

**Neue monomere und polymergebundene
Bor-Reagenzien als Katalysatoren für
stereoselektive Synthesen**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Michael Sigloch

aus Leverkusen

Düsseldorf, März 2009

Aus dem Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie,
Abteilung für Stereoselektive Synthesen
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Gedruckt mit der Genehmigung der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Referent: Prof. Dr. M. Braun
Koreferent: Prof. Dr. T. Müller

Tag der mündlichen Prüfung: 13.05.2009

Diese Arbeit wurde in der Zeit von Januar 2006 bis März 2009 am Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf unter der Anleitung von Prof. Dr. M. Braun angefertigt.

Die hier vorliegende Dissertation habe ich eigenständig und ohne unerlaubte Hilfe angefertigt. Die Dissertation wurde in der vorgelegten oder in ähnlicher Form noch bei keiner anderen Institution eingereicht. Ich habe bisher keine erfolglosen Promotionsversuche unternommen.

Düsseldorf, den 24.03.2009

(Michael Sigloch)

Ein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. M. Braun für das mir entgegengebrachte Vertrauen und die fortwährende Unterstützung. Seine stete Diskussionsbereitschaft sowie zahlreiche Anregungen waren eine wertvolle Hilfe bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

M. Braun, M. Sigloch, J. Cremer

“4-Hydroxyphenylglycine-Based Polymer-Bound Amino Alcohols and
in-situ-Generated Oxazaborolidines for Enantioselective Reductions”

Lett. Org. Chem. **2008**, 5, 244

M. Braun, M. Sigloch, J. Cremer

“4-Hydroxyphenylglycine-Based Oxazaborolidines for Enantioselective Reductions of
Ketones”

Adv. Synth. Catal. **2007**, 349, 337

*Für meine Familie
und Laura*

*Wer es aber verachtet, von der Wissenschaft zu kosten,
der bekommt auch von der Freude nichts zu kosten, die sie bereitet.*
(Aristoteles)

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Zielsetzung	1
1.1 Einleitung.....	1
1.2 Zielsetzung	6
2. Allgemeiner Teil	7
2.1 Enantioselektive Ketonreduktion.....	7
2.2 Oxazaborolidine	9
2.3 Polymergebundene Reagenzien	19
2.3.1 Allgemeines.....	19
2.3.2 Polymergebundene Oxazaborolidine	22
2.4 Allylierungen.....	28
2.4.1 Palladium-katalysierte stereoselektive Allylierung.....	28
2.4.2 Lewis-Säure vermittelte Allylierung	30
2.4.3 Katalytische Lewis-Säure-vermittelte Allylierung.....	32
2.4.4 Stereoselektive Lewis-Säure-vermittelte katalytische Allylierung durch DYKAT	35
3. Hauptteil	38
3.1 Monomere und polymergebundene Aminoalkohole und deren Verwendung als Katalysatoren bei der enantioselektiven Reduktion von Ketonen	38
3.1.1 Enantioselektive Ketonreduktion mit Hilfe neuer chiraler monomerer Oxazaborolidine	38
3.1.2 (<i>R</i>)-2-Amino-2-[4-nonafluorbutansulfonyl-phenyl]-1,1-diphenyl- ethanol 11	41
3.1.3 (<i>R</i>)-2-Amino-2-phenyl-1,1-di(3,5-difluorphenyl)ethanol 12	42
3.1.4 Anwendung der enantioselektiven Katalyse auf andere Arylketone....	43
3.1.5 Polymergebundene Aminoalkohole.....	46
3.1.6 Synthese des nicht löslichen polymergebundenen Aminoalkohols 21 .	47

3.1.7	<i>(R)</i> -2-Amino-2-[4-styrenylphenyl]-1,1-diphenylethanol 24 und analoge polymergebundene Aminoalkohole.....	49
3.1.8	<i>(R)</i> -2-Amino-2-[4-(4-methyl-2,3,5,6-tetrafluor)oxyphenyl]-1,1-diphenylethanol 26	51
3.1.9	Analoge lösliche polymergebundene Aminoalkohole	53
3.1.10	Verwendung der löslichen Polymere 30 bei der Ketonreduktion	56
3.1.11	Unlösliche polymergebundene Aminoalkohole.....	58
3.1.12	Anwendung der Methoden auf Diketone	60
3.2	Lewis-Säure vermittelte Allylierung.....	62
3.2.1	Allylierung von Allylalkoholderivaten mit Tripentafluorphenylboran	62
3.2.2	Allylierung von Silylenolethern mit Tripentafluorphenylboran	64
3.2.3	Stereoselektivität der Allylierungen mit Tripentafluorphenylboran.....	67
3.2.4	Mögliche chirale Bor-Katalysatoren für die Allylierungsreaktionen.....	68
3.2.5	Titanverbindungen als Katalysator für die Allylierungsreaktionen	71
4.	Zusammenfassung	78
4.1	Monomere und polymergebundene Oxazaborolidine.....	78
4.2	Bor-katalysierte Allylierungen.....	82
4.	Summary and Future Prospective	85
4.1	Monomeric- and Polymer-Bound Oxazaborolidines	85
4.2	Boron-Catalyzed Allylations.....	89
5.	Experimenteller Teil	92
5.1	Allgemeines	93
5.1.1	Lösungsmittel und Reagenzien.....	93
5.1.2	Geräte	95
5.1.3	Arbeiten unter Inertgasatmosphäre und Einsatz von Kältebädern	96
5.2	Synthesen	97
5.2.1	<i>(R)</i> -2-Amino-2-(4-nonafluorbutansulfonylphenyl)-1,1-diphenylethanol 11	97
5.2.2	<i>(R)</i> -2-Amino-2-(4-phenyl-phenyl)-1,1-diphenylethanol 10	98
5.2.3	<i>(R)</i> -2-Amino-2-phenyl-1,1-di(3,5-difluorphenyl)ethanol 12	99

5.2.4	Allg. Arbeitsvorschrift für die Reduktion mit Oxazaborolidinen	101
5.2.5	Allg. Arbeitsvorschrift für die Synthese der „Mosher Ester“ ME-14 von 1-Indanol 14 und ME-16 von 1-Tetralol 16	103
5.2.6	Umfunktionalisierung von Brom-Polystyren zu Polymer 20	104
5.2.7	Synthese des unlöslichen polymergebundenen Aminoalkohols 21	105
5.2.8	4-Trimethylzinnstyren 22 und 4-Tributylzinnstyren 23	106
5.2.9	(<i>R</i>)-2-Amino-2-[4-styrenylphenyl]-1,1-diphenylethanol 24	107
5.2.10	Versuch der Copolymerisation von 24 mit Styren	108
5.2.11	(<i>R</i>)-2-Amino-2-[4-(4-methyl-2,3,5,6-tetrafluor)oxyphenyl]-1,1- diphenylethanol 26	109
5.2.12	Copolymer 27 aus Styren und Pentafluorstyren.....	110
5.2.13	Versuch der Kupplung von Verbindung 6 an Copolymer 27	111
5.2.14	(<i>R</i>)-2-Amino-2-[4-(2,3,5,6-tetrafluorstyryl)oxyphenyl]-1,1-diphenyl- ethanol 29	112
5.2.15	Copolymer 30 aus Styren und Aminoalkohol 29	113
5.2.16	Allg. Arbeitsvorschrift für die Reduktion mit löslichen polymergebundenen Oxazaborolidinen	114
5.2.17	Synthese des unlöslichen funktionalisierten Polymers 31	115
5.2.18	Allg. Arbeitsvorschrift für die Reduktion mit unlöslichen polymergebundenen Oxazaborolidinen	116
5.2.19	Allg. Arbeitsvorschrift für die Reduktion von Diketonen mit monomeren und löslichen, polymergebundenen Aminoalkoholen.....	117
5.2.20	Synthese von Trimethyl(1,3-diphenylpropoxy)silane 36	118
5.2.21	Allg. Arbeitsvorschrift für die Allylierung mit Allyltrimethylsilan und Tripentafluorphenylboran als Katalysator	119
5.2.22	Allg. Arbeitsvorschrift für die Allylierung mit Cyclohexenyloxy- trimethylsilan und Tripentafluorphenylboran als Katalysator	121
5.2.23	Synthese von (<i>S</i>)-BINOL-Phenylboran 49	123
5.2.24	Synthese von Trimethyl-1-phenylvinyloxysilane 50	124
5.2.25	Allylierung von Trimethyl-1-phenylvinyloxysilane 50 mit Diphenylallyl- acetat 35 und 49 als Katalysator	125
5.2.26	Versuch der Synthese von (<i>S</i>)-BINOL-Pentafluorphenylboran 52	126
5.2.27	Synthese von Diisopropyloxytitandichlorid 54	127
5.2.28	(<i>S</i>)-BINOL-Titandichlorid 56	128

5.2.29	Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Allylierung von Allylkoholderivaten mit Allyltri-methylsilan und <i>in situ</i> generierten Titankomplexen als Katalysator	129
5.2.30	Iminkondensation aus 12 und 3,5-Di- <i>tert</i> -butyl-2-hydroxybenzaldehyd zu Ligand 58	130
5.2.31	Titan-Bisliganden-Komplex 59	131
5.2.32	Arbeitsvorschrift für die Allylierung von 35 und 37 mit Allyltrimethylsilan und <i>in situ</i> generierten Titankomplexen 60 und 61 als Katalysator	132
6.	Abkürzungen	133
7.	Literaturverzeichnis	135
8.	Anhang	141
8.2	Ausgewählte Spektren	141
8.2	Verbindungsübersicht	153

1. Einleitung und Zielsetzung

1.1 Einleitung

Zwei Objekte, die sich wie Bild und Spiegelbild zueinander verhalten und sich nicht zur Deckung bringen lassen, werden als chiral bezeichnet. Die rechte und die linke Hand des Menschen beispielsweise sind nach dieser Definition chiral. ^{1a} Bei Molekülen tritt dieses Phänomen ebenfalls auf. Bild und Spiegelbild des Moleküls werden dann als Enantiomere (griechisch: enantion = Gegenteil) bezeichnet. Substanzen, die selber nicht chiral sind, bei einer Reaktion aber zu einer chiralen Substanz umgesetzt werden, bezeichnet man als prochiral. Verbindungen mit einem stereogenen Atom, z. B. ein asymmetrisch substituiertes Kohlenstoffatom, werden als zentral-chiral bezeichnet. Daneben gibt es planar- und axial-chirale Verbindungen, zu denen man auch die helical-chiralen Verbindungen zählen kann, sowie die Cycloenantiomerie.

Chirale Substanzen zeigen in der Regel optische Aktivität, d.h. die Schwingungsebene von linear polarisiertem Licht wird beim Durchlaufen der Substanz gedreht. Dabei drehen die reinen Enantiomere die Polarisationssebene des Lichts um den gleichen Wert in entgegengesetzte Richtungen. Ein 1 : 1 Gemisch der beiden Enantiomere, das so genannte racemische Gemisch, weist daher einen Drehwert von 0° auf. Der spezifische Drehwert ist folgendermaßen definiert: ^{1b}

$$[\alpha]_{\lambda}^T = \frac{\alpha \cdot 100}{l \cdot p}$$

α = gemessener Drehwinkel
 l = Länge der Schicht in dm
 p = Substanzmenge in g pro 100g Lösungsmittel
 T = Temperatur
 λ = Wellenlänge des Lichtes

Ist der Drehwert der reinen Enantiomere bekannt, lässt sich die prozentuale Zusammensetzung eines Enantiomergemisches aus dessen gemessenen Drehwert bestimmen.

Moleküle von biologisch aktiven Wirkstoffen sind häufig chiral. Allerdings zeigt meist nur eines der beiden Enantiomeren die gewünschte biologische Aktivität. Das andere Enantiomer kann biologisch inaktiv sein (Abb. 1a), oder auch schädliche Wirkungen haben. Ein bekanntes Beispiel dafür ist das Thalidomid, der Wirkstoff aus dem Sedativum „Contergan“. Das (*R*)-Enantiomer wirkt sedierend, wogegen das (*S*)-Enantiomer stark teratogene Eigenschaften hat (Abb. 1b).¹

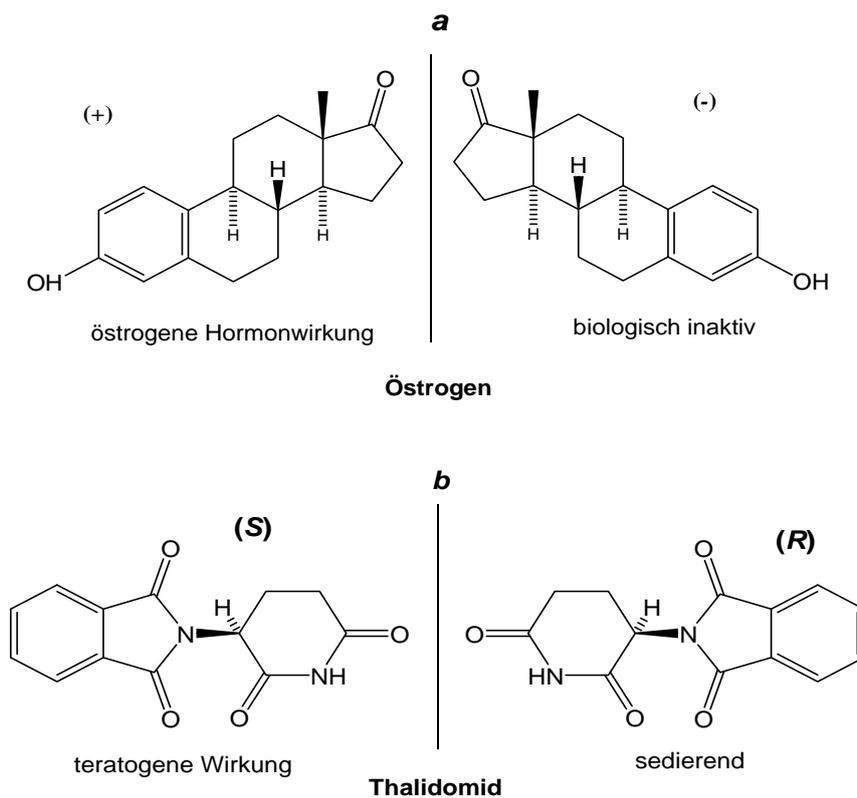


Abb. 1: Beispiele für unterschiedliche physiologische Wirkungen von Enantiomerenpaaren¹

Aus diesem Grund ist es sinnvoll bei Wirk- bzw. Naturstoffsynthesen enantiomerenreine Verbindungen herzustellen. Da bei nicht stereoselektiv gesteuerten Umsetzungen prochiraler Substanzen zu chiralen Verbindungen racemische Gemische entstehen, müssen bestimmte Verfahren angewendet werden um das gewünschte Enantiomer isolieren zu können.

Eine Möglichkeit ist die *Racematspaltung*, bei der das gewünschte Enantiomer durch mehr oder weniger aufwendige Verfahren von dem anderen abgetrennt wird. Dies führt zu einer maximalen Ausbeute von nur 50 %. Diese lässt sich allerdings weiter

erhöhen, in dem das unerwünschte Enantiomer erneut racemisiert, und sich so weiteres gewünschtes Enantiomer abtrennen lässt (Racematspaltung mit Rückführung). Ähnlichkeiten mit diesem Verfahren hat die *kinetische Racematspaltung*. Dabei reagiert ein Enantiomer einer racemischen Substanz schneller mit einem chiralen Reagenz als das andere Enantiomer. So erhält man nach der Reaktion ein enantiomerenreines Produkt, allerdings in höchstens 50 %iger Ausbeute. Das andere Enantiomer bleibt zurück. Bei der dynamisch kinetischen Racematspaltung wird durch einen racemisierenden Reaktionsschritt das langsamer reagierende Enantiomer racemisiert, so dass am Ende weitaus höhere Ausbeuten des enantiomerenreinen Produkts möglich sind. Eine weitere Methode ist die *ex-chiral-pool-Synthese*. Hier verwendet man vorhandene, enantiomerenreine Naturstoffe, wie z. B. α -Aminosäuren, Kohlenhydrate, Terpene oder Hydroxysäuren (z. B. Weinsäure) als Edukte für „klassische Synthesewege“. Die in den Molekülen vorhandenen Stereozentren werden mit jedem Syntheseschritt übernommen und nicht mehr verändert. Ein Vorteil der Methode besteht darin, dass es sich bei den Edukten um teilweise preiswerte, leicht zugängliche und nachwachsende Rohstoffe handelt. Allerdings ist die Verwendung solcher Edukte aus dem *chiral-pool* nicht für alle Synthesen möglich oder erfordert manchmal vielstufige Synthesewege. Die dritte Möglichkeit ist die *asymmetrische Synthese*. Dabei werden chirale, möglichst enantiomerenreine Substanzen aus achiralen Verbindungen unter intermediärer Verwendung von chiralen, nicht racemischen Materialien erzeugt. Die so genannten chiralen Induktoren können dabei Reaktand, Katalysator oder Lösungsmittel sein. Die Reaktion $A \rightarrow B^*$ kann, durch den Zusatz einer chiralen Komponente K^* , bevorzugt ein Enantiomer der chiralen Verbindung B^* aus der achiralen Substanz A hervorbringen. Als Beispiel wird der Angriff eines Nucleophils an Benzaldehyd angeführt (Abb. 2).

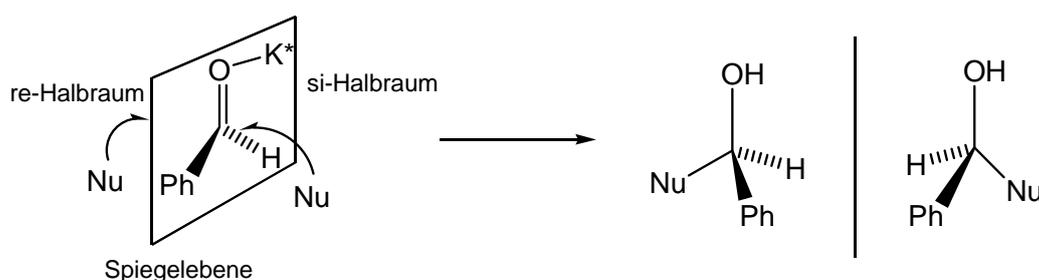


Abb. 2: Angriff eines Nucleophils an Benzaldehyd ^{1b}

Welches der beiden Enantiomere bevorzugt gebildet wird, hängt von der Erniedrigung der Aktivierungsenergie für den jeweiligen Übergangszustand während der Reaktion ab (Abb. 3). Soll nur ein Enantiomer entstehen, sollte die Differenz der Aktivierungsenergien $\Delta\Delta G^\ddagger$ ausreichend sein. Die Differenz der Aktivierungsenergien errechnet sich nach der Formel: ^{1c}

$$\Delta\Delta G^\ddagger = -RT \ln [R]/[S]$$

[R] / [S] = Konzentration der Enantiomere

R = allgemeine Gaskonstante [J/mol·K]

T = Temperatur [K]

So ergibt eine Differenz der Aktivierungsenergien von 7.57 kJ/mol bei 20 °C ein Enantiomerenverhältnis von 96 : 4. ^{1c}

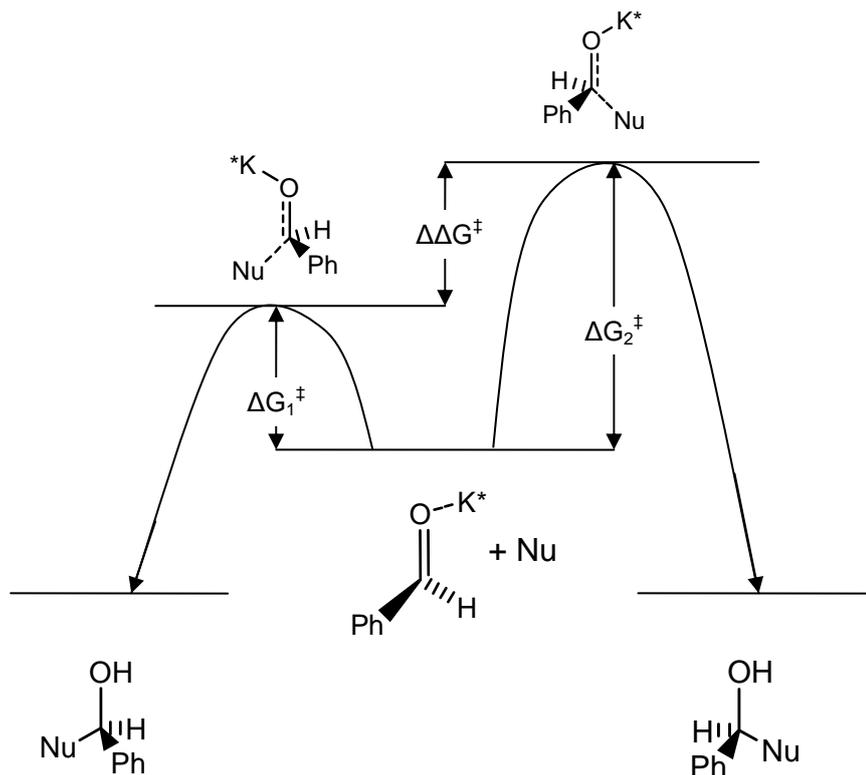


Abb. 3: Diastereomorphe Übergangszustände mit unterschiedlichen Energieinhalten führen bei der asymmetrischen Synthese zur bevorzugten Bildung eines Enantiomeren. ^{1c} ΔG^\ddagger = Aktivierungsenergie

Als Maß für die Enantioselektivität einer Reaktion bzw. eines chiralen Induktors wird der Enantiomerenüberschuss *ee* (enantiomeric excess) angegeben. Der *ee* wird aus den prozentualen Anteilen der Enantiomere berechnet:

$$ee = \%(\text{R}) - \%(\text{S}) = \frac{[\text{R}] - [\text{S}]}{[\text{R}] + [\text{S}]} \times 100 \quad [\text{R}], [\text{S}] = \text{Konzentration der Enantiomere}$$

Daher ist der *ee* auch aus dem Drehwert einer Substanz ermittelbar, wenn der Drehwert eines reinen Enantiomers bekannt ist und eine lineare Abhängigkeit zur Konzentration besteht.

Besonders ökonomisch erscheint die *enantioselektiv-katalysierte Synthese*. Katalysatoren sind Substanzen, die die Aktivierungsenergie einer Reaktion herabsetzen ohne dabei die Gleichgewichtslage zu beeinflussen.² Die in dem Fall der asymmetrischen Synthese chiralen Katalysatormoleküle durchlaufen bei der Reaktion immer wieder einen Katalysezyklus, so dass pro Katalysatormolekül bis zu mehrere Tausend chirale Produktmoleküle aus nicht chiralen Eduktmolekülen gebildet werden können. Das natürliche Vorbild dafür sind Enzyme, die in bioorganischen Vorgängen wirken, und die Effizienz der organisch-chemischen Katalysatoren meist weit übertreffen.

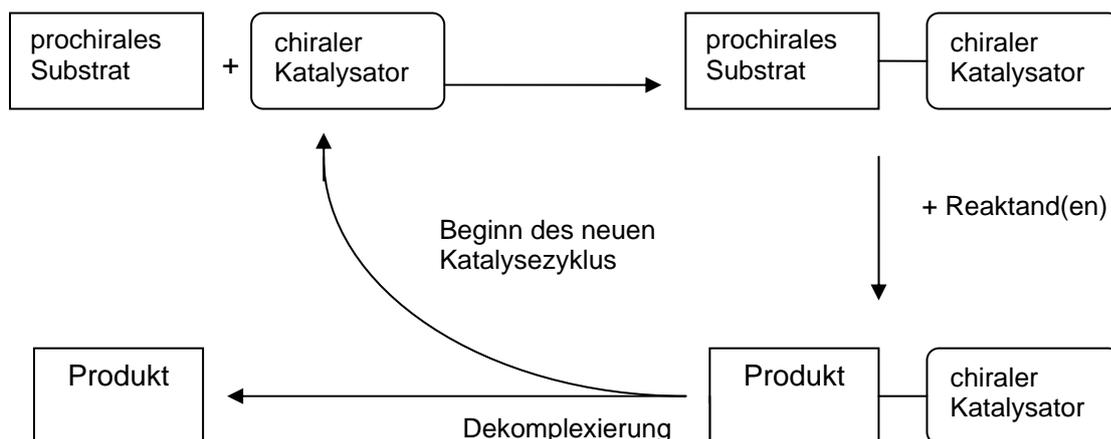


Abb. 4: Schema einer enantioselektiv katalysierten Synthese³

Betrachtet man die industrielle Produktion von Wirkstoffen ist die enantioselektiv katalysierte Synthese von großer Bedeutung. Durch die Verwendung von katalytischen

statt stöchiometrischen Mengen und dem Wegfall von Arbeitsschritten können Kosten eingespart werden. Durchführbar ist die katalytische asymmetrische Synthese sowohl homogen als auch heterogen. Die homogene Variante hat den Vorteil, dass sie größere Variationsmöglichkeiten bei der Struktur möglicher Katalysatoren und Variation der Reaktionsbedingungen bietet. Die heterogene Variante mit beispielsweise polymergebundenen, chiralen Substanzen wiederum bietet Vorteile bei der Separation und Wiederverwertung der oft wertvollen Katalysatoren.

1.2 Zielsetzung

Im Rahmen dieser Arbeit sollte die Verwendbarkeit neuer monomerer und polymergebundener Bor-Reagenzien als Katalysatoren für stereoselektive Synthesen untersucht werden. Zum einen sollten neue monomere und polymergebundene Oxazaborolidine synthetisiert und für die enantioselektive Ketonreduktion eingesetzt werden, zum anderen sollten Lewis-acide Borverbindungen als Katalysatoren für die Allylierung von Allylalkoholderivaten und Silylenolethern eingesetzt werden. Darüber hinaus sollten die Ergebnisse der Untersuchungen auf die Verwendung anderer Lewis-acider Katalysatoren übertragen werden.

2. Allgemeiner Teil

2.1 Enantioselektive Ketonreduktion

Die enantioselektive Ketonreduktion stellt eine sehr nützliche und einfache Methode zur Synthese sekundärer Alkohole dar. Neben dem Wasserstoff in der Übergangsmetallvermittelten Reduktion als Hydridüberträger kommen bei den nichtkatalytischen Verfahren meist auf Bor oder Aluminium basierende Reagenzien zum Einsatz. Für die Enantioselektivität eines Reagenzes ist dabei die chirale Information der Liganden verantwortlich, die während der Reaktion koordinativ an das Keton binden. Einige Beispiele solcher Substanzen sind in Abb. 5 zu sehen.

Die chirale Information bei dem von Noyori entwickelten BINAL-H liegt im chiralen Binaphtylliganden. ^{4,5} Das unter dem Namen *Alpin-Boran* bekannte *B*-3-Pinanyl-9-borabicyclo-[3.3.1]-nonan von Midland ^{6,7} trägt die chirale Information im Pinanylrest. Zwei weitere Beispiele sind in Abb. 5 (c) und (d) angeführt.

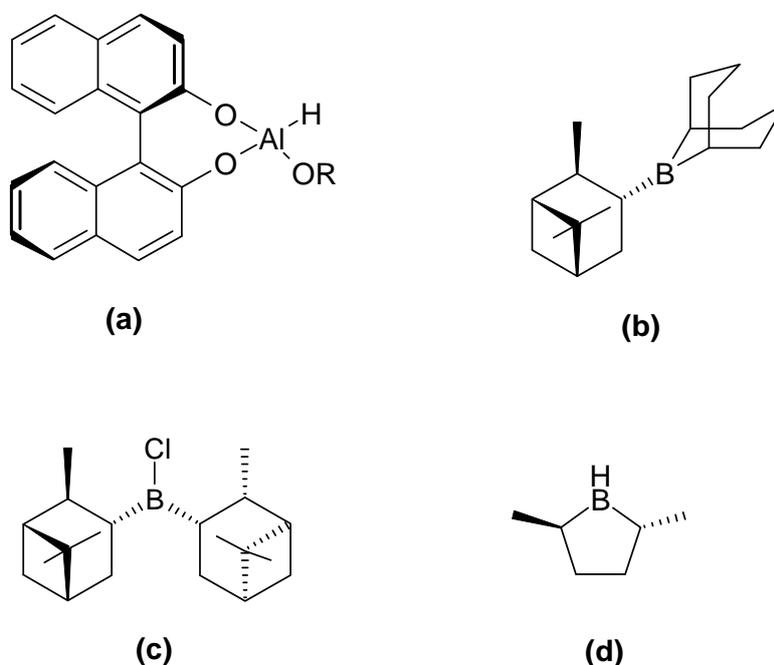


Abb. 5: Reagenzien zur enantioselektiven Reduktion von Ketonen:
(a) BINAL-H; (b) Alpin-Boran; (c) Ipc₂BCl ⁸; (d) 2,5-Dimethylborolan ⁹

Bei den katalytischen Verfahren wird die chirale Information ebenfalls von den Liganden vermittelt. Als Beispiel ist hier ein von Noyori entwickelter Rutheniumkomplex dargestellt, dessen Ligand ebenfalls eine Binaphtyleinheit ist.¹⁰⁻¹²

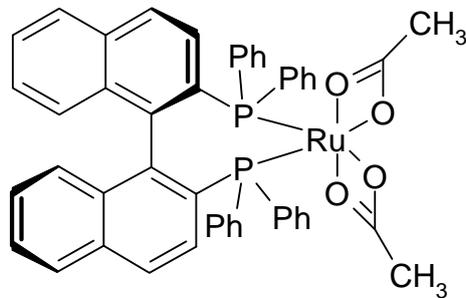


Abb. 6: Ruthenium-BINAP-Komplex zur enantioselektiv-katalysierten Reduktion von Ketonen

Mit diesem Reagenz können zahlreiche Ketone zu Alkoholen umgesetzt werden.^{11a} Außerdem ist eine Transfer-Hydrierung möglich, wie sie durch die „Meerwein-Ponndorf-Verley-Reduktion“ bekannt ist.^{12b}

2.2 Oxazaborolidine

Oxazaborolidine sind sowohl für die nicht katalytische als auch für die katalytische, enantioselektive Reduktion von Ketonen einsetzbar. 1981 führte S. Itsuno das erste optisch aktive 1,3,2-Oxazaborolidin für die Ketonreduktion ein.^{13,14}

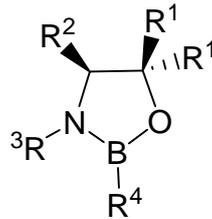


Abb. 7: Allgemeine Struktur von 1,3,2-Oxazaborolidinen

Dabei wurden β -Aminoalkohole mit Boranen umgesetzt, isoliert und für die Reduktion eingesetzt. Später erzeugten Itsuno et al. diese *in situ* durch Reaktion des β -Aminoalkohols mit Boran-THF-Komplexen in Lösung. Mit diesen Oxazaborolidinen wurden Arylalkylketone zu chiralen, optisch aktiven Phenylalkoholen reduziert. Dabei wurden ein Äquivalent des Oxazaborolidins und zwei bis drei Äquivalente des Borans eingesetzt.

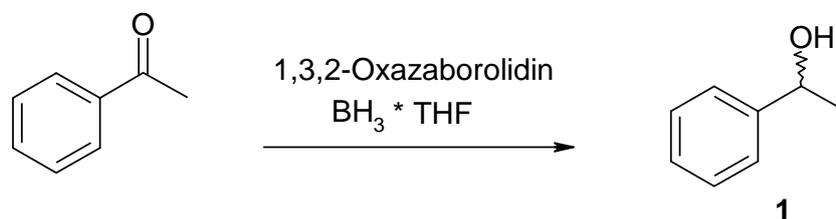


Abb. 8: Allgemeine Reaktionsgleichung zur enantioselektiven Acetophenonreduktion mit Hilfe von Oxazaborolidinen zu 1-Phenylethanol **1**.

Die erste katalytische enantioselektive Reduktion mit Oxazaborolidinen wurde 1987 ebenfalls von Itsuno et al. durchgeführt.¹⁵ Dabei wurde Acetophenon-O-methyloxim

mit einem Äquivalent Boran und 33 mol-% eines β -Aminoalkohols umgesetzt. Drehwertmessungen ergaben einen Enantiomerenüberschuss von 90 % für 1-Phenylethylamin.

Für die Bildung brauchbarer Oxazaborolidine sind verschiedene Boran-Reagenzien geeignet. Die wichtigsten sind die in Abb. 9 gezeigten. Die Wahl des Borans hängt von den jeweiligen Reaktionsbedingungen ab. In den meisten Fällen werden der Boran-THF-Komplex (Abb. 9a) und der Boran-Dimethylsulfid-Komplex (Abb. 9b) verwendet, wobei der Boran-THF-Komplex deutlich reaktiver ist. Dies hat aber den Nachteil, dass die nicht katalysierte Reduktion des Ketons durch den Boran-Komplex ähnlich schnell ablaufen kann wie die katalysierte, was den Enantiomerenüberschuss erniedrigt. Das Catecholboran (Abb. 9c) ist ein milderes Reduktionsmittel. Es wird eingesetzt, wenn selektiver gearbeitet werden muss. Dies ist der Fall, wenn mehrere durch Oxazaborolidine reduzierbare Gruppen vorhanden sind.¹⁶

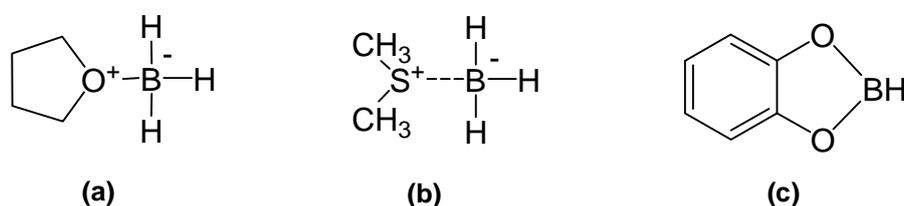


Abb. 9: Verschiedene Boran-Reagenzien zur Bildung von Oxazaborolidinen: (a) Boran-THF-Komplex, (b) Boran-Dimethylsulfid-Komplex, (c) Catecholboran

Bei der Darstellung der Oxazaborolidine können zwei Wege beschriftet werden. Einerseits kann der Heterozyklus durch die Umsetzung des Aminoalkohols mit einem der obengenannten Borane gebildet werden (Abb. 10a). Die Oxazaborolidine mit unsubstituiertem Bor sind allerdings feuchtigkeits- und luftempfindlich. Daher empfiehlt es sich, diese *in situ* herzustellen. Andererseits erhält man Oxazaborolidine, deren Boratom einen Aryl- oder Alkylrest trägt, indem man den Aminoalkohol mit substituierten Boronsäuren umsetzt (Abb. 10b). Diese sind stabiler und teilweise ohne Inertgasatmosphäre handhabbar.

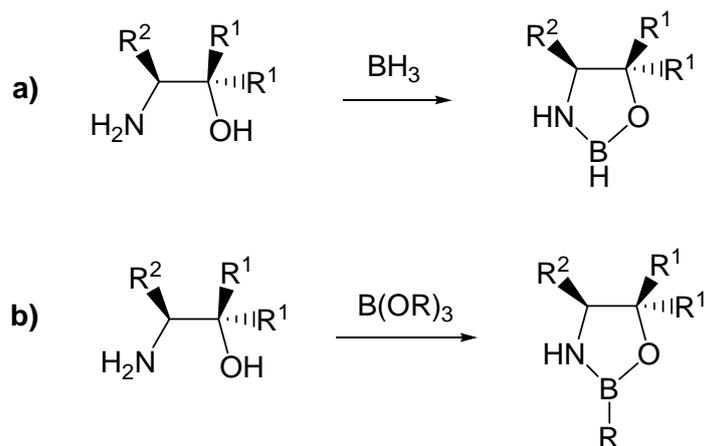


Abb. 10: Verschiedene Darstellungsmöglichkeiten von Oxazaborolidinen

Die Methode der Ketonreduktion mit Oxazaborolidinen wurde seit ihrer Entdeckung immer weiterentwickelt. Neue β -Aminoalkohole wurden synthetisiert, mit denen der Enantiomerenüberschuss für verschiedene Ketonreduktionen erhöht werden konnte. Das von Corey, Bakshi und Shibata synthetisierte (*S*)-Diphenylprolinol (Abb.11), das leicht in zwei Schritten von Prolin ausgehend zugänglich ist, übertraf die bis dahin verwendeten β -Aminoalkohole in der Enantioselektivität der Reduktion bei weitem. Aus diesem Grund wird die katalytische, enantioselektive Ketonreduktion in der Literatur oft als „CBS“-Reduktion (Corey, Bakshi, Shibata) bezeichnet.

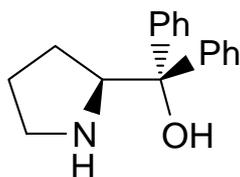


Abb. 11: Struktur des (*S*)-Diphenylprolinols

Basierend auf der Struktur des Katalysators und ^{11}B -NMR-Spektroskopischen Untersuchungen wurde von Corey ein allgemein akzeptierter Reaktionsmechanismus vorgeschlagen (Abb. 12).¹⁷

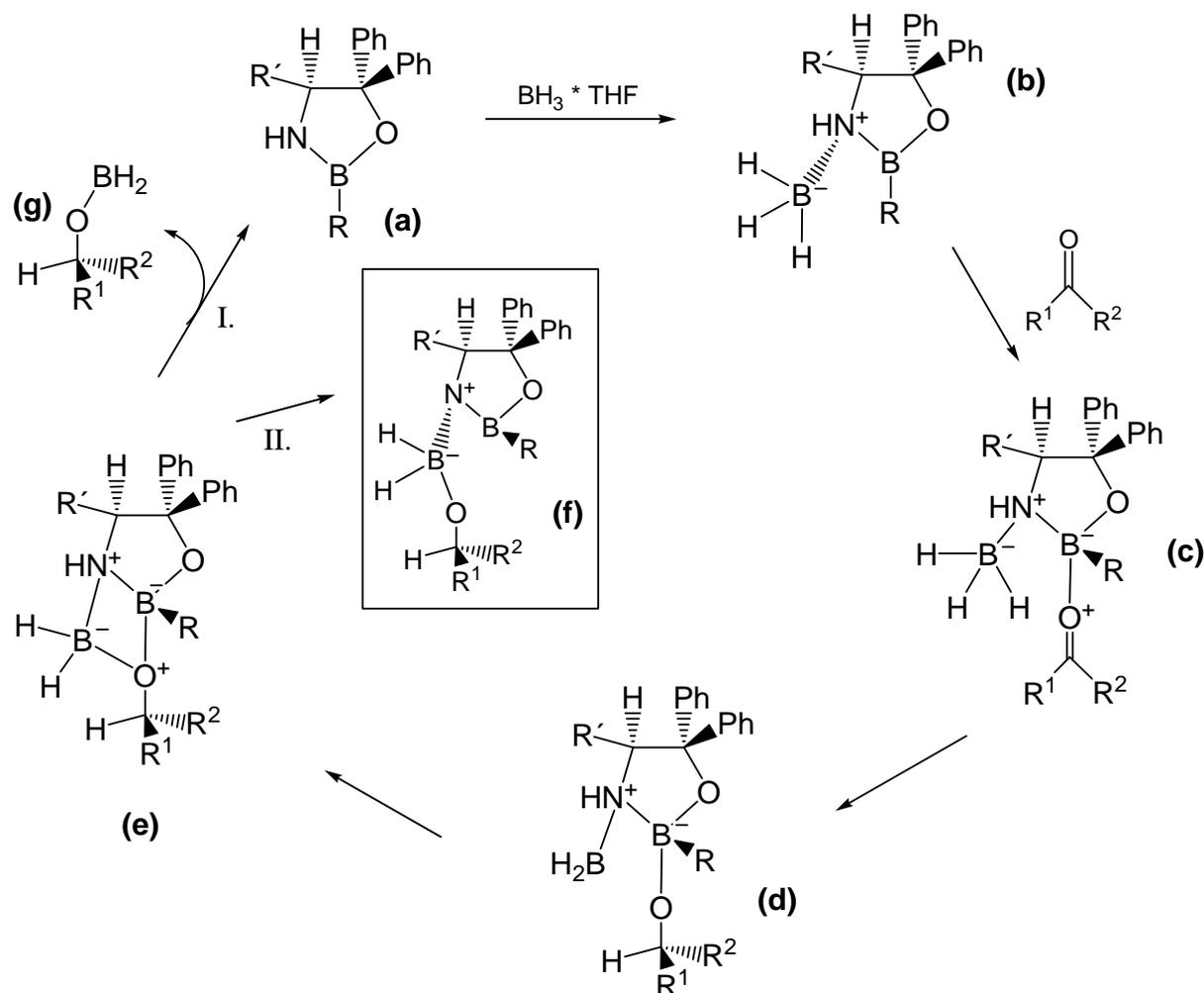


Abb. 12: Mechanismus der katalytischen Reduktion von Ketonen mit Oxazaborolidinen ¹⁷

Zu Beginn der Reaktion erfolgt die Koordination des Borans an das Oxazaborolidin (a). So wird das eigentliche reduzierende Reagens (b) gebildet. Durch die Anlagerung des Borans an das Stickstoffatom wird die Elektronendichte des Boratoms im Heterozyklus verringert und so die Lewis-Acidität des Bors erhöht. So kann im nächsten Schritt das Sauerstoffatom der Carbonylgruppe des Ketons angelagert werden (c). Dies ist wahrscheinlich der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Reaktion. Dabei lagert sich das Keton *cis* in Bezug auf das andere Boratom an. Nun erfolgt über einen vermutlich sechsgliedrigen Übergangszustand die stereoselektive Hydridübertragung auf das Keton. Das Monoalkoxyboran (g) wird dann über die NMR-spektroskopisch nachgewiesene Zwischenstufe eines 1,3-Oxazadiboretan-Systems (e) vom Boratom des Komplexes (d) gelöst. Nun kann die regenerierte Verbindung (a) den Mechanismus erneut durchlaufen.

Andererseits ist es auch möglich, dass das Alkoxyboran gebunden bleibt und Verbindung (f) gebildet wird. Diese könnte ebenfalls wie (a) als reduzierende Spezies fungieren. Diese Annahme wird von der Tatsache gestützt, dass bereits 60 mol-% Boran eine vollständige Reduktion eines Ketons ermöglichen. Der für die Enantioselectivität der Reaktion entscheidende Schritt ist die Hydridübertragung.

Durch *MNDO* Rechnungen wurden die Energien der diastereomeren Sessel- und Boot-Übergangszustände der Reduktion von Acetophenon mit Oxazaborolidin-Boran Komplexen ermittelt (Abb. 18).¹⁸ In der energieärmsten Sesselkonformation A nimmt der Phenylring des Ketons die günstige *anti*-Position relativ zu R ein und ist somit parallel zum axialen Phenylrest der Diphenylmethoxideinheit mit einem Ringabstand von mindestens 5.5 Å angeordnet. Im diastereomeren, um 14.7 kJ·mol⁻¹ energiereicheren Übergangszustand B befindet sich der Methylrest des Acetophenons 1.5 Å näher an der axialen Phenylgruppe des Oxazaborolidins.¹⁹ Der pseudoaxial orientierte Arylrest der Diphenylmethoxideinheit scheint hier ausschlaggebend für die Selektivität zu sein.

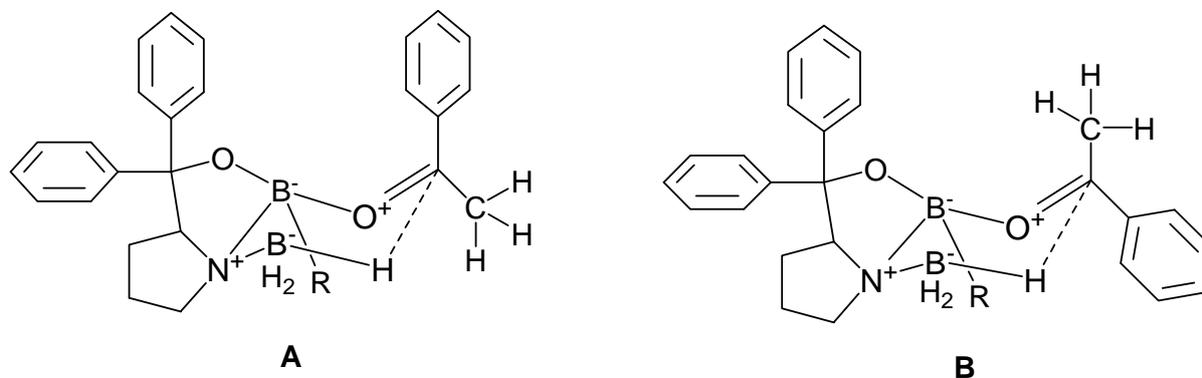


Abb. 13: Zwei mögliche strukturelle Übergangszustände bei der Acetophenonreduktion mit Oxazaborolidinen

Diese Berechnungen stehen im Einklang mit der Beobachtung, dass in der Regel die Produktkonfiguration, die aus dem Übergangszustand A resultiert, bevorzugt gebildet wird.

Die Anwendung der CBS-Reduktion in der organischen Chemie ist nicht auf die Ketofunktion beschränkt. Es zeigt sich, dass Oxazaborolidine bei einer Vielzahl von

Reaktionen als chiraler Induktor eingesetzt werden können. So lassen sich beispielsweise N-substituierte Imine²⁰ (Abb. 14a) und auch Ketoximether²¹ (Abb. 14b) enantioselektiv zu sekundären und primären Aminen reduzieren. Ebenso lassen sich bestimmte Aldolreaktionen²² (Abb. 14c) und die Addition von Diethylzink²³ (Abb. 14d) an Aldehyde mit guten optischen Ausbeuten katalysieren. Eine weitere Verwendung ist der Einsatz als chirale Lewis-Säure bei asymmetrischen Diels-Alder-Reaktionen^{24,25} (Abb. 14e).

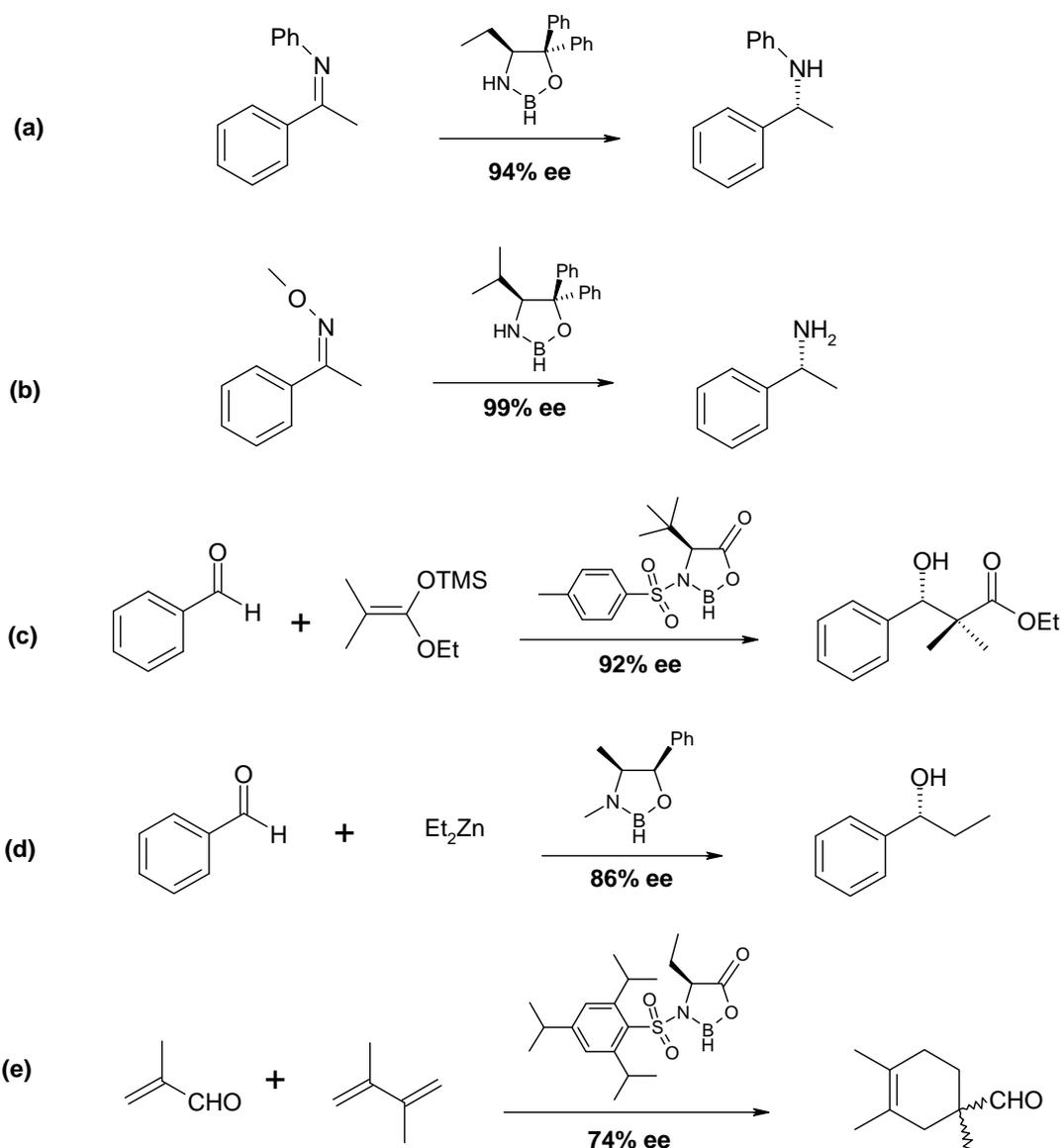


Abb. 14: Verschiedene andere Anwendungen von Oxazaborolidinen als chirale Katalysatoren

Ein anderes Oxazaborolidin **A** (Abb. 15), das als Lewis-Säure für Diels-Alder Reaktionen verwendet wird, kann außerdem die Hydrocyanierung von Aldehyden mit TMSCN in hohen Enantioselektivitäten katalysieren.²⁶

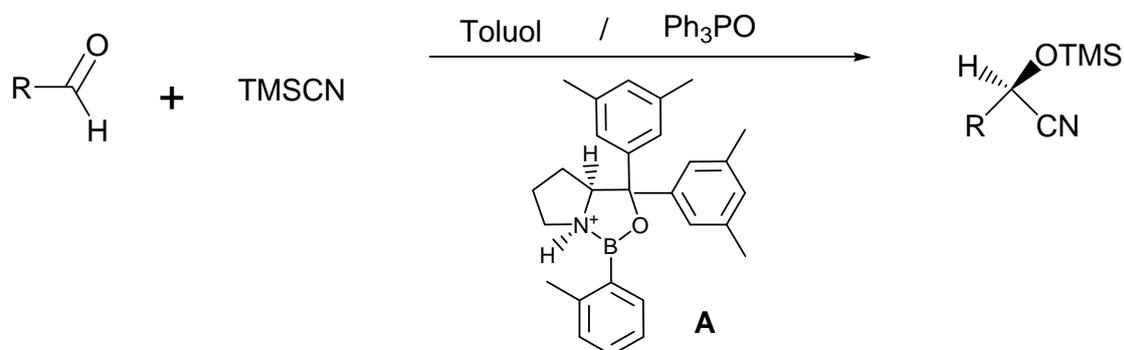


Abb. 15: Hydrocyanierung von Aldehyden mit einem Katalysator von Ryu und Corey²⁶

Im Rahmen seiner Diplomarbeit²⁷ hat J. Cremer in unserem Arbeitskreis die Reduktion von Acetophenon mit (*R*)-2-Amino-1,1,2-triphenylethanol **2** (Abb.16) und Dimethylsulfid-Boran-Komplex zu (*S*)-1-Phenylethanol **1** nach Berenguer und Garcia⁹¹ optimiert. Durch Variation der Zugabegeschwindigkeit konnte ein Enantiomerenüberschuss von 96 % erzielt werden.

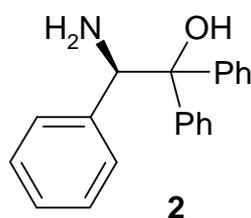


Abb. 16: (*R*)-2-Amino-1,1,2-triphenylethanol **2**

Auch chirale Spiroboratester werden für die Bildung von Oxazaborolidinen bei der Ketonreduktion eingesetzt. So erzielte D. Liu bei der Reduktion von Alkyl- und Arylketonen mit 0.1 Äquivalenten Spiroborat und 0.6 Äquivalenten Boran Ausbeuten

zwischen 92 % und 98 %. Die Stereoselektivitäten schwankten abhängig von den eingesetzten Ketonen und verwendeten Spiroboratestern zwischen 6 % und 92 % ee (Abb. 17).²⁸

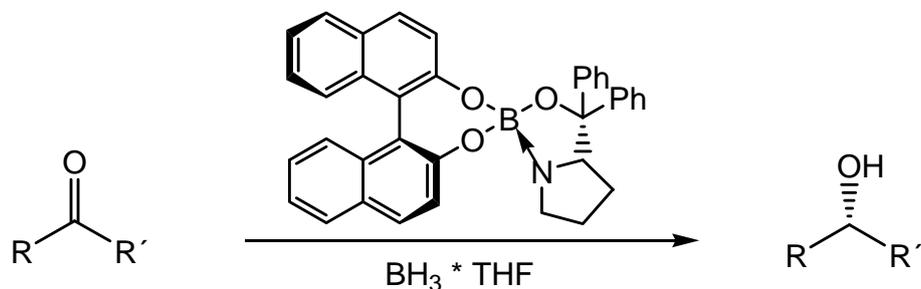


Abb. 17: Beispiel für die Ketonreduktion mit Oxazaborolidinen aus Spiroboratestern

Obwohl hier das Bor im Oxazaborolidin bereits vierfach koordiniert vorliegt, gelingt die Reduktion enantioselektiv. Liu formuliert im Mechanismus einen Bruch der koordinativen Stickstoff-Bor-Bindung bei der Zugabe des Boran-THF-Komplexes zum Spiroboratester. Es entsteht Wasserstoff und ein Dimer-Komplex, bei dem die BH_2 -Gruppe des Borans jeweils an beiden Stickstoffen des Dimers gebunden ist. THF koordiniert dabei an das Bor des Oxazaborolidins. Das Keton kann dann unter Zerstörung des Dimers an einen BH_2 -Rest koordinieren und dann den gleichen Reaktionsweg wie bei dem von Corey formulierten Mechanismus nehmen (Abschnitt 2.2, Abb. 18).

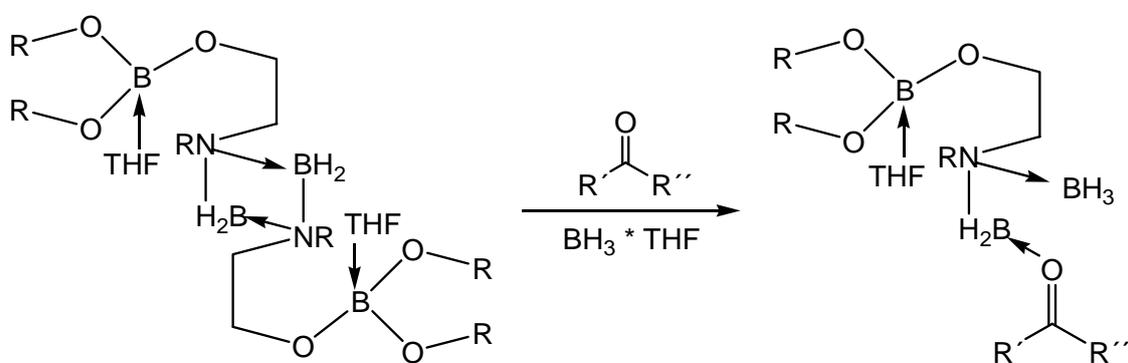


Abb. 18: Auszug aus dem von Liu vorgeschlagenen Mechanismus bei der Ketonreduktion mit Spiroboratestern und Boran²⁸

M. P. Krzeminski verwendete 2005 ebenfalls Spiroborat-ester-Oxazaborolidine, die er aus Aminoalkoholen auf Pinen-Basis und Borsäureestern erhielt.²⁹ Dabei wurden bei der Reduktion von Arylalkylketonen mit diesen Oxazaborolidinen und Boran-Dimethylsulfid-Komplex Ausbeuten und *ee* Werte bis zu 98 % erzielt.

Anwendung findet die enantioselektive Ketonreduktion durch Oxazaborolidine beispielsweise bei der stereoselektiven Reduktion von 24-Oxocholesterylester zu 24-(*R*)-24-Hydroxycholesterylester (Abb. 19).³⁰ Die Autoren berichten auch über weitere Reduktionen von α -Methylketonen zu Allylalkoholen.

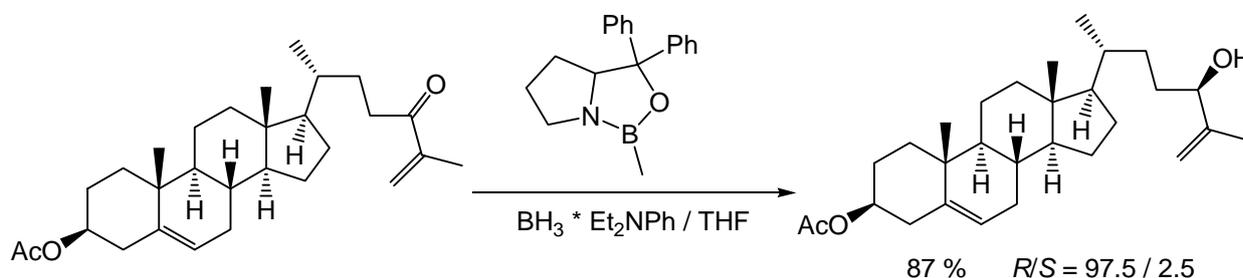


Abb. 19: Reduktion von 24-Oxocholesterylacetat³⁰

Ein Nachteil der Anwendung von Oxazaborolidinen ist, dass die benötigte Katalysatormenge von 1-20 mol-% je nach Reaktion relativ hoch ist. Verwendet man geringere Mengen tritt die nicht katalysierte Reaktion in den Vordergrund und der *ee* Wert sinkt erheblich.

Ökonomischer sind somit Reaktionen mit Oxazaborolidinen bei denen sich der Katalysator zurückgewinnen lässt. Zwar wird der Katalysator bei der Aufarbeitung zerstört, der chirale β -Aminoalkohol allerdings lässt sich unter Laborbedingungen zurückgewinnen. Dabei spielt die maximale Zyklenzahl eine wichtige Rolle. Dieser Wert, auch als *TTN* (Total Turnover Number) bezeichnet, ist das Stoffmengenverhältnis von Produkt zu Katalysator:

$$TTN = \frac{\text{mol (Produkt)}}{\text{mol (Katalysator)}}$$

Setzt man den Katalysator mit einer Stoffmenge von 10 mol-% ein, so ergibt sich ein *TTN* von 10. Kann man den Katalysator öfter verwenden, so kann man den *TTN*-Wert deutlich steigern.

Die Wiedergewinnung des Katalysators bzw. des β -Aminoalkohols hat sich als schwierig erwiesen. Deswegen wurden verschiedene Methoden entwickelt, um die Wiedergewinnung zu vereinfachen. Eine dieser Methoden ist die Anbindung des Katalysators an einen festen Träger wie z. B. die Immobilisierung durch Bindung an unlösliche Polymere.

2.3 Polymergebundene Reagenzien

2.3.1 Allgemeines

Unlösliche polymergebundene Reagenzien wurden erstmals in großen Maßstab bei der Merrifieldschen Peptidsynthese³¹ verwendet, wofür 1984 der Chemie Nobelpreis verliehen wurde. Dabei wurde eine vorhandene Peptidkette einseitig an das Merrifield-Harz (Abb. 20) gebunden. So konnte die Kette an der anderen Seite Stück für Stück verlängert werden. Nach jedem Arbeitsschritt konnte die an das Polymer gebundene Peptidkette durch Waschen leicht gereinigt werden. Diese Methode kann auch für automatisierte Synthesen mit Syntheserobotern angewendet werden.

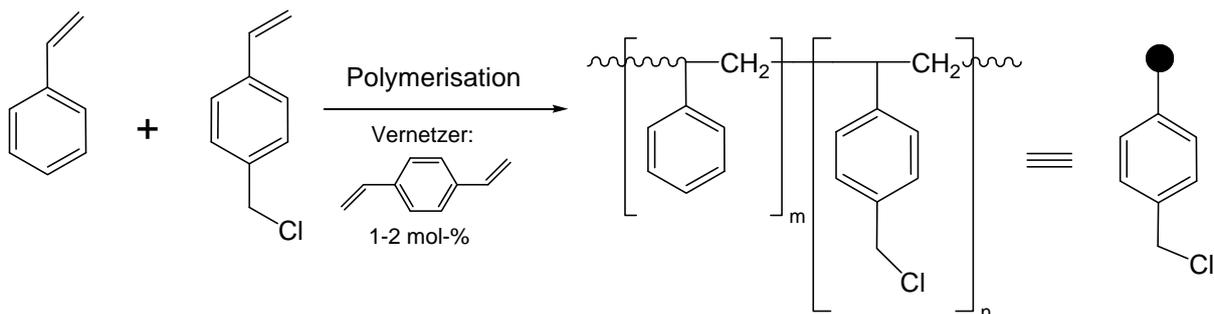


Abb. 20: Allgemeine Darstellung eines Merrifield-Harzes³¹

Derartige funktionalisierte Polymere wurden im Laufe der Zeit für viele Reaktionen entwickelt, um sie auch industriell reproduzierbar zu machen. Insbesondere im pharmazeutischen und agrochemischen Bereich wurde diese Art der Synthese wichtig, da man große Substanzbibliotheken für das biologische Screening benötigte. Der Syntheseweg bietet einige Vorteile gegenüber den konventionellen Synthesewegen:³²

- Das polymergebundene Reagenz kann leicht wiedergewonnen werden.
- Die Materialien eignen sich für automatisierte Synthesen.
- Die Abtrennung des Produktes von der immobilisierten Spezies kann leicht durch Waschen und Filtration erfolgen.

- Reagenzien können im Überschuss eingesetzt werden, um höhere Ausbeuten zu erlangen, ohne die Aufarbeitung zu erschweren.
- Funktionalisierte Polymere sind meistens gegenüber den nicht gebundenen Substanzen in Relation zu ihrer Masse weniger toxisch.

Trägergebundene Reagenzien besitzen allerdings auch Nachteile, die durch ihre vielen Vorteile allerdings häufig kompensiert werden.³²

- Die polymergebundenen Materialien weisen aufgrund von Diffusionsphänomenen geringere Reaktivität auf.
- Polymergebundene Verunreinigungen sind schwer zu entfernen.
- Die funktionalisierten Polymere sind schwer zu charakterisieren.
- Die Kosten der polymergebundenen Reagenzien sind höher als die ihrer nicht gebundenen Analoga, allerdings wird dies durch die Wiederverwendbarkeit kompensiert.

In der folgenden Abbildung sind verschiedene Methoden skizziert, die für die Verwendung funktionalisierter Polymere entwickelt wurden.³² Neben der von der Merrifieldschen Peptidsynthese bekannten linearen Synthese an fester Phase (Abb. 21a) sind die "Capture-Release-Methode" (Abb. 21b) und die Verwendung von polymergebundenen Katalysatoren dargestellt (Abb. 21c). Bei der "Capture-Release-Methode" wird das Substrat A durch das Polymer „gefangen“ und dadurch aktiviert. Nach Trennung von löslichen Verunreinigungen wird in einer zweiten Transformation mit Reaktand B das Produkt A-B in Lösung „entlassen“.

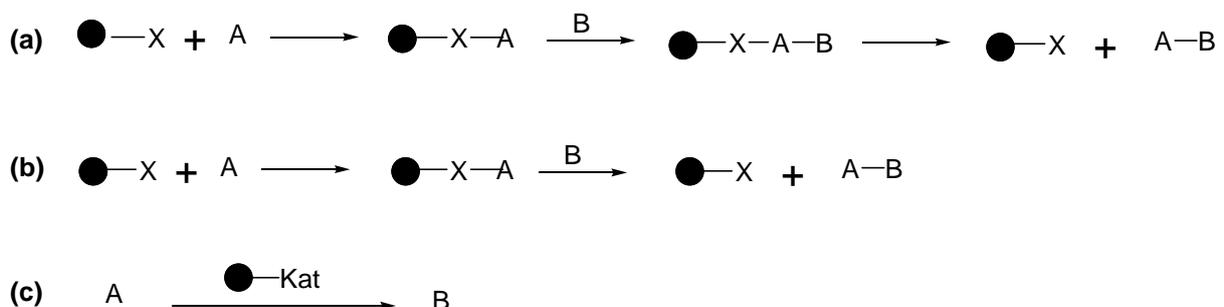
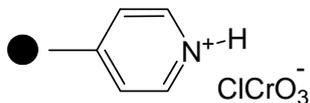
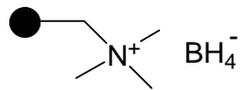


Abb. 21: Verschiedene Anwendungen funktionalisierter Polymere³²

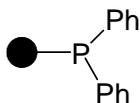
In Abb. 22 sind einige in der organischen Synthese häufig verwendeten polymergebundenen Reagenzien aufgeführt:



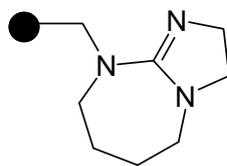
Polymergestützte Oxidation von Alkoholen



Polymergebundenes Reduktionsmittel für die Gewinnung von Alkoholen aus Carbonylverbindungen



Polymervermittelte Wittig-Olefinierung



Beispiele für polymergebundene Basen und Säuren

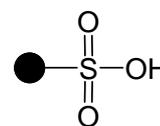


Abb. 22: Beispiele polymergebundener Reagenzien und ihre Verwendung ³²

Als Polymere werden meist quervernetzte Poly(styren-codivinylbenzen)-Harze verwendet, die etwa ein bis zwei Prozent Vernetzer enthalten. Diese haben gute Quell-eigenschaften und sind stabil. Außerdem enthalten sie je nach Polymer 0.5 – 1.5 mmol/g eines funktionalisierten *para*-Vinylbenzens, an welches die zu funktionalisierenden Reagenzien gebunden werden (siehe Abb. 20). Diese werden dabei durch kovalente Bindungen an dem Polymer verankert, da die ebenfalls mögliche physikalische Adsorption zu schwach ist und zur Dissoziation der Reagenzien führen kann.

Eine andere mögliche Darstellungsart eines solchen Polymers ist die Bindung eines funktionalisierten *para*-Vinylbenzens an das Reagenz und die nachfolgende Polymerisation mit Styren und Vernetzer. Auf diese Weise kann man funktionalisierte Harze herstellen, die wegen der Reaktionsträgheit des nicht löslichen Polymers bei Kupplungsreaktionen nicht anders zugänglich sind. Diese verminderte Reaktivität ist darauf zurückzuführen, dass sich die funktionellen Gruppen zum allergrößten Teil im Innern der Polymerkügelchen befinden. Das hat zur Folge, dass die Diffusion der Reaktanden zu den aktiven Zentren zum geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Reaktion wird. Eine wichtige Rolle spielt dabei der Vernetzeranteil im Harz. Je höher

er ist, desto schlechter ist das Quellvermögen, von dem wiederum die Diffusion abhängt. Da auch die Polarität Einfluss auf das Quellvermögen hat, ist die Art des Lösungsmittels ebenfalls wichtig. Darüber hinaus beeinflusst ein Polaritätsunterschied zwischen Lösungsmittel und Polymermatrix Geschwindigkeit und Selektivität der Reaktion. Auch die Beladung des Harzes mit der aktiven Spezies hat Auswirkungen auf die Funktion. So kann zu hohe Beladung und eine damit verbundene hohe Konzentration der aktiven Spezies in der Polymermatrix zu Wechselwirkungen benachbarter Gruppen führen und Nebenreaktionen verursachen. Eine zu geringe Beladung kann aufgrund zu starker Diffusionsabhängigkeit einen negativen Einfluss auf Reaktionsgeschwindigkeit und Selektivität haben.

Auch nicht vernetzte Polystyren-Copolymere lassen sich als Trägermaterial verwenden. Diese sind im Gegensatz zu den vernetzten in den meisten organischen Lösungsmitteln löslich und lassen sich nach der erwünschten Reaktion durch Fällung entfernen. Sie sind reaktiver als die unlöslichen Polymere, da die aktiven Zentren für Reaktanden leichter erreichbar sind. Allerdings sind die nicht vernetzten Polystyrene für die automatisierte Synthese weniger gut geeignet, da oft sehr große Lösungsmittelmengen zur Fällung benötigt werden und die einfache Trennung durch Waschen und Filtration nicht möglich ist.

2.3.2 Polymergebundene Oxazaborolidine

Zur Darstellung polymergebundener Oxazaborolidine gibt es verschiedene methodische Ansätze. Bei der ersten Methode (Abb. 23a) wird der Aminoalkohol über eine Hydroxylgruppe an einem Phenylrest an ein Harz gebunden. Das so funktionalisierte Harz kann dann wie ein Aminoalkohol mit Boran ein Oxazaborolidin bilden. Bei der zweiten Methode (Abb. 23b) wird in den Aminoalkohol ein Styrenrest eingeführt, so dass dieses Molekül mit Styren und Vernetzer zum gewünschten Harz polymerisiert werden kann, worauf dieses mit Boran zum Oxazaborolidin reagiert. Die dritte Methode sieht zuerst die Herstellung eines Harzes vor, das mit einer Borsäuregruppe funktionalisiert ist.³³ Dieses bildet mit einem Aminoalkohol ebenfalls ein Oxazaborolidin (Abb. 23c). Alternativ dazu kann man ein isoliertes Oxazaborolidin über das Boratom in mehreren Syntheseschritten an ein Polymer binden.³⁴⁻³⁶ Die polymeren

Oxazaborolidine **A** (Abb. 23c) sind allerdings luft- und feuchtigkeitsempfindlich und deshalb schlecht handhabbar. Die Bor-Kohlenstoffbindung dieser Polymere ist relativ labil, weshalb deren Wiederverwendung sehr eingeschränkt ist. Dies macht sich in einem stark abnehmenden α Wert bei wiederholter Verwendung des wiedergewonnenen Katalysators bemerkbar.³³

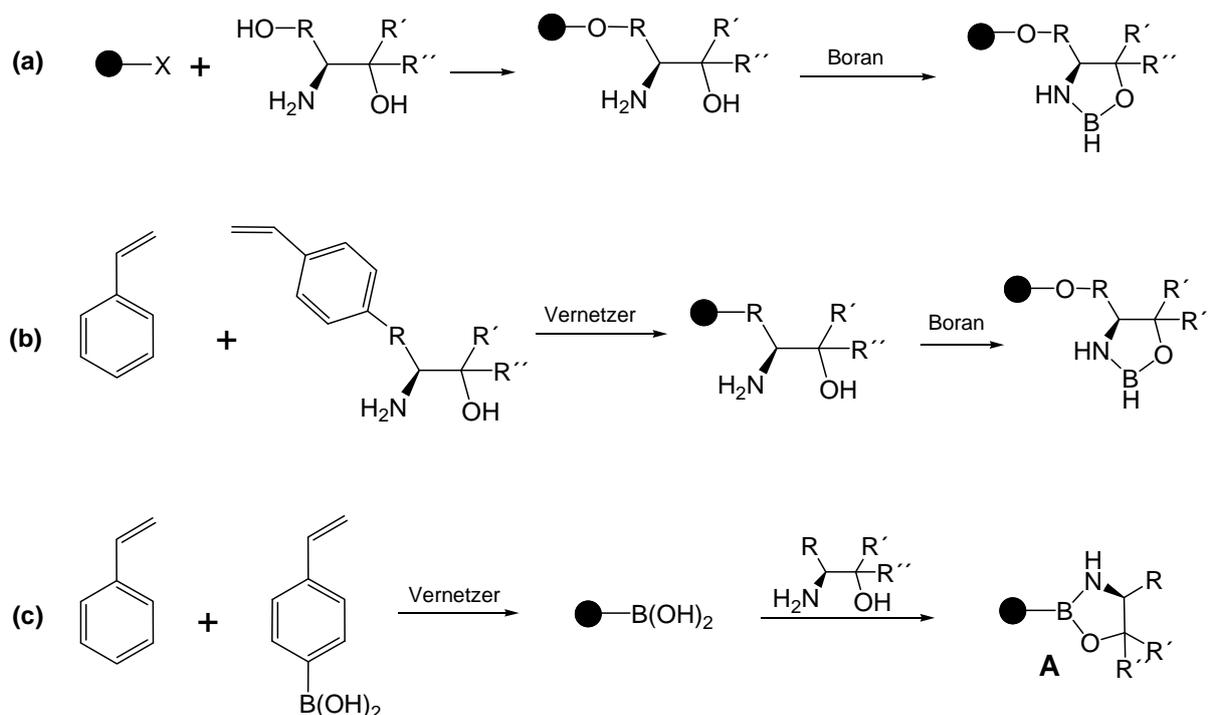


Abb. 23: Methodische Ansätze zur Darstellung polymergebundener Oxazaborolidine

Eine weitere Möglichkeit der Darstellung ist die Kupplung des Aminoalkohols an ein Harz über das Stickstoffatom. Allerdings besitzen N-substituierte Oxazaborolidine geringere Selektivität.¹⁸ Aus den genannten Gründen werden vorwiegend die ersten beiden Methoden zur Darstellung polymergebundener Oxazaborolidine angewendet.

Polymergebundene Aminoalkohole wurden bereits 1984 für die enantioselective Ketonreduktion verwendet. So setzte Itsuno zwei funktionalisierte Harze ein, die über das Stickstoffatom an den auf Prolinol basierenden Aminoalkohol gebunden waren (Abb.24).³⁷

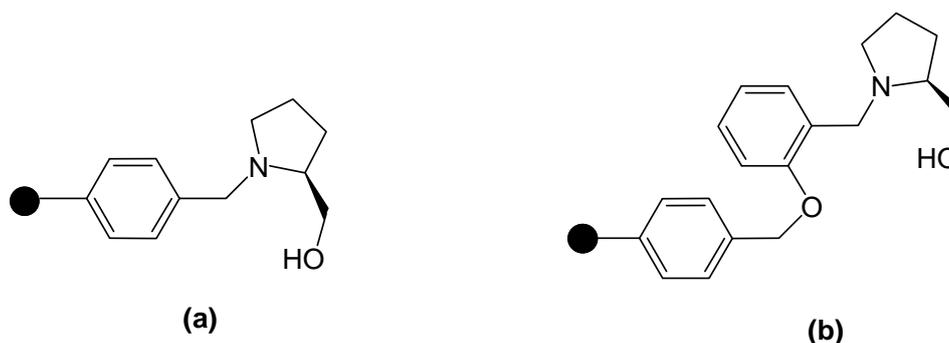


Abb. 24: Die von Itsuno entwickelten polymergebundenen Aminoalkohole

Obwohl beide Polymere die gleiche reaktive Gruppe besitzen, unterscheiden sich beide in der Wirksamkeit als chirales Reduktionsmittel. So konnte bei der Reduktion von Acetophenon mit Polymer (a) ein Enantiomerenüberschuss von lediglich 28 % erreicht werden, wohingegen mit Polymer (b) ein ee von 58 % gemessen wurde. Dies ist wahrscheinlich auf den Spacer zurückzuführen, über den das Prolinol im Polymer (b) an das Harz gekoppelt ist. Dieser bewirkt eine größere Flexibilität des Moleküls. Beide Harze wurden in stöchiometrischen Verhältnissen eingesetzt.

Ebenfalls wurde ein polymergebundener Aminoalkohol basierend auf einem Tyrosinolderivat synthetisiert (Abb. 25), mit dem bei der Reduktion von Acetophenon ein Enantiomerenüberschuss von 76 % erzielt wurde.³⁸

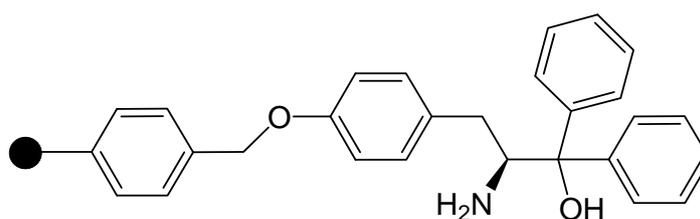


Abb. 25: Polymergebundener Aminoalkohol eines Tyrosinolderivats

Ebenfalls ausgehend von einem Tyrosinolderivat wurde ein Polymer synthetisiert, das statt der beiden Phenylreste Methylgruppen trägt. Mit diesem Harz wurde die katalysierte Addition von Diethylzink an Benzaldehyd durchgeführt. Dabei wurde ein ee Wert von 56 % gemessen.³⁹ Für die Verwendung als Katalysator in kontinuierlich betriebenen Membranreaktoren wurden nicht vernetzte, lösliche Polymere ebenfalls

auf Tyrosinol-Basis (Abb. 25) hergestellt, mit denen ein durchschnittlicher Enantiomerenüberschuss von 91 % erreicht werden konnte. Die *TTN* betrug 560, was einem Anteil von 0.18 mol-% des Katalysators entsprach.⁴⁰

In den 90er Jahren wurden polymergebundene Diphenylprolinolderivate beschrieben, die zur Reduktion von Acetophenon eingesetzt wurden. Dabei konnten mit einem löslichen Polymer auf Silikonbasis (Abb. 26a) Ketone mit einem Enantiomerenüberschuss von 97 % reduziert werden.⁴¹ Mit einem unlöslichen Polystyren-Divinylbenzen-Harz (Abb. 26b) wurde bei der gleichen Reduktion ein *ee* Wert von 89% erzielt.³⁴

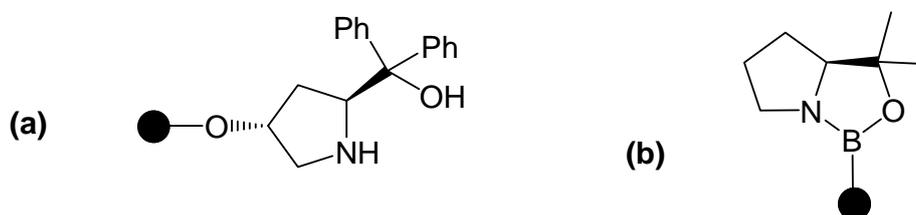


Abb. 26: Polymergebundene Diphenylprolinolderivate

Das im Jahr 2001 von Zhao et al. beschriebene polymergebundene Diphenylprolinol (Abb. 27) wurde durch die Kupplung eines Aminoalkohols über eine Sulfonamidgruppe an ein Polystyrenharz hergestellt.^{42,43} Sehr gute Ergebnisse bei der Ketonreduktion wurden erzielt, wenn 15 mol-% des Katalysators eingesetzt wurden und die Reduktion unter erhöhter Temperatur durchgeführt wurde. Dadurch wurde den Autoren zufolge die Diffusionsgeschwindigkeit des Ketons in die Polymerpartikel erhöht, was wiederum die katalysierte Reaktion relativ zur unkatalysierten beschleunigte.

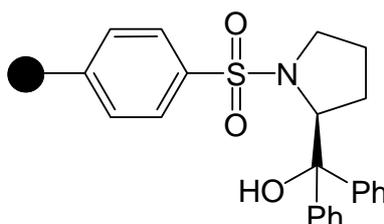


Abb. 27: Über eine Sulfonamidgruppe polymergebundenes Diphenylprolinol

Dieser unlösliche polymergebundene Aminoalkohol wurde von F.-E. Chen et. al. 2003 bei der Synthese von Biotin eingesetzt.⁴⁴ Hierbei wurde im Schlüsselschritt das *meso*-cyclische Imid **A** (Abb. 28) unter *in situ* Bildung eines Oxazaborolidins enantio- und regioselektiv zum Hydroxylactam **B** in 91 %iger Ausbeute und mit einem ee von 98.5 % umgewandelt. In elf Syntheseschritten wurde Biotin mit insgesamt 48 %iger Ausbeute hergestellt.

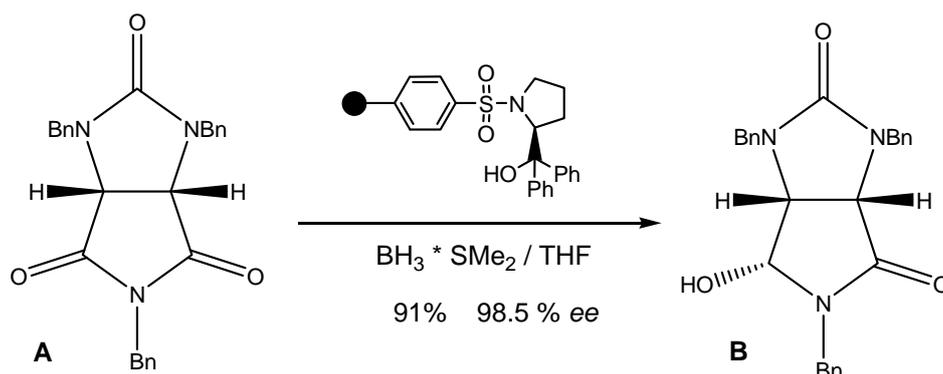


Abb. 28: Enantio- und regioselektive Reduktion des Imids **A** zu **B** mittels polymergebundenem Oxazaborolidin

J. Cremer hat in unserem Arbeitskreis im Rahmen seiner Diplomarbeit²⁷ den neuen Aminoalkohol (*R*)-2-Amino-2-(4-hydroxyphenyl)-1,1-diphenylethanol synthetisiert. Dieser wurde über eine Benzylethereinheit an ein Merrifield-Harz gebunden. Das funktionalisierte Polymer (Abb. 29) wurde für die Reduktion von Acetophenon eingesetzt. Dabei wurde ein Enantiomerenüberschuss von 83 % erzielt.

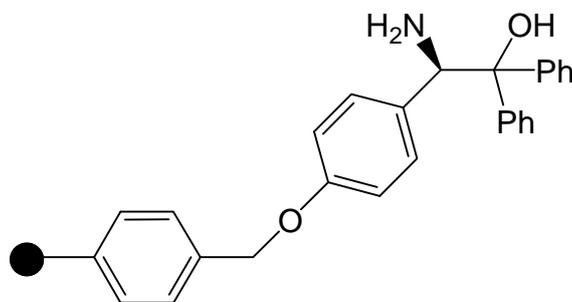


Abb. 29: Polymergebundenes (*R*)-2-Amino-2-(4-hydroxyphenyl)-1,1-diphenylethanol

In der gleichen Arbeit wurden auch lösliche und andere nicht lösliche Polymere synthetisiert, indem Aminoalkohole mit einem *p*-Vinylbenzyletherrest mit Styren polymerisiert worden sind. Mit den nicht löslichen Polymeren konnten Enantioselektivitäten von 51% erreicht werden, wenn DVB bei der Polymerbildung als Vernetzer verwendet wurde. Bei Verwendung des flexibleren Vernetzers 1,4-Bis-(*p*-vinylbenzyloxy)-butan⁴⁵ (Abb. 30), durch den die Diffusionsgeschwindigkeiten der Reaktanden innerhalb des Polymers erhöht werden sollte, lagen die *ee* Werte allerdings nicht höher. Der Einsatz der entsprechenden löslichen, nicht vernetzten Polymere ergab *ee* Werte von bis zu 83 %.

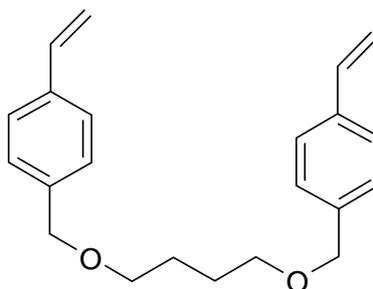


Abb. 30: Vernetzer 1,4-Bis-(*p*-vinylbenzyloxy)-butan⁴⁵

Zur enantioselektiven Reduktion von Ketonen wurden ebenfalls polymergebundene Aminoalkohole bzw. Oxazaborolidine synthetisiert, bei denen die Verknüpfungen das Polymer über die Reste erfolgt, die nicht am Stereozentrum (meistens C*-N) binden. So benutzten S. Degni et. al. 2004 die in Abb. 31 abgebildeten Polystyren-Aminoalkohole **P1** und **P2** für die katalytische Reduktion verschiedener Arylketone mit Boran-Dimethylsulfid-Komplex in THF.⁴⁶ Dabei wurden Enantiomerenüberschüsse von 44 % bis 96 % bei Ausbeuten zwischen 57 % und 90 % erzielt, je nach verwendetem Aminoalkohol und eingesetztem Keton. Das Polymer **P2** und das analoge Monomer lieferten die deutlich schlechteren Ergebnisse, was mit der höheren Substitution des Stickstoffs in **P2** gegenüber **P1** begründet wird. Bei der Bildung des Oxazaborolidins und der Zwischenstufen des Katalysezyklus (Abschnitt 2.2) führt dies zu einer schwächeren Bor-Stickstoff-Koordination und damit zur Verlangsamung der katalysierten Reduktion der Arylketone.

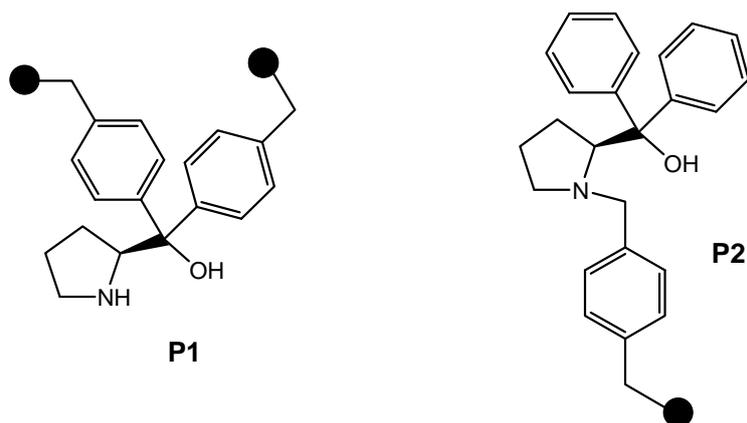


Abb. 31: Chirale polymergebundene Aminoalkohole von S. Degni ⁴⁶

2.4 Allylierungen

In der organischen Synthese ist die Allylierung eine bekannte und nützliche Methode für die Bildung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen. Für die Umsetzung von Allylsubstraten gibt es prinzipiell mehrere Möglichkeiten. Durch die geeignete Wahl der Methode können dabei gezielt chirale, enantiomeren- oder diastereomerenreine Verbindungen erzeugt werden.

2.4.1 Palladium-katalysierte stereoselektive Allylierung

Die palladiumkatalysierte Allylierung ist eine weit verbreitete Methode, um Allylsubstrate mit Nucleophilen umzusetzen. Dabei wird ein positiv geladenes Allylsystem mit einem Nucleophil zur Reaktion gebracht (Abb. 32).

Erstmals veröffentlicht wurde eine solche Umsetzung 1965 von J. Tsuji. ⁴⁷ B.M. Trost entwickelte die Methode in den 70er Jahren weiter, wobei die Arbeiten auf stabilisierte Enolate als Nucleophile beschränkt blieben. ⁴⁸ Diese Art der Reaktion fand auch in unserem Arbeitskreis mehrfach Anwendung. ⁴⁹⁻⁵²

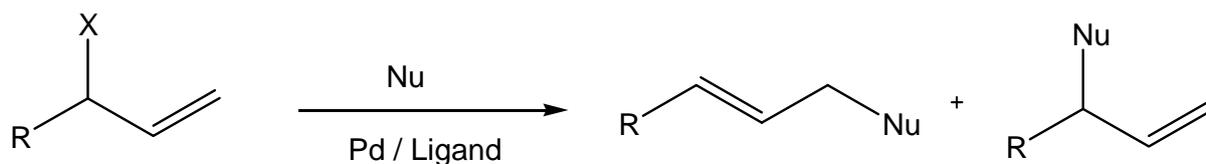


Abb. 32: palladiumkatalysierte Allylierung

F. Laicher aus unserem Arbeitskreis gelang es erstmals nicht stabilisierte Ketonenolate mit einem Diphenylallylsystem sowohl diastereo- als auch enantioselektiv umzusetzen (Abb. 33).^{53,54}

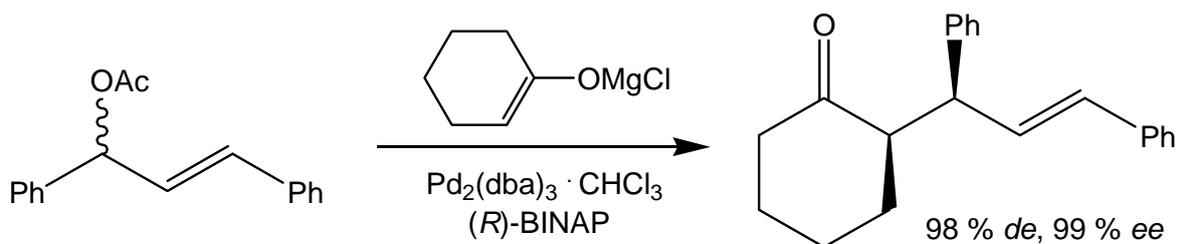


Abb. 33: Diastereo- und enantioselektive Allylierung von Diphenylallylacetat⁵³

T. Meier, ebenfalls aus unserem Arbeitskreis, entwickelte die Methode weiter, indem er sowohl den Keton- als auch den Allylteil der Reaktion variierte. Dabei wurde die Anwendbarkeit der Methode erweitert. Ebenfalls wurde die Verwendbarkeit und Wirksamkeit verschiedener Pd-Liganden-Systeme für diese Reaktion untersucht.⁵⁵⁻⁵⁷

Außer Palladium werden noch weitere Übergangsmetalle zur Allylierung verwendet. Iridium z. B. bewirkt im Gegensatz zu Palladium eine andere Regioselektivität beim Angriff des Nucleophils mit dem Allylsubstrat.⁵⁸ Außerdem werden bei ähnlichen Reaktionen Molybdän⁵⁹, Wolfram⁵⁹, Nickel, Platin, Cobalt, Ruthenium⁶¹ und Rhodium⁶² verwendet.

2.4.2 Lewis-Säure vermittelte Allylierung

Bei der Lewis-Säuren vermittelten Allylierung wird durch eine geeignete Lewis-Säure die Elektrophilie und damit die Reaktivität des Allylsubstrats entscheidend gesteigert. Beispiel dafür ist die *Sakurai-Reaktion*, die Addition von Allylsilanen an Michael-Systeme wie z. B. α, β -ungesättigte Ketone (Abb. 34).^{63,64}

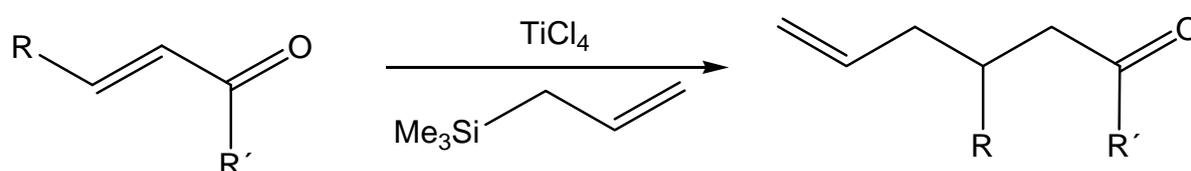


Abb. 34: *Sakurai-Reaktion* mit α, β -ungesättigten Ketonen

Dabei komplexiert die Lewis-Säure Titantrichlorid den Carbonylsauerstoff. Hierdurch wird die positive Polarisierung des β -Kohlenstoffs vergrößert, so dass das Allylsilan dort angreifen kann. Der Mechanismus ist in Abb. 35 formuliert. Als Elektrophile können außer α, β -ungesättigten Ketonen auch Aldehyde, Ketone, Acetale, Enone, Chinone oder Säurechloride verwendet werden.⁶⁵

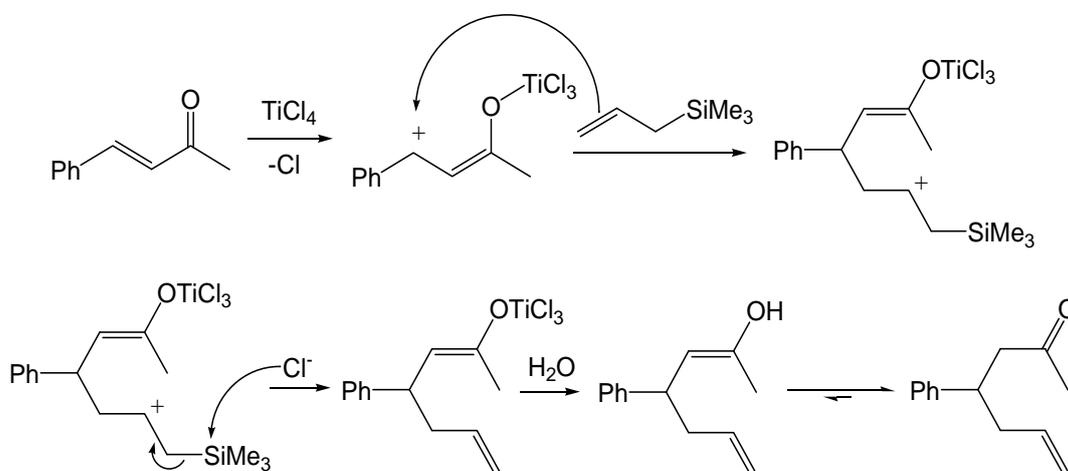


Abb. 35: Mechanismus der *Sakurai-Reaktion*

Ebenfalls bekannt sind Allylierungen elektrophiler Substrate wie Benzyl-, Allyl-, oder Propargylhalogeniden mit Allyltrimethylsilan.⁶⁶⁻⁶⁸

Über die Lewis-Säure vermittelte Allylierung von für die organische Synthese attraktiveren Alkoholen und deren Derivaten wurde z. B. von J. A. Cella 1982 berichtet. Dabei wurden Arylcarbinole unter Einwirkung stöchiometrischer Mengen Trifluorborat bzw. Titan-tetrachlorid allyliert (Abb. 36).⁶⁸

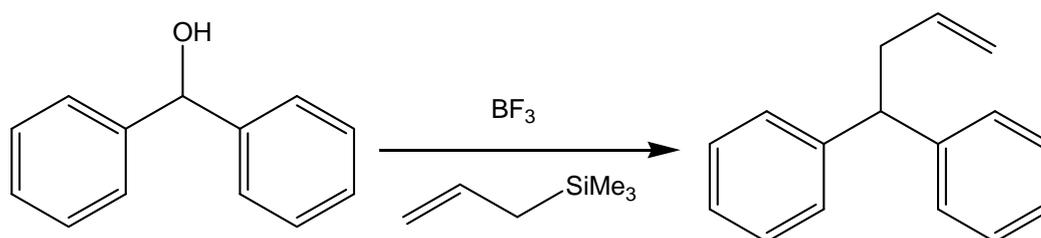


Abb. 36: Allylierung von sekundären Alkoholen⁶⁹

Titan-(IV)-Verbindungen als Lewis-Säuren bei Allylierungen wurden ebenfalls von E. C. Friedrich angewandt. Er allylierte Indanol mit Allyltrimethylsilan in Gegenwart von Titan-tetrafluorid und erhielt das entsprechende C-allylierte Produkt mit quartärem Kohlenstoff (Abb.37).⁷⁰

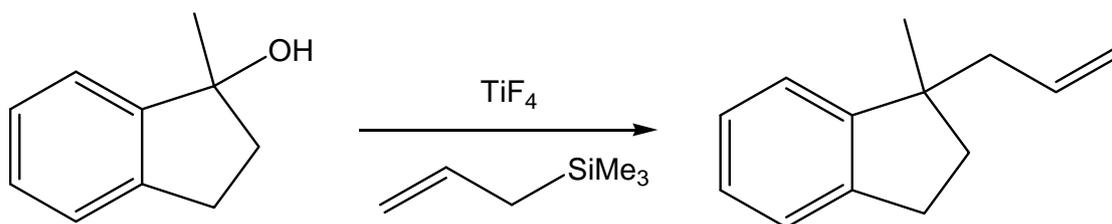


Abb. 37: Allylierung tertiärer, cyclischer Alkohole⁷⁰

Die Kohlenstoff-Allylierung tertiärer Alkohole, die eine einfache Möglichkeit zum Aufbau quartärer Kohlenstoffzentren darstellt, gelang erstmals im Zuge der geminalen Dialkylierung von Ketonen mit Allyltrimethylsilan unter Zusatz starker Lewis-Säuren in

stöchiometrischen Mengen. Einen guten Überblick erhält man durch den Übersichtsartikel von M. T. Reetz von 1982 ⁷¹ und die Dissertation von T. Seitz. ⁷² (Abschnitt 2.4.4)

2.4.3 Katalytische Lewis-Säure-vermittelte Allylierung

Nur wenige Arbeiten über katalytische Allylierungen sind bekannt, bei der Lewis-Säuren eingesetzt werden. Als Beispiele sind folgende Reaktionen zu nennen:

Die Allylierung asymmetrischer Allylsilylether mit Allyltrimethylsilan bei Temperaturen von 0 °C bis -78 °C mit verschiedenen Lewis-Säuren in katalytischen Mengen ergab ein Produktgemisch des *ipso*-substituierten Diens A (Abb. 38) und des umgelagerten Isomeren B. Das Verhältnis von A zu B variierte von 30 : 70 mit Tritylperchlorat bis 20 : 80 mit Zink(II)chlorid als Lewis-Säuren. ⁷³

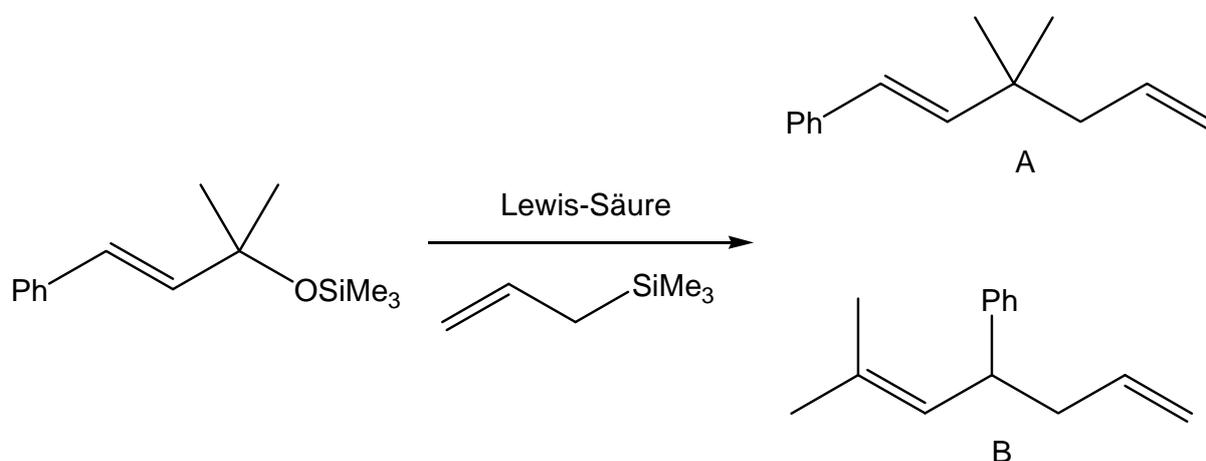


Abb. 38: Allylierung von Silylethern tertiärer Allylalkohole

Allylierungen von Arylallylethern (Methyl-, MOM-, THP-Ether) mit Allyltrimethylsilan mit 0.1 Äquivalenten Triphenylmethylperchlorat als Lewis-saurem Katalysator und Temperaturen zwischen 23 °C und -78 °C liefern 1.5-Dien-Verbindungen in mittleren

bis sehr guten Ausbeuten, wobei das Verhältnis der Produkte C zu D (Abb. 39) zwischen 70 : 30 und 80 : 20 liegt.⁷⁴

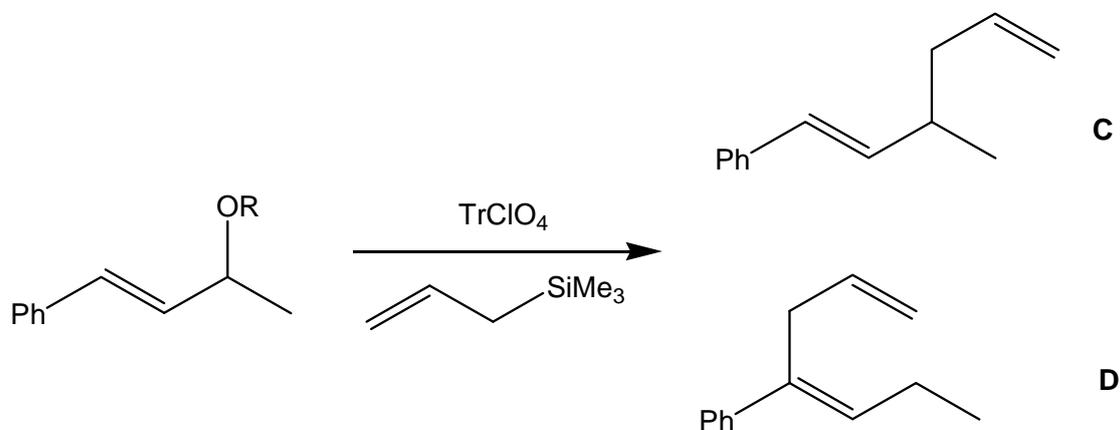


Abb. 39: Allylierung mit Triphenylmethylperchlorat (TrClO₄) als Lewis-saurer Katalysator

Bei den beiden zuletzt genannten Reaktionen ist es wahrscheinlich, dass während der Reaktion ein Carbenium-Ion entsteht, das von der Abgangsgruppe koordiniert ist, die wiederum mit der Lewis-Säure komplexiert ist (Abb. 40). Dessen Ladung kann sowohl an Position 1 als auch an Position 3 lokalisiert werden. So können jeweils zwei mögliche Produkte formuliert werden. Welches der beiden Produkte im Überschuss entsteht, hängt von der Stabilität der Carbenium-Ionen ab und von der Beschaffenheit des Lewis-Säure-Abgangsgruppen-Komplexes, der durch seine sterische Beschaffenheit ebenfalls Einfluss auf die Regioselektivität haben kann. Außerdem ist es möglich, dass der Reaktionsverlauf einen ähnlichen Verlauf wie bei der oben genannten *Sakurai-Reaktion* nimmt (Abb. 35). In dem Fall würde die Substitution an Position 3 bevorzugt werden (Abb. 40).

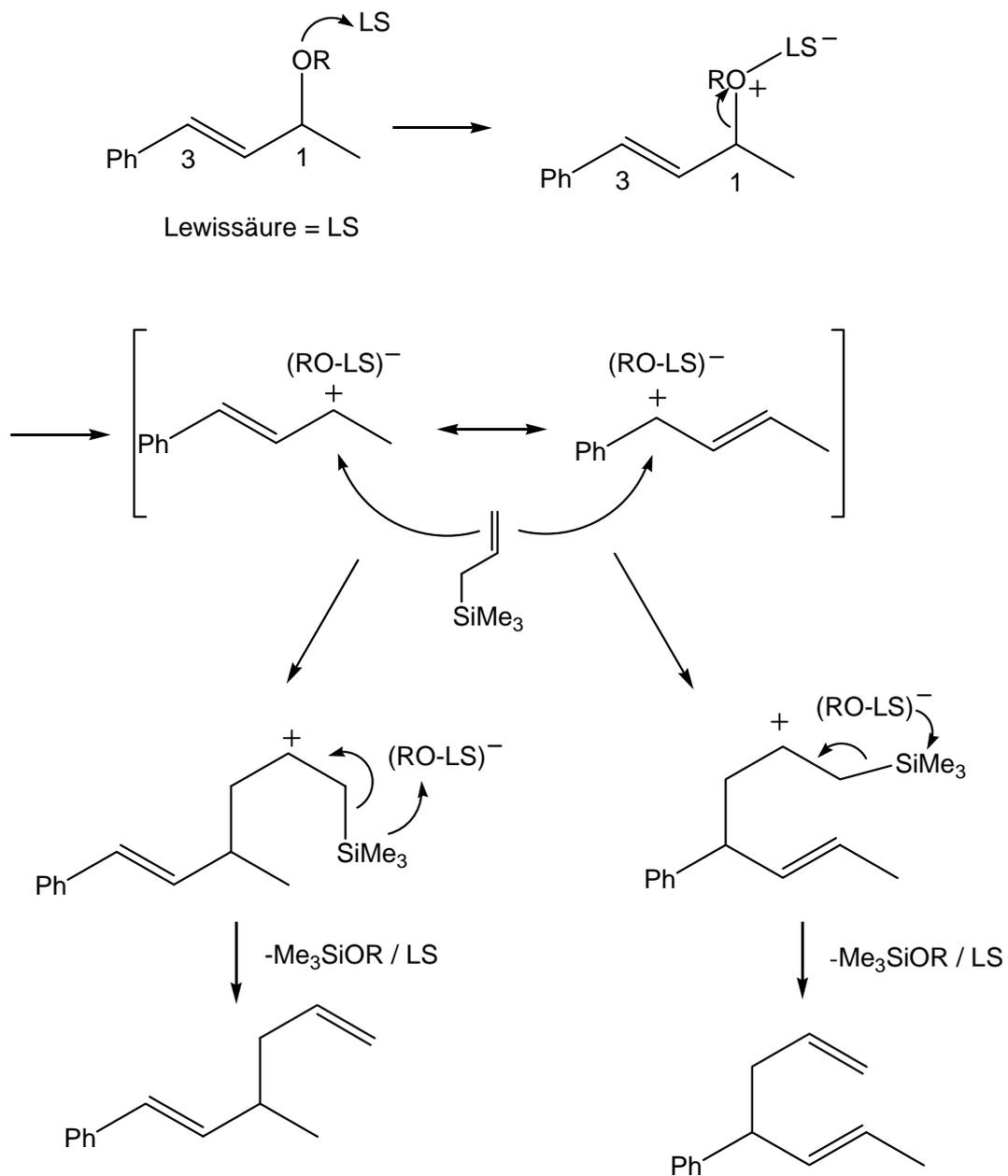


Abb. 40: Wahrscheinlicher Mechanismus der Lewis-Säure-vermittelten Allylierung von Allylethern

Michael Rubin berichtete 2001 über eine neue Methode um Alkylalkohole und deren Derivate bei Raumtemperatur mit substituiertem Allyltrimethylsilan zu den entsprechenden Olefinen umzusetzen (Abb. 41).⁷⁵ Dazu verwendete er Tripentafluorphenylboran als Lewis-Säure in katalytischen Mengen (0.05 Äquivalente) und erzielte sehr gute Ausbeuten, speziell bei der Umsetzung von Acetaten.

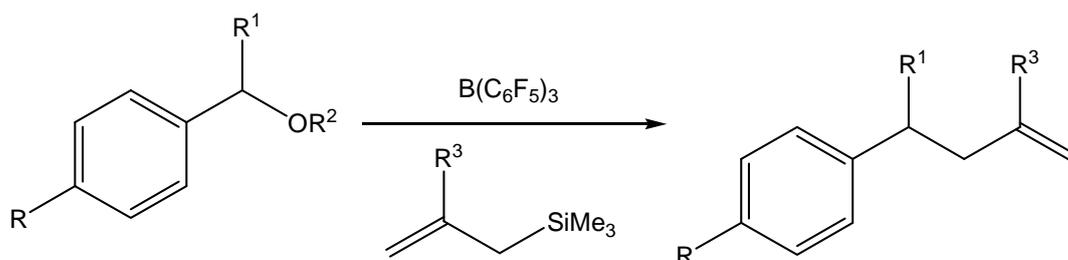


Abb. 41: Allylierung von Alkoholen und deren Derivate mittels $B(C_6F_5)_3$; $R = H, OMe, Me, F, OAc$; $R_1 = Me, Et$; $R_2 = OAc, OTMS, OMe$; $R_3 = H, Me$

Tripentafluorphenylboran, welches auch in meiner Arbeit Verwendung findet, wird ebenfalls in folgenden Reaktionen erfolgreich zum Einsatz gebracht: als Co-Katalysator bei der metallkatalysierten Polymerisation von Olefinen ⁷⁶, als Katalysator bei der Hydrosilylierung von Iminen ⁷⁷, bei der Allylstannilierung von Aldehyden ⁷⁸ und bei Silylierungen von Alkoholen. ⁷⁹

2.4.4 Stereoselektive Lewis-Säure-vermittelte katalytische Allylierung durch DYKAT

Auch Titanate werden für die katalytische Allylierung verwendet. Wolfgang Kotter aus unserem Arbeitskreis hat für die Allylierung von Alkoholen und deren Derivaten mit Lewis-Säuren eine stereoselektive Variante gefunden.

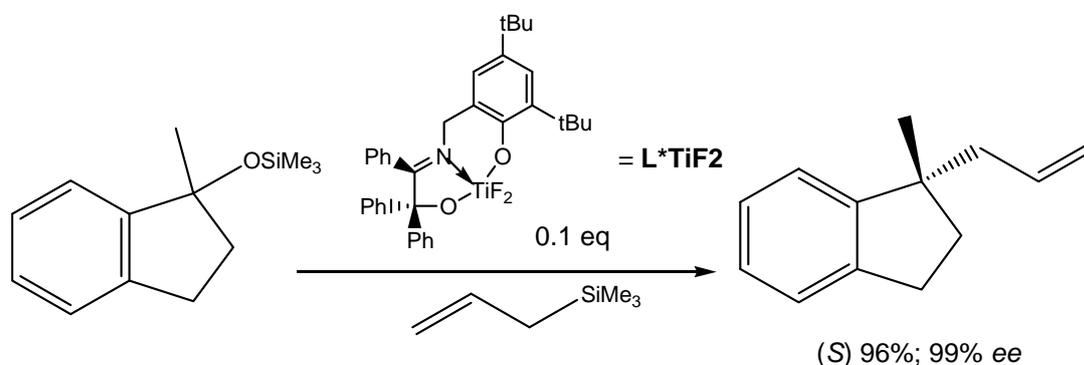


Abb. 42: Allylierung des Silylethers von 1-Indanol nach M. Braun, W. Kotter ⁸⁰

Diese Reaktion ist eine kinetisch kontrollierte dynamische Racematspaltung.^{81,82} Dabei wird das achirale Ausgangsmaterial in ein enantiomerenreines Produkt überführt. Im Gegensatz zu der nicht-dynamischen kinetischen Racematspaltung, bei der unter Bildung nur eines Produktenantiomers Ausbeuten von höchstens 50 % erzielt werden können, findet bei der dynamischen kinetischen Racematspaltung eine *in-situ*-Racemisierung statt. Ist damit eine Knüpfung einer Bindung verbunden, so spricht man auch von einer „dynamisch-kinetischen asymmetrischen Umwandlung“ (dynamic kinetic asymmetric transformation, DYKAT).^{82,89} So können letztendlich Ausbeuten bis zu 100% bei Enantiomerenreinheit des Produkts erzielt werden (Abb. 43). Die meisten bekannten Reaktionen dieser Art sind enzymatisch katalysiert,^{83,84} wobei das Spektrum der Umwandlungen durch die Kombination von Enzym- und Übergangsmetallkatalyse in den 1990er Jahren erweitert werden konnte.^{84,85} Nicht enzymatisch katalysierte Reaktionen dieser Art beruhen auf stöchiometrisch eingesetzten Auxiliaren⁸⁶, auf Cosolventien⁸⁷ oder auf chiralen Übergangsmetallkatalysatoren.⁸⁸ Der Mechanismus der in Abb. 42 dargestellten Reaktion kann wie folgt interpretiert werden (Abb. 43).

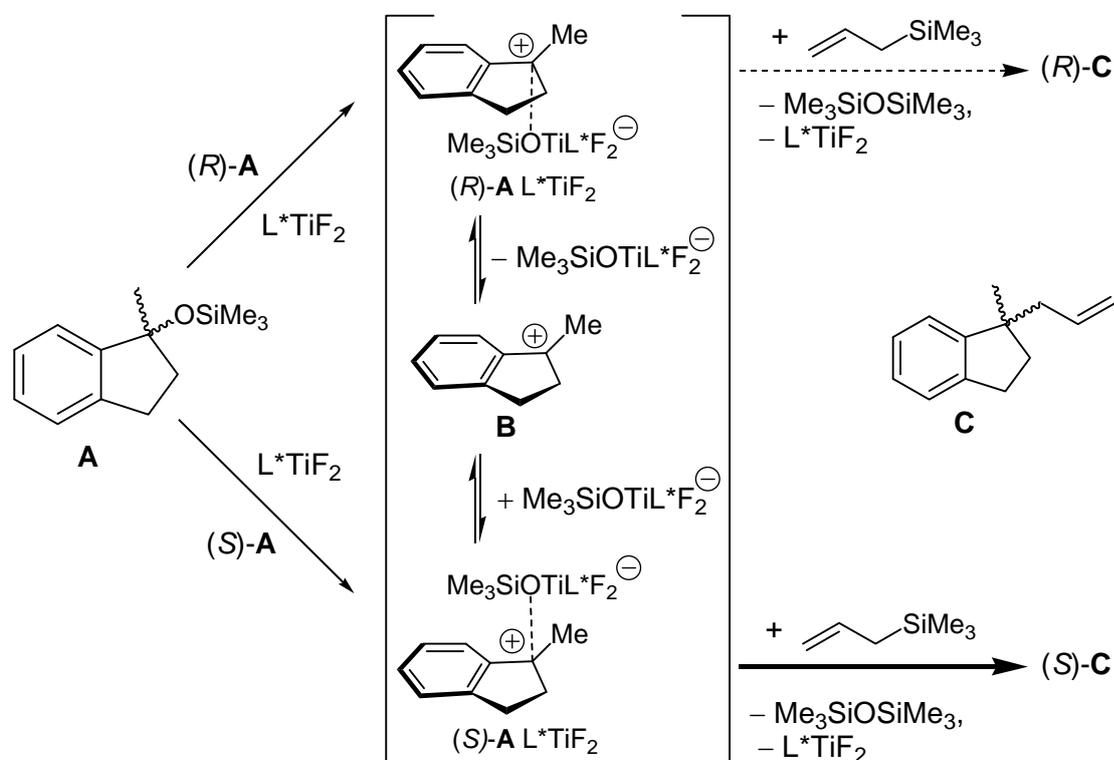


Abb. 43: Mechanismus der DYKAT-Allylierung nach M. Braun, W. Kotter⁸⁰; L^*TiF_2 siehe Abb. 42

Es wird angenommen, dass aus der chiralen Lewis-Säure L^*TiF_2 und den beiden Enantiomerenpaaren des Eduktes (*R*)-**A** und (*S*)-**A** (Abb. 43) die diastereomeren Kontaktionenpaare (*R*)-**A** L^*TiF_2 und (*S*)-**A** L^*TiF_2 entstehen. Diese stehen über das planare, achirale Carbeniumion **B** in einem schnellen Gleichgewicht. Der Allylrest wird dann vermutlich jeweils an der Seite des Indanylkations übertragen, die nicht durch das Titanat besetzt ist. Die Reaktion muss mit dem Diastereomer (*S*)-**A** L^*TiF_2 deutlich schneller ablaufen als mit dem Diastereomer (*R*)-**A** L^*TiF_2 . Hinweise auf eine positive Partialladung des Methinkohlenstoffatoms in Gegenwart des Titankomplexes L^*TiF_2 liefern ^{13}C -NMR-spektroskopische Untersuchungen von Mischungen der Indanolderivate mit dem Komplex L^*TiF_2 . Die von W. Kotter verwendeten Liganden sind Imine, die aus Aminoalkoholen synthetisiert werden, die wiederum von mir für die Oxazaborolidin-katalysierten Ketonreduktionen eingesetzt werden (siehe Abschnitt 3.1). Die Untersuchungen von Strukturen und Eigenschaften dieser Titanimin-Komplexe und deren Derivate wurden von R. Fleischer in unserem Arbeitskreis durchgeführt.⁹⁹

Es zeigte sich, dass die in Abb. 42 gezeigte Umwandlung sehr substratabhängig ist, dass Umsatz und Stereoselektivität von den jeweiligen Reaktionsbedingungen stark schwanken können, und somit die Anwendungsbreite dieser Reaktion begrenzt ist. Daher sollten im Rahmen der vorliegenden Arbeit Allylierungen mit Lewis-sauren Borverbindungen untersucht werden.

3. Hauptteil

3.1 Monomere und polymergebundene Aminoalkohole und deren Verwendung als Katalysatoren bei der enantioselektiven Reduktion von Ketonen

3.1.1 Enantioselektive Ketonreduktion mit Hilfe neuer chiraler monomerer Oxazaborolidine

Bereits im Rahmen der Diplomarbeit⁹⁰ wurden auf der Basis von (*R*)-2-(4-Hydroxyphenyl)glycin **4** neue Aminoalkohole zur enantioselektiven Reduktion von Ketonen synthetisiert, die Möglichkeiten für neue polymergebundene Oxazaborolidine eröffnen sollten.

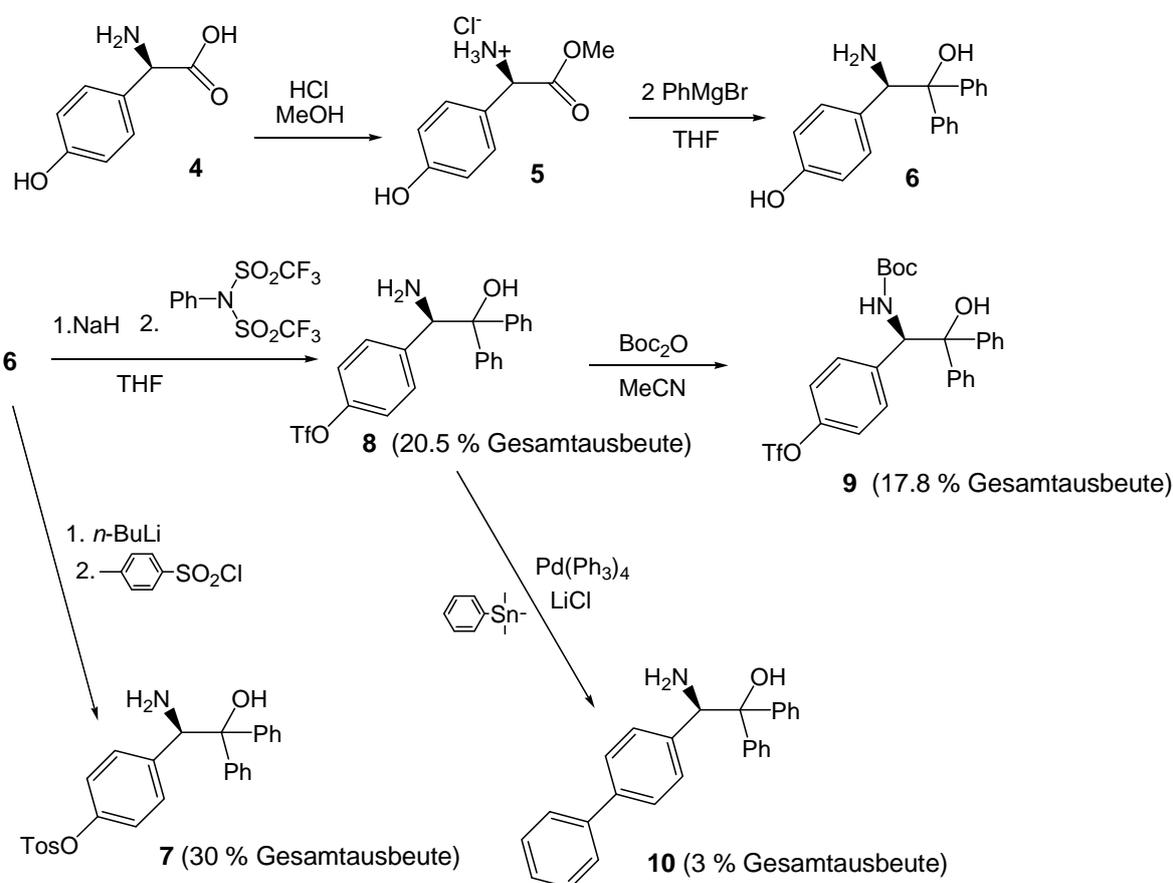


Abb. 44: Synthese der Aminoalkohole **6**, **7**, **8**, **9** und **10**⁹⁰

Die Verbindungen (*R*)-2-Amino-2-[4-(4-toluensulfonyl)phenyl]-1,1-diphenylethanol **7**, (*R*)-2-Amino-2-[4-trifluormethansulfonylphenyl]-1,1-diphenylethanol **8**, (*R*)-2-*N*-Boc-Amino-2-(4-trifluormethansulfonylphenyl)-1,1-diphenylethanol **9** und (*R*)-2-Amino-2-(4-phenyl)phenyl]-1,1-di-phenylethanol **10** konnten alle ausgehend von (*R*)-2-(4-Hydroxyphenyl)glycin **4** über die gemeinsamen Zwischenstufen **5** und **6** synthetisiert werden (Abb. 44).

Mit verschiedenen Verfahren wurde versucht, Aminoalkohol **10** zu synthetisieren. Nachdem verschieden Variationen der Suzuki-Kupplung von **8** und **9** mit Phenylboronsäure und die Umsetzung von **8** bzw. **9** mit Phenylzinkchlorid nicht zum Erfolg führten, wurde der neue Aminoalkohol **10** schließlich durch eine Stille-Kupplungsreaktion hergestellt. Das Produkt konnte auf diesem Weg mit 14 %iger Ausbeute gewonnen werden.⁹⁰

Die synthetisierten monomeren Aminoalkohole wurden für die katalytische enantio-selektive Reduktion von Acetophenon eingesetzt (Abb. 45). Die Bedingungen unter denen die Reduktionen vorgenommen wurden, waren literaturbekannt⁹¹ und wurden von J. Cremer in seiner Diplomarbeit optimiert.²⁷ Bei Standardbedingungen wurden unter Ausschluss von Sauerstoff und Wasser 0.1 Äquivalente des jeweiligen Aminoalkohols in THF gelöst und mit 0.66 ml 2 M Boran-Dimethylsulfid-Komplex-lösung pro Millimol Keton versetzt. Zur Bildung des Oxazaborolidins wurde die Lösung 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde innerhalb von 90 Minuten Acetophenon zugespritzt. Nach weiteren 24 h Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktion durch Zugabe von Methanol beendet. Das Rohprodukt wurde nach säulenchromatographischer Reinigung im Vakuum destilliert, wobei das Produkt in einem mit flüssigem Stickstoff gekühlten Kolben aufgefangen wurde.

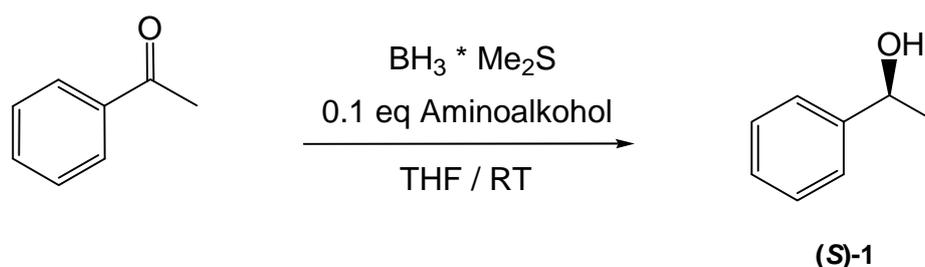


Abb. 45: Katalytische Reduktion von Acetophenon unter Standardbedingungen

Der Mechanismus der Reduktion ist in Abschnitt 2.2 beschrieben. Der Aminoalkohol **9** wurde von der Acetophenonreduktion ausgenommen, da bekannt war, dass N-substituierte Oxazaborolidine niedrige Enantioselektivitäten liefern.²⁷

Die Ergebnisse der Reduktionen sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Der chirale Aminoalkohol (*R*)-2-Amino-1,1,2-triphenylethanol **2** (Abb.16, Abschnitt 2.2) wurde bereits von J. Cremer für die Acetophenonreduktion unter den gleichen Bedingungen eingesetzt.²⁷ Diese Ergebnisse konnten im Rahmen meiner Diplomarbeit bestätigt werden.⁹⁰

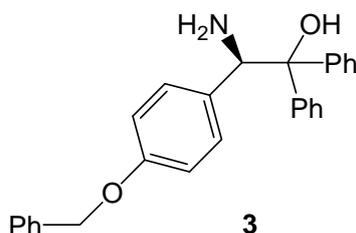


Abb. 46: Monomeres Aminoalkohol **3** nach J. Cremer²⁷

Aminoalkohol	1-Phenylethanol		
	$[\alpha]_D^{20}$ *	ee **	ee ***
2 ²⁷	-43°	96 %	96 %
3 ²⁷	-	-	81%
7	-12°	26 %	14 %
8	-41°	91 %	95 %
10	-42°	93 %	97 %

Tabelle 1: Ergebnisse der katalytischen Reduktionen von Acetophenon⁹⁰, * (c = 1 in MeOH), ** Drehwertvergleich, Lit. Drehwert $[\alpha]_D^{20} = -45^\circ (\pm 1^\circ, c = 5 \text{ in MeOH})$ ⁹², *** bestimmt durch chirale GC

Die während der Diplomarbeit über den Drehwert berechneten ee Werte wurden im Rahmen der Dissertation nochmals mit Hilfe chiraler Gaschromatographie überprüft. Dabei ergaben sich teilweise Abweichungen. Die durch chirale GC ermittelten Werte sind jedoch als genauer anzusehen. Die schlechte Enantioselektivität beim Einsatz des Aminoalkohols **7** und **3** im Gegensatz zu **1** und **10** kann damit erklärt werden,

dass die Sauerstoffatome des Tosylrestes von **7** bzw. das Sauerstoffatom des Ethers von **3** bei der Bildung des Oxazaborolidins als mögliche Donoratome an das Boran binden, und somit durch die räumlichen Trennung von Reduktionsmittel und stereogenem Zentrum, eine *de facto* unselektive Reduktion bewirken. Dieser Effekt bewirkt beim Einsatz von **3** eine geringe Erniedrigung der Enantioselektivität, beim Einsatz des Tosylderivats **7** jedoch eine stark ausgeprägte Erniedrigung. Dieser Unterschied ist wahrscheinlich auf die sterisch exponiertere Position der Sauerstoffatome im Tosylderivat zurückzuführen. Die in Aminoalkohol **8** anwesende Trifluormethylgruppe bewirkt hingegen wegen der stark elektronenziehenden Eigenschaft, dass die Sauerstoffatome nicht als Donor an das Boran binden und somit die Enantioselektivität herabsetzen können. Dieser Effekt spielt auch bei der Synthese von den chiralen polymergebundenen Aminoalkoholen eine wichtige Rolle (siehe Abschnitt 3.4.1).

3.1.2 (*R*)-2-Amino-2-[4-nonafluorbutansulfonyl-phenyl]-1,1-diphenylethanol **11**

Auf der Grundlage der vorangegangenen Ergebnisse, wurde analog zu **8** ein weiterer chiraler Aminoalkohol synthetisiert, der anstelle der Triflat- eine Nonaflatgruppe trägt, um den elektronenziehenden Einfluss des Substituenten zu vergrößern. (*R*)-2-Amino-2-[4-nonafluorbutansulfonylphenyl]-1,1-diphenylethanol **11** wurde aus Aminoalkohol **6** mit Natriumhydrid in DMF bei 0 °C und Zugabe von Perfluorbutan-1-sulfonsäurefluorid in 74 %iger Ausbeute synthetisiert.

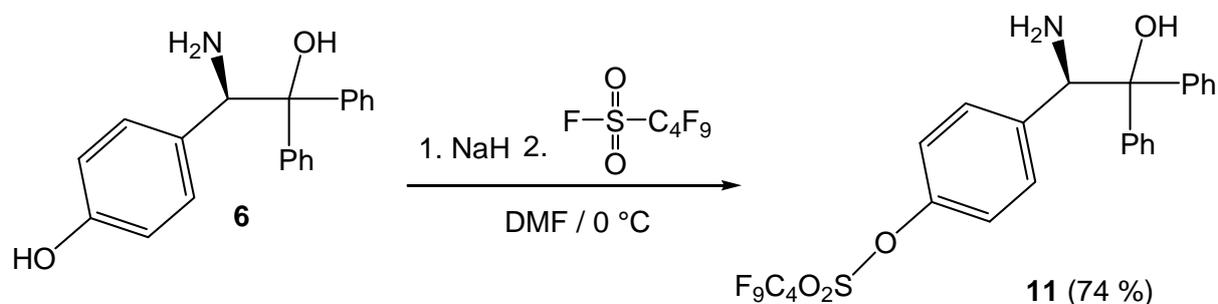


Abb. 47: Synthese der Nonaflatverbindung **11**

Bei der Acetophenonreduktion unter Standardbedingungen erzielte man mit dem Aminoalkohol **11** einen Enantiomerenüberschuss von 96 %. Da der ee durch den Einsatz der Nonaflatverbindung im Vergleich zur Triflatverbindung nicht entscheidend verbessert werden konnte, schien es, dass der positive Einfluss eines Substituenten an dieser Position des Aminoalkohols auf die Selektivität der Ketonreduktion begrenzt war.

Durch die Verwendung von Aminoalkohol **11** anstelle von **8** bei der Stille-Kupplungsreaktion zur Synthese von **10** (Abb. 48), konnte die Ausbeute von 14 % auf 30 % gesteigert werden. Die Nonaflatgruppe schien bei dieser Reaktion eine bessere Abgangsgruppe zu sein, bzw. die Nonaflatverbindung war reaktiver.

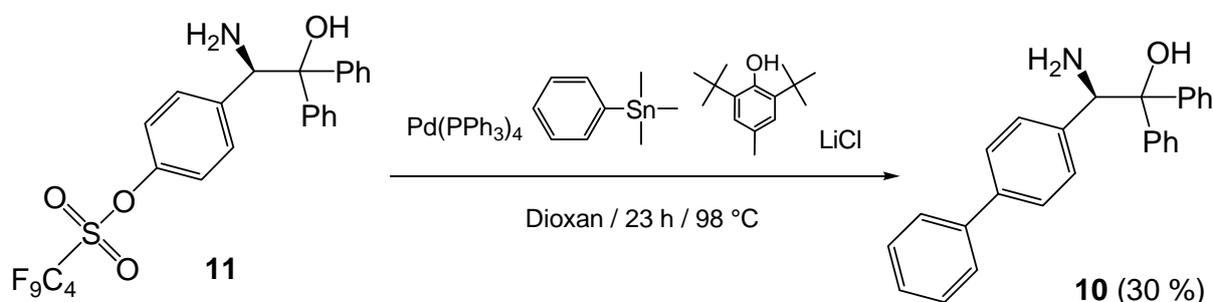


Abb. 48: Stille Kupplung von **10** aus **11** mit Trimethylphenylzinn

3.1.3 (*R*)-2-Amino-2-phenyl-1,1-di(3,5-difluorphenyl)ethanol **12**

Um den Einfluss der Diphenylfunktion der Aminoalkohole auf die Ketonreduktion zu untersuchen, wurde ein Aminoalkohol synthetisiert, dessen Phenylringe am Kohlenstoff 1 *meta*-Difluorsubstituiert waren. Um nur den Einfluss dieser Funktionen auf die Ketonreduktion beurteilen zu können, wurde als Edukt das Hydrochlorid des unsubstituierten (*R*)-Phenylglycinmethylester verwendet. So konnten die Ergebnisse mit denen des Aminoalkohols **2** direkt verglichen werden. Die Grignard-Reaktion von (*R*)-Phenylglycinmethylesterhydrochlorid mit 2 Äquivalenten 3,5-Difluorbrombenzen ergab Aminoalkohol **12** mit einer Ausbeute von 64 % (Abb. 49).

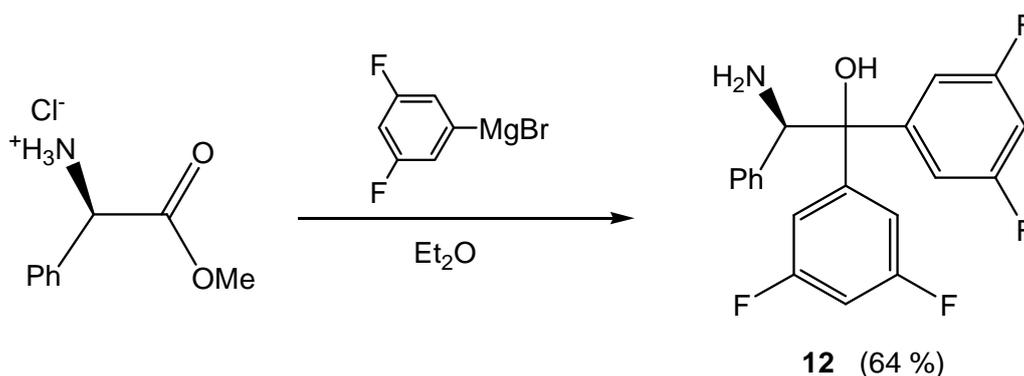


Abb. 49: Synthese von **12** aus (*R*)-Phenylglycinmethylesterhydrochlorid

Bei der Reduktion von Acetophenon unter Standardbedingungen und **12** als Katalysator konnte (*S*)-1-Phenylethanol (*S*-**1**) mit einer Ausbeute von 85 % und einem Enantiomerenüberschuss von 95 % gewonnen werden. Dieses Ergebnis zeigte im Vergleich mit Aminoalkohol **2**, mit dem ein ee von 96 % erzielt wurde, dass eine Funktionalisierung der Phenylringe am C-1 der Aminoalkohole keinen entscheidenden Einfluss auf die Stereoselektivität bei der Reduktion von Acetophenon hatte.

3.1.4 Anwendung der enantioselektiven Katalyse auf andere Arylketone

Um die Breite der Anwendung der untersuchten Aminoalkohole bzw. Oxazaborolidine bei der Ketonreduktion zu ermitteln, wurden weitere Arylketone mit dem in guten Ausbeuten erhältlichen Aminoalkohol **11** als Katalysator nach Standardbedingungen für die Reduktion zu sekundären Arylalkoholen eingesetzt.

Indanon **13** konnte in 78 %iger Ausbeute und einem Enantiomerenüberschuss von 90 % in (*S*)-1-Indanol **14** umgewandelt werden. Tetralon **15** wurde mit ähnlichen Ergebnissen zu (*S*)-1-Tetralol **16**, und Chloracetophenon **17** in 80 %iger Ausbeute und einem ee von 96 % zu (*R*)-2-Chlorphenylethanol (*R*)-**18** reduziert (Abb. 50).

Dabei wurde der Enantiomerenüberschuss von **18** durch Vergleich des Drehwerts mit einer bekannten, kommerziell erhältlichen Probe bestimmt, da die chlorierte Verbindung nicht GC-gängig war.

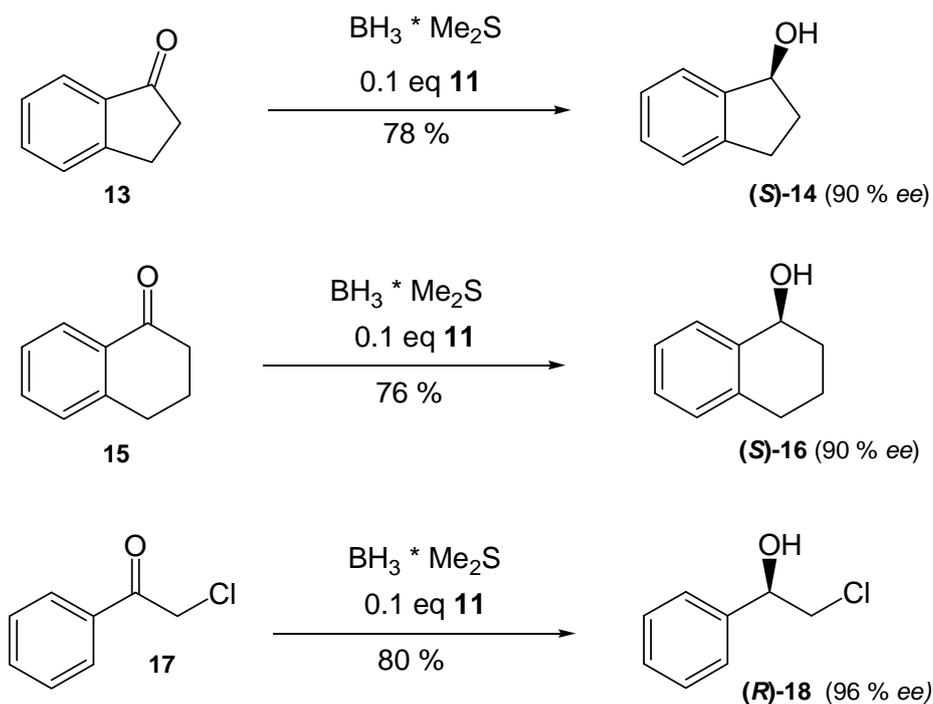


Abb. 50: Ergebnisse der Reduktion mit **11** verschiedener Arylketone

Im Fall von Tetralol **16** und Indanol **8**, bei denen die ee Bestimmung durch chirale GC ebenfalls nicht möglich war, wurden die „Mosher Ester“ (*R,R*)-**ME-14** und (*S,R*)-**ME-14** synthetisiert (Abb. 49).⁹³ Das Enantiomerenverhältnis von (*S*)- zu (*R*)-Enantiomer des Alkohols **14** entspricht dem Verhältnis der Signale der Protonen der Methoxygruppe im ¹H-NMR Spektrum der diastereomeren Ester (Abb. 51).

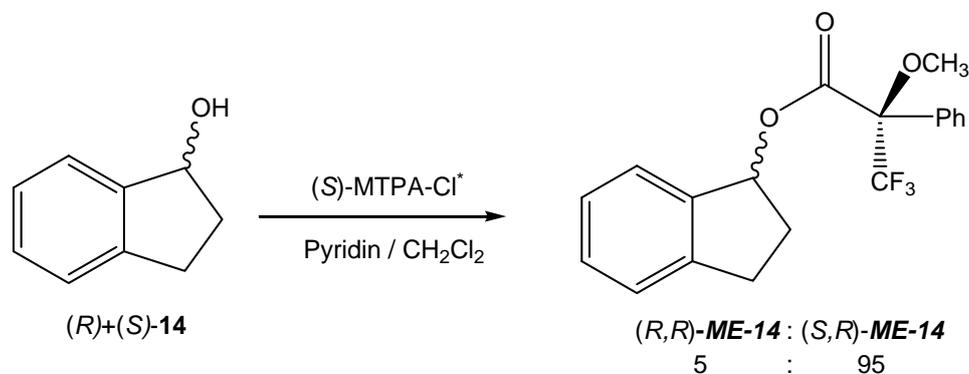


Abb. 51: Bildung des „Mosher Ester“ **ME-14** von Indanol **14**, * Methoxy(trifluoromethyl)phenyl-acetylchlorid

Die Bildung des „Mosher Esters“ von Tetralol verläuft analog, und der Enantiomerenüberschuss von **16** wird ebenso über das Verhältnis der Signale der Protonen der Methoxygruppe im $^1\text{H-NMR}$ Spektrum der diastereomeren „Mosher Ester“ von **16** bestimmt. Die Ergebnisse aller Reduktionen von Arylketonen mit monomeren Oxazaborolidinen als Katalysator sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Nr. Reduktion	Keton	Aminoalkohol 0.1 eq	ee (chirale GC) [%]
1 *		2	96
2 *		3	85
3	4	11	96
4		7	14
5		8	95
6		10	97
7	13		90 **
8	15	11	90 **
9	17		96 ***

Tabelle 2: Ergebnisse der Ketonreduktionen mit monomeren Aminoalkoholen; * Diplomarbeit J. Cremer²⁷; ** bestimmt durch „Mosher Ester“; *** bestimmt durch Drehwertvergleich

Auf die geringe Enantioselektivität bei der Verwendung von **3** und **7** ist in Abschnitt 3.1.1 bereits hingewiesen worden.⁹⁰ Die übrigen Aminoalkohole zeigen ebenso hohe Enantioselektivitäten bei der Reduktion von Acetophenon mit Aminoalkohol **2** sowie mit **11** bei der Reduktion von Chloracetophenon. Die etwas niedrigeren ee Werte bei der Reduktion der cyclischen Ketone **13** und **15** resultieren vermutlich aus deren unterschiedlichen Grundstruktur im Vergleich mit den Ketonen **4** und **15**. Hier könnten sterische Aspekte eine Rolle spielen.

Insgesamt sind die synthetisierten Aminoalkohole und deren analogen Oxazaborolidine nützliche Katalysatoren für die enantioselektive Reduktion von Arylketonen. Einzige Ausnahme ist hier aus den oben genannten Gründen Aminoalkohol **7**.

3.1.5 Polymergebundene Aminoalkohole

Um polymergebundene Aminoalkohole zu erhalten gibt es zwei Wege. Einmal kann man ein zu einer Kupplungsreaktion fähiges Polymer synthetisieren und dieses anschließend mit einem geeigneten Aminoalkohol zum funktionalisierten Polymer koppeln. Zum anderen besteht die Möglichkeit, den monomeren Aminoalkohol so zu substituieren, dass eine anschließende Co-Polymerisation zu dem entsprechenden funktionalisierten Polymer durchführbar ist (siehe Abschnitt 2.3.1). J. Cremer hat im Rahmen seiner Diplomarbeit polymergebundene lösliche und nicht lösliche Aminoalkohole synthetisiert, und dabei beide Synthesewege beschriftet (Abb. 52).²⁷ Bei der Reduktion von Acetophenon erzielten die löslichen, polymergebundenen Aminoalkohole ee Werte bis zu 83 %, die unlöslichen, polymergebundenen Aminoalkohole ee Werte bis zu 51 %.

Diese funktionalisierten Polymere waren alle über eine Ethergruppe an die Aminoalkoholeinheiten gebunden. Da Heteroatome, die nicht am chiralen Zentrum des Katalysators lokalisiert sind, erfahrungsgemäß die Enantioselektivität bei der Ketonreduktion herabsetzen können (siehe Abschnitt 3.1), wurde die Synthese eines Polymers ohne Heteroatome in dieser Position geplant.

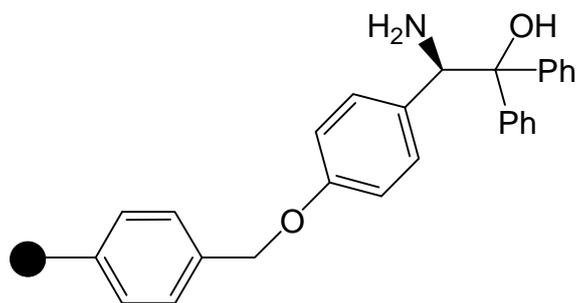


Abb. 52: Grundgerüst der von J. Cremer verwendeten löslichen und unlöslichen polymergebundenen Aminoalkohole

3.1.6 Synthese des nicht löslichen polymergebundenen Aminoalkohols 21

Aus den oben genannten Gründen sollte ein Polystyren mit einer Trimethylzinngruppe funktionalisiert werden, um in einer anschließenden Stille-Kupplung ein Polymer zu erhalten, das über eine Biphenylkupplung an ein Aminoalkohol gebunden ist. Um das polymere Zinnreagenz zu erhalten wurde ein kommerziell erhältliches unlösliches Brompolystyren **19** (Beladung Brom 1.9 mmol / g, 50 -100 mesh) in trockenem, entgastem Toluol mit *n*-Buthyllithium (1.6 M in *n*-Hexan) 5 h bei 65 °C behandelt und anschließend mit Trimethylzinnchlorid versetzt.⁹⁴

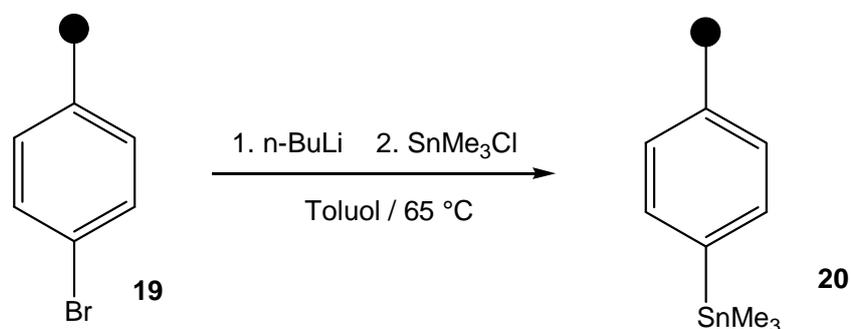


Abb. 53: Umfunktionalisierung von Brompolystyren zum polymeren Zinnreagenz **20**

Das polymere Zinnreagenz **20** wurde dann zur Stille-Kupplungsreaktion mit dem Aminoalkohol **11** eingesetzt (Abb. 54). Da ein unlösliches Polymer eingesetzt wurde, musste nach der Lösungsmittelzugabe eine Quellzeit von 30 bis 60 min. eingehalten werden, bevor man die anderen Edukte zugeben konnte. Die Reaktionszeit wurde ebenfalls von 25 h auf 40 h erhöht. Nach Waschen und Trocknung der Polymerkügelchen erhielt man den polymergebundenen Aminoalkohol **21** in 90 %iger Ausbeute. Um die Beladung des Polymers zu bestimmen wurde eine Elementaranalyse durchgeführt. Über den Gehalt von Stickstoff konnte man eine Beladung von 0.69 mmol Aminoalkohol pro Gramm Polymer errechnen.

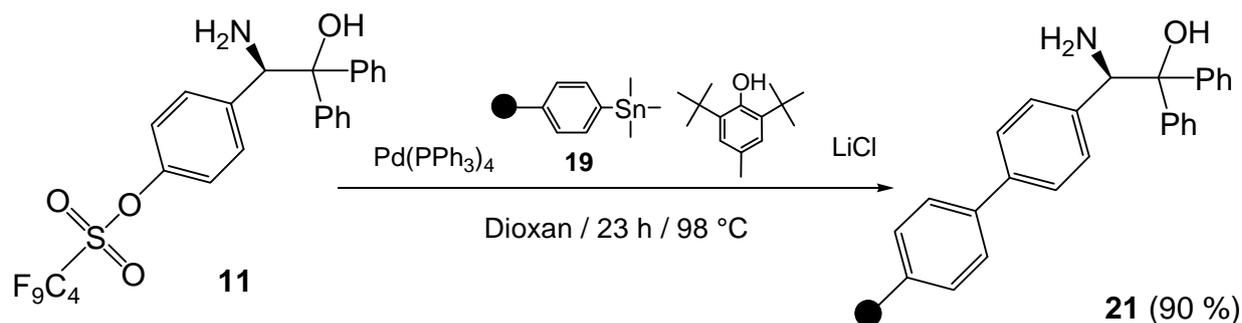


Abb. 54: Stille-Kupplung zum polymergebundenen Aminoalkohol **21**

Um die Funktionalität des Polymers **21** zu testen, wurde es als Katalysator bei der Acetophenonreduktion eingesetzt. Dazu war es notwendig das nicht lösliche Polymer klein zu mörsern, um eine möglichst gleichmäßige Verteilung des Polymers in der Reaktionssuspension zu erreichen. Auch mussten nach Zugabe von Polymer und Lösungsmittel Quellzeiten eingehalten werden. Wegen der Unlöslichkeit des Polymers wurde die Rührzeit für die Bildung des Oxazaborolidins von 24 h auf 48 h erhöht. 1-Phenylethanol **1** wurde in nur geringer Ausbeute von 52 % isoliert. Außerdem wurde ein spezifischer Drehwert von 0° bestimmt. Die geringe Ausbeute und das Fehlen jeglicher Selektivität ließen darauf schließen, dass bei der Bildung des Polymers **21** Einschlüsse von Verunreinigungen durch Zinnreagenzien nicht vermieden werden konnten. Diese Verunreinigungen verhinderten eine selektive Reduktion des Ketons durch die Oxazaborolidine. Einzig die nicht selektive Reduktion durch das Boran fand statt, allerdings auch mit geringerer Ausbeute, was ebenfalls auf eine Beeinträchtigung der Reaktion durch die Verunreinigungen schließen lässt. Ein Hinweis darauf ist ein rascher Farbumschlag der Reaktionssuspension von farblos klar zu grünlich trüb nach der Zugabe des Boran-Dimethylsulfid-Komplexes zu der Polymersuspension, was bei den anderen Reduktionen dieser Art nicht beobachtet wurde. Auch nach weiterem Waschen und intensiverer Reinigung der Polymerkügelchen von **21** konnte keine Verbesserung der Ergebnisse erzielt werden.

3.1.7 (*R*)-2-Amino-2-[4-styrenylphenyl]-1,1-diphenylethanol **24** und analoge polymergebundene Aminoalkohole

Eine andere Möglichkeit einen polymergebundenen Aminoalkohol zu erhalten, der kein Heteroatom an der Bindungsstelle zwischen Polymer und Aminoalkohol trägt, ist die Synthese eines zu **10** (Abschnitt 3.1.2) analogen Aminoalkohols, der anstelle des endständigen Phenylrests einen zur Polymerisation geeigneten Styrenrest trägt.

Um das entsprechende stanniierte Styren zu erhalten, wurde 4-Bromstyrol bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit *n*-Butyllithium in THF behandelt und anschließend durch Zugabe von Trimethylzinnchlorid in der Kälte in 4-Trimethylzinnstyren **22** umgewandelt (Abb. 55).⁹⁵

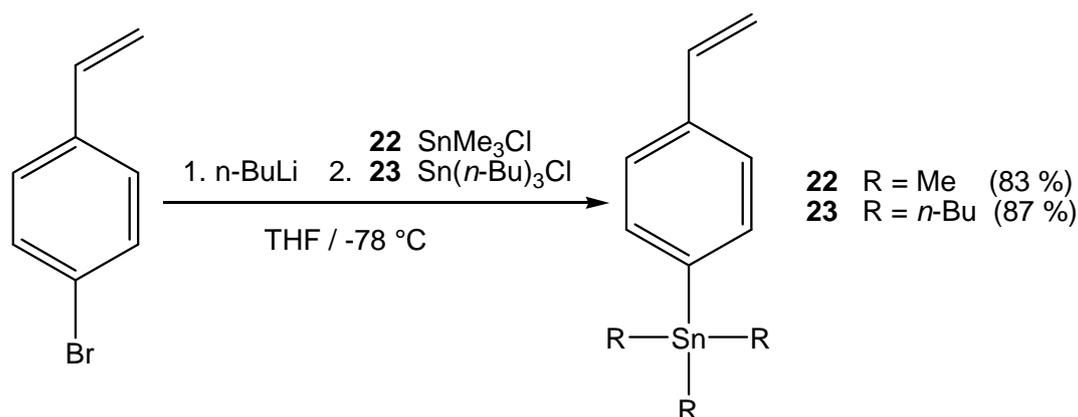


Abb. 55: Synthese von 4-Trimethylzinnstyren **22** und 4-Tributylzinnstyren **23**

Auf die gleiche Weise wurde unter Verwendung von Tributylzinnchlorid anstelle von Trimethylzinnchlorid 4-Tributylzinnstyren **23** hergestellt (Abb. 55). Diese beiden Zinn-Reagenzien wurden dann zur Stille-Kupplungsreaktion mit dem Aminoalkohol **11** eingesetzt (Abb. 56). Der neue Aminoalkohol **24** konnte in 20 %iger Ausbeute gewonnen werden. Dabei machte es keinen Unterschied, ob das Zinnreagenz **22** oder **23** verwendet wurde.

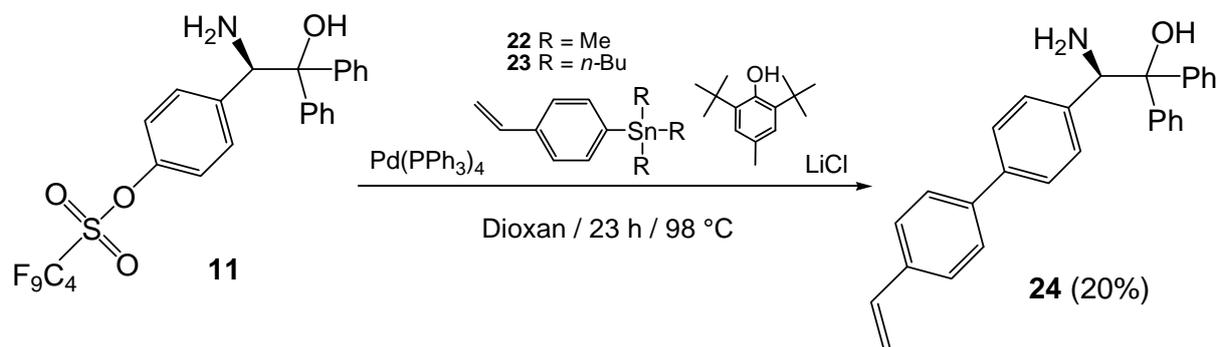


Abb. 56: Stille Kupplung mit **11** und **22** oder **23** zu **24**

Bei der säulenchromatographischer Reinigung des Rohprodukts konnte keine saubere Fraktion isoliert werden. Auch nach wiederholter Säulenchromatographie und Umkristallisieren konnten Verunreinigungen, die aufgrund $^1\text{H-NMR}$ spektroskopischer Untersuchungen als die entsprechenden Zinnreagenzien identifiziert wurden, nicht vom erwünschten Produkt getrennt werden. Trotzdem wurde das verunreinigte Produkt zur weiteren Synthese eingesetzt, in der Hoffnung, dass sich die Verunreinigungen im nächsten Reaktionsschritt abtrennen lassen könnten.

Verbindung **24** wurde folglich mit Styren zur Copolymerisation zu einem möglichen löslichen polymergebundenen Aminoalkohol eingesetzt (Abb. 57).

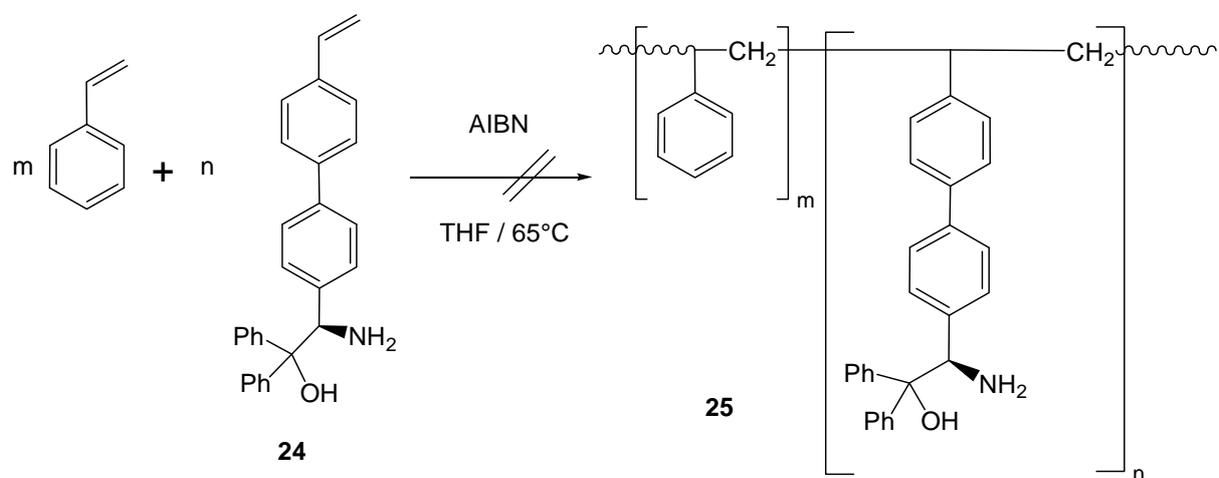


Abb. 57: Versuch der Copolymerisation von **24** und Styren, $m : n = 15 : 1$

Das eingesetzte Verhältnis von Aminoalkohol zu Styren war 1 : 15. Mit diesem Verhältnis von Monomer zu Copolymerisat hatte J. Cremer seine funktionalisierten Polymere erfolgreich synthetisiert.²⁷ Bei der Ausfällung des Polymers in Methanol nach der Reaktion konnte nur eine geringe Menge an Produkt abfiltriert werden. Bei der anschließenden Auswertung der angefertigten Elementaranalyse zeigte sich, dass das gewünschte Polymer nicht entstanden war. Der Gehalt an Stickstoff war vernachlässigbar klein, was ein Fehlen von Aminoalkoholeinheiten im entstandenen Polystyren bedeutete. Auch wiederholte Versuche dieser Synthese ergaben kein anderes Ergebnis. Auch hier war zu vermuten, dass die Verunreinigungen aus der Stille-Kupplungsreaktion eine Copolymerisation des Aminoalkohols vollständig verhinderten. Die geringe Ausbeute von < 20 % ließ ebenfalls darauf schließen, dass selbst die alleinige Polymerisation von Styren, die erfahrungsgemäß problemlos verläuft, beeinträchtigt war.

3.1.8 (*R*)-2-Amino-2-[4-(4-methyl-2,3,5,6-tetrafluor)oxyphenyl]-1,1-diphenylethanol **26**

Da weder durch Copolymerisation eines chiralen Aminoalkohols mit Styren noch durch die Kupplung eines chiralen Aminoalkohols an ein funktionalisiertes Polystyrenharz ein für die Ketonreduktion geeigneter polymergebundener Katalysator gefunden werden konnte, musste eine andere Strategie für die Synthese eines Reduktionskatalysators entwickelt werden. J. Cremer hatte bereits gezeigt, dass Aminoalkohole, die über eine Ethergruppe an ein Polymer gebunden sind, leicht zugänglich sind.²⁷ Da die Anwesenheit eines Heteroatoms, das nicht am chiralen Zentrum des Aminoalkohols lokalisiert ist, die Enantioselektivität bei der Ketonreduktion herabsetzt, musste durch Wahl geeigneter Substituenten diesem Effekt entgegengewirkt werden. Aus den Erfahrungen mit den Aminoalkoholen **8** und **11** bei der Ketonreduktion war bekannt, dass Arylreste mit hohem Fluoranteil, den unerwünschten Effekt des Sauerstoffatoms ausgleichen könnten. Um diese Vermutung zu verifizieren, wurde ein neuer Aminoalkohol synthetisiert, wobei das Phenol **6** mit 2,3,4,5,6-Pentafluortoluol zu **26** verethert wurde (Abb. 58).

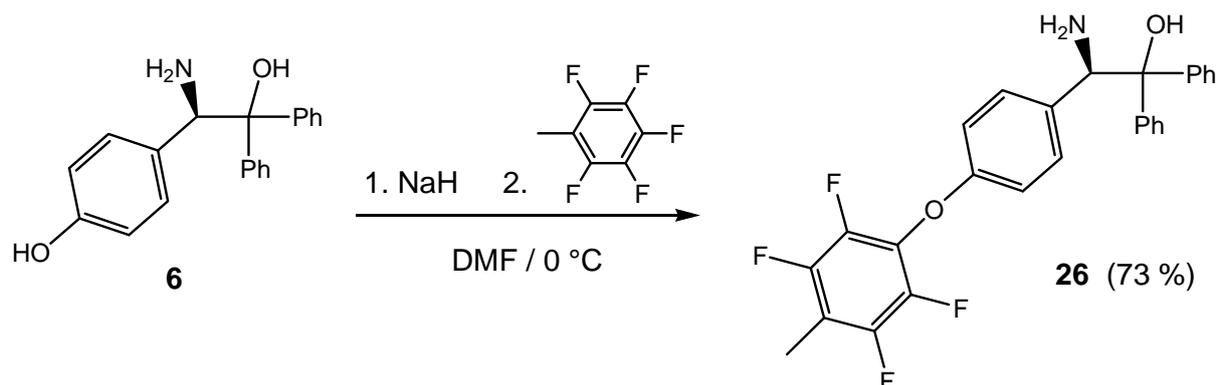


Abb. 58: Synthese des Aminoalkohols **26**

Der Aminoalkohol **26** konnte mit 73 %iger Ausbeute gewonnen werden. Um die vorhergehenden Überlegungen zu überprüfen, wurde **26** für die Acetophenonreduktion unter Standardbedingungen eingesetzt. Man erhielt (S)-1-Phenylethanol (**S**)-**1** in 90 %iger Ausbeute und einem ee von 94%. Dieses Ergebnis bestätigte, dass der Methyltetrafluorphenylsubstituent den negativen Einfluss der Ethergruppe auf die Enantioselektivität hemmen konnte. Der Einsatz von fluorhaltigen Substituenten sollte aufgrund dieser Ergebnisse auch bei der Synthese von neuen polymergebundenen Aminoalkoholen eine geeignete Strategie sein.

3.1.9 Analoge lösliche polymergebundene Aminoalkohole

Auf der Grundlage der Ergebnisse aus Abschnitt 3.1.7 wurde versucht ein Polymer zu synthetisieren, welches mit einer Pentafluorphenylgruppe funktionalisiert ist, um es daraufhin mit Aminoalkohol **6** umzusetzen.

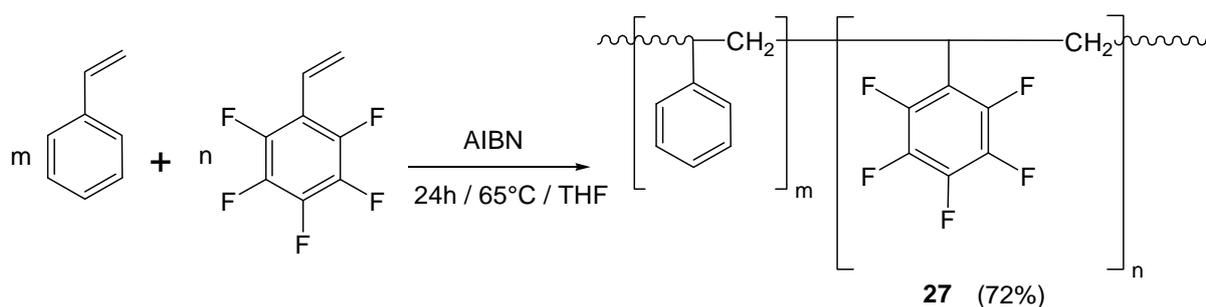


Abb. 59: Synthese des Polymers **27**, $m : n = 5 : 1$

Zu diesem Zweck wurden Styren und Pentafluorstyren im Verhältnis 5 : 1 mit AIBN als Radikalstarter zur Reaktion eingesetzt. Nach 24 Stunden Rühren bei 60 bis 65 °C in THF konnten 2.0 g des Copolymers **27** isoliert werden (Abb. 59). Die Elementaranalyse ergab einen Fluorgehalt von 16.6 %, das entspricht einer Beladung von 1.69 mmol des Pentafluorphenylsubstituenten pro Gramm Polymer.

Im nächsten Schritt sollte der Aminoalkohol **6** an das Polymer **27** gekuppelt werden. Dazu wurde das Phenol **6** in DMF gelöst und unter Eiskühlung mit Natriumhydrid behandelt. Dann wurde Polymer **27** in THF gelöst dazugegeben und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde soviel Polymer **27** eingesetzt, dass das Verhältnis von **6** zum Pentafluorphenylsubstituenten 1.5 : 1 betrug. Nach Fällung in Methanol konnte ein Polymer in nur 10 %iger Ausbeute gewonnen werden (Abb. 60). Die Elementaranalyse ergab einen Stickstoffgehalt von nur 0.11 %, was einer Beladung von 0.0079 mmol Aminoalkohol pro Gramm Polymer entsprach. Im Vergleich mit der Beladung des Pentafluorphenylsubstituenten von **27** erkannte man, dass die Synthese von **28** nicht erfolgreich war. Daraufhin wurde die Synthese unter veränderten Bedin-

gungen mehrfach wiederholt. Weder Temperaturerhöhungen nach der Zugabe des Polymers noch die Verwendung anderer Lösungsmittel, wie z. B. Dioxan konnten das Ergebnis verbessern.

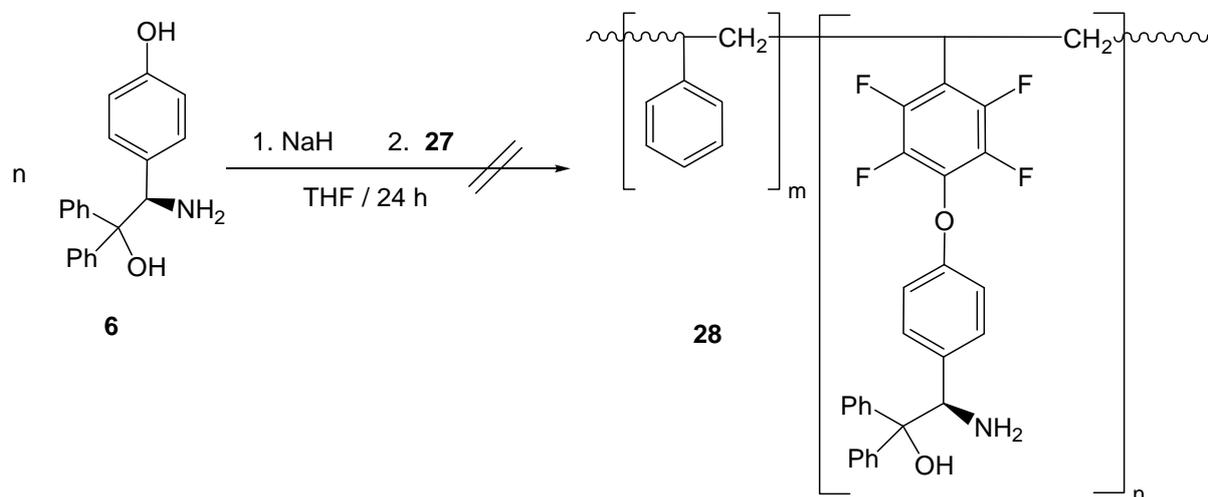


Abb. 60: Versuch der Synthese von **28**

Ein alternativer Weg um Copolymer **28** zu erzeugen, war die Synthese eines zu **26** analogen Aminoalkohols, der gezielt substituiert werden sollte, um eine direkte Copolymerisation des Aminoalkohols mit Styren zu ermöglichen.

Aminoalkohol **6** wurde unter den gleichen Bedingungen wie bei der Synthese von **26** mit Pentafluorstyren anstelle von Pentafluortoluol umgesetzt (Abb. 61). Der neue chirale Aminoalkohol **29** konnte nach säulenchromatographischer Reinigung über Aluminiumoxid in 64 %iger Ausbeute synthetisiert werden. Bei der Verwendung von Kieselgel als Säulenmaterial konnte kein Produkt isoliert werden. Vermutlich polymerisierte das Monomer **29** im leicht sauren Milieu des Säulenmaterials. ^{19}F -NMR spektroskopische Untersuchungen ergaben, dass die Veretherung regioselektiv in 4-Position stattfand.

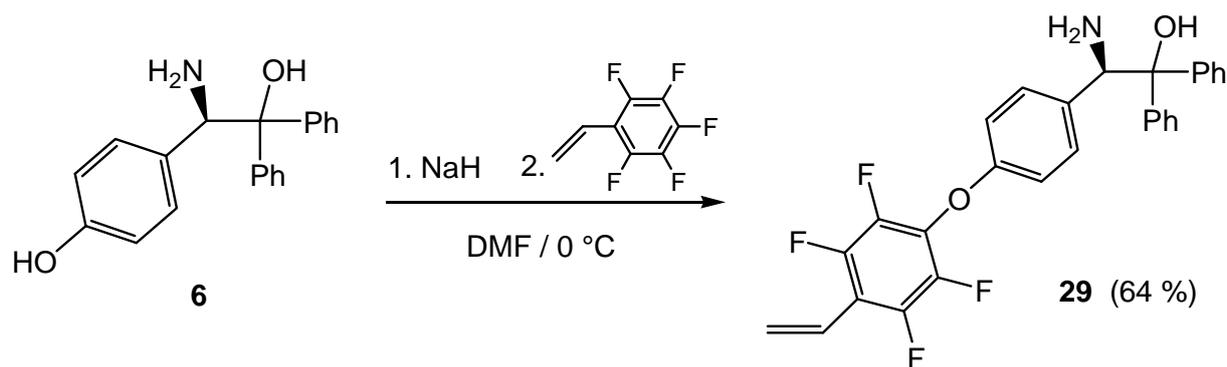


Abb. 61: Synthese von Aminoalkohol **29**

In den darauffolgenden Versuchen einer Copolymerisation von **29** mit Styren wurde der Aminoalkohol im Verhältnis 1 : 15, 1 : 30 und 1 : 7 mit Styren und AIBN als Radikalstarter in THF 48 h bei 65 °C und anschließend 2 h bei 80 °C gerührt. Die Ausbeuten der in Methanol gefällten löslichen Polymere, die dem Massenverhältnis des Produkts zur Masse der eingesetzten Edukte entsprach, reichten von 47 % bis 56 %.

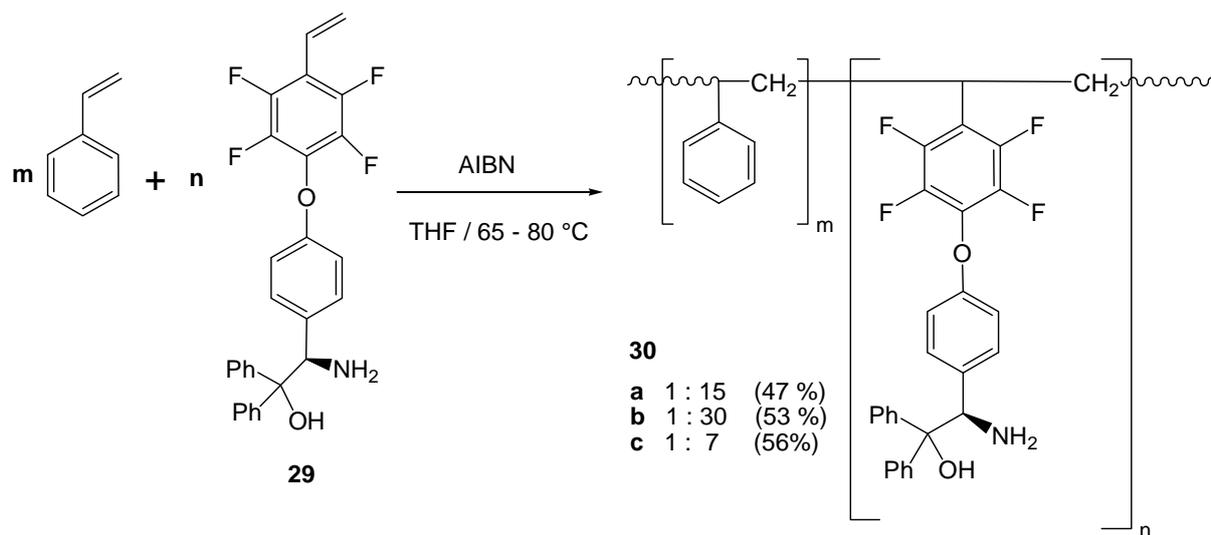


Abb. 62: Synthese des löslichen Polymers **30**; **a**, **b**, **c**: eingesetztes Verhältnis **m** : **n**

Um die tatsächliche Beladung des Polymers mit Aminoalkoholeinheiten zu ermitteln wurden Elementaranalysen erstellt. Aus dem Stickstoffgehalt konnte die jeweilige Beladung errechnet werden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Poymer	eing. Verhältnis	Stickstoffgehalt [%]	Beladung [mmol / g]
30a	1 : 15	1.16	0.83
30b	1 : 30	0.67	0.48
30c	1 : 7	1.52	1.09

Tabelle 3: Relative Beladungen der Polymere **30** mit Aminoalkoholeinheiten

3.1.10 Verwendung der löslichen Polymere **30** bei der Ketonreduktion

Die löslichen polymergebundenen Aminoalkohole **30a**, **30b** und **30c** wurden ebenfalls zur Reduktion von Acetophenon eingesetzt. Die Standardbedingungen für die Reaktion mit löslichen Polymeren lautete wie folgt: Unter inerten Bedingungen wurde von dem Polymer soviel vorgelegt, dass je nach Beladung 0.1 Äquivalente des gebundenen Aminoalkohols vorlagen. Nach Lösen in THF wurden 0.66 ml Boran-Dimethylsulfid-Komplex pro Äquivalent Keton dazugegeben. Nach 24 h Rühren bei Raumtemperatur wurden über 1.5 h frisch destilliertes Acetophenon via Kanüle zugegeben. Nach weiteren 24 h Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktion mit wenig Methanol beendet. Nach Fällung des Polymers wurde das Filtrat eingeeengt und sowohl säulenchromatographisch als auch destillativ gereinigt. Dabei konnte (S)-1-Phenylethanol (**S**)-**1** unter Verwendung von **30a** als Katalysator mit einer Ausbeute von 90 % und einem ee von 82 %, mit **30b** in 87 %iger Ausbeute und 81 % ee und mit **30c** mit 93 % Ausbeute und 50 % ee gewonnen werden. Das zurückgewonnene Polymer wurde im Vakuum getrocknet und wurde für den wiederholten Gebrauch als Katalysator eingesetzt.

Nr. Reduktion	(polymerer) Aminoalkohol	eq.	Temp.	Drehwert $[\alpha]_D^{20}$	ee* [%]
1	30a	0.1	RT	-37°	82
2	30b	0.1	RT	-36.5°	81
3	30c	0.1	RT	-23°	50
4	30c	0.1	67 °C	-29°	64
5	30b **	0.1	RT	-36°	80
6	30b ***	0.1	67 °C	-31.5°	76
7	30b ****	0.05	RT	-27°	60
8	26	0.1	RT	-42.3°	94
9 *****	30a	0.1	RT	-46°	75

Tabelle 4: Zusammenfassung der Ergebnisse der Reduktionen von Acetophenon mit löslichen Polymeren; * mittels chiraler GC, ** zurückgewonnen aus Nr. 2, *** zurückgewonnen aus Nr. 5, **** zurückgewonnen aus Nr. 6, ***** Reduktion von Keton **17** zu (*R*)-2-Chlorphenylethanol (*R*)-**18**

Die geringeren Enantioselektivitäten bei Verwendung der polymergebundenen Aminoalkohole **30a** und **30b** im Gegensatz zu der analogen monomeren Verbindung **26** (94 % ee) kann durch die mögliche Abschirmung der reaktiven Zentren der Aminoalkoholeinheiten durch die Polymerketten erklärt werden. Dadurch wird die selektive Reduktion gegenüber der nicht selektiven verlangsamt, was zu einer Einbuße bei den ee Werten führt. Dabei scheint die geringere Beladung des Polymers **30b** im Vergleich zu **30a** keinen großen Einfluss auf die Selektivität zu haben.

Wird die Beladung allerdings zu groß (Tabelle 3, Nr.3) so erleidet die selektive Reduktion eine so starke Verlangsamung, dass der ee Wert auf noch niedrigere Werte sinkt. Um eine evtl. Temperaturabhängigkeit festzustellen wurde die Reduktion von Acetophenon unter den oben beschriebenen Bedingungen mit **30c** als Katalysator wiederholt, wobei nach Zugabe des Ketons die Temperatur auf 65 °C erhöht wurde. Es zeigte sich eine Verbesserung des Enantiomerenüberschusses von (*S*)-**1** 50 % auf 64 % ee, was mit einer erhöhten Beweglichkeit der Polymerketten bei höheren Temperaturen erklärt werden könnte. Allerdings konnte bei den Reduktionen mit **30a** und **30b** durch Temperaturerhöhungen keine Verbesserung der Enantioselektivitäten erreicht werden. In den Fällen scheint eine Steigerung der Beweglichkeit keine Erhö-

hung der Selektivität mit sich zu führen, was mit der niedrigeren Beladung der Polymere und einer damit höheren grundsätzlichen Reaktivität erklärt werden könnte. Das nach der Reduktion wieder gewonnene Polymer **30b** wurde ohne weitere Aufreinigung drei weitere Male als Katalysator bei der Reduktion von Acetophenon eingesetzt und anschließend wieder zurückgewonnen. Dabei zeigte sich, dass der polymergebundenen Aminoalkohol ohne Verringerung der Enantioselektivität dreimal für die Ketonreduktion eingesetzt werden konnte. Erst bei weiterer Verwendung war eine deutliche Erniedrigung der Enantioselektivität um etwa 20 % zu beobachten. Um eine evtl. Abhängigkeit der Ergebnisse von der Verwendung des eingesetzten Ketons zu untersuchen, wurde eine Reduktion unter Standardbedingungen von Chloracetophenon **17** mit Polymer **30a** als Katalysator durchgeführt. Dabei erhielt man (*R*)-2-Chlorphenylethanol (*R*)-**18** in 85 %iger Ausbeute und einem ee von 75 %. Mit dem monomeren Aminoalkohol **11** wurde zuvor ein ee Wert von 96 % erreicht. Auch hier ist das gleiche Verhältnis der Selektivität des monomeren Aminoalkohols zur Selektivität des polymergebundenen Aminoalkohols wie bei der Reduktion von Acetophenon zu beobachten. Der Einsatz von substituierten Arylketonen schien also keinen Einfluss auf die Stereoselektivität der Reduktion zu haben.

3.1.11 Unlösliche polymergebundene Aminoalkohole

Um unlösliche polymergebundene Aminoalkohole zu erhalten, wurden analog zu der Synthese von **30** das Monomer **29** mit Styren, AIBN und zusätzlich mit dem Vernetzer Divinylbenzen umgesetzt (Abb. 63). Das Verhältnis von **29** zu Styren betrug 1 : 30, von dem Vernetzer wurden 9 mol-% (0.09 eq) im Vergleich zur Menge Styren eingesetzt. Diese relativ große Menge Vernetzer war nötig, da vorhergehende Syntheseversuche mit 0.01 Äquivalente oder 0.05 Äquivalente Divinylbenzen nur lösliche Polymere lieferten. Das Polymer **31** konnte mit einer Ausbeute von 51 % isoliert werden. Die Elementaranalyse ergab einen Stickstoffgehalt von 0.85 %, was einer Beladung von 0.61 mmol Aminoalkoholeinheiten pro Gramm Polymer entsprach.

Polymer **31** wurde ebenfalls zur Reduktion von Acetophenon eingesetzt, wobei die Standardbedingungen wegen der Unlöslichkeit des Katalysators verändert werden mussten. Zuerst wurde das unlösliche Polymer fein gemörsert, wobei eine Trennung

des polymeren Pulvers nach Korngröße nicht vorgenommen wurde. J. Cremer hatte bereits gezeigt, dass die Partikelgröße der Polymere keinen Effekt auf die Enantioselektivität der Reduktion hat.²⁷

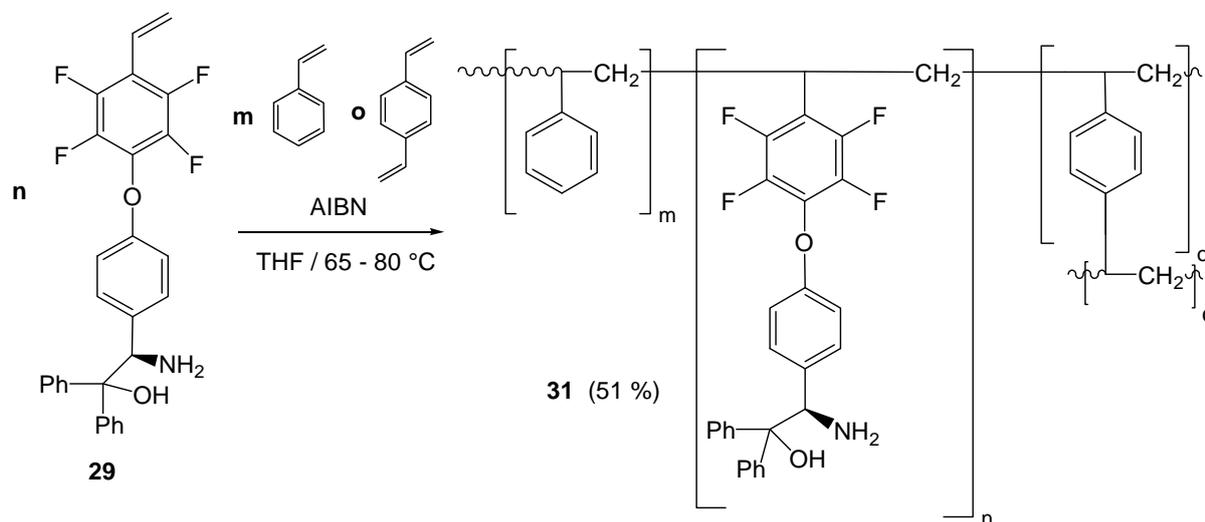


Abb. 63: Synthese des vernetzten Polymers **31**, $m : n : o = 30 : 1 : 2.7$

Nach Zugabe von THF zu dem Polymerpulver wurde unter starkem Rühren Boran-Dimethylsulfid-Komplexlösung zugegeben. Die Suspension wurde 48 h anstatt 24 h gerührt bevor das Keton zugespritzt wurde, um eine ausreichende Quellung des Polymers und die vollständige Bildung des Oxazaborolidins zu gewährleisten. Im Übrigen wurde wie bei der Verwendung löslicher Aminoalkohole verfahren. Nach der Reaktion musste das Polymer lediglich abfiltriert werden bevor die Reinigung des Rohprodukts vorgenommen wurde. (*S*)-1-Phenylethanol (*S*)-**1** konnte mit einer Ausbeute von 20 % und einen Enantiomerenüberschuss von 22 % gewonnen werden. Erneute Versuche der Reaktion bei erhöhter Temperatur oder unter Einhaltung noch längerer Quellzeiten erbrachten keine Erhöhung der Ausbeute oder der Enantioselektivität. Die vernetzte Struktur der unlöslichen Polymere verlangsamte die selektive Reduktion gegenüber der unselektiven derart, dass nur noch ein geringer Enantiomerenüberschuss zu bestimmen war. Dies ist wahrscheinlich auf die relativ große Menge des eingesetzten Vernetzers zurückzuführen. Die daraus folgende starke Vernetzung des Polymers verhindert eine ausreichend gute Erreichbarkeit der reaktiven Zentren

der Aminoalkoholeinheiten. Auch die langen Quellzeiten konnten die Verlangsamung der selektiven Reduktion nicht verhindern.

Im Vergleich mit denen von J. Cremer verwendeten vernetzten Polymeren, die über eine Benzylethergruppe an den Aminoalkohol gekuppelt sind (Abb.52),²⁷ erzielen die mit der Tetrafluorphenylethergruppe gekuppelten unlöslichen Polymere bei der Ketonreduktion geringere Ausbeuten und Selektivitäten. Es musste neunmal soviel Vernetzer verwendet werden, um ein nicht lösliches Polymer synthetisieren zu können. Dies könnte auf den Einfluss der Tetrafluorphenylethergruppe zurückzuführen sein, da die Strukturen der gebundenen Aminoalkoholeinheiten sich nur in diesem Teil voneinander unterscheiden

3.1.12 Anwendung der Methoden auf Diketone

Um die Diastereoselektivität der bisher angewandten Methoden bei der Ketonreduktion zu untersuchen, wurde sowohl mit monomeren als auch mit löslichen polymergebundenen Aminoalkoholen als Katalysator die Reduktion von Benzil **32** durchgeführt (Abb. 64).

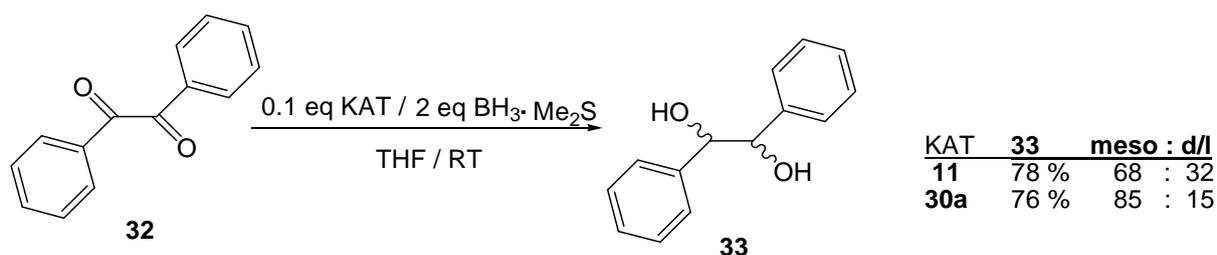


Abb. 64: Reduktion von Benzil **32** mit den monomeren bzw. polymergebundenen Katalysatoren **11** und **30a**

Hier wurde ebenso verfahren wie bei der Reduktion von Monoketonen, wobei hier allerdings die doppelte Menge des Boran-Dimethylsulfid-Komplexes als Reduktionsmittel und 0.1 Äquivalente des jeweiligen Aminoalkohols pro Ketogruppe eingesetzt

wurden. Das Diol **33** konnte mit 76 %iger bzw. 78 %iger Ausbeute synthetisiert werden. Hierbei entstanden zwei Stereozentren und damit vier mögliche Stereoisomere. Das Verhältnis des *meso*-Diastereomers [(*S*)-(*R*)] zu den chiralen Diastereomeren [(*R*)-(*R*) bzw. (*S*)-(*S*)] lag bei Einsatz des monomeren Katalysators bei 68 : 32 und bei Einsatz des polymergebundenen Aminoalkohols bei 85 : 15. Die Diastereomerenverhältnisse konnten direkt aus den ¹H-NMR Spektren des Diols bestimmt werden. Das Signal der Protonen am C-1 bzw. C-2 von **33** sind bei der *meso*-Form gegenüber dem Signal der Protonen der *d/l*-Form tieffeldverschoben. Dies konnte im Vergleich mit literaturbekannten Spektren bestätigt werden.⁹⁶ Daraufhin wurde untersucht, ob die gezielte Reduktion von Benzil zu Benzoin möglich wäre. Dazu wurde bei der Reduktion exakt 1 Äquivalent Boran-Dimethylsulfid-Komplex als Reduktionsmittel und 0.1 Äquivalente Katalysator **11** eingesetzt. Allerdings erhielt man wieder Dihydrobenzoin **33** mit einer Ausbeute unter 50 % und mit gleicher Diastereoselektivität wie bei der Verwendung der Menge Reduktionsmittel unter Standardbedingungen. Hieraus ließ sich folgern, dass eine gezielte Reduktion nur einer Ketofunktion von Benzil mit den hier beschriebenen Methoden nicht möglich war.

3.2 Lewis-Säure vermittelte Allylierung

In der organischen Synthese ist die nucleophile wie auch die elektrophile Allylierung eine bekannte und nützliche Methode zur Bildung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen. Bei der Lewis-Säuren vermittelten Allylierung wird ein Allylsubstrat mit einem Nucleophil umgesetzt. Dabei wird die Elektrophilie und damit die Reaktivität des Allylsubstrats durch eine geeignete Lewis-Säure entscheidend gesteigert (siehe Abschnitt 2.4.2). Werden chirale und durch chirale Liganden komplexierte Lewis-Säuren verwendet, so ist im Prinzip eine stereoselektive Allylierung möglich. Dies geschieht meist durch kinetische oder dynamisch-kinetische Racematspaltung (siehe Abschnitt 2.4.4), wobei es erstrebenswert ist, die Lewis-Säuren möglichst in katalytischen Mengen zu verwenden.

3.2.1 Allylierung von Allylkoholderivaten mit Tripentafluorphenylboran als Katalysator

Auch für diese Reaktionen gibt es geeignete Borverbindungen, die als Lewis-Säure eingesetzt werden können. M. Rubin verwendete Tripentafluorphenylboran für die Lewis-Säure katalysierte Allylierung von Arylkoholderivaten (siehe auch Abschnitt 2.4.3).⁷⁵ Aufgrund dieser Ergebnisse wurde diese Lewis-Säure für die Reaktion verschiedener Allylkoholderivate mit Allyltrimethylsilan eingesetzt.

Die von Rubin angewendeten Bedingungen⁷⁵ wurden dabei optimiert. Tripentafluorphenylboran (0.1 Äquivalente) wurde unter inerten Bedingungen in Dichlormethan gelöst. Zu dieser Lösung wurde 1 Äquivalente des Allylkoholderivats, gelöst in Dichlormethan, bei -20 °C zugespritzt. Nach kurzer Rührzeit wurden 1.2 Äquivalente Allyltrimethylsilan per Spritze langsam bei -20 °C zugegeben. Man ließ die Lösung über Nacht auf Raumtemperatur auftauen und drei Stunden nachrühren. Dann wurde die Lösung über Kieselgel filtriert und das Filtrat wurde eingeeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt. Die verwendeten Verbindungen und die erzielten Ausbeuten sind in Abb. 65 zusammengefasst.

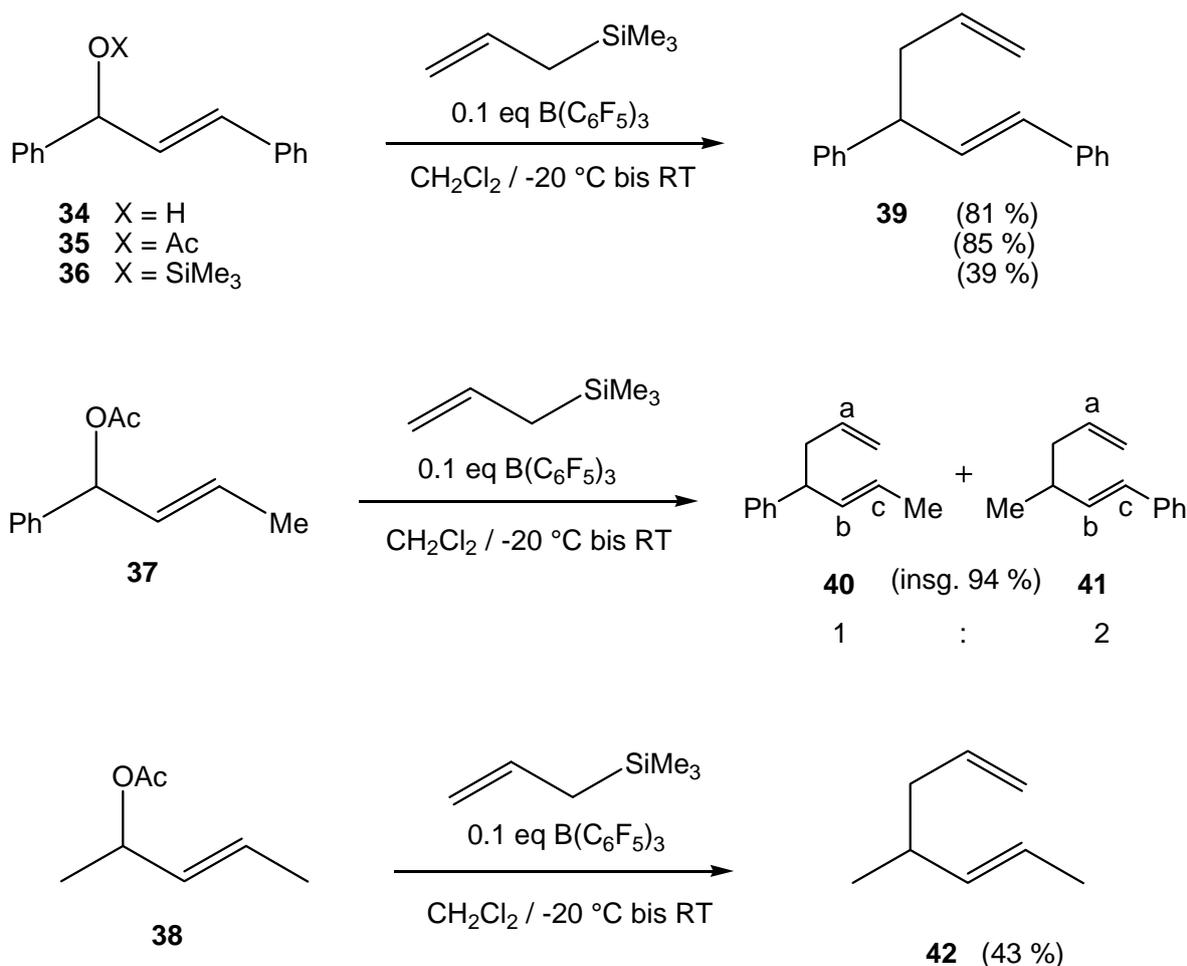


Abb. 65: Allylierung von verschiedenen Allylalkoholderivaten mit Allyltrimethylsilan

Die Ausbeuten bei der Umsetzung der Verbindungen **34**, **35** und **36** zeigten, dass Tripentafluorphenylboran ein effizienter Katalysator für diese Allylierung darstellt. Die Ausbeute bei der Umsetzung von Allylacetat **36** war im Vergleich mit **34** und **35** allerdings auffallend gering. Die Trimethylsilylethergruppe schien bei dieser Reaktion eine schlechte Abgangsgruppe zu sein. Ähnliche Ergebnisse erhielt M. Rubin, der bei der Umsetzung von Arylsilylethern mit Allyltrimethylsilan und Tripentafluorphenylboran im Gegensatz zu anderen Arylalkoholderivaten keinen Umsatz beobachten konnte.⁷⁵ Da Diphenylallylacetat **35** die höchsten Ausbeuten lieferte, wurden nur die Derivate mit einer Acetatgruppe bei den Katalysen mit den anderen Allylsubstraten **37** und **38** verwendet. Auch mit dem asymmetrischen Allylsystem von **37** lieferte die Katalyse eine hohe Ausbeute, allerdings entstanden die Regioisomere **40** und **41** im Verhältnis 1 : 2. Die Isomere sind im ¹H-NMR Spektrum deutlich zu unterscheiden. Das Sig-

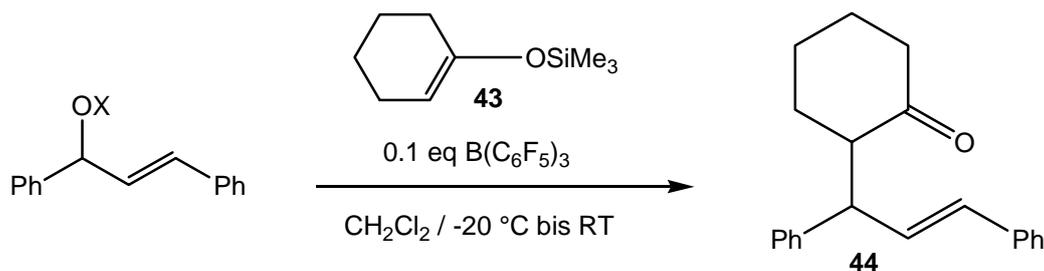
nalverhältnis der Protonen an den Positionen a, b und c (Abb. 65), die im Spektrum deutlich unterscheidbar waren, entsprach dem Mengenverhältnis der Regioisomere im Produktgemisch. Der Grund der bevorzugten Bildung von Dien **41** dürfte eine durch die Konjugation der Doppelbindung mit dem Phenylring hervorgerufene Stabilisierung des intermediär gebildeten Lewis-Säure-Carbeniumion-Komplexes von **37** sein (vergleiche 2.4.3, Abb. 40). Bei der Reaktion der Dimethylverbindung **38** zum Dien **42** ist die Ausbeute deutlich niedriger als bei den anderen Allylsystemen. Das Fehlen einer Konjugation der Doppelbindung mit einem Phenylring im Vergleich mit **34**, **35**, **36** und **37** scheint sich auf die Stabilität der Reaktionszwischenstufen und schließlich auf die Ausbeute des gewünschten Produkts auszuwirken.

Diese Ergebnisse ließen auf die Anwendbarkeit der Methode bei anderen Allylierungsreaktionen hoffen. Um dies zu untersuchen wurde diese Katalysmethode auf die Allylierung von Silylenolethern mit den bereits verwendeten Allylsubstraten **34** bis **38** angewandt.

3.2.2 Allylierung von Silylenolethern mit Tripentafluorphenylboran als Katalysator

Silylenolether von Ketonen stellen Syntheseäquivalente der Ketonenolate dar. In unserem Arbeitskreis wird die palladiumvermittelte diastereo- und enantioselektive Allylierung derartiger nicht stabilisierter Enolate untersucht. Im Rahmen dieser Arbeit sollte nun untersucht werden, ob es gelingt, bei Verwendung von Silylenolethern eine Allylierung mit geeigneten Borkatalysatoren zu erreichen und somit letztlich eine Alternative zur Übergangsmetallvermittelten Allylierung zu eröffnen.

Das Vorgehen bei der Allylierung von Silylenolethern gleicht den vorher beschriebenen Reaktionen aus 3.2.1. Die Allylverbindung **35** wurde unter den gleichen Bedingungen mit Siloxycyclohexen **43** anstelle von Allyltrimethylsilan umgesetzt (Abb. 66). Das Produkt **44** wurde in 79 %iger Ausbeute synthetisiert.



<u>Allylsubstrat</u>	<u>X</u>	<u>Temperatur</u>	<u>Ausbeute 44</u>
34	H	-20 °C	44 %
34	H	-78 °C	46 %
35	Ac	-20 °C	79 %
36	SiMe ₃	-20 °C	24 %

Abb. 66: Allylierung des Silylenolethers **43**

Tripentafluorphenylboran schien auch für diese Reaktion ein geeigneter Katalysator zu sein. So wurde diese Synthese auch auf die anderen Allylsubstrate angewandt. Zunächst wurden die Derivate des Diphenylallylsubstrats **34** und **36** auf diese Weise umgesetzt. Wie schon bei der Allylierung mit Allyltrimethylsilan erbrachte die Reaktion des silylierten Alkohols **36** zu Verbindung **44** eine deutlich niedrigere Ausbeute von 24 %. Auch hier scheint die Silylethergruppe eine schlechtere Abgangsgruppe zu sein (vergleiche 3.2.1). Der nicht derivatisierte Alkohol **34** reagierte ebenfalls zum Dien **44**, erbrachte aber eine etwas niedrigere Ausbeuten von 44 %. Da die Ausbeuten allesamt niedriger als bei der Allylierung mit Allyltrimethylsilan waren, was vermutlich auf die relative Instabilität des verwendeten Enolats zurückzuführen war, wurde die Reaktion bei tieferen Temperaturen durchgeführt. Die Katalyse von Alkohol **34** bei -78 °C unter sonst gleichen Bedingungen ergab eine Ausbeute von 46 % des Produkts **44**. Es konnte also kein Zusammenhang zwischen der Ausbeute und der variierten Reaktionstemperatur hergestellt werden. Die unterschiedliche Reaktivität schien nur vom verwendeten Nucleophil abhängig zu sein. Alle weiteren Reaktionen wurden folglich weiterhin bei -20 °C durchgeführt.

Bei den Reaktionen der Allylsubstrate **37** und **38** mit dem Enolat **43** und Tripentafluorphenylboran als Katalysator unter gleichen Bedingungen konnten ebenfalls zufriedenstellende Ausbeuten erzielt werden (Abb. 67). Allerdings waren die Ausbeuten tendenziell geringer als bei der Allylierung mit Allyltrimethylsilan (Abb.65).

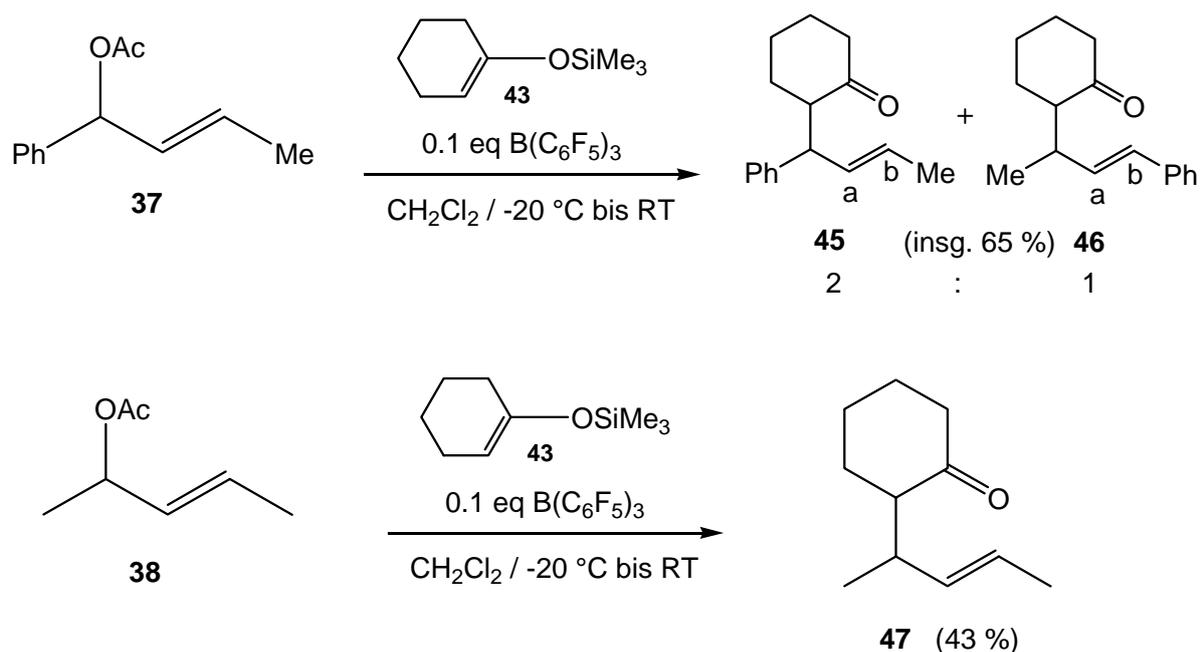


Abb. 67: Reaktion der Allylsubstrate **37** und **38** mit Silylenolat **43**

Bei der Reaktion mit dem Substrat **37** entstanden zwei Regioisomere **45** und **46**, die im $^1\text{H-NMR}$ Spektrum gut zu unterscheiden sind. Das Verhältnis von **45** zu **46** konnte aus dem Signalverhältnis der Protonen an Position a oder b (Abb. 67) bestimmt werden, es betrug 2 : 1. In diesem Fall war die Bildung des infolge der Konjugation mit dem Phenylring thermodynamisch stabileren Produkts nicht bevorzugt. Dies stand im Gegensatz zu der Reaktion des gleichen Allylsystems mit Allyltrimethylsilan, bei der das Produkt mit konjugierter Doppelbindung bevorzugt gebildet wurde (siehe 3.2.1). Der Unterschied musste also in der Verwendung des Nucleophils liegen. Die Beschaffenheit des Nucleophils scheint also Einfluss auf den Verlauf dieser Reaktion zu haben.

Das Allylsubstrat **38** trägt im Vergleich mit den anderen verwendeten Allylsubstraten keinen Phenylsubstituenten. Dies scheint sich auf die Stabilität der Übergangszustände bei der Reaktion mit **43** auszuwirken, da auch hier, wie schon bei der Reaktion mit Allyltrimethylsilan (Abschnitt 3.2.1), eine geringere Ausbeute als bei den Reaktionen der anderen Allylsubstrate mit gleicher Abgangsgruppe beobachtet wurde (Abb. 65 und 66).

3.2.3 Stereoselektivität der Allylierungen mit Tripentafluorphenylboran

Alle bis zu diesem Zeitpunkt durchgeführten Allylierungsreaktionen wurden ohne chirale Katalysatoren oder anderen asymmetrischen Auxiliare durchgeführt. Deswegen konnte wie erwartet bei keiner der Reaktionen ein Enantiomerenüberschuss beobachtet werden. Die Allylierungen mit Allyltrimethylsilan verliefen alle unter Bildung des racemischen Produktes. Bei den Reaktionen mit Enolat **43**, bei denen jeweils zwei Stereozentren und somit vier Stereoisomere entstehen konnten, wurde teilweise geringe Diastereoselektivität beobachtet. Das Verhältnis der Diastereomerenpaare der jeweiligen *syn*- und *anti*-Verbindung konnten durch $^1\text{H-NMR}$ spektroskopische Untersuchungen der Produkte festgestellt werden. F. Laicher, der die palladiumkatalysierte Allylierung dieser Allylsysteme mit Enolaten untersuchte, stellte fest, dass die Signale des Protons an Position 1 in Verbindung **44** (Abb.68), bei der *syn*- und *anti*-Verbindung tief- bzw. hochfeldverschoben waren.⁵⁴ So war es möglich das Diastereomerenverhältnis direkt aus den $^1\text{H-NMR}$ Spektren zu bestimmen.

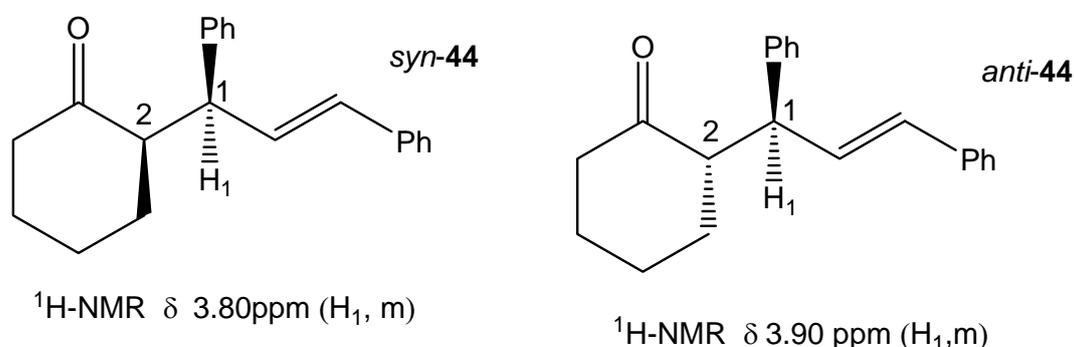


Abb. 68: Unterscheidung der *syn*- und *anti*- Diastereomerenpaare am Beispiel des Diens **44**; 1, 2 = Stereozentren

Bei den Reaktionen der Diphenylsubstrate **34**, **35** und **36** mit Silylenolether **43** konnten Diastereomerenverhältnisse der Produkte zwischen 43 : 57 und 36 : 64 (*anti* : *syn*) beobachtet werden. Bei den Reaktionen der Phenylmethyl- bzw. Dimethylsubstrate **37** und **38** mit Silylenolether **43** zu den Verbindungen **45**, **46** und **47** konnte keine Diastereoselektivität beobachtet werden (siehe Abschnitt 3.2.2). Um bei den

Allylierungsreaktionen höhere Stereoselektivitäten erreichen zu können, musste ein ähnlich wirksamer Katalysator gefunden werden, der im Gegensatz zu Tripentafluorphenylboran eine chirale Information überträgt oder eine kinetische- oder dynamisch-kinetische Racematspaltung initiiert (siehe Abschnitt 2.4.4).

3.2.4 Mögliche chirale Bor-Katalysatoren für die Allylierungsreaktionen

Chirale Borverbindungen sind durch die Veresterung von substituierten Borsäuren mit chiralen Diolen wie BINOL zugänglich.⁹⁷ Folglich wurde versucht, Phenylboronsäure mit (S)-BINOL **48** in absolutem Toluol in Anwesenheit von Molsieb 3Å und 20 h Erhitzen unter Rückfluss zu (S)-BINOL-Phenylboran **49** umzusetzen.⁹⁷ Nach säulenchromatographischer Reinigung konnte das gewünschte Produkt in 65 %iger Ausbeute isoliert werden (Abb. 69). Das Boran **49** wurde als Katalysator bei der Allylierungsreaktion von Silylenolether **43** mit Allylsubstrat **35** eingesetzt (Abb.66). Das Keton **44** konnte mit einer Ausbeute von 51% isoliert werden. Im Vergleich mit Tripentafluorphenylboran schien das Boran **49** eine weniger wirksamere Lewis-Säure für diese Reaktion zu sein, was in Anbetracht der stark elektronenziehenden Substituenten des Tripentafluorphenylboran plausibel erscheint.

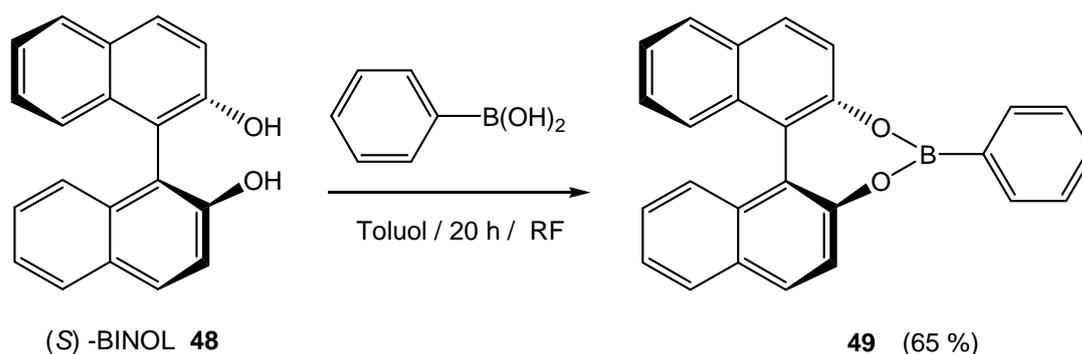


Abb. 69: Synthese von (S)-BINOL **48** und Phenylboronsäure zur chiralen Verbindung **49**

Die Analyse des ¹H-NMR Spektrums des Produkts ergab, dass wie bei der Katalyse mit Tripentafluorphenylboran ein Gemisch der *syn*- und *anti*-Diastereomerenpaare

vorlag. Das Verhältnis von *syn*- zu *anti*-Addukt betrug 57 : 43. Es konnte mit diesem chiralen Katalysator keine signifikante Erhöhung der Diastereoselektivität der Reaktion erzielt werden. Bei der Bildung des Adduktes **44** werden zwei Stereozentren erzeugt. Stereozentrum 2 (Abb.68) könnte als relativ labiles Stereozentrum nach der Reaktion durch Keto-Enol-Tautomerie epimerisieren. Um zu untersuchen, ob eine nachträgliche Epimerisierung das Diastereomerenverhältnis verändert, musste ein Weg gefunden werden, um ausschließlich die Stereoselektivität für das Stereozentrum 1 (Abb.68) bestimmen zu können. Es sollte also ein Allylsubstrat verwendet werden, dass bei der Umsetzung mit Enolat **43** und einem chiralen Katalysator nur ein Stereozentrum in Allylposition generiert.

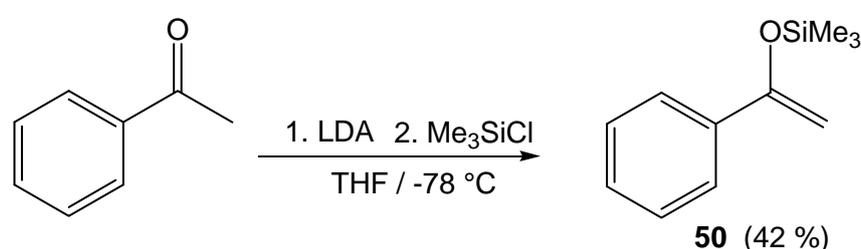


Abb. 70: Synthese des Silylenolether **50**⁹⁸

Dazu wurde Acetophenon bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ mit Lithiumdiisopropylamid deprotoniert und durch Zugabe von Trimethylchlorsilan zum Silylenolether **50** in 42 %iger Ausbeute umgesetzt (Abb. 70).⁹⁸ Dessen Reaktion mit dem Allylsubstrat **35** erfolgte unter den gleichen Bedingungen wie bei der Synthese von **44** mit Verbindung **49** als Katalysator und sollte das Keton **51** erzeugen, das nur ein Stereozentrum aufweist (Abb. 71).

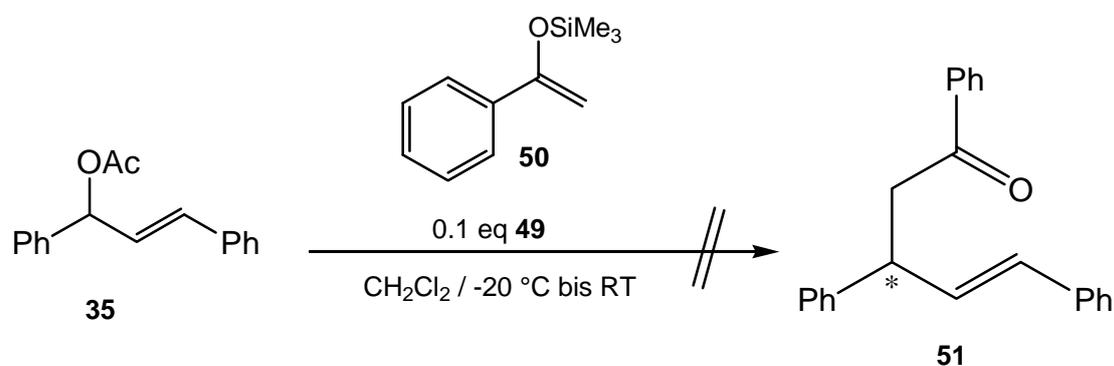


Abb. 71: Versuch der Synthese von **51**

Die Ausbeute konnte nicht bestimmt werden, nach GC-MS Analyse konnte ein geringer Anteil an gewünschtem Produkt nachgewiesen werden. Dieser lag unter 10 % und konnte nicht isoliert werden. Ein Drehwert bzw. ein Enantiomerenüberschuss konnte folglich nicht bestimmt werden.

Da die stark elektronenziehende Wirkung des Pentafluorphenylsubstituenten einen großen Einfluss auf die Wirksamkeit des Lewis-sauren Katalysators bei den Allylierungen mit Tripentafluorphenylboran hatte, wurde versucht eine chirale Borverbindung zu synthetisieren, die eben diesen Substituenten enthielt.

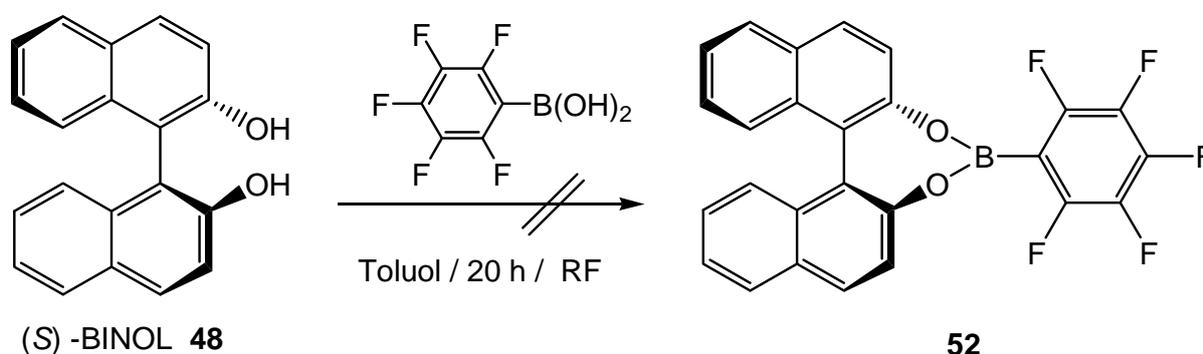


Abb. 72: Versuch der Synthese von **52**

(S)-BINOL wurde unter den gleichen Bedingungen wie bei der Synthese von **49** mit Pentafluorphenylboronsäure umgesetzt. Das gewünschte Produkt **52** konnte nicht isoliert werden. Auch durch Verlängerung der Rührzeit oder durch Erhöhung der Menge von zugesetztem Molsieb 3Å konnte das gewünschte Produkt nicht synthetisiert werden (Abb. 72).

Es sollten in Zukunft noch weitere Untersuchungen vorgenommen werden, um möglicherweise chirale Borverbindungen zu synthetisieren, deren Einsatz bei den oben genannten Reaktionen enantio- bzw. diastereomerenreine Produkte ermöglichen.

Es gelang jedoch zu zeigen, dass mit Hilfe Lewis-saurer Borverbindungen eine Allylierung von Silylenolethern gelingt. Dies stellt im Prinzip eine Alternative zur palladiumvermittelten Allylierung mit nichtstabilisierten Enolaten dar und eröffnet die Perspektive einer „Tsuji-Trost-Allylierung“ ohne Übergangsmetalle.

3.2.5 Titanverbindungen als Katalysatoren für die Allylierungsreaktionen

Wie schon in 2.4.2 beschrieben wurde, sind titankatalysierte Allylierungsreaktionen bereits bekannt. In Abschnitt 2.4.4 ist außerdem eine neue Möglichkeit der asymmetrischen Allylierung von sekundären Alkoholen durch DYKAT beschrieben. Diese vielversprechenden Ergebnisse sollten auf die Reaktionen, die hier mit Borkatalysatoren durchgeführt wurden, übertragen werden.

Die schon in den vorhergehenden Abschnitten verwendeten Allylsysteme sollten mit Allyltrimethylsilan und chiralen Titanverbindungen als Katalysatoren zu den entsprechenden Diallylverbindungen umgesetzt werden (Abb. 73).

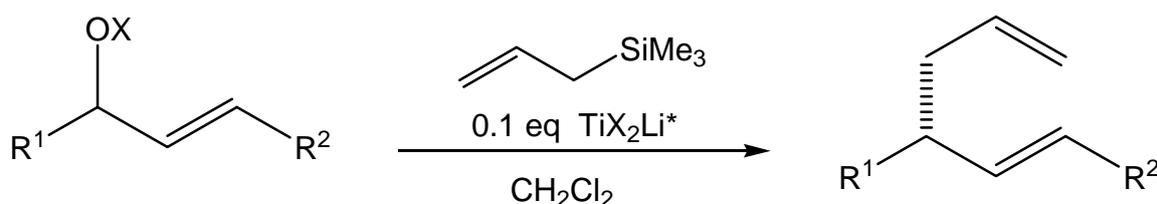


Abb. 73: Allylierung mit Allyltrimethylsilan unter Verwendung von Titankatalysatoren, $R_1, R_2 = \text{Me, Ph, H}$

Die verwendeten chiralen Titanverbindungen sollten der Form TiX_2L^* entsprechen, wie sie von W. Kotter erfolgreich eingesetzt wurden (Abschnitt 2.4.4).⁸⁰ Als chirale Liganden L^* sollten vornehmlich kommerziell erwerbliche Liganden wie z. B. (S)-BINOL **48** oder (R,R)-TADDOL **53** (Abb. 75) verwendet werden, die Halogene X sollten Chlorid oder Fluorid sein; Titantetrachlorid bzw. -fluorid sind als starke Lewis-Säuren bekannt. Da Titantetrahalogenide nicht direkt mit den chiralen Liganden zu den gewünschten Titankomplexen reagieren, musste eine Vorstufe synthetisiert werden, die die Bildung der Verbindungen möglich macht. Wie von Seebach et al. gezeigt, reagiert Diisopropoxytitandichlorid $\text{TiCl}_2(\text{O-}i\text{Pr})_2$ **54** mit (R,R)-TADDOL direkt zum Komplex $\text{TiCl}_2[(R, R)\text{-TADDOL}]$ **55**.⁹⁹ Dies sollte auch auf das Diol BINOL übertragbar sein. (S)-BIPHEN-H₂ **57** (Abb. 75), ebenfalls ein Diol, wurde außerdem als chiraler Ligand verwendet. In 90 %iger Ausbeute erhielt man **54** durch die Umsetzung von Titantetrachlorid und Titantetraisopropoxid im Verhältnis 1 : 1 (Abb. 74), der

entstandene weiße Feststoff wurde unter Stickstoffatmosphäre bei $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ gelagert. Die Verbindung **54** wurde als Vorstufe und außerdem als Katalysator für die nicht-stereo-selektive Form der Allylierungen eingesetzt, sowohl in katalytischen als auch in äquimolaren Mengen.

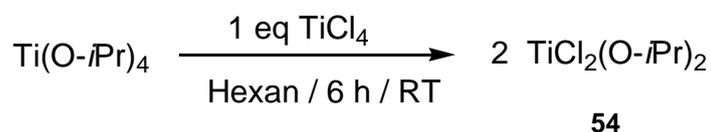


Abb. 74: Synthese von $\text{TiCl}_2(\text{O-}i\text{Pr})_2$ **54**

Da die oben genannten Titankomplexe bekanntermaßen luft- und vor allem wasserempfindlich sind wurden sie bei den Allylierungsreaktionen *in situ* generiert. Der Komplex (S)-BINOL-Titandichlorid **56** (Abb. 75) wurde außerdem isoliert und direkt für Allylierungen eingesetzt.

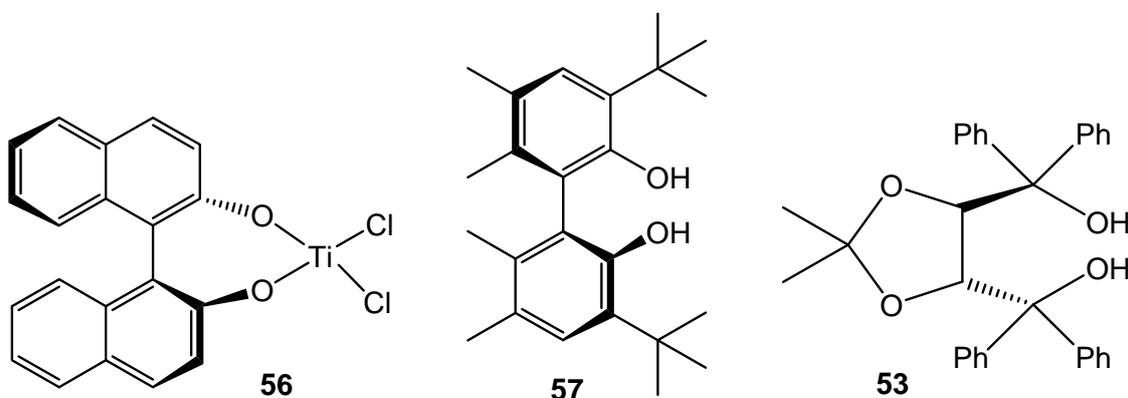


Abb. 75: Titankomplex **56**, chirale Liganden (S)-BIPHEN- H_2 **57** und (R,R)-TADDOL **53**

Als Allylsubstrate wurde das Diphenylallylacetat **35** verwendet, die Acetatgruppe war bei den Allylierungen mit Borkatalysatoren eine gute Abgangsgruppe. Standardmäßig wurden 0.1 Äquivalente **54** vorgelegt, in Dichlormethan gelöst und bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit 1.2 Äquivalente Allyltrimethylsilan versetzt. Nach kurzer Rührzeit wurde 1 Äquivalent in Dichlormethan gelöstes Allylsubstrat **35** unter Temperaturkontrolle zugespritzt. Bei

der Verwendung chiraler Katalysatoren wurden 0.1 Äquivalente eines Liganden zusammen mit 0.1 Äquivalente **54** vorgelegt und anschließend in Dichlormethan gelöst. Nach kurzer Rührzeit hatte sich der neue Titankomplex *in situ* gebildet. Nun wurde die Lösung auf -78 °C gekühlt und anschließend erfolgte, wie oben beschrieben, die Zugabe der Edukte. Im Falle der isolierten Verbindung **56** wurde das Lösungsmittel nach Bildung des Komplexes im Vakuum entfernt und der zurückgebliebene Titan-komplex anschließend mindestens eine Stunde im Vakuum getrocknet (Abb. 76). Die Verbindung wurde dann analog zu den oben beschriebenen Allylierungen anstelle von **54** vorgelegt.

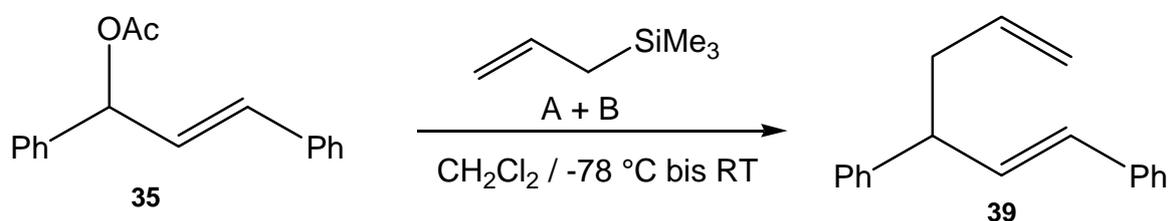


Abb. 76: Allylierungen des Diphenylallylsubstrats **35**; A, B siehe Tabelle 5

Die Ergebnisse der Allylierungen mit den verwendeten Katalysatoren sind in Tabelle 5 zusammengefasst. Um einen Hinweis auf eine evtl. Stereoselektivität der Reaktionen zu erhalten, wurden die Drehwerte der Produkte bestimmt.

Nr.	A	B	Ausbeute 39	Drehwert $[\alpha]_D^{20}$
1	0.1 eq 54	-	≤ 5 %	-
2	0.1 eq 54	0.1 eq (S)-BINOL	17 %	0°
3	0.1 eq 54	0.1 eq (R,R)-TADDOL	≤ 5 %	n.b.
4	0.1 eq 54	0.1 eq (S)-BIPHEN-H ₂	≤ 5 %	n.b.
5	0.1 eq 56	-	51 %	2°

Tabelle 5: Ergebnisse der Allylierungen von **35** mit verschiedenen Katalysatoren; n.b. = nicht bestimmbar

Die Allylierung mit dem achiralen Reagenz **54** ergab eine niedrige Ausbeute von **39**, was durch den Einsatz der chiralen Liganden nicht verbessert werden konnte. Lediglich die Katalyse mit (S)-BINOL ergab genügend Produkt, so dass der Drehwert bestimmt werden konnte. Ein Drehwert von 0° bedeutete allerdings, dass das Racemat des Produkts vorlag und somit keinerlei Stereoselektivität vorlag. Durch Einsatz des Titankomplexes **56** konnte eine immerhin befriedigende Ausbeute erzielt werden (Tabelle 5, Nr.5). Der Drehwert von 2° ließ allerdings nicht auf eine hohe Stereoselektivität der Reaktion schließen. Der Unterschied zu den Katalysen, bei denen die Komplexe *in situ* entstanden, war die Isolierung und anschließende Trocknung von **56**. Dabei konnte wahrscheinlich das aus dem Komplex verdrängte Isopropanol entfernt werden, was bei den *in situ* Reaktionen nicht der Fall war. Dort konnte das verbleibende Isopropanol die Lewis-Acidität der Titanverbindung schwächen, indem es in einem Gleichgewicht mit dem chiralen Liganden an das Titan bindet. Die Schwächung der Lewis-Acidität bewirkte wahrscheinlich eine schlechtere Reaktivität. Dies wurde bereits von Seebach in einem Review über die Bildung von Titan-TADDOL-Komplexen aus **54** und TADDOL beschrieben.⁹⁹ Dort wird sogar ein Verbleiben eines Isopropanolrests, komplexiert mit der Dichlor-TADDOL-Titanverbindung, formuliert. Tatsächlich konnte man trotz mehrstündiger Trocknung im Vakuum auch im $^1\text{H-NMR}$ Spektrum von **56** Isopropanol nachweisen. Die Methode, das Lösungsmittel und damit das Isopropanol nach der *in situ* Komplexbildung im Vakuum zu entfernen und nach einer gewissen Trocknungszeit mit der Reaktion fortzufahren, wurde auch auf die anderen Reaktionen angewandt. Es konnten allerdings keine Erhöhungen der Ausbeuten beobachtet werden. Um zu überprüfen, ob ein Zusammenhang zwischen Lewis-Acidität und höheren Ausbeuten bestand, sollten stärkere Lewis-Säuren als Katalysatoren eingesetzt werden. Folglich wurde anstelle der kommerziell erwerblichen Dirole ein Ligand eingesetzt, dessen Struktur auf dem von W. Kotter verwendeten Imin **L*** (Abb. 42, Abschnitt 2.4.4) basierte, das als chiraler Ligand bei der Allylierung von sekundären Alkoholderivaten mit Allyltrimethylsilan erfolgreich zum Einsatz kam (Abschnitt 2.4.4).⁸⁰ Bei diesen Titankomplexen koordiniert das freie Elektronenpaar des Imin-Stickstoffatoms zusätzlich an das Titanatom (Abb.42).

Beruhend auf der Annahme, dass Fluorsubstituenten durch ihre elektronenziehenden Einfluss die Lewis-Acidität der gebildeten Titankomplexe erhöhen und somit die Ausbeute und Selektivität der Allylierung verbessern könnten, wurde ein Imin mit fluorsubstituierten Phenylresten synthetisiert. Ligand **58** wurde mit einer Ausbeute von

69 % durch eine Iminkondensation von **12** (Abb. 49, Abschnitt 3.1.3) mit 3,5-Di-*tert*-butyl-2-hydroxy-benzaldehyd synthetisiert (Abb. 77).

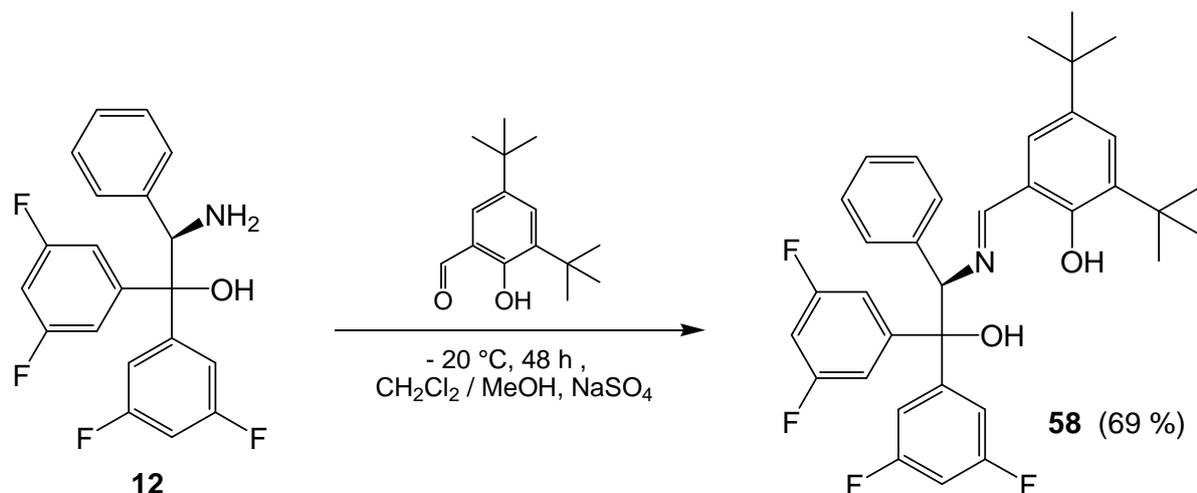


Abb. 77: Synthese des Liganden **58**

Nach R. Fleischer¹⁰⁰ sind die erwünschten Titankomplexe der Form $\text{Ti}(\text{L}^{58})\text{Cl}_2$ **61** durch die direkte Umsetzung von Titantetrachlorid mit der Bisligandenverbindung $\text{Ti}(\text{L}^{58})_2$ **59** zugänglich (Abb. 78). Komplex **59** wurde folglich durch Umsetzung von einem Äquivalent Titantetraisoopropoxid mit zwei Äquivalenten **58** synthetisiert.

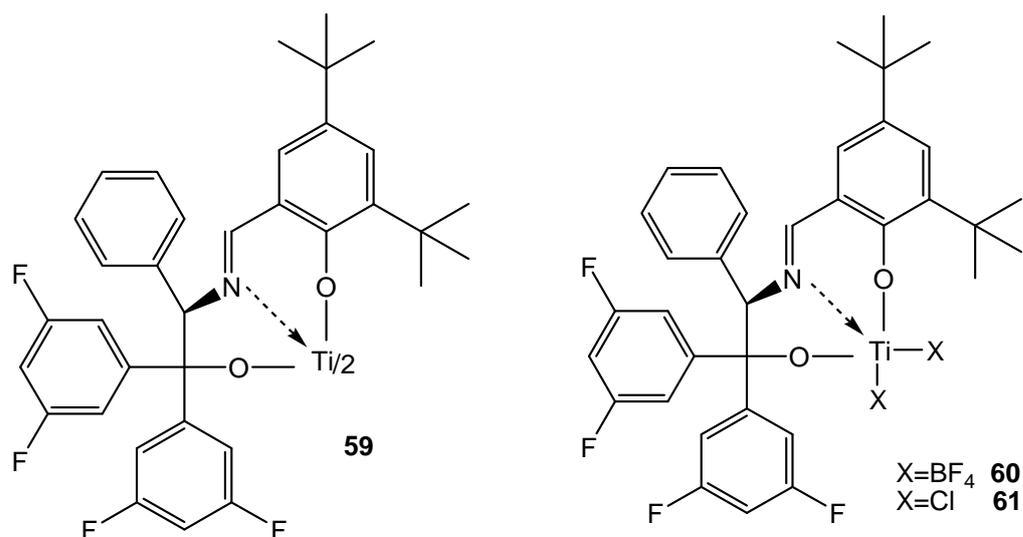


Abb. 78: Titankomplex **59**, *in situ* generierte Titanverbindungen **60** und **61**

Legte man bei der Allylierung nun 0.05 Äquivalente TiCl_4 in Lösung und 0.05 Äquivalente **58** mit 0.2 Äquivalenten Silbertetrafluorborat vor, so entstanden *in situ* 0.1 Äquivalente Komplex **60** (Abb.78). Das Silbertetrafluorborat sollte hierbei zusätzlich die Lewis-Acidität des Katalysators durch die elektronenziehende Wirkung der Tetrafluorboransubstituenten verstärken. Bei der Allylierung von **35** mit Allyltrimethylsilan unter den oben beschriebenen Bedingungen mit der *in situ* generierten Verbindung **60** als Katalysator konnte eine Ausbeute von 49 % erzielt werden. Die Drehwertmessung des Produkts **39** ergab, dass diese Allylierung nicht stereoselektiv verlief. Im Weiteren wurde überprüft, ob diese Allylierungen tatsächlich einen rein katalytischen Verlauf nehmen. Dazu wurde die Reaktion mit 1 Äquivalent **54** durchgeführt. Dabei konnte Verbindung **39** in 51 %iger Ausbeute isoliert werden. Der Vergleich mit der Ausbeute von $\leq 5\%$ mit katalytischen Mengen **54** ließ darauf schließen, dass bei der Reaktion ein Teil des Katalysators verbraucht wird. Aufgrund dieser Erkenntnis wurde eine Allylierung durchgeführt bei der 0.9 Äquivalente **54** und 0.1 Äquivalente Titankomplex **56** eingesetzt wurden. So sollte eine gute Ausbeute und durch den Einsatz des chiralen Liganden eine stereoselektive Allylierung erreicht werden. Tatsächlich konnte Verbindung **39** mit einer Ausbeute von 69 % synthetisiert werden. Die Messung des Drehwerts ergab $+3.5^\circ$. Die Bestimmung der Enantioselektivität war nicht möglich, da es keinen literaturbekannten Vergleichswert gab. Auch eine Trennung der Enantiomere von **39** mittels chiraler GC war mit den zugänglichen Analysegeräten nicht möglich. Auch mit dem Phenylmethylallylsubstrat **37** wurde versucht titankatalysierte Allylierungen durchzuführen. Unter den oben genannten Standardbedingungen wurde Substrat **37** mit Allyltrimethylsilan und den Katalysatoren **54** und **56**, und außerdem mit dem *in situ* gebildeten Komplex **61** als Katalysator, umgesetzt.

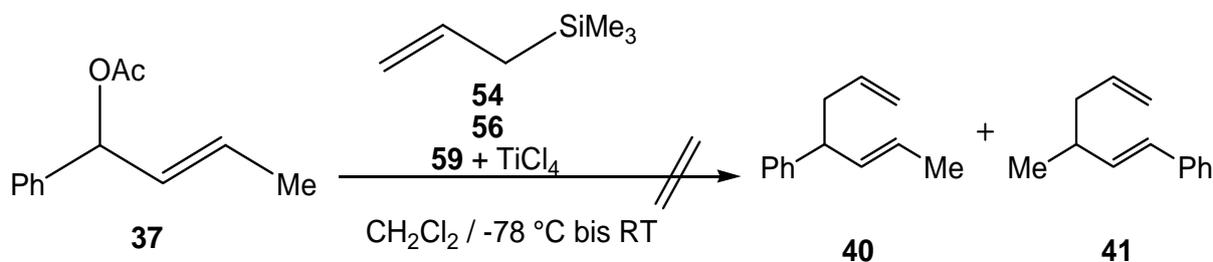


Abb. 79: Geplante Synthese von **40** und **41**

Bei der Reaktion konnte weder das Produkt **40**, noch dessen Regioisomer **41** nachgewiesen werden (Abb. 79). Lediglich das Edukt konnte zurückgewonnen werden. Bei den Analysen des $^1\text{H-NMR}$ Spektrums fand man heraus, dass die zurückgewonnene Verbindung nicht Allylacetat **37**, sondern das umgelagerte Regioisomer **62** war (Abb. 80).

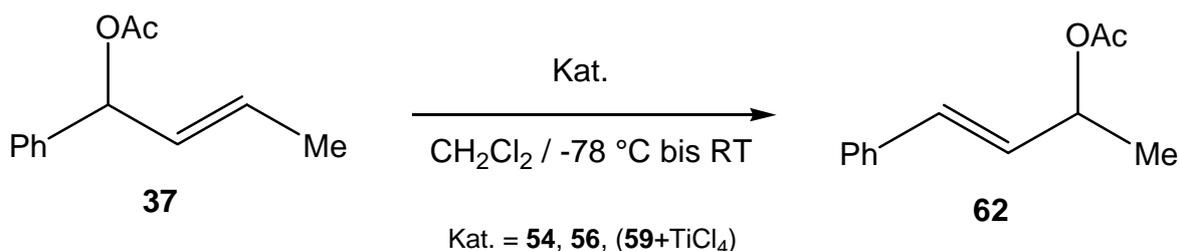


Abb. 80: Umlagerung von Substrat **37** zum Regioisomer **62**

Die Signale der Allylprotonen unterscheiden sich bei den Regioisomeren **37** und **62** deutlich. Wurde die Reaktion ohne Zugabe von Allyltrimethylsilan durchgeführt, so konnten die gleichen Ergebnisse beobachtet werden. Triebkraft der Reaktion ist eine Stabilisierung durch die Konjugation der Doppelbindung mit dem Phenylring bei Verbindung **62**. Die Ausbeuten von **62** lagen bei allen Reaktionen zwischen 50% und 55 %. Bei den Reaktionen mit chiralen Katalysatoren wurden Drehwertmessungen durchgeführt, um zu prüfen, ob es sich hier um eine enantioselektive Umlagerung der Allylsubstrate handelte. Bei der Umsetzung mit **56** konnte der Drehwert 0° , bei der Umsetzung mit **59** und Titan-tetrachlorid der Drehwert $+9^\circ$ bestimmt werden. Der Vergleich mit dem literaturbekannten Drehwert von $+142.2^\circ$ bei einem ee von 99 % für (*R*)-**62**¹⁰¹ ergab ein Enantiomerenverhältnis von 53.5 % zu 46.5 %. Diese Umlagerungsreaktion ist folglich keine nützliche Methode um enantiomerenreine Allylsubstrate zu erhalten.

Insgesamt war zu erkennen, dass die Allylierungen mit Titankatalysatoren im Vergleich mit den borkatalysierten weniger hohe Ausbeuten der gewünschten Produkte lieferten.

4. Zusammenfassung

4.1 Monomere und polymergebundene Oxazaborolidine

Im Rahmen dieser Arbeit konnten neue monomere und polymergebundene Aminoalkohole auf der Basis von (*R*)-4-Hydroxyphenylglycin **4** und (*R*)-Phenylglycin synthetisiert werden. Basierend auf den Ergebnissen meiner Diplomarbeit⁹⁰ (Abschnitt 3.1.1) konnten die neuen monomeren Aminoalkohole (*R*)-2-Amino-2-[4-nonafluorbutansulfonylphenyl]-1,1-diphenyl-ethanol **11** und (*R*)-2-Amino-2-[4-(4-methyl-2,3,5,6-tetrafluor)oxyphenyl]-1,1-diphenylethanol **26** in jeweils drei Stufen und einer Gesamtausbeute von 36 % aus (*R*)-4-Hydroxyphenylglycin **4** synthetisiert werden. Außerdem konnte (*R*)-2-Amino-2-phenyl-1,1-di-3,5-difluorphenylethanol **12** aus (*R*)-Phenylglycin mit einer Gesamtausbeute von 26 % gewonnen werden.

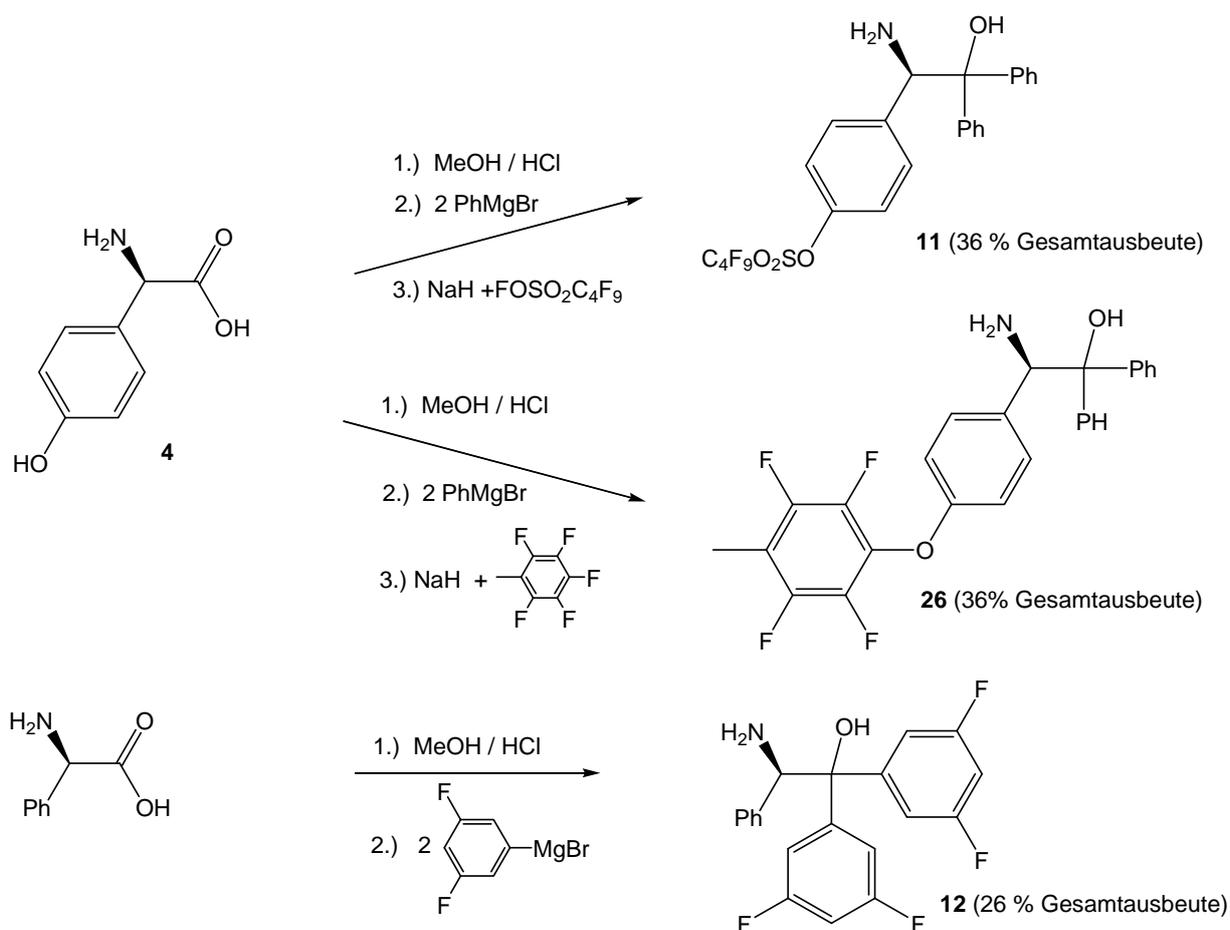


Abb. 81: Synthese der Aminoalkohole **11**, **26** und **12**

Bei der enantioselektiven Boranreduktion von Acetophenon wurde in Gegenwart des Aminoalkohols **11** ein Enantiomerenüberschuss von 96 %, und mit Aminoalkohol **26** ein ee von 94 % erzielt; mit Verbindung **12** konnte ein ee von 96 % bestimmt werden. Außerdem konnte bei der Synthese von Aminoalkohol **10** durch die Verwendung des Nonafats **11** anstelle des Triflats **8** die Gesamtausbeute von 3 % auf 9 % bezogen auf (*R*)-4-Hydroxyphenylglycin **4** gesteigert werden.

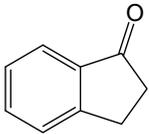
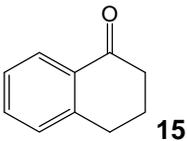
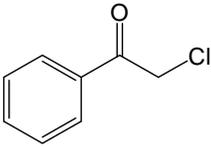
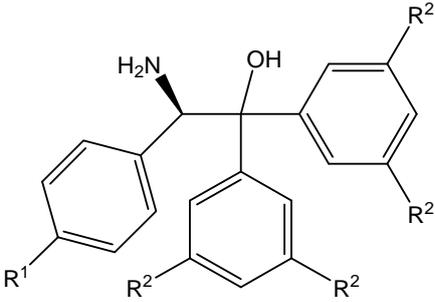
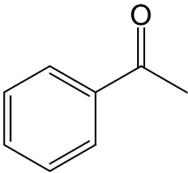
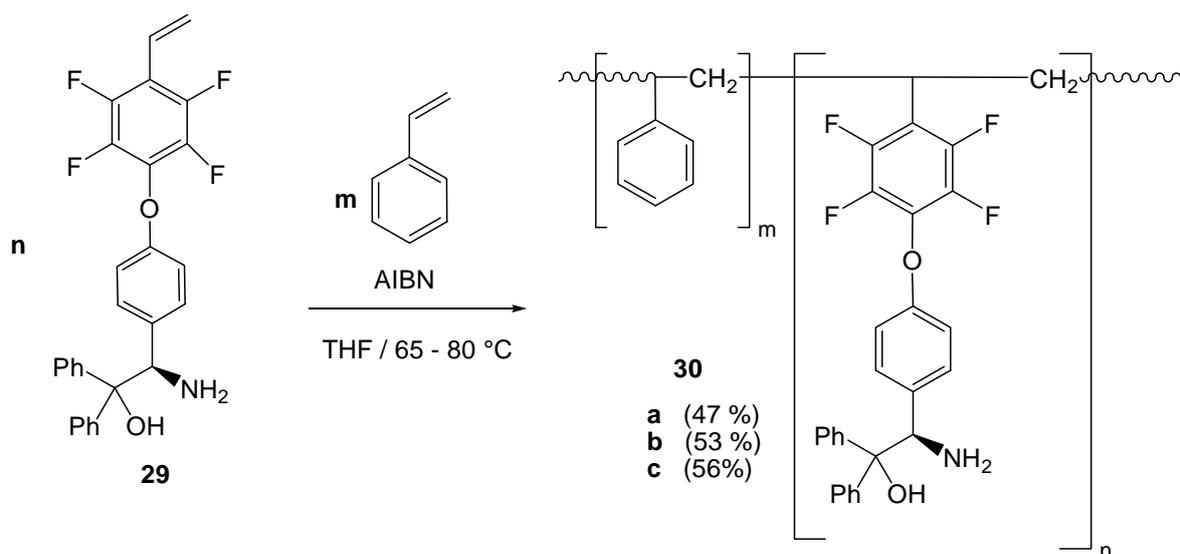
Keton	Aminoalkohol 0.1 eq	ee (chirale GC) [%]
 13		90 *
 15		90 *
 17	 11 R ¹ = ONf, R ² = H	96 **
		96
	7 R ¹ = OTos, R ² = H ***	14
	8 R ¹ = OTf, R ² = H ***	95
	10 R ¹ = Ph, R ² = H ***	97
 Acetophenon	26 R ¹ = OC ₆ F ₄ CH ₃ , R ² = H	94
	12 R ¹ = H, R ² = F	96

Tabelle 6: Ergebnisse der Ketonreduktionen mit monomeren Aminoalkoholen: * bestimmt durch „Mosher Ester“; ** bestimmt durch Drehwertvergleich, *** Synthese siehe Lit. [90]

Aufgrund der hohen Ausbeute von Verbindung **11** und der hohen Enantioselektivität bei der Reduktion von Acetophenon, wurde mit diesem Aminoalkohol die Anwendbarkeit der Methode auf andere Ketone getestet. Hierfür wurden Indanon **13**, Tetralon **15** und Chloracetophenon **17** für die Reduktion mit Aminoalkohol **11** als Katalysator unter Standardbedingungen eingesetzt. In Tabelle 6 sind die Ergebnisse der Reduktionen von Ketonen mit dem neuen monomeren Aminoalkoholen unter Standardbedingungen aufgelistet.

Analog zum Aminoalkohol **26** (Abb. 81) wurde der polymerisierbare neue Aminoalkohol **29**, ebenfalls in drei Stufen, aus (*R*)-4-Hydroxyphenylglycin mit einer Gesamtausbeute von 26 % synthetisiert. Dieser wurde mit Styren zu den neuen löslichen Copolymeren **30a**, **30b** und **30c** umgesetzt, die sich lediglich in der Beladung mit Aminoalkoholeinheiten unterscheiden (Abb. 82).



Polymer	n : m	Stickstoffgehalt [%]	Beladung [mmol / g]
30a	1 : 15	1.16	0.83
30b	1 : 30	0.67	0.48
30c	1 : 7	1.52	1.09

Abb. 82: Synthese der löslichen Polymere **30 a - c**, Beladung der Polymere mit Aminoalkoholeinheiten

Bei der Reduktion von Acetophenon unter Standardbedingungen für lösliche Polymere wurden mit den Polymeren **30 a - c** Enantiomenüberschüsse zwischen 50 und 82 % erzielt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 zusammengefasst. Dabei zeigte sich im Vergleich zu den Reduktionen mit monomeren Aminoalkoholen als Katalysatoren eine generelle Erniedrigung der Enantioselektivitäten, was wahrscheinlich auf eine schlechtere Erreichbarkeit der reaktiven Zentren der Polymere zurückzuführen ist. Dadurch wird die Bevorzugung der selektiven gegenüber der unselektiven Reduktion verringert, und somit werden die *ee* Werte niedriger. Auch eine zu hohe Beladung der Polymere mit Aminoalkoholeinheiten führte zu geringeren Enantioselektivitäten (Tabelle 7, Nr. 3). Es zeigte sich, dass die Polymere durch Fällung zurückgewonnen und ohne nennenswerten Verlust an Enantioselektivität bis zu dreimal wiederverwendet werden konnten (Tabelle 7, Nr. 5 - 7). Außerdem wurde gezeigt, dass die Methode auch auf andere Ketone angewandt werden kann (Tabelle 7, Nr. 9). Das Verändern der Reaktionstemperatur während der Katalysen zeigten nur geringe Erhöhungen der *ee* Werte (Tabelle 7, Nr. 4 und 6).

Nr. Reduktion	polymerer Aminoalkohol	eq.	Temp.	<i>ee</i> * [%]
1	30a	0.1	RT	82
2	30b	0.1	RT	81
3	30c	0.1	RT	50
4	30c	0.1	67 °C	64
5	30b **	0.1	RT	80
6	30b ***	0.1	67 °C	76
7	30b ****	0.05	RT	60
8	31	0.1	RT	22
9 *****	30a	0.1	RT	75 *****

Tabelle 7: Zusammenfassung der Ergebnisse der Reduktionen von Acetophenon mit den löslichen Polymeren **30a**, **30b** und **30c**; * mittels chiraler GC, ** zurückgewonnen aus Nr. 2, *** zurückgewonnen aus Nr. 5, **** zurückgewonnen aus Nr. 6, ***** Reduktion von Keton **17** zu (*R*)-2-Chlorphenylethanol (*R*)-**18**

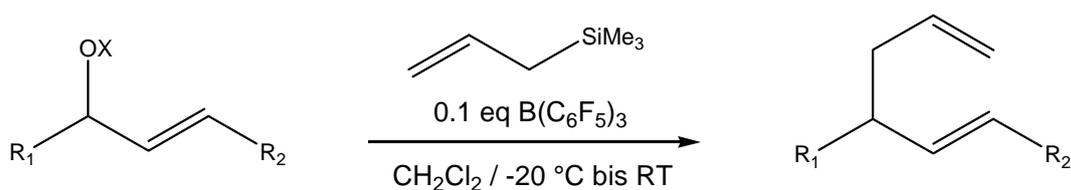
Das unlösliche Polymer **31** wurde auf analogem Weg wie Polymer **30** synthetisiert, wobei zusätzlich Divenylbenzen als Vernetzter verwendet wurde. Der geringe *ee* Wert von 22 % bei der Verwendung von Polymer **31** bei der Acetophenonreduktion

ist ebenfalls auf die Abschirmung der reaktiven Zentren des Polymers zurückzuführen, wobei sich dieser Effekt bei unlöslichen Polymeren viel stärker auswirkt. Hinzu kommt die relativ große Menge an Vernetzter, die benötigt wurde, um das unlösliche Polymer **31** zu erhalten. Die dadurch entstandene starke Vernetzung des Polymers vergrößert die Abschirmung der Aminoalkoholeinheiten im Polymer zusätzlich.

Insgesamt lassen die hier erzielten Ergebnisse erwarten, dass enantioselektive Ketonreduktionen und andere Umwandlungen mit löslichen und unlöslichen polymergebundenen Oxazaborolidinen auf der Basis von 4-Hydroxyphenylglycin durch weitere Untersuchungen mit noch höheren Enantioselektivitäten möglich sind.

4.2 Bor-katalysierte Allylierungen

In der vorliegenden Arbeit konnte das bereits bekannte Lewis-acide Borreagenz Tri-pentafluorphenylboran erfolgreich für die Allylierung von substituierten Allylalkoholen und Silylenolethern eingesetzt werden.



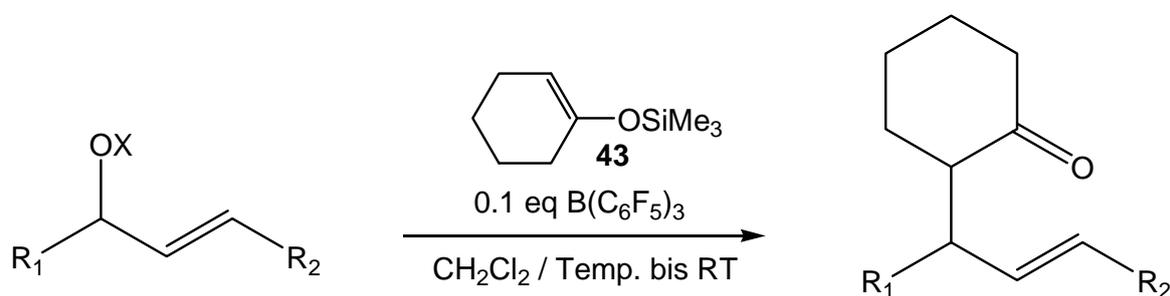
Edukt			Produkt		Ausbeute
Nr.	X	R ₁ , R ₂	Nr.	R ₁ , R ₂	[%]
34	H	Ph, Ph	39	Ph, Ph	81
36	SiMe ₃	Ph, Ph	39	Ph, Ph	39
35	Ac	Ph, Ph	39	Ph, Ph	85
37	Ac	Ph, Me	40 : 41	Ph, Me : Me, Ph	insg. 94
			1 : 2	1 : 2	
38	Ac	Me, Me	42	Me, Me	43

Abb. 83: Allylierung von substituierten Allylalkoholen mit Allyltrimethylsilan und Tri-pentafluorphenylboran als Katalysator

Bei der Umsetzung von Diphenylallyl-, Phenylmethylallyl- und Dimethylallylalkoholderivaten mit Allyltrimethylsilan konnten unter Verwendung von 0.1 Äquivalenten Tri-pentafluorphenylboran die entsprechenden Diallylverbindungen in mittleren bis guten Ausbeuten synthetisiert werden (Abb.83).

Es zeigte sich, dass die Trimethylsilylgruppe im Vergleich mit dem Alkohol oder dem Acetat eine schlechtere Abgangsgruppe ist, was durch die sterischen Ansprüche der relativ großen Trimethylsilylgruppe erklärt werden könnte. Substrate mit Phenylsubstituenten lieferten höhere Ausbeuten. Die Phenylsubstituenten scheinen einen stabilisierenden Einfluss auf die Reaktionszwischenstufen zu haben.

Die Allylierung von Silylenolethern, die Syntheseäquivalente von Ketonenolaten darstellen, gleicht in der Reaktionsführung der vorangegangenen Allylierungen. Anstelle von Allyltrimethylsilan wurde Siloxycyclohexen **43** eingesetzt. Als Allylsubstrate dienten ebenfalls die Verbindungen **34** - **38**. Die Ergebnisse sind in Abb. 84 zusammengefasst.



Allylsubstrat			Temp. [°C]	Produkt		Ausbeute [%]
Nr.	X	R ₁ , R ₂		Nr.	R ₁ , R ₂	
34	H	Ph, Ph	-20	44	Ph, Ph	44
34	H	Ph, Ph	-78	44	Ph, Ph	46
36	SiMe ₃	Ph, Ph	-20	44	Ph, Ph	24
35	Ac	Ph, Ph	-20	44	Ph, Ph	79
37	Ac	Ph, Me	-20	45 : 46	Ph, Me : Me, Ph	insg. 64
				2 : 1		
38	Ac	Me, Me	-20	47	Me, Me	43

Abb. 84: Allylierungen von Silylenolether **43** mit Tripentafluorphenylboran als Katalysator

Es konnten mittlere bis gute Ausbeuten erzielt werden. Auch hier schienen Phenylsubstituenten einen stabilisierenden Einfluss auf die Reaktionszwischenstufen zu haben, was zu höheren Ausbeuten führte. Bei der Reaktion des Acetats **37** mit Siloxycyclohexen **43** entstand im Gegensatz zur Reaktion mit Allyltrimethylsilan nicht das thermodynamisch stabilere Produkt bevorzugt. Die Eigenschaften des Nucleophils, in diesem Fall der Silylenolether, scheint folglich ebenfalls Einfluss auf den Verlauf der Reaktion zu haben.

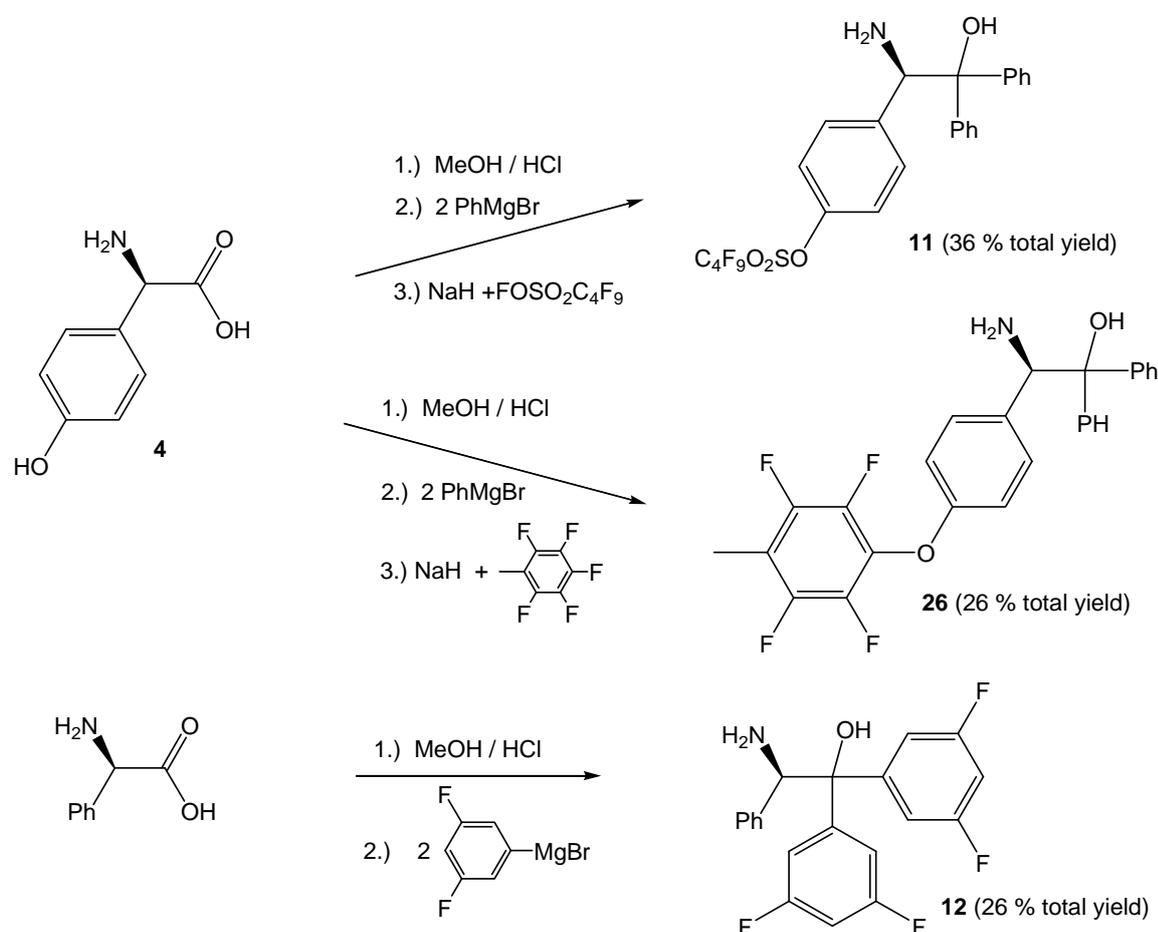
Durch $^1\text{H-NMR}$ spektroskopische Untersuchungen konnten die Diastereoselektivitäten der Reaktionen bestimmt werden. Dabei zeigte sich, dass lediglich bei den Allylierungen von Siloxycyclohexen **43** mit den Diphenylallylverbindungen **34** - **36** Diastereoselektivität beobachtet werden konnte. Die Diastereomerenverhältnisse der *anti*- zur *syn*-Verbindung **44** lag zwischen 43 : 57 und 36 : 64. Die daraus resultierenden niedrigen *de* Werte sollten durch den Einsatz chiraler Borverbindungen als Katalysatoren erhöht und zugleich ein enantioselektiver Verlauf erreicht werden. Bei der Verwendung der daraufhin synthetisierten chiralen Borverbindung (*S*)-BINOL-Phenylboran **49** als Katalysator konnten allerdings keine anderen Diastereomerenverhältnisse als bei der Verwendung des achiralen Katalysators beobachtet werden. Allerdings könnten diese Ergebnisse auch durch eine nachträgliche Epimerisierung des am Cyclohexylrest lokalisierten Stereozentrums beeinflusst worden sein. Erste Untersuchungen, die eine Reaktionsführung zu einem Produkt ohne ein solch labiles Stereozentrum beinhalten, wurden begonnen, konnten aber noch keine abschließenden Erkenntnisse liefern.

Die hier erarbeiteten Ergebnisse eröffnen zumindest prinzipiell eine Alternative zu der übergangsmetallvermittelten Allylierung von Allylalkoholderivaten und Silylenolethern mit Lewis-aciden Borverbindungen. Durch den Einsatz neuer chiraler Borverbindungen sollte eine Steigerung der Enantio- und Diastereoselektivitäten der hier untersuchten Reaktionen möglich werden.

4. Summary and Future Prospective

4.1 Monomeric- and Polymer-Bound Oxazaborolidines

In this thesis, new monomeric- and polymer-bound amino alcohols were synthesized, which are derived from (*R*)-4-hydroxyphenylglycine **4** and (*R*)-phenylglycine. Based on the results of my diploma thesis⁹⁰ (chapter 3.1.1) the new monomeric amino alcohols (*R*)-2-amino-2-[4-(nonafluorbutansulfonylphenyl)]-1,1-diphenylethanol **11** and (*R*)-2-amino-2-[4-(4-methyl-2,3,5,6-tetrafluor)oxyphenyl]-1,1-diphenylethanol **26** were synthesized from (*R*)-4-hydroxyphenylglycine **4**, both in three steps in 36 % overall yield. Moreover (*R*)-2-amino-2-phenyl-1,1-di-3,5-difluorophenylethanol **12** could be obtained from (*R*)-phenylglycine in two steps in a total yield of 26 %.



Scheme 81: Synthesis of the amino alcohols **11**, **26** and **12**

In the reduction of acetophenone in the presence of amino alcohols **11** and **26** enantiomeric excesses of 96 % and 94 %, respectively, were obtained. With compound **12** an enantiomeric excess of 95 % was determined. Moreover the total yield in the synthesis of amino alcohol **10** could be raised from 3 % to 9 % related to (*R*)-4-hydroxyphenylglycine **4** by using nonaflate **11** instead of triflate **8** as starting material.

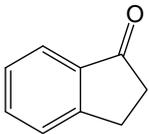
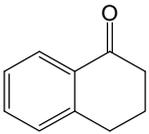
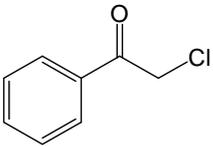
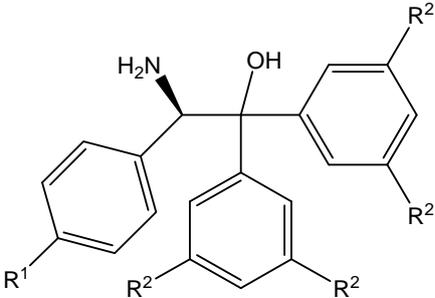
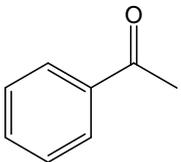
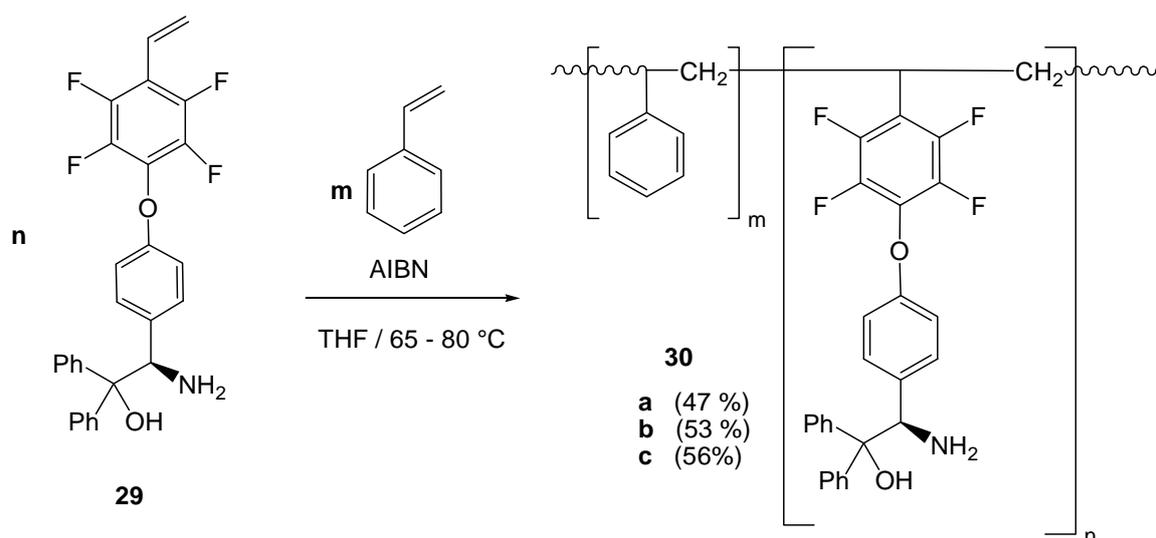
ketone	amino alcohol 0.1 eq	ee (chiral GC) [%]
 13		90 *
 15		90 *
 17	 11 R ¹ = ONf, R ² = H	96 **
		96
	7 R ¹ = OTos, R ² = H ***	14
	8 R ¹ = OTf, R ² = H ***	95
	10 R ¹ = Ph, R ² = H ***	97
 acetophenone	26 R ¹ = OC ₆ F ₄ CH ₃ , R ² = H	94
	12 R ¹ = H, R ² = F	96

Table 6: Results of ketone reductions with monomeric amino alcohols: * determined by „Mosher-Ester“; ** determined by comparison of optical rotations, *** synthesis see [90]

Because the highest yield and enantiomeric excess in the reduction of acetophenone was obtained with compound **11**, this amino alcohol was used also in the reduction of different ketones. Thus indanone **13**, tetralone **15** and chloroacetophenone **17** were submitted to the reduction under standard conditions with amino alcohol **11** as catalyst. Table 6 shows the results of ketone reductions with the hydroxyphenylglycine-based monomeric amino alcohols under standard conditions.

Analog to compound **26** (Scheme 81) the new amino alcohol **29**, which was able to polymerize, was synthesized in three steps from (*R*)-4-hydroxyphenylglycine with a total yield of 26 %. This amino alcohol reacted with styrene to obtain the new soluble polymers **30a**, **30b** and **30c**, which vary only in the loading of amino alcohol moiety.



polymer	n : m	nitrogen content [%]	loading [mmol / g]
30a	1 : 15	1.16	0.83
30b	1 : 30	0.67	0.48
30c	1 : 7	1.52	1.09

Scheme 82: Synthesis of the polymers **30 a - c**, loading of amino alcohol moiety

Using the polymers **30 a - c** in the reduction of acetophenone enantiomeric excesses from 50 % to 82 % were obtained. The results are summarized in table 7. Compared to monomeric amino alcohols, the use of polymeric amino alcohols as catalysts in the

reduction of ketones shows a general decrease in stereoselectivity. This can be explained by the fact that the active catalyst is less reachable in the polymers. As a consequence, the non-catalyzed and non-stereoselective reduction of the ketone can compete in rate with the catalyzed one. Furthermore the increase of the loading of the amino alcohol moiety led to a decrease of enantioselectivity (Table 7, entry 3). It was shown that the polymeric reagents could be recovered and reused easily, as shown in the case of the reagent **30b**, which was reused up to three times without substantial decrease in enantioselectivity (Table 7, entries 5 - 7). Moreover the protocol was applied to different ketones, as shown in entry 9, Table 7. Acceleration of the diffusion during the reaction can be achieved by raising the temperatures. This effect, which led only in one case to an increase of enantioselectivity, is shown by the result of entry 4, Table 7.

entry reduction	(polymeric) amino alcohol	eq.	T [°C]	ee* [%]
1	30a	0.1	r.t.	82
2	30b	0.1	r.t.	81
3	30c	0.1	r.t.	50
4	30c	0.1	67 °C	64
5	30b **	0.1	r.t.	80
6	30b ***	0.1	67 °C	76
7	30b ****	0.05	r.t.	60
8	31	0.1	r.t.	22
9 *****	30a	0.1	r.t.	75 *****

Table 7: Summary of the results of the reductions of acetophenone with soluble polymers **30a**, **30b** and **30c**; * by chiral GC, ** = recovered from entry 2, *** recovered from entry 5, **** recovered from entry 6, ***** reduction of ketone **17** to (*R*)-2-chlorophenylethanol (*R*)-**18**

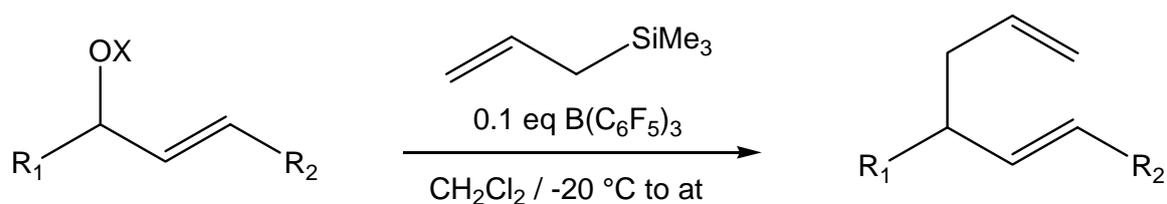
The insoluble polymer **31** was synthesized in the same manner as polymer **30**, except for the addition of divenylbenzene for crosslinking. The decrease of enantiomeric excess to 22 % by using the insoluble polymer **31** in the reduction of acetophenone can be explained again with the assumption that the active site is even less accessible than in the case of the soluble polymers. Furthermore a large amount of the cross linker divenylbenzene was necessary to obtain an insoluble polymer. This

increased the state of cross linking to such an extent that the accessibility of the active catalyst has degraded.

In summary it has been shown that 4-hydroxyphenylglycin-derived monomeric and polymeric amino alcohols can be used for efficient borane reductions of ketones. The results open up new prospects in enantioselective ketone reductions and other chemical conversions with high stereoselectivity.

4.2 Boron-Catalyzed Allylations

In this part of the thesis the known Lewis-acid boron reagent tris(pentafluorophenyl)borane could be used as a efficient catalyst in allylation of substituted allyl alcohols and silyl enoethers. In allylation reactions of diphenyl, phenylmethyl and dimethylallyl alcohol derivatives with allyltrimethylsilane and 0.1 eq tri(pentafluorophenyl)borane as catalyst the corresponding dienes could be obtained in moderate to good yields (scheme 83).

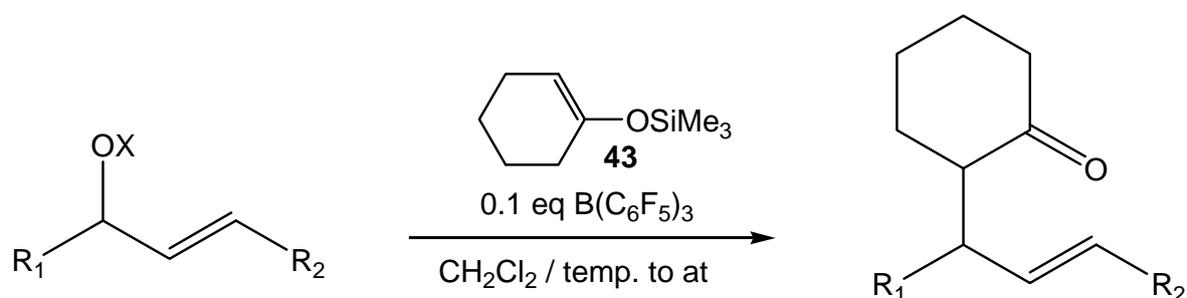


starting material			product		yield
no.	X	R ₁ , R ₂	no.	R ₁ , R ₂	[%]
34	H	Ph, Ph	39	Ph, Ph	81
36	SiMe ₃	Ph, Ph	39	Ph, Ph	39
35	Ac	Ph, Ph	39	Ph, Ph	85
37	Ac	Ph, Me	40 : 41	Ph, Me : Me, Ph	total 94
			1 : 2	1 : 2	
38	Ac	Me, Me	42	Me, Me	43

Scheme 83: Allylation of substituted allyl alcohols with allyltrimethylsilane and tri(pentafluorophenyl)borane as catalyst

As a result the trimethylsilyl group is a poorer leaving group in relation to the acetate group, which can be explained by the steric requirement of the trimethylsilyl group. Reactions with phenyl substituted allylic starting material achieved higher yields, which may be founded on the stabilizing influence of the phenyl group on the reactive intermediates.

The allylation reactions of silyl enoethers, which are chemical equivalents to ketone enolates, were carried out in the same way as the previous allylations except for the fact that siloxycyclohexene **43** was used instead of allyltrimethylsilane. Compounds **34** - **38** functioned as allyl substrates. The results are shown in scheme 84.



allyl substrate			temp. [°C]	product		yield [%]
no.	X	R ₁ , R ₂		no.	R ₁ , R ₂	
34	H	Ph, Ph	-20	44	Ph, Ph	44
34	H	Ph, Ph	-78	44	Ph, Ph	46
36	SiMe ₃	Ph, Ph	-20	44	Ph, Ph	24
35	Ac	Ph, Ph	-20	44	Ph, Ph	79
37	Ac	Ph, Me	-20	45 : 46	Ph, Me : Me, Ph	64
				2 : 1	2 : 1	
38	Ac	Me, Me	-20	47	Me, Me	43

Scheme 84: Allylation of silylenoether **43** with triphenylborane as catalyst

The products were obtained in moderate to good yields. As described before the phenyl groups seem to stabilize the reactive intermediates and led to higher yields. In contrast to the reaction with allyltrimethylsilane, compound **37** and siloxycyclohexene **43** do not react to the thermodynamically preferred product. Thus the characteristic of

the kind of the nucleophile seems to have some influence on the outcome of the reactions.

By analysing the $^1\text{H-NMR}$ spectra, the diastereoselectivity of the reactions could be determined. It turned out that only the reactions of siloxycyclohexene **43** with the diphenylallyl compounds **34** - **36** showed moderate diastereoselectivity. The diastereomeric ratio of *anti*- and *syn*-compound **44** varied from 43 : 57 to 36 : 64. Therefore, the use of chiral boron compounds as catalysts was intended not only in order to increase the low diastereomeric excesses, but also the enantioselectivity. The use of the chiral compound (*S*)-BINOL-phenylborane **49** did not increase the diastereomeric ratio. However, these results could be caused by a later epimerisation of the stereogenic center in the cyclohexyl ring. First steps of research to synthesize a product without such an instable stereogenic center were taken, but did not yet lead to final results.

In summary the results open up a new alternative in allylation of allyl alcohols and silyl enoethers with Lewis-acid boron compounds as catalyst instead of transition metal-mediated allylations. New chiral boron catalysts will have to be developed in order to increase enantio- and diastereoselectivity of the shown reactions.

5. Experimenteller Teil

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Mitarbeitern der Abteilung für Stereoselektive Synthesen des Instituts für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie für die Hilfsbereitschaft und Unterstützung bedanken.

Herrn Dr. S. Lachenicht und Herrn Dipl. Chem. S. Schlecht danke ich für ihre stete Diskussionsbereitschaft. Herrn Dipl. Chem. P. Meletis und M. Fidan danke ich für ihre Bemühungen um die analytischen Geräte und die Bereitstellung von Literatur. Frau S. Houben danke ich für viele nützliche Tipps und bürokratische Betreuung. Herrn Dipl. Chem. Torsten Dittrich und allen anderen Mitgliedern unseres Arbeitskreises danke ich für die Bereitstellung vieler Materialien und Arbeitsgeräten und für die Einhaltung der Essenszeiten. Frau Dipl. Chem. B. Richrath danke ich für die Bereitstellung des Palladium-Tetrakis-Katalysators. Mein Dank geht auch an die ehemaligen Mitglieder des AK Braun, die während meiner Promotionszeit meine Kollegen waren, insbesondere an Frau Dr. D. Cougali für viele nützliche Gespräche und Dr. T. Meier sowie Dr. W. Kotter für die kritische Durchsicht meiner Arbeit.

Meinen Eltern danke ich für die Unterstützung während der gesamten Studien- und Promotionszeit und meiner Freundin Laura Riecken für die seelische und moralische Unterstützung. Meiner Schwester Stefanie Sigloch und ihrem Freund Matthias Bleckmann danke ich für die Durchsicht des Fremdsprachenteils.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei Herrn E. Schönstein für die Versorgung mit Trivalliteratur und Kaffee sowie für die Bereitstellung eines Aufenthaltsraums. Herrn P. Behm und dem NMR-Serviceteam der AC I für die Aufnahmen der NMR-Spektren. Außerdem danke ich Herrn R. Bürgel und Herrn Dr. P. Tommes für die Anfertigung der Massenspektren. Prof. Dr. Jörg Pietruszka vom Institut für Bioorganische Chemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf danke ich für die Messung von GC-Spektren.

Ein Dankeschön geht natürlich auch an alle anderen Kollegen der OC I, die mir in den letzten Jahren auf irgendeine Weise behilflich waren!

5.1 Allgemeines

5.1.1 Lösungsmittel und Reagenzien

Tetrahydrofuran (THF) wurde zum Vortrocknen über Kaliumhydroxid erhitzt und über eine 30 cm Vigreux-Kolonnen destilliert. Dann wurde Natriumdraht eingepresst und unter Zugabe von Benzophenon bis zur positiven Ketylprobe zum Sieden erhitzt und unter Stickstoffatmosphäre destilliert.

Dichlormethan wurde über Calciumhydrid zum Sieden erhitzt und unter Stickstoffatmosphäre destilliert.

Methanol wurde über Magnesiumspäne zum Sieden erhitzt, destilliert und über Molekularsieb aufbewahrt.

N,N-Dimethylformamid (DMF) wurde über Calciumhydrid zum Sieden erhitzt, destilliert und über Molekularsieb gelagert.

Acetonitril wurde mehrfach über *di*-Phosphorpentoxid zum Sieden erhitzt und destilliert und ebenfalls über Molekularsieb aufbewahrt.

n-Hexan für die Säulenchromatographie wurde vor Gebrauch über eine 40 cm Vigreux-Kolonnen destilliert.

1,4-Dioxan (siehe THF).

Acetophenon wurde über eine Kolonne destilliert und über Molekularsieb gelagert.

Triethylamin wurde mit Kaliumhydroxidplättchen vorgetrocknet, destilliert, mit Calciumhydrid unter Rückfluss erhitzt und destilliert.

Titantetrachlorid wurde destilliert und unter Stickstoffatmosphäre aufbewahrt.

Das zur NMR-spektroskopischen Untersuchung verwendete Deutero-Chloroform der Firma *Aldrich* wurde über Molekularsieb aufbewahrt.

Das verwendete Wasser wurde mit einem Ionenaustauscher bis zum Reinheitsgrad „bidestilliert“ entmineralisiert.

Diphenylallylacetat, Phenylmethylacetat und Dimethylallylacetat wurden von Dr. T. Meier zur Verfügung gestellt.

Die folgenden kommerziell erhältlichen Substanzen wurden, soweit nicht ausdrücklich erwähnt, ohne weitere Reinigung oder Trocknung eingesetzt:

(*R*)-(-)-2-(4-Hydroxyphenyl)glycin (*Merck*), *N*-Phenylbistrifluormethansulfonimid (*Fluka*), Di-*tert*-butyldicarbonat (*Fluka*), Boran-Dimethylsulfid-Komplex 2.0 M in THF (*Sigma-Aldrich*), *n*-Butyllithium 1.6 M in *n*-Hexan (*Acros*), 4-Bromopolystyren HL (50-100 mesh, Beladung 1.9 mmol/g, *Novabiochem*), Phenyltrimethylzinn (*Sigma-Aldrich*), Phenyltributylzinn (*Sigma-Aldrich*), Perfluorbutan-1-sulfonsäurefluorid (*Sigma-Aldrich*), 3,5-Difluorbrombenzen (*Merck*), (*R*)-2-Methoxy-2-trifluormethyl-2-phenyl-essigsäurechlorid (*Sigma-Aldrich*), Trimethylzinnchlorid (*Fluka*), Tributylzinnchlorid (*Sigma-Aldrich*), 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylphenol (*Fluka*), 4-Bromstyren (*Sigma-Aldrich*), Tetrakis-Palladium (*Alfa-Aesar*), AIBN (*Sigma-Aldrich*), Styren (*Sigma-Aldrich*), Pentafluortoluol (*Fluka*), Pentafluorstyren (*Fluka*), Benzil (*Sigma-Aldrich*), Trimethylchlorsilan (*Sigma-Aldrich*), 1,3-Diphenyl-2-propenol (*Fluka*), Tripentafluorphenylboran (*Sigma-Aldrich*), 1-Cyclohexenyloxytrimethylsilan (*Sigma-Aldrich*), (*S*)-BINOL (*Fluka*), Phenylboronsäure (*Fluka*), Diisopropylamin (*Sigma-Aldrich*), Pentafluorphenylboronsäure (*Fluka*), Tetraisopropylorthotitanat (*Merck*), 3,5-Di-*tert*-butyl-2-hydroxybenzaldehyd (*Sigma-Aldrich*), Silbertetrafluorborat (*Strem*), (*S*)-BIPHEN-H₂ (*Strem*), (*R,R*)-TADDOL (*Fluka*).

5.1.2 Geräte

DC: Aluminiumfolien beschichtet mit Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck). Die Substanzflecken wurden durch UV-Beleuchtung (254 nm) sichtbar gemacht.

SC: Kieselgel 60 (Fluka)

Spezifische Drehwerte: Perkin-Elmer-Polarimeter 341; thermostatisierte 10 cm Küvette; Konzentration c in g/100ml

Schmelzpunkt: Büchi Melting Point B-540. Die Schmelzpunkte wurden mit offenen Glaskapillaren bestimmt.

¹H-NMR: Bruker DRX 500 (500 MHz); chemische Verschiebung in δ -Werten [ppm] bezüglich Tetramethylsilan (TMS).

Multiplizitätsangaben: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett

¹³C-NMR: Bruker DRX 500 (125 MHz), Protonen-Breitband-Entkopplung

¹⁹F-NMR: Bruker DRX 500 (470 MHz), Protonen-Breitband-Entkopplung

MS (FAB): Varian MAT 8200 (Matrix = 3-Nitrobenzylalkohol)

MS (EI): Finnigan MAT 8200

Elementaranalyse (CHN): Perkin-Elmer CHNS/O-Analyzer 2400 (Institut für pharmazeutische Chemie der Universität Düsseldorf)

Elementaranalysen (F): Mikroanalytisches Labor Beller-Matthies, Göttingen

GC: Carlo Erba Strumentazione FTV-4100, EL-480, LT-410; Lipodex E 25 m, \varnothing 0.25 mm; Dani Master GC, Säule DN-Gamma 25 m, \varnothing 0.25 mm;

5.1.3 Arbeiten unter Inertgasatmosphäre und Einsatz von Kältebädern

Bei Reaktionen, die unter einer Schutzgasatmosphäre ausgeführt worden sind, wurden die Apparaturen vor Beginn sekuriert. Dabei wurde mittels einer Drehschieberöl-pumpe der Kolben je dreimal evakuiert und anschließend mit Stickstoff belüftet. Das aus einer Ringleitung stammende Schutzgas wurde vor Eintritt in den Kolben zur Trocknung durch einen mit di-Phosphorpentoxid gefüllten Trockenturm geleitet. Die für die Reaktionen verwendeten Glasgeräte, Spritzen und Kanülen wurden neu verwendet oder bis vor Gebrauch im Trockenschrank bei 100 °C aufbewahrt. Feststoffe wurden vor dem Sekurieren in den Kolben eingewogen, während Lösungsmittel und flüssige Reagenzien erst nach dem Sekurieren durch eine Serumkappe oder im Schutzgasgegenstrom mittels einer Kanüle zugegeben worden sind.

Für Reaktionen die unterhalb der Raumtemperatur durchgeführt worden sind, wurden folgende Kältebäder benutzt: Eis (bis 0 °C), Eis/Kochsalz (bis -20 °C), Aceton-Trockeneis (bis -78 °C), flüssiger Stickstoff (bis -196 °C). Die Innentemperaturen wurden mit einem durch eine Serumkappe eingeführten Platin-Widerstandsthermo-meter (*Ebro Pt-100*) überwacht.

5.2 Synthesen

5.2.1 (*R*)-2-Amino-2-(4-nonafluorbutansulfonylphenyl)-1,1-diphenylethanol 11

In einem 50 ml Zweihalskolben mit Septum und Verbindung zur Stickstofflinie wurden 0.23 g einer 80 %igen Suspension von Natriumhydrid in Mineralöl (7.6 mmol NaH) vorgelegt und sekuriert. Dazu wurden über das Septum 40 ml absolutes DMF gegeben. In einem zweiten Zweihalskolben mit Septum wurden unter Stickstoff 1.22 g (4 mmol) Verbindung **6** vorgelegt, sekuriert und in 40 ml absolutem DMF gelöst. Unter Eiskühlung und starkem Rühren wurde die Lösung des Phenols **6** mit einer Spritze langsam zu der Natriumhydrid-Suspension gegeben, so dass die Temperatur nicht über 5 °C stieg. Nach 3 h Rühren unter Eiskühlung gab man im Stickstoffgegenstrom 0.94 ml (1.56 g, 5.17 mmol) Perfluorbutan-1-sulfonsäurefluorid zu. Dann wurde die Eiskühlung entfernt und man ließ über Nacht rühren. Die Reaktion wurde mit ca. 100 ml gesättigter Na₂CO₃-Lösung beendet und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung erhielt man einen weißen Feststoff (*n*-Hexan : Ethylacetat 2 : 1, R_f = 0.47).

Ausbeute: 1.74 g (74%)

Schmelzpunkt: 113 - 115 °C

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +131^\circ$ (c = 1 in CHCl₃)

¹H-NMR (500 MHz; CDCl₃), δ [ppm] = 1.97 (2H, s, NH₂), 5.07 (1H, s, OH), 5.74 (1H, s, 2-H), 6.96 -7.05 (3H, m, ArH), 7.14 - 7.39 (9H, m, ArH), 7.71 - 7.72 (2H, d, J = 7.88 Hz, ArH)

¹³C-NMR (125 MHz; CDCl₃), δ [ppm] = 61.6 (C-NH₂), 79.9 (C-OH), 127.0 (CF₂), 123.2 (CF₃), 120.5 -130.7 (arom. C), 140.9, 143.7, 146.24, 149.3 (arom. C_{ipso})

¹⁹F-NMR (470 MHz; CDCl₃), δ [ppm] = -81.1 (CF₃), 109.3, 121.3 (CF₂), 126.3 (S-CF₂)

MS(FAB/NBA): m/z (%) = 588 [M+1]⁺ (18.3), 404 (27.4), 183 (17.2), 154 (100), 77 (58.4)

C₂₄H₁₈F₉NO₄S 587.46: berechnet: C 49.07, H 3.09, N 2.38; gefunden: C 49.12, H 3.17, N 2.34.

5.2.2 (R)-2-Amino-2-(4-phenyl-phenyl)-1,1-diphenylethanol 10

In einem 50 ml Zweihalskolben mit Septum, Magnetrührkern und Verbindung zur Stickstofflinie wurden 0.88 g (1.5 mmol) der Nonaflatverbindung **11** vorgelegt und dreimal sekuriert. Der Feststoff wurde anschließend in 10 ml destilliertem 1,4-Dioxan gelöst und es wurden 0.49 ml (0.55 g, 1.5 mmol) Phenyltributylzinn, 0.19 g (4.5 mmol) Lithiumchlorid, 45 mg (0.039 mmol) Pd(PPh₃)₄ und eine Spatelspitze 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylphenol zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 23 h bei 98 - 100 °C gerührt. Nach Abkühlen wurde die Mischung mit 10 %iger Ammoniumhydroxid Lösung versetzt. Dann wurde mit Diethylether verdünnt und über Celite filtriert. Die organische Phase wurde mit Wasser und konz. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Hexan : Ethylacetat 1 : 1, R_f = 0.41).

Ausbeute: 0.165 g (30 %)

Schmelzpunkt: 193 - 195 °C

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +242^\circ$ (c = 1 in CHCl₃)

¹H-NMR (500 MHz; CDCl₃), δ [ppm] = 1.89 (2H, s, NH₂), 5.08 (1H, s, OH), 5.68 (1H, s, 2-H), 6.92 - 7.08 (3H, m, ArH), 7.21 - 7.43 (12H, m, ArH), 7.58 - 7.59 (2H, d, J = 7.25 Hz, ArH), 7.75 - 7.76 (2H, d, J = 7.25 Hz, ArH)

¹³C-NMR (125 MHz; CDCl₃), δ [ppm] = 61.9 (C-NH₂), 80.0 (C-OH), 126.5 - 129.5 (arom. C), 139.6 - 141.2, 144.2 (arom. C_{ipso})

MS (FAB/NBA): m/z (%) = 366 [M+1]⁺ (10.3), 307 (100)

C₂₆H₂₃NO 365.47: berechnet: C 85.44, H 6.34, N 3.83; gefunden: C 84.18, H 6.35, N 3.80.

5.2.3 (*R*)-2-Amino-2-phenyl-1,1-di(3,5-difluorphenyl)ethanol 12

In einem 100 ml Dreihalskolben mit Tropftrichter, Rückflusskühler, Magnetrührkern und Verbindung zur Stickstofflinie wurden 2.12 g (0.087 mol) Magnesiumspäne vorgelegt, mit wenigen Iodkristallen angeätzt und dreimal sekuriert. Nach Zugabe von 4 ml absolutem Diethylether im Stickstoffgegenstrom wurde bis zu dessen Entfärbung gerührt. Zum Starten der Reaktion wurden zunächst ca. 1 ml 3,5-Difluorbrombenzen zutropft und lokal mit der Heißluftpistole erhitzt. Dann wurde weiteres 3,5-Difluorbrombenzen (10 ml, 16.8 g, 0.087 mol) in 18 ml absolutem Diethylether so zutropft, dass das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurden unter Eiskühlung 1.93 g (9.56 mmol) Phenylglycinmethylesterhydrochlorid in drei Portionen zugegeben. Nach Zugabe ließ man die Suspension auf Raumtemperatur erwärmen und weitere 12 h rühren. Die Reaktionsmischung wurde vorsichtig auf ca. 60 g Eis mit 16 ml halbkonzentrierter Salzsäure gegossen. Nach ca. 30 min. Rühren wurde der ausfallende Feststoff abfiltriert und mit 100 ml Diethylether gewaschen. Der Feststoff wurde in 30 ml einer 2 M Lösung von Natriumhydroxid in Methanol suspendiert und für einige Zeit stark gerührt. Dann wurde das Lösemittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in 30 ml Wasser und 60 ml Dichlormethan aufgenommen. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase noch zweimal nachextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösemittel befreit. Das zähflüssige gelbliche Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Hexan : Ethylacetat 2 : 1, $R_f = 0.60$).

Ausbeute: 2.0 g (58%)

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +178^\circ$ ($c = 1$ in CHCl_3)

Schmelzpunkt: 38 - 40 °C

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz; CDCl_3), δ [ppm] = 1.97 (2H, s, NH_2), 1.52 (3H, s, CH_3), 5.04 (1H, s, 1-H), 6.20 (1H, s, OH), 6.84 - 7.50 (11H, m, ArH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz; CDCl_3), δ [ppm] = 61.9 (C- NH_2), 79.1 (C-OH), 102.3 - 103.7 (FC-CH-CF), 109.3 - 110.1 (FC-CH- C_{ipso}), 128.3 - 128.7 (arom. C), 139.0 (arom. C_{ipso}), 147.3 u. 150.4 (FC-CH- C_{ipso}), 161.8, 162.8, 163.8, 164.8 (arom. C-F)

^{19}F -NMR (470 MHz; CDCl_3), δ [ppm] = -110.5, -108.8 (ArF)

MS (ESI): m/z (%) = 362 $[\text{M}+1]^+$, 345 (100), 267, 239

$\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{F}_4\text{NO} \times \text{H}_2\text{O}$ 361.34 + 18.02: berechnet: C 63.32, H 4.52, N 3.69; gefunden:
C 63.09, H 4.26, N 3.59 (Die Verbindung enthält vermutlich 1 eq Kristallwasser).

5.2.4 Allg. Arbeitsvorschrift für die Reduktion mit Oxazaborolidinen

In einem 25 ml Zweihalskolben mit Septum, Magnetrührkern und Verbindung zur Stickstofflinie wurden 10 mol-% (0.1 mmol) des Aminoalkohols vorgelegt und dreimal sekuriert. Der Feststoff wurde anschließend in 6 ml absolutem THF gelöst und mit 0.66 ml pro mmol Keton einer 2M Lösung des Boran-Dimethylsulfid-Komplexes in THF versetzt. Nach 24 h Rühren bei Raumtemperatur tropfte man innerhalb von 1.5 h 1 mmol frisch destilliertes Keton mit Hilfe einer Mikrospritze zu. Nach weiteren 24 h Rühren wurde die Reaktion durch Zugabe von 2 ml Methanol beendet. Das Reaktionsgemisch wurde am Rotationsverdampfer vom Lösemittel befreit und anschließend säulenchromatographisch gereinigt. Danach wurde das Produkt von den noch vorhandenen Verunreinigungen befreit, indem man den Alkohol im Vakuum über eine Brücke in einen mit flüssigem Stickstoff gekühlten Schlenkkolben destillierte.

Phenylethanol 1

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz; CDCl_3), δ [ppm] = 1.50 (3H, d, $J = 6.3$ Hz, CH_3) 2.06 (1H, s, OH), 4.89 (1H, q, $J = 6.4$ Hz, 2-H), 7.22 - 7.40 (5H, m, ArH)

Stimmt mit $^1\text{H-NMR}$ der Lit. ¹⁰² überein.

Drehwert Lit. ⁹²: $[\alpha]_D^{20} = -45^\circ$ ($\pm 1^\circ$, $c = 5$ in MeOH)

1-Indanol 14

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz; CDCl_3), δ [ppm] = 1.65 (1H, s, OH), 1.85 - 1.94 (1H, m, 3- H_a), 2.40 - 2.49 (1H, m, 3- H_b), 2.71 - 2.80 (1H, m, 2- H_a) 2.96 - 3.04 (1H, m, 2- H_a), 5.18 (1H, m, 1-H), 7.34 - 7.35 (5H, m, ArH)

Stimmt mit $^1\text{H-NMR}$ der Lit. ¹⁰² überein.

Drehwert Lit. ⁹²: $[\alpha]_D^{20} = -31^\circ$ ($\pm 2^\circ$, $c = 1$ in CHCl_3 stab. mit 1% EtOH)

1-Tetralol 16

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz; CDCl_3), δ [ppm] = 1.64 (1H, s, OH), 1.70 - 2.01 (4H, m, 3- H_2 , 4- H_2), 2.61 - 2.80 (2H, m, 2- H_2), 4.71 (1H, s, 1-H) 7.04 - 7.35 (4H, m, ArH)

Stimmt mit $^1\text{H-NMR}$ der Lit. ¹⁰² überein.

Drehwert Lit. ⁹²: $[\alpha]_D^{20} = -33^\circ$ ($\pm 1^\circ$, $c = 2.5$ in CHCl_3)

2-Chlorphenylethanol 18

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz; CDCl_3), δ [ppm] = 2.68 (1H, s, OH), 3.66 - 3.70 (1H, dd, $J = 8.82$ Hz, $J = 11.34$ Hz, 1- H_a), 3.76 - 3.79 (1H, dd, $J = 3.31$ Hz, $J = 11.19$ Hz, 1- H_b) 4.92 - 4.95 (1H, dd, $J = 3.31$ Hz, $J = 11.19$ Hz, 2-H), 7.36 - 7.42 (5H, m, ArH)

Stimmt mit $^1\text{H-NMR}$ der Lit. ¹⁰² überein.

Drehwert Lit. ⁹²: $[\alpha]_D^{20} = -48^\circ$ ($\pm 2^\circ$, $c = 2.8$ in Cyclohexan).

5.2.5 Allg. Arbeitsvorschrift für die Synthese der „Mosher Ester“ ME-14 von 1-Indanol 14 und ME-16 von 1-Tetralol 16⁹³

In einen sekurierten 10 ml Zweihalskolben mit Septum und Verbindung zur Stickstofflinie wurden 0.06 mmol (1 eq) des Alkohols in 1 ml absolutem Dichlormethan gelöst und mit 25 µl Pyridin versetzt. Dann wurden 1.1 eq (*R*)-2-Methoxy-2-trifluormethyl-2-phenylessigsäurechlorid (*R*)-MTPA-Cl dazugegeben. Die Lösung wurde 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden 2 ml Diethylether und 1 ml Wasser zugegeben und es wurden weitere 15 min. kräftig gerührt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase noch einmal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit jeweils 1 ml 1 N Salzsäure, 1 N Natronlauge, Wasser und schließlich gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknung der organischen Phase über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Aus der ¹H-NMR spektroskopischen Analyse des Rohprodukts wurde das Diastereomerenverhältnis der Produkte bestimmt.

(*R,S*)-ME-14

¹H-NMR (500 MHz; CDCl₃), δ [ppm] = 1.85 - 1.94 (1H, m, 3-H_a), 2.40 - 2.49 (1H, m, 3-H_b), 2.71 - 2.80 (1H, m, 2-H_a) 2.96 - 3.04 (1H, m, 2-H_a), 3.43 (3H, m, OCH₃), 6.36 (1H, m, 1-H), 7.34 - 7.35 (5H, m, ArH).

(*S,S*)-ME-14

¹H-NMR (500 MHz; CDCl₃), δ [ppm] = 1.85 - 1.94 (1H, m, 3-H_a), 2.40 - 2.49 (1H, m, 3-H_b), 2.71 - 2.80 (1H, m, 2-H_a) 2.96 - 3.04 (1H, m, 2-H_a), 3.45 (3H, m, OCH₃), 6.36 (1H, m, 1-H), 7.34 - 7.35 (5H, m, ArH).

(*R,S*)-ME-16

¹H-NMR (500 MHz; CDCl₃), δ [ppm] = 1.70 - 2.01 (4H, m, 3-H₂, 4-H₂), 2.61 - 2.80 (2H, m, 2-H₂), 3.45 (3H, m, OCH₃), 6.15 (1H, s, 1-H) 7.04 - 7.35 (4H, m, ArH).

(*S,S*)-ME-16

¹H-NMR (500 MHz; CDCl₃), δ [ppm] = 1.70 - 2.01 (4H, m, 3-H₂, 4-H₂), 2.61 - 2.80 (2H, m, 2-H₂), 3.43 (3H, m, OCH₃), 6.15 (1H, s, 1-H) 7.04 - 7.35 (4H, m, ArH).

5.2.6 Umfunktionalisierung von Brom-Polystyren zu Polymer 20⁹⁴

In einem 100 ml Zweihalskolben mit Kühler, Verbindung zur Stickstofflinie und Septum wurden 1 g der mit 1.9 mmol/g bromierten DVB-vernetzten Polystyrenkügelchen (50-100 mesh, *Novabiochem*) vorgelegt, dreimal sekuriert und mit 25 ml trockenem, stickstoffgespültem Toluol versetzt. Dann ließ man das Harz 30 min. unter leichtem Rühren quellen. Mit einer Spritze wurden über das Septum 3 ml 1.6 M *n*-Butyllithiumlösung in *n*-Hexan (4.67 mmol Butyllithium) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 5 h bei 65 °C gerührt. Nach Abkühlen wurde die Flüssigkeit aus dem Kolben mit einer Spritze entnommen und viermal mit je 8 ml trockenem Toluol gespült. Die nun gelblichen Polystyren Kügelchen wurden unter Schutzgas im Kolben gelassen. Nach Zugabe von 10 ml trockenem Toluol wurden 1.25 g Trimethylzinnchlorid zugegeben. Die Suspension wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Filtration wurden die zurückgebliebenen Polymerkügelchen mit Toluol und Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Bei vollständigem Umsatz sollte die Beladung 1.9 mmol Trimethylstannat pro Gramm Polymer betragen.

5.2.7 Synthese des unlöslichen polymergebundenen Aminoalkohols **21** ⁹⁵

In einem 50 ml Zweihalskolben mit Septum, Magnetrührkern und Verbindung zur Stickstofflinie wurden 0.5 g Polymer **20** (0.95 mmol Trimethylstannat) vorgelegt und dreimal sekuriert. Es wurden 10 ml destilliertes 1,4-Dioxan zugegeben und man ließ das Polymer 30 min. quellen. Dann wurden im Stickstoffgegenstrom 0.56 g (0.95 mmol) Verbindung **11**, 0.12 g Lithiumchlorid (2.85 mmol), 0.11 g (0.095 mmol) Palladiumtetra(triphenylphosphan) Pd(PPh₃)₄ und eine Spatelspitze 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylphenol zugegeben. Die Suspension wurde 23 h bei 98 °C gerührt. Nach Abkühlen wurde die Flüssigkeit abgenommen und die Polymerkügelchen mit Dioxan gespült. Nach Abfiltrieren wurden die Polymerkügelchen zweimal mit Dioxan und Ammoniumhydroxidlösung, und jeweils einmal mit Diethylether, Ethanol, Wasser und nochmals mit Ether gewaschen. Das unlösliche Polymer wurde dann im Vakuum getrocknet.

Elementaranalyse: C 83.0 %, H 6.4 %, N 0.96 %

Dies entspricht einer Beladung von 0.69 mmol Aminoalkohol pro Gramm Polymer.

5.2.8 4-Trimethylzinnstyren 22 und 4-Tributylzinnstyren 23

Ein 250 ml Zweihalskolben mit Septum und Verbindung zur Stickstofflinie wurde dreimal sekuriert. Es wurden über das Septum 35 ml absolutes THF zugespritzt. Dann wurden 2.36 ml (3.3 g, 18 mmol) 4-Bromstyrol mit einer Spritze zugegeben. Bei -78 °C wurden dann 11.25 ml einer 1.6 M Lösung von *n*-Buthyllithium in *n*-Hexan (18 mmol *n*-BuLi) so zugegeben, dass die Temperatur nicht über -68 °C stieg. Die Lösung wurde gelb und ein weißer Feststoff fiel aus. Unter weiterer Kühlung wurden nach 15 min. Rühren 4.4 ml (5.33 g, 0.016 mol) Trimethylzinnchlorid bzw. 4.4 ml (16 mmol, 5.33 g) Tributylzinnchlorid gelöst in 30 ml absolutem THF über eine Doppelkanüle zugegeben. Die Temperatur stieg dabei zeitweise auf -44 °C. Die Reaktionslösung wurde daraufhin wieder klar gelb. Nach 30 min. Rühren wurde die Kühlung entfernt und man ließ die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmen. Nach weiteren 30 min. Rühren bei Raumtemperatur wurden ca. 130 ml gesättigte Ammoniumchlorid Lösung zugegeben. Die wässrige Phase wurde von der organischen getrennt und noch zweimal mit 60 ml Toluol extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes über Kieselgel mit Chloroform als Laufmittel und Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum erhielt man eine klare Flüssigkeit.

22

$R_f = 0.93$ (Chloroform)

Ausbeute: 3.52 g (83 %)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz; CDCl_3), δ [ppm] = 0.34 (9H, s, CH_3), 5.09 (1H, m, 2- H_a), 5.61 (1H, m, 2- H_b), 6.54 (1H, m, 1-H), 7.21 - 7.35 (4H, m, ArH)

Stimmt mit $^1\text{H-NMR}$ der Lit. ¹⁰³ überein.

23

$R_f = 0.95$ (Chloroform)

Ausbeute: 6.14 g (87 %)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz; CDCl_3), δ [ppm] = 1.25 (9H, m, CH_3), 1.47 (18H, m, CH_2), 5.14 (1H, m, 2- H_a), 5.68 (1H, m, 2- H_b), 6.62 (1H, m, 1-H), 7.29 - 7.35 (4H, m, ArH).

Stimmt mit $^1\text{H-NMR}$ der Lit. ¹⁰⁴ überein.

5.2.9 (*R*)-2-Amino-2-[4-styrenylphenyl]-1,1-diphenylethanol 24

In einem 50 ml Zweihalskolben mit Septum, Magnetrührkern und Verbindung zur Stickstofflinie wurden 0.8 g (1.36 mmol) der Nonaflatverbindung **11** vorgelegt und dreimal sekuriert. Der Feststoff wurde anschließend in 12 ml destilliertem 1,4-Dioxan gelöst und es wurden 0.37 ml (0.55 g, 1.4 mmol) Phenyltributylzinn, 0.17 g (4.0 mmol) Lithiumchlorid, 41 mg (0.036 mmol) Pd(PPh₃)₄ und eine Spatelspitze 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylphenol zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 25 h bei 98 - 100 °C gerührt. Nach Abkühlen wurde die Mischung mit 10 %-iger Ammoniumhydroxid Lösung versetzt. Dann wurde mit Diethylether verdünnt und über Celite filtriert. Die organische Phase wurde mit Wasser und konz. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Hexan : Ethylacetat 1 : 1, R_f = 0.34). Es blieb ein gelblich weißer Feststoff zurück. Laut ¹H-NMR spektroskopischen Analyse konnten Reste von zinnorganischen Verbindungen nachgewiesen werden.

Ausbeute: 0.11 g (20 %)

¹H-NMR (500 MHz; CDCl₃), δ [ppm] = 2.09 (2H, s, NH₂), 5.10 (1H, s, OH), 5.26 (1H, m, CH_a=CH) 5.68 (1H, s, 2-H), 5.71 (1H, s, 1-H), 5.84 (1H, m, CH_b=CH), 6.75 (1H, m, CH=CH₂), 6.97 - 7.08 (2H, m, ArH), 7.22 - 7.59 (12H, m, ArH), 7.75 - 7.76 (2H, d, ArH), 7.75 - 7.76 (2H, m, ArH), 1.11 - 1.60 (Verunreinigung durch zinnorganische Verbindungen).

5.2.10 Versuch der Copolymerisation von **24** mit Styren

In einem 25 ml Zweihalskolben mit Septum und Verbindung zur Stickstofflinie wurden 0.10 g (0.25 mmol) Aminoalkohol **24** vorgelegt und sekuriert. Dazu wurden über das Septum 3 ml absolutes THF gegeben und der Feststoff unter Rühren gelöst. Dann wurden mit einer Spritze 0.43 ml (0.39 g, 3.75 mmol) frisch destilliertes Styren zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 10 min. mit Stickstoff gespült. Danach wurden 4 mg AIBN im Stickstoffgegenstrom zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 48 h bei 65 °C gerührt und anschließend 2 h bei 80 °C. Das Lösungsmittel wurde dann im Vakuum teilweise entfernt bis ca. 3 ml der Lösung übrigblieben. Durch Zugabe von 10 ml Methanol wurde das Polymer ausgefällt, mittels einer Glasfritte (Porengröße 3) abfiltriert und mit Methanol gewaschen. Dabei konnten nur Spuren eines Polymers isoliert werden. Die Elementaranalyse zeigte, dass nur Spuren von Stickstoff, und damit kein Aminoalkohol in dem isolierten Polymer vorhanden war.

5.2.11 (R)-2-Amino-2-[4-(4-methyl-2,3,5,6-tetrafluor)oxyphenyl]-1,1-diphenyl-ethanol 26

In einem 50 ml Zweihalskolben mit Septum und Verbindung zur Stickstofflinie wurden 58 mg einer 80 %igen Suspension von Natriumhydrid in Mineralöl (1.9 mmol NaH) vorgelegt und sekuriert. Dazu wurden über das Septum 10 ml absolutes DMF gegeben. In einem zweiten sekurierten Zweihalskolben wurden 0.31 g (1 mmol) Verbindung **4** vorgelegt, sekuriert und in 10 ml absolutem DMF gelöst. Unter Eiskühlung und starkem Rühren wurde die Lösung des Phenols **4** mit einer Spritze langsam zu der Natriumhydridsuspension gegeben, so dass die Temperatur nicht über 5 °C stieg. Nach 3 h Rühren unter Eiskühlung gab man mit einer Spritze 0.16 ml (0.24 g, 1.3 mmol) Pentafluortoluol zu. Dann wurde die Eiskühlung entfernt und man ließ über Nacht rühren. Die Reaktion wurde mit ca. 25 ml gesättigter Na₂CO₃-Lösung beendet und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung erhielt man einen weißen Feststoff (n-Hexan : Ethylacetat 2 : 1, R_f = 0.47).

Ausbeute: 0.35 g (73%)

Schmelzpunkt: 165 - 168 °C

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +108^\circ$ (c = 0.27 in THF)

¹H-NMR (500 MHz; DMSO-*d*₆), δ [ppm] = 1.89 (2H, s, NH₂), 2.26 (3H, s, CH₃), 5.01 (1H, s, 2-H), 5.62 (1H, s, OH) 6.75 (2H, d, J = 8.8 Hz, ArH), 6.95 - 7.38 (10H, m, ArH) 7.71 - 7.74 (2H, d, J = 7.25 Hz, ArH)

¹³C-NMR (125 MHz; DMSO-*d*₆), δ [ppm] = 7.5 (CH₃), 60.8 (CNH₂), 80.3 (COH), 113.8, 122.3, 126.1, 127.0, 127.5, 128.3, 130.7, 138.2, 144.4, 146.1, 147.6, 155.6 (ArCH / ArCF)

¹⁹F-NMR (470 MHz; DMSO-*d*₆), δ [ppm] = -157.1, -144.1 (ArF)

MS (FAB/NBA): m/z (%) = 468 [M+1]⁺ (12.3), 450 (48.5), 284 (100), 183 (15.7), 154 (48.6)

C₂₇H₂₁F₄NO₂ x H₂O 467.46 + 18.02 : berechnet C 66.80, H 4.74, N 2.89; gefunden: C 66.46, H 4.16, N 2.69. (Die Verbindung enthält vermutlich 1 eq Kristallwasser)

5.2.12 Copolymer 27 aus Styren und Pentafluorstyren

Ein 25 ml Zweihalskolben mit Septum und Verbindung zur Stickstofflinie wurde dreimal sekuriert. Dann wurden über das Septum 6 ml absolutes THF gegeben und mit einer Spritze 2.22 ml (2.0 g, 19.2 mmol) destilliertes Styren und 0.56 ml (0.78 g, 4.0 mmol) Pentafluorstyren zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 10 min. mit Stickstoff gespült. Danach wurden 16 mg AIBN im Stickstoffgegenstrom zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 24 h bei 65 °C gerührt. Nach Abkühlen wurde die Reaktionslösung auf 40 ml Methanol gegossen. Nach 10 min. Rühren wurde das ausgefallene Polymer abfiltriert, mit Methanol gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 2.0 g (72 %)

Elementaranalyse: 16 % Fluor pro Gramm Polymer entspricht einer Beladung von 1.68 mmol Pentafluorstyrensubstituent.

5.2.13 Versuch der Kupplung von Verbindung 6 an Copolymer 27

In einem 50 ml Zweihalskolben mit Septum und Verbindung zur Stickstofflinie wurden 0.03 g einer 80 %igen Suspension von Natriumhydrid in Mineralöl (1.1 mmol) vorgelegt und sekuriert. Dazu wurden über das Septum 5 ml absolutes DMF gegeben. In einem zweiten Zweihalskolben mit Septum wurden unter Stickstoff 0.31 g (1 mmol) Aminoalkohol **6** vorgelegt, sekuriert und in 5 ml absolutem DMF gelöst. Unter Eiskühlung und starkem Rühren wurde die Lösung des Phenols **6** mit einer Spritze langsam zu der Natriumhydrid-Suspension gegeben, so dass die Temperatur nicht über 5 °C stieg. Nach 3 h Rühren unter Eiskühlung gab man im Stickstoffgegenstrom 0.46 g (0.66 mmol Pentafluorstyrensubstituent) und zur vollständigen Lösung weitere 10 ml destilliertes DMF hinzu. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur, wurden 40 ml Methanol zur Fällung des Polymers zugegeben. Das ausgefallene Polymer wurde abfiltriert, mit Methanol gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 0.08 g (10 %)

Elementaranalyse: 0.11 % Stickstoff entspricht 0.008 mmol Aminoalkohol pro Gramm Polymer.

5.2.14 (R)-2-Amino-2-[4-(2,3,5,6-tetrafluorstyryl)oxyphenyl]-1,1-diphenylethanol 29

In einem 50 ml Zweihalskolben mit Septum und Verbindung zur Stickstofflinie wurden 0.058 g einer 80 %igen Suspension von Natriumhydrid in Mineralöl (1.9 mmol NaH) vorgelegt und sekuriert. Dazu wurden über das Septum 10 ml absolutes DMF gegeben. In einem zweiten Zweihalskolben mit Septum wurden unter Stickstoff 0.31 g (1 mmol) **6** vorgelegt, sekuriert und in 10 ml absolutem DMF gelöst. Unter Eiskühlung und starkem Rühren wurde die Lösung des Phenols **6** mit einer Spritze langsam zu der Natriumhydridsuspension gegeben, so dass die Temperatur nicht über 5 °C stieg. Nach 3 h Rühren unter Salz-Eiskühlung (ca. -10 bis -15 °C) gab man mit einer Spritze 0.16 ml (0.24 g, 1.3 mmol) Pentafluorstyren zu. Das Reaktionsgemisch rührte über Nacht, dabei ließ man das Kühlbad langsam auftauen. Die Reaktion wurde mit 25 ml gesättigter Na₂CO₃-Lösung beendet und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde über neutralem Al₂O₃ säulenchromatographisch gereinigt (Chloroform : Methanol 1 : 1, R_f = 0.42).

Ausbeute: 0.31 g (64%)

Schmelzpunkt: 173 - 176 °C

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +100^\circ$ (c = 0.47, THF)

¹H-NMR (500 MHz; DMSO-*d*₆), δ [ppm] = 1.91 (2H, s, NH₂), 5.02 (1H, s, 2-H), 5.64 (1H, s, OH), 5.82 (1H, d, J = 11.98, CH_a=CH), 6.05 (1H, d, J = 17.97 Hz, CH_b=CH), 6.71 (1H, dd, J = 17.97 Hz, 11.67 Hz, CH=CH₂) 6.81 (2H, d, J = 8.51 Hz, ArH), 6.96 - 7.38 (10H, m, ArH) 7.72 (2H, d, J = 7.57 Hz, ArH)

¹³C-NMR (125 MHz; DMSO-*d*₆), δ [ppm] = 60.7 (CNH₂), 80.4 (COH), 113.9 (CH₂), 121.9, 124.6, 125.9 - 128.5 (ArCFC-O) 130.8 (CH), 137.8 (ArC-O), 144.0 - 147.3 (ArCF), 155,6 (ArCO)

¹⁹F-NMR (470 MHz; DMSO-*d*₆), δ [ppm] = -156.5, -144.4 (ArF)

MS (FAB/NBA): m/z (%) = 480 [M+1]⁺ (32.2), 463 (51.9), 307 (60.6), 296 (100), 289 (40.1).

5.2.15 Copolymer **30** aus Styren und Aminoalkohol **29**

In einem 25 ml Zweihalskolben mit Septum und Verbindung zur Stickstofflinie wurden 0.23 g (0.5 mmol) Verbindung **29** vorgelegt und sekuriert. Dazu wurden über das Septum 4 ml absolutes THF gegeben und der Feststoff unter Rühren gelöst. Dann wurden mit einer Spritze 0.86 ml (0.78 g, 7.5 mmol) für Polymer **30a**, 0.4 ml (0.36 g, 3.5 mmol) für Polymer **30b**, 1.7 ml (1.55 g, 15 mmol) für Polymer **30c** destilliertes Styren zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 10 min. mit Stickstoff gespült. Danach wurden 8 mg AIBN im Stickstoffgegenstrom zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 48 h bei 65 °C und anschließend 2 h bei 80 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum teilweise entfernt bis ca. 3 ml der Lösung übrigblieben. Durch Zugabe von 20 ml Methanol wurde das Polymer ausgefällt, mittels einer Glasfritte (Porengröße 3) abfiltriert und mit Methanol gewaschen. Das Polymer wurde erneut in 3 ml THF gelöst, mit Methanol gefällt, abfiltriert, gewaschen und schließlich im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeuten: **30a** 0.47g (47 %), **30b** 0.31g (53 %), **30c** 0.94g (56 %)

Elementaranalysen: **30a** 1.16 % Stickstoff entspricht 0.83 mmol Aminoalkohol pro Gramm Polymer.

30b 0.67 % Stickstoff entspricht 0.48 mmol Aminoalkohol pro Gramm Polymer.

30c 1.52 % Stickstoff entspricht 1.09 mmol Aminoalkohol pro Gramm Polymer.

5.2.16 Allg. Arbeitsvorschrift für die Reduktion mit löslichen polymergebundenen Oxazaborolidinen

In einem 25 ml Zweihalskolben mit Septum, Magnetrührkern und Verbindung zur Stickstofflinie wurden so viel des funktionalisierten Polymers vorgelegt, dass 0.1 eq des polymergebundenen Aminoalkohols vorlagen. Der Kolben wurde dreimal sekuriert bevor das Polymer in 6 ml absolutem THF gelöst und mit 0.66 ml (pro mmol Keton) einer 2 M Lösung des Boran-Dimethylsulfid-Komplexes in THF versetzt wurde. Nach 24 h Rühren bei Raumtemperatur tropfte man innerhalb von 1.5 h 1mmol frisch destilliertes Keton mit Hilfe einer Mikrospritze zu. Nach weiteren 24 h Rühren wurde die Reaktion durch Zugabe von 2 ml Methanol beendet. Das Reaktionsgemisch wurde am Rotationsverdampfer vom Lösemittel befreit und anschließend wurde das Polymer durch Zugabe von 3 ml Methanol präzipitiert, abfiltriert und mit Methanol gewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum vom Lösemittel befreit und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Danach wurde das Produkt von den noch vorhandenen Verunreinigungen befreit, indem man den Alkohol im Vakuum über eine Brücke in einen mit flüssigem Stickstoff gekühlten Schlenkkolben destillierte.

5.2.17 Synthese des unlöslichen funktionalisierten Polymers 31

In einem 25 ml Zweihalskolben mit Septum und Verbindung zur Stickstofflinie wurden 0.15 g (0.3 mmol) **29** vorgelegt und sekuriert. Dazu wurden über das Septum 6 ml absolutes THF gegeben und der Feststoff unter Rühren gelöst. Dann wurden mit einer Spritze 0.7 ml (0.98 g, 9 mmol) frisch destilliertes Styren und 0.10 ml (0.11 g, 0.8 mmol) destilliertes Divinylbenzen zugegeben. Nachdem man die Reaktionsmischung 10 min. mit Stickstoff durchspülte, wurden 10 mg AIBN im Stickstoffgegenstrom zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 24 h bei 65 °C gerührt. Das vernetzte Polymer wurde über einer Glasfritte abfiltriert und mehrmals mit THF und Diethylether gewaschen und anschließend im Hochvakuum getrocknet. Das Polymer wurde in einem Mörser zermahlen.

Ausbeute: 0.63 g (51 %)

Elementaranalyse: 0.85 % Stickstoff entspricht 0.61 mmol Aminoalkohol pro Gramm Polymer.

5.2.18 Allg. Arbeitsvorschrift für die Reduktion mit unlöslichen polymergebundenen Oxazaborolidinen

In einem 25 ml Zweihalskolben mit Septum, Magnetrührkern und Verbindung zur Stickstofflinie wurden so viel des funktionalisierten Polymers vorgelegt, dass 0.1 eq des polymergebundenen Aminoalkohols vorlagen. Der Kolben wurde dreimal sekuriert bevor 6 ml absolutes THF zugegeben wurden. Zu der Suspension wurden nach 30 min. Quellzeit 0.66 ml (pro mmol Keton) einer 2 M Lösung des Boran-Dimethylsulfid-Komplexes in THF zugespritzt. Nach 48 h Rühren bei Raumtemperatur tropfte man innerhalb von 1.5 h 1 eq (1 mmol) frisch destilliertes Keton mit Hilfe einer Mikrospritze zu. Nach weiteren 24 h Rühren wurde die Reaktion durch Zugabe von 2 ml Methanol beendet. Das unlösliche Polymer wurde abfiltriert und mit Methanol gewaschen. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer vom Lösemittel befreit und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Danach wurde das Produkt von den noch vorhandenen Verunreinigungen befreit, indem man den Alkohol im Vakuum über eine Brücke in einen mit flüssigem Stickstoff gekühlten Schlenkkolben destillierte.

5.2.19 Allg. Arbeitsvorschrift für die Reduktion von Diketonen mit monomeren und löslichen, polymergebundenen Aminoalkoholen

In einem 25 ml Zweihalskolben mit Septum, Magnetrührkern und Verbindung zur Stickstofflinie wurden bei der Katalyse mit löslichen polymergebundenen Aminoalkoholen so viel des funktionalisierten Polymers vorgelegt, dass 0.2 eq des polymergebundenen Aminoalkohols vorlagen. Bei Verwendung von Monomeren als Katalysator wurden 0.2 eq des Aminoalkohols vorgelegt. Der Kolben wurde dreimal sekuriert bevor 6 ml absolutes THF zugegeben wurden. In einem zweiten Zweihalskolben wurden 1 mmol (1 eq) Diketon vorgelegt und nach dreimaligen Sekurieren in 3 ml absoluten THF gelöst. Zu der ersten Lösung wurden 1.2 ml pro mmol Diketon einer 2 M Lösung des Boran-Dimethylsulfid-Komplexes in THF zugespritzt. Nach 24 h Rühren bei Raumtemperatur tropfte man innerhalb von 1.5 h den Inhalt des zweiten Kolbens mit Hilfe einer Doppelkanüle zu. Nach weiteren 24 h Rühren wurde die Reaktion durch Zugabe von 4 ml Methanol beendet. Das Lösemittel wurde am im Vakuum entfernt und der feste Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

1,2-Diphenylethandiol **33**

Ausbeute: 0.16 g (76 %)

$R_f = 0.65$ (Ethylacetat : Hexan 2 : 1)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz; CDCl_3), δ [ppm] (*meso* und [*dl*]) = 2.20 (2H, s, OH), 4.75 [4.62] (2H, s, 1-H, 2-H), 7.04 - 7.22 (10H, m, ArH)

Stimmt mit $^1\text{H-NMR}$ der Lit.⁹⁶ überein.

5.2.20 Synthese von Trimethyl(1,3-diphenylpropoxy)silane 36

In einen sekurierten 100 ml Zweihalskolben mit Magnetrührkern Septum und Verbindung zur Stickstofflinie wurden 4.05 g (19.23 mmol) 1,3-Diphenyl-2-propenol und 60 ml absolutes Dichlormethan gegeben. Zu der Lösung wurde unter Rühren 3.46 ml (2.52 g, 25 mmol) Triethylamin zugespritzt. Nach 30 min. Rühren bei Raumtemperatur wurden per Spritze 3.2 ml (2.73 g, 25 mmol) Trimethylchlorsilan zugegeben. Ein weißer Niederschlag fiel aus. Nach Rühren bei Raumtemperatur über Nacht wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in 60 ml Hexan aufgenommen. Der Niederschlag wurde über einer Glasfilternutsche abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (Chloroform, $R_f = 0.86$). Das Produkt kristallisierte in der Kälte zu einem weißen Feststoff.

Ausbeute: 6.92 g (98%)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz; CDCl_3), δ [ppm] = 0.00 (9H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 5.20 (1H, d, $J = 6.62$ Hz, 3-H), 6.13 - 6.18 (1H, dd, $J = 6.62$ Hz, $J = 15.74$ Hz, 2-H), 6.44 - 6.48 (1H, d, $J = 15.74$ Hz, 3-H), 7.11 - 7.26 (10H, m, ArH)

Stimmt mit $^1\text{H-NMR}$ der Lit. ¹⁰⁵ überein.

MS (EI): m/z (%) = 282 $[\text{M}+1]^+$ (100), 192, 177, 163, 115, 73.

5.2.21 Allg. Arbeitsvorschrift für die Allylierung mit Allyltrimethylsilan und Tripentafluorphenylboran als Katalysator

In einen 25 ml Schlenkkolben mit Magnetrührkern, Septum, Verbindung zur Stickstofflinie und Innenthermometer wurden 0.154 g (0.1 eq, 0.3 mmol) Tripentafluorphenylboran vorgelegt und dreimal sekuriert. 7 ml absolutes Dichlormethan wurden zugegeben. Die entstandene Lösung wurde mittels eines Eis-Kochsalz Bades auf 20 °C gekühlt. Dann wurden per Spritze unter Temperaturkontrolle 3 mmol (1.0 eq) Allylsubstrat gelöst in 3 ml absoluten Dichlormethan zugegeben, und danach ebenfalls unter Temperaturkontrolle 0.57 ml (0.41 g, 3.6 mmol, 1.2 eq) Allyltrimethylsilan zugespritzt. Die Reaktionslösung wurde über Nacht auf Raumtemperatur aufgetaut, 3 h bei Raumtemperatur nachgerührt, dann über Kieselgel in einer Glasfilternutsche filtriert und mit Dichlormethan nachgewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt.

1,3-Diphenyl-1,5-hexadien **39**

$R_f = 0.70$ (Hexan : Chloroform 2 : 1)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz; CDCl_3), δ [ppm] = 2.59 - 2.62 (3H, m, 3- H_2), 3.53 - 3.56 (1H, m, 4-H), 4.99 - 5.09 (2H, m, 1- H_2), 5.75 - 5.82 (1H, m, 2-H), 6.38 - 6.43 (2H, m, 5-H, 6-H), 7.21 - 7.35 (10H, m, ArH)

Stimmt mit $^1\text{H-NMR}$ der Lit. ¹⁰⁶ überein.

MS (GC-MS / EI, $t_R = 9.34$ min.): m/z (%) = 234 [M^+], 207, 193 (100), 178, 115.

Regioisomerengemisch **40 / 41**

$R_f = 0.65$ (Hexan : Chloroform 2 : 1)

MS (GC-MS / EI, $t_R = 8.25$ min.): $m/z = 172$ [M^+], 115.

4-Phenyl-1,5-heptadien **40**

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz; CDCl_3), δ [ppm] = 1.58 - 1.59 (3H, d, CH_3), 2.04 - 2.41 (2H, m, 3- H_2), 3.19 - 3.25 (1H, q, 4-H), 4.85 - 4.96 (1H, m, 1- H_2), 5.35 - 5.42 (1H., m, 5-H), 5.49 - 5.56 (1H, m, 6-H), 5.60 - 5.69 (1H, m, 2-H), 7.09 - 7.35 (5H, m, ArH).

Stimmt mit $^1\text{H-NMR}$ der Lit. ¹⁰⁷ überein.

1-Phenyl-3-methyl-1,5-hexadien 41

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz; CDCl_3), δ [ppm] = 1.02 (3H, d, CH_3), 2.04 - 2.41 (3H, m, 3- H_2 ; 4-H), 4.91 - 5.02 (2H, m, 1- H_2), 5.70 - 5.80 (1H, m, 2-H), 6.05 - 6.14 (1H., m, 5-H), 6.25 - 6.34 (1H, m, 6-H), 7.09 - 7.39 (5H, m, ArH).

Stimmt mit $^1\text{H-NMR}$ der Lit. ¹⁰⁷ überein.

4-Methyl-1,5-heptadien 42

$R_f = 0.87$ (Chloroform)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz; CDCl_3), δ [ppm] = 0.96 (3H, m, 4- CH_3), 1.58 (3H, d, $J = 4.73$ Hz, 7- CH_3), 1.81 - 2.15 (3H, m, 3- H_2 , 4-H), 4.82 - 4.93 (2H, m, 1- H_2), 5.20 - 5.35 (2H, m, 5-H, 6-H), 5.62 - 5.76 (1H., m, 2-H)

Stimmt mit $^1\text{H-NMR}$ der Lit. ¹⁰⁸ überein.

MS (GC-MS / EI, $t_R = 5.57$ min.): m/z (%) = 110 [M^+], 95, 81, 73 (100), 69, 59.

5.2.22 Allg. Arbeitsvorschrift für die Allylierung mit Cyclohexenyloxytrimethylsilan und Tripentafluorphenylboran als Katalysator

In einen 25 ml Schlenkkolben mit Magnetrührkern, Septum, Verbindung zur Stickstofflinie und Innenthermometer wurden 0.154 g (0.1 eq, 0.3 mmol) Tripentafluorphenylboran vorgelegt und dreimal sekuriert. Anschließend wurden 7 ml absolutes Dichlormethan zugegeben. Die entstandene Lösung wurde mittels eines Eis-Kochsalz Bades auf -20 °C gekühlt. Dann wurden per Spritze unter Temperaturkontrolle 3 mmol (1.0 eq) Allylsubstrat, gelöst in 3 ml absoluten Dichlormethan, zugegeben, und danach ebenfalls unter Temperaturkontrolle 0.69 ml (0.61 g, 3.6 mmol, 1.2 eq) 1-Cyclohexenyloxytrimethylsilan zugespritzt. Die Reaktionslösung wurde über Nacht auf Raumtemperatur aufgetaut, 3 h bei Raumtemperatur nachgerührt, über Kieselgel in einer Glasfilternutsche filtriert und mit Dichlormethan nachgewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt.

2-(1,3-Diphenyl-2-propenyl)cyclohexanon **44**

$R_f = 0.26$ (Chloroform : Hexan 1 : 1)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz; CDCl_3), δ [ppm] = 1.27 - 2.38 (8H, m, 5-, 6-, 7-, 8- CH_2), 2.75 - 2.85 (1H, m, 4-H), 3.80 (1H, m, 3-H *syn*), 3.90 (1H, m, 3-H *anti*), 6.13 - 6.19 (1H, m, 1-H *anti*), 6.21 - 6.26 (1H, m, 1-H *syn*) 6.32 - 6.39 (1H, m, 2-H *syn/anti*), 7.02 - 7.28 (10H, m, ArH)

Stimmt mit $^1\text{H-NMR}$ der Lit.⁵³ überein.

MS (EI): m/z (%) = 290 [M^+], 247, 199, 193 (100), 187, 178, 115, 91.

Regioisomerengemisch *syn/anti* 2-(1-phenyl-2-butenyl)cyclohexanon **45** : *syn/anti* 2-(1-Methyl-3-phenyl-2-propenyl)-cyclohexanon **46** 2 : 1

$R_f = 0.37$ (Chloroform : Hexan 3 : 2)

MS (GC-MS / EI): **45** ($t_R = 8.70, 8.81$ min.) m/z (%) = 228 [M^+], 199, 131 (100), 91;

46 ($t_R = 9.48, 9.56$ min.) m/z (%) = 228 [M^+], 312, 137, 131 (100), 91

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz; CDCl_3), δ [ppm] = 1.10 (3H, m, CH_3 **46**), 1.31 - 2.45 (19H, m, 6-, 7-, 8-, 9- H_2 **46** *syn/anti*; CH_3 , 6-, 7-, 8-, 9- H_2 **45** *syn/anti*), 2.68 - 2.80 (2H, m, 5-H **45** *syn/anti*), 2.81 - 2.94 (1H, m, 2-H **46**), 3.62 - 3.70 (1H, t, $J = 8.35$, 3-H **45** *syn*),

3.72 - 3.79 (1H, t, J = 8.35, 3-H **45** *anti*) 5.38 - 5.68 (2H, m, 2-H, 3-H **45** *syn/anti*),
6.10 - 6.45 (2H, m, 2-H, 3-H **46** *syn/anti*) 7.11 - 7.41 (10H, m, ArH).

Literaturbekannte Synthese siehe Lit. ¹⁰⁹

2-(1-methyl-2-butenyl)cyclohexanon **47**

R_f = 0.58 (Chloroform : Hexan 1 : 1)

¹H-NMR (500 MHz; CDCl₃), δ [ppm] = 0.90 (3H, m, 1-H₃), 1.56 (3H, m, 5-H₃) 1.83 -
2.33 (8H, m, cycl. CH₂), 2.49 - 2.56 (1H, m, 2-H), 2.56 - 2.62 (1H, m, cycl. 2-H), 5.23
(1H, m, 3-H), 5.33 (1H, m, 4-H)

Stimmt mit ¹H-NMR der Lit. ¹¹⁰ überein.

MS (GC-MS / EI; t_R = 5.45, 5.55 min.): m/z (%) = 166 [M⁺], 151, 137 (100), 123, 109,
98, 81.

5.2.23 Synthese von (S)-BINOL-Phenylboran 49

In einen 100 ml Zweihalskolben mit Magnetrührkern, Septum, Verbindung zur Stickstofflinie und Rückflusskühler wurden 0.50 g (1 eq, 1.75 mmol) (S)-BINOL und 0.32 g (1.5 eq, 2.62 mmol) Phenylboronsäure mit 2 g Molekularsieb 3Å vorgelegt und dreimal sekuriert. Es wurden 50 ml absolutes Toluol zugegeben und die Reaktionsmischung wurde 18 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wurde das Molekularsieb über Celite abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Chloroform : Ethylacetat 7 : 1, $R_f = 0.44$).

Ausbeute: 0.42 g (65 %)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz; CDCl_3), δ [ppm] = 7.19 - 7.45 (7H, m, ArH), 7.50 - 7.91 (8H, m, ArH), 8.22 (2H, m, ArH)

Stimmt mit $^1\text{H-NMR}$ der Lit. ⁹⁷ überein.

MS (EI): m/z (%) = 312 $[\text{M}+1]^+$ (100), 286 (76.2), 257 (14.3), 239 (18.4), 208 (10.7), 164 (21.7), 115 (21.2), 104 (56.9).

5.2.24 Synthese von Trimethyl-1-phenylvinylloxysilane 50

In einen 100 ml Zweihalskolben mit Magnetrührkern, Septum und Verbindung zur Stickstofflinie wurden unter inerten Bedingungen 40 ml absolutes THF und 2.57 ml (1.1 eq, 18.3 mmol, 1.85 g) Diisopropylamin vorgelegt. Die Lösung wurde auf -78 °C abgekühlt. Dann wurden unter Temperaturkontrolle 11.4 ml (1.1 eq, 18.3 mmol) einer 1.6 M Lösung von *n*-Buthyllithium in Hexan per Spritze zugetropft. Nach 20 min. Rühren bei -78 °C wurden 2 ml (1 eq, 16.6 mmol, 1.98 g) Acetophenon langsam zugegeben. Nach weiteren 2 h Rührzeit wurden 2.54 ml (1.2 eq, 20 mmol, 2.16 g) Trimethylchlorsilan langsam zugespritzt. Dann ließ man die Reaktionslösung innerhalb von 2 h auftauen und weitere 2 h bei Raumtemperatur nachrühren. Die entstandenen Lithiumsalze wurden abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Dabei ausgefallene Salze wurden wiederum abfiltriert und mit Hexan gewaschen. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt und das zurückgebliebene Rohprodukt durch fraktionierte Vakuumdestillation über eine 20 cm Kolonne gereinigt (1 mbar, 41 °C).

Ausbeute: 1.34 g (42 %)

¹H-NMR (500 MHz; CDCl₃), δ [ppm] = 0.14 (9H, s, (CH₃)₃) 4.30, 4.79 (2H, 2 d, J = 1.57 Hz, 2-H), 7.13 - 7.21 (3H, m, ArH), 7.45 - 7.47 (2H, m, ArH)

Stimmt mit ¹H-NMR der Lit.⁹⁸ überein.

MS (GC-MS / EI; t_R = 5.08): m/z (%) = 192 [M⁺], 105 (100), 91, 77, 51.

5.2.25 Allylierung von Trimethyl-1-phenylvinyloxysilane **50** mit Diphenylallylacetat **35** und **49** als Katalysator

In einen 25 ml Schlenkkolben mit Magnetrührkern, Septum, Verbindung zur Stickstofflinie und Innenthermometer wurden 75 mg (0.1 eq, 0.2 mmol) **49** vorgelegt und dreimal sekuriert. 5 ml absolutes Dichlormethan wurden zugegeben. Die entstandene Lösung wurde mittels eines Eis-Kochsalz Bades auf 20 °C gekühlt. Dann wurden per Spritze unter Temperaturkontrolle 0.48 g (1.0 eq, 2 mmol) Verbindung **35**, gelöst in 5 ml absoluten Dichlormethan, zugegeben, und danach ebenfalls unter Temperaturkontrolle 0.46 ml (0.46 g, 2.4 mmol, 1.2 eq) Verbindung **50** zugespritzt. Die Reaktionslösung wurde über Nacht auf Raumtemperatur aufgetaut, 3 h bei Raumtemperatur nachgerührt, über Kieselgel in einer Glasfilternutsche filtriert und mit Dichlormethan gewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde per GC-MS analysiert. Eine Isolierung des gewünschten Produkts war nicht möglich.

Ausbeute: $\leq 10\%$ (GC-MS)

MS (GC-MS / EI; $t_R = 14.6$ min.): m/z (%) = 312 [M^+], 221, 193, 178, 115, 105 (100), 91, 77.

5.2.26 Versuch der Synthese von (S)-BINOL-Pentafluorphenylboran 52

In einen 100 ml Zweihalskolben mit Magnetrührkern, Septum, Verbindung zur Stickstofflinie und Rückflusskühler wurden 0.50 g (1 eq, 1.75 mmol) (S)-BINOL und 0.56 g (1.5 eq, 2.63 mmol) Pentafluorphenylboronsäure mit 2 g Molekularsieb 3Å vorgelegt und dreimal sekuriert. 50 ml absolutes Toluol wurden zugegeben und die Reaktionsmischung wurde 18 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wurde das Molekularsieb über Celite abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde ¹H-NMR spektroskopisch und massenspektrometrisch analysiert. Es konnte kein Produkt, sondern lediglich das Edukt BINOL nachgewiesen werden.

5.2.27 Synthese von Diisopropyloxytitandichlorid 54

In einem sekurierten 500 ml Zweihalskolben mit Tropftrichter und Verbindung zur Stickstofflinie wurden 29.6 ml (28.4 g, 0.1 mol) Tetraisopropylorthotitanat in 100 ml dest. Hexan vorgelegt. Über den Tropftrichter wurden dann langsam unter Eiskühlung 11.0 ml (18.97 g, 0.1 mol) Titan-tetrachlorid zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde 10 min. nachgerührt, dann wurde die Reaktionslösung 6 h bei Raumtemperatur ohne Rühren stehen gelassen. Dabei fiel ein weißer Feststoff aus. Der Feststoff wurde unter inerten Bedingungen abfiltriert und mit Hexan gewaschen. Zur Reinigung wurde das Rohprodukt in 25 ml Hexan umkristallisiert und anschließend im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 23.2 g (98%)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz; CDCl_3), δ [ppm] = 1.37 (12H, br s, CH_3), 4.65 (2H, br s, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

Stimmt mit $^1\text{H-NMR}$ der Lit. ¹¹¹ überein.

5.2.28 (S)-BINOL-Titandichlorid 56

In einen 100 ml Schlenkkolben mit Magnetrührkern, Septum und Verbindung zur Stickstofflinie wurden 0.5 g (1.75 mmol) (S)-BINOL gegeben und dreimal sekuriert. Dann wurden 30 ml absolutes Dichlormethan dazugegeben. Zu der Lösung wurden im Stickstoffgegenstrom 0.41 g (1.75 mmol) Titanverbindung **54** gegeben. Die Lösung färbte sich dabei schlagartig dunkelrot. Nach 3 h Rühren bei Raumtemperatur wurde das Lösemittel im Vakuum in eine Kühlfalle destilliert. Der zurückgebliebene dunkelrote Feststoff wurde im Hochvakuum getrocknet, um entstandenes Isopropanol zu entfernen. Der Feststoff wurde in der Kälte unter Stickstoffatmosphäre aufbewahrt. Er reagiert rasch an der Luft und färbt sich orange.

Ausbeute: 0.80 g (98%)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz; CDCl_3), δ [ppm] = 1.37 (6H, br s, CH_3 Isopropanol), 4.65 (1H, br s, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ Isopropanol), 7.13 - 7.18 (2H, m, ArH), 7.28 - 7.43 (6H, m, ArH), 7.87 - 8.01 (4H, m, ArH).

5.2.29 Allg. Arbeitsvorschrift für die Allylierung von Allylkoholderivaten mit Allyltrimethylsilan und *in situ* generierten Titankomplexen als Katalysator

In einen 25 ml Schlenkkolben mit Magnetrührkern, Septum, Verbindung zur Stickstofflinie und Innenthermometer wurden 0.1 eq (0.3 mmol) Titanverbindung **54** und 0.1 eq (0.3 mmol) Ligand vorgelegt und dreimal sekuriert. 7 ml absolutes Dichlormethan wurden zugespritzt. Bei Anwendung der Methode zur Entfernung von Isopropanol wurde zusätzlich das Lösungsmittel nach 1 h Rühren vollständig im Vakuum entfernt und die zurückgebliebene Titanverbindung wiederum in 7 ml absolutem Dichlormethan gelöst. Die Reaktionslösung wurde mittels eines Aceton-Trockeneis-Bades auf -78 °C abgekühlt. Dann wurden per Spritze unter Temperaturkontrolle 1.0 eq (3 mmol) Allylkohol, gelöst in 3 ml absolutem Dichlormethan, zugegeben, und danach ebenfalls unter Temperaturkontrolle 1.2 eq (3.6 mmol) Trimethylallylsilan zugespritzt. Die Reaktionslösung wurde über Nacht auf Raumtemperatur aufgetaut und 3 h bei Raumtemperatur nachgerührt. Die Reaktionen wurden durch Zugabe von 30 ml gesättigter Ammoniumfluoridlösung beendet. Nach 10 min. Rühren wurden die Phasen getrennt, die wässrige Phase zweimal mit Dichlormethan nachextrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt, meist eine gelbliche klare Flüssigkeit, wurde säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt.

Spektroskopische Daten von Dien **39**: siehe 5.2.21

5.2.30 Iminkondensation von Aminoalkohol 12 mit 3,5-Di-*tert*-butyl-2-hydroxybenzaldehyd zu Ligand 58

In einem 250 ml Schlenkkolben mit Rührkern, Septum, Verbindung zur Stickstofflinie und Kühlmantel mit Anschluss an einen Kryostaten werden 1.07 g (2.96 mmol) Aminoalkohol **12** und 0.85 g (5.59 mmol) wasserfreies Natriumsulfat vorgelegt, dreimal sekuriert, und mit 10 ml absolutem Dichlormethan und 10 ml absolutem Methanol versetzt. Diese Suspension wurde mit dem Kryostaten auf -20 °C gekühlt. In einem zweiten Schlenkkolben wurden 0.73 g (3.11 mmol) 3,5-Di-*tert*-butyl-2-hydroxybenzaldehyd vorgelegt, dreimal sekuriert und in 12 ml absolutem Methanol gelöst. Diese Lösung wurde per Spritze langsam zu der vorgekühlten Suspension gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 48 h bei -20 °C gerührt. Nach Aufwärmen auf ca. 0 °C wurde die Reaktionsmischung über eine Glasfilternutsche (Pore 4) filtriert, und der Rückstand mit ca. 0 °C kaltem Methanol gewaschen. Das Filtrat wurde bei Raumtemperatur im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt, ein gelber, schaumiger Feststoff wurde säulenchromatographisch gereinigt (Hexan : Ethylacetat 10 : 1, $R_f = 0.55$).

Ausbeute: 0.96 g (69%)

Schmelzpunkt: 90 - 93 °C (Zersetzung)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz; CDCl_3), δ [ppm] = 1.19 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.33 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.19 (1H, s, NCCOH), 5.24 (1H, s, CHN), 6.49 - 7.32 (13H, m, ArH), 8.33 (1H, s, N=CH), 12.51 (1H, s, ArOH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz; CDCl_3), δ [ppm] = 29.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 34.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 35.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 78.5 (C-N), 80.0 (NCC-OH) 103.3 (arom. FC-C-CF), 110.5 (arom. C-C-CF), 127.1 - 129.9 (arom. C), 137.5, 141.1 (arom. C_{ipso}), 148.9 (arom. C-C(CH_3) $_3$), 158.1 (C=N), 162.0, 170.0 (arom. C-F), 162.5 - 164.5 (arom. C-OH)

$^{19}\text{F-NMR}$ (470 MHz; CDCl_3) = -109.7, -108.9 (ArF)

MS (ESI): m/z (%) = 578 $[\text{M}+1]^+$ (100), 323, 203

$\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{F}_4\text{NO}_2$ 577.66: berechnet: C 72.77, H 6.11, N 2.42; gefunden: C 73.00, H 6.19, N 2.32.

5.2.31 Titan-Bisliganden-Komplex 59

In einen 25 ml Schlenkkolben mit Magnetrührkern, Septum, Verbindung zur Stickstofflinie und Innenthermometer wurden 0.46 g (1 eq, 0.8 mmol) Ligand **58** vorgelegt und dreimal sekuriert. Es wurden 4 ml absolutes Dichlormethan zugegeben. Per Spritze wurden 1.52 ml einer 0.26 M Lösung von Titanetraisopropoxid (0.5 eq, 0.40 mmol) in absolutem Dichlormethan zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 4 h unter Rückfluss erhitzt und nach Abkühlung auf Raumtemperatur über Nacht nachgerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt umkristallisiert (Methanol : Chloroform 2 : 1).

Ausbeute: 0.74 g (77%)

Schmelzpunkt (Zersetzung): 190 - 192 °C

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz; CDCl_3), δ [ppm] = 0.56 (18H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.17 (18H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 6.26 (1H, s, PhCHN), 6.34 -7.48 (26H, m, ArH), 8.41 (1H, s, N=CH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz; CDCl_3), δ [ppm] = 28.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 30.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 33.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 34.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 86.8 (CN), 90.6 (NCC-OH) 101.4 (arom. FC-C-CF), 109.6 (arom. C-CF), 120.1 ($\text{C}_{\text{ipso}}\text{-C=N}$), 125.6 - 130.4 (arom. C), 134.8, 135.7 (arom. C_{ipso}), 149.2 - 151.0 (arom. C-C(CH_3)₃), 162.5 (arom. COH), 165.2 (C=N), 168.5 (arom. C-F),

$^{19}\text{F-NMR}$ (470 MHz; CDCl_3), δ [ppm] = -108.9, -109.7, -110.5, -110.9 (ArF)

MS (MALDI): m/z (%) = 1199 [M^+] (18.3), 1169, 944 (100), 915, 848, 819, 742, 690, 579

$\text{C}_{70}\text{H}_{62}\text{F}_8\text{N}_2\text{O}_4\text{Ti}$ 1199.17: berechnet C 70.11, H 5.55, N 2.34; gefunden: C 70.36, H 5.86, N 2.20.

5.2.32 Arbeitsvorschrift für die Allylierung von **35** und **37** mit Allyltrimethylsilan und *in situ* generierten Titankomplexen **60** und **61** als Katalysator

In einen 25 ml Schlenkkolben mit Magnetrührkern, Septum, Verbindung zur Stickstofflinie und Innenthermometer wurden zur Bildung von **61** 0.05 eq **59** vorgelegt, dreimal sekuriert, 7 ml absolutes Dichlormethan zugespritzt und 0.05 eq Titantetrachlorid zugegeben. Zur Bildung von **60** wurden 0.05 eq **59** vorgelegt, in 7 ml abs. Dichlormethan gelöst und mit 0.05 eq Titantetrachlorid und 0.2 eq Silbertetrafluorborat versetzt. Nach 30 min. Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung mittels eines Aceton-Trockeneis-Bades auf -78 °C abgekühlt. Dann wurden per Spritze unter Temperaturkontrolle 1.0 eq **35** bzw. **37** gelöst in 3 ml absolutem Dichlormethan zugegeben, und danach ebenfalls unter Temperaturkontrolle 1.2 eq Trimethylallylsilan zugespritzt. Die Reaktionslösung wurde über Nacht auf Raumtemperatur aufgetaut und 3 h bei Raumtemperatur nachgerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 30 ml gesättigter Ammoniumfluoridlösung beendet. Nach 10 min. Rühren wurden die Phasen getrennt, die wässrige Phase zweimal mit Dichlormethan nachextrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt, meist eine gelbliche klare Flüssigkeit, wurde säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt.

für spektroskopische Daten von **39** siehe 5.2.20

Methylphenylallylacetat **62**

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz; CDCl_3), δ [ppm] = 1.43 - 1.45 (3H, d, $J = 6.3$ Hz, CH_3), 2.11 (3H, s, Ac- CH_3), 5.51 - 5.57 (1H, m, 2-H), 6.19 - 6.24 (1H, dd, $J = 6.3, 15.74$, 3-H), 6.61 - 6.65 (1H., d, $J = 15.74$, 4-H), 7.28 - 7.42 (5H, m, ArH)

Stimmt mit $^1\text{H-NMR}$ der Lit. ¹⁰¹ überein.

MS (GC-MS / EI; $t_R = 6.69$ min.): m/z (%) = 191 [M^+], 147 (100), 129, 115, 105, 91, 77.

6. Abkürzungen

$[\alpha]_D^{20}$	spezifischer Drehwert bei 20 °C ($\lambda = 534\text{nm}$)
Abb.	Abbildung
abs.	absolut
AIBN	Azodiisobuttersäuredinitril
aromat.	aromatisch
Ar.	Aryl
BINAP	Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
BINOL	1,1'-Binaphthyl-2,2'-diol
BIPHEN-H ₂	5,5',6,6'-Tetramethyl-3,3'-di- <i>tert</i> -butyl-1,1'-biphenyl-2,2'-diol
Bn	Benzyl
BuLi	Buthyllithium
d	Duplett
DC	Dünnschichtchromatographie
<i>de</i>	diastereomeric excess (Diastereomerenüberschuss)
dest.	destilliert
DME	Dimethoxyethan
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DYKAT	dynamic kinetic asymmetric transformation
<i>ee</i>	enantiomeric excess (Enantiomerenüberschuss)
eq	Äquivalent(e)
Et	Ethyl
et al.	et alii = und andere
FAB	fast atom bombardment
Gew.-%	Gewichtsprozent
ges.	gesättigt
h	Stunde
J	Kopplungskonstante
Kat.	Katalysator
L*	chiraler Ligand
M	molar

m	Multiplett
Me	Methyl
MeOH	Methanol
min.	Minuten
ml	Milliliter
mmol	Millimol
mol-%	Molprozent
MS	Massenspektrometrie
N	normale
NBA	3-Nitrobenzylalkohol
NMR	nuclear magnetic resonance
Nu	Nucleophil
OTf	Triflat (Trifluormethansulfonyl)
ONf	Nonafat (Nonafluorbutansulfonyl)
Ph	Phenyl
ppm	parts per million
q	Quartett
RT	Raumtemperatur
r.t.	room temperature
s	Singulett
SC	Säulenchromatographie
T	Temperatur
t	Triplet
TADDOL	Tetraaryl-1,3-dioxolan-4,5-dimethanol
<i>tert</i>	tertiär
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
TMSCN	Trimethylsilylcyanid
Tr	Trityl (Triphenylmethyl)
TTN	Total Turnover Number
z. B.	zum Beispiel

7. Literaturverzeichnis

- 1) a) K.P.C. Vollhardt, *Organische Chemie*, 3. Aufl., VCH Weinheim, **2000**.
b) Christen, Vögtle, *Organische Chemie Band II*, 2. Aufl., Verlag Sauerländer, **1992**.
c) E. Enders, R. W. Hofmann, *Chemie in unserer Zeit* **1985**, 19, 177.
 - 2) P.W. Atkins, *Physikalische Chemie*, 2. Aufl., VCH, **1996**.
 - 3) G. Procter, *Asymmetric Synthesis*, Oxford Univers. Press, Oxford, **1996**, 5.
 - 4) R. Noyori, I. Tomino, Y. Tanimoto, M. Nishizawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 6707.
 - 5) R. Noyori, I. Tomino, M. Yamada, M. Nishizawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 6717.
 - 6) M. M. Midland, A. Tramontano, S. A. Zderic, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 2352.
 - 7) M.M. Midland, A. Tramontano, A. Kazubski, R.S. Graham, D. J. S. Tsai, D. B. Cardin, *Tetrahedron* **1984**, 40, 1371.
 - 8) H. C. Brown, J. Chandrasekharan, P. V. Ramachandran, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 1539.
 - 9) S. Masamune, R. M. Kennedy, J. S. Pedersen, K. N. Houk, Y.-D. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 7404.
 - 10) H. Takaya, S. Akutagawa, R. Noyori, *Org. Synth.* **1989**, 67, 20.
 - 11) a) R. Noyori, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 15.
b) R. Noyori, *Science* **1990**, 248, 1194.
 - 12) a) R. Noyori, *Chem. Soc. Rev.* **1989**, 18, 187.
b) Christian A. Sandoval, Yuehui Li, Kuiling Ding, Ryoji Noyori, *Chem. Asian J.* **2008**, 3, 1801.
 - 13) A. Hirao, S. Itsuno, S. Nakahama, N. Yamazaki, *J. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 315.
 - 14) S. Itsuno, A. Hirao, S. Nakahama, N. Yamazaki, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1983**, 1673.
 - 15) S. Itsuno, Y. Sakurei, K. Ito, A. Hirao, S. Nakahama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, 60, 395.
 - 16) a) V. K. Singh, *Synthesis* **1992**, 605.
b) E. J. Corey, R. K. Bakshi, *Tetr. Lett.* **1990**, 31, 611.
-

- 17) E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551.
 - 18) M. Braun, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 565.
 - 19) D. K. Jones, D. C. Liotta, I. Shinkai, D. J. Mathre, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 799.
 - 20) B. T. Cho, Y. S. Chun, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.1* **1990**, 3200.
 - 21) S. Itsuno, M. Nakano, K. Miyazaki, M. Masuda, K. Ito, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.1* **1985**, 2039.
 - 22) S. Kiyooka, Y. Kaneko, M. Komura, H. Matsuo, M. Nakano, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2276.
 - 23) N. N. Joshi, M. Srebnik, H. C. Brown, *Tetr. Lett.* **1989**, *30*, 5551.
 - 24) D. Sartor, J. Saffrich, G. Helmchen, *Synlett* **1990**, 197.
 - 25) M. Takasu, H. Yamamoto, *Synlett* **1990**, 194.
 - 26) D. H. Ryu, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8106.
 - 27) J. Cremer, *Diplomarbeit*, Universität Düsseldorf , **2001**.
 - 28) D. Liu, Z. Shan, y. Zhou, X. Wu, J. Qin, *Helv. Chim. Acta* **2004**, *87*, 2310.
 - 29) M. P. Krzeminski, A. Wojtczak, *Tetr. Lett.* **2005**, *46*, 8300.
 - 30) J. Matsuo, T. Kozai, O. Nishikawa, Y. Hattori, H. Ishibashi, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6902.
 - 31) R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2149.
 - 32) A. Kirschning, H. Monenschein, R. Wittenberg, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 670.
 - 33) C. Schunicht, A. Biffis, G. Wulff, *Tetr. Asym.* **2000**, *11*, 1693.
 - 34) C. Caze, N. El. Moualij, P. Hodge, C. J. Lock, J. Ma, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.1* **1995**, 345.
 - 35) C. Caze, N. El. Moualij, P. Hodge, C. J. Lock, *Polymer* **1995**, *36*, 621.
 - 36) C. Franot, G. B. Stone, P. Engeli, C. Spöndlin, E. Waldvogel, *Tetr. Asym.* **1995**, 2755.
 - 37) S Itsuno, K. Ito, A. Hirao, S. Nakahama, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.1* **1984**, 2887.
 - 38) S. Itsuno, M. Nakano, K. Ito, A. Hirao, M. Owa, N. Kanda, S. Nakahama, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.1* **1985**, 2615.
-

-
- 39) A. N. Hulme, S. A. Barron, A. J. Walker, *Synlett* **2003**, 8, 1096.
 - 40) G. Giffels, J. Beliczey, M. Felder, U. Kragl, *Tetr. Asym.* **1998**, 9, 691.
 - 41) M. Felder, G. Giffels, C. Wandrey, *Tetr. Asym.* **1997**, 8, 1975.
 - 42) J.- B. Hu, G. Zhao, G.- S. Yang, Z.-D. Ding, *J. Org Chem.* **2001**, 66, 303.
 - 43) J.- B. Hu, G. Zhao, Z.- D. Ding, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 1143.
 - 44) F.-E. Chen, J.-L. Yuan, H.-F. Dai, Y.-Y. Kuang, Y. Chu, *Synthesis* **2003**, 14, 2155.
 - 45) P. H. Toy, K. D. Janda, *Tetr. Lett.* **1999**, 6329.
 - 46) S. Degni, C.-E. Wilen, A. Rosling, *Tetr. Asym.* **2004**, 15, 1495.
 - 47) J. Tsuji, H. Takahashi, M. Morikawa, *Tetr. Lett.* **1965**, 4387.
 - 48) B. M. Trost, T. J. Fullerton, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 292.
 - 49) M. Braun, K. Opdenbusch, C. Unger, *Synlett* **1995**, 1174.
 - 50) M. Braun, C. Unger, K. Opdenbusch, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2389.
 - 51) C. Unger, Dissertation, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, **1998**.
 - 52) K. Opdenbusch, Dissertation, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, **1994**.
 - 53) M. Braun, F. Laicher, T. Meier, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 3637.
 - 54) F. Laicher, Dissertation, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, **1999**.
 - 55) M. Braun, T. Meier, *Synlett, Account* **2006**, 661.
 - 56) M. Braun, T. Meier, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 7106; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2006**, 45, 6952.
 - 57) M. Braun, T. Meier, F. Laicher, P. Meletis, M. Fidan, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 303.
 - 58) T. Graening, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 17192.
 - 59) O. Belda, C. Moberg, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 159.
 - 60) B.M. Trost, I. Hachiya, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 1104.
 - 61) B.M. Trost, P.L. Fraise, Z. T. Ball, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 6, 1101.
 - 62) B.M. Trost, D.L. Van Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 395.
-

- 63) A. Hosomi, H. Sakurai, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1673.
- 64) I. Fleming, J. Dunogues, R. Smithers, *Org. React.* **1989**, *37*, 57.
- 65) H. Sakurai, *Pure Appl. Chem.* **1982**, *54*, 1.
- 66) J.-P. Dau-Schmidt, H. Mayr, *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 205.
- 67) H. Mayr, R. Pock, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4211.
- 68) H. Mayr, G. Gorath, B. Bauer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 788.
- 69) J. A. Cella, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2125.
- 70) E. C. Friedrich, D. B. Taggart, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 805.
- 71) M. T. Reetz, *Top. Curr. Chem.* **1982**, *106*, 1.
- 72) T. Seitz, *Dissertation*, Universität Marburg, **1988**.
- 73) T. Yokozawa, K. Furuhashi, H. Natsume, *Tetr. Lett.* **1995**, *36*, 5243.
- 74) M. Murakami, T. Kato, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1987**, 1167.
- 75) M. Rubin, V. Gevorgyan, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 17, 2705.
- 76) E. Y.-X. Chen, T. J. Marks, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1391.
- 77) J. M. Blackwell, E. M. Sonmor, T. Scoccitti, W. E. Piers, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3921.
- 78) J.M. Blackwell, W. E. Piers, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 695.
- 79) J.M. Blackwell, K. L. Foster, V.H. Beck, W. E. Piers, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4887.
- 80) M. Braun, W. Kotter, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 520.
- 81) R. S. Ward, *Tetr. Asym* **1995**, *6*, 1475.
- 82) F. F. Huerta, A. B. E. Minidis, J.-E. Bäckvall, *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 321.
- 83) H. Stecher, K. Faber, *Synthesis* **1997**, 1.
- 84) U. T. Strauss, U. Felfer, K. Faber, *Tetr. Asym.* **1999**, *10*, 107.
- 85) P.M. Dinh, J. A. Howarth, A. R. Hudnott, J. M. J. Williams, W. Harris, *Tetr. Lett.* **1996**, *37*, 7623.
- 86) S. G. Davis, D. Middlemiss, A. Naylor, M. Wills, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 797.
-

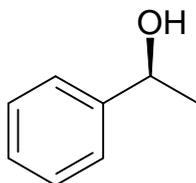
-
- 87) P. Beak, D. R. Anderson, M.D. Curtis, J. M. Laumer, D. J. Pippel, G. A. Weisenburger, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 715.
- 88) R. Noyori, T. Ohkuma, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 41.
- 89) B. M. Trost, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 3543
- 90) M. Sigloch, Diplomarbeit, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, **2005**.
- 91) R. Berenguer, J. Garcia, J. Vilarrasa, *Tetr. Asym.* **1994**, 5, 165.
- 92) *Fluka-Katalog, "Laborchemikalien und analytische Reagenzien"*, **2006/2007**, (Deutschland, Österreich), *Sigma-Aldrich*.
- 93) Cf. R. Noyori, S. Suga, K. Kawai, S. Okada, M. Kitamura, N. Oguni, M. Hayashi, T. Kaneko, Y. Matsuda, *J. Organomet. Chem.* **1990**, 382, 19.
- 94) R. J. Kell, P. Hodge, M. Nisar, R. T. Williams, *J. Chem. Soc. Perk. Trans.1* **2001**, 3403.
- 95) Salem S. S. Al-Diab, S. Hwan-Kyu, J. E. Mark, H. Zimmer, *J. Polymere Sc. Part A* **1990**, 299
- 96) M. Uchiyama, Y. Matsumoto, S. Nakamura, T. Ohwada, N. Kobayashi, N. Yamashita, A. Matsumiya, T. Sakamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 8755–8759.
- 97) S. Thormeier, B. Carboni, D. E. Kaufmann, *J. Organomet. Chem.* **2002**, 657, 136.
- 98) R. Schumacher, H.-U. Reißig, *Liebigs Ann. / Recueil* **1997**, 521.
- 99) D. Seebach, A. K. Beck, A. Heckel, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 96.
- 100) R. Fleischer, Dissertation, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, **1998**.
- 101) U. Kazmaier, F. L. Zumpe, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 21, 4067.
- 102) K R. K. Prasad, N. N. Joshi, *Tetr. Asym.* **1996**, 7, 3147
- 103) Y. Kawakami, H. Hisada, Y. Yamashita, *Journal of Polymer Science: Part A Polymer Chem.* **1988**, 26, 1307
- 104) S. Langle, F. David-Quillot, A. Balland, M. Abarbri, A. Duchene, *J. Organomet. Chem.* **2003**, 671, 113
- 105) M. Ochiai, K. Sumi, E. Fujita, *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, 32, 9, 3686
- 106) W. v. E. Doering, Y. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 10112
- 107) Y. Kataoka, I. Makihiro, H. Akiyama, K. Tani, *Tetrahedron* **1997**, 53, 28, 9525
-

- 108) J.-P. Dau-Schmidt, H. Mayr, *Chem. Ber.* **1994**, 127, 205
- 109) T. Muraoka, I. Matsuda, K. Itho, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9552
- 110) J. W. Faller, C. Lambert, *Tetrahedron* **1985**, 41, 5755
- 111) T. A. Engler, M. A. Letavic, F. Takusagawa, *Tetr. Lett.* **1992**, 33, 6731
-

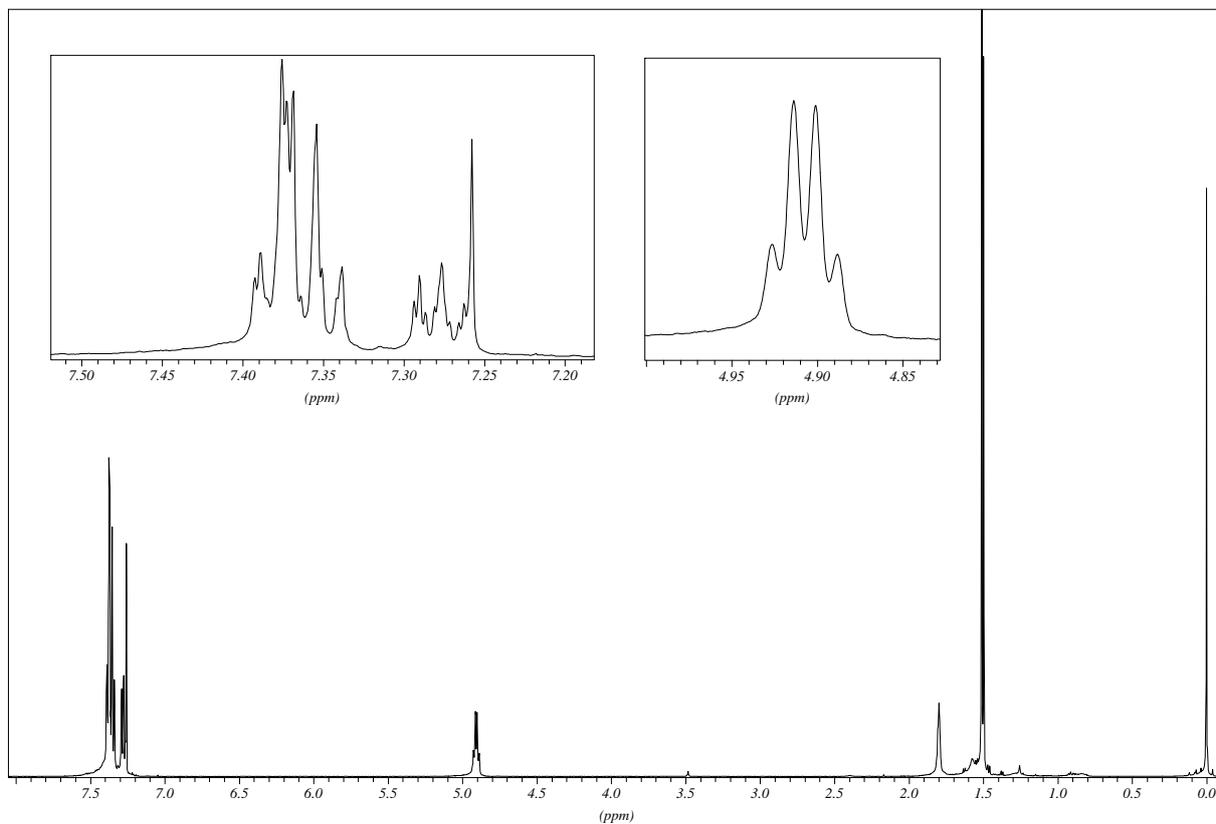
8. Anhang

8.2 Ausgewählte Spektren

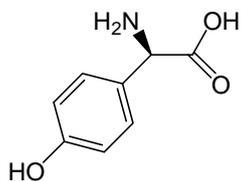
(S)-1-Phenylethanol 1



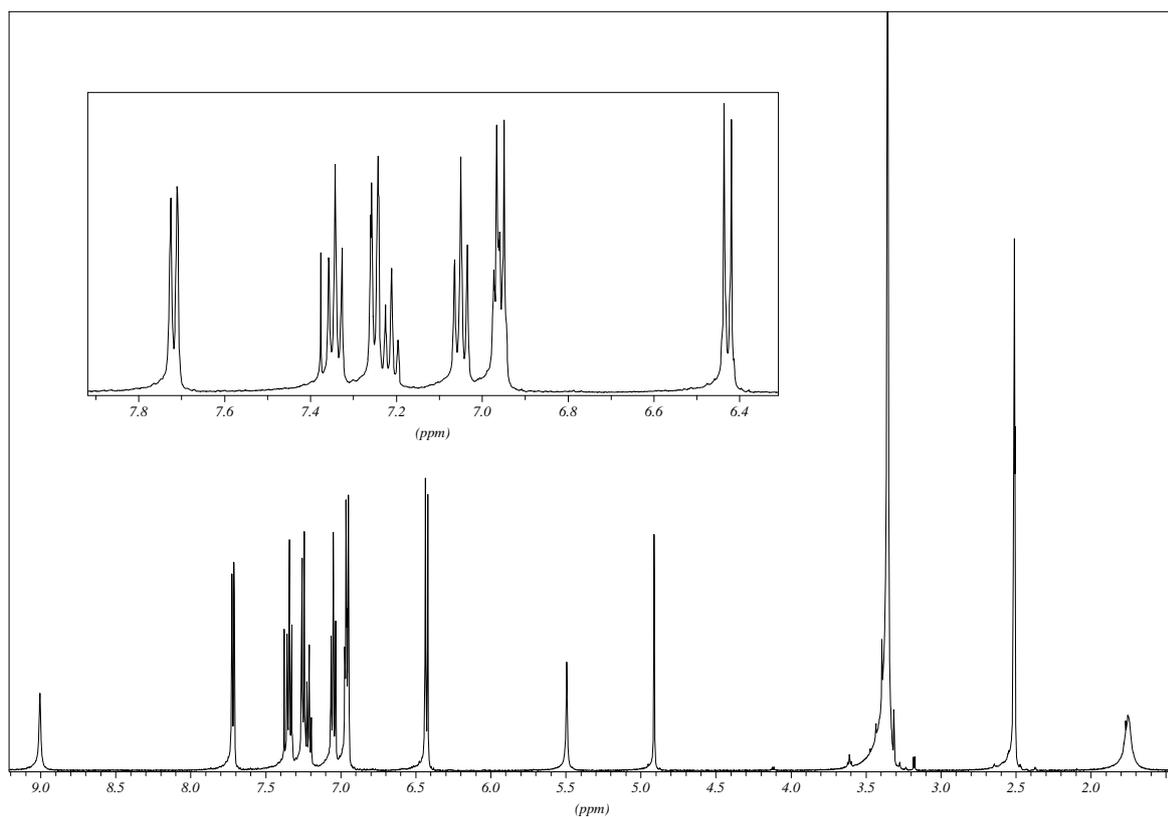
¹H-NMR, 500 MHz, CDCl₃

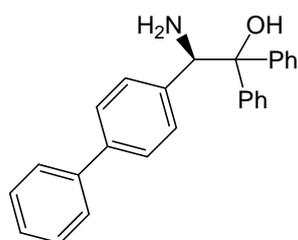
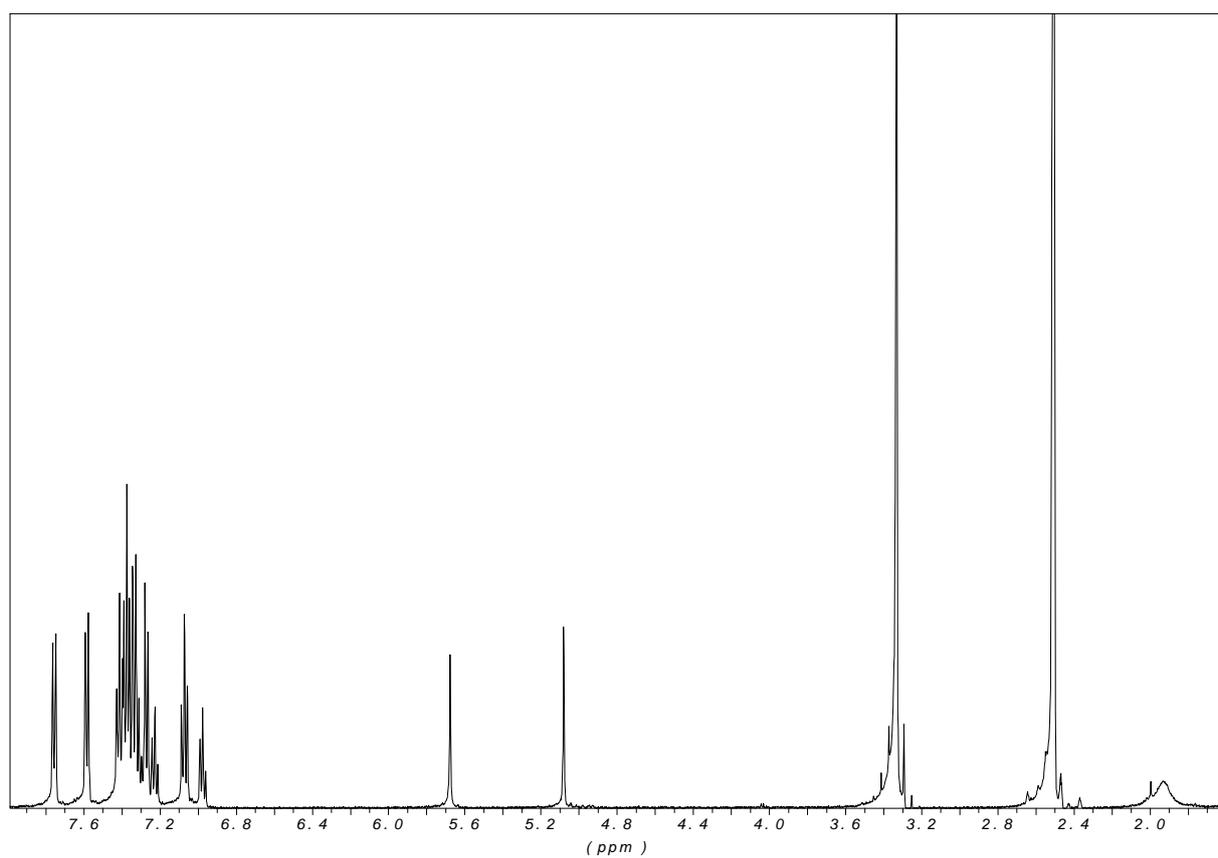


(*R*)-2-Amino-2-(4-hydroxyphenyl)-1,1-diphenylethanol **4**

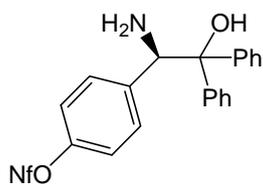


$^1\text{H-NMR}$, 500 MHz, DMSO-D_6

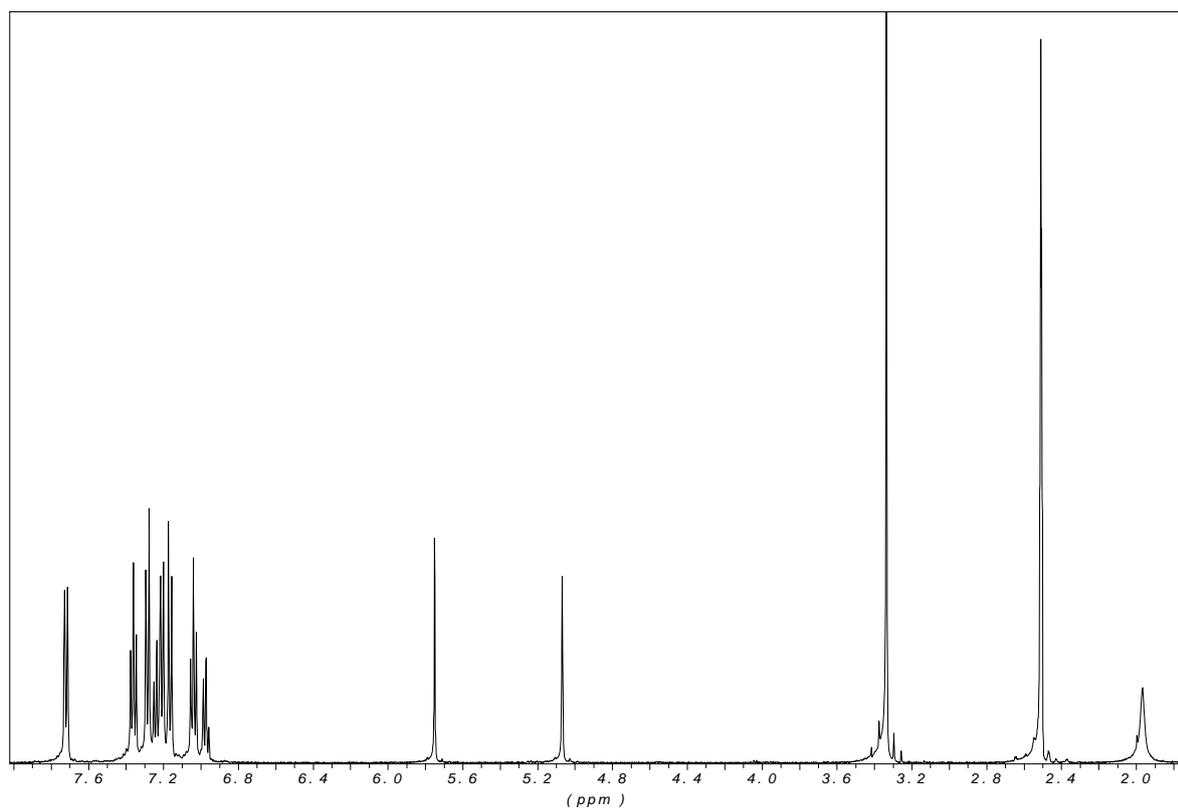


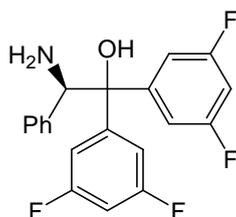
(R)-2-Amino-2-(4-phenyl-phenyl)-1,1-diphenylethanol 10¹H-NMR, 500 MHz, DMSO-D₆

(*R*)-2-Amino-2-(4-nonafluorbutansulfonylphenyl)-1,1-diphenylethanol **11**

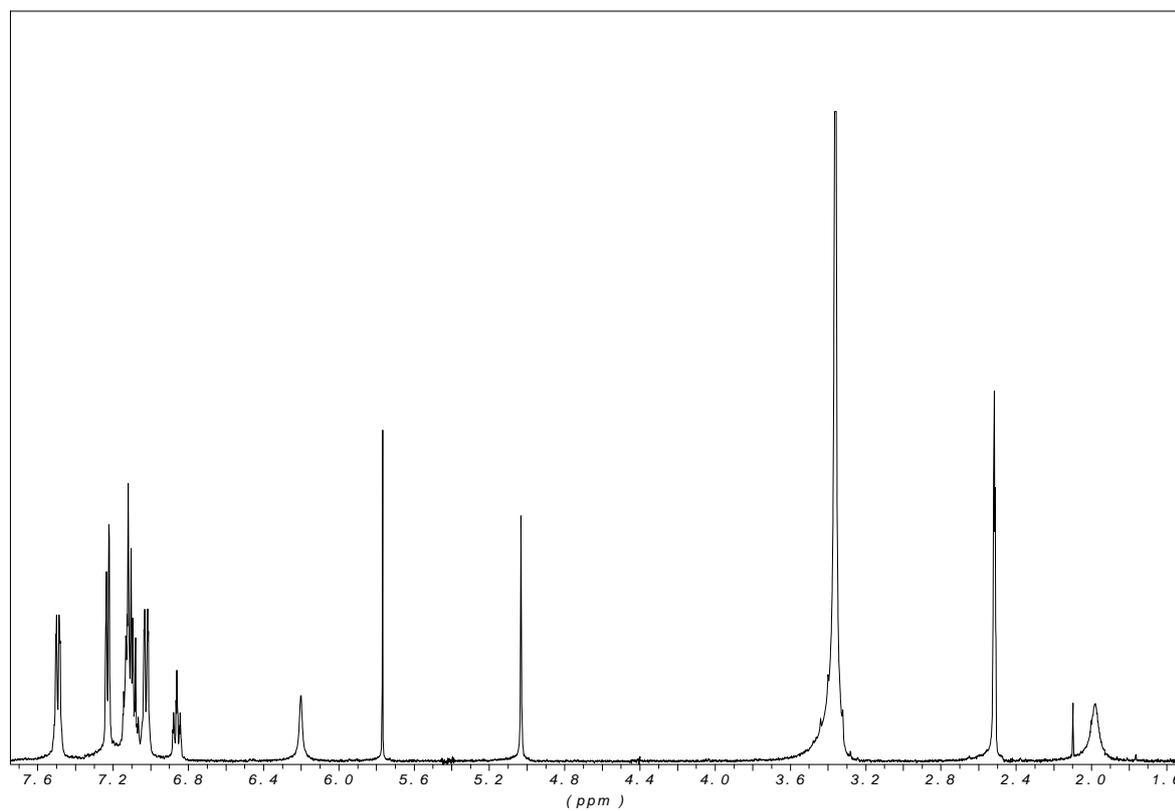


$^1\text{H-NMR}$, 500 MHz, DMSO-D_6

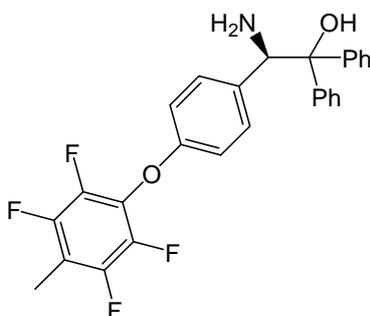


(R)-2-Amino-2-phenyl-1,1-di(3,5-difluorophenyl)ethanol 12

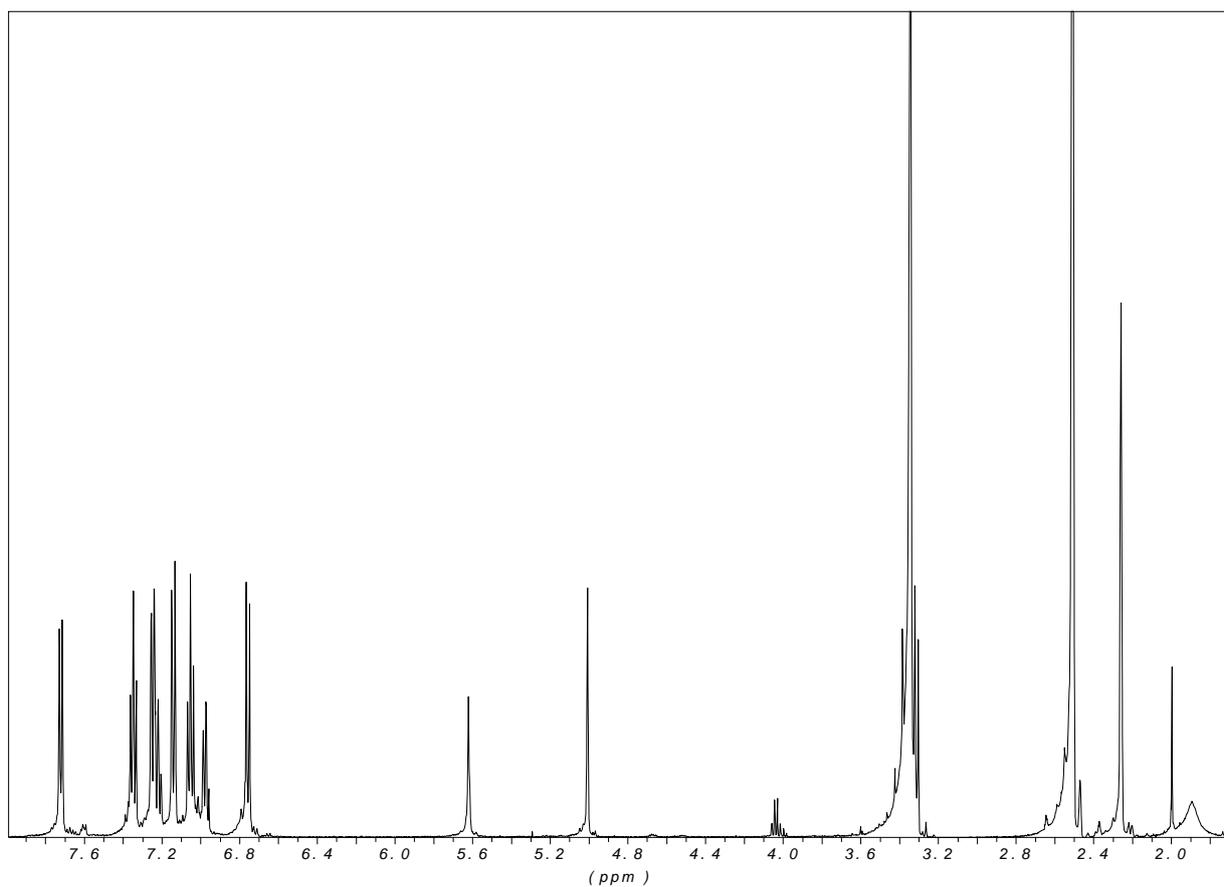
¹H-NMR, 500 MHz, DMSO-D₆



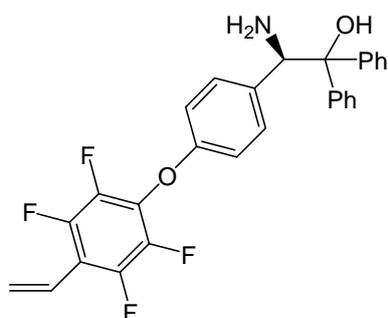
(*R*)-2-Amino-2-[4-(4-methyl-2,3,5,6-tetrafluor)oxyphenyl]-1,1-diphenyl-ethanol **26**



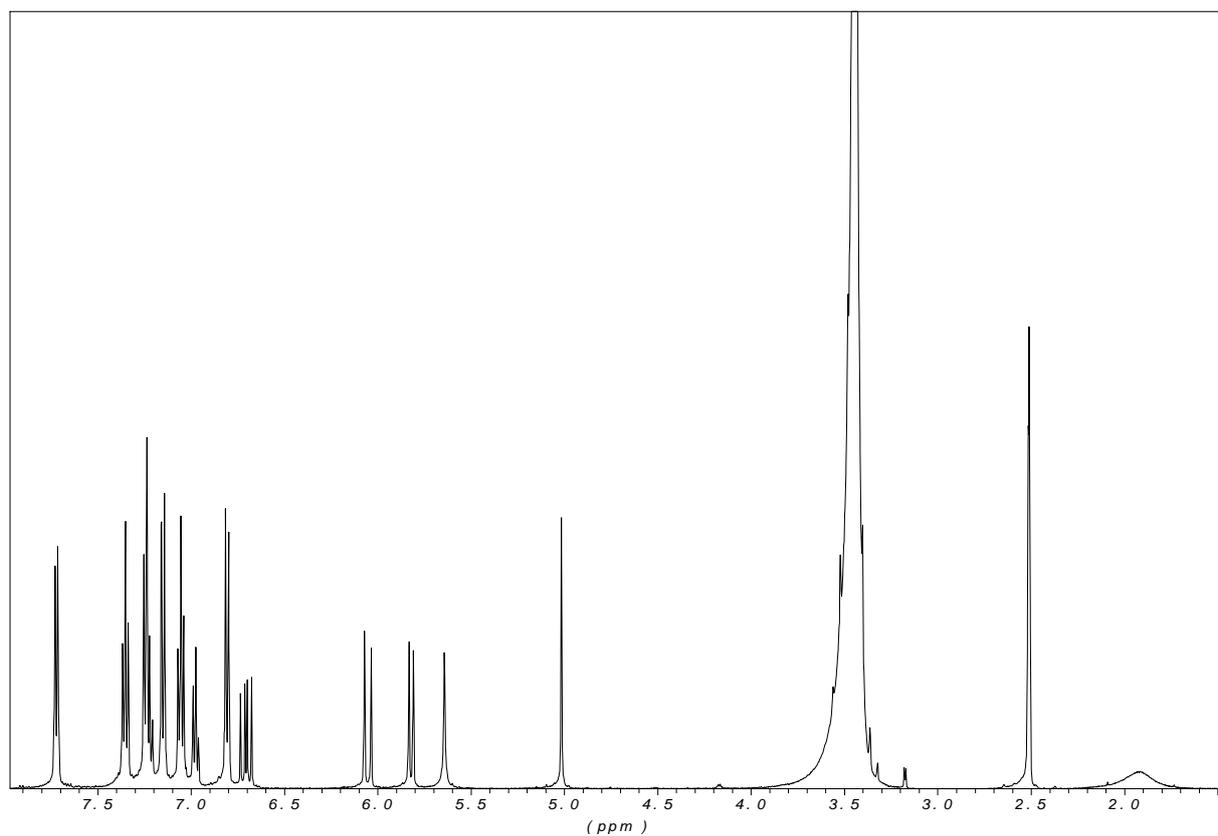
$^1\text{H-NMR}$, 500 MHz, DMSO-D_6

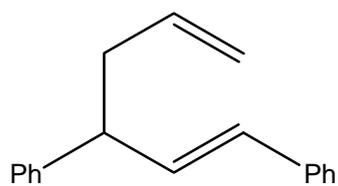


(*R*)-2-Amino-2-[4-(2,3,5,6-tetrafluorostyryl)oxyphenyl]-1,1-diphenyl-ethanol **29**

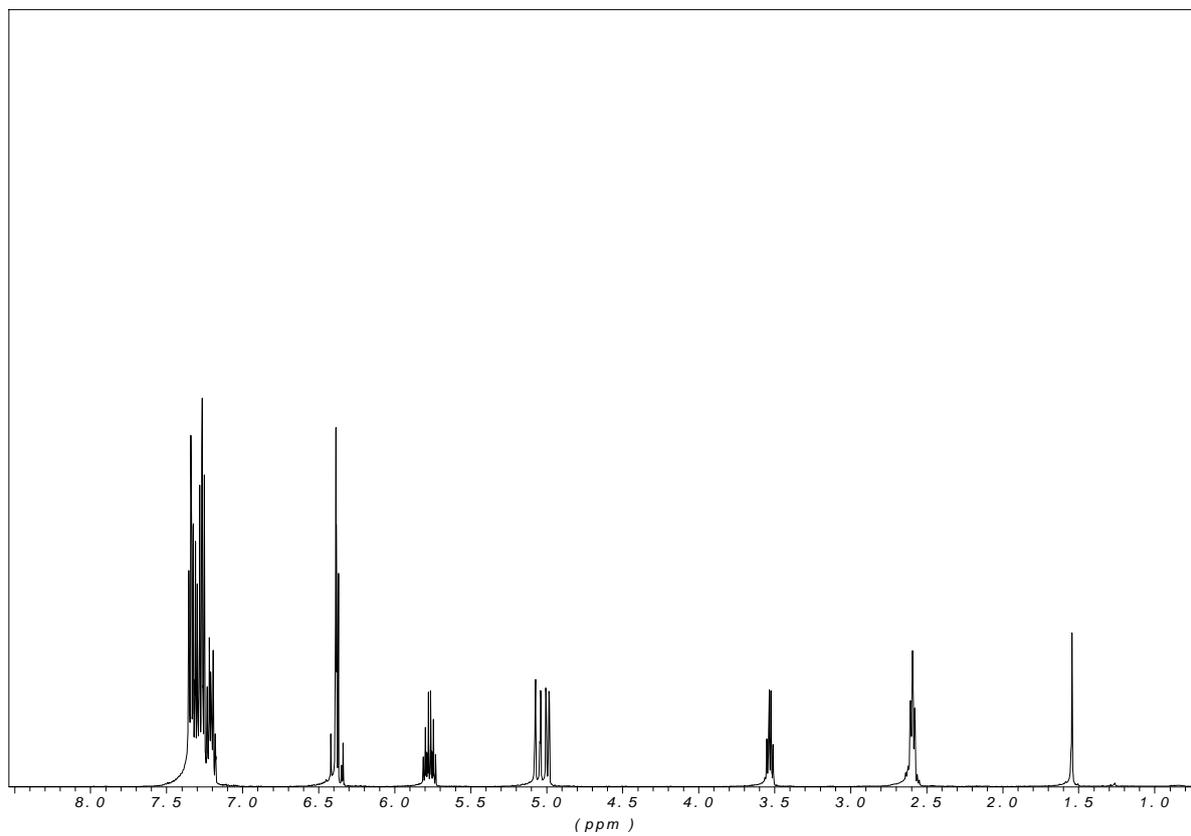


$^1\text{H-NMR}$, 500 MHz, DMSO-D_6



1,3-Diphenyl-1,5-hexadien **39**

$^1\text{H-NMR}$, 500 MHz, DMSO-D_6

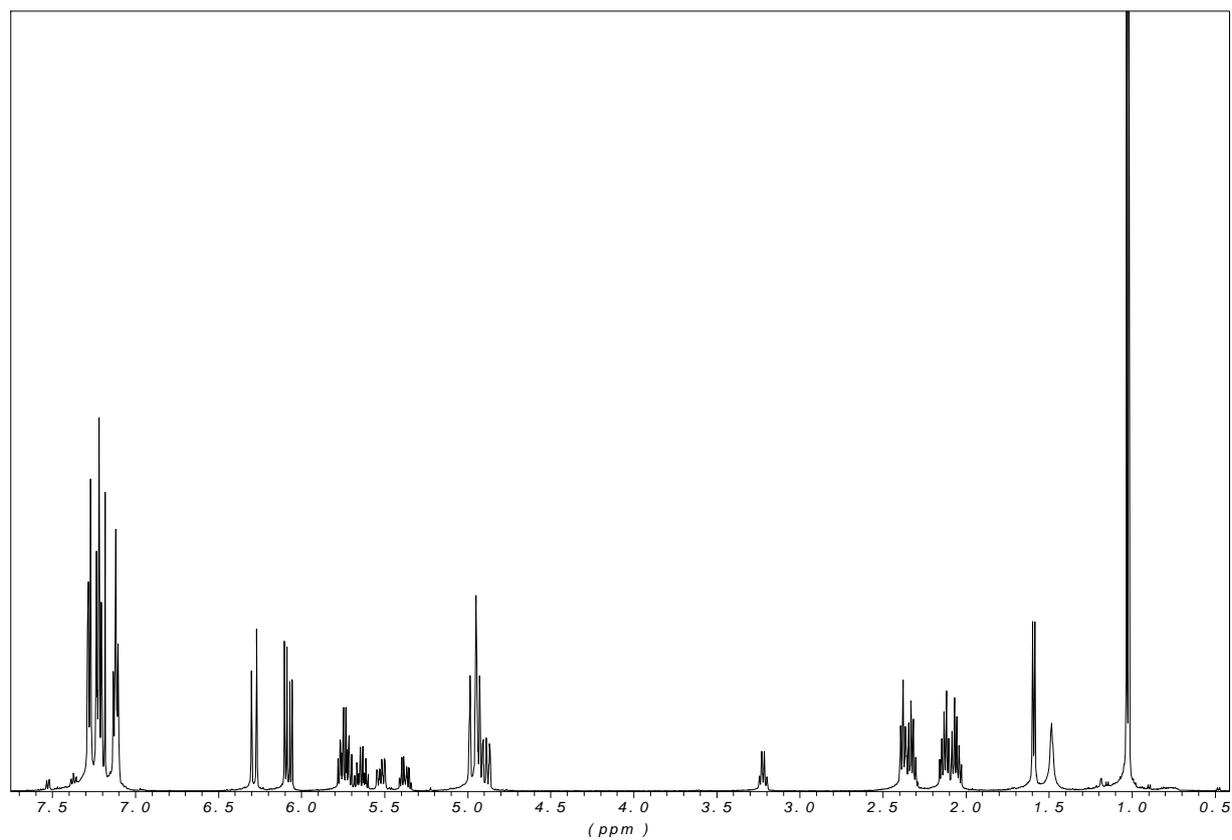


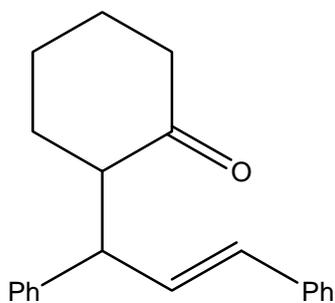
Regioisomerengemisch

4-Phenyl-1,5-heptadien **40** / 1-Phenyl-3-methyl-1,5-hexa-dien **41**

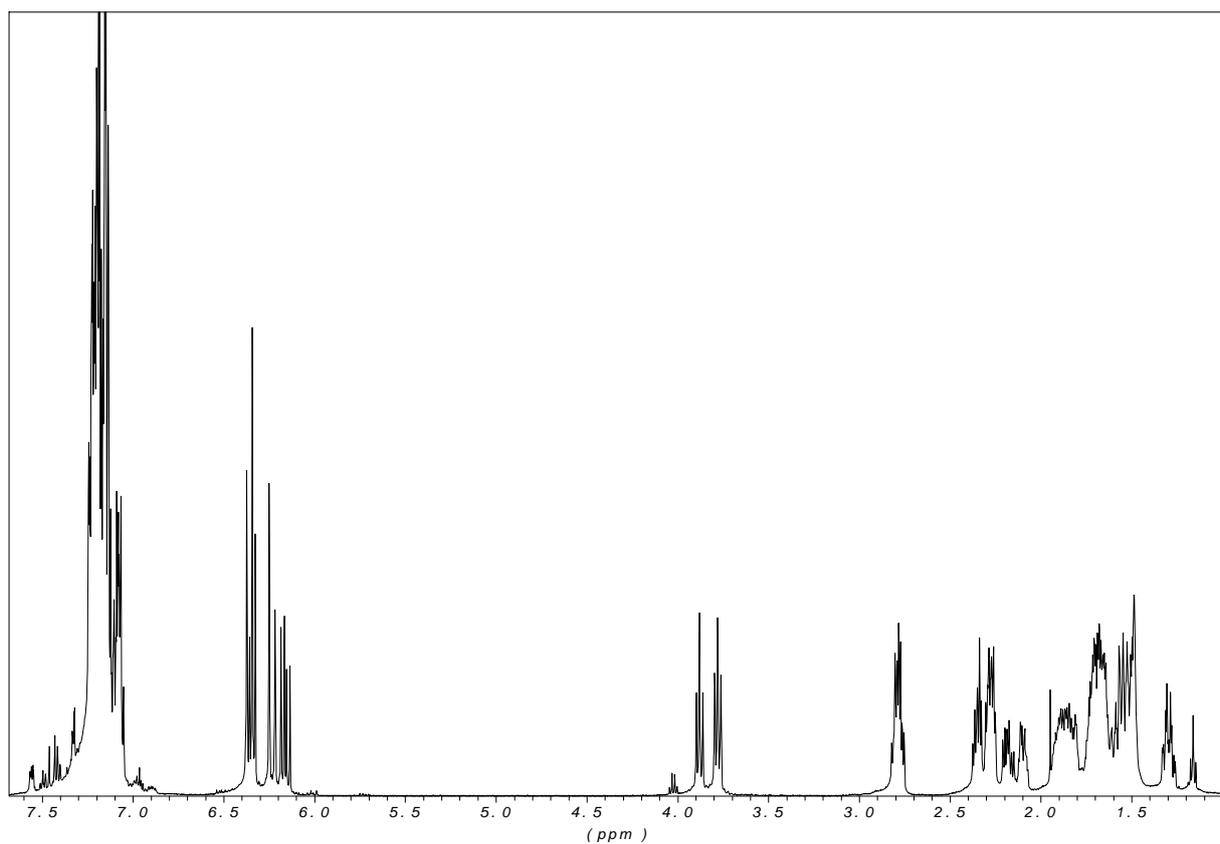


$^1\text{H-NMR}$, 500 MHz, CDCl_3

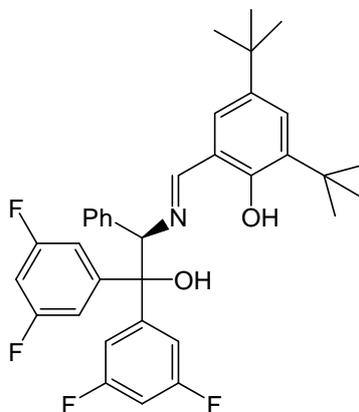


2-(1,3-Diphenyl-2-propenyl)cyclohexanon **44**

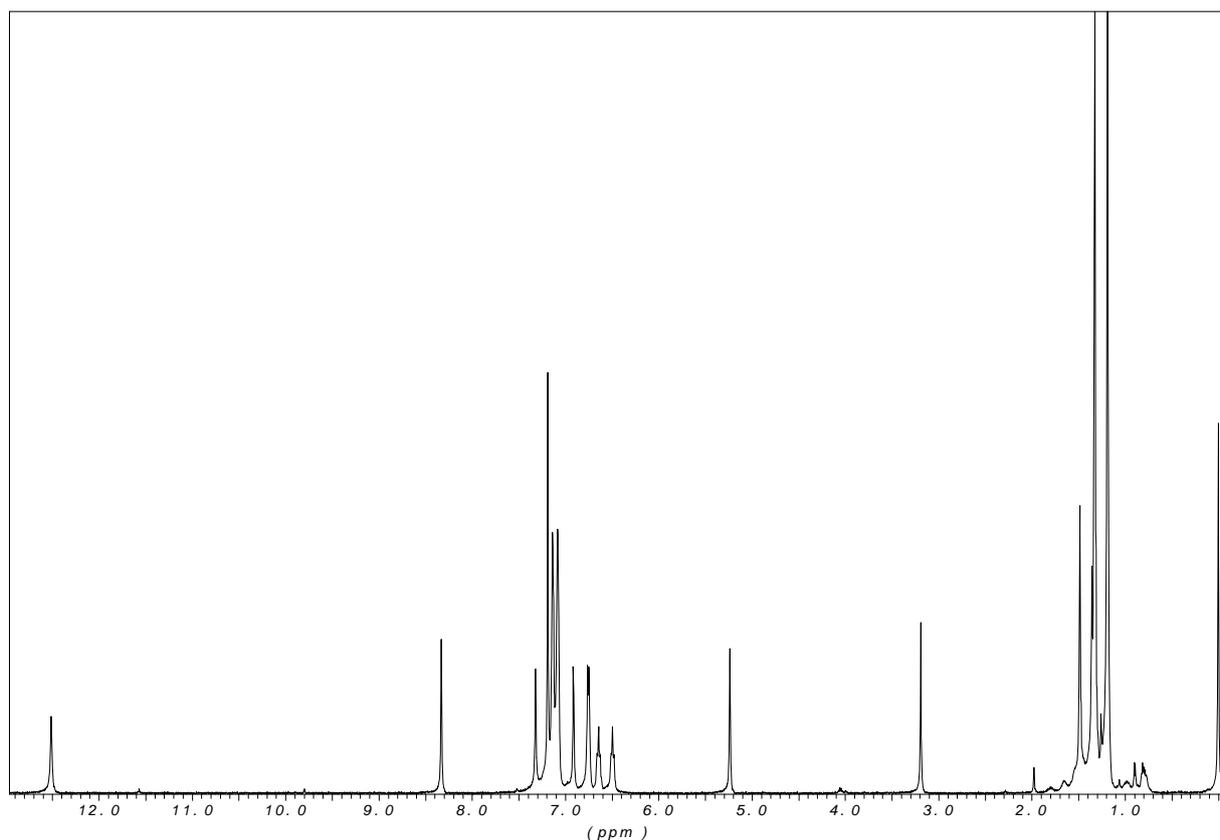
$^1\text{H-NMR}$, 500 MHz, CDCl_3

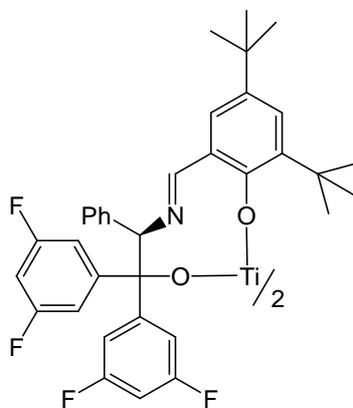


(*R*)-2-((2,2-bis(3,5-difluorophenyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethylimino)methyl)-4,6-di-tert-butylphenol **58**

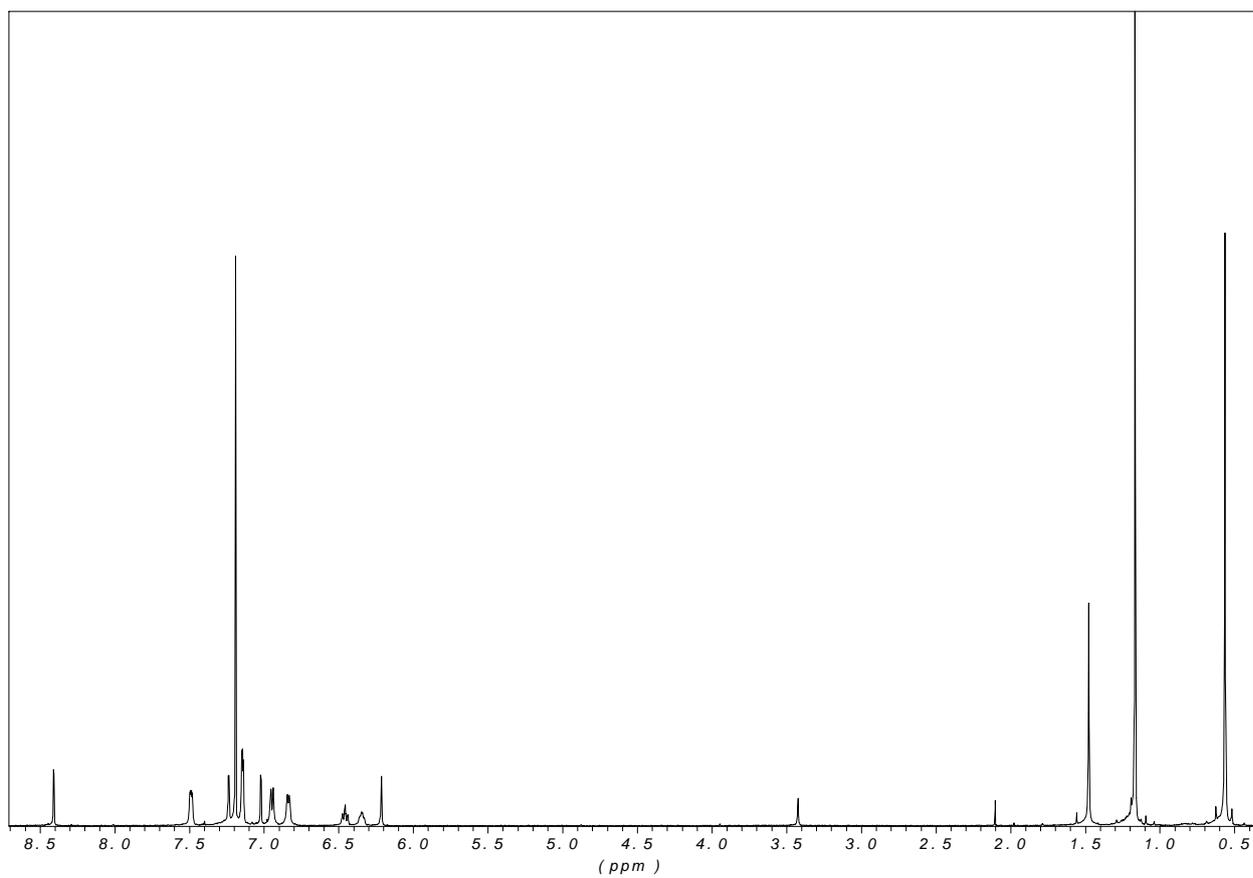


$^1\text{H-NMR}$, 500 MHz, CDCl_3



Titan-Bisliganden-Komplex **59**

$^1\text{H-NMR}$, 500 MHz, CDCl_3



8.2 Verbindungsübersicht

