

# Chirale Liganden und Organokatalysatoren auf Basis von Kohlenhydraten

Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität  
Hannover

zur Erlangung des Grades

**Doktorin der Naturwissenschaften**  
**Dr. rer. nat.**

genehmigte Dissertation  
von

Dipl.-Chem. **Susanne Marie Telligmann**  
geboren am 27.02.1984 in Lemgo

2012

Referent: Prof Dr. Mike M. K. Boysen

Korreferent: Prof. Dr. Helmut Duddeck

Tag der Promotion: 16.12.2011

Hiermit versichere ich, die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne Inanspruchnahme unerlaubter Hilfen durchgeführt zu haben. Die verwendeten Quellen und Hilfsmittel sowie die evtl. zur Hilfeleistung herangezogenen Institutionen sind vollständig gekennzeichnet.

Das Thema der Dissertation wurde nicht schon als Diplom-, Master- oder ähnliche Prüfungsarbeit verwendet.

Hannover, den 17.10.2011

Susanne Telligmann

*Meinen Eltern.*

## Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von November 2008 bis Oktober 2011 unter Anleitung von Prof. Dr. Mike M. K. Boysen am Institut für Organische Chemie der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover angefertigt.

Ich möchte Prof. Dr. Mike Boysen sehr herzlich dafür danken, mir die Möglichkeit gegeben zu haben diese Arbeit in seiner Arbeitsgruppe anzufertigen. Auch möchte ich mich bei ihm für die engagierte Betreuung und die vielen Tipps bedanken.

Herrn Prof. Duddeck möchte ich sehr herzlich für die Übernahme des Koreferats danken und dafür, dass ich mit der durch ihn ermöglichten Finanzierung diese Arbeit anfertigen konnte.

Für die gute Atmosphäre, die lustigen Stunden innerhalb und außerhalb des Labors und die Anregungen in den fachbezogenen Gesprächen möchte ich Tobias Lehnert, Holger Grugel, Gülsüm Özüdüru und Fabian Albrecht danken. Besonders möchte ich bei Holger Grugel bedanken für die Hilfe bei GC- und HPLC-Messungen.

Für das schnelle Messen von Proben und die Hilfsbereitschaft bei Problemen möchte ich der Spektroskopie-Abteilung Dr. Jörg Fohrer, Monika Rettstadt, Dagmar Körtje, Dr. Edgar Hofer und Rainer Nöthel danken.

Für das Korrekturlesen dieser Arbeit danke ich Monika Pfennig, Fabian Albrecht, Holger Grugel, Gülsüm Özüdüru, Alexander Hammen und Günter Hammen.

Für die Unterstützung während des gesamten Zeitraumes meiner Promotion möchte ich mich bei meinen Eltern und meiner Schwester bedanken. Danke, dass ihr immer an mich geglaubt habt! Außerdem danke ich Alex für die Unterstützung in den letzten Monaten, für die Ablenkung und Aufmunterung.

## Kurzfassung der Arbeit

### Chirale Liganden und Organokatalysatoren auf Basis von Kohlenhydraten

**Schlagworte:** Asymmetrische Synthese, Kohlenhydrate, Oxazolin-Phosphinit-Liganden, Organokatalyse

Die asymmetrische Katalyse stellt eine elegante Methode zur Darstellung enantiomerenreiner Verbindungen dar, die in vielen Bereichen wie der Medizin, der Landwirtschaft und der Kosmetikindustrie von großer Bedeutung sind. Obwohl Kohlenhydrate in großen Mengen aus dem *chiral pool* zugänglich sind, wurden sie für die Synthese chiraler Komplexliganden oder Organokatalysatoren zum Einsatz in der chiralen Katalyse bisher relativ wenig verwendet.

Es gibt eine Reihe an Oxazolin-Phosphor-Donorliganden, die erfolgreich in asymmetrischen Transformationen eingesetzt wurde. Die Anzahl derartiger Liganden auf Basis von Kohlenhydraten ist jedoch sehr beschränkt. Von M. IRMAK wurde ein auf L-Prolin und D-Glucosamin basierender Oxazolin-Phosphinit-Ligand entwickelt, der erfolgreich in allylischen Alkylierungen eingesetzt wurde. Im Rahmen dieser Arbeit wurde die zu diesem Liganden diastereomere Verbindung ausgehend von demselben Glucosid und D-Prolin synthetisiert. Das Ligandenpaar wurde in allylischen Alkylierungen, Cyclopropanierungen, decarboxylierenden Alkylierungen von  $\beta$ -Ketoestern, Alkylierungen fluoriertes Silylenolether und in einer Kombination aus Organo- und Metallkatalyse eingesetzt. Dabei wurden zum Teil *matched-/mismatched* Effekte sichtbar.

Außerdem wurde ein diastereomeres Paar an Organokatalysatoren synthetisiert, das auf den gleichen Edukten wie das Ligandenpaar basiert. Dieses wurde in Aldol-Reaktionen und ebenfalls in der Kombination aus Organo- und Metallkatalyse auf seine Fähigkeit zur Stereoiduktion getestet. Außerdem wurde es als Ligand in der Mukaiyama-Aldol-Reaktion eingesetzt.

Im Rahmen einer Kooperation mit der Arbeitsgruppe von VIDAL wurden dort auf Basis von Kohlenhydraten entwickelte Spirobis(isoxazolin)-Liganden in Kupfer(I)-katalysierten asymmetrischen Imin-Alkylierungen eingesetzt und mit Hilfe von  $^1\text{H-NMR}$ -Messungen das Koordinationsverhalten eines der Liganden und die Wirkung des verwendeten Kupfer-Katalysators auf die Ligandenstruktur untersucht.

## Abstract

### Chiral Ligands and Organocatalysts based on Carbohydrates

**Keywords:** asymmetric synthesis, carbohydrates, oxazoline phosphinite ligands, organocatalysis

Asymmetric catalysis is an elegant method for the synthesis of enantiopure compounds, which are significant in many areas e.g. medicine, agriculture or cosmetics. Although carbohydrates are found in big amounts in the *chiral pool*, they were relatively less used for the synthesis of chiral complex ligands or organocatalysts for the application in chiral catalysis.

There are few oxazoline phosphorus donor ligands which are effective in asymmetric transformations. However, the amount of these ligands based on carbohydrates is low. M. IRMAK developed an oxazoline phosphinite ligand based on L-proline and D-glucosamine, which was successfully used in allylic alkylations. A compound which is diastereomeric to this ligand was synthesised in this dissertation starting with the same glycoside and D-proline. The pair of ligands was used in allylic alkylations, cyclopropanations, decarboxylative allylations of  $\beta$ -ketoesters, allylations of fluorinated silyl enol ethers and in a combination of organo and metal catalysis. In some of these transformations there were seen *matched/mismatched* effects.

Additionally a diastereomeric pair of organocatalysts based on the same starting materials like the pair of ligands was synthesised. Its ability for stereoinduction was tested in aldol reactions and also in the combination of organo and metal catalysis. It was also used as chiral ligand in Mukaiyama aldol reactions.

The research group of VIDAL developed spirobis(isoxazoline) ligands based on carbohydrates. In cooperation with this group these ligands were tested in copper(I)-catalysed asymmetric imine alkylations. The influence of the employed copper catalyst to the structure of one of the ligands and the manner of coordination of the ligand was analysed via  $^1\text{H-NMR}$  measures.

## Abkürzungen

$[\alpha]_{\lambda}^T$	Spezifischer Drehwert
Ac	Acetyl
ACN	Acetonitril
Alloc	Allyloxycarbonyl
Bn	Benzyl
BOC	<i>tert.</i> -Butyloxycarbonyl
Box	Bis(oxazolin)
bpy	2,2'-Bipyridin
Bu	Butyl
Bz	Benzoyl
CuOTf	Kupfer(I)-trifluormethansulfonat
Cu(II)-triflat	Kupfer(II)-trifluormethansulfonat
dba	Dibenzylidenacetone
DC	Dünnschicht-Chromatographie
DCM	Dichlormethan
DIOP	(+)-2,3- <i>O</i> -Isopropyliden-2,3-dihydroxy-1,4-bis(diphenylphosphino)butan
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DME	Dimethoxyethan
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EDA	Ethyldiazoacetat
ee	Enantiomerenüberschuss ( <i>engl.</i> Enantiomeric excess)
EE	Essigsäureethylester
eq.	Äquivalente
Et	Ethyl
<i>et. al</i>	et altera
EWG	elektronenziehende Gruppe ( <i>engl.</i> electron withdrawing group)
GC	Gaschromatographie
HOAc	Essigsäure
HPLC	High Pressure Liquid Chromatography
<i>i</i> -Bu	Isobutyl
Ipc	Isopinocampheyl
<i>i</i> -Pr	Isopropyl
<i>J</i>	Kopplungskonstante
konz.	konzentriert
LiHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid
$L_n$	<i>n</i> Liganden
LSR	Lanthanoid-Shift-Reagenzien
M	molare Masse

Me	Methyl
MS	Massenspektroskopie
MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether
n	Variable Zahl
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
n.b.	nicht bestimmt
NIS	<i>N</i> -Iodsuccinimid
NMR	Kernresonanzspektroskopie ( <i>engl.</i> nuclear magnetic resonance)
Nu	Nucleophil
PE	Petrolether
Ph	Phenyl
Piv	Pivaloyl
ppm	parts per million
quant.	quantitativ
R	Rest
Red-Al	Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)-aluminiumhydrid
R <sub>f</sub>	Retentionsfaktor
Rh*	Rh <sub>2</sub> [ <i>R</i> -(+)-MTPA] <sub>4</sub>
RT	Raumtemperatur
SPRIX	Spirobis(isoxazolin)
TBAT	Tetrabutylammoniumdifluortriphenylsilicat
TBDPS	<i>tert.</i> -Butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tert.</i> -Butyldimethylsilyl
<i>t</i> -Bu	<i>tert.</i> -Butyl
TES	Triethylsilyl
TfOH	Trifluormethansulfonsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
Tol	Toluol
tr.	trocken
t <sub>R</sub>	Retentionszeit
UV	Ultraviolett
wässr.	wässrig

## Inhalt

1	Einleitung .....	1
1.1	Asymmetrische Synthese.....	1
1.2	Oxazolin- und Isoxazolin-Liganden .....	10
1.3	Kohlenhydrate in der asymmetrischen Synthese.....	13
2	Zielsetzung .....	22
3	Theoretischer Teil .....	24
3.1	Darstellung von <i>D-gluco</i> -D-Prox.....	24
3.2	Synthese von <i>D-gluco</i> -L-Prolinamid und <i>D-gluco</i> -D-Prolinamid.....	27
3.3	Metallkatalysierte Reaktionen .....	32
3.3.1	Allylische Alkylierung: Die Tsuji-Trost-Reaktion .....	32
3.3.2	Decarboxylierende Allylierung von $\beta$ -Ketoestern .....	41
3.3.3	Allylierung fluorierter Silylenolether .....	44
3.3.4	Enantioselektive Cyclopropanierung .....	47
3.3.5	Die Mukaiyama-Aldol-Reaktion.....	51
3.4	Organokatalyse .....	55
3.4.1	Aldol-Reaktionen .....	55
3.5	Kombination von Organo- und Metallkatalyse .....	61
3.6	Imin-Alkinylierung mit Spirobis(isoxazolin)-Liganden.....	72
4	Zusammenfassung und Ausblick .....	77
5	Experimenteller Teil.....	81
5.1	Allgemeine Angaben .....	81
5.1.1	Verwendete Chemikalien .....	81
5.1.2	Instrumentelle Analytik.....	82
5.1.3	Die Dirhodium-Methode zur Bestimmung von Enantiomerenüberschüssen.....	83
5.2	Versuchsbeschreibungen .....	85

5.2.1	Synthese von D- <i>gluco</i> -D-Prox .....	85
5.2.2	Synthese von D- <i>gluco</i> -L-Prolinamid und D- <i>gluco</i> -D-Prolinamid .....	91
5.2.3	Metallkatalysierte Reaktionen.....	95
5.2.4	Organokatalyse.....	112
5.2.5	Kombination von Organo- und Metallkatalyse.....	113
5.2.6	Anwendung der Spirobis(oxazolin)-Liganden .....	116
6	Literatur.....	118
7	Lebenslauf .....	129
8	Publikationen.....	130
9	Anhang .....	131

# 1 Einleitung

## 1.1 Asymmetrische Synthese

Das Vorhandensein enantiomerer Verbindungen wurde im 19. Jahrhundert vom Physikprofessor LOUIS PASTEUR entdeckt. Bei einer Untersuchung von Tartratkristallen fiel ihm auf, dass *para*-Tartrat aus zwei spiegelbildlichen Kristallformen besteht.<sup>1,2</sup> Damit wurde das Auftreten von enantiomeren Verbindungen und somit von Chiralität entdeckt.

Oft weisen Enantiomere sehr unterschiedliche Eigenschaften und Wirkungen auf, weshalb enantiomerenreine Verbindungen in vielen Bereichen wie der Medizin, Landwirtschaft und der Kosmetikindustrie sehr wichtig sind. In der Medizin ist der Einsatz enantiomerenreiner Verbindungen aufgrund der unterschiedlichen Wirkung der Enantiomere im menschlichen Körper essentiell. Ein Beispiel für die Wichtigkeit stellt dabei das Parkinson-Medikament Dopa dar. Das (*S*)-Enantiomer dieser Verbindung, bekannt als L-Dopa, verhindert die weitere Zerstörung von Nerven im Verlauf der Krankheit, wohingegen D-Dopa für den menschlichen Körper toxisch ist.<sup>3</sup>

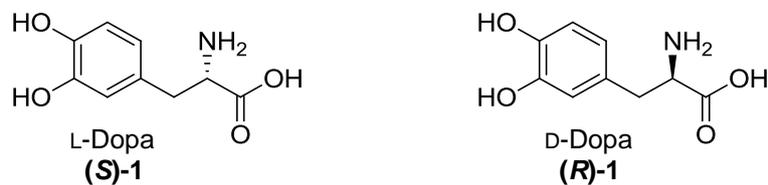


Abbildung 1: Enantiomere des Dopa<sup>3</sup>

Ein weiteres Beispiel, das die unterschiedlichen Eigenschaften von Enantiomeren zeigt, ist das Terpen Carvon. Während (*S*)-(+)-Carvon ((*S*)-2)) einen Geruch nach Pfefferminz aufweist, riecht die enantiomere Verbindung (*R*)-(-)-Carvon ((*R*)-2)) nach Kümmel (Abbildung 2).<sup>3</sup> Viele Verbindungen, beispielsweise die Aminosäuren, die Kohlenhydrate und die Terpene, kommen in der Natur enantiomerenrein vor.<sup>3</sup>

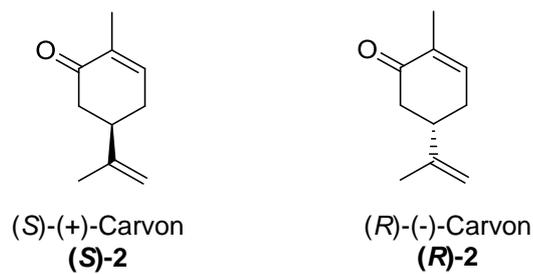


Abbildung 2: Enantiomere des Carvons<sup>3</sup>

Bei vielen Naturstoffen handelt es sich um chirale Verbindungen, die oft mehrere Stereozentren besitzen. Im Verlauf der Biosynthese entstehen sie enantiomerenrein. Viele Naturstoffe zeigen eine medizinische Wirksamkeit, weshalb ihre Synthese im Labor von Interesse ist. Wie bereits am Beispiel des Dopa gezeigt, ist es dabei von großer Bedeutung die Produkte in enantiomerenreiner Form zu erhalten. Im Laufe der Synthese müssen die Stereozentren selektiv aufgebaut werden. Ein Beispiel eines im Labor synthetisierten Naturstoffes ist (-)-FR182877 **3** (Abbildung 3), dessen Synthese von EVANS *et. al* ausgehend von zwei achiralen Aldehyden entwickelt wurde.<sup>4</sup>

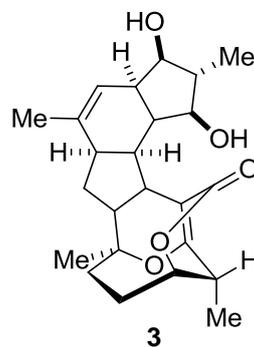


Abbildung 3: (-)-FR182877<sup>4</sup>

Um auf synthetischem Wege enantiomerenreine Verbindungen zu erhalten, gibt es verschiedene Möglichkeiten. Bei der sogenannten Racematspaltung wird die racemische Mischung des chiralen Produkts hergestellt. Durch Umsetzung mit einer enantiomerenreinen Verbindung entstehen Diastereomere, die z.B. durch Kristallisation oder Chromatographie getrennt werden können. In einer weiteren Reaktion kann die Abspaltung der vorher zugesetzten chiralen Verbindung erfolgen und es wird das gewünschte, enantiomerenreine Produkt erhalten. Um diese Methode anzuwenden, muss die zu trennende Verbindung funktionelle Gruppen besitzen, mit denen eine Derivatisierung möglich ist.<sup>3</sup> Die Methode der Racematspaltung hat einen bedeutenden Nachteil. Da bei einer racemischen Synthese eine 1:1-Mischung beider Enantiomere entsteht, beträgt die maximale Ausbeute der

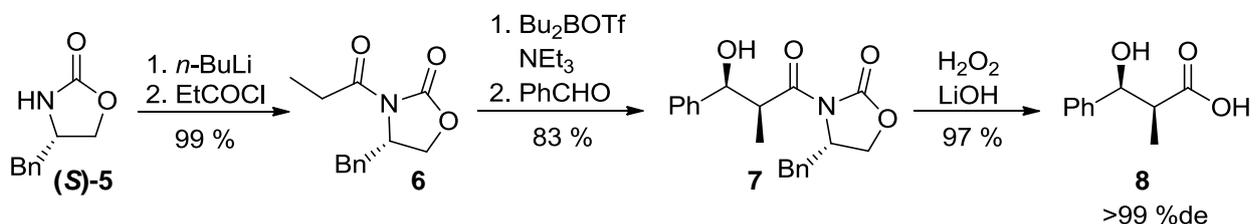
enantiomerenreinen Verbindung nach der Racematspaltung 50 %. Daher ist es von Interesse Methoden zum gezielten Aufbau enantiomerenreiner Verbindungen zu entwickeln.

Eine Form der asymmetrischen Synthese zum gezielten Aufbau enantiomerenreiner Verbindungen stellt der Einsatz chiraler Auxiliare dar. Bei diesen handelt es sich um enantiomerenreine Verbindungen, die häufig aus einer Verbindung des *chiral pool*, z.B. aus einer Aminosäure, hergestellt werden. Im ersten Schritt der Reaktionsfolge wird eines der Edukte mit dem chiralen Auxiliar verbunden. Anschließend wird eine diastereoselektive Reaktion durchgeführt, bei der aufgrund der durch das Auxiliar erzeugten asymmetrischen Induktion ein Diastereomer des Produkts bevorzugt gebildet wird. Im nächsten Schritt wird das Auxiliar wieder abgespalten. Ein sehr bekanntes Beispiel für ein chirales Auxiliar ist das von D. EVANS ausgehend von L- bzw. D-Phenylalanin hergestellte 4-Benzyloxazolidinon (Abbildung 4).<sup>5</sup>



Abbildung 4: 4-(S)-Benzyloxazolidinon und 4-(R)-Benzyloxazolidinon<sup>5</sup>

Die Evans-Auxiliare werden unter anderem in Aldol- und Diels-Alder-Reaktionen eingesetzt. Die Aldol-Reaktionen laufen dabei *syn*-selektiv ab. In Schema 1 ist als Beispiel für den Einsatz des von EVANS entwickelten 4-(S)-Benzyloxazolidinons ((S)-5)) eine Aldol-Reaktion dargestellt.<sup>6</sup>

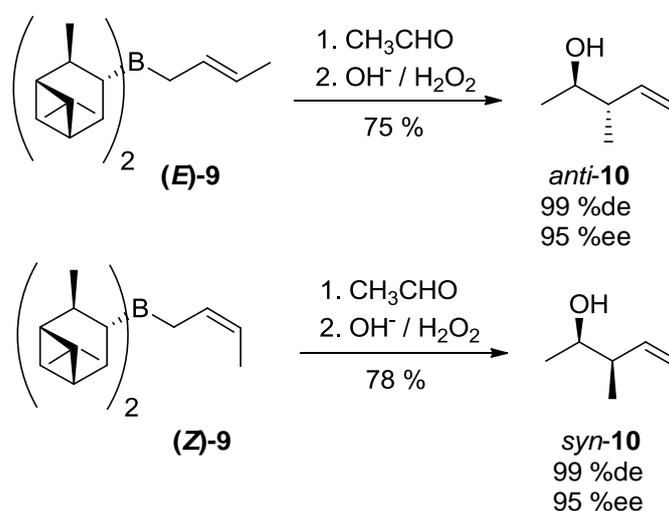


Schema 1: Aldol-Reaktion mit 4-(S)-Benzyloxazolidinon<sup>6</sup>

Durch den Einsatz chiraler Auxiliare können hohe Diastereoselektivitäten erreicht werden. Dabei ist von Vorteil, dass inzwischen vielfältig einsetzbare Auxiliare entwickelt wurden, die ausgehend von Substanzen des *chiral pool* in großen Mengen preisgünstig synthetisiert werden können. Ihr Einsatz weist jedoch als Nachteile auf, dass ihre Einführung und Abspaltung mit zusätzlich durchzuführenden Reaktionen verbunden ist und sie

stöchiometrisch eingesetzt werden müssen. Somit sind die Reaktionen mit einem hohen Materialaufwand verbunden oder die Auxiliare müssen reisoliert und aufgereinigt werden. Um eine Reaktion mit einem chiralen Auxiliar durchzuführen, muss in einem der Edukte eine funktionelle Gruppe vorhanden sein, an der das Auxiliar angreifen kann. Somit ist der Einsatz chiraler Auxiliare nur mit bestimmten Verbindungen möglich.

Ein chirales Reagenz, das mit einem der Reaktionspartner verbunden wird, ist das Ipc-Boran von BROWN *et al.*. Dieses basiert auf dem Terpen  $\alpha$ -Pinen.<sup>7</sup> Mit Hilfe dieser Verbindung ist es möglich, selektiv das *anti*- oder das *syn*- Produkt herzustellen. In Schema 2 sind enantioselektive Crotylborierungen mit dieser Verbindung dargestellt.<sup>7d</sup>



Schema 2: Enantioselektive Crotylborierungen mit Crotyldiisocampheylboran<sup>7d</sup>

Ein Nachteil des Einsatzes eines chiralen Reagenzes ist, dass es in stöchiometrischen Mengen benötigt wird. Außerdem muss ein Reaktionspartner mit dem Reagenz verbunden werden können. Dieses ist wiederum mit einer zusätzlichen Reaktion verbunden.

Auch mittels der chiralen Katalyse können Substanzen stereoselektiv im Labor synthetisiert werden. Bei dieser wird ein chiraler Katalysator eingesetzt. Im Falle der Metallkatalyse erfolgt die Bildung des chiralen Katalysators durch Komplexierung des Metalls mit einem chiralen Liganden. Bei der metallfreien Katalyse, bei der es sich um die Organokatalyse handelt, wirkt die chirale Verbindung allein als Katalysator. Für die Durchführung der Reaktionen ist der Einsatz nur weniger Molprozent des Katalysators ausreichend. Ein weiterer Vorteil ist, dass die Katalysatoren nach Ablauf der Reaktion meistens gut aus der Reaktionsmischung abzutrennen sind. Im Fall der Metallkatalyse ist es ein großer Nachteil, dass die eingesetzten Metalle schlecht umweltverträglich sind. Meistens sind die

Metallkatalysatoren außerdem empfindlich gegenüber Luft und Feuchtigkeit. Da es sich bei der chiralen Katalyse jedoch um eine sehr elegante Methode der asymmetrischen Synthese handelt, wird inzwischen eine große Anzahl an Reaktionen mit ihrer Hilfe durchgeführt.

Der Verlauf einer metallkatalysierten Reaktion soll anhand der asymmetrischen Hydrierung unter Einsatz eines der erfolgreichsten chiralen Liganden, dem in den 80er Jahren von NOYORI beschriebenen Binaphthylphosphin BINAP (Abbildung 5), erklärt werden.<sup>8</sup> Dieser Ligand ist ein  $C_2$ -symmetrischer, axial-chiraler Ligand, der z.B. in metallkatalysierten enantioselektiven Hydrierungen von Allylalkoholen, Aminosäuren und ungesättigten Carbonsäuren eingesetzt wird und zum Teil Enantioselektivitäten von  $>99$  %ee erreicht.<sup>3,9</sup>

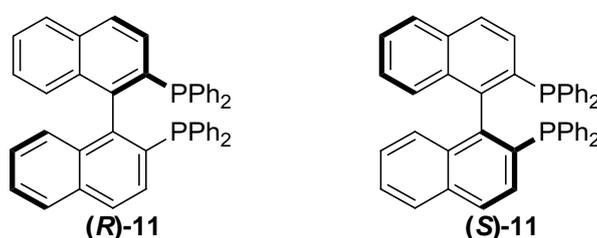
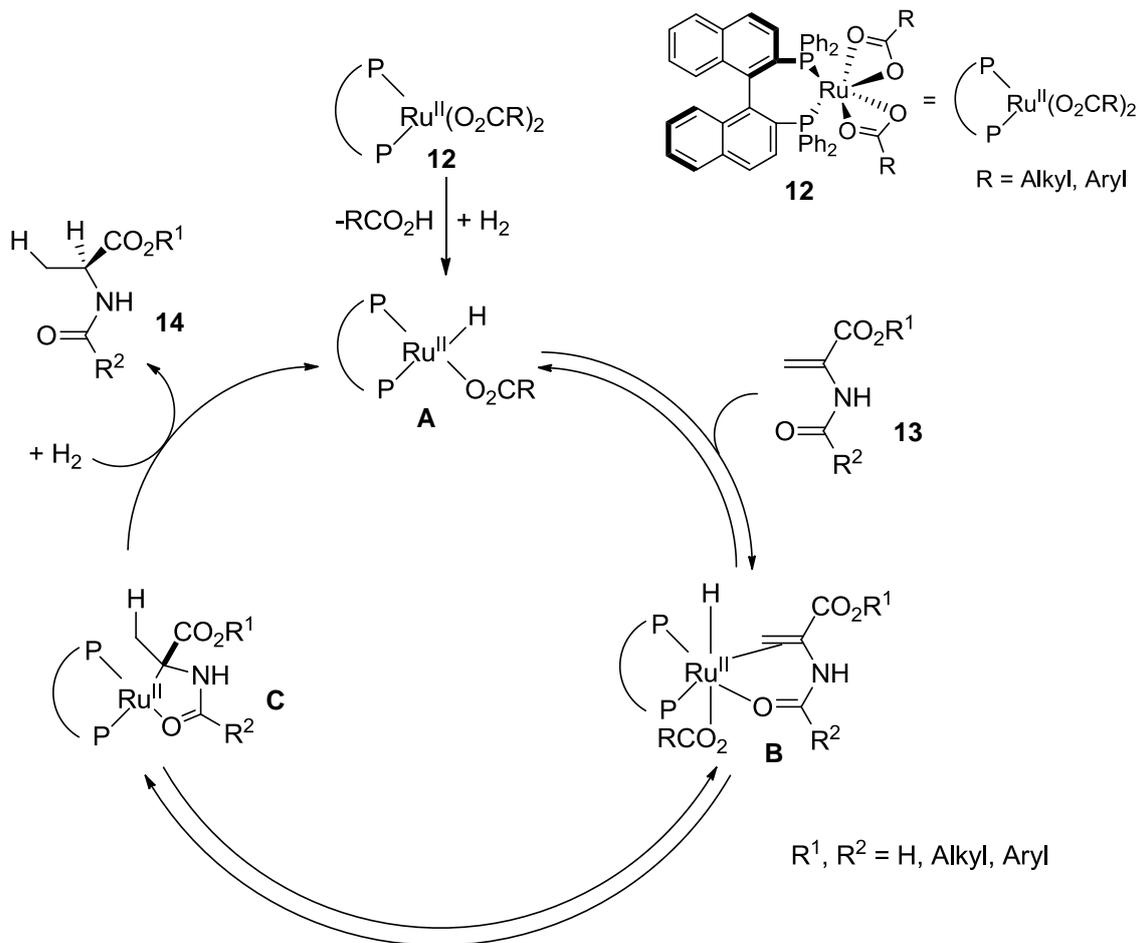


Abbildung 5: (*R*)-BINAP (*R*)-11 und (*S*)-BINAP (*S*)-11

Bei der durch Ruthenium katalysierten asymmetrischen Hydrierung (Schema 3) wird eine asymmetrische Umgebung aufgebaut, indem das Metall durch (*R*)-BINAP komplexiert wird. Im ersten Schritt der Katalyse erfolgt die Bildung des katalytisch aktiven Komplexes **A** durch Austausch eines Liganden des (*R*)-BINAP-Ru-Komplexes **12** durch Wasserstoff. Anschließend erfolgt die Koordination des Katalysators an das zu hydrierende Substrat **13** (**B**), wonach durch Hydrometallierung der C=C-Doppelbindung der Komplex **C** gebildet wird. Aus diesem werden anschließend durch Reaktion mit Wasserstoff das Produkt **14** freigesetzt und der katalytisch aktive Komplex **A** zurückgebildet.<sup>10</sup> Durch den Einsatz des chiralen Katalysators ist bei Ablauf der Reaktion ein Übergangszustand, der zur Bildung eines Enantiomers führt, energetisch begünstigt und somit entsteht ein Enantiomer des Produkts, in diesem Fall das (*R*)-Enantiomer, bevorzugt.

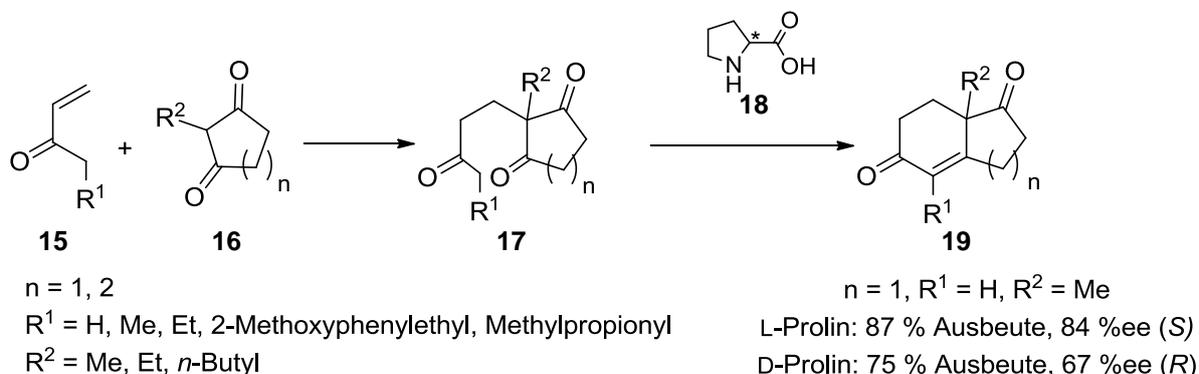


**Schema 3: Ablauf einer durch einen (R)-BINAP-Ru-Komplex katalysierte asymmetrische Hydrierung<sup>10</sup>**

Die Organokatalyse läuft in Anwesenheit von Aminosäuren und aus ihnen gewonnenen Derivaten ab. Sie ist ein sehr aktuelles Thema der Forschung. Als Vorteile dieser Art der Katalyse sind hervorzuheben, dass keine Metalle vonnöten sind, die Organokatalysatoren relativ ungiftig und stabil gegenüber Luft und Wasser sind und viele als Organokatalysatoren wirkende Substanzen in wenigen Schritten enantiomerenrein aus dem *chiral pool* zugänglich sind. Die Vielfalt an Reaktionen, die unter Organokatalyse ablaufen, ist dabei sehr groß.<sup>11</sup>

Die erste organokatalytische Reaktion ist die in den frühen 1970er Jahren von EDER, SAUER und WIECHERT publizierte Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert-Reaktion, eine durch L-Prolin katalysierte Robinson-Annelierung. Mit dieser Reaktion können 7a-Alkyl-5,6,7,7a-tetrahydro-1,5-indandione und 8a-Alkyl-1,2,3,4,6,7,8,8a-octahydro-1,6-naphthalindione (**19**), bei denen es sich um wichtige Ausgangsstoffe für die Steroidsynthese handelt, enantioselektiv synthetisiert werden. Dabei wurde festgestellt, dass die Reaktionen mit L-Prolin **L-18** zum (S)- und mit D-Prolin zum (R)-konfigurierten Produkt führten.<sup>12</sup> Handelt es sich beim Rest  $\text{R}^1$  um

ein Wasserstoffatom und beim Rest  $R^2$  um eine Methylgruppe sowie um  $n=2$ , entsteht bei dieser Reaktion das Wieland-Miescher-Keton, das als Ausgangsstoff für viele Steroidsynthesen dient.



**Schema 4: Prolin-katalysierte Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert-Reaktion<sup>12</sup>**

Die Aminosäure L-Prolin **L-18** kommt in der Natur vor allem in Prolaminen, im Kollagen und im Casein vor.<sup>13</sup> Sie und aus ihr hergestellte Derivate finden in vielen organokatalysierten Reaktionen Anwendung, z.B. in Aldol-, Mannich-, Michael-, Henry-, Biginelli- und Diels-Alder-Reaktionen.<sup>11</sup> Die Anzahl an organokatalytisch wirkenden Prolin-Derivaten ist dabei sehr hoch und zeigt eine große strukturelle Vielfalt. Viele tragen eine Amid-Funktion. Einige Organokatalysatoren sind zudem am Pyrrolidin-Ring substituiert. Auch treten Strukturen auf, die eine Pyrrolidin-Einheit aufweisen, aber keine Carbonsäurefunktion tragen.<sup>11</sup> Die Derivatisierung ist von Interesse, um die Löslichkeit des Organokatalysators in organischen Lösungsmitteln anzupassen, da die sehr polare Verbindung Prolin in diesen eine schlechte Löslichkeit aufweist. Außerdem kann durch eine Derivatisierung die Fähigkeit Wasserstoffbrückenbindungen auszubilden verändert werden.

Ein vielfältig anwendbares Beispiel eines Organokatalysators mit einem Pyrrolidin-Ring ist die von JØRGENSEN entwickelte Verbindung **20**,<sup>14</sup> die in einigen Reaktionen wie beispielsweise nucleophilen Additionen an Iminium-Ionen,<sup>15</sup> Hydrophosphinierungen von Enalen<sup>16</sup> und *trans*-Dihydroxylierungen<sup>17</sup> zu sehr guten Enantioselektivitäten von über 90 %ee führt.

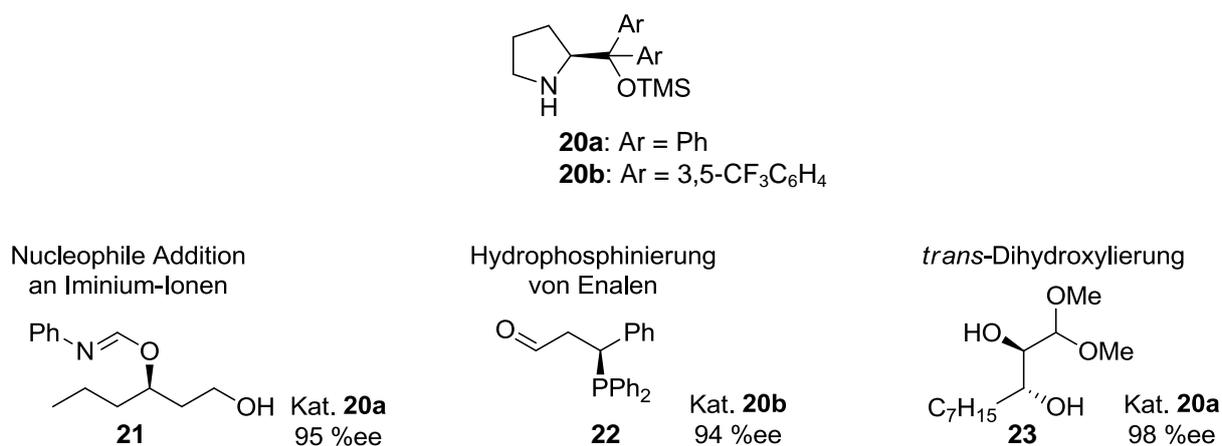


Abbildung 6: Pyrrolidin-Organokatalysator nach JØRGENSEN und Beispiele seiner Anwendung<sup>14-17</sup>

Ein Beispiel für ein Prolin-Derivat, das eine Amid-Funktion trägt, ist die von SINGH entwickelte Verbindung **24**.<sup>18</sup> Diese, sowie das Tetrazol-Derivat von Prolin **25**, das von ARVIDSSON *et al.* synthetisiert wurde,<sup>19</sup> wurde erfolgreich in asymmetrischen Aldol-Reaktionen aromatischer Aldehyde eingesetzt. Mit beiden Verbindungen wurden Enantioselektivitäten von bis zu 99 %ee erreicht.<sup>18,19</sup>

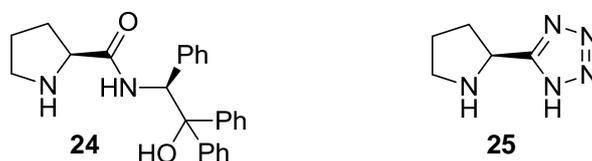
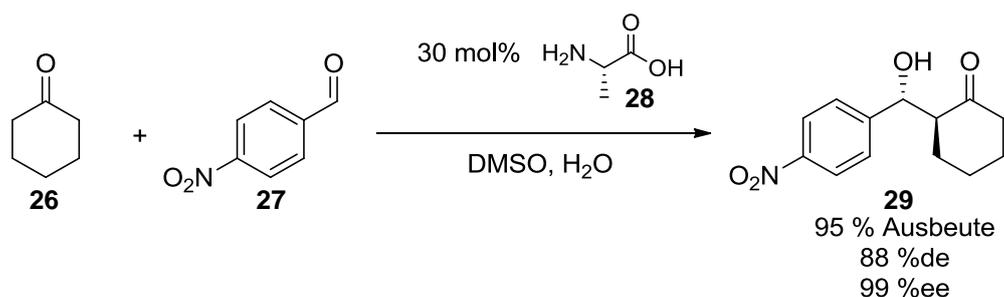


Abbildung 7: Als Organokatalysatoren wirkende Prolin-Derivate von SINGH **24**<sup>18</sup> und ARVIDSSON **25**<sup>19</sup>

Auch andere Aminosäuren und ihre Derivate zeigen organokatalytische Aktivität. Beispielsweise konnten in der Aldol-Reaktion von Cyclohexanon (**26**) und 4-Nitrobenzaldehyd (**27**) unter Einsatz von (*S*)-Alanin **28** ein guter Diastereomerenüberschuss von 88 %de und ein sehr guter Enantiomerenüberschuss von 99 %ee erhalten werden.<sup>11b</sup>



Schema 5: Aldol-Reaktion unter Katalyse von (*S*)-Alanin<sup>11b</sup>

MACMILLAN *et al.* entwickelten Imidazolin-Organokatalysatoren auf Basis der Aminosäuren (*S*)-Phenylalanin (Verbindungen **30** und **31**),<sup>20</sup> und Glycin (Verbindung **32**).<sup>21</sup> Diese werden erfolgreich in einer großen Anzahl an organokatalysierten Reaktionen, wie z.B. Diels-Alder-Reaktionen,<sup>22</sup> 1,3-dipolaren Cycloadditionen,<sup>23</sup> Alkylierungen von Indolen,<sup>24</sup> Mukaiyama-Michael-Reaktionen<sup>25</sup> sowie Reduktionen  $\alpha,\beta$ -ungesättigter Aldehyde<sup>26</sup> und Ketone<sup>27</sup> eingesetzt. In all diesen Reaktionen wurden sehr gute Enantioselektivitäten von 90 bis 99 %ee erreicht.

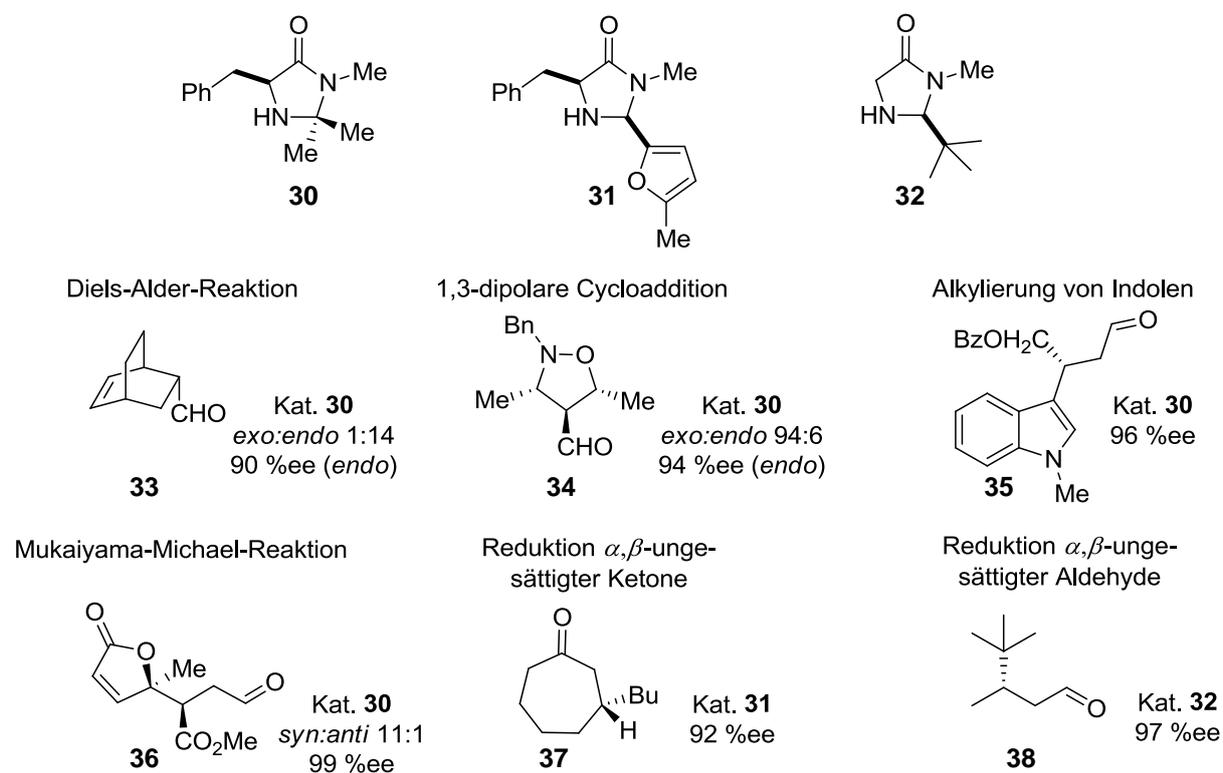


Abbildung 8: Imidazolin-Organokatalysatoren von MACMILLAN *et. al* und Beispiele ihrer Anwendung<sup>22-27</sup>

## 1.2 Oxazolin- und Isoxazolin-Liganden

Ein Beispiel für Liganden, die erfolgreich in chiralen Katalysen eingesetzt werden, sind *N,N*-Mono(oxazolin)-Liganden, über die 1986 erstmalig von BRUNNER berichtet wurde.<sup>28</sup> Am bekanntesten sind dabei die Pyridinyl-Oxazolin-Liganden **39** (Abbildung 9), die erfolgreich in vielen asymmetrischen Synthesen eingesetzt werden. Als Startmaterial zur Synthese dieser Liganden dienen chirale Aminoalkohole. Die Synthese erfolgt in wenigen Schritten mit guten Ausbeuten.

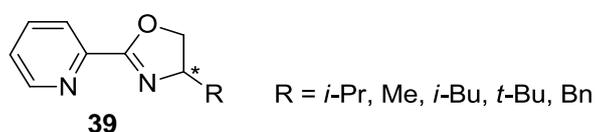


Abbildung 9: Pyridinyl-Oxazolin-Liganden **39**

Seit dem ersten Bericht über Oxazolin-Liganden wurde eine große Anzahl verschiedener derartiger Liganden synthetisiert.<sup>29</sup> Drei vielfältig angewandte Gruppen an Liganden stellen dabei die Phosphino(oxazolin)-, Bis(oxazolin) und Pyridylbis(oxazolin)-Liganden dar, auf die im Folgenden näher eingegangen werden soll. Diese Liganden werden auf Basis optisch aktiver Aminoalkohole synthetisiert, die entweder dem *chiral pool* entstammen oder synthetisch hergestellt werden, wie die sterisch anspruchsvollen Beispiele Phenylglycinol **40** und *t*-Butylglycinol **41** (Abbildung 10).

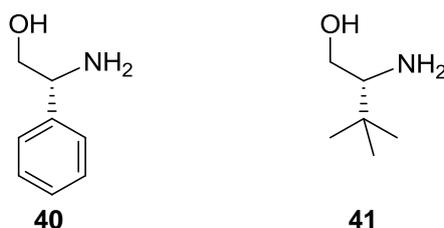
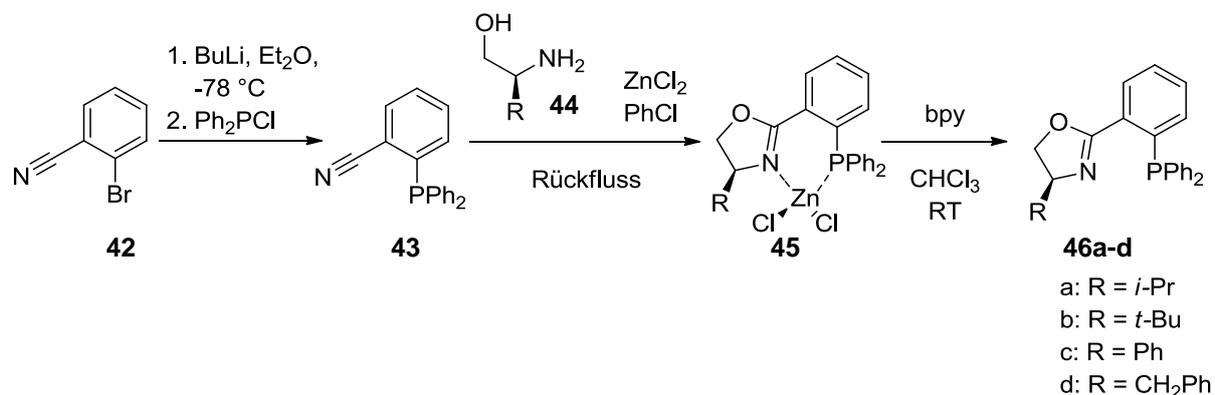


Abbildung 10: Phenylglycinol **40** und *t*-Butylglycinol **41**

Die Phosphino(oxazolin)-Liganden PHOX **46** wurden 1993 von PFALTZ,<sup>30</sup> HELMCHEN<sup>31</sup> und WILLIAMS<sup>32</sup> unabhängig voneinander entwickelt. Bei diesem Ligandentyp koordiniert das Metall an das Stickstoff- und an das Phosphoratom und baut so die chirale Umgebung um das Metallatom auf.<sup>29</sup> Die Synthese einiger PHOX-Liganden kann im Multigramm-Maßstab ausgehend von 2-Brombenzotrinitril (**42**) in vier Reaktionen erfolgen (Schema 6). Durch den Einsatz verschiedener Aminoalkohole können dabei unterschiedliche Derivate des Liganden synthetisiert werden.<sup>29-32</sup>

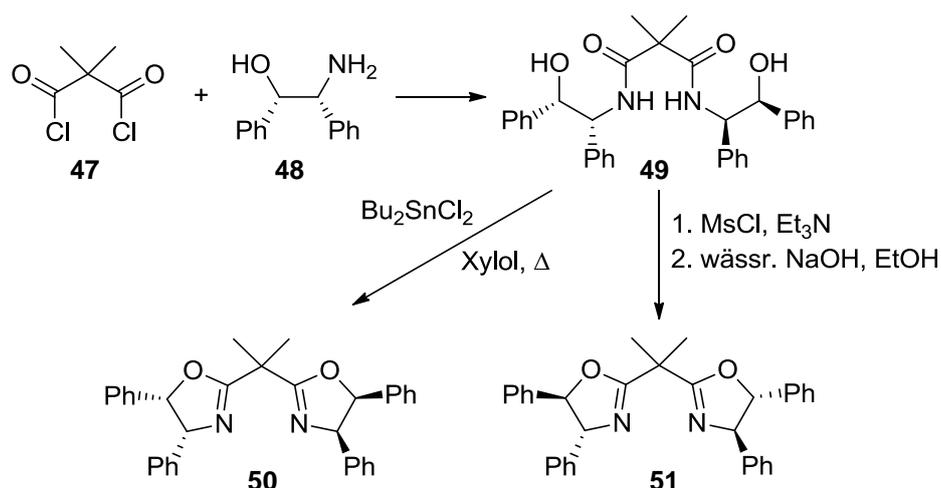


**Schema 6: Darstellung der PHOX-Liganden 46a-d<sup>29</sup>**

Die PHOX-Liganden werden erfolgreich in vielen asymmetrischen Reaktionen eingesetzt, z.B. in allylischen Alkylierungen,<sup>29b,33</sup> Heck-Reaktionen,<sup>29b,34</sup> Hydrierungen von Iminen und Olefinen,<sup>35,36</sup> Transferhydrierungen von Ketonen und Iminen,<sup>37</sup> decarboxylierenden Alkylierungen von  $\beta$ -Ketoestern<sup>38</sup> und decarboxylierenden Protonierungen.<sup>39</sup>

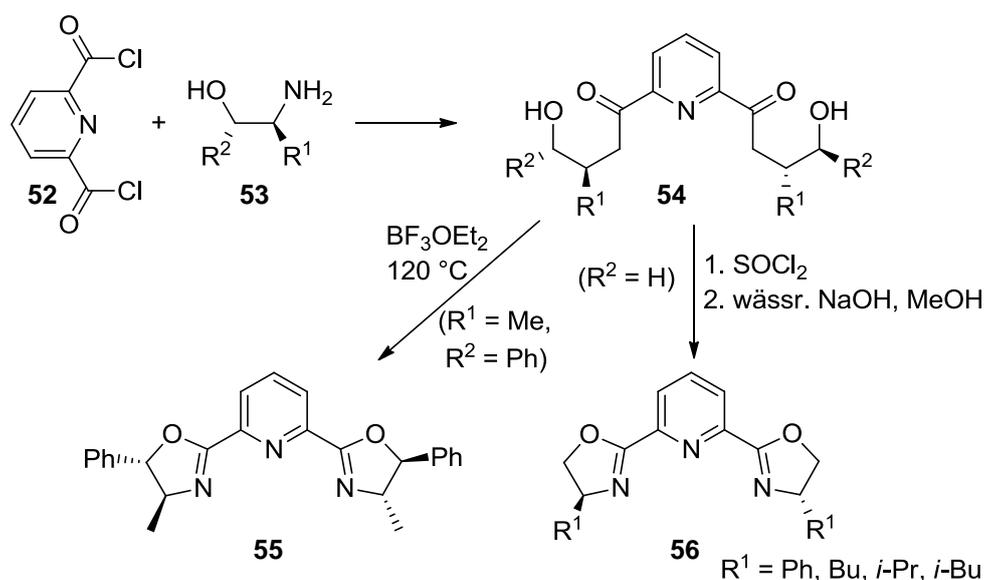
Eine weitere Klasse der Oxazolin-Liganden bilden die Bis(oxazoline). Diese C<sub>2</sub>-symmetrischen Liganden finden im Komplex mit Metallen seit den frühen 1990er Jahren Einsatz in vielen Reaktionen.<sup>29</sup> Dabei handelt es sich um asymmetrische allylische Substitutionen,<sup>40</sup> allylische Oxidationen,<sup>41</sup> Aziridinierungen von Olefinen<sup>42</sup> und Iminen,<sup>43</sup> Cyclopropanierungen,<sup>44</sup> Diels-Alder Reaktionen,<sup>45</sup> Hetero Diels-Alder-Reaktionen,<sup>46</sup> freie Radikaladditionen,<sup>47</sup> Mukaiyama Aldol-Reaktionen<sup>48</sup> und nucleophile Additionsreaktionen an Aldehyde<sup>49</sup> und Imine.<sup>50</sup>

Viele Bis(oxazolin)-Liganden können ausgehend von Oxalsäure- oder Malonsäure-Derivaten synthetisiert werden. Wie bei der Synthese der PHOX-Liganden erfolgt eine Kondensation mit einem optisch aktiven 1,2-Aminoalkohol. Es wird ein Bis(hydroxyamid)-Derivat **49** gebildet. Die Hydroxyl-Gruppen werden anschließend aktiviert und es erfolgt die Cyclisierung zum Bis(oxazolin). Die Synthese zweier Bis(oxazolin)-Liganden, durchgeführt von DESIMONI *et al.*, ist in Schema 7 dargestellt.<sup>29c,51</sup>



Schema 7: Synthese von Bis(oxazolin)-Liganden nach DESIMONI *et al.*<sup>29c,51</sup>

In einer ähnlichen Reaktionsfolge ist die Darstellung dreizähliger Bis(oxazolin)-Liganden möglich. NISHIYAMA *et al.* entwickelten eine Synthese dieser Pyridylbis(oxazolin)-Liganden (Pybox-Liganden) ausgehend von Pyridin-2,6-dicarbonsäurechlorid (**52**) (Schema 8).<sup>52</sup>



Schema 8: Synthese von Pybox-Liganden nach NISHIYAMA *et al.*<sup>52</sup>

Pybox-Liganden werden erfolgreich in einigen asymmetrischen Reaktionen eingesetzt, z.B. in Diels-Alder-Reaktionen,<sup>45d,53</sup> Cyclopropanierungen,<sup>54</sup> Reduktionen von Ketonen,<sup>52,55</sup> und Aldol-Reaktionen.<sup>45d,48a,56</sup>

Ende der 1990er Jahre wurde von SASAI *et al.* vom ersten Spirobis(isoxazolin)-Liganden berichtet.<sup>57</sup> Das Derivat *i*-Pr-SPRIX **57** wurde erfolgreich in einer Reihe asymmetrischer Reaktionen, z.B. in intramolekularen oxidativen Aminocarbonylierungen von Alkenylharn-

stoffen,<sup>58</sup> Wacker-artigen Cyclisierungen von Alkenylalkoholen<sup>59</sup> und oxidativen Cyclisierungen von 4-Alkensäuren<sup>60</sup> eingesetzt.

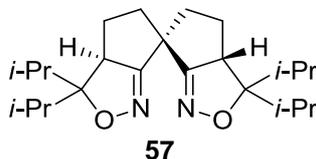


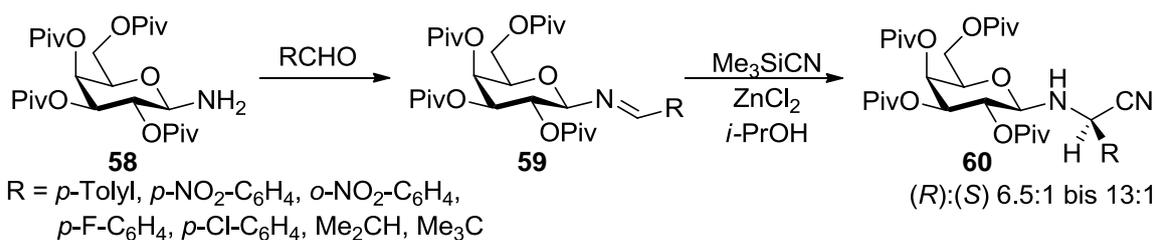
Abbildung 11: *i*-Pr-SPRIX von SASAI *et al.*<sup>57</sup>

### 1.3 Kohlenhydrate in der asymmetrischen Synthese

Jährlich werden mehrere Millionen Tonnen an Kohlenhydraten durch Photosynthese gebildet. Als Substanzen des *chiral pool* sind sie in großen Mengen und preisgünstig zugänglich.<sup>61</sup> Besonders bedeutend sind dabei Cellulose, die das Hauptgerüstmaterial der Pflanzen bildet, Stärken, Pektine sowie die Monosaccharide Saccharose, Glucose und Glucosamin. Letzteres wird aus Chitin gewonnen. Das Adenosintriphosphat, das eine Schlüsselsubstanz des Energietransports darstellt, enthält das Kohlenhydrat Ribose. Die Nucleinsäuren, die den genetischen Code speichern, transferieren und die Produktion der Proteine kontrollieren, enthalten ebenfalls Desoxyribose.<sup>61</sup>

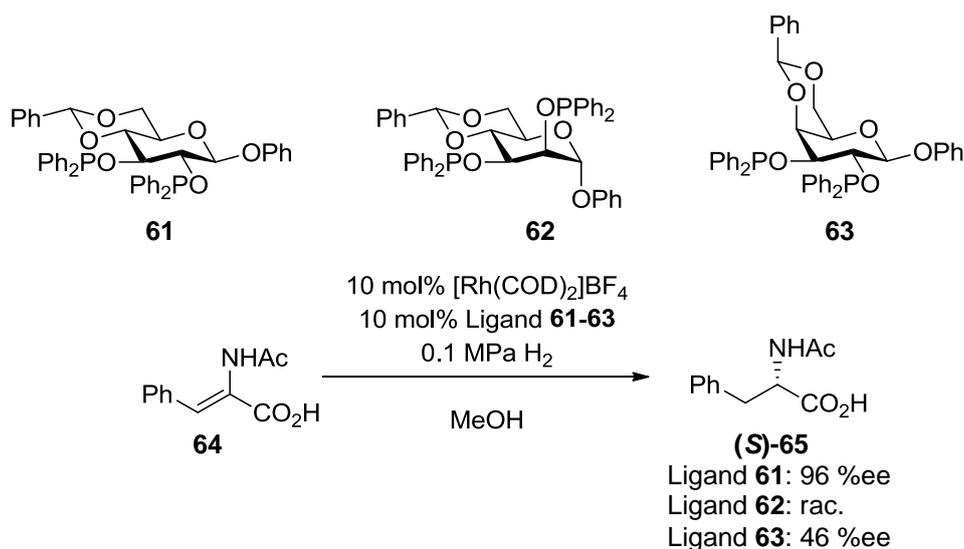
Kohlenhydrate treten in einer großen strukturellen und stereochemischen Vielfalt auf. Sie tragen außerdem eine große Anzahl an funktionellen Gruppen. Aufgrund dieser Eigenschaften ist die Synthese vielfältiger Verbindungen auf Basis von Kohlenhydraten möglich. Die große Anzahl funktioneller Gruppen erfordert jedoch den Einsatz vieler Schutzgruppen, die selektiv eingeführt und abgespalten werden müssen, um selektiv Reaktionen an bestimmten Positionen der Kohlenhydrate durchführen zu können. Aus diesem Grund stellt die organische Synthese mit Kohlenhydraten eine Herausforderung dar.<sup>61</sup>

In den letzten 30 Jahren wurde begonnen, Kohlenhydrate als chirale Auxiliare und Reagenzien, sowie in Form von chiralen Liganden und Organokatalysatoren in der asymmetrischen Synthese einzusetzen.<sup>62</sup> 1987 publizierte KUNZ eine Strecker-Synthese, in der das *O*-pivaloyl-geschützte Galactosamin **58** als chirales Auxiliar diente. In der Reaktion mit einem Aldehyd entstand die Schiff'sche Base **59**, die anschließend weiter umgesetzt wurde und das Aminonitril **60** lieferte. Es wurde dabei das D-Aminonitril-Diastereomer mit einem Verhältnis von 6.5:1 bis 13:1 bevorzugt gebildet.<sup>63</sup>



**Scheme 9: Strecker-Synthese nach KUNZ<sup>63</sup>**

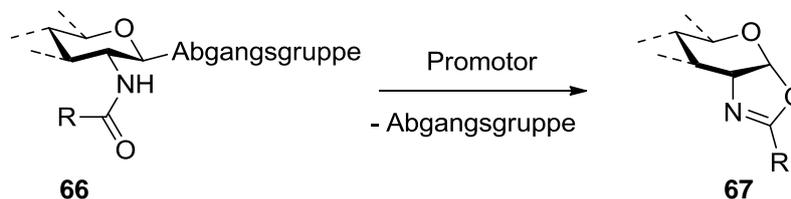
SELKE,<sup>64</sup> CULLEN,<sup>65</sup> THOMPSON<sup>66</sup> und DESCOTES<sup>67</sup> entwickelten Ende der 1970er Jahre unabhängig voneinander die ersten Komplex-Liganden auf Basis von Kohlenhydraten und setzten diese in asymmetrischen Hydrierungen von Dehydroaminosäuren ein. SELKE führte Studien zur Abhängigkeit der Enantioselektivität der Reaktion von der Konfiguration des Pyranose-Ringes des Liganden durch. Dabei stellte er fest, dass die relative Position der Phosphinit-Gruppen einen starken Einfluss auf die Enantioselektivität der Reaktion hat. Während mit dem *D-gluco*-konfigurierten Liganden **61**, in dem die Phosphinit-Gruppen zueinander *trans*-ständig sind, Enantioselektivitäten von bis zu 96 %ee erreicht wurden, lieferte der *D-manno*-konfigurierte Ligand **62** ein racemisches Produkt. In diesem Liganden stehen die Phosphinit-Gruppen *cis* zueinander. Der *D-galacto*-konfigurierte Ligand **63** lieferte in der Reaktion einen Enantiomerenüberschuss von 46 %ee. Damit wurde deutlich, dass auch weiter entlegene Stereozentren, welche nicht direkt an der Chelatisierung des Metalls beteiligt sind, einen Einfluss auf die Enantioselektivität der Reaktion haben (Schema 10).<sup>68</sup>



**Scheme 10: Erste auf Kohlenhydraten basierende Phosphinit-Liganden und ihre Anwendung in der asymmetrischen Hydrierung der 2-N-Acetyldehydroaminosäure 64<sup>64-68</sup>**

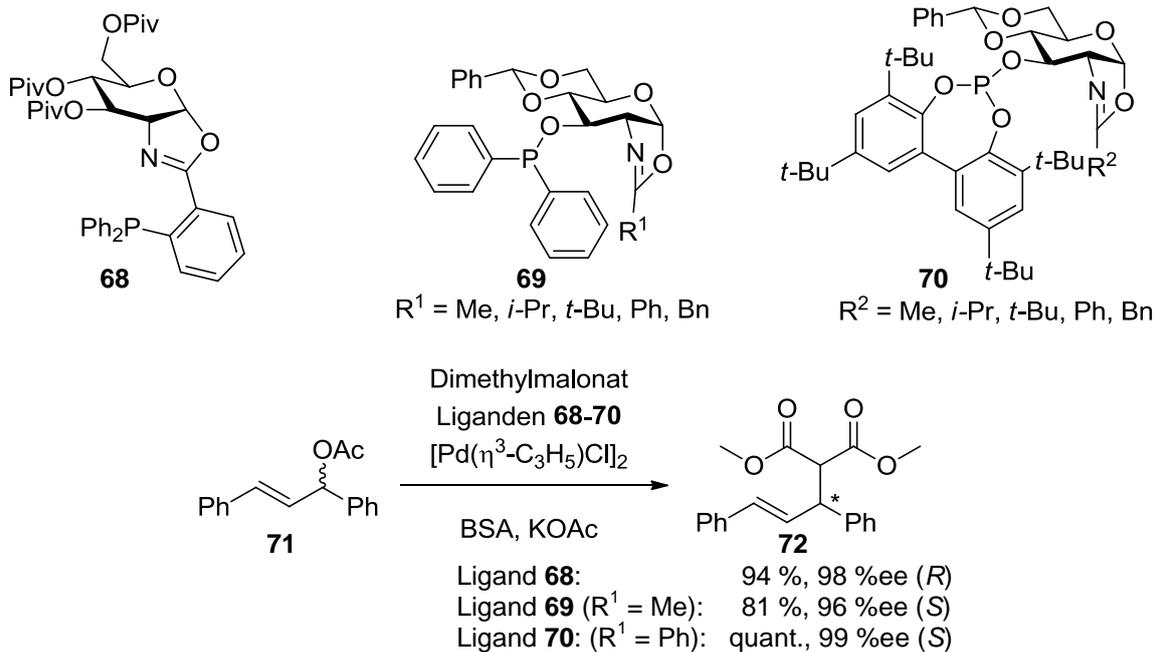
Oxazoline auf Basis von Kohlenhydraten können relativ einfach aus 2-*N*-Acylderivaten des Glucosamins **66** durch die Reaktion mit einem Promotor gebildet werden (Schema 11).<sup>61</sup>

Diese Reaktion kann zur Darstellung von Oxazolin-Liganden auf Basis von Kohlenhydraten genutzt werden.



**Schema 11: Bildung eines bicyclischen Kohlenhydrat-Oxazolins ausgehend von einem 2-N-Acylderivat des Glucosamins<sup>61</sup>**

Der erste Oxazolin-Ligand auf Basis eines Kohlenhydrats wurde von KUNZ hergestellt. Die Synthese erfolgte ausgehend von D-Glucosaminhydrochlorid über fünf Reaktionsschritte.<sup>69</sup> Bei diesem PHOX-Liganden **68** ist der Oxazolin-Ring in ein bicyclisches Gerüst eingebunden (Schema 12). Er wurde in Palladium-katalysierten Alkylierungen symmetrischer Allylacetate eingesetzt und lieferte dort mit Ausbeuten von maximal 94 % und Enantiomerenüberschüssen von bis zu 98 %ee ähnliche Ergebnisse wie die PHOX-Liganden **46**. Weitere auf D-Glucosamin basierende, strukturell ähnliche Liganden wurden von UEMURA und OHE<sup>70</sup> sowie von DIÉGUEZ und PÀMIES<sup>71</sup> synthetisiert. Bei den Liganden von UEMURA und OHE handelt es sich um Phosphinit-Oxazoline **69**,<sup>70</sup> wohingegen es sich bei den von DIÉGUEZ und PÀMIES synthetisierten Liganden um Phosphite **70** handelt (Schema 12). Diese Liganden wurden ebenfalls in asymmetrischen allylischen Alkylierungen eingesetzt und erreichten dort sehr gute Enantioselektivitäten von bis zu 99 %ee.<sup>70,71</sup>



**Schema 12: Oxazolin-Phosphor-Donor-Liganden von KUNZ **68**,<sup>69</sup> UEMURA und OHE **69**<sup>70</sup> sowie DIÉGUEZ und PÀMIÉS **70**<sup>71</sup> und ihre Anwendung in der allylischen Alkylierung**

Bisher gibt es kein Beispiel für einen *P,N*-Liganden, der auf einem Kohlenhydrat basiert und ein weiteres Stereozentrum am Oxazolin besitzt. Der Einfluss eines derartigen Restes auf asymmetrische Reaktionen wurde somit bisher nicht erforscht und stellt ein interessantes, neues Feld im Bezug auf die Synthese von Liganden dar.

*C*<sub>2</sub>-symmetrische Liganden auf Basis von Kohlenhydraten wurden in der Arbeitsgruppe von BOYSEN entwickelt. Es handelt sich dabei um die Bis(oxazolin)-Liganden (Box-Liganden) **73** und **74**<sup>72</sup> und den Pyridylbis(oxazolin)-Liganden (Pybox) **75**<sup>73</sup> (Abbildung 12). Die Bis(oxazolin)-Liganden wurden erfolgreich in Cu(I)-katalysierten enantioselektiven Cyclopropanierungen eingesetzt und lieferten dort Enantioselektivitäten von bis zu 95 %ee.<sup>72</sup> Der Pybox-Ligand fand Anwendung in der Cu(I)-katalysierten Imin-Alkinylierung. Dabei konnten die Produkte mit bis zu 99 %ee erhalten werden.<sup>73</sup>

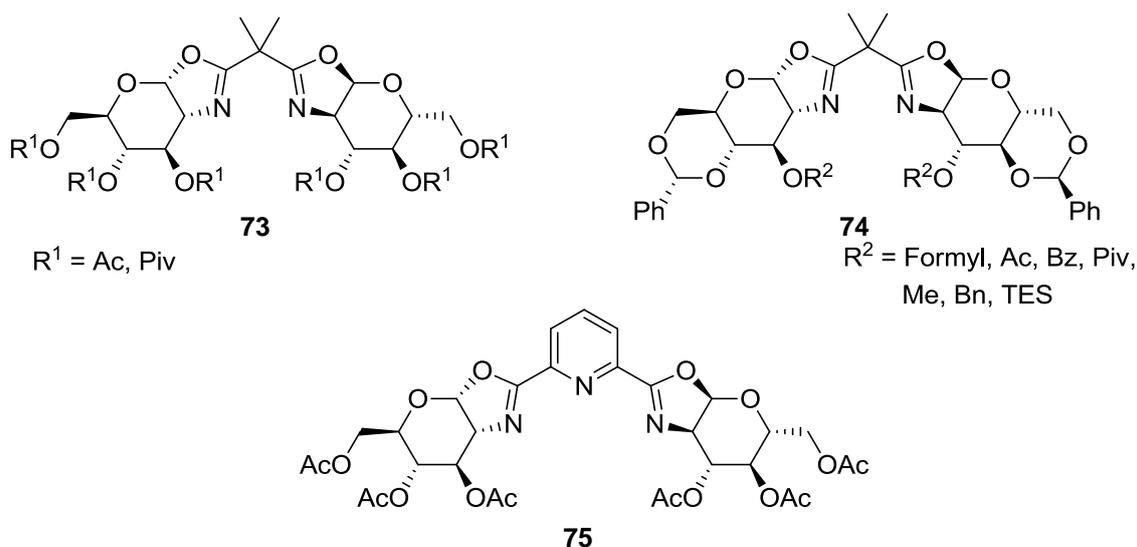


Abbildung 12: Von BOYSEN *et al.* synthetisierte Box-<sup>72</sup> und Pybox-Liganden <sup>73</sup>

Nach Vorbild der Spiro-Liganden von SASAI<sup>57</sup> (Abbildung 11) synthetisierten VIDAL *et al.* die Spirobis(isoxazolin)-Liganden **76** und **77** auf Basis von D-Glucose (Abbildung 13).<sup>74</sup>

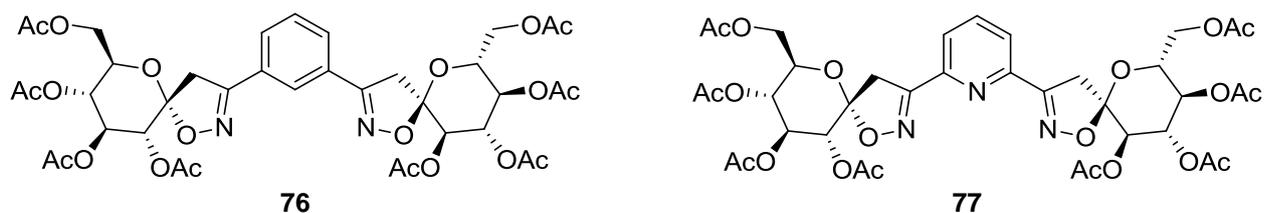
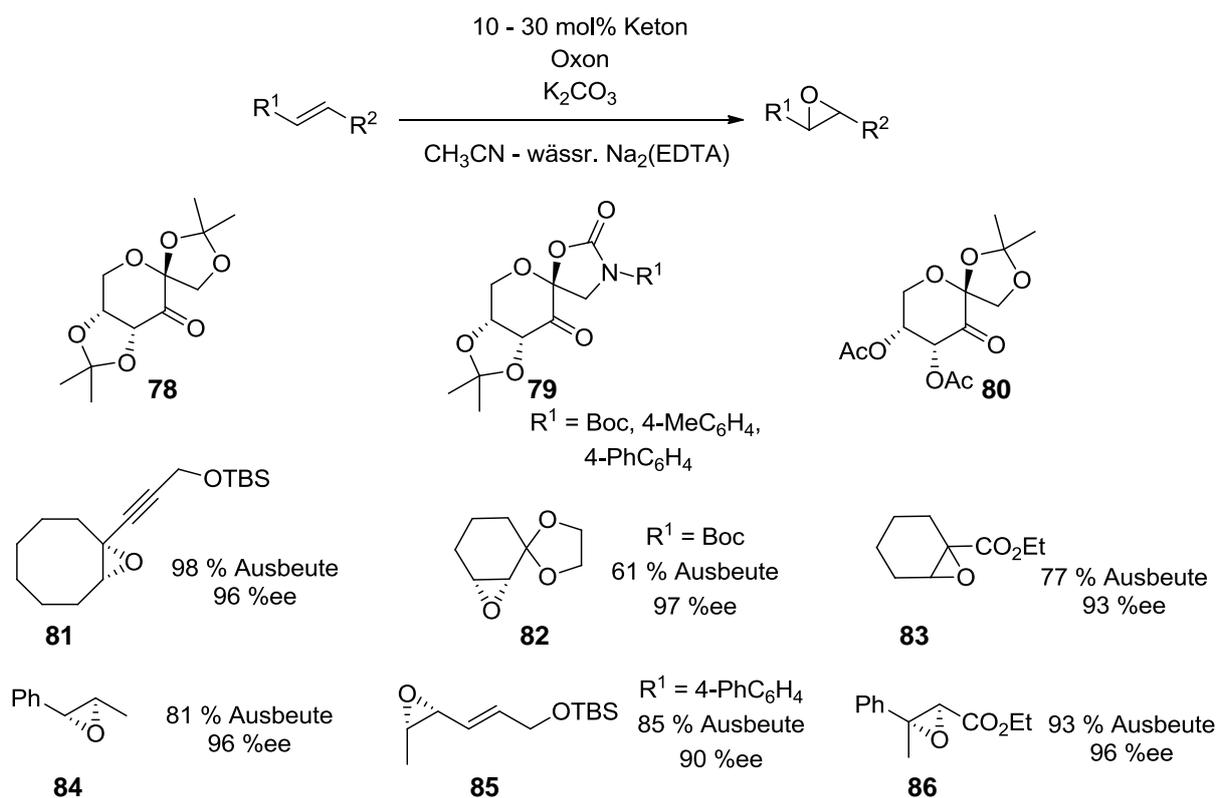


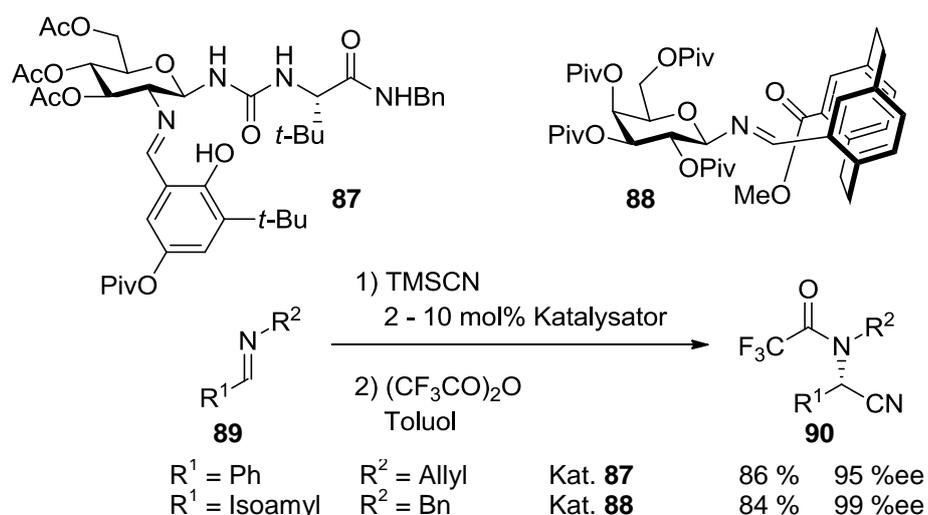
Abbildung 13: Spirobis(isoxazolin)-Liganden von VIDAL *et al.*<sup>74</sup>

Auch Organokatalysatoren auf Basis von Kohlenhydraten werden in der asymmetrischen Synthese eingesetzt. Die am meisten verwendeten Organokatalysatoren sind dabei die von SHI *et al.* auf Basis von Fructose synthetisierten Ketone **78**,<sup>75</sup> **79**<sup>76</sup> und **80**<sup>77</sup>. Diese werden in enantioselektiven Epoxidierungen olefinischer Substrate eingesetzt und führen zu sehr guten Enantioselektivitäten von bis zu 96 %ee für eine große Anzahl unterschiedlicher Substrate. Einige Beispiele sind in Schema 13 dargestellt.<sup>75-77</sup>



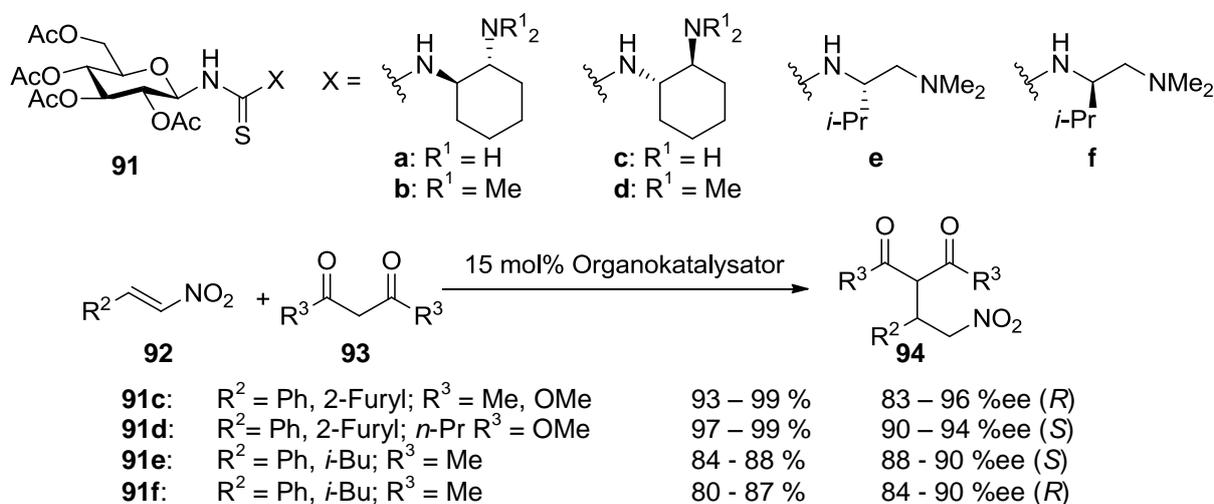
**Schema 13: Keton-Katalysatoren von SHI und ihre Anwendung in der asymmetrischen Epoxidierung**<sup>75-77</sup>

KUNZ *et al.* entwickelten die Schiff'schen Basen **87**<sup>78</sup> und **88**<sup>79</sup>, die als Organokatalysatoren fungieren, auf Basis von Kohlenhydraten und setzten diese in asymmetrischen Strecker-Reaktionen ein. Dabei konnten bei den Reaktionen aromatischer Imine unter Katalyse mit **87** Enantioselektivitäten von bis zu 95 %ee erreicht werden. Die Reaktionen mit Iminen, die aus aliphatischen Aldehyden gewonnen wurden, lieferten mit dem Katalysator **88** bis zu 99 %ee (Schema 14).<sup>78,79</sup>



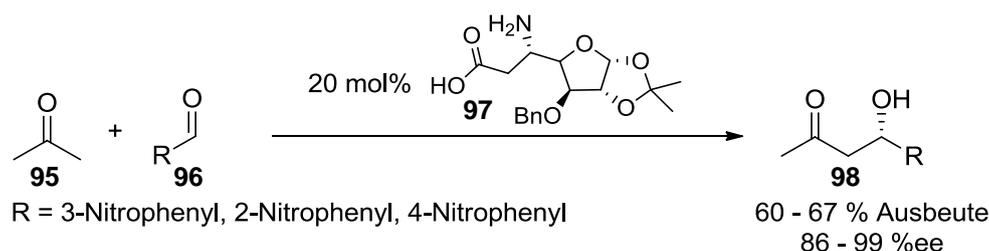
**Schema 14: Asymmetrische Strecker-Reaktionen mit Kohlenhydrat-Organokatalysatoren von KUNZ *et al.***<sup>78,79</sup>

In den nachfolgenden Jahren wurden von MA *et al.*,<sup>80</sup> ZHOU<sup>81</sup> und SHAO<sup>82</sup> auf Kohlenhydraten basierende Thioharnstoff-Organokatalysatoren **91** entwickelt und in 1,4-Additionen eingesetzt. Dabei wurden Enantioselektivitäten von bis zu 98 %ee erreicht (Schema 15).<sup>80-82</sup>



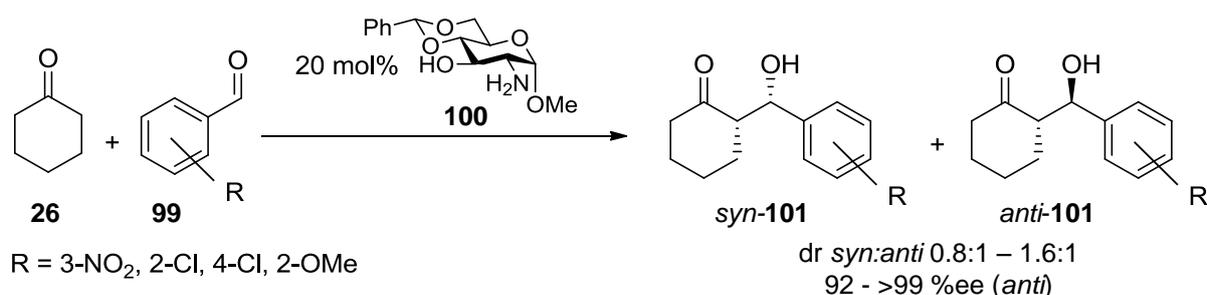
**Schema 15: Thioharnstoff-Organokatalysatoren von MA, ZHOU und SHAO und ihre Anwendung in 1,4-Additionen**<sup>80-82</sup>

Viele Aldol-Reaktionen werden unter Organokatalyse mit Katalysatoren, die auf Kohlenhydraten basieren, durchgeführt. In der Arbeitsgruppe von TRIPATHI wurde die 5-Amino-5-deoxy- $\beta$ -L-ido-( $\alpha$ -D-gluco)-heptafuranuronsäure **97** synthetisiert, mit der in Aldol-Reaktionen von Nitrophenylaldehyden **96** mit Aceton (**95**) Enantioselektivitäten von bis zu 99 %ee erreicht werden konnten (Schema 16).<sup>83</sup>



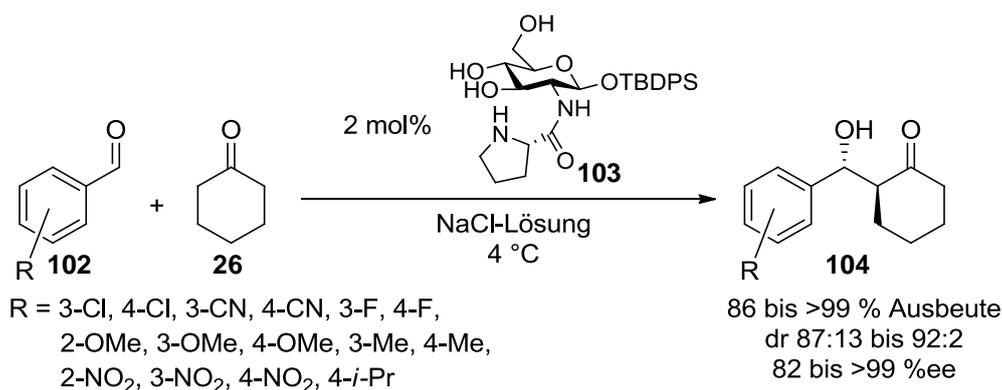
**Schema 16: Organokatalysator von TRIPATHI *et al.* und seine Anwendung<sup>83</sup>**

In den letzten Jahren wurden weitere Organokatalysatoren auf Basis von Glucosamin entwickelt. PEDDINTI *et al.* setzten Methyl-2-amino-4,6-benzyliden-2-deoxy- $\alpha$ -D-glucopyranosid **100** in Aldolreaktionen aromatischer Aldehyde **99** mit Cyclohexanon (**26**) ein. Dabei konnten moderate Diastereomerenverhältnisse, aber hohe Enantioselektivitäten für das *anti*-Produkt erreicht werden (Schema 17).<sup>84</sup>



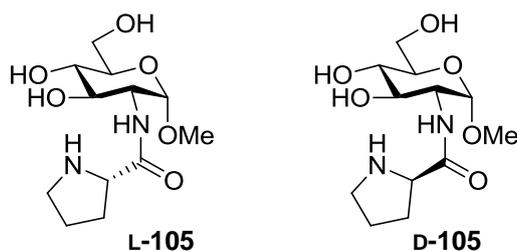
**Schema 17: Organokatalysierte Aldol-Reaktion von PEDDINTI *et al.*<sup>84</sup>**

Die Kombination einer Aminosäure mit einem Kohlenhydrat als Organokatalysator wurde bisher wenig benutzt. DE NISCO und CAPUTO berichteten 2011 von einem Organokatalysator auf Basis von L-Prolin und D-Glucosamin. Dieser wurde in Aldol-Reaktionen substituierter Benzaldehyde mit Cyclohexanon in wässriger Lösung eingesetzt. Dabei wurden in den meisten Fällen Ausbeuten von über 95 % erreicht. Zu den guten Diastereomerenverhältnissen, die in den meisten Reaktionen besser als 90:10 (*anti:syn*) waren, wurden sehr gute Enantioselektivitäten von bis zu >99 %ee erreicht (Schema 18).<sup>85</sup>



**Schema 18: Aldol-Reaktion mit D-Glucosamin-L-Prolinamid 103<sup>85</sup>**

MACHINAMI *et al.* synthetisierten die auf D-Glucosamin und Prolin basierenden Organokatalysatoren **L-105** und **D-105** und setzten diese in der Aldolreaktion von 4-Nitrobenzaldehyd und Aceton ein.<sup>86</sup>



**Abbildung 14: Organokatalysatoren von MACHINAMI *et al.* auf Basis von D-Glucosamin und Prolin<sup>86</sup>**

Da es bisher wenige Beispiele für die Kombination einer Aminosäure mit einem Glucosid und den Einsatz dieser Verbindungen als Organokatalysatoren gibt, stellt die Erforschung bzw. die Intensivierung der Forschung in diesem Bereich ein interessantes Gebiet dar.

## 2 Zielsetzung

Ziel der vorhergehenden Arbeit war die Synthese des Oxazolin-Phosphinit-Liganden *D-gluco-L-Prox* **L-106** ausgehend von der Aminosäure L-Prolin und einem auf D-Glucosamin basierenden Aminothioglucosid.<sup>87</sup>

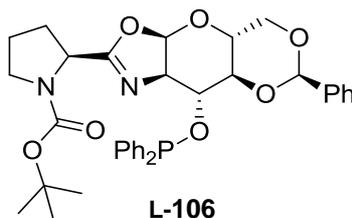


Abbildung 15: *D-gluco-L-Prox* **L-106**

Dieser Ligand wurde in Palladium-katalysierten allylischen Substitutionen eingesetzt und es konnten dort quantitative Ausbeuten und Enantioselektivitäten von bis zu >99 %ee erreicht werden.<sup>87</sup> Die aktive Pd(0)-Spezies wird hierbei vermutlich durch das Stickstoff-Atom des Oxazolins und durch das Phosphor-Atom koordiniert. Es handelt sich also bei der Koordination von Pd(0) wahrscheinlich um einen zweizähnigen Liganden. Im Rahmen dieser Arbeit sollte der zu *D-gluco-L-Prox* **L-106** diastereomere Ligand **D-106** ausgehend von demselben Aminothioglucosid und der Aminosäure D-Prolin synthetisiert werden, um zu untersuchen welchen Einfluss das Stereozentrum am Prolin auf das Ergebnis asymmetrischer Reaktionen hat.

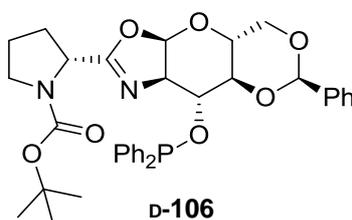
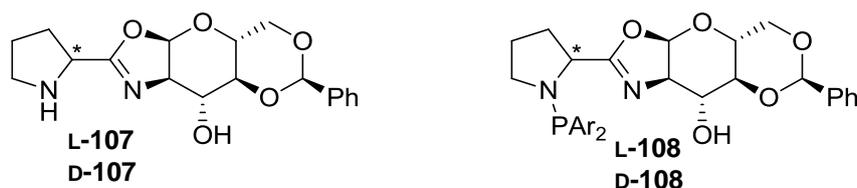


Abbildung 16: *D-gluco-D-Prox* **D-106**

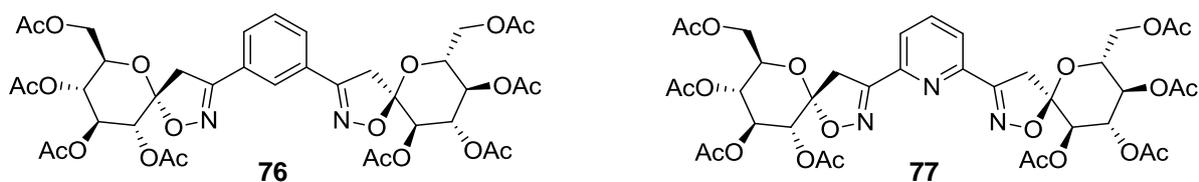
Die Untersuchung der Fähigkeit des Ligandenpaares zur Stereoinduktion sollte durch die Durchführung weiterer allylischer Substitutionen mit Substraten unterschiedlichen sterischen Anspruches erfolgen. Auch sollten andere asymmetrische Reaktionen unter Einsatz des Ligandenpaares durchgeführt und untersucht werden.

Die Entschützung des Pyrrolidinringes an der Vorstufe des *D*-gluco-Prox-Liganden führt zu den Strukturen **L-107** und **D-107** (Abbildung 17), die aufgrund des Pyrrolidins möglicherweise als Organokatalysatoren fungieren können. Außerdem könnte die Koordination eines Metalls über die Hydroxygruppe an der 3-Position des Glucosids, den Stickstoff des Oxazolins und den Stickstoff des Pyrrolidins erfolgen. Die Verbindung könnte also einen dreizähligen Liganden darstellen. Durch Installation einer Phosphino-Gruppe am Stickstoff des Pyrrolidins könnte außerdem ausgehend von dieser Struktur der dreizählige Ligand **108** synthetisiert werden. Da die Abspaltung der BOC-Gruppe zur Zersetzung des Oxazolins führte, sollte diese im Rahmen dieser Arbeit durch andere Schutzgruppen ersetzt werden und die Entschützung durchgeführt werden. Die entstandene Verbindung sollte anschließend auf ihre Funktion als Organokatalysator und als Ligand getestet werden und es sollte von ihr ausgehend ein weiterer dreizähliger Ligand synthetisiert werden. Dieser sollte in asymmetrischen Reaktionen eingesetzt werden.



**Abbildung 17: Potentieller Organokatalysator und dreizähliger Ligand 107 basierend auf *D*-Glucosamin und Prolin und weiterer aus dieser Struktur zu synthetisierender, dreizähliger Ligand 108**

In einem Kooperationsprojekt sollten die von VIDAL *et al.* entwickelten Spirobis(isoxazolin)-Liganden **76** und **77** auf Glucose-Basis auf ihre Fähigkeit zur Stereoinduktion getestet werden. Dazu sollten sie in Kupfer(I)-katalysierten Imin-Alkinylierungen von aus aromatischen Aldehyden und aromatischen Aminen hergestellten Iminen und aromatischen und aliphatischen Alkinen eingesetzt werden. Da das Mischen des Liganden **77** mit Palladium zu einer Zerstörung der Struktur führte, sollte außerdem mit Hilfe von  $^1\text{H}$ -NMR-Studien untersucht werden, welche Wirkung das in der Imin-Alkinylierung eingesetzte Cu(I) auf die Struktur der Liganden hat.

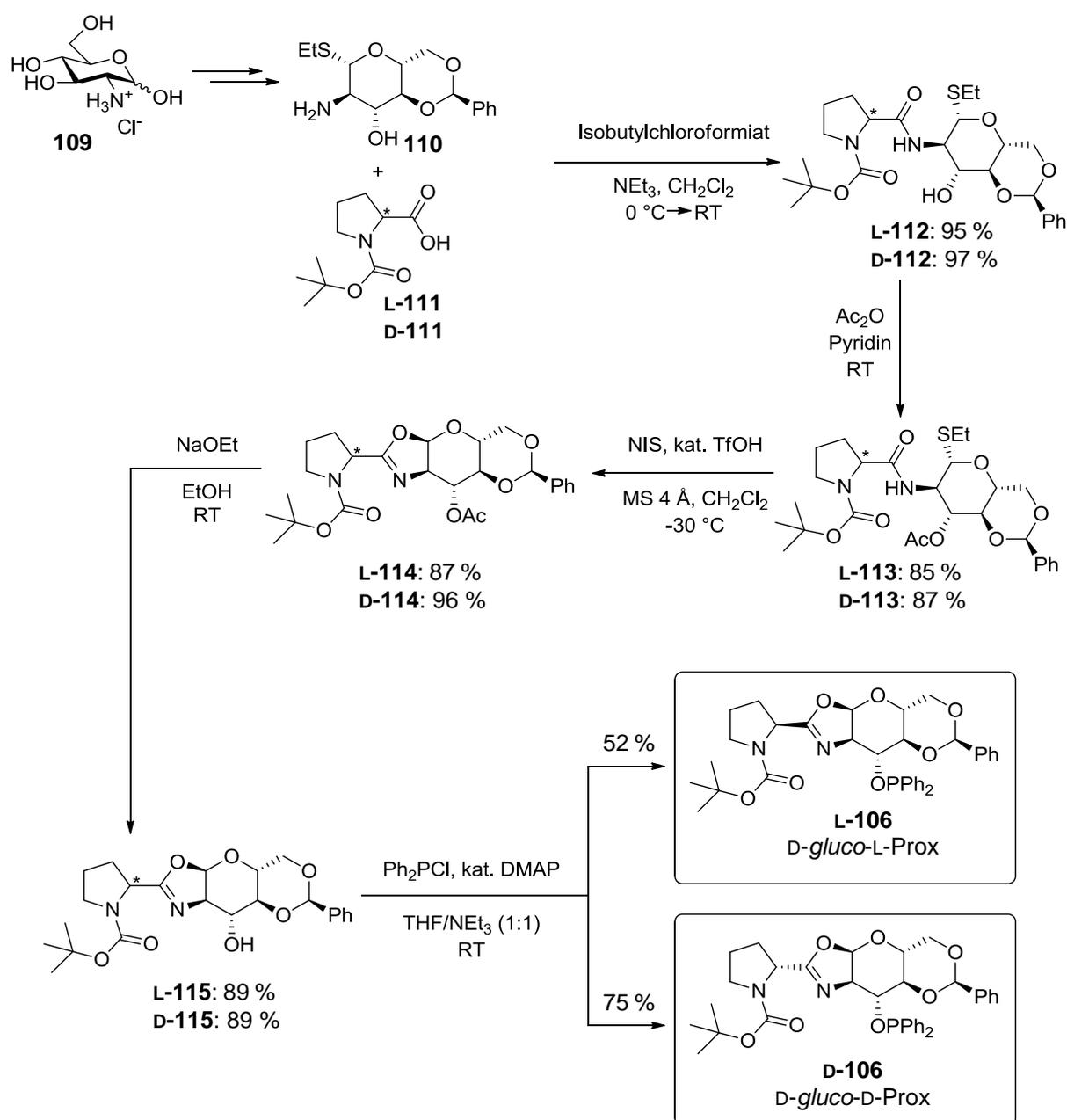


**Abbildung 18: Spirobis(isoxazolin)-Liganden von VIDAL *et al.*<sup>74</sup>**

## 3 Theoretischer Teil

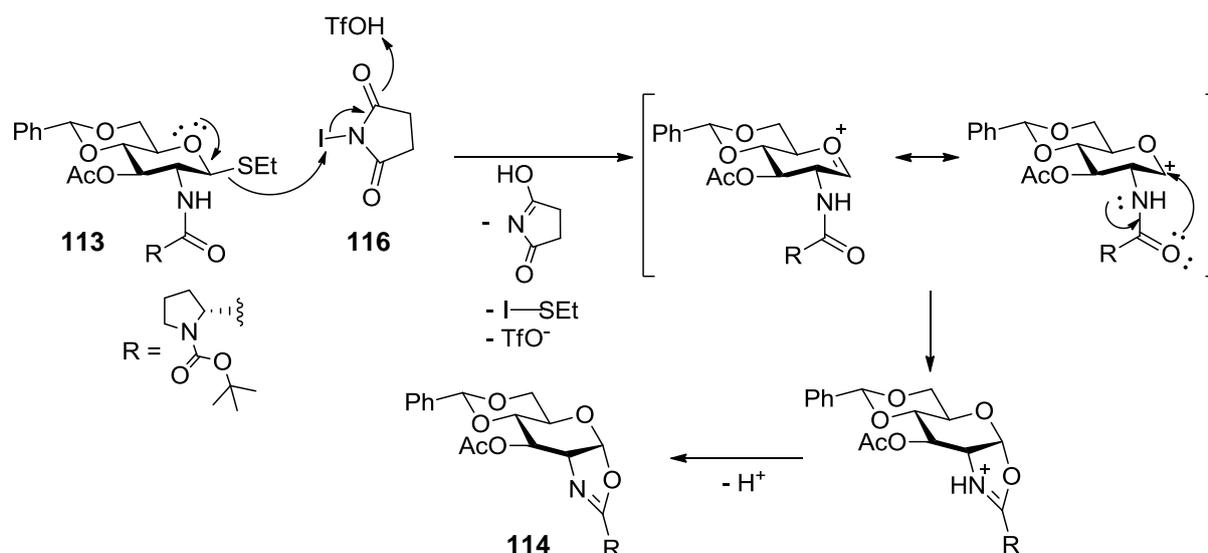
### 3.1 Darstellung von *D-gluco-D-Prox*

Die Synthese des Oxazolin-Phosphinit-Liganden *D-gluco-D-Prox* erfolgte analog der von M. IRMAK entwickelten Synthese des diastereomeren Liganden *D-gluco-L-Prox*<sup>87</sup> ausgehend von BOC-geschütztem *D*-Prolin **D-111** und dem Glucosid **110**. Sie ist in Schema 19 dargestellt. Das Glucosid **110** kann ausgehend von *D*-Glucosaminhydrochlorid **109** in sechs Reaktionen mit einer Gesamtausbeute von 51 % synthetisiert werden.<sup>72b,c</sup> Im ersten Schritt der Synthese des Liganden erfolgte die Peptidkupplung der Aminosäure mit dem Glucosid. Die Kupplung erfolgte durch Zugabe von Isobutylchloroformiat zum geschützten Prolin im Basischen und anschließender Zugabe des Amins.<sup>88</sup> Dabei wurde mit 97 % eine sehr gute Ausbeute erreicht. Anschließend wurde die 3-OH Position des Glucosids acetyliert, um eine intermolekulare Glycosylierungsreaktion in der folgenden Ringschlussreaktion zu verhindern. Die Cyclisierung des Thioamids **D-113** erfolgte mit *N*-Iodsuccinimid und katalytischen Mengen an Trifluormethansulfonsäure<sup>89</sup> zum Oxazolin **D-114**. Auch dieses Produkt wurde mit einer sehr guten Ausbeute von 96 % gebildet. Nach der Entschützung der Hydroxygruppe an der 3-Position des Glucosids erfolgte die Bildung des Phosphinits durch Reaktion mit Chlorodiphenylphosphin in Anwesenheit katalytischer Mengen an DMAP. Es wurde der Ligand *D-gluco-D-Prox* **D-106** mit einer guten Gesamtausbeute von 54 % über die fünf dargestellten Reaktionsschritte gebildet. Außerdem wurde die von M. IRMAK durchgeführte Synthese zum Liganden *D-gluco-L-Prox* **L-106** wiederholt. Dabei wurde eine Gesamtausbeute von 32 % über die dargestellten Reaktionsschritte erreicht.



**Schema 19: Synthese von D-gluco-Prox D-106 und L-106**

Bei der Cyclisierung zum Oxazolin **114** mit katalytischen Mengen Trifluormethansulfonsäure wird zuerst die Thioethylgruppe durch *N*-Iodsuccinimid (**116**) aktiviert.<sup>89</sup> Anschließend erfolgt ein intramolekularer nucleophiler Angriff des Sauerstoffatoms der Amid-Funktion am hierbei gebildeten Carbenium-Ion. Durch Abspaltung des Protons am Stickstoffatom erfolgt die Bildung des Oxazolins **114** (Schema 20).



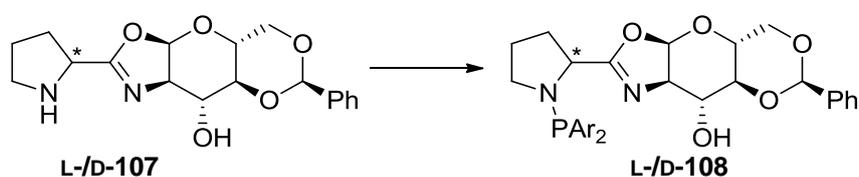
**Schema 20: Mechanismus der Oxazolin-Bildung**

Das diastereomere Paar von Liganden *D-gluco-L-Prox* **L-106** und *D-gluco-D-Prox* **D-106** ist strukturell sehr ähnlich aufgebaut wie die von UEMURA und OHE<sup>70</sup> sowie DIÉGUEZ und PÀMIES<sup>71</sup> synthetisierten Liganden **69** und **70** (Schema 12, Seite 16). Dabei sind die Oxazoline in diesen Liganden durch achirale Alkyl- und Aryl-Gruppen substituiert. Ein struktureller Unterschied besteht darin, dass *D-gluco-Prox* ein zusätzliches Stereozentrum am Oxazolin trägt. Dieses nimmt jedoch vermutlich nicht an der Koordination von Palladium(0) teil, so dass es sich beim diastereomeren Paar der *D-gluco-Prox*-Liganden um zweizählige Liganden bei der Koordination von Palladium(0) handelt. Durch die Deblockierung des Stickstoff-Atoms des Pyrrolidins wäre die Bildung von dreizähligen Liganden möglich.

Da die Liganden von UEMURA und OHE<sup>70</sup> sowie DIÉGUEZ und PÀMIES<sup>71</sup> erfolgreich in asymmetrischen allylischen Alkylierungen eingesetzt wurden und dort sehr gute Enantioselektivitäten von bis zu 99 %ee erzielten, wurde dieser Reaktionstyp als Testreaktion gewählt, um die Stereoinduktion des Ligandenpaares und den Einfluss des zusätzlichen Stereozentrums auf die Enantioselektivität der Reaktion zu untersuchen.

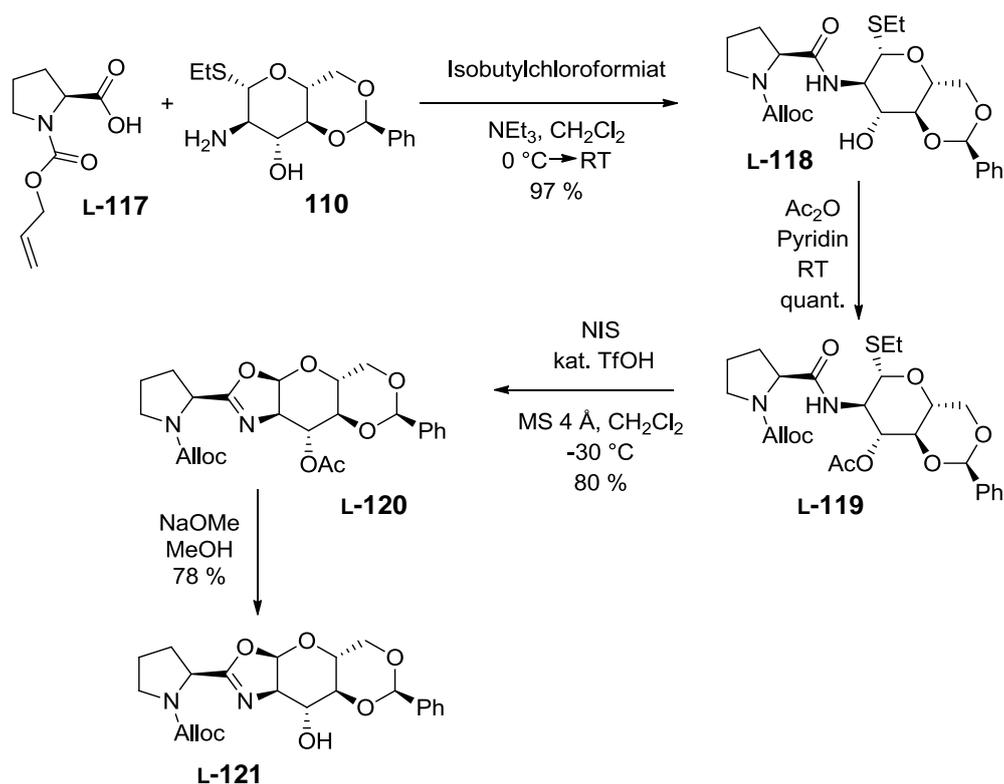
### 3.2 Synthese von D-gluco-L-Prolinamid und D-gluco-D-Prolinamid

Der erste Syntheseansatz von D-gluco-L-Prox war, die BOC-Gruppe am Prolin nach der Bildung des Oxazolins abzuspalten und so die in Abbildung 19 dargestellte Verbindung **L-107** zu erhalten. Diese könnte möglicherweise als Organokatalysator und als dreizähliger Ligand eingesetzt werden. Außerdem könnte ausgehend von dieser Struktur durch Installation einer Phosphino-Gruppe am Stickstoff-Atom des Pyrrolidin-Ringes ein weiterer dreizähliger Ligand **108** synthetisiert werden.



**Abbildung 19: Struktur des auf Prolin und D-Glucosamin basierenden potentiellen Organokatalysators und dreizähligen Ligands 107 und weiterer aus dieser Struktur zu synthetisierender, dreizähliger Ligand 108**

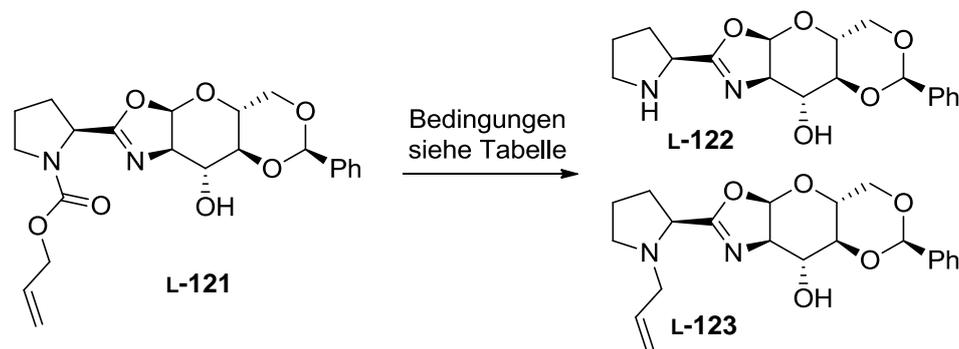
Die BOC-Schutzgruppe am Pyrrolidin-Ring ließ sich unter verschiedenen Bedingungen nicht abspalten, es kam zu einer Zersetzung der Verbindung. Ein neuer Ansatz die Struktur **L-107** zu synthetisieren war, Prolin mit anderen Schutzgruppen zu versehen, die nach der Cyclisierung zum Oxazolin abgespalten werden sollten. Neben BOC handelt es sich bei der Allyloxycarbonyl-Schutzgruppe (Alloc) um eine weitere gängige Gruppe für die Schützung von Aminofunktionen. Die Synthese mit dem Alloc-geschützten L-Prolin erfolgte analog der Synthese von D-gluco-Prox bis zur Bildung des Oxazolins. Das Oxazolin **L-121** konnte mit einer Gesamtausbeute von 61 % über vier Reaktionen synthetisiert werden (Schema 21).



**Schema 21: Synthese des Alloc-geschützten Oxazolins L-121**

Die Abspaltung der Schutzgruppe wurde unter verschiedenen Reaktionsbedingungen versucht (Tabelle 1). Abgesehen von einem Fall (Eintrag 11) wurden die Reaktionen unter Palladium-Katalyse durchgeführt. Dabei wurden zwei verschiedene Palladium-Spezies verwendet. In den meisten Fällen handelte es sich um Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> als Quelle für Pd(0), in zwei Fällen wurde Pd(II) in Form von PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> eingesetzt. Die Reaktionsbedingungen variierten außerdem im eingesetzten Allylfänger.

Tabelle 1: Reaktionsbedingungen der Alloc-Entschützung



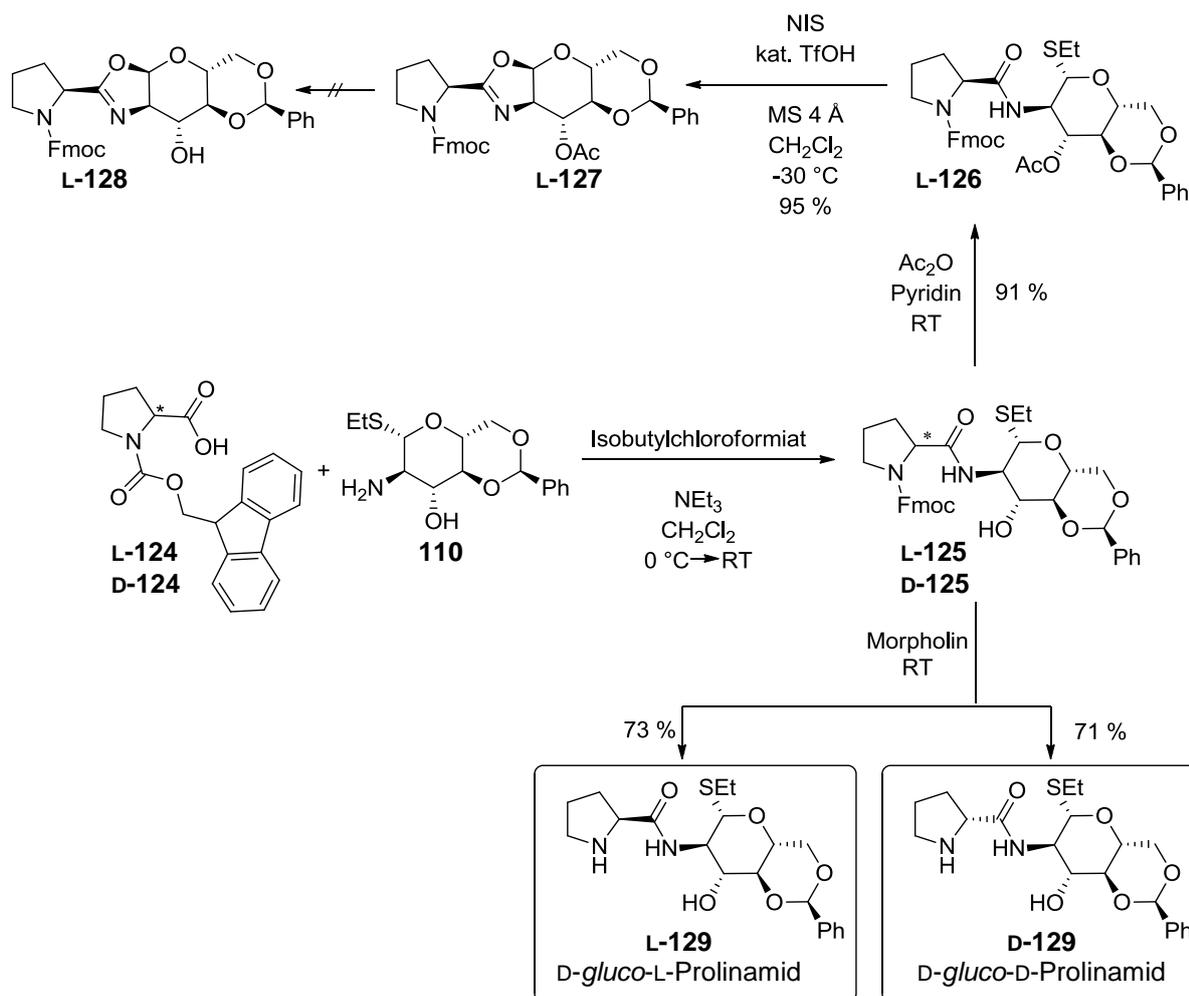
Eintrag	Pd-Quelle	mol% Pd	Allylfänger	Lösungsmittel	Produkt	Ausbeute [%]
<b>1</b> <sup>90</sup>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	10	Me <sub>2</sub> NH·BH <sub>3</sub> (40 eq.)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	<b>L-122</b> <sup>1)</sup>	2)
<b>2</b> <sup>90</sup>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	10	Me <sub>2</sub> NH·BH <sub>3</sub> (5 eq.)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	<b>L-122</b> <sup>1)</sup>	2)
<b>3</b> <sup>91</sup>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	10	Dimedon (6 eq.)	THF	<b>L-122</b> <sup>1)</sup>	2)
<b>4</b> <sup>92</sup>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	5	<i>N,N</i> -Dimethylbarbitursäure (2 eq.)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	<b>L-122</b> <sup>1)</sup>	2)
<b>5</b> <sup>93</sup>	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2	Bu <sub>3</sub> SnH (3 mol%)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	<b>L-123</b>	70
<b>6</b> <sup>94</sup>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	2	Dimethylmalonat (7 eq.)	THF	<b>L-123</b>	36
<b>7</b> <sup>95</sup>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	5	PPh <sub>3</sub> (20 mol%), <i>n</i> -Butylamin (2 eq.)	THF	<b>L-123</b>	11
<b>8</b> <sup>95</sup>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	5	PPh <sub>3</sub> (30 mol%), <i>n</i> -Butylamin (2 eq.), HCOOH (2 eq.)	THF	<b>L-123</b>	53
<b>9</b> <sup>90</sup>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	10	Morpholin (20 eq.)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Zersetzung	-
<b>10</b> <sup>95</sup>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	5	PPh <sub>3</sub> (20 mol%), Phenylsilan (2 eq.)	THF	Zersetzung	-
<b>11</b> <sup>96</sup>	-	-	Iod (3 eq.), H <sub>2</sub> O (3 eq.)	ACN	Zersetzung	-
<b>12</b> <sup>97</sup>	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2	Bu <sub>3</sub> SnH (1.1 eq.), AcOH (2.4 eq.)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Zersetzung	-

<sup>1)</sup> Hinweis auf das Produkt als Hauptprodukt im LC-MS (ESI)<sup>2)</sup> Isolierung des Produktes nicht möglich

Unter den in den Einträgen 1-4 dargestellten Reaktionsbedingungen wurde ein Hinweis auf das erwartete Produkt **L-122** mittels LC-MS (ESI) erbracht. Dabei wurde die Masse als Signal mit der größten Intensität erhalten. Eine Isolation war jedoch nicht möglich. Die Reaktionsbedingungen der Einträge 5-8 lieferten das *N*-allylierte Produkt **L-123**. Unter diesen Reaktionsbedingungen war die Fähigkeit des Pyrrolidins die Allyl-Gruppe abzufangen offensichtlich größer als die der als Allylfänger eingesetzten Reagenzien. Unter den Bedingungen 9-12 konnten lediglich Zerfallsprodukte isoliert werden. Durch Ersatz der BOC-Gruppe durch die Alloc-Gruppe konnte das Produkt **L-107** somit ebenfalls nicht erhalten werden.

Im Folgenden wurde die Synthese mit Fmoc-geschütztem L-Prolin **L-124** durchgeführt (Schema 22). Die Synthese erfolgte dabei analog der Syntheseroute von *D*-gluco-Prox (Schema 19). Sie begann mit der Peptidkupplung des Fmoc-geschützten Prolins **L-124** mit dem Glucosid **110**. Das entstandene Amid **L-125**, dessen Ausbeute nicht bestimmt werden konnte, da eine Aufreinigung nicht möglich war, wurde anschließend an der 3-OH-Position des Glucosids acetyliert. Dieses erfolgte mit einer sehr guten Ausbeute von 91 %. Es folgte anschließend die Cyclisierung mit NIS und katalytischen Mengen an TfOH zum Oxazolin, die ebenfalls mit einer sehr guten Ausbeute von 95 % erfolgte. Der Versuch die Acetylgruppe an der 3-*O*-Position des Glucosids **L-127** abzuspalten schlug jedoch fehl, sowohl mit Natriummethanolat in Methanol, als auch mit Natriummethanolat in Ethanol erfolgte eine Zersetzung der Verbindung. Das 3-*O*-entschütztes Oxazolin **L-128** konnte somit nicht erhalten werden. Weitere Versuche der Abspaltung der Acetylgruppe wurden nicht unternommen. Die Synthese unter Einsatz von Fmoc als Schutzgruppe führte somit auch nicht zur Struktur **L-107**.

In der Literatur wird von einer Reihe an Organokatalysatoren berichtet, die auf Prolin basieren und eine Amidfunktion tragen.<sup>11c</sup> Auf Basis der Strukturen von MACHINAMI *et al.* (Abbildung 14, Seite 21) entstand die Idee, die Fmoc-Gruppe in einer früheren Reaktionsstufe abzuspalten und so ein Amid, das möglicherweise als Organokatalysator fungieren kann, zu erhalten (Schema 22).



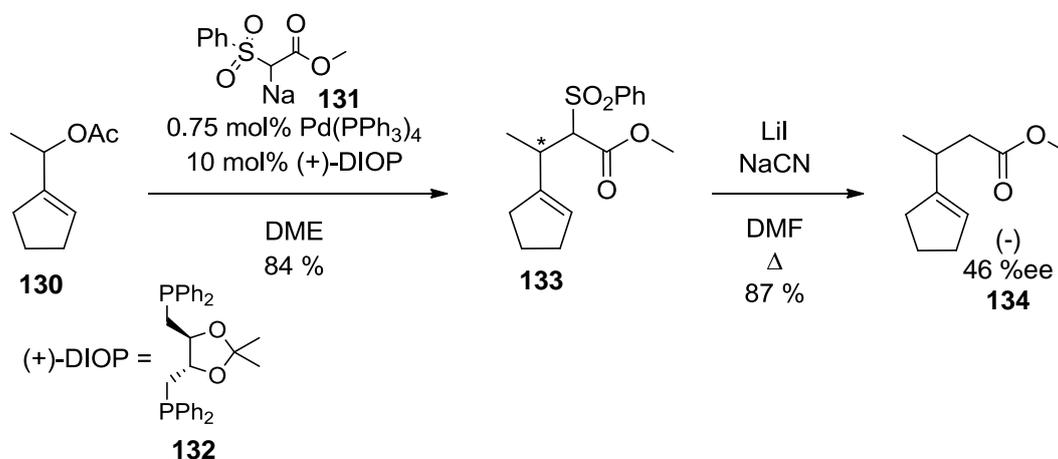
Schema 22: Syntheserouten ausgehend von Fmoc-Prolin

Der erste Schritt der Synthese der *D-gluco*-Prolinamide war derselbe wie bei der Synthese des Oxazolins **L-128**, die Peptidkupplung wurde mit beiden Enantiomeren des Prolins durchgeführt. Nach Bildung der Amide **125** erfolgt eine Aufspaltung der Syntheserouten. Um die *D-gluco*-Prolinamide zu erhalten, war ausgehend vom Amid **125** mit der Abspaltung der Fmoc-Gruppe, die in Morpholin bei Raumtemperatur durchgeführt wurde,<sup>98</sup> lediglich ein weiterer Reaktionsschritt notwendig. Es entstand das diastereomere Paar potentieller Organokatalysatoren *D-gluco*-L-Prolinamid **L-129** und *D-gluco*-D-Prolinamid **D-129** (Schema 22).

### 3.3 Metallkatalysierte Reaktionen

#### 3.3.1 Allylische Alkylierung: Die Tsuji-Trost-Reaktion

Bei der Tsuji-Trost-Reaktion werden allylische Abgangsgruppen durch C-Nucleophile substituiert. Die ersten Versuche zu dieser Reaktion wurden 1965 von TSUJI *et al.* publiziert, die zeigten, dass  $\pi$ -Allylpalladiumchlorid durch verschiedene Nucleophile substituiert werden kann.<sup>99</sup> Die Besonderheit an dieser Reaktion war, dass bis dato Organometallverbindungen in die Gruppe der Nucleophile eingeordnet wurden. Hier wurde nun festgestellt, dass auch einige als Elektrophile reagieren können.<sup>100</sup> 1970 wurden die ersten Beispiele für Palladium-katalysierte Allylierungen publiziert: HATA *et al.* beschrieben den Austausch von Allylgruppen von Ethern und Estern mit Methanol, Benzylalkohol, Phenolen, Carbonsäuren, primären und sekundären Aminen und Methylacetoacetat in Anwesenheit katalytischer Mengen an Palladium-Komplexen.<sup>101</sup> Im selben Jahr publizierten ATKINS, WALKER und MANYIK die Ergebnisse ihrer Reaktionen von Allylalkoholen, -estern und -ethern mit Aminen und Acetylaceton in Anwesenheit von Palladiumacetylacetonat.<sup>102</sup> Von der ersten asymmetrischen Variante der allylischen Alkylierung berichtete TROST im Jahre 1977. Unter Einsatz des chiralen Phosphin-Liganden (+)-DIOP **132** konnte in der Reaktion von 1-(Cyclopent-2-en-1-yl)-acetat (**130**) mit Natriummethyl(phenylsulfonyl)acetat (**131**) und anschließender Decarbomethoxylierung das Produkt **134** mit einem Enantiomerenüberschuss von 46 %ee erhalten werden (Schema 23).<sup>103</sup>



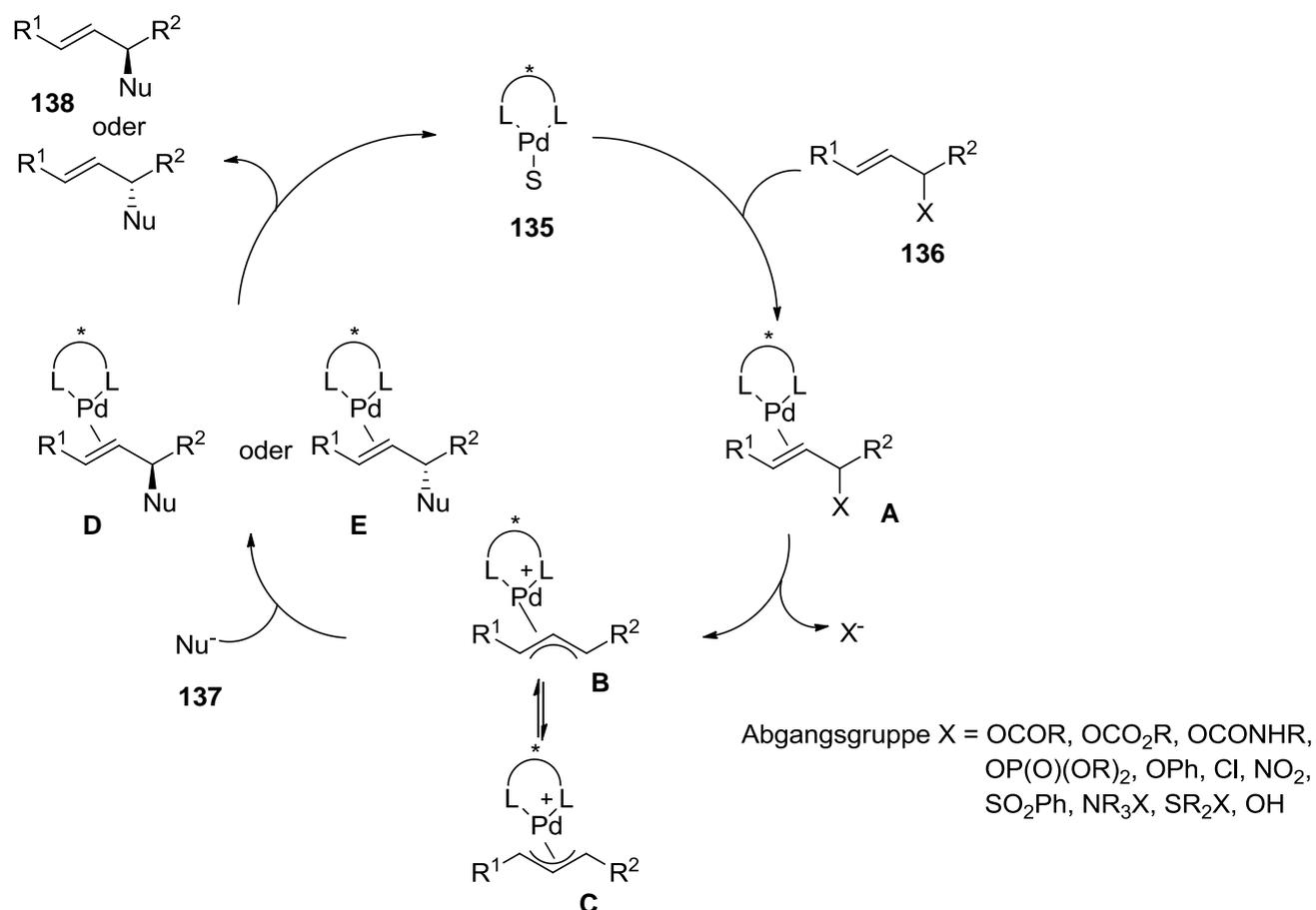
Schema 23: Beispiel der ersten asymmetrischen Tsuji-Trost-Reaktion<sup>103</sup>

In den nachfolgenden Jahrzehnten wurde eine Reihe asymmetrischer Tsuji-Trost-Reaktionen unter Einsatz verschiedener chiraler Liganden publiziert. Die Vielfalt der Strukturen der

Liganden ist dabei sehr groß. Die Reaktion wird erfolgreich durch Komplexe monodentater *P*-, bidentater *C,N*-, *N,P*-, *N,S*-, *N,Se*-, *P,O*-, *P,P*-, *P,S*-, *S,S*-, *Sb,Sb*-, und multidentater *N,N'*, *P,P'*-Liganden katalysiert.<sup>104</sup>

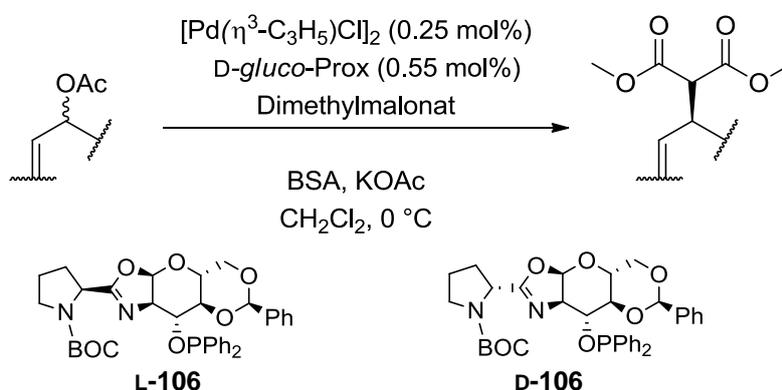
Die Tsuji-Trost-Reaktion ist inzwischen eine vielfach angewandte Methode zum Aufbau von Stereozentren in der organischen Synthese. Ein Grund hierfür ist die Vielfalt der Verbindungen, die zum Einsatz kommen können. In der Reaktion wird eine große Anzahl von Abgangsgruppen an der Allylverbindung toleriert, z.B. Halogenide, Acetate, Ether, Sulfone, Carbonate, Carbamate, Epoxide und Phosphate. Als Nucleophile können sowohl weiche Verbindungen, wie Methylenverbindungen mit zwei elektronenziehenden Gruppen (z.B. CN, CO<sub>2</sub>R, NO<sub>2</sub>), Enamine und Enolate, als auch harte Schwefel-, Sauerstoff- und Stickstoffverbindungen dienen. Außerdem finden harte Organometallverbindungen Anwendung.<sup>105,106</sup> Als Palladiumquelle dient das Allylpalladiumchlorid-Dimer [Pd( $\eta^3$ -C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>)Cl]<sub>2</sub>, in einigen Beispielen auch Tris(dibenzylidenacetone)palladium Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> und Addukte dieser Verbindung.<sup>99</sup> Im Folgenden soll auf den Mechanismus der Reaktion eingegangen werden.

Im ersten Schritt der Reaktion koordiniert Palladium(0), das durch den eingesetzten chiralen Liganden komplexiert wird, an die Doppelbindung der eingesetzten racemischen Allylverbindung **136**. Anschließend erfolgt die oxidative Addition des Palladiums an die Allylverbindung unter Austritt der Fluchtgruppe X<sup>-</sup> und Ausbildung eines  $\eta^3$ -Allylpalladiumkomplexes (**B** bzw. **C**), in dem das Palladium in der Oxidationsstufe +II vorliegt. Dieser Komplex wird vom Nucleophil **137** angegriffen. Durch eine reduktive Eliminierung werden das Produkt **138** freigesetzt und der aktive Katalysator **135** zurückgebildet.<sup>104f</sup>



Schema 24: Mechanismus der Tsuji-Trost-Reaktion<sup>104f</sup>

Der chirale Phosphinit-Ligand *D-gluco-L-Prox* **L-106** wurde von M. IRMAK in Tsuji-Trost Reaktionen mit 1,3-Diphenylallylacetat, 2-Cyclohexenylacetat und Cinnamylacetat als allylischen Substraten eingesetzt.<sup>87</sup> Als Nucleophil wurde dabei Dimethylmalonat verwendet. Außerdem wurde eine Reaktion mit 1,3-Diphenylallylacetat und Benzylamin als Nucleophil durchgeführt. Nach Optimierung der Reaktionsbedingungen konnten bei der Reaktion von 1,3-Diphenylallylacetat mit Dimethylmalonat eine quantitative Ausbeute und ein optimaler Enantiomerenüberschuss von >99 %ee erzielt werden. Dieses Ergebnis ist mit denen von KUNZ,<sup>69</sup> UEMURA und OHE<sup>70</sup> sowie DIÉGUEZ und PÀMIES<sup>71</sup> erhaltenen Ergebnissen vergleichbar (Schema 12, Seite 16). Im Rahmen dieser Arbeit wurden weitere Allylverbindungen in Reaktionen mit *D-gluco-L-Prox* **L-106** eingesetzt und ebenfalls die von M. IRMAK mit diesem Liganden durchgeführten Reaktionen unter Einsatz von *D-gluco-D-Prox* **D-106** wiederholt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 dargestellt. Dabei sind die von M. IRMAK erhaltenen Ergebnisse grau unterlegt.

Tabelle 2: Ergebnisse der Tsuji-Trost-Reaktionen mit *D-gluco-Prox*

Eintrag	Ligand	Allylverbindung	Produkt	Ausbeute [%]	ee [%]
1	<i>D-gluco-L-Prox</i> <b>L-106</b>			>99	>99
2	<i>D-gluco-D-Prox</i> <b>D-106</b>	<b>71</b>		97	15
3	<i>D-gluco-L-Prox</i> <b>L-106</b>			84	60
4	<i>D-gluco-D-Prox</i> <b>D-106</b>	<b>139</b>		29	2
5	<i>D-gluco-L-Prox</i> <b>L-106</b>			27	41
6	<i>D-gluco-D-Prox</i> <b>D-106</b>	<b>140</b>		4	6
7	<i>D-gluco-L-Prox</i> <b>L-106</b>			44	5
8	<i>D-gluco-D-Prox</i> <b>D-106</b>	<b>141</b>		73	2

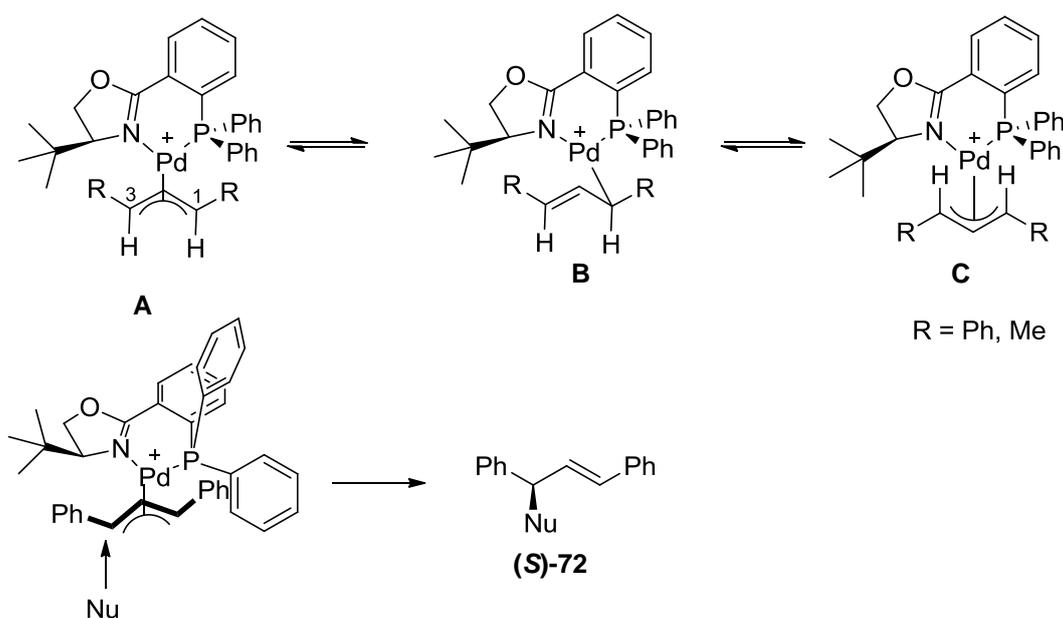
Die Ausbeuten der allylischen Alkylierung mit 1,3-Diphenylallylacetat (**71**) waren bei Einsatz beider Liganden vergleichbar und mit >99 % (*D-gluco-L-Prox* **L-106**) bzw. 97 % (*D-gluco-D-Prox* **D-106**) sehr gut. Die Enantioselektivität war im Falle der Reaktion mit *D-gluco-D-Prox* **D-106** jedoch erheblich geringer als mit *D-gluco-L-Prox*. Während mit dem auf L-Prolin basierenden Liganden ein sehr guter Enantiomerenüberschuss von >99 % ee erhalten wurde, betrug sie mit dem diastereomeren Liganden *D-gluco-D-Prox* **D-106** lediglich 15 % ee. Das Überschuss-Enantiomer entstand dabei mit derselben Konfiguration, die unter Einsatz von *D-gluco-L-Prox* **L-106** gebildet wurde. Ein derartiger Effekt im Bezug auf die Enantioselektivitäten war auch mit den getesteten cyclischen Verbindungen Cyclohex-2-enylacetat (**139**) und Cyclopent-2-enylacetat (**140**) sichtbar. In beiden Fällen wurden mit *D-gluco-L-Prox* **L-106** moderate Ergebnisse bezüglich der Enantioselektivität erreicht (60 % ee mit Cyclohex-2-enylacetat bzw. 41 % ee mit Cyclopent-2-enylacetat). Dabei war die Ausbeute

unter Einsatz von Cyclohex-2-enylacetat (**139**) mit 84 % gut, wohingegen der Einsatz des sterisch weniger anspruchsvollen Cyclopent-2-enylacetat (**140**) zu einer moderaten Ausbeute von 27 % führte. Die Reaktionen mit *D*-gluco-D-Prox **D-106** führten mit diesen beiden cyclischen Substraten zu deutlich schlechteren Ausbeuten und zu annähernd racemischen Gemischen: Im Falle des Cyclohex-2-enylacetat (**140**) war die Ausbeute mit 29 % nur etwa ein Drittel so hoch wie die mit dem diastereomeren Liganden erhaltene, bei der Reaktion mit Cyclopent-2-enylacetat (**140**) war die Ausbeute mit nur 4 % um ein Vielfaches geringer. Während mit *D*-gluco-L-Prox **L-106** also mit beiden cyclischen Substraten moderate Ergebnisse bezüglich der Enantioselektivitäten erzielt werden konnten, wurden in beiden Fällen mit dem diastereomeren Liganden *D*-gluco-D-Prox **D-106** annähernd racemische Gemische erhalten.

Im Falle des sterisch wenig anspruchsvollen Substrats 1,3-Dimethylallylacetat (**141**) konnte mit beiden Liganden nur ein annähernd racemisches Gemisch des Produktes **144** erhalten werden. Dabei wurde mit *D*-gluco-L-Prox **L-106** eine moderate Ausbeute von 44 % erhalten, die Reaktion mit *D*-gluco-D-Prox **D-106** lieferte das Produkt **144** mit einer guten Ausbeute von 73 %.

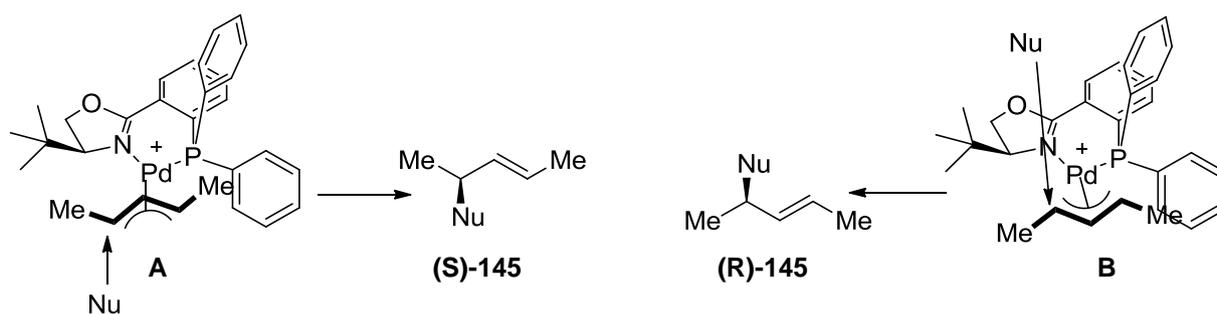
Der sterische Anspruch der eingesetzten racemischen Allylacetate hat sowohl bei den acyclischen als auch bei den cyclischen Substraten die gleiche Wirkung auf die Reaktion: Mit den sterisch anspruchsvolleren Substraten **71** bzw. **139** werden im Vergleich zu den kleineren Substraten sowohl bessere Ausbeuten als auch bessere Enantioselektivitäten in den Reaktionen erreicht. Der Grund hierfür ist im Ablauf der Reaktion zu finden, der anhand der mechanistischen Studien, die von BROWN<sup>107</sup> und HELMCHEN<sup>108</sup> in der Reaktion mit dem *t*-Bu-PHOX-Liganden **46b** durchgeführt wurden, erklärt werden sollen.

Im Verlauf der allylischen Substitution erfolgt die Koordination des Katalysatorkomplexes an das allylische Substrat. Dabei kommt es zu einer Isomerisierung des Allylkomplexes, wobei das Isomer **A** bevorzugt ist (Schema 25). In diesem kommt es bei der Reaktion mit 1,3-Diphenylallylacetat zu einer Wechselwirkung zwischen der Phenyl-Gruppe an C-1 des Substrats und der äquatorialen Phenyl-Gruppe am Phosphor. Die sterische Abschirmung in diesem Bereich führt dazu, dass das Nucleophil von der sterisch weniger gehinderten Seite angreift. Der Angriff erfolgt dabei *trans* zur Pd-P-Bindung und somit *cis* zur Pd-N-Bindung. Bei diesem Angriff entsteht das (*S*)-Enantiomer (Schema 25).<sup>108</sup>



**Schema 25: Isomere des Allyl-Pd-Komplexes und nucleophiler Angriff im Verlauf der Reaktion mit 1,3-Diphenylallylacetat<sup>108</sup>**

Die geringere Stereoselektivität der Reaktion mit dem sterisch weniger anspruchsvollen 1,3-Dimethylallylacetat könnte folgendermaßen erklärt werden: Durch den geringeren sterischen Anspruch der Reste könnte das Isomer A gegenüber dem Isomer C weniger bevorzugt sein, so dass der nucleophile Angriff, der immer bevorzugt *trans* zur Pd-P-Bindung stattfindet,<sup>107</sup> auch an diesem Isomer auftritt. Dadurch werden beide Enantiomere gebildet (Schema 26).

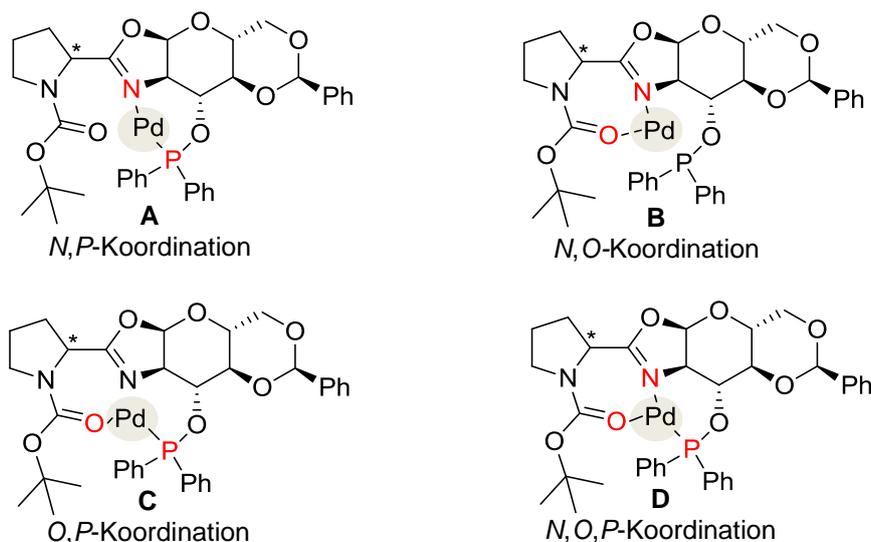


**Schema 26: Ablauf des nucleophilen Angriffs mit 1,3-Dimethylallylacetat**

Mit dem cyclischen Substrat Cyclohex-2-enylacetat kam es zu geringeren Selektivitäten als mit dem sterisch anspruchsvollen 1,3-Diphenylallylacetat. Dies könnte auf die gleiche Art erklärt werden wie die geringe Stereoselektivität der Reaktion mit 1,3-Dimethylallylacetat. Durch den geringeren sterischen Anspruch könnte auch in dieser Reaktion ein Isomer des Pd-Allyl-Komplexes weniger stark bevorzugt sein, so dass der nucleophile Angriff an zwei Isomeren stattfindet, wodurch die Enantioselektivität sinkt. Da der sterische Anspruch des

Substrats größer ist als der von 1,3-Dimethylallylacetat, könnte dieser Effekt allerdings geringer sein als mit dem linearen Substrat. Ein derartiger Effekt könnte auch erklären, dass mit dem sterisch weniger anspruchsvollen, cyclischen Substrat Cyclopent-2-enylacetat eine geringere Stereoselektivität als mit Cyclohex-2-enylacetat erhalten wird.

Die mit beiden Liganden erhaltenen deutlich voneinander abweichenden Ergebnisse in der allylischen Substitution zeigen, dass es zu starken *matched/mismatched*-Effekten in diesem Reaktionstyp kommt. *D-gluco-L-Prox L-106* ist die *matched*-Kombination des Kohlenhydrats mit der Aminosäure, wohingegen es sich bei *D-gluco-D-Prox D-106* um die *mismatched*-Kombination handelt. Dieses ist überraschend, da davon auszugehen ist, dass das Palladium(0) über das Stickstoffatom des Oxazolins und den Phosphor des Phosphinites, das sich ebenfalls am Kohlenhydrat befindet, komplexiert wird. Der Grund hierfür ist, dass es sich bei Palladium(0) um eine weiche Lewis-Säure handelt und diese bevorzugt an weichen Donoratomen koordiniert. Dabei bildet sich ein sechsgliedriger Chelatring aus (Abbildung 20, **A**). Eine Koordination an Sauerstoffdonoren ist jedoch nicht unüblich und in der Literatur zu finden.<sup>109</sup> Im Falle der *D-gluco-Prox*-Liganden gibt es verschiedene Möglichkeiten der Koordination des Palladiums unter Einbezug von Sauerstoff. Eine Möglichkeit ist die Koordination des Metalls an den Sauerstoff der BOC-Gruppe und den Stickstoff des Oxazolins (Abbildung 20, **B**). Der dabei gebildete Chelatring ist siebengliedrig. Möglich wäre auch, dass die Koordination zwischen dem Sauerstoff und dem Phosphoratom stattfindet (Abbildung 20, **C**), wobei allerdings ein großer Chelatring, der elf Atome umfasst, gebildet würde, was weniger wahrscheinlich ist. Die dritte mögliche Chelatisierung entspricht einer dreizähligen Koordination durch Sauerstoff, Stickstoff und Phosphor (Abbildung 20, **D**).

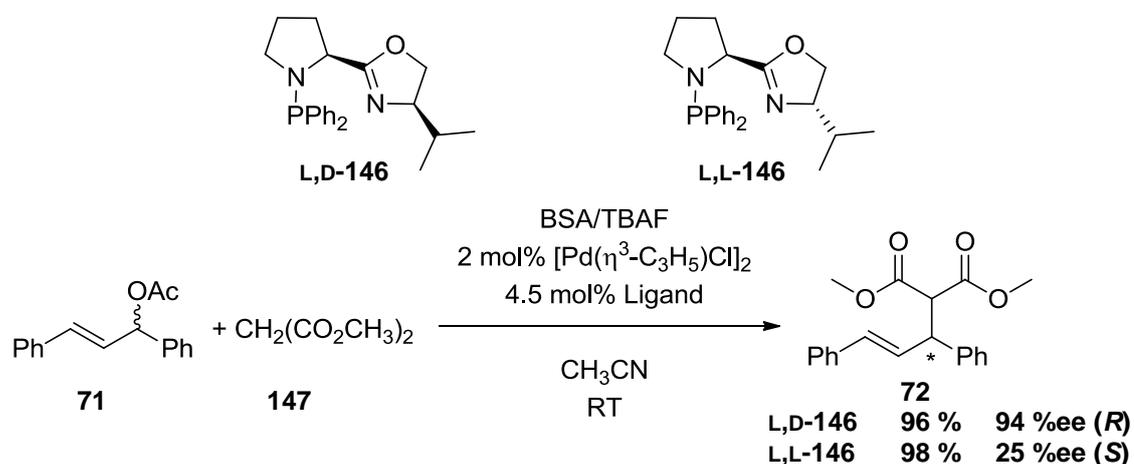


**Abbildung 20: Möglichkeiten der Chelatisierung**

Im Falle des Vorhandenseins von weichen und harten Donoren ist davon auszugehen, dass die Koordination bevorzugt an den weichen stattfindet. Daher ist die Koordination des Palladiums über das Phosphor-Atom am wahrscheinlichsten. Die Koordination erfolgt außerdem wahrscheinlich über den Stickstoff des Oxazolins, da sich im Falle dieser Koordination ein von der Größe her bevorzugter Chelatring ausbildet. Von einer Konkurrenz der Donoratome um die Koordination des Palladiums ist nicht auszugehen, da dieses zu einem Gemisch an verschiedenen Katalysatorkomplexen führen würde. Da diese katalytisch unterschiedlich aktiv wären, kann von einer schlechteren Stereoinduktion ausgegangen werden. Dies würde zu einer geringeren Enantioselektivität führen. Im Falle von *D*-*gluco*-L-Prox **L-106** wird mit der Enantioselektivität von >99 %ee jedoch deutlich, dass dies nicht eintritt. Die Enantioselektivität wird also maßgeblich vom Stereozentrum am Prolin beeinflusst, das an der Koordination des Metalls nicht teilnimmt.

Ähnliche Effekte eines an der Reaktion nicht beteiligten Stereozentrums auf die asymmetrische Induktion wurden von GILBERTSON festgestellt.<sup>110</sup> Der Einsatz der diastereomeren Liganden **L,D-146** und **L,L-146**, die auf den Aminosäuren L-Prolin und D- bzw. L-Valin basierten, führte in der allylischen Substitution von 1,3-Diphenylallylacetat (**71**) mit Dimethylmalonat (**147**) zu enantiomeren Produkten. Dabei waren die Ausbeuten mit 96 und 98 % vergleichbar, in der Reaktion mit Ligand **L,D-146** wurde das Produkt jedoch mit 94 %ee gebildet, wohingegen die Reaktion mit **L,L-146** eine Enantioselektivität von nur 25 %ee lieferte (Schema 27). In diesem Fall wurde jedoch auch die Richtung der Stereoinduktion vom Stereozentrum am Oxazolin beeinflusst. In der Reaktion mit **L,D-146**

wurde das (*R*)-konfigurierte Produkt gebildet, wohingegen die Reaktion mit dem diastereomeren Liganden **L,L-146** zur Bildung des (*S*)-konfigurierten Produkts führte (Schema 27).<sup>110</sup>

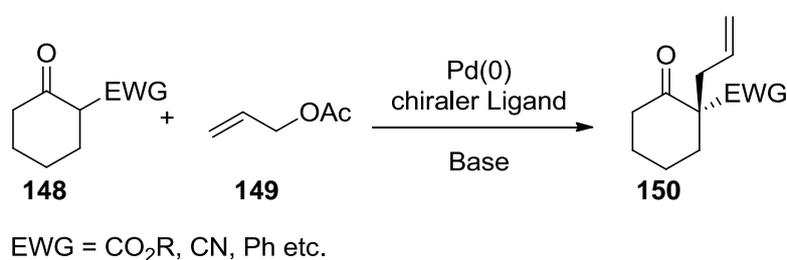


**Schema 27: Matched/mismatched-Effekte in der allylischen Substitution mit den Prolin-Oxazolin-Liganden **L,D-146** und **L,L-146****<sup>110</sup>

In der allylischen Substitution wird also nur bei der Kombination von *D-gluco*-L-Prox **L-106** mit dem sterisch anspruchsvollen Substrat 1,3-Diphenylallylacetat ein sehr gutes Ergebnis bezüglich der Stereoselektivität und der Ausbeute erhalten. Der Einsatz dieses Liganden führt mit den getesteten cyclischen Substraten zu moderaten Ergebnissen. Der diastereomere Ligand *D-gluco*-D-Prox **D-106** führte in allen durchgeführten Reaktionen zu geringen Enantioselektivitäten oder zu racemischen Gemischen. Die Ergebnisse zeigen, dass bei diesem Reaktionstyp nur die Kombination von *D-gluco*-L-Prox **L-106** mit sterisch anspruchsvollen Substraten zufriedenstellende Ergebnisse liefert. Dabei wird deutlich, dass das wahrscheinlich nicht an der Koordination beteiligte zusätzliche Stereozentrum am Oxazolin starken Einfluss auf den Ablauf dieser asymmetrischen Reaktion hat.

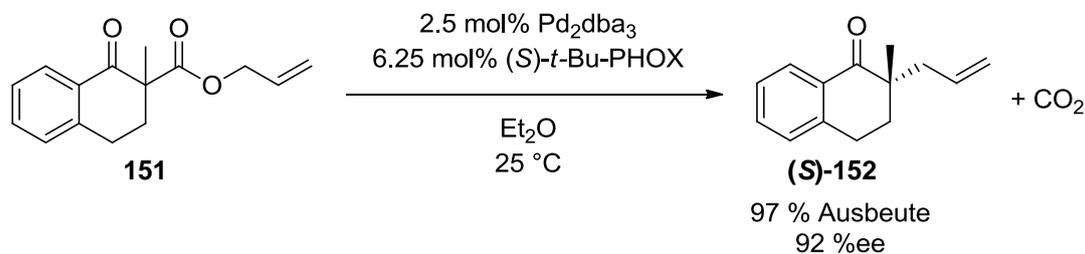
### 3.3.2 Decarboxylierende Allylierung von $\beta$ -Ketoestern

Eine Methode zur enantioselektiven Synthese quaternärer Stereozentren stellt die Palladiumkatalysierte Allylierung von  $\beta$ -Ketoverbindungen zur Synthese von 2-Alkyl-2-allylcycloalkanonen dar. Diese kann auf verschiedenen Wegen stattfinden. Eine Möglichkeit ist die Reaktion stabilisierter Enolate, die von HAYASHI,<sup>111</sup> ITO,<sup>112</sup> TROST,<sup>113</sup> HOU und DAI<sup>114</sup> entwickelt wurde. Die Besonderheit dieser Reaktion ist, dass sich das neu gebildete Stereozentrum am nucleophilen Reaktionspartner befindet und nicht an der elektrophilen Allylgruppe (Schema 28). Im Verlauf der Reaktion erfolgt zuerst die Enolisierung des Alkanons, anschließend findet die asymmetrische Reaktion statt.<sup>115</sup>



Schema 28: Allylierung stabilisierter Enolate<sup>115</sup>

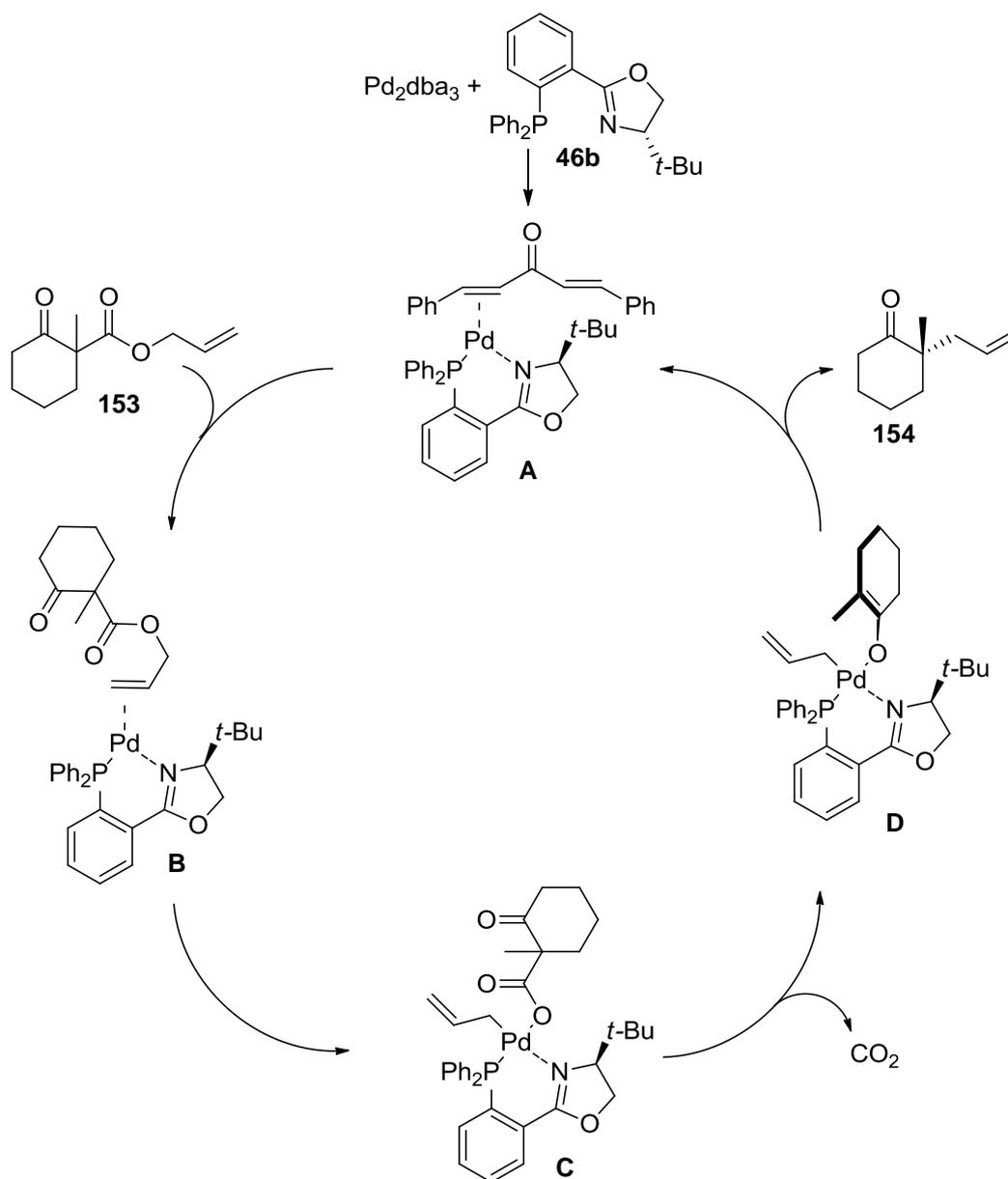
Bei Allylierungsreaktionen ist es unüblich, dass sich die Allylverbindung im zu allylierenden Substrat befindet.<sup>38</sup> STOLTZ *et al.* entwickelten die Deracemisierung quaternärer Stereozentren durch eine decarboxylierende Allylierung von  $\beta$ -Ketoestern, wobei mit einer Reihe dieser Ester gute Enantioselektivitäten von über 80 %ee erzielt werden konnten. Der höchste Enantiomerenüberschuss wurde dabei in der Reaktion von Allylester **151** erreicht (Schema 29).<sup>38</sup>



Schema 29: Decarboxylierende Allylierung von Allyl-2-methyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-carboxylat (**151**)<sup>38</sup>

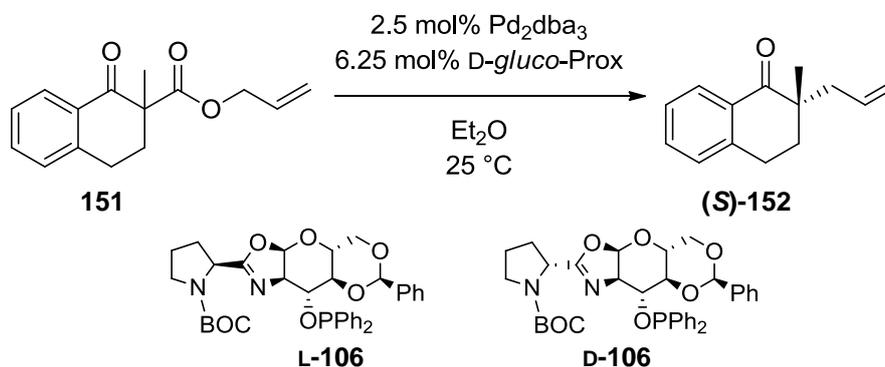
STOLTZ führte mechanistische Studien zu dieser Reaktion durch und postulierte folgenden Mechanismus (Schema 30): Der eingesetzte Ligand, in diesem Fall (*S*)-*t*-Bu-PHOX (**S**)-**46b**,

bildet zuerst mit Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> einen [Pd(*t*-Bu-PHOX)(dba)]-Komplex **A**. Dieser koordiniert an die zu decarboxylierende Verbindung **153** und es findet eine oxidative Addition statt. Im anschließenden, geschwindigkeitsbestimmenden Schritt erfolgt die Abspaltung von CO<sub>2</sub> und es wird das Enolat **D** gebildet, aus dem durch reduktive Eliminierung das Produkt **154** freigesetzt und die katalytisch aktive Palladium-Spezies **A** zurückgebildet werden.<sup>115</sup>



Schema 30: Mechanismus der decarboxylierenden Allylierung<sup>115</sup>

Das *D*-*gluco*-Prox-Ligandenpaar, das wie (*S*)-*t*-Bu-PHOX (**46b**) einen *P,N*-Liganden darstellt, wurde ebenfalls in der in Schema 29 dargestellten Reaktion eingesetzt. Das Ergebnis ist in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Ergebnis der decarboxylierenden Allylierung mit *D-gluco-Prox*

Eintrag	Ligand	Ausbeute [%]	ee [%]
1	<i>D-gluco-L-Prox</i> <b>L-106</b>	89	2
2	<i>D-gluco-D-Prox</i> <b>D-106</b>	66	10

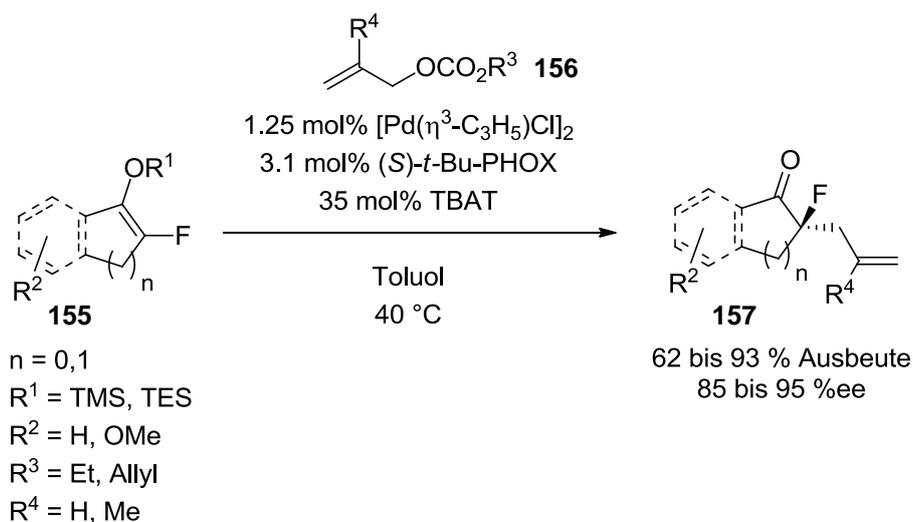
Die in der Reaktion mit *D-gluco-L-Prox* **L-106** erreichte Ausbeute war mit 89 % sehr gut, mit *D-gluco-D-Prox* **D-106** konnte mit 66 % eine moderate Ausbeute erreicht werden. Beide Reaktionen verliefen jedoch annähernd ohne Stereoselektivität, mit beiden Liganden konnten nur geringfügige Überschüsse des (*S*)-Enantiomers erhalten werden, das auch bei den von STOLTZ durchgeführten Reaktionen<sup>38</sup> das Überschussenantiomer war. Durch den Einsatz der Liganden wurde in dieser Reaktion also keine nennenswerte Stereoinduktion erzeugt, weder mit *D-gluco-L-Prox* noch mit *D-gluco-D-Prox*, weshalb keine Optimierungsversuche der Reaktion durchgeführt wurden.

### 3.3.3 Allylierung fluorierter Silylenolether

Durch den Austausch von Wasserstoff durch Fluor werden sowohl die physikalischen als auch die chemischen Eigenschaften einer Verbindung in vielerlei Hinsicht verändert. Das stark elektronegative Element Fluor bewirkt eine Änderung des Dipolmoments des Moleküls, durch die hohe Elektronegativität handelt es sich bei Fluor um einen Wasserstoffbrückenakzeptor. Die Elektronegativität hat auch einen starken Einfluss auf die Acidität und die Basizität der benachbarten Gruppen im Molekül, wodurch die Reaktionsfähigkeit und die Stabilität der Verbindung beeinflusst werden. Moleküle, die Fluor enthalten, sind lipophiler. Auch die Stabilität im Metabolismus ändert sich durch das elektronegative Element, sie nimmt zu. Aus diesen Gründen ist es von großem Interesse für die medizinische Chemie stereoselektiv Organofluorverbindungen zu synthetisieren.<sup>116,117</sup>

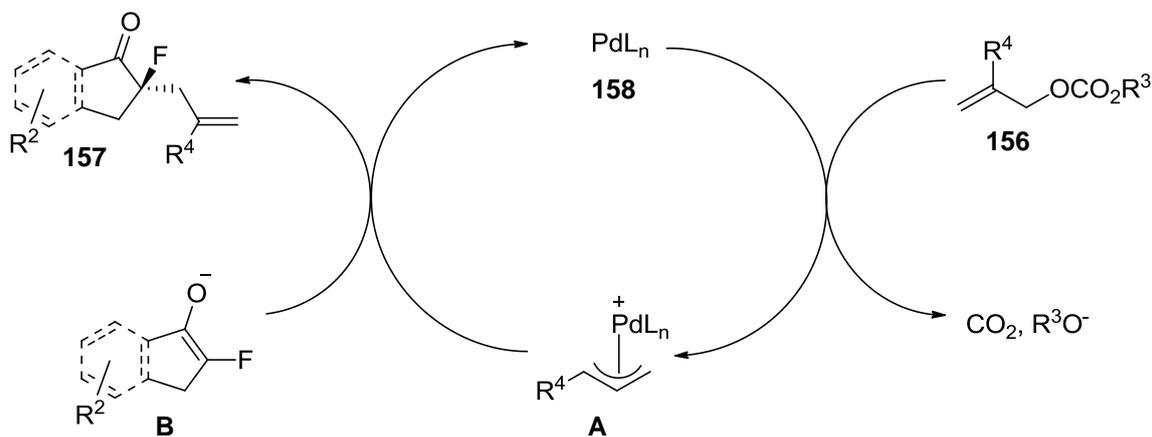
Die Darstellung  $\alpha$ -fluorierter Verbindungen kann durch enantioselective Decarboxylierung von  $\alpha$ -Fluoro- $\beta$ -ketoestern erfolgen,<sup>38,118</sup> die der im vorhergehenden Abschnitt dargestellten Reaktion entspricht. Eine weitere Möglichkeit stellt die Allylierung fluorierter Silylenolether dar, die in der Gruppe von PAQUIN entwickelt wurde.<sup>119</sup>

PAQUIN *et al.* testeten TMS- und TES-Enolether und die Allylquellen Allylethylcarbonat, Ethyl-2-methylallylcarbonat und Diallylcarbonat (Schema 31). Zur Aktivierung des Silylenolethers wurde TBAT hinzugesetzt. Es konnten sehr gute Enantioselectivitäten von bis zu 95 %ee unter Einsatz des chiralen Liganden (*S*)-*t*-Bu-PHOX (**S**)-**46b** erreicht werden,<sup>119</sup> der ebenfalls in der decarboxylierenden Allylierung von  $\beta$ -Ketoestern die besten Ergebnisse erzielte (Abschnitt 3.3.2, Schema 29).



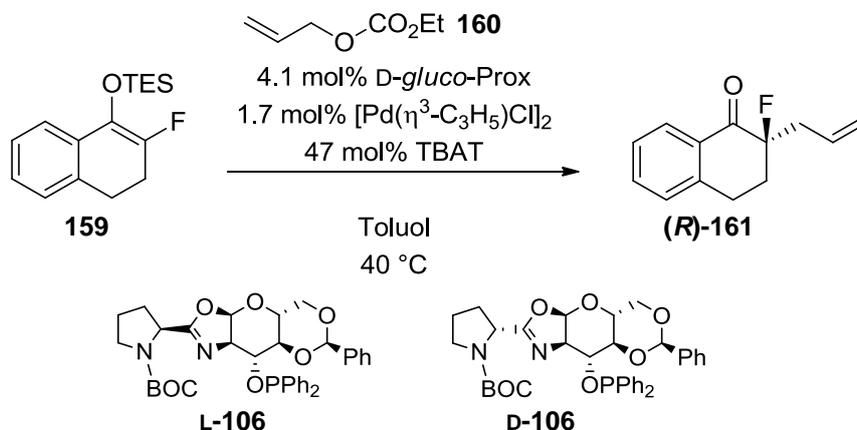
Schema 31: Allylierung fluorierter Silylenoether von PAQUIN<sup>119</sup>

Die Reaktion läuft folgendermaßen ab (Schema 32): Im ersten Schritt erfolgt die Bildung des aktiven Katalysatorkomplexes **158** aus der eingesetzten Palladium-Verbindung und dem Liganden. Unter Abspaltung von  $\text{CO}_2$  und eines Alkoholats bildet Palladium mit der eingesetzten Allylverbindung **156** einen  $\pi$ -Allylkomplex **A**, an dem der vorher aktivierte Silylenoether **B** nucleophil angreift. Es erfolgen die Rückbildung des Katalysatorkomplexes **158** und die Freisetzung des allylierten Produkts **157**.



Schema 32: Mechanismus der Allylierung fluorierter Silylenoether

Die *D*-gluco-Prox-Liganden **L-106** und **D-106** wurden in der Allylierung von Triethyl[(2-fluoro-3,4-dihydronaphthalin-1-yl)oxy]silan (**159**) mit Allylethylcarbonat (**160**) eingesetzt. Die Ergebnisse der Reaktionen sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Ergebnisse der Allylierung fluorierter Silylenolether mit *D-gluco*-Prox

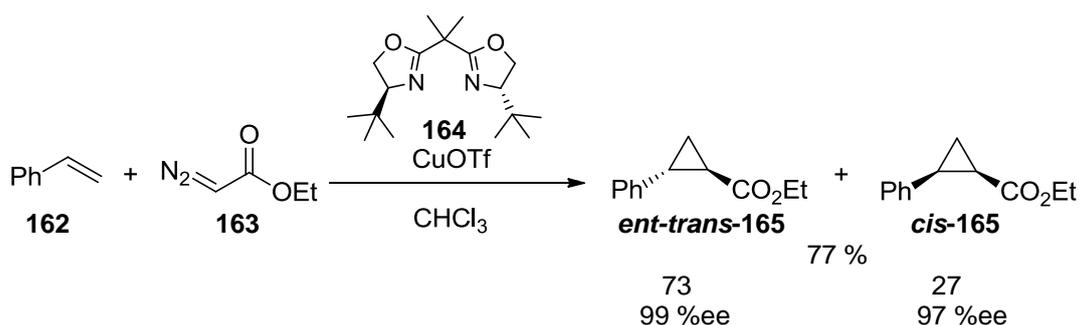
Eintrag	Ligand	Ausbeute [%]	ee [%]
1	<i>D-gluco</i> -L-Prox <b>L-106</b>	52	21
2	<i>D-gluco</i> -D-Prox <b>D-106</b>	56	25

Mit beiden diastereomeren Liganden konnten vergleichbare, moderate Ausbeuten zwischen 50 und 60 % und Enantioselektivitäten von 21 bis 25 %ee erreicht werden. Diese lagen weit unter den von PAQUIN *et al.* mit (*S*)-*t*-Bu-PHOX erreichten Werten,<sup>119</sup> die in der hier durchgeführten Reaktion sehr gute Enantioselektivitäten von 91 %ee erreichten. Im Gegensatz zu den Ergebnissen der allylischen Alkylierung (Absatz 3.3.1) waren die in der Allylierung fluorierter Silylenolether mit den diastereomeren Liganden *D-gluco*-L-Prox **L-106** und *D-gluco*-D-Prox **D-106** erreichten Werte in dieser Reaktion annähernd gleich, ein *matched-/mismatched*-Effekt wurde nicht sichtbar. Im Vergleich zu den in der decarboxylierenden Allylierung erreichten Werte verlief die Allylierung des TES-Enolethers selektiver, jedoch erschien es auch bei dieser recht geringen Selektivität nicht sinnvoll, Optimierungsversuche durchzuführen. *D-gluco*-Prox eignet sich ebenfalls nicht als Ligand für die Allylierung fluorierter Silylenolether.

### 3.3.4 Enantioselektive Cyclopropanierung

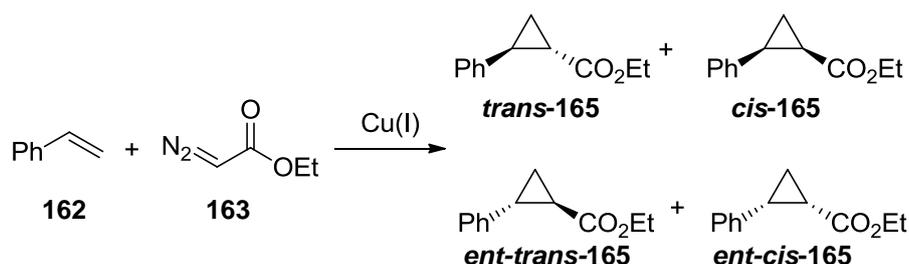
In vielen Naturstoffen und biologisch aktiven Verbindungen, z.B. in Terpenen, Pheromonen und Fettsäuremetaboliten, sind chirale Cyclopropane zu finden.<sup>120</sup> Cyclopropane sind sehr gespannte Verbindungen. Diese Eigenschaft stellt die Grundlage für viele synthetisch nützliche Ringöffnungsreaktionen dar.<sup>121,122</sup> Aus diesen Gründen ist die enantioselektive Synthese von Cyclopropanen<sup>122,123</sup> in der organischen Synthese von Interesse. Eine der am umfangreichsten erforschten Reaktionen zur enantioselektiven Synthese dieser Verbindungen ist dabei die Übergangsmetall-katalysierte Cyclopropanierung von Olefinen mit Diazoalkanen, die über die Bildung von Carbenkomplexen verläuft.<sup>54h,124</sup> Am häufigsten werden für diese Reaktion die Metalle Kupfer, Rhodium und Ruthenium eingesetzt.<sup>122</sup>

Asymmetrische Cyclopropanierungen stellen eine verbreitete Testreaktion zur Evaluierung neuer Liganden hinsichtlich ihrer Fähigkeit zur asymmetrischen Induktion dar. Als erste asymmetrische Cyclopropanierung wurde 1966 die Reaktion von Styrol (**162**) mit Ethyldiazoacetat (**163**) in Gegenwart eines Kupferkatalysators von NOZAKI und NOYORI publiziert.<sup>125</sup> EVANS setzte Bis(oxazolin)-Liganden im Komplex mit Kupfer(I) in dieser Reaktion ein.<sup>44d,e</sup> Unter Einsatz des Liganden **164** konnten dabei sehr gute Enantioselektivitäten von 99 %ee für das *cis*- und 97 %ee für das *ent-trans*-Diastereomer erhalten werden. Das Verhältnis der Diastereomere betrug dabei 73:27 (*trans*:*cis*) (Schema 33).<sup>44d</sup>



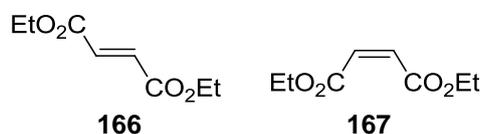
Schema 33: Cyclopropanierung von Styrol mit Ethyldiazoacetat unter Einsatz des Box-Liganden **164**<sup>44d</sup>

Bei der Cyclopropanierung von Styrol mit Ethyldiazoacetat fallen neben den enantiomeren Produkten *trans*-**165** und *ent-trans*-**165** auch die diastereomeren Cyclopropylester *cis*-**165** und *ent-cis*-**165** an. Es handelt sich also um eine Reaktion, die sowohl enantio- als auch diastereoselektiv ablaufen kann.



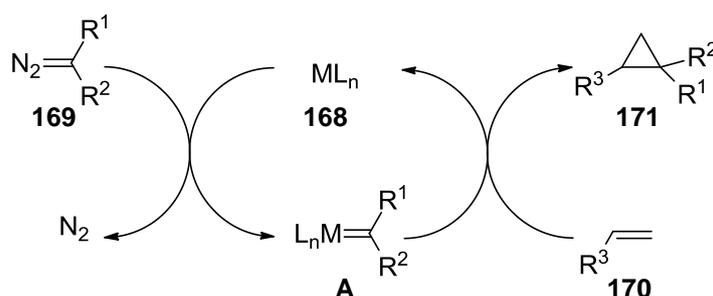
**Schema 34:** Bei der Reaktion von Styrol (162) mit EDA (163) entstehende Stereoisomere

In einer Nebenreaktion kann es zur Dimerisierung der eingesetzten Diazoester-Verbindung kommen. Es werden die Nebenprodukte Fumarat (165) und Maleat (166) gebildet (Abbildung 21).



**Abbildung 21:** Nebenprodukte Fumarat (166) und Maleat (167)

Die Bildung der Cyclopropanierungsprodukte läuft folgendermaßen ab (Schema 35): Im ersten Schritt des Katalysezyklus bildet der eingesetzte Katalysator **168** mit der Diazoverbindung **169** einen Metallcarben-Komplex **A**, wobei Stickstoff freigesetzt wird. Anschließend wird das Carben auf das eingesetzte Olefin **170** übertragen, wobei in diesem Schritt durch den Einsatz eines chiralen Liganden die Enantioselektivität kontrolliert werden kann. Das Cyclopropan **171** wird frei und der Katalysator **168** zurückgebildet.<sup>122</sup>

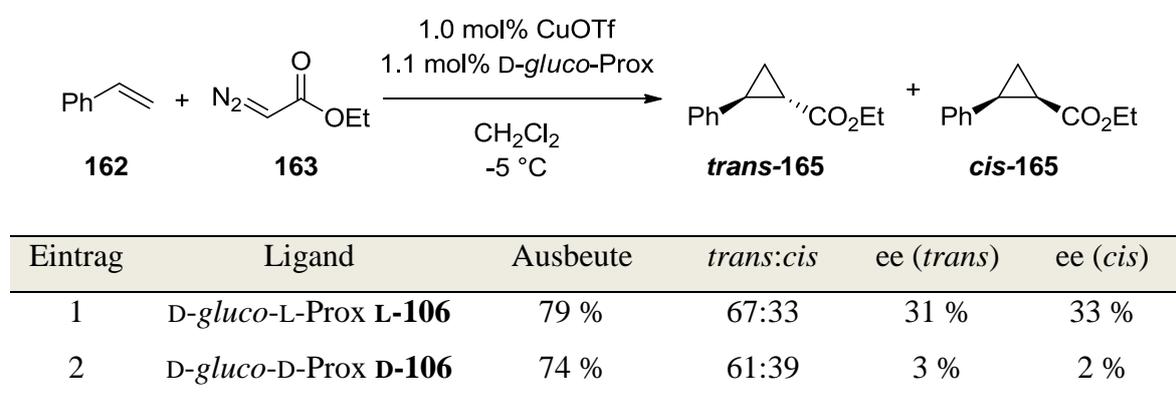


**Schema 35:** Mechanismus der Cyclopropanierung<sup>122</sup>

Die enantioselektive Cyclopropanierung sollte als weitere Reaktion zur Überprüfung der asymmetrischen Induktion des Ligandenpaares *D-gluco*-L-Prox **L-106** und *D-gluco*-D-Prox **D-106** dienen. Sie wurde unter den optimierten Bedingungen durchgeführt, die für die *gluco*Box-Liganden in der Arbeitsgruppe von M. BOYSEN entwickelten wurden.<sup>72</sup> Dabei wurden annähernd gleiche Ausbeuten von 79 % für *D-gluco*-L-Prox **L-106** und 74 % für *D-gluco*-D-Prox **D-106** und sehr ähnliche Verhältnisse der *trans*- und *cis*-Cyclopropane (67:33

bzw. 61:39) erhalten. Diese Verhältnisse sind vergleichbar mit den in der Reaktion unter Einsatz verschiedener *gluco*Box-Liganden erhaltenen Ergebnissen.<sup>72</sup> Die Enantioselektivitäten der entstandenen Produkte zeigten jedoch eine ähnliche Tendenz wie die mit dem diastereomeren Ligandenpaar durchgeführten allylischen Alkylierungen (Abschnitt 3.3.1): Während mit *D-gluco*-L-Prox **L-106** moderate Enantioselektivitäten von 31 %ee für das *trans*- und 33 %ee für das *cis*-Produkt erhalten wurden, lieferte die Reaktion mit *D-gluco*-D-Prox **D-106** annähernd racemische Gemische der Produkte. Auch bei dieser Reaktion wurden die *matched*-/*mismatched*-Effekte, die in Abschnitt 3.3.1 beschrieben werden, sichtbar. Die Ergebnisse der Cyclopropanierung sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5: Ergebnisse der Cyclopropanierung mit *D-gluco*-Prox



Wie bei Einsatz von Palladium(0) gibt es für die Koordination des hier eingesetzten Metalls durch den Liganden mehrere Möglichkeiten (Abbildung 22). Zum einen ist eine Koordination zwischen Stickstoff und Phosphor möglich (**A**). Desweiteren gibt es drei Möglichkeiten der Koordination unter Einbezug von Sauerstoff der BOC-Gruppe: Das Cu(I) könnte über den Stickstoff des Oxazolins und den Sauerstoff unter Ausbildung eines siebengliedrigen Chelatrings (**B**) koordiniert werden. Auch wäre es möglich, dass eine Koordination durch den Sauerstoff und Phosphor erfolgt (**C**). Die letzte Möglichkeit liegt in der dreizähligen Koordination durch Stickstoff, Sauerstoff und Phosphor (**D**).

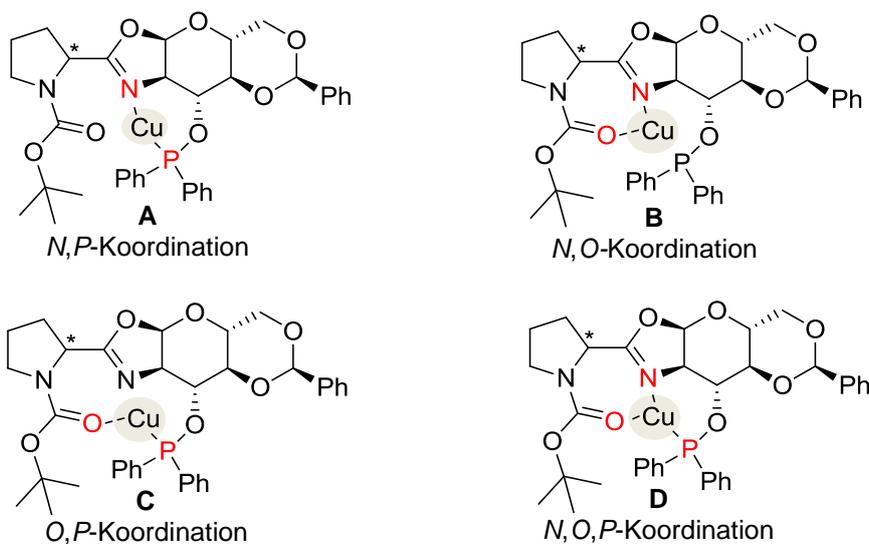


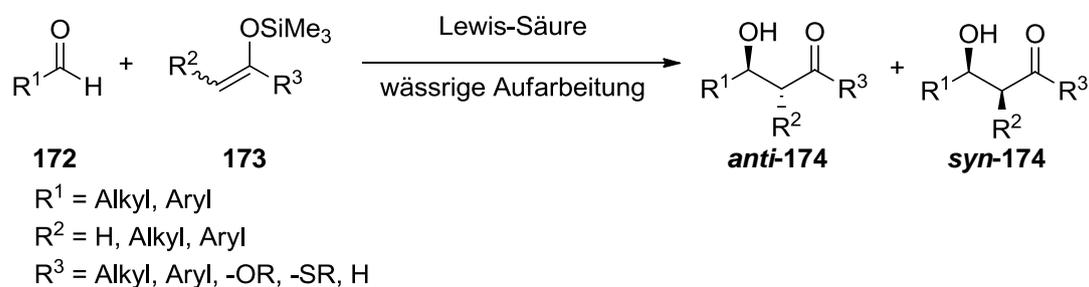
Abbildung 22: Möglichkeiten der Chelatisierung des Cu(I)

Da Kupfer(I) sowohl an harte als auch an weiche Zentren koordiniert, ist eine Aussage über die Art der Chelatisierung durch *D-gluco*-Prox nicht möglich. Mit *D-gluco*-D-Prox **D-106** entstanden racemische Gemische der Produkte, die Reaktion mit *D-gluco*-L-Prox **L-106** lieferte moderate Enantioselektivitäten. Ein Grund dafür könnte sein, dass möglicherweise verschiedene katalytisch wirksame Komplexe ausgebildet wurden und die Stereoinduktion der Reaktion dadurch beeinflusst wurde. Untersuchungen zur Chelatisierung des Kupfer(I) wurden allerdings nicht durchgeführt.

Aufgrund der moderaten Enantioselektivitäten mit *D-gluco*-L-Prox **L-106** bzw. der fehlenden Stereoinduktion in der Reaktion mit *D-gluco*-D-Prox **D-106** wurden keine weiteren Cyclopropanierungen mit anderen Substraten durchgeführt und auch keine Optimierungsversuche unternommen.

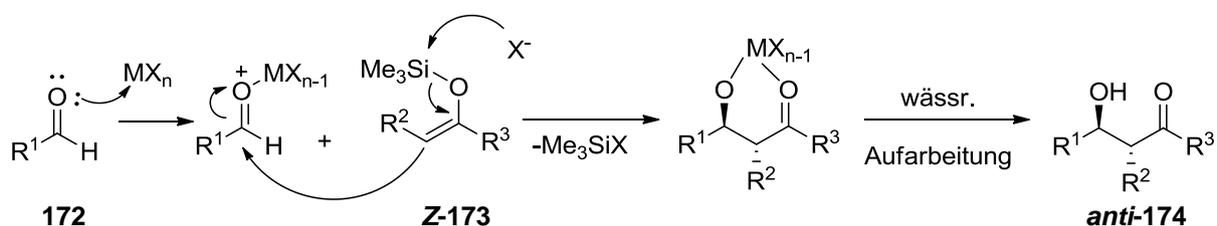
### 3.3.5 Die Mukaiyama-Aldol-Reaktion

Bei der Mukaiyama-Aldol-Reaktion, die in den 1970er Jahren von MUKAIYAMA *et al.* publiziert wurde,<sup>126</sup> handelt es sich um die Lewis-Säure-katalysierte Reaktion eines Silylenolethers mit einer Carbonylverbindung (Schema 36). Der Silylenolether kann auf Aldehyden, Ketonen, Estern und Thioestern basieren und unsubstituiert, mono- und disubstituiert sein. Am gängigsten ist der Einsatz von Aldehyden als Carbonylverbindungen, die Reaktion findet aber auch mit Ketonen und Acetalen statt.<sup>127</sup> Bei der ursprünglich entwickelten Variante der Mukaiyama-Aldol-Reaktion wurden stöchiometrische Mengen an Lewis-Säure, wie  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{SnCl}_4$ ,  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{BCl}_3 \cdot \text{OEt}_2$  und  $\text{ZnCl}_2$ , eingesetzt.<sup>126,127,128</sup>



Schema 36: Allgemeine Darstellung der Mukaiyama-Aldol-Reaktion<sup>128</sup>

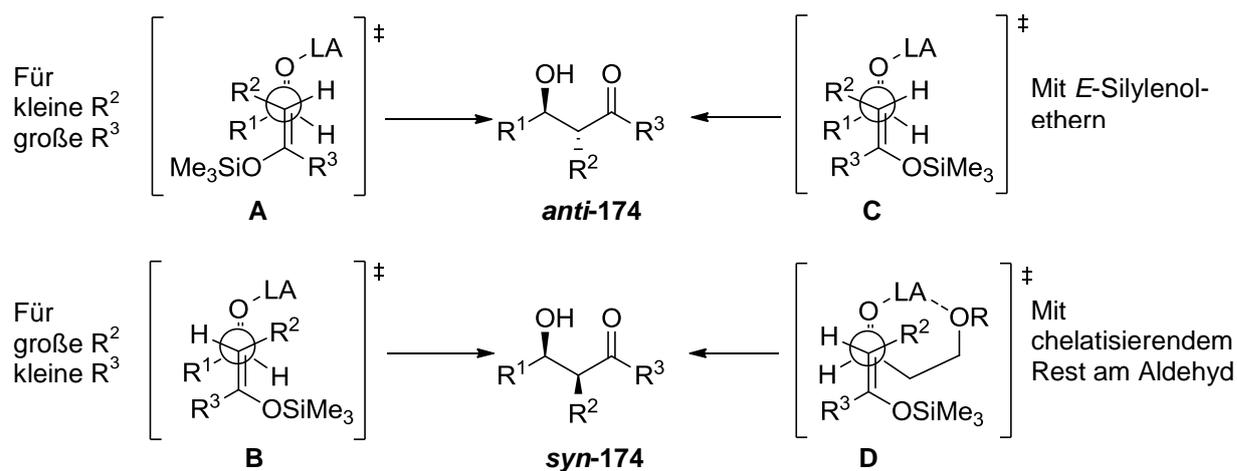
Der Mechanismus der Mukaiyama-Aldol-Reaktion mit einem *Z*-Silylenolether **Z-173** ist in Schema 37 dargestellt. Im ersten Schritt wird die Carbonylverbindung, im gezeigten Beispiel der Aldehyd **172**, durch die Lewis-Säure aktiviert. Anschließend erfolgt ein nucleophiler Angriff des Silylenolethers **Z-173** am Carbonyl-Kohlenstoffatom des Aldehyds. Unter Abspaltung der Silylgruppe wird das Aldol-Produkt gebildet, an das noch die Lewis-Säure koordiniert. Durch wässrige Aufarbeitung wird das Produkt **anti-174** freigesetzt.



Schema 37: Mechanismus der Mukaiyama-Aldol-Reaktion<sup>128</sup>

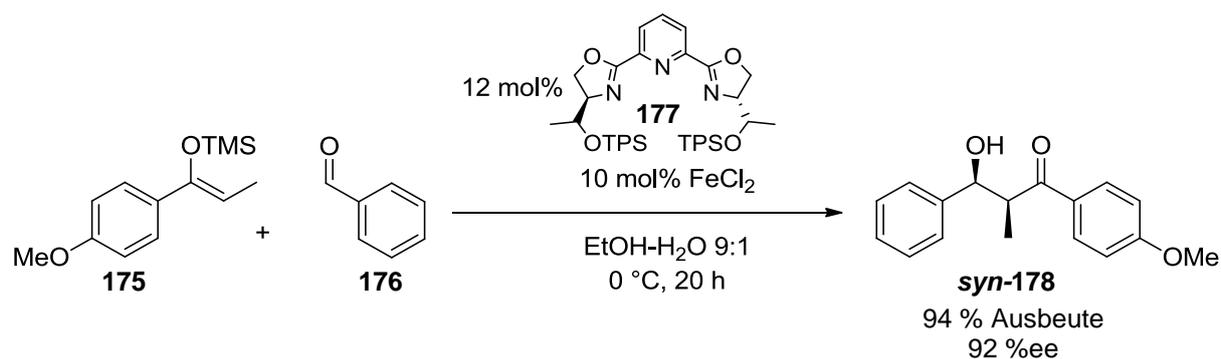
Die Diastereoselektivität der Reaktion kann bei Einsatz eines monosubstituierten Silylenolethers durch die Größe der Reste  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^3$  gesteuert werden. Handelt es sich bei  $\text{R}^2$  um einen kleinen und bei  $\text{R}^3$  um einen sterisch anspruchsvollen Rest, ist der Übergangszustand **A** bevorzugt und es wird das Diastereomer **anti-174** gebildet (Schema

38).<sup>129</sup> Im Falle eines sterisch anspruchsvollen Restes  $R^2$  erfolgt die Bildung des Diastereomers **syn-174** über den Übergangszustand **B**. Der Einsatz von *E*-Silylenolethern führt zur Bildung des *anti*-Diastereomers. Dabei läuft die Reaktion über den Übergangszustand **C** ab. Außerdem kann der Ausgang der Reaktion durch den Einsatz eines chelatisierenden Aldehyds beeinflusst werden, in diesem Fall wird über den Übergangszustand **D** ebenfalls das *syn*-Diastereomer gebildet (Schema 38).<sup>128,130,131</sup>



Schema 38: Übergangszustände der Mukaiyama-Aldol-Reaktion<sup>128-131</sup>

Die Durchführung organischer Reaktionen in wässrigen Medien ist in den letzten Jahren aufgrund der sehr guten Umweltverträglichkeit von Wasser im Gegensatz zu organischen Lösungsmitteln und seinem geringen Preis von großem Interesse.<sup>132</sup> MLYNARSKI *et al.* entwickelten eine Methode zur Durchführung von Mukaiyama-Aldol-Reaktionen in einem Lösungsmittel-Wasser-Gemisch, bei der die in katalytischen Mengen eingesetzte Lewis-Säure durch Pybox-Liganden komplexiert wird.<sup>133</sup> Dabei erwiesen sich die Lewis-Säuren  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$  und  $\text{FeCl}_2$  bzw. Hydrate des  $\text{FeCl}_2$  als effektiv. Es konnten Enantiomerenüberschüsse von bis zu 92 %ee erreicht werden (Schema 39).

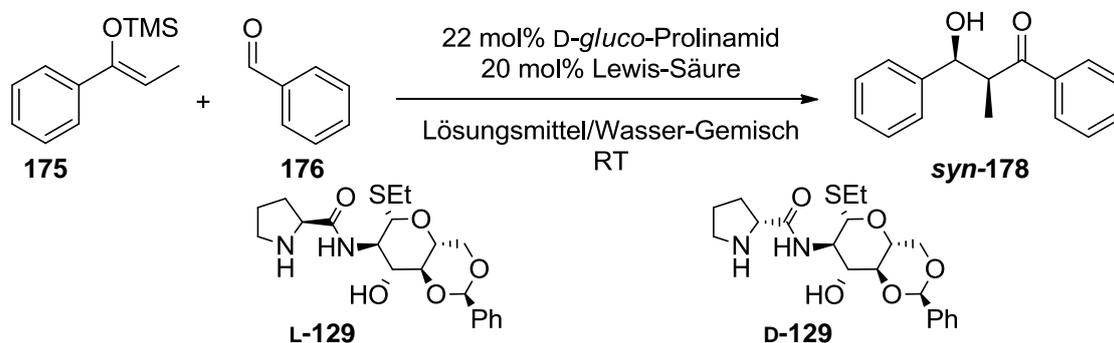


Schema 39: Selektivste Mukaiyama-Aldol-Reaktion in Wasser<sup>133d</sup>

Im Rahmen seiner Dissertation führte T. MINUTH Mukaiyama-Aldol-Reaktionen mit den auf Glucosamin basierenden Liganden 3-OH *gluco*Box, 3-OAc *gluco*Box und 3-O-Piv *gluco*Box durch. Dabei betrug der höchste erreichte Enantiomerenüberschuss 32 %ee unter Einsatz von 3-OH *gluco*Box und  $\text{CuCl}_2$  als Lewis-Säure. Der Enantiomerenüberschuss unter Einsatz von  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  war mit 27 %ee nur geringfügig schlechter.<sup>134</sup>

F. ALBRECHT synthetisierte im Rahmen seiner Diplomarbeit und am Beginn seiner Dissertation 3-O-silylgeschützte *gluco*Pybox Liganden und testete ihre Stereoinduktion in der Mukaiyama-Aldol-Reaktion. Dabei konnten nur sehr niedrige Enantiomerenüberschüsse unter 10 %ee erreicht werden.<sup>135</sup>

Im Rahmen dieser Arbeit wurden D-*gluco*-L-Prolinamid **L-129** und D-*gluco*-D-Prolinamid **D-129** in der Mukaiyama-Aldol-Reaktion von (Z)-Trimethyl-(1-phenylprop-1-enyloxy)-silan (**175**) und Benzaldehyd (**176**) eingesetzt. Die Reaktionen wurden unter den von F. ALBRECHT angewandten Bedingungen durchgeführt.<sup>135</sup> Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Ergebnisse der Mukaiyama-Aldol-Reaktionen mit *D-gluco*-Prolinamid

Eintrag	Lewis-Säure	Lösungsmittel	Ligand	Ausbeute [%]	<i>syn:anti</i>	ee <i>syn</i> [%]
1	Cu(OTf) <sub>2</sub>	THF/H <sub>2</sub> O 9:1	<i>D-gluco</i> -L- Prolinamid <b>L-129</b>	quant.	92:8	rac.
2			<i>D-gluco</i> -D- Prolinamid <b>D-129</b>	92	93:7	rac.
3	FeCl <sub>2</sub> ·4H <sub>2</sub> O	EtOH/H <sub>2</sub> O 9:1	<i>D-gluco</i> -L- Prolinamid <b>L-129</b>	quant.	89:11	2
4			<i>D-gluco</i> -D- Prolinamid <b>D-129</b>	quant.	90:10	7

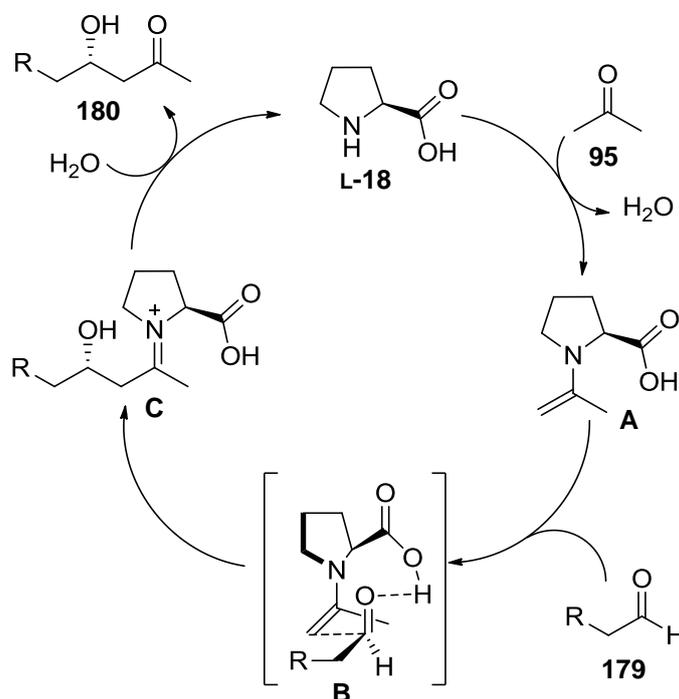
Die Diastereoselektivitäten waren in allen vier Reaktionen sehr gut, jedoch konnte in einem ohne Liganden durchgeführten Reaktionsansatz mit der Lewis-Säure Cu(OTf)<sub>2</sub> ebenfalls ein Verhältnis von 88:12 (*syn:anti*) erhalten werden. Die Diastereoselektivität scheint in diesem Fall also unabhängig vom eingesetzten Liganden zu sein. Das bevorzugte *syn*-Produkt entstand in allen Reaktionen als racemisches oder annähernd racemisches Gemisch. Die Amide *D-gluco*-L-Prolinamid **L-129** und *D-gluco*-D-Prolinamid **D-129** scheinen sich somit als chirale Liganden für die Mukaiyama-Aldol-Reaktion nicht zu eignen. Daher wurden keine weiteren Mukaiyama-Aldol-Reaktionen unter Einsatz dieser Amide durchgeführt.

## 3.4 Organokatalyse

### 3.4.1 Aldol-Reaktionen

Die Aldol-Reaktion, die eine in der organischen Synthese vielfach angewandte Reaktion zur Knüpfung von C-C-Bindungen darstellt, wird oft unter Organokatalyse durchgeführt.<sup>11</sup> Die Amide D-*gluco*-L-Prolinamid **L-129** und D-*gluco*-D-Prolinamid **D-129**, die eine strukturelle Ähnlichkeit mit den von DE NISCO und CAPUTO (Schema 18, Seite 21)<sup>85</sup> und von MACHINAMI *et al.* (Abbildung 14, Seite 21) synthetisierten Organokatalysatoren aufweisen, sollten auf ihre Funktion als Organokatalysator in diesem Reaktionstyp getestet werden. Für den Ablauf einer organokatalysierten Aldol-Reaktion gibt es zwei Modelle, auf die im Folgenden eingegangen werden soll (Schema 40 und Schema 42).

Der Enamin-Imin-Katalysezyklus der durch Prolin **L-18** katalysierten Aldol-Reaktion ist in Schema 40 am Beispiel der Reaktion von Aceton (**95**) mit einem Aldehyd **179** dargestellt.

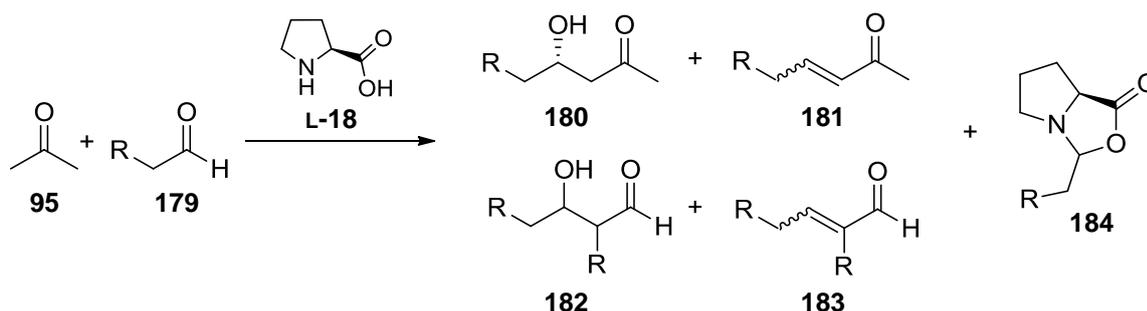


Schema 40: Enamin-Imin-Katalysezyklus<sup>11</sup>

Im ersten Schritt des Zyklus erfolgt die Bildung eines Enamins **A** aus der Aminosäure **L-18** und dem eingesetzten Keton **95**. Anschließend erfolgt die Addition des Aldehyds **179**, wobei dieser über die Ausbildung einer Wasserstoffbrückenbindung mit der Carboxyl-Gruppe des Prolins aktiviert wird (**B**). Aus dem entstandenen Iminium-Ion **C** finden die Freisetzung des

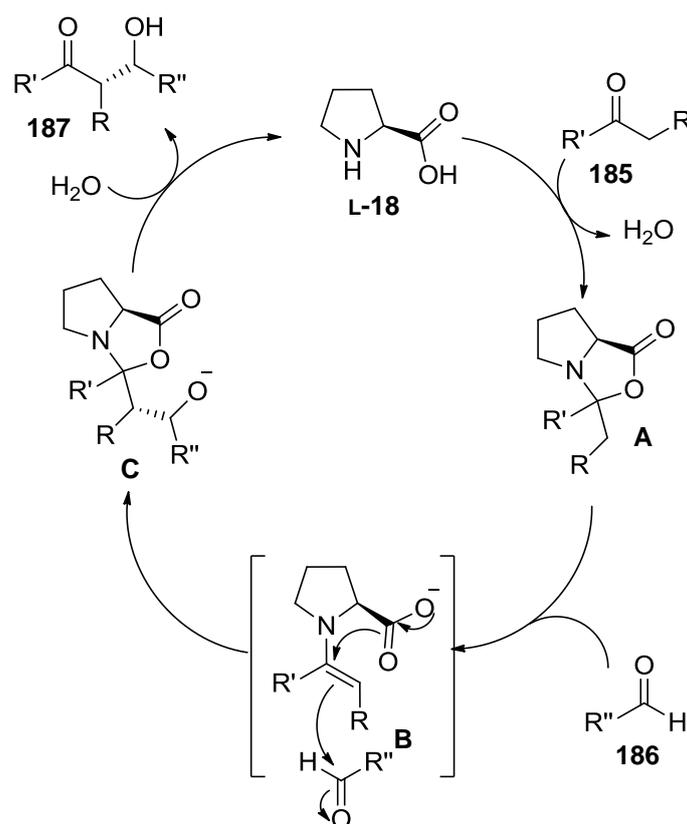
Aldol-Produkts **180** und die Rückbildung des Organokatalysators **L-18** durch Hydrolyse statt.<sup>11d</sup>

Bei der Aldol-Reaktion mit Aceton wurden mehrere Nebenprodukte gefunden (Schema 41). Das Enon **181** stammt aus einer Aldol-Kondensation, das Produkt **182** aus einer Aldol-Reaktion zweier Moleküle des Aldehyds und das Produkt **183** aus einer Kondensation des Aldehyds. Außerdem entstand das Oxazolidinon **184**.<sup>11d</sup>



Schema 41: Produkt und Nebenprodukte der Aldol-Reaktion<sup>11d</sup>

Die Bildung des Oxazolidinons **184** führte zur Entwicklung des zweiten möglichen Mechanismus der Organokatalyse durch Prolin (Schema 42). SEEBACH *et al.* postulieren, dass zuerst durch Kondensation des Prolins **L-18** mit dem Keton **185** die Bildung des Oxazolidinons **A** erfolgt. Anschließend wird entweder durch E2-Reaktion oder über die Bildung eines Enamins und darauf folgend einem intramolekularen Protonentransfer ein Enamin **B** gebildet. Aus diesem entsteht das Oxazolidinon **C** durch *trans*-Addition des Aldehyds **186**. Durch Hydrolyse werden anschließend das Produkt **187** freigesetzt und Prolin **L-18** zurückgebildet. Dabei ist zu beachten, dass die Reaktion über diesen Katalysezyklus nur möglich ist, wenn der Organokatalysator eine freie Carbonsäure trägt.<sup>136</sup>



Schema 42: Katalysezyklus nach SEEBACH *et al.*<sup>136</sup>

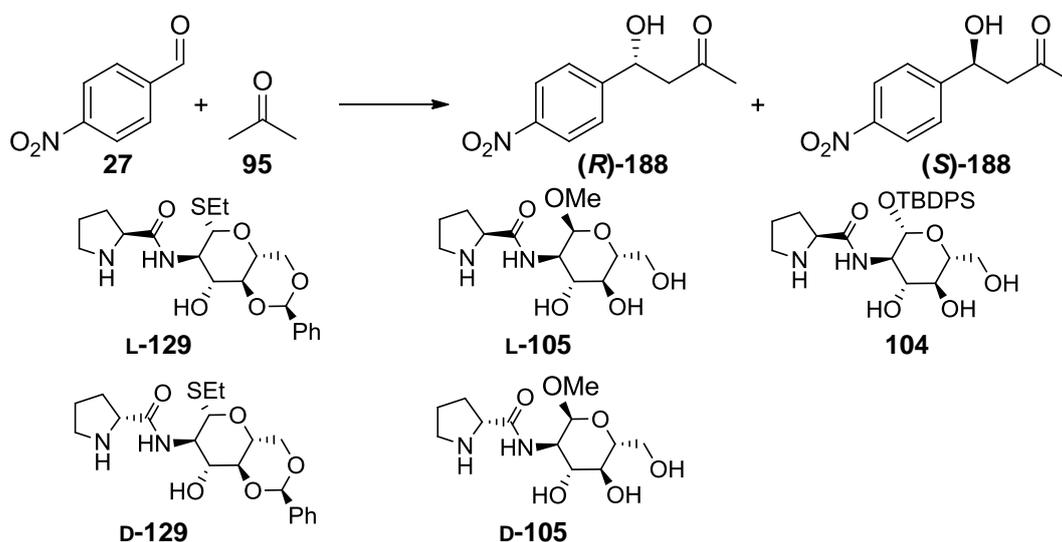
Das diastereomere Paar *D-gluco*-L-Prolinamid **L-129** und *D-gluco*-D-Prolinamid **D-129** wurde in der Reaktion von 4-Nitrobenzaldehyd (**27**) und Aceton (**95**) eingesetzt.<sup>137</sup> Dabei diente Aceton sowohl als Reaktionspartner als auch als Lösungsmittel. Zuerst wurden die Reaktionsbedingungen optimiert. Dazu wurde die Reaktion im ersten Versuch bei Raumtemperatur durchgeführt. In einem zweiten Ansatz wurde die Reaktionsmischung im Laufe der Reaktion von 0 °C langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Als letztes wurde die Reaktion bei -25 °C durchgeführt (Tabelle 7).

Die Enantioselektivität der Reaktion konnte durch das Senken der Temperatur erhöht werden. Während unter Einsatz von *D-gluco*-L-Prolinamid **L-129** bei Raumtemperatur ein moderater Wert von 39 %ee erreicht wurde, lieferte die Reaktion, bei der die Reaktionsmischung von 0 °C langsam auf Raumtemperatur erhöht wurde, eine etwas bessere Enantioselektivität von 46 %ee. Das beste Ergebnis wurde bei -25 °C erreicht. Bei dieser Temperatur führten die Reaktionen mit den Amiden **L-129** und **D-129** zu ähnlichen, guten Enantioselektivitäten von 75 bzw. 77 %ee für die entgegengesetzten Enantiomere. Die Reaktion mit *D-gluco*-L-Prolinamid **L-129** lieferte das (*R*)-Enantiomer im Überschuss, wohingegen in der Reaktion mit *D-gluco*-D-Prolinamid **D-129** bevorzugt das (*S*)-Enantiomer gebildet wurde. Die Ausbeuten

waren dabei mit 50 % bei Einsatz von *D-gluco*-L-Prolinamid **L-129** bzw. 34 % unter Katalyse durch *D-gluco*-D-Prolinamid **D-129** moderat, was an der geringen Löslichkeit der Amide in Aceton gelegen haben könnte (Tabelle 7).

Zum Test, ob die Reaktion im Bezug auf Stereoselektivität und Ausbeute durch die Einführung des Kohlenhydrats beeinflusst wird, wurde die Reaktion zusätzlich unter den gleichen Bedingungen mit L- bzw. D-Prolin als Organokatalysator durchgeführt (Tabelle 7, Einträge 5 und 6). Zum Vergleich sind dort ebenfalls die von MACHINAMI *et al.*<sup>86</sup> sowie von DE NISCO und CAPUTO<sup>85</sup> in dieser Reaktion erhaltenen Ergebnisse dargestellt (Einträge 7 bis 9).

**Tabelle 7: Ergebnisse der Aldol-Reaktionen mit den *D-gluco*-Prolinamiden L-129 und D-129**



Eintrag	Organokatalysator	Mol%	Temperatur [°C]	Ausbeute [%]	ee [%]
1	<i>D-gluco</i> -L-Prolinamid <b>L-129</b>	30	RT	22	39 ( <i>R</i> )
2	<i>D-gluco</i> -L-Prolinamid <b>L-129</b>	30	0 → RT	44	46 ( <i>R</i> )
3	<i>D-gluco</i> -L-Prolinamid <b>L-129</b>	30	- 25	50	75 ( <i>R</i> )
4	<i>D-gluco</i> -D-Prolinamid <b>D-129</b>	30		34	77 ( <i>S</i> )
5	L-Prolin <b>L-18</b>	30		11	74 ( <i>R</i> )
6	D-Prolin <b>D-18</b>	30		11	80 ( <i>S</i> )
7 <sup>1),86</sup>	<b>L-105</b>	30	<sup>2)</sup>	69	61 ( <i>R</i> )
8 <sup>1),86</sup>	<b>D-105</b>	30	<sup>2)</sup>	49	50 ( <i>S</i> )
9 <sup>3),85</sup>	<b>104</b>	2	4	12	82 ( <i>S</i> )

<sup>1)</sup> Reaktion unter Zusatz von 5 Vol% H<sub>2</sub>O

<sup>2)</sup> Temperatur nicht angegeben

<sup>3)</sup> Verwendung von THF als Lösungsmittel

Die Reaktionen, in denen Prolin als Organokatalysator eingesetzt wurde, verliefen mit deutlich schlechteren Ausbeuten von nur 11 %. Jedoch waren die Enantioselektivitäten sowohl im Bezug darauf, mit welchem Enantiomer des Prolins die Reaktion durchgeführt wurde als auch im Bezug auf den Enantiomerenüberschuss mit den Ergebnissen der Amide vergleichbar. In allen Fällen wurden gute Enantiomerenüberschüsse zwischen 74 und 80 %ee erhalten, dabei entstand mit L-Prolin und D-*gluco*-L-Prolinamid **L-129** das (*R*)-Enantiomer des Produktes, D-Prolin und D-*gluco*-D-Prolinamid **D-129** lieferten das (*S*)-Enantiomer im Überschuss. Die Enantioselektivitäten der Reaktionen mit den D-*gluco*-Prolinamiden entsprechen bis auf geringe Abweichungen sowohl von der Höhe der Enantiomerenüberschüsse als auch von der Richtung der Stereoinduktion den Ergebnissen, die unter Einsatz von Prolin erhalten wurden. Dies deutet darauf hin, dass die Reaktion nur am Pyrrolidin abläuft und der Glucosid-Teil der Verbindungen offensichtlich keinen Einfluss auf die Stereoinduktion hat.

MACHINAMI *et al.* setzten die Prolinamid **L-105** und **D-105** in der gleichen Aldol-Reaktion ein. Dabei erhielten sie mit beiden diastereomeren Organokatalysatoren **105** mit 69 bzw. 49 % bessere Ausbeuten als mit den D-*gluco*-Prolinamiden erhalten wurden. Die Ausbeute war unter Einsatz von **D-105** schlechter als die mit **L-105** erhaltene, was bei der Katalyse durch die D-*gluco*-Prolinamide ebenfalls der Fall ist. Die Konfigurationen der entstandenen Produkte entsprachen den mit den D-*gluco*-Prolinamiden und mit Prolin erhaltenen Ergebnissen. Auch MACHINAMI *et al.* erhielten mit dem L-Prolin-Katalysator **L-105** das (*R*)- und mit dem D-Prolin-Katalysator **D-105** das (*S*)-konfigurierte Produkt im Überschuss. Die Enantioselektivitäten waren dabei mit 61 % für **L-105** und 50 % für **D-105** moderat. Unter den optimierten Bedingungen wurde mit den D-*gluco*-Prolinamiden **129** also eine höhere Stereoinduktion in dieser Reaktion im Vergleich zu den von MACHINAMI *et al.* durchgeführten Versuchen erzeugt. Die Ausbeuten unter Einsatz der D-*gluco*-Prolinamide **129** waren jedoch geringer. MACHINAMI *et al.* setzten der Reaktion eine geringe Menge an Wasser zu und erhielten bessere Ausbeuten. Der Zusatz von Wasser hätte die Ausbeute bei den Reaktionen mit den D-*gluco*-Prolinamiden eventuell ebenfalls verbessert.

DE NISCO und CAPUTO<sup>85</sup> erhielten mit 82 %ee die höchste Enantioselektivität in der Reaktion von 4-Nitrobenzaldehyd mit Aceton. Dieser Wert ist somit geringfügig höher als der mit den D-*gluco*-Prolinamiden **129** und den mit D- bzw. L-Prolin erhaltenen Ergebnissen. Die Abweichung ist jedoch mit 2 bis 7 % klein. Die Ausbeute ist mit nur 12 % praktisch genauso

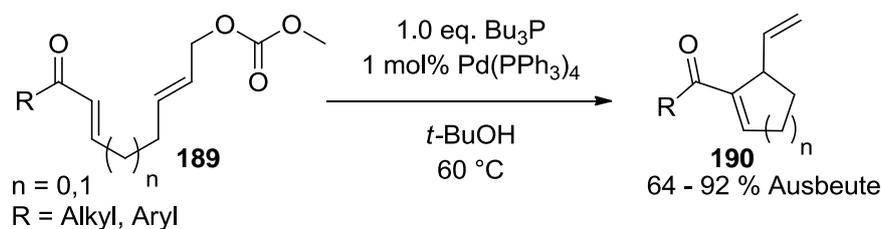
---

gering wie die mit beiden Enantiomeren des Prolins erhaltenen und somit deutlich niedriger als die der Reaktionen mit den *D-gluco*-Prolinamiden **129**. Diese sind dem Organokatalysator von DE NISCO und CAPUTO unter den angewandten Bedingungen somit überlegen. Im Vergleich zu den mit Prolin erhaltenen Ergebnissen scheint es keinen Vorteil im Einsatz des Amid-Katalysators von DE NISCO und CAPUTO in dieser Reaktion zu geben.

In dieser Aldol-Reaktion wird deutlich, dass die Ausbeute durch die Einführung des Kohlenhydrats in den Organokatalysator zwar gesteigert werden konnte, da die Löslichkeit durch den Glucosid-Teil erhöht werden konnte, das eingebrachte Kohlenhydrat jedoch keinen Einfluss auf die Stereoinduktion der Reaktion nimmt. Aus diesem Grund wurden keine weiteren Aldol-Reaktionen mit den *D-gluco*-Prolinamiden **129** durchgeführt.

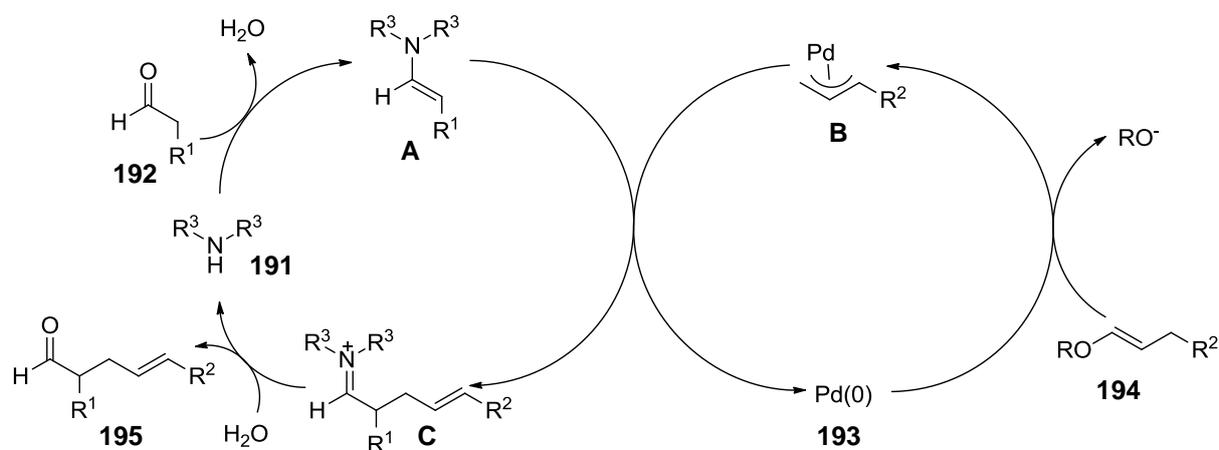
### 3.5 Kombination von Organo- und Metallkatalyse

Bei der  $\alpha$ -Alkylierung von Carbonylverbindungen handelt es sich um eine sehr wichtige Reaktion zur Knüpfung von C-C-Bindungen. In der Regel werden bei dieser Art der Bindungsknüpfung die Carbonylverbindungen aktiviert, indem sie zu Metallenenolaten,<sup>138</sup> Silylenolethern,<sup>139</sup> Enolcarbonaten<sup>33b,140</sup> oder Enaminen<sup>141</sup> umgesetzt werden. Die Synthese  $\alpha$ -allylierter oder  $\alpha$ -alkylierter Verbindungen durch Katalyse mit einem System, das zwei Katalysearten verbindet, ist ein bisher wenig erforschtes Gebiet. Ein Beispiel für eine derartige Kombination stellt die von KRISCHE publizierte Cycloallylierung von Enonen **189** dar, die durch Tributylphosphin und Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> katalysiert wird (Schema 43). Dabei konnten Ausbeuten von bis zu 92 % erhalten werden.<sup>142</sup>



Schema 43: Cycloallylierung von Enonen nach KRISCHE<sup>142</sup>

CÓRDOVA berichtete von einer  $\alpha$ -Alkylierung von Aldehyden und Ketonen, die eine Kombination von Metall- und Organokatalyse darstellt.<sup>143</sup> Die Reaktion verläuft dabei als "Eintopf-Synthese". Der Mechanismus ist in Schema 44 dargestellt.

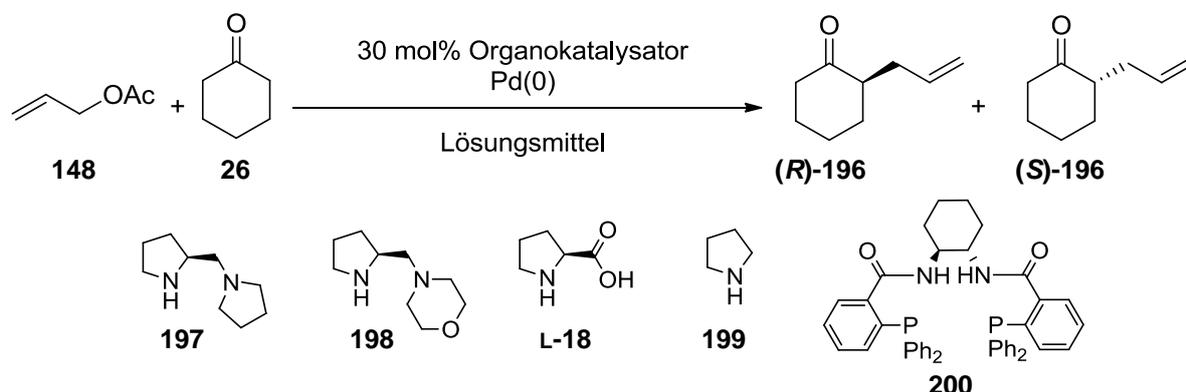


Schema 44: Mechanismus der Kombination von Organo- und Metallkatalyse<sup>143</sup>

Im organokatalysierten Zyklus wird zuerst aus dem als Organokatalysator eingesetzten Amin **191** und dem Aldehyd **193** ein Enamin **A** gebildet. Die eingesetzte Pd(0)-Spezies **193** bildet im metallkatalysierten Zyklus mit der eingesetzten ungesättigten Verbindung **194** einen

$\pi$ -Allyl-Komplex **B**. Dieser greift elektrophil am Enamin **A** an, wobei Pd(0) zurückgebildet wird und ein alkyliertes Iminiumion **C** entsteht. Aus diesem werden mit Wasser das  $\alpha$ -alkylierte Produkt **195** freigesetzt und der Organokatalysator **191** zurückgebildet.

CÓRDOVA führte die Reaktion mit Cyclohexanon und Allylacetat durch und setzte dabei verschiedene chirale Pyrrolidine sowie unterschiedliche Palladium-Quellen ein. Bei diesen handelte es sich um Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> und Pd(dppe)<sub>2</sub> sowie bei Reaktionen in Anwesenheit eines Liganden um [Pd( $\eta$ -<sup>3</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>)Cl]<sub>2</sub>. Er testete außerdem Kombinationen verschiedener Pyrrolidine und des (*S,S*)-DACH-Phenyl Trost Liganden **200** und verwendete als Lösungsmittel THF und DMSO. Dabei wurde in der Reaktion in Anwesenheit des Organokatalysators L-Prolin **L-18**, des (*S,S*)-DACH-Phenyl Trost Liganden **200** und [Pd( $\eta$ -<sup>3</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>)Cl]<sub>2</sub> in THF mit 88 %ee die beste Enantioselektivität erzielt. Hierbei war die Ausbeute mit 20 % jedoch gering (Tabelle 8, Eintrag 1).<sup>143</sup> Weitere gute Ergebnisse im Bezug auf die Enantioselektivitäten konnten ohne Liganden unter Katalyse von 1-[(2*S*)-2-Pyrrolidinylmethyl]pyrrolidin (**197**), 4-[(2*S*)-2-Pyrrolidinylmethyl]morpholin (**198**) und L-Prolin **L-18** erzielt werden. Das Produkt wurde in diesen Reaktionen mit 60 bis 70 %ee gebildet. In allen Fällen waren die Ausbeuten mit 15 bis 20 % gering. Eine sehr gute Ausbeute von 99 % konnte nur in einer Kombination von Pyrrolidin und dem (*S,S*)-DACH-Phenyl Trost Liganden **200** in DMSO erzielt werden, dabei entstand mit 5 %ee jedoch ein annähernd racemisches Gemisch (Tabelle 8, Eintrag 3). Die Reaktion führte unter den getesteten Bedingungen also entweder zu einer guten Ausbeute oder zu einem guten Enantiomerenüberschuss.

Tabelle 8: Ergebnisse der Kombination von Organo- und Metallkatalyse von Córdoba<sup>143</sup>

Eintrag	Organo-kat.	Pd-Quelle	mol%	Ligand	Lösungsmittel	Temperatur [°C]	Ausbeute [%]	ee [%]
1	<b>L-18</b>	[Pd( $\eta^3$ -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> )Cl] <sub>2</sub>	2.5	<b>200</b>	THF	60	20	88 ( <i>R</i> )
2	<b>L-18</b>	[Pd( $\eta^3$ -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> )Cl] <sub>2</sub>	2.5	<b>200</b>	DMSO	RT	10	57 ( <i>R</i> )
3	<b>199</b>	[Pd( $\eta^3$ -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> )Cl] <sub>2</sub>	2.5	<b>200</b>	DMSO	RT	99	5 ( <i>S</i> )
4	<b>197</b>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	5	-	DMSO	RT	15	70 ( <i>R</i> )
5	<b>198</b>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	5	-	DMSO	RT	15	60 ( <i>R</i> )
6	<b>L-18</b>	Pd(dppe) <sub>2</sub>	5	-	DMSO	RT	20	60 ( <i>R</i> )

Das beste Ergebnis bezüglich der Enantioselektivität wurde von CORDÓVA also mit einem System aus einem chiralen Organokatalysator und einem chiralen Liganden erhalten (Tabelle 8, Eintrag 1). Ein System zur Kombination von Organo- und Metallkatalyse, in dem sich der Organokatalysator und der chirale Ligand zur Komplexierung des eingesetzten Metalls in einem Molekül befinden, wurde nicht getestet. Es wurde vermutet, dass *D-gluco*-L-Prolinamid **L-129** und *D-gluco*-D-Prolinamid **D-129** aufgrund des ungeschützten Pyrrolidins sowohl als Organokatalysator, als auch aufgrund des Stickstoffatoms des Amids und der 3-OH-Position des Glucosids als Ligand fungieren können. Die Komplexierung eines Metalls könnte ebenfalls über das Schwefelatom der Thioethylgruppe am anomeren Kohlenstoffatom des Glucosids erfolgen (Abbildung 23).

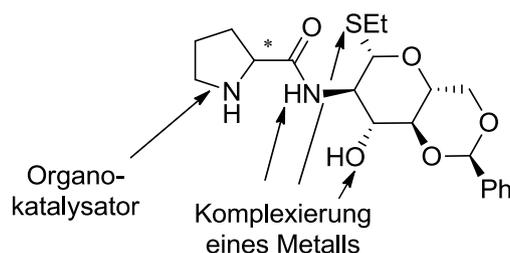


Abbildung 23: Mögliche Funktionen der *D*-gluco-Prolinamide **L-129** und **D-129**

Um zu testen, ob diese Amide gleichzeitig als Organokatalysator und als chiraler Ligand fungieren können, wurden sie in der Reaktion von Cyclohexanon mit Allylacetat eingesetzt. Die Reaktion wurde sowohl in Anwesenheit von 30 mol% der Amide, was der Menge des von CORDÓVA eingesetzten Organokatalysators entspricht, als auch mit nur 10 mol% durchgeführt. Die geringere Menge an Amid wurde getestet, da die Annahme bestand, dass in Anwesenheit der größeren Menge das eingesetzte Palladium durch mehrere Moleküle des Amids komplexiert und dadurch so stark abgeschirmt wird, dass die Reaktion nicht mehr stattfinden kann. In Anwesenheit der Amide **L-129** und **D-129** fand allerdings in beiden Fällen keine Reaktion statt. Es kann also davon ausgegangen werden, dass sie nicht gleichzeitig als Organokatalysator und als Ligand für Palladium(0) fungieren können.

Wie bereits erläutert setzte CORDÓVA den (*S,S*)-DACH-Phenyl Trost Liganden **200**, bei dem es sich um einen *P,N*-Liganden handelt, in der Kombination von Organo- und Metallkatalyse ein.<sup>143</sup> Bei *D*-gluco-Prox handelt es sich ebenfalls um einen *P,N*-Liganden, weshalb entschieden wurde die Kombination von Organo- und Metallkatalyse in Anwesenheit dieser Verbindungen zu testen. Wegen der strukturellen Ähnlichkeit zu den PHOX-Liganden **46** wurde außerdem der käuflich erhältliche *t*-Bu-PHOX **46b** getestet. Als Organokatalysatoren wurden dabei die von CORDOVA verwendeten Amine L-Prolin und Pyrrolidin eingesetzt. Außerdem wurden D-Prolin, Morpholin und Piperidin sowie *D*-gluco-L-Prolinamid **L-129** und *D*-gluco-D-Prolinamid **D-129** als potentielle Organokatalysatoren getestet. Dabei fand unter Einsatz von Morpholin und Piperidin keine Reaktion statt. Auch wurden beide in der Literatur verwendeten Lösungsmittel, DMSO und THF, getestet. Da in Testreaktionen mit THF lediglich Produktpuren entstanden, wurden die Reaktionen in DMSO durchgeführt. Die Menge des eingesetzten Liganden wurde an die Menge des Palladiums angepasst, es wurden jeweils 5.5 mol% der Liganden verwendet. Dabei war unklar, ob diese Bedingungen den von CORDOVA angewandten entsprachen, da in der Literatur keine Aussage zur eingesetzten Menge des Liganden gemacht wird. Die Ergebnisse sind in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: Ergebnisse der Kombination von Organo- und Metallkatalyse mit Cyclohexanon

**L-106**

**D-106**

**L-129**

**D-129**

**(S)-46b**

**(R)-46b**

**200**

Eintrag	Ligand	Organokatalysator	Ausbeute [%]	ee [%]
1	D-gluco-L-Prolinamid <b>L-129</b>		-	
2	D-gluco-D-Prolinamid <b>D-129</b>		-	
3	D-gluco-L-Prolinamid <b>L-129</b> <sup>1)</sup>		-	
4	D-gluco-D-Prolinamid <b>D-129</b> <sup>1)</sup>		-	
5	D-gluco-L-Prox <b>L-106</b>	Pyrrolidin	77	4 ( <i>S</i> )
6	D-gluco-D-Prox <b>D-106</b>		27	7 ( <i>S</i> )
7	( <i>S</i> )- <i>t</i> -Bu-PHOX ( <b>(S)-46b</b> )		16	5 ( <i>R</i> )
8	( <i>S,S</i> )-DACH-Phenyl Trost Ligand <b>200</b>		92	1 ( <i>R</i> )
9	D-gluco-L-Prox <b>L-106</b>	L-Prolin	Spuren	-
10	D-gluco-D-Prox <b>D-106</b>		23	7 ( <i>S</i> )
11	( <i>R</i> )- <i>t</i> -Bu-PHOX ( <b>(R)-46b</b> )		Spuren	-
12	( <i>S,S</i> )-DACH-Phenyl Trost Ligand <b>200</b>		25	56 ( <i>S</i> )
13	D-gluco-L-Prox <b>L-106</b>	D-Prolin	4	2 ( <i>R</i> )
14	D-gluco-D-Prox <b>D-106</b>		Spuren	-
15	( <i>R</i> )- <i>t</i> -Bu-PHOX ( <b>(R)-46b</b> )		-	
16	( <i>S,S</i> )-DACH-Phenyl Trost Ligand <b>200</b>		19	31 ( <i>R</i> )
17	D-gluco-L-Prox <b>L-106</b>	D-gluco-L-Prolinamid <b>L-129</b>	-	

<sup>1)</sup> Durchführung mit 10 mol% des Amids

Die Reaktion mit Pyrrolidin als Organokatalysator lieferte unter Einsatz von *D-gluco*-L-Prox **L-106** eine gute Ausbeute von 77 %. Ausbeuten in der Größenordnung konnten von CORDÓVA nur in einer Reaktion erhalten werden (Tabelle 8, Eintrag 3). Mit L-Prolin entstand das Produkt nur in Spuren. Auch der Einsatz von D-Prolin führte mit 4 % zu einer geringen Ausbeute. Der Test, ob das Prolinamid **L-129** in dieser Reaktion als Organokatalysator fungiert, führte nicht zur Bildung des Produktes. Mit dem diastereomeren Liganden *D-gluco*-D-Prox **D-106** wurde in der Reaktion mit L-Prolin eine Ausbeute von 23 % erhalten. Diese liegt in derselben Größenordnung der von CORDÓVA erzielten Ergebnisse, die abgesehen von einem Fall zu Ausbeuten von 10 bis 20 % führten. Mit D-Prolin konnten nur Spuren des Produktes gefunden werden. In den Reaktionen unter Einsatz der *D-gluco*-Prox-Liganden wurden mit allen getesteten Organokatalysatoren annähernd racemische Gemische erhalten, die Enantiomenüberschüsse betragen 1 bis 7 %ee. Ihr Einsatz führte also auch nicht dazu, dass sowohl gute Ausbeuten als auch gute Enantiomenüberschüsse erhalten wurden.

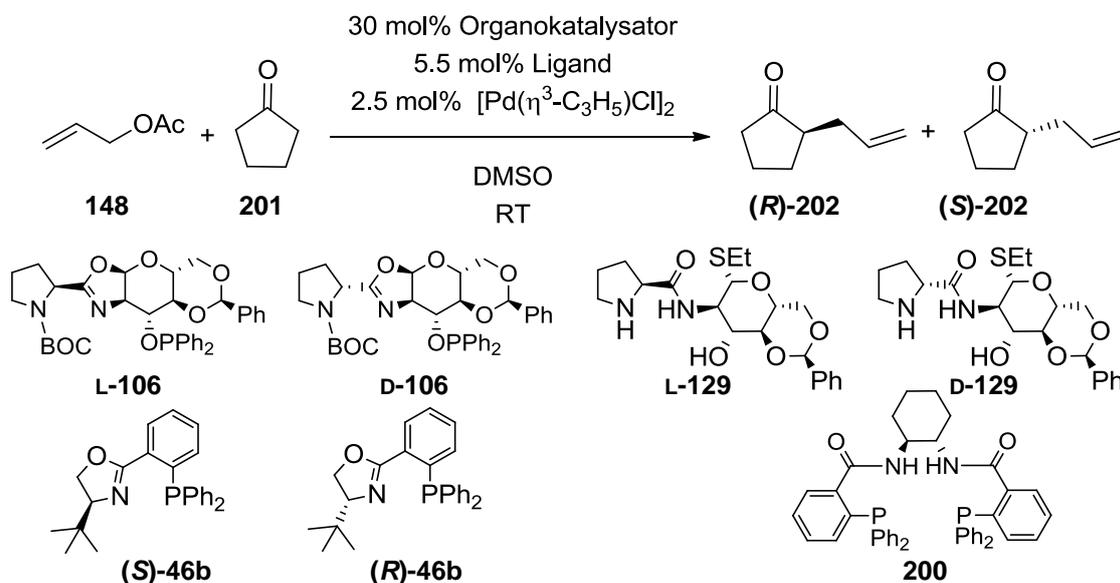
Auch die Reaktionen mit *t*-Bu-PHOX als Liganden führten nicht zu zufriedenstellenden Ergebnissen. In der Reaktion mit Pyrrolidin als Organokatalysator konnte mit (*S*)-*t*-Bu-PHOX (**S-46b**) eine niedrige Ausbeute von nur 16% erhalten werden. Diese ist damit nur etwa ein Viertel so hoch wie die mit *D-gluco*-L-Prox **L-106** in dieser Reaktion erhaltene Ausbeute und etwas niedriger als die mit *D-gluco*-D-Prox **D-106** erzielte. Die Reaktionen unter Einsatz von D- und L-Prolin wurden mit dem enantiomeren Liganden (*R*)-*t*-Bu-PHOX (**R-46b**) durchgeführt. Dabei entstand das Produkt nur in Spuren (Eintrag 11) bzw. gar nicht (Eintrag 15). Aufgrund der schlechten Ausbeuten war es nur möglich die Enantioselektivität einer Reaktion zu bestimmen. Dabei handelte es sich um die, in der Pyrrolidin als Organokatalysator eingesetzt wurde. Es wurde dort mit einem Enantiomenüberschuss von nur 1 %ee praktisch ein Racemat erhalten. Bezüglich der Ausbeuten wurden mit diesen Liganden also schlechtere Ergebnisse erhalten als mit *D-gluco*-Prox, in beiden Fällen konnte keine nennenswerte Stereoselektivität beobachtet werden.

Die Reaktionen wurden ebenfalls, wie in der Literatur,<sup>143</sup> mit dem käuflich erhältlichen (*S,S*)-DACH-Phenyl Trost Liganden **200** durchgeführt, um zu überprüfen ob das von CORDÓVA erhaltene Ergebnis mit der in dieser Arbeit gewählten Menge der Liganden von 5.5 mol% reproduziert werden konnte und die Reaktionsbedingungen der durchgeführten Ansätze mit den Literaturergebnissen vergleichbar sind. Die Reaktion unter Einsatz des (*S,S*)-DACH-Phenyl Trost Liganden **200** und Pyrrolidin als Organokatalysator führte zu einer

Ausbeute von 92 % (Tabelle 8, Eintrag 8), die somit nur etwas geringer war als die in der Literatur angegebene Ausbeute von 99 %. In beiden Fällen entstanden annähernd racemische Gemische des Produktes. Bei der Kombination dieses Liganden mit L-Prolin entstand das (*S*)-Enantiomer des Produktes mit einem Überschuss von 56 %ee. Das Ergebnis weicht damit nur 1 % vom Literaturwert ab. Die Ausbeute war 25 % dabei sogar mehr als doppelt so hoch (Eintrag 12). Die Ergebnisse sind also vergleichbar mit den Literaturwerten bzw. im Bezug auf die Ausbeute der Reaktion mit L-Prolin hat möglicherweise eine Optimierung der Bedingungen stattgefunden.

Im Folgenden wurde der (*S,S*)-DACH-Phenyl Trost Ligand **200** auch in Kombination mit D-Prolin getestet. Dabei war die Ausbeute im Vergleich zum Einsatz der enantiomeren Aminosäure mit 19 % etwas geringer, die Enantioselektivität der Reaktion war mit 31 % für das entgegengesetzte Enantiomer nur etwa halb so hoch. Hier kommt es offensichtlich zu *matched-/mismatched*-Effekten. Dabei stellt die Kombination des (*S,S*)-DACH-Phenyl Trost Liganden **200** mit L-Prolin die *matched*- und der Einsatz von D-Prolin in Kombination mit diesem Liganden die *mismatched*-Kombination dar.

Sowohl die Reaktionen der *D-gluco*-Prox-Liganden als auch die mit dem (*S,S*)-DACH-Phenyl Trost Liganden durchgeführten Ansätze zeigen, dass die Konfiguration des Produktes vom eingesetzten chiralen Organokatalysator bestimmt wird und nicht vom Liganden. Bei Einsatz von L-Prolin entstand in beiden Fällen, in denen Produkt isoliert werden konnte, ein Überschuss des (*S*)-Enantiomers des Produktes, im Falle von D-Prolin als Organokatalysator wurde bevorzugt das (*R*)-Enantiomer gebildet. Mit dem achiralen Organokatalysator Pyrrolidin entstand bei zwei Ansätzen das (*S*)- und bei genauso vielen Ansätzen das (*R*)-Enantiomer im Überschuss. Dort konnte die Bildung des Produktes in einer bevorzugten Konfiguration also nicht beobachtet werden. Da die Reaktionen mit Cyclohexanon sowohl im Bezug auf die Enantioselektivitäten als auch im Bezug auf die Ausbeuten nicht zufriedenstellend verliefen, wurde entschieden das Katalysatorsystem mit einem weiteren Substrat zu testen. Dabei wurde Cyclopentanon als Carbonylkomponente gewählt. Die Reaktionen wurden unter den gleichen Bedingungen wie mit Cyclohexanon durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 10 dargestellt.

**Tabelle 10: Ergebnisse der Kombination von Organo- und Metallkatalyse mit Cyclopentanon**

Eintrag	Ligand	Organokatalysator	Ausbeute [%]	ee [%]
1	<i>D-gluco</i> -L-Prox <b>L-106</b>	Pyrrolidin	38	rac.
2	<i>D-gluco</i> -D-Prox <b>D-106</b>		31	1 ( <i>R</i> )
3	( <i>S,S</i> )-DACH-Phenyl Trost Ligand <b>200</b>		18	rac.
4	( <i>S</i> )- <i>t</i> -Bu-PHOX ( <b>S-46b</b> )		50	rac.
5	<i>D-gluco</i> -L-Prox <b>L-106</b>	L-Prolin	54	8 ( <i>S</i> )
6	<i>D-gluco</i> -D-Prox <b>D-106</b>		37	8 ( <i>S</i> )
7	( <i>S,S</i> )-DACH-Phenyl Trost Ligand <b>200</b>		23	n.b.
8	( <i>R</i> )- <i>t</i> -Bu-PHOX ( <b>R-46b</b> )		-	
9	<i>D-gluco</i> -L-Prox <b>L-106</b>	D-Prolin	7	9 ( <i>R</i> )
10	<i>D-gluco</i> -D-Prox <b>D-106</b>		-	
11	<i>D-gluco</i> -L-Prox <b>L-106</b>	<i>D-gluco</i> -L-Prolinamid <b>L-129</b>	3	6 ( <i>R</i> )
12	<i>D-gluco</i> -D-Prox <b>D-106</b>	<i>D-gluco</i> -D-Prolinamid <b>D-129</b>	-	

In der Reaktion mit Pyrrolidin als Organokatalysator wurden mit den *D-gluco*-Prox-Liganden vergleichbare Ausbeuten von 31 bzw. 38 % erhalten (Einträge 1 und 2). Die mit *D-gluco*-L-Prox **L-106** erhaltene Ausbeute ist somit im Vergleich zur Reaktion mit Cyclohexanon unter den gleichen Bedingungen deutlich geringer, wo sie mit 77 % gut war. Die Ausbeuten der

Reaktionen unter Einsatz von *D-gluco*-D-Prox **D-106** weichen mit beiden Substraten nur um 4 % voneinander ab und sind somit vergleichbar. Die Kombination von *D-gluco*-L-Prox **L-106** und L-Prolin führte in dieser Reaktion zu einer moderaten Ausbeute von 54 %. Bei dieser Kombination des Liganden mit dem Organokatalysator entstanden mit Cyclohexanon nur Spuren des Produktes. Die Reaktion läuft mit Cyclopentanon also erheblich besser ab. Auch mit *D-gluco*-D-Prox **D-106** in dieser Kombination wurde die Ausbeute verbessert, jedoch nur um etwa die Hälfte auf einen moderaten Wert von 37 %. Wie schon in der Reaktion mit Cyclohexanon führte der Einsatz von D-Prolin in Kombination mit *D-gluco*-L-Prox **L-106** nur zu einer geringen Ausbeute. Mit *D-gluco*-D-Prox **D-106** wurde das Produkt nicht gebildet. Die Reaktion verlief also nur unter Einsatz von L-Prolin mit besseren Ausbeuten als die Reaktion mit Cyclohexanon. Auch die Selektivitäten konnten mit Cyclopentanon im Vergleich zu Cyclohexanon nicht verbessert werden. Mit Pyrrolidin als Organokatalysator entstanden mit beiden Liganden racemische Gemische. Die Reaktionen mit Prolin führten zu annähernd racemischen Gemischen, die Produkte wurden mit Enantiomerenüberschüssen von 8 bis 9%ee und damit mit ähnlich geringen Stereoselektivitäten wie in den Reaktionen mit Cyclohexanon gebildet.

Die *D-gluco*-Prolinamide wurden ebenfalls als potentielle Organokatalysatoren in der Kombination mit den *D-gluco*-Prox Liganden in dieser Reaktion eingesetzt. Dabei fand bei der Kombination von *D-gluco*-D-Prolinamid **D-129** mit *D-gluco*-D-Prox **D-106** keine Reaktion statt. Die Kombination des diastereomeren Liganden mit dem diastereomeren Amid führte zu einer sehr geringen Ausbeute von nur 3 % und zu einem geringen Enantiomerenüberschuss von 6 %ee für das (*R*)-Enantiomer. Diese Kombination von Ligand und Organokatalysator hatte in der Reaktion mit Cyclohexanon nicht zur Bildung des Produktes geführt.

Auch die käuflich erhältlichen Liganden *t*-Bu-PHOX und der (*S,S*)-DACH-Phenyl Trost Ligand **200** wurden in dieser Reaktion eingesetzt. Dabei wurde die Ausbeute unter Einsatz von (*S*)-*t*-Bu-PHOX (**S-46b**) mit Pyrrolidin im Vergleich zur Reaktion mit Cyclohexanon etwa verdreifacht, sie war mit 50% moderat. Das Produkt entstand allerdings als racemisches Gemisch. In der Reaktion von (*R*)-*t*-Bu-PHOX (**R-46b**) mit L-Prolin als Organokatalysator fand keine Reaktion statt. Der (*S,S*)-DACH-Phenyl Trost Ligand **200**, der in der Reaktion mit Cyclohexanon unter Einsatz von Pyrrolidin eine sehr gute Ausbeute von 92 % erzielte, erreichte mit Cyclopentanon nur eine geringe Ausbeute von 18 %. Auch mit diesem Liganden wurde das Produkt als racemisches Gemisch erhalten. Mit L-Prolin als Organokatalysator

wurden mit beiden Substraten mit 23 % im Fall von Cyclohexanon und 25 % mit Cyclopentanon vergleichbare Ausbeuten erhalten. Eine genaue Bestimmung des Enantiomerenüberschusses des gebildeten Allylcyclopentanons **202** mittels chiraler GC war in diesem Fall nicht möglich. Ein Vergleich des Drehwertes zeigt jedoch, dass der Enantiomerenüberschuss nur bei ca. 5 %ee liegt.

Dass die Konfiguration des Produktes bei dieser Kombination von Organo- und Metallkatalyse mit den getesteten Liganden durch den Organokatalysator bestimmt wird, bestätigt sich bei der Reaktion von Cyclopentanon (**201**): Der Einsatz von L-Prolin lieferte mit den *D-gluco*-Prox-Liganden einen geringen Überschuss des (*S*)-Enantiomers, wohingegen die Kombination von D-Prolin und *D-gluco*-L-Prox **L-106** 9 %ee für das (*R*)-Enantiomer ergab. Mit Pyrrolidin als Organokatalysator konnte mit keinem der eingesetzten Liganden ein Enantiomerenüberschuss erhalten werden.

Der Einsatz des L-Prolinamids führte zur Bildung des (*R*)-Enantiomers und somit zur entgegengesetzten Konfiguration, die unter Einsatz von L-Prolin gebildet wurde. Das deutet darauf hin, dass die Organokatalyse möglicherweise in dieser Reaktion nicht nur am Pyrrolidin abläuft. Entweder es besteht eine Beeinflussung der am Pyrrolidin ablaufenden Organokatalyse durch das Glucosid oder aber die Katalyse läuft an einem anderen Teil des Moleküls ab.

Auch bei Verwendung von Cyclopentanon als Substrat wurden nur geringe bis moderate Ausbeuten erhalten. Dabei entstanden alle Produkte in racemischen oder annähernd racemischen Gemischen. Eine Optimierung des Katalysesystems sowohl im Bezug auf die Enantioselektivitäten als auch bezogen auf die Ausbeuten fand durch die Änderung des Substrats somit nicht statt.

Bezogen auf die Ausbeuten in beiden Reaktionen war *D-gluco*-Prox **106** dem *t*-Bu-PHOX-Liganden **46b** in den meisten Fällen überlegen. Dabei wurde mit *D-gluco*-L-Prox **L-106** in einer Reaktion eine gute Ausbeute erhalten. Insgesamt konnten keine besseren Ausbeuten erhalten werden als CORDÓVA erreichte. Der Einsatz dieser beiden unsymmetrischen *P,N*-Liganden erzeugte außerdem keine nennenswerten Stereoselektivitäten, es wurden nur geringe Enantiomerenüberschüsse von unter 10 %ee erhalten. Bezogen auf die erzeugte Stereoinduktion bleibt somit die von CORDÓVA entwickelte Kombination von L-Prolin und

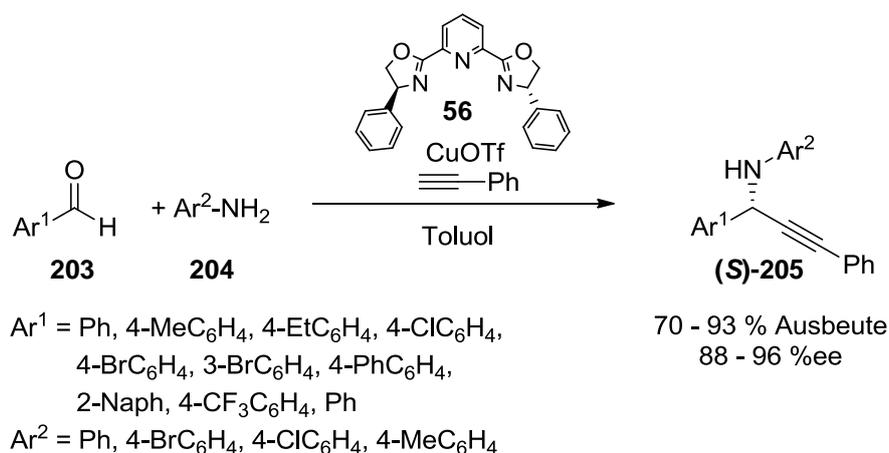
dem  $C_2$ -symmetrischen (*S,S*)-DACH-Phenyl Trost Liganden **200** das einzige wirkungsvolle System. Dabei wird anhand der Ergebnisse deutlich, dass die Stereoinduktion durch die Kombination des Liganden mit dem chiralen Organokatalysator erzeugt wird, denn eine Reaktion mit dem Liganden und einem achiralen Organokatalysator führt zu einem racemischen Produkt und die Reaktion in Abwesenheit des Liganden liefert einen deutlich schlechteren Enantiomerenüberschuss. Die unsymmetrischen *P,N*-Liganden sind offensichtlich nicht dazu in der Lage bei dieser Reaktion eine asymmetrische Umgebung aufzubauen, die zur bevorzugten Bildung eines Enantiomers des Produktes führt.

Die Kombination von Organo- und Metallkatalyse stellt ein System dar, das sowohl im Bezug auf die erhaltenen Ausbeuten als auch bezogen auf die Enantioselektivitäten optimiert werden muss. Um diese Reaktion in der asymmetrischen Synthese einzusetzen, muss eine Kombination eines Organokatalysators mit einem chiralen Liganden gefunden werden, die sowohl zu einer hohen Enantioselektivität als auch zu einer hohen Ausbeute führt.

### 3.6 Imin-Alkinylierung mit Spirobis(isoxazolin)-Liganden

Propargylamine werden in der Synthese vieler Verbindungen, die Stickstoff enthalten, eingesetzt, z.B. für die Herstellung von Allylaminen, Pyrrolidinen, Oxazolen und Pyrrolen.<sup>144</sup> Oft stellen sie Zwischenprodukte in der Synthese von Naturstoffen,<sup>145</sup> Pharmazeutika<sup>146</sup> sowie Herbiziden und Fungiziden<sup>147</sup> dar, wobei eine enantioselective Synthese der Propargylamine essentiell ist.

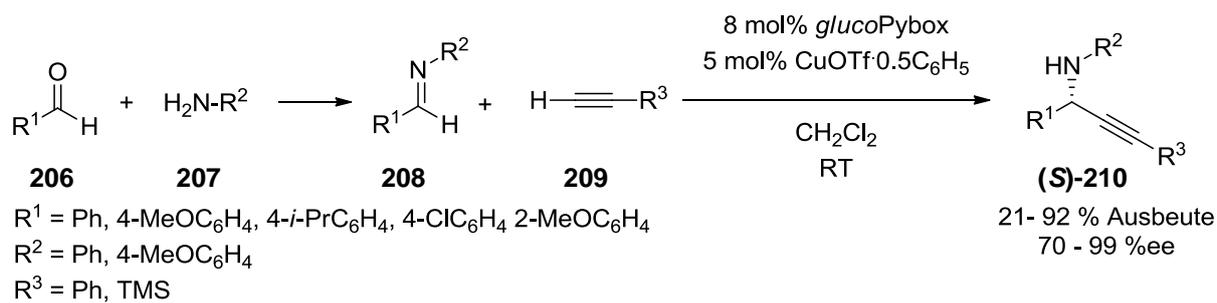
Die Synthese von Propargylaminen kann durch direkte Addition von Alkinen an Imine und verwandte C=N-Elektrophile unter Katalyse durch verschiedene Metalle erfolgen.<sup>148</sup> Eine asymmetrische, Kupfer(I)-katalysierte Variante unter Einsatz eines Pybox-Liganden wurde 2002 von LI entwickelt. Dabei konnten bei der Reaktion von Iminen, die aus aromatischen Aldehyden und Anilin hergestellt wurden, mit Phenylacetylen Enantiomerenüberschüsse von bis zu 96 %ee erzielt werden (Schema 45).<sup>149</sup>



**Schema 45: Imin-Alkinylierung von LI<sup>151</sup>**

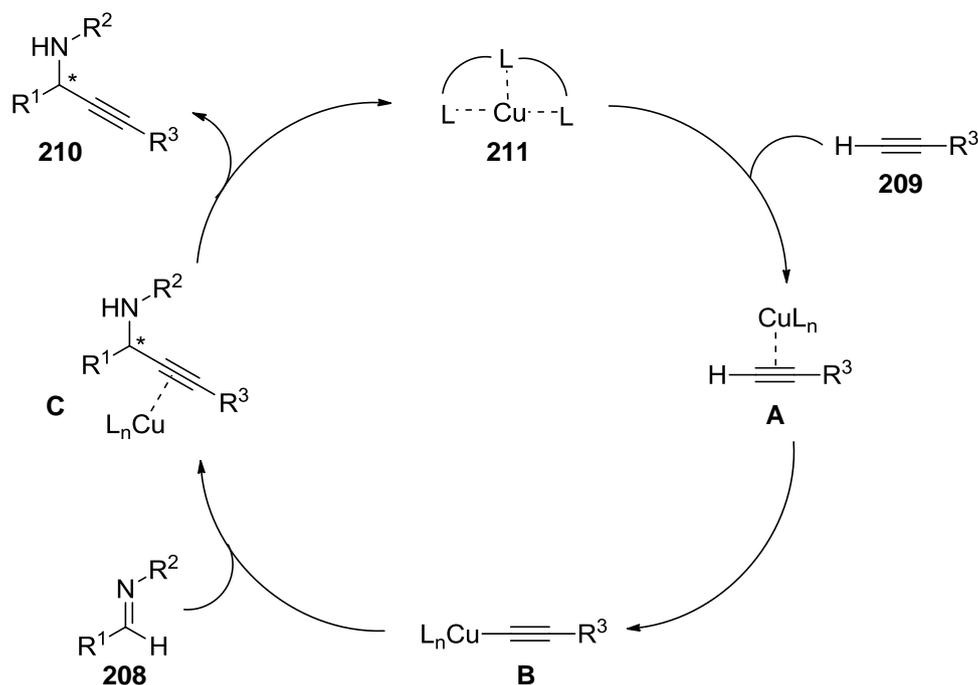
Für die gleichen Reaktionspartner wurde von SINGH eine „Eintopf-Synthese“ unter Einsatz von Pybox-Liganden entwickelt, die zu Enantioselectivitäten von bis zu 98 %ee führte.<sup>150</sup> CHAN benutzte diesen Ligandentyp ebenfalls in der Addition aliphatischer und aromatischer Alkine an  $\alpha$ -Iminoester.<sup>151</sup>

Der von BOYSEN *et al.* entwickelte *gluco*Pybox-Ligand **75** (Abbildung 12, Seite 17) wurde erfolgreich in der asymmetrischen Imin-Alkinylierung verschiedener aus aromatischen Aldehyden und aromatischen Aminen hergestellter Imine und aromatischen und aliphatischen Alkinen eingesetzt. Dabei konnten Enantioselectivitäten von bis zu 99 %ee erreicht werden (Schema 46).



Schema 46: Imin-Alkinylierung unter Einsatz von *glucoPybox*<sup>73</sup>

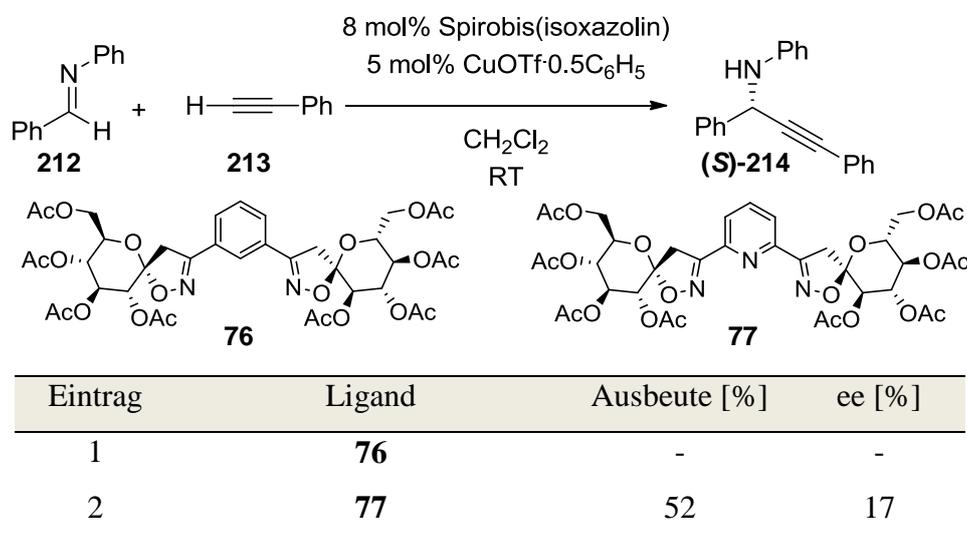
Der Mechanismus der Imin-Alkinylierung ist in Schema 47 dargestellt. Im ersten Schritt koordiniert das durch einen chiralen Liganden komplexierte Kupfer **211** unter Ausbildung eines  $\pi$ -Komplexes an die Dreifachbindung des Alkins **209** (**A**). Anschließend erfolgt die Bildung eines Kupferacetylide **B**, das mit dem eingesetzten Imin **208** reagiert. Die Abspaltung des koordinativ an die Dreifachbindung gebundenen Metalls führt zur Freisetzung des Propargylamins **210** und zur Regeneration des Katalysators **211**.<sup>148</sup>



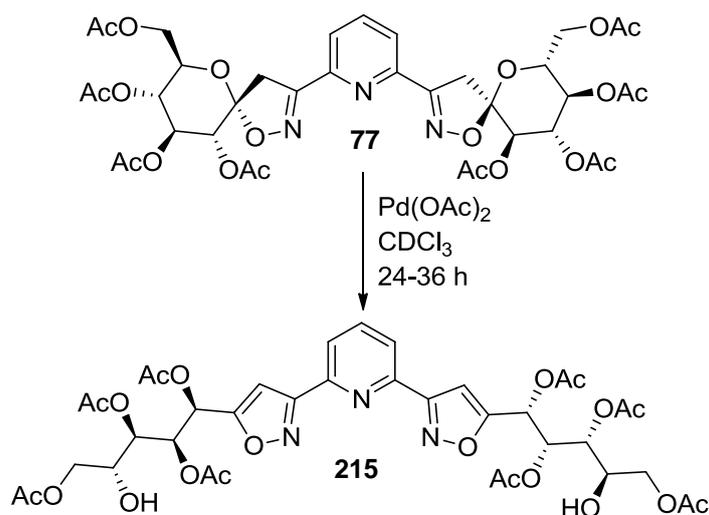
Schema 47: Mechanismus der Imin-Alkinylierung<sup>148</sup>

In einer Kooperation mit der Arbeitsgruppe von VIDAL sollten die dort entwickelten Spirobis(isoxazolin)-Liganden (Abbildung 13, Seite 17) auf ihre Fähigkeit zu Stereoinduktion in der Imin-Alkinylierung getestet werden. Dazu wurde die Reaktion von Phenylacetylen (**213**) und (*E*)-*N*-Benzylidenanilin (**212**) unter den für den *glucoPybox*-Liganden **75** entwickelten Bedingungen<sup>73</sup> durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11: Ergebnisse der Imin-Alkinylierungen mit den Spirobis(isoxazolin)-Liganden von VIDAL

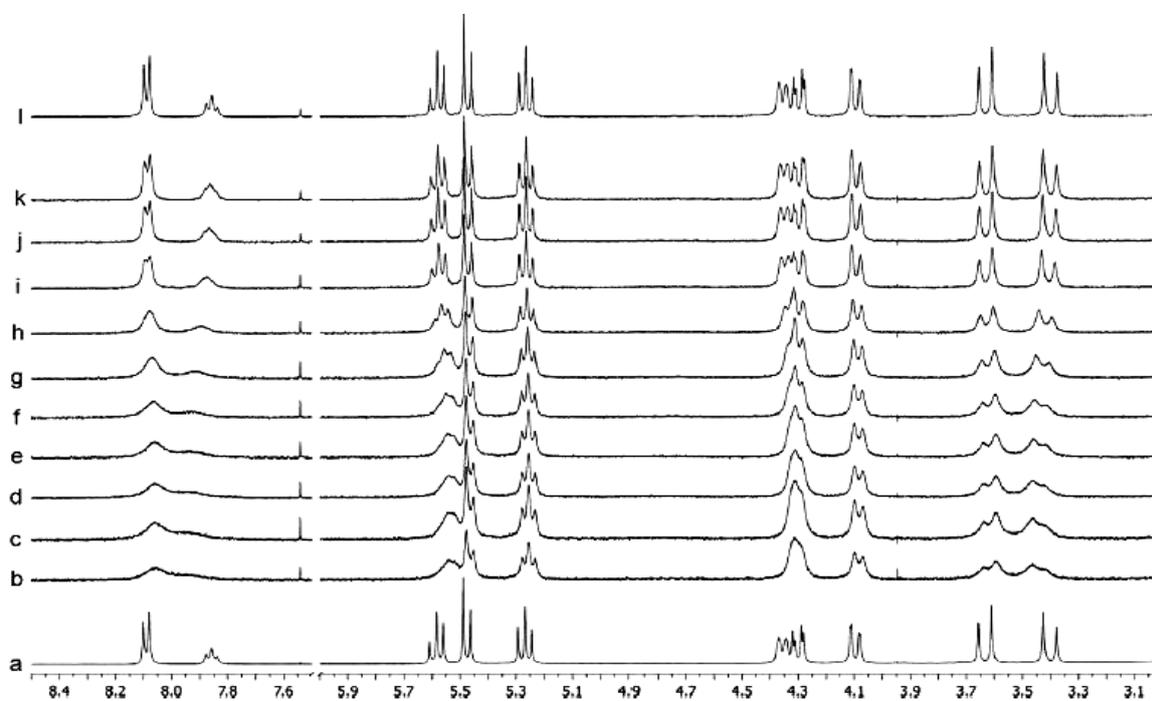


Mit dem Spirobis(oxazolin)-Liganden **76** konnte das erwartete Produkt nicht isoliert werden. Es bildete sich offensichtlich mit diesem zweizähligen Liganden kein katalytisch aktiver Komplex, so dass die Reaktion nicht ablief. Die Reaktion mit dem Pyridylspirobis(oxazolin)-Liganden **77** lieferte das Produkt in einer moderaten Ausbeute von 52 % und mit einer geringen Enantioselektivität von 17 %. Damit war die Ausbeute deutlich besser als in der von VIDAL *et al.* durchgeführten Palladium-katalysierten Tsuji-Trost-Reaktion von 1,3-Diphenylallylacetat mit Dimethylmalonat unter Einsatz dieses Liganden, in der der Umsatz zu gering war, um das Produkt zu isolieren.<sup>74</sup> In <sup>1</sup>H-NMR-Untersuchungen wurde von VIDAL *et al.* festgestellt, dass das Mischen des Pyridylspirobis(isoxazolin)-Liganden **77** mit Pd(OAc)<sub>2</sub> zu einer Ringöffnung führte (Schema 48). Die offenkettige Struktur **215** schien nicht mehr als Ligand zu wirken, wodurch der geringe Umsatz in der Tsuji-Trost-Reaktion zu erklären ist.<sup>74</sup>



Schema 48: Durch Palladium induzierte Ringöffnung am Pyridylspirobis(isoxazolin)-Liganden **77**<sup>74</sup>

Um die Stabilität und das Koordinationsverhalten des Pyridylspirobis(isoxazolin)-Liganden **77** in Anwesenheit von Kupfer(I) zu untersuchen, wurden <sup>1</sup>H-NMR-Messungen durchgeführt. Dazu wurde der Ligand mit derselben Stoffmenge an Kupfer(I)-triflat gemischt und die Mischung mit deuteriertem Chloroform versetzt. Die NMR-Messungen fanden anschließend bei Raumtemperatur statt. Die aufgenommenen Spektren sind in Abbildung 24 dargestellt.



(a) Messung ohne Cu(I), (b) Messung mit 1 eq. CuOTf nach 25 min, (c) 1 h, (d) 2 h, (e) 4 h, (f) 6 h, (g) 12 h, (h) 24 h, (i) 48 h, (j) 72 h, (k) 96 h, (l) 144 h.

Abbildung 24: <sup>1</sup>H-NMR Studien zur Stabilität und zum Koordinationsverhalten des Pyridylspirobis(isoxazolin)-Liganden **77** in Anwesenheit von Cu(I)

Das Spektrum (a) zeigt die Signale des reinen Liganden vor der Zugabe des Cu(I). Es sind scharfe Signale sowohl für den Pyranose- als auch für den Pyridin-Ring sichtbar. Die Zugabe des Cu(I) führt zur Verbreiterung der Signale. Dies liegt daran, dass das unkomplexierte Metall in der Lösung die Aufnahme der Spektren stört. Die Signale werden schärfer, je länger der Zeitraum seit der Zusammengabe des Liganden und des Metalls ist, da mit fortschreitender Zeit ein größerer Anteil des sich in der Lösung befindenden Cu(I) vom Liganden komplexiert wird. Nach 144 h (Eintrag (l)) zeigt das Spektrum im Vergleich zum reinen Liganden keine Veränderung mehr. Die Bildung des Metall-Ligand-Komplexes ist offensichtlich abgeschlossen.

Bei der Durchführung der Imin-Alkinylierung unter Einsatz des Pyridylspirobis(isoxazolin)-Liganden **77** wurden Cu(I) und der Ligand zur Bildung des Katalysator-Komplexes nur eine Stunde lang im Lösungsmittel gerührt. Das entspricht einem Zustand, der in Spektrum (c) zu sehen ist. Zu diesem Zeitpunkt war also erst ein Teil des Cu(I) vom Liganden komplexiert. Möglicherweise wurde die Reaktion ebenfalls vom freien Cu(I) katalysiert. Das Produkt entstand also eventuell nur zum Teil durch Katalyse des chiralen Katalysatorkomplexes und zum anderen Teil durch Katalyse des unkomplexierten Metalls. Somit erfolgte nur die Bildung eines Teils des Produktes enantioselektiv, während der andere Teil auf eine racemische Synthese unter Katalyse durch des nicht durch den Liganden komplexierte Cu(I) zurückzuführen ist. Damit könnte die in dieser Reaktion erreichte Enantioselektivität von nur 17 %ee erklärt werden. Um eine Aussage über die vom Pyridylspirobis(isoxazolin)-Liganden **77** erzeugte Stereoinduktion in der Imin-Alkinylierung treffen zu können, müsste die Reaktion wiederholt werden, wobei die Zugabe der Reaktanden zum Katalysator-Komplex erst nach seiner vollständigen Ausbildung nach 144 h erfolgen dürfte.

## 4 Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieser Arbeit wurde der zu *D*-gluco-*L*-Prox **L-106** diastereomere chirale Oxazolin-Phosphinit-Ligand *D*-gluco-*D*-Prox **D-106** in einer guten Gesamtausbeute von 54 % über fünf Reaktionen hergestellt.

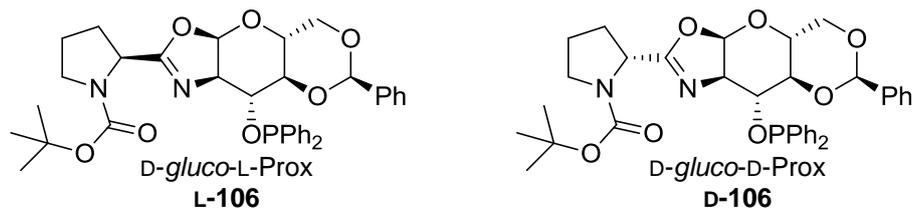


Abbildung 25: *D*-gluco-*D*-Prox Liganden 106

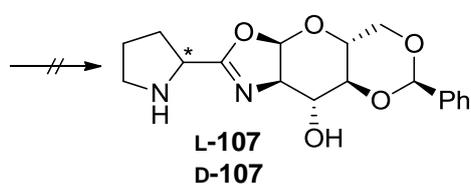
Das Ligandenpaar wurden in mehreren asymmetrischen Reaktionen eingesetzt, um seine Fähigkeit zur Stereoinduktion zu überprüfen. Dabei sollte beobachtet werden, welchen Einfluss das Stereozentrum am Pyrrrolidin, das wahrscheinlich nicht aktiv an der Koordination von Metallen teilnimmt, auf die Stereoselektivität der Reaktionen hat.

M. IRMAK hatte in der vorhergehenden Arbeit *D*-gluco-*L*-Prox **L-106** in der allylischen Substitution von 1,3-Diphenylallylacetat mit Dimethylmalonat eingesetzt und dabei einen sehr guten Enantiomerenüberschuss von >99 %ee und eine quantitative Ausbeute erreicht.<sup>87</sup> Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Reaktion mit *D*-gluco-*D*-Prox **D-106** durchgeführt, wobei eine sehr gute Ausbeute, aber ein geringer Enantiomerenüberschuss von 15 %ee erhalten wurde. Es wurden weitere allylische Substitutionen mit Substraten unterschiedlichen sterischen Anspruches unter Einsatz beider Liganden durchgeführt. Dabei wurden mit cyclischen Substraten und *D*-gluco-*L*-Prox **L-106** moderate Enantioselektivitäten erhalten, wohingegen die Reaktionen mit dem diastereomeren Liganden zu annähernd racemischen Gemischen führten. Bei der allylischen Substitution traten also deutliche *matched/mismatched*-Effekte auf, wobei *L*-Prolin und das mit ihm gekuppelte Glucosid die *matched*-Kombination und die Verbindung mit *D*-Prolin den *mismatched*-Fall der Aminosäure mit dem Kohlenhydrat darstellen. Dieser Effekt wurde ebenfalls bei der Cyclopropanierung von Styrol mit Diazoessigsäureethylester festgestellt. In dieser Reaktion wurden mit beiden Liganden vergleichbare Ausbeuten und Diastereomerenverhältnisse erhalten, jedoch lieferte die Reaktion mit *D*-gluco-*L*-Prox **L-106** moderate Enantioselektivitäten von ca. 30 %ee, wohingegen mit *D*-gluco-*D*-Prox **D-106** Racemate der Produkte erhalten wurden.

Die Ergebnisse der allylischen Substitutionen und der Cyclopropanierungen zeigen, dass der chirale Rest am Oxazolin der Liganden einen großen Einfluss auf die Stereoselektivität der Reaktionen hat. Daher wäre es interessant weitere diastereomere Ligandenpaare auf Basis des gleichen Glucosids und weiteren sterisch unterschiedlich anspruchsvollen Aminosäuren zu synthetisieren und den Einfluss des zusätzlichen Stereozentrums am Oxazolin genauer zu untersuchen.

Das Ligandenpaar *D*-gluco-L-Prox **L-106** und *D*-gluco-D-Prox **D-106** wurde ebenfalls in der decarboxylierenden Allylierung von  $\beta$ -Ketoestern eingesetzt, wo mit beiden Liganden lediglich annähernd racemische Gemische erhalten wurden. In der Allylierung fluorierter Silylenolether wurden in beiden Fällen moderate Enantioselektivitäten von ca. 20 %ee erreicht, dabei wurden keine *matched/mismatched*-Effekte sichtbar. Aufgrund der geringen Stereoselektivitäten ist ein weiterer Einsatz der Liganden in diesen Reaktionen also nicht sinnvoll.

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war es, die Verbindung **107** zu synthetisieren (Abbildung 26), die anschließend als Organokatalysator und als Ligand eingesetzt werden sollte. Ausgehend von ihr sollte außerdem durch Installation einer Phosphino-Gruppe am Pyrrolidin-Stickstoff ein weiterer dreizähliger Ligand synthetisiert werden. Die Entschützung des Pyrrolidins war auch unter Verwendung von Alloc und Fmoc als Schutzgruppen nicht möglich. Die Verbindungen L- und **D-107** konnten somit nicht hergestellt werden.



**Abbildung 26: Potentielle Organokatalysatoren und Liganden und Vorstufen für einen weiteren dreizähligen Liganden**

Statt der Strukturen L- und **D-107** konnte ein anderes diastereomeres Paar potentieller Organokatalysatoren, die Amide L- und **D-129**, hergestellt werden (Abbildung 27).

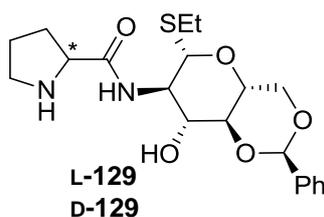


Abbildung 27: Hergestellte Amide als Organokatalysatoren

Diese wurden in der Aldolreaktion von 4-Nitrobenzaldehyd und Aceton getestet und konnten dort gute Enantioselektivitäten zwischen 70 und 80 %ee erreichen. Diese Werte wurden jedoch mit L- bzw. D-Prolin ebenfalls erhalten. Im Vergleich zum Einsatz der freien Aminosäuren waren die Ausbeuten jedoch deutlich besser, was auf eine gesteigerte Löslichkeit der *D-gluco*-Prolinamide durch Einführung des Kohlenhydrat-Rests zurückgeführt werden kann. Dies stellt einen Vorteil der Kombination des Prolins mit dem Glucosid dar. Die Reaktion könnte bezogen auf die Ausbeute durch Erhöhung der Löslichkeit des Organokatalysators optimiert werden. Dies könnte entweder durch Zugabe von Wasser zur Reaktionsmischung erfolgen oder durch strukturelle Veränderungen am Glucosid.

Die Prolinamide L- bzw. **D-129** wurden außerdem in der Mukaiyama-Aldol-Reaktion von (*Z*)-Trimethyl-(1-phenylprop-1-enyloxy)silan und Benzaldehyd als Liganden verwendet. Bei diesem Reaktionstyp entstanden jedoch racemische Gemische. Die Prolinamide zeigen somit keine Stereoinduktion und eignen sich folglich nicht als chirale Liganden in dieser Reaktion.

Zukünftig könnte das Paar an *D-gluco*-Prolinamiden als Vorstufe eines neuen Ligandenpaares dienen. Aus ihnen könnten durch Installation einer Phosphino-Gruppe am Stickstoff des Pyrrolidins dreizählige Liganden synthetisiert werden.

Sowohl die *D-gluco*-Prolinamide L- bzw. **D-129** als auch die *D-gluco*-Prox-Liganden **106** wurden in einer Kombination von Organo- und Metallkatalyse zur Synthese  $\alpha$ -allylierter Ketone eingesetzt. Dabei sollte zuerst getestet werden, ob die Amide gleichzeitig als Organokatalysator und als Ligand für das eingesetzte Palladium(0) fungieren können. Da bei dieser Reaktion kein Produkt entstand, kann davon ausgegangen werden, dass sie nicht beide Funktionen gleichzeitig erfüllen. Im Folgenden wurden die *D-gluco*-Prox-Liganden **106** in Kombination mit verschiedenen als Organokatalysatoren fungierenden Basen in den Reaktionen von Cyclohexanon und Cyclopentanon mit Allylacetat eingesetzt. Dabei wurde nur in einer Reaktion eine zufriedenstellende Ausbeute erhalten. Das Produkt entstand

allerdings praktisch ohne Stereoselektivität. Alle weiteren Reaktionen führten zu geringen bis moderaten Ausbeuten und zu racemischen oder annähernd racemischen Gemischen des Produktes. Offensichtlich erzeugen unsymmetrische *P,N*-Liganden in dieser Reaktion keine Stereoinduktion. Die Reaktion könnte möglicherweise optimiert werden, indem ein  $C_2$ -symmetrischer *P,N*-Ligand auf Basis eines Kohlenhydrats eingesetzt wird.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die von VIDAL *et al.* entwickelten Spirobis(isoxazolin)-Liganden **76** und **77** (Abbildung 18, Seite 23) in der Cu(I)-katalysierten Imin-Alkinylierung von Phenylacetylen und (*E*)-*N*-Benzylidenanilin eingesetzt, um ihre Fähigkeit zur Stereoinduktion zu testen. Dabei konnte mit dem Pyridylspirobis(isoxazolin)-Liganden **77** eine moderate Ausbeute, jedoch nur ein geringer Enantiomerenüberschuss von 17 %ee erhalten werden. Mit dem Liganden **76** wurde kein Produkt gebildet. Mit Hilfe von  $^1\text{H-NMR}$ -Messungen konnte festgestellt werden, dass die Struktur des Liganden **77** in Anwesenheit von Cu(I) stabil ist und es nicht, wie bei Zugabe von Pd(II), zu einer Ringöffnungsreaktion kommt. Die Messungen zeigten, dass die Ausbildung des katalytisch wirksamen Komplexes von Metall und Ligand mit 144 h offensichtlich sehr lange dauert. Die Imin-Alkinylierung war eine Stunde nach Zusammengabe des Liganden mit dem Cu(I) begonnen worden, also bevor der Katalysatorkomplex ausgebildet war, was die geringe Enantioselektivität erklären könnte. Um eine Aussage über die Stereoinduktion des Pyridylspirobis(isoxazolin)-Liganden **77** in der Imin-Alkinylierung treffen zu können, müsste die Reaktion wiederholt werden, nachdem der Katalysatorkomplex vollständig gebildet wurde.

Eine weitere Aufgabe stellt das Finden weiterer asymmetrischer Reaktionen dar, in denen die Spirobis(isoxazolin)-Liganden eine asymmetrische Umgebung um das eingesetzte Metall bilden, die zur bevorzugten Bildung eines Enantiomers des Produktes führt.

## 5 Experimenteller Teil

### 5.1 Allgemeine Angaben

#### 5.1.1 Verwendete Chemikalien

**Reaktionen** mit luft- und/oder feuchtigkeitsempfindlichen Chemikalien wurden unter Stickstoff- oder Argonatmosphäre durchgeführt. Die Apparaturen wurden vor der Durchführung der Reaktionen ausgeheizt. Die verwendeten Spritzen und Kanülen wurden zuvor mit Stickstoff bzw. Argon gespült.

**Dünnschichtchromatographien** wurden mit Kieselgel beschichteten Aluminiumplatten ALUGRAM<sup>®</sup> Xtra SIL G/UV<sub>254</sub> der Firma Macherey-Nagel durchgeführt. Die Indikation erfolgte durch UV-Licht mit einer Wellenlänge von 336 nm und durch Benetzen der Chromatographie-Karten mit Anisaldehyd-Lösung (0.01-molar in Ethanol), Kaliumpermanganat-Lösung (0.5-molar in Wasser), Ninhydrin (0.02-molar in Butanol) oder Cer(IV)-sulfat/Molybdophosphorsäure in 8%iger Schwefelsäure und anschließendem Erhitzen.

**Flash-Chromatographien** wurden mit Kieselgel der Korngröße 35 - 70 µm unter leichtem Überdruck durchgeführt. Die verwendeten Laufmittel sind den jeweiligen Versuchsbeschreibungen zu entnehmen.

**Trockene Lösungsmittel** wurden direkt von den Firmen Acros (DMF, Pyridin, DMSO) und Honeywell (Ethanol) bezogen oder durch Destillation über Trockenmitteln (Dichlormethan über Calciumhydrid, THF und Diethylether über Natrium-Benzophenon-Ketyl und Methanol über Magnesiumspänen) erhalten.

**Entgaste Lösungsmittel** wurden mithilfe des Freeze-Pump-Thaw-Verfahrens hergestellt.

**Deuterierte Lösungsmittel** für die Messung der NMR-Spektren (Chloroform-d<sub>1</sub>, Dimethylsulfoxid-d<sub>6</sub>, Methanol-d<sub>3</sub>) wurden von der Firma Deutero GmbH bezogen.

### 5.1.2 Instrumentelle Analytik

**NMR-Spektren** wurden mit einem DPX 200-Spektrometer ( $^1\text{H}$ -NMR) oder einem Avance 400-Spektrometer der Firma Bruker aufgenommen. Die Aufnahme der  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren erfolgte bei einer Frequenz von 200 bzw. 400 MHz,  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren wurden bei 100 MHz gemessen,  $^{21}\text{P}$ -NMR-Spektren bei 162 MHz. Die Zuordnung der Signale erfolgte unter Zuhilfenahme der zweidimensionalen Methoden  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY und HSQC. Die chemischen Verschiebungen  $\delta$  werden in ppm, die jeweiligen Kopplungskonstanten in Hz angegeben. Als Lösungsmittel wurden Chloroform- $d_1$ , Dimethylsulfoxid- $d_6$  und Methanol- $d_3$  verwendet. Zur Kalibrierung der Spektren wurden die durch den Restprotonengehalt der deuterierten Lösungsmittel verursachten Signale verwendet.

**Tabelle 12: Restprotonensignale der NMR-Lösungsmittel**

Lösungsmittel	$^1\text{H}$ -NMR	$^{13}\text{C}$ -NMR
$\text{CHCl}_3$	$\delta = 7.24$ ppm	$\delta = 77.0$ ppm
DMSO	$\delta = 2.50$ ppm	$\delta = 39.7$ ppm
MeOH	$\delta = 3.30$ ppm	$\delta = 49.0$ ppm

Die Kalibrierung der  $^{31}\text{P}$ -Spektren erfolgte mit 85%iger Phosphorsäure als externen Standard.

Die Signalmultiplizitäten sind durch folgende Abkürzungen gekennzeichnet:

s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett, dd = Dublett von Dubletts, ddd = Dublett von Dublett von Dubletts, dt = Dublett von Triplett, qd = Quartett von Dubletts, bs = breites Singulett.

**Massenspektren** nach dem Elektronenspray-Verfahren (ESI) wurden an einem Micromass LCT mit Loch-Spray-Einheit der Firma Waters aufgenommen. Die Proben wurden im Loop-Modus in eine HPLC-Anlage der Firma Waters (Alliance 2695) injiziert.

**Spezifische Drehwerte**  $[\alpha]$  wurden mit einem Polarimeter des Typs Perkin-Elmer 341 bei einer Wellenlänge von 589.1 nm bestimmt. Die Messungen erfolgten in Chloroform bei Raumtemperatur in einer Quarzglaszelle der Länge 1 dm und einem Volumen von 1 mL. Die Konzentration  $c$  ist in g/100 mL angegeben.

**Gaschromatogramme** wurden mit einem Gerät der Baureihe HP 5890 II der Firma Hewlett-Packard aufgenommen. Es wurde dabei eine Säule mit chiraler stationärer Phase des Typs

Hydrodex- $\beta$  PM capillary column (50 m, 0.25 nm, 723370, Macherey-Nagel) verwendet. Als Trägergas diente Wasserstoff. Die Messung erfolgte mit einem Flammenionisationsdetektor. Der Start der Messung erfolgte bei konstantem Wasserstoffstrom.

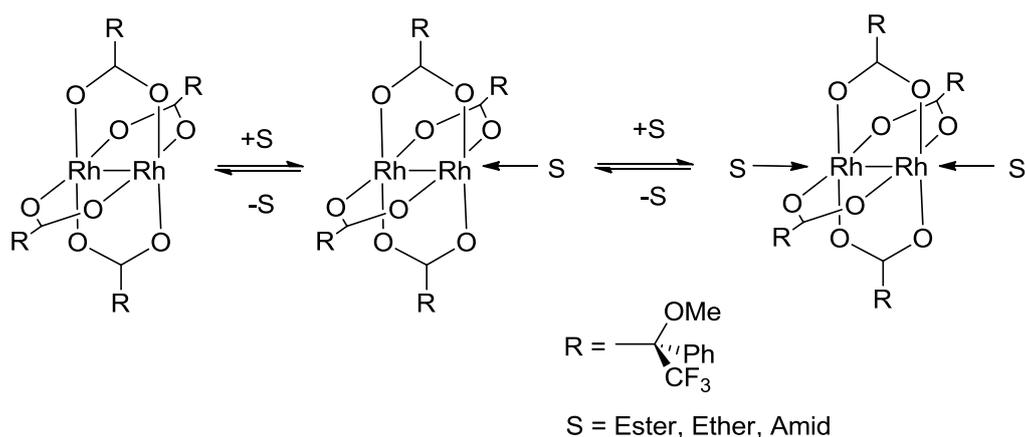
**Analytische HPLC** wurden mit einem Gerät System Gold der Firma Beckmann, bestehend aus einem 125 Solvent Module und einem Detector 166, an chiraler stationärer Phase aufgenommen. Die verwendeten chiralen Säulen und Laufmittelgemische sind den Versuchsbeschreibungen zu entnehmen.

**Enantiomerenüberschüsse** wurden mittels Gaschromatographie oder HPLC an chiraler stationärer Phase oder mit dem von DUDDECK *et al.* entwickelten chiralen Shift-Reagenz  $\text{Rh}_2[\text{R-(+)-MTPA}]_4$  (Dirhodium-Methode)<sup>152</sup> bestimmt.

### 5.1.3 Die Dirhodium-Methode zur Bestimmung von Enantiomerenüberschüssen

Bei der NMR-Spektroskopie handelt es sich um eine achirale Methode. Jedoch ist mittels dieser Methode durch den Einsatz chiraler Shift-Reagenzien die Bestimmung von Enantiomerenüberschüssen möglich. Lanthanoid-Shift-Reagenzien (LSR) koordinieren an harte Lewis-Basen wie Amine und Alkohole,<sup>153</sup> wohingegen der von DUDDECK *et al.* entwickelte chirale Rhodium-Komplex  $\text{Rh}_2[\text{R-(+)-MTPA}]_4$  ( $\text{Rh}^*$ ) auch an weiche Lewis-Basen wie Ester, Ether und Amide koordiniert. Dabei ist im Gegensatz zu den LSR ein stöchiometrischer Einsatz des Rhodium-Komplexes vonnöten, jedoch kann das Shift-Reagenz nach erfolgter Messung reisoliert und wiederverwendet werden.<sup>152</sup>

Zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses mit  $\text{Rh}^*$  werden eine äquimolare Menge des zu untersuchenden Substrats S und des Rhodium-Komplexes miteinander gemischt und mit einem deuterierten Lösungsmittel versetzt. Das Substrat nähert sich dem Rhodium-Komplex an und koordiniert an diesem. Dadurch werden aus den Enantiomeren des Substrats und dem Dirhodium-Komplex diastereomere Addukte gebildet, wobei eine Entschirmung der Atomkerne stattfindet, die sich nahe der Komplexierungsstelle befinden. So kommt es zu einer Verschiebung der Signale ( $\Delta\delta$ ), die für die diastereomeren Addukte unterschiedlich groß ist. Es ist möglich, dass sich 1:1- und 2:1-Addukte von Substrat und Rhodium-Komplex bilden.<sup>152</sup>



**Schema 49: Reversible Bildung von Addukten des Substrats mit dem Rhodium-Komplex**

Die Koordination des Substrats S am Rhodium-Komplex ist ein dynamischer Prozess, der im Vergleich zur Zeitskala der NMR-Messung schnell ist. Dadurch werden im NMR-Spektrum bei Raumtemperatur Durchschnittssignale detektiert.<sup>152</sup>

Zur Ermittlung des Enantiomerenüberschusses werden die Signale der diastereomeren Addukte integriert und die Integrale anschließend in die folgende Formel eingesetzt:

$$ee = \frac{I_M - I_m}{I_M + I_m} \cdot 100 \%$$

$I_M$  = Integral des Überschuss-Enantiomers

$I_m$  = Integral des Unterschuss-Enantiomers

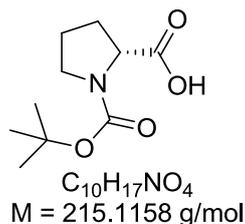
**Formel 1: Formel zur Bestimmung von Enantiomerenüberschüssen**

Im Rahmen dieser Arbeit erfolgte die Bestimmung von Enantiomerenüberschüssen mit Hilfe der Dirhodium-Methode bei den Produkten der allylischen Substitutionen, der organokatalysierten Aldolreaktionen und der Imin-Alkinylierungen.

## 5.2 Versuchsbeschreibungen

### 5.2.1 Synthese von D-gluco-D-Prox

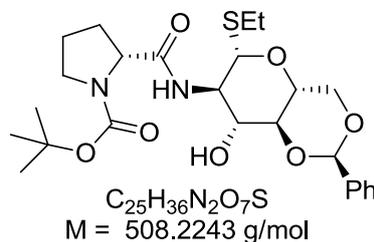
#### *N*-tert.-Butoxycarbonyl-(2'*R*)-pyrrolidin (D-111)<sup>154</sup>



D-Prolin (1.00 g, 8.69 mmol) wurde unter Stickstoffatmosphäre in 20 mL trockenem Dichlormethan suspendiert. Anschließend wurde Triethylamin (1.14 g, 1.57 mL, 11.30 mmol, 1.3 eq.) unter Eiskühlung hinzugegeben. BOC-Anhydrid (2.65 g, 12.16 mmol, 1.4 eq.) wurde in 2 mL trockenem Dichlormethan gelöst und über einen Zeitraum von 10 Minuten zugetropft. Es wurde bis zum Abschluss der Reaktion bei 0 °C gerührt (DC-Kontrolle mit 100 % EE). Anschließend wurden 5 mL gesättigte Zitronensäure-Lösung hinzugegeben und mit 10 mL gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase drei Mal mit jeweils 10 mL Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde direkt in der nächsten Reaktion eingesetzt.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 10.53 (1H, bs, COOH), 4.27 (1H, ddd, H-2), 3.25-3.59 (2H, m, H-5, H-5'), 1.79-2.31 (4H, m, H-3, H-3', H-4, H-4'), 1.42 (9H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm;  $J_{2,3} = 12.3$ ,  $J_{2,3'} = 8.2$ ,  $J_{2,4} = 3.2$  Hz; LC-MS (ESI) für: [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>Na<sup>+</sup> berechnet 238.1055, gefunden 238.1051.

***N*-tert.-Butoxycarbonyl-(2'*R*)-(ethyl-2-amino-4,6-*O*-benzyliden-2-deoxy-1-thio- $\beta$ -D-glucopyranosid-2-yl)-pyrrolidincarboxamid (D-112)**

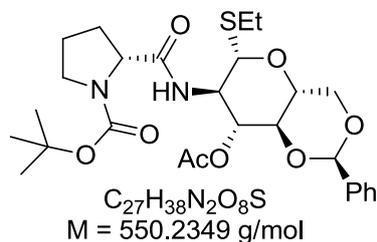


Das BOC-geschützte D-Prolin **D-111** (3.35 g, 15.56 mmol) wurde unter Stickstoffatmosphäre in 60 mL trockenem Dichlormethan gelöst. Es wurde auf 0 °C gekühlt, 1.44 mL Triethylamin (1.73 g, 17.12 mmol, 1.1 eq.) und 2.08 mL Isobutylchloroformiat (2.12 g, 17.12 mmol, 1.0 eq.) hinzugegeben und 20 Minuten lang bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde das Glucosid **110** (4.84 g, 15.56 mmol, 1.0 eq.) hinzugefügt, die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur gebracht und bis zum Abschluss der Reaktion bei dieser Temperatur gerührt (DC-Kontrolle mit 100 % EE). Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Die Aufreinigung erfolgte durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (PE/EE 5:1 → 3:1 → 1:1).

Ausbeute: 5.86 g (11.53 mmol) weißer Schaum, 74 % bezogen auf Boc-D-Prolin **D-111**.

$R_f = 0.66$  (100 % EE);  $[\alpha]_D^{20} = -8.7^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $CHCl_3$ );  $^1H$ -NMR (400.1 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 7.45$ - $7.47$  (2H, m, Phenyl-H),  $7.31$ - $7.33$  (3H, m, Phenyl-H),  $6.84$  (1H, bs, NH),  $5.52$  (1H, s, PhCH),  $4.80$  (1H, d, H-1),  $4.30$  (1H, dd, H-6),  $4.01$ - $4.23$  (2H, m, H-3, Prolin H-2),  $3.74$  (1H, dd  $\approx$  t, H-6'),  $3.54$ - $3.70$  (2H, m, H-2, H-4),  $3.51$  (1H, ddd, H-5),  $3.28$ - $3.46$  (2H, m, Prolin H-5, Prolin H-5'),  $2.60$ - $2.78$  (2H, m,  $SCH_2CH_3$ ),  $1.81$ - $2.18$  (5H, m, Prolin H-3, Prolin H-3', Prolin H-4, Prolin H-4', OH),  $1.42$  (9H, s,  $C(CH_3)_3$ ),  $1.24$  (3H, t,  $SCH_2CH_3$ ) ppm;  $J_{1,2} = 10.0$ ,  $J_{2,3} = 8.4$ ,  $J_{3,4} \approx J_{4,5} = 9.7$ ,  $J_{5,6'} \approx J_{6,6'} = 10.4$ ,  $J_{5,6} = 4.8$ ,  $J_{CH_2CH_3} = 7.4$  Hz;  $^{13}C$ -NMR (100.6 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 173.0$  (C,  $C(O)OC(CH_3)_3$ ),  $155.9$  (C,  $C(O)NH$ ),  $137.1$  (C, Phenyl),  $129.1$ ,  $128.2$ ,  $126.3$  (CH, Phenyl),  $101.8$  (CH, PhCH),  $83.8$  (CH, C-1),  $80.9$  (CH, C-4),  $72.5$  (CH, C-3),  $70.6$  (CH, C-5),  $68.6$  ( $CH_2$ , C-6),  $65.5$  (C,  $C(CH_3)_3$ )  $60.6$  (CH, Prolin C-2),  $57.2$  ( $CH_2$ , C-2),  $47.2$  ( $CH_2$ , Prolin C-5),  $28.9$  ( $CH_2$ , Prolin C-3),  $28.4$  ( $CH_3$ ,  $C(CH_3)_3$ ),  $24.6$  ( $CH_2$ , Prolin C-4)  $24.2$  ( $CH_2$ ,  $SCH_2CH_3$ ),  $15.0$  ( $CH_3$ ,  $SCH_2CH_3$ ) ppm; LC-MS (ESI) für:  $[M+Na]^+$   $C_{25}H_{36}N_2O_7SNa$  berechnet 531.2141, gefunden 531.2127.

***N*-tert.-Butoxycarbonyl-(2'*R*)-(ethyl-3-*O*-acetyl-2-amino-4,6-*O*-benzyliden-2-deoxy-1-thio- $\beta$ -D-glucopyranosid-2-yl)-pyrrolidincarboxamid (D-113)**

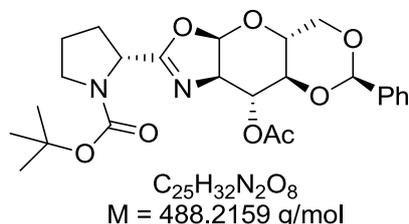


Amid **D-112** (2.20 g, 4.52 mmol) wurde in 50 mL Pyridin gelöst. Anschließend wurden 2.04 mL Acetanhydrid (2.21 g, 21.64 mmol, 5.0 eq.) hinzugegeben. Es wurde bei Raumtemperatur bis zum Abschluss der Reaktion gerührt (DC-Kontrolle mit PE/EE 2:1). Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Es wurde drei Mal mit jeweils 50 mL Toluol kodestilliert. Die Aufreinigung erfolgte durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (PE/EE 2:1  $\rightarrow$  1:1).

Ausbeute: 2.07 g (3.77 mmol) weißer, pulveriger Feststoff, 87 % bezogen auf **D-112**.

$R_f = 0.28$  (PE/EE 2:1);  $[\alpha]_D^{20} = -22.1^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $CHCl_3$ );  $^1H$ -NMR (400.1 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 7.29$ - $7.48$  (5H, m, Phenyl-H), 7.09 (1H, bs, NH), 5.48 (1H, s, PhCH), 5.28 (1H, dd  $\approx$  t, H-3), 4.08-4.61 (4H, m, H-1, H-2, H-6, Prolin H-2), 3.74 (1H, dd  $\approx$  t, H-6'), 3.66 (1H, dd  $\approx$  t, H-4), 3.56 (1H, ddd, H-5), 3.20-3.49 (2H, m, Prolin H-5, Prolin H-5'), 2.64-2.70 (2H, m,  $SCH_2CH_3$ ), 1.62-2.39 (7H, m, Prolin H-3, Prolin H-3', Prolin H-4, Prolin H-4',  $C(O)CH_3$ ), 1.46 (9H, s,  $C(CH_3)_3$ ), 1.21 (3H, t,  $SCH_2CH_3$ ) ppm;  $J_{3,4} = 9.7$ ,  $J_{4,5} \approx 9.4$ ,  $J_{5,6} \approx J_{6,6'} = 10.2$ ,  $J_{5,6} = 5.0$ ,  $J_{CH_2CH_3} = 7.5$  Hz;  $^{13}C$ -NMR (100.6 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 172.3$  (C,  $C(O)CH_3$ ), 170.5 (C,  $C(O)OC(CH_3)_3$ ), 155.7 (C,  $C(O)NH$ ), 136.9 (C, Phenyl), 129.0, 128.2, 126.1 (CH, Phenyl), 101.3 (CH, PhCH), 85.0 (CH, C-1), 78.8 (CH, C-4), 72.6 (CH, C-3), 70.6 (CH, C-5), 68.5 (CH<sub>2</sub>, C-6), 64.0 (C,  $C(CH_3)_3$ ) 60.1 (CH, Prolin C-2), 53.4 (CH, C-2), 47.0 (CH<sub>2</sub>, Prolin C-5), 29.7 (CH<sub>2</sub>, Prolin C-3), 28.4 (CH<sub>3</sub>,  $C(CH_3)_3$ ), 24.1 (CH<sub>2</sub>,  $SCH_2CH_3$ ), 23.7 (CH<sub>2</sub>, Prolin C-4), 20.8 (CH<sub>3</sub>,  $C(O)CH_3$ ), 14.7 (CH<sub>3</sub>,  $SCH_2CH_3$ ) ppm; LC-MS (ESI) für:  $[M+Na]^+$   $C_{27}H_{38}N_2O_8SNa$  berechnet 573.2247, gefunden 573.2227.

***N*-tert.-Butoxycarbonyl-(2'*R*)-{4'',5''-(3-*O*-acetyl-2-amino-4,6-*O*-benzyliden-1,2-dideoxy-β-*D*-glucopyranosido)-[2'',1''-*d*]-oxazolin-2''-yl}-pyrrolidin (D-114)**

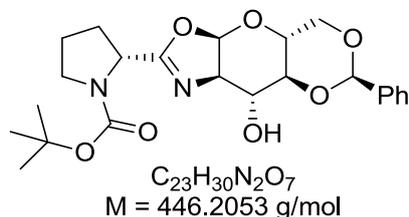


Das acetylierte Amid **D-113** (1.90 g, 3.45 mmol) wurde unter Stickstoffatmosphäre in 100 mL trockenem Dichlormethan gelöst. Es wurden 1.90 g Molsieb 4 Å hinzugegeben und eine Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde *N*-Iodsuccinimid (1.87 g, 8.29 mmol, 2.4 eq.) hinzugegeben, auf -30 °C gekühlt und 40 µL Trifluormethansulfonsäure (72 mg, 483 µmol, 0.14 eq.) hinzugetropft. Es wurde bis zum Abschluss der Reaktion bei -30 °C gerührt (DC-Kontrolle mit PE/EE 1:1). Nach Abschluss der Reaktion wurden 1.5 mL Triethylamin hinzugegeben. Es wurde durch Celite filtriert, mit 200 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 200 mL gesättigter Natriumthiosulfat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Die Aufreinigung erfolgte durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (PE/EE 1:2).

Ausbeute: 1.61 g (3.30 mmol) gelber Schaum, 96 % bezogen auf **D-113**.

$R_f = 0.11$  (PE/EE 1:1);  $[\alpha]_D^{20} = +79.1^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $CHCl_3$ );  $^1H$ -NMR (400.1 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 7.32$ - $7.42$  (5H, m, Phenyl-H), 5.96 (1H, d, H-1), 5.50 (1H, s, PhCH), 5.10 (1H, dd, H-3), 4.41-4.50 (1H, m, Prolin H-2), 4.37 (1H, ddd, H-5), 4.07-4.10 (1H, m, H-2), 3.31-3.84 (5H, m, H-4, H-6, H-6', Prolin H-5, Prolin H-5'), 1.77-2.31 (7H, m, Prolin H-3, Prolin H-3', Prolin H-4, Prolin H-4', C(O)CH<sub>3</sub>), 1.42 (9H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm;  $J_{1,2} = 7.4$ ,  $J_{2,3} \approx J_{3,4} = 7.8$ ,  $J_{4,5} \approx J_{5,6} = 10.3$ ,  $J_{5,6} = 4.5$  Hz;  $^{13}C$ -NMR (100.6 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 169.7$  (C, C(O)CH<sub>3</sub>), 168.7 (C, C(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 153.8 (C, N=C-O), 136.7 (C, Phenyl), 129.1, 128.2, 126.1 (CH, Phenyl), 102.2 (CH, C-1), 101.6 (CH, PhCH), 77.9 (CH, C-4), 74.1 (CH, C-3), 68.6 (CH<sub>2</sub>, C-6), 67.2 (CH, C-2), 63.0 (CH, C-5), 60.4 (C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 54.8 (CH, Prolin C-2), 46.4 (CH<sub>2</sub>, Prolin C-5), 30.4 (CH<sub>2</sub>, Prolin C-3), 28.4 (CH<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 23.4 (CH<sub>2</sub>, Prolin C-4), 21.1 (CH<sub>3</sub>, C(O)CH<sub>3</sub>) ppm; LC-MS (ESI) für:  $[M+H]^+$   $C_{25}H_{33}N_2O_8$  berechnet 489.2237, gefunden 489.2218.

***N*-tert.-Butoxycarbonyl-(2'*R*)-{4'',5''-(2-amino-4,6-*O*-benzyliden-1,2-dideoxy- $\beta$ -D-glucopyranosido)-[2'',1''-*d*]-oxazolin-2''-yl}-pyrrolidin (D-115)**

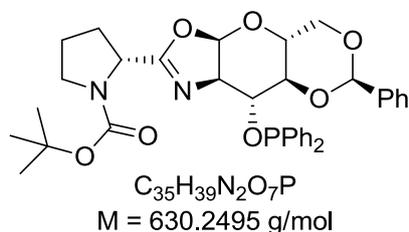


Das Oxazolin **D-114** (1.20 g, 2.46 mmol) wurde in 25 mL absolutem Ethanol gelöst. Anschließend wurden 3.20 mL Natriumethanolat-Lösung ( $c = 1 \text{ mol/L}$ , 3.20 mmol, 1.30 eq.) hinzugegeben und bei Raumtemperatur bis zum Abschluss der Reaktion gerührt (DC-Kontrolle mit PE/EE 1:2). Es wurde mit 20 mL gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen, die wässrige Phase viermal mit jeweils 50 mL Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Die Aufreinigung erfolgte durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (100 % EE).

Ausbeute: 982 mg (2.20 mmol) weißer Schaum, 89 % bezogen auf **D-114**.

$R_f = 0.11$  (EE/PE 2:1);  $[\alpha]_D^{20} = +128.7^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $CHCl_3$ );  $^1H$ -NMR (400.1 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 7.30$ -7.45 (5H, m, Phenyl-H), 5.95 (1H, dd  $\approx$  t, H-1), 5.57 (1H, s, PhCH), 4.31-4.44 (2H, m, H-6', Prolin H-2), 3.94-3.97 (1H, m, H-5), 3.51-3.77 (4H, m, H-3, H-2, H-4, H-6), 3.16-3.49 (2H, m, Prolin H-5, Prolin H-5'), 1.33-2.12 (14H, m, Prolin H-3, Prolin H-3', Prolin H-4, Prolin H-4',  $C(CH_3)_3$ , OH), ppm;  $J_{2,3} \approx J_{3,4} = 7.4 \text{ Hz}$ ;  $^{13}C$ -NMR (100.6 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 169.1$  (C,  $C(O)OC(CH_3)_3$ ), 153.6 (C, N=C-O), 137.0 (C, Phenyl), 129.2, 128.3, 126.0 (CH, Phenyl), 103.9 (CH, C-1), 101.6 (CH, PhCH), 79.9 (CH, C-3), 74.6 (CH, C-4), 68.4 ( $CH_2$ , C-6), 68.3 (CH, C-5), 63.9 (C,  $C(CH_3)_3$ ), 63.5 (CH, C-2), 54.8 (CH, Prolin C-2), 46.4 ( $CH_2$ , Prolin C-5), 30.9 ( $CH_2$ , Prolin C-3), 28.4 ( $CH_3$ ,  $C(CH_3)_3$ ), 23.4 ( $CH_2$ , Prolin C-4) ppm; LC-MS (ESI) für:  $[M+H]^+ C_{23}H_{31}N_2O_7$  berechnet 447.2131, gefunden 447.2130.

***N*-tert.-Butoxycarbonyl-(2'*R*)-{4'',5''-(2-amino-4,6-*O*-benzyliden-1,2-dideoxy-3-phosphinito- $\beta$ -D-glucopyranosido)-[2'',1''-*d*]-oxazolin-2''-yl}-pyrrolidin (*D*-gluco-*D*-Prox) (**D-106**)**



Unter Schutzgasatmosphäre wurde das entschützte Oxazolin **D-115** (500 mg, 1.12 mmol) in 10 mL eines entgasten 1:1-Gemisches von Triethylamin und THF gelöst. Anschließend wurde Diphenylphosphinchlorid (270 mg, 220  $\mu$ L, 1.04 mmol, 1.1 eq.) addiert und bis zum Abschluss der Reaktion bei Raumtemperatur gerührt (DC-Kontrolle mit PE/EE 1:1). Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Die Aufreinigung erfolgte durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (PE/EE 4:1).

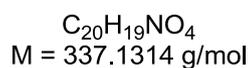
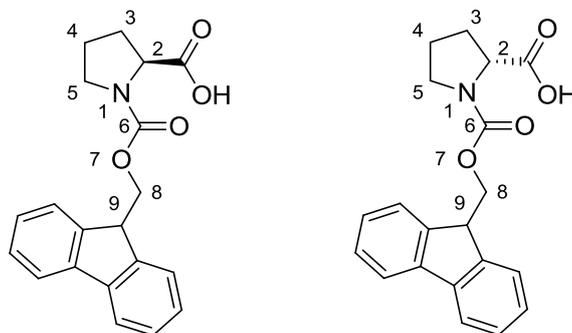
Ausbeute: 531 mg (843  $\mu$ mol) weißer, pulveriger Feststoff, 75 % bezogen auf **D-115**.

$R_f = 0.71$  (PE/EE 1:1);  $[\alpha]_D^{20} = +7.5^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $CHCl_3$ );  $^1H$ -NMR (400.1 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 7.45$ -7.48 (4H, m, Phenyl-H), 7.18-7.35 (11H, m, Phenyl-H), 5.96 (1H, dd  $\approx$  t, H-1), 5.29 (1H, s, PhCH), 4.41-4.52 (1H, m, Prolin H-2), 4.18-4.38 (3H, m, H-2, H-4, H-6), 3.34-3.76 (5H, m, H-3, H-5, H-6', Prolin H-5, Prolin H-5'), 1.80-2.27 (4H, m, Prolin H-3, Prolin H-3', Prolin H-4, Prolin H-4'), 1.41 (9H, s,  $C(CH_3)_3$ ) ppm;  $J_{2,3} \approx J_{3,4} = 7.6$  Hz;  $^{13}C$ -NMR (100.6 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 168.3$  (C,  $C(O)OC(CH_3)_3$ ), 153.8 (C, N=C-O), 136.8 (C, Phenyl), 130.8, 130.5, 130.3, 130.1, 129.1, 128.9, 128.1, 128.0 126.0 (CH, Phenyl), 102.6 (CH, C-1), 101.2 (CH, PhCH), 79.9 (CH, C-3), 69.2 (CH, C-2), 69.1 (CH, C-4), 68.6 ( $CH_2$ , C-6), 62.9 (CH, C-5), 62.5 (C,  $C(CH_3)_3$ ), 54.8 (CH, Prolin C-2), 46.3 (CH, Prolin C-5), 31.1 ( $CH_2$ , Prolin C-3), 28.5 ( $CH_3$ ,  $C(CH_3)_3$ ), 24.4 ( $CH_2$ , Prolin C-4) ppm;  $^{21}P$ -NMR (161.9 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 118.0$  (P,  $OPPh_2$ ) ppm; LC-MS (ESI) für:  $[M+H]^+$   $C_{35}H_{40}N_2O_7P$  berechnet 631.2573, gefunden 631.2572.

## 5.2.2 Synthese von D-gluco-L-Prolinamid und D-gluco-D-Prolinamid

### (2S)-Fluorenylmethoxycarbonylprolin (L-124)

### (2R)-Fluorenylmethoxycarbonylprolin (D-124)<sup>155</sup>



1.00 g L-Prolin **L-18** bzw. D-Prolin **D-18** wurde in 15 mL 1,4-Dioxan gelöst. Es wurde 10%ige Natriumcarbonat-Lösung (2.5 eq.) hinzugegeben und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde Fmoc-Chlorid (1.0 eq.) in 1,4-Dioxan ( $c = 0.4 \text{ mmol/mL}$ ) gelöst und langsam zur Mischung hinzutropft. Nach zwei Stunden wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt und bis zum nächsten Tag bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit destilliertem Wasser verdünnt und mit dem gleichen Volumen an Diethylether extrahiert. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige mit konz. Salzsäure angesäuert und über Nacht in den Kühlschrank gestellt. Am nächsten Tag wurde die Lösung abdekantiert, das zurückbleibende Gel in Methanol gelöst und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

#### (2S)-Fluorenylmethoxycarbonylprolin (**L-124**):

Ausbeute: 2.79 g (8.27 mmol) weißer Schaum, 95 % bezogen auf L-Prolin.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -51.6^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.05\text{-}7.86$  (8H, m, Phenyl-H), 6.48 (1H, bs, OH), 4.03-4.59 (4H, m, H-8, H-8', H-9, Prolin H-2), 3.33-3.68 (2H, m, Prolin H-5, Prolin H-5'), 1.74-2.41 (4H, m, Prolin H-3, Prolin H-3', Prolin H-4, Prolin H-4') ppm.

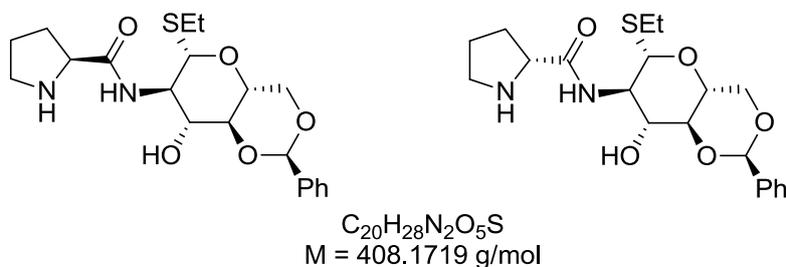
#### (2R)-Fluorenylmethoxycarbonylprolin (**D-124**):

Ausbeute: 2.87 g (8.51 mmol) weißer Schaum, 98 % bezogen auf D-Prolin.



**(2'S)-(Ethyl-2-amino-4,6-O-benzyliden-2-deoxy-1-thio-β-D-glucopyranosid-2-yl)-pyrrolidincarboxamid (D-gluco-L-Prolinamid) (L-129),**

**(2'R)-(Ethyl-2-amino-4,6-O-benzyliden-2-deoxy-1-thio-β-D-glucopyranosid-2-yl)-pyrrolidincarboxamid (D-gluco-D-Prolinamid) (D-129)**



Das Fmoc-geschützte Amid **L-125** bzw. **D-125** wurde mit Morpholin ( $c$  (Amid) = 10  $\mu\text{mol/mL}$ ) versetzt und bei Raumtemperatur bis zum Abschluss der Reaktion gerührt (DC-Kontrolle mit EE/PE 2:1). Nach Ende der Reaktion wurde mit Dichlormethan (10-faches Volumen im Bezug auf Morpholin) verdünnt und viermal mit der gleichen Menge an Wasser extrahiert. Es wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel anschließend unter vermindertem Druck entfernt. Die Aufreinigung erfolgte durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (DCM/MeOH 5:1).

**(2'S)-(Ethyl-2-amino-4,6-O-benzyliden-2-deoxy-1-thio-β-D-glucopyranosid-2-yl)-pyrrolidincarboxamid (L-129)**

Ansatzgröße: 800 mg (1.27 mmol) Amid **L-125**.

Ausbeute: 376 mg (921  $\mu\text{mol}$ ) weißer, voluminöser Feststoff, 73 % bezogen auf **L-125**.

$R_f = 0.35$  (EE/PE 2:1);  $[\alpha]_D^{20} = -111.8^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  (400.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 8.14$  (1H, bs, C(O)NH), 7.42-7.54 (2H, m, Phenyl-H), 7.26-7.38 (3H, m, Phenyl-H), 5.54 (1H, s, PhCH), 4.66 (1H, bs, H-1), 4.29 (1H, dd, H-6), 3.41-3.98 (7H, m, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6', Prolin H-2, OH), 2.41-2.86 (4H, m,  $\text{SCH}_2\text{CH}_3$ , Prolin H-5, Prolin H-5'), 1.85-2.10 (2H, m, Prolin H-3, Prolin H-3'), 1.49-1.68 (2H, m, Prolin H-4, Prolin H-4'), 1.22 (3H, t,  $\text{SCH}_2\text{CH}_3$ ) ppm;  $J_{5,6} = 4.8$ ,  $J_{6,6'} = 10.4$ ,  $J_{\text{CH}_2\text{CH}_3} = 7.4$  Hz;  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 176.2$  (C, C(O)NH), 137.2 (C, Phenyl), 129.2, 128.2, 126.5, 126.4 (CH, Phenyl), 101.9 (CH, PhCH), 83.9 (CH, C-1), 81.4 (CH, C-4), 73.0 (CH, C-3), 70.6 (CH, C-5), 68.6 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 60.3 (CH, Prolin C-2), 56.2 (CH, C-2), 46.6 ( $\text{CH}_2$ , Prolin C-5), 30.3 ( $\text{CH}_2$ , Prolin C-3), 25.7 ( $\text{CH}_2$ , Prolin C-4), 23.8 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{SCH}_2\text{CH}_3$ ), 15.0 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SCH}_2\text{CH}_3$ ) ppm; **LC-MS (ESI)** für:  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$  berechnet 409.1797, gefunden 409.1798.

(2'*R*)-(Ethyl-2-amino-4,6-*O*-benzyliden-2-deoxy-1-thio- $\beta$ -D-glucopyranosid-2-yl)-pyrrolidin-carboxamid (**D-129**)

Ansatzgröße: 500 mg (793  $\mu$ mol) Amid **D-125**.

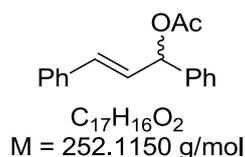
Ausbeute: 228 mg (559  $\mu$ mol) weißer, voluminöser Feststoff, 71 % bezogen auf **D-125**.

$R_f = 0.48$  (DCM/MeOH 5:1);  $[\alpha]_D^{20} = -40.3$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  (400.1 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta = 7.95$  (1H, d, C(O)NH), 7.33-7.49 (5H, m, Phenyl-H), 5.60 (1H, s, PhCH), 4.72 (1H, d, H-1), 4.19 (1H, dd, H-6), 3.61-3.75 (3H, m, H-2, H-3, H-6'), 3.19-3.54 (4H, m, H-4, H-5, Prolin H-2, OH), 2.81 (2H, t, Prolin H-5, Prolin H-5'), 2.52-2.68 (2H, m,  $\text{SCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.84-1.96 (1H, m, Prolin H-3), 1.70-1.80 (1H, m, Prolin H-3'), 1.49-1.66 (2H, m, Prolin H-4, Prolin H-4'), 1.16 (3H, t,  $\text{SCH}_2\text{CH}_3$ ) ppm;  $J_{1,2} = 9.9$ ,  $J_{5,6} = 4.5$ ,  $J_{6,6'} = 10.1$ ,  $J_{\text{CH}_2\text{CH}_3} = 7.4$  Hz,  $J_{2,\text{NH}} = 9.1$ ,  $J_{\text{Prolin H-4},\text{Prolin H-5}} = 6.6$  Hz.;  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 174.4$  (C, C(O)NH), 137.2 (C, Phenyl), 129.2, 128.2, 126.5, 126.4 (CH, Phenyl), 101.9 (CH, PhCH), 83.9 (CH, C-1), 81.4 (CH, C-4), 73.0 (CH, C-3), 70.6 (CH, C-5), 68.6 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 60.3 (CH, Prolin C-2), 56.2 (CH, C-2), 46.6 ( $\text{CH}_2$ , Prolin C-5), 30.3 ( $\text{CH}_2$ , Prolin C-3), 25.7 ( $\text{CH}_2$ , Prolin C-4), 23.8 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{SCH}_2\text{CH}_3$ ), 15.0 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SCH}_2\text{CH}_3$ ) ppm; **LC-MS (ESI)** für:  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$  berechnet 409.1797, gefunden 409.1797.

## 5.2.3 Metallkatalysierte Reaktionen

### Allylische Substitutionen

#### 1,3-Diphenylallylacetat (71)

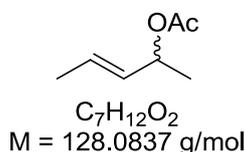


1,3-Diphenylprop-2-en-1-ol (5.00 g, 23.80 mmol) wurde in 100 mL Pyridin gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurden 11.25 mL Acetanhydrid (12.15 g, 118.99 mmol, 5.0 eq.) hinzugefügt und eine Stunde lang bei 0 °C gerührt. Danach wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt und bis zum Abschluss der Reaktion über Nacht gerührt (DC-Kontrolle mit PE/EE 8:1). Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Es wurde zweimal mit jeweils 100 mL Toluol kodestilliert. Die Aufreinigung erfolgte per Flash-Chromatographie an Kieselgel (PE/EE 15:1).

Ausbeute: 6.03 g (23.80 mmol) gelbliches Öl, quantitativ.

$R_f$  = 0.63 (PE/EE 8:1);  $^1H$ -NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 7.22-7.44 (10H, m, Phenyl-H), 6.63 (1H, d, H-3), 6.28-6.46 (2H, m, H-1, H-2), 2.13 (3H, s, OC(O)CH<sub>3</sub>) ppm;  $J_{CH=CH}$  = 15.4 Hz.

#### 1,3-Dimethylallylacetat (141)<sup>156</sup>



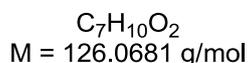
Unter Stickstoffatmosphäre wurden 8.63 g Dicyclohexylcarbodiimid (41.83 mmol, 1.1 eq.) und 50 mg DMAP (380  $\mu$ mol, 0.1 eq.) in 20 mL trockenem Dichlormethan gelöst. Es wurde auf 0 °C gekühlt und 2.18 mL Essigsäure (2.28 g, 38.04 mmol, 1.0 eq.) hinzugetropft. Anschließend wurde 3-Penten-2-ol (3.28 g, 3.90 mL, 38.04 mmol) hinzugefügt und die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt. Das Gemisch wurde 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Feststoff wurde abfiltriert und mit 100 mL Dichlormethan

gewaschen. Die organische Phase wurde mit 50 mL 1 N HCl und 50 mL gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden zweimal mit je 50 mL Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Aufreinigung erfolgte durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (PE/EE 20:1).

Ausbeute: 2.04 g (15.93 mmol) gelbliche Flüssigkeit, 42 % bezogen auf 3-Penten-2-ol.

$R_f = 0.76$  (PE/EE 8:1);  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 5.16\text{-}5.83$  (3H, m, H-1, H-2, H-3), 1.99 (3H, s,  $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ), 1.56-1.74 (3H, m,  $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}$ ), 1.24 (3H, d,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ) ppm;  $J_{\text{CH}_3\text{-CH}} = 6.4$  Hz.

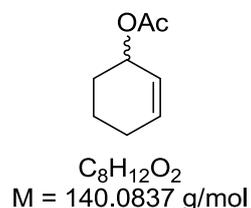
### Cyclopent-2-enylacetat (140)<sup>157</sup>



5.0 mL Cyclopenten (3.87 g, 51.14 mmol, 1.2 eq.) wurden in 40 mL Eisessig gelöst. Es wurden 19.89 g Bleitetraacetat (42.62 mmol) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde langsam auf 50 °C erwärmt und sieben Stunden lang bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde weitere 15 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 100 mL dest. Wasser und 200 mL Diethylether versetzt. Dabei wurde die Mischung braun und undurchsichtig. Es wurde solange Ether hinzugegeben, bis eine Phasentrennung sichtbar wurde. Die Etherphase wurde solange mit Wasser gewaschen, bis sie farblos war. Dabei ging möglicherweise ein Teil des Produktes in die wässrige Phase über. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Die Aufreinigung erfolgte durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (PE/EE 100:1).

Ausbeute: 1.45 g (11.52 mmol) leicht gelbes Öl, 23 % bezogen auf Cyclopenten.

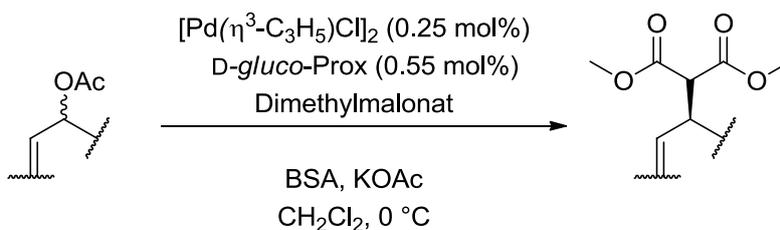
$R_f = 0.28$  (PE/EE 100:1);  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 6.05\text{-}6.08$  (1H, m, H-2), 5.77-5.80 (1H, m, H-3), 5.63-5.68 (1H, m, H-1), 2.42-2.52 (1H, m, H-4), 2.20-2.23 (2H, m, H-4', H-5), 1.99 (3H, s,  $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ), 1.73-1.82 (1H, m, H-5') ppm.

**Cyclohex-2-enylacetat (139)**

3.12 g 2-Cyclohexen-1-ol (31.79 mmol) wurden in 50 mL Pyridin gelöst. Es wurden 15 mL Acetanhydrid (16.22 g, 158.94 mmol, 5.0 eq.) hinzugefügt und 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Die Aufreinigung erfolgte durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (PE/EE 50:1).

Ausbeute: 2.06 g (14.71 mmol) farblose Flüssigkeit, 46 % bezogen auf 2-Cyclohexen-1-ol.

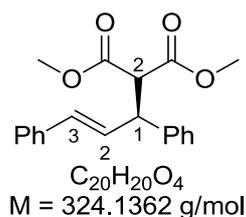
$R_f = 0.88$  (PE/EE 8:1);  $^1\text{H-NMR}$  (400.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 5.90\text{-}5.94$  (1H, m, H-2), 5.63-5.70 (1H, m, H-3), 5.20-5.24 (1H, m, H-1), 1.53-2.11 (9H, m,  $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ , H-4, H-4', H-5, H-5', H-6, H-6') ppm.

**Allylische Substitution mit Dimethylmalonat<sup>87</sup>**

In der Glovebox wurden *D-gluco-Prox* (0.55 mol%) und  $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$  (0.25 mol%) miteinander gemischt. Die Mischung wurde mit trockenem Dichlormethan versetzt (Volumen berechnet auf das später hinzuzufügende Allylacetat:  $c(\text{Allylacetat}) = 0.75 \text{ mmol/mL}$ ) und 30 Minuten bei Raumtemperatur zur Bildung des Katalysatorkomplexes gerührt. Anschließend wurde das jeweilige Allylacetat hinzugefügt und weitere 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf 0 °C gekühlt und direkt nacheinander *N,O*-Bis(trimethylsilyl)acetamid (3.0 eq.), Dimethylmalonat (3.0 eq.) und Kaliumacetat (5 mol%) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht auf Raumtemperatur

erwärmt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Die Aufreinigung erfolgte durch Flash-Chromatographie an Kieselgel.

**(S)-2-(1,3-Diphenylallyl)-malonsäuredimethylester ((S)-72)**



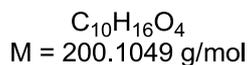
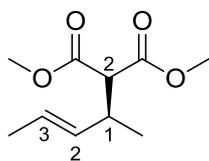
**Ansatzgröße mit D-gluco-D-Prox**

Reagenz	Eq.	Stoffmenge	Masse	Volumen
1,3-Diphenylallylacetat	1.0	1.32 mmol	332 mg	
N,O-Bis(trimethylsilyl)acetamid	3.0	3.95 mmol	800 mg	980 $\mu\text{L}$
Dimethylmalonat	3.0	3.95 mmol	520 mg	450 $\mu\text{L}$
Kaliumacetat	5 mol%	66 $\mu\text{mol}$	6.5 mg	
$[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$	0.25 mol%	3.3 $\mu\text{mol}$	1.2 mg	
D-gluco-D-Prox	0.55 mol%	7.2 $\mu\text{mol}$	4.5 mg	

Ausbeute: 413 mg (1.27 mmol) weißer Feststoff, 97 % bezogen auf 1,3-Diphenylallylacetat (**71**).

$R_f = 0.36$  (PE/EE 8:1);  $[\alpha]_D^{20} = -5.6^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.13$ - $7.38$  (10H, m, Phenyl-H), 6.36 (2H, m, H-2, H-3), 4.25 (1H, dd, H-1), 3.94 (1H, d, H-2 Malonat), 3.72 (3H, s,  $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ), 3.68 (3H, s,  $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ) ppm;  $J_{\text{H1-H2}} = 10.9$ ,  $J_{\text{H1-CH}} = 8.0$  Hz.

Enantiomerenüberschuss: 15 %ee; bestimmt mit der Dirhodium-Methode.<sup>152</sup>

**(S)-2-(1-Methylbut-2-en-1-yl)-malonsäuredimethylester ((S)-144)****Ansatzgröße mit D-gluco-L-Prox**

Reagenz	Eq.	Stoffmenge	Masse	Volumen
1,3-Dimethylallylacetat	1.0	3.90 mmol	500 mg	560 $\mu\text{L}$
<i>N,O</i> -Bis(trimethylsilyl)acetamid	3.0	11.70 mmol	2.38 g	2.90 mL
Dimethylmalonat	3.0	11.70 mmol	1.54 g	1.33 mL
Kaliumacetat	5 mol%	195 $\mu\text{mol}$	19.0 mg	
$[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$	0.25 mol%	9.8 $\mu\text{mol}$	3.6 mg	
D-gluco-L-Prox	0.55 mol%	21 $\mu\text{mol}$	13.5 mg	

Ausbeute: 346 mg (1.73 mmol) leicht gelbliches Öl, 44 % bezogen auf 1,3-Dimethylallylacetat (**141**).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -15.0^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

Enantiomerenüberschuss: 5 %ee; bestimmt mit der Dirhodium-Methode.<sup>152</sup>

**Ansatzgröße mit D-gluco-D-Prox**

Reagenz	Eq.	Stoffmenge	Masse	Volumen
1,3-Dimethylallylacetat	1.0	5.76 mmol	740 mg	840 $\mu\text{L}$
<i>N,O</i> -Bis(trimethylsilyl)acetamid	3.0	17.28 mmol	3.52 g	4.28 mL
Dimethylmalonat	3.0	17.28 mmol	2.28 g	1.96 mL
Kaliumacetat	5 mol%	288 $\mu\text{mol}$	28.0 mg	
$[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$	0.25 mol%	14.6 $\mu\text{mol}$	5.2 mg	
D-gluco-D-Prox	0.55 mol%	132 $\mu\text{mol}$	20.0 mg	

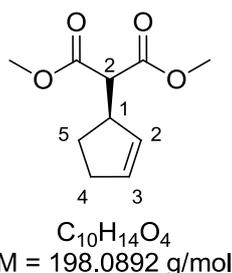
Ausbeute: 422 mg (2.11 mmol) leicht gelbliches Öl, 73 % bezogen auf 1,3-Dimethylallylacetat (**141**).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -10.4^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

Enantiomerenüberschuss: 2 %ee; bestimmt mit der Dirhodium-Methode.<sup>152</sup>

$R_f = 0.37$  (PE/EE 15:1);  $^1\text{H-NMR}$  (400.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 5.41\text{-}5.59$  (1H, m, H-3), 5.26-5.39 (1H, m, H-2), 3.71, 3.67 (jew. s, jew. 3H,  $2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ ), 3.24 (1H, d, H-2 Malonat), 2.80-2.95 (1H, m, H-1), 1.61 (3H, dd,  $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}$ ), 1.04 (3H, d,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ) ppm;  $J_{\text{CH-CH}} = 9.1$ ,  $J_{\text{CH}_3\text{CH}} \approx 6.5$  Hz;  $J_{\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}} = 1.4$  Hz;  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 168.9, 168.8$  (jew. C,  $2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ ), 132.3 (CH, C-2), 126.3 (CH, C-3), 58.0 (CH, C-2 Malonat), 52.3, 52.2 ( $\text{CH}_3$ ,  $2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ ), 37.4 (CH, C-1), 18.6 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 17.9 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}$ ) ppm; **LC-MS (ESI)** für:  $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{Na}$  berechnet 223.0941, gefunden 223.0946.

**(R)-Dimethyl-2-(cyclopent-2-en-1-yl)-malonat ((R)-143)**



**Ansatzgröße mit D-gluco-L-Prox**

Reagenz	Eq.	Stoffmenge	Masse	Volumen
Cyclopent-2-enylacetat	1.0	3.17 mmol	400 mg	
N,O-Bis(trimethylsilyl)acetamid	3.0	9.51 mmol	1.93 g	2.36 mL
Dimethylmalonat	3.0	9.51 mmol	1.25 g	1.08 mL
Kaliumacetat	5 mol%	288 $\mu\text{mol}$	16.0 mg	
$[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$	0.25 mol%	7.9 $\mu\text{mol}$	2.9 mg	
D-gluco-L-Prox	0.55 mol%	17 $\mu\text{mol}$	11.0 mg	

Ausbeute: 169 mg (855  $\mu\text{mol}$ ) farbloses Öl, 27 % bezogen auf Cyclopent-2-enylacetat (**140**).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +33.9^\circ$  ( $c = 1.06$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

Enantiomerenüberschuss: 41 %ee; bestimmt mit der Dirhodium-Methode.<sup>152</sup>

Ansatzgröße mit *D-gluco-D-Prox*

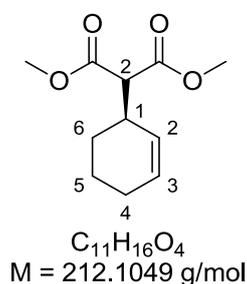
Reagenz	Eq.	Stoffmenge	Masse	Volumen
Cyclopent-2-enylacetat	1.0	2.88 mmol	363 mg	
<i>N,O</i> -Bis(trimethylsilyl)acetamid	3.0	8.64 mmol	1.76 g	2.14 mL
Dimethylmalonat	3.0	8.64 mmol	1.14 g	980 $\mu$ L
Kaliumacetat	5 mol%	144 $\mu$ mol	14.0 mg	
[Pd( $\eta^3$ -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> )Cl] <sub>2</sub>	0.25 mol%	7.3 $\mu$ mol	2.7 mg	
<i>D-gluco-D-Prox</i>	0.55 mol%	16 $\mu$ mol	10.0 mg	

Ausbeute: 40.2 mg (203  $\mu$ mol) farbloses Öl, 4 % bezogen auf Cyclopent-2-enylacetat (**140**).

$[\alpha]_D^{20} = +32.5^\circ$  ( $c = 0.73$ , CHCl<sub>3</sub>).

Enantiomerenüberschuss: 6 %ee; bestimmt mit der Dirhodium-Methode.<sup>152</sup>

**R<sub>f</sub>** = 0.46 (PE/EE 15:1); **<sup>1</sup>H-NMR** (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 5.79-5.82 (1H, m, H-2 Cyclopenten), 5.61-5.64 (1H, m, H-3), 3.71 (6H, s, 2C(O)OCH<sub>3</sub>), 3.35 (1H, m, H-1), 3.25 (1H, d, H-2 Malonat), 2.22-2.41 (2H, m, H-4, H-4'), 2.06-2.14 (1H, m, H-5), 1.52-1.60 (1H, m, H-5') ppm;  $J_{\text{CH,CH}} = 9.5$  Hz; **<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 169.2, 169.1 (C, 2C(O)OCH<sub>3</sub>), 133.1 (CH, C-2 Cyclopenten), 131.3 (CH, C-3), 56.7 (CH, C-2 Malonat), 52.4, 52.3 (CH, C-1), 45.4 (CH<sub>3</sub>, 2C(O)OCH<sub>3</sub>), 31.7 (CH<sub>2</sub>, C-4), 27.8 (CH<sub>2</sub>, C-5) ppm; **LC-MS (ESI)** für: [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>Na berechnet 221.0784, gefunden 221.0790.

**(R)-Dimethyl-2-(cyclohex-2-en-1-yl)-malonat ((R)-142)****Ansatzgröße mit D-gluco-D-Prox**

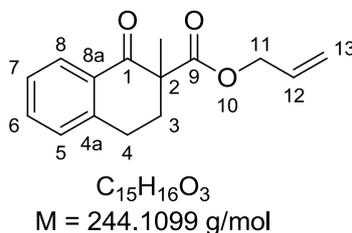
Reagenz	Eq.	Stoffmenge	Masse	Volumen
Cyclohex-2-enylacetat	1.0	2.88 mmol	403 mg	
<i>N,O</i> -Bis(trimethylsilyl)acetamid	3.0	8.64 mmol	1.76 g	2.14 mL
Dimethylmalonat	3.0	8.64 mmol	1.14 g	980 $\mu\text{L}$
Kaliumacetat	5 mol%	144 $\mu\text{mol}$	14.0 mg	
$[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$	0.25 mol%	7.3 $\mu\text{mol}$	2.7 mg	
D-gluco-D-Prox	0.55 mol%	16 $\mu\text{mol}$	10.0 mg	

Ausbeute: 176.5 mg (832  $\mu\text{mol}$ ) gelbliches Öl, 29 % bezogen auf Cyclohex-2-enylacetat (**139**).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +29.5^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

Enantiomerenüberschuss: 2 % ee; bestimmt mit Hilfe der Dirhodium-Methode.<sup>152</sup>

$R_f = 0.84$  (PE/EE 8:1);  **$^1\text{H-NMR}$**  (400.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 5.71\text{-}5.76$  (1H, m, CH=CH), 5.47-5.50 (1H, m, CH=CH), 3.70 (6H, 2 s, 2C(O)OCH<sub>3</sub>), 3.25 (1H, d, H-2 Malonat), 2.81-2.93 (1H, m, H-1), 1.91-2.01 (2H, m, H-4, H-4'), 1.63-1.80 (2H, m, H-5, H-5'), 1.47-1.60 (1H, m, H-6, 1.29-1.37 (1H, m, H-6') ppm;  $J_{\text{CH,CH}} = 9.5 \text{ Hz}$ .

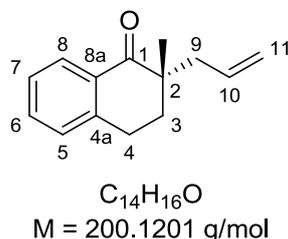
Decarboxylierende Allylierung von  $\beta$ -KetoesternAllyl-2-methyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-carboxylat (151)<sup>38</sup>

Unter Argonatmosphäre wurde Natriumhydrid (80%ige Suspension in Paraffinöl, 510 mg, 17.10 mmol, 2.5 eq.) in 10 mL trockenem THF suspendiert und die Mischung auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde 1.00 g  $\alpha$ -Tetralon (910  $\mu$ L, 6.84 mmol) in 2 mL THF aufgenommen und über einen Zeitraum von 15 Minuten zur NaH-Mischung hinzugegeben. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und danach Diallylcarbonat (1.46 g, 1.47 mL, 10.26 mmol, 1.5 eq.) langsam hinzugegotft. Es wurde bis zum Abschluss der Reaktion bei Raumtemperatur gerührt (DC-Kontrolle mit PE/EE 10:1). Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung beendet und die Mischung mit 1 N HCl auf einen pH-Wert von 4 gebracht. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase viermal mit jeweils 40 mL Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt.

1.89 g Kaliumcarbonat (13.68 mmol, 2.0 eq.) wurden in 10 mL trockenem Aceton suspendiert und anschließend das vorher hergestellte Öl und Iodmethan (1.94 g, 860  $\mu$ L, 13.68 mmol, 2.0 eq.) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde auf 50 °C erwärmt und bis zum Abschluss der Reaktion bei dieser Temperatur gerührt (DC-Kontrolle mit PE/EE 10:1). Der Feststoff wurde abfiltriert und mit Aceton gewaschen. Danach wurde das Filtrat unter vermindertem Druck eingeeengt. Die Aufreinigung erfolgte durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (PE/Et<sub>2</sub>O 10:1).

Ausbeute: 1.64 g (6.71 mmol) gelbliches Öl, 98 % bezogen auf  $\alpha$ -Tetralon.

$R_f = 0.61$  (PE/EE 10:1);  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 8.04$  (1H, dd, H-8), 7.14-7.54 (3H, m, H-5, H-6, H-7), 5.66-5.91 (1H, m, H-12), 5.02-5.25 (2H, m, H-13, H-13'), 4.42-4.68 (2H, m, H-11, H-11'), 2.79-3.16 (2H, m, H-4, H-4'), 2.60 (1H, dt, H-3), 2.05 (1H, ddd, H-3'), 1.50 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ) ppm;  $J_{3,3'} = 13.6$ ,  $J_{3,4} \approx J_{3',4'} \approx 9.0$ ,  $J_{3,4'} = J_{4',3} = 5.2$  Hz.

Asymmetrische decarboxylierende Allylierung von  $\beta$ -Ketoestern<sup>38</sup>

In der Glovebox wurden *D-gluco-L-Prox* bzw. *D-gluco-D-Prox* (19.7 mg, 31.25  $\mu$ mol, 6.25 mol%) und Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (11.4 mg, 12.5  $\mu$ mol, 2.5 mol%) miteinander gemischt. Die Mischung wurde einige Minuten lang evakuiert und anschließend mit 15 mL trockenem, entgasten Diethylether versetzt und 30 Minuten lang zur Bildung des Katalysatorkomplexes bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Allylverbindung **151** (122 mg, 500  $\mu$ mol) addiert und bis zum Abschluss der Reaktion bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Die Aufreinigung erfolgte durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (PE/Et<sub>2</sub>O 30:1).

**R<sub>f</sub>** = 0.75 (PE/Et<sub>2</sub>O 9:1); **<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 8.02 (1H, dd, H-8), 7.44 (1H, td, H-5), 7.12-7.36 (2H, m, H-6, H-7), 5.59-5.91 (1H, m, H-10), 4.94-5.18 (2H, m, H-11, H-11'), 2.86-3.05 (2H, m, H-4, H-4'), 2.45 (1H, dd, H-9), 2.25 (1H, ddt, H-9'), 1.98-2.15 (1H, m, H-3), 1.79-1.97 (1H, m, H-3'), 1.17 (3H, s, CH<sub>3</sub>) ppm;  $J_{5,6} = 7.8$ ,  $J_{5,7} = 1.4$ ,  $J_{7,8} = 7.4$ ,  $J_{6,8} = 1.5$ ,  $J_{9,9'} = 13.8$ ,  $J_{9,10} = 7.3$ ,  $J_{9',10} = 7.5$ ,  $J_{9',11'} = 1.1$  Hz.

Ergebnisse der decarboxylierenden Allylierung mit *D-gluco-Prox*

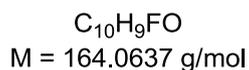
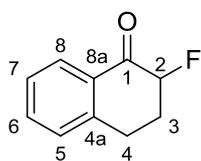
Eintrag	Ligand	Ausbeute [%]	$\alpha_D^{20}$ [°] ( $c = 1.0$ )	ee [%]
1	<i>D-gluco-L-Prox</i>	89	-0.2	2
2	<i>D-gluco-D-Prox</i>	66	-1.4	10

Die Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse erfolgte mittels chiraler HPLC an Daicel Chiraldex OD-H, Flussrate 0.5 mL/min, *n*-Hexan/Isopropanol 99.95:0.05.

## Retentionszeiten der HPLC-Messungen

Eintrag	Ligand	Retentionszeit [min]	
		Überschuss-Enantiomer	Unterschuss-Enantiomer
1	-	31.38	33.30
2	D- <i>gluco</i> -L-Prox	35.05	37.45
3	D- <i>gluco</i> -D-Prox	33.82	36.50

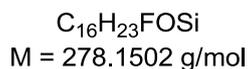
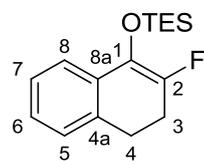
## Allylierung fluorierter Silylenolether

2-Fluoro-3,4-dihydronaphthalin-1(2H)-on (216)<sup>158</sup>

$\alpha$ -Tetralon (1.00 mg, 910  $\mu$ L, 6.84 mmol) wurde in 100 mL Methanol gelöst. Es wurde Selectfluor® (2.67 g, 7.52 mmol, 1.1 eq.) hinzugefügt und die Mischung unter Rückfluss gerührt. Nach Ende der Reaktion (DC-Kontrolle mit PE/EE 10:1) wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in 50 mL Dichlormethan aufgenommen, der unlösliche Feststoff abfiltriert, die Lösung mit 50 mL destilliertem Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Die Aufreinigung erfolgte durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (PE/EE 10:1).

Ausbeute: 989 mg (6.03 mmol) weißer Feststoff, 88 % bezogen auf  $\alpha$ -Tetralon.

**R<sub>f</sub>** = 0.32 (PE/EE 10:1); **<sup>1</sup>H-NMR** (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7.97-8.03 (1H, m, H-8), 7.48 (1H, td, H-5), 7.30 (1H, t, H-6), 7.22-7.24 (1H, m, H-7), 5.10 (1H, ddd, H-2), 3.09 (2H, dd, H-4, H-4'), 2.41-2.61 (1H, m, H-3), 2.20-2.40 (1H, m, H-3') ppm;  $J_{2,3} = 12.8$ ,  $J_{2,3'} = 5.2$ ,  $J_{2,F} = 47.9$ ,  $J_{4,F} = J_{4',F} = 4.0$ ,  $J_{4,4'} = 9.2$ ,  $J_{5,6} = J_{6,7} = 7.5$ ,  $J_{5,F} = 1.4$ ,  $J_{7,8} = 7.9$ ,  $J_{8,F} = 1.2$  Hz.

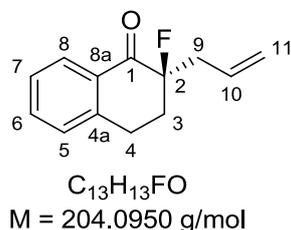
**Triethyl-[(2-fluoro-3,4-dihydronaphthalin-1-yl)-oxy]-silan (159)<sup>119</sup>**

Unter Schutzgasatmosphäre wurde eine 1-molare Lösung von LiHMDS in THF (1.34 mL, 1.34 mmol, 1.1 eq.) mit 3 mL trockenem THF verdünnt. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt. 2-Fluoro-3,4-dihydronaphthalin-1(2*H*)-on (**216**) (200 mg, 1.22 mmol) wurde in 2 mL trockenem THF aufgenommen und über einen Zeitraum von 15 Minuten zur LiHMDS-Lösung hinzuge tropft. Es wurde 1.5 Stunden lang bei 0 °C gerührt. TESC1 (221 mg, 250  $\mu\text{L}$ , 1.46 mmol, 1.2 eq.) wurde in 7 mL trockenem THF gelöst und die Lösung auf -78 °C gekühlt. Anschließend wurde die zuvor hergestellte Lösung des Enolats über einen Zeitraum von 15 Minuten hinzuge tropft. Es wurde drei Stunden lang bei dieser Temperatur gerührt. Über Nacht wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle mit PE/EE 10:1) wurde das Reaktionsgemisch in eine Mischung aus 25 mL Dichlormethan und 25 mL gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung gegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit jeweils 25 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Aufreinigung erfolgte durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (100 % PE).

Ausbeute: 280 mg (1.00 mmol) farbloses Öl, 82 % bezogen auf 2-Fluoro-3,4-dihydronaphthalin-1(2*H*)-on (**217**).

$R_f = 0.41$  (100 % PE);  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 6.99\text{-}7.45$  (4H, m, H-5, H-6, H-7, H-8), 2.82-3.01 (2H, m, H-4, H-4'), 2.51-2.67 (2H, m, H-3, H-3'), 0.70-1.06 (15H, m, 3 $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ppm.

### Asymmetrische Allylierung fluorierter Silylenolether<sup>119</sup>



In der Glovebox wurden *D-gluco*-L-Prox bzw. *D-gluco*-D-Prox (7.0 mg, 11  $\mu\text{mol}$ , 4.1 mol%),  $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$  (1.6 mg, 4.5  $\mu\text{mol}$ , 1.7 mol%) und TBAT (67 mg, 126  $\mu\text{mol}$ , 47 mol%) gemischt. Es wurde mit 2 mL trockenem, entgasten Toluol versetzt und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden Triethyl[(2-fluoro-3,4-dihydronaphthalin-1-yl)oxy]silan (**159**) (75 mg, 269  $\mu\text{mol}$ ) und Allylethylcarbonat (52 mg, 396  $\mu\text{mol}$ , 50  $\mu\text{L}$ , 1.5 eq.) in 2 mL Toluol aufgenommen und zu der Lösung des Katalysatorkomplexes hinzugefügt. Es wurde über Nacht bei 40 °C gerührt. Anschließend wurden jeweils 5 mL destilliertes Wasser und Diethylether dazugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit jeweils 5 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Aufreinigung erfolgte durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (PE/EE 95:5).

$R_f = 0.30$  (PE/EE 95:5);  $^1\text{H-NMR}$  (400.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 8.03$  (1H, dd, H-8), 7.50 (1H, td, H-5), 7.28-7.37 (1H, m, H-7), 7.20-7.27 (1H, m, H-6), 5.80-5.94 (1H, m, H-10), 5.12-5.23 (2H, m, H-11, H-11'), 3.04-3.13 (1H, m, H-4), 2.94-3.04 (1H, m, H-4'), 2.48-2.75 (2H, m, H-9, H-9'), 2.27-2.45 (2H, m, H-3, H-3') ppm;  $J_{5,6} = 7.5$ ,  $J_{5,F} = 1.4$ ,  $J_{7,8} = 7.9$ ,  $J_{8,F} = 1.2$  Hz.

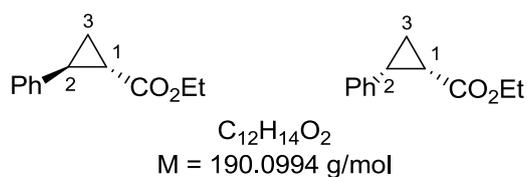
#### Ergebnisse der Allylierung fluorierter Silylenolether mit *D-gluco*-Prox

Eintrag	Ligand	Ausbeute [%]	$\alpha_D^{20}$ [°] ( $c = 1.0$ )	ee [%]
1	<i>D-gluco</i> -L-Prox	52	-6.6	21
2	<i>D-gluco</i> -D-Prox	56	-9.1	25

Die Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse erfolgte mittels chiraler HPLC an Daicel Chiraldex OD-H, Flussrate 1.0 mL/min, *n*-Hexan/Isopropanol 99.75:0.25.

## Retentionszeiten der HPLC-Messungen

Eintrag	Ligand	Retentionszeit [min]	
		Unterschuss-Enantiomer	Überschuss-Enantiomer
1	-	15.37	16.28
2	D- <i>gluco</i> -L-Prox	15.32	16.20
3	D- <i>gluco</i> -D-Prox	15.42	16.18

Stereoselektive Cyclopropanierung von Styrol mit Ethyldiazoacetat<sup>72</sup>

Unter Argonatmosphäre wurden 1.0 mol%  $CuOTf \cdot 0.5C_6H_5$  (7.3 mg, 28.8  $\mu\text{mol}$ ) und 1.1 mol% D-*gluco*-L-Prox bzw. D-*gluco*-D-Prox (20.0 mg, 31.7  $\mu\text{mol}$ ) gemischt. Zur Bildung des Katalysatorkomplexes wurde die Mischung eine Stunde lang in 3 mL trockenem Dichlormethan gerührt. Anschließend wurde auf  $-5^\circ\text{C}$  gekühlt und 5.00 eq. Styrol (1.50 g, 14.40 mmol) hinzugegeben. Über eine Spritzenpumpe (Flussrate 0.4 mL/h) wurde 1.00 eq. Ethyldiazoacetat (330 mg, 2.88 mmol) in 2.9 mL Dichlormethan hinzugegeben. Nach Ende der Zugabe wurde die Mischung langsam auf Raumtemperatur erwärmt und mehrere Stunden bis zum Abschluss der Reaktion gerührt (DC-Kontrolle mit PE/EE 20:1). Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Die Aufreinigung erfolgte durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (PE/EE 30:1).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 7.07\text{-}7.28$  (10H, m, *cis*-/*trans*-Phenyl-H), 4.16 (2H, q, *trans*- $OCH_2CH_3$ ), 3.85 (2H, q, *cis*- $OCH_2CH_3$ ), 2.55-2.59 (1H, m, *cis*-H-2), 2.47-2.53 (1H, m, *trans*-H-2), 2.06 (1H, ddd, *cis*-H-1), 1.89 (1H, ddd, *trans*-H-1), 1.70 (1H, ddd, *cis*-H-3), 1.58 (1H, ddd, *trans*-H-3), 1.29-1.33 (2H, m, *cis*-/*trans*-H-3'), 1.26 (3H, t, *trans*- $OCH_2CH_3$ ), 0.95 (3H, t, *cis*- $OCH_2CH_3$ ) ppm;  $J_{1,3}(\textit{trans}) = 4.7$ ,  $J_{1,2}(\textit{trans}) \approx J_{2,3'}(\textit{trans}) \approx 5.3$ ,  $J_{2,3}(\textit{trans}) \approx J_{1,3'}(\textit{trans})$

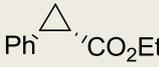
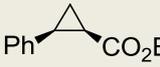
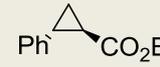
$\approx 8.8$ ,  $J_{2,3}(cis) = 10.9$ ,  $J_{1,3}(cis) = 9.2$ ,  $J_{1,2}(cis) = 7.8$ ,  $J_{1,3}(cis) \approx J_{2,3}(cis) \approx 5.5$ ,  $J_{CH_2CH_3} = 7.2$  Hz.

#### Ergebnisse der Cyclopropanierungen

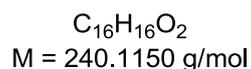
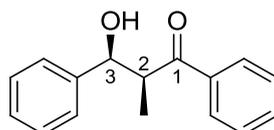
Ligand	Ausbeute	$[\alpha]_D^{20}$	Verhältnis <i>trans</i> : <i>cis</i>	ee ( <i>trans</i> )	ee ( <i>cis</i> )
D- <i>gluco</i> -L-Prox	79 %	+56.8°	67:33	31 %	33 %
D- <i>gluco</i> -D-Prox	74 %	+3.2°	61:39	3 %	2 %

Die Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse erfolgte durch chirale Gaschromatographie. Der Start der Messung erfolgte bei konstantem Wasserstoffstrom bei einer Temperatur von 50 °C. Während der Messung wurde die Temperatur um 1.1 °C/min auf 140 °C erhöht.

#### Retentionszeiten der Cyclopropane

Eintrag	Ligand	Retentionszeit [min]			
					
		Unterschuss- Enantiomer	Überschuss- Enantiomer	Unterschuss- Enantiomer	Überschuss- Enantiomer
1	D- <i>gluco</i> -L-Prox	63.58	65.82	67.64	68.39
2	D- <i>gluco</i> -D-Prox	63.57	65.80	67.62	68.41

## Mukaiyama-Aldol-Reaktionen

Allgemeine Vorschrift zur Durchführung asymmetrischer Mukaiyama-Aldol-Reaktionen<sup>135</sup>

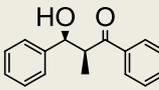
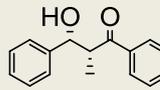
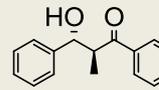
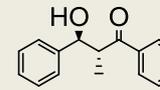
Die Lewis-Säure (100  $\mu\text{mol}$ , 20 mol%) und *D-gluco*-L-Prolinamid **L-129** bzw. *D-gluco*-D-Prolinamid **D-129** (44.9 mg, 110  $\mu\text{mol}$ , 22 mol%) wurden gemischt und bei Raumtemperatur 20 Minuten lang in 1.5 mL eines THF/H<sub>2</sub>O-Gemisches (im Falle der Reaktion mit Cu(OTf)<sub>2</sub>) bzw. bei der Reaktion mit FeCl<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O in EtOH/H<sub>2</sub>O im Verhältnis 9:1 gerührt. Anschließend wurden (*Z*)-Trimethyl-(1-phenylprop-1-enyloxy)-silan (2.06 mg, 1.00 mmol, 2.0 eq.) und Benzaldehyd (53.1 mg, 50.5  $\mu\text{L}$ , 500  $\mu\text{mol}$ ) addiert und bis zum Abschluss der Reaktion bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit jeweils 5 mL EtOAc und 5 mL destilliertem Wasser verdünnt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit jeweils 5 mL EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Die Aufreinigung erfolgte durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (PE/EE 6:1).

$R_f = 0.31$  (PE/EE 4:1); <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 7.86\text{-}8.03$  (2H, m, *syn/anti*-Phenyl-H), 7.18-7.64 (8H, m, *syn/anti*-Phenyl-H), 5.23 (1H, d, *syn*-H-3), 4.98 (1H, d, *anti*-H-3), 3.82 (1H, dd, *anti*-H-2), 3.69 (1H, qd, *syn*-H-2), 1.20 (3H, d, *syn*-CH<sub>3</sub>), 1.05 (1H, d, *anti*-CH<sub>3</sub>) ppm;  $J_{2,3}(\textit{syn}) = 3.1$ ,  $J_{2,3}(\textit{anti}) = 8.1$ ,  $J_{2,\text{CH}_3} = 7.2$  Hz.

## Ergebnisse der Mukaiyama-Aldol-Reaktionen

Eintrag	Lewis-Säure	Ligand	Ausbeute [%]	$[\alpha]_D^{20}$ [°] ( $c = 1.0$ )	<i>syn:anti</i>	ee <i>syn</i> [%]
1	Cu(OTf) <sub>2</sub>	<i>D-gluco</i> -L-Prolinamid	quant.	0.0	92:8	rac.
2		<i>D-gluco</i> -D-Prolinamid	92	+0.7	93:7	rac.
3	FeCl <sub>2</sub> ·4H <sub>2</sub> O	<i>D-gluco</i> -L-Prolinamid	quant.	-0.3	89:11	2
4		<i>D-gluco</i> -D-Prolinamid	quant.	-0.4	90:10	7

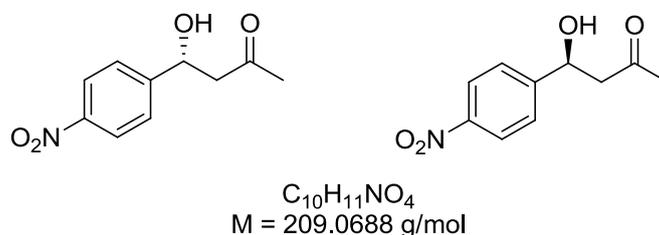
## Retentionszeiten der Enantio- und Diastereomere

Eintrag	Ligand Metallsalz	Retentionszeit [min]			
					
		Überschuss- Enantiomer	Unterschuss -Enantiomer		
1	Cu(OTf) <sub>2</sub>	9.08	11.02	12.87	13.70
2	D- <i>gluco</i> -L-Prolinamid Cu(OTf) <sub>2</sub>	9.82	11.82	13.9	14.87
3	D- <i>gluco</i> -D-Prolinamid Cu(OTf) <sub>2</sub>	9.73	11.70	13.77	14.68
4	D- <i>gluco</i> -L-Prolinamid FeCl <sub>2</sub> ·4H <sub>2</sub> O	9.00	10.85	12.65	13.47
5	D- <i>gluco</i> -D-Prolinamid FeCl <sub>2</sub> ·4H <sub>2</sub> O	9.02	10.93	12.78	13.63

Die Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse erfolgte mittels chiraler HPLC an Daicel Chiralpak AD-H, Flussrate 1.0 mL/min, *n*-Hexan/Isopropanol 9:1.

## 5.2.4 Organokatalyse

### Organokatalysierte Aldol-Reaktionen



Unter Argonatmosphäre wurde 1 mL trockenes Aceton vorgelegt und auf  $-25 \text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt. Anschließend wurden 4-Nitrobenzaldehyd (176 mg, 500  $\mu\text{mol}$ ) und *D-gluco*-L-Prolinamid **L-129** bzw. *D-gluco*-D-Prolinamid **D-129** (41 mg, 100  $\mu\text{mol}$ , 20 mol%) addiert und bei der angegebenen Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde per Dünnschichtchromatographie (PE/EE 2:1) verfolgt. Die Reaktionsmischung wurde mit 10 mL Aceton verdünnt, mit 10 mL gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung ausgeschüttelt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit jeweils 10 mL EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Aufreinigung erfolgte per Flash-Chromatographie an Kieselgel (PE/EE 2:1). Das Produkt wurde als gelber Feststoff erhalten.

$R_f = 0.24$  (PE/EE 2:1);  $^1\text{H-NMR}$  (400.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 8.12\text{-}8.22$  (2H, m, Phenyl H-2, Phenyl H-2'), 7.47-7.54 (2H, m, Phenyl H-3, Phenyl H-3'), 5.24 (1H, dd, *CHOH*), 3.28 (1H, s, OH), 2.77-2.87 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 2.20 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ) ppm;  $J_{\text{CH-CH}_2} = 7.7$ ,  $J_{\text{CH-OH}} = 4.5$  Hz.

#### Ergebnisse der organokatalysierten Aldolreaktionen

Eintrag	Katalysator	Ausbeute [%]	$[\alpha]_D^{20}$ [°] ( $c = 1.0$ )	ee [%]
1	<i>D-gluco</i> -L-Prolinamid	43	+49.2	75
2	<i>D-gluco</i> -D-Prolinamid	34	-45.2	77
3	L-Prolin	11	+41.7	74
4	D-Prolin	11	-44.8	80

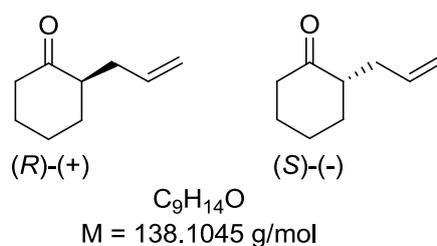
Die Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse erfolgte mit der Dirhodium-Methode.<sup>152</sup>

## 5.2.5 Kombination von Organo- und Metallkatalyse

### Durchführung der Kombination von Organo- und Metallkatalyse

In der Glovebox wurden 5.5 mol% Ligand und 2.5 mol%  $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$  gemischt. Anschließend wurden die Mischung zur Bildung des Katalysatorkomplexes in trockenem, entgastem DMSO (Konzentration bezogen auf das später hinzuzufügende Allylacetat:  $c(\text{Allylacetat}) = 0.25 \text{ mmol/mL}$ ) gerührt. Nach 30 Minuten wurde Allylacetat hinzugefügt und weitere 5 Minuten gerührt. Danach wurden direkt nacheinander 3.0 eq. des Ketons und 30 mol% des Organokatalysators hinzugegeben. Es wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt (DC-Kontrolle mit einem dem Trennproblem angepassten Lösungsmittelgemisch). Die Reaktionsmischung wurde mit Essigester verdünnt, mit der gleichen Menge gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, die wässrige Phase dreimal mit Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Die Aufreinigung erfolgte durch Flash-Chromatographie an Kieselgel mit einem dem Trennproblem angepassten Lösungsmittelgemisch.

### 2-Allylcyclohexanon (196)



Als Laufmittel für die Flash-Chromatographie wurde PE/Et<sub>2</sub>O 9:1 verwendet.

$R_f = 0.57$  (PE/Et<sub>2</sub>O 9:1);  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 5.69\text{-}5.79$  (1H, m, CH=CH<sub>2</sub>), 4.95-5.02 (2H, m, CH=CH<sub>2</sub>), 1.56-2.54 (11H, m, H-2, H-3, H-3', H-4, H-4', H-5, H-5', H-6, H-6', CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>) ppm.

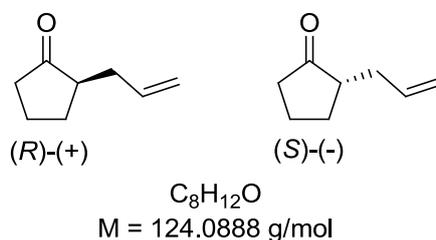
## Ergebnisse der Reaktionen mit Cyclohexanon

Eintrag	Ansatz- größe [ $\mu\text{mol}$ Keton]	Ligand	Organo- katalysator	Ausbeute [%]	$\alpha_D^{20}$ [ $^\circ$ ] ( $c = 1.0$ )	ee [%]
1	500	<i>D-gluco</i> -L-Prolinamid		-		
2	500	<i>D-gluco</i> -D-Prolinamid		-		
3	500	<i>D-gluco</i> -L-Prolinamid <sup>1)</sup>		-		
4	500	<i>D-gluco</i> -D-Prolinamid <sup>1)</sup>		-		
5	500	<i>D-gluco</i> -L-Prox	Pyrrolidin	77	-0.8	4
6	1500	<i>D-gluco</i> -D-Prox		27	-1.7	7
7	1500	( <i>S,S</i> )-DACH-Phenyl Trostr Ligand		92	-0.4	1
8	374	( <i>S</i> )- <i>t</i> -Bu-PHOX		16	+0.5	5
9	375	<i>D-gluco</i> -L-Prox	L-Prolin	Spuren	-	-
10	375	<i>D-gluco</i> -D-Prox		23		7
11	375	( <i>S,S</i> )-DACH-Phenyl Trostr Ligand		25	-10.9	56
12	375	( <i>R</i> )- <i>t</i> -Bu-PHOX		Spuren	-	-
13	375	<i>D-gluco</i> -L-Prox	D-Prolin	4		2
14	375	<i>D-gluco</i> -D-Prox		Spuren	-	-
15	375	( <i>S,S</i> )-DACH-Phenyl Trostr Ligand		19	+4.2	31
16	375	( <i>R</i> )- <i>t</i> -Bu-PHOX		-		

<sup>1)</sup> Durchführung mit 10 mol% des Amids

Die Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse erfolgte durch chirale Gaschromatographie. Der Start der Messung erfolgte bei einer Temperatur von 50 °C. Während der Messung wurde die Temperatur um 0.03 °C/min auf 55 °C erhöht. Retentionszeiten:  $t_R(R) = 23$  min,  $t_R(S) = 26$  min.

## 2-Allylcyclopentanon (202)



Als Laufmittel für die Flash-Chromatographie wurde PE/EE 50:1 verwendet.

## Ergebnisse der Reaktionen mit Cyclopentanon

Eintrag	Ansatz- größe [ $\mu\text{mol}$ Keton]	Ligand	Organo- katalysator	Ausbeute [%]	$\alpha_D^{20}$ [ $^\circ$ ] ( $c = 1.0$ )	ee [%]
1	750	D- <i>gluco</i> -L-Prox	Pyrrolidin	38	-0.7	rac.
2	375	D- <i>gluco</i> -D-Prox		31	-1.0	1
3	375	( <i>S,S</i> )-DACH-Phenyl Trost Ligand		18	-0.6	rac.
4	375	( <i>S</i> )- <i>t</i> -Bu-PHOX		50	-1.0	rac.
5	750	D- <i>gluco</i> -L-Prox	L-Prolin	54	+19.0	8
6	375	D- <i>gluco</i> -D-Prox		37	+17.3	8
7	375	( <i>S,S</i> )-DACH-Phenyl Trost Ligand		23	+10.9	n.b.
8	275	( <i>R</i> )- <i>t</i> -Bu-PHOX		--		
9	375	D- <i>gluco</i> -L-Prox	D-Prolin	7	-6.0	9
10	375	D- <i>gluco</i> -D-Prox	-	-	-	-
11	750	D- <i>gluco</i> -L-Prox	D- <i>gluco</i> -L- Prolinamid	3	-13.5	6
12	750	D- <i>gluco</i> -D-Prox	D- <i>gluco</i> -D- Prolinamid	-		

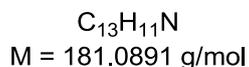
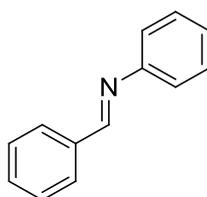
Die Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse erfolgte mittels chiraler Gaschromatographie. Der Start der Messung erfolgte bei einer Temperatur von 50 °C, während der Messung wurde sie um 1.1 °C/min auf 90 °C erhöht. Retentionszeiten:  $t_R(R) = 91.6$  min,  $t_R(S) = 94.4$  min.

$R_f = 0.18$  (PE/EE 50:1);  $^1\text{H-NMR}$  (400.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 5.68\text{-}5.80$  (1H, m,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.97-5.07 (2H, m,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 2.45-2.52 (1H, m,  $1\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 2.25-2.33 (1H, m, H-4), 1.93-2.23 (5H, m, H-2, H-3, H-4', H-5,  $1\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 1.68-1.83 (1H, m, H-5'), 1.45-1.62 (1H, m, H-3') ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 220.6$  (C, C-1), 135.9 (CH,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 116.4 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 48.6 ( $\text{CH}_2$ , C-2), 38.2 ( $\text{CH}_2$ , C-4), 33.9 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 29.0 (CH, C-3), 20.6 ( $\text{CH}_2$ , CH-5) ppm.

## 5.2.6 Anwendung der Spirobis(isoxazolin)-Liganden

### Asymmetrische Imin-Alkinylierung

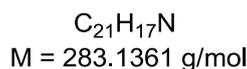
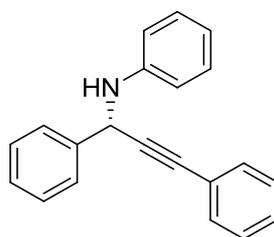
#### (*E*)-*N*-Benzylidenanilin (212)



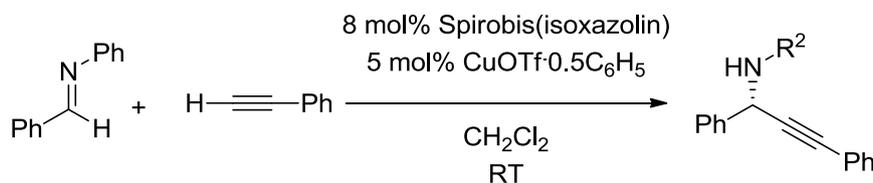
Eine Mischung von frisch destilliertem Benzaldehyd (1.05 g, 1.00 mL, 9.89 mmol) und Anilin (1.01 g, 990  $\mu\text{L}$ , 10.88 mmol) wurden für zwei Stunden auf 60 °C erhitzt. Beim Abkühlen fiel das Produkt in Form eines gelben Niederschlages aus.

Ausbeute: 1.75 g (9.66 mmol) gelber Feststoff, 98 % bezogen auf Benzaldehyd.

Das Produkt wurde ohne Charakterisierung in der nächsten Reaktion eingesetzt.

**(S)-N-(1,3-Diphenylprop-2-yn-1-yl)-anilin ((S)-214)**

In der Glovebox wurden 5 mol% CuOTf·0.5C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> (4.0 mg, 14.70 μmol) und 8 mol% des jeweiligen Spirobis(isoxazolin)-Liganden (20 mg, 23.6 μmol) miteinander gemischt. Es wurden 1.5 mL trockenes DCM hinzugefügt und die Mischung zur Bildung des Katalysatorkomplexes eine Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden Phenylacetylen (45 mg, 441 μmol, 1.5 eq.) und (*E*)-*N*-Benzylidenanilin (**212**) (53 mg, 294 μmol) hinzugefügt. Nach fünf Tagen wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Aufreinigung erfolgte durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (PE/EE 100:1).

**Ergebnisse der Imin-Alkinylierungen mit den Spirobis(isoxazolin)-Liganden von VIDAL**

Eintrag	Ligand	Ausbeute [%]	$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ [°] ( <i>c</i> = 1.0)	ee [%]
1	<b>76</b>	-		-
2	<b>77</b>	52	+19.1	17

Die Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse erfolgte mit der Dirhodium-Methode.

$R_f = 0.54$  (PE/EE 20:1);  $^1\text{H-NMR}$  (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 7.65$  (2H, d, Phenyl-H), 7.18-7.42 (10H, m, Phenyl-H), 6.76-6.80 (3H, m, Phenyl-H), 5.49 (1H, s, CH), 4.15 (1H, bs, NH) ppm.

## 6 Literatur

- <sup>1</sup> R. Vallery-Radot, *L'histoire d'un savant par un ignorant*, Paris **1883**.
- <sup>2</sup> K. R. Roth, S. Hoefl-Schleeh, *Chem. uns. Zeit* **1995**, 29, 338.
- <sup>3</sup> J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Organic Chemistry*, 1. Auflage, Oxford University Press, Oxford **2001**.
- <sup>4</sup> (a) D. A. Evans, J. T. Starr, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1787; (b) D. A. Evans, J. T. Starr, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 13531.
- <sup>5</sup> J. R. Gage, D. A. Evans, *Org. Synth.* **1990**, 68, 77.
- <sup>6</sup> J. R. Gage, D. A. Evans, *Org. Synth.* **1990**, 68, 83.
- <sup>7</sup> (a) H. C. Brown, P. K. Jadhav, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 2092; (b) H. C. Brown, P. K. Jadhav, P. T. Perumal, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5111; (c) H. C. Brown, P. K. Jadhav, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 1215; (d) H. C. Brown, K. S. Bhat, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 293.
- <sup>8</sup> A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7932.
- <sup>9</sup> (a) A. Miyashita, H. Takaya, *Tetrahedron* **1984**, 40, 1245; (b) H. Takaya, T. Ohta, N. Sayo, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, S. Inoue, I. Kasahara, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 1596; (c) T. Ohta, H. Takaya, M. Kitamura, K. Nagai, R. Noyori, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3174.
- <sup>10</sup> (a) T. Ohta, H. Takaya, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 7189; (b) M. T. Ashby, J. Halpern, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 589; (c) K. Yoshikawa, M. Murata, N. Yamamoto, K. Inoguchi, K. Achiwa, *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, 40, 1072.
- <sup>11</sup> Reviews: (a) W. Notz, F. Tanaka, C. F. Barbas, III, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 580; (b) G. Guillena, C. Nájera, D. J. Ramón, *Tetrahedron: Asymm.* **2007**, 18, 2249; (c) S. G. Zlotin, A. S. Kucherenko, I. P. Beletskaya, *Russ. Chem. Rev.* **2009**, 78, 737; (d) X. Liu, L. Lin, X. Feng, *Chem. Commun.* **2009**, 6145; (e) B. M. Trost, C. S. Brindle, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 1600; (f) G. Guillena, C. Nájera, D. J. Ramón, *Tetrahedron: Asymm.* **2007**, 18, 2249.
- <sup>12</sup> U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, 10, 496.
- <sup>13</sup> Lexikon der Chemie, Band 3, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg **1999**.

- <sup>14</sup> (a) M. Marigo, T. C. Wabnitz, D. Fielenbach, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 794; (b) J. Franzén, M. Marigo, D. Fielenbach, T. C. Wabnitz, A. Kjarsgaard, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18296; (c) Y. Hayashi, H. Gotoh, T. Hayashi, M. Shoji, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4212; Reviews: (d) C. Palomo, A. Mielgo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7876; (e) A. Mielgo, C. Palomo, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 922.
- <sup>15</sup> S. Bertelsen, P. Diner, R. L. Johansen, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1536.
- <sup>16</sup> A. Carlone, G. Bartoli, M. Bosco, L. Sambri, P. Melchiorre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4504.
- <sup>17</sup> L. Albrecht, H. Jiang, G. Dickmeiss, B. Gschwend, S. G. Hansen, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9188.
- <sup>18</sup> (a) M. R. Vishnumaya, S. K. Ginotra, V. K. Singh, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4097; (b) V. Maya, M. Raj, V. K. Singh, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2593.
- <sup>19</sup> (a) A. Hartikka, P. I. Arvidsson, *Tetrahedron: Asymm.* **2004**, *15*, 1831; (b) A. Hartikka, P. I. Arvidsson, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4287.
- <sup>20</sup> C. Hubert, B. Garrigues, *Canad. J. Chem.* **1998**, *76*, 234.
- <sup>21</sup> R. Naef, S. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 135.
- <sup>22</sup> (a) K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243; (b) A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2458.
- <sup>23</sup> W. S. Jen, J. J. M. Wiener, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9874.
- <sup>24</sup> J. F. Austin, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1172.
- <sup>25</sup> S. P. Brown, N. C. Goodwin, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1192.
- <sup>26</sup> S. G. Uoellet, J. B. Tuttle, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 32.
- <sup>27</sup> J. B. Tuttle, S. G. Ouellet, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12662.
- <sup>28</sup> H. Brunner, U. Obermann, P. Wimmer, *J. Organomet. Chem.* **1986**, *316*, C1.
- <sup>29</sup> (a) A. K. Ghosh, P. Mathivanan, J. Capiello, *Tetrahedron: Asymm.* **1998**, *9*, 1; (b) H. A. McManus, P. J. Guiry, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 4151; (c) G. Desimoni, G. Faita, K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3561; (d) S. J. Roseblade, A. Pfaltz, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1402; (e) C. C. Bausch, A. Pfaltz, *Priv. Chiral Lig. And Cat.* **2011**, 221.
- <sup>30</sup> P. Von Matt, A. Pfaltz, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 566.
- <sup>31</sup> (a) J. Sprinz, G. Helmchen, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1769; (b) H. Rieck, G. Helmchen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2687; (c) G. Helmchen, A. Dahnz, P. Dübon, M. Schelwies, R. Weihofen, *Chem. Commun.* **2007**, 675.

- <sup>32</sup> G. J. Dawson, C. G. Frost, J. M. J. Williams, S. J. Coote, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3149.
- <sup>33</sup> (a) A. J. Blacker, M. L. Clark, M. S. Loft, J. M. J. Williams, *Chem. Commun.* **1999**, 913; (b) D. C. Behenna, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15044; (c) J. A. Keith, D. C. Behenna, J. T. Mohr, S. Ma, S. C. Marinescu, J. Oxgaard, B. M. Stoltz, W. A. Goddard, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11876.
- <sup>34</sup> L. Ripa, A. Hallberg, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 595.
- <sup>35</sup> A. Lightfoot, P. Schnider, A. Pfaltz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2897.
- <sup>36</sup> S. Kainz, A. Brinkmann, W. Leitner, A. Pfaltz, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6421.
- <sup>37</sup> T. Langer, G. Helmchen, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1381.
- <sup>38</sup> J. T. Mohr, D. C. Behenna, A. M. Harned, B. M. Stoltz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6924.
- <sup>39</sup> (a) J. T. Mohr, T. Nishimata, D. C. Behenna, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11348; (b) S. C. Marinescu, T. Nishimata, J. T. Mohr, B. M. Stoltz, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1039.
- <sup>40</sup> P. v. Matt, G. C. Lloyd-Jones, A. B. E. Minidis, A. Pfaltz, L. Macko, M. Neuburger, M. Zehnder, H. Ruegger, P. S. Pregosin, *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 265.
- <sup>41</sup> A. S. Gokhale, A. B. E. Minidis, A. Pfaltz, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1831; (b) M. B. Andrus, A. B. Argade, X. Chen, M. G. Pammet, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2945.
- <sup>42</sup> D. A. Evans, M. M. Faul, M. T. Bilodeau, B. A. Anderson, D. M. Barnes, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5328.
- <sup>43</sup> K. B. Hansen, N. S. Finney, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 676.
- <sup>44</sup> (a) R. E. Lowenthal, A. Abiko, S. Masamune, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6005; (b) R. E. Lowenthal, S. Masamune, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7373; (c) D. Müller, G. Umbricht, B. Weber, A. Pfaltz, *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 232; (d) D. A. Evans, K. A. Woerpel, M. M. Hinman, M. M. Faul, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 726; (e) D. A. Evans, K. A. Woerpel, M. J. Scott, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 430; (f) R. Tokunoh, H. Tomiyama, M. Sodeoka, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2449.
- <sup>45</sup> (a) E. J. Corey, N. Imai, H. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 728; (b) E. J. Corey, K. Ishihara, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6807; (c) D. A. Evans, S. J. Miller, T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6460; (d) D. A. Evans, M. C. Kozlowski, J. S. Tedrow, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7481; (e) A. K. Ghosh, P. Mathivanan, J. Capiello, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3815; (f) G. Desimoni, G. Faita, P. P. Righetti, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3027.

- <sup>46</sup> (a) M. Johannsen, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6757; (b) M. Johannsen, K. A. Jørgensen, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7321; (c) A. K. Ghosh, P. Mathivanan, J. Capiello, K. Krishnan, *Tetrahedron: Asymm.* **1996**, *7*, 2165; (d) A. K. Ghosh, P. Mathivanan, J. Capiello, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2427.
- <sup>47</sup> (a) J. H. Wu, R. Radinov, N. A. Porter, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11029; (b) M. P. Sibi, J. Ji, J.-H. Wu, S. Gurtler, N. A. Porter, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9200; (c) M. P. Sibi, J. Ji, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3800.
- <sup>48</sup> (a) D. A. Evans, J. A. Murry, M. C. Kozlowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5814; (b) D. A. Evans, M. C. Kozlowski, C. S. Burgey, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7893.
- <sup>49</sup> E. J. Corey, Z. Wang, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4001.
- <sup>50</sup> S. E. Denmark, N. Nakajima, O. J.-C. Nicaise, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8797.
- <sup>51</sup> G. Desimoni, G. Faita, M. Mella, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 13649.
- <sup>52</sup> H. Nishiyama, M. Kondo, T. Nakamura, K. Itoh, *Organometallics* **1991**, *10*, 500.
- <sup>53</sup> (a) D. A. Evans, J. A. Murry, P. von Matt, R. D. Norcross, S. J. Miller, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 798; (b) D. A. Evans, D. M. Barnes, J. S. Johnson, T. Lectka, P. von Matt, S. J. Miller, J. A. Murry, R. D. Norcross, E. A. Shaughnessy, K. R. Campos, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7582; (c) S. Fukuzawa, H. Matsuzawa, K. Metoki, K. *Synlett* **2001**, 709; (d) G. Desimoni, G. Faita, M. Guala, C. Pratelli, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2929.
- <sup>54</sup> (a) H. Nishiyama, Y. Itoh, H. Matsumoto, S.-B. Park, K. Itoh, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2223; (b) H. Nishiyama, H. Matsumoto, S.-B. Park, K. Itoh, *Chiral React. Heterog. Catal.* **1995**, 197; (c) H. Nishiyama, Y. Itoh, Y. Sugawara, H. Matsumoto, K. Aoki, K. Itoh, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 1247; (d) S.-B. Park, K. Murata, H. Matsumoto, H. Nishiyama, *Tetrahedron: Asymm.* **1995**, *6*, 2487; (e) H. Nishiyama, *Russ. J. Org. Chem.* **1996**, *32*, 158; (f) I. W. Davies, L. Gerena, D. Cai, R. D. Larsen, T. R. Verhoeven, P. J. Reider, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1145; (g) H. Nishiyama, N. Soeda, T. Naito, Y. Motoyama, *Tetrahedron: Asymm.* **1998**, *9*, 2865; (h) H. Nishiyama, *Enantiomer* **1999**, *4*, 569; (i) A. Cornejo, J. M. Fraile, J.-I. García, E. García-Verdugo, M. J. Gil, G. Lagarreta, S. V. Luis, V. Martínez-Merino, J. A. Mayoral, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3927.
- <sup>55</sup> (a) H. Nishiyama, H. Sakaguchi, T. Nakamura, M. Horihata, M. Kondo, K. Itoh, *Organometallics* **1989**, *8*, 846; (b) H. Brunner, K. Amberger, *J. Organomet. Chem.* **1991**, *417*, C63; (c) H. Nishiyama, S.-B. Park, K. Itoh, *Tetrahedron: Asymm.* **1992**, *3*, 1029; (d) H.

- Nishiyama, S. Yamaguchi, M. Kondo, K. Itoh, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4306; (e) H. Nishiyama, S. Yamaguchi, S.-B. Park, K. Itoh, *Tetrahedron: Asymm.* **1993**, *4*, 143; (f) G. Zhu, M. Terry, X. Zhang. *J. Organomet. Chem.* **1997**, *547*, 97.
- <sup>56</sup> (a) D. A. Evans, M. C. Kozlowski, J. A. Murry, C. S. Burgey, K. R. Campos, B. T. Connell, R. J. Staples, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 669; (b) J. S. Johnson, D. A. Evans, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 325.
- <sup>57</sup> M. A. Arai, T. Arai, H. Sasai, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1795.
- <sup>58</sup> T. Tsujihara, T. Shinohara, K. Takenaka, S. Takizawa, K. Onitsuka, M. Hatanaka, H. Sasai, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9274.
- <sup>59</sup> M. A. Arai, M. Kuraishi, T. Arai, H. Sasai, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2907.
- <sup>60</sup> K. Takenaka, M. Akita, Y. Tanigaki, S. Takizawa, H. Sasai, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3506.
- <sup>61</sup> T. K. Lindhorst, *Essentials of Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*, 2<sup>nd</sup> Edition, WILEY-VCH, Weinheim **2003**.
- <sup>62</sup> (a) P. Cintas, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 6079; (b) K. J. Hale, *Second Supplement of the Second Edition of Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, Vol. 1E/F/G; M. Sainsbury, Ed.; Elsevier, Amsterdam **1993**, Kap. 23b, 273; (c) M. Diéguez, O. Pàmies, C. Claver, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3189; (d) M. Diéguez, O. Pàmies, A. Ruiz, Y. Díaz, S. Castellón, C. Claver, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2165; (e) S. Castellón, C. Claver, Y. Díaz, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 702; (f) M. Diéguez, C. Claver, O. Pàmies, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4621; (g) M. M. K. Boysen, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8648; (h) V. Benessere, R. del Litto, A. de Roma, F. Ruffo, *Coord. Chem. Rev.* **2010**, *254*, 390; (i) S. Woodward, M. Diéguez, O. Pàmies, *Coord. Chem. Rev.* **2010**, *254*, 2007; (j) T. Lehnert, G. Özüdüru, H. Grugel, F. Albrecht, S. M. Telligmann, M. M. K. Boysen, *Synthesis* **2011**, *17*, 2685.
- <sup>63</sup> (a) H. Kunz, W. Sager, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 557; (b) H. Kunz, W. Sager, D. Schanzenbach, M. Decker, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 649.
- <sup>64</sup> R. Selke, *React. Kinet. Catal. Lett.* **1979**, *10*, 135.
- <sup>65</sup> R. Cullen, Y. Sugi, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1635.
- <sup>66</sup> R. Jackson, D. J. Thompson, *J. Organomet. Chem.* **1978**, *159*, C29.
- <sup>67</sup> D. Sinou, G. Descotes, *React. Kinet. Catal. Lett.* **1980**, *14*, 463.
- <sup>68</sup> R. Selke, *J. Prakt. Chem.* **1987**, *329*, 717.
- <sup>69</sup> B. Gläser, H. Kunz, *Synlett* **1998**, 53.

- <sup>70</sup> (a) K. Yonehara, T. Hashizume, K. Mori, K. Ohe, S. Uemura, *Chem. Commun.* **1999**, 415; (b) K. Yonehara, T. Hashizume, K. Mori, K. Ohe, S. Uemura, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9374; (c) T. Hashizume, K. Mori, K. Ohe, S. Uemura, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5197; (d) K. Yonehara, K. Mori, T. Hashizume, K.-G. Chung, K. Ohe, S. Uemura, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *603*, 40.
- <sup>71</sup> (a) Y. Mata, M. Diéguez, O. Pàmies, C. Claver, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1943; (b) Y. Mata, M. Diéguez, O. Pàmies, C. Claver, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5597; (c) Y. Mata, O. Pàmies, M. Diéguez, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 3296; (d) Y. Mata, O. Pàmies, M. Diéguez, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 3217.
- <sup>72</sup> (a) M. Irmak, A. Groschner, M. M. K. Boysen, *Chem. Commun.* **2007**, 177; (b) T. Minuth, M. M. K. Boysen, *Synlett* **2008**, *10*, 1483; (c) T. Minuth, M. Irmak, A. Groschner, T. Lehnert, M. M. K. Boysen, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 997; (d) T. Minuth, M. M. K. Boysen, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*.
- <sup>73</sup> M. Irmak, M. M. K. Boysen, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 403.
- <sup>74</sup> D. Goyard, S. M. Telligmann, C. Goux-Henry, M. M. K. Boysen, E. Framery, D. Gueyrard, S. Vidal, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 374.
- <sup>75</sup> (a) Y. Tu, Z.-X. Wang, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9806; (b) M. Frohn, M. Dalkiewicz, Y. Tu, Z.-X. Wang, Y. Shi, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2948; (c) Z.-X. Wang, G.-A. Cao, Y. Shi, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7646.
- <sup>76</sup> (a) H. Tian, X. She, H. Yu, L. Shu, H. Yu, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11551; (b) H. Tian, X. She, H. YU, L. Shu, Y. Shi, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2435; (c) L. Shu, Y.-M. Shen, C. Burke, D. Goeddel, Y. Shi, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4963; (d) M.-X. Zhao, Y. Shi, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8064; (e) C. P. Burke, Y. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4475; (f) C. P. Burke, Y. Shi, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4093; (g) C. P. Burke, Y. Shi, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5150.
- <sup>77</sup> (a) X.-Y. Wang, X. She, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8792; (b) B. Wang, X.-Y. Wu, O. A. Wong, B. Nettles, M.-X. Zhao, D. Chen, Y. Shi, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3986.
- <sup>78</sup> C. Becker, C. Hoben, H. Kunz, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 417.
- <sup>79</sup> M. Negru, D. Schollmeyer, H. Kunz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 9339.
- <sup>80</sup> (a) K. Liu, H.-F. Cui, J. Nie, K.-Y. Dong, X.-J. Li, J.-A. Ma, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 923; (b) X.-J. Li, K. Liu, H. Ma, J. Nie, J.-A. Ma, *Synlett* **2008**, 3242.
- <sup>81</sup> P. Gao, C. Wang, Y. Wu, Z. Zhou, C. Tang, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4563.

- <sup>82</sup> (a) X. Pu, P. Li, F. Peng, X. Li, H. Zhang, Z. Shao, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4622; (b) X. Pu, F. Peng, H. Zhang, Z. Shao, *Tetrahedron* **2010**, 66, 3655.
- <sup>83</sup> N. Dwivedi, S. S. Bisht, R. P. Tripathi, *Carbohydr. Res.* **2006**, 341, 2737.
- <sup>84</sup> J. Agarwal, R. K. Peddinti, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 3502.
- <sup>85</sup> S. Pedatella, M. De Nisco, D. Mastroianni, D. Naviglio, A. Nucci, R. Caputo, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 1443.
- <sup>86</sup> A. Tsutsui, H. Takeda, M. Kimura, T. Fujimoto, T. Machinami, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 5213.
- <sup>87</sup> M. Irmak, *Dissertation*, Leibniz Universität Hannover **2008**.
- <sup>88</sup> Y. Xiong, X. Huang, S. Gou, J. Huang, Y. Wen, X. Feng, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 538.
- <sup>89</sup> A. A. Sherman, O. N. Yudine, Y. V. Mironov, E. V. Sukhove, A. S. Shashkov, V. M. Menshov, N. E. Nifantiev, *Carbohydr. Res.* **2001**, 336, 13.
- <sup>90</sup> D. Fernández-Forner, G. Casals, E. Navarro, H. Ryder, F. Albericio, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4471.
- <sup>91</sup> Y. Yamada, W. Takahashi, Y. Asada, J. Holiuchi, K. Takeda, Y. Harigaya, *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, 52, 1082.
- <sup>92</sup> P. Gómez-Martinez, M. Dessolin, F. Guibé, F. Albericio, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1999**, 2871.
- <sup>93</sup> F. Guibé, O. Dangles, G. Balavoine, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 2365.
- <sup>94</sup> P. Bouillangier, G. Descotes, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 2599.
- <sup>95</sup> J. H. Rigby, T. L. Moore, S. Rege, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 2400.
- <sup>96</sup> R. H. Szumigala, Jr., E. Onofiok, S. Karady, J. D. Armstrong, III, R. A. Miller, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 4403.
- <sup>97</sup> O. Dangles, F. Guibé, G. Balavoine, *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 4984.
- <sup>98</sup> P. Schultheiß-Reimann, H. Kunz, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, 22, 62; *Angew. Chem. Suppl.* **1983**, 39.
- <sup>99</sup> J. Tsuji, H. Takahashi, M. Morikawa, *Tetrahedron Lett.* **1965**, 4387.
- <sup>100</sup> J. Tsuji, *New. J. Chem.* **2000**, 24, 127.
- <sup>101</sup> G. Hata, K. Takahashi, A. Miyake, *J. Chem. Soc. D, Chem. Commun.* **1970**, 1392.
- <sup>102</sup> K. E. Atkins, W. E. Walker, R. M. Manyik, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 3821.
- <sup>103</sup> B. M. Trost, P. E. Strege, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 1649.

- <sup>104</sup> Reviews: (a) B. M. Trost, D. L. van Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395; (b) B. M. Trost, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 355; (c) M. Johannsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1689; (d) B. M. Trost, M. L. Crawley, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921; (e) Z. Lu, S. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 258; (f) I. G. Rios, A. Rosas-Hernandez, E. Martin, *Molecules* **2011**, *16*, 970.
- <sup>105</sup> J. J. Li, *Name reactions for homologations, Band 1*, John Wiley & Sons, Hoboken **2009**, 185.
- <sup>106</sup> B. M. Trost, T. Zhang, J. D. Sieber, *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 427.
- <sup>107</sup> J. M. Brown, D. L. Hulmes, P. J. Guiry, *Tetrahedron* **1994**, *15*, 4493.
- <sup>108</sup> J. Sprinz, M. Kiefer, G. Helmchen, M. Reggelin, G. Huttner, O. Walter, L. Zsoinai, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1523.
- <sup>109</sup> (a) M. Tollabi, E. Framery, C. Goux-Henry, D. Sinou, *Tetrahedron: Asymm.* **2003**, *14*, 3329; (b) V. Benessere, F. Ruffo, *Tetrahedron: Asymm.* **2010**, *21*, 171.
- <sup>110</sup> G. Xu, S. R. Gilbertson, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2811.
- <sup>111</sup> T. Hayashi, K. Kanehira, T. Hagihara, K. Kumada, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 113.
- <sup>112</sup> (a) M. Sawamura, H. Nagata, H. Sakamoto, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2586; (b) M. Sawamura, M. Sudoh, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3309; (c) R. Kuwano, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3236; (d) R. Kuwano, K. Uchida, Y. Ito, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2177.
- <sup>113</sup> (a) B. M. Trost, R. Radinov, E. M. Grenzer, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7879; (b) B. M. Trost, X. Ariza, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2635; (c) B. M. Trost, G. M. Schroeder, J. Kristensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3492.
- <sup>114</sup> S.-L. You, X.-L. Hou, L.-X. Dai, B.-X. Cao, J. Sun, *Chem. Commun.* **2000**, 1933.
- <sup>115</sup> J. T. Mohr, B. M. Stoltz, *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 1476.
- <sup>116</sup> (a) J. Mann, *Chem. Soc. Rev.* **1987**, *16*, 381; (b) J. T. Welch, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3123; (c) J. T. Welch, *Selective Fluorination*, ACS Symposium Series 456, American Chemical Society, Washington, DC **1991**; (d) J. A. Wilkinson, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 505; (e) R. Filler, Y. Kobayashi, Y. L. Yagupolskii, *Organofluorine Compounds in Medicinal Chemistry and Biological Applications*, Elsevier, Amsterdam **1993**; (f) R. E. Banks, B. E. Smart, J. C. Tatlow, *Organofluorine Chemistry: Principles and Commercial Applications*, Plenum Press, New York **1994**; (g) M. Hudlicky, A. E. Pavlath, *Chemistry of Organic Fluorine Compounds II. A critical review*, ACS Monograph 187, American Chemical Society, Washington, DC

**1995**; (h) *Biomedical Frontiers of Fluorine Chemistry*, I. Ojima, J. R. McCarthy, J. T. Welch, Eds., American Chemical Society, Washington, DC **1996**; (i) *Organofluorine Compounds. Chemistry and Applications*; T. Hiyashima, Ed.; Springer, New York **2000**.

<sup>117</sup> J.-A. Ma, D. Cahard, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6119.

<sup>118</sup> M. Nakamura, A. Hajra, K. Endo, E. Nakamura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7248.

<sup>119</sup> (a) E. Bélanger, K. Cantin, O. Messe, M. Tremblay, J.-F. Paquin, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1034; (b) E. Bélanger, M.-F. Pouliot, J.-F. Paquin, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2201.

<sup>120</sup> (a) S. Patai, Z. Rappoport, *The Chemistry of the Cyclopropyl Group*, Wiley and Sons, New York **1987**; (b) A. de Meijere, *Small Ring Compounds in Organic Synthesis VI*, Ed. Springer, Berlin **2000**, 207; (c) W. A. Donaldson, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8589; (d) R. E. Taylor, F. C. Engelhardt, M. J. Schmitt, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5623; (e) L. S. Wessjohann, W. Brandt, T. Thiemann, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1625.

<sup>121</sup> H. N. C. Wong, M.-Y. Hon, C.-W. Tse, Y.-C. Yip, J. Tanko, T. Hudlicky, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 165.

<sup>122</sup> H. Pellissier, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7041.

<sup>123</sup> H. Lebel, J.-F. Marcoux, C. Molinaro, A. B. Charette, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 977.

<sup>124</sup> (a) V. K. Singh, A. DattaGupta, G. Sekar, *Synthesis* **1997**, 137 ; (b) H. M. L. Davies, E. Antoulinakis, *Org. React.* **2001**, *57*, 1; (c) T. Rovis, D. A. Evans, *Prog. Inorg. Chem.* **2001**, *50*, 1.

<sup>125</sup> H. Nozaki, S. Moriuti, H. Takaya, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 523.

<sup>126</sup> (a) T. Mukaiyama, K. Narasaka, K. Banno, *Chem. Lett.* **1973**, 1012; (b) T. Mukaiyama, K. Banno, K. Narasaka, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7503.

<sup>127</sup> T. Mukaiyama, *Org. React.* **1982**, *28*, 203.

<sup>128</sup> L. Kürti, B. Czakó, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier Academic Press, Burlington **2005**.

<sup>129</sup> I. Mori, K. Ishihara, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1114.

<sup>130</sup> R. Mahrwald, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1095.

<sup>131</sup> (a) M. T. Reetz, K. Kessler, A. Jung, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 4327; (b) M. T. Reetz, *Pure Appl. Chem.* **1985**, *57*, 1781; (c) M. T. Reetz, *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 426.

<sup>132</sup> P. A. Grieco, *Organic Synthesis in Water*, Blackie Academic & Professional, London **1998**.

- <sup>133</sup> (a) J. Mlynarski, J. Jankowska, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 521; (b) J. Jankowska, J. Mlynarski, *J. Org. Chem.* **2005**, *71*, 1317; (c) J. Jankowska, J. Paradowska, J. Mlynarski, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5281; (d) J. Jankowska, J. Paradowska, B. Rakiel, J. Mlynarski, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2228.
- <sup>134</sup> T. Minuth, *Dissertation*, Leibniz Universität Hannover **2009**.
- <sup>135</sup> F. Albrecht, *Diplomarbeit*, Leibniz Universität Hannover **2010**.
- <sup>136</sup> D. Seebach, A. K. Beck, D. M. Badine, M. Limbach, A. Eschenmoser, A. M. Treasurywala, R. Hobi, *Helv. Chim. Acta* **2007**, *90*, 125.
- <sup>137</sup> Z. Tang, F. Jiang, L.-T. Yu, X. Cui, L.-Z. Gong, A.-Q. Mi, Y.-Z. Jiang, Y.-D. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5262.
- <sup>138</sup> (a) F.-T. Luo, E. Negishi, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2177; (b) B. M. Trost, G. M. Schroeder, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6759; (c) M. Braun, F. Laicher, T. Meier, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3494; (d) S.-L. You, X.-L. Hou, L.-X. Dai, X.-Z. Zhu, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 149; (e) B. M. Trost, G. M. Schroeder, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 174; (f) X.-X. Yan, C.-G. Liang, Y. Zhang, W. Hong, B.-X. Cao, L.-X. Dai, X.-L. Hou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6544.
- <sup>139</sup> (a) B. M. Trost, E. Keinan, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2591; (b) J. Tsuji, I. Minami, I. Shimizu, *Chem. Lett.* **1983**, 1325.
- <sup>140</sup> B. M. Trost, J. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2846.
- <sup>141</sup> (a) S. Murahashi, Y. Makabe, K. Kurita, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4489; (b) Y. Huang, X. Lu, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5663; (c) K. Hiroi, J. Abe, K. Suya, S. Sato, T. Koyama, J. *Org. Chem.* **1994**, *59*, 203; (d) K. Hiroi, K. Suya, S. Sato, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 469; (e) K. Hiroi, J. Abe, K. Suya, S. Sato, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1543; (f) D. Enders, M. Voith, S. J. Ince, *Synthesis* **2002**, 1775.
- <sup>142</sup> B. G. Jellerichs, J.-R. Kong, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7758.
- <sup>143</sup> I. Ibrahem, A. Córdova, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1952.
- <sup>144</sup> B. M. Nilsson, U. J. Hacksell, *J. Heterocycl. Chem.* **1989**, *26*, 269; (b) D. F. Havey, D. M. Sigano, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2268; (c) A. Arcadi, S. Cacchi, L. Cascia, G. Fabrizi, F. Marinelli, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2501; (d) Y. Yamamoto, H. Hayashi, T. Saigoku, H. Nishiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10804.
- <sup>145</sup> (a) J. A. Porco, Jr., F. J. Schoenen, T. J. Stout, J. Clardy, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7410; (b) K. C. Nicolau, C.-K. Hwand, A. L. Smith, S. V. Wendeborn, *J. Am.*

*Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7416; (c) T. Yoon, M. D. Shair, S. J. Danishefsky, G. K. Schulte, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3752; (d) B. Jiang, M. Xu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2543; (e) J. J. Fleming, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3926.

<sup>146</sup> (a) M. Shibasaki, Y. Ishida, G. Iwasaki, T. Iimori, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3488; (b) N. Miyachi, F. Kanda, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 3551; (c) A. Hoepping, K. M. Johnson, C. George, J. Flippen-Anderson, A. P. Kozikowski, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2064.

<sup>147</sup> C. Swithenbank, P. J. McNulty, K. L. Viste, *J. Agric. Food Chem.* **1971**, *19*, 417.

<sup>148</sup> Reviews: (a) C. Wei, Z. Li. C.-J. Li, *Synlett* **2004**, 1472; (b) L. Zani, C. Bolm, *Chem. Commun.* **2006**, 4263.

<sup>149</sup> (a) C. Wei, C.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5638; (b) C. Wie, J. T. Mague, C.-J. Li, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5749.

<sup>150</sup> A. Bisai, V. K. Singh, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2405.

<sup>151</sup> (a) J.-X. Ji, J. Wu, A. S. C. Chan, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, *102*, 11196; (b) Z. Shao, J. Wang, K. Ding, A. S. C. Chan, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2375.

<sup>152</sup> (a) K. Wypchlo, H. Duddeck, *Tetrahedron: Asymm.* **1994**, *5*, 27; (b) E. D. Gomez, D. Albrecht, H. Duddeck, S. I. Kozhushkov, A. de Meijere, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2278; (c) E. D. Gomez, T. Brotin, H. Duddeck, *Tetrahedron: Asymm.* **2007**, *18*, 2155.

<sup>153</sup> (a) G. R. Sullivan, *Top. Stereochem.* **1978**, *10*, 287; (b) D. Parker, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1441.

<sup>154</sup> G. R. Pettit, S. B. Singh, D. L. Herald, P. Lloyd-Williams, D. Kantoci, D. D. Burkett, J. Barkoczy, F. Hogan, T. R. Wardlaw, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6287.

<sup>155</sup> L. A. Carpino, G. Han, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3404.

<sup>156</sup> J. C. McKew, M. J. Kurth, *J. Org. Chem.* **1990**, *58*, 4589.

<sup>157</sup> E. Danke, K. Eder, *Justus Liebigs Ann. d. Chem.* **1939**, *539* (1), 207.

<sup>158</sup> S. Stavber, M. Jereb, M. Zupan, *Synthesis* **2002**, *17*, 2609.

## 7 Lebenslauf

Dipl.-Chem. Susanne Marie Telligmann

geboren am 27.02.1984 in Lemgo

### Ausbildung

November 2008 – Oktober 2011	Promotion in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Mike M. K. Boysen am Institut für Organische Chemie der Leibniz Universität Hannover
August 2008	Erhalt des Diploms
Februar 2008 - August 2008	Diplomarbeit in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Mike M. K. Boysen am Institut für Organische Chemie der Leibniz Universität Hannover, Thema: „Darstellung verschiedener 3- <i>O</i> -Acyl- <i>gluco</i> Box Liganden und ihre Untersuchung in enantioselektiven Cyclopropanierungs- und Diels-Alder-Reaktionen“
Oktober 2003 - Februar 2008	Chemiestudium an der Gottfried-Wilhelm-Leibniz-Universität Hannover
August 1994 - Juni 2003	Engelbert-Kaempfer-Gymnasium Lemgo, Abschluss: Abitur

## 8 Publikationen

### Zeitschriften

- 1) D. Goyard, S. M. Telligmann, C. Goux-Henry, M. M. K. Boysen, E. Framery, D. Gueyrard, S. Vidal, „*Carbohydrate-based spiro bis(isoxazolines): synthesis and evaluation in asymmetric catalysis*”, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 374.
- 2) T. Lehnert, G. Özüduru, H. Grugel, F. Albrecht, S. M. Telligmann, M. M. K. Boysen, „*More Than Just Sweet – Sugar-Derived Stereodifferentiating Agents for Asymmetric Synthesis*”, *Synthesis* **2011**, 17, 2685.
- 3) S. M. Telligmann, M. Irmak, M. M. K. Boysen, „*Synthesis of Glucosamine-Based Phosphinite Proline(Oxazoline) Ligands and Their Application in asymmetric Transformations*”, *Synlett*, eingereicht.

### Posterbeiträge

- 1) S. M. Telligmann, T. Minuth, M. Irmak, M. M. K. Boysen, „*New 3-O-Acyl glucoBox Derivatives and a new Proline-based Carbohydrate Ligand*”, 15<sup>th</sup> Carbohydrate Symposium (Eurocarb), Wien, Österreich **2009**.
- 2) S. M. Telligmann, M. Irmak, M. M. K. Boysen, „*Ligands and Organocatalysts based on D-Glucosamine and Proline*”, 25<sup>th</sup> International Carbohydrate Symposium (ICS), Tokyo, Japan **2010**.
- 3) S. M. Telligmann, M. Irmak, M. M. K. Boysen, „*Ligands and Organocatalysts based on D-Glucosamine and Proline*”, ESF-COST High Level Research Conference Natural Products Chemistry, Biology and Medicine III, Acquafredda di Maratea, Italien **2010**.

## 9 Anhang

