

Elektronische und sterische Differenzierung in enantioselektiven
Katalysatoren und Reagenzien

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Universität zu Köln

vorgelegt von

Dominik Lange
aus Köln

Köln 2007

Berichterstatter: Prof. Dr. Bernd Goldfuß
Prof. Dr. Axel G. Griesbeck

Tag der mündlichen Prüfung: 24.10.2007

Die vorliegende Arbeit entstand zwischen Juli 2003 und August 2007 unter der wissenschaftlichen Leitung von Prof. Dr. Bernd Goldfuß am Organisch-Chemischen Institut der Universität zu Köln.

Danksagung:

Besonders bedanken möchte ich mich bei meiner Familie für die jahrelange und großzügige Unterstützung.

Mein Dank gilt auch meinen Kolleginnen und Kollegen Dr. Tina Kop-Weiershausen, Dipl. Chemiker Francis Soki, Dipl. Chemikerin Yesim Alpagut und Dipl. Chemikerin Maria Schumacher für Ihre Hilfsbereitschaft und die hervorragende Arbeitsatmosphäre, Diskussionsbereitschaft und nicht zuletzt für das Korrekturlesen der vorliegenden Dissertation.

Weiterhin bedanke ich mich bei den Mitarbeitern des Instituts: Dr. Nils Schlörer, Katrin König, Christof Schmitz, Dr. Matthias Schäfer, den Mitarbeitern der Feinmechanik-Werkstatt, Ingo Müller und Dietmar Rutsch. Mein Dank gilt hier besonders Dr. J.-M. Neudörfl für die zeitaufwendigen Röntgenstrukturanalysen.

Herrn Prof. Dr. B. Goldfuß danke ich für die interessante Themenstellung, die persönliche Betreuung und die sehr gute Zusammenarbeit.

Herrn Prof. Dr. A. G. Griesbeck danke ich für die Übernahme des zweiten Gutachtens und Herrn Prof. Dr. G. Meyer für die Übernahme des Prüfungsvorsitzes.

Für meine Eltern

1	Zusammenfassung	1
2	Einleitung	11
2.1	Entwicklung der asymmetrischen organometallischen Katalyse	11
2.2	Enantioselektive Reduktionen	15
2.3	Racematspaltung durch Diastereomerenpaarbildung	18
2.4	Asymmetrische allylische Substitutionsreaktion	22
2.4.1	Einführung	22
2.4.2	Ligandensysteme	29
2.5	Grundlagen zur Computerchemie	36
2.5.1	<i>ab initio</i> -Methoden	38
2.5.2	Semiempirische Methoden	40
2.5.3	Dichte Funktional Theorie	40
3	Zielsetzung und Ergebnisse aus der Diplomarbeit	42
4	Diskussion und Ergebnisse	45
4.1	Terpen basierende chirale Reagenzien für die enantioselektive Synthese und Katalyse	45
4.1.1	(<i>M</i>)-BIFOL basierende chirale Lithiumaluminiumhydride und deren Anwendung in der enantioselektiven Reduktion	45
4.1.2	Synthese des neuartigen Diols (–)-Nopadiol.....	54
4.2	Elektronische Differenzierung in der allylischen Substitution	58
4.2.1	Entwicklung und Synthese eines modularen P/N-Liganden für den Einsatz in der asymmetrischen allylischen Substitution.....	58
4.2.1.1	Asymmetrische allylische Substitution.....	70
4.2.2	P/N-Ligand-Modellrechnungen zur elektronischen Differenzierung in der Pd- katalysierten allylischen Substitution.....	74
5	Experimenteller Teil	85
5.1	Arbeitstechniken	85
5.1.1	Allgemeine Methoden und Inertgastechnik	85
5.1.2	Analytik	85
5.1.3	Reagenzien	87
5.2	Arbeitsvorschriften.....	89

Inhaltsverzeichnis

5.2.1	Synthese der chiralen Lithiumaluminiumhydride	89
5.2.1.1	Synthese von 2,2'-Bis((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-2-hydroxy-1,3,3-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-1,1'-biphenyl / (<i>M</i>)-BIFOL	89
5.2.1.2	Synthese und Kristallisation von (<i>M</i>)-BIFAL-H-(O-Me)	90
5.2.1.3	Synthese und Kristallisation von (<i>M</i>)-BIFAL-H-(O- <i>n</i> Bu)	91
5.2.1.4	Synthese und Kristallisation von (<i>M</i>)-BIFAL-H-(O- <i>t</i> Bu) ₂	92
5.2.2	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur enantioselektiven Reduktion der prochiralen Ketone (AAV1)	92
5.2.2.1	Reduktion von Acetophenon durch (<i>M</i>)-BIFAL-H-(O-R)	93
5.2.2.2	Reduktion von 4'-Methyl-acetophenon durch (<i>M</i>)-BIFAL-H-(O-R)	94
5.2.2.3	Reduktion von Propiophenon durch (<i>M</i>)-BIFAL-H-(O-R)	94
5.2.2.4	Reduktion von Butyrophenon durch (<i>M</i>)-BIFAL-H-(O-R)	95
5.2.2.5	Reduktion von Pivalophenon durch (<i>M</i>)-BIFAL-H-(O-R)	96
5.2.3	Synthesen ausgehend von (-)-Nopol	97
5.2.3.1	Synthese von (-)-Nopyltosylat	97
5.2.3.2	Synthese von (-)-Nopadien	98
5.2.3.3	Synthese von (-)-Nopadiol durch Hydroborierung von (-)-Nopadien	99
5.2.3.4	Synthese von (-)-Nopadiol durch Hydroborierung von (-)-Nopol	100
5.2.4	Synthesen zum P/N-Liganden	102
5.2.4.1	Synthese von Benzyliden-2-aminopyridin	102
5.2.4.2	Synthese von N-pyridyl- α -phenylaminomethyldiphenylphosphin	103
5.2.4.3	Synthese von N-pyridyl- α -phenylaminomethyldiphenylphosphin-oxid	104
5.2.4.4	Synthese von N-pyridyl- α -phenylaminomethyldiphenylphosphin-diboran	105
5.2.5	Racematspaltung von N-pyridyl, α -phenylaminomethyl-diphenylphosphin-oxid durch chirale Säuren	107
5.2.5.1	Synthese von (<i>S</i>)-(+)-1,1'-Binaphthalin-2,2'-diyl-phosphorsäure	107
5.2.5.2	Versuchte Racematspaltung durch <i>D</i> -(+)-Campher-10-sulfonsäure	108
5.2.5.3	Versuchte Racematspaltung durch <i>L</i> -(+)-Weinsäure	112
5.2.5.4	Racematspaltung durch (+)-Di-O-O'- <i>p</i> -toluyl- <i>D</i> -Weinsäure	115
5.2.5.5	Racematspaltung durch (<i>S</i>)-(+)-1,1'-Binaphthalin-2,2'-diyl-phosphorsäure	117
5.2.5.6	Reduktion von N-pyridyl- α -phenylaminomethyldiphenylphosphin-oxid	119
5.2.6	Palladium-katalysierte allylische Substitution	120
5.2.6.1	Synthese von 1-Phenylallylacetat	120
5.2.6.2	Synthese des N-pyridyl- α -phenylaminomethyldiphenylphosphin-Pd- η^3 -Allylkomplexes	122
5.2.6.3	Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV2): Pd-katalysierte allylische Substitution	122
6	Anhang	124

6.1	Röntgenstrukturanalysen	124
6.1.1	Molekülstruktur von (<i>M</i>)-BIFAL-H (O-Me)	124
6.1.2	Molekülstruktur von (<i>M</i>)-BIFAL-H (O- <i>n</i> Bu).....	127
6.1.3	Molekülstruktur von (<i>M</i>)-BIFAL-H (O- <i>t</i> Bu) ₂	130
6.1.4	Molekülstruktur von N-pyridyl- α -phenylaminomethyldiphenyl-phosphinoxid	134
6.1.5	Molekülstruktur von N-pyridyl- α -phenylaminomethyldiphenyl-phosphindiboran	137
6.1.6	Molekülstruktur von N-pyridyl- α -phenylaminomethyldiphenyl-phosphin-Pd- η^3 - Allylkomplex.....	140
6.2	Optimierte Molekülstrukturen	144
6.2.1	(<i>M</i>) und (<i>P</i>)-BIFAL-H (O-Me) Anion.....	144
6.2.2	(<i>M</i>) und (<i>P</i>)-BIFAL-H (O- <i>n</i> Bu) Anion	145
6.2.3	(<i>M</i>) und (<i>P</i>)-BIFAL-H (O- <i>t</i> Bu) Anion	146
6.2.4	(<i>S</i>)-ÜZ der Reduktion von Pivalophenon durch (<i>M</i>)-BIFAL-H (O-Me)	147
6.2.5	(<i>R</i>)-ÜZ der Reduktion von Pivalophenon durch (<i>M</i>)-BIFAL-H (O-Me)	147
6.2.6	(<i>S</i>)-ÜZ der Reduktion von Butyrophenon durch (<i>M</i>)-BIFAL-H (<i>n</i> -Bu)	148
6.2.7	(<i>R</i>)-ÜZ der Reduktion von Butyrophenon durch (<i>M</i>)-BIFAL-H (O- <i>n</i> Bu)	148
6.2.8	(<i>S</i>)-ÜZ der Reduktion von 4'-Methyl-Acetophenon durch (<i>M</i>)-BIFAL-H (O- <i>t</i> Bu)	149
6.2.9	(<i>R</i>)-ÜZ der Reduktion von 4'-Methyl-Acetophenon durch (<i>M</i>)-BIFAL-H (O- <i>t</i> Bu)	149
6.2.10	Pd- η^3 -Allylintermediat (Phosphabenzol / Pyridin).....	150
6.2.11	Pd- η^3 -Allylintermediat (Phosphabenzol / HNMe-Pyridin)	150
6.2.12	Pd- η^3 -Allylintermediat (Phosphabenzol / NO ₂ -Pyridin).....	151
6.2.13	Pd- η^3 -Allylintermediat (HMNe-Phosphabenzol / Pyridin)	151
6.2.14	Pd- η^3 -Allylintermediat (HMNe-Phosphabenzol/HNMe-Pyridin).....	152
6.2.15	Pd- η^3 -Allylintermediat (HMNe-Phosphabenzol/NO ₂ -Pyridin)	152
6.2.16	Pd- η^3 -Allylintermediat (NO ₂ -Phosphabenzol / Pyridin).....	153
6.2.17	Pd- η^3 -Allylintermediat (NO ₂ -Phosphabenzol / HNMe-Pyridin)	153
6.2.18	Pd- η^3 -Allylintermediat (NO ₂ -Phosphabenzol / NO ₂ -Pyridin).....	154
6.2.19	<i>Cis</i> -Übergangszustand (Phosphabenzol / Pyridin)	155
6.2.20	<i>Cis</i> -Übergangszustand (Phosphabenzol / HNMe-Pyridin).....	155
6.2.21	<i>Cis</i> -Übergangszustand (Phosphabenzol / NO ₂ -Pyridin)	156
6.2.22	<i>Cis</i> -Übergangszustand (HNMe-Phosphabenzol / Pyridin).....	156
6.2.23	<i>Cis</i> -Übergangszustand (HNMe-Phosphabenzol / HNMe-Pyridin)	157
6.2.24	<i>Cis</i> -Übergangszustand (HNMe-Phosphabenzol / NO ₂ -Pyridin).....	157
6.2.25	<i>Cis</i> -Übergangszustand (NO ₂ -Phosphabenzol / Pyridin)	158
6.2.26	<i>Cis</i> -Übergangszustand (NO ₂ -Phosphabenzol / HNMe-Pyridin).....	158
6.2.27	<i>Cis</i> -Übergangszustand (NO ₂ -Phosphabenzol / NO ₂ -Pyridin)	159
6.2.28	<i>Trans</i> -Übergangszustand (Phosphabenzol / Pyridin)	159
6.2.29	<i>Trans</i> -Übergangszustand (Phosphabenzol / HNMe-Pyridin).....	160
6.2.30	<i>Trans</i> -Übergangszustand (Phosphabenzol / NO ₂ -Pyridin)	160

Inhaltsverzeichnis

6.2.31	<i>Trans</i> -Übergangszustand (HNMe-Phosphabenzol / Pyridin)	161
6.2.32	<i>Trans</i> -Übergangszustand (HNMe-Phosphabenzol / HNMe-Pyridin)	161
6.2.33	<i>Trans</i> -Übergangszustand (HNMe-Phosphabenzol / NO ₂ -Pyridin)	162
6.2.34	<i>Trans</i> -Übergangszustand (NO ₂ -Phosphabenzol / Pyridin)	162
6.2.35	<i>Trans</i> -Übergangszustand (NO ₂ -Phosphabenzol / HNMe-Pyridin)	163
6.2.36	<i>Trans</i> -Übergangszustand (NO ₂ -Phosphabenzol / NO ₂ -Pyridin)	163
6.2.37	<i>Cis</i> Pd-En Produkt (Phosphabenzol / Pyridin)	164
6.2.38	<i>Cis</i> Pd-En Produkt (Phosphabenzol / HNMe-Pyridin)	164
6.2.39	<i>Cis</i> Pd-En Produkt (Phosphabenzol / NO ₂ -Pyridin)	165
6.2.40	<i>Cis</i> Pd-En Produkt (HNMe-Phosphabenzol / Pyridin)	165
6.2.41	<i>Cis</i> Pd-En Produkt (HNMe-Phosphabenzol / HNMe-Pyridin)	166
6.2.42	<i>Cis</i> Pd-En Produkt (HNMe-Phosphabenzol / NO ₂ -Pyridin)	166
6.2.43	<i>Cis</i> Pd-En Produkt (NO ₂ -Phosphabenzol / Pyridin)	167
6.2.44	<i>Cis</i> Pd-En Produkt (NO ₂ -Phosphabenzol / HNMe-Pyridin)	167
6.2.45	<i>Cis</i> Pd-En Produkt (NO ₂ -Phosphabenzol / NO ₂ -Pyridin)	168
6.2.46	<i>Trans</i> Pd-En Produkt (Phosphabenzol / Pyridin)	168
6.2.47	<i>Trans</i> Pd-En Produkt (Phosphabenzol / HNMe-Pyridin)	169
6.2.48	<i>Trans</i> Pd-En Produkt (Phosphabenzol / NO ₂ -Pyridin)	169
6.2.49	<i>Trans</i> Pd-En Produkt (HNMe-Phosphabenzol / Pyridin)	170
6.2.50	<i>Trans</i> Pd-En Produkt (HNMe-Phosphabenzol / HNMe-Pyridin)	170
6.2.51	<i>Trans</i> Pd-En Produkt (HNMe-Phosphabenzol / NO ₂ -Pyridin)	171
6.2.52	<i>Trans</i> Pd-En Produkt (NO ₂ -Phosphabenzol / Pyridin)	171
6.2.53	<i>Trans</i> Pd-En Produkt (NO ₂ -Phosphabenzol / HNMe-Pyridin)	172
6.2.54	<i>Trans</i> Pd-En Produkt (NO ₂ -Phosphabenzol / NO ₂ -Pyridin)	172
7	Abkürzungsverzeichnis	173
8	Verzeichnis der Verbindungen	175
9	Literatur	176

1 Zusammenfassung

Im ersten Teil dieser Arbeit werden die Synthesen und Anwendungen neuer, Terpen-basierender chiraler Reagenzien für die enantioselektive Synthese und Katalyse vorgestellt. Aus (-)-Fenchon und Biphenyl erhält man das bereits im Arbeitskreis Goldfuß entwickelte C_2 -symmetrische Diol (*M*)-BIFOL, welches nach Umsetzung mit Lithiumaluminiumhydrid und primären Alkoholen die chiralen Hydridtransfer-Reagenzien (*M*)-BIFAL-H-(O-R) ergeben (Abb. 1-1).

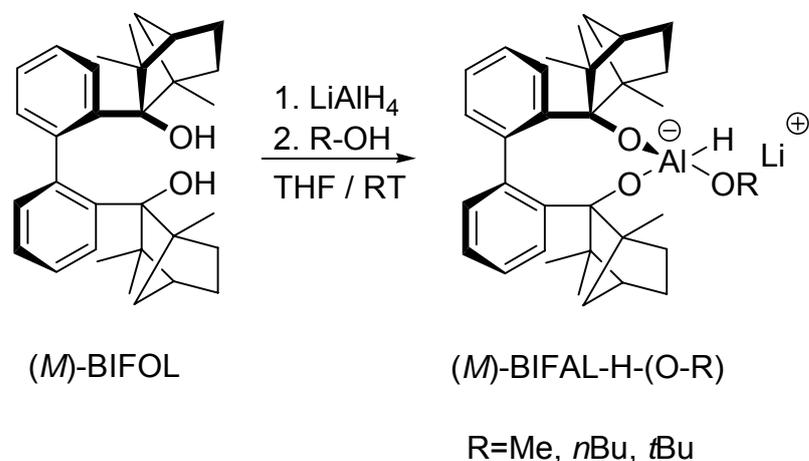


Abb. 1-1. Synthese der chiralen Lithiumaluminiumhydridalkoxide, (*M*)-BIFAL-H-(O-R).

Röntgenstrukturanalysen und quantenmechanische Berechnungen zeigen, dass die BIFAL-H-(O-R)-Systeme nur in der (*M*)-Konformation vorliegen. Berechnungen des BIFAL-H-(O-R)-Systems mit der Biaryl-Achse in (*P*)-Konformation zeigen starke sterische Wechselwirkungen der (-)-Fenchon-Einheiten.

Der Einsatz von (*M*)-BIFAL-H-(O-R)-Reagenzien im Bereich der enantioselektiven Reduktion diverser prochiraler Ketone erwies sich als recht effizient und lieferte bis zu 62% ee des resultierenden sekundären Alkohols (Abb. 1-2).

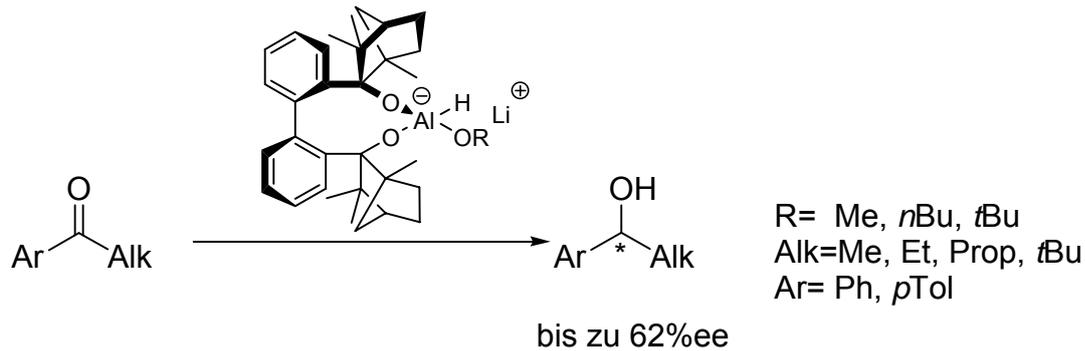


Abb. 1-2. Reduktion prochiraler Ketone durch (*M*)-BIFAL-H-(O-R) Reagenzien.

Zur Vorhersage von (*R*)- oder (*S*)-Selektivitäten der Reduktion von Aryl-Alkyl-Ketonen wurde ein postulierter Übergangszustand verwendet, der als Grundlage für die quantenmechanischen Berechnungen diente (Abb. 1-3).

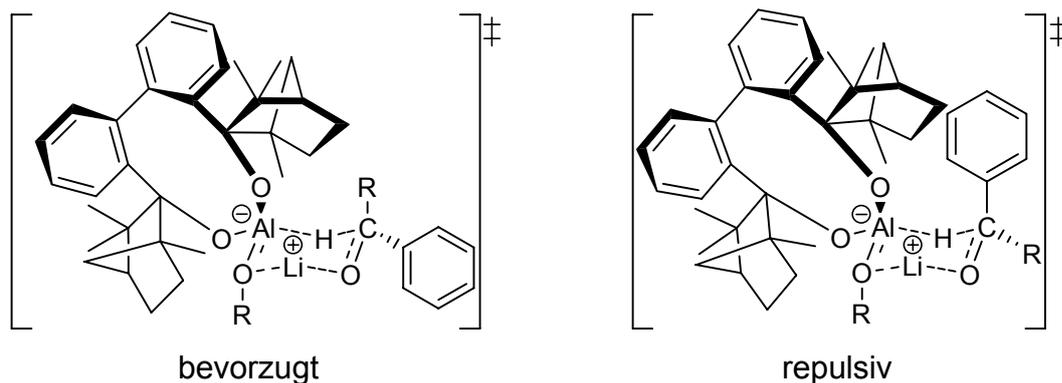


Abb. 1-3. Postulierte Übergangszustände für die Reduktion prochiraler Ketone durch (*M*)-BIFAL-H-(O-R)-Reagenzien.

Übergangszustand-Berechnungen für *ausgewählte*, besonders effiziente (Enantiomerenüberschuss von 38% bis 62%) (*M*)-BIFAL-H-(O-R) und Aryl-Alkyl-Keton Kombinationen zeigen dann auch die bevorzugte Bildung von sekundären (*S*)-Alkoholen.

Enantiomerenreine Dirole werden bereits vielfältig in der asymmetrischen Synthese eingesetzt. Die Synthese neuartiger enantiomerenreiner Dirole aus kostengünstigen Edukten stellt demnach eine interessante Herausforderung für den organischen Chemiker dar. Das sehr preiswerte enantiomerenreine

Terpen-Derivat (-)-Nopol ist einfach in ein enantiomerenreines Diol zu überführen. Die Einführung einer weiteren Hydroxy-Funktion erfolgte über zwei unterschiedliche Synthesewege (Abb. 1-4).

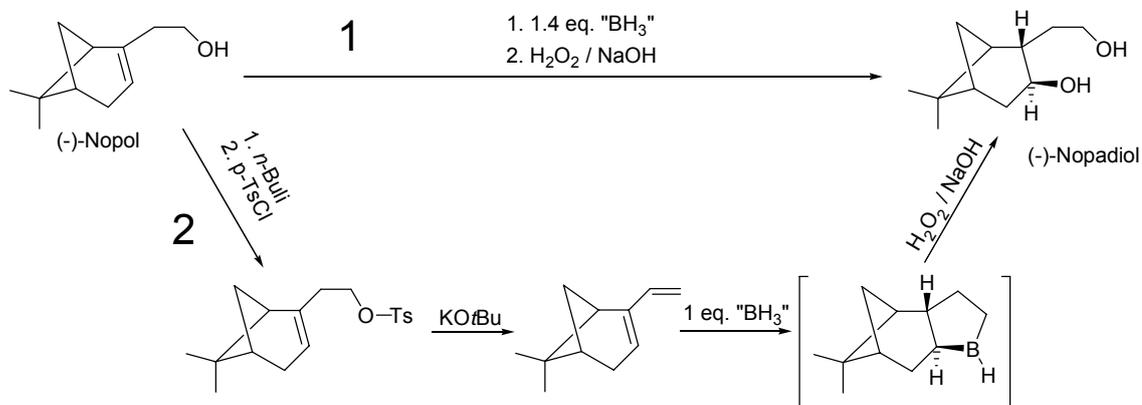


Abb. 1-4. Synthesewege (1 & 2) zur Erzeugung des enantiomerenreinen Diols (-)-Nopadiol.

Die Isolation des chemisch sehr interessanten zyklischen Alkyl-Borans im Syntheseweg 2 gelang leider nicht, wohl aber die Perhydrolyse zum (-)-Nopadiol. Aus diesem Grund wurde dieser Weg verworfen und die Synthese des (-)-Nopadiol erfolgte über eine direkte Hydroborierung, nach Syntheseweg 1, durch die stereoselektive Addition von „ BH_3 “ an die Doppelbindung des Sechsrings. Der Nachweis über die erfolgreiche Umsetzung wurde über die chemischen Verschiebungen der sp^2 -hybridisierten Kohlenstoffe im ^{13}C -NMR geführt.

Ein neuartiger modularer chiraler P/N-Ligand für die asymmetrische allylische Substitution ist durch die Synthese aus Benzyliden-2-aminopyridin (synthetisiert aus Benzaldehyd und 2-Aminopyridin) und Diphenylphosphin leicht zugänglich (Abb. 1-5). Der neue P/N-Ligand *rac*-N-Pyridyl- α -phenylaminomethyl-diphenylphosphin (PPADP) liegt racemisch vor und muss durch eine geeignete Racematspaltung getrennt werden. Aufgrund der hohen Oxophilie des Phosphors, erwies sich der Vorgang der Spaltung als schwierig. Die Racematspaltung erfolgte aus diesem Grund mit der oxidierten Variante des P/N-Liganden: PPADP-Oxid (Abb. 1-5). Dies ermöglichte eine weitaus einfachere Handhabung des Liganden.

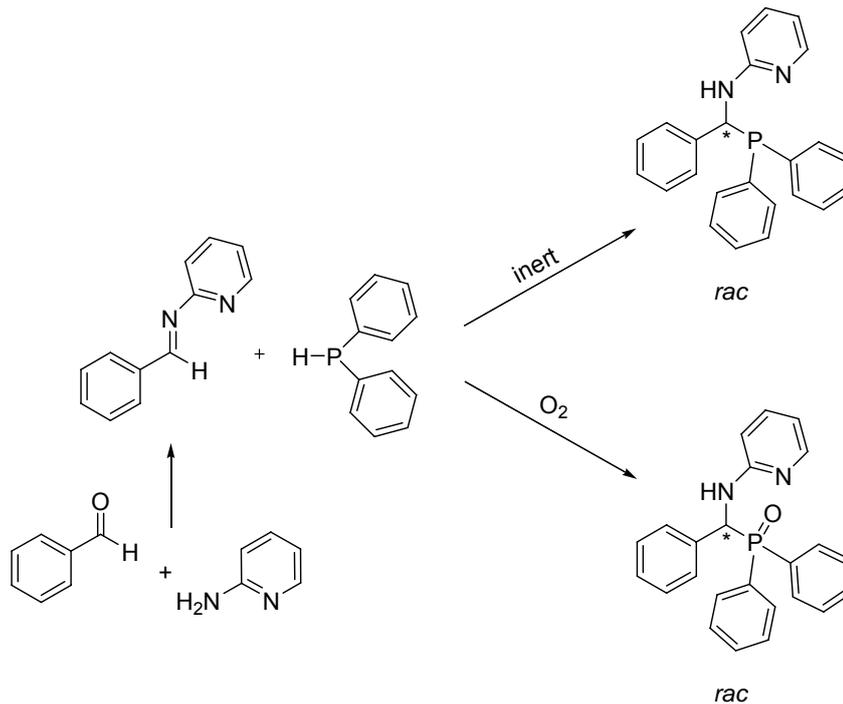


Abb. 1-5. Synthese der modularen PPADP und PPADP-Oxid Liganden.

Der oxidierte PPADP-Ligand besitzt zwei basische funktionelle Einheiten und sollte demnach für eine Racematspaltung mit chiralen Säuren geeignet sein. Es wurden aliphatische und aromatische Säuren auf ihre Effizienz in der Racematspaltung durch Diastereomerenpaarbildung getestet. Die Verwendung von (S)-(+)-1,1'-Binaphthalin-2,2'-diyl-phosphorsäure erwies sich, im Vergleich zu den anderen chiralen Säuren, noch als effektivste und resultierte in einer Enantiomerenanreicherung des P/N-Liganden von 6% ee (Abb. 1-6).

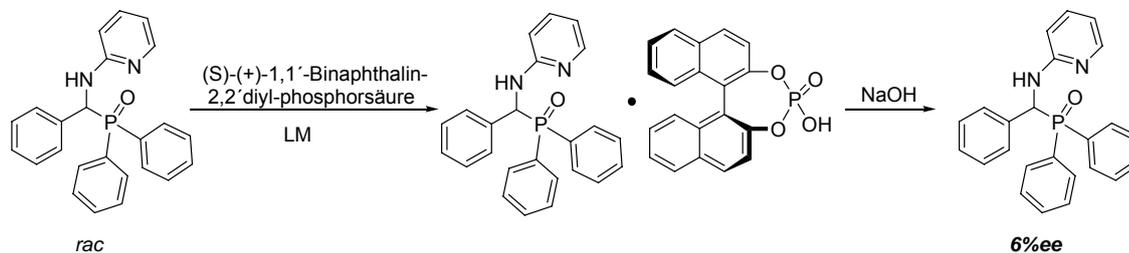


Abb. 1-6. Racematspaltung von PPADP-Oxid mit (S)-(+)-1,1'-Binaphthalin-2,2'-diyl-phosphorsäure.

PPADP-Oxid (6% ee) wurde nach der Racematspaltung durch die Reduktion mit Trichlorsilan wieder in die katalytisch wirksame Form überführt (Abb. 1-7). Der Nachweis über die erfolgreiche Reduktion wurde durch ^{31}P -NMR-Spektroskopie geführt.

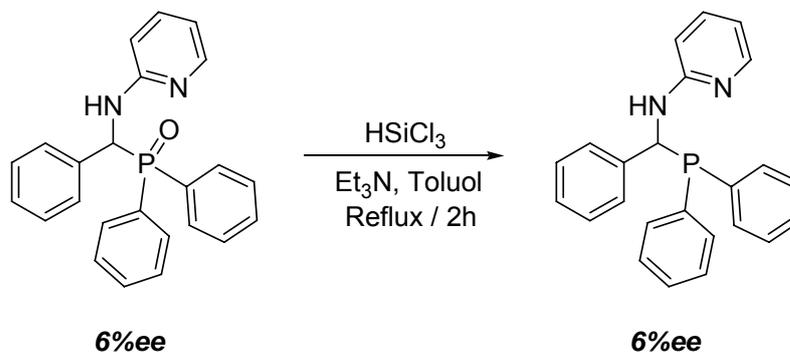


Abb. 1-7. Reduktion von PPADP-Oxid mit Trichlorsilan.

Um die Effizienz des PPADP-Liganden zu untersuchen, wurde der Ligand in der allylischen Substitution von monosubstituiertem Allyl-Substrat (*rac*-1-Phenylallylacetat) (Abb. 1-8) eingesetzt und auf seine Enantioselektivität und insbesondere Regioselektivität getestet. Als Vergleichssysteme wurden zwei Varianten des bereits im Arbeitskreis Goldfuß entwickelten (*R*)-FENOP Liganden verwendet (Tab 1-1).

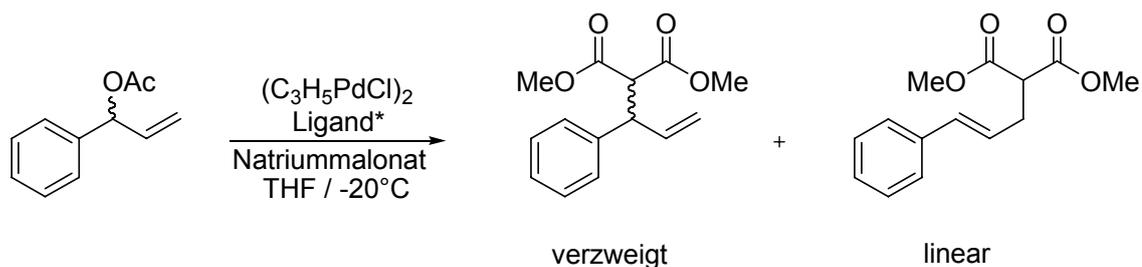
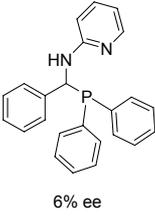
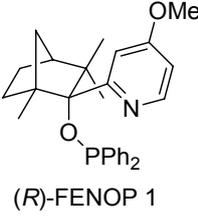
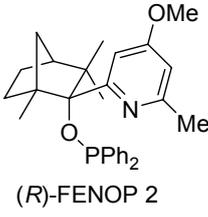


Abb. 1-8. Testreaktion für die *Regio*- und Enantioselektivität des PPADP-Liganden in der asymmetrischen allylischen Substitution monosubstituierter Substrate.

Die Pd-katalysierte allylische Substitution von *rac*-1-Phenylallylacetat mit PPADP (6% ee) erzeugte keinen Enantiomerenüberschuss des verzweigten Produktes. Allerdings ist die Bildung des chiralen verzweigten Allyl-Produktes, auf Grund der höheren Regioselektivität, begünstigt (Tab. 1-1, Abb. 1-9).

Zusammenfassung

Tabelle 1-1. Katalysergebnisse der asymmetrischen allylischen Substitution von *rac*-1-Phenylallylacetat (siehe Abb. 1-8).

Ligand			
Produktverhältnis ^[a] verzweigt : linear	2.4 : 1	2.1 : 1	0.4 : 1
ee [%] ^[b]	0	47	64
Ausbeute [%] ^[c]	83	79	89

[a] Bestimmt durch ¹H-NMR Integration

[b] Chirale HPLC (Chiralcel OD-H, Hexan / *i*-Propanol 95:5, $\lambda=250$ nm; Fluss: 1ml/min);
 $t_R=21.1$ min (*R*), 23.3 min (*S*), 43.4 min (linear)

[c] Isolierte Gesamtausbeute

Die Regioselektivität wird neben elektronischen Effekten durch sterische Einflüsse gesteuert. In Abb. 1-9 sind die postulierten Übergangszustände für den nukleophilen Angriff an das Pd- η^3 -Allylintermediat (PPADP-Ligand) schematisch dargestellt (Abb. 1-9).

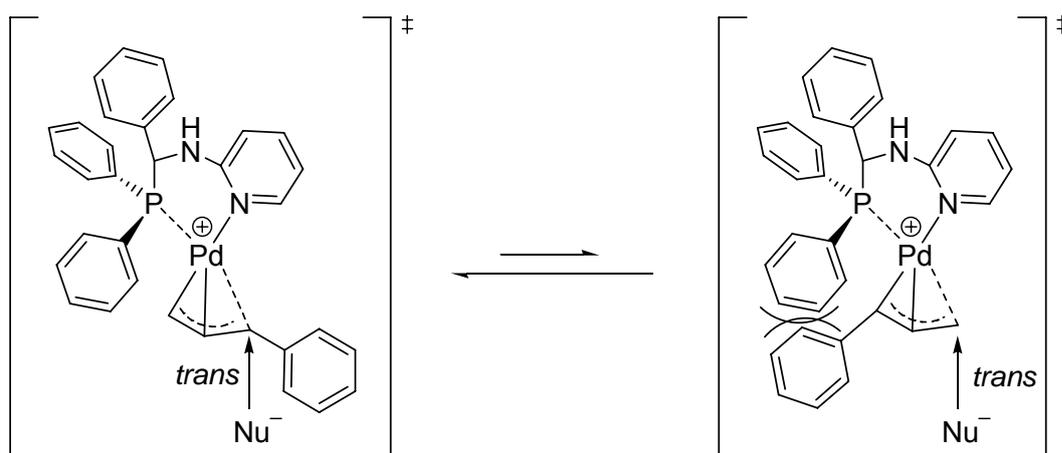


Abb. 1-9. Postulierte Übergangszustände (sterische Differenzierung) für den nukleophilen „*trans* zum Phosphor“ Angriff am Allylintermediat des Pd-PPADP-Ligand Komplexes.

Jenes Pd- η^3 -Allylintermediat-Isomer ist sterisch begünstigt, welches die geringsten Wechselwirkungen zwischen Ligand und Allyl-Einheit aufweisen. Außerdem erhöht zusätzlich der bevorzugte nukleophile „*trans* zum Phosphor“ Angriff, durch die elektronische Differenzierung des Liganden (P vs. N), die Regioselektivität des Nucleophils am Allyl-Terminus.

Chirale P/N-Liganden erzeugen durch unterschiedliche Donor-Atome (P vs. N) eine elektronische Differenzierung am Pd- η^3 -Allylintermediat. Durch diese Differenzierung bevorzugen Nucleophile (z.B. Dimethylmalonat) die Addition in der „*trans* zum Phosphor“ Position, da die C $_{\alpha}$ -Pd Bindung länger und schwächer als die vergleichbare „*trans* zum Stickstoff“ ist. Zur Aufklärung der Ursache, für die auf der elektronischen Differenzierung basierenden C $_{\alpha}$ - und C $_{\gamma}$ - Selektivitäten, wurden quantenmechanische Berechnungen für ein P/N-Ligand-Modellsystem mit Phosphabenzol- und Pyridin-Einheiten durchgeführt (Abb. 1-10). Beide, P- und N-koordinierende Seiten am Palladium werden elektronisch mit *para*-Substituenten modifiziert um energetische und geometrische Effekte der *cis*- vs. *trans*-Addition von Nucleophilen am Pd- η^3 -Allylintermediat zu erhalten (Abb. 1-10). Elektronendonierende oder ziehende Gruppen (d.h. X, Y=HNMe, H, NO $_2$) in *para*-Position der Phosphabenzol- und Pyridin-Einheiten verändern die elektronische Charakteristik des P/N-Liganden-Modellsystem in der Pd-katalysierten allylischen Substitution (Abb. 1-10).

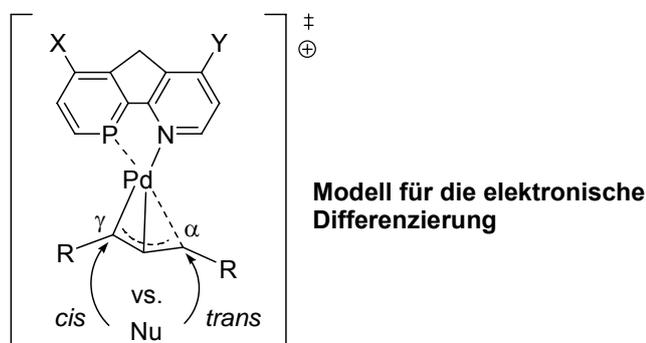


Abb. 1-10. Die elektronische Differenzierung begründet den bevorzugten „*trans* zum Phosphor“ Angriff des Nucleophils (*hier*: NH $_3$). Energetische und geometrische Effekte wurden mit *para*-substituierten, coplanaren Phosphabenzol- und Pyridin-Ligand-Modellen studiert.

Als Maß für die elektronische Differenzierung (ΔE_A^{\ddagger}) dient die vom Ligandensystem induzierte Selektivität des nukleophilen *cis*- vs. *trans*-Angriffs am Pd- η^3 -Allylintermediat (Abb. 1-11).

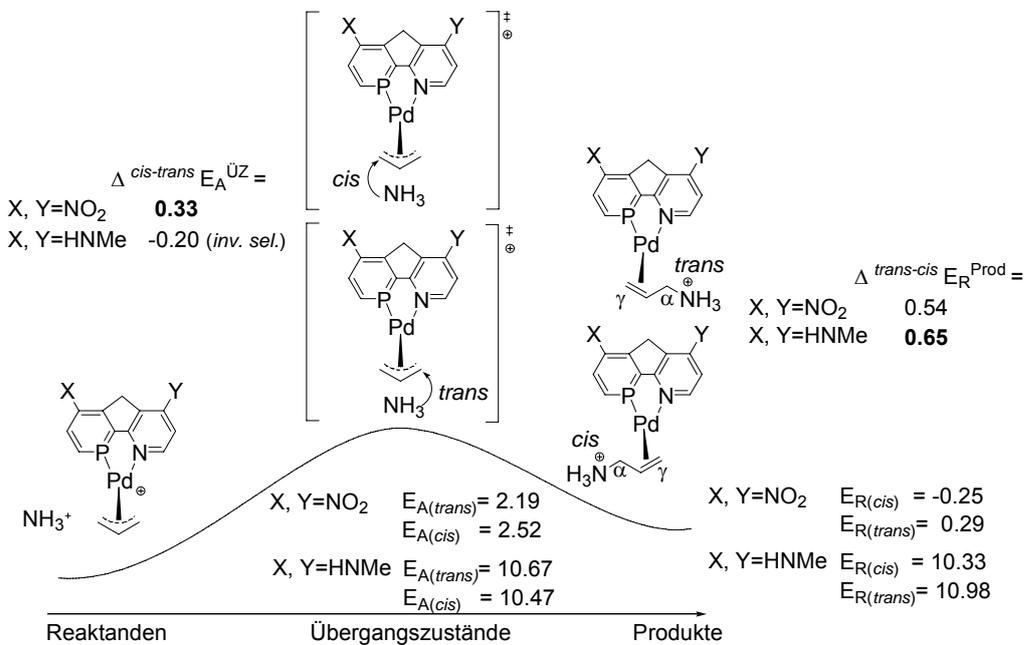


Abb. 1-11. Berechnete Aktivierungs- (ΔE_A) und Reaktionsenergien (ΔE_R) für zwei verschieden elektronisch differenzierende P/N-Ligand-Modelle.

Für die Phosphabenzol-Einheiten erhöht sich in der Substituenten-Reihenfolge HNMe < H < NO₂ die „*trans* zum Phosphor“ Selektivität (ΔE_A^{\ddagger}). Der gleiche Effekt zeigt sich auch für die Pyridin-Substituenten: Y=HNMe < H < NO₂ (Abb. 1-12). Demnach existiert neben den elektronischen Donor- vs. Akzeptor-Eigenschaften der Liganden-Atome (P vs. N) noch ein zusätzlicher kontrollierender Effekt. Über diesen Effekt erzeugen elektronenziehende Gruppen (z.B. NO₂) die höchste *trans*- vs. *cis*-Selektivität am Pd- η^3 -Allylintermediat.

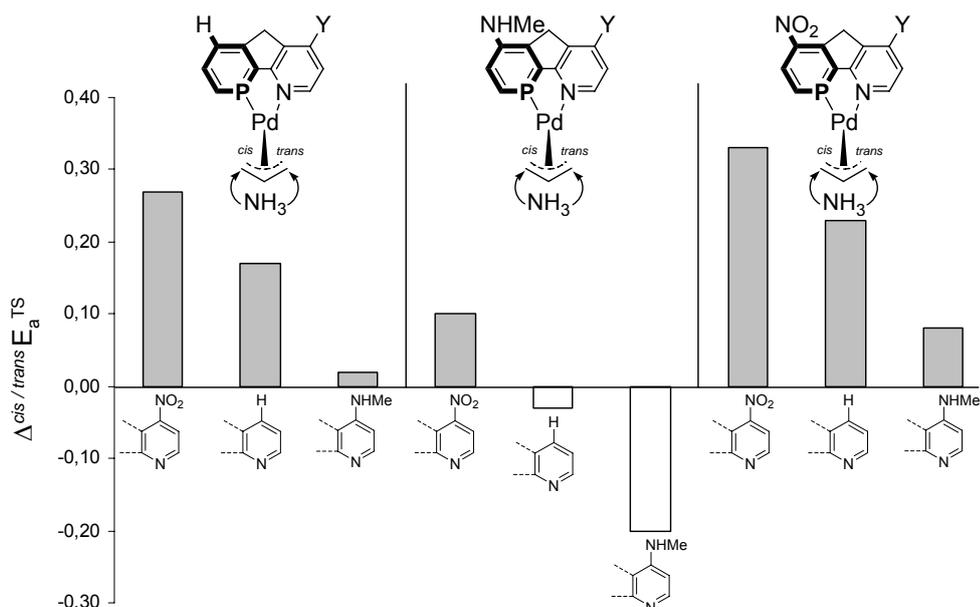


Abb. 1-12. Für jede Phosphabenzol-Einheit erhöht sich die *cis*- vs. *trans*-Selektivität ($\Delta E_A^{\text{ÜZ}}$) mit elektronenziehenden Pyridin-Substituenten (Y) in der Reihenfolge HNMe < H < NO₂.

NO₂ substituierte Liganden zeigen frühere Übergangstrukturen mit längeren (entstehenden) H₃N-C_α Bindungen und elektronendonierende Substituenten (X, Y=HNMe) führen zu späten Übergangstrukturen mit kleineren H₃N-C_α-Abständen. In der Tat korrespondieren die Positionen auf der Reaktionskoordinate mit der *cis*- vs. *trans*-Selektivität der Übergangszustände ($\Delta E_A^{\text{ÜZ}}$): frühe Übergangstrukturen zeigen hohe, späte Übergangstrukturen niedrigere „*trans* zum P“ Selektivitäten. Die Abstände zwischen Pd und Allyl-System vergrößern sich von den frühen (Allyl-Kation ähnlichen) bis zu den späten (Olefin ähnlichen) Positionen auf der Reaktionskoordinate. Ein engerer, intensiverer Pd-C_α-Kontakt vermittelt stärker die elektronische Differenzierung des Liganden und demnach die „*trans* zum Phosphor“ Selektivität. Die höhere *cis*- vs. *trans*-Selektivität korrespondiert stark mit der Intensität der Pd-Allyl-Interaktionen und den entsprechenden kleinen Pd-C_α-Abständen (Abb. 1-13). Offensichtlich beeinflusst die Position auf der Reaktionskoordinate die „*trans* zum Phosphor“ Selektivität stärker, als die elektronische Differenzierung zwischen den Phosphor und Stickstoff Donor-Atomen des Liganden.

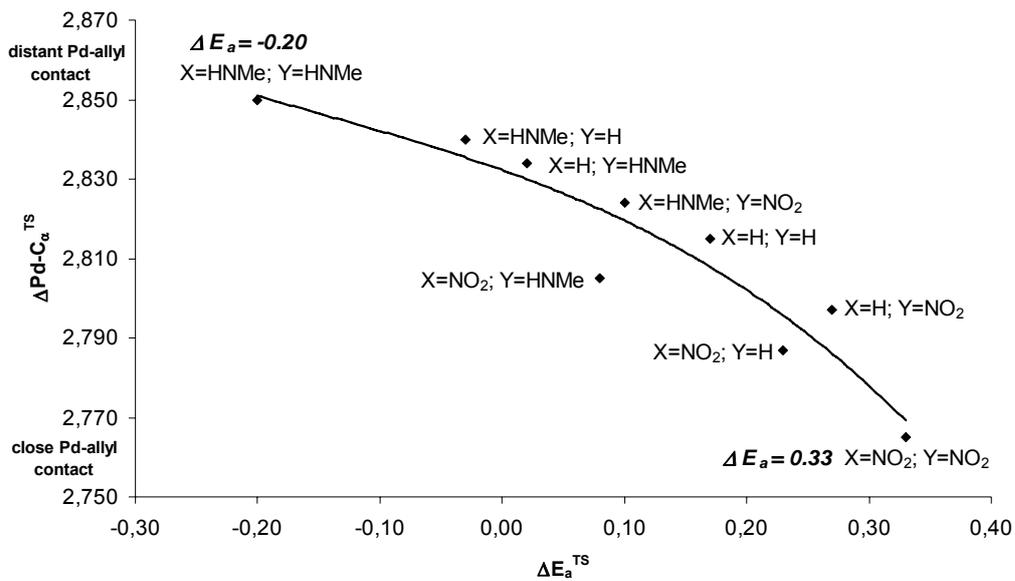


Abb. 1-13. Höhere *cis*- vs. *trans*-Selektivität (größere ΔE_A^{\ddagger} Werte) ist für frühe Übergangsstrukturen mit engerem, intensiveren Pd-C_α-Kontakt ersichtlich.

In der Pd-katalysierten allylischen Substitution wird der bevorzugte „*trans* zum Phosphor“ Angriff des Nucleophils durch die intrinsische elektronische Differenzierung der Ligand-Atome (P vs. N) verursacht. Jedoch ist die Sensitivität für diese elektronische Differenzierung abhängig von der Intensität der Pd-Allyl-Interaktion. Elektronenziehend substituierte (X, Y=NO₂) Modell-Liganden erzeugen frühe Übergangszustände mit einem intensiveren Pd-Allyl-Kontakt und dadurch eine höhere Sensitivität für die elektronische Differenzierung. Demzufolge sind beide Effekte, einerseits die intrinsische elektronische Differenzierung im Liganden und andererseits die hohe Übergangszustand-Sensitivität, ausschlaggebend für die „*trans* zum Phosphor“ Selektivität in der Pd-katalysierten allylischen Substitution.

2 Einleitung

2.1 Entwicklung der asymmetrischen organometallischen Katalyse

Vor der Entwicklung enantioselektiver organometallischer Katalysen, erfolgten die ersten Schritte in der enantioselektiven Synthese durch enzymkatalysierte Reaktionen, woran sich später die ersten nicht bioorganischen Katalysen mit Hilfe von Alkaloiden anschlossen.^[1] Die organometallische enantioselektive Katalyse erfuhr in den Jahren 1961 bis 1963 einen starken Entwicklungsschub durch die von Ziegler und Natta entwickelte Titan- und Aluminium-katalysierte asymmetrische Polymerisation (Abb. 2-1).^[2] Diese primär durch industrielle Forschungsinteressen motivierte Entwicklung ebnete den Weg zu zahlreichen weiteren spektakulären organometallischen enantioselektiven Katalysen.



Abb. 2-1. Organometallische asymmetrische Polymerisation von 1,3-Pentadien.

Ein weiterer Durchbruch im Bereich der enantioselektiven organometallischen Katalyse gelang durch die herausragende Vorarbeit von Wilkinson et al. im Jahre 1966 durch den Einsatz eines homogenen Rhodium-Katalysators. Dieser ermöglichte die Hydrierung von Olefinen durch Wasserstoff unter homogenen Katalysebedingungen.^[3] Der bis dahin geltende Lehrsatz, dass der Wasserstoff-Transfer nur durch heterogene Katalyse an Metalloberflächen erfolgen könne, war durch diese bahnbrechende Entwicklung obsolet.

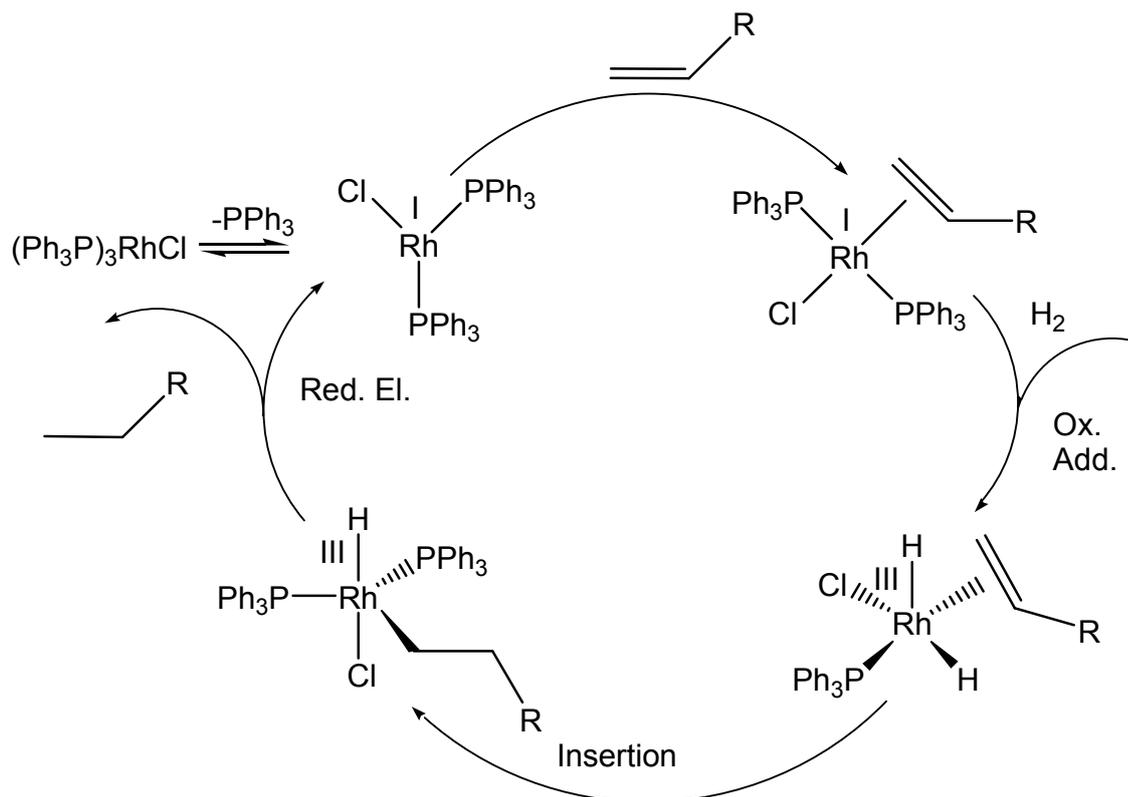


Abb. 2-2. Katalysezyklus der homogenen Wilkinson-Hydrierung.

Die Wilkinson-Katalyse erfordert den Einsatz des achiralen Triphenylphosphan-Liganden. Hier lag es nun nahe, das achirale Phosphan durch eine chirale Variante zu ersetzen, um eine asymmetrische Hydrierung zu ermöglichen. Horner et al. und Knowles et al. entwickelten einen Phosphan-Liganden mit drei unterschiedlichen Substituenten und erzeugten so ein Chiralitätszentrum am Phosphor (Abb. 2-3).^[4] Dies führte aber nur zu einem mäßigen Enantiomerenüberschuss (ee) von 10%.

Hocheffiziente C_2 -symmetrische chelatisierende chirale Phosphine (z. B.: DIOP,^[5] DIPAMP,^[6] CHIRAPHOS^[7], BINAP^[8] und DUPHOS^[9]; Abb. 2-3) waren das Ergebnis weiterer zahlreicher Forschungsprojekte und ermöglichen die asymmetrische metallkatalysierte Hydrierung mit hohen Enantiomerenüberschüssen von bis 99%.

Als Beispiel für eine bedeutende Anwendung sei die Synthese des entzündungshemmenden Analgetikums Naproxen genannt.^[10] Die Synthese erfolgt über eine Ruthenium-katalysierte enantioselektive Hydrierung mit dem chiralen Auxilliar (S)-BINAP (Abb. 2-4).

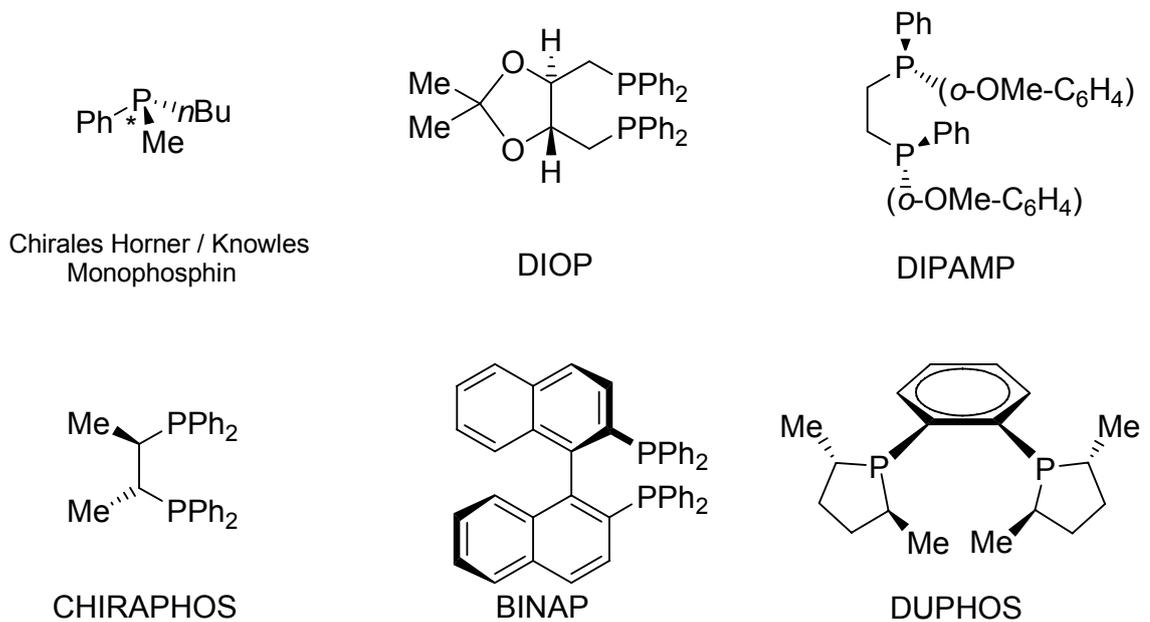


Abb. 2-3. Auswahl chiraler Phosphane für die asymmetrische metallkatalysierte Hydrierung.

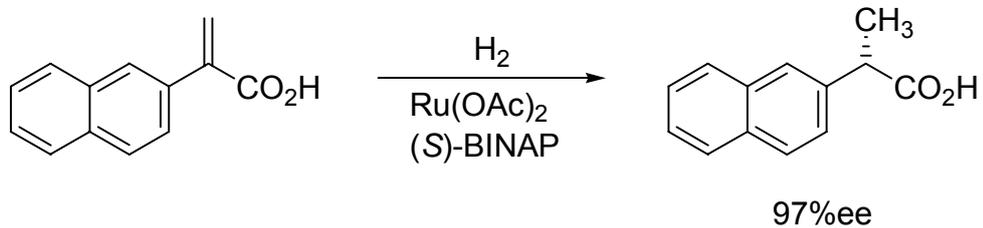


Abb. 2-4. Enantioselektive Naproxen-Synthese.

Kumada und Hayashi entwickelten 1976 eine Nickel-katalysierte asymmetrische C-C-Kreuzkupplungsreaktion unter Verwendung eines chiralen Ferrocen-Phosphan-Liganden (Abb. 2-5). Die Kupplung des racemischen Grignard-Reagenz mit einem Vinylhalogenid lieferte in 63%ee das gewünschte Kupplungsprodukt.^[11]

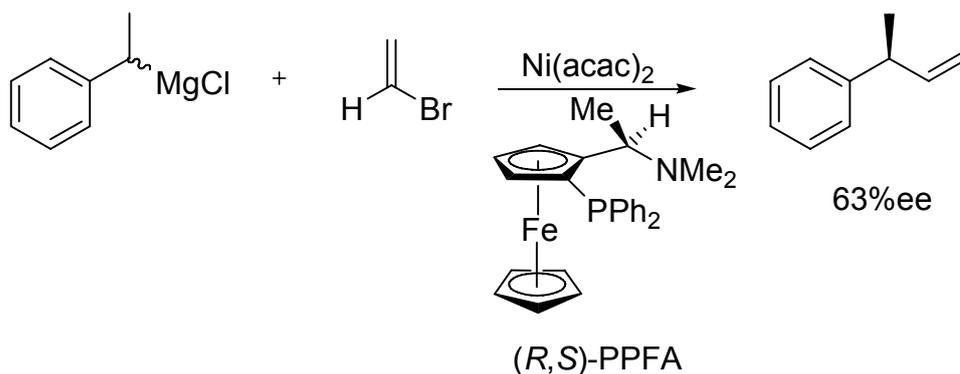


Abb. 2-5. Asymmetrische Nickel-katalysierte Grignard-Kreuzkupplung.

Neben den organometallischen Katalysen mit späten Übergangsmetallen, führte der Einsatz des frühen Übergangsmetalle Titan zu einer weiteren herausragenden asymmetrischen Synthese. Sharpless und Katsuki entwickelten im Jahre 1980 eine vielseitig verwendbare und hoch enantioselektive Katalyse zur Epoxidierung von Allylalkoholen (Abb. 2-6).^[12] Des Weiteren ermöglicht die Sharpless-Epoxidierung zuverlässig die Konfigurations-Vorhersage der resultierenden Oxirane. Diethyltartrat dient hier als Träger der chiralen Information.

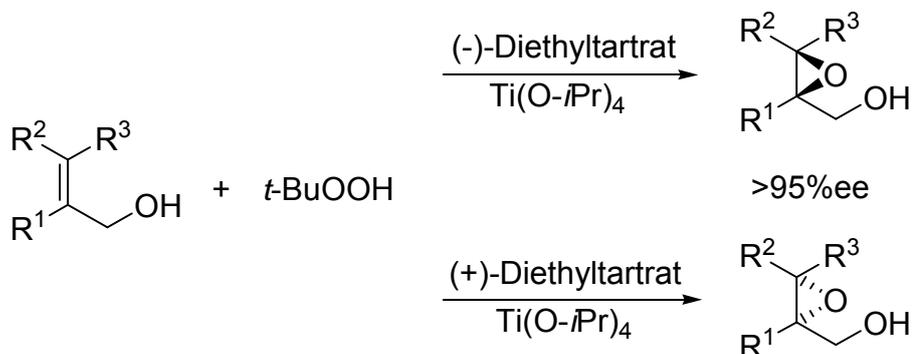


Abb. 2-6. Sharpless Epoxidierung von Allylalkoholen.

Auf die Palladium-katalysierte asymmetrische allylische Alkylierung wird in Kapitel 2.4 ausführlich eingegangen.

2.2 Enantioselektive Reduktionen

Carbonyle können gleichermaßen wie ungesättigte C-C-Bindungen katalytisch hydriert werden (Abb.: 2-7).^[13]

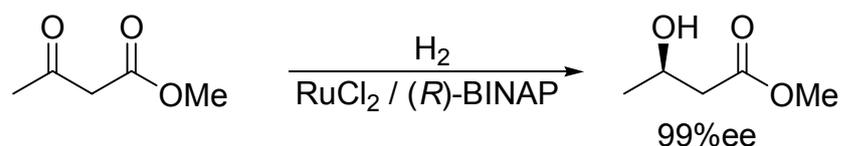


Abb. 2-7. Asymmetrische katalytische C=O-Hydrierung mit (*R*)-BINAP.

Noyori et al. entwickelten eine Ruthenium-katalysierte Transferhydrierung basierend auf einem chiralen Aminoalkohol-Ruthenium-Komplex, der ohne molekularen Wasserstoff auskommt (Abb. 2-8).^[14]

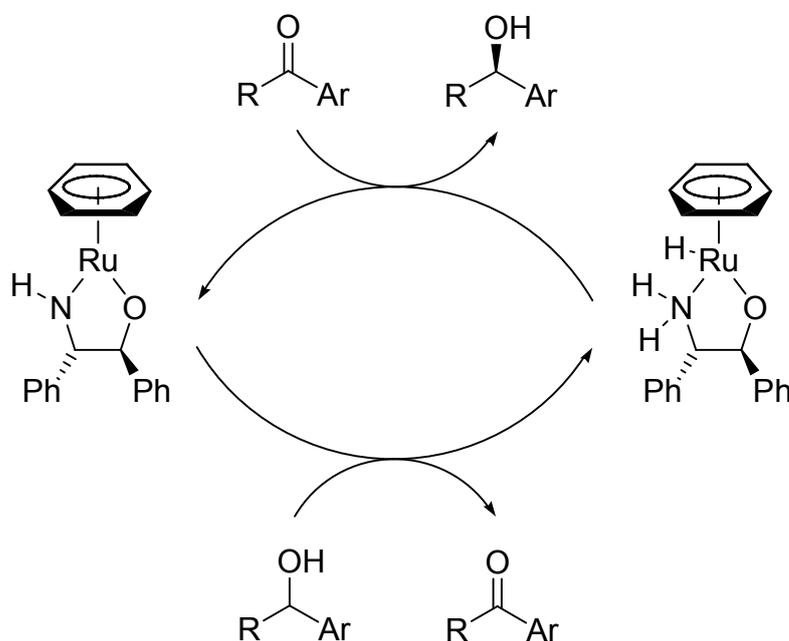


Abb.: 2-8. Enantioselektive Ruthenium-katalysierte Transferhydrierung.

Liegen neben der Carbonylfunktion noch weitere ungesättigte Funktionen (z.B.: C=C) im Molekül vor, so nutzt man statt der katalytischen Hydrierung

hydridhaltige Reagenzien (z.B.: LiAlH_4 , NaBH_4).^[15] Die Reduktion von zahlreichen funktionellen Gruppen durch Hydrid-Transferierung (z.B.: Carbonyle, Ester, Carbonsäuren, Nitrile, Amide) ist eine Standardreaktion in der organischen Chemie. Eines der reaktivsten aber wenig selektiven Reduktionsmittel ist Lithiumaluminiumhydrid (LiAlH_4). Es ermöglicht die Reduktion von Aldehyden, Ketonen, Carbonsäuren, Nitrilen und Amidn ohne zugleich vorhandene C-C-Doppelbindungen anzugreifen. Lithiumaluminiumhydrid reduziert Carbonylverbindungen bis zum Alkohol und Amide bis zur entsprechenden Methylengruppe. Die Einführung chiraler Ligandensysteme (Diole) ermöglicht die enantioselektive Reduktion von prochiralen Ketonen. Modifiziert man Lithiumaluminiumhydrid mit enantiomerenreinem BINOL^[16] oder TADDOL^[17] (Abb. 2-9), so erhält man hocheffiziente enantioselektive Hydrid-Transfer-Reagenzien. Die stöchiometrischen Synthesen mit chiralen Reduktions-Reagenzien ermöglichen die hohenantioselektive Überführung von prochiralen Ketonen in sekundäre Alkohole.

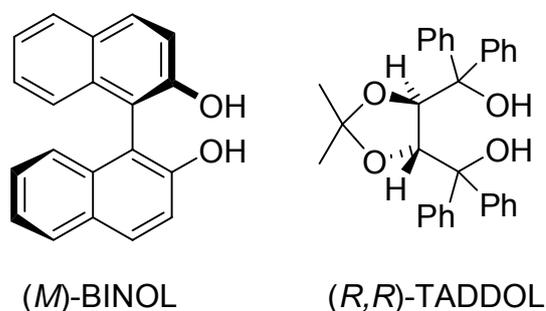


Abb. 2-9. C_2 -symmetrische chirale Diole.

Noyori et al. modifizierten Lithiumaluminiumhydrid mit dem chiralen Diol (*M*)-BINOL.^[18] Das erhaltene BINAL-H zeigte allerdings nur einen sehr geringen Enantiomerenüberschuss von 2% ee bei der Reduktion von Acetophenon zum entsprechenden sekundären Alkohol (Abb. 2-10).

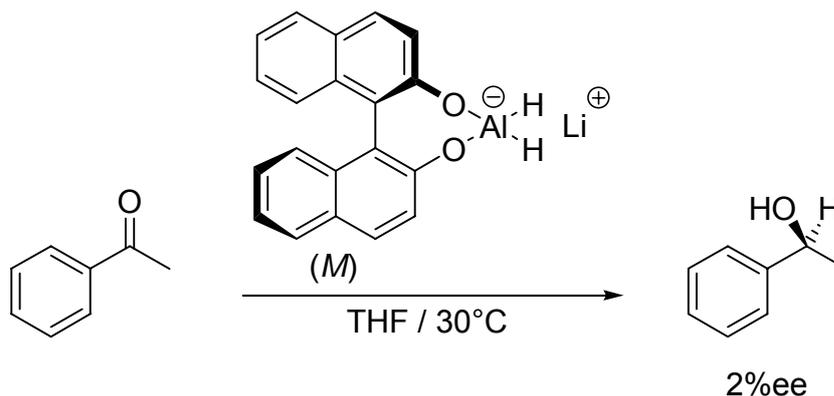


Abb. 2-10. Reduktion von Acetophenon durch (*M*)-BINAL-H.

Ersetzt man nun ein weiteres Hydrid durch ein Alkoxid, existiert im Gegensatz zu den beiden homotopen Hydrid-Wasserstoffen im (*M*)-BINAL-H, nur noch ein Hydrid-Wasserstoff am Aluminium. So erhöht sich die Effizienz bei der enantioselektiven Reduktion drastisch auf 87% ee (Abb.: 2-11).

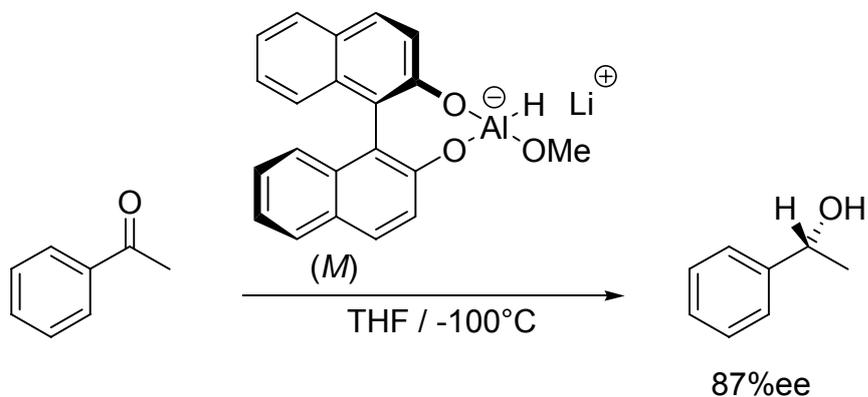


Abb. 2-11. Enantioselektive Reduktion von Acetophenon durch (*M*)-BINAL-H-(O-Me).

Nach Noyori's BINOL wurde von Seebach et al. ein weiteres effizientes C₂-symmetrisches Diol entwickelt. TADDOL ermöglicht auch die chirale Modifikation des Lithiumaluminiumhydrids. Das resultierende TADDOL-Lithiumaluminatalkoxid ist hervorragend geeignet prochirale Ketone in hohen Enantiomerenüberschüssen zu reduzieren (Abb. 2-12).^[19]

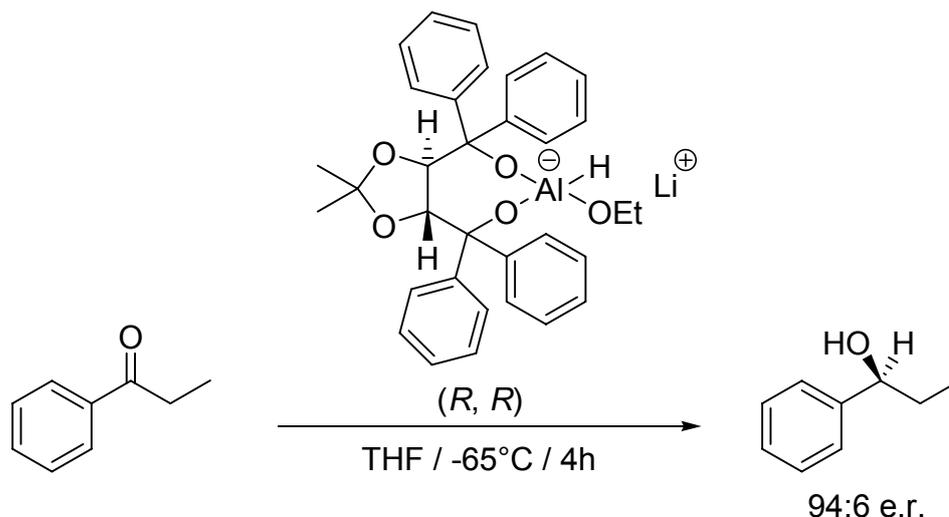


Abb. 2-12. Enantioselektive Reduktion von Propiophenon durch (R,R)-TADDOL-Lithiumalanatalkoxid.

2.3 Racematspaltung durch Diastereomerenpaarbildung

In racemischen Substanzen liegt das Enantiomerenpaar zu jeweils 50% Anteilen als (+)- und (-)-Enantiomer vor. Die Trennung des Racemats in beide Enantiomere ist essentiell, um enantiomerenreine Systeme für zahlreiche Anwendungen der asymmetrischen Synthese und Katalyse zu erhalten. Die Ausbeute eines Enantiomers nach solcher einer Racematspaltung ist prinzipiell auf 50% beschränkt. Die Trennung des Enantiomerenpaares kann durch physikalische oder durch chemische Methoden erfolgen. Eine Möglichkeit zur physikalischen Trennung eines Konglomerats zeigte bereits 1848 Pasteur.^[20] Konglomerate setzen sich aus enantiomorphen Kristall-Typen zusammen, die parallel auskristallisieren. Diese Art der spontanen Racematspaltung erzeugt Kristalle mit hemihedralen Oberflächen, die eine *manuelle* Separierung beider Kristalltypen ermöglichen. Diese Methode zur Enantiomerentrennung benötigt allerdings einen erheblichen Aufwand.

Die Entwicklung chemischer Methoden ermöglicht eine schnelle und praktisch auch im Kilogramm-Maßstab durchzuführende Enantiomerentrennung. Eine Methodik besteht in der Bildung von Diastereomerenpaaren durch die Umsetzung des racemischen Substrats mit chiralen Säuren oder Basen. Das

Ziel besteht nun darin ein Diastereomerenpaar zu erzeugen, welches eine geringere Löslichkeit aufweist und schneller auskristallisiert. Der resultierende Rückstand, beziehungsweise das Kristallat, kann so einfach von der noch das andere Enantiomer enthaltenden Mutterlösung abgetrennt werden.

Die Überführung eines Racemats durch enantiomerenreine Reagenzien in Diastereomerenpaare beschrieb 1853 wiederum Pasteur, anhand der ersten Enantiomerentrennung von racemischer Weinsäure mit den chiralen basischen Alkaloiden (+)-Cinchotoxine und (+)-Quinotoxine (Abb. 2-13).^[21]

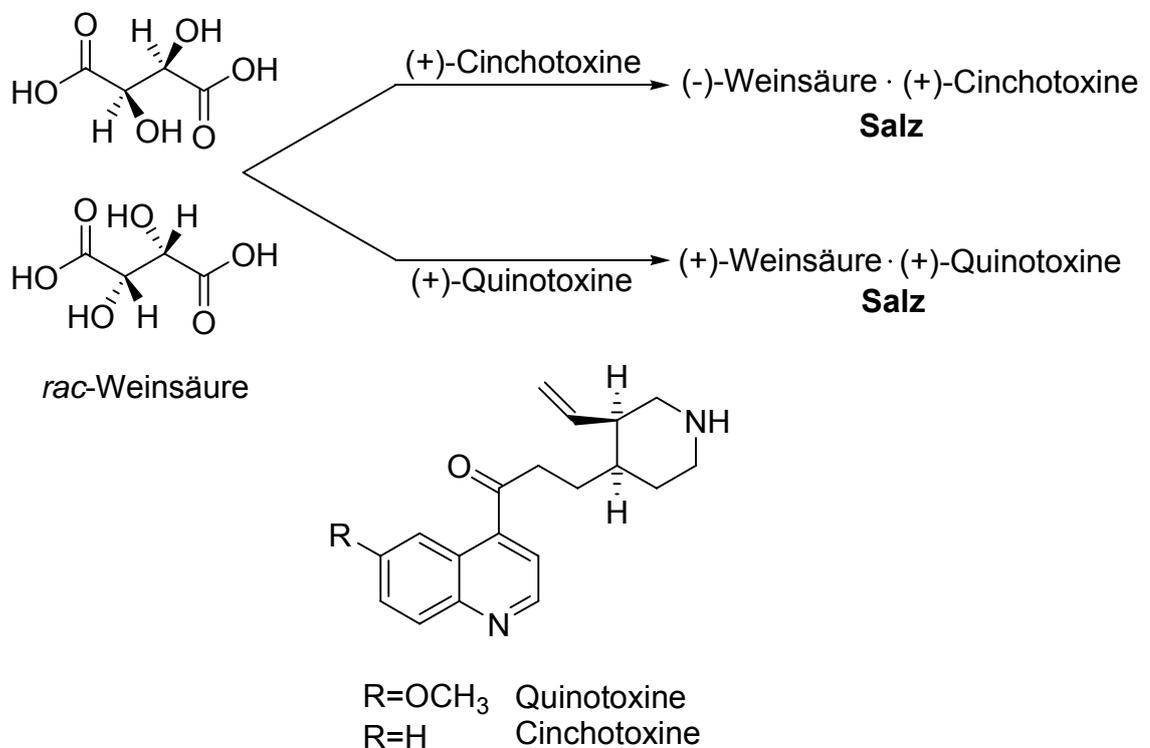


Abb. 2-13. Erste Racematspaltung von *rac*-Weinsäure durch die Bildung von Alkaloid-Diastereomerenpaaren.

Für die Enantiomerenpaartrennung racemischer Substrate stehen zahlreiche Systeme zur Verfügung, die je nach Substratanforderung ausgewählt werden müssen. Grundsätzlich kann man die racemischen Substrate in Säuren / Lactone; Basen; Aminosäuren, Alkohole und Aldehyde / Ketone unterteilen.

Betrachtet werden hier jeweils die Reagenzien für die Trennung racemischer saurer oder basischer Substrate. Der Einsatz enantiomerenreiner Säuren für basische Substrate und reziprok enantiomerenreiner Basen für saure Substrate erlauben die Racematspaltung durch Bildung ionischer diastomerer Salzpaare.

Pasteur setzte im Jahre 1853 als Pionier die Alkaloide (+)-Quinotoxine und (+)-Cinchotoxine ein (Abb. 2-13). Zahlreiche weitere basische Spaltungs-Reagenzien, abgeleitet von weiteren Alkaloiden, Terpenen, synthetischen Aminen und Aminosäuren sind in der Literatur bekannt. Exemplarisch werden einige bekannte Reagenzien strukturell und deren Verwendung vorgestellt (Abb. 2-14).

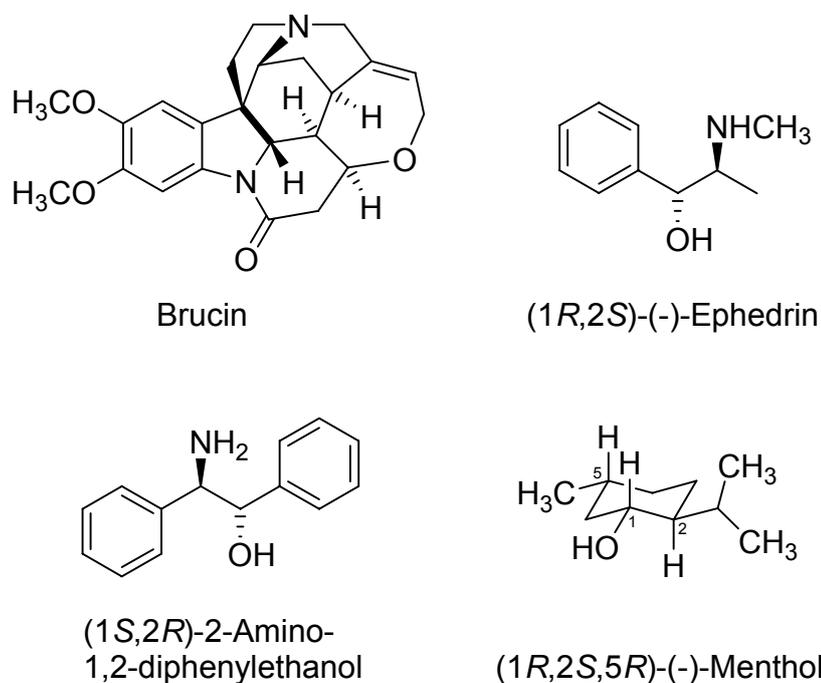


Abb. 2-14. Ausgewählte basische enantiomerenreine Reagenzien für die Racematspaltung racemischer Säuren.

Das Alkaloid Brucin wurde erfolgreich in der Racematspaltung von *rac*-1,1'-Binaphthyl-2,2'-dicarbonsäure eingesetzt.^[22] Das synthetische Amin (1R,2S)-(-)-Ephedrin ermöglicht die Enantiomerentrennung des Racemats *rac*-endo-1-methoxybicyclo[2.2.2]oct-5-en-2-carbonsäure.^[23] Ein weiteres Reagenz, das (1S,2R)-2-Amino-1,2-diphenylethanol, wurde unter anderem

eingesetzt zur Enantiomerentrennung von *rac*-2-(6-Methoxynaphthyl)propionsäure.^[24] (1*R*,2*S*, 5*R*)-(-)-Menthol (Abb. 2-14), als exemplarischer Vertreter der Terpene, wurde erfolgreich eingesetzt zur Spaltung der Methyl-6,7-dichloro-2,3-dihydrobenzo[*b*]furan-2-carbonsäure.^[25] Eine weitere Klasse der Racematspaltungs-Reagenzien bilden die Aminosäuren. Als Beispiel sei hier das (S)-(-)-Prolin aufgeführt. Die Enantiomerentrennung von *rac*-Phenylsuccinsäure ergibt eine 100%ige optische Reinheit der resultierenden (+)-Phenylsuccinsäure.^[26]

Racemische Substrate, die basische funktionelle Einheiten enthalten, benötigen saure Spalt-Reagenzien um abtrennbare ionische Diastereomerenpaare zu bilden (Abb. 2-15).

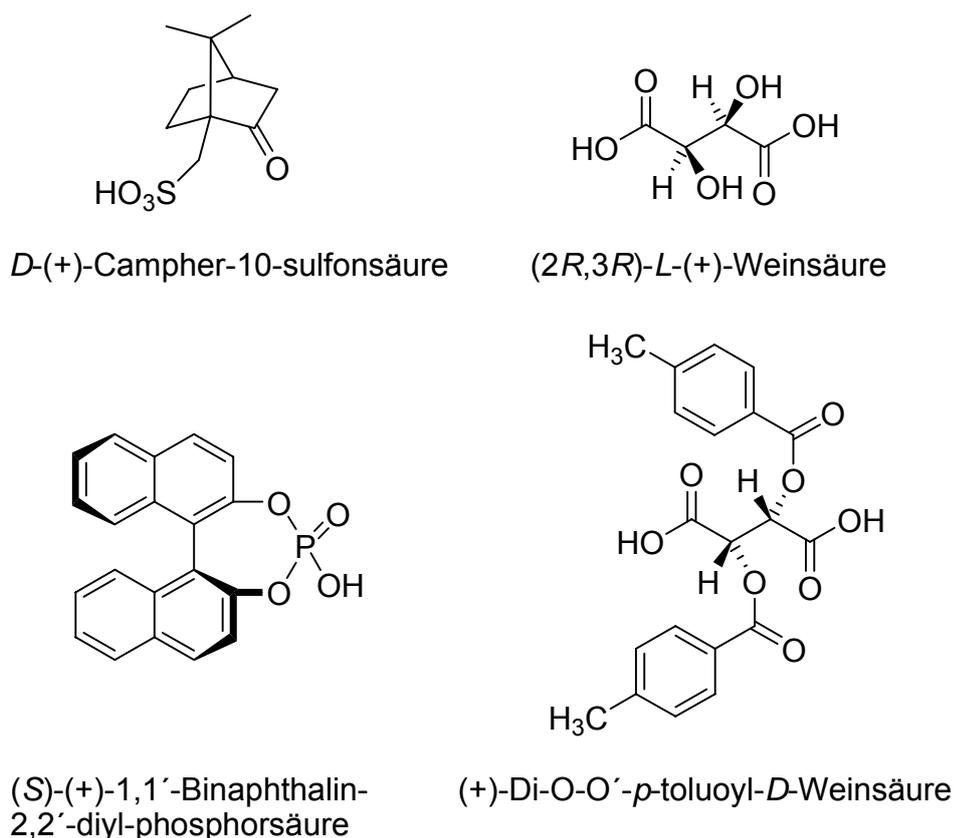


Abb. 2-15. Ausgewählte saure enantiomerenreine Reagenzien für die Racematspaltung racemischer basischer Substrate.

Als erstes Beispiel für saure Racematspaltungs-Reagenzien dient die bereits von Pasteur enantiomerenrein erhaltene Weinsäure. Corey et al. setzten *L*-(+)-Weinsäure mit Cynaquinuclidin um, und erhielten nach Behandlung mit konz. Salzsäure (*S*)-Quinuclidin-2-carbonsäure in einem Enantiomerenverhältnis von 98.5 : 1.5.^[27] Theilacker et al. erhielten enantiomerenreines (-)- α -Phenyl-ethylamin durch die Diastereomerenpaarbildung mit *L*-(+)-Weinsäure.^[28] Blaschke et al. erhielten 1987 aus den jeweiligen racemischen Substraten die enantiomerenreinen Antirheumatika Propafenon und Diprafenon durch die Diastereomerenpaarbildung mit (+)-Di-O,*O'*-*p*-toluoyl-*D*-Wein-säure.^[29]

Neben der Weinsäure und Ihren Derivaten wurde eine chirale Variation der starken Mineralsäure Schwefelsäure, die enantiomerenreine Campher-sulfonsäure, erfolgreich in der Racematspaltung durch diastereomere Salzpaarbildung eingesetzt. Zum Beispiel setzten Wittig et al. *rac*- α -Phenyl-N-ethyl-anilin erfolgreich mit *D*-(+)-Campher-10-sulfonsäure um. Sie erhielten optisch reines (-)- α -Phenyl-N-ethyl-anilin.^[30]

Ein weiterer Vertreter klassischer anorganischer Säuren ist die Phosphorsäure. Eine chirale Variation bildet die (*S*)-(+)-1,1'-Binaphthalin-2,2'-diyl-phosphorsäure. Sie wurde erfolgreich in der Racematspaltung von Tröger's Base eingesetzt.^[31]

Grundkonsens in der Literatur ist der Umstand, dass für jedes racemische Substrat meistens nur ein effizientes Racematspaltungs-Reagenz gefunden werden kann. In einigen Fällen sogar, konnten keine gut wechselwirkenden Reagenzien identifiziert werden und die Enantiomerentrennung schlug demnach vollständig fehl.

2.4 Asymmetrische allylische Substitutionsreaktion

2.4.1 Einführung

Die Übergangsmetall (z.B.: Palladium) katalysierte asymmetrische allylische Substitution erlaubt im Vergleich zur klassischen S_N2 oder S_N2' Reaktion unter

milden Reaktionsbedingungen die regio- und enantioselective Allylierung von Kohlenstoff, Stickstoff und Sauerstoff Nucleophilen (Abb. 2-16).^[32] Die am häufigsten verwendeten und untersuchten Katalysatoren in der allylischen Substitution sind Palladium-Komplexe. Neben Palladium werden auch Ruthenium,^[33] Rhodium,^[34] Iridium,^[35] Wolfram^[36] und Molybdän^[37] als Übergangsmetall-Katalysatoren eingesetzt.

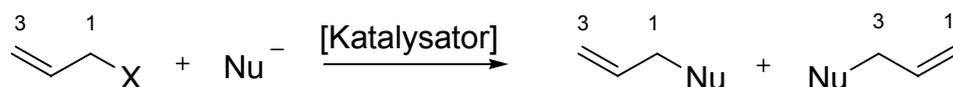


Abb. 2-16. Allgemeines Reaktionsschema der allylischen Substitution.

Die ersten Pd-katalysierten asymmetrischen allylischen Substitutionen gehen in das Jahr 1977 zurück (Abb. 2-17).^[38] Die chirale Induktion erfolgte schon damals recht effizient durch den bidentaten C₂-symmetrischen Phosphin-Liganden DIOP, und erzielte beim substituierten Allyl-Produkt eine Enantiomerenanreicherung von 46% ee.

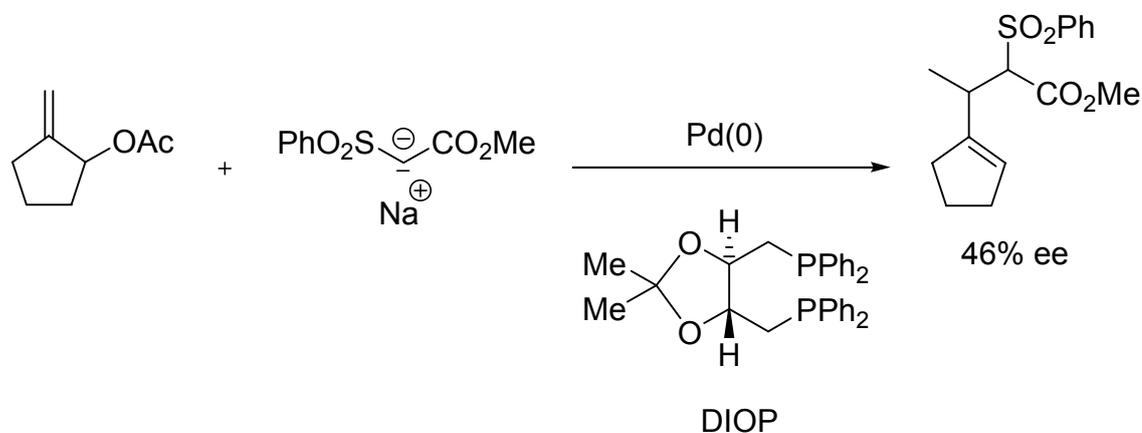


Abb. 2-17. Erste asymmetrisch induzierte Pd-katalysierte allylische Substitution.

Zum Grundverständnis des Mechanismus der allylischen Substitution ist der gut aufgeklärte Katalyse-Zyklus obligatorisch (Abb. 2-18).^[39] Nach der *in-situ* Reduktion einer Pd(II)-Spezies zu Pd(0) und der Koordination des Ligandensystems an das Übergangsmetall startet die Katalyse durch oxidative Addition des Allylsystems unter Abspaltung der Abgangsgruppe und Bildung des Pd-η³-Allylintermediats. Die erstaunliche Stabilität der Pd-η³-Allyl-

intermediats bei Abwesenheit eines Nucleophils ist einzigartig und erlaubt dessen sehr genaue strukturelle Aufklärung.^[40] Anschließend erfolgt die Addition eines „weichen“ Nucleophils an das Pd- η^3 -Allylintermediat. Der entstandene instabile Pd-Alken-Komplex eliminiert nun rasch das allylsubstituierte Produkt und der Pd(0)-Katalysator steht für weitere Zyklen zur Verfügung.

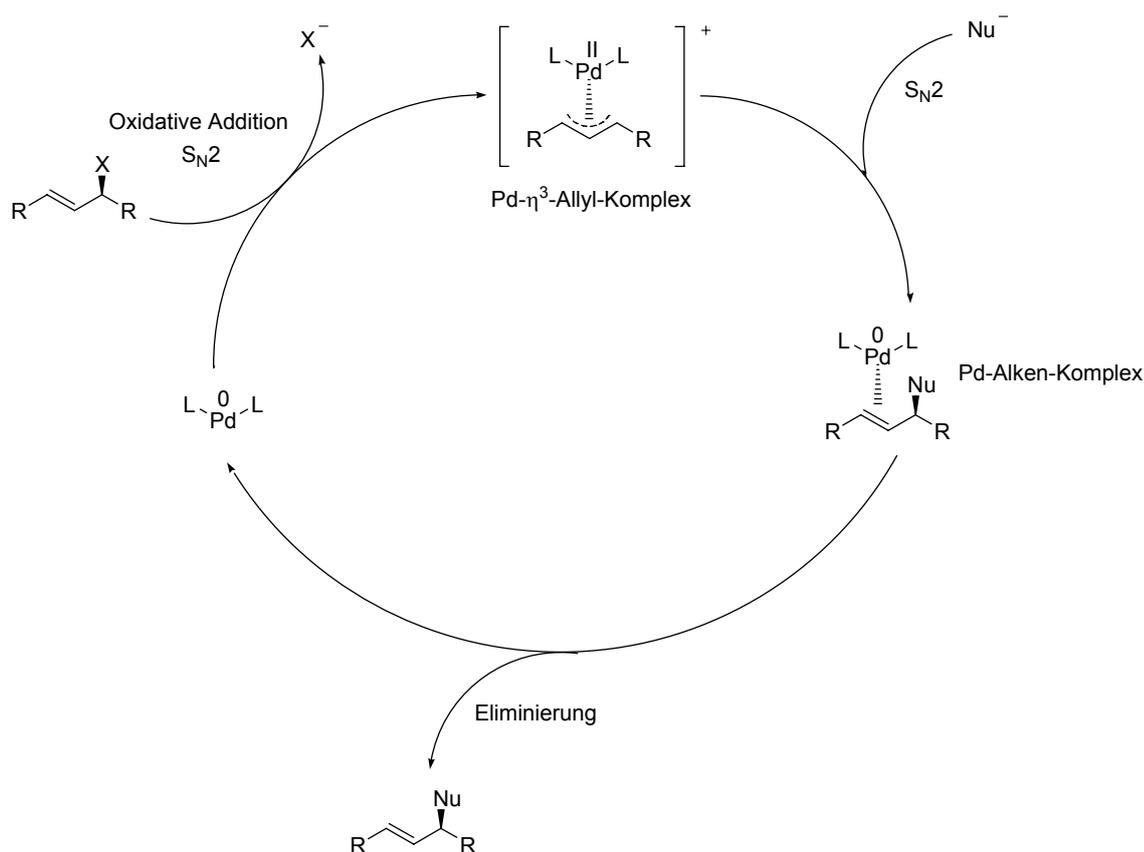


Abb. 2-18. Etablierter Katalyse-Zyklus der Pd-katalysierten allylischen Substitutionsreaktion.

Das elektrophile Pd(II)-Zentrum erzeugt Elektropositivität am Allyl-System und aktiviert es für die Addition eines Nucleophils. Bevorzugt erfolgt die Addition des Nucleophils an die Allyl-Termini (C_1 oder C_3 -Kohlenstoffe, siehe Abb. 2-16) des Pd- η^3 -Allylintermediat. Die Addition am zentralen Kohlenstoff wird vereinzelt beobachtet und ist abhängig von der Ladungsstabilisierung der Carbanionen^[41] sowie von elektronischen Eigenschaften der Liganden.^[42] Etablierte racemische Testsubstrate für die Stereoselektivität der Pd-katalysierten allylischen Substitutionsreaktion sind das unsymmetrische

1-Phenylallylacetat und das symmetrische Diphenylallylacetat. Die unsymmetrischen Allyl-Systeme erlauben gleichzeitig die Betrachtung der Regioselektivität (Verzweigt : linear) und der Enantioselektivität am verzweigten Produkt (Abb. 2-19).

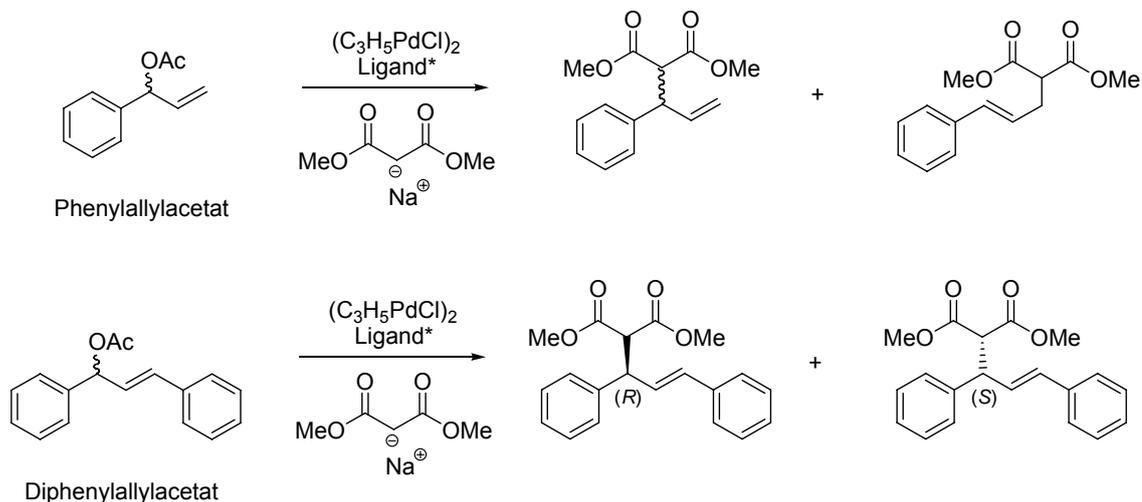


Abb. 2-19. Etablierte Testreaktionen in der asymmetrischen allylischen Substitution zum Nachweis der Regio- und Enantioselektivität.

Als Nukleophile kommen hauptsächlich „weiche“, durch π -Akzeptorsysteme stabilisierte, Carbanionen zum Einsatz. Als Standard-Nukleophil zur Untersuchung der Effizienz neuer Ligandensysteme wird Dimethylmalonat eingesetzt (Abb. 2-19). Auch Heteroatom-Nukleophile (z.B. NaO_2STol) sind hervorragend geeignet für die asymmetrische allylische Substitution und können einen hohen Enantiomerenüberschuss erzeugen (Abb. 2-20).^[43]

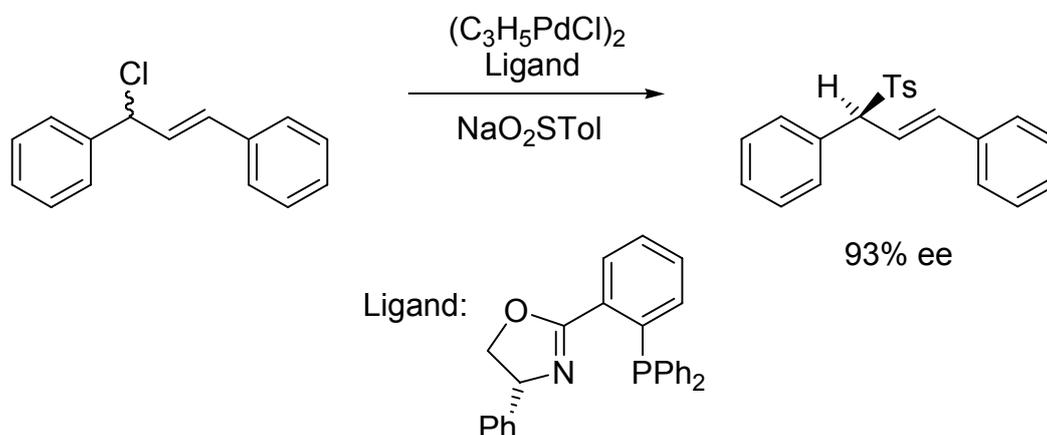


Abb. 2-20. Palladium katalysierte asymmetrische allylische Sulfonierung.

„Harte“ Nucleophile, wie zum Beispiel Grignard-Reagenzien, interagieren nicht mit dem Allyl-System (Katalysezyklus für stabilisierte Carbanionen siehe Abb. 2-18) sondern direkt mit dem Metallzentrum. Da nun die Enantiodiskriminierung direkt in der Koordinationssphäre des Palladiums erfolgt, könnten man annehmen, dass leicht hohe Enantiomerenüberschüsse erreicht werden. Allerdings erzielte zum Beispiel die Kreuz-Kupplung von Cyclohexenacetat und einem Trimethyl-Silylen-Grignard in der Gegenwart von PROLIPHOS lediglich einen Enantiomerenüberschuss von 30% ee (Abb. 2-21).^[44]

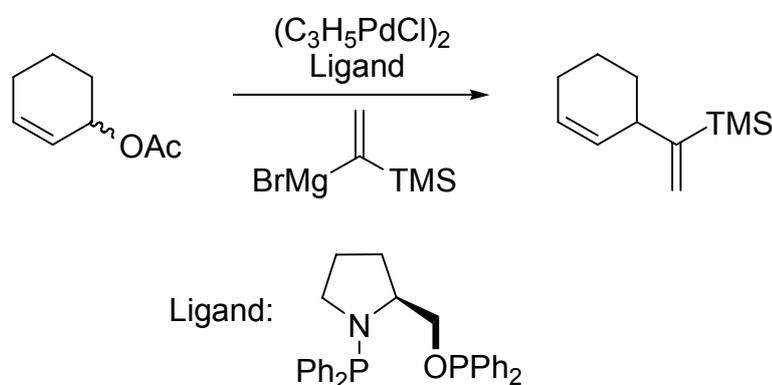


Abb. 2-21. Palladium katalysierte Allylierung mit einem unstabilierten Nucleophil (hier: Trimethyl-Silylen-Grignard).

Der Einsatz der „weichen“ anionischen Nucleophile benötigt einen Ionisierungsschritt. Die zwei wichtigsten Varianten, die Malonat- und BSA-Methode werden nachfolgend näher beschrieben.

Die *Malonat-Methode* (Abb. 2-22) erfordert den Einsatz stöchiometrischer Mengen einer Base. Die häufig verwendeten C-H aciden Malonsäureester (besonders Malonsäuredimethylester) können zum Beispiel durch Natriumhydrid deprotoniert werden. Das entstehende ionische Natriummalonat erfordert polare Lösemittel wie THF, CH_2Cl_2 oder DMSO, da sonst inhomogene Reaktionsbedingungen auftreten, die zur Reduzierung der Reaktivität führen. Komplextiert man das Natrium-Kation durch Kronenether, können auch weniger unpolare Lösemittel verwendet werden. Das Lösemittel beeinflusst das vorliegende Ionenpaar des Natriummalonats und hat Einfluss auf den

Reaktionsablauf und demnach auf den Enantiomerenüberschuss.^[45] Der Vorteil der Malonat-Methode liegt in der hohen Reaktivität unter polaren Reaktionsbedingungen und den kostengünstigen Reagenzien.

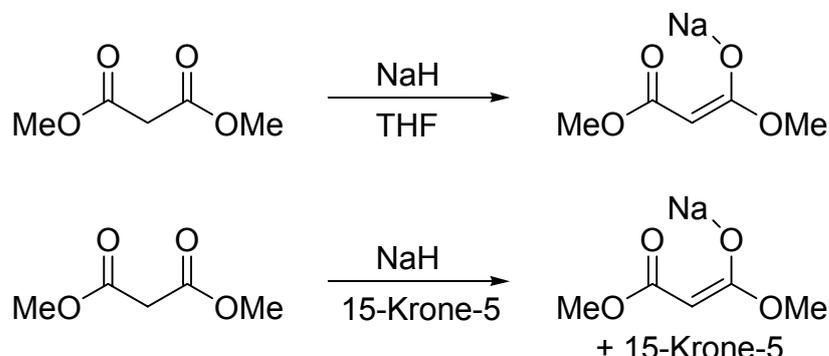


Abb. 2-22. Erzeugung des Nucleophils durch die Malonatmethode mit polaren Lösemitteln oder Kronenether.

Bei Trost's *BSA-Methode*^[46] wird im Gegensatz zur Malonatmethode keine zusätzliche Base in stöchiometrischen Mengen benötigt. Das deprotonierte Nucleophil wird hier in katalytischen Mengen durch N,O-bis(trimethylsilyl)acetamid (BSA) erzeugt. Durch eine geringe Menge Kaliumacetat erzeugt man im Katalysezyklus mit dem zugesetzten BSA ein silyliertes Azaenolat. Die Bildung des Trimethylsilylacetats erzeugt eine sehr stabile, thermodynamisch begünstigte, neue Silicium-Sauerstoff Bindung. Das vorliegende Nucleophil (z.B. Dimethylmalonat) wird durch das Azaenolat deprotoniert, addiert an das Allylintermediat und erzeugt wieder die Pd(0)-Spezies. Das Allyl-Substrat addiert nun wieder oxidativ an die Pd(0)-Spezies, erzeugt wieder ein freies Acetat und der BSA-Zyklus startet erneut. Durch die geringe Menge deprotonierten Nucleophils ist der Einsatz unpolarer Lösemittel möglich und es bestehen homogene Reaktionsbedingungen. Nachteile bestehen durch die BSA-Methode bei weniger reaktiven Substraten aufgrund der geringen Konzentration des Nucleophils und die Notwendigkeit der Acetat-Abgangsgruppe.

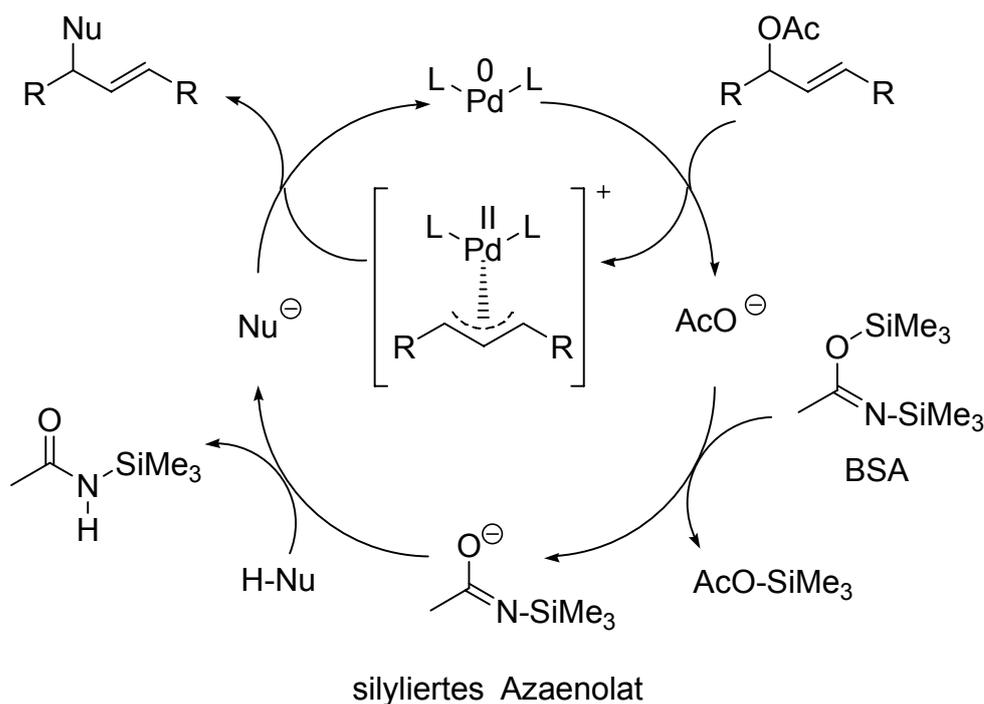


Abb. 2-23. BSA-Methode zur Erzeugung des Nucleophils.

Als Abgangsgruppen werden meistens Acetate oder Carbonate verwendet. Der Vorteil dieser schlechten Abgangsgruppen besteht in der geringen Reaktivität in Gegenwart von Nucleophilen, so dass erst in Anwesenheit eines Katalysators ein Umsatz erfolgen kann. Auch die Reaktivität der Abgangsgruppe beeinflusst maßgeblich die Enantioselektivität, falls die Enantiodiskriminierung bereits durch die oxidative Addition erfolgt.^[47] Carbonate setzen im Ionisationsschritt CO_2 und katalytische Mengen basisches Alkoxid frei. Dieses dient als Base zur Erzeugung des Nucleophils (Nu^-) ohne den ansonsten notwendigen Basenzusatz. Ähnlich der BSA-Methode (s.o.) wird durch die geringe Konzentration die Löslichkeit des Nucleophils erhalten und es können basenempfindlichere Komponenten eingesetzt werden. (Abb. 2-24).^[48]

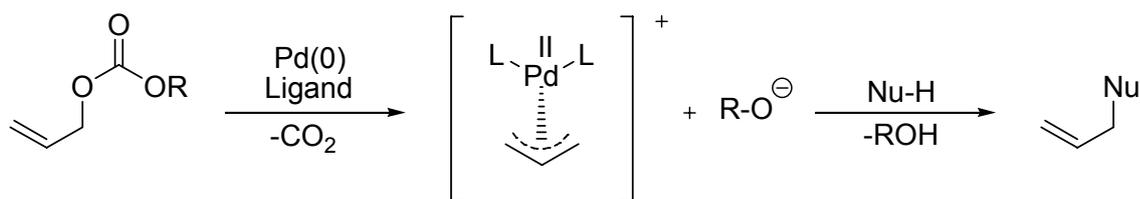
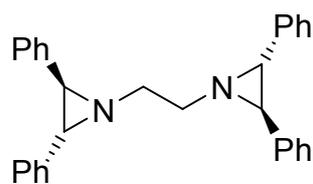


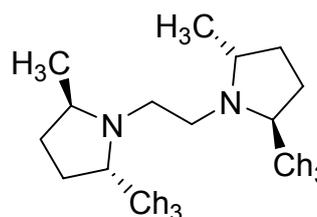
Abb. 2-24. Carbonate als Abgangsgruppe in der asymmetrischen Allylischen Substitution.

2.4.2 Ligandensysteme

Chirale C_2 -symmetrische N/N-Liganden ermöglichen die effiziente asymmetrische allylische Alkylierung. Die Synthese von Bis(aziridin) erfolgt aus dem chiralen (S,S)-1,2-diphenyloxiran. Nach der Ringöffnung durch Ethylendiamin und anschließender Mitsunobu-Reaktion erhält man das Bis(aziridin). Es erzeugt in der Palladium-katalysierten asymmetrischen allylischen Alkylierung des Diphenylallylacetats (symmetrisches Substrat) durch Natriummalonat einen Enantiomerenüberschuss von über 99%.^[49] Ein weiterer Vertreter ist ein Bipyrrolidin-Derivat, welches in der Alkylierung symmetrischer Substrate einen Enantiomerenüberschuss von bis zu 91% erreicht (Abb. 2-25).^[50]



Bis(aziridin)



Bipyrrolidin-Ligand

Abb. 2-25. Chirale C_2 -symmetrische Diamine als Vertreter der N/N-Liganden in der asymmetrischen allylischen Substitution.

Die Wahl des Nucleophils ist allerdings beschränkt beim Einsatz von N/N-Liganden. Stark am Metallzentrum koordinierende Nucleophile, wie Amine oder Acetylacetonat, ersetzen den Liganden am Palladium und verhindern so den enantioselektiven Ablauf der Reaktion.

BINAP, DIOP und CHIRAPHOS wurden bereits als bidentate Phosphor-Liganden (P/P-Liganden) in der asymmetrischen Hydrogenierung erfolgreich eingesetzt. In der allylischen Alkylierung ist der effiziente Einsatz recht beschränkt auf bestimmte Nucleophile. Die Enantioselektivitäten erreichen im Falle von BINAP nur 55% ee.^[46] Da im Falle der Palladium-katalysierten asymmetrischen allylischen Substitution der enantioselektive Angriff des

Nukleophils an das Pd- η^3 -Allylintermediat außerhalb der chiralen Koordinationssphäre des Metalls erfolgt, ist der enantiodiskriminierende Effekt, der in der asymmetrischen Hydrierung erfolgreich eingesetzten Liganden, begrenzt. Hayashi et al. entwickelten einen bidentaten Ferrocenylphosphin Liganden, dessen variierbare Hydroxyl-Seitenkette mit dem angreifenden Nukleophil über Wasserstoffbrücken wechselwirkt. Die „Seitenarmunterstützung“ erweitert die Enantiodiskriminierung über die chirale Sphäre des Metall-Zentrums hinaus zum Allyl-System (Abb. 2-26).^[51] Der Einsatz dieses neuartigen Ligandentyps führt zu hohen Enantioselektivitäten von bis zu 92% ee. Die Seitenarmunterstützung ermöglicht zudem die Verwendung unterschiedlicher Nukleophile bei ähnlich hoher Selektivität.

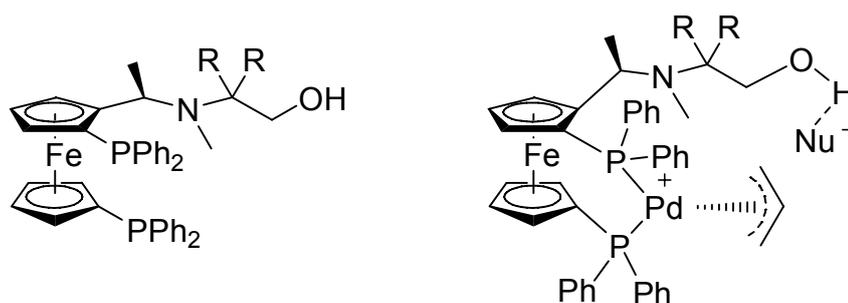


Abb. 2-26. Seitenarmunterstützung bei Hayashis bidentatem Ferrocen-Liganden.

Trost entwickelte ausgehend von 2-(Diphenylphosphino)benzoesäure (DPPBA)^[52] und zahlreichen C₂-symmetrischen chiralen Diaminen oder Alkoholen eine Vielfalt von modularen Diphosphin-Liganden.^[53] Trosts Liganden-Design liegt die Vergrößerung des Bisswinkels des Diphosphin-Liganden am Metallzentrum und die daraus resultierende Flexibilität zu Grunde (Abb. 2-27).^[54] Der übliche Winkel von ca. 90° kann so auf bis zu 111° erweitert werden.

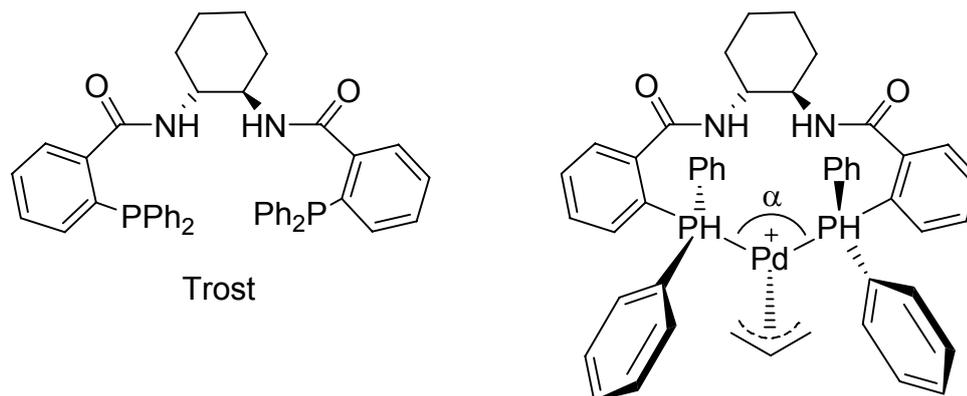


Abb. 2-27. Trosts DPPBA-Ligand und das Prinzip der „chiralen Tasche“ („chiral pockets“).

Der Vorteil dieses Liganden-Typus besteht in der tieferen Einbettung des Allylsystems in die chirale Kavität des Liganden, welche zu einer größeren Enantiodiskriminierung des angreifenden Nucleophils durch die Phenylgruppen führt.^[55] Trosts DPPBA-Liganden sind z.B. hervorragend geeignet für die Allylierung von racemischen Cyclohexenylacetaten. Der Enantiomerenüberschuss ist hier sehr abhängig vom Gegenion des Malonats. (Abb. 2-28).^[56]

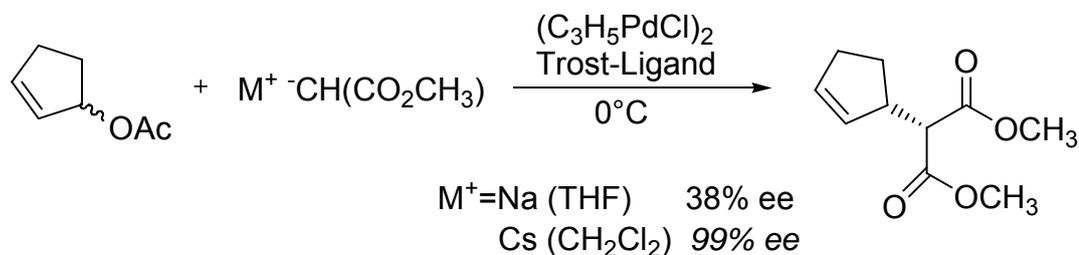


Abb. 2-28. Trosts DPPBA-Ligand in der asymmetrischen allylischen Substitution des *rac*-Cyclohexenylacetat.

Auch chirale Terpene können als Vorstufe für chirale P/P-Liganden genutzt werden. Ein auf (–)-Myrtenol basierender Diphosphin-Ligand wurde 1990 von Haltermann et al. entwickelt (Abb. 2-29).^[57]

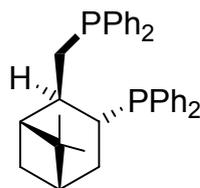


Abb. 2-29. Auf (-)-Myrtenol basierender P/P-Ligand.

Chirale N/N- und P/P-Liganden generieren hohe Enantioselektivität in der asymmetrischen allylischen Substitution durch sterische Einflüsse am Pd- η^3 -Allylintermediat.

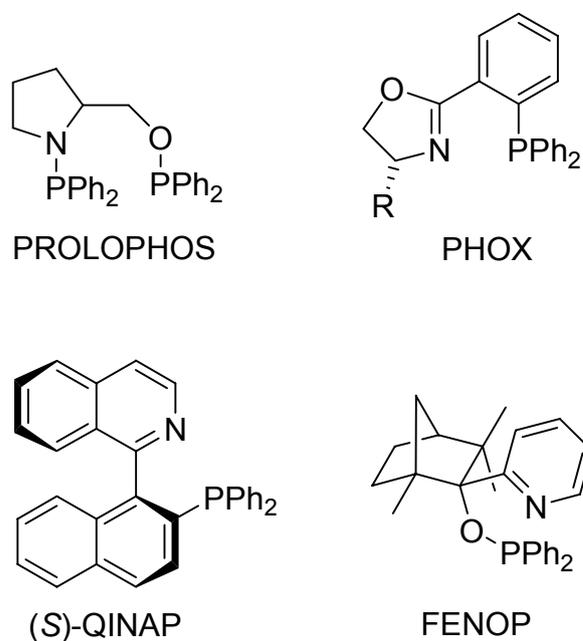


Abb. 2-30. Elektronische Differenzierung in ausgewählten Liganden-Systeme für die asymmetrische allylische Substitution.

Chirale P/N-Liganden generieren die Selektivität des angreifenden Nukleophils am Allyl-Komplex durch sterische und zusätzliche elektronische Differenzierungs-Effekte (Abb. 2-30). Erste Arbeiten zum Konzept der elektronischen Differenzierung erschienen 1984 von Faller et al. zur stöchiometrischen Substitution an Molybdän-Komplexen.^[58] Caesarottis katalytisch aktiver bidentater PROLOPHOS-Ligand erzeugt eine geringe elektronische Differenzierung durch Diphenylphosphin-Einheiten, die jeweils an ein Stickstoff- und Sauerstoffatom binden.^[59] Da diese Differenzierung zu

schwach ist, um hohe Enantioselektivitäten zu erhalten, kombinierte man in weiter entwickelten Ligandensystemen den harten Donor Stickstoff mit weichen Phosphor oder Schwefel-Donoratomen. Pfaltz^[60] und Helmchen^[61] entwickelten zeitgleich und unabhängig voneinander den P/N-Liganden Phospinooxazolin (PHOX). Brown setzte das Konzept der elektronischen Differenzierung in seinem Liganden 1-(2-Diphenylphosphino-1-naphthyl)isochinolin (QUINAP) um.^[62] Terpene können auch hier als chirales Gerüst (vgl. Abb. 2-29) für P/N-Liganden Systeme dienen. Aryliert man Fenchylphosphinit entsprechend, so erhält man den recht effizienten P/N-Liganden FENOP für die asymmetrische allylische Substitution (Abb. 2-30).^[63] PHOX, QUINAP und FENOP sind geeignete Liganden-Systeme für die asymmetrische allylische Alkylierung von 1,3-Diphenylprop-2-enylacetat (Abb. 2-31).

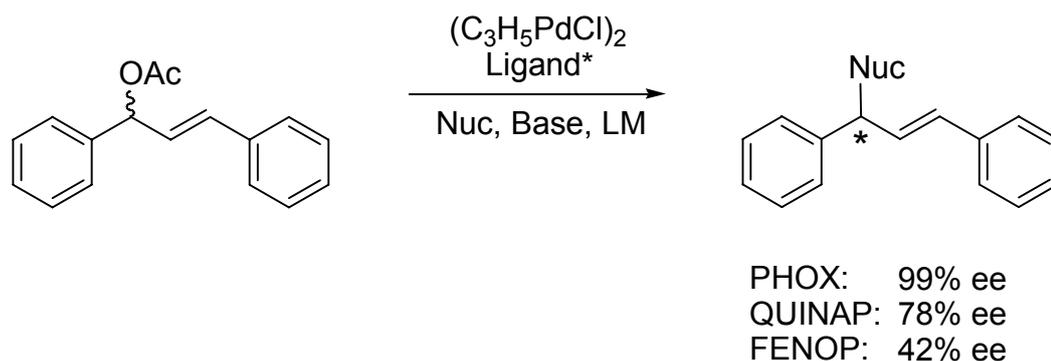


Abb. 2-31. Effizienz ausgewählter P/N-Liganden in der asymmetrischen allylischen Alkylierung.

Die hohe Enantioselektivität der PHOX-Liganden resultiert aus der bevorzugten exo über endo Anordnung des Allyl-Systems (9:1)^[64] und dem begünstigten „trans zum Phosphor“ Angriff des Nucleophils. Die elektronische Differenzierung erzeugt unterschiedliche Bindungslängen der Allyltermini (C_α / C_γ) zum Palladium. Die Pd-C-Bindung *trans* zum stärkeren π -Akzeptor Phosphor ist laut zahlreicher struktureller (X-Ray) und theoretischer Untersuchungen, länger und schwächer und demnach leichter zu spalten durch den nukleophilen Angriff (z.B. Natriummanolat) am Pd- η^3 -Allylintermediat (Abb. 2-32).^[65]

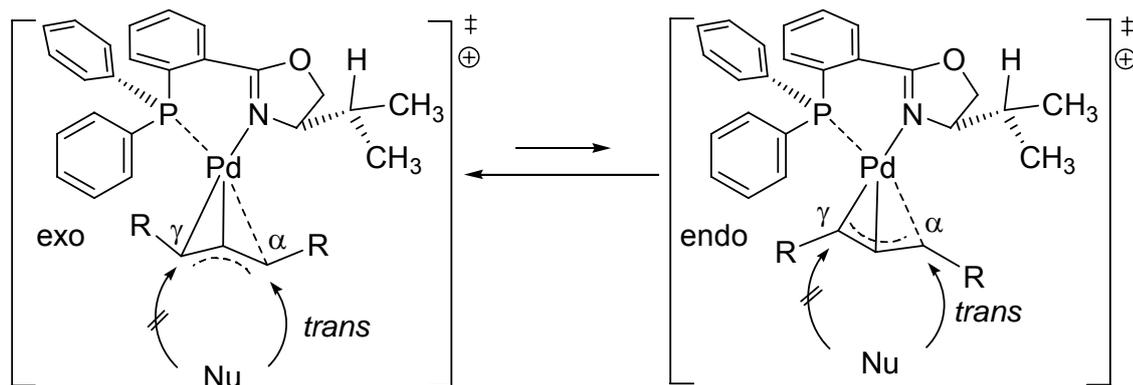


Abb. 2-32. Sterisch begünstigte *exo* über *endo* Allyl-Anordnung (9:1) und bevorzugter „*trans* zum Phosphor“ Angriff des Nucleophils.

Die meisten Pd-katalysierten allylischen Substitutionen sind für symmetrische Allylsubstrate, wie z.B. 1,3-Diphenylallylacetat, beschrieben, da die regioselektive Reaktionsführung bei unsymmetrischen Allylsubstraten oft problematisch ist. Pd- η^3 -Allylintermediate reagieren unabhängig davon, ob sie aus achiralen oder racemischen monosubstituierten Substraten gebildet wurden, bevorzugt zum linearen Produkt (Abb. 2-33).

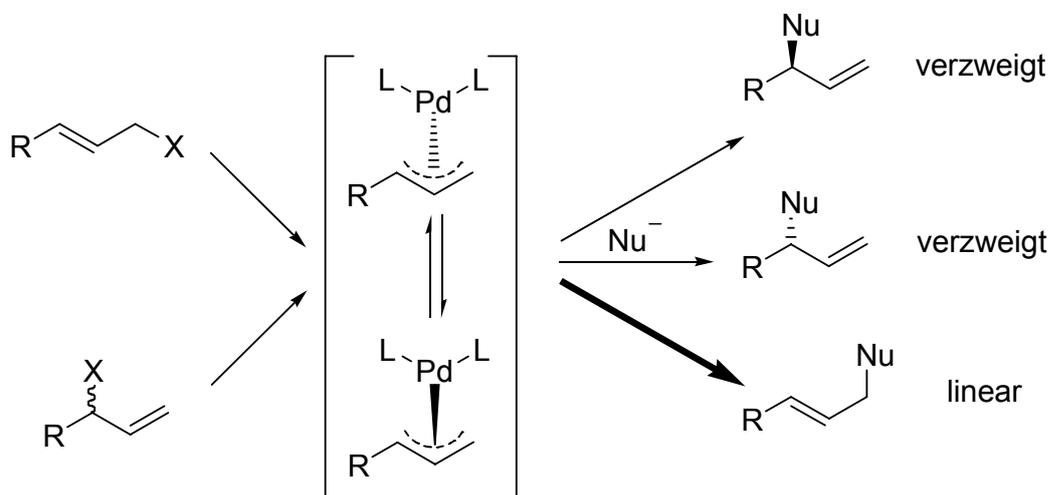


Abb. 2-33. Unabhängig vom monosubstituierten Allylsubstrat erfolgt die begünstigte Bildung des linearen Produkts durch die Addition des Nucleophils am niedriger substituierten Allyl-Terminus.

Der Angriff des Nucleophils erfolgt nämlich im Allgemeinen am niedriger substituierten Allylterminus des Pd- η^3 -Allylintermediats und es bildet sich

deshalb auch nicht ausreichend das chemisch interessantere verzweigte chirale Produkt.^[66] Zur Erhöhung der Regioselektivität müssen die chiralen Liganden bestimmte Modifikationen aufweisen (Abb. 2-34). Verläuft der nukleophile Angriff am Pd- η^3 -Allylintermediat nach dem S_N2-Typ, so sollte er bevorzugt am niedriger substituierten Allyl-Terminus erfolgen und das lineare achirale Produkt erzeugen. Die Umkehr der Regioselektivität, d.h. die Addition verläuft eher nach einem S_N1-Mechanismus, erreicht man durch Erhöhung der Elektrophilie des Pd-Zentrums durch elektroneivere Substituenten am Phosphor-Atom [(C₆F₅)₂PR vs. (C₆H₅)₂PR] des P/N-Liganden. Zusätzlich kann man die Regioselektivität durch sterische Wechselwirkungen zwischen Allyl-System und sperrigen Substituenten am Phosphoratom des Liganden erhöhen.^[67] Der Angriff des Nucleophils erfolgt, neben den vorher genannten Effekten, auch durch die elektronische Differenzierung des P/N-Liganden, bevorzugt „*trans* zum Phosphor“.

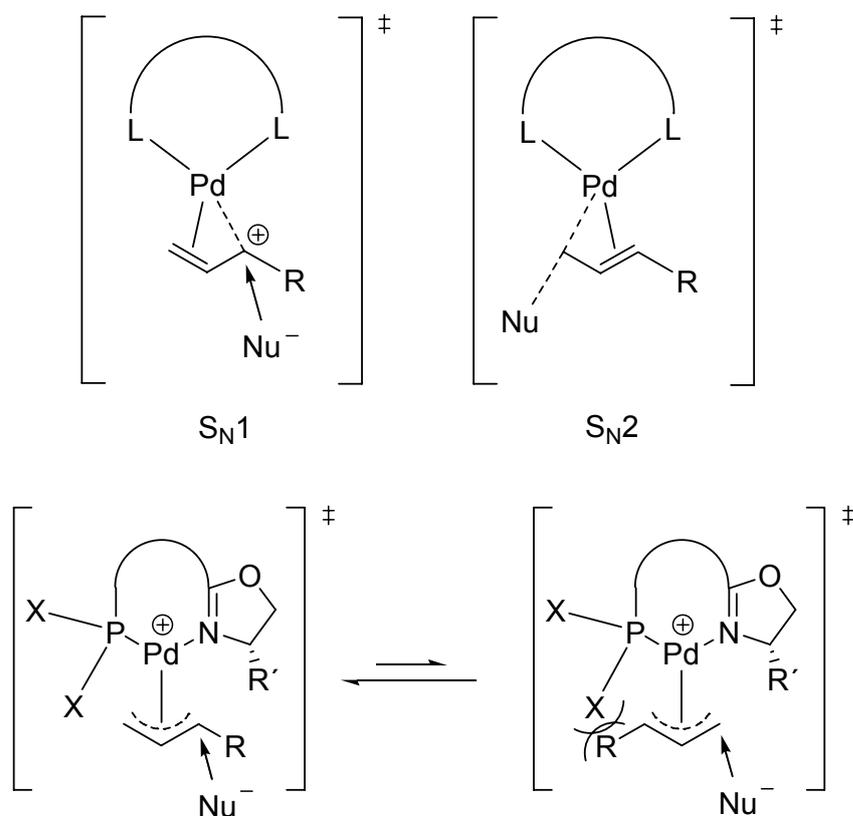


Abb. 2-34. Oben: Übergangszustände des nukleophilen Angriffs am Pd- η^3 -Allylintermediat: S_N1 oder S_N2 ähnlicher Mechanismus; unten: Begünstigung eines Pd- η^3 -Allylintermediat-Isomers durch die sterische Hinderung voluminöser Substituenten am Phosphoratom.

Die in Abb. 2-35 aufgeführten optimierten Isopropylidihydrooxazol-Liganden sind effiziente Varianten für den Einsatz in der allylischen Substitution monosubstituierter Allylsubstrate, da sie das Produktverhältnis zum verzweigten chiralen Allyl-Produkt verschieben.

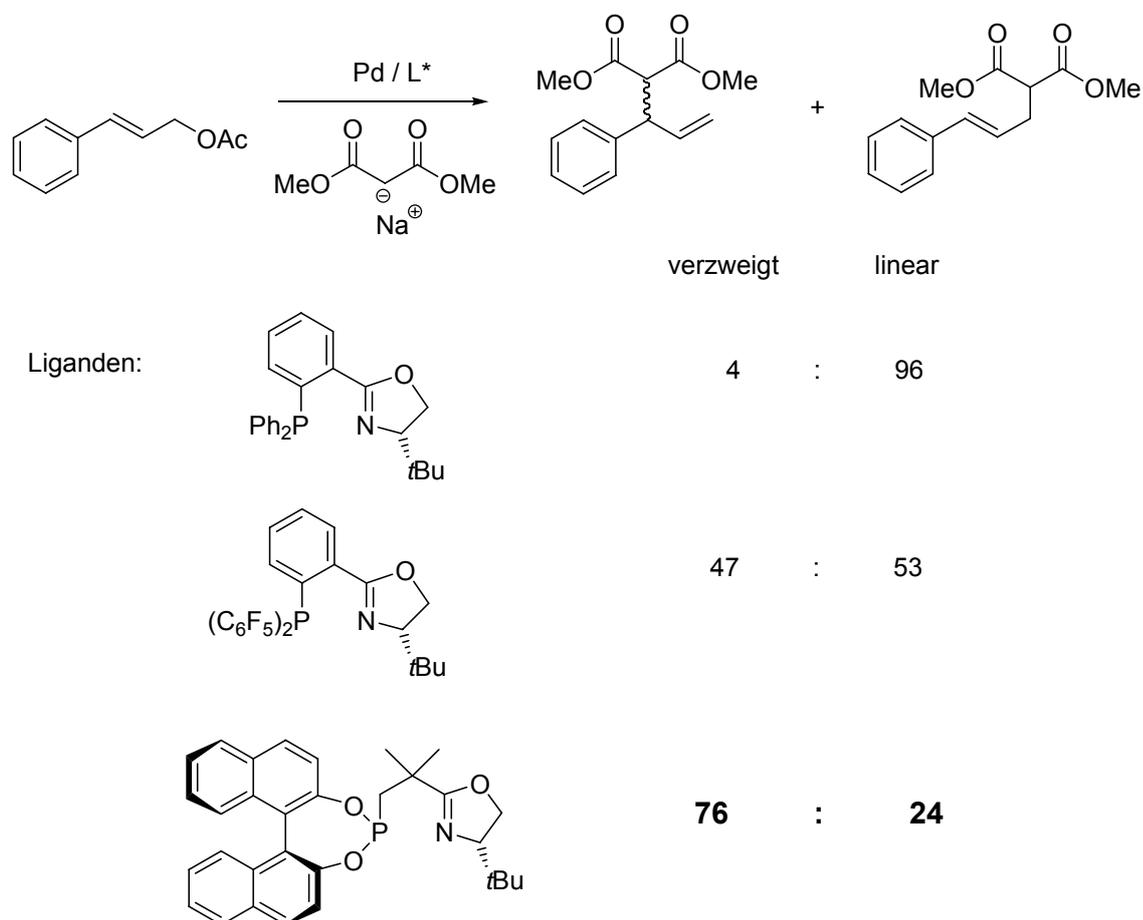


Abb. 2-35. Produktverhältnisse in der Pd-katalysierten allylischen Substitution monosubstituierter Allyl-Substrate.

2.5 Grundlagen zur Computerchemie

Die Anwendung der Computerchemie ermöglicht eine, auf der theoretischen Chemie basierende, geometrische und energetische Beschreibung von Molekülen. Diese berechneten Energien, Schwingungsfrequenzen und Geometrien (Bindungslängen und Winkel) können weitere wichtige Information liefern, um bereits experimentell erhaltene strukturelle Erkenntnisse und

energetische Daten zu ergänzen. Die Computerchemie kann unterstützend mitwirken bei der Entwicklung neuer Synthesewege durch theoretische Vorarbeiten, die Rückschlüsse auf den Reaktionsverlauf zulassen können. Dies ermöglicht den Verzicht auf Chemikalien und demnach die Schonung der Umwelt durch Abfallvermeidung. Die energetische Beschreibung von Molekülen und Reaktionen ist essentieller Bestandteil des Verständnisses chemischer Mechanismen. Die Techniken der Computerchemie definieren die Energie so, dass die niedrigste Energie dem stabilsten chemischen System entspricht. Zum Vergleich liegt in der klassischen Thermodynamik ein anderer Definitionsansatz der Energie zu Grunde. Zum Beispiel wird die Standardbildungsenthalpie aller Elemente, in ihren stabilsten Zuständen, per Definition gleich 0 kcal/mol gesetzt. Computerberechnungen liefern absolute Energien der Systeme und werden durch Zero-Point Faktoren (Nullpunktsenergien) korrigiert. Im Bereich der organischen Chemie werden meistens die relativen Energien aus der Differenz absoluter Energien gebildet um aussagekräftige Werte zu erhalten. So können beispielsweise die Energien von unterschiedlichen Konformeren, Enantiomeren oder Übergangszuständen, je nach Berechnungs-Methode, exakt verglichen werden.^[68]

Grundlagen der Computerchemie sind physikalische Beschreibungen von Kern / Elektronen (Coulomb-Gesetz)^[69] und Elektronen / Elektronen-Wechselwirkungen. Die Eigenschaften der Elektronen sind allerdings nicht mehr durch die klassische Physik zu beschreiben, sondern verlangen nach den Lösungsansätzen der Quantenmechanik.^[70] Sie ermöglicht eine genaue mathematische Beschreibung der Eigenschaften von Elektronen in einem chemischen System. Die Schrödinger-Gleichung (Gl. 2-1) beschreibt die Wellenfunktion eines Teilchens (Elektron) in Form einer Eigenwert-Gleichung. Auf die Wellenfunktion wirkt der Hamilton-Operator (Gl. 2-2) ein und erzeugt den Energie-Eigenwert der Wellenfunktion. Durch Randbedingungen erhält man aus den Lösungen der Schrödinger-Gleichung die Energie und die Aufenthaltswahrscheinlichkeit eines Elektrons.

$$\hat{H}\psi = E\psi \quad (\text{Gl. 2-1})$$

\hat{H} = Hamilton-Operator

E = Eigenwert

ψ = Wellenfunktion

$$\hat{H} = \frac{-\hbar^2}{8\pi^2m} \nabla^2 + V \quad (\text{Gl. 2-2})$$

\hbar = Planck'sches Wirkungsquantum

m = Teilchen-Masse

$$\nabla = \frac{\partial}{\partial x} i + \frac{\partial}{\partial y} j + \frac{\partial}{\partial z} k$$

V = Potentielle Energie

Eine exakte Lösung der Schrödinger-Gleichung ist allerdings nur für das Ein-Elektronen System Wasserstoff verfügbar. Werden Systeme mit mehr als einem Elektron betrachtet sind Näherungen der Schrödinger-Gleichung nötig. Eine der wichtigsten Näherungen der Schrödinger-Gleichung ist die Born-Oppenheimer-Näherung. Sie entkoppelt die Elektronenbewegung von der Bewegung der Kerne, da sie um ein Vielfaches schwerer und dadurch träger sind. Nachfolgend der Hamiltonoperator für ein Molekül mit stationären Kernen (Gl. 2-3). Der erste Term beschreibt die kinetische Energie der Elektronen, der zweite die Elektronen-Kern Attraktion und der dritte die Elektronen-Repulsion.

$$\hat{H} = - \sum_i^{\text{Elektronen}} \frac{\nabla_i^2}{2} - \sum_i^{\text{Kerne}} \sum_j^{\text{Elektronen}} \frac{Z_i}{r_{ij}} + \sum_{i < j}^{\text{Elektronen}} \sum \frac{1}{r_{ij}} \quad (\text{Gl. 2-3})$$

2.5.1 *ab initio*-Methoden

Der lateinische Begriff *ab initio* bedeutet sinngemäß „von Anfang an“. Bei der Anwendung von *ab initio*-Methoden^[71] wird das System von Grund auf

berechnet ohne jegliche experimentelle Datensätze. Theoretische Grundlage dieser Methoden sind genährte Lösungen der Schrödinger-Gleichung.

Die häufigste verwendete Näherung ist die Hartree-Fock (HF) Methode. Die einzelne coulombsche Elektron-Elektron (EI-EI)-Abstoßung wird hier durch die Integration des EI-EI-Abstoßungsterm angenähert. Man erhält nun den durchschnittliche Effekt der Abstoßung aller Elektronen aber nicht mehr die einzelne EI-EI-Abstoßung. Ein weiterer Vorteil der HF-Methode ist die Aufspaltung der Mehr-Elektronen Schrödinger-Gleichung in einfachere Ein-Elektronen-Gleichungen. Jede einzelne gelöste Gleichung liefert die Wellenfunktion des Elektrons, sowie dessen Verhalten im Feld aller anderen Elektronen und das Orbital. Eine exakte Beschreibung der Wellenfunktion durch mathematische Funktionen ist nur für einige Ein-Elektronen-Systeme bekannt. Durch die Linear-Kombinationen von „Gaussian-type Orbitals“ (GTO) werden die für das Wasserstoff-Atom korrekten, aber schlecht zu integrierenden Slater-type Orbitals“ (STO) angenähert. GTO weichen allerdings in Kernnähe und Kernferne stark von der korrekten STOs ab. Die Fehlerbehaftung der Beschreibung wird durch die Linear-Kombination mehrerer Gauss-Funktionen kompensiert. Der Basissatz der Methode gibt die Anzahl der GTOs vor und bestimmt somit die Komplexität und Präzision der Rechnungen. Wie oben beschrieben, ist die genährte HF-Methode durch ihre fehlende Elektronen-Korrelation beschränkt. Die Berechnungen können die Aufenthaltswahrscheinlichkeit des Elektrons nur in Relation zum Kern setzen, aber nicht zu den übrigen Elektronen im System.

Unter Einbeziehung der in der Hartree-Fock Methode nur genährten Elektronen-Korrelation, ermöglichen aufwendigere *ab initio* Methoden präzisere Energie- und Geometrie-Berechnungen der Moleküle. Zu diesen zählen unter anderem die Moller-Plesset Störungs-Theorie und Multi-configurational self-consistent field (MCSCF).^[72] *Ab initio* Methoden, die auf den Ergebnissen der Hartree-Fock Berechnung aufbauen und die fehlende Elektronen-Korrelation korrigieren, erlauben z.B. die Berechnung von Wasserstoffbrücken.

2.5.2 Semiempirische Methoden

Verglichen mit den *ab initio*-Methoden besteht der große Vorteil semiempirischer Berechnungen^[73] in der weitaus geringeren Rechenzeit und damit geringerem Ressourcenverbrauch. Grundsätzlich bauen die semiempirischen Verfahren auf den gleichen mathematischen Grundsätzen auf, wie die *ab initio*-Methoden. Zur Vereinfachung der Berechnungen nach der Hartree-Fock-Methode werden die bekannten Näherungen (Elektronenkorrelation) vorgenommen. Durch eine Parameterisierung dieser *ab initio*-Methode werden genäherte Terme und Integrale durch experimentelle oder bereits berechnete Daten ersetzt.

Der Nachteil der semiempirischen Methoden besteht darin, dass sie ungenaue Daten liefern, falls das zu berechnende Molekül zu stark von dem abweicht, welchem die Daten zur Parameterisierung der Methode zu Grunde liegen. Da semiempirische Methoden recht systemspezifisch sind, existieren zahlreiche an die Anforderungen des Moleküls, angepasste und optimierte Methoden. Relevant für die Methodenauswahl sind die Struktur (z.B. aliphatisch, aromatisch) und die funktionellen Einheiten des Moleküls, sowie ob geometrische oder energetische Erkenntnisse gewünscht sind. Einige Methoden sind z.B. PM3,^[74] AM1,^[75] MNDO,^[76] usw.

Letztendlich sind bei geschickter Wahl der Methode präzise Struktur und Energiedaten eines Moleküls zugänglich, bei gleichzeitig geringem Rechenaufwand.

2.5.3 Dichte Funktional Theorie

Die DFT-Methode ist sehr beliebt bei den Computerchemie-Anwendern, da sie bei geringer Rechenzeit-Beanspruchung sehr präzise Ergebnisse liefert. Das Prinzip der Dichte Funktional Theorie^[77] (DFT) beruht auf dem Theorem, dass die Energie-Berechnung der Moleküle durch deren Elektronendichte anstatt deren Wellenfunktionen erfolgen kann. Der Vorteil der DFT-Methode besteht darin, dass die Integration der coulombschen Abstoßungsintegrale über die gesamte Elektronendichte des Moleküls erfolgen kann. Die Elektronendichte

wird als Linearkombination von Basisfunktionen ähnlich den HF-Orbitalen formuliert. Hohenberg und Kohn^[78] zeigten, dass die Grundzustandsenergie eines Moleküls ein Funktional (Funktion einer Funktion) der Elektronendichte ist. Dichte-Funktionale können über die Quantenmechanik (*ab initio*) oder Parameterisierung (semiempirisch) entwickelt werden. Die Grundzustandsenergie eines Moleküls setzt sich zusammen aus dem energetischen Beitrag der nicht wechselwirkenden Elektronen mit dem der wechselwirkenden Elektronen zusammen. Der Term über den Austausch und die Korrelation der Elektronen wird bei der DFT-Methode durch die „local density approximation“ (LDA) angenähert. Konzeptionell bedingt, ist die Berechnung der Elektronenaustausch-Korrelations-Energie durch die Dichte Funktional Theorie fehlerbehaftet. Die Beschreibung der Austausch-Energie ist unzureichend. Dieser Beitrag zur Gesamtenergie ist genauer durch den HF-Ansatz beschrieben, welchem wiederum die exakte Elektronen-Korrelation fehlt. An diesem Punkt setzen die Hybrid-Methoden an. Hier werden DFT und Hartree-Fock synergetisch zu Hybrid-Methoden kombiniert. Als sehr effizient erwies sich für organische Moleküle die Hybrid-Methode B3LYP.^[79] Auch die DFT-Methoden benötigen wie die *ab initio* Methoden einen Basissatz, welcher die Annäherung der Slater-Type-Orbitals (STO) durch Gaussian-Type-Orbitals (GTO) beschreibt. Als Standard hat sich der Satz 6-31G* etabliert. Hier wird im Core-Bereich ein STO durch 6 GTOs beschrieben. Im chemisch relevanten Valenz-Bereich erfolgt ein Split (31-split-valence) in einen kleineren und größeren Satz von 2s, 2p_x, 2p_y, 2p_z Atom-Orbitalen für eine größere Flexibilität. Hier beschreiben 3 GTOs den kleineren Satz AO und 1 GTO den größeren Satz AO.

3 Zielsetzung und Ergebnisse aus der Diplomarbeit

Die effiziente enantioselektive Reduktion prochiraler Ketone wird durch chiral modifizierte Lithiumaluminiumhydridalkoxide ermöglicht. Als chirale Liganden dienen C_2 -symmetrische Dirole, deren bekanntesten Vertreter BINOL^[16] und TADDOL sind.^[17] Im Arbeitskreis Goldfuß wurde aus Biphenyl und (-)-Fenchon das atropisomere Diol (*M*)-BIFOL entwickelt.^[80] Das Ziel der Arbeit ist die Verwendung von (*M*)-BIFOL als chiralen Liganden zur Synthese von diversen chiralen Lithiumaluminiumhydridalkoxiden (Abb. 3-1) und deren Einsatz in der enantioselektiven Reduktion prochiraler Ketone. Des Weiteren werden unterstützend quantenmechanische Übergangszustand-Berechnungen zur Aufklärung des postulierten Reaktionsmechanismus der Reduktionen und strukturelle Analysen der Lithiumaluminiumhydridalkoxide durchgeführt.

Während der Anfertigung meiner Diplomarbeit gelang bereits die Synthese des chiralen Lithiumaluminiumhydrids (*M*)-BIFAL-H-(*O*-*n*Bu) und die erfolgreiche Strukturaufklärung durch Röntgenstrukturanalyse.

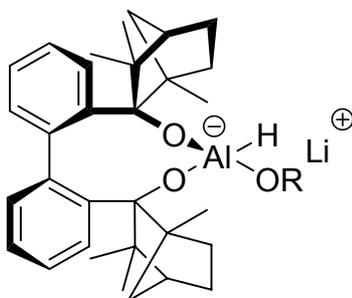


Abb. 3-1. Auf (*M*)-BIFOL basierende enantioselektive Hydrid-Transfer-Reagenzien (*M*)-BIFAL-H-(*O*-R).

(-)-Nopol ist ein sehr günstig zu erwerbendes enantiomerenreines Terpen. Es besitzt neben der Hydroxyfunktion zusätzlich eine Doppelbindung. Ziel ist die Erzeugung eines Diols durch Einführung einer weiteren Hydroxy-Funktion (Abb. 3-2). Das entstehende Diol ist geeignet als chelatisierender Ligand und als Vorstufe für die Synthese chiraler bidentater Phosinite.

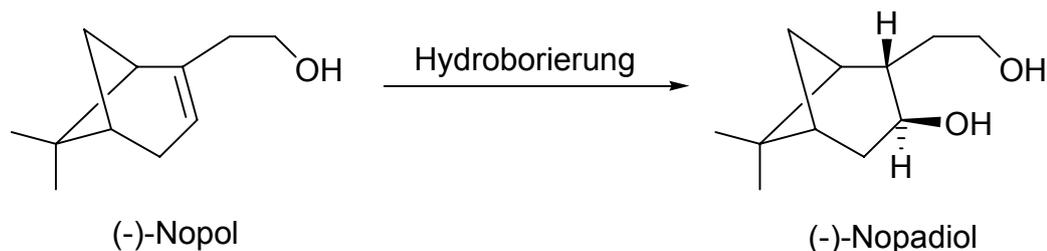


Abb. 3-2. Überführung von (-)-Nopol in (-)-Nopadiol.

Die Vielfalt modularer P/P- und P/N-Liganden-Systeme für die Pd-katalysierte asymmetrische allylische Substitutionsreaktion ist bemerkenswert und Antrieb für die Entwicklung neuartiger P/N basierender chiraler Ligandensysteme. P/N-Liganden erzeugen eine hohe Selektivität des angreifenden Nucleophils aufgrund der sterischen und elektronischen Differenzierung. Der modulare Aufbau eines Liganden ermöglicht zahlreiche Variationen des Grundaufbaus durch funktionelle Modifikationen der einzelnen Module. Das Ziel dieser Arbeit ist die Synthese eines neuartigen P/N-Liganden auf Benzaldehyd, 2-Aminopyridin und Diphenylphosphin Basis (Abb. 3-3). Prinzipiell können alle Module elektronisch und sterisch durch entsprechende funktionelle Einheiten variiert werden. Primäres Ziel dieser Arbeit ist die Synthese der Grundstruktur des Liganden aus den genannten Modulen, sowie die Enantiomerenanreicherung des resultierenden racemischen Liganden durch eine effiziente Racematspaltung.

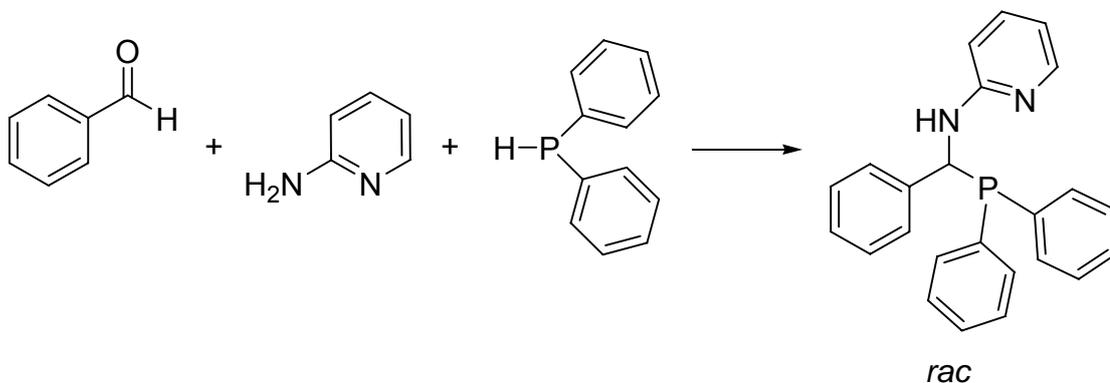


Abb. 3-3. Modularer Aufbau des neuartigen P/N-Liganden-Systems.

Um weitere mechanistische Informationen über die elektronische Differenzierung in der allylischen Substitution zu erhalten, wird mit Hilfe eines P/N-Liganden Modellsystems eine Reihe *para*-substituierter Varianten, des auf Phosphabenzol und Pyridin Einheiten aufgebauten Modell-Systems, quantenmechanisch berechnet. Das Ziel ist es, energetische und strukturelle Informationen über den Einfluss der *para*-Substituenten auf die Selektivität des angreifenden Nucleophils an das Pd- η^3 -Allylintermediat zu erhalten (Abb. 3-4).

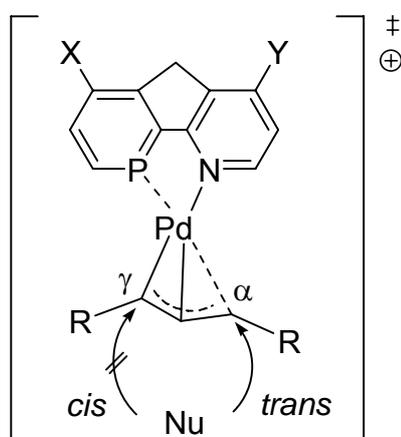


Abb. 3-4. Modell-System für die elektronische Differenzierung von P/N-Liganden in der allylischen Substitution (X, Y=NO₂, H, HNMe).

4 Diskussion und Ergebnisse

Das Kapitel Diskussion und Ergebnisse ist in die Hauptteile „Terpen basierende chirale Reagenzien für die enantioselektive Synthese und Katalyse“ und „Elektronische Differenzierung in der allylischen Substitutionsreaktion“ unterteilt.

Die eingesetzten Terpene (-)-Fenchon und (-)-Nopol dienen als Träger der Chiralität in den resultierenden Verbindungen. Terpene sind Naturstoffe und demnach meist gut verfügbar. (-)-Fenchon kann aus Fenchel extrahiert werden, wohingegen (-)-Nopol aus der Kondensation des Terpens β -Pinen und Formaldehyd zugänglich ist.^[81] β -Pinen ist wie das Fenchon auch im Fenchel enthalten.

4.1 Terpen basierende chirale Reagenzien für die enantioselektive Synthese und Katalyse

4.1.1 (*M*)-BIFOL basierende chirale Lithiumaluminiumhydride und deren Anwendung in der enantioselektiven Reduktion

Lithiumaluminiumhydrid (LAH) ist ein starkes Reduktionsmittel und wird häufig in der organischen Synthese, z.B. für die Überführung von Carbonylfunktionen in Alkohole, eingesetzt.^[82] Geeignete chirale Derivate von LAH werden umfassend genutzt als Reagenzien für die enantioselektive Reduktion prochiraler Ketone.^[83] Eine Serie enantiomerenreiner Lithiumaluminiumhydridalkoxide wurde aus LiAlH_4 , (*M*)-BIFOL und den Alkyl-Alkoholen Methanol, *n*-Butanol oder *tert.*-Butanol synthetisiert (Abb. 4-1). Die Synthesen erfolgten *in situ* und das resultierende (*M*)-BIFAL-H-(O-R) wurde sofort (mögliche Alterung des Reagenz!) für die enantioselektive Reduktion von Aryl-Alkyl-Ketonen eingesetzt.

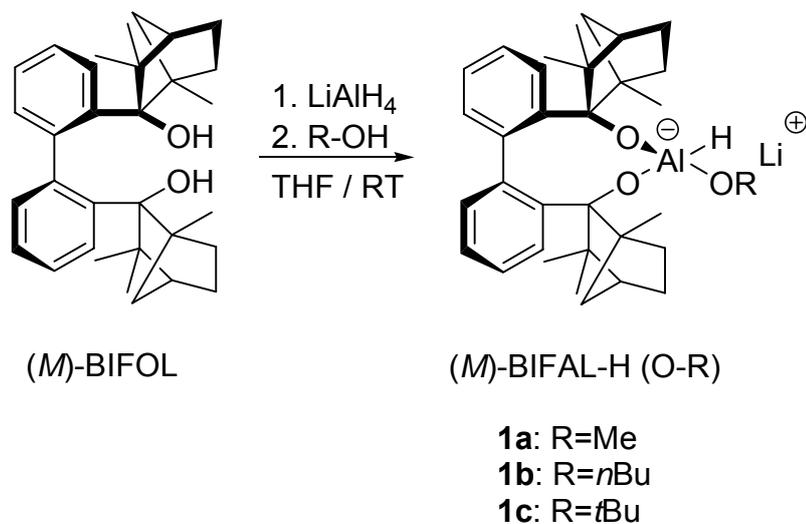


Abb. 4-1. Synthese von chiralen, auf (*M*)-BIFOL basierenden, Lithiumaluminiumhydrid-alkoxiden, (*M*)-BIFAL-H(O-R).

Noyori et al.^[18] und Noeth et al.^[84] beobachteten bereits, dass bei Alterung der Reaktions-Lösung, Umlagerungen auftreten können ($\text{LiAlH}_4 \cdot n(\text{RO})_n$, Abb. 4-2). Tatsächlich deutet die Bildung von (*M*)-BIFAL-(O-*t*Bu)₂ **2** (Abb. 4-5) aus **1c** auf solch eine Umlagerung hin.

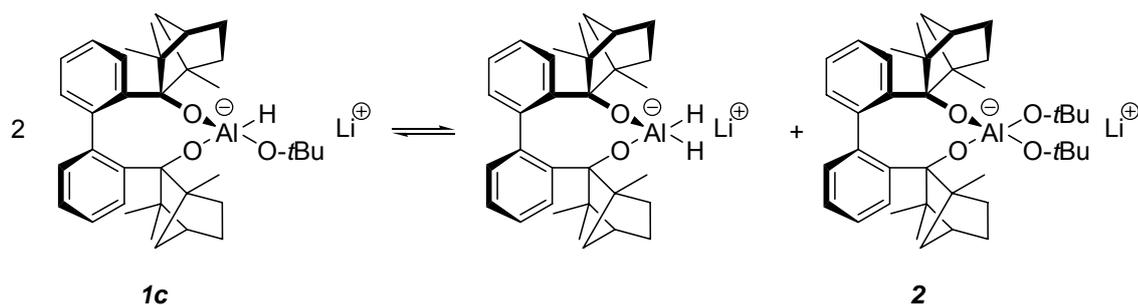


Abb. 4-2. Umlagerung von (*M*)-BIFAL-(O-*t*Bu) **1c** zu (*M*)-BIFAL-(O-*t*Bu)₂ **2**.

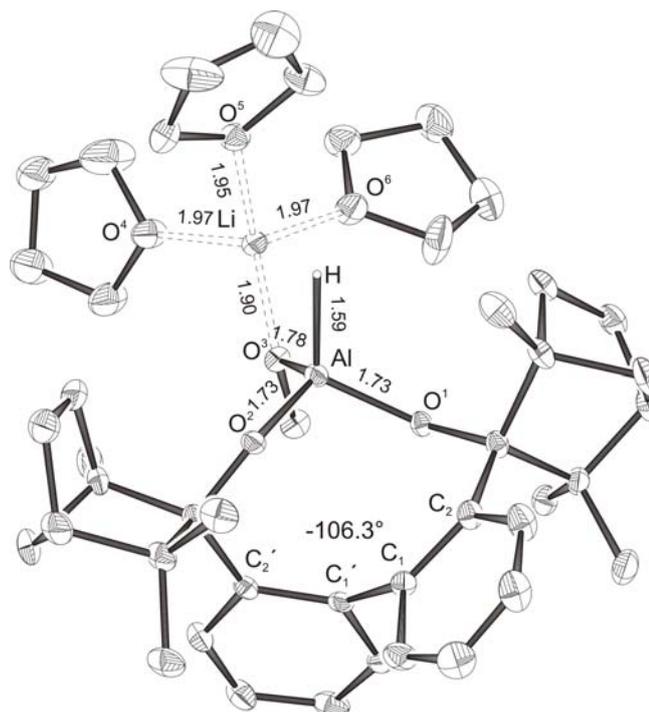


Abb. 4-3. Einkristallröntgenstruktur von (*M*)-BIFAL-H-(O-Me) **1a**. Wasserstoff-Atome werden nicht dargestellt (außer Hydrid-Wasserstoff). Bindungslängen in Å.

Der Nachweis über die Existenz der reaktiven Hydrid-Spezies erfolgte durch die Einkristallröntgenstrukturen von **1a** und **1b** (Abb. 4-3 und 4-4). Die Strukturen von **1a** und **1b** zeigen beide vierfach koordinierte Lithium- und Aluminium-Ionen. In der Struktur von **1a** koordiniert das Lithium-Ion mit drei Sauerstoffen der THF-Liganden mit Li-O Abständen von 1.97 (O4), 1.95 (O5) und 1.97 Å (O6). Einen geringeren Abstand von 1.90 Å (Li-O3) weist die Koordination des Lithiums zur Methoxy-Einheit auf.

Die Molekülstruktur von **1b** zeigt ein Lithium-Ion, welches durch zwei THF-Liganden mit Li-O Abständen von 1.96 (O4) und 1.99 Å (O5), sowie durch die Sauerstoffe O1 des BIFOL-Liganden (1.97 Å) und O3 der *n*-Butoxy Einheit (1.95 Å) koordiniert wird.

Im (*M*)-BIFAL-(O-*t*Bu)₂ **2** (Abb. 4-5) wird das Lithium-Ion durch zwei THF-Liganden sowie den zwei Sauerstoffen der *tert*-Butoxy-Einheiten koordiniert. Die Struktur zeigt kürzere Li-O Abstände zu den *tert*-Butoxy-Einheiten (1.99 Å O3; 1.93 Å O4) verglichen mit den THF-Molekülen (2.04 Å O5; 2.05 Å O6). Alle untersuchten BIFAL-H-(O-R) Systeme kristallisieren in der (*M*)-Konformation der chiralen Biaryl-Achse.

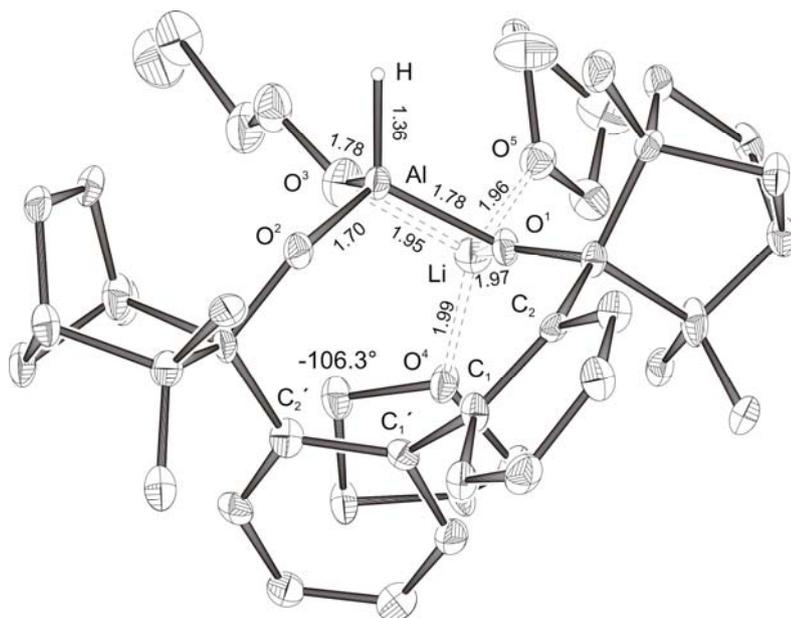


Abb. 4-4. Einkristallröntgenstruktur von (*M*)-BIFAL-H-(*O-n*Bu) **1b**. Wasserstoff-Atome werden nicht dargestellt (außer Hydrid-Wasserstoff). Bindungslängen in Å.

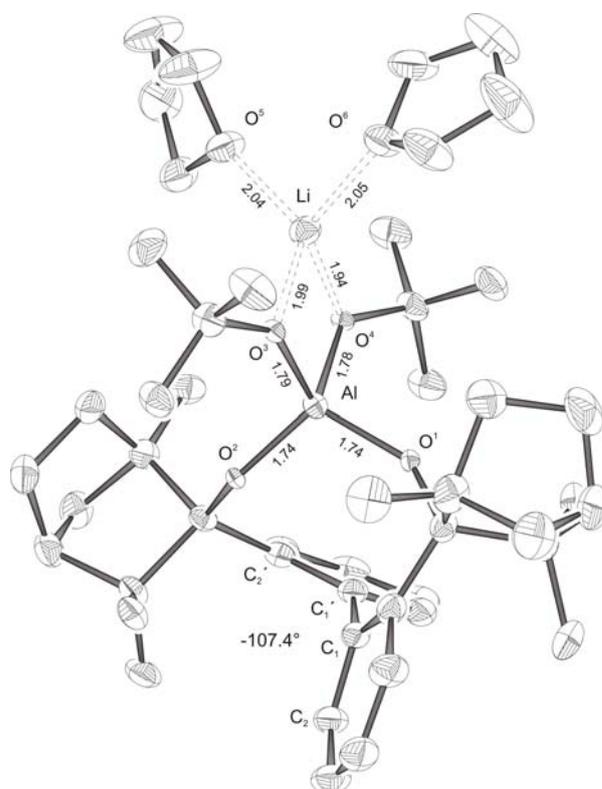


Abb. 4-5. Einkristallröntgenstruktur von (*M*)-BIFAL-(*O-t*Bu)₂ **2**. Wasserstoff-Atome werden nicht dargestellt. Bindungslängen in Å.

Die berechneten relativen Energien der optimierten (*M*)-BIFAL-H-(O-R)-Systeme sind alle niedriger, als jene der entsprechenden (*P*)-BIFAL-H-(O-R)-Diastereomere (Tab. 4-1, Abb. 4-6, 4-7 und 4-8). Somit zeigen auch die berechneten Systeme eindeutig, dass die (*M*)-Konformation energetisch begünstigt ist.

Tabelle 4-1. Berechnete relative Energien (E_{rel} , kcal/mol) der (*P*)- und (*M*)-Konformationen der BIFAL-H-(O-R)-Systeme.^[a]

R	(<i>M</i>)-BIFAL-H-(O-R)-calc	(<i>P</i>)-BIFAL-H-(O-R)-calc
Me (3)	0	25.0
<i>n</i> Bu (4)	0	23.4
<i>t</i> Bu (5)	0	23.2

[a] MNDO optimiert, Relative Energien ohne ZPE Korrektur.

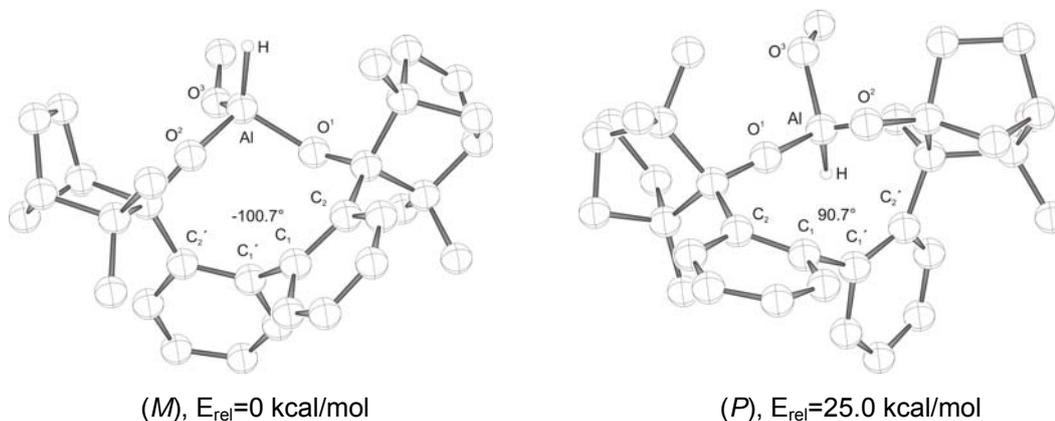


Abb. 4-6. (*M*)- und (*P*)-Konformationen des BIFAL-H-(OMe)-Anions **3**.

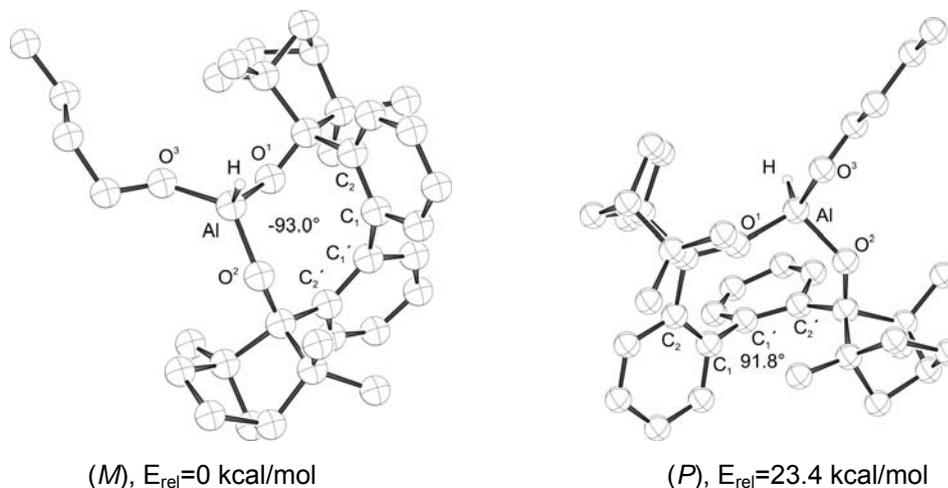


Abb. 4-7. (*M*)- und (*P*)-Konformationen des BIFAL-H-(O-*n*Bu)-Anions **4**.

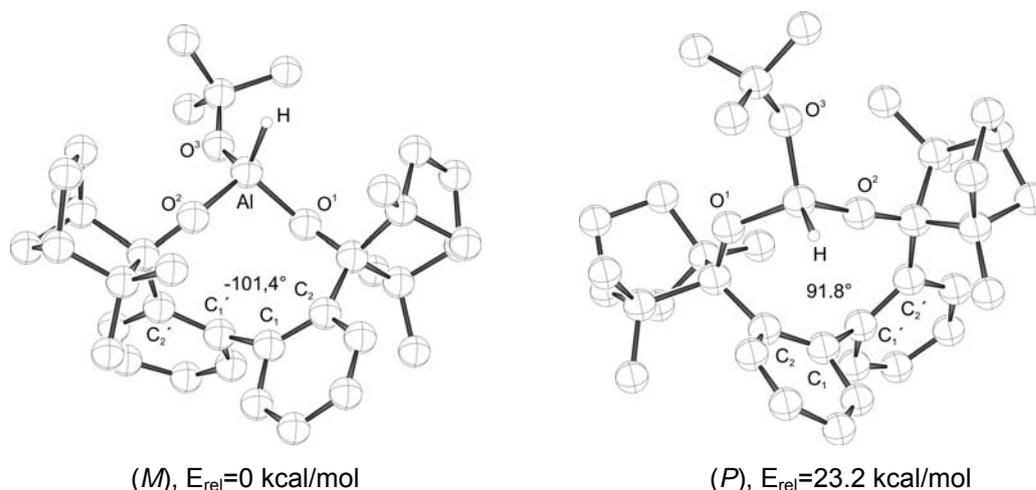


Abb. 4-8. (*M*)- und (*P*)-Konformationen des BIFAL-H-(*O*-*t*Bu)-Anions **5**.

Die Diederwinkel der chiralen C_2 -Achsen sind bei allen BIFAL-H-Reagenzien sehr ähnlich (**1a**: -106.3° , **1b**: -106.3° und **2**: -107.4°). Es ist daher nahe liegend, dass der Einfluss der Alkoxy-Gruppen gering ist, und die ausgeprägten sterischen Interaktionen der großen Fenchon-Einheiten ausschlaggebend sind. Demnach sind die in den (*M*)-Biaryl-Konformationen angeordneten Fenchon-Einheiten der BIFAL-H-(*O*-*R*)-Systemen stark bevorzugt gegenüber den (*P*)-Konformationen. Ähnlich ist die Situation beim (*M*)-BIFOL, wo zusätzlich noch die Ausbildung einer Wasserstoff-Brücke zwischen den OH-Gruppen die Orientierung der Biaryl-Achse stabilisiert.^[80] Zusammenfassend deuten die Röntgenstrukturanalysen und Berechnungen der BIFAL-H-(*O*-*R*)-Systeme auf einen 100% ee der (*M*)-Biaryl-Achse hin. Die enantioselective Reduktion des Aryl-Alkyl Ketons Butyrophenon durch (*M*)-BIFAL-H-(*O*-*n*Bu) liefert (*S*)-1-Phenylbutan-1-ol in einem Enantiomerenüberschuss von 62% (Tab. 4-2, Abb. 4-9). Die Reduktionen von Acetophenon, 4'-Methylacetophenon und Propiophenon resultieren in 3-50% ee.

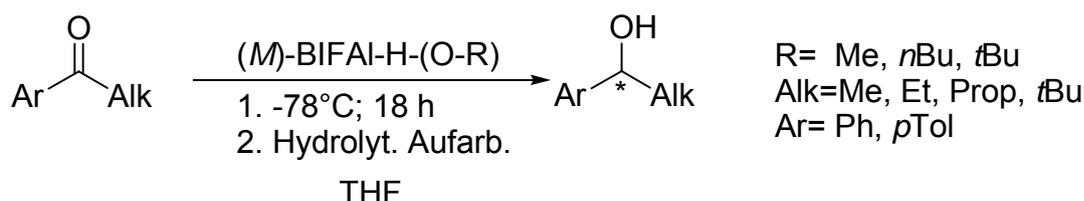


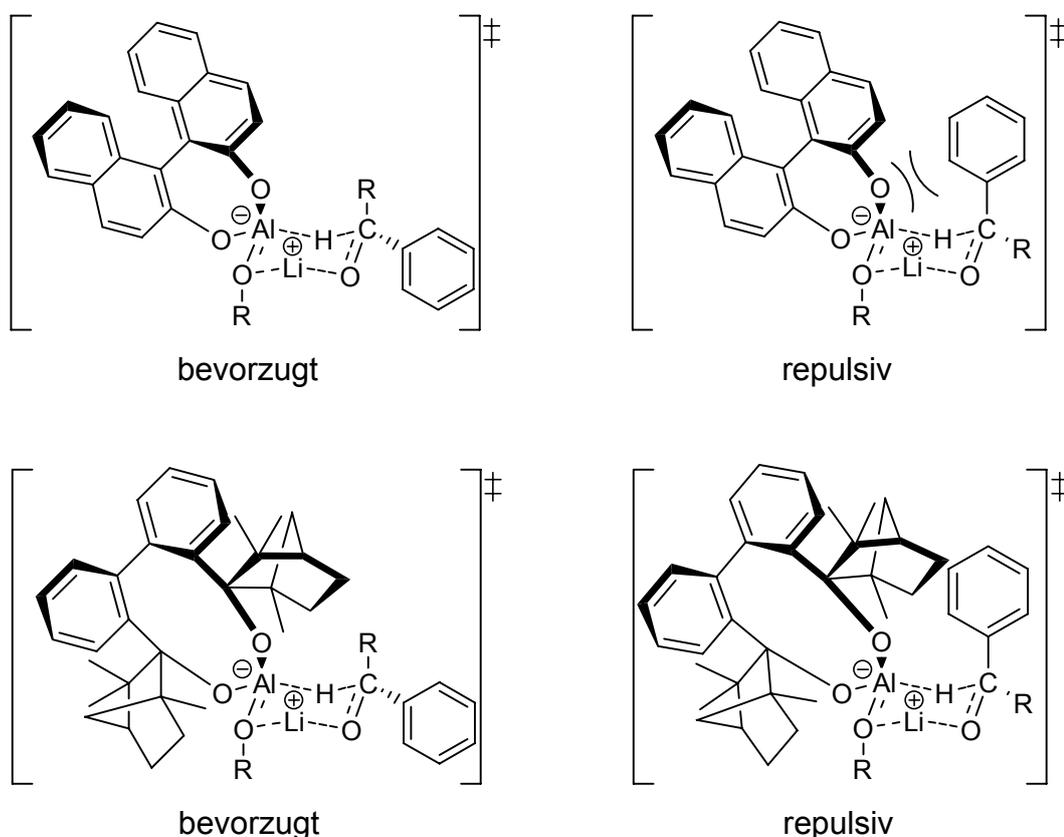
Abb. 4-9. (*M*)-BIFAL-H-(*O*-*R*) in der enantioselectiven Reduktion von prochiralen Ketonen.

Tabelle 4-2. Enantioselective Reduktion von Aryl-Alkyl-Ketonen durch (*M*)-BIFAL-H-(O-R) (**1a**, **b**, **c**).^[a]

Keton		<i>(M)</i> - 1a		<i>(M)</i> - 1b		<i>(M)</i> - 1c	
Alk	Ar	conf	ee [%]	conf	ee [%]	conf	ee [%]
Me	Ph	<i>R</i>	37	<i>R</i>	38	<i>R</i>	15
Me	pTol	<i>S</i>	22	<i>S</i>	39	<i>S</i>	38
Et	Ph	<i>S</i>	23	<i>S</i>	32	<i>R</i>	4
Pr	Ph	<i>R</i>	24	<i>S</i>	62	<i>R</i>	17
<i>t</i> Bu	Ph	<i>S</i>	50	<i>S</i>	37	<i>S</i>	3

[a] Enantioselectivitäten wurden durch chirale GC (Chiraldex-GTA column) und die absolute Konfigurationen durch ein POLAR L μ P-WR Polarimeter bestimmt. Isolierte Ausbeuten betragen (nicht optimiert) bis zu 20%.

Zur Vorhersage der absoluten Konfiguration der erhaltenen sekundären Alkohole schlug Noyori et al.^[18] ein sechsgliedriges Übergangszustandsmodell für die Reduktion von Aryl-Alkyl-Ketonen vor. Repulsive p - π Wechselwirkungen zwischen den Sauerstoff Lone pairs und dem delokalisiertem π -System des Phenylrestes begünstigen die (*S*)-Konfiguration des sekundären Alkohols (Abb. 4-10).


Abb. 4-10. Übergangsstruktur-Modell für die Reduktion von prochiralen Aryl-Alkyl-Ketonen durch (*M*)-BINAL-H-(O-R) und (*M*)-BIFAL-H-(O-R).

Dieses qualitative Übergangsstruktur-Modell wurde angewendet für quantitative Übergangsstrukturberechnungen der Reduktion von verschiedenen prochiralen Aryl-Alkyl-Ketonen mit (*M*)-BIFAL-H-(O-R). Berechnet wurden die Kombinationen der jeweiligen Reduktions-Reagenzien und entsprechenden prochiralen Ketonen die den höchsten Enantiomerenüberschuss lieferten. In allen drei Fällen wird die (*S*)-Konfiguration des entsprechenden sekundären Alkohols gegenüber der (*R*)-Konfiguration bevorzugt (Tab. 4-3, Abb. 4-11, 4-12, 4-13).

Tabelle 4-3. Berechnete relative Energien ($E_{\text{rel.}}$, kcal/mol) und imaginäre Frequenzen (i , cm^{-1}) der sechsgliedrigen Übergangszustände für die Reduktionen der Aryl-Alkyl Ketone (Abb. 4-11, Abb. 4-12, Abb. 4-13).^[a]

(<i>M</i>)-BIFAL-H + Aryl-Alkyl-Ketone	(<i>S</i>) $E_{\text{rel.}}$ (kcal/mol)	(<i>R</i>) $E_{\text{rel.}}$ (kcal/mol)
1a + <i>t</i> Bu, Ph	0 (i 846)	1.4 (i 807)
1b + Pr, Ph	0 (i 716)	0.9 (i 439)
1c + Me, pTol	0 (i 691)	7.9 (i 569)

[a] B3LYP/6-31G**/ONIOM (B3LYP/6-31G* (Al, Li, O, C, H): MNDO), siehe Referenzen [79], [85], [86]; relative Energien ohne ZPE Korrektur.

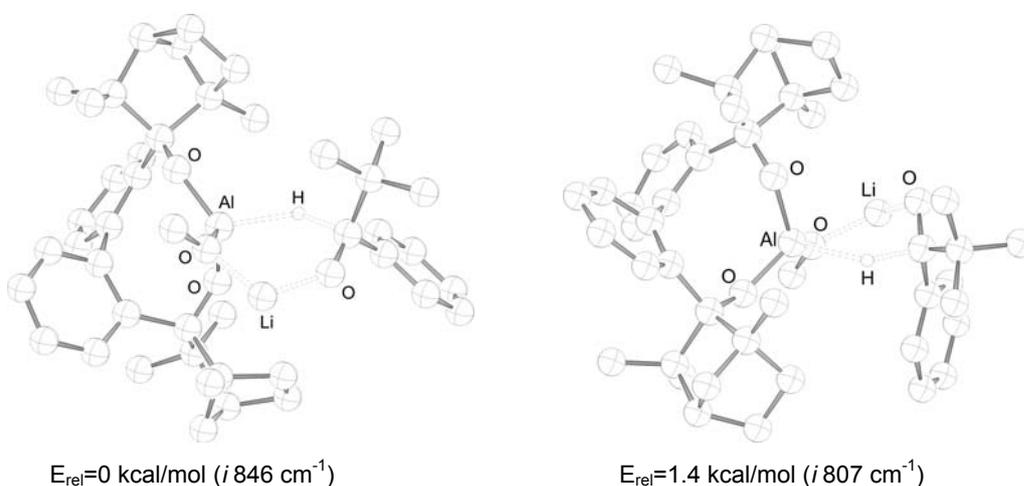


Abb. 4-11. B3LYP/6-31G**/ONIOM (B3LYP/6-31G* (Al, Li, O, C, H): MNDO) optimierter Übergangszustand für (*S*)-1-Phenylethanol (bevorzugter ÜZ) und (*R*)-1-Phenylethanol (ungünstiger ÜZ).

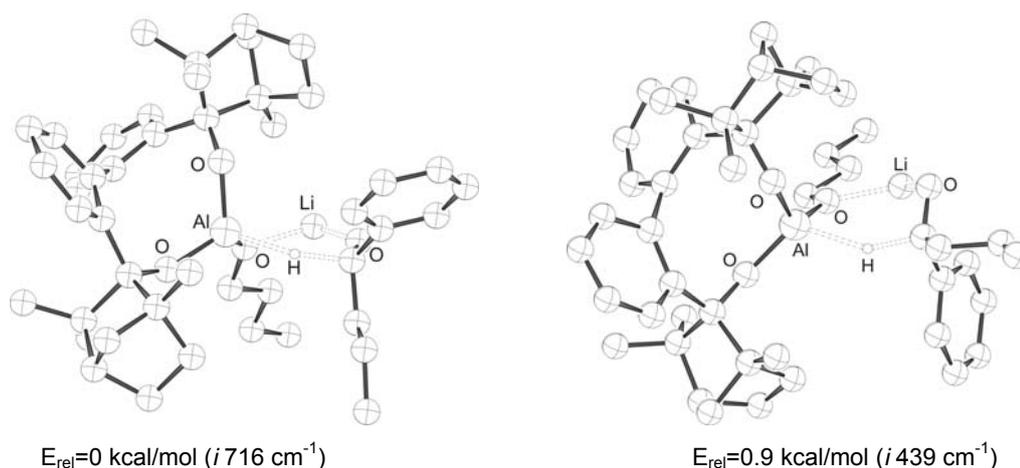


Abb. 4-12. B3LYP/6-31G**/ONIOM (B3LYP/6-31G* (Al, Li, O, C, H): MNDO) optimierter Übergangszustand für (*S*)-1-Phenylbutanol (bevorzugter ÜZ) und (*R*)-1-Phenylbutanol (ungünstiger ÜZ).

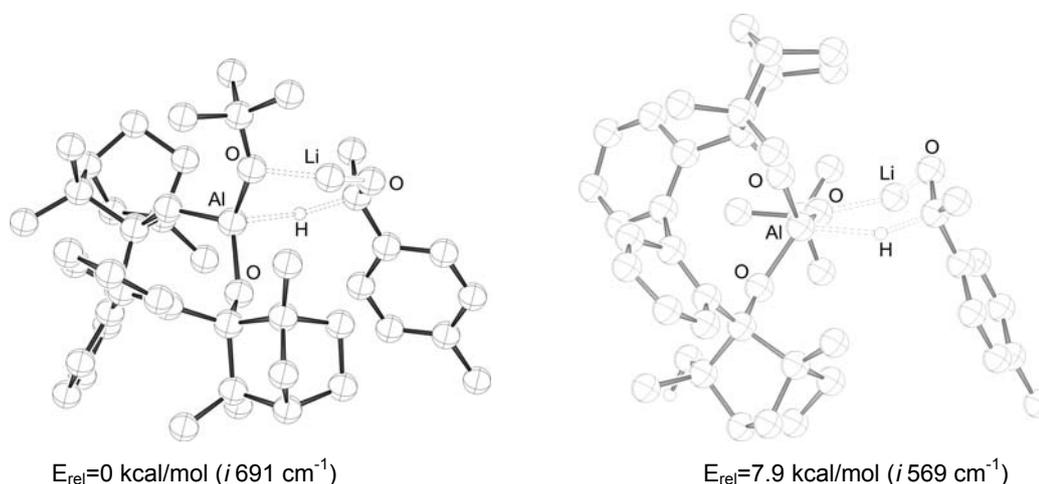


Abb. 4-13. B3LYP/6-31G**/ONIOM (B3LYP/6-31G* (Al, Li, O, C, H): MNDO) optimierter Übergangszustand für (*S*)-4'-Methyl-1-phenylethanol (bevorzugter ÜZ) und (*R*)-4'-Methyl-1-phenylethanol (ungünstiger ÜZ).

Die neuen (*M*)-BIFAL-H-(*O*-*R*)-Reagenzien sind leicht zugänglich und effizient in der Reduktion von Aryl-Alkyl Ketonen mit moderaten bis guten Enantioselektivitäten. Röntgenstrukturanalysen und Berechnungen zeigen, dass diese BIFOL modifizierten Lithiumaluminiumhydriden bevorzugt in der (*M*)-Konformation der Biaryl-Achse vorliegen.

Alle Übergangszustand-Strukturen wurden durch Gaussian 03^[85] mit dem Standardbasissatz 6-31G*^[86] und der B3LYP Hybrid-DFT^[79] Methode vollständig optimiert und per Frequenz-Rechnung charakterisiert (Abb. 4-14).

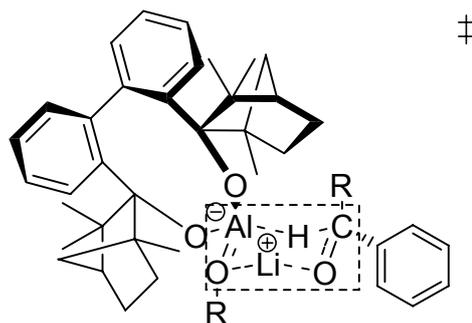


Abb. 4-14. B3LYP/6-31G**/ONIOM (B3LYP/6-31G* (Al, Li, O, C, H): MNDO) optimierter Übergangszustand. Der B3LYP/6-31G* optimierte Bereich ist umrandet.

4.1.2 Synthese des neuartigen Diols (–)-Nopadiol

Die Synthese neuartiger enantiomerenreiner Diole ermöglicht zahlreiche Anwendungen im Bereich der organischen Synthese und Katalyse.

Das sehr preiswerte enantiomerenreine Terpen (–)-Nopol ist mit seiner Seitenketten Hydroxy-Funktion und der ungesättigten Einheit ein vielfältig verwendbarer Precursor. Die Einführung einer weiteren Hydroxy-Funktion kann durch unterschiedliche Reaktionswege erfolgen und liefert das enantiomerenreine Diol (–)-Nopadiol (Abb. 4-15). Nopadiol wurde bereits in der Literatur erwähnt, allerdings ohne exakte experimentelle Reaktionsvorschriften und analytische Nachweise (NMR, Massenspektrometrie, IR, Elementaranalyse und Drehwert).^[87]

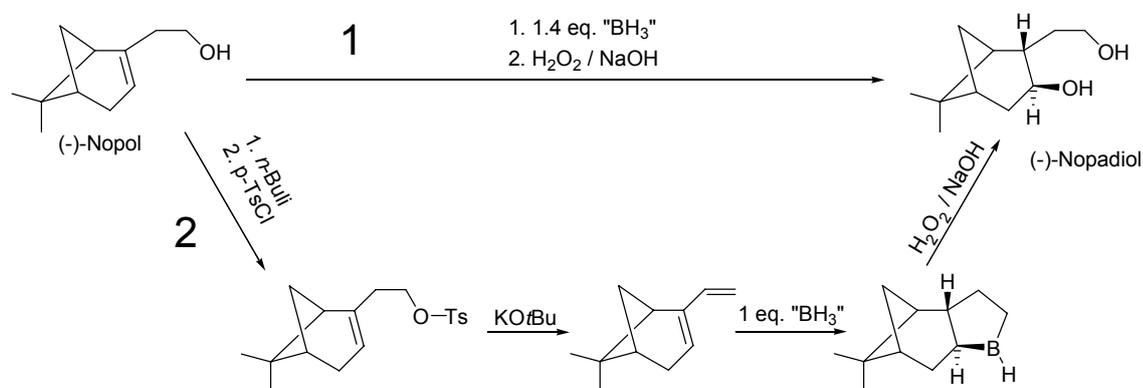


Abb. 4-15. Synthesewege (1 & 2) zur Erzeugung des enantiomerenreinen Diols (–)-Nopadiol.

Die Hydroborierung nach Reaktionsweg **2** erfolgt erst nach der Erzeugung von (-)-Nopadien^[88], welches man durch die Eliminierung des Tosylats aus (-)-Nopyltosylat^[89] erhält. Das zyklische Nopaboran bildet sich aus der selektiven Addition des Boran-Komplexes an den terminalen Kohlenstoff der Hydroxyl-Seitenkette (Anti-Markovnikov) und durch die sterisch weniger gehinderte stereoselektive Addition an die Doppelbindung des Sechsrings. Es gelang allerdings nicht das Nopaboran zu isolieren und zu charakterisieren. Es konnte per ¹¹B-NMR (Abb. 4-16) eine Boranspezies identifiziert werden, die zumindest auf einen vorhandenen Zyklus schließen lässt, da die Umsetzung in 1:1 Stöchiometrie erfolgte. Leider gelang es nicht das empfindliche Zwischenprodukt zu isolieren. Die anschließende Perhydrolyse lieferte (-)-Nopadiol.

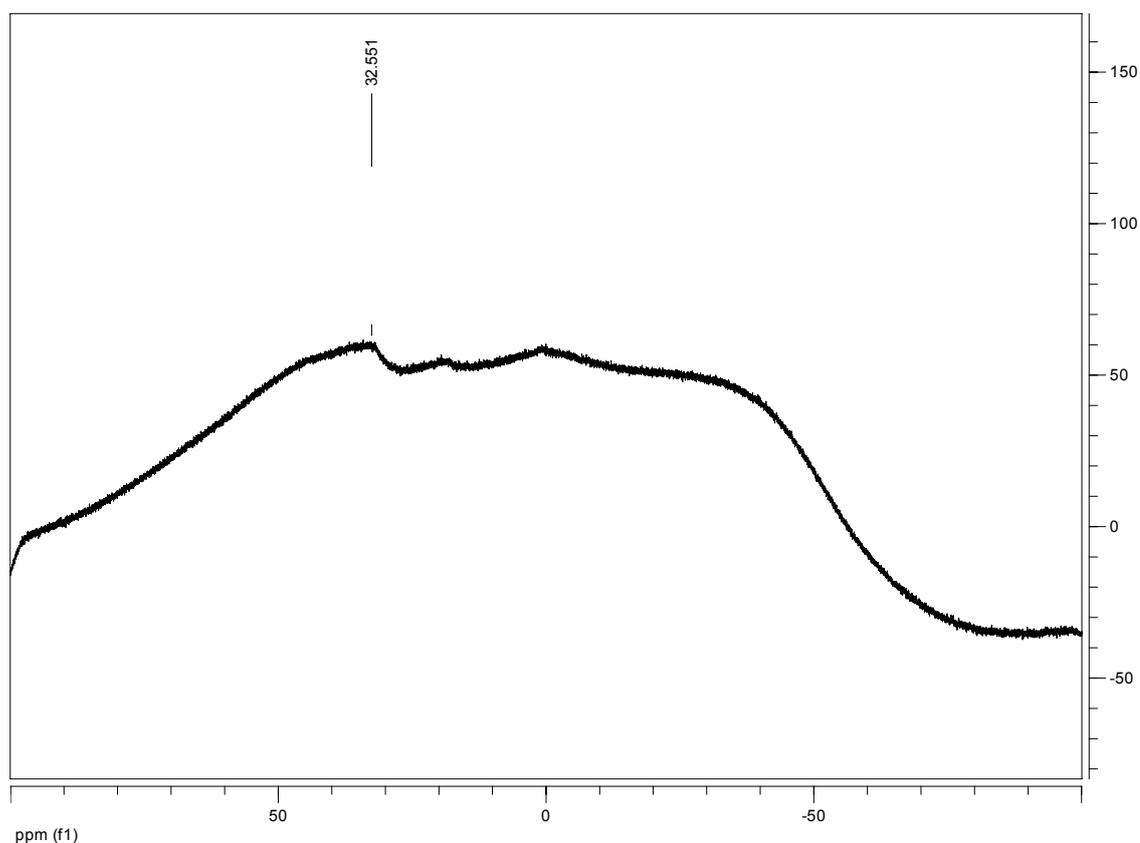


Abb. 4-16. Reaktionskontrolle der Hydroborierung von Nopadien durch ¹¹B-NMR.

Eine effizientere Methode stellt die direkte Hydroborierung von (–)-Nopol mit anschließender Perhydrolyse dar. Hier wird ein Überschuss des Boran-Reagenz eingesetzt, da die vorhandene Hydroxyl-Funktion zuerst sehr leicht zu Wasserstoff und dem Alkyl-Borat abreagiert. Das entstehende Diol wurde NMR- und IR-spektroskopisch nachgewiesen. In Abb. 4-17 sind die beiden sp^2 -hybridisierten Kohlenstoffe des (–)-Nopol bei 119.2 und 144.7 ppm markiert. Nach erfolgreicher Hydroborierung und Perhydrolyse sind diese erwartungsgemäß in Abb. 4-18 nicht mehr nachweisbar. Zusätzlich wurde durch die IR-Spektroskopie eine breite OH-Bande (Wasserstoffbrücken) registriert und die Abwesenheit von sp^2 -hybridisierten Kohlenstoffen, mangels IR-Banden über 3000 cm^{-1} , erkannt (Abb. 4-19).

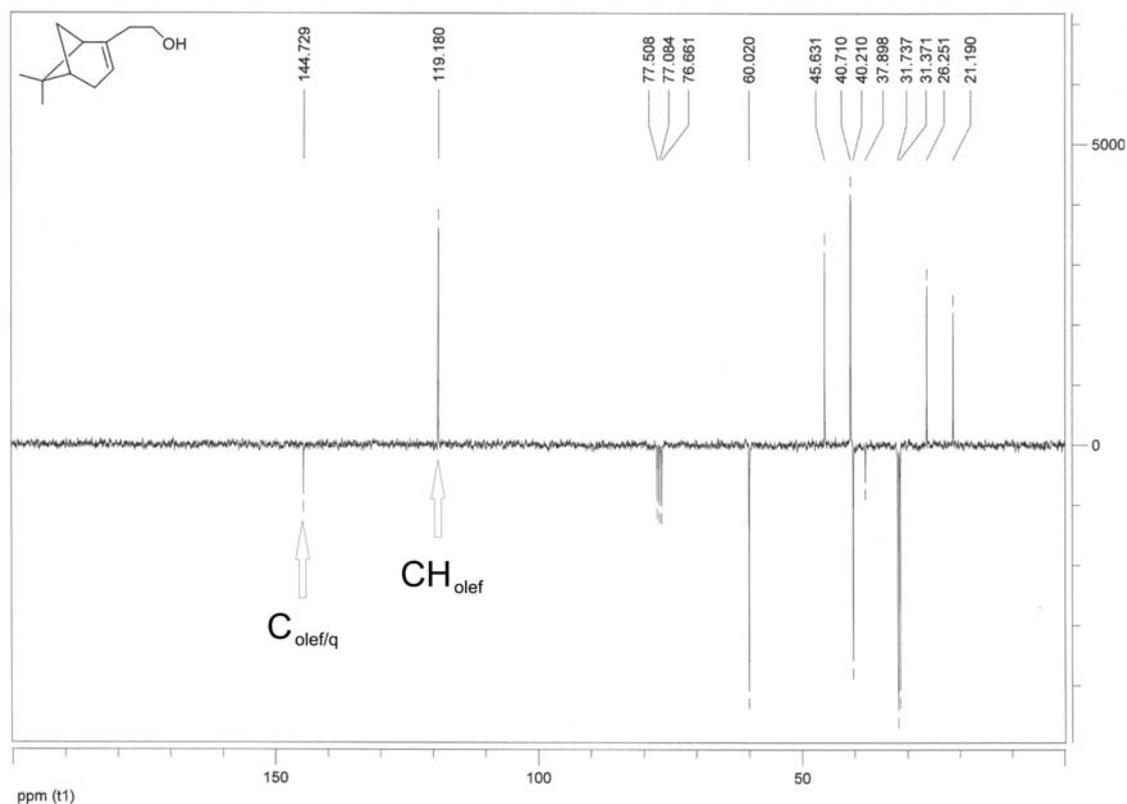


Abb. 4-17. ^{13}C -NMR von (–)-Nopol.

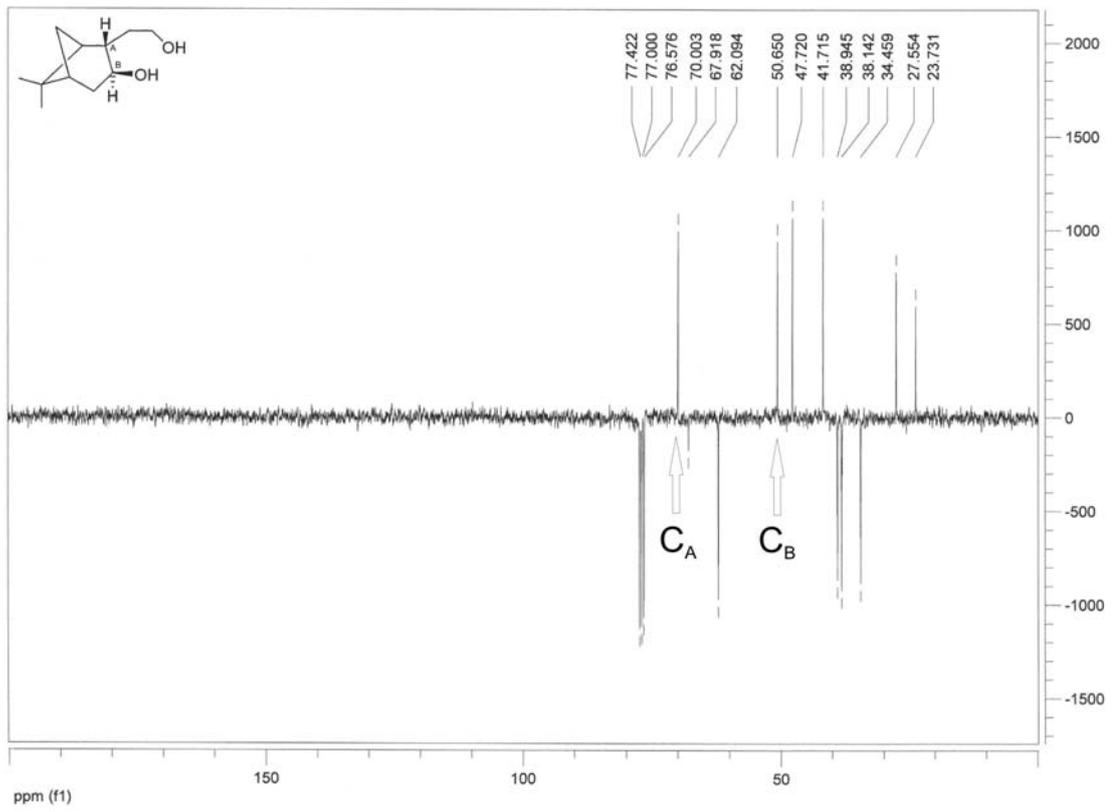


Abb. 4-18. $^{13}\text{C-NMR}$ von (-)-Nopadiol.

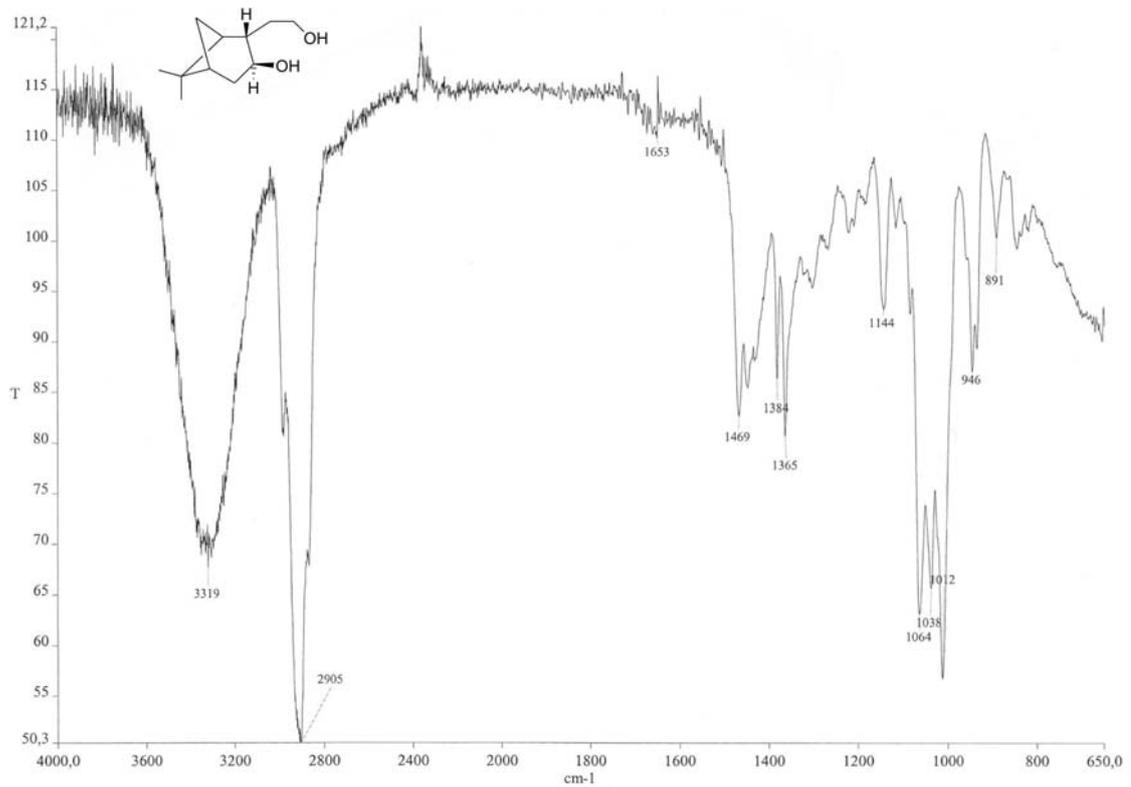


Abb. 4-19. IR-Spektrum von (-)-Nopadiol.

4.2 Elektronische Differenzierung in der allylischen Substitution

Die Entwicklung neuer Ligandensysteme für den Einsatz in der asymmetrischen Metall-katalysierten Synthese genießt seit Jahrzehnten großes Forschungsinteresse der organischen Chemiker. Wie bereits in der Einleitung beschrieben, haben sich mehrere Liganden-Konzepte als besonders effizient in der asymmetrischen allylischen Substitution erwiesen. In dieser Arbeit werden das Konzept der elektronischen Differenzierung und die Entwicklung eines entsprechenden modularen Ligandensystems beschrieben und diskutiert.

4.2.1 Entwicklung und Synthese eines modularen P/N-Liganden für den Einsatz in der asymmetrischen allylischen Substitution

Die Synthese neuer enantiomerenreiner Ligandensysteme wird meistens durch Komponenten aus dem chiralen Pool ermöglicht. Trosts bidentater DPPBA-Ligand (2-[Diphenylphosphino]-benzoesäureamide)^[52] und Pfaltz PHOX-Ligand (Phosphinooxazoline)^{[60], [61]} bauen auf Diaminen und Diolen bzw. Aminoalkoholen des chiralen Pools auf.

Die Synthese des neuartigen modularen P/N-Liganden erfolgte aus den achiralen Edukten Benzaldehyd, 2-Aminopyridin und Diphenylphosphin (Abb. 4-20). Nach der Kondensationsreaktion von Benzaldehyd und 2-Aminopyridin erhält man im ersten Schritt das Benzyliden-2-aminopyridin. Anschließend erfolgt unter inerten Bedingungen die nukleophile Addition von Diphenylphosphin am Imin-Kohlenstoff und man erhält unter Ausbildung eines neuen Chiralitätszentrums den P/N-Liganden *rac*-N-pyridyl- α -phenylamino-methyldiphenylphosphin (PPADP) (Abb. 4-19). Da der Ligand racemisch vorliegt, muss durch eine geeignete Racematspaltung eine Enantiomerenanreicherung erfolgen.

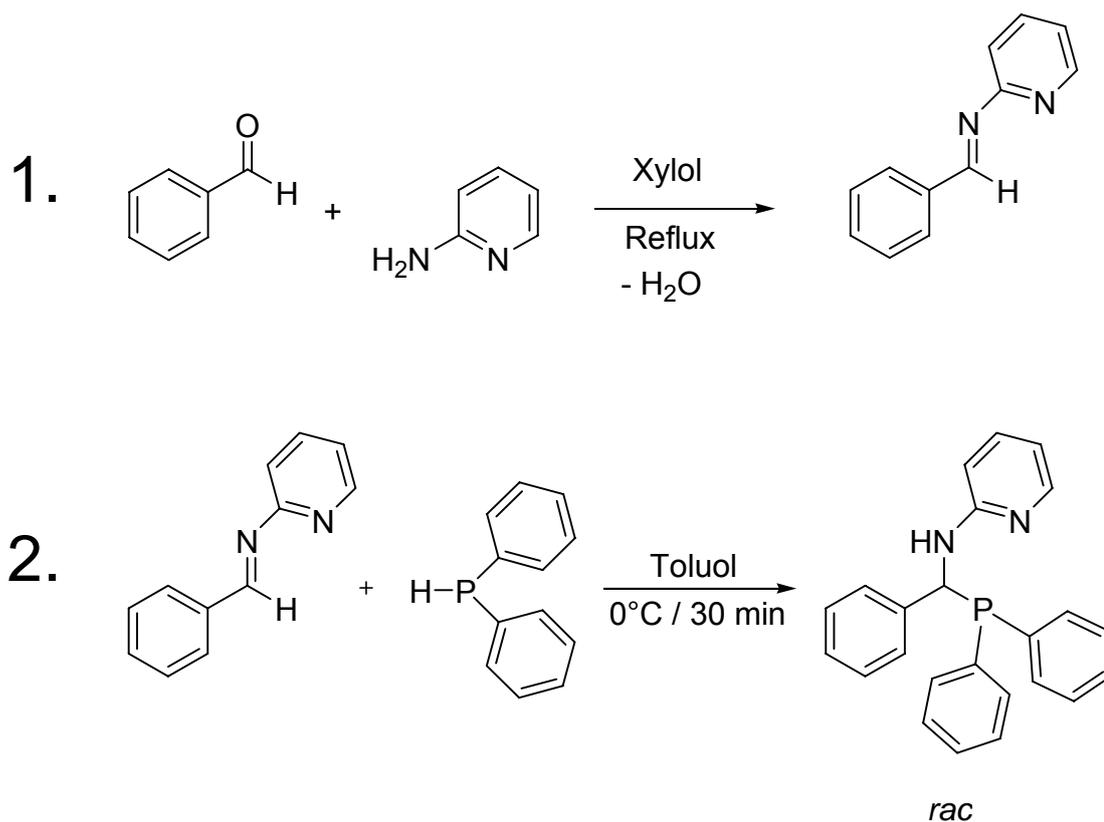


Abb. 4-20. Synthese des neuartigen racemischen P/N-Liganden PPADP.

Die Diphenyl-Alkylphosphin-Einheit des Liganden neigt sehr leicht zur Oxidation durch den Luftsauerstoff, weswegen er dauerhaft unter einer Argonatmosphäre gehandhabt und gelagert werden muss. Die hohe Empfindlichkeit ähnlicher Alkyl-Phosphin-Systeme ist bereits häufiger in der Literatur beschrieben und als sehr problematisch eingestuft worden.^{[90], [91], [92]}

Die Enantiomerenanreicherung des Liganden durch die Bildung von diastereomeren Salzpaaren, mit Hilfe saurer Spaltungsreagenzien, ist mit mehreren Umkristallisationsschritten verbunden. Dies bedingt die Kontamination mit Luftsauerstoff und die entsprechende Oxidation der Phosphin-Einheit. Um dieses Problem zu umgehen, ist die Schützung des Phosphors durch eine Boran-Einheit eine adäquate Möglichkeit.^[93] Die resultierende $R_3P^+-BH_3$ -Einheit erweist sich als ausgesprochen stabil gegenüber Luftsauerstoff und eine dauerhafte Lagerung des Liganden, unter nicht inerten Bedingungen, ist dadurch möglich. Da auch der Stickstoff eine hohe Affinität zum Boran zeigt, wurde die Reaktion mit zwei Äquivalenten des Boran-Reagenz dargestellt, um Gemische zu vermeiden (Abb. 4-21). Das

resultierende Diboran ist leicht kristallisierbar und in befriedigenden Ausbeuten zugänglich. Die Röntgenstruktur des geschützten Liganden (Abb. 4-22) zeigt die BH_3 -Gruppe jeweils am Stickstoff der Pyridin-Einheit und am Phosphor. Durch ^{11}B -NMR-Spektroskopie konnte dieser Nachweis verifiziert werden (Abb. 4-23). Die Verschiebung des Phosphors im ^{31}P -NMR-Spektrum entspricht dem Literaturwert ähnlicher Systeme (Abb. 4-24).^[91]

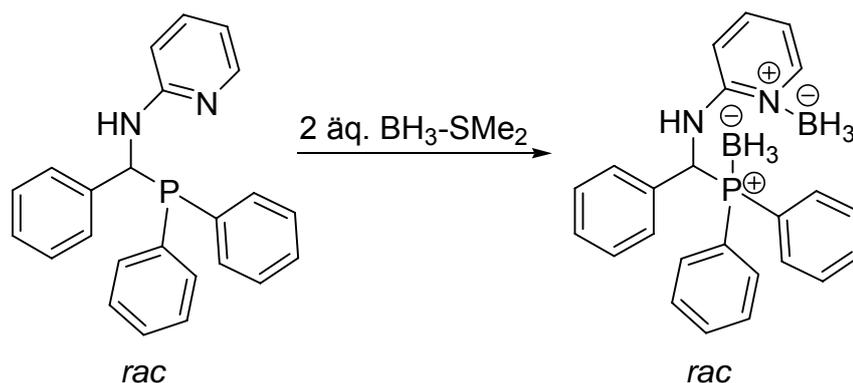


Abb. 4-21. Einführung der Boran-Schutzgruppe am P/N-Liganden PPADP durch den Komplex Borandimethylsulfid.

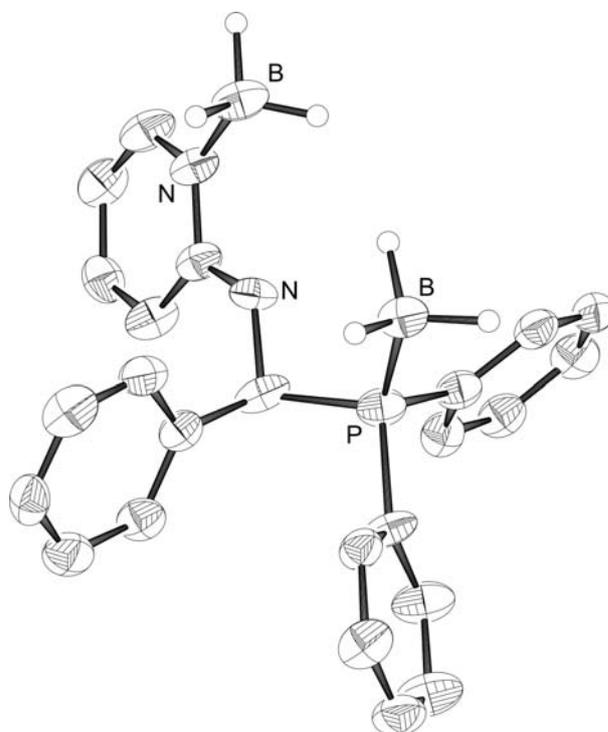


Abb. 4-22. Einkristallröntgenstruktur von *rac*-PPADP-Diboran. Wasserstoff-Atome werden nicht dargestellt (außer Hydrid-Wasserstoffe an beiden Bor-Atomen).

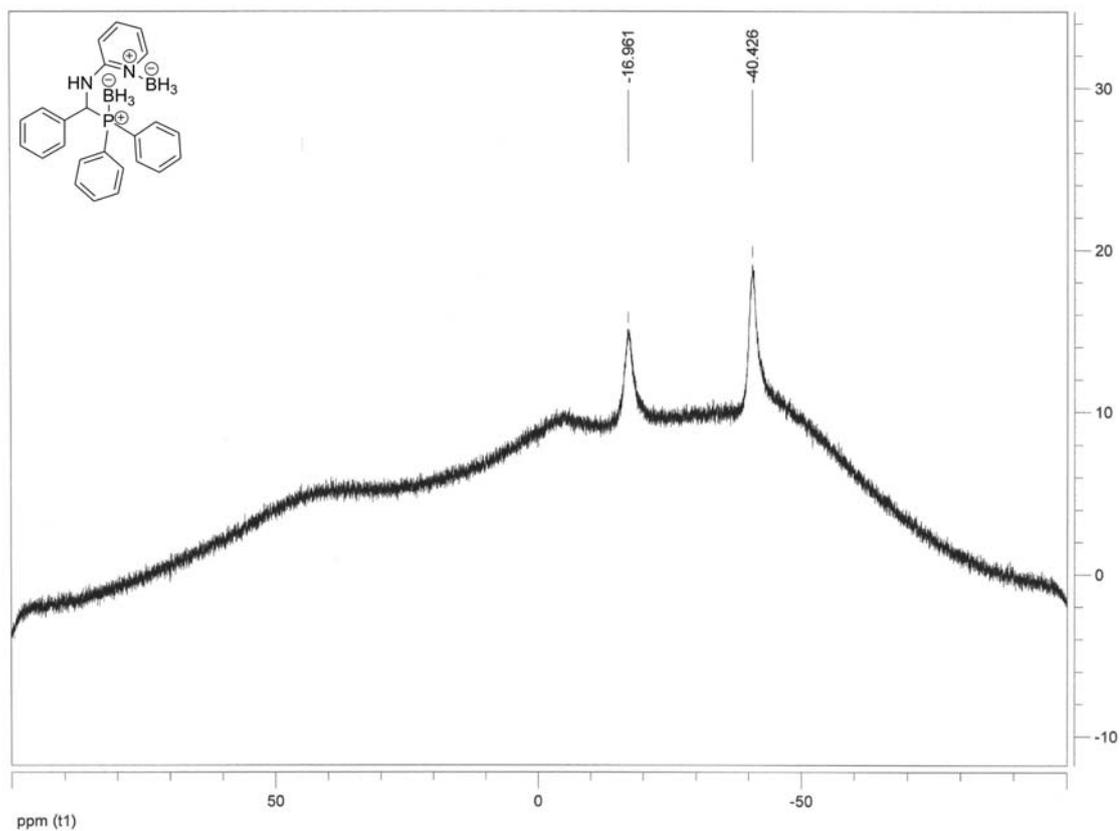


Abb. 4-23. ^{11}B -NMR-Spektrum des borangeschützten PPADP-Liganden.

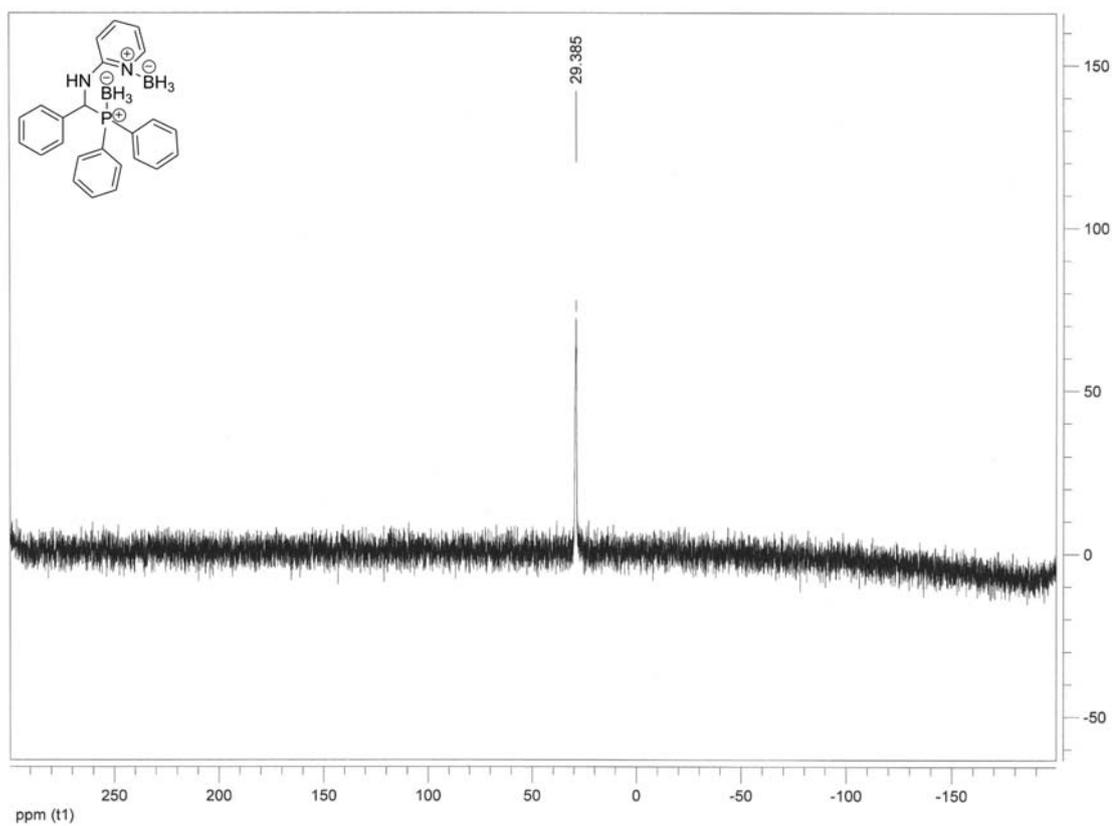


Abb. 4-24. ^{31}P -NMR-Spektrum des borangeschützten PPADP-Liganden.

Die versuchte Racematspaltung des borangeschützten Liganden mit enantiomerenreinen Säuren scheiterte an der zu geringen Säurestabilität des PPADP-Diborans. Bei Zugabe der Säure entwickelte sich aus den Hydrid-Wasserstoff und Protonen ein starker H_2 -Strom. Den Amin-Boranen wird im Gegensatz zu den Phosphin-Boranen eine geringere Stabilität gegenüber Luftfeuchtigkeit und sauren Medien zugesprochen.^[94] Allerdings liegen im borangeschützten Liganden beide Einheiten ($R_3P^+-BH_3$ und $R_2N^+-BH_3$) vor und demnach ist die Eignung für eine saure Racematspaltung leider nicht gegeben. Die anschließende Entschützung des Liganden ist leicht durch einen Überschuss an Amin zu erreichen.^[94a]

Die hohe Oxidationsempfindlichkeit des Phosphins ermöglicht aber auch sehr leicht eine quantitative racemische Synthese des entsprechenden PPADP-Oxid (Abb. 4-25). In dieser Form ist der Ligand sehr stabil gegenüber Luftsauerstoff und optimal zu handhaben in der Racematspaltung durch chirale Säuren.

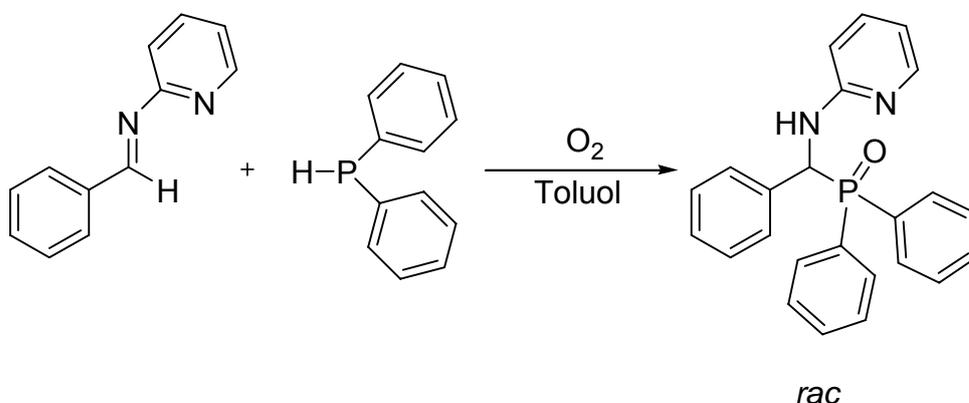


Abb. 4-25. Synthese von PPADP-Oxid unter Einwirkung von Atmosphären-Sauerstoff.

Die Einkristallröntgenstruktur (Abb. 4-26) des PPADP-Oxid zeigt den stabilen oxidierten fünffach gebundenen Phosphor. Die Nachweisführung der quantitativen Umsetzung zum Phosphinoxid erfolgte durch ^{31}P -NMR Spektroskopie (Abb. 4-27).

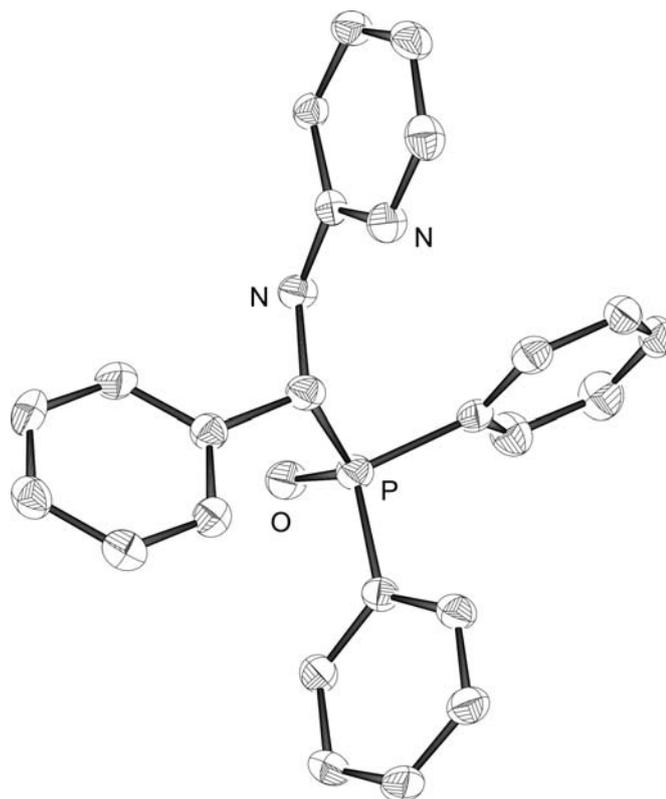


Abb. 4-26. Einkristallröntgenstruktur von *rac*-PPADP-Oxid. Wasserstoff-Atome werden nicht dargestellt.

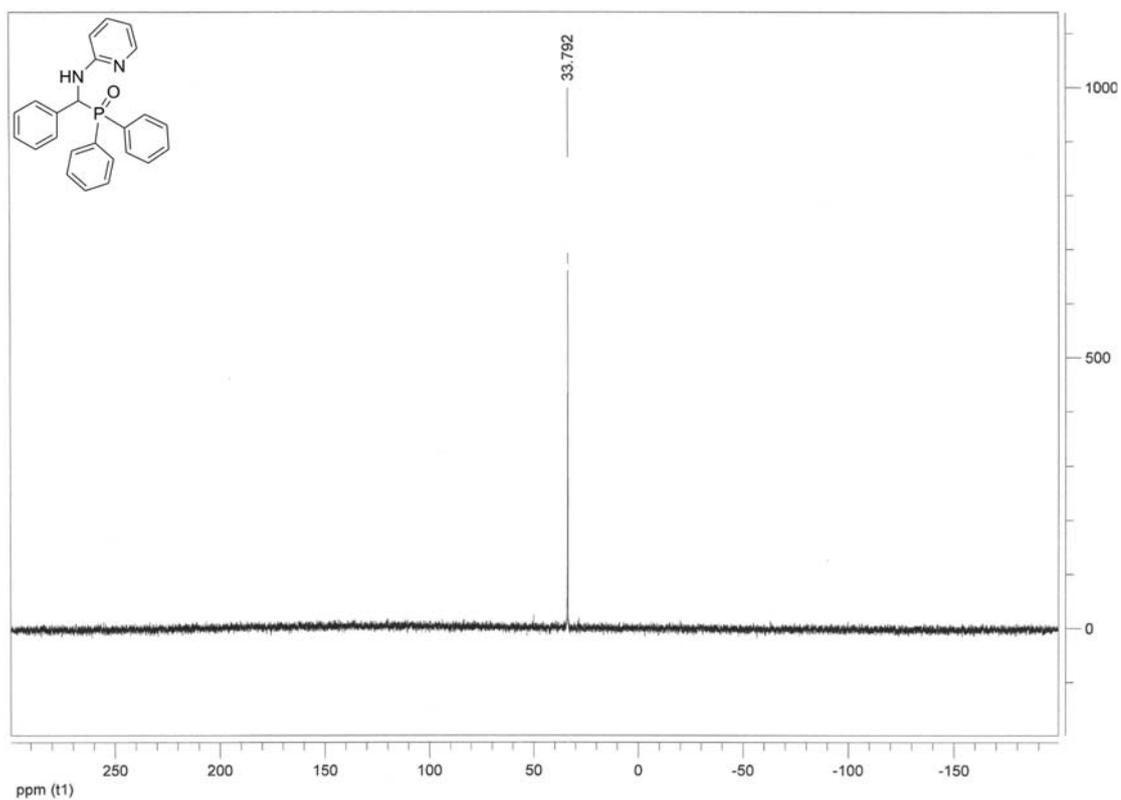


Abb. 4-27. ^{31}P -NMR-Spektrum von *rac*-PPADP-Oxid.

Der neuartige racemische oxidierte PPADP-Ligand besitzt zwei basische funktionelle Einheiten und sollte demnach für eine Racematspaltung mit chiralen Säuren geeignet sein. Eine große Zahl enantiomerenreiner Säuren ist zugänglich und prinzipiell geeignet.^[95] In dieser Arbeit wurden aliphatische (Abb. 4-28) sowie aromatische (Abb. 4-29) Systeme eingesetzt und auf ihre Effizienz getestet.



Abb. 4-28. Aliphatische enantiomerenreine Säuren für die Racematspaltung basischer Substrate.

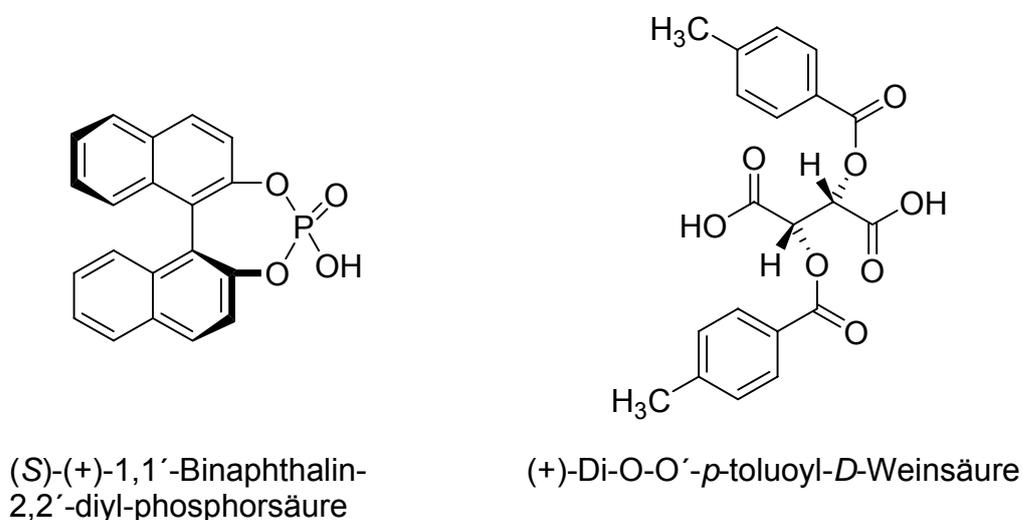


Abb. 4-29. Aromatische enantiomerenreine Säuren für die Racematspaltung basischer Substrate.

Camphersulfonsäure und Weinsäure sind beide günstig zu erwerbende chirale Säuren, die bereits in unzähligen Racematspaltungen basischer Substrate eingesetzt wurden.^[95] Das Ziel dieser Arbeit ist nun optimale Kristallisationsbedingungen für das resultierende Diastereomeren-Salzpaar zu

ermitteln. Die geeignete Lösemittelmischung, Ligand / Säure Verhältnis und Kristallisationstemperatur ist ausschlaggebend für eine erfolgreiche Kristallisation und Enantiomerenanreicherung. Die Versuche mit Camphersulfonsäure (Tab. 4-4, Abb. 4-30) und Weinsäure (Tab. 4-5, Abb. 4-31) blieben auch nach Variation aller Parameter erfolglos, da keine Anreicherung des Liganden resultierte.

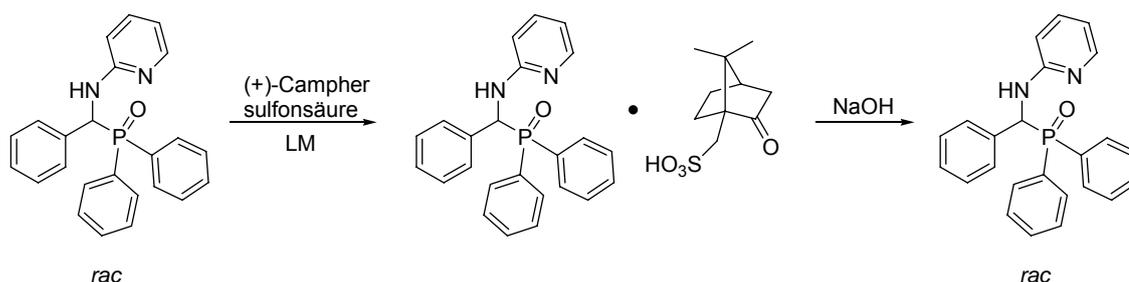


Abb. 4-30. Racematspaltung von PPADP-Oxid mit *D*-(+)-Campher-10-sulfonsäure.

Tabelle 4-4. Kristallisationsansätze zur Racematspaltung von PPADP-Oxid mit *D*-(+)-Campher-10-sulfonsäure (Abb. 4-29).

Lösemittelgemisch	Lig. : Säure	Temperatur	Kristallisationstemp.	ee % ^[a]
Et ₂ O	1 : 0.5	Reflux / teilweise gelöst	filtriert / -78°C	rac
Et ₂ O / MeOH 3 : 1	1 : 0.5	Reflux / gelöst	-78°C	rac
MeOH	1 : 0.5	RT / gelöst	-78°C	rac
Toluol	1 : 0.5	reflux / gelöst	-20°C	rac
EtAc	1 : 0.5	reflux / gelöst	-20°C	rac
Toluol	1 : 1	reflux / gelöst	-20°C	rac
Toluol / MeOH 1 : 1	1 : 1	reflux / gelöst	-20°C	rac

[a] Enantiomerenüberschuss des PPADP-Oxid wurde mit chiraler HPLC bestimmt (Chiralcel OD-H, Hexan / *i*-Propanol 95:5, λ =250 nm; Fluss: 0.15 ml/min).

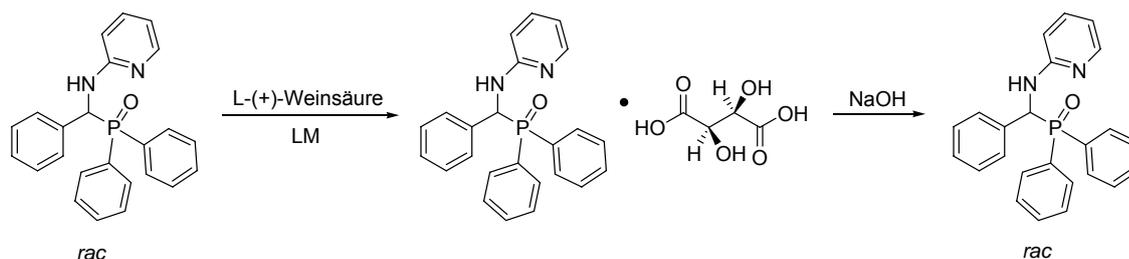


Abb. 4-31. Racematspaltung von PPADP-Oxid mit (2*R*,3*R*)-*L*-(+)-Weinsäure.

Tabelle 4-5. Kristallisationsansätze zur Racematspaltung von PPADP-Oxid mit (2*R*,3*R*)-*L*-(+)-Weinsäure (Abb. 4-30).

Lösemittelgemisch	Lig. : Säure	Temperatur	Kristallisationstemp.	ee % ^[a]
EtAc	1 : 0.5	reflux / gelöst	-20°C	<i>rac</i>
EtAc	1 : 1	reflux / gelöst	-20°C	<i>rac</i>
Toluol	1 : 1	reflux / gelöst	-20°C	<i>rac</i>
Toluol / MeOH 1 : 1	1 : 1	reflux / gelöst	-20°C	<i>rac</i>

[a] Enantiomerenüberschuss des PPADP-Oxid wurde mit chiraler HPLC bestimmt. (Chiralcel OD-H, Hexan / *i*-Propanol 95:5, $\lambda=250$ nm; Fluss: 0.15 ml/min).

Die sterischen Wechselwirkungen zwischen Ligand und den aliphatischen Säuren sind zu gering, da kein Diastereomerenpaar bevorzugt auskristallisierte.

Im PPADP-Oxid-Liganden dagegen sind vier Aryl- und eine Pyridyl-Gruppe vorhanden, so dass der Einsatz aromatischer Säuren nahe liegend ist. Hier sollten Wechselwirkungen leichter auftreten, da der Ligand und die Säure einen ähnlichen funktionellen Aufbau zeigen. Dieser Vermutung wurde bestätigt, weil in den nachfolgenden Kristallisationsansätzen erstmalig eine geringe Enantiomerenanreicherung des Liganden nachgewiesen werden konnte.

(+)-Di-O-O'-*p*-toluoyl-*D*-Weinsäure besitzt zwei aromatische Toluoyl-Einheiten und (S)-(+)-1,1'-Binaphthalin-2,2'-diyl-phosphorsäure zwei Naphthyl-Einheiten. Diese Aryl-Gruppen der Spaltungsreagenzien erzeugen mit den Phenyl-Gruppen des P/N-Liganden, im Gegensatz zu den aliphatischen Reagenzien, sterische Wechselwirkungen. Es entstehen so Diastereomerenpaare die bevorzugt auskristallisierten. Die Anreicherung ist allerdings mäßig, da nach der basischen Aufarbeitung des Salzpaars nur ein geringer Enantiomerenüberschuss von bis zu 5% bei der (+)-Di-O-O'-*p*-toluoyl-*D*-Weinsäure (Tab. 4-6, Abb. 4-32) und bis zu 6% bei der (S)-(+)-1,1'-Binaphthalin-2,2'-diyl-phosphorsäure (Tab. 4-7, Abb. 4-33) des PPADP-Oxid Liganden ermittelt wurde.

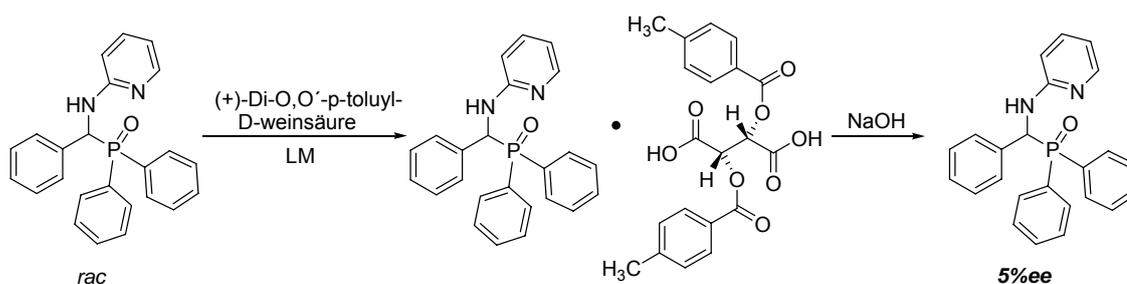


Abb. 4-32. Racematspaltung von PPADP-Oxid mit (+)-Di-O-O'-*p*-toluoyl-*D*-Weinsäure.

Tabelle 4-6. Kristallisationsansätze zur Racematspaltung von PPADP-Oxid mit (+)-Di-O-O'-*p*-toluoyl-*D*-Weinsäure (Abb. 4-31).

Lösemittelgemisch	Lig. : Säure	Temperatur	Kristallisationstemp.	ee % ^[a]
CH ₃ CN / MeOH 5 : 1	1 : 1	reflux / gelöst	-20°C	<i>rac</i>
Toluol	1 : 0.5	RT / gelöst	-20°C	2
Toluol	1 : 1	reflux / gelöst	-20°C	5

[a] Enantiomerenüberschuss des PPADP-Oxid wurde mit chiraler HPLC bestimmt. (Chiralcel-OD-H, Hexan / *i*-Propanol 95:5, λ =250 nm; Fluss: 0.15 ml/min).

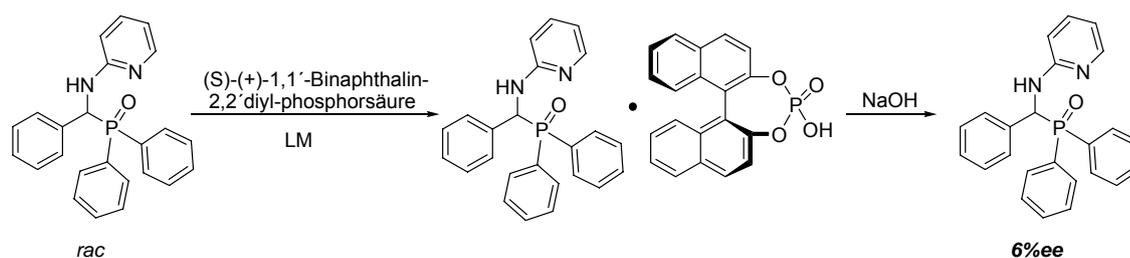


Abb. 4-33. Racematspaltung von PPADP-Oxid mit (S)-(+)-1,1'-Binaphthalin-2,2'-diyl-phosphorsäure.

Tabelle 4-7. Kristallisationsansätze zur Racematspaltung von PPADP-Oxid mit (S)-(+)-1,1'-Binaphthalin-2,2'-diyl-phosphorsäure.

Lösemittelgemisch	Lig. : Säure	Temperatur	Kristallisationstemp.	ee % ^[a]
MeOH	1 : 1	reflux / gelöst	auf ½ eingeeengt; -20°C	rac
Toluol / MeOH 10 : 1	1 : 1	reflux / gelöst	auf ½ eingeeengt; -20°C	6
Toluol / MeOH 25 : 1	1 : 1	reflux / gelöst	-20°C	6

[a] Enantiomerenüberschuss des PPADP-Oxid wurde mit chiraler HPLC bestimmt. (Chiralcel OD-H, Hexan / *i*-Propanol 95:5, $\lambda=250$ nm; Fluss: 0.15 ml/min).

Der oxidierte PPADP-Ligand ist nach der Racematspaltung wieder in die katalytisch wirksame reduzierte Form zu überführen. Hierzu wurde Trichlorsilan verwendet (Abb. 4-34).^[96] Die Reduktion verlief in zufrieden stellender Ausbeute, allerdings konnte eine Kontamination durch Luftsauerstoff während der Aufarbeitung nicht vollständig vermieden werden. Dieses ist dem ³¹P-NMR-Spektrum des reduzierten PPADP-Liganden zu entnehmen (Abb. 4-35). Es liegen ca. 5% oxidierten PPADP-Ligand vor ($\delta=34$ ppm). Der Einsatz des Liganden in der Katalyse ist aber dennoch möglich und vertretbar. Die chemischen Verschiebungen entsprechen denen vergleichbarer Systeme in der Literatur.^[92]

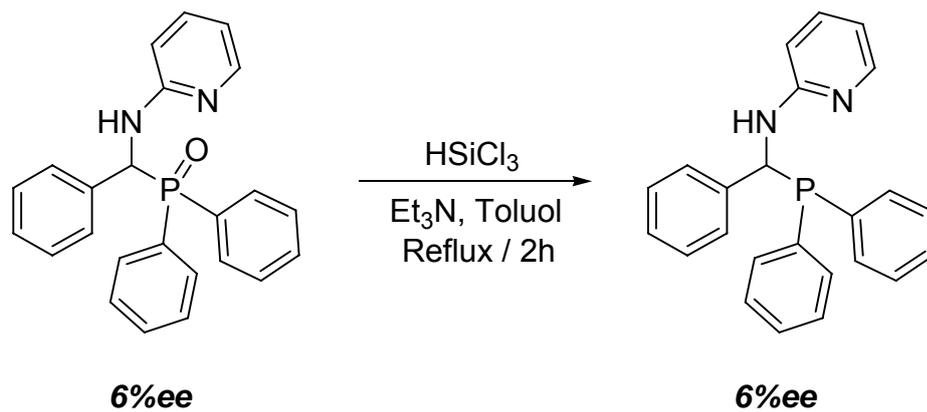


Abb. 4-34. Reduktion des oxidierten PPADP mit Trichlorsilan.

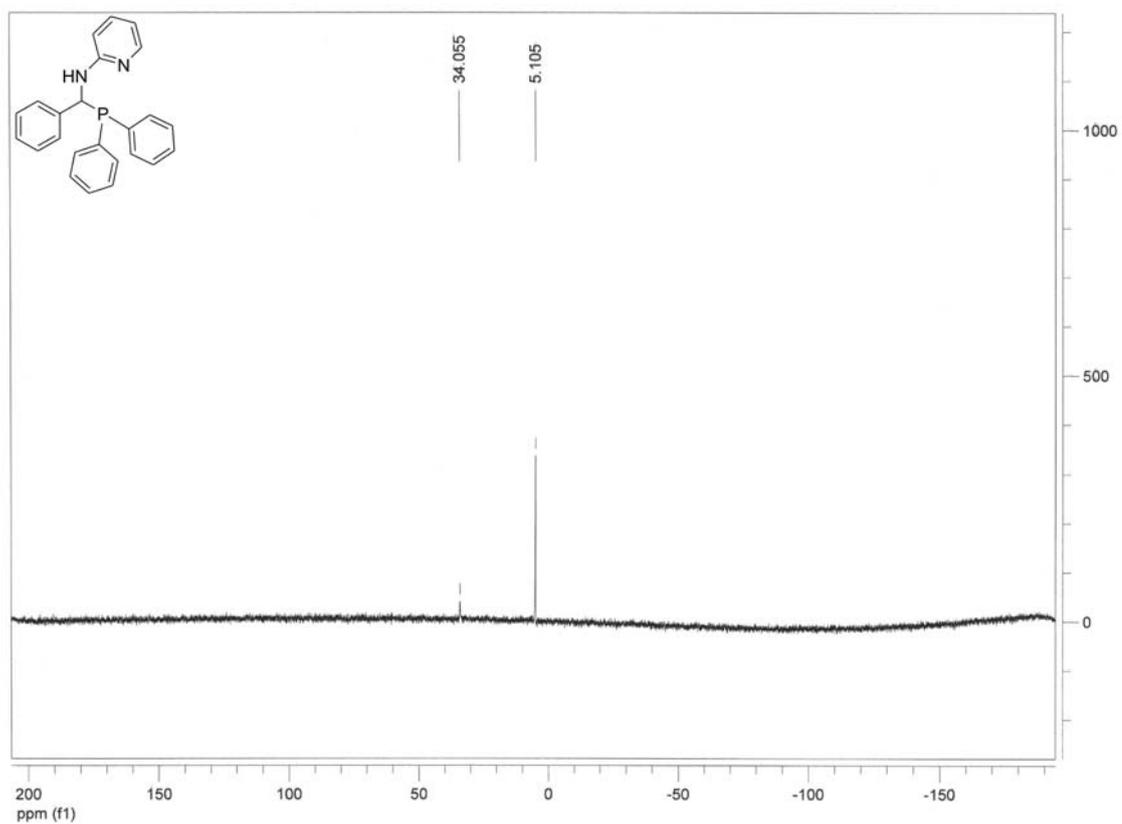


Abb. 4-35. ^{31}P -NMR-Spektrum des reduzierten PPADP-Oxid. 5% Anteil an Oxid ($\delta=34$ ppm) vorhanden.

4.2.1.1 Asymmetrische allylische Substitution

Die Effizienz neuartiger Liganden wird durch etablierte Testsysteme ermittelt. Der angereicherte PPADP-Ligand (6%ee) kann nun auf seine Selektivität in der asymmetrischen allylischen Substitution untersucht werden. Da der Ligand nicht enantiomerenrein vorliegt, wurden Enantioselektivität und insbesondere die Regioselektivität in der allylischen Substitution des monosubstituierten *rac*-1-Phenylallylacetat untersucht (Abb. 4-36).

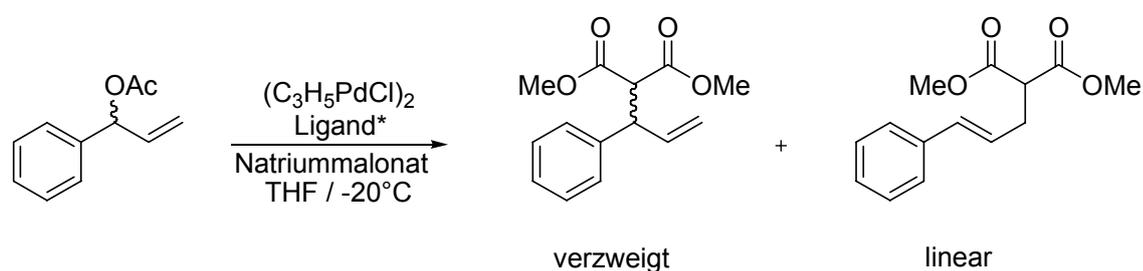


Abb. 4-36. Testreaktion für die *Regio*- und Enantioselektivität neuer Liganden-Systeme in der asymmetrischen allylischen Substitution monosubstituierter Substrate.

Die Synthese des Allyl-Substrats erfolgte aus Vinylmagnesiumbromid und Benzaldehyd. Der entstehende Allylalkohol wurde anschließend acetyliert (Abb. 4-37).

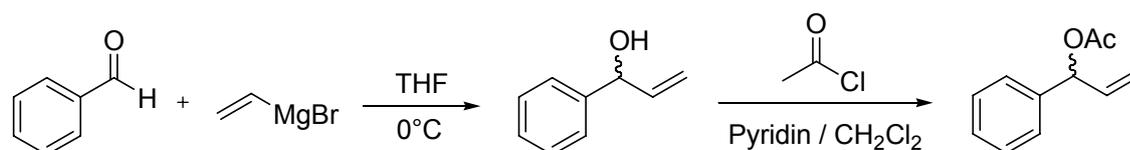
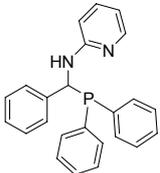
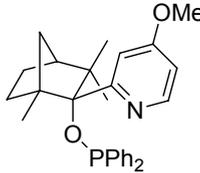
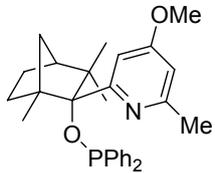


Abb. 4-37. Synthese von 1-Phenylallylacetat aus Benzaldehyd und Vinylmagnesiumbromid.

Die bereits im Arbeitskreis Goldfuß entwickelten (*R*)-FENOP Liganden 1 & 2^[97] dienen hier als Vergleichssysteme für die Untersuchung der Regioselektivitäten in der asymmetrischen allylischen Substitution (Tab. 4-8).

Die Pd-katalysierte allylische Substitution von 1-Phenylallylacetat mit dem PPADP-Ligand (6%ee) liefert leider laut HPLC-Chromatogramm (Abb. 4-38) keinen Enantiomerenüberschuss des verzweigten Produktes. Allerdings ist die Regioselektivität zu Gunsten des gewünschten verzweigten chiralen Allyl-Produkts verschoben (Tab. 4-8). Aufgrund der recht guten Regioselektivität ist davon auszugehen, dass der Ligand in höherer Enantiomerenreinheit einen effizienten Liganden für die allylische Substitution monosubstituierter Substrate darstellen könnte.

Tabelle 4-8. Katalyseergebnisse der asymmetrischen allylischen Substitution.

Ligand			
	6% ee	(R)-FENOP 1	(R)-FENOP 2
Produktverhältnis ^[a] verzweigt : linear	2.4 : 1	2.1 : 1	0.4 : 1
ee [%] ^[b]	0	47	64
Ausbeute [%] ^[c]	83	79	89

[a] Bestimmt durch ¹H-NMR Integration

[b] Chirale HPLC (Chiralcel OD-H, Hexan / *i*-Propanol 95:5, $\lambda=250$ nm; Fluss: 1ml/min);
 $t_R=21.1$ min (*R*), 23.3 min (*S*), 43.4 min (linear)

[c] Isolierte Gesamtausbeute

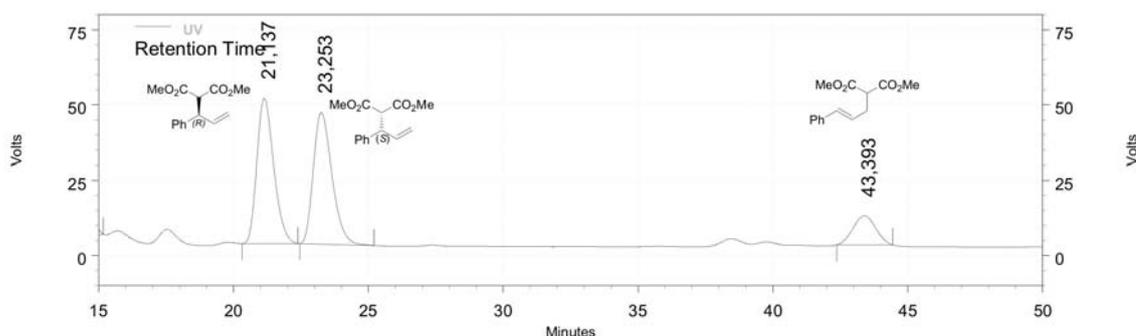


Abb. 4-38. HPLC-Chromatogramm für die asymmetrische allylische Substitution von 1-Phenylallylacetat mit Pd-PPADP (6%ee)-Komplex.

Die Regioselektivität wird durch sterische und mechanistische (S_N1 vs. S_N2) Einflüsse gesteuert.^[67] In Abb. 4-39 ist der postulierte Übergangszustand für den nukleophilen Angriff an das Pd- η^3 -Allylintermediat schematisch dargestellt. Jenes Pd- η^3 -Allylintermediat Isomer ist sterisch begünstigt, welches den größten Abstand der Phenylgruppen des Liganden und Allyls aufweisen, weswegen die Abstoßung der beiden π -Perimeter vermieden wird. Der bevorzugte nukleophile *trans* zum Phosphor Angriff durch die elektronische Differenzierung des Liganden begünstigt zusätzlich die Reaktion des Nucleophils mit dem substituierten Allyl-Terminus.

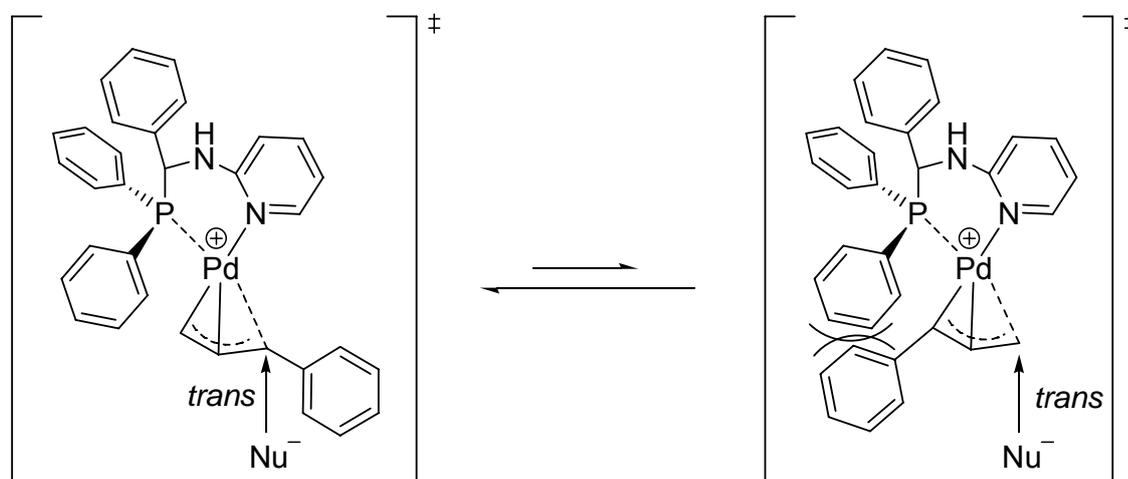


Abb. 4-39. Postulierte Übergangszustände für den nukleophilen Angriff am Pd- η^3 -Allylintermediat des Pd-PPADP-Ligand-Komplexes. Die Bildung des verzweigten chiralen Produktes wird durch den sterisch weniger gehinderten Allyl-Komplex, und den *trans* vs. *cis* (elektronische Differenzierung) zum Phosphor begünstigten nukleophilen Angriff, bevorzugt.

Das enantiomerenreine (*R*)-FENOP 1 erzeugt eine Regioselektivität von 2.1 : 1 (verzweigt vs. linear), vergleichbar mit der des PPADP-Liganden (Tab. 4-8). Im Gegensatz dazu, führt die Anwendung von (*R*)-FENOP 2 als Ligand in der Katalyse zu einem umgekehrten Allyl-Produkt Verhältnis. Hier wird die Bildung des linearen achiralen Produkts (0.4 : 1 verzweigt vs. linear) begünstigt (Tab. 4-8). Die zusätzliche Methyl-Gruppe der *para*-Methoxypyridin Einheit bedingt weitere sterische Wechselwirkungen mit der Phenyl-Gruppe des Allyl-

Systems und verschiebt das Gleichgewicht auf die Seite des konkurrierenden Pd- η^3 -Allylintermediat Isomers (Abb. 4-40). Die kugelförmige starre Methyl-Gruppe ist nicht in der Lage die sterische Hinderung durch Rotationen, wie es den Phenyl-Gruppen möglich ist, zu reduzieren.

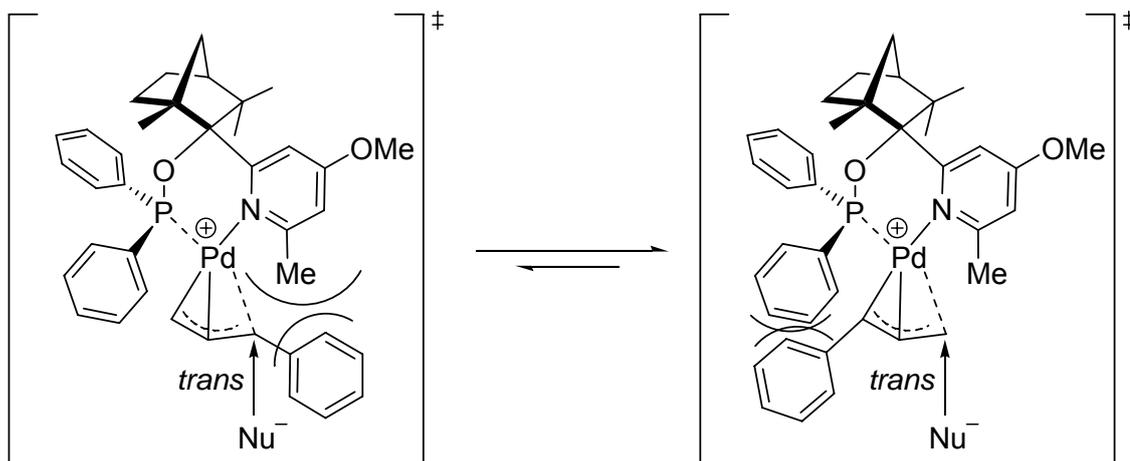


Abb. 4-40. Postulierte Übergangszustände für den nukleophilen Angriff am Pd- η^3 -Allylintermediat des (*R*)-FENOP 2-Ligand Komplexes. Die Bildung des linearen achiralen Produktes wird durch den sterisch weniger gehinderten Allyl-Komplex, und den *trans* vs. *cis* (elektronische Differenzierung) zum Phosphor begünstigten nukleophilen Angriff, bevorzugt.

Der bevorzugte Angriff des Nucleophils in *trans* Stellung zum Phosphor wird durch die schwächere und längere Pd-C_{Allyl}-Bindung verursacht. Dies bedingt auch eine längere Pd-P_{Ligand} und eine kürzere Pd-N_{Ligand} Bindung.^[65] Diese unterschiedlichen Pd-Donor_{Ligand} Bindungslängen konnten auch im Pd- η^3 -Allyl-PPADP-Ligand Intermediat durch Röntgenstrukturanalyse (Abb. 4-41) nachgewiesen werden. Leider gelang es nicht einen chelatisierenden Ligand-Palladium-Komplex zu isolieren, somit sind die Pd-C_{Allyl}-Bindungslängen des überbrückenden Komplexes mit drei Pd-Allyl Einheiten nicht repräsentativ.

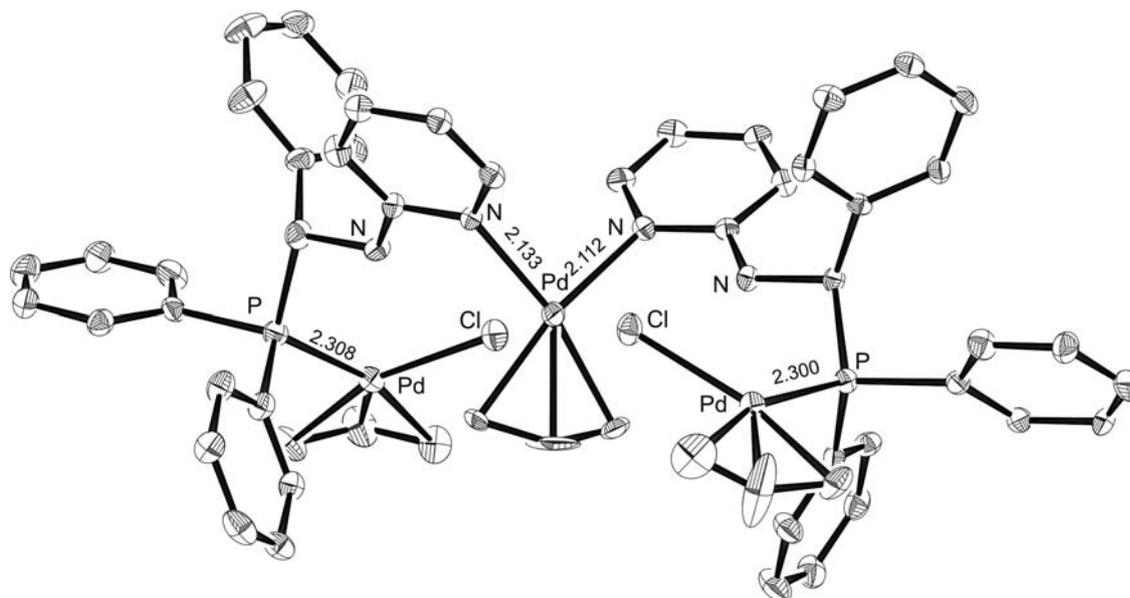


Abb. 4-41. Pd- η^3 -Allylkomplex des PPADP-Liganden. Wasserstoff-Atome, Lösemittelmoleküle und das Perchlorat-Anion sind nicht dargestellt. Bindungslängen in Angström.

4.2.2 P/N-Ligand-Modellrechnungen zur elektronischen Differenzierung in der Pd-katalysierten allylischen Substitution

Chirale P/N-Liganden (z.B. PHOX) bieten neben der sterischen Kontrolle auch die Möglichkeit der elektronischen Differenzierung durch unterschiedliche Donor-Atome in der Pd-katalysierten allylischen Substitution.^{[60], [61]} Nukleophile (z.B. Dimethylmalonat) bevorzugen normalerweise die Addition in der „*trans* zum Phosphor“ Position am Pd- η^3 -Allylintermediat (Abb. 4-42).^[65] Die „*trans* zum P“ Regel wird durch Röntgenstrukturanalysen und Berechnungen von Pd- η^3 -Allylintermediaten unterstützt. Sie zeigen, dass die Pd-C_{Allyl} Bindung „*trans* zum P“ (d.h. stärkerer π -Akzeptor vs. N) länger und schwächer ist und demnach empfänglicher für die Spaltung durch den Angriff des Nukleophils.^[65] Diese elektronische Differenzierung trägt zur hohen Selektivität in der Pd-katalysierten allylischen Substitution^[64] bei und liefert auch eine Erklärung für das Auftreten von α -Memory Effekten.^[98] Berechnungen mit Modell-Systemen, die sich aus PH₃ und *para*-substituierten Pyridin Einheiten aufbauen, zeigten höchste *cis* vs. *trans* Differenzierungen des nukleophilen Angriffs an das

Pd- η^3 -Allylintermediat für elektronenarme Pyridin-Liganden.^[99] Zur weiteren Untersuchung der Ursache für die auf der elektronischen Differenzierung basierenden C_α - und C_γ -Selektivität (Abb. 4-42) in der Pd-katalysierten allylischen Substitution, wird hier ein weiterentwickeltes Modell-System mit Phosphabenzol-^[100] und Pyridin-Einheiten eingesetzt. Beide, P- und N-kordinierende Seiten am Palladium werden elektronisch mit *para*-Substituenten modifiziert um energetische und geometrische Effekte der *cis* vs. *trans* Addition von Nucleophilen am Pd- η^3 -Allylintermediat zu erhalten.

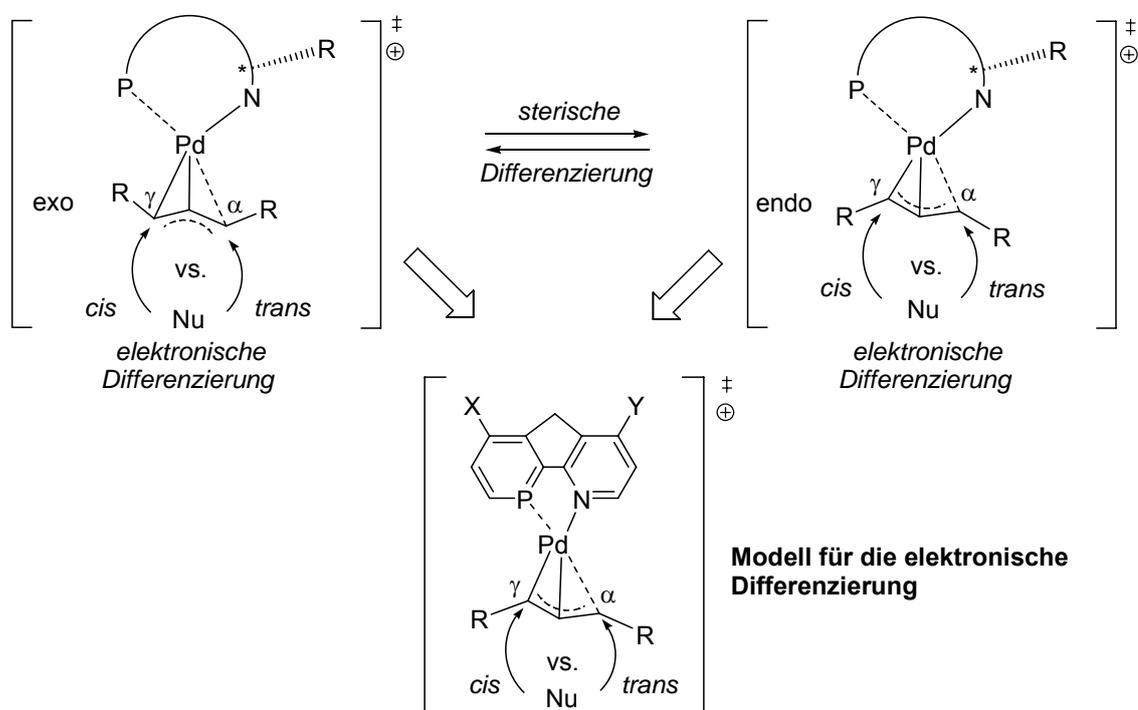


Abb. 4-42. Elektronische und sterische Differenzierung begründen die hohe Selektivität von P/N-Liganden in der Pd-katalysierten allylischen Substitution. Effekte werden mit *para*-substituierten, coplanaren Phosphabenzol und Pyridin P/N-Ligand-Modellen studiert.

Elektronendonierende oder ziehende Gruppen (d.h. X, Y=HNMe, H, NO₂) in *para*-Position der Phosphabenzol und Pyridin-Einheiten verändern die elektronische Charakteristik des P/N-Liganden Modell-System in der Pd-katalysierten allylischen Substitution (Abb. 4-42). Die Phosphabenzol und Pyridin Einheiten sind über eine C_{Ar}-C_{Ar} Bindung und eine Methylengruppe verbunden, um die Planarität zu bewahren und die konformelle Flexibilität zu begrenzen. Anstatt NMe₂ wurde HNMe als elektronendonierende Gruppe

verwendet, um die Lonepair-Aryl Konjugation Aufrecht zu halten. Ammoniak dient hier als Modell-Nukleophil für den Angriff *cis* oder *trans* zum Phosphor am Pd- η^3 -Allylintermediat. Die durch das Ligandensystem induzierte Selektivität des nukleophilen Angriffs, entweder von der *cis*- oder *trans*-Seite, wird als Maß für die elektronische Differenzierung verwendet (Abb. 4-43).

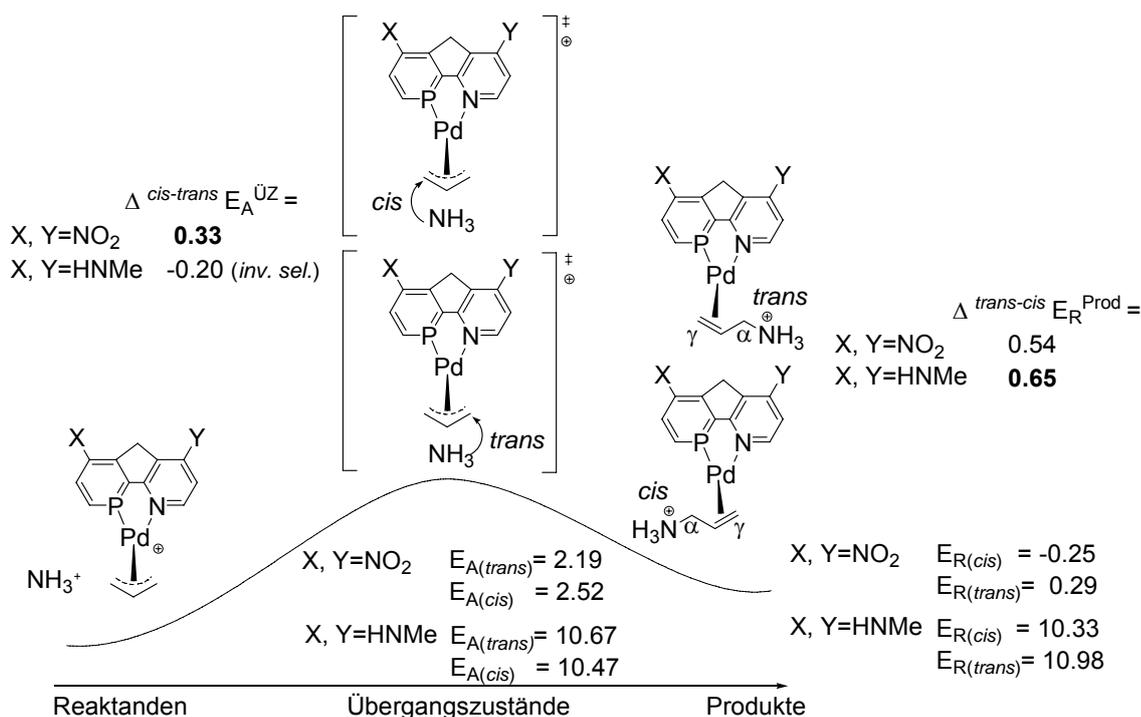


Abb. 4-43. Berechnete Aktivierungs- (ΔE_A) und Reaktionsenergien (ΔE_R) für zwei verschieden elektronisch differenzierende P/N-Ligand Modelle.

Die niedrigste Aktivierungsenergie (E_A , Tab. 4-9) wurde für die nukleophile Addition von Ammoniak am Pd- η^3 -Allylintermediat durch stark elektronenziehende *para*-substituierte Phosphabenzole und Pyridin Einheiten (X, Y=NO₂; Abb. 4-44, $E_A^{Trans}=2.19$, $E_A^{Cis}=2.52$ kcal mol⁻¹, Tab. 4-9) berechnet. Im Gegensatz dazu, resultierte die höchste Aktivierungsenergie für elektronendonierende Amino Gruppen X, Y=HNMe (Abb. 4-45; $E_A^{Trans}=10.67$, $E_A^{Cis}=10.47$ kcal mol⁻¹, Tab. 4-9). Diese elektronischen Modifikationen an den Liganden Einheiten beeinflussen stark die Reaktivität und deuten auf eine höhere oder niedrigere Elektrophilie des Pd-Allylintermediats hin.

Diskussion und Ergebnisse

Tabelle 4-9. Aktivierungs- (E_A) und Reaktions-Energien (E_R) reflektieren die elektronische Differenzierung der Übergangszustände ($\Delta E_A^{cis-trans}$) und Pd-en Produkte relativ zum Pd-Allyl und NH_3 Reaktanden (Pb=Phosphabenzol; Py=Pyridin).^[a]

Pb-X	Py-Y	E_A ÜZ	ΔE_A^{TS}	E_R Produkte	ΔE_R^{Prod}
H	HNMe	<i>cis</i> 8.55	0.03	7.81	0.55
		<i>trans</i> 8.52		8.36	
H	H	<i>cis</i> 6.38	0.17	5.14	0.52
		<i>trans</i> 6.21		5.67	
H	NO ₂	<i>cis</i> 4.47	0.27	2.48	0.54
		<i>trans</i> 4.20		3.02	
HNMe	HNMe	<i>cis</i> 10.47	-0.20 ^[b]	10.33	0.65
		<i>trans</i> 10.67		10.98	
HNMe	H	<i>cis</i> 8.43	-0.03 ^[b]	7.80	0.60
		<i>trans</i> 8.46		8.40	
HNMe	NO ₂	<i>cis</i> 6.61	0.10	5.34	0.65
		<i>trans</i> 6.51		5.99	
NO ₂	HNMe	<i>cis</i> 6.34	0.08	5.05	0.53
		<i>trans</i> 6.26		5.58	
NO ₂	H	<i>cis</i> 4.24	0.23	2.26	0.43
		<i>trans</i> 4.01		2.70	
NO ₂	NO ₂	<i>cis</i> 2.52	0.33	-0.25 ^[c]	0.54
		<i>trans</i> 2.19		0.29	

[a] B3LYP/6-31G* (C, H, N, P, O), /SDD (Pd) optimierte Strukturen. Energien beinhalten mit 0.9806 skalierte ZPE Korrekturen; [b] Negative $\Delta E_A^{ÜZ}$: $E_A^{cis} < E_A^{trans}$; [c] exotherme Reaktionsenergie.

Die Reaktionsenergien (E_R) für die Addition von Ammoniak an das Pd- η^3 -Allylintermediat zeigen eine ähnliche Präferenz: Die Pd-En Addukt Bildung ist für X, Y=NO₂ (E_R^{Trans} =0.29, E_R^{Cis} =-0.25 kcal mol⁻¹, Tab. 4-9) stark begünstigt und wird für X, Y=HNMe (E_R^{Trans} =10.98, E_R^{Cis} =10.33 kcal mol⁻¹, Tab. 4-9) im, Vergleich dazu, stark endotherm. Dies deutet eher auf einen

π -donierenden Charakter des Pd-En Produkts relativ zum Allyl-Kation Reaktand hin.

In Übereinstimmung mit der „*trans* zum Phosphor“ Regel^[65] ist der nukleophile Angriff in *trans* Stellung für die meisten X, Y Kombinationen begünstigt, auf Grund der stärkeren π^*/σ^* Azidität am Phosphor des Phosphabenzols bezogen auf den Stickstoff der Pyridin-Einheit.^[99] Überraschenderweise ist die elektronische Selektivität des nukleophilen Angriffs ΔE_A^{\ddagger} nicht bei unterschiedlichen X, Y Donor/Akzeptor Kombinationen (Abb. 4-46 und 4-47) am größten, sondern für X und Y=NO₂ ($\Delta E_A^{\ddagger}=0.33$ kcal mol⁻¹, Tab. 4-9, Abb. 4-44). Gleichmaßen tritt die kleinste elektronische „*trans* zum P“ Selektivität nicht bei einer X, Y Donor/Akzeptor Kombination auf, sondern bei stark elektronendonierenden X und Y=HNMe substituierten Liganden. Die Selektivität ist so gering, dass sie sogar zu „*cis* zum P“ invertiert ($\Delta E_A^{\ddagger}=-0.20$ kcal mol⁻¹, Tab. 4-9, Abb. 4-45)!

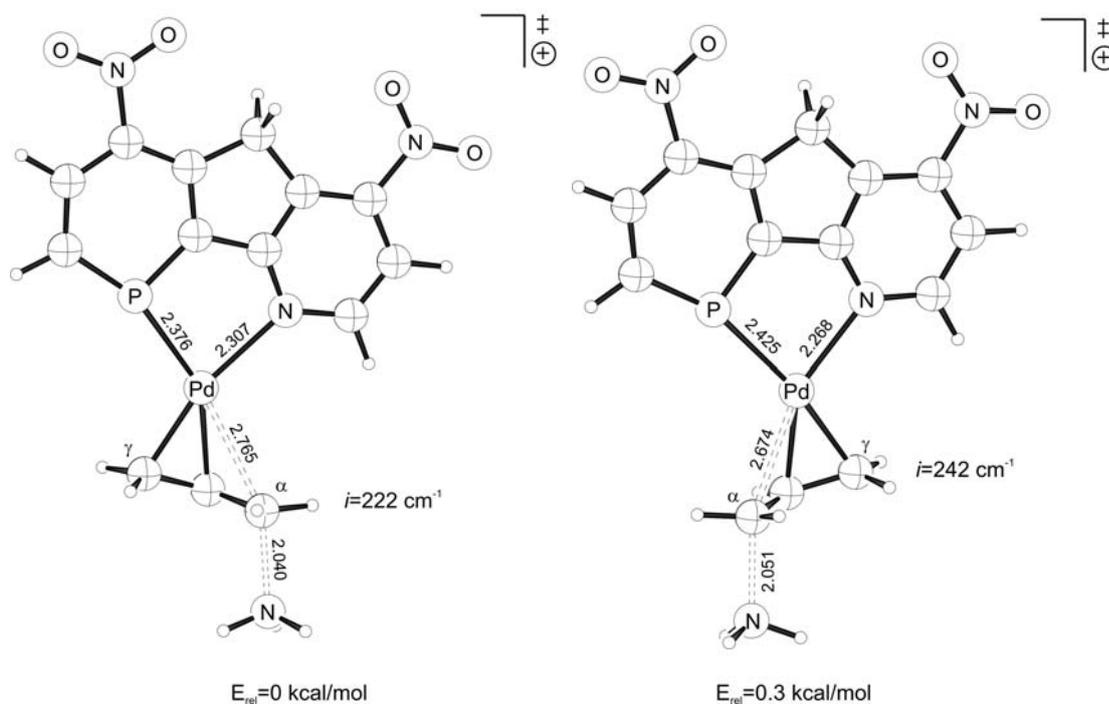


Abb. 4-44. Übergangszustände für den energetisch begünstigten „*trans* zum Phosphor“ (links) und ungünstigen *cis* zum Phosphor (rechts) Angriff des Nucleophils am Pd- η^3 -Allylintermediat (B3LYP/6-31G* (C, H, N, P, O), /SDD (Pd)). Bindungslängen in Angström.

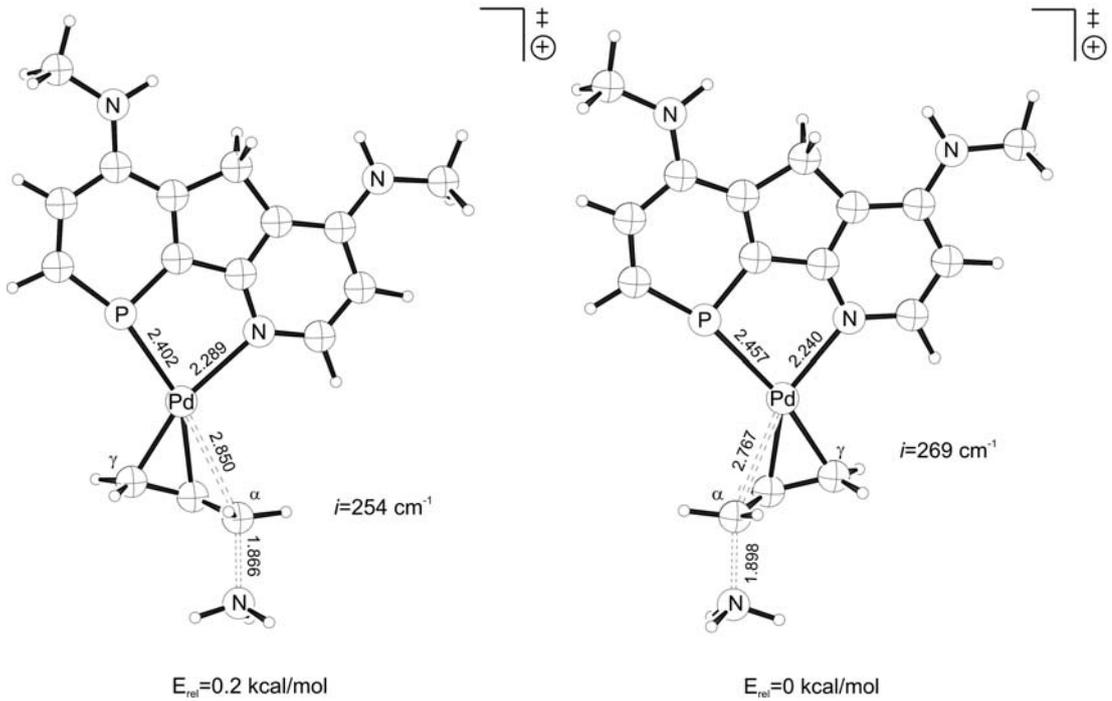


Abb. 4-45. Übergangszustände für den energetisch ungünstigen „*trans* zum Phosphor“ (links) und begünstigten *cis* zum Phosphor (rechts) Angriff des Nucleophils am Pd- η^3 -Allylintermediat (B3LYP/6-31G* (C, H, N, P, O), /SDD (Pd)). Bindungslängen in Angström.

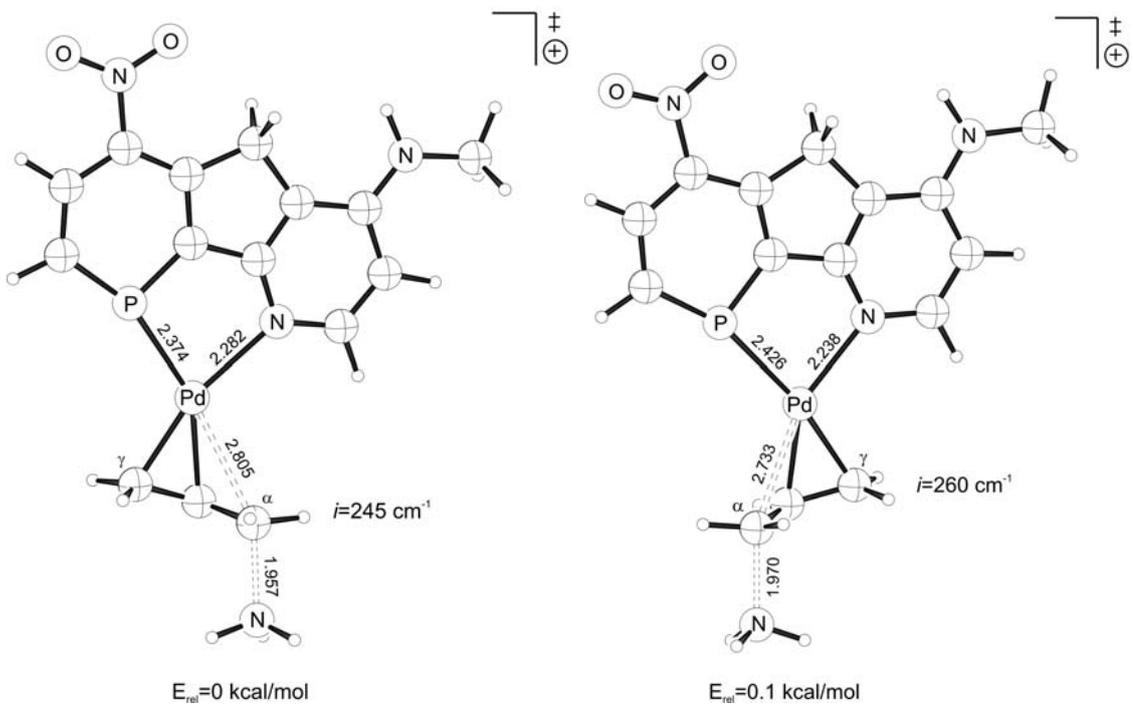


Abb. 4-46. Übergangszustände für den energetisch begünstigten „*trans* zum Phosphor“ (links) und ungünstigen *cis* zum Phosphor (rechts) Angriff des Nucleophils am Pd- η^3 -Allylintermediat (B3LYP/6-31G* (C, H, N, P, O), /SDD (Pd)). Bindungslängen in Angström.

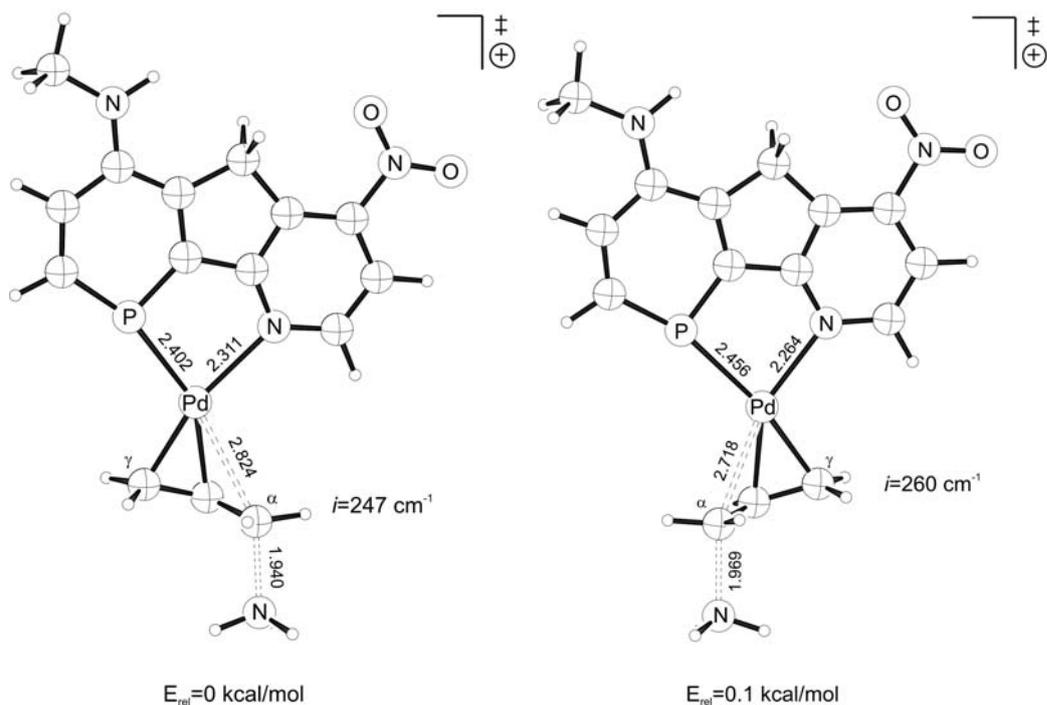


Abb. 4-47. Übergangszustände für den energetisch begünstigten „*trans* zum Phosphor“ (links) und ungünstigen *cis* zum Phosphor (rechts) Angriff des Nucleophils am Pd- η^3 -Allylintermediat (B3LYP/6-31G* (C, H, N, P, O), /SDD (Pd)). Bindungslängen in Angström.

Für jede Phosphabenzol Einheit mit X=H, HNMe oder NO₂ erhöht sich „*trans* zum P“ Selektivität ΔE_A^{\ddagger} für die Pyridin-Substituenten (Y) in der Reihenfolge HNMe < H < NO₂ (Abb. 4-48, Tab. 4-9). Demnach existiert noch ein zusätzlicher kontrollierender Effekt neben den elektronischen Donor vs. Akzeptor Eigenschaften der Liganden Atome (P vs. N). Über diesen Effekt erzeugen elektronenziehende Gruppen (z.B. NO₂) die höchste *trans*- vs. *cis*-Selektivität am Pd- η^3 -Allylintermediat.

NO₂ substituierte Liganden zeigen frühere Übergangsstrukturen mit längeren (entstehenden) H₃N-C_α Bindungen (Tab. 4-10, Abb. 4-44, 4-46, 4-47). Zum Beispiel erzeugt die Kombination X, Y=NO₂ eine Bindungslänge von H₃N-C_α=2.04 Å (*trans*-ÜZ) einen frühen Übergangszustand (Abb. 4-44). Elektronen donierende Substituenten führen zu späten Übergangsstrukturen mit größeren H₃N-C_α Abständen, zum Beispiel für X, Y=HNMe: H₃N-C_α=1.866 Å (*trans*-ÜZ) (Abb. 4-45). Dies stimmt mit der höheren Elektrophilie des kationischen Pd-Allylintermediats, induziert durch elektronenziehende Liganden, überein.

In der Tat korrespondieren die Positionen auf der Reaktionskoordinate mit der *cis* / *trans*-Selektivität der Übergangszustände (ΔE_A^{\ddagger}): frühe Übergangsstrukturen zeigen hohe, späte Übergangsstrukturen niedrigere „*trans* zum P“ Selektivitäten (Abb. 4-49).

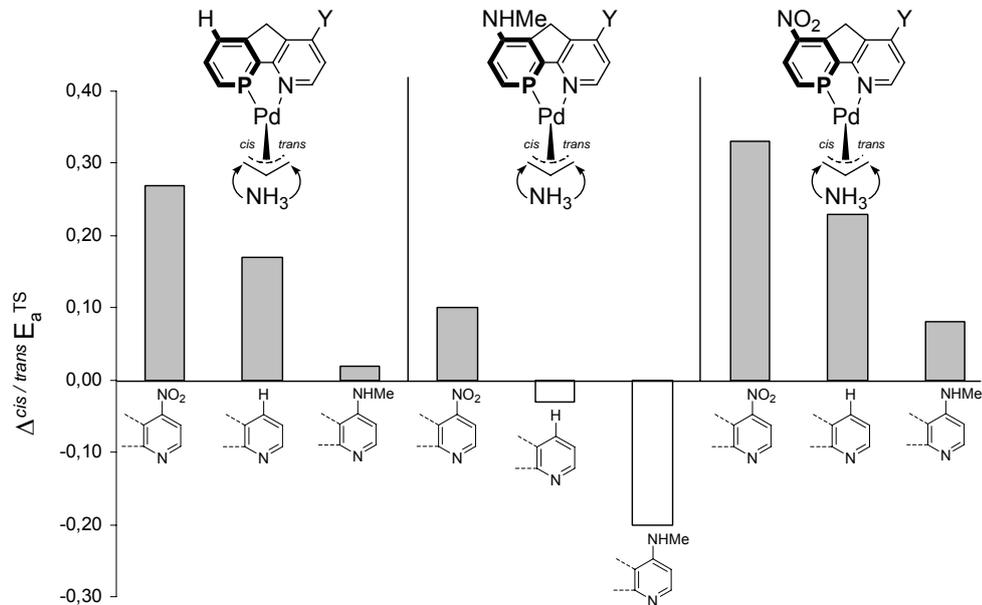


Abb. 4-48. Für jede Phosphabenzol-Einheit erhöht sich die *cis*- vs. *trans*-Selektivität (ΔE_A^{\ddagger}) mit elektronenziehenden Pyridin-Substituenten (Y) in der Reihenfolge HNMe < H < NO₂ (siehe Tab. 4-9).

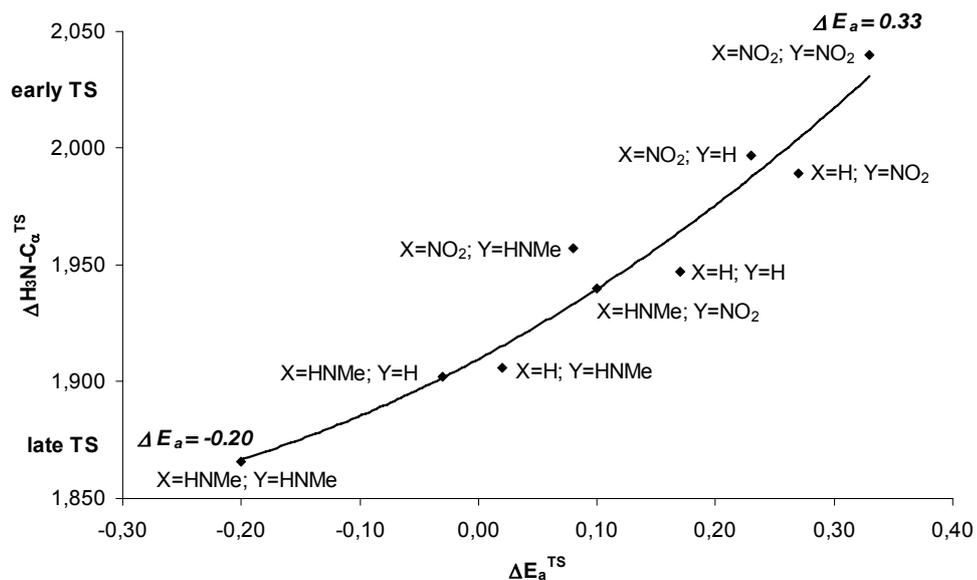


Abb. 4-49. Höhere *cis*- vs. *trans*-Selektivität (größere ΔE_A^{\ddagger} Werte) ist für frühe Übergangsstrukturen mit größeren H₃N-C_α Abstände ersichtlich.

Diskussion und Ergebnisse

Tabelle 4-10. $\text{H}_3\text{N}-\text{C}_\alpha$, $\text{H}_3\text{N}^\oplus-\text{C}_\alpha$ und $\text{Pd}-\text{C}_\alpha$ Abstände (Å) der Übergangszustände und Pd-En Produkt Komplexe (Pb=Phosphabenzol; Py=Pyridin).^[a]

		Übergangsstrukturen		Pd-En Produkt Komplexe	
Pb-X	Py-Y		$\text{Pd}-\text{C}_\alpha$	$\text{H}_3\text{N}-\text{C}_\alpha$	$\text{H}_3\text{N}^\oplus-\text{C}_\alpha$
H	HNMe	<i>cis</i>	2.754	1.930	1.594
		<i>trans</i>	2.834	1.906	1.604
H	H	<i>cis</i>	2.728	1.968	1.588
		<i>trans</i>	2.815	1.947	1.598
H	NO_2	<i>cis</i>	2.696	2.010	1.583
		<i>trans</i>	2.797	1.989	1.592
HNMe	HNMe	<i>cis</i>	2.767	1.898	1.598
		<i>trans</i>	2.850	1.866	1.611
HNMe	H	<i>cis</i>	2.745	1.932	1.593
		<i>trans</i>	2.840	1.902	1.603
HNMe	NO_2	<i>cis</i>	2.718	1.969	1.588
		<i>trans</i>	2.824	1.940	1.598
NO_2	HNMe	<i>cis</i>	2.733	1.970	1.587
		<i>trans</i>	2.805	1.957	1.596
NO_2	H	<i>cis</i>	2.703	2.012	1.582
		<i>trans</i>	2.787	1.997	1.590
NO_2	NO_2	<i>cis</i>	2.674	2.051	1.578
		<i>trans</i>	2.765	2.040	1.586

[a] B3LYP/6-31G* (C, H, N, P, O), /SDD (Pd) optimierte Strukturen. Energien beinhalten mit 0.9806 skalierte ZPE Korrekturen.

Die Abstände zwischen Pd-Atom und Allyl-System vergrößern sich von frühen (Allyl-Kation ähnlichen) bis späten (Olefin ähnlichen) Positionen auf der Reaktionskoordinate. Ein enger, intensiverer $\text{Pd}-\text{C}_\alpha$ -Kontakt (z.B. 2.674 Å, (*cis*-ÜZ); Abb. 4-44, Tab. 4-10) vermittelt stärker die elektronische Differenzierung des Liganden und demnach die „*trans* zum P“ Selektivität. Höhere *cis* / *trans*-Selektivität korrespondiert eng mit intensiven Pd-Allyl-Interaktionen und

entsprechend kleinen Pd-C_α-Abständen (Abb. 4-50). Offensichtlich beeinflusst die Position auf der Reaktionskoordinate die „*trans* zum P“ Selektivität stärker als die elektronische Differenzierung zwischen Phosphor- und Stickstoff-Liganden-Atome.

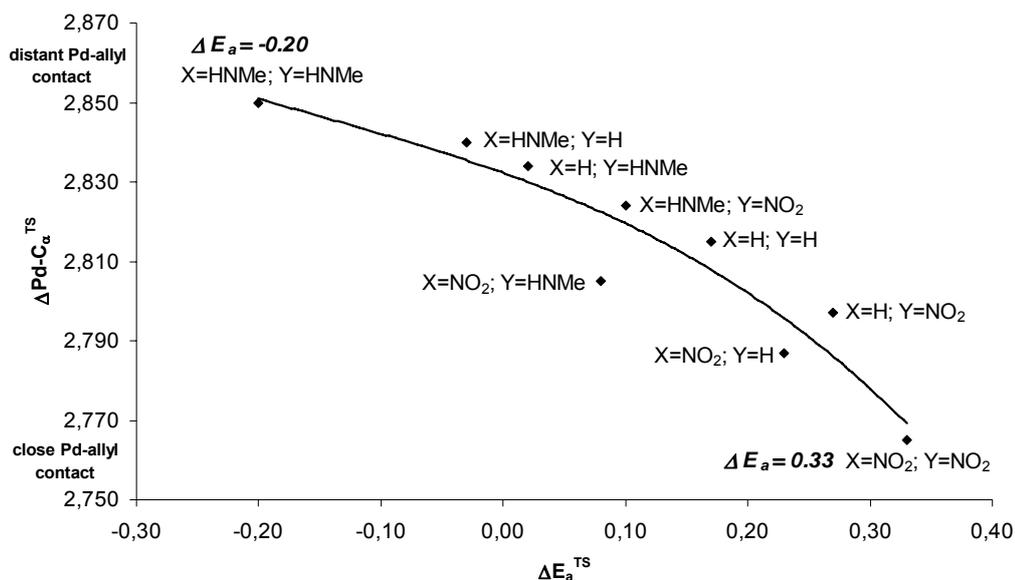


Abb. 4-50. Höhere *cis* vs. *trans* Selektivität (größere ΔE_A^{\ddagger} Werte) ist für frühe Übergangstrukturen mit engerem, intensiveren Pd-C_α Kontakt ersichtlich.

In der Pd-katalysierten allylischen Substitution wird der bevorzugte „*trans* zum P“ Angriff des Nukleophils durch die intrinsische elektronische Differenzierung der Liganden-Atome (P vs. N) verursacht. Jedoch ist die Sensitivität für diese elektronische Differenzierung abhängig von der Intensität der Pd-Allyl Interaktion. Ein geringer Pd-Allyl-Abstand, in einem frühen Allyl-Kation ähnlichem Übergangszustand, erzeugt leichter eine elektronische Differenzierung des Liganden-Systems an den Allyl-Termini, als ein weniger intensiverer Pd-Allyl-Kontakt (Olefin ähnlich) eines späten Übergangszustandes. Demnach erzeugen elektronenziehende Substituenten (z.B. NO₂) der Liganden-Systeme frühe Übergangszustände mit einem intensiveren Pd-Allyl-Kontakt und dadurch eine höhere Sensitivität für die elektronische Differenzierung. Demzufolge sind beide Effekte, einerseits die intrinsische elektronische Differenzierung im Liganden und andererseits die hohe Übergangszustand-Sensitivität ausschlaggebend für hohe „*trans* zum

Phosphor“ Selektivitäten in der Pd-katalysierten allylischen Substitutionsreaktion.

Alle Strukturen wurden mit Gaussian 03^[85] als Minimum oder Übergangszustand vollständig mit dem Standardbasissatz 6-31G*^[86] und der B3LYP Hybrid-DFT^[79] Methode optimiert und per Frequenzrechnung charakterisiert. Nullpunktenergien und thermochemische Analysen wurden mit 0.9806 skaliert.^[101]

5 Experimenteller Teil

5.1 Arbeitstechniken

5.1.1 Allgemeine Methoden und Inertgastechnik

Die Handhabung von sauerstoff- und hydrolyseempfindlichen Reagenzien (Metallorganyle, Phosphine, Metallhydride) erforderte den Ausschluss von Sauerstoff und Feuchtigkeit. Dazu wurden allen Reaktionen in einer Argon-Atmosphäre durchgeführt. Argon wurde zusätzlich durch einen geheizten Kupfer-Katalysator, Aktivkohle und Calciumchlorid gereinigt. Die Argon-Zuleitung erfolgte über eine Vakuumlina mit Öl-Pumpen-Anschluss. Alle Reaktionen erfolgten in ausgeheizten und inertisierten Schlenk-Glasgeräten mit Septum und Kanülentechnik.

Technische halogenfreie Lösemittel (Diethylether, Tetrahydrofuran, Hexan, Toluol) wurden frisch über Natrium / Benzophenon destilliert und mit Argon gesättigt. Dichlormethan wurde über Phosphorpentoxid refluxiert, anschließend destilliert, mit Argon gesättigt und über Calciumchlorid gelagert. Alle Lösemittel wurden unter inerten Bedingungen aufbewahrt.

Für die säulenchromatographische Reinigung wurde Kieselgel 60 (0,063-0,200 mm) von Merck eingesetzt.

5.1.2 Analytik

Kernresonanzspektren wurden auf den Spektrometern AVANCE DPX 300 (^1H , ^{13}C , ^{31}P) und AVANCE II 300 (^{31}P) der Firma Bruker gemessen. ^{31}P -NMR-Spektren wurden protonen-entkoppelt gemessen.

Die Messfrequenzen betragen: ^1H -NMR: 300 MHz; ^{13}C -NMR: 75 MHz; ^{31}P -NMR: 125.5 MHz.

Die chemischen Verschiebungen δ (ppm) bei Protonen (^1H)-NMR-Spektren und Kohlenstoff (^{13}C)-NMR-Spektren wurden relativ zu Tetramethylsilan (TMS) als externen Standard gemessen mit CDCl_3 , Toluol- D_8 , DMSO-D_6 jeweils als internen Standard. Phosphor (^{31}P)-NMR-Spektren wurden relativ zu 85%iger Phosphorsäure als externen Standard gemessen.

Infrarotspektroskopie erfolgte an einem Bruker Equinox 55 FT-IR-Spektrometer. Die Proben wurden sorgfältig getrocknet und gelöst auf einem KBr-Einkristall aufgetragen. Nach verdampfen des Lösemittels wurde die Messung durchgeführt.

Massenspektroskopie erfolgte durch die Geräte MAT 900 und HSG-30 der Firma Finnigan. Die Ionisierung wurde durch Elektronenstoßionisation (70 eV) erreicht und die Probe durch DIP-MS (Direct Inlet) analysiert.

Elementaranalysen wurden mit einem Vario EL-Gerät der Firma Elementar Analysensysteme GmbH durchgeführt.

Chirale Gaschromatographie erfolgte auf einem HP-6890 Chromatographen der Firma Hewlett-Packard mit der Kapillarsäule ChiralDEX-GTA (30 m, 0.25 mm, 0.25 μm). Als Trägergas diente dreifach gereinigter Stickstoff. Probendetektion erfolgte über einen Flammenionisationsdetektor (FID) bei einer Temperatur von 300°C. Die Injektortemperatur betrug 250°C.

Chirale Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) erfolgte durch einen Chromatographen der Firma VWR Hitachi L-2130 mit der chiralen Säule DAICEL Chiralcel OD-H. Als Lösmittel wurden entgaste HPLC-Grade Lösemittel verwendet. Die Probendetektion erfolgte über eine UV-Detektoreinheit (VWR Hitachi L-2400).

Einkristall-Röntgenstrukturanalyse wurde an einem Nonius Kappa CCD Diffraktometer (Mo- K_α -Röhre, Wellenlänge $\lambda=0,71073 \text{ \AA}$; Hochorientierter

Graphit-Monochromator) durchgeführt. Die Strukturberechnung und Verfeinerung erfolgte mit der Software SHELXS 97 und SHELXL-97.

Zur Bestimmung der optischen Drehwerte wurde das Polarimeter POLAR L μ P-WR der Firma IBZ eingesetzt.

5.1.3 Reagenzien

Alle kommerziell erworbenen Reagenzien wurden vor Ihrem Einsatz auf Reinheit überprüft und gegebenenfalls durch Destillation oder Umkristallisation gereinigt (insbesondere die Phosphine).

Synthese der chiralen Lithiumaluminiumhydride und Reduktion der prochiralen Ketone:

- Biphenyl (Acros)
- n-Butyllithium 1.6 M Lösung in Hexan (Acros)
- (-)-Fenchon (Acros) [*Drehwert*: $[\alpha]_{589}^{20} = -53$ (*neat*)]
- Methanol (abolutiert)
- n-Butanol (Fluka)
- tert.-Butanol (Fluka)
- Acetophenon (Acros)
- p-Methylacetophenon (Acros)
- Propiophenon (Acros)
- Butyrophenon (Acros)
- Pivalophenon (Acros)

Synthesen ausgehend vom (-)-Nopol:

- (-)-Nopol (Acros, Fluka) [*Drehwert*: $[\alpha]_{589}^{20} = -35$ (*neat*)]
- p-Toluolsulfonsäure (Acros)

- Kalium-^tbutoxid (Acros)
- Boran-THF Komplex 1M in THF (Acros)
- Boran-Dimethylsulfid Komplex (Acros)
- Phosphorylchlorid (Acros)
- Chlordiphenylphosphin (Acros)
- Dichlorphenylphosphin (Acros)

Synthese des racemischen N-pyridyl- α -phenylaminomethyldiphenylphosphinoxids. Racematspaltung, Reduktion des Phosphinoxids und Einsatz des Phosphins in der Pd-katalysierten Allylischen Substitution

- Benzaldehyd (Fluka)
- 2-Aminopyridin (Acros)
- Diphenylphosphin (Fluka)
- D-(+)-Campher-10-sulfonsäure (Acros) [*Drehwert*: $[\alpha]_{589}^{20} = +22$, $c=10$ in H_2O]
- L-(+)-Weinsäure (Acros) [*Drehwert*: $[\alpha]_{589}^{20} = +13$, $c=10$ in H_2O]
- (+)-Di-O-O'-*p*-toluoyl-D-Weinsäure (Fluka) [*Drehwert*: $[\alpha]_{589}^{20} = +141$, $c=1$ in *Ethanol*]
- (S)-(-)-1,1'-Bi-2-naphthol (Fluka) [*Drehwert*: $[\alpha]_{589}^{20} = -35$, $c=1$ in *THF*]
- Trichlorsilan (Fluka)

Pd-katalysierte Allylischen Substitution

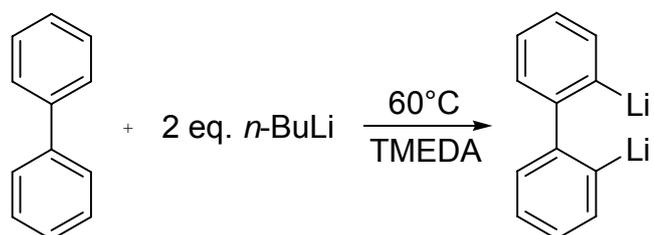
Die eingesetzten FENOP-Liganden wurden mir zur weiteren Verwendung von Dr. Thomas Löschmann überlassen.

5.2 Arbeitsvorschriften

5.2.1 Synthese der chiralen Lithiumaluminiumhydride

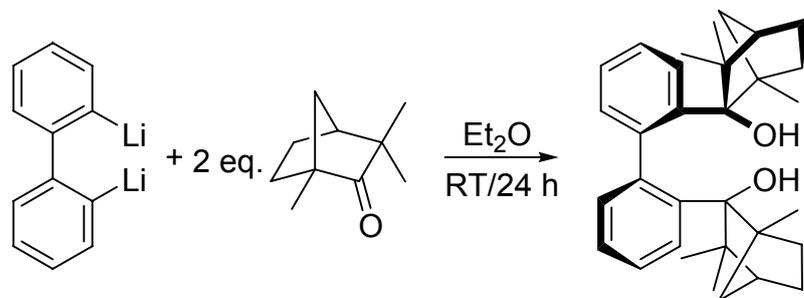
5.2.1.1 Synthese von 2,2'-Bis((1*R*,2*R*,4*S*)-2-hydroxy-1,3,3-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-1,1'-biphenyl / (*M*)-BIFOL ^[102]

1. Stufe:



In einem 500 ml Dreihalskolben (3x im ÖPV-Argonwechsel entgast; 3x unter Vakuum ausgeheizt mit Heatgun) wurden 45 ml (74 mmol) *n*-Butyllithium (1.6 M Lsg. in Hexan), 11 ml (74 mmol) Tetramethylethyldiamin (TMEDA) vorgelegt. Anschließend wurden 4.70 g (30.5 mmol) Biphenyl zugesetzt. Bei 60°C wurde 3 h gerührt und die rotbraune Lösung darauf im Tiefkühlschrank auf –30°C abgekühlt. Nachdem das Produkt auskristallisiert war, wurde das Lösungsmittel mit einer Spritze abgesaugt. Das feste dilithiierte Biphenyl wurde für die 2. Stufe so weiterverwendet.

2. Stufe:



11.96 g (30 mmol) Dilithiobiphenyl (2 TMEDA, M=398.5) wurden in 150 ml Diethylether (technisch) gelöst. Danach wurden 9,13 g (60 mmol) (-)-Fenchon

zugemischt und die Mischung 24 h gerührt bei RT. Anschließend wurde die Lösung hydrolytisch aufgearbeitet, die wässrige Phase 3x mit Diethylether extrahiert und die organischen Phasen vereint. Das Lösungsmittel wurde abgesaugt und 3x aus Diethylether umkristallisiert. Es bildeten sich farblose Kristalle.

Ausbeute: 4.84 g (36.6%)

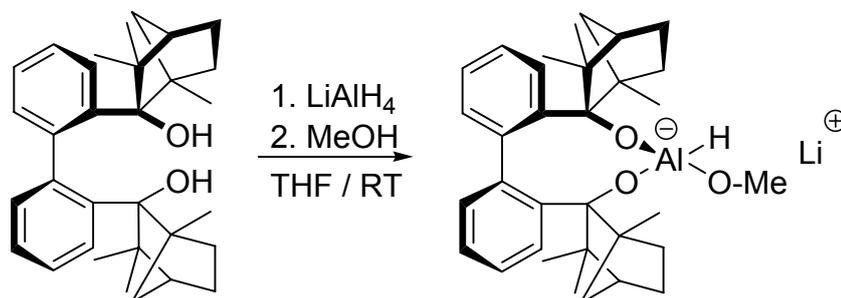
Schmelzpunkt: 237° C

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.65 (3H, s), 0.70 (3H, s), 0.97-2.42 (6H, m), 2.85 (1H, s), 6.90 (1H, d), 7.09 (1H, t), 7.24 (1H, t), 7.60 (1H, d)

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 144.05, 141.19, 131.08, 129.90, 124.72, 124.33, 86.10, 54.68, 49.17, 46.46, 42.49, 34.02, 30.02, 23.67, 24.71, 17.54

Drehwert: $[\alpha]_{589}^{20} = -146$ (c=0.3, *n*-Hexan)

5.2.1.2 Synthese und Kristallisation von (*M*)-BIFAL-H-(O-Me)



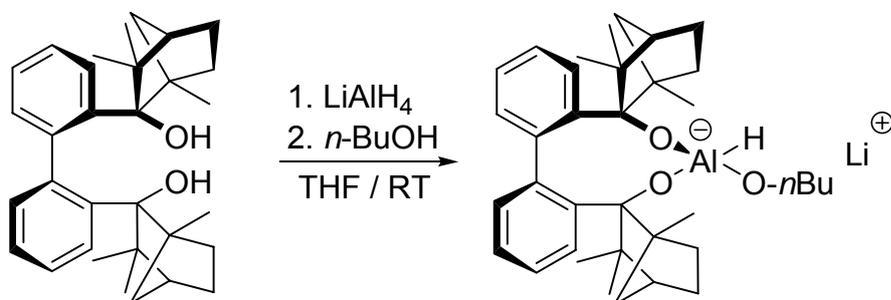
In einem Schlenk-Rohr (3x im ÖPV-Argonwechsel entgast und ausgeizt) wurden 1 mmol (*M*)-BIFOL in 5 ml THF (abs.) gelöst. Zu der klaren Lösung wurden unter leichter Gasentwicklung 1.2 eq. einer 1 M Lösung von Lithiumaluminiumhydrid in THF zugetropft. Die Lösung wurde für 30 Minuten gerührt. Anschließend wurden 1 mmol Methanol (abs.) langsam unter starker

Wasserstoff-Entwicklung zugetropft und für 30 Minuten gerührt. Zur Kristallisation wurde die Lösung für 3 Tage auf 4°C gekühlt und anschließend für 5 Tage auf -28°C. Es bildeten sich weiße Kristalle.

Ausbeute: 0.26g (35%)

Röntgen-Einkristallstrukturaufklärung in Kapitel 6 (Anhang).

5.2.1.3 Synthese und Kristallisation von (*M*)-BIFAL-H-(*O*-*n*Bu)

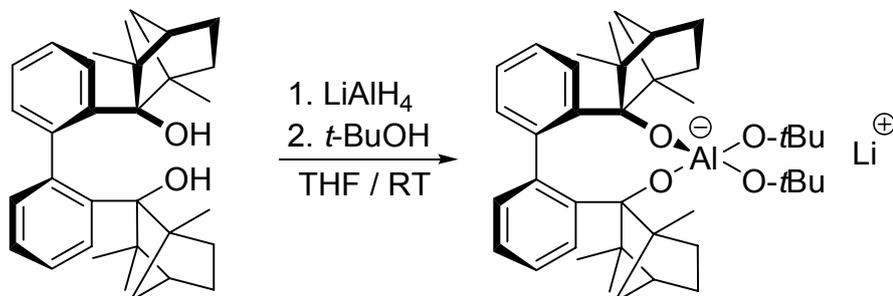


In einem Schlenk-Rohr (3x im ÖPV-Argonwechsel entgast und ausgeizt) wurden 1 mmol (*M*)-BIFOL in 5 ml THF (abs.) gelöst. Zu der klaren Lösung wurden unter leichter Gasentwicklung 1.2 eq. einer 1 M Lösung von Lithiumaluminiumhydrid in THF zugetropft. Die Lösung wurde für 30 Minuten gerührt. Anschließend wurden 1 mmol *n*-Butanol langsam unter starker Wasserstoff-Entwicklung zugetropft und für 30 Minuten gerührt. Zur Kristallisation wurde die Lösung für 3 Tage auf -28°C gekühlt. Es bildeten sich weiße Kristalle.

Ausbeute: 0.10g (14%)

Röntgen-Einkristallstrukturaufklärung in Kapitel 6 (Anhang).

5.2.1.4 Synthese und Kristallisation von (*M*)-BIFAL-H-(O-*t*Bu)₂



In einem Schlenk-Rohr (3x im ÖPV-Argonwechsel entgast und ausgeizt) wurden 1 mmol (*M*)-BIFOL in 3 ml THF (abs.) gelöst. Zu der klaren Lösung wurden unter leichter Gasentwicklung 1.2 eq. einer 1 M Lösung von Lithiumaluminiumhydrid in THF zugetropft. Die Lösung wurde für 30 Minuten gerührt. Anschließend wurden 1 mmol *tert.*-Butanol (abs.) langsam unter starker Wasserstoff-Entwicklung zugetropft und für 30 Minuten gerührt. Zur Kristallisation wurde die Lösung für 3 Tage auf 4°C gekühlt und anschließend für 3 Tage auf -28°C. Es bildeten sich weiße Kristalle.

Ausbeute: 0.13g (17%)

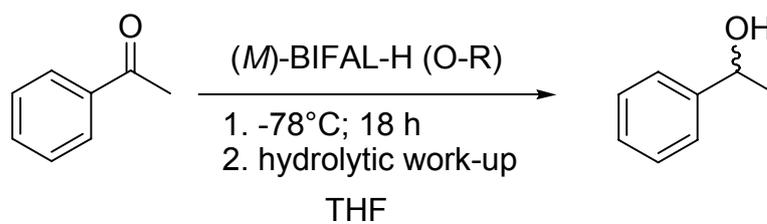
Röntgen-Einkristallstrukturaufklärung in Kapitel 6 (Anhang).

5.2.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur enantioselektiven Reduktion der prochiralen Ketone (AAV1)

Das entsprechende (*M*)-BIFAL-H-(O-R) Reagenz erhält man *in-situ* durch die Reaktion von 2.5 mmol (*M*)-BIFOL gelöst in 5 ml THF (abs.) und 1 eq. einer 1 M Lösung von Lithiumaluminiumhydrid in THF. Die Lösung wurde für 30 Minuten gerührt. Anschließend wurden 1 eq. eines primären Alkohols (Methanol, *n*-Butanol oder *tert.*-Butanol) langsam unter starker Wasserstoff-Entwicklung zugetropft und für weitere 30 Minuten gerührt. Danach wurde die

Lösung auf -78°C (Isopropanol/ $\text{CO}_2(\text{s})$) gekühlt. 0.5 eq. des entsprechenden Aryl-Alkyl-Ketons wurden in 2 ml THF gelöst und auf -78°C gekühlt. Diese Lösung wurde dann zur Reagenz-Lösung kanüliert und 18 Stunden bei -78°C gerührt. Die Reaktion wurde mit 0.5 ml Methanol gequentscht, gefolgt von saurer Aufarbeitung mit 2 N HCl und neutraler Aufarbeitung mit gesättigter Na_2SO_4 -Lösung. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Et_2O extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über NaSO_4 getrocknet. Der sekundäre Alkohol wurde destilliert und durch chirale GC (Chiraldex-GTA Kapillarsäule) und Polarimetrie analysiert.

5.2.2.1 Reduktion von Acetophenon durch (*M*)-BIFAL-H-(O-R)



Entsprechend AAV1 wurden 0.5 eq Acetophenon gelöst in 2.5 ml THF (abs.) durch das jeweilige (*M*)-BIFAL-H-(O-R) reduziert zum 1-Phenylethanol.

- (*M*)-BIFAL-H-(O-Me): Ausbeute 3.5 mg (0.028 mmol)
- (*M*)-BIFAL-H-(O-*n*Bu): Ausbeute 9.8 mg (0.080 mmol)
- (*M*)-BIFAL-H-(O-*t*Bu): Ausbeute 7.5 mg (0.061 mmol)

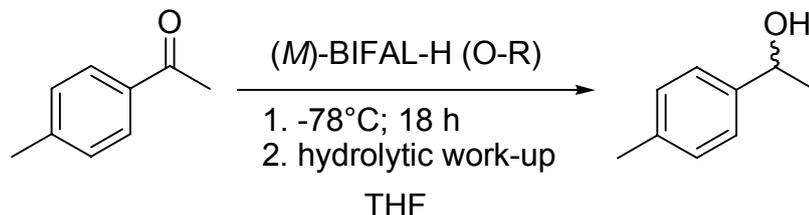
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.44$ (3H, d, CH_3); 2.56 (1H, s, OH); 4.68 (1H, q, CHOH); 7.01-7.41 (5H, m, CH_{ar})

^{13}C $\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3): $\delta = 25.45$ (CH_3); 69.89 (CH); 125.21 (CH_{ar}); 127.11 (CH_{ar}); 128.78 (CH_{ar}); 145.09 ($\text{C}_{\text{ar/q}}$)

IR (NaCl), $\tilde{\nu}$ in cm^{-1} :

3349 (OH, br)

5.2.2.2 Reduktion von 4'-Methyl-acetophenon durch (*M*)-BIFAL-H-(O-R)



Entsprechend AAV1 wurden 0.5 eq 4'-Methyl-acetophenon gelöst in 2.5 ml THF (abs.) durch das jeweilige (*M*)-BIFAL-H-(O-R) reduziert zum 4'-Methyl-1-phenylethanol.

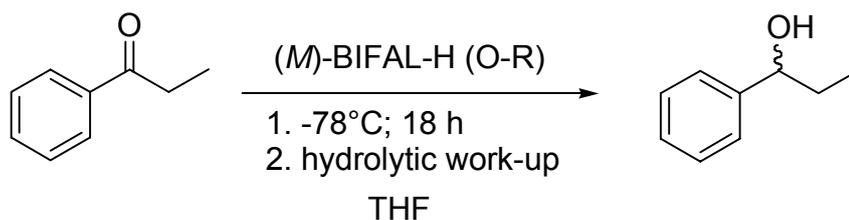
- (*M*)-BIFAL-H-(O-Me): Ausbeute 28.2 mg (0.21 mmol)
- (*M*)-BIFAL-H-(O-*n*Bu): Ausbeute 22.1 mg (0.165 mmol)
- (*M*)-BIFAL-H-(O-*t*Bu): Ausbeute 23.5 mg (0.175 mmol)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.42 (3H, d, CH₃); 2.43 (3H, s, CH₃_{Toluol}); 2.55 (1H, s, OH); 4.63 (1H, q, CHOH); 7.02-7.40 (5H, m, CH_{ar})

¹³C {¹H}-NMR (CDCl₃): δ = 21.77 (C_{ar}CH₃); 25.15 (CH₃); 69.99 (CH); 125.53 (CH_{ar}); 126.89 (CH_{ar}); 128.24 (CH_{ar}); 145.45 (C_{ar/q})

IR (NaCl), $\tilde{\nu}$ in cm⁻¹:
 3343 (OH, br)

5.2.2.3 Reduktion von Propiophenon durch (*M*)-BIFAL-H-(O-R)



Entsprechend AAV1 wurden 0.5 eq 4'-Methyl-acetophenon gelöst in 2.5 ml THF (abs.) durch das jeweilige (M)-BIFAL-H-(O-R) reduziert zum 1-Phenylpropanol.

- (M)-BIFAL-H-(O-Me): Ausbeute 23.8 mg (0.177 mmol)
- (M)-BIFAL-H-(O-nBu): Ausbeute 19.7 mg (0.147 mmol)
- (M)-BIFAL-H-(O-tBu): Ausbeute 15.1 mg (0.113 mmol)

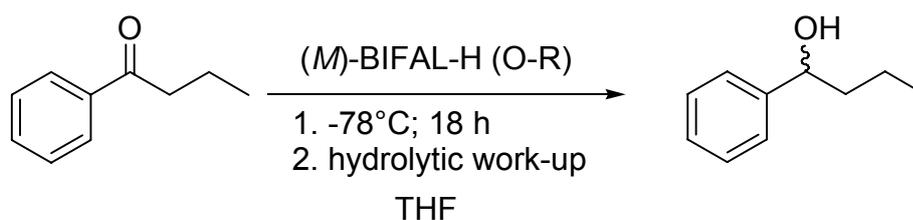
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.81 (3H, t, CH₃); 1.80 (2H, q, CH₂); 2.21 (1H, s, OH); 4.60 (1H, t, CHOH); 7.16-7.40 (5H, m, CH_{ar})

¹³C {¹H}-NMR (CDCl₃): δ = 10.49 (CH₃); 32.31 (CH₂); 76.30 (CH); 126.51 (C_{ar}); 127.98 (C_{ar}); 128.90 (C_{ar}); 145.15 (C_{ar/q})

IR (NaCl), $\tilde{\nu}$ in cm⁻¹:

3450 (OH, br)

5.2.2.4 Reduktion von Butyrophenon durch (M)-BIFAL-H-(O-R)



Entsprechend AAV1 wurden 0.5 eq Butyrophenon gelöst in 2.5 ml THF (abs.) durch das jeweilige (M)-BIFAL-H-(O-R) reduziert zum 1-Phenylbutanol.

- (M)-BIFAL-H-(O-Me): Ausbeute 1.8 mg (0.012 mmol)
- (M)-BIFAL-H-(O-nBu): Ausbeute 9.3 mg (0.062 mmol)
- (M)-BIFAL-H-(O-tBu): Ausbeute 8 mg (0.053 mmol)

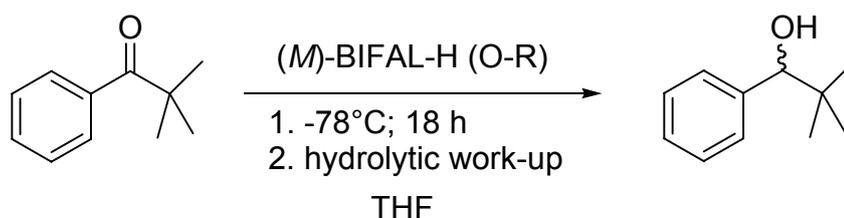
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.78$ (3H, t, CH_3); 1.44-1.75 (4H, m, CH_2); 3.80 (1H, s, OH); 4.43 (1H, t, CHOH); 7.11-7.26 (5H, m, CH_{ar})

$^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3): $\delta = 13.41$ (CH_3); 18.64 (CH_2); 32.31 (CH_2); 73.90 (CH); 125.51 (C_{ar}); 126.98 (C_{ar}); 128.01 (C_{ar}); 144.91 ($\text{C}_{\text{ar/q}}$)

IR (NaCl), $\tilde{\nu}$ in cm^{-1} :

3369 (OH, br)

5.2.2.5 Reduktion von Pivalophenon durch (*M*)-BIFAL-H-(O-R)



Entsprechend AAV1 wurden 0.5 eq Pivalophenon gelöst in 2.5 ml THF (abs.) durch das jeweilige (*M*)-BIFAL-H-(O-R) reduziert zum 1-Phenyl-2,2-dimethyl-1-propanol

- (*M*)-BIFAL-H-(O-Me): Ausbeute 3.5 mg (0.022 mmol)
- (*M*)-BIFAL-H-(O-*n*Bu): Ausbeute 5.6 mg (0.034 mmol)
- (*M*)-BIFAL-H-(O-*t*Bu): Ausbeute 31.3 mg (0.190 mmol)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.21$ (9H, s, CH_3); 3.80 (1H, s, OH); 4.01 (1H, s, CHOH); 7.01-7.29 (5H, m, CH_{ar})

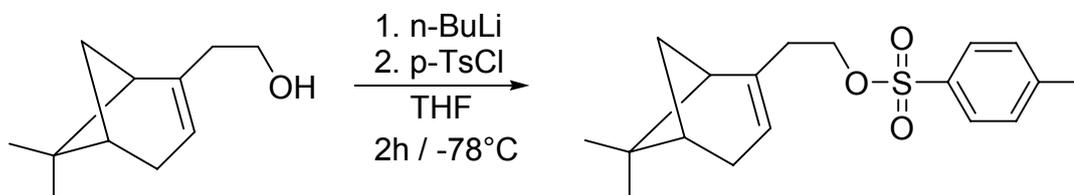
$^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3): $\delta = 26.10$ ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 37.51 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 71.99 (CH); 125.10 (C_{ar}); 127.44 (C_{ar}); 128.67 (C_{ar}); 146.21 ($\text{C}_{\text{ar/q}}$)

IR (NaCl), $\tilde{\nu}$ in cm^{-1} :

3409 (OH, br)

5.2.3 Synthesen ausgehend von (-)-Nopol

5.2.3.1 Synthese von (-)-Nopyltosylat^[103]



In einem 250 ml Einhalskolben (3x im ÖPV-Argonwechsel entgast und ausgeizt) mit Septum wurden 17 ml (0.1 mol) (-)-Nopol (gel. in 40 ml THF abs.) vorgelegt und auf -78°C ($\text{CO}_2(\text{s})$ / Isopropanol) gekühlt. Unter Rühren wurden 62.5 ml (0.1 mol) *n*-BuLi (1.6 M Lsg. in Hexan) langsam zugetropft und eine Stunde weiter gerührt. Anschließend wurden 19 g (0.1 mol) *p*-Toluolsulfonylchlorid (gel. in 20 ml THF abs.) wiederum langsam zugetropft und für eine weitere Stunde bei -78°C gerührt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 2 Stunden gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung in Eiswasser gegeben und 3x mit *n*-Pentan extrahiert. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer abgezogen und man erhielt ein gelbliches Öl. Die nachfolgende Umkristallisation aus warmem *n*-Pentan ergab farblose Kristalle.

Ausbeute: 22.8 g (71%)

Schmelzpunkt: 51°C

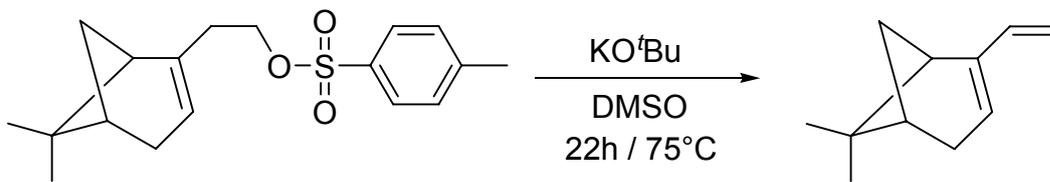
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.77$ (3H, s, $\text{CH}_3_{\text{endo}}$); 1.08 (1H, d, CHH_{endo}); 1.24 (3H, s, CH_3_{exo}); 1.91-2.33 (7H, m, CH_{alk}); 2.45 (3H, s, $\text{CH}_3_{\text{Toluol}}$); 4.03 (2H, t, OCH_2CH_2); 5.24 (1H, m, CH_{olef}); 7.34 (2H, d, CH_{ar}); 7.78 (2H, d, CH_{ar})

$^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3): $\delta = 20.97$ ($\text{CH}_3_{\text{endo}}$); 21.52 ($\text{CH}_3_{\text{Toluol}}$); 26.08 (CH_3_{exo}); 31.18 (CH_2); 31.42 (CH_2); 35.99 ($\text{CH}_2_{\text{Brücke}}$); 37.90 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{q}$); 40.47 (CH);

45.43 (CH); 68.49 (CH₂OR) ; 119.56 (C_{ar}); 127.74 (C_{ar}); 129.70 (C_{ar}); 133.16 (COSO_{3 ar/q}); 142.53 (C_q); 144.57 (C_{olef})

Drehwert: $[\alpha]_{589}^{20} = -14$ (c=1, Ethanol)

5.2.3.2 Synthese von (-)-Nopadien^[103]



In einem 250 ml Einhalskolben wurden 9.26 g (0.030 mol) (-)-Nopyltosylat in 95 ml DMSO (getr. über 4Å-Molsieb) vorgelegt. Dann wurde in kleinen Portionen langsam 3.28 g (0.029 mol) Kaliumtertiärbutoxid zugegeben und die Lösung färbte sich tiefrot. Anschließend wurde die Lösung auf 75°C erwärmt und für 22 Stunden gerührt. Die erkaltete und nun hellrote Lösung wurde in 250 ml Wasser gegeben und 3x mit *n*-Hexan extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde 5x mit Wasser gewaschen und anschließend über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand destilliert. Man erhielt eine gelb-orangene Flüssigkeit.

Ausbeute: 2.45 g (55%)

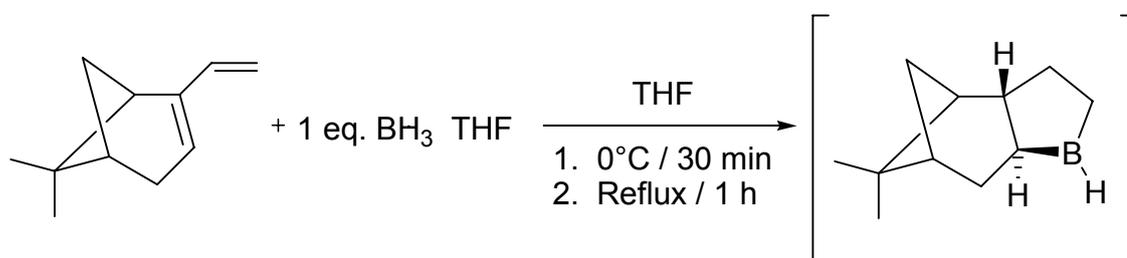
Siedepunkt: 45°C (1.0 mbar)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.70 (3H, s, CH_{3 endo}); 1.05 (1H, d, CHH _{endo}); 1.23 (3H, s, CH_{3 exo}); 2.03-2.49 (5H, m, CH_{alk}); 4.79 (1H, d, CH_{olef}); 4.96 (1H, d, CH_{olef}); 5.46 (1H, m, CH_{olef}); 6.26 (1H, q, CH_{olef})

^{13}C $\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3): $\delta = 20.75$ ($\text{CH}_3_{\text{endo}}$); 26.37 (CH_3_{exo}); 31.25 (CH_2); 31.88 ($\text{CH}_2_{\text{Brücke}}$); 37.70 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2_{\text{q}}$); 40.33 (CH); 41.05 (CH); 109.56 ($\text{CH}_2_{\text{olef}}$); 124.44 (CH_{olef}); 137.82 (CH_{olef}); 146.78 ($\text{C}_{\text{olef/q}}$)

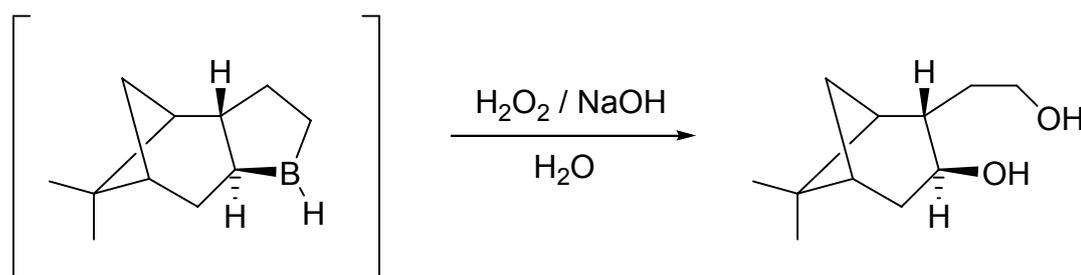
Drehwert: $[\alpha]_{589}^{20} = -11$ ($c=0.5$, n -Hexan)

5.2.3.3 Synthese von (-)-Nopadiol durch Hydroborierung von (-)-Nopadien



In einem 100 ml Schlenkkolben (3x im ÖPV-Argonwechsel entgast und ausgeizt) mit Septum wurden 2.45 g (0.0166 mol) (-)-Nopadien und 20 ml THF abs. vorgelegt. Anschließend wurden innerhalb von 30 Minuten und starkem Rühren 16.6 ml (0.0166 mol) BH_3 -THF-Komplex (1 M in THF) bei RT zugetropft. Dann wurde für 1 Stunde im Rückfluss erhitzt. Nachdem das Reaktionsgemisch abgekühlt war, wurde das Lösemittel abgezogen und der Rückstand aus Et_2O abs. umkristallisiert.

^{11}B -NMR (CDCl_3): $\delta = 33$ (s)



Der Rückstand wurde vorsichtig mit 5 ml Wasser versetzt und anschließend in einer Portion 5 ml 3N Natronlauge zugegeben. Dann wurden 5 ml 30% Wasserstoffperoxid zugetropft, so dass die Innentemperatur 30°C nicht unterschritt. Es wurde noch 1 Stunde gerührt und die Reaktionsmischung mit 100 ml Et₂O verdünnt. Die Lösung wurde dann 2x mit 25 ml kaltem Wasser und 1x mit 25 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Anschließend wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel entfernt. Man erhielt ein zähflüssiges farbloses Öl.

Ausbeute: 0.153 g (5%)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.82 (3H, s, CH₃_{endo}); 1.00 (1H, d, CHH_{endo}); 1.13 (3H, s, CH₃_{exo}); 1.54 (1H, m, CH_{alk}); 1.65-1.87 (5H, m, CH_{alk}); 2.25-2.40 (2H, m, HOCH₂CH₂); 3.35-3.67 (2H, m, HOCH₂CH₂); 4.07 (1H, dt, CHOH); 4.35 (2H, bs, OH)

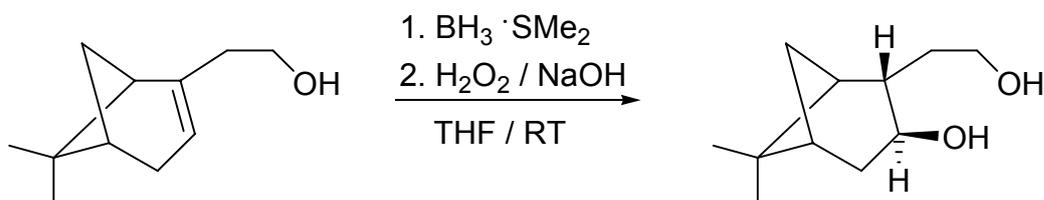
¹³C {¹H}-NMR (CDCl₃): δ = 23.78 (CH₃_{endo}); 27.60 (CH₃_{exo}); 34.50 (CH₂_{Brücke}); 38.18 (CH₂); 38.98 (C(CH₃)_{2q}); 41.75 (CH_{Brücke}); 47.76 (CH_{Brücke}); 50.69 (CHCHOH) 62.13 (CH₂CH₂OH); 67.95 (CH₂CH₂OH); 70.04 (CHOH)

IR (NaCl), $\tilde{\nu}$ in cm⁻¹:

3319 (OH, br); 2911 (C_{alk}-H, s)

Drehwert: $[\alpha]_{589}^{20} = -20$ (c=2, *n*-Hexan)

5.2.3.4 Synthese von (-)-Nopadiol durch Hydroborierung von (-)-Nopol



In einem 500 ml Dreihalskolben (3x im ÖPV-Argonwechsel entgast und ausgeizt) mit Absaughahn und Septum wurden 24.94 g (25.8 ml / 0.150 mol) (-)-Nopol in 50 ml THF abs. vorgelegt. Anschließend wurden bei RT 15.95 g (18.8 ml / 0.210 mol) Borandimethylsulfid innerhalb von 30 Minuten unter leichtem Rühren (starkes schäumen!) zugetropft. Dann wurde für 1 Stunde weiter gerührt. Anschließend gab man sehr langsam (sehr starkes schäumen!) 60 ml Wasser zu der Lösung, zügig 70 ml 3N Natronlauge und in kleineren Portionen 70 ml 30% Wasserstoffperoxid, so dass die Temperatur nicht unter 30°C fiel. Anschließend wurde wiederum 1 Stunde weiter gerührt. Die Lösung wurde mit 200 ml Diethylether verdünnt und 2x mit eiskaltem Wasser sowie gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde im Anschluss mit Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und man erhielt ein farbloses zähflüssiges Öl, welches bereits eine hohe Reinheit besaß. Zur weiteren Erhöhung der Reinheit wurde destilliert.

Ausbeute: 13.15 g (48%)

Siedepunkt: 109°C (0.2 mbar)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.82 (3H, s, CH₃_{endo}); 1.00 (1H, d, CHH_{endo}); 1.13 (3H, s, CH₃_{exo}); 1.54 (1H, m, CH_{alk}); 1.65-1.87 (5H, m, CH_{alk}); 2.25-2.40 (2H, m, HOCH₂CH₂); 3.35-3.67 (2H, m, HOCH₂CH₂); 4.07 (1H, dt, CHOH); 4.35 (2H, bs, OH)

¹³C {¹H}-NMR (CDCl₃): δ = 23.78 (CH₃_{endo}); 27.60 (CH₃_{exo}); 34.50 (CH₂_{Brücke}); 38.18 (CH₂); 38.98 (C(CH₃)_{2q}); 41.75 (CH_{Brücke}); 47.76 (CH_{Brücke}); 50.69 (CHCHOH) 62.13 (CH₂CH₂OH); 67.95 (CH₂CH₂OH); 70.04 (CHOH)

IR (NaCl), $\tilde{\nu}$ in cm⁻¹:

3319 (OH, br); 2911 (C_{alk}-H, s)

MS (EI), m/z:

184 (M^+)

Drehwert: $[\alpha]_{589}^{20} = -20$ (c=2, *n*-Hexan)

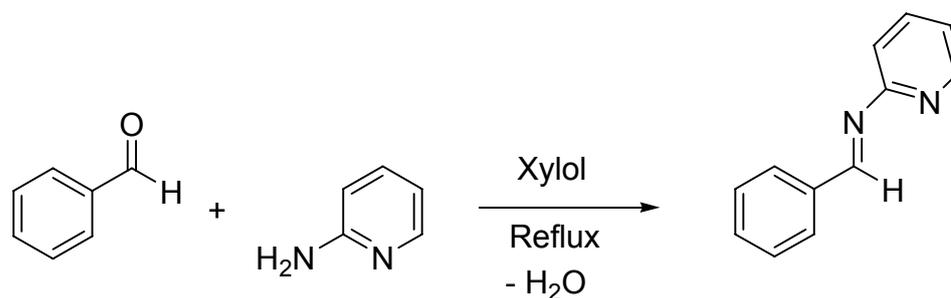
Elementaranalyse: (C₁₁H₂₀O₂, M=184.28 g/mol)

ber.: C 71.70 % H 10.94 %

gef.: C 71.27 % H 10.87 %

5.2.4 Synthesen zum P/N-Liganden

5.2.4.1 Synthese von Benzyliden-2-aminopyridin^[104]



In einem 500 ml Einhalskolben wurden 26.5 g (25.4 ml, 0.25 mol) Benzaldehyd und 23.55 g (0.25 mol) 2-Aminopyridin in 300 ml Xylol vorgelegt. Die Reaktionsmischung wurde 5 h am Wasserabscheider erhitzt. Das Lösemittel wurde anschließend am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand destilliert. Es wurde etwas Vorlauf verworfen und man erhielt eine hellgelbe Flüssigkeit.

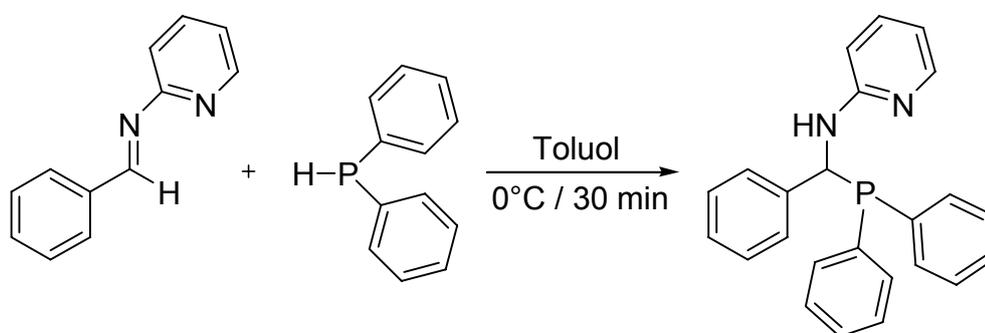
Ausbeute: 37.8 g (83%)

Sdp.: 114°C (0.5 mbar)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 6.91$ (1H, t, CH_{ar}); 7.12 (1H, d, CH_{ar}); 7.25 (3H, m, CH_{ar}); 7.48 (2H, t, CH_{ar}); 8.28 (1H, d, CH_{ar}); 8.96 (1H, s, CH_{Imin})

$^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3): $\delta = 119.49$ (C_{ar}); 121.53 (C_{ar}); 128.44 (C_{ar}); 129.17 (C_{ar}); 131.59 (C_{ar}); 135.78 ($\text{C}_{\text{ar/q}}$); 137.76 (C_{ar}); 148.52 (C_{ar}); 160.78 ($\text{C}_{\text{ar(Pyr)/q}}$); 162.49 (C_{Imin})

5.2.4.2 Synthese von N-pyridyl- α -phenylaminomethyldiphenylphosphin



In einem 100 ml Schlenkkolben (3x im ÖPV-Argonwechsel entgast und ausgeizt) wurden 2.7 ml (2.73 g, 0.015 mol) Benzyliden-2-aminopyridin in 20 ml Toluol abs. vorgelegt. Dann wurden bei 0°C 2.6 ml (3.03 g, 0.015 mol) Diphenylphosphin zugetropft. Die Lösung wurde noch 30 Minuten gerührt und man erhielt einen weißen Niederschlag. Das Lösemittel wurde abkanüliert und das Rohprodukt 2x in 50 ml heißem Toluol abs. umkristallisiert. Anschließend wurde das Lösemittel wiederum möglichst vollständig abkanüliert und der resultierende weiße Feststoff 12 Stunden an der Ölpumpe getrocknet.

Ausbeute: 4.79 g (87%)

Schmelzpunkt: 185°C

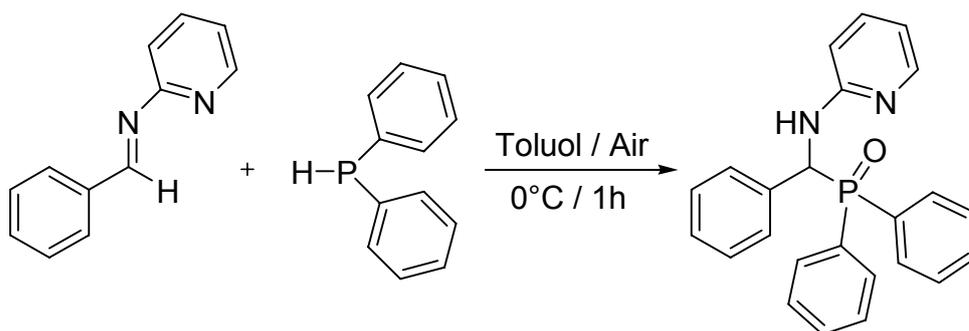
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 5.43$ (1H, dd, CH); 5.46 (1H, bs, NH); 6.23 (1H, d, $\text{CH}_{\text{ar/Pyr}}$); 6.47 (1H, t, $\text{CH}_{\text{ar/Pyr}}$); 7.06 (4H, m, CH_{ar}); 7.10 (1H, d, CH_{ar}); 7.14 (1H,

t, CH_{ar}); 7.16 (2H, d, CH_{ar}); 7.21 (2H, m, CH_{ar}); 7.25 (4H, m, CH_{ar}); 7.30 (1H, d, CH_{ar}); 7.32 (1H, d, CH_{ar}); 7.94 (1H, d, CH_{ar})

¹³C {¹H, ³¹P}-NMR (CDCl₃): δ = 54.92 (d, CH); 107.51 (C_{ar/Pyr}); 113.40 (C_{ar/Pyr}); 126.89 (C_{ar}); 127.52 (C_{ar}); 128.15 (C_{ar}); 128.56 (C_{ar}); 129.01 (C_{ar}); 129.28 (C_{ar}); 131.36 (C_{ar}); 131.46 (C_{ar}); 131.58 (C_{ar}); 133.38 (C_{ar}); 133.52 (C_{ar}); 133.62 (C_{ar}); 133.65 (C_{ar(Pyr)}); 133.76 (C_{ar(Pyr)}); 141.73 (C_{ar(Pyr)})

³¹P {¹H}-NMR (CDCl₃): δ = 5.1 (s)

5.2.4.3 Synthese von N-pyridyl-α-phenylaminomethyldiphenylphosphin-oxid



In einem 100 ml Schlenkcolben (3x im ÖPV-Argonwechsel entgast und ausgeizt) wurden 2.7 ml (2.73 g, 0.015 mol) Benzyliden-2-aminopyridin in 20 ml Toluol abs. vorgelegt. Dann wurden bei 0°C 2.6 ml (3.03 g, 0.015 mol) Diphenylphosphin zugetropft. Die Lösung wurde anschließend unter Kontakt mit Luftsauerstoff eine Stunde kräftig gerührt. Es bildete sich ein weißer Feststoff. Nach zweimaliger Umkristallisation aus heißem Toluol abs. erhielt man farblose Kristalle.

Ausbeute: 1.29 g (22%)

Schmelzpunkt: 216°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 5.48\text{-}5.57$ (2H, m, CH, NH); 6.31 (1H, d, $\text{CH}_{\text{ar/Pyr}}$); 6.58 (1H, t, $\text{CH}_{\text{ar/Pyr}}$); 7.16 (4H, m, CH_{ar}); 7.26-7.38 (9H, m, CH_{ar}); 7.50 (2H, m, CH_{ar}); 7.94-8.05 (2H, m, CH_{ar})

$^{13}\text{C} \{^1\text{H}, ^{31}\text{P}\}\text{-NMR}$ (DMSO-D_6): $\delta = 53.18$ (d, CH); 110.36 ($\text{C}_{\text{ar/Pyr}}$); 113.28 ($\text{C}_{\text{ar/Pyr}}$); 127.53 (C_{ar}); 128.05 (C_{ar}); 128.63 (C_{ar}); 128.78 (C_{ar}); 128.84 (C_{ar}); 128.99 (C_{ar}); 129.38 (d, C_{ar}); 131.25 (C_{ar}); 131.40 (C_{ar}); 131.53 (C_{ar}); 132.09 (d, C_{ar}); 137.15 (C_{ar}); 137.20 ($\text{C}_{\text{ar(Pyr)}}$); 147.44 ($\text{C}_{\text{ar(Pyr)}}$); 157.87 ($\text{C}_{\text{ar(Pyr)/q}}$)

$^{31}\text{P} \{^1\text{H}\}$ (CDCl_3): $\delta = 34$ (s)

IR (NaCl), $\tilde{\nu}$ in cm^{-1} :

1286 (P=O , s)

MS (EI), m/z:

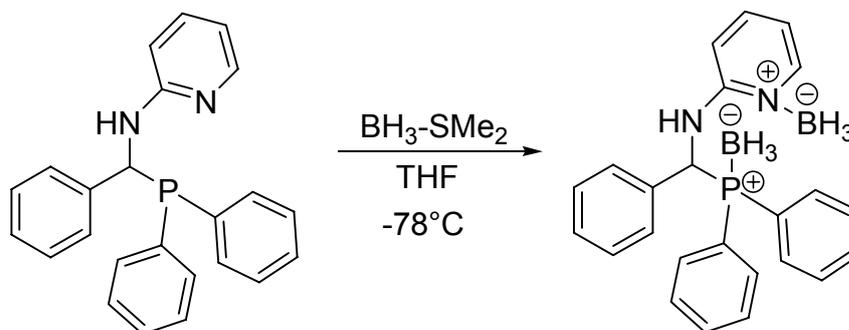
384 (M^+); 183 ($\text{M}^+ - \text{OPPH}_2$)

Elementaranalyse: ($\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{OP}$, $\text{M}=384.41$ g/mol)

ber.: C 74.99 % H 5.51 % N 7.29 %

gef.: C 74.74 % H 5.68 % N 6.77 %

5.2.4.4 Synthese von N-pyridyl- α -phenylaminomethyldiphenylphosphin-diboran



In einem 100 ml Schlenk-Kolben (3x im ÖPV-Argonwechsel entgast und ausgeizt) wurden 5.53 g (0.015 mol) N-pyridyl, α -phenylaminomethyl-diphenylphosphin gelöst in 20 ml THF abs. vorgelegt. Die Lösung wurde auf -40°C ($\text{CH}_3\text{CN} / \text{CO}_{2(\text{s})}$) gekühlt und 3.27 ml (0.034 mol) Borandimethylsulfid unter ständigem Rühren über 5 Minuten zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde anschließend auf RT erwärmt und rührte weitere 30 Minuten. Dann wurde das Lösemittel am RV entfernt und man erhielt gelblichen Feststoff. Nach der Umkristallisation aus Toluol erhielt man farblose Kristalle.

Ausbeute: 2.5 g (42%)

Schmelzpunkt: 168°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.64\text{-}1.05$ (3H, bm, P-BH₃); $1.82\text{-}2.14$ (3H, bm, N-BH₃); 4.41 (1H, bs, NH); 5.23 (1H, dd, CH); 6.27 (1H, d, CH_{ar/Pyr}); 6.39 (1H, t, CH_{ar/Pyr}); 6.84 (2H, d, CH_{ar}); 6.93 (4H, m, CH_{ar}); 7.16 (3H, m, CH_{ar}); 7.27 (2H, m, CH_{ar}); 7.36 (3H, t, CH_{ar}); 7.55 (2H, t, CH_{ar}); 7.97 (1H, d, CH_{ar})

$^{13}\text{C} \{^1\text{H}, ^{31}\text{P}\}\text{-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 55.10$ (d, CH); 108.25 (C_{ar/Pyr}); 112.93 (C_{ar/Pyr}); 128.21 (C_{ar}); 128.53 (C_{ar}); 128.55 (C_{ar}); 128.75 (C_{ar}); 128.89 (C_{ar}); 129.04 (C_{ar}); 129.17 (d, C_{ar}); 131.89 (C_{ar}); 132.28 (C_{ar}); 133.11 (C_{ar}); 133.22 (d, C_{ar}); 133.56, 133.67 (C_{ar(Pyr)}); 140.20 (C_{ar(Pyr)}); 146.81 (C_{ar(Pyr)q})

$^{31}\text{P} \{^1\text{H}\}$ (CDCl_3): $\delta = 29.4$ (s)

^{11}B (CDCl_3): $\delta = -17.0$ (s), -40.4 (s)

MS (EI), m/z:

382 (M⁺-BH₃); 183 (M⁺-BH₃, -BH₃PPh₂)

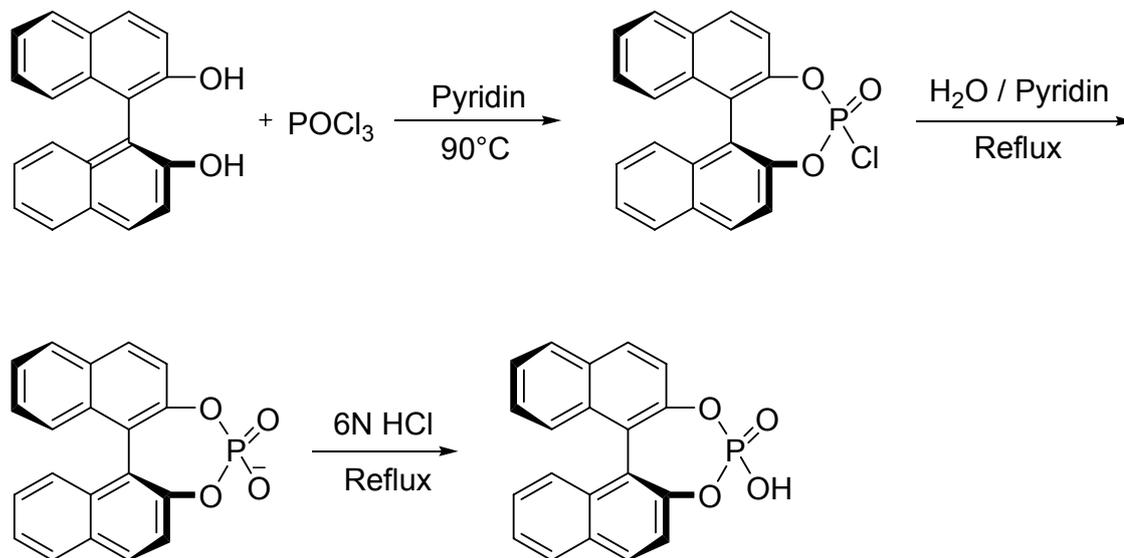
Elementaranalyse: (C₂₄H₂₇B₂N₂P, M=396.08 g/mol)

ber.: C 72.78 % H 6.87 % N 7.07 %

gef.: C 72.81 % H 6.92 % N 6.99 %

5.2.5 Racematspaltung von N-pyridyl, α -phenylaminomethyl-diphenylphosphin-oxid durch chirale Säuren

5.2.5.1 Synthese von (S)-(+)-1,1'-Binaphthalin-2,2'-diyl-phosphorsäure^[105]



In einem 100 ml Dreihalskolben (3x im ÖPV-Argonwechsel entgast und ausgeizt) mit Rückflusskühler wurden unter Rühren 5 g (17.5 mmol) (S)-(+)-1,1'-B-2-naphthol in 22.5 ml Pyridin°abs. vorgelegt. Zu dieser gerührten Suspension wurde tropfenweise 2.2 ml (24 mmol) frisch destilliertes Phosphorylchlorid zugetropft während die Temperatur auf über 70°C stieg. Zum vollständigen Lösen wurde auf 90°C erhitzt. Nachdem die Lösung auf 60°C abgekühlte, wurden 5 ml Wasser tropfenweise zugegeben. Die Lösung erwärmte sich durch die Zugabe auf über 100°C. Die Lösung wurde nun in einen Tropftrichter transferiert und der Kolben mit Pyridin 2x 5 ml Pyridin gespült. Die Pyridin-Phase wurde auch in den Tropftrichter überführt. Anschließend tropfte man unter starkem Rühren die Lösung in 50 ml 6N Salzsäure, worauf sich ein Niederschlag aus pyridin-solvatisierter (S)-(+)-1,1'-Binaphthalin-2,2'-diyl-phosphorsäure bildete. Das Rohprodukt wurde über einem Büchnertrichter abgesaugt und in einen 100 ml Rundkolben überführt. Der resultierende Feststoff wurde dann in 20 ml 6N Salzsäure gegeben und bis zum Sieden erhitzt und dann schnell abgekühlt. Nach der Umkristallisation aus Ethanol erhielt man einen farblosen Feststoff.

Ausbeute: 2.26 g (38%)

Schmelzpunkt: 288°C (Zersetzung)

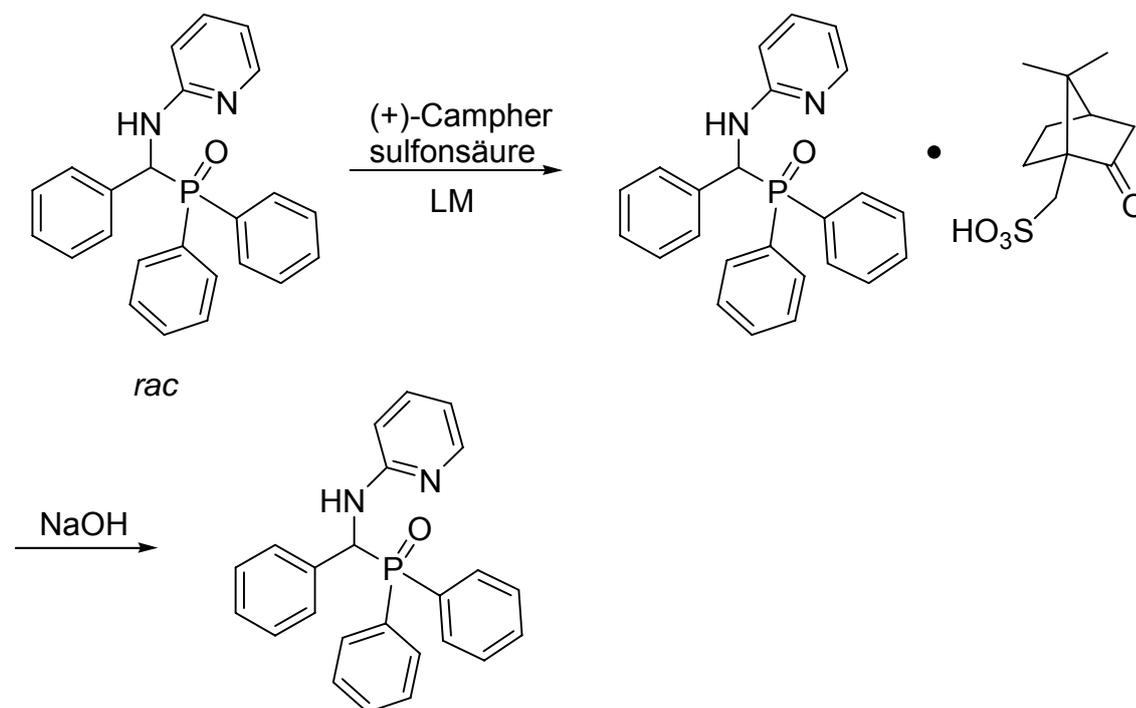
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6): $\delta = 4.85$ (1H, bs, OH); 7.23 (1H, d, CH); 7.35 (1H, t, CH); 7.51 (1H, t, CH); 7.58 (1H, d, CH); 8.08 (1H, d, CH); 8.17 (1H, d, CH)

$^{13}\text{C} \{^1\text{H}, ^{31}\text{P}\}$ -NMR (DMSO- D_6): $\delta = 115.69$ (C_{ar}); 121.11 (C_{ar}); 121.38 (C_{ar}); 125.53 (C_{ar}); 126.15 (C_{ar}); 126.89 (C_{ar}); 128.70 (C_{ar}); 131.04 (C_{ar}); 131.68 (C_{ar}); 147.68 (C_{ar});

$^{31}\text{P} \{^1\text{H}\}$ (DMSO- D_6): $\delta = 2.8$ (s)

Drehwert: $[\alpha]_{589}^{25} = +571$ (c=1, Methanol)

5.2.5.2 Versuchte Racematspaltung durch *D-(+)*-Campher-10-sulfonsäure



Ansatz 1:

In einem 250 ml Rundkolben wurden 339 mg (0.88 mmol) N-pyridyl- α -phenylaminomethyldiphenylphosphinoxid (1 eq.) und 102 mg (0.44 mmol) *D*-(+)-Campher-10-sulfonsäure (0.5 eq.) in 100 ml Et₂O teilweise gelöst und im Rückfluss erwärmt. Der ungelöste Teil wurde abfiltriert und die Lösung auf -78°C gekühlt. Der entstandene Feststoff wurde mit verdünnter NaOH-Lösung versetzt, 30 Minuten gerührt und anschließend die wässrige Lösung 3x mit Toluol extrahiert. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und man erhielt einen weißen Feststoff.

Ausbeute: 119 mg (35%)

t_R [min] = 72.4 / 80.0 (*rac*) (Chiralcel OD-H, Hexan / *i*-Propanol 95:5, $\lambda=250$ nm; Fluss: 0.15 ml/min).

Ansatz 2:

In einem 250 ml Rundkolben wurden 500 mg (1.30 mmol) N-pyridyl- α -phenylaminomethyldiphenylphosphinoxid (1 eq.) und 152 mg (0.65 mmol) *D*-(+)-Campher-10-sulfonsäure (0.5 eq.) in 100 ml Et₂O / 3 ml MeOH gelöst, im Rückfluss bis zum vollständigen lösen erwärmt und anschließend auf -78°C gekühlt. Der entstandene Feststoff wurde mit verdünnter NaOH-Lösung versetzt, 30 Minuten gerührt und anschließend die wässrige Lösung 3x mit Toluol extrahiert. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und man erhielt einen weißen Feststoff.

Ausbeute: 136 mg (27%)

t_R [min] = 71.8 / 79.7 (*rac*) (Chiralcel OD-H, Hexan / *i*-Propanol 95:5, $\lambda=250$ nm; Fluss: 0.15 ml/min).

Ansatz 3:

In einem 100 ml Rundkolben wurden 500 mg (1.30 mmol) N-pyridyl- α -phenylaminomethyldiphenylphosphinoxid (1 eq.) und 152 mg (0.65 mmol) *D*-(+)-Campher-10-sulfonsäure (0.5 eq.) in 40 ml MeOH gelöst und auf -78°C abgekühlt. Der entstandene Feststoff wurde mit verdünnter NaOH-Lösung versetzt, 30 Minuten gerührt und anschließend die wässrige Lösung 3x mit Toluol extrahiert. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und man erhielt einen weißen Feststoff.

Ausbeute: 44 mg (9%)

t_R [min] = 72.7 / 80.8 (*rac*) (Chiralcel OD-H, Hexan / *i*-Propanol 95:5, λ =250 nm; Fluss: 0.15 ml/min).

Ansatz 4:

In einem 100 ml Rundkolben wurden 400 mg (0.10 mmol) N-pyridyl- α -phenylaminomethyldiphenylphosphinoxid (1 eq.) und 120 mg (0.05 mmol) *D*-(+)-Campher-10-sulfonsäure (0.5 eq.) in 50 ml Toluol gegeben, bis zum vollständigen Lösen im Rückfluss erwärmt und anschließend auf -20°C abgekühlt. Der entstandene Feststoff wurde mit verdünnter NaOH-Lösung versetzt, 30 Minuten gerührt und anschließend die wässrige Lösung 3x mit Toluol extrahiert. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und man erhielt einen weißen Feststoff.

Ausbeute: 80 mg (20%)

t_R [min] = 71.2 / 80.1 (*rac*) (Chiralcel OD-H, Hexan / *i*-Propanol 95:5, λ =250 nm; Fluss: 0.15 ml/min).

Ansatz 5:

In einem 100 ml Rundkolben wurden 100 mg (0.26 mmol) N-pyridyl- α -phenylaminomethyldiphenylphosphinoxid (1 eq.) und 30 mg (0.13 mmol) *D*-(+)-Campher-10-sulfonsäure (0.5 eq.) in 23 ml EtAc gegeben, bis zum vollständigen Lösen im Rückfluss erwärmt und anschließend auf -20°C abgekühlt. Der entstandene Feststoff wurde mit verdünnter NaOH-Lösung versetzt, 30 Minuten gerührt und anschließend die wässrige Lösung 3x mit Toluol extrahiert. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und man erhielt einen weißen Feststoff.

Ausbeute: 34 mg (34%)

t_R [min] = 72.0 / 80.3 (*rac*) (Chiralcel OD-H, Hexan / *i*-Propanol 95:5, $\lambda=250$ nm; Fluss: 0.15 ml/min).

Ansatz 6:

In einem 100 ml Rundkolben wurden 400 mg (0.10 mmol) N-pyridyl- α -phenylaminomethyldiphenylphosphinoxid (1 eq.) und 240 mg (0.10 mmol) *D*-(+)-Campher-10-sulfonsäure (1 eq.) in 50 ml Toluol gegeben, bis zum vollständigen Lösen im Rückfluss erwärmt und anschließend auf -20°C abgekühlt. Der entstandene Feststoff wurde mit verdünnter NaOH-Lösung versetzt, 30 Minuten gerührt und anschließend die wässrige Lösung 3x mit Toluol extrahiert. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und man erhielt einen weißen Feststoff.

Ausbeute: 109 mg (27%)

t_R [min] = 72.4 / 80.7 (*rac*) (Chiralcel OD-H, Hexan / *i*-Propanol 95:5, $\lambda=250$ nm; Fluss: 0.15 ml/min).

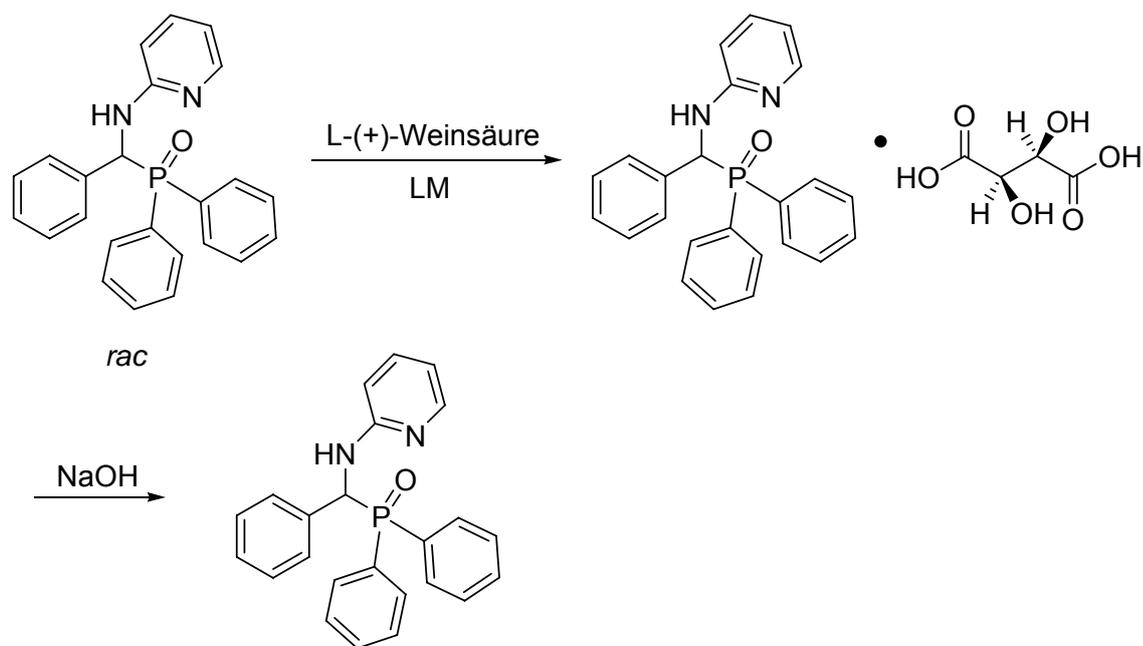
Ansatz 7:

In einem 100 ml Rundkolben wurden 400 mg (0.10 mmol) N-pyridyl- α -phenylaminomethyldiphenylphosphinoxid (1 eq.) und 240 mg (0.10 mmol) D-(+)-Campher-10-sulfonsäure (1 eq.) in 4 ml Toluol / 4 ml MeOH gegeben, bis zum vollständigen Lösen im Rückfluss erwärmt und anschließend auf -20°C abgekühlt. Der entstandene Feststoff wurde mit verdünnter NaOH-Lösung versetzt, 30 Minuten gerührt und anschließend die wässrige Lösung 3x mit Toluol extrahiert. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und man erhielt einen weißen Feststoff.

Ausbeute: 64 mg (16%)

t_{R} [min] = 71.4 / 79.3 (*rac*) (Chiralcel OD-H, Hexan / *i*-Propanol 95:5, $\lambda=250$ nm; Fluss: 0.15 ml/min).

5.2.5.3 Versuchte Racematspaltung durch L-(+)-Weinsäure



Ansatz 1:

In einem 100 ml Rundkolben wurden 100 mg (0.26 mmol) N-pyridyl- α -phenylaminomethyldiphenylphosphinoxid (1 eq.) und 20 mg (0.13 mmol) L-(+)-Weinsäure (0.5 eq.) in 23 ml EtAc gegeben, bis zum vollständigen Lösen im Rückfluss erwärmt und anschließend auf -20°C abgekühlt. Der entstandene Feststoff wurde mit verdünnter NaOH-Lösung versetzt, 30 Minuten gerührt und anschließend die wässrige Lösung 3x mit Toluol extrahiert. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und man erhielt einen weißen Feststoff.

Ausbeute: 31 mg (31%)

t_R [min] = 72.0 / 79.9 (*rac*) (Chiralcel OD-H, Hexan / *i*-Propanol 95:5, $\lambda=250$ nm; Fluss: 0.15 ml/min).

Ansatz 2:

In einem 100 ml Rundkolben wurden 100 mg (0.26 mmol) N-pyridyl- α -phenylaminomethyldiphenylphosphinoxid (1 eq.) und 40 mg (0.26 mmol) L-(+)-Weinsäure (1 eq.) in 23 ml EtAc gegeben, bis zum vollständigen Lösen im Rückfluss erwärmt und anschließend auf -20°C abgekühlt. Der entstandene Feststoff wurde mit verdünnter NaOH-Lösung versetzt, 30 Minuten gerührt und anschließend die wässrige Lösung 3x mit Toluol extrahiert. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und man erhielt einen weißen Feststoff.

Ausbeute: 29 mg (29%)

t_R [min] = 72.2 / 79.5 (*rac*) (Chiralcel OD-H, Hexan / *i*-Propanol 95:5, $\lambda=250$ nm; Fluss: 0.15 ml/min).

Ansatz 3:

In einem 100 ml Rundkolben wurden 100 mg (0.26 mmol) N-pyridyl- α -phenylaminomethyldiphenylphosphinoxid (1 eq.) und 40 mg (0.26 mmol) L-(+)-Weinsäure (1 eq.) in 50 ml Toluol gegeben, bis zum vollständigen Lösen im Rückfluss erwärmt und anschließend auf -20°C abgekühlt. Der entstandene Feststoff wurde mit verdünnter NaOH-Lösung versetzt, 30 Minuten gerührt und anschließend die wässrige Lösung 3x mit Toluol extrahiert. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und man erhielt einen weißen Feststoff.

Ausbeute: 13 mg (13%)

t_R [min] = 72.4 / 80.3 (*rac*) (Chiralcel OD-H, Hexan / *i*-Propanol 95:5, λ =250 nm; Fluss: 0.15 ml/min).

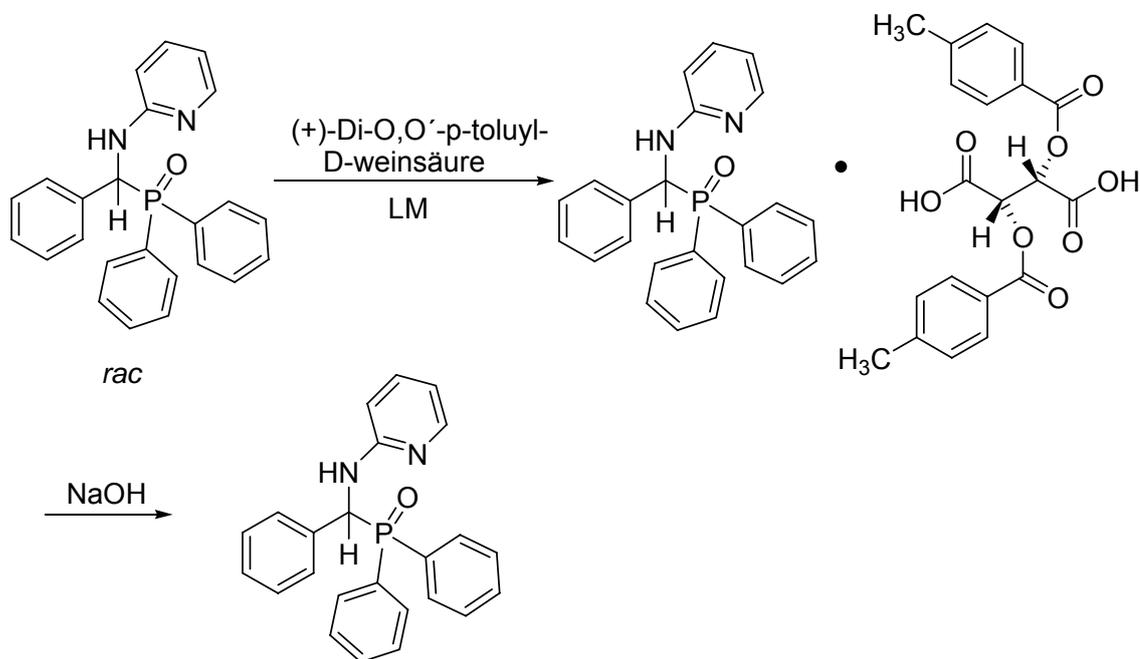
Ansatz 4:

In einem 100 ml Rundkolben wurden 200 mg (0.52 mmol) N-pyridyl- α -phenylaminomethyldiphenylphosphinoxid (1 eq.) und 83 mg (0.52 mmol) L-(+)-Weinsäure (1 eq.) in 3 ml Toluol / 3 ml MeOH gegeben, bis zum vollständigen Lösen im Rückfluss erwärmt und anschließend auf -20°C abgekühlt. Der entstandene Feststoff wurde mit verdünnter NaOH-Lösung versetzt, 30 Minuten gerührt und anschließend die wässrige Lösung 3x mit Toluol extrahiert. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und man erhielt einen weißen Feststoff.

Ausbeute: 30 mg (30%)

t_R [min] = 71.8 / 79.6 (*rac*) (Chiralcel OD-H, Hexan / *i*-Propanol 95:5, λ =250 nm; Fluss: 0.15 ml/min).

5.2.5.4 Racematspaltung durch (+)-Di-O-O'-p-toluyyl-D-Weinsäure



Ansatz 1:

In einem 100 ml Rundkolben wurden 400 mg (0.10 mmol) N-pyridyl- α -phenylaminomethyl-diphenylphosphinoxid (1 eq.) und 386 mg (0.10 mmol) (+)-Di-O-O'-p-toluyyl-D-Weinsäure (1 eq.) in 20 ml CH₃CN / 4 ml MeOH gelöst und auf $\frac{1}{2}$ des Anfangsvolumens eingengt. Der entstandene Feststoff wurde mit verdünnter NaOH-Lösung versetzt, 30 Minuten gerührt und anschließend die wässrige Lösung 3x mit Toluol extrahiert. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und man erhielt einen weißen Feststoff.

Ausbeute: 178 mg (45%)

t_R [min] = 72.8 / 82.0 (*rac*) (Chiralcel OD-H, Hexan / *i*-Propanol 95:5, $\lambda=250$ nm; Fluss: 0.15 ml/min).

Ansatz 2:

In einem 250 ml Rundkolben wurden 800 mg (0.20 mmol) N-pyridyl- α -phenylaminomethyldiphenylphosphinoxid (1 eq.) und 386 mg (0.10 mmol) (+)-Di-O-O'-*p*-toluyl-*D*-Weinsäure (0.5 eq.) in 100 ml Toluol gelöst und anschließend auf -20°C abgekühlt. Der entstandene Feststoff wurde mit verdünnter NaOH-Lösung versetzt, 30 Minuten gerührt und anschließend die wässrige Lösung 3x mit Toluol extrahiert. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und man erhielt einen weißen Feststoff.

Ausbeute: 312 mg (39%)

t_R [min] = 71.6 / 81.4 (2%ee) (Chiralcel OD-H, Hexan / *i*-Propanol 95:5, λ =250 nm; Fluss: 0.15 ml/min).

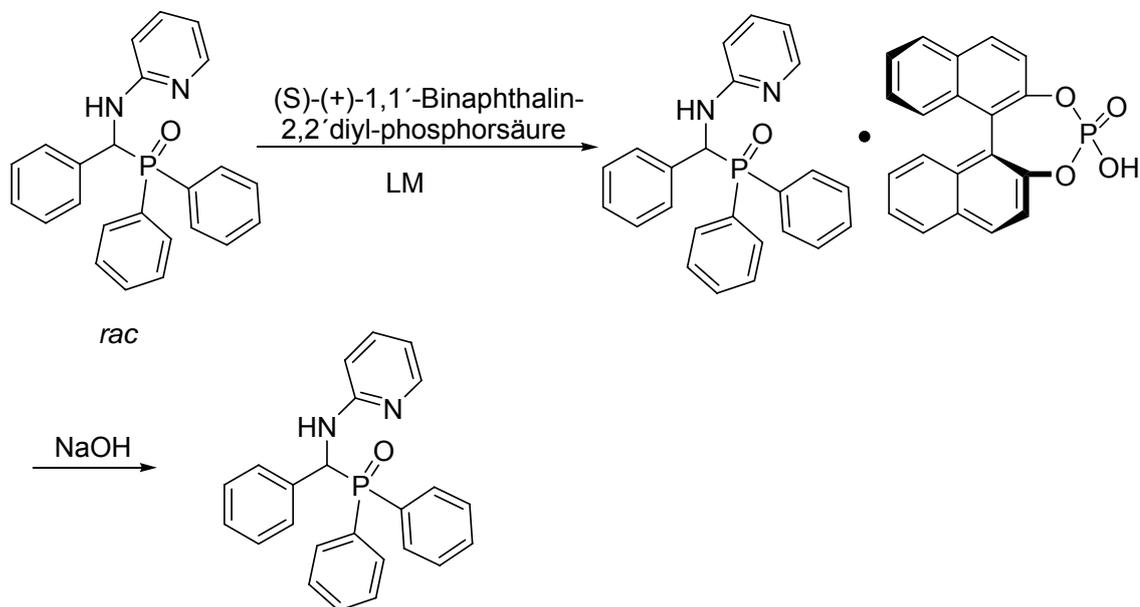
Ansatz 3:

In einem 100 ml Rundkolben wurden 400 mg (0.10 mmol) N-pyridyl- α -phenylaminomethyldiphenylphosphinoxid (1 eq.) und 386 mg (0.10 mmol) (+)-Di-O-O'-*p*-toluyl-*D*-Weinsäure (1 eq.) in 50 ml Toluol gegeben, bis zum vollständigen Lösen im Rückfluss erwärmt und anschließend auf -20°C abgekühlt. Der entstandene Feststoff wurde mit verdünnter NaOH-Lösung versetzt, 30 Minuten gerührt und anschließend die wässrige Lösung 3x mit Toluol extrahiert. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und man erhielt einen weißen Feststoff.

Ausbeute: 144 mg (36%)

t_R [min] = 70.4 / 80.5 (5%ee) (Chiralcel OD-H, Hexan / *i*-Propanol 95:5, λ =250 nm; Fluss: 0.15 ml/min).

5.2.5.5 Racematspaltung durch (S)-(+)-1,1'-Binaphthalin-2,2'-diyl-phosphorsäure



Ansatz 1:

In einem 50 ml Rundkolben wurden 200 mg (0.52 mmol) N-pyridyl- α -phenylaminomethyldiphenylphosphinoxid (1 eq.) und 175 mg (0.52 mmol) (S)-(+)-1,1'-Binaphthalin-2,2'-diyl-phosphorsäure (1 eq.) in 25 ml MeOH gegeben, bis zum vollständigen Lösen im Rückfluss erwärmt, anschließend auf $\frac{1}{2}$ des Anfangsvolumen eingengt und auf -20°C abgekühlt. Der entstandene Feststoff wurde mit verdünnter NaOH-Lösung versetzt, 30 Minuten gerührt und anschließend die wässrige Lösung 3x mit Toluol extrahiert. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und man erhielt einen weißen Feststoff.

Ausbeute: 88 mg (44%)

t_{R} [min] = 72.1 / 81.1 (*rac*) (Chiralcel OD-H, Hexan / *i*-Propanol 95:5, $\lambda=250$ nm; Fluss: 0.15 ml/min).

Ansatz 2:

In einem 100 ml Rundkolben wurden 200 mg (0.52 mmol) N-pyridyl- α -phenylaminomethyldiphenylphosphinoxid (1 eq.) und 175 mg (0.52 mmol) (S)-(+)-1,1'-Binaphthalin-2,2'-diyl-phosphorsäure (1 eq.) in 100 ml Toluol / 10 ml MeOH gegeben, bis zum vollständigen Lösen im Rückfluss erwärmt und auf -20°C abgekühlt. Der entstandene Feststoff wurde mit verdünnter NaOH-Lösung versetzt, 30 Minuten gerührt und anschließend die wässrige Lösung 3x mit Toluol extrahiert. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und man erhielt einen weißen Feststoff.

Ausbeute: 63 mg (32%)

t_R [min] = 72.0 / 81.4 (6%ee) (Chiralcel OD-H, Hexan / *i*-Propanol 95:5, λ =250 nm; Fluss: 0.15 ml/min).

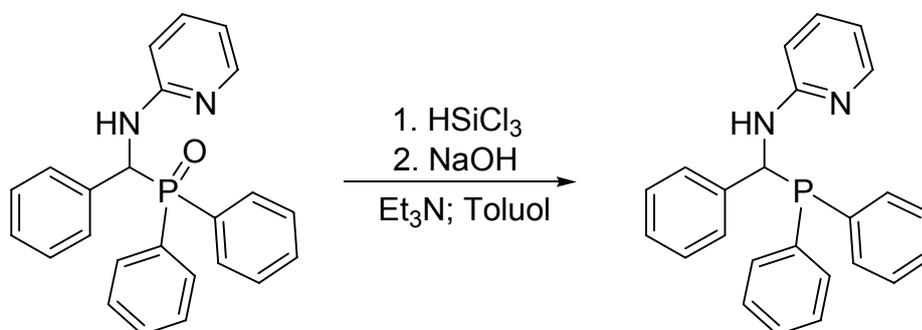
Ansatz 3:

In einem 100 ml Rundkolben wurden 200 mg (0.52 mmol) N-pyridyl- α -phenylaminomethyldiphenylphosphinoxid (1 eq.) und 175 mg (0.52 mmol) (S)-(+)-1,1'-Binaphthalin-2,2'-diyl-phosphorsäure (1 eq.) in 80 ml Toluol / 3 ml MeOH gegeben, bis zum vollständigen Lösen im Rückfluss erwärmt und anschließend auf -20°C abgekühlt. Der entstandene Feststoff wurde mit verdünnter NaOH-Lösung versetzt, 30 Minuten gerührt und anschließend die wässrige Lösung 3x mit Toluol extrahiert. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und man erhielt einen weißen Feststoff.

Ausbeute: 66 mg (33%)

t_R [min] = 72.7 / 81.7 (6%ee) (Chiralcel OD-H, Hexan / *i*-Propanol 95:5, λ =250 nm; Fluss: 0.15 ml/min).

5.2.5.6 Reduktion von N-pyridyl- α -phenylaminomethyldiphenylphosphin-oxid



In einem 100 ml Schlenk-Kolben (3x im ÖPV-Argonwechsel entgast und ausgeizt) wurde eine Mischung aus 0.52 ml (0.7 g / 5.2 mmol) Trichlorsilan, 5.5 ml (5.5 mmol) Triethylamin (trocken) und 15 ml Toluol abs. vorgelegt. Dann tropfte man innerhalb von 10 Minuten 1 g (2.6 mmol) N-pyridyl- α -phenylaminomethyldiphenylphosphinoxid gelöst in 50 ml Toluol abs. zu. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch im Rückfluss für 2 Stunden erhitzt. Dann wurde mit Eis auf 0°C abgekühlt und 15 ml 30%-NaOH (entgast) unter Rühren langsam zutropft. Nach weiteren 3 Stunden waren die unlöslichen Bestandteile in Lösung gegangen. Nun wurde die organische Phase separiert und die wässrige 3x mit 10 ml Diethylether abs. extrahiert. Die kombinierte organische Phase wurde dann über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Das Lösemittel wurde am Argon gefluteten Rotationsverdampfer entfernt und der weiße Feststoff im ÖPV getrocknet.

Ausbeute: 0.47g (49%)

Schmelzpunkt: 185°C

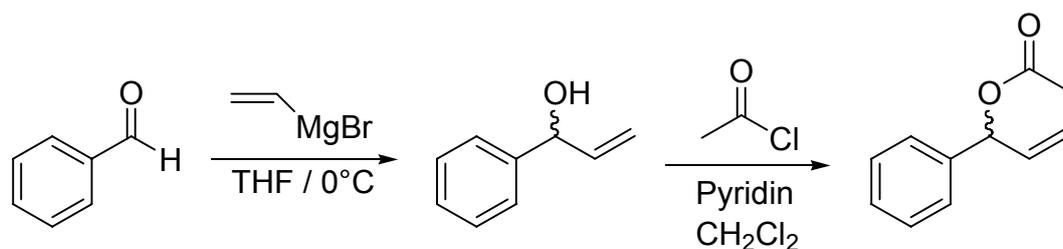
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5.43 (1H, dd, CH); 5.46 (1H, bs, NH); 6.23 (1H, d, CH_{ar}/Pyr); 6.47 (1H, t, CH_{ar}/Pyr); 7.06 (4H, m, CH_{ar}); 7.10 (1H, d, CH_{ar}); 7.14 (1H, t, CH_{ar}); 7.16 (2H, d, CH_{ar}); 7.21 (2H, m, CH_{ar}); 7.25 (4H, m, CH_{ar}); 7.30 (1H, d, CH_{ar}); 7.32 (1H, d, CH_{ar}); 7.94 (1H, d, CH_{ar})

^{13}C $\{^1\text{H}, ^{31}\text{P}\}$ -NMR (CDCl_3): $\delta = 54.92$ (d, CH); 107.51 ($\text{C}_{\text{ar/Pyr}}$); 113.40 ($\text{C}_{\text{ar/Pyr}}$); 126.89 (C_{ar}); 127.52 (C_{ar}); 128.15 (C_{ar}); 128.56 (C_{ar}); 129.01 (C_{ar}); 129.28 (C_{ar}); 131.36 (C_{ar}); 131.46 (C_{ar}); 131.58 (C_{ar}); 133.38 (C_{ar}); 133.52 (C_{ar}); 133.62 (C_{ar}); 133.65 ($\text{C}_{\text{ar(Pyr)}}$); 133.76 ($\text{C}_{\text{ar(Pyr)}}$); 141.73 ($\text{C}_{\text{ar(Pyr)}}$)

^{31}P $\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3): $\delta = 5.1$ (92%, P, s); 33.9 (8%, P=O, s)

5.2.6 Palladium-katalysierte allylische Substitution

5.2.6.1 Synthese von 1-Phenylallylacetat



1-Phenylallylalkohol:

In einem 100 ml Schlenk-Kolben (3x im ÖPV-Argonwechsel entgast und ausgeizt) wurden 4.04 ml (4.22 g / 0.04 mol) Benzaldehyd in 25 ml THF[°]abs. vorgelegt. Bei 0°C wurde dann tropfenweise 57.14 ml (0.04 mol) Vinylmagnesiumbromid-Lösung. in THF (0.7 M) zugegeben. Nach weiteren 2 Stunden wurde die Lösung auf RT erwärmt und mit 50 ml Diethylether verdünnt. Nach der Zugabe von 100 ml gesättigter NH_4Cl -Lösung wurde die organische Phase mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet.

Ausbeute: 3.09 g (58%)

^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 4.51$ (1H, bs, OH); 5.06-5.09 (2H, m, CHCH_2); 5.22 (1H, d, CHOH); 5.87-5.99 (1H, m, CHCH_2); 7.18-7.33 (5H, m, CH_{ar})

^{13}C $\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3): $\delta = 65.02$ (CHCH_2); 75.17 (CHOH); 114.97 (CHCH_2); 126.25 (C_{ar}); 127.59 (C_{ar}); 128.42 (C_{ar}); 140.14 ($\text{C}_{\text{ar/q}}$)

IR (NaCl), $\tilde{\nu}$ in cm^{-1} :

3366 (OH, br)

1-Phenylallylacetat:

In einem 50 ml Einhalskolben wurden 3.09 g (0.023 mol) 1-Phenylallylalkohol in 5 ml Pyridin abs. gelöst. Die Lösung wurde auf -20°C (Eis/NaCl) gekühlt und langsam 3.6 ml (0.05 mol) Acetylchlorid (gel. in 15 ml CH_2Cl_2 abs.) zugetropft. Die Lösung wurde langsam über 30 Minuten auf RT erwärmt und 1 Stunde weiter gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann in 20 ml eisgekühlte 3%-Schwefelsäure gegeben und weitere 30 Minuten gerührt. Anschließend wurde das Lösemittel entfernt und der Rückstand in Diethylether gelöst. Die organische Phase wurde mit 5%-Natriumcarbonat-Lösung gewaschen und dann über Na_2SO_4 getrocknet. Das Rohprodukt wurde zur weiteren Reinigung im ÖPV destilliert. Man erhielt ein gelbe klare Flüssigkeit.

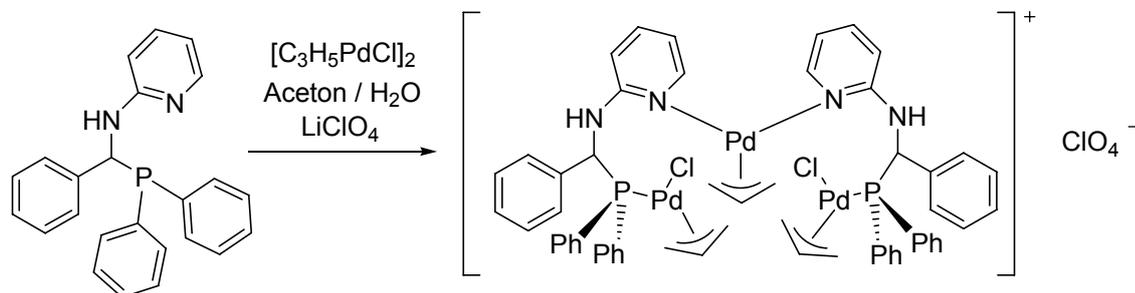
Ausbeute: 2.4 g (59%)

Siedepunkt: 27°C (0.8 mbar)

^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 1.98$ (3H, s, CH_3); 5.12 - 5.523 (2H, m, CHCH_2); 5.86 - 5.97 (1H, d, CHOAc); 6.19 (1H, m, CHCH_2); 7.17 - 7.27 (5H, m, CH_{ar})

^{13}C $\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3): $\delta = 20.86$ (CH_3); 75.88 (CHOAc); 116.57 (CHCH_2); 126.89 (C_{ar}); 127.89 (C_{ar}); 128.27 (C_{ar}); 136.10 (CHCH_2); 138.68 ($\text{C}_{\text{ar/q}}$); 169.53 (OAc)

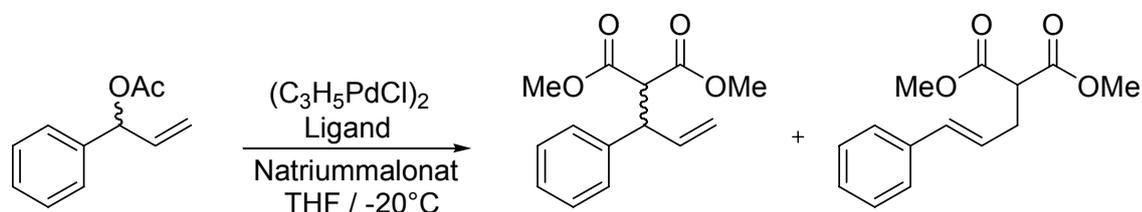
5.2.6.2 Synthese des N-pyridyl- α -phenylaminomethyldiphenylphosphin-Pd- η^3 -Allylkomplexes



In einem Schlenkrohr (3x im ÖPV-Argonwechsel entgast und ausgeizt) wurden 36.8 mg (0.1 mmol) N-pyridyl, α -phenylaminomethyldiphenylphosphin und 18.3 mg $[\text{C}_3\text{H}_5\text{PdCl}]_2$ in 1 ml Aceton abs. gelöst und 1 Stunde bei RT gerührt. Anschließend wurden 80.3 mg (0.5 mmol) Lithiumperchlorat in 1 ml Aceton zu der Lösung gegeben. Nachdem weiteren 30 Minuten Rühren wurden 4 ml Wasser zugesetzt. Die Lösung wird abkanüliert und der Rückstand im ÖPV getrocknet. Der gelb-orangene Feststoff wurde anschließend aus Diethylether/Aceton (1:1) umkristallisiert.

Röntgen-Einkristallstrukturaufklärung in Kapitel 6 (Anhang)

5.2.6.3 Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV2): Pd-katalysierte allylische Substitution



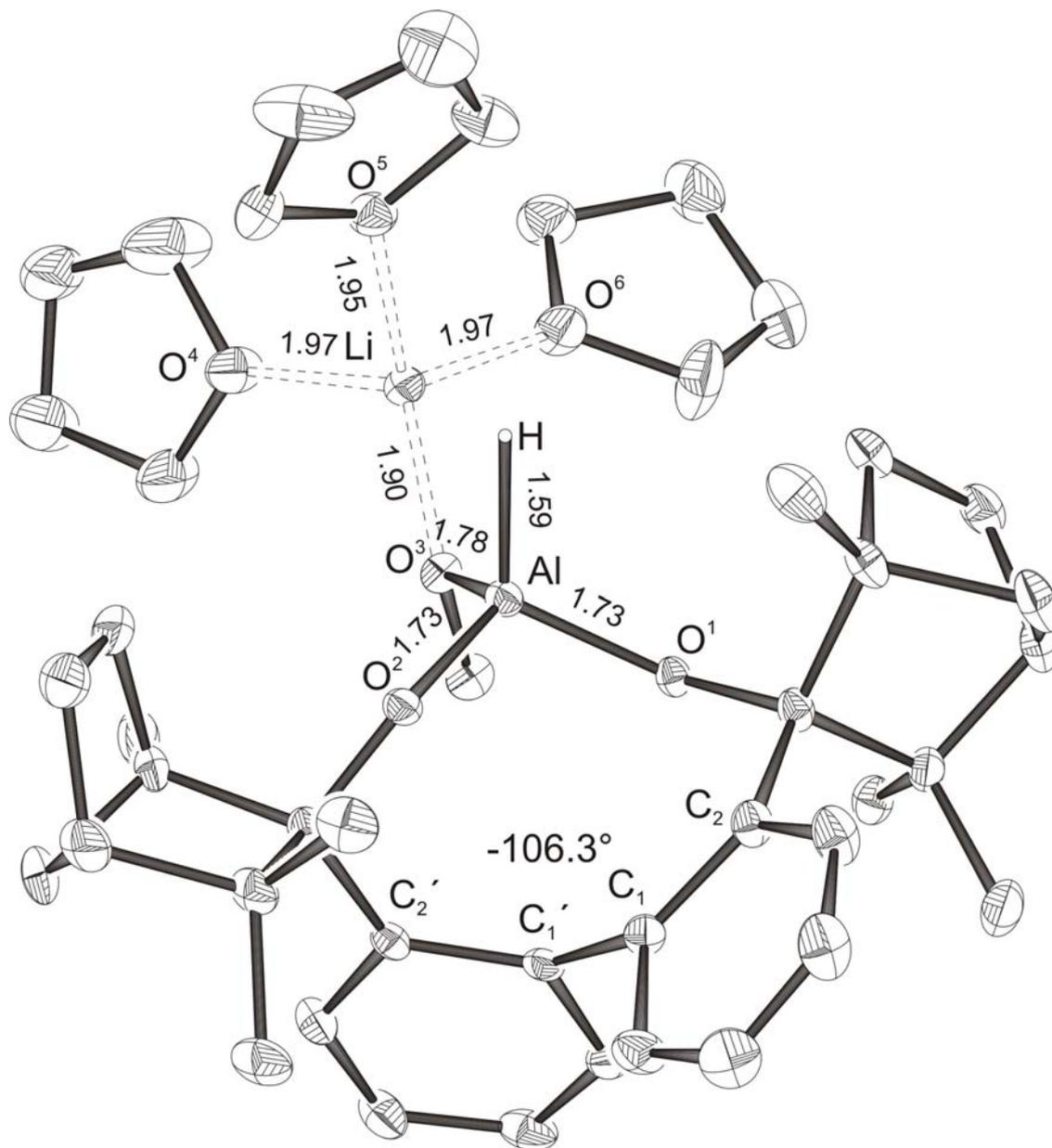
In einem Schlenk-Rohr (3x im ÖPV-Argonwechsel entgast und ausgeizt) wurden 4.2 mg (0.011 mmol) $[\text{C}_3\text{H}_5\text{PdCl}]_2$ und 0.022 mmol Ligand in 1 ml THF abs. gelöst. Die gelbe Lösung wurde für 30 Minuten gerührt. Anschließend wurden 200 mg (1.14 mmol) 1-Phenylallylacetat zugegeben und die Lösung auf

-20°C gekühlt. In einem weiteren Schlenk-Rohr wurden 36 mg (1.5 mmol) Natriumhydrid in 1 ml THF gegeben. Zu der entstandenen Suspension wurden bei 0°C 264 mg (2 mmol) Malonsäuredimethylester (getrocknet über Molsieb) zugetropft. Nun wurde die Lösung auf -20°C gekühlt und per Kanüle zu der Katalyse-Lösung gegeben. Die Reaktionsdauer betrug 72 Stunden. Anschließend wurde die Katalyse-Lösung mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert. Nach Filtration über Kieselgel erfolgte die Detektion des Enantiomerenüberschusses und der Regioselektivität per chiraler HPLC (Chiralcel OD-H, Hexan / *i*-Propanol 95:5, $\lambda=250$ nm, 1 ml/min) $t_R=21.1$ min (*R*), 23.3 min (*S*), 43.4 min (linear).

6 Anhang

6.1 Röntgenstrukturanalysen

6.1.1 Molekülstruktur von (*M*)-BIFAL-H (O-Me)



Einkristallröntgenstruktur von (*M*)-BIFAL-H (O-Me)

Tabelle: Kristalldaten und Strukturverfeinerung für (M)-BIFAL-H (O-Me)

Summenformel	C ₄₅ H ₆₈ AlLiO ₆
Molmasse	738.91
Temperatur	293 (2) K
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallsystem	orthorhombisch
Raumgruppe	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Z	4
Gitterkonstanten	a = 9.9449 (8) Å α = 90°
	b = 19.3894 (14) Å β = 90°
	c = 22.4831 (15) Å γ = 90°
Zellvolumen	4335.3 (6) Å ³
Dichte (berechnet)	1.132 mg/m ³
Absorptionskoeffizient μ	0.091 mm ⁻¹
Kristallgröße	.3 x .3 x .3 mm
Gemessener Theta-Bereich	1.39 bis 27.00°
Indexgrenzen	-12<=h<=12, -24<=k<=24, -28<=l<=28
Gemessene Reflexe	24407
Unabhängige Reflexe	9202 [R(int) = 0.0817]
Beobachtete Reflexe	3695
Absorptionskorrektur	-
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F ²
Daten/Restraints/Parameter	9202 / 0 / 577
Goodness-of-fit an F ²	0.895
R-Werte [I>2σ(I)]	R ₁ = 0.0549, wR ₂ = 0.1097
Flack-Parameter	0.0 (2)
Max/min RED	0.192 und -0.229 Å ⁻³

Anhang

Tabelle: Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) für (M)-BIFAL-H (O-Me)

	x	y	z	U(eq)
Al(1)	9674(1)	9996(1)	9558(1)	50(1)
O(1)	10818(2)	9362(1)	9368(1)	50(1)
O(2)	9550(2)	10592(1)	8989(1)	55(1)
O(4)	10303(3)	10263(1)	10261(1)	58(1)
C(5)	10240(4)	11200(2)	8832(2)	59(1)
C(6)	11758(4)	11017(2)	8820(2)	54(1)
C(7)	10955(4)	9219(2)	8320(2)	64(1)
C(8)	10896(4)	8860(2)	8928(2)	58(1)
C(9)	12257(4)	10372(2)	8633(2)	54(1)
C(11)	9764(5)	11812(2)	9266(2)	77(1)
C(12)	9712(5)	8324(2)	9010(2)	76(1)
C(13)	12199(4)	8374(2)	9039(2)	67(1)
C(15)	13645(4)	10240(3)	8694(2)	69(1)
C(16)	9851(8)	12450(3)	8861(3)	105(2)
C(17)	9693(5)	11491(2)	8197(2)	76(1)
C(18)	10527(6)	8861(3)	7809(2)	93(2)
C(19)	14518(6)	10724(3)	8924(2)	89(2)
C(20)	10386(8)	7630(2)	8801(3)	107(2)
C(21)	9619(7)	8148(3)	9676(3)	85(2)
C(22)	11712(4)	10308(2)	10371(2)	74(1)
C(23)	11823(5)	10046(3)	7618(2)	86(1)
C(24)	11571(6)	7683(2)	9227(2)	84(1)
C(25)	11592(4)	9861(2)	8215(2)	57(1)
C(26)	8244(7)	11755(4)	9325(4)	111(2)
C(27)	12701(5)	11491(3)	9021(2)	74(1)
C(28)	14070(6)	11355(3)	9079(2)	89(1)
C(29)	10876(6)	7729(3)	9826(3)	89(2)
C(30)	13054(5)	8244(2)	8482(2)	103(2)
C(31)	10830(5)	11709(2)	7769(2)	102(2)
C(32)	13127(4)	8666(2)	9508(2)	75(1)
C(33)	8792(5)	10961(3)	7877(2)	101(2)
C(34)	8930(7)	12160(3)	8394(3)	106(2)
C(35)	10385(6)	11865(2)	9883(2)	109(2)
C(36)	10705(7)	9068(3)	7237(2)	105(2)
C(38)	7674(7)	12004(4)	8739(4)	125(2)
C(42)	8323(5)	8527(2)	8765(2)	107(2)
C(45)	11399(8)	9646(4)	7141(3)	119(2)
O(14)	9339(4)	10921(2)	11530(2)	114(1)
C(41)	10309(7)	11405(3)	11570(3)	159(3)
C(46)	8482(10)	11046(5)	12011(4)	285(7)
C(49)	9936(9)	11903(4)	11996(4)	202(4)
C(50)	8785(8)	11628(4)	12293(4)	182(3)
O(10)	9936(3)	9371(2)	11430(1)	102(1)
C(39)	9637(6)	9271(3)	12042(2)	122(2)
C(48)	10077(8)	8547(3)	12182(3)	154(3)
C(54)	10951(8)	8351(3)	11679(4)	150(3)
C(56)	10671(9)	8812(3)	11226(3)	172(3)
O(3)	7300(3)	10017(2)	10967(1)	83(1)
C(43)	6652(6)	9364(3)	10929(3)	128(2)
C(47)	5266(7)	10141(5)	10485(3)	192(4)
C(40)	6447(6)	10505(3)	10682(3)	125(2)
C(61)	5368(9)	9453(5)	10687(5)	199(4)
Li(62)	9248(6)	10152(3)	10961(3)	63(2)

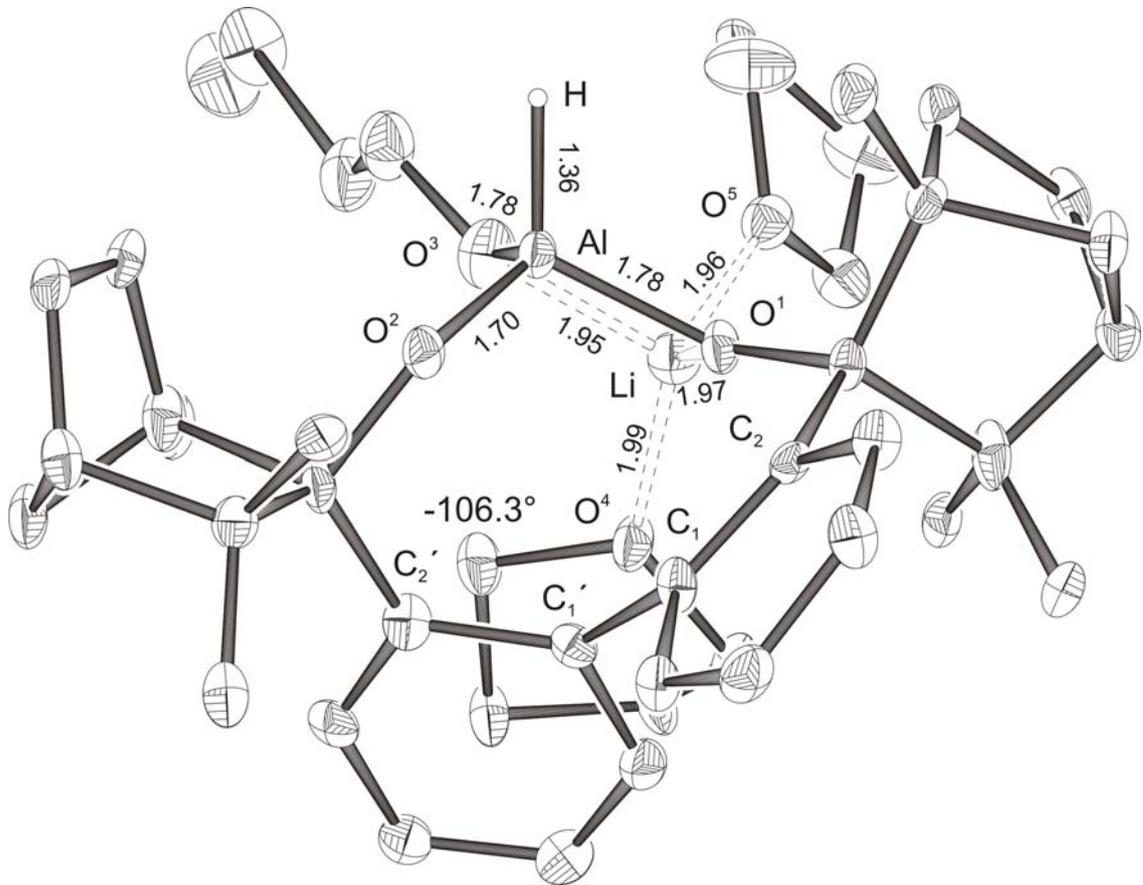
6.1.2 Molekülstruktur von (*M*)-BIFAL-H (O-*n*Bu)Einkristallröntgenstruktur von (*M*)-BIFAL-H (O-*n*Bu)

Tabelle: Kristalldaten und Strukturverfeinerung für (*M*)-BIFAL-H (O-*n*Bu)

Summenformel	C ₄₄ H ₆₆ AlLiO ₅
Molmasse	708.89
Temperatur	100 (2) K
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe	P 2 ₁
Z	2
Gitterkonstanten	a = 9.4880 (10) Å α = 90°
	b = 19.6400 (10) Å β = 113.157° (5)
	c = 11.6700 (10) Å γ = 90°
Zellvolumen	1999.4 (15) Å ³
Dichte (berechnet)	1.176 mg/m ³
Absorptionskoeffizient μ	0.094 mm ⁻¹
Kristallgröße	.2 x .2 x .1 mm
Gemessener Theta-Bereich	2.07 bis 27.00°
Indexgrenzen	-10 ≤ h ≤ 10, -25 ≤ k ≤ 25, -12 ≤ l ≤ 12
Gemessene Reflexe	5582
Unabhängige Reflexe	2216 [R(int) = 0.1131]
Beobachtete Reflexe	1485
Absorptionskorrektur	-
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F ²
Daten/Restraints/Parameter	4648 / 1 / 505
Goodness-of-fit an F ²	1.049
R-Werte [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0757, wR ₂ = 0.1783
Flack-Parameter	0.2 (5)
Max/min RED	0.509 und -0.345 Å ⁻³

Anhang

Tabelle: Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) für (*M*)-BIFAL-H (O-*n*Bu)

	x	y	z	U(eq)
Al(1)	8055(3)	2411(1)	9358(4)	37(1)
O(1A)	7065(8)	3157(2)	9482(8)	41(3)
O(1C)	7956(12)	2034(3)	10712(12)	90(4)
O(3)	7210(8)	2029(2)	7949(8)	44(3)
O(4)	4876(8)	2496(2)	11174(8)	52(3)
O(5)	8067(10)	3095(3)	12732(10)	55(3)
C(1B)	9880(30)	2850(20)	14610(30)	229(19)
C(2A)	6928(13)	3767(3)	8842(13)	34(4)
C(2C)	9970(20)	773(6)	13314(16)	81(6)
C(3C)	9032(19)	1558(6)	11435(16)	73(5)
C(4C)	8670(20)	1242(5)	12481(19)	86(6)
C(5C)	9620(30)	484(9)	14390(20)	126(10)
C(6)	6574(15)	839(4)	8116(15)	55(5)
C(7)	4949(14)	3129(3)	6905(15)	35(4)
C(8)	5957(13)	1577(3)	7356(13)	44(4)
C(10)	4537(13)	1873(4)	7505(13)	44(4)
C(11)	5726(14)	337(4)	7017(13)	56(5)
C(12)	6099(11)	3617(4)	7424(13)	32(4)
C(13)	8526(12)	4141(4)	9235(15)	40(4)
C(14)	6389(14)	639(4)	6144(13)	47(4)
C(16)	4135(15)	3139(4)	5627(15)	38(4)
C(17)	6626(12)	1848(4)	5482(13)	45(4)
C(18)	3597(13)	2884(4)	11290(12)	40(4)
C(19)	5200(14)	4003(4)	10049(15)	47(4)
C(20)	4274(11)	2590(4)	7482(12)	35(4)
C(21)	8075(15)	4918(4)	9110(16)	52(5)
C(22)	5750(14)	1370(4)	5990(14)	46(4)
C(23)	5941(15)	4317(4)	9253(14)	55(5)
C(24)	3018(13)	2813(4)	7696(14)	50(4)
C(25)	5593(16)	4054(4)	5347(17)	46(5)
C(26)	7107(14)	4863(4)	9897(15)	48(5)
C(27)	4331(17)	3608(4)	4761(19)	54(5)
C(28)	8178(13)	746(4)	8213(13)	47(4)
C(29)	3018(13)	2425(4)	12076(13)	56(4)
C(30)	4652(15)	1767(4)	11348(14)	57(5)
C(31)	2231(13)	1701(4)	7904(14)	54(4)
C(32)	6390(15)	4072(4)	6615(16)	40(4)
C(33)	4143(15)	1351(4)	5121(15)	58(5)
C(34)	8370(15)	4595(4)	11137(14)	47(4)
C(35)	3034(15)	1729(4)	11379(14)	54(5)
C(36)	3479(13)	1473(4)	7683(12)	43(4)
C(37)	7392(18)	3324(5)	13568(18)	64(6)
C(38)	8037(14)	592(4)	6857(14)	48(4)
C(39)	2023(13)	2396(5)	7927(13)	52(4)
C(40)	4685(13)	4667(4)	8209(14)	46(4)
C(41)	6380(14)	714(4)	9316(13)	57(5)
C(42)	9317(14)	4102(4)	10715(17)	58(5)
C(43)	9632(14)	3926(4)	8683(19)	60(5)
C(46)	9650(20)	3029(9)	13310(30)	100(7)
C(49)	8640(20)	3369(8)	14820(20)	104(8)
Li(1)	6810(20)	2785(7)	11040(30)	53(4)

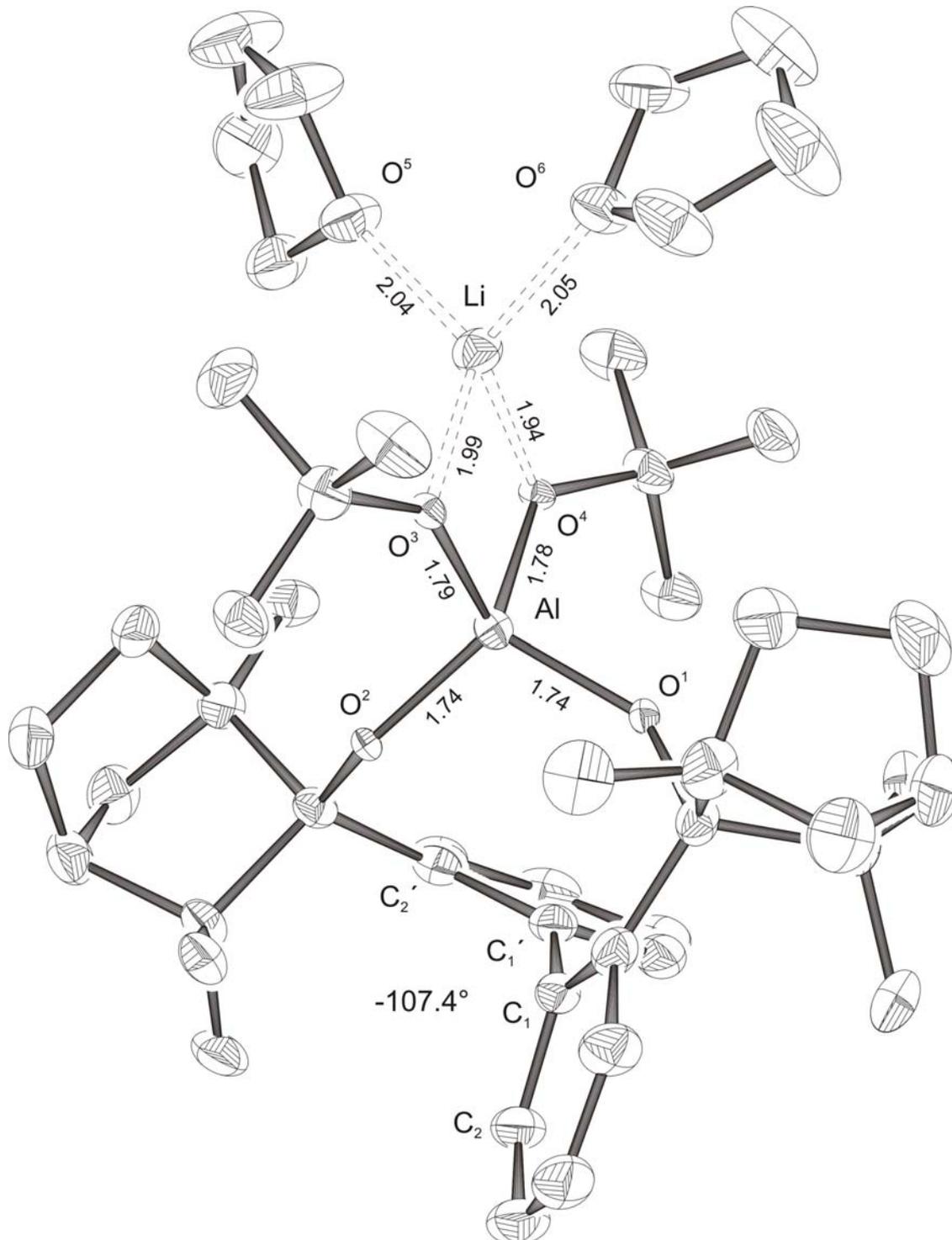
6.1.3 Molekülstruktur von (*M*)-BIFAL-H (O-*t*Bu)₂Einkristallröntgenstruktur von (*M*)-BIFAL-H (O-*t*Bu)₂

Tabelle: Kristalldaten und Strukturverfeinerung für (M)-BIFAL-H (O-*t*Bu)₂

Summenformel	C ₄₈ H ₇₄ AlLiO ₆
Molmasse	789.99
Temperatur	293 (2) K
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe	P 2 ₁
Z	2
Gitterkonstanten	a = 10.4959 (2) Å α = 90°
	b = 19.2992 (4) Å β = 111.467° (1)
	c = 11.9120 (2) Å γ = 90°
Zellvolumen	2245.39 (7) Å ³
Dichte (berechnet)	1.132 mg/m ³
Absorptionskoeffizient μ	0.091 mm ⁻¹
Kristallgröße	.3 x .4 x .4 mm
Gemessener Theta-Bereich	1.84 bis 27.00°
Indexgrenzen	-13<=h<=13, -24<=k<=24, -15<=l<=15
Gemessene Reflexe	18192
Unabhängige Reflexe	9791 [R(int) = 0.0231]
Beobachtete Reflexe	7781
Absorptionskorrektur	-
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F ²
Daten/Restraints/Parameter	9791 / 1 / 566
Goodness-of-fit an F ²	0.656
R-Werte [$l > 2\sigma(l)$]	R ₁ = 0.039, wR ₂ = 0.1218
Flack-Parameter	-0.01 (19)
Max/min RED	0.853 und -0.255 Å ⁻³

Anhang

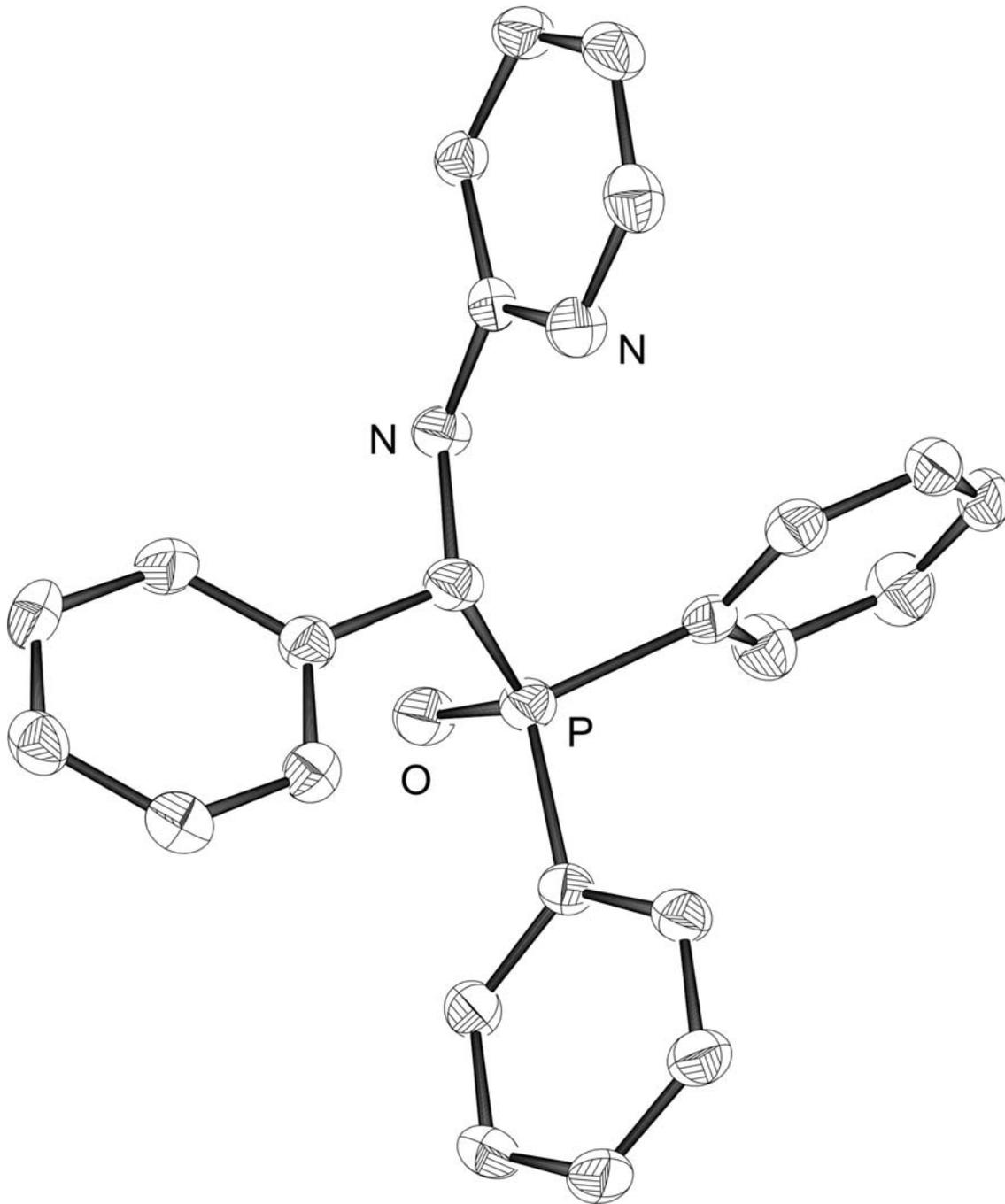
Tabelle: Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) für (M)-BIFAL-H (O-*t*Bu)₂

	x	y	z	U(eq)
Al(1)	7445(1)	7663(1)	5593(1)	38(1)
O(1)	7552(2)	7127(1)	6798(2)	24(1)
O(2)	8594(2)	8342(1)	6120(2)	29(1)
O(3)	7706(2)	7341(1)	4290(2)	28(1)
O(4)	5682(2)	7827(1)	4720(2)	29(1)
C(5)	8305(3)	6555(2)	7410(3)	44(1)
C(6)	10429(3)	7395(2)	8038(3)	51(1)
C(7)	9915(3)	7955(2)	8674(3)	52(1)
C(8)	9834(3)	6726(2)	7700(3)	48(1)
C(9)	9232(4)	8583(2)	8245(3)	59(1)
C(10)	7211(4)	6945(2)	8962(4)	64(1)
C(11)	7989(4)	6372(2)	8623(3)	56(1)
C(12)	7723(4)	5870(2)	6634(3)	55(1)
C(13)	8908(4)	8881(2)	6972(3)	55(1)
O(14)	5289(4)	8186(2)	1791(3)	77(1)
C(15)	12584(4)	6981(3)	7938(3)	71(1)
O(16)	4991(3)	6645(2)	2181(3)	78(1)
C(17)	11776(4)	7493(2)	8133(3)	65(1)
C(18)	8821(4)	7393(2)	3864(3)	58(1)
C(19)	12053(4)	6318(3)	7693(4)	76(1)
C(20)	10724(4)	6200(2)	7598(3)	61(1)
C(21)	10455(4)	7843(2)	9921(3)	66(1)
C(22)	10161(4)	7222(3)	4890(4)	76(1)
C(23)	4349(4)	7700(3)	6007(4)	72(1)
C(24)	8181(5)	5704(2)	5585(4)	72(1)
C(25)	7928(6)	5305(2)	7591(5)	79(1)
C(26)	4332(3)	7845(2)	4776(3)	64(1)
C(27)	9008(5)	9007(2)	9120(4)	78(1)
C(28)	9266(5)	6200(2)	9737(3)	75(1)
C(29)	7146(5)	5693(2)	8250(4)	73(1)
C(30)	3679(5)	8536(3)	4303(5)	98(2)
C(31)	10199(5)	9345(2)	6936(4)	76(1)
C(32)	8821(5)	8126(3)	3379(4)	80(1)
C(33)	6164(4)	5923(2)	6155(4)	67(1)
C(34)	7712(5)	9447(2)	6547(5)	79(1)
C(35)	8575(5)	6880(3)	2846(4)	83(1)
C(36)	10996(6)	8996(3)	6243(5)	92(2)
C(37)	10242(5)	8279(3)	10751(4)	84(1)
C(38)	5477(6)	5990(3)	2627(5)	95(2)
C(39)	5768(6)	5810(3)	7282(5)	84(1)
C(40)	9490(6)	8865(3)	10343(5)	88(1)
C(42)	5190(8)	5520(3)	1575(6)	115(2)
C(43)	7327(7)	9545(2)	5159(5)	93(2)
C(44)	5331(9)	8074(4)	629(5)	117(2)
C(45)	11277(6)	9503(3)	8211(5)	102(2)
C(46)	8433(9)	10148(2)	6927(7)	121(2)
C(47)	6487(6)	9298(3)	6860(6)	100(2)
C(48)	5430(11)	8730(5)	98(8)	148(4)
C(49)	3782(8)	6516(4)	1177(7)	139(3)
C(50)	9533(8)	10021(3)	6350(6)	106(2)
C(51)	3947(10)	5810(4)	734(7)	148(4)
C(52)	3488(4)	7265(4)	3917(5)	96(2)

Anhang

C(53)	5009(9)	8888(3)	1872(6)	117(2)
C(55)	8614(9)	9925(3)	5061(7)	123(3)
Li(61)	5856(5)	7501(3)	3192(5)	57(1)
C(62)	5415(17)	9255(4)	1022(10)	193(6)

6.1.4 Molekülstruktur von N-pyridyl- α -phenylaminomethyldiphenylphosphinoxid



Einkristallröntgenstruktur von N-pyridyl- α -phenylaminomethyldiphenylphosphinoxid (50% Ellipsoidenwahrscheinlichkeit)

Tabelle: Kristalldaten und Strukturverfeinerung für N-pyridyl- α -phenylamino-methyldiphenylphosphinoxid

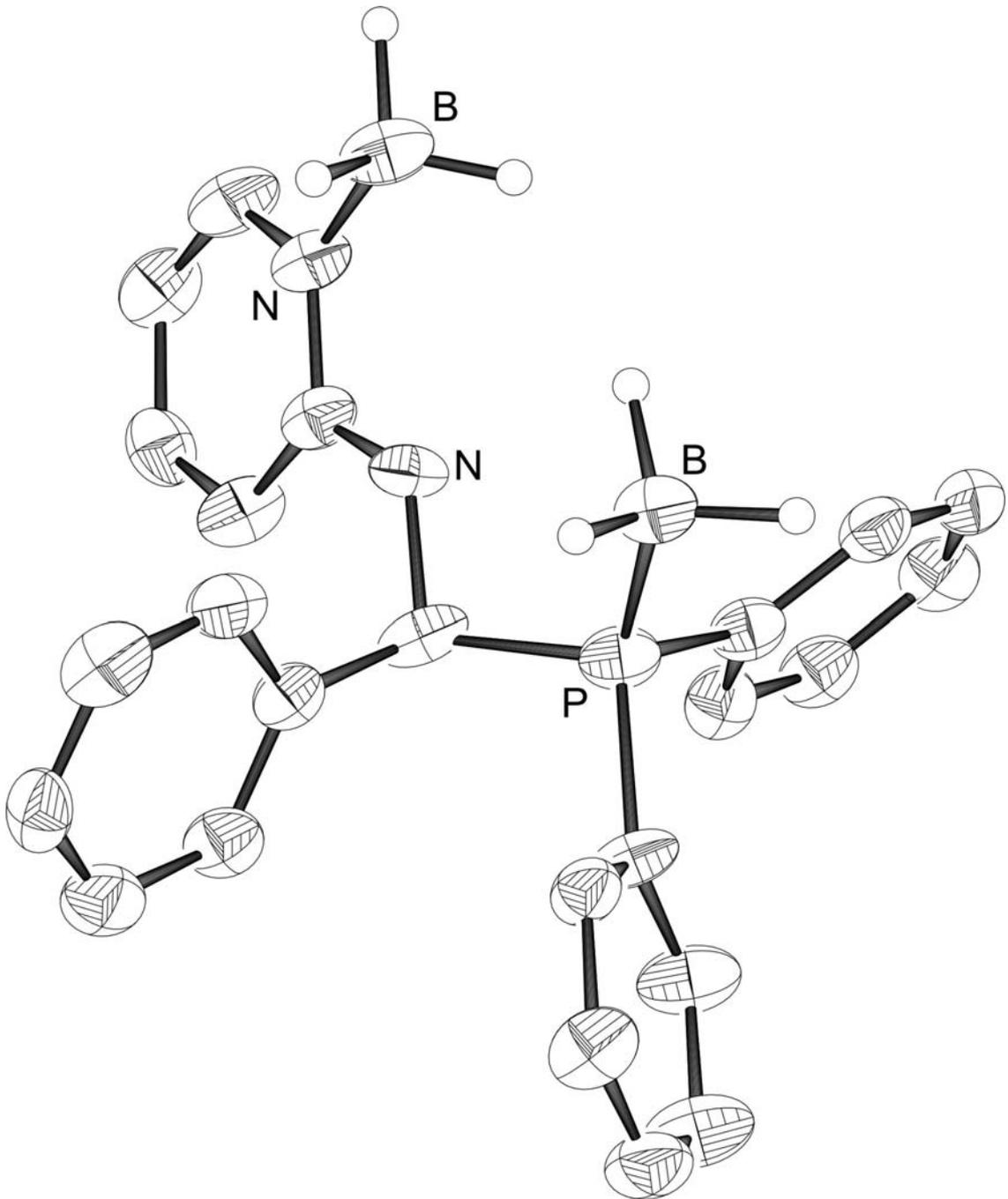
Summenformel	C ₂₄ H ₂₁ N ₂ OP
Molmasse	384.41
Temperatur	100 (2) K
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallsystem	triclin
Raumgruppe	P 1
Z	2
Gitterkonstanten	a = 9.4514 (10) Å α = 81.910° (6)
	b = 9.4689 (10) Å β = 83.201° (6)
	c = 11.0658 (10) Å γ = 86.955° (5)
Zellvolumen	972.91 (17) Å ³
Dichte (berechnet)	1.309 mg/m ³
Absorptionskoeffizient μ	0.158 mm ⁻¹
Kristallgröße	.3 x .2 x .2 mm
Gemessener Theta-Bereich	1.87 bis 27.00°
Indexgrenzen	-12 ≤ h ≤ 11, -12 ≤ k ≤ 12, -10 ≤ l ≤ 14
Gemessene Reflexe	5701
Unabhängige Reflexe	4137 [R(int) = 0.0335]
Beobachtete Reflexe	2461
Absorptionskorrektur	-
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F ²
Daten/Restraints/Parameter	4137 / 0 / 333
Goodness-of-fit an F ²	0.961
R-Werte [$l > 2\sigma(l)$]	R ₁ = 0.0514, wR ₂ = 0.1269
Flack-Parameter	-
Max/min RED	0.501 und -0.513 Å ⁻³

Anhang

Tabelle: Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) für N-pyridyl- α -phenylamino-methyldiphenylphosphinoxid

	x	y	z	U(eq)
P(1)	1799(1)	5205(1)	3013(1)	25(1)
O(1)	1492(2)	5973(2)	4104(2)	30(1)
N(2)	-317(2)	1673(2)	2226(2)	28(1)
N(3)	-261(2)	3363(2)	3543(2)	24(1)
C(4)	3050(3)	3696(3)	3264(2)	23(1)
C(5)	2548(3)	6374(3)	1699(2)	23(1)
C(6)	-1259(3)	1088(3)	4339(2)	24(1)
C(7)	-713(3)	6362(3)	975(2)	26(1)
C(8)	-631(3)	2029(3)	3359(2)	21(1)
C(9)	230(3)	4435(3)	2550(2)	26(1)
C(10)	-1778(3)	7278(3)	547(3)	29(1)
C(11)	3021(3)	2441(3)	2749(2)	28(1)
C(12)	3152(3)	5885(3)	610(2)	28(1)
C(13)	3432(3)	8275(3)	-375(3)	32(1)
C(14)	-1183(3)	-669(3)	2988(3)	31(1)
C(15)	4014(3)	1338(3)	2997(2)	31(1)
C(16)	-929(3)	5505(3)	2107(2)	25(1)
C(17)	-2255(3)	5602(3)	2790(3)	34(1)
C(18)	2437(3)	7836(3)	1731(3)	28(1)
C(19)	-1516(3)	-267(3)	4147(3)	30(1)
C(20)	-617(3)	326(3)	2077(3)	31(1)
C(21)	2878(3)	8783(3)	699(3)	33(1)
C(22)	-3110(3)	7349(3)	1222(3)	32(1)
C(23)	4092(3)	3812(3)	4024(3)	34(1)
C(24)	-3329(3)	6501(3)	2347(3)	38(1)
C(25)	5049(3)	1498(3)	3739(3)	34(1)
C(26)	3585(3)	6813(3)	-433(2)	31(1)
C(27)	5097(3)	2724(3)	4256(3)	39(1)

6.1.5 Molekülstruktur von N-pyridyl- α -phenylaminomethyldiphenylphosphindiboran



Einkristallröntgenstruktur von N-pyridyl- α -phenylaminomethyldiphenylphosphindiboran (50% Ellipsoidenwahrscheinlichkeit)

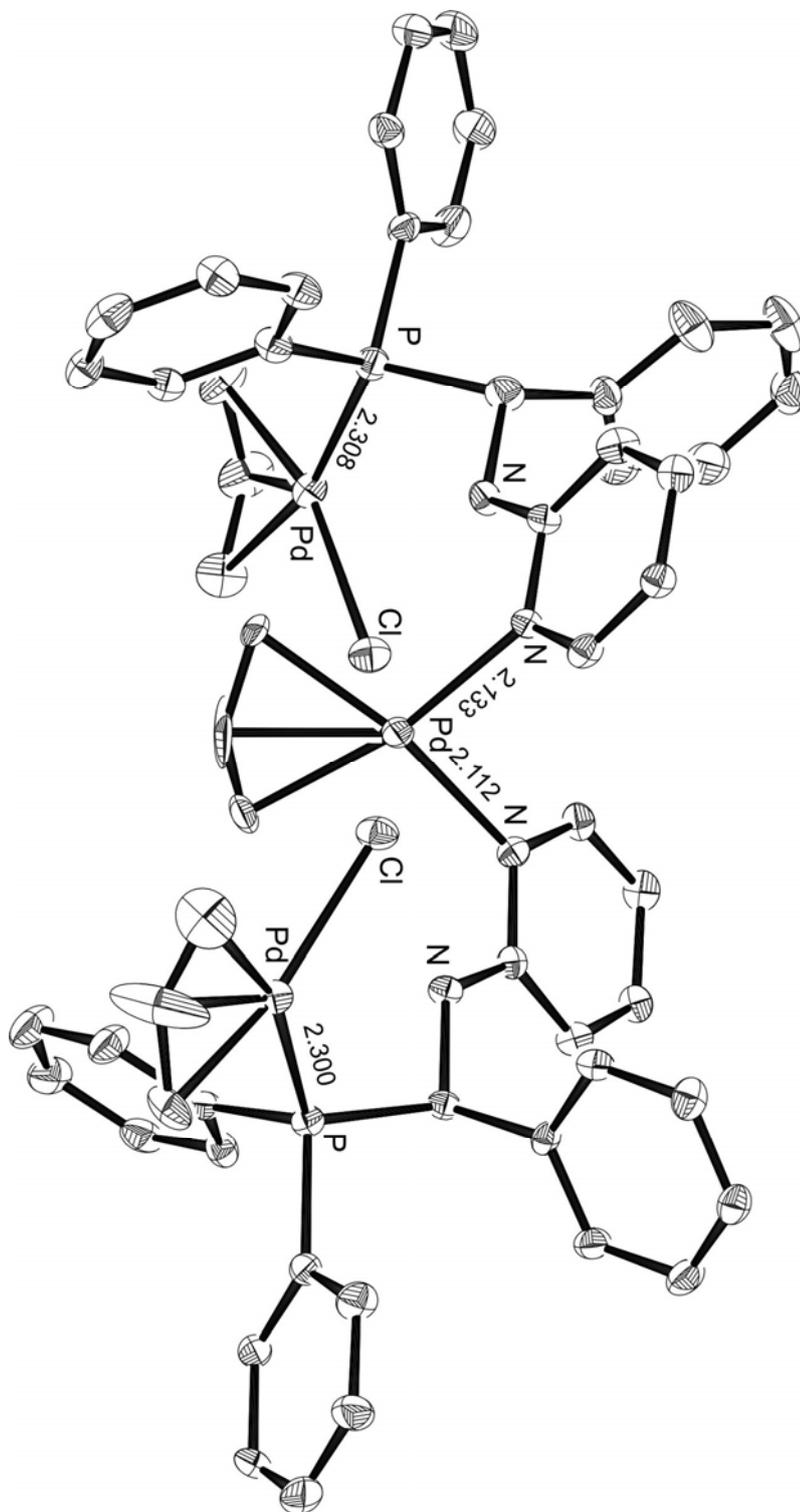
Tabelle: Kristalldaten und Strukturverfeinerung für N-pyridyl- α -phenylamino-methyldiphenylphosphindiboran

Summenformel	C ₂₄ H ₂₇ B ₂ N ₂ P
Molmasse	396.08
Temperatur	100 (2) K
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallsystem	monoclin
Raumgruppe	P 2 ₁ / C
Z	4
Gitterkonstanten	a = 10.1735 (5) Å $\alpha = 90^\circ$
	b = 12.6035 (9) Å $\beta = 114.561^\circ$ (4)
	c = 20.0679 (14) Å $\gamma = 90^\circ$
Zellvolumen	2340.3 (3) Å ³
Dichte (berechnet)	1.121 mg/m ³
Absorptionskoeffizient μ	0.129 mm ⁻¹
Kristallgröße	.3 x .1 x .1 mm
Gemessener Theta-Bereich	1.96 bis 27.00°
Indexgrenzen	-12<=h<=12, -15<=k<=15, -25<=l<=19
Gemessene Reflexe	11900
Unabhängige Reflexe	4800 [R(int) = 0.0857]
Beobachtete Reflexe	1583
Absorptionskorrektur	-
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F ²
Daten/Restraints/Parameter	4800 / 0 / 366
Goodness-of-fit an F ²	0.667
R-Werte [$l > 2\sigma(l)$]	R ₁ = 0.0524, wR ₂ = 0.1446
Flack-Parameter	-
Max/min RED	0.143 und -0.200 Å ⁻³

Tabelle: Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) für N-pyridyl- α -phenylaminomethyldiphenylphosphindiboran

	x	y	z	U(eq)
P(2)	3036(1)	3025(1)	3790(1)	62(1)
N(2)	883(4)	3462(3)	2509(2)	62(1)
N(3)	-420(4)	3963(2)	1313(2)	65(1)
C(7)	-298(4)	3323(3)	1874(2)	58(1)
C(8)	3714(5)	1980(4)	3404(2)	67(1)
C(9)	1059(4)	3028(3)	3211(2)	58(1)
C(11)	2990(9)	1605(5)	4852(3)	144(3)
C(13)	202(4)	3608(3)	3559(2)	65(1)
C(14)	3626(5)	3352(4)	5235(3)	77(1)
C(15)	3481(7)	2108(6)	6073(3)	120(2)
C(19)	5553(9)	1319(8)	3040(4)	114(2)
C(20)	-1547(6)	3808(5)	656(3)	87(2)
C(23)	-463(6)	3052(5)	3924(3)	89(2)
C(25)	-1358(5)	2553(4)	1792(3)	80(1)
C(26)	3753(6)	3090(5)	5928(3)	94(2)
C(27)	78(6)	4692(4)	3527(3)	84(2)
C(28)	-2481(6)	2432(5)	1129(4)	103(2)
C(32)	-2576(8)	3075(6)	548(4)	109(2)
C(36)	4990(6)	2127(5)	3331(3)	89(2)
C(37)	3226(4)	2617(3)	4683(2)	65(1)
C(38)	3027(7)	1006(5)	3182(3)	97(2)
C(40)	4848(10)	400(8)	2847(4)	119(2)
B(44)	3884(8)	4373(5)	3787(4)	84(2)
B(45)	672(8)	4909(5)	1424(3)	80(2)
C(46)	-1257(7)	3573(7)	4242(4)	115(2)
C(47)	3556(8)	189(5)	2890(3)	115(2)
C(50)	-1369(8)	4647(7)	4205(4)	119(2)
C(53)	-705(7)	5209(6)	3844(3)	109(2)
C(55)	3110(11)	1363(6)	5546(4)	185(5)

6.1.6 Molekülstruktur von N-pyridyl- α -phenylaminomethyldiphenylphosphin-Pd- η^3 -Allylkomplex



Einkristallröntgenstruktur des Pd- η^3 -Allylkomplexes

Tabelle: Kristalldaten und Strukturverfeinerung für N-pyridyl- α -phenylamino-methyldiphenyl-phosphin-Pd- η^3 -Allylkomplex

Summenformel	C ₈₈ H ₉₀ N ₄ O ₁₀ P ₂ Pd ₃
Molmasse	1695.00
Temperatur	100 (2) K
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallsystem	monoclin
Raumgruppe	P 2 ₁ / C
Z	4
Gitterkonstanten	a = 18.0068 (4) Å $\alpha = 90^\circ$
	b = 25.9772 (6) Å $\beta = 111.808^\circ$ (10)
	c = 17.7765 (5) Å $\gamma = 90^\circ$
Zellvolumen	7720.1 (3) Å ³
Dichte (berechnet)	1.458 (3) mg/m ³
Absorptionskoeffizient μ	0.894 mm ⁻¹
Kristallgröße	.1 x .1 x .05 mm
Gemessener Theta-Bereich	1.22 bis 27.00°
Indexgrenzen	-22 ≤ h ≤ 22, -33 ≤ k ≤ 33, -16 ≤ l ≤ 22
Gemessene Reflexe	55386
Unabhängige Reflexe	16148 [R(int) = 0.1027]
Beobachtete Reflexe	8377
Absorptionskorrektur	-
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F ²
Daten/Restraints/Parameter	16148 / 0 / 885
Goodness-of-fit an F ²	1.042
R-Werte [$l > 2\sigma(l)$]	R ₁ = 0.0669, wR ₂ = 0.1627
Flack-Parameter	-
Max/min RED	1.898 und -1.270 Å ⁻³

Tabelle: Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) für N-pyridyl- α -phenylaminomethyldiphenylphosphin-Pd- η^3 -Allylkomplex

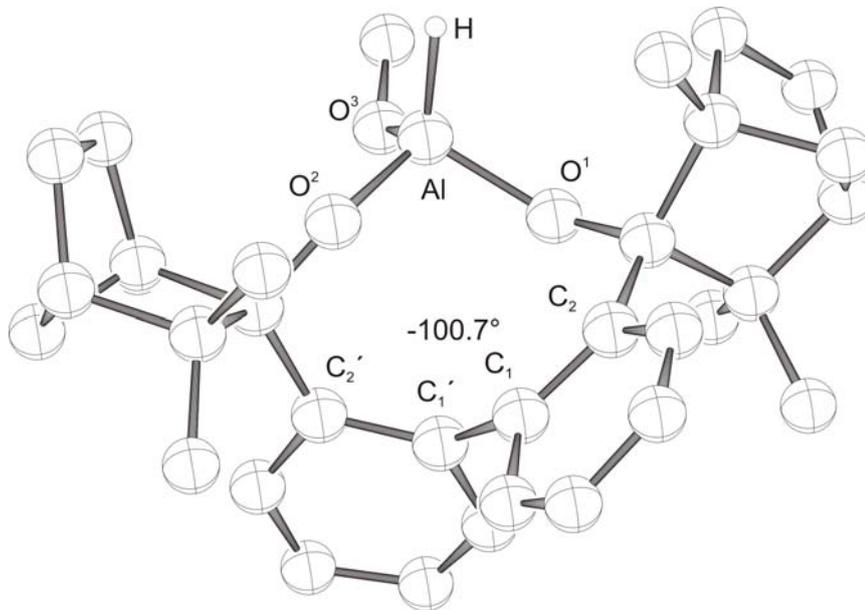
	x	y	z	U(eq)
Pd(1)	3377(1)	2956(1)	-145(1)	39(1)
Pd(2)	5325(1)	3419(1)	2751(1)	37(1)
Pd(3)	6328(1)	3247(1)	5906(1)	42(1)
Cl(1)	4717(1)	3043(1)	776(1)	48(1)
Cl(2)	5612(1)	3683(1)	4691(1)	54(1)
P(1)	2743(1)	3648(1)	172(1)	35(1)
P(2)	7363(1)	2904(1)	5606(1)	41(1)
N(1)	4022(3)	4064(2)	1317(3)	33(1)
N(2)	5076(3)	4220(2)	2530(3)	36(1)
N(3)	6501(3)	3492(2)	2775(3)	36(1)
N(4)	7048(3)	3340(2)	4148(3)	40(2)
C(1)	3360(4)	4233(3)	594(4)	33(2)
C(2)	4431(4)	4410(3)	1902(4)	33(2)
C(3)	7174(4)	3400(3)	3454(5)	42(2)
C(4)	7739(5)	3282(3)	4924(4)	50(2)
C(5)	6122(7)	3311(4)	6999(6)	82(3)
C(6)	5422(6)	3412(4)	6435(5)	66(3)
C(7)	6605(6)	2887(3)	7057(5)	67(3)
C(8)	7082(4)	2294(3)	5054(4)	45(2)
C(9)	6399(4)	2049(3)	5069(4)	43(2)
C(10)	6176(5)	1578(3)	4708(5)	50(2)
C(11)	6599(6)	1354(3)	4310(5)	68(3)
C(12)	7279(5)	1592(3)	4283(5)	57(2)
C(13)	7518(5)	2064(3)	4661(5)	53(2)
C(14)	8300(4)	2800(3)	6467(4)	44(2)
C(15)	8505(6)	3168(3)	7104(5)	61(2)
C(16)	9183(5)	3114(4)	7775(5)	69(3)
C(17)	9692(5)	2701(4)	7839(6)	77(3)
C(18)	9509(5)	2339(4)	7203(5)	64(3)
C(19)	8807(4)	2395(3)	6533(4)	46(2)
C(20)	8138(5)	3789(3)	5305(5)	53(2)
C(21)	8911(5)	3879(4)	5411(5)	73(3)
C(22)	9309(6)	4329(5)	5750(5)	75(3)
C(23)	8926(6)	4689(4)	6003(6)	76(3)
C(24)	8145(7)	4628(4)	5901(7)	103(4)
C(25)	7762(6)	4171(4)	5534(8)	107(4)
C(26)	7912(5)	3366(3)	3366(5)	48(2)
C(27)	7986(5)	3427(3)	2625(5)	46(2)
C(28)	7305(4)	3526(3)	1951(4)	38(2)
C(29)	6594(4)	3560(3)	2056(4)	40(2)
C(30)	4616(8)	2790(4)	2779(13)	179(9)
C(31)	5346(5)	2631(3)	3079(6)	75(3)
C(32)	4203(5)	3166(4)	2763(5)	66(3)
C(33)	5506(4)	4549(3)	3115(4)	43(2)
C(34)	5342(5)	5057(3)	3143(4)	46(2)
C(35)	4658(4)	5243(3)	2517(4)	40(2)
C(36)	4222(4)	4929(3)	1898(4)	40(2)
C(37)	3603(4)	4503(3)	-37(4)	34(2)
C(38)	4255(4)	4337(3)	-225(4)	41(2)
C(39)	4454(5)	4591(3)	-806(5)	48(2)
C(40)	4020(5)	5005(3)	-1210(5)	46(2)

Anhang

C(41)	3379(5)	5172(3)	-1029(5)	53(2)
C(42)	3175(4)	4924(3)	-446(4)	44(2)
C(43)	1889(4)	3894(3)	-677(4)	38(2)
C(44)	1955(5)	3923(3)	-1446(5)	52(2)
C(45)	1319(5)	4081(3)	-2115(5)	60(2)
C(46)	604(5)	4234(4)	-2035(5)	66(3)
C(47)	542(4)	4213(3)	-1286(5)	53(2)
C(48)	1182(4)	4042(3)	-608(4)	40(2)
C(49)	2369(4)	3493(3)	962(4)	38(2)
C(50)	2140(4)	3870(3)	1389(4)	43(2)
C(51)	1856(4)	3736(4)	1997(5)	55(2)
C(52)	1844(5)	3238(4)	2198(5)	61(2)
C(53)	2097(6)	2858(4)	1810(6)	70(3)
C(54)	2346(5)	2989(3)	1178(5)	59(2)
C(55)	2920(8)	2319(5)	-895(9)	190(10)
C(56)	2361(5)	2659(3)	-1093(5)	59(2)
C(57)	3603(7)	2240(4)	-684(7)	96(4)
C1(3)	7969(1)	418(1)	3341(1)	59(1)
O(1)	7255(4)	656(2)	2800(4)	81(2)
O(2)	7804(3)	212(2)	4017(3)	61(2)
O(3)	8585(4)	792(3)	3621(5)	96(2)
O(4)	8202(5)	16(3)	2933(4)	107(3)
O(5)	3637(4)	4359(3)	4989(4)	96(2)
C(58)	3713(6)	4536(4)	4396(6)	73(3)
C(59)	3543(5)	4245(3)	3659(5)	67(3)
C(60)	3991(11)	5065(5)	4354(10)	176(8)
O(6)	1290(4)	549(3)	802(4)	86(2)
C(61)	1661(6)	176(4)	1167(5)	64(3)
C(62)	2490(6)	60(6)	1258(8)	127(5)
C(63)	1278(8)	-199(4)	1509(8)	120(5)
O(7)	9308(4)	2711(3)	4793(4)	92(2)
C(64)	9944(7)	2542(5)	5239(7)	95(4)
C(65)	10551(7)	2925(5)	5872(8)	127(5)
C(66)	10174(8)	2005(5)	5195(8)	125(5)
O(8)	9901(6)	1020(4)	6960(6)	165(5)
C(67)	9558(6)	779(4)	6352(7)	80(3)
C(68)	8717(6)	645(5)	6153(7)	96(4)
C(69)	9933(7)	579(4)	5795(7)	102(4)
O(9)	191(6)	3748(5)	4020(8)	199(5)
C(70)	1044(5)	3534(4)	4182(6)	77(3)
C(71)	1223(5)	3104(3)	4391(6)	67(3)
C(72)	1611(6)	3920(4)	4101(7)	93(3)
O(10)	2759(5)	1666(3)	2346(5)	106(3)
C(73)	3285(6)	1553(3)	2113(7)	68(3)
C(74)	3186(7)	1588(4)	1251(7)	98(4)
C(75)	4070(7)	1392(4)	2703(7)	97(4)

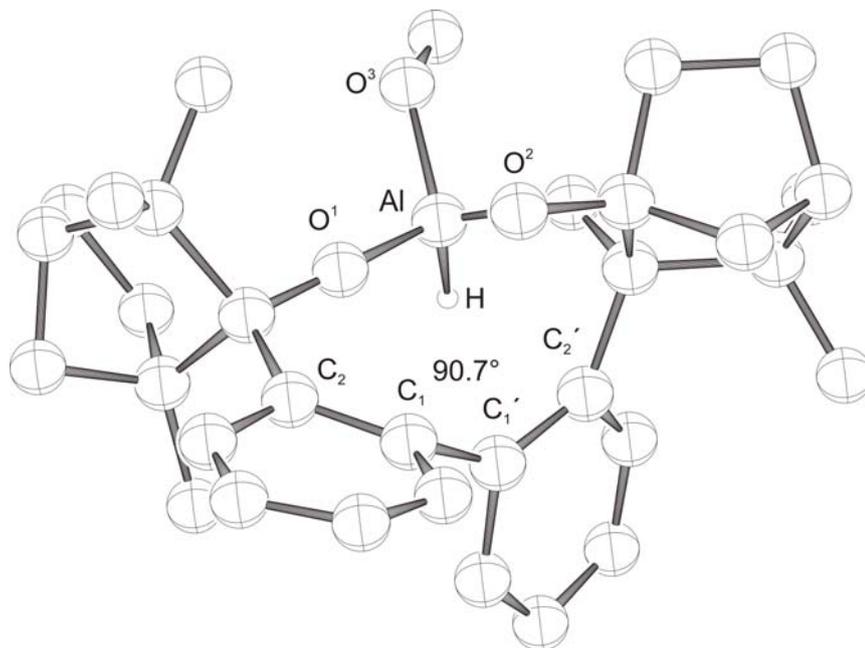
6.2 Optimierte Molekülstrukturen

6.2.1 (*M*) und (*P*)-BIFAL-H (O-Me) Anion



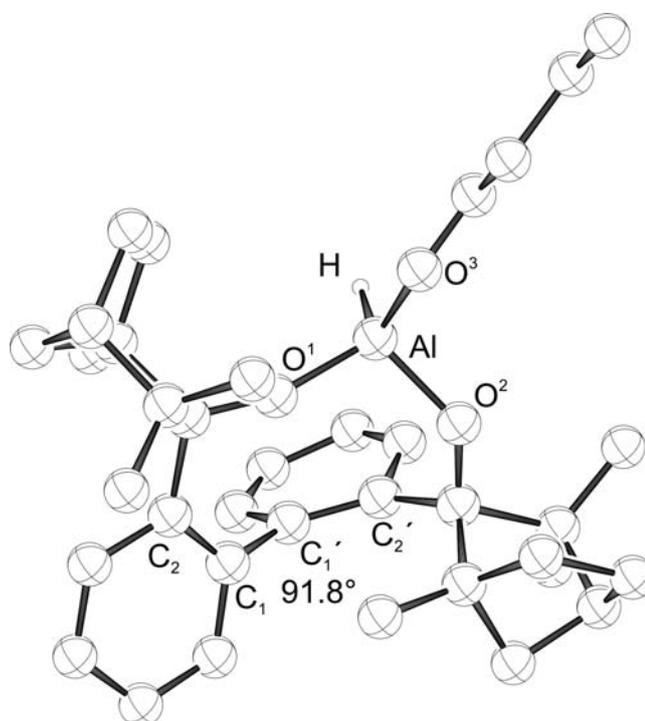
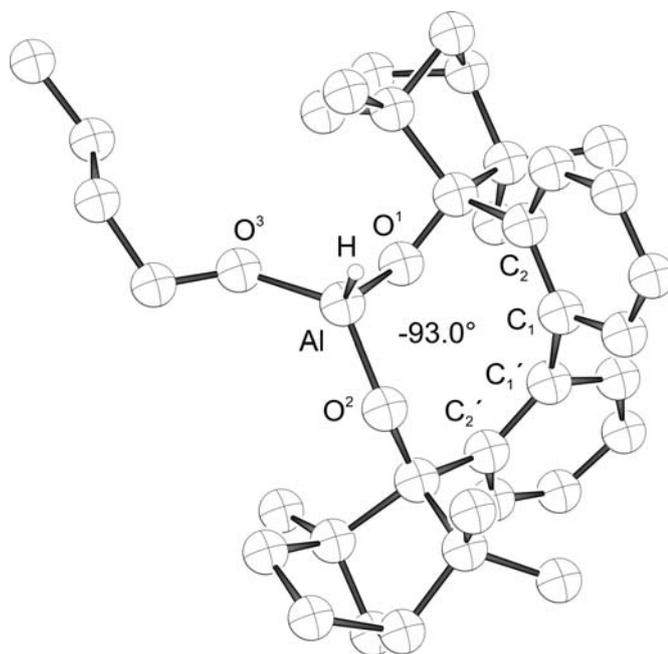
(*M*); $E_{\text{rel}}=0$ kcal/mol

MNDO

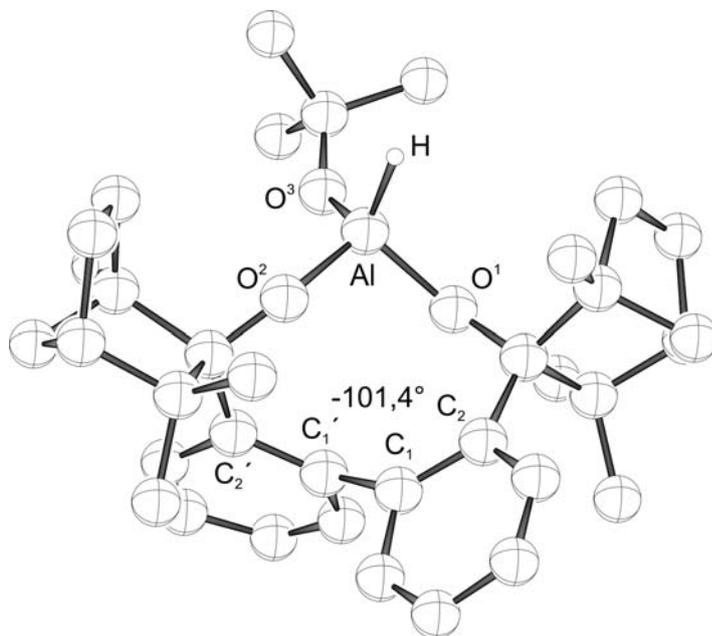


(*P*); $E_{\text{rel}}=25.0$ kcal/mol

MNDO

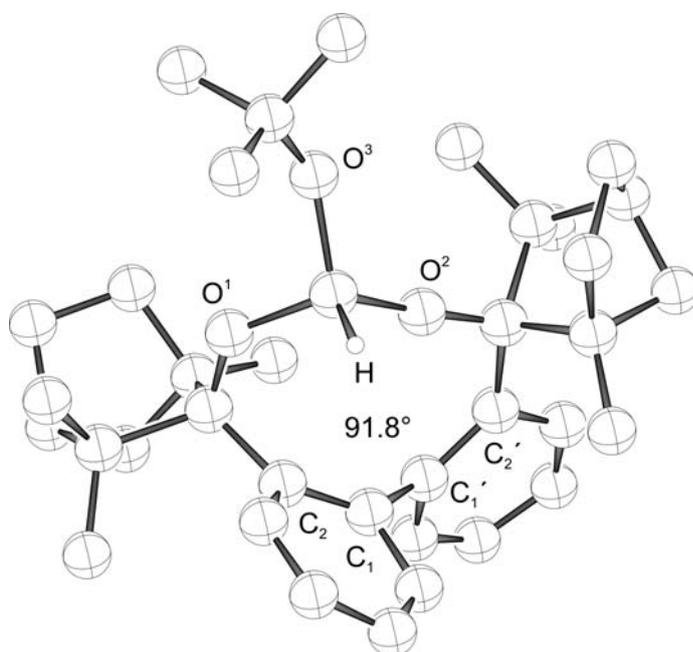
6.2.2 (*M*) und (*P*)-BIFAL-H (O-*n*Bu) Anion

6.2.3 (*M*) und (*P*)-BIFAL-H (*O*-*t*Bu) Anion



(*M*); $E_{\text{rel}}=0$ kcal/mol

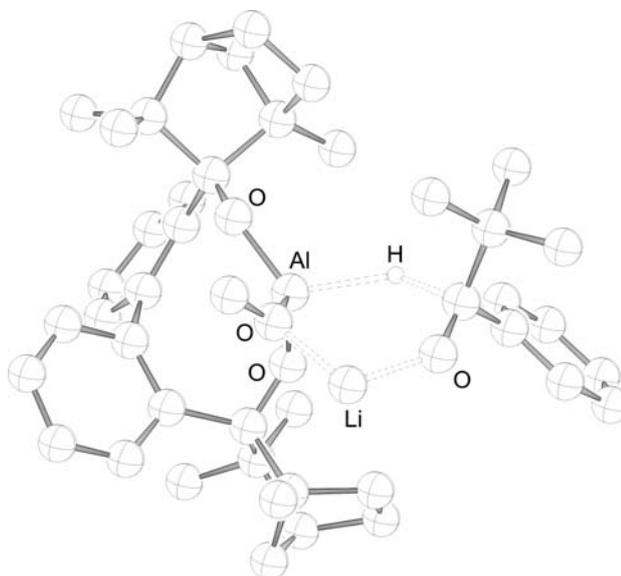
MNDO



(*P*); $E_{\text{rel}}=23.2$ kcal/mol

MNDO

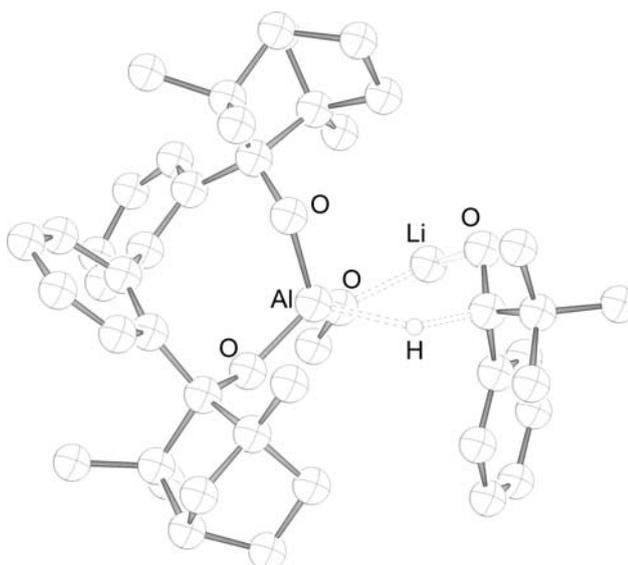
6.2.4 (S)-ÜZ der Reduktion von Pivalophenon durch (*M*)-BIFAL-H (O-Me)



$E_{\text{rel}}=0$ kcal/mol (i 846 cm^{-1})

B3LYP/6-31G*//ONIOM (B3LYP/6-31G* (Al, Li, O, C, H): MNDO)

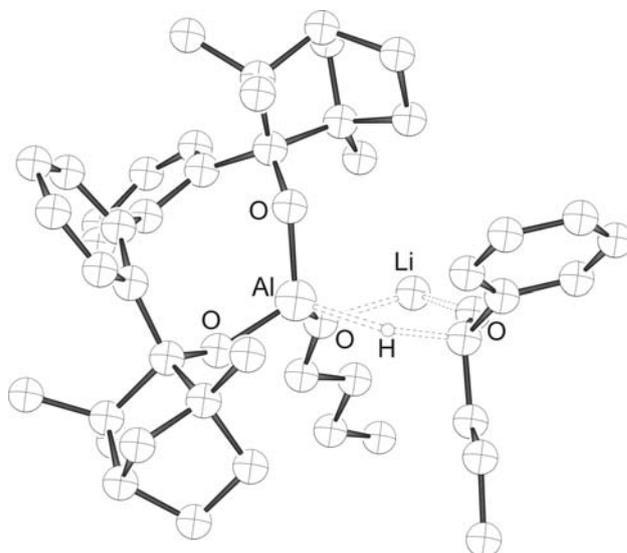
6.2.5 (*R*)-ÜZ der Reduktion von Pivalophenon durch (*M*)-BIFAL-H (O-Me)



$E_{\text{rel}}=1.4$ kcal/mol (i 807 cm^{-1})

B3LYP/6-31G*//ONIOM (B3LYP/6-31G* (Al, Li, O, C, H): MNDO)

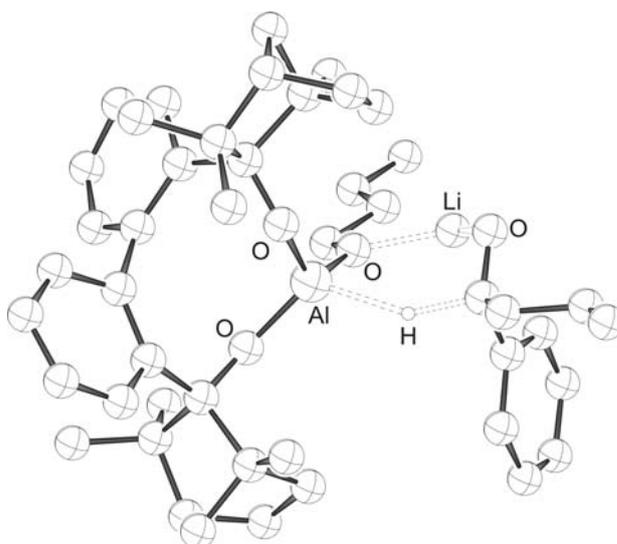
6.2.6 (S)-ÜZ der Reduktion von Butyrophenon durch (M)-BIFAL-H (n-Bu)



$E_{\text{rel}}=0$ kcal/mol (i 716 cm^{-1})

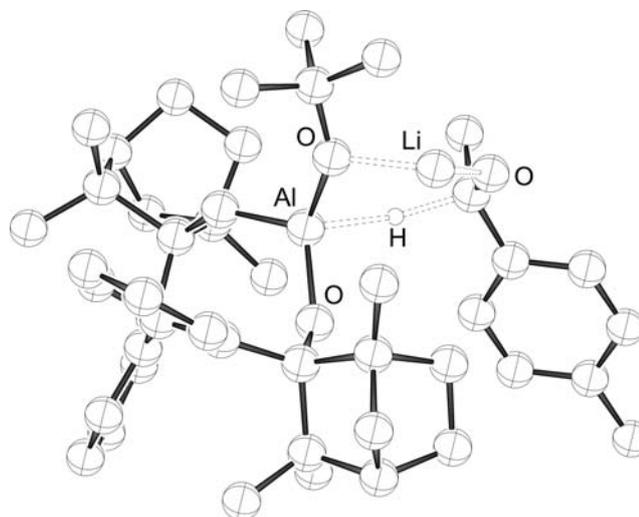
B3LYP/6-31G**/ONIOM (B3LYP/6-31G* (Al, Li, O, C, H): MNDO)

6.2.7 (R)-ÜZ der Reduktion von Butyrophenon durch (M)-BIFAL-H (O-nBu)

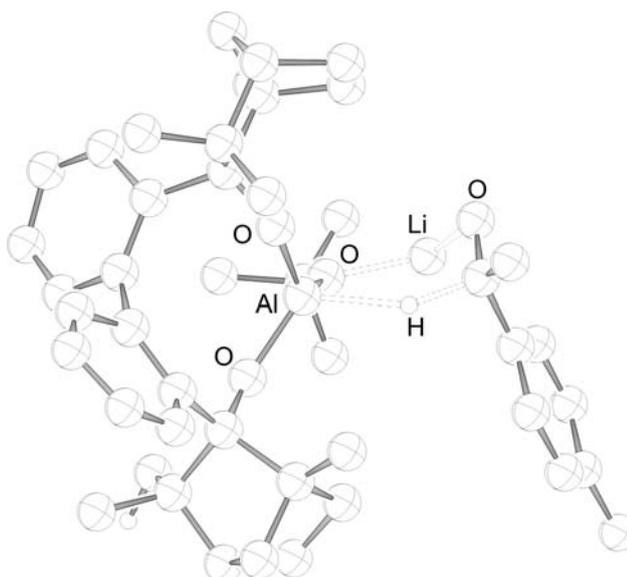


$E_{\text{rel}}=0.9$ kcal/mol (i 439 cm^{-1})

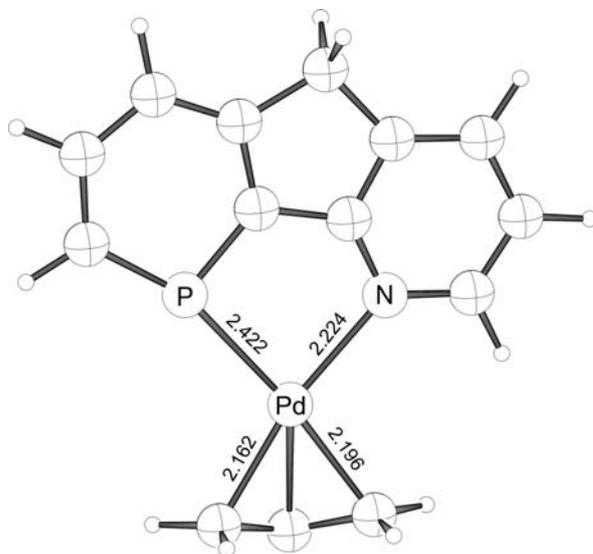
B3LYP/6-31G**/ONIOM (B3LYP/6-31G* (Al, Li, O, C, H): MNDO)

6.2.8 (S)-ÜZ der Reduktion von 4'-Methyl-Acetophenon durch (M)-BIFAL-H (O-*t*Bu) $E_{\text{rel}}=0 \text{ kcal/mol } (i \text{ 691 cm}^{-1})$

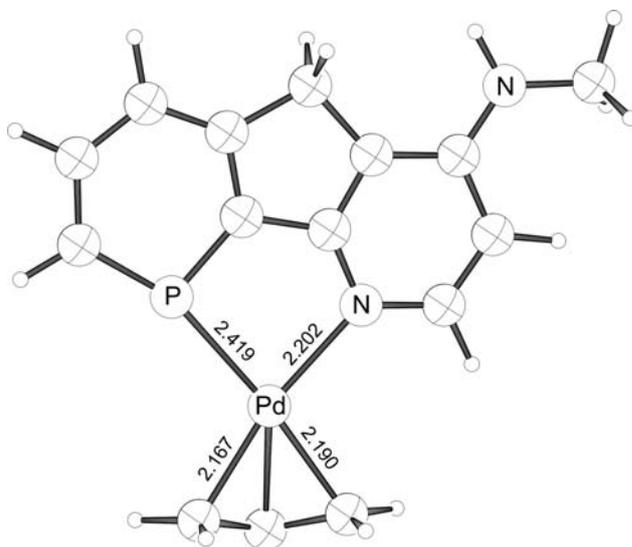
B3LYP/6-31G*//ONIOM (B3LYP/6-31G* (Al, Li, O, C, H): MNDO)

6.2.9 (R)-ÜZ der Reduktion von 4'-Methyl-Acetophenon durch (M)-BIFAL-H (O-*t*Bu) $E_{\text{rel}}=7.9 \text{ kcal/mol } (i \text{ 569 cm}^{-1})$

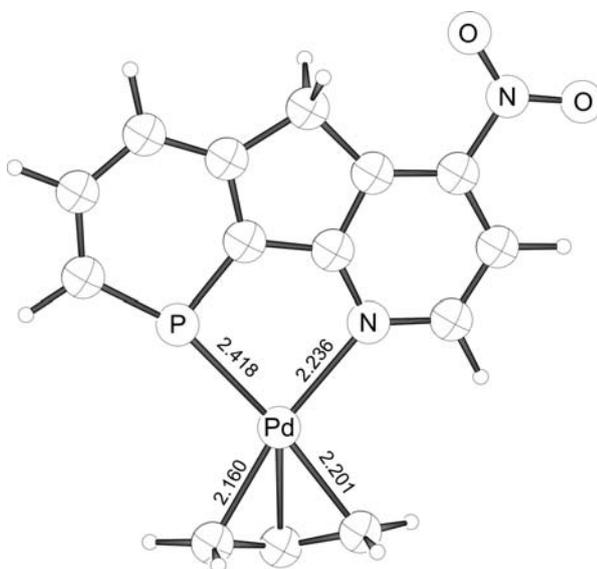
B3LYP/6-31G*//ONIOM (B3LYP/6-31G* (Al, Li, O, C, H): MNDO)

6.2.10 Pd- η^3 -Allylintermediat (Phosphabenzol / Pyridin)

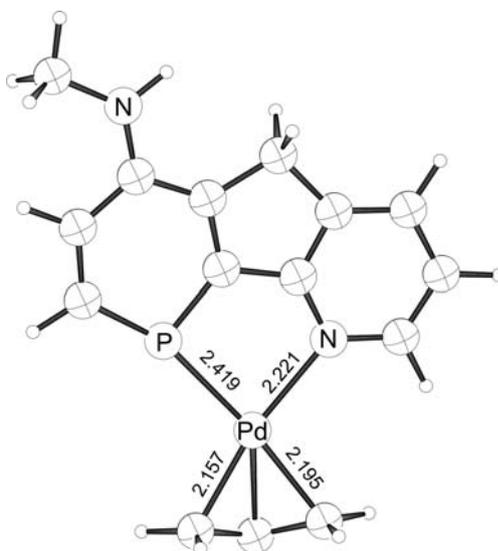
B3LYP/6-31G* (C, H, N, P, O), /SDD (Pd)

6.2.11 Pd- η^3 -Allylintermediat (Phosphabenzol / HNMe-Pyridin)

B3LYP/6-31G* (C, H, N, P, O), /SDD (Pd)

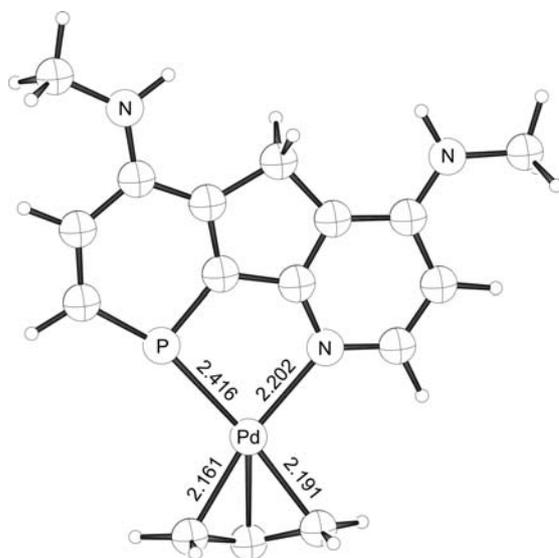
6.2.12 Pd- η^3 -Allylintermediat (Phosphabenzol / NO₂-Pyridin)

B3LYP/6-31G* (C, H, N, P, O), /SDD (Pd)

6.2.13 Pd- η^3 -Allylintermediat (HMNe-Phosphabenzol / Pyridin)

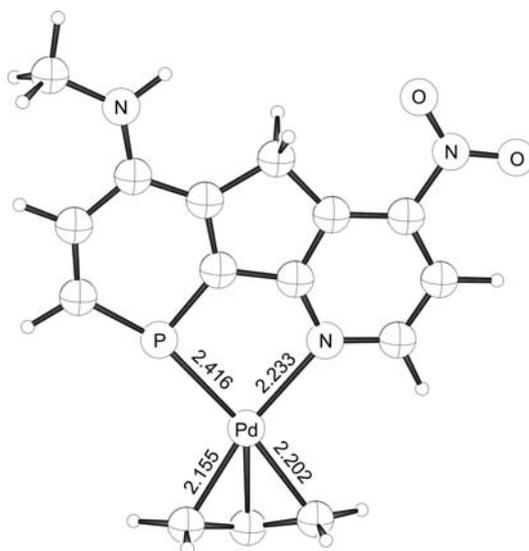
B3LYP/6-31G* (C, H, N, P, O), /SDD (Pd)

6.2.14 Pd- η^3 -Allylintermediat (HMNe-Phosphabenzol/HNMe-Pyridin)

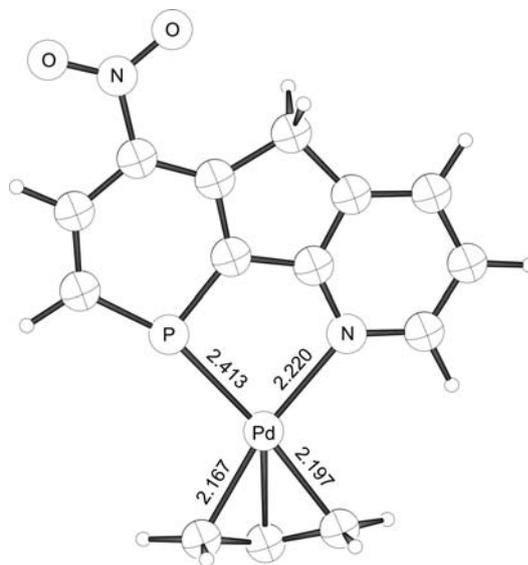


B3LYP/6-31G* (C, H, N, P, O), /SDD (Pd)

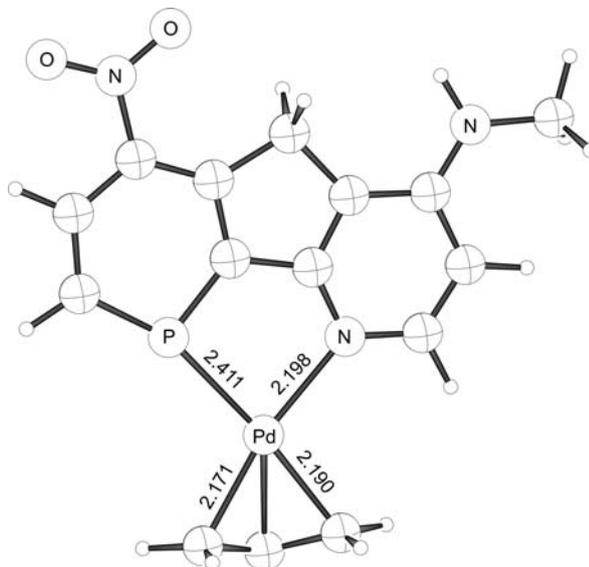
6.2.15 Pd- η^3 -Allylintermediat (HMNe-Phosphabenzol/NO₂-Pyridin)



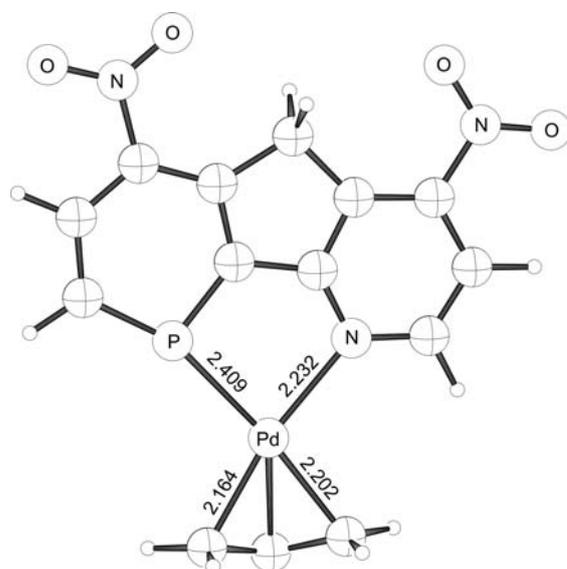
B3LYP/6-31G* (C, H, N, P, O), /SDD (Pd)

6.2.16 Pd- η^3 -Allylintermediat (NO₂-Phosphabenzol / Pyridin)

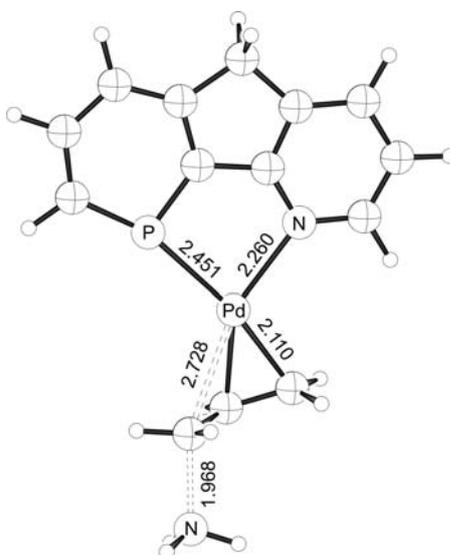
B3LYP/6-31G* (C, H, N, P, O), /SDD (Pd)

6.2.17 Pd- η^3 -Allylintermediat (NO₂-Phosphabenzol / HNMe-Pyridin)

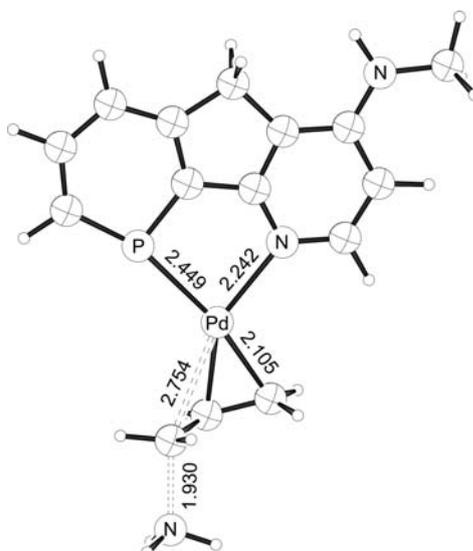
B3LYP/6-31G* (C, H, N, P, O), /SDD (Pd)

6.2.18 Pd- η^3 -Allylintermediat (NO₂-Phosphabenzol / NO₂-Pyridin)

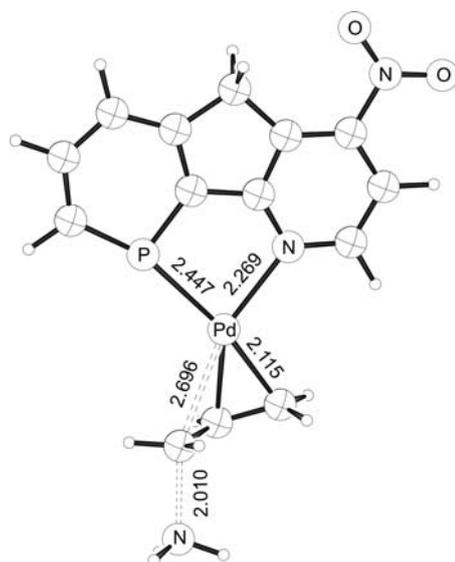
B3LYP/6-31G* (C, H, N, P, O), /SDD (Pd)

6.2.19 *Cis*-Übergangszustand (Phosphabenzol / Pyridin) i 259 cm^{-1}

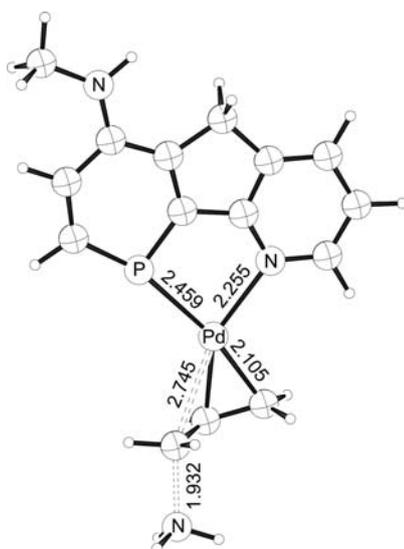
B3LYP/6-31G* (C, H, N, P, O), /SDD (Pd)

6.2.20 *Cis*-Übergangszustand (Phosphabenzol / HNMe-Pyridin) i 263 cm^{-1}

B3LYP/6-31G* (C, H, N, P, O), /SDD (Pd)

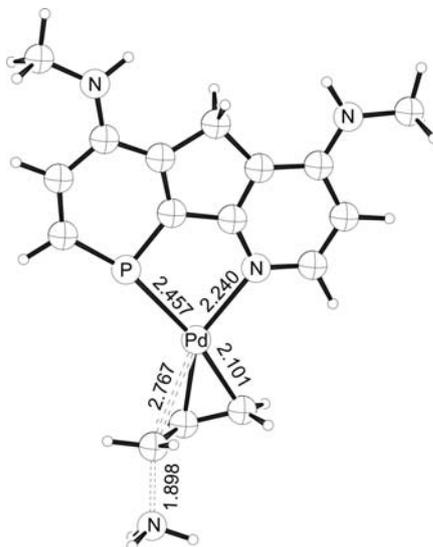
6.2.21 *Cis*-Übergangszustand (Phosphabenzol / NO₂-Pyridin) i 252 cm⁻¹

B3LYP/6-31G* (C, H, N, P, O), /SDD (Pd)

6.2.22 *Cis*-Übergangszustand (HNMe-Phosphabenzol / Pyridin) i 265 cm⁻¹

B3LYP/6-31G* (C, H, N, P, O), /SDD (Pd)

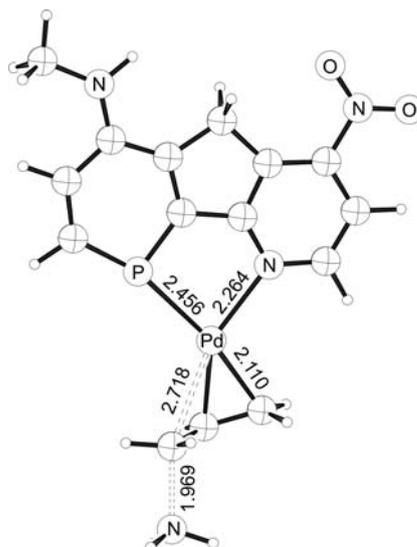
6.2.23 *Cis*-Übergangszustand (HNMe-Phosphabenzol / HNMe-Pyridin)



i 269 cm^{-1}

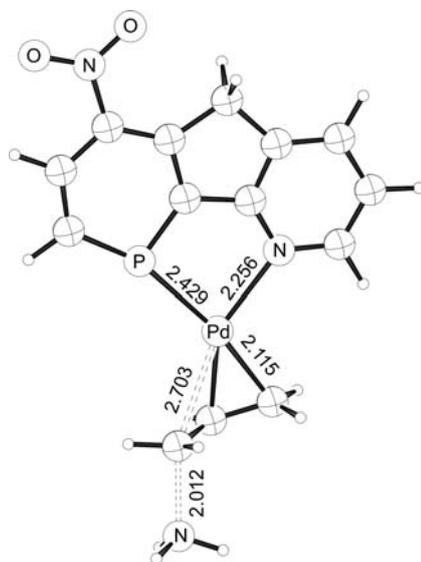
B3LYP/6-31G* (C, H, N, P, O), /SDD (Pd)

6.2.24 *Cis*-Übergangszustand (HNMe-Phosphabenzol / NO₂-Pyridin)

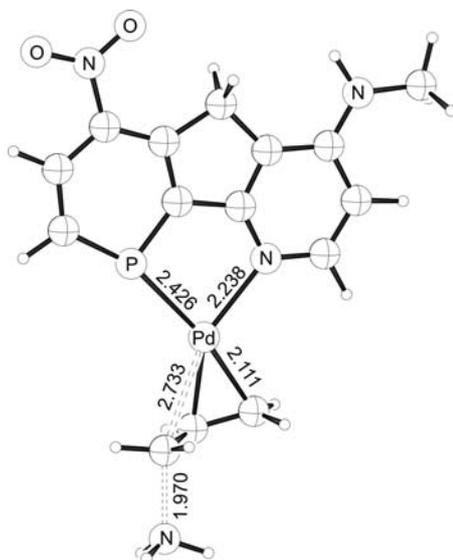


i 260 cm^{-1}

B3LYP/6-31G* (C, H, N, P, O), /SDD (Pd)

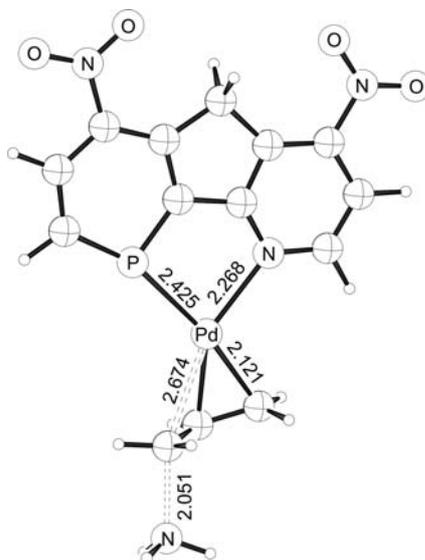
6.2.25 *Cis*-Übergangszustand (NO₂-Phosphabenzol / Pyridin) i 250 cm⁻¹

B3LYP/6-31G* (C, H, N, P, O), /SDD (Pd)

6.2.26 *Cis*-Übergangszustand (NO₂-Phosphabenzol / HNMe-Pyridin) i 260 cm⁻¹

B3LYP/6-31G* (C, H, N, P, O), /SDD (Pd)

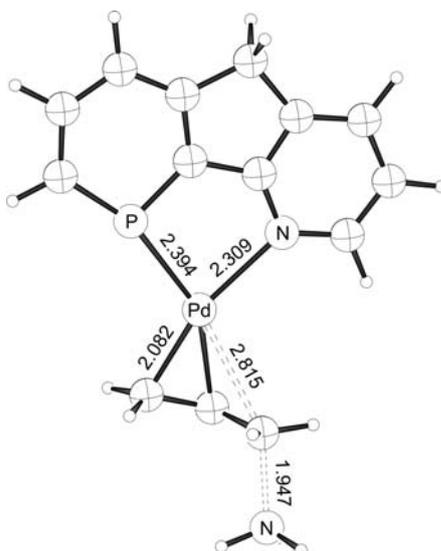
6.2.27 *Cis*-Übergangszustand (NO₂-Phosphabenzol / NO₂-Pyridin)



i 242 cm⁻¹

B3LYP/6-31G* (C, H, N, P, O), /SDD (Pd)

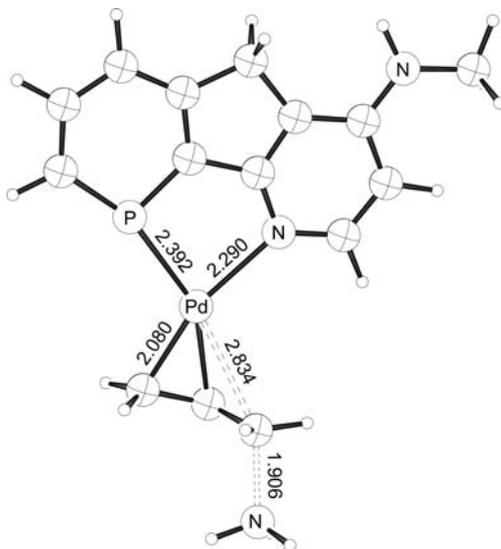
6.2.28 *Trans*-Übergangszustand (Phosphabenzol / Pyridin)



i 244 cm⁻¹

B3LYP/6-31G* (C, H, N, P, O), /SDD (Pd)

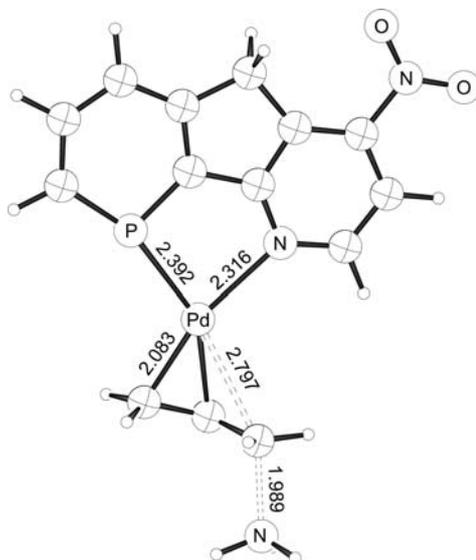
6.2.29 *Trans*-Übergangszustand (Phosphabenzol / HNMe-Pyridin)



i 253 cm^{-1}

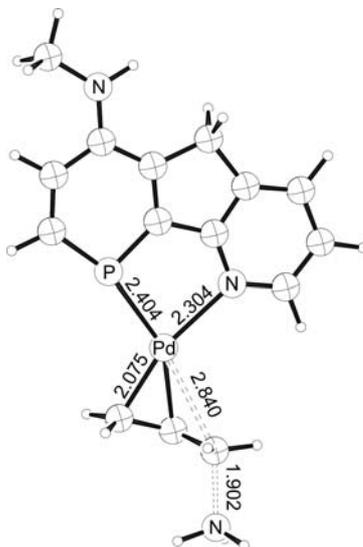
B3LYP/6-31G* (C, H, N, P, O), /SDD (Pd)

6.2.30 *Trans*-Übergangszustand (Phosphabenzol / NO₂-Pyridin)

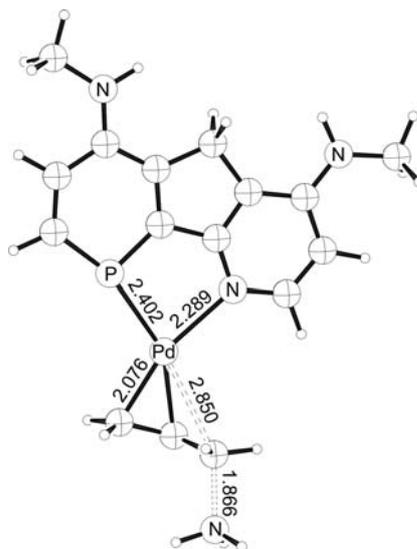


i 235 cm^{-1}

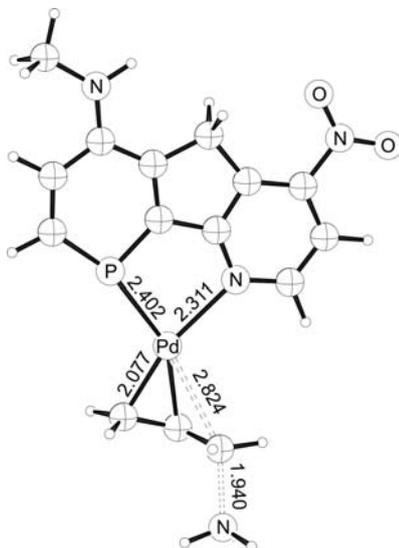
B3LYP/6-31G* (C, H, N, P, O), /SDD (Pd)

6.2.31 *Trans*-Übergangszustand (HNMe-Phosphabenzol / Pyridin) i 253 cm^{-1}

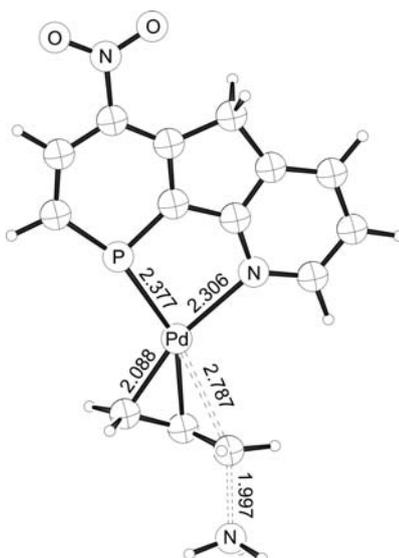
B3LYP/6-31G* (C, H, N, P, O), /SDD (Pd)

6.2.32 *Trans*-Übergangszustand (HNMe-Phosphabenzol / HNMe-Pyridin) i 254 cm^{-1}

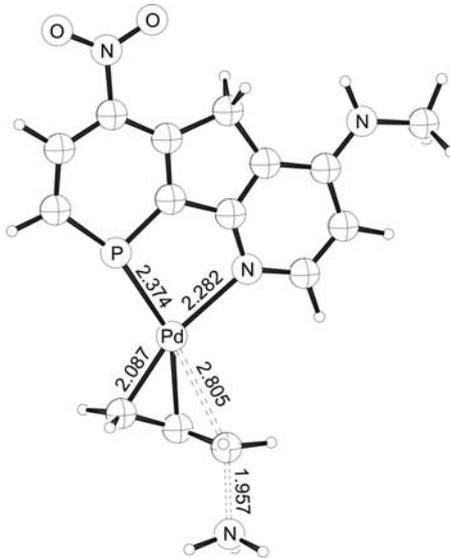
B3LYP/6-31G* (C, H, N, P, O), /SDD (Pd)

6.2.33 *Trans*-Übergangszustand (HNMe-Phoshabenzol / NO₂-Pyridin) i 247 cm⁻¹

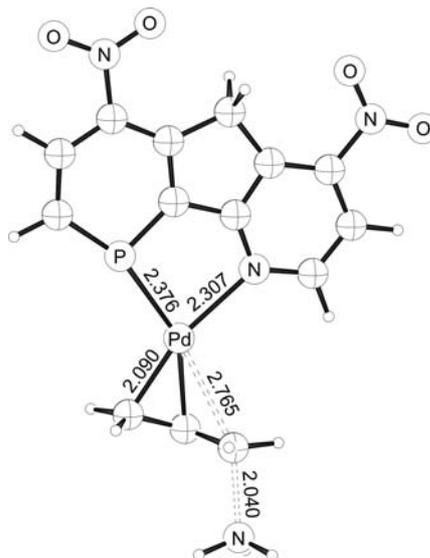
B3LYP/6-31G* (C, H, N, P, O), /SDD (Pd)

6.2.34 *Trans*-Übergangszustand (NO₂-Phoshabenzol / Pyridin) i 234 cm⁻¹

B3LYP/6-31G* (C, H, N, P, O), /SDD (Pd)

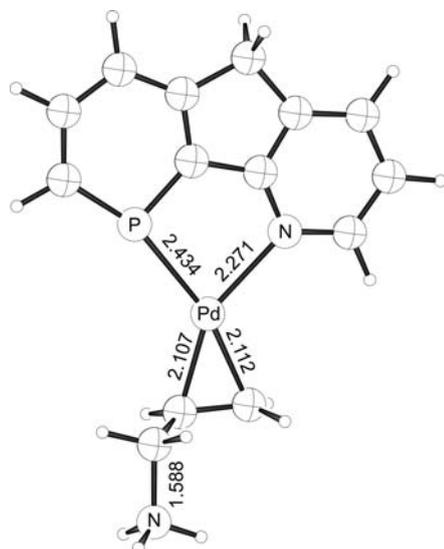
6.2.35 *Trans*-Übergangszustand (NO₂-Phosphabenzol / HNMe-Pyridin) i 245 cm⁻¹

B3LYP/6-31G* (C, H, N, P, O), /SDD (Pd)

6.2.36 *Trans*-Übergangszustand (NO₂-Phosphabenzol / NO₂-Pyridin) i 222 cm⁻¹

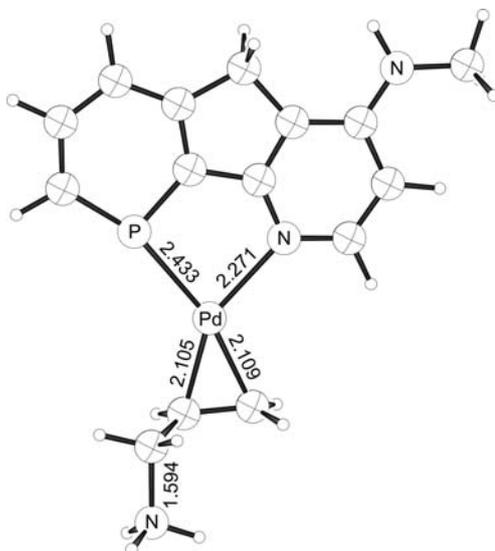
B3LYP/6-31G* (C, H, N, P, O), /SDD (Pd)

6.2.37 *Cis* Pd-En Produkt (Phosphabenzol / Pyridin)

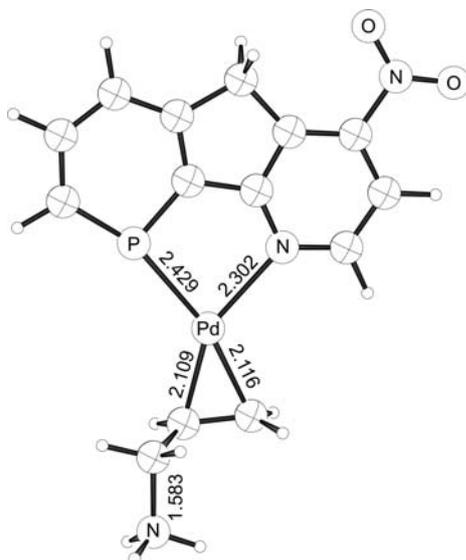


B3LYP/6-31G* (C, H, N, P, O), /SDD (Pd)

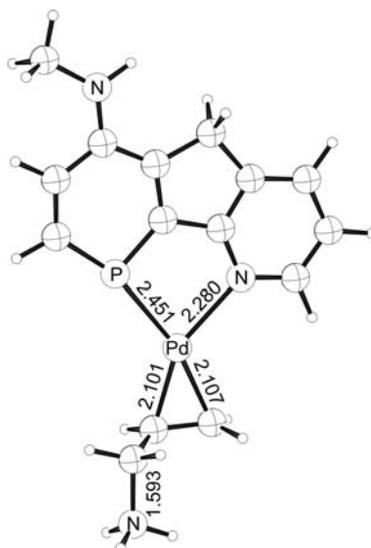
6.2.38 *Cis* Pd-En Produkt (Phosphabenzol / HNMe-Pyridin)



B3LYP/6-31G* (C, H, N, P, O), /SDD (Pd)

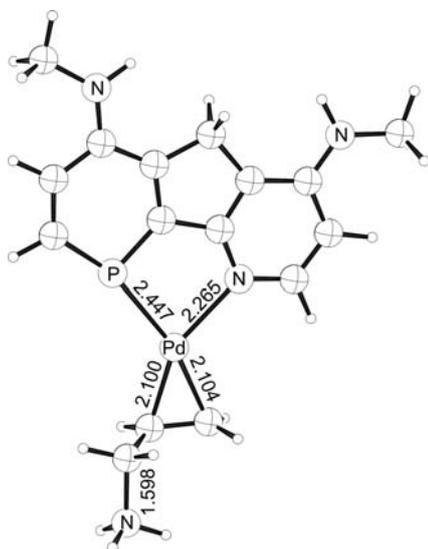
6.2.39 Cis Pd-En Produkt (Phosphabenzol / NO₂-Pyridin)

B3LYP/6-31G* (C, H, N, P, O), /SDD (Pd)

6.2.40 Cis Pd-En Produkt (HNMe-Phosphabenzol / Pyridin)

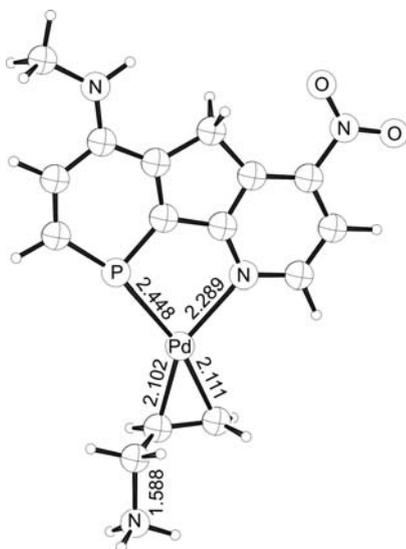
B3LYP/6-31G* (C, H, N, P, O), /SDD (Pd)

6.2.41 *Cis* Pd-En Produkt (HNMe-Phosphabenzol / HNMe-Pyridin)

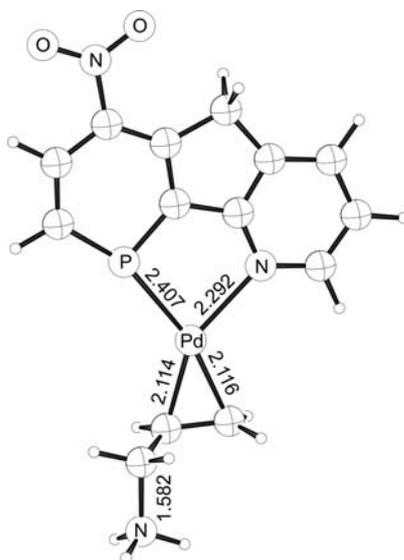


B3LYP/6-31G* (C, H, N, P, O), /SDD (Pd)

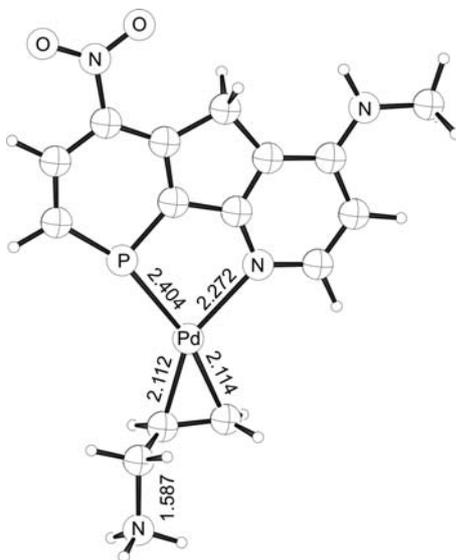
6.2.42 *Cis* Pd-En Produkt (HNMe-Phosphabenzol / NO₂-Pyridin)



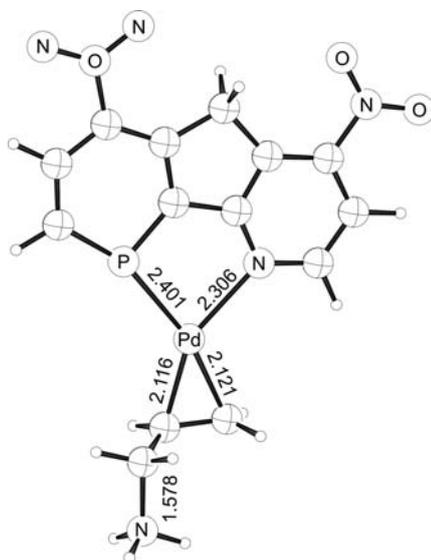
B3LYP/6-31G* (C, H, N, P, O), /SDD (Pd)

6.2.43 Cis Pd-En Produkt (NO₂-Phosphabenzol / Pyridin)

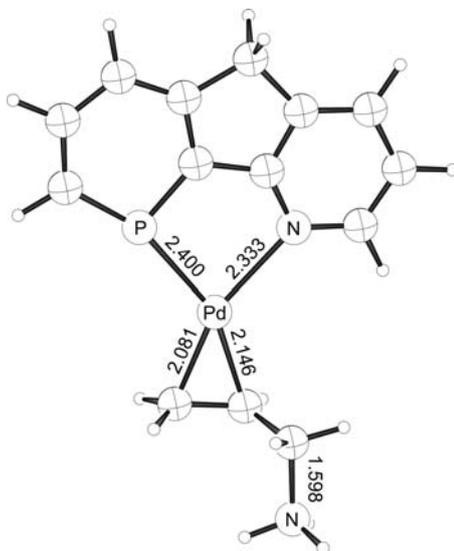
B3LYP/6-31G* (C, H, N, P, O), /SDD (Pd)

6.2.44 Cis Pd-En Produkt (NO₂-Phosphabenzol / HNMe-Pyridin)

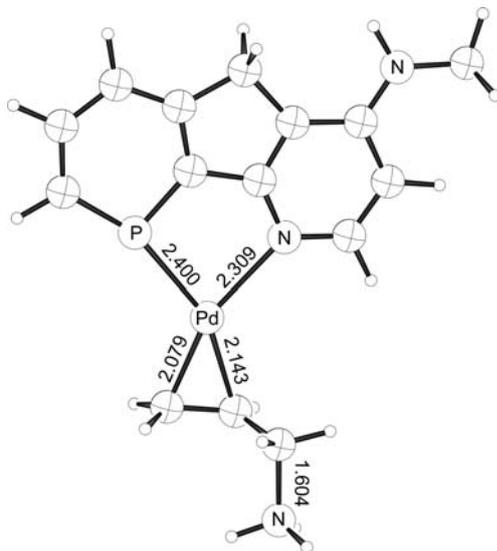
B3LYP/6-31G* (C, H, N, P, O), /SDD (Pd)

6.2.45 *Cis* Pd-En Produkt (NO₂-Phosphabenzol / NO₂-Pyridin)

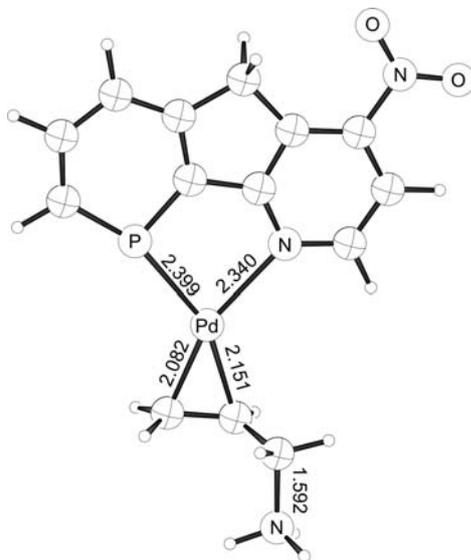
B3LYP/6-31G* (C, H, N, P, O), /SDD (Pd)

6.2.46 *Trans* Pd-En Produkt (Phosphabenzol / Pyridin)

B3LYP/6-31G* (C, H, N, P, O), /SDD (Pd)

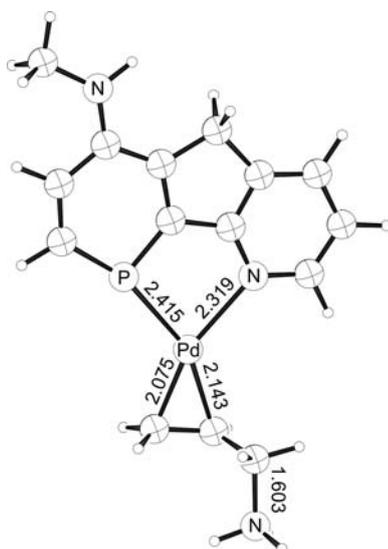
6.2.47 *Trans* Pd-En Produkt (Phosphabenzol / HNMe-Pyridin)

B3LYP/6-31G* (C, H, N, P, O), /SDD (Pd)

6.2.48 *Trans* Pd-En Produkt (Phosphabenzol / NO₂-Pyridin)

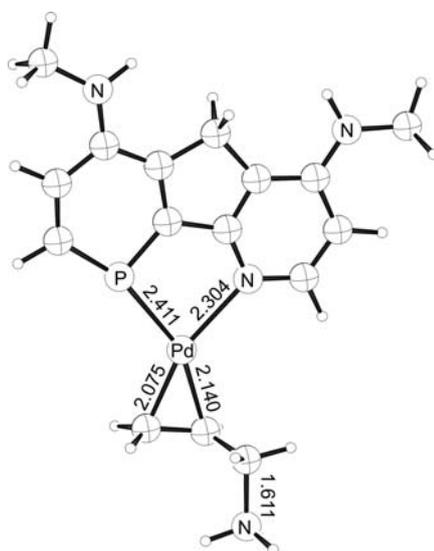
B3LYP/6-31G* (C, H, N, P, O), /SDD (Pd)

6.2.49 Trans Pd-En Produkt (HNMe-Phosphabenzol / Pyridin)

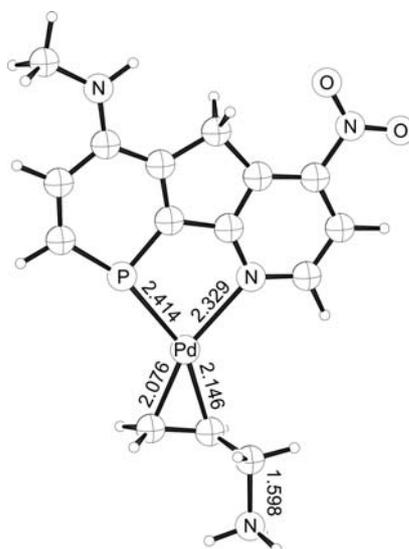


B3LYP/6-31G* (C, H, N, P, O), /SDD (Pd)

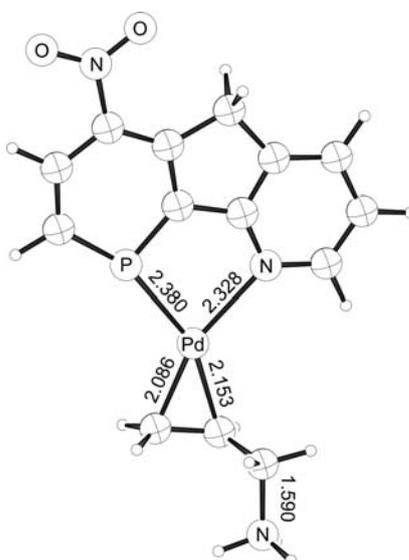
6.2.50 Trans Pd-En Produkt (HNMe-Phosphabenzol / HNMe-Pyridin)



B3LYP/6-31G* (C, H, N, P, O), /SDD (Pd)

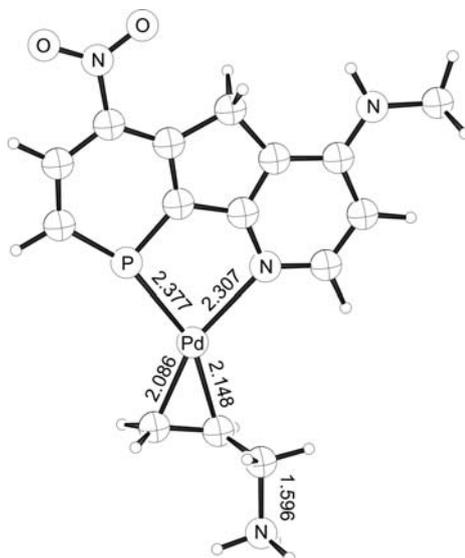
6.2.51 *Trans* Pd-En Produkt (HNMe-Phosphabenzol / NO₂-Pyridin)

B3LYP/6-31G* (C, H, N, P, O), /SDD (Pd)

6.2.52 *Trans* Pd-En Produkt (NO₂-Phosphabenzol / Pyridin)

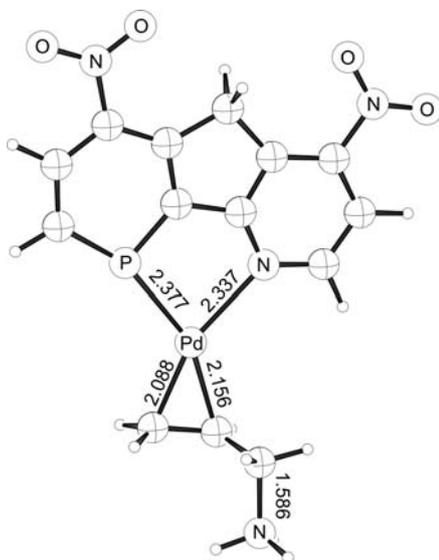
B3LYP/6-31G* (C, H, N, P, O), /SDD (Pd)

6.2.53 Trans Pd-En Produkt (NO₂-Phosphabenzol / HNMe-Pyridin)



B3LYP/6-31G* (C, H, N, P, O), /SDD (Pd)

6.2.54 Trans Pd-En Produkt (NO₂-Phosphabenzol / NO₂-Pyridin)



B3LYP/6-31G* (C, H, N, P, O), /SDD (Pd)

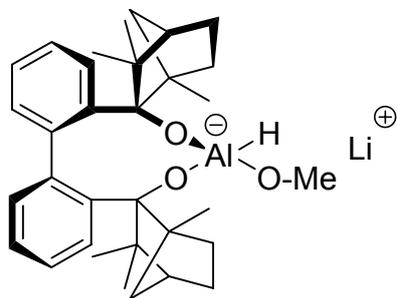
7 Abkürzungsverzeichnis

Å	Ångstrom ($1 \text{ Å} = 10^{-10} \text{ m}$)
abs.	abolutiert
äq / eq	Äquivalent
<i>n</i> Bu	Butyl
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
c	Konzentration
CH ₃ CN	Acetonitril
ee	Enantiomerenüberschuss [%]
El	Elektrophil
Ef	Elektrofug
Et	Ethyl
Et ₂ O	Diethylether
GC	Gaschromatographie
h	Stunde
HPLC	High performance liquid chromatography
<i>i</i> Pr	<i>iso</i> -propyl
IR	Infrarotspektroskopie
J	Kopplungskonstante [Hz]
kcal	Kilokalorie = 4.184 kJ
L*	Chiraler Ligand
LM	Lösungsmittel
lp	Lone pair
M	Metall
M ⁺	Molekülkation
Me	Methyl
min	Minuten
MS	Massenspektroskopie
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
Pb	Phosphabenzol
Ph	Phenyl

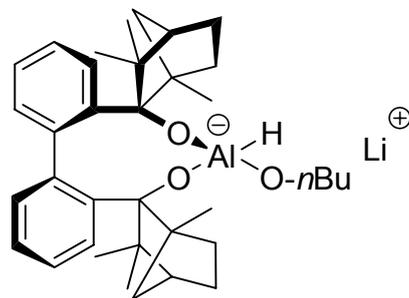
Abkürzungsverzeichnis

Nu	Nukleophil
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
Pr	Propyl
ppm	Parts per million
Py	Pyridin
RT	Raumtemperatur
S _N 1	<i>Unimolekulare</i> nukleophile Substitution
S _N 2	<i>Bimolekulare</i> nukleophile Substitution
T	Temperatur
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -Buthyl
THF	Tetrahydrofuran
TMEDA	N,N,N',N'-Tetramethylethylendiamin
Tol	Toluol
Tos	Tosylat
α	Optischer Drehwert [°]
δ	Chemische Verschiebung
λ	Wellenlänge [nm]
*	Chiralitätszentrum

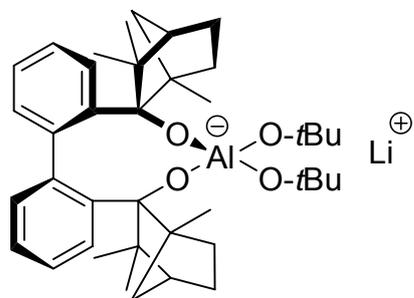
8 Verzeichnis der Verbindungen



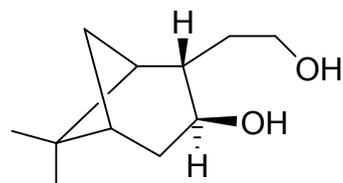
(*M*)-BIFAL-H-(O-Me)



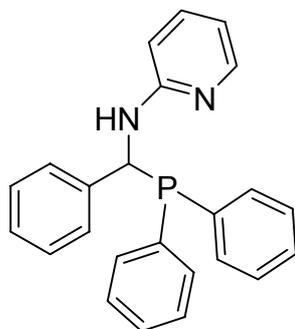
(*M*)-BIFAL-H-(O-*n*Bu)



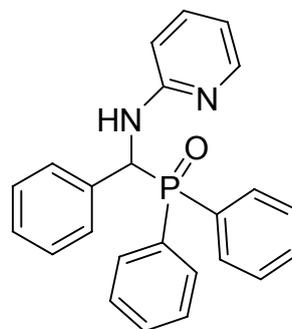
(*M*)-BIFAL-H-(O-*t*Bu)₂



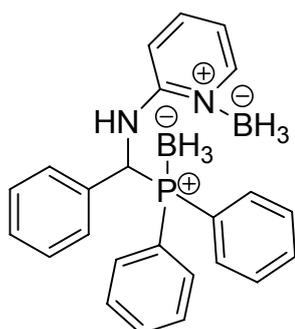
(-)-Nopadiol



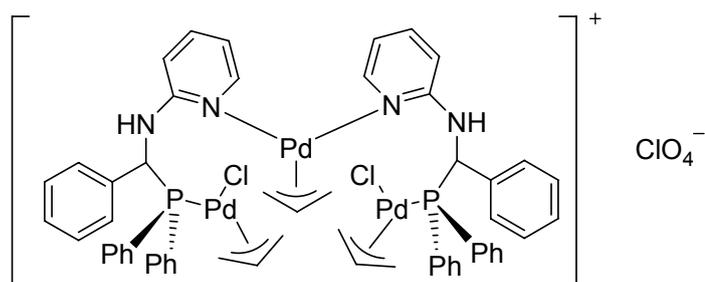
PPADP



PPADP-Oxid



PPADP-Diboran



PPADP-Allylkomplex

9 Literatur

- [1] E.N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, *Comprehensive Asymmetric Catalysis I–III*, Springer-Verlag, **1999**, Kapitel 2, S. 4 ff.
- [2] a) G. Natta, *Makromol. Chem.* **1961**, *43*, 68; b) G. Natta, L. Porri, S. Valenti, *Makromol. Chem.* **1963**, *67*, 225.
- [3] J.A. Osborn, F.S. Jardine, J.F. Young, G. Wilkinson, *Chem. Soc.* **1966**, 11711.
- [4] a) L. Horner, H. Siegel, H. Büthe, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, *7*, 942; b) W. S. Knowles, M. J. Sabacky, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1968**, 1445.
- [5] a) T. P. Dang, H. B. Kagan, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1971**, 481; b) H. B. Kagan, T. P. Dang, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6429.
- [6] W.S. Knowles, M.J. Sabacky, B.D. Vineyard, D.J. Weinkauff, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2567.
- [7] M.D. Fryzuck, B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6262.
- [8] A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932.
- [9] M.J. Burk, J.E. Feaster, R.L. Harlow, *Organometallics*, **1990**, *9*, 2653.
- [10] T. Ohta, H. Takaya, M. Kitamura, K. Nagai, R. Noyori, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3174.
- [11] T. Hayashi, M. Tajika, K. Tamao, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 3718.
- [12] T. Katsuki, K.B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974.
- [13] R. Noyori, T. Ohkuma, M. Kitamura, H. Takaya, N. Sayo, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5856.
- [14] R. Noyori, *Angew. Chemie* **2001**, *113*, 2900.
- [15] P. Sykes, *Reaktionsmechanismen der Organischen Chemie*, 9. überarbeitete Auflage, VCH-Verlag, **1988**, S. 249.
- [16] a) R. Noyori, I. Tomino, M. Yamada, M. Nishizawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6717; b) S.G. Telfer, R. Kuroda, *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *242*, 33; c) Y. Chen, S. Yekta, A. K. Yudin, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3155; d) J.M. Brune, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 857.

- [17] D. Seebach, A.K. Beck, A. Heckel, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 96, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2001**, *113*, 92.
- [18] R. Noyori, I. Tomino, Y. Tanimoto, M. Nishizawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6709.
- [19] D. Seebach, A.K. Beck, R. Dahinden, M. Hoffmann, F.N.M. Kühnle, *Croat. Chem. Acta* **1996**, *69*, 459.
- [20] L. Pasteur, *L. Ann. Chim. Phys.* **1848**, *24*, 442.
- [21] L. Pasteur, *C. R. Acad. Sci.* **1853**, *37*, 162.
- [22] S. Kanoh, Y. Hongoh, M. Motoi, H. Suda, *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1988**, *61*, 1032.
- [23] M.L. Elliott, F.J. Urban, J. Bordner, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1752.
- [24] K. Saigo, I. Sugiura, K. Izuru, K. Tachibana, I. Asakura, M. Hasegawa, *Sogo Shikensho Nenpo*, **1985**, *44*, 135.
- [25] M. Yodo, Y. Matsushita, E. Ohsugi, H. Harada, *Chem. & Pharm. Bul.* **1988**, *36*, 902.
- [26] T. Shiraiwa, Y. Sado, S. Fujii, M. Nakamura, H. Kurokawa, *Bul. Chem. Soc. Jap.* **1987**, *60*, 824.
- [27] Y. Mi, E.J. Corey, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2515.
- [28] W. Theilacker, H. Winkler, *Chem. Ber.* **1954**, *5*, 690.
- [29] G. Blaschke, B. Walther, *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, *6*, 561.
- [30] G. Wittig, U. Thiele, *Liebigs Ann. Chem.* **1969**, *726*, 1.
- [31] S. Wilen, J.Z. Qi, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 485.
- [32] a) J. Tsuji, *Acc. Chem. Res.* **1969**, *2*, 144; b) B.M. Trost, T.J. Fullerton, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 292; c) B.M. Trost, D.L. Van Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395; d) B.M. Trost, M.L. Crawley, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921; e) I. Ojima (Ed.), *Catalytic Asymmetric Synthesis*, Wiley-VCH, New York 2000; f) D.C. Behenna, B.M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15044, g) B.M. Trost, J. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2846; h) B. Goldfuss, T. Löschmann, T. Kop-Weiershausen, J. Neudörfl, F. Rominger, *Beilst. J. Org. Chem.* **2006**, *2*, 7; i) D. Savoia, G. Alvaro, R. Di Fabio, C. Fiorelli, A. Gualandi, M. Monari, F. Piccinelli, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1883; j) M. Braun, T. Meier, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7106.

- [33] T. Kondo, H. Ono, N. Satake, T. Mitsudo, Y. Watanabe, *Organometallics*, **1995**, *14*, 1945.
- [34] a) P.A. Evans, J.D. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5581; b) P.A. Evans, J.D. Nelson, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1725.
- [35] a) R. Takeuchi, M. Kashio, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8647; b) R. Takeuchi, M. Kashio, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 268; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 263.
- [36] B.M. Trost, M. Hung, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *105*, 7757.
- [37] a) B.M. Trost, M. Lautens, *Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5543; b) B.M. Trost, M. Lautens, *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 4817.
- [38] B.M. Trost, P.E. Strege, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1649.
- [39] a) G. Consiglio, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 257; b) B.M. Trost, D.L. van Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395.
- [40] a) A. Pfaltz, *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 339; b) A. Pfaltz, *Acta Chem. Scand.* **1996**, *50*, 189. b) H. Steinhagen, M. Reggelin, G. Helmchen, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2199; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 2108.
- [41] a) L.S. Hegedus, W.H. Darlington, C.E. Russell, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5193; b) H.M.R. Hoffmann, A.R. Otte, A. Wilde, S. Menzer, D.J. Williams, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 73; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 100; b) A. Wilde, A.R. Otte, H.M.R. Hoffmann, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 615; c) H.M.R. Hoffmann, A.R. Otte, A. Wilde, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 224; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1992**, *32*, 324; d) C. Carfagna, L. Mariani, A. Musco, G. Sallesse, R. Santi, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3924; e) C. Carfagna, R. Galarini, A. Musco, *J. Mol. Catal.* **1992**, *72*, 19.
- [42] A.M. Castano, A. Aranyos, K.J. Szabo, J. Bäckvall, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2767; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 2551.
- [43] H. Eichelmann, H.J. Gais, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, *6*, 643.
- [44] F. Fotiadu, P. Cros, B. Fuare, G. Buono, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 77.
- [45] J.M. Brown, D.I. Hulmes, P.J. Guiry, *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 4493.
- [46] B.M. Trost, D.J. Murphy, *Organometallics*, **1985**, *4*, 1143.
- [47] J.C. Fiaud, J.Y. Legros, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4840.

- [48] a) J. Tsuji, *Pure Appl. Chem.* **1986**, *58*, 869; b) J. Tsuji, *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 4361; c) J. Tsuji, *J. Organomet. Chem.* **1986**, *300*, 281.
- [49] P.G. Andersson, A. Harden, D. Tanner, P. Norrby, *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 12.
- [50] H. Kubota, N. Nakajima, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8135.
- [51] a) T. Hayashi, A. Yamamoto, T. Hagihara, Y. Ito, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 191; b) T. Hayashi, K. Kanehira, T. Hagihara, M. Kumada, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 113; c) T. Hayashi, *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 7; d) M. Sawamura, Y. Ito, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 857.
- [52] a) J.E. Hoots, T.B. Rauchfuss, D.A. Wroblewski, *Inorg. Synth.* **1982**, *21*, 175; b) J.C. Jeffrey, T.B. Rauchfuss, P.A. Tucker, *Inorg. Chem.* **1980**, *19*, 3306; c) T.B. Rauchfuss, *J. Organomet. Chem.* **1978**, *162*, C19.
- [53] a) B.M. Trost, D.L. van Vranken, *Angew. Chem.* **1992**, *31*, 228; b) B.M. Trost, D.L. van Vranken, C.J. Bingel, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9327.
- [54] B.M. Trost, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 355.
- [55] B.M. Tost, X.J. Ariza, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10727.
- [56] a) B.M. Tost, R.C. Bunt, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4089; b) B.M. Tost, M.G. Organ, G.A. O'Doherty, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9662; c) B.M. Tost, M.G. Organ, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10320.
- [57] R.L. Haltermann, H.L. Nimmons, *Organometallics*, **1990**, *9*, 273.
- [58] J.W. Faller, K.H. Chao, H.H. Murray, *Organometallics*, **1984**, *3*, 1231.
- [59] E. Cesarotti, F. Demartin, M. Grassi, L. Prati, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1991**, *3*, 1231.
- [60] P. von Matt, A. Pfaltz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 566.
- [61] J. Sprinz, G. Helmchen, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1769.
- [62] J.M. Brown, D.I. Hulmes, P.I. Guiry, *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 4493.
- [63] B. Goldfuß, T. Löschmann, F. Rominger, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5422.
- [64] G. Helmchen, S. Kudis, P. Sennhenn, H. Steinhagen, *Pure & Appl. Chem.* **1997**, *69*, 513.
- [65] a) J. Sprinz, M. Kiefer, G. Helmchen, M. Reggelin, G. Huttner, O. Walter, L. Zsolnai, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1523-1526; b) T.R. Ward, *Organometallics*, **1996**, *15*, 2836-2838; c) J.D. Oslob, B. Akemark, P.

- Helquist, P. Norrby, *Organometallics*, **1997**, *16*, 3015-3021; d) C. Moberg, U. Bremberg, K. Hallman, M. Svensson, P. Norrby, A. Hallberg, M. Larhed, I. Csöreg, *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 1477-1485; e) H. Hagelin, B. Akermark, P. Norrby, *Organometallics*, **1999**, *18*, 2884-2895; f) H. Hagelin, M. Svensson, B. Akermark, P. Norrby, *Organometallics*, **1999**, *18*, 4574-4583; g) T. Tu, Y. Zhou, X. Hou, L. Dai, X. Dong, Y. Yu, J. Sun, *Organometallics*, **2003**, *22*, 1255-1265.
- [66] a) B. Akermark, K. Zetterberg, S. Hansson, B. Krankenberger, A. Vitagliano, *J. Organomet. Chem.* **1987**, *335*, 133; b) M.P.T. Sjögren, S. Hansson, B. Akermark, A. Vitagliano, *Organometallics* **1994**, *13*, 1963.
- [67] a) R. Prétôt, A. Pfaltz, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 337; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 323; b) G. Helmchen, A. Pfaltz, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 336.
- [68] a) D.C. Young, *Computational Chemistry, A Practical Guide for Applying Techniques to Real-World Problems*, Wiley-Interscience, **2001**, Kapitel 1, S. 7-19; b) G.G. Hall, *Chem. Soc. Rev.* **1973**, *2*, 21.
- [69] a) T.P. Straatsma, J.A. McCammon, *Ann. Rev. Phys. Chem.* **1992**, *43*, 407; b) G. Naray-Szabo, G.G. Ferency, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 829.
- [70] P.W. Atkins, R.S. Friedman, *Molecular Quantum Mechanics*, Oxford, **1997**.
- [71] a) H.A. Bent, *Chem. Rev.* **1961**, *61*, 275; b) D.L. Cooper, J. Gerratt, M. Raimondi, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 929; c) H.F. Schäfer, III, *Ann. Rev. Phys. Chem.* **1976**, *27*, 261; d) S. Sabo-Etienne, B. Chaudret, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2077.
- [72] a) P.O. Löwdin, *Adv. Chem. Phys.* **1959**, *2*, 207; b) R.K. Nesbet, *Adv. Chem. Phys.* **1965**, *9*, 321; c) K.F. Freed, *Ann. Rev. Phys. Chem.* **1971**, *22*, 313; d) R.J. Bartlett, *Ann. Rev. Phys. Chem.* **1981**, *32*, 359; e) K. Andersson, *Encycl. Comput. Chem.* **1998**, *1*, 460; e) P. Carsky, *Encycl. Comput. Chem.* **1998**, *1*, 485.
- [73] a) I. Fischer-Hjalmars, *Adv. Quantum Chem.* **1965**, *2*, 25; b) B.J. Nicholson, *Adv. Chem. Phys.* **1970**, *18*, 249; c) W. Thiel, *Adv. Chem. Phys.* **1996**, *93*, 703.
- [74] J.J.P. Stewart, *Encycl. Comput. Chem.* **1998**, *3*, 2080.

- [75] A.J. Holder, *Encycl. Comput. Chem.* **1998**, 1, 8.
- [76] a) W. Thiel, *Encycl. Comput. Chem.* **1998**, 3, 1599; b) W. Thiel, *Encycl. Comput. Chem.* **1998**, 1, 1604.
- [77] a) K.H. Johnson, *Ann. Rev. Phys. Chem.* **1975**, 26, 39; b) D.A. Case, *Ann. Rev. Phys. Chem.* **1982**, 33, 151; c) R.G. Parr, *Ann. Rev. Phys. Chem.* **1983**, 34, 631; d) R.G. Parr, W. Yang, *Ann. Rev. Phys. Chem.* **1995**, 46, 701; e) W. Kohn, A.D. Becke, R.G. Parr, *J. Phys. Chem.* **1996**, 100, 12974.
- [78] P. Hohenberg, W. Kohn, *Phys. Rev. B*, **1964**, 136, 864.
- [79] a) A.D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 5648-5652; b) Implementation: P.J. Stephens, F.J. Devlin, C.F. Chabalowski, M.J. Frisch, *J. Phys. Chem.* **1994**, 98, 11623-11627; c) C. Lee W. Yang, R.G. Parr, *Phys. Rev. B*, **1988**, 37, 785-789; d) B. Miehlich, A. Savin, H. Stoll, H. Preuss, *Chem. Phys. Lett.* **1989**, 157, 200-206.
- [80] B. Goldfuss, U. Kazmeier, *Tetrahedron*, **2000**, 56, 6493.
- [81] J.P. Bain, A.H. Best, C.K. Clark, B.L. Hampton, *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, 68, 638.
- [82] J. Seyden-Penne, *Reductions by the Alumino- and Borohydrides in Organic Synthesis*, VCH Publishers, Inc. New York, **1991**, S. 3-4; S. 40-60.
- [83] a) M. Nógrádi, *Stereoselective Synthesis*, Wiley-VCH: New York, **1995**, S. 81-87. b) P. Daverio, M. Zanda, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, 12, 2225-2259.
- [84] A. Noeth, A. Schlegel, M.J. Suter, *Organomet. Chem.* **2001**, 621, 231.
- [85] Gaussian 03, Revision C.02, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A.

- Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.
- [86] a) R. Ditchfield, W. J. Hehre, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* **1971**, *54*, 724; b) V. A. Rassolov, M. A. Ratner, J. A. Pople, P. C. Redfern, L. A. Curtiss, *J. Comp. Chem.* **2001**, *22*, 976.
- [87] a) D. Kotkar, P. Gosh, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 650; b) D. Kotkar, S. Mahajan, A. Mandal, P. Gosh, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1988**, 1749.
- [88] C. A. Cupas, W. S. Roach, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 742.
- [89] R. S. Tipson, *J. Org. Chem.* **1944**, *9*, 235.
- [90] G. Muller, D. Sainz, *J. Organomet. Chem.* **1995**, *495*, 103.
- [91] B. Bar-Nir Ben-Aroya, M. Portnoy, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6143.
- [92] B. Bar-Nir Ben-Aroya, M. Portnoy, *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 5147.
- [93] a) T. Imamoto, T. Oshiki, T. Onozawa, T. Kusumoto, K. Sato, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5244; b) H. Brisset, Y. Gourdel, P. Pellon, M. Le Corre, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4523; c) K. Bourumeau, A. Gaumont, J. Denis, *J. Organomet. Chem.* **1997**, *529*, 205; c) G. Buono, J. Brunel, B. Faure, O. Pardigon, *Phosphor, Sulfur, Silicon*, Gordon and Breach Science Publishers S.A. **1993**, S. 43-46.
- [94] a) B. Carboni, L. Monnier, *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 1197; b) M.K. Das, S.N. Bandyopadhyay, S. Bhattacharyya, R.J. Banerjee, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1991**, 2929; c) M.A. Frisch, H.G. Heal, H. Mackle, I.O. Madden, *J. Chem. Soc.* **1965**, 899.
- [95] E.L. Eliel, S.H. Wilen, M.P. Doyle, *Basic Organic Stereochemistry*, Wiley-Interscience, **2001**, *Kapitel 7*, S. 197 ff.
- [96] G. Muller, D. Sainz, *J. Organomet. Chem.* **1995**, *495*, 103.
- [97] T. Löschmann, *Dissertation*, Heidelberg, **2003**.

- [98] a) B. Goldfuss, U. Kazmeier, *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 6493; b) M.D.K. Boele, P.C.J. Kamer, M. Lutz, A.L. Spek, J.G. de Vries, P.W.N.M. van Leeuwen, G.P.F. van Strijdonck, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 6232.
- [99] B. Goldfuss, *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 4508.
- [100] a) G. Märkl, F. Lieb, A. Merz, *Angew. Chem.* **1967**, *79*, 947; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1967**, *6*, 458; b) A.J. Ashe III, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 3293; c) M. Shiotsuka, T. Tanamachi, Y. Matsuda, *Chem. Lett.* **1995**, *24*, 531; d) B. Breit, R. Winde, K. Harms, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1997**, *18*, 2681.
- [101] A.P. Scott, L. Radom, *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 16502.
- [102] a) W. Neugebauer, A.J. Klos, P. v. R. Schleyer, *J. Organomet. Chem.* **1982**, *228*, 107; b) U. Schubert, W. Neugebauer, P. v. R. Schleyer, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 1184; c) B. Goldfuß, F. Rominger, *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 881.
- [103] C. Cupas, W. Roach, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 742.
- [104] C.S. Barnes, E.J. Halbert, R.J. Goldsack, J.G. Wilson, *Aust. J. Chem.*, **1973**, *26*, 1031.
- [105] J. Jacques, C. Fouquey, *Org. Synth.*, **1989**, *67*, 1.

Kurzzusammenfassung

In dieser Arbeit werden die Synthesen und Anwendungen neuer, Terpen-basierender [(–)-Fenchon und (–)-Nopol] chiraler Reagenzien und Liganden, sowie die Entwicklung eines neuartigen chiralen modularen P/N-Ligandensystems für den Einsatz in der asymmetrischen allylischen Substitutionsreaktion beschrieben. Ergänzend zu den praktischen Arbeiten erfolgten mit Hilfe postulierter Übergangszustände und Modellsystemen quantenmechanische Berechnungen zur weiteren Aufklärung des Ursprungs der resultierenden Enantio- und Regioselektivitäten, die durch sterische und elektronische Differenzierungen der Katalysatoren bzw. Reagenzien induziert werden. Es gelang mit Hilfe des auf (–)-Fenchon basierenden Diol (*M*)-BIFOL (Biphenylbisfenchol) chirale Lithiumaluminiumhydridalkoxide zu synthetisieren, welche erfolgreich (bis zu 62%ee) in der Reduktion diverser prochiraler Ketone eingesetzt wurden. Die erfolgreiche Synthese des neuen enantiomerenreinen Diols (–)-Nopadiol erfolgte durch selektive Hydroborierung von (–)-Nopol. Der neuartige enantiomerenangereicherte elektronisch differenzierende P/N-Ligand N-Pyridyl- α -phenylaminomethyldiphenylphosphin (PPADP) erzeugte eine signifikante Regioselektivität in der allylischen Substitutionsreaktion eines monosubstituierten Allylsubstrats.

Kurzzusammenfassung in englischer Sprache (Abstract)

Topics of this doctoral thesis are the synthesis and applications of terpene [(–)-fenchone und (–)-nopol] based chiral reagents and ligands, as well as the development of a novel chiral modular P/N-ligand system for asymmetric allylic substitutions. Additionally computations of transition structures and model systems reveal the origin of enantioselectivities and regioselectivities induced by electronic and steric differentiations of the reagents and catalysts. (*M*)-BIFOL (based on (–)-fenchone) chiral modified lithium aluminium hydride alkoxides, that is (*M*)-BIFAL-H-(OR), were successfully employed in the reductions of different prochiral ketones (up to 62%ee). The effective synthesis of the new enantiopure diol (–)-nopadiol resulted from an selective hydroboration of (–)-nopol. The novel enantiomeric enriched electronic differentiating P/N-ligand N-pyridyl- α -phenylaminomethyldiphenylphosphine (PPADP) generates a significant regioselectivity in the allylic substitution of a mono substituted allylic substrate.

„Ich versichere, dass ich die von mir vorgelegte Dissertation selbständig angefertigt, die benutzten Quellen und Hilfsmittel vollständig angegeben und die Stellen der Arbeit – einschließlich Tabellen, Karten und Abbildungen -, die anderen Werken im Wortlaut oder dem Sinn nach entnommen sind, in jedem Einzelfall als Entlehnung kenntlich gemacht habe; dass diese Dissertation noch keiner anderen Fakultät oder Universität zur Prüfung vorgelegen hat; dass sie – abgesehen von unten angegebenen Teilpublikationen – noch nicht veröffentlicht worden ist sowie, dass ich eine solche Veröffentlichung vor Abschluss des Promotionsverfahrens nicht vornehmen werde. Die Bestimmungen der Promotionsordnung sind mir bekannt. Die von mir vorgelegte Dissertation ist von Prof. Dr. B. Goldfuß betreut worden.“

Publikationen:

D.A. Lange, J.-M. Neudörfl, B. Goldfuss, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 3704-3709.

New chiral lithium aluminum hydrides based on biphenyl-2,2'-bisfenchol (BIFOL): structural analyses and enantioselective reductions on aryl alkyl ketones

D.A. Lange, B. Goldfuss, *Beilst. J. Org. Chem.*, **2007**, submitted.

Electronic differentiation competes with transition state sensitivity in palladium-catalyzed allylic substitutions

Lebenslauf

Angaben zur Person

Name: Lange, Dominik Alexander
geboren: 20. Januar 1976 in Köln
Wohnhaft: Vogelsanger Str. 15, 50823 Köln
Familienstand: ledig
Nationalität: deutsch
Konfession: römisch katholisch
Führerscheinklassen: BE, C1E, CE, ML

Schulausbildung

August 1982 – Juli 1986
September 1986 – Juni 1995
Städt. Kath. Grundschule Köln-Vogelsang
Städt. Albertus-Magnus-Gymnasium
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife (Abitur)

Grundwehrdienst

Oktober 1995 – Juli 1996
Grundausbildung Budel, Niederlande
Stabsdienstsoldat Luftwaffenführungskommando Köln

Hochschulausbildung

Oktober 1996 – Mai 2003
Studium der Chemie an der Universität zu Köln
Titel der Diplomarbeit: „*Synthese und Charakterisierung chiraler Lithiumalanatalkoxide mit dem Liganden BIFOL und deren Einsatz in der enantioselektiven Reduktion*“
Abschluss: Diplom Chemiker
Juli 2003 -
Promotionsstudium am Institut für Organische Chemie der Universität zu Köln bei Prof. Dr. B. Goldfuß
Titel der Dissertation: „*Elektronische und sterische Differenzierung in enantioselektiven Katalysatoren und Reagenzien*“

Berufliche Tätigkeit

Juli 2003 – März 2007
Wissenschaftlicher Mitarbeiter / Wissenschaftliche Hilfskraft am Institut für Organische Chemie der Universität zu Köln
Juli 2007 -
Wissenschaftlicher Referent beim Bundesamt für Strahlenschutz in Bonn

EDV- und Sprach-Kenntnisse

Sehr gute Kenntnisse in Microsoft Windows XP, Microsoft Office, Mac OS X
Englisch: Gute Kenntnisse im Wort und sehr gute in der Schrift
Französisch: Grundkenntnisse

Köln, August 2007