

Entwicklung neuer Kupfer-Phosphat- bzw.
Phosphit-Katalysatoren und Thioharnstoff-
Organokatalysatoren

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften

Dr. rer. nat.

der Fakultät für Chemie und Pharmazie

der Universität Regensburg



vorgelegt von

Olbrich Tobias

aus Unterdeggenbach

Regensburg 2011

Die Arbeit wurde angeleitet von:

Prof. Dr. Oliver Reiser

Promotionsgesuch eingereicht am:

04.10.2011

Promotionskolloquium am:

21.10.2011

Prüfungsausschuss:

Vorsitz:

Prof. Dr. Kunz

1. Gutachter:

Prof. Dr. Reiser

2. Gutachter:

PD. Dr. Zeitler

3. Prüfer:

Prof. Dr. Pfitzner

Der experimentelle Teil der vorliegenden Arbeit wurde unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Oliver Reiser in der Zeit vom Januar 2007 – Juli 2011 am Institut für Organische Chemie der Universität Regensburg angefertigt.

Herrn Prof. Dr. Oliver Reiser möchte ich herzlich für die Überlassung des äußerst interessanten Themas, die anregenden Diskussionen und seine stete Unterstützung während der Durchführung dieser Arbeit danken.

Meiner Familie

„Nichts beflügelt die Wissenschaft so, wie der Schwatz mit Kollegen auf dem Flur.“

Arno Penzias (*1933), amerik. Physiker, 1978 Nobelpreis

Inhaltsverzeichnis

A	Einleitung	1
	1. Entwicklung der Organokatalyse	1
	2. Kovalente Intermediate.....	5
	2.1 Enamin – Katalyse.....	5
	2.1.1 Aldol und Mannich Reaktionen.....	5
	2.1.2 α -Heteroatom-Funktionalisierung	6
	2.1.3 Direkte konjugierte Addition.....	8
	2.2 Iminium Katalyse	9
	3. Nicht Kovalente Intermediate.....	13
	3.1 Ammoniumionen in der Organokatalyse.....	13
	3.2 Enantioselektive Morita-Baylis-Hillman Reaktionen	15
	3.3 Asymmetrische Protonenkatalyse.....	19
	3.3.1 Polar kovalent	21
	3.3.2 Polar ionisch	22
	4. Aufgabenstellung.....	23
B	Hauptteil TADDOL-Phosphat als chirales Additiv	28
	1. Chirale Phosphate als Additiv	28
	1.1 Cu(II)-BOX-Katalysatoren.....	28
	1.1.1 Einfluss der Gegenionen auf die Komplexgeometrie	29
	1.1.2 Einfluss des Liganden auf die Komplexgeometrie	30
	1.2 Zielsetzung: Einsatz eines chiralen Phosphat-Additivs	32
	1.3 TADDOL-Phosphat in der asymmetrischen Katalyse	33
	1.4 Chirale Phosphat-Salze als asymmetrische Katalysatoren.....	34
	1.4.1 Chirales Phosphatanion + achirales Ammoniumkation.....	34
	1.4.2 Chirales Phosphatanion + chirales Ammoniumkation.....	35
	1.5 Kontaktionenpaar: chirales Phosphatanion + Substratkation.....	37

1.6	Gegenion-Effekte in der asymmetrischen Goldkatalyse	38
1.7	Zusammenfassung	41
2	Taddol- Phosphate (Phosphite) in der asymmetrischen Katalyse	43
2.1	Synthese: TADDOL-Phosphat 93	43
2.2	Michael Additon	43
2.3	Kupfer-Phosphat	45
2.4	Henry Reaktion	46
2.4.1	Evans Katalyse	46
2.4.2	Katalyse mit TADDOL-Phosphat 93 als chirales Additiv	47
2.5	Darstellung von Kupfer-Phosphat (Phosphit).....	50
2.6	Lithium-TADDOL-Phosphit in der asymmetrischen Katalyse	53
2.7	Kupfer-TADDOL-Phosphat in der Nitro-Aldol-Reaktion	54
2.8	Kupfer-TADDOL-Phosphit in der Henryreaktion.....	58
2.9	Kupfer-Taddolphosphit in der Michaeladdition	60
3.	Chirale zweizählige Kupfer(I)-Phosphit Komplexe.....	64
3.1.	Zielsetzung.....	64
3.2	Menthon als chiraler Baustein	65
3.3.	Oxazolin als chiraler Baustein	68
3.4.	Zielstrukturen: Kombination Menthon und Oxazolin	70
3.5.	Sterische Betrachtungen	72
3.6.	Elektronische Betrachtungen	73
3.7.	Verwandte chirale Phosphit-Verbindungen.....	74
3.8.	Ligandensynthese: Menthon-basierend	76
3.9.	Ligandensynthese: Fenchon-basierend.....	79
4.	Zusammenfassung.....	84
C	Hauptteil Thioharnstoff Katalysatoren.....	90
4.	Thioharnstoff-Katalysatoren	90
4.1	Entwicklung der Thioharnstoff-Katalysatoren.....	90

4.1.1	Biphenylendiol-Katalyse	90
4.1.2	Asymmetrische Vorläufer der Thioharnstoff-Katalysatoren	93
4.2	Chirale Thioharnstoffe: Asymmetrische Morita-Baylis-Hillman Reaktion	96
4.2.1	Mechanismus – neue Erkenntnisse	96
4.2.2	Funktionsweise der bifunktionellen Thioharnstoff-Katalysatoren	99
4.2.3	MBH-Reaktion: BINAP-basierender Thioharnstoff-Katalysator	101
4.3.1	Derivatisierung von Menthon und Fenchon für Thioharnstoff-Katalysatoren 104	
4.3.1.1	Syntheseplanung	104
4.3.1.2	Chirale Imine bzw Ammoniumionen als Vorstufe für Chirale Amine ...	109
4.3.2	Benzophenon als Katalysator-Rückgrat	113
4.3.2.1	Katalysator mit Benzophenon-Rückgrat: Syntheseziel	113
4.3.2.2	Synthese des Benzophenon-verbrückten Organo-Katalysators	115
4.3.2.3	MBH-Test Reaktion für den Katalysator	117
4.3.2.4	Diskussion der Kristallstruktur	119
4.3.2.5	Nitro-Aldol Test Reaktion für den Katalysator	121
4.3.3	Modifikation des Thioharnstoff-Katalysators	122
4.3.3.1	Strukturelle Veränderungen	122
4.3.3.2	Fluorenon-Grundgerüst mit chiralem tertiären Amin	124
4.3.3.3	Syntheseplan des Katalysators	125
4.3.3.4	Halogensubstitution am Fluorenon-Grundgerüst	126
4.3.3.5	Einbau des Phenol-Linkers	128
4.3.3.6	Einbau eines chiralen aliphatischen Aminoalkohol-Linker	131
4.3.3.7	...Einbau eines Thiophenol-Linkers	135
4.4	Zusammenfassung	140
4.5	Ausblick	142
4.5.1	Stabilisierung des Thioharnstoffs 336 – elektronenziehende Substituenten	142
4.5.2	Destabilisierung des Carbokations – Einbau von (L)-Prolin	143

4.5.3 Trifunktionaler Organo-Katalysator für die Aza-MBH- bzw. MBH-Reaktion
145

D	Experimenteller Teil	154
E.	Spektrenanhang	173
1.	NMR Spektren	173
2.	Röntgenographische Daten	203
3.	Lebenslauf	225
F	Danksagung	227

Abkürzungsverzeichnis

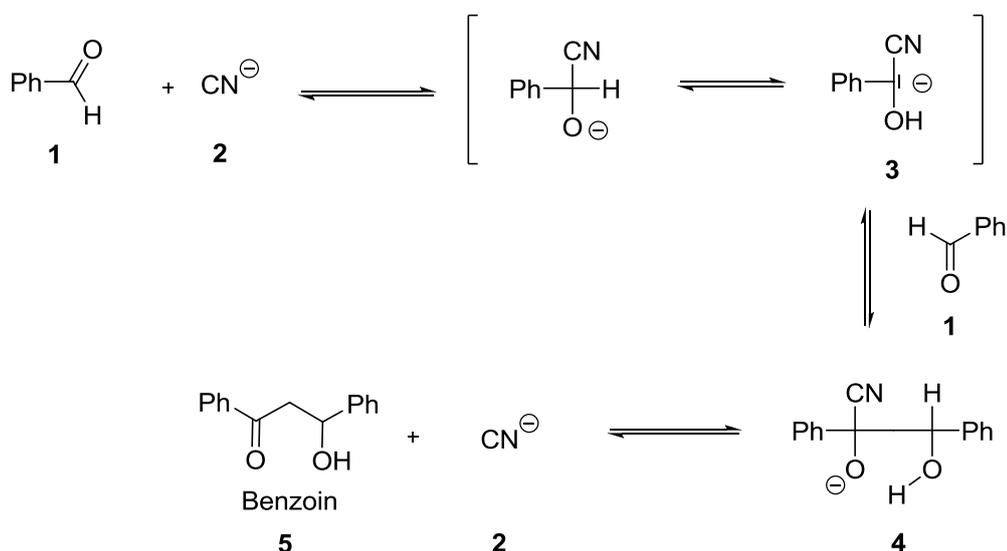
abs.	absolut	EE	Ethylacetat
Atm.	Atmosphäre	eq.	äquivalent
Ar	Aryl	Et	Ethy
AzaBox	Azabis(Oxazolin)	EtOH	Ethanol
B	Base	h	Stunde
BINAP	Binaphthol	HOMO	Highest occupied molecular orbital
BINOL	1,1'-bi-2-Naphthol	HPLC	high performance liquid chromatography
BOC	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl	'Pr	<i>iso</i> -Propyl
Bn	Benzyl	IR	infrared spectroscopy
BOX	Bis(oxazolin)	L	Ligand
Cbz	Benzylchlorformiat	LA	Lewis acid
d	Tag	LDA	Lithium Isopropylamid
DBU	1,8Diazabicyclo [5.4.0]undec-7-en	LUMO	Lowest unoccupied molecular orbital
DC	Dünnschicht Chromatographie	M	beliebiges Metall
DCM	Dichlormethan	Me	Methyl
DIPEA	N,N-Disiopropylamin	MeCN	Acetonitril
DMAP	4-Dimethylaminopyridin	MeOH	Methanol
DMF	Dimethylformamid	min	Minute
DMSO	Dimethylsulfoxid	MS	Molekular Sieb
Dtbp	di- <i>tert</i> -Butyl-Phosphat	ⁿ Bu	<i>n</i> -Butyl
ee	enantiomeric excess		

NMR	nuclear magnetic resonance
n.d.	not determined
OAc	Acetat
OTf	Triflat
PE	Petrolether
Ph	Phenyl
ppm	part per million
<i>p</i> -TSA	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
quant.	quantitativ
R	beliebiger Rest
rac	racemisch
RT	Raumtemperatur
S	Lösungsmittel
s	Sekunde
^t Bu	<i>tert</i> -Butyl
^t BuOH	<i>tert</i> -Butanol
T	Temperatur
TADDOL	$\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetraaryl-1,3-dioxolan-4,5-dimethanol
TBS	<i>tert</i> -Butyl-Silyl
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
X	beliebiges Halogen

A Einleitung

1. Entwicklung der Organokatalyse

Neben den klassischen Bereichen der Katalyse – Metallkatalyse und Biokatalyse – hat sich seit dem Jahre 2000 ein dritter Teilbereich, die Organokatalyse, etabliert.^{1,2} In der Organokatalyse werden chemische Reaktionen mit substöchiometrischen Mengen einer metallfreien, rein organischen Verbindung beschleunigt.³ Diese Art der Katalyse ist ein verhältnismäßig junges Gebiet und es ist deshalb auch nicht überraschend, dass Organokatalysatoren, die organische Reaktionen enantioselektiv umsetzen, sich erst in den letzten Jahren durchgesetzt haben. Dennoch werden die Anfänge der Organokatalyse weit zurückdatiert und beginnen bereits im Jahre 1832 mit *Justus von Liebig* und *Friedrich Wöhler* und der von ihnen entdeckten Benzoin-Addition unter Cyanid-Katalyse (Schema 1).⁴ In dieser Umpolungsreaktion-Reaktion addiert das katalytisch wirksame Cyanid **2** an den Benzaldehyd **1**. Das C- α Proton hat durch den neuen elektronenziehenden Substituenten eine erhöhte Acidität. Das intermediär gebildete Carbanion **3** greift den elektrophilen Benzaldehyd **1** an und bildet das Intermediat **4**. Im letzten Schritt wird das Cyanid **2** als gute Abgangsgruppe abgespalten und das Benzoin **5** freigesetzt.



Schema 1. Benzoin-Addition nach *Liebig* und *Wöhler*

Einen weiteren wichtigen Beitrag leisteten *Hajos*⁵ und *Wiechert*⁶, die unabhängig voneinander die asymmetrische Robinson-Annelierung eines achiralen Triketons durch die Aminosäure (*L*)-Prolin Anfang der der siebziger Jahre entdeckten. Durch das enorme Potential, welches

A Einleitung

der Organokatalyse zugeschrieben wird, entstand ein großes wissenschaftliches Interesse, das den Pionierarbeiten von *Jørgensen*, *Jacobsen*, *List*, *Barbas* und *MacMillan* zu verdanken ist.³

Die Vorteile der Organokatalysatoren - im Vergleich zu den Metallkatalysatoren - liegen im Besonderen darin, dass sie normalerweise ungiftig, billig, selektiv und äußerst widerstandsfähig sind. Die teilweise niedrigen Molekulargewichte und die Kompatibilität mit Wasser als Lösungsmittel machen diese Katalysatoren besonders wertvoll für industrielle Anwendungen. Trotz all der Vorteile muss aber berücksichtigt werden, dass meistens eine höhere Katalysatorbeladung im Vergleich zur Metallkatalyse benötigt wird, um vergleichbare Ergebnisse zu erhalten. Auch längere Reaktionszeiten müssen unter Umständen in Kauf genommen werden.³

Um einen Überblick über die verschiedenen Organokatalysatoren zu gewinnen, sind in Abbildung 1 eine Reihe der wichtigsten Katalysatorsysteme dargestellt. Auf ihre Wirkungsweise wird im Verlauf dieser Arbeit noch eingegangen.

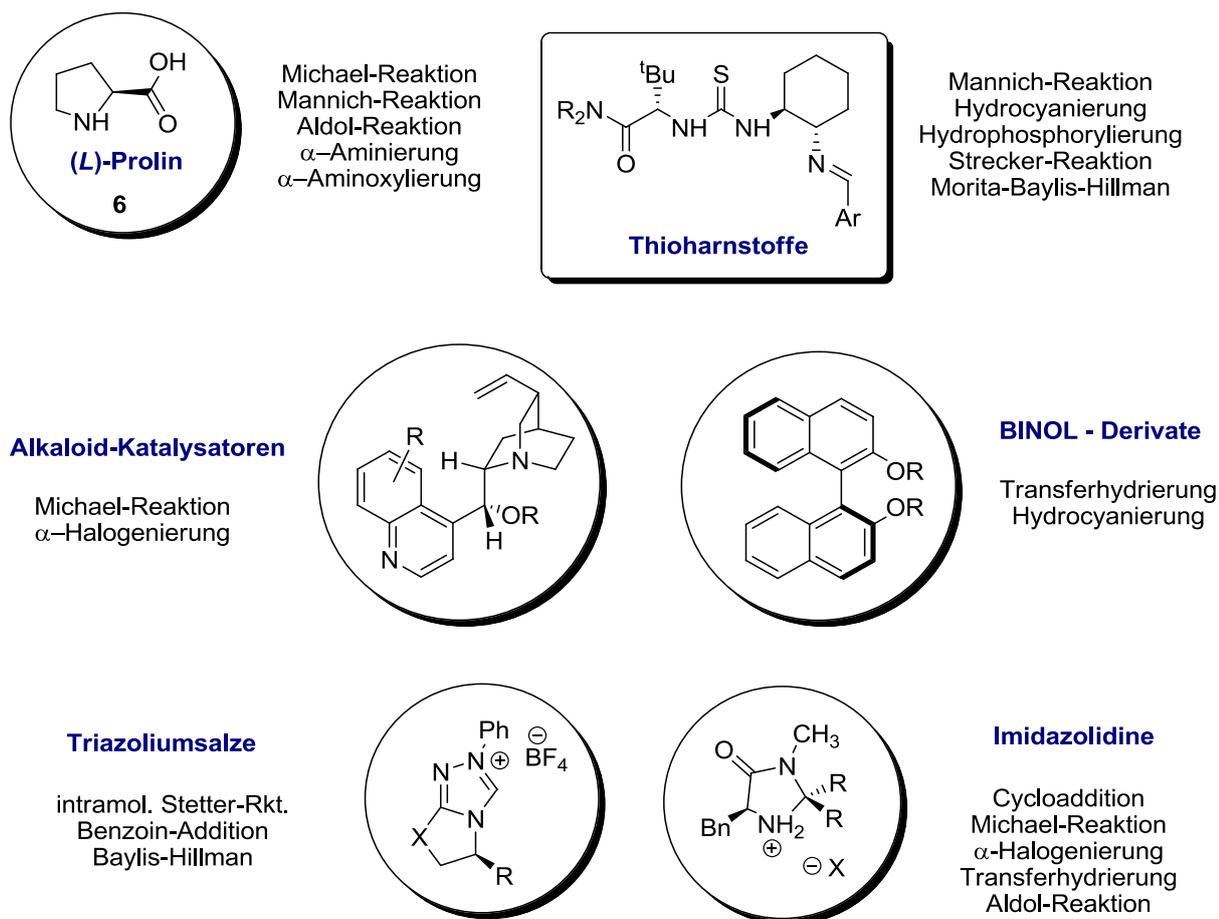
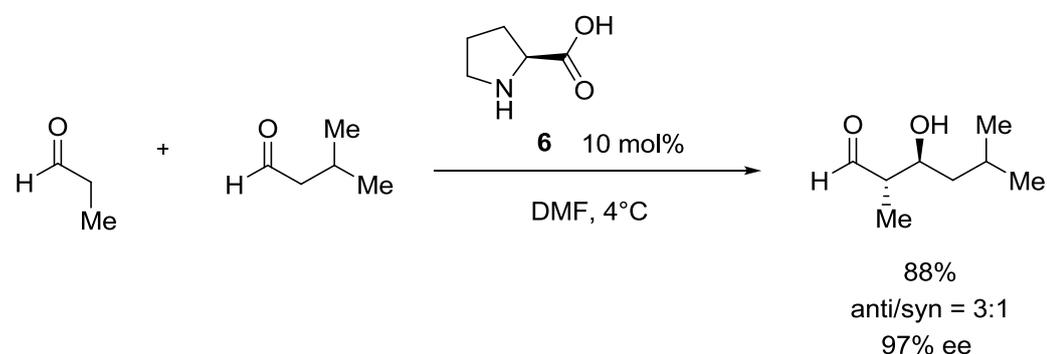


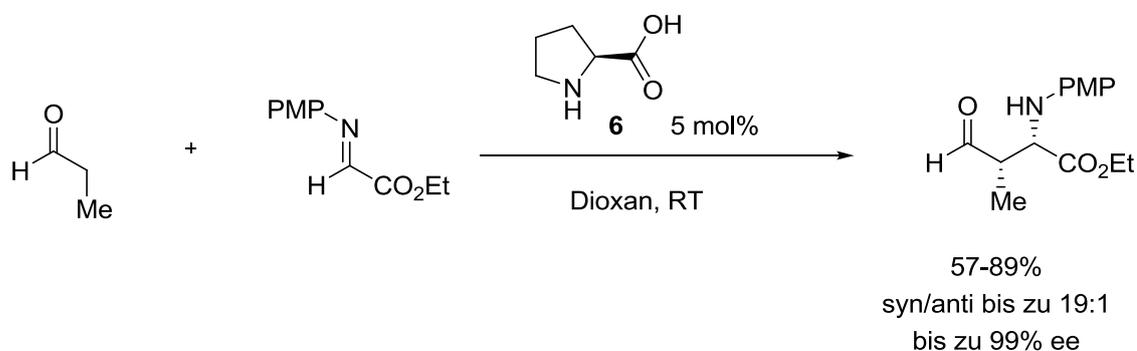
Abbildung 1. Wichtige Katalysatorsysteme in der Organokatalyse⁷

A Einleitung

Die Entwicklung neuer Katalysatorsysteme wird dabei forciert, indem man Katalysator-klassen mit hohem Potential, d.h. Katalysatoren, die in vielen Reaktionen gute Ergebnisse liefern, untersucht und verbessert. Einige organische Verbindungen verfügen über die Fähigkeit eine Vielzahl von chemischen Reaktionen zu beschleunigen. Dabei spielt es eine große Rolle, ob es sich dabei um verwandte Reaktionen, wie z.B. die Aldol- (Schema 2) und Mannich-Reaktion (Schema 3) handelt, deren Reaktionsprofile leicht verstanden werden können. Wenn beispielsweise ein Katalysator wie (*L*)-Prolin (**6**) in einer Reaktion eingesetzt werden kann, wird er mit hoher Wahrscheinlichkeit mit optimierten Bedingungen auch verwandte Reaktionen katalysieren.



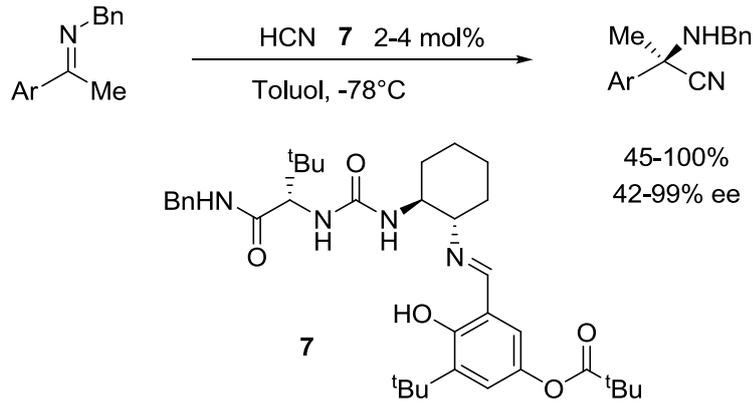
Schema 2. Intermolekulare Prolin-katalysierte gekreuzte Aldol-Reaktion⁸



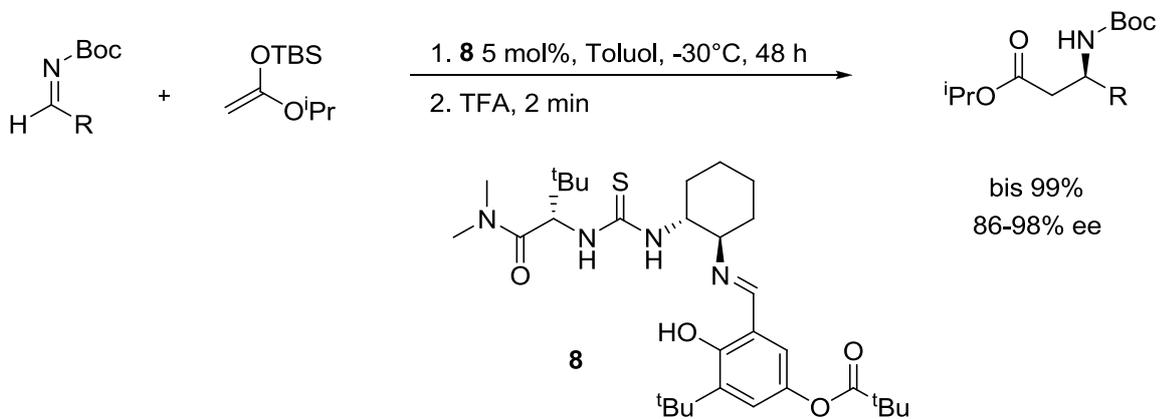
Schema 3. Prolin-katalysierte Mannich Reaktion⁹

Es gibt aber auch Beispiele für weniger verwandte Reaktionen, die von derselben Katalysator-kategorie unterstützt werden. Solch eine „privilegierte“ Katalysator-kategorie stellen die chiralen Thioharnstoff-Derivate **7**, **8** und ihre Analoga dar, die gleichermaßen dazu befähigt sind die Hydrocyanierung von Aminen (Strecker-Reaktion - Schema 4) und asymmetrische Mannich-Reaktionen (Schema 5) zu katalysieren.¹⁰ Dieser Befund war insofern überraschend, da beide Reaktionen sehr unterschiedliche Reaktionsprofile und Stereoinduktionen aufweisen.

A Einleitung



Schema 4. Asymmetrische Strecker Reaktion – Thioharnstoff-Katalysator **7**



Schema 5. Asymmetrische Mannich Reaktion – Thioharnstoffkatalysator **8**

Die Organokatalyse kann in die zwei Teilbereiche kovalente und nicht-kovalente Katalyse untergliedert werden. (Abbildung 2). Wirkungsweise und Unterschiede werden anschließend anhand einiger Beispiele diskutiert.

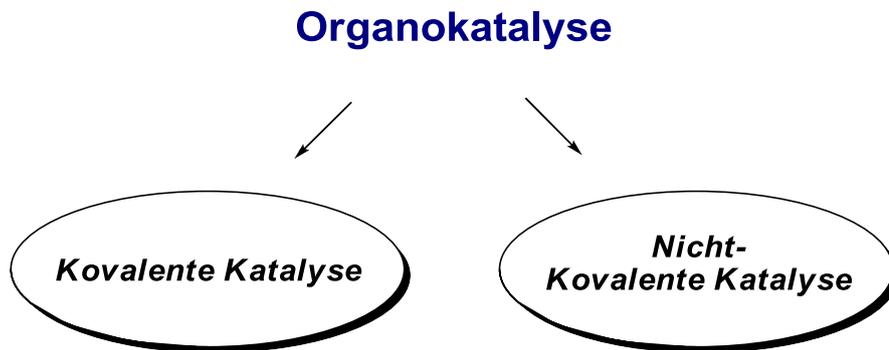


Abbildung 2. Die zwei großen Teilbereiche der Organokatalyse

Organokatalysatoren können mit dem Substrat einen kovalent verbundenen Intermediat bilden und damit eine wesentlich engere Bindung zum Substrat herstellen als es in Metall-Substrat Bindungen möglich ist. Die Nicht-kovalente Katalyse ist gekennzeichnet durch eine viel instabilere Wechselwirkung zwischen Katalysator und Substrat. Hierbei handelt es sich um Wasserstoffbrückenbindungen oder auch um Ionenpaare, die für die Beschleunigung und die asymmetrische Induktion der Reaktionen verantwortlich sind. Das Konzept der Wasserstoffbrückenbindungen ist dabei die jüngste Entwicklung, der aber sehr hohes Potential zugeschrieben wird.

2. Kovalente Intermediate

2.1 Enamin – Katalyse

Die Enamin-Katalyse gehört zu den kovalenten Katalysen und lässt sich je nach Substrat einer der drei Kategorien zuordnen:

- Aldol und Mannich Reaktionen
- α -Heteroatom-Funktionalisierungen
- direkte konjugierte Additionen

2.1.1 Aldol und Mannich Reaktionen

Die wohl bestuntersuchte, organokatalytisch aktive Verbindung, die durch Bildung von kovalent verbundenen Intermediaten mit Carbonylverbindungen katalysiert, ist Prolin (**6**).¹¹ (*L*)-Prolin (**6a**) und (*D*)-Prolin (**6b**) gehören zu den bifunktionellen Organokatalysatoren, die zum einen eine Lewis-Base und zum anderen eine Lewis-Säure enthalten und deren Zusammenwirken eine beträchtliche Reaktionsbeschleunigung bewirken kann (Abbildung 3).

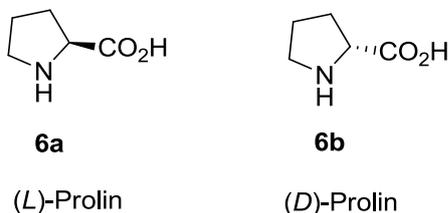
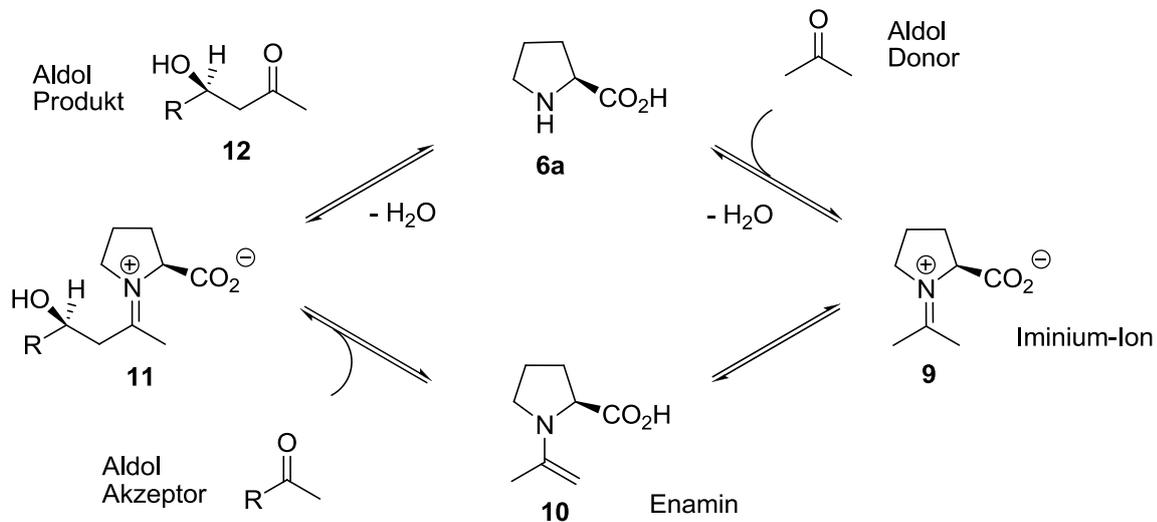


Abbildung 3. Prolin – eine Aminosäure als bifunktioneller Organokatalysator

A Einleitung

Die Besonderheit der natürlichen Aminosäure (*L*)-Prolin (**6a**) besteht in ihrer sekundären Amino-Funktion, die in sonst keiner anderen natürlichen Aminosäure vorkommt. Diese sekundäre Aminofunktion besitzt eine höhere Basizität und eine höhere Nucleophilie als die primären Aminofunktionen der restlichen, natürlichen Aminosäuren. Neben Prolin (**6**) gibt es noch eine Reihe anderer Amin-basierender Stickstoffverbindungen die als chirale Katalysatoren wirken können, wie z.B. andere Aminosäuren, Peptide, Alkaloide, und auch synthetische Verbindungen.¹² Ein Mechanismus der kovalenten Organokatalyse wird exemplarisch an Prolin (**6**) in Schema 6 gezeigt (vgl. Schema 2). Prinzipiell bildet der Katalysator bei diesen organokatalytischen Verfahren eine reversible kovalente Bindung zu einem Reaktionspartner aus. So kondensiert das (*L*)-Prolin (**6a**) an den eingesetzten Aldol Donor. Das entstandene Iminiumion **9** lagert sich dann zum Enamin **10** um, welches im nächsten Schritt nucleophil am Aldol-Akzeptor angreift. Nach der erfolgten Aldol-Addition hydrolysiert das entstandene Iminiumion **11** zu dem Aldolprodukt **12** und zu (*L*)-Prolin (**6a**), welches für einen weiteren Zyklus zur Verfügung steht. Nach diesem Mechanismus verlaufe die Aldol und Mannich Reaktionen. (Schema 2, Schema 3)



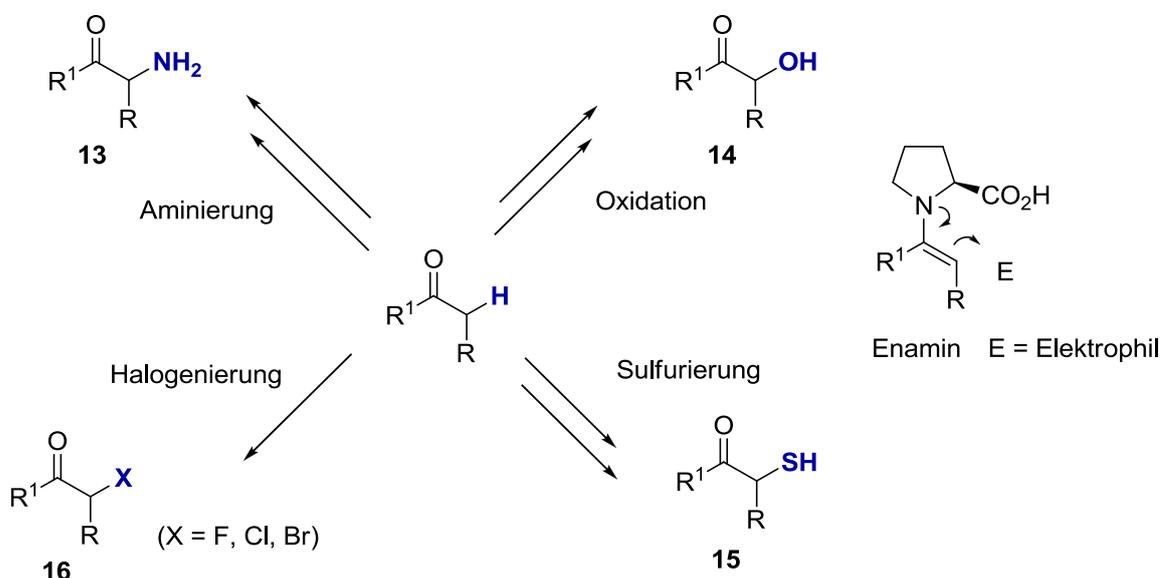
Schema 6. Der Enamin-Katalysezyklus von (*L*)-Prolin¹³

2.1.2 α -Heteroatom-Funktionalisierung

Die enantioselektive α -Funktionalisierung von Aldehyden oder Ketonen durch chirale Amine liefert optisch aktive Produkte, denen teilweise enorme Bedeutung in der Industrie zukommt. Mögliche Funktionalisierungen sind Aminierungen, Oxidationen, Halogenierungen und auch

A Einleitung

Sulfurierungen, die ebenfalls über eine Enamin Zwischenstufe generiert werden (Schema 7). Als Elektrophile werden unter anderem die Verbindungen **17-21** eingesetzt (Abbildung 4).



Schema 7. Übersicht der α -Heteroatom-Funktionalisierungen

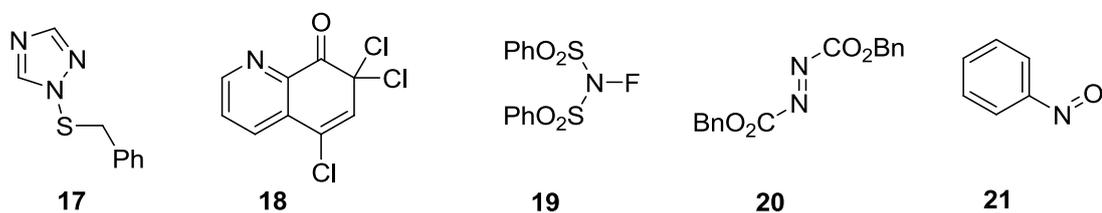


Abbildung 4. Elektrophile für α -Heteroatom-Funktionalisierungen

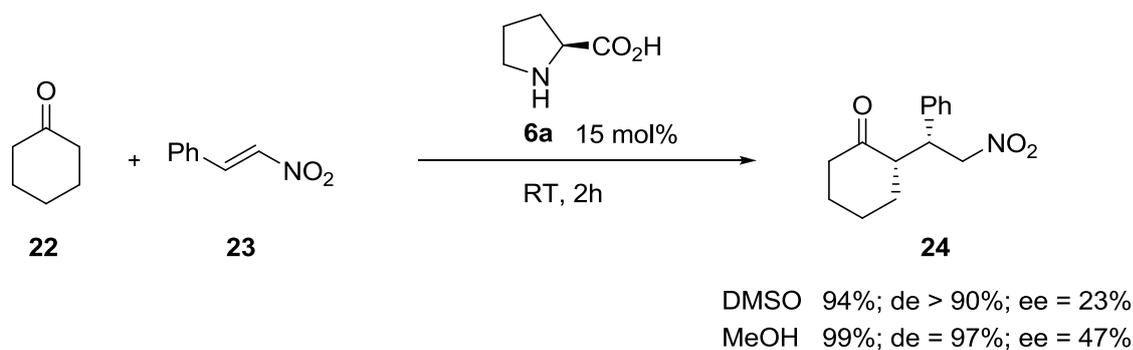
Optisch aktive Verbindungen, die eine freie Thiol-Funktionalität **15** besitzen und mit Hilfe von Verbindung **17** dargestellt werden können, fungieren als Inhibitoren für Zink-haltige Enzyme.¹⁴ α -Aminosäuren **13** und die daraus resultierenden Aminoalkohole können mit Hilfe von Azidocarboxylat **20** synthetisiert werden und besitzen ebenso großes Potential.¹⁵ Die enantioselektive Halogenierung ist ebenfalls von großem Interesse, da einerseits die Verbindungen **16** durch ihre Eigenschaften selbst und andererseits durch ihre Funktionalisierbarkeit Anwendung in der Medizin und in den Materialwissenschaften finden.¹⁶ Die Fluorierung von Enamin Zwischenstufen erfolgt durch NFSI (N-Fluorobenzenesulfonimid - **19**). Für Chlorierungen besteht die Möglichkeit Trichlorquinolinone **18** einzusetzen.¹⁷ Viele biologisch aktive Verbindungen beinhalten

A Einleitung

Hydroxylgruppen in α -Position zu einer Carbonylgruppe und sind deshalb wichtige Syntheseprodukte **14** in der enantioselektiven Katalyse. Zudem stellen sie eine Vorstufe zu einer weiteren wichtigen Substanzklasse, den Diolen, dar. Die α -Oxidation an Enaminen kann mit Nitrosobenzol (**21**) durchgeführt werden.¹⁸

2.1.3 Direkte konjugierte Addition

Neben den Aldol-Reaktionen und α -Funktionalisierungen, besteht noch die Möglichkeit Enamin-Intermediate mit konjugierten Systemen zur Reaktion zu bringen. Bei dieser Methode werden Ketone oder Aldehyde mit elektronenarmen Olefinen, wie α,β ungesättigte Carbonyl-, Nitro- oder Sulfonylverbindungen, zur Reaktion gebracht. Vorzugsweise werden (*L*)-Prolin (**6a**) und Prolin-Derivate als Katalysatoren für diese Reaktionen verwendet.¹⁹ Ein Beispiel für die konjugierte Addition ist die Kopplung von Cyclohexanon (**22**) mit (*E*)-(2-nitrovinyl)benzol (**23**) (Schema 8). Die entstehenden Produkte **24** können *anti* oder *syn* konfiguriert sein. Ganz allgemein liegen bei dieser Art von Reaktion dynamische Gleichgewichte (Abbildung 5) zwischen dem Substrat, Iminiumion und Enamine vor, die thermodynamisch kontrolliert und auch abhängig von den jeweiligen Resten R^1 und R^2 sind. Dieses Gleichgewicht zwischen *Z*-Enamin **25a** und *E*-Enamin **25b** spielt eine Rolle für den stereochemischen Verlauf der Reaktion. Neben der Struktur des Substrats (prochirale bzw. chirale Verbindungen) spielt auch die Struktur des Katalysators eine Rolle. Um die Übergangszustände in Abbildung 6 übersichtlicher zu gestalten wurde auf die Reste R^1 und R^2 verzichtet. Die dirigierende Wirkung im Übergangszustand **26a** kann neben der Konfiguration des Enamins (*E* oder *Z*) durch elektrostatische Wechselwirkungen oder Wasserstoffbrückenbindung zwischen Substrat und Enamin **25** erfolgen. Aber auch rein sterische Effekte können eine dirigierende Wirkung haben (Übergangszustand **26b**). Je nach Wahl der Substrate und Katalysator wird der Übergangszustand **26a** oder **26b** angestrebt. Dieser acyclische synklinale Übergangszustand wurde von *Seebach* und *Golinski* postuliert.²⁰



A Einleitung

Schema 8. Prolin-katalysierte konjugierte Addition von Cyclohexanon

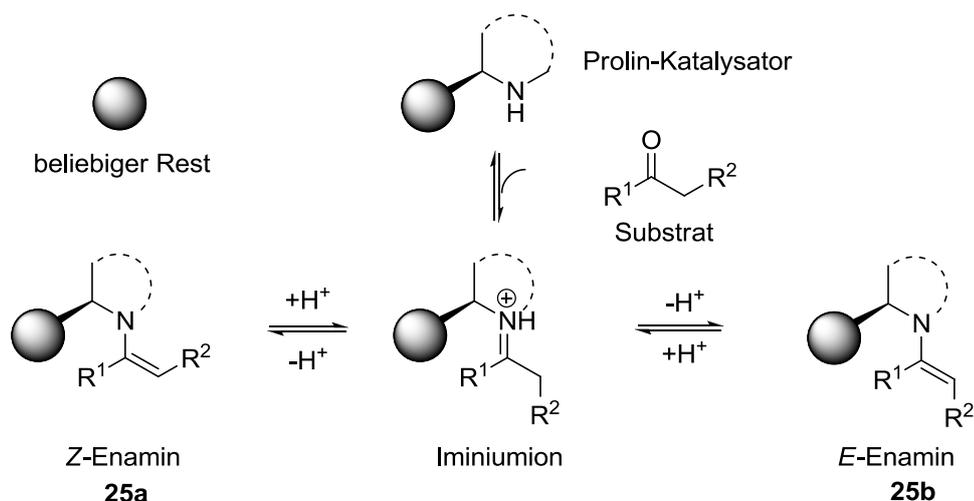


Abbildung 5. Allgemeine Gleichgewichtsreaktionen beliebiger Enamin-Intermediate – *E/Z* Konfiguration

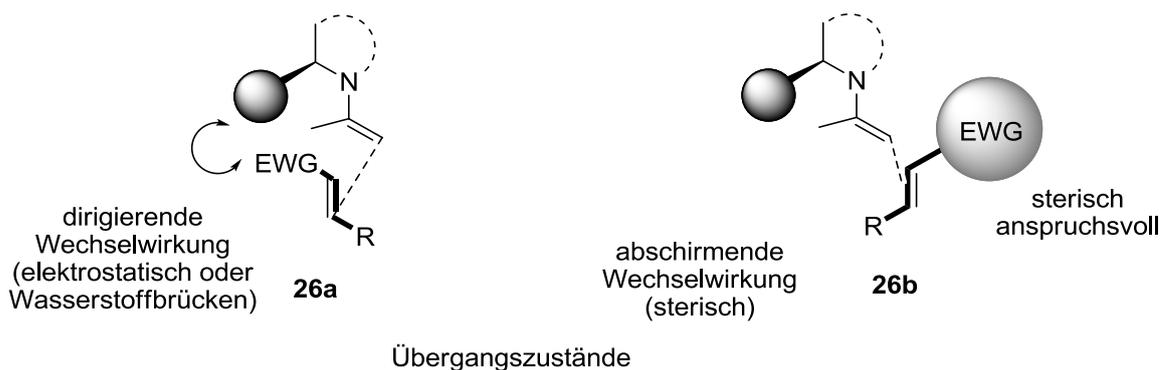
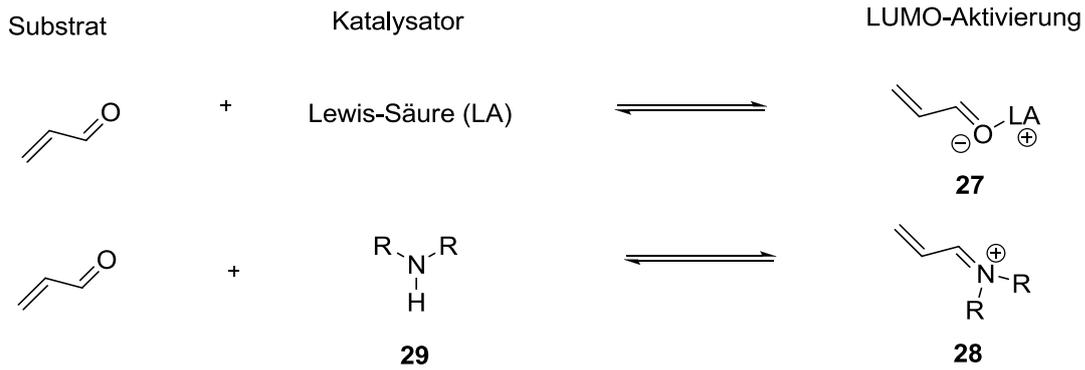


Abbildung 6. Wechselwirkungen zwischen Katalysator und Elektrophil im Übergangszustand

2.2 Iminium Katalyse

Ein weiteres noch sehr junges Konzept in der Organokatalyse ist die Iminium-Ion Aktivierung.²¹ Anfang des 20. Jahrhunderts entwickelten *MacMillan et al.* diese neue Strategie, die folgendem mechanistischen Hintergrund unterliegt. Analog dem Prinzip der Erniedrigung der LUMO Energie, wie sie im Falle von Lewis-Säure Aktivierung **27** ausgenutzt wird, kann auch eine reversibel gebildetes Imin **28** als aktivierte Spezies genutzt werden. Als Katalysator wird ein sekundäres Amin **29** (Katalysator) eingesetzt (Schema 9).²²

A Einleitung



Schema 9. Aktivierung von α,β ungesättigten Carbonyl-Verbindungen

Mit dieser Idee war die Möglichkeit gegeben, weite Bereiche der traditionell mit Lewis-Säure durchgeführten enantioselektiven Reaktionen alternativ mit Iminium-Katalysatoren durchzuführen. Dieser wichtige Katalysator-Typ basiert auf einer Imidazolidinon-Ringstruktur und hat ein sehr breit gefächertes Anwendungsspektrum von asymmetrischen Transformationen (Schema 10). Die Katalysatoren **30** und **31** wurden erfolgreich in der Diels-Alder-Reaktion **32**, intramolekulare Michael Addition²³ **33**, α -Fluorierung²⁴ **34**, α -Chlorierung²⁵ **35** Friedel-Crafts Alkylierung²⁶ **36** und in der 1,3-dipolaren Cycloaddition²⁴ **37** eingesetzt.

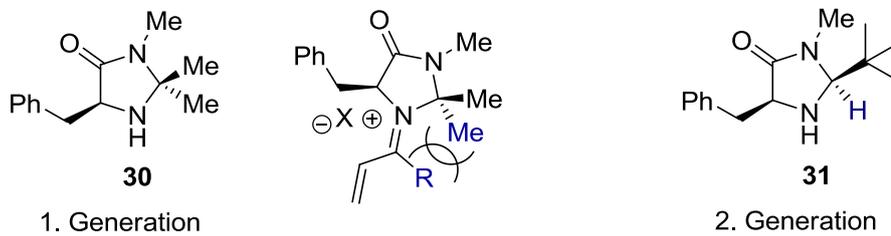
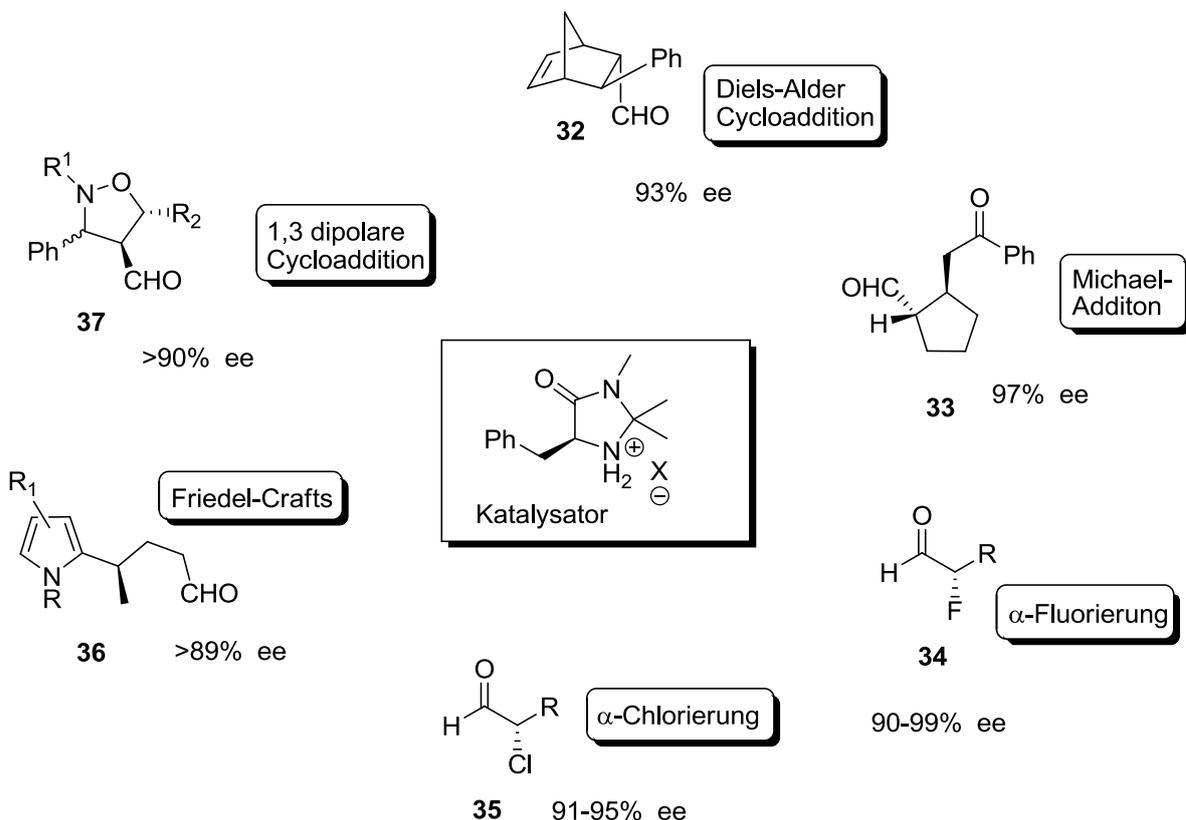


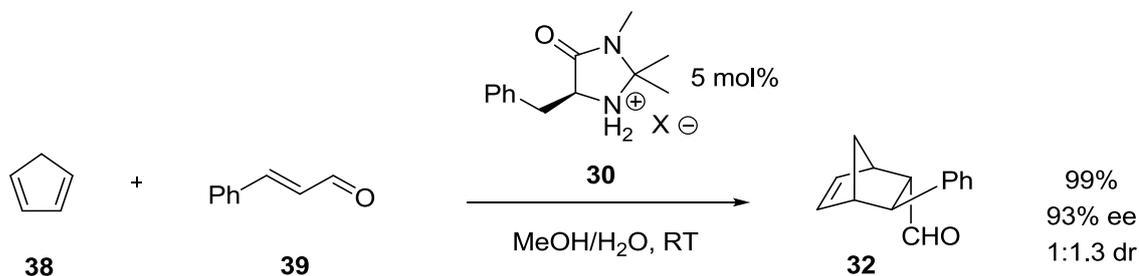
Abbildung 7. MacMillan Katalysatoren

A Einleitung



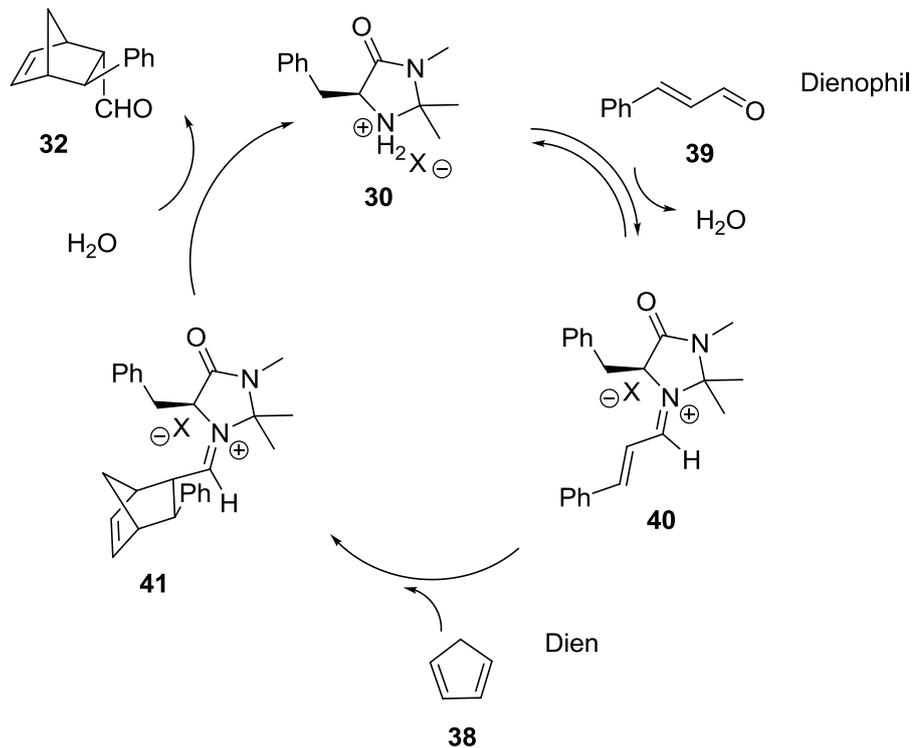
Schema 10. Einsatzmöglichkeiten der *MacMillan* Katalysatoren

Die hoch enantioselektive, organokatalysierte Diels Alder Reaktion zwischen dem Dien **38** und Dienophil **39**, durchgeführt mit dem Katalysator **30**, war die Pionierarbeit von *MacMillan* im Jahre 2000 (Schema 11).²⁷ Der Mechanismus ist in Schema 12 gezeigt. Das aktivierte Iminiumion **40** wird durch Kondensation zwischen dem Imidazolidinon **30** und dem α,β -ungesättigten Aldehyd **39** (Dienophil) gebildet. Dieses Intermediat **40** reagiert mit dem Dien **38** zu dem Iminium-Cycloaddukt **41**, welches durch Hydrolyse zum [4+2]-Cycloaddukt **32** in hohen Ausbeuten und sehr guten Enantioselektivitäten und dem freien Katalysator **30** zerfällt.



Schema 11. Diels-Alder Reaktion - *MacMillan* Katalysator (1. Generation)

A Einleitung



Schema 12. *MacMillan* Katalysezyklus der Iminiumionen-katalysierten Diels Alder Reaktion

Kinetische Studien mit dem Katalysator **30** der 1. Generation belegten, dass die Effizienz des Iminium-katalysierten Prozesses durch die Iminium-Ion Bildung und C-C Knüpfung beeinflusst werden. Computer-Modelle zeigten eine reduzierte Aktivität durch eine verringerte Nukleophilie des freien Elektronenpaars am Stickstoff gegenüber Carbonyl-Verbindungen, verursacht durch eine ungünstige Wechselwirkung mit der benachbarten Methylgruppe (Abbildung 7). Dieses Problem wurde durch den Austausch der Methylgruppe mit Wasserstoff behoben. So entstand der *MacMillan* Katalysator der 2. Generation **31**, der außerdem noch eine *tert*-Butyl-Funktionalität anstelle der *cis*-Methylgruppe besitzt.²⁸

3. Nicht Kovalente Intermediate

3.1 Ammoniumionen in der Organokatalyse

Chirale, nicht racemische, quartäre Ammoniumsalze sind metallfreie Katalysatoren, die unter milden Bedingungen verschiedene Reaktionen in heterogenen bzw. auch in homogenen Systemen beschleunigen können. Dabei hängen sowohl die Reaktivität als auch die Selektivität sehr stark von der dreidimensionalen Struktur des chiralen Ammoniumions und der Eigenschaften des Gegenions ab. Zwei Vertreter dieser Substanzklasse sind das *N*-Benzylcinchonium-Fluorid **42** und das chirale quartäre Ammonium-Bifluorid **43**.

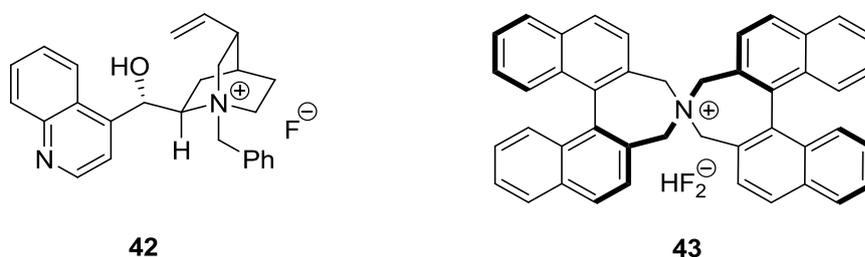
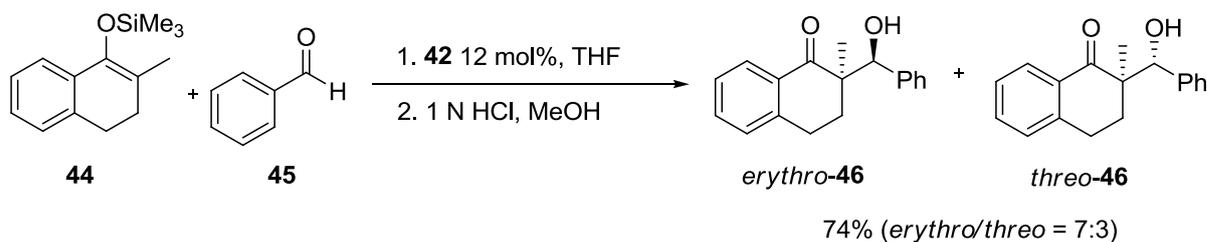


Abbildung 8. Chirale Ammoniumionen in der Organokatalyse

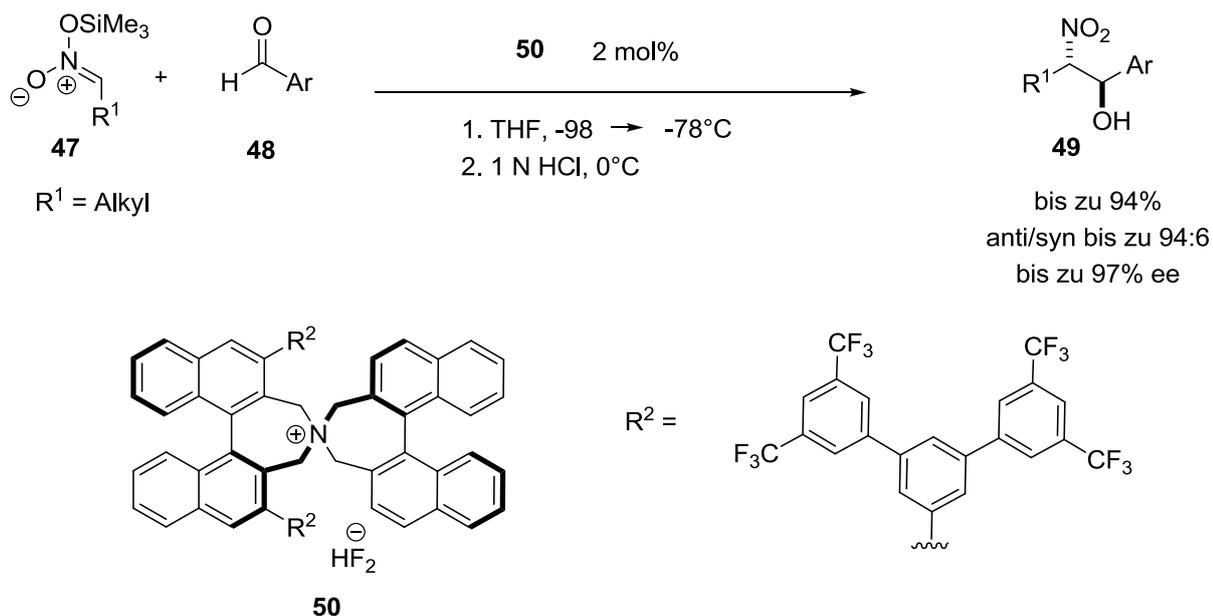
Der Chinchonium-basierte Katalysator **42** wurde von *Shioiri et al.* entwickelt²⁹ und erfolgreich in der asymmetrischen Aldol Reaktion zwischen **44** mit Benzaldehyd (**45**) zum Aldolprodukt **46** eingesetzt (Schema 13). Dabei erwies sich der Katalysator, wie auch durch NMR-Studien belegt,³⁰ als stabil und zeigte katalytische Aktivität und Diastereoselektivität.



Schema 13. Chinchonium-katalysierte Aldol Reaktion

Ammoniumbifluoride können die Nitro-Aldol-Reaktionen zwischen Silylnitronaten **47** und Aldehyden **48** katalysieren, wie aus den Arbeiten von *Seebach* und *Colvin* hervorging.³¹ Diese äußerst nützlichen 1,2-funktionalisierten Nitroalkane **49** können mit dem Katalysator **50** sehr effizient und stereoselektiv synthetisiert werden (Schema 14).³²

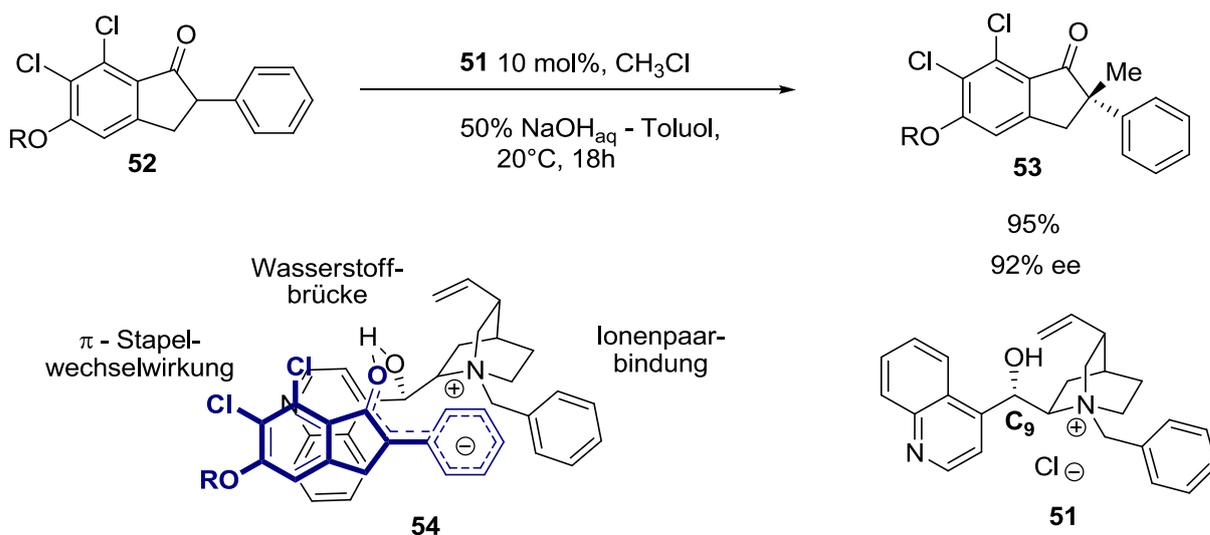
A Einleitung



Schema 14. Ammoniumbifluorid-katalysierte Nitro-Aldol Reaktion

Für die Entwicklung asymmetrischer Verfahren in der Phasentransferkatalyse leistete *Merck et al.* 1984 Pionierarbeiten.³³ Als Phasentransferkatalysator wurde das quartäre Ammoniumsalz **51** verwendet, um das Phenylindanol-Derivat **52** zu methylieren (Schema 15). Das erhaltene Alkylierungsprodukt **53** konnte in sehr guter Ausbeute und hohen ee-Werten gewonnen werden. Der Katalysator **51** bildet mit dem Phenylindanol-Derivat **52** eine besondere Ionenpaarbindung, wie aus Röntgenstrukturanalysen und Modellen ersichtlich wurde. Der Chincholin-Ring, die C₉-O Bindung und die *N*-Benzyl-Gruppe des Katalysators, **51** liegen in einer Ebene, der Quinuclidin Bicyklus des Katalysators dahinter. Das Enolat der Verbindung **52** hat ebenfalls eine fast planare Struktur mit einer delokalisierten negativen Ladung über das aromatische System. Diese planaren Strukturen erlauben π -Wechselwirkungen zwischen dem Benzyl-Rest des Katalysators und der 2-Phenyl-Funktion, wie auch zwischen dem Quinolin und dem 3-Methoxydichlorbenzol (Struktur **54**). Zusätzlich bildet sich eine polare Interaktion zwischen dem Alkohol- und der Carbonyl-Funktion aus. Diese Fixierung erlaubt somit nur eine Alkylierung ausgehend von *si-face*.

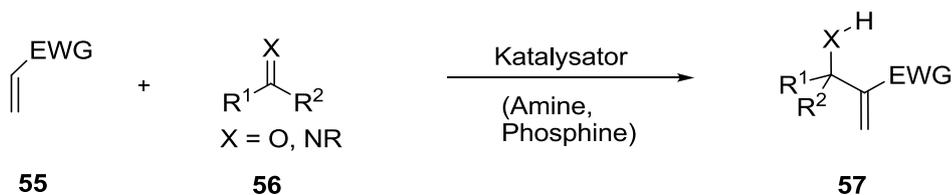
A Einleitung



Schema 15. Asymmetrische Phasentransferkatalyse: N-Benzyl-Chinchonium Chlorid

3.2 Enantioselektive Morita-Baylis-Hillman Reaktionen

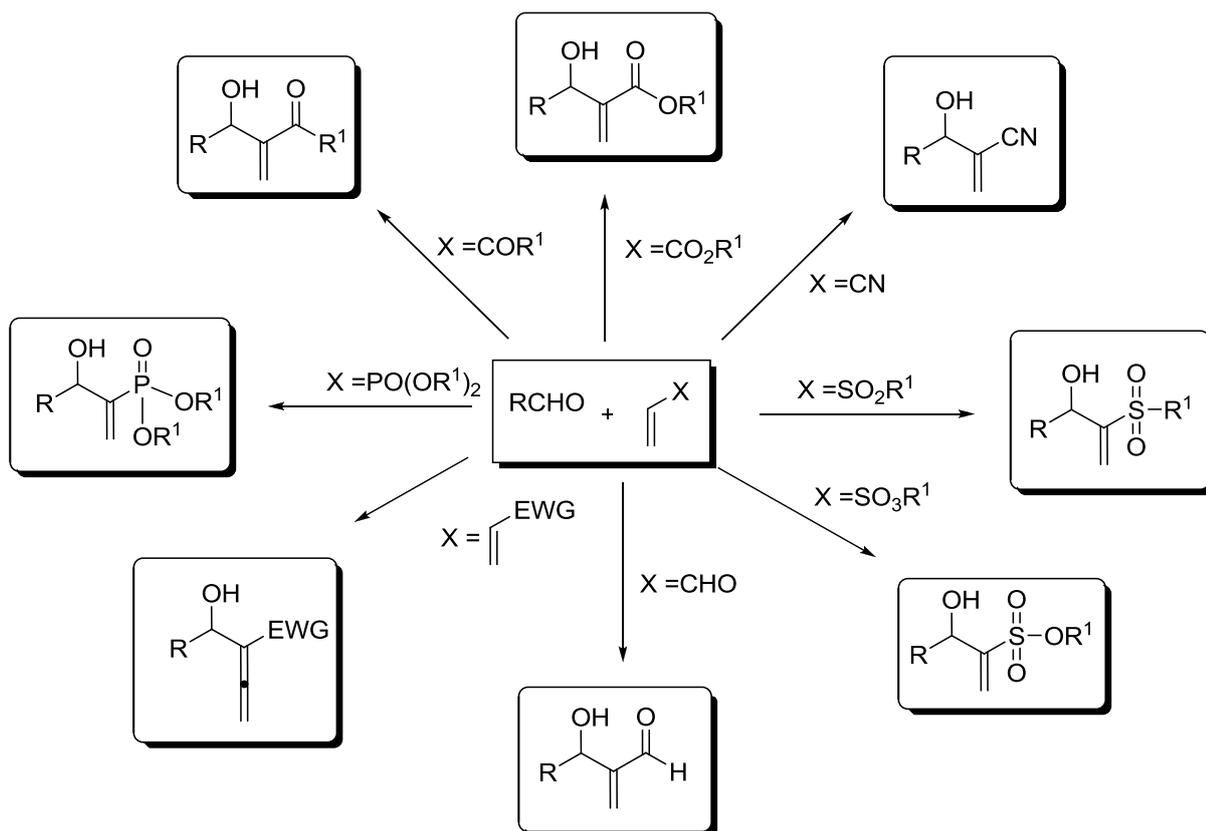
Die Basen-katalysierte Reaktion zwischen elektronenarmen Olefinen **55** und aktivierten Carbonyl- oder Imin-Verbindungen **56**, die funktionalisierte allylische Alkohole **57** generiert, wird als Morita-Baylis-Hillman (MBH) Reaktion bezeichnet (Schema 16).



Schema 16. Allgemeines Reaktionsschema der Morita-Baylis-Hillman Reaktion

Wie durch die Namensgebung schon ersichtlich wird, ist die Morita-Baylis-Hillman - Reaktion erstmals durch *Morita et al.* beschrieben worden.³⁴ Unabhängig davon erforschten *Baylis* und *Hillman* die Addition von Acetaldehyd an Ethylacrylat und Acrylnitril. Diese Reaktion konnte mit katalytischen Mengen des tertiären Amins DABCO durchgeführt werden.³⁵ Dieser Reaktion wurde zunächst wenig Aufmerksamkeit geschenkt, gewann aber mit der Zeit immer mehr an Bedeutung. Ein Überblick über die möglichen Reaktionen ist in Schema 17 gezeigt.

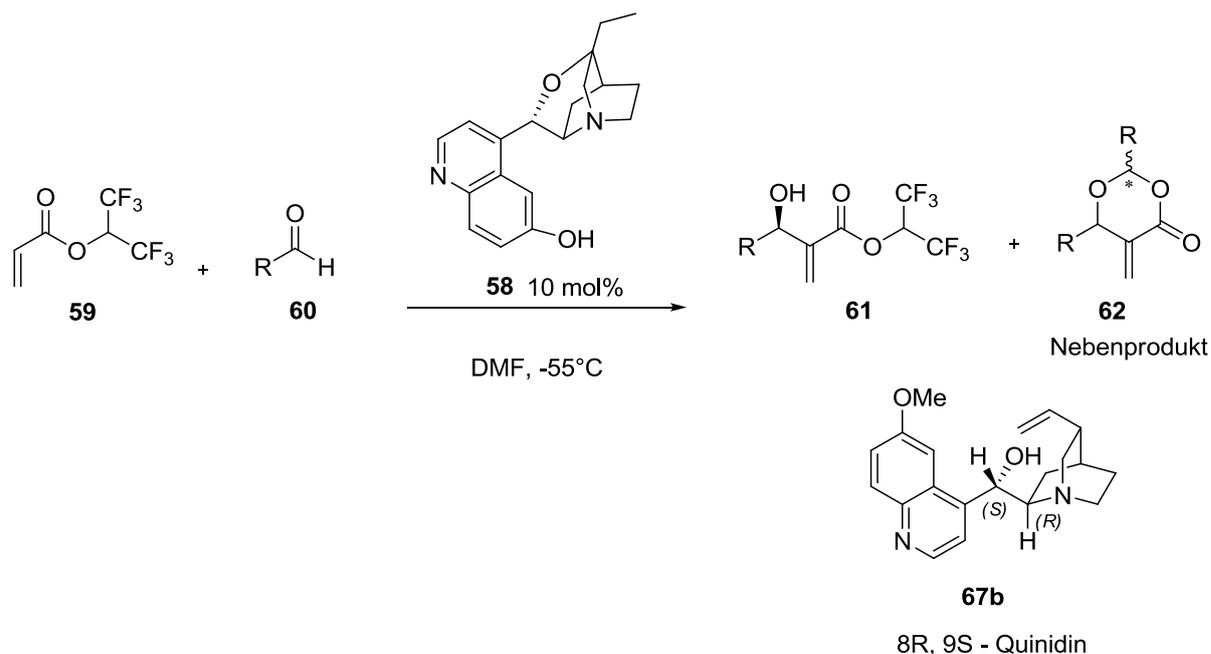
A Einleitung



Schema 17. Übersicht der Morita-Baylis-Hillman Reaktion

Wie ein ausgewählter Organokatalysator eine MBH-Reaktion stereoselektiv verlaufen lassen kann, soll anhand eines derivatisierten Quinidin-Katalysators **58** erläutert werden (Schema 19). Der modifizierte, durch die Etherbindung fixierte, Katalysator **58** zeigt stark verbesserte Stereoinduktionen in der MBH-Reaktion im Vergleich zum Katalysator **67b**, der eine flexiblere Struktur besitzt (Schema 18).³⁶ **58** katalysiert die Reaktion zwischen Acrylat **59** und einer Auswahl aromatischer und aliphatischer Aldehyde **60** zu den entsprechenden Produkten **61** in moderaten Ausbeuten, aber mit ee-Werten bis zu 99% (Tabelle 1). In manchen Fällen wird ein Nebenprodukt **62** gebildet. Wie dieses Nebenprodukt entsteht, wird bei einer mechanistischen Diskussion im Hauptteil erläutert (Schema 81).

A Einleitung



Schema 18. Asymmetrische MBH Reaktion

Eintrag	R	t [h]	61 Ausbeute [%] Konfig. und ee [%]	62 Ausbeute [%] Konfig. und ee [%]
1	C ₆ H ₅	48	57, <i>R</i> (95)	-
2	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₅	1	58, <i>R</i> (91)	11, <i>R</i> (4)
3	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	4	51, <i>R</i> (99)	18, <i>S</i> (85)
4	<i>t</i> -Bu	72	-	-

Tabelle 1. Asymmetrische MBH Reaktion

Die Induktion der Stereochemie dieser MBH-Reaktion wird im Schema 19 gezeigt. Die bevorzugte Bildung des (*R*)-konfigurierten Produkts **61a** kann durch ein über Wasserstoffbrücken stabilisierte Betain Intermediat **64** erklärt werden. Zunächst aktiviert der bifunktionale Katalysator **58** mit der nukleophilen Aminfunktion das elektronenarme Olefin **59** und bildet das zwitterionische Intermediat **63**. Die Hydroxy-Funktion von **58** dirigiert das elektrophile Carbonyl **60** und stabilisiert das Produkt nach nukleophiler Addition. Das Intermediat **64a** ist gegenüber dem Intermediate **64b** favorisiert, da die geringere sterische Hinderung den Ausschlag gibt und somit das (*R*)-konfigurierte Produkt **61a** freigesetzt wird.³⁷

3.3 Asymmetrische Protonenkatalyse

Die besondere Bedeutung von Wasserstoff-Bindungen in biologischen und chemischen Systemen ist bereits lange bekannt. Obwohl Wasserstoffbrückenbindungen im Gegensatz zu kovalenten Bindungen recht schwach sind, kommt ihnen aber trotzdem eine enorme Bedeutung zu. Diese manifestiert sich beispielsweise in der Organisation der Basenpaare der DNA, die durch spezifische Wasserstoffbrücken gebildet werden oder auch in der zwei- bzw. dreidimensionalen Struktur von Proteinen, die durch Wasserstoffbrücken gebildet wird.³⁸ Bedeutungsvoll sind Wasserstoffbrücken auch in den Katalyse-Zyklen vieler Enzyme.³⁹ Obwohl Wasserstoffbrückenbindungen eine immense Rolle in verschiedensten biologischen Vitalfunktionen übernehmen, spielte der Einsatz in chemischen Reaktionen bis vor kurzem eine untergeordnete Rolle. Grundsätzlich ist die Erklärung des Mechanismus oft schwierig, und man versteht bisher kaum, welche Schlüsselstrukturen die Selektivität dieser Reaktionen bestimmen.⁴⁰ Kovalente Wasserstoffbindungen haben definierte Energien, Bindungslängen und Geometrie gegenüber vergleichbaren Bindungspartnern, wohingegen die Natur der Wasserstoffbrückenbindungen starken Variationen unterworfen ist (Tabelle 2). Die Wasserstoffbindungen können in drei Kategorien unterteilt werden: stark, mittel und schwach.

Bindungsstärke	stark	mittel	schwach
A-H---B	überwiegend kovalent	überwiegend elektrostatisch	elektrostatisch
Bindungslängen (Å)			
H ↔ B	~1.2-1.5	~1.5-2.2	~2.2-3.2
A ↔ B	~2.2-2.5	~2.5-3.2	~3.2-4.0
Bindungswinkel AHB (°)	175-180	130-180	90-150
Bindungsenergie (kcal mol ⁻¹)	14-40	4-15	<4

Tabelle 2 Jeffrey's Einteilung starker, mittlerer und schwacher Wasserstoffbindungen⁴¹

Starke Wasserstoffbrücken haben annähernd kovalenten Charakter, lineare Bindungswinkel und die Bindungslängen sind kürzer als die *van-der-Waals*-Radien von A und B. Solche linearen Strukturen treten bei der Flusssäure (F-H-F) auf. Mittelstarke Wasserstoffbrückenbindungen herrschen beispielsweise zwischen Wassermolekülen vor. Die schwachen

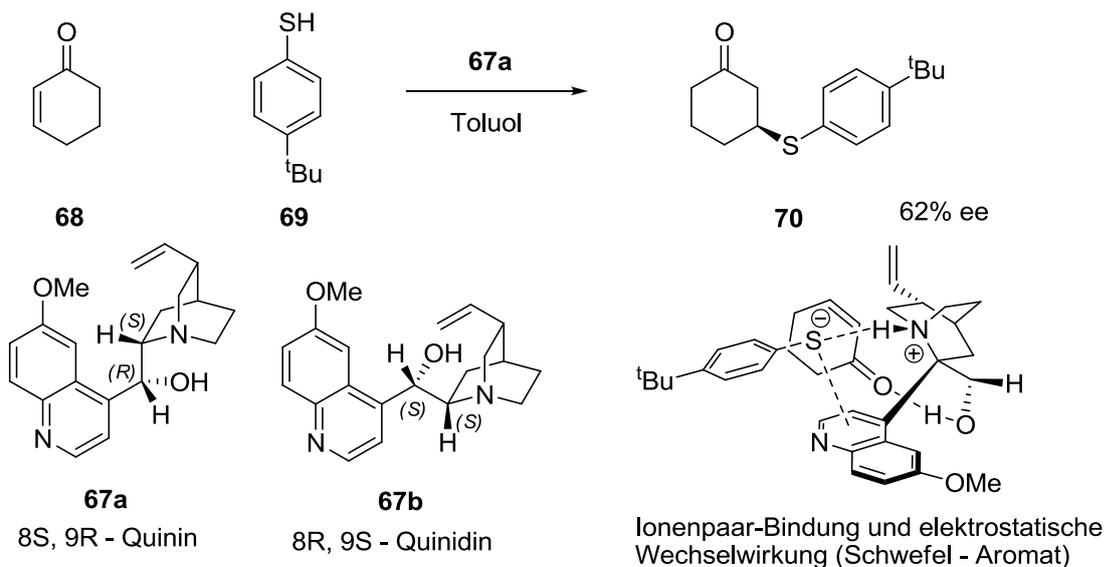
A Einleitung

Wasserstoffbrücken liegen energetisch über den *van-der-Waals* Kräften und können Bindungswinkel zwischen 90° und 150° aufweisen. Die verschiedenen Wechselwirkungen können nach der Lewis-Definition in Säuren und Basen klassifiziert werden. Dabei ist (A-H) die Lewis-Säure und (B) als Akzeptor die Lewis-Base. Demnach können Reaktionen, die über Wasserstoffbindungen aktiviert werden auch als Lewis-Säure-katalysierte Reaktionen bezeichnet werden. Dabei ist entscheidend wie hoch der pK_s -Wert des Wasserstoffbindungs-Donors ist. Das Spektrum kann aber noch erweitert werden, wenn ein kompletter Übergang des Protons vom Wasserstoffbindungs-Donor zum Akzeptor hin angenommen wird (Abbildung 10).



Abbildung 10. Spektrum der Wasserstoffbrückenbindungen (Brønsted-Lowry)

Eine wachsende Zahl von asymmetrischen organokatalytischen Reaktionen wird durch die Wechselwirkung von schwachen Lewis-Säuren mit schwachen Lewis-Basen beschleunigt. Asymmetrische protonenkatalysierte Additionsreaktionen gehen ins Jahr 1981 zurück und wurden von *Wynberg et al.* mit Hilfe von Chinchona Alkaloiden **67** katalytisch durchgeführt (Schema 20). Hierbei handelte es sich um die 1,4-Addition von Thiol **69** an Cyclohexenon (**68**).⁴² Das Produkt **70** konnte mit einem Enantiomerenüberschuss von 62% dargestellt werden.



Schema 20. Chinchona Alkaloid Katalysator für 1,4-Additionen von Thiolen

A Einleitung

Chinchona Alkaloide erfüllen wichtige Eigenschaften und sind deshalb eine wichtige Substanzklasse in der asymmetrische Katalyse. Sie sind preiswert, leicht erhältlich und können wie das (8*S*,9*R*)-Quinin **67a** und (8*R*,9*S*)-Quinidin **67b** als Diastereomere isoliert werden. Die Chinchona Alkaloide, gewonnen aus der Rinde des Chinarindenbaumes (*Chinchona succirubra* oder *Chinchona ledgeriana*), sind die industriell bedeutsamsten Alkaloide und weltweit werden bis zu 500 Tonnen produziert.⁴³ Mechanistische Betrachtungen der Thiol-Addition an das α,β -ungesättigte Keton **68** gehen von einer bifunktionalen Aktivierung bzw. Ausrichtung der Substrate aus (Schema 20). Die basische tertiäre Amin von **67a** deprotoniert das Thiophenol **69**. Das daraus resultierende Ammoniumkation und das anionische Thiophenolat bilden durch elektrostatische Wechselwirkungen ein Ionen-Paar, das eine gerichtete Addition des Thiophenolats an das α,β -ungesättigte Keton forciert. Zusätzlich kann der negativ geladene Schwefel des Thiophenolats eine Wechselwirkung mit dem π -System des Quinins eingehen, und erhält dadurch zusätzlich eine räumlich fixierte Ausrichtung für eine enantioselektive 1,4 Addition an das α,β -ungesättigte Keton **68**.

3.3.1 Polar kovalent

Polar kovalente Aktivierungen gehen unter Anderem auf theoretische Untersuchungen von *Jørgensen* zurück, der das Phänomen der starken Reaktionsbeschleunigung von Diels Alder Reaktionen durch Wasser untersuchte.⁴⁴ Das dabei aufgestellte Modell ist mittlerweile anerkannt und experimentell verifiziert und besagt, dass C-O-Doppelbindungen durch Wasserstoffbrücken unter Komplexbildung (Abbildung 11) aktiviert werden können.⁴⁵

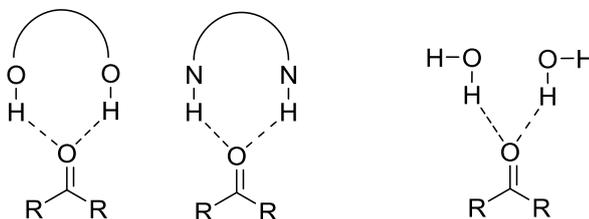
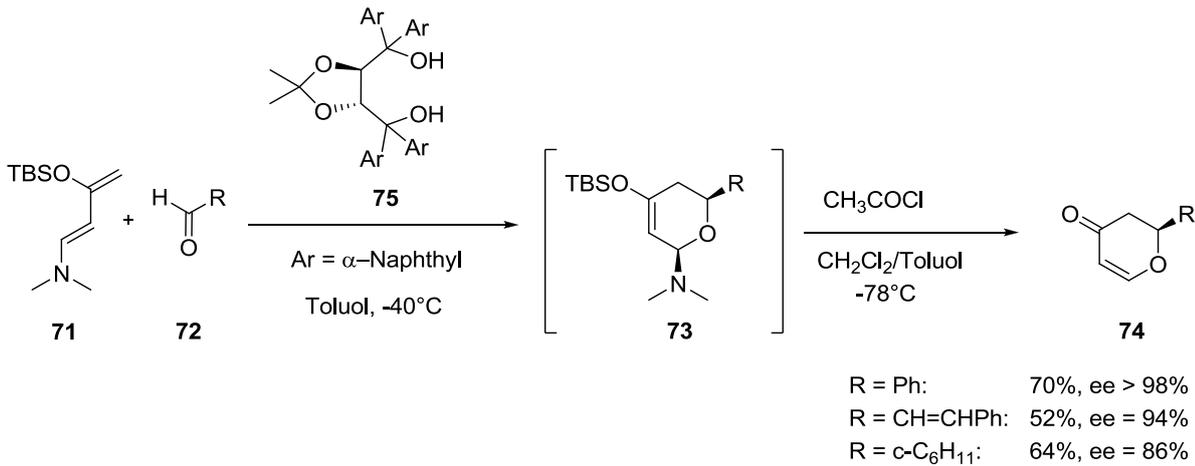


Abbildung 11. Aktivierung von Carbonylverbindungen nach *Jørgensen*

Hierzu wurden chirale Katalysatoren entwickelt, die Wasserstoffbrücken ausbilden können und effiziente, asymmetrische Reaktionen beschleunigen können (Alkohole, Harnstoff- oder Thioharnstoffderivate, Guanidine).

A Einleitung

Die Arbeitsgruppe von *Rawal* hat die erste, hoch enantioselektive Hetero-Diels-Alder (HDA)-Reaktion mittels dieser schwachen Wechselwirkungen durchgeführt. Hierzu wurde das leicht verfügbare TADDOL **75** benutzt, das die Reaktion zwischen Dienen **71** und Aldehyden **72** mit hohen Ausbeuten und exzellenten Enantioselektivitäten katalysiert (Schema 21).⁴⁶ Das TADDOL **75** wirkt als Lewis-Säure und aktiviert den Aldehyd, der dann eine Hetero-Zyklisierung mit dem Dien **71** eingehen kann. Nach der Hetero-Diels-Alder-Reaktion wird das Silylenolat **73** noch in das α,β -ungesättigte Keton **74** überführt.

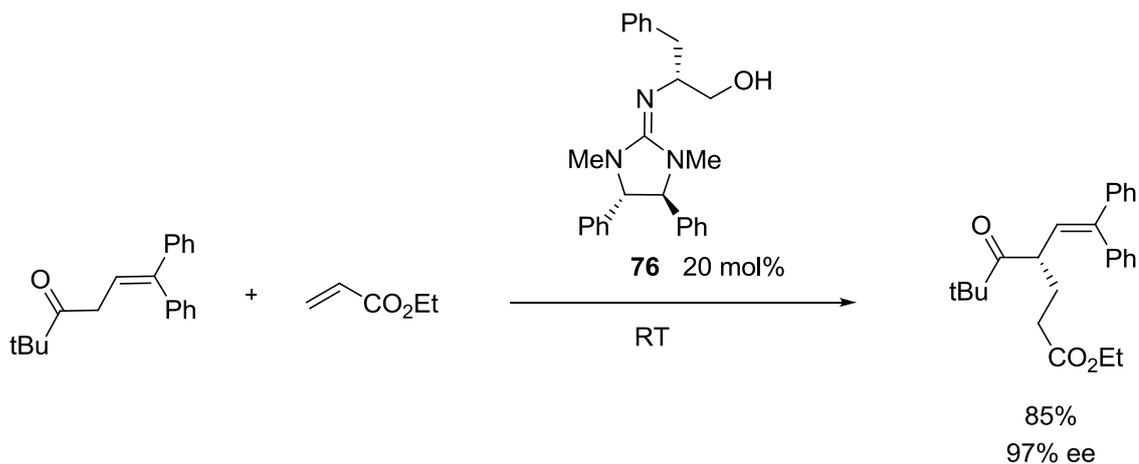


Schema 21. Asymmetrisch katalysierte HDA-Reaktion nach *Rawal*.

3.3.2 Polar ionisch

Die jüngere und auch am wenigsten verstandene Disziplin in der Organokatalyse, stellt die polar ionische Aktivierung dar. Ein Grund für die späte Anwendung lag in der radialen Symmetrie des 1s-Orbitals, die eigentlich keine stereochemisch diskreten Protonenkomplexe zulassen sollte. Außerdem wurde erwartet, dass die chirale Protonenkomplex-Katalyse, durch eine nicht chirale Katalyse (Katalyse mit einem protonierten Solvensmolekül), unterdrückt werden könnte.⁴⁷ Um enantioselektive katalytische Deprotonierungen durchzuführen wurden bis zur Entwicklung organokatalytischer Verfahren vorwiegend metallhaltige Verbindungen wie chirale Lithiumamide und Magnesiumdiamide eingesetzt. Dies änderte sich als alternativ metallfreie Superbasen eingesetzt wurden. Mit dem Guanidin-Katalysator **76** lassen sich asymmetrische Michael-Additionen mit hohen Enantiomerenüberschüssen darstellen (Schema 22).⁴⁸

A Einleitung



Schema 22. Guanidin-katalysierte Asymmetrische Michael-Addition eines Glycidims mit Acrylat

4. Aufgabenstellung

➤ Entwicklung neuer Thioharnstoff-Katalysatoren

Für den Einsatz in der chiralen organokatalytischen Synthese sollten neue bifunktionelle Thioharnstoff-Organokatalysatoren dargestellt werden (vgl. Abbildung 9). Die geplanten Strukturen zielen auf die katalytische Durchführung von Morita-Baylis-Hilman Reaktionen ab (Schema 16).

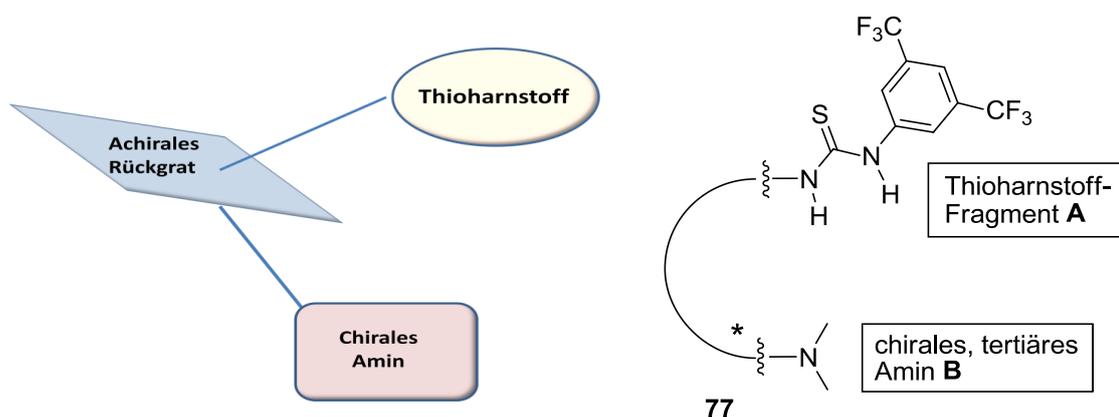


Abbildung 12. Synthese neuartiger Thioharnstoff-Katalysatoren

Diese neuen bifunktionellen Katalysatoren **77** sollten grundsätzlich aus dem Thioharnstoff-Fragment **A** und einem chiralen, tertiären Amin **B** bestehen. Welche strukturellen Vorgaben und elektronische Eigenschaften solche Katalysatorsysteme haben müssen, wird im Hauptteil erläutert.

- 3 a) Dalko, P. I., Moisan, L. *Angew. Chem.* **2001**, 113, 3840; *Angew. Chem Int. Ed.* **2001**, 40, 3726; b) List, B. *Synlett* **2001**, 1675. c) List, B. *Tetrahedron* **2002**, 58, 2481; d) Dalko, P. I., Moisan, L. *Angew. Chem.* **2004**, 116, 5248; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5138; e) Berkessel, A.; Gröger, H. *Asymmetric Organocatalysis*, Wiley VCH, Weinheim, **2005**; f) Seayad, J., List, B. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 719; g) Lelais, G. MacMillan, D. W. C. *Aldrichimica Acta* **2006**, 39, 79; h) List, B. *Chem Commun.* **2006**, 819; i) Marigo, M., Jorgenson, K. A. *Chem Commun.* **2006**, 2001.
- 4 Wöhler, F.; Liebig, J. *Ann. Pharm.* **1832**, 3, 249.
- 5 Hajos, Z.,G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.*, **1974**, 1615-1621.
- 6 Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, 10, 496–497.
- 7 Berkessel, A., Gröger, H. *Asymmetric Organocatalysis* **2005** Wiley-VCH Verlag GmbH & Co.KGaA.
- 8 A. Northrup, D.W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6798–6799.
- 9 a) Notz, W.; Sakthivel, K.; Bui, T.; Zhong, G.; Barbas III, C. F. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 199 – 201; b) Crdova, A.; Notz, W.; Zhong, G.; Betancort, J. M.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1842–1843; c) Crdova, A.; Watanabe, S. I.; Tanaka, F.; Notz, W.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1866–1867
- 10 Wenzel, A. G.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 12964.
- 11 Übersicht: Schreiner, P. R. *Chem. Soc. Rev.* **2003**, 32, 289–296. Siehe auch in a) Schuster, T.; Kurz, M.; Gebel, W. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1697 – 1701; b) Huang, Y.; Rawal, V. H.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 966–9663; c) Dominge, L. R.; Andres, J.; *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 8662–8667.
- 12 a) List, B.; Lerner, R.A.; Barbas, C.F. III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2395–2396. Sakthivel, K.; Notz, W.; Bui, T.; Barbas, C.F. III, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5260 5267.
- 13 Berkessel, A., Gröger, H. *Asymmetric Organocatalysis –From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
- 14 (a) Yuan, W.; Munoz, B.; Wong, C. *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 211; (b) Gordon, E. M.; Godfrey, J. D.; Delaney, N. G.; Asad, M. M.; Von Lagen, D.; Cushman, D.W. *J. Med. Chem.* **1988**, 31, 2199.
- 15 Saaby, S.; Bella, M; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 8120.

- ¹⁶ See, for example: (a) Ibrahim, H.; Togni, A. *Chem. Commun.* **2004**, 1147;(b) Oestreich, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 2324.
- ¹⁷ (a) Brochu, M. P.; Brown, S. P.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 4108;
- ¹⁸ (c) Y. Hayashi, J. Yamaguchi, K. Hibino, M. Shoji *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 8293.
- ¹⁹ For reviews, see: (a) Berner, O.M.; Tedeschi, L.; Enders, D. *Eur. J. Chem.* **2002**, 1877 1894; (b) Notz, W. ; Tanaka, F.; Barbas III., C.F. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 580–591; (c) List, B. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 548–557. (d) List, B. *Chem. Commun.* **2006**, 819–824; (e) Lelais, G.; MacMillan, D.W.C. *Aldrichimica Acta* **2006**, 39, 79–87.
- ²⁰ Seebach, D.; Golinski, J. *Helv. Chim. Acta* **1981**, 64, 1413–1423.
- ²¹ Lelais, G.; MacMillan, D.W.C. *Aldrichim. Acta* **2006**, 39, 79.
- ²² Ahrendt, K.A.; Borths, C.J.; MacMillan, D.W.C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4243.
- ²³ Fonseca, M. H.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3958.
- ²⁴ Beeson, T. D.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 8826.
- ²⁵ Brochu, M. P.; Brown, S. P.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 4108.
- ²⁶ Jen, W. S.; Wiener, J. J. M.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9874.
- ²⁷ Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4243.
- ²⁸ Wilson, R.M.; Jen, W.S.; MacMillan, D.W.C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11616.
- ²⁹ Ando, A.; Miura, T.; Tatematsu, T.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1507.
- ³⁰ Landini, D.; Molinari, H.; Penso, M.; Rampoldi, A.E. *Synthesis* **1988**, 953.
- ³¹ a) Colvin, E.W.; Seebach, D. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1978**, 689; b) Seebach, D.; Beck, A.K.; Mukhopadhyay, T.; Thomas, E. *Helv. Chim. Acta* **1982**, 65, 1101.
- ³² Ooi, T.; Doda, K.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2054.
- ³³ (a) Dolling, U.-H.; Davis, P.; Grabowski, E. J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 446; (b) Hughes, D. L.; Dolling, U.-H.; Ryan, K. M.; Schoenewaldt, E.F; Grabowski, E. J. *J. Org.Chem.* **1987**, 52, 4745.
- ³⁴ (a) Morita, K.; Suzuki, Z.; Hirose, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, 41, 2815–2815; (b) Morita, K. Japan Patent 6803364, **1968**; *Chem. Abstr.* **1968**, 69,58828s.
- ³⁵ Baylis, A. B.; Hillman; M. E. D. German Patent 2155113, 1972; *Chem. Abstr.* **1972**, 77, 34174.

- ³⁶ (a) Wabuchi, Y.; Nakatani, M.; Yokoyama, S.; Hatakeyama, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 10219–10220; (b) Nakano, A.; Kawahara, S.; Morokuma, K.; Nakatani, M.; Iwabuchi, Y.; Takahashi, K.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *Tetrahedron* **2006**, 62, 381–389.
- ³⁷ Ameer, F.; Drewes, S. E.; Freese, S.; Kaye, P.T. *Synth. Commun.* **1988**, 18, 495–500.
- ³⁸ Quigley, G.J. *Trans. Am. Cryst. Assoc.* **1986**, 22, 121–130.
- ³⁹ Shan, S.O.; Herschlag, D. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, 93, 14474–14479; Romesberg, F.E.; Spiller, B.; Schultz, P.G.; Stevens, R.C. *Science* **1998**, 279, 1929–1933.
- ⁴⁰ Moisan, L.; Dalko, P. J. *Angew. Chem.* **2004**, 116, 5248–5286
- ⁴¹ Jeffrey, G.A. *An Introduction to Hydrogen Bonding. Oxford University Press, New York, 1997.*
- ⁴² Hiemstra, H.; Wynberg, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 417–430.
- ⁴³ McHale, D. C., *The Biologist* **1986**, 33, 45.
- ⁴⁴ a) Blake, W. F.; Jorgensen, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7430–7432; b) Blake, W. F.; Lim, D.; Jorgensen, W. L. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 803–805.
- ⁴⁵ Breslow, R. *Acc. Chem. Res.* **1991**, 24, 159–164.
- ⁴⁶ Y. Huang, A. K. Unni, A. N. Thadani, V. H. Rawal, *Nature* **2003**, 424, 146.
- ⁴⁷ P. I. Dalko und L. Moisan *Angew. Chem.* **2004**, 116, 5248–5286
- ⁴⁸ T. Ishikawa, Y. Araki, T. Kumamoto, H. Seki, K. Fukuda, T. Isobe, *Chem. Commun.* **2001**, 245–246.

B Hauptteil TADDOL-Phosphat als chirales Additiv

1. Chirale Phosphate als Additiv

1.1 Cu(II)-BOX-Katalysatoren

In der asymmetrischen Metall-Katalyse sind Komplexe, die einen zweizähligen Bis(oxazolin) (BOX)-Liganden enthalten, sehr populär (Abbildung 14). Prädestiniert für eine Komplexierung mit einem BOX-Liganden ist Cu(II). Die daraus resultierenden Metallkomplexe werden in vielen organischen Reaktionen als asymmetrische Katalysatoren eingesetzt.⁴⁹

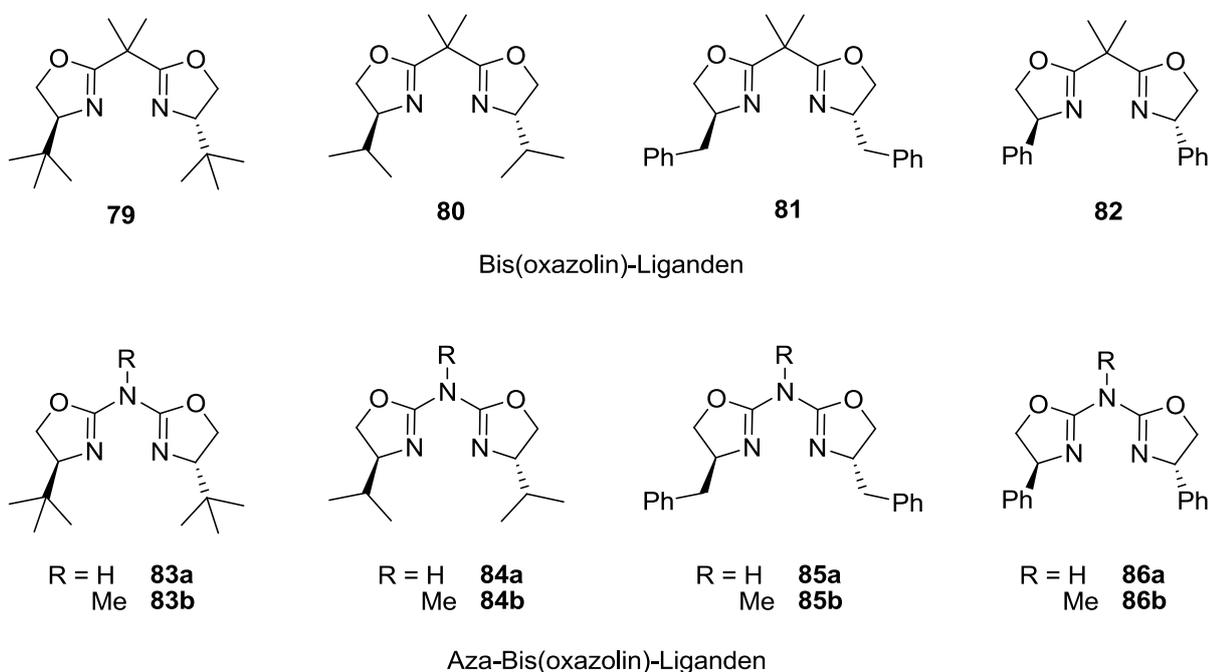


Abbildung 14. Auswahl an BOX- bzw. AzaBox-Liganden

Cu(II)-Salze, koordiniert mit dem BOX-Liganden, führen bevorzugt zu einer Koordinationszahl von 4 (Tabelle 3). Bei Verwendung von $\text{Cu}(\text{OTf})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ wird auch eine Koordinationszahl von 5 beobachtet (quadratisch pyramidal). Die am häufigsten auftretende Struktur, unter Einsatz der BOX- bzw. auch deren verwandten Aza-Bis(oxazolin)-Liganden (AzaBox),⁵⁰ ist die quadratisch planare Koordination. Je nach verwendeten Cu(II)-Salz und Liganden weist diese Ausrichtung eine mehr oder weniger starke Verzerrung auf.

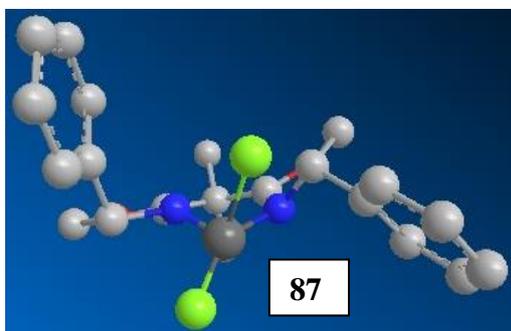
Eintrag	BOX	Anion	Weitere Liganden	Koordination	Struktur
1	(<i>S</i>)- 82	Cl		4	Verzerrt quadratisch planar
2	(<i>S</i>)- 82	Br		4	Verzerrt quadratisch planar
3	(<i>S</i>)- 82	SbF ₆	2 H ₂ O	4	Verzerrt quadratisch planar
4	(<i>S</i>)- 79	Cl		4	Verzerrt quadratisch planar
5	(<i>S</i>)- 79	Br		4	Verzerrt quadratisch planar
6	(<i>S</i>)- 79	SbF ₆	2 H ₂ O	4	Verzerrt quadratisch planar
7	(<i>S</i>)- 82	OTf	2 H ₂ O	5	Verzerrt quadratisch pyramidal
8	(<i>S</i>)- 79	OTf	2 H ₂ O	5	Verzerrt quadratisch pyramidal

Tabelle 3. Koordinationszahlen und Geometrien von Cu(II)-BOX Komplexen

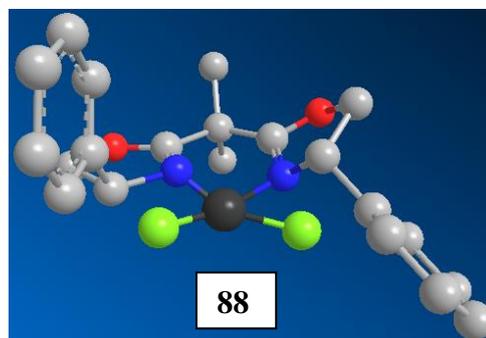
1.1.1 Einfluss der Gegenionen auf die Komplexgeometrie

Die bekannten Kristallstrukturen von Cu(II)X₂ (X = Br, Cl, SbF₆) komplexiert mit **82** zeigen deutliche Unterschiede im Verzerrungsgrad der quadratischen Ebene. In den Komplexen sind zwei Koordinationsstellen durch den zweizähnigen BOX-Liganden besetzt. Die übrigen zwei freien Stellen werden entweder mit Cl, Br oder H₂O besetzt. Da das SbF₆-Anion leicht zur Dissoziation neigt, koordiniert anstelle des SbF₆-Anions H₂O an Cu(II).⁵¹ Wie bereits erwähnt haben die Gegenionen Einfluss auf die Struktur und führen zu unterschiedlich starken Verzerrungen der idealen quadratisch planaren Struktur. Bei Verwendung von Cl oder Br als Gegenion (

Tabelle 3, Eintrag 1 und 2) sind die Verzerrungen stark und in etwa gleich groß (Abbildung 15, **87**), wohingegen H₂O als Ligand eine annähernd planare Struktur **88** generiert.



$[(S)\text{-}\mathbf{82}\text{-Cu(X)}_2]$ X=Cl,Br



$[(S)\text{-}\mathbf{82}\text{-Cu(SbF}_6)_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}]$

Abbildung 15. Verzerrt quadratisch planare Strukturen in Cu(II)-BOX Komplexen

1.1.2 Einfluss des Liganden auf die Komplexgeometrie

Bei Betrachtung der beiden Komplexe $[(S)\text{-}\mathbf{82}\cdot\text{Cu}(\text{SbF}_6)_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}]$ (**88**) und $[(S)\text{-}\mathbf{79}\cdot\text{Cu}(\text{SbF}_6)_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}]$ (Abbildung 16, **89**) werden deutliche Unterschiede in den jeweiligen Komplexgeometrien deutlich.⁵⁰ Diese Unterschiede liegen in der Natur der jeweils verwendeten Liganden. Bei Verwendung des Liganden **82** im Komplex **88** sind die Wassermoleküle annähernd in quadratisch planarer Anordnung koordiniert, wohingegen die *tert*-Butyl Reste des Liganden **79** im Komplex **89** die Wassermoleküle durch sterische Wechselwirkung eine Verzerrung der quadratisch planaren Anordnung bewirken.

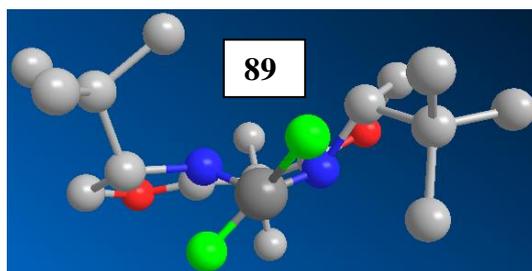
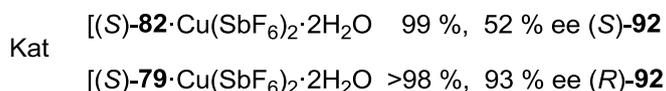
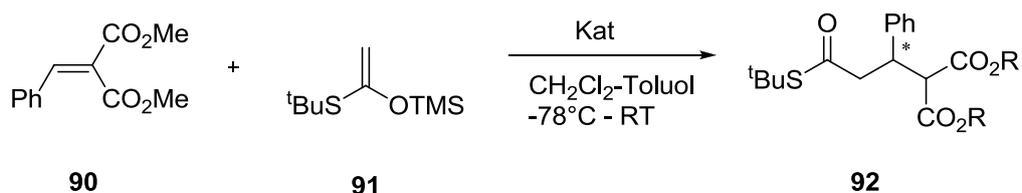


Abbildung 16. $[(S)\text{-}\mathbf{79}\cdot\text{Cu}(\text{SbF}_6)_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}]$

Die Verzerrungen der idealen quadratisch planaren Strukturen haben Einfluss auf den asymmetrischen Verlauf von Reaktionen. Dies wird in der Mukaiyama-Michael Reaktion zwischen Dimethyl-2-Benzyliden-Malonat (**90**) und Enolsilan **91** deutlich dokumentiert. Je nach Wahl des Liganden wird das Produkt **92** (*S*)- oder (*R*)-konfiguriert erhalten.⁵²

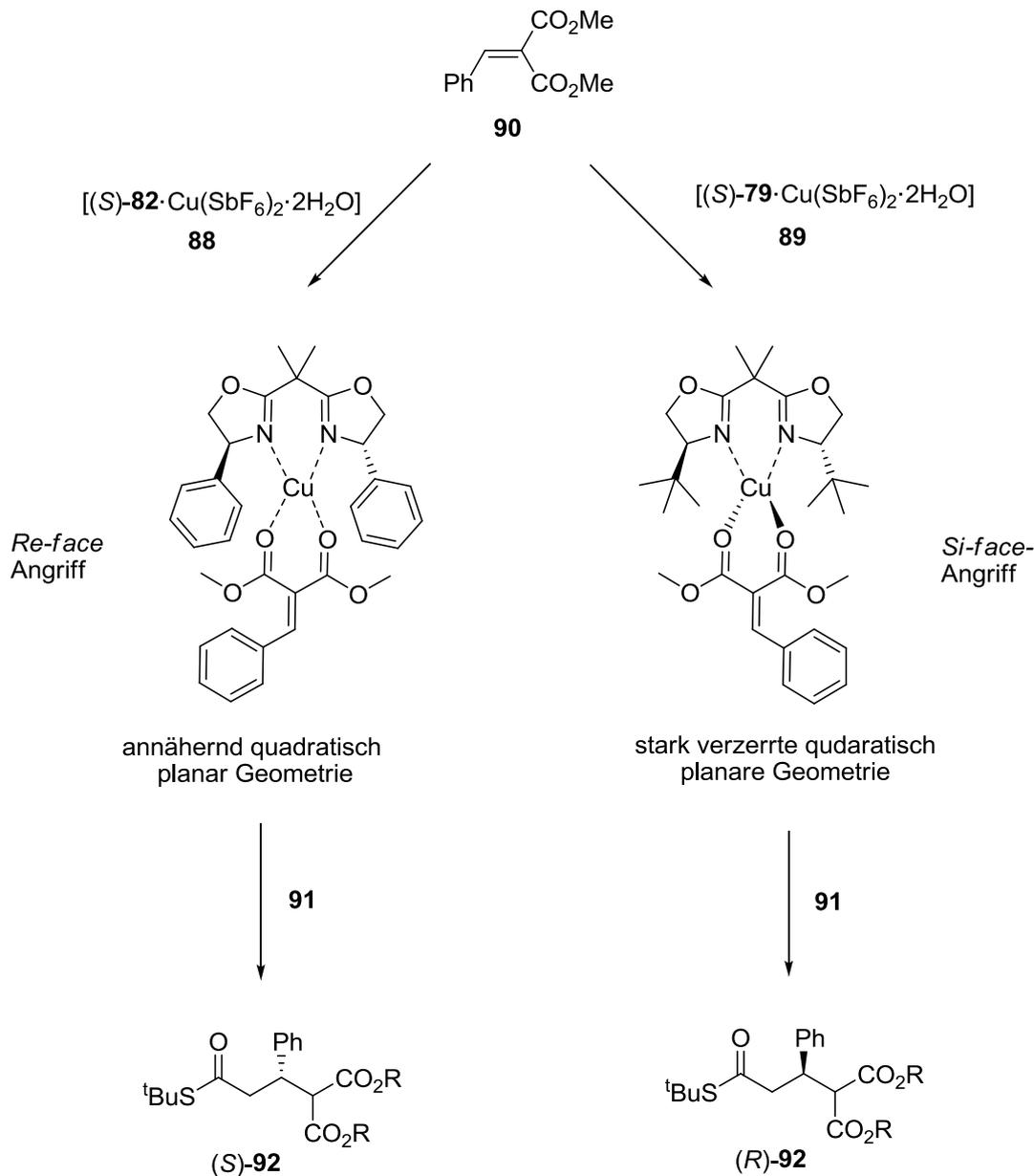


Schema 23. Mukaiyama-Michael Reaktion

Das Zustandekommen der unterschiedlichen Stereochemie wird in Schema 24 erläutert. Die Katalysatoren **88** und **89** komplexieren das Dicarbonyl **90** unter Austausch der Gegenionen in der Ligandenebene. Während der Katalysator **88** das Dicarbonyl annähernd quadratisch planar koordiniert, ist die Koordinationsgeometrie die der Katalysator **89** bewirkt stark verzerrt.

B TADDOL-Phosphat als chirales Additiv

Diese unterschiedliche Geometrie hat Auswirkungen für das Nukleophil **91**, das je nach Geometrie *Re-face* oder *Si-face* addieren kann.



Schema 24. Einfluss des Liganden auf die Katalysatorgeometrie

An diesen Beispielen wird der Einfluss der Gegenionen und der Liganden auf die Katalysatorgeometrie und letzten Endes auch auf den stereochemischen Verlauf asymmetrischer Reaktionen deutlich.

1.2 Zielsetzung: Einsatz eines chiralen Phosphat-Additivs

Da Gegenionen und Liganden einen Effekt auf die Katalysatorgeometrie haben, soll in dieser Arbeit der Einfluss eines zusätzlichen chiralen Additivs **93** auf ein bereits bestehendes chirales Katalysatorsystem untersucht werden. Hierzu werden Cu(II)-BOX bzw. Cu(II)-AzaBox Komplexe verwendet (Abbildung 14). Als chirales Additiv wurde das leicht zugängliche TADDOL-Phosphat **93** gewählt. Die chirale Information in **93** stammt aus der natürlich vorkommenden Weinsäure **94**. Das chirale Phosphat **93** soll eine zusätzliche chirale Information in das System einbringen und bereits enantioselektiv verlaufende Reaktionen verbessern oder asymmetrisch verlaufende Reaktionen einen chiralen Verlauf aufzwingen. Das chirale Additiv **93** soll durch Wechselwirkung mit den Cu(II)-BOX bzw. Cu(II)-AzaBox Komplexen den stereochemischen Reaktionsverlauf für potentielle Substrate beeinflussen. Eine mögliche, prinzipiell vorstellbare Komplex-Phosphat-Wechselwirkung ist in Abbildung 17 angedeutet. Eine quadratisch pyramidale Geometrie könnte aus dieser Wechselwirkung resultieren.

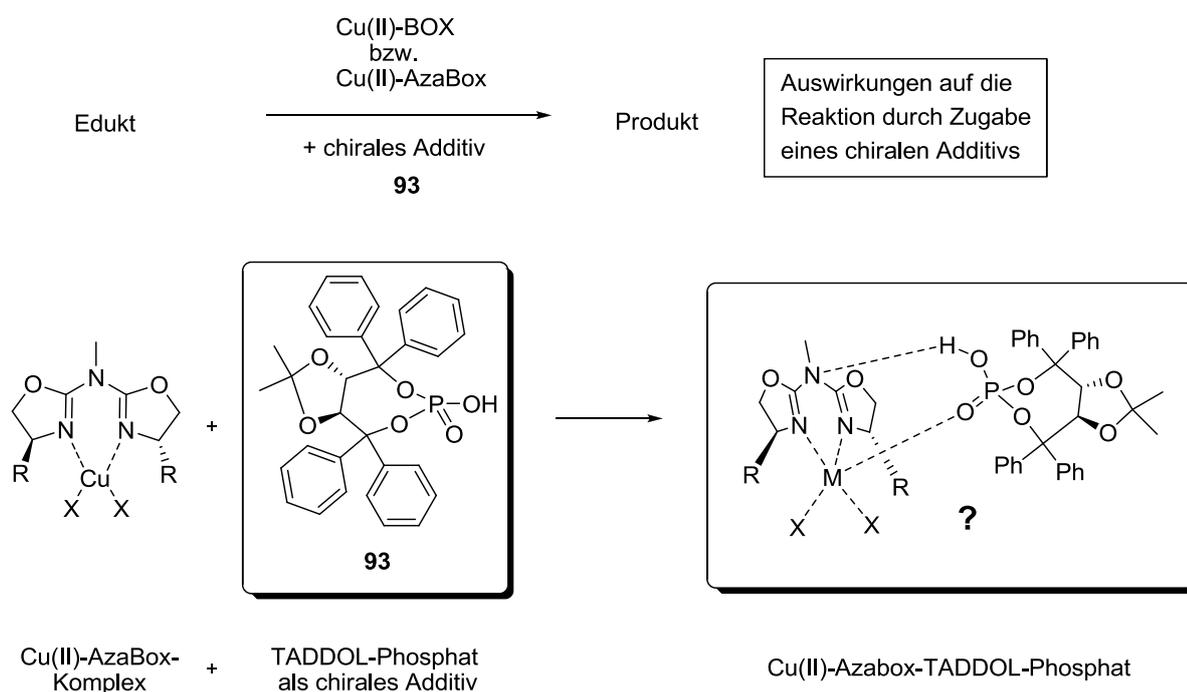


Abbildung 17. TADDOL-Phosphat **93** als chirales Additiv

1.3 TADDOL-Phosphat in der asymmetrischen Katalyse

Die erste literaturbekannte Anwendung von TADDOL-Phosphaten ist die enantioselektive Mannich Reaktion, die von *Fuchibe et al.* durchgeführt wurde (Schema 25).⁵³ Diese Reaktion sollte durch eine starke Brønsted-Säure katalysiert werden. Zu diesem Zweck wurde ein neues, chirales Phosphat **93** synthetisiert (Abbildung 18), das auf der chiralen Weinsäure **94** basiert. Das chirale BINOL-Phosphat **95** war bereits bekannt. Unterschiede besitzen diese beiden chiralen Phosphate in ihren elektronischen Eigenschaften, da das Binol-Phosphat **95** die zyklischen Sauerstoffe an einen Aromaten gebunden hat, während im TADDOL-Phosphat **93** die Sauerstoffe an sp^3 -Kohlenstoffe gebunden sind. Zusätzlich zu den elektronischen Unterschieden besitzen beide Phosphate durch ihr jeweiliges Rückgrat verschiedene sterische Eigenschaften, die den stereochemischen Verlauf bzw. das Bindungsverhalten zu einem potentiellen Substrat unterschiedlich beeinflussen können.

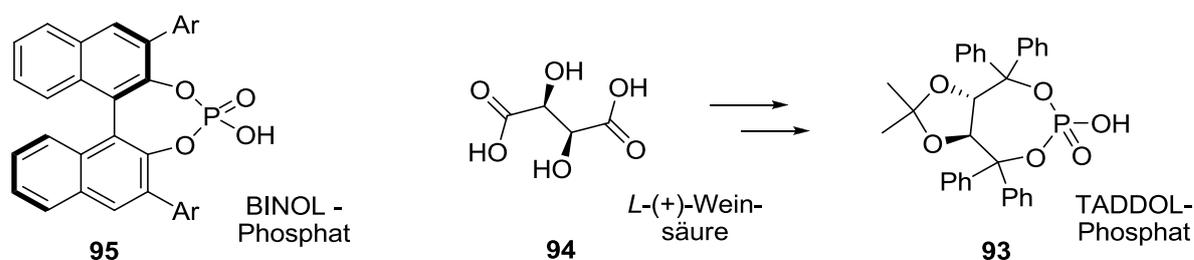
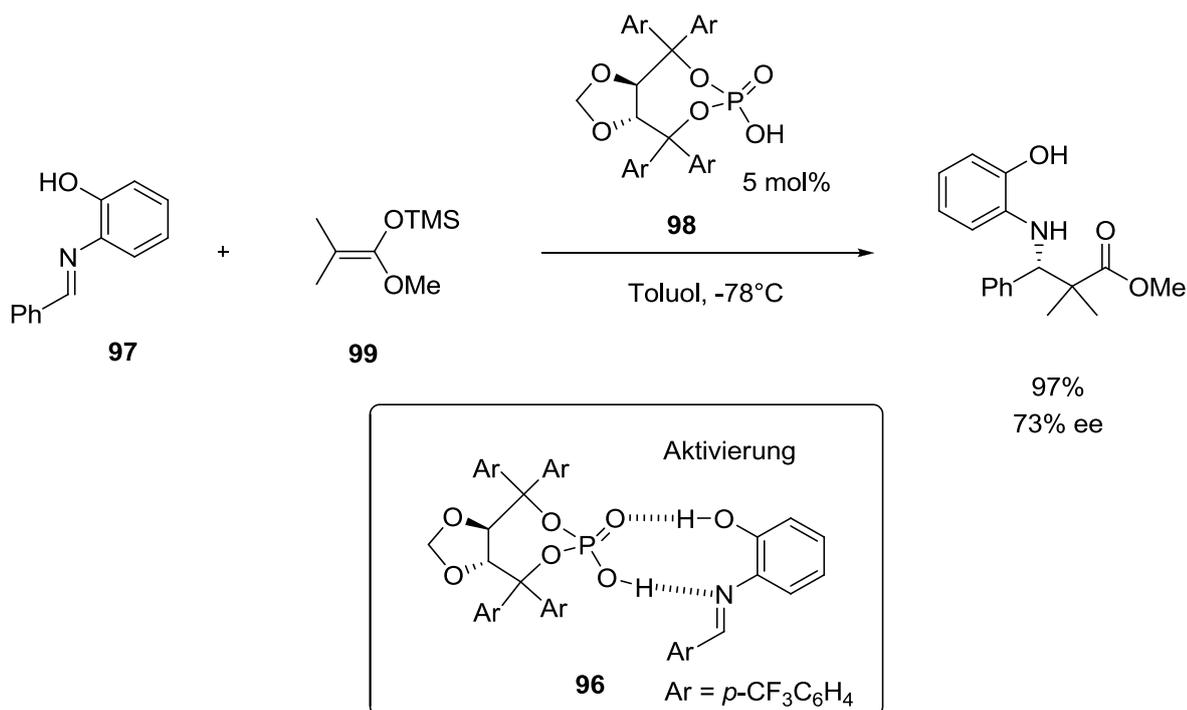


Abbildung 18. Chirales BINOL - bzw TADDOL-Phosphat

In der Mannich-Reaktion zwischen **97** und **99** (Schema 25), wurde der entscheidende Aktivierungsschritt als ein neungliedriger Übergangszustand **96** postuliert. Dabei wird das Imin **97** durch das bifunktionale TADDOL-Phosphat **98** mittels einer Wasserstoffbrücke zwischen Phosphat und Iminstickstoff aktiviert und gleichzeitig eine geometrische Ausrichtung durch eine Wasserstoffbrücke vom zweiten endozyklischen Phosphatsauerstoff zum Hydroxy-Proton des Substrataromaten erzwungen. Das Nukleophil **99** kann jetzt das aktivierte Imin bevorzugt von einer Seite angreifen, da die andere Seite durch den chiralen Liganden blockiert ist.

B TADDOL-Phosphat als chirales Additiv



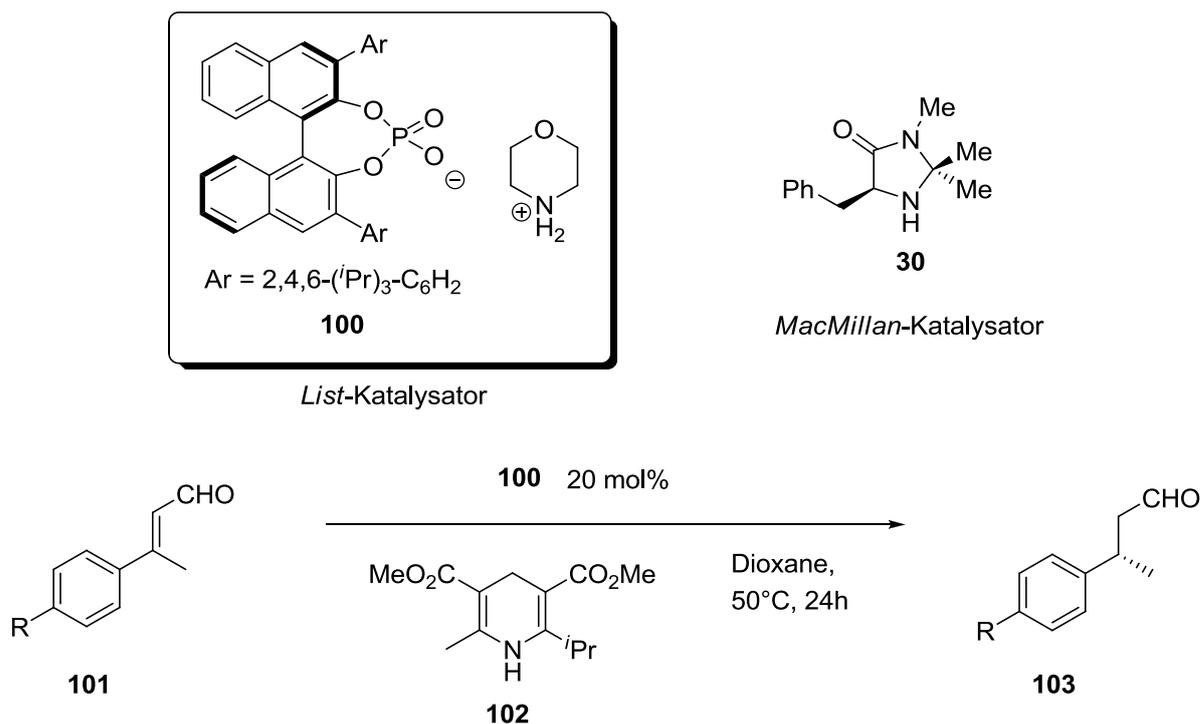
Schema 25. Enantioselektive Mannich-Reaktion mit Übergangszustand **96**

1.4 Chirale Phosphat-Salze als asymmetrische Katalysatoren

1.4.1 Chirales Phosphatanion + achirales Ammoniumkation

Reaktionen verlaufen für gewöhnlich über geladene Zwischenstufen. Diese polaren Intermediate können durch ein Gegenion beeinflusst werden, vorausgesetzt die Ionenpaare werden nicht separiert, was natürlich vom Lösungsmittel abhängig ist. *List et al.* entwickelten einen neuen Katalysator **100**, der aus einem achiralen Ammoniumion und einem chiralen Phosphat besteht (Schema 26).⁵⁴ Dieses organische, katalytisch wirksame Salz **100** beschleunigt Transferhydrierungen mit hohen Enantioselektivitäten, indem es mit dem Substrat wechselwirkt. Das Hydrierungsreagenz **102** dient dabei als H₂-Quelle. Diese Transferhydrierung wurde ursprünglich von *MacMillan et al.* entwickelt und mit dem Katalysator **30** durchgeführt.⁵⁵ Der *List* Katalysator **100** liefert ausgehend von einigen ausgewählten α,β -ungesättigten Aldehyden **101** höhere Enantioselektivitäten (Tabelle 4).

B TADDOL-Phosphat als chirales Additiv



Schema 26. Transferhydrierung nach *List* mit einem chiralen Kontaktionenpaar (chirales Anion + achirales Kation)

Eintrag	R	Ausbeute [%]	ee [%]
1	Me	87	96
2	CN	84	98
3	NO ₂	90	98
4	Br	67	96
5	CF ₃	63	98
6	^t Bu	<5	n.d.

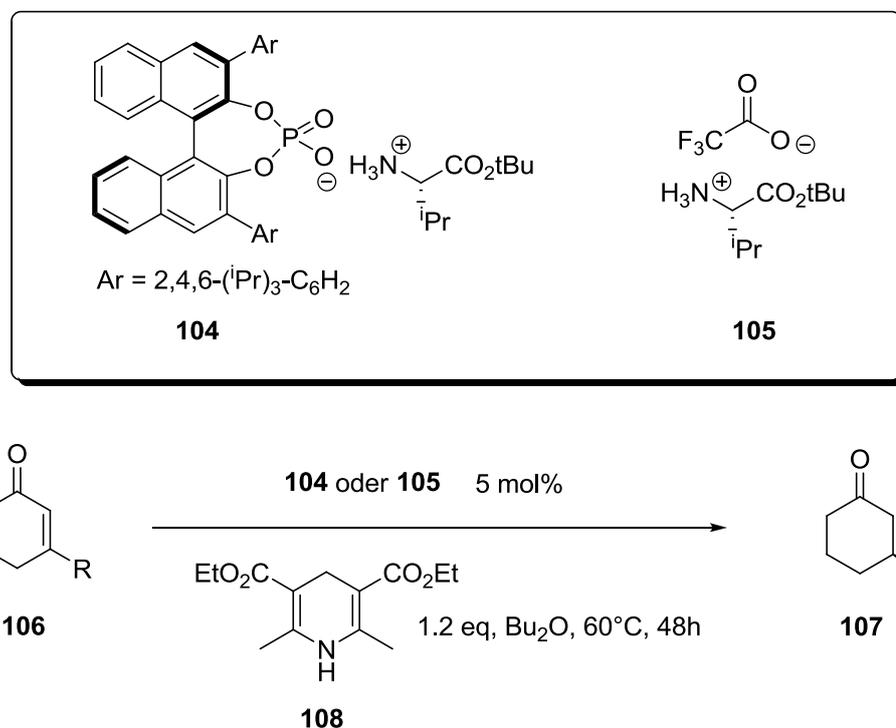
Tabelle 4. Transferhydrierung nach *List* mit einem chiralen Kontaktionenpaar

1.4.2 Chirales Phosphatanion + chirales Ammoniumkation

Dieses Konzept kann natürlich noch erweitert werden, indem man anstatt eines sekundären achiralen Amins ein chirales Amin wählt und somit ein Kontaktionenpaar aus zwei chiralen Ionen vorliegen hat (Schema 27, **104**). Naheliegender ist der Einsatz von billigen Aminosäurederivaten. *List et al.* ersetzen das achirale Morpholin im Katalysator **100** durch *tert*-Butyl-Valin um das chirale Kontaktionenpaar **104** zu erhalten.⁵⁶ Dieser Valinester-Phosphat-Katalysator **104** erwies sich effektiver in der Transferhydrogenierung von α,β -ungesättigten Ketonen **106**, als der Katalysator **105** (Tabelle 5, Eintrag 1 und 2), der anstatt eines chiralen Phosphats, das achirale Trifluoressigsäure-Anion als Gegenion besitzt. Mit dem

B TADDOL-Phosphat als chirales Additiv

Katalysator **104** lassen sich die Produkte **107** mit sehr hohen Enantioselektivitäten synthetisieren. Die Hydrierung erfolgt mit der H₂-Quelle **108**.



Schema 27. Transferhydrierung nach *List* mit einem chiralen Kontakionenpaar (chirales Kation + chirales Anion)

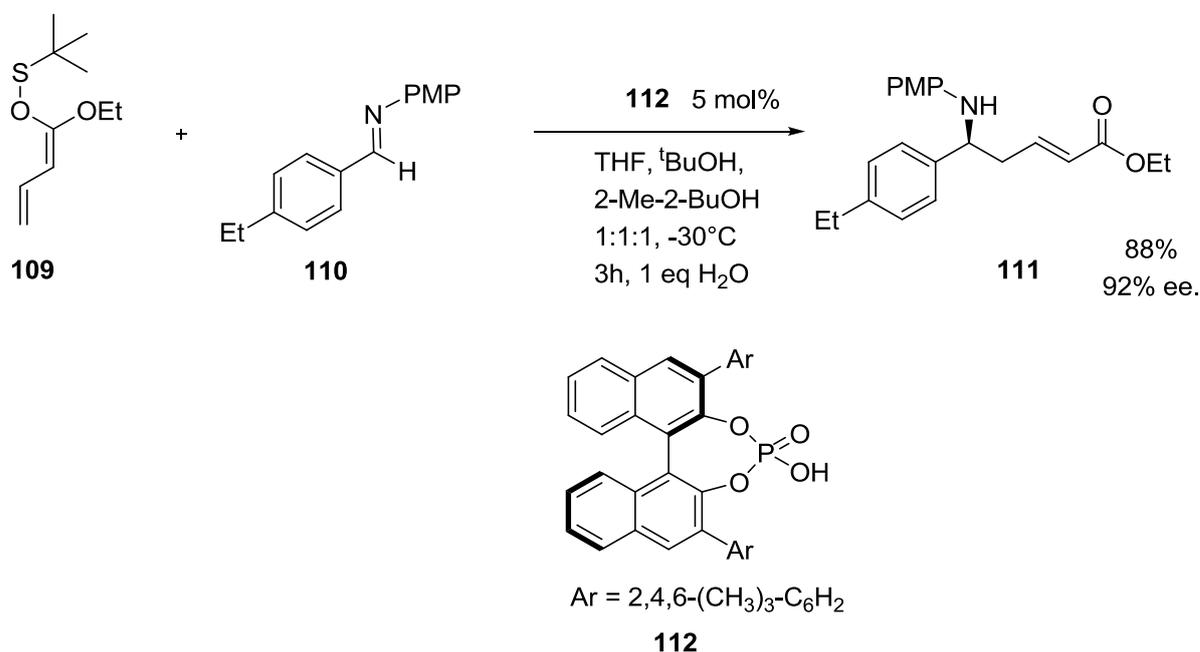
Eintrag	R	Kat	Ausbeute ² [%]	ee [%]
1 ¹	Me	105	42	28
2 ¹	Me	104	81	94
3	Me	104	99	94
4	Et	104	98	96
5	<i>i</i> Bu	104	89	96
6	<i>i</i> Pr	104	94	98
7	CH ₂ CH ₂ Ph	104	99	96
8	Ph	104	99	86

¹ nicht optimiert; ² ermittelt durch GC.

Tabelle 5. Transferhydrierung nach *List* mit einem chiralen Kontakionenpaar

1.5 Kontaktionenpaar: chirales Phosphatanion + Substratkation

Die von *Schneider et al.* durchgeführte enantioselektive, vinyloge Mukaiyama-Mannich-Reaktion ist eine Iminadditionsreaktion, in der ein *in situ* gebildetes chirales Kontaktionenpaar hohe Enantioselektivitäten erzielt (Schema 28).⁵⁷ Dabei wurde das acylische Silyldienolat **109** mit Imin **110** zum α,β -ungesättigten δ -Aminosäureestern **111** enantioselektiv in hoher Ausbeute umgesetzt. Als chiraler Katalysator wurde das BINOL-Phosphat **112** genutzt. Diese chiralen Brønstedt Säuren haben sich mittlerweile für einige Iminadditionsreaktionen etabliert.



Schema 28. Enantioselektive, vinyloge Mukaiyama-Mannich-Reaktion

Im Gegensatz zur Mannich-Reaktion (Schema 25) lieferte der Katalysator **98** in der vinylogischen Mannich-Reaktion (Schema 28) auch unter veränderten Reaktionsbedingungen nur racemische Produkte. In der Mannich-Reaktion war die 2-Hydroxyphenylgruppe entscheidend für die doppelte Koordination der Phosphorsäure **98** an das Imin **97**, um einen enantioselektiven Verlauf zu gewährleisten. Diese Koordinationsstelle ist im Imin **109** nicht vorhanden. Deswegen wurde der Katalysator gewechselt und stattdessen das Phosphat **112** benutzt. Im Katalysezyklus (Abbildung 19) wird von einer Monokoordination der Phosphorsäure **112** an das Imin **110** ausgegangen (Kontaktionenpaar **113**). Dieses Kontaktionenpaar wird durch das Silylenolether **109** nukleophil angegriffen und ein Silyltransfer generiert das Kontaktionenpaar **114**. Das Kontaktionenpaar wird nun durch das protische Reaktionsmedium zum Produkt **111** und dem Silanol **115** umgesetzt, wobei die

chirale Phosphorsäure **112** regeneriert wird und einem weiteren Katalysezyklus zur Verfügung steht.

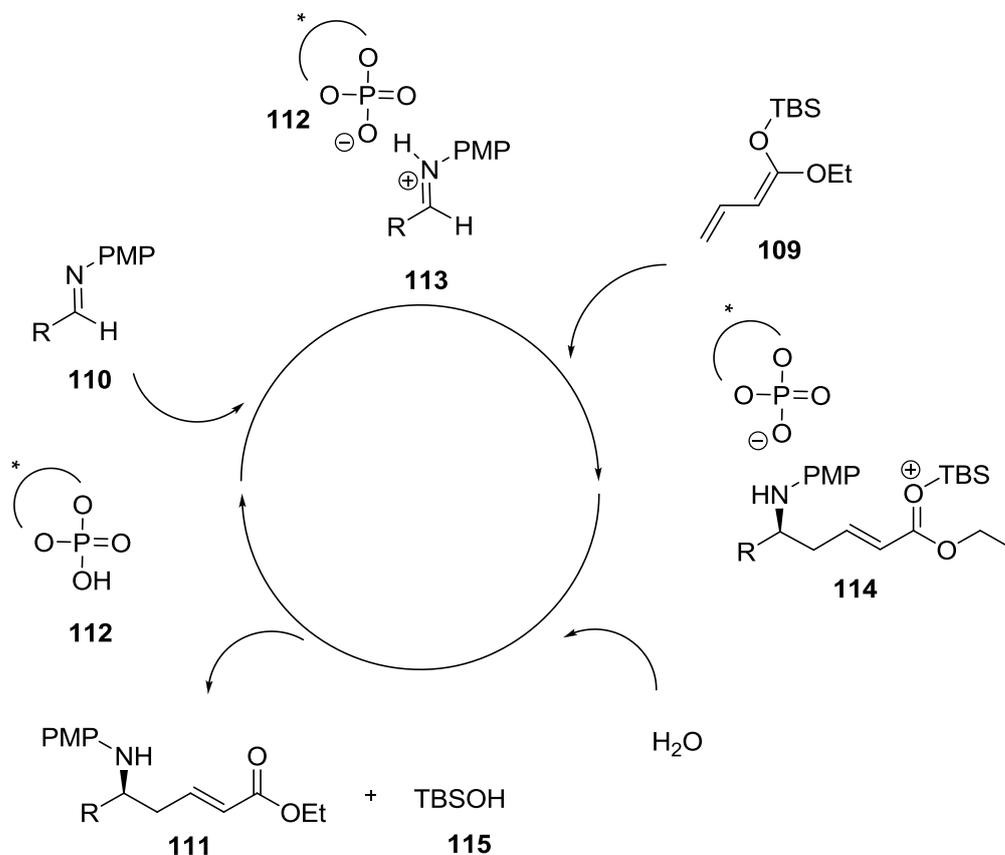


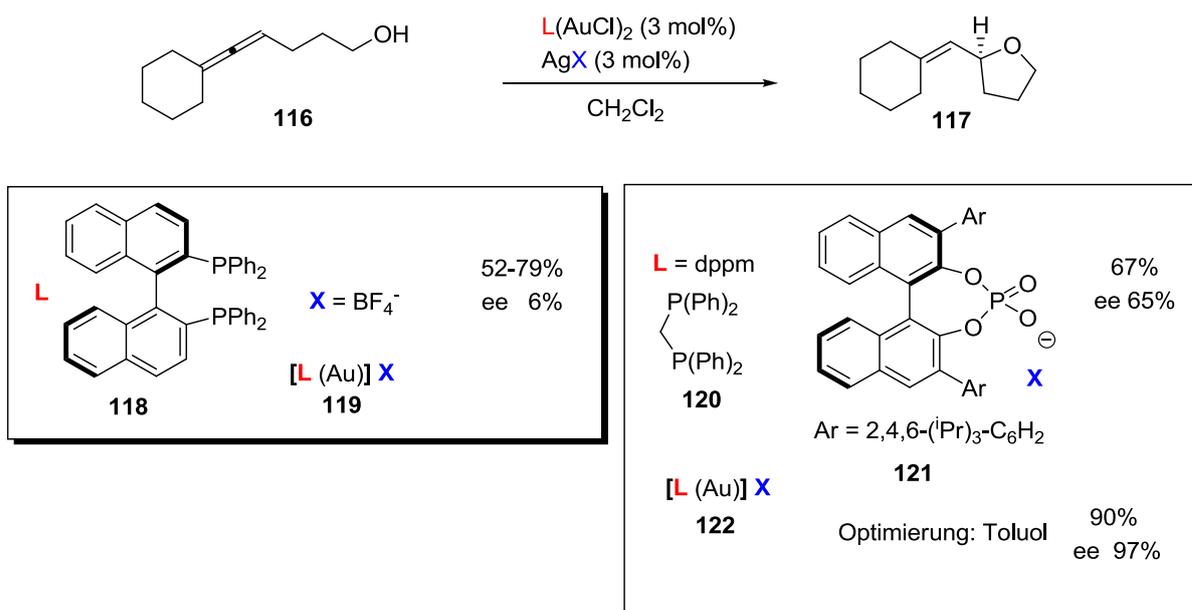
Abbildung 19. Katalysezyklus der vinylogen Mukaiyama-Mannich-Reaktion

1.6 Gegenion-Effekte in der asymmetrischen Goldkatalyse

Üblicherweise bestehen chirale Übergangmetallkatalysatoren aus einem positiv geladenen Metallzentrum und einem asymmetrischen Liganden, der an das Metall koordiniert. Es besteht auch die Möglichkeit einen Katalysator zu generieren, der aus einem Metall-Kation und einem chiralen Gegenion besteht. Solche Konzepte wurden bereits vorgestellt, sind aber oftmals weniger praktikabel, da die Enantiomerenüberschüsse sehr niedrig sind.⁵⁸ Toste *et al.* veröffentlichte 2007 eine metallkatalysierte Reaktion, die eine hohe asymmetrische Induktion mittels eines chiralen Gegenions erreichte.⁵⁹ Untersucht wurden Metallkatalysatoren auf Au(I)-Phosphin-Basis. Prozesse mit derartigen Katalysatoren sind sehr begrenzt. Dies liegt möglicherweise an der linearen Koordinationsgeometrie von Gold, die einen großen Abstand zwischen dem Substrat und dem chiralen Ligand aufspannt. Interessanterweise können aber trotzdem starke Gegenioneneffekte bei Au(I) katalysierten Reaktionen beobachtet werden.⁶⁰

B TADDOL-Phosphat als chirales Additiv

Folglich lag ein Einsatz chiraler Gegenionen nahe, um einen chiralen Reaktionsverlauf zu induzieren. *Toste et al.* entwickelten eine asymmetrische Au(I)-katalysierte Hydroalkoxylierung des Allens **116** (Schema 29). Das mit **118** komplexierte AuCl₂ setzte man Silber-Hexafluorborat zu, um durch einen Anionenaustausch den aktiven Katalysator **119** zu generieren. Doch der Katalysator **119** konnte nur einen geringen (6% ee) enantioselektiven Verlauf induzieren. Nun sollte an dieser geeigneten Reaktion der Einfluss chiraler Gegenionen auf die Enantioselektivität untersucht werden. Anstatt des chiralen Phosphin Liganden **118** wurde der achirale dppm (Bis(diphenylphosphino)methan) Ligand **120** verwendet. Das Fluorborat-Anion ersetzte man gegen ein chirales BINOL-Phosphat **121** (Katalysator **122**), was eine wesentliche Steigerung der Enantioselektivität zur Folge hatte (bis 65% ee). Eine Lösungsmitteloptimierung bewirkte eine Steigerung bis zu 97% ee. Das dabei verwendete apolare aprotische Lösungsmittel Toluol wirkte sich dabei positiv auf die Assoziation des Ionenpaares (Au(I) und Phosphat) aus.

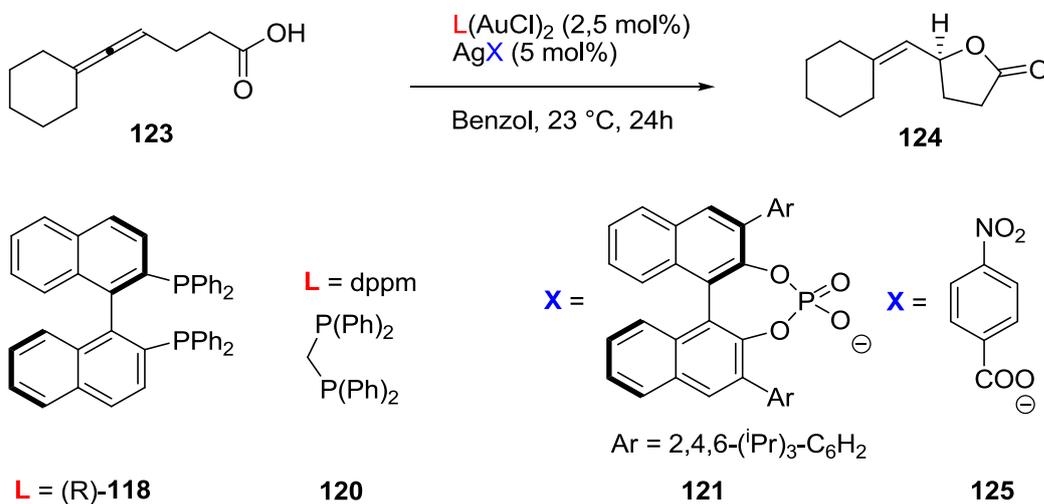


Schema 29. Gold-katalysierte Hydroalkoxylierung von Allen **116**

Nach diesen Ergebnissen war der Einsatz aus einer Kombination von chiralen Liganden und einem chiralen Gegenion eine logische Konsequenz.⁵⁸ Dazu wurde die asymmetrische Hydroxycarboxylierung von Allen **123** (Schema 30) zum Produkt **124** gewählt. Wie man aus der Tabelle 6 entnehmen kann, induzieren die beiden Au(II)-Katalysatorsysteme $[125(Au)]118$ (Eintrag 1) bzw. $[121(Au)]120$ (Eintrag 2) jeweils sehr schlechte Enantioselektivitäten. Um die ee-Werte zu erhöhen benutzte man die Kombination aus chiralen Liganden **118** und chiralen Gegenion **121** (Eintrag 3 und 4). Dabei erlangte man je nach

B TADDOL-Phosphat als chirales Additiv

Stereochemie des Liganden **118** stark diskrepante Enantioselektivitäten. Dieses unterschiedliche Verhalten lässt sich auf ein matched und mismatched Fall zwischen Substrat und Katalysator zurückführen. Die Kombination aus (*S*)-konfigurierten Ligand **118** und (*R*)-konfigurierten Gegenion **121** konnte dabei den ee-Wert des Produkts **124** auf 82% anheben.



Schema 30. Gold-katalysierte, asymmetrische Hydroxycarboxylierung von Allenen

Eintrag	Ligand	Gegenion	Ausbeute [%]	ee [%]
1	L = (<i>R</i>)- 118	X = 125	80	38 (<i>R</i>)
2	L = 120	X = 121	89	12 (<i>S</i>)
3	L = (<i>R</i>)- 118	X = 121	91	3 (<i>R</i>)
4	L = (<i>S</i>)- 118	X = 121	88	82 (<i>S</i>)

Tabelle 6. Chirale Induktion aus verschiedenen Ligand-Gegenion-Kombinationen

1.7 Zusammenfassung

Zusammenfassend soll nochmals ein Überblick über den Einsatz chiraler Phosphate gewährt werden. Es besteht die Möglichkeit, chirale Phosphate über Wasserstoffbrückenbindungen an ein Substrat zu binden und damit eine Aktivierung und Stereokontrolle zu erreichen (**96**). In einer weiteren Aktivierungsvariante bildet sich ein Ionen-Paar zwischen dem chiralen Phosphat und dem Substrat aus (Abbildung 20 – **113**).

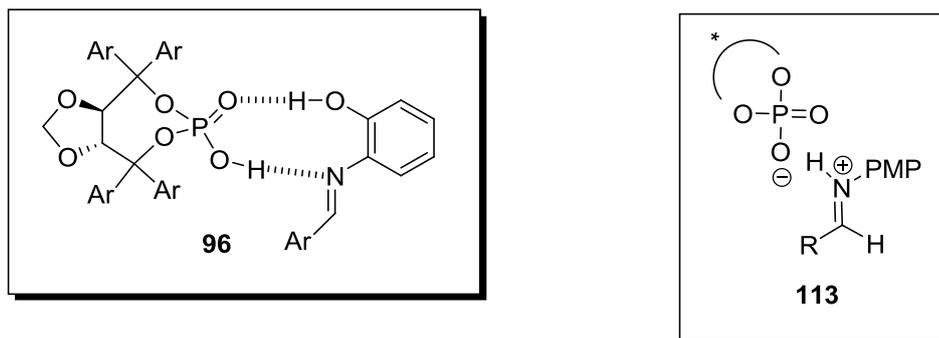


Abbildung 20. Polar kovalente und polar ionische Bindung zwischen Katalysator und Substrat

Der katalytische Einsatz von chiralen Phosphatsalzen ist ebenfalls eine Möglichkeit Reaktionen enantioselektiv ablaufen zu lassen. In diesen Salzen können die Anionen, die das Substrat aktivieren, variabel gestaltet werden (Abbildung 21).

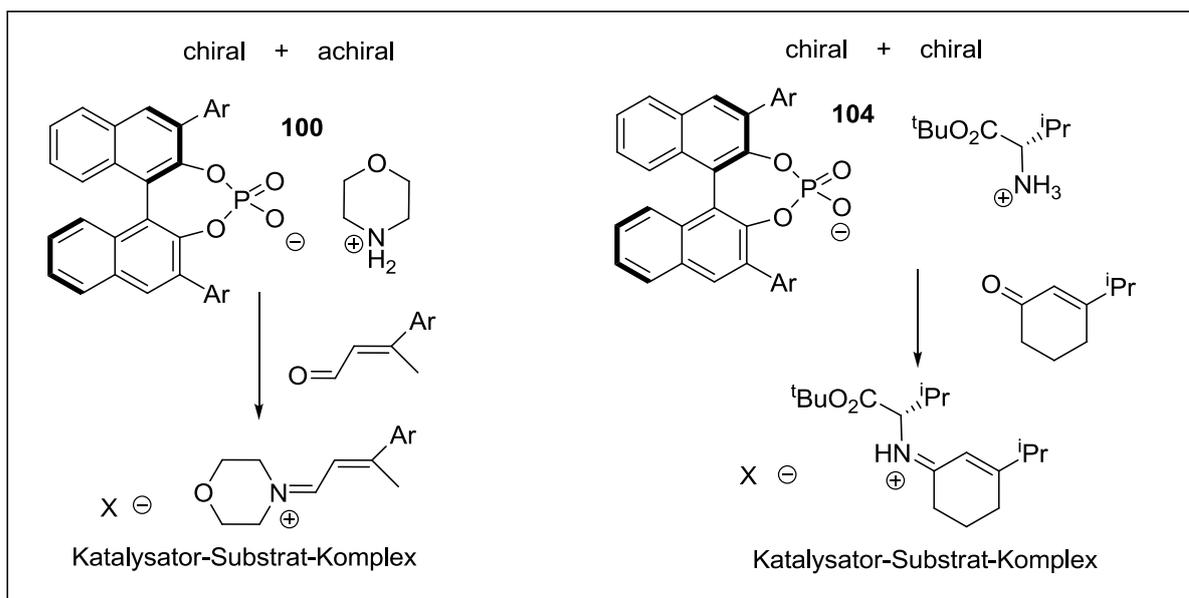


Abbildung 21. Chirale Phosphatsalze als Katalysator

B TADDOL-Phosphat als chirales Additiv

Chirale Phosphat-Metallsalze finden noch wenig Beachtung in der asymmetrischen Katalyse. Jedoch konnte der chirale Gold(I)-Phosphat Katalysator **122**, der ein chirales Gegenion zur Stereoinduktion beinhaltet, erfolgreich in der Hydroalkoxylierung von Allenen eingesetzt werden (Schema 29) und war dabei effektiver als die herkömmliche Methode mit einem Gold-Phosphin-Katalysator **119**.

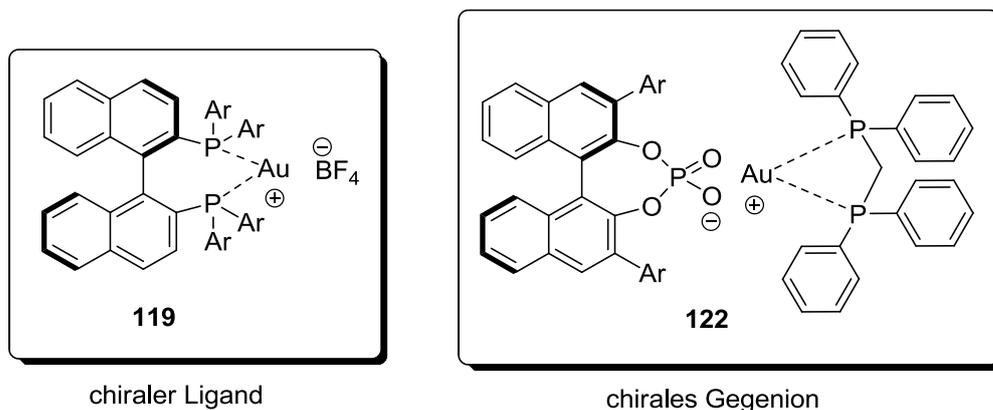


Abbildung 22. Chirale Gold-Phosphate in der asymmetrischen Katalyse

Der Einsatz chiraler Phosphat-Gold(I)-Salze kombiniert mit chiralen, C₂-symmetrischen Liganden, die je nach Konfiguration eine unterschiedliche Katalysatorgeometrie bewirken, war eine weitere Variante, die eine Erhöhung der Enantioselektivität bewirken kann (Abbildung 23). Bei diesen Kombinationsmöglichkeiten kann es natürlich für ein potentielles Substrat zu Match- bzw Mismatch-Fällen kommen (Tabelle 6).

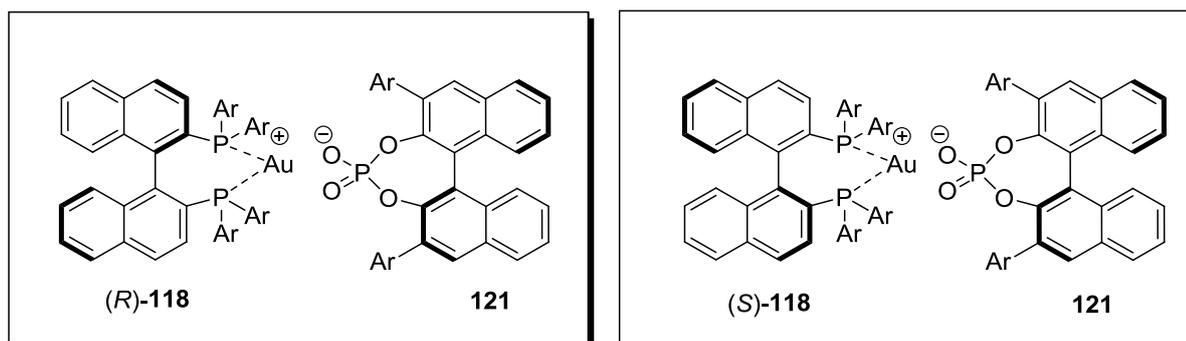


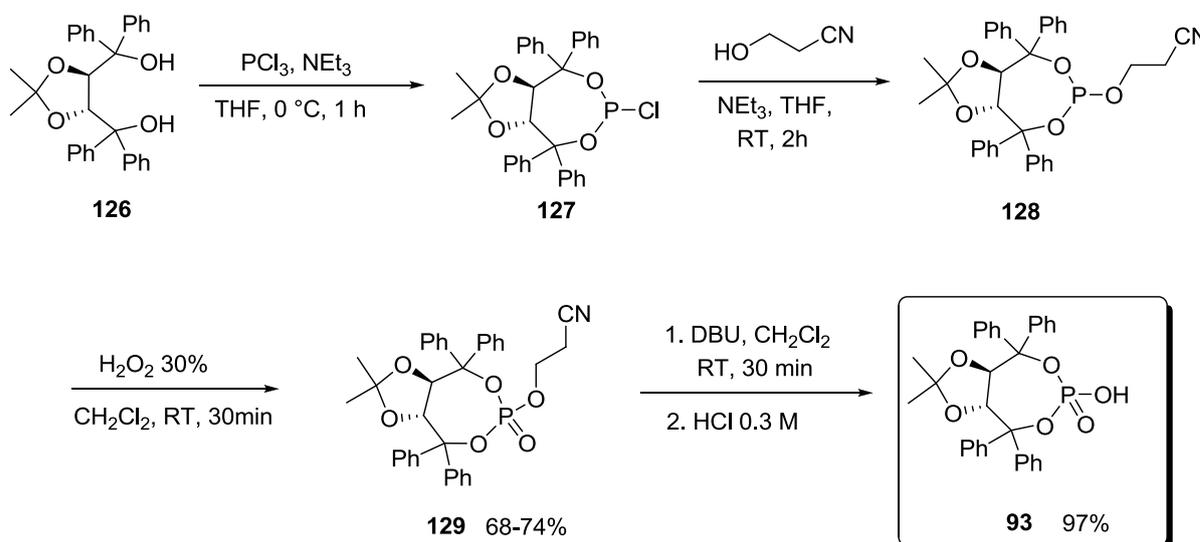
Abbildung 23. Chiraler Ligand kombiniert mit chiralen Gegenion

Chirale Phosphate haben eine breite Anwendungspalette in der asymmetrischen Katalyse und könnten als chirale Gegenionen durchaus ein größeres Potential entfalten

2 Taddol- Phosphate (Phosphite) in der asymmetrischen Katalyse

2.1 Synthese: TADDOL-Phosphat **93**

Die Synthese des TADDOL-Phosphats **93** wurde gemäß der literaturbekannten Vorschrift von *Charette et. al.* durchgeführt (Schema 31).⁶¹ Die Umsetzung des TADDOL-Liganden **126** mit PCl_3 unter basischen Bedingungen führte zu Phosphorchloridit **127**. Anschließend lässt sich durch Addition von 3-Hydroxypropionitril die Phosphor(III)-Verbindung **128** generieren. Die nachfolgende Oxidation mit H_2O_2 führte zur Phosphor(V)-Verbindung **129**, die sich leicht chromatographisch aufreinigen ließ. Der letzte Schritt beinhaltete die basische Abspaltung der Schutzgruppe, um das TADDOL-Phosphat **93** zu erhalten.



Schema 31. Syntheseroute von (*R,R*)-TADDOL-Phosphat **93**

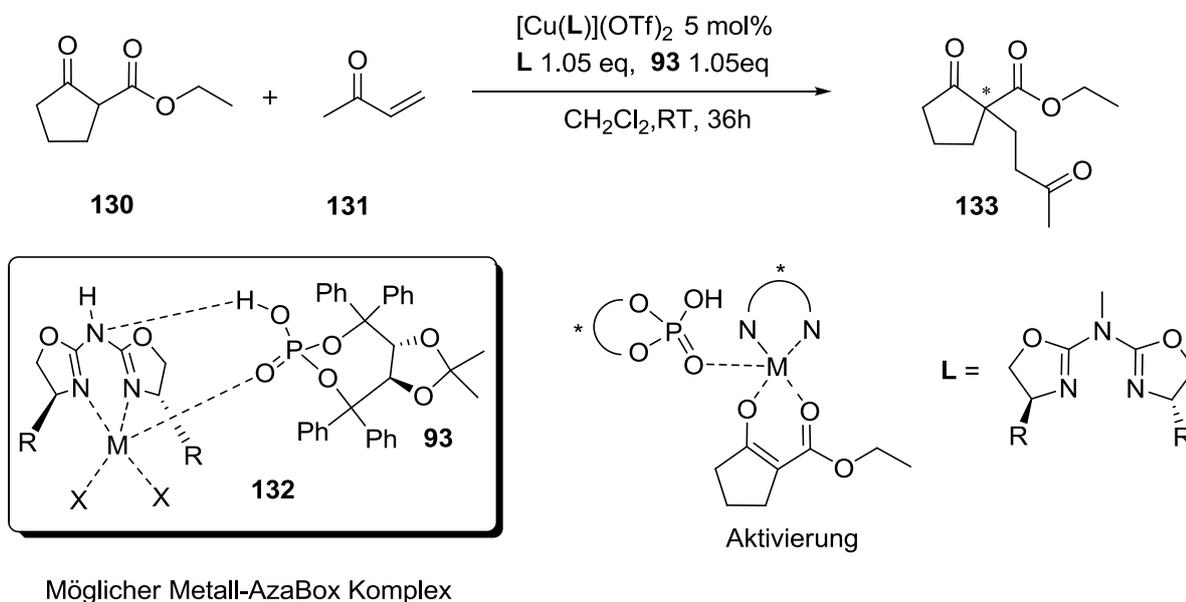
2.2 Michael Additon

Das (*R,R*)-TADDOL-Phosphat **93** sollte als chirales Additiv in der Katalyse eingesetzt werden. Als Katalysator wurde ein Metall-AzaBox-Komplex gewählt, der in Wechselwirkung mit dem chiralen TADDOL-Phosphat **93** treten sollte (**132**).

Eine interessante Reaktion für den Einsatz des chiralen Phosphats **93** als Additiv, stellte die Michael Additon dar (Schema 32). Für diese Reaktion ist keine enantioselektive Kupfer-katalysierte Reaktion mit einem C_2 -symmetrischen Liganden bekannt. Auch der Einsatz verschiedener AzaBox-Kupfersalz Katalysatoren erzielte nur racemische Produkte in einem

B TADDOL-Phosphat als chirales Additiv

Screening-Verfahren. Der Ansatzpunkt war eine stereoselektive Induktion mit Hilfe des chiralen Additivs **93**. Das Kupfer(II) wird in dieser Reaktion von den beiden Sauerstoffen des bidentalen Dicarbonyls **130** äquatorial koordiniert. Das chirale Additiv, dessen Koordination axial verlaufen könnte, sollte zusätzlich einen stereochemischen Beitrag für die Addition an das Methylvinylketon **131** leisten (Schema 32 - **132**). Eintrag 1-3 in Tabelle 7 zeigt verschiedene Komplexe, kombiniert aus dem Phosphat **93** und verschiedener Kupfer(II)-Azabox-Systemen. Die Ausbeuten liegen etwa in der gleichen Größenordnung und zeigen keinerlei asymmetrische Induktion. Eintrag 4 zeigt die Vergleichsreaktion zu Eintrag 2 ohne zusätzliches Additiv **93**. In Eintrag 5 wurde zusätzlich DIPEA als Base eingesetzt, um die durch Anionenaustausch frei gewordene Trifluormethansulfonsäure abzufangen. Keine der Reaktionen zeigte einen enantioselektiven Verlauf und die Ausbeuten bewegten sich in der gleichen Größenordnung. Nur Eintrag 5 zeigt eine geringfügig höhere Ausbeute, die aber auch auf die Base zurückgeführt werden kann. Die grundsätzliche Problematik in dieser Reaktion ist die unsichere Wechselwirkung zwischen Kupfer(II)-AzaBox-Komplex und dem chiralen Additiv **93**. Eine Assoziation des Phosphats **93** an den Katalysatorkomplex ist unwahrscheinlich, da ansonsten zumindest ein Einfluss auf die Ausbeute gegeben sein sollte. Wenn keine Wechselwirkung mit dem Kupfer(II)-AzaBox-Katalysator stattfindet, kann es auch keinen Einfluss auf die Stereochemie des Produkts geben.



Möglicher Metall-AzaBox Komplex

Schema 32. Cu(AzaBox)-katalysierte Michael-Addition mit chiralen Additiv

Eintrag	R	Ausbeute [%]	
1	Ph	70	0
2	Bn	66	0
3	ⁱ Pr	73	0
4 ¹	Bn	67	0
5 ²	Bn	72	0

1 ohne **93**, 2 mit DIPEA

Tabelle 7. Cu(AzaBox)-katalysierte Michael-Addition mit chiralen Additiv **93**

2.3 Kupfer-Phosphat

Aufgrund dieser Problematik wurde zunächst überprüft, welche Metallsalze mit Phosphaten interagieren oder einen Anionenaustausch vollziehen können. Die Koordination von Phosphaten an Kupfer(II)-Acetat wurde von *Murugavel et al.* untersucht.⁶² Kupfer-Acetat bildet in Gegenwart von di-*tert*-Butyl-Phosphat (dtbp-H) **134** eine eindimensionale Kette $[\text{Cu}(\text{dtbp})_2]_n$ **135** in der dtbp als zweizähliger Ligand fungiert (Abbildung 24). Die gleiche Reaktion wurde auch unter Zusatz von Basen betrachtet (Schema 33). Nach ein paar Tagen bildet $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ mit dtbp tiefblaue Kristalle **137** in Acetonitril und in Gegenwart von Collidin **136**. Verwendete man Pyridin in Methanol erhielt man einen eindimensionalen polymeren Komplex **138**. Die Kupferkomplexe sind oktaedrisch. Das Kupfer wird von 2 dtbp- und 2 Pyridin-Molekülen quadratisch planar koordiniert. Die Verbrückung wird jeweils über ein Wassermolekül entlang der Jahn-Teller-Achse bewerkstelligt.

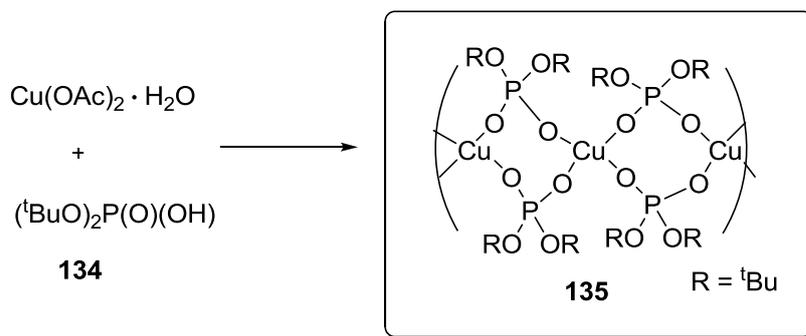
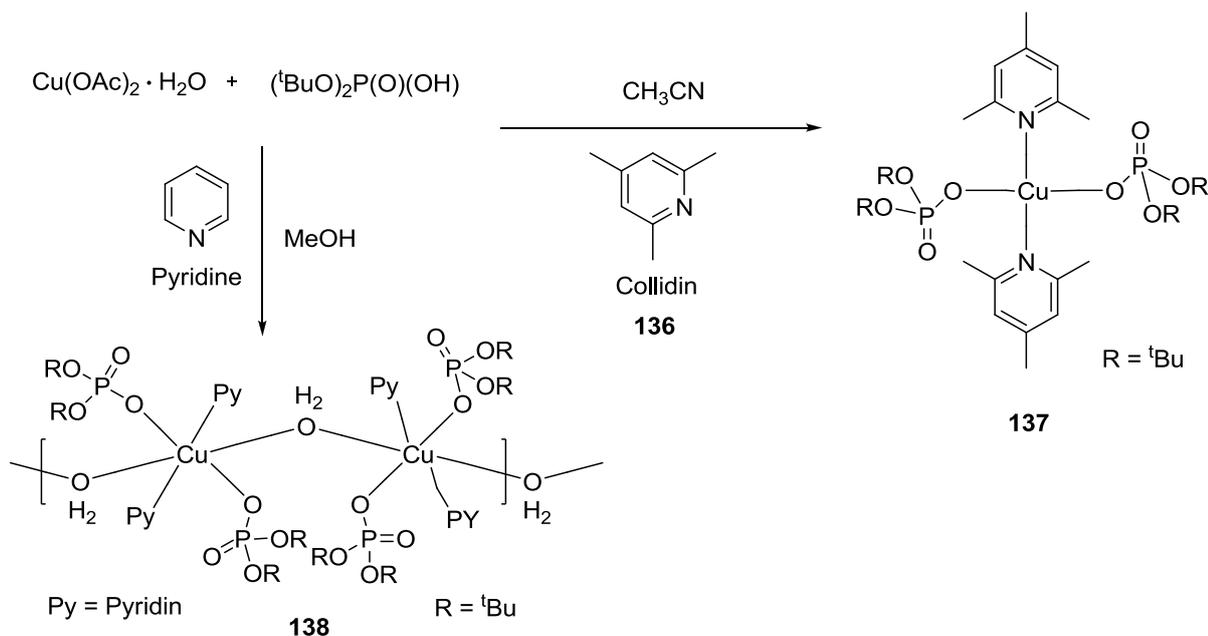


Abbildung 24. Kupfer-Phosphat-Komplex: Eindimensionale Kette $[\text{Cu}(\text{dtbp})_2]_n$



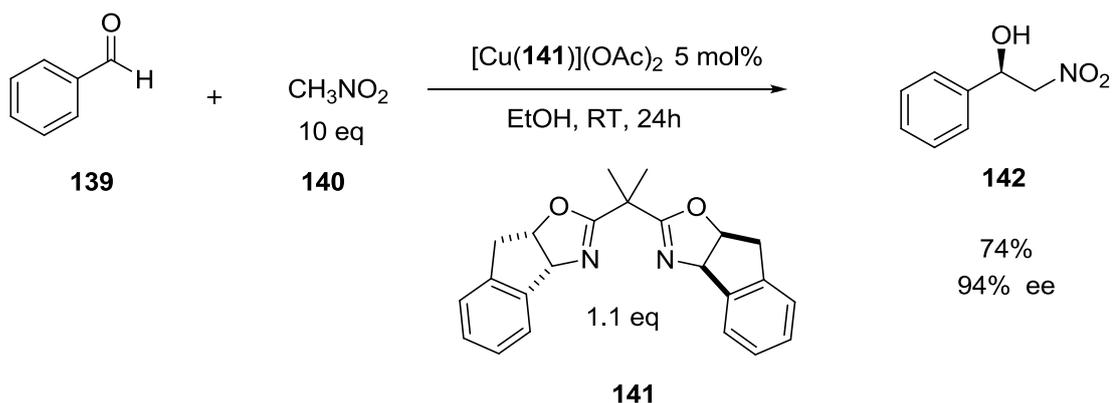
Schema 33. Kupfer-Kristall **130** und eindimensionaler polymerer Komplex-Komplex **131**

2.4 Henry Reaktion

2.4.1 Evans Katalyse

Da nun Kupfer-Acetate erwiesenermaßen dazu befähigt sind, ihre Acetat-Anionen mit Phosphaten auszutauschen, war das nächste Ziel eine Kupfer-Acetat-katalysierte Reaktion zu finden. In der Literatur ist mit der Henry-Reaktion eine Kupfer-Acetat-katalysierte Reaktion bekannt. Die in diesem Prozess gebildeten C-C-Kopplungsprodukte **142** können in verschiedene, sehr wertvolle Bausteine umgewandelt werden.⁶³ Diese Reaktion wurde von *Evans et al.* enantioselektiv durchgeführt, indem ein Kupferacetat-BOX Katalysator verwendet wurde (Schema 34).⁶⁴ Ziel dieser Studie war es einen schwach Lewis-sauren Metallkomplex zu finden, der einen moderaten basischen Liganden enthält. Dieser Ligand soll die Deprotonierung des Nitromethans **140** initiieren. Der favorisierte Übergangszustand der Henry-Reaktion (Schema 34) ist in Abbildung 25 gezeigt. Die Jahn-Teller Verzerrung des Cu(II)-Komplexes, induziert durch den zweizähligen planar koordinierenden BOX-Liganden **141**, generiert 2 stark koordinierende äquatoriale Bindungsstellen und 2 schwächere axiale Bindungsstellen. Der reaktivste Übergangszustand **143** bindet das Nukleophil **140** perpendicular zur Ligandenebene, während das Elektrophil **139** für die maximale Aktivierung an der Lewis-sauren Stelle in der Komplexebene koordinieren sollte. Das anstelle des Elektrophils ausgetretene Acetat-Anion wirkt dabei basisch und deprotoniert Nitromethan, welches als Anion die axiale Position des Komplexes besetzt.

B TADDOL-Phosphat als chirales Additiv



Schema 34. Nitro-Aldol (Henry) Reaktion nach *Evans*

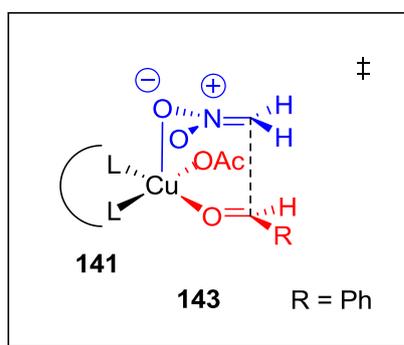
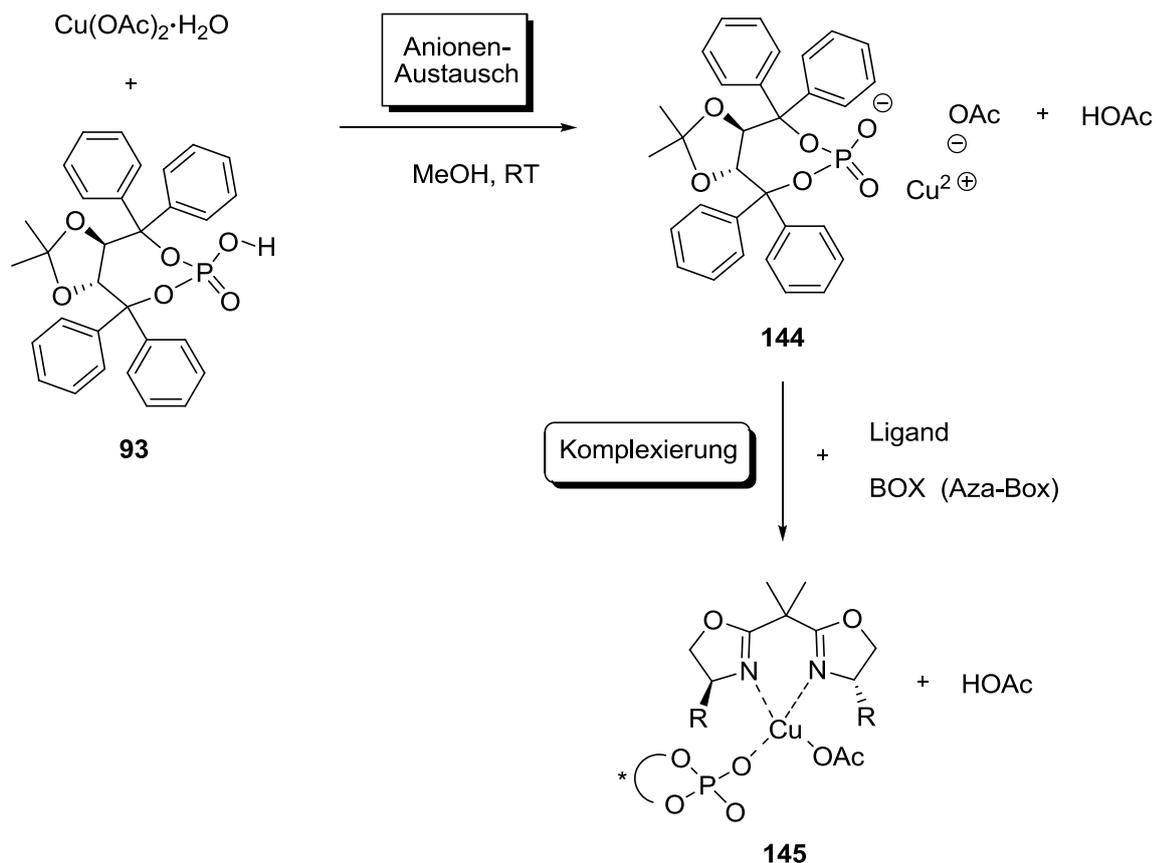


Abbildung 25. Übergangszustand der Nitro-Aldol (Henry) Reaktion nach *Evans*

2.4.2 Katalyse mit TADDOL-Phosphat **93** als chirales Additiv

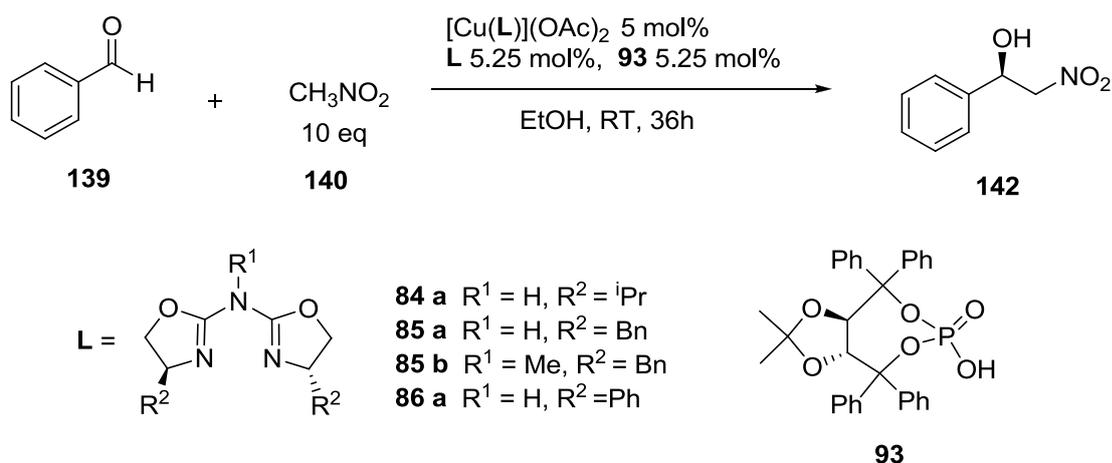
Da der Austausch eines Acetats durch das TADDOL-Phosphats **93** möglich erscheint, sollte eine chirale Induktion des chiralen Phosphats **93** im Katalysator den stereochemischen Verlauf der Henry-Reaktion verändern (Schema 35). Zugleich erschien die Henry-Reaktion zwischen Benzaldehyd **139** und Nitromethan **140** als geeignet, da die geringe Größe der Reaktionspartner eine sterische Behinderung durch das voluminöse TADDOL-Phosphat **93** minimieren könnte. Zunächst sollte das Kupferacetat einen Anion-Austausch mit dem chiralen Phosphat **144** durchführen. Die anschließende Komplexierung mit einem zweizähligen BOX- bzw AzaBox-Liganden unter Verdrängung eines Äquivalents Essigsäure sollte zu dem Katalysator **145** führen.

B TADDOL-Phosphat als chirales Additiv



Schema 35. Möglicher Kupfer-Komplex durch Acetat-Phosphat-Austausch

Zunächst wurde Kupfer-Acetat in Ethanol vorgelegt und anschließend mit dem chiralen Phosphat **93** versetzt. Nach Zugabe des AzaBox-Liganden und zweistündiger Komplexierungszeit wurden die Substrate zugegeben (Schema 36).



Schema 36. $[\text{Cu(AzaBox)}](\text{OAc})_2$ -TADDOL-Phosphat katalysierte Henry Reaktion

Wie man Tabelle 8 entnehmen kann, wird das Produkt **142** (Eintrag 3) in 78% Ausbeute und einem ee-Wert von 56% erhalten, indem es katalytisch mit dem Kupfer-Azabox-Komplex

B TADDOL-Phosphat als chirales Additiv

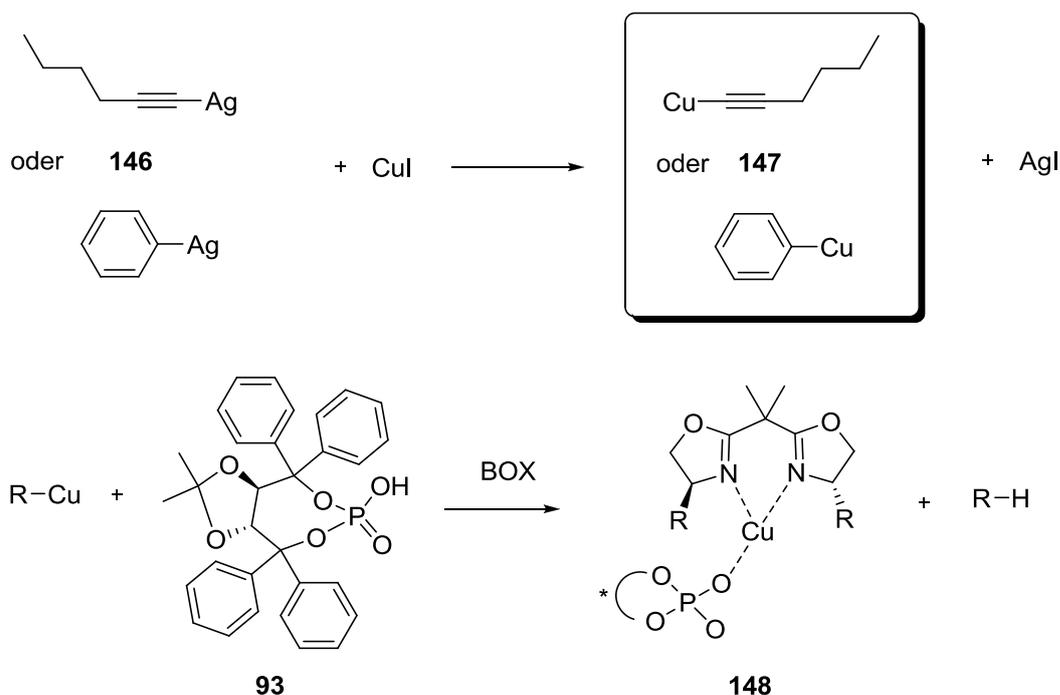
umgesetzt wurde. Unter gleichen Reaktionsbedingungen, mit Zusatz von **93** (Eintrag 1), erhöhte sich die Ausbeute auf 83% und der ee-Wert auf 73%. Der Einfluss des chiralen Additivs **93** ist nicht sehr stark ausgeprägt, kann aber trotzdem auf die Wechselwirkung zwischen dem Phosphat und Kupfer zurückgeführt werden, da das Phosphat **93** alleine keinen Einfluss auf die Reaktion hat. Experimente mit Zusatz von DIPEA zur Neutralisierung der durch Anionen-Austausch frei gewordenen Essigsäure brachten keine Veränderungen im Reaktionsverlauf (Eintrag 2 und 4). Der Vergleich zwischen Eintrag 1 und 5 zeigt keine wesentlichen Veränderungen bei Verwendung des N-methylierten AzaBox-Liganden **85b**. Interessant ist die Inaktivität des Katalysators bei Verwendung des Isopropyl-(**84a**) bzw des Phenyl-(**86a**)-AzaBox-Liganden. Hierfür können sterische Aspekte als Erklärung herangezogen werden. Der Benzyl-Ligand **85** hat eine flexiblere Struktur und könnte somit für die Substrate **139** und **140** die Koordination am Kupfer und somit eine Reaktion ermöglichen. Die starreren ⁱPr- und Ph-Reste der Liganden **84a** und **85a** könnten zusammen mit dem TADDOL-Phosphat **93** das reaktive Zentrum am Kupfer(II) abschirmen.

Eintrag	L	93 eq	DIPEA	Ausbeute [%]	ee [%]
1	85 a	1.05	-	83	73
2	85 a	1.05	1.05	89	69
3	85 a	-	-	78	56
4	85 a	-	1.05	70	53
5	85 b	1.05	-	86	67
6	84 a	1.05	-	-	-
7	86a	1.05	-	-	-

Tabelle 8. [Cu(AzaBox)] (OAc)₂-TADDOL-Phosphat katalysierte Henry Reaktion

2.5 Darstellung von Kupfer-Phosphat (Phosphit)

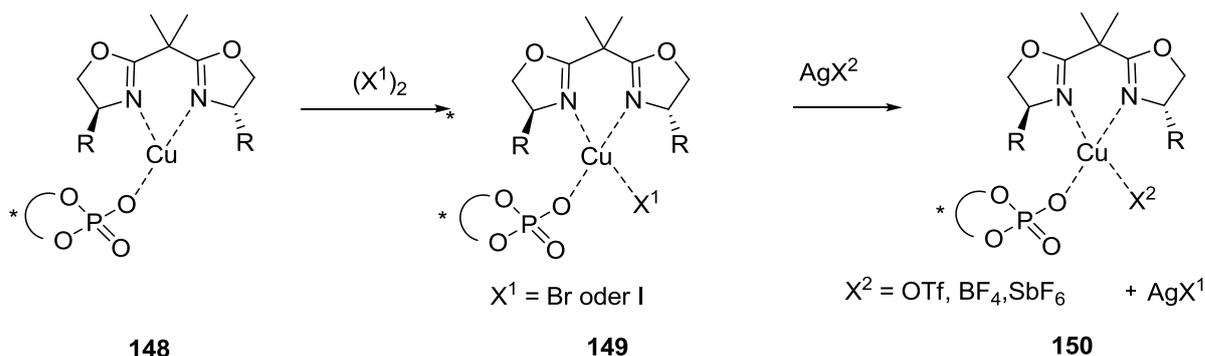
Die optimale Lösung wäre eine direkte Integration des Phosphats **93** als chirales Gegenion in den Katalysator, anstatt es als Additiv zuzugeben. Somit hätte man eine stärkere Wechselwirkung mit dem Kupfer-Zentrum. Dafür wurde aber eine Methode benötigt, die einen irreversiblen Anionenaustausch durchführt.



Schema 37. Einführung von TADDOL-Phosphat als chirales Gegenion – Cu(I)-Komplex

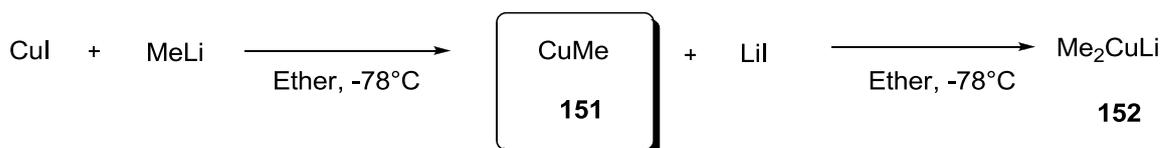
Eine Möglichkeit wäre der Einsatz von Silberorganyle **146**, die durch Reaktion mit Kupferiodid das schwerlösliche Silberiodid und irreversibel das entsprechende Kupferorganyl **147** bilden sollten (Schema 37). Das generierte Kupferorganyl könnte dann mit dem TADDOL-Phosphat **93** reagieren, indem das jeweilige Carbanion als starke Base das sauerste Proton (Phosphat-Proton) des TADDOL-Phosphats **93** abstrahiert und als Konsequenz das Kupfer(I)Phosphat und die jeweilige flüchtige Kohlenwasserstoffverbindung gebildet würden. Durch Komplexierung des Kupfer(I)-Phosphats mit dem BOX-Liganden sollte der Katalysator **148** entstehen. Durch Oxidation mit Brom oder Iod wäre ein entsprechender Cu(II)-Komplex **149** verfügbar (Schema 38). Die Variation der Gegenionen wäre durch Zusatz von Silbersalzen (X = Triflat, Hexafluorophosphat, Tetrafluoroborat) steuerbar, so dass auch die Komplexe **150** verfügbar wären.

B TADDOL-Phosphat als chirales Additiv



Schema 38. Darstellung von Cu(II)-Komplexen – Variation der Gegenionen

Die Umsetzung der reaktiven Kupfer-Organyle **147** mit dem TADDOL-Phosphat sollte durchführbar sein, jedoch erwies sich die Darstellung der Silberorganyle bzw. deren Instabilität als sehr problematisch. Deswegen wurde eine andere Variante gewählt. Ein passendes Kupferorganyl für die Synthese von Cu(I)-Phosphat, ist das Intermediat **151** in der Darstellung von Cupraten (Schema 39). Das Cuprat **152** wird bekannterweise für 1,4-Michael-Additionen eingesetzt. Dieses metallorganische Intermediat **151** wird durch Transmetallierung von Kupferiodid mit Methyllithium generiert. Hierbei entsteht ein polymerer Niederschlag der aus linearen Me-Cu-Me-Ketten besteht. Die Instabilität erschwert die Handhabung der Verbindung, da sie hygroskopisch ist und sich schon bei -15°C zersetzt. Aber der bei der Transmetallierung entstehende gelbliche Niederschlag von **151** kann durch rasche Zentrifugation isoliert werden und das bei der Reaktion entstandene Lithiumiodid kann mit kaltem Ether gewaschen werden. Bei zügiger Aufarbeitung und Weiterverarbeitung des Methyl-Kupfers war die Weiterverwendung zur Synthese nicht problematisch.

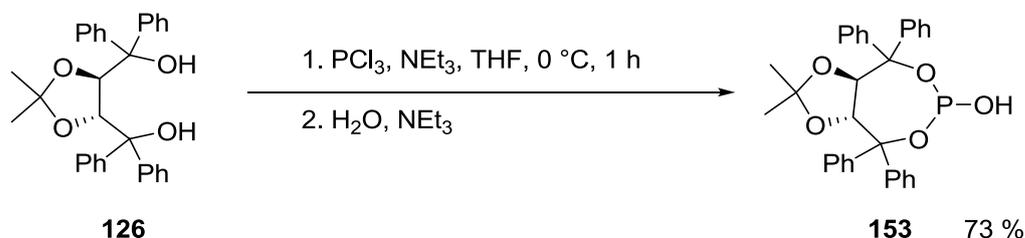


Schema 39. Darstellung von Cupraten

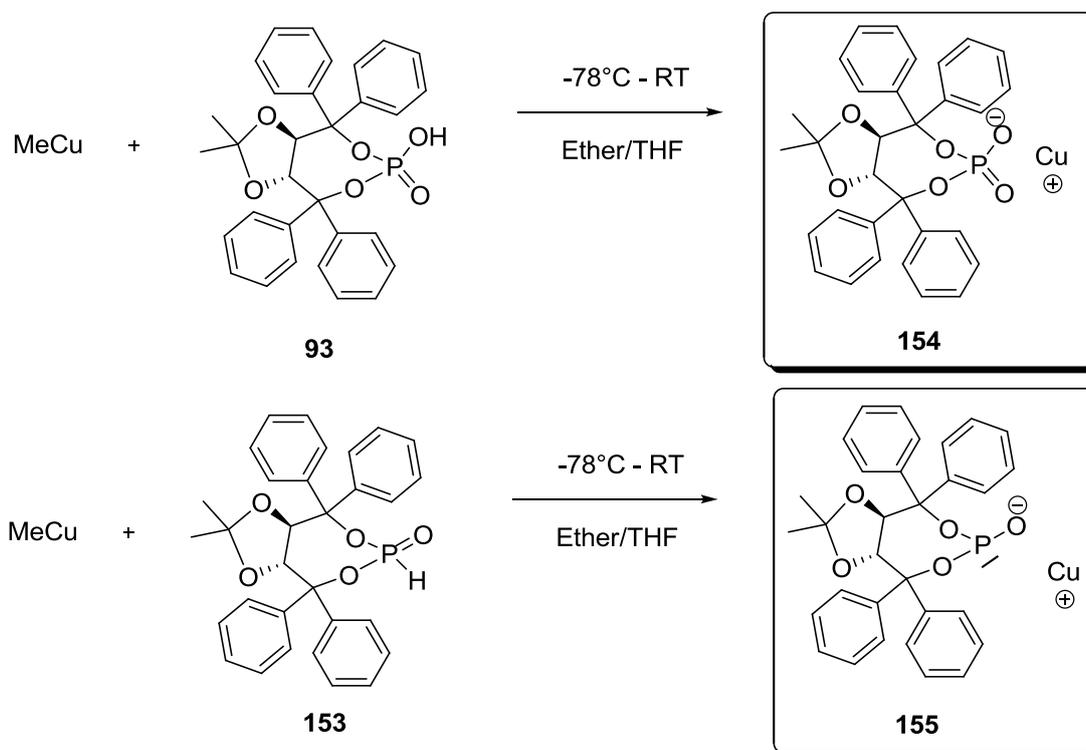
Dieses Intermediat eröffnete nun die Möglichkeit Kupfer(I)-Verbindungen zu synthetisieren. Methyl-Kupfer wurde unmittelbar nach Synthese mit TADDOL-Phosphat **93** und TADDOL-Phosphit **153** zur Reaktion gebracht. Das äußerst reaktive Methylanion reagiert hierbei mit dem Phosphat-Proton zum Methan ab. Das Phosphat-Proton besitzt einen pKs-Wert im Bereich von 0.8. Aus Löslichkeitsgründen wurde mit einer THF-Ether-Mischung gearbeitet. Nach beendeter Reaktion erhielt man einen unlöslichen grünlichen Feststoff **154**, der mit kaltem THF gewaschen wurde. Dieser Feststoff ist nicht hygroskopisch und das Cu(I) hat eine

B TADDOL-Phosphat als chirales Additiv

stabile Oxidationsstufe. Die markanteste Eigenschaft der Verbindungen ist die hohe Unlöslichkeit, die erst durch Komplexierung mit Liganden oder Substraten verringert oder aufgehoben werden kann. Das TADDOL-Phosphit **153** wurde ebenfalls in einer analogen Reaktion mit Methyl-Kupfer zum Kupfer-Phosphit **155** umgesetzt. Dabei wurde das sauerste Proton (pKs ~8) am Phosphat-Sauerstoff durch das Methyl-Anion abstrahiert.



Schema 40. Synthese von TADDOL-Phosphit **138** ausgehend von (*R,R*)-TADDOL



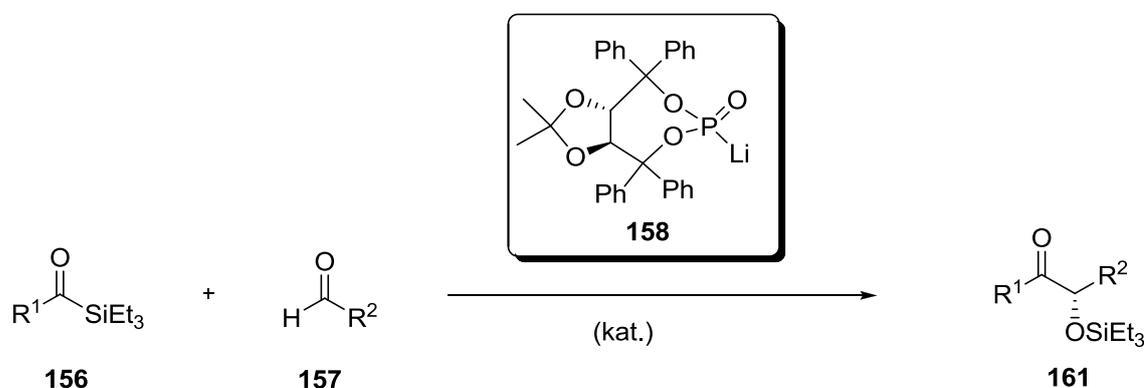
Schema 41. Darstellung von Kupfer-TADDOL-Phosphat **147** bzw. -Phosphit **148**

Der Kupfer-Phosphit-Komplex **155** unterscheidet sich zum Kupfer-Phosphat-Komplex **154** hinsichtlich seiner Koordinationsmöglichkeiten. Das Phosphit hat zusätzlich zur negativen Ladung am Sauerstoff noch ein freies Elektronenpaar, das Cu(I) zur Koordination nutzen könnte. Analytische Methoden konnten keinen direkten Nachweis über den strukturellen Aufbau der Kupfer-Phosphit-**155** bzw. Kupfer-Phosphat-Verbindungen **154** liefern. Die Schwerlöslichkeit beider Verbindungen verhinderte eine NMR-Betrachtung. Allerdings

konnte die Umsetzung einer analogen Phosphor-Verbindung (Diethyl-Phosphat) mit MeCu die Stabilität von Cu(I) im Cu[O₂P(OEt)₂]-Salz bestätigen, da Cu(I), im Gegensatz zu Cu(II), diamagnetisch ist und damit klare Signale liefert. Falls das Cu(I) oxidationsanfällig wäre, sollte das Spektrum durch das paramagnetische Cu(II) deutliche Bandenverbreiterung zeigen. Auch optisch konnte keine Veränderung der Substanzen beobachten werden, da man beim Wechsel der Oxidationsstufe von Cu(I) zu Cu(II) eine Verschiebung im sichtbaren Spektrum erwarten würde. Kristallisationsversuche scheiterten an der geringen Löslichkeit der Verbindungen **154** und **155**. Massenspektrometrisch konnte das TADDOL-Phosphit bzw. das TADDOL-Phosphat detektiert werden, was zu der Schlussfolgerung führt, dass das reaktive MeCu wahrscheinlich nur das Phosphit- bzw. das Phosphat-Proton abstrahiert und die Verbindungen **154** und **155** gebildet werden konnten. Zumindest lässt dies den Rückschluss zu, dass MeCu die TADDOL-Phosphat bzw. TADDOL-Phosphit Anionen nicht angreift. Die Schwerlöslichkeit kann durch die polymeren Strukturen, wie bereits in Abbildung 24 beschrieben, erklärt werden.

2.6 Lithium-TADDOL-Phosphit in der asymmetrischen Katalyse

Metallphosphite finden in der asymmetrischen Synthese auch ihre Anwendung und werden in der enantioselektiven gekreuzten-Silyl-Benzoin-Addition eingesetzt (Schema 42).⁶⁵ Diese Umpolungsreaktion zwischen Acylsilanen **156** und Aldehyden **157**, die normalerweise mit KCN katalysiert wird, kann auch mit dem Katalysator **158** durchgeführt werden.⁶⁶ Das Lithium-Phosphit **158** addiert an das Acylsilan **156**, wobei das Phosphitanion **159**, als Nukleophil wirkt. Nach einer [1,2]-Brook-Umlagerung entsteht das reaktive Intermediat **160**, das an den Aldehyd addieren kann. Eine [1,4]-Silylwanderung mit anschließender Abspaltung des Lithumphosphits **158** generiert das Silyl-Benzoin Produkt **161**.



Schema 42. Enantioselektive gekreuzte Silyl Benzoin Addition

B TADDOL-Phosphat als chirales Additiv

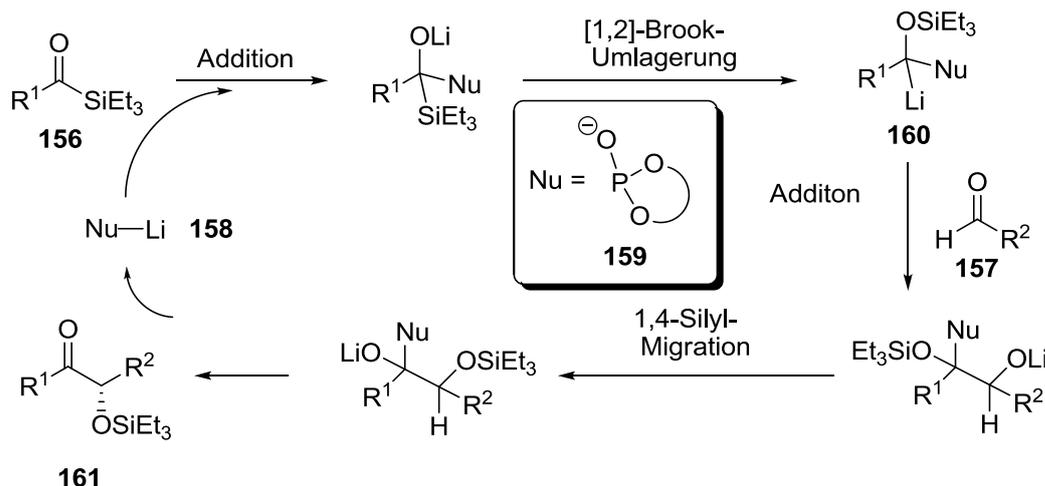
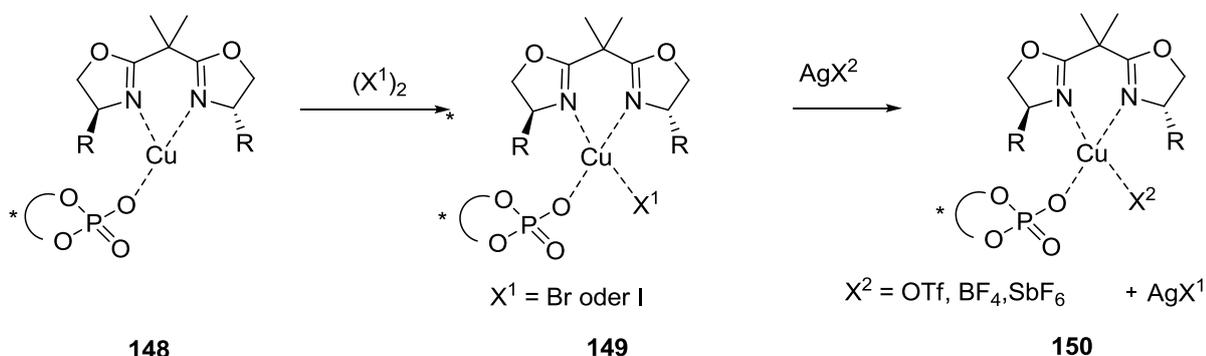


Abbildung 26. Mechanismus der gekreuzten-Silyl-Benzoin Addition

2.7 Kupfer-TADDOL-Phosphat in der Nitro-Aldol-Reaktion

Wie bereits beschrieben, wird der Katalysator **148** nach Umsetzung des TADDOL-Phosphats **93** mit MeCu und anschließender Komplexierung mit dem Liganden dargestellt. Die anschließende Oxidation mit I₂ führt zu dem Cu(II)-Katalysator **149**. Die weitere Umsetzung mit einem Silbersalz führte zum Katalysator **150** (Schema 43).

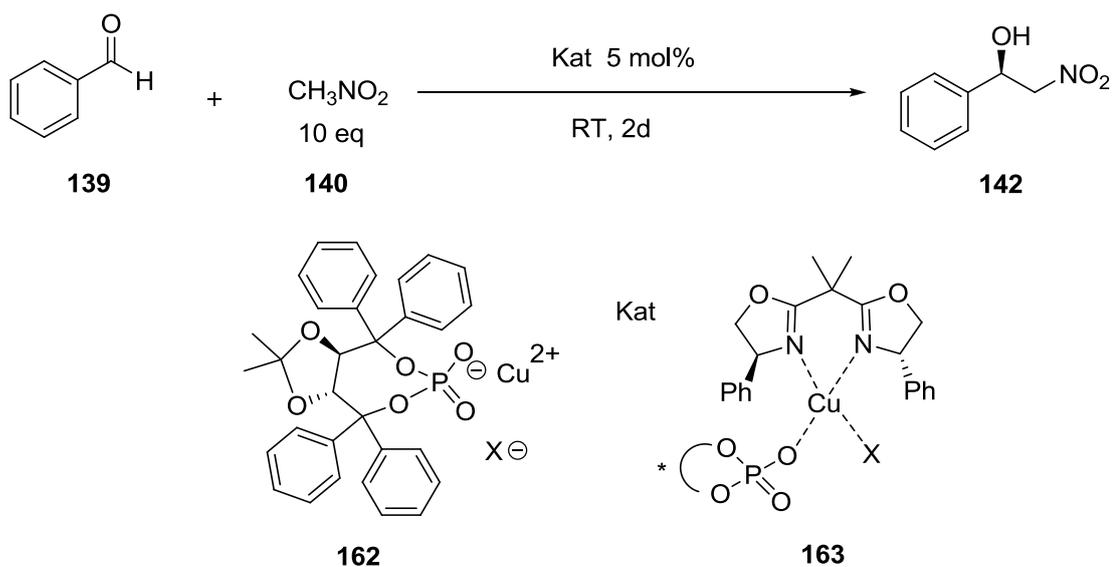


Schema 43. Darstellung von Cu(II)-Komplexen – Variation der Gegenionen

Nun wurde die Nitro-Aldol Reaktion zwischen Benzaldehyd **139** und Nitromethan **140** wiederholt (Schema 44). Im Gegensatz zur Reaktion mit dem TADDOL-Phosphat **93** als Additiv (Schema 36), ist in diesem Fall das Phosphatanion direktes Gegenion des Kupfers (Schema 43) und sollte theoretisch eine geringere Dissoziationsneigung haben. Das chirale Phosphat-Anion sollte somit einen stereochemischen Einfluss auf die Nitro-Aldol-Reaktion nehmen. In der ligandenfreien Reaktion in Eintrag 1 wurde überprüft, ob das Kupfer(II)-TADDOL-Phosphat **162**, einen chiralen Reaktionsverlauf induzieren kann. Da dies

B TADDOL-Phosphat als chirales Additiv

ausgeschlossen werden konnte, wurde in den Einträgen 2-5 das chirale Kupfersalz jeweils mit einem BOX-Liganden komplexiert und als Katalysator **163** eingesetzt. Das zusätzliche Gegenion (zum TADDOL-Phosphat) des Kupfer(II)-Metalls wurde variiert. Die Reaktionen, deren Katalysatoren Iodid, Triflat oder Fluoroborat enthielten, zeigten in etwa gleiche moderate Ausbeuten und ähnlich niedrige Enantioselektivitäten. Der Katalysator mit einem Bromidanion blieb dagegen inaktiv (Eintrag 5). In MeOH dissoziiert das Bromidanion vermutlich nicht vom Cu(II) weg und somit ist die Koordinationsstelle für das Substrat **139** blockiert. Die Einträge 2-4 zeigten ähnliche Reaktionsverläufe, was durch eine komplette Dissoziation der Gegenionen (I, BF, OTf) erklärt werden könnte. Bei vollständiger Dissoziation haben die verschiedenen Gegenionen keinen Einfluss mehr auf die Reaktion und die kationischen Katalysatoren-Komplexe sind identisch. Wenn dies zutrifft, müssen die Reaktionen auch gleiche Ergebnisse liefern. Bei Verwendung unpolarerer Lösungsmittel (Einträge 6-8) konnte keine Produktbildung beobachtet werden, was auf ein nicht dissoziiertes und somit katalytisch inaktives Katalysatorsalz zurückgeführt werden könnte.



Schema 44. Henry Reaktion katalysiert mit Cu(II)-TADDOL-Phosphat-Katalysatoren

B TADDOL-Phosphat als chirales Additiv

Eintrag	Kat	Lösungsmittel	Gegenion X	Ausbeute [%]	ee [%]
1	162	MeOH	I	51	--
2	163	MeOH	I	51	20
3	163	MeOH	BF ₄	58	14
4	163	MeOH	OTf	55	10
5	163	MeOH	Br	--	--
6	163	Toluol	I	--	--
7	163	THF	I	--	--
8	163	Acetonitril	I	--	--

Tabelle 9. Henry Reaktion katalysiert mit Cu(II)-TADDOL-Phosphat-Katalysatoren

Da die Koordinationssphäre des Kupfer(II)-Metalls durch die Gegenionen blockiert sein könnte (Einträge 5-8), sollte überprüft werden, ob Kupfer(I) auch zur Aktivierung der Reaktion befähigt ist. Hierzu wurde Cu(I)-Phosphat **147** als Katalysator verwendet und mit den C₂-symmetrischen BOX- bzw AzaBox-Liganden komplexiert (Schema 45). Dieser Katalysator besitzt dann in der Koordinationssphäre den zweizähligen Liganden und ein chirales Phosphatanion. Natürlich muss man in Betracht ziehen, dass in diesem Falle Cu(I) anstatt Cu(II) und ein Phosphat anstatt des Acetats verwendet wird (Abbildung 27). Der Vorteil des Kupfer(I)-Katalysators **164** ist die freie Koordinationsstelle, die die Koordination des Nucleophils erleichtert, da es kein Gegenion verdrängen muss. Im BOX-komplexierten Cu(II)-Acetat Komplex hingegen sind alle vier Koordinationsstellen belegt (**165**).

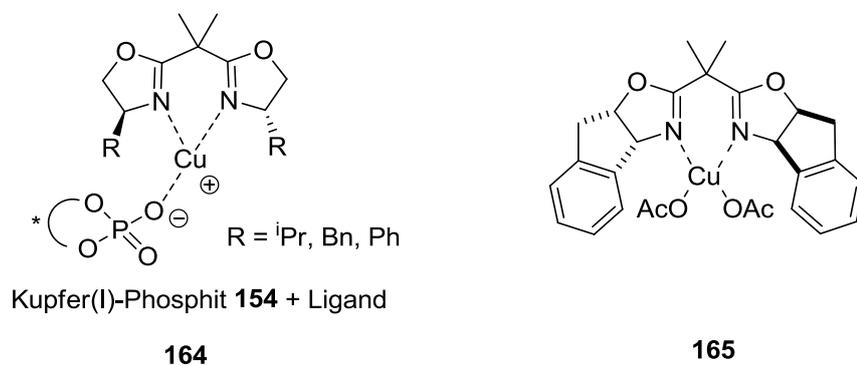
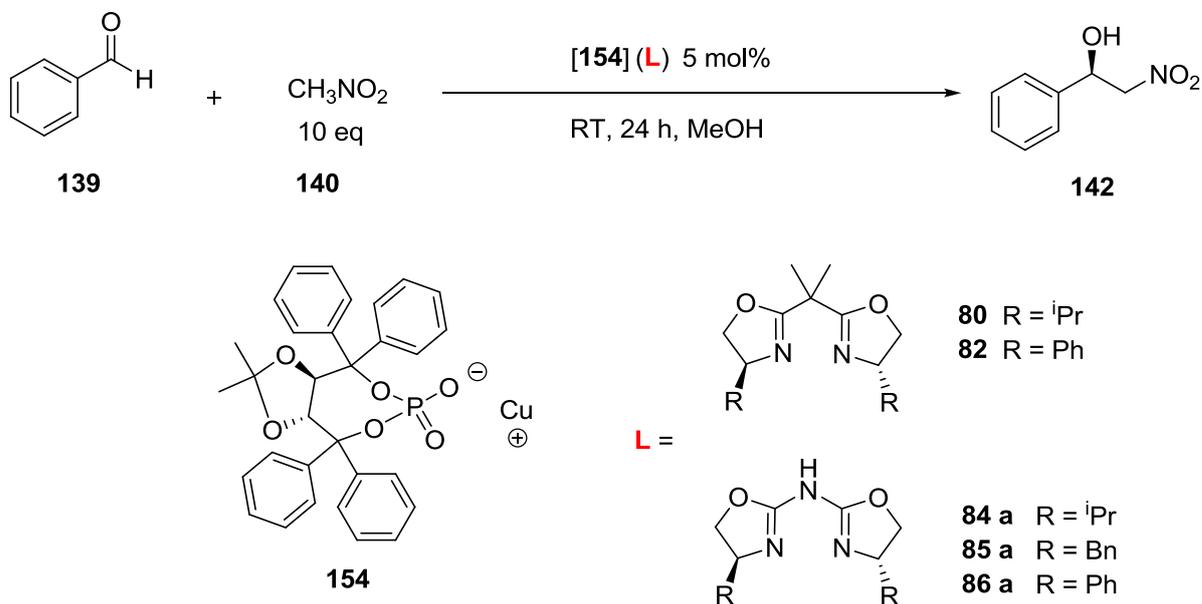


Abbildung 27. Vergleich Cu(I)-Phosphit-Katalysator mit Evans-Katalysator

Die Nitro-Aldol-Reaktion wurde mit dem Katalysator **154** wiederholt. Die Reaktion zwischen Benzaldehyd **139** und Nitromethan **140** wurde in MeOH bei Raumtemperatur durchgeführt.

B TADDOL-Phosphat als chirales Additiv

An dieser Stelle sollt noch einmal erwähnt werden, dass unpolarere Lösungsmittel den Katalysator inhibieren. Dies liegt an der Schwerlöslichkeit des Kupfer-TADDOL-Phosphats bzw. -Phosphits.



Schema 45. Henry Reaktion katalysiert mit Cu(I)-TADDOL-Phosphat-Katalysatoren

Eintrag	Ligand R	Zeit (d)	Phosphat	Ausbeute [%]	ee[%]
1	80	2	<i>R,R</i>	85	20
2	80	2	<i>S,S</i>	81	20
3	82	4	<i>R,R</i>	92	40
4	82	4	<i>S,S</i>	63	20
5	86a	2	<i>R,R</i>	84	37
6	86a	2	<i>S,S</i>	93	20
7	84a	4	<i>R,R</i>	77	60
8	84a	4	<i>S,S</i>	20	10
9	85a	2	<i>R,R</i>	87	39
10	85a	2	<i>S,S</i>	89	33

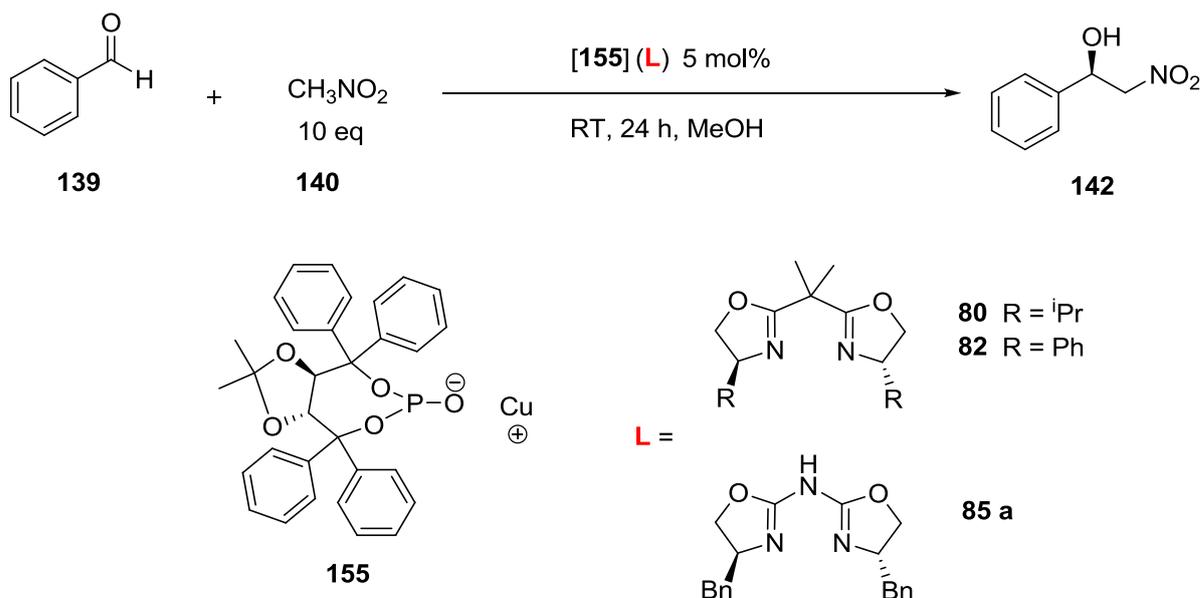
Tabelle 10. Henry Reaktion katalysiert mit Cu(I)-TADDOL-Phosphat-Katalysatoren

Der Austausch von Kupfer(II) gegen Kupfer(I) hat sich bei Betrachtung der Ausbeuten positiv bemerkbar gemacht (Tabelle 10). Die direkte Vergleichsreaktion ist in Eintrag 1 gezeigt. Die Ausbeute wurde von 51% (Cu(II)-katalysiert, Tabelle 9; Eintrag 2), durch den Wechsel auf Cu(I), auf 85% erhöht, bei gleichbleibender Enantioselektivität. Diese Erhöhung kann man nun entweder auf die höhere Aktivität von Kupfer(I), oder auf das Fehlen des zweiten Anions (erleichterte Koordination des Substrats) zurückführen. Die gleichen Enantioselektivitäten könnten theoretisch auf einen ähnlichen Übergangszustand zurückzuführen sein, wobei aber eigentlich nicht von einer gleichen Komplexgeometrie (unterschiedliche Oxidationsstufe des Kupfers) ausgegangen werden kann. Bei Verwendung des (*S,S*)-TADDOL-Phosphats, das eine andere räumliche Wechselwirkung mit dem (*R,R*)-Box-Liganden eingehen sollte (eventuelle match/mismatch Situation), zeigt allerdings vergleichbare Ergebnisse in Ausbeute und Enantioselektivität. Dies bedeutet, dass der chirale Einfluss des TADDOL-Rückgrats keine besondere sterische Rolle in Kombination mit den Ph-BOX Liganden spielt. Nun war natürlich interessant, wie sich die anderen Kombinationen aus chiralen Liganden und chiralen Phosphat verhalten. Der ⁱPr-BOX Ligand zeigte ein unterschiedliches Verhalten in Kombination mit den beiden Enantiomeren des TADDOL-Phosphats, da die Ausbeuten und Enantioselektivitäten unterschiedlich waren (Eintrag 3 und 4). Bei Verwendung des (*R,R*)-TADDOL-Phosphats lag die Ausbeute höher und auch der ee-Wert war mit 40% doppelt so hoch im Vergleich zur (*S,S*)-TADDOL-Phosphat Reaktion. Mit diesen Beispielen lässt sich die Wechselwirkung zwischen chiralen Gegenion und chiralen Liganden aufzeigen, wenn auch nur in einem mäßig stereoselektiven Bereich. Eintrag 5 und 6 zeigen die Ergebnisse des Ph-AzaBox-Liganden, die ebenfalls, je nach Konfiguration, unterschiedliche ee-Werte aufzeigen. Die größten Diskrepanzen werden bei Verwendung des ⁱPr-AzaBox Liganden festgestellt (Eintrag 7 und 8). Die unterschiedlichen Kombinationen mit dem (*R,R*) bzw dem (*S,S*)-TADDOL-Phosphat zeigen eindeutige Unterschiede in der Ausbeute und Enantioselektivität. Die Verwendung des Bn-Aza-Box-Liganden (Eintrag 9 und 10) konnte keine match/mismatch Situation aufdecken, wie es bei Verwendung des ⁱPr-Azabox-Liganden offensichtlich der Fall ist.

2.8 Kupfer-TADDOL-Phosphit in der Henryreaktion

Die nächste Überlegung war der Einsatz von Kupfer(I)-TADDOL-Phosphit, da wie bereits besprochen, das Phosphitanion wesentlich basischer als das analoge Phosphatanion ist und somit die Henry-Reaktion, in der das Nitromethan deprotoniert werden soll, beschleunigen könnte.

B TADDOL-Phosphat als chirales Additiv



Schema 46. Henry Reaktion katalysiert mit Cu(I)-TADDOL-Phosphit-Katalysatoren

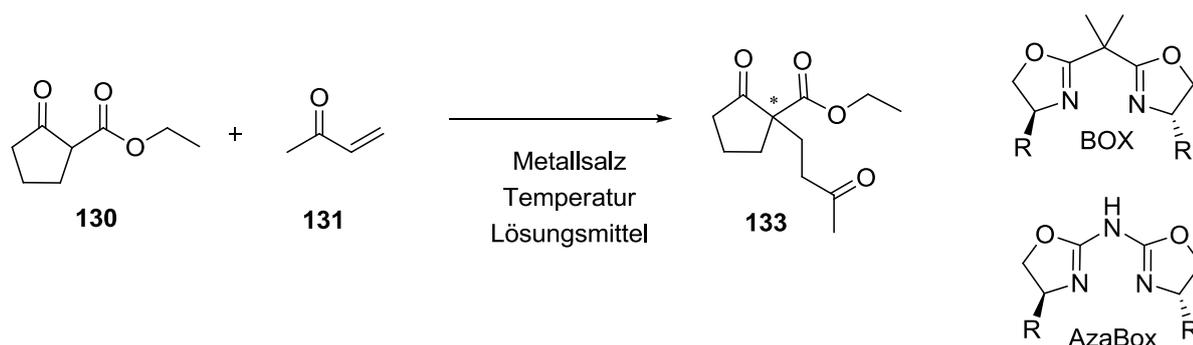
Eintrag	Ligand	Ausbeute [%]	ee [%]
1	--	98	rac
2	82	90	rac
3	80	86	18
4	85a	95	33

Tabelle 11. Henry Reaktion katalysiert mit Cu(I)-TADDOL-Phosphit-Katalysatoren

Tatsächlich zeigte sich eine sehr hohe Reaktivität bei Verwendung des Kupfer(I)-TADDOL-Phosphits **155**. Ohne zusätzlichen Liganden (Eintrag 1) konnte eine fast quantitative Ausbeute erreicht werden. Bei zusätzlicher Komplexierung mit einem Liganden (Eintrag 2-4) waren kaum Einbußen in den Ausbeuten zu vermerken, jedoch konnte der chirale Einfluss des Liganden nur geringe ee-Werte erreichen.

2.9 Kupfer-Taddolphosphit in der Michaeladdition

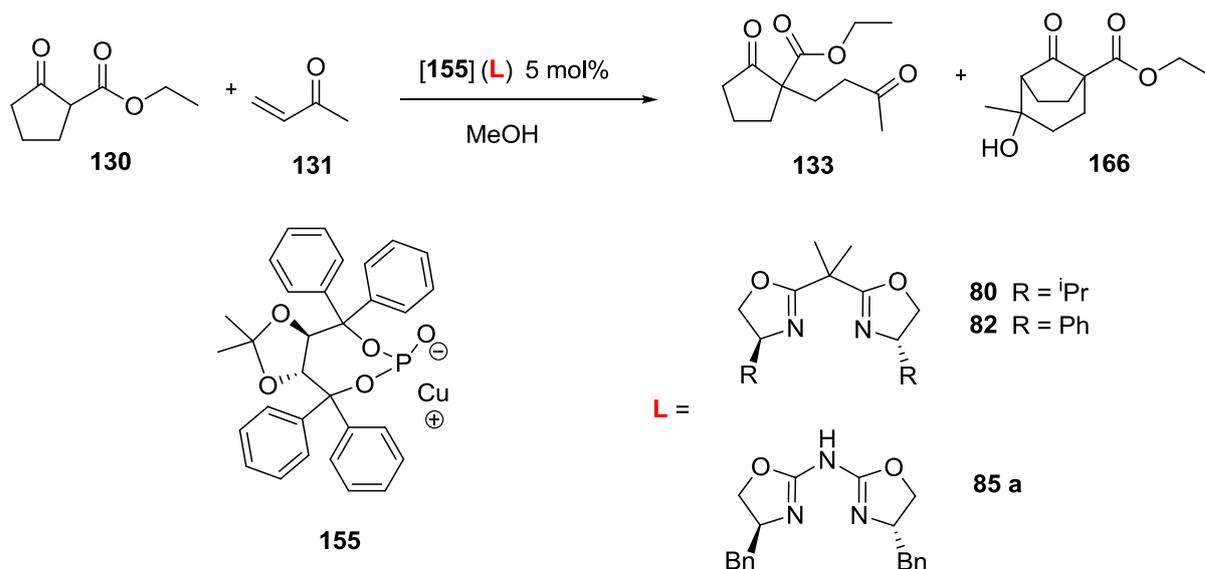
Der Cu(I)Phosphit-Katalysator wurde noch in einer weiteren Reaktion getestet. Dazu sollte eine verwandte Reaktion gewählt werden, die bei Verwendung eines Kupfer(II)-Box (bzw. AzaBox) Katalysator nur racemische Produkte liefert. Eine passende Reaktion ist in der Michael-Addition gegeben (Schema 32, Schema 47). Ein Screening verschiedener Kupfer(II)-salze, komplexiert mit BOX- bzw. AzaBox Liganden, bewirkten keinen stereoselektiven Verlauf.



Schema 47. Screeningverfahren für die Michael-Addition mit C_2 -symmetrischen Liganden

Da nun ausgeschlossen werden kann, dass die chirale Induktion vom C_2 -symmetrischen Liganden ausgeht, könnte bei Einsatz eines chiralen Gegenions ein enantioselektiver Verlauf dem Gegenion, bzw. einer Kombination aus Ligand und Gegenion, zugeordnet werden. Die erste Reaktion zwischen dem Dicarbonyl **130** und dem α,β -ungesättigten Keton **131** wurde mit dem Cu(I)Phosphit **155** katalysiert (Schema 48). Dem vollständigen Umsatz von **130** folgte aber nur eine 80%ige Isolierung des Produkts **133**. Bei den folgenden Reaktionen, unter Verwendung eines Liganden, konnte ein zweites Produkt isoliert werden. Dabei stellte sich heraus, dass Produkt **133** zu Produkt **166** weiterreagiert ist. Der reaktivste Katalysator, der das Michael-Produkt **166** generierte, ist der Cu(I)(**82**)-TADDOL-Phosphit Komplex (Eintrag 2), mit einem Produktverhältnis von $\mathbf{133/166} = 3/2$. Diese Kombination wurde anschließend bei 0°C getestet (Eintrag 4). Dabei konnte nur noch das Michael Addukt **133** mit 55% Ausbeute und einen geringfügig höheren ee-Wert isoliert werden. Bei den Drehwerten muss berücksichtigt werden, dass geringe Spuren von TADDOL-Phosphit (durch den hohen Drehwert), die Werte verfälschen können.

B TADDOL-Phosphat als chirales Additiv



Schema 48. Kupfer(I)-TADDOL-Phosphit katalysierte Michael-Addition

Eintrag	L	T [°C]	Umsatz [%]	Ausbeute 133 [%]	Ausbeute 166 [%]	.
1	--	25	>99	80		-4.0
2	82	25	>99	58	37	-4.1
3	80	25	>99	61	34	-4.4
4	82	0	75	55		-11
5	85a	25	>99	77	18	--

Tabelle 12. Kupfer(I)-TADDOL-Phosphit katalysierte Michael-Addition

Ein möglicher Reaktionsmechanismus soll die hohe Reaktivität bzw. die Bildung des Produkts **166** veranschaulichen. Dabei wird angenommen, dass der Katalysator **155** bifunktional wirkt und zwar mit dem Cu(I) als Lewisäure und mit dem Phosphitanion als Base. Zunächst aktiviert Cu(I) das Dicarbonyl **130** und fördert die Enolatbildung **167**. Dabei könnte das Phosphitanion als Base das acide Proton von **130** abstrahieren. Nachdem das aktivierte Enolat **167** mit dem α,β -ungesättigten Keton **131** reagiert hat, könnte das protonierte Phosphit sein Proton wieder an das Produkt **133** abgeben und der Cu(I)Phosphit-Katalysator **155** wäre wieder für einen neuen Zyklus verfügbar. Das gebildete Michael Addukt **133** kann durch die hohe Aktivität des Katalysators ebenfalls ein Enolat **168** bilden. Der pK_s-Wert der Verbindung **130** (pK_s ~ 15) im Vergleich zur Verbindung **133** (pK_s ~ 20)) ist um fünf 10er-Potenzen höher und erklärt damit auch den vollständigen Umsatz des Edukts

B TADDOL-Phosphat als chirales Additiv

130. Zyklus 2 könnte dann nach gleichem Mechanismus ablaufen und das bityklische Produkt **166** bilden. Die hohe Reaktivität, die man von der Lewissäure Cu(I) nicht erwarten würde, könnte somit durch die unterstützende Wirkung des Phosphits als Base erklärt werden.

B TADDOL-Phosphat als chirales Additiv

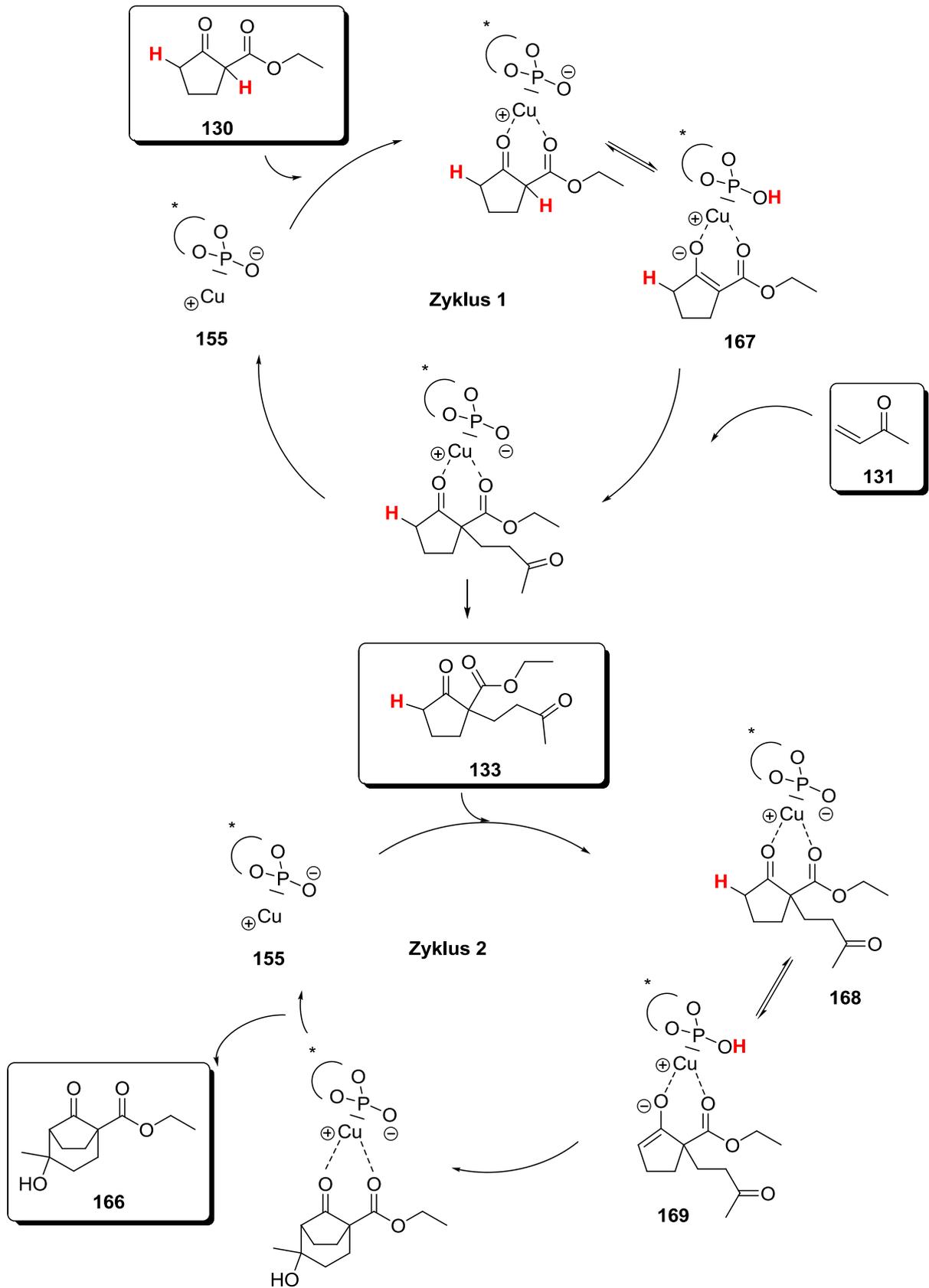


Abbildung 28.

Angenommener Reaktionsmechanismus der Cu(I)-TADDOL-Phosphit katalysierten, gekoppelten Addition

Mit dem Cu(I)-TADDOL-Phosphit **155** steht ein Katalysator zur Verfügung, der hohe katalytische Aktivitäten in der Henry-Reaktion und Michael-Addition bewiesen hat. Problematisch erscheint eine enantioselektive Durchführung der Reaktionen, da die chirale Information des Katalysators **155**, im Rückgrat des TADDOLs, wahrscheinlich zu weit weg vom reaktiven Zentrum liegt. Außerdem besitzt das Kontaktionenpaar (Cu(I)-Phosphit) keine so ausgeprägte geometrische Struktur, wie es z.B. bei einer Metall-Komplexierung mit einem zweizähligen Liganden der Fall ist. Problematisch erscheint auch die flexible Gesamtstruktur des komplexierten Katalysators ([AzaBox(**155**)]), da das Zusammenspiel zwischen chiralem Phosphit und chiralem Liganden aus sterischer Sicht ziemlich komplex ist.

3. Chirale zweizählige Kupfer(I)-Phosphit Komplexe

3.1. Zielsetzung

Um einen Kupfer(I)-Phosphit-Katalysator mit einer bestimmten Koordination bzw. einer festen Struktur darzustellen, sollte ein zusätzlicher Liganden-Arm eingeführt werden (Abbildung 29). Das bisher in der Katalyse eingesetzte Kupfer(I)-Phosphit **155**, welches eine geringe asymmetrische Induktion bewirkte, soll nun modifiziert werden. Die Idee ist, das chirale Phosphit so zu modifizieren, dass zwei über ein Stickstoffatom verbundene Fragmente am Kupfer koordinieren (**170**). Fragment **B** beinhaltet die Phosphoramidit-Gruppe, die dann, wie bereits beschrieben (Schema 41), mit MeCu umgesetzt werden soll, um das Kupfer(I) in das Ligandensystem zu integrieren. Das über den Stickstoff verbrückte Fragment **A** soll eine funktionelle Gruppe enthalten, die zur Koordination von Kupfer(I) befähigt ist. So würde man einen zweizähligen, anionischen Liganden erhalten, der an Kupfer(I) (**171**) komplexiert ist.

B TADDOL-Phosphat als chirales Additiv

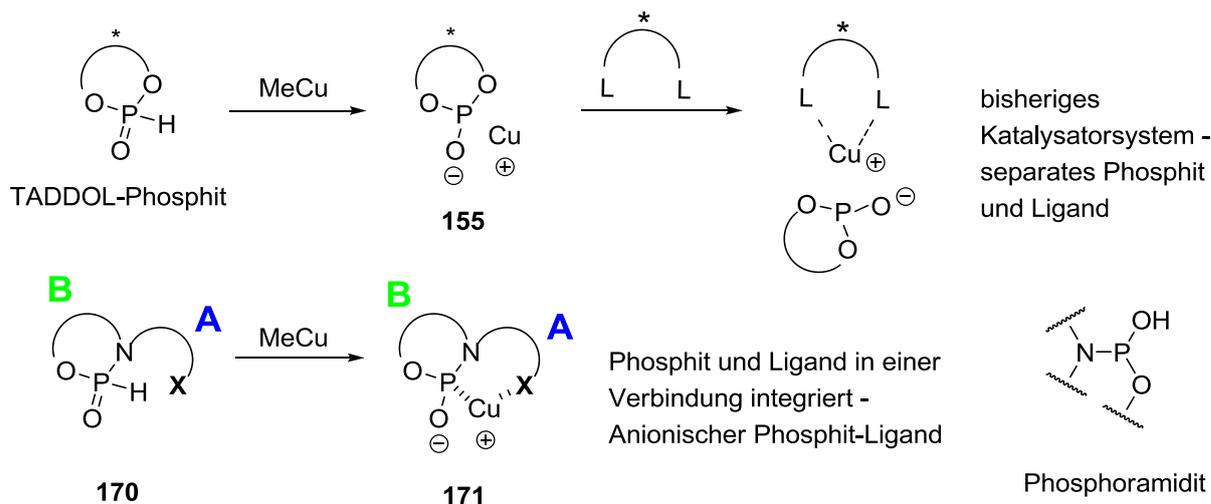


Abbildung 29. Komplexierung von Kupfer(I) mit einem Phosphoramidit-Anion-Liganden

3.2 Menthon als chiraler Baustein

Menthon **172** ist ein natürliches, monozyklisches Keton mit einer Terpenstruktur, die in beiden enantiomeren Formen, (-)-Menthon **172a** und (+)-Menthon **172b** vorkommt (Abbildung 31). (-)-Menthon kommt vorwiegend im Geraniumöl und Pfefferminzöl vor. (+)-Menthon ist Hauptbestandteil des Buchublättöl (*Agathosma betulina*).⁶⁷

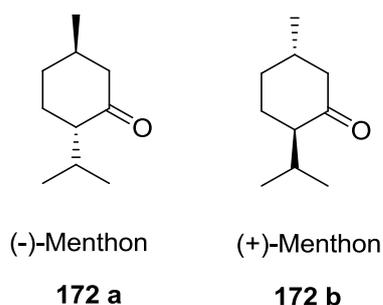


Abbildung 30. Menthon – chiraler Baustein für die Ligandensynthese

Syntheseziel:

Das Syntheseziel war die Kopplung des Menthons **172a** mit einem Oxazolin über eine Stickstoff-Brücke, um die vorgegebene, N-verbrückte Struktur zu erreichen (Abbildung 31).

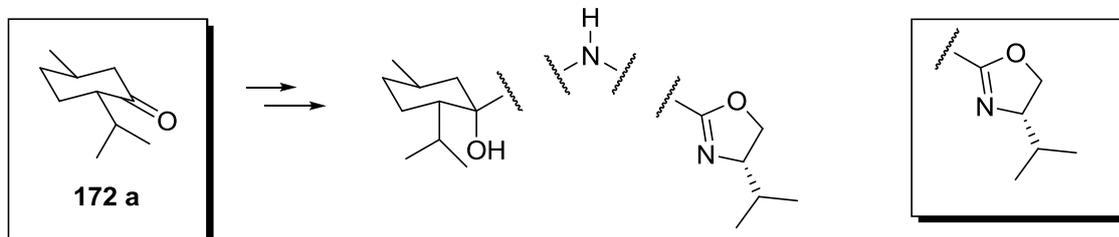


Abbildung 31. N-Verbrückung von (-)-Menthon mit einem Oxazolin-Fragment

Zunächst war natürlich von Bedeutung, welche funktionalisierten Menthon-Verbindungen bereits in der Literatur bekannt sind, um mögliche Kopplungen zu überprüfen. Für die Synthese von Menthon-basierenden Liganden wurden folgende drei Funktionalisierungen ausgewählt: Verbindung **173** die über eine Reformatsky Reaktion synthetisiert werden kann; Verbindung **174**, ein diastereomerenreines Epoxid und Verbindung **175** als Diastereomerenpaar.

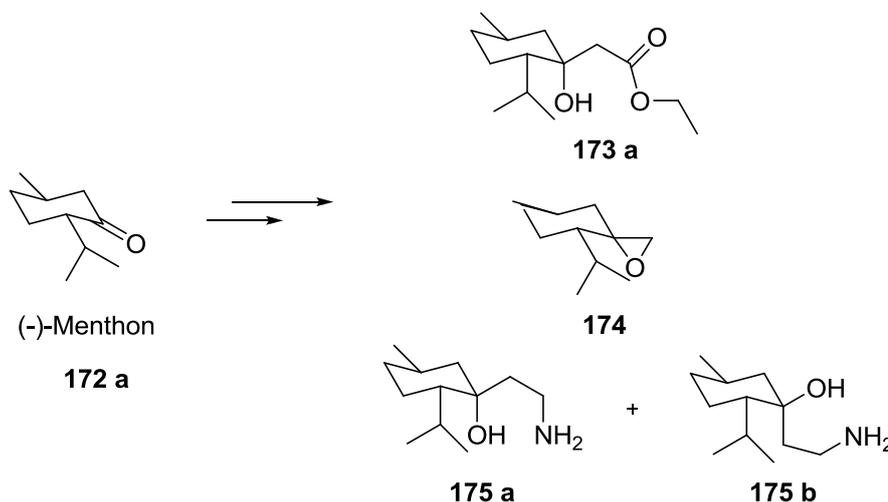
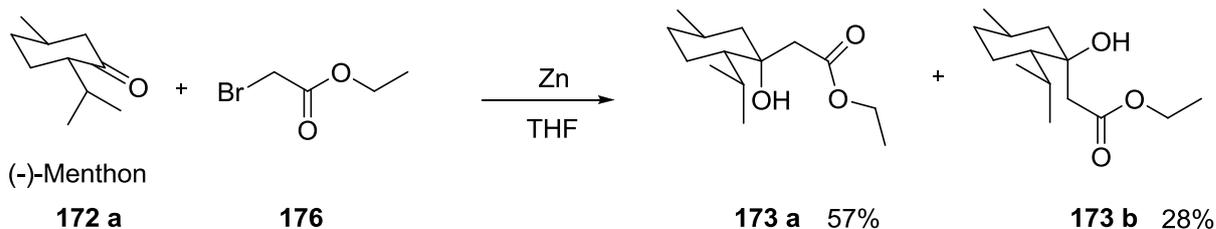


Abbildung 32. Menthon-Derivatisierung

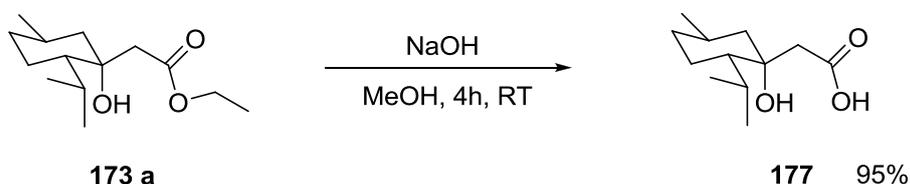
Eine Reformatsky-Reaktion zwischen Menthon **172a** und Ethyl-2-Bromacetat **176** ermöglichte die Synthese des Diastereomerenpaares **173** in guter Ausbeute (Schema 49).⁶⁸ Das Diastereomerenpaar konnte säulenchromatographisch getrennt werden, was für einen enantiomerenreinen Katalysator natürlich von Bedeutung ist.

B TADDOL-Phosphat als chirales Additiv



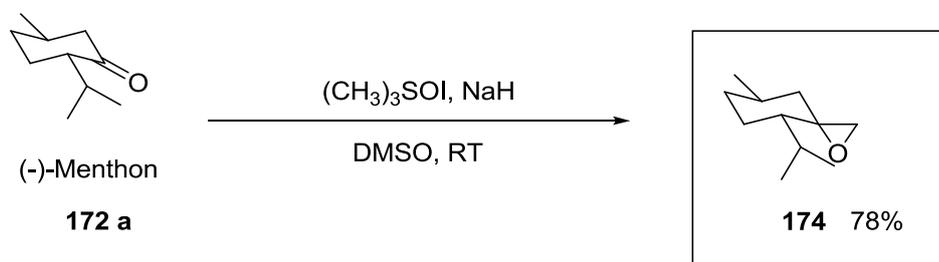
Schema 49. Reformatsky Reaktion

Die Esterspaltung von **173a**, unter basischen Bedingungen, ermöglichte die Freisetzung der Säurefunktion (**177**).



Schema 50. Verseifung des Menthol-Esters **173a**

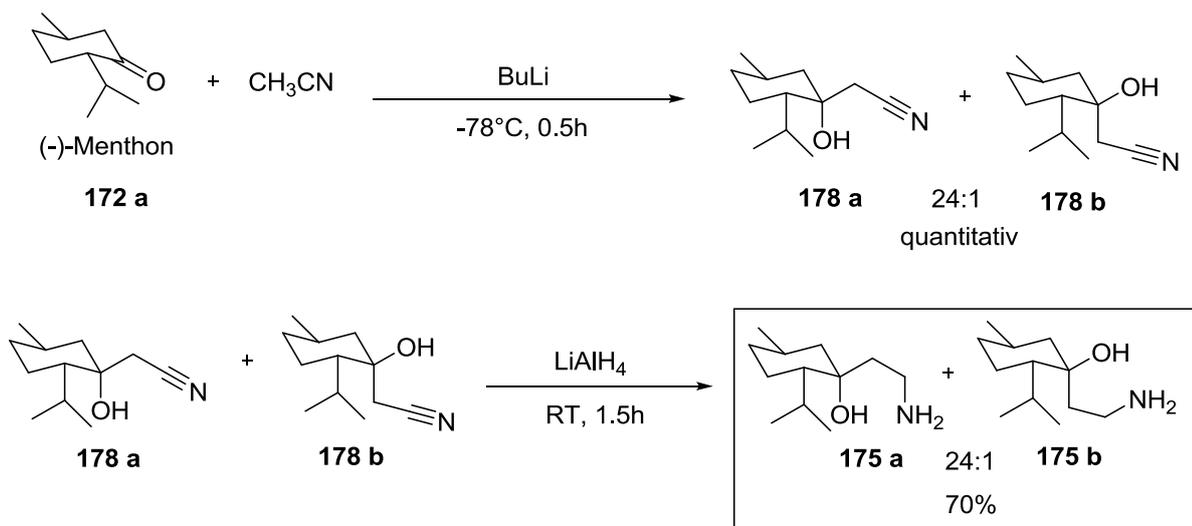
Das Menthon **172a** konnte mit Trimethylsulfoxonium-Iodid und NaH in DMSO zu dem Oxiran **174** umgesetzt werden.⁶⁹



Schema 51. Darstellung des enantiomerenreinen Oxirans **174**

Eine weitere Möglichkeit, eine Funktionalisierung des (-)-Menthons **172a** zu erreichen besteht in der zweistufigen Synthese des Aminoalkohols **175**.⁷⁰ Zunächst wurde an (-)-Menthon Acetonitril mit Hilfe von BuLi addiert. Die kinetisch kontrollierte, quantitativ ablaufende Reaktion konnte ein Verhältnis von 24/1 zugunsten des Diastereomers **165a** bilden. Im zweiten Schritt wurde das Diastereomerenpaar **165** mit Lithiumaluminiumhydrid zum Aminoalkohol **175** reduziert (Schema 52).⁷¹

B TADDOL-Phosphat als chirales Additiv



Schema 52. Darstellung des Aminoalkohols **175**

Zu diesen drei funktionalisierten Menthon-Derivaten wurde nun nach passenden Oxazolin-Derivaten gesucht, die durch einfache Kopplungen die vorgegebenen Zielstrukturen erreichen. (Abbildung 34).

3.3. Oxazolin als chiraler Baustein

Die Oxazolinderivate **179** und **180** wurden für mögliche Kopplung mit den Menthon-Derivaten **173**, **174** und **175** ausgewählt und synthetisiert (Abbildung 33).

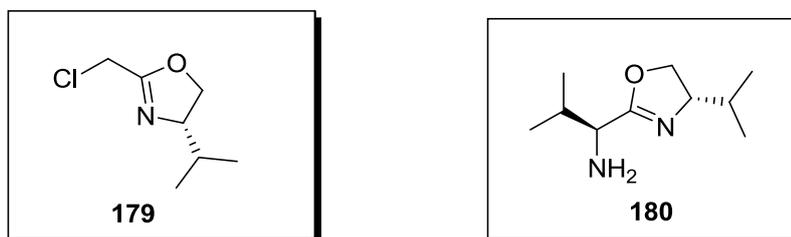
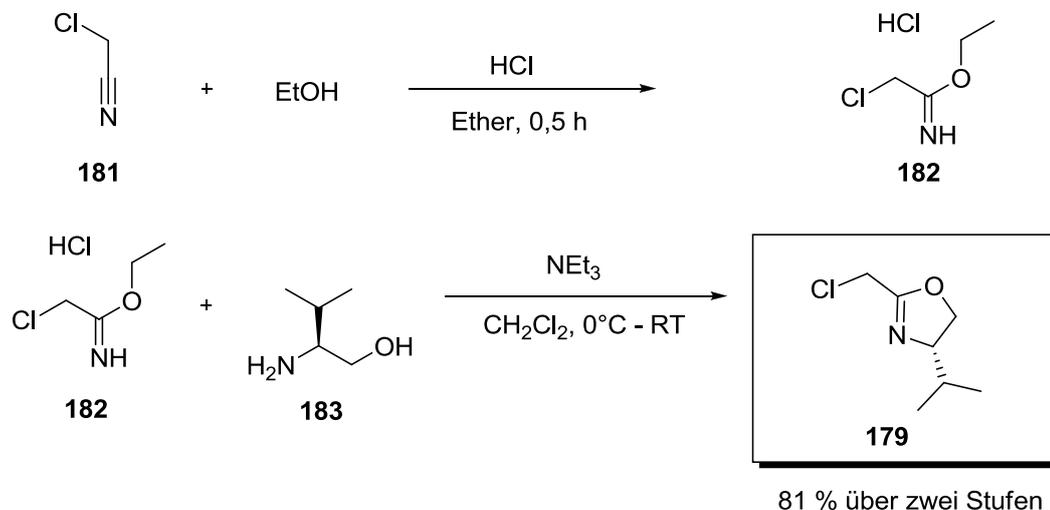


Abbildung 33. Oxazolin-Derivate für die Ligandensynthese

Das Oxazolin **179** wurde in zwei Schritten erhalten (Schema 53). Schritt 1 beinhaltet die Synthese von Ethyl-2-chloroacetimidat Hydrochlorid **182**, welches durch Einleiten von HCl-Gas in eine Lösung von 2-Chloracetonitril **181** und EtOH in Ether gewonnen wurde. Der Niederschlag konnte einfach gewaschen und isoliert werden und direkt für die Zyklisierung

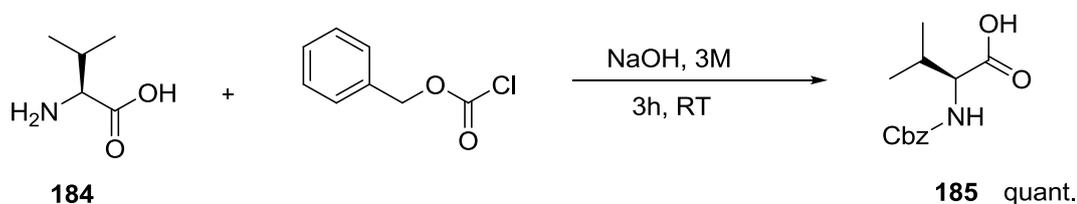
B TADDOL-Phosphat als chirales Additiv

mit (*L*)-Valinol **183** weiterverwendet werden.⁷² Das Chlor-Oxazolin **179** wurde dabei mit einer Ausbeute von 81% über zwei Stufen erhalten.

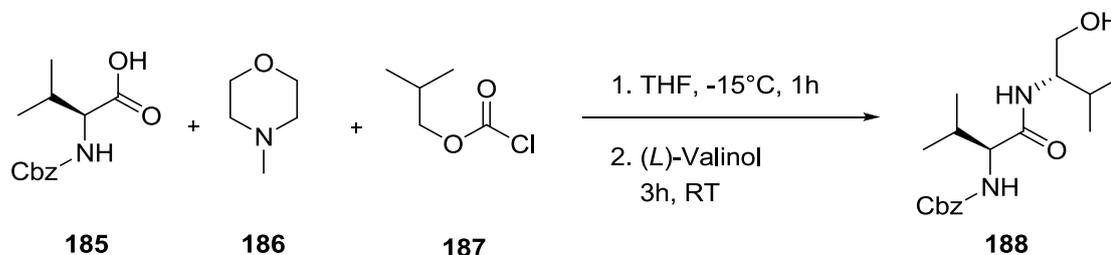


Schema 53. Synthese des Oxazolins **172**

Das zweite Oxazolinderivat **180** wurde über mehrere Stufen synthetisiert und besteht aus zwei Aminosäureeinheiten. Für die Kopplung wurde (*L*)-Valin **184** zunächst mit einer Cbz-Schutzgruppe versehen (Schema 54). Anschließend wurde die Kopplung des Cbz-geschützten (*L*)-Valins **185** mit (*L*)-Valinol **183** durchgeführt (Schema 55). Dazu wurde **185** mit Methylmorpholin **186** und Isobutylchloroformiat **187** in einen Aktivester umgewandelt.



Schema 54. Cbz-Schützung von (*L*)-Valin

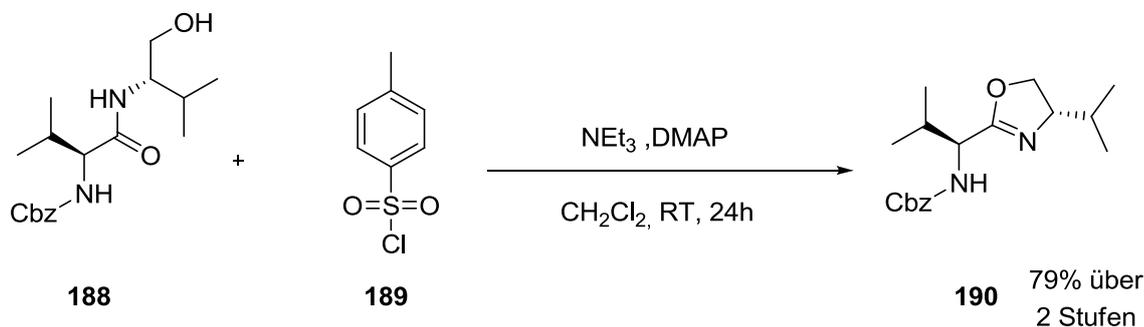


Schema 55. Amidkupplung – (*L*)-Valinol und Cbz-(*L*)-Valin

Nach der Kopplung wurde das Dipeptid **188** unter basischen Bedingungen mit Hilfe von Tosylchlorid **189** zyklisiert (Schema 56). Die Aminosäurekopplung mit darauf folgender

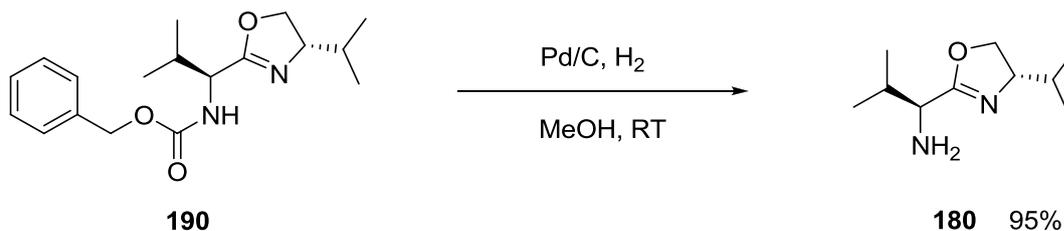
B TADDOL-Phosphat als chirales Additiv

Zyklisierung zum Produkt **190** konnte mit einer Ausbeute von 79% über 2 Stufen durchgeführt werden.



Schema 56. Zyklisierung des geschützten Dipeptids **175**

Im letzten Schritt wurde die Cbz-Schutzgruppe hydrolytisch mit Palladium von **190** abgespalten (Schema 57). Das dabei erhaltene Aminooxazolin **180** wurde direkt in den Folgesynthesen eingesetzt.



Schema 57. Entschützung des Aminooxazolins **190**

3.4. Zielstrukturen: Kombination Menthon und Oxazolin

Geplant waren die Strukturen **191**, **192** und **193**, die aus verschiedenen Kombinationen von Menthon- und Oxazolin-Derivaten resultieren. Diese Aminoalkohole sollten dann in Phosphoramidite überführt werden und anschließend, wie bereits besprochen (Schema 41), mit MeCu **151** umgesetzt werden. Diese daraus resultierenden Kupfer(I)-Phosphoramidit-Katalysatoren (**189**, **195** und **196**) weisen einige sterische und elektronische Besonderheiten auf, die in den nächsten Abschnitten besprochen werden.

B TADDOL-Phosphat als chirales Additiv

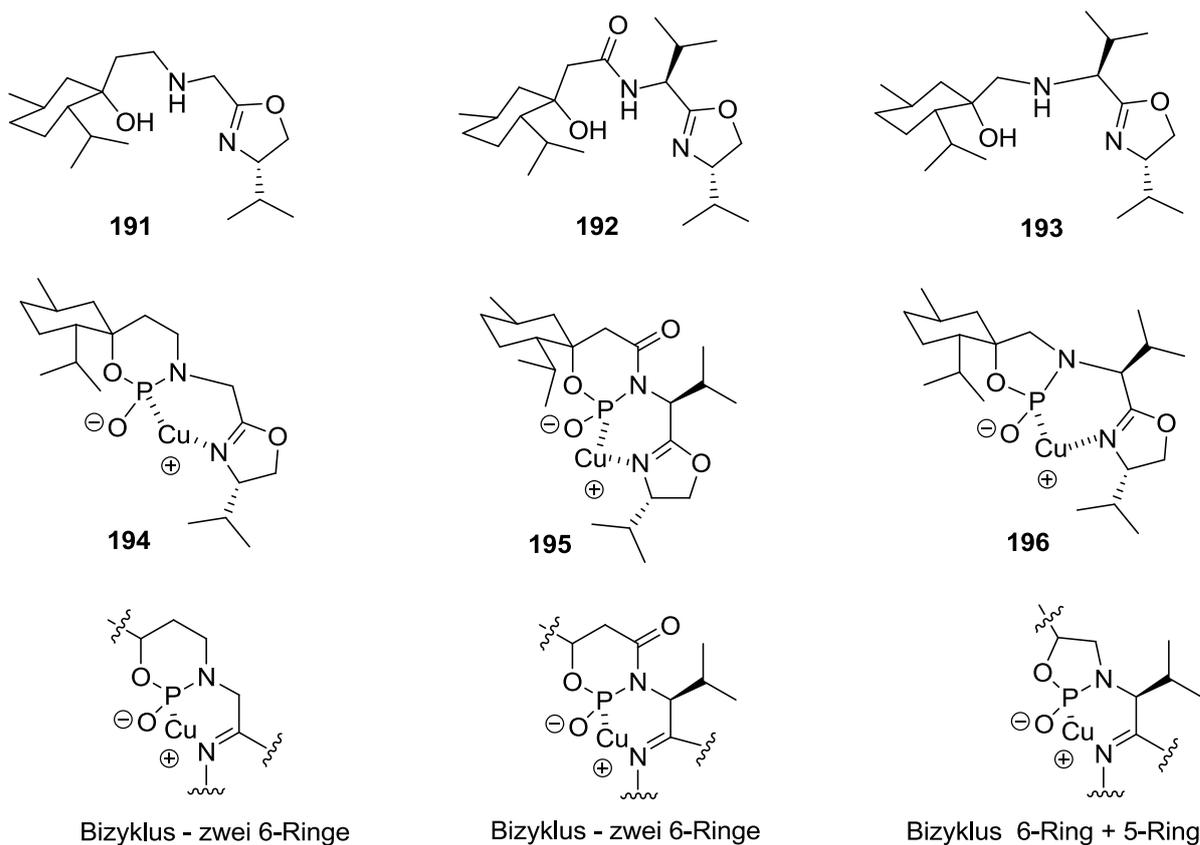
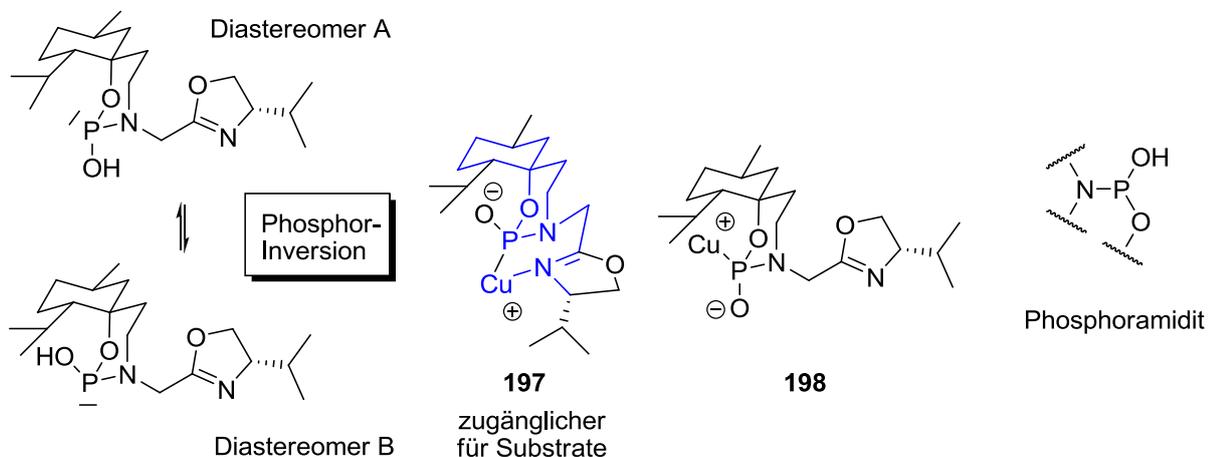


Abbildung 34. Geplante Kupfer(I)-Phosphonamidit-Katalysatoren

Der Grundgedanke dieser Strukturen war der Aufbau von stabilen Ringsystemen, wie es in den hier gezeigten 5- und 6-Ring-Systemen der Fall sein sollte. Struktur **194** besteht aus zwei 6-Ringen, wenn man von einer Phosphor-Koordination am Kupfer(I) ausgeht. Ebenfalls aus zwei 6-Ringen besteht die Struktur **195**, die anders als Struktur **194**, einen Amid-Stickstoff für die Phosphonamidit-Bildung zur Verfügung stellt. Die Struktur **196** besitzt ein 5-Ringsystem im Phosphor-Zyklus und ein 6-Ringsystem im Kupferzyklus.

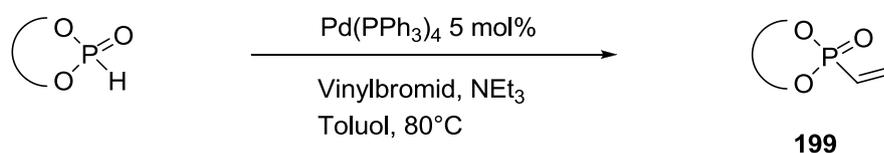
3.5. Sterische Betrachtungen

Phosphor Inversion**Abbildung 35.** Auswirkungen der Geometrie auf die Phosphorinversion

Wie sich das Stereozentrum am Phosphoratom auf die diastereomeren Strukturen auswirkt, wird am Modell gezeigt (Abbildung 35). Man kann sich die komplizierte, dreidimensionale Struktur als drei Sechsringe vorstellen (blau dargestellt). Der erste Sechsring ist das Grundgerüst des Menthons, der zweite Sechsring ist das mittlere Fragment, das den Phosphor über den Sauerstoff und Stickstoff bindet. Der dritte Sechsring wird durch die Koordination von Cu(I) am Phosphor und dem Stickstoff des Oxazolin-Rings gebildet (**197**). Die Bindungswinkel und Bindungsabstände sollten grundsätzlich diese Strukturen ermöglichen. Am Modell betrachtet ist die Struktur **197** gegenüber **198** bevorzugt, da die nicht besetzten Koordinationsstellen des Cu(I) besser für potentielle Substrate zugänglich sind. Das Kupfer(I)-Zentrum ist in der Struktur **198** durch die Isopropyl-Gruppe des Menthons abgeschirmt. Somit wäre nur eines der beiden Diastereomere für die Katalyse verfügbar. Bei einer Inversion am Phosphor, die grundsätzlich wegen nicht kovalenten Kupfer-Phosphor-Bindung möglich erscheint, könnte sich das Gleichgewicht, bei Substratbindung, in Richtung Struktur **197** hin verschieben. Die verschiedenen Phosphorsignale, des Katalysators mit und ohne Substrat, sollten mittels ^{31}P -NMR gut verfolgbar sein.

3.6. Elektronische Betrachtungen

Weitere Einsichten in die Stereochemie der geplanten Kupfer-Phosphit Systeme können aus den Arbeiten von *Buono et al.* erschlossen werden. Sie synthetisierten Vinylphosphonate **199** aus 5-Ring bzw 6-Ring Phosphiten (Schema 58).⁷³ Aus den unterschiedlichen Reaktivitäten, Spektren und theoretischen Berechnungen lassen sich Rückschlüsse über die Bindungsverhältnisse in den Phosphiten ziehen. Wie allgemein bekannt, befinden sich diese Substanzen in einem tautomeren Gleichgewicht (Abbildung 36 - **200**). Im Gleichgewicht links befindet sich das nicht nukleophile Phosphonat-Tautomer **200a**, wohingegen das anionische Phosphit-Tautomer **200b** in der nukleophilen Form vorliegt. Die Synthese von Vinylphosphonaten ausgehend von 5-Ring-Substraten benötigte wesentlich höhere Reaktionstemperaturen als vergleichbare 6-Ring-Substrate. Dieser Sachverhalt kann durch anomere Effekte erklärt werden. Theoretische Kalkulationen ergaben, dass die axialen exocyclischen P-O und P-H Bindungen in den Strukturen **A** und **B** länger sind als die analogen äquatorialen Bindungen (P-O_{ax} 1.480 Å, P-O_{eq} 1.471 Å und P-H_{ax} 1.414 Å, P-H_{eq} 1.398 Å). Genau dies würde man erwarten, wenn man n_O-σ*_{P-O} Überlappungen in das Modell mit einbezieht. Diese stereoelektronischen Effekte verursachen eine Destabilisierung der axialen P-O Bindung in der Verbindung **A** im Gegensatz zur anomeren Form **B** (+2.25 kcal mol⁻¹). Im Fünfringsystem (Konformer **C**) liegen die Werte für die Bindungslängen zwischen den der vorherigen Werte (P-O 1.475 Å, P-H 1.403 Å). Dies ist ein klarer Hinweis, dass anomere Effekte im 5-Ring Phosphit eine untergeordnete Rolle spielen. Ein ähnlicher Trend wird auch in den anionischen Spezies **A**², **B**² und **C**² beobachtet. Der Doppelbindungscharakter der P-O Bindung ist in **B**² und **C**² stärker ausgeprägt im Gegensatz zur Spezies **A**², in der der extrazyklische Sauerstoff drei nichtbindende Elektronenpaare trägt.



Schema 58. Synthese von Vinyl-Phosphonaten nach *Buono et al.*

B TADDOL-Phosphat als chirales Additiv

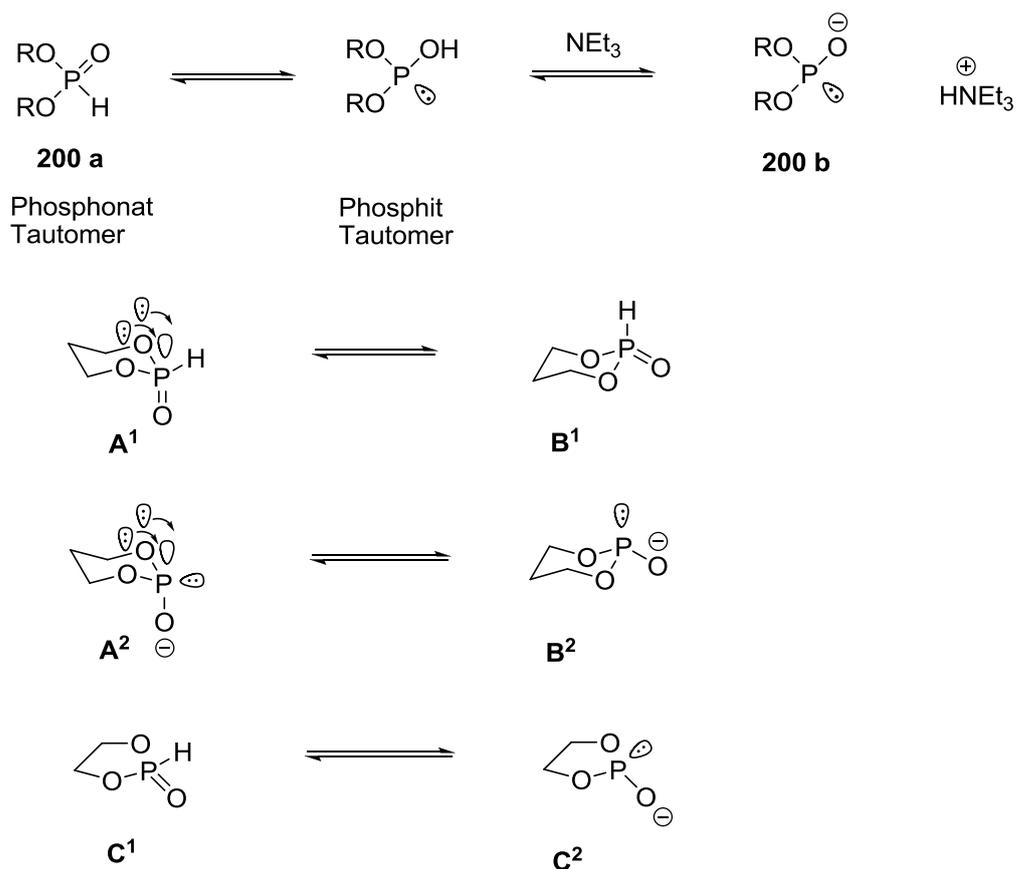


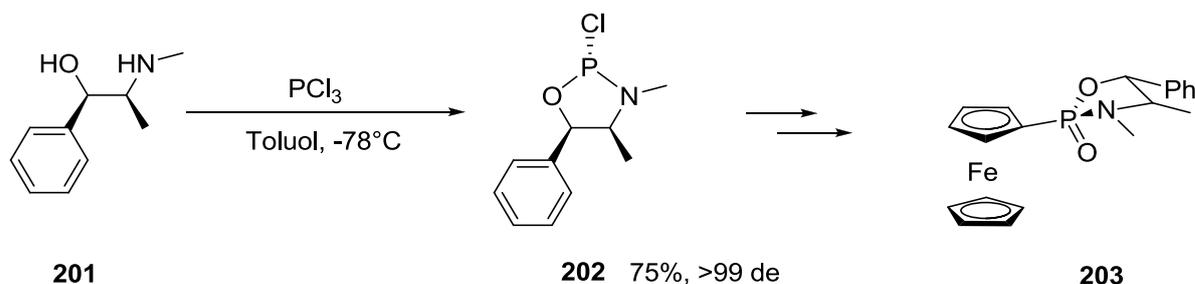
Abbildung 36 Phosphorinversion und anomere Effekte

Diese anomeren Effekte könnten auch für die Synthese der Strukturen **194-196** von Bedeutung sein.

3.7. Verwandte chirale Phosphit-Verbindungen

Mit dem (*L*)-Ephedrin **201** gelang eine diastereomerenreine Umsetzung mit PCl₃ (Schema 59). Sie wird in Toluol bei -78°C durchgeführt und generiert das entsprechende diastereomerenreine Chlor-Phosphit **202**. Diese Verbindung kann dann mit lithiierten Ferrocen umgesetzt und anschließend oxidiert werden. Man erhält das diastereomerenreine Ferrocenderivat **203**.⁷⁴ Es ist also grundsätzlich möglich diastereomerenreine Phosphor-Verbindungen substratkontrolliert darzustellen. Eine eindeutige Stereochemie in den geplanten Katalysatoren **194-196** wäre natürlich von großem Vorteil und würde eine Auftrennung der Diastereomere überflüssig machen.

B TADDOL-Phosphat als chirales Additiv



Schema 59. Diastereomerenreine Darstellung der nicht C_2 -symmetrischen Phosphorverbindungen **102** bzw **203**

In der Literatur sind Phosphit-Liganden bekannt, die zwei nicht C_2 -symmetrische Phosphoramidit-Fragmente besitzen. Die geläufigen Phosphit Liganden, wie die BINOL-Phosphit Liganden **204**, besitzen eine C_2 -Symmetrieachse, die die Anzahl konkurrierender Zwischenstufen minimiert und somit eine hohe Stereoselektivität gewährleistet (Abbildung 37).⁷⁵ Wenn nicht C_2 -symmetrische Phosphoramidit-Fragmente **205** eingesetzt werden, muss allerdings eine klare Konfiguration am Phosphoratom vorherrschen (keine Phosphorinversion), um einen stereoselektiven Reaktionsablauf zu gewährleisten.

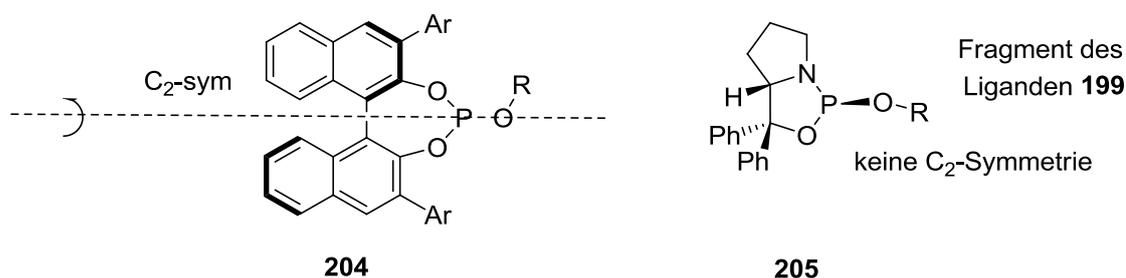
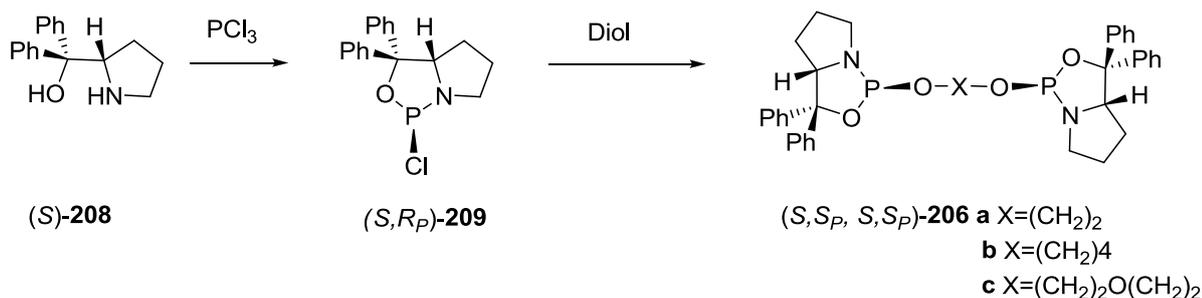


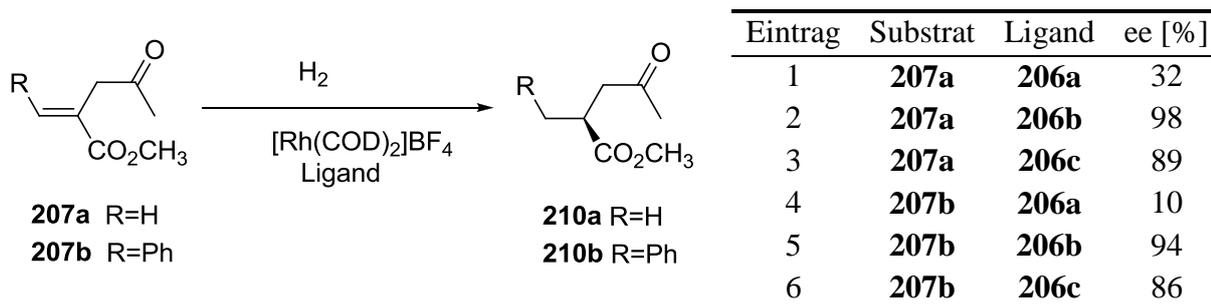
Abbildung 37. C_2 -Symmetrie bei Phosphorliganden

Ein Beispiel für den Einsatz solcher Phosphoramidit-Liganden ist die Rhodium-katalysierte, asymmetrische, olefinische Hydrierung (Schema 61).⁷⁶ Der mit dem Liganden **206** (Schema 60) komplexierte Rhodium-Katalysator katalysiert die Hydrierung der Olefine **207** in quantitativer Ausbeute. Der Ligand wird ausgehend der Verbindungen **208** und **209** nach Standardmethoden synthetisiert. Der Ligand besitzt zwar insgesamt eine C_2 -Symmetrie, hat aber zwei nicht C_2 -symmetrischen Phosphoramidit-Fragmente (**205**). Die guten Enantioselectivitäten der Hydrierungs-Reaktion (**210**, bis 98 % ee) sind dabei auf den Liganden **206** und natürlich dessen eindeutiger (*S*)-Konfiguration am Phosphor zurückzuführen.

B TADDOL-Phosphat als chirales Additiv



Schema 60. Synthese des Phosphit-Liganden **206**

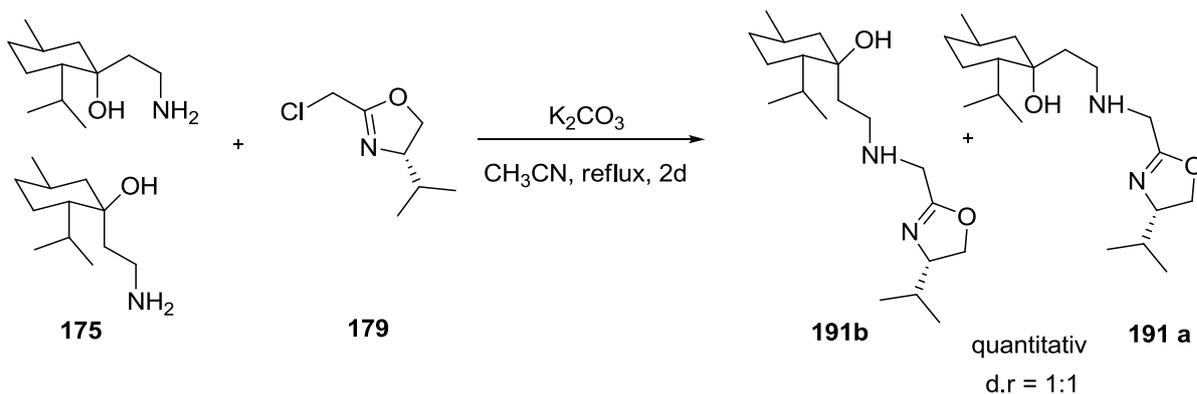


Schema 61. Rhodium-katalysierte asymmetrische olefinische Hydrierung

3.8. Ligandensynthese: Menthon-basierend

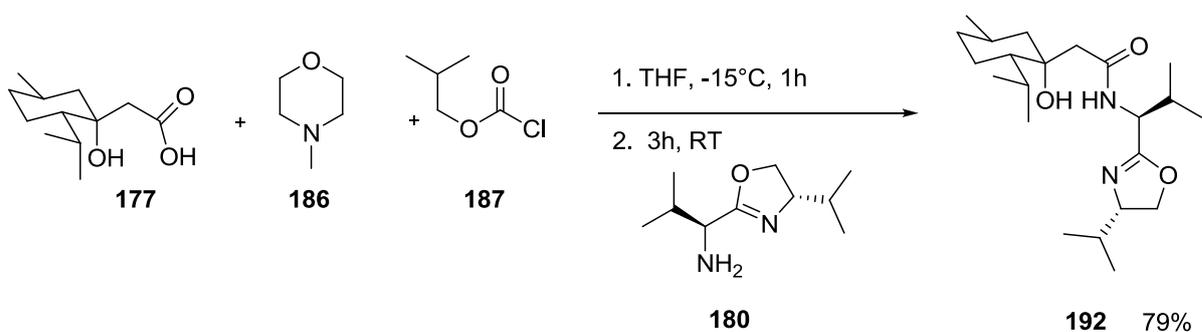
Das Diastereomerenpaar **191** konnte durch eine einfache nukleophile Substitution in Acetonitril mit K₂CO₃ generiert werden. Dabei wurde das Chlor-Oxazolin **172** mit einem Äquivalent Aminoalkohol **175** umgesetzt. Nach zweitägigem Refluxieren konnte das Produkt quantitativ erhalten werden. Es konnte eine Racemisierung unter diesen Reaktionsbedingungen beobachtet werden, da der Aminoalkohol **175a/175b** ursprünglich ein Diastereomerenverhältnis von 24:1 hatte. Der synthetisierte Ligand ist unter den basischen Reaktionsbedingungen stabil, wohingegen chromatographische Auftrennungsversuche der Diastereomere **191a** und **191b** an der anscheinenden Säure-Labilität gescheitert sind.

B TADDOL-Phosphat als chirales Additiv



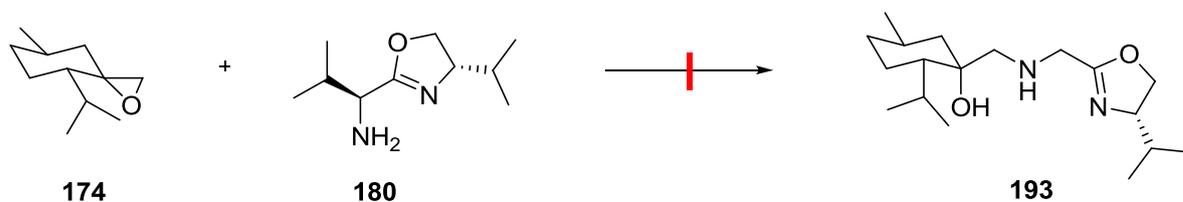
Schema 62. Synthese des Aminoalkohol-Oxazolin-Liganden **184**

Die Amidkupplung zwischen der Säure **177** und dem Aminooxazolin **180** mit Methylmorpholin **186** und Isobutyl-Chloroformiat **187** lieferte das Produkt **192** mit einer Ausbeute von 79%.



Schema 63. Amidkupplung zwischen der Menthol-Säure **177** und dem Aminooxazolin **180**

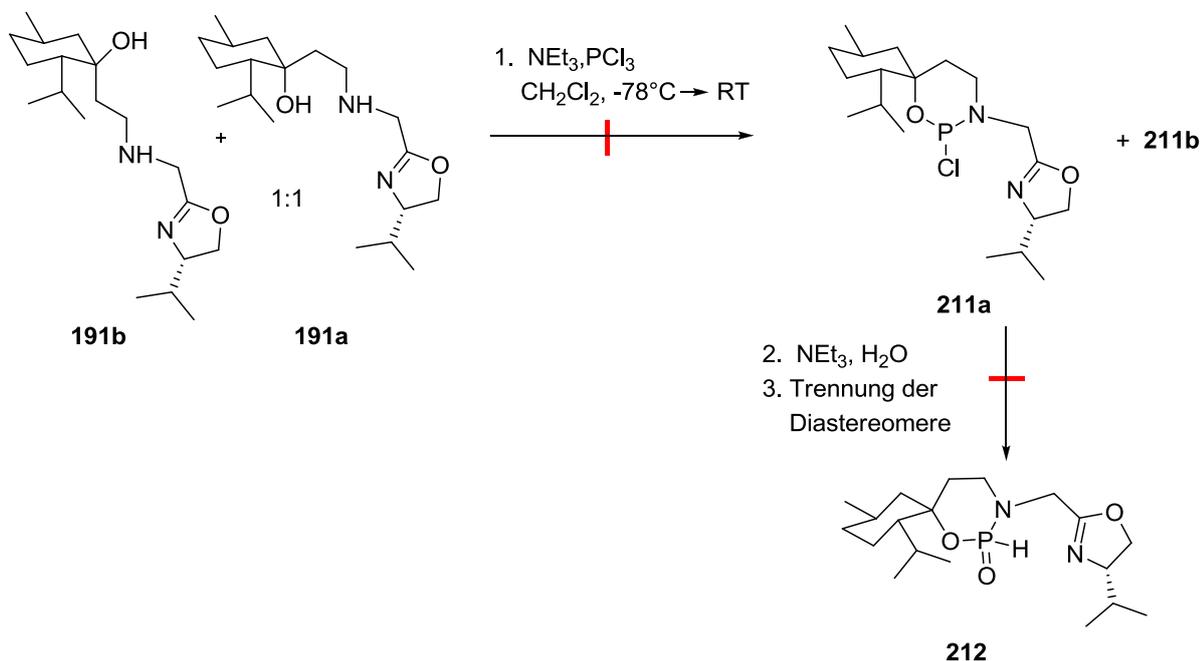
Die Epoxid-Öffnung und die Kopplung mit dem Aminooxazolin **180** konnte leider nicht umgesetzt werden. Dabei wurden gängige Basen und Lewis-Säuren (LiClO_4 , NEt_3 , BH_3 , DABCO, NMM) bei unterschiedlichen Reaktionsbedingungen (Temperatur, Lösungsmittel) verwendet, um das Oxiran **174** zu öffnen. Es konnte dabei weder eine Produktbildung noch eine Öffnung bzw Zersetzung des Oxirans beobachtet werden.



Schema 64 Versuch der Oxiranöffnung und Addition des Aminooxazolins **180**

Phosphoramidit-Synthese:

Für die Synthese der Phosphoramidite, ausgehend vom **204** und **205**, stehen ausschließlich Methoden mit Phosphorhalogeniden PX_3 im basischen Milieu zur Verfügung (siehe **202**, **209**). Unterschiede in der Synthese gibt es nur in den Reaktionsparametern, wie Temperatur, Base und Lösungsmittel. Im Schema 65 ist die Umsetzung des Aminoalkohols **191** mit PCl_3 gezeigt. Leider konnte nur eine Zersetzung des Edukts beobachtet werden, wie durch Dünnschichtchromatographie und anhand der Phosphorsignale im Spektrum deutlich wurde. Eine Separierung bzw. Analyse der verschiedenen Zersetzungsprodukte war nicht möglich. Ein Screeningverfahren, in dem verschieden konzentrierte Basen (NEt_3 , DABCO, NMM), Lösungsmittel (DCM, THF, Toluol) verwendet wurden, konnten keine aufschlussreichen Ergebnisse liefern. Auch Reaktionszeitverlängerungen und Tieftemperatur-Synthesen brachten keinen Erfolg. Da die Verbindung **191** im Basischen stabil ist, wie aus der Synthese bekannt ist (Schema 62), werden vermutlich PCl_3 oder entstandene Phosphorintermediate Probleme bereiten. Vorstellbar wäre eine Eliminierung des tertiären Alkohols der Verbindung **191**, was unter Umständen Folgeprodukte nach sich ziehen könnte.

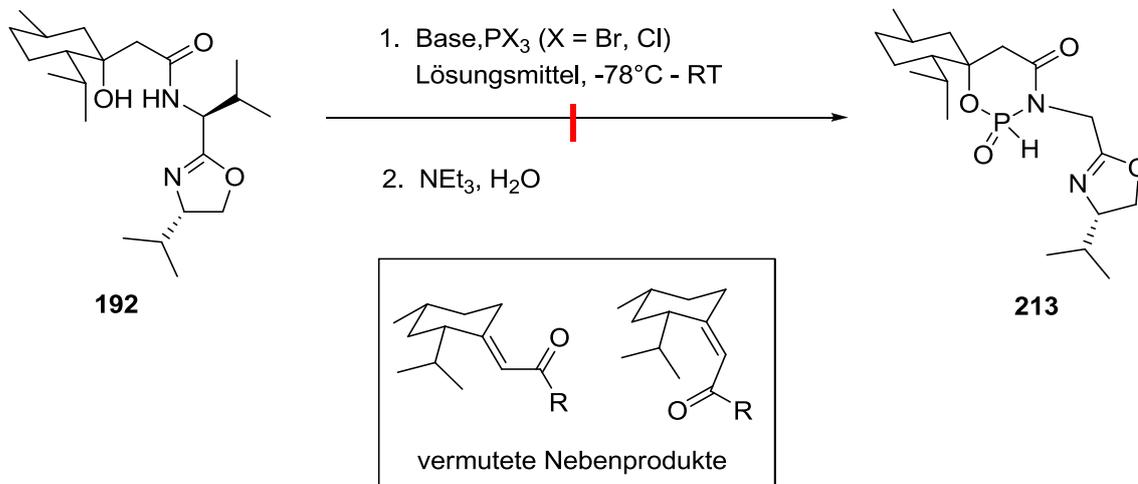


Schema 65. Versuch der Darstellung des Phosphoramidat-Liganden **212**

Ein analoges Screening-Verfahren wurde auch beim Amid **192** angewandt, um das Phosphoramidit **213** zu erhalten (Schema 66). Leider konnte durch Dünnschichtchromatographie und ^{31}P -NMR nur eine Zersetzung des Edukts mit vielen

B TADDOL-Phosphat als chirales Additiv

Nebenprodukten beobachtet werden. Veränderungen der Reaktionsparameter konnten auch hier nicht zum Erfolg führen.



Schema 66. Versuch der Darstellung des Phosphit-Liganden **213**

Der Verdacht, dass der tertiäre Alkohol von **192** einer Eliminierung unterliegen könnte, wurde durch Auftreten olefinischer Signale, die im Gegensatz zu den nicht klassifizierbaren aliphatischen Signalen leicht erkennbar sind, erhärtet. Die Doppelbindung steht zu dem noch in Konjugation mit der Amidfunktion, was eine Eliminierung erleichtert.

Da diese Verbindungen (**191**, **192**) zu instabil für die Synthese von Phosphoramidate sind, wurde nach alternativen, stabileren Strukturen gesucht.

3.9. Ligandensynthese: Fenchon-basierend

Fenchon **214** ist ein bicyclisches, natürliches Monoterpen-Keton. Es kommt in mehreren ätherischen Ölen vor und ist Bestandteil von Fenchel.⁷⁷ Fenchon tritt in beiden enantiomeren Formen, (+)-Fenchon **214 a** und (-)-Fenchon **214 b** auf.

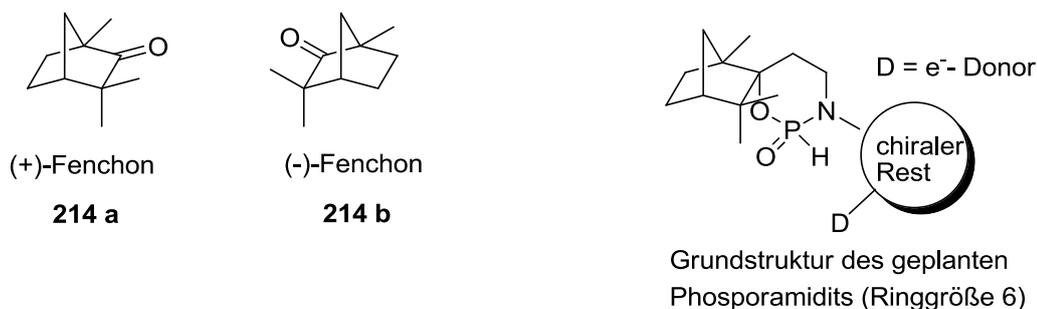
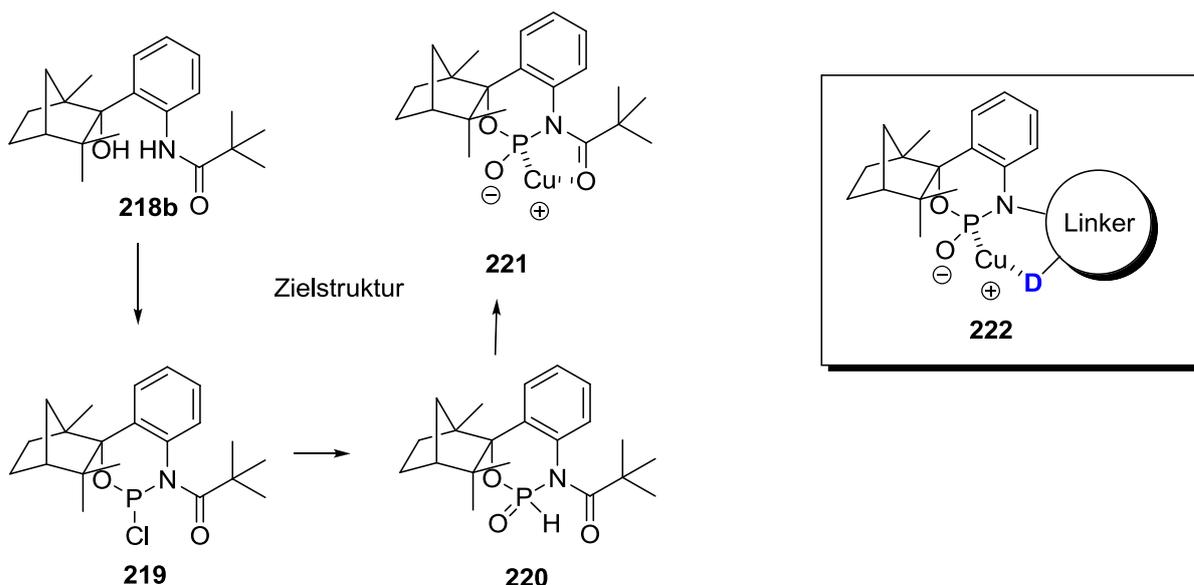


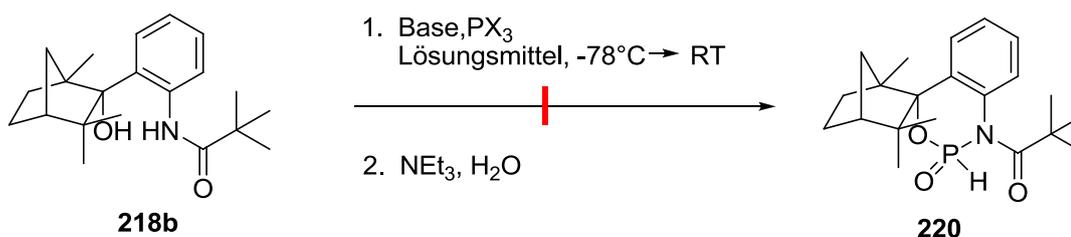
Abbildung 38. Naturstoff Fenchon in seinen beiden enantiomeren Formen

B TADDOL-Phosphat als chirales Additiv



Schema 68. Geplante Syntheseroute für den Kupfer(I)-Phosphit-Katalysator **218**

Für die Synthese des Katalysators wurde die chlorfreie Verbindung **218b** synthetisiert, um Selbstkoordination zweier Katalysator-Moleküle zu vermeiden. Wie schon bei den Verbindungen **191** und **192** wurden Phosphorhalogenide (Cl, Br) für die Bildung des Phosphits **220** (Schema 69) getestet. Ein Lösungsmittelscreening und die Verwendung verschiedener Basen konnten keinen gerichteten Reaktionsverlauf zum Produkt **220** bewirken. ^{31}P -NMR Untersuchungen und Dünnschichtchromatographie zeigten mehrere verschiedene Phosphorverbindungen, die nicht genauer analysiert werden konnten.



Schema 69. Versuch der Darstellung von Phosphonamidat **220**

Es ist schwierig zu sagen welche Problematik in der Phosphonamidit-Synthese vorliegt. Möglicherweise spielen sterische Effekte des Fenchon-Rückgrats eine Rolle. Möglicherweise ist das Amid instabil. Die Hydroxyfunktion könnte einer Substitution unterliegen. Da der Amidsauerstoff kein guter Elektronen-Donor für eine Kupfer-Komplexierung im geplanten Katalysator **221** ist, sollte die Amid-Funktion durch eine Harnstoff-Funktion ersetzt werden.

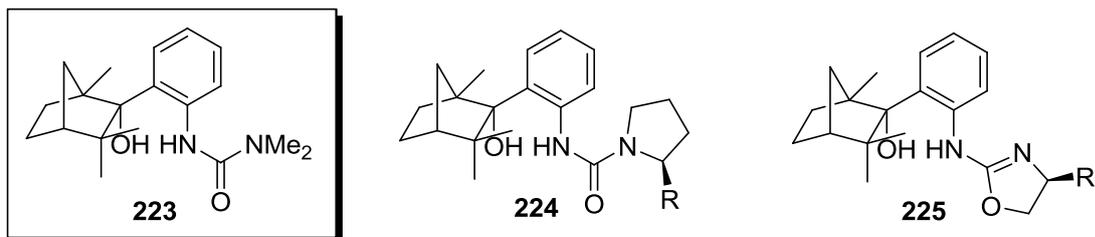
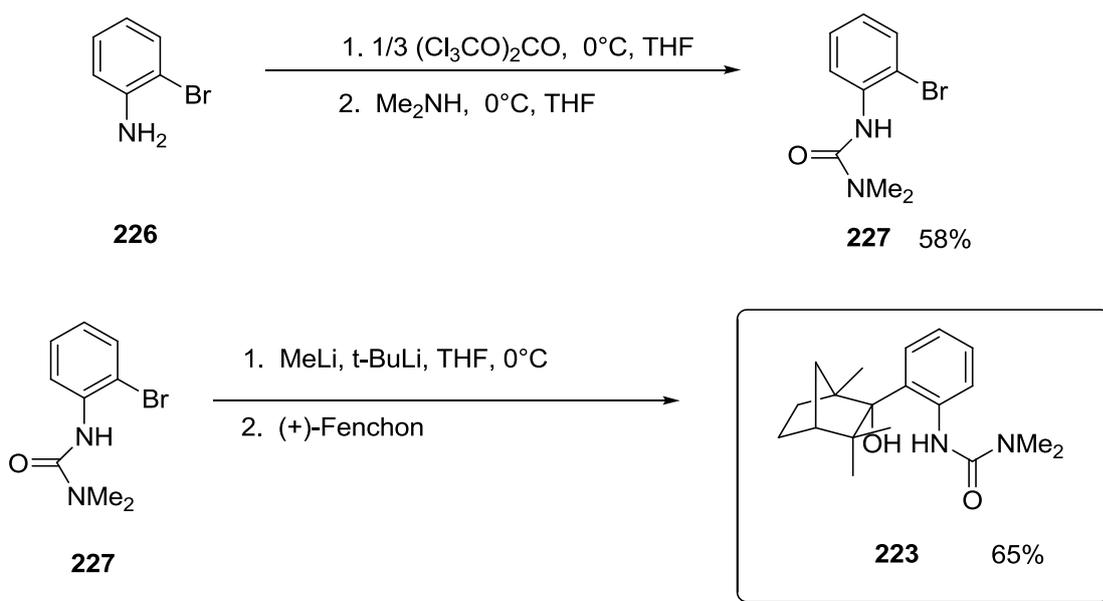


Abbildung 39. Modifizierte Liganden für die Phosphonamidat-Synthese

Zunächst sollte der Ligand **223** auf seine Stabilität in der Phosphonamidat-Synthese überprüft werden. Die Synthese konnte in zwei Stufen bewerkstelligt werden. Das *ortho*-Brom-Anilin **226** wird mittels Trisphosgen mit Dimethylamin in Dichlormethan zum Harnstoff **227** gekoppelt (Schema 70). Im zweiten Schritt lässt sich die Verbindung **227** nach Bildung eines Lithium-Aryls, an (+)-Fenchon **214a** koppeln. Das Produkt **223** konnte mit einer Ausbeute von 65% erhalten werden.



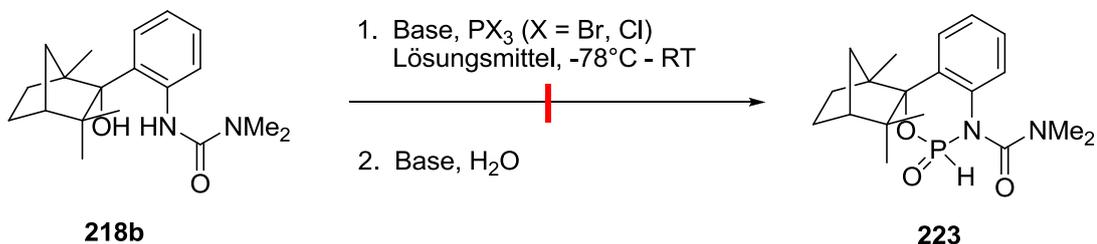
Schema 70. 2-stufige Synthese des Harnstoffs **214**

Mit dieser Syntheseroute (Schema 70) besteht nun die Möglichkeit verschiedene sekundäre Amine einzuführen, indem man anstatt Dimethylamin beispielsweise Prolin-Derivate wählt (**224** - Abbildung 39). Eine andere Überlegung war die Integration einer Oxazolineinheit, um Verbindung **225** zu erhalten. Die Kopplung an das Fenchon ist aber fehlgeschlagen.

Die Modifikation des Fenchon-Derivat **218** zum Derivat **223** konnte keinen gerichteten Reaktionsverlauf zum Phosphonamidit **215** bewirken. Eine Analyse oder Separierung der Reaktionsprodukte konnte nicht durchgeführt werden, da die Vielzahl an Phosphorsignalen

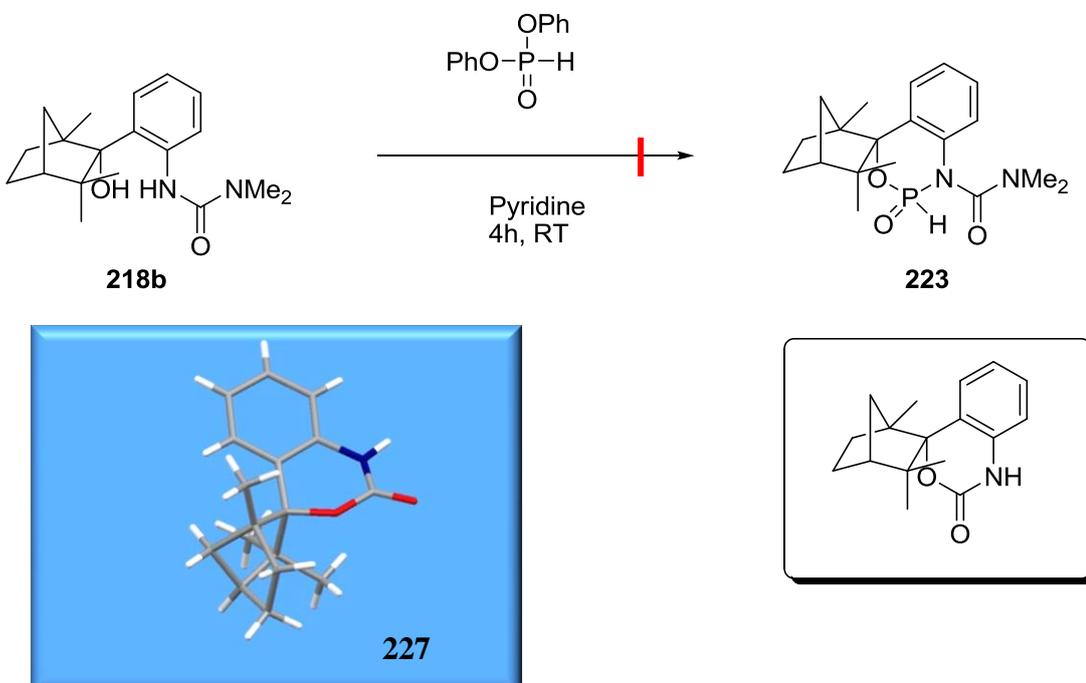
B TADDOL-Phosphat als chirales Additiv

im ^{31}P -NMR keine detailliertere Betrachtung zuließ. Auch die Variation der Phosphorverbindungen (PBr_3 , PCl_3), Lösungsmittel und Reaktionsbedingungen zwischen Raumtemperatur und Trockeneiskühlung konnten keine Verbesserung bewirken.



Schema 71. Screening für den Kupfer(I)-Phosphonamidat-Katalysator **215**

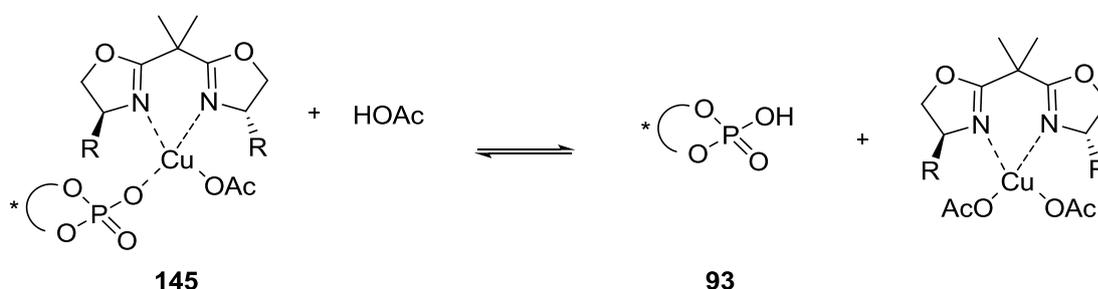
Da auch hier die Phosphonamidit-Synthesen, bei Verwendung von PX_3 -Verbindungen (X = Br, Cl), scheiterten, sollte noch eine weitere, nicht so gängige Methode, gewählt werden. Für die Zyklisierung zum Phosphit wurde Diphenylhydrogenphosphat **228** verwendet. Mit dieser Verbindung wäre eine direkte Synthese des Phosphits **215** möglich, weil der Hydrolyseschritt entfällt. Leider brachte auch diese Syntheseroute keinen Erfolg. Allerdings konnte aus Kristallisationsversuchen zumindest ein Zersetzungsprodukt **227** durch Röntgenstrukturanalyse nachgewiesen werden.



Schema 72. Phosphoramidit Synthese mit Diphenylhydrogen-Phosphat **228***

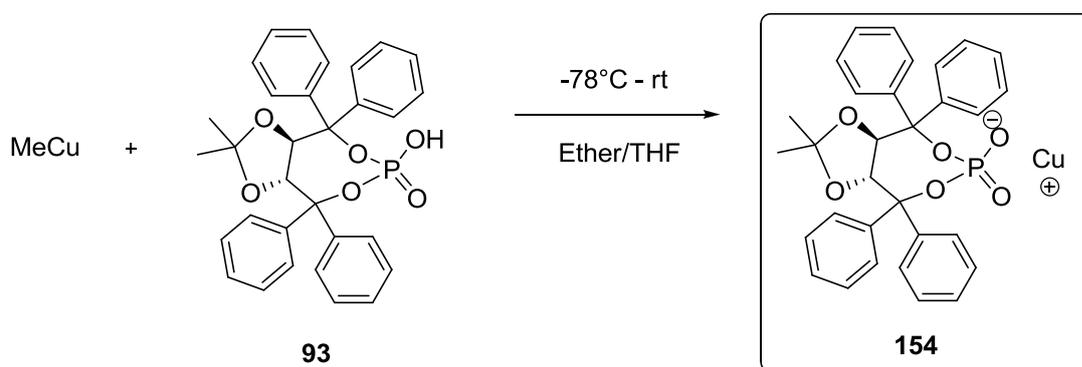
4. Zusammenfassung

Das TADDOL-Phosphat **93** konnte erfolgreich als chirales Additiv in einen Katalysator-Ligand-Komplex zur asymmetrischen Katalyse eingeführt werden (**138**). Aus den Resultaten in der Nitro-Aldol Reaktion konnte der Einfluss des TADDOL-Phosphats **93** nachgewiesen werden (Schema 36). Detaillierte Aussagen über den Reaktionsverlauf können wegen dem möglichen Gleichgewicht zwischen komplexierten TADDOL-Phosphat und freien TADDOL-Phosphat nicht getroffen werden. Es besteht die Möglichkeit einer rein mit dem Komplex **145** katalysierten Reaktion, jedoch bei einer Dissoziation des TADDOL-Phosphats vom Cu(II) kann es zu einem Zusammenwirken verschiedener aktiver Komponenten (**145**, TADDOL-Phosphat **93** und $[\text{Cu(II)(BOX)](OAc)}_2$) kommen.

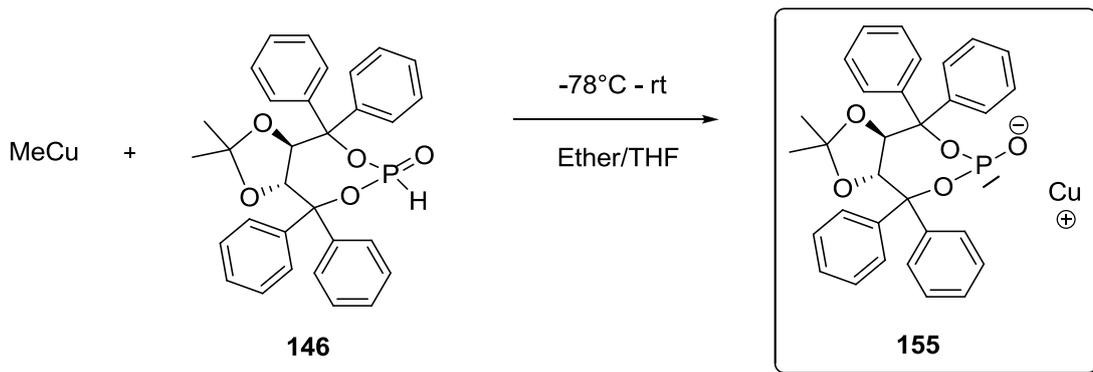


Schema 73. Mögliches Gleichgewicht zwischen komplexierten und freien TADDOL-Phosphat **93**

Aus diesen Gründen wurde eine Synthese entwickelt, das TADDOL-Phosphat **93** direkt als Gegenion für das Kupfer(II) einzuführen. Mit Methyl-Kupfer konnte eine Umsetzung mit dem TADDOL-Phosphat **93** zum Cu(I)-Phosphat **147** erreicht werden. Analog wurde auch das TADDOL-Phosphit **146** zum entsprechenden Cu(I)-Phosphit **148** umgesetzt.

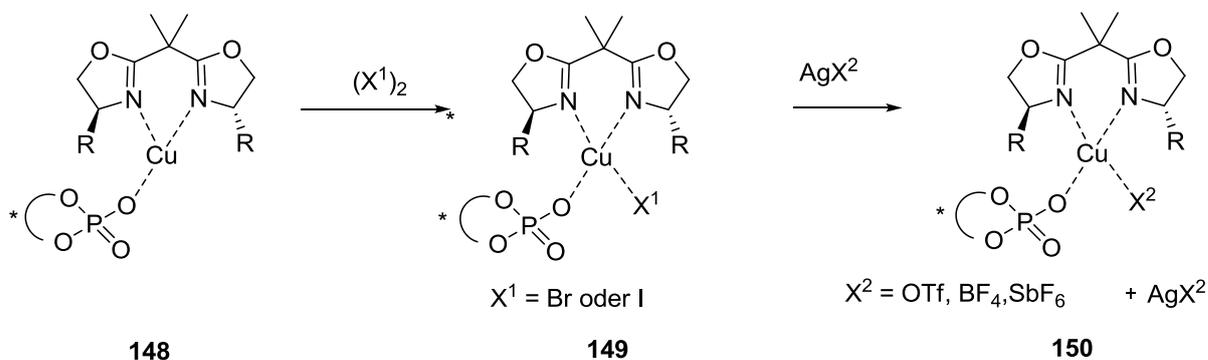


B TADDOL-Phosphat als chirales Additiv



Schema 41 Darstellung von Kupfer-TADDOL-Phosphat **147** bzw. -Phosphit **148**

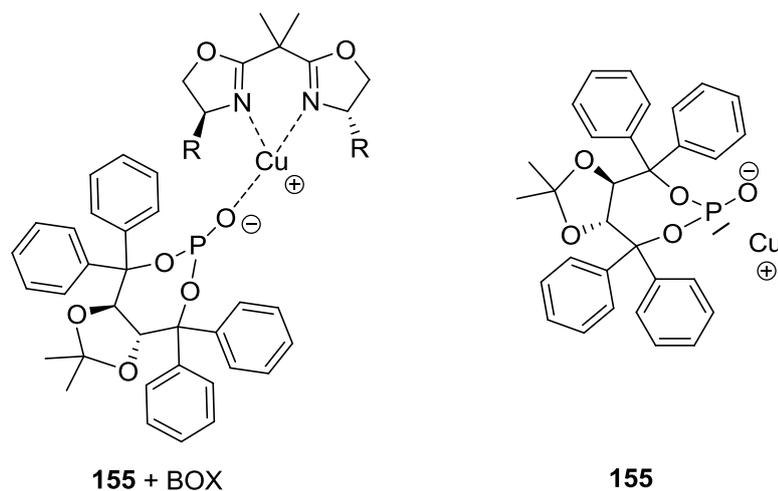
Durch Oxidation mit Iod oder Brom konnte die Oxidationsstufe von Cu(I) auf Cu(II) erhöht und ein Iodid- bzw. ein Bromid-Gegenion eingeführt werden. Eine Auswahl von Silbersalzen ermöglichte die Variation der Gegenionen (OTf, BF₄, SbF₆). Auch diese Cu(I)- bzw. Cu(II)-Komplexe konnten die Nitro-Aldol-Reaktion katalysieren (Schema 44). Dabei konnte auch eine Tendenz im Zusammenwirken zwischen dem chiralen Liganden und chiralen TADDOL-Phosphat festgestellt werden. Die Kombination der beiden Enantiomere des TADDOL-Phosphats mit dem (*R,R*)-BOX (bzw. (*R,R*)-AzaBox) - Liganden lässt durch Vergleich der Ausbeuten und Enantiomerenverhältnisse auf Match- bzw Mismatch-Beziehungen schließen (Schema 45).



Schema 43. Darstellung von Cu(II)-Komplexen – Variation der Gegenionen

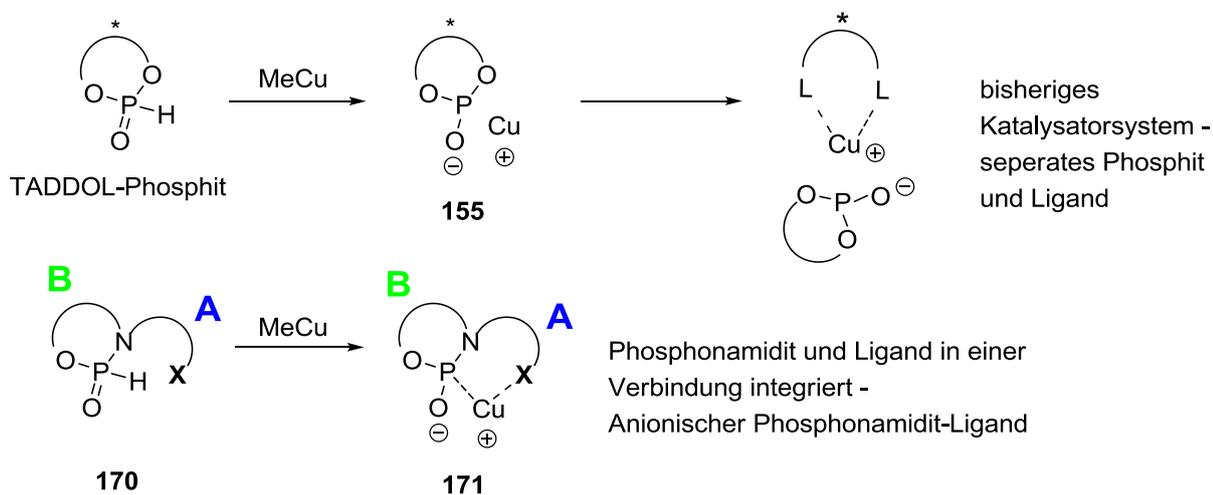
Der Wechsel vom TADDOL-Phosphat zum TADDOL-Phosphit als chirales Gegenion bewirkte eine starke Erhöhung der Reaktivität in der Nitro-Aldol-Reaktion (Schema 46), aber auch in der Michael-Addition (Schema 48). Jedoch lagen die Enantioselektivitäten in einem niedrigen Bereich.

B TADDOL-Phosphat als chirales Additiv



Schema 74. Katalysatoren in der Nitro-Aldol und Michael-Reaktion

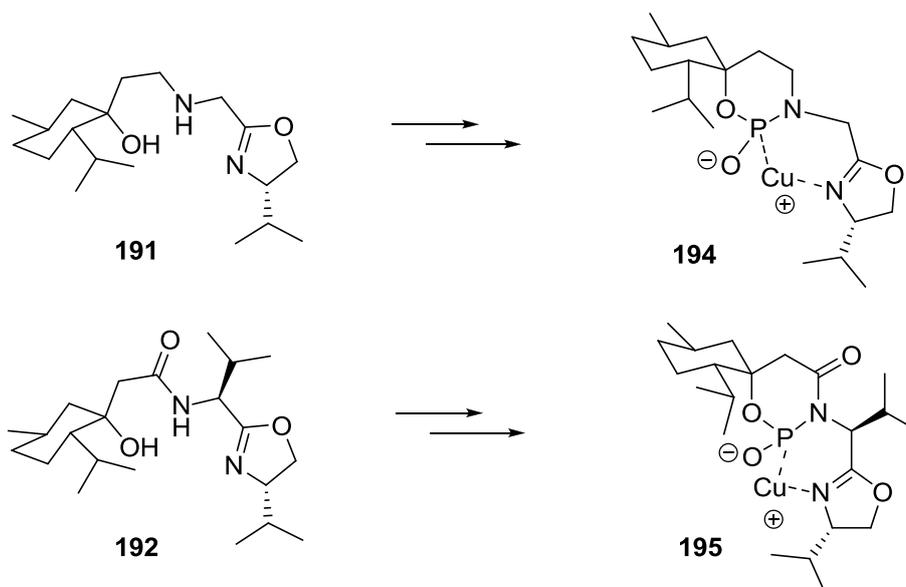
Um die Enantioselektivitäten zu erhöhen, sollte das bisherige Katalysator-System (Schema 74), bestehend aus einem chiralen Liganden und chiralen Phosphit in eine Verbindung zusammengefügt werden. Dazu wurden zwei chirale Fragmente mit einem Stickstoff-Linker verbunden (Schema 75). Das chirale Fragment **A** beinhaltet einen zur Koordination am Kupfer(I) befähigten Elektronen-Donor und das chirale Fragment **B** trägt das Phosphonamidit. Nach Umsetzung mit Methyl-Kupfer sollte somit ein anionischer Phosphonamidat-Ligand generiert werden.



Schema 75. Komplexierung von Kupfer(I) mit einem Phosphonamidat-Liganden

Zu diesem Zweck wurden die beiden Strukturen **191** und **192** synthetisiert, die eine Hydroxy- und eine sekundäre Amino- bzw. Amidfunktion für eine Phosphorbindung zur Verfügung stellen. Leider erwies sich die Einführung des Phosphors als nicht durchführbar und Katalysatoren **194** und **195** konnten nicht dargestellt werden.

B TADDOL-Phosphat als chirales Additiv



Schema 76. Phosphoramidat-Synthese nicht durchführbar

Nichts desto trotz könnte dieser Katalysator-Typ dennoch ein hohes Potential in der asymmetrischen Katalyse besitzen, wenn es gelingt ein stabiles, chirales anionisches Cu(I)-Phosphoramidat-Ligand-System zu synthetisieren, wie es in den Strukturen **194** und **195** geplant war.

⁴⁹ Desimoni, G.; Faita, G.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 3561-3651.

⁵⁰ Werner, H.; Vicha, R.; Gissibl, A.; Reiser, O. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 10166-10168.

⁵¹ a) Evans, D. A.; Rovis, T.; Johnson, J. S. *Pure Appl. Chem.* **1999**, 71, 1407; b) Evans, D. A.; Johnson, J. S.; Burgey, C. S.; Campos, K. R. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2879; c) Evans, D. A.; Johnson, J. S.; Olhava, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 1635; d) Thorhauge, J.; Roberson, M.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *Chem.s Eur. J.* **2002**, 8, 1888.

⁵² Sibi, M. P.; Chen, J. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2933.

⁵³ Akiyama T, Saitoh Y, Morita H. Fuchibe K. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 1523-1526.

⁵⁴ Mayer, S; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4193-4195.

⁵⁵ Ouellet, S. G.; Tuttle, J. B.; Mac-Millan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 32-33.

- 56 Nolwenn, J. A.; List, M. and B. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 13368-13369.
- 57 Sickert, M.; Schneider, C. *Angew. Chem.* **2008**, 120, 3687–3690
- 58 Llewellyn, D. B.; Arndtsen, B. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 1577-1789. Dorta, R.; Shimon, L.; Milstein, D. J. *Organomet. Chem.* **2004**, 689, 751.
- 59 Hamilton, G. L.; Kang, E. J.; Mba, M.; Toste, F. D. *Science* **2007**, 317, 496.
- 60 LaLonde, R. L.; Sherry, B. D.; Kang, E. J.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 2452-2453.
- 61 Voitureza, A.; Charette, A. B. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 2363–2370.
- 62 Murugavel, R.; Sathiyendiran, M.; Pothiraja, R.; Walawalkar, M. G.; Mallah, T.; Rivière, E. *Inorg. Chem.* **2004**, 43, 945-953.
- 63 Luzio, F. A. *Tetrahedron* **2001**, 57, 915-945. (b) Ono, N. *The Nitro Group in Organic Synthesis*; Wiley-VCH: New York, 2001. (c) Seebach, D.; Beck, A. K.; Mukhopadhyay, T.; Thomas, E. *Helv. Chim. Acta* **1982**, 65, 1101-1133.
- 64 Evans, D. A.; Seidel, D.; Rueping, M.; Lam, H. W.; Shaw, J. T.; Downey, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12692-12693.
- 65 Linghu, X; Potnick, J. R.; Johnson, A. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 3070 3071.
- 66 Linghu, X; Potnick, J. R.; Johnson, A. S. *Angew. Chem In. Ed.* **2003**, 42, 2534-2536.
- 67 Small-Molecule Central In: *Science* October **2004** 306-29.
- 68 Perry, M.; Maroni-Barnaud, Y. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1969**, 3574–3580.
- 69 Duran, J.; Oliver, D.; Polo, A.; Real, J., Benet-Buchholz, J.; Fontrodonac, X. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 2529–2538.
- 70 Dimitrov, V.; Panev, S. *Tetrahedron Asymmetry* **2000**, 1513-1516.
- 71 Panev, S.; Linden A.; Dimitrova, V. *Tetrahedron Asymmetry* **2001**, 1313–1321.
- 72 Guillemot, G.; Neuburger, M.; Pfaltz, A. *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 8960–8970.
- 73 Maffei M., Buono G. *Tetrahedron* **2003**, 59, 8821-8825.
- 74 Vinci, D.; Mateus, N.; Wu, X.; Hancock, F.; Steiner, A.; Xiao J. *Organic Letters* **2006** (8) 215-218.
- 75 Whitesell, J. K. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1581.
- 76 Bondarev, O.; Mehler, G.; Reetz, M. T. *Chem Commun.*, **2006**, 2292-2294.

- ⁷⁷ *Naturstoffchemie: Mikrobielle, pflanzliche und tierische Naturstoffe*, 4., neu bearb. Auflage, Hirzel S. Verlag, Stuttgart,
- ⁷⁸ Starling, S. M.; Vonwiller, S. C. *Tetrahedron Letters*, **1997**, 2159-2162.

C Hauptteil Thioharnstoff Katalysatoren

4. Thioharnstoff-Katalysatoren

4.1 Entwicklung der Thioharnstoff-Katalysatoren

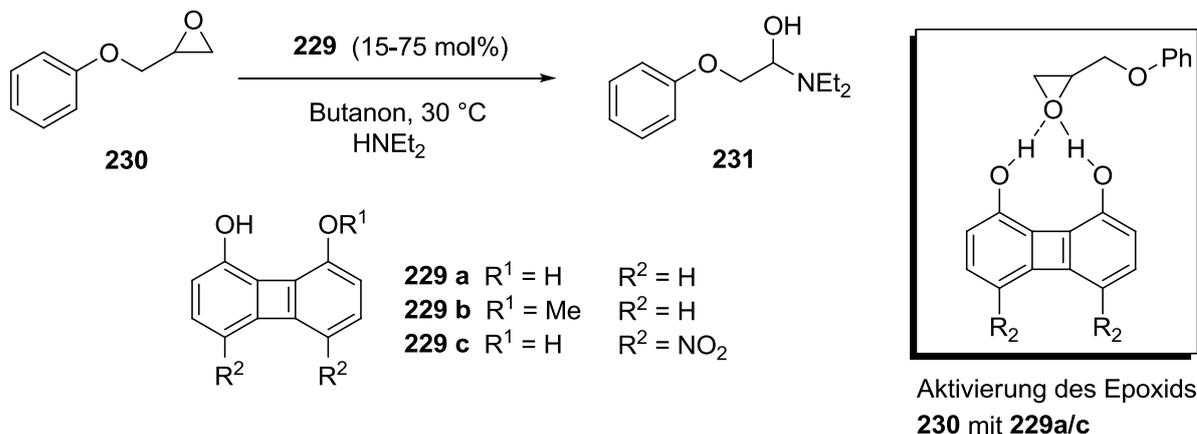
Im Laufe des letzten Jahrzehnts hat die Anwendung asymmetrischer Organo-Katalysatoren enorm an Zuwachs gewonnen. Diese Art von Katalysatoren enthalten keine Metalle und sind daher umwelt- und ressourcenschonend. Weiterhin sind Organo-Katalysatoren, verglichen mit den gut untersuchten Metall-Katalysatoren, kostengünstig, stabiler, wasserunempfindlicher und besser recyclebar. Einer der attraktivsten Vorteile von Organo-Katalysatoren ist die relative schwache Katalysator-Substrat Bindung, die den Einsatz von bifunktionalen Katalysatoren erlaubt. Diese, mit unterschiedlich ausgestatteten Funktionalitäten, erlauben eine gleichzeitige Aktivierung zweier Substrate, die gleichzeitig miteinander zur Reaktion gebracht werden können. Die simultane Erkennung verschiedener Substrate ist vergleichbar mit Enzymen und macht den Einsatz nicht nur in akademischer Hinsicht, sondern auch im industriellen Maßstab reizvoll.

4.1.1 Biphenylendiol-Katalyse

Die Anfänge der N,N'-Diaryl-Thioharnstoff-Katalysatoren basieren auf den Studien von *Hine et al.*, die mit konformativ starren 1,8-Biphenylendiolen **229** arbeiteten (Schema 77).⁷⁹ Diese Diole waren in der Lage zwei starke Wasserstoffbindungen zu einem Sauerstoffatom eines Lewis-basischen Substrats zu bilden, wie z.B. mit dem Phenylglycidyl Ether **230**, der in einer Aminolyse zum Produkt **231** umgesetzt wurde. Vergleicht man die Reaktionsgeschwindigkeiten von Phenol mit dem Katalysator **229b** (Tabelle 13, Eintrag 1 und 5) zeigen sich annähernd gleiche k_{rel} -Werte (1.0 bzw. 1.2). Diese vergleichbaren Reaktionsgeschwindigkeiten resultieren aus der katalytischen Wirkung der Hydroxygruppe (Wasserstoffbrücke zum Substrat **230**) des Phenols bzw. der Hydroxygruppe von **229b**. Vergleicht man nun den Katalysator **229b** mit **229a**, der zwei Hydroxygruppen besitzt, erkennt man eine drastische Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit ($k_{rel} = 12.8$). Dies ist ein klarer Hinweis auf die Beteiligung beider Hydroxygruppen an der Aktivierung des Substrates **230**. Die Reaktionsgeschwindigkeiten der Phenole (Einträge 1-3) zeigen einen weiteren Trend auf. Die Nitro-Phenole zeigen erhöhte Reaktionsgeschwindigkeiten im Vergleich zum Phenol. Dieser Effekt kann durch die stärkere Acidität des Phenol-Protons erklärt werden, die durch die elektronenziehende Wirkung der Nitrogruppe bewirkt wird. Je acider das Proton, umso

C Thioharnstoff Katalysatoren

stärker die Aktivierung des Substrats **230**. Damit wird auch geklärt, warum *para*-Nitrophenol ($pK_s=7.15$), im Vergleich zu *meta*-Nitrophenol ($pK_s=8.40$) eine höhere Reaktionsgeschwindigkeit bewirkt. Weitere Untersuchungen ergaben, dass Dinitrophenyldiol-Derivat **229c**, durch die elektronenziehenden Nitrogruppen in *para*-Stellung, beträchtlich gesteigerte Donor-Eigenschaften besitzt.⁸⁰



Schema 77. Epoxidöffnung mit Biphenyldiol-Katalysatoren **229**

Eintrag	Katalysator	pK_a	k_{rel}
1	Phenol	9.98	1.0
2	<i>m</i> -Nitrophenol	8.40	2.4
3	<i>p</i> -Nitrophenol	7.15	2.8
4	229 b	9.15	1.2
5	229 a	8.00	12.8

Tabelle 13 Vergleich der Reaktionsgeschwindigkeiten und pK_s -Werte

Darauf folgend entwickelten *Kelly et al.* Diels-Alder Reaktionen zwischen Cyclopentadien und α,β -ungesättigten Aldehyden, die durch den Katalysator **232** (Abbildung 40) beschleunigt wurden.⁸¹ Auch hier wurde die Aktivierung des Substrats (Dienophil) auf eine doppelte Wasserstoffbrücke zurückgeführt (**233**).⁸² Diese Erklärung war auch konform mit den theoretischen Studien von *Jørgensen et al.*, die auf eine Beschleunigung von Diels-Alder Reaktionen mit α,β -ungesättigten Aldehyden und Ketonen in Gegenwart von Wasser basierten (**234**).⁸³

C Thioharnstoff Katalysatoren

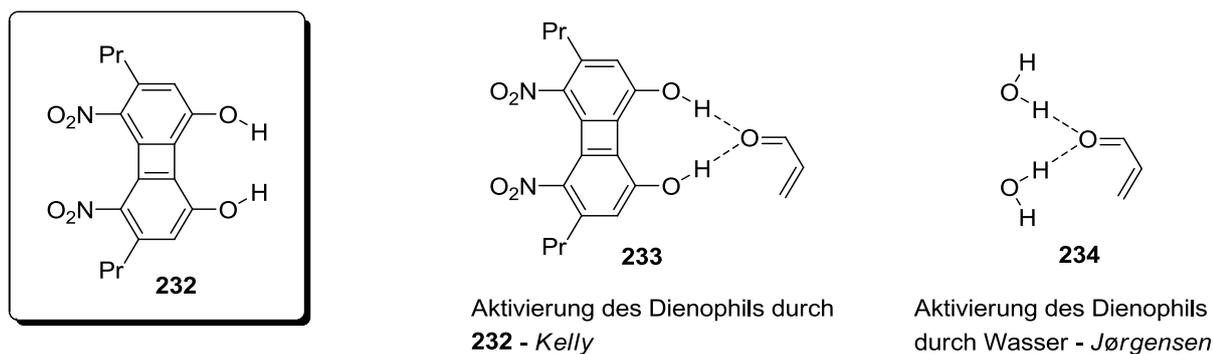


Abbildung 40. Aktivierung α,β -ungesättigter Aldehyde (Dienophil für Diels-Alder-Reaktion) nach *Kelly* und *Jørgensen*

Auf die Pionierarbeit von *Kelly* und *Hine* (Schema 77), die mit starren Diolen gearbeitet hatten, folgte die Katalyse mit konformativ starren, metallfreien, diprotischen Säuren, deren katalytischen Eigenschaften ebenfalls auf zwei acide Protonen (Harnstoff-Protonen) beruht (Abbildung 41).

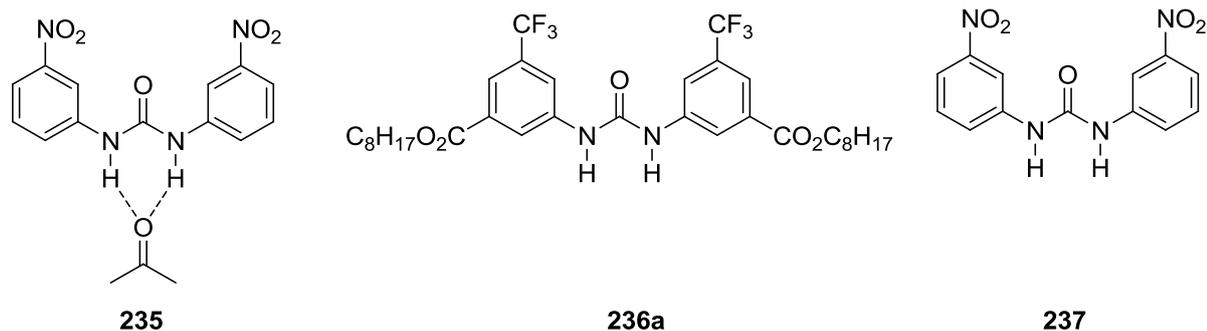
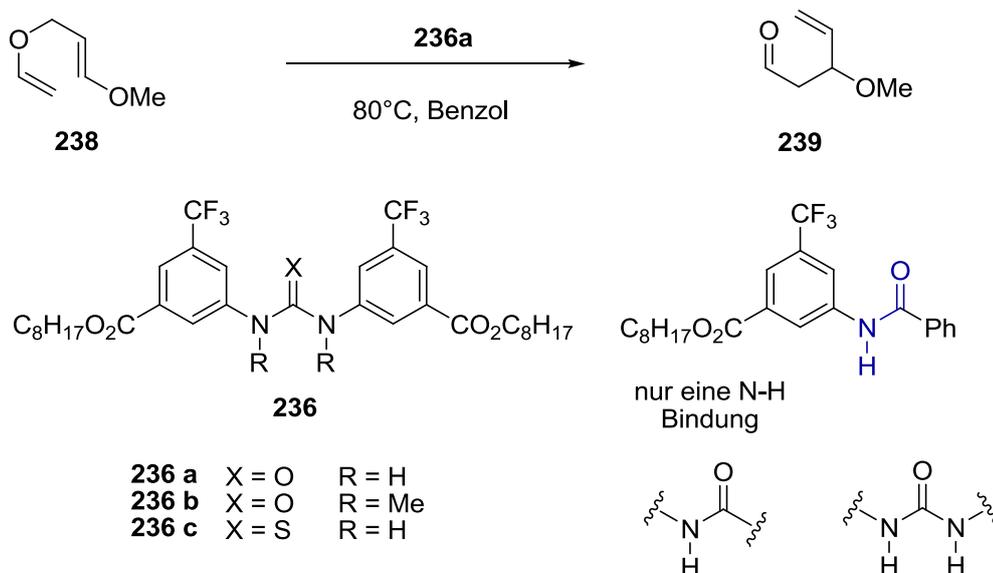


Abbildung 41. Co-Kristallisation: Aceton koordiniert an Harnstoff **235**; Modifikationen der Harnstoff-Katalysatoren

Der Ursprung der Harnstoff-Katalyse ist auf Beobachtungen von *Etter et al.*⁸⁴ zurückzuführen. *Etter et al.* wiesen eine Co-Kristallisation zwischen dem N,N'-Diarylharnstoff **237** mit Lewis-sauren Verbindungen, wie Nitro-Aromaten, Ether, Ketone (Aceton-Beispiel **235**) und Sulfoxide nach (Abbildung 41). Diese Wechselwirkung sollte für katalytische Zwecke genutzt werden. Das erste Beispiel in der Literatur, für einen substöchiometrischen Einsatz einer Harnstoff-Verbindungen, war die Allylierung von cyclischen α -Sulfinyl-Radikalen mit Allyltributylstannanen durch *Curran et al.*⁸⁵ Für diese Reaktion, auf die nicht näher eingegangen werden soll, wurde der Katalysator **236a** benutzt. Die Eigenschaften von Diaryl-Harnstoff-Katalysatoren können über die Reste (Position und elektronische Eigenschaften) an den Aryleinheiten gesteuert werden. Die Wahl der Substituenten am Aromaten des Katalysators **236a** hatte folgende Bedeutung: Die Nitrogruppe des stark Lewis-Base-

C Thioharnstoff Katalysatoren

bindenden Katalysators **235** wurde durch die elektronenziehende CF_3 -Gruppe, die mehr kompatibel zu radikalischen Prozessen ist, ersetzt. Außerdem wurden lipophile Seitenarme ($-\text{CO}_2\text{C}_8\text{H}_{17}$) eingeführt, um die Löslichkeit in den üblichen organischen Lösungsmitteln zu erhöhen. Die gleiche Arbeitsgruppe (*Curran et al.*) führte die *Claisen*-Umlagerung der Verbindung **238** mit katalytischen Mengen des Katalysators **236a** zu dem Umlagerungsprodukt **239** durch. Auch diese Reaktion konnte katalytisch beschleunigt werden. Der postulierte Mechanismus, in dem die aciden Protonen der Harnstoff-Funktion die Reaktion aktivieren sollten, wurde mit zwei Vergleichsreaktionen bestätigt. Denn weder der Katalysator **236b**, dessen Harnstoffeinheit methyliert ist, noch der Katalysator mit einer Amid-Funktion statt der Harnstoff-Funktion, konnten die Reaktion aktivieren. Dies ist ein klarer Hinweis auf die doppelte Wasserstoffbrückenbindung hin zum Substrat. Zusätzlich konnte auch die Aktivität des Katalysators **236c**, dessen Harnstoff-Funktion durch eine Thioharnstoff-Funktion ersetzt wurde, nachgewiesen werden.



Schema 78. Thioharnstoff-katalysierte Claisen-Umlagerung nach *Curran et al.*

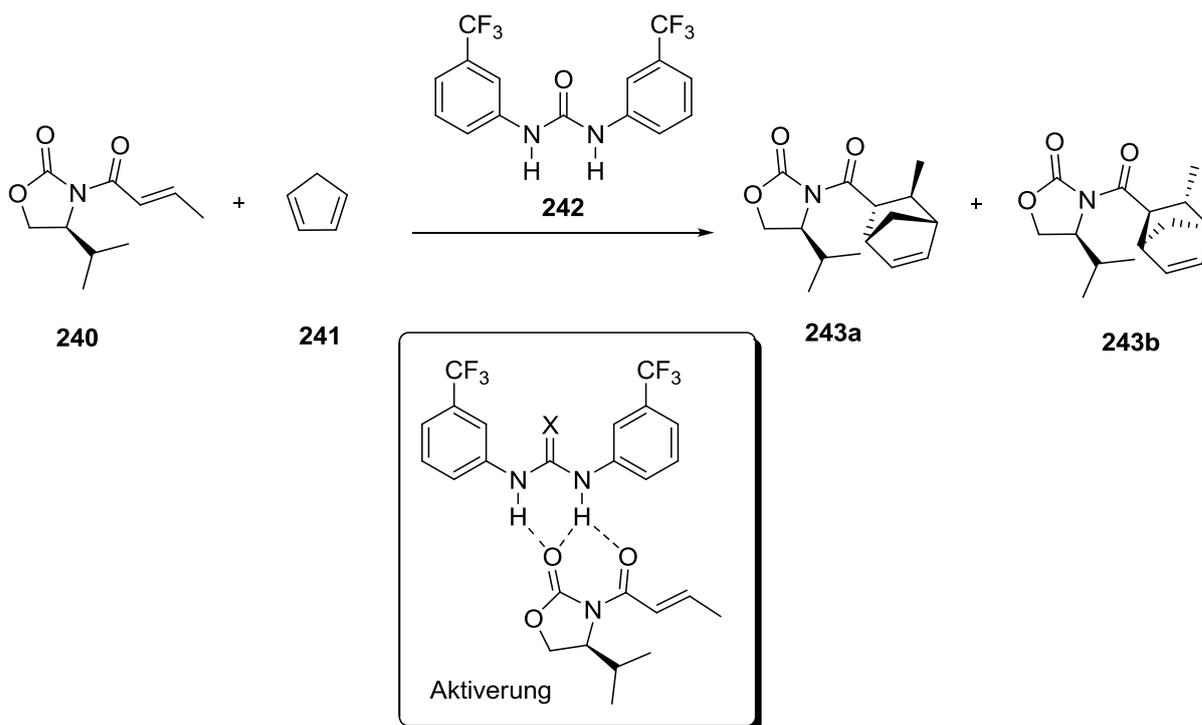
4.1.2 Asymmetrische Vorläufer der Thioharnstoff-Katalysatoren

Der nächste Fortschritt gelang *Schreiner et al.*, die eine Diels-Alder Reaktion zwischen dem Dienophil **240** und Cyclopentadien **241** mit dem Diaryl-Thioharnstoff-Katalysator **242** durchführten (Schema 79).⁸⁶ Um einen wirksamen Thioharnstoff-Katalysator zu entwickeln, muss vorausgesetzt sein, dass sich Wasserstoffbrücken effizient im Übergangszustand bilden und keine zu starke Wechselwirkung des Katalysators mit dem Substrat, Produkt oder

C Thioharnstoff Katalysatoren

womöglich mit sich selbst gebildet wird. Diese Selbstaggregation war im Nitro-substituierten Katalysator **237** noch möglich (Wechselwirkung zwischen Nitrogruppe eines Katalysator-Moleküls mit der Harnstoff-Funktion eines weiteren Katalysator-Moleküls). Auch die Ester-Funktion, die den lipophilen Seitenarm im Katalysator **236** bindet, könnte eine Wechselwirkung mit dem Harnstoff eines weiteren Katalysator-Moleküls eingehen und die Aktivität des Katalysators senken. Um eine solches selbst-assoziiierendes Dimer zu verhindern wurde die Lewis-saure Ester-Bindung von **236** entfernt. Die elektronenziehende, jedoch nicht zur Bildung von Wasserstoff-Brücken befähigte CF₃-Gruppe erwies sich als vorteilhaft um Selbstaggregation zu vermeiden. Der veränderte Katalysator **242** mit fehlender Neigung zur Selbstaggregation, ausreichender Löslichkeit und mit der relativ hohen Acidität gegenüber Lewis-Basen, macht ihn zu einem guten Ausgangspunkt für Katalysen. Der Katalysator **242** aktiviert das Dienophil durch Wasserstoffbrücken-Bindungen zum Harnstoff (Schema 79). Die Vergleichsreaktion ohne Katalysator (Eintrag 1) zeigt keine Produktbildung bei 23°C (Tabelle 14). Bei Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 130 °C wird eine Reaktion zwischen den Substraten auch ohne Katalysator beobachtet. Dabei bildet sich das Produkt **243** als Diastereomerenpaar (**243a:243b** = 36:64). Mit dem Katalysator **242** wird die Reaktion schon bei 23°C katalysiert. Der Katalysator bewirkt eine Veränderung des Diastereomeren-Verhältnisses (**243a:243b** = 77:23). Die Durchführung der Reaktion bei Raumtemperatur und die Veränderung des Diastereomeren-Verhältnisses des Produkts zeigt eindeutig die Beteiligung des Katalysators. Weiter Untersuchungen bezüglich der Bindungsverhältnisse ergaben eine Selbstaffinität des Katalysators **242** erst ab einer Temperatur unter 0°C, wohingegen eine Bindung über Wasserstoffbrücken zum Dienophil **240** schon bei Raumtemperatur möglich ist.

C Thioharnstoff Katalysatoren



Schema 79. Thioharnstoff-katalysierte Diels-Alder-Reaktion nach *Schreiner et al.*

Eintrag	mol% 242	LM	T[°C]	t[h]	Ausbeute [%]	243a:243b
1	0	C ₆ H ₆	23	168	0	-
2	0	C ₆ H ₆	130	96	55	36:64
3	25	CHCl ₃	23	48	74	77:23

Tabelle 14. Thioharnstoff-katalysierte Diels-Alder-Reaktion nach *Schreiner et al.*

Eine weitere Verbesserung der Reaktivität des Katalysators **242** konnte durch Hinzufügen von zwei weiteren elektronenziehenden CF₃-Gruppen in *meta*-Stellung erreicht werden (Abbildung 42). Die zusätzlichen elektronenziehenden CF₃-Substituenten bewirken nicht nur eine Erhöhung der Acidität der Harnstoff-Protonen, sondern Erhöhen auch die Acidität der C-H Bindungen am Aromaten, die infolgedessen zu einer Wasserstoffbrücke zum Harnstoff-Sauerstoff bzw. zum Thioharnstoff-Schwefel befähigt sind. Diese planare Struktur (**244**), die durch Wasserstoff-Brücken erreicht wird, hat entropische Vorteile für die Komplexierung potentieller Carbonylverbindungen.⁸⁷

C Thioharnstoff Katalysatoren

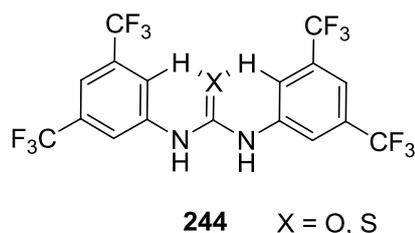
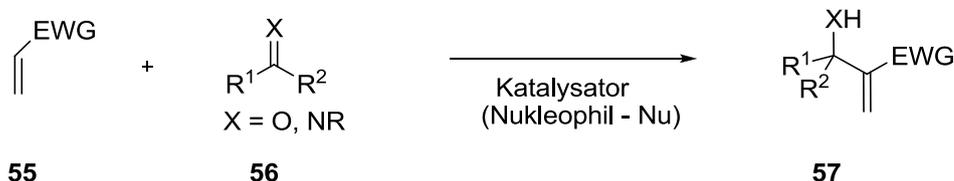


Abbildung 42. Verstärkung der Wasserstoffbrücken durch elektronenziehende Substituenten

4.2 Chirale Thioharnstoffe: Asymmetrische Morita-Baylis-Hillman Reaktion

4.2.1 Mechanismus – neue Erkenntnisse

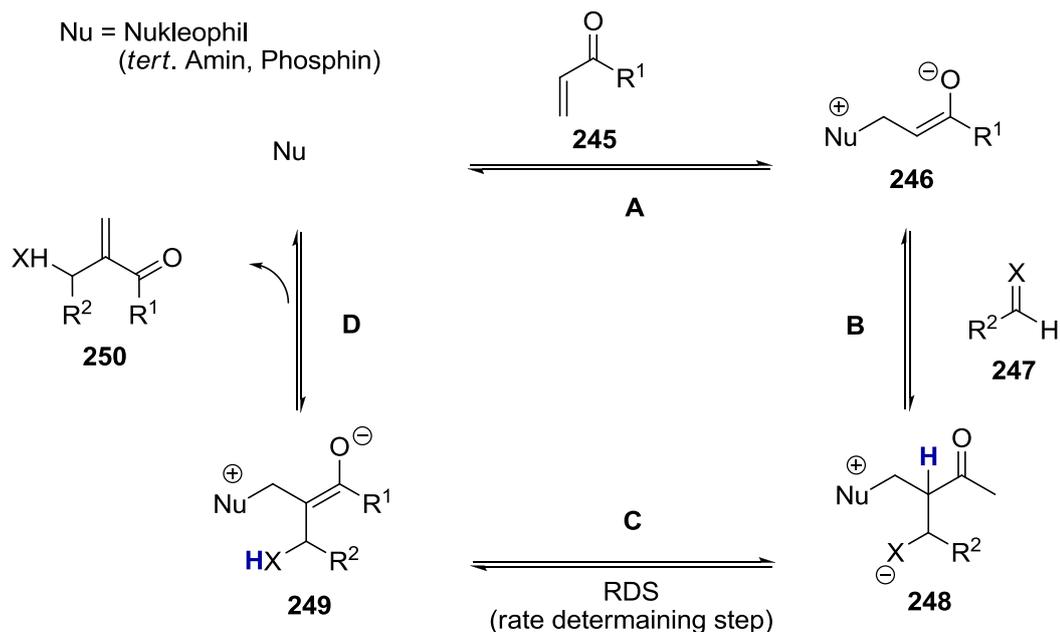
In dieser Arbeit wurde die Entwicklung neuer Thioharnstoff-Katalysatoren auf die Morita-Baylis-Hillman-Reaktion (MBH) ausgelegt. Die MBH-Reaktion ist die Basen-katalysierte Reaktion (nukleophile Basen, z.B. DABCO) zwischen elektronenarmen Olefinen **55** und aktivierten Carbonyl- oder Imin-Verbindungen **56**, die allylische Alkohole bzw. Amine **57** generiert.



Schema 80. Allgemeines Reaktionsschema der Morita-Baylis-Hillman Reaktion

Der Mechanismus der Morita-Baylis-Hillman Reaktion (MBH) ist in Schema 81 gezeigt.⁸⁸ Die MBH Reaktion ist eine Aneinanderreihung von Einzelreaktionen, die mit einer reversiblen Michael-Addition (**A**) eines Nukleophils (Nu) an das α,β -ungesättigte Keton **245** startet. Das Enolat **246** kann mit dem Aldehyd oder Acylimin **247** in einer Art Aldolreaktion zu dem Zwitterion **248** reagieren (**B**). Nach dieser Addition folgen eine Protonen-Wanderung vom α -Kohlenstoff zum β -Alkoxy/Amid (**C**) **249** und eine β -Eliminierung, die das MBH Produkt **250** generiert und den Katalysator (Nu) wieder freisetzt (**D**).⁸⁹ Bisher wurde immer angenommen, die Reaktion zwischen **246** und **247**, dessen Addukt zwei Stereozentren beinhaltet, wäre der geschwindigkeitsbestimmende Schritt. Aber detaillierte mechanistische Studien ermöglichten einen genaueren Einblick in die Abläufe der Reaktion.⁹⁰

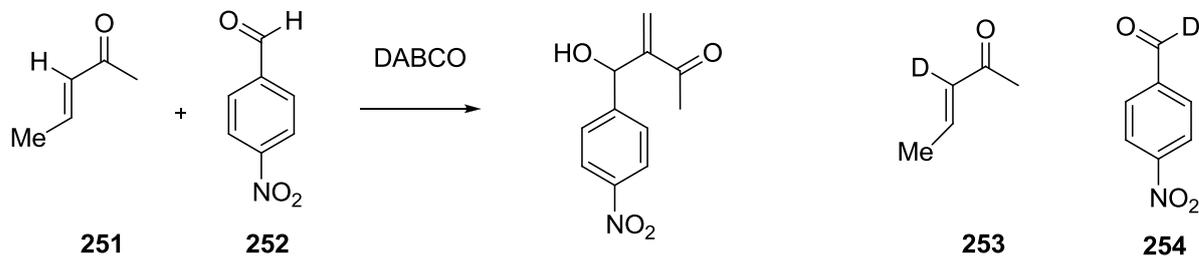
C Thioharnstoff Katalysatoren



Schema 81. Allgemein gültiger Reaktionsmechanismus der MBH-Reaktion

Zusammenfassend lassen sich folgende Erkenntnisse im Mechanismus darlegen:

Kinetische Messungen DABCO-katalysierter Reaktionen zwischen Methylacrylat **251** und *p*-Nitrobenzaldehyd **252** zeigten eindeutige einfache kinetische Isotopeneffekte (KIE, $K_{\text{H}}/K_{\text{D}}$ **251/253** = 2.2-5.2, lösungsmittelabhängig), wenn α -deutero-Methylacrylat **253** verwendet wurde (Schema 82). Ein großer inverser Isotopeneffekt ($K_{\text{H}}/K_{\text{D}}$ **252/254** = 0.72-0.80) wurde bei Verwendung von α -deutero-*para*-Nitrobenzaldehyd **254** verzeichnet. Diese Ergebnisse zeigen deutlich, dass der geschwindigkeitsbestimmende Schritt die Deprotonierung des α -H(D)-Atoms ist, da der Isotopeneffekt hier deutlich zum Tragen kommt.

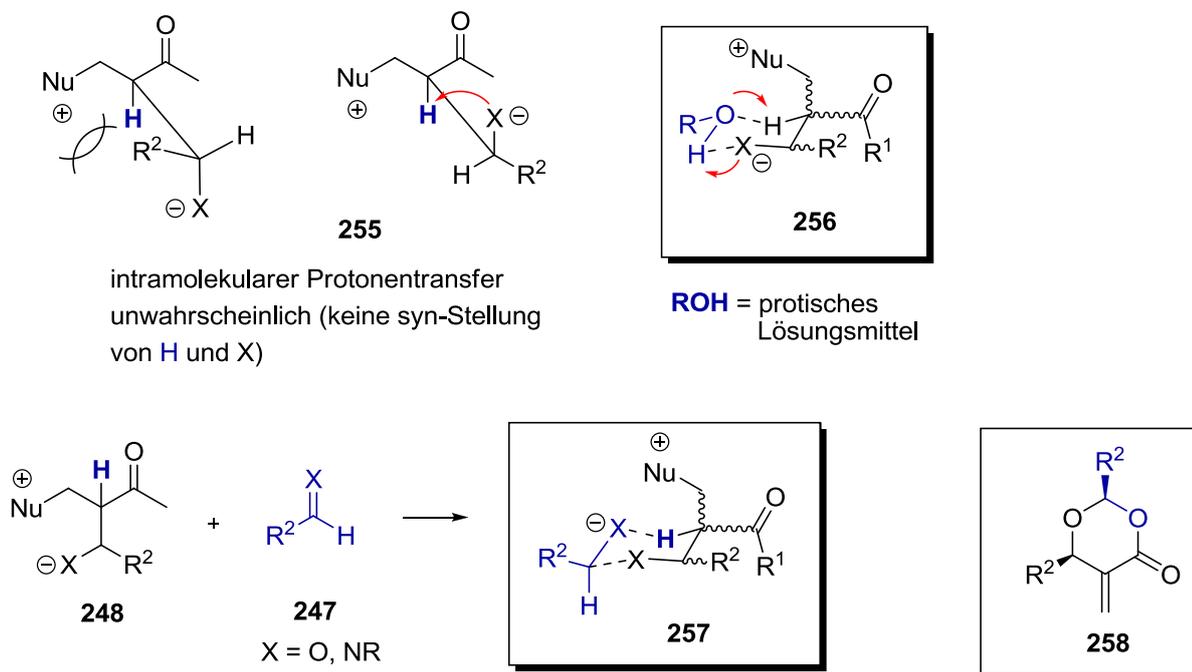


Schema 82 Messung der kinetischen Isotopeneffekte mit den deuterierten Substraten **253** und **254**

Der intramolekulare Protonentransfer vom α -Atom zum vicinalen Alkoxi/Amid ist zwar nicht unmöglich, aber aus geometrischer Sicht (**255** – aus sterischen Gründen stellt sich keine syn-

C Thioharnstoff Katalysatoren

Stellung des Protons ein) doch sehr gehindert. Alternativ wurden zwei mögliche Übergangszustände postuliert (Schema 83, **256**, **257**).

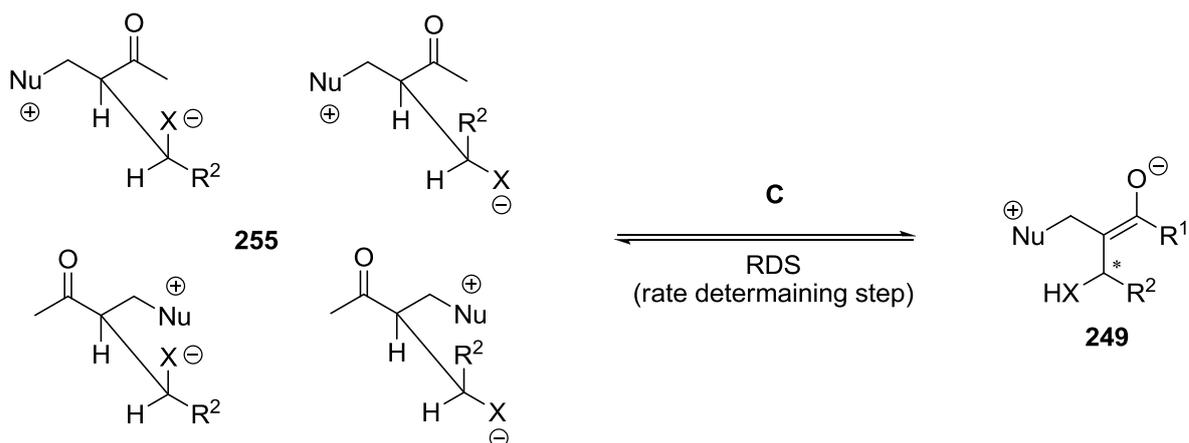


Schema 83 Alternative Protonentransfer-Modelle **256** und **257**

Da protische Lösungsmittel die Reaktion beschleunigen können, ist der Übergangszustand **256** eine mögliche Variante den Protonen-Transfer zu initiieren.⁸⁹ Eine zweite Möglichkeit ist der Halbacetal-Übergangszustand **257**, der den Protonentransfer in aprotischen Lösungsmitteln einleiten kann. Unterstützt wird diese These durch das Nebenprodukt **258**, das des Öfteren in der MBH-Reaktion auftritt (Bsp. siehe Schema 18, **62**).

Schritt **B**, indem zwei Stereozentren generiert werden, ist formell eine Aldol-Reaktion. Aber im Gegensatz zur Aldol Reaktion sind Durchführungen enantioselektiver MBH-Reaktionen schwieriger zu gestalten. Die vereinfachte Betrachtungsweise, Schritt **B** einer einfachen Aldol Reaktion zuzuordnen, trifft in der Realität nicht genau zu. Es war auch schwierig eine diastereoselektive MBH-Reaktion durchzuführen, wenn ein chiraler Aldehyd oder ein chirales Michael-System verwendet wurden.⁹¹ Das Problem in der MBH-Reaktion liegt nicht nur in der enantioselektiven bzw. diastereoselektiven Durchführung der Aldol-Reaktion, sondern zusätzlich auch noch in den verschiedenen Reaktionswegen der Diastereomere im Proton-Shift Prozess (C). Für einen hochemantioselektiven Prozess benötigt man einen Katalysator, der selektiv einen Protonen-Shift der vier möglichen Diastereomere **255** bevorzugt durchführt, vorausgesetzt Schritt **B** ist reversibel (Schema 84).

C Thioharnstoff Katalysatoren



Schema 84. Die vier möglichen Diastereomere für den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt **C**

4.2.2 Funktionsweise der bifunktionellen Thioharnstoff-Katalysatoren

Um einen neuen bifunktionellen (Thio)-Harnstoff-Katalysator (Thioharnstoffe sind in den meisten Fällen aktiver als Harnstoffe) zu entwickeln, muss zunächst einmal die Funktionsweise solcher Katalysatoren verstanden werden. Der katalytisch wirksame, symmetrische Katalysator **244** wurde durch Einbau einer chiralen Verbindung modifiziert, um Reaktionen asymmetrisch zu katalysieren. Zusätzlich sollte der Katalysator eine zweite funktionelle Gruppe besitzen, die nach Möglichkeit Reaktionen in Kombination mit der Thioharnstoff-Funktion beschleunigt (Abbildung 43, **65**, **66**).⁹² Diese Katalysatortypen bezeichnet man auch als bifunktionelle Thioharnstoff-Organokatalysatoren.

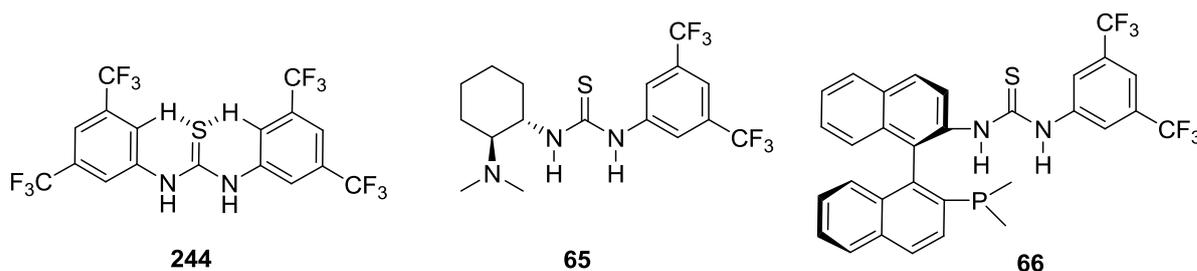


Abbildung 43. Asymmetrische bifunktionelle Thioharnstoff-Organokatalysatoren **65** und **66**

Eine logische Entwicklung war die Darstellung des Thioharnstoff-Organokatalysators **259** (Abbildung 44), der aus einer Chinchon-Alkaloid-Einheit besteht, die positive Eigenschaften für einen erfolgreichen Katalysator besitzt (siehe auch Schema 20). Diese billigen, gut verfügbaren Startmaterialien sind in beiden *pseudo*-enantiomeren Formen erhältlich. Sie haben eine relativ starre Struktur und bringen im Katalysator die Brønsted-basische (*tert.* Amin) und

C Thioharnstoff Katalysatoren

die Lewis-saure Thioharnstoff-Funktion räumlich nahe zusammen, was natürlich Grundvoraussetzung für das Gelingen einer bifunktionellen Katalyse ist.⁹³

C-9 Stereozentrum

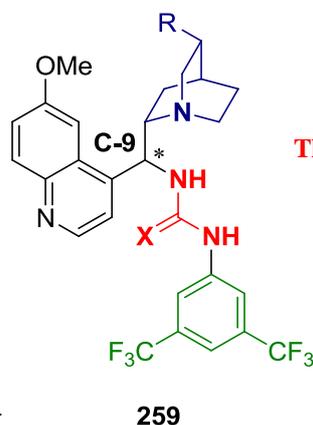
- Steuerung der Stereochemie des Produkts durch Wahl des (*R*)- oder (*S*)-konfigurierten Katalysators

Quinuclidin-Ring

- Base, aktiviert die nukleophile Reaktionskomponenten durch Deprotonierung / nukleophile Katalyse (MBH)

Thioharnstoff N-Aryl-Gruppe

- Relativ ungehindert (unterstützt selektive Ausrichtung des Substrats)
- Benzolring grundsätzlich substituierbar (Variation der pK_s-Werte der Harnstoff-Protonen und demzufolge der Bindungseigenschaften gegenüber Substraten)



Thioharnstoff-Einheit

- Stabilisiert negative Ladung von Übergangszuständen bei Additions-Reaktionen
- Bindet eine Auswahl von Lewis-basischen Funktionen
- Relativ starr (minimaler Entropie-Verlust bei Bindungen)
- Variable Lewis-Acidität (X = S,O)

Abbildung 44. Funktionsweise und Eigenschaften des Thioharnstoff-Katalysators **259**.⁹⁴

Eine der beiden katalytisch aktiven, funktionellen Gruppen ist die rot gekennzeichnete Thioharnstoff-Funktion. Dieser Lewis-acide Harnstoff kann im Übergangszustand von Additionsreaktionen die negative Ladung stabilisieren. Hierzu sind verschiedene Lewis-Basen bekannt, die an die Harnstoff-Funktion binden können (siehe auch Abbildung 41). Dadurch dass diese Harnstoff-Gruppe eine unflexible, planare Struktur besitzt, wird der Entropieverlust bei einer Bindung zwischen Lewis-Säure (Thioharnstoff) und Lewis-Base (Substrat) gering gehalten. Die Lewis-Acidität dieser Funktion kann gesteuert werden, indem man entweder den Thioharnstoff- oder den Harnstoff-Organokatalysator benutzt. Die grün gekennzeichnete N-Aryl-Gruppe hat zwei bedeutende Eigenschaften, die maßgeblichen Einfluss auf die Wirkungsweise des beschriebenen Organo-Katalysators **259** haben. Die N-Aryl-Gruppe ist relativ ungehindert (planar, über Wasserstoffbrücke mit der (Thio)-Harnstoff-Funktion verbunden), was eine selektive Ausrichtung des Substrates ermöglicht. Beispielsweise werden sich Aldehyde, die an den (Thio)-Harnstoff binden, sterisch so Ausrichten, dass sich der Aldehyd und der Quinuclidin-Ring nicht gegenseitig behindern. Zudem können verschiedene Substituenten am Aromaten (je nach Donor- bzw. Akzeptor-Eigenschaften) die Lewis-Acidität der Harnstoff-Funktion erhöhen bzw. erniedrigen. Der Organo-Katalysator **259**

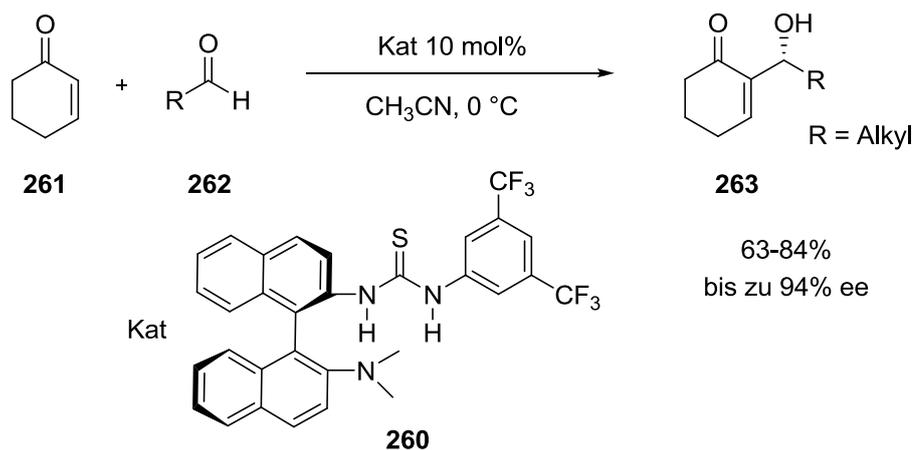
C Thioharnstoff Katalysatoren

besitzt zwei elektronenziehende Trifluormethan-Substituenten in *meta*-Stellung um die Acidität zu erhöhen und damit die Bindungsstärke zu potentiellen Lewis-basischen Substraten. Der blau gekennzeichnete Quinuclidin-Ring wirkt mit dem tertiären Amin als Base und kann nukleophile Reaktionskomponenten durch Deprotonierung aktivieren oder auch nukleophile Katalyse unterstützen (MBH). Der Stereochemische Einfluss wird durch das Stereozentrum C-9 bewirkt. Je nach Konfiguration (*R* oder *S*) des Katalysator **259**, lässt sich die Stereochemie des Produkts beeinflussen.

4.2.3 MBH-Reaktion: *BINAP-basierender Thioharnstoff-Katalysator*

Ein gut funktionierender Thioharnstoff-Katalysator für die MBH-Reaktion ist der bifunktionelle Organokatalysator **260** (Schema 85) auf BINAP-Basis. Der Katalysator addiert aliphatischer Aldehyd **262** an Cyclohexenon (**261**) zum Produkt **263** in guten Ausbeuten und Enantiomerenüberschüssen (bis 94%) (Tabelle 15). Der angenommene Mechanismus ist in Schema 86 gezeigt. Cyclohexenon (**261**) addiert mit dem Carbonyl-Sauerstoff an die Thioharnstoff-Funktion des Katalysators (Struktur **264**). Das tertiäre Amin des Katalysators **260** addiert nukleophil in β -Stellung an das aktivierte Cyclohexenon. Es bildet sich das Intermediat **265**, das nun den Aldehyd **262** in einer Aldol-Reaktion angreift und das Intermediat **266** bildet. Die folgende Retro-Michael Addition setzt den Katalysator **260** und das MBH-Produkt **263a** (Tabelle 15, Eitrag1) frei. Dieser Mechanismus stellt zwar einen plausiblen aber dennoch nur vereinfachten Reaktionsweg dar, da der Protonentransfer der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist und damit vier mögliche Übergangszustände in Betracht kommen (vgl Schema 84). Die begrenzte Stereoselektivität könnte an dem zu wenig selektiven Protonen-Transfer liegen, falls die Aldol-Kondensation reversibel verläuft.

C Thioharnstoff Katalysatoren

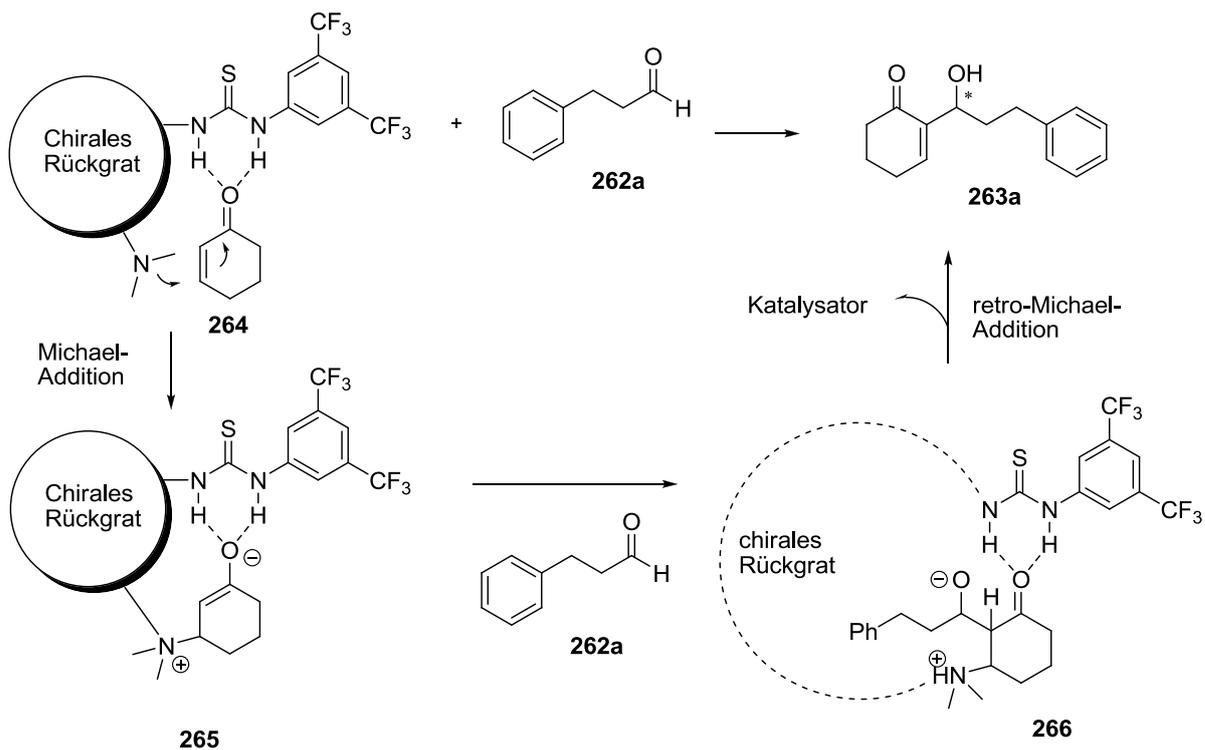


Schema 85. Thioharnstoff-Katalysator **260** auf BINAP-Basis - MBH-Reaktion

Eintrag	R	263	t [h]	Ausbeute [%]	ee [%]
1		a	48	80	83
2		b	72	72	80
3	n-C ₄ H ₉	c	48	84	81
4	n-C ₅ H ₁₁	d	60	75	81
5	n-C ₆ H ₁₃	e	72	71	80
6		f	72	82	81
7	(CH ₃) ₂	g	72	63	94
8		h	96	71	90
9		i	120	67	92

Tabelle 15. Thioharnstoff-Katalysator **260** auf BINAP-Basis - MBH-Reaktion

C Thioharnstoff Katalysatoren



Schema 86. Angenommener Katalyse-Zyklus der MBH-Reaktion

4.3 Entwicklung neuer Thioharnstoff-Katalysatoren

4.3.1 Derivatisierung von Menthon und Fenchon für Thioharnstoff-Katalysatoren

4.3.1.1 Syntheseplanung

Um einen neuen bifunktionellen Thioharnstoff-Katalysator zu entwickeln, benötigt man zunächst eine Strategie, um ein chirales, basisches Fragment als zusätzliche Funktion neben dem Thioharnstoff in den Katalysator einzubauen. In der Abbildung 46 sind drei Beispiele für bifunktionelle Thioharnstoff-Katalysatoren, die in der Katalyse erfolgreich eingesetzt wurden, aufgeführt. Für die Synthese dieser Katalysatoren bedient man sich hierzu entweder an kostengünstigen Naturstoffen, wie z.B. den Chichona-Alkaloiden (Katalysator **259**), oder man setzt auf billige technische Produkte, wie z.B. chirale Diamine oder BINAP-Derivate (Katalysatoren **65**, **66**). Für den Aufbau von chiralen Strukturen (siehe Katalysator **65**) wird unter anderem (*R,R*) bzw. (*S,S*)-1,2-Diaminocyclohexan **267** genutzt, welches durch Racematspaltung aus *trans*-1,2-Aminocyclohexan enantiomerenrein dargestellt werden kann (Abbildung 46).

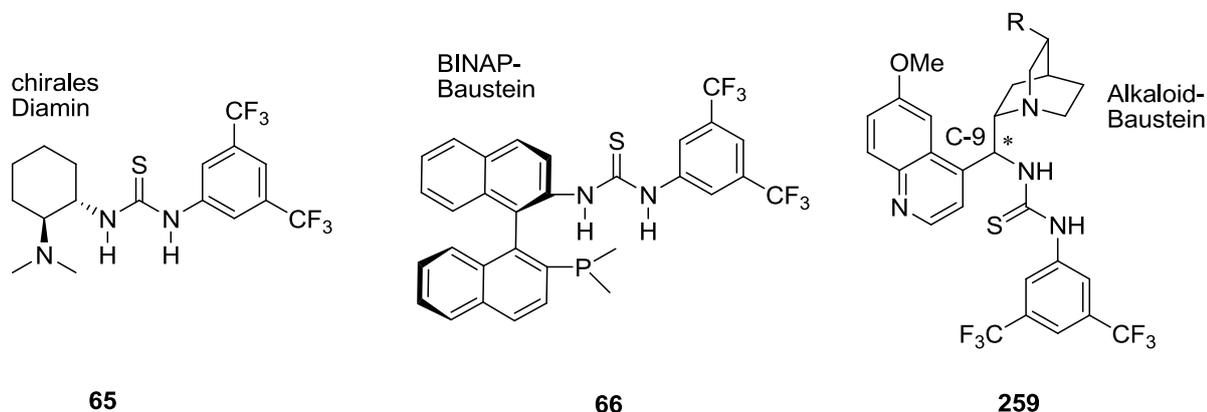


Abbildung 45. Auswahl an Thioharnstoff-Organokatalysatoren



Abbildung 46. Chirale Diamine als Basis für chirale Thioharnstoff-Katalysatoren

C Thioharnstoff Katalysatoren

Für die Synthese neuartiger Thioharnstoff-Katalysatoren sollten chirale Verbindungen funktionalisiert werden. Hierzu wurde ein Ansatz gewählt, der auf natürliche, chirale und preiswerte Startsubstanzen setzt, die nicht auf Aminen basieren. Diese Naturstoffe sollten durch Modifikation in chirale Amine umgewandelt werden. Einige Naturstoffe enthalten als funktionelle Gruppe ein Keton, welches nukleophil angreifbar ist (Abbildung 47). Diese Naturstoffe sollten durch Modifikation zu einem tertiären Amin umgewandelt werden. Das dabei synthetisierte chirale Amin in der Struktur **269** sollte die basische Funktion in einem bifunktionellen Thioharnstoff-Katalysator übernehmen.

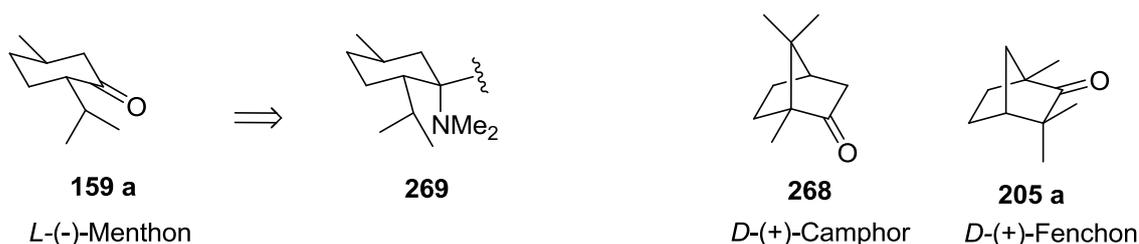


Abbildung 47. Chirale Naturstoffe auf Terpen-Basis

Um den bifunktionellen Thioharnstoff-Katalysatoren **270** und **271** darzustellen (Abbildung 48), benötigt man eine Kopplung zwischen dem chiralen Naturstoff (Menthon und Fenchon) bzw. seiner Derivate mit einem Anilin-Derivat, dessen Benzolring als Linker zwischen den beiden funktionellen Gruppen (tertiäres Amin und Thioharnstoff) der Katalysatoren **270** und **271** fungieren soll.

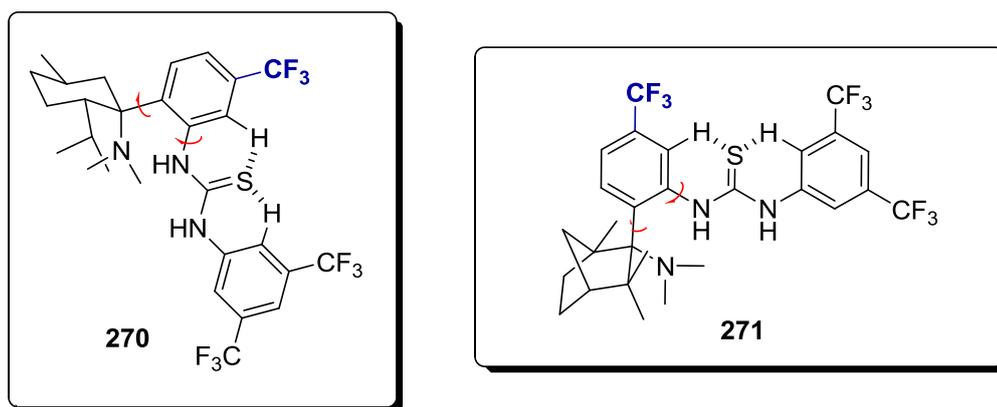


Abbildung 48. Geplanter Thioharnstoff-Katalysator (Menthon-Basis)

C Thioharnstoff Katalysatoren

Die geplanten Organokatalysatoren **270** und **271** besitzen die erprobte 3,5-Di-Trifluorphenyl-Einheit im rechten Arm des Thioharnstoffs. Dieser Teil sollte durch eine Wasserstoffbrücke hin zum Thioharnstoff-Schwefel, wie bereits erläutert (vgl. **244**), eine rigide planare Form bilden. Der zweite Arm besteht ebenfalls aus einem aromatischen System. Ohne die CF₃-Gruppen fehlt diesem Aromaten eine elektronenziehende Gruppe und es bildet sich keine Wasserstoffbrücke zum Thioharnstoff-Schwefel hin aus. Durch das Fehlen dieser Wasserstoffbrücke ist eine Rotation der Aryleinheit möglich. Falls diese Rotation in der Durchführung asymmetrischer Katalysen Probleme bereiten sollte, besteht die Möglichkeit elektronenziehende Substituenten in *meta*-Stellung einzuführen, die eine Ausbildung der Wasserstoffbrücke wieder gewährleisten. Prädestiniert dafür ist die CF₃-Gruppe, da sie keine koordinative Wirkung auf ein zweites Katalysator-Molekül ausüben kann und außerdem chemisch resistent ist. Eine weitere Bindung, die eine Rotation ermöglicht, ist die C_{tert}-C_{sp2}-Achse zwischen dem Menthon- und Anilin-Fragment. Solche Rotationen sind aber auch in den Katalysatorsystemen **65**, **66** und **259** gegeben und sollen dem jeweiligen Katalysator bzw. dessen Funktionalitäten Flexibilität verleihen, um eine Reaktion der Substrate zu ermöglichen. Die ansonsten starre Struktur der Katalysatoren (**270**, **271**) begrenzt die Rotationsfreiheitsgrade auf ein Minimum und verhindert somit negative entropische Effekte, die kontraproduktiv für die Wechselwirkung mit einem potentiellen Substrat sein könnten.

Die wichtigste Eigenschaft der Naturstoffeinheiten in den Katalysatoren **270** und **271** ist die Anzahl der Stereozentren. *L*-(-)-Menthon und *D*-(+)-Fenchon besitzen jeweils drei Stereozentren. Diese definierte stereochemische Umgebung könnte eventuell für eine bevorzugte Umsetzung im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Morita-Baylis-Hillman Reaktion sorgen. Wie bereits beschrieben (Schema 84) können vier mögliche Diastereomere in der MBH-Reaktion zum Produkt umgesetzt werden. Durch den Einfluss der Naturstoffe, die durch die drei Stereozentren eine starke chirale Induktion bewirken, verspricht man sich einen stereoselektiveren Verlauf.

C Thioharnstoff Katalysatoren

Um die geplanten Zielstrukturen zu synthetisieren, musste die Keto-Funktion des Menthons **159a** in ein tertiäres Dimethylamin **269** umgewandelt werden (Abbildung 49). Die Thioharnstoff-Einheit des Katalysators ist zusammengesetzt aus einem Anilin-Derivat und dem entsprechenden Isothiocyanat (siehe **272**). Das tertiäre Amin **269** sollte über einen nukleophilen Angriff eines Anilin-Derivats synthetisiert werden. In der Synthesesequenz ist diese Iminbildung, mit nukleophilen Angriff der Schlüsselschritt in der Synthese von **273** (Schema 87).

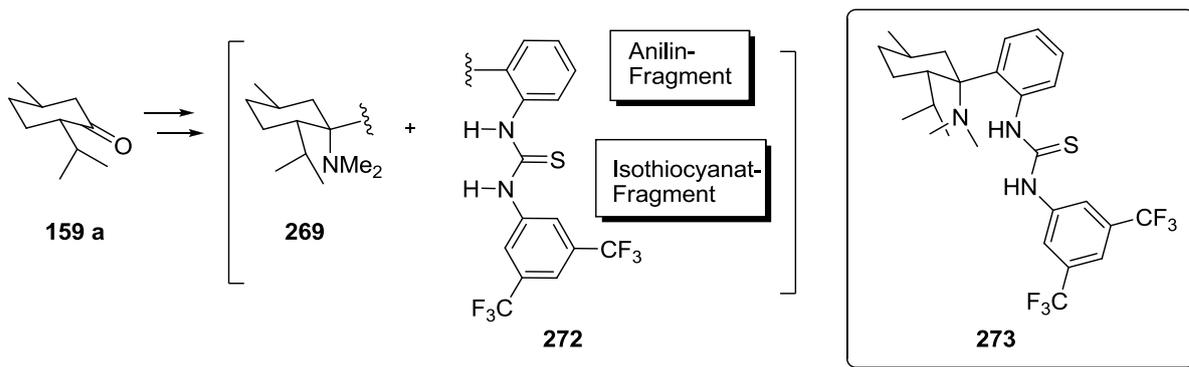
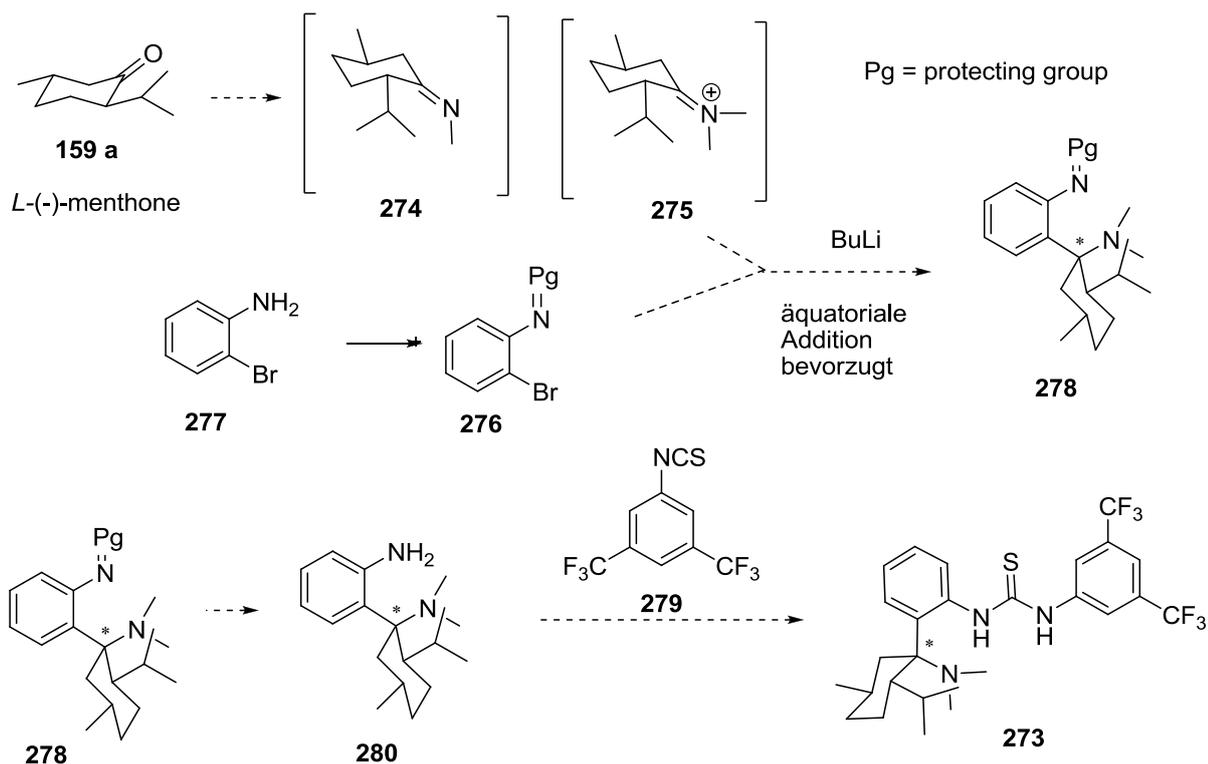


Abbildung 49. Bausteine des Organokatalysators **273**

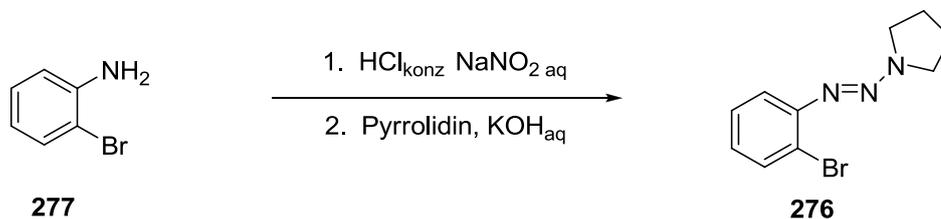
Der letzte Schritt im Synthesepfad des Katalysators **273** besteht aus der Kopplung des geschützten Anilin-Derivats **280** und dem Isothiocyanat **279** (Schema 87). Diese Reaktionen zwischen einem Anilin und Thioisocyanat laufen in der Regel bereits bei Raumtemperatur ohne zusätzliche Reagenzien ab. Die Modifikation der Keto-Gruppe des Menthons zum tertiären Amin, sollte über eine Imin-Zwischenstufe bewerkstelligt werden, die nukleophil attackiert werden kann. Für die Iminbildung stehen einige Methoden zur Verfügung, die aus aliphatischen, cyclischen achiralen Ketonen, das jeweilige Methylimin oder Dimethylammonium darstellen können. Dieses Imin **274** bzw das Ammoniumion **275** sollte mit dem geschützten Anilin-Derivat **276** zur Reaktion gebracht werden. Dazu wurde *ortho*-Brom-Anilin (**277**) mit einer Triazen-Schutzgruppe versehen, damit ein Brom-Lithium-Austausch durchführbar war. Diese Lithium-Aryl sollte dann an den Imin-Kohlenstoff koppeln und zwar aus sterischen Gründen aus äquatorialer Richtung (**278**). Ein axialer Angriff scheint aus sterischen Gründen kaum möglich zu sein und somit wäre eine eindeutige Stereochemie gegeben.

C Thioharnstoff Katalysatoren



Schema 87. Synthesepfad für den Organokatalysator **273**

Die gewählte Triazen-Schutzgruppe ist stabil gegenüber Metallierung am Aromaten. Die stabile Struktur der Verbindung **278** sollte eine Abspaltung der Schutzgruppe ermöglichen. Die Abspaltung erfolgt mit Raney Nickel oder mit einer AlNi-Legierung. Das Triazen kann auch im Säuren mit nachfolgender Reduktion abgespalten werden (z.B. NaH_2PO_2). Die Triazen-Schutzgruppe wird durch Addition von Pyrrolidin, an die zuvor in HCl-saurer Lösung gebildete Diazoverbindung von *ortho*-Brom-Anilin (**277**), dargestellt (Schema 88).⁹⁵

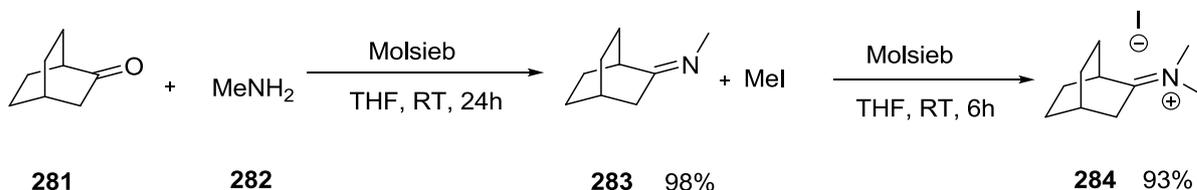


Schema 88. Schützung von *ortho*-Brom-Anilin mit einer Triazen-Schutzgruppe

Dieses geschützte *ortho*-Brom-Anilin **276** kann an aliphatische und aromatische Ketone gekoppelt werden.⁹⁶

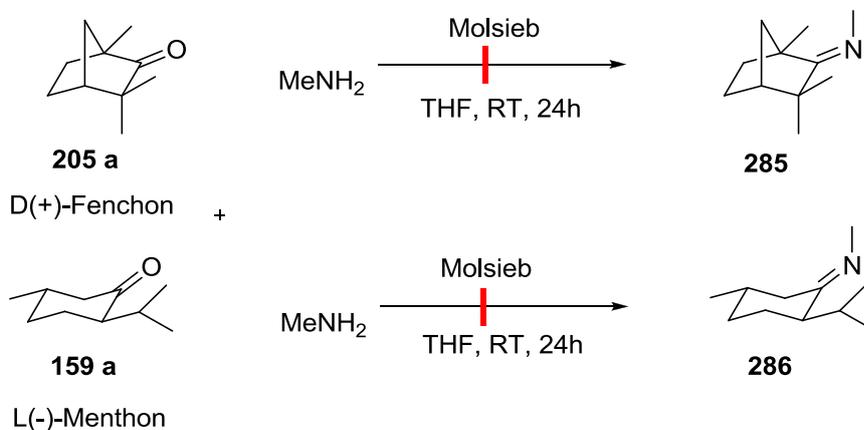
1.3.1.2 Chirale Imine bzw Ammoniumionen als Vorstufe für Chirale Amine

Imine aus bicyklischen Verbindungen sind in der Literatur bekannt und können mit ganz einfachen Methoden dargestellt werden. Adamanton **281** kann mit Methylamin **282**, welches basisch aus seinem Ammonium-Chlorid (MeNH_4) freigesetzt werden kann, in THF innerhalb eines Tages fast vollständig in das Imin **283** umgesetzt werden (Schema 89).⁹⁷



Schema 89. Imin-Bildung und Ammonium-Ion-Bildung an Adamanton

Das freigesetzte Wasser wird mittels Molsieb abgefangen. Die Alkylierung mit Methyljodid ergibt das Ammonium-Iodid **284**. Die Versuche, die Methyl-Imine **285** und **286** ausgehend von D-(+)-Fenchon **205a** und L-(-)-Menthon **159a** darzustellen, missglückten (Schema 90). Entweder ist die Darstellung der Imine mit dieser Methode nicht möglich, oder die instabilen Imine lassen keine Isolierung zu. Eine direkte Methylierung, ohne vorherige Isolierung der Imine war nicht möglich, was die Vermutung einer fehlgeschlagenen Iminbildung verstärkt.

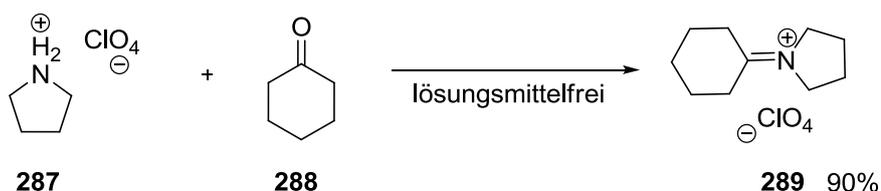


Schema 90. Methyl-Imine aus Fenchon und Menthon

Imminumsalze sind gut untersuchte Verbindungen, denen in der organischen Chemie besondere Bedeutung zukommt. Oftmals sind sie Schlüsselreaktionen in vielen organischen Reaktionen, da sie von einer großen Anzahl von Nukleophilen angegriffen werden können.⁹⁸ Wie schon gezeigt, können Iminiumsals durch Alkylierung von Iminen dargestellt werden (Schema 89). Eine weitere Möglichkeit Imminiumsals darzustellen, ist die Umsetzung von Pyrrolidinium-Perchlorat (**287**) mit achiralen, aliphatischen Carbonylverbindungen wie

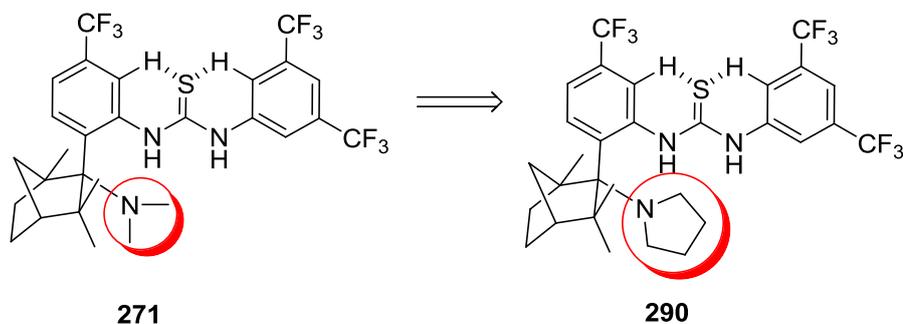
C Thioharnstoff Katalysatoren

Cyclohexanon (**288**) (Schema 91). Mit dieser Methode kann das Iminium-Ion **289**, mit einer Ausbeute von 90% dargestellt werden. Dazu wurde das vorab synthetisierte Ammonium-Chlorat **287** in Cyclohexanon gelöst und umgesetzt. Als Triebkraft wurde die nach dem Aufheizen eintretende Kristallisation der Verbindung **289** genutzt. Unter Abkühlen konnte eine rasche Kristallisation der Produkte beobachtet werden. Das Iminiumsalz wurde nach Umkristallisation rein dargestellt



Schema 91. Darstellung von asymmetrischen Ammonium-Perchlorat Salzen nach *Leonard* und *Paukstelis*

Der Einsatz von Pyrrolidinium-Perchlorat (**287**) hat natürlich Auswirkungen für die geplanten Katalysatoren (Schema 92). Aus der Iminium-Verbindung **291** (Schema 93) würde schließlich der Organokatalysator **290** resultieren. Viele Organokatalysatoren beinhalten ein dimethyliertes, tertiäres Amin als chirale Base (siehe Vbd. **65**, **259**). Die ähnlichen pK_s Werte der tertiären Pyrrol-Funktion in **290** und der tertiären Dimethylamin-Funktion in **271** sollten vergleichbare Ergebnisse in Organo-Katalysen ermöglichen.

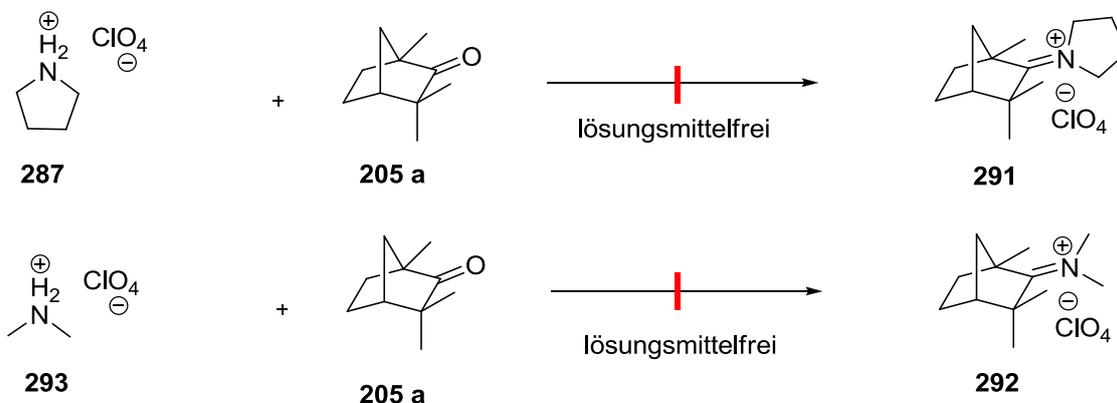


Schema 92. Modifikation der basischen, chiralen Funktion im geplanten Organokatalysator

Da der Wechsel der Amin-Funktion von Dimethylamin zu Pyrrolidin keine negativen Auswirkungen auf den Katalysator haben sollte, wurde diese elegante Methode (Schema 91), die einen schnellen Zugang zu chiralen Iminiumsalzen gewährleisten könnte, getestet. Die Löslichkeit der Ammoniumsalze **287** und **293** im flüssigen Fenchon **205a** war gegeben und der hohe Siedepunkt der Substanzen ermöglicht höhere Reaktionstemperaturen. Natürlich muss dabei ein Verdampfen von eventuell freigesetztem Pyrrolidin **294** ausgeschlossen werden.

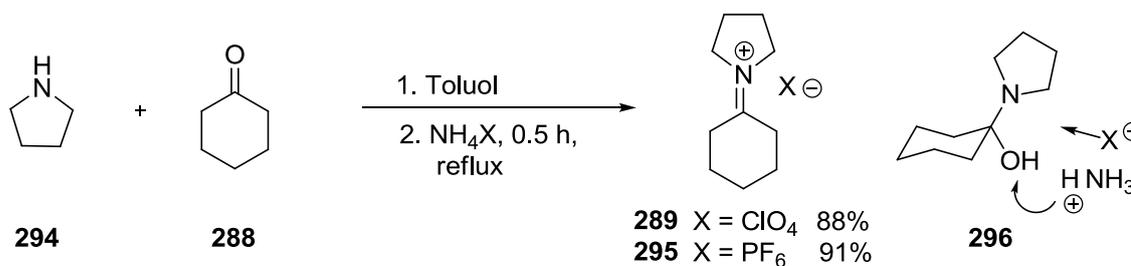
C Thioharnstoff Katalysatoren

Leider war die Darstellung des Iminium-Salzes **291** nicht möglich (Schema 93). Auch der Versuch das Ammonium-Chlorat **293**, mit Fenchon **205a** umzusetzen war nicht erfolgreich. Es konnten jeweils nur die eingesetzten Ammonium-Salze **287** und **293** reisoliert werden.



Schema 93. Iminium-Chlorat aus Fenchon

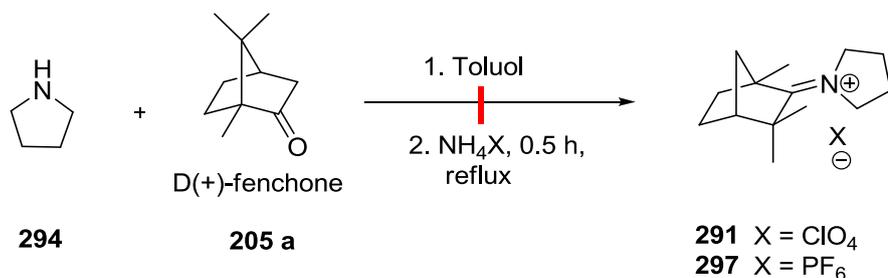
Eine weitere Möglichkeit zyklische, aliphatische Ketone in Iminium-Salze zu überführen ist in Schema 94 gezeigt.⁹⁹ Bei dieser Methode wird Pyrrolidin (**294**) und Cyclohexanon (**288**) in Toluol gelöst und gerührt. Anschließend wird das Ammonium-Salz zugegeben. Das schwach saure Ammonium-Ion bewirkt eine Abspaltung von Wasser und das Gegenion X lagert sich an das gebildete Imminium-Ion (**296**). Je nach eingesetztem Salz entsteht das Produkt **289** mit 88% und Produkt **295** mit 91% Ausbeute.



Schema 94. Darstellung von Imminium-Salze ausgehend von Cyclohexan und Pyrrolidin

Bei gleichen Reaktionsbedingungen konnte weder **291** noch **297** isoliert werden (Schema 95). Auch eine Verlängerung der Reaktionszeit bzw. Variation der Reaktionstemperaturen, um die Kristallisation des Produkts zu initiieren, brachte keinen Erfolg. Es wurden lediglich die Pyrrolidinium-Salze **287** und **298** isoliert (Abbildung 50).

C Thioharnstoff Katalysatoren



Schema 95. Versuch der Darstellung von chiralen Iminiumsalsen

Die Problematik bei dieser Iminbildung könnte unter anderem in der Sterik liegen. Sterische Spannungen zwischen den Fenchon-Methyl-Gruppen und dem Pyrrol-Ring könnten die Iminium-Salz-Bildung verhindern (**291** und **297**, Abbildung 50).

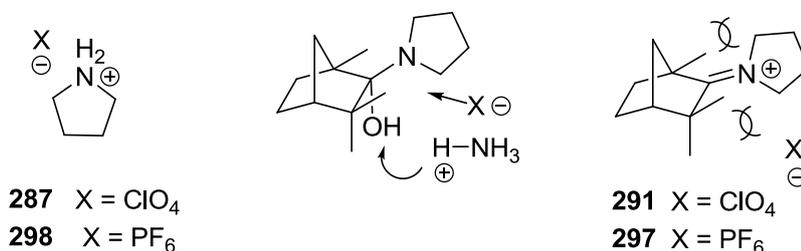
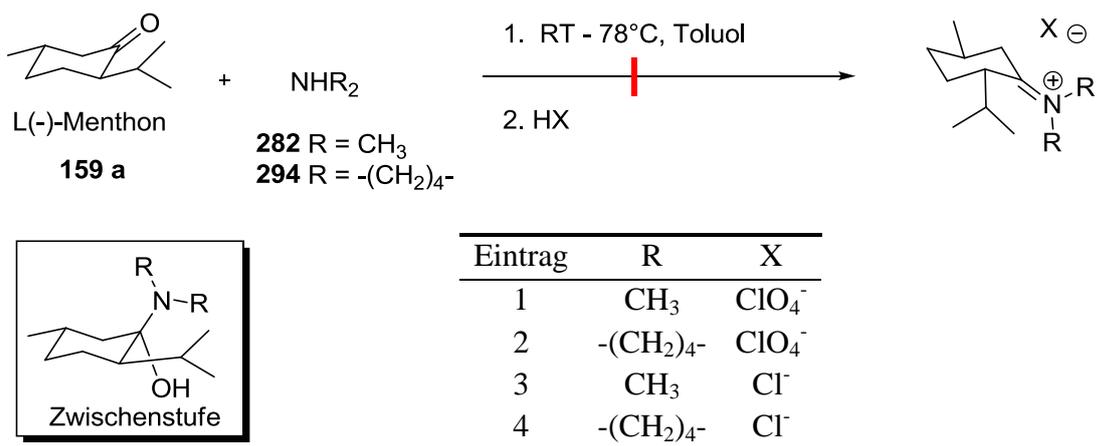


Abbildung 50. Problematik der Iminium-Ion-Bildung

Da sterische Effekte anscheinend eine Rolle spielen, sollte das etwas weniger räumlich anspruchsvolle Menthon **159a** als chirale Carbonyl-Quelle genutzt werden. In zwei unterschiedlichen Ansätzen wurde Menthon (gelöst in Toluol) in Dimethylamin (**282**) und Pyrrolidin (**294**) vorgelegt (Schema 96). Nach einstündigem Rühren wurde die Lösung abgekühlt, um die möglicherweise gebildete Zwischenstufe zu stabilisieren. Zu dieser gekühlten Lösung wurde HClO₄ zugegeben bzw. HCl-Gas eingeleitet, um die Iminium-Ionen zu generieren und nach Möglichkeit unmittelbar zu Fällern. Leider konnten auch in diesen Ansätzen nur die jeweiligen Ammonium-Salze der eingesetzten Amine isoliert werden.

C Thioharnstoff Katalysatoren



Schema 96. Versuch der Darstellung Iminium-Ion Salze (Menthon)

4.3.2 Benzophenon als Katalysator-Rückgrat

Da sich die Darstellung der entsprechenden Imine und Iminium-Ionen der chiralen Ketone als sehr schwierig bzw. nicht durchführbar erwies, sollte das Konzept für die Darstellung neuer bifunktionaler Thioharnstoff-Katalysatoren neu überdacht werden. Der grundsätzliche Aufbau eines solchen Katalysators sollte nach folgendem Konzept gestaltet werden (Abbildung 51).

4.3.2.1 Katalysator mit Benzophenon-Rückgrat: Syntheseziel

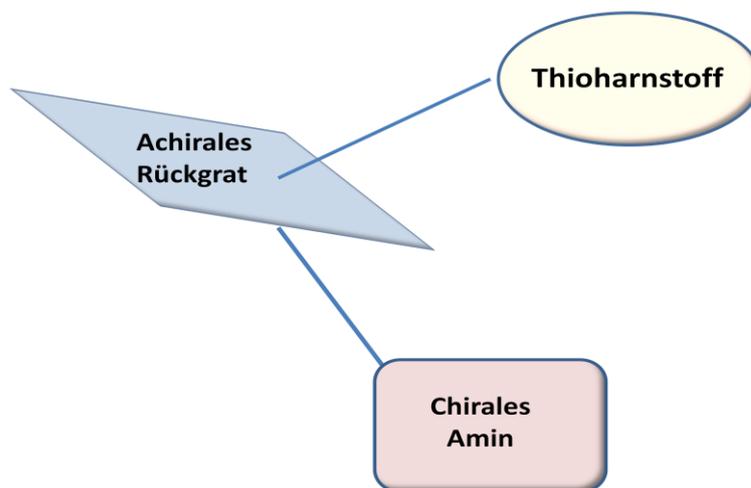


Abbildung 51 Konzept für einen neuen bifunktionalen Thioharnstoff-Katalysator

Das Konzept beinhaltet ein achirales, sterisch anspruchsvolles Rückgrat, das die Thioharnstoff-Funktion und das chirale Amin aus sterischen Aspekten zueinander ausrichten sollte. Die Funktion des achiralen Bindeglieds sollte Benzophenon **299**, das leicht über die Ketogruppe derivatisierbar ist, übernehmen (Abbildung 52). Als basische Gruppe im

C Thioharnstoff Katalysatoren

geplanten bifunktionellen Katalysator war das tertiäre, chirale Amin **300** eingeplant. Das chirale Amin **300** lässt sich in *ortho*-Position lithieren und kann dann mit Ketonen zur Reaktion gebracht werden. Die Grundstruktur **301** sollte über die Hydroxy-Gruppe funktionalisierbar sein, um die gewünschte Zielstruktur **302** aufzubauen.

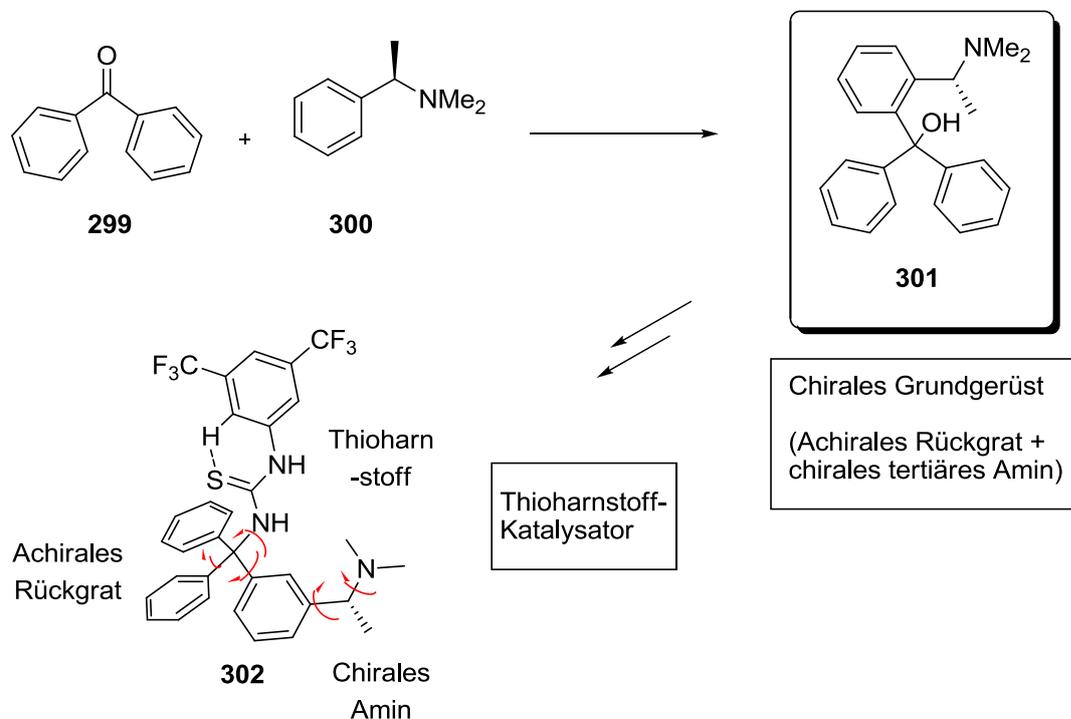


Abbildung 52. Bifunktioneller Thioharnstoff-Katalysator

Der Katalysator **302** hat natürlich einige Rotationsachsen, die aus entropischen Gründen eine Substratbindung erschweren könnte. Die beiden Phenylringe der Benzophenoneinheit liegen im Rückraum, also auf der abgewandten Seite der Thioharnstoff-Funktion. Der Thioharnstoff sollte sich wie in Abbildung 52 gezeigt ausrichten, da eine Rotation über den Rückraum durch die Phenylringe blockiert ist. Das chirale Amin könnte sich ebenfalls sterisch bevorzugt in Richtung der Thioharnstoff-Funktion ausrichten, da der aliphatische Teil des Aryls ansonsten mit den beiden Benzolringen interagieren würde. Somit wäre prinzipiell gewährleistet, dass potentielle Substrate (aktiviert und gebunden an die funktionellen Gruppen des Katalysators) sich in räumlicher Nähe befinden und zur Reaktion gebracht werden könnten.

Die geplante Retrosynthese des Katalysators ist in Abbildung 53 gezeigt. Der letzte Schritt beinhaltet eine Kopplung zwischen dem primären Amin **304** und dem Thioisocyanat **297**. Das Amin **304** könnte durch Reduktion des entsprechenden Azids **303** synthetisiert werden. Das Azid **303** sollte durch Substitution aus der chiralen Grundstruktur **301** zugänglich sein.

C Thioharnstoff Katalysatoren

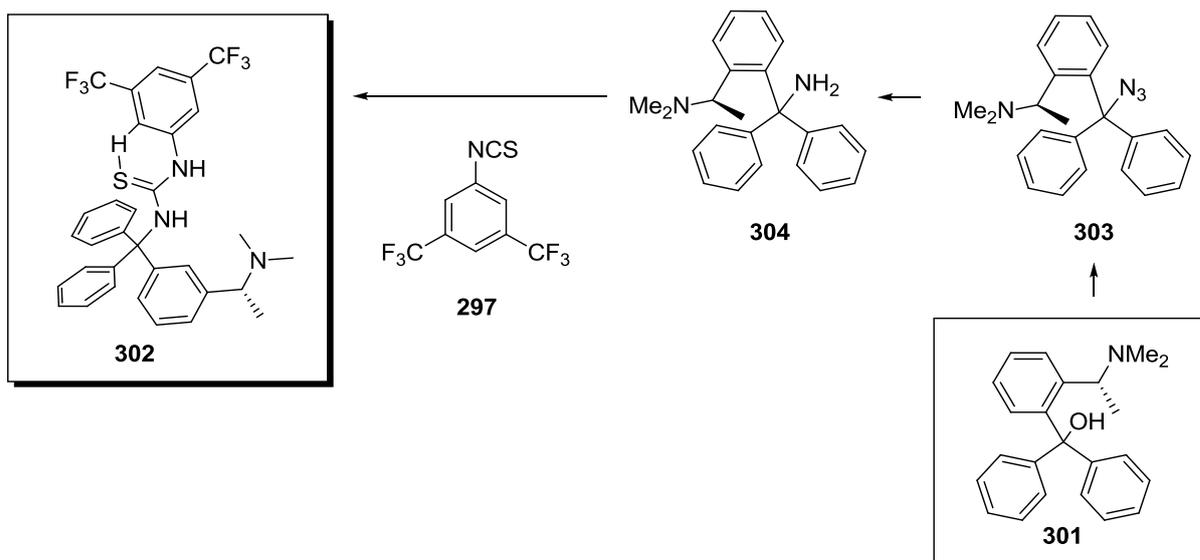
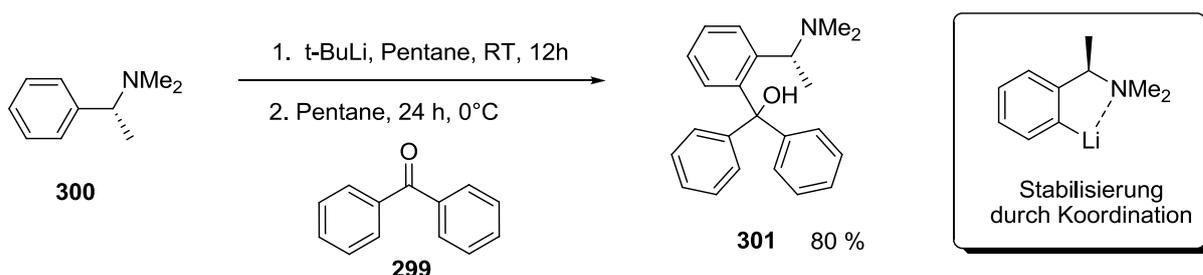


Abbildung 53. Retrosynthese des Thioharnstoffkatalysators **302**

4.3.2.2 Synthese des Benzophenon-verbrückten Organo-Katalysators

Der Einbau der chiralen, basischen Funktion in das Benzophenon-Grundgerüst **301** wurde durch eine nucleophile Addition erreicht (Schema 97). Das chirale Amin **300** kann nach Umsetzung mit einem Äquivalent *tert*-BuLi ein stabilisiertes Lithiumorganyl bilden. Dieses stabilisierte Carbanion kann die Carbonyl-Funktion von Benzophenon (**299**) nukleophil angreifen. Der entstandene tertiäre Alkohol **301** konnte mit einer Ausbeute von 80% isoliert werden.¹⁰⁰

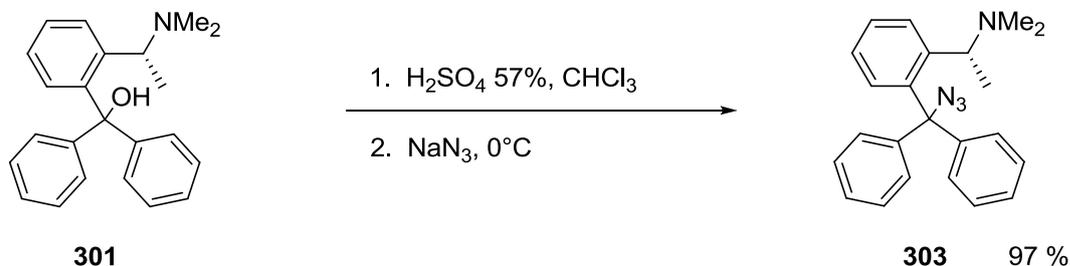


Schema 97. Nucleophile Addition von **300** an Benzophenon

Die Verbindung **301** besitzt einen tertiären Kohlenstoff an dem die Benzolringe des Benzophenons ein achirales Rückgrat bilden. Die beiden anderen Positionen am tertiären Kohlenstoff besetzen das chirale Aryl und die Hydroxy-Funktion, die nun für weitere Funktionalisierungen zur Verfügung steht.

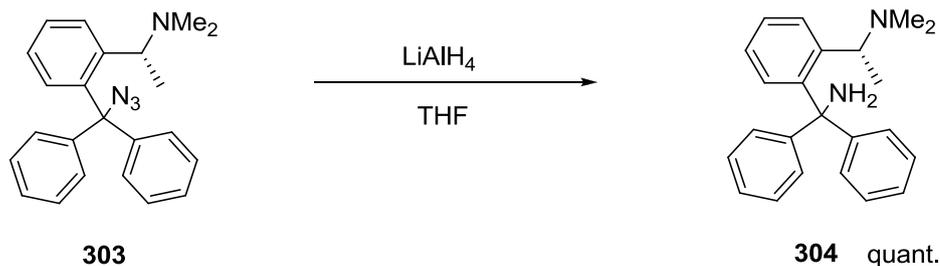
C Thioharnstoff Katalysatoren

Um die Hydroxy-Funktion von **301** in ein Amin umzuwandeln wurde in schwefelsaurer Lösung die Hydroxylgruppe abgespalten und das dabei entstandene, resonanzstabilisierte Carbo-Kation (besitzt eine rote Farbe) mit Natriumazid umgesetzt (Schema 98). Es wurde das Azid **303** mit einer Ausbeute von 97 % erhalten.



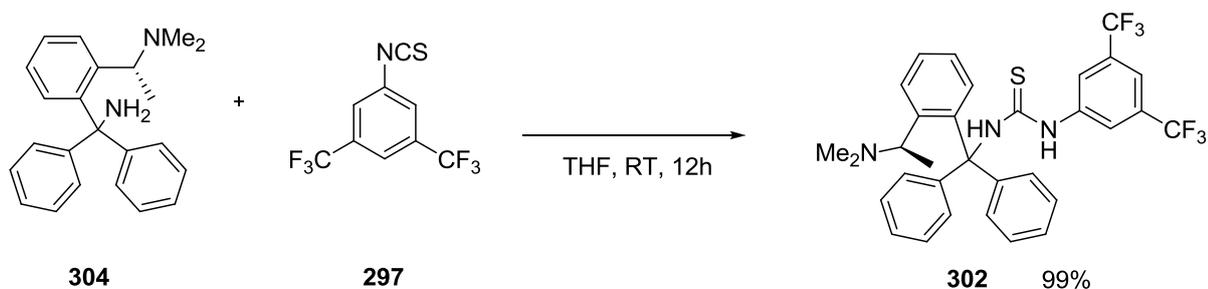
Schema 98. Azid-Synthese durch nukleophile Substitution

Dieses Azid **303** konnte durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in das entsprechende Amin **304** umgewandelt werden (Schema 99).



Schema 99. Reduktion des Azids mit Lithialuminiumhydrid zum primären Amin

Der letzte Schritt bestand aus einer Kopplung des primären Amins **304** mit dem Isothiocyanat **297** (Schema 100). Diese Reaktion wurde unkatalysiert in Dichlormethan bei Raumtemperatur durchgeführt. Nach einer Reaktionszeit von 12 h konnte ein vollständiger Umsatz beobachtet werden.



Schema 100. Kopplung des primären Amins mit Thioisocyanat **297**

C Thioharnstoff Katalysatoren

4.3.2.3 MBH-Test Reaktion für den Katalysator

Die Verbindung **302** wurde auf seine katalytischen Fähigkeiten in der MBH-Reaktion getestet (Schema 101). Für eine erfolgreiche Katalyse muss das α,β -ungesättigte Substrat mit dem bifunktionellen Katalysator wechselwirken. Dabei müssen der Thioharnstoff, der die Carbonyl-Funktion aktiviert, und das tertiäre, nukleophil angreifenden Amin einen passenden Abstand zueinander haben (**305**, Abbildung 54). Die Anzahl der Bindungen zwischen dem Thioharnstoff und dem tertiären Amin beträgt in beiden Katalysatoren (**302** und **260**) fünf. Durch die ähnlichen Abstände in den beiden Katalysatoren könnten gleiche Substrate aktiviert werden, wie z.B. Cyclohexenon. Der allgemein angenommene Übergangszustand **306**, mit Cyclohexenon als Substrat, würde dann die Addition des Aldehyds initiieren.

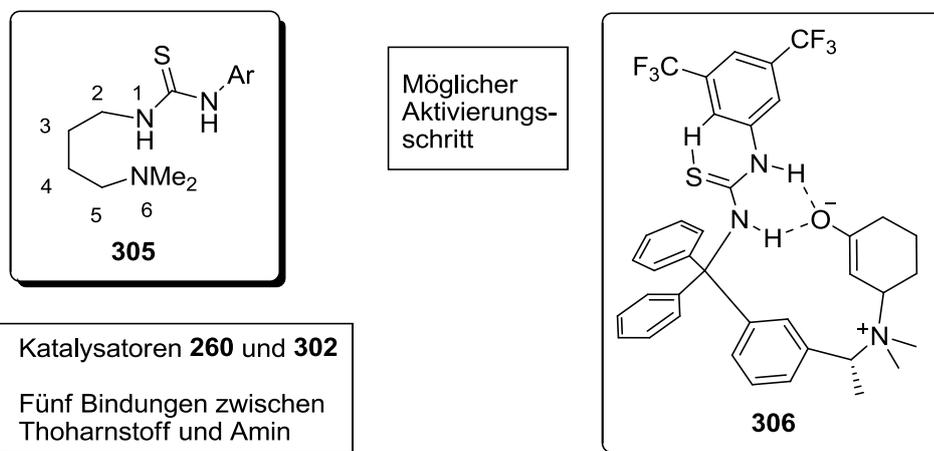
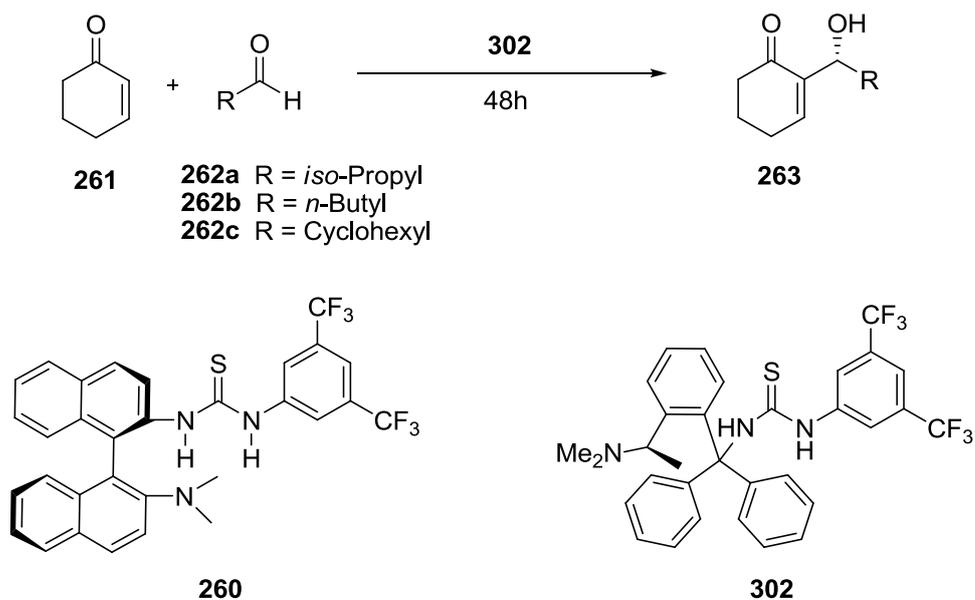


Abbildung 54. Möglicher Übergangszustand in der MBH-Reaktion

Als Vergleichsreaktion diente die Reaktion nach Wang *et al.*, die bereits vorgestellt wurde (Schema 85). In dieser Reaktion wurde Cyclohexenon mit verschiedenen aliphatischen Aldehyden umgesetzt.

C Thioharnstoff Katalysatoren



Schema 101. Testreaktion für Verbindung **302** - MBH-Reaktion nach *Wang*

Der Katalysator **260** wurde mit 10 mol% eingesetzt und vermittelte eine maximale Ausbeute von 84% (Tabelle 16, Eintrag 2), wenn *n*-Butanal **262b** als Elektrophil bzw. einen maximalen ee-Wert von 94%, wenn Isopropanal **262a** als Elektrophil eingesetzt wurde. Für die Testreaktion (Katalysator **302**) wurde Cyclohexanal **262c** und Cyclohexenon als Substrate ausgewählt. Der Katalysator **260** setzt diese Substrate mit 67% Ausbeute und einem ee-Wert von 92% um. Unter analogen Bedingungen (0°C) konnte der synthetisierte Thioharnstoff **302** keine Reaktion initiieren, weshalb die Reaktion auf Raumtemperatur angehoben wurde (Eintrag 4). Auch diese Maßnahme zeigte keine Wirkung. Bei einem Screening mit Lösungsmitteln unterschiedlicher Polarität, konnte ebenfalls keine Produktbildung beobachtet werden (Tabelle 16). Mögliche Ursachen können an der Röntgenstruktur des Thioharnstoffs diskutiert werden (Abbildung 55).

C Thioharnstoff Katalysatoren

Eintrag	Kat	262	T [°C]	Lösungsmittel	Ausbeute [%]	ee [%]
1	260	a	0	CH ₃ CN	63	94
2	260	b	0	CH ₃ CN	84	81
3	260	c	0	CH ₃ CN	67	92
4	302	c	22	CH ₃ CN	-	
5	302	c	22	THF	-	
6	302	c	22	DCM	-	
7	302	c	22	Ether	-	
8	302	c	22	Toluol	-	
9	302	c	22	EtOH	-	

Tabelle 16. Testreaktion für Verbindung **302** - MBH-Reaktion nach *Wang*

4.3.2.4 Diskussion der Kristallstruktur

Die 3,5-bis(trifluoromethyl)anilin-Einheit liegt fast planar, leicht verdrillt zur Thioharnstoff-Einheit. Dies war auch zu erwarten, da das acide Proton in Position zwei eine Wasserstoffbrücke zum Thioharnstoff-Schwefel bilden kann (**307**) (Abbildung 56; siehe auch -Abbildung 42). Die zweite Aussage, die man anhand dieser Struktur treffen kann, ist die Verdrillung der Thioharnstoff-Einheit (**308**). Für eine mögliche Katalyse müssen sich die Stickstoff-Protonen des Harnstoffs in die gleiche Richtung ausrichten. In der Kristallstruktur sind die N-H-Bindungen des Thioharnstoffs verdrillt. Dies könnte an ungünstigen sterischen Wechselwirkungen zwischen dem Schwefel und den rotierenden Phenylresten liegen, da sich der Schwefel der Thioharnstoff-Funktion von den Phenylresten abwendet. Ob die Thioharnstoff-Funktion sich bei Zusatz eines Substrats ausrichten kann, lässt sich aber nicht beantworten. Interessant an der Struktur ist die Ausrichtung des chiralen tertiären Amins. Das Amin bildet mit dem benachbarten, aciden Proton der Thioharnstoff-Funktion eine Wasserstoffbrücke (**309**) aus, wie man an dem 7-Ring in der Kristallstruktur erkennen kann. Die beiden Effekte, Verdrillung der Harnstoff-Funktion und die Wasserstoffbrücke, könnten für die Inaktivität der Verbindung **297** in der MBH-Reaktion verantwortlich sein.

C Thioharnstoff Katalysatoren

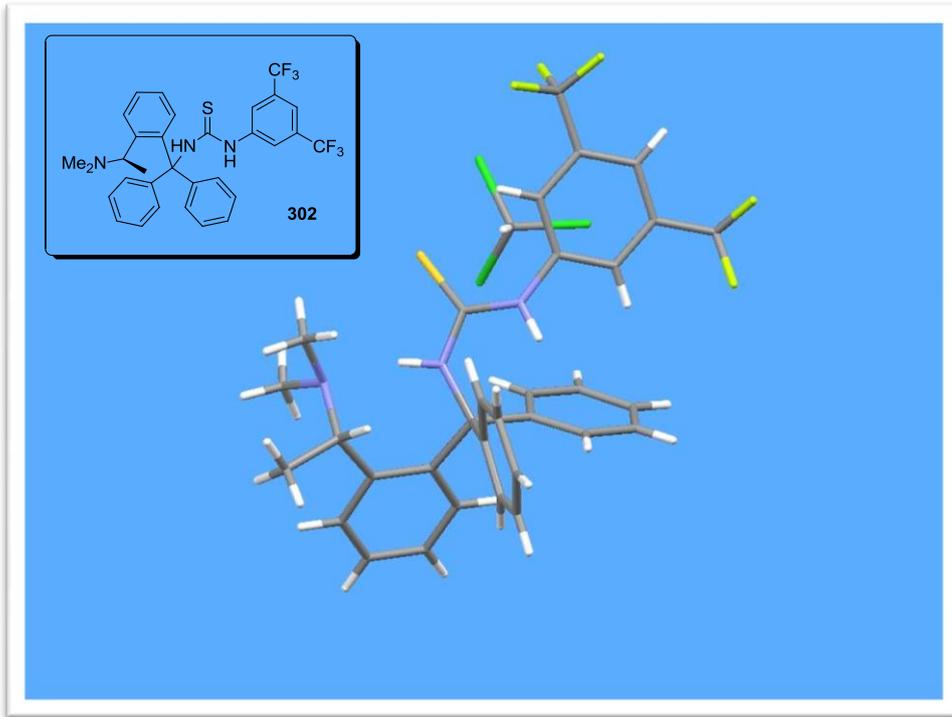


Abbildung 55. Kristallstruktur der Thioharnstoff-Verbindung **302**

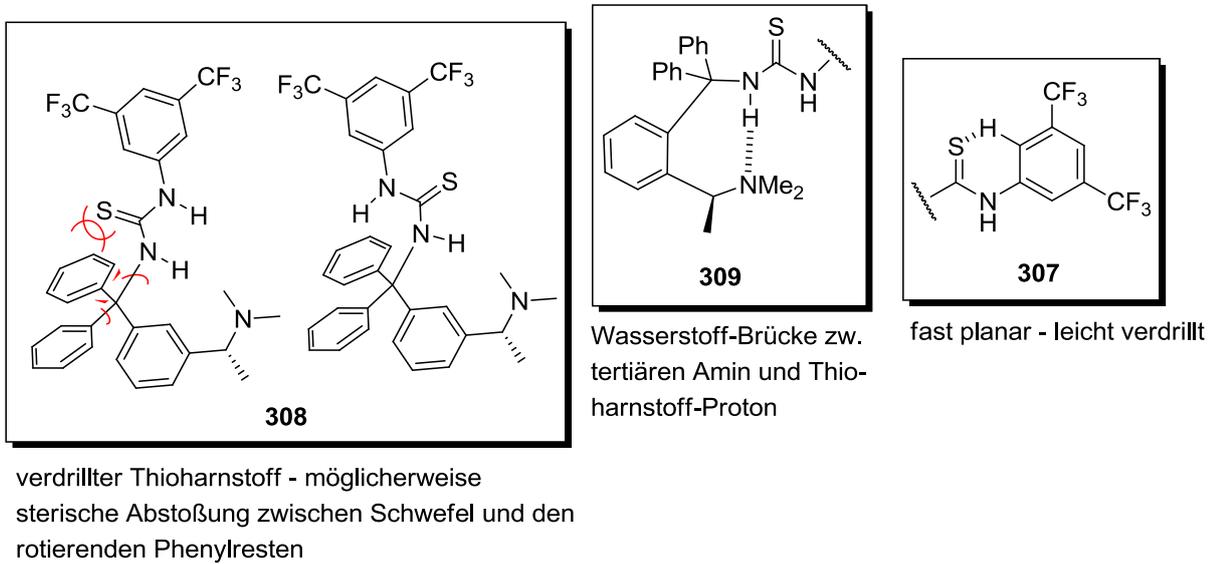


Abbildung 56. Strukturelle Besonderheiten des Katalysators **302**

C Thioharnstoff Katalysatoren

Bekanntermaßen sind tertiäre Amine ($\text{HN}(\text{Et})_3$ $pK_s = 10.75$) zur partiellen Deprotonierung von Nitromethan ($pK_s = 10.2$) befähigt und katalysieren Nitro-Aldol Reaktionen. Weiterhin können Thioharnstoffe Aldehyde durch Wasserstoffbrücken zum Carbonylsauerstoff aktivieren. Somit muss die Ursache für das Misslingen der Nitro-Aldol-Reaktion einen anderen Ursprung haben. Da die Nitro-Aldol Reaktion alleine durch das tertiäre Amin des Katalysators **302**, zumindest mit kleinen Umsätzen, katalysiert werden müsste, könnten sterischen Effekte die Ursache der Reaktionsinhibierung sein. Entweder kann das deprotonierte, an das tertiäre Amin gebundene Nitromethan aus sterischen Gründen keine Reaktion mit dem Benzaldehyd eingehen oder die in der Kristallstruktur beobachtete Wasserstoffbrücke zwischen dem tertiären Amin und dem Thioharnstoff verhindert eine Katalyse (beide Funktionen inhibieren sich gegenseitig). Es liegt auch im Bereich des Möglichen, dass die Funktionalitäten des Katalysators **302** zu nahe beieinander liegen und somit das katalytische Zentrum zu klein für potentielle Substrate ist. Auch die möglichen negativen Auswirkungen der Phenyl-Ringe auf die Thioharnstoff-Funktion (Verdrillung der Thioharnstoff-Funktion) könnten ein wichtiger Faktor für die Inaktivität sein, wie schon in der Kristallstruktur erkennbar war.

4.3.3 Modifikation des Thioharnstoff-Katalysators

4.3.3.1 Strukturelle Veränderungen

Aus diesen strukturellen Erkenntnissen wurde eine Strategie entwickelt den Katalysator **302** zu modifizieren, um katalytische Aktivität zu erreichen. Das Problem der ungünstigen räumlichen Wechselwirkungen zwischen dem Schwefel der Thioharnstoff-Funktion und den rotierenden Phenylringen sollte mit einem Wechsel von Benzophenon zu Flurenon umgangen werden (Abbildung 57, **310**). Die Phenylreste sind im Fluorenon direkt miteinander verbunden bzw. in einer Ebene fixiert und das Platzangebot für den Schwefel wird erhöht. Durch diese Maßnahme sollte sich eine parallele Ausrichtung der N-H-Bindungen des Thioharnstoffs für eine verbesserte Substrataddition einstellen. Außerdem werden durch die Fixierung der Phenylgruppen negative entropische Effekte, die eine Addition potentieller Substrate an die funktionellen Gruppen des Organokatalysators erschweren könnten, minimiert. Es wird durch das Fluorenon-Rückgrat eine Ebene aufgespannt, die eine Rotation des chiralen Aryls unterhalb dieser Ebene ermöglicht. Aber die bevorzugte Positionierung des aliphatischen Teils (tertiäres Amin) des chiralen Aryls im Katalysator **310** sollte aus sterischen Gründen dennoch nicht unterhalb des Flurenon-Rückgrats liegen, sondern sich entsprechend dem größeren Platzangebots gegenüber des Fluorenon-Rückgrats anordnen

C Thioharnstoff Katalysatoren

(siehe **311**), wie es auch im Katalysator **302** (Abbildung 55) der Fall ist. Um den Thioharnstoff besser für Substrate zugänglich zu machen und zugleich die Wechselwirkung zwischen Rückgrat und Thioharnstoff-Schwefel zu umgehen (siehe Strukturen **302**, **310**), sollte ein Linker (Phenol) eingebaut werden (**311**). Ein zweiter Effekt wäre eine Wasserstoffbrücke zwischen dem Phenol-Sauerstoff und dem Thioharnstoff-Proton, was eine zusätzliche Stabilisierung bzw. eine planare Ausrichtung der kompletten Thioharnstoff-Biaryl-Einheit bewirken könnte. Ein weiterer sterischer Effekt ist der festgelegte Rotationswinkel der planaren Thioharnstoff-Biaryl-Einheit, denn eine 360° Rotation ist durch das Fluorenon-Rückgrat blockiert. Somit richten sich der Thioharnstoff oberhalb der Fluorenon-Ebene und das chirale Aryl unterhalb dieser Ebene gezwungenermaßen bevorzugt zueinander aus, was natürlich eine Substrat-Bindung bzw. Reaktion zweier Substrate erleichtern sollte.

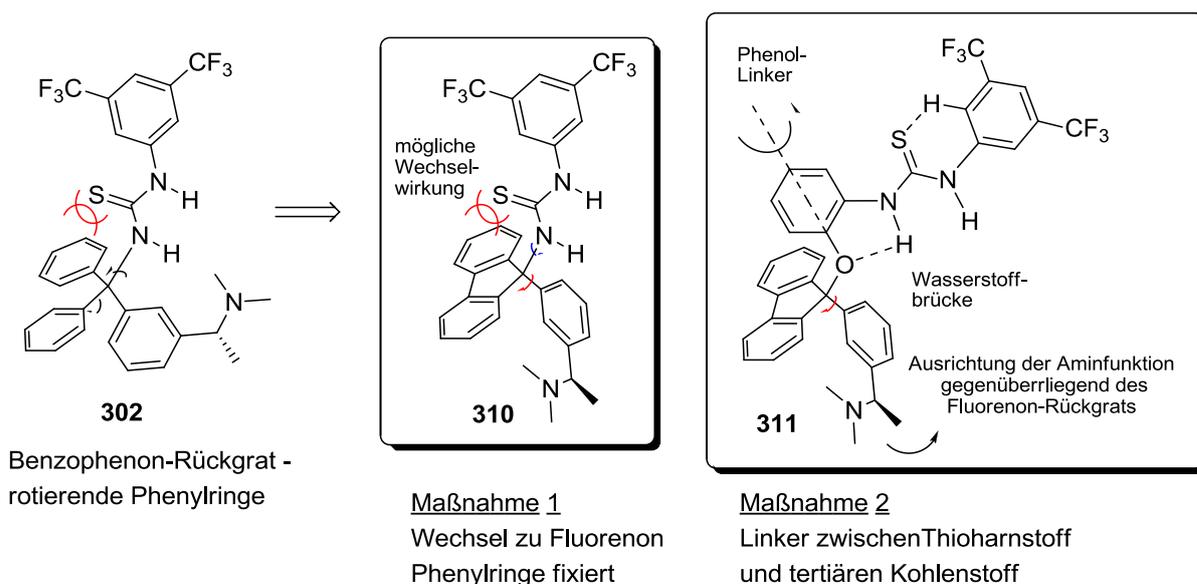


Abbildung 57. Modifikation und Optimierung des Katalysators

Eine mögliche Katalysator-Substrat-Bindung ist in Abbildung 58 gezeigt. Cyclohexanon **261** sollte mit der Carbonyl-Funktion an den Thioharnstoff des Katalysators **311** binden und das tertiäre Amin nukleophil an die β -Stellung des α,β -ungesättigten Ketons addieren. Die vorgegebene Übergangszustand **312** ermöglicht ein Substrat-Angriff von Cyclohexanal **261** nur über den Rückraum, da das chirale Amin die Vorderseite abdeckt. Zusätzlich kann der Aldehyd nur mit einer bestimmten Ausrichtung im Rückraum addieren, da der Angriff durch

den räumlichen Anspruch des Fluorenon-Rückgrats gesteuert wird. Somit wäre eine zusätzliche Steuerung der Stereochemie gegeben.

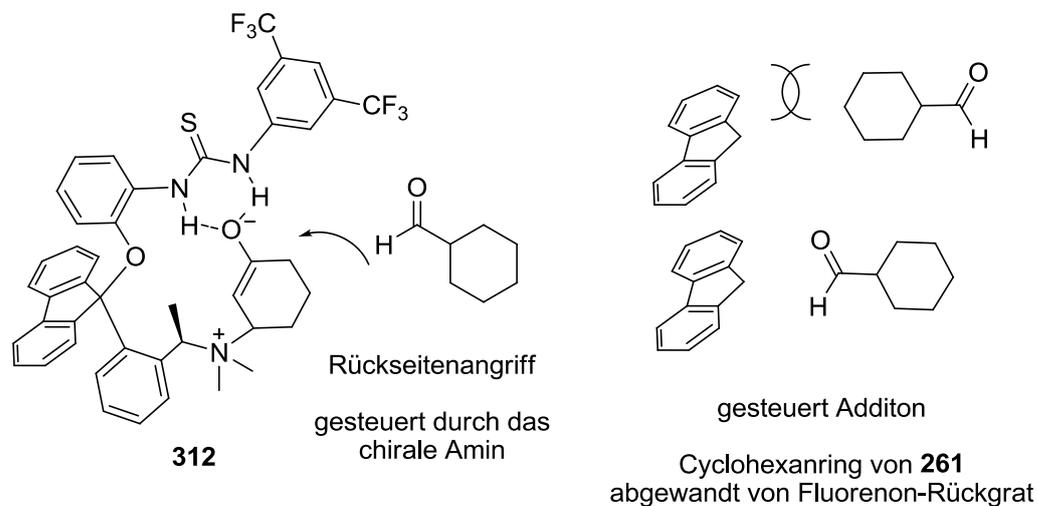
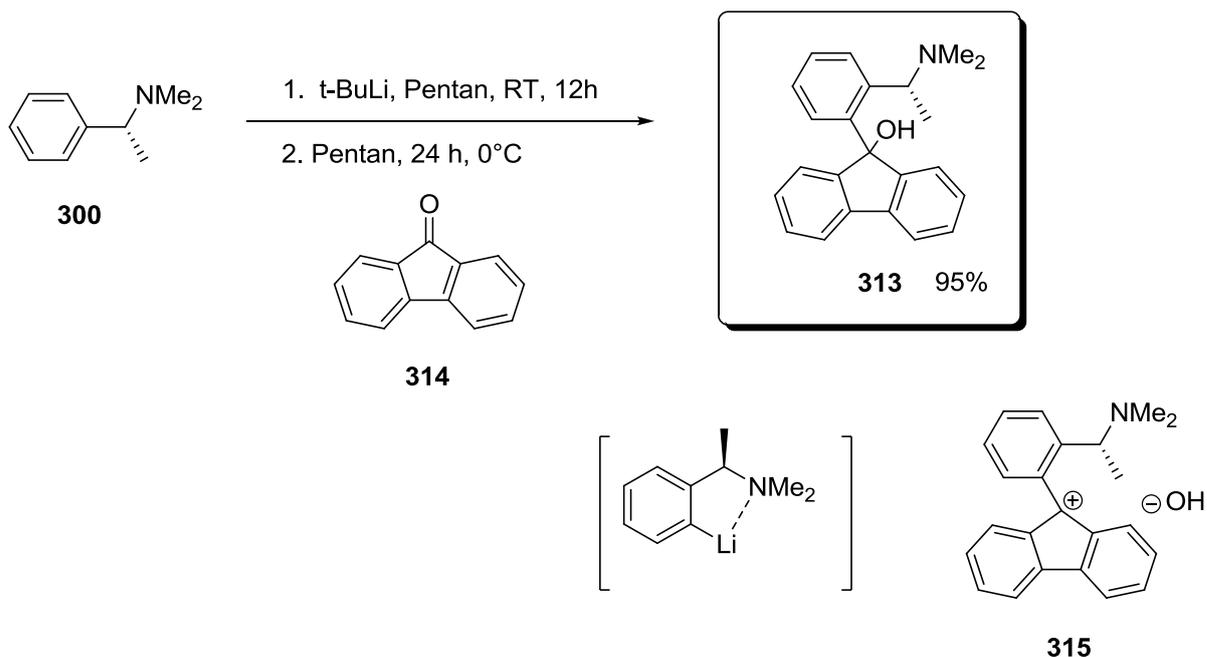


Abbildung 58. Mögliche Substrat-Bindung mit dem modifizierten Thioharnstoff **309**

4.3.3.2 Fluorenon-Grundgerüst mit chiralem tertiären Amin

Der Grundbaustein **313** für den Katalysator **311** kann wieder durch eine Addition an der Keto-Funktion synthetisiert werden (vgl. **301**). Mit *tert*-BuLi kann das stabilisierte, lithiierte Aryl **300** in situ generiert werden. Anschließend wird es an Fluorenon (**312**) addiert. Verbindung **311** erwies sich als höchst unlöslich in allen gängigen Lösungsmitteln. Ein Vorteil ist die leichte Aufarbeitung, da die unlösliche Verbindung einfach mit kalten Lösungen gewaschen werden kann. Die Schwerlöslichkeit liegt wohl an der nicht mehr rein kovalenten Natur der OH – C_{tert} Bindung. Bei der Aufreinigung einer Substitutions-Reaktion mit Br₂ in essigsaurer Lösung konnte die Verbindung **311** feinkristallin zurückerhalten werden. Es war möglich die feinen Kristalle in CDCl₃ zu lösen und zu Vermessen. Der auftretende Pulswinkel in NMR-Messungen, der typisch für ionische Flüssigkeiten ist, unterstreicht den ionischen Charakter der Verbindung **301**. Eventuell spielen π -Stapel-Wechselwirkungen zwischen den Fluorenon-Einheiten eine zusätzliche Rolle für die schlechte Löslichkeit der Verbindung. Im Massenspektrum konnte das Carbokation **313** detektiert werden. Nachdem die Struktur nachgewiesen werden konnte, sollte ein Phenol-Derivat als Linker eingebaut werden.



Schema 103. Synthese des Fluorenon-Grundgerüsts **311**

4.3.3.3 Synthesepfad des Katalysators

Für diese Umsetzung standen zwei Syntheserouten zur Verfügung (Abbildung 59). Der erste Weg führt über eine Substitution der Hydroxy-Funktion von **313** zur Halogen-Verbindung **316** bzw. **317**. Dieser halogenierte tertiäre Kohlenstoff sollte dann von *ortho*-Nitro-Phenol **318** nukleophil angegriffen werden, um **320** darzustellen. Der zweite direkte Weg zur Verbindung **320** wäre eine Addition von **313** an *ortho*-Fluoro-Nitrobenzol **319**. Die Nitroverbindung **320** könnte anschließend mit Lithiumaluminiumhydrid zum Amin **321** reduziert werden. Die abschließende Kopplung des primärenamins **321** mit dem Isothiocyanat **297** würde Katalysator **311** generieren.

C Thioharnstoff Katalysatoren

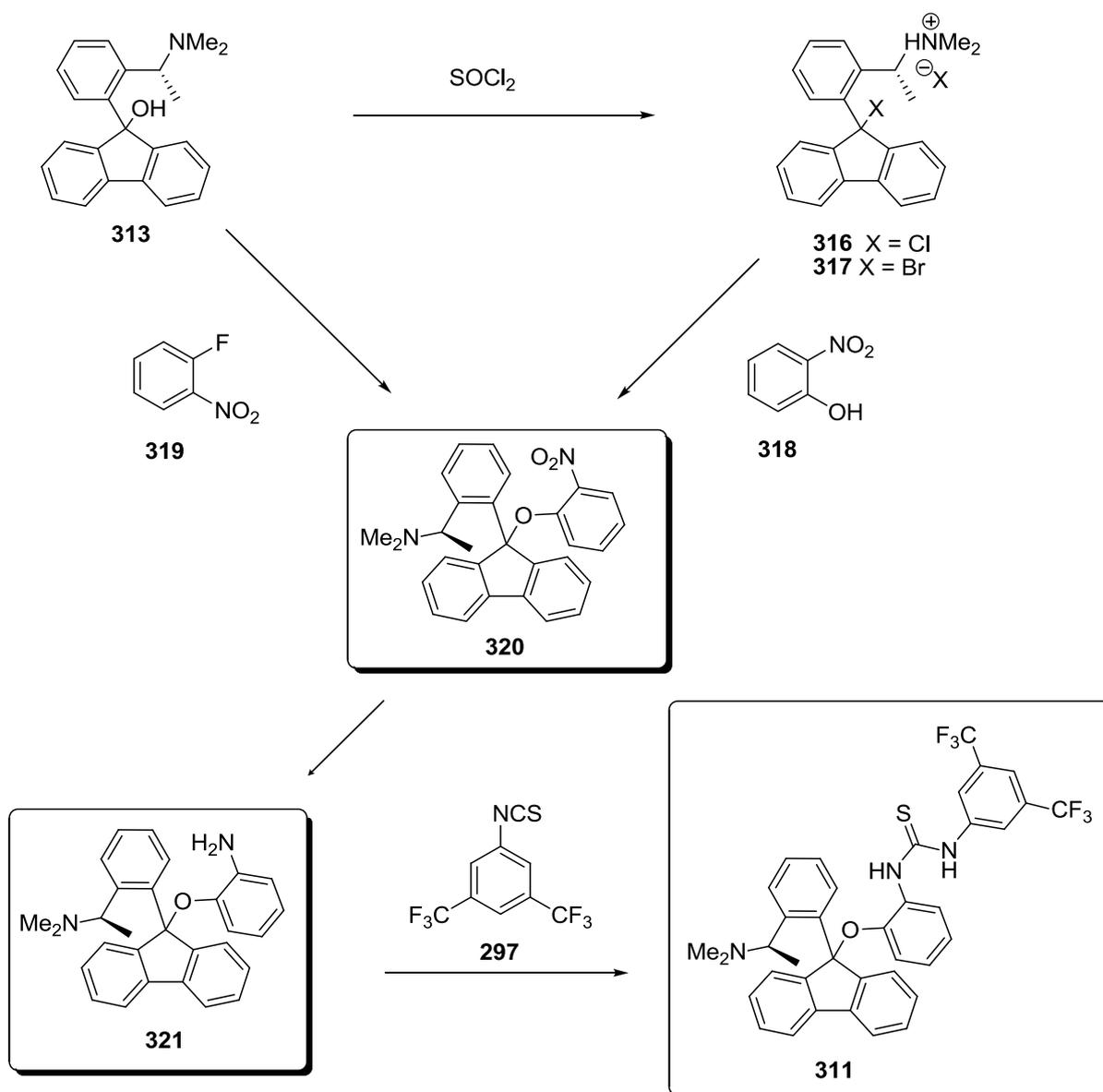


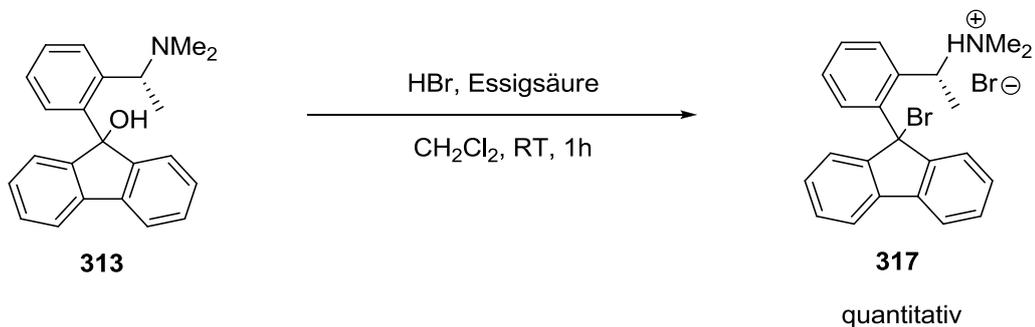
Abbildung 59. Synthesepfad für den modifizierten Thioharnstoff-Katalysator **309**

4.3.3.4 Halogensubstitution am Fluorenon-Grundgerüst

Um eine bessere Abgangsgruppe zu erhalten, wurde die Hydroxy-Funktion der Verbindung **313** durch ein Bromid ersetzt. Dazu wurde Bromwasserstoff in essigsaurer Lösung verwendet. Durch den Einfluss der Säure kann das Carbokation zwischenzeitlich sichtbar gemacht werden (starke Rotfärbung). Als problematisch erwies sich die Aufarbeitung des bromierten Substitutionsprodukts. Durch den Einsatz von HBr im Überschuss und den schwefelsauren Bedingungen, erhält man das Ammoniumsalz **317** als Reaktionsprodukt. Kurze chromatographische Verfahren, oder basische Extraktionsmethoden lieferten lediglich das Startmaterial zurück. Außerdem konnte die Essigsäure nicht vollständig separiert werden. Das bromsubstituierte Produkt **317** konnte durch Röntgenstrukturanalyse nachgewiesen werden.

C Thioharnstoff Katalysatoren

Für die Folgestufen musste **317** als Ammoniumsalz, so wie es sich in der Kristallstruktur darstellt, weiterverwendet werden.



Schema 104. Bromsubstitution an Verbindung **313**

Die Kristall-Struktur zeigt eindeutig eine tetraedrische Struktur und eine Positionierung des Broms am tertiären Kohlenstoff (Abbildung 60). Das Ammonium-Bromid ist vom Fluorenon-Rückgrat und vom zweiten Bromatom aus sterischen Gründen abgewandt.

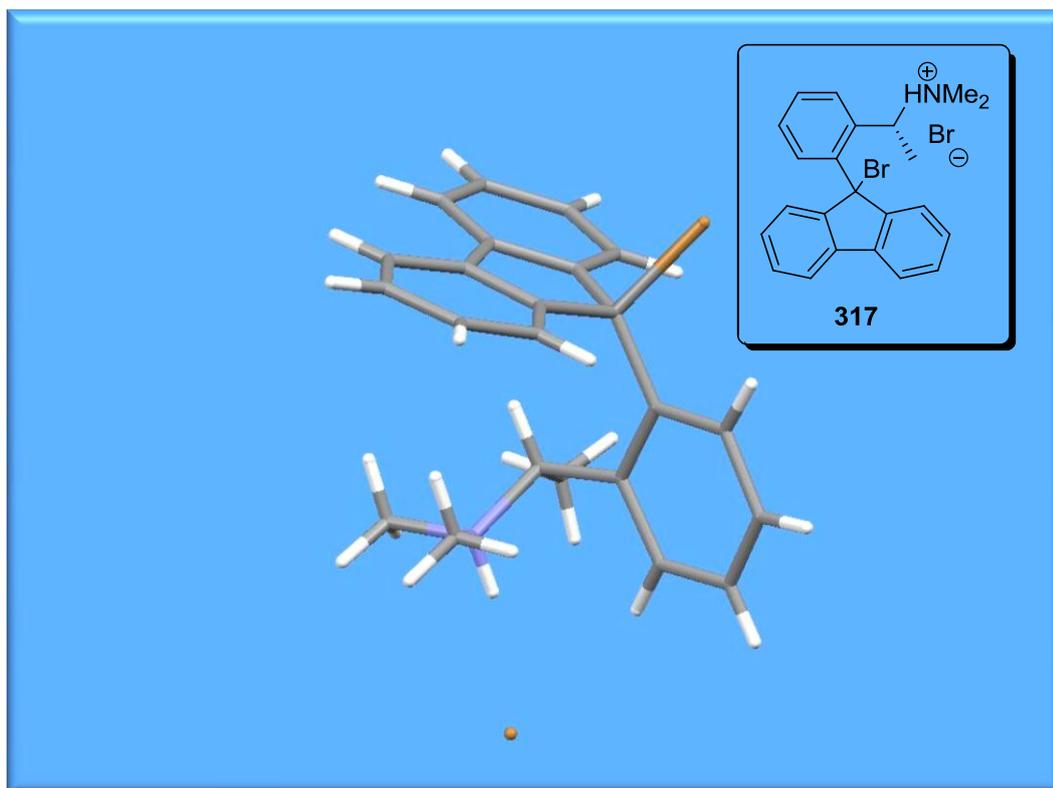
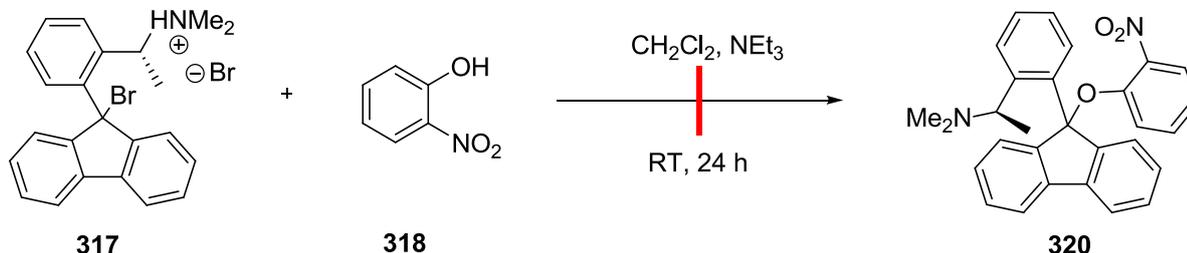


Abbildung 60. Kristallstruktur der bromierten Verbindung **317**

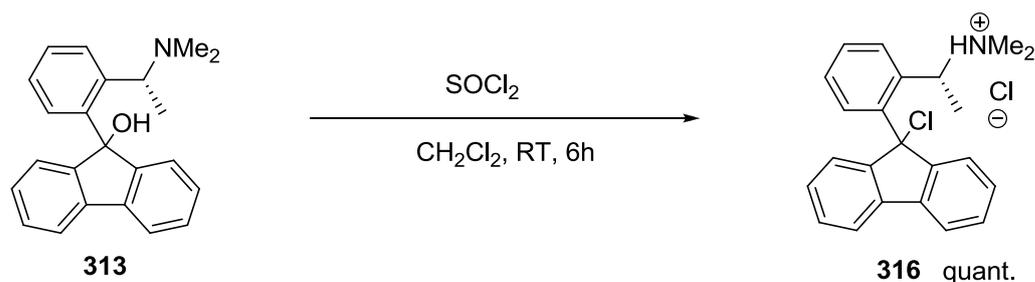
4.3.3.5 Einbau des Phenol-Linkers

Nachdem das halogenierte Produkt nachgewiesen war, sollte die Kupplung mit *ortho*-Nitro-Phenol **318** durchgeführt werden.



Schema 105. Kopplungsversuch von *ortho*-Nitro-Phenol **318** an die Verbindung **317**

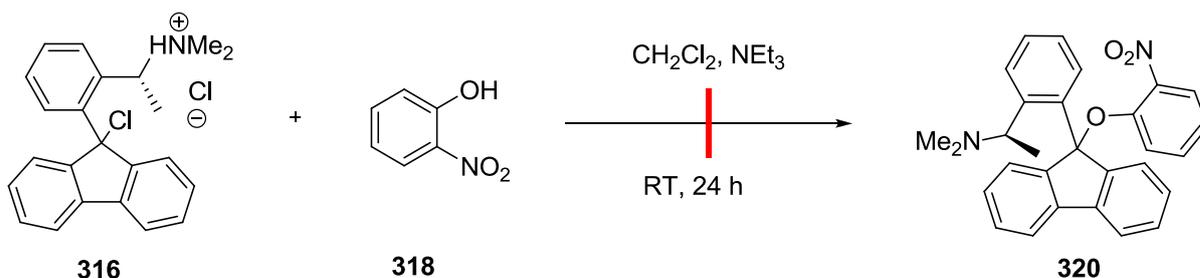
Das Phenol **318** wurde mit Triethylamin deprotoniert und sollte das Brom am tertiären Kohlenstoff substituieren. Phenole sind zwar schwache Nukleophile und lassen sich schwer an tertiäre Kohlenstoffe koppeln, jedoch erhoffte man sich durch die leichte Abspaltung des Broms von **317** eine Substitution. Leider konnte das Produkt nicht isoliert werden. Eine weitere schnelle Methode um ein Halogenverbindung aus **313** herzustellen, ist die Umsetzung mit Thionylchlorid (Schema 106). Diese Methode hat gegenüber der Bromierung den Vorteil, dass die Reaktion durch die Gasentwicklung beobachtet und das Reaktionsende bestimmt werden kann. Außerdem hat man im Vergleich zur Bromierungsreaktion (HBr in Essigsäure) keine Essigsäure im Reaktionsgemisch.



Schema 106. Darstellung der Verbindung **316** mit Thionylchlorid

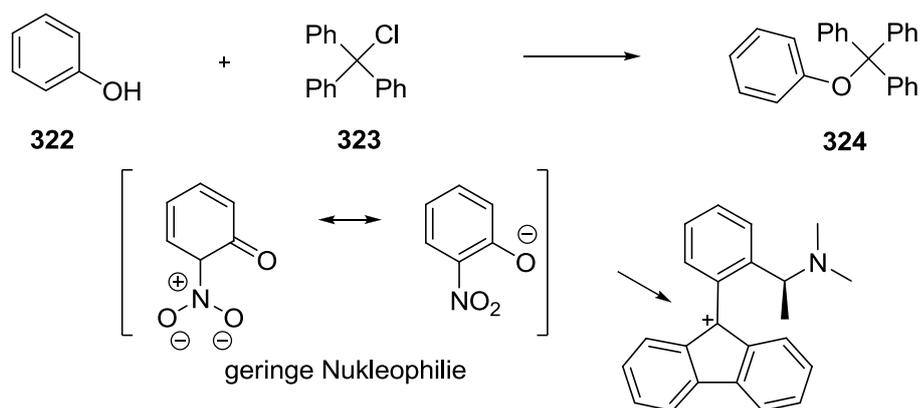
Die Halogenierung der Verbindung **313** mit Thionyl-Chlorid lief sehr rasch ab, wie durch sofortige Gasentwicklung beobachtet werden konnte. Das Substrat **313** war nach 6 Stunden vollständig umgesetzt. Die Verbindung wurde als Ammoniumsalz direkt für die Folgesynthese verwendet, da **316** ebenso hydrolyseempfindlich wie **317** ist. Eine Kopplung der chlorierten Verbindung **316** mit *ortho*-Nitro-Phenol war aber ebenfalls nicht möglich.

C Thioharnstoff Katalysatoren



Schema 107. Kopplungsversuch von *ortho*-Nitro-Phenol **318** an die Verbindung **313**

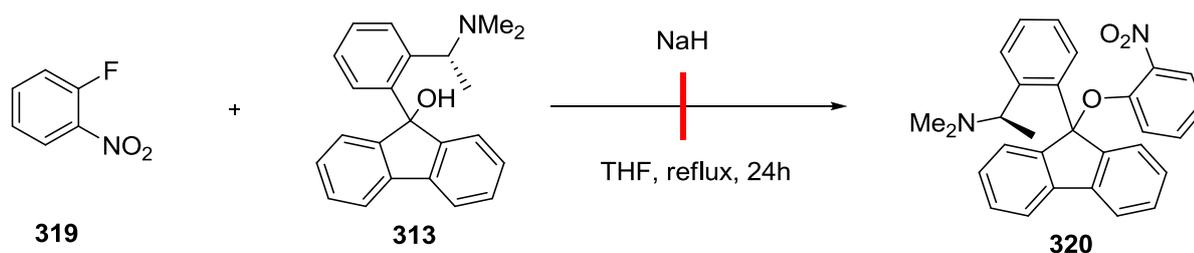
Die Problematik liegt wahrscheinlich in der geringen Nukleophilie von *ortho*-Nitro-Phenol (Schema 108). Grundsätzlich ist die Addition von Phenol (**322**) oder verschiedener Phenol-Derivate an Trityl-Chlorid (**321**) eine gängige Reaktion. Es wurde darauf verzichtet weitere Basen oder Abgangsgruppen zu testen, da das Problem offensichtlich am Startmaterial **318** liegt.



Schema 108. Nukleophile Substitution mit *ortho*-NitroPhenol **304** gescheitert

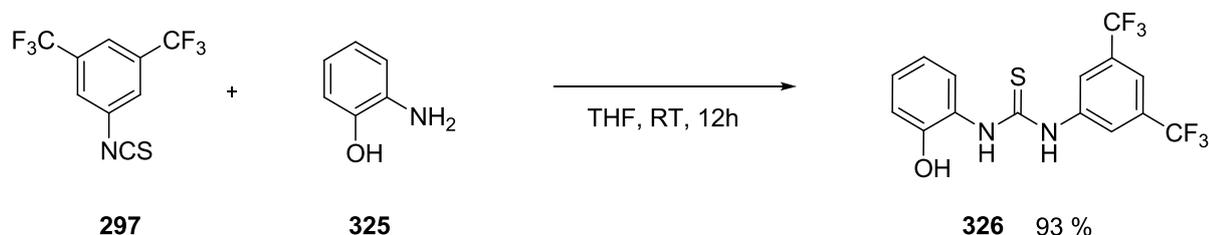
Eine weitere Möglichkeit, die Verbindung **320** darzustellen, ist die Verwendung des tertiären Alkohols **313** als Nukleophil. (Schema 109). Mit einer starken Base sollte sich der Alkohol deprotonieren lassen. Zu diesem Zweck wurde NaH eingesetzt. Die Reaktion lässt sich durch die Gasentwicklung verfolgen. Dieser deprotonierte tertiäre Alkohol sollte an 1-Fluoro-2-Nitrobenzol (**319**) gekoppelt werden. **319** wird in der Synthese unter anderem zur Addition an Alkohole genutzt.¹⁰¹ Jedoch war die Kopplung mit dem tertiären Alkohol **313** nicht möglich. Damit ausgeschlossen werden konnte, dass Natrium als Gegenion die Reaktion inhibiert, wurden noch andere Basen getestet. Aber auch die Verwendung von $[\text{K}(\text{NSiMe}_3)]$ und BuLi konnten keine Kopplung der Substrate bewirken.

C Thioharnstoff Katalysatoren



Schema 109. Kopplungsversuch des Alkohols **313** an 1-Fluor-2-Nitrophenol

Da die Kopplungen mit den Aromaten **318** und **319** nicht funktioniert haben, sollte noch eine weitere Möglichkeit in Betracht gezogen werden. Da die Nitrogruppe der Verbindung **318** die Nucleophilie der Hydroxygruppe reduziert (Schema 108), sollte diese ersetzt werden. Um die Synthesesequenz des Katalysators kurz zu halten, wurde die Verbindung **326** für einen Kopplungsversuch mit **316** synthetisiert. Mit **326** kann eine Stufe eingespart werden, da bei Verwendung von **318** zur Kopplung an **316** im Folgeschritt die Nitrogruppe reduziert werden müsste. Bei einer erfolgreichen Kopplung mit **326** wäre der Katalysator **311** direkt darstellbar (Abbildung 59). Im Vergleich zur Verbindung **318** ist die Hydroxygruppe in **326** nucleophiler, da die Harnstoff-Funktion weniger elektronenziehend ist als die Nitrogruppe. Die Kopplung des *ortho*-Amino-Phenols **325** mit dem Isothiocyanat **297** konnte in THF bei Raumtemperatur innerhalb 12 Stunden mit einer Ausbeute von 93% durchgeführt werden (Schema 110).

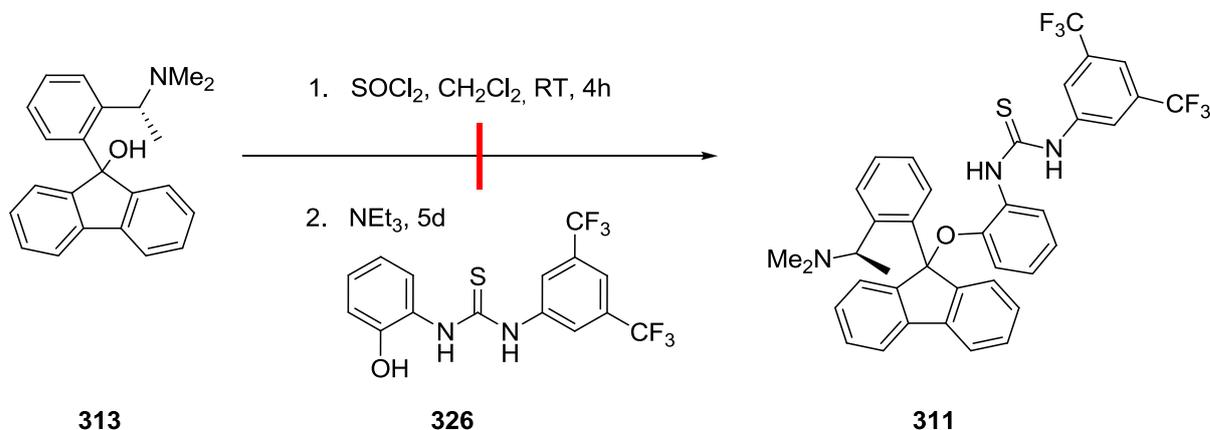


Schema 110. Darstellung der Thioharnstoffverbindung **326**

Zunächst wurde mit einer milden Methoden versucht, dass bei einer erfolgreichen Reaktion zwischen **313** und **326** gebildete Reaktionswasser mit Molsieb zu entfernen. Da die Verbindung **313** bereits salzartigen Charakter besitzt und das Proton der Verbindung **326** leicht sauer ist, wurde diese Option in Betracht gezogen. Da aber das Produkt **311** nicht isoliert werden konnte, sollte das Reaktionswasser mittels azeotroper Destillation isolieren werden. Da auch dieser Versuch scheiterte, wurde die Hydroxygruppe von **313** durch Chlor substituiert, um eine bessere Abgangsgruppe zu generieren. Dazu wurde das bereits erprobte Verfahren mit Thionylchlorid angewendet (Schema 106). Im zweiten Schritt sollte **326**,

C Thioharnstoff Katalysatoren

unterstützt durch Triethylamin, an die Halogenverbindung **316** gekoppelt werden (Schema 111).



Schema 111. Kopplungsversuch des Alkohols **326** an die Verbindung **313**

Die Kopplung von **326** an **313** konnte nicht durchgeführt werden. Die Kopplung der Phenole (**325**, **326**) mit unterschiedlichen *ortho*-Substituenten, an die Verbindung **313** war somit nicht möglich.

4.3.3.6 Einbau eines chiralen aliphatischen Aminoalkohol-Linker

Da der Phenol-Linker, der die Thioharnstoff-Funktion mit der chiralen Verbindung **313** verknüpfen sollte, nicht integriert werden konnte, musste über einen alternativen Linker nachgedacht werden. Die Kopplung von **313** mit aromatischen Alkoholen gestaltete sich schwierig, deshalb sollte ein aliphatischer Amino-Alkohol die Linker-Funktion übernehmen. Die Problematik bei der Suche eines passenden Linkers besteht in den vorgegebenen Eigenschaften des Katalysators. Der bifunktionelle Katalysator muss insgesamt rigide, aber flexibel genug im katalytischen Zentrum sein. Dazu muss der Katalysator potentiellen Substraten genügend Raum in einer chiralen Umgebung bieten. Die Verwendung des einfachsten Aminoalkohols (2-Aminoethanol) als Linker zeigt deutlich welche Konsequenzen dies für den Katalysator hat (Abbildung 61). Wie hier durch die Pfeile angedeutet ist (**327**), hat dieser Katalysator zu viele Rotationsmöglichkeiten. Die Reaktion potentieller Substrate wird dadurch deutlich erschwert, da eine Ausrichtung zueinander unwahrscheinlich wird. Deswegen müssen erstens die Hydrox- und Amino-Funktion des Linkers eine definierte Position zueinander haben und zweitens müssen die Rotationsmöglichkeiten des Linkers im Katalysator eingeschränkt sein. Drittens muss auch gewährleistet sein, dass potentiellen Substraten ein ausreichendes Platzangebot im reaktiven

C Thioharnstoff Katalysatoren

Zentrum des Katalysators zur Verfügung gestellt wird. Das erste Problem kann gelöst werden, indem man zyklische Amino-Alkohole, wie **329**, verwendet, da hier eine klare und fixe Positionierung der Amino- und Hydroxyfunktion zueinander herrscht. In Verbindung **328** (Abbildung 61) sind zwei Wechselwirkungen denkbar, die den Katalysator in seinen Rotationsmöglichkeiten (die drei Pfeile deuten die Rotationsachsen an) einschränken sollen. Es besteht die Möglichkeit einer Wasserstoffbrücke zwischen dem Thioharnstoff und der Etherfunktion (die zweite Wasserstoffbrücke zwischen Thioharnstoffschwefel und Aryleinheit ist bereits literaturbekannt - Abbildung 42). Diese Fixierung würde eine definierte Ausrichtung des Thioharnstoffes garantieren. Eine zweite mögliche Stabilisierung könnte durch eine nicht-kovalente π - π -Stapelwechselwirkung zwischen den Benzolringen des Flurenon-Rückgrats und dem chiralen Aminoalkohol erreicht werden. Grundsätzlich ist der sterisch anspruchsvolle Aminoalkohol-Linker im Katalysator in seiner Rotation durch das Fluorenon-Rückgrat eingeschränkt. Durch die beiden Wasserstoffbrücken in der Struktur **328**, würde die komplette Thioharnstoffeinheit eine starre Konformation einnehmen. Diese Einschränkung würde eine Ausrichtung wie in Abbildung 61 gezeigt befürworten, da die Rückseite durch das Fluorenonrückgrat und der untere Halbraum durch das chirale Aryl abgedeckt sind. Außerdem könnte die flexible Etherbindung eine nicht-kovalente π - π -Stapelwechselwirkung zwischen den Benzolringen des Flurenon-Rückgrats und dem chiralen Aminoalkohol unterstützen. Aus diesen theoretischen Überlegungen, sollte die chirale Verbindung **329** die Funktion des Linkers übernehmen.

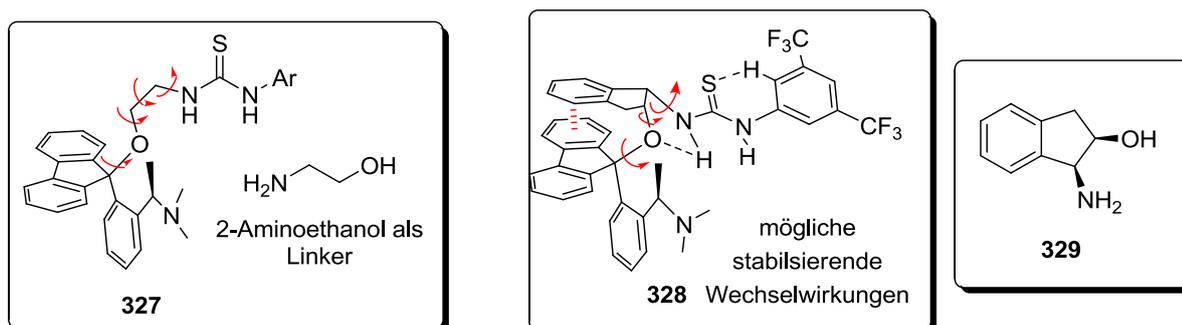
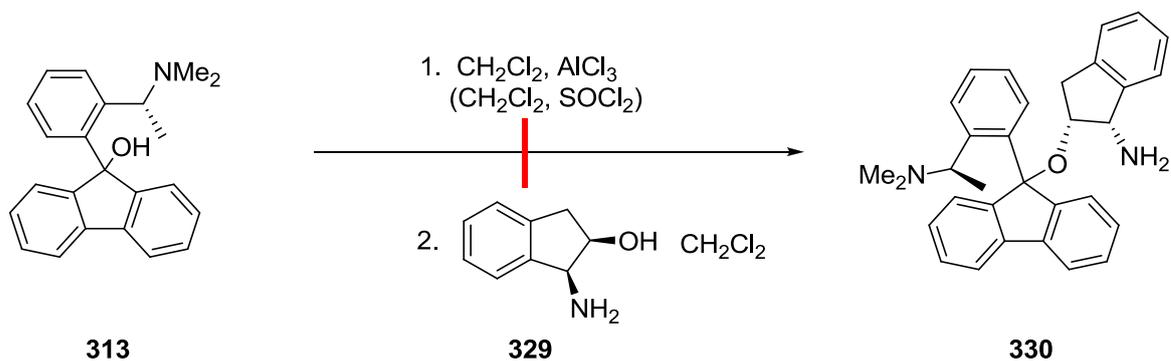


Abbildung 61. $(1S,2R)$ -1-amino-2,3-dihydro-1H-inden-2-ol als Linker

Zunächst wurde versucht den Aminoalkohol **329** direkt an den tertiären Alkohol **313** zu koppeln. Dazu wurde in zwei separaten Versuchen der Alkohol **313** mit AlCl_3 oder Thionylchlorid umgesetzt. Anschließend wurde der chirale Aminoalkohol **329** zugegeben. Die Reaktion wurde bei verschiedenen Temperaturen getestet, aber das Kopplungsprodukt konnte in keiner der Reaktionen isoliert werden.

C Thioharnstoff Katalysatoren



Schema 112. Kopplungsversuch zwischen **329** und **313**

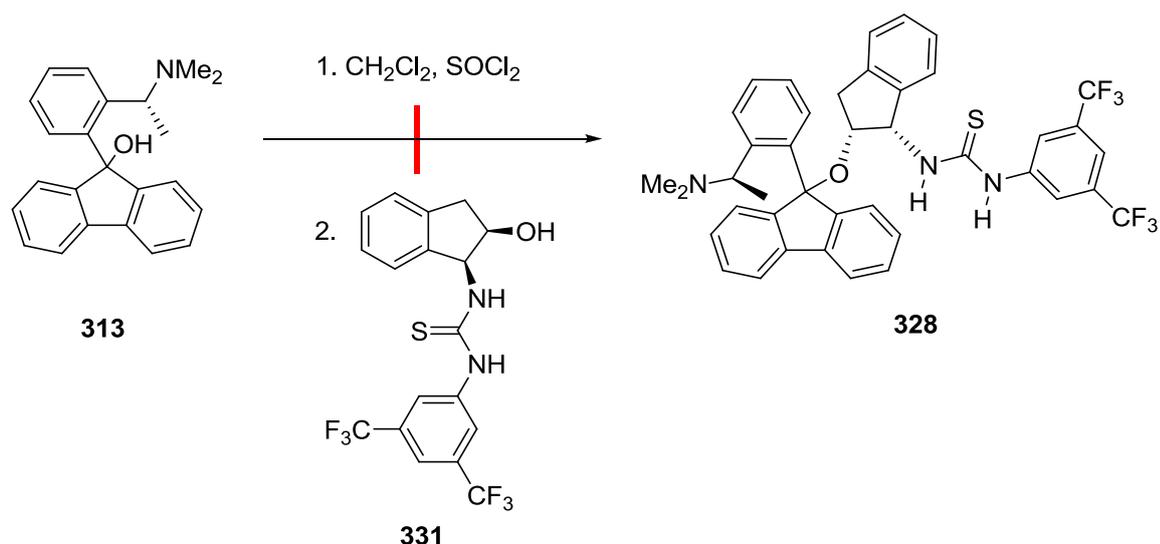
Wie schon in den Syntheseversuchen mit dem Phenol-Linker, sollte noch eine direkte Synthese getestet werden (Schema 111). Dazu sollte die Verbindung **331** direkt an die Verbindung **313** gekoppelt werden (Schema 114). Die Darstellung der Thioharnstoff-Verbindung **331** wurde nach Literaturbedingungen durchgeführt und konnte mit einer Ausbeute von 85% durchgeführt werden (Schema 113).¹⁰²



Schema 113. Darstellung des Thioharnstoffs

Im ersten Schritt der Kopplung wurde mit Thionylchlorid der Halogenaustausch an **313** durchgeführt. Der anschließende Kopplungsversuch mit **331** scheiterte jedoch. Die Kopplung funktionierte auch unter Variation der Reaktionstemperaturen nicht ($0^\circ\text{C} - 40^\circ\text{C}$).

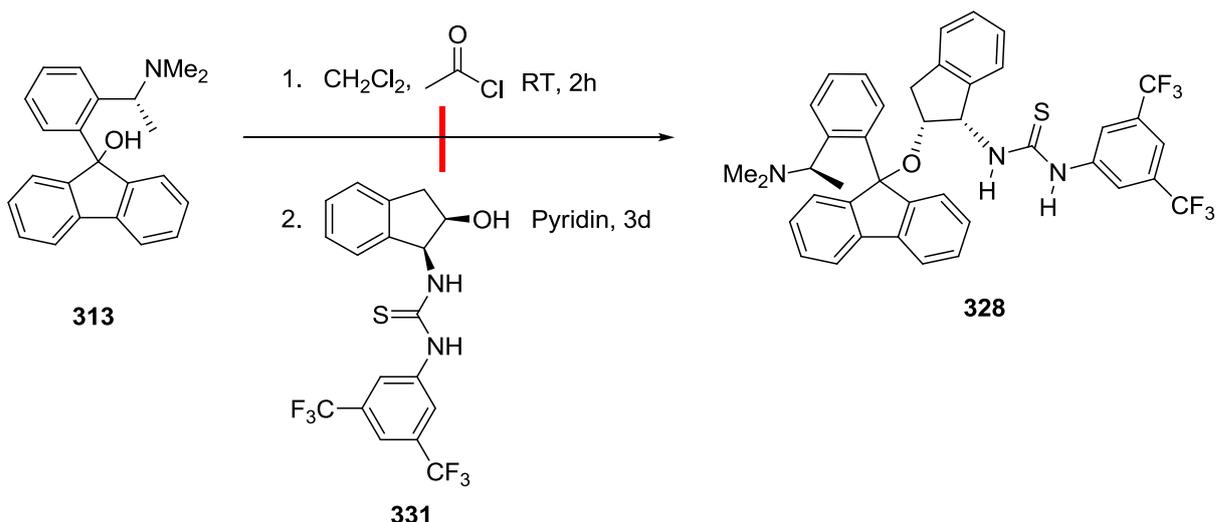
C Thioharnstoff Katalysatoren



Schema 114. Kopplung zwischen **331** und **313** zur Zielverbindung **328** (Thionylchlorid)

Eine weitere Möglichkeit, derartige Kopplungen durchzuführen, ist der Einsatz von Acetylchlorid als Aktivierungsreagenz für Alkohole. Dabei wird der tertiäre Alkohol **313** mit Acetylchlorid umgesetzt und es entsteht die Ester-Verbindung, mit sehr schwachem kovalenten Charakter, da die dabei gebildeten Anionen (Carbokation und Acetat-Anion) mesomeriestabilisiert sind (Schema 115). Wie auch schon bei der Umsetzung von **313** mit Thionylchlorid, wurde Methylenechlorid als Lösungsmittel genutzt. Die Wahl des Lösungsmittels ist bei der Verbindung **313**, durch die sehr schwache Löslichkeit, stark eingeschränkt. Die Reaktion läuft sehr rasch ab und könnte durch die intramolekulare Neutralisation (tertiäres Amin) der entstehenden Säure begünstigt sein. Nach zweistündiger Reaktionszeit wurde **331** der Reaktionslösung zugesetzt. Das Produkt konnte auch nach dreitägiger Reaktionszeit nicht erhalten werden. Die Variation der Reaktionstemperatur konnte auch keine Addition der Verbindung **331** an **313** bewirken.

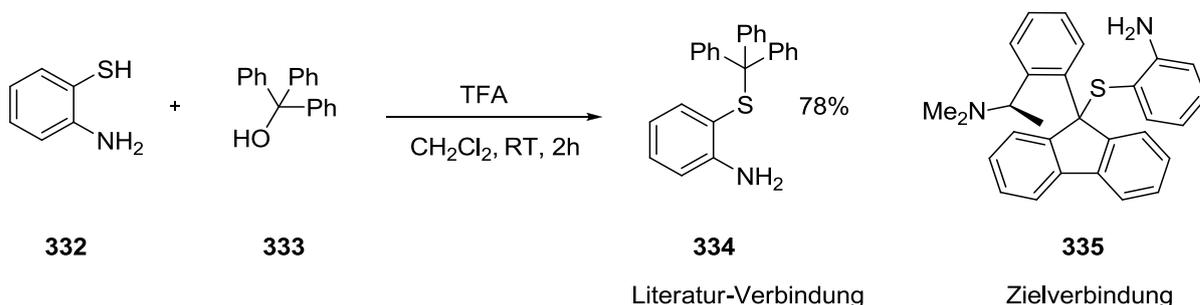
C Thioharnstoff Katalysatoren



Schema 115. Kopplung zwischen **331** und **313** zur Zielverbindung **328**

4.3.3.7....Einbau eines Thiophenol-Linkers

Da die Kopplung der Verbindung **313** mit aliphatischen und aromatischen Alkoholen nicht erfolgreich war, sollte die Möglichkeit einer Thiol-Kopplung in Betracht gezogen werden. Die literaturbekannte Verbindung **334**, die durch nukleophile Substitution des Chlors von Triethylalkohol (**333**) mit *ortho*-Thiophenol (**332**) erhalten wurde, hat strukturelle und elektronische Gemeinsamkeiten mit der Zielverbindung **335** (Schema 116). Die säurekatalysierte Reaktion brachte das Produkt **334** mit einer Ausbeute von 78% hervor. Da die Literatur-Verbindung **334** eine ähnliche C_{tert}-S-Verbindung wie die Zielstruktur **335** besitzt, wurde für die Synthese analoge Bedingungen gewählt (Schema 117).

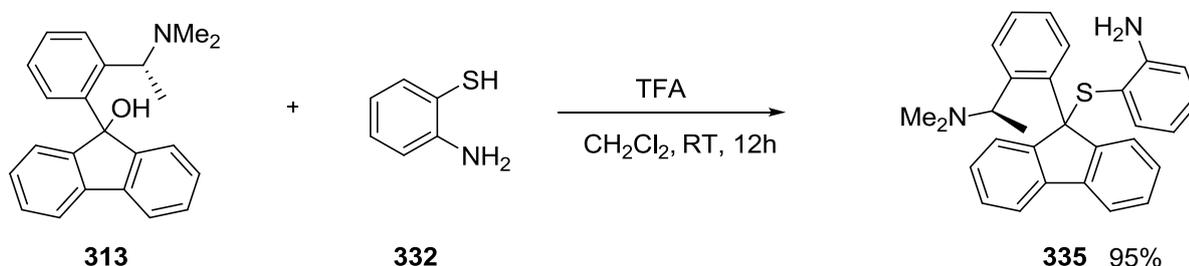


Schema 116. Säurekatalysierte Thioether Synthese

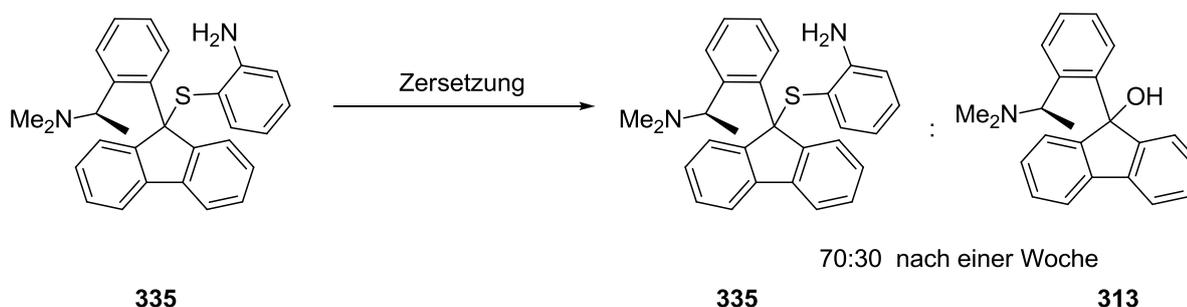
Die Reaktion zwischen **313** und **332** wurde in Dichlormethan und im Überschuss von TFA durchgeführt. Nach 12 Stunden konnte ein vollständiger Umsatz von **313** im NMR beobachtet werden. Allerdings müssen zur Aufarbeitung milde basische Bedingungen (NaHCO₃) gewählt werden, da die Verbindung **335** leicht zur Hydrolyse neigt. Das Hydrolyse-Produkt bzw. das

C Thioharnstoff Katalysatoren

zurückerkaltene Startmaterial **313** konnte bereits nach einer Woche, selbst bei Lagerung unter Stickstoff, mit 30 % im NMR nachgewiesen (Schema 117). Ein wichtiger Hinweis für das Gelingen der Kopplung zwischen **313** und **332** ist ein Signal im Massenspektrum, das der Masse von **335** entspricht.



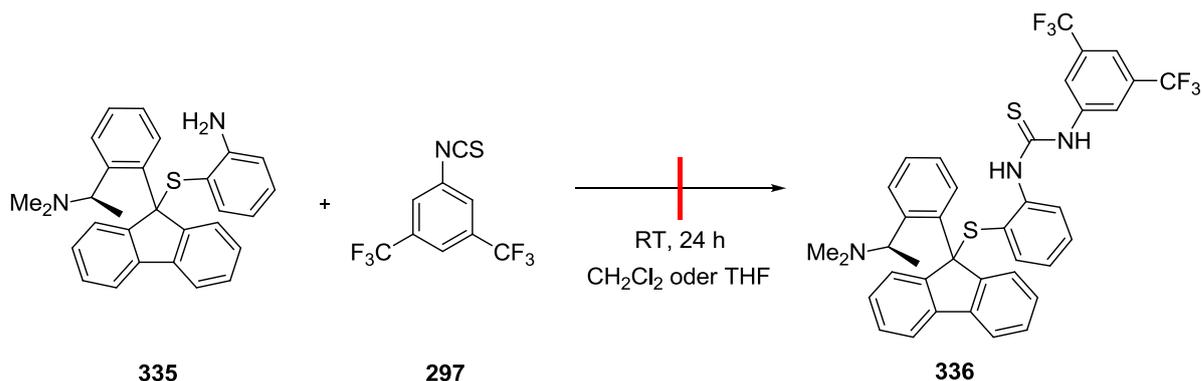
Schema 117. Kopplung des Thiols **332** an den tertiären Alkohol **313**



Schema 118. Zersetzung der Verbindung **335**

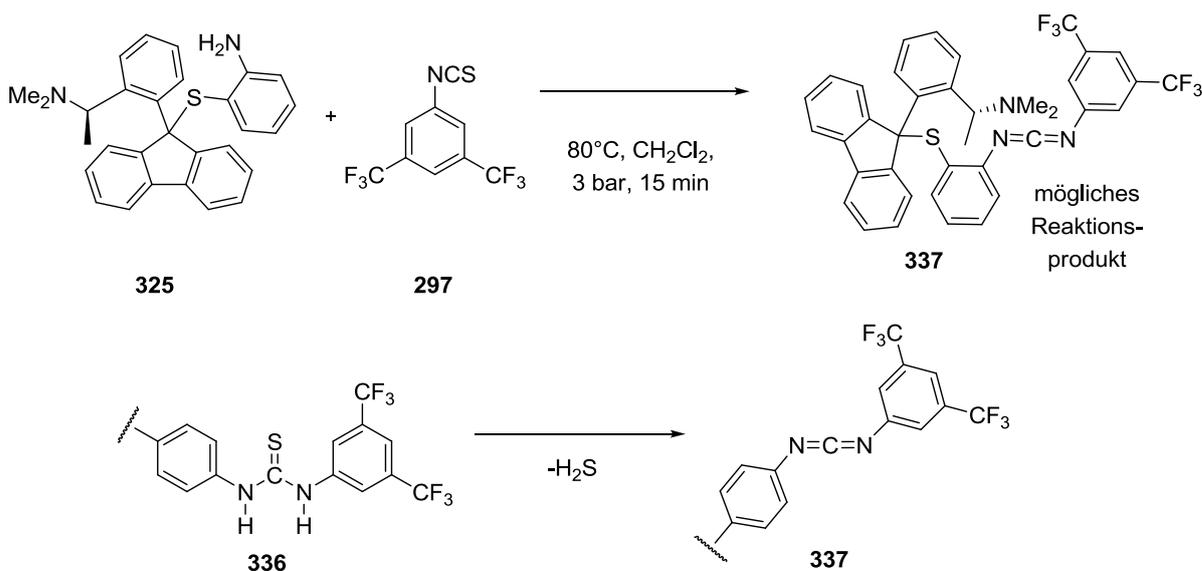
Wegen der Instabilität der Verbindung **335** musste diese unmittelbar nach Synthese umgesetzt werden. Nach der Kopplung von **335** mit dem Thioisocyanat **297** erhoffte man sich eine Stabilisierung der C_{tert} -S-Bindung in der Struktur **336**. Allerdings war die Durchführung in CH_2Cl_2 bzw. THF problematisch, da die Zersetzung der Verbindung **335** anscheinend wesentlich schneller von statten ging, als die Produktbildung von **336**. Das Zersetzungsprodukt **313** konnte mittels NMR beobachtet werden. Grundsätzlich werden Kopplungen zwischen Isothiocyanaten und Aminen in THF oder CH_2Cl_2 (auf protische Lösungsmittel wurde aufgrund der Instabilität von **335** verzichtet) durchgeführt, in manchen Fällen Basen-katalysiert. Aber auch die Zugabe von Triethylamin, um die Reaktion zu beschleunigen und der Zersetzung des Startmaterials zuvorzukommen, erzielte nicht die gewünschte Wirkung. Möglicherweise ist aber auch die Verbindung **336** instabil und unterliegt einer Zersetzung. Eine Isolierung von **336** gelang nicht.

C Thioharnstoff Katalysatoren



Schema 119. Darstellung der Thioharnstoff-Verbindung **336**

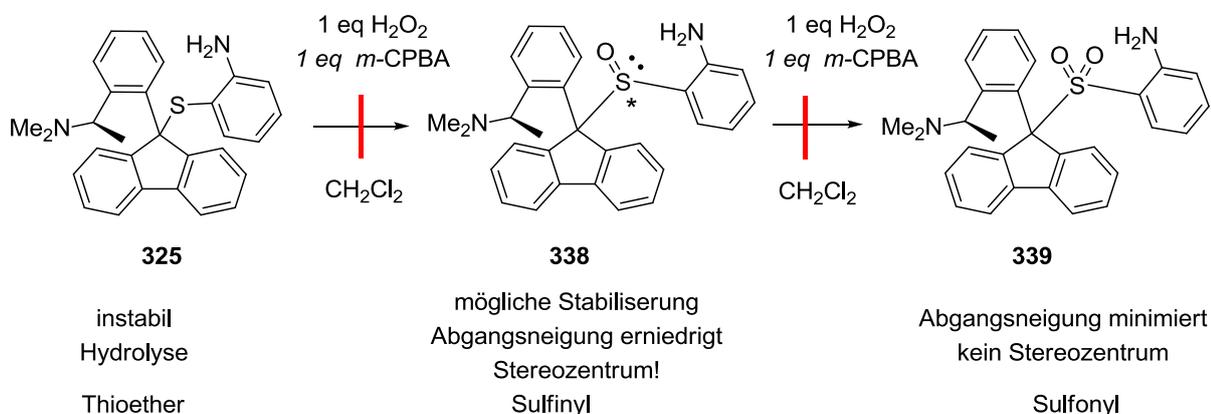
Dies Problematik sollte umgangen werden, indem man Bedingungen wählt die einen schnellen Umsatz der Verbindung **335** zum Thioharnstoff **336** garantieren. Aus diesen Überlegungen heraus wurde die Reaktion in der Mikrowelle bei 80°C mit Dichlormethan als Lösungsmittel durchgeführt. Die Reaktionstemperatur von 80°C ergab einen Druck von 3 bar bei konstantem Volumen. Die Reaktionszeit wurde auf 15 min reduziert. Allerdings ergab sich hier eine neue Problematik, die schon beim Öffnen des Reaktionsgefäßes deutlich wurde. Der intensive H₂S-Geruch ließ auf eine Zersetzung des Produkts **336** oder einer anderen Thioharnstoffverbindung schließen. Die Verbindung **326** bzw. eine Verbindung mit der gleichen Masse konnte im Massenspektrum nachgewiesen werden. Der Vergleich von NMR-Signalen von Carbodiimid-Verbindungen mit ähnlicher Struktur wie **326**, lassen auf eine Zersetzung des Thioharnstoffs zum Carbodiimid schließen (Schema 120).



Schema 120. Zersetzung des Thioharnstoffs

C Thioharnstoff Katalysatoren

Die Hydrolyseempfindlichkeit der Verbindung **325** sollte durch Stabilisierung der Schwefel-Kohlenstoff Bindung verringert werden (Schema 121). Zur Stabilisierung von **325** bietet sich eine Oxidation des Schwefels mit Wasserstoffperoxid an, um das Sulfinyl **338** zu generieren. Natürlich entsteht bei dieser Reaktion ein Stereozentrum, welches zwei Diastereomere zur Folge hat. Durch den Einfluss der chiralen Aminfunktion könnte sich aber ein Diastereomer bevorzugt bilden. Falls eine Stabilisierung durch die Oxidation zum Sulfinyl-Derivat **338** eintritt, könnte die Diastereomere möglicherweise chromatographisch getrennt werden. Das Stereozentrum kann wieder aufgehoben werden, wenn man den Schwefel in **338** weiteroxidiert. Das dabei erhaltene Sulfonyl **339** würde die Verbindung, bzw. die Schwefel-Kohlenstoff-Bindung, ebenfalls stabilisieren.



Schema 121. Oxidation des instabilen Thioethers **325** zum Sulfinyl- und Sulfonyl-Derivat

Die Oxidation von Thioether-Verbindungen kann allgemein mit H₂O₂¹⁰³ oder auch mit *m*-CPBA¹⁰⁴ durchgeführt werden. Die Oxidation des Thiols **332** ist in der Literatur genau so wenig bekannt, wie die Oxidation des Trithylthiophenoethers (Abbildung 62). Um den Thioether **325** zu oxidieren wurden jeweils Reaktionen mit H₂O₂ und *m*-CPBA angesetzt. Die Konzentrationen wurden jeweils so gewählt, dass entweder das Sulfinyl **338** oder durch Überoxidation das Sulfonyl **339** dargestellt werden kann. Die Reaktionen wurden mit Dünnschichtchromatographie verfolgt, jedoch konnte keine Produktbildung beobachtet werden. Höhere Reaktionstemperaturen und höhere Konzentrationen der Oxidationsmittel bewirkten keine Oxidation. Es konnte jedoch wieder eine Zersetzung des Edukts **325** zum Startmaterial **313** im NMR beobachtet werden. Das Misslingen der Oxidation könnte durch die sterische Abschirmung des Schwefels in der Verbindung **325** erklärt werden.

C Thioharnstoff Katalysatoren

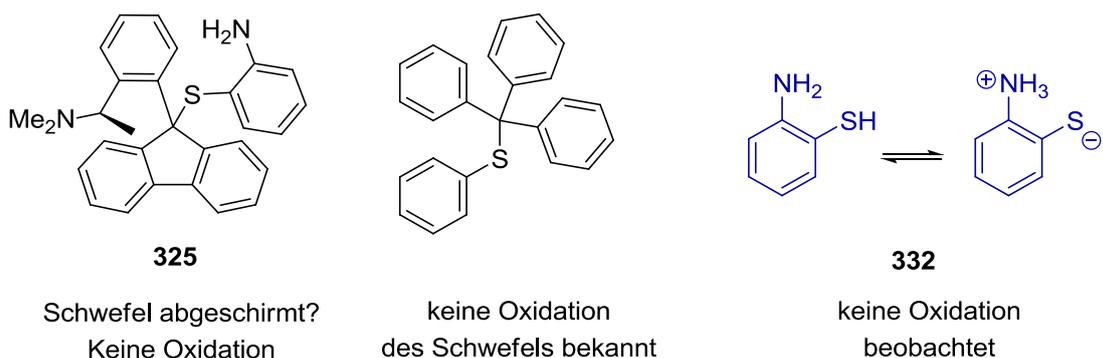
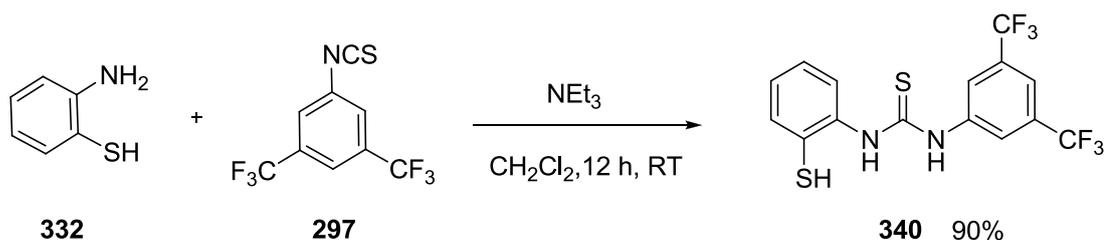


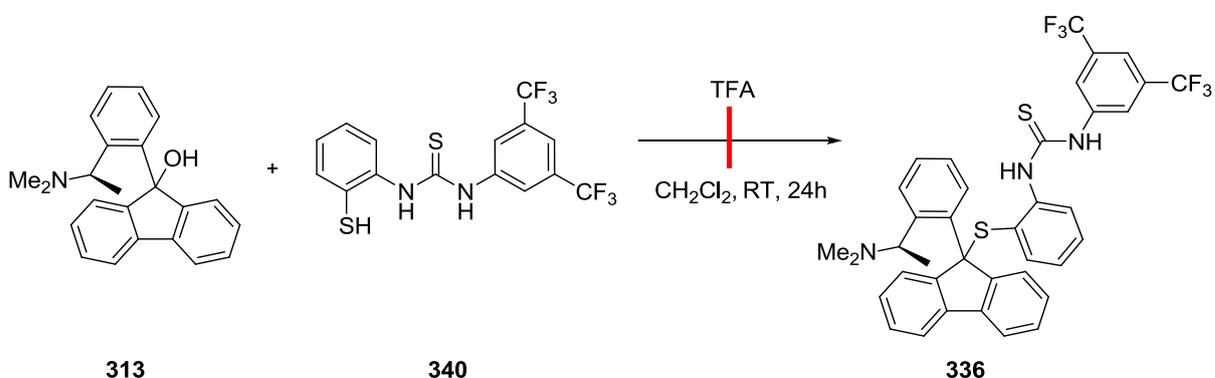
Abbildung 62. Oxidationsstabiler Schwefel

Da die Verbindung **325** nicht durch Oxidation stabilisiert werden kann, wurde der Thioharnstoff **340** synthetisiert. Diese Reaktion konnte Basen-katalysiert in CH_2Cl_2 mit einer Ausbeute von 90% durchgeführt werden (Schema 122). **340** sollte an die Verbindung **313** gekoppelt werden. Durch diese Kopplung, die den fertigen Katalysator **336** generieren würde, erhoffte man sich eine Stabilisierung der Thioether-Bindung.



Schema 122. Darstellung des Thioharnstoffs **340**

Der Thioether **336** sollte, wie schon der Thioether **325** (Schema 117), unter TFA Bedingungen synthetisiert werden. Der Thioharnstoff **340** ist unter diesen Bedingungen stabil, konnte aber nicht an **325** gekoppelt werden (Schema 123).



Schema 123. Kopplungsversuch des Thiols **340** mit **313** zum Thioether **336**

4.4 Zusammenfassung

In der Abbildung 63 ist eine Übersicht der vier bifunktionellen Strukturen gezeigt, die als Thioharnstoff-Organokatalysatoren geplant waren. Der Thioharnstoff **302** konnte erfolgreich synthetisiert werden und besitzt eine stabile Struktur. Allerdings konnte diese bifunktionelle Struktur keine katalytische Aktivität in der MBH-Reaktion (Schema 101) und der Nitro-Aldol Reaktion (Schema 102) zeigen. Die Modifikation des Katalysators **302** ist in den Strukturen **311** und **328** gezeigt. Die Fixierung der beiden Benzolringe des Benzophenon-Rückgrats der Verbindung **302** konnte durch Integration von Fluoren in die Strukturen bewerkstelligt werden. Allerdings konnten die Phenol-Linker nicht eingebaut werden. Dabei spielte es keine Rolle, ob zur Veretherung ein aliphatischer Amino-Alkohol (**328**, blau) oder ein aromatischer Alkohol (**311**, blau) benutzt wurde. Der Einbau eines Thiophenols als Linker (**335**) hingegen gelang. Allerdings ist diese Struktur instabil und der Thioether zerfällt wieder in seine Edukte (Schema 118). Um die geplante Zielstruktur **336** zu erreichen, muss die Thioetherbindung stabilisiert werden.

C Thioharnstoff Katalysatoren

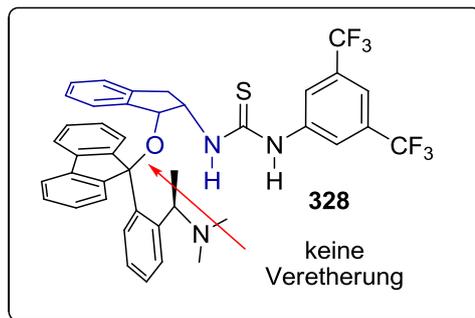
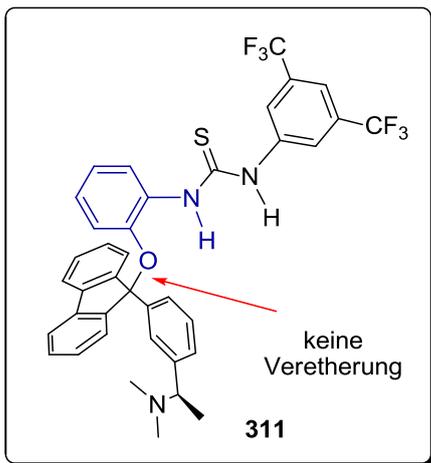
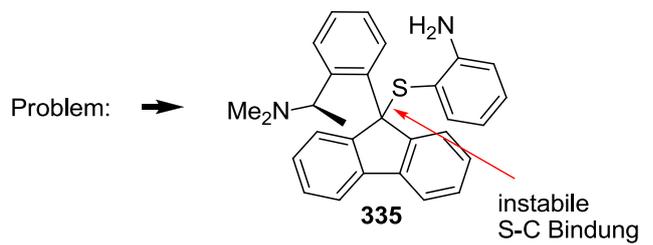
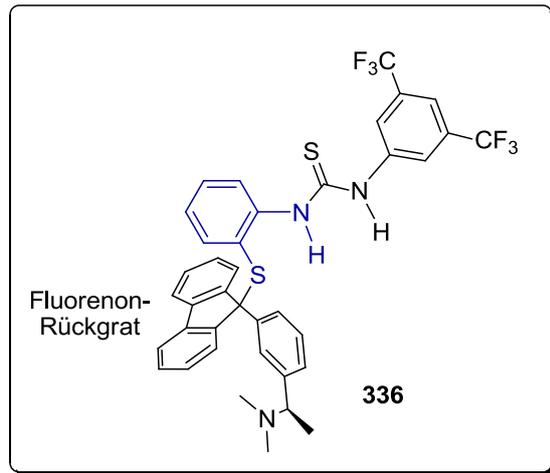
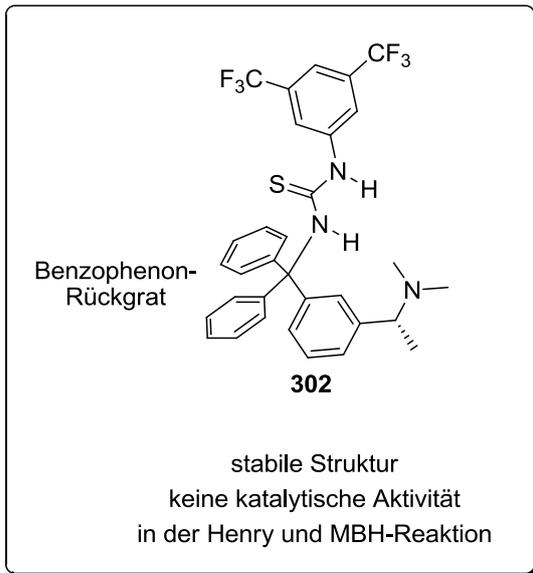
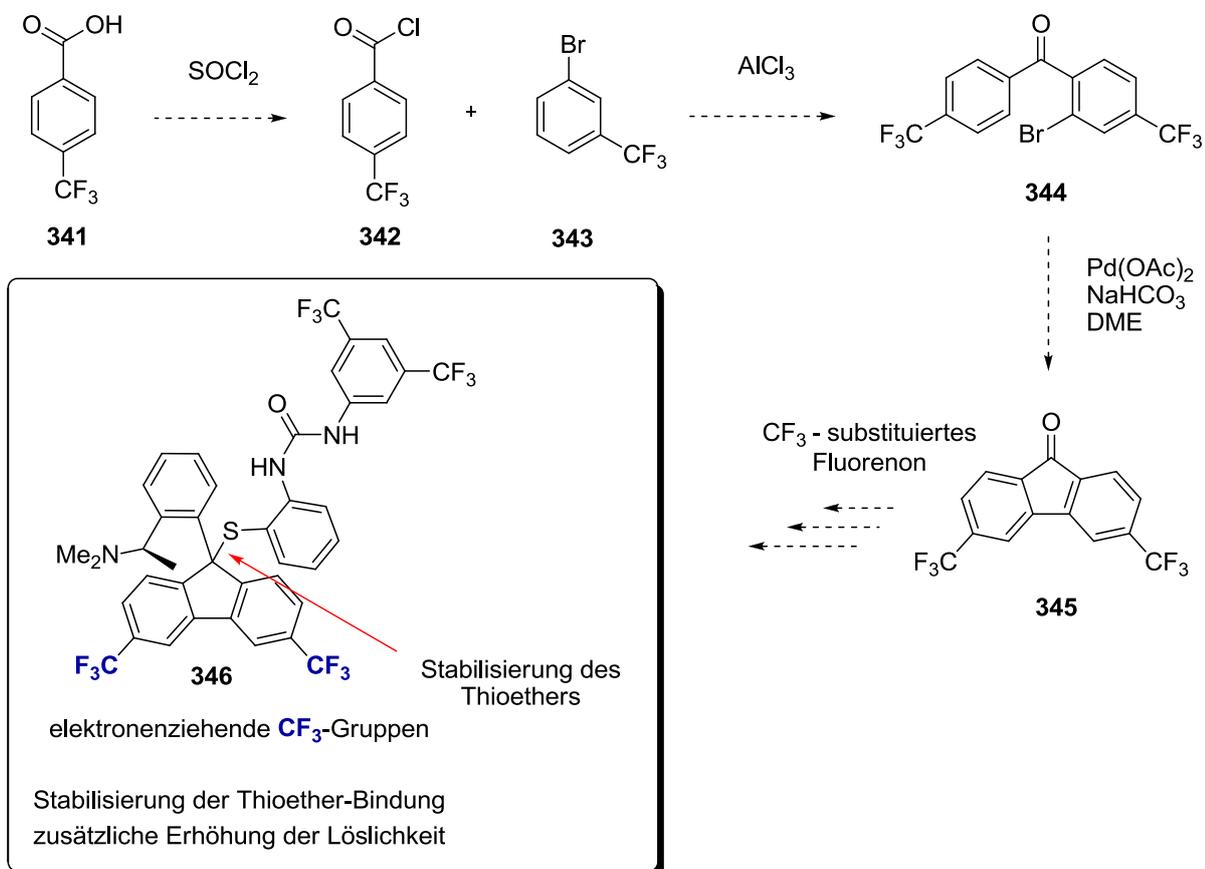


Abbildung 63. Übersicht der bifunktionellen Strukturen

4.5 Ausblick

4.5.1 Stabilisierung des Thioharnstoffs **336** – elektronenziehende Substituenten

Die aussichtsreichste Struktur für einen bifunktionellen Thioharnstoff-Katalysator stellt die Verbindung **336** dar, dessen S-C_{tert} allerdings stabilisiert werden müsste. Wie eine Stabilisierung der Thioether-Bindung erreicht werden kann, ist in Schema 124 gezeigt. Die Idee ist das Fluorenon mit elektronenziehenden CF₃-Gruppen zu versehen. Die CF₃-Gruppen können durch ihre elektronenziehende Wirkung die Lewis-Acidität des tertiären Kohlenstoffs (C_{tert} der Thioetherbindung von **332**) erhöhen und somit für einen kovalenteren Charakter der Bindung sorgen. Ein zusätzlicher positiver Effekt ist die erhöhte Löslichkeit des Katalysators **346** durch die eingeführten CF₃-Gruppen. Die Synthese der Vorstufe **345** könnte folgendermaßen durchgeführt werden. Die erste Stufe sieht die Bildung des Säurechlorids **342** aus der entsprechenden Säure **341** mit Thionylchlorid vor. Darauf folgt die Friedel-Craft Acylierung der Verbindung **343**. Der dritte Schritt ist eine intramolekulare Palladium-Kopplung, die die beiden Phenylringe verbindet und somit fixiert. Das CF₃-substituierte Fluorenon **345** könnte dann in den Katalysator **346** eingebaut werden.



Schema 124. Einführung elektronenziehender CF₃-Gruppen in Fluorenon

4.5.2 Destabilisierung des Carbokations – Einbau von (*L*)-Prolin

Eine weitere Idee, die Thioether-Bindung zu stabilisieren, ist in Abbildung 64 gezeigt. Die starke Stabilisierung des Carbokations in der Verbindung **325** beruht auf der hohen Anzahl von mesomeren Grenzstrukturen die über drei benzolische Systeme verteilt sind. Würde man einen aromatischen Ring entfernen und durch einen aliphatischen Rest ersetzen, verringert sich die Stabilisierung des Carbokations und die Thioetherverbindung würde gestärkt (Abbildung 64). Dies wäre der Fall, wenn man anstatt des arylischen, chiralen Amins **300**, (*L*)-Prolin **6a** einbauen würde.

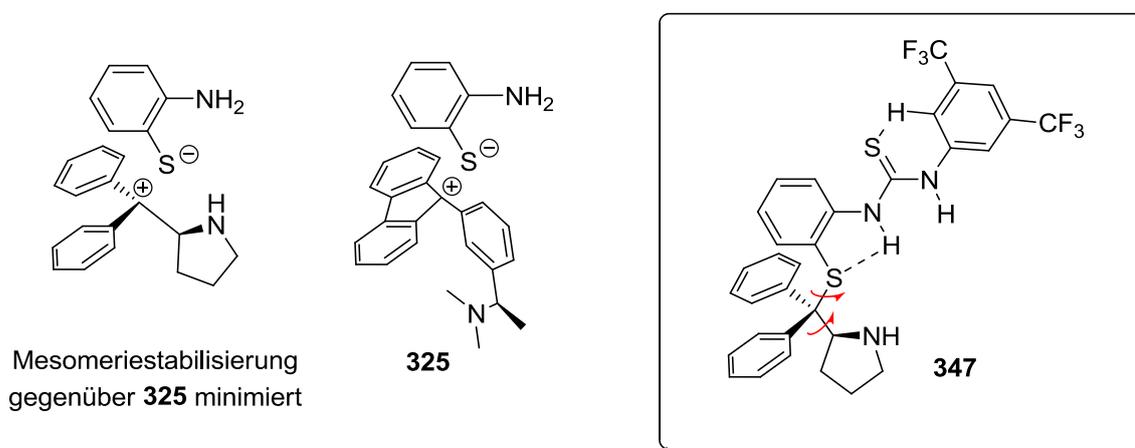
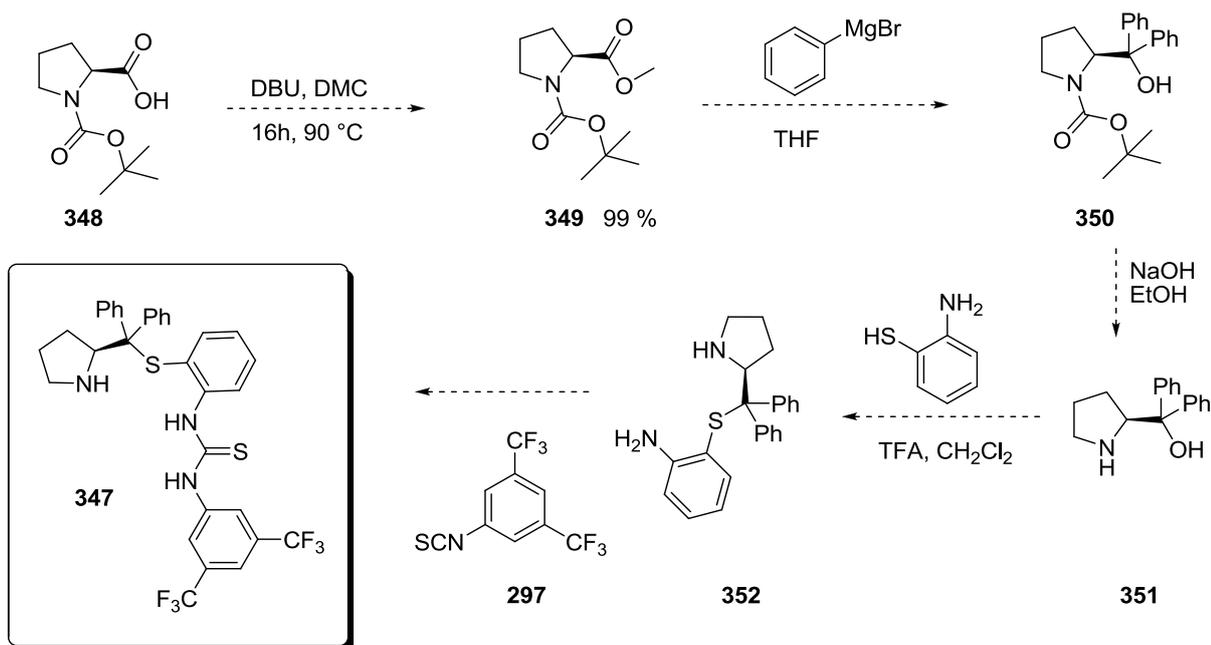


Abbildung 64. Verringerung der Mesomeriestabilisierung von **325**

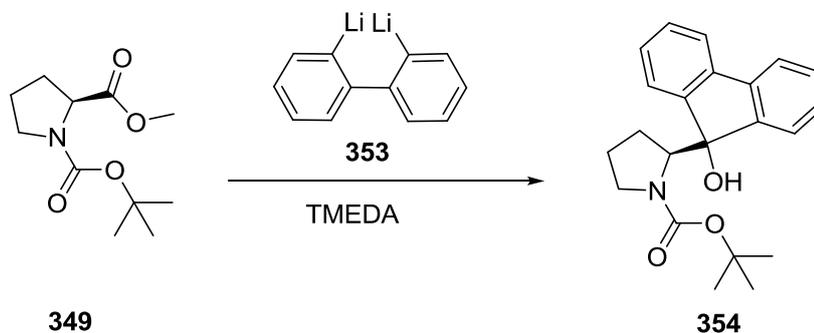
Die Synthese des Katalysators **347** könnte wie folgt aussehen (Schema 125). Das geschützte Prolin **348** wird im ersten Schritt quantitativ verestert. Die nachfolgende Grignard-Reaktion generiert den tertiären Alkohol **350**. Nach Entschützung des Amins erhält man den Aminoalkohol **351**, der selbst als Organo-Katalysator Anwendung findet bzw silylgeschützt eingesetzt wird.¹⁰⁵ Der entscheidende Schritt ist die Darstellung des Thioethers **352**. Falls diese Verbindung stabil ist, sollte die Kopplung mit dem Thioisocyanat **297** den fertigen Katalysator **347** hervorbringen.

C Thioharnstoff Katalysatoren



Schema 125. Mögliche Synthese des bifunktionellen Organo-Katalysators **347**

Alternativ wäre auch eine Fixierung der am Stereozentrum benachbarten Benzolringe denkbar. Hierzu müsste der Ester **349** mit dem Nucleophil **353** umgesetzt werden (Schema 126).

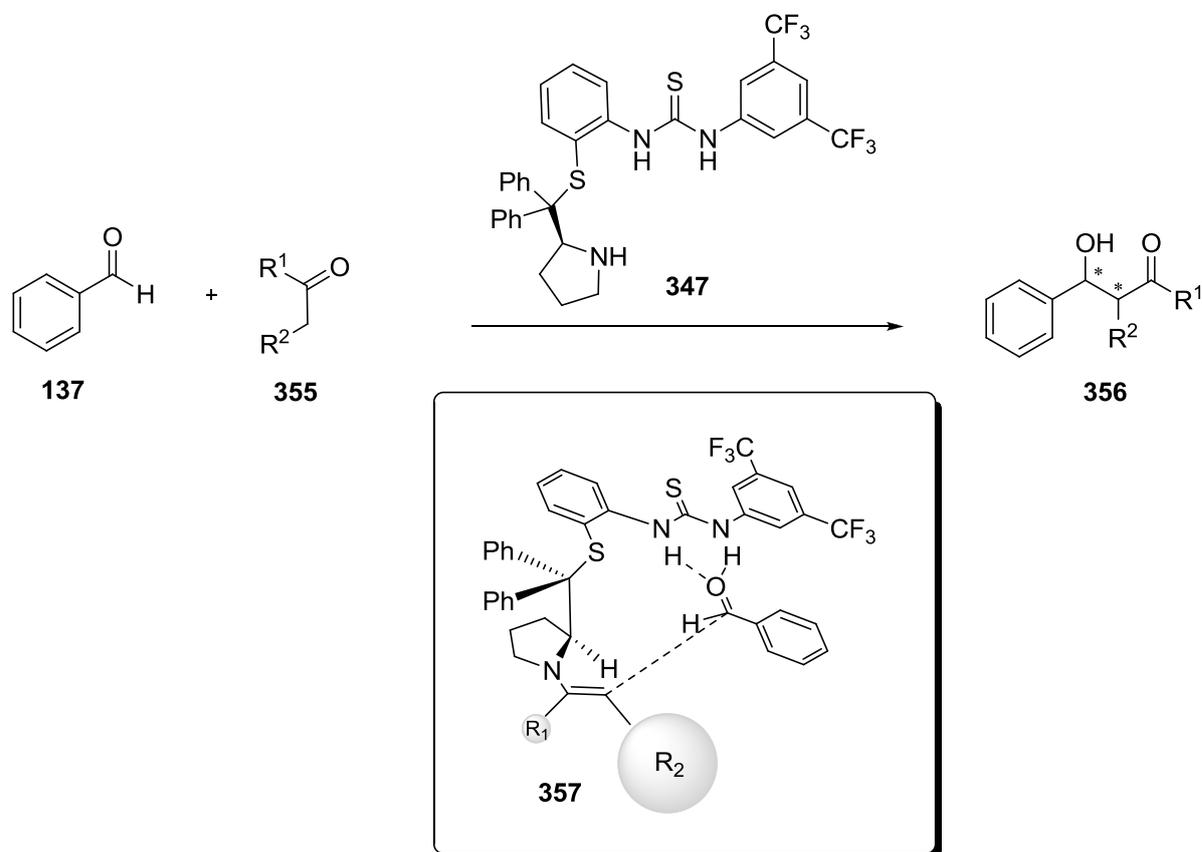


Schema 126. Nucleophile Addition des Biaryls **353** an den Prolinester **349**

Natürlich muss man berücksichtigen, dass **347** anstatt eines tertiären ein sekundäres Amin ((*L*)-Prolin) trägt. Die Methylierung des sekundärenamins der Verbindung **347** würde ein Stereozentrum am Stickstoff generieren, da durch die Ringstruktur des Prolin-Rings eine Inversion verhindert wird. Deswegen müsste anstatt der vorgesehenen MBH-Reaktion eine alternative Reaktion für den Einsatz des bifunktionellen Thioharnstoff-Katalysators **347** gefunden werden. Grundsätzlich könnte der Katalysator in der Enamin-Katalyse getestet werden. Hierzu stehen eine Reihe verschiedener Elektrophile zur Verfügung, die an ein aktiviertes Enamin addieren könnten (Schema 7). Ein Beispiel für die Funktionsweise des Katalysators **347** ist in Schema 127 gezeigt. Die Aldolreaktion zwischen Benzaldehyd und

C Thioharnstoff Katalysatoren

einem beliebigen Keton **355** könnte durch Enamin-Aktivierung von **355** durch die Aminofunktion des Prolins durchgeführt werden. Ein elektrophiles Substrat, das sich durch den Thioharnstoff aktivieren lässt, könnte dann an das aktivierte Enamin, wie im Übergangszustand **357** dargestellt, addieren.



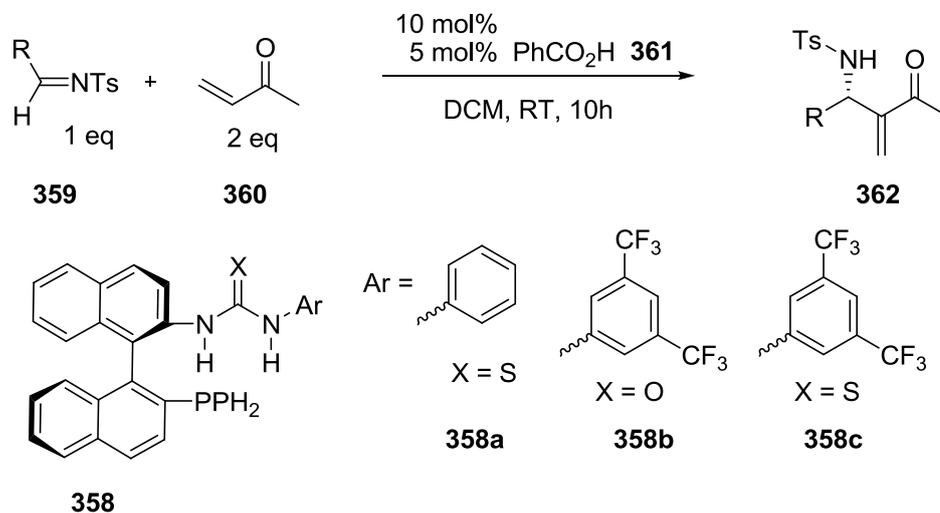
Schema 127. Einsatzbeispiel des Katalysators **347** in der Nitroaldol-Reaktion

4.5.3 Trifunktionaler Organo-Katalysator für die Aza-MBH- bzw. MBH-Reaktion

Ein interessanter Einfluss auf chirale Thioharnstoff-Organokatalyse konnte von *Shi et al.* aufgezeigt werden.¹⁰⁶ Sie setzten die Katalysatoren **358** für die Aza-MBH Reaktion zwischen N-benzylidene-4-methylbenzenesulfonamid **359** und Methylvinyl-Keton **360** ein. Dabei entdeckten sie per Zufall die starke Wirkung von Benzoesäure, was Ausbeute und vor allem Enantioselektivität betrifft (Schema 129). Bei Verwendung eines länger gelagerten Edukts **359**, betrug die Ausbeute 78% und die Enantioselektivität 70%. Bei frisch präparierten Edukt **359** fand ein dramatischer Einbruch der Ausbeute und ee-Werte statt (12% bzw. 16%). Man fand heraus das Benzoesäure (**361**), ein Abbauprodukt von **359a**, die Reaktion positiv beeinflusst. In der optimierten Reaktion konnten bei Einsatz von 10 mol% Katalysator **358a**

C Thioharnstoff Katalysatoren

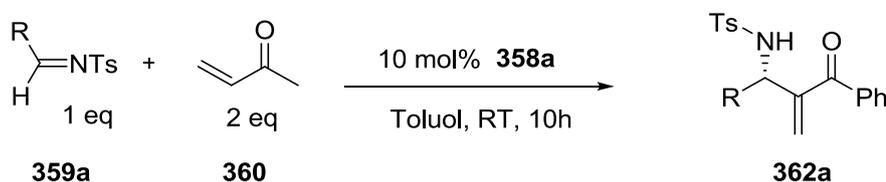
und 5mol% Benzoesäure Enantioselektivitäten bis 97% erreicht werden (Tabelle 17). Interessanterweise war der Katalysator **358a** mit der unsubstituierten Anilin-Funktion stärker selektiv, als der Katalysator **358b** oder **358c**.



Schema 128. Reaktion zwischen N-Tosylaldiminen **359** und Methylvinyl-Keton **360**

Eintrag	R	t [h]	Ausbeute [%]	ee [%]
1	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	10	362a , 90	90
2	<i>p</i> -FC ₆ H ₄	10	362b , 90	90
3	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	10	362c , 90	90
4	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	10	362d , 88	88
5	<i>p</i> MeOC ₆ H ₄	80	362e , 70	70
6	<i>m</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	5	362f , 88	88
7	<i>m</i> -ClC ₆ H ₄	10	362g , 91	91
8	<i>m</i> -MCIC ₆ H ₄	10	362h , 97	97

Tabelle 17. Reaktion zwischen N-Tosylaldiminen **359** und Methylvinyl-Keton **360**



lang aufbewahrtes **359a**: 78%, 70% ee
frisch präpariertes **359a**: 12%, 16% ee

Schema 129. Diskrepanz der Ergebnisse bei Verwendung unterschiedlich reinen Edukts **359**

C Thioharnstoff Katalysatoren

Den stark positiven Einfluss der Benzoesäure erklärte man sich anhand folgendem postulierten Mechanismus (Abbildung 65). Das Methylvinyl-Keton **360** addiert wie allgemein angenommen mit der Carbonylgruppe an den Thioharnstoff und das nukleophile tertiäre Phosphin addiert an β -Stellung des α,β -ungesättigten Carbonyls (Struktur **363**). Das Enolat kann durch die Benzoesäure protoniert werden und bildet einen Komplex mit dem Thioharnstoff und eine Wasserstoffbrücke zum Benzoat (Struktur **364**). Nachdem das Substrat **359** eine Mannich-Reaktion mit dem aktivierten Komplex eingegangen ist, bilden sich die Strukturen **365a** und **365b** aus. Die Struktur **365b** ist besonders ungünstig, da die Phenyl-Ringe der Phosphin-Gruppe und der Phenylring von **358** sich sterisch abstoßen. In der Struktur **365a** ist der sterische Anspruch der benachbarten Gruppen (Phenyl und Keto-Gruppe) weit weniger ausgeprägt. *Shi et al.* erklären sich durch diesen Mechanismus die bevorzugte Bildung des Produkts (*S*)-**362**.

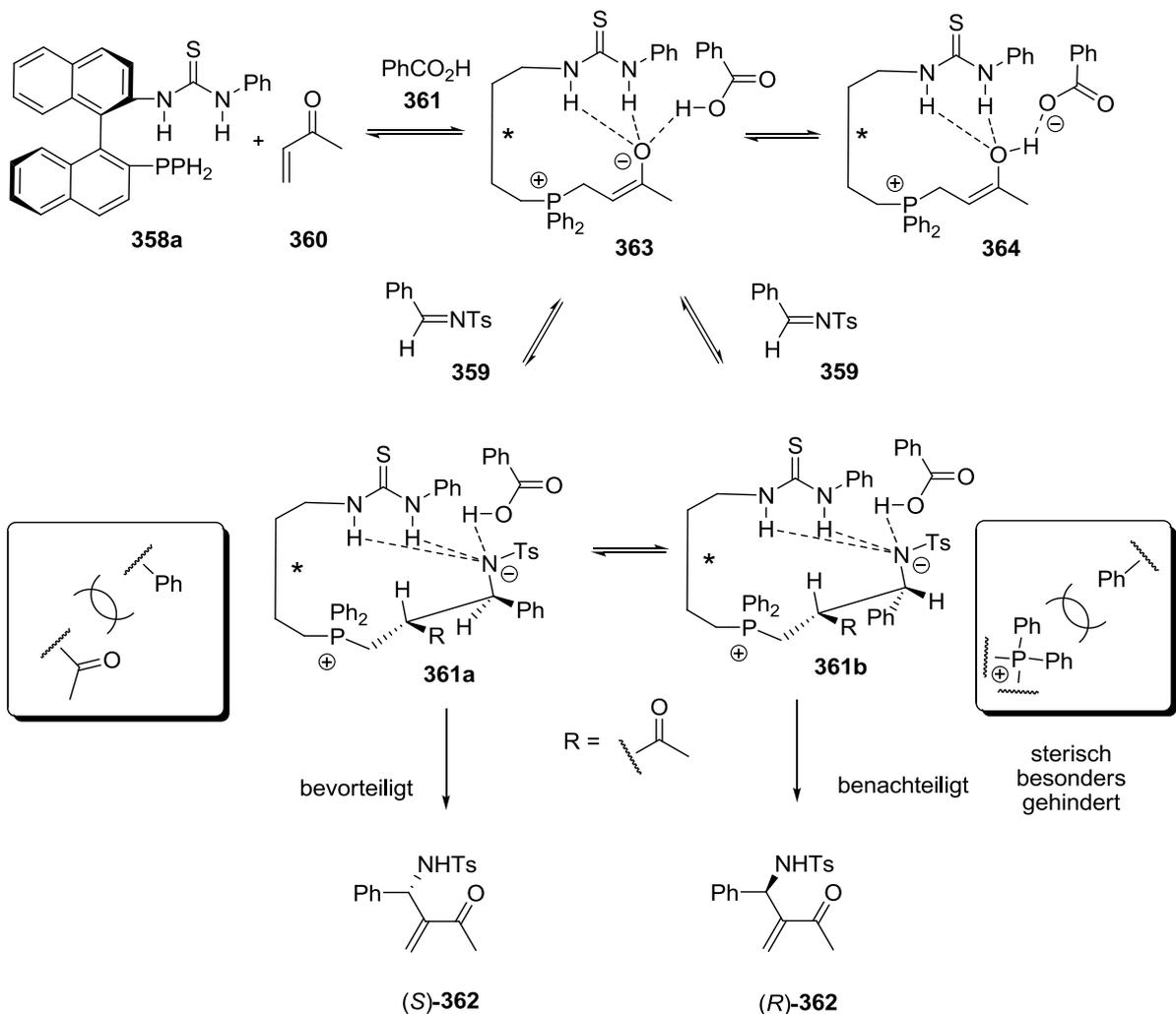


Abbildung 65. Plausibler Mechanismus der Aza-MBH Reaktion

C Thioharnstoff Katalysatoren

In der Abbildung 66 sind die Wechselwirkungen im Übergangszustand nach *Shi et al.* nochmals in einer Newman-Projektion gezeigt. Hier werden die ungünstigen Wechselwirkungen in der Struktur **361b** noch deutlicher.

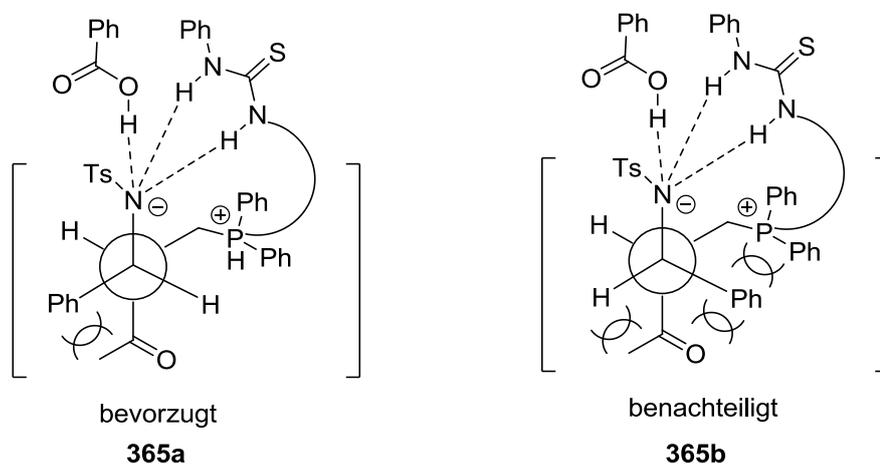
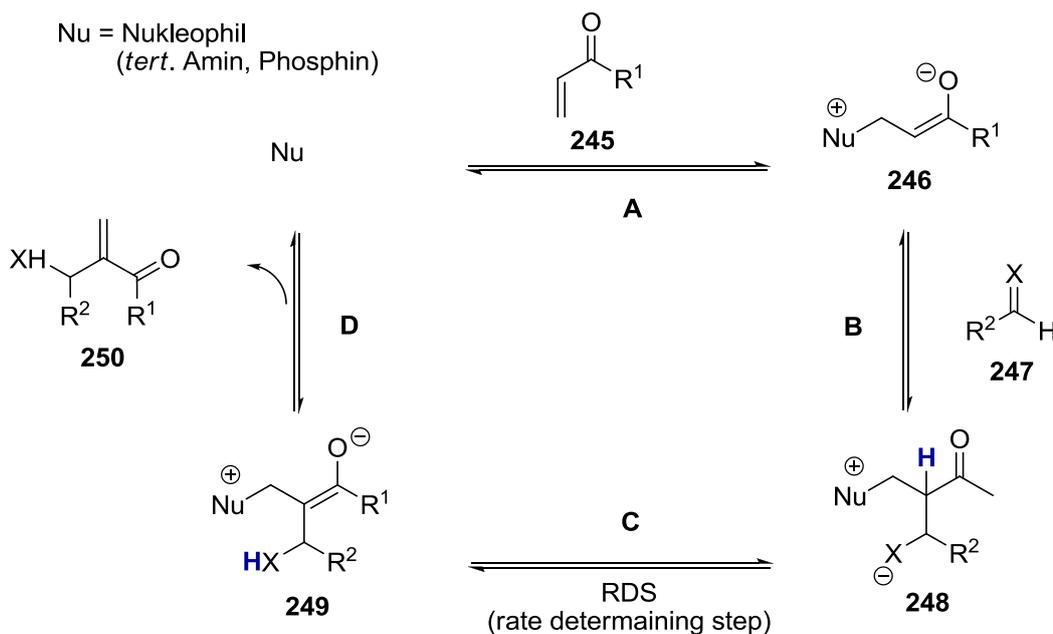


Abbildung 66. Newman-Projektionen der Intermediate **365**

Dem Mechanismus von *Shi et al.* kann noch ein kleines Gedankenexperiment hinzugefügt werden. Der Einfluss der Benzoesäure könnte eine tiefere Bedeutung für die Reaktion haben. Wie durch kinetische Messungen festgestellt werden konnte ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Protonentransfer in der MBH Reaktion (Schema 81).⁸⁸



Schema 82. Allgemein gültiger Reaktionsmechanismus der MBH-Reaktion

C Thioharnstoff Katalysatoren

Die Reaktionsbeschleunigung der Aza-MBH-Reaktion kann durch den Benzoesäure-vermittelten Protonentransfer erklärt werden. Das aprotische Lösungsmittel Dichlormethan kann den Protonentransfer nicht induzieren. Ein durch das Substrat **359** vermittelter Protonentransfer, wie in Schema 83 beschrieben, erscheint wegen der sterischen Hinderung der Tosylgruppe von **359** unwahrscheinlich. Die Struktur **362** zeigt den durch Benzoesäure beschleunigten, möglicherweise gerichteten *syn*-Protonentransfer.

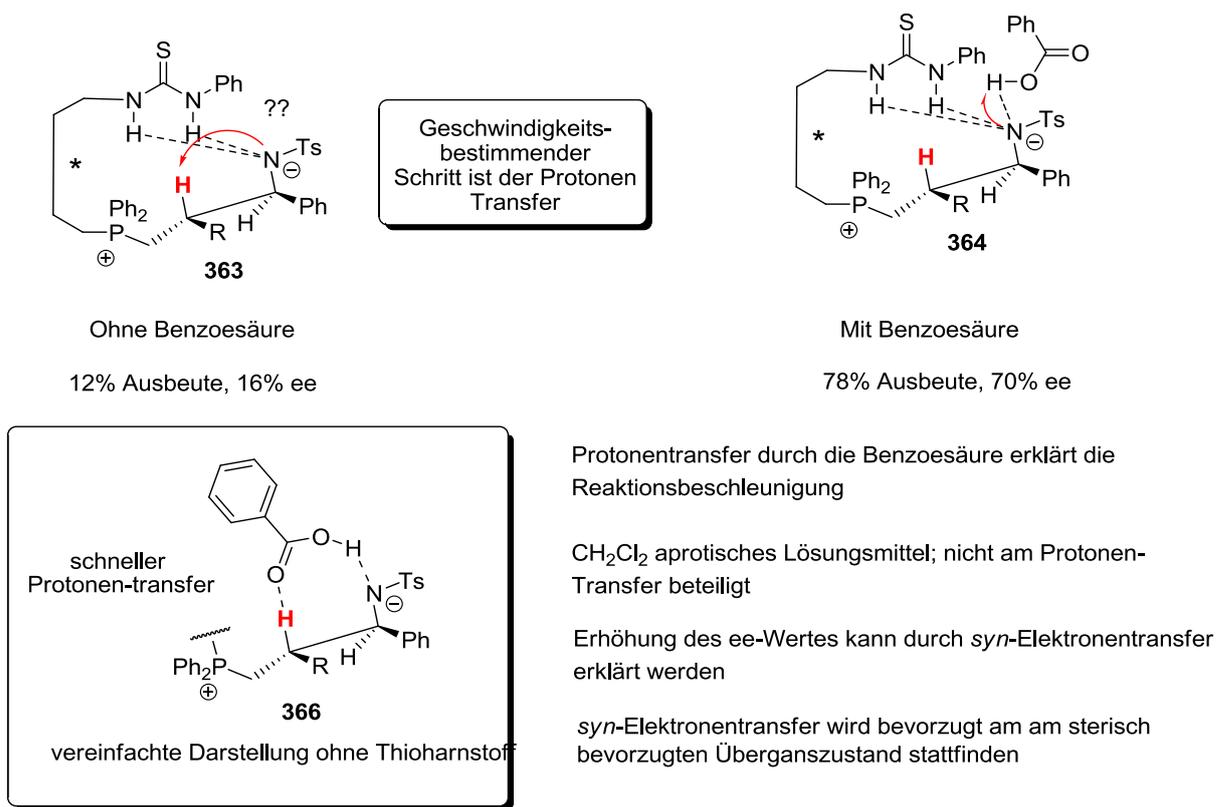
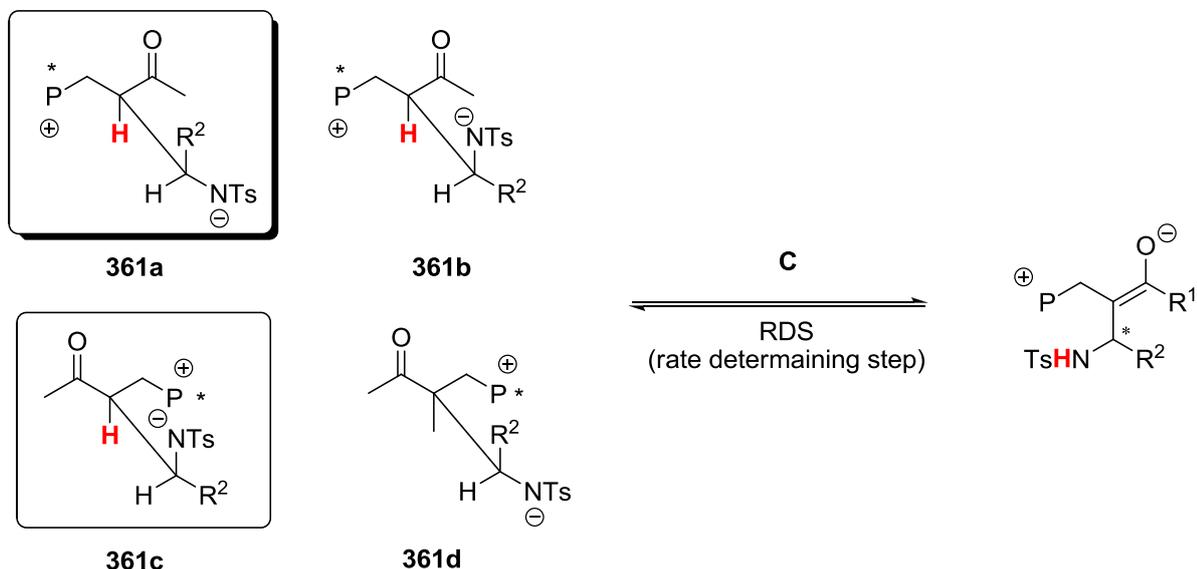


Abbildung 67. Benzoesäure-vermittelter Protonentransfer in der Aza-MBH-Reaktion

Ohne Benzoesäure ist der Protonentransfer erschwert und ein reiner *syn*-Protonentransfer ist durch die geringe Selektivität unwahrscheinlich (Abbildung 67, **363**). Vermutlich können mehrere Diastereomere (vier mögliche Diastereomere) zum Produkt **359** umgesetzt werden und somit ist die Selektivität verringert. Wenn man die Abstoßung der Phenylgruppen des Phosphins und die Phenylgruppe von **358** (Abbildung 66) als sterisches Argument benutzt ist das Enantiomerenpaar (**361a** und **363c**) bevorzugt. Durch den chiralen Einfluss des Katalysators ist **361a** gegenüber **361c** bevorzugt (Abbildung 65, vgl **361a**). Die vier möglichen diastereomeren Übergangszustände liegen im Gleichgewicht. Deswegen, und weil der Protonentransfer geschwindigkeitsbestimmend ist, wird nicht automatisch **361a** bevorzugt umgesetzt. Welches der Diastereomere einen begünstigten Protonentransfer (ohne

C Thioharnstoff Katalysatoren

Benzoessäure) hat, kann nicht beantwortet werden. Um hohe enantioselektive Produktbildung zu ermöglichen, muss eines der Diastereomere selektiv schnell umgesetzt werden. Dies könnte im *syn*-Protonentransfer, der durch die Benzoessäure vermittelt wird, der Fall sein.



Vier denkbare Diastereomere im Übergangszustand möglich

Schema 130. Mögliche Diastereomere in der Aza-MBH vor dem RDS

Diese Überlegungen werfen die Frage auf, ob es nicht sinnvoll wäre, Benzoessäure kovalent an einen bifunktionellen Katalysator zu binden. Dies wäre in dem hypothetischen Thioharnstoff-Katalysator **371** der Fall. Weiterhin besteht die Möglichkeit die Säurefunktion über eine chirale Verbindung einzuführen. Diese Idee könnte in der Verbindung **371** eine Anwendung finden. Ein zusätzlicher Vorteil ist das beide enantiomere des Katalysators verfügbar wären. Außerdem könnte der Schwefel in **370** mit dem π -System des Benzolrings wechselwirken. Dies würde den Katalysator stabilisieren und gleichzeitig die Lewis-Acidität des Thioharnstoffs erhöhen. Mit dieser integrierten Säurefunktion könnte der geschwindigkeitsbestimmende Protonentransfer in der Aza-MBH und MBH-Reaktion intramolekular durchgeführt werden. Wenn die Säurefunktion den Protonentransfer eines bestimmten Diastereomers bevorzugt (dies könnte in der chiralen Verbindung **370** der Fall sein), könnte dies den enantioselektiven Verlauf der MBH oder Aza-MBH Reaktion möglicherweise positiv beeinflussen.

C Thioharnstoff Katalysatoren

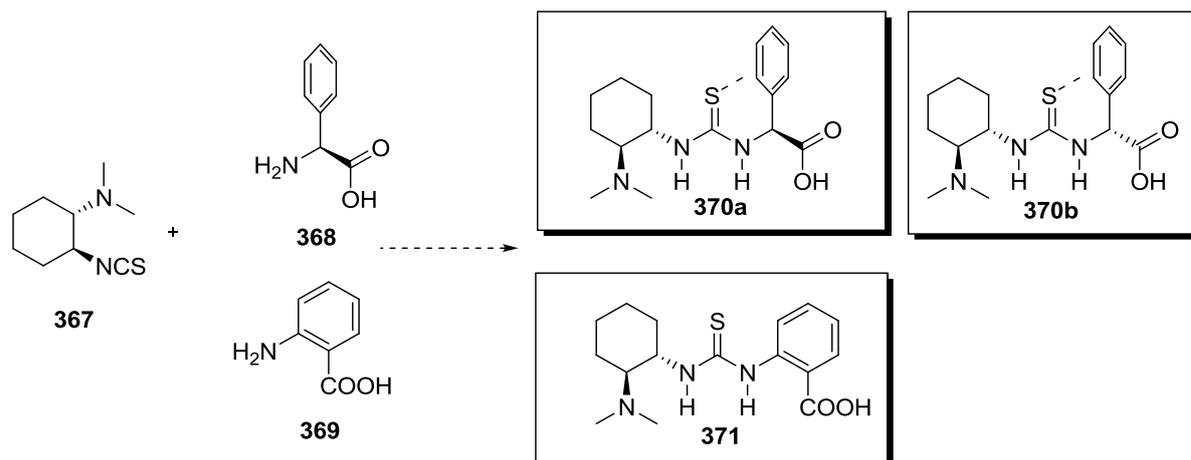


Abbildung 68. Theoretische trifunktionale Thioharnstoff-Organokatalysatoren

- 79 Kanagasabapathy, V. M., Linden, S.-M., Hine J., *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 50, 5092.
Linden, S-W; Kanagasabapathy, V.M.; Hine, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 1082
1083.
- 80 Ahn K., Hine J. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2089.
- 81 Ekkundi V. S., Meghani P., Kelly T. R.; *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3381.
- 82 Rewal V. H., Yamamoto H., Takenata H., Unni A. K.; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127,
1336.
- 83 a) Blake, J. F.; Jorgensen, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7430; b)
Severance, D. L., Jorgensen, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 10966.
- 84 a) Etter, M. C., Panunto, T. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 5896. b) Etter, M. C.;
Urbańczyk-Lipkowska, Z.; Zia-Ebrahimi, M.; Panunto, T. W. *J. Am. Chem. Soc.*
1990, 112, 8415.
- 85 Curran, D. P.; Kuo, L. H. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3259.
- 86 a) Schreiner, P. R.; Wittkopp, A. *Org. Lett.* **2002**, 4, 217; b) Schreiner, P. R.;
Wittkopp, A. *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 407.
- 87 Takemoto, Y. *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, 3, 4299–4306.
- 88 Masson, G.; Housseman, C.; Zhu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 4614–4628.
- 89 a) Hill, J. S.; Isaacs, N. S.; *J. Phys. Org. Chem.* **1990**, 3, 285–288; b) Kaye, P. T.;
Bode, M. L. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5611–5614; c) Fort, Y.; Berthe, M. C;

- Caubere, P. *Tetrahedron* **1992**, 48, 6371; d) van Rozendaal, E. L. M.; Voss, B. M. W.; Scheeren, H. W. *Tetrahedron* **1993**, 49, 6931–6936; e) Santos, L. S., Pavam, C. H., Almeida, W. P., Coelho, F.; Eberlin, M. N. *Angew. Chem.* **2004**, 116, 4430–4433; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4330–4333.
- ⁹⁰ a) Aggarwal, V. K.; Fulford, S. Y.; Lloyd-Jones, G. C. *Angew. Chem.* **2005**, 117, 1734–1736; b) Price, K. E.; Broadwater, S. J.; Jung, H. M.; McQuade, D. T. *Org. Lett.* **2005**, 7, 147–150; c) Price, K. E.; Broadwater, S. J.; Walker, B. J.; McQuade, D. T. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 3980–3987. d) Buskens, P.; Klankermayer, J.; Leitner, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 16762–16763. e) Raheem, I. T.; Jacobsen, E. N. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 1701–1708.
- ⁹¹ a) Brzezinski, L. J.; Rafel, S.; Leahy, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 4317–4318; b) Calmts, M.; Akkari, R.; Barthes, N.; Esale, F.; Martinez, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 2179–2185.
- ⁹² Tomotaka, O.; Hoashi, Y., Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 12672–12673.
- ⁹³ Hoffmann, H. M.; Frakenpohl, R. *J. Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 4293.
- ⁹⁴ Cannon, J. S. *Chem. Commun.*, **2008**, 2499–2510.
- ⁹⁵ Gross, M. L.; Blank, D. H.; Welch, W. M. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2104–2109.
- ⁹⁶ Ready, J. M.; Reisman, S. E., Makoto, S.; Hirata, M.; Weiss, M.; Tamaki, K.; Ovaska, T. V.; Wood, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1270.
- ⁹⁷ Jones, C. D.; Kaselj, M.; Salvatore, R. N., le Noble, W. J. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2758–2760.
- ⁹⁸ Leonard, N. J.; Hay, A. S. *J. Im. Chem. Soc.*, **1984**, 78, 1956.
- ⁹⁹ Shahrokh, S.; Vrkic, D.; Cascella, C.; DaSilva, I.; Carta, K.; Kojtari, A. *Journal of Chemical Research* **2008**, 6, 301–304.
- ¹⁰⁰ Demyanovich, V. M.; Shishkina, I. N., Zefirov, N.S. *Chirality* **2004**, 486–492.
- ¹⁰¹ Altermann, S., M.; Richardson, R. D.; Page, T. K.; Schmidt, R. K.; Holland, E.; Mohammed, U.; Paradine, S. M.; French, A. N.; Richter, C.; Bahar, A. M.; Witulski, B.; Wirth, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5315–5328.
- ¹⁰² Sibi, M. P.; Itoh, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 8064–8065
- ¹⁰³ Pattanayak, P.; Pratihari, J. L.; Patra, D.; Mitra, S.; Bhattacharyya, A.; Leed, H. M.; Chattopadhyay S. *Dalton Trans.* **2009**, 6220–6230.
- ¹⁰⁴ Lee, E. C. Y.; Winkler, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9040–9041.

- ¹⁰⁵ Enders, D.; Hüttl, M.R.M.; Grondal, C.; Raabe, G. *Nature* **2006**, 861–863.
- ¹⁰⁶ Shi, Y.-L.; Shi, M. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 2129-2135.

D Experimenteller Teil

Allgemein

Reagenzien wurden in der kommerziell erhältlichen Reinheit eingesetzt. Oxidationsempfindliche (2-Amniothiophenol) und instabile Substanzen wurden vorab destilliert oder säulenchromatographisch gereinigt. Reaktionen mit sauerstoff- und hydrolyseempfindlichen Substanzen wurden in ofengetrockneten und im Vakuum ausgeheizten Glaskolben unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt.

Lösungsmittel wurden in p.a. Qualität verwendet. Toluol, EtOH, MeOH, Pentan, Acetonitril wurden nach den allgemein üblichen Vorschriften am Lehrstuhl getrocknet („Arbeitsmethoden in der organischen Chemie“). Dichlormethan, Diethylether und Tetrahydrofuran wurden mit der Absolutieranlage MBRAUN MB SPS Baujahr 2005 absolutiert. Die Lösungsmittel (Petrolether, Ethylacetat, Dichlormethan) für die Säulenchromatographie wurden destilliert.

$^1\text{H-NMR}/^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren wurden an den Geräten Bruker Advance 300 (300.13 MHz) und 600 MHz) aufgenommen. Die Kalibrierung erfolgte auf Chloroform- d_1 (7.26 ppm) als interner Standard. Die Auswertung der Spektren erfolgte nach 1. Ordnung, die Koplungskonstanten J wurden in Hertz [Hz] angegeben. Für die Zuordnung der Spinmultiplizitäten wurden folgende Abkürzungen verwendet: s = Singulett, d = Duplett, t = Triplett, q = Quartett, qt = Quintett, dd = Duplett von Duplett und m = Multiplett. Die Integrale wurden als relative Anzahl von Protonen angegeben. Die ^{13}C Signale sind in ppm angegeben und auf den internen Standard von Chloroform- d_1 (77.16 ppm) kalibriert.

Massenspektren wurden mit den Geräten Varian MAT 311A, Finnigan MAT 95 und Thermoquest Finnigan TSQ 7000 aufgenommen. Die in Klammern gesetzten Prozentzahlen geben die Intensität der Peaks bezogen auf den Basispeak ($I = 100\%$) an.

Infrarot Spektren wurden mit einem Bio-Rad Excalibur Excalibur Series, ausgestattet mit einem Specac Golden Gate Diamond Single REflection ATR-System, aufgenommen.

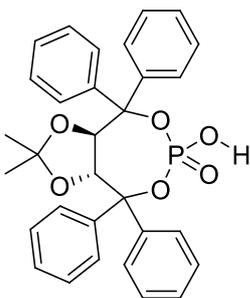
Optische Drehwerte wurden mit einem Perkin Elmer 241 MC bei einer Wellenlänge von 589 nm (Na-D-Linie) in einer 1.0 dm Messzelle bestimmt. Die Angabe der Konzentration erfolgt in [g/100ml].

D Experimenteller Teil

Dünnschichtchromatogramme (DC) wurden auf DC-Aluminiumfolien (Merck) mit Kieselgel 60 F 254, Schichtdicke 0.2 mm, hergestellt. Detektion erfolgte durch UV-Licht der Wellenlänge $\lambda = 254$ nm oder mit Iod, Anisaldehyd, Natriumpermanganat, Ninhydrin, Vanilin-Schwefelsäure oder Dragendorff-Reagenz

Säulenchromatographie wurde an Kieselgel (Merck Geduran 60, Korngöße 0.063-0.200 mm) und Flash-Kieselgel 60 (0.040-0.063 mm) durchgeführt.

D Experimenteller Teil

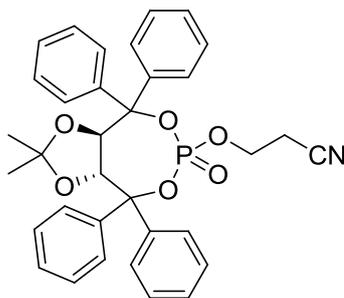


(3aR,8aR)-2,2-Dimethyl-4,4,8,8-tetraphenyltetrahydro-[1,3]dioxolo-[4,5-e]-[1,3,2]dioxaphosphepin-6-ol-6-oxide (93):

Zu einer Lösung von **128** (1.0 g, 1.72 mmol) in CH_2Cl_2 _{abs} wurde tropfenweise 1,8-Diazabicyclo- [5.4.0]undec-7-ene (DBU, 275 μl , 1.80 mmol, 1.05 eq) zugegeben. Die Lösung wurde 30 min bei Raumtemperatur unter DC-Kontrolle gerührt. Nach Zugabe von AcOH (0.1 ml), gefolgt von H_2O (10 ml) wurde die organische Phase mit 0.3 M HCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde nochmals mit einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4), gefiltert und eingengt. Das weiße, feste Produkt **93** wurde mit einer Ausbeute von 99% (0.90 mg, 1.70 mmol) erhalten und wurde direkt weiterverwendet.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.65–7.60 (m, 4H), 7.50–7.40 (m, 4H), 7.37–7.22 (m, 12H), 5.32 (s, 2H), 0.74 (s, 6H). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ = 143.5, 139.6 (δ , JP,C = 8.7 Hz), 128.8, 128.2, 128.2, 127.7, 127.3, 127.0, 113.7, 87.9 (d, JP,C=5.2 Hz), 79.6, 26.7; ^{31}P NMR (121.5 MHz, CDCl_3): d = 8.13; IR (v/cm^{-1}): 3060, 2989, 2935, 1600, 1495, 1448, 1383, 1287, 1215, 1165, 1009, 997, 733, 695. = 210.6 (52.8 mg, 2 ml CH_2Cl_2).

D Experimenteller Teil

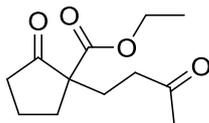


3-[[[(3aR,8aR)-2,2-Dimethyl-6-oxido-4,4,8,8-tetraphenyltetrahydro-[1,3]dioxolo-[4,5-e]-[1,3,2]dioxaphosphepin-6-yl]oxy}propanenitrile (**128**):

Zu einer Lösung von (*R,R*)-(Me,Me)-TADDOL-(Ph) **126** (3.01 g, 6.45 mmol) und Triethylamin (3.45 ml, 21.95 mmol) in THF_{abs} (30 ml) bei 0°C wurde PCl₃ (0.59 ml, 6.80 mmol, 1.05 eq) tropfenweise zugegeben. Die Reaktionslösung wurde eine weitere Stunde gerührt. Dann wurde eine Lösung von 3-Hydroxypropionitril (485 µl, 7.10 mmol, 1.1 eq) in THF_{abs} (30 ml) tropfenweise bei 0°C zugegeben und weitere 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit THF versetzt und das Triethylammoniumchlorid-Salz wurde durch Celite filtriert. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der leicht gelbliche Feststoff **128** wurde ohne weitere Aufarbeitung weiterverwendet. Das unreine Phosphit wurde in CH₂Cl₂ (40 ml) gelöst und in eine 30%ige wässrige H₂O₂ (4.38 ml, 38.7 mmol, 6.0 eq). Die zwei Phasen wurden 30 min gut gerührt und anschließend mit einer wässrigen, gesättigten NaHCO₃-Lösung (50 ml) gequenchet. Nach Extraktion mit CH₂Cl₂ wurden die vereinigten organischen Phasen mit einer wässrigen, gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und konzentriert. Nachdem das Rohprodukt durch Chromatographie (Petrolether/Et₂O: 80/20 – Et₂O) aufgereinigt wurde, erhielt man das Produkt **129** als weißen Feststoff (5.51 g, 73% über 2 Stufen).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.61–7.54 (m, 4H), 7.46–7.22 (m, 16H), 5.43 (δ, J=8.1Hz, 1H), 5.16 (d, J=8.1Hz, 1H), 3.91–3.84 (m, 1H), 3.43–3.34 (m, 1H), 2.22–2.14 (m, 1H), 2.01–1.91 (m, 1H), 0.83 (s, 3H), 0.50 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 143.8, 143.7, 143.2, 143.2, 139.5 (d, JP,C=6.7 Hz), 139.0 (δ, JP,C = 10.0 Hz), 129.0, 128.6, 128.4, 128.3, 128.0, 128.0, 127.6, 127.2, 126.9, 116.2, 113.9, 88.7 (δ, JP,C = 7.5 Hz), 88.4 (d, JP,C=8.3 Hz), 80.0, 78.2, 62.0 (δ, JP,C = 4.9 Hz), 26.9, 26.2, 19.0 (d, JP,C=8.5 Hz); ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ = -11.95;

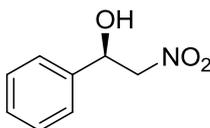
D Experimenteller Teil



ethyl 2-oxo-1-(3-oxobutyl)cyclopentanecarboxylate (**133**):

Zu einer Suspension von Kupfer(I)-TADDOL-Phosphit (**155**, 28 mg, 0.05 mmol, 0.05 mol%) in MeOH_{abs} wurde der Phenyl-BOX Ligand (**82**, 16.7 mg, 0.05 mmol, 0.05 mol%) Ligand gegeben und 20 min gerührt. Anschließend wurde Ethyl 2-oxocyclopentanecarboxylate (**130**, 156 mg, 1.0 mmol) zugegeben. Nach einer Komplektierungszeit von 20 min wurde Methylvinylketon (**131**, 85 µl, 1.0 mmol) mit einer Spritze tropfenweise zugegeben. Nach einer Reaktionszeit von 12 Stunden wurde die Reaktionslösung durch Celite gefiltert und eingengt. Das Produktgemisch aus **166** und **133** wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (MTBE/PE 3/1). Das Produkt **166** konnte mit einer Ausbeute von 58% erhalten werden.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 4.15 (q, 1H, J=7.1Hz) 2.77-2.66 (m, 1H); 2.54-2.22 (m, 4H); 2.13 (s, 3H), 2.10-1.80 (m, 5H), 1.24 (t, 1H, J=7.1Hz). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 215.1, 208.0, 171.6, 61.6, 59.1, 39.0, 38.1, 34.5, 30.1, 27.1, 19.7, 14.2. IR (ν/cm⁻¹): 2974, 1747, 1719, 1450, 1406, 1368, 1318, 1260, 1233, 1165, 1117, 1029, 861. $\epsilon = -4.0$ (20 mg, 2 ml CH₂Cl₂).



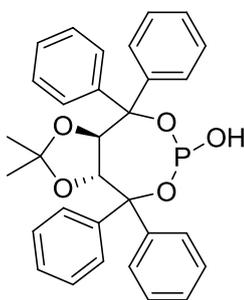
(S)-2-nitro-1-phenylethanol (**142**):

Der Kupfer(I)-TADDOL-Phosphit Katalysator (**155**, 28.8 mg, 0.05 mmol, 5 mol%) wurde bei Raumtemperatur in MeOH_{abs} suspendiert. Anschließend wurde der Benzyl-AzaBox Ligand (**85a**, 17.6 mg, 0.053 mmol, 1.05 eq), zugegeben und 30 Minuten zur Komplektierung gerührt. Nach 10 Minuten wurde zunächst Benzaldehyd (**139**, 101 µl, 1 mmol) und weitere 10 Minuten später Nitromethan (**140**, 535 µl, 10 mmol, 10 eq) mit einer Spritze zugegeben. Die Reaktion wurde 12 Stunden weiter gerührt. Die Reaktionslösung wurde durch Celite gefiltert

D Experimenteller Teil

und die flüchtigen Substanzen wurden am Vakuum entfernt. Das daraus resultierende farblose Öl **142** wurde mit einer Ausbeute von 98 % Prozent erhalten.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.42\text{-}7.33$ (m, 5H), 5.47 (dd, 1H, $J=3.1\text{Hz}$, $J=9.4\text{Hz}$), 4.62 (dd, 1H, $J=9.4\text{Hz}$, $J=13.4\text{Hz}$), 4.52 (dd, 1H, $J=3.2\text{Hz}$, $J=13.4\text{Hz}$), 2.78 (s, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 138.1$ 129.1, 129.0, 126.0, 81.3, 71.0. IR (v/cm^{-1}): 3542, 3033, 2920, 1688, 1555, 1494, 1454, 1418, 1379, 1288, 1201, 1066, 894, 765, 700, 508. HPLC: Chiralcel OD/OD-H Heptan/Isopropanol, 85/15, 0.8 mL/min, 215 nm); major enantiomer $t_r = 14$ min, minor enantiomer $t_r = 16.7$ min; 33% ee.

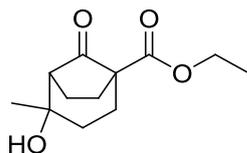


(3aR,8aR)-2,2-dimethyl-4,4,8,8-tetraphenyltetrahydro-[1,3]dioxolo[4,5-e][1,3,2]dioxaphosphin-6-ol (153):

In einem Schlenkkolben wurde (*R,R*)-TADDOL **126** (933.1 mg, 5.0 mmol) in THF vorgelegt. Zu der gekühlten Lösung (0°C) wurde unter Stickstoff 2.2 Äquivalent NEt_3 (1.52 ml, 11.0 mmol) zugegeben, gefolgt von tropfenweiser Zugabe von PCl_3 (481.10 μl , 5.05 mmol). Nach zwei Stunden wurde das Ammoniumchlorid unter Stickstoff abfiltriert und 1.05 eq H_2O und 1.05 eq NEt_3 zu der Lösung gegeben. Die Lösung wurde weitere 2 Stunden gerührt, filtriert und chromatographisch aufgereinigt (Flash-Chromatographie, Petrolether/Ethylacetat 3/1). (*R,R*)-**153** wurde als farbloser Feststoff erhalten (88%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.60$ (m, 4H), 7.50-7.00 (m, 16H), 7.12 (d, $J_{\text{H-P}} = 727$ Hz, 1H), 5.37 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 5.22 (d, 1H $J = 8.0$ Hz), 0.75 (s, 3H), 0.57 (s, 3H). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) $\delta = 143.70$, 143.20, 139.24, 139.12, 139.03, 138.94, 128.83, 128.75, 128.53, 128.36, 128.23, 128.05, 127.94, 127.57, 127.40, 126.91, 126.84, 114.44, 88.82, 88.72, 88.68, 80.11, 79.84, 26.81, 26.33. ^{31}P NMR (121.5 MHz, CDCl_3) $\delta = -4.01$ ($J_{\text{H-P}} = 724$ Hz).

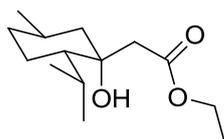
D Experimenteller Teil



(1R,5R)-ethyl 4-hydroxy-4-methyl-8-oxobicyclo[3.2.1]octane-1-carboxylate (**166**):

Zu einer Suspension von Kupfer(I)-TADDOL-Phosphit (**155**, 28 mg, 0.05 mmol, 0.05 mol%) in MeOH_{abs} wurde der Phenyl-BOX (**82**, 16.7 mg, 0.05 mmol, 0.05 mol%) Ligand gegeben und 20 min gerührt. Anschließend wurde Ethyl 2-oxocyclopentanecarboxylate (**130**, 156 mg, 1.0 mmol) zugegeben. Nach einer Komplexierungszeit von 20 min wurde Methylvinylketon (**131**, 85 μ l, 1.0 mmol) mit einer Spritze tropfenweise zugegeben. Nach einer Reaktionszeit von 12 Stunden wurde die Reaktionslösung durch Celite gefiltert und eingengt. Das Produktgemisch aus **166** und **133** wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (MTBE/PE 1/1). Das Produkt **166** konnte mit einer Ausbeute von 37% erhalten werden.

NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 4.21 (q, 1H, J=7.1Hz), 2.60-2.42 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.18-1.58 (m, 8H), 1.30 (s, 3H), 1.29 (t, 3H, J=7.1Hz). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ = 211.2, 210.4, 171.4, 80.5, 61.4, 61.3, 58.3, 56.6, 56.5, 33.2, 32.5, 31.5, 31.1, 28.0, 26.5, 26.2, 26.0, 20.1, 18.0, 14.3. MS (CI): m/z (%) = 244 (MNH₄⁺, 100), 227 (12), 200 (1).



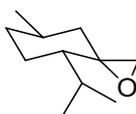
Ethyl 2-((1R,2S,5R)-1-hydroxy-2-isopropyl-5-methylcyclohexyl)acetate (**173a**):

Eine Lösung von (-)-Menthon (**172a**, 4g, 25.9 mmol) und Ethylbromacetat (**176**, 6.5 g, 39.0 mmol) in THF_{abs} wurde zu einer erhitzten, rührenden Suspension von Zinkstaub (3.90 g, 59.7 mmol) in THF_{abs} tropfenweise unter Stickstoffatmosphäre zugegeben. Nach dem Start der exothermen Reaktion, wurde die Heizung abgeschaltet und unter leichtem Sieden weitergerührt. Nachdem die Reaktion abgeklungen war, wurde eine weitere Stunde refluxiert und danach abgekühlt. Das unverbrauchte Zink wurde durch Celite abfiltriert und mit Ethylacetat (35 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde mit 30 ml 5%iger HCl_{aq}-Lösung und mit einer gesättigten NaCl-Lösung (10 ml) gewaschen und mit Na₂SO₄ getrocknet. Die Produkte **173a** (3.58g, 57%), **173b** (1.75g, 28%) wurden säulenchromatographisch

D Experimenteller Teil

(Petrolether/Ethylacetat 96:4 v/v) aufgetrennt, wobei der unpolarere Hydroxyester **173a** zuerst eluiert. Das farblose Öl **173a** wurde mit einer Ausbeute von 57% erhalten

= -14.8 (c 1, CHCl₃), ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 4.17 (m, 2H), 3.68 (s, 1H), 2.62 (d, 1H, 14.8 Hz), 2.49 (d, 1H, J=14.8 Hz), 2.17 (m, 1H), 1.80-1.67 (m, 2H), 1.62 (dq, 1H, J = 3.3, 13.3 Hz), 1.50-1.35 (m, 1H), 1.25 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 1.15-0.98 (m, 2H), 0.96 (d, 3H, 6.9 Hz), 0.84 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 0.85-0.93 (m, 1H), 0.77 (d, 3H, J = 6.9 Hz); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ = 173.6, 73.8, 60.6, 50.2, 47.7, 44.8, 35.3, 27.9, 26.6, 23.7, 22.4, 20.7, 18.2, 14.4.

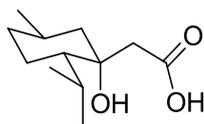


3S,4S,7R)-4-isopropyl-7-methyl-1-oxaspiro[2.5]octane (174):

Ein Reaktionsgemisch von NaH (460 mg, 10.5 mmol, 55%) und (CH₃)₃SOI (2.31 g, 10.5 mmol) in DMSO_{abs} (8 ml) wurde unter Stickstoffatmosphäre zwei Stunden bei 0°C gerührt. Danach wurde (-)-Menthon (**172a**, 2.16 ml, 10.0 mmol) in DMSO_{abs} (3 ml) mit einer Spritze über einen Zeitraum von 10 min zugegeben. Die Reaktion wurde 24 Stunden lichtgeschützt gerührt und anschließend in ein Eis/Wasser Mischung (40 ml) überführt. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3x20 ml) gewaschen. Die organischen Phasen wurden mit Wasser (2x10 ml) gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde destilliert (70-75°C, 0.1 Torr) und das reine, farblose, flüssige Produkt **174** mit 79% Ausbeute erhalten.

= -7.6 (c 0.01, CHCl₃), ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.80 (d, 3H, J=6.8 Hz); 0.90 (d, 3H, H11, 3J=6.8 Hz); 0.91 (d, 3H, H9,3 J=6.5 Hz); 1.0-1.9 (m, 9H, H3-H8); 2.47 (d, 1H, H1, 2J=4.5 Hz); 2.90 (d, 1H, H1, 2J=4.5 Hz). ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ = 61.0, 51.8, 44.7, 43.4, 33.9, 30.6, 25.9, 24.3, 23.2, 21.8, 18.6.

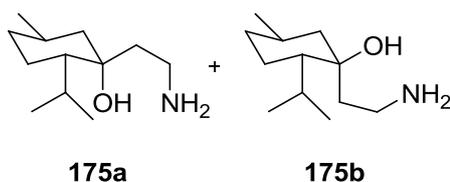
D Experimenteller Teil



2-((1R,2S,5R)-1-hydroxy-2-isopropyl-5-methylcyclohexyl)acetic acid (**177**):

In einem 100 ml Kolben mit 30 ml DMSO_{abs} wurden NaH (1.75g, 40 mmol, 55%) und (CH₃)₃SOI (8.80g, 40 mmol) unter Stickstoffatmosphäre vorgelegt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend im Eisbad gekühlt. (-)-Menthon (7.31 ml, 39 mmol) in 10 ml DMSO_{abs} wurde innerhalb 15 min zugetropft und unter Lichtausschluss 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in Eiswasser (120 ml) überführt und die wässrige Phase mit Ether (3*60 ml) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen (2*30 ml), getrocknet mit Na₂SO₄, einrotiert und destilliert (70-75°C, 0.013 mbar). Das Produkt **177** wurde mit einer Ausbeute von 78% erhalten.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.89 (d, 1H, J = 15.1 Hz), 2.34 (d, 1H, 14.9), 2.10-1.96 (m, 1H), 1.84-1.68 (m, 3H), 1.57-1.44 (m, 2H), 1.15-1.01 (m, 2H), 0.97-0.82 (m, 10H).
¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ = 178.8, 74.1, 50.0, 47.2, 44.7, 38.9, 35.1, 31.3, 30.8, 27.9, 26.6, 23.8, 22.4, 22.0, 20.6, 18.1. IR (ν/cm⁻¹): 3450, 2929, 1679, 1442, 1388, 1299, 1215, 1165, 1046, 988, 937, 877, 823, 764, 709, 636, 543, 486, 424.



(1R,2S,5R)-1-(2-aminoethyl)-2-isopropyl-5-methylcyclohexanol (**175a**):

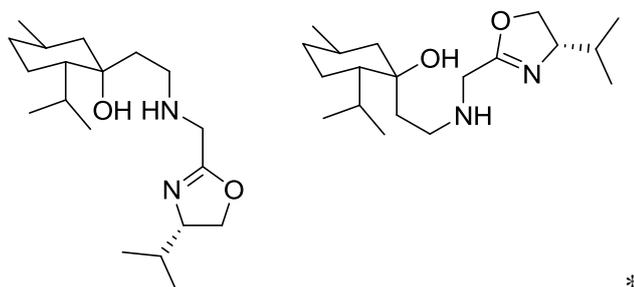
(1S,2S,5R)-1-(2-aminoethyl)-2-isopropyl-5-methylcyclohexanol (**175b**):

Zu einer Lösung von LiAlH₄ (2.93 g, 77.2 mmol) in Et₂O (50 ml) wurde **178** (3.90 g, 20.0 mmol, 90% d.e. durch NMR) zugegeben und 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit einer 2N HCl-Lösung hydrolysiert. Die saure, wässrige Lösung wurde 3 mal mit 50 ml Et₂O gewaschen. Die gesammelten organischen Phasen wurden mit

D Experimenteller Teil

NaOH_{aq} gewaschen und mit Na₂SO₄ getrocknet. Das Produkt **175** konnte mit einer Ausbeute von 70% (2.97 g) und mit einem d. e. von 90% als farbloser glasähnlicher Feststoff erhalten werden.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.00-2.90 (m, 2H), 2.30- 1.66 (m, 5H), 1.57-1.30 (m, 3H), 1.05-0.73 (m, 12H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ = 74.4, 50.0, 46.9, 41.4, 37.4, 35.2, 27.7, 25.6, 23.7, 22.5, 20.4, 18.0. = -12.5 (c 1, CHCl₃).



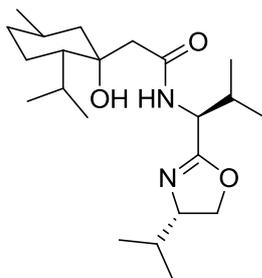
(1R,2S,5R)-2-isopropyl-1-(2-(((S)-4-isopropyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)methylamino)ethyl)-5-methylcyclohexanol (191a):

(1S,2S,5R)-2-isopropyl-1-(2-(((S)-4-isopropyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)methylamino)ethyl)-5-methylcyclohexanol (191b):

Das Amin (**175**, 996 mg, 5 mmol) und K₂CO₃ (3.04 g, 22 mmol, 4,4 eq) wurden zu einer Lösung von Chlor-Oxazolin (**179**, 808 mg, 5 mmol) in CH₃CN_{abs} (25 ml) gegeben. Die Reaktionslösung wurde 3 Tage refluxiert. Nach beendeter Reaktion wurde die erkaltete Lösung durch ein Filterpapier filtriert und eingengt. Das Rohprodukt wurde in Ethylacetat gelöst und der weiße Feststoff erneut abfiltriert. Die Lösungsmittel wurden am Vakuum entfernt und das ölige, leicht gelbliche, diastereomere Produkt **191** (99 %, 1.60 g) wurde für die folgenden Reaktionen direkt eingesetzt.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 4.25-4.20 (m, 1H), 3.95-3.77 (m, 2H), 3.50-3.33 (m, 2), 2.95-2.61 (m, 2H), 2.20-1.85 (m, 2H), 1.80-1.55 (m, 4H), 1.45-1.15 (m, 3H), 1.10-0.65 (m, 18H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ = 165.5, 164.1, 74.5, 74.4, 72.1, 72.0, 70.2, 70.0, 50.5, 50.2, 50.1, 48.9, 47.2, 47.0, 45.9, 44.8, 38.3, 35.7, 35.3, 32.5, 32.4, 27.9, 27.8, 25.8, 23.8, 22.7, 22.6, 20.6, 20.5, 18.8, 18.1.

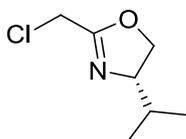
D Experimenteller Teil



2-((1R,2S,5R)-1-hydroxy-2-isopropyl-5-methylcyclohexyl)-N-((S)-1-((S)-4-isopropyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)-2-methylpropyl)acetamide (192):

Zu einer Lösung der Säure (**177**, 1.07 g, 5 mmol) in CH₂Cl₂ (20 ml) wurde unter Rühren und Eiskühlung N-Methylmorpholin (**186**, 632 µl, 5.75 mmol, 1.15 eq) mit einer Spritze zugegeben. Nach 15 Minuten Rühren wurde die Lösung mit Isobutylchloroformiat (**187**, 6745 µl, 5.75 mmol, 1.15 eq) tropfenweise versetzt. Nach 30 min Rühren wurde das in CH₂Cl₂ gelöste (10 ml) Amin (**180**, 921 mg, 5 mmol) unter Eiskühlung zugetropft. Die Lösung wurde auf RT erwärmt und weitere 24 Stunden gerührt. Anschließend wurde die Lösung mit einer NaHCO₃-Lösung (5 %, 15 ml) versetzt. Die organische Phase wurde mit einer HCl-Lösung (5 %, 15 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet, eingeeengt und in CH₂Cl₂/Pentan umkristallisiert. Der weiße, Feststoff **192** wurde mit einer Ausbeute von 79% (1.50 g) erhalten.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 6.51 (d, 1H, J=8.6Hz), 4.56 (dd, 1H, J=5.2Hz, J=8.7Hz), 4.24 (dd, 1H, J=7.7Hz, J=8.9Hz), 3.98-3.81 (m, 3H), 2.78 (d, 1H, J=14.4Hz), 2.14-1.95 (m, 2H), 2.03 (d, 1H, J=14.3Hz), 1.80-1.62 (m, 4H), 1.52-1.39 (m, 2H), 1.00-0.73 (m, 24H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ = 173.0, 165.9, 74.1, 71.7, 70.4, 52.4, 50.8, 47.2, 45.9, 35.2, 32.4, 31.2, 27.7, 26.4, 23.8, 22.4, 20.6, 18.9, 18.8, 18.2, 18.1, 18.0.



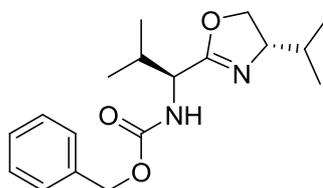
(4S)-2-chloromethyl-4-isopropyl-2-oxazoline (179):

Zu einer milchigen Lösung von Ethyl-2-chloroacetimidat Hydrochlorid **182** (1.07 g, 5.5 mmol) in CH₂Cl₂ (15 ml) wurde jeweils eine Lösung Valinol **183** (515,8 mg, 5 mmol) in CH₂Cl₂ (5 ml) mit einer Spritze und Triethylamin (0.75 ml, 5.5 mmol) unter Stickstoff bei 0°C zugegeben. Die Reaktion rührte 12 Stunden bei Raumtemperatur, wobei die Lösung pink

D Experimenteller Teil

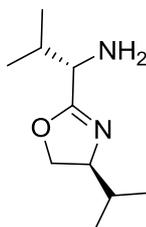
wurde. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck abgezogen und der Rückstand mit Ethylacetat (3*10 ml) extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen wurden eingeeengt und der Rückstand säulenchromatographisch (Petrolether/Ethylacetat : 1/6, 3% Triethylamin) aufgereinigt. Das ölige farblose, ölige Produkt **179** wurde mit einer Ausbeute von 81 % erhalten.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 4.33 (dd, J = 8.4, 9.5 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 4.05 (t, 1H, J =8.2Hz), 4.00-3.90 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 0.95 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 6.8 Hz, 3H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ = 162.4, 72.5, 71.3, 36.5, 32.6, 18.8, 18.2.



benzyl (S)-1-((S)-4-isopropyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)-2-methylpropylcarbamate

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.40-7.28 (m, 5), 5.46 (d, 1H, J =8.8Hz), 5.10 (m, 1H), 4.35 (dd, 1H, J =4.8Hz, J =8.9Hz), ppm 4.27 (m, 1H), 4.00-3.85 (m, 2H), 2.11 (tq, 1H, J =6.5Hz, J =12.8Hz), 1.73 (qd, 1H, J =6.6Hz, J =13.2Hz), 0.98-0.83 (m, 12 H). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ = 166.1, 156.2, 136.5, 128.6, 128.3, 128.2, 71.9, 70.6, 67.0, 54.6, 32.6, 31.7, 19.0, 18.9, 18.3, 17.6.



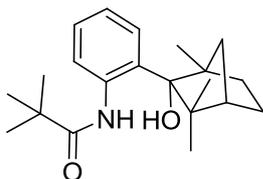
(S)-1-((S)-4-isopropyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)-2-methylpropan-1-amine (180):

In einem Schlenkkolben wurde unter Stickstoffatmosphäre Pd/C (117 mg, 0.1eq) vorgelegt. Das geschützte Oxazolin (**190**, 700 mg, 2.30 mmol) gelöst in MeOH_{abs} (15 ml) wurde mit einer Spritze zugegeben. Die Atmosphäre wurde mit H_2 angereichert und der Kolben mit einem H_2 -Bollon versehen. Die Reaktion wurde DC-kontrolliert und bei Bedarf die H_2 -Atmosphäre erneuert. Nach Beendigung der Reaktion wurde die Reaktionsmischung durch

D Experimenteller Teil

Celite gefiltert. Das Filtrat wurde konzentriert und zweimal mit Toluol (2* 10 ml) gewaschen. Nach Trocknen im Hochvakuum wurde das geschützte Oxazolin **180** (420 mg, 2.28 mmol) ohne weitere Aufreinigung weiterverwendet.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.57 (d, 1H, $J=6.0\text{Hz}$), 3.69-3.51 (m, 3H), 3.22 (d, 1H, $J=3.8\text{Hz}$), 2.25 (dtd, 1H, $J=3.8\text{Hz}$, $J=6.9\text{Hz}$, $J=13.9\text{Hz}$) 2.05 (s, 2H), 1.85 (dt, 1H, $J=6.7\text{Hz}$, $J=13.4\text{Hz}$), 0.94 (d, 1H, $J=7.0\text{Hz}$) ppm 0.89 (d, 1H, $J=6.8\text{Hz}$), 0.87 (d, 1H, $J=6.8\text{Hz}$), 0.77 (d, 1H, $J=6.9\text{Hz}$). ^{13}C NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 169.7, 77.5, 77.1, 76.7, 71.7., 70.1, 55.5, 32.5, 32.0, 19.4, 18.9, 18.1, 17.5.

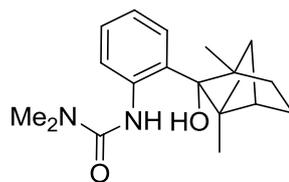


N-(2-((2R,4S)-2-hydroxy-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)phenyl)pivalamide (218a):

Zu einer gekühlten Lösung (0°C) der Verbindung **217a** (1.77 g, 10.0 mmol) in THF_{abs} (70 ml) unter Stickstoffatmosphäre wurde MeLi in Hexan (7.0 ml, 11.2 mmol, 1.12 eq) zugegeben. Der Brom-Lithiumaustausch wurde mit *t*-BuLi in Hexan (10.9 ml, 19.0 mmol) durchgeführt. Das Reaktionsgemisch wurde eine Stunde bei 0°C gerührt und anschließend wurde (-)-Fenchon **214a** (1.93 ml, 12.0 mmol) in 20 ml THF_{abs} zugegeben. Es wurde eine weitere Stunde bei 0°C gerührt und dann auf Raumtemperatur aufgewärmt. Nach Zugabe von 20 ml Ether und Quenchen mit einer wässrigen gesättigten Ammoniumchlorid-Lösung (20 ml) wurde die organische Phase isoliert und mit Wasser (2*20 ml) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und bei reduzierten Druck eingeeengt. Der weisse Feststoff wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Petrolether/Ethylacetat : 1/1). Das Produkt **218a** wurde mit einer Ausbeute von 63% erhalten (2.07 g, 6.3 mmol).

HRMS (EI+): Exact mass calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{NO}_2$ $[\text{M}]^+$, 329.2355. Found 329.2350; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 10.67 (s, 1H), 8.25 (d, 1H, $J=7.8\text{Hz}$), 7.46 (d, 1H, $J=7.5\text{Hz}$), 7.07 (m, 1H), 6.92 (t, 1H, $J=6.9\text{Hz}$), 3.24 (s, 1H), 2.37 (d, 1H, $J=9.5\text{Hz}$), 2.21 (s, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.61-0.75 (m, 20H), 0.46 (s, 3H). ^{13}C NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 176.6, 139.2, 131.7, 128.5, 126.7, 122.6, 121.5, 87.3, 54.0, 49.9, 45.5, 41.6, 39.9, 34.1, 29.7, 27.6, 24.0, 23.9, 17.8.

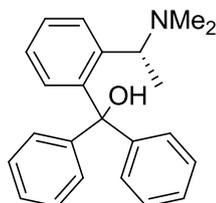
D Experimenteller Teil



3-(2-((1S,2R)-2-hydroxy-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)phenyl)-1,1-dimethylurea (**223**):

Zu einer gekühlten Lösung (0°C) der Verbindung **227** (5.67 g, 23.3 mmol) in THF_{abs} (150 ml) unter Stickstoffatmosphäre wurde MeLi in Hexan (16.3 ml, 26.1 mmol, 1.12 eq) zugegeben. Anschließend wurde *t*-BuLi in Hexan (25.6 ml, 44.3 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde eine Stunde bei 0°C gerührt und anschließend wurde (-)-Fenchon **214a** (4.49 ml, 28 mmol) in 50 ml THF_{abs} zugegeben. Es wurde eine weitere Stunde bei 0°C gerührt und dann auf Raumtemperatur aufgewärmt. Nach Zugabe von 50 ml Ether und Quenchen mit einer wässrigen gesättigten Ammoniumchlorid-Lösung (50 ml) wurde die organische Phase isoliert und mit Wasser (2*50 ml) gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und bei reduziertem Druck eingengt. Der weisse Feststoff wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Petrolether/Ethylacetat : 2/1) und Produkt **223** wurde mit einer Ausbeute von 67% erhalten (4.94 g, 15.61 mmol).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.70 (s, 1H, 1H), 7.42 (d, 1H, J=7.3Hz), 7.11-7.02 (m, 1H), 6.88-6.80 (m, 1H), 2.90 (s, 1H), 2.33 (d, 1H, J=10.4Hz), 2.21 (m, 1H), 1.75-1.62 (m, 2H), 1.45-1.12 (m, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.47(s, 3H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ = 156.2, 140.4, 131.7, 128.1, 126.7, 122.8, 120.1, 87.0, 53.7, 50.3, 45.0, 41.3, 36.2, 34.0, 29.5, 24.2, 23.3, 17.9. IR (v/cm⁻¹): 3401, 3250, 2934, 2878, 1734, 1634, 1579, 1514, 1436, 1361, 1301, 1261, 1183, 1163, 1099, 1066, 1209, 1066, 1029, 1014, 956, 916, 868, 848, 697.



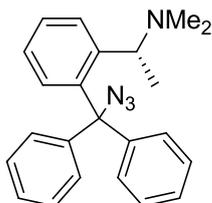
(R)-2-(1-(dimethylamino)ethyl)phenyl)diphenylmethanol (**301**):

(*R*)-*N,N*-Dimethyl-1-Phenylethanamin (**300**, 3.00g, 20.1 mmol) wurde in trockenem Pentan (15 ml) vorgelegt. Zu der Lösung unter Stickstoffatmosphäre wurde bei 0°C *t*-BuLi (11.8 ml,

D Experimenteller Teil

20.1 mmol, 1.7 M in Pentan) mit einer Spritze zugegeben. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur weitere 12 h gerührt. Dann wurde in THF_{abs} gelöstes Benzophenon (**299**, 7.32 g, 22.1 mmol, 1.1 eq) tropfenweise der Reaktionslösung zugeführt. Die Reaktion wurde 24 Stunden gerührt und mit Wasser (1 ml) hydrolysiert und einrotiert. Die schwerlösliche Verbindung **300** kann dann durch Filtration mit kalten NaHCO₃-Lösung (**300**), Wasser (**300**) und CH₂Cl₂ gewaschen werden. Nach Trocknen am Vakuum wurde der weiße Feststoff mit einer Ausbeute von 80% erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): = 7.52-7.47 (m, 4H), 7.42-7.37 (m, 1H), 7.34-7.23 (m, 7H), 7.13-7.08 (m, 1H), 6.82-6.79 (m, 1H), 3.89-3.83 (q, 1H), 2.17 (s, 6H), 1.15-1.12 (d, 3 H);
¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): = 149.04, 148.10, 147.75, 140.12, 130.40, 128.44, 128.14, 127.57, 127.41, 126.91, 126.72, 126.63, 126.55, 126.34, 81.94, 57.37, 38.38, 7.2.



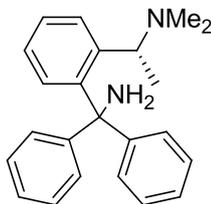
(R)-1-(2-(azidodiphenylmethyl)phenyl)-N,N-dimethylethanamine (303):

In einem 100 ml Dreihalskolben mit Rückflusskühler, Magnetührer und Feststofftrichter wurde (R)-2-(1-(dimethylamino)ethyl)phenyl)diphenylmethanol (**301**, 2.61 g, 7.87 mmol) vorgelegt und mit 27 ml Chloroform p.a. und 27 ml Schwefelsäure (57 %) versetzt. Der Kolben wurde auf 0°C gekühlt und in einem Zeitraum von einer Stunde wurde Natriumazid unter ständigem Rühren portionsweise zugegeben. Nach erfolgter Zugabe wurde die Reaktionsmischung bei 25 °C weitere 12 h gerührt. Die Kolben wurde in einem Eisbad gekühlt und 20 g zerkleinertes Eis langsam zugegeben. Die wässrige Mischung wurde mit Methylenechlorid (4*10 ml) extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden mit 5%iger NaHCO₃ (10 ml) und Wasser (10 ml) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels erhielt man **303** als weißen Feststoff (2.72 g, 97 % Ausbeute).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.76 (dd, 1H, J=1.3Hz, J=7.8Hz), 7.39-7.25 (m, 9H), 7.17 (dd, 2H, J=1.6Hz, J=7.9Hz), 7.13-7.07 (m, 1H), 6.99 (dd, 1H, J=1.1Hz, J=8.0Hz), 3.69 (q, 1H, J=6.2Hz), 1.83 (s, 6H), 1.13 (d, 3H, J=6.2Hz). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ = 147.0,

D Experimenteller Teil

143.1, 142.7, 140.2, 130.2, 129.3, 129.0, 128.7, 128.6, 128.3, 128.2, 127.9, 127.7, 125.3, 77.3, 61.4, 43.8, 22.4. IR (v/cm^{-1}): 3059, 2987, 2944, 2872, 2812, 2763, 2091, 1742, 1650, 1597, 1443, 1365, 1240, 1213, 1151, 1073, 1020, 950, 900, 762, 698, 624, 562, 523.

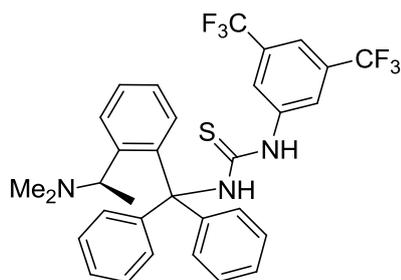


(R)-1-(2-(aminodiphenylmethyl)phenyl)-N,N-dimethylethanamine (304):

In einem trockenen 50 ml Zweihals-Schlenkcolben mit Magnetrührer und Rückflusskühler wurde (R)-1-(2-(azidodiphenylmethyl)phenyl)-N,N-dimethylethanamine (**303**; 1.94 g, 5.43 mmol) in THF (20 ml) vorgelegt. Unter Stickstoffatmosphäre und Eiskühlung wurde Lithiumaluminiumhydrid (830 mg, 2.17 mmol) portionsweise zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 12 Stunden refluxiert und nach Abkühlen auf Raumtemperatur mit gesättigter Natriumsulfatlösung versetzt. Die organische Phase wurde eingengt und getrocknet. Das Rohprodukt **304** (Ausbeute quantitativ) wurde direkt in der Folgestufe eingesetzt.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.69 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.45 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 7.40-7.27 (m, 9H), 7.10 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 6.88 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 3.97 (q, 1H, J = 6.4 Hz), 3.12 (s, 2H), 2.09 (s, 6H), 1.16 (d, 3H, J = 6.5 Hz). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ = 149.66, 147.70, 146.41, 143.65, 129.62, 128.81, 128.32, 127.49, 127.45, 127.41, 126.61, 126.12, 126.07, 125.46, 76.52, 59.12, 41.46, 15.26.

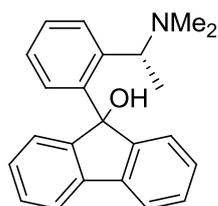
D Experimenteller Teil



(R)-1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-((2-(1-(dimethylamino)ethyl)phenyl)diphenylmethyl)thiourea (302):

In einem 25 ml Kolben wurde (*R*)-1-(2-(Aminodiphenylmethyl)phenyl)-*N,N*-Dimethylethanamin **304** (991 mg, 3 mmol) vorgelegt und mit Methylenchlorid (8ml) versetzt. Nach Zugabe von 1-Isothiocyanato-3,5-bis(trifluoromethyl)benzen **297** (814 mg, 3 mmol) wurde die Reaktionsmischung 24 h gerührt. Nach beendeter Reaktion und Entfernen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt in CDCl₃/Pentan umkristallisiert. Das weiße, reine Produkt wurde mit 96% Ausbeute erhalten.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.55-7.28 (m, 14H), 7.76-7.12 (m, 1H), 6.83-6.76 (m, 2H), 3.90 (q, 1H, J=6.8Hz) 2.43 (s, 6H), 1.00 (d, 1H, J=6.8Hz). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ = 180.1, 145.8, 142.9, 141.3, 140.8, 140.2, 131.9, 131.4, 131.0, 130.7, 130.5, 129.6, 129.4, 128.7, 128.6, 128.0, 127.9, 126.8, 125.0, 124.2, 124.1, 121.4, 1228.5, 128.4, 118.3, 117.8, 75.0, 56.8, 39.8, 8.0. IR (v/cm⁻¹): 3363, 3068, 2951, 2874, 2785, 1551, 1445, 1366, 1277, 1171, 1123, 1042, 987, 930, 886, 849, 751, 701, 648, 545.



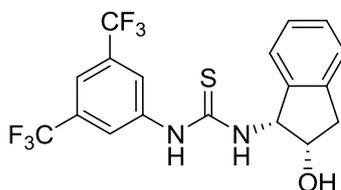
(R)-9-(2-(1-(Dimethylamino)ethyl)phenyl)-9H-Fluoren-9-ol (313):

(*R*)-*N,N*-Dimethyl-1-Phenylethanamin (**300**, 3.00g, 20.1 mmol) wurde in trockenem Pentan (15 ml) vorgelegt. Zu der Lösung wurde unter Stickstoffatmosphäre bei 0°C *t*-BuLi (11.8 ml, 20.1 mmol, 1.7 M in Pentan) mit einer Spritze zugegeben. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur weitere 12 h gerührt. Dann wurde in THF_{abs} gelöstes Fluorenol (**314**, 7.28 g, 22.1 mmol, 1.1 eq) tropfenweise der Reaktionslösung zugeführt. Die Reaktion wurde 24

D Experimenteller Teil

Stunden gerührt und mit Wasser (1 ml) hydrolysiert und einrotiert. Die Schwerlösliche Verbindung **313** kann dann durch Filtration mit kalten NaHCO₃-Lösung (3 ml), Wasser (3 ml) und CH₂Cl₂ (5 ml) gewaschen werden. Nach Trocknen am Vakuum wurde der weiße Feststoff mit einer Ausbeute von 95% erhalten.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.84 (d, 1H, J=7.6Hz) 7.76 (d, 1H, J=7.5Hz) 7.64 (m, 1H) 7.57 (m, 1H) 7.49 (dt, 1H, J=1.4Hz, J=7.4Hz) 5.87 (q, 1H, J=6.7Hz), 7.56-7.34 (m, 3H), 7.33-7.21 (m, 2H), 5.87 (q, 1H, J=6.7Hz), 3.19 (s, 1H) 2.91 (s, 1H) 2.12 (d, 1H, J=6.7Hz). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ = 14.3, 139.5, 138.4, 137.2, 136.0, 135.0, 132.6, 131.8, 130.7, 130.0, 129.4, 129.0, 128.1, 126.0, 124.1, 122.8, 121.3, 131.2, 91.4, 73.5, 45.7, 45.2, 13.6.



1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-((1R,2S)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)thiourea

Zu einer gekühlten Lösung (0°C) von Aminoalkohol **329** (745 mg, 5.0 mmol) in THF (10 ml) wurde Isothiocyanat **297** (1.36 g, 5.0 mmol) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 24 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (silica gel, Petrolether/Ethylacetat = 3:1). Der weiße Feststoff **331** wurde mit einer Ausbeute von 84% erhalten

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.34 (m, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.40-7.34 (m, 1H), 7.26-7.15 (m, 3H), 5.99 (s, 1H), 5.44 (m, 1H), 4.70 (t, 1H, J=4.9Hz), 3.18 (dd, 1H, J=4.8Hz, J=16.5Hz), 2.94 (d, 1H, J=16.5Hz). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ = 143.4, 142.2, 141.7, 133.4, 133.0, 132.5, 132.1, 129.0, 127.8, 126.6, 126.3, 125.4, 123.5, 123.0, 117.8, 73.9, 63.4, 40.9.

D Experimenteller Teil

E. Spektrenanhang

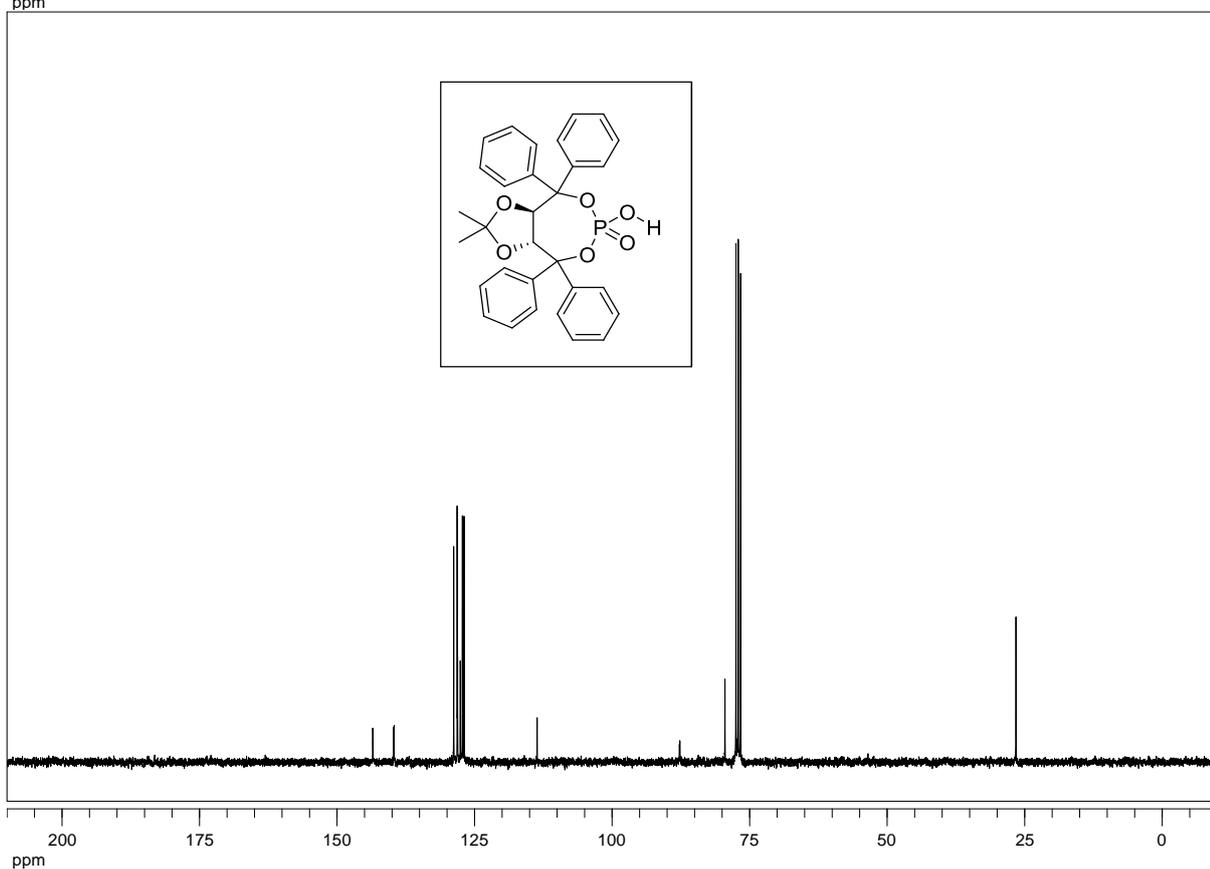
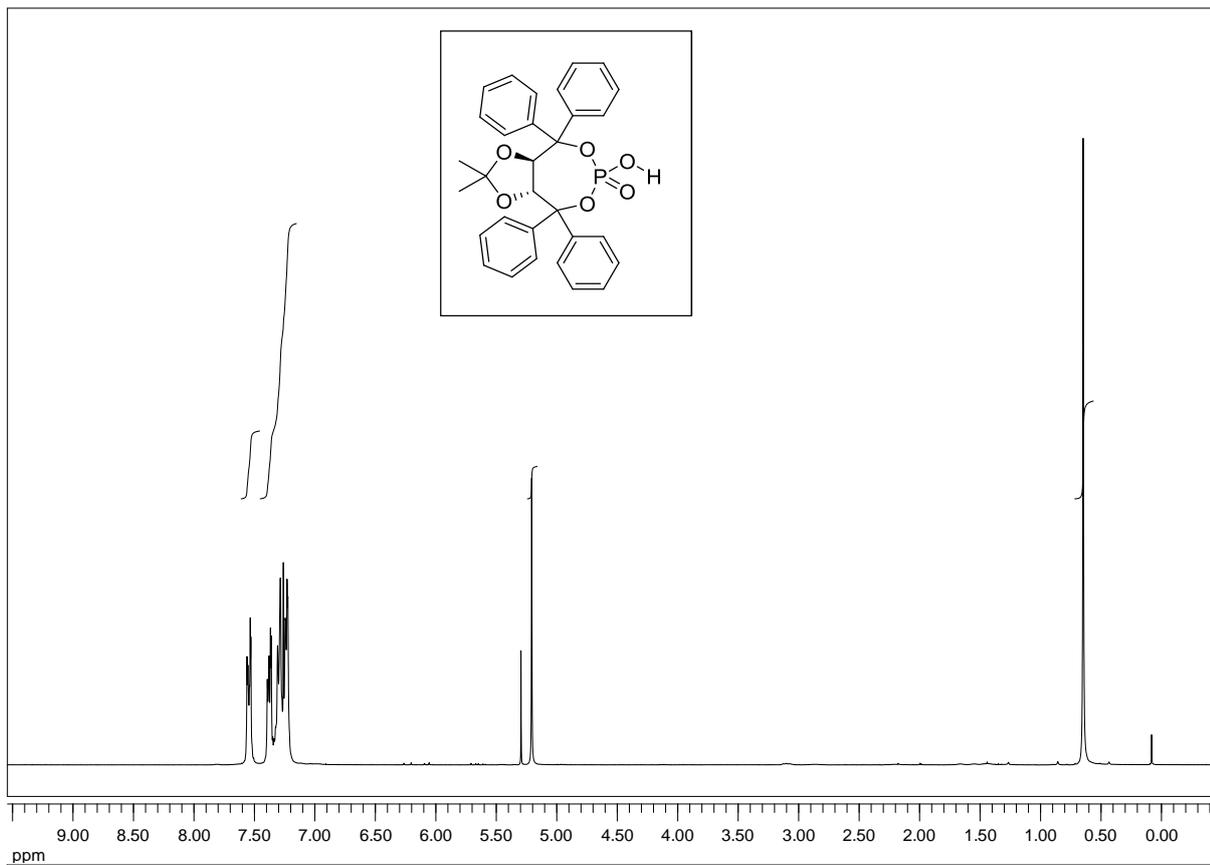
1. NMR Spektren

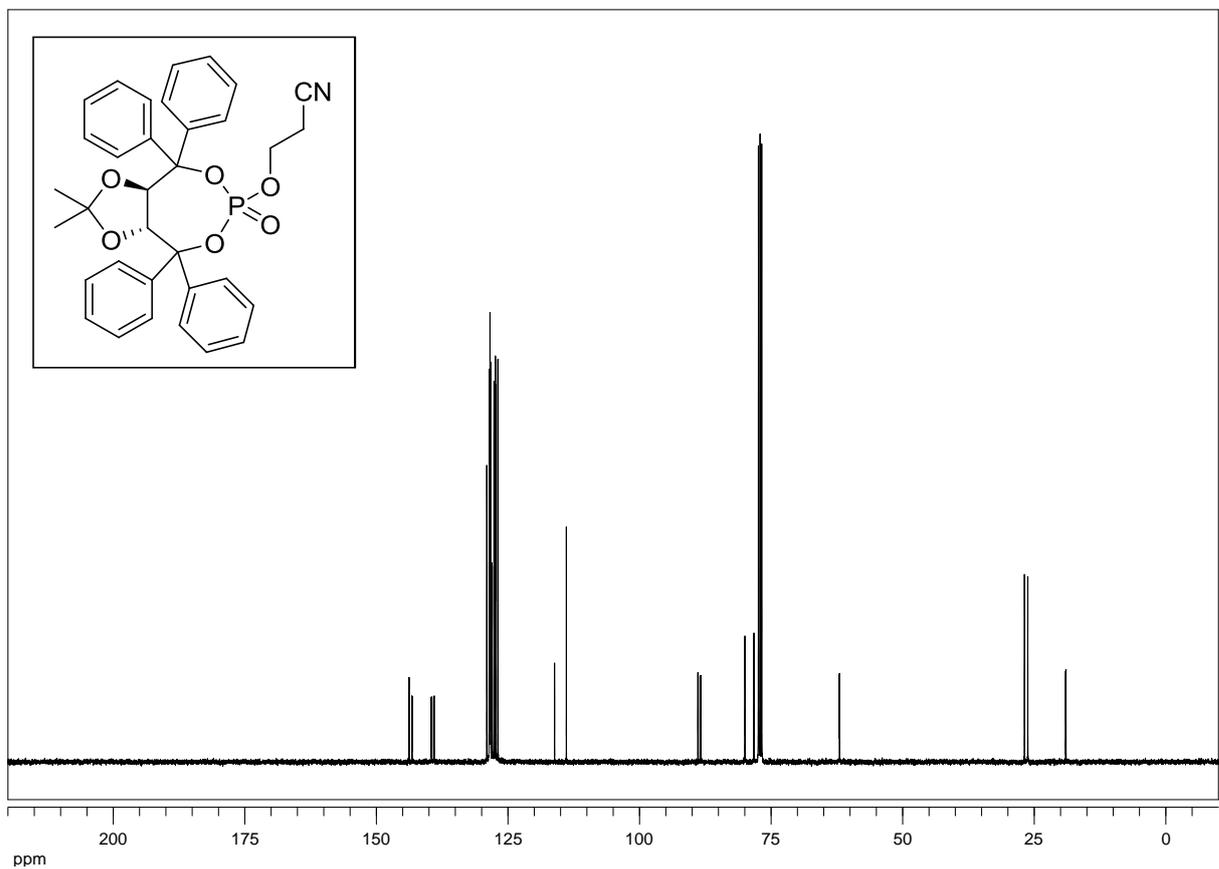
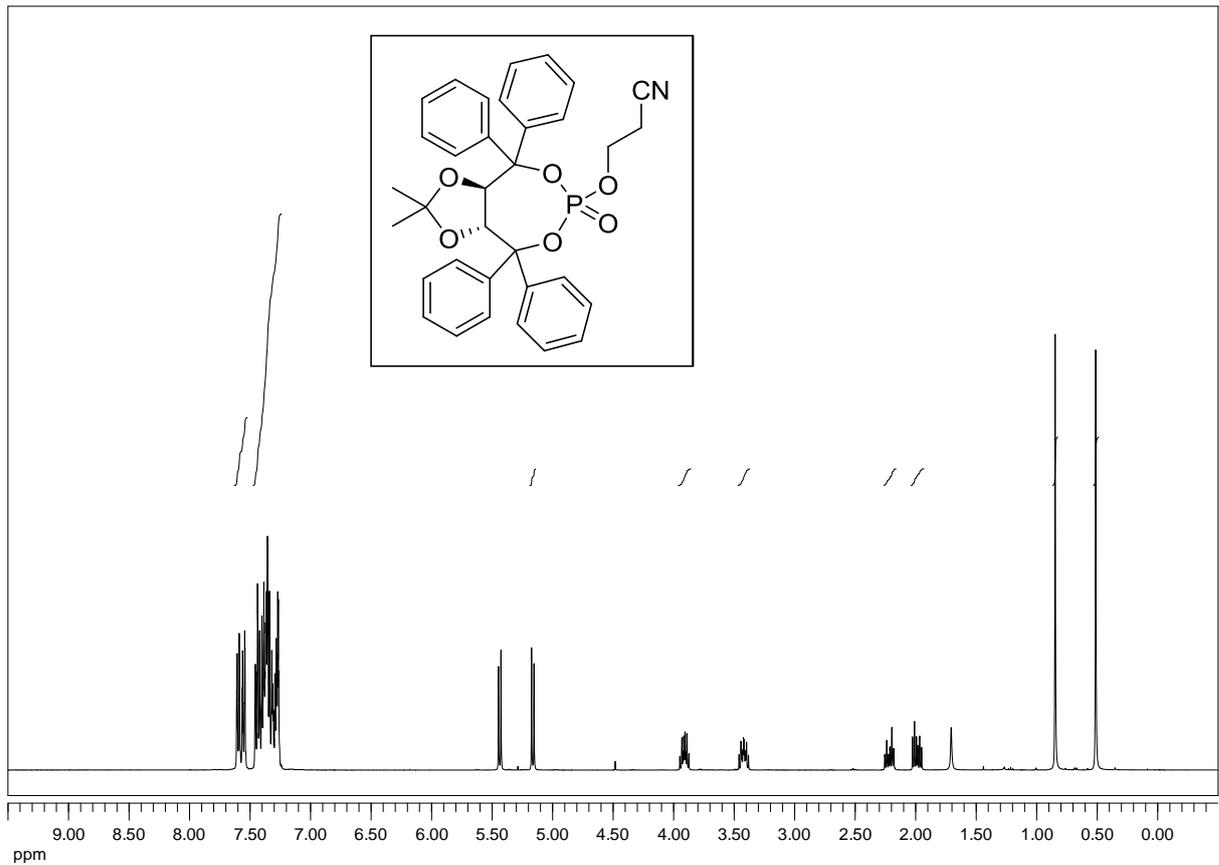
^1H -NMR (300 MHz): Obere Abbildung

^{13}C -NMR (75 MHz): Untere Abbildung

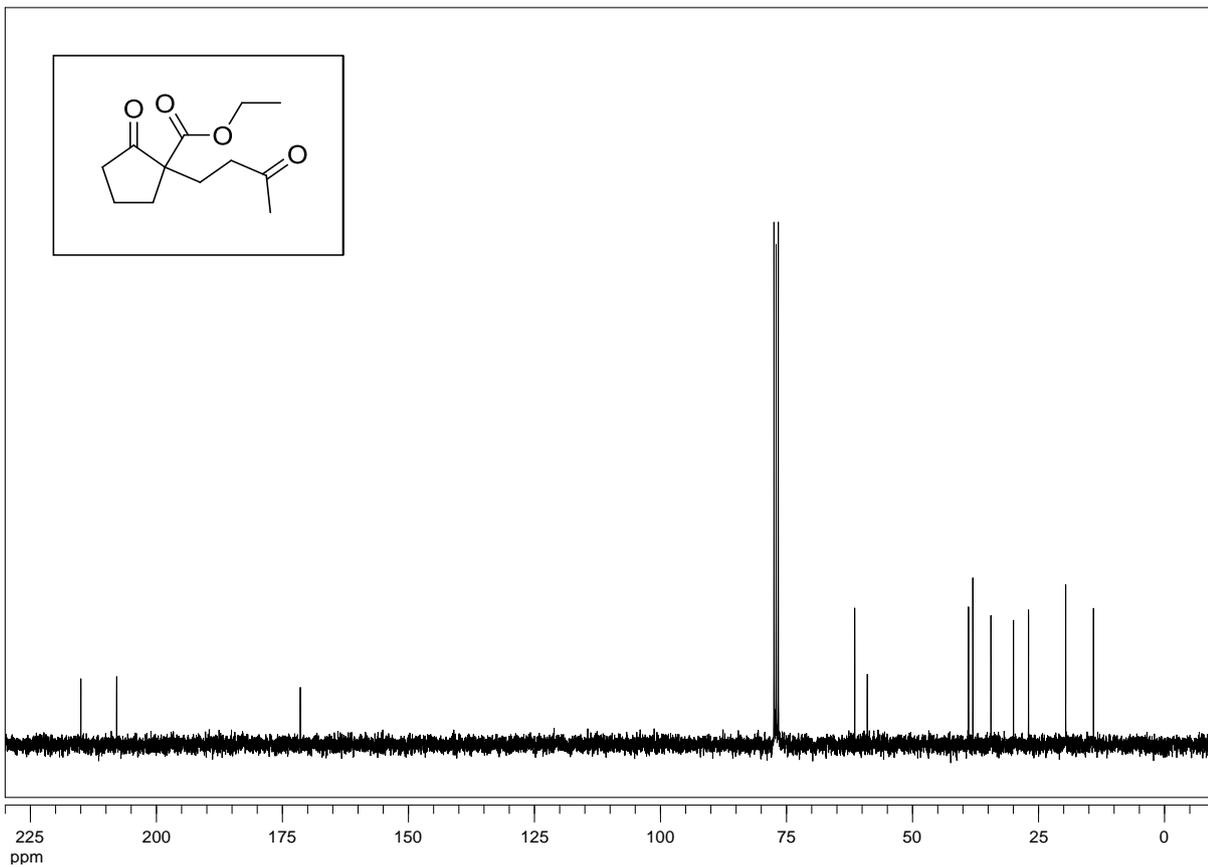
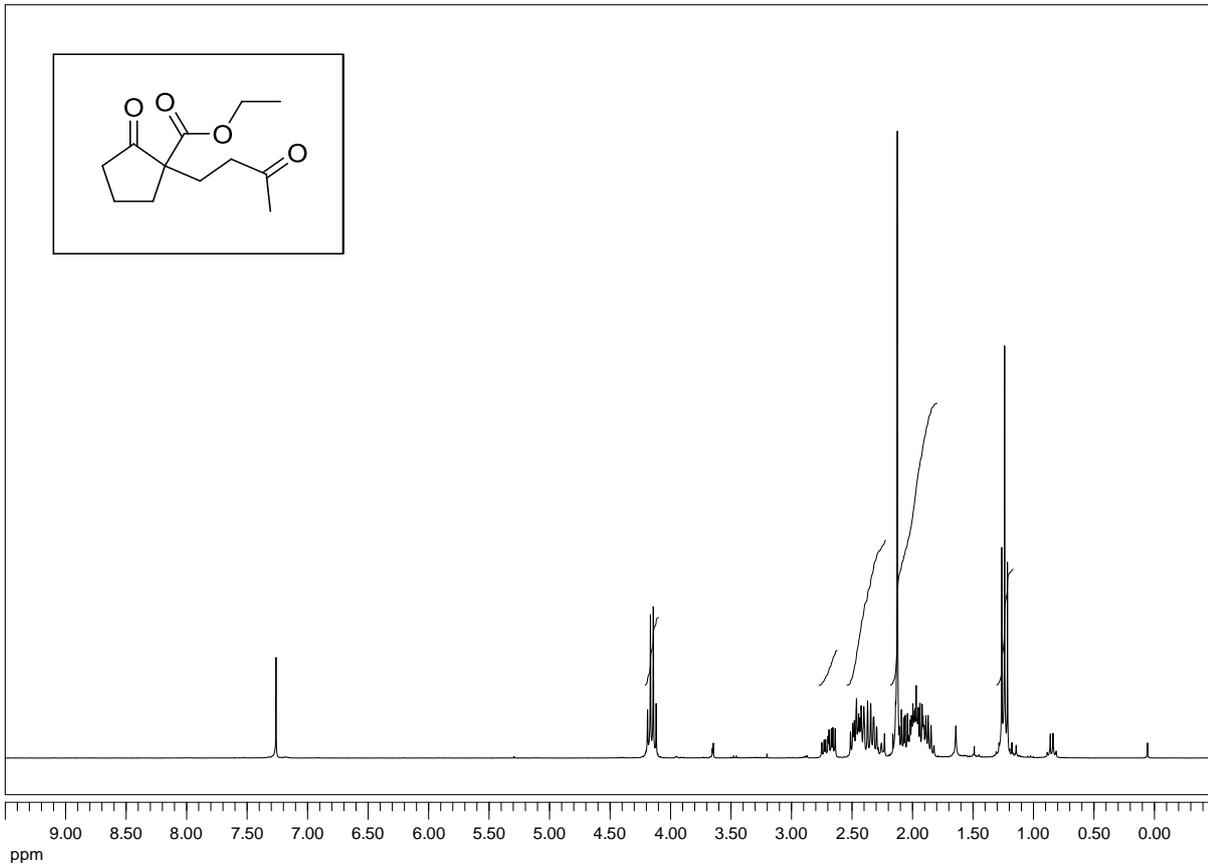
Lösungsmittel, soweit nicht anders angegeben: CDCl_3

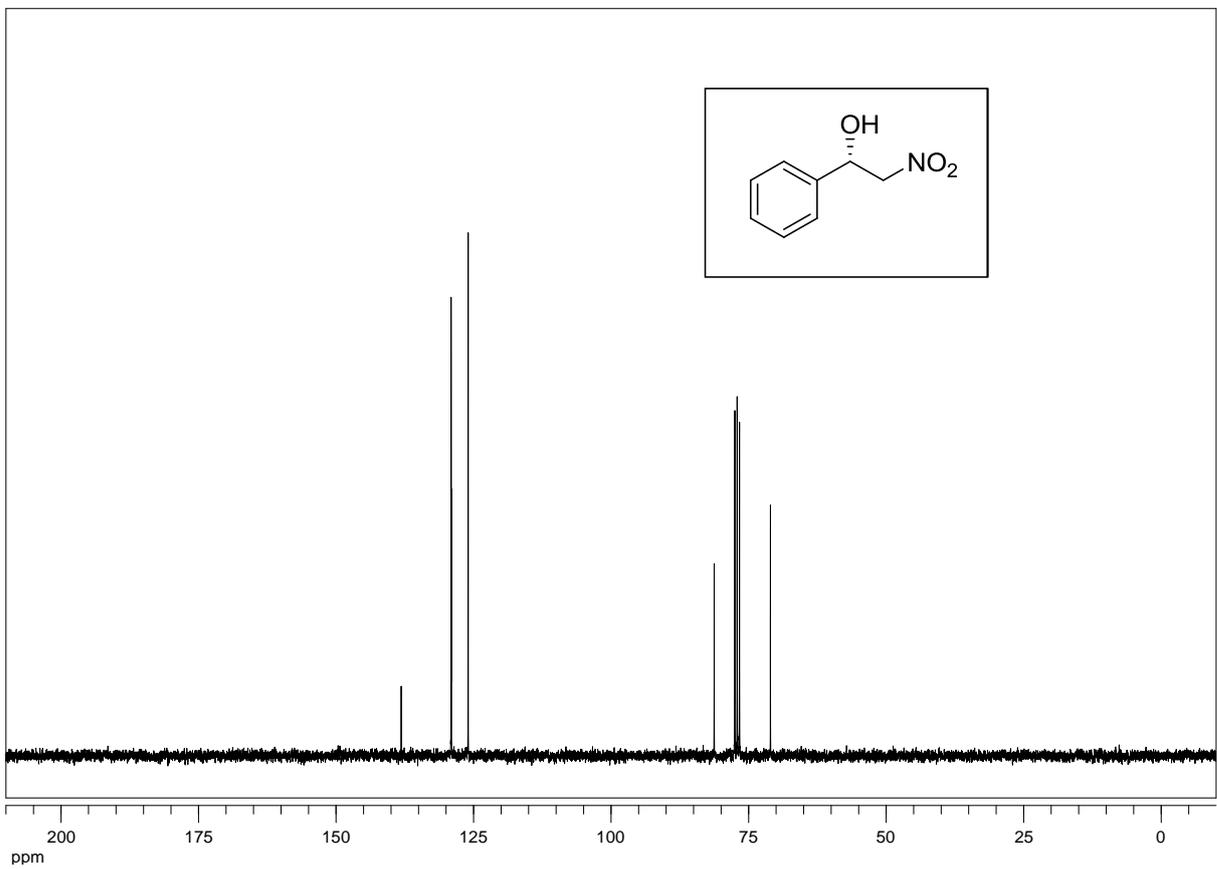
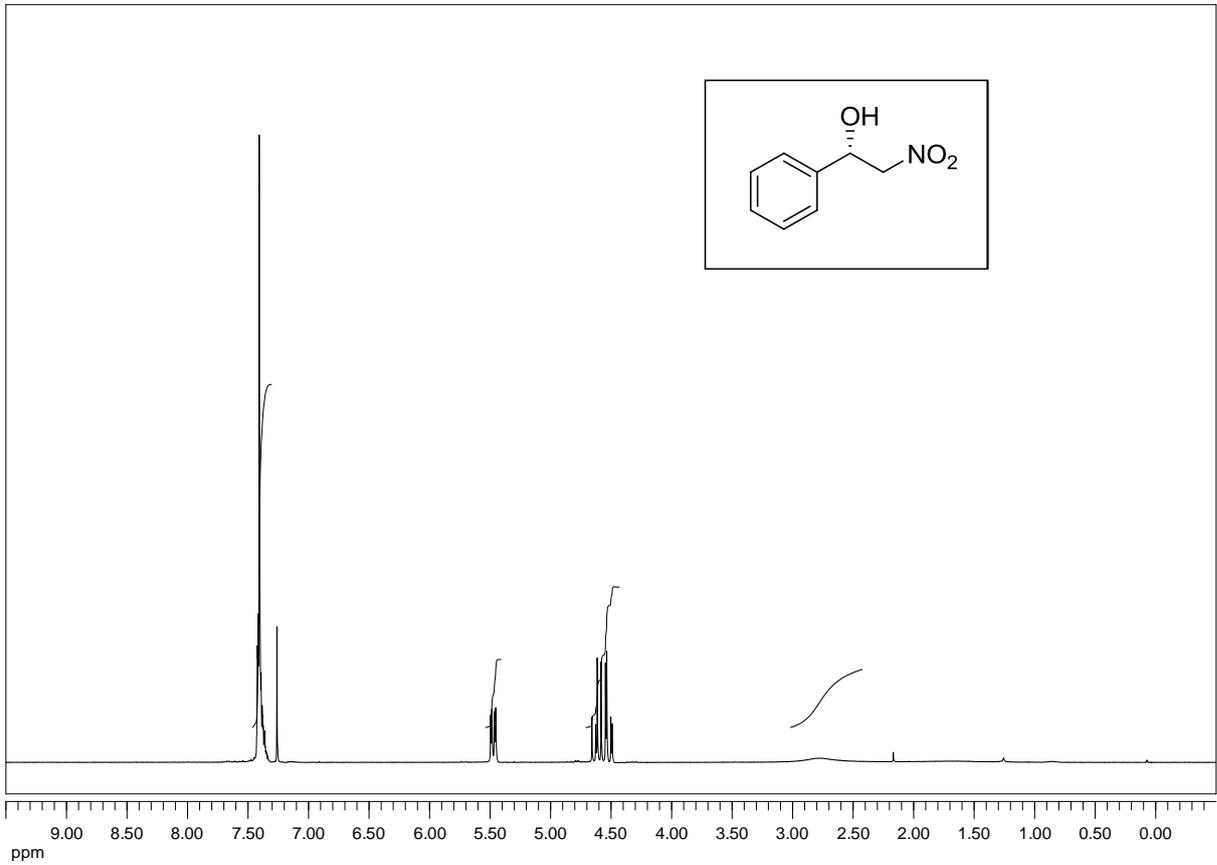
(3aR,8aR)-2,2-Dimethyl-4,4,8,8-tetraphenyltetrahydro-[1,3]dioxolo-[4,5-e]-[1,3,2]dioxaphosphepin-6-ol-6-oxide (93):

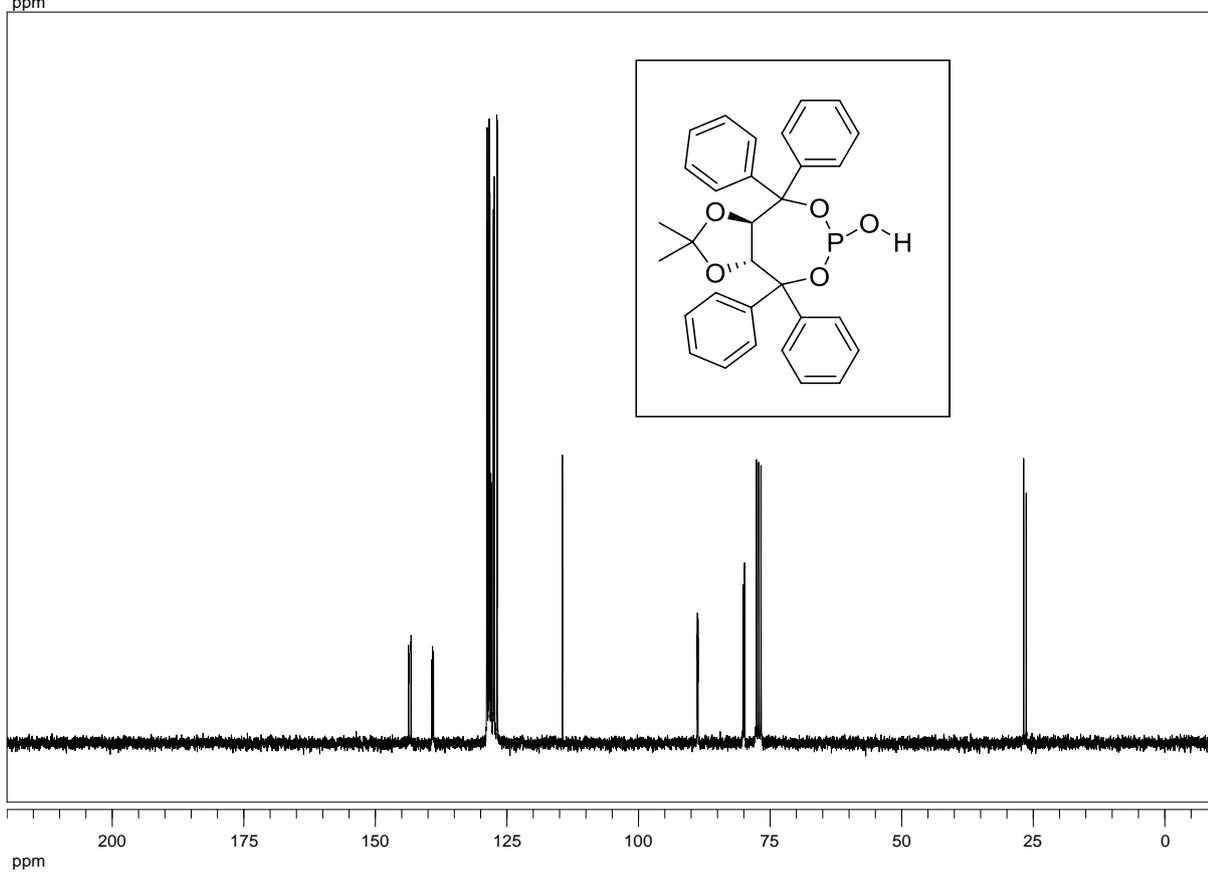
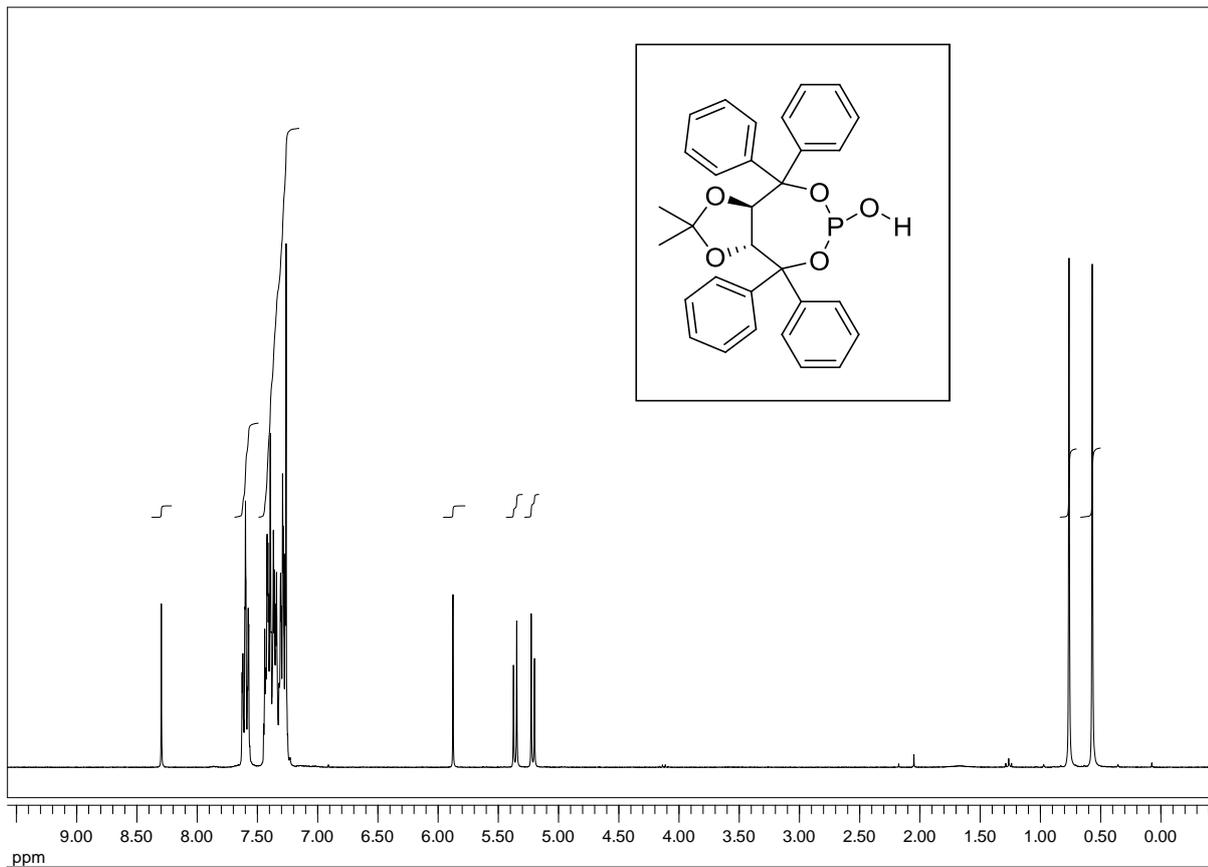


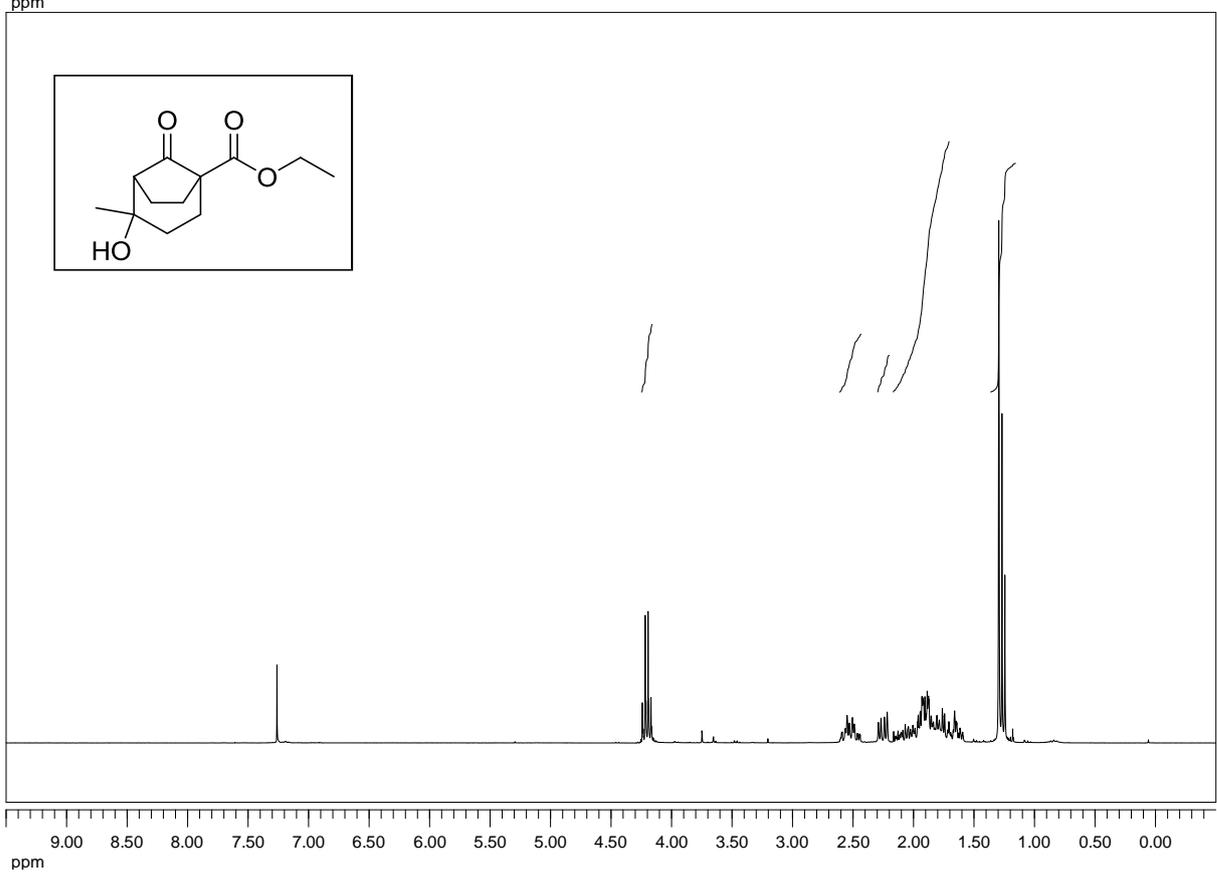
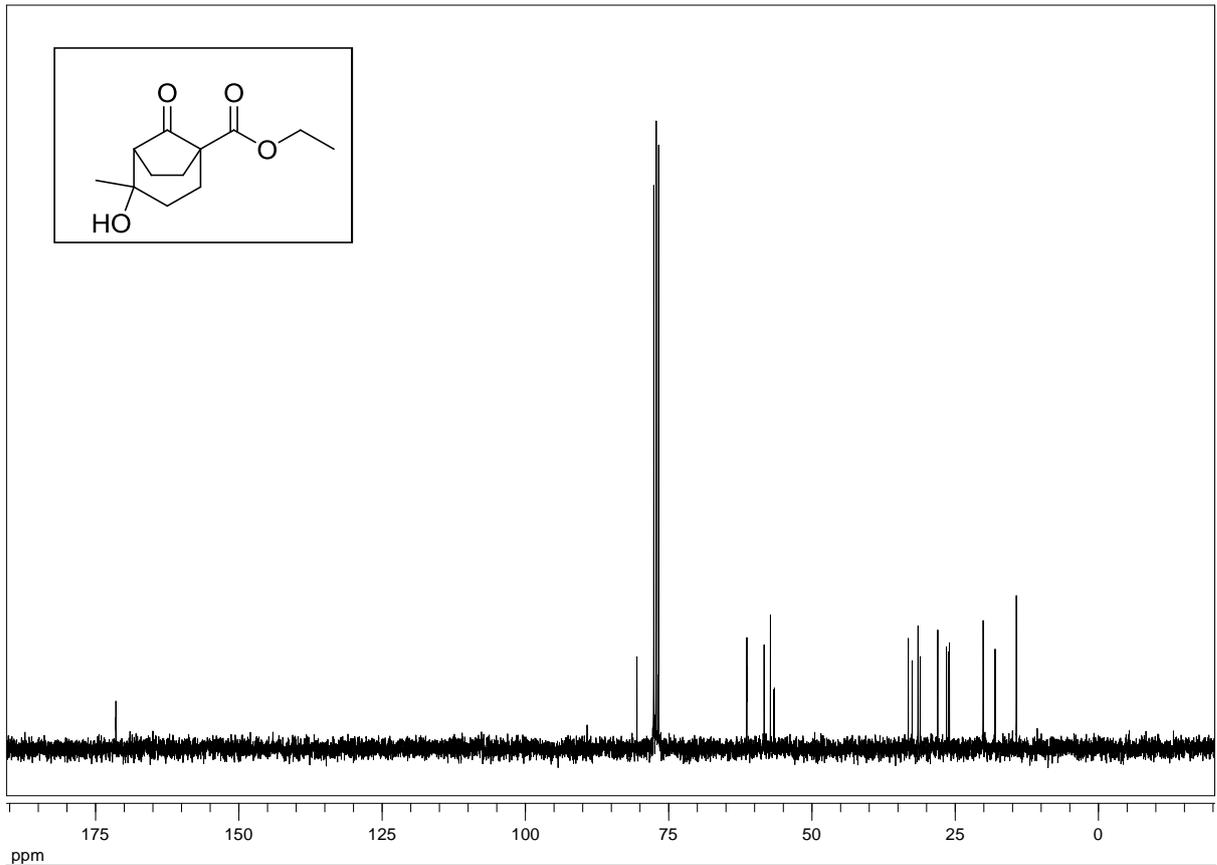
3-[[[(3aR,8aR)-2,2-Dimethyl-6-oxido-4,4,8,8-tetraphenyltetrahydro-[1,3]dioxolo-[4,5-e]-[1,3,2]dioxaphosphepin-6-yl]oxy]propanenitrile (129):

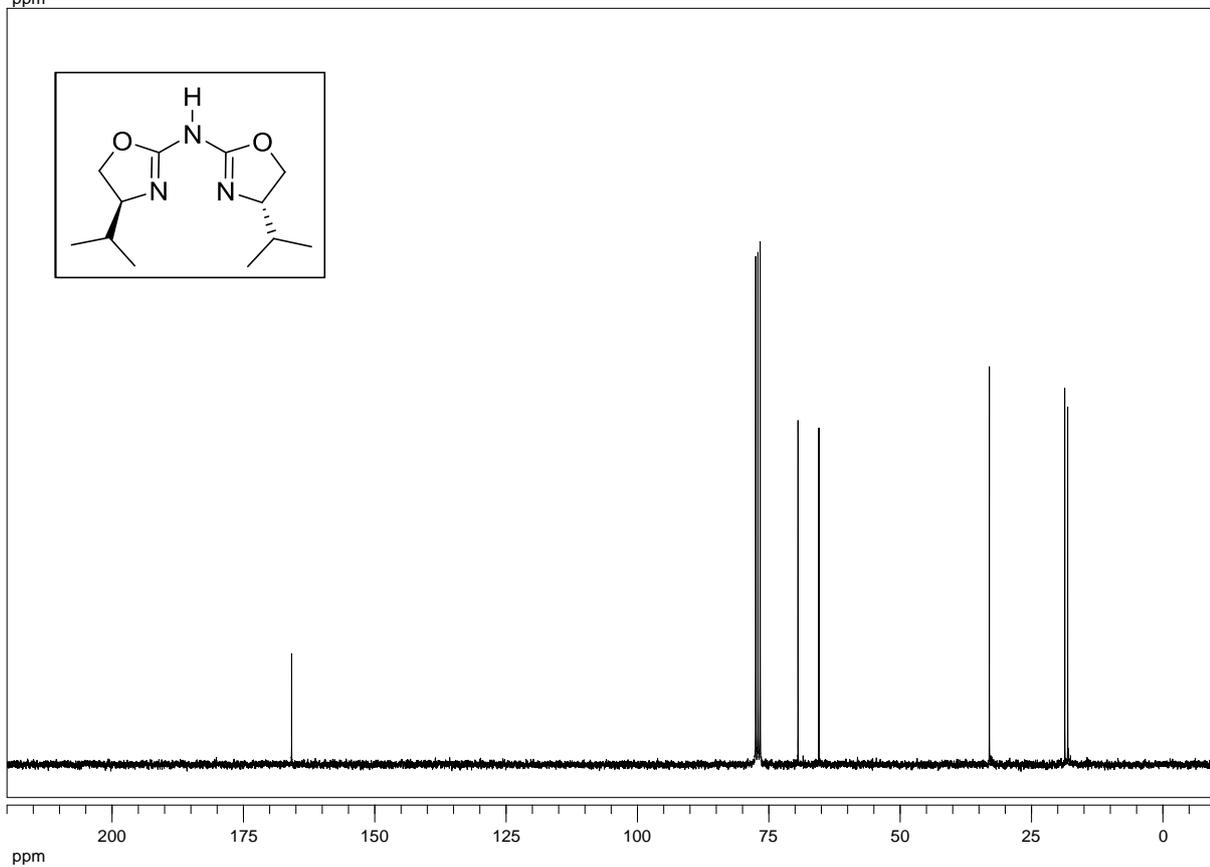
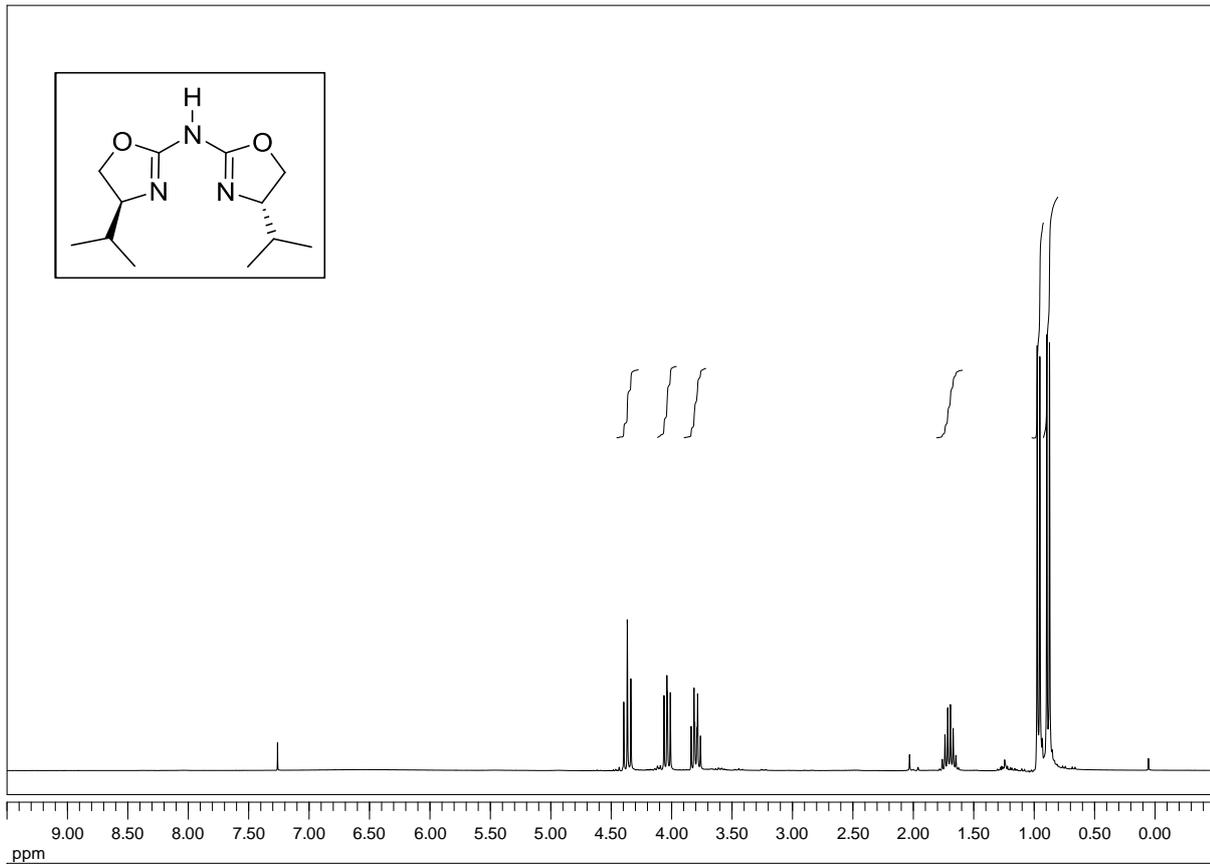
Ethyl 2-oxo-1-(3-oxobutyl)cyclopentanecarboxylate (133):

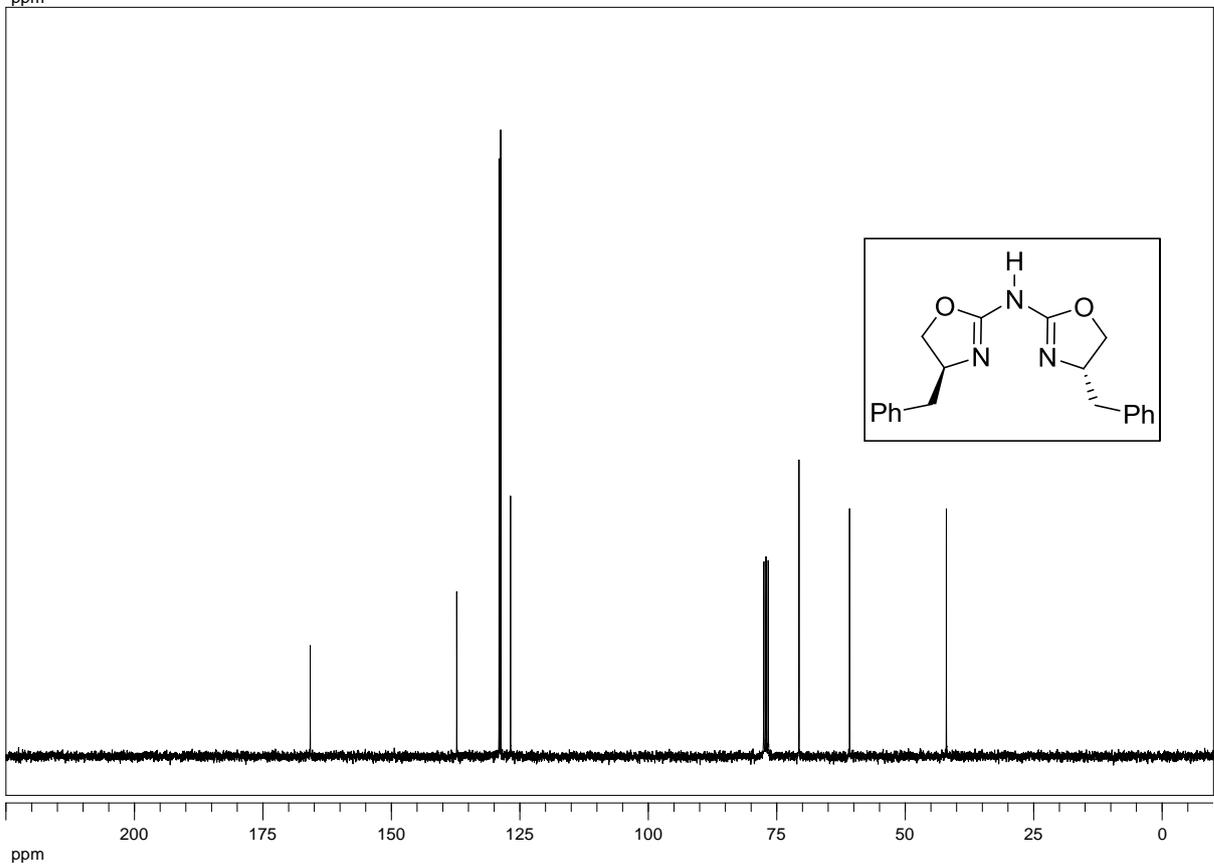
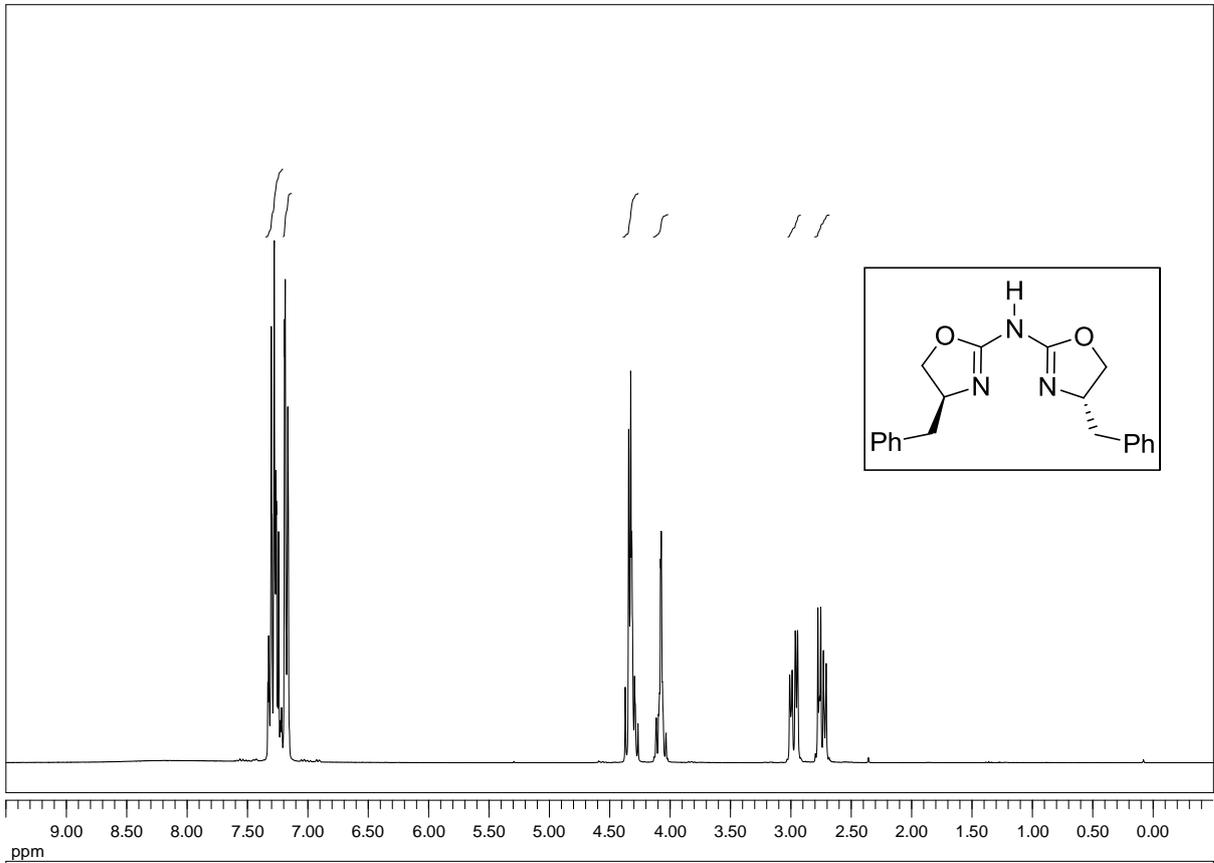


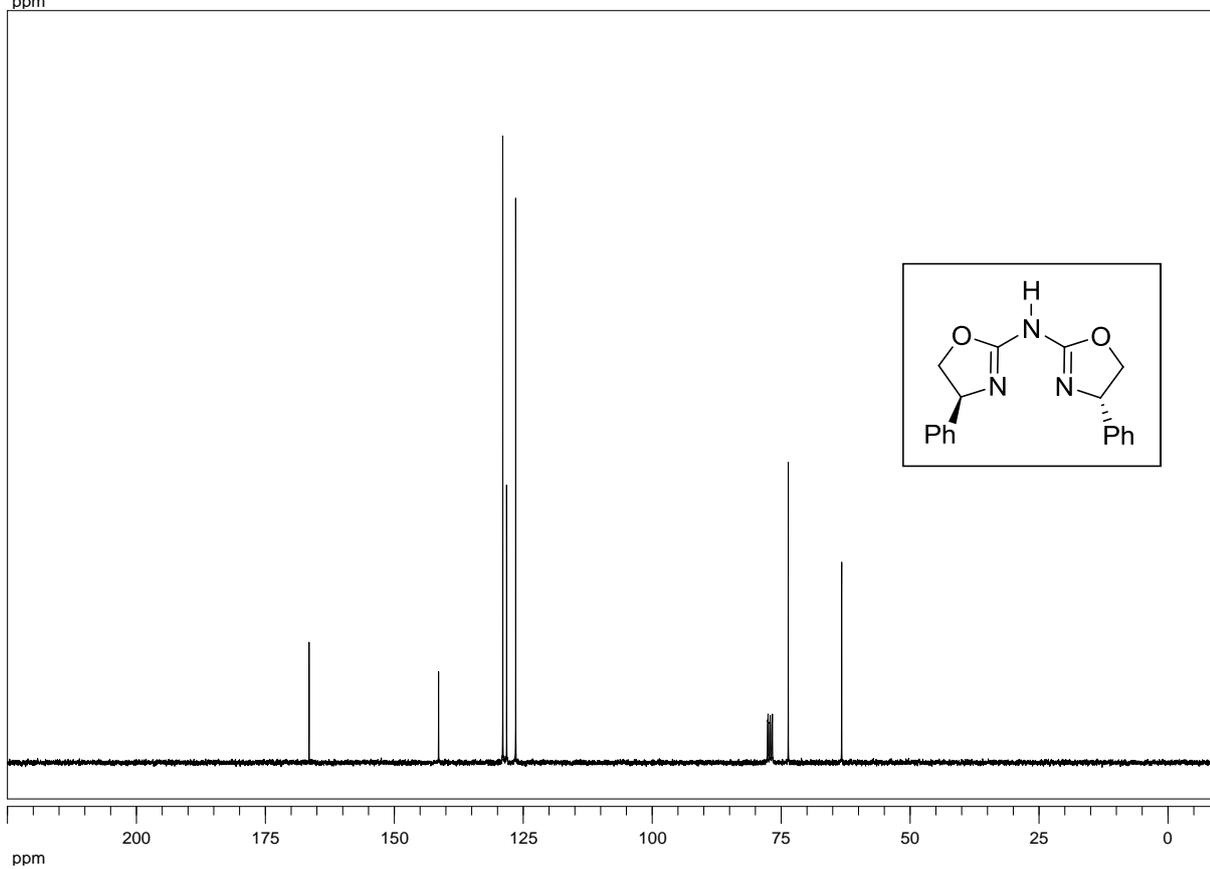
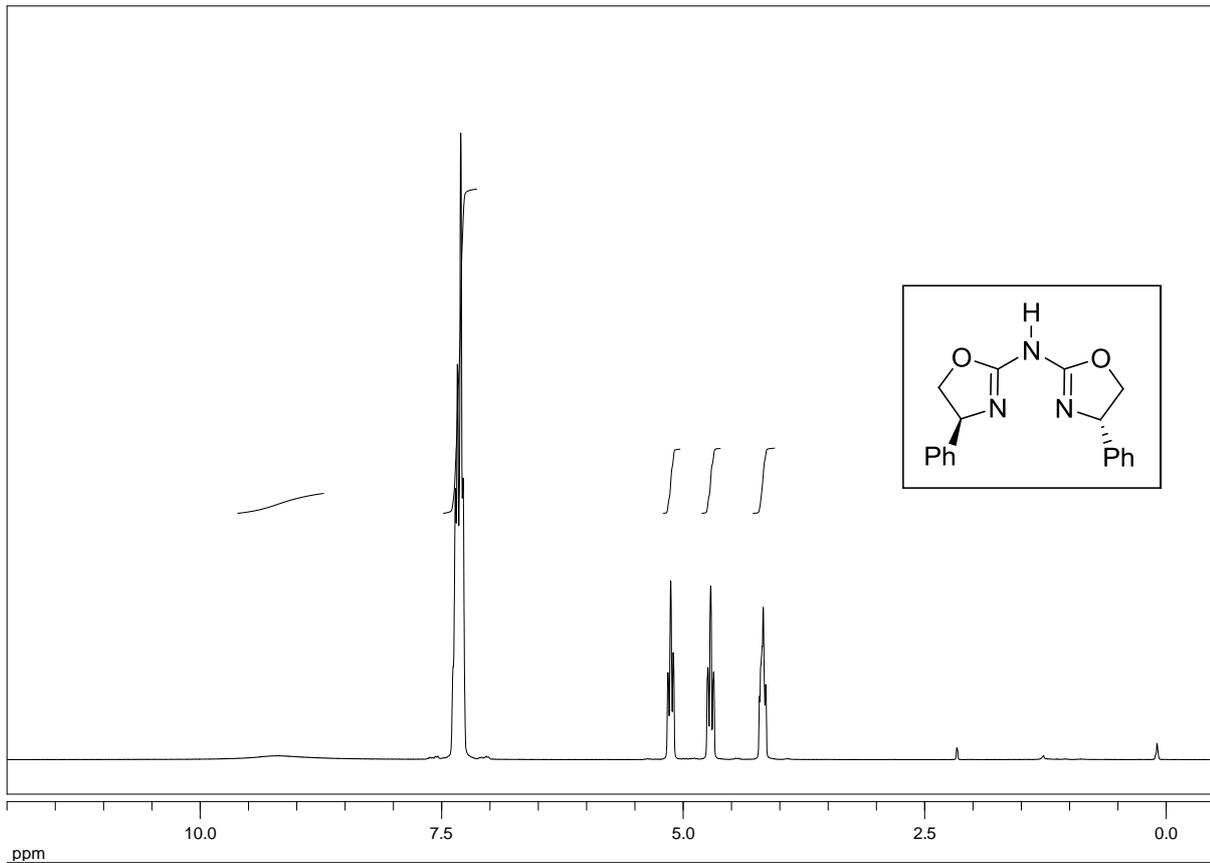
(S)-2-nitro-1-phenylethanol (142):

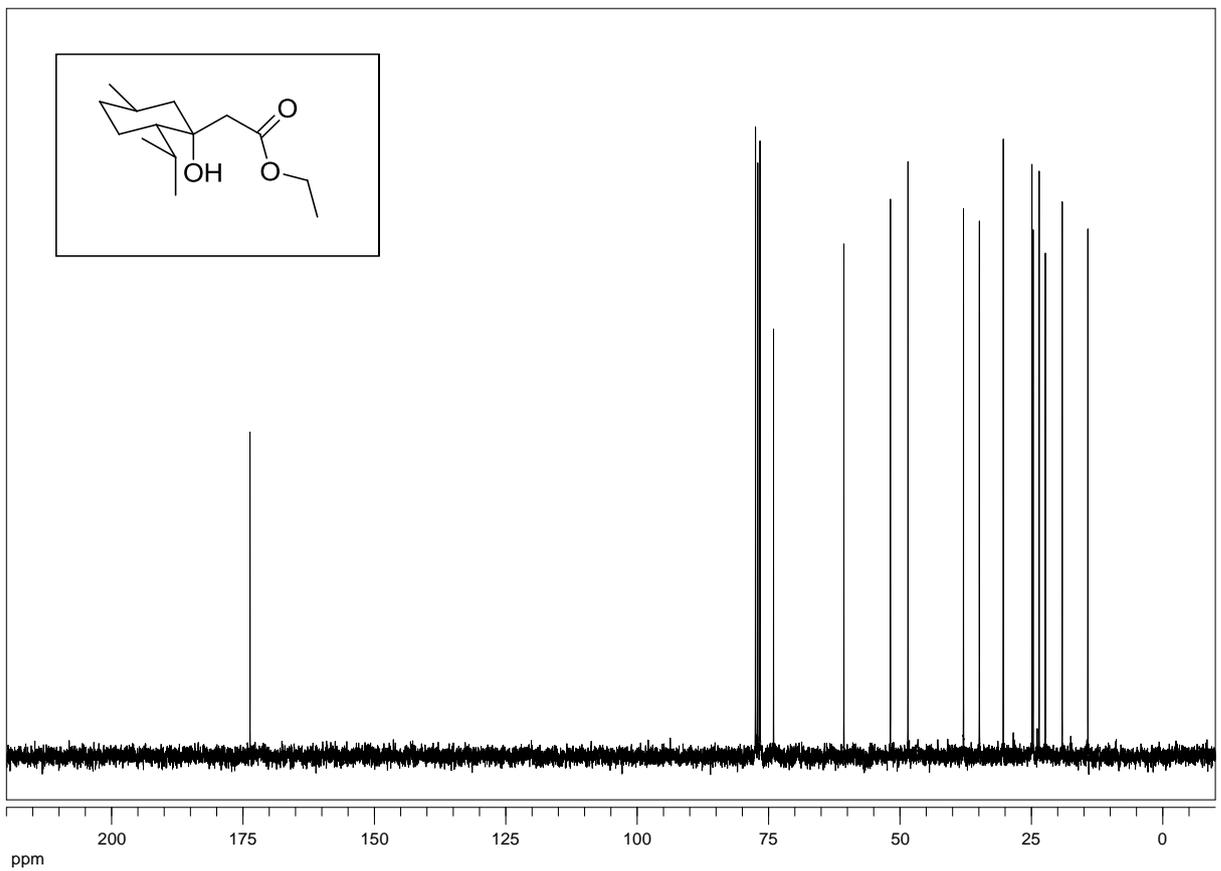
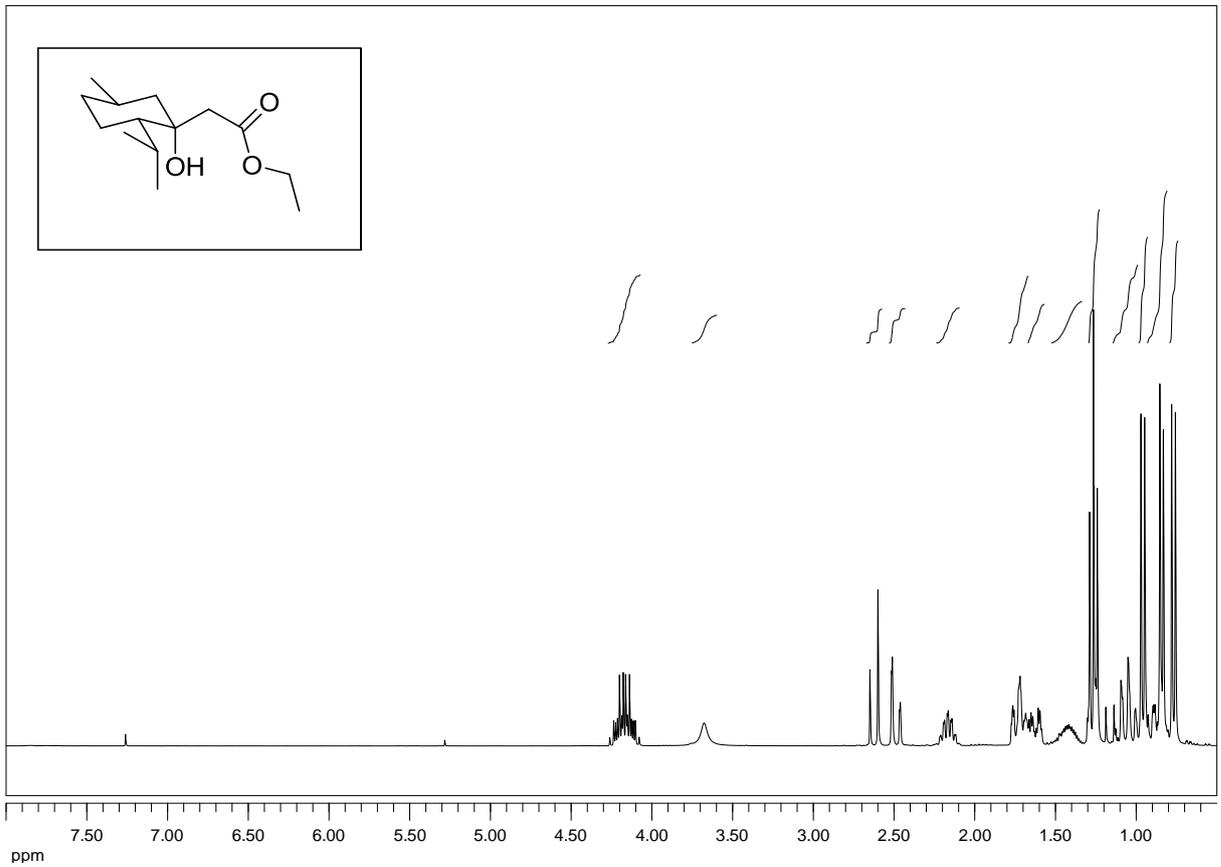
(3aR,8aR)-2,2-dimethyl-4,4,8,8-tetraphenyltetrahydro-[1,3]dioxolo[4,5-e][1,3,2]dioxaphosphin-6-ol (153):

(1R,5R)-ethyl 4-hydroxy-4-methyl-8-oxobicyclo[3.2.1]octane-1-carboxylate (166):

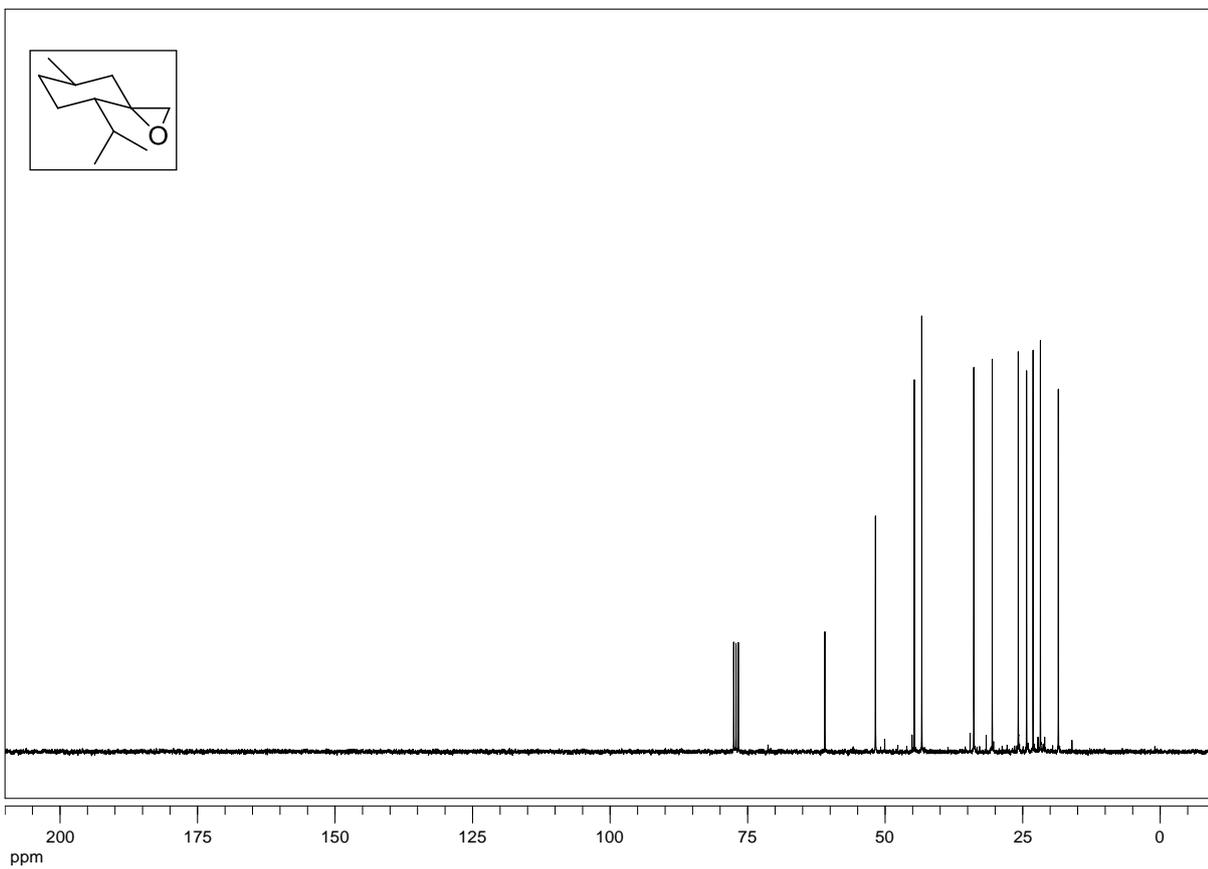
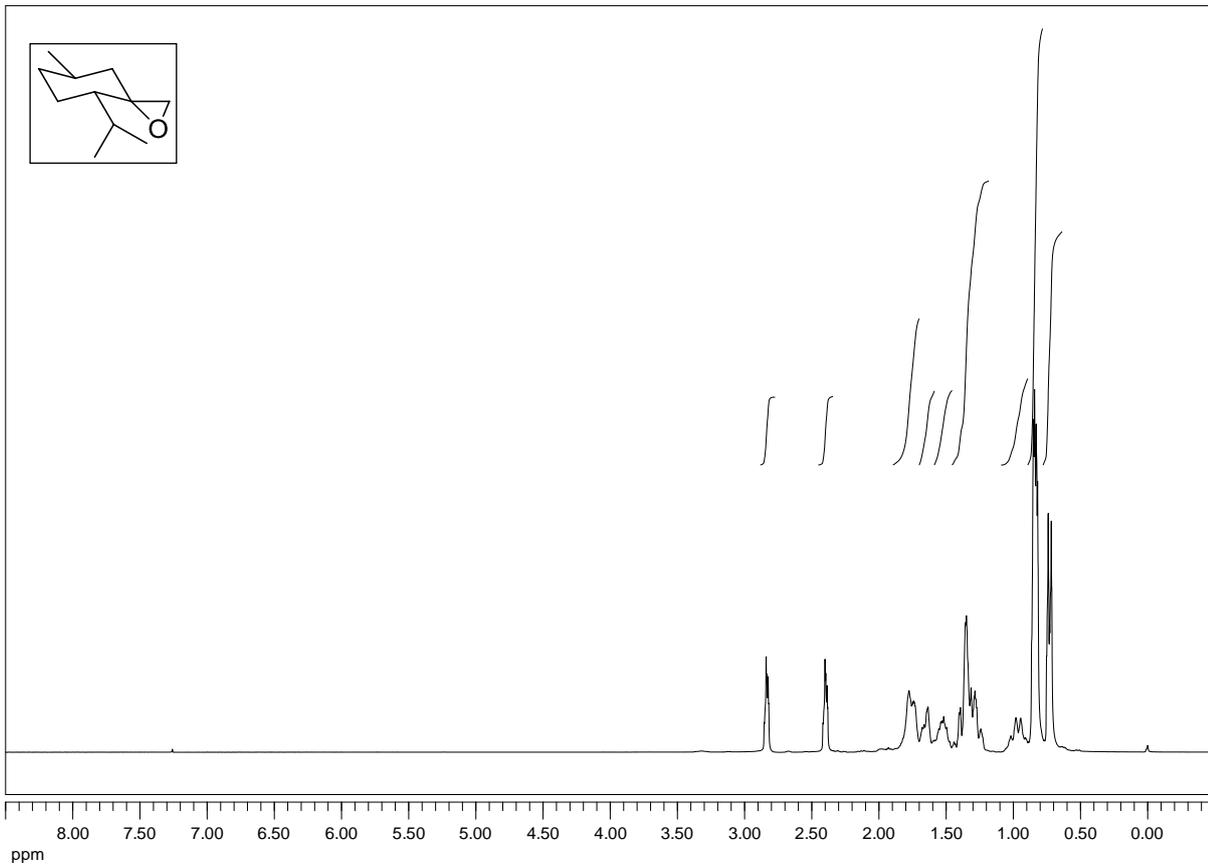
(S)-bis((S)-4-isopropyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)amine (83a):

(S)-bis((S)-4-benzyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)amine (85a):

(S)-bis((S)-4-phenyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)amine (86a):

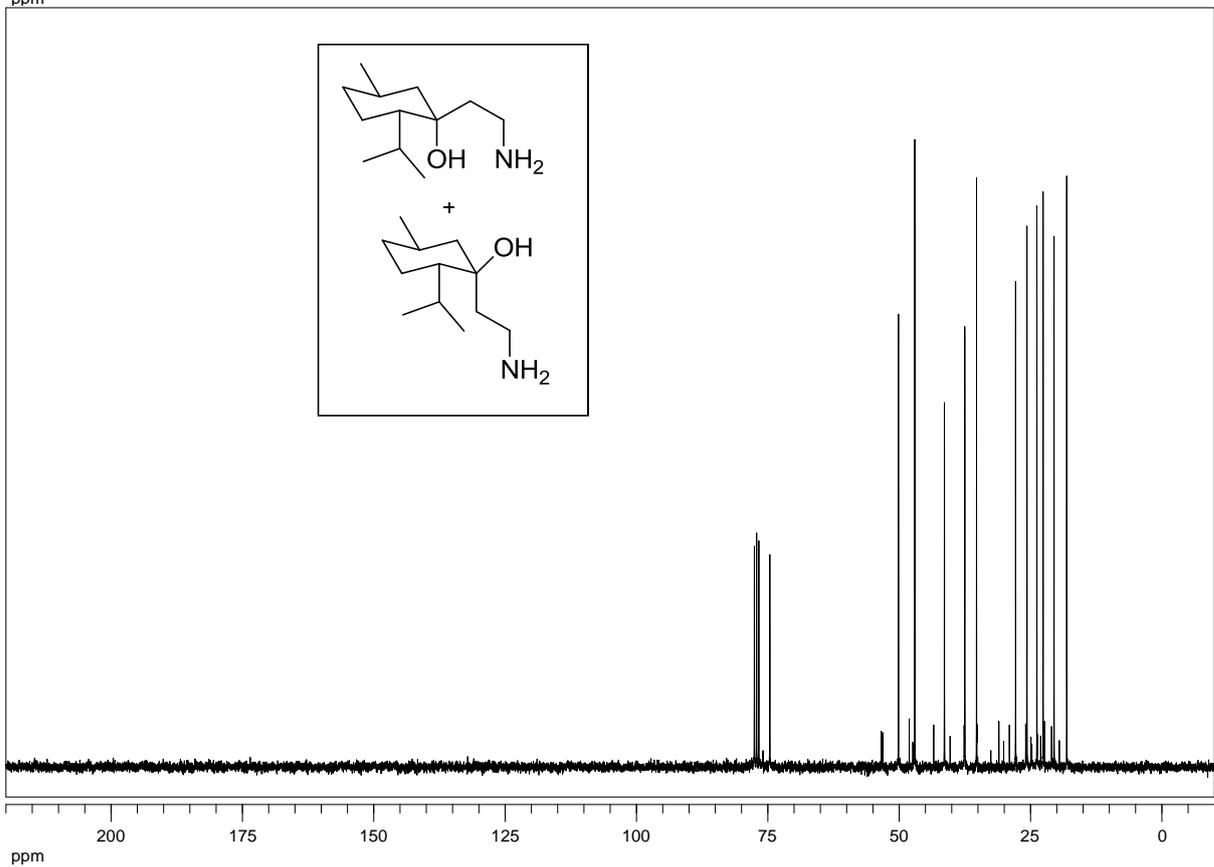
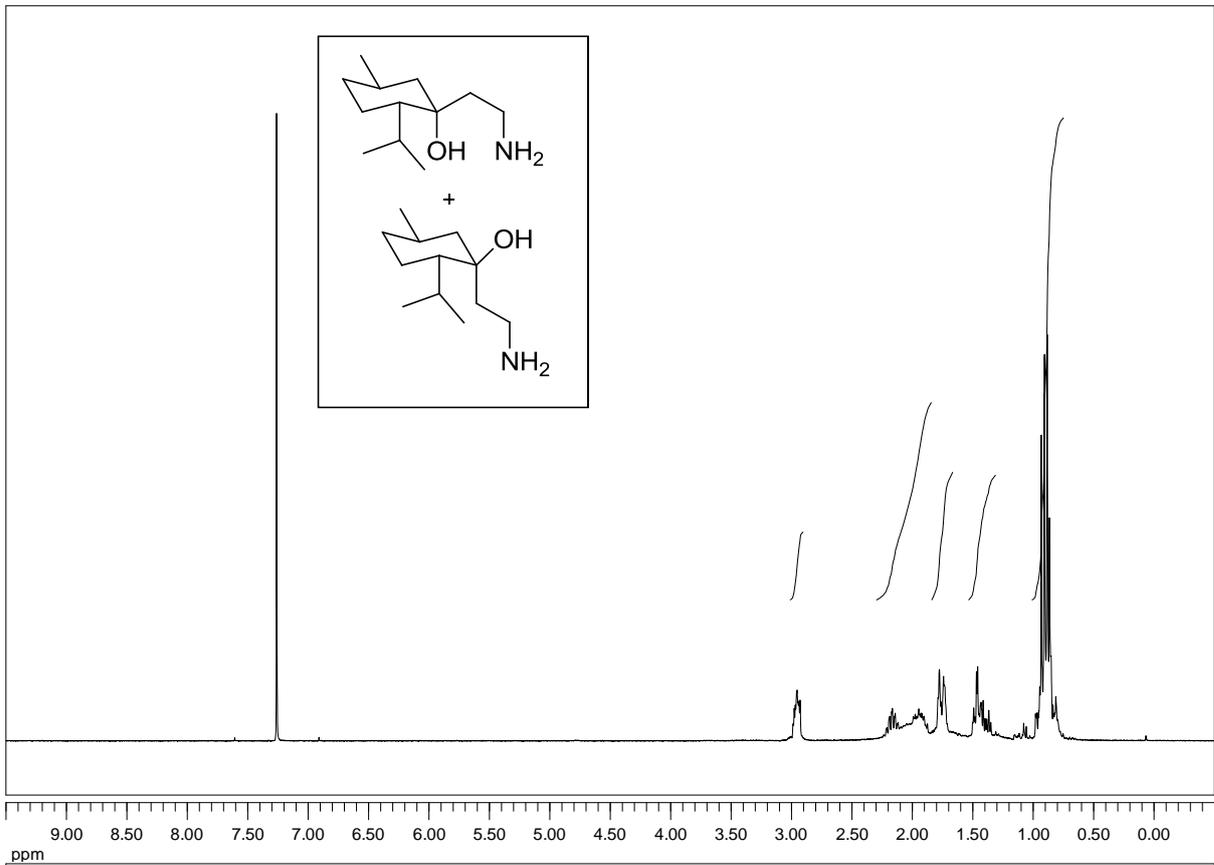
Ethyl 2-((1R,2S,5R)-1-hydroxy-2-isopropyl-5-methylcyclohexyl)acetate (173a):

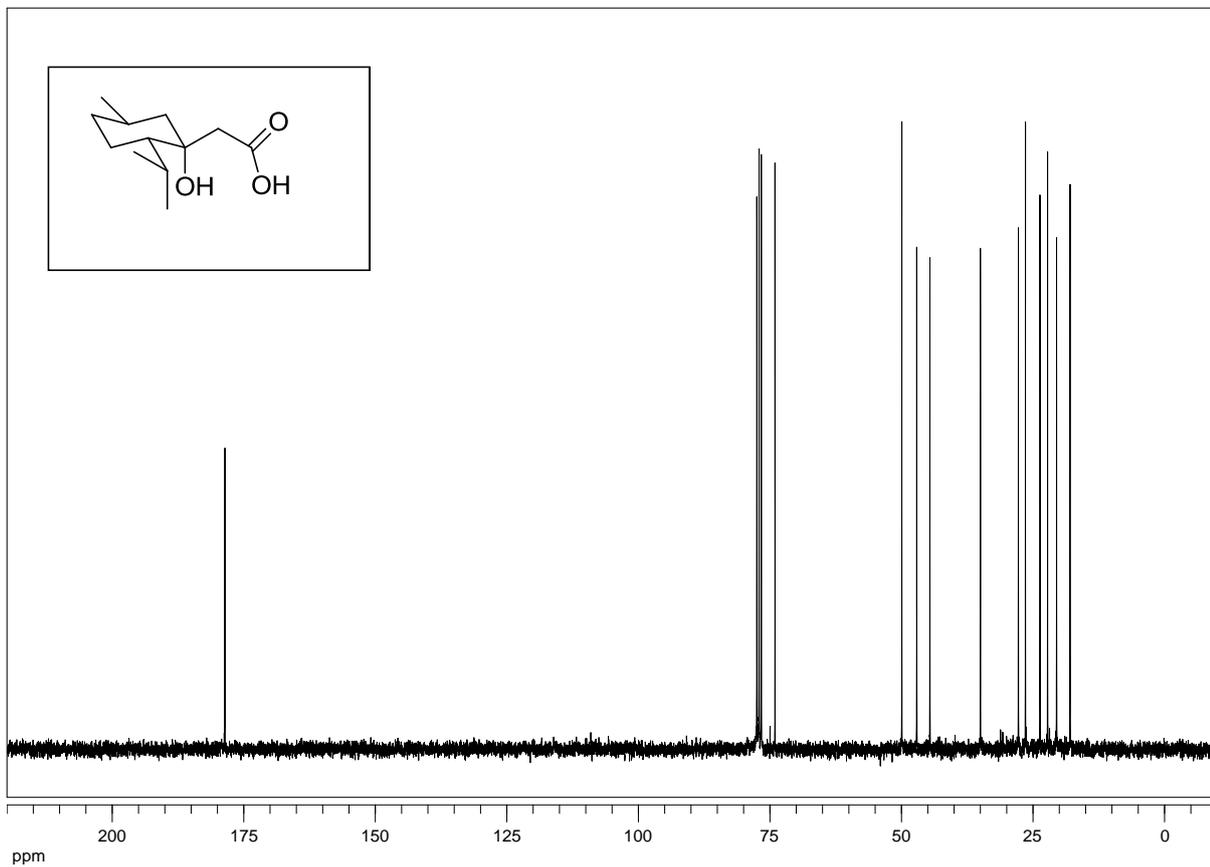
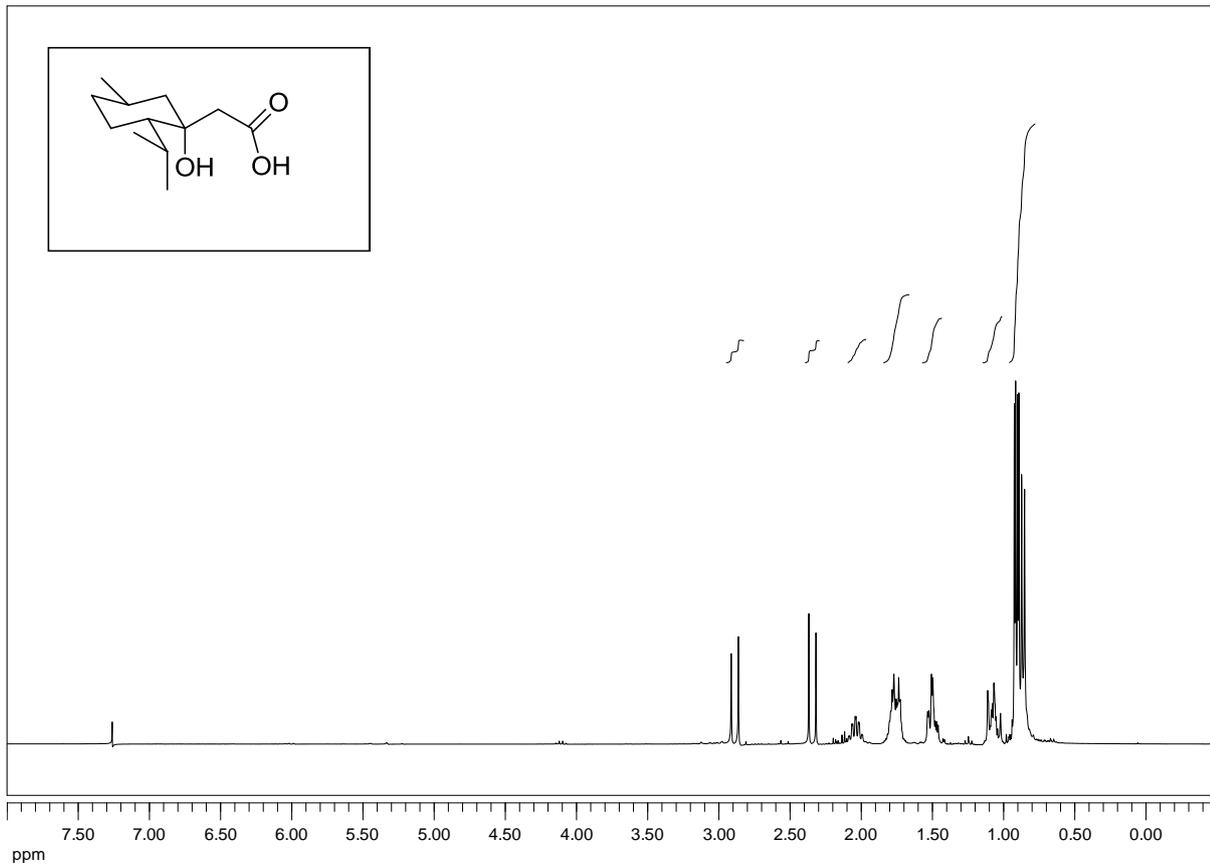
(3S,4S,7R)-4-isopropyl-7-methyl-1-oxaspiro[2.5]octane (174):

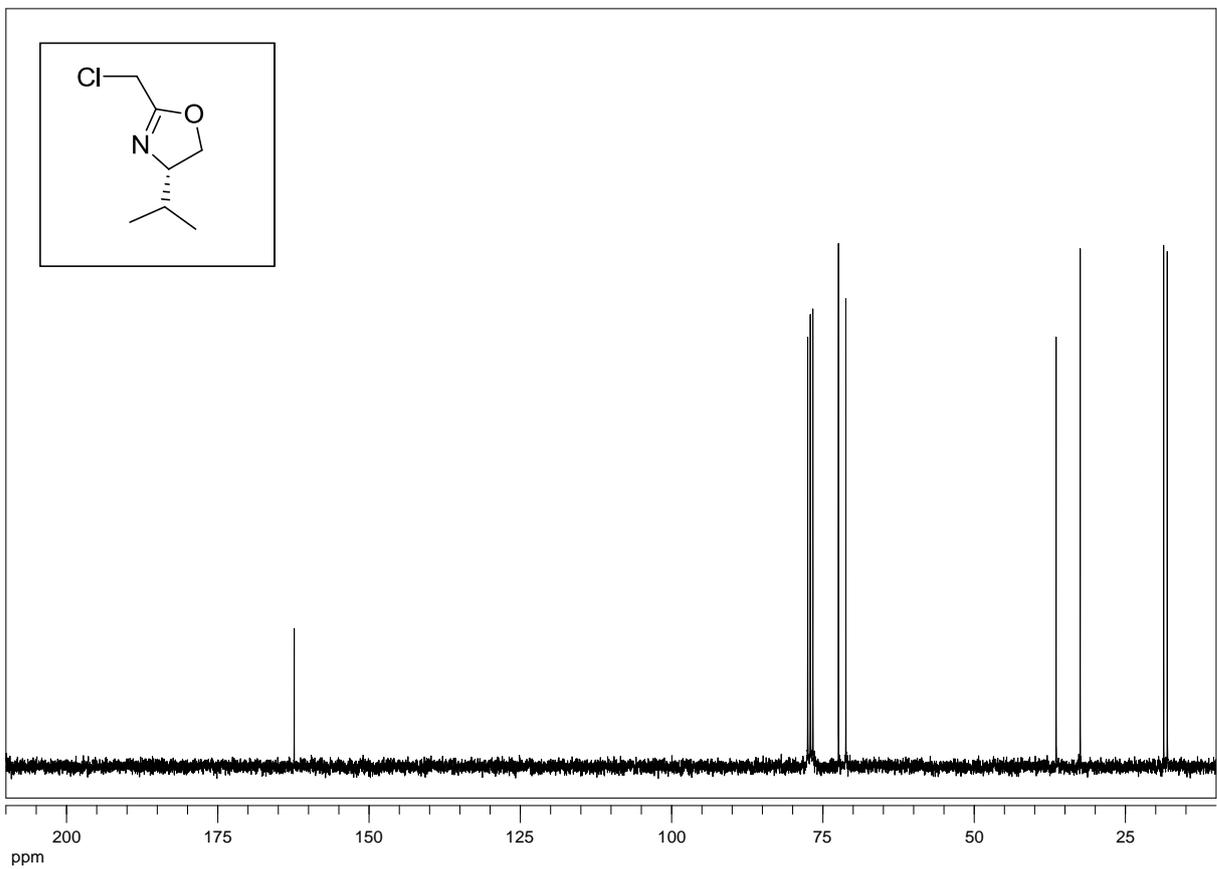
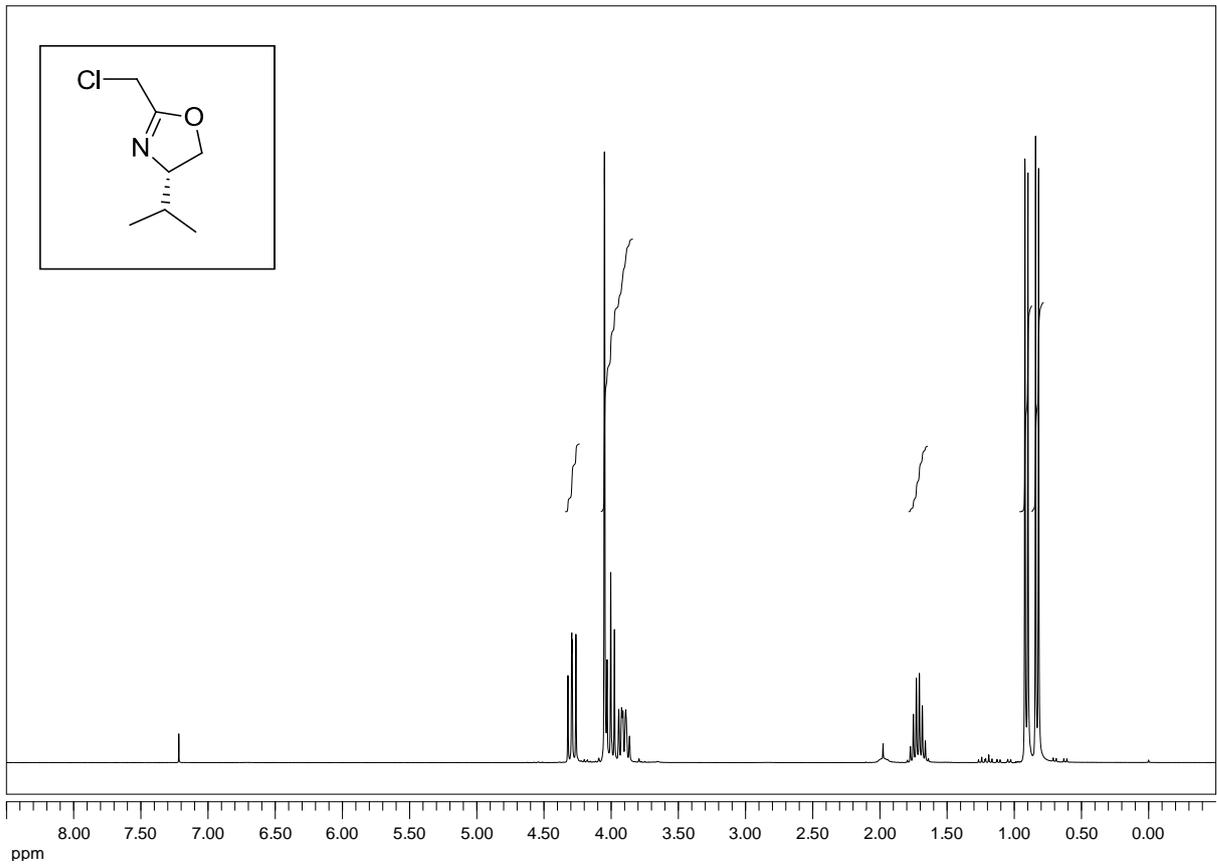


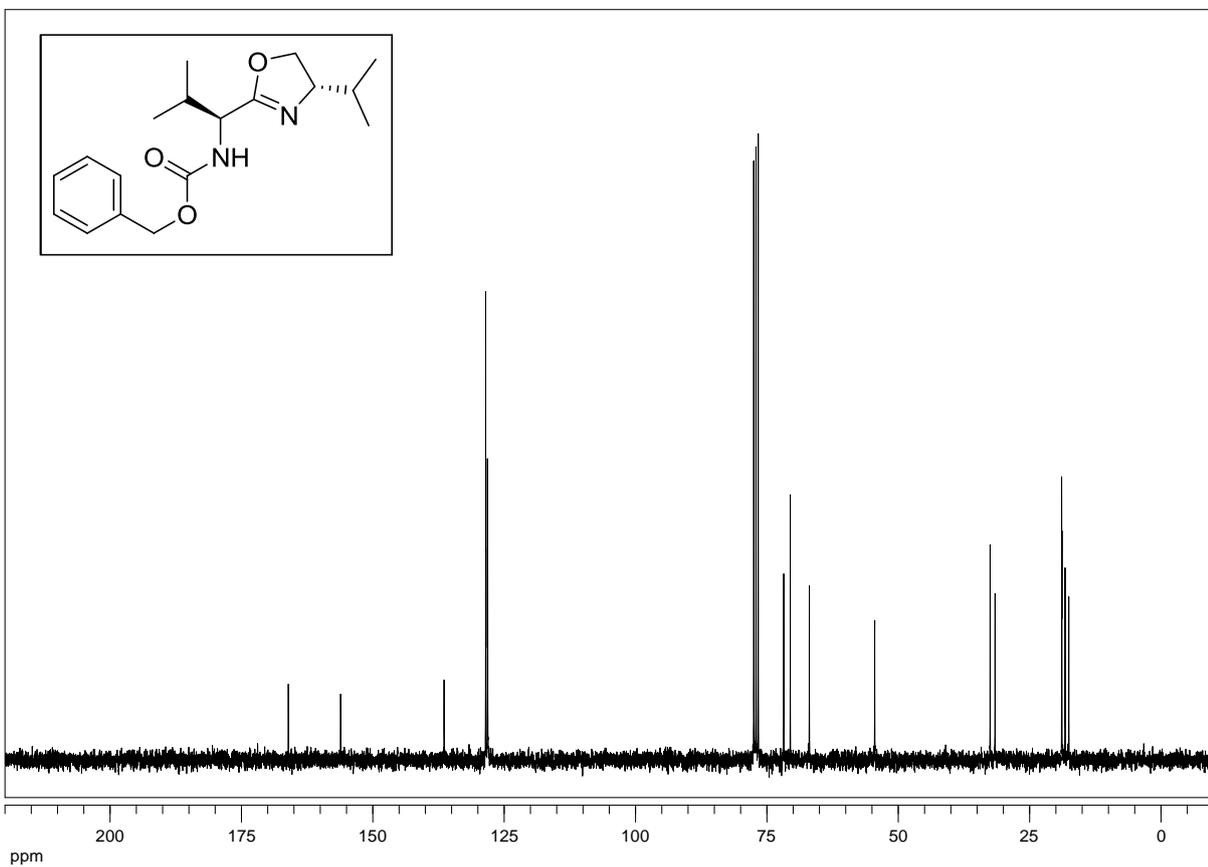
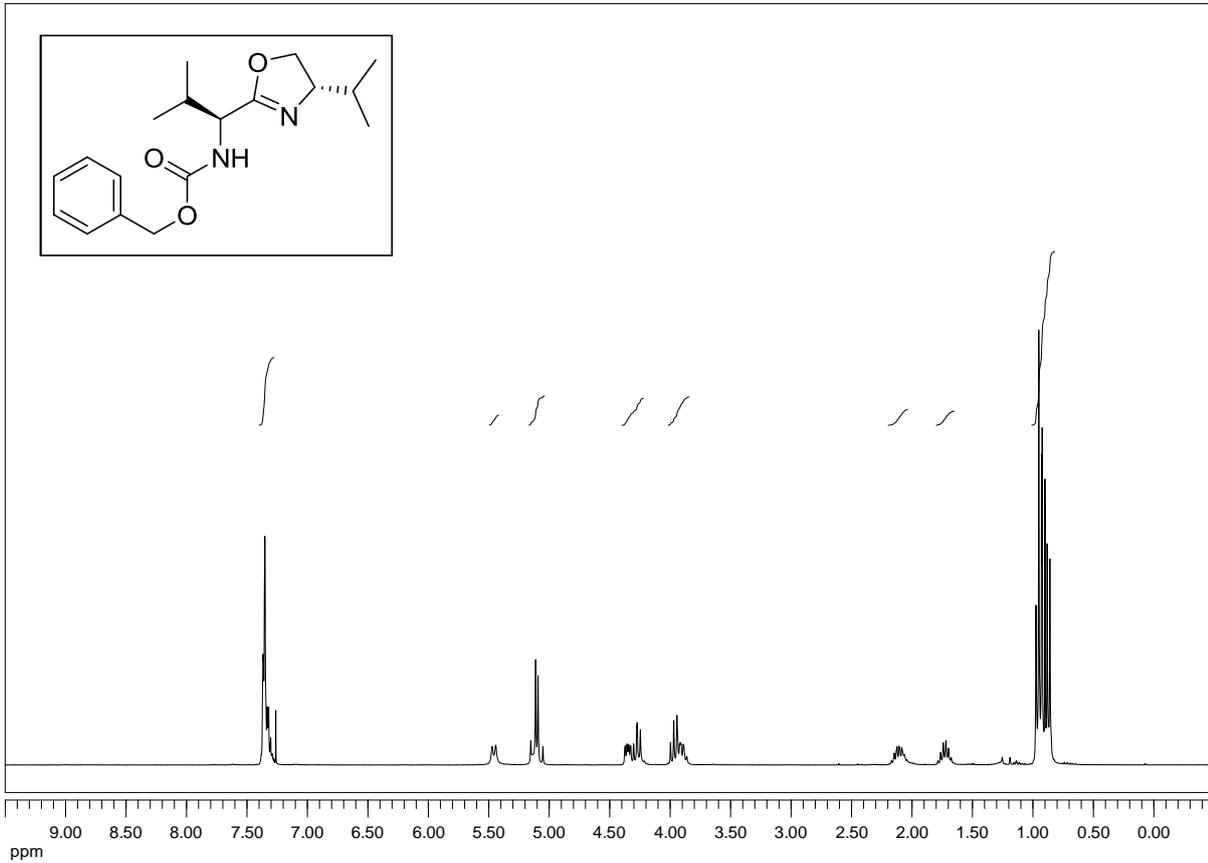
(1R,2S,5R)-1-(2-aminoethyl)-2-isopropyl-5-methylcyclohexanol (175a):

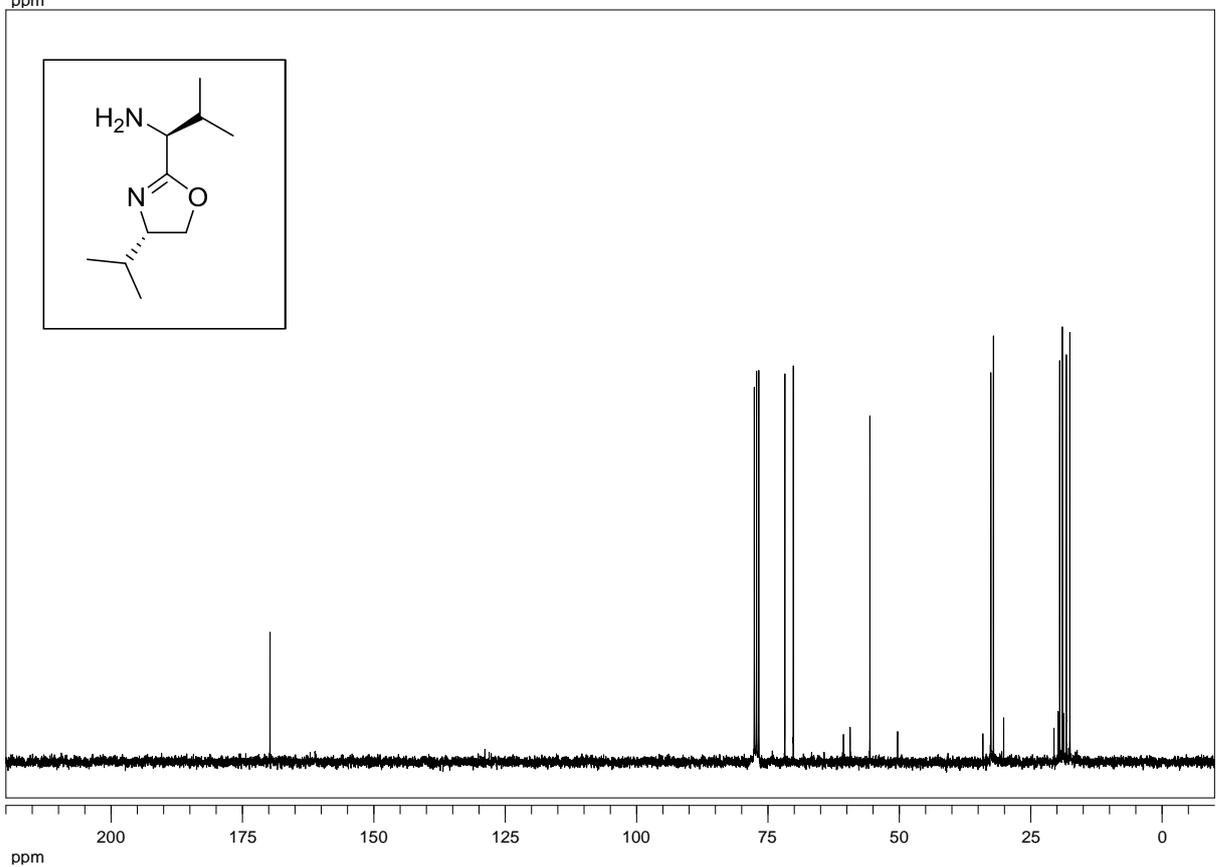
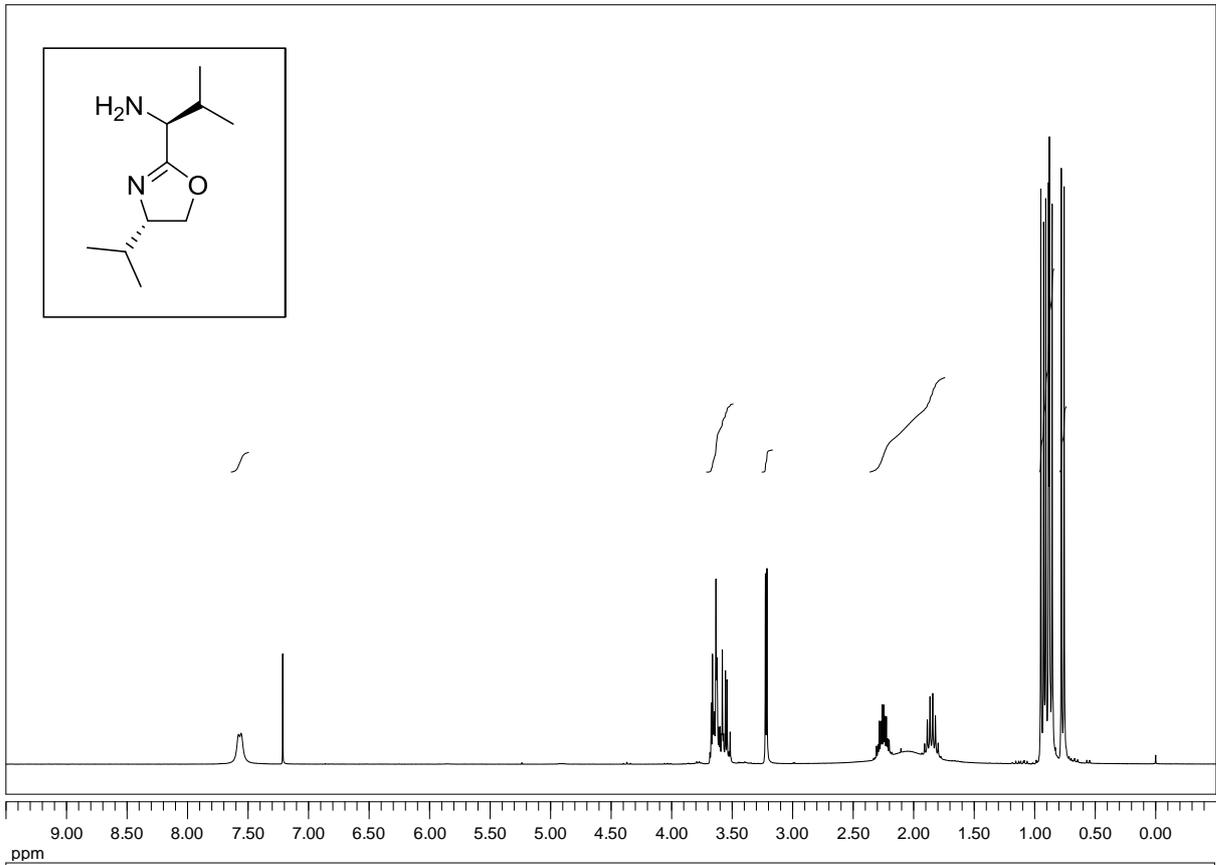
(1S,2S,5R)-1-(2-aminoethyl)-2-isopropyl-5-methylcyclohexanol (175b):



2-((1R,2S,5R)-1-hydroxy-2-isopropyl-5-methylcyclohexyl)acetic acid (177):

(S)-2-(chloromethyl)-4-isopropyl-4,5-dihydrooxazole (179):

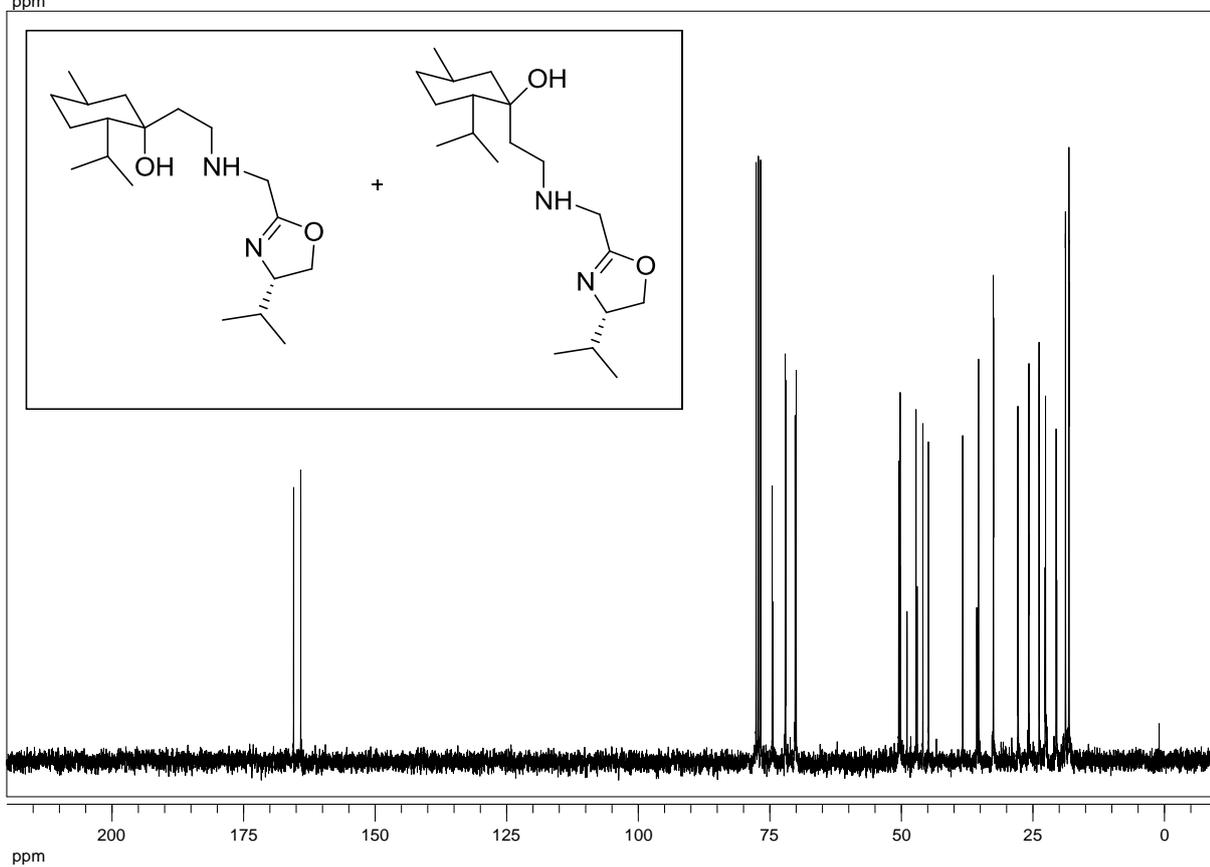
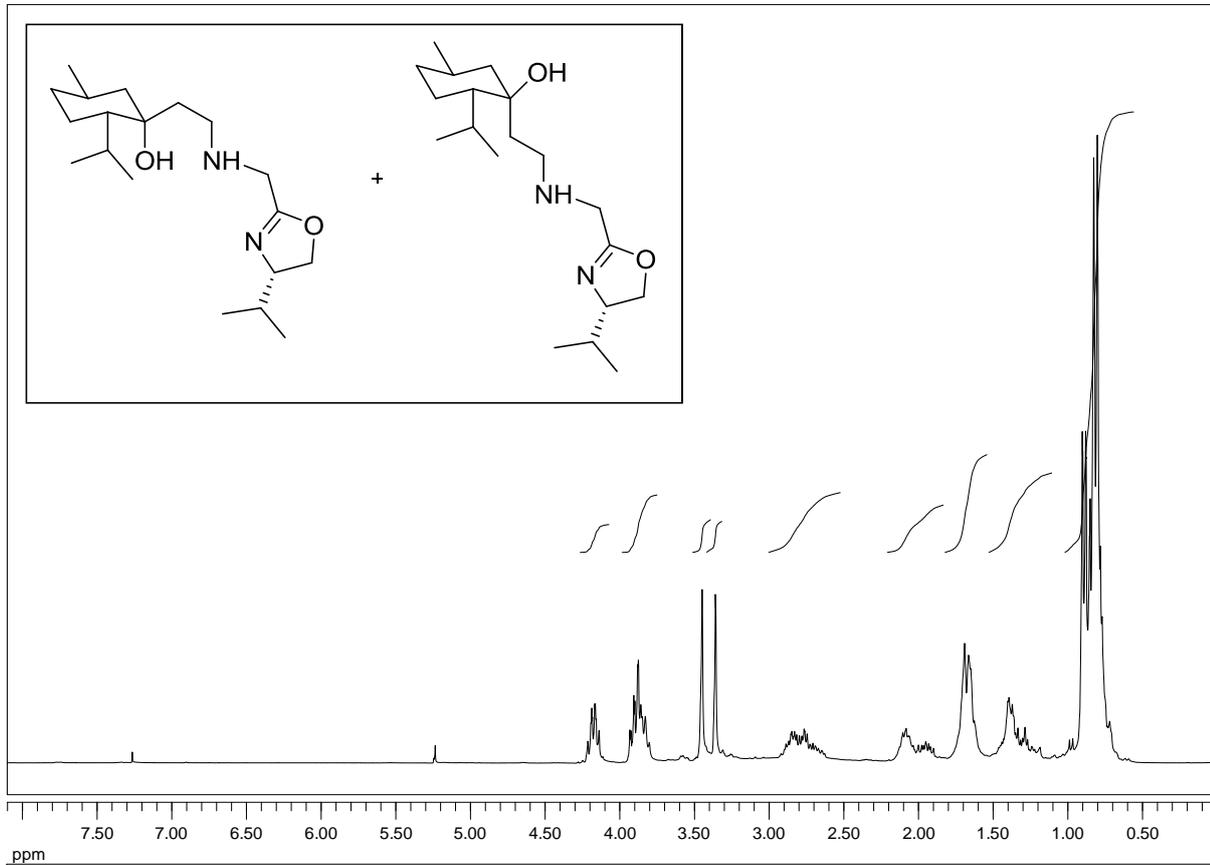
benzyl (S)-1-((S)-4-isopropyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)-2-methylpropylcarbamate (190):

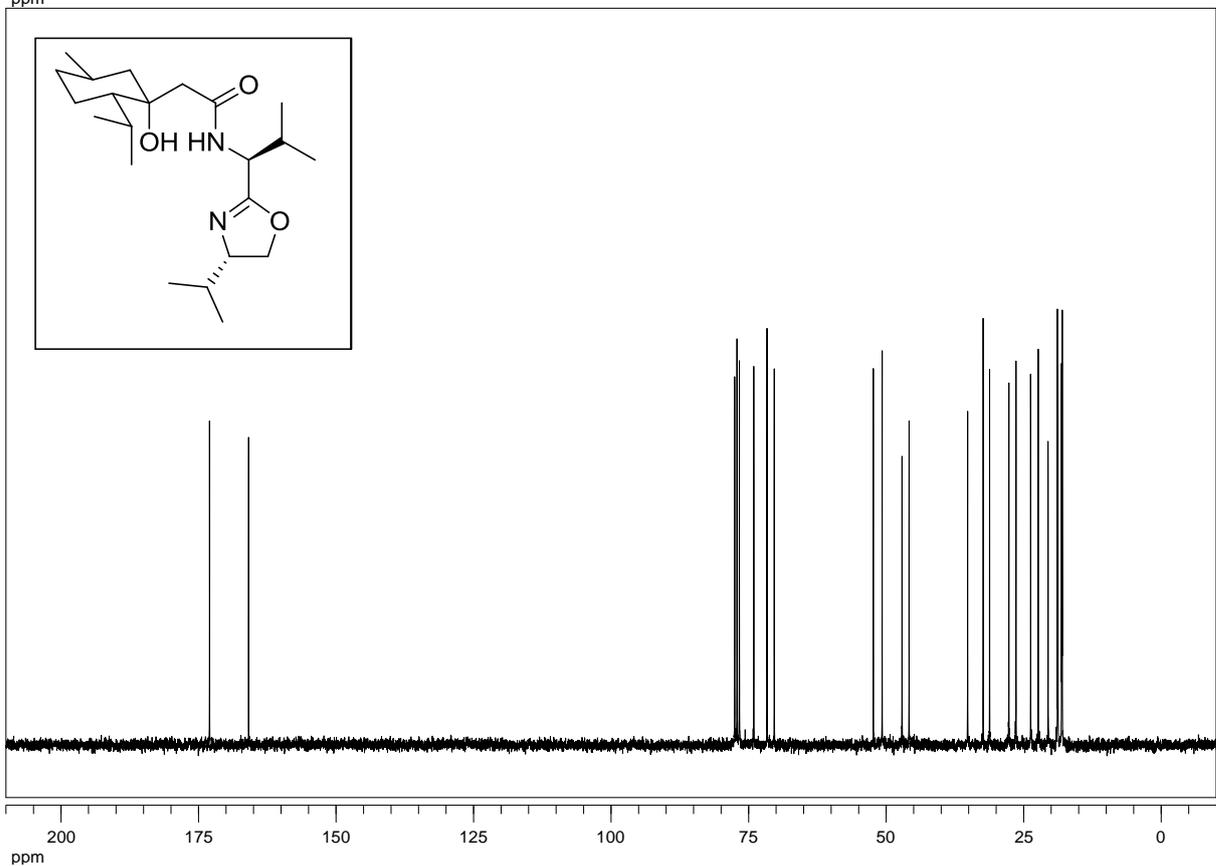
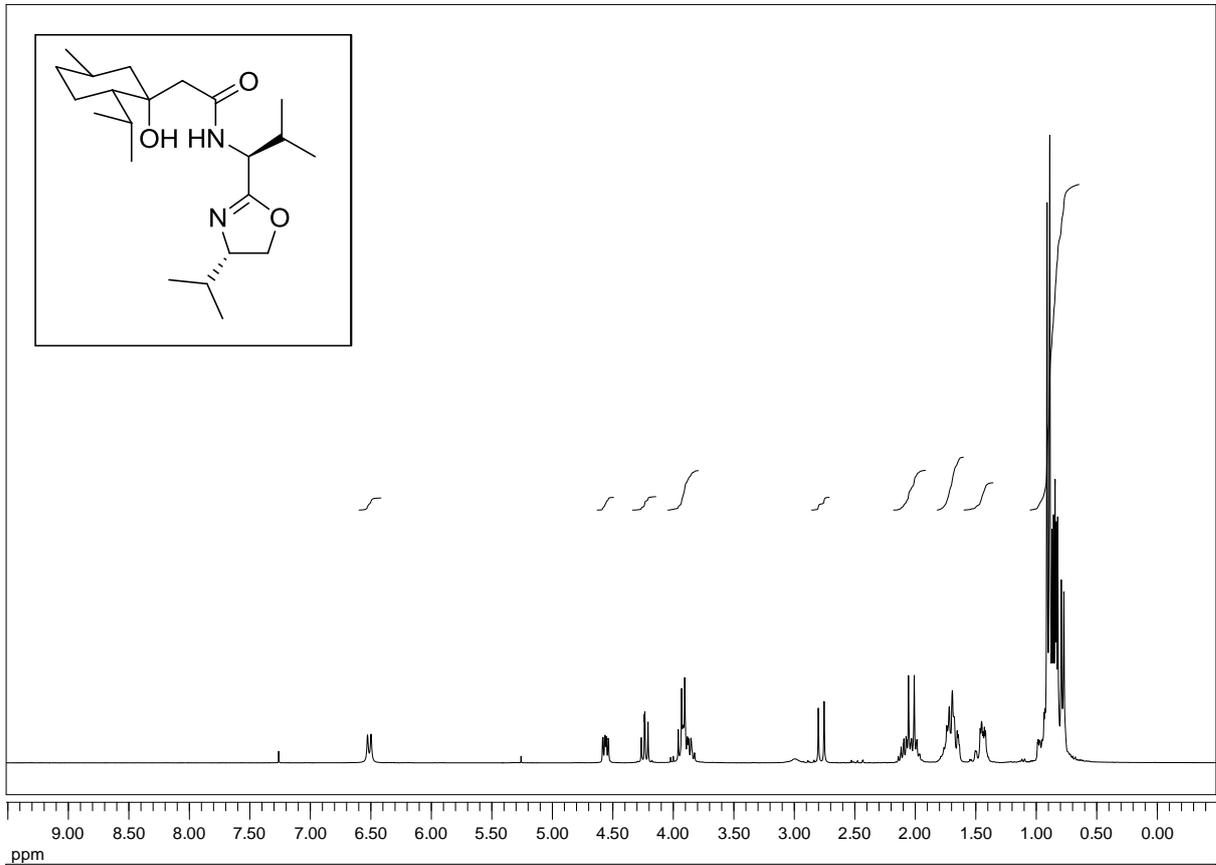
**(S)-1-((S)-4-isopropyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)-2-methylpropan-1-amine
(180):**

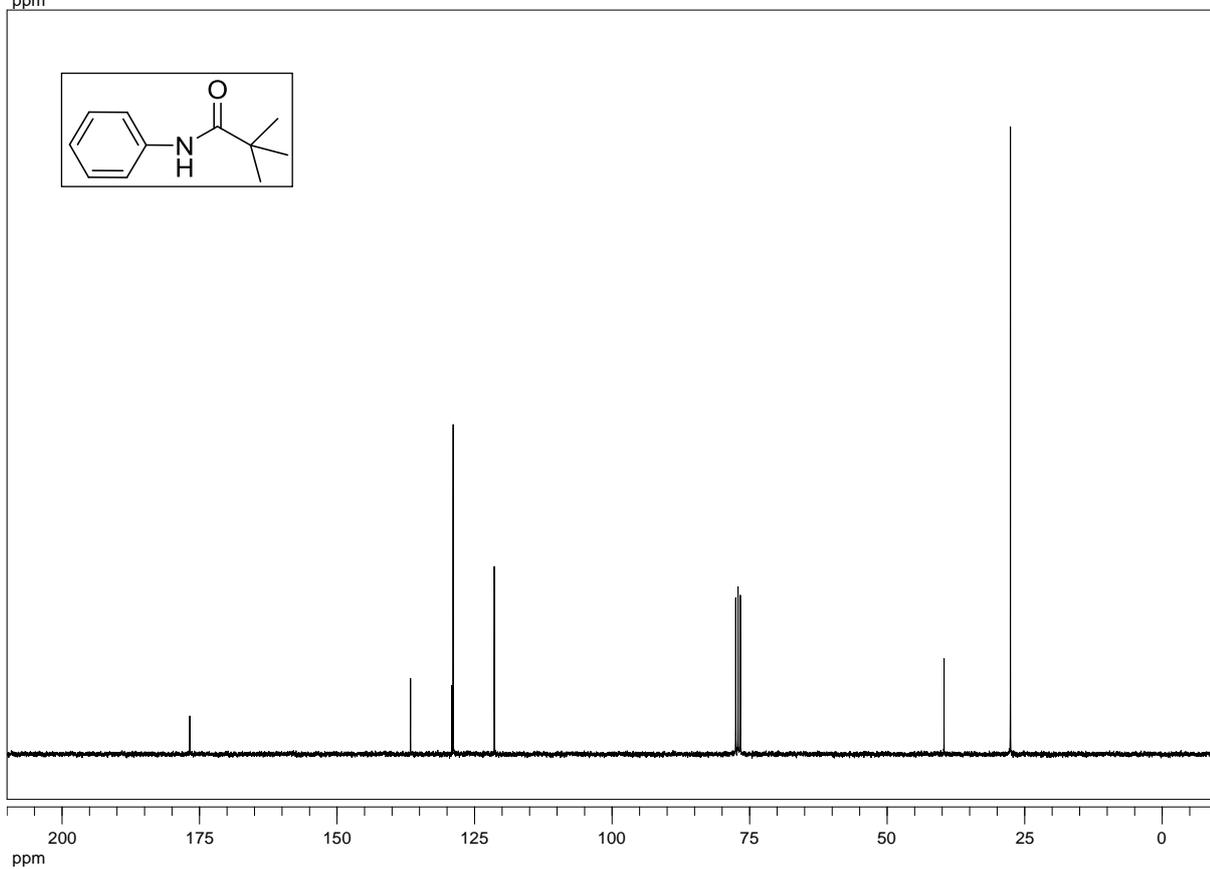
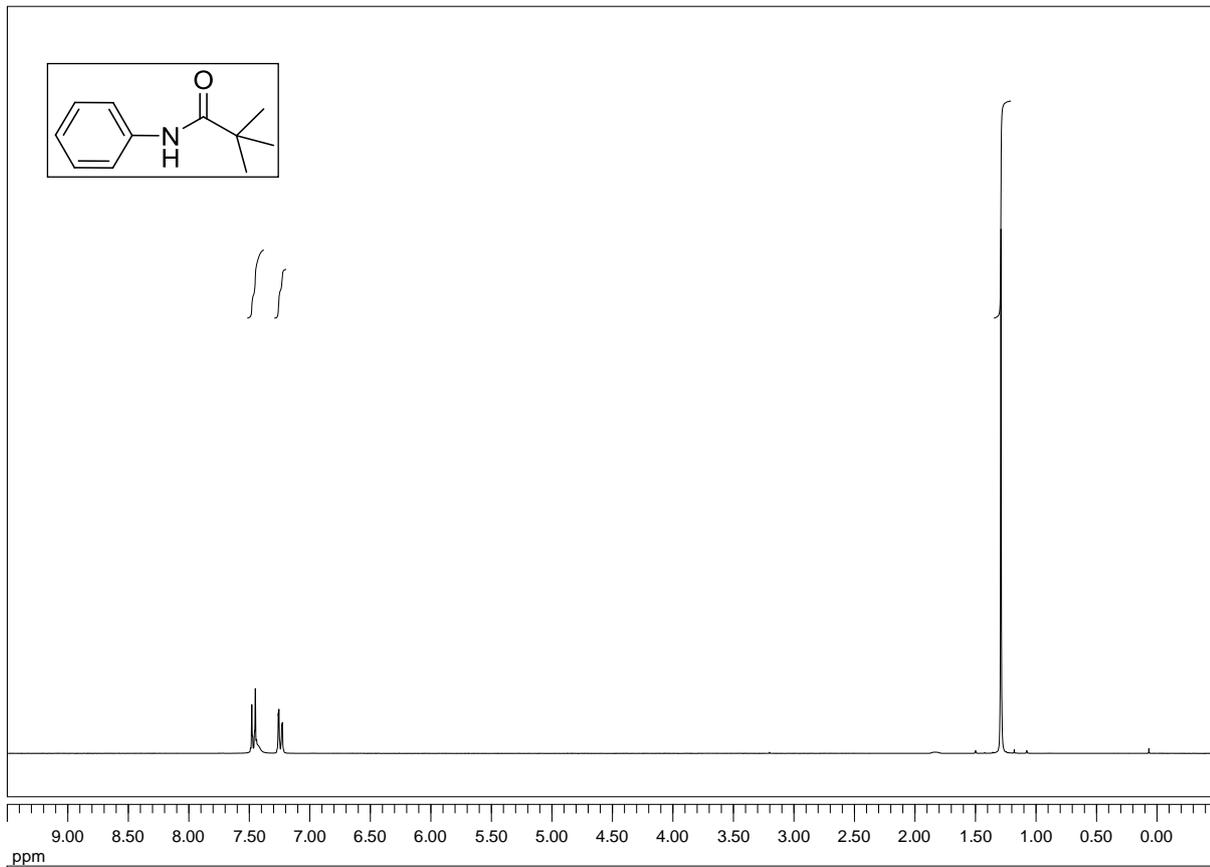
E Spektrenanhang

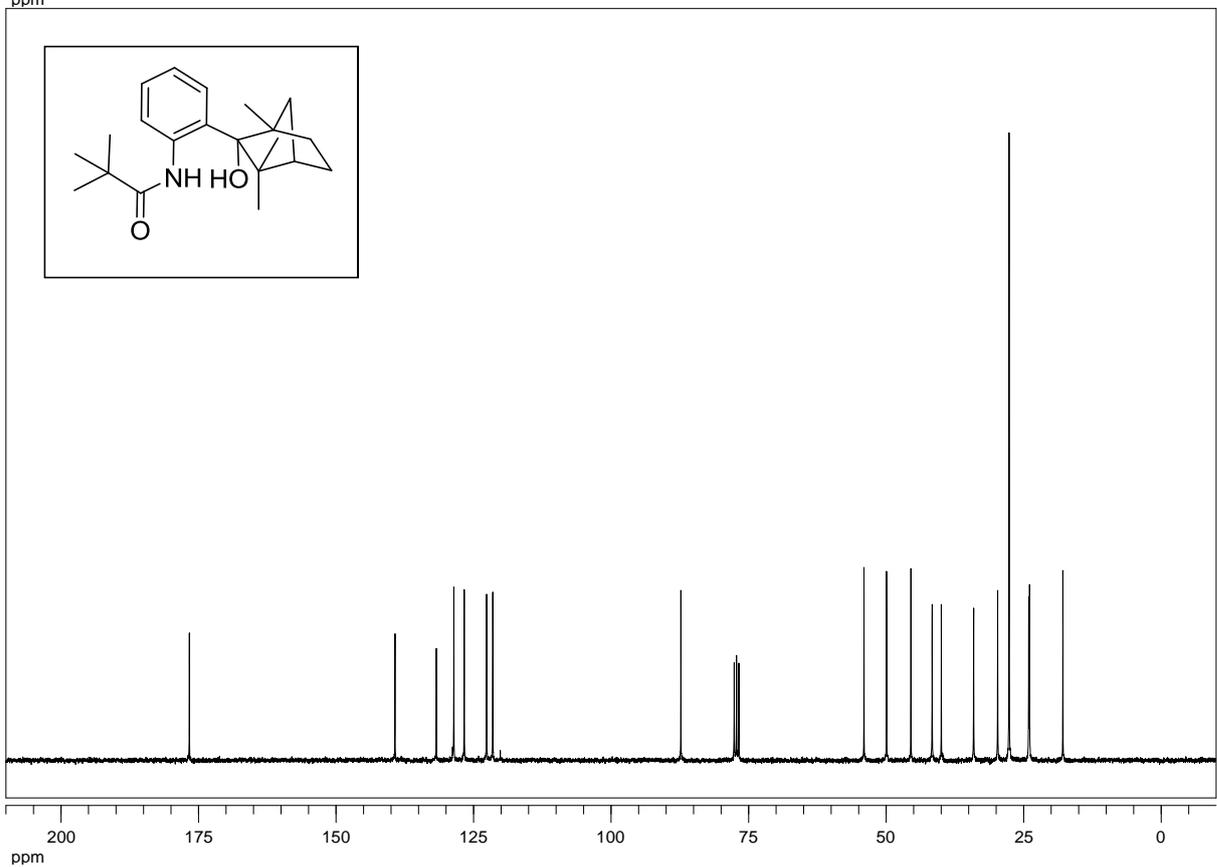
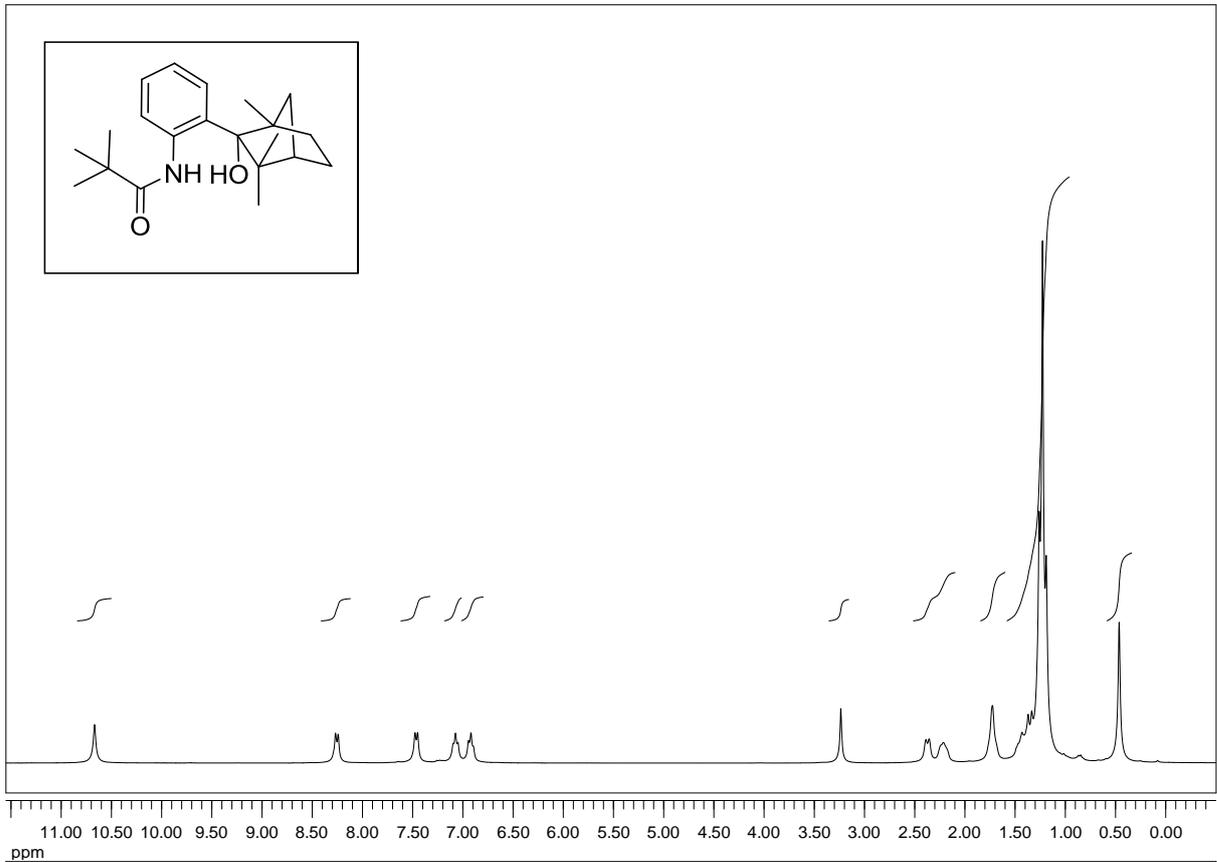
(1R,2S,5R)-1-(2-aminoethyl)-2-isopropyl-5-methylcyclohexanol 191a:

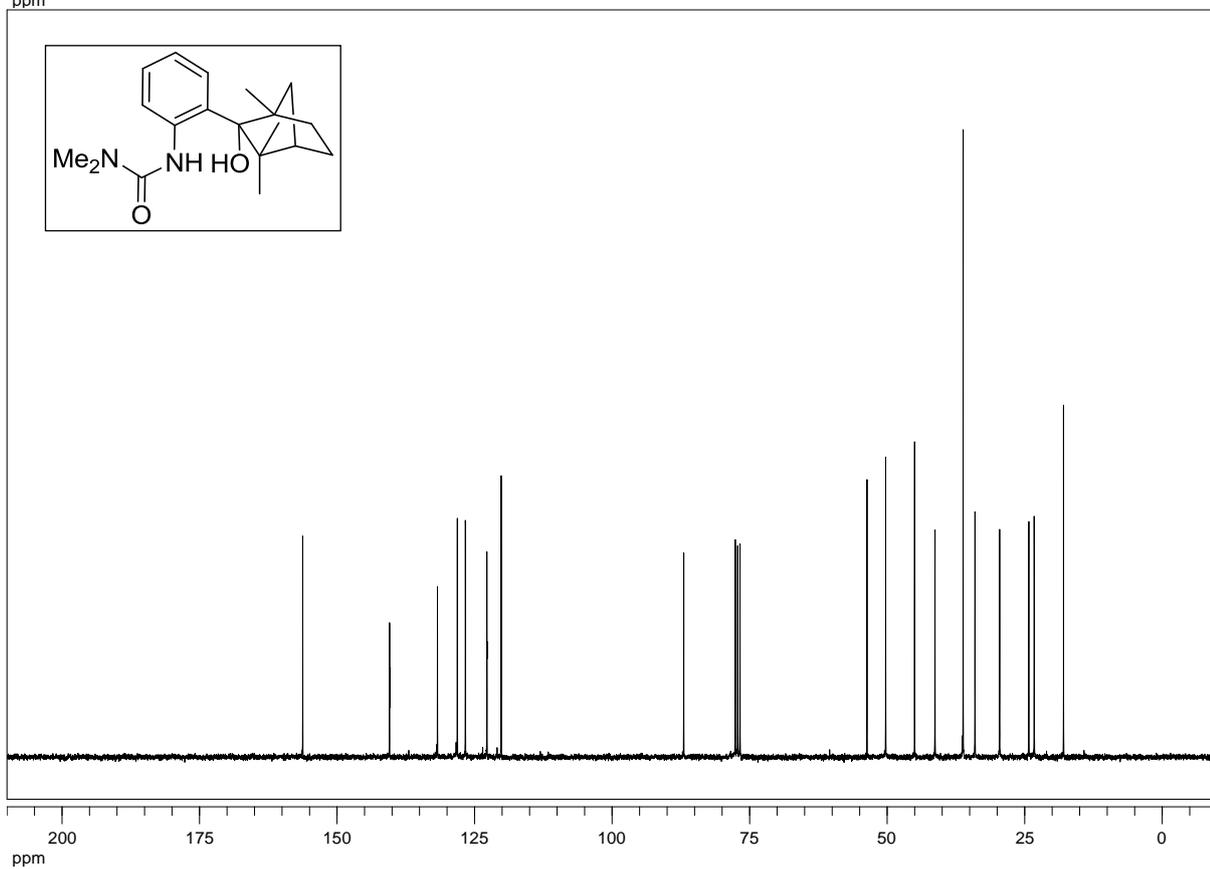
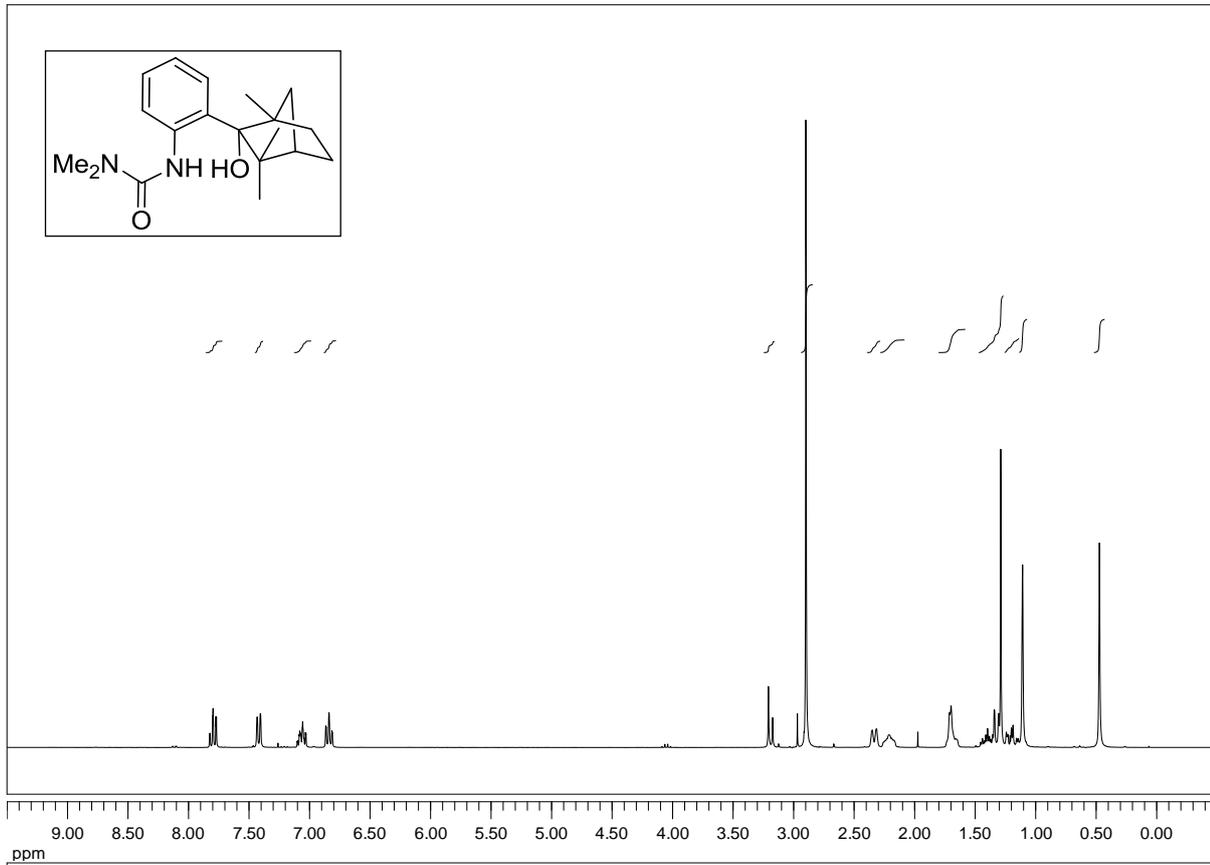
(1S,2S,5R)-1-(2-aminoethyl)-2-isopropyl-5-methylcyclohexanol 192b:



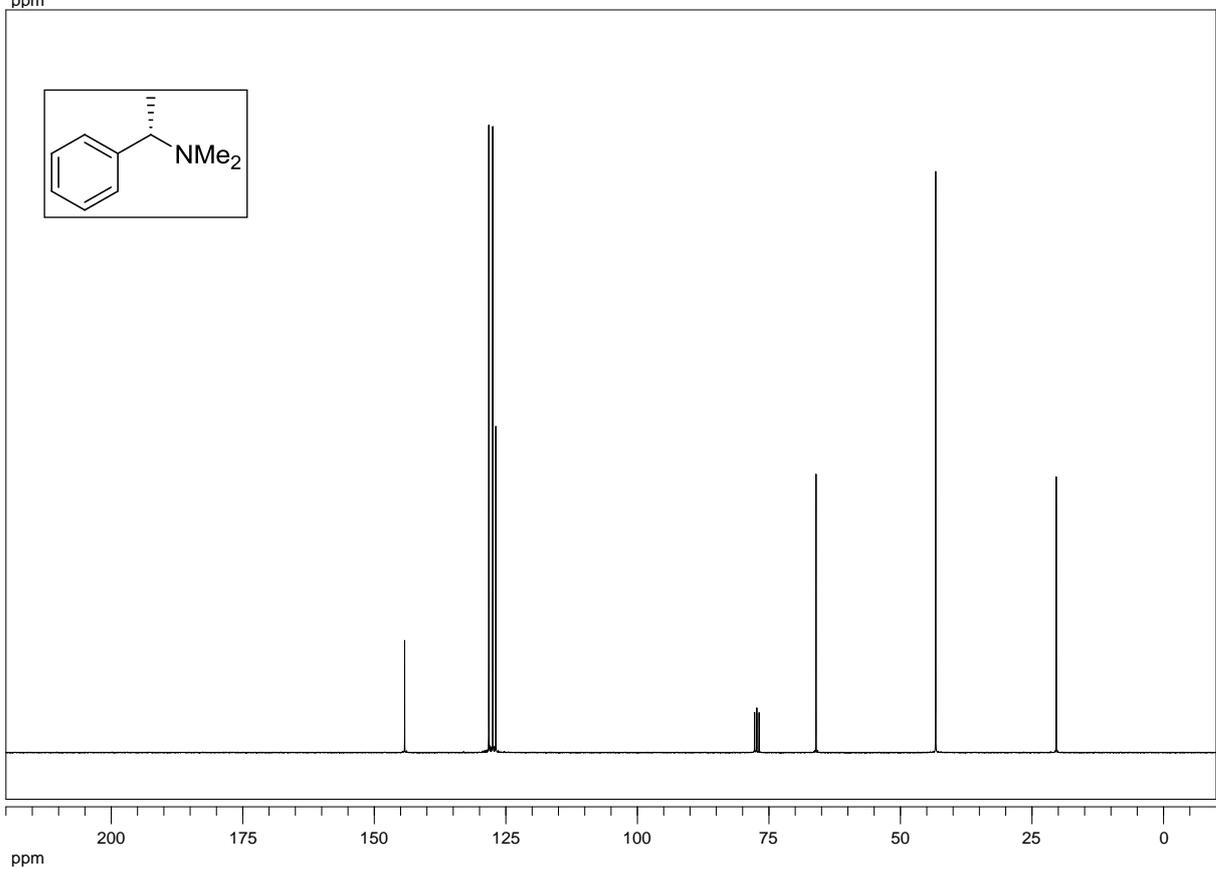
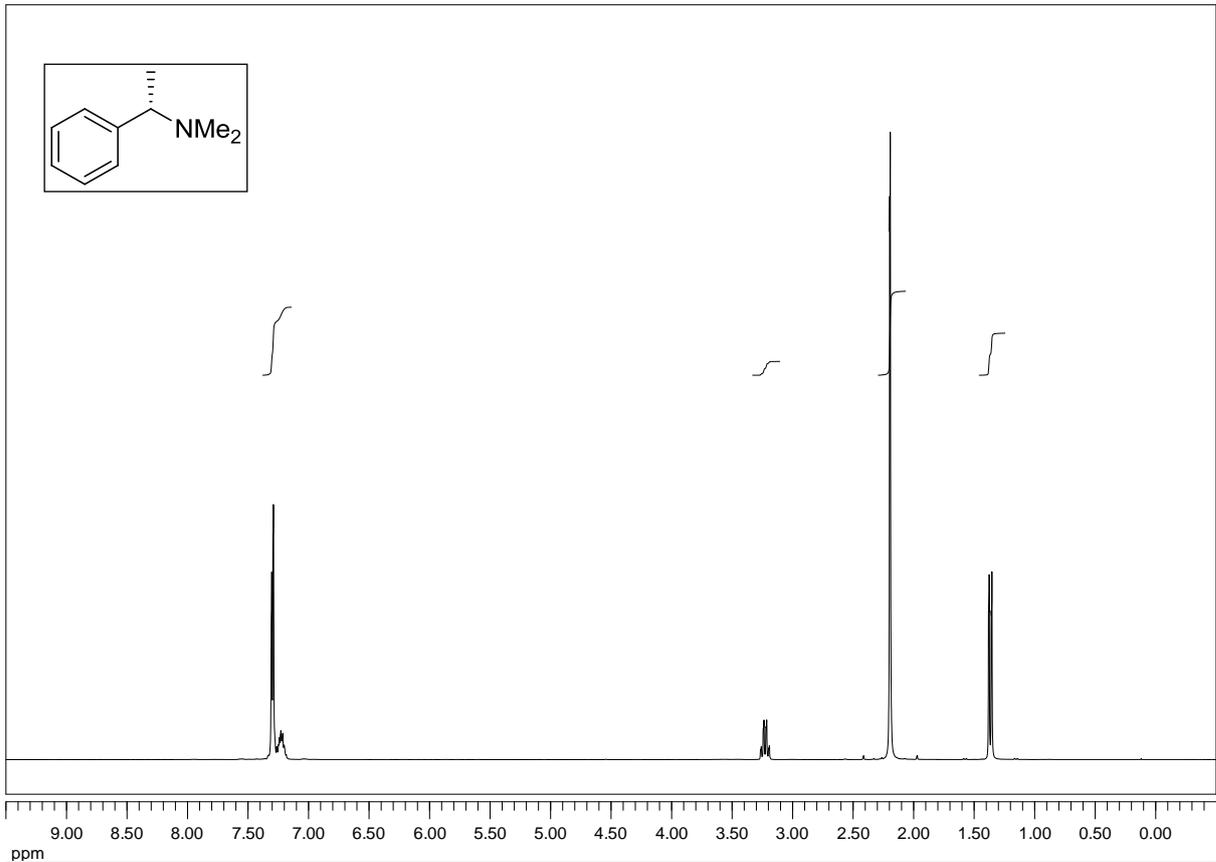
2-((1R,2S,5R)-1-hydroxy-2-isopropyl-5-methylcyclohexyl)-N-((S)-1-((S)-4-isopropyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)-2-methylpropyl)acetamide (192):

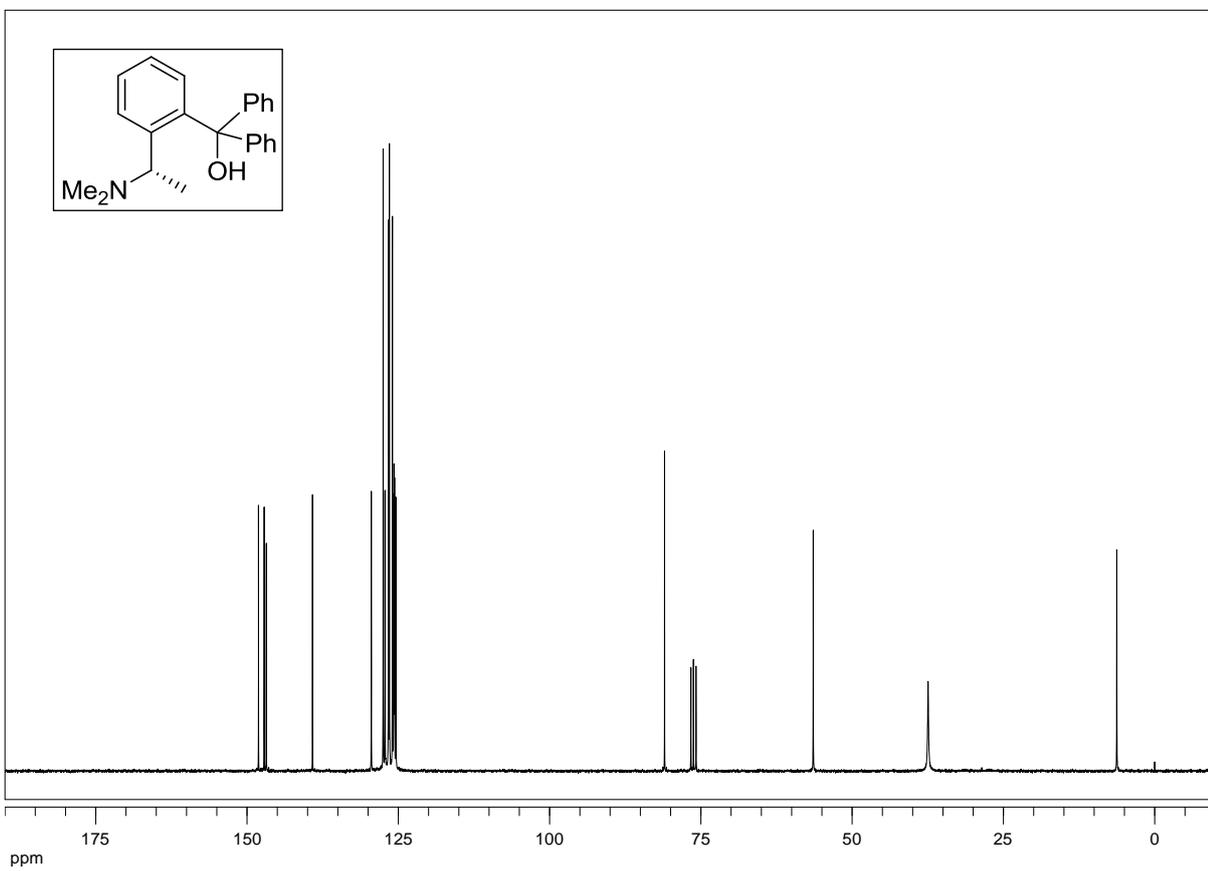
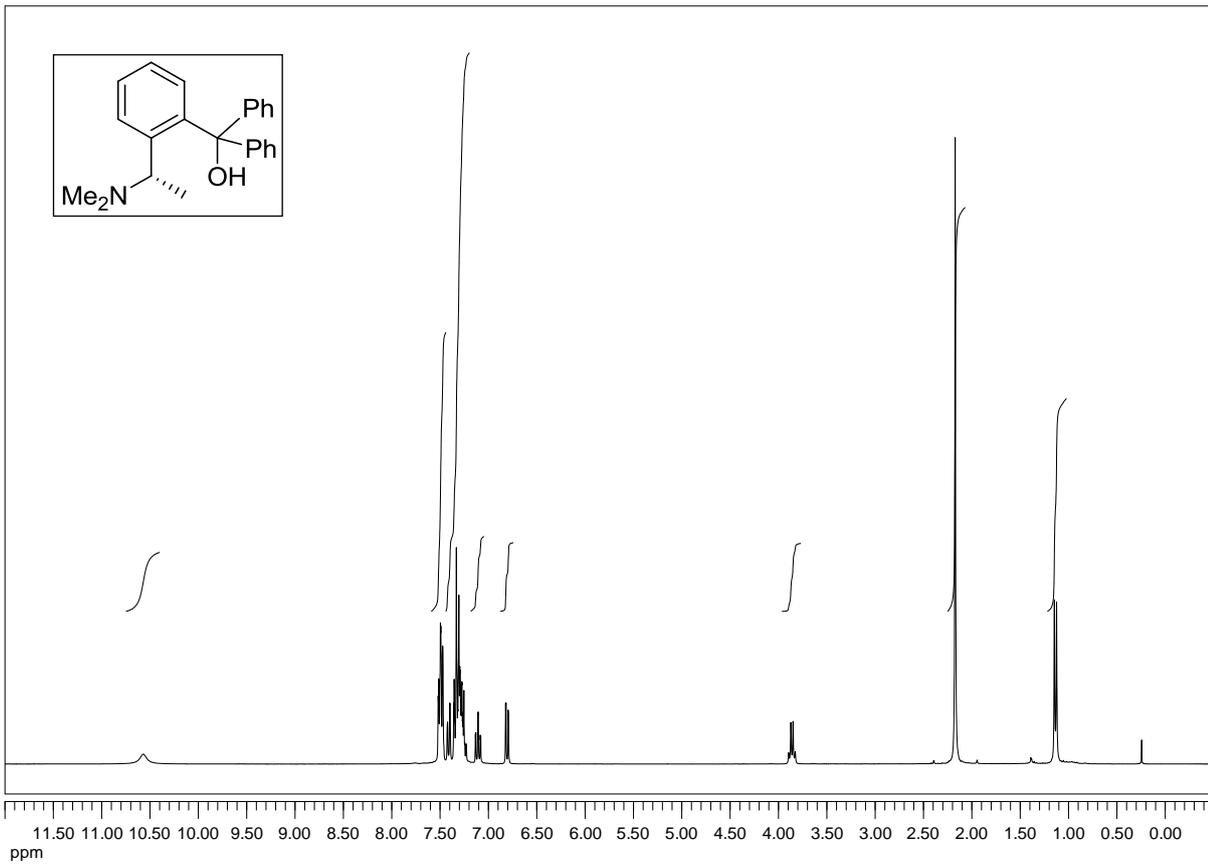
N-phenylpivalamide (217a):

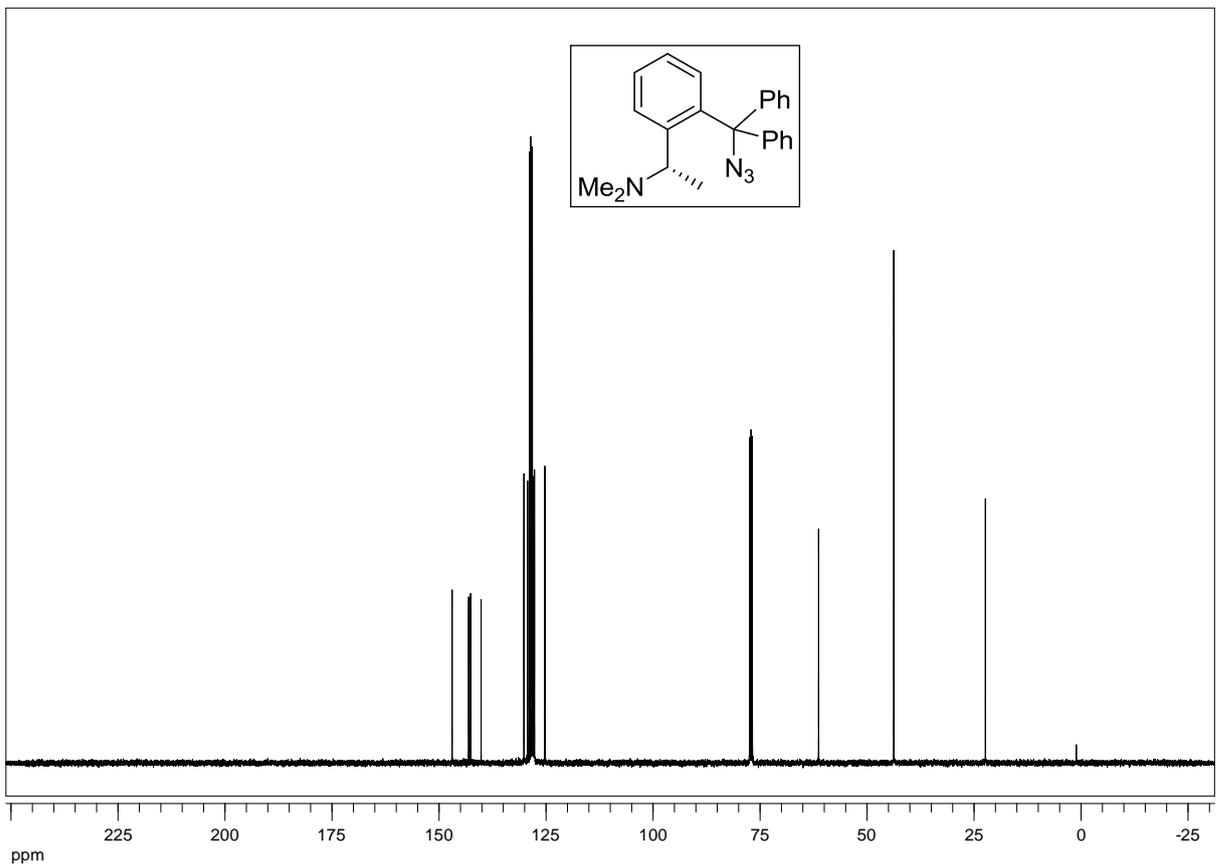
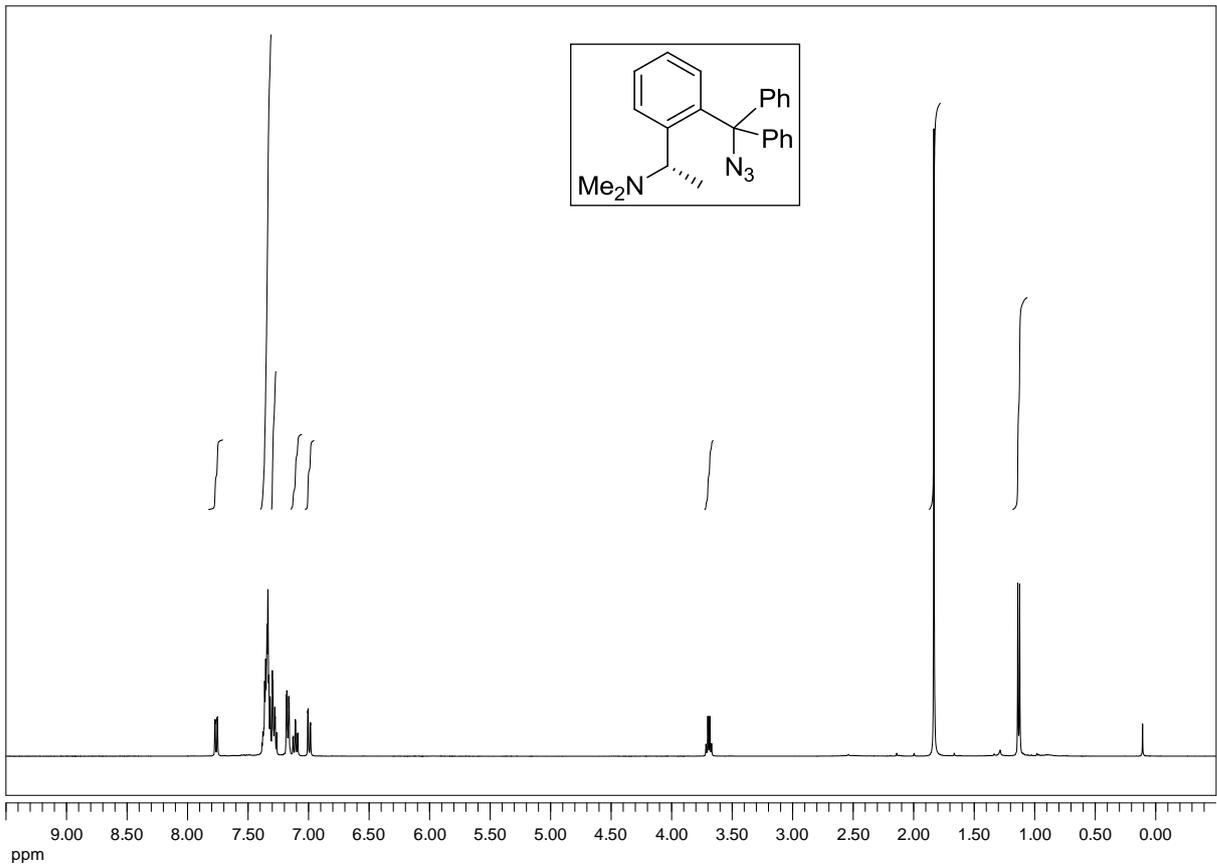
N-(2-((1S,2R)-2-hydroxy-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)phenyl)pivalamide (218a):

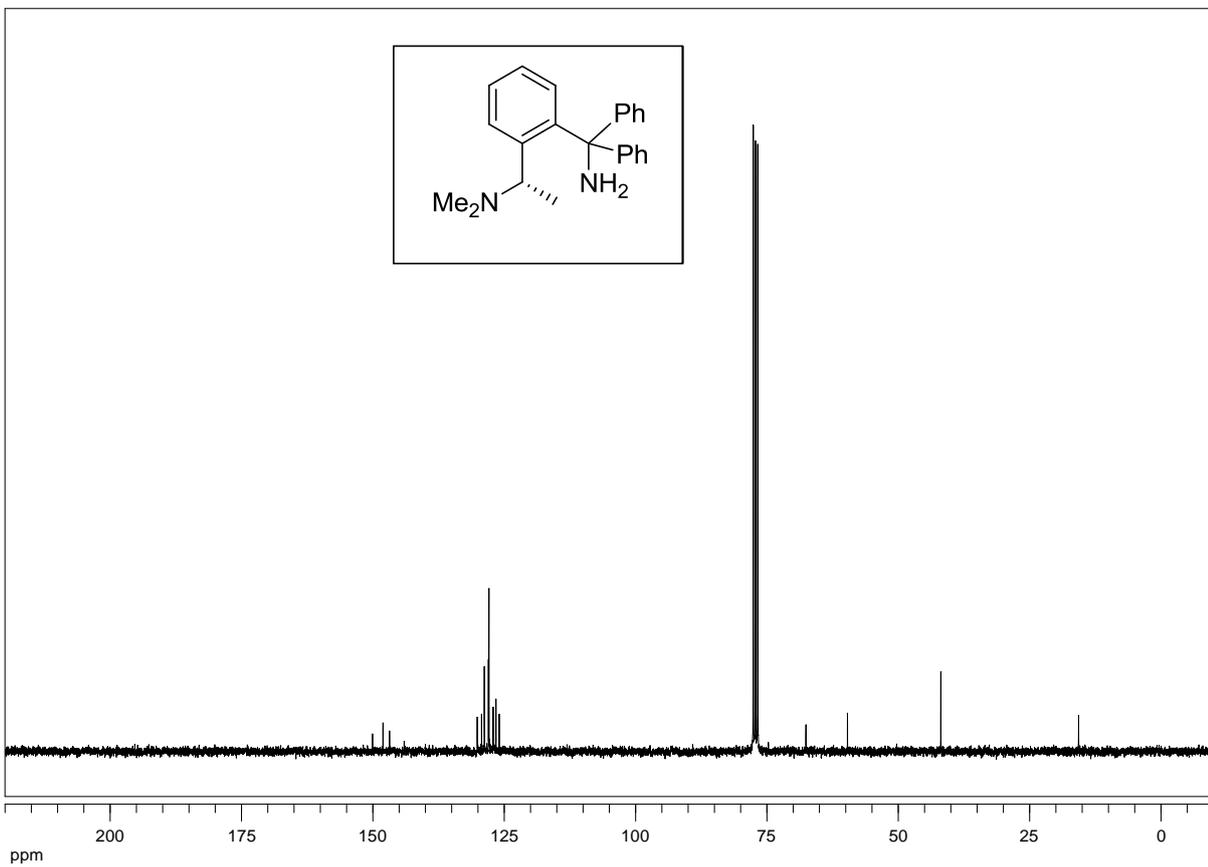
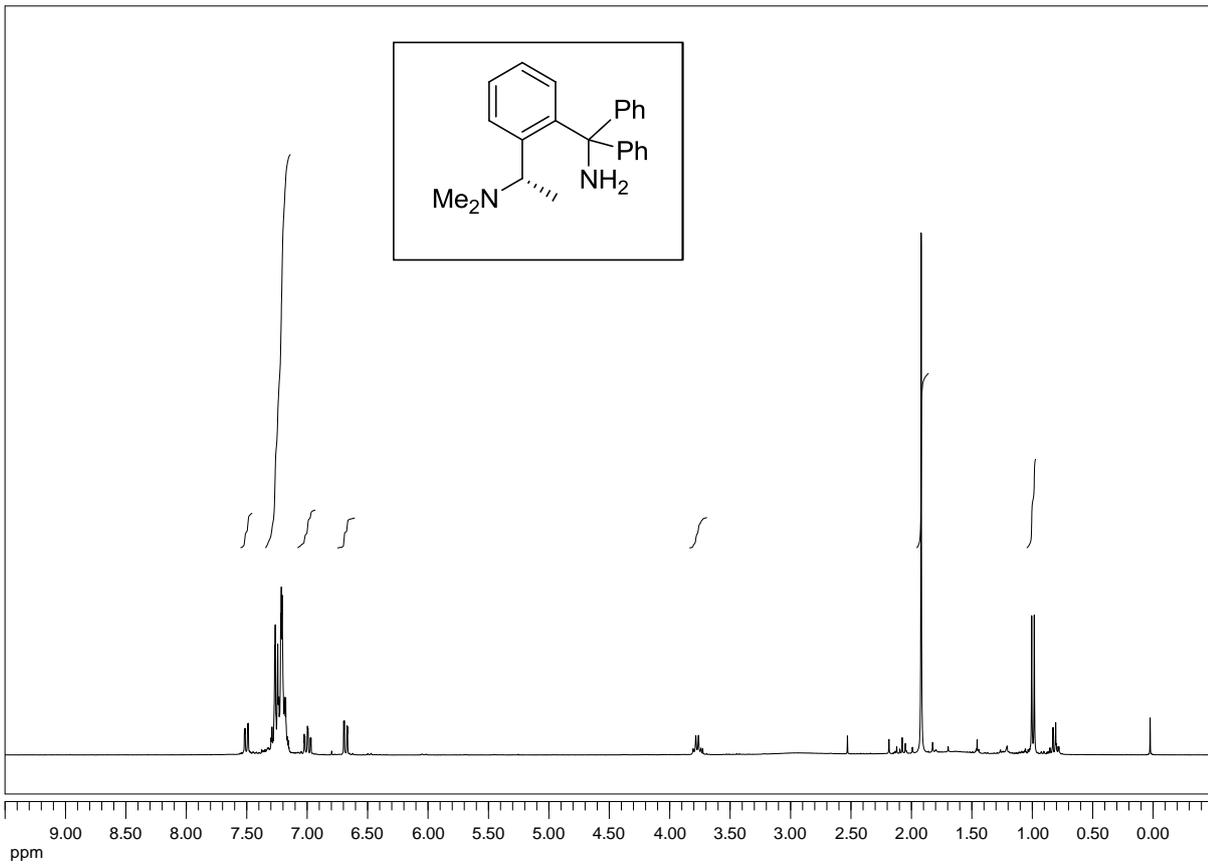
3-(2-((1S,2R)-2-hydroxy-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)phenyl)-1,1-dimethylurea (223):

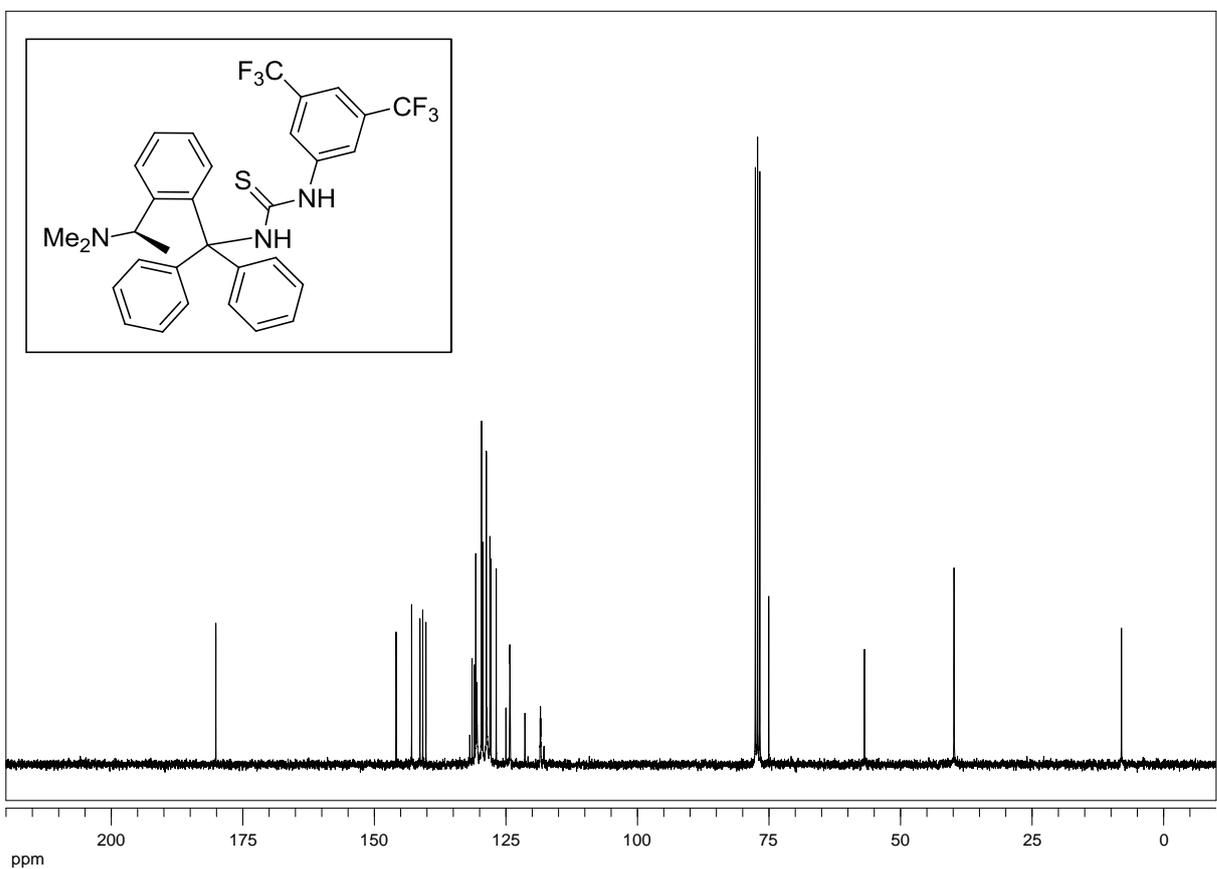
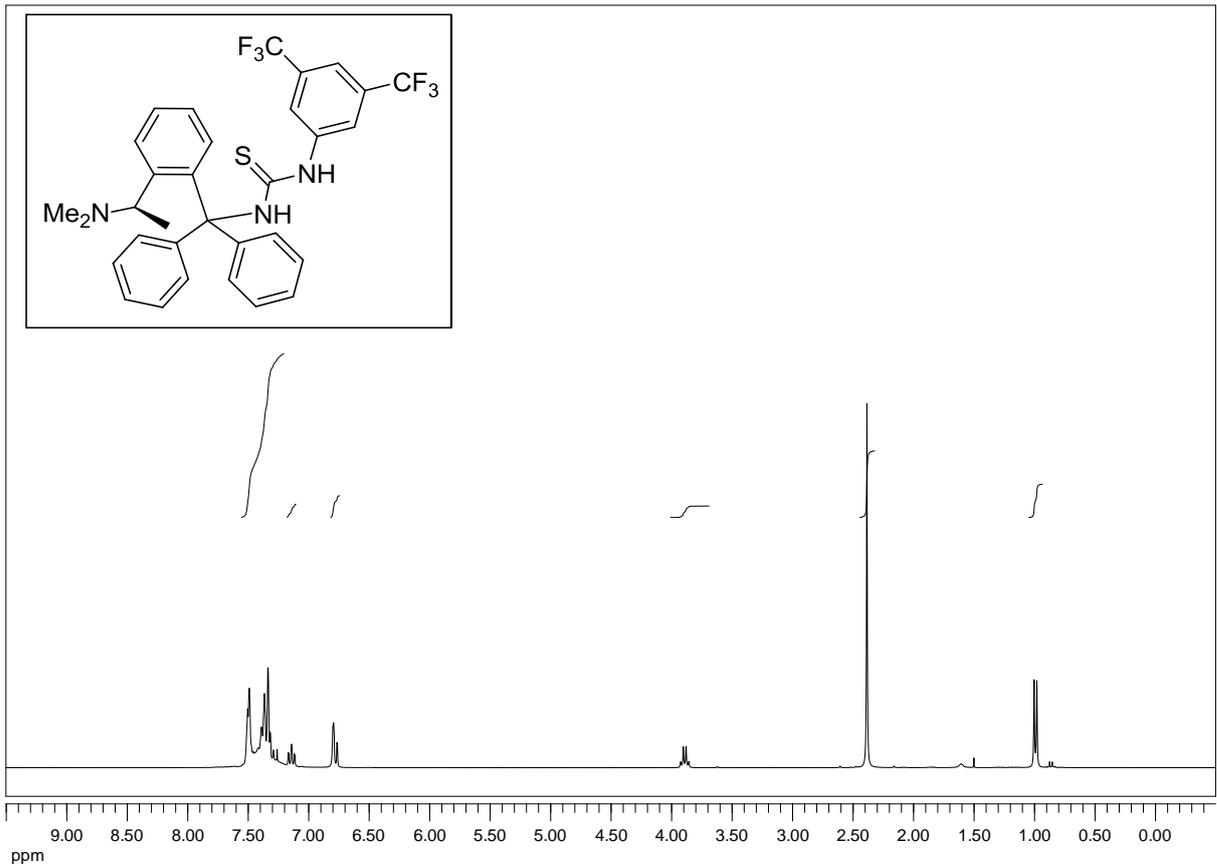
**(1R,5R)-ethyl 4-hydroxy-4-methyl-8-oxobicyclo[3.2.1]octane-1-carboxy
(R)-(+)-N,N-Dimethyl-1-phenylethylamine (300):**

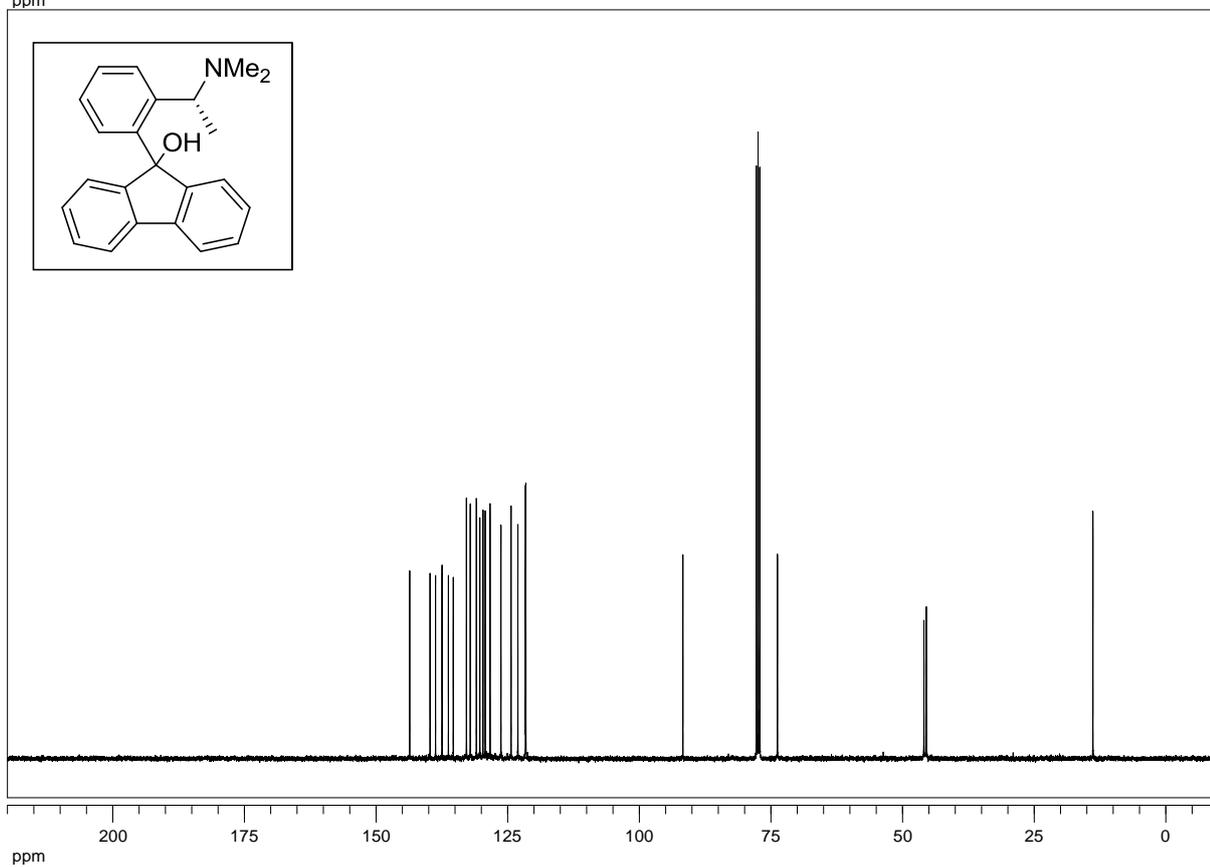
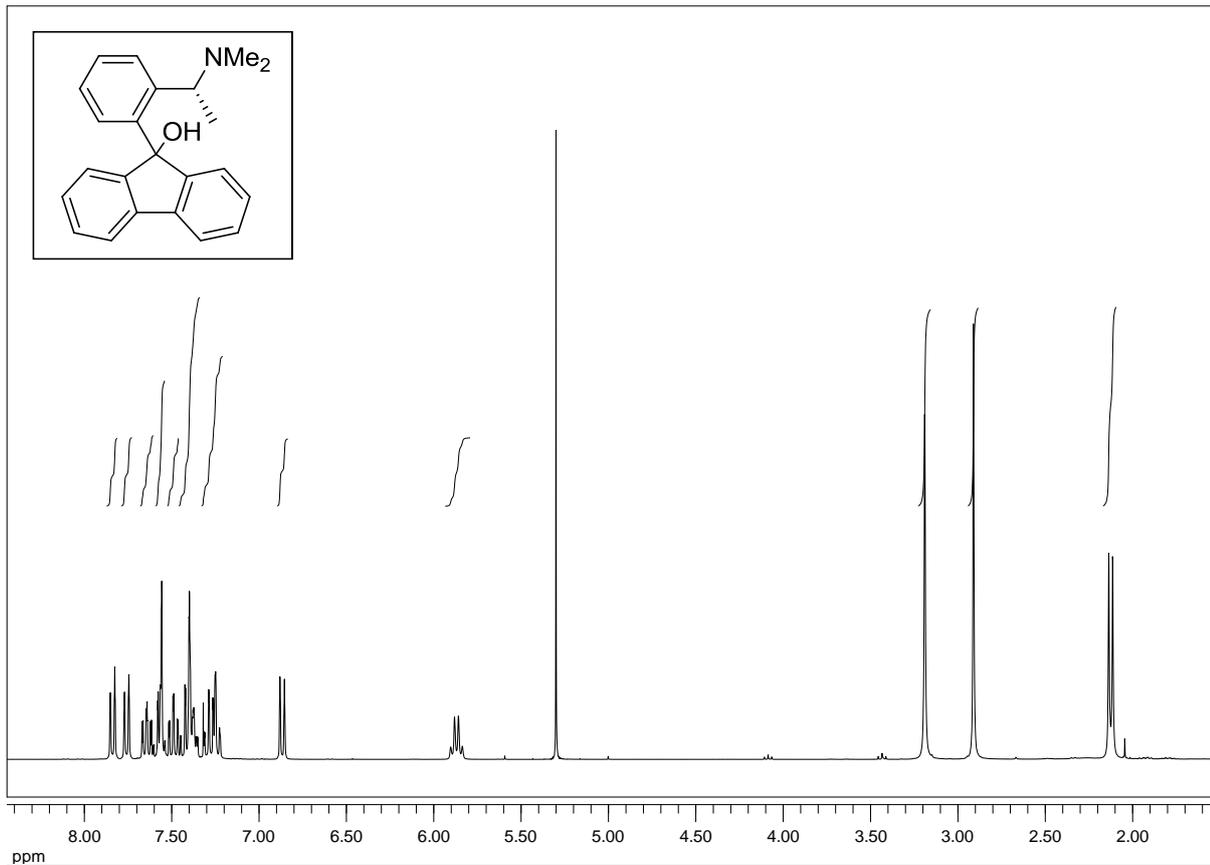


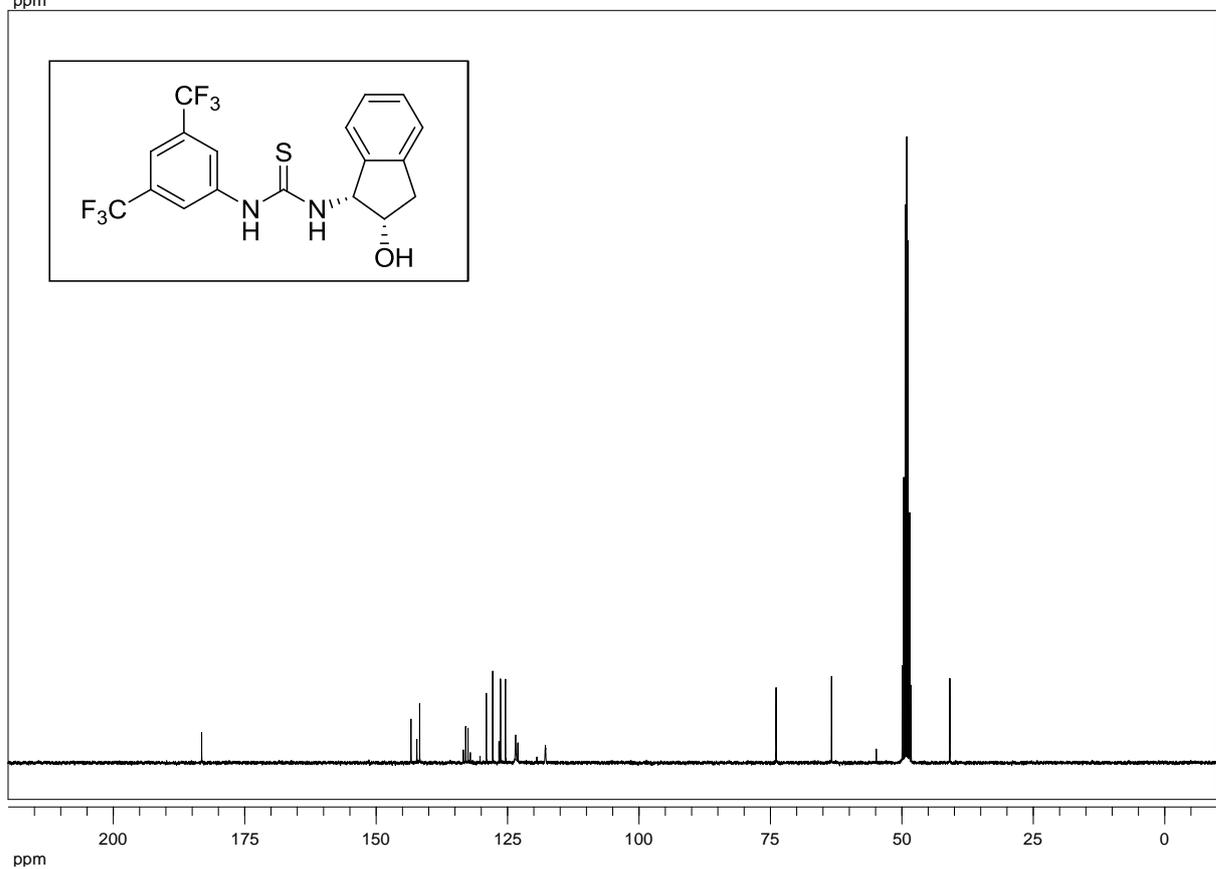
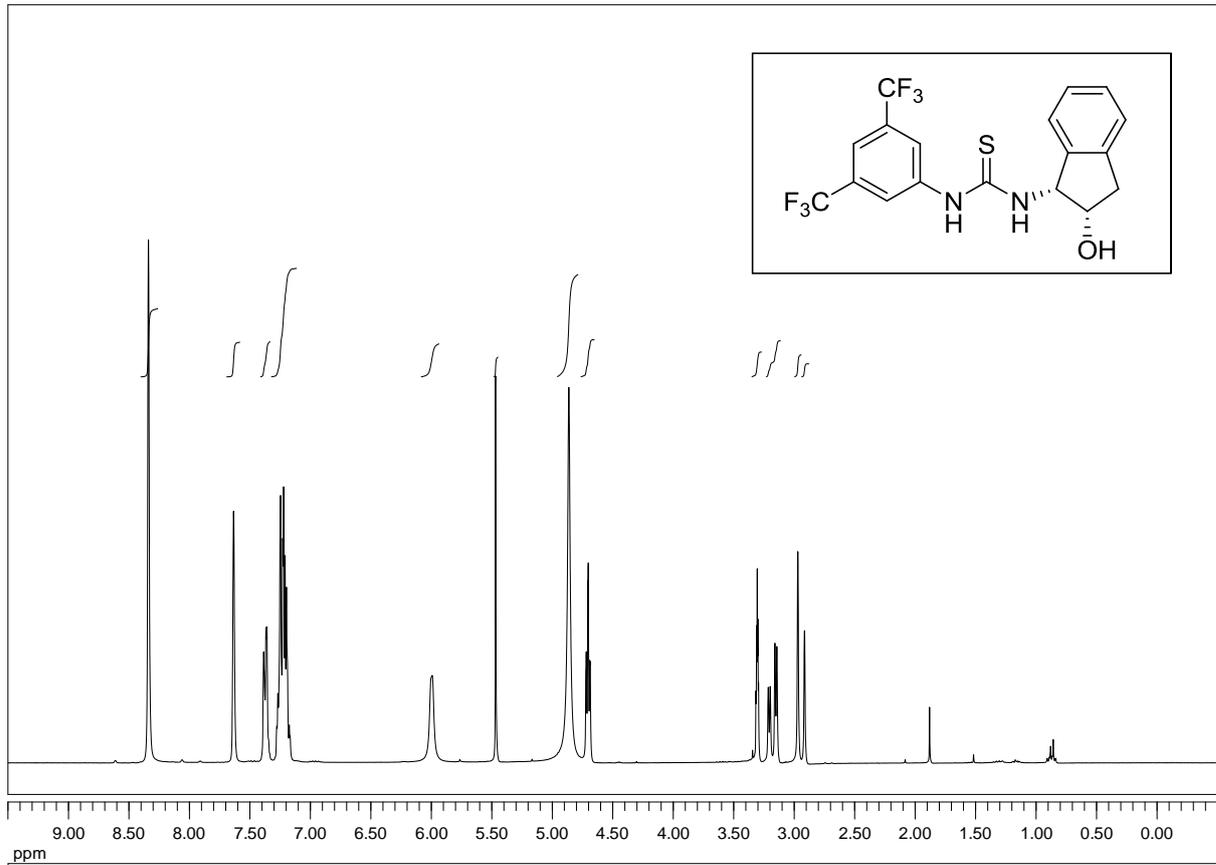
(S)-2-(1-(dimethylamino)ethyl)phenyl)diphenylmethanol (301):

(S)-1-(2-(azidodiphenylmethyl)phenyl)-N,N-dimethylethanamine (303):

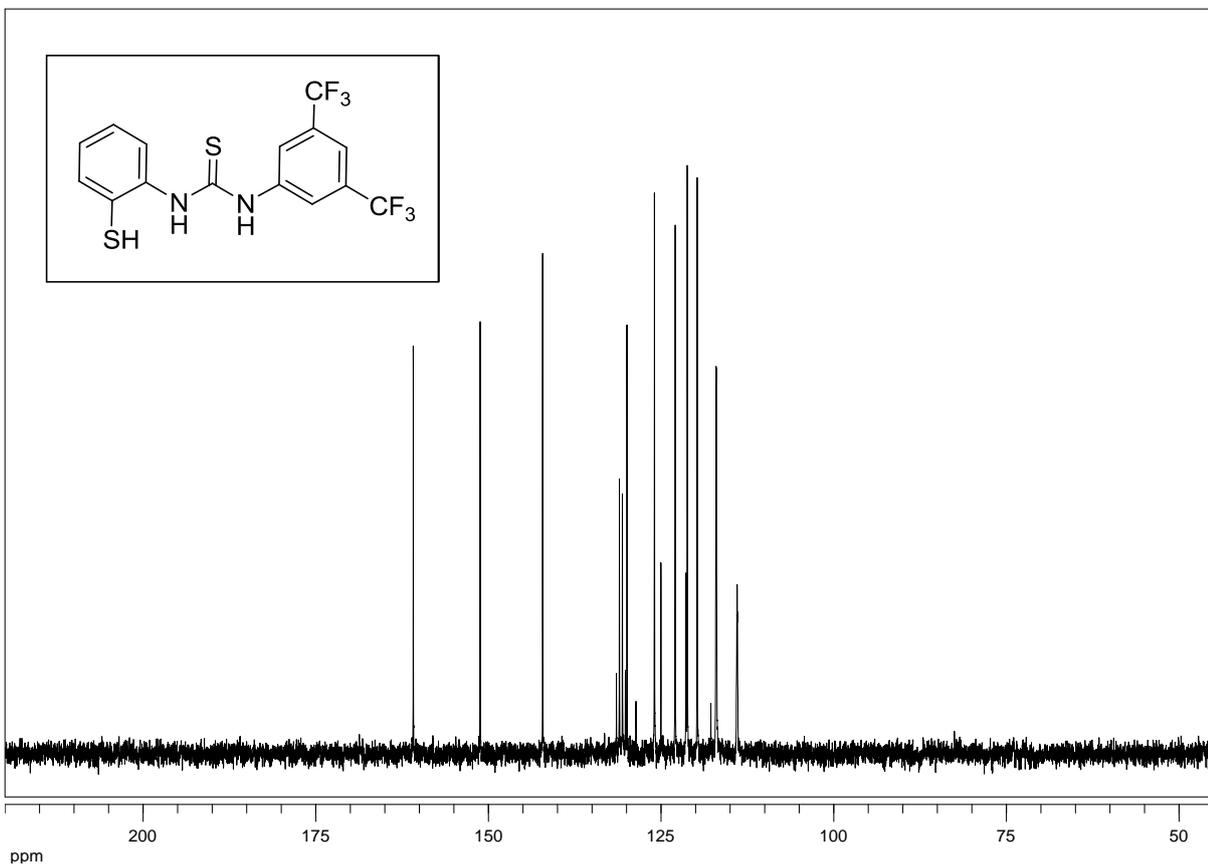
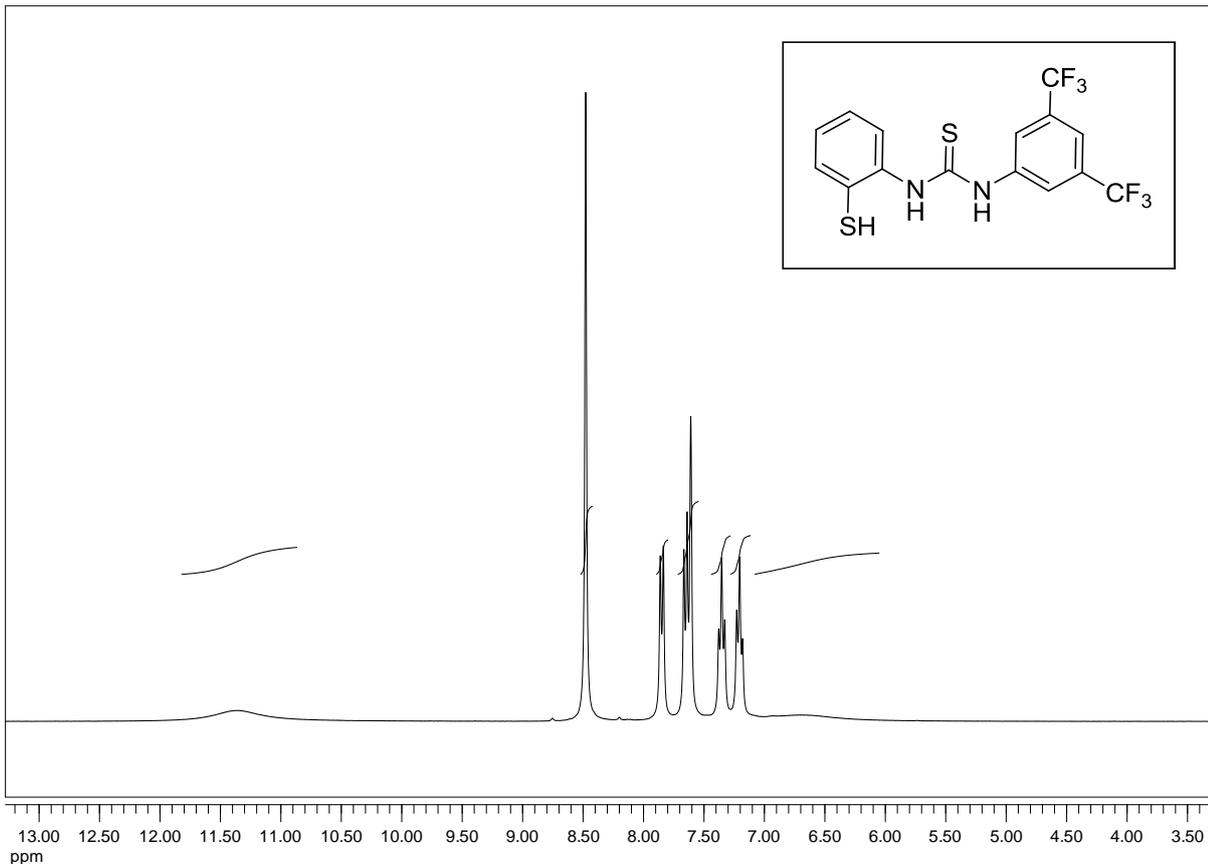
(S)-1-(2-(aminodiphenylmethyl)phenyl)-N,N-dimethylethanamine (304):

(R)-1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-((2-(1-(dimethylamino)ethyl)phenyl)diphenylmethyl)thiourea (302):

(R)-9-(2-(1-(dimethylamino)ethyl)phenyl)-9H-fluoren-9-ol (313):

1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-((1R,2S)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)thiourea (331):

1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-(2-mercaptophenyl)thiourea (340):



2. Röntgenographische Daten

(1'S,2'S,4'R)-1',3',3'-trimethylspiro[benzo[d][1,3]oxazine-4,2'-bicyclo[2.2.1]heptan]-2(1H)-one **227**:

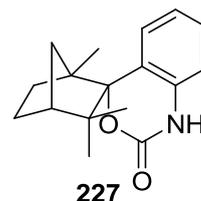
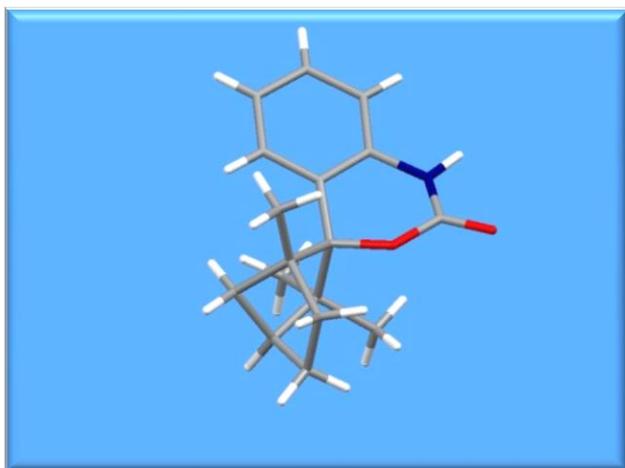


Table 1. Crystal data and structure refinement for **227**.

Crystal Data	
Empirical formula	C ₁₇ H ₂₁ N ₁ O ₂
Formula weight	271.35
Crystal size	0.3644 x 0.2532 x 0.1410 mm
Crystal description	prism
Crystal colour	colourless
Crystal system	Monoclinic
Space group	P 2 ₁ /n
Unit cell dimensions	a = 9.82821(13) Å alpha = 90 deg. b = 14.19640(16) Å beta = 90.3096(10) deg. c = 10.08870(10) Å gamma = 90 deg.
Volume	1407.61(3) Å ³
Z, Calculated density	4, 1.280 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.660 mm ⁻¹
F(000)	584

Data Collection	
Measurement device type	SuperNova, Single source at offset), Atlas
Measurement method	\w scans
Temperature	123 K
Wavelength	1.54184 Å
Monochromator	graphite

E Spektrenanhang

Theta range for data collection	5.47 to 71.00 deg. =-11<=h<=11 -16<=k<=16 - 12<=l<=11	
Index ranges		
Reflections collected / unique	7464 / 2634 [R(int) = 0.0109]	
Reflections greater I>2\sigma(I)		2506
Absorption correction	Analytical	
Max. and min. transmission	0.873 and 0.808	

Refinement

Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Hydrogen treatment	:	
Data / restraints / parameters	2634 / 0 / 184	
Goodness-of-fit on F ²		1.049
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0366, wR2 = 0.0936	
R indices (all data)	R1 = 0.0379, wR2 = 0.0945	
Absolute structure parameter	.	
Largest diff. peak and hole	0.285 and -0.224 e.A ⁻³	

Table 2. Atomic coordinates (x 10⁴) and equivalent isotropic displacement parameters (A² x 10³) for **227**.
U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized Uij tensor.

Atom	x	y	z	U(eq)
O(1)	1836(1)	3239(1)	1241(1)	18(1)
O(2)	305(1)	4357(1)	1514(1)	23(1)
N(1)	1740(1)	4467(1)	-237(1)	19(1)
C(1)	3123(1)	2878(1)	692(1)	15(1)
C(2)	4401(1)	3272(1)	1516(1)	18(1)
C(3)	4902(1)	2370(1)	2239(1)	22(1)
C(4)	4648(1)	1599(1)	1195(1)	21(1)
C(5)	3115(1)	1806(1)	1043(1)	18(1)
C(6)	5555(1)	3626(1)	621(1)	24(1)
C(7)	4027(1)	4082(1)	2446(1)	25(1)
C(8)	3906(1)	2073(1)	3324(1)	26(1)
C(9)	2682(1)	1693(1)	2513(1)	23(1)
C(10)	2255(1)	1183(1)	142(1)	25(1)
C(11)	3159(1)	3130(1)	-769(1)	16(1)
C(12)	3857(1)	2624(1)	-1736(1)	20(1)
C(13)	3915(1)	2940(1)	-3039(1)	23(1)
C(14)	3296(1)	3780(1)	-3396(1)	23(1)

E Spektrenanhang

C(15)	2588(1)	4293(1)	-2460(1)	20(1)
C(16)	2513(1)	3960(1)	-1164(1)	16(1)
C(17)	1254(1)	4048(1)	868(1)	17(1)

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [deg] for **227**.

O(1)-C(1)	1.4757(14)	C(1)-C(5)-C(10)	115.75(10)
O(1)-C(17)	1.3367(14)	C(4)-C(5)-C(10)	119.24(10)
O(2)-C(17)	1.2218(14)	C(9)-C(5)-C(10)	110.86(10)
N(1)-C(16)	1.4066(15)	C(4)-C(5)-C(9)	99.07(9)
N(1)-C(17)	1.3537(15)	C(1)-C(5)-C(4)	101.65(9)
N(1)-H(1N)	0.867(15)	C(3)-C(8)-C(9)	102.51(10)
C(1)-C(5)	1.5617(16)	C(5)-C(9)-C(8)	104.61(10)
C(1)-C(11)	1.5173(16)	C(1)-C(11)-C(16)	117.67(10)
C(1)-C(2)	1.6029(16)	C(12)-C(11)-C(16)	117.33(10)
C(2)-C(6)	1.5381(17)	C(1)-C(11)-C(12)	124.89(10)
C(2)-C(7)	1.5307(17)	C(11)-C(12)-C(13)	121.23(11)
C(2)-C(3)	1.5533(17)	C(12)-C(13)-C(14)	120.21(11)
C(3)-C(4)	1.5380(18)	C(13)-C(14)-C(15)	119.82(11)
C(3)-C(8)	1.5311(18)	C(14)-C(15)-C(16)	119.45(11)
C(4)-C(5)	1.5415(17)	N(1)-C(16)-C(15)	118.82(10)
C(5)-C(9)	1.5543(17)	C(11)-C(16)-C(15)	121.91(11)
C(5)-C(10)	1.5217(17)	N(1)-C(16)-C(11)	119.25(10)
C(8)-C(9)	1.5477(18)	O(2)-C(17)-N(1)	123.72(11)
C(11)-C(16)	1.3954(16)	O(1)-C(17)-O(2)	119.04(10)
C(11)-C(12)	1.3952(17)	O(1)-C(17)-N(1)	117.22(10)
C(12)-C(13)	1.3898(17)	C(2)-C(3)-H(3)	114.00
C(13)-C(14)	1.3853(18)	C(4)-C(3)-H(3)	114.00
C(14)-C(15)	1.3836(17)	C(8)-C(3)-H(3)	114.00
C(15)-C(16)	1.3921(17)	C(3)-C(4)-H(4A)	113.00
C(3)-H(3)	10.000	C(3)-C(4)-H(4B)	113.00
C(4)-H(4A)	0.9900	C(5)-C(4)-H(4A)	113.00
C(4)-H(4B)	0.9900	C(5)-C(4)-H(4B)	113.00
C(6)-H(6A)	0.9800	H(4A)-C(4)-H(4B)	110.00
C(6)-H(6B)	0.9800	C(2)-C(6)-H(6A)	109.00
C(6)-H(6C)	0.9800	C(2)-C(6)-H(6B)	109.00
C(7)-H(7A)	0.9800	C(2)-C(6)-H(6C)	109.00
C(7)-H(7B)	0.9800	H(6A)-C(6)-H(6B)	109.00
C(7)-H(7C)	0.9800	H(6A)-C(6)-H(6C)	109.00
C(8)-H(8A)	0.9900	H(6B)-C(6)-H(6C)	109.00
C(8)-H(8B)	0.9900	C(2)-C(7)-H(7A)	109.00
C(9)-H(9A)	0.9900	C(2)-C(7)-H(7B)	110.00
C(9)-H(9B)	0.9900	C(2)-C(7)-H(7C)	110.00
C(10)-H(10A)	0.9800	H(7A)-C(7)-H(7B)	109.00
C(10)-H(10B)	0.9800	H(7A)-C(7)-H(7C)	109.00
C(10)-H(10C)	0.9800	H(7B)-C(7)-H(7C)	109.00

E Spektrenanhang

C(12)-H(12)	0.9500	C(3)-C(8)-H(8A)	111.00
C(13)-H(13)	0.9500	C(3)-C(8)-H(8B)	111.00
C(14)-H(14)	0.9500	C(9)-C(8)-H(8A)	111.00
C(15)-H(15)	0.9500	C(9)-C(8)-H(8B)	111.00
C(1)-O(1)-C(17)	124.01(9)	H(8A)-C(8)-H(8B)	109.00
C(16)-N(1)-C(17)	121.14(10)	C(5)-C(9)-H(9A)	111.00
C(17)-N(1)-H(1N)	113.9(10)	C(5)-C(9)-H(9B)	111.00
C(16)-N(1)-H(1N)	117.1(10)	C(8)-C(9)-H(9A)	111.00
O(1)-C(1)-C(5)	104.35(9)	C(8)-C(9)-H(9B)	111.00
O(1)-C(1)-C(11)	107.89(9)	H(9A)-C(9)-H(9B)	109.00
C(2)-C(1)-C(11)	113.51(9)	C(5)-C(10)-H(10A)	109.00
C(5)-C(1)-C(11)	116.75(9)	C(5)-C(10)-H(10B)	109.00
C(2)-C(1)-C(5)	103.16(9)	C(5)-C(10)-H(10C)	109.00
O(1)-C(1)-C(2)	110.78(9)	H(10A)-C(10)-H(10B)	109.00
C(1)-C(2)-C(7)	112.97(10)	H(10A)-C(10)-H(10C)	109.00
C(3)-C(2)-C(6)	108.19(10)	H(10B)-C(10)-H(10C)	110.00
C(3)-C(2)-C(7)	114.08(9)	C(11)-C(12)-H(12)	119.00
C(6)-C(2)-C(7)	107.13(10)	C(13)-C(12)-H(12)	119.00
C(1)-C(2)-C(3)	101.61(9)	C(12)-C(13)-H(13)	120.00
C(1)-C(2)-C(6)	112.85(9)	C(14)-C(13)-H(13)	120.00
C(4)-C(3)-C(8)	101.06(10)	C(13)-C(14)-H(14)	120.00
C(2)-C(3)-C(4)	102.38(9)	C(15)-C(14)-H(14)	120.00
C(2)-C(3)-C(8)	111.13(10)	C(14)-C(15)-H(15)	120.00
C(3)-C(4)-C(5)	95.05(9)	C(16)-C(15)-H(15)	120.00
C(1)-C(5)-C(9)	108.59(9)		

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **227**.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

Atom	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(1)	16(1)	19(1)	18(1)	2(1)	2(1)	5(1)
O(2)	22(1)	25(1)	22(1)	1(1)	4(1)	8(1)
N(1)	20(1)	16(1)	20(1)	2(1)	1(1)	5(1)
C(1)	14(1)	16(1)	16(1)	-1(1)	1(1)	3(1)
C(2)	18(1)	17(1)	18(1)	-1(1)	-4(1)	1(1)
C(3)	21(1)	22(1)	22(1)	1(1)	-7(1)	4(1)
C(4)	22(1)	18(1)	24(1)	1(1)	-3(1)	5(1)
C(5)	19(1)	15(1)	19(1)	1(1)	-1(1)	1(1)
C(6)	20(1)	26(1)	26(1)	0(1)	-3(1)	-5(1)
C(7)	29(1)	22(1)	23(1)	-6(1)	-7(1)	2(1)
C(8)	33(1)	25(1)	19(1)	4(1)	-5(1)	3(1)
C(9)	26(1)	21(1)	21(1)	5(1)	1(1)	1(1)
C(10)	28(1)	19(1)	28(1)	-3(1)	-3(1)	-3(1)
C(11)	14(1)	18(1)	16(1)	0(1)	-2(1)	-1(1)

E Spektrenanhang

C(12)	17(1)	22(1)	20(1)	-1(1)	-1(1)	3(1)
C(13)	20(1)	30(1)	18(1)	-3(1)	2(1)	3(1)
C(14)	22(1)	31(1)	16(1)	3(1)	0(1)	-1(1)
C(15)	19(1)	20(1)	21(1)	4(1)	-2(1)	-1(1)
C(16)	13(1)	17(1)	18(1)	-1(1)	-1(1)	-1(1)
C(17)	17(1)	16(1)	18(1)	-1(1)	-2(1)	2(1)

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{Å}^2 \times 10^3$) for **227**.

Atom	x	y	z	U(eq)
H(1N)	1223(15)	4913(11)	-543(14)	22
H(3)	5869	2406	2548	26
H(4A)	4832	958	1536	26
H(4B)	5159	1708	366	26
H(6A)	5215	4136	55	29
H(6B)	5880	3107	66	29
H(6C)	6306	3861	1173	29
H(7A)	3346	3865	3084	30
H(7B)	3652	4606	1928	30
H(7C)	4842	4294	2924	30
H(8A)	3639	2616	3879	31
H(8B)	4302	1576	3897	31
H(9A)	1851	2063	2699	27
H(9B)	2507	1023	2727	27
H(10A)	2590	1228	-769	30
H(10B)	1305	1392	170	30
H(10C)	2315	528	444	30
H(12)	4301	2053	-1500	23
H(13)	4380	2578	-3687	27
H(14)	3359	4003	-4281	28
H(15)	2157	4867	-2699	24

Table 6. Torsion angles [deg] for j103.

C(17)-O(1)-C(1)-C(2)	88.57(12)	C(5)-C(1)-C(11)-C(12)	-35.35(16)
C(17)-O(1)-C(1)-C(5)	-161.04(10)	C(5)-C(1)-C(11)-C(16)	148.61(10)
C(17)-O(1)-C(1)-C(11)	-36.24(13)	C(6)-C(2)-C(3)-C(8)	170.18(10)
C(1)-O(1)-C(17)-O(2)	-169.13(10)	C(7)-C(2)-C(3)-C(4)	158.24(10)
C(1)-O(1)-C(17)-N(1)	12.47(15)	C(7)-C(2)-C(3)-C(8)	51.06(14)
C(17)-N(1)-C(16)-C(15)	157.80(11)	C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	36.35(10)
C(16)-N(1)-C(17)-O(1)	18.60(16)	C(1)-C(2)-C(3)-C(8)	-70.82(11)
C(16)-N(1)-C(17)-O(2)	-159.72(11)	C(6)-C(2)-C(3)-C(4)	-82.65(11)
C(17)-N(1)-C(16)-C(11)	-20.93(16)	C(2)-C(3)-C(8)-C(9)	71.92(12)

E Spektrenanhang

C(5)-C(1)-C(2)-C(7)	-124.09(10)	C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-56.99(10)
O(1)-C(1)-C(2)-C(3)	109.72(10)	C(8)-C(3)-C(4)-C(5)	57.77(10)
O(1)-C(1)-C(2)-C(6)	-134.66(10)	C(4)-C(3)-C(8)-C(9)	-36.11(11)
O(1)-C(1)-C(2)-C(7)	-12.94(13)	C(3)-C(4)-C(5)-C(10)	-176.17(10)
C(5)-C(1)-C(2)-C(3)	-1.44(11)	C(3)-C(4)-C(5)-C(1)	55.26(10)
C(5)-C(1)-C(2)-C(6)	114.19(10)	C(3)-C(4)-C(5)-C(9)	-56.00(10)
C(2)-C(1)-C(5)-C(4)	-33.70(10)	C(4)-C(5)-C(9)-C(8)	35.05(11)
C(2)-C(1)-C(5)-C(9)	70.13(11)	C(10)-C(5)-C(9)-C(8)	161.21(10)
C(2)-C(1)-C(5)-C(10)	-164.47(10)	C(1)-C(5)-C(9)-C(8)	-70.57(11)
C(11)-C(1)-C(5)-C(4)	91.51(11)	C(3)-C(8)-C(9)-C(5)	0.43(12)
C(11)-C(1)-C(5)-C(9)	-164.66(9)	C(1)-C(11)-C(16)-N(1)	-6.88(15)
C(11)-C(1)-C(5)-C(10)	-39.26(14)	C(1)-C(11)-C(16)-C(15)	174.43(10)
O(1)-C(1)-C(11)-C(12)	-152.37(11)	C(1)-C(11)-C(12)-C(13)	-175.51(11)
O(1)-C(1)-C(11)-C(16)	31.59(13)	C(16)-C(11)-C(12)-C(13)	0.54(17)
C(2)-C(1)-C(11)-C(12)	84.47(14)	C(12)-C(11)-C(16)-N(1)	176.78(10)
C(11)-C(1)-C(2)-C(3)	-128.72(10)	C(12)-C(11)-C(16)-C(15)	-1.91(17)
C(11)-C(1)-C(2)-C(6)	-13.10(13)	C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	1.27(19)
C(11)-C(1)-C(2)-C(7)	108.62(11)	C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	-1.75(19)
O(1)-C(1)-C(5)-C(4)	-149.54(8)	C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	0.41(18)
O(1)-C(1)-C(5)-C(9)	-45.71(11)	C(14)-C(15)-C(16)-C(11)	1.47(18)
O(1)-C(1)-C(5)-C(10)	79.69(11)	C(14)-C(15)-C(16)-N(1)	-177.23(11)
C(2)-C(1)-C(11)-C(16)	-91.57(12)		

Table 7. Hydrogen-bonds for j103 [Å and deg.].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
N(1)-H(1N)...O(2)#1	0.867(15)	2.067(15)	2.9074(13)	163.2(14)
C(9)-H(9A)...O(1)	0.9900	22.200	2.6728(15)	106.00

(R)-1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-((2-(1-(dimethylamino)ethyl)phenyl)diphenylmethyl)thiourea **302**:

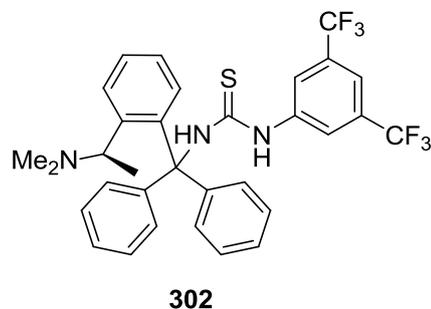
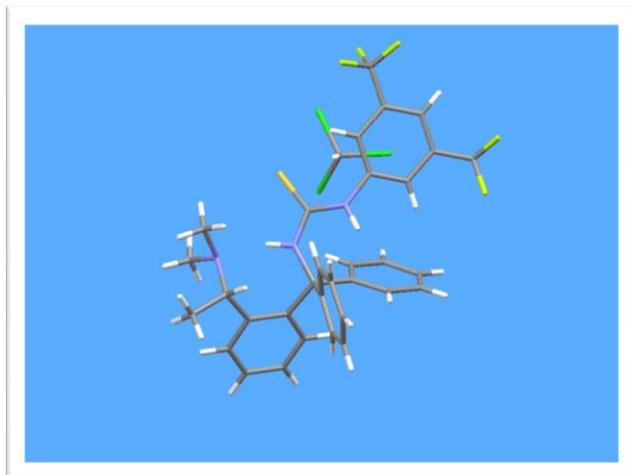


Table 1. Crystal data and structure refinement for **302**.

Crystal Data	
Empirical formula	C ₃₂ H ₂₉ F ₆ N ₃ S, C H Cl ₃
Formula weight	721.02
Crystal size	0.3716 x 0.2049 x 0.0798 mm
Crystal description	prism
Crystal colour	translucent, colourless
Crystal system	Trigonal
Space group	P 31 2 1
Unit cell dimensions	a = 14.75794(19) Å alpha = 90 deg. b = 14.75794(19) Å beta = 90 deg. c = 26.9496(4) Å gamma = 120 deg.
Volume	5083.17(12) Å ³
Z, Calculated density	6, 1.413 Mg/m ³
Absorption coefficient	3.563 mm ⁻¹
F(000)	2220
Data Collection	
Measurement device type	Xcalibur, Ruby, Gemini ultra
Measurement method	\w scans
Temperature	123 K
Wavelength	1.54184 Å
Monochromator	graphite
Theta range for data collection	3.46 to 66.63 deg.
Index ranges	=-17<=h<=17 -17<=k<=11 -31<=l<=29
Reflections collected / unique	14325 / 5839 [R(int) = 0.0434]

E Spektrenanhang

Reflections greater $I > 2\sigma(I)$	5479
Absorption correction	Analytical
Max. and min. transmission	1.00000 and 0.50838

Refinement

Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Hydrogen treatment	:
Data / restraints / parameters	5839 / 0 / 426
Goodness-of-fit on F^2	1.037
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0485, wR2 = 0.1283
R indices (all data)	R1 = 0.0518, wR2 = 0.1314
Absolute structure parameter	0.000
Largest diff. peak and hole	0.547 and -0.331 e. \AA^{-3}

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **302**.
U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

Atom	x	y	z	U(eq)
S(1)	443(1)	-4166(1)	5643(1)	39(1)
F(1)	-2170(2)	-3321(2)	6124(1)	67(1)
F(2)	-1930(2)	-2583(3)	5427(1)	86(1)
F(3)	-2086(2)	-1863(2)	6081(1)	78(1)
				250(4)
F(4)	1940(8)	1218(3)	5539(2))
				211(4)
F(5)	1350(4)	1339(3)	6174(3))
				154(3)
F(6)	2681(3)	1296(2)	6175(2))
N(1)	1870(2)	-5576(2)	5937(1)	32(1)
N(2)	2261(2)	-3580(2)	6052(1)	25(1)
N(3)	1599(2)	-2475(2)	6212(1)	28(1)
C(1)	3350(2)	-2912(2)	6229(1)	25(1)
C(2)	3754(2)	-1790(2)	6034(1)	26(1)
C(3)	3621(2)	-1667(2)	5526(1)	30(1)
C(4)	3986(2)	-685(3)	5324(1)	36(1)
C(5)	4478(3)	197(3)	5620(1)	42(1)
C(6)	4594(3)	94(3)	6120(1)	39(1)
C(7)	4234(2)	-896(2)	6327(1)	30(1)

E Spektrenanhang

C(8)	3426(2)	-2910(2)	6800(1)	26(1)
C(9)	2564(2)	-3241(2)	7105(1)	31(1)
C(10)	2676(3)	-3132(3)	7617(1)	39(1)
C(11)	3653(3)	-2701(3)	7832(1)	41(1)
C(12)	4518(3)	-2399(3)	7533(1)	38(1)
C(13)	4415(2)	-2507(2)	7023(1)	30(1)
C(14)	4024(2)	-3365(2)	6005(1)	26(1)
C(15)	4966(2)	-2670(3)	5774(1)	33(1)
C(16)	5636(3)	-2983(3)	5581(1)	39(1)
C(17)	5381(3)	-4008(3)	5623(1)	41(1)
C(18)	4453(3)	-4716(3)	5850(1)	36(1)
C(19)	3759(2)	-4423(2)	6046(1)	29(1)
C(20)	2752(2)	-5272(2)	6285(1)	29(1)
C(21)	2830(3)	-6199(3)	6491(1)	41(1)
C(22)	853(3)	-6201(3)	6180(2)	47(1)
C(23)	1923(3)	-6074(3)	5479(1)	42(1)
C(24)	1496(2)	-3353(2)	5990(1)	27(1)
C(25)	1060(2)	-1934(2)	6103(1)	28(1)
C(26)	-21(2)	-2441(2)	6054(1)	29(1)
C(27)	-501(2)	-1847(3)	5964(1)	34(1)
C(28)	75(3)	-771(3)	5939(1)	44(1)
C(29)	1151(3)	-276(3)	5999(2)	45(1)
C(30)	1639(3)	-856(3)	6076(1)	37(1)
C(31)	-1663(3)	-2402(3)	5893(1)	45(1)
C(32)	1767(4)	878(3)	5972(2)	74(2)
Cl(1)	1994(1)	-2404(1)	4387(1)	65(1)
Cl(2)	-150(1)	-2866(1)	4395(1)	86(1)
Cl(3)	1490(1)	-852(1)	4716(1)	83(1)
C(33)	1067(3)	-2181(3)	4689(2)	51(1)

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [deg] for **302**.

Cl(1)-C(33)	1.758(5)	C(9)-C(10)-C(11)	120.5(4)
Cl(2)-C(33)	1.749(5)	C(10)-C(11)-C(12)	119.2(3)
Cl(3)-C(33)	1.737(4)	C(11)-C(12)-C(13)	120.8(4)
S(1)-C(24)	1.692(3)	C(8)-C(13)-C(12)	120.2(3)
F(1)-C(31)	1.332(5)	C(1)-C(14)-C(15)	118.0(3)
F(2)-C(31)	1.304(5)	C(1)-C(14)-C(19)	123.8(3)
F(3)-C(31)	1.333(5)	C(15)-C(14)-C(19)	118.1(3)
F(4)-C(32)	1.245(7)	C(14)-C(15)-C(16)	122.5(3)
F(5)-C(32)	1.248(8)	C(15)-C(16)-C(17)	119.3(4)
F(6)-C(32)	1.291(7)	C(16)-C(17)-C(18)	119.6(4)
N(1)-C(20)	1.481(4)	C(17)-C(18)-C(19)	122.3(4)
N(1)-C(22)	1.466(5)	C(14)-C(19)-C(18)	118.2(3)
N(1)-C(23)	1.458(5)	C(14)-C(19)-C(20)	123.9(3)
N(2)-C(1)	1.483(4)	C(18)-C(19)-C(20)	117.9(3)
N(2)-C(24)	1.339(4)	C(19)-C(20)-C(21)	114.1(3)

E Spektrenanhang

N(3)-C(24)	1.365(4)	N(1)-C(20)-C(21)	113.9(2)
N(3)-C(25)	1.411(4)	N(1)-C(20)-C(19)	109.2(2)
N(2)-H(2N)	0.93(4)	S(1)-C(24)-N(3)	122.8(3)
N(3)-H(3N)	0.92(5)	N(2)-C(24)-N(3)	118.4(3)
C(1)-C(8)	1.542(4)	S(1)-C(24)-N(2)	118.8(2)
C(1)-C(14)	1.571(4)	N(3)-C(25)-C(26)	122.4(2)
C(1)-C(2)	1.546(4)	N(3)-C(25)-C(30)	117.6(3)
C(2)-C(7)	1.391(4)	C(26)-C(25)-C(30)	119.9(3)
C(2)-C(3)	1.405(4)	C(25)-C(26)-C(27)	119.0(3)
C(3)-C(4)	1.382(5)	C(26)-C(27)-C(28)	121.2(4)
C(4)-C(5)	1.383(5)	C(28)-C(27)-C(31)	120.1(4)
C(5)-C(6)	1.377(5)	C(26)-C(27)-C(31)	118.7(3)
C(6)-C(7)	1.397(5)	C(27)-C(28)-C(29)	119.1(4)
C(8)-C(9)	1.382(4)	C(28)-C(29)-C(30)	120.4(4)
C(8)-C(13)	1.406(4)	C(28)-C(29)-C(32)	118.9(4)
C(9)-C(10)	1.390(4)	C(30)-C(29)-C(32)	120.7(4)
C(10)-C(11)	1.380(6)	C(25)-C(30)-C(29)	120.5(4)
C(11)-C(12)	1.382(6)	F(1)-C(31)-F(3)	103.7(3)
C(12)-C(13)	1.386(4)	F(1)-C(31)-C(27)	113.8(4)
C(14)-C(15)	1.395(5)	F(2)-C(31)-F(3)	107.8(4)
C(14)-C(19)	1.412(4)	F(2)-C(31)-C(27)	112.4(4)
C(15)-C(16)	1.385(6)	F(1)-C(31)-F(2)	106.6(3)
C(16)-C(17)	1.369(6)	F(3)-C(31)-C(27)	112.0(3)
C(17)-C(18)	1.382(6)	F(5)-C(32)-C(29)	114.8(5)
C(18)-C(19)	1.399(6)	F(6)-C(32)-C(29)	115.0(4)
C(19)-C(20)	1.527(4)	F(5)-C(32)-F(6)	103.7(5)
C(20)-C(21)	1.533(5)	F(4)-C(32)-F(5)	104.3(7)
C(25)-C(26)	1.389(4)	F(4)-C(32)-F(6)	104.5(6)
C(25)-C(30)	1.381(5)	F(4)-C(32)-C(29)	113.3(4)
C(26)-C(27)	1.397(5)	C(2)-C(3)-H(3)	120.00
C(27)-C(31)	1.498(6)	C(4)-C(3)-H(3)	120.00
C(27)-C(28)	1.378(5)	C(3)-C(4)-H(4)	120.00
C(28)-C(29)	1.386(7)	C(5)-C(4)-H(4)	120.00
C(29)-C(30)	1.382(7)	C(4)-C(5)-H(5)	120.00
C(29)-C(32)	1.478(5)	C(6)-C(5)-H(5)	120.00
C(3)-H(3)	0.9500	C(5)-C(6)-H(6)	120.00
C(4)-H(4)	0.9500	C(7)-C(6)-H(6)	120.00
C(5)-H(5)	0.9500	C(2)-C(7)-H(7)	120.00
C(6)-H(6)	0.9500	C(6)-C(7)-H(7)	120.00
C(7)-H(7)	0.9500	C(8)-C(9)-H(9)	119.00
C(9)-H(9)	0.9500	C(10)-C(9)-H(9)	120.00
C(10)-H(10)	0.9500	C(9)-C(10)-H(10)	120.00
C(11)-H(11)	0.9500	C(11)-C(10)-H(10)	120.00
C(12)-H(12)	0.9500	C(10)-C(11)-H(11)	120.00
C(13)-H(13)	0.9500	C(12)-C(11)-H(11)	120.00
C(15)-H(15)	0.9500	C(11)-C(12)-H(12)	120.00
C(16)-H(16)	0.9500	C(13)-C(12)-H(12)	120.00

E Spektrenanhang

C(17)-H(17)	0.9500	C(8)-C(13)-H(13)	120.00
C(18)-H(18)	0.9500	C(12)-C(13)-H(13)	120.00
C(20)-H(20)	10.000	C(14)-C(15)-H(15)	119.00
C(21)-H(21B)	0.9800	C(16)-C(15)-H(15)	119.00
C(21)-H(21A)	0.9800	C(15)-C(16)-H(16)	120.00
C(21)-H(21C)	0.9800	C(17)-C(16)-H(16)	120.00
C(22)-H(22A)	0.9800	C(16)-C(17)-H(17)	120.00
C(22)-H(22B)	0.9800	C(18)-C(17)-H(17)	120.00
C(22)-H(22C)	0.9800	C(17)-C(18)-H(18)	119.00
C(23)-H(23C)	0.9800	C(19)-C(18)-H(18)	119.00
C(23)-H(23A)	0.9800	N(1)-C(20)-H(20)	106.00
C(23)-H(23B)	0.9800	C(19)-C(20)-H(20)	106.00
C(26)-H(26)	0.9500	C(21)-C(20)-H(20)	106.00
C(28)-H(28)	0.9500	C(20)-C(21)-H(21A)	110.00
C(30)-H(30)	0.9500	C(20)-C(21)-H(21B)	110.00
C(33)-H(33)	0.85(5)	C(20)-C(21)-H(21C)	110.00
C(20)-N(1)-C(22)	112.1(3)	H(21A)-C(21)-H(21B)	109.00
C(20)-N(1)-C(23)	115.4(3)	H(21A)-C(21)-H(21C)	110.00
C(22)-N(1)-C(23)	110.9(3)	H(21B)-C(21)-H(21C)	109.00
C(1)-N(2)-C(24)	130.0(2)	N(1)-C(22)-H(22A)	109.00
C(24)-N(3)-C(25)	128.3(3)	N(1)-C(22)-H(22B)	110.00
C(24)-N(2)-H(2N)	109(3)	N(1)-C(22)-H(22C)	110.00
C(1)-N(2)-H(2N)	121(3)	H(22A)-C(22)-H(22B)	109.00
C(25)-N(3)-H(3N)	117(3)	H(22A)-C(22)-H(22C)	109.00
C(24)-N(3)-H(3N)	111(3)	H(22B)-C(22)-H(22C)	110.00
C(2)-C(1)-C(14)	109.7(2)	N(1)-C(23)-H(23A)	109.00
C(8)-C(1)-C(14)	108.9(2)	N(1)-C(23)-H(23B)	110.00
C(2)-C(1)-C(8)	110.5(2)	N(1)-C(23)-H(23C)	110.00
N(2)-C(1)-C(2)	108.2(2)	H(23A)-C(23)-H(23B)	109.00
N(2)-C(1)-C(8)	112.1(2)	H(23A)-C(23)-H(23C)	110.00
N(2)-C(1)-C(14)	107.4(2)	H(23B)-C(23)-H(23C)	109.00
C(1)-C(2)-C(7)	124.3(3)	C(25)-C(26)-H(26)	121.00
C(3)-C(2)-C(7)	117.9(2)	C(27)-C(26)-H(26)	120.00
C(1)-C(2)-C(3)	117.8(2)	C(27)-C(28)-H(28)	120.00
C(2)-C(3)-C(4)	120.9(3)	C(29)-C(28)-H(28)	120.00
C(3)-C(4)-C(5)	120.3(3)	C(25)-C(30)-H(30)	120.00
C(4)-C(5)-C(6)	119.8(3)	C(29)-C(30)-H(30)	120.00
C(5)-C(6)-C(7)	120.2(3)	Cl(1)-C(33)-Cl(2)	110.7(2)
C(2)-C(7)-C(6)	120.8(3)	Cl(1)-C(33)-Cl(3)	110.9(2)
C(1)-C(8)-C(9)	122.6(3)	Cl(2)-C(33)-Cl(3)	111.0(3)
C(1)-C(8)-C(13)	119.0(3)	Cl(1)-C(33)-H(33)	113(4)
C(9)-C(8)-C(13)	118.3(3)	Cl(2)-C(33)-H(33)	101(4)
C(8)-C(9)-C(10)	121.0(3)	Cl(3)-C(33)-H(33)	110(4)

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{Å}^2 \times 10^3$) for **302**.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

E Spektrenanhang

Atom	U11	U22	U33	U23	U13	U12
S(1)	29(1)	35(1)	52(1)	-15(1)	-15(1)	16(1)
F(1)	34(1)	63(2)	95(2)	15(1)	-10(1)	18(1)
F(2)	51(1)	142(3)	55(1)	-13(2)	-20(1)	42(2)
F(3)	47(1)	78(2)	126(2)	-24(2)	-11(2)	45(1)
F(4)	428(12)	42(2)	152(4)	41(3)	-1(6)	22(4)
F(5)	106(3)	35(2)	476(12)	-39(4)	56(5)	24(2)
F(6)	82(3)	32(2)	316(7)	19(3)	-48(3)	5(2)
N(1)	27(1)	27(1)	40(1)	1(1)	0(1)	12(1)
N(2)	21(1)	21(1)	33(1)	-2(1)	-1(1)	10(1)
N(3)	25(1)	27(1)	36(1)	-4(1)	-5(1)	14(1)
C(1)	23(1)	24(1)	29(1)	-1(1)	-1(1)	11(1)
C(2)	20(1)	23(1)	35(2)	0(1)	0(1)	10(1)
C(3)	25(1)	30(2)	32(2)	0(1)	0(1)	12(1)
C(4)	29(2)	38(2)	38(2)	10(1)	3(1)	13(1)
C(5)	34(2)	28(2)	57(2)	10(2)	-2(2)	10(2)
C(6)	33(2)	24(2)	54(2)	-2(1)	-9(2)	10(1)
C(7)	26(1)	28(2)	36(2)	-3(1)	-7(1)	12(1)
C(8)	28(1)	22(1)	31(1)	-1(1)	1(1)	15(1)
C(9)	31(2)	31(2)	34(2)	0(1)	0(1)	18(1)
C(10)	45(2)	43(2)	32(2)	6(1)	8(1)	24(2)
C(11)	53(2)	47(2)	27(2)	1(1)	-2(1)	28(2)
C(12)	39(2)	39(2)	38(2)	-2(1)	-8(1)	20(2)
C(13)	30(2)	32(2)	31(2)	1(1)	-3(1)	17(1)
C(14)	21(1)	28(1)	26(1)	-3(1)	-4(1)	11(1)
C(15)	28(2)	33(2)	35(2)	0(1)	-3(1)	14(1)
C(16)	25(2)	44(2)	45(2)	-2(2)	5(1)	15(1)
C(17)	34(2)	52(2)	43(2)	-8(2)	1(1)	27(2)
C(18)	35(2)	35(2)	42(2)	-7(1)	-3(1)	22(2)
C(19)	30(2)	30(2)	26(1)	-4(1)	-3(1)	15(1)
C(20)	32(2)	25(1)	30(1)	-1(1)	0(1)	14(1)
C(21)	48(2)	32(2)	41(2)	3(1)	1(2)	19(2)
C(22)	31(2)	35(2)	65(2)	3(2)	7(2)	9(2)
C(23)	46(2)	36(2)	41(2)	-5(1)	-7(2)	19(2)
C(24)	25(2)	24(2)	28(1)	0(1)	1(1)	10(1)
C(25)	29(2)	29(2)	28(1)	1(1)	1(1)	18(1)
C(26)	30(2)	26(2)	33(2)	-1(1)	-1(1)	15(1)
C(27)	30(2)	38(2)	40(2)	0(1)	-3(1)	21(2)
C(28)	45(2)	41(2)	57(2)	3(2)	-4(2)	30(2)
C(29)	41(2)	30(2)	67(2)	4(2)	0(2)	20(2)
C(30)	28(2)	32(2)	47(2)	3(1)	2(1)	13(1)
C(31)	39(2)	54(2)	51(2)	-4(2)	-12(2)	31(2)
C(32)	56(3)	31(2)	133(5)	20(3)	4(3)	21(2)
Cl(1)	50(1)	94(1)	55(1)	-18(1)	-11(1)	40(1)

E Spektrenanhang

Cl(2)	36(1)	100(1)	102(1)	-32(1)	-6(1)	20(1)
Cl(3)	76(1)	54(1)	109(1)	-2(1)	5(1)	25(1)
C(33)	45(2)	54(2)	43(2)	-2(2)	1(2)	17(2)

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{Å}^2 \times 10^3$) for **302**.

Atom	x	y	z	U(eq)
H(2N)	2030(30)	-4250(30)	5933(13)	30
H(3)	3275	-2268	5320	35
H(3N)	2250(30)	-2090(30)	6357(13)	34
H(4)	3899	-616	4979	44
H(5)	4735	872	5478	51
H(6)	4921	698	6325	46
H(7)	4317	-959	6673	36
H(9)	1886	-3546	6962	37
H(10)	2075	-3358	7820	47
H(11)	3730	-2612	8182	49
H(12)	5192	-2115	7680	46
H(13)	5015	-2308	6822	36
H(15)	5156	-1955	5748	39
H(16)	6265	-2492	5420	47
H(17)	5839	-4231	5498	49
H(18)	4280	-5427	5875	43
H(20)	2615	-4937	6576	35
H(21A)	3382	-5949	6743	49
H(21B)	2998	-6535	6221	49
H(21C)	2160	-6707	6640	49
H(22A)	815	-5825	6472	56
H(22B)	770	-6875	6283	56
H(22C)	293	-6319	5948	56
H(23A)	1805	-6775	5554	50
H(23B)	2615	-5653	5328	50
H(23C)	1385	-6129	5248	50
H(26)	-428	-3181	6081	35
H(28)	-261	-374	5881	53
H(30)	2378	-510	6110	44
H(33)	910(40)	-2450(40)	4978(18)	60

Table 6. Torsion angles [deg] for **302**.

C(23)-N(1)-C(20)-C(19)	65.1(3)	C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	-0.8(5)
C(22)-N(1)-C(20)-C(21)	64.4(4)	C(9)-C(10)-C(11)-C(12)	-1.4(6)
C(23)-N(1)-C(20)-C(21)	-63.8(4)	C(10)-C(11)-C(12)-C(13)	1.2(6)
C(22)-N(1)-C(20)-C(19)	-166.7(3)	C(11)-C(12)-C(13)-C(8)	1.2(5)
C(1)-N(2)-C(24)-N(3)	-16.2(4)	C(1)-C(14)-C(19)-C(18)	-176.9(3)
C(24)-N(2)-C(1)-C(8)	86.2(4)	C(1)-C(14)-C(19)-C(20)	3.9(4)
C(1)-N(2)-C(24)-S(1)	164.0(2)	C(15)-C(14)-C(19)-C(18)	-0.3(4)
C(24)-N(2)-C(1)-C(2)	-35.9(4)	C(15)-C(14)-C(19)-C(20)	-179.5(3)
C(24)-N(2)-C(1)-C(14)	-154.2(3)	C(1)-C(14)-C(15)-C(16)	177.5(3)
C(25)-N(3)-C(24)-S(1)	-18.1(4)	C(19)-C(14)-C(15)-C(16)	0.8(5)
C(25)-N(3)-C(24)-N(2)	162.2(3)	C(14)-C(15)-C(16)-C(17)	-1.2(5)
C(24)-N(3)-C(25)-C(26)	48.6(4)	C(15)-C(16)-C(17)-C(18)	1.1(6)
C(24)-N(3)-C(25)-C(30)	-135.3(3)	C(16)-C(17)-C(18)-C(19)	-0.7(6)
N(2)-C(1)-C(2)-C(3)	-49.4(4)	C(17)-C(18)-C(19)-C(14)	0.3(5)
N(2)-C(1)-C(2)-C(7)	130.2(3)	C(17)-C(18)-C(19)-C(20)	179.6(3)
C(8)-C(1)-C(2)-C(3)	-172.4(3)	C(14)-C(19)-C(20)-N(1)	76.6(3)
N(2)-C(1)-C(14)-C(19)	-52.2(3)	C(14)-C(19)-C(20)-C(21)	-154.7(3)
C(2)-C(1)-C(14)-C(15)	13.9(4)	C(18)-C(19)-C(20)-N(1)	-102.7(3)
C(2)-C(1)-C(14)-C(19)	-169.6(3)	C(18)-C(19)-C(20)-C(21)	26.1(4)
C(8)-C(1)-C(14)-C(15)	-107.2(3)	N(3)-C(25)-C(26)-C(27)	177.7(3)
C(8)-C(1)-C(14)-C(19)	69.4(3)	C(30)-C(25)-C(26)-C(27)	1.8(4)
C(8)-C(1)-C(2)-C(7)	7.2(4)	N(3)-C(25)-C(30)-C(29)	-176.3(3)
C(14)-C(1)-C(2)-C(3)	67.5(4)	C(26)-C(25)-C(30)-C(29)	-0.1(5)
C(14)-C(1)-C(2)-C(7)	-112.9(3)	C(25)-C(26)-C(27)-C(28)	-2.1(5)
N(2)-C(1)-C(8)-C(9)	-17.0(4)	C(25)-C(26)-C(27)-C(31)	177.8(3)
N(2)-C(1)-C(8)-C(13)	166.4(2)	C(26)-C(27)-C(28)-C(29)	0.7(5)
C(2)-C(1)-C(8)-C(9)	103.7(3)	C(31)-C(27)-C(28)-C(29)	-179.2(4)
C(2)-C(1)-C(8)-C(13)	-72.9(3)	C(26)-C(27)-C(31)-F(1)	27.5(5)
C(14)-C(1)-C(8)-C(9)	-135.7(3)	C(26)-C(27)-C(31)-F(2)	-93.7(4)
C(14)-C(1)-C(8)-C(13)	47.6(3)	C(26)-C(27)-C(31)-F(3)	144.8(3)
N(2)-C(1)-C(14)-C(15)	131.2(3)	C(28)-C(27)-C(31)-F(1)	-152.5(3)
C(7)-C(2)-C(3)-C(4)	2.0(5)	C(28)-C(27)-C(31)-F(2)	86.2(5)
C(1)-C(2)-C(7)-C(6)	178.9(4)	C(28)-C(27)-C(31)-F(3)	-35.3(5)
C(3)-C(2)-C(7)-C(6)	-1.5(5)	C(27)-C(28)-C(29)-C(30)	1.0(6)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-178.4(3)	C(27)-C(28)-C(29)-C(32)	179.9(4)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-0.9(6)	C(28)-C(29)-C(30)-C(25)	-1.3(6)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-0.7(7)	C(32)-C(29)-C(30)-C(25)	179.8(4)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	1.2(7)	C(28)-C(29)-C(32)-F(4)	-80.0(8)
C(5)-C(6)-C(7)-C(2)	-0.1(6)	C(28)-C(29)-C(32)-F(5)	39.6(7)
C(9)-C(8)-C(13)-C(12)	-3.2(4)	C(28)-C(29)-C(32)-F(6)	159.9(5)
C(13)-C(8)-C(9)-C(10)	3.1(4)	C(30)-C(29)-C(32)-F(4)	98.9(8)
C(1)-C(8)-C(13)-C(12)	173.6(3)	C(30)-C(29)-C(32)-F(5)	-141.4(6)
C(1)-C(8)-C(9)-C(10)	-173.6(3)	C(30)-C(29)-C(32)-F(6)	-21.1(7)

Table 7. Hydrogen-bonds for **302** [A and deg.].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
N(2)-H(2N)...N(1)	0.93(4)	1.85(4)	2.722(4)	156(3)
C(9)-H(9)...N(2)	0.9500	25.200	2.876(4)	102.00
C(15)-H(15)...Cl(2)#1	0.9500	28.300	3.518(4)	130.00
C(26)-H(26)...S(1)	0.9500	26.500	3.149(3)	113.00

(R)-1-(2-(9-bromo-9H-fluoren-9-yl)phenyl)-N,N-dimethylethanaminium bromide **317**:

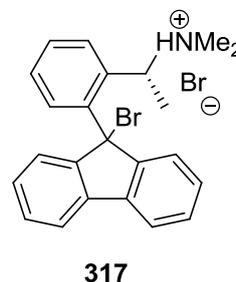
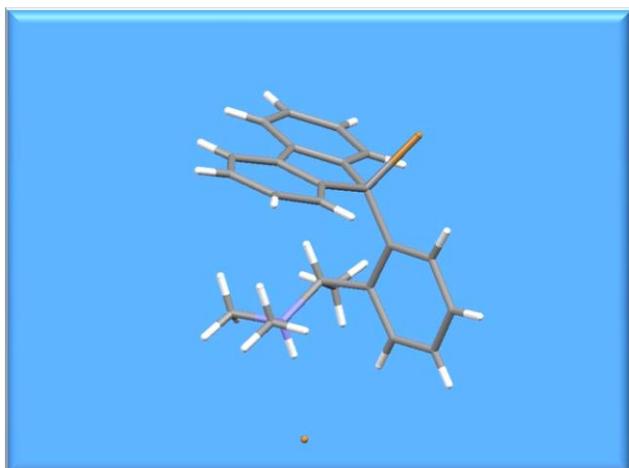


Table 1. Crystal data and structure refinement for **317**.

Table 1. Crystal data and structure refinement for 1.

Crystal Data	
Empirical formula	C ₂₃ H ₂₃ Br N, Br
Formula weight	473.22
Crystal size	0.3576 x 0.1495 x 0.0493 mm
Crystal description	plate
Crystal colour	colourless
Crystal system	Monoclinic
Space group	C 2
Unit cell dimensions	a = 14.8793(6) Å alpha = 90 deg. b = 10.2248(3) Å beta = 117.060(5) deg. c = 15.0972(6) Å gamma = 90 deg.
Volume	2045.42(16) Å ³
Z, Calculated density	4, 1.537 Mg/m ³
Absorption coefficient	5.056 mm ⁻¹
F(000)	952

Data Collection

Measurement device type	
Measurement method	\w scans
Temperature	123 K
Wavelength	1.54178 Å
Monochromator	graphite
Theta range for data collection	3.29 to 88.12 deg.

E Spektrenanhang

Index ranges	=-14<=h<=19 -12<=k<=12-18<=l<=18
Reflections collected / unique	
Reflections greater $I > 2\sigma(I)$	3796
Absorption correction	Analytical
Max. and min. transmission	0.786 and 0.413

Refinement

Refinement method	
Hydrogen treatment	:
Data / restraints / parameters	3810 / 1 / 239
Goodness-of-fit on F^2	1.075
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0194, wR2 = 0.0529
R indices (all data)	R1 = 0.0194, wR2 = 0.0530
Absolute structure parameter	0.026(12)

E Spektrenanhang

Largest diff. peak and hole 0.287 and -0.496 e.A⁻³**Table 2.** Atomic coordinates (x 10⁴) and equivalent isotropic displacement parameters (A² x 10³) for **317**.U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

Atom	x	Y
Br(1)	4594(1)	5828(1)
N(1)	2656(1)	3767(2)
C(1)	3860(1)	5388(2)
C(2)	3981(1)	6545(2)
C(3)	4833(2)	6952(2)
C(4)	4764(2)	8030(2)
C(5)	3853(2)	8660(2)
C(6)	2999(2)	8248(2)
C(7)	3065(2)	7192(2)
C(8)	2322(1)	6552(2)
C(9)	1328(2)	6845(2)
C(10)	798(1)	6067(3)
C(11)	1246(2)	5013(3)
C(12)	2243(2)	4708(2)
C(13)	2768(1)	5482(2)
C(14)	4271(1)	4123(2)
C(15)	5266(2)	3774(2)
C(16)	5693(2)	2695(2)
C(17)	5131(2)	1880(2)
C(18)	4146(2)	2212(2)
C(19)	3718(1)	3343(2)
C(20)	2674(2)	3678(2)
C(21)	1915(2)	2683(2)
C(22)	1664(2)	4235(2)
C(23)	3455(2)	4635(2)
Br(2)	2514(1)	943(1)

Table 3. Bond lengths [A] and angles [deg] for **317**.

Br(1)-C(1)	1.944(2)	C(2)-C(7)-C(8)	109.73(18)
N(1)-C(20)	1.544(3)	C(6)-C(7)-C(8)	133.6(2)
N(1)-C(22)	1.445(3)	C(7)-C(8)-C(9)	133.1(2)
N(1)-C(23)	1.531(3)	C(7)-C(8)-C(13)	109.70(19)
N(1)-H(1N)	0.9100	C(9)-C(8)-C(13)	117.22(19)
C(1)-C(2)	1.530(3)	C(8)-C(9)-C(10)	121.4(2)

E Spektrenanhang

C(1)-C(13)	1.554(3)	C(9)-C(10)-C(11)	121.0(2)
C(1)-C(14)	1.549(3)	C(10)-C(11)-C(12)	118.0(2)
C(2)-C(7)	1.383(3)	C(11)-C(12)-C(13)	121.0(2)
C(2)-C(3)	1.438(3)	C(1)-C(13)-C(8)	107.06(17)
C(3)-C(4)	1.388(3)	C(8)-C(13)-C(12)	121.5(2)
C(4)-C(5)	1.371(4)	C(1)-C(13)-C(12)	131.47(19)
C(5)-C(6)	1.446(3)	C(15)-C(14)-C(19)	113.97(19)
C(6)-C(7)	1.392(3)	C(1)-C(14)-C(19)	123.8(2)
C(7)-C(8)	1.530(3)	C(1)-C(14)-C(15)	121.79(19)
C(8)-C(13)	1.378(3)	C(14)-C(15)-C(16)	124.1(2)
C(8)-C(9)	1.402(3)	C(15)-C(16)-C(17)	121.7(2)
C(9)-C(10)	1.440(3)	C(16)-C(17)-C(18)	115.4(2)
C(10)-C(11)	1.363(4)	C(17)-C(18)-C(19)	123.4(2)
C(11)-C(12)	1.409(3)	C(18)-C(19)-C(20)	117.9(2)
C(12)-C(13)	1.427(3)	C(14)-C(19)-C(18)	121.2(2)
C(14)-C(15)	1.370(3)	C(14)-C(19)-C(20)	120.90(19)
C(14)-C(19)	1.369(3)	N(1)-C(20)-C(19)	105.32(17)
C(15)-C(16)	1.405(3)	N(1)-C(20)-C(21)	114.49(19)
C(16)-C(17)	1.345(3)	C(19)-C(20)-C(21)	111.51(18)
C(17)-C(18)	1.354(4)	C(2)-C(3)-H(3)	120.00
C(18)-C(19)	1.421(3)	C(4)-C(3)-H(3)	120.00
C(19)-C(20)	1.466(3)	C(3)-C(4)-H(4)	121.00
C(20)-C(21)	1.551(3)	C(5)-C(4)-H(4)	121.00
C(3)-H(3)	0.9500	C(4)-C(5)-H(5)	120.00
C(4)-H(4)	0.9500	C(6)-C(5)-H(5)	119.00
C(5)-H(5)	0.9500	C(5)-C(6)-H(6)	119.00
C(6)-H(6)	0.9500	C(7)-C(6)-H(6)	119.00
C(9)-H(9)	0.9500	C(8)-C(9)-H(9)	119.00
C(10)-H(10)	0.9500	C(10)-C(9)-H(9)	119.00
C(11)-H(11)	0.9500	C(9)-C(10)-H(10)	120.00
C(12)-H(12)	0.9500	C(11)-C(10)-H(10)	119.00
C(15)-H(15)	0.9500	C(10)-C(11)-H(11)	121.00
C(16)-H(16)	0.9500	C(12)-C(11)-H(11)	121.00
C(17)-H(17)	0.9500	C(11)-C(12)-H(12)	119.00
C(18)-H(18)	0.9500	C(13)-C(12)-H(12)	120.00
C(20)-H(20)	10.000	C(14)-C(15)-H(15)	118.00
C(21)-H(21A)	0.9800	C(16)-C(15)-H(15)	118.00
C(21)-H(21B)	0.9800	C(15)-C(16)-H(16)	119.00
C(21)-H(21C)	0.9800	C(17)-C(16)-H(16)	119.00
C(22)-H(22A)	0.9800	C(16)-C(17)-H(17)	122.00
C(22)-H(22B)	0.9800	C(18)-C(17)-H(17)	122.00
C(22)-H(22C)	0.9800	C(17)-C(18)-H(18)	118.00
C(23)-H(23A)	0.9800	C(19)-C(18)-H(18)	118.00
C(23)-H(23B)	0.9800	N(1)-C(20)-H(20)	108.00
C(23)-H(23C)	0.9800	C(19)-C(20)-H(20)	108.00
C(20)-N(1)-C(22)	106.57(17)	C(21)-C(20)-H(20)	108.00
C(20)-N(1)-C(23)	117.03(17)	C(20)-C(21)-H(21A)	109.00

E Spektrenanhang

C(22)-N(1)-C(23)	109.12(18)	C(20)-C(21)-H(21B)	109.00
C(23)-N(1)-H(1N)	108.00	C(20)-C(21)-H(21C)	109.00
C(20)-N(1)-H(1N)	108.00	H(21A)-C(21)-H(21B)	109.00
C(22)-N(1)-H(1N)	108.00	H(21A)-C(21)-H(21C)	109.00
Br(1)-C(1)-C(2)	106.87(14)	H(21B)-C(21)-H(21C)	110.00
C(2)-C(1)-C(14)	110.14(15)	N(1)-C(22)-H(22A)	109.00
C(13)-C(1)-C(14)	122.08(17)	N(1)-C(22)-H(22B)	109.00
Br(1)-C(1)-C(14)	111.73(14)	N(1)-C(22)-H(22C)	110.00
C(2)-C(1)-C(13)	105.95(17)	H(22A)-C(22)-H(22B)	109.00
Br(1)-C(1)-C(13)	98.71(12)	H(22A)-C(22)-H(22C)	109.00
C(1)-C(2)-C(3)	130.46(19)	H(22B)-C(22)-H(22C)	109.00
C(1)-C(2)-C(7)	107.46(18)	N(1)-C(23)-H(23A)	109.00
C(3)-C(2)-C(7)	122.05(19)	N(1)-C(23)-H(23B)	109.00
C(2)-C(3)-C(4)	120.6(2)	N(1)-C(23)-H(23C)	110.00
C(3)-C(4)-C(5)	118.1(2)	H(23A)-C(23)-H(23B)	109.00
C(4)-C(5)-C(6)	121.0(2)	H(23A)-C(23)-H(23C)	109.00
C(5)-C(6)-C(7)	121.4(2)	H(23B)-C(23)-H(23C)	109.00
C(2)-C(7)-C(6)	116.7(2)		

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **317**.
The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^*]$

Atom	U11	U22	U33	U23	U13	U12
Br(1)	21(1)	35(1)	27(1)	7(1)	18(1)	2(1)
N(1)	16(1)	20(1)	27(1)	2(1)	15(1)	1(1)
C(1)	15(1)	20(1)	22(1)	0(1)	14(1)	-2(1)
C(2)	18(1)	16(1)	20(1)	3(1)	12(1)	1(1)
C(3)	19(1)	22(1)	22(1)	2(1)	11(1)	-2(1)
C(4)	28(1)	24(1)	25(1)	-1(1)	14(1)	-5(1)
C(5)	38(1)	18(1)	32(1)	-3(1)	24(1)	-2(1)
C(6)	30(1)	18(1)	32(1)	4(1)	21(1)	5(1)
C(7)	19(1)	18(1)	24(1)	4(1)	13(1)	2(1)
C(8)	18(1)	19(1)	23(1)	5(1)	12(1)	-1(1)
C(9)	19(1)	24(1)	33(1)	7(1)	15(1)	5(1)
C(10)	16(1)	36(1)	30(1)	11(1)	7(1)	5(1)
C(11)	22(1)	37(1)	22(1)	-1(1)	8(1)	-3(1)
C(12)	21(1)	27(1)	23(1)	-1(1)	11(1)	0(1)
C(13)	16(1)	22(1)	18(1)	5(1)	10(1)	1(1)
C(14)	15(1)	17(1)	17(1)	-3(1)	9(1)	-1(1)
C(15)	15(1)	23(1)	26(1)	-3(1)	12(1)	-2(1)
C(16)	17(1)	25(1)	30(1)	1(1)	11(1)	3(1)
C(17)	22(1)	21(1)	31(1)	6(1)	14(1)	7(1)
C(18)	22(1)	18(1)	29(1)	3(1)	16(1)	2(1)

E Spektrenanhang

C(19)	14(1)	16(1)	20(1)	-2(1)	10(1)	0(1)
C(20)	15(1)	21(1)	21(1)	4(1)	12(1)	2(1)
C(21)	19(1)	33(1)	27(1)	-1(1)	10(1)	-8(1)
C(22)	21(1)	34(1)	43(1)	5(1)	23(1)	7(1)
C(23)	27(1)	30(1)	28(1)	-6(1)	17(1)	-4(1)
Br(2)	18(1)	22(1)	28(1)	5(1)	14(1)	-1(1)

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **317**.

Atom	x	y	z	U(eq)
H(1N)	2727(3)	2940(30)	3573(8)	23
H(3)	5448	6478	3455	25
H(4)	5332	8324	4322	30
H(5)	3782	9378	3754	32
H(6)	2378	8707	2254	29
H(9)	997	7573	376	29
H(10)	125	6291	-1079	35
H(11)	897	4500	-1390	33
H(12)	2571	3977	-224	28
H(15)	5694	4293	2454	24
H(16)	6397	2537	3513	28
H(17)	5406	1124	3894	29
H(18)	3720	1659	3285	26
H(20)	2519	4563	1991	21
H(21A)	2066	2552	1009	40
H(21B)	1227	3022	1326	40
H(21C)	1974	1848	1911	40
H(22A)	1631	4357	3746	44
H(22B)	1155	3594	2706	44
H(22C)	1534	5071	2763	44
H(23A)	3342	4655	4708	40
H(23B)	3405	5524	3857	40
H(23C)	4128	4282	4296	40

Table 6. Torsion angles [deg] for **317**.

C(23)-N(1)-C(20)-C(21)	174.39(18)	C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	-178.6(2)
C(22)-N(1)-C(20)-C(21)	-63.2(2)	C(6)-C(7)-C(8)-C(13)	-177.5(3)
C(22)-N(1)-C(20)-C(19)	173.91(17)	C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	2.8(4)
C(23)-N(1)-C(20)-C(19)	51.5(2)	C(2)-C(7)-C(8)-C(9)	-177.0(2)
C(13)-C(1)-C(2)-C(3)	-179.4(2)	C(2)-C(7)-C(8)-C(13)	2.7(3)

E Spektrenanhang

C(14)-C(1)-C(2)-C(7)	-131.17(19)	C(13)-C(8)-C(9)-C(10)	-0.5(3)
C(13)-C(1)-C(2)-C(7)	2.7(2)	C(7)-C(8)-C(13)-C(1)	-0.9(2)
C(14)-C(1)-C(2)-C(3)	46.8(3)	C(7)-C(8)-C(13)-C(12)	-179.44(19)
Br(1)-C(1)-C(2)-C(7)	107.27(17)	C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	179.3(2)
C(2)-C(1)-C(13)-C(12)	177.3(2)	C(9)-C(8)-C(13)-C(1)	178.93(19)
C(14)-C(1)-C(13)-C(8)	126.0(2)	C(9)-C(8)-C(13)-C(12)	0.4(3)
C(14)-C(1)-C(13)-C(12)	-55.7(3)	C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	0.3(4)
Br(1)-C(1)-C(14)-C(15)	31.4(2)	C(9)-C(10)-C(11)-C(12)	0.1(4)
Br(1)-C(1)-C(13)-C(8)	-111.49(16)	C(10)-C(11)-C(12)-C(13)	-0.2(4)
Br(1)-C(1)-C(13)-C(12)	66.9(2)	C(11)-C(12)-C(13)-C(1)	-178.2(2)
C(2)-C(1)-C(13)-C(8)	-1.1(2)	C(11)-C(12)-C(13)-C(8)	0.0(3)
C(13)-C(1)-C(14)-C(15)	147.6(2)	C(15)-C(14)-C(19)-C(18)	-5.4(3)
C(13)-C(1)-C(14)-C(19)	-40.1(3)	C(15)-C(14)-C(19)-C(20)	172.20(19)
Br(1)-C(1)-C(14)-C(19)	-156.33(17)	C(19)-C(14)-C(15)-C(16)	1.8(3)
C(2)-C(1)-C(14)-C(15)	-87.3(2)	C(1)-C(14)-C(19)-C(18)	-178.24(18)
C(2)-C(1)-C(14)-C(19)	85.0(2)	C(1)-C(14)-C(15)-C(16)	174.81(19)
Br(1)-C(1)-C(2)-C(3)	-74.8(2)	C(1)-C(14)-C(19)-C(20)	-0.7(3)
C(7)-C(2)-C(3)-C(4)	-0.6(3)	C(14)-C(15)-C(16)-C(17)	2.7(3)
C(1)-C(2)-C(7)-C(6)	176.9(2)	C(15)-C(16)-C(17)-C(18)	-3.3(3)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-178.3(2)	C(16)-C(17)-C(18)-C(19)	-0.5(3)
C(1)-C(2)-C(7)-C(8)	-3.3(2)	C(17)-C(18)-C(19)-C(14)	5.1(3)
C(3)-C(2)-C(7)-C(6)	-1.3(3)	C(17)-C(18)-C(19)-C(20)	-172.6(2)
C(3)-C(2)-C(7)-C(8)	178.60(19)	C(14)-C(19)-C(20)-C(21)	112.5(2)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	2.5(3)	C(18)-C(19)-C(20)-N(1)	54.9(2)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-2.6(4)	C(18)-C(19)-C(20)-C(21)	-69.9(2)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	0.7(4)	C(14)-C(19)-C(20)-N(1)	-122.8(2)
C(5)-C(6)-C(7)-C(2)	1.2(3)		

Table 7. Hydrogen-bonds for **317** [Å and deg.].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
N(1)-H(1N)...Br(2)	0.9100	23.200	3.2137(18)	166.00
C(3)-H(3)...Br(2)#1	0.9500	28.100	3.716(2)	160.00
C(5)-H(5)...Br(2)#2	0.9500	27.700	3.608(3)	148.00
C(15)-H(15)...Br(1)	0.9500	26.900	3.157(2)	111.00
C(18)-H(18)...Br(2)	0.9500	28.000	3.685(2)	156.00
C(23)- H(23A)...Br(2)#3	0.9800	28.500	3.717(2)	148.00

3. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Tobias Olbrich
Geburtstag: 06.05.1977
Geburtsort: Mallersdorf in Ndb.
Staatsangehörigkeit: Deutsch

Schulische Ausbildung

01/2007 **Beginn der Promotion in Chemie** an der
Universität Regensburg
Thema: „Kupfer-Phosphat- bzw. Phosphit-Katalysatoren und
Thioharnstoff-Organokatalysatoren“

12/2006 **Abschluss des Studiums der Chemie** an der **Universität**
Regensburg als Dipl.-Chem

04/2006 – 12/2006 **Diplomarbeit** zum Thema: „Synthese und Anwendung von
Azabis(oxazolin)liganden in der asymmetrischen Katalyse“

03/2006 **Abschluss des Hauptstudiums**

03/2004 **Diplomvorprüfung**

09/2001 **Beginn des Studiums der Chemie** an der
Universität Regensburg

09/1999 – 07/2001 **Staatliche Berufsoberschule für Agrar/Sozialwesen**
Landshut - Schönbrunn
Fachgebundene Hochschulreife

Berufliche Ausbildung und Grundwehrdienst

11/1998 – 08/1999 **Grundwehrdienst**
Gäuboden-Kaserne Feldkirchen/Niederbayern, Sanitätsdienst

1996-1998 **Staatlich geprüfter Wirtschaftler für Landbau**
Amt für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten Landshut

1993-1996

Ausbildung zum **Landwirt**
Staatliche Berufsschule für Agrarwirtschaft Landshut

Doktorvater

Prof. Dr. Oliver Reiser

Institut für Organische Chemie

Universität Regensburg, Universitätsstr. 31

93053 Regensburg, Germany

E-Mail: oliver.reiser@chemie.uni-regensburg.de

F Danksagung

Bedanken möchte ich mich ganz herzlich bei:

- Meinem Doktorvater **Prof. Dr. Oliver Reiser** für die freundliche Aufnahme in seinem Lehrstuhl, die interessante Themenstellung und die stetige, hilfreiche Unterstützung. Außerdem möchte ich mich für die Ermöglichung meines Auslandsaufenthalts bedanken.
- Des Weiteren möchte ich mich bei Dr. Barbara Milani und ihren Mitarbeitern für die schönen Monate an der Universität Trieste bedanken.
- Für die fachkundige Hilfe bei Problemen jeglicher Art und diversen Diskussionen bedanke ich mich bei Dr. Peter Kreitmeier, Dr. Kirsten Zeitler und Dr. Sabine Amslinger.
- Besonderer Dank gilt meinen Laborkollegen und Kolleginnen Dr Alexander Schätz, Suva Paria, Dr Tamilselvi Chinnusami, Dr. Erick Cuevas-Yañez, Dr. Ananta Karmakar, Elena Alberti. Im Speziellen danke ich Dr. Alexander Schätz für die schöne und lustige Zeit innerhalb und außerhalb des Labors.
- Allen aktuellen und ehemaligen Mitgliedern am Lehrstuhl insbesondere meinen Freunden Dr. Alexander Schätz, Dr. Florian Sahr, Dr. Gudrun Geyer, Dr. Michael Kuhn, Dr. Hans Zwicknagel, Dr. Alexander Terehshenko, Dr. Hager Markus, Roland Linhardt, Klaus Harrar, Kreuzer Andreas, Sebastian Wittmann, Paul Kohls und Martin Schanderl und allen anderen gilt mein Dank für das sehr gute Arbeitsklima und den vielen Aktivitäten ausserhalb des Labors.
- Zu großen Dank verpflichtet bin ich Dr. Alexander Schätz, Michael Schwarz, Julian Bodensteiner und Matthias Neumann für das Korrekturlesen der Arbeit.
- Besonderen Spass hatte ich mit meiner „Mittags- bzw. Alpinistentruppe“, bei der ich mich besonders bedanken möchte (Matthias Neumann, Julian Bodensteiner, Michael Schwarz, Schmucker Wolfgang, Rubner Moritz).
- Ein großer Dank gebührt den „Mitarbeitern“ des Oberpfalzwohnheims, die zum raschen Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.
- Ebenso möchte ich mich bei meinen Freunden außerhalb des Lehrstuhls Dr. Matthias Stich, Dr Michael Bodensteiner, Dr Andreas Biegerl, Dr. Thomas Ehrenschwendner, Johannes Franz, Dr. Christopher Rose, Dr. Beatrice Lopez, Carolin Holzhäuser,

Sabrina Sezi und allen, die ich noch vergessen habe, für Ihre Freundschaft und Unterstützung danken.

- Darüber hinaus danke ich Georg Adolin, Klaus Döring, Andrea Roithmeier, Helena Konkel und Robert Tomahogh für die kleinen und großen Arbeiten, die den Arbeitsalltag erleichtert haben. Gleiches gilt auch für die Sekretärinnen Young Rotermund und Hedwig Ohli
- Ich möchte auch allen Mitarbeiter der Analytik- und NMR-Abteilung für die Charakterisierung zahlreicher Verbindungen danken.
- *Ganz besonderen Dank gebührt meiner Familie, ohne deren fortwährende Unterstützung das Studium und die Promotion in dieser Form nicht möglich gewesen wäre.*

•

•