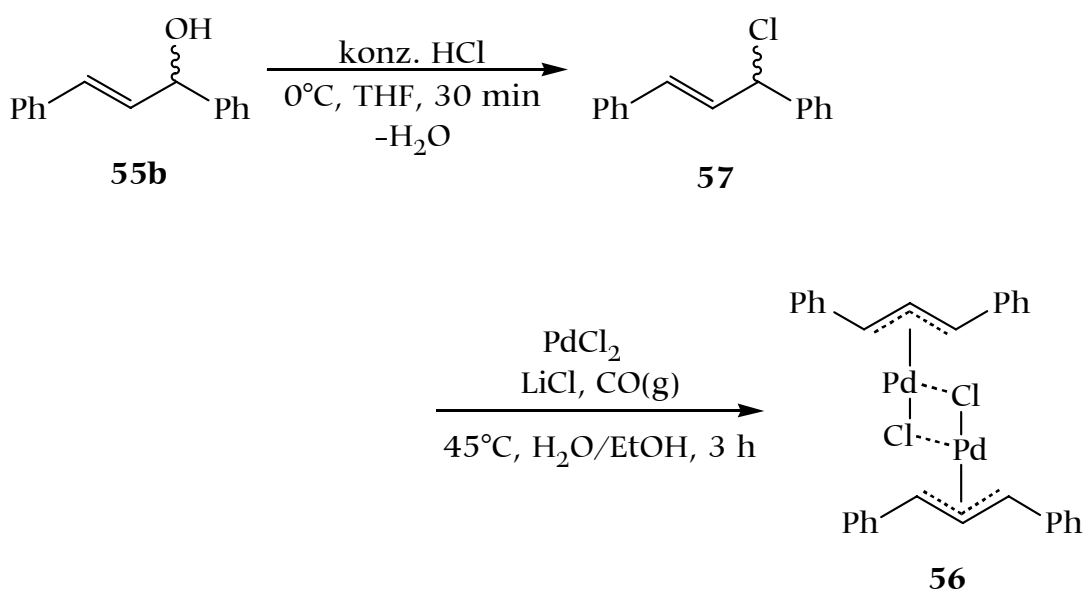
Bei der Palladium-katalysierten Allylierungsreaktion ist es grundsätzlich möglich, den für die Reaktion nötigen Palladium-Ligand-Komplex entweder vor der Katalyse separat zu synthetisieren oder ihn *in situ* durch Reaktion einer geeigneten Pd-Vorstufe mit dem Liganden zu erzeugen. Letztere Methode bietet sich natürlich vor allem an, wenn mehrere Liganden in einer Reihe untersucht werden sollen. Eine eventuell aufwändige Synthese der Komplexe sowie deren Isolierung und Reinigung entfällt. Geeignete Vorstufen für diese Methode sind insbesondere Pd-Allyl-Komplexe wie z.B. Di- μ -chlorobis(η^3 -allyl)dipalladium(II), in welchen eine Allylgruppe bereits vorhanden ist. Die verbrückenden Chloridliganden des zweikernigen Edukt-Komplexes werden dann im Laufe der Reaktion mit dem Liganden gegen diesen ausgetauscht und es entsteht ein Pd-Allyl-Ligand-Komplex.

Die im Zuge dieser Arbeit durchgeführten Katalysen wurden mit dem am Allylsystem in 1,3-Position phenylsubstituierten Pd-Komplex Di- μ -chlorobis(η^3 -1,3-diphenylallyl)dipalladium(II) (**56**) durchgeführt. Dies hat den Vorteil, dass bei der

Katalyse mit dem Allylacetat **52** kein zusätzliches Nebenprodukt entsteht. Beim Einsatz des unsubstituierten Pd-Allyl-Komplexes muss dagegen zunächst, durch Reaktion des Nucleophils mit dem Katalysator, der Weg für die Addition des chiralen Allylacetates **51** oder **52** an das Palladium frei gemacht werden. Das dabei im Verhältnis der eingesetzten Menge an Katalysator zu Substrat entstehende allylierte Nucleophil ist achiral und wäre zusätzlich von den gewünschten Produkten abzutrennen.

Zudem erhält man durch die Synthese der Katalysator-Vorstufe **56** eine geeignete Substanz, um Palladium-Ligand-Komplexe, ähnlich der während der Katalyse vermuteten Zwischenstufen, darzustellen.

Die Synthese von **56** erfolgt nach der von BOSNICH *et. al.* entwickelten Methode zur Darstellung von zweikernigen Pd-Allyl-Chloriden.⁴³ Die an die Darstellung von **56** angepasste Vorschrift geht dabei zunächst von dem bereits vorgestellten Allylalkohol **55b** aus.⁶¹



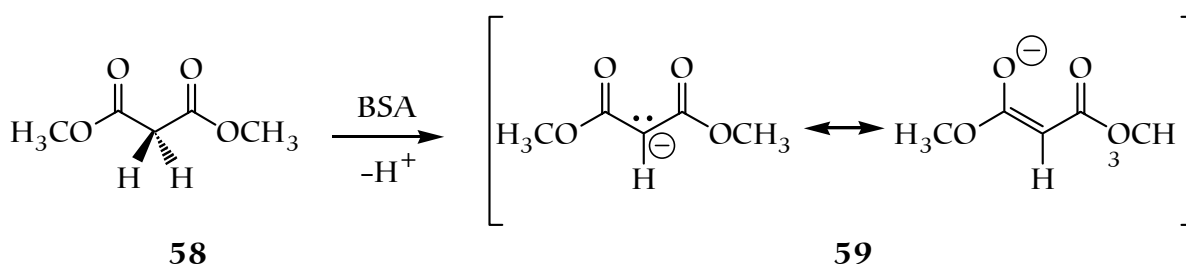
Schema 19: Darstellung von $[\text{Pd}(1,3\text{-diphenyl-}\pi\text{-allyl})\text{Cl}]_2$ (**56**)

Die nach Schema 19 in zwei Stufen durchgeführte Synthese ergab dabei zunächst, durch die Reaktion von **55b** mit HCl, 1-Chlor-1,3-diphenylprop-2-en (**57**). Dazu wurde **55b** in THF gelöst, auf 0°C abgekühlt, mit konz. HCl versetzt und bei dieser Temperatur 30 Minuten gerührt. Die nach mehrmaliger Extraktion mit Diethylether erhaltene organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Zur Reinigung wurde das erhaltene Rohprodukt im Hochvakuum bei 100°C destilliert. Das in Form einer

farblosen Flüssigkeit vorliegende **57** wurde daraufhin zusammen mit Ethanol zu einer warmen wässrigen Lösung von Palladium(II)-chlorid und Lithiumchlorid in ein kleines Schlenkrohr gegeben. Über ein Gaseinleitungsrohr wurde bei 45°C drei Stunden lang Kohlenmonoxid durch die Lösung geleitet und diese im Anschluss noch 20 Stunden unter CO-Atmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene gelbe, feinkristalline Niederschlag wurde abfiltriert und nacheinander mit Wasser, Ethanol und Diethylether gewaschen und anschließend getrocknet. Das so erhaltene Produkt **56** war für die im Folgenden angeführten Katalyseexperimente ausreichend sauber und konnte ohne weitere Reinigung eingesetzt werden.

3.1.3 Katalyseexperimente und Ergebnisse

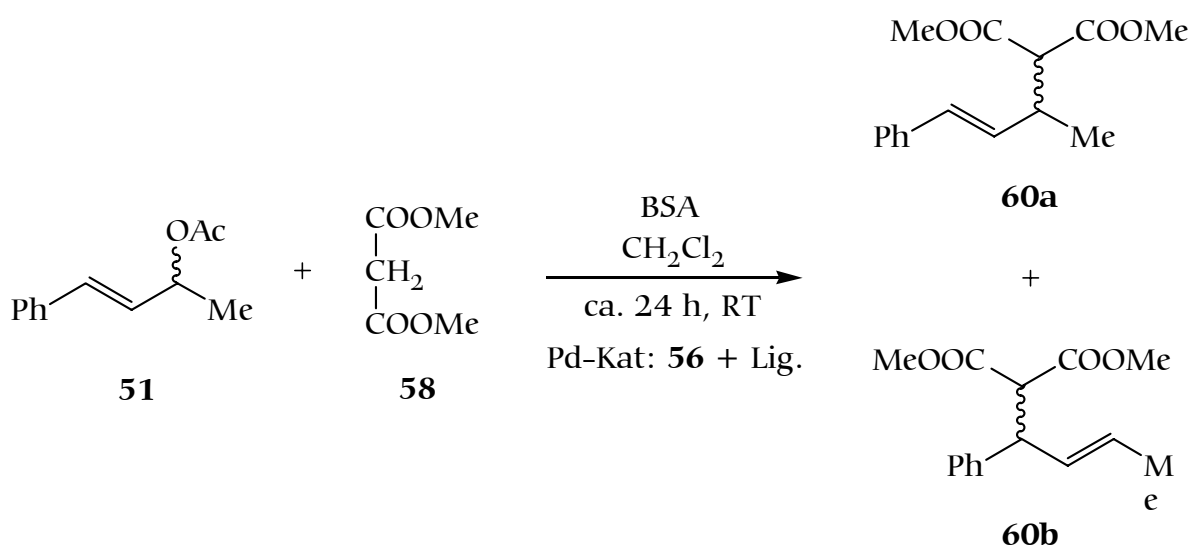
Die in der Pd-katalysierten Allylierung in der Hauptsache eingesetzten Nucleophile unterteilen sich in zwei Gruppen: primäre oder sekundäre Amine und CH-azide Nucleophile. Da letztere im Verlauf der Reaktion die Knüpfung einer neuen C-C-Bindung ermöglichen, stellen sie die wichtigere Gruppe der Nucleophile. Häufig werden Ester der Malonsäure wie z.B. Malonsäuredimethylester oder -diethylester verwendet. Das nucleophile Carbanion wird dabei entweder durch vorausgehende Reaktion des Malonats mit einer starken Base wie Natriumhydrid dargestellt und dann zur Katalysemischung gegeben oder *in situ* mit Hilfe einer starken, nicht nucleophilen Base erzeugt. Da letztere Methode apparativ weniger aufwändig ist, wurde in allen hier vorgestellten Fällen das nach Schema 20 aus Malonsäuredimethylester (DMM) (**58**) und *N,O*-Bis(trimethylsilyl)acetamid (BSA) *in situ* gebildete Anion **59** als Nucleophil verwendet.



Schema 20: Erzeugung des Nucleophils **59** aus Dimethylmalonat (DMM) (**58**) und *N,O*-Bis(trimethylsilyl)acetamid (BSA)

3.1.3.1 Allylierung mit (±)-Essigsäure-1-methyl-3-phenylprop-2-enylester (**51**)

Um neben Enantioselektivitäten auch Untersuchungen zur Regioselektivität bei den zu testenden Liganden durchzuführen, wurde zunächst mit (±)-Essigsäure-1-methyl-3-phenylprop-2-enylester (**51**) gearbeitet. Dabei können nach Schema 21, neben den hier nicht aufgeführten und energetisch weniger begünstigten Z-Isomeren, zwei Regioisomere **60a** und **60b** entstehen.



Schema 21: Allylierung von **58** mit dem unsymmetrischen Allylacetat **51**

3.1.3.1.1 Durchführung und Enantiomerenanalytik

Die Durchführung erfolgte in Anlehnung an Literaturvorschriften, welche untereinander nur geringe Abweichungen aufweisen, z.B. was einen Zusatz an Kaliumacetat zur Reaktionsmischung oder das verwendete Lösungsmittel betrifft.^{62,63,64} Demnach wurden entsprechende Mengen Ligand und Pd-Komplex **56** in ein kleines Schlenkrohr eingewogen und unter Stickstoff gesetzt. In einem ersten Versuch wurde Triphenylphosphan als Ligand im Verhältnis 2:1 zu Palladium eingesetzt.

Nach Zugabe von Lösungsmittel (CH_2Cl_2) wurde zunächst bei Raumtemperatur gerührt, bis die Substanzen gelöst waren. Ein Hinweis auf die Komplexbildung des Liganden mit der Katalysatorvorstufe war die in einigen Fällen beobachtete, schnelle Orangefärbung der im ersten Moment gelben Lösung. Nachdem durch

halbstündiges Rühren sichergestellt war, dass sich der Katalysator-Komplex ausbilden konnte, wurden nacheinander das Allylacetat **51**, DMM (**58**) und BSA im Verhältnis 1:3:3 mit Hilfe einer Pipette exakt zugegeben. Das Verhältnis Palladium/Allylacetat wurde, wie auch in allen weiteren Fällen, als 1:50 gewählt. Nachdem die Mischung 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt hatte, konnte mittels Dünnschichtchromatographie (DC) der Fortschritt der Katalyse überprüft werden. Das unter Verwendung einer Ethylacetat/n-Hexan-Laufmittelmischung im Vergleich zum Edukt **51** deutlich langsamer wandernde Produkt **60** war leicht zu identifizieren, da außer diesen beiden Substanzen nur der mit der Lösungsmittelfront mitlaufende Ligand im UV-Licht zu sehen war. Dadurch konnte, durch parallele Auftragung einer Lösung von **51** in Ethylacetat als Vergleich, überprüft werden, ob noch Edukt vorhanden war. Die bei Verwendung von PPh_3 als Ligand – wie auch in den meisten anderen Fällen – bereits nach 24 Stunden vollständige Reaktion wurde anschließend aufgearbeitet. Dazu wurde mit Diethylether verdünnt, mit Wasser sowie gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und die organische Phase nach Trocknung eingengt. Das erhaltene gelbliche Rohprodukt wurde einige Zeit im Ölpumpenvakuum getrocknet. Um auf die Anwesenheit der Isomeren **60a** oder **60b** hin zu untersuchen, wurde zunächst ein ^1H -NMR-Spektrum des Rohproduktes gemessen. In allen Fällen deutete das Spektrum zunächst nur auf ein Allylierungsprodukt hin. Bei Auftragung einer sehr konzentrierten Lösung des Rohproduktes zur DC-Analytik konnte jedoch ein zweiter, schwacher Punkt identifiziert werden.

Um die Mischung zu trennen, wurde mittels MDC (Ethylacetat/n-Hexan) chromatographiert. Dabei erwies sich das nach dem Versetzen des Rohproduktes mit dem Laufmittel in Form weißer Nadeln ausfallende Acetamid als hinderlich. Letzteres entsteht im Laufe der Katalyse durch Reaktion des freien Acetat-Anions mit dem eingesetzten BSA. Um ein Verstopfen der Chromatographiesäule zu verhindern, musste der ausgefallene Feststoff zuvor abfiltriert werden. Im Anschluss konnte das Filtrat auf die Säule aufgetragen werden. Die mit einem UV-Detektor identifizierten Zonen wurden getrennt gesammelt.

Neben dem vorauslaufenden Liganden konnten zwei Substanzen erhalten werden. Mittels ^1H -NMR-Spektroskopie wurde die Hauptfraktion dem Produkt **60a** zugeordnet. Bei dem in deutlich geringerer Menge anfallenden Nebenprodukt handelt es sich um das Produkt **61** (siehe 3.1.3.2). Es war durch die Alkylierung des über den Katalysator eingebrachten 1,3-Diphenylallyl-Fragmentes entstan-

den. Das Isomer **60b** konnte allerdings nicht nachgewiesen werden. Zwar wurde im ^1H -NMR-Spektrum des Rohproduktes auch das dort vorhandene Nebenprodukt **61** nicht beobachtet, allerdings konnte Letzteres durch DC-Analytik gefunden und mittels Chromatographie isoliert werden. Die relativ empfindliche Nachweismethode des bei der MDC nachgeschalteten UV-Detektors lieferte keine Hinweise auf eine weitere Substanz. Demnach wäre es zwar möglich, dass in kleinen Mengen auch **60b** während der Reaktion gebildet wurde, dieses müsste dann aber entweder bei der Chromatographie zeitgleich mit dem Isomer **60a** eluiert worden sein, oder in einer durch den Detektor nicht mehr nachzuweisenden verschwindend geringen Menge entstanden sein. Da auch in dem in Abbildung 33 dargestellten sauberen Spektrum der durch MDC erhaltenen Hauptfraktion keine auf die Anwesenheit von **60b** hindeutenden Peaks gefunden wurden, kann davon ausgegangen werden, dass dieses höchstens in einer etwa 1 % nicht übersteigenden Menge entstanden sein kann.

In allen untersuchten Fällen konnte kein **60b** nachgewiesen werden. Seine Anwesenheit wurde deshalb für alle mit dem Edukt **51** durchgeführten Katalysen auf einen Wert $<1\%$ abgeschätzt.

Die Zuordnung des Spektrums zum Isomer **60a** konnte auf einfache Weise durchgeführt werden. Zum einen unterscheiden sich **60a** und **60b** nicht nur in der zu erwartenden Lage der Peaks, auch an den Multipllettstrukturen sind beide leicht zu unterscheiden. So weisen die zwischen 3.04 und 3.22 ppm gefundenen Peaks ein nur mit der Struktur von **60a** zu vereinbarendes Multipllett auf. Neben der Quartett-Struktur durch die benachbarte CH_3 -Gruppe, erfährt das Signal des Protons H^3 durch die zwei benachbarten Wasserstoffe H^2 und H^5 , sowie das weiter entfernte H^1 , eine zusätzliche Aufspaltung. Dies wäre so bei **60b** nicht der Fall, da dort für H^3 neben der CH_3 -Gruppe nur ein weiteres α -Proton vorhanden wäre (vgl. Struktur von **60b** in Schema 21).

Das Vorliegen der Doppelbindung in Z-Konformation, kann aufgrund der für H^1 und H^2 gefundenen Kopplung von 15.8 Hz, typisch für *trans*-ständige Protonen, ebenfalls ausgeschlossen werden.

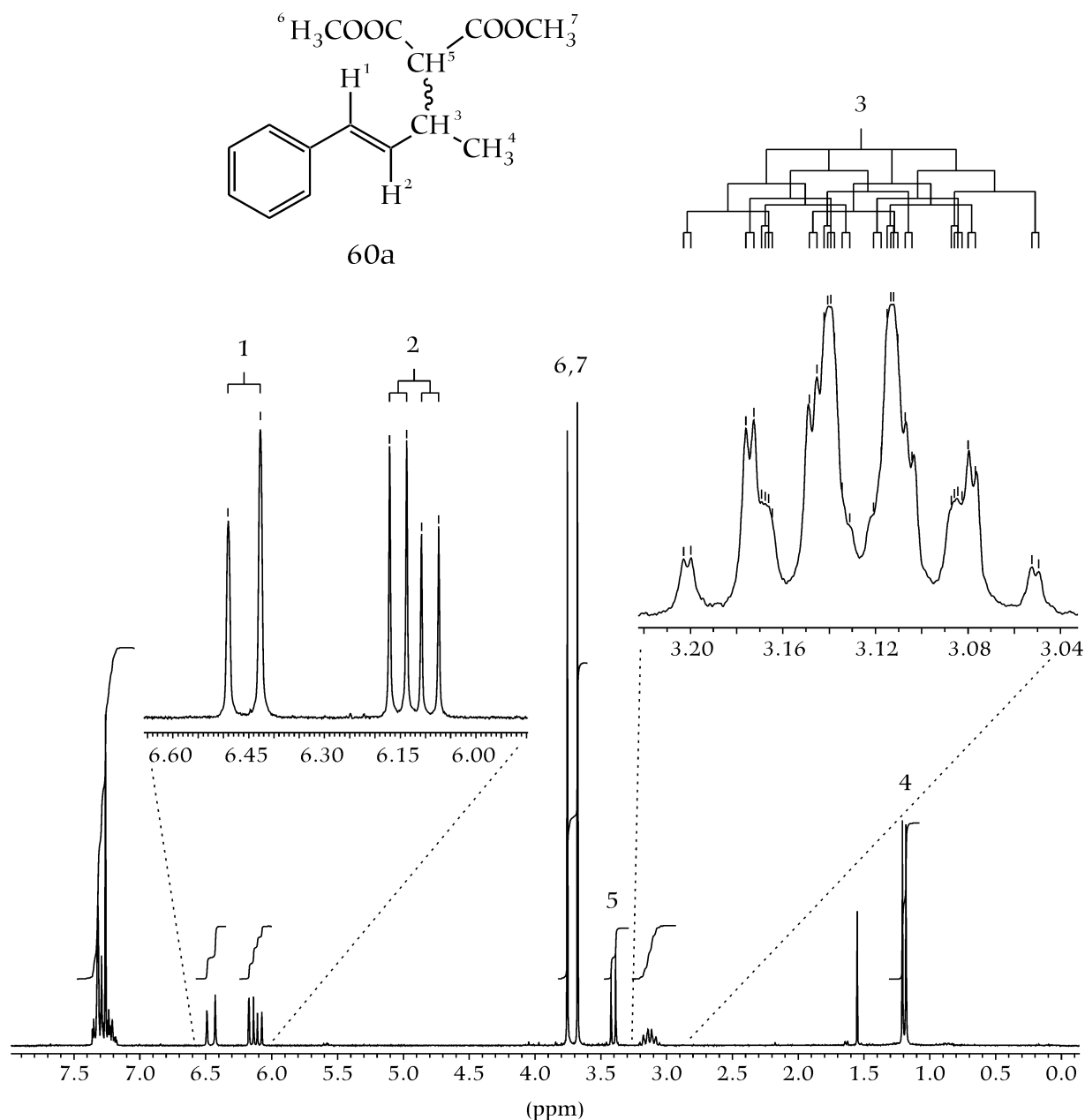


Abbildung 33: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) des gereinigten Katalyseproduktes **60a**

Die zunächst unter Verwendung von PPh_3 als Ligand hergestellte racemische Mischung von **60a** konnte durch HPLC an einer chiralen Säule (Details siehe Experimenteller Teil) getrennt werden. Die Detektion der Substanzen erfolgte mittels UV-Messungen. Die bei 250 nm grundliniengetrenten Signale der beiden Enantiomere weisen dabei ein Integralverhältnis von 49.9 % zu 50.1 % auf. Dies gibt einen Hinweis auf die Genauigkeit der Messung, da bei Einsatz des achiralen Liganden PPh_3 die Anreicherung eines Enantiomers ausgeschlossen werden kann, das Signalverhältnis im idealen Fall also exakt 1:1 betragen sollte. Die hier gemessene Differenz von etwa 0.2 % lässt für die weiteren Messungen, etwa bei

Abweichungen von mehr als 0.5 %, auf einen messbaren Einfluss des Liganden auf die Enantiomerenverteilung im Produkt schließen.

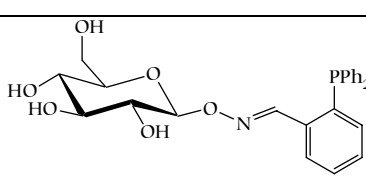
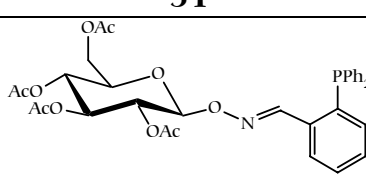
Auf eine Zuordnung der Signale zu den R- und S-Enantiomeren von **60a** wurde verzichtet, da dazu deren Trennung im präparativen Maßstab notwendig gewesen wäre. Da aber für alle getesteten Liganden die beobachteten Enantiomerenüberschüsse klein waren, war die Trennung und genaue Identifizierung der Enantiomere uninteressant.

Die Ausbeute an gewonnenem reinen Produkt **60a** nach der Chromatographie betrug für den Liganden PPh₃ 92 %, bezogen auf das Allylacetat **51**. Da an keiner Stelle verbliebenes Edukt **51** nachgewiesen werden konnte, erklärt sich die Abweichung von einer quantitativen Ausbeute durch Verluste bei der Aufarbeitung bzw. der Chromatographie.

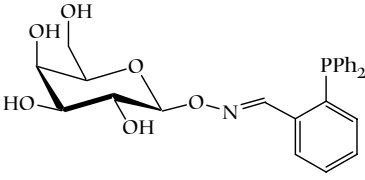
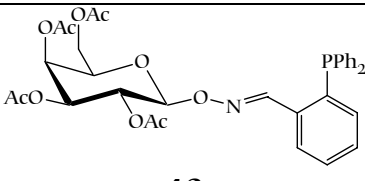
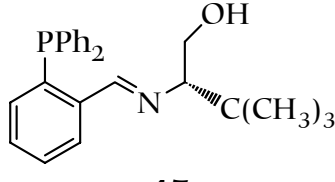
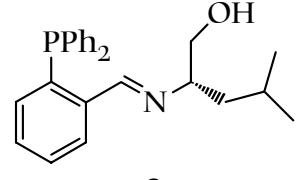
3.1.3.1.2 Ergebnisse und Diskussion

Die in nachstehender Tabelle aufgeführten Ergebnisse der Katalyse mit (±)-Essigsäure-1-methyl-3-phenylprop-2-enylester (**51**) geben einen Überblick über die durchgeführten Versuche.

Tabelle 2: Ergebnisse der Allylierung von Dimethylmalonat DMM (58**) mit (±)-Essigsäure-1-methyl-3-phenylprop-2-enylester (**51**)**

Ligand	Pd:Lig: 51	Zeit [h]	Ausbeute an 60a [%]	ee [%] ^a
PPh ₃	1:2:50	24	92	0.0
 31	1:1:50	24	91	0.4
	1:1:50	12	74	0.2
 32	1:1:50	24	92	0.5
	1:1:100	12	90	0.3

Fortsetzung Tabelle 2:

Ligand	Pd:Lig:51	Zeit [h]	Ausbeute an 60a [%]	ee [%] ^a
 42	1:1:50	24	88	0.2
 43	1:1:50	24	86	0.6
 47	1:1:50	24	89	0.9
	1:1:50	12	89	1.1
 3	1:1:50	24	87	0.8
	1:2:50	12	93	1.0

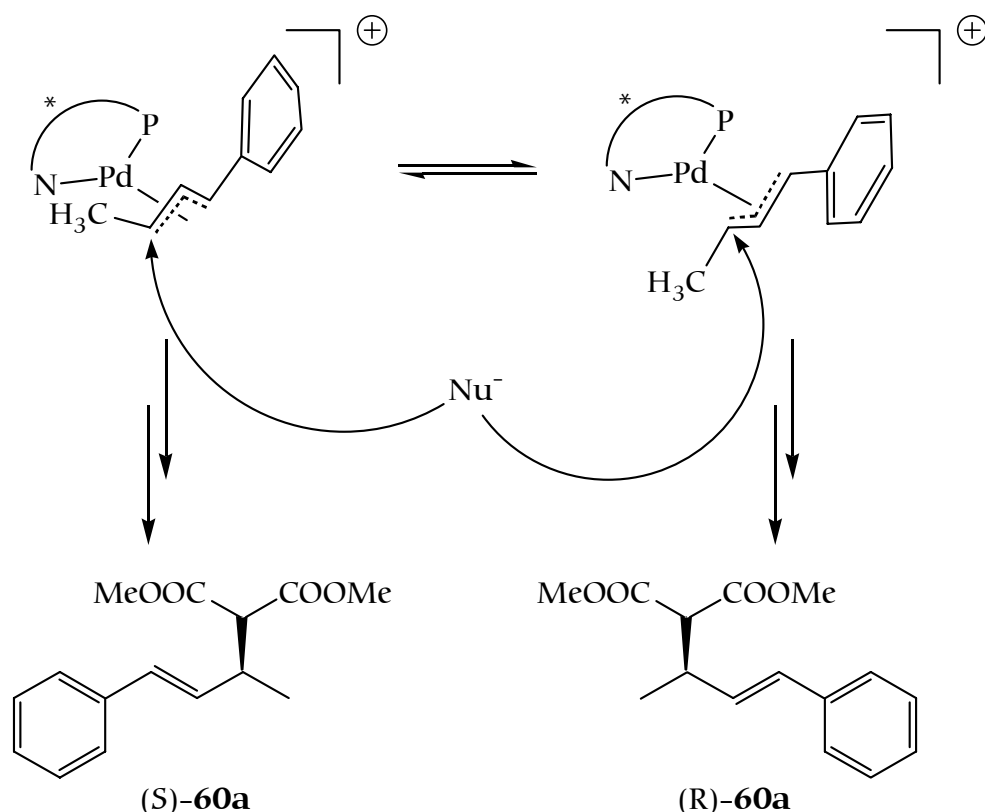
^a Der bei PPh₃ gemessene Wert von 0.2% wurde zur Normierung von allen Werten abgezogen; ohne Angabe des Vorzeichens

Wie bereits vorweggenommen, konnten keine Enantiomerenüberschüsse erzielt werden, die einen deutlichen Hinweis auf eine Selektivität der untersuchten Liganden gegeben hätten. Zwar kann die Frage nach der Regioselektivität der Liganden in allen Fällen zugunsten des Produktes **60a** entschieden werden, andererseits ist dies auch bei Verwendung des achiralen Liganden Triphenylphosphan der Fall.

Neben den Liganden mit Triphenylphosphan-Gruppierung wurden auch die weiteren Oximether-Liganden, welche lediglich Stickstoff- und Sauerstoffatome als Koordinationsstellen besitzen, getestet. Allerdings waren die Versuche mit diesen, in Tabelle 1 (siehe 2.5) aufgeführten Liganden allesamt ergebnislos. Dies liegt an der offensichtlich ausbleibenden Komplexierung der Katalysatorvorstufe **56** durch die Liganden. Der in Methylenchlorid unlösliche Komplex **56** ergab zusammen mit dem jeweiligen Ligand in Methylenchlorid lediglich eine Suspension, nicht aber wie in den in Tabelle 2 beschriebenen Experimenten, eine

klare Lösung. Auch bei Variation des Lösungsmittels (CHCl_3 , THF, Ethylacetat) konnte kein Auflösen des suspendierten Feststoffes beobachtet werden. Versuche mit protischen Lösungsmitteln wie etwa Methanol waren ebenfalls erfolglos. Dies lag zum einen daran, dass **56** auch in diesen Lösungsmitteln unlöslich ist und durch die erwähnten Liganden keine Komplexbildung erfährt. Zum anderen ist eine Reaktion der eingesetzten starken Base BSA mit den aziden Protonen des Lösungsmittels möglich, was im Verlauf der Katalyse störend wirken könnte. Auch eine Erhöhung der Menge an eingesetztem Ligand brachte keine Ergebnisse. Lediglich die mit einem Phosphoratom ausgestatteten Liganden (siehe Tabelle 2) waren in der Lage, die Katalyse zu ermöglichen bzw. das Palladium zu komplexieren und in Lösung zu bringen.

Obwohl verschiedene Erklärungsansätze die Deutung der hier erzielten Ergebnisse ermöglichen würden, scheint es naheliegend, dass die verwendeten Liganden schlicht zu unspezifisch sind, um enantioselektiv in die Reaktion einzugreifen. Wie auch bei Verwendung von PPh_3 als Ligand, wird dem Nucleophil das sterisch weniger anspruchsvolle Reaktionszentrum mit der dort gebundenen Methylgruppe angeboten. Es kann, ohne dass dafür weitere Beweise existieren würden, von der Vermutung ausgegangen werden, dass die in Schema 22 gezeigten Formen des Pd-Allyl-Ligand-Komplexes in einem schnellen Gleichgewicht in Lösung vorliegen und zumindest ähnliche Reaktivitäten besitzen, welche gleichberechtigt zu den beiden enantiomeren Formen von **60a** führen. Die in der Abbildung angedeutete Bevorzugung des *trans*-P-Angriffs durch das Nucleophil kann ebenfalls nicht bewiesen werden und muss Vermutung bleiben. Ebenso wäre es möglich, dass der Angriff des Nucleophils unabhängig von der gegenüberliegenden Koordinationsstelle (*P* oder *N*) erfolgt. Damit läge, neben weiteren Komplexen die etwa durch *syn,anti*-Austausch entstehen könnten, eine Vielzahl von Isomeren in Lösung vor, welche, bei lediglich regioselektiver Reaktivität, keine Enantiomerenüberschüsse ergeben. Zusätzlich ist auch diese Regioselektivität wohl eher durch die Wechselwirkung von Substrat und Nucleophil als durch den Einfluss der Liganden zu erklären.



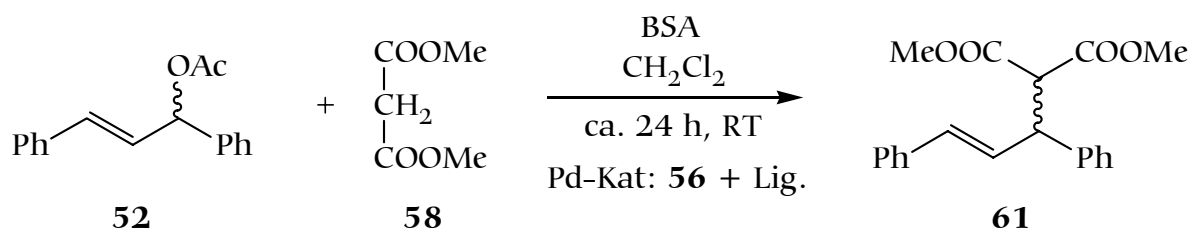
Schema 22: Bildung der Enantiomere von **60a mit vorgelagertem Gleichgewicht der in Lösung befindlichen Pd-Allyl-Komplexe**

Eine Variation des Pd-Ligand-Verhältnisses auf 1:2 brachte keine Änderung bezüglich der Enantiomerenüberschüsse, wie anhand von Ligand **3** gezeigt werden konnte. Dies spricht dagegen, dass durch eine eventuelle Koordination von zwei Liganden über deren Phosphoratome, eine höhere Selektivität erreicht werden könnte. Nicht auszuschließen ist jedoch, dass in diesem Falle eine Koordination durch zwei Liganden erfolgt und dies dann die reaktive Spezies darstellt.

Bezüglich der Reaktionsgeschwindigkeit stellten sich die Acetylgruppen tragenden Liganden **32** und **43**, im Vergleich zu deren ungeschützten Analoga **31** und **42**, als reaktiver heraus. Während bei der Verringerung des Katalysator-Substrat-Verhältnisses auf 1:100 bei **32** nach 12 Stunden die Reaktion bereits vollständig war, konnte bei Verwendung von **31** nach dieser Zeit, trotz des höheren Katalysator-Substrat-Verhältnisses von 1:50, kein vollständiger Umsatz festgestellt werden. Dies bestätigten auch DC-Kontrollen, die nach 12 Stunden bei den Katalysen mit **42** und **43** durchgeführt wurden. Während die Reaktion bei Verwendung von **43** bereits vollständig war, wies der Ansatz mit **42** noch Edukt auf. Allerdings wurden beide Reaktionen erst nach 24 Stunden abgebrochen, um einen systematischeren Vergleich zu erhalten.

3.1.3.2 Allylierung mit (±)-Essigsäure-1,3-diphenylprop-2-enyl-ester (**52**)

Die bei der Allylierung mit **51** erzielten unbefriedigenden Ergebnisse sollten durch die Verwendung eines (sterisch) anspruchsvolleren Allylsystems verbessert werden. Der Einsatz des in 1,3-Position phenylsubstituierten Allylacetates **52** (Schema 23) bringt dabei weitere Vorteile mit sich. Zum einen entstehen keine Nebenprodukte durch Alkylierung des an der Katalysator-Vorstufe **56** zunächst gebundenen Allylsystems, da dieses identisch mit der aus dem eigentlichen Substrat gebildeten Allylgruppierung ist. Zum anderen muss, da es sich um ein symmetrisches Allyl handelt, nicht auf die Entstehung isomerer Produkte (vgl. **60a/60b** in Schema 21) geachtet werden, von Produkten mit Z-Konfiguration der Doppelbindung abgesehen.



Schema 23: Allylierung von **58** mit dem symmetrischen Allylacetat **52**

3.1.3.2.1 Durchführung und Enantiomerenanalytik

Die Katalyse wurde, wie bereits unter 3.1.3.1.1 für das Allylacetat **51** beschrieben, zunächst mit Triphenylphosphan (PPh₃) als Ligand durchgeführt. Ebenso konnte auch hier während des Reaktionsverlaufs mittels DC eine Umsatzkontrolle durchgeführt werden. Das nach Schema 23 erhaltene Allylierungsprodukt **61** konnte durch MDC gereinigt und so für die Enantiomerenanalytik ausreichend sauber erhalten werden. Die erzielten Ausbeuten lagen in allen Fällen über 90 %. Sie sind als vollständig und lediglich mit Aufarbeitungsverlusten behaftet zu verstehen.

Zusätzlich zu der an einer chiralen Säule durchgeführten HPLC-Analytik der Verbindungen wurde in einigen Fällen ein alternativer Weg zur Bestimmung der Enantiomerenverhältnisse gegangen. Durch Zusatz eines Überschusses an chiralem Shift-Reagenz zu einer Probe für die ¹H-NMR-Spektroskopie konnten die

ee-Werte ebenfalls berechnet werden. Das auch als „Super-Pirkle“ bezeichnete (S)-(+)-1-(9'-Anthryl)-2,2,2-trifluorethanol, kurz Anthrylalkohol, lässt im Zusammenspiel mit den in Lösung vorhandenen Enantiomeren des zu untersuchenden Produktes kurzzeitig diastereomere Aggregate entstehen.⁶⁵ Deren Anwesenheit kann im Spektrum die Aufspaltung der sonst identischen Peaks der Enantiomere bewirken. Anhand der mit PPh_3 als Ligand hergestellten racemischen Mischung von **61** konnte festgestellt werden, in wieweit sich diese Analysemethode für das vorliegende System eignet, in welcher Menge ein Zusatz an Shift-Reagenz erfolgen musste und welche Messgenauigkeit im Vergleich zur HPLC zu erwarten war. Die in Abbildung 34 dargestellten ^1H -NMR-Spektren zeigen die Probe mit und ohne Zusatz von Anthrylalkohol.

Tatsächlich zeigte sich im Spektrum der mit dem Anthrylalkohol versetzten Probe eine Aufspaltung aller Peaks des Produktes **61**. Bei Zugabe eines 12-fachen Überschusses an Shift-Reagenz eignet sich das gefundene Signal einer der beiden Methylgruppen von **61** bei 3.5 ppm zur genaueren Analyse. Alle weiteren Peaks erfahren eine zu kleine Aufspaltung, als dass ein sinnvoller Vergleich ihrer Integralwerte möglich wäre. Durch Veränderung der Parameter bei der Fourier-Transformation des bei der Aufnahme gemessenen Interferogramms kann bei erwähntem Signal jedoch fast Grundlinientrennung erreicht werden. Anhand der Vergrößerung des aufgespaltenen Signals der CH_3 -Gruppe in Abbildung 34 und den nebenstehenden Werten für die Integration wird deutlich, dass mit dieser Methode erst größere Enantiomerenüberschüsse erfasst werden können.

Allerdings gelang auch bei der HPLC keine Grundlinientrennung der detektierten Peaks. Dort lieferte die Integration anhand des Racemates Fehlergrenzen im Bereich von ± 1 %. Bei späteren Proben konnte jedoch festgestellt werden, dass die Genauigkeit vom erzielten Enantiomerenüberschuss abhängig ist. Steigt dieser deutlich an, kommen größere Fehler zustande. So wurde bei zwei verschiedenen Messungen des selben Produktes mit einem ee-Wert von ca. 55 % eine Abweichung um 3 % gefunden (53.5 % und 56.5 %). Dafür ist aber die Aussage über geringe Enantioselektivitäten im Bereich von 1-5 % genauer als bei der Analyse des „aufgespaltenen“ ^1H -NMR-Spektrums.

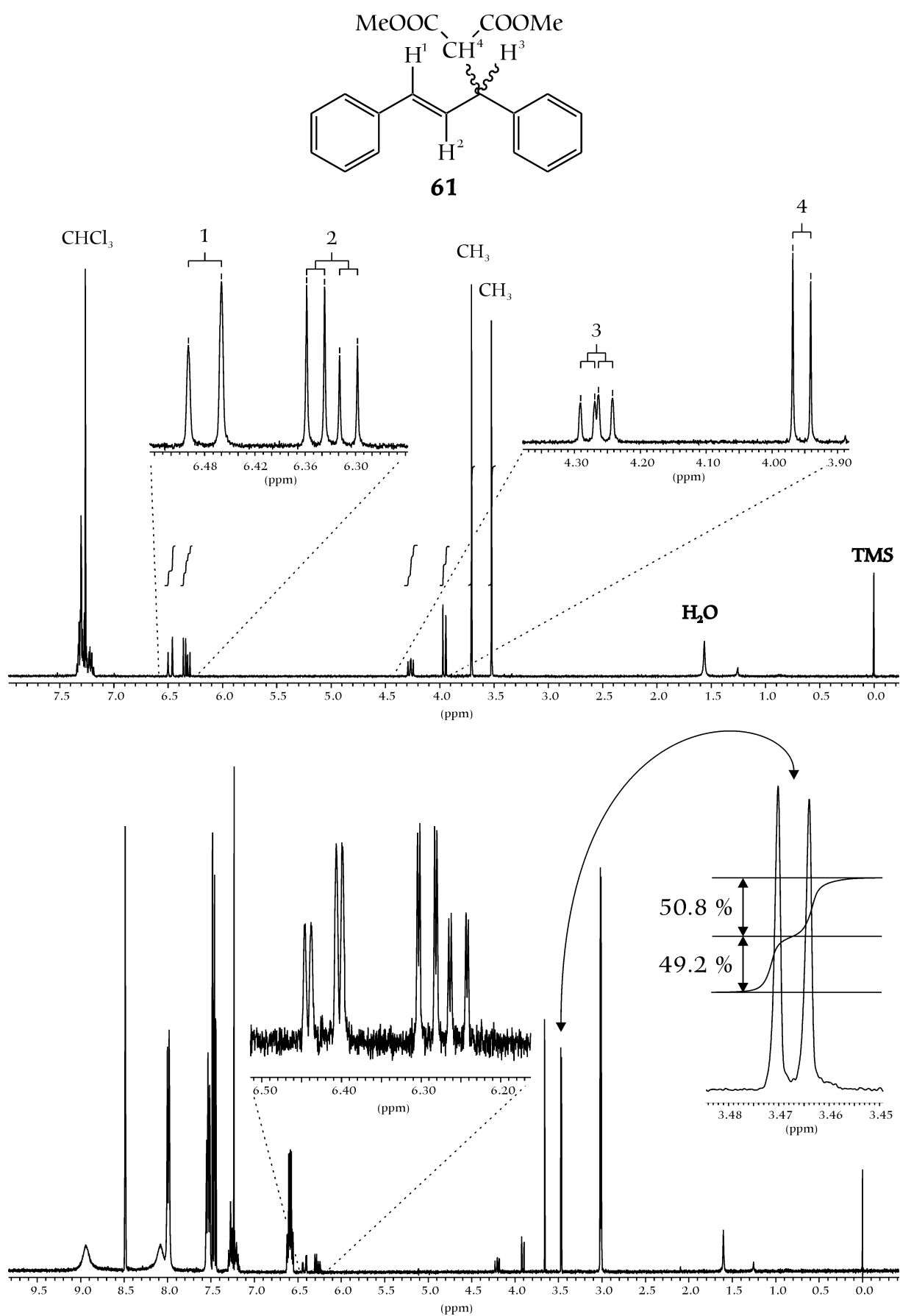


Abbildung 34: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) von **61** ohne (oben) und mit 12-fachem Überschuss an Shift-Reagenz (unten)

3.1.3.2.2 Ergebnisse und Diskussion

Anhand der Katalyse mit PPh_3 als Ligand waren die Voraussetzungen geschaffen, die erhaltenen Proben zu analysieren und neben dem Umsatz auch die Werte für die erzielten Enantiomerenüberschüsse zu bestimmen. Um zu überprüfen, in wie weit literaturbekannte Daten bestimmter Liganden reproduziert werden können, wurde zunächst mit dem zweizähnigen Bisphosphan (*S,S*)-Chiraphos (**62**) als Ligand gearbeitet (siehe Abbildung 35).⁶⁶

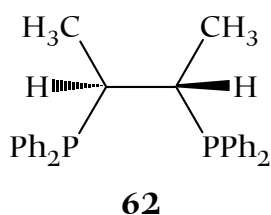


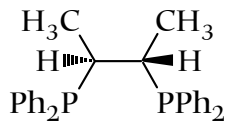
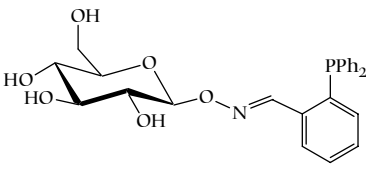
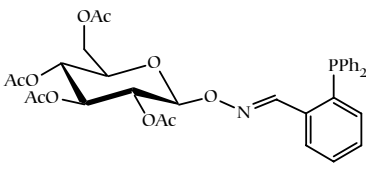
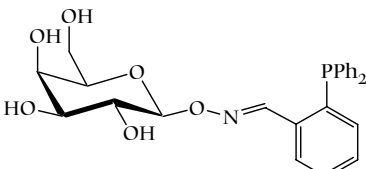
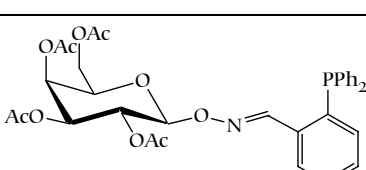
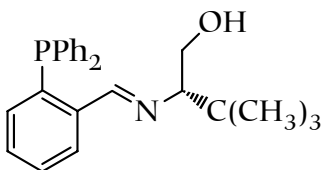
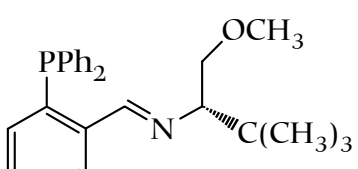
Abbildung 35: (2*S*,3*S*)-Bis(diphenylphosphanyl)butan ((*S,S*)-Chiraphos) (**62**)

Der in der Literatur angegebene ee-Wert von 90 % bei 86 % Umsatz⁶⁷ konnte in dieser Höhe mit 87 % ee und 97 % Umsatz (verlängerte Reaktionszeit) bestätigt werden. Allerdings wurde hier nicht das Natriumsalz des Malonsäuredimethylesters (vgl. Schema 20) eingesetzt, sondern das durch Zugabe von BSA erzeugte Nucleophil verwendet.

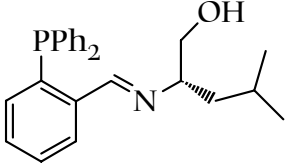
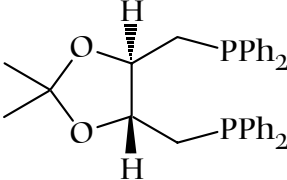
Durch diesen dem Vergleich mit bekannten Daten dienenden Versuch wurde nicht nur die korrekte Durchführung der Katalyse bestätigt. Da eine Zuordnung der absoluten Konfiguration des im Überschuss entstehenden Produktes in der Literatur getroffen wurde,⁶⁷ konnte diese Angabe auch bei den weiteren Versuchen gemacht werden. Das im Falle der Verwendung von (*S,S*)-Chiraphos (**62**) mit einem Anteil von 93.5 % am Gesamtprodukt entstehende Enantiomer besitzt die *R*-Konfiguration (**R-61**). Dieses Molekül ruft im ^1H -NMR-Spektrum den nach Zusatz von (+)-Anthrylalkohol zu höheren Feldstärken verschobenen Peak hervor. Durch Vergleich einer weiteren Probe, welche unter Verwendung des Liganden L-Leuphim (**3**) hergestellt und mit den beiden Analysemethoden (HPLC und NMR) untersucht wurde, ließen sich auch die mittels HPLC gemessenen Enantiomerenüberschüsse den Konfigurationen des Produktes zuordnen.

In der folgenden Tabelle sind die bei den Katalyseexperimenten gewonnenen Ergebnisse zusammengefasst.

Tabelle 3: Ergebnisse der Allylierung von Dimethylmalonat DMM (58) mit (±)-Essigsäure-1,3-diphenylprop-2-enylester (52)

Ligand	Pd:Lig:52	Umsatz [%]	ee [%]	Konf. 61^a
 62	1:1:50	97	87 ^b	R
 31	1:1:50	90	0.3 ^b	(R)
	1:1:50	97	0.4 ^c	(R)
	1:2:50	96	0.3 ^b	(S)
 32	1:1:50	91	0.7 ^b	(S)
	1:1:50	97	0.5 ^c	(R)
 42	1:1:50	96	1.3 ^b	R
	1:2:50	91	1.1 ^c	
 43	1:1:50	94	2.4 ^b	S
	1:1:50	97	2.9 ^c	
 47	1:1:50	93	65 ^b	R
	1:1:50	92	67 ^{b,c}	
	1:[1:1] ^d :100	90	50 ^b	
 48	1:1:50	92	0.9 ^b	(S)

Fortsetzung Tabelle 3:

Ligand	Pd:Lig: 52	Umsatz [%]	ee [%]	Konf. 61
 <p>3</p>	1:1:50 1:1:50 1:2:50 1:2:50	96 93 96 91	50 ^b 56 ^c 55 ^b 52 ^b	R
 <p>2</p>	1:1:50	94	13 ^c	R

^a durch Vergleich mit den Literaturangaben; Werte bei kleinem ee in Klammern, da Fehlergrenzen zu groß, ^b ee über NMR-Spektroskopie bestimmt, ^c ee über HPLC bestimmt, ^d 1:1-Mischung aus **47** und PPh₃

Wie bereits unter 3.1.3.1.2 beschrieben, wiesen auch hier die Liganden, welche keinen Phosphor enthalten, keine katalytische Aktivität auf. Die schlechte Löslichkeit der Katalysatorvorstufe **56** ergab bei den im Zusammenspiel mit den Pyridin-Derivaten **33** und **34** dennoch versuchsweise durchgeführten Experimenten auch nach mehreren Tagen keinen Umsatz. Sie sind deshalb in obenstehender Tabelle nicht aufgeführt. Da offensichtlich war, dass bei Vorliegen einer Suspension von **56** und Ligand keine Reaktion zu erwarten war, wurde bei den anderen Liganden nur noch überprüft, ob diese in verschiedenen Lösungsmitteln in der Lage sind, die Palladiumverbindung **56** in Lösung zu bringen. Dies gelang jedoch in keinem der untersuchten Fälle.

Die Katalysen mit den Oximethern **31** und **32** sowie **42** und **43**, zeigten, wie bereits zuvor bei der Verwendung des methylsubstituierten Allylacetates **51**, gute Umsätze. Die erzielten Enantiomerenüberschüsse, welche bei **31** und **32** den Rahmen der Messgenauigkeit unterschreiten, konnten bei Verwendung der Galactose-Derivate **42** und **43**, zumindest in geringem Umfang, gesteigert werden. Die berechneten Werte von ca. 1.2 % für **42** und 2.7 % für **43** sind dabei als signifikant zu betrachten: Ein kleiner Einfluss auf die Enantiomerenverteilung im Produkt konnte nachgewiesen werden.

Der bei **31** beobachtete Effekt, dass die Konfiguration des Produktes sich bei Veränderung des Palladium-Ligand-Verhältnisses (1:2) umkehrt, ist durch die Fehlergrenze der Messung zu erklären. Dies bestätigten die Experimente mit dem Liganden **42**, welche mit den Palladium-Ligand-Verhältnissen von 1:1 und 1:2 durchgeführt wurden. Dabei konnte kein signifikanter Einfluss auf die Produktverteilung gefunden werden.

Während die auf den Aminosäuren L-Leucin bzw. L-*tert*-Leucin basierenden Liganden **3** und **47** bei der Allylierung mit **51** nicht in der Lage waren, Einfluss auf die Stereochemie der Katalyse zu nehmen, konnte bei Verwendung des Eduktes **52** eine Anreicherung von (**R**)-**61** auf ca. 56 % bzw. 67 % ee beobachtet werden. Die erzielten Werte waren damit größer als zunächst erwartet. Um einen Hinweis auf mechanistische Aspekte bei Verwendung dieser Liganden zu bekommen, wurden weitere Versuche durchgeführt.

Bei der Verwendung von L-Leuphim (**3**) und analogen Verbindungen in der asymmetrischen Allylierung von Barbitursäurederivaten wird das Vorliegen eines Pd-Komplexes mit zwei Phosphanliganden anhand spektroskopischer Messungen vermutet.¹¹ Der Einfluss des Liganden wird bei ähnlichen Verbindungen durch den Effekt des „Übergreifens“ durch den die Hydroxygruppe tragenden chiralen Alkylrest erklärt.^{11,68,69}

Um zu überprüfen, ob bei Vorliegen eines Pd-Ligand-Verhältnisses von 1:2 gegenüber dem standardmäßigen 1:1-Verhältnis abweichende Enantiomerenüberschüsse erzielt werden können, wurde dieses Experiment mit dem Liganden **3** durchgeführt. Unterschiedliche ee-Werte würden auf das Vorliegen von Komplexen hinweisen, in denen zwei Liganden einzähnig an das Palladium koordinieren. Es kam aber mit den erzielten ee-Werten von 52 % und 55 % zu keinen außerhalb der Fehlergrenzen abweichenden Ergebnissen. Dies macht anschaulich, dass zumindest bei dieser Katalyse Komplexe mit zwei Phosphanliganden keine entscheidende Rolle spielen sollten. Die aktive Spezies ist wohl, wie zuvor beim Einsatz der 1:1-Mischung, ein über das Phosphor- und das Stickstoffatom des Liganden koordinierter Palladium-Komplex.

Diese Vermutung konnte durch ein weiteres Experiment bestätigt werden. Eine zur Katalyse eingesetzte 1:1-Mischung aus L-*tert*-Leuphim (**47**) und PPh₃ ergab einen von ca. 66 % bei reinem **47** auf 50 % verringerten ee-Wert. In der Katalysemischung war für jedes Palladiumatom jeweils 1 Molekül PPh₃ und **47** vorhanden. Für die Deutung des Ergebnisses gibt es verschiedene Möglichkeiten.

Unter der Annahme, dass beide Liganden eine ähnliche Tendenz zur Komplexierung des Palladiums über ihr Phosphoratom besitzen, wären drei mögliche Pd-Komplexe zu erwarten (siehe Abbildung 36).

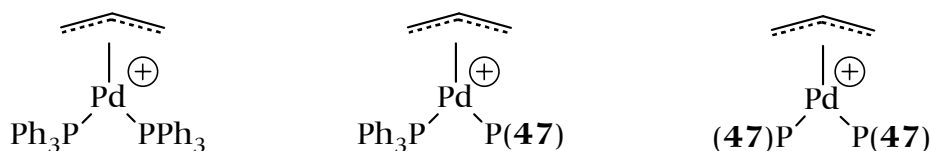


Abbildung 36: vereinfachte, schematische Darstellung einer Verteilung der Pd-Komplexe bei Verwendung einer 1:1 Mischung aus PPh_3 und **47** ohne Chelatringbildung.

Durch den Chelat-Effekt des Liganden **47** liegt es jedoch nahe, anzunehmen, dass dieser bevorzugt die Komplexierung des Palladiums vornimmt. Nur ein kleiner Teil der in Lösung befindlichen Verbindungen läge dann in einer der Formen vor, wie sie in Abbildung 36 gezeigt werden. Der Hauptteil des Produktes entstünde nach wie vor über einen P,N -koordinierten Komplex, wie er vermutlich auch beim Einsatz von reinem **47** entsteht.

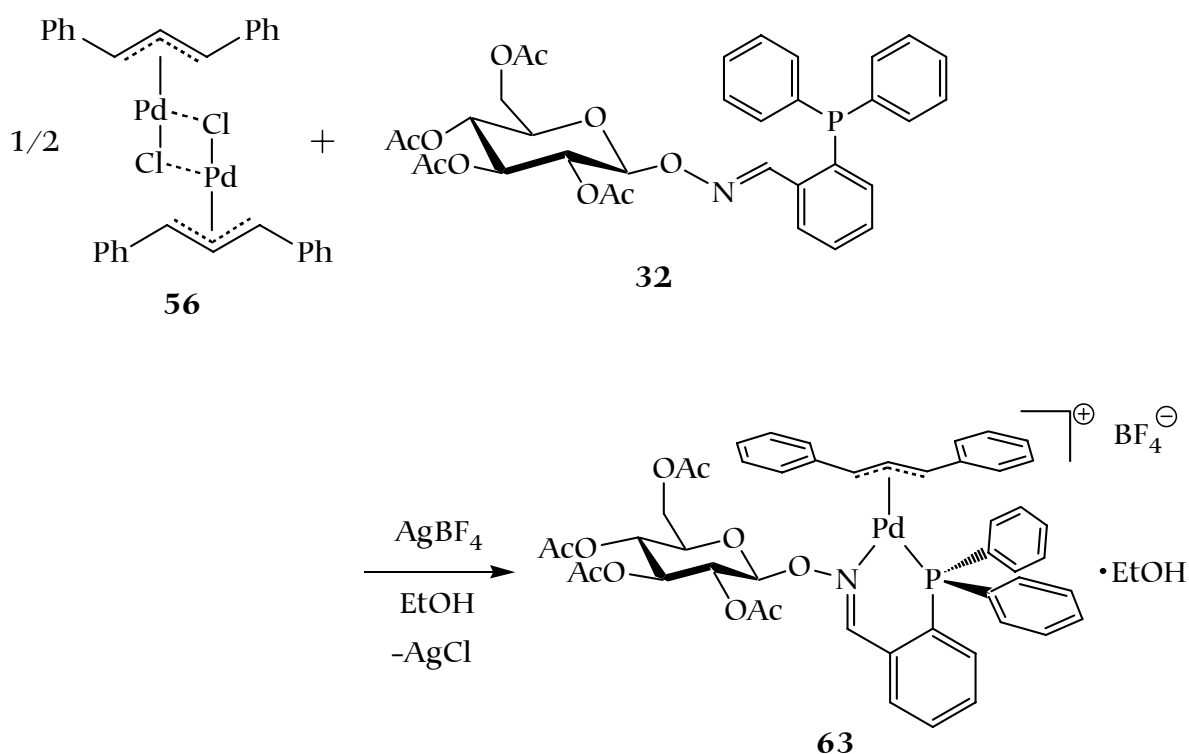
Um die Rolle der Hydroxygruppe einordnen zu können, vergleiche man die Ergebnisse von **47** mit jenen, die durch den Liganden **48** erzielt wurden. Der Abfall des ee-Wertes in den Bereich der Fehlergrenze des Racemates bei **48** zeigt, dass die OH-Gruppe einen entscheidenden Einfluss haben muss. Dies konnte auch schon bei Verwendung ähnlicher Liganden mit Ethergruppen bei der Allylierung von Barbitursäure-Derivaten festgestellt werden.⁷⁰

Ein mit (–)-DIOP (**2**) durchgeführter Versuch unterstrich mit 13 % ee das bei dieser Verbindung und einigen anderen C_2 -symmetrischen Bisphosphanen bekannte Unvermögen, größeren Einfluss auf die Produktverteilung zu nehmen.

3.1.3.3 Analyse der Katalyseergebnisse anhand eines Palladium-Allyl-Komplexes mit Ligand **34**

Will man über den Mechanismus der Katalyse bezüglich eines bestimmten Liganden mehr erfahren, so stehen hauptsächlich zwei Analysemethoden zur Auswahl. Durch NMR-Spektroskopie können die in Lösung befindlichen Moleküle untersucht werden. Diese einfach durchzuführende Methode besitzt allerdings den Nachteil, dass eine Zuordnung der Signale zu den Strukturen der Moleküle getroffen werden muss. Dies kann sich jedoch, insbesondere bei Systemen mit schnellen Gleichgewichten zwischen mehreren Spezies, sehr schwierig gestalten. Insbesondere NOE-Experimente, welche der Strukturaufklärung dienen sollen, sind dann oft nicht mehr gut auszuwerten. Die Kombination mehrerer NMR-Methoden, wie Korrelations- oder NOE-Spektroskopie kann jedoch dazu beitragen, neue Erkenntnisse über den Ablauf der Katalyse zu gewinnen. Eine zweite Methode wäre die Röntgenstrukturanalyse kristalliner Pd-Allyl-Ligand-Komplexe, wie sie beispielsweise durch Reaktion des Liganden mit der Pd-Verbindung **56** gewonnen werden können. Dies kann direkt Aufschluss über die Konfiguration und Konformationen des Komplexes geben. Einen Nachteil stellt aber die Tatsache dar, dass keine Aussage über die in Lösung tatsächlich vorliegenden Moleküle getroffen werden kann. Eine Kombination beider Methoden ist demnach ideal, um die bei den Allylierungsreaktionen erzielten Ergebnisse zu verstehen.

Versuche, mit den Iminen **3** und **47** Kristalle eines Komplexes mit Palladium zu erhalten, waren bisher erfolglos.^{11,35,70} Auch eigene Versuche, Kristalle dieser Verbindungen zu synthetisieren, schlugen fehl. Allerdings konnte bei Verwendung von **32** als Ligand nach Schema 24 ein zur Röntgenstrukturanalyse tauglicher Kristall erhalten werden.



Schema 24: Darstellung des Pd-Allyl-Komplexes **63** mit dem Liganden **32**

Dazu wurde der Ligand zusammen mit der Verbindung **56** eingewogen, unter Stickstoff gesetzt und in Ethanol gelöst. In die klare gelbe Lösung wurde AgBF_4 zugegeben, worauf sofort ein weißer Niederschlag ausfiel. Nach dem Abfiltrieren des Niederschlags wurde das Lösungsmittel entfernt und es entstand ein feinkristalliner, gelber Feststoff. Dieser wurde in einem langen, dünnen Schlenkrohr in der kleinstmöglichen Menge Methylenchlorid gelöst, mit 1 ml Ethanol versetzt, vorsichtig mit Diethylether überschichtet und bei Raumtemperatur unter Lichtausschluss stehen gelassen. Nach drei Tagen hatten sich an der Wandung des Gefäßes orangefarbene Einkristalle gebildet, welche zur Röntgenstrukturanalyse tauglich waren. Abbildung 37 und Abbildung 38 zeigen das Kation des gebildeten Komplexes **63** (Summenformel insgesamt $[\text{C}_{48}\text{H}_{47}\text{NO}_{10}\text{PPd}][\text{BF}_4] \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$).

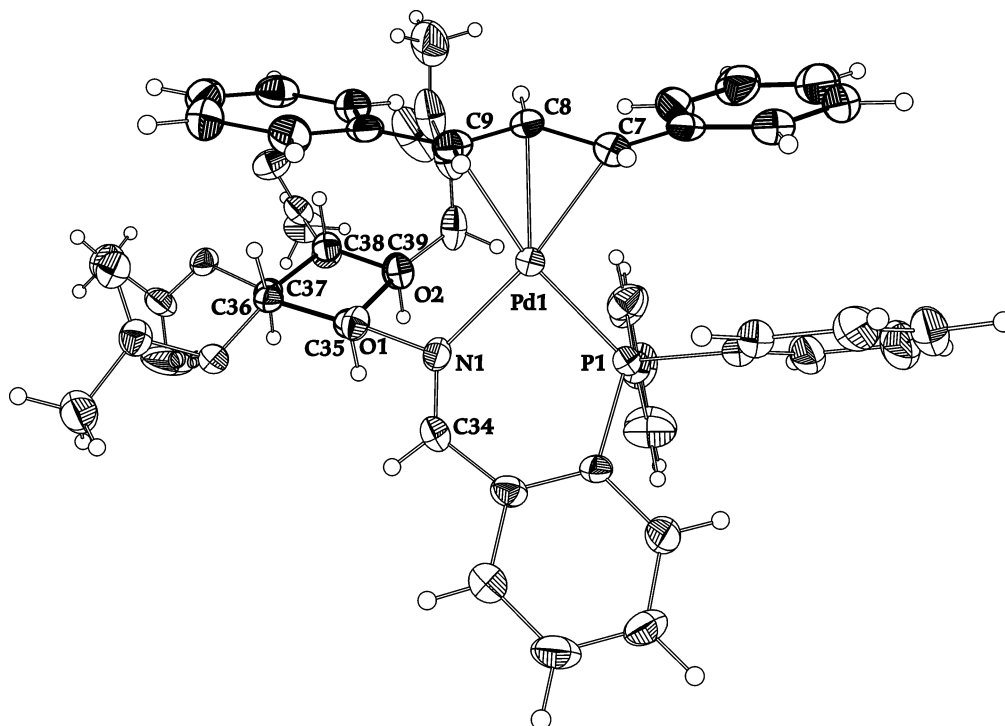


Abbildung 37: Struktur des Pd-Allyl-Kations von **63**. Auf die Darstellung des im Kristall enthaltenen Ethanols, des BF_4 -Gegenions und einiger Atombezeichnungen wurde verzichtet. Hervorgehoben ist die über C7-C9 am Pd gebundene Allylgruppierung und der am O1 gebundene Pyranosering mit den Atomen C35-C39 und O2.

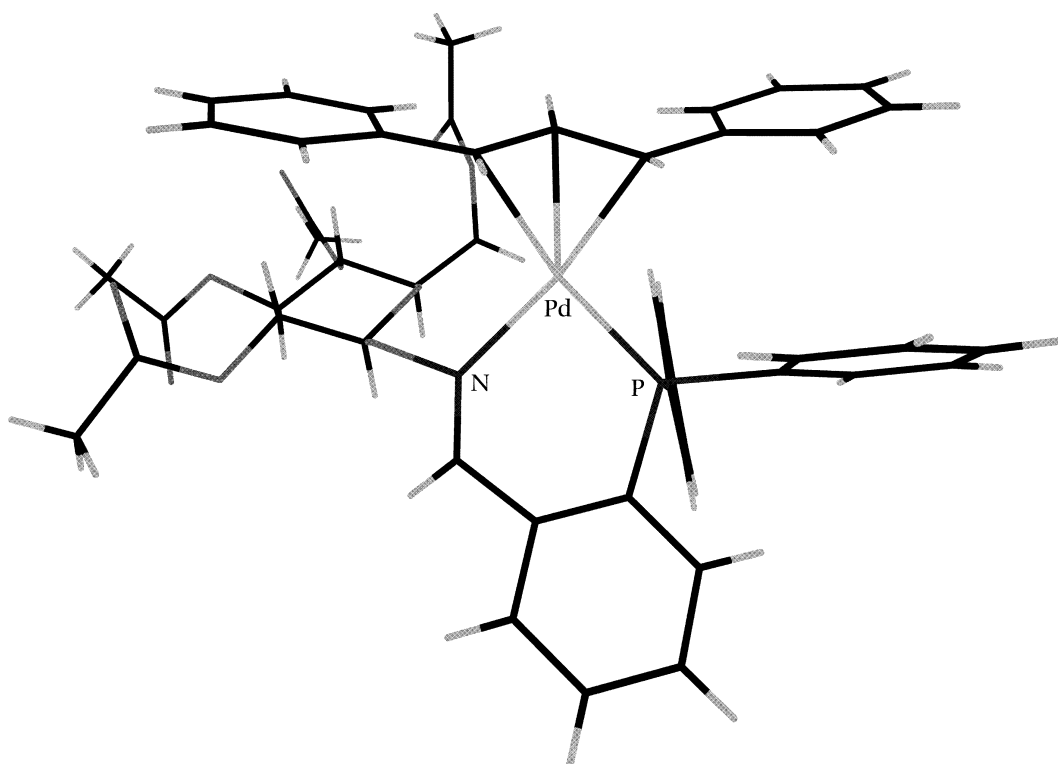


Abbildung 38: Darstellung der Struktur von **63** unter Verwendung eines „wireframe“-Modells

Pro Elementarzelle finden sich zwei der gezeigten Komplexe. Diastereomere wurden nicht gefunden. Die untersuchten Kristalle gaben keinen Hinweis auf das Vorliegen unterschiedlicher Verbindungen. Auf die Wiedergabe des Ethanolmoleküls und des BF_4 -Gegenions wurde der Übersichtlichkeit halber verzichtet.

Die Darstellung ohne die Ellipsoide der Atome wie in Abbildung 38 lässt die räumliche Struktur des Komplexes besser erkennen. Gut ersichtlich wird insbesondere, dass die am Phosphor gebundenen Phenylringe um etwa 90° gegeneinander verdreht sind, während die am Allyl befindlichen Phenylringe zu dessen Ebene eine fast planare Anordnung bevorzugen. Letzteres lässt sich leicht mit der resultierenden Konjugation des delokalisierten π -Elektronensystems erklären, zeigt aber auch deutlich, dass keine sterischen Wechselwirkungen zwischen dem Liganden und diesen Phenylringen deren Anordnung stören.

Die großen Ellipsoide des hinter der Allylgruppe befindlichen Acetesters in Abbildung 37 weisen darauf hin, dass bereits im festen Zustand eine gewisse Beweglichkeit dieser Gruppe existiert. In Lösung ist zu vermuten, dass eine feste Position zum Allyl hin kaum dauerhaft eingenommen wird. Bestimmte Bindungslängen, welche insbesondere die Pd-Allyl-Gruppierung sowie die Koordination des Phosphor- und Stickstoffatoms an das Palladium betreffen, sind in Abbildung 39 unter Vernachlässigung der anderen Atome veranschaulicht.

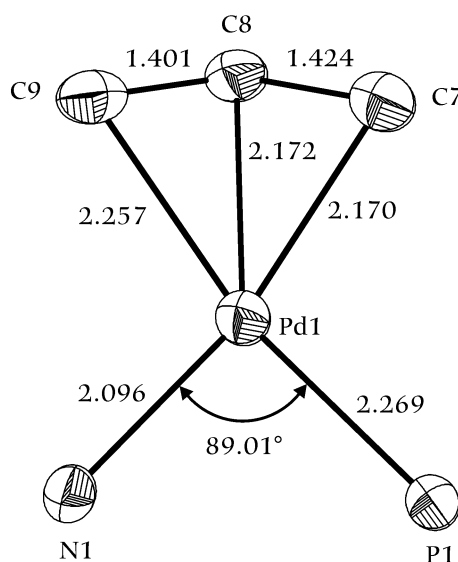


Abbildung 39: Ausschnitt aus der Struktur von **63**

Betrachtet man die unterschiedlichen Bindungslängen der Allylkohlenstoffatome zum Palladium, so wird deutlich, warum bei P,N -Liganden von einem *trans*-P-

Angriff des Nucleophils gesprochen wird. Die Bindung Pd1-C9 ist mit 2.257 Å deutlich länger als Pd1-C7 (2.170 Å). Durch die bessere Rückbindung des Phosphors kommt es demnach zu einer Schwächung dieser Bindung.

Die Daten können nun mit solchen anderer Komplexe mit *P,N*-Liganden verglichen werden. Der in Abbildung 40 gezeigte Komplex **64** wurde mit einem Ligand **4** verwandten Oxazolin dargestellt.⁷¹ Dieser Ligand zeigt in der Allylierungsreaktion nach Schema 23 bei vollständigem Umsatz einen ee-Wert von 94 %.

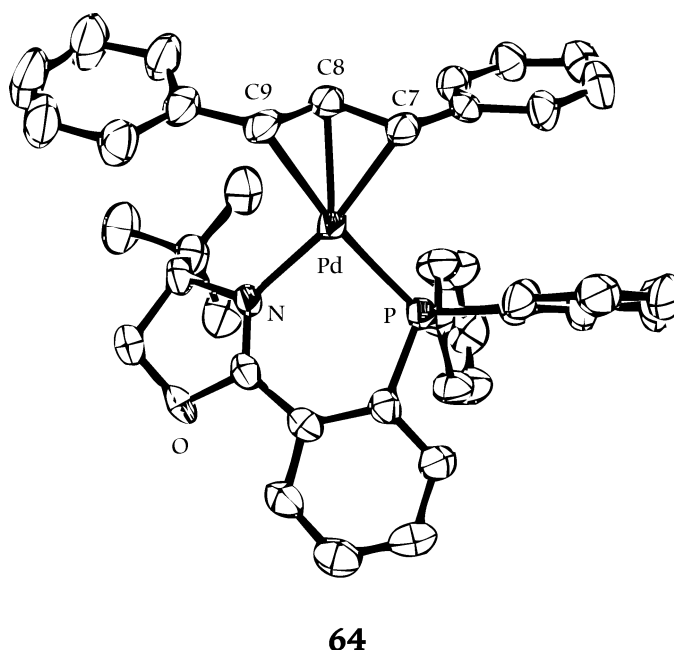


Abbildung 40: Ein Pd-Allyl-Komplex (**64**) mit einem *P,N*-Oxazolinliganden

In folgender Tabelle sind einige der jeweils gefundenen Bindungslängen einander gegenübergestellt. Dass die Bindung C7-C8 länger ist als jene zwischen C8 und C9, trifft auch für viele andere Allylkomplexe zu.⁷² Gut ersichtlich ist, dass der Oxazolinligand in Komplex **64** einen noch größeren Unterschied in den Bindungslängen der endständigen Allylkohlenstoffe C7 und C8 zum Palladium bewirkt. Dies könnte ein Hinweis auf die mangelnde Selektivität der untersuchten Oximether-Liganden bezüglich des *trans*-P-Angriffs sein.

Die jeweiligen Bindungen des Phosphors und des Stickstoffs an das Palladium unterscheiden sich zwischen den zwei Komplexen nur wenig. Dies gilt auch für die P-Pd-N-Bindungswinkel („bite angle“), welche im Bereich von 88-90° liegen.

Tabelle 4: Ausgewählte Bindungslängen von **63** und **64** im Vergleich

Bindung	bei 64 [Å]	bei 63 [Å]	Δ [Å]
Pd-N	2.106	2.096	0.010
Pd-P	2.275	2.269	0.006
Pd-C7	2.141	2.170	-0.029
Pd-C8	2.185	2.172	0.013
Pd-C9	2.318	2.257	0.061
(Pd-C9)-(Pd-C7)	0.177	0.77	0.100

Die Untersuchung des erhaltenen Komplexes **63** mittels NMR-Spektroskopie gab weitere Hinweise auf dessen Verhalten während der Katalyse. In erster Linie bieten sich dafür Phosphor-Spektren des Komplexes an. Dazu wurden einige Kristalle (10 mg) der Verbindung eingewogen, in einem Mörser zerkleinert und unter Stickstoff in ein NMR-Röhrchen überführt. Mit Hilfe einer Trockeneis-Aceton-Mischung wurde auf -78°C abgekühlt und 1 ml vorgekühltes CD_2Cl_2 zugesetzt. Der bei dieser Temperatur dennoch schnell in Lösung gehende Komplex wurde im Anschluss NMR-spektroskopisch vermessen, wobei die erste Messung bei -70°C stattfand. In Schritten von 20°C wurde bis auf Raumtemperatur erwärmt, dabei jeweils eine Messung durchgeführt und abschließend noch einmal ein Spektrum nach schnellem Abkühlen auf -70°C erstellt. Die Unterschiede in den $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren sind in Abbildung 41 zu sehen.

Auffällig ist zunächst, dass bereits bei tiefer Temperatur mehrere Spezies vorliegen. Die bei 26.6 und 23.8 ppm mit einem Integrationsverhältnis von 1:8 gefundenen Peaks (**63a** und **63b**) sind breit, während ein weiterer scharfer Peak bei ca. 20.5 ppm (**63t**) mit einem deutlich kleineren Integral erscheint. Letzterer verschwindet bei Erwärmung auf Raumtemperatur allmählich, taucht jedoch bei erneutem Abkühlen auf -70°C im selben Verhältnis wie zuvor wieder auf. Die Signale **63a** und **63b** werden bei -30°C relativ scharf, verbreitern sich jedoch bei höheren Temperaturen wieder, wobei gleichzeitig ein Zusammenrücken dieser beiden Peaks zu beobachten ist. Eine Koaleszenz bei hohen Temperaturen wäre zu erwarten. Ihr Integralverhältnis fällt ab -30°C von ursprünglich 1:8 auf einen in etwa konstanten Wert von 1:1.3, welcher auch bei der wieder abgekühlten Lösung erhalten bleibt. Ein im Spektrum bei -10°C auftauchender scharfer Peak

(**63h**) bei 22.8 ppm gewinnt bei Raumtemperatur an Intensität und ist mit dem gleichen Anteil auch im erneut bei -70°C gemessenen Spektrum (Verhältnis 1:1.3:0.8) anzutreffen.

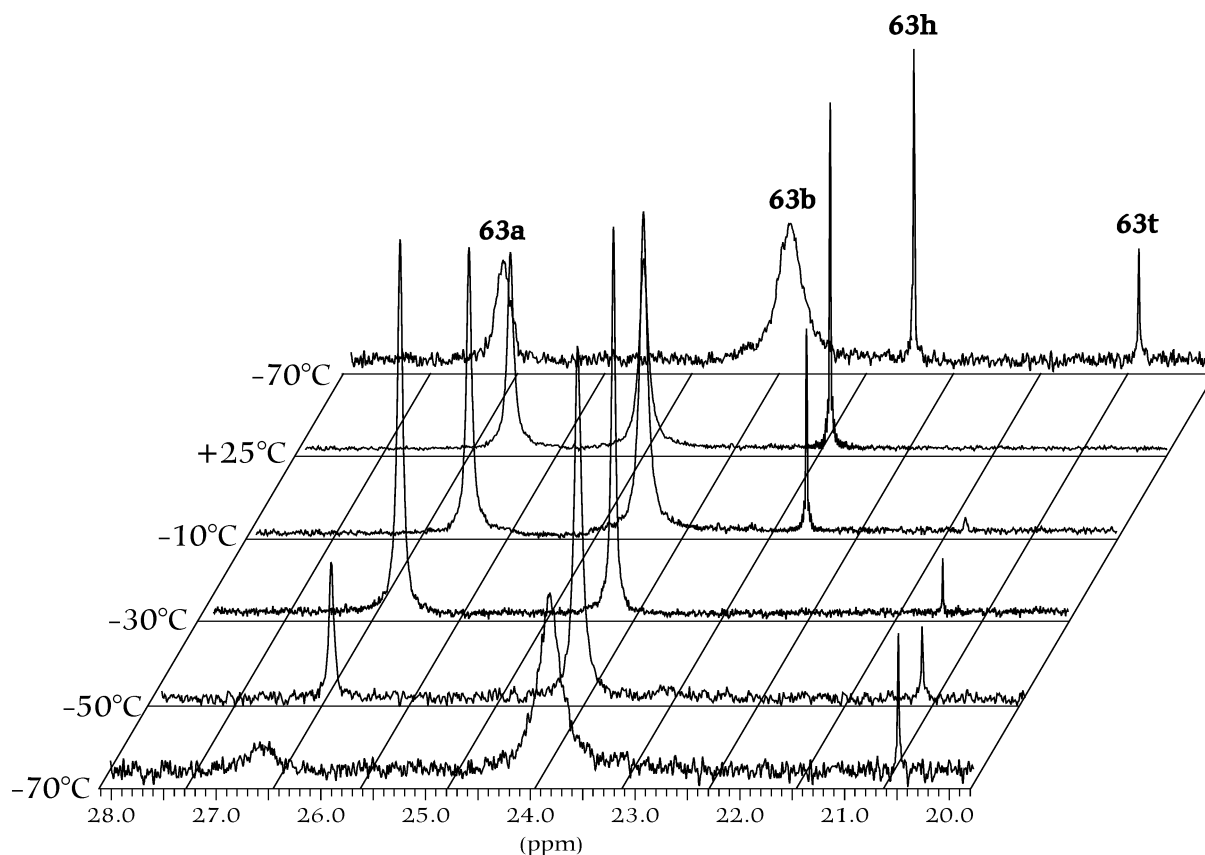


Abbildung 41: $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren (CD_2Cl_2) von **63** bei verschiedenen Temperaturen

Wie können die Ergebnisse der ^{31}P -NMR-Spektren nun interpretiert werden? Ein möglicher Ansatz wäre die Überlegung, dass bereits bei tiefen Temperaturen ein (langsames) Gleichgewicht zwischen zwei Isomeren **63a** und **63b** über eine Zwischenstufe **63t** vorliegt. Da **63t** bei höheren Temperaturen verschwindet, könnte es sich um ein Intermediat handeln, welches eine scheinbare Allylrotation, z.B. durch Dissoziation des Stickstoffs vom Palladium, bewirkt. Dass **63t** eine bei Raumtemperatur innerhalb der Zeitskala der Messung nicht auffindbare Zwischenstufe darstellt, bestätigt deren erneutes Auftreten in der letzten Messung nach Absenken der Temperatur auf -70°C .

Das über die kristalline Verbindung rein eingesetzte Isomer entspräche **63b**. Ihm wäre auch die aus den röntgenografischen Untersuchungen erhaltene Struktur (siehe Abbildung 37 und Abbildung 38) zuzuordnen. **63b** beginnt demnach bereits bei -70°C zu isomerisieren. Die zwischen dem Lösungsvorgang und der Aufnahme des ersten Spektrums vergangene Zeit zeigt somit das inzwischen

entstandene Isomer **63a**. Dies ließe sich durch eine zeitversetzte zweite Aufnahme bei unveränderter Temperatur beweisen. Das Integralverhältnis müsste sich langsam ändern. Alternativ dazu wurden die im Zuge der Messungen ebenfalls aufgenommenen ^1H -NMR-Spektren hinzugezogen. In diesen ist das am Oximkohlenstoff gebundene Proton gut zu identifizieren. Die 10 min vor dem Phosphor-Spektrum gestartete Aufnahme zeigt zwei entsprechende Peaks, mit einem kleineren Integralverhältnis von ca. 1:12 (statt 1:8). Das bestätigt die zuvor angestellte Überlegung.

Welcher in der Lösung vorliegenden Spezies das Signal **63h** zuzuordnen ist, konnte aus den Spektren nicht erschlossen werden. Literaturvergleiche zeigen kein analoges Signal bei ähnlichen Untersuchungen.⁷³ Da der Peak bei erneutem Abkühlen nicht verschwindet, muss es sich um eine erst bei höheren Temperaturen aus dem Komplex **63** gebildete Spezies handeln, welche aus kinetischen oder thermodynamischen Gründen bei tieferen Temperaturen nicht entsteht.

Von den erwähnten Signalen abgesehen, gestaltet sich die Auswertung der ^1H -NMR-Spektren deutlich schwieriger. Allerdings bestätigen sie in dem Signal des Protons am Oximkohlenstoff das Vorliegen verschiedener Verbindungen – bei höheren Temperaturen auch in den beim Phosphor-NMR gemessenen Verhältnissen. Obwohl die Peaks der Allylprotonen in den ^1H -NMR-Spektren teilweise überlagert sind und bei Raumtemperatur Koaleszenz zeigen, somit breite (bei tiefen Temperaturen scharfe) Signale liefern, konnten diese mittels COSY- und ^{13}C - ^1H -Korrelationsspektren zugeordnet werden. Demnach treten die Allylprotonen bei 6.65–6.83, 6.03–6.25 und 4.56–4.80 ppm (Raumtemperatur) auf. In jeder der Signalgruppen sind dabei beide Isomere anteilig vertreten. Das bedeutet, dass die Unterschiede der Verschiebung der Allylprotonen zwischen den Isomeren vergleichsweise gering sind.⁷⁴ Durch Auswertung der Kopplungskonstanten, welche in der Messung bei -30°C am besten zu bestimmen waren, und des COSY-Spektrums konnten den mittelständigen Protonen beider Isomere die am stärksten Tieffeld-verschobenen Signale bei 6.65–6.83 ppm zugeordnet werden.

Die endständigen Protonen ließen sich nicht eindeutig als *trans*- oder *cis*-ständig zum Phosphor einteilen. Es ist aber anzunehmen, dass das Proton in *trans*-Stellung zum Phosphor durch die dort vermutete geringere Elektronendichte (vgl. Bindungslängen in Tabelle 4) eine Tieffeldverschiebung erfährt und bei 6.03–

6.25 ppm erscheint. Das dem Stickstoff gegenüberstehende Proton erscheint demnach bei 4.56–4.80 ppm. Dies kann aber, wegen des möglichen Einflusses der am Phosphor gebundenen Phenylringe auf die Verschiebungen der Protonen, nicht als sicher angenommen werden. Durch die jeweils größere Kopplung mit dem mittleren Wasserstoff von ca. 12–13 Hz neben der ca. 8 Hz großen Phosphorkopplung kann jedoch davon ausgegangen werden, dass sich die Phenylringe des Allyls jeweils in *syn,syn*-Anordnung befinden (siehe Schema 15). Demnach wären **63a** und **63b** tatsächlich zwei durch eine scheinbare Allylrotation im schnellen Gleichgewicht stehende Isomere der Verbindung **63**. Ein zusätzlich aufgenommenes ROESY-Spektrum ergab keine weiterführenden Erkenntnisse zur Struktur der Komplexe in Lösung.

Die Auswertung der spektroskopischen und röntgenographischen Daten kann nun zur Klärung der ungenügenden chiralen Induktion bei der Katalyse herangezogen werden. Es scheinen zwei Annahmen als Schlussfolgerung aus den Experimenten gerechtfertigt: Einmal stehen zwei Isomere in *syn,syn*-Form miteinander durch eine scheinbare Allylrotation im schnellen Gleichgewicht. Dabei liegt bei Raumtemperatur ein Verhältnis der Isomere von 1:1.3 vor. Hinzu kommt die aus der Struktur des Komplexes und den geringen Unterschieden in den Verschiebungen der entständigen Allylprotonen vermutete ungenügende elektronische Differenzierung der zwei möglichen Angriffspunkte für ein Nucleophil. Ein weiter Hinweis darauf, dass der sterische Anspruch des Liganden kaum Einfluss auf das Substrat nimmt, kann der Tatsache entnommen werden, dass eine planare Anordnung der am Allyl gebundenen Phenylringe zur Konjugation der π -Elektronen erfolgt, während andere Liganden diese Anordnung einschränken (vgl. Abbildung 40).⁷¹

3.1.4 Anwendungsmöglichkeiten

Während die Forschung auf dem Gebiet der asymmetrischen Palladium-katalysierten Allylierung erfolgreich Wege gefunden hat, geeignete Liganden zu finden, um diese Reaktion mit hoher Enantioselektivität durchzuführen, sind konkrete Anwendungsbeispiele für diese Reaktion seltener anzutreffen.⁷⁵

Insbesondere die Herstellung enantiomerenreiner Arzneistoffe kann ein wichtiges Thema für dementsprechende Untersuchungen sein. Die enantioselektive Allylierung von Barbitursäurederivaten ist dafür ein gutes Beispiel. Unter den vielen chiralen Wirkstoffmolekülen, die heute bekannt sind, findet sich auch das kurz als Dobutamin bezeichnete 4-(2-((3-(4-Hydroxyphenyl)-1-methylpropyl)-amino)ethyl)-2-hydroxyphenol (**65**).⁷⁶ Es leitet sich aus dem körpereigenen Botenstoff Dopamin (**66**) ab.

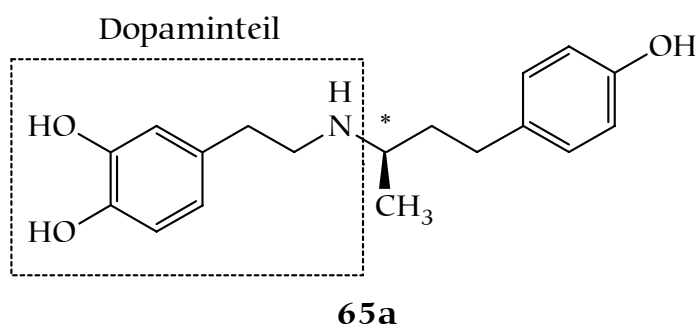
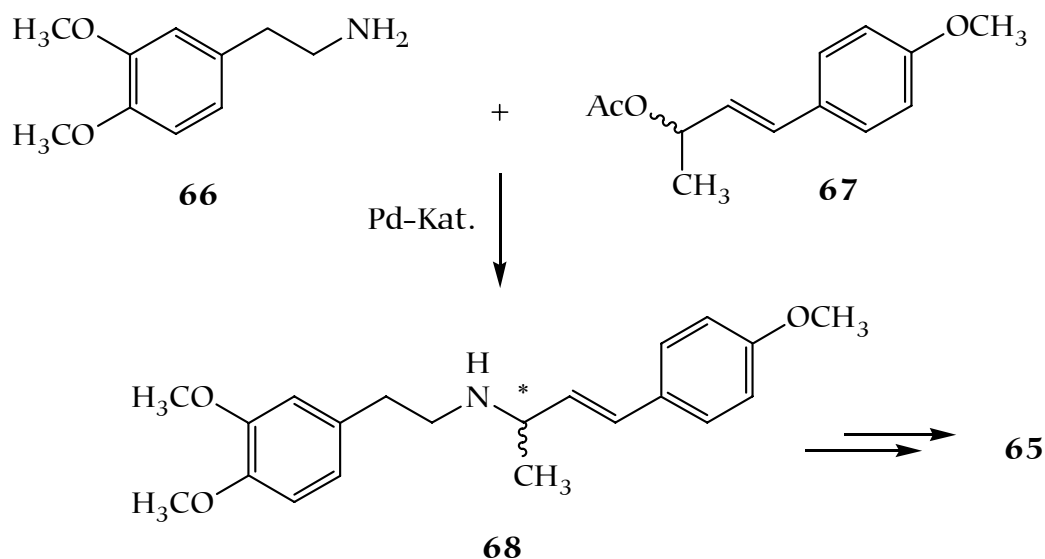


Abbildung 42: Das vom Dopamin abgeleitete Dobutamin **65**, hier in der (R)-(+)-Form **65a**

Wegen der unterschiedlichen Wirkung der Enantiomere des als Herzstimulanz in der Chirurgie racemisch eingesetzten (\pm)-Dobutamins (**65**)^{77,78,79,80} sind insbesondere Synthesen interessant, welche die Substanz enantiomerenrein herstellen.⁸¹ Der bislang beschrittene Syntheseweg benötigt eine Racematspaltung des dreifach methoxygeschützten direkten Vorläufers von **65**.⁸²

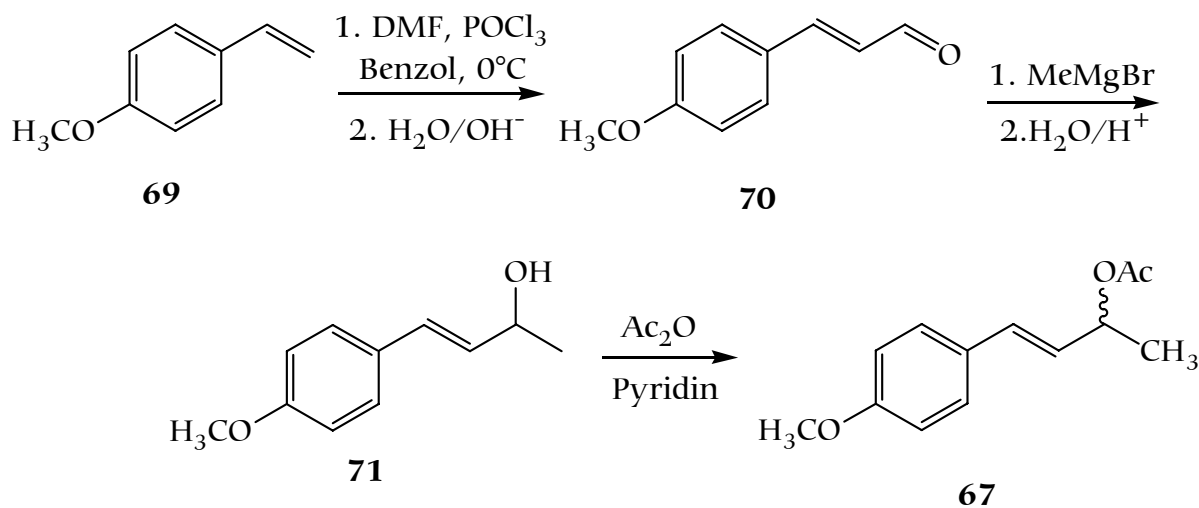
Eine Palladium-katalysierte Allylierungsreaktion wäre in der Lage, ausgehend von geeigneten Substraten chirale Information einzuführen und dabei einen Vorläufer zur weiteren Synthese von enantiomerenreinem (R)-(+)- oder (S)-(-)-Dobutamin zu schaffen. Ein möglicher Syntheseweg ist in Schema 25 dargestellt.



Schema 25: Synthese des Dobutamin-Vorläufers **68** aus Dopamin und dem Allylacetat **67**

Das erhaltene Zwischenprodukt ergäbe nach Hydrierung der Doppelbindung die zur Synthese von Dobutamin bereits erwähnte methylierte Vorstufe.

Um eine grundsätzliche Möglichkeit der Anwendung einer Pd-Katalyse zu testen, wurde das Substrat **67** über eine dreistufige Synthese ausgehend von 4-Methoxystyrol (**69**) nach Schema 26 hergestellt.



Schema 26: Darstellung des Substrates **67**

Das nach Umsetzung mit Phosphoroxychlorid und Dimethylformamid (DMF) nach Hydrolyse erhaltene 3-(4-Methoxyphenyl)propenal (**70**)⁸³ wurde mit Methylmagnesiumbromid zu 3-(4-Methoxyphenyl)-1-methylprop-2-en-1-ol (**71**) alkyliert. Eine Veresterung von **71** mit Essigsäureanhydrid in Pyridin lieferte

das gewünschte Substrat **67** als hygroskopischen, hellroten und bereits bei 36°C schmelzenden Feststoff.

Die Allylierungsreaktion mit **67** und Dopamin (**66**) nach Schema 25 wurde unter Verwendung der Pd-Katalysator-Vorstufe **56** und Triphenylphosphan durchgeführt. Eine Probe die nach 24 Stunden Reaktionszeit entnommen wurde, konnte mit MDC und Methanol als Laufmittel getrennt werden. Das Produkt **67** wurde als zweite Hauptfraktion in Form eines farblosen Öls gesammelt. Das ¹H-NMR-Spektrum entspricht den Erwartungen.

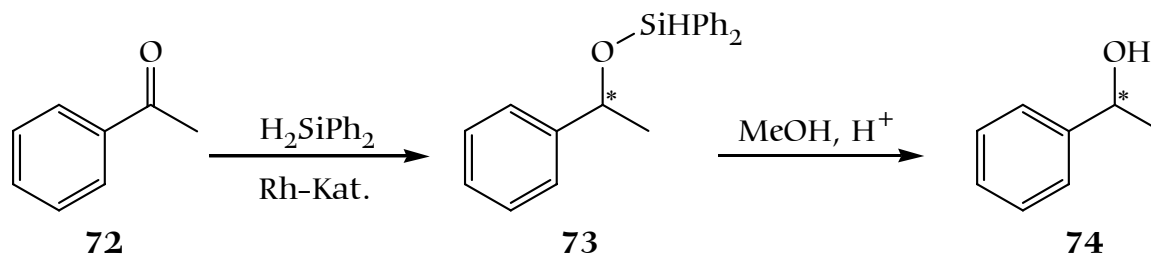
Dadurch konnte gezeigt werden, dass die Pd-katalysierte Allylierung in der Lage ist, eine für die Herstellung von Dobutamin interessante Vorstufe zu erzeugen. Mit geeigneten Liganden wäre die gezielte Herstellung des jeweils gewünschten Enantiomers denkbar.

3.2 Katalytische Hydrierungen

Die in der Rh-katalysierten Hydrierung von α -Acetaminosimtsäure (AAZ) mit molekularem Wasserstoff eingesetzten Liganden **31**, **32**, **33** und **34** erwiesen sich als inaktiv. Da alternative Möglichkeiten zur asymmetrischen Übertragung von Wasserstoff auf entsprechende Substrate existieren, wurden die Liganden in der Hydrosilylierung und Transferhydrierung untersucht. Die Ergebnisse der Experimente sind im Folgenden zusammengestellt.

3.2.1 Rhodium-katalysierte Hydrosilylierung

Die in Schema 27 dargestellte Reaktion von Acetophenon (**72**) mit Diphenylsilan ist ein etabliertes Standardsystem zur Testung von optisch aktiven Liganden.^{84,85} Dabei eignet sich die in Form von $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ eingesetzte Rhodium(I)-Verbindung besonders, um mit den zu untersuchenden Liganden *in situ* einen katalytisch aktiven Komplex zu erzeugen.



Schema 27: Rh-katalysierte Hydrosilylierung von Acetophenon (**72**) mit Diphenylsilan

Während Phosphanliganden wie DIOP (**2**) nur mäßige Erfolge brachten (28 % ee),⁸⁶ konnten insbesondere bei Verwendung zweizähliger *N,N*-Liganden hohe ee-Werte im resultierenden Alkohol erreicht werden. Der Ligand Pybox beispielsweise erreicht in dieser Katalyse etwa 95 % ee bei 94 % Umsatz.^{33,87}

3.2.1.1 Durchführung

Schon aus ökonomischer Sicht ist die Möglichkeit, die Reaktion unter Verwendung des Substrates Acetophenon als Lösungsmittel durchzuführen, ein Vorteil. Die bis zur Aufarbeitung unter Argon als Schutzgas ablaufende Katalyse wurde durch Bildung des aktiven Katalysators aus einer $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ -Ligand-Mischung in Acetophenon (**72**) ($\text{Rh}:\textbf{72}=1:400$) gestartet. Dabei war, während bei Raumtemperatur gerührt wurde, in den meisten Fällen eine Verfärbung der zunächst gelben Lösung nach rot zu bemerken. Nach einer Vorlaufzeit von einer Stunde wurde mit einem Eisbad auf 0°C abgekühlt und eine zu **72** äquimolare Menge Diphenylsilan zugegeben. Die Mischung wurde im auftauenden Eisbad langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 24 Stunden wurde eine Probe entnommen, welche unverändert zur Umsatzbestimmung NMR-spektroskopisch vermessen wurde. Dies ist notwendig, da häufig als Nebenprodukt entstehender Silylenolether nach der Hydrolyse als Acetophenon (**72**) anfällt und die Ausbeutebestimmung verfälschen kann. Nach Hydrolyse mit Methanol und einer katalytischen Menge an p-Toluolsulfonsäure wurde das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand destilliert. Die erhaltenen Proben wurden gaschromatographisch auf ihren Gehalt an (R)- bzw. (S)-1-Phenylethanol hin untersucht. Die Reproduzierbarkeit des Testsystems wurde zunächst unter Verwendung des Liganden (–)-DIOP (**2**) überprüft.

3.2.1.2 Ergebnisse

In folgender Tabelle sind die Ergebnisse der durchgeführten Katalysen zusammengefasst.

Tabelle 5: Ergebnisse der Hydrosilylierung von Acetophenon

Ligand	Temperatur [°C]	Acetophenon [%]	Enol-Gehalt [%]	Umsatz [%]	ee [%]
(-)-DIOP (2)	0-20	< 1	< 1	> 98	31.1 (R)
31	0-20	2	19	79	2.7 (S)
		4	7	89	2.5 (S)
32	0-20	< 1	10	> 89	2.2 (S)
		< 1	7	> 92	2.3 (S)
42	0-20	2	17	81	5.6 (S)
		3	18	79	5.2 (S)
43	0-20	< 1	7	>92	2.5 (S)
	0-20	< 1	7	>92	2.4 (S)
	20-30	< 1	9	>90	1.8 (S)
33	0-20	6	23	71	< 1
		8	26	66	< 1
34	0-20	6	32	62	< 1
44	0-20	5	15	80	< 1
45	0-20	4	34	62	< 1
41	0-20	6	32	62	< 1
46	0-20	8	39	53	< 1
35	0-20	3	14	83	< 1
36	0-20	4	12	82	< 1
37	0-20	7	20	73	< 1
38	0-20	6	31	63	< 1
ohne	0-20	8	27	65	–

Der Versuch mit (–)-DIOP (**2**) (31.1 % ee) bestätigte die korrekte Durchführung der Katalyse und der Enantiomerenbestimmung.

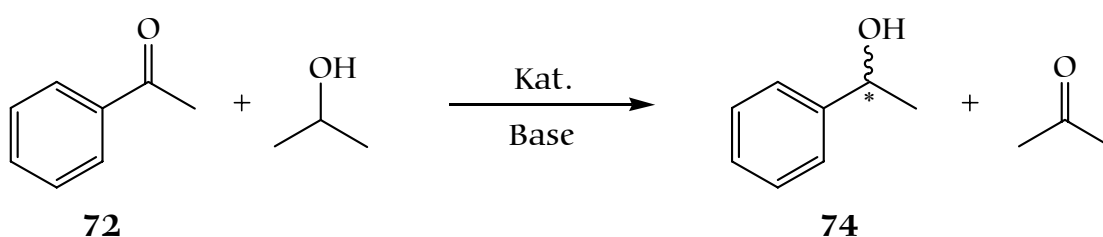
Die bereits im Rahmen der Pd-katalysierten Allylierung gewonnen Ergebnisse wurden in den hier durchgeführten Versuchen in ihrer Grundaussage bestätigt. Lediglich die mit den *P,N*-Liganden auf Glucose- (**31**, **32**) bzw. Galactosebasis (**42**, **43**) durchgeführten Versuche führten zu mehr oder weniger erfolgreichen Ergebnissen. In allen anderen Fällen konnte keine signifikante Abweichung der Daten von dem ohne Liganden durchgeführten Versuch aufgezeigt werden. Insbesondere die dem Pybox verwandten Liganden **35** und **36** enttäuschten. Hier konnte zwar eine vergleichsweise kleine Verbesserung des Umsatzes beobachtet werden und es entstand weniger Nebenprodukt. Ein nennenswerter Enantiomerenüberschuss war aber nicht zu messen.

Der Galactose-Ligand **42** erzielte mit etwas über 5 % ee die insgesamt besten Werte, während bei den übrigen Phosphan-Liganden ein Wert um 2.5 % gemessen wurde. Ein bei leicht erhöhter Temperatur durchgeführter Versuch mit Ligand **43** wies mit 1.8 % ee einen nur etwas kleineren Wert auf.

Bislang waren Versuche, Rhodium(I)-Komplexe mit den Oximether-Liganden zu kristallisieren und deren Struktur zu bestimmen, erfolglos.⁸⁸ Zudem konnten Hinweise gefunden werden, die auf eine Zersetzung des Liganden bei der Komplexierung hindeuten.

3.2.2 Transferhydrierung

Neben der Hydrosilylierung bietet auch die Transferhydrierung eine Möglichkeit, Wasserstoff ohne Verwendung des gasförmigen Elementes auf ein Substrat zu übertragen.^{89,90} Ein geeigneter Wasserstoffdonor ist beispielsweise 2-Propanol. Dieses kann unter Anwesenheit eines Katalysators prochirale Ketone reduzieren und es entsteht der entsprechende Alkohol sowie Aceton. Insbesondere hat sich das System mit Acetophenon (**72**) als prochiralem Keton und 2-Propanol als Wasserstoffüberträger etabliert (Schema 28).

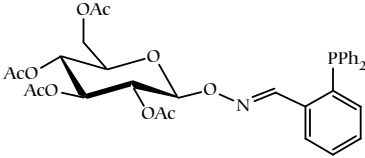
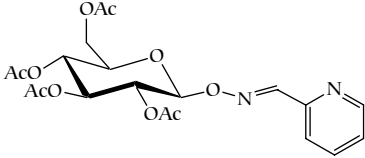


Schema 28: Transferhydrierung von Acetophenon (**72**) mit 2-Propanol

Die meisten der eingesetzten Katalysatoren sind Rhodium-, Iridium- oder Rutheniumkomplexe, in denen der Ligand bereits am Übergangsmetall koordiniert ist. Die Erzeugung der katalytisch aktiven Spezies *in situ* ist zwar weniger gebräuchlich, lässt sich aber mit geeigneten Vorläufern bewerkstelligen. Dazu wird eine Mischung aus Katalysator-Vorstufe und Ligand vor der Zugabe von Acetophenon und Base gerührt, bis sich ein entsprechender Komplex bilden konnte. Der Acetester-geschützte Phosphanligand **32** wurde in mehreren Versuchen bei unterschiedlichen Bedingungen getestet. Eine Katalyse mit dem analogen Pyridinliganden **34** wurde ebenfalls durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Ein erster Versuch mit der aus der Transferhydrierung bekannten Vorstufe $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ lieferte keinen nennenswerten Umsatz. Die Verwendung des Aren-substituierten $[(p\text{-Cymol})\text{RuCl}_2]_2$ dagegen ergab einen kleinen Umsatz (2.9 %) und minimalen ee. Letzterer konnte mit $[(\text{PPh}_3)_3\text{RuCl}_2]$ bei ähnlicher Ausbeute auf ca. 8 % gesteigert werden.

Tabelle 6: Ergebnisse der Transferhydrierung

Ligand	Kat. Vorstufe*	T [°C]	t [h]	Ausbeute [%]	ee [%]
 32	[Rh(COD)Cl] ₂	28	15	< 1	–
	[(p-Cymol)RuCl ₂] ₂	28	15	2.9	0.9 (R)
	[(PPh ₃) ₃ RuCl ₂]	28	15	2.2 2.4	7.4 (S) 8.2 (S)
	[(PPh ₃) ₃ RuCl ₂]	35	170	6.5 6.9	2.0 (S) 1.9 (S)
	[(PPh ₃) ₃ RuCl ₂]	83	3	10.4 9.1	1.2 (R) 0.9 (R)
 34	[(PPh ₃) ₃ RuCl ₂]	28	15	–	–

* **72**/Metall/Ligand/KO^tBu = 200/1/1.1/1

Zur Erhöhung der Ausbeute wurde bei einer Temperatur von 35°C unter verlängerter Reaktionszeit gearbeitet. Tatsächlich stieg der Anteil an hydriertem **74** auf mäßige 7 % an. Allerdings konnte der zuvor erreichte ee-Wert nicht gehalten werden. Eine bei anderen *P,N*-Liganden erfolgreiche Methode, gute Umsätze bei dennoch hohen Enantiomerenüberschüssen zu erreichen, indem bei kurzer Reaktionszeit und hoher Temperatur (>80°C) gearbeitet wurde,⁹¹ lieferte hier ebenso verbesserte Ausbeuten von 9-10 %. Der ee fiel jedoch auf unter 2 %. Eine wichtige Voraussetzung für eine erfolgreiche Transferhydrierung wird in der Anwesenheit einer *NH*-Gruppierung im Liganden gesehen.⁹² Diese wäre in den Liganden durch eine Hydrierung der C=N-Doppelbindung möglich. Ob dadurch höhere Enantiomerenüberschüsse in verbesserter Ausbeute erreicht werden können, wurde nicht getestet.

3.3 Bemerkungen

Die in den Katalyseversuchen gewonnenen Erkenntnisse über die Oximether-Liganden sind ernüchternd aber keineswegs entmutigend. Die Versuche mit den phosphorhaltigen Liganden zeigen, dass der richtige Weg bereits eingeschlagen wurde, das Konzept aber noch nicht am gewünschten Punkt angelangt ist. Insbesondere ergeben sich durch die Vielzahl an Variationsmöglichkeiten auf den „beiden Seiten“ des verbrückenden Oximethers, zwei Hauptaufgaben.

Eine bessere Bindungsfähigkeit kann nach den hier gesammelten Ergebnissen wohl nur durch eine Veränderung der potenziellen Koordinationsstellen in den Liganden erreicht werden. Dazu stünden Carbonylverbindungen mit mehreren Stickstoff- oder Phosphoratomen zur Auswahl.

Die Veränderung von Anzahl und Größe der gebundenen Saccharide kann – durch mehrere Carbonylfunktionen in den Ligandenresten oder Variation des Zuckers (Saccharose, Maltose) – eine Wasserlöslichkeit auch bei den Phosphanen erreichen. Versuche mit zwei- oder dreifach formylierten Triphenylphosphanen ergaben leider bisher stets große Anteile an oxidierten Spezies.

Letztlich muss es das Ziel sein, die erhaltenen Liganden in Katalysen für wässrige oder zweiphasige Systeme einzubinden. Die erhaltenen Befunde in den hier durchgeführten Katalysen zeigen zumindest, dass eine katalytische Aktivität bei einigen Liganden vorhanden ist. Dies lässt erwarten, dass das Konzept auf wässrige Katalysesysteme übertragen werden kann.

4. Experimenteller Teil

4.1 Allgemeines

Falls nicht anders gekennzeichnet, sind die verwendeten Edukte käuflich erworben und entsprechen dem Qualitätsstandard „zur Synthese“. Feste Edukte kamen in der Regel ohne vorhergehende Reinigung zum Einsatz, während Flüssigkeiten zunächst destilliert wurden.

Lösungsmittel, welche im Text als absolut (abs.) bezeichnet werden, wurden vor ihrem Einsatz gemäß folgender Tabelle durch mehrtägiges Rückflusskochen in Umlaufapparaturen getrocknet und mit Stickstoff gesättigt:⁹³

Lösungsmittel	Vortrocknung	Trocknungsmittel
Tetrahydrofuran (THF)	-	Kalium
Diethylether (Et ₂ O)	KOH	Na/K-Legierung
Methylenchlorid (CH ₂ Cl ₂)	CaCl ₂	P ₂ O ₅ (Sicapent®)
Chloroform (CHCl ₃)	CaCl ₂	P ₂ O ₅ (Sicapent®)
Petrolether 40/60	CaCl ₂	Na/K-Legierung
n-Pentan	CaCl ₂	Na/K-Legierung
Toluol	-	Natrium
Methanol	-	Mg-Gries
Benzol	-	Kalium

Wasser wurde durch mehrstündiges Durchleiten von Stickstoff über eine Gaseinleitungsfritte von Sauerstoff befreit. Pyridin kam nach Destillation unter N₂-Atmosphäre zum Einsatz und wurde über Molekularsieb (4 Å) aufbewahrt. Bei Arbeiten unter Schutzgas wurde als Inertgas getrockneter und nachgereinigter Stickstoff verwendet.

Für die beschriebenen Säulenchromatographien kam Kieselgel 60 der Fa. MERCK (63–200 µm) zum Einsatz, welches für luftempfindliche Substanzen im Hochvakuum bei 150°C mehrtägig getrocknet und Stickstoff-gesättigt wurde. Bei Dünnschichtchromatographien (DC) wurden mit Kieselgel 60 beschichtete Alufolien der Fa. MERCK verwendet.

Die Vakuumangaben für Ölpumpen und die Hg-Diffusionspumpe entsprechen folgenden Druckwerten:

Ölpumpenvakuum (ÖV):	0.5–2 Torr
Hochvakuum (HV):	0.0001–0.001 Torr
Wasserstrahlpumpe (WV):	10–15 Torr

Bei der Mitteldruckchromatographie (MDC) wurden *Lobar*[®]-Fertigsäulen der Fa. MERCK (*LiChroprep*[®] Si 60, 63–125 µm, Größe C und B) verwendet. Die Auftragung der Probenlösungen und des Eluens erfolgte durch Einpumpen mit Hilfe einer Kurzhub-Kolbenpumpe *Duramat* der Fa. CfG bei einem Druck von 2–4 kp/cm². Zur Detektion kam ein UV-Detektor der Fa. PERKIN ELMER (*LC-15*) zum Einsatz.

Für die Kugelrohrdestillationen stand ein Gerät des Typs *GKR-50* der Fa. BÜCHI zur Verfügung.

4.2 Analytik

Schmelzpunkte:

Die Schmelzpunkte wurden in offenen Kapillarröhrchen mit Hilfe eines BÜCHI *SMP 20* bestimmt und sind unkorrigiert.

Kernresonanzspektroskopie (NMR):

Alle Messungen wurden mit deuterierten Lösungsmitteln der Fa. ALDRICH bzw. DEUTERO GMBH durchgeführt.

^1H -NMR-Messungen erfolgten mit den Geräten *AC 250* und *ARX 400* der Fa. BRUKER. Als interner Standard diente das Solvens selbst.

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -, $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren sowie allen zweidimensionalen NMR-Spektren wurden mit dem Gerät *ARX 400* der Fa. BRUKER erstellt. Bei der $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektroskopie diente 85%ige H_3PO_4 als externer Standard.

Chemische Verschiebungen sind in Einheiten der δ -Skala berechnet und wie folgt angegeben: Chemische Verschiebung [ppm] (Multiplizität, Anzahl der Atome, Kopplungskonstante $^{\text{Abstand}}J_{\text{Proton,Partner}}$ [Hz], Zuordnung). Abkürzungen der Multiplizitäten: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett. Bei der Zuordnung wurden entweder die in den nebenstehenden Formelzeichnungen angegebenen Indizes verwendet oder das Proton wurde durch die Abkürzung gluc., galac. bzw. Ar-H den Wasserstoffatomen am Pyranoserest (Glucose, Galactose) bzw. am Aromaten zugeordnet.

Alle Spektren wurden mit der NMR-Software 1D WINNMR der Fa. BRUKER bearbeitet und analysiert. Bei Spektren, welche nicht nach erster Ordnung ausgewertet werden konnten, wurden, wo vermerkt, chemische Verschiebungen und Kopplungskonstanten mittels Simulation bestimmt. Dabei kam die Software WINDAISY (Version 4.05) der Fa. BRUKER zum Einsatz.

Polarimetrie:

Verwendet wurde ein PERKIN-ELMER Polarimeter 241. Die Angabe des Drehwertes ist auf die in Klammern angegebene Konzentration bezogen. Die verwendeten Lösungsmittel waren speziell gereinigt (Uvasole® der Fa. MERCK).

Massenspektroskopie:

Die Massenspektren wurden an dem Gerät FINNIGAN MAT 95 aufgenommen. Die Intensitäten in Klammern sind relativ zum stärksten Signal angegeben.

Röntgenstrukturanalysen:

Die röntgenographischen Untersuchungen wurden in der Zentralen Analytik der Universität Regensburg von Herrn Dr. M. ZABEL durchgeführt. Die verwendeten Geräte und Programme zur Auswertung sind im Anhang genannt.

Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC):

Die Daten zur HPLC können dem experimentellen Teil an entsprechender Stelle entnommen werden. Die Durchführung erfolgte in der Zentralen Analytik der Universität Regensburg durch Herrn Dr. R. VASOLD.

Gaschromatographie (GC):

Die gaschromatographischen Messungen der Hydrosilylierung wurden in der Zentralen Analytik der Universität Regensburg von Herrn Dr. E. EIBLER durchgeführt. Die Messungen der Transferhydrierungen erfolgten durch Frau F. Henning.

4.3 Synthese der Ligandenbausteine

4.3.1 α -D-Acetobromglucose (**15**)²⁶

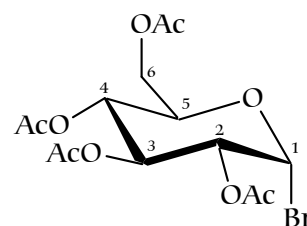
In einem 1-l-Rundkolben werden 350 ml Pyridin vorgelegt und auf ca. 0°C abgekühlt. Nach Zugabe von 50 g D-(+)-Glucose-Monohydrat (250 mmol) werden 250 ml Essigsäureanhydrid zügig zugetropft, ohne dass sich die Lösung zu stark erwärmt. Sobald sich die Glucose vollständig gelöst hat, ersetzt man das Eisbad durch ein Wasserbad und lässt bei Raumtemperatur über Nacht rühren. Am nächsten Tag wird zunächst das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen, die verbleibende ölige Mischung dreimal mit jeweils ca. 300 ml Toluol versetzt und das Lösungsmittel bei reduziertem Druck abdestilliert, um Pyridin sowie entstandene Essigsäure vollständig zu entfernen. Der nach längerem Trocknen am ÖV vorliegende Feststoff wird daraufhin mit 280 ml 33%iger HBr in Eisessig versetzt und 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Die entstandene dunkelbraune Reaktionsmischung wird mit 500 ml Chloroform versetzt, in einen Scheidetrichter überführt und nacheinander mit 200 ml Wasser (2x), 400 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 100 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und der entstandene Feststoff aus ca. 500 ml Ether umkristallisiert.

$C_{14}H_{19}BrO_9$ (411.21)

Ausbeute: 81.5 g (198 mmol, 78%)

Eigenschaften: kristalliner, weißer Feststoff

Schmp.: 89-91°C



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃):

2.04 (s, 3H, CH₃), 2.05 (s, 3H, CH₃), 2.10 (s, 3H, CH₃), 2.11 (s, 3H, CH₃), 4.13 (dd, 1H, ²J_{6a,6b}=12.3, ³J_{6a,5}=2.0, H^{6a}), 4.29 (ddd, 1H, ³J_{5,4}=9.9, ³J_{5,6b}=4.1, H⁵), 4.33 (dd, 1H, H^{6b}), 4.84 (dd, 1H, ³J_{2,3}=10.0, ³J_{2,1}=4.1, H²), 5.16 (dd, 1H, ³J_{3,4}=9.5, H³), 5.56 (dd, 1H, H⁴), 6.61 (d, 1H, H¹)

4.3.2 *O*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-*N*-hydroxysuccinimid (**16**)²⁸

In einem 2-l-Rundkolben mit Stickstoffhahn und Zirkulus werden 78.24 g *N*-Hydroxysuccinimid (680 mmol), 55.91 g α -D-Acetobromglucose (**15**) (135 mmol) und 46.16 g Tetra-*N*-butylammoniumhydrogensulfat (135 mmol) vorgelegt. Die Mischung wird mit 600 ml Methylenchlorid sowie 600 ml 1 molarer wässriger Natriumcarbonat-Lösung versetzt, woraufhin Gasentwicklung eintritt. Bei Raumtemperatur wird die zweiphasige Mischung bis zum nächsten Tag kräftig gerührt. Im Anschluss werden noch weitere 600 ml CH₂Cl₂ zugegeben. Dann wird die Lösung in einen 2-l-Scheidetrichter überführt. Nach Abtrennen der wässrigen Phase wird die organische Phase dreimal mit ca. 200 ml H₂O sowie einmal mit 200 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet. Der nach Entfernen des Lösungsmittels verbleibende Feststoff wird aus ca. 500 ml Diethylether/Methylenchlorid (1:4) umkristallisiert.

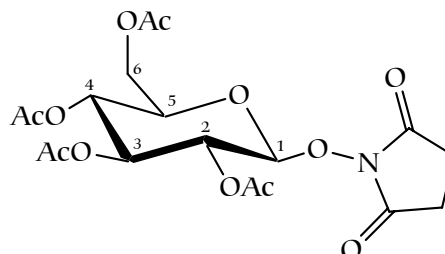
C₁₈H₂₃NO₁₂ (445.37)

Ausbeute: 34.0 g (76.3 mmol, 57 %)

Eigenschaften: kristallines, weißes Pulver

Schmp.: 182-184°C

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -42$ (c 1, CHCl₃)



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃):

2.03 (s, 6H, CH₃), 2.08 (s, 3H, CH₃), 2.13 (s, 3H, CH₃), 2.74 (s, 4H, CH₂), 3.68-3.83 (m, 1H, H⁵), 4.15 (dd, 1H, ²*J*_{6a,6b} = 12.4, ³*J*_{6a,5} = 3.0, H^{6a}), 4.30 (dd, 1H, ³*J*_{6b,5} = 4.8, H^{6b}), 5.01-5.12 (m, 1H, H_{gluc.}), 5.15-5.33 (m, 3H, H_{gluc.})

4.3.3 O-β-D-Glucopyranosylhydroxylamin (**18**)

In einem 500-ml-Rundkolben werden 10.0 g **16** (22.5 mmol) in ca. 400 ml Methanol suspendiert und mit 7.6 ml Hydrazinhydrat (157 mmol) versetzt. Man rührt bei Raumtemperatur 48 Stunden, wobei sich zunächst eine klare Lösung bildet, aus welcher allmählich die Reaktionsprodukte ausfallen. Nach beendeter Reaktionszeit wird auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt, bis eine klare Lösung entsteht. Diese wird daraufhin im Kühlschrank bei 4°C ca. 4 h stehen gelassen und das ausgefallene Bernsteinsäuredihydrazid (**17**) abgesaugt. Um sicherzugehen, dabei kein Produkt mitausgefällt zu haben, kontrolliert man den Feststoff mittels ¹H-NMR (D₂O) auf eventuell vorhandenes **18**, welches wie zuvor beschrieben durch Kristallisation des Hydrazides aus Methanol abzutrennen wäre.

Aus der Mutterlauge fällt nach 24 h bei –18°C das Produkt als feines, weißes Pulver aus. Es ist im Normalfall zur Weiterverarbeitung ausreichend sauber. Soll eine weitere Reinigung erfolgen, so ist dies über eine Extraktion in einer Soxhlet-Apparatur möglich. Dazu wird das von Verunreinigungen zu trennende Produkt in eine Extraktionshülse überführt und 24 bis 48 h mit Methanol extrahiert. Das in der Hülse verbleibende Produkt ist – bei ausreichender Extraktionsdauer – nach Trocknung analysenrein.

C₆H₁₃NO₆ (195.17)

Ausbeute: 2.53 g (13.0 mmol, 58 %)

Eigenschaften: kristallines, weißes Pulver

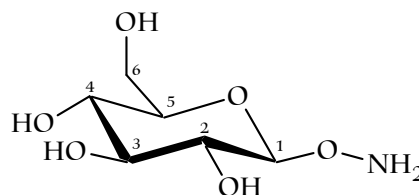
Schmp.: 182°C

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -40.0$ (c 3, H₂O)

¹H-NMR (250 MHz, D₂O):

3.17 (dd, 1H, $J_{2,3}=9.4$, $J_{2,1}=8.3$, H²)*, 3.26 (dd, 1H, $J_{4,5}=9.9$, $J_{4,3}=9.1$, H⁴)*, 3.35 (ddd, 1H, $J_{5,6b}=6.0$, $J_{5,6a}=2.3$, H⁵)*, 3.38 (dd, 1H, H³)*, 3.61 (dd, 1H, $J_{6b,6a}=12.3$, H^{6b})*, 3.81 (dd, 1H, H^{6a})*, 4.44 (d, 1H, H¹)*

*genaue Werte nach Simulation angepasst



Elementaranalyse:

berechnet:	C 36.92 %	H 6.17 %	N 7.18 %
gefunden:	C 36.86 %	H 6.94 %	N 7.38 %

MS (ESI, MeOH+1 % AcOH): $m/z=196.2$ (MH^+ , 100)

4.3.4 *O*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-*N*-hydroxysuccinimid (**20**)²⁸

Die Darstellung erfolgt analog 4.3.2 mit 25 g käuflich erworbener α -D-Bromgalactose (**19**) (80 mmol), 27 g Tetra-*N*-butylammoniumhydrogensulfat (80 mmol) und 23 g *N*-Hydroxysuccinimid (199 mmol) in einer Mischung aus 340 ml CH_2Cl_2 und 340 ml 1 molarer wässriger Na_2CO_3 -Lösung. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie über eine große mit Kieselgel belegte Säule (Eluens: Ethylacetat/*n*-Hexan 1:2) gereinigt.

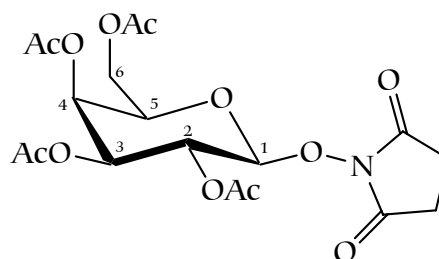
$C_{18}H_{23}NO_{12}$ (445.37)

Ausbeute: 22.4 g (50.3 mmol, 63 %)

Eigenschaften: kristallines, weißes Pulver

Schmp.: 160-164°C

$[\alpha]_D^{25} = -29.0$ (c 1, CH_2Cl_2)



¹H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$):

2.00 (s, 3H, CH_3), 2.02 (s, 3H, CH_3), 2.14 (s, 3H, CH_3), 2.17 (s, 3H, CH_3), 2.74 (s, 4H, CH_2), 3.90 (ddd, 1H, $^3J_{5,6b}=7.5$, $^3J_{5,6a}=6.2$, $^3J_{5,4}=1.2$, H^5), 4.13 (dd, 1H, $^2J_{6b,6a}=11.2$, H^{6b}), 4.24 (dd, 1H, H^{6a}), 4.91 (d, 1H, $^3J_{1,2}=8.1$, H^1), 5.07 (dd, 1H, $^3J_{3,2}=10.3$, $^3J_{3,4}=3.4$, H^3), 5.397 (dd, 1H, H^4), 5.402 (dd, 1H, H^2)

4.3.5 O-β-D-Galactopyranosylhydroxylamin (21)

Die Darstellung erfolgt analog 4.3.3 mit 10 g **20** (22.5 mmol).

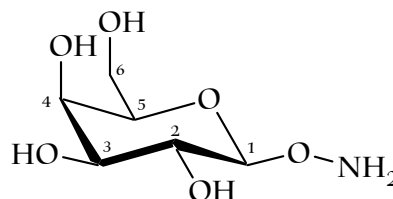
$\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NO}_6$ (195.17)

Ausbeute: 3.06 g (15.7 mmol, 70 %)

Eigenschaften: kristallines, weißes Pulver

Schmp.: 156°C

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +68.0^\circ$ (c 3, H_2O)



^1H -NMR (250 MHz, D_2O):

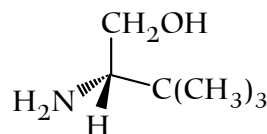
3.44 (dd, 1H, $^3J_{2,3}=9.9$, $^3J_{2,1}=8.0$, H^2), 3.56 (dd, 1H, $^3J_{3,4}=3.4$, H^3), 3.60 (ddd, 1H, $^3J_{5,6b}=7.9$, $^3J_{5,6a}=4.0$, $^3J_{5,4}=0.9$, H^5), 3.65 (dd, 1H, $^2J_{6a,6b}=11.3$, H^{6a}), 3.71 (dd, 1H, H^{6b}), 3.81 (dd, 1H, H^4), 4.41 (d, 1H, H^1)

4.3.6 (S)-(-)-2-Amino-3,3-dimethylbutan-1-ol (L-*tert*-Leucinol) (**49b**)

In einem 100-ml-Rundkolben werden unter Stickstoffatmosphäre Lithium-aluminiumhydrid-Pellets (10 g, 0.26 mol) in 100 ml abs. THF durch kräftiges Rühren mit einem Zirkulus über Nacht suspendiert. Am nächsten Tag wird auf -30°C abgekühlt und 10.0 g L-*tert*-Leucin (**50**) (76 mmol) werden portionsweise mit einem Spatel zugegeben. Nach Beendigung der Zugabe wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt und schließlich 12 h unter Rückfluss gekocht. Die auf -40°C abgekühlte Lösung wird dann tropfenweise mit 12 ml H_2O und 12 ml 0.1 molarer NaOH versetzt. Sobald die Gasentwicklung zum Erliegen kommt, wird über Celite abfiltriert und mit Diethylether sowie Chloroform gut nachgewaschen. Nach Trocknung über Na_2SO_4 werden die Lösungsmittel abgezogen und der verbleibende ölige Rest wird bei -18°C kristallisiert. Erneutes Umkristallisieren aus n-Hexan liefert das Produkt als farblose Kristalle.

C₆H₁₅NO (117.19)**Ausbeute:** 8.34 g (71.2 mmol, 94 %)**Eigenschaften:** farblose Nadeln

Schmp.: 32°C

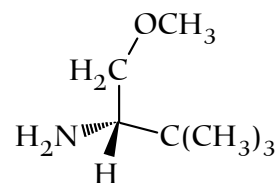
 $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -38$ (c 1.5, EtOH)**¹H-NMR** (250 MHz, CDCl₃):0.88 (s, 9H, CH₃), 1.44–2.11 (s breit, 2H, NH₂), 2.49 (dd, 1H, ³J_{CH,CH2a}=10.1,²J_{CH,CH2b}=3.9, CH), 3.19 (dd, 1H, ³J_{CH2a,CH2b}=10.3, CH₂^a), 3.69 (dd, 1H, CH₂^b)

4.3.7 (S)-(-)-2-Amino-3,3-dimethyl-1-methoxybutan (L-*tert*-Leucinylmethylether) (**49c**)³⁷

In einer Fritte werden unter N₂-Schutz 1.128 g Natriumhydrid-Dispersion (60%ig $\hat{=}$ 0.677 g NaH, 28.2 mmol) eingewogen, nacheinander mit abs. Petrol-ether 40/60, abs. Toluol und abs. Petrolether 40/60 gewaschen, anschließend im ÖV getrocknet und vollständig in einen 500-ml-Rundkolben überführt. Über einen Tropftrichter werden zunächst 50 ml abs. THF zugegeben. Zu dieser Suspension werden 3.3 g **49b** (28.2 mmol), gelöst in 50 ml THF langsam zugetropft, und es wird über Nacht gerührt. Nach Abkühlen auf 0°C werden 1.75 ml Methyljodid (28.2 mmol) in 10 ml abs. THF tropfenweise zugegeben und die Mischung wird 15 min gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Lösung in ein Becherglas auf 10 g Eis geschüttet und anschließend in einen Scheidetrichter überführt, dreimal mit 25 ml n-Hexan ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet. Abziehen des Lösungsmittels und Destillation des Rohproduktes im WV liefern als Hauptfraktion bei ca. 52°C das Produkt als farblose Flüssigkeit.

C₇H₁₇NO (131.22)**Ausbeute:** 2.48 g (18.9 mmol, 44 %)**Eigenschaften:** farblose Flüssigkeit

Sdp.: 52°C (15 Torr)

 $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -26$ (c 1.5, CHCl₃)**¹H-NMR** (250 MHz, CDCl₃):

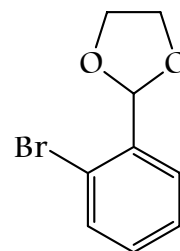
0.90 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.25–1.38 (s breit, 2H, NH₂), 2.68 (dd, 1H, ³J_{CH,CH2a}=9.4, ²J_{CH,CH2b}=2.8, CH), 3.10 (dd, 1H, ³J_{CH2a,CH2b}=9.0, CH₂^a), 3.34 (s, 3H, OCH₃), 3.51 (dd, 1H, CH₂^b)

4.3.8 2-(2-Bromphenyl)-1,3-dioxolan (29)¹¹

In einem Wasserabscheider werden zu einer Lösung von 0.2 g p-Toluolsulfonsäuremonohydrat in 300 ml Toluol 42 ml Ethylenglykol (0.76 mol) sowie 50 ml 2-Brombenzaldehyd (0.41 mol) gegeben. Nach 16 h Rückflussskochen bei 130°C sind ca. 7.5 ml H₂O abgeschieden, woraufhin noch 5 h auf 155°C erhitzt wird, um überschüssiges Ethylenglykol abzuscheiden (ca. 21 ml). Nachdem die Mischung auf Raumtemperatur abgekühlt ist, wird sie in einen Scheidetrichter überführt und mit 100 ml 1%iger Na₂CO₃-Lösung ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wird zweimal mit je 100 ml Toluol gewaschen und die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet. Im Anschluss an das Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt im HV fraktionierend destilliert, wobei das Produkt bei 65°C übergeht.

C₉H₉BrO₂ (229.11)**Ausbeute:** 87.3 g (381 mmol, 93 %)**Eigenschaften:** farblose Flüssigkeit

Sdp.: 65°C/0.001 Torr

**¹H-NMR** (250 MHz, CDCl₃):

4.00–4.22 (m, 4H, CH₂), 6.10 (s, 1H, CH), 7.17–7.27 (m, 1H, Ar-H), 7.30–7.39 (m, 1H, Ar-H), 7.54–7.63 (m, 2H, Ar-H)

4.3.9 2-(2-(Diphenylphosphanyl)phenyl)-1,3-dioxolan (**30**)¹¹

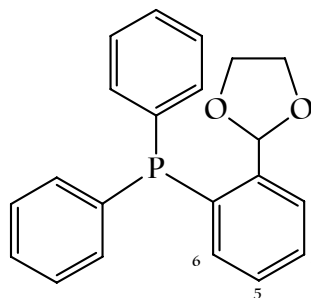
In einem 1-l-Dreihalskolben mit aufgesetztem Rückflusskühler und Tropftrichter werden unter N₂-Schutz 9.84 g Magnesium (405 mmol) mit wenig abs. THF überschichtet. Zu dieser Mischung wird zunächst eine kleine Menge einer Lösung von 87.3 g **29** (381 mmol) in 200 ml abs. THF getropft und der Kolben lokal erwärmt, bis die Reaktion startet. Daraufhin wird **29** so schnell weiter zugetropft, dass die entstehende Reaktionswärme das Lösungsmittel am Sieden hält. Sobald die Reaktion nach vollständiger Zugabe zum Erliegen kommt, wird noch 1 h unter Rückfluss gekocht. Im Anschluss werden 75 ml frisch destilliertes Chlordiphenylphosphan (405 mmol) in 200 ml abs. THF bei –10°C langsam zugetropft. Ist dies geschehen, wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Die Hydrolyse erfolgt bei –10°C mit 500 ml gesättigter NH₄Cl-Lösung. Die organische Phase wird nach Überführen der Mischung in einen Scheidetrichter abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 300 ml Diethylether ausgeschüttelt. Im Anschluss an die Trocknung der vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ wird zweimal über eine breite mit SiO₂ belegte Fritte filtriert und der nach Abziehen des Lösungsmittels entstandene ölige Rest aus Methanol umkristallisiert.

C₂₁H₁₉O₂P (334.35)

Ausbeute: 43.75 g (130 mmol, 34 %)

Eigenschaften: käsiger, blassgelber Feststoff

Schmp.: 90–92°C



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

3.91–4.13 (m, 4H, CH₂), 6.43 (d, 1H, ⁴J_{CH,P}=5.0, CH), 6.96 (dddd, 1H, ³J_{6,5}=7.7, ³J_{6,P}=4.5, ⁴J_{6,4}=1.35, ⁵J_{6,3}=0.5, H⁶), 7.23–7.35 (m, 11H, Ar-H incl. H⁵), 7.40, (dddd, 1H, ³J_{4,3}=7.7, ³J_{4,5}=7.4, ⁵J_{4,P}=0.4, H⁴), 7.69 (dddd, 1H, ³J_{3,4}=7.8, ⁴J_{3,P}=4.0, ⁴J_{3,5}=1.5, H³)

³¹P{¹H}-NMR (162 MHz, CDCl₃):

–15.74 (s)

4.3.10 2-Diphenylphosphanylbenzaldehyd (**22**)¹¹

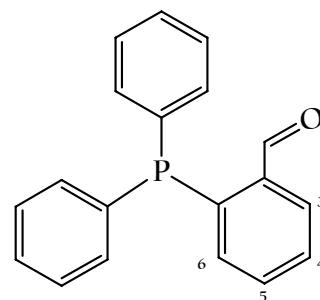
In 800 ml abs. Aceton werden 43.75 g **30** (130 mmol) und 2 g p-Toluolsulfonsäuremonohydrat gelöst und 24 h zum Sieden unter Rückfluss erhitzt. Nachdem sich die Mischung auf Raumtemperatur abgekühlt hat, werden 200 ml H₂O zugegeben. Am Rotationsverdampfer wird bei 60°C (250 Torr) so lange Lösungsmittel abgezogen, bis das Rohprodukt als feiner, gelber Niederschlag ausfällt, woraufhin abfiltriert und mit H₂O gewaschen wird. Ist das entstandene Produkt nicht ausreichend sauber, erfolgt eine Umkristallisation aus abs. Methanol. Dabei ist darauf zu achten, dass keine Säurespuren vorhanden sind. Sonst ist die Ausbildung eines Acetals durch Reaktion des Lösungsmittels mit dem Produkt nicht auszuschließen.

C₁₉H₁₅OP (290.30)

Ausbeute: 33.6 g (116 mmol, 86 %)

Eigenschaften: gelbe Kristalle

Schmp.: 114-116°C



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

6.97 (ddd, 1H, ³J_{6,5}=7.1, ³J_{6,P}=4.7, ⁴J_{6,4}=2.0, H⁶), 7.25-7.38 (m, 10 H, Ar-H), 7.44-7.52 (m, 2H, H^{4,5}), 7.98 (ddd, 1H, ³J_{3,4}=6.1, ⁴J_{3,P}=3.6, ⁴J_{3,5}=2.4, H³), 10.50 (d, 1H, ⁴J_{CHO,P}=5.4, CHO)

³¹P{¹H}-NMR (162 MHz, CDCl₃):

-11.03 (s)

4.4 Synthese der Glucopyranosyl-Liganden

4.4.1 O-(β -D-Glucopyranosyl)-2-diphenylphosphanylbenzaldoxim (**31**)

Zu einer Lösung von 195 mg **18** (1 mmol) und 290 mg **22** (1 mmol) in 20 ml H₂O und 20 ml THF wird 1 ml 0.1 molare HCl gegeben und die Mischung 24 h gerührt. Nach Entfernen der Lösungsmittel wird der entstandene Feststoff in 50 ml CH₂Cl₂ aufgenommen, zweimal mit je 20 ml Wasser und 10 ml gesättigter NaCl-Lösung im Scheidetrichter gewaschen und die organische Phase über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhält man das Rohprodukt in nahezu quantitativer Ausbeute. Die Reinigung erfolgt mittels MDC an einer mit SiO₂ befüllten Fertigsäule mit Methanol/CH₂Cl₂ (1:12). Nach Entfernen der Lösungsmittel wird nochmals mit wenig CH₂Cl₂ versetzt und erneut getrocknet, um ein Erstarren des sonst öligen Produktes zu beschleunigen.

C₂₅H₂₆NO₆P (467.46)

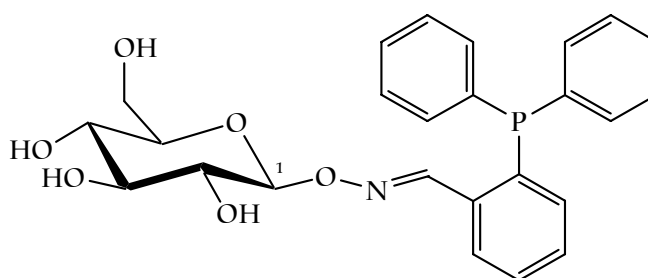
Ausbeute: 444 mg

(0.95 mmol, 95 %)

Eigenschaften: weißer Feststoff

Schmp.: 145°C

$[\alpha]_D^{25} = -1.8$ (c 3, CH₂Cl₂)



¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

3.05–3.25 (m, 4H, H_{gluc.}), 3.40–3.48 (m, 1H, H_{gluc.}), 3.57–3.65 (m, 1H, H_{gluc.}), 4.44–4.50 (m, 1H, CH₂-OH), 4.83 (d, 1H, ³J_{1,2}=8.3, H¹), 4.97 (d, 1H, ³J=5.0, OH), 5.06 (d, 1H, ³J=4.8, OH), 5.32 (d, 1H, ³J=5.2, OH), 6.81–6.86 (m, 1H, Ar-H), 7.15–7.22 (m, 4H, Ar-H), 7.38–7.44 (m, 7H, Ar-H), 7.44–7.49 (m, 1H, Ar-H), 7.85–7.89 (m, 1H, Ar-H), 8.74 (d, 1H, ⁴J_{CH=N,P}=4.4, CH=N)

³¹P{¹H}-NMR (162 MHz, CDCl₃):

–14.98 (s)

Elementaranalyse:

berechnet:	C 64.24 %	H 5.61 %	N 3.00 %
gefunden:	C 64.01 %	H 5.82 %	N 2.81 %

MS (FAB): m/z =288.2 (100), 468.5 (MH^+ , 49)

4.4.2 O-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-2-diphenylphosphanylbenzaldoxim (32):

Methode A

In 2 ml abs. Pyridin werden 200 mg **31** (0.43 mmol) gelöst und 190 μ l Essigsäureanhydrid (206 mg, 2 mmol) zupipettiert. Die Mischung wird 16 h bei 60°C gerührt und nach Abkühlen auf 50 ml Eiswasser gegossen. Daraufhin werden 10 ml einer 20%igen wässrigen HCl zugegeben und die Mischung wird in einen Scheidetrichter überführt. Nach dreimaliger Extraktion mit je 20 ml CH_2Cl_2 werden die vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel wird abgezogen. Nach Umkristallisation aus Ethylacetat/n-Hexan konnten analysenreine, farblose Kristalle für die Röntgenstrukturanalyse erhalten werden.

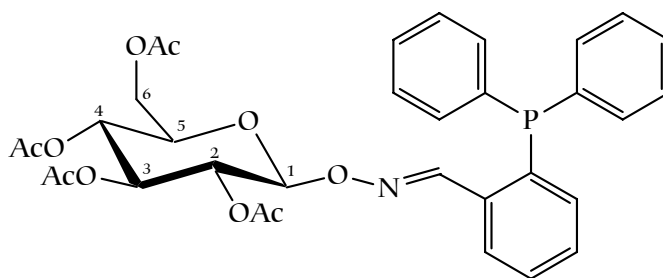
C₃₃H₃₄NO₁₀P (635.61)

Ausbeute: 243 mg
(0.38 mmol, 98 %)

Eigenschaften: farblose Kristalle

Schmp.: 77°C

$[\alpha]_D^{25} = -17.3$ (c 3, CH_2Cl_2)



¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$):

1.97 (s, 3H, CH_3), 2.01 (s, 3H, CH_3), 2.03 (s, 3H, CH_3), 2.07 (s, 3H, CH_3), 3.74 (ddd, 1H, $^3J_{5,4}=9.9$, $^3J_{5,6a}=4.2$, $^3J_{5,6b}=2.2$, H^5), 4.08 (dd, 1H, $J_{6b,6a}=12.4$, H^{6b}), 4.30 (dd, 1H, H^{6a}), 5.10-5.27 (m, 4H, H^{1-4}), 6.90-6.95 (m, 1H, Ar-H), 7.19-7.25 (m, 4H, Ar-H), 7.27-7.40 (m, 8H, Ar-H), 7.83-7.88 (m, 1H, Ar-H), 8.83 (d, 1H, $^4J_{CH=N,P}=4.4$, $CH=N$)

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR (162 MHz, CDCl_3):

−13.94 (s)

Elementaranalyse:

berechnet: C 62.36 % H 5.39 % N 2.20 %

gefunden: C 62.10 % H 5.62 % N 2.09 %

MS (CI-MS): m/z =288.2 (100), 366.3 (12), 636.3 (MH^+ , 3)

4.4.3 O-(β-D-Glucopyranosyl)pyridin-2-carbaldoxim (33):

Methode B

In 10 ml abs. H_2O werden 195 mg **18** (1 mmol) und 96 μl Pyridin-2-carbaldehyd (107 mg, 1 mmol) gelöst. Die Mischung wird nach Zugabe von 1 ml 0.1 molarer HCl 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels am ÖV wird das Rohprodukt in wenig Methanol aufgenommen und mittels MDC mit Methanol/Ethylacetat (3:7) gereinigt.

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_6\text{N}_2$ (284.27)

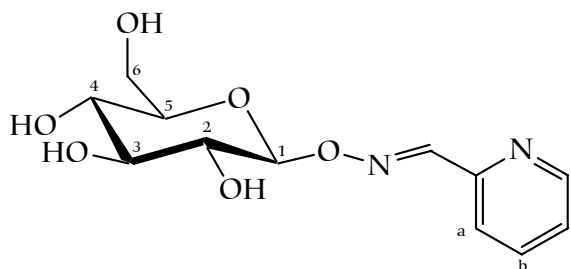
Ausbeute: 262 mg (0.92 mmol, 92 %)

Eigenschaften: weißes,

hygroskopisches Pulver

Schmp.: 76°C

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -16.3$ (c 2, MeOH)



^1H -NMR (250 MHz, D_2O):

3.30–3.43 (m, 1H, $\text{H}_{\text{gluc.}}$), 3.44–3.55 (m, 3H, $\text{H}_{\text{gluc.}}$), 3.63 (dd, 1H, $^2J_{6a,6b}=12.3$, $^3J_{6a,5}=5.8$, H^{6a}), 3.82 (dd, 1H, $^3J_{6b,5}=2.14$, H^{6b}), 5.07–5.12 (m, 1H, H^1), 7.39 (ddd, 1H, $^3J_{c,b}=7.6$, $^3J_{c,d}=5.0$, $^4J_{c,a}=1.3$, H^c), 7.68 (ddd, 1H, $^3J_{a,b}=7.9$, $^5J_{a,d}=0.9$, H^a), 7.81 (ddd, 1H, $^3J_{b,d}=1.7$, H^b), 8.29 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 8.45 (ddd, 1H, H^d)

Elementaranalyse:

berechnet:	C 50.70 %	H 5.67 %	N 9.85 %
gefunden:	C 50.43 %	H 5.78 %	N 9.65 %

MS (CI-MS): m/z =107.0 (100), 122.0 (48), 285.2 (MH^+ , 4)

4.4.4 O-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)pyridin-2-carbaldoxim (**34**)

Die Darstellung erfolgt nach Methode A mit 107 mg **33** (0.43 mmol). Umkristallisation aus Ethylacetat/n-Hexan liefert feine, weiße Nadeln.

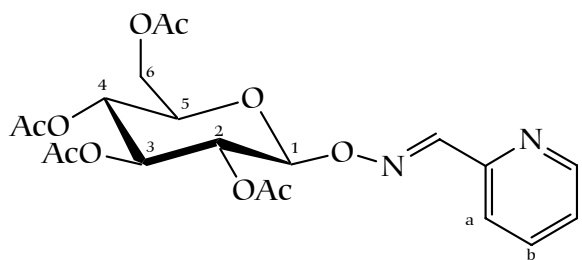
$C_{20}H_{24}N_2O_{10}$ (452.42)

Ausbeute: 191 mg (42 mmol, 98%)

Eigenschaften: farblose Nadeln

Schmp.: 117°C

$[\alpha]_D^{25} = -22.0$ (c 2, CH_2Cl_2)



1H -NMR (250 MHz, $CDCl_3$):

2.03 (s, 3H, CH_3), 2.04 (s, 3H, CH_3), 2.05 (s, 3H, CH_3), 2.08 (s, 3H, CH_3), 3.85 (ddd, 1H, $^3J_{5,4}=9.8$, $^3J_{5,6a}=4.3$, $^3J_{5,6b}=2.4$, H^5), 4.15 (dd, 1H, $^2J_{6b,6a}=12.4$, H^{6b}), 4.33 (dd, 1H, H^{6a}), 5.13–5.39 (m, 4H, H_{gluc}), 7.31 (ddd, 1H, $^3J_{c,b}=6.5$, $^3J_{c,d}=4.9$, $^4J_{c,a}=2.3$, H^c), 7.72 (ddd, 1H, $^3J_{b,a}=7.9$, $^4J_{b,d}=1.7$, H^b), 7.76 (ddd, 1H, $^5J_{a,d}=1.0$, H^a), 8.27 (s, 1H, $CH=N$), 8.65 (ddd, 1H, H^d)

Elementaranalyse:

berechnet:	C 53.10 %	H 5.35 %	N 6.19 %
gefunden:	C 53.10 %	H 5.39 %	N 6.20 %

MS (CI-MS): m/z =107.0 (100), 246.1 (23), 453.2 (MH^+ , 41)

4.4.5 Bis-*O*-(β -D-glucopyranosyl)ethan-1,2-dicarbaldoxim (**37**)

Die Darstellung erfolgt nach Methode B mit 390 mg **18** (2 mmol) sowie 150 μ l einer 40%igen wässrigen Glyoxal-Lösung ($\hat{=}$ 58,0 mg (1 mmol) Glyoxal) in 10 ml H₂O. Zusätzlich werden zur Mischung 2 ml 0.1 molaren HCl gegeben.

Zur Aufarbeitung wird das vom Lösungsmittel befreite Rohprodukt mit Methanol versetzt und der unlösliche Niederschlag abfiltriert, mit Methanol gewaschen und getrocknet. Dabei erhält man das analysenreine, nur in H₂O und DMSO gut lösliche Produkt als weißes, leicht hygroskopisches Pulver.

C₁₄**H**₂₄**N**₂**O**₁₂ (412.35)

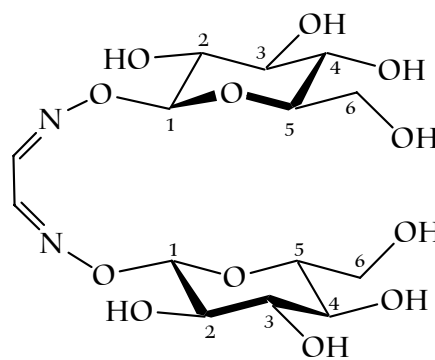
Ausbeute: 759 mg (1.84 mmol, 92 %)

Eigenschaften: weißes Pulver,

etwas hygroskopisch

Schmp.: 112-114°C

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -32$ (c 3, H₂O)



¹H-NMR (250 MHz, D₂O):

3.30 (dd, 2H, $^3J_{4,5}=9.9$, $^3J_{4,3}=9.3$, H⁴)*, 3.38 (dd, 2H, $^3J_{2,3}=9.4$, $^3J_{2,1}=8.3$, H²)*, 3.41 (ddd, 2H, $^3J_{5,6a}=5.6$, $^3J_{5,6b}=2.1$, H⁵)*, 3.43 (dd, 2H, H³)*, 3.60 (dd, 2H, $^2J_{6a,6b}=12.4$, H^{6a})*, 3.75 (dd, 2H, H^{6b})*, 4.98 (d, 2H, H¹)*, 7.94 (s, 2H, CH=N)

*genaue Werte nach Simulation angepasst

4.4.6 Bis-*O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)ethan-1,2-dicarbaldoxim (**38**)

Die Darstellung erfolgt nach Methode A mit 412 mg **37** (1 mmol) und 760 μ l Essigsäureanhydrid (824 mg, 8 mmol) in 10 ml Pyridin. Kristallisation aus Ethylacetat/n-Hexan liefert das Produkt als feinkristallines, weißes Pulver.

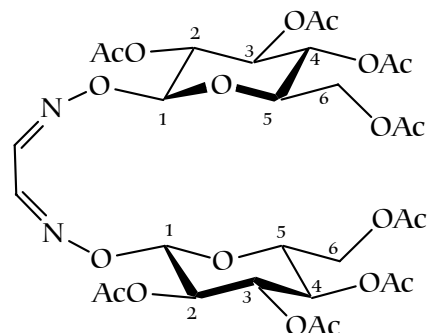
$C_{30}H_{40}N_2O_{20}$ (748.65)

Ausbeute: 732 mg (0.98 mmol, 98 %)

Eigenschaften: weißes Pulver

Schmp.: 127–128°C

$[\alpha]_D^{25} = -29$ (c 1, CH_2Cl_2)



1H -NMR (250 MHz, D_2O):

2.05 (s, 6H, CH_3), 2.06 (s, 6H, CH_3), 2.08 (s, 6H, CH_3), 2.09 (s, 6H, CH_3), 3.82 (ddd, 2H, $^3J_{5,4}=9.9$, $^3J_{5,6a}=4.3$, $^3J_{5,6b}=2.4$, H^5), 4.15 (dd, 2H, $^3J_{6b,6a}=12.6$, H^{6b}), 4.31 (dd, 2H, H^{6a}), 5.12 (dd, 2H, $^3J_{4,3}=9.2$, H^4), 5.22 (dd, 2H, $^3J_{2,3}=9.4$, $^3J_{2,1}=8.0$, H^2), 5.25 (d, 2H, H^1), 5.32 (dd, 2H, H^3), 8.47 (s, 2H, $CH=N$)

4.4.7 Bis-*O*-(β -D-glucopyranosyl)benzol-1,2-dicarbaldoxim (**39**)

Die Darstellung erfolgt nach Methode B mit 195 mg **18** (1 mmol), 53.7 mg Benzol-1,2-dicarbaldehyd (Phthalsäuredialdehyd, 0.4 mol) und 1 ml 0.1 molarer HCl in 25 ml H_2O und 5 ml THF. Das nach Abziehen des Lösungsmittels erhaltene Rohprodukt wird mit 15 ml Methanol versetzt und auf ca. 30°C erwärmt, wodurch nicht umgesetztes **18** von dem in Lösung befindlichen Produkt abfiltriert werden kann. Durch Abziehen des Methanols erhält man aus dem Filtrat das Produkt als weißen Feststoff.

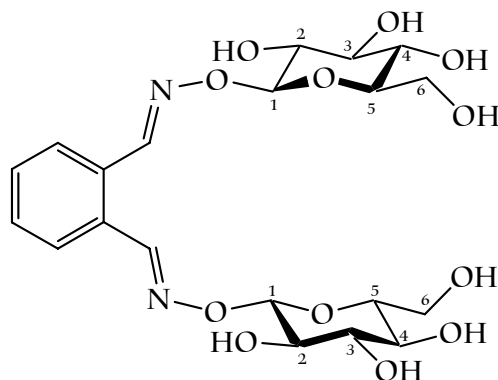
$C_{20}H_{28}N_2O_{12}$ (488.45)

Ausbeute: 188 mg (0.38 mmol, 96 %)

Eigenschaften: weißer Feststoff

Schmp.: 167°C

$[\alpha]_D^{25} = -32.8$ (c 3, H_2O)



1H -NMR (250 MHz, D_2O):

3.31–3.58 (m, 8H, H^{2-5}), 3.65 (dd, 2H, $^2J_{6a,6b}=12.3$, $^3J_{6a,5}=5.6$, H^{6a}), 3.83 (dd, 2H, $^3J_{6b,5}=2.1$, H^{6b}), 5.03–5.14 (m, 2H, H^1), 7.44–7.53 (m, 2H, Ar-H), 7.59–7.68 (m, 2H, Ar-H), 8.63 (s, 2H, $CH=N$)

4.4.8 Bis-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)benzylidene-1,2-dicarbaldoxim (**40**)

Die Darstellung erfolgt nach Methode A mit 100 mg **39** (0.205 mmol) und 194 μ l Acetanhydrid (210 mg, 2.05 mmol) in 3 ml Pyridin. Nach Abziehen des Lösungsmittels erhält man reines **40** als weißen Feststoff.

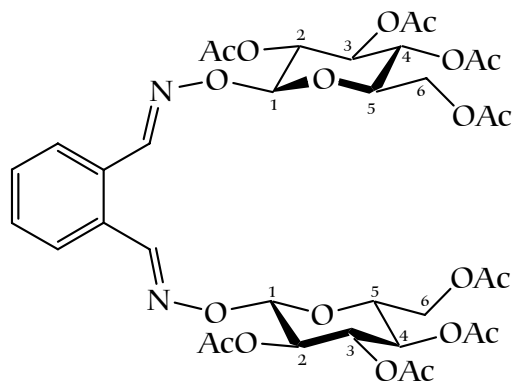
$C_{36}H_{44}N_2O_{20}$ (824.75)

Ausbeute: 165 mg (0.20 mmol, 98 %)

Eigenschaften: weißer Feststoff

Schmp.: 152–154°C

$[\alpha]_D^{25} = -31.9$ (c 2, CH_2Cl_2)



1H -NMR (250 MHz, $CDCl_3$):

2.03 (s, 6H, CH_3), 2.04 (s, 6H, CH_3), 2.06 (s, 6H, CH_3), 2.08 (s, 6H, CH_3), 3.90 (ddd, 2H, $^3J_{5,4}=9.8$, $^3J_{5,6a}=4.3$, $^3J_{5,6b}=2.3$, H^5), 4.17 (dd, 2H, $^3J_{6b,6a}=12.4$, H^{6b}), 4.36 (dd, 2H, H^{6a}), 5.17 (dd, 2H, $^3J_{4,3}=9.1$, H^4), 5.22 (dd, 2H, $^3J_{2,3}=9.3$, $^3J_{2,1}=8.1$, H^2), 5.32 (dd, 2H, H^3), 5.33 (d, 2H, H^1), 7.39–7.48 (m, 2H, Ar-H), 7.65–7.75 (m, 2H, Ar-H), 8.56 (s, 2H, $CH=N$)

4.4.9 Bis-*O*-(β -D-glucopyranosyl)pyridin-2,6-di-carbaldoxim (**35**)

Die Darstellung erfolgt nach Methode B mit 859 mg **18** (4.4 mmol) und 270 mg 2,6-Pyridindicarbaldehyd (2 mmol) in 10 ml H₂O. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie über SiO₂ mit Methanol/Ethylacetat (1:1) gereinigt.

C₁₉H₂₇N₃O₁₂ (489.43)

Ausbeute: 851 mg (1.71 mmol, 85 %)

Eigenschaften: weißer Feststoff

Schmp.: 131-134°C

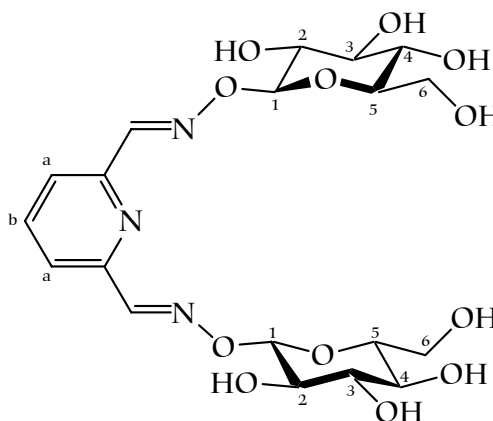
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +27.4^{\circ}$ (c 3, H₂O)

¹H-NMR (250 MHz, D₂O):

3.30-3.55 (m, 8H, H²⁻⁵), 3.63 (dd, 2H, ³J_{6a,6b}=12.4, ³J_{6a,5}=5.5, H^{6a}), 3.82 (dd, 2H, ³J_{6b,5}=2.0, H^{6b}), 5.04-0.15 (m, 2H, H¹), 7.74 (m, 2H, ³J_{a,b}=7.94, H^a)*, 7.88 (m, 1H, H^b)*, 8.31 (s, 2H, CH=N)

*aus Simulation (A₂B-Spektrum)

MS (CI-MS): *m/z*=107.4 (100), 490.16 (MH⁺, 5)



4.4.10 Bis-*O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-pyridin-2,6-dicarbaldoxim (**36**)

Die Darstellung erfolgt nach Methode A mit 400 mg **35** (0.817 mmol) und 1.20 ml Acetanhydrid (1.30 g, 11.0 mmol) in 10 ml Pyridin. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie über SiO₂ mit Ethylacetat/n-Hexan (2:8) gereinigt.

C₃₅H₄₃N₃O₂₀ (825.73)

Ausbeute: 665 mg (806 μ mol, 99 %)

Eigenschaften: weißer Feststoff

Schmp.: 142–145°C

$[\alpha]_D^{25} = -35.1^\circ$ (c 1, CH₂Cl₂)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

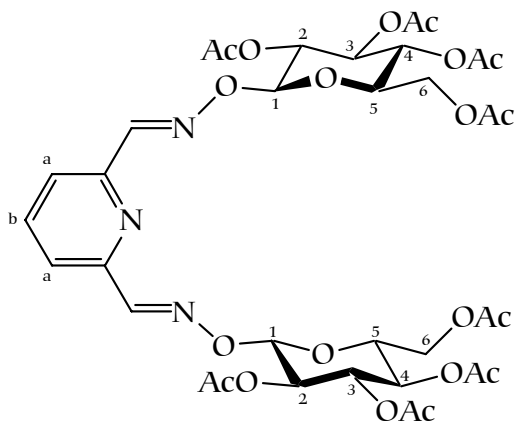
2.02 (s, 6H, CH₃), 2.036 (s, 6H, CH₃), 2.039 (s, 6H, CH₃), 2.7 (s, 6H, CH₃), 3.85 (ddd, 2H, ³J_{5,4}=9.7, ³J_{5,6a}=4.3, ³J_{5,6b}=2.4, H⁵), 4.16 (dd, 2H, ³J_{6b,6a}=12.5, H^{6b}), 4.33 (dd, 2H, H^{6a}), 5.14–5.34 (m, 8H, H^{1–4}), 7.76 (m, 2H, ³J_{b,a}=7.63, H^b)*, 7.84 (m, 4H, H^a)*, 8.26 (s, 2H, CH=N)

*aus Simulation (A₂B-Spektrum)

Elementaranalyse:

berechnet:	C 46.64 %	H 5.56 %	N 8.59 %
gefunden:	C 46.31 %	H 5.72 %	N 8.32 %

MS (CI-MS): *m/z*=107.4 (100), 826.26 (MH⁺, 2)



4.4.11 *O*- β -D-Glucopyranosylsalicylaldoxim (**41**)

In einer Mischung aus 20 ml H₂O und 25 ml THF werden 400 mg **18** (2.05 mmol) sowie 1.0 ml Salicylaldehyd (1.17 mg, 10.6 mmol) gelöst und bei Raumtemperatur 5 h gerührt. Nach Entfernen der Lösungsmittel am ÖV wird der entstandene Feststoff mit Ethylacetat versetzt und gerührt, bis sich der überschüssige Aldehyd gelöst hat und das Produkt abfiltriert werden kann.

$C_{12}H_{17}NO_7$ (287.27)

Ausbeute: 542 mg (1.89 mmol, 92 %)

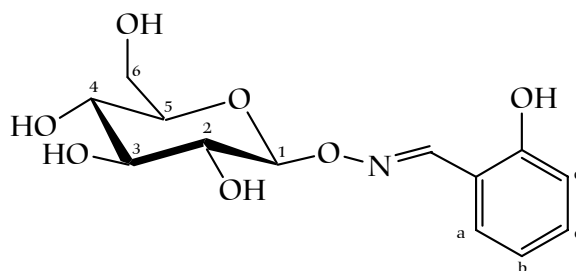
Eigenschaften: farbloser, an Luft

rasch nach gelb

verfärbender Feststoff

Schmp.: 67°C

$[\alpha]_D^{25} = -20.7$ (c 2, MeOH)



1H -NMR (250 MHz, D_2O):

3.30-3.57 (m, 4H, H^{2-5}), 3.65 (dd, 1H, $^2J_{6a,6b}=12.3$, $^3J_{6a,5}=5.7$, H^{6a}), 3.83 (dd, 1H, $^3J_{6b,5}=2.1$, H^{6b}), 5.09 (d, 1H, $^3J_{1,2}=8.05$, H^1), 6.91 (m, 1H, $^3J_{d,c}=8.3$, $^4J_{d,b}=1.0$, $^5J_{d,a}=0.4$, H^d)*, 6.93 (m, 1H, $^3J_{b,a}=7.8$, $^3J_{b,c}=7.4$, H^b)*, 7.31 (m, 1H, $^4J_{c,a}=1.7$, H^c)*, 7.40 (m, 1H, H^a)*, 8.45 (s, 1H, $CH=N$)

*aus Simulation (ABCD-Spektrum)

4.5 Synthese der Galactopyranosyl-Liganden

4.5.1 O-(β -D-Galactopyranosyl)-2-diphenylphosphanylbenzaloxim (**42**)

Die Darstellung erfolgt analog 4.4.1 mit 726 mg **22** (2.50 mmol) und 500 mg **21** (2.56 mmol) in 15 ml H₂O, 30 ml abs. THF und 2.5 ml 0.1 molarer HCl.

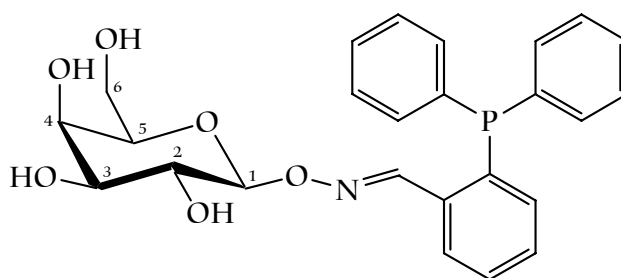
C₂₅H₄₆O₆P (467.46)

Ausbeute: 1.13 g (2.42 mmol, 94 %)

Eigenschaften: weißer Feststoff

Schmp.: 132°C

$[\alpha]_D^{25} = +15.8$ (c 1, CH₂Cl₂)



¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

3.10–3.55 (m, 5H, H_{galac.}), 3.64–3.68 (m, 1H, H_{galac.}), 4.34–4.47 (s breit, 1H, OH), 4.50–4.65 (s breit, 1H, OH), 4.69–4.87 (s breit, 1H, OH), 4.79 (d, 1H, ³J_{1,2}=8.1, H¹), 4.95–5.12 (s breit, 1H, OH), 6.83–6.88 (m, 1H, Ar-H), 7.16–7.35 (m, 4H, Ar-H), 7.38–7.47 (m, 7H, Ar-H), 7.50–7.68 (m, 1H, Ar-H), 7.83–7.89 (m, 1H, Ar-H), 8.74 (d, 1H, ⁴J_{CH=N,P}=4.3, CH=N)

³¹P-NMR (162 MHz, DMSO-d₆):

–14.80 (s)

4.5.2 O-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-2-diphenylphosphanylbenzaloxim (**43**)

Die Darstellung erfolgt nach Methode A mit 510 mg **42** (1.09 mmol) und 570 μ l Essigsäureanhydrid (6.0 mmol) in 10 ml Pyridin. Zur Reinigung des Rohproduktes wird mit Ethylacetat/n-Hexan (2:1) über SiO₂ chromatographiert.

$\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{NO}_{10}\text{P}$ (635.61)

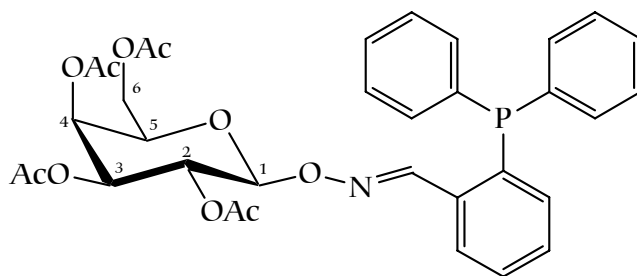
Ausbeute: 430 mg

(0.677 mmol, 62 %)

Eigenschaften: weißer Feststoff

Schmp.: 65-67°C

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +5.7$ (c 1, CH_2Cl_2)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

1.96 (s, 3H, CH_3), 1.97 (s, 3H, CH_3), 2.02 (s, 3H, CH_3), 2.13 (s, 3H, CH_3), 3.96 (ddd, 1H, $^3J_{5,6a}=9.9$, $^3J_{5,6b}=6.8$, $^3J_{5,4}=1.2$, H^5), 4.06-4.20 (m, 2H, $\text{H}^{6a,6b}$), 5.04 (dd, 1H, $^3J_{3,2}=10.4$, $^3J_{3,4}=3.4$, H^3), 5.11 (d, 1H, $^3J_{1,2}=8.5$, H^1), 5.33 (dd, 1H, H^2), 5.38 (dd, 1H, H^4), 6.90-6.95 (m, 1H, Ar-H), 7.18-7.24 (m, 4H, Ar-H), 7.25-7.38 (m, 8H, Ar-H), 7.83-7.87 (m, 1H, Ar-H), 8.84 (d, 1H, $^4J_{\text{CH}=\text{N},\text{P}}=4.4$, $\text{CH}=\text{N}$)

$^{31}\text{P-NMR}$ (162 MHz, CDCl_3):

-13.99 (s)

Elementaranalyse:

berechnet:	C 62.36 %	H 5.39 %	N 2.20 %
gefunden:	C 62.44 %	H 5.67 %	N 2.09 %

MS (CI-MS): $m/z=288.3$ (100), 636.4 (MH^+ , 92)

4.5.3 O-(β -D-Galactopyranosyl)pyridin-2-carbaldoxim (**43**)

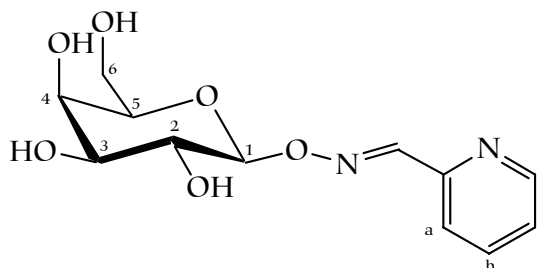
Die Darstellung erfolgt nach Methode B mit 700 mg **21** (3.59 mmol) und 342 μl Pyridin-2-carbaldehyd (348 mg, 3.59 mmol) in 30 ml H_2O und 3.6 ml 0.1 molarer HCl. Zur Reinigung durch MDC wird Methanol/Ethylacetat (2:3) als Eluens verwendet.

C₁₂H₁₆N₂O₆ (248.27)**Ausbeute:** 754 mg

(3.04 mmol, 85 %)

Eigenschaften: weißer Feststoff

Schmp.: 68°C

 $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -15.0$ (c 3, H₂O)**¹H-NMR** (250 MHz, D₂O):

3.60–3.78 (m, 5H, H_{galac}), 3.85–3.90 (m, 1H, H_{galac}), 4.97–5.09 (m, 1H, H¹), 7.39 (ddd, 1H, ³J_{c,b}=7.6, ³J_{c,d}=5.0, ⁴J_{c,a}=1.2, H^c)*, 7.68 (ddd, 1H, ³J_{a,b}=8.0, ⁵J_{a,d}=0.9, H^a)*, 7.81 (ddd, 1H, ³J_{b,d}=1.7, H^b)*, 8.29 (s, 1H, CH=N), 8.45 (ddd, 1H, H^d)*

*aus Simulation (ABCD-Spektrum)

4.5.4 O-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-β-D-galactopyranosyl)pyridin-2-carbaldoxim (**44**)

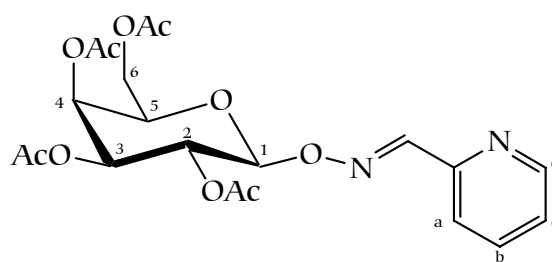
Die Durchführung erfolgt nach Methode A mit 248 mg **43** (1 mmol) und 570 μl Acetanhydrid (6 mmol) in 10 ml Pyridin. Zur Reinigung mittels MDC wird Ethylacetat/n-Hexan (3:1) als Eluens verwendet.

C₂₀H₂₉N₂O₁₀ (452.42)**Ausbeute:** 413 mg

(0.914 mmol, 91 %)

Eigenschaften: weißer Feststoff

Schmp.: 114°C

 $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +9.6$ (c 1, CH₂Cl₂)**¹H-NMR** (250 MHz, CDCl₃):

1.97 (s, 3H, CH₃), 1.98 (s, 3H, CH₃), 2.05 (s, 3H, CH₃), 2.12 (s, 3H, CH₃), 3.96 (ddd, 1H, ³J_{5,6a}=8.8, ³J_{5,6b}=6.5, ³J_{5,4}=1.4, H⁵), 4.16–4.24 (m, 2H, H^{6a,6b}), 5.09 (dd, 1H, ³J_{3,2}=10.4, ³J_{3,4}=3.4, H³), 5.15 (d, 1H, ³J_{1,2}=8.5, H¹), 5.37 (dd, 1H, H²), 5.42 (dd, 1H, H⁴), 7.31 (ddd, 1H, ³J_{c,b}=6.6, ³J_{c,d}=4.9, ⁴J_{c,a}=2.2, H^c), 7.75 (ddd, 1H,

$^3J_{b,a}=7.8$, $^4J_{b,d}=1.7$, H^b), 7.74 (ddd, 1H, $^5J_{a,d}=0.9$, H^a), 8.28 (s, 1H, $CH=N$), 8.64 (ddd, 1H, H^d)

Elementaranalyse:

berechnet: C 53.10 % H 5.35 % N 6.19 %

gefunden: C 52.85 % H 5.45 % N 5.97 %

MS (CI-MS): $m/z=366.4$ (54), 435.4 (MH^+ , 100)

4.5.5 O- β -D-Galactopyranosylsalicylaldoxim (45)

Die Durchführung erfolgt analog 4.4.11 mit 586 mg **21** (3 mmol) und 300 μ l Salicylaldehyd (351 mg, 3.19 mmol) in 30 ml H_2O und 40 ml THF.

$C_{12}H_{17}NO_7$ (287.27)

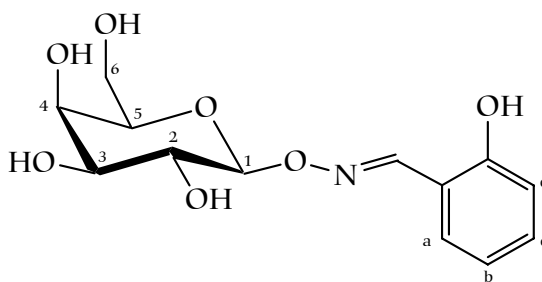
Ausbeute: 760 mg

(2.65 mmol, 88 %)

Eigenschaften: weißer Feststoff

Schmp.: 65°C

$[\alpha]_D^{25} = -10.7$ (c 2, MeOH)



1H -NMR (250 MHz, D_2O):

3.57-3.75 (m, 5H, $H_{galac.}$), 3.84-3.88 (m, 1H, $H_{galac.}$), 4.95-5.10 (m, 1H, H^1), 6.88 (m, 1H, $^3J_{d,c}=8.3$, $^4J_{d,b}=1.0$, $^5J_{d,a}=0.4$, H^d)*, 6.90 (m, 1H, $^3J_{b,a}=7.8$, $^3J_{b,c}=7.4$, H^b)*, 7.28 (m, 1H, $^4J_{c,a}=1.6$, H^c)*, 7.37 (m, 1H, H^a)*, 8.43 (s, 1H, $CH=N$)

*aus Simulation (ABCD-Spektrum)

4.6 Weitere Liganden

4.6.1 (–)-N-[(S)-1-Hydroxy-4-methylpent-2-yl]-2-diphenylphosphanylbenzaldimin (L-Leuphim) (3)

Die Darstellung erfolgt wie in der Literatur beschrieben.^{10,11}

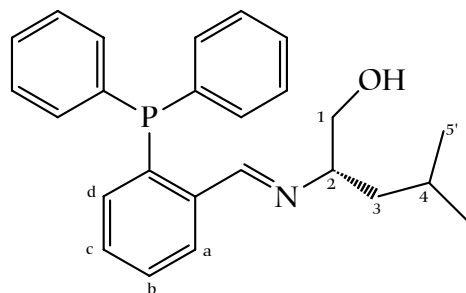
C₂₅H₂₈NOP (389.48)

Ausbeute: 854 mg (2.17 mmol, 63 %)

Eigenschaften: farblose Kristalle

Schmp.: 67°C

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -79.8$ (c 1, CH₂Cl₂)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

0.72 (pseudo t, 6H, ³J_{5/5',4}=6.6, H^{5,5'}), 1.08 (ddd, 1H, ²J_{3a,3b}=12.8, ³J_{3a,4}=9.1, ³J_{3a,2}=3.9, H^{3a}), 1.09-1.21 (m, 1H, H⁴), 1.30 (ddd, 1H, ³J_{3b,2}=9.4, ³J_{3b,4}=4.1, H^{3b}), 1.85 (s breit, 1H, OH), 3.31 (ddt, 1H, ³J_{2,1a}=³J_{2,1b}=5.4, H²), 3.50 (d, 2H, H^{1a,1b}), 6.87 (dddd, 1H, ³J_{d,c}=7.8, ³J_{d,p}=4.5, ⁴J_{d,b}=1.3, ⁵J_{d,a}=0.2, H^d), 7.20-7.36 (m, 11H, Ar-H incl. H^c), 7.42 (dddd, 1H, ³J_{b,a}=7.6, ³J_{b,c}=7.2, ⁵J_{b,p}=0.3, H^b), 7.81 (dddd, 1H, ⁴J_{a,p}=3.7, ⁴J_{a,c}=1.4, H^a), 8.57 (d, 1H, ⁴J_{CH=N,p}=4.1, CH=N)

³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃):

-10.03 (s)

4.6.2 (–)-N-[(S)-3,3-Dimethyl-1-hydroxybut-2-yl]-2-diphenylphosphanylbenzaldimin (L-*tert*-Leuphim) (47)

Die Darstellung erfolgt wie in der Literatur beschrieben.^{34,35}

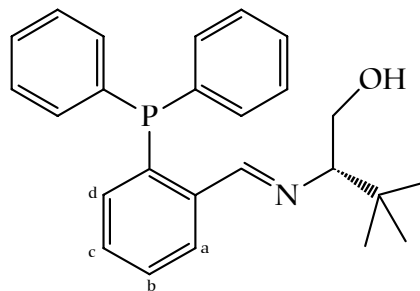
C₂₅H₂₈NOP (389.48)

Ausbeute: 815 mg (2.09 mmol, 61 %)

Eigenschaften: farblose Kristalle

Schmp.: 85°C

$[\alpha]_D^{25} = -68$ (c 1, CH₂Cl₂)



¹H-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂):

0.73 (s, 9H, CH₃), 1.43 (ddd, 1H, ³J_{OH,CH2a}=9.9, ³J_{OH,CH2b}=3.9, J_{OH,p}=3.7, OH), 2.83 (dddd, 1H, ³J_{CH,CH2b}=9.2, ³J_{CH,CH2a}=3.2, J_{CH,p}=1.0, ⁴J_{CH,CH3}=0.3, CH), 3.49 (ddd, 1H, ³J_{CH2b,CH2a}=10.9, CH₂^b), 3.60 (ddd, 1H, CH₂^a), 6.90 (dddd, 1H, ³J_{d,c}=7.7, ³J_{d,p}=4.3, ⁴J_{d,b}=1.3, ⁵J_{d,a}=0.3, H^d), 7.21-7.36 (m, 11H, Ar-H incl. H^c), 7.44 (dddd, 1H, ³J_{b,a}=7.6, ³J_{b,c}=7.4, ⁵J_{b,p}=0.3, H^b), 7.80 (dddd, 1H, ⁴J_{a,p}=3.8, ⁴J_{a,c}=1.4, H^a), 8.57 (d, 1H, ⁴J_{CH=N,p}=3.7, CH=N)

³¹P-NMR (162 MHz, CD₂Cl₂):

–9.75 (s)

4.6.3 (–)-*N*-[(*S*)-3,3-Dimethyl-1-methoxy-2-butyl]-2-diphenylphosphanylbenzaldimin (*L*-*tert*-Methoxyleuphim) (**48**)

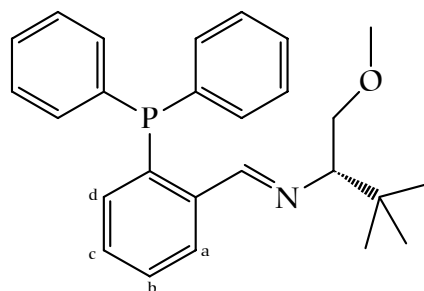
Zu einer Lösung von 0.95 g (7.24 mmol) **49c** in 15 ml abs. THF werden unter N₂ 2.06 g (7.10 mmol) **22** in 10 ml abs. THF zugegeben. Nach 16 h Rückflusskochen wird das Lösungsmittel entfernt, das Rohprodukt mit 20 ml Petrolether 40/60 versetzt und bei –18°C ausgefällt.

C₂₅H₂₈NOP (389.50)

Ausbeute: 893 mg (2.30 mmol, 32 %)

Eigenschaften: farbloses Öl

$$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -61 \text{ (c 1, CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$$



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

0.82 (s, 9H, (CH₃)₃), 2.89 (dd, 1H, ²J_{CH2a,CH2b}=8.7, ³J_{CH2a,CH}=2.6, CH₂^a), 3.03 (s, 3H, OCH₃), 3.15 (dd, 1H, ³J_{CH2b,CH}=9.5, CH₂^b), 3.53 (dd, 1H, CH), 6.84 (dddd, 1H, ³J_{d,c}=7.7, ³J_{d,p}=4.5, ⁴J_{d,b}=1.2, ⁵J_{d,a}=0.4, H^d), 7.20–7.55 (m, 12H, Ar-H incl. H^{c,b}), 7.99 (dddd, 1H, ³J_{a,b}=7.7, ⁴J_{a,p}=3.9, ⁴J_{a,c}=1.0, H^a), 8.75 (d, 1H, ⁴J_{CH=N,P}=4.7, CH=N)

³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃):

–12.07 (s)

4.7 Synthese der Katalyseprodukte

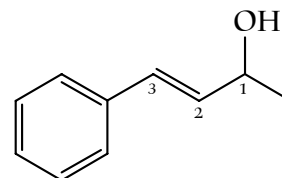
4.7.1 (±)-1-Methylzimmtalkohol (**55a**)

In einem 250-ml-Rundkolben werden unter N₂-Schutz 10 ml Zimtaldehyd (79.5 mmol) in 50 ml abs. THF gelöst und auf 0°C abgekühlt. Nach Zugabe von 34 ml einer 20%igen Lösung von Methylmagnesiumchlorid in THF ($\hat{=}$ 100 mmol MeMgCl) wird auf Raumtemperatur erwärmt und noch 1 h gerührt. Die Hydrolyse erfolgt mit 100 ml 0.1 molarer Salzsäure unter Eiskühlung. Zur besseren Phasentrennung werden noch 100 ml Diethylether sowie etwas gesättigte NaCl-Lösung zugegeben. Nach Abtrennen der organischen Phase im Scheidetrichter wird die wässrige Phase zweimal mit 100 ml Diethylether ausgeschüttelt und die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet. Das durch Abziehen des Lösungsmittels erhaltene hellgelbe, flüssige Rohprodukt kann ohne weitere Reinigung zur folgenden Synthese verwendet werden.

C₁₀H₁₂O (148.20)

Ausbeute: 10.8 g (73.1 mmol, 92 %)

Eigenschaften: hellgelbe Flüssigkeit



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃):

1.38 (d, 3H, ³J_{CH₃,1}=6.4, CH₃), 4.55 (ddq, 1H, ³J_{1,2}=6.3, ⁴J_{1,3}=1.1, H¹), 6.27 (dd, 1H, ³J_{2,3}=15.9, H²), 6.58 (dd, 1H, H³), 7.15-7.43 (m, 5H, Ar-H)

4.7.2 (±)-Essigsäure-1-methyl-3-phenylprop-2-enylester (**51**)

10.8 g **55a** (73.1 mmol) werden in 60 ml abs. Pyridin gelöst, mit 14 ml frisch destilliertem Essigsäureanhydrid (110 mmol) versetzt und 3 d bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung werden zu der Mischung 50 ml H₂O gegeben und die Lösung wird in einen Scheidetrichter überführt. Nach dreimaligem Ausschütteln mit je 50 ml Diethylether werden die vereinigten organischen Phasen noch zweimal mit je 30 ml H₂O sowie einmal mit wenig

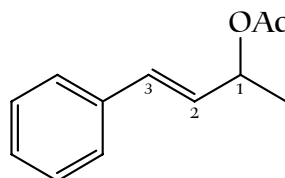
gesättigter NaCl-Lösung ausgeschüttelt und anschließend über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird abgezogen und das erhaltene flüssige Rohprodukt im HV fraktionierend destilliert, wobei die Hauptfraktion bei 82°C übergeht.

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_2$ (192.26)

Ausbeute: 11.95 (62.2 mmol, 85 %)

Eigenschaften: farblose Flüssigkeit

Sdp.: $82^\circ\text{C}/0.001$ Torr

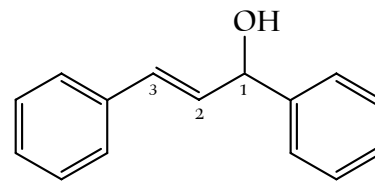


$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3):

1.42 (d, 3H, $^3J_{\text{CH}_3,1}=6.5$, CH_3), 2.08 (s, 3H, OOC-CH_3), 5.53 (ddq, 1H, $^3J_{1,2}=6.7$, $^4J_{1,3}=1.1$, H^1), 6.19 (dd, 1H, $^3J_{2,3}=16.0$, H^2), 6.61 (dd, 1H, H^3), 7.20-7.42 (m, 5H, Ar-H)

4.7.3 (\pm)-1,3-Diphenylprop-2-en-1-ol (**55b**)

Zu 2.37 g mit 20 ml abs. THF überschichtetem Magnesium (98 mmol) wird nach Zugabe eines Körnchen Iods eine Lösung von 10.6 ml Phenylbromid (98 mmol) in 20 ml THF getropft und währenddessen das Reaktionsgefäß kurzzeitig lokal erhitzt, bis die Reaktion anspringt. Das restliche Phenylbromid wird dabei so schnell zugetropft, dass das Lösungsmittel am Sieden bleibt. Nach Beendigung der Zugabe wird noch 1 h auf dem Wasserbad unter Rückfluss erhitzt. Anschließend werden bei Raumtemperatur 12.3 ml Zimtaldehyd (98 mmol) langsam zugetropft. Im Anschluss wird mit 50 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert und die Reaktionsmischung in einen Scheidetrichter überführt. Nach Waschen der wässrigen Phase mit zweimal je 50 ml Diethylether werden die vereinigten organischen Phasen zweimal mit H_2O sowie einmal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Rohprodukt ist nach Abziehen des Lösungsmittels für die weitere Umsetzung ausreichend sauber.

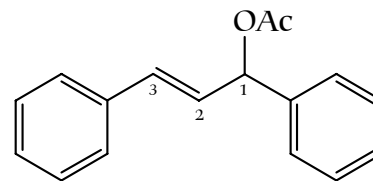
C₁₅H₁₄O (210.27)**Ausbeute:** 17.7 g (84 mmol, 86 %)**Eigenschaften:** farblose Flüssigkeit**¹H-NMR** (CDCl₃, 250 MHz):2.10 (s, 1H, OH), 5.38 (d, 1H, ³J_{1,2}=6.7, H¹), 6.38 (dd, 1H, ³J_{2,3}=15.8, H²), 6.68 (d, 1H, H³), 7.15–7.50 (m, 10H, Ar-H)

4.7.4 (±)-Essigsäure-1,3-diphenylprop-2-enylester (**52**)

Die Darstellung erfolgt analog 4.7.2 mit 17.7 g **55b** (84 mmol). Die im HV bei 110°C übergehende Hauptfraktion liefert das Produkt als farblose Flüssigkeit.

C₁₇H₁₆O₂ (252.31)**Ausbeute:** 15.3 g (61 mmol, 72 %)**Eigenschaften:** farblose Flüssigkeit

Sdp.: 110°C/0.001 Torr

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz):2.15 (s, 3H, CH₃), 6.36 (dd, 1H, ³J_{2,3}=15.5, ³J_{2,1}=6.7, H²), 6.46 (d, 1H, H¹), 6.65 (d, 1H, H³), 7.20–7.47 (m, 10H, Ar-H)

4.7.5 3-(4-Methoxyphenyl)propenal (**70**)

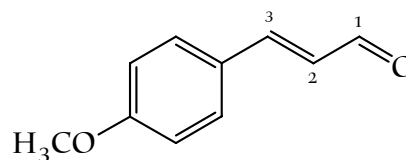
Zu einer im Eisbad abgekühlten Mischung von 6.2 ml Dimethylformamid (80.2 mmol) in 10 ml Phosphoroxychlorid werden 5.0 ml 4-Methoxystyrol (**69**) (37.3 mmol), gelöst in 5 ml abs. Benzol, langsam zugetropft. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wird noch 30 min gerührt und anschließend kurz bis zum Sieden erhitzt. Die wieder abgekühlte Lösung wird in 50 ml Wasser gegeben und nach Ende der zunächst heftigen Reaktion mit einigen Spateln Natriumacetat portionsweise versetzt. Mit 50%iger NaOH wird alkalisch gemacht, die gelblich trübe Lösung in einen Scheidetrichter überführt und mit 100 ml Diethylether

ausgeschüttelt. Der nach Abtrennen der organischen Phase und Abziehen des Lösungsmittels entstandene gelbbraune Feststoff wird in wenig Benzol aufgenommen und über eine mit Al_2O_3 belegte Fritte filtriert. Man erhält das zur weiteren Umsetzung ausreichend reine Produkt nach Abziehen des Lösungsmittels und Umkristallisieren aus 15 ml Methanol.

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_2$ (162.19)

Ausbeute: 5.0 g (30.8 mmol, 83 %)

Eigenschaften: weißes Pulver



$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3):

3.86 (s, 3H, CH_3), 6.61 (dd, 1H, $^3J_{2,3}=15.9$, $^3J_{2,1}=7.7$, H^2), 6.92-6.97 (m, 2H, Ar-H), 7.43 (d, 1H, H^3), 7.50-7.55 (m, 2H, Ar-H), 9.65 (d, 1H, H^1)

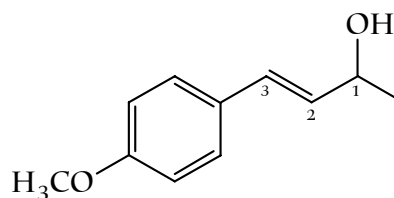
4.7.6 (±)-3-(4-Methoxyphenyl)-1-methylprop-2-en-1-ol (71)

12 ml einer 3 molaren Lösung von Methylmagnesiumchlorid in THF (\cong 36 mmol MeMgCl) werden unter Wasserbadkühlung tropfenweise mit einer Lösung von 5.0 g **70** (30.8 mmol) in 20 ml THF versetzt. Nach beendeter Zugabe wird 30 min zum Sieden erhitzt und danach auf 0°C abgekühlt. Die Hydrolyse erfolgt durch langsames Zutropfen von 10 ml H_2O und anschließende Zugabe von 50 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung. Im Anschluss wird die Mischung in einen Scheidetrichter überführt und zweimal mit je 50 ml Diethylether ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel entfernt.

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2$ (178.23)

Ausbeute: 4.8 g (27 mmol, 87 %)

Eigenschaften: weißes Pulver



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃):

1.37 (d, 3H, ³J_{CH₃,1}=7.4, CH₃), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 4.47 (qd, 1H, ³J_{1,2}=6.6, H¹), 6.13 (dd, 1H, ³J_{2,3}=15.9, H²), 6.51 (d, 1H, H³), 6.83–6.88 (m, 2H, Ar-H), 7.29–7.34 (m, 2H, Ar-H)

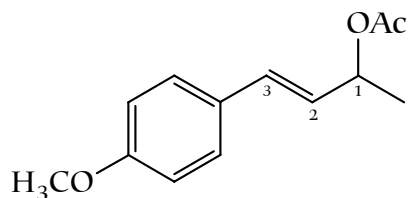
4.7.7 (±)-Essigsäure-3-(4-methoxyphenyl)-1-methylprop-2-enylester (**69**)

Die Darstellung erfolgt analog 4.7.2 mit 4.8 g **71** (27 mmol). Das Rohprodukt wird aus Diethylether/Hexan bei –18°C umkristallisiert.

C₁₃H₁₆O₃ (220,27)

Ausbeute: 5.16 g (23.4 mmol, 87 %)

Eigenschaften: hygroskopischer,
hellroter Feststoff
Schmp.: 36°C



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃):

1.40 (d, 3H, ³J_{CH₃,1}=6.5, CH₃), 2.07(s, 3H, OOC-CH₃), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 5.01 (dq, 1H, ³J_{1,2}=6.9, H¹), 6.05 (dd, 1H, ³J_{2,3}=15.9, H²), 6.55 (d, 1H, H³), 6.83–6.88 (m, 2H, Ar-H), 7.29–7.34 (m, 2H, Ar-H)

4.8 Synthese der Katalysatorvorstufe

4.8.1 (±)-1-Chlor-1,3-diphenylprop-2-en (57)

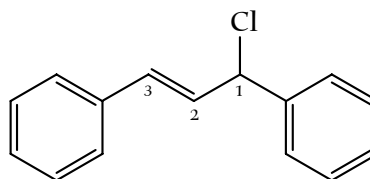
8.0 g **55b** (38 mmol) werden in 12 ml THF gelöst und nach Abkühlen auf 0°C mit 12 ml konz. HCl versetzt. Nach 30 min Rühren bei 0°C wird die Mischung mit 20 ml Diethylether versetzt, die organische Phase im Scheidetrichter abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit 20 ml Diethylether ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit jeweils 20 ml H₂O (2x), gesättigter NaHCO₃-Lösung (1x) und gesättigter NaCl-Lösung (1x) gewaschen und im Anschluss mit MgSO₄ getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird das erhaltene Rohprodukt in einer Kugelrohrdestille bei 100°C (HV) destilliert.

C₁₅H₁₃Cl (228.72)

Ausbeute: 7.78 g (34.0 mmol, 89%)

Eigenschaften: farblose Flüssigkeit

Sdp.: 100°C/0.001 Torr



¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz):

5.68 (d, 1H, ³J_{1,2}=7.3, H¹), 6.54 (dd, 1H, ³J_{2,3}=15.6, H²), 6.66 (d, 1H, H³), 7.2-7.5 (m, 10H, Ar-H)

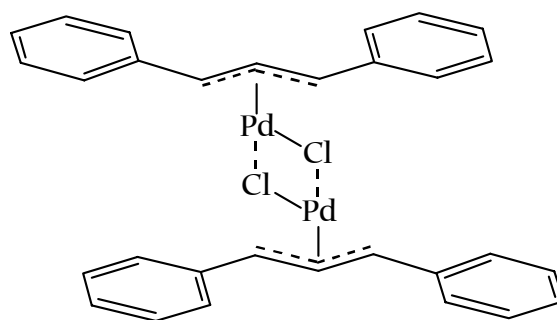
4.8.2 Di- μ -chlorobis(η^3 -1,3-diphenylallyl)dipalladium(II) (**56**)

In einem kleinen Schlenkrohr mit abnehmbarer Gaseinleitung werden 638 mg PdCl_2 (3.60 mmol) sowie 638 mg LiCl (15.2 mmol) in 0.9 ml heißem H_2O gelöst und mit 7.2 ml Ethanol versetzt. Daraufhin werden 3.30 g **57** (14.4 mmol) zugetropft, wonach für ca. 3 h in mäßigem Strom CO bei 45°C eingeleitet wird. Im Anschluss wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt und am nächsten Tag der entstandene gelbe, pulverförmige Feststoff abgesaugt, mit wenig Wasser und Ethanol gewaschen und dann getrocknet.

$\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{Pd}_2$ (670.28)

Ausbeute: 1.13g (3.37 mmol, 94%)

Eigenschaften: intensiv gelber,
pulverförmiger Feststoff
Schmp.: 226°C (Zers.)



$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, DMSO-d_6):

5.24 (d, 4H, $^3J=11.9$, Ph-CH-CH), 6.95 (t, 2H, CH-CH-CH), 7.24-7.48 (m, 12H, Ar-H), 7.69-7.82 (m, 8H, Ar-H)

4.9 Allgemeine Arbeitsvorschriften der Katalysen

4.9.1 Pd-katalysierte Allylierung

4.9.1.1 Allylierung mit (±)-Essigsäure-1-methyl-3-phenylprop-2-enylester (**51**)

4.9.1.1.1 Durchführung und Aufarbeitung

In ein kleines Schlenkrohr werden 6.7 mg **56** (10 μ mol) sowie die entsprechende Menge Ligand (z.B. 20 μ mol) genau eingewogen und unter Stickstoff gesetzt. Nachdem mit 10 ml Methylenchlorid versetzt und die Mischung 30 min gerührt wurde, pipettiert man nacheinander 120 μ l **51** (1 mmol), 345 μ l Malonsäuredimethylester (DMM) (3 mmol) sowie 745 μ l *N,O*-Bis(trimethylsilyl)acetamid (BSA) (3 mmol) hinzu.

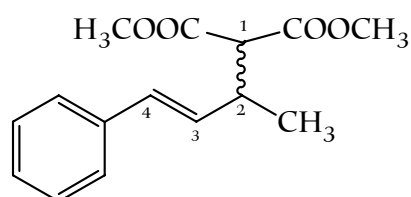
Die Mischung wird bei RT gerührt und mittels DC (Ethylacetat/*n*-Hexan 1:8) wird nach 24 h eine erste Umsatzkontrolle durchführt. Zeigt diese kein **51** mehr, so kann aufgearbeitet werden. Dazu wird die Lösung mit 30 ml Diethylether verdünnt, in einen Scheidetrichter überführt und mehrmals mit Wasser sowie einmal mit gesättigter NaCl-Lösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit MgSO_4 getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Der verbleibende, oft nach einiger Zeit kristallisierende Rückstand wird mit 2 ml einer 1:8-Mischung aus Ethylacetat/*n*-Hexan versetzt und kurze Zeit gerührt. Der dabei in Form feiner, weißer Nadeln ausfallende Feststoff wird abfiltriert und das Filtrat mittels MDC (Ethylacetat/*n*-Hexan 1:8) gereinigt.

Malonsäure-2-(1'-methyl-3-phenylprop-2-enyl)dimethylester (**60a**):

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_4$ (262.30)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

1.19 (d, 3H, $^3J_{\text{CH}_3,2}=6.8$, CH- CH_3), 3.12 (qdd 1H, $^3J_{2,1}=8.9$, $^3J_{2,3}=8.5$, H^2), 3.40 (d, 1H, H^1), 3.67 (s, 3H, CH_3), 3.75 (s, 3H, CH_3), 6.12 (dd, 1H, $^3J_{3,4}=15.8$, H^3), 6.46 (d, 1H, H^4), 7.16–7.38 (m, 5H, Ar-H)



4.9.1.1.2 Enantiomerenanalytik

Die Enantiomerenanalytik erfolgt mittels HPLC an einer chiralen Säule und nachgeschalteten UV- bzw. Fluoreszenz-Detektoren. Es werden 2 mg des Produktes in ein Probenglas eingewogen, in 1 ml der Laufmittelmischung gelöst und auf die Säule gebracht.

Daten zur HPLC:

Gerät:	HEWLETT PACKARD HP 1090M LC SERIES II
Detektor:	HP 1090M Mod. Nr. 79883AX DAD
Detektionswellenlänge:	250 nm
Software:	CHEM STATION Ver. A.08.03 (1999-2000)
Säule:	DAICEL CHIRALCEL OD-H
Korngröße:	5 µm
Länge:	250 mm
Innendurchmesser:	0.46 mm
Temperatur	18°C
Vorsäule:	OD (5 cm)
Eluens:	99 % Hexan + 1 % 2-Propanol
Fluss:	0.600 ml/min
Druck:	70 bar
Retentionszeiten:	21.8 min (A) 24.2 min (B)

4.9.1.2 Allylierung mit (±)-Essigsäure-1,3-diphenylprop-2-enylester (**52**)

4.9.1.2.1 Durchführung und Aufarbeitung

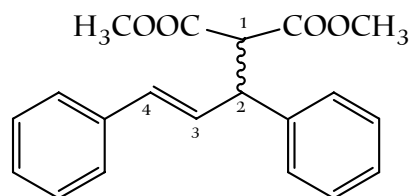
Die Durchführung erfolgt analog zu 4.9.1.1.1, allerdings werden 237 µl **52** (1 mmol) anstelle von **51** verwendet. Bei den DC-Kontrollen, der Aufarbeitung und der Chromatographie arbeitet man mit einer 2:8-Mischung Ethylacetat/n-Hexan.

Malonsäure-2-(1',3'-diphenylprop-2-enyl)dimethylester (**61**):

$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_4$ (324.37)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

3.52 (s, 3H, CH_3), 3.71 (s, 3H, CH_3), 3.95 (d, 1H, $^3J_{1,2}=10.9$, H^1), 4.27 (dd, 1H, $^3J_{2,3}=8.6$, H^2), 6.33 (dd, 1H, $^3J_{3,4}=15.7$, H^3), 6.48 (d, 1H, H^4), 7.18–7.35 (m, 10H, Ar-H)



4.9.1.2.2 Enantiomerenanalytik

Die Bestimmung der ee-Werte erfolgt alternativ zur HPLC auch durch Zugabe von optisch aktivem Anthrylalkohol ((S)-(+)-1-(9'-Anthryl)-2,2,2-trifluor-ethanol) zu einer Probe, die dann $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch vermessen wird. Dazu werden ca. 3 mg (ca. 9.2 µmol) des Produktes in ein NMR-Röhrchen eingewogen, mit 1 ml CDCl_3 versetzt und zunächst vermessen. Im Anschluss wird der 12-fach molare Überschuss Anthrylalkohol (ca. 40 mg) zugegeben und es wird erneut gemessen.

Die Durchführung der HPLC gestaltet sich analog zu 4.9.1.1.2.

Daten zur HPLC:

Gerät:	HEWLETT PACKARD HP 1090M LC SERIES II
Detektor:	HP 1090M Mod. Nr. 79883AX DAD
Detektionswellenlänge:	250 nm
Software:	CHEM STATION Ver. A.08.03 (1999-2000)
Säule:	DAICEL CHIRALCEL OD-H
Korngröße:	5 µm
Länge:	250 mm
Innendurchmesser:	0.46 mm
Temperatur	18°C
Vorsäule:	OD (5 cm)
Eluens:	98 % Hexan + 2 % 2-Propanol
Fluss:	0.600 ml/min
Druck:	50 bar
Retentionszeiten:	19.1 min (S)
	20.2 min (R)

4.9.1.3 Allylierung mit (±)-Essigsäure-3-(4-methoxyphenyl)-1-methylprop-2-enylester (**69**)

In ein kleines Schlenkrohr werden 6.7 mg **56** (10 µmol), 10.5 mg Triphenylphosphan (40 µmol) und 220 mg **67** (1 mmol) eingewogen, unter Stickstoff gesetzt und mit 10 ml Methylenchlorid versetzt. Nachdem 339 µl Dopamin (**66**) (2 mmol) hinzupitettiert wurden, kann aus der Mischung nach 24 h Rühren bei Raumtemperatur eine Probe (3 ml) entnommen und direkt mittels MDC (Methanol) aufgearbeitet werden. Das als zweite Hauptfraktion anfallende Produkt **65** wird gesammelt und das Lösungsmittel entfernt.

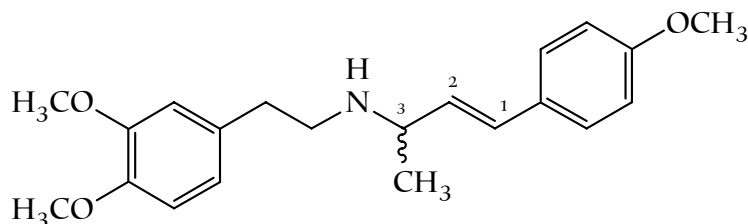
2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl-(3-(4-methoxyphenyl)-1-methylprop-2-enyl)amin (**65**):

$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_3$ (340.19)

Ausbeute: 80.1 mg

(27.2 µmol)

Eigenschaften: farbloses Öl



^1H -NMR (250 MHz, CDCl_3):

1.21 (d, 3H, $^3J_{\text{CH}_3,3}=6.5$, CH- CH_3), 2.70-2.98 (m, 4H, CH_2), 3.32 (qd, 1H, $^3J_{3,2}=8.0$, H^3), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 5.90 (dd, 1H, $^3J_{2,1}=15.8$, H^2), 6.34 (d, 1H, H^1), 6.71-6.89 (m, 5H, Ar-H), 7.25-7.33 (m, 2H, Ar-H)

4.9.2 Katalytische Hydrierungen

4.9.2.1 Hydrosilylierung

Zur Durchführung, Aufarbeitung und Enantiomerenanalytik wurde wie in der Literatur beschrieben verfahren.⁹⁴

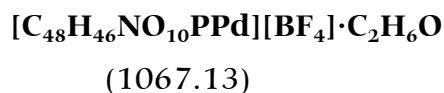
4.9.2.2 Transferhydrierung

Zur Durchführung, Aufarbeitung und Enantiomerenanalytik wurde wie in der Literatur beschrieben verfahren.^{95,96}

4.10 Synthese des Pd-Komplexes 63

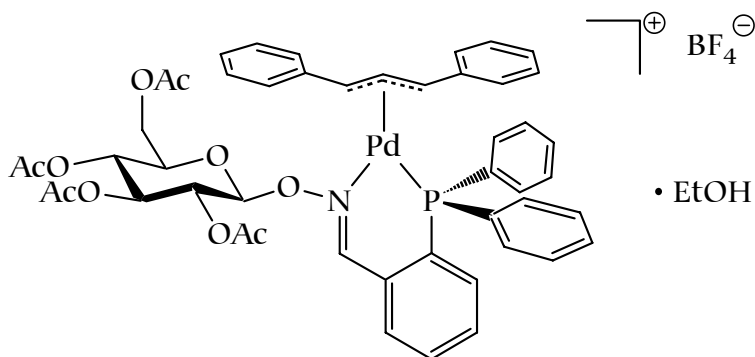
In einem kleinen Schlenkrohr werden 117 mg **56** (175 μmol) und 253 mg **32** (398 μmol) exakt eingewogen, unter Stickstoff gesetzt und mit 2 ml abs. Ethanol versetzt. Nach 2 h Rühren bei Raumtemperatur werden 70 mg AgBF_4 (410 μmol) zugegeben und die Lösung wird mit dem entstandenen voluminösen Niederschlag nach kurzem Rühren über eine mit Filterflocken beschickte Pipette in eine zweites, längeres Schlenkrohr filtriert. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird der verbleibende orangegelbe Feststoff in wenig Methylenchlorid gelöst, mit 1 ml Ethanol versetzt und vorsichtig mit einer größeren Menge Diethylether überschichtet. Die nach wenigen Tagen an der Gefäßwand entstandenen, intensiv orangefarbenen Kristalle werden isoliert, indem die verbleibende Lösung über eine bis zum Boden des Schlenkrohres reichende Pipette vorsichtig entfernt und erneut mit Diethylether versetzt wird.

Die Kristalle wurden für die Röntgenstrukturanalyse verwendet.



Ausbeute: 64.4 mg
(60.3 μmol , 34 %)

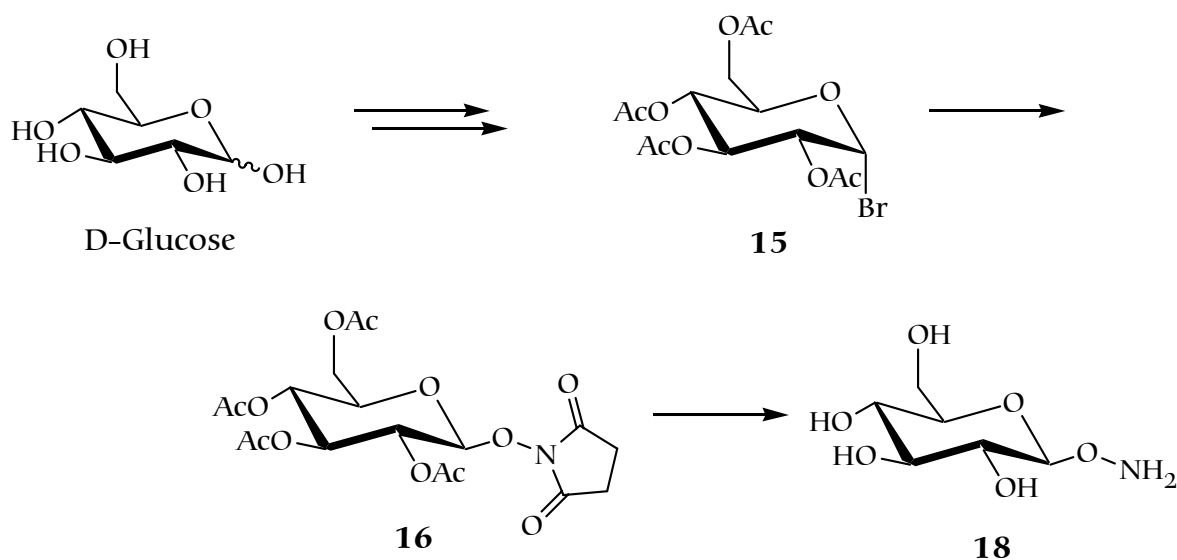
Eigenschaften: gelborange
Kristalle



5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird die Synthese von neuen Oximether-verbrückten Liganden beschrieben, die den gemeinsamen chiralen Baustein Glucose bzw. Galactose besitzen. Die Eigenschaften dieser Verbindungen wurden in verschiedenen Katalysesystemen untersucht. Ziel war es, durch die Verwendung von Oximethern hydrolysestabile Liganden zu erhalten, die in wässrigen Systemen katalytische Aktivität aufweisen.

Ausgehend von D-Glucose wurde in einer mehrstufigen Synthese das Hydroxylamin **18**, wie in Schema 29 abgebildet, synthetisiert. Das analoge Galactose-Derivat **21** konnte so ebenfalls hergestellt werden.



Schema 29: Darstellung des Hydroxylamins **18**

Die so gewonnenen Verbindungen wurden mit verschiedenen Aldehyden zu den entsprechenden Oximethern kondensiert. Die verwendeten Carbonyle wurden so

ausgewählt, dass mindestens zwei potentiell an Metalle koordinierende Zentren im Liganden zu finden sind.

Die Verbindungen sind in organischen Solventien zumeist nur schlecht löslich. In einer Folgereaktion wurden deshalb die freien Hydroxygruppen der Pyranosereste verestert. Dies geschah auf einfachem Weg durch Reaktion des Liganden mit Essigsäureanhydrid in Pyridin. Abbildung 43 gibt eine Übersicht der gebildeten Liganden.

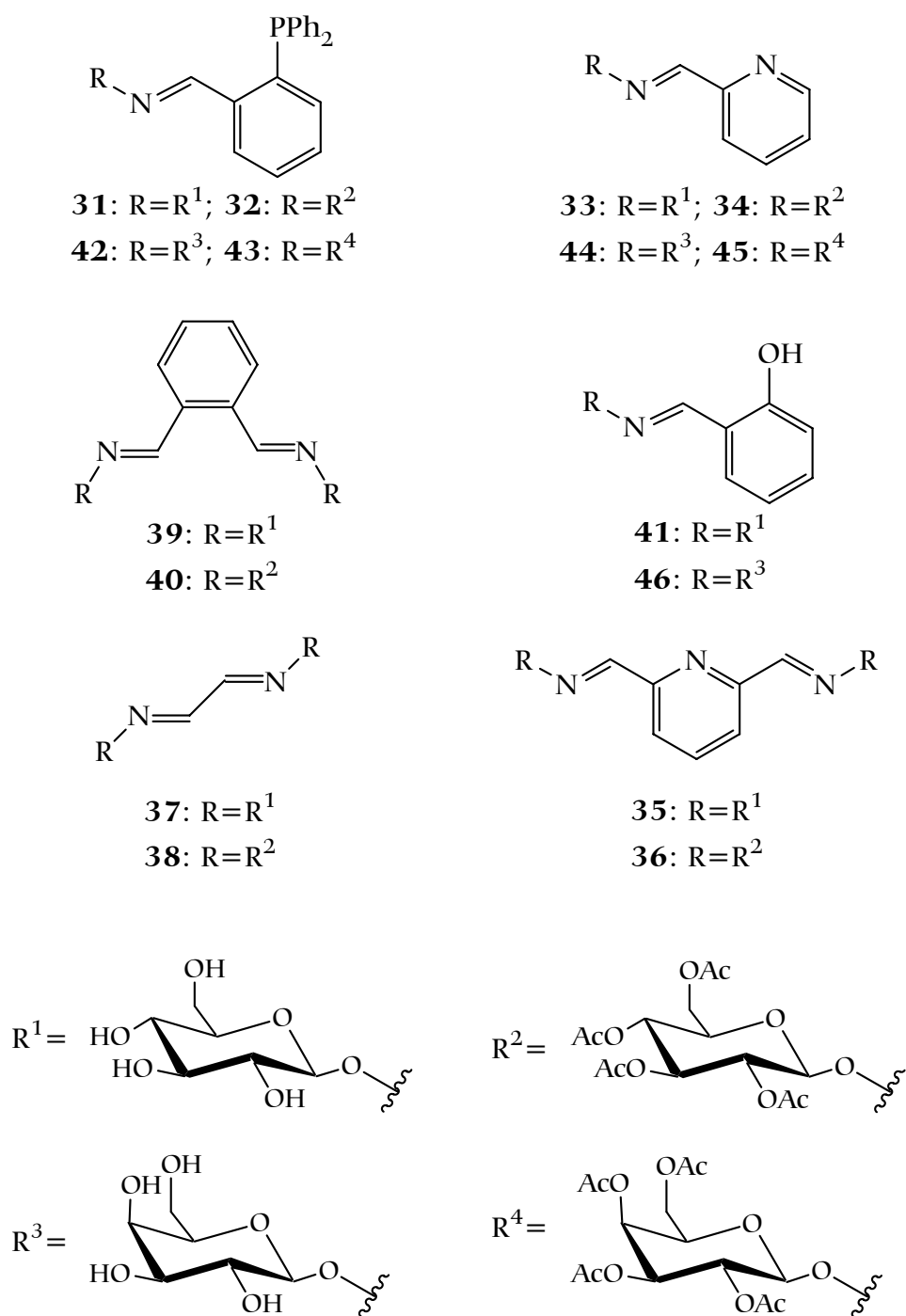


Abbildung 43: Die hergestellten Oximether-Liganden in der Übersicht

Von **32** konnte eine Kristallstruktur erhalten werden (Abbildung 44).

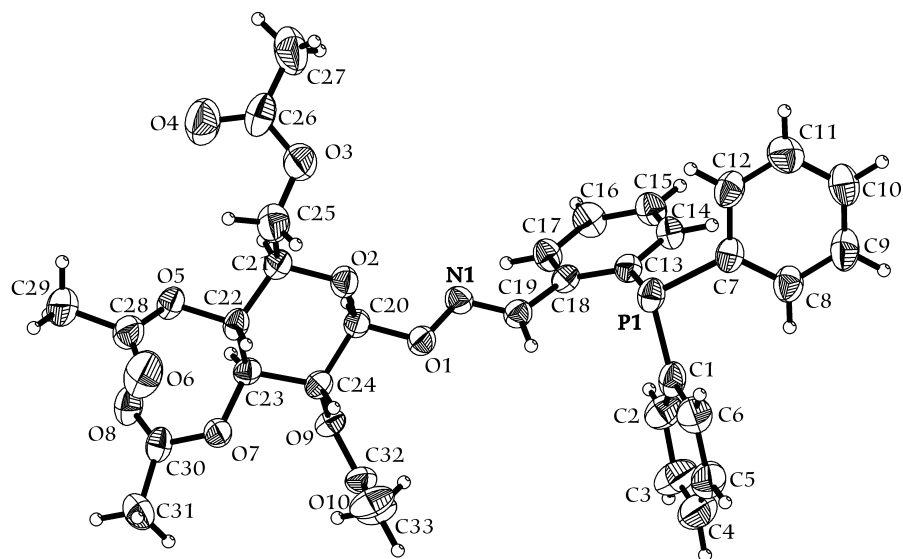


Abbildung 44: Molekülstruktur von **32**

Die dargestellten Verbindungen wurden in verschiedenen Katalysesystemen getestet. Dabei wurde ein Schwerpunkt auf die Palladium-katalysierte Allylierung mit Malonsäuredimethylester (**58**) gelegt. Es musste festgestellt werden, dass ausschließlich die mit einem Phosphoratom ausgestatteten Liganden in der Lage waren, die Pd-Allyl-Katalysatorvorstufe zu komplexieren. Die zwei- und dreizähligen Stickstoff-Liganden sowie die Derivate des Salicylaldehyds waren dazu nicht in der Lage.

In der Katalyse erwies sich der als Substrat verwendete Essigsäure-1-methyl-3-phenylprop-2-enylester (**51**) als sterisch wenig anspruchsvoll. Alle getesteten Liganden zeigten bei vollständigem Umsatz nur Regio-, aber keine Enantioselektivität. Es entstand stets das racemische Produkt.

Dagegen konnten bei Einsatz des 1,3-Diphenyl-substituierten Allylacetates **52** kleine Effekte beobachtet werden. Bester Ligand war das Galactose-Derivat **43** mit 2.4 % bzw. 2.9 % ee. Die mit den bekannten Liganden L-Leuphim (**3**) und L-*tert*-Leuphim (**47**) erreichten Enantiomerenüberschüsse lagen dagegen mit ca. 56 % bzw. 65 % ee weit höher. Die Liganden **3** und **47** wurden damit erstmals in dieser Katalyse getestet.

Um mehr über mögliche Mechanismen der Pd-Katalyse im Zusammenhang mit den verwendeten Oximether-Liganden zu erfahren, wurde ein Pd-Allyl-Komplex

mit dem Glucose-Derivat **32** hergestellt. Die Strukturlösung gelang anhand des kristallisierten Tetrafluoroborates **63** (Abbildung 45).

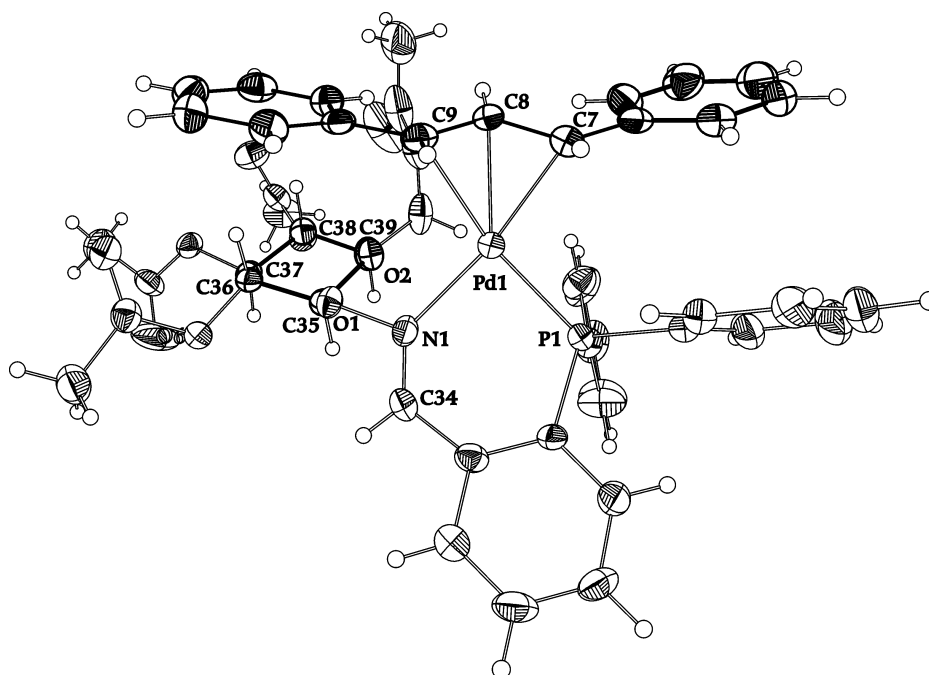


Abbildung 45: Struktur des Palladium-Allyl-Kations von 63

NMR-spektroskopische Untersuchungen dieses Komplexes in Lösung zeigten, dass im untersuchten Temperaturbereich mindestens zwei Isomere vorliegen. Diese stehen vermutlich über eine bei tiefen Temperaturen relativ langlebige Zwischenstufe miteinander im schnellen Gleichgewicht. Anhand der gesammelten Daten konnte die Schlussfolgerung gezogen werden, dass die verwendeten Liganden offensichtlich zu geringe Wechselwirkungen mit dem Allylsystem aufweisen. Dies bezieht sich sowohl auf sterische als auch auf elektronische Effekte.

Die Pd-katalysierte Allylierung von Dopamin mit einem entsprechenden Allylacetat ergab eine mögliche Vorstufe zur Synthese des Arzneimittels Dobutamin. Dadurch konnte die Übertragbarkeit der Allylierungsreaktion auf andere anwendungsnahe Substrate nachgewiesen werden.

Die Eigenschaften der Liganden wurden auch anhand der enantioselektiven katalytischen Hydrosilylierung sowie Transferhydrierung getestet. In der Hydrosilylierung ergaben sich bei den Phosphanen gute Umsätze und kleine ee-Werte (2.2 % bis 5.6 %). Die anderen Liganden wiesen Ergebnisse auf, die auch mit einer Reaktion ohne Ligand erzielt werden konnten. Bei der Transfer-

hydrierung erreichte ein mit Ligand **32** optimiertes System Umsätze bis zu 10.4 %. Die maximalen ee-Werte lagen um 8 %.

Die synthetisierten Liganden entsprachen insgesamt nicht den ursprünglichen Erwartungen, obwohl sie das aufgestellte Konzepte bestätigten. Aus synthetischer Sicht ergab sich der Vorteil, die erhaltenen Produkte bei Bedarf an SiO₂ chromatographieren zu können, ohne dass eine Hydrolyse der Oximether-Partialstruktur befürchtet werden müsste. Davon abgesehen erscheint insbesondere die Ausweitung der Versuche auf alternative Carbonylverbindungen und Saccharide für die Zukunft erfolgversprechend.

6. Anhang: Kristallographische Daten

Die Vermessung der Kristalle erfolgt auf einem STOE-IPDS-Diffraktometer (Mo- K_α -Strahlung) mit Graphit-Monochromator. Die Strukturen wurden mit der Software SIR-97⁹⁷ gelöst und mit dem Programm SHELXL97⁹⁸ verfeinert.

6.1 Kristallstrukturdaten von 32

Summenformel:	$C_{33}H_{34}NO_{10}P$
Molmasse [g/mol]:	635.58
Farbe und Habitus des Kristalls:	farbloses, dünnes Stäbchen
Größe [mm x mm x mm]:	0.46 x 0.20 x 0.8
Kristallsystem, Raumgruppe:	monoklin, $P2_1$
Gitterkonstanten a, b, c [Å]:	14.300(1), 7.6003(5), 15.008(1)
α , β , γ [°]:	90, 96.135(9), 90
Z, V [Å ³], $d_{\text{ber.}}$ [g/cm]:	2, 1621.8(2), 1.301
Absorptionskoeffizient μ [1/mm]:	0.142
F(000):	668
Messtemperatur [K]:	173
Messbereich Θ [°]:	1.87 - 25.73
Zahl der gemessenen Reflexe:	16306
davon Symmetrie-inäquivalent:	6134
Restelektronendichte [e/Å ³]:	min. -0.210, max 0.678
$R_1[I > 2\sigma_I]$, $wR_2[I > 2\sigma_I]$:	0.0693, 0.1184

6.2 Kristallstrukturdaten von 63

Summenformel:	$C_{48}H_{47}NO_{10}PPd, C_2H_6O, BF_4$
Molmasse [g/mol]:	1068.13
Farbe und Habitus des Kristalls:	gelbes Plättchen
Größe [mm x mm x mm]:	0.40 x 0.36 x 0.08
Kristallsystem, Raumgruppe:	monoklin, $P 2_1$
Gitterkonstanten a, b, c [Å]:	10.1531(6), 24.2998(16), 10.0213(6)
α, β, γ [°]:	90, 81.416(7), 90
Z, V [Å ³], $d_{\text{ber.}}$ [g/cm]:	2, 2444.7(3), 1.451
Absorptionskoeffizient μ [1/mm]:	0.488
F(000):	1100
Messtemperatur [K]:	173
Messbereich Θ [°]:	2.06 – 25.88
Zahl der gemessenen Reflexe:	34333
davon Symmetrie-inäquivalent:	9380
Restelektronendichte [e/Å ³]:	min. -0.446, max 4.177
$R_1[I > 2\sigma_I]$, $wR_2[I > 2\sigma_I]$:	0.0693, 0.1184

7. Literaturverzeichnis

- ¹ E. Fischer, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **1894**, 27, 3189.
- ² H. Brunner, W. Zettlmeier, *Handbook of Enantioselective Catalysis*, VCH, Weinheim, **1993**.
- ³ A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7932.
- ⁴ P. von Matt, A. Pfaltz, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 614; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 566.
- ⁵ J. Sprinz, G. Helmchen, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1769.
- ⁶ G. J. Dawson, C. G. Frost, J. M. J. Williams, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3149.
- ⁷ B. Glaser, H. Kunz, *Synlett* **1998**, 53.
- ⁸ M. Ogasawara, K. Yoshida, H. Kamei, K. Kato, Y. Uozumi, T. Hayashi, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 1779.
- ⁹ H. B. Kagan, T.-P. Dang, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6429.
- ¹⁰ H. Brunner, I. Deml, W. Dirnberger, B. Nuber, W. Reißer, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, 43.
- ¹¹ W. Reißer, *Dissertation*, Universität Regensburg, **1997**.
- ¹² O. Pàmies, G. Net, A. Ruiz, C. Claver, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 2011.
- ¹³ O. Pàmies, A. Ruiz, G. Net, C. Claver, H. Kalchhauser, M. Widhalm, *Monatsh. Chem.* **2000**, 131, 1173.
- ¹⁴ R. Selke, M. Ohff, A. Riepe, *Tetrahedron* **1996**, 52, 15079.
- ¹⁵ T. V. Rayanbabu, A. L. Casalnuovo, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 6265.
- ¹⁶ (a) O. Pàmies, G. Net, A. Ruiz, C. Claver, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 2007; (b) M. Diéguez, O. Pàmies, A. Ruiz, S. Castellón, C. Claver, *Chem. Commun.* **2000**, 1607; (c) O. Pàmies, G. Net, A. Ruiz, C. Claver, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 1287; (d) M. Diéguez, S. Jansat, M. Gomez, A. Ruiz, G. Muller, C. Claver, *Chem. Commun.* **2001**, 1132.
- ¹⁷ P. Barbaro, A. Currao, J. Herrmann, R. Nesper, P. S. Pregosin, R. Salzmänn, *Organometallics* **1996**, 15, 1879.
- ¹⁸ M. Tschoerner, G. Trabesinger, A. Albinati, P. S. Pregosin, *Organometallics* **1997**, 16, 3447.
- ¹⁹ K. Selvakumar, M. Valentini, P. S. Pregosin, A. Albinati, *Organometallics* **1999**, 18, 4591.
- ²⁰ P. Klüfers, T. Kunte, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 4356; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, 40, 4210.

-
- ²¹ M. L. Ferrara, I. Orabona, F. Ruffo, M. Funicello, A. Panunzi, *Organometallics* **1998**, 17, 3832.
- ²² M. L. Ferrara, F. Giordano, I. Orabona, A. Panunzi, F. Ruffo, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1999**, 1939.
- ²³ C. Boriello, M. L. Ferrara, I. Orabona, A. Panunzi, F. Ruffo, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2000**, 2545.
- ²⁴ E. C. Rodriguez, K. A. Winans, D. S. King, C. R. Bertozzi, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 9905.
- ²⁵ H. C. Hang, C. Bertozzi, *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 727.
- ²⁶ B. G. Davis, R. C. Lloyd, J. B. Jones, *J. Org. Chem.* **1998**, 26, 9614.
- ²⁷ A. Streitwieser, C. H. Heathcock, E. M. Kosower, *Organische Chemie, 2. Aufl.*, Wiley-VCH, Weinheim, **1994**, 932.
- ²⁸ S. Cao, F. D. Tropper, R. Roy, *Tetrahedron* **1995**, 24, 6679.
- ²⁹ W.-K. Wong, J.-X. Gao, W.-T. Wong, W. C. Cheng, C.-M. Che, *J. Organomet. Chem.* **1994**, 471, 277.
- ³⁰ H. Brunner, A. F. M. M. Rahman, *Chem. Ber.* **1984**, 117, 710.
- ³¹ P. Wehman, H. M. A. van Donge, A. Hagos, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, *J. Organomet. Chem.* **1997**, 535, 183.
- ³² G. P. Schiemenz, H. Kaack, *Liebigs Ann. Chem.* **1973**, 1480.
- ³³ H. Nishiyama, H. Sakaguchi, T. Nakamura, M. Horihata, M. Kondo, K. Itoh, *Organometallics* **1989**, 8, 846.
- ³⁴ H. Brunner, I. Deml, W. Dirnberger, K.-P. Ittner, W. Reißer, M. Zimmermann, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1999**, 51.
- ³⁵ I. Deml, *Dissertation*, Universität Regensburg, **1998**.
- ³⁶ M. Schönherr, *Diplomarbeit*, Universität Regensburg, **1999**.
- ³⁷ R. Shirai, D. Sato, K. Aoki, M. Tanaka, H. Kawasaki, K. Koga, *Tetrahedron* **1997**, 53, 5963.
- ³⁸ B. M. Trost, P. E. Strege, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 1650.
- ³⁹ B. M. Trost, C. Lee in: I. Ojima, *Catalytic Asymmetric Synthesis, 2nd Ed.*, Wiley-VCH, New York, **2000**, 111.
- ⁴⁰ T. Hayashi, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 195.
- ⁴¹ G. Helmchen, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 204.
- ⁴² C. G. Frost, J. Howarth, J. M. J. Williams, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 1089.
- ⁴³ P. R. Auburn, P. B. Mackenzie, B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 2033.
- ⁴⁴ R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., New York, **1994**.
- ⁴⁵ J.-E. Bäckvall, R. E. Nordberg, K. Zetterberg, B. Åkermark, *Organometallics* **1983**, 2, 1625.

-
- ⁴⁶ T. Hayashi, A. Yamamoto, T. Hagihara, Y. Ito, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 191.
- ⁴⁷ N. Solin, K. J. Szabó, *Organometallics* **2001**, 20, 5464.
- ⁴⁸ A. Gogoll, J. Örnebro, H. Grennberg, J.-E. Bäckvall, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 3631.
- ⁴⁹ M. Widhalm, U. Nettekoven, H. Kalchhauser, K. Mereiter, M. J. Calhorda, V. Félix, *Organometallics* **2002**, 21, 315.
- ⁵⁰ B. M. Trost, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 4545.
- ⁵¹ C. Amatore, A. Jutand, M. A. M'Barki, G. Meyer, L. Mottier, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 873.
- ⁵² M. Kawatsura, Y. Uozumi, T. Hayashi, *Chem. Commun* **1998**, 217.
- ⁵³ P. Dierkes, P. W. N. M. van Leeuwen, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1999**, 1519.
- ⁵⁴ M. Kranenburg, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, 25.
- ⁵⁵ R. J. van Haaren, H. Oevering, B. B. Coussens, G. P. F. van Strijdonck, J. N. H. Reek, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1999**, 1237.
- ⁵⁶ R. J. van Haaren, C. J. M. Druifven, G. P. F. van Strijdonck, H. Oevering, J. N. H. Reek, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2000**, 1549.
- ⁵⁷ H. Hagelin, M. Svensson, B. Åkermark, P.-O. Norrby, *Organometallics* **1999**, 18, 4574.
- ⁵⁸ J. D. Oslob, B. Åkermark, P. Helquist, P.-O. Norrby, *Organometallics* **1997**, 16, 3015.
- ⁵⁹ H. Hagelin, M. Svensson, B. Åkermark, P.-O. Norrby, *Organometallics* **1999**, 18, 4574.
- ⁶⁰ V. Branchadell, M. Moreno-Mañas, F. Pajuelo, R. Pleixats, *Organometallics* **1999**, 18, 4934.
- ⁶¹ T. Hayashi, A. Yamamoto, Y. Ito, E. Nishioka, H. Miura, K. Yanagi, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 6301.
- ⁶² E. Pena-Cabrera, P.-O. Norrby, M. Sjogren, A. Vitagliano, V. De Felice, J. Oslob, S. Ishii, D. O'Neill, B. Åkermark, P. Helquist, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4299.
- ⁶³ P. G. Andersson, A. Harden, D. Tanner, P. O. Norrby, *Chem. Eur. J.* **1995**, 1, 12.
- ⁶⁴ K. H. Ahn, C.-W. Cho, J. Park, S. Lee, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1197.
- ⁶⁵ W. H. Pirkle, D. L. Sikkenga, M. S. Pavlin, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 384.
- ⁶⁶ M. D. Fryzuk, B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 6262.
- ⁶⁷ M. Yamaguchi, T. Shima, T. Yamagishi, M. Hida, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 663.
- ⁶⁸ T. Hayashi, A. Yamamoto, T. Hagihara, Y. Ito, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 191.
- ⁶⁹ T. Hayashi, A. Yamamoto, Y. Ito, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 14, 1090.
- ⁷⁰ S. Schmatloch, *Dissertation*, Universität Regensburg, **2001**.

-
- ⁷¹ G. H. Bernaedinelli, E. P. Kündig, P. Meier, A. Pfaltz, K. Radkowski, N. Zimmermann, M. Neuburger-Zehnder, *Helv. Chim. Acta* **2001**, 84, 3233.
- ⁷² M. Kollmar, B. Goldfuss, M. Reggelin, F. Rominger, G. Helmchen, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 4913.
- ⁷³ H. Steinhagen, M. Reggelin, G. Helmchen, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2199; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2108.
- ⁷⁴ M. Zehnder, S. Schaffner, M. Neuburger, D. A. Plattner, *Inorg. Chim. Acta*, im Druck.
- ⁷⁵ S. Schleich, G. Helmchen, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2515.
- ⁷⁶ H. J. Roth, C. E. Müller, G. Folkers, *Stereochemie und Arzneistoffe*, WVG, Stuttgart, **1998**.
- ⁷⁷ R. R. Ruffolo, E. L. Yaden, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1983**, 224, 46.
- ⁷⁸ R. R. Ruffolo, K. Messick, *Eur. J. Pharmacol.* **1984**, 109, 173.
- ⁷⁹ J. S. Hayes, N. Bowling, G. D. Pollock, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1985**, 235, 58.
- ⁸⁰ A. Ishihata, H. Kushida, M. Endoh, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1988**, 246, 1080.
- ⁸¹ United States Patent 5073648, (SHIONOGI & Co **1991**).
- ⁸² Deutsches Patent 2317710, (ELI LILLY and company **1973**).
- ⁸³ C. Jutz, R. Heinicke, *Chem. Ber.* **1969**, 102, 623.
- ⁸⁴ H. Brunner in: M. Beller, C. Bolm (Hrsg.), *Transition Metals for Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, 131.
- ⁸⁵ H. Nishiyama, K. Itoh in: I. Ojima, *Catalytic Asymmetric Synthesis, 2nd Ed.*, Wiley-VCH, New York, **2000**, 1.
- ⁸⁶ W. Dumont, J. C. Poulin, T.-P. Dang, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 8295.
- ⁸⁷ H. Nishiyama, M. Kondo, T. Nakamura, K. Itoh, *Organometallics* **1991**, 10, 500.
- ⁸⁸ C. Keck, *Diplomarbeit*, Universität Regensburg, **2002**.
- ⁸⁹ T. Ohkuma, M. Kitamura, R. Noyori in: I. Ojima, *Catalytic Asymmetric Synthesis, 2nd Ed.*, Wiley-VCH, New York, **2000**, 111.
- ⁹⁰ M. J. Palmer, M. Wills, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 2045.
- ⁹¹ T. Langer, G. Helmchen, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1381.
- ⁹² J.-X. Gao, T. Ikariya, R. Noyori, *Organometallics* **1996**, 15, 1087.
- ⁹³ S. Hünig, G. Märkl, J. Sauer, *Einführung in die apparativen Methoden der organischen Chemie, 2. Ausgabe*, Regensburg, **1994**.
- ⁹⁴ S. Stefaniak, *Dissertation*, Universität Regensburg, **1999**.
- ⁹⁵ J. Klankermayer, *Dissertation*, Universität Regensburg, **2001**.
- ⁹⁶ H. Brunner, F. Henning, M. Weber, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 12, 37.
- ⁹⁷ A. Altomare, G. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, *J. Appl. Cryst.* **1993**, 26, 343.
- ⁹⁸ G. M. Sheldrick, SHELXL97, Universität Göttingen, **1997**.

Dank

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Mitarbeitern des Lehrstuhls für das angenehme Arbeitsklima, die Kollegialität und ihre stete Hilfsbereitschaft bedanken.

Mein besonderer Dank gilt:

Meinem Laborkollegen Herrn Matthias Weber für die gute Zusammenarbeit, die vielen fachlichen und privaten Gespräche und so manchen Rat von kompetenter Seite.

Frau Alexandra Obermeier für ihre engagierte und zuverlässige Mitarbeit. Ihr möchte ich an dieser Stelle für ihre berufliche und private Zukunft alles Gute wünschen.

Den Herren Andreas Köllnberger, Nick Gruber und Christian Zettler für die Freundschaft die sich während der gemeinsamen Zeit entwickelt hat.

Herrn Martin Brandl für das ausgezeichnete Arbeitsklima im gemeinsamen Büro.

Herrn Dr. T. Burgemeister, Herrn F. Kastner, Frau N. Pustet, Frau A. Schramm, Frau G. Stühler und Frau R. Brunner-Ploss für die Aufnahme der zahlreichen NMR-Spektren.

Herrn Dr. R. Vasold für die HPLC-Analytik.

Herrn Dr. M. Zabel und Herrn A. Dietrich für die Durchführung der Röntgenstrukturanalysen.

Herrn Dr. E. Eibler für die Unterstützung bei der Gaschromatographie.

Herrn Dr. K. K. Mayer, Herrn W. Söllner und Herrn J. Kiermeier für die Aufnahme der Massenspektren.

Herrn G. Wandinger, Herrn H. Schüller und Frau S. Stempfhuber für die Durchführung der Elementaranalysen.

Insbesondere möchte ich mich bei Iris für ihre Geduld und den moralischen Beistand bedanken, sowie bei meinen Eltern für ihre stete Hilfsbereitschaft und Unterstützung in jeglicher Hinsicht.

Ganz besonderer Dank gilt auch Herrn Christoph v. Bültzingslöwen für die gemeinsamen Studienjahre und seine stete Freundschaft. Ich wünsche ihm von ganzem Herzen ein baldiges Gelingen seiner Dissertation.