

**Synthese von Chiralen Komplexliganden  
auf Basis von Kohlenhydraten und Ihre Anwendung  
in der Asymmetrischen Katalyse**

Der Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover

zur Erlangung des Grades

**Doktor der Naturwissenschaften**  
– Dr. rer. nat. –

genehmigte Dissertation von  
Dipl.-Chem. **Mustafa Irmak**  
geboren am 03.10.1980 in Stadthagen

2009

Referent: Prof. Dr. Mike M. K. Boysen

Korreferent: Prof. Dr. Helmut Duddeck

Tag der Promotion: 07.05.2009

---

*„Güzel düşünen güzel görür, güzel gören hayatından tam lezzet alır.“*

*„Wer im Leben positiv denkt, blickt auch positiv, und wer im Leben positiv blickt hat volle Freude am Leben.“*

**B. S. N. (1960)**

---

# Kurzfassung

## Synthese von chiralen Komplexligenanden auf Basis von Kohlenhydraten und ihre Anwendung in der Asymmetrischen Katalyse

**Schlagworte:** Bis(oxazoline), Kohlenhydrate, Asymmetrische Synthese

Bisoxazoline gehören aufgrund ihrer einfachen Zugänglichkeit und vielfältigen Einsatzmöglichkeit in zahlreichen metallkatalysierten enantioselektiven Reaktionen zu der Klasse der am häufigsten verwendeten Liganden in der asymmetrischen Synthese.<sup>1</sup> Seit der erstmaligen Beschreibung von Oxazolin-Liganden im Jahre 1986<sup>2</sup> hat ihre Chemie eine vielfältige und rasche Entwicklung erlebt. Mittlerweile wurden zwei- und dreizählige Liganden verschiedenster Art synthetisiert.<sup>3</sup>

Kohlenhydrate haben bisher selten Anwendung in der asymmetrischen Synthese gefunden. Weniger bekannt sind bis heute lediglich nur einige Beispiele für kohlenhydratbasierte chirale Oxazolin-Liganden.<sup>4</sup>

Im Rahmen dieser Dissertation wurden einfache und bequeme Synthesestrategien zur Darstellung von neuen, chiralen Mono- und Bis(oxazolin)-Liganden auf Basis von Kohlenhydraten entwickelt und ihr Potenzial in asymmetrischen Synthesen untersucht.

Ausgehend von D-Glucosamin konnten  $C_2$ -symmetrische, zweizählige Bisoxazoline, dreizählige Pyridylbis(oxazoline) und Pyridylbis(thiazoline) in wenigen Reaktionsschritten und guten Gesamtausbeuten synthetisiert werden. Weiterhin wurde ein Syntheseweg zur Darstellung der entsprechenden *pseudo*-Enantiomere auf Basis von D-Mannosamin entwickelt, um einen Zugang zu den umgekehrten Enantioselektivitäten zu ermöglichen.

In weiteren Arbeiten wurde der erste kohlenhydratbasierte Mono(oxazolin)-Ligand mit einem L-Prolin-Motiv als weiteres chirales Element synthetisiert.

Die neuen Liganden wurden in asymmetrischen Cyclopropanierungen, enantioselektiven Alkinylierungen von Iminen und asymmetrischen allylischen Substitutionen eingesetzt und auf ihre Effektivität hin untersucht.

---

# Abstract

## Synthesis of Chiral Ligands Based on Carbohydrates and their Application in Asymmetric Catalysis

**Key words:** bis(oxazolines), carbohydrates, asymmetric synthesis

Because of their ready accessibility and applicability in a wide range of metal catalysed transformations, compounds incorporating a chiral oxazoline ring have become one of the most successful and commonly used ligand classes for asymmetric synthesis.<sup>1</sup> Since the first description of oxazoline ligands in 1986<sup>2</sup> their chemistry has seen a fast development. Today a large number of bidentate and tridentate oxazoline ligands is known.<sup>3</sup>

Carbohydrates are less frequently employed as chiral tools in asymmetric synthesis. Thus, to date only a few examples of carbohydrate-based complex-ligands have appeared in the literature.<sup>4</sup>

In the course of this thesis facile pathways for the synthesis of novel mono- and bis(oxazoline) ligands based on carbohydrates have been developed. Furthermore, the new ligands were applied in asymmetric reactions in order to determine their potential as chiral catalysts.

Starting from D-glucosamine  $C_2$ -symmetric bidentate bis(oxazolines), tridentate pyridyl bis(oxazolines) and pyridyl bis(thiazolines) were synthesized in a few steps and in good overall yields. In order to selectively access both enantiomers of a chiral product from an asymmetrically catalysed reaction the corresponding *pseudo*-enantiomers based on D-mannosamin were developed.

Additionally the first carbohydrate-based L-proline(oxazoline) ligand was designed. This *gluco*-configured proline(oxazoline) ligand was also developed in a few steps and good overall yields.

The new complex ligands were applied in asymmetric cyclopropanations, enantioselective alkynylations of imines and asymmetric allylic substitutions to determine their scope in metal-catalysed asymmetric synthesis.

---

## Abkürzungen

Abb.	Abbildung
abs.	absolut
ACN	Acetonitril
Äq.	Äquivalente
atm.	Atmosphäre
BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub>	Bortrifluorid diethyletherat
Boc-Anhydride	Di- <i>t</i> -butyl-dicarbonat
BrBn	Brombenzyl
BSA	Bis(trimethylsilyl)acetamid
Δ	Erhitzen auf Rückflusstemperatur
CDCl <sub>3</sub>	deuteriertes Chloroform
Cu(OTf) <sub>2</sub>	Kupfer(II)-triflat
DC	Dünnschichtchromatographie
DCE	Dichlorethan
DCM	Dichlormethan
Dichloramin T	<i>N,N</i> -Dichloro- <i>p</i> -toluolsulfonamid
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
D <sub>2</sub> O	deuteriertes Wasser
DTBP	2,6-Di- <i>tert.</i> -butylpyridin
EE	Ethylacetat
ee	Enantiomerenüberschuss
ESI	Elektronenspray-Ionisation
Et <sub>4</sub> NCl	Tetraethylammoniumchlorid
EtOH	Ethanol
FeCl <sub>3</sub>	Eisen(III)-chlorid
h	Stunden
HCl	Salzsäure
HMDS	Hexamethyldisilazan
Hz	Hertz
<i>J</i>	Kopplungskonstante (NMR-Analytik)
kat.	katalytisch
konz.	konzentriert

---

LiCl	Lithiumchlorid
Lit.	Literatur
MeI	Methyliodid
MeOH	Methanol
MeOTf	Methyl-trifluormethansulfonat
MgSO <sub>4</sub>	Magnesiumsulfat
Ms 4Å	Molekularsieb Porengröße 4Å
NaH	Natriumhydrid
NaHCO <sub>3</sub>	Natriumhydrogencarbonat
NaOH	Natriumhydroxid
NEt <sub>3</sub>	Triethylamin
NIS	<i>N</i> -Iodsuccimid
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
Pd / C	Palladium auf Aktivkohle
PE	Petrolether
PMP	<i>para</i> -Methoxyphenyl
RT	Raumtemperatur
SnCl <sub>4</sub>	Zinntetrachlorid
TESCl	Triethylsilylchlorid
TFA	Trifluoressigsäure
Tf <sub>2</sub> O	Trifluormethansulfonsäureanhydrid
THF	Tetrahydrofuran
TiCl <sub>4</sub>	Titantetrachlorid
TMSCl	Trimethylsilylchlorid
TMSOTf	Trimethylsilyltrifluormethansulfonat
Tol	Toluol
TsOH	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure

---

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	12
1.1 Die Asymmetrische Synthese.....	12
1.2 Oxazoline als Komplexligenanden.....	14
1.3 Kohlenhydrate .....	16
1.3.1 Kohlenhydrate und ihre Chemie.....	16
1.3.2 Kohlenhydrate in der Asymmetrischen Synthese.....	17
<b>2. Zielsetzung</b> .....	22
<b>3. Theoretische Grundlagen</b> .....	25
3.1 <b>Darstellung von Oxazolin und Bis(oxazolin) Liganden auf Basis von Kohlenhydraten</b> .....	25
3.1.1. Synthese <i>gluco</i> -konfigurierter Box und Pybox Liganden.....	25
3.1.2. Synthese <i>gluco</i> -konfigurierter Bis(oxazolin) Derivate.....	27
3.1.3. Synthese <i>gluco</i> -konfigurierter Pyridylbis(thiazolin) Liganden.....	29
3.1.4. Synthese <i>manno</i> -konfigurierter Box und Pybox Liganden.....	34
3.1.5. Synthese <i>manno</i> -konfigurierter 3- <i>O</i> -modifizierter Box Liganden.....	38
3.1.6. Synthese <i>gluco</i> -konfigurierter Phosphino-Prolin(oxazolin) Liganden .....	40
3.2 <b>Anwendung der dargestellten Liganden in der Asymmetrischen Synthese</b> .....	45
3.2.1 Asymmetrische Cyclopropanierungen.....	45
3.2.2 Asymmetrische Imin-Alkinylierungen.....	53
3.2.3 Asymmetrische En-Reaktionen.....	59
3.2.4 Asymmetrische Aminohalogenierungen.....	62
3.2.5 Asymmetrische allylische Alkylierungen.....	65
<b>4. Zusammenfassung und Ausblick</b> .....	69



---

<b>5. Experimenteller Teil</b> .....	72
5.1 <b>Allgemeine Hinweise</b> .....	72
5.1.1. Verwendete Chemikalien.....	72
5.1.2. Instrumentelle Analytik.....	72
5.1.3. Dirhodium-Methode zur Bestimmung von Enantioselektivitäten.....	74
5.2 <b>Darstellung von Oxazolin und Bis(oxazolin) Liganden auf Basis von Kohlenhydraten</b> .....	76
5.2.1. Synthese <i>gluco</i> -konfigurierter Bis(oxazolin) Derivate.....	76
5.2.2. Synthese <i>gluco</i> -konfigurierter Pyridylbis(thiazolin) Liganden.....	82
5.2.3. Synthese <i>manno</i> -konfigurierter Pybox Liganden .....	83
5.2.4. Synthese <i>manno</i> -konfigurierter Box Liganden .....	88
5.2.5. Synthese von <i>manno</i> -konfigurierten tricyclischen Box Liganden.....	90
5.2.6. Synthese <i>gluco</i> -konfigurierter Phosphino-Prolin(oxazolin) Liganden.....	95
5.3 <b>Anwendung der dargestellten Liganden in Asymmetrischen Synthesen</b>	101
5.3.1. Asymmetrische Cyclopropanierungen.....	101
5.3.2. Asymmetrische Imin-Alkinylierungen.....	107
5.3.3. Asymmetrische allylische Alkylierungen.....	116
5.3.4. Asymmetrische En-Reaktionen.....	120
5.3.5. Asymmetrische Aminohalogenierungen.....	123
<b>6. Literaturverzeichnis</b> .....	124
<b>7. Lebenslauf und wissenschaftliche Veröffentlichungen</b> .....	128

### **Spektrenanhang siehe Daten-CD**

<sup>1</sup>H-NMR und <sup>13</sup>C-NMR - Spektren

# 1. Einleitung

## 1.1 Die Asymmetrische Synthese

Die enantioselektive Führung von Reaktionen ist für die synthetische medizinische Chemie und die Naturstoffsynthese von großer Bedeutung. Die Transformation achiraler Komponenten in enantiomerenreine Produkte stellt eine große Herausforderung dar. Der Markt solcher optisch reinen Verbindungen erstreckt sich von der landwirtschaftlichen über die kosmetische bis hin zur pharmazeutischen Branche. Die ersten industriellen asymmetrischen Synthesen wurden bereits im Jahr 1966 durchgeführt.<sup>5</sup> In kurzer Zeit wurde die Entwicklung effizienter Methoden zur Darstellung chiraler Verbindungen vorangetrieben. Mittlerweile gibt es mehrere unterschiedliche chemische Verfahren, die die enantioselektive Synthese von Verbindungen ermöglichen.

Die Verwendung chiraler Auxiliare stellt besonders bei C-C-Verknüpfungsreaktionen eine häufig genutzte Variante dar. Unter einem chiralen Auxiliar wird ein Hilfsreagenz verstanden, welches kovalent an ein prochirales Edukt gebunden wird. Im Übergangszustand einer Reaktion kann das chirale Auxiliar seine stereochemische Information auf das Produkt übertragen. Eines der bekanntesten und erfolgreichsten Auxiliare ist das von EVANS<sup>6</sup> synthetisierte Oxazolidinon **1**, der vor allem in stereoselektiven Aldol-Reaktionen eingesetzt wird (Abb. 1).<sup>7</sup>

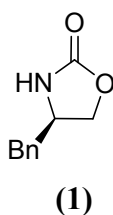


Abbildung 1: Evans-Auxiliar abgeleitet von der Aminosäure *L*-Phenylalanin

Eine weitere oft angewandte Methode ist der Einsatz von chiralen Reagenzien, um stereochemische Informationen zu übertragen. Eine erfolgreich eingesetzte Komponente ist dabei das Ipc-Boran **2**, das sogenannte „BROWN-Chlorboran“, welches aus Terpenen abgeleitet ist (Abb.2).<sup>8</sup> Das Ipc-Boran **2** wird in der enantioselektiven Reduktion von Carbonylverbindungen zu Alkoholen eingesetzt.<sup>9,10</sup>

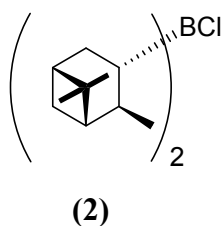


Abbildung 2: Chirale Reagenzien abgeleitet aus Terpenen des *chiral pool*

Der Verwendung chiraler Auxiliare und Reagenzien hat den Nachteil, dass sie in stöchiometrischen Mengen eingesetzt werden müssen. Ein eleganteres und weniger aufwendiges Verfahren ist die katalytische asymmetrische Synthese mit Übergangsmetallkomplexen.<sup>11</sup> Hierbei werden prochirale Substrate durch einen chiralen Katalysator, bestehend aus einem Metallzentrum und einem chiralen ein- oder mehrzähligen Liganden, komplexiert und von einer Seite abgeschirmt. Dadurch kann das angreifende Reagenz sich nur von einer bestimmten Seite annähern, womit ein enantiomerenreines Produkt erhalten wird. Ein Vorteil dieser Variante der Chiralitätsübertragung ist, dass nur wenige Molprozent des Übergangsmetallkomplexes benötigt werden.<sup>12</sup>

Bedeutende Liganden in der katalytischen asymmetrischen Synthese wurden durch KNOWLES<sup>13</sup> und NOYORI<sup>14</sup> **3** sowie SEEBACH<sup>15</sup> **4** synthetisiert (Abb. 3). Diese sind in der heutigen synthetischen Chemie wichtige Katalysatoren. Doch mittlerweile wurden zahlreiche weitere Liganden für metall-katalysierte asymmetrische Reaktionen entwickelt. Heute hat man ein breites Spektrum an geeigneten chiralen Katalysatorkomplexen zur Auswahl.

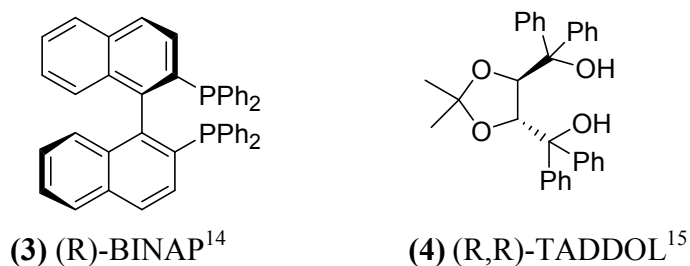


Abbildung 3: Liganden für metall-katalysierte asymmetrische Synthesen

## 1.2 Oxazoline als Komplexligenanden

BRUNNER<sup>2</sup> berichtete 1986 ertsmals über chirale Oxazolin-Liganden in asymmetrischen Synthesen. Sie stellen eine bedeutende Klasse chiraler Liganden dar. Da Oxazoline einfach zugänglich sind, wurden bereits sehr viele Strukturen synthetisiert. Innerhalb kurzer Zeit wurde über Liganden mit einem (Monoxazoline), zwei (Bisoxazoline) oder mehreren Oxazolinringen berichtet. Zusätzlich wurden weitere Heteroatome oder chirale Elemente in die Strukturen integriert. Beispiele für einzählige Mono-, zweizählige Bis- und dreizählige Pyridylbis(oxazoline) sind in Abbildung 4 aufgeführt.<sup>1,3</sup>

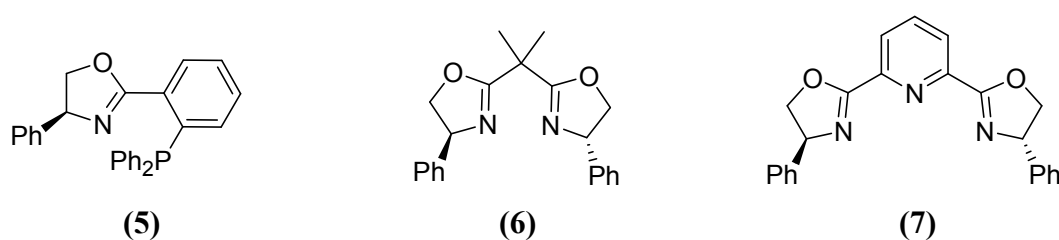


Abbildung 4: Mono-(**5**), Bis-(**6**) und Pyridylbis(oxazolin) (**7**) Liganden

Wegen ihrer vielfältigen Einsatzmöglichkeit in zahlreichen metallkatalysierten enantioselektiven Reaktionen gehören Oxazoline zu den Liganden, die häufig Verwendung in der asymmetrischen Synthese finden. Chirale Oxazoline können zum Beispiel in enantioselektiven Diels-Alder-,<sup>16</sup> Aldol-,<sup>17</sup> Mukaiyama-Aldol-Reaktionen,<sup>18</sup> Allylischen Substitutionen,<sup>19</sup> [2+2]-Cycloadditionen<sup>3</sup> und Cyclopropanierungen<sup>20</sup> eingesetzt werden.

Ein Großteil dieser Liganden kann in nur wenigen Reaktionsschritten in hohen Ausbeuten aus chiralen 1,2-Aminoalkoholen **9** gewonnen werden (Abb. 5).<sup>21</sup>

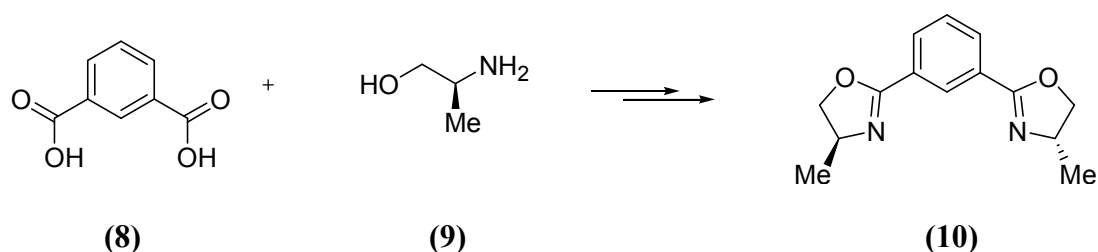


Abbildung 5: Oxazoline aus Aminoalkoholen

Eine oft verwendete Reaktion für neue Bis(oxazolin)-Liganden sind asymmetrische Cyclopropanierungen. PFALTZ,<sup>19</sup> MASAMUNE<sup>22</sup> und EVANS<sup>23</sup> setzten  $C_2$ -symmetrische Bis(oxazoline) in Kupfer(I)-katalysierten asymmetrischen Cyclopropanierungen ein und konnten sehr hohe Stereoselektivitäten erreichen (Abb. 6).

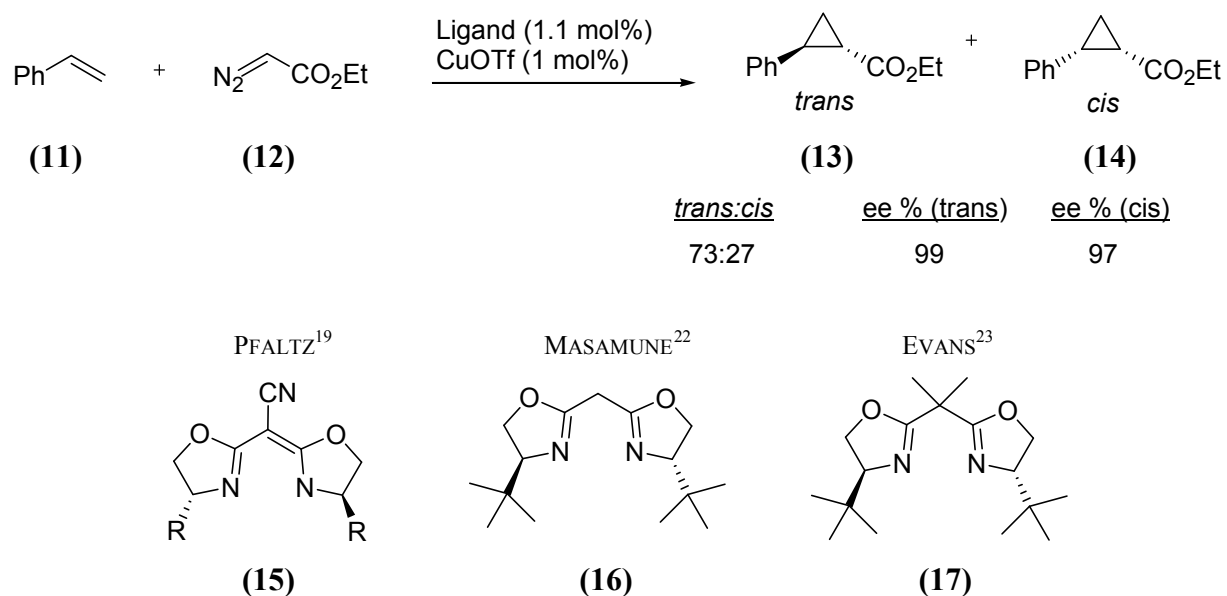


Abbildung 6: Cyclopropanierung mit Bis(oxazolin)-Liganden

Das Erhalten von hohen Enantioselektivitäten ist vor allem auf die Ausbildung von stabilen Chelatkomplexen zurückzuführen. Die Stickstoffatome in den Oxazolinringen koordinieren dabei an das Metall-Ion, welcher zusätzlich an einer Reaktionskomponente gebunden ist. Das aktive Metallzentrum wird durch die Substituenten am Oxazolinring selektiv abgeschirmt.

## 1.3 Kohlenhydrate

### 1.3.1 Kohlenhydrate und ihre Chemie

Kohlenhydrate spielen in der Natur eine wichtige Rolle. Sie sind die am meisten produzierte Naturstoffklasse der Erde und werden von Pflanzen durch Photosynthese aus Kohlenstoffdioxid und Wasser aufgebaut. Chemisch betrachtet bestehen sie aus den Elementen Kohlenstoff, Wasserstoff und Sauerstoff. Sie lassen sich oft durch die allgemeine Summenformel  $C_n(H_2O)_n$  beschreiben.

Saccharide (saccharum, lateinisch: Zucker), wie sie auch genannt werden, dienen unter anderem als chemisches Energiespeichersystem in lebenden Organismen. Als Gerüstsubstanzen zum Aufbau von pflanzlichen Zellwänden bzw. als Exoskelette von Insekten dienen die Polysaccharide Cellulose und Chitin.

Es gibt eine wichtige Klasse von Zuckern, in denen mindestens eine der Hydroxygruppen durch eine Aminofunktion ersetzt ist. Sie werden als Aminozucker bezeichnet, womit meist 2-Amino-2-deoxyhexosen wie D-Glucosamin, D-Galactosamin und D-Mannosamin gemeint sind. Solche Derivate wie Glucosamin spielen in vielen biologisch relevanten Sacchariden eine wichtige Rolle. Derartige Aminozucker sind in Glycolipiden, Glycoproteinen und Polysacchariden zu finden. Ein Beispiel aus der Natur ist das Chitin, welches zudem nach Cellulose das zweithäufigste Polysaccharid ist. Es besteht im wesentlichen aus dem Aminozucker *N*-Acetylglucosamin (**18**), welches auch körperlicher Bestandteil des Knorpels und der Synovialflüssigkeit in Gelenken ist. Industriell gewonnen wird es aus dem Chitin von Krustentieren, Krabben und Insekten. Das Monosaccharid, *N*-Acetylglucosamin ist in Abbildung 7 dargestellt.

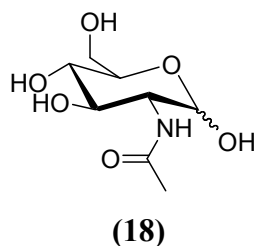


Abbildung 7: *N*-Acetylglucosamin, ein Aminozucker

Eine besondere Eigenschaft von Kohlenhydraten sind die zahlreichen funktionellen Hydroxygruppen. Sie unterscheiden sich in ihrer Reaktivität und ihrer räumlichen Anordnung. Dadurch ergeben sich vielfältige Möglichkeiten zur Variation der Strukturen. Durch gezielte Schutzgruppenmanipulationen können somit verschiedene funktionelle Gruppen an unterschiedlichen Positionen des Pyranoserings eingeführt werden, welches wiederum den

Weg zur Synthese von verschiedenen Komplexverbindungen vereinfacht. Aufgrund dieser einzigartigen Eigenschaften sind Kohlenhydrate hervorragende Startmaterialien für den Einsatz in asymmetrischen Synthesen.

### 1.3.2 Kohlenhydrate in der Asymmetrischen Synthese

Kohlenhydrate fanden bislang weniger Anwendung in asymmetrischen Synthesen. Wie wichtig die Rolle der Zucker in der asymmetrischen Synthese ist, wurde bislang kaum hervorgehoben. Dieses hat den einfachen Grund, dass seit Jahrzehnten Kohlenhydrate als Synthesewerkzeuge unterschätzt und lange Zeit als ungeeignet betrachtet wurden. Andere Stoffe natürlichen Ursprungs wie Terpene oder Aminosäuren fanden dagegen viel früher Verwendung als Ausgangsmaterialien für chirale Auxiliare, Reagenzien und Katalysatoren. Mittlerweile wurden die Vorteile, die Kohlenhydrate mit sich bringen, erkannt und genutzt. Einerseits sprechen die kostengünstigen Quellen für ihre Verwertung und andererseits ihre hochfunktionelle Struktur, die beliebig modifizierbar ist und somit den Einbau von Koordinationsstellen in das Gerüst ermöglicht. Zudem beinhalten Kohlenhydrate mehrere Stereozentren, welche für die Übertragung der Chiralität notwendig sind. Aufgrund dieser vorteilhaften Eigenschaften hat sich der Einsatz von Kohlenhydraten im Bereich der asymmetrischen Katalyse durchgesetzt.<sup>24,25,26</sup>

Ein Kohlenhydrat-Auxiliar auf Basis von D-Galactosylamin ist Verbindung **19**. KUNZ et al.<sup>27,28</sup> untersuchten erfolgreich die Effizienz dieses Auxiliars in der diastereoselektiven Strecker-Synthese (Abb. 8).

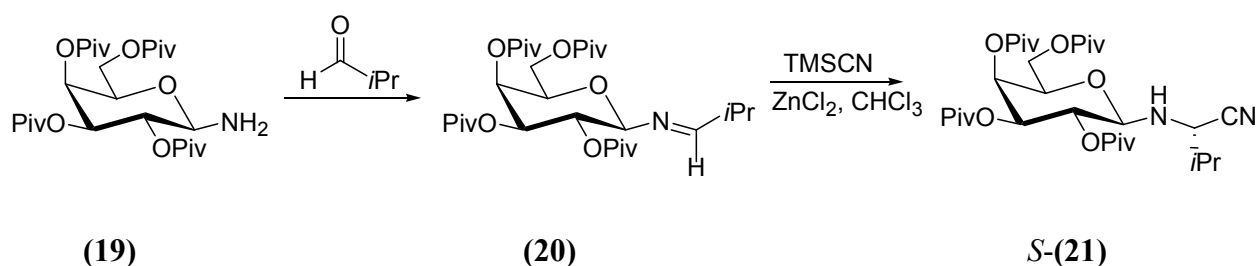


Abbildung 8: Strecker Synthese mit D-Galactose Auxiliar

Das D-Galactosylamin **19** reagiert zunächst in einer Kondensationsreaktion mit einem Aldehyd zu Verbindung **20**. Durch Zugabe einer Lewis-Säure wie ZnCl<sub>2</sub> wird das Stickstoffatom des Imins komplexiert, wobei sich die Elektrophilie des Heterocarbonylkohlenstoffatoms erhöht. Dadurch wird ein nucleophiler Angriff des

Trimethylsilylcyanid-Reagenzes begünstigt. Der Angriff erfolgt bevorzugt nur von einer Seite, da die andere von der sterisch anspruchsvollen Pivaloylgruppe abgeschirmt wird. Mit Chloroform als Lösungsmittel kann das gewünschte Diastereomer **21** erhalten werden.

Kohlenhydrate können auch als Reagenzien in der asymmetrischen Synthese eingesetzt werden. Ein erfolgreiches Beispiel ist dabei der Titan-Komplex **24** basierend auf Glucose. DUTHALER et al.<sup>29</sup> synthetisierten diesen Halb-Sandwich-Komplex aus einer Cyclopentadienyl-Titan-Komponente **22** und Diisopropyliden-Glucose **23** (Abb. 9). Durch den Zuckerrest enthält Verbindung **24** eine chirale Stereoinformation.

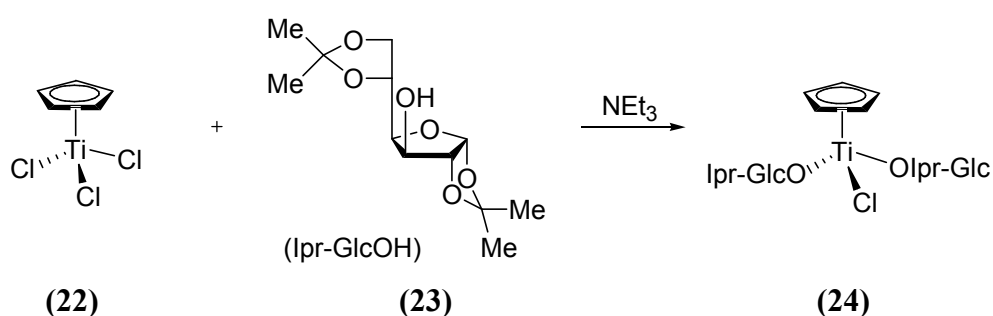


Abbildung 9: Synthese eines chiralen Titan-Reagenzes

DUTHALER et al. setzten das Kohlenhydrat-Titan-Reagenz **24** in asymmetrischen Aldolreaktionen<sup>30</sup> ein und konnten zeigen, dass es sich für diese Reaktionen hervorragend eignet. Es wurden Enantioselektivitäten von bis zu 95% ee erreicht. Dabei wird **24** zunächst in das Enolat **25** überführt, wobei die Doppelbindung durch den Zucker-Baustein abgeschirmt wird. Die Addition zum gewünschten Aldolprodukt **26** erfolgt enantioselectiv (Abb. 10).

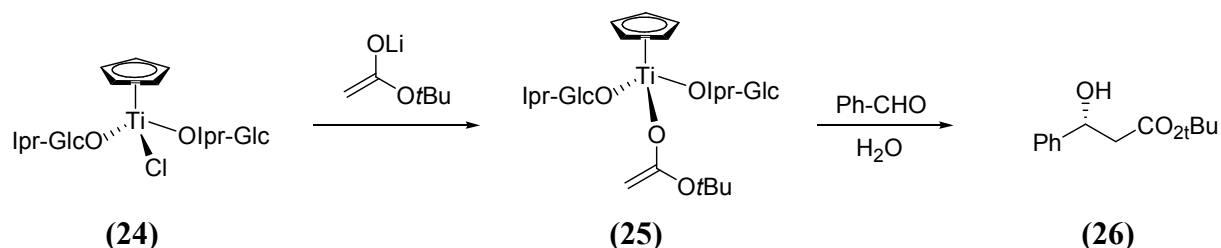


Abbildung 10: Asymmetrische Aldolreaktion mit dem Kohlenhydrat-Reagenz **25**



Desweiteren wurden in den letzten Jahren Anwendungen für Kohlenhydrate in der Organokatalyse gefunden. Das wohl bekannteste Beispiel ist dabei die asymmetrische Epoxidation nach SHI *et al.*,<sup>31,32</sup> die chirale Ketone basierend auf D-Fructose synthetisiert haben. Die von SHI erarbeiteten Ketone **27**<sup>33,34</sup> und **28**,<sup>35,36</sup> abgeleitet von D-Fructose, gehören zu den besten Organokatalysatoren für solche Epoxidationen. Strukturen der Ketone **27** und **28** sind in Abbildung 11 dargestellt.

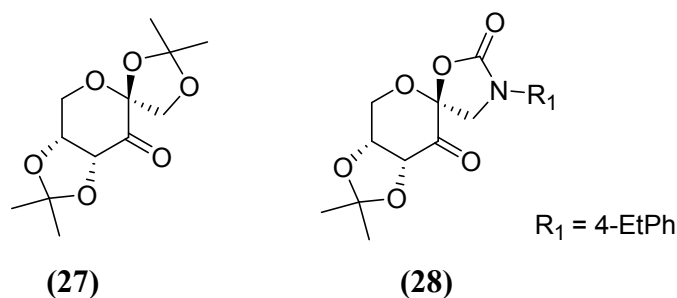


Abbildung 11: Organokatalysatoren basierend auf D-Fructose

Eine ganz bedeutende Rolle spielen Kohlenhydrate als Liganden in metall-katalysierten asymmetrischen Synthesen. Erstmals wurden Kohlenhydrat-basierende Liganden von SELKE,<sup>37</sup> THOMPSON<sup>38</sup> und CULLEN<sup>39</sup> beschrieben. SELKE *et al.* stellten dabei D-Gluco- (**29**), D-Galacto- (**30**) und D-Manno-konfigurierte (**31**) Phosphinit-Liganden<sup>40</sup> dar, die erfolgreich in asymmetrischen Hydrierungen eingesetzt wurden (Abb. 12).

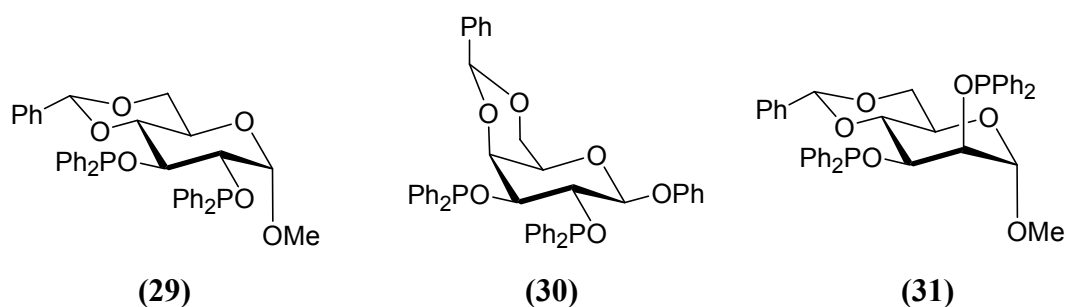
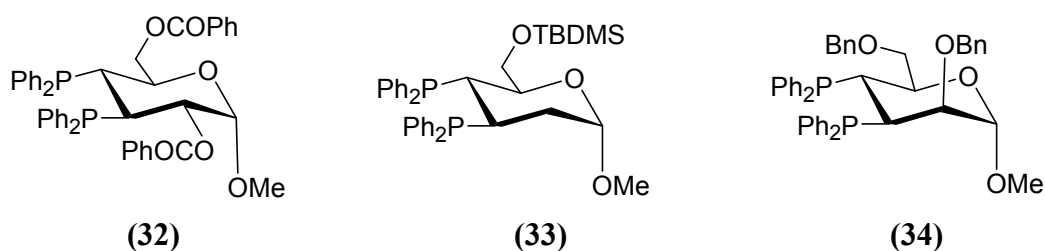


Abbildung 12: Erstmals synthetisierte 2,3-Diphenylphosphinit-Liganden aus Kohlenhydraten

Die Umkehr der Enantioselektivitäten stellt dabei ein Problem dar. Die dafür benötigten Zucker der L-Reihe sind nicht aus natürlichen Quellen verfügbar und somit die Enantiomeren Liganden nicht ohne weiteres darstellbar. RAJANBABU *et al.*<sup>41</sup> lösten dieses Problem, indem sie *pseudo*-Enantiomere der Liganden entwickelten und die Stereoinduktion dadurch umkehrten. Anstelle von 2,3-Diphosphiniten wurden 3,4-disubstituierte Verbindungen eingesetzt, wobei beide Liganden auf D-Glucose basieren. (Abb. 13).

Abbildung 13: *pseudo*-Enantiomere 3,4-Ddiphenylphosphinit-Liganden

Besondere Liganden für die asymmetrische metall-katalysierte Variante sind Oxazoline, die aus Kohlenhydrat-Gerüsten aufgebaut sind. Bislang wurden Kohlenhydrate für die Entwicklung chiraler Oxazolin-Liganden selten genutzt. So gibt es nur wenige Beispiele für Oxazolin-Komplexe auf Basis von D-Glucosamin (35). Acetylierte Derivate dieses Monosaccharids (36) mit einer 1,2-Aminoalkoholstruktur lassen sich durch Katalyse mit Lewis-Säuren zu den entsprechenden cyclischen Oxazolinen (37) umsetzen (Abb. 14).

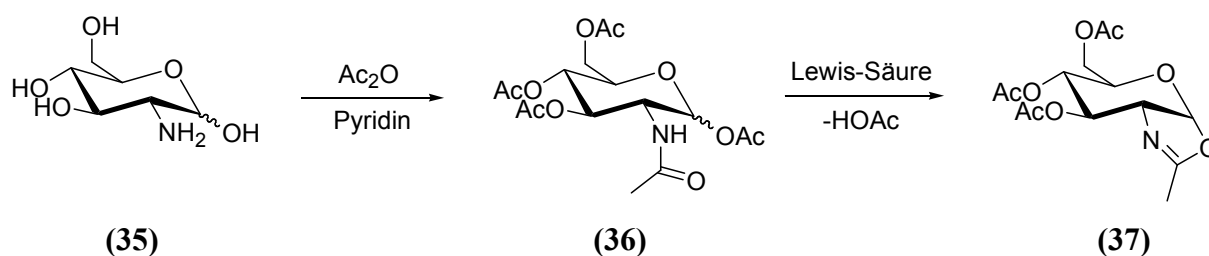


Abbildung 14: Oxazolin Synthese aus D-Glucosamin

KUNZ und GLÄSER<sup>42</sup> (38), UEMURA und OHE<sup>43</sup> (39) sowie DIÉGUEZ *et al.*<sup>44</sup> (40) berichteten über Phosphinoxazolin-Liganden (Phox-Liganden) basierend auf D-Glucosamin, welche erfolgreich in enantioselektiven Palladium-katalysierten allylischen Alkylierungen und asymmetrischen Heck-Reaktionen eingesetzt wurden. Der Mono(oxazolin)-Ligand 38 lieferte in allylischen Substitutionen Enantiomerenüberschüsse bis zu 98 %ee, Ligand 39 und 40 dagegen überzeugten in asymmetrischen Heck-Reaktionen mit Enantioselektivitäten bis zu 98 %ee.

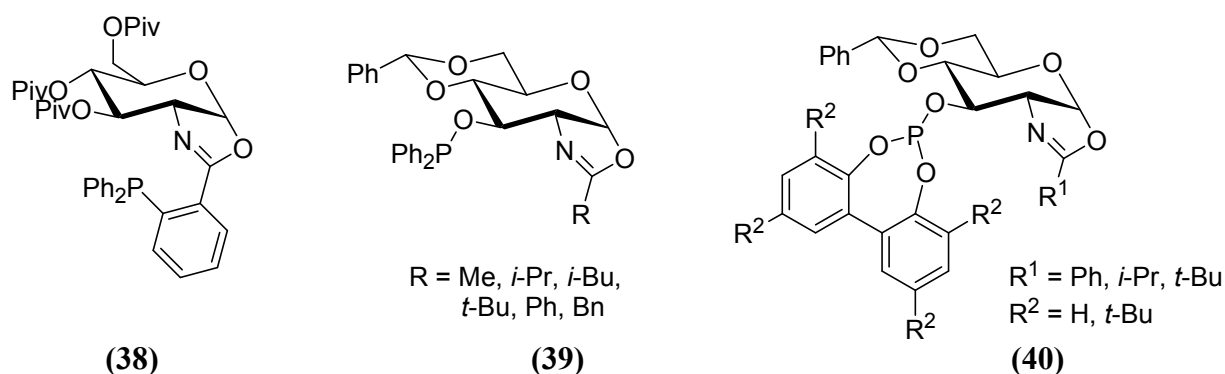


Abbildung 15: Phosphinoxazolin-Liganden auf Basis von D-Glucosamin

Bis(oxazolin)-Liganden auf Basis von Kohlenhydraten wurden dagegen bis heute kaum untersucht. Das bis vor kurzem einzig bekannte Bis(oxazolin) basierend auf Glucosamin ist der durch HARTINGER und KEPPLER<sup>45</sup> entwickelte zweizählige Ligand **41**, welcher über ein Ferrocen-Baustein verbrückt ist (Abb. 16). Allerdings wurden mit diesen Liganden keine asymmetrischen Reaktionen durchgeführt, sondern massenspektroskopische Untersuchungen an ihren Palladium(II)-Komplexen vorgenommen. Umso mehr ist es verwunderlich, dass bis dato keine weiteren Literaturbeispiele für Bis(oxazoline) ausgehend von Kohlenhydraten bzw. für deren Anwendungen in der Asymmetrischen Synthese bekannt sind.

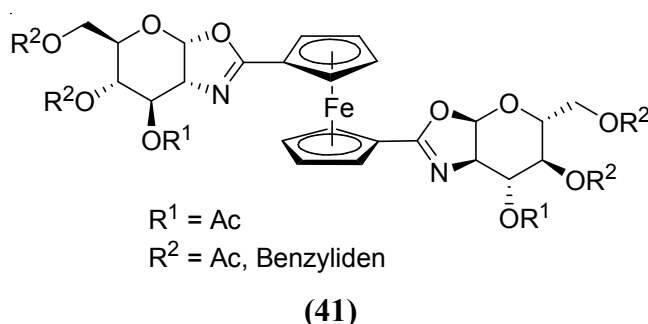


Abbildung 16: Ein Ferrocen-verbrücktes Bis(oxazolin) nach Hartinger

2007 berichteten wir über die Synthese von neuen  $C_2$ -symmetrischen Bis(oxazolin)-Liganden ausgehend von D-Glucosamin (Abb. 17).<sup>46</sup> Basierend auf die erhaltenen Ergebnisse sollten im Rahmen dieser Arbeit neue chirale Oxazolin-Liganden dargestellt und in asymmetrischen Synthesen getestet werden.

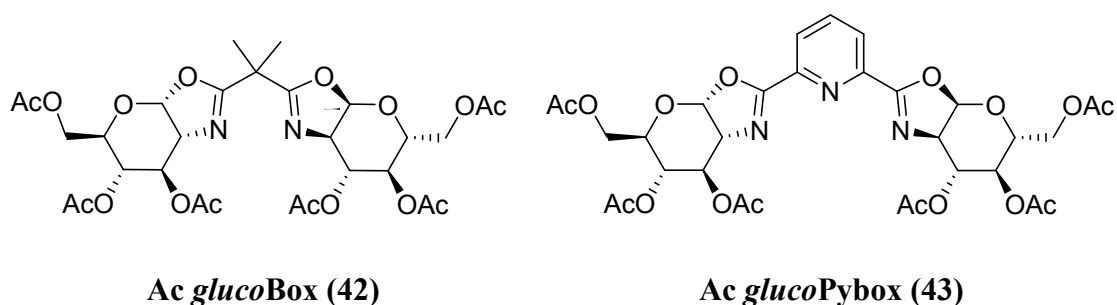


Abbildung 17: Synthese des Ac glucoBox- und Ac glucoPybox-Liganden<sup>46</sup>

## 2. Zielsetzung

Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit war es neue chirale Bis(oxazoline) auf Basis von Kohlenhydraten zu synthetisieren und ihr Potenzial in unterschiedlichen asymmetrischen Reaktionen zu untersuchen. Es wurde bereits erwähnt, dass bis zu diesem Zeitpunkt nur ein einziges Beispiel für einen Kohlenhydrat-basierenden Bis(oxazolin)-Liganden bekannt ist. Das von HARTINGER und KEPPLER<sup>45</sup> erarbeitete Ferrocenyl-Bis(oxazolin) wurde allerdings weder modifiziert noch in asymmetrischen Synthesen eingesetzt. Erst vor kurzem berichteten wir über die Synthese von einem neuen Bis(oxazolin)-Liganden **42** und einem Pyridylbis(oxazolin)-Liganden **43** basierend auf D-Glucosamin.<sup>46</sup>

Aufbauend auf diese Arbeiten sollten weitere neue zwei- und dreizählige Bis(oxazoline) ausgehend von D-Glucosamin dargestellt werden. Durch Verbrückung über Dimethylmalonyldichlorid bzw. 2,6-Dipicolinsäuredichlorid sollten die  $C_2$ -symmetrischen *gluco*-konfigurierten Liganden **44a-e** und **45a-e** aufgebaut werden (Abb. 18). Um das Ligandendesign weiter zu optimieren, sollten durch Variation der Schutzgruppen am Kohlenhydratgerüst neue Derivate der *gluco*-konfigurierten Liganden dargestellt werden. Während Liganden **45a-e** zwei Koordinationsstellen aufweisen (Box-Liganden), besitzen Liganden **44a-e** durch das Stickstoffatom im Pyridin-Ring eine dritte Koordinationsstelle und werden der Gruppe der Pyridylbis(oxazoline) (Pybox-Liganden) zugeordnet.

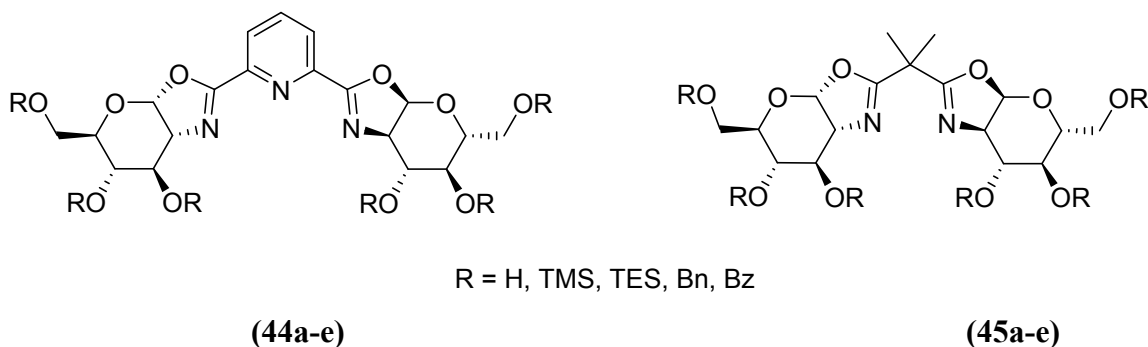


Abbildung 18: *gluco*-konfigurierte Bis(oxazolin)-Liganden

Ein weiteres Ziel war die Synthese von Bis(thiazolin)-Liganden **46** und **47** (Abb. 19). Diese Verbindungsklasse unterscheidet sich von den Bis(oxazolin)en durch ein Schwefelatom anstelle des Sauerstoffatoms im Oxazolin-Ring. Die Synthese dieser Bis(thiazoline) auf Basis von Kohlenhydraten ist bislang nicht literaturbekannt.



UEMURA und OHE<sup>43</sup> synthetisierten Mono(oxazoline) **51a-f** mit Aryl- und Alkylsubstituenten am Oxazolinring (Abb. 23). Diese Liganden wurden erfolgreich in asymmetrischen allylischen Substitutionen eingesetzt.

Ein Ziel dieser Arbeit bestand darin, einen Syntheseweg zu entwickeln, der es ermöglicht anstelle einer benachbarten Aryl- oder Alkylgruppe am Oxazolinring einen weiteren Baustein mit einem Stereozentrum einzuführen. Mit L-Prolin als weiteres chirales Element wäre nicht nur ein größerer sterischer Anspruch vorhanden, sondern es würde auch ein weiteres Stereozentrum am Oxazolinring eingeführt werden. Die dadurch resultierende Änderung der räumlichen Abschirmung des Katalysators und den Einfluss auf die enantioselective Synthese in der allylischen Substitution galt es zu untersuchen. Der Prolin(oxazolin)-Ligand **52** ist in Abbildung 23 dargestellt.

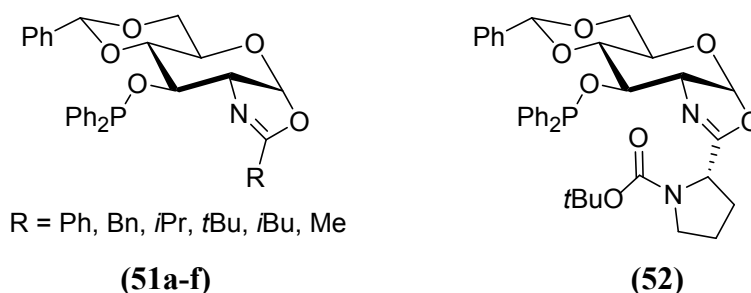


Abbildung 23: Mono(oxazoline) mit Alkylreste als Substituenten

Während Mono(oxazolin)-Ligand **52** in der asymmetrischen allylischen Substitution eingesetzt werden sollte, waren für die Liganden **42-50** unterschiedliche metall-katalysierte asymmetrische Reaktionen vorgesehen. Klassische Testreaktionen für neu entwickelte chirale Bis(oxazoline) sind Cyclopropanierungen<sup>19</sup>, Diels-Alder-<sup>16</sup>, und En-Reaktionen.<sup>47</sup> Aber auch asymmetrische Alkylierungen von Iminen<sup>48</sup> als Drei-Komponenten-Systeme oder enantioselective Aminohalogenierungen<sup>49</sup> sollten in dieser Arbeit mit den dargestellten Bis(oxazolin)-Liganden durchgeführt werden.

### 3. Theoretische Grundlagen

#### 3.1 Darstellung von Oxazolin und Bis(oxazolin) Liganden auf Basis von Kohlenhydraten

##### 3.1.1 Synthese *gluco*-konfigurierter Box- und Pybox-Liganden

Die Synthese der Liganden wurde ausgehend von D-Glucosaminhydrochlorid **53** als chirales Ausgangsmaterial begonnen. Nach selektiver Schützung der Hydroxygruppen mit Trimethylsilylchlorid wurden zwei TMS-geschützte Glucosaminbausteine **54** über Dimethylmalonyldichlorid **55** miteinander verknüpft. Entfernung der Silylether-Gruppen des erhaltenen Bismids **56** liefert Verbindung **57**. Zugabe von Acetylchlorid und anschließende Behandlung unter basischen Bedingungen mit Tetraethylammoniumchlorid führt zum gewünschten *gluco*-konfigurierten Bis(oxazolin)-Liganden **42**.<sup>50</sup>

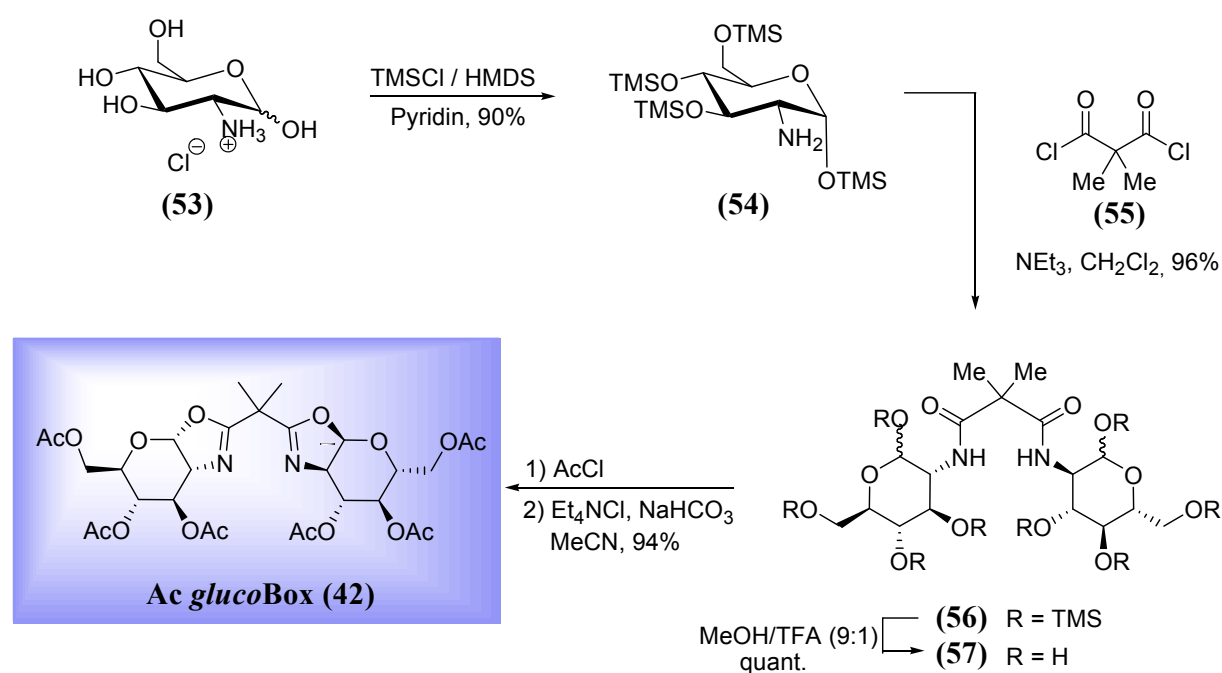


Abbildung 24: Synthese von Ac *gluco*Box **42**

Da dieser Reaktionsablauf bereits in der Diplomarbeit<sup>46</sup> genauer erläutert wurde, soll hier auf die mechanistischen Einzelheiten nicht weiter eingegangen werden. Es wird allerdings darauf hingewiesen, dass die Darstellung von Ac *gluco*Box **42** in nur vier Stufen und insgesamt sehr guten Ausbeuten erfolgte.

Der gleiche Syntheseweg wurde auch zur Synthese vom dreizähligen Bis(oxazolin)-Liganden *glucoPybox* **43**<sup>51</sup> genutzt. Das 2,6-Dipicolinsäuredichlorid **58** als Verbrückungselement liefert dabei die dritte Koordinationsstelle. Solche Pyridylbis(oxazoline) werden als Pybox-Liganden bezeichnet.

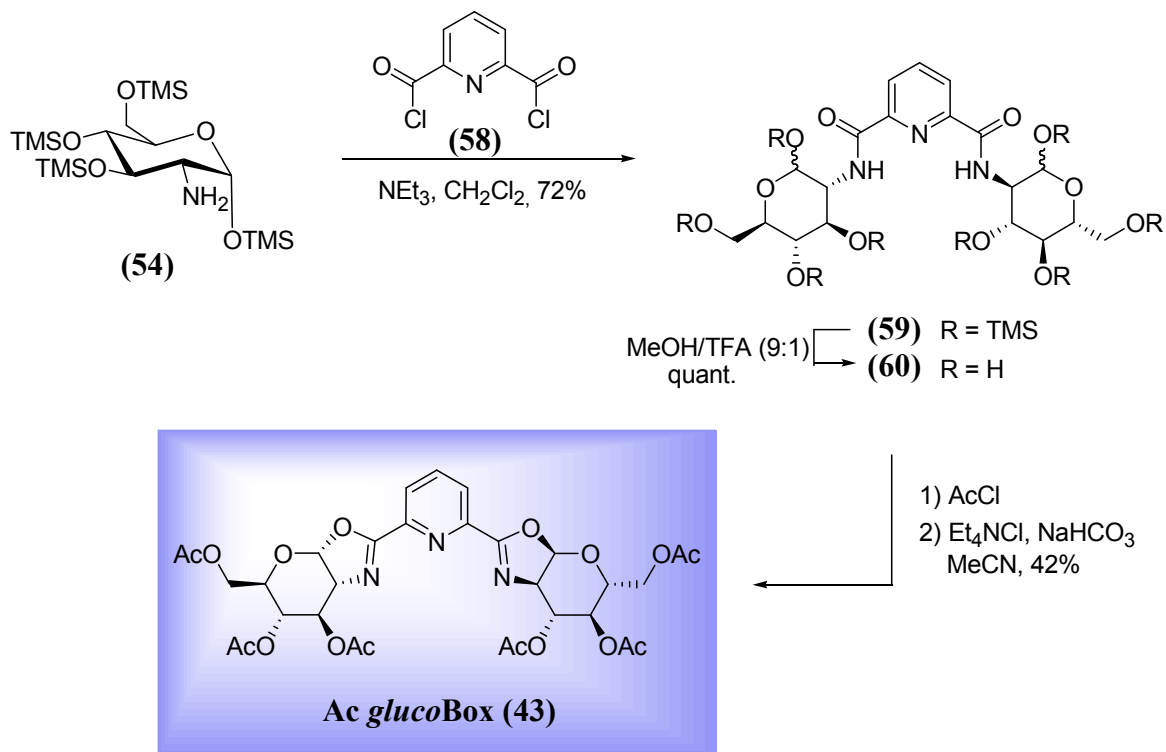


Abbildung 25: Der erste Pybox-Ligand basierend auf einem Kohlenhydrat.<sup>51</sup>



### 3.1.2 Synthese *gluco*-konfigurierter Bis(oxazolin) Derivate

Nach erfolgreicher Synthese der auf D-Glucosamin basierenden zwei- und dreizähligen Liganden **42** und **43**, wurden weitere Überlegungen zur Modifizierung dieser Verbindungen ausgearbeitet. Wie im vorigen Abschnitt, beschrieben liefern Kohlenhydrate mit ihren zahlreichen funktionellen Gruppen vielfältige Möglichkeiten zur strukturellen Gestaltung und Optimierung. Eine von vielen Optionen ist die Schutzgruppenmanipulation. Um den Einfluss der Schutzgruppen in späteren asymmetrischen Reaktionen beurteilen zu können, sollten gezielt Schutzgruppen mit unterschiedlichen sterischen Ansprüchen eingeführt werden. Während ein vollständig entschützter Ligand den geringsten räumlichen Bedarf haben sollte, sind TMS-, TES- sowie Benzyl-Ether Reste mit großem sterischen Anspruch.

Zu diesem Zweck wurde der *Ac gluco*Box **42** mit Kaliumcarbonat<sup>52</sup> behandelt, wobei der ungeschützte Bis(oxazolin)-Ligand **45a** mit sechs freien Hydroxy-Gruppen erhalten wird (Abb. 26).

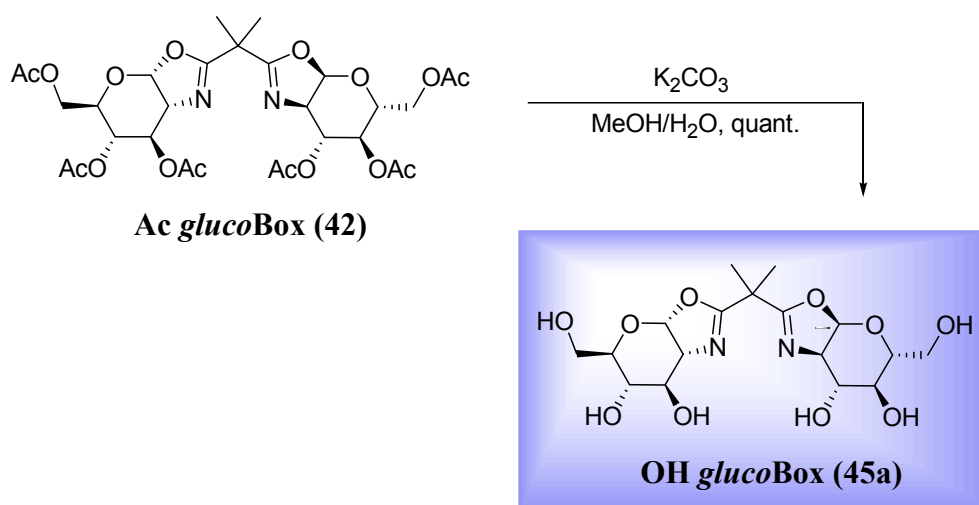


Abbildung 26: Darstellung des ungeschützten *gluco*Box-Liganden

Die Einführung der TMS-Schutzgruppen wurde mit Pyridin und HMDS durchgeführt. Trimethylsilylchlorid wurde sowohl als zusätzliches Reagenz zur Übertragung von TMS-Gruppen als auch zur Regenerierung des Hexamethyldisilazans hinzugegeben. Ligand **45c** dagegen wurde durch Deprotonierung von **45a** mit Imidazol und anschließender Schützung mit Triethylsilylchlorid erhalten. Trotz intensiver Bemühungen konnte das überschüssige TECSl nicht vollständig vom Produkt abgetrennt werden, so dass eine genaue Bestimmung der Ausbeute von Ligand **45c** nicht durchgeführt werden konnte.

Die Silyletherschutzung mit TMSCl dagegen lieferte **45b** mit einer Ausbeute von 74% (Abb. 27)<sup>53</sup>.

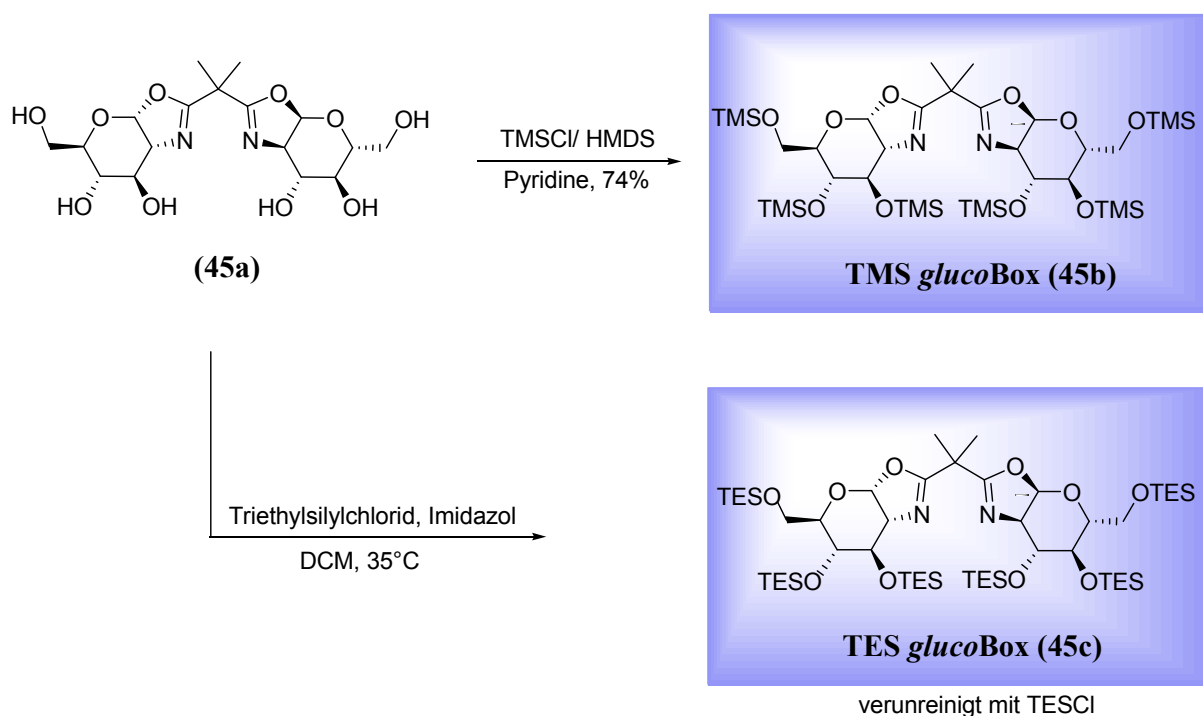
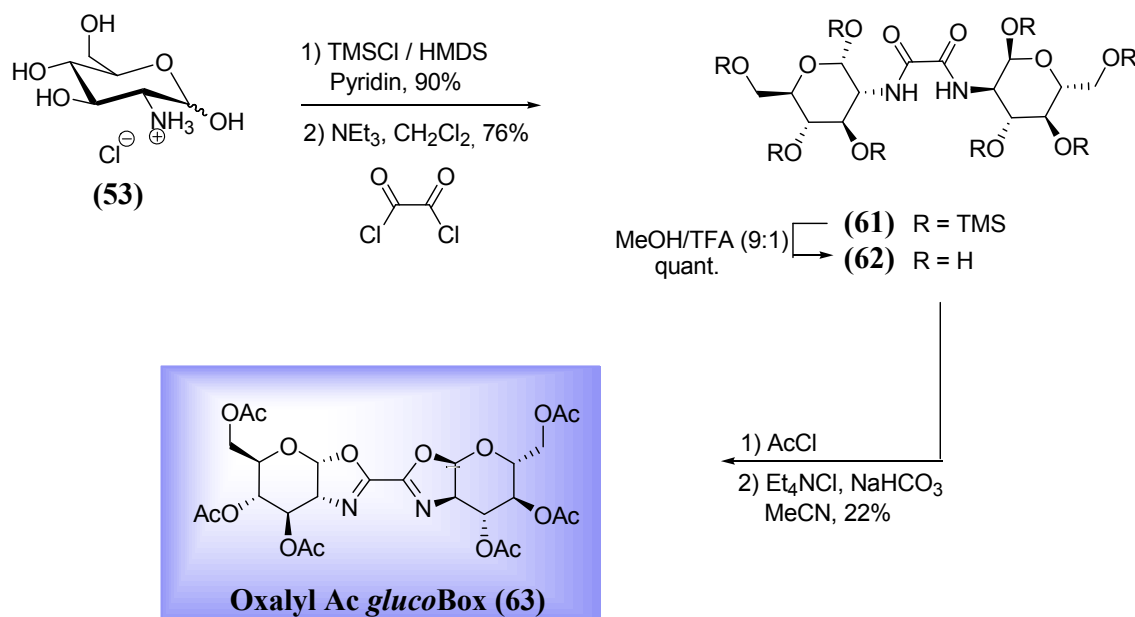


Abbildung 27: Silylether-geschützte Derivate von *glucoBox* **42**

Sterisch sehr anspruchsvolle Schutzgruppen wie Benzyl-, Benzoyl- oder Trityl-Reste konnten nicht eingeführt werden. Jegliche Versuche zur Schützung mit diesen Gruppen führten zur Zersetzung der Ausgangsverbindung.

Ein weiteres Derivat, welches nach dem Reaktionsschema in Abbildung 24 dargestellt wurde, ist der Ligand Ac *glucoBox* **63**. Bei diesem Liganden wurde Oxalsäuredichlorid als Verbrückungselement eingesetzt. Ziel war es hier zu untersuchen, ob die veränderte Struktur und der damit verbundene Winkel zwischen den Stickstoffatomen der Oxazolinringe einen Einfluss auf die Enantioselektivitäten in asymmetrischen Reaktionen hat.

Abbildung 28: Synthese des *glucoBox*-Liganden **63**

### 3.1.3 Synthese *gluco*-konfigurierter Pyridylbis(thiazolin)-Liganden

Nachdem neue chirale Bis(oxazolin)-Liganden auf Basis von D-Glucosamin dargestellt werden konnten, waren die nächsten Überlegungen eine Modifikation der *glucoBox*-Liganden zu entwickeln, bei dem anstelle eines Oxazolin-Gerüsts ein Thiazolin-Ring enthalten ist.

In Thiazolinen ist das Sauerstoffatom im Oxazolinring durch ein Schwefelatom ersetzt. Thiazoline sind somit die Schwefelanaloga von Oxazolinen. Obwohl die Chemie der Oxazolin-basierten Liganden in den letzten Jahren eine rasche und erfolgreiche Entwicklung erlebt hat,<sup>54</sup> sind Thiazoline weit weniger häufig genutzt worden. Ein Grund dafür ist das Komplexierungsverhalten der Schwefelatome im heterocyclischen Thiazolin-Ring. Im Vergleich zu den Sauerstoffatomen in Oxazolinen konkurrieren im Heterocyclus die S-Atome mit den N-Atomen um das Metallzentrum. Die Änderung des Komplexierungsverhaltens wird als Grund für die oft weniger effektive enantioselektive Reaktionsführung mit Thiazolin-Liganden vermutet. Bis dato gibt es nur wenige Beispiele in denen Thiazolin-Metall-Komplexe in asymmetrischen Reaktionen wie allylischen Substitutionen<sup>55</sup> oder Cyclopropanierungen<sup>56</sup> eingesetzt worden sind.

MASSON *et al.* entwickelten sowohl Bis(thiazolin) **64** als auch Pyridylbis(thiazolin) **65**, die in Palladium-katalysierten allylischen Alkylierungen (TSUJI-TROST-Reaktion) erfolgreich

getestet wurden (Abb 29).<sup>54</sup> Es konnten Enantioselektivitäten von bis zu 92% ee erreicht werden.

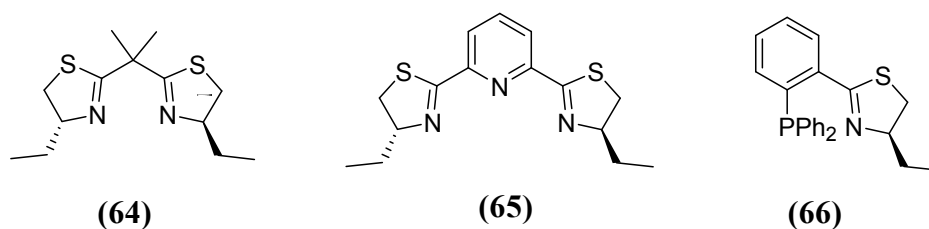


Abbildung 29: Thiazolin-Liganden nach MASSON

Kurze Zeit später berichteten KUNIEDA<sup>57</sup> und NISHIO<sup>58</sup> *et al.* über modifizierte Bis(thiazoline), die in asymmetrischen DIELS-ALDER-Reaktionen eingesetzt werden konnten. Diese Ergebnisse zeigen, welches Potential die Klasse der Bis(thiazolin)-Liganden in enantioselektiven Synthesen besitzen.

WITHERS *et al.*<sup>59</sup> entwickelten Thiazoline auf Basis von Kohlenhydraten. Acetyl-geschütztes D-Glucosamin **67** wurde als Ausgangsmaterial verwendet, um Inhibitoren für *N*-Acetylhexosaminidasen (NAG-Thiazoline **69**) herzustellen. NAGasen dienen zum Abbau von Stoffwechselprodukten und somit zur Entgiftung des Organismus. Zur Einführung des Schwefels in den Zuckerbaustein nutzte die Arbeitsgruppe Lawesson's Reagenz als Schwefelüberträger (Abb. 30).

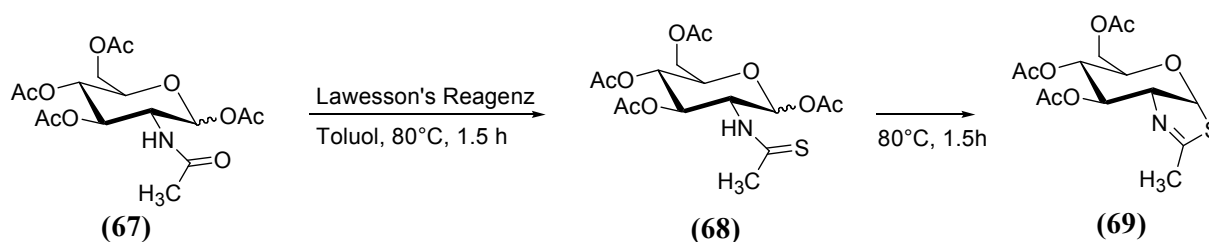


Abbildung 30 : Synthese von NAG-Thiazolin **69** für den Abbau von Stoffwechselprodukten

Lawesson's Reagenz ist ein mildes Thionierungsmittel und wird zur Schwefelübertragung an Carbonylgruppen verwendet. Im Vergleich zu anderen Thionierungsreagenzien wie z.B. Phosphorpentasulfid **73** (Abb. 31) weist es eine relativ hohe Reaktivität auf und ist auch bei hohen Temperaturen gut in organischen Lösungsmitteln löslich. Somit liefert es einen einfachen synthetischen Zugang zu Thioamiden. Weitere Thionierungsreagenzien sind in Abbildung 31 aufgeführt.

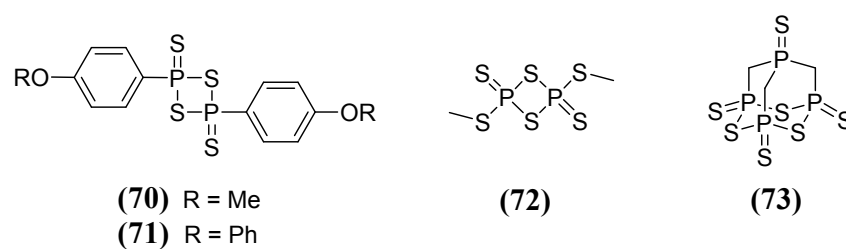


Abbildung 31: Verschiedene Thionierungs-Reagenzien

(70) Lawesson's Reagenz

(71) Belleau's Reagenz

(72) Davy's Reagenz

(73) Phosphopentasulfid

Der Mechanismus der Thionierung ist in Abbildung 32 beschrieben. Amid **67** reagiert mit dem Lawesson's Reagenz **70** in einer WITTIG-ähnlichen Reaktion. Es wird ein Thiooxaphosphetan **74** gebildet, welches in einer konzertierten Reaktion zu Thiooxaphosphin **75** und dem Thioamid **68** führt.

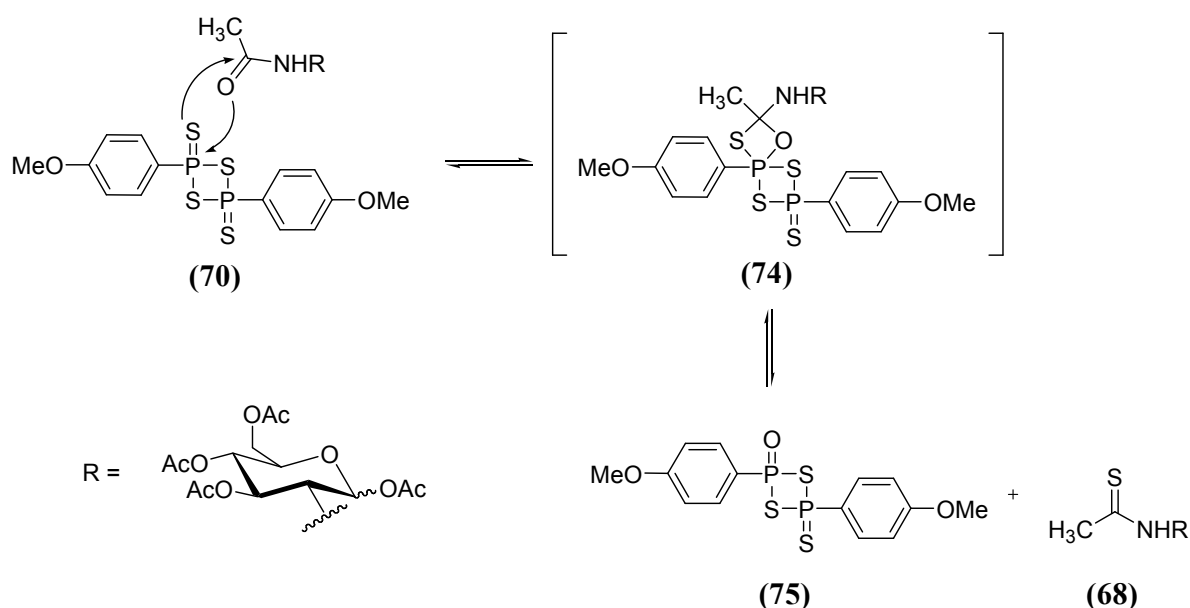


Abbildung 32: Mechanismus der Bildung von Thioamiden mit dem Lawesson's Reagenz

Jedoch bleibt die Reaktion nicht an diesem Punkt stehen. Stattdessen unterliegt das Thioamid **68** einer intramolekularen Ringschlussreaktion. Der Mechanismus ist in Abbildung 33 dargestellt. Die Acetyl-Gruppe am anomeren Zentrum stellt eine gute Fluchtgruppe dar, so dass sie abgespalten wird und sich ein Carbenium-Ion bildet. Dieses wird intramolekular durch das Thiocarbonyl-Schwefelatom abgefangen. Deprotonierung am Stickstoff führt schließlich zum Thiazolin **69**.

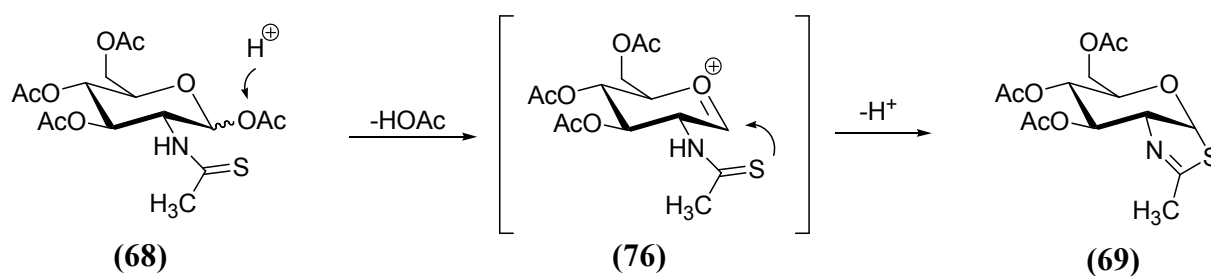


Abbildung 33: Intramolekularer Ringschluss zum Thiazolin

Da bereits erste Beispiele für Thiazoline auf Basis von Kohlenhydraten aus monomeren Zuckereinheiten synthetisiert wurden, war das Ziel, einen neuen chiralen Bis(thiazolin)-Liganden auf Basis von D-Glucosaminhydrochlorid zu synthetisieren. Zu diesem Zweck wurden die bereits dargestellten ungeschützten Bis(amide) **57** und **60** acetyliert, da eine direkte Umsetzung mit einem Thionierungsreagenz nicht möglich ist (Abb. 34). Die in guten Ausbeuten erhaltenen acetylgeschützten Bis(amide) **77** und **78** wurden anschließend mit Lawesson's Reagenz bei 120°C behandelt. Während sich Bis(amid) **78** erfolgreich zum Pyridylbis(thiazolin) **46** umsetzen ließ, konnte mit **77** lediglich eine Monocyclisierung erreicht werden. Die andere Seite dagegen blieb als Thioamid erhalten. Weitere Bemühungen Verbindung **79** zum Bis(thiazolin) umzuwandeln blieben erfolglos. Weder die Verwendung von Belleau's Reagenz noch der Einsatz von Phosphorpentasulfid als Thionierungsreagenzien führten zur Zielverbindung **47**.

Pyridylbis(thiazolin)-Ligand **46** konnte dagegen in nur fünf Stufen und einer Gesamtausbeute von 25% isoliert werden. Der durchgeführte Syntheseweg ist in Abbildung 34 dargestellt. Bei **46** handelt es sich um den ersten Pyridylbis(thiazolin)-Liganden auf Kohlenhydratbasis.<sup>60</sup>

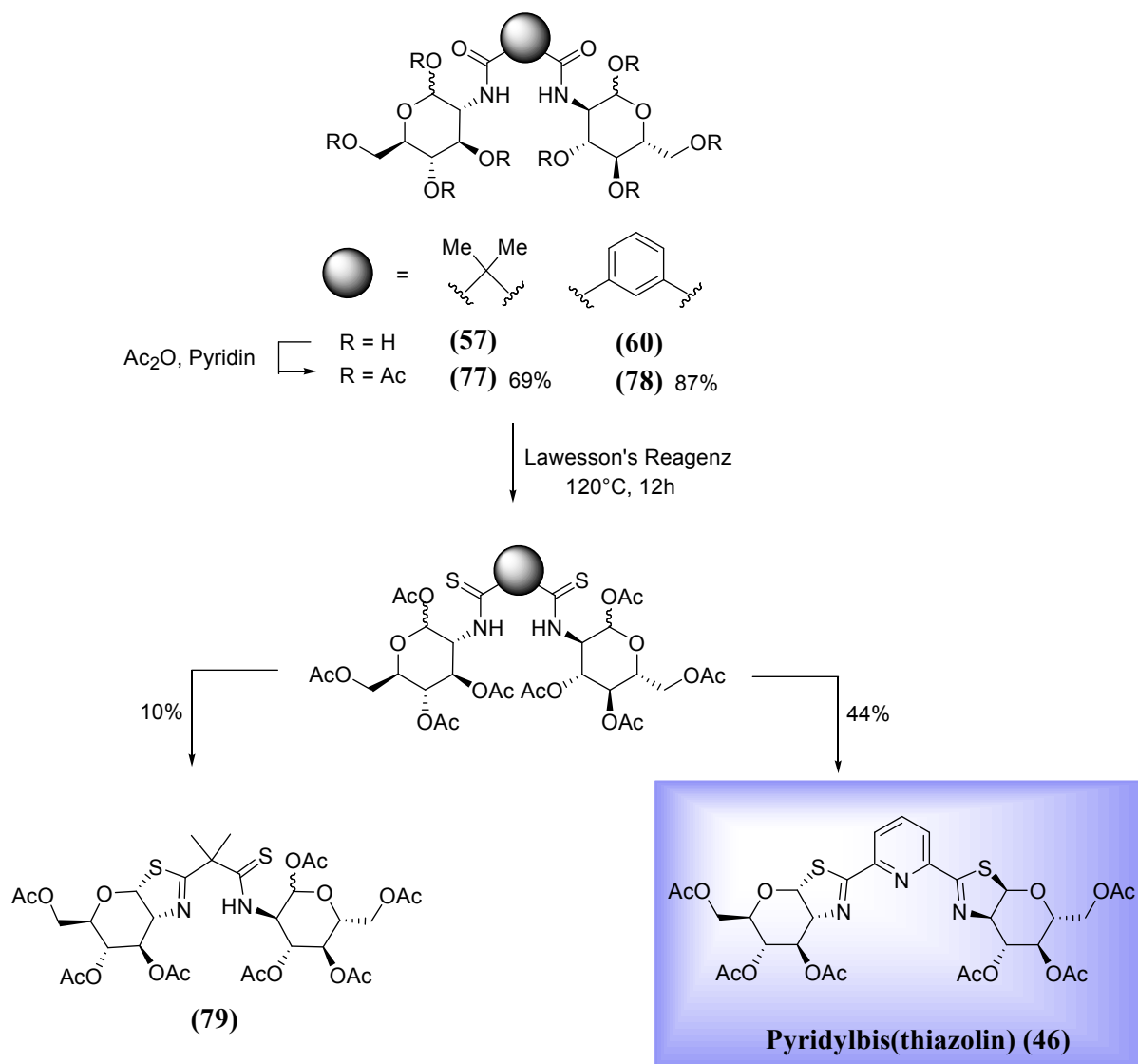


Abbildung 34: Synthese von Bis(thiazolin)-Liganden

### 3.1.4 Synthese *manno*-konfigurierter Box und Pybox Liganden

In Abschnitt 3.1.1 wurden Bis(oxazolin) **42** und Pyridylbis(oxazolin) **43** auf Basis von D-Glucosamin vorgestellt. Ein bedeutender Teil dieser Arbeit bestand auch darin, Liganden zu synthetisieren, die in der Lage sind die Stereoinduktion in asymmetrischen Reaktionen umzukehren. Demzufolge müsste L-Glucosamin, das Enantiomer zum Ausgangsmaterial für Liganden **42** und **43**, verwendet werden. Dieses ist jedoch zu teuer, um es als Startmaterial in der Ligandensynthese einzusetzen. Dieses Problem sollte durch die Darstellung der entsprechenden *pseudo*-Enantiomere auf Basis von D-Mannosamin gelöst werden. D-Mannosamin **80** weist eine invertierte Konfiguration der Aminogruppe auf. Der entsprechende *manno*-konfigurierte Oxazolinring **82** stellt somit das Spiegelbild zum *gluco*-konfigurierten Oxazolinring **81** dar (Abb. 35).

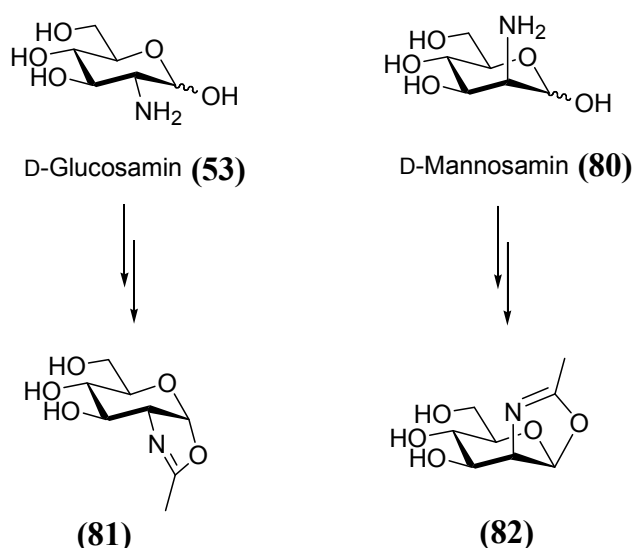


Abbildung 35: *pseudo*-Enantiomere und ihre Oxazoline

Da D-Mannosamin **80**, das 2-Epimer des D-Glucosamins **53**, ebenfalls als Ausgangsmaterial sehr teuer ist, wurde zu Beginn der experimentellen Arbeiten eine invertierte Amino-Gruppe an C2-Position eines  $\alpha$ -Methyl-D-glycosyls **83** eingeführt. Ausgangsverbindung **83** ist kommerziell erhältlich. Die equatorial ausgerichtete Hydroxyfunktion in C2-Position wurde nach einer von S. HARTLIEB<sup>61</sup> entwickelten Methode zunächst mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid in eine gute Abgangsgruppe überführt. Das Rohprodukt **84** wurde anschließend in einer  $S_N2$ -Reaktion mit Natriumazid in DMF in das *manno*-konfigurierte Azid **85** umgesetzt (Abb 36).



Zu der Reaktion wurde zusätzlich 15-Krone-5 als Komplexbildner hinzugefügt. Dieser bewirkt eine höhere Löslichkeit der Natrium-Ionen im organischen Lösungsmittel und fördert somit den Zerfall des Natriumsalzes. Gleichzeitig wird die Nucleophilie des Azids erhöht und die Reaktion beschleunigt. Dadurch werden weniger Äquivalente des Natriumazids benötigt.

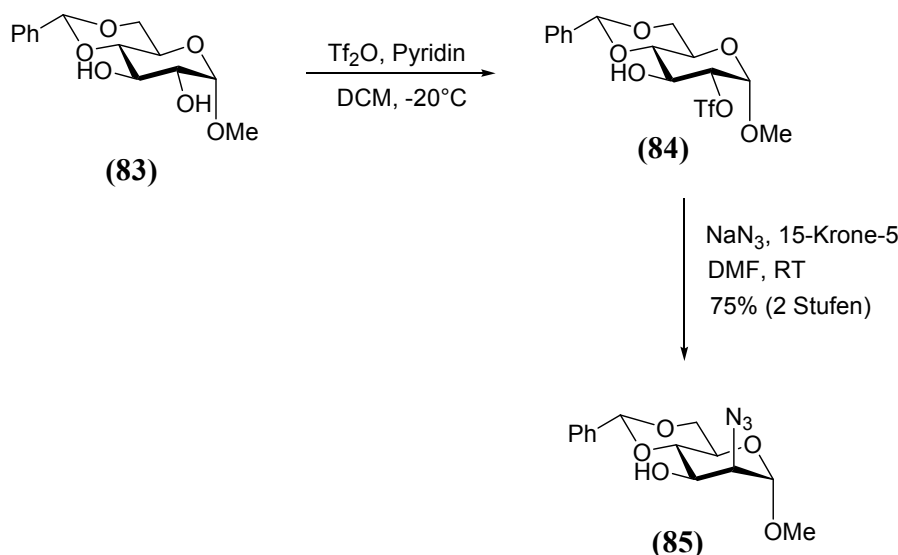


Abbildung 36: Invertierung der Konfiguration an der C2-Position

Das Azid **85** wurde unter sauren Bedingungen behandelt. Die 4,6-*O*-Acetalschutzgruppe wurde dabei genauso abgespalten wie die glycosidische Methylgruppe. Die resultierenden Hydroxygruppen wurden acetylgeschützt und Verbindung **86** aufgrund des anomeren Effektes selektiv als das stabilere  $\alpha$ -Mannopyranosid erhalten (Abb. 37).<sup>62</sup>

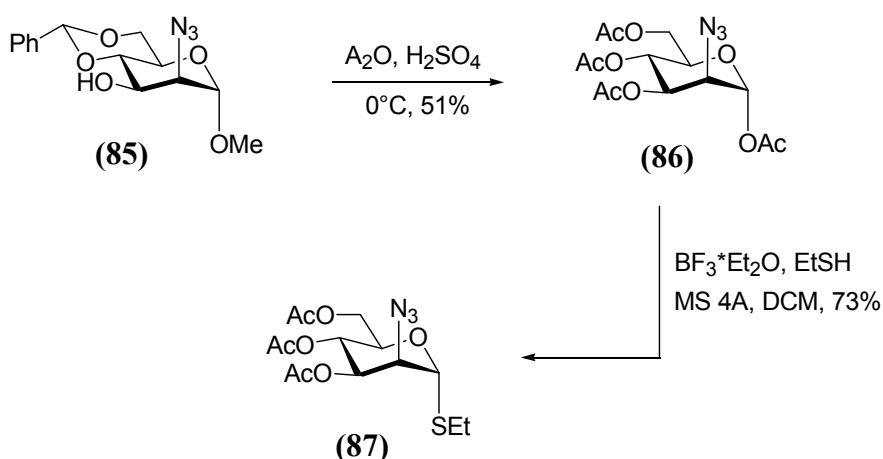


Abbildung 37: Einführung der Thioethyl-Abgangsgruppe

Um in den nächsten Reaktionen den Ringschluss zum Oxazolin zu vereinfachen sollte **86** in das Thioglucosid überführt werden. Zu diesem Zweck wurde Verbindung **86** zunächst mit Bortrifluorid-diethyletherat als Lewisäure behandelt. Dabei komplexiert die

Elektronenmangel-Verbindung Bortrifluorid den Carbonylsauerstoff der glycosidischen Acetylgruppe und begünstigt somit deren Abspaltung. Das entstehende Carbenium-Ion wird durch das hinzugefügte Ethanthiol abgefangen. Auf diesem Weg konnte Verbindung **87** in 73 % Ausbeute isoliert werden (Abb. 38).

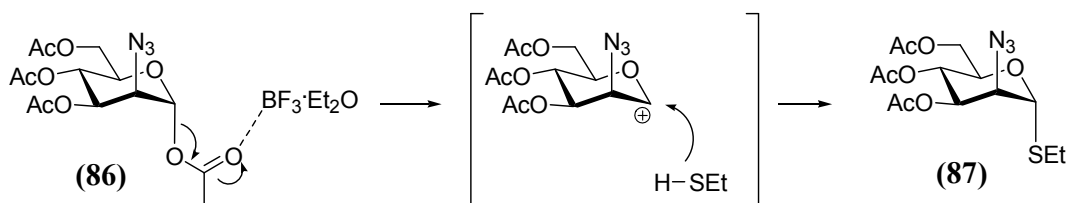


Abbildung 38: Mechanismus der Einführung des Thioethers

Mit Verbindung **87** wurde die Darstellung des Bis(amids) **89** entwickelt. Dazu wurde das Azid **87** mit Palladium auf Aktivkohle unter Wasserstoffatmosphäre in das entsprechende Mannosamin-Derivat überführt.<sup>63</sup> Das entstehende Amin wurde anschließend durch Protonierung *in situ* mit *para*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat in das Ammoniumsalz **88** umgewandelt. Das Rohprodukt **88** wurde ohne weitere Aufarbeitung in der nächsten Reaktion mit 2,6-Dipicolinsäuredichlorid und Triethylamin eingesetzt. Bis(amid) **89** konnte in 64 % Ausbeute über zwei Stufen erhalten werden (Abb. 39).

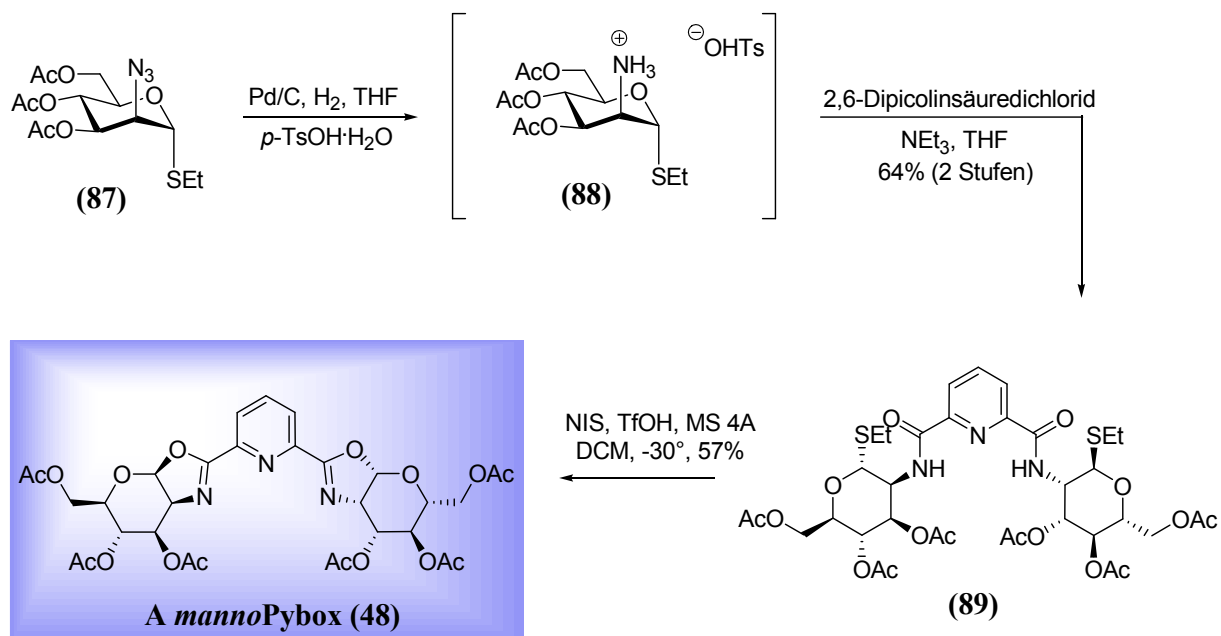


Abbildung 39: Erste Synthese eines *manno*-konfigurierten Pyridylbisoxazolins

Anschließend wurde die Cyclisierung zum Bis(oxazolin)-Ring mit *N*-Iodsuccinimid und Trifluormethansulfonsäure eingeleitet. Ligand **48** konnte in 57 % Ausbeute dargestellt werden und ist somit das erste Beispiel für einen *manno*-konfigurierte Pyridylbis(oxazolin)-Liganden auf Kohlenhydratbasis.

Der entsprechende Dimethylmalonyl-verbrückte *manno*-konfigurierte Bis(oxazolin)-Ligand **49** wurde nach identischem Reaktionsablauf hergestellt. Ausgehend von Verbindung **88** erfolgte die Kupplung zum Bis(amid) **90** in 30 % Ausbeute über zwei Stufen. Die Ringschluss-Reaktion mit NIS und TfOH lieferte das zweizählige Bis(oxazolin) **49** in einer guten Ausbeute von 77 %.

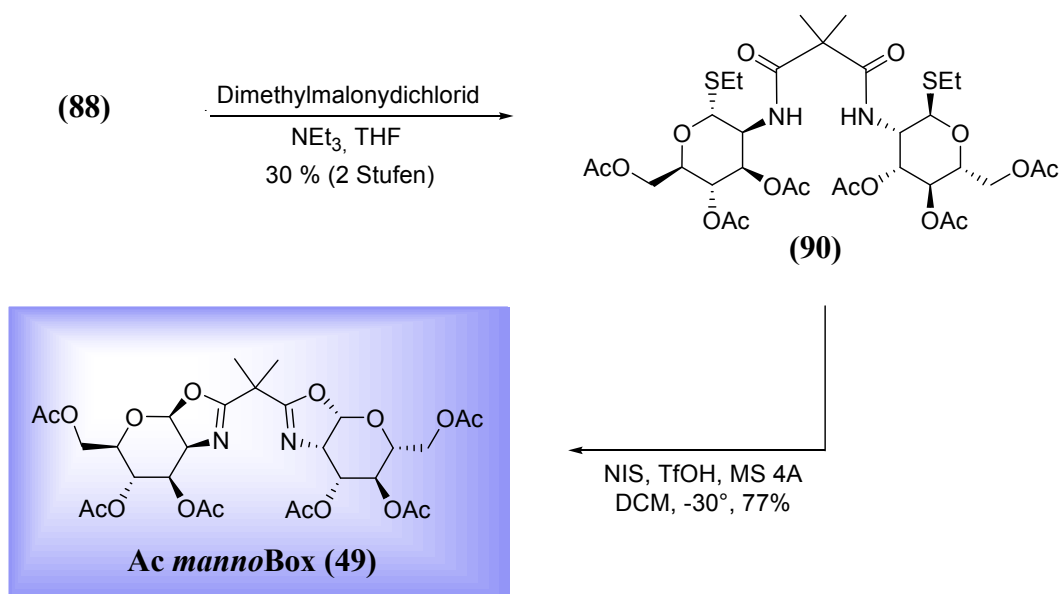


Abbildung 40: Synthese des *manno*-konfigurierten Bis(oxazolin)-Liganden **49**

### 3.1.5 Synthese *manno*-konfigurierter 3-*O*-modifizierter Box Liganden

Ein weiteres Ziel im Rahmen dieser Arbeit waren einfache synthetische Wege zur Modifikation der vorgestellten *manno*Box- und *manno*Pybox-Liganden **49** und **48**. Die in Abschnitt 3.1.2 vorgestellte Schutzgruppenmanipulation ist eine Möglichkeit, um strukturelle Vielfalt der Bis(oxazoline) zu schaffen. Von besonderem Interesse ist dabei die C3-Position der Pyranosidringe. Da hier eine direkte Nachbarschaft zu den Stickstoffatomen der Oxazolinringe besteht, wird vermutet, dass 3-*O*-Substituenten einen größeren Einfluss auf den Komplexierungsspielraum am katalytisch aktiven Metallzentrum haben als die restlichen *O*-Substituenten eines Bis(oxazolin)-Liganden. T. MINUTH aus dem Arbeitskreis BOYSEN konnte erstmals *gluco*Box-Derivate mit unterschiedlich großen *O*-Substituenten (OAc, OBn, OMe etc.) in C3-Position synthetisieren.<sup>64</sup> Die C4- und C6-Positionen, welche weiter von den Stickstoffatomen entfernt sind, wurden mit Benzylidengruppen geschützt (Abb. 41).

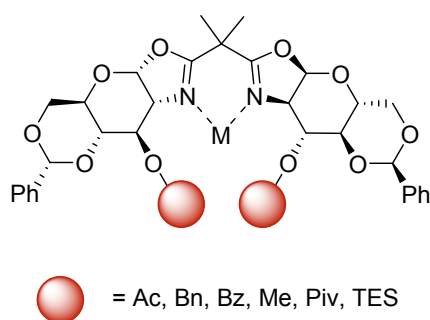


Abbildung 41: 3-*O*-modifizierte Bis(oxazoline) auf Basis von D-Glucosamin

Die 3-*O*-modifizierten Liganden wurden in asymmetrischen Cyclopropanierungen eingesetzt. Die erhaltenen Versuchsergebnisse zeigen, dass der 3-*O*-acetylgeschützte Ligand mit 93 %ee (*trans*-Enantiomer) und 82 %ee (*cis*-Enantiomer) die höchsten Enantioselektivitäten liefert. Diese Beobachtungen führen zu der Annahme, dass 3-*O*-Substituenten mit einer Carbonylgruppe einen größeren Einfluss auf die Stereoselektivitäten haben, als Alkyl- oder Arylsubstituenten.

Ausgehend von diesen Arbeiten sollte nun der erste 3-*O*-modifizierte Bis(oxazolin)-Ligand auf Basis von D-Mannosamin dargestellt werden. Da sich die Acetylschutzgruppe in C3-Position als effektivster Substituent herausgestellt hat, sollte primär das *pseudo*-Enantiomer mit dieser Gruppe synthetisiert werden.

Zur Darstellung der modifizierten Liganden wurden die Acetylschutzgruppen von Azid **87** mit Natriumethanolat in Ethanol entfernt. Für die gezielte Einführung der 3-*O*-Acetylgruppe müssen die übrigen Hydroxygruppen blockiert werden. Das ungeschützte Azid **91** wurde deshalb selektiv unter Verwendung von Benzaldehyd und Zinkchlorid an 4- und 6-Position als Benzylidenacetal geschützt.<sup>65</sup> Verbindung **92** konnte in 81 % Ausbeute isoliert werden.

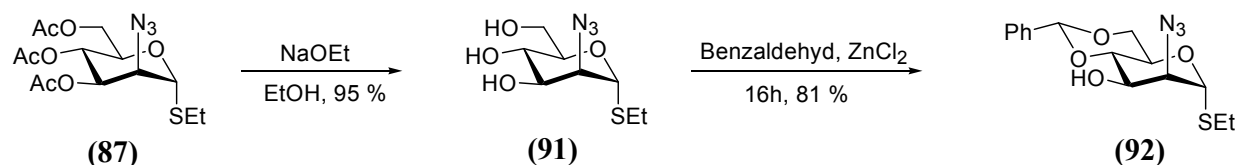


Abbildung 42: Einführung der 4,6-*O*-Benzylidengruppe

Das benzylidengeschützte Azid **92** wurde unter den gleichen Bedingungen wie in Abbildung 39 zum Bis(amid) **93** umgesetzt. Das 3-*O*-*H*-Bis(amid) **93** wurde anschließend mit Essigsäureanhydrid in Pyridin behandelt und der Acetyl-Substituent eingeführt. Schließlich wurde mit der bereits angewandten Cyclisierungsmethode mit *N*-Iodsuccinimid und Trifluormethansulfonsäure die Ringschlussreaktion zum Bis(oxazolin) **50** eingeleitet. Es konnte eine hohe Ausbeute von 90 % erreicht werden. Verbindung **50** ist das erste Beispiel eines tricyclischen 3-*O*-modifizierten Bis(oxazolin)-Liganden auf Basis von D-Mannosamin.

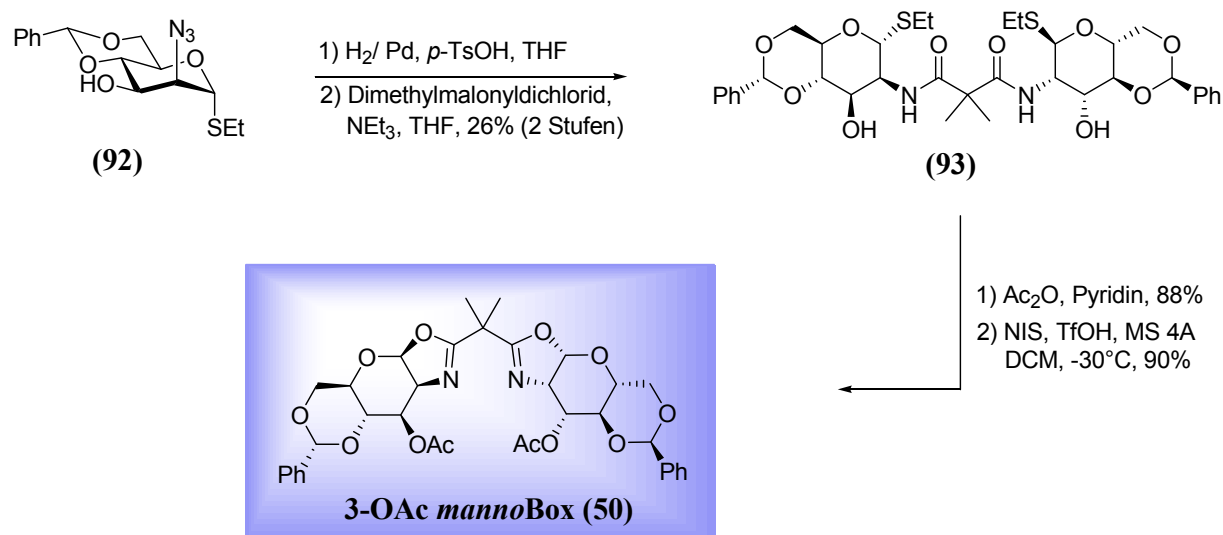


Abbildung 43: Erste Synthese eines *manno*-konfigurierten 3-*O*-modifizierten Liganden

### 3.1.6 Synthese *gluco*-konfigurierter Prolin(oxazolin)-Liganden

□-Aminosäuren und ihre Derivate sind häufig verwendete Liganden in asymmetrischen Reaktionen.<sup>66</sup> Sie sind relativ kostengünstig und einfach zugänglich. L-Prolin abgeleitete chirale Verbindungen sind dabei die interessantesten und am meisten untersuchten Liganden für metallkatalysierte enantioselektive Transfer-Hydrierungen.<sup>67</sup> Bekannte Literaturbeispiele sind das Prolinamid **94**<sup>68</sup> oder das Anilinomethylpyrrolidin **95**<sup>69</sup>, welche die Transfer-Hydrierung einer großen Vielfalt an aromatischen und aliphatischen Ketonen mit sehr hohen Enantioselektivitäten katalysieren (Abb. 44).

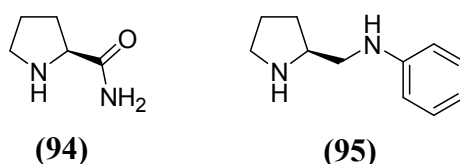


Abbildung 44: Von L-Prolin abgeleitete Liganden für asymmetrische Transfer-Hydrierungen

MCMANUS und GUIRY *et al.*<sup>70</sup> erweiterten die Klasse der in Abbildung 44 gezeigten Liganden und entwickelten 2004 einen auf Prolin basierenden chiralen Liganden, der einen Oxazolin-Ring beinhaltet (Abb. 45). Die Pyrrolidine **96** besitzen zwei Stereozentren, die für die Übertragung der chiralen Information verantwortlich sind.

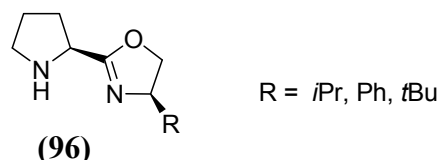


Abbildung 45: L-Prolin-basierende Oxazoline

Diese erfolgreichen Arbeiten waren Anlass, Prolin(Oxazoline) (Prox-Liganden) ausgehend von D-Glucosamin herzustellen. Dieses wäre das erste Beispiel eines chiralen Prox-Liganden auf Basis von Kohlenhydraten. Der Syntheseweg nach MCMANUS und GUIRY *et al.*<sup>70</sup> wurde allerdings nicht in Betracht gezogen, da hier die Abfolge der gewählten Syntheseschritte nicht geeignet und die verwendeten Reagenzien den Zuckerbaustein zersetzen würden. Somit wurde ein komplett neuer Syntheseweg zur Darstellung des *gluco*Prolin(Oxazolin)-Liganden ausgearbeitet.

Der Syntheseweg beginnt mit einer einfachen Boc-Schützung von L-Prolin **97**.<sup>71</sup> Die Carbonsäurefunktion des Boc-geschützten Prolins **98** wurde anschließend mit isobutylchloroformiat behandelt und unter basischen Bedingungen mit dem Amin-Intermediat **99** zu Verbindung **100** umgesetzt (Abb. 46).

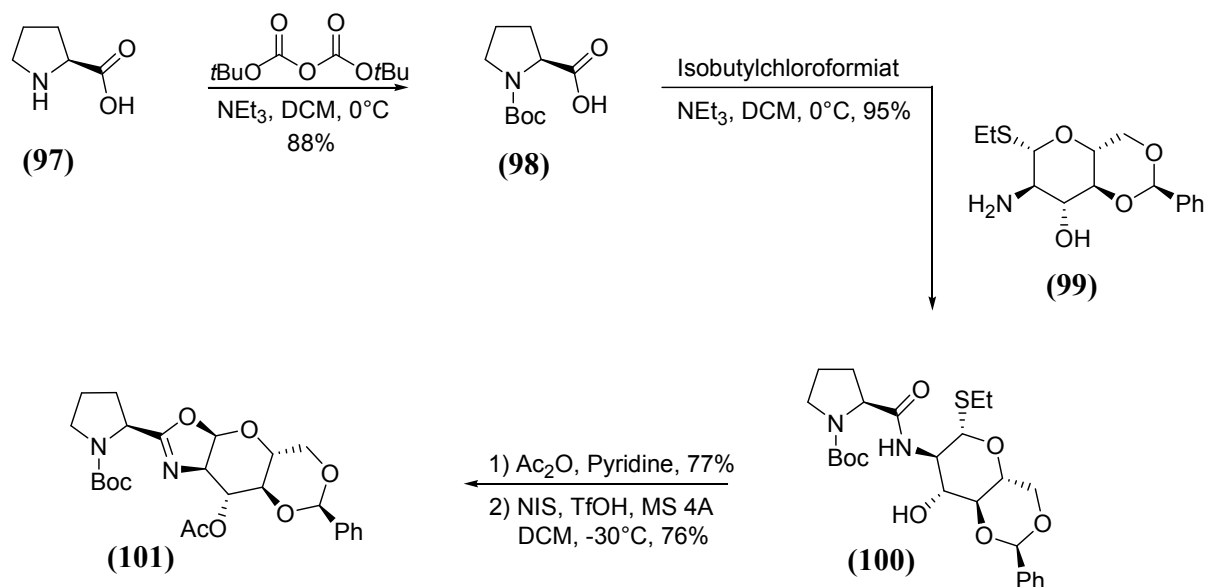
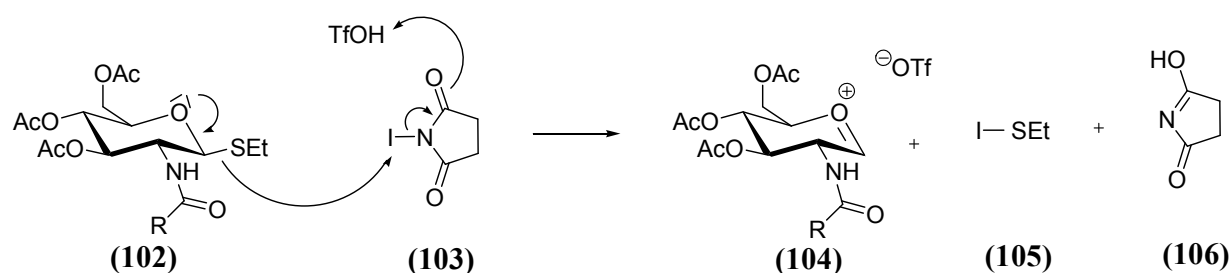


Abbildung 46: Syntheseweg zum *glucoProx*-Liganden

Intermediat **99** ist eine Verbindung, die in 5 Stufen und einer Gesamtausbeute von 55 % im Arbeitskreis Boysen von T. MINUTH<sup>64</sup> hergestellt wurde. Mit Boc-geschütztem Prolin **98** reagiert es in einer hohen Ausbeute von 95 % zum Amid **100**.

Die freie Hydroxyl-Gruppe in C3-Position des Prolin-Amids **100** wurde acetyliert, da eine direkte Umsetzung der ungeschützten Verbindung zu Komplikationen beim Ringschluss führt. Die Bildung des Oxazolinringes wurde unter Aktivierung der Thioethyl-Gruppe am anomeren Zentrum mit NIS durchgeführt.<sup>64</sup> Der ablaufende Mechanismus ist in Abbildung 47 dargestellt.

Abbildung 47: Aktivierung der Thioethyl-Gruppe mit *N*-Iodsuccinimid

Die Thioethylgruppe stellt nach Aktivierung eine gute Abgangsgruppe dar. Zur Aktivierung eignen sich Methyltriflat oder *N*-Iodsuccinimid **103**. NIS **103** überträgt ein Iod-Ion auf das Schwefelatom, welcher dadurch aktiviert und abgespalten wird. Durch Verschieben der Bindungselektronen werden das Carbenium-Ion **104** und das durch die zugesetzte Säure protonierte Molekül **106** erhalten. Das Sauerstoffatom der Carbonylgruppe bildet eine Bindung zum positiv geladene anomere Zentrum aus. Durch Deprotonierung des Stickstoffatoms wird der gewünschte Oxazolinring erhalten (Abb. 48).

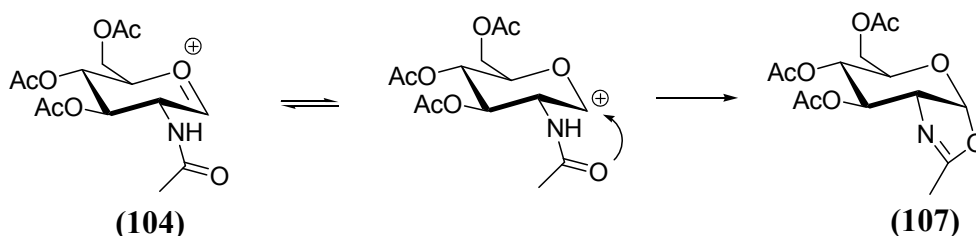


Abbildung 48: Ringschluss zum Oxazolin

Somit konnte Verbindung **101** mit einer Ausbeute von 76 % erfolgreich isoliert werden. Um eine weitere Koordinationsstelle in Verbindung **101** zu einzubringen, sollte ein Phosphino-Substituent in C3-Position eingeführt werden. Derartige Liganden werden als Phosphino(oxazoline) bezeichnet.



UEMURA und OHE<sup>43</sup> konnten bereits Phosphino(oxazolin)-Liganden auf Basis von Kohlenhydraten herstellen (Abb. 49). Beim Vergleich der Strukturen von **51a-f** mit der Struktur der Verbindung **101** fällt auf, dass bis auf die Diphenylphosphino-Gruppe in C3-Position und dem Boc-Prolin-Substituenten in  $\alpha$ -Position zum Oxazolin-Ring eine Übereinstimmung vorliegt. Die Tatsache einer synthetisch einfachen Umfunktionalisierung der 3-OAc-Gruppe in den entsprechenden 3-O-Phosphino-Substituenten führte zu der Überlegung einen Phosphino-Prolin(oxazolin)-Liganden (Prox) basierend auf D-Glucosamin herzustellen. Die in Abbildung 49 dargestellten Liganden besitzen Alkyl- oder Arylsubstituenten in  $\alpha$ -Position zum Oxazolin-Ring, welche zudem keine Stereozentren aufweisen. Mit L-Prolin dagegen ist ein chiraler Substituent vorhanden, der ein weiteres Stereozentrum besitzt.

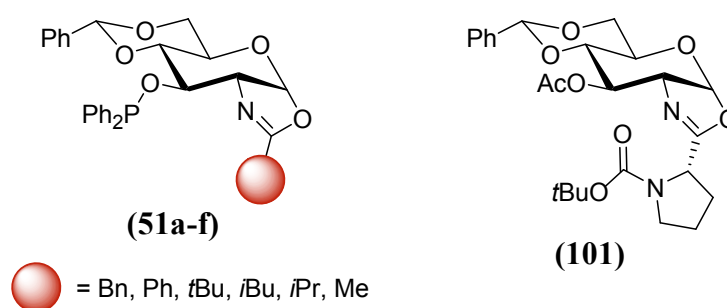


Abbildung 49: zweizählige Phosphino(oxazolin)-Liganden

Ausgehend von Verbindung **101** sollte der entsprechende Phosphino-Prolin(oxazolin)-Ligand **52** synthetisiert werden. **101** wurde zunächst unter basischen Bedingungen behandelt, womit die Acetyl-Schutzgruppe in C3-Position entfernt wurde. Das Produkt konnte in quantitativer Ausbeute erhalten werden. Dem ungeschützten Liganden **108** wurde anschließend unter Luft- und Feuchtigkeitsschluss das Chlorodiphenylphosphin (**109**) zugesetzt.<sup>72</sup> Nach kurzem Rühren mit Triethylamin und Dimethylaminopyridin wurde die Zielverbindung **52** in 59 % Ausbeute erhalten (Abb.50).

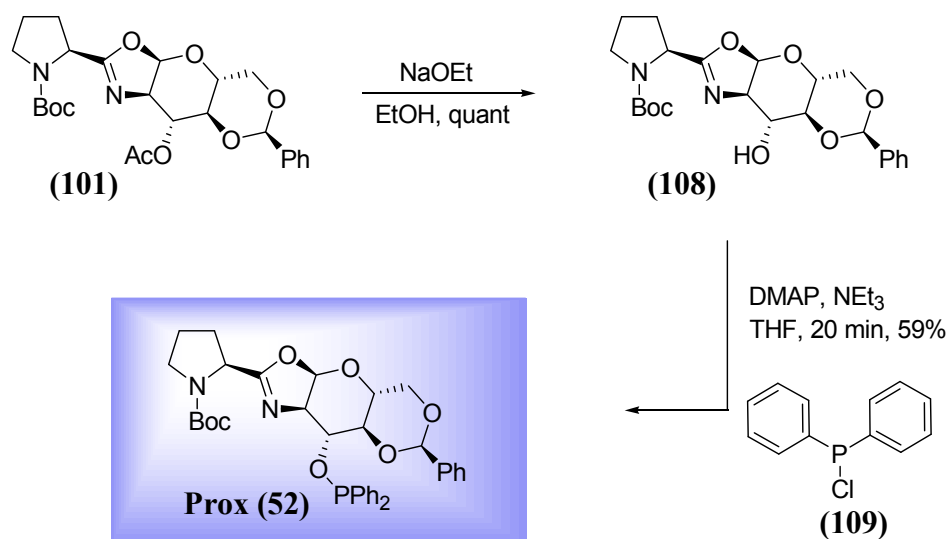


Abbildung 50: Synthese des Phosphino-Proline(oxazolin) Liganden **52** auf Basis von Kohlenhydraten.

Prox-Ligand **52** wurde somit in nur sechs Stufen und einer Gesamtausbeute von 29 % dargestellt. Er ist zudem das erste Beispiel für einen Phosphino-Proline(oxazolin)-Liganden, der ausgehend von einem Zucker entwickelt wurde. Der Einfluss des Proline-Substituenten auf die Enantioselektivitäten und das Potenzial dieses Prox-Liganden wurde in asymmetrischen allylischen Reaktionen getestet.

## 3.2 Anwendung der dargestellten Liganden in der Asymmetrischen Synthese

### 3.2.1 Asymmetrische Cyclopropanierungen

Asymmetrische Cyclopropanierungen werden häufig als Testreaktionen für neu entwickelte Bis(oxazolin)-Liganden genutzt. EVANS,<sup>73</sup> PFALTZ<sup>19</sup> und MASAMUNE<sup>74</sup> zeigten die erfolgreiche Anwendung von Bis(oxazolin)en in der kupferkatalysierten Cyclopropanierung von Alkenen. Dabei hat sich die Umsetzung von Styrol mit Ethyldiazoacetat als allgemeine Modell-Reaktion für enantioselektive Cyclopropanierungen etabliert, um Stereoinduktionen von verschiedenen Liganden zu vergleichen. Die in dieser Arbeit angefertigten *gluco*-konfigurierten Liganden **42**, **43**, **45a**, **45b** und **63** sowie ihre *pseudo*-Enantiomere **48** und **49** mit *manno*-Konfiguration sollten in dieser Reaktion eingesetzt und auf ihr Potential untersucht werden. Um die Funktionsweise der  $C_2$ -symmetrischen Box-Liganden besser verstehen zu können, soll zunächst der ablaufende Mechanismus der Kupfer(I)-katalysierten Cyclopropanierung von Styrol **113** mit Ethyldiazoacetat **111a** besprochen werden (Abb. 51).

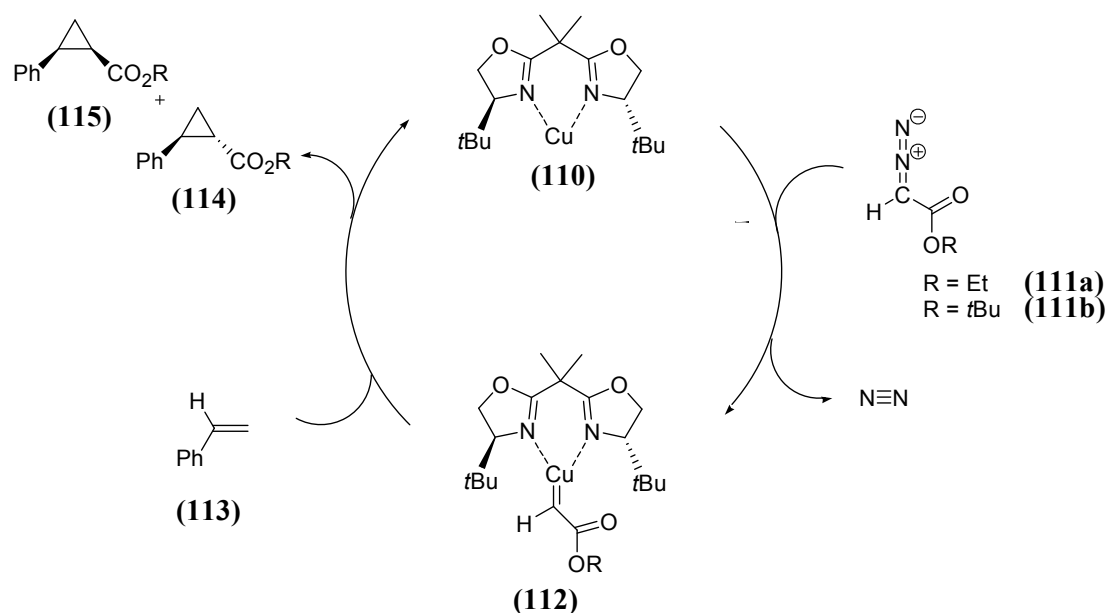


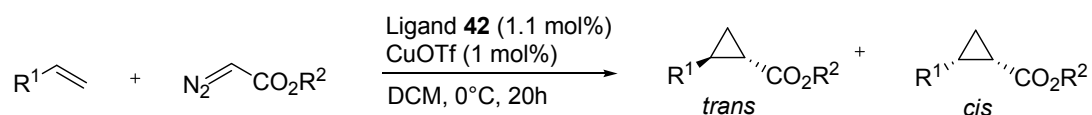
Abbildung 51: Mechanismus der Cyclopropanierung von Alkenen

Als erstes bildet der Kupfer(I) Katalysator mit dem zweizähligen Liganden einen Metall-Ligand-Komplex **110**. Das Metallzentrum wird dabei durch die beiden Stickstoffatome der Oxazolin-Ringe koordiniert. Durch Zugabe des Ethyldiazoacetates (EDA) **111a** erfolgt unter Abspaltung von molekularem Stickstoff die Bildung eines Metall-Carben-Komplexes (**112**). Der Komplexierungsspielraum wird entscheidend durch die *t*Bu-Substituenten, welche in benachbarter Position zu den koordinierenden Stickstoffatomen sind, abgeschirmt. Folglich

geht das hinzugefügte Styrol **113** die Reaktion zu den Cyclopropanen **114** (*trans*) und **115** (*cis*) bevorzugt von der weniger gehinderten Seite ein. Die Enantioselektivitäten werden vom chiralen Metall-Komplex-Katalysator **110** gesteuert, welcher nach der Reaktion wieder regeneriert wird.

Gemeinsam mit A. GROSCHNER aus dem Arbeitskreis BOYSEN wurde der Ac *gluco*Box-Ligand **42** erfolgreich in asymmetrischen Cyclopropanierungen eingesetzt.<sup>50</sup> In Tabelle 1 sind die experimentellen Resultate der asymmetrischen Cyclopropanierungen mit Ligand **42** und (CuOTf)·0.5·C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> als Kupfer(I)-Quelle aufgezeigt. Generell liegen die Ausbeuten der Cyclopropanierungen mit Diazoacetat **111a** höher als die erhaltenen Ausbeuten mit *t*-Butyldiazoacetat **111b**.

Tabelle 1: Asymmetrische Cyclopropanierungen mit Ac *gluco*Box **42**



Olefin	R <sup>2</sup>	Ausbeute [%]	Verhältnis trans/cis <sup>[a]</sup>	ee <sub>trans</sub> [%]	ee <sub>cis</sub> [%]
Styrol <sup>[d]</sup>	Et	60	70:30	82 <sup>[b]</sup>	82 <sup>[b]</sup>
Styrol	<i>t</i> Bu	44	68:32	74 <sup>[b]</sup>	64 <sup>[b]</sup>
<i>p</i> -Methoxystyrol <sup>[d]</sup>	Et	72	65:35	77 <sup>[c]</sup>	80 <sup>[b]</sup>
<i>p</i> -Methoxystyrol	<i>t</i> Bu	63	73:27	76 <sup>[c]</sup>	68 <sup>[b]</sup>
1,1-Diphenylethylen <sup>[d]</sup>	Et	85	-	70 <sup>[c]</sup>	-
1,1-Diphenylethylen	<i>t</i> Bu	36	-	79 <sup>[c]</sup>	-

[a] Bestimmung nach Trennung der Enantiomere durch Flash-Chromatographie [b] Bestimmung durch chirale Gaschromatographie [c] Bestimmung durch <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie mit Rh<sub>2</sub>[R-(+)-MTPA]<sub>4</sub> als chirales Shift-Reagenz (Dirhodium-Methode) [d] Literatur 75

Während GROSCHNER Cyclopropanprodukte mit Ethyldiazoacetat **111a** (Abb. 52) darstellte,<sup>75</sup> wurden parallel verschiedene Olefinsubstrate mit *t*-Butyldiazoacetat **111b** umgesetzt (Abb. 53). Zur besseren Übersicht sind die Resultate graphisch dargestellt worden.

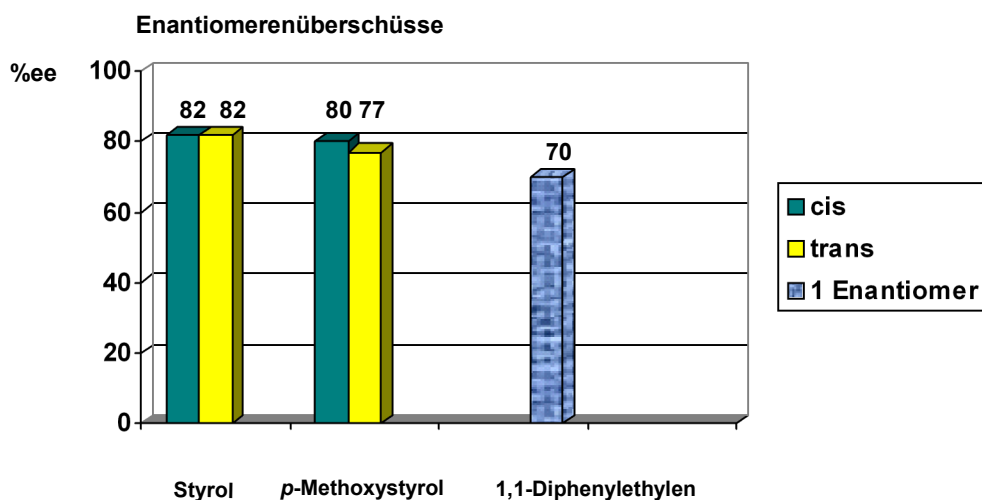
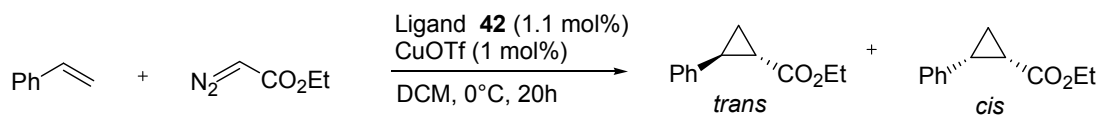


Abbildung 52: Enantioselektivitäten der Cu(I)-katalysierten Cyclopropanierung von Alkenen mit Ethyldiazoacetat **111a** unter Verwendung von *Ac gluco*Box **42**

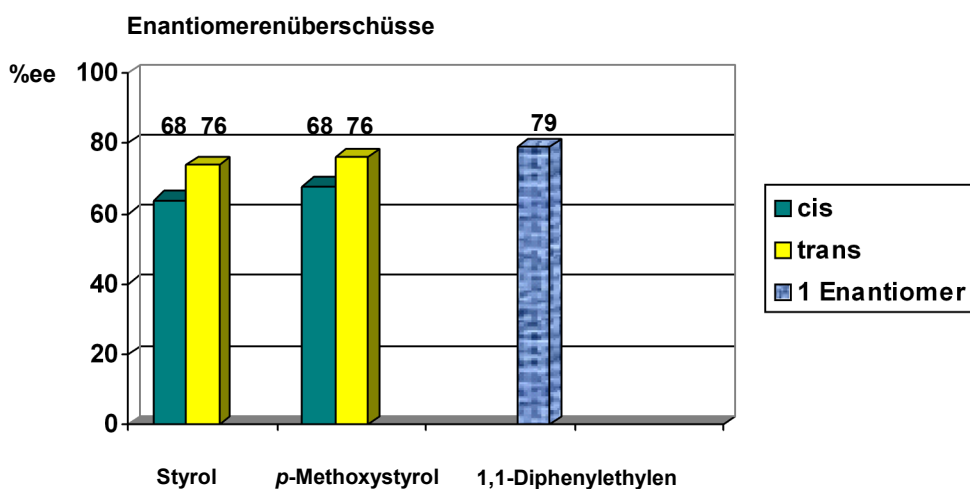
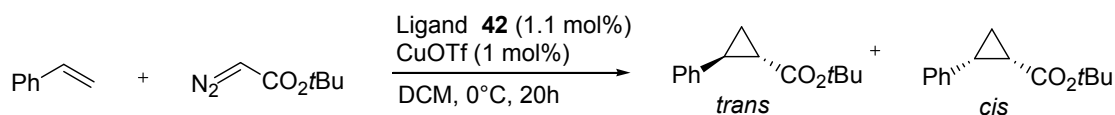


Abbildung 53: Enantioselektivitäten der Cu(I)-katalysierten Cyclopropanierung von Alkenen mit *t*-Butyldiazoacetat **111b** unter Verwendung von *Ac gluco*Box **42**

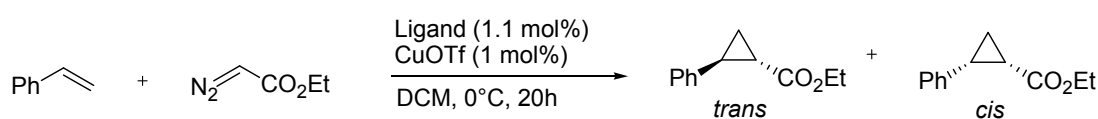
Aus den Abbildungen 52 und 53 ist zu erkennen, dass der zweizählige Ligand **42** hohe Enantiomerenüberschüsse in den Cyclopropanierungs-Reaktionen liefert. Mit **111a** wurden für die monosubstituierten Olefine Styrol und *p*-Methoxystyrol Enantioselektivitäten von bis zu 82 %ee erzielt. Obwohl Diazoacetat **111b** für monosubstituierte Alkene etwas geringere Selektivitäten lieferte, wurde für das disubstituierte Olefin Diphenylethylen mit 79 %ee ein höherer Enantiomerenüberschuss erhalten als mit Diazoacetat **111a**.

Diese ersten guten Resultate sprechen für das Potenzial von chiralen Bis(oxazolinen) auf Basis von Kohlenhydraten. Die in dieser Arbeit dargestellten Derivate OH *gluco*Box **45a**, TMS *gluco*Box **45b** und Oxalyl *gluco*Box **63** mit sterisch unterschiedlich anspruchsvollen Schutzgruppen bzw. variierenden Verbrückungselementen wurden in der Standardreaktion von Styrol **113** und Ethyldiazoacetat **111b** eingesetzt, um ihren Einfluss auf die Enantioselektivitäten zu untersuchen.

Zum Vergleich der experimentellen Daten sind die Ergebnisse der asymmetrischen Cyclopropanierung der *gluco*Box-Liganden **45a**, **45b**, **42** und **63** in Tabelle 2 aufgelistet. Als Vergleich wurden die Resultate von Ac *gluco*Box **42** und des von LEHNERT<sup>62</sup> dargestellten pivaloyl-geschützten *gluco*Box **45f** herangezogen.

Auffallend dabei ist, dass die Liganden **45f** und **63** höhere Enantioselektivitäten der *cis*-Cyclopropane liefern. Bis(oxazoline) **45b** und **42** dagegen weisen eine höhere Selektivität bei den *trans*-Produkten auf. Scheinbar schwerlöslicher OH *gluco*Box **45a** ließ sich zwar nach längerer Komplexierungszeit in Chloroform lösen, lieferte aber ein racemisches Gemisch.

Tabelle 2: Asymmetrische Cyclopropanierungen von Styrol **113** mit EDA (**111a**)



Liganden	Ausbeute [%]	Verhältnis trans/cis <sup>[a]</sup>	ee <sub>trans</sub> [%] <sup>[b]</sup>	ee <sub>cis</sub> [%] <sup>[b]</sup>
OH <i>gluco</i> Box <b>45a</b>	45	50:50	rac.	rac.
Oxalyl <i>gluco</i> Box <b>63</b>	74	66:34	10	28
TMS <i>gluco</i> Box <b>45b</b>	56	71:29	68	58
Ac <i>gluco</i> Box <b>42</b>	60	70:0	82	82
Piv <i>gluco</i> Box <b>45f</b> <sup>[c]</sup>	86	63:37	84	94

[a] Bestimmung nach Trennung der Enantiomere durch Flash-Chromatographie

[b] Bestimmung durch chirale Gaschromatographie [c] Literatur 62

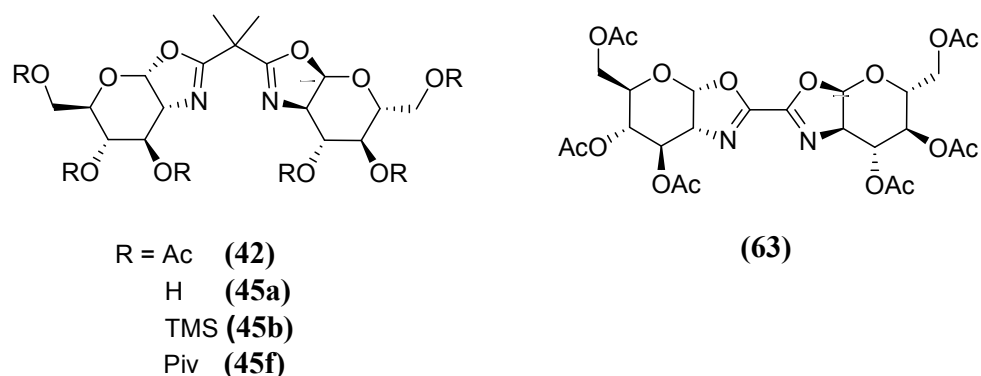
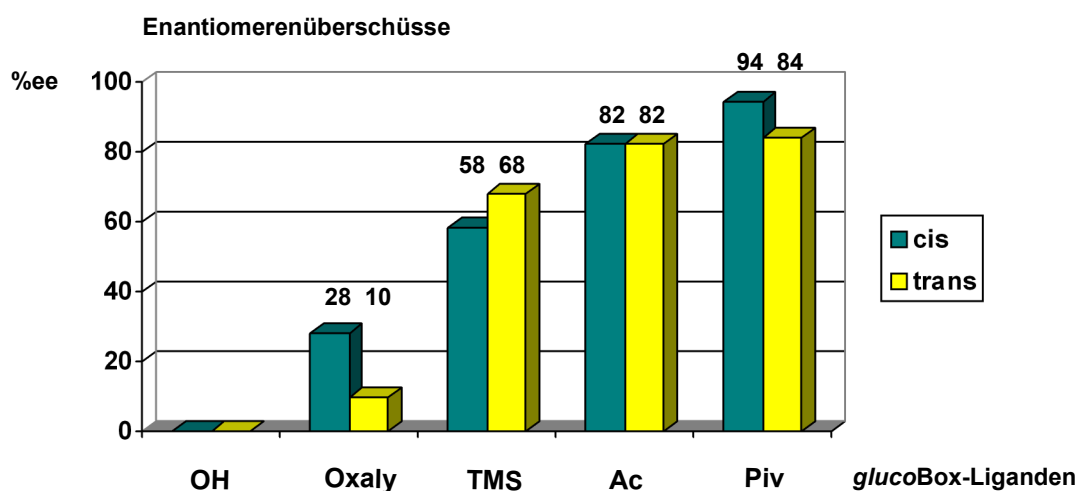
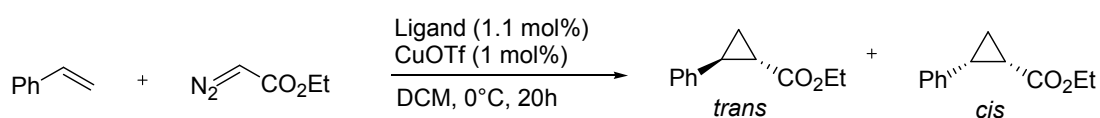
Abbildung 54: Verwendete *glucoBox*-Liganden

Abbildung 55 zeigt die graphische Darstellung der Ergebnisse in asymmetrischen Cyclopropanierungen mit OH *glucoBox* **45a**, TMS-geschütztem *glucoBox* **45b** und Oxalyl *glucoBox* **63**. Zum Vergleich sind Liganden **42** und **45f** herangezogen worden.

Abbildung 55: Resultate der Cyclopropanierung von Styrol mit Ethyldiazoacetat unter Verwendung von *glucoBox*-Liganden

Aus der Abbildung geht hervor, dass ungeschützter Ligand **45a** die geringste sterische Abschirmung auf das aktive Metallzentrum ausübt. Es wurde ein racemisches Gemisch erhalten. Obwohl der Oxalyl *glucoBox* **63** genauso acetyl-geschützt vorliegt wie Ac *glucoBox* **42**, wurden hier sehr viel geringere Enantioselektivitäten erzielt. Dieses lässt darauf zurückschließen, dass die koordinierenden Stickstoffatome des Oxalyl-verbrückten Liganden

weiter auseinander liegen und somit der Biswinkel größer ist. Dadurch ist ein größerer Spielraum am aktiven Metall-Ligand-Komplex vorhanden. Folglich haben die Acetyl-Schutzgruppen weniger Einfluss auf die sich annähernden Olefinsubstrate und können die Enantioselektivitäten der Reaktion nicht mehr entscheidend steuern. TMS-geschützter Ligand **45b** dagegen besitzt zwar den Dimethylmalonyl-Baustein als Verbrückungselement, weist aber dennoch geringere Enantiomerenüberschüsse auf als Ac *gluco*Box **42** und Piv *gluco*Box **45f**. Es wird vermutet, dass die Trimethylsilylgruppen nicht den gleichen Effekt ausüben wie die in den Liganden **42** und **45f** vorhandenen Carbonyle der Acetyl- und Pivaloyl-Schutzgruppen. Möglich ist auch eine zusätzliche, entscheidende Komplexierung des Metallzentrums durch die Carbonylgruppen (Abb. 56).

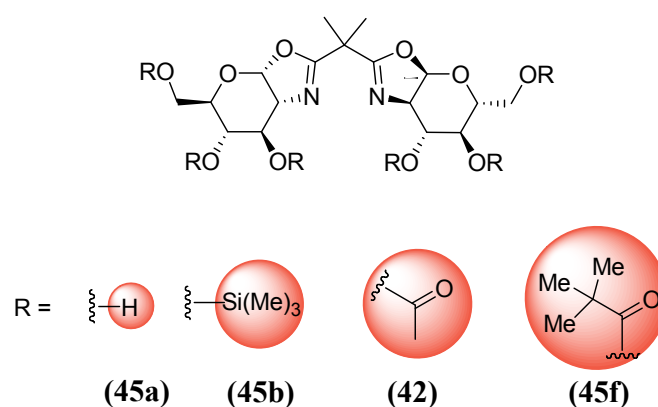


Abbildung 56: Sterischer Anspruch unterschiedlicher Schutzgruppen

Die Auswertung der Ergebnisse mit den *pseudo*-Enantiomeren Liganden **48** und **49** konnte wegen technischen Problemen an dem chiralen Gaschromatographen nicht durchgeführt werden. Obwohl Drehwerte mit umgekehrtem Vorzeichen detektiert werden konnten, war eine genaue Bestimmung der Enantioselektivitäten bisher nicht möglich.

Auch Pyridylbis(oxazoline) wurden erfolgreich in asymmetrischen Cyclopropanierungen eingesetzt. Unter Verwendung von Ruthenium(II) als Metallkatalysator berichtete NISHIYAMA<sup>76,77</sup> über sehr gute Enantioselektivitäten mit bis zu 94 %ee (*trans*-Enantiomer) bzw. 87 %ee (*cis*-Enantiomer) in der Cyclopropanierung von Styrol **113** mit Ethyldiazoacetat **111a**. In dieser Testreaktion wurden die dreizähligen Liganden *gluco*Pybox **43** und *gluco*Pyridylbis(thiazolin) **46** unter Verwendung von Cu(OTf) $\cdot$ 0.5 $\cdot$ C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> sowie [RuCl<sub>2</sub>(*p*-cymol)]<sub>2</sub> als Katalysator untersucht (Abb. 57).



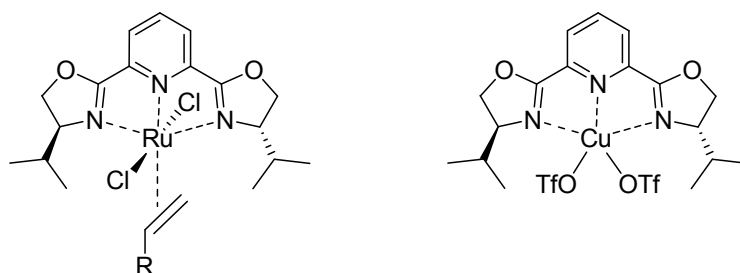
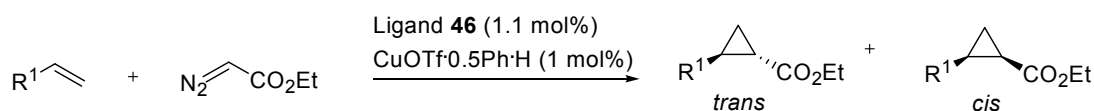


Abbildung 57: Cu(II)- und Ru(II)-Komplexe mit Pybox-Liganden

Alle analytischen Daten der Cyclopropanierungen mit Ligand **46** und **43** sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Die *trans*-/*cis*-Verhältnisse und die Ausbeuten liegen generell unter denen von zweizähligen *gluco*Box-Liganden. Die Verwendung von  $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymol})]_2$  als Katalysator lieferte ebenso racemische Gemische wie der Einsatz von 1,1-disubstituierten Olefinen.

Tabelle 3: Asymmetrische Cyclopropanierungen von Alkenen mit Pyridylbis(thiazolin) **46** und EDA **111a** unter Verwendung von  $\text{Cu}(\text{OTf})\cdot 0.5\text{Ph}\cdot\text{H}$  als Metallkatalysator

Olefin	Reaktionsbedingungen	Ausbeute [%]	Verhältnis <i>trans</i> / <i>cis</i> <sup>[a]</sup>	<i>ee</i> <sub><i>trans</i></sub> [%]	<i>ee</i> <sub><i>cis</i></sub> [%]
Styrol	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0°C	65	58:42	28 <sup>[b]</sup>	18 <sup>[b]</sup>
Styrol	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 35°C	70	63:37	22 <sup>[b]</sup>	20 <sup>[b]</sup>
Styrol	Toluol, 0°C	64	54:46	22 <sup>[b]</sup>	24 <sup>[b]</sup>
Styrol	$\text{Et}_2\text{O}$ , 0°C	44	61:39	18 <sup>[b]</sup>	16 <sup>[b]</sup>
Styrol <sup>[d]</sup>	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0°C	44	55:45	racemisch <sup>[b]</sup>	racemisch <sup>[b]</sup>
Styrol <sup>[e]</sup>	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0°C	49	47:53	24 <sup>[b]</sup>	24 <sup>[b]</sup>
<i>p</i> -Methoxystyrol	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0°C	19	70:30	24 <sup>[c]</sup>	10 <sup>[c]</sup>
1,1-Diphenylethylen	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0°C	6	-	racemisch <sup>[c]</sup>	

[a] Bestimmung nach Trennung der Enantiomere durch Flash-Chromatographie [b] Bestimmung durch chirale Gaschromatographie [c] Bestimmung durch  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie mit  $\text{Rh}_2[\text{R}(+)\text{-MTPA}]_4$  als chirales Shift-Reagenz (Duddeck-Methode) [d] Verwendung von  $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymol})]_2$  als Metall-Katalysator [e] Verwendung von *gluco*Pybox **43**

Die Ergebnisse für die Kupfer(I) katalysierten Cyclopropanierungen sind in Abbildung 58 dargestellt. Im Allgemeinen liegen die Enantioselektivitäten in einem deutlich niedrigeren

Bereich als die Cyclopropanierungen mit zweizähligen *gluco*Box-Liganden. Mit Styrol in Dichlormethan liefert Ligand **46** mit 28 %ee (*trans*-Isomer) das beste Resultat. Der *gluco*Pybox **43** dagegen ergab für beide Isomere jeweils 24 %ee. Variation der Lösungsmittel führte zu keiner Verbesserung der Selektivitäten. Auch mit *p*-Methoxystyrol als Substrat wurden keine besseren Enantiomerenüberschüsse erhalten.

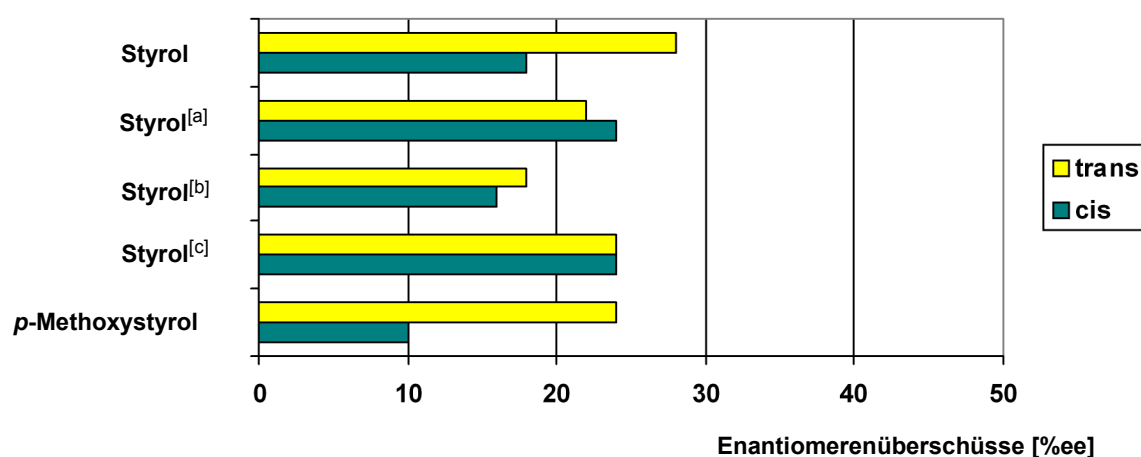


Abbildung 58: Cyclopropanierung von Alkenen unter Verwendung von Pyridylbis(thiazolin) **46** mit Cu(OTf)·0.5PhH als Metallkatalysator und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> als Lösungsmittel  
[a] in Toluol [b] in Diethylether [c] unter Verwendung von *gluco*Pybox **43**

Zusammenfassend ist wiederzugeben, dass Kupfer(I)-katalysierte Cyclopropanierungen von Alkenen mit Diazoacetaten unter Verwendung von zweizähligen *gluco*Bis(oxazolinen) hohe Enantioselektivitäten liefern. Der Einsatz von dreizähligen Pyridylbis(oxazolinen) oder Pyridylbis(thiazolinen) auf Basis von Kohlenhydraten führt dagegen zu niedrigeren Enantiomerenüberschüssen. Der *gluco*Pybox **43** und *gluco*Pyridylbis(thiazolin) **45** sind für diese asymmetrische Reaktion nicht geeignet.

### 3.2.2 Asymmetrische Imin-Alkinylierungen

C-C-Verknüpfungsreaktionen spielen in der organischen Chemie eine sehr wichtige Rolle und sind essentiell für die Darstellung komplexer Zielverbindungen. Diese Reaktion enantioselektiv zu gestalten ist eine der größten Herausforderungen in der asymmetrischen Synthese. Eine relativ neue Methode sind Organometall-katalysierte enantioselektive Additionen von terminalen Alkinen an Imin-Derivate. Dieses ist die am häufigsten verwendete und effizienteste Methode zur Herstellung optisch aktiver Propargylamine.<sup>48</sup> Durch Alkylierungen darstellbare Propargylamine sind interessante Intermediate für die Synthese vielfältiger Stickstoffverbindungen in biologischen Systemen und Naturstoffen.<sup>78,79</sup> Li<sup>80</sup> berichtete erstmals 2002 über asymmetrische Imin-Alkinylierungen unter Verwendung eines Pyridylbis(oxazolin)-Liganden. In Kupfer(I)-katalysierten Alkinylierung von aromatischen Iminen mit Phenylacetylen, welche zugleich die Modell-Reaktion für diese Synthese ist, wurden sehr hohe Enantioselektivitäten von bis zu 99 %ee erreicht. Um den Reaktionsablauf besser verstehen zu können, wird in Abbildung 59 der Mechanismus dieser Testreaktion beschrieben.

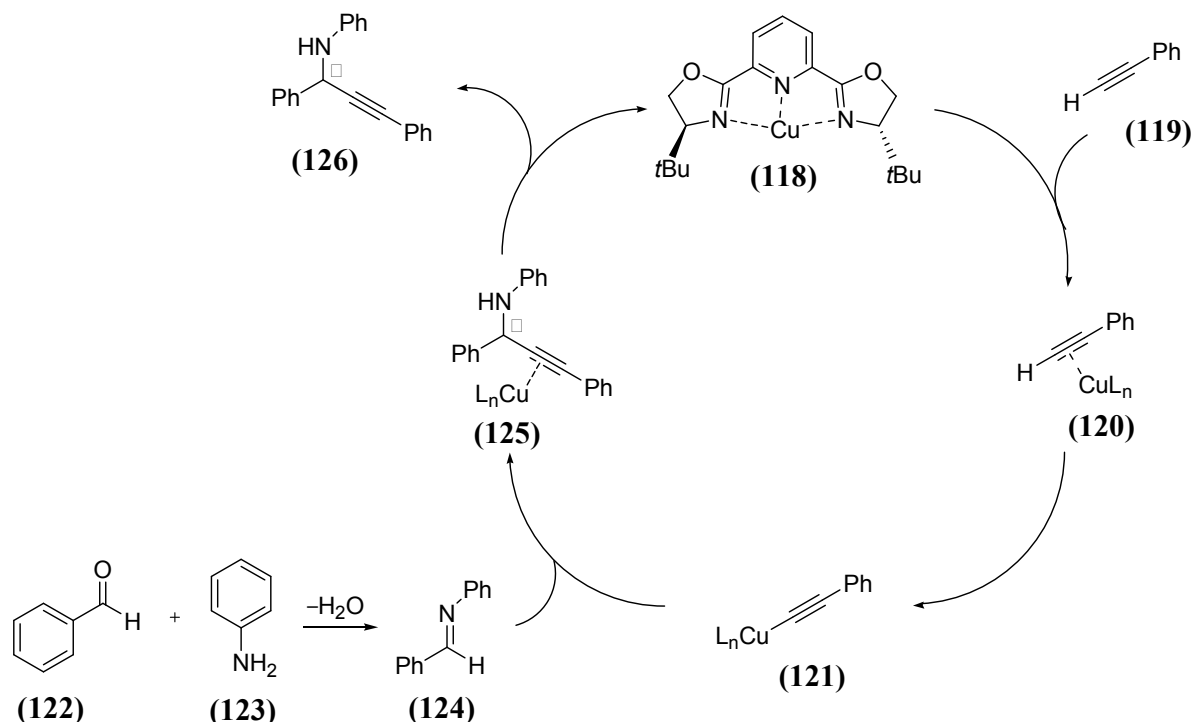


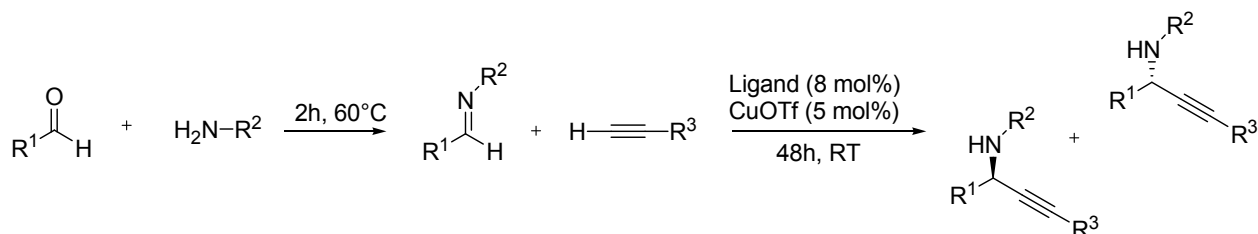
Abbildung 59: Mechanismus der Kupfer(I)-katalysierten Alkinylierung von Iminen

Im ersten Schritt bilden der dreizählige Pybox-Ligand und der Kupfer(I)-Katalysator den Komplex **118**. Annäherung eines Alkyls **119** an den Metall-Ligand-Komplex **118** führt zur Komplexierung der Dreifachbindung am Metall-Zentrum (**120**). Es folgt die Bildung eines Kupferacetylids **121**, welches das zuvor gebildete Imin **124** zusätzlich koordiniert. Die Imin-Verbindung wird durch Kondensation von Benzaldehyd **122** und Anilin **123** gebildet. Durch Addition des Kupferacetylids an das Imin erfolgt eine C-C-Verknüpfungsreaktion zum Propargylamin **125**. Schließlich führt eine Abspaltung des noch am Metall koordinativ gebundenen Amins zum Zielprodukt **126**. Dabei wird der Metall-Ligand-Komplex **118** regeneriert und kann erneut in den Zyklus eintreten.

Die in dieser Arbeit synthetisierten *gluco*-konfigurierten Liganden Pyridylbis(oxazolin) **43**, Pyridylbis(thiazolin) **46** und der *manno*-konfigurierte Pyridylbis(oxazolin)-Ligand **48** wurden in dieser asymmetrischen Imin-Alkinylierung eingesetzt und auf ihr Potenzial untersucht. Die Resultate sind in Tabelle 4 zusammengestellt. Zunächst wurde Ligand **43** in der Standardreaktion mit Imin **124** und Phenylacetylen **119** in verschiedenen Lösungsmitteln eingesetzt, um die Reaktionsbedingungen zu optimieren. Toluol lieferte mit 75 % Ausbeute und 78 %ee durchschnittliche Werte. Mit Chloroform konnte die Enantioselektivität zwar gesteigert werden, allerdings war die Ausbeute mit 29 % deutlich schlechter. Die Verwendung von Dichlormethan als Lösungsmittel führte dagegen zu höheren Ausbeuten und hervorragenden Enantioselektivitäten mit bis zu 99 %ee (Einträge 1-3). Desweiteren wurden Experimente mit unterschiedlichen Benzaldehyd- und Anilin-Derivaten durchgeführt. Der Einsatz von substituierten Benzaldehyden mit Anilin und Phenylacetylen (Einträge 7-11) lieferte, trotz durchschnittlicher Ausbeuten, Enantioselektivitäten zwischen 40 und 80 %ee, wobei mit *p*-Methoxybenzaldehyd das beste Resultat erzielt wurde. Das Anilin-Derivat mit einer PMP-Gruppe (Eintrag 4) ergab in der Modell-Reaktion eine sehr hohe Selektivität bis zu 90 %ee. Für die Reaktion von Trimethylsilylacetylenen mit Benzaldehyd und Anilin sind in der Literatur nur mittelmäßige Enantiomerenüberschüsse beschrieben. LI<sup>FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT</sup> berichtete einen Wert von 60 %ee für diese Reaktion, CHAN<sup>81</sup> sogar von nur 48 %ee. Mit *gluco*Pybox **43** wurde in dieser Arbeit ein hoher Wert von 90 %ee erhalten (Eintrag 5). *gluco*Pyridylbis(thiazolin) **46** dagegen lieferte trotz struktureller Ähnlichkeit zu Ligand **43** stark verringerte Enantioselektivitäten (Eintrag 12). Mit Imin **124** und Phenylacetylen **119** wurden lediglich 48 %ee erhalten. Es wird vermutet, dass das Schwefelatom im Thiazolin-Ring mit dem Stickstoffatom um das Metallzentrum konkurriert. Dieses veränderte Komplexierungsverhalten führt möglicherweise zu einer konformativen Veränderung des

Liganden im Übergangszustand. Die Schutzgruppen verlieren ihren abschirmenden Effekt und es kommt folglich zum Verlust der Enantioselektivitäten.

Tabelle 4: Resultate der Imin-Alkinylierungen mit den Liganden *gluco*Pybox **43**, *gluco*Pyridylbis(thiazolin) **46**, *manno*Pybox **48**



Eintrag	R <sup>1</sup> -CHO	R <sup>2</sup> -NH <sub>2</sub>	R <sup>3</sup> -C≡CH	Lösungsmittel	Ausbeute [%]	ee [%]
1 <sup>[a]</sup>	Ph	Ph	Ph	Toluol	75	78 <sup>[d]</sup>
2 <sup>[a]</sup>	Ph	Ph	Ph	CHCl <sub>3</sub>	29	80 <sup>[d]</sup>
3 <sup>[a]</sup>	Ph	Ph	Ph	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	69	99 <sup>[d]</sup>
4 <sup>[a]</sup>	Ph	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	38	90 <sup>[e]</sup>
5 <sup>[a]</sup>	Ph	Ph	TMS	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	21	90 <sup>[d]</sup>
6 <sup>[a]</sup>	Ph	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	TMS	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	29	racemisch <sup>[d]</sup>
7 <sup>[a]</sup>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	Ph	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	33	80 <sup>[d]</sup>
8 <sup>[a]</sup>	4- <i>i</i> PrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	Ph	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	57	75 <sup>[d]</sup>
9 <sup>[a]</sup>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	Ph	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	46	74 <sup>[d]</sup>
10 <sup>[a]</sup>	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	Ph	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	92	70 <sup>[d]</sup>
11 <sup>[a]</sup>	2-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	Ph	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	10	44 <sup>[d]</sup>
12 <sup>[b]</sup>	Ph	Ph	Ph	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	24	48 <sup>[e]</sup>
13 <sup>[c]</sup>	Ph	Ph	Ph	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	11	66 <sup>[e]</sup>

[a] Verwendung von Ligand **43** [b] Verwendung von Ligand **46** [c] Verwendung von Ligand **48** [d] Bestimmung durch <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie mit Rh<sub>2</sub>[R-(+)-MTPA]<sub>4</sub> als chirales Shift-Reagenz (Duddeck-Methode) [e] Bestimmung mit chiraler HPLC

Für eine bessere Übersicht sind in Abbildung 60 die Ergebnisse mit Ligand **43** graphisch dargestellt. Generell ist zu beobachten, dass die Ausbeuten eher durchschnittlich ausgefallen sind. Mit dem ersten Pyridylbis(oxazolin) auf Basis von D-Glucosamin wurden aber insgesamt exzellente Enantioselektivitäten erreicht. Die dargestellten optisch aktiven Propargylamine besitzen dabei die *S*-Konfiguration.

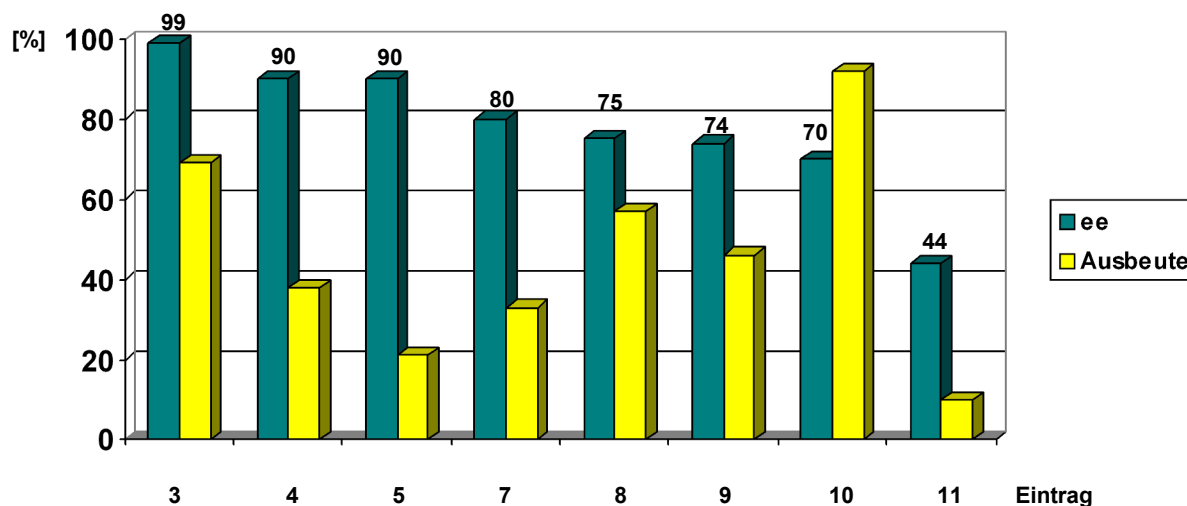


Abbildung 60: Kupfer(I)-katalysierte asymmetrische Alkinylierung von Aminen mit *gluco*Pybox **43**

Der mechanistische Ablauf zur Bildung der bevorzugt *S*-konfigurierten Propargylamine soll anhand der Ligandenstruktur verdeutlicht werden. In Abbildung 61 ist der Komplex **121** dargestellt. Die Ausrichtung des Oxazolin-Ringes und die 3-*O*-Acetyl-Schutzgruppen beeinflussen entscheidend die Angriffsrichtung des Imins. Beim *gluco*-konfigurierten Liganden bewirkt der nach oben ausgerichtete Oxazolin-Ring eine Abschirmung und steuert das angreifende Imin **124** zur Bildung des *S*-Produktes.

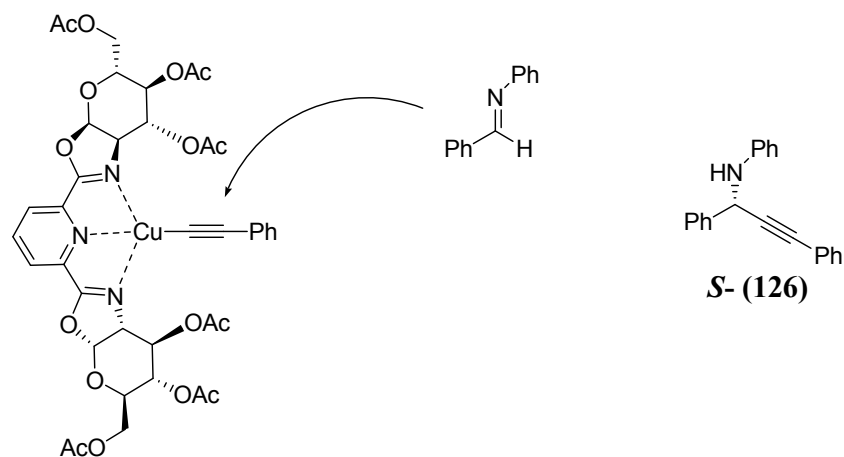


Abbildung 61: Schutzgruppengesteuerte Angriffsrichtung der Imine

Im Rahmen dieser Arbeit sollten *pseudo*-Enantiomere entwickelt werden, die eine Umkehr der Stereoinduktion in asymmetrischen Imin-Alkinylierungen ermöglichen. Mit Ligand **48** wurde ein *manno*-konfigurierter Pyridylbis(oxazolin)-Ligand entwickelt, welcher das *pseudo*-Enantiomer zu *gluco*Pybox **43** darstellt. Dieser wurde in der Standardreaktion mit

Benzaldehyd, Anilin und Phenylacetylen eingesetzt. Zum Vergleich der Resultate für die dreizähligen Liganden **43** und **48** sind in Abbildung 62 die Ergebnisse graphisch aufgezeigt.

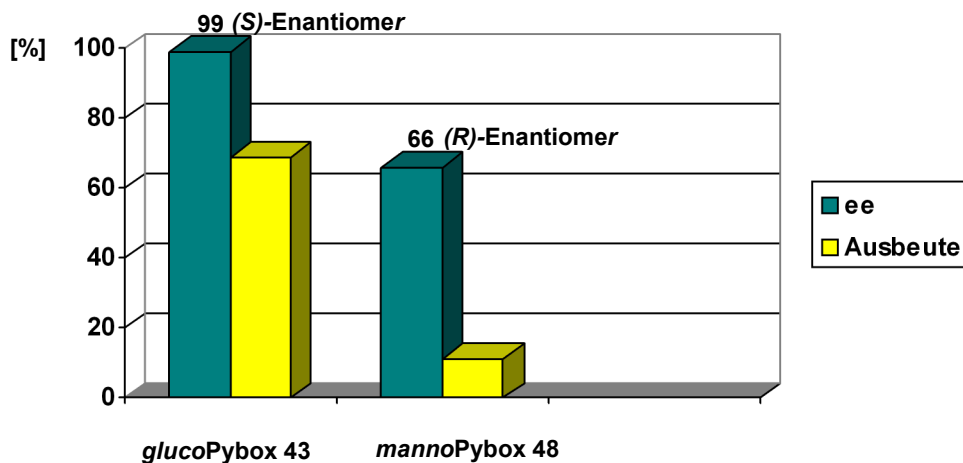


Abbildung 62: Umkehr der Stereoinduktion durch Ligand **48**

Mit dem *pseudo*-Enantiomer *manno*Pybox **48** konnte tatsächlich eine Umkehr der Stereoinduktion erreicht werden. Obwohl die Ausbeute sehr gering ausfiel, lieferte Ligand **48** eine akzeptable Enantioselektivität des *R*-konfigurierten Propargylamins von 66 %ee. Aus zeitlichen Gründen konnte nur ein Testversuch durchgeführt werden. Es wird vermutet, dass der Enantiomerenüberschuss durch Optimierung der Ligandenstruktur noch weiter erhöht werden kann. Die Bildung des *R*-Enantiomers soll anhand der Ligandenstruktur von **48** verdeutlicht werden.

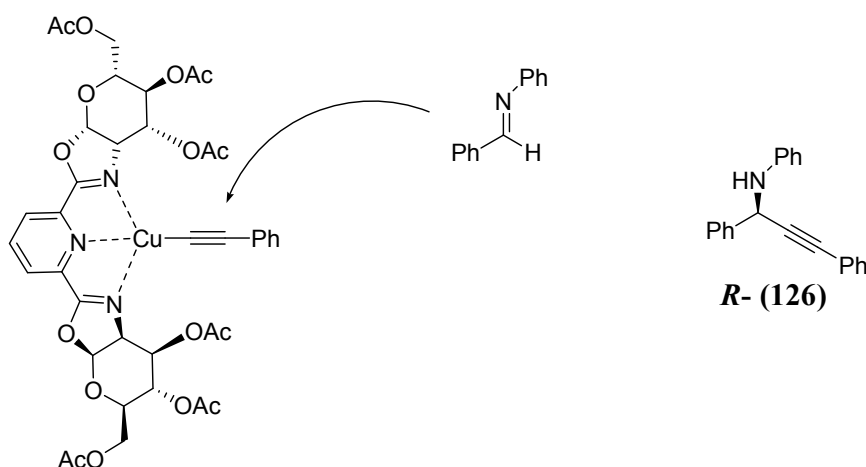


Abbildung 63: Mechanistischer Ablauf der Stereoinduktion mit Ligand **48**

---

Im Vergleich zu Abbildung 61 sind im Metall-Ligand-Komplex mit *manno*Pybox **48** sowohl der Oxazolin-Ring als auch die 3-*O*-Acetyl-Schutzgruppe in der eingezeichneten Angriffsseite des Imins nach unten ausgerichtet und schirmen diese Seite vollständig ab. Somit wird bei einem Angriff des Imins **124** bevorzugt das ***R***-Enantiomer des Produktes gebildet.

Festzuhalten ist, dass der erste Pyridylbis(oxazolin)-Ligand **43** erfolgreich in der asymmetrischen Alkinylierung von Aminen eingesetzt werden konnte und exzellente Enantioselektivitäten von bis zu 99 %ee erreicht wurden. Eine erste Testreaktion mit dem *pseudo*-Enantiomer **48** führte erfolgreich zur Umkehr der Stereoinduktion mit einem akzeptablen Enantiomerenüberschuss von 66 %ee.



### 3.2.4 Asymmetrische En-Reaktionen

En-Reaktionen stellen eine wichtige C-C-Verknüpfungsreaktion in der organischen Synthese dar.<sup>82</sup> Es erfolgt dabei eine Umsetzung ungesättigter Verbindungen, die ein allylisches Wasserstoff-Atom besitzen. Ein wichtiges Beispiel stellt die Carbonyl-En-Reaktion dar.<sup>83</sup> EVANS *et al.*<sup>84</sup> berichteten über Kupfer(II) katalysierte asymmetrische Reaktionen zwischen Olefinsubstraten und Glyoxalaten. Als chirale Komplex-Liganden wurden zweizählige Bis(oxazoline) eingesetzt, die zu sehr hohen Enantioselektivitäten führten (Abb. 64).

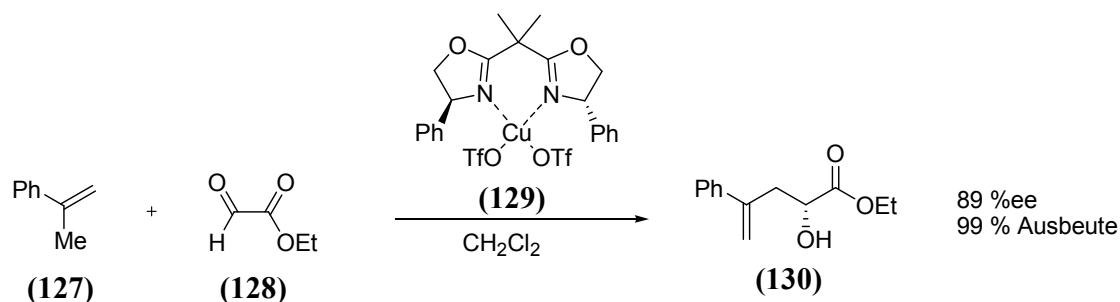


Abbildung 64: Enantioselektive Carbonyl-En-Reaktion

Der ablaufende Mechanismus der Testreaktion mit  $\alpha$ -Methylstyrol als Enophil **127** und Ethylglyoxalat **128** als Carbonyl-En-Komponente ist in Abbildung 65 dargestellt.

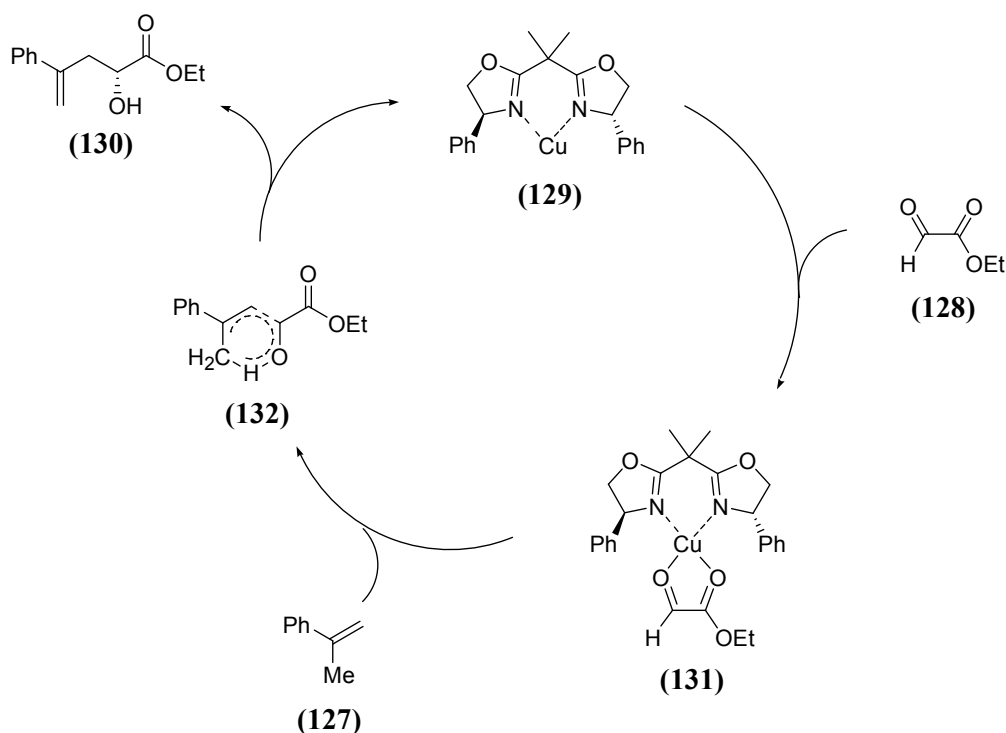


Abbildung 65: Mechanismus der Carbonyl-En-Reaktion



In Abbildung 66 sind die erhaltenen Resultate graphisch dargestellt.

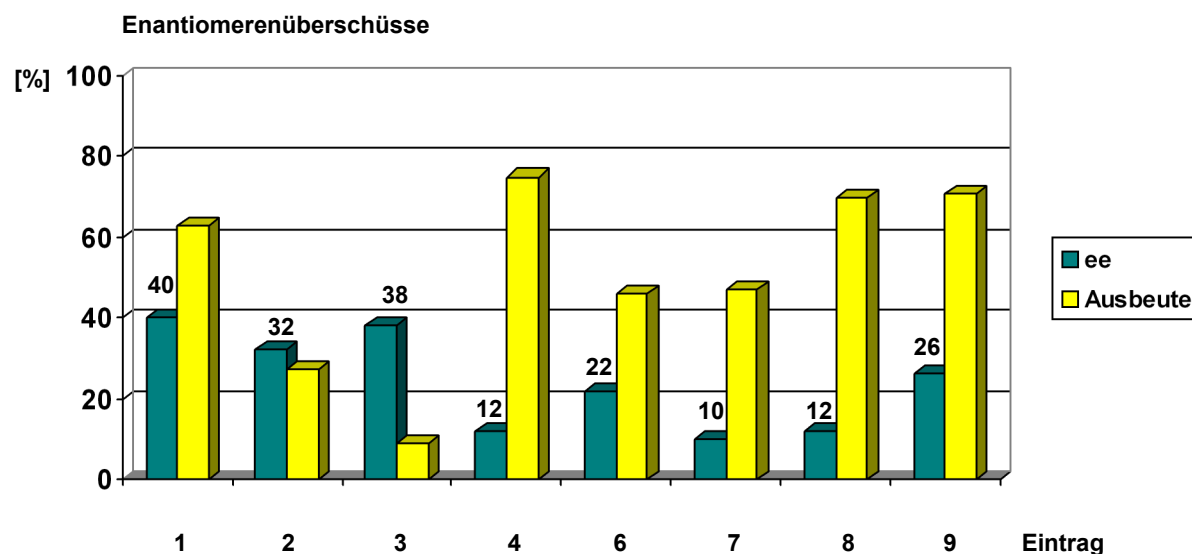


Abbildung 66: Graphische Darstellung der Enantioselektivitäten mit *Ac gluco*Box 42

Letztendlich geht aus den erhaltenen experimentellen Ergebnissen hervor, dass der zweizählige *Ac gluco*Box 42 nicht für asymmetrische Carbonyl-En-Reaktionen geeignet ist. Sowohl die Ausbeuten als auch die Enantioselektivitäten liegen nicht im ausreichenden Bereich. Möglicherweise ist eine Optimierung des Liganden notwendig, um bessere Resultate zu erhalten.

### 3.2.4 Asymmetrische Amino-Halogenierungen

Die Einführung von funktionellen Gruppen an Alkenen ist in den letzten Jahrzehnten ein bedeutender Forschungsbereich geworden.<sup>85</sup> Insbesondere die Überführung von Olefinen in Amin-Derivate weckt das Interesse der Pharmaindustrie.<sup>86</sup> Unter ihnen stellen die Amino-Halogenierungen<sup>87</sup> in der modernen organischen und medizinischen Chemie wichtige Syntheseschritte dar. Die Arbeitsgruppe von Li<sup>88</sup> berichtete über diastereoselektive Aminohalogenierungen zwischen Olefinsubstrat **133** und Dichloramin T (**134**) (Abb. 67). Die funktionalisierten Amin-Derivate **135** wurden in guten Diastereoselektivitäten erhalten.

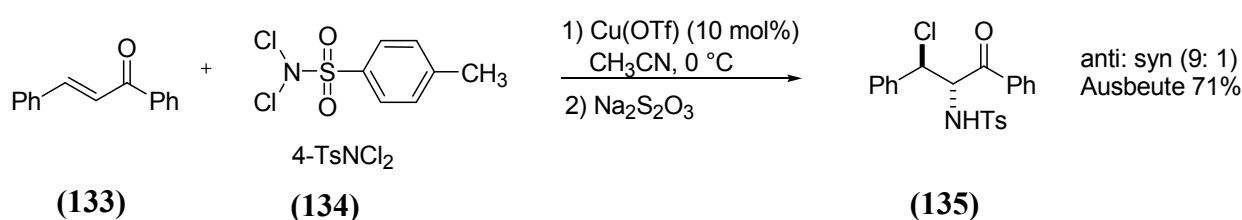


Abbildung 67: Diastereoselektive Amino-Halogenierungen mit Dichloramin T **134**

Asymmetrische Metall-Ligand-katalysierte Aminohalogenierungen sind bis heute erfolglos geblieben. JACOBSEN<sup>89</sup> setzte Metall-Ligand-Komplex **136** in der enantioselektiven Aminohalogenierung von Styrol ein und konnte lediglich einen Wert von 8 %ee erreichen. Der Kupfer-Bis(oxazolin)-Komplex **137** von EVANS<sup>90</sup> lieferte in der gleichen Reaktion mit 12 %ee ebenfalls keine großen Enantiomerenüberschüsse.

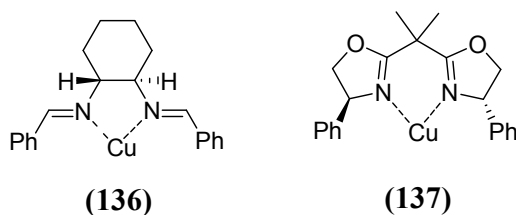


Abbildung 68: In der enantioselektiven Aminohalogenierung eingesetzte Metall-Ligand-Komplexe

Der vermutete Mechanismus in der Kupfer(I)-katalysierten Modell-Reaktion mit Styrol **138** als Alken und Dichloramin T **134** als Chlorierungsmittel wird in Abbildung 69 dargestellt. Zunächst wird der Metall-Ligand-Komplex **137** gebildet, welcher dann mit dem aktiven Metallzentrum an das Stickstoff-Atom des Dichloramin T koordiniert. Der entstehende Komplex **138** geht unter Hinzugabe von Styrol **139** in einer Additionsreaktion in das Chloraziridinium-Intermediat **140** über. Ein nucleophiler Angriff des zuvor abgespaltenen

Chlorid-Ions führt zum *N*-Chloramin **141**. Durch Aufarbeitung mit Natriumthiosulfat erfolgt die enantioselective Bildung des gewünschten Produktes **142**.

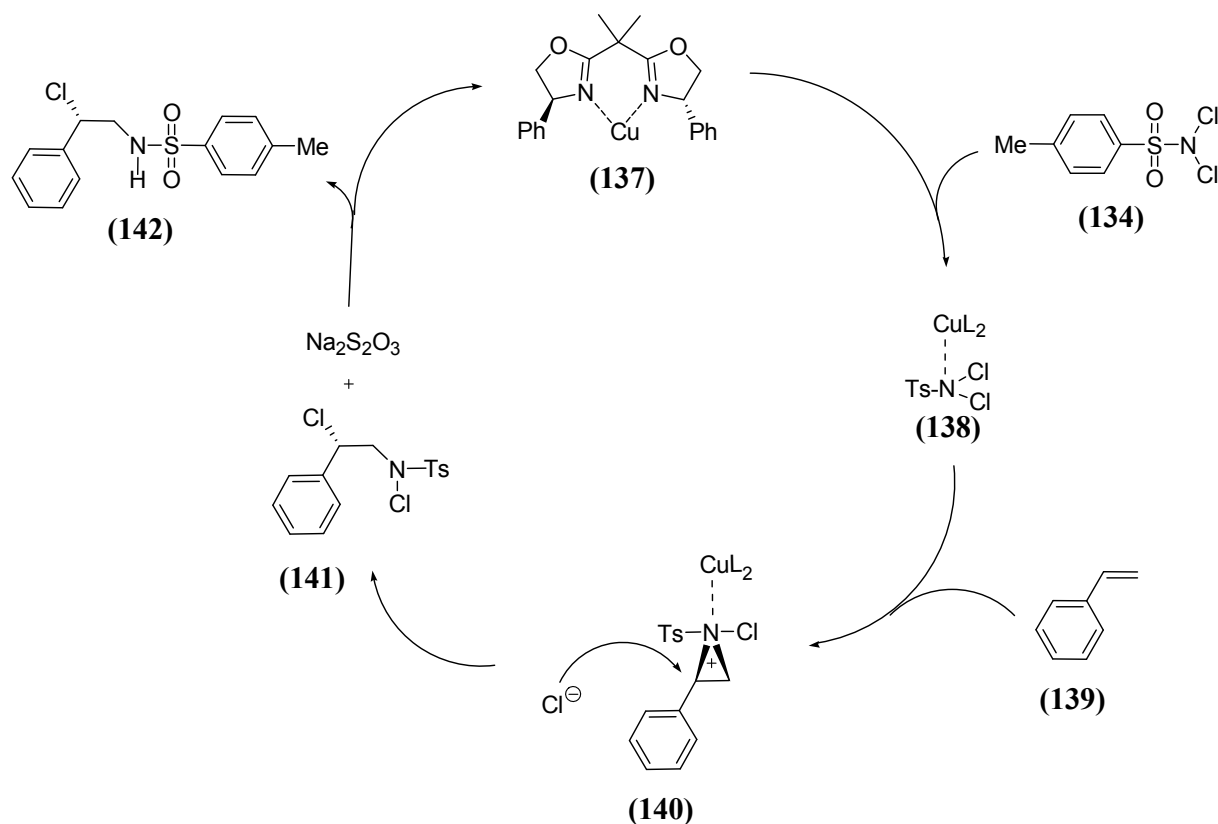
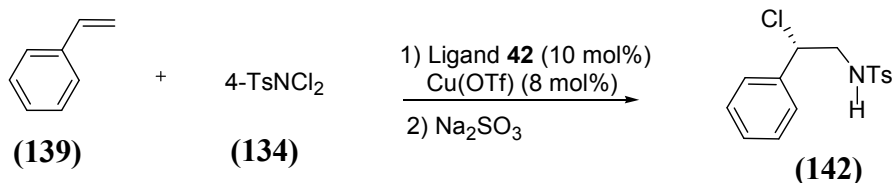


Abbildung 69: Mechanismus der Aminohalogenierung von Styrol mit Dichloramin T

Der in dieser Arbeit dargestellte zweizählige Bis(oxazolin)-Ligand *Ac glucoBox* **42** wurde in der Kupfer(I)-katalysierten asymmetrischen Aminohalogenierung von Styrol mit Dichloramin T eingesetzt und auf sein Potenzial untersucht. Die Resultate der Versuchsreihe sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

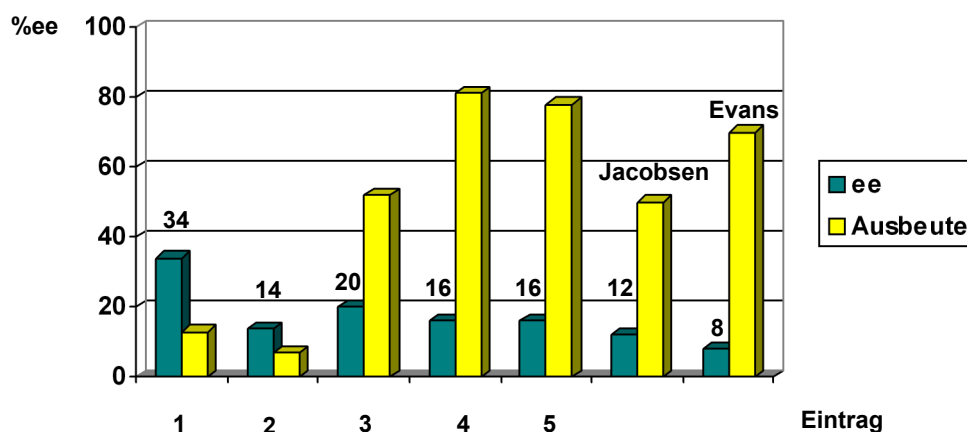
Der Tabelle ist zu entnehmen, dass die Selektivität in Acetonitril bei Raumtemperatur mit 34 %ee am höchsten ist (Eintrag 1). Die niedrigen Ausbeuten konnten durch Zugabe von Molsieb 4Å gesteigert werden (Eintrag 4). Veränderung der Reaktionstemperaturen führten zu keiner Verbesserung der Enantioselektivitäten. Unter Verwendung von Dichlormethan als Lösungsmittel wurden Nebenprodukte gebildet, die nicht vollständig vom Produkt **142** getrennt werden konnten. Dieses erschwerte wiederum die genaue Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse.

Tabelle 6: Ergebnisse der enantioselektiven Haloamidierung mit Ac *gluco*Box **42**

Eintrag	Reaktionsbedingungen	Temperatur	Ausbeute [%]	ee [%] <sup>[c]</sup>
□	MeCN	25 °C	13	34
□	MeCN	30 °C	7	14
□	MeCN, MS 4Å	25 °C	52	20
□ <sup>[a]</sup>	MeCN, MS 4Å	25 °C	81	16
□ <sup>[b]</sup>	MeCN, MS 4Å	0 °C	78	16
□	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , MS 4Å	25 °C	23	n.d.
7	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , MS 4Å	0 °C	60	n.d.
8 <sup>[b]</sup>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , MS 4Å	-10 °C	99	n.d.
9	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , MS 4Å	-78 °C	15	n.d.

[a] Verwendung von 5 mol% Metallkatalysator und 7 mol% Ligand [b] Zugabe von **134** über Spritzenpumpe; 1 mL Spritze, Flussrate 0.3 mL/h [c] Bestimmung mit chiraler HPLC

In Abbildung 70 ist ein graphischer Vergleich der erhaltenen Resultate mit den Ergebnissen von JACOBSEN<sup>89</sup> bzw. EVANS<sup>90</sup> gezeigt. Während beide Arbeitsgruppen Selektivitäten um 10 %ee erreichten, konnte mit dem Ac *gluco*Box Ligand **42** trotz geringerer Ausbeute ein Enantiomerenüberschuss von 34 %ee erzielt werden. Insgesamt liegen die Werte jedoch in einem niedrigen Bereich. Bislang konnten Bis(oxazoline) in Metall-katalysierten asymmetrischen Halogenierungen von Aminen an Styrol nicht erfolgreich eingesetzt werden. Obwohl Ligand **42** die bisher bekannten Enantioselektivitäten verbessern konnte, sind die Resultate noch nicht zufriedenstellend.

Abbildung 70: Resultate der enantioselektiven Aminohalogenierung mit Ac *gluco*Box **42**



Palladium-katalysierten allylischen Alkylierung getestet. In Abbildung 73 ist der allgemein akzeptierte Mechanismus dieser Reaktion dargestellt.

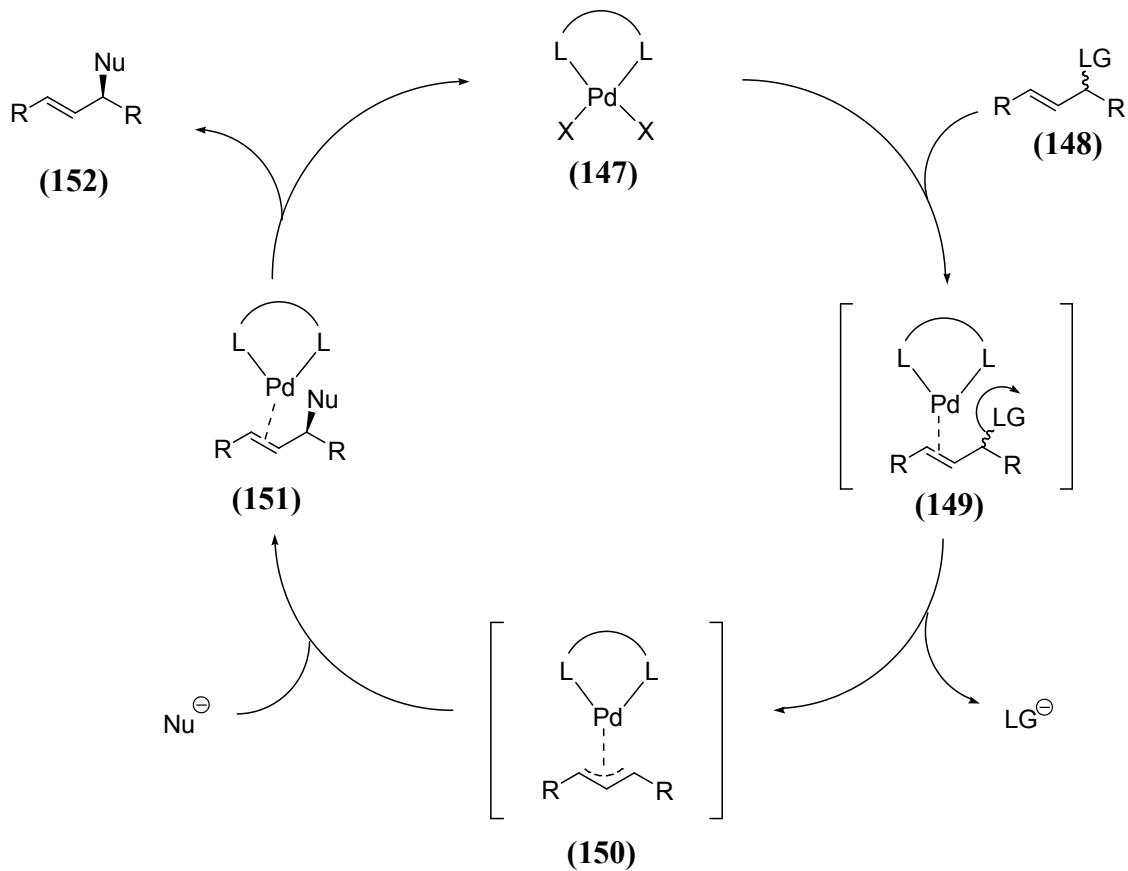


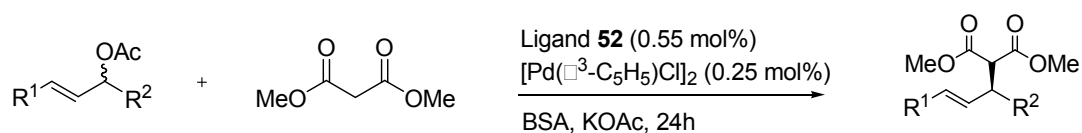
Abbildung 73: Allgemeiner Mechanismus der allylischen Substitution

Im ersten Schritt des Katalysezyklus komplexiert der Ligand über Stickstoff und Phosphor an das aktive Metallzentrum. Der chirale Komplex **147** koordiniert dann an die Doppelbindung der allylischen Komponente **148**. Die Abspaltung der Fluchtgruppe führt zum kationischen Allyl-Komplex **150**, welcher stereoselektiv durch ein Nucleophil angegriffen wird. Dekomplexierung liefert enantiomerenreines Produkt **152**. Der Metall-Ligand-Komplex wird regeneriert und kann erneut in den Zyklus eintreten.



Die erhaltenen Resultate mit Ligand **52** in der Palladium-katalysierten asymmetrischen allylischen Substitution sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

Tabelle 7: Ergebnisse der enantioselektiven allylischen Alkylierungen mit *glucoProx* **52**



Eintrag	Substrat	Nucleophil	Reaktionsbedingungen	Ausbeute [%]	ee [%] <sup>[a]</sup>
1		Dimethylmalonat	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0°C	>99	>99
2		Dimethylmalonat	THF, 0°C	80	>99
3		Dimethylmalonat	Toluol, 0°C	98	75
4		Dimethylmalonat	Toluol, 25°C	>99	29
5		Dimethylmalonat	Toluol, -5°C	>99	18
6		Benzylamin	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0°C	85	61
7		Dimethylmalonat	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0°C	84	60
8		Dimethylmalonat	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0°C	25	40

[a] Bestimmung durch <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie mit Rh<sub>2</sub>[R-(+)-MTPA]<sub>4</sub> als chirales Shift-Reagenz

Zunächst wurden Optimierungsversuche mit Ligand **52** in der Testreaktion mit Substrat **144** und Dimethylmalonat **145** durchgeführt. Toluol als Lösungsmittel lieferte bei 0 °C nahezu quantitative Ausbeuten und einen Enantiomerenüberschuss von 75 %ee (Eintrag 3). In Tetrahydrofuran bzw. Dichlormethan wurden dagegen exzellente Selektivitäten von bis zu 99 %ee bei ebenfalls quantitativen Ausbeuten (Eintrag 1 und 2). Die Verwendung von Benzylamin als sterisch anspruchvolles Nucleophil führte zu mäßigen Enantioselektivitäten (Eintrag 6). Durchschnittliche Werte der Enantiomerenüberschüsse von 60 %ee lieferte das cyclische Allyl-Substrat 3-Acetylcyclohexen (Eintrag 7). Das sterisch weniger gehinderte Cinnamylacetat lieferte lediglich geringe Enantiomerenüberschüsse (40 %ee) und schlechte Ausbeuten. Die niedrige Ausbeute ist auf die nicht kontrollierbare Regioselektivität mit diesem Substrat zurückzuführen. In Abbildung 74 ist die Problematik der Reaktion mit

Cinnamylacetat **153** gezeigt. In der Reaktion mit *glucoProx*-Ligand **52** entsteht als Hauptprodukt Verbindung **154**. Es liegt ein Verhältnis von 3:1 vor.

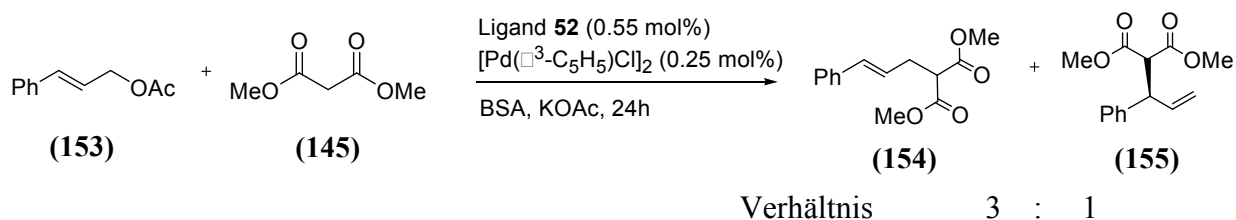


Abbildung 74: Allylische Substitution mit Cinnamylacetat **153**

Abbildung 75 stellt einen graphischen Vergleich der erhaltenen Resultate mit den von OHE<sup>43</sup> und DIÉGUEZ *et al.*<sup>44</sup> erarbeiteten Ergebnissen in der Modell-Reaktion dar. Den höchsten Enantiomerenüberschuss mit 96 %ee und 81 % Ausbeute konnten OHE *et al.* mit Ligand **51a** erreichen.<sup>43</sup> Der von DIÉGUEZ synthetisierte Ligand **40** dagegen lieferte 99 %ee und quantitative Ausbeuten. Der in dieser Arbeit synthetisierte Phosphino-Prolin(oxazolin)-Ligand **52** auf Basis von D-Glucosamin lieferte ebenso mit 99 %ee exzellente Enantioselektivitäten und quantitative Ausbeuten.

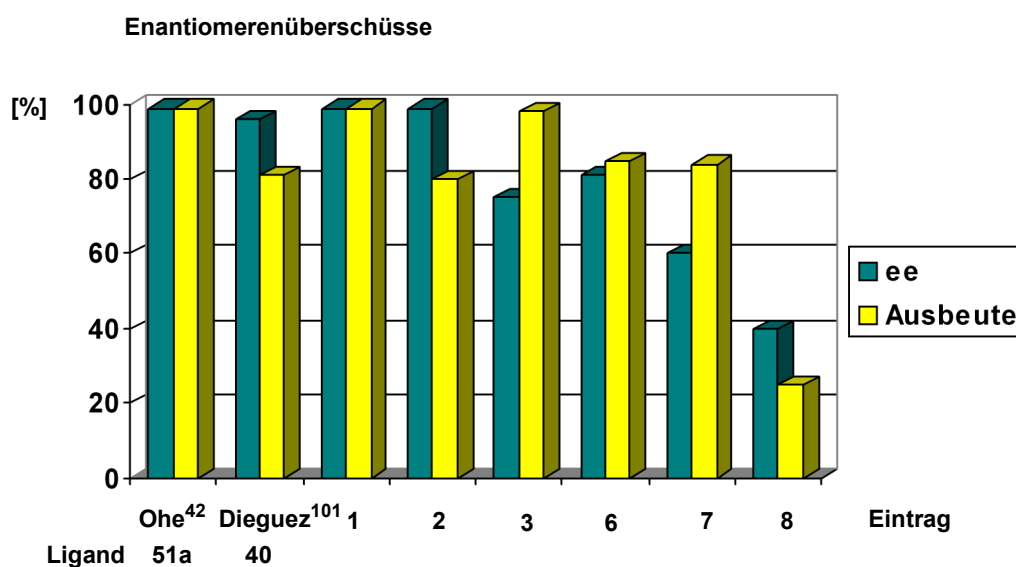


Abbildung 75: Vergleich der Enantioselektivitäten mit *glucoProx* **52**

## 4. Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurden neue, chirale Mono(oxazolin)- und Bis(oxazolin)-Liganden auf Basis von Kohlenhydraten entwickelt und ihr Potenzial in asymmetrischen Synthesen untersucht.

Um das Primärziel anzugehen, wurden ausgehend von D-Glucosaminhydrochlorid **35** einfache Synthesemethoden erarbeitet, die in nur wenigen Stufen den Zugang zu neuen Oxazolin und Bis(oxazolin)-Liganden ermöglichen. Mit Liganden **43**, **46** sowie **42**, **45a**, **45b** und **63** wurden sowohl dreizählige Pyridylbis(oxazoline) und Pyridylbis(thiazoline) als auch zweizählige Bis(oxazoline) synthetisiert (Abb. 76). Pybox **43** und Pyridylbis(thiazolin) **46** stellen zudem erste Beispiele für derartige Liganden auf Kohlenhydratbasis dar.

Während die Liganden **42**, **45b** und **61** erfolgreich in asymmetrischen Cyclopropanierungen eingesetzt wurden (bis zu 82 %ee) lieferte Ligand **43** hohe Ausbeuten und hervorragende Enantioselektivitäten (bis zu 99 %ee) in asymmetrischen Alkinylierungen von Iminen. Pyridylbis(thiazolin) **46** ist zwar der erste Bis(oxazolin)-Ligand seiner Klasse, jedoch konnte bislang keine erfolgreiche Verwendung gefunden werden.

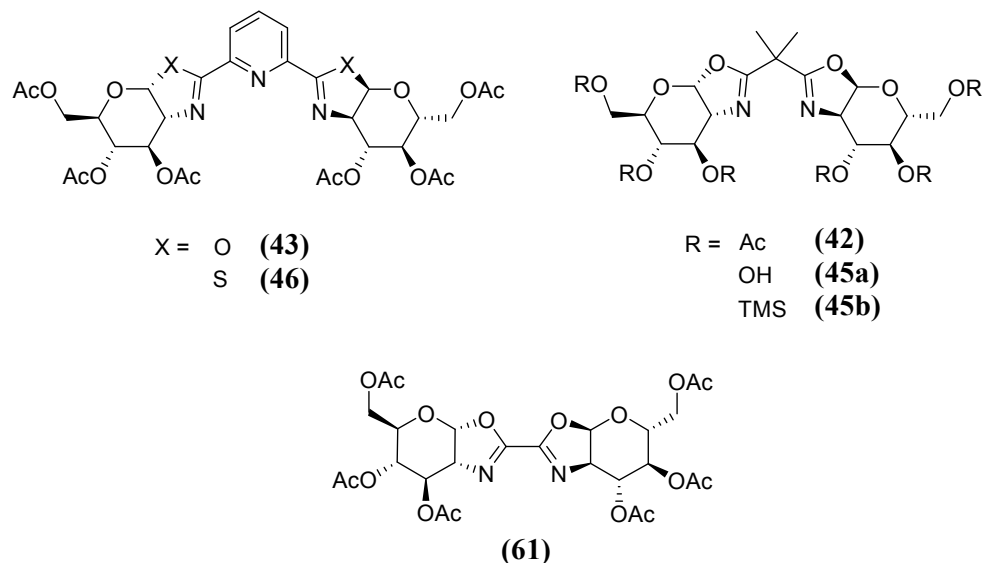


Abbildung 76: Synthetisierte Bis(oxazolin)-Liganden ausgehend von D-Glucosamin

Die Umkehr der Stereoinduktion in enantioselektiven Reaktionen spielt in der asymmetrischen Synthese eine wichtige Rolle. In dieser Arbeit wurden Synthesewege zur Darstellung von *pseudo*-Enantiomeren zu Liganden **42** und **43** entwickelt. Es konnten sowohl dreizählige Pyridylbis(oxazolin) **48** als auch zweizählige Bis(oxazolin) **49** auf Basis von D-Mannosamin synthetisiert werden (Abb. 77). Diese sind zudem erste Beispiele für auf D-

Mannosamin basierende Bis(oxazolin)-Liganden. Die Modifikation von *mannoBox* **49** zum tricyclischen 3-OAc-Liganden **50** konnte ebenfalls erfolgreich durchgeführt werden.

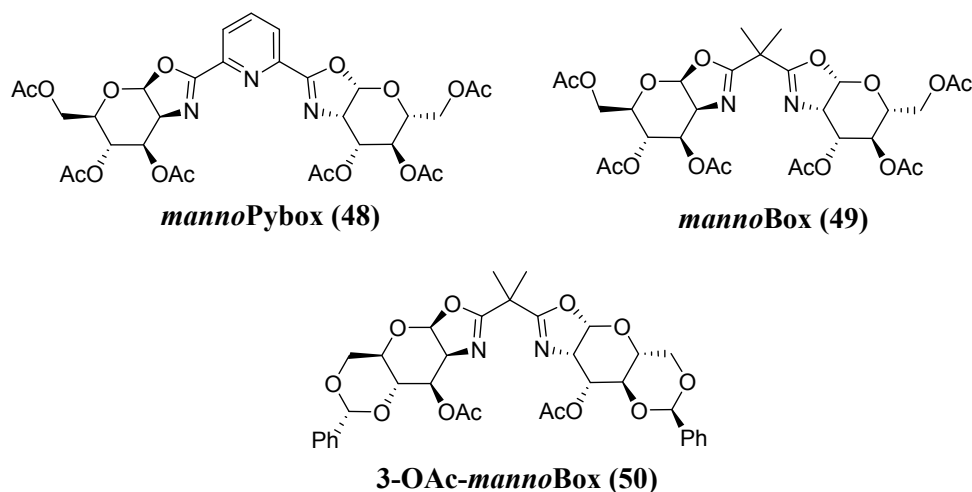


Abbildung 77: Synthetisierte *pseudo*-Enantiomere auf Basis von D-Mannosamin

*Manno*-konfigurierter Ligand **48** lieferte in der asymmetrischen Imin-Alkinylierung eine akzeptable Enantioselektivität von 66 %ee mit Umkehr der Stereoinduktion. Auch die Liganden **49** und **50** liefern Produkte mit umgekehrter Stereoselektivität, dennoch konnte wegen technischen Störungen des Gaschromatographen keine genaue Bestimmung der Enantioselektivitäten vorgenommen werden.

Weiterhin wurde erstmals ein Phosphino-Prolin(oxazolin)-Ligand ausgehend von D-Glucosamin dargestellt. *glucoProx* **52** wurde erfolgreich in enantioselektiven allylischen Substitutionen eingesetzt und lieferte quantitative Ausbeuten sowie exzellente Enantiomerenüberschüsse von bis zu 99 %ee.

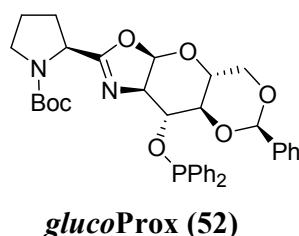


Abbildung 78: Synthetisierter Phosphino-Prolin(oxazolin)-Ligand ausgehend von D-Glucosamin

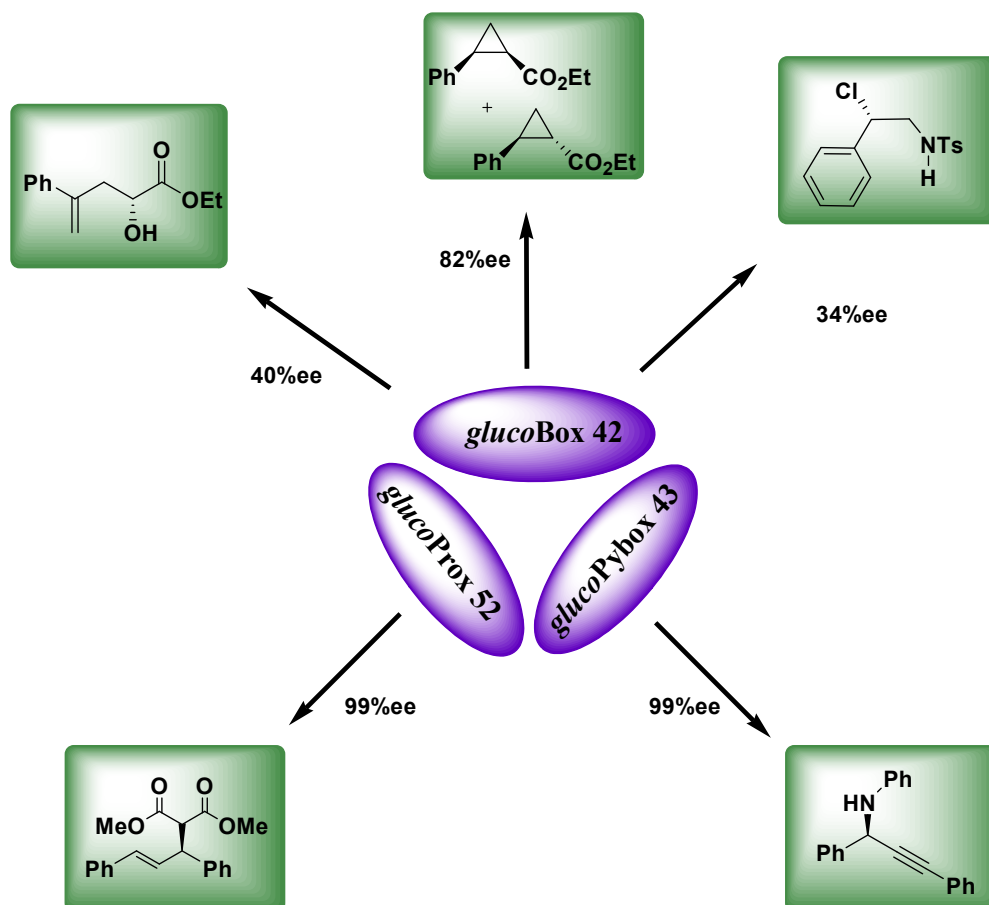


Abbildung 79: Resultate der *glucoBox*-Liganden **42**, **43**, **52** in asymmetrischen Reaktionen

In weiterführenden Arbeiten gilt es die erhaltenen Enantioselektivitäten in den Aminohalogenierungen und Carbonyl-En-Reaktionen zu verbessern. Dazu müssen Optimierungen an den dargestellten Liganden vorgenommen werden. Zum Beispiel wurde die Variation der Schutzgruppen noch nicht vollständig untersucht. Die Einführung anderer Verbrückungselemente mit zusätzlicher Koordinationsstelle ist ebenfalls eine Möglichkeit strukturelle Vielfalt zu schaffen. Auch die Darstellung weiterer neuer Bis(oxazolin)-Liganden auf Basis von Kohlenhydraten wie Altrose oder Talose ist ein interessantes Ziel. Von besonderem Interesse ist es, die dargestellten Liganden in anderen asymmetrischen Reaktionen wie Aldol-,<sup>17</sup> Mukaiyama-Aldol-Reaktionen<sup>18</sup> oder [2+2]-Cycloadditionen<sup>3</sup> etc. einzusetzen und ihr Potenzial in diesen Reaktionstypen zu untersuchen.

## 5. Experimenteller Teil

### 5.1 Allgemeine Hinweise

Alle Reaktionen mit luft- oder feuchtigkeitsempfindlichen Reagenzien wurden in ausgeheizten Glasgefäßen unter Inertgasatmosphäre (Stickstoff) durchgeführt. Spritzen und Kanülen wurden bei 80 °C getrocknet und mit Inertgas gespült.

#### 5.1.1 Verwendete Chemikalien

**Trockene Lösungsmittel** ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , Toluol, THF, ACN) wurden durch Filtration über Trockensäulen mit einer Lösungsmittel-Trocknungsanlage (SolventPurificationSystem) der Firma M. Braun erhalten. Absolutes DMF wurde getrocknet vom Hersteller Acros bezogen.

**Säulenchromatographien** wurde an Kieselgel der Firma Merck bei leichtem Überdruck durchgeführt. Die verwendeten Laufmittel sind jeweils angegeben.

**Dünnschichtchromatographien** wurden mit DC Aluminiumfolien Kieselgel 60 der Firma Merck durchgeführt. Die Detektion erfolgte mit Hilfe von UV-Licht ( $\lambda = 254 \text{ nm}$ ) und Schwefelsäure in Ethanol (10 %) als Tauchreagenz mit anschließender Wärmebehandlung.

#### 5.1.2 Instrumentelle Analytik

NMR – Spektroskopie:  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektren wurden mit dem Gerät Avance 400 der Firma Bruker aufgenommen. Die chemische Verschiebungen  $\delta$  sind in ppm, die der Kopplungskonstanten  $J$  in Hz angegeben. Die Zuordnung der Signale wurde zum Teil mit Hilfe zweidimensionaler NMR-spektroskopischer Methoden ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY und HMQC) vorgenommen.

NMR-Spektren wurden mit Hilfe des Restprotonengehalts der jeweiligen Lösungsmittel kalibriert:

$\text{CDCl}_3$	$^1\text{H}$	7.26 ppm (s)
	$^{13}\text{C}$	77.0 ppm (t)
$\text{MeOH-d}_4$	$^1\text{H}$	3.35 ppm (s)

Für die Signale wurden folgende Abkürzungen verwendet: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multipllett, dd = Dublett von Dubletts, ddd = Dublett von Dubletts von Dubletts, dt = Dublett von Triplett, bs = breites Singulett, bd = breites Dublett.

**Massenspektren** wurden mit dem Gerät Micromass LCT der Firma Waters aufgenommen. Injektionen für das Elektronenspray-Verfahren (ESI) erfolgten im Loop-Modus in einer HPLC-Anlage der Firma Waters (Alliance 2695).

**Drehwerte**  $[\alpha]$  wurden mit einem Polarimeter des Typs Perkin-Elmer 341 bestimmt. Die Messungen erfolgten mit abs. Chloroform der Firma Merck bei einer Wellenlänge von  $\lambda = 589.3$  nm in einer 1 mL Quarzglaszelle. Die Drehwerte  $[\alpha]$  wurden in Grad und die Konzentrationen  $c$  in g/100 mL angegeben.

**Chirale Gaschromatogramme** wurden mit dem Gerät HP 5890 II der Firma Hewlett-Packard unter Verwendung einer Säule vom Typ Hydrodex- $\beta$  PM capillary column (50 m, 0.25 mm, 723370, Machery-Nagel) mit Wasserstoff als Trägergas und einem Flammen Ionisationsdetektor gemessen. Die Messung erfolgte bei konstantem Wasserstoffstrom, wobei die Messung, soweit nicht anders angegeben, bei 50°C gestartet und dann die Temperatur um 1.1 °C/min erhöht wurde.

**Schmelzpunkte** [Smp.] wurden mit dem Gerät Elektrothermal, Serie IA 9200 der Firma Barnstedt bestimmt.

**Enantiomerenüberschüsse** der Verbindungen wurden per Gaschromatographie an chiraler stationärer Phase oder NMR-spektroskopisch mit Hilfe der Dirhodium-Methode von Duddeck *et al.*<sup>98,99</sup> (mit dem chiralen Komplexierungsreagenz  $\text{Rh}_2[\text{R}(+)\text{-MTPA}]_4$ ) bestimmt. Für beide analytischen Methoden wurde für die zu untersuchende Verbindung eine entsprechende racemische Probe dargestellt und als Referenz benutzt. Die jeweils verwendete Methode ist für jedes Experiment angegeben.

### 5.1.3 Dirhodium-Methode zur Bestimmung von Enantioselektivitäten

Die synthetisierten Liganden wurden in verschiedenen asymmetrischen Synthesen eingesetzt. Vielversprechende Ergebnisse wurden bei asymmetrischen Cyclopropanierungen, Imin-Alkinylierungen und allylischen Substitutionen erreicht. Vorweggenommen werden soll, dass in diesen Reaktionen überwiegend die Dirhodium-Methode zur Bestimmung der Enantioselektivitäten angewendet wurde. Aufgrund der Bedeutung dieses Shift-Reagenzes für die vorliegende Arbeit, soll kurz auf dessen Eigenschaften eingegangen werden.

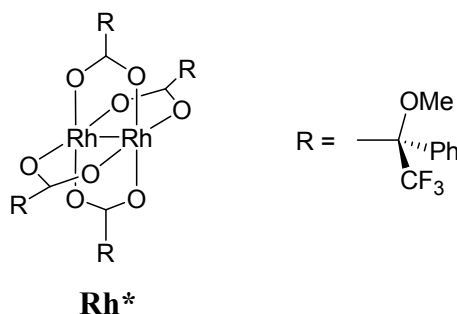
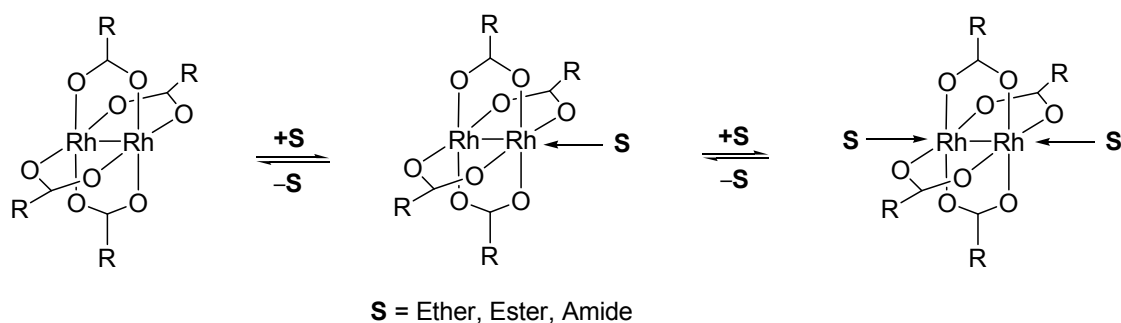


Abbildung 80: Struktur des Rhodium-Komplexes  $\text{Rh}_2[(R)\text{-}(+)\text{-MTPA}]_4$  (**Rh\***)

Die Dirhodium-Methode ist eine von DUDDECK<sup>98,99</sup> entwickelte einfache Methode für die chirale Erkennung von Ethern, Estern oder Amiden durch NMR-Spektroskopie. Während Lanthanoid Shift-Reagenzien (LSR) an harten Lewis-Basen ( $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{OH}$ ) koordinieren, entwickelten DUDDECK *et al.* den Rhodium-Komplex  $\text{Rh}_2[(R)\text{-}(+)\text{-MTPA}]_4$  (**Rh\***) (Abb. 55), welcher an weichen Lewis-Basen wie Ethern bzw. Ester oder auch an harten Lewis-Basen koordinieren kann. Im Vergleich zu LSR-Messungen sind für die Komplexbildung bei der Dirhodium-Methode definierte stöchiometrische Zugaben notwendig. Durch Zugabe einer äquimolaren Menge des Rhodium-Komplexes **Rh\*** zum zu untersuchenden Substrat **S** (**Rh\***:**S** = 1:1) kann der Enantiomerenüberschuss im  $^1\text{H-NMR}$  ermittelt werden. Das Substrat **S** nähert sich dem Komplex **Rh\*** an und wird am Rhodium-Atom koordiniert. Folglich werden  $^1\text{H}$ -Kerne, die sich nahe der Komplexbildungsstelle befinden, entschirmt und es werden größere Signalverschiebungen ( $\Delta\delta$ ) beobachtet. Da ein dynamisches Gleichgewicht zwischen Substrat **S** und Komplex **Rh\*** vorliegt, können Austauschprozesse stattfinden (Abb. 81).



Abbildung 81: Austauschprozesse zwischen **S** und **Rh\***; Bildung von 1:1-(Mitte) und 2:1-Addukten (rechts)

Diese Austauschprozesse sind bezüglich der NMR-Zeitskala so schnell, dass im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum lediglich Durchschnittssignale detektiert werden. Eine getrennte Signalverschiebung ( $\square\square$ ) von Substrat **S** und Komplex **Rh\*** im Spektrum zu erkennen wird erschwert. Durch Tieftemperatur-Messungen ist es allerdings möglich die Austauschprozesse so sehr zu verlangsamen, dass freie Komponenten **S** und **Rh\*** getrennt beobachtet werden können. Durch Flächenintegration dieser getrennt beobachteten Signale von Enantiomeren wird eine Bestimmung des Enantiomerenüberschusses nach folgender Formel ermöglicht:

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

$I_M$  = Integral des überschüssigen Enantiomers

$I_m$  = Integral des unterschüssigen Enantiomers

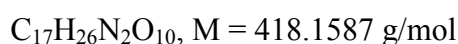
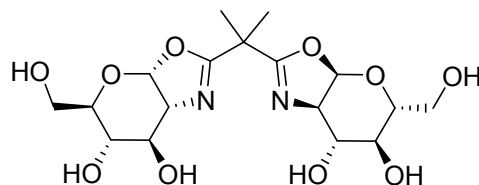
Abbildung 82: Formel für die Berechnung des Enantiomerenüberschusses

Die Dirhodium-Methode nach DUDDECK wurde in dieser Arbeit zur Bestimmung der Enantioselektivitäten von Cyclopropanierungs-Reaktionen mit Ether-Substituenten, allylischen Substraten mit Ester-Gruppen und unterschiedlichen Amiden verwendet.

## 5.2 Darstellung von Oxazolin und Bis(oxazolin) Liganden auf Basis von Kohlenhydraten

### 5.2.1 Synthese von *gluco*-konfigurierten Bis(oxazolin) Derivaten

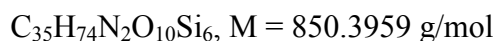
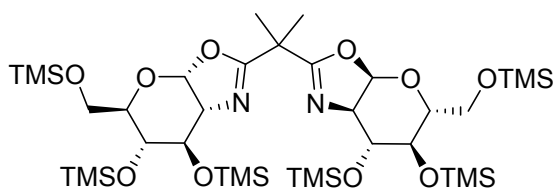
#### 2'',2''-Bis-{1,2-dideoxy- $\beta$ -D-glucopyranosido-[2',1'-d]-oxazolin-2'-yl}-propan (45a)



Ac *gluco*Box **42** (100.00 mg; 0.15 mmol; 1Äq.) wurde in einem Lösungsmittelgemisch von Methanol/Wasser (5:2) (20 mL) aufgenommen und mit Kaliumcarbonat (40.00 mg; 0.76 mol; 5.1 Äq.) versetzt. Die gelbliche Suspension wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt (DC-Kontrolle PE/EtOAc 1:3). Nach vollständigem Umsatz wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand mit Methanol codestilliert und im Hochvakuum getrocknet. Das Produkt wurde in Form eines gelben Schaumes (62.00 mg; 0.15 mmol, quant. Ausbeute) isoliert.

$R_f = 0.26$  (EtOAc);  $[\alpha]_D^{20} = +88$  ( $c = 1.8$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ );  $^1\text{H-NMR}$  (400.1 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta = 6.08$  (d,  $J_{1,2} = 7.2$  Hz, 2H, H-1), 4.08 - 4.12 (m, 2H, H-2), 3.90 - 3.93 (m, 2H, H-3), 3.74 - 3.70 (m, 2H, H-6'), 3.51 - 3.62 (m, 4H, H-4, H-6), 3.34 - 3.42 (m, 2H, H-5), 1.45 (s, 6H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta = 170.2$  (2x C, (CO)N), 101.1 (CH, C-1), 73.1 (2x CH, C-3), 71.8 (2x CH, C-5), 78.7 (2x CH, C-4), 66.0 (2x CH, C-2), 61.5 (2x  $\text{CH}_2$ , C-6), 39.1 (C,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 23.0 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ) ppm; **HRMS (ESI)** für:  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet 441.1485, gefunden 441.1414.

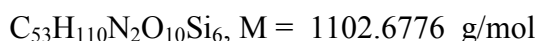
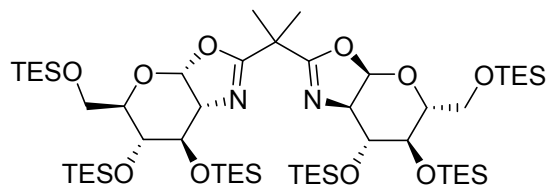
**2'',2''-Bis-{4',5'-(3,4,6-tri-*O*-trimethylsilyl-1,2-dideoxy- $\alpha$ -D-glucopyranosido)-[2',1'-*d*]-oxazolin-2'-yl}-propan (45b)**



Verbindung **45a** (100.00 mg, 0.24 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem Pyridin aufgenommen und nacheinander mit Hexamethyldisilazan (550.0  $\mu$ L, 4.78 mmol, 20 Äq.) und Trimethylsilylchlorid (610.0  $\mu$ L, 4.78 mmol, 20 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt (DC-Kontrolle PE/EtOAc 5:1). Nach beendeter Reaktion wurde das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt, der Rückstand mit Toluol codestilliert und säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel PE/EtOAc 5:1) gereinigt. Verbindung **45b** wurde in Form eines weißen Feststoffes (150.00 mg, 0.17 mmol, 74 % Ausbeute) erhalten.

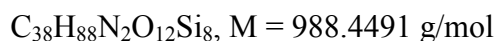
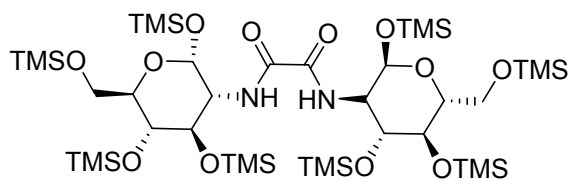
$R_f = 0.34$  (PE/EtOAc 5:1);  $[\alpha]_D^{20} = +88$  ( $c = 1.8$ ,  $CHCl_3$ );  $^1H$ -NMR (400.1 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 6.02$  (d,  $J_{1,2} = 7.5$  Hz, 2H, H-1), 3.85 - 3.89 (m, 2H, H-2), 3.66 - 3.78 (m, 8H, H-3, H-4, H-6, H-6'), 3.40 - 3.45 (m, 2H, H-5), 1.53 (s, 6H,  $C(CH_3)_2$ ), 0.08 - 0.21 (s, 18H,  $Si(CH_3)_3$ ) ppm;  $^{13}C$ -NMR (100.6 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 168.4$  (2x C, (CO)N), 102.8 (2x CH, C-1), 76.5 (2x CH, C-3), 74.2 (2x CH, C-5), 70.0 (2x CH, C-4), 68.1 (2x CH, C-2), 62.2 (2x  $CH_2$ , C-6), 39.5 (C,  $C(CH_3)_2$ ), 24.2 ( $CH_3$ ,  $C(CH_3)_2$ ), 1.3, 0.5, 0.2 (jew. 6x  $CH_3$ ,  $Si(CH_3)_3$ ) ppm; HRMS (ESI) für:  $[M+H]^+$  berechnet 851.4038, gefunden 851.3556; Smp.: 73 °C.

**2'',2''-Bis-{4',5'-(3,4,6-tri-*O*-triethylsilyl-1,2-dideoxy- $\alpha$ -D-glucopyranosido)-[2',1'-*d*]-oxazolin-2'-yl}-propan (45c)**



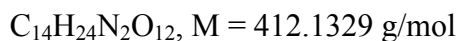
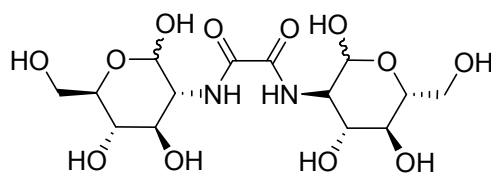
Verbindung **45a** (65.00 mg, 0.15 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem Dichlormethan (10.0 mL) aufgenommen und unter Rückflusskühlung bei 35 °C mit Imidazol (204.00 mg, 3.00 mmol, 20 Äq.) und Triethylsilylchlorid (226.00 mg, 0.25 mL, 1.50 mmol, 10 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 16 h bei 35 °C gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel PE/EtOAc 20:1) gereinigt. Das Produkt wurde in Form von weißen Kristallen isoliert, jedoch konnte das überschüssige Triethylsilylchlorid nicht abgetrennt werden. Folglich ist eine Bestimmung der Ausbeute nicht möglich.

$R_f = 0.36$  (PE/EtOAc 20:1);  $[\alpha]_D^{20} = +98$  ( $c = 1.6$ ,  $CHCl_3$ );  $^1H$ -NMR (400.1 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 6.00$  (d,  $J_{1,2} = 6.8$  Hz, 2H, H-1), 4.00 - 4.05 (m, 4H, H-2, H-3), 3.68 - 3.76 (m, 6H, H-4, H-6, H-6'), 3.32 - 3.38 (ddd,  $J_{4,5} = 12.6$ ,  $J_{5,6} = 7.5$ ,  $J_{5,6'} = 4.1$  Hz, 2H, H-5), 1.55 (s, 6H,  $C(CH_3)_2$ ), 0.98 (t,  $J = 7.9$  Hz, 54H,  $Si(CH_2CH_3)_3$ ), 0.55 (q,  $J = 7.9$ , 36H,  $Si(CH_2CH_3)_3$ ) ppm;  $^{13}C$ -NMR (100.6 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 172.0$  (2x C, (CO)N), 101.5 (2x CH, C-1), 74.6 (2x CH, C-5), 72.2 (2x CH, C-3), 70.4 (2x CH, C-4), 66.9 (2x CH, C-2), 63.7 (2x  $CH_2$ , C-6), 39.2 (C,  $C(CH_3)_2$ ), 23.8 ( $CH_3$ ,  $C(CH_3)_2$ ), 6.8 ( $CH_3$ ,  $Si(CH_2CH_3)_3$ ), 6.4 (C,  $Si(CH_2CH_3)_3$ ) ppm; HRMS (ESI) für:  $[M+H]^+$  berechnet 1103.6854, gefunden 1103.6874.

**Bis-(2-amino-2-deoxy-1,3,4,6-tetra-*O*-trimethylsilyl- $\beta$ -D-glucopyranosido)-oxalamid (61)**

Das TMS-geschützte Glucosamin (**54**) (5.00 g, 10.70 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem Dichlormethan (50 ml) gelöst. Zu dieser Lösung wurde dann unter Rühren Triethylamin (2.20 g, 3.00 ml, 21.40 mmol, 2 Äq.) gegeben und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde Oxalsäuredichlorid (1.00 g, 1.24 ml, 5.34 mmol, 0.5 Äq.) hinzugegeben. Nach einer Reaktionszeit von 2 h (DC-Kontrolle PE/EtOAc 1:1) wurde die Reaktionsmischung im Vakuum eingedampft und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: PE/EtOAc 3:1) gereinigt. Als Produkt wurde ein weißer Feststoff erhalten (4.10 g, 4.06 mmol, Ausbeute: 76 %).

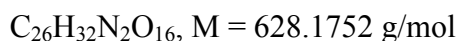
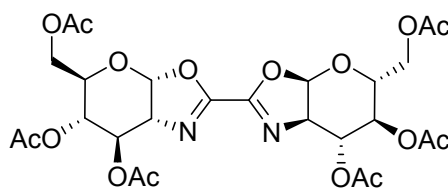
$R_f = 1.31$  (PE/EtOAc 3:1);  $[\alpha]_D^{20} = +67$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ),  $^1\text{H-NMR}$  (400.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.35$  (d,  $J_{2,\text{NH}} = 9.9$  Hz, 2H, NH), 5.07 (d,  $J_{1,2} = 3.4$  Hz, 2H, H-1), 3.89 (ddd,  $J_{1,2} = 13.3$ ,  $J_{2,3} = 9.9$ ,  $J_{2,4} = 3.4$  Hz, 2H, H-2), 3.78 - 3.83 (dd  $\approx$  t,  $J_{2,3} \approx J_{3,4} = 7.9$  Hz, 2H, H-3), 3.74 (dd,  $J_{5,6'} = 4.1$ ,  $J_{6,6'} = 11.6$  Hz, 2H, H-6'), 3.64 - 3.70 (m, 4H, H-6, H-5), 3.60 (dd  $\approx$  t,  $J_{3,4} = 7.9$ ,  $J_{4,5} = 7.5$  Hz, 2H, H-4), 0.17, 0.12, 0.10, 0.09 (jew. s, jew. 9H,  $\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$ ) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 159.7$  (2x C, C=O), 92.0 (2x CH, C-1), 73.1 (2x CH, C-5), 72.8 (2x CH, C-3), 72.0 (2x CH, C-4), 61.2 (2x  $\text{CH}_2$ , C-6), 55.8 (2x CH, C-2), 1.1, 1.0, 0.8, -0.2 (jew. 18x  $\text{CH}_3$ ,  $\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$ ) ppm; **HRMS (ESI)** für:  $[\text{M-H}]^-$  berechnet 987.3802 gefunden 987.3767; **Smp**: 88 °C.

**Bis-(2-amino-2-deoxy-D-glucopyranosido)-oxalamid (62)**

Das TMS-geschützte Bisamid **61** (4.00 g, 3.98 mmol, 1 Äq.) wurde in einem Lösungsmittelgemisch von MeOH/TFA 9:1 (100 ml) gelöst und nach einer Reaktionszeit von 3 h unter vermindertem Druck eingengt (DC-Kontrolle: MeOH/DCM 1:5). Der Rückstand wurde anschließend zweimal mit Toluol (100 ml) codestilliert, wobei ein weißer Feststoff ausfiel. Dieser wurde abfiltriert und mit Essigester (200 ml) nachgewaschen. Man erhält das Produkt als weißen Feststoff in quantitativer Ausbeute, von dem letzte Lösungsmittelreste nicht entfernt werden konnten. Das Produkt fällt als Anomerengemisch an.

$R_f = 0$  (MeOH/DCM 1:5);  $[\alpha]_D^{20} = +34$  ( $c = 1.0$ , MeOH);  $^1\text{H-NMR}$ : Da im Bisamid jede Pyranose-Einheit als  $\alpha$ - und als  $\beta$ -Anomer auftreten kann, liegt **62** als Gemisch von drei diastereomeren Verbindungen vor, was eine Auswertung der NMR-Spektren extrem erschwert. Daher wurde für dieses Zwischenprodukt auf eine vollständige spektroskopische Charakterisierung verzichtet.

**Bis-{4',5'-(3,4,6-tri-*O*-acetyl-1,2-dideoxy- $\beta$ -D-glucopyranosido)-[2',1'-*d*]-oxazolin-2'-yl}-ethan (63)**



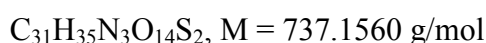
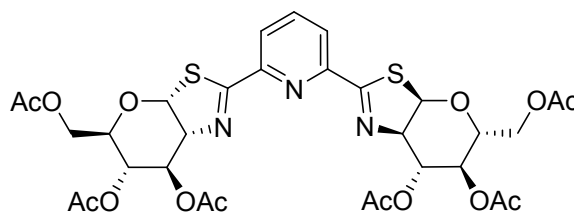
Das ungeschützte Bisamid **62** (1.50 g, 3.64 mmol, 1 Äq.) wurde in Acetylchlorid (25 ml) gelöst und die Reaktionsmischung 16 h in einem verschlossenen Kolben gerührt (DC-Kontrolle: PE/EtOAc 1:1). Das Lösungsmittel wurde anschließend im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Toluol (50 ml) codestilliert. Es wurde ein brauner Feststoff erhalten, der ohne weitere Reinigung umgesetzt wurde.

Das Rohprodukt (1.20 g) wurde in absolutem Acetonitril (20 ml) aufgenommen. Anschließend wurden Tetraethylammoniumchlorid (0.90 g, 8.74 mmol, 2.4 Äq.) und Natriumhydrogen-carbonat (0.90 g, 17.47 mmol, 4.7 Äq.) hinzugegeben und der Ansatz für weitere 16 h gerührt (DC-Kontrolle: PE/EtOAc 1:1). Nach Ende der Reaktion wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der verbleibende Rückstand in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml) gelöst. Es wurde mit destilliertem Wasser (20 ml) gewaschen, die organische Phase über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und eingengt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel PE/EtOAc 1:1) gereinigt. Das Produkt wurde als weißer Feststoff (0.50 g, 0.80 mmol, Ausbeute: 22 % über 2 Stufen) erhalten.

$R_f = 0.28$  (PE/EtOAc = 1:1);  $[\alpha]_D^{20} = +97$  ( $c = 1.2$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  (400.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 6.26$  (d,  $J_{1,2} = 7.5$  Hz, 2H, H-1), 5.37 (dd  $\approx$  t,  $J_{2,3} \approx J_{3,4} = 3.1$  Hz, 2H, H-3), 4.99 (dd,  $J_{3,4} = 2.7$ ,  $J_{4,5} = 8.8$  Hz, 2H, H-4), 4.42 (dd,  $J_{1,2} = 7.9$ ,  $J_{2,3} = 3.1$  Hz, 2H, H-2), 4.25 (dd,  $J_{5,6} = 5.5$ ,  $J_{6,6'} = 12.3$  Hz, 2H, H-6), 4.17 (dd,  $J_{5,6'} = 3.1$ ,  $J_{6,6'} = 12.3$  Hz, 2H, H-6'), 3.72 (ddd,  $J_{4,5} = 11.9$ ,  $J_{5,6'} = 5.5$ ,  $J_{5,6} = 5.1$  Hz, 2H, H-5), 2.13, 2.08, 2.07 (jew. s, jew. 6H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 170.9$ , 169.3, 169.1 (jew. 2x C,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 155.5 (C, CON), 101.2 (2x CH, C-1), 70.0 (2x CH, C-3), 68.1 (2x CH, C-4), 79.9 (2x CH, C-5), 65.0 (2x CH, C-2), 63.0 (2x  $\text{CH}_2$ , C-6), 20.4 (6x  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ) ppm; **HRMS (ESI)** für:  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet 651.1650, gefunden 651.1619; **Smp**: 76°C.

### 5.2.2 Synthese von *gluco*-konfigurierten Pyridylbis(thiazolin) Liganden

#### 2'',6''-Bis-[4',5'-(3,4,6-tri-*O*-acetyl-1,2-dideoxy- $\beta$ -D-glucopyranosido)-[2',1'-*d*]-thiazolin-2'-yl]-pyridin (46)



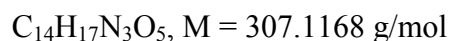
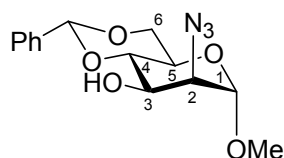
Zu einer Lösung von acetyliertem Bisamid **78** (1.00 g, 1.26 mmol, 1 Äq.) in trockenem Toluol (20 mL) wurde Lawesson's Reagenz (1.50 g, 3.84 mmol, 3 Äq.) hinzugefügt. Die Reaktionslösung wurde für 48 h bei 140 °C und anschließend 24 h bei Raumtemperatur gerührt (DC-Kontrolle PE/EtOAc 1:2). Nach beendeter Reaktion wurde das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt und das Rohprodukt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel PE/EtOAc 1:2  $\square$  EtOAc pur) gereinigt. Es wurden 410.00 mg (0.55 mmol, 44 % Ausbeute) Produkt in Form eines rotbraunen Schaumes erhalten.

$R_f = 0.25$  (EtOAc);  $[\alpha]_D^{20} = +81$  ( $c = 0.8$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  (400.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 8.19$  (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H, Pyridin-H), 7.92 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H, Pyridin-H), 6.32 (d,  $J_{1,2} = 7.5$  Hz, 2H, H-1), 5.68 (dd,  $J_{2,3} = 2.1$ ,  $J_{3,4} = 3.1$  Hz, 2H, H-3), 5.03 (dd  $\approx$  d,  $J = 8.9$  Hz, 2H, H-4), 4.82 (m, 2H, H-2), 4.05 - 4.18 (m, 4H, H-6, H-6'), 3.62 (ddd  $\approx$  t,  $J = 4.8$  Hz, 2H, H-5), 2.19, 2.06, 2.04 (jew. s, jew. 6H,  $\text{COCH}_3$ ) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 174.9$ , 174.8, 173.9 (jew. 3x C,  $\text{COCH}_3$ ), 173.7 (2x C, (CS)N), 153.8 (2x C, Pyridin), 142.2 (CH, Pyridin), 127.3 (2x CH, Pyridin), 89.9 (CH, C-1), 81.3 (2x CH, C-2), 74.3 (2x CH, C-3), 73.5 (2x CH, C-4), 72.4 (2x CH, C-5), 67.2 (2x  $\text{CH}_2$ , C-6), 23.4, 23.4, 23.2 (jew. 3x  $\text{CH}_3$ ,  $\text{COCH}_3$ ) ppm; **HRMS (ESI)** für:  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet 760.1458, gefunden 760.0986; **Smp.**: 94 °C.



### 5.2.3 Synthese von *manno*-konfigurierten Pybox Liganden

#### Methyl-2-azido-4,6-*O*-benzyliden-2-deoxy- $\alpha$ -D-mannopyranose (**85**)



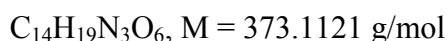
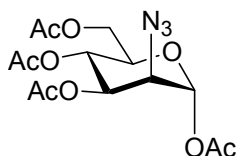
Unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss wurde **83** (4.80 g, 17.00 mmol, 1 Äq.) in trockenem Dichlormethan (35 mL) gelöst und mit absolutem Pyridin (35.0 mL, 34.30 g, 34.00 mmol, 2 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde auf  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  abgekühlt, dann langsam Trifluormethansulfonsäureanhydrid (3.4 mL, 5.80 g; 20.40 mmol, 1.2 Äq.) zugetropft und 2 h bei  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt (DC-Kontrolle DCM/MeOH 10:1). Die Reaktionslösung wurde viermal mit kalter gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt und der Rückstand einmal mit Toluol kdestilliert. Es wurde ein braunes Öl erhalten, welches ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt wurde.

Das Rohprodukt wurde unter Stickstoffatmosphäre in absolutem *N,N*-Dimethylformamid (30 mL) gelöst und mit Natriumazid (3.30 g, 51.00 mmol, 3 Äq.) sowie [15]-Krone-5 (10.2 mL, 11.20 g, 51.00 mmol, 3 Äq.) versetzt. Es wurde 24 h bei  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt (DC-Kontrolle PE/EtOAc 3:1). Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser (30 mL) versetzt und viermal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden anschließend dreimal mit Wasser und einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel PE/EtOAc 6:1 $\rightarrow$ 3:1) gereinigt. Das Produkt wurde in Form eines weißen Schaums (3.90 g, 12.69 mmol, 75 %) erhalten.

$R_f = 0.34$  (PE/EtOAc 6:1);  $[\alpha]_D^{20} = +58$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  (400.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.45 - 7.48$  (m, 2H, Phenyl),  $7.34 - 7.38$  (m, 3H, Phenyl),  $5.53$  (s, 1H, PhCH),  $4.65$  (d,  $J_{1,2} = 1.4$  Hz, 1H, H-1),  $4.17 - 4.24$  (m, 2H, H-3, H-6),  $3.87$  (dd,  $J_{1,2} = 1.4$ ,  $J_{2,3} = 3.8$  Hz, 1H, H-2),  $3.70 - 3.83$  (m, 3H, H-4, H-5, H-6'),  $3.35$  (s, 3H, OCH<sub>3</sub>),  $2.85$  (bs, 1H, OH) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 137.0$  (C, Phenyl-C-1),  $129.3$  (CH, Phenyl-C-4),  $128.3$  (2x CH, Phenyl-C-2/6),  $126.2$  (2x CH, Phenyl-C-3/5),  $102.2$  (CH, PhCH),  $100.0$  (CH, C-1),  $78.9$  (CH,

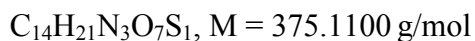
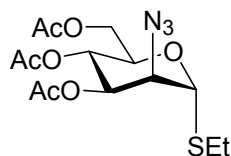
C-4), 68.7 (CH, C-3), 68.6 (CH<sub>2</sub>, C-6), 63.6 (CH, C-5), 63.2 (CH, C-2), 55.1 (CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>) ppm; **HRMS (ESI)** für: [M+Na+ACN]<sup>+</sup> berechnet 371.1326, gefunden 371.1462.

### 1,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-2-azido-2-deoxy- $\alpha$ -D-mannopyranose (**86**)



**85** (3.90 g, 12.60 mmol, 1 Äq.) wurde in einem 97:3-Gemisch aus Essigsäureanhydrid mit konzentrierter Schwefelsäure (76 mL) unter Eiskühlung 2 h gerührt (DC-Kontrolle PE/EtOAc 3:1). Nach beendeter Reaktion wurde die Mischung mit Natriumphosphatpuffer (pH = 7, 76 mL) versetzt und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Der Rückstand wurde einmal mit Toluol codestilliert und dann säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel PE/EtOAc 3:1) gereinigt. Das Produkt wurde in Form eines gelblich kristallinen Feststoffes (2.40 g, 6.43 mmol, 51 % Ausbeute) erhalten.

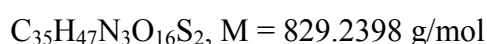
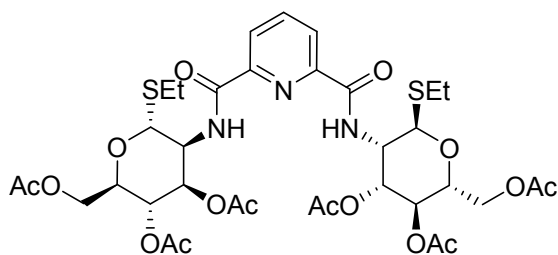
$R_f = 0.23$  (PE/EtOAc 3:1);  $[\alpha]_D^{20} = +56$  ( $c = 1$ , CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H-NMR** (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 6.07$  (d,  $J_{1,2} = 2.5$  Hz, 1H, H-1), 5.31 - 5.38 (m,  $J_{2,3} = 3.4$ , 2H, H-3, H-4), 4.22 (dd,  $J_{5,6} = 4.4$ ,  $J_{6,6'} = 12.3$  Hz, 1H, H-6), 4.06 (dd,  $J_{5,6'} = 2.4$ ,  $J_{6,6'} = 12.6$  Hz, 1H, H-6'), 4.00 (dd,  $J_{1,2} = 2.0$ ,  $J_{2,3} = 3.4$  Hz, 1H, H-2), 3.99 (ddd,  $J_{4,5} = 9.9$ ,  $J_{5,6} = 4.4$ ,  $J_{5,6'} = 2.4$  Hz, 1H, H-5), 2.12, 2.07, 2.05, 2.01 (jew. s, jew. 3H, COCH<sub>3</sub>) ppm; **<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 170.6$ , 167.0, 169.3, 168.1 (C, COCH<sub>3</sub>), 91.3 (CH, C-1), 70.7 (CH, C-4), 70.5 (CH, C-3), 65.2 (CH<sub>2</sub>, C-6), 61.7 (CH, C-5), 60.4 (CH, C-2), 20.8, 20.6, 20.5, 20.4 (4x CH<sub>3</sub>, COCH<sub>3</sub>) ppm; **HRMS (ESI)** für: [M+Na]<sup>+</sup> berechnet 396.1019, gefunden 396.1022; [M+Na+ACN]<sup>+</sup> berechnet 437.1284, gefunden 437.1273; **Smp.**: 127 °C.

**Ethyl-3,4,6-tetra-*O*-acetyl-2-azido-1,2-deoxy-1-thio- $\alpha$ -D-mannopyranose (87)**

Verbindung **86** (2.00 g, 5.36 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem Dichlormethan (20 mL) aufgenommen und nacheinander mit Ethanthiol (0.48 mL, 530.00 mg, 8.60 mmol, 1.6 Äq.), Molekularsieb 4 Å (kat.) und Bortrifluorid Diethyletherat (2.5 mL, 2.10 g, 15.10 mmol, 2.8 Äq.) versetzt. Nach 3.5 h wurde die gleiche Menge an Ethanthiol hinzugefügt und für weitere 18 h gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde die Reaktionslösung mit Natriumhydrogencarbonat versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel PE/EtOAc 5:1) gereinigt. Das Produkt wurde als gelbes Öl (1.50 g, 3.99 mmol, 73 % Ausbeute) erhalten.

$R_f = 0.29$  (PE/EtOAc 5:1);  $[\alpha]_D^{20} = +119$  ( $c = 1.3$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  (400.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 5.28 - 5.39$  (m, 3H, H-1, H-3, H-4), 4.37 (ddd,  $J_{4,5} = 9.2$ ,  $J_{5,6} = 4.8$ ,  $J_{5,6'} = 2.4$  Hz, 1H, H-5), 4.29 (dd,  $J_{5,6} = 4.8$ ,  $J_{6,6'} = 12.3$  Hz, 1H, H-6), 4.14 (dd,  $J_{1,2} = 1.4$ ,  $J_{2,3} = 3.4$  Hz, 1H, H-2), 4.10 (dd,  $J_{5,6'} = 2.4$ ,  $J_{6,6'} = 12.3$  Hz, 1H, H-6'), 2.68 (m,  $J = 7.5$  Hz, 2H,  $\text{SCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.11, 2.07, 2.06 (jew. s, jew. 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 1.35 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H,  $\text{SCH}_2\text{CH}_3$ ) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 170.7$ , 169.8, 169.6 (C,  $\text{COCH}_3$ ), 82.3 (CH, C-1), 71.2 (CH, C-4), 68.7 (CH, C-5), 66.2 (CH, C-3), 63.0 (CH, C-2), 62.1 (CH<sub>2</sub>, C-6), 25.4 (CH<sub>2</sub>,  $\text{SCH}_2\text{CH}_3$ ), 20.8, 20.6, 20.4 (3x CH<sub>3</sub>,  $\text{COCH}_3$ ), 15.9 (CH<sub>3</sub>,  $\text{SCH}_2\text{CH}_3$ ) ppm; **HRMS (ESI)** für:  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet 398.1100, gefunden 398.0992. **Smp.:** 139 °C.

**Bis-(ethyl-2-amino-2-deoxy-1-thio-3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\alpha$ -D-mannopyranosido)-2',6'-pyridindicarbonsäureamid (89)**



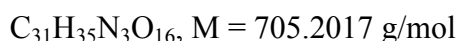
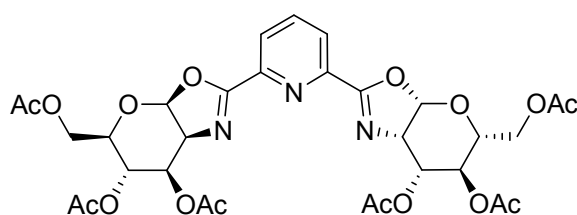
Unter Stickstoffatmosphäre wurde **87** (500.00 mg, 1.30 mmol, 1 Äq.) in trockenem Tetrahydrofuran (10 mL) gelöst und mit *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat (256.00 mg, 1.30 mmol, 1.01 Äq.) versetzt. Anschließend wurde Palladium auf Aktivkohle (80.00 mg, 0.08 mmol, 0.06 Äq.) zugefügt und die Mischung 18 h bei Raumtemperatur unter Wasserstoffatmosphäre (1 atm) gerührt (DC-Kontrolle PE/EtOAc 1:2). Nach beendeter Reaktion wurde über Celite filtriert und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde ohne weitere Aufarbeitung umgesetzt.

Das Rohprodukt der ersten Stufe wurde in trockenem Tetrahydrofuran (10 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Nacheinander wurden Dipicolinsäuredichlorid (135.00 mg, 0.70 mmol, 0.5 Äq.) sowie Triethylamin (0.46 mL, 330.00 mg, 6.6 mmol, 2.5 Äq.) zugegeben und die Mischung 18 h bei Raumtemperatur gerührt (DC-Kontrolle PE/EtOAc 1:4). Nach beendeter Reaktion wurde die Mischung mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und die wässrige Phase zweimal mit DCM extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel PE/EtOAc 1:2) gereinigt. Es wurde ein weißer Feststoff (350.00 mg, 0.40 mmol, 64 % Ausbeute) isoliert.

$R_f = 0.26$  (PE/EtOAc 1:2);  $[\alpha]_D^{20} = +133$  ( $c = 1.2$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  (400.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 8.39$  (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H, Pyridin-H), 8.07 - 8.11 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H, Pyridin-H), 8.07 (d,  $J = 5.8$  Hz, 2H, NH), 5.39 (d,  $J_{1,2} = 1.1$  Hz, 2H, H-1), 5.33 (dd,  $J_{2,3} = 4.1$ ,  $J_{3,4} = 9.9$  Hz, 2H, H-3), 5.16 (dd  $\approx$  t,  $J_{3,4} \approx J_{4,5} = 10.2$  Hz, 2H, H-4), 4.93 (ddd,  $J_{1,2} = 1.0$ ,  $J_{2,3} = 4.1$ ,  $J_{2,\text{NH}} = 9.2$  Hz, 2H, H-2), 4.55 (ddd,  $J_{4,5} = 8.5$ ,  $J_{5,6} = 5.5$ ,  $J_{5,6'} = 2.7$  Hz, 2H, H-5), 4.22 (dd,  $J_{5,6} = 5.8$ ,  $J_{6,6'} = 12.3$  Hz, 2H, H-6), 4.16 (dd,  $J_{5,6} = 3.1$ ,  $J_{6,6'} = 12.3$  Hz, 2H, H-6'), 2.68 (m,  $J = 7.5$  Hz, 4H,  $\text{SCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.06, 2.01, 1.93 (jew. s, jew. 6H,  $\text{COCH}_3$ ), 1.25 (t,  $J = 7.5$  Hz, 6H,  $\text{SCH}_2\text{CH}_3$ ) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 170.1$ , 170.3 (jew. 3x C,  $\text{COCH}_3$ ), 163.4 (2x C,

(CO)NH), 148.1 (2x C, Pyridin-C-2/6), 139.4 (CH, Pyridin-C-4), 125.8 (2x CH, Pyridin-C-3/5), 83.8 (CH, C-1), 70.0 (2x CH, C-3), 68.7 (2x CH, C-5), 66.7 (2x CH, C-4), 63.1 (2x CH<sub>2</sub>, C-6), 51.8 (2x CH, C-2), 25.2 (2x CH<sub>2</sub>, SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 21.0 (6x CH<sub>3</sub>, COCH<sub>3</sub>), 14.6 (2x CH<sub>3</sub>, SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), ppm; **HRMS (ESI)** für: [M+Na]<sup>+</sup> berechnet 852.2386, gefunden 852.2295; [M+K]<sup>+</sup> berechnet 868.1972, gefunden 868.2131; **Smp.**: 112 °C.

**2'',6''-Bis-[4',5'-(3,4,6-tri-*O*-acetyl-1,2-dideoxy-β-D-mannopyranosido)-[2',1'-*d*]-oxazolin-2'-yl]-pyridin (48)**



Verbindung **89** (350.00 mg, 0.42 mmol, 1 Äq.) wurde unter Stickstoffatmosphäre in trockenem Dichlormethan (5 mL) aufgenommen und mit Molekularsieb 4 Å (80.00mg) versetzt. Nach 1 h Rühren wurde *N*-Iodsuccimid (227.90 mg, 1.01 mmol, 2.4 Äq.) hinzugefügt und die Reaktionsmischung auf -30 °C gekühlt. Anschließend wurde Trifluormethansulfonsäure (5.0 µL, 8.00 mg, 0.06 mmol, 0.14 Äq.) hinzugetropft und für eine weitere Stunden bei -30 °C gerührt.

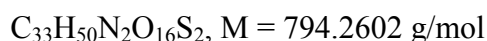
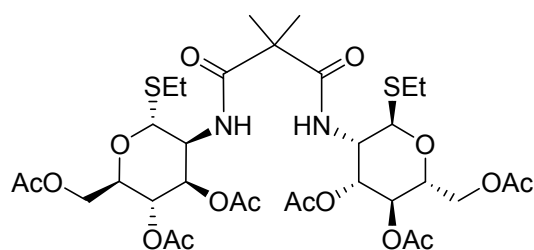
Nach vollständiger Umsetzung wurde der Reaktion Triethylamin (0.2 mL) zugegeben. Die Mischung wurde durch Celite filtriert, mit Natriumhydrogencarbonat versetzt und die wässrige Phase dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel PE/EtOAc 3:1) gereinigt. Das Produkt wurde in Form eines gelben Feststoffes (170.00 mg, 0.24 mmol, 57 % Ausbeute) erhalten.

**R<sub>f</sub>** = 0.26 (EtOAc); [**α**]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -151 (*c* = 1.1, CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H-NMR** (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8.44 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, Pyridin-H), 8.26 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, Pyridin-H), 6.35 (d, *J*<sub>1,2</sub> = 6.5 Hz, 2H, H-1), 5.46 (dd, *J*<sub>2,3</sub> = 5.1, *J*<sub>3,4</sub> = 8.9 Hz, 2H, H-3), 5.19 (dd ≈ t, *J*<sub>3,4</sub> ≈ *J*<sub>4,5</sub> = 8.2 Hz, 2H, H-4), 4.92 (dd ≈ t, *J*<sub>2,3</sub> = 5.8 Hz, 2H, H-2), 4.27 (dd, *J*<sub>5,6</sub> = 8.5, *J*<sub>6,6'</sub> = 12.6 Hz, 2H, H-6), 4.11 (dd, *J*<sub>5,6</sub> = 2.7, *J*<sub>6,6'</sub> = 12.28 Hz, 2H, H-6'), 4.04 (ddd, *J*<sub>4,5</sub> = 8.9, *J*<sub>5,6</sub> = 6.2, *J*<sub>5,6'</sub> = 3.1 Hz, 2H, H-5), 2.28, 2.08, 2.01 (jew. s, jew. 6H, COCH<sub>3</sub>) ppm; **<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 171.1, 170.9

(jew. 3x C, COCH<sub>3</sub>), 169.2 (2x C, (CO)N), 144.0 (2x C, Pyridin-C-2/6), 141.9 (CH, Pyridin-C-4), 127.1 (2x CH, Pyridin-C-3/5), 104.6 (CH, C-1), 76.2 (2x CH, C-5), 66.8 (2x CH, C-4), 66.7 (2x CH, C-3), 63.3 (2x CH<sub>2</sub>, C-6), 63.2 (2x CH, C-2), 21.3, 20.7 (jew. 3x CH<sub>3</sub>, COCH<sub>3</sub>) ppm; **HRMS (ESI)** für: [M+H]<sup>+</sup> berechnet 706.2095, gefunden 706.1929; [M+Na]<sup>+</sup> berechnet 728.1915, gefunden 728.1870; **Smp.**: 87 °C.

### 5.2.4 Synthese von *manno*-konfigurierten Box Liganden

#### Bis-(ethyl-3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-amino-2-deoxy-1-thio-*D*-mannopyranosido)-dimethylmalonamid (**90**)



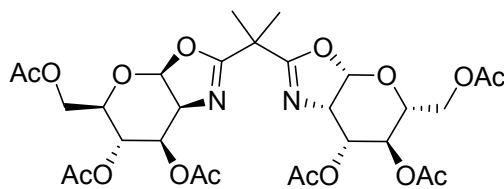
Unter Stickstoffatmosphäre wurde **87** (800.00 mg, 2.10 mmol, 1 Äq.) in trockenem Tetrahydrofuran (10 mL) gelöst und mit *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat (405.00 mg, 2.10 mmol, 1.01 Äq.) versetzt. Anschließend wurde Palladium auf Aktivkohle (136.00 mg, 0.13 mmol, 0.06 Äq.) hinzugefügt und die Mischung 18 h bei Raumtemperatur unter Wasserstoffatmosphäre (1 atm) gerührt (DC-Kontrolle PE/EtOAc 1:1). Nach beendeter Reaktion wurde über Celite filtriert und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde ohne weitere Aufarbeitung umgesetzt.

Das braune, ölige Rohprodukt wurde in trockenem Tetrahydrofuran (10 mL) gelöst und die Lösung auf 0 °C abgekühlt. Nacheinander wurden Dimethylmalonyldichlorid (0.14 mL, 180.00 mg, 1.00 mmol, 0.5 Äq.) und Triethylamin (0.74 mL, 540.00 mg, 5.30 mmol, 2.5 Äq.) zugegeben und die Mischung 18 h bei Raumtemperatur gerührt (DC-Kontrolle PE/EtOAc 1:1). Nach beendeter Reaktion wurde die Reaktionsmischung mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und die wässrige Phase dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch über Kieselgel

(Laufmittel PE/EtOAc 1:2) aufgereinigt. Es wurde ein gelblicher Feststoff (250.0 mg, 0.32 mmol, 30 % Ausbeute) isoliert.

$R_f = 0.24$  (PE/EtOAc 1:1);  $[\alpha]_D^{20} = +86$  ( $c = 1.4$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  (400.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.88$  (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H, **NH**), 5.14 - 5.27 (m, 6H, H-1, H-3, H-4), 4.72 (ddd,  $J_{1,2} = 1.4$ ,  $J_{2,3} = 3.1$ ,  $J_{2,\text{NH}} = 8.9$  Hz, 2H, H-2), 4.44 (ddd,  $J_{4,5} = 9.6$ ,  $J_{5,6} = 5.8$ ,  $J_{5,6'} = 3.8$  Hz, 2H, H-5), 4.28 (dd,  $J_{5,6} = 3.8$ ,  $J_{6,6'} = 12.3$  Hz, 2H, H-6), 4.13 (dd,  $J_{5,6} = 2.4$ ,  $J_{6,6'} = 12.6$  Hz, 2H, H-6'), 2.35 (m, 4H,  $\text{SCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.16, 2.08, 1.96 (jew. s, jew. 6H,  $\text{COCH}_3$ ), 1.57 (s, 6H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.30 (t,  $J = 7.5$  Hz, 6H,  $\text{SCH}_2\text{CH}_3$ ) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 173.0$  (C, (CO)NH), 170.6, 169.9, 169.8 (jew. 2x C,  $\text{COCH}_3$ ), 83.0 (CH, C-1), 70.0 (2x CH, C-3), 69.3 (2x CH, C-5), 66.5 (2x CH, C-4), 61.9 (2x  $\text{CH}_2$ , C-6), 51.4 (2x CH, C-2), 49.2 (C,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 25.2 (2x  $\text{CH}_2$ ,  $\text{SCH}_2\text{CH}_3$ ), 24.8 (2x  $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 20.9 (6x  $\text{CH}_3$ ,  $\text{COCH}_3$ ), 14.8 (2x  $\text{CH}_3$ ,  $\text{SCH}_2\text{CH}_3$ ) ppm; **HRMS (ESI)** für:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  berechnet 795.2680, gefunden 795.2634;  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet 817.2500, gefunden 852.2562. **Smp.**: 102.5°C

**2'',2''-Bis-{4',5'-(3,4,6-tri-*O*-acetyl-1,2-dideoxy- $\beta$ -D-mannopyranosido)-[2',1'-*d*]-oxazolin-2'-yl}-propan (49)**



$\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_{16}$ ,  $M = 670.2221$  g/mol

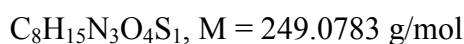
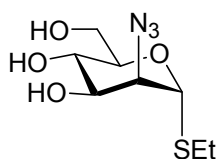
Verbindung **90** (250.00 mg, 0.31 mmol, 1 Äq.) wurde unter Stickstoffatmosphäre mit trockenem Dichlormethan (5 mL) aufgenommen und mit Molekularsieb 4 Å (80.00 mg) versetzt. Nach 1 h Rühren wurde der Reaktion *N*-Iodsuccimid (169.00 mg, 0.75 mmol, 2.4 Äq.) hinzugefügt und die Reaktionsmischung auf -30 °C gekühlt. Anschließend wurde Trifluormethansulfonsäure (3.5  $\mu\text{L}$ , 6.00 mg, 0.04 mmol, 0.14 Äq.) hinzugetropft und für eine weitere Stunde gerührt.

Nach beendeter Reaktion wurde Triethylamin (0.2 mL) zugegeben. Die Mischung wurde durch Celite filtriert, mit Natriumhydrogencarbonat versetzt und die wässrige Phase dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel PE/EtOAc 5:1) gereinigt. Das Produkt wurde in Form eines gelben Schaumes (160.00 mg, 0.24 mmol, 77 % Ausbeute) erhalten.

$R_f = 0.34$  (EtOAc);  $[\alpha]_D^{20} = -41$  ( $c = 2.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  (400.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 5.92$  (d,  $J_{1,2} = 6.5$  Hz, 2H, H-1), 5.31 (dd,  $J_{2,3} = 5.5$ ,  $J_{3,4} = 9.2$  Hz, 2H, H-3), 5.07 (dd,  $J_{3,4} = 7.8$ ,  $J_{4,5} = 9.2$  Hz, 2H, H-4), 4.48 (dd  $\approx$  t,  $J_{2,3} = 6.1$  Hz, 2H, H-2), 4.18 - 4.24 (m, 4H, H-6, H-6'), 3.87 (ddd,  $J_{4,5} = 7.5$ ,  $J_{5,6} = 5.8$ ,  $J_{5,6'} = 5.1$  Hz, 2H, H-5), 2.14, 2.09, 2.08 (jew. s, jew. 6H,  $\text{COCH}_3$ ), 1.62 (s, 6H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 171.1$ , 171.0 (jew. 3x C,  $\text{COCH}_3$ ), 169.3 (2x C,  $(\text{CO})\text{N}$ ), 102.1 (2x CH, C-1), 73.3 (2x CH, C-5), 68.0 (2x CH, C-3), 66.1 (2x CH, C-4), 65.9 (2x CH, C-2), 64.0 (2x  $\text{CH}_2$ , C-6), 39.2 (C,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 24.1 (2x  $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 20.8, 20.7 (jew. 3x  $\text{CH}_3$ ,  $\text{COCH}_3$ ) ppm; **HRMS (ESI)** für:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  berechnet 671.2300, gefunden 671.2352;  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet 693.2119, gefunden 693.2120; **Smp.**: 113 °C.

### 5.2.5 Synthese von *manno*-konfigurierten tricyclischen Box Liganden

#### Ethyl-2-azido-1,2-deoxy-1-thio- $\alpha$ -D-mannopyranose (91)



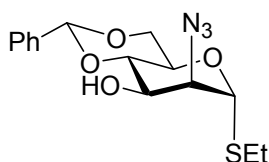
Verbindung **87** (3.30 g, 8.80 mmol, 1 Äq.) wurde in absolutem Ethanol (60 mL) gelöst und mit frisch hergestellter Natriumethanolat-Lösung (0.5 g Na in 5 mL EtOH) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle PE/EtOAc 1:2) wurde die Reaktionslösung mit Wasser (30 mL) versetzt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt und der Rückstand chromatographisch über Kieselgel (Laufmittel EtOAc) gereinigt. Es wurden 2.10 g (8.42 mmol, 95 % Ausbeute) Produkt in Form eines gelben Schaumes erhalten.

$R_f = 0.21$  (PE/EtOAc 1:2);  $[\alpha]_D^{20} = +110$  ( $c = 0.98$ , MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  (400.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 5.33$  (d  $\approx$  s,  $J_{1,2} = 0$  Hz, 1H, H-1), 3.95 (dd,  $J_{1,2} = 1.4$ ,  $J_{2,3} = 3.8$  Hz, 1H, H-2), 3.87 - 3.94 (m, 2H, H-3, H-5), 3.84 (dd,  $J_{5,6} = 2.4$ ,  $J_{6,6'} = 12.0$  Hz, 1H, H-6), 3.70 (dd,  $J_{5,6'} = 6.2$ ,  $J_{6,6'} = 12.0$  Hz, 1H, H-6'), 3.61 (dd  $\approx$  t,  $J_{3,4} \approx J_{4,5} = 9.6$  Hz, 1H, H-4), 2.58 - 2.68 (m,  $J = 7.5$  Hz, 2H,  $\text{SCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.31 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H,  $\text{SCH}_2\text{CH}_3$ ) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 82.1$  (CH, C-1), 73.7 (CH, C-5), 71.9 (CH, C-3), 67.8 (CH, C-4), 65.8 (CH, C-2), 61.2 ( $\text{CH}_2$ , C-6),



24.8 (CH<sub>2</sub>, SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 13.9 (CH<sub>3</sub>, SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm; **HRMS (ESI)** für: [M+Na]<sup>+</sup> berechnet 272.0681, gefunden 272.09772.

### Ethyl-2-azido-4,6-O-benzyliden-2-deoxy-1-thio- $\alpha$ -D-mannopyranose (**92**)



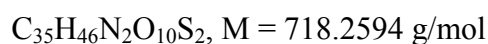
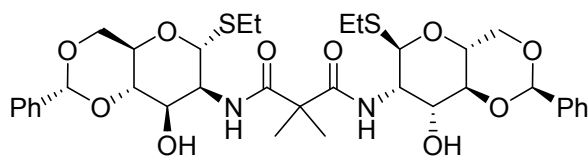
C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>1</sub>, M = 337.1096 g/mol

Verbindung **91** (2.10 g, 8.42 mmol, 1 Äq.) wurde mit frisch destilliertem Benzaldehyd (15 mL) aufgenommen und mit ZnCl<sub>2</sub> (1.70 g, 12.60 mmol, 1.5 Äq.) versetzt. Die Reaktionslösung wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt.

Nach beendeter Reaktion wurde der Mischung Wasser (100 mL) hinzugefügt und für 2 h auf 0 °C gekühlt. Es bildete sich ein gelbliches Öl. Das überschüssige Wasser wurde abdekantiert, der ölige Rückstand *in vacuo* getrocknet und säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel PE/EtOAc 2:1) gereinigt. Die Zielverbindung **19** konnte als gelbes Öl (2.30 g, 6.82 mmol, 81% Ausbeute) isoliert werden.

**R<sub>f</sub>** = 0.42 (PE/EtOAc 2:1); **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = + 82 (*c* = 3.2, CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H-NMR** (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7.38 - 7.60 (m, 5H, Phenyl-H), 5.60 (d  $\approx$  s, *J*<sub>1,2</sub> = 0 Hz, 1H, PhCH), 5.30 (s, 1H, H-1), 4.17 - 4.28 (m, 3H, H-3, H-6, H-6'), 4.12 (dd, *J*<sub>1,2</sub> = 0 Hz, *J*<sub>2,3</sub> = 4.1 Hz, 1H, H-2), 3.94 (dd  $\approx$  t, *J*<sub>3,4</sub>  $\approx$  *J*<sub>4,5</sub> = 9.6 Hz, 1H, H-4), 3.84 (ddd, *J*<sub>4,5</sub> = 11.9, *J*<sub>5,6</sub> = 3.4, *J*<sub>5,6'</sub> = 2.7 Hz, 1H, H-5), 2.65 (m, *J* = 8.2 Hz, 2H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.33 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm; **<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 137.0 (C, Phenyl), 130.0, 129.7, 129.6, 128.5, 126.4 (CH, Phenyl), 102.3 (CH, PhCH), 83.2 (CH, C-1), 79.3 (CH, C-4), 69.4 (CH, C-5), 68.7 (CH<sub>2</sub>, C-6), 65.2 (CH, C-2), 64.0 (CH, C-3), 25.2 (CH<sub>2</sub>, SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 14.8 (CH<sub>3</sub>, SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm; **HRMS (ESI)** für: [M+Na]<sup>+</sup> berechnet 360.0994, gefunden 360.2060.

***N,N'*-Bis-(ethyl-2-amino-4,6-*O*-benzyliden-2-deoxy-1-thio- $\beta$ -D-mannopyranosido-2-yl)-dimethylmalonamid (93)**



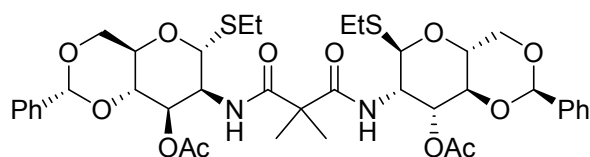
Unter Stickstoffatmosphäre wurde **92** (2.30 g, 6.82 mmol, 1 Äq.) in trockenem Tetrahydrofuran (20 mL) gelöst und mit *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat (1.30 g, 6.90 mmol, 1.01 Äq.) versetzt. Anschließend wurde Palladium auf Aktivkohle (440.00 mg, 0.41 mmol, 0.06 Äq.) hinzugefügt und die Mischung 18 h bei Raumtemperatur unter Wasserstoffatmosphäre (1 atm) gerührt (DC-Kontrolle PE/EtOAc 1:1). Nach beendeter Reaktion wurde über Celite filtriert und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde ohne weitere Aufarbeitung umgesetzt.

Das Rohprodukt wurde in trockenem Tetrahydrofuran (20 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Nacheinander wurden Dimethylmalonyldichlorid (0.45 mL, 580.00 mg, 3.41 mmol, 0.5 Äq.) sowie Triethylamin (2.43 mL, 1.70 g, 17.05 mmol, 2.5 Äq.) zugegeben und die Mischung 18 h bei Raumtemperatur gerührt (DC-Kontrolle PE/EtOAc 1:1). Nach beendeter Reaktion wurde die Reaktionsmischung mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und die wässrige Phase dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel PE/EtOAc 1:1) aufgereinigt. Es wurde ein weißer Schaum (610.00 mg, 0.85 mmol, 26 % Ausbeute) isoliert.

$R_f = 0.31$  (PE/EtOAc 1:1);  $[\alpha]_D^{20} = +86$  ( $c = 2.6$ ,  $CHCl_3$ );  $^1H$ -NMR (400.1 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 7.31 - 7.50$  (m, 10H, Phenyl-H), 7.02 (d,  $J = 7.5$ , 2H, NH), 5.57 (s, 2H, PhCH), 5.26 (dd  $\approx$  s,  $J_{1,2} = 0$  Hz, 2H, H-1), 4.51 - 4.57 (dd,  $J_{2,3} = 5.5$ ,  $J_{2,NH} = 7.5$  Hz, 2H, H-2), 4.16 - 4.35 (m, 6H, H-3, H-5, H-6), 3.81 (dd  $\approx$  t,  $J_{5,6'} \approx J_{6,6'} = 10.2$  Hz, 2H, H-6'), 3.62 (dd  $\approx$  t,  $J_{3,4} \approx J_{4,5} = 9.9$  Hz, 2H, H-4), 2.61 (m,  $J = 7.5$  Hz, 4H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.57 (s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.28 (t, 6H,  $J = 7.5$  Hz, SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm;  $^{13}C$ -NMR (100.6 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 174.4$  (2x C, (CO)NH), 137.0 (2x C, Phenyl), 129.1, 128.4, 126.3 (10x CH, Phenyl), 102.0 (2x CH, PhCH), 84.0 (2x CH, C-1), 79.9 (2x CH, C-4), 68.4 (CH<sub>2</sub>, C-6), 68.0 (2x CH, C-3), 63.5 (2x CH, C-5), 55.0 (2x CH, C-

2), 50.0 (C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.7 (2x CH<sub>2</sub>, SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 23.8 (2x CH<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 15.0 (2x CH<sub>3</sub>, SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm; **HRMS (ESI)** für: [M+H]<sup>+</sup> berechnet 719.2672, gefunden 719.2672; [M+Na]<sup>+</sup> berechnet 741.2492, gefunden 741.2567.

***N,N'*-Bis-(ethyl-3-*O*-acetyl-2-amino-4,6-*O*-benzyliden-2-deoxy-1-thio- $\beta$ -D-mannopyranosido-2-yl)-dimethylmalonamid (93b)**

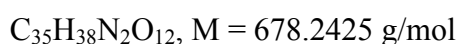
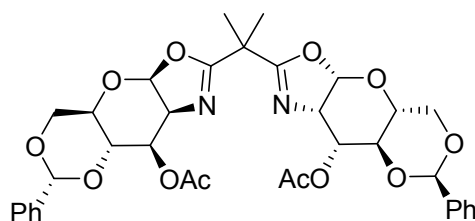


C<sub>39</sub>H<sub>50</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub>S<sub>2</sub>, M = 802.2805 g/mol

Verbindung **93** (600.00 mg, 0.83 mmol, 1 Äq.) wurde in Pyridin (25 mL) gelöst und mit Essigsäureanhydrid (0.41 mL, 426.00 mg, 5 Äq.) versetzt. Die Reaktion wurde bis zum vollständigen Umsatz gerührt (DC-Kontrolle PE/EtOAc 1:1). Nach beendeter Reaktion wurde das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt und der Rückstand zweimal mit Toluol codestilliert. Das zurückbleibende, braune Öl wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel PE/EtOAc 1:1) gereinigt. Es wurden 592.00 mg (0.74 mmol, 88% Ausbeute) Produkt in Form eines weißen Feststoffes erhalten.

**R<sub>f</sub>** = 0.29 (PE/EtOAc 1:1); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +113 (*c* = 1.8, CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H-NMR** (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7.33 - 7.51 (m, 10H, Phenyl-H), 7.18 (d, *J* = 8.5, 2H, NH), 5.59 (s, 2H, PhCH), 5.32 (dd, *J*<sub>2,3</sub> = 4.4, *J*<sub>3,4</sub> = 10.6 Hz, 2H, H-3), 5.21 (dd  $\approx$  s, *J*<sub>1,2</sub> = 0 Hz, 2H, H-1), 4.74 (dd, *J*<sub>2,3</sub> = 4.4, *J*<sub>2,NH</sub> = 8.2 Hz, 2H, H-2), 4.44 (ddd, *J*<sub>4,5</sub> = 14.7, *J*<sub>5,6</sub> = 9.9, *J*<sub>5,6'</sub> = 4.8 Hz, 2H, H-5), 4.25 (dd, *J*<sub>5,6</sub> = 4.8, *J*<sub>6,6'</sub> = 10.2 Hz, 2H, H-6), 3.88 (dd  $\approx$  t, *J*<sub>5,6'</sub>  $\approx$  *J*<sub>6,6'</sub> = 10.6 Hz, 2H, H-6'), 3.75 (dd  $\approx$  t, *J*<sub>3,4</sub>  $\approx$  *J*<sub>4,5</sub> = 9.9 Hz, 2H, H-4), 2.63 (m, *J* = 7.5 Hz, 4H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.00 (s, 6H, COCH<sub>3</sub>), 1.58 (s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.30 (t, 6H, *J* = 7.5 Hz, SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm; **<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 172.2 (2x C, COCH<sub>3</sub>), 170.0 (2x C, (CO)NH), 137.5 (2x C, Phenyl), 129.4, 128.1, 126.3 (10x CH, Phenyl), 102.2 (2x CH, PhCH), 83.1 (2x CH, C-1), 77.3 (2x CH, C-4), 69.2 (CH, C-3), 69.1 (2x CH<sub>2</sub>, C-6), 63.5 (2x CH, C-5), 51.8 (2x CH, C-2), 49.0 (C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.8 (2x CH<sub>2</sub>, SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 24.2 (2x CH<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 21.2 (CH<sub>3</sub>, COCH<sub>3</sub>), 13.2 (2x CH<sub>3</sub>, SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm; **HRMS (ESI)** für: [M+H]<sup>+</sup> berechnet 803.2884, gefunden 803.2777; [M+Na]<sup>+</sup> berechnet 825.2703, gefunden 825.2767.

**2'',2''-Bis-{4',5'-(3-*O*-acetyl-2-amino-4,6-*O*-benzyliden-1,2-dideoxy- $\beta$ -D-mannopyranosido-[2'1'-d]-oxazolin-2'yl)}-propan (3-*O*-Ac-mannoBox) (50)**



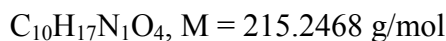
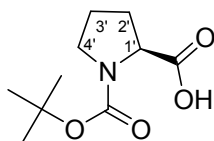
Verbindung **93b** (592.00 mg, 0.74 mmol, 1 Äq.) wurde unter Stickstoffatmosphäre in trockenem Dichlormethan (5 mL) aufgenommen und mit Molekularsieb 4 Å (80.00 mg) versetzt. Nach 1 h Rühren wurde *N*-Iodsuccimid (398.00 mg, 1.75 mmol, 2.4 Äq.) hinzugefügt und die Reaktionsmischung auf -30 °C gekühlt. Anschließend wurde Trifluormethansulfonsäure (9.0  $\mu$ L, 15.70 mg, 0.11 mmol, 0.14 Äq.) hinzuge tropft und für eine weitere Stunde gerührt.

Nach beendeter Reaktion wurde mit Triethylamin (0.40 mL) aufgenommen. Die Mischung wurde über Celite filtriert, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat versetzt und die wässrige Phase dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel PE/EtOAc 1:2) gereinigt. Das Produkt wurde in Form eines gelben Schaumes (456.00 mg, 0.67 mmol, 90 % Ausbeute) erhalten.

$R_f = 0.26$  (PE/EtOAc 1:2);  $[\alpha]_D^{20} = -127$  ( $c = 1.0$ ,  $CHCl_3$ );  $^1H$ -NMR (400.1 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 7.35 - 7.55$  (m, 10H, Phenyl-H), 5.73 (d,  $J = 4.4$  Hz, 2H, H-1), 5.71 (s, 2H, PhCH), 5.33 (dd,  $J_{2,3} = 6.1$ ,  $J_{3,4} = 10.2$  Hz, 2H, H-3), 4.50 (dd,  $J_{1,2} = 4.4$ ,  $J_{2,3} = 6.1$  Hz, 2H, H-2), 4.28 (dd,  $J_{5,6} = 5.1$ ,  $J_{6,6'} = 10.6$  Hz, 2H, H-6), 3.80 (dd  $\approx$  t,  $J_{3,4} \approx J_{4,5} \approx 9.2$  Hz, 2H, H-4), 3.69 (dd  $\approx$  t,  $J_{5,6'} \approx J_{6,6'} = 10.2$  Hz, 2H, H-6'), 3.47 (ddd,  $J_{4,5} = 14.7$ ,  $J_{5,6} = 9.6$ ,  $J_{5,6'} = 5.1$  Hz, 2H, H-5), 2.20 (s, 6H, COCH<sub>3</sub>), 1.63 (s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ppm;  $^{13}C$ -NMR (100.6 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 170.9$  (2x C, COCH<sub>3</sub>), 169.8 (2x C, (CO)N), 137.1 (2x C, Phenyl), 129.6, 128.3, 126.2 (10x CH, Phenyl), 101.3 (2x CH, PhCH), 99.5 (2x CH, C-1), 75.5 (2x CH, C-4), 70.1 (CH, C-3), 68.8 (2x CH<sub>2</sub>, C-6), 67.8 (2x CH, C-2), 64.2 (2x CH, C-5), 39.2 (C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 23.7 (2x CH<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 21.2 (CH<sub>3</sub>, COCH<sub>3</sub>) ppm; HRMS (ESI) für:  $[M+H]^+$  berechnet 679.2424, gefunden 679.2678;  $[M+Na]^+$  berechnet 701.2358, gefunden 701.2444; Smp.: 99 °C.

## 5.2.6 Synthese von *gluco*-konfigurierten Prolin(oxazolin) Liganden

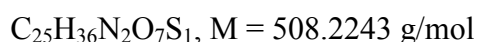
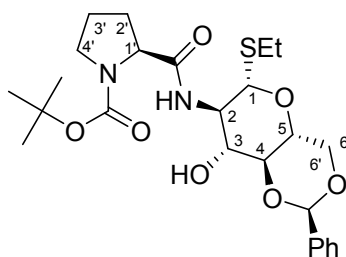
### *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-(*S*)-Prolin (**98**)



(*S*)-Prolin **97** (5.00 g, 43.40 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem Dichlormethan (100 mL) aufgenommen und bei 0 °C mit Triethylamin (7.80 mL, 5.10 g, 56.44 mmol, 1.3 Äq.) versetzt. Nach 5 Minuten wurde Di-*tert*-butyl-dicarbonat (Boc-Anhydrid) (13.26 g, 60.80 mmol, 1.4 Äq.) hinzugefügt und weitere 2 h bei 0 °C gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde zu der Reaktionsmischung gesättigte Zitronensäure-Lösung (25 mL) und gesättigte Natriumchlorid-Lösung (50 mL) hinzugegeben. Die Mischung wurde dreimal mit Dichlormethan (30 mL) extrahiert, die organischen Phasen vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Es wurden 8.20 g (38.22 mmol, 88 % Ausbeute) Produkt in Form eines weißen Feststoffes erhalten.

$R_f = 0.35$  (EtOAc);  $[\alpha]_D^{20} = -93$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  (400.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 10.22$  (bs, 1H, OH), 4.22 - 4.38 (m, 1H, H-1), 3.31 - 3.60 (m, 2H, H-4), 1.81 - 2.33 (m, 4H, H-2, H-3), 1.40 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 178.0$  (C, COOH), 155.8 (C, COO*t*Bu), 77.2 (C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 59.1 (CH, C-1), 45.8 (CH<sub>2</sub>, C-4), 28.2 (CH<sub>2</sub>, C-3), 24.4 (CH<sub>2</sub>, C-2), 9.3 (CH<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm; **Smp.**: 138.5 °C.

**2-[*tert*-Butoxycarbonyl-(*S*)-Prolin]-(ethyl-4,6-*O*-benzyliden-deoxy-1-thio- $\beta$ -D-glucopyranosido)-amid (100)**

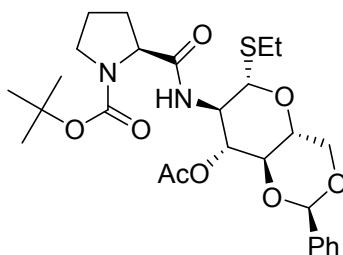


Verbindung **98** (415.00 mg, 1.93 mmol, 1.5 Äq.) wurde in trockenem Dichlormethan (10 mL) aufgenommen und unter Stickstoff-Atmosphäre nacheinander mit Triethylamin (0.21 mL, 143.00 mg, 1.41 mmol, 1.1 Äq.) und Isobutylchloroformiat (0.17 mL, 175.00 mg, 1.28 mmol, 1 Äq.) versetzt. Nach 0.5 h wurde unter Eiskühlung das Amin-Intermediat **99** (400.00 mg, 1.28 mmol, 1 Äq.) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt.

Nach beendeter Reaktion wurde mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (EtOAc) gereinigt. Das Produkt wurde in Form eines weiß-gelben Schaumes (615.00 mg; 1.21 mmol; 95 % Ausbeute) erhalten.

$R_f = 0.31$  (EtOAc);  $[\alpha]_D^{20} = -113$  ( $c = 1.1$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  (400.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.33 - 7.54$  (m, 5H, Phenyl-H), 7.10 (bs, 1H, *NH*), 5.61 (s, 1H, Ph*CH*), 4.74 (m, 1H, H-1), 4.36 (dd,  $J_{5,6} = 5.1$ ,  $J_{6,6'} = 10.6$  Hz, 1H, H-6), 4.29 (m, 1H, Prolin H-1), 4.05 (dd,  $J_{2,3} = 6.5$  Hz, 1H, H-2), 3.78 (dd  $\approx$  t,  $J_{5,6} \approx J_{6,6'} = 10.2$  Hz, 1H, H-6'), 3.62 (dd  $\approx$  t,  $J_{3,4} \approx J_{4,5} = 9.2$  Hz, 1H, H-4), 3.53 (ddd,  $J_{4,5} = 14.3$ ,  $J_{5,6} = 9.6$ ,  $J_{5,6'} = 4.8$  Hz, 1H, H-5), 3.25 - 3.49 (m, 3H, H-3, Prolin H-4), 2.72 (m,  $J = 7.5$  Hz, 2H, *SCH*<sub>2</sub>*CH*<sub>3</sub>), 1.83 - 2.03 (m, 4H, Prolin H-2, Prolin H-3), 1.49 (s, 9H, C(*CH*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.27 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz, *SCH*<sub>2</sub>*CH*<sub>3</sub>) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 171.1$  (C, *COO**t*Bu), 137.0 (C, (*CO*)*NH*), 129.0, 128.3, 126.4 (CH, Phenyl), 101.9 (CH, Ph*CH*), 84.0 (CH, C-1), 80.7 (CH, C-4), 77.1 (C, C(*CH*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 75.6 (CH, C-2), 70.7 (CH, C-3), 69.9 (CH, C-5), 68.2 (CH<sub>2</sub>, C-6), 61.1 (CH, Prolin C-1), 47.3 (CH<sub>2</sub>, Prolin C-4), 28.3 (CH<sub>3</sub>, C(*CH*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 23.8 (CH<sub>2</sub>, *SCH*<sub>2</sub>*CH*<sub>3</sub>), 18.9 (CH<sub>2</sub>, Prolin C-3), 18.8 (CH<sub>2</sub>, Prolin C-2), 15.0 (CH<sub>3</sub>, *SCH*<sub>2</sub>*CH*<sub>3</sub>) ppm; **HRMS (ESI)** für:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  berechnet 509.2322, gefunden 509.1313;  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet 531.2141, gefunden 531.1577.

**2-[*tert*-Butoxycarbonyl-(*S*)-Prolin]-(ethyl-3-*O*-acetyl-4,6-*O*-benzyliden-deoxy-1-thio- $\beta$ -D-glucopyranosido)-amid (100b)**

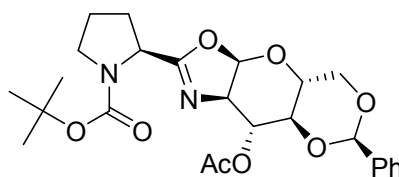


$C_{27}H_{38}N_2O_8S_1$ ,  $M = 550.2349$  g/mol

Verbindung **100** (550.00 mg, 1.08 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem Pyridin (25 mL) aufgenommen und mit Essigsäureanhydrid (0.5 mL, 0.55 g, 5.41 mmol, 5 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle PE/EtOAc 2:1) wurde die Mischung eingengt, zweimal mit Toluol codestilliert und der Rückstand säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel PE/EtOAc 2:1) gereinigt. Das Produkt wurde in Form eines gelblich Schaumes (457.60 mg, 0.83 mmol, 77 % Ausbeute) erhalten.

$R_f = 0.26$  (PE/EtOAc 2:1);  $[\alpha]_D^{20} = -101$  ( $c = 1.3$ ,  $CHCl_3$ );  $^1H$ -NMR (400.1 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 7.34 - 7.47$  (m, 5H, Phenyl-H), 7.08 (bs, 1H, NH), 5.57 (s, 1H, PhCH), 5.35 (dd  $\approx$  t,  $J_{2,3} \approx J_{3,4} = 9.9$  Hz, 1H, H-3), 4.62 (m, 1H, H-1), 4.38 (dd,  $J_{5,6} = 4.8$ ,  $J_{6,6'} = 10.6$  Hz, 1H, H-6), 4.32 (m, 1H, Prolin H-1), 4.05 - 4.21 (m, 1H, H-2), 3.81 (dd  $\approx$  t,  $J_{5,6'} \approx J_{6,6'} = 9.9$  Hz, 1H, H-6'), 3.71 (dd  $\approx$  t,  $J_{3,4} \approx J_{4,5} = 9.2$  Hz, 1H, H-4), 3.58 (ddd,  $J_{4,5} = 14.3$ ,  $J_{5,6} = 9.9$ ,  $J_{5,6'} = 4.8$  Hz, 1H, H-5), 3.40 (m, 2H, Prolin H-4), 2.74 (m,  $J = 6.5$  Hz, 2H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.31 (m, 1H, Prolin H-2), 2.08 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 1.82 - 2.00 (m, 3H, Prolin H-2', Prolin H-3), 1.50 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.27 (t, 3H,  $J = 7.5$  Hz, SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm;  $^{13}C$ -NMR (100.6 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 179.0$  (C, COCH<sub>3</sub>), 172.3 (C, COOtBu), 137.2 (C, (CO)NH), 136.1 (C, Phenyl), 129.0, 128.5, 126.2, 124.0 (CH, Phenyl), 101.4 (CH, PhCH), 85.2 (CH, C-1), 79.5 (CH, C-4), 77.1 (C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 72.1 (CH, C-3), 71.1 (CH, C-2), 70.0 (CH, C-5), 68.3 (CH<sub>2</sub>, C-6), 60.4 (CH, Prolin C-1), 47.0 (CH<sub>2</sub>, Prolin C-4), 28.2 (CH<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 24.0 (CH<sub>2</sub>, SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 20.9 (CH<sub>2</sub>, Prolin C-3), 20.9 (CH<sub>2</sub>, C-2), 20.9 (CH<sub>3</sub>, COCH<sub>3</sub>), 14.9 (CH<sub>3</sub>, SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm; HRMS (ESI) für:  $[M+H]^+$  berechnet 551.2427, gefunden 551.2477;  $[M+Na]^+$  berechnet 573.2247, gefunden 573.2247.

**2-[*tert*-Butoxycarbonyl-(*S*)-Prolin]-3-*O*-acetyl-4,6-*O*-benzyliden-deoxy- $\beta$ -D-glucopyrano)-[2,1-*d*]-2-oxazolin (101)**



$C_{25}H_{32}N_2O_8$ ,  $M = 488.2159$  g/mol

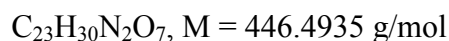
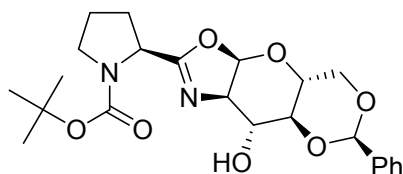
Verbindung **100b** (330.00 mg, 0.59 mmol, 1 Äq.) wurde unter Stickstoffatmosphäre in trockenem Dichlormethan (5 mL) aufgenommen und mit Molekularsieb 4 Å (kat.) versetzt. Nach 1 h Rühren unter  $N_2$ -Atmosphäre wurde die Reaktionsmischung auf  $-30$  °C gekühlt und der Reaktion *N*-Iodsuccimid (323.00 mg, 1.43 mmol, 2.4 Äq.) hinzugefügt. Anschließend wurde Trifluormethansulfonsäure (7.0  $\mu$ L, 12.60 mg, 0.08 mmol, 0.14 Äq.) hinzugetropft und für eine weitere Stunden gerührt (DC-Kontrolle: PE/EtOAc 1:1).

Nach beendeter Reaktion wurde Triethylamin (0.10 mL) hinzugefügt. Die Mischung wurde durch Celite filtriert, mit Natriumhydrogencarbonat versetzt und die wässrige Phase dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel PE/EtOAc 1:1) gereinigt. Das Produkt wurde in Form eines gelben Schaumes (220.00 mg, 0.45 mmol, 76 % Ausbeute) erhalten.

$R_f = 0.29$  (PE/EtOAc 1:1);  $[\alpha]_D^{20} = -112$  ( $c = 1.7$ ,  $CHCl_3$ );  $^1H$ -NMR (400.1 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 7.33 - 7.48$  (m, 5H, Phenyl-H), 5.56 (s, 1H, PhCH), 5.41 (dd  $\approx$  t,  $J_{2,3} \approx J_{3,4} = 10.3$  Hz 1H, H-3), 4.46 (m, 1H, H-1), 4.30 (dd,  $J_{5,6} = 4.8$ ,  $J_{6,6'} = 10.2$  Hz, 1H, H-6), 4.22 (dd,  $J = 2.7$ ,  $J = 7.8$  Hz, 1H, Prolin H-1), 3.91 (ddd,  $J_{4,5} = 14.7$ ,  $J_{5,6} = 9.9$ ,  $J_{5,6'} = 4.8$  Hz, 1H, H-5), 3.69 - 3.83 (m, 2H, H-6', H-4), 3.25 - 3.61 (m, 3H, H-2, Prolin H-4), 2.22 (s, 1H, Prolin H-2), 1.78 - 2.00 (m, 3H, Prolin H-2', Prolin H-3), 1.43 (s, 9H, C( $CH_3$ )<sub>3</sub>) ppm;  $^{13}C$ -NMR (100.6 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 178.8$  (C, COCH<sub>3</sub>), 172.3 (C, COOtBu), 137.6 (C, (CO)N), 129.1, 128.2, 124.4 (CH, Phenyl), 103.2 (CH, PhCH), 81.5 (CH, C-1), 78.7 (CH, C-4), 77.2 (C, C( $CH_3$ )<sub>3</sub>), 69.9 (CH, C-3), 68.8 (CH, C-5), 68.6 (CH<sub>2</sub>, C-6), 65.0 (CH, C-2), 60.0 (CH, Prolin C-1), 48.0 (CH<sub>2</sub>, Prolin C-4), 28.2 (CH<sub>3</sub>, C( $CH_3$ )<sub>3</sub>), 20.9 (CH<sub>2</sub>, Prolin C-3), 20.9 (CH<sub>2</sub>, C-2), 20.9 (C, COCH<sub>3</sub>) ppm; HRMS (ESI) für:  $[M+H]^+$  berechnet 489.2238, gefunden 489.2237;  $[M+Na]^+$  berechnet 511.2057, gefunden 511.2050.



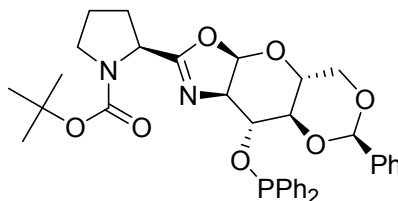
**2-[*tert*-Butoxycarbonyl-(*S*)-Prolin]-(4,6-*O*-benzyliden-deoxy- $\beta$ -D-glucopyrano) -[2,1-*d*]-2-oxazolin (108)**



Verbindung **101** (300.00 mg, 0.61 mmol, 1 Äq.) wurde in absolutem Ethanol (20 mL) gelöst und mit frisch hergestellter Natriummethanolat-Lösung (0.30 g Na in 5 mL EtOH) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle PE/EtOAc 1:1) wurde der Reaktion Wasser (10 mL) zugesetzt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt und der Rückstand an der Vakuumlinie getrocknet. Es wurden 274.00 mg (0.61 mmol, quant. Ausbeute) Produkt in Form eines gelben Feststoffes erhalten.

$R_f = 0.22$  (PE/EtOAc 1:1);  $[\alpha]_D^{20} = -94$  ( $c = 1.8$ , MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  (400.1 MHz, MeOH)  $\delta = 7.32 - 7.54$  (m, 5H, Phenyl-H), 6.13 (dd,  $J_{2,3} = 7.9$ ,  $J_{3,4} = 12.3$ , 1H, H-3), 5.64 (d,  $J = 9.9$ , 1H, PhCH), 4.45 (m, 1H, Prolin H-1), 4.28 (dd,  $J_{5,6} = 4.8$ ,  $J_{6,6'} = 10.6$  Hz, 1H, H-6), 4.03 (ddd,  $J_{4,5} = 12.3$ ,  $J_{5,6} = 9.2$ ,  $J_{5,6'} = 4.4$  Hz, 1H, H-5), 3.58 - 3.88 (m, 4H, H-6', H-4, H-2, H-1), 3.48 (m, 2H, Prolin H-4), 2.26 (m, 1H, Prolin H-2), 1.85 - 2.10 (m, 3H, Prolin H-2', Prolin H-3), 1.45 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz, MeOH)  $\delta = 169.2$  (C, COO*t*Bu), 154.8 (C, (CO)N), 137.9 (C, Phenyl), 128.8, 127.7, 126.0 (CH, Phenyl), 103.2 (CH, C-3), 101.8 (CH, PhCH), 80.6 (C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 80.1 (CH, C-1), 73.8 (CH, C-4), 68.9 (CH, C-5), 68.2 (CH<sub>2</sub>, C-6), 63.1 (CH, C-2), 55.1 (CH, Prolin C-1), 46.5 (CH<sub>2</sub>, Prolin C-4), 27.5 (CH<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 21.1 (CH<sub>2</sub>, Prolin C-3), 23.3 (CH<sub>2</sub>, C-2) ppm; **HRMS (ESI)** für:  $[M+H]^+$  berechnet 447.5014, gefunden 447.2130;  $[M+Na]^+$  berechnet 469.4833, gefunden 469.1950.

**2-[*tert*-Butoxycarbonyl-(*S*)-Prolin]-(4,6-*O*-benzyliden-3-*O*-(diphenylphosphino)-deoxy- $\beta$ -D-glucopyrano)-[2,1-*d*]-2-oxazolin (52)**



$C_{35}H_{39}N_2O_7P_1$ ;  $M = 630.2495$  g/mol

Unter Stickstoffatmosphäre wurde Verbindung **108** (270.00 mg, 0.61 mmol, 1 Äq.) in einem Lösungsmittelgemisch von trockenem Tetrahydrofuran und trockenem Triethylamin (1:1) (4.0 mL) aufgenommen und mit einer katalytischen Menge Dimethylamidopyridin versetzt. Zu der Reaktionsmischung wurde Diphenylphosphinochlorid (0.66 mmol, 146.80 mg, 1.1 Äq.) hinzugefügt und 20 min. gerührt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle PE/EtOAc 2:1) wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel PE/EtOAc 4:1) gereinigt. Das Produkt wurde in Form eines weißen Feststoffes (224.80 mg, 0.36 mmol, 59 % Ausbeute) erhalten. Das Produkt ist unter Stickstoffatmosphäre mehrere Monate im Eisfach stabil.

$R_f = 0.26$  (PE/EtOAc 4:1);  $[\alpha]_D^{20} = -68$  ( $c = 1.5$ ,  $CHCl_3$ );  $^1H-NMR$  (400.1 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 7.20 - 7.56$  (m, 5H, Phenyl-H), 6.03 (dd  $\approx$  t,  $J_{2,3} \approx J_{3,4} = 6.2$  Hz, 1H, H-3), 5.36 (s, 1H, PhCH), 4.59 - 4.24 (m, 4H, H-1, H-5, H-6, Prolin H-1), 3.82 - 3.37 (m, 5H, H-2, H-4, H-6', Prolin H-4), 2.29 - 2.16 (m, 1H, Prolin H-2), 1.86 - 2.10 (m, 3H, Prolin H-2', Prolin H-3), 1.47 (s, 9H,  $C(CH_3)_3$ ) ppm;  $^{13}C-NMR$  (100.6 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 168.4$  (C,  $COOtBu$ ), 153.6 (C, (CO)N), 137.9 (C, Phenyl), 131.3, 129.5, 128.2, 126.6 (CH, Phenyl), 103.4 (CH, C-3), 101.2 (CH, PhCH), 83.4 (CH, C-1), 80.4 (CH, C-4), 78.1 (C,  $C(CH_3)_3$ ), 69.9 (CH, C-5), 69.2 ( $CH_2$ , C-6), 63.0 (CH, C-2), 54.9 (CH, Prolin C-1), 46.8 ( $CH_2$ , Prolin C-4), 28.0 ( $CH_3$ ,  $C(CH_3)_3$ ), 24.8 ( $CH_2$ , Prolin C-3), 23.3 ( $CH_2$ , C-2) ppm; **HRMS (ESI)** für:  $[M+H]^+$  berechnet 631.2574, gefunden 631.2556;  $[M+Na]^+$  berechnet 653.2393, gefunden 653.2370;  $[M+K]^+$  berechnet 669.2586, gefunden 669.2553; **Smp.:** 138 °C.

## 5.3 Anwendung der dargestellten Liganden in Asymmetrischen Synthesen

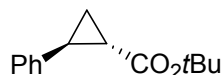
### 5.3.1 Asymmetrische Cyclopropanierungen

#### Allgemeine Vorschrift für die Cu(I)-katalysierte asymmetrische Cyclopropanierung von Olefinen mit Diazoacetaten unter Verwendung von *gluco*Box-Liganden

Unter Schutzgasatmosphäre werden  $(\text{CuOTf}) \cdot 0.5 \cdot \text{C}_6\text{H}_6$  (1 mol %) und der entsprechende *gluco*- bzw. *manno*- konfigurierte Box-Ligand (1.1 mol %) eingewogen, in 2 ml trockenem Dichlormethan gelöst und die Mischung 2 h bei Raumtemperatur gerührt, damit sich der Metall-Ligand-Komplex bilden kann. Nach Zugabe des Alkens (3 mmol) wird der Ansatz auf 0 °C gekühlt und anschließend Diazoacetat (1 mmol) gelöst in 1 ml trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  über einen Zeitraum von 2.5 h mit Hilfe einer Spritzenpumpe (Flußrate 0.4 ml/h) hinzuge tropft. Nach Entfernen des Eisbades und Erwärmen auf Raumtemperatur wird der Ansatz weitere 16 h gerührt. Nach Ende der Reaktion wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der verbleibende Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt.

#### Allgemeine Vorschrift zur Darstellung racemischer Vergleichsproben von Cyclopropanierungsprodukten

Das entsprechende Alken (2.0 mmol) wird unter Schutzgasatmosphäre ohne Lösungsmittel auf Siedetemperatur erhitzt. Anschließend wird eine eisgekühlte Mischung aus dem Diazoacetat (4.0 mmol) und dem Alken (4.0 mmol) langsam hinzuge tropft. Man lässt die Reaktionsmischung weitere 5 h bei Siedetemperatur weiter rühren. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt.

***trans*-(1*S*,2*S*)-2-Phenylcyclopropancarbonsäure-*tert*-butylester (114)**

$C_{14}H_{18}O_2$ ,  $M = 218.1307$  g/mol

$R_f = 0.7$  (PE/EtOAc 9:1);  $[\alpha]_D^{20} = +176$  ( $c = 1.00$ ,  $CHCl_3$ ), Lit<sup>100</sup>:  $[\alpha]_D^{20} = +254$ ; **<sup>1</sup>H-NMR** (400.1 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 7.08 - 7.30$  (m, 5H, Phenyl), 6.68 (s, 2H, 2x  $CHCO_2CH_2CH_3$  - Fumarat), 2.44 (ddd,  $J = 4.2, 6.4, 9.2$  Hz, 1H, PhCH), 1.84 (ddd,  $J = 4.2, 5.3, 8.4$  Hz, 1H,  $CHCO_2C(CH_3)_3$ ), 1.54 (ddd,  $J = 4.5, 5.3, 9.2$  Hz, 1H,  $CH_2$ ), 1.50 (s, 3H, O( $CH_3$ )<sub>3</sub> - Fumarat), 1.48 (s, 9H, C( $CH_3$ )<sub>3</sub>), 1.24 (ddd,  $J = 4.4, 6.4, 8.4$  Hz, 1H,  $CH_2$ ) ppm; **<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 172.5$  (C,  $CHCO_2CH_2CH_3$ ), 164.3 (C,  $CHCO_2CH_2CH_3$  - Fumarat), 140.4 (C, Phenyl), 134.5 (2x CH,  $CHCO_2CH_2CH_3$  - Fumarat), 128.3, 126.2, 126.0 (5x CH, Phenyl), 80.5 (C, C( $CH_3$ )<sub>3</sub>), 28.1 (3x  $CH_3$ , C( $CH_3$ )<sub>3</sub>), 25.7 (CH, PhCH), 25.2 (CH,  $CHCO_2CH_2CH_3$ ), 17.0 ( $CH_2$ ,  $CH_2$ ) ppm; **MS (EI)** für:  $[M]^+$  berechnet 218.1307, gefunden 218.1319.

Ansatzmengen: Styrol (0.22 g, 0.24 ml, 2.10 mmol)

Diazoacetat (0.10 g, 0.1 ml, 0.70 mmol)

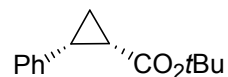
Ausbeute: Das Produkt wurde als farbloses Öl in 44 % (65.00 mg, 0.3 mmol) Gesamtausbeute (cis/trans) erhalten.

Retentionszeiten (GC): (Start: 80 °C, 0.2 °C/min)

Racemisches Gemisch:  $t_R = 187.96$  min,  $t_R = 189.46$  min

Reaktionsprodukt:  $t_R = 188.42$  min (Unterschuss-Enantiomer),

$t_R = 189.17$  min (Überschuss-Enantiomer).

**cis-(1*S*,2*R*)- 2-Phenylcyclopropancarbonsäure-*tert*-butylester (115)**

$C_{14}H_{18}O_2$ ,  $M = 218.1307$  g/mol

$R_f = 0.6$  (PE/EtOAc 9:1);  $[\alpha]_D^{20} = +13$  ( $c = 1.00$ ,  $CHCl_3$ ), Lit<sup>101</sup>:  $[\alpha]_D^{20} = +18$ ;  **$^1H$ -NMR** (400.1 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 7.16 - 7.29$  (m, 5H, Ph), 2.44 (dd,  $J = 7.8, 8.9$  Hz, 1H, PhCH), 1.98 (ddd,  $J = 5.6, 7.8, 9.4$  Hz, 1H, CHCO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.64 (ddd  $\approx$  dt,  $J = 5.6, 7.4$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.23 (ddd,  $J = 5.0, 7.8, 8.6$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.14 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm;  **$^{13}C$ -NMR** (100.6 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 170.1$  (C, CHCO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 136.8 (C, Phenyl), 129.4, 127.7, 126.4 (5x CH, Phenyl), 80.0 (C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.7 (3x CH<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.0 (CH, PhCH), 22.7 (CH, CHCO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 10.5 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>) ppm; **MS (EI)** für:  $[M]^+$  berechnet 218.1307, gefunden 218.1319.

Ansatzmengen: Styrol (0.22 g, 0.24 ml, 2.10 mmol)

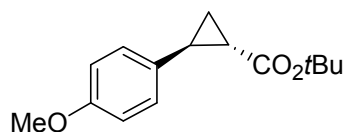
Diazoacetat (0.10 g, 0.1 ml, 0.70 mmol)

Ausbeute: Das Produkt wurde als farbloses Öl in 44 % (65.00 mg, 0.3 mmol) Gesamtausbeute (cis/trans) erhalten.

Retentionszeiten (GC): (Start: 80 °C, 0.2 °C/min)

Racemisches Gemisch:  $t_R = 163.07$  min,  $t_R = 164.45$  min

Reaktionsprodukt :  $t_R = 163.87$  min (Unterschuss-Enantiomer),  
 $t_R = 164.59$  min (Überschuss-Enantiomer).

***trans*-(1*S*,2*S*)-2-(*p*-Methoxyphenyl)-cyclopropancarbonsäure-*tert*-butylester (116a)** $C_{15}H_{21}O_3$ ,  $M = 248.1500$  g/mol

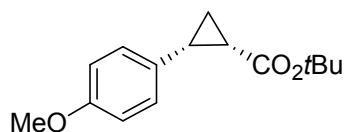
$R_f = 0.7$  (PE/EtOAc 10:1);  $[\alpha]_D^{20} = +179$  ( $c = 1.01$ ,  $CHCl_3$ ), Lit<sup>102</sup>:  $[\alpha]_D^{20} = -189$  (1*R*,2*R*); <sup>1</sup>H-NMR (400.1 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 7.03$  (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, H-2), 6.80 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, H-3), 6.06 (s, 2H, 2x  $CHCO_2C(CH_3)_3$  - Fumarat), 3.78 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 2.40 (ddd,  $J = 4.2, 6.4, 9.2$  Hz, 1H, PhCH), 1.75 (ddd,  $J = 4.2, 5.3, 8.4$  Hz, 1H,  $CHCO_2C(CH_3)_3$ ), 1.48 - 1.51 (m, 1H,  $CH_2$ ), 1.51 (s, 18H, 2x  $OC(CH_3)_3$  - Fumarat), 1.47 (s, 9H,  $C(CH_3)_3$ ), 1.17 (ddd,  $J = 4.4, 6.4, 8.4$  Hz, 1H,  $CH_2$ ) ppm; <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 172.70$  (C,  $CHCO_2C(CH_3)_3$ ), 158.17 (C, C-4), 132.42 (C, C-1), 127.19 (2x CH, C-2), 113.83 (2x CH, C-3), 80.43 (C,  $C(CH_3)_3$ ), 55.29 (CH<sub>3</sub>,  $OCH_3$ ), 28.15 (3x CH<sub>3</sub>,  $C(CH_3)_3$ ), 25.15 (CH, PhCH), 24.95 (CH,  $CHCO_2C(CH_3)_3$ ), 16.70 (CH<sub>2</sub>,  $CH_2$ ) ppm; HRMS (ESI) für:  $[M+Na]^+$  berechnet 271.1417, gefunden 271.1913; Smp: 45.3 °C.

Ansatzmengen: *p*-Methoxystyrol (0.38 g, 0.40 ml, 2.80 mmol)

Diazoacetat (0.10 g, 0.1 ml, 0.70 mmol)

Ausbeute: Das Produkt wurde als weißer Feststoff in 46 % (80.00 mg, 0.32 mmol) Ausbeute erhalten.

Der Enantiomerenüberschuss wurde mit Hilfe der Dirhodium-Methode<sup>98</sup> per NMR-Spektroskopie bestimmt.

**cis-(1*S*,2*R*)-2-(*p*-Methoxyphenyl)-cyclopropancarbonsäure-*tert*-butylester (116b)**

$C_{15}H_{21}O_3$ ,  $M = 248.1500$  g/mol

$R_f = 0.6$  (PE/EtOAc 10:1);  $[\alpha]_D^{20} = -5$  ( $c = 0.65$ ,  $CHCl_3$ ), Lit<sup>102</sup>:  $[\alpha]_D^{20} = -3.2$ ;  **$^1H$ -NMR** (400.1 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 7.17$  (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H, H-2), 6.79 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H, H-3), 3.77 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 2.43 - 2.50 (m, 1H, PhCH), 1.93 (ddd,  $J = 5.6, 7.7, 9.3$  Hz, 1H,  $CHCO_2C(CH_3)_3$ ), 1.56 - 1.60 (m, 1H,  $CH_2$ ), 1.21 (ddd,  $J = 5.0, 7.8, 8.7$  Hz, 1H,  $CH_2$ ), 1.17 (s, 9H,  $C(CH_3)_3$ ) ppm;  **$^{13}C$ -NMR** (100.6 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 170.2$  (C,  $CHCO_2C(CH_3)_3$ ), 158.2 (C, C-4), 130.4 (2x CH, C-2), 128.9 (C, C-1), 113.2 (2x CH, C-3), 79.9 (C,  $C(CH_3)_3$ ), 55.2 ( $CH_3$ ,  $OCH_3$ ), 27.8 (3x  $CH_3$ ,  $C(CH_3)_3$ ), 24.4 (CH, PhCH), 22.6 (CH,  $CHCO_2C(CH_3)_3$ ), 10.6 ( $CH_2$ ,  $CH_2$ ) ppm; **MS (EI)** für:  $[M]^+$  berechnet 248.1412, gefunden 248.0850.

Ansatzmengen: *p*-Methoxystyrol (0.38 g, 0.40 ml, 2.80 mmol)

Diazoacetat (0.10 g, 0.1 ml, 0.70 mmol)

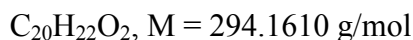
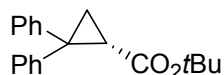
Ausbeute: Das Produkt wurde als farbloses Öl in 17 % (30.00 mg, 0.12 mmol) Ausbeute erhalten.

Retentionszeiten (GC):

Racemisches Gemisch:  $t_R = 147.90$  min,  $t_R = 148.90$  min

Reaktionsprodukt :  $t_R = 147.89$  min (Überschuss-Enantiomer),

$t_R = 148.52$  min (Unterschuss-Enantiomer).

**(1S)-2,2-Diphenylcyclopropanecarbonsäure-*tert*-butylester (117)**

$R_f = 0.7$  (PE/EtOAc 5:1);  $[\alpha]_D^{20} = +158$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), Lit<sup>103</sup>:  $[\alpha]_D^{20} = -165$  (1R);  **$^1\text{H-NMR}$**  (400.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.39 - 7.18$  (m, 10H, Phenyl), 6.69 (s, 0.5H, 2x  $\text{CHCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$  - Fumarat), 2.44 (dd,  $J = 5.9, 8.1$  Hz, 1H,  $\text{CHCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 2.12 (dd,  $J = 4.8, 5.9$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 1.51 (s, 6H,  $\text{O}(\text{CH}_3)_3$  - Fumarat), 1.22 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) ppm;  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 169.6$  (C,  $\text{CHCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 164.4 (2x C,  $\text{CHCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$  - Fumarat), 145.1 (C, Phenyl), 140.4 (C, Phenyl), 134.5 (2x CH,  $\text{CHCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$  - Fumarat), 130.0, 128.3, 128.1, 127.5, 126.8, 126.3 (10x CH, Phenyl), 80.2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 39.4 (C,  $\text{Ph}_2\text{C}$ ), 30.0 (3x  $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$  - Fumarat), 27.9 (CH,  $\text{CHCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 27.8 (3x  $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 20.0 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2$ ) ppm; **MS (EI)** für:  $[\text{M}]^+$  berechnet 294.1620, gefunden 294.1641.

Ansatzmengen: Diphenylethylen (0.46 g, 0.45 ml, 2.50 mmol)

Diazoacetat (0.12 g, 0.12 ml, 0.85 mmol)

Ausbeute: Das Produkt wurde als gelbliches Öl in 33 % (82.00 mg, 0.28 mmol) Ausbeute erhalten.

Der Enantiomerenüberschuss wurde mit Hilfe der Dirhodium-Methode<sup>98</sup> per NMR-Spektroskopie bestimmt.



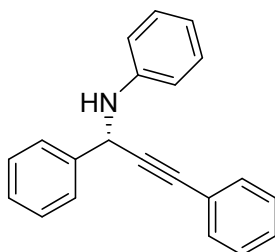
### 5.3.2 Asymmetrische Imin-Alkinylierungen

#### Allgemeine Vorschrift für die Cu(I)-katalysierte asymmetrische Alkinylierung von Iminen unter Verwendung von *glucoPybox*-Liganden

Zunächst werden die entsprechenden Imine durch Erhitzen einer Mischung aus dem Aldehyd (1 Äq) und dem Amin (1.1 Äq) bei 60 °C (2 h) hergestellt.

Unter Schutzgasatmosphäre werden (CuOTf) $\cdot$ 0.5-C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> (5 mol%) und der entsprechende Ligand (8 mol%) eingewogen, in 2 ml trockenem Dichlormethan gelöst und die Mischung 1 h bei Raumtemperatur gerührt, damit sich ein Metall-Ligand-Komplex bilden kann. Nach Zugabe des Alkins (1.5 Äq) und des hergestellten Imins wird der Ansatz für 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Ende der Reaktion wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der verbleibende Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt.

#### (S)-(1,3-Diphenylprop-2-ynyl)-phenyl amin (126)



C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>N<sub>1</sub>, M = 283.1361 g/mol

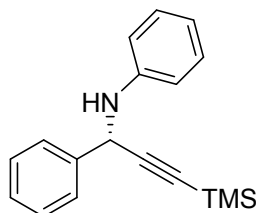
$R_f$  = 0.35 (PE/EtOAc 10:0.1);  $[\alpha]_D^{20}$  = + 133. ( $c$  = 1.0, CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, ppm): 7.70 (d, 2H,  $J$  = 7.2 Hz, Phenyl), 7.22 - 7.47 (m, 10H, Phenyl), 6.82 (m, 3H, Phenyl), 5.53 (s, 1H, **CH**), 4.19 (bs, 1H, **NH**); **<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm): 147.0 (C, Phenyl), 139.8 (C, Phenyl), 131.9, 131.5, 129.2, 128.8, 128.4, 128.3, 128.1, 127.3, 126.0, 122.8 (CH, Phenyl), 120.8 (C, Phenyl), 118.7, 114.0 (CH, Phenyl), 88.5 (C, -C≡C-), 85.0 (C, -C≡C-), 50.6 (CH, **CH**); **HRMS (ESI)** für:  $[M+H]^+$  berechnet 284.1361, gefunden 284.1607; **Smp.**: 83 - 84 °C.

Ansatzmengen: Benzaldehyd (70.00 mg, 0.07 ml, 0.66 mmol)  
Anilin (67.50 mg, 0.07 ml, 0.72 mmol)  
Phenylacetylen (100.00 mg, 0.11 ml, 0.99 mmol)

Ausbeute: Das Produkt wurde als gelbes Öl in 69 % (130.00 mg, 0.45 mmol) Ausbeute erhalten.

Der Enantiomerenüberschuss wurde mit Hilfe der Dirhodium-Methode<sup>98</sup> per NMR-Spektroskopie bestimmt.

**(S)-Phenyl-(1-phenyl-3-trimethylsilylprop-2-ynyl) amin (126b)**



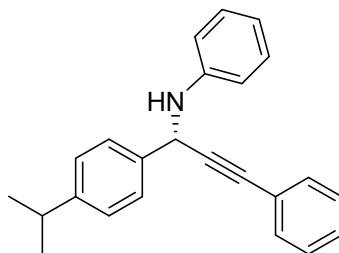
$C_{18}H_{21}N_1Si_1$ ,  $M = 279.1443$  g/mol

$R_f = 0.4$  (PE/EtOAc 10:0.1);  $[\alpha]_D^{20} = -108$  ( $c = 1.2$ ,  $CHCl_3$ );  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz, ppm): 7.60 (d, 2H,  $J = 7.4$  Hz, Phenyl), 7.18 - 7.45 (m, 5H, Phenyl), 6.75 - 6.82 (m, 3H, Phenyl), 5.30 (s, 1H,  $CH$ ), 4.08 (bs, 1H,  $NH$ ), 0.19 (s, 9H, TMS);  $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ , 100 MHz, ppm): 147.0 (C, Phenyl), 140.0 (C, Phenyl), 129.5, 129.1, 128.3, 127.7, 119.0, 114.3, 105.0 (CH, Phenyl), 89.5 (C,  $-C\equiv C-$ ), 78.5 (C,  $-C\equiv C-$ ), 51.2 (CH,  $CH$ ); **MS-(EI)** für:  $[M]^+$  berechnet 279.1443, gefunden 279.1441.

Ansatzmengen: Benzaldehyd (70.00 mg, 0.07 ml, 0.66 mmol)  
Anilin (67.50 mg, 0.07 ml, 0.72 mmol)  
TMS-acetylen (100.00 g, 0.14 ml, 0.99 mmol)

Ausbeute: Das Produkt wurde als gelbes Öl in 21 % (38.00 mg, 0.14 mmol) Ausbeute erhalten.

Der Enantiomerenüberschuss wurde mit Hilfe der Dirhodium-Methode<sup>98</sup> per NMR-Spektroskopie bestimmt.

**(S)-[1-(4-Isopropylphenyl)-3-phenylprop-2-ynyl]-phenyl amin (126c)** $C_{24}H_{23}N_1$ ,  $M = 325.1830$  g/mol

$R_f = 0.46$  (PE/EtOAc 10:0.1);  $[\alpha]_D^{20} = -38$  ( $c = 0.7$ ,  $CHCl_3$ );  **$^1H$ -NMR** ( $CDCl_3$ , 400 MHz, ppm): 7.59 (d, 2H,  $J = 8.2$  Hz, Phenyl), 7.42 (m, 2H, Phenyl), 7.20 - 7.31 (m, 7H, Phenyl), 6.77 - 6.82 (m, 3H, Phenyl), 5.35 (s, 1H, **CH**), 4.12 (bs, 1H, **NH**), 3.01 - 2.91 (m, 1H, *i*-Pr), 1.28 (d, 6H,  $J = 6.83$  Hz, *i*-Pr);  **$^{13}C$ -NMR** ( $CDCl_3$ , 100 MHz, ppm): 149.0 (C, Phenyl), 146.9 (C, Phenyl), 137.1 (C, Phenyl), 132.2, 129.1, 128.2, 127.5, 126.9 (CH, Phenyl), 123.0 (C, Phenyl), 118.2, 114.1 (CH, Phenyl), 88.9 (C,  $-C\equiv C-$ ), 84.9 (C,  $-C\equiv C-$ ), 50.2 (CH, **CH**), 34.0 (CH, *i*-Pr), 24.0 ( $CH_3$ , *i*-Pr); **MS-(EI)** für:  $[M]^+$  berechnet 325.1830, gefunden 325.1830.

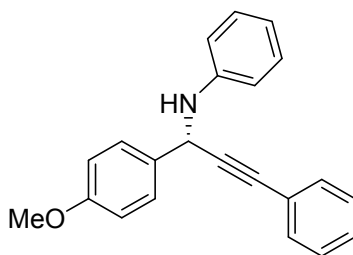
Ansatzmengen: *i*Pr-Benzaldehyd (70.00 mg, 0.07 ml, 0.47 mmol)

Anilin (48.00 mg, 0.05 ml, 0.52 mmol)

Phenylacetylen (70.00 mg, 0.08 ml, 0.71 mmol)

Ausbeute: Das Produkt wurde als farbloses Öl in 57 % (86.00 mg, 0.26 mmol) Ausbeute erhalten.

Der Enantiomerenüberschuss wurde mit Hilfe der Dirhodium-Methode<sup>98</sup> per NMR-Spektroskopie bestimmt.

**(S)-[1-(4-Methoxy-phenyl)-3-phenylprop-2-ynyl]-phenyl amin (126d)**

$C_{22}H_{19}N_1O_1$ ,  $M = 313.1467$  g/mol

$R_f = 0.40$  (PE/EtOAc 10:0.1);  $[\alpha]_D^{20} = -77$  ( $c = 0.9$ ,  $CHCl_3$ );  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz, ppm): 7.61 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz, Phenyl), 7.44 (m, 2H, Phenyl), 7.22 - 7.34 (m, 5H, Phenyl), 6.96 (m, 2H, Phenyl), 6.80 - 6.84 (m, 3H, Phenyl), 5.48 (s, 1H, **CH**), 4.15 (bs, 1H, **NH**), 3.86 (s, 3H, OMe);  $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ , 100 MHz, ppm): 159.5 (C, Phenyl), 146.5 (C, Phenyl), 131.9 (C, Phenyl), 131.8, 129.1, 128.4, 128.1 (CH, Phenyl), 123.0 (C, Phenyl), 118.5, 114.0 (CH, Phenyl), 89.0 (C,  $-C\equiv C-$ ), 85.0 (C,  $-C\equiv C$ ), 55.1 (C, OMe), 50.0 (CH, **CH**); **MS-(EI)** für:  $[M]^+$  berechnet 313.1467, gefunden 313.1464.

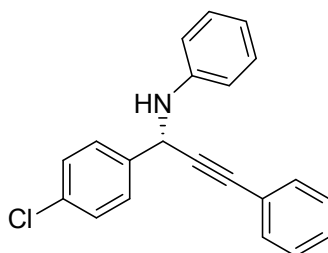
Ansatzmengen: *p*-MeO-Benzaldehyd (70.00 mg, 0.06 ml, 0.51 mmol)

Anilin (52.00 mg, 0.05 ml, 0.56 mmol)

Phenylacetylen (78.00 mg, 0.09 ml, 0.77 mmol)

Ausbeute: Das Produkt wurde als gelbes Öl in 33 % (52.00 mg, 0.17 mmol) Ausbeute erhalten.

Der Enantiomerenüberschuss wurde mit Hilfe der Dirhodium-Methode<sup>98</sup> per NMR-Spektroskopie bestimmt.

**(S)-[1-(4-Chloro-phenyl)-3-phenylprop-2-ynyl]-phenyl amin (126e)**

$C_{21}H_{16}N_1Cl_1$ ,  $M = 317.0971$  g/mol

$R_f = 0.42$  (PE/EtOAc 10:0.1);  $[\alpha]_D^{20} = -21$  ( $c = 0.7$ ,  $CHCl_3$ );  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz, ppm): 7.62 (d, 2H,  $J = 8.1$  Hz, Phenyl), 7.30 - 7.45 (m, 7H, Phenyl), 7.23 (m, 2H, Phenyl), 6.75 - 6.85 (m, 3H, Phenyl), 5.50 (s, 1H, **CH**), 4.20 (bs, 1H, **NH**);  $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ , 100 MHz, ppm): 138.0 (C, Phenyl), 134.5 (C, Phenyl), 131.9 (C, Phenyl), 129.9, 129.7, 129.4, 128.6, 128.2 (CH, Phenyl), 122.5 (C, Phenyl), 118.9, 114.0 (CH, Phenyl), 88.0 (C,  $-C\equiv C-$ ), 85.3 (C,  $-C\equiv C-$ ), 50.0 (CH, **CH**); **MS-(EI)** für:  $[M]^+$  berechnet 317.0971, gefunden 317.0969.

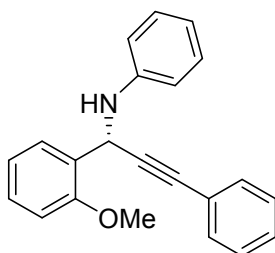
Ansatzmengen: *p*-Chlorbenzaldehyd (70.00 mg, 0.49 mmol)

Anilin (51.00 mg, 0.05 ml, 0.54 mmol)

Phenylacetylen (76.00 mg, 0.08 ml, 0.74 mmol)

Ausbeute: Das Produkt wurde als gelbes Öl in 46 % (72.00 mg, 0.23 mmol) Ausbeute erhalten.

Der Enantiomerenüberschuss wurde mit Hilfe der Dirhodium-Methode<sup>98</sup> per NMR-Spektroskopie bestimmt.

**(S)-[1-(2-Methoxy-phenyl)-3-phenylprop-2-ynyl]-phenyl amin (126f)**

$C_{22}H_{19}N_1O_1$ ,  $M = 313.1467$  g/mol

$R_f = 0.40$  (PE/EtOAc 10:0.1);  $[\alpha]_D^{20} = -55$  ( $c = 1.1$ ,  $CHCl_3$ );  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz, ppm): 7.70 (d, 1H,  $J = 1.7$  Hz, Phenyl), 7.18 - 7.43 (m, 8H, Phenyl), 6.94 - 7.03 (m, 2H, Phenyl), 6.83 - 6.74 (m, 3H, Phenyl), 5.82 (s, 1H, **CH**), 4.25 (bs, 1H, **NH**), 3.90 (s, 3H, OMe);  $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ , 100 MHz, ppm): 157.0 (C, Phenyl), 147.0 (C, Phenyl), 131.9 (C, Phenyl), 129.3, 129.2, 128.6, 128.4 (CH, Phenyl), 123.1 (C, Phenyl), 121.1, 118.5, 114.2, 111.2 (CH, Phenyl), 89.0 (C,  $-C\equiv C-$ ), 83.8 (C,  $-C\equiv C-$ ), 56.2 (C, OMe), 45.6 (CH, **CH**); **MS-(EI)** für:  $[M]^+$  berechnet 313.1467, gefunden 313.1464.

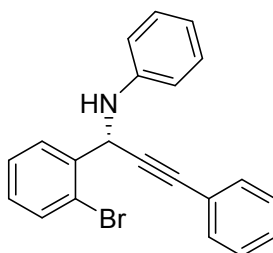
Ansatzmengen: *o*-MeO-Benzaldehyd (70.00 mg, 0.06 ml, 0.51 mmol)

Anilin (52.00 mg, 0.05 ml, 0.56 mmol)

Phenylacetylen (78.00 mg, 0.09 ml, 0.77 mmol)

Ausbeute: Das Produkt wurde als gelbes Öl in 92 % (145.00 mg, 0.46 mmol) Ausbeute erhalten.

Der Enantiomerenüberschuss wurde mit Hilfe der Dirhodium-Methode<sup>98</sup> per NMR-Spektroskopie bestimmt.

***N*-[1-(2-bromo-phenyl)-3-phenylprop-2-ynyl]-phenyl amin (126g)** $C_{21}H_{16}N_1Br_1$ ,  $M = 361.0466$  g/mol

$R_f = 0.38$  (PE/EtOAc 10:0.1);  $[\alpha]_D^{20} = -29$  ( $c = 1.2$ ,  $CHCl_3$ );  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz, ppm): 7.82 - 7.87 (d, 1H,  $J = 1.71$ , Phenyl), 7.63 - 7.68 (dd, 1H,  $J = 1.02$ , Phenyl), 7.20 - 7.48 (m, 9H, Phenyl), 6.74 - 6.83 (m, 3H, Phenyl), 5.82 (s, 1H, **CH**), 4.28 (bs, 1H, **NH**);  $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ , 100 MHz, ppm): 147.0 (C, Phenyl), 139.0 (C, Phenyl), 133.2 (C, Phenyl), 131.9, 130.0, 129.6, 129.4, 129.2, 128.2 (CH, Phenyl), 123.5 (C, Phenyl), 122.5, 119.0, 113.8 (CH, Phenyl), 87.8 (C,  $-C\equiv C-$ ), 85.0 (C,  $-C\equiv C-$ ), 50.7 (CH, H-1); **MS-(EI)** für:  $[M]^+$  berechnet 361.0466, gefunden 361.0451.

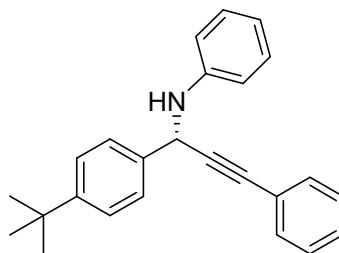
Ansatzmengen: *o*-Brombenzaldehyd (90.00 mg, 0.06 ml, 0.48 mmol)

Anilin (49.00 mg, 0.05 ml, 0.53 mmol)

Phenylacetylen (74.00 mg, 0.08 ml, 0.72 mmol)

Ausbeute: Das Produkt wurde als gelbes Öl in 10 % (18.00 mg, 0.05 mmol) Ausbeute erhalten.

Der Enantiomerenüberschuss wurde mit Hilfe der Dirhodium-Methode<sup>98</sup> per NMR-Spektroskopie bestimmt.

***N*-[1-(4-*tert*-butyl-phenyl)-3-phenylprop-2-ynyl]-amin (126h)** $C_{25}H_{25}N_1$ ,  $M = 339.1987$  g/mol

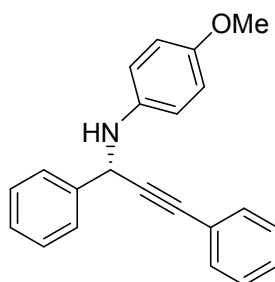
$R_f = 0.45$  (PE/EtOAc 10:0.1);  $[\alpha]_D^{20} = -52$  ( $c = 1.2$ ,  $CHCl_3$ );  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz, ppm): 7.21 - 7.64 (m, 11H, Phenyl), 6.79 - 6.86 (m, 3H, Phenyl), 5.51 (s, 1H, **CH**), 4.10 (bs, 1H, **NH**), 1.39 (s, 9H, *t*Bu);  $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ , 100 MHz, ppm): 151.0 (C, Phenyl), 146.9 (C, Phenyl), 137.0 (C, Phenyl), 132.0 (C, Phenyl), 131.0, 129.3, 128.5, 127.1, 127.0, 123.0, 118.8, 114.0 (CH, Phenyl), 88.8 (C,  $-C\equiv C-$ ), 85.0 (C,  $-C\equiv C$ ), 50.2 (CH, **CH**), 34.8 ( $-C(Me)_3$ ), 31.3 (3x $CH_3$ ); **MS-(EI)** für:  $[M]^+$  berechnet 339.1987, gefunden 339.2086.

Ansatzmengen: *p-tert*-Butylbenzaldehyd (100.00 mg, 0.1 ml, 0.98 mmol)  
Anilin (100.00 mg, 0.1 ml, 1.07 mmol)  
Phenylacetylen (150.00 mg, 0.16 ml, 0.15 mmol)

Ausbeute: Das Produkt wurde als gelbes Öl in 35 % (116.00 mg, 0.34 mmol) Ausbeute erhalten.

Der Enantiomerenüberschuss wurde mit Hilfe der Dirhodium-Methode<sup>98</sup> per NMR-Spektroskopie bestimmt.



**(S)-(1,3-Diphenylprop-2-ynyl)-(4-methoxyphenyl) amin (126i)** $C_{22}H_{19}N_1O_1$ ,  $M = 313.1467$  g/mol

$R_f = 0.42$  (PE/EtOAc 10:0.1);  $[\alpha]_D^{20} = -118$  ( $c = 1.0$ ,  $CHCl_3$ );  $^1H-NMR$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz, ppm): 7.72 (d, 2H,  $J = 7.8$  Hz, Phenyl), 7.28 - 7.50 (m, 9H, Phenyl), 6.79 - 6.84 (m, 3H, Phenyl), 5.48 (s, 1H, **CH**), 3.92 (bs, 1H, **NH**), 3.81 (s, 3H, OMe);  $^{13}C-NMR$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz, ppm): 153.0 (C, Phenyl), 140.9 (C, Phenyl), 140.1, 132.0, 129.0, 128.6, 128.5, 128.3, 127.6 (CH, Phenyl), 123.2 (C, Phenyl), 116.2, 114.8 (CH, Phenyl), 89.0 (C,  $-C\equiv C-$ ), 85.4 (C,  $-C\equiv C-$ ), 55.9 ( $CH_3$ , OMe), 52.2 (CH, **CH**); **HRMS (ESI)** für:  $[M+H]^+$  berechnet 314.1467, gefunden 314.1647.

Ansatzmengen: Benzaldehyd (70.00 mg, 0.07 ml, 0.66 mmol)  
p-Methoxyphenylanilin (89.00 mg, 0.08 ml, 0.72 mmol)  
Phenylacetylen (100.00 mg, 0.11 ml, 0.99 mmol)

Ausbeute: Das Produkt wurde als gelbes Öl in 38 % (79.00 mg, 0.25 mmol) Ausbeute erhalten.

Retentionszeiten (GC):

Racemisches Gemisch:  $t_R = 136.07$  min,  $t_R = 138.85$  min

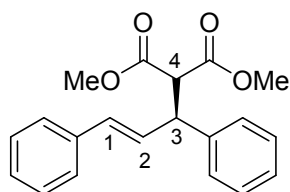
Reaktionsprodukt :  $t_R = 135.98$  min (Überschuss-Enantiomer),  
 $t_R = 138.69$  min (Unterschuss-Enantiomer).

### 5.3.3 Asymmetrische allylische Alkylierungen

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Pd-katalysierte asymmetrische allylische Alkylierung unter Verwendung von *gluco-P-Prox-Ligand* (**52**)

[PdCl( $\eta^3$ -C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>)]<sub>2</sub> (0.25 mol%) und *glucoProx* (**52**) (0.55 mol%) werden unter Schutzgasatmosphäre in 1 ml des jeweils angegebenen Lösungsmittels gelöst und 0.5 h zur Bildung des Komplexes gerührt. Zu der Lösung wird bei Raumtemperatur racemisches 1,3-Diphenyl-2-propenylacetat (2.00 mmol) in 1 ml trockenem Dichlormethan hinzugegeben. Nach weiteren 30 Min. Rühren wird die Mischung auf 0 °C abgekühlt und mit *N,O*-Bis-(trimethylsilyl)-acetamid (BSA) (5.94 mmol), Dimethylmalonat (5.94 mmol) und wasserfreiem Kaliumacetat (0.09 mmol) versetzt. Anschließend wird die Reaktionsmischung bei 0 °C 24 h unter Stickstoffatmosphäre gerührt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt.

#### (*S*)-2-(1,3-Diphenylallyl)-malonsäuredimethylester (**146**)



C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>, M = 324.1362 g/mol

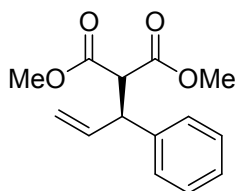
$R_f = 0.48$  (PE/ EtOAc 5:1);  $[\alpha]_D^{20} = -22$  ( $c = 2.5$ , CHCl<sub>3</sub>), Lit<sup>96</sup>:  $[\alpha]_D^{20} = -22$ ; **<sup>1</sup>H-NMR** (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 7.19 - 7.38$  (m, 10H, 2x Phenyl), 6.52 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H, PhCH=CH), 6.37 (dd,  $J = 15.7, 8.5$  Hz, 1H, PhCH=CH), 4.32 (dd,  $J = 10.9, 8.9$  Hz, 1H, PhCH), 4.00 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H, CH(CO<sub>2</sub>Me)<sub>2</sub>), 3.74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.55 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ppm; **<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 168.1, 167.7$  (2x C, CHCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 140.1 (C, PhCH), 136.7 (C, PhCH=), 131.7, 129.0, 128.6, 128.4, 127.8 (CH, Phenyl), 127.6 (CH, PhCH=CH), 127.5, 127.1 (CH, Phenyl), 126.3 (CH, PhCH=CH), 57.8 (CH, CH(CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 52.6, 52.4 (2x CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>), 49.14 (CH, C-3) ppm; **HRMS (ESI)** für: [M+Na]<sup>+</sup> berechnet 347.1362, gefunden 347.1259.

Ansatzmengen: 1,3-Diphenyl-2-propenylacetat (0.50 g, 2.00 mmol)  
Dimethylmalonat (0.8 g, 0.7 ml, 5.94 mmol)  
BSA (1.21 g, 1.5 ml, 5.94 mmol)  
Kaliumacetat (9.60 mg, 0.09 mmol)

Ausbeute: Das Produkt wurde als farbloses Öl in quantitativer Ausbeute (0.65 g, 2.00 mmol) erhalten.

Der Enantiomerenüberschuss wurde mit Hilfe der Dirhodium-Methode<sup>98</sup> per NMR-Spektroskopie bestimmt.

### (S)-2-(3-Phenylallyl)-malonsäuredimethylester (155)



$C_{14}H_{16}O_4$ ,  $M = 248.1409$  g/mol

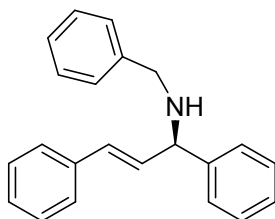
$R_f = 0.46$  (PE/ EtOAc 5:1);  $[\alpha]_D^{20} = -11$  ( $c = 1.4$ ,  $CHCl_3$ );  $^1H$ -NMR (400.1 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 7.22 - 7.37$  (m, 5H, Phenyl), 5.95 - 6.06 (ddd,  $J = 17.1$ ,  $J = 10.2$ ,  $J = 8.2$  Hz, 1H,  $CH_2=CH$ ), 5.08 - 5.19 (m,  $J = 15.7$ , 2H,  $CH_2=CH$ ), 4.14 (dd,  $J = 11.1$ , 8.2 Hz, 1H, PhCH), 3.90 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H,  $CH(CO_2Me)_2$ ), 3.77 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.52 (s, 3H,  $OCH_3$ ) ppm;  $^{13}C$ -NMR (100.6 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 168.9$ , 168.3 (2x C,  $CHCO_2CH_3$ ), 137.7 (C, Ph), 134.5 (C,  $CH_2=CH$ ), 129.0, 128.5, 128.0, 127.4, 126.8 (CH, Phenyl), 124.0 (CH,  $CH_2=CH$ ), 57.7 (CH,  $CH(CO_2CH_3)_2$ ), 53.0 (2x  $CH_3$ ,  $OCH_3$ ), 50.0 (CH,  $CH_2=CHCH$ ) ppm; HRMS (ESI) für:  $[M+Na]^+$  berechnet 271.0946, gefunden 271.1147.

Ansatzmengen: Cinnamylacetat (0.50 g, 2.84 mmol)  
Dimethylmalonat (1.1 g, 0.97 ml, 8.51 mmol)  
BSA (1.73 g, 2.1 ml, 8.51 mmol)  
Kaliumacetat (14.00 mg, 0.14 mmol)

Ausbeute: Das Produkt wurde als farbloses Öl in 22 % (0.15 g, 0.62 mmol) Ausbeute erhalten.

Der Enantiomerenüberschuss wurde mit Hilfe der Dirhodium-Methode<sup>98</sup> per NMR-Spektroskopie bestimmt.

### Benzyl-(1,3-diphenylallyl)-amin (151b)



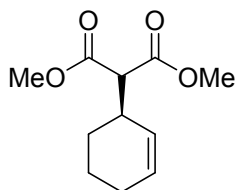
C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>1</sub>, M = 299.1674 g/mol

**R<sub>f</sub>** = 0.38 (PE/ EtOAc 5:1);  $[\alpha]_D^{20} = -21$  (*c* = 0.9, CHCl<sub>3</sub>), Lit<sup>104</sup>:  $[\alpha]_D^{20} = -24$  (*c* = 1.4, CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H-NMR** (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7.21 - 7.50 (m, 15H, 3x Phenyl), 6.63 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, PhCH=CH), 6.36 (dd, *J* = 15.8, 7.5 Hz, 1H, PhCH=CH), 4.45 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, PhCH), 3.83 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H, NHCH<sub>2</sub>), 1.78 (bs, 1H, NH) ppm; **<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 143.1 (C, PhCH), 140.8 (C, PhCH=), 127.5 (C, PhCH<sub>2</sub>), 133.0 (CH, PhCH=CH), 130.9 (CH, PhCH=CH), 129.4, 129.0, 128.6, 127.9, 127.8, 127.4, 127.0 (CH, Phenyl), 55.0 (CH, PhCH), 51.6 (CH<sub>2</sub>, PhCH<sub>2</sub>) ppm; **HRMS (ESI)** für: [M+H]<sup>+</sup> berechnet 300.1752, gefunden 300.1777.

Ansatzmengen: 1,3-Diphenyl-2-propenylacetat (0.25 g, 1.0 mmol)  
Benzylamin (0.31 g, 0.33 ml, 2.98 mmol)  
BSA (0.40 g, 0.38 ml, 1.31 mmol)  
Kaliumacetat (4.80 mg, 0.05 mmol)

Ausbeute: Das Produkt wurde als farbloses Öl in 85 % (0.25 g, 0.84 mmol) Ausbeute erhalten.

Der Enantiomerenüberschuss wurde mit Hilfe der Dirhodium-Methode<sup>98</sup> per NMR-Spektroskopie bestimmt.

**(R)-Dimethylcyclohex-2-enylmalonate (151c)**

$C_{11}H_{16}O_4$ ,  $M = 212.1049$  g/mol

$R_f = 0.36$  (PE/ EtOAc 7:1);  $[\alpha]_D^{20} = -18$  ( $c = 2.5$ ,  $CHCl_3$ ), Lit<sup>105</sup>:  $[\alpha]_D^{20} = -16$  ( $c = 2.6$ ,  $CHCl_3$ );  $^1H$ -NMR (400.1 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 5.82$  (m, 1H,  $CH=CH$ ), 5.55 (m, 1H,  $CH=CH$ ), 3.75 (s, 6H,  $OCH_3$ ), 3.30 (dd,  $J = 9.5$  Hz, 1H,  $CH(CO_2Me)_2$ ), 2.91 (m, 1H,  $CH-CH=CH$ ), 2.15 - 1.25 (m, 6H, 3x  $CH_2$ ) ppm;  $^{13}C$ -NMR (100.6 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 169.1$  (2x C,  $CHCO_2CH_3$ ), 129.9 (CH,  $CH=CH$ ), 127.4 (CH,  $CH=CH$ ), 56.8 (CH,  $CH(CO_2CH_3)_2$ ), 52.5 (2x  $CH_3$ ,  $OCH_3$ ), 36.1 (CH,  $CH-CH=CH$ ), 26.9, 25.0, 20.9 ( $CH_2$ , 3x  $CH_2$ ) ppm; HRMS (ESI) für:  $[M+Na]^+$  berechnet 235.1153, gefunden 335.0882.

Ansatzmengen: 2-Cyclohexenylacetat (0.30 g, 2.14 mmol)  
Dimethylmalonat (0.85 g, 0.73 ml, 6.42 mmol)  
BSA (1.30 g, 1.59 ml, 6.42 mmol)  
Kaliumacetat (0.01 mg, 0.11 mmol)

Ausbeute: Das Produkt wurde als farbloses Öl in 85 % (0.25 g, 0.84 mmol) Ausbeute erhalten.

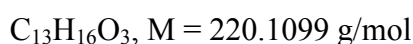
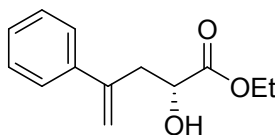
Der Enantiomerenüberschuss wurde mit Hilfe der Dirhodium-Methode<sup>98</sup> per NMR-Spektroskopie bestimmt.

### 5.3.4 Asymmetrische En-Reaktionen

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Cu(I)-katalysierte asymmetrische En-Reaktion unter Verwendung von Ac *gluco*Box-Ligand (**42**)

Unter Schutzgasatmosphäre werden (CuOTf)·0.5·C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> (5 mol%) und Ligand (**42**) (6 mol%) eingewogen, in 2 ml trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und die Mischung für 1 h bei Raumtemperatur gerührt, damit sich ein Kupfer-Ligand-Komplex bilden kann. Zu der Lösung werden bei 0°C nacheinander das entsprechende Alken (0.5 mmol) und □-Ethylglyoxalat (1.5 mmol) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wird 24 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle PE/EtOAc 10:1) wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel PE/EtOAc 10:1) gereinigt. Die Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse werden mittels chiraler Gaschromatographie unter folgenden Bedingungen ermittelt: Anfangstemperatur 80 °C □ 170 °C (Endtemperatur), Flussrate: 0.8 °C /min.

#### (*R*)-Ethyl-2-hydroxy-4-phenyl-4-pentenoat (**130**)



$R_f = 0.36$  (PE/EtOAc 10:1);  $[\alpha]_D^{20} = -0.6$  ( $c = 3.5$ , CHCl<sub>3</sub>), Lit<sup>84</sup>:  $[\alpha]_D^{20} = -1.8$  ( $c = 7.5$ , C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 7.25 - 7.47$  (m, 5H, Phenyl), 5.42 (s, 1H, C=CHH), 5.24 (s, 1H, C=CHH), 4.30 (dd, 1H,  $J = 7.5$ ,  $J = 4.5$  Hz, 1H, CHOH), 4.09 (m,  $J = 7.17$  Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.09 (dd,  $J = 14.3$ ,  $J = 4.4$  Hz, 1H, -CH<sub>2</sub>-), 2.80 - 2.97 (bs, 1H, OH), 2.87 (dd,  $J = 14.3$ ,  $J = 7.5$  Hz, 1H, -CH<sub>2</sub>-), 1.25 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 174.2$  (C, COOEt), 143.9 (C, C=CH<sub>2</sub>), 140.5 (C, Phenyl), 128.8, 127.9, 126.7, 123.9 (CH, Phenyl), 116.2 (CH<sub>2</sub>, C=CH<sub>2</sub>), 69.1 (CH, CHOH), 61.8 (CH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 40.6 (CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-), 14.0 (CH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); MS (EI) für: [M]<sup>+</sup> berechnet 220.1099, gefunden 220.1291.

Ansatzmengen: □-Methylstyrol (59.00 mg, 0.06 ml, 0.50 mmol)  
□-Ethylglyoxalat (153.00 mg, 0.15 ml, 1.50 mmol)

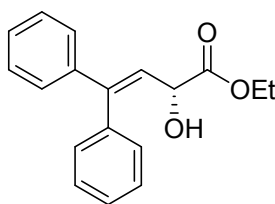
Ausbeute: Das Produkt wurde als farbloses Öl in 63 % (69.00 mg, 0.31 mmol) Ausbeute erhalten.

Retentionszeiten (GC):

Racemisches Gemisch:  $t_R = 99.75$  min,  $t_R = 100.34$  min

Reaktionsprodukt:  $t_R = 99.84$  min (Überschuss-Enantiomer),  
 $t_R = 100.48$  min (Unterschuss-Enantiomer).

### (*R*)-Ethyl-2-hydroxy-4,4-diphenyl-3-pentenoat (130b)



$C_{18}H_{18}O_3$ ,  $M = 282.1256$  g/mol

$R_f = 0.38$  (PE/EtOAc 10:1);  $[\alpha]_D^{20} = -0.3$  ( $c = 3.8$ ,  $CHCl_3$ );  $^1H$ -NMR (400.1 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 7.26 - 7.45$  (m, 10H, 2x Phenyl), 6.12 (dd, 1H,  $C=CH$ ), 4.73 (dd, 1H,  $J = 9.6$ ,  $J = 4.8$  Hz, 1H,  $CHOH$ ), 4.30 (m, 2H,  $J = 7.17$  Hz,  $OCH_2CH_3$ ), 3.09 (d,  $J = 5.1$ ,  $OH$ ), 1.27 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H,  $OCH_2CH_3$ );  $^{13}C$ -NMR (100.6 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 174.0$  (C,  $COOEt$ ), 147.2 (C,  $C=CH$ ), 141.3, 138.4 (C, Phenyl), 130.0, 128.2, 128.0, 127.9 (CH, Phenyl), 124.0 (CH,  $C=CH$ ), 69.1 (CH,  $CHOH$ ), 61.9 ( $CH_2$ ,  $OCH_2CH_3$ ), 14.1 ( $CH_3$ ,  $OCH_2CH_3$ ); MS (EI) für:  $[M]^+$  berechnet 282.1256, gefunden 282.1358.

Ansatzmengen: Diphenylethylen (240.00 mg, 0.24 ml, 1.3 mmol)  
□-Ethylglyoxalat (679.00 mg, 0.66 ml, 6.60 mmol)

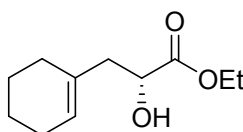
Ausbeute: Das Produkt wurde als gelbes Öl in 60 % (225.00 mg, 0.79 mmol) Ausbeute erhalten.

Retentionszeiten (GC):

Racemisches Gemisch:  $t_R = 100.91$  min,  $t_R = 100.90$  min

Reaktionsprodukt:  $t_R = 99.79$  min (Überschuss-Enantiomer),  
 $t_R = 100.44$  min (Unterschuss-Enantiomer).

**(R)-Ethyl-3-(1'-cyclohexenyl)-2-hydroxypropionat (130c)**



$C_{11}H_{18}O_3$ ,  $M = 198.1256$  g/mol

$R_f = 0.34$  (PE/EtOAc 10:1);  $[\alpha]_D^{20} = -0.1$  ( $c = 4.2$ ,  $CHCl_3$ ), Lit<sup>84</sup>:  $[\alpha]_D^{20} = -5.8$  ( $c = 5.3$ ,  $C_6H_6$ );  $^1H$ -NMR (400.1 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 5.59$  (bs, 1H,  $C=CH$ ), 4.28 (m, 1H,  $CHOH$ ), 4.23 (m,  $J = 7.17$  Hz, 2H,  $OCH_2CH_3$ ), 2.69 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1H,  $OH$ ), 2.45 (dd,  $J = 14.3$ ,  $J = 3.8$  Hz, 1H,  $CH_2CH(OH)$ ), 2.30 (dd,  $J = 13.6$ ,  $J = 7.8$  Hz, 1H,  $CH_2CH(OH)$ ), 1.90 - 2.07 (m, 4H,  $-CH_2-$ ), 1.53 - 1.68 (m, 4H,  $-CH_2-$ ), 1.31 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H,  $OCH_2CH_3$ );  $^{13}C$ -NMR (100.6 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 174.9$  (C,  $COOEt$ ), 133.0 (C,  $C=CH$ ), 125.6 (C,  $C=CH$ ), 69.3 (CH,  $CHOH$ ), 61.9 (CH<sub>2</sub>,  $OCH_2CH_3$ ), 43.2 (CH<sub>2</sub>,  $CH_2CH(OH)$ ), 38.4, 25.2, 22.9, 22.1 (CH<sub>2</sub>,  $CH_2$ ), 14.2 (CH<sub>3</sub>,  $OCH_2CH_3$ ); MS (EI) für:  $[M]^+$  berechnet 220.1099, gefunden 220.1291.

Ansatzmengen: Methylcyclohexan (48.00 mg, 0.06 ml, 0.50 mmol)

$\square$ -Ethylglyoxalat (152.00 mg, 0.15 ml, 1.50 mmol)

Ausbeute: Das Produkt wurde als farbloses Öl in 70 % (69.00 mg, 0.35 mmol) Ausbeute erhalten.

Retentionszeiten (GC):

Racemisches Gemisch:  $t_R = 75.04$  min,  $t_R = 76.53$  min

Reaktionsprodukt:  $t_R = 75.04$  min (Überschuss-Enantiomer),  
 $t_R = 76.66$  min (Unterschuss-Enantiomer).

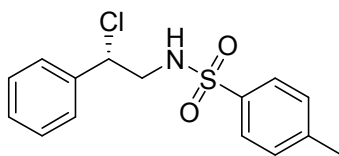


### 5.3.5 Asymmetrische Aminohalogenierungen

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Cu(I)-katalysierte asymmetrische Aminohalogenierung unter Verwendung von Ac *gluco*Box-Ligand (**42**)

Unter Schutzgasatmosphäre werden (CuOTf) $\cdot$ 0.5 $\cdot$ C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> (8 mol%) und Ligand (**42**) (10mol %) eingewogen und in 2 ml des entsprechenden Lösungsmittels gelöst. Die Mischung wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt, damit sich ein Kupfer-Ligand-Komplex bilden kann. Zu der Lösung wird bei Raumtemperatur zunächst Styrol (0.96 mmol) hinzugegeben. Nach 0.5 h Rühren fügt man schließlich Dichloramin T (2.8 mmol) hinzu und lässt 20 h bei dieser Temperatur rühren. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle PE/EtOAc 3:1) wird die Reaktionslösung mit gesättigter Natriumthiosulfat-Lösung versetzt, 3x mit Dichlormethan extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (Laufmittel PE/EtOAc 3:1) gereinigt. Die Trennung der Enantiomere wird mittels chiraler HPLC unter folgenden Bedingungen ermittelt: Lösungsmittelgemisch: 90:10 Hexan/2-Propanol, Flussrate: 0.5 mL/min. Retentionszeiten:  $t_{R1}$  = 22.17 min,  $t_{R2}$  = 25.35 min.

#### 3-Chloro-2-(*p*-toluolsulfonamido)-3-propionat (**142**)



$R_f$  = 0.35 (PE/EtOAc 3:1);  $[\alpha]_D^{20}$  = 0.0 ( $c$  = 1.6, CHCl<sub>3</sub>);  $^1\text{H-NMR}$  (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7.25 - 7.77 (m, 9H, PhCH), 4.85 - 4.90 (dd, 1H,  $J$  = 0.015,  $J$  = 0.021 Hz, ClCH), 4.77 - 4.85 (t,  $J$  = 0.015 Hz, 1H, NH), 3.37 - 3.53 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.43 (s, 3H, CH<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 143.8, 137.9, 137.1 (C, Phenyl), 130.0, 129.2, 129.0, 127.1, 127.0 (CH, Phenyl), 61.8 (CH, ClCH), 50.2 (CH<sub>2</sub>, ClCHCH<sub>2</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>, PhCH<sub>3</sub>); **HRMS (ESI)** für:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  berechnet 310.0591, gefunden 310.0725; **Smp.**: 89°C.

Ansatzmengen: Styrol (100.00 mg, 0.1 ml, 0.96 mmol)

Dichloramin T (688.00 mg, 2.80 mmol)

Ausbeute: Das Produkt wurde als weißer Feststoff in 81 % (240.00 mg, 0.77 mmol) Ausbeute erhalten.

## 7. Literaturverzeichnis

---

- <sup>1</sup> A. K. Ghosh, P. Mathivanan, J. Capiello, *Tetrahedron* **1988**, *9*, 1.
- <sup>2</sup> H. Brunner, U. Obermann, P. Wimmer, *J. Organomet. Chem.* **1989**, *316*, C1.
- <sup>3</sup> H. A. McManus, P. J. Guiry, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 4151.
- <sup>4</sup> Ch. G. Hartinger, A. A. Nazarov, M. Galanski, M. Reithofer, B. K. Keppler, *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 3301.
- <sup>5</sup> D. Enders, R. W. Hoffmann, *Chem. unserer Zeit* **1985**, *6*, 177.
- <sup>6</sup> J. R. Gage, D. A. Evans, *Org. Synth.* **1989**, *68*, 77.
- <sup>7</sup> J. R. Gage, D. A. Evans, *Org. Synth.* **1993**, *68*, 83.
- <sup>8</sup> H. C. Brown, P. V. Ramachandran, *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 16.
- <sup>9</sup> R. K. Dhar, *Aldrichimica Acta* **1994**, *27*, 43.
- <sup>10</sup> B. B. Lohray, V. Bhusan, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 729.
- <sup>11</sup> R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008.
- <sup>12</sup> E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, *Comprehensive Asymmetric Catalysis Vol. I - III*, 1. Aufl., Springer, Berlin, **1999**.
- <sup>13</sup> W. S. Knowles, M. J. Sabacky, *J. Chem. Soc.* **1968**, 1445.
- <sup>14</sup> A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932.
- <sup>15</sup> D. Seebach, *Croatica Chem. Acta* , **1996**, *69*, 459.
- <sup>16</sup> S. Crosignani, G. Desimoni, G. Faita, P. Righetti, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 15721.
- <sup>17</sup> H. Groger, E. M. Vogle, M. Shibasaki, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1137.
- <sup>18</sup> D. A. Evans, J. A. Murry, M. C. Kozlowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5814.
- <sup>19</sup> D. Müller, G. Umbricht, B. Weber, A. Pfaltz, *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 232.
- <sup>20</sup> R. Annunziata, M. Benaglia, M. Cinquini, F. Cozzi, A. Puglisi, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1428.
- <sup>21</sup> G. Desimoni, G. Faita, K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3561.
- <sup>22</sup> R. E. Lowenthal, S. Masamune, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7373.
- <sup>23</sup> D. A. Evans, K. A. Woerpel, M. J. Scott, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 430.
- <sup>24</sup> M. M. K. Boysen, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8648.
- <sup>25</sup> H. Kunz, K. Rück, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 336.
- <sup>26</sup> P. G. Hultin, M. A. Earle, M. Sudharshan, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14823.
- <sup>27</sup> H. Kunz, W. Sager, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1987**, *26*, 557.
- <sup>28</sup> H. Kunz, W. Sager, W. Pfrengle, D. Schatzenbach, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4397.

- 
- <sup>29</sup> R. O. Duthaler, A. Hafner, M. Riediker, *Pure Appl. Chem.* **1990**, *62*, 631; R. O. Duthaler, A. Hafner, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 807.
- <sup>30</sup> R. O. Duthaler, P. Herold, W. Lottenbach, K. Oertle, M. Riediker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, *28*, 495.
- <sup>31</sup> Y. Shi, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 488.
- <sup>32</sup> M. Frohn, Y. Shi, *Synthesis* **2000**, 1979.
- <sup>33</sup> Y. Tu, Z.-X. Wang, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9806.
- <sup>34</sup> Y. Tu, Z.-X. Wang, Y. Shi, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3099.
- <sup>35</sup> H. Tian, X. She, L. Shu, H. Yu, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11551.
- <sup>36</sup> L. Shu, P. Wang, Y. Gan, Y. Shi, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 293.
- <sup>37</sup> R. Selke, *React. Kinet. Catal. Lett.* **1979**, *10*, 135.
- <sup>38</sup> R. Jackson, D. J. Thompson, *J. Organomet. Chem.* **1978**, *159*, C29-C31.
- <sup>39</sup> W. R. Cullen, Y. Sugi, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1635.
- <sup>40</sup> R. Selke, *J. Prakt. Chem.* **1987**, *329*, 717.
- <sup>41</sup> T. V. RajanBabu, T. A. Ayers, A. L. Casalnuovo, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4101.
- <sup>42</sup> B. Gläser, H. Kunz, *Synlett* **1998**, 53.
- <sup>43</sup> K. Yonehara, T. Hasizume, K. Mori, K. Ohe, S. Uemura, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9374.
- <sup>44</sup> Y. Mata, M. Diéguez, O. Pàmies, C. Claver, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5597.
- <sup>45</sup> Ch. G. Hartinger, A. A. Nazarov, M. Galanski, M. Reithofer, B. K. Keppler, *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 3301.
- <sup>46</sup> M. Irmak, Diplomarbeit **2006**, Leibniz Universität Hannover
- <sup>47</sup> C. Wei, J. T. Mague, C.-J. Li, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5749.
- <sup>48</sup> R. Bloch, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1407.
- <sup>49</sup> D. A. Griffith, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5863.
- <sup>50</sup> M. Irmak, A. Groschner, M. M. K. Boysen, *Chem. Commun.* **2007**, 177.
- <sup>51</sup> M. Irmak, M. M. K. Boysen, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 403.
- <sup>52</sup> B. Liberek, A. Melcer, A. Osuch, R. Wakieć, S. Milewski, A. Wiśniewski, *Carbohydr. Res.* **2005**, *11*, 1876.
- <sup>53</sup> T. Minuth, M. Irmak, A. Groschner, T. Lehnert, M. M. K. Boysen, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 997.
- <sup>54</sup> I. Abrunhosa, M. Gulea, L. Delain-Bioton, A.-C. Gaumont, S. Masson, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9263.
- <sup>55</sup> I. Abrunhosa, M. Gulea, J. Levillain, S. Masson, *Tetrahedron Asymm.* **2001**, *12*, 2851.
- <sup>56</sup> H. Ikehira, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 09194432 A2* (Patent) **1997**.

- 
- <sup>57</sup> M. Yamakuchi, H. Matsunaga, R. Tokuda, T. Ishizuka, M. Nakajima, T. Kunieda, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4019.
- <sup>58</sup> T. Nishio, Y. Kodama, Y. Tsurumi, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2005**, *180*, 1449.
- <sup>59</sup> S. Knapp, D. Vocadlo, Z. Gao, B. Kirk, J. Lou, S. G. Withers, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6804.
- <sup>60</sup> M. Irmak, T. Lehnert, M. M. K. Boysen, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7890.
- <sup>61</sup> S. Hartlieb, A. Günzel, R. Gerardy-Schahn, A. K. Münster-Kühnel, A. Kirschning, G. Dräger, *Carbohydr. Res.* **2008**, *343*, 2075.
- <sup>62</sup> T. Lehnert, Diplomarbeit **2007**, Leibniz Universität Hannover.
- <sup>63</sup> R. N. de Oliveira, L. Cottier, D. Sinou, R. M. Srivastava, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8271.
- <sup>64</sup> T. Minuth, M. M. K. Boysen, *Synlett* **2008**, 1483.
- <sup>65</sup> W. Roth, W. Pigman, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4608.
- <sup>66</sup> D. Carmona, M. P. Lamata, F. Viguri, I. Dobrinovic, F. J. Lahoz, L. A. Oro, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 499.
- <sup>67</sup> H. Y. Rhyoo, Y. A. Yoon, H. J. Park, Y. K. Chung, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5045.
- <sup>68</sup> J. W. Faller, A. R. Lavoie, *Organometallics* **2001**, *20*, 5245.
- <sup>69</sup> M. Aitali, S. Allaoud, A. Karim, C. Meliet, A. Mortreux, *Tetrahedron Asymm.* **2000**, *11*, 1367.
- <sup>70</sup> H. A. McManus, S. M. Barry, P. G. Andersson, P. J. Guiry, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 3405.
- <sup>71</sup> G. R. Pettit, S. B. Singh, O. L. Herald, P. Lloyd-Williams, D. Kantoci, D. D. Burkett, F. Hogan, T. R. Wardlaw, *J. Org. Chem.* **1994**, *21*, 6287.
- <sup>72</sup> K. Yonehara, T. Hashizume, K. Mori, K. Ohe, S. Uemura, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5593.
- <sup>73</sup> D. A. Evans, K. A. Woerpel, M. M. Hinman, M. M. Faul, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 726.
- <sup>74</sup> R. E. Lowenthal, A. Abiko, S. Masamune, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6005.
- <sup>75</sup> A. Groschner, Diplomarbeit, **2006**, Leibniz Universität Hannover.
- <sup>76</sup> H. Nishiyama, H. Sakaguchi, T. Nakamura, M. Horihata, M. Kondo, K. Itoh, *Organometallics* **1989**, *8*, 846.
- <sup>77</sup> H. Nishiyama, H. Yamaguchi, M. Kondo, K. Itoh, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4306.
- <sup>78</sup> G. S. Kauffmann, G. D. Harris, R. L. Dorow, B. P. R. Stone, R. L. Parsons, J. Pesti, N. A. Magnus, J. M. Fortunak, P. N. Confalone, W. A. Nugent, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3119.
- <sup>79</sup> M. A. Huffmann, N. Yasuda, A. E. DeCamp, E. J. J. Grabowski, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1590.

- 
- <sup>80</sup> C. Wei, C.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5638.
- <sup>81</sup> J.-X. Ji, J. Wu, A. S. C. Chan, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, *102*, 11196.
- <sup>82</sup> K. Mikami, M. Shimizu, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1021.
- <sup>83</sup> J. K. Whitesell, *Acc. Chem. Res.* **1985**, *18*, 280.
- <sup>84</sup> D. A. Evans, S. W. Tregay, C. S. Burgey, N. A. Paras, T. Vojkovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7936.
- <sup>85</sup> D. A. Griffith, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5863.
- <sup>86</sup> D. Chen, L. Guo, J. Liu, S. Kirtane, J. F. Cannon, G. Li, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 921.
- <sup>87</sup> G. Li, H.-X. Wei, S. H. Kim, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2249.
- <sup>88</sup> D. Chen, C. Timmons, S. Chao, G. Li, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3097.
- <sup>89</sup> Z. Li, K. R. Conser, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5326.
- <sup>90</sup> D. A. Evans, M. M. Faul, M. T. Bilodeau, B. A. Anderson, D. M. Barnes, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5328.
- <sup>91</sup> B. M. Trost, D. L. Van Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395.
- <sup>92</sup> J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysis, Innovations in Organic Synthesis*, Wiley: New York **1995**.
- <sup>93</sup> Y. Imai, W. Zhang, T. Kida, Y. Nakatsuji, I. Ikeda, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4343.
- <sup>94</sup> Y. Nishibayashi, S. Uemura, *Synlett* **1995**, 79.
- <sup>95</sup> P. Von Matt, A. Pfaltz, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 566.
- <sup>96</sup> J. Sprinz, G. Helmchen, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1769.
- <sup>97</sup> G. J. Dawson, C. G. Frost, J. M. J. Williams, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3149.
- <sup>98</sup> E. D. Gomez, T. Brotin, H. Duddeck, *Tetrahedron Asymm.* **2007**, *18*, 2155.
- <sup>99</sup> E. D. Gomez, D. Albert, H. Duddeck, S. I. Kozhushkov, A. De Meijere, *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 2278.
- <sup>100</sup> T. Fukuka, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3443.
- <sup>101</sup> T. Uchida, R. Irie, T. Katsuki, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3501.
- <sup>102</sup> A. Nakamura, A. Konishi, R. Tsujitani, M. Kudo, S. Otsuka, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3449.
- <sup>103</sup> M. P. A. Lyle, P. D. Wilson, *Org. Lett.* **2004**, *5*, 855.
- <sup>104</sup> T. Hayashi, A. Yamamoto, Y. Ito, E. Nishioka, H. Miura, K. Yanagi, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6301.
- <sup>105</sup> J. M. Brown, D. I. Hulmes, P. J. Guiry, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4493.

---

## Lebenslauf

### Persönliche Daten

<b>Name</b>	Mustafa Irmak
<b>Geburtstag und –ort</b>	03. 10. 1980 in Stadthagen, Deutschland
<b>Nationalität</b>	Türkisch
<b>Sprachen</b>	Deutsch: fließend Türkisch: Muttersprache Englisch: fließend

### Akademische Ausbildung

<b>Mai 2006 - Mai 2009</b>	Promotion am Institut für Organische Chemie an der Leibniz Universität Hannover, Doktorvater: Professor Dr. M. M. K. Boysen Titel: <i>”Synthese von chiralen Komplexligenanden auf Basis von Kohlenhydraten und ihre Anwendung in Asymmetrischer Katalyse”</i>
<b>Okt. 2005 - April 2006</b>	Diplomarbeit am Institut für Organische Chemie an der Leibniz Universität Hannover im Arbeitskreis von Professor Dr. M. M. K. Boysen Titel: <i>”Synthese von Bis(oxazolinen) auf Basis von Kohlenhydraten”</i>
<b>Okt. 2000 - Sept. 2005</b>	Studium im Fachbereich Chemie an der Leibniz Universität Hannover

---

## Schulbildung

<b>Juni 2000</b>	Abitur, Leistungsfächer: Chemie und Englisch
<b>Sept. 1993 - Juni 2000</b>	Gymnasium Stolzenau, Region Hannover, Deutschland
<b>Sept. 1991 - Juni 1993</b>	Orientierungsstufe Loccum, Region Hannover, Deutschland
<b>Sept. 1987 - Juli 1991</b>	Grundschule Rehburg, Region Hannover, Deutschland

## Zusätzliche Klassifikationen

- Assistenztätigkeit im Zeitraum der Promotion. Betreuung und Einführung von Studierenden in experimentelle Arbeiten.
- Nebentätigkeit als Nachhilfelehrer

## Wissenschaftliche Veröffentlichungen

- [1] a) Mustafa Irmak, Annika Groschner, Mike M. K. Boysen. "glucoBox – a new carbohydrate-based bis(oxazoline) ligand. Synthesis and first application", *Chem. Commun.* **2007**, 177. b) Highlighted in *Synfacts* **2007**, 3, 299.
- [2] Mustafa Irmak, Tobias Lehnert, Mike M. K. Boysen. "First synthesis of a carbohydrate-derived pyridyl bis(thiazoline) ligand", *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 7890.
- [3] Mustafa Irmak, Mike M. K. Boysen. "A new pyridyl bis(oxazoline) ligand prepared from D-glucosamin for asymmetric alkynylation of Imines", *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 403.
- [4] Tobias Minuth, Mustafa Irmak, Annika Groschner, Tobias Lehnert, Mike M. K. Boysen. "Sweets for catalysis – facile optimisation of carbohydrate-based bis(oxazoline) ligands", *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 997.