

# **Asymmetrische Dihydroxylierung (AD) und Asymmetrische Aminohydroxylierung (AA) mit immobilisierten Alkaloiden**

Von der Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften der  
Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen zur Erlangung  
des akademischen Grades eines Doktors der Naturwissenschaften  
genehmigte Dissertation

vorgelegt von  
Diplom-Chemikerin  
Astrid Maischak  
aus Mülheim an der Ruhr

Berichter: Universitätsprofessor Dr. C. Bolm  
Universitätsprofessor Dr. D. Enders

Tag der mündlichen Prüfung: 13. Juli 2000

**Für meine Eltern, Oma und Jerry**

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. C. Bolm vom Februar 1997 bis Mai 2000 am Institut für Organische Chemie der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen durchgeführt.

Herrn Prof. Dr. C. Bolm danke ich herzlich für sein Interesse am Fortgang dieser Arbeit und die Bereitstellung optimaler Arbeitsbedingungen.

Herrn Prof. Dr. D. Enders danke ich für die freundliche Übernahme des Korreferats.

Teile dieser Arbeit sind bereits veröffentlicht:

C. Bolm, A. Maischak, A. Gerlach, *Chem. Commun.* **1997**, 2353.

S. Ciruelos, U. Englert, A. Salzer, C. Bolm, A. Maischak *Organometallics* **2000**, 19, 2240.

Es lebe die Chiralität  
in der Chemie  
und anderswo

H. Brunner



Abb. aus: H. Brunner, *Rechts oder links – in der Natur und anderswo*, Wiley-VCH: Weinheim, 1999.

# Inhaltsverzeichnis

|           |                                                                           |           |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1</b>  | <b>Einleitung.....</b>                                                    | <b>1</b>  |
| 1.1       | Asymmetrische Dihydroxylierung (AD).....                                  | 1         |
| 1.1.1     | Asymmetrische Dihydroxylierung mit immobilisierten Alkaloiden .....       | 1         |
| 1.1.1.1   | Einführung .....                                                          | 1         |
| 1.1.1.2   | AD mit organischen Polymeren.....                                         | 2         |
| 1.1.1.3   | AD mit anorganischen Polymeren .....                                      | 7         |
| 1.1.1.4   | AD mit löslichen Polymeren.....                                           | 9         |
| 1.1.2     | Neue Trends in der AD.....                                                | 11        |
| 1.1.2.1   | Sauerstoff als sekundäres Oxidationsmittel .....                          | 11        |
| 1.1.2.2   | Polymergebundenes Osmium .....                                            | 14        |
| 1.2       | Asymmetrische Aminohydroxylierung (AA).....                               | 15        |
| 1.2.1     | Einführung.....                                                           | 15        |
| 1.2.2     | AA mit Sulfonamiden.....                                                  | 18        |
| 1.2.2.1   | Anwendungsbeispiel .....                                                  | 20        |
| 1.2.3     | AA mit Carbamaten.....                                                    | 21        |
| 1.2.3.1   | Anwendungsbeispiel .....                                                  | 23        |
| 1.2.4     | AA mit Amiden .....                                                       | 24        |
| 1.2.4.1   | Anwendungsbeispiel .....                                                  | 24        |
| 1.2.5     | AA mit N-Heterocyclen.....                                                | 25        |
| 1.2.6     | AA mit immobilisierten Liganden.....                                      | 26        |
| 1.3       | Polymervergrößerte chirale Liganden in der Katalyse.....                  | 28        |
| 1.3.1     | Allgemeines .....                                                         | 28        |
| 1.3.2     | Asymmetrische Oxidation und Reduktion .....                               | 29        |
| 1.3.3     | Asymmetrische C-C Verknüpfung .....                                       | 33        |
| <b>2</b>  | <b>Aufgabenstellung .....</b>                                             | <b>35</b> |
| <b>3</b>  | <b>Hauptteil .....</b>                                                    | <b>36</b> |
| 3.1       | Asymmetrische Dihydroxylierung .....                                      | 36        |
| 3.1.1     | Der Diphenylpyrazinopyridazinligand .....                                 | 36        |
| 3.1.1.1   | Synthese des Diphenylpyrazinopyridazinliganden .....                      | 36        |
| 3.1.1.2   | Anbindung des Diphenylpyrazinopyridazinliganden .....                     | 38        |
| 3.1.1.2.1 | Anorganischen Trägermaterialien .....                                     | 38        |
| 3.1.1.2.2 | Organischen Trägermaterialien .....                                       | 40        |
| 3.1.1.2.3 | Organische, lösliche Polymere.....                                        | 44        |
| 3.1.1.3   | AD mit molekularvergrößerten Pyrazinopyridazinliganden.....               | 45        |
| 3.1.1.3.1 | Anorganische Trägermaterialien .....                                      | 45        |
| 3.1.1.3.2 | Organische Trägermaterialien .....                                        | 49        |
| 3.1.1.3.3 | Lösliche Polymere.....                                                    | 50        |
| 3.1.2     | Der Pyrimidinligand .....                                                 | 51        |
| 3.1.2.1   | Synthese des Pyrimidinliganden .....                                      | 51        |
| 3.1.2.2   | Anbindung des Pyrimidinliganden.....                                      | 52        |
| 3.1.2.3   | AD mit dem molekularvergrößerten Pyrimidinliganden .....                  | 53        |
| 3.1.3     | Einschluß von Phthalazin-Liganden in hydrophobe Sol-Gel-Materialien ..... | 53        |
| 3.1.3.1   | Immobilisierung des Liganden .....                                        | 53        |

|           |                                                                                                                                  |           |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 3.1.3.2   | AD mit dem immobilisierten Liganden                                                                                              | 54        |
| 3.1.4     | Die Anthrachinonliganden                                                                                                         | 55        |
| 3.1.4.1   | Synthese der Liganden                                                                                                            | 55        |
| 3.1.4.2   | Anbindung der Liganden                                                                                                           | 58        |
| 3.1.4.2.1 | Lösliche Polymere                                                                                                                | 58        |
| 3.1.4.2.2 | Unlösliche Polymere                                                                                                              | 61        |
| 3.1.4.3   | AD mit immobilisierten Anthrachinonliganden                                                                                      | 63        |
| 3.1.4.3.1 | Lösliche Polymere                                                                                                                | 63        |
| 3.1.4.3.2 | Unlösliche Polymere                                                                                                              | 66        |
| 3.2       | Asymmetrische Aminohydroxylierung                                                                                                | 68        |
| 3.2.1     | Asymmetrische Aminohydroxylierung mit löslichen Liganden                                                                         | 69        |
| 3.2.2     | Asymmetrische Aminohydroxylierung mit unlöslichen Liganden                                                                       | 76        |
| 3.3       | Charakterisierung der immobilisierten Liganden                                                                                   | 78        |
| 3.3.1     | Anorganische Materialien                                                                                                         | 78        |
| 3.3.2     | Organische Materialien                                                                                                           | 79        |
| 3.3.2.1   | Lösliche Polymere                                                                                                                | 79        |
| 3.3.2.2   | Unlösliche Polymere                                                                                                              | 81        |
| <b>4</b>  | <b>Zusammenfassung</b>                                                                                                           | <b>83</b> |
| 4.1       | Asymmetrische Dihydroxylierung                                                                                                   | 83        |
| 4.2       | Asymmetrische Aminohydroxylierung                                                                                                | 85        |
| <b>5</b>  | <b>Experimenteller Teil</b>                                                                                                      | <b>87</b> |
| 5.1       | Allgemeines                                                                                                                      | 87        |
| 5.1.1     | Allgemeine Bemerkungen und Arbeitstechniken                                                                                      | 87        |
| 5.1.2     | Verwendete Lösungsmittel                                                                                                         | 87        |
| 5.1.3     | Bestimmung der physikalischen Daten                                                                                              | 88        |
| 5.1.4     | Chromatographische Methoden                                                                                                      | 89        |
| 5.1.5     | Verwendete Chemikalien                                                                                                           | 90        |
| 5.2       | Herstellung der Liganden                                                                                                         | 90        |
| 5.2.1     | Herstellung des Diphenylpyrazinopyridazin Liganden                                                                               | 90        |
| 5.2.1.1   | Synthese von Pyrazin-2,3-dicarbonsäureanhydrid ( <b>29</b> )                                                                     | 90        |
| 5.2.1.2   | Synthese von 4,5-Diamino-3,6-dihydroxypyridazin ( <b>30</b> )                                                                    | 91        |
| 5.2.1.3   | Synthese von 2,3-Bis-(4-bromphenyl)-5,8-dihydroxypyrazino-pyridazin ( <b>31</b> )                                                | 92        |
| 5.2.1.4   | Synthese von 2,3-Bis-(4-bromphenyl)-5,8-dichlorpyrazino-pyridazin ( <b>32</b> )                                                  | 93        |
| 5.2.1.5   | Synthese von 2,3-Bis-(4-bromphenyl)-5,8-(9-O-dihydro-chinidinyl)-pyrazinopyridazin ( <b>33</b> )                                 | 94        |
| 5.2.1.6   | Synthese von 5,8 Bis-(9-O-dihydrochinidinyl)-2,3-bis-(4-hydroxybi-phenyl)-pyrazinopyridazin ( <b>34</b> )                        | 95        |
| 5.2.1.7   | Synthese von 5,8-Bis-(9-O-dihydrochinidinyl)-[2,3-bis-(4-biphenyl-bis-bernsteinsäuremonoester)]-pyrazinopyri-dazin ( <b>35</b> ) | 96        |
| 5.2.2     | Herstellung des Pyrimidinliganden                                                                                                | 97        |
| 5.2.2.1   | Synthese von 4-Brombenzamidin Hydrochlorid ( <b>55</b> )                                                                         | 97        |
| 5.2.2.2   | Synthese von 2-(4-Bromphenyl)-4,6-dihydroxy-5-phenyl-pyrimidin ( <b>56</b> )                                                     | 98        |
| 5.2.2.3   | Synthese von 2-(4-Bromphenyl)-4,6-dichlor-5-phenyl-pyri-midin ( <b>57</b> )                                                      | 99        |
| 5.2.2.4   | Synthese von 2-(4-Bromphenyl)-4,6-bis-(9-O-dihydro-chinidinyl)-5-phenylpyrimidin ( <b>58</b> )                                   | 100       |

|           |                                                                                                         |     |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 5.2.2.5   | Synthese von 4,6-Bis-(9-O-dihydrochinidiny)-2-(4-hydroxybiphenyl)-5-phenylpyrimidin ( <b>59</b> ) ..... | 101 |
| 5.2.3     | Herstellung des Anthrachinon-Liganden <b>68</b> .....                                                   | 102 |
| 5.2.3.1   | Synthese von 4-Bromphthalsäureanhydrid ( <b>65</b> ) .....                                              | 102 |
| 5.2.3.2   | Synthese von 1,4-Difluor-9-brom-anthrachinon ( <b>66</b> ) .....                                        | 103 |
| 5.2.3.3   | Synthese von 1,4-Bis-(9-O-dihydrochinidiny)-9-brom-anthrachinon ( <b>67</b> ) ...                       | 104 |
| 5.2.3.4   | Synthese von 1,4-Bis-(9-O-dihydrochinidiny)-9-(4-hydroxyphenyl)-anthrachinon ( <b>68</b> ) .....        | 105 |
| 5.2.4     | Herstellung des Anthrachinon-Liganden ( <b>72</b> ) .....                                               | 107 |
| 5.2.4.1   | Synthese von 1,4-Difluoranthrachinon ( <b>70</b> ) .....                                                | 107 |
| 5.2.4.2   | Synthese von 1,4-Bis-(9-O-dichinidiny)-anthrachinon ( <b>71</b> ) .....                                 | 108 |
| 5.2.4.3   | Synthese von 1,4-Bis-[(9-O-dihydrochinidiny)-11-(2-hydroxyethylthio)]-anthrachinon ( <b>72</b> ) .....  | 109 |
| 5.3       | Anbindung der Liganden an die Trägermaterialien .....                                                   | 111 |
| 5.3.1     | Anbindung des Diphenylpyrazinopyridazin-Liganden .....                                                  | 113 |
| 5.3.1.1   | Anbindung an unlösliche Polymere .....                                                                  | 113 |
| 5.3.1.1.1 | Anbindung des Diphenylpyrazinopyridazinliganden 35 an poröses Glas ( <b>37</b> ) .....                  | 113 |
| 5.3.1.1.2 | Anbindung des Diphenylpyrazinopyridazinliganden 34 an Silicagel ( <b>10</b> ) .....                     | 114 |
| 5.3.1.1.3 | Anbindung des Diphenylpyrazinopyridazinliganden 34 an Merrifield-Harz ( <b>42</b> ) .....               | 114 |
| 5.3.1.1.4 | Anbindung des Diphenylpyrazinopyridazinliganden 34 an Wang-Harz ( <b>43</b> ) .....                     | 115 |
| 5.3.1.1.5 | Anbindung des Diphenylpyrazinopyridazinliganden 34 an Tentagel ( <b>44</b> ) .....                      | 115 |
| 5.3.1.1.6 | Anbindung des Diphenylpyrazinopyridazinliganden 34 an NCPS ( <b>48</b> ) .....                          | 116 |
| 5.3.1.2   | Anbindung an lösliche Polymere .....                                                                    | 118 |
| 5.3.1.2.1 | Anbindung an monofunktionalisierte Polyethylenglykole .....                                             | 118 |
| 5.3.1.2.2 | Anbindung an bifunktionalisierte Polyethylenglykole .....                                               | 120 |
| 5.3.2     | Anbindung des Pyrimidinliganden ( <b>59</b> ) .....                                                     | 121 |
| 5.3.3     | Anbindung der Anthrachinonliganden .....                                                                | 122 |
| 5.3.3.1   | Anbindung an lösliche Polymere .....                                                                    | 122 |
| 5.3.3.1.1 | Anbindung an monofunktionalisierte Polyethylenglykole .....                                             | 122 |
| 5.3.3.1.2 | Anbindung an bifunktionalisierte Polyethylenglykole .....                                               | 125 |
| 5.3.3.2   | Anbindung an unlösliche Polymere .....                                                                  | 127 |
| 5.3.3.2.1 | Anbindung des Anthrachinonliganden 68 an Silicagel ( <b>82</b> ) .....                                  | 127 |
| 5.3.3.2.2 | Anbindung des Anthrachinonliganden 68 an Merrifield-Harz ( <b>84</b> ) .....                            | 127 |
| 5.3.3.2.3 | Anbindung des Anthrachinonliganden 68 an Wang-Harz ( <b>85</b> ) .....                                  | 128 |
| 5.3.3.2.4 | Anbindung des Anthrachinonliganden 68 an Tentagel ( <b>83</b> ) .....                                   | 128 |
| 5.3.4     | Einschluß von Phthalazin-Liganden in hydrophobe Sol-Gel-Materialien ( <b>63</b> ) ..                    | 129 |
| 5.4       | Asymmetrische Dihydroxylierung .....                                                                    | 129 |
| 5.4.1     | Asymmetrische Dihydroxylierung mit immobilisierten Diphenylpyrazinopyridazinliganden .....              | 131 |
| 5.4.1.1   | AD von Styrol zu (R)-1-Phenyl-1,2-ethandiol ( <b>53</b> ) .....                                         | 131 |
| 5.4.1.2   | AD von <i>trans</i> -Stilben zu (R,R)-1,2-Diphenyl-1,2-ethandiol ( <b>102</b> ) .....                   | 135 |
| 5.4.1.3   | AD von <i>trans</i> - $\beta$ -Methylstyrol zu (R,R)-1-Phenyl-1,2-propandiol ( <b>103</b> ) .....       | 136 |
| 5.4.2     | Asymmetrische Dihydroxylierung mit immobilisierten Pyrimidinliganden .....                              | 137 |
| 5.4.2.1   | AD von 1-Decen zu (R)-1,2-Decandiol ( <b>62</b> ) .....                                                 | 137 |
| 5.4.3     | Asymmetrische Dihydroxylierung mit immobilisierten Anthrachinonliganden ..                              | 138 |
| 5.4.3.1   | AD von Allyliodid zu (S)-1-Iod-2,3-propandiol ( <b>89</b> ) .....                                       | 138 |

|         |                                                                                                                                                                        |     |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 5.4.3.2 | AD von Inden zu (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> )-1,2-Indandiol ( <b>87</b> ) .....                                                                                            | 140 |
| 5.4.4   | Asymmetrische Dihydroxylierung mit einem in einer Sol-Gel-Matrix<br>eingekapselten Phthalazinliganden .....                                                            | 143 |
| 5.5     | Asymmetrische Aminohydroxylierung .....                                                                                                                                | 144 |
| 5.5.1   | Synthese der Stickstoffquellen .....                                                                                                                                   | 144 |
| 5.5.1.1 | Synthese von Chloramin-M ( <b>91</b> ) .....                                                                                                                           | 144 |
| 5.5.1.2 | Synthese von <i>N</i> -Bromacetamid ( <b>96</b> ) .....                                                                                                                | 144 |
| 5.5.2   | AA mit Chloramin-M als Stickstoffquelle .....                                                                                                                          | 145 |
| 5.5.2.1 | AA von Zimtsäureisopropylester zu (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )- <i>N</i> -(Methan-sulfonyl)-3-<br>amino-2-hydroxy-3-phenylpropionsäure-isopropylester ( <b>93</b> ) ..... | 146 |
| 5.5.2.2 | AA von Zimtsäuremethylester zu (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )- <i>N</i> -(Methan-sulfonyl)-3-amino-2-<br>hydroxy-3-phenylpropionsäure-methylester ( <b>104</b> ) .....      | 148 |
| 5.5.2.3 | AA von <i>trans</i> -Stilben zu (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )- <i>N</i> -(Methansulfonyl)-2-amino-1,2-<br>diphenylethanol ( <b>105</b> ) .....                             | 150 |
| 5.5.3   | AA mit <i>N</i> -Bromacetamid als Stickstoffquelle .....                                                                                                               | 151 |
| 5.5.4   | AA mit Benzylcarbammat als Stickstoffquelle .....                                                                                                                      | 154 |



# Abkürzungsverzeichnis

|                           |                                              |
|---------------------------|----------------------------------------------|
| [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> | spezifischer Drehwert                        |
| AA                        | Asymmetrische Aminohydroxylierung            |
| AAV                       | Allgemeine Arbeitsvorschrift                 |
| abs.                      | absolutiert                                  |
| Ac                        | Acetyl                                       |
| AD                        | Asymmetrische Dihydroxylierung               |
| arom.                     | aromatisch                                   |
| Äq.                       | Äquivalent                                   |
| Bn                        | Benzyl                                       |
| br                        | breit                                        |
| <i>t</i> -Bu              | <i>tert</i> -Butyl                           |
| <i>n</i> -BuLi            | <i>n</i> -Butyllithium                       |
| Cbz                       | Benzyloxycarbonyl                            |
| d                         | Duplett                                      |
| dd                        | Duplett von Duplett                          |
| $\delta$                  | chemische Verschiebung                       |
| DC                        | Dünnschichtchromatographie                   |
| DCM                       | Dichlormethan                                |
| DHQD                      | Dihydrochinidin                              |
| DHQ                       | Dihydrochinin                                |
| DCC                       | Dicyclohexylcarbodiimid                      |
| DMAP                      | 4-Dimethylaminopyridin                       |
| DMF                       | <i>N,N</i> -Dimethylformamid                 |
| DMSO                      | Dimethylsulfoxid                             |
| ee                        | enantiomeric excess (Enantiomerenüberschuss) |
| EE                        | Essigsäureethylester                         |
| Et                        | Ethyl                                        |
| h                         | Stunde                                       |
| HPLC                      | Hochleistungsflüssigchromatographie          |
| HRMS                      | hochaufgelöste Massenspektroskopie           |
| HV                        | Hochvakuum                                   |
| IR                        | Infrarot                                     |

|                |                                                       |
|----------------|-------------------------------------------------------|
| Konfig.        | Konfiguration                                         |
| Konz.          | konzentriert                                          |
| M              | molar                                                 |
| m              | Multiplett                                            |
| Me             | Methyl                                                |
| MTBE           | Methyl- <i>tert</i> -butylether                       |
| NMO            | <i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid             |
| NMR            | nuclear magnetic resonance (magnetische Kernresonanz) |
| PE             | Petrolether                                           |
| PEG            | Polyethylenglykol                                     |
| Ph             | Phenyl                                                |
| PHAL           | Phthalazinyl                                          |
| ppm            | parts per million                                     |
| <i>i</i> -Pr   | <i>iso</i> -Propyl                                    |
| R              | organischer Rest                                      |
| s              | Singulett                                             |
| SIMS           | Sekundärionenmassenspektrometrie                      |
| t              | Triplett                                              |
| t <sub>R</sub> | Retentionszeit                                        |
| TBAF           | Tetrabutylammoniumfluorid                             |
| TBS            | <i>tert</i> -Butyldimethylchlorsilan                  |
| THF            | Tetrahydrofuran                                       |

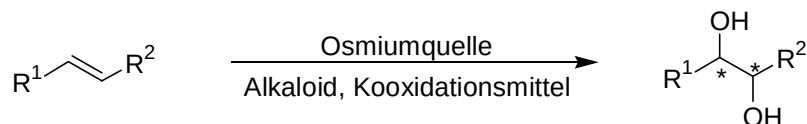
# 1 Einleitung

## 1.1 Asymmetrische Dihydroxylierung (AD)

### 1.1.1 Asymmetrische Dihydroxylierung mit immobilisierten Alkaloiden

#### 1.1.1.1 Einführung

Die Asymmetrische Dihydroxylierung (AD) nach *Sharpless* (Schema 1) stellt eine effiziente katalytische Methode zur enantioselektiven Oxidation unfunktionalisierter Olefine dar.<sup>1</sup>



**Schema 1:** Asymmetrische Dihydroxylierung nach *Sharpless*

Seit ihrer Entdeckung im Jahr 1988<sup>2</sup> sind die Reaktionsparameter so weit optimiert worden, dass nahezu jedes Olefin mit dem jeweiligen Ligandensystem in das entsprechende Diol mit hoher Enantioselektivität überführt werden kann.<sup>3</sup> In den letzten Jahren sind aus ökologischen sowie ökonomischen Beweggründen verstärkt Anstrengungen unternommen worden, die Alkaloid-Liganden an organische oder anorganische Trägermaterialien zu binden, um ein problemloses und einfaches Abtrennen des Alkaloids zu ermöglichen.<sup>3b,4</sup> Dies ist vor allem für die Entwicklung einer Anwendung im industriellen Maßstab von großer Bedeutung. Eine Möglichkeit besteht darin, die Liganden an ein in der Reaktionslösung unlösliches Polymer zu kuppeln. In diesem Fall kann der Ligand nach beendeter Reaktion durch eine einfache Filtration abgetrennt werden. Bedingt durch das Vorhandensein einer Phasengrenze treten jedoch oftmals Diffusionsprobleme auf, die dazu führen, dass die Reaktionszeit beträchtlich erhöht

<sup>1</sup> H. C. Kolb, S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2483.

<sup>2</sup> E. N. Jacobsen, I. Markó, W. S. Mungall, G. Schroeder, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 1968.

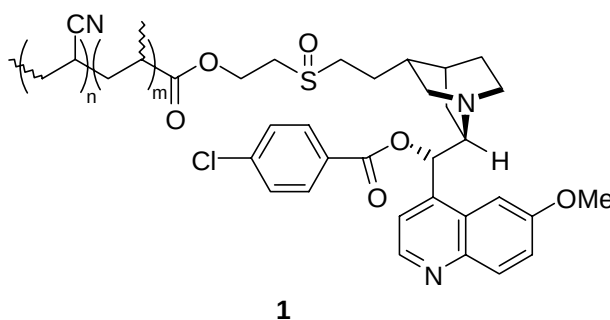
<sup>3</sup> a) H. C. Kolb, K. B. Sharpless in *Transition Metals for Organic Synthesis*, M. Beller, C. Bolm, (Eds); Wiley-VCH: Weinheim, **1998**, Vol. 2; 219; b) C. Bolm, J. P. Hildebrand, K. Muñiz in *Catalytic Asymmetric Synthesis*, Ojima; 2. Ed.; VCH Publishers: New York, **2000**, in press.

<sup>4</sup> a) C. Bolm, A. Gerlach, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1, 21; b) P. Salvadori, P. Pini, P. Petri, *Synlett* **1999**, 8, 1203.

wird und im Vergleich zur homogenen Katalyse meist geringere Selektivitäten beobachtet werden. Alternativ kann der Ligand an ein lösliches Polymer wie beispielsweise Polyethylenglykol gebunden werden. Diese polymervergrößerten Liganden können nach beendeter Reaktion zum Beispiel durch eine selektive Fällung von der Reaktionslösung abgetrennt werden. Da zum Zeitpunkt der eigentlichen Reaktion eine homogene Lösung vorliegt, sind die erzielten Ausbeuten und Selektivitäten meist mit denen der mit nicht trägergebundenen Liganden katalysierten Reaktionen vergleichbar.

### 1.1.1.2 AD mit organischen Polymeren

Die erste Veröffentlichung eines polymergebundenen Liganden in der Asymmetrischen Dihydroxylierung erschien 1990 von Sharpless und Kim.<sup>5</sup> Sie kopolymerisierten ein Chinindderivat mit Acrylnitril und setzten diesen polymervergrößerten Liganden **1** (Abbildung 1) in einer Asymmetrischen Dihydroxylierung mit *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (NMO) als Kooxidationsmittel ein.



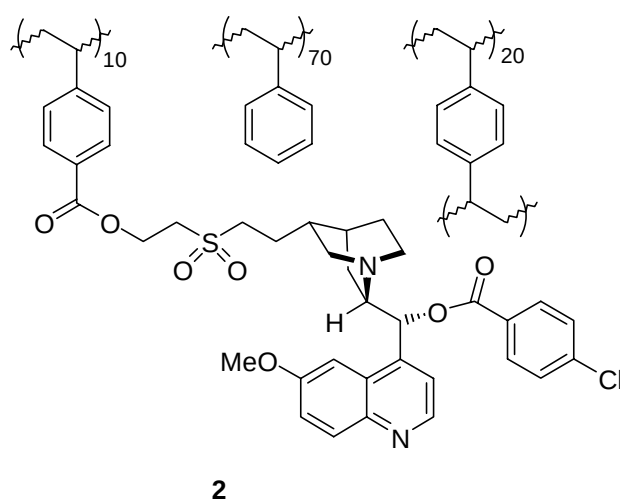
**Abbildung 1:** Immobilisierter Ligand von Sharpless

Die mit diesem System bei der Umsetzung von *trans*-Stilben erzielten Enantioselektivitäten lagen bei relativ langen Reaktionszeiten von 2-3 Tagen in einem Bereich von 85-93 % ee. Nach vollendeter Reaktion konnte der Osmium-Polymerkomplex durch eine Filtration abgetrennt und mit geringem Verlust an Reaktivität und Selektivität wiederverwendet werden.

<sup>5</sup> B. M. Kim, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3003.

Ähnlich aufgebaute Systeme sind von *Salvadori*<sup>6</sup> und *Lohray*<sup>7</sup> beschrieben worden. Sie synthetisierten verschiedene Kopolymerisate aus 9-*O*-Acylchinin und Acrylnitril bzw. Styrol und testeten diese in der AD. Jedoch wiesen die resultierenden Dirole im Vergleich zu denen mit dem *Sharpless* System erhaltenen Resultaten geringere Enantiomerenüberschüsse auf.

Eine Verbesserung der Enantioselektivität konnte durch den Einsatz von **2** (Abbildung 2) erzielt werden, in dem ein Spacer zwischen dem Chinin-Derivat und dem Polymerrückgrat eingeführt wurde, so dass die Alkaloid-Einheit, die verantwortlich für die Komplexierung des Osmiums ist, nicht mehr durch den sterischen Anspruch des Polymers beeinflusst wird.<sup>8</sup>



**Abbildung 2:** Polymervergrößerter Ligand mit Spacer

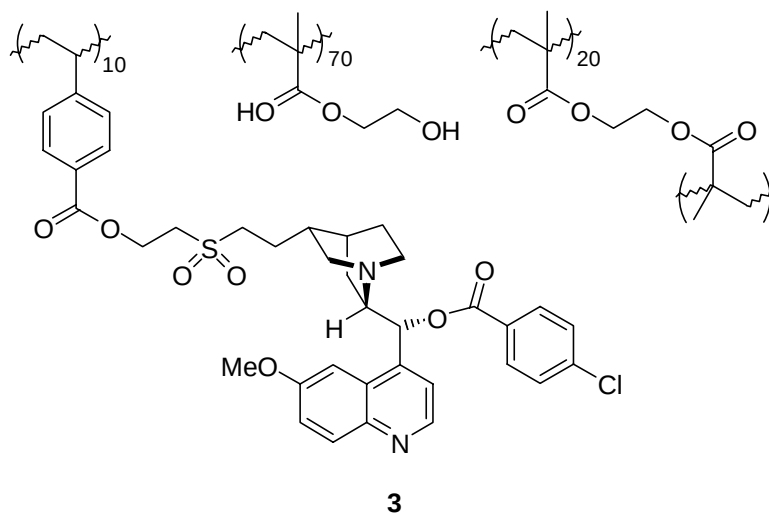
Die Dihydroxylierung von *trans*-Stilben mit NMO als Kooxidationsmittel lieferte das entsprechende Diol mit einem Enantiomerenüberschuss von 87 % ee. Ein Wechsel des Kooxidationsmittels von NMO zu Kaliumhexacyanoferrat führte dazu, dass keine Diolbildung mehr beobachtet werden konnte. Dieser Effekt wird auf ein Kollabieren des Polymers in dem polaren protischen Lösungsmittel (*t*-BuOH/H<sub>2</sub>O) zurückgeführt. Dadurch wird ein Eindringen des Substrates verhindert.

<sup>6</sup> D. Pini, A. Petri, A. Nardi, C. Rosini, P. Salvadori, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5175.

<sup>7</sup> B. B. Lohray, A. Thomas, P. Chittari, J. R. Ahuja, P. K. Dhal, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5453.

<sup>8</sup> D. Pini, A. Petri, P. Salvadori, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 2351.

Werden im Polymerrückgrat freie Hydroxylgruppen eingebaut (Abbildung 3), erlangt der immobilisierte Ligand ein gutes Quellverhalten und das Zusammenfallen des Polymers bleibt aus.<sup>9</sup>



**Abbildung 3:** Molekularvergrößerter Ligand mit freien Hydroxylgruppen im Rückgrat

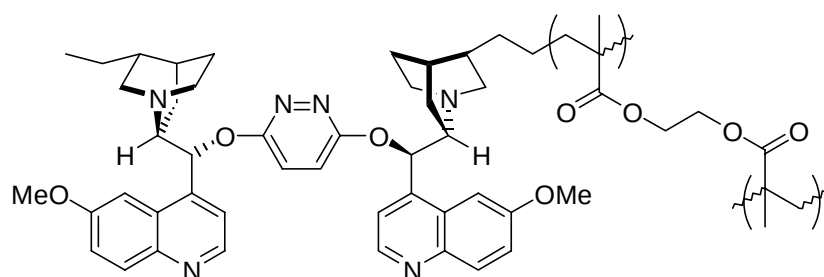
Asymmetrische Dihydroxylierungen von sowohl terminalen als auch innenständigen Olefinen mit NMO oder Kaliumhexacyanoferrat als sekundärem Oxidationsmittel zeigten, dass mit diesem Ligandensystem gute bis sehr gute Enantioselektivitäten (bis zu 95 % ee) erreicht werden konnten. Diese sind vergleichbar mit Ergebnissen, die mit dem ungebundenen, löslichen 9-(*p*-Chlorobenzoyl)chinin-Liganden erhalten wurden. Des weiteren konnte beobachtet werden, dass der Einsatz von Kaliumhexacyanoferrat als Kooxidationsmittel im Vergleich zu NMO meist zu einem Diol mit einem höheren Enantiomerenüberschuss führte. Diese Beobachtung steht im Einklang mit den Ergebnissen, die in der homogenen Asymmetrischen Dihydroxylierung erzielt wurden. Dieser Effekt wird auf die Eliminierung eines Konkurrenzzyklusses mit geringer Selektivität zurückgeführt.<sup>10</sup>

Im Jahr 1994 stellten Lohray et al. den ersten polymergebundenen Pyridazin-Liganden (DHQ)<sub>2</sub>PYDZ **4** (Abbildung 4) vor.<sup>11</sup>

<sup>9</sup> a) D. Pini, A. Petri, P. Salvadori, *Tetrahedron* **1994**, 50, 11321; b) A. Petri, D. Pini, S. Rappacini, P. Salvadori, *Chirality* **1995**, 7, 580.

<sup>10</sup> a) H. L. Kwong, C. Sorato, Y. Ogino, H. Chen, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2999; b) Y. Ogino, H. Chen, H. L. Kwong, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3965.

<sup>11</sup> B. B. Lohray, E. Nandanan, V. Bhushan, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6559.

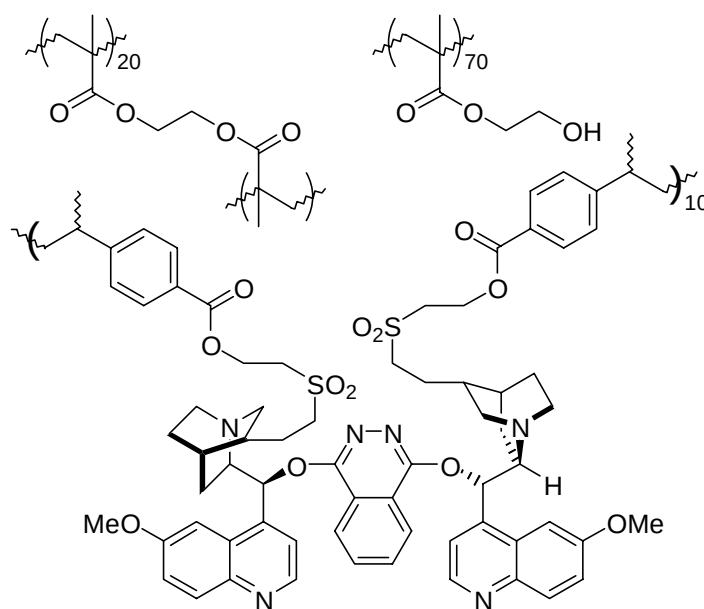


4

**Abbildung 4:** Polymergebundener Pyridazinligand

Mit diesem reaktiven System wurde bei der AD von *trans*-Stilben mit Kaliumhexacyanoferrat als sekundärem Oxidationsmittel nach einer Reaktionszeit von zwanzig Stunden das entsprechende Diol mit einem Enantiomerenüberschuss von 98 % erhalten. Mit dem freien Pyridazin-Ligand konnte im Vergleich dazu ein ee-Wert  $\geq 99$  % erzielt werden.<sup>12</sup>

Salvadori et al. entwickelten den ersten polymergebundenen 1,4-Bis-(9-*O*-dihydrochininyl)-phthalazin (DHQD)<sub>2</sub>PHAL Liganden 5 (Abbildung 5), mit dem man in der Lage war, über eine breite Substratpalette Enantiomerenüberschüsse im Bereich von 91 – 99 % zu erzielen, vergleichbar mit den Ergebnissen der analogen homogenen Katalysen.<sup>13</sup>



5

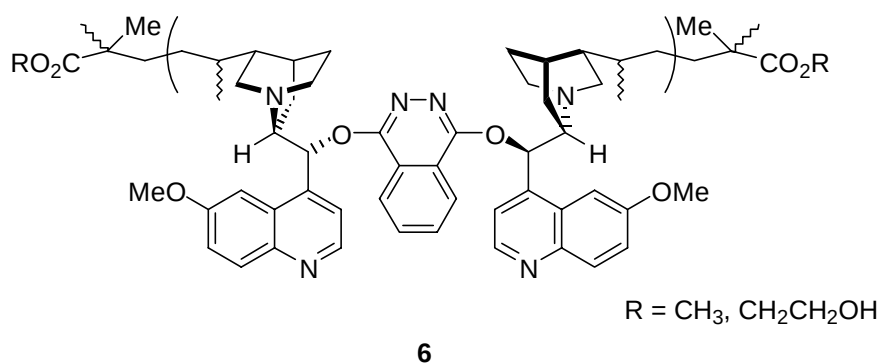
**Abbildung 5:** Immobilisierter Phthalazinligand

<sup>12</sup> E. J. Corey, M. Noe, C. S. Sarshar, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 3828.

<sup>13</sup> a) A. Petri, D. Pini, P. Salvadori, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1549; b) P. Salvadori, D. Pini, A. Petri, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 6929.

Nach der Katalyse konnte dieses System durch Filtration quantitativ zurückgewonnen werden. Während der Aufarbeitung verzeichnete man jedoch einen relativ hohen Verlust an Osmium, so dass 0.2 Mol% des Osmiums Salzes zugeben werden mussten, um eine gleichbleibend hohe Reaktivität beizubehalten.

Im Jahr 1996 berichtete auch der Arbeitskreis um Song über die Immobilisierung eines Phthalazinliganden.<sup>14</sup> Ihnen gelang es, durch Kopolymerisation von 1,4-Bis-(9-O-chininyl)-phthalazin mit Methylmethacrylat bzw. mit 2-Hydroxyethylmethacrylat die Liganden **6** (Abbildung 6) zu synthetisieren, mit deren Hilfe *trans*-Stilben und *trans*-Zimtsäuremethylester schnell und mit hohen Enantioselektivitäten umgesetzt werden konnten.



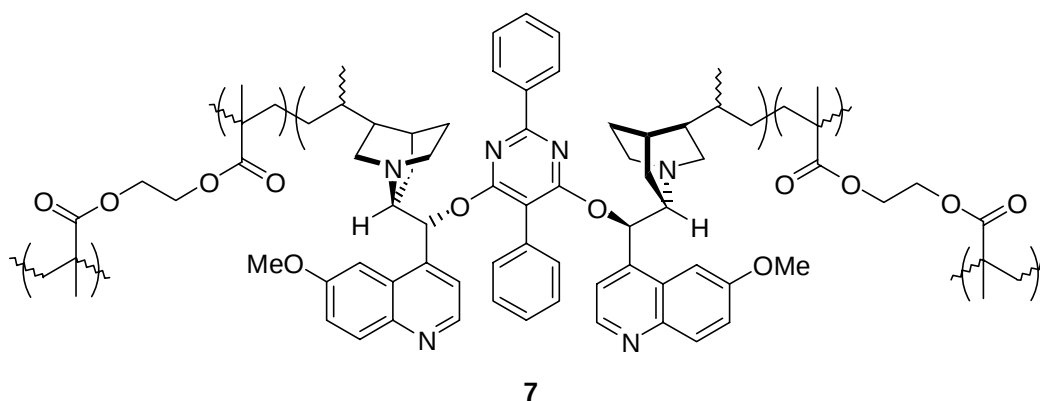
**Abbildung 6:** Polymergebundener Phthalazinligand von Song

Die Synthese eines auf Pyrimidinbasis aufgebauten Liganden wurde in einer Publikation von Sudalai et al. beschrieben.<sup>15</sup> Der polymergebundene Ligand **7** (Abbildung 7) konnte erfolgreich in einer AD von 1-Decen bzw. 3,3-Dimethyl-1-buten eingesetzt werden. Die bei diesen Katalysen erzielten Enantioselektivitäten lagen lediglich 10 % unter denen im homogenen Fall beobachteten.

<sup>14</sup> C. E. Song, J. W. Yang, H. J. Ha, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 645.

<sup>15</sup> E. Nandan, A. Sudalai, T. Ravindranathan, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2577.

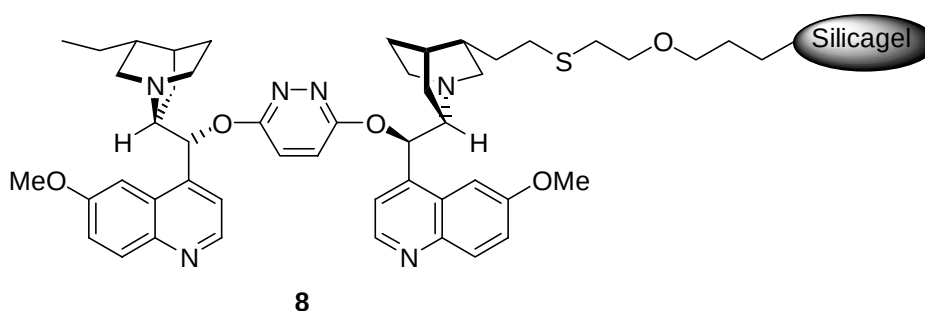




**Abbildung 7:** Polymervergrößerter Ligand mit Pyrimidinheterospacer

### 1.1.1.3 AD mit anorganischen Polymeren

Im Jahr 1996 stellte *Lohray* ein an Silicagel gekuppeltes Chinchona Alkaloid **8** (Abbildung 8) vor.<sup>16</sup>



**Abbildung 8:** Ein an Silicagel gebundenes Chinchona-Alkaloid

Gegenüber den bis dahin eingesetzten organischen Polymeren versprach man sich von den auf anorganischem Material basierenden Trägern einige signifikante Vorteile:

- erhöhte mechanische und thermische Stabilität sowie
- höhere Aktivität und Selektivität aufgrund einer Fixierung der Liganden an der Trägeroberfläche.

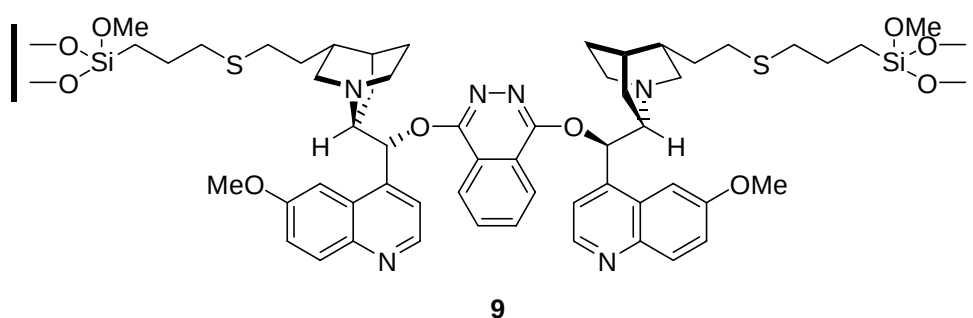
Letzteres würde einen bestmöglichen Kontakt zwischen Ligand und Reaktionslösung ermöglichen, im Gegensatz zu den organischen Homologen, bei denen vermutlich eine mangelnde

<sup>16</sup> B. B. Lohray, E. Nandanan, V. Bhushan, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 7, 2805.

Selektivität auf der teilweisen Einkapselung des Liganden im Innern der Polymermatrix fundiert.

Erste Katalysen mit dem anorganischen System **8** verliefen jedoch sehr unbefriedigend, da die erzielten Enantioselektivitäten bei der Umsetzung von *trans*-Stilben bzw. Styrol mit lediglich 80 und 56 % recht gering ausfielen.

Größeren Erfolg in der AD lässt sich nach Song et al. mit dem immobilisierten Liganden **9** (Abbildung 9) verzeichnen.<sup>17</sup>



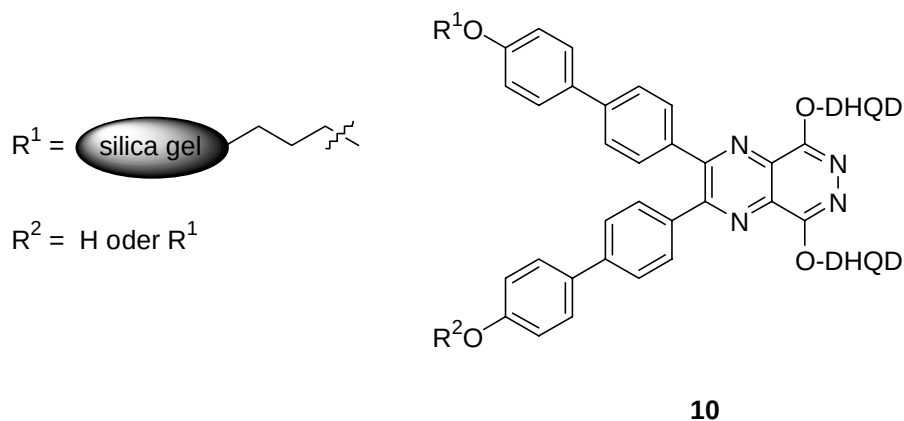
**Abbildung 9:** Immobilisierter Ligand von Song

Mit dem von ihnen synthetisierten Liganden waren sie in der Lage, eine Vielzahl aromatischer di- und trisubstituierter Olefine zu dihydroxylieren und dabei vergleichbar gute Enantioselektivitäten zum entsprechenden homogenen Fall zu erhalten. Es war jedoch nicht möglich, das Katalysatorsystem ohne einen Verlust an Aktivität zurückzugewinnen. Um die ursprüngliche Aktivität wiederherzustellen, war eine erneute Zugabe des Osmiumsalzes notwendig.

Eine dritte Alternative wurde von Bolm et al. vorgestellt, in der für die Anbringung der Liganden (aufgebaut aus zwei DHQD-Einheiten getrennt durch einen Heterospacer auf Pyrimidin- bzw. Pyrazinopyridazinbasis) eine grundlegend neue Strategie verfolgt wurde: Zum ersten Mal wurde nicht die olefinische Doppelbindung am Alkaloid, sondern der sich weiter vom katalytisch aktiven Zentrum befindliche Heterospacer für diesen Zweck genutzt (Abbildung 10).<sup>18</sup>

<sup>17</sup> C. E. Song, J. W. Jang, H. J. Ha, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 841.

<sup>18</sup> a) C. Bolm, A. Maischak, A. Gerlach, *Chem. Commun.* **1997**, 2353; b) A. Maischak, Diplomarbeit, RWTH-Aachen, 1997.

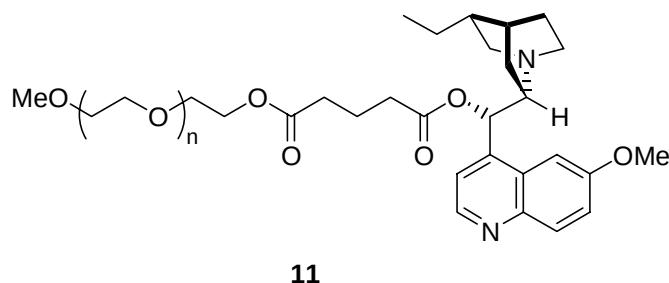


**Abbildung 10:** Polymervergrößerter Ligand auf Phthalazinbasis

Die damit in Katalysen erzielten Enantiomerenüberschüsse waren gut bis exzellent und Ligand **10** konnte in sieben aufeinanderfolgenden Reaktionen<sup>19</sup> eingesetzt werden, ohne dass ein signifikanter Selektivitätsverlust zu beobachten war. Es war auch in diesem Fall nicht möglich, das Osmium zusammen mit dem Liganden quantitativ wiederzugewinnen.

#### 1.1.1.4 AD mit löslichen Polymeren

Eine weitere Möglichkeit der Ligandanbindung bietet der Einsatz von löslichen Polymeren als Trägermaterial. Obwohl von *Bayer* und *Schurig* schon früh über die Nutzung von Polyethylenglykol als löslichem Trägermaterial für Hydrier-Katalysatoren berichtet wurde,<sup>20</sup> beschrieben *Janda* und *Han* erst 1996 eine AD Reaktion unter Verwendung eines an Polyethylenglykolmonomethylester verankerten Liganden **11** (Abbildung 11).<sup>21</sup>



**Abbildung 11:** Polyethylenglykolmonomethylester vergrößerter Ligand

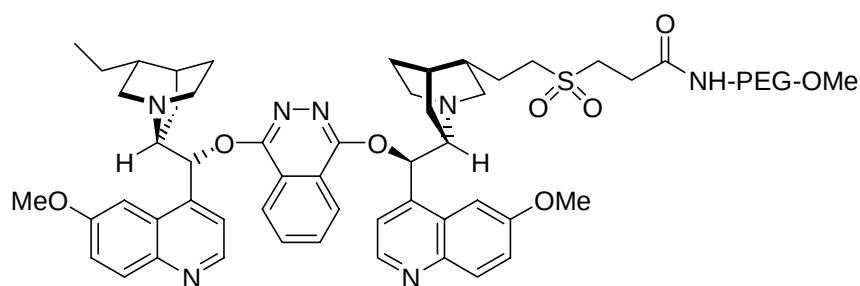
<sup>19</sup> Vor jeder Reaktion wurden 1.0 mol% Kaliumosmat zu der Reaktionslösung gegeben, um einen ausreichenden Osmiumgehalt während der Katalyse zu gewährleisten.

<sup>20</sup> a) E. Bayer, V. Schurig, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1975**, 14, 493; b) V. Schurig, *Chemtech* **1976**, 6, 212.

<sup>21</sup> H. Han, K. D. Janda, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 7632.

Da es sich in dieser Studie um die Anbindung eines Liganden der ersten Generation handelte, lag der erzielte Enantiomerenüberschuss im Fall von *trans*-Stilben als Substrat bei nur 88 % ee. Nach beendeter Katalyse konnte der im Reaktionsmedium gelöste Ligand durch Fällung mit Diethylether und anschließender Filtration abgetrennt werden. Nach erneuter Osmiumdosierung war es möglich, den Liganden ohne Aktivitätsverlust einer weiteren AD zuzuführen.

Um eine Verbesserung hinsichtlich der Enantioselektivität zu erzielen, ist von Janda et al. ein polymervergrößerter Ligand der zweiten Generation mit einem auf Phthalazin basierenden Heterospacer (Abbildung 12) synthetisiert und ebenfalls in die AD von *trans*-Stilben eingesetzt worden.<sup>22</sup>



12

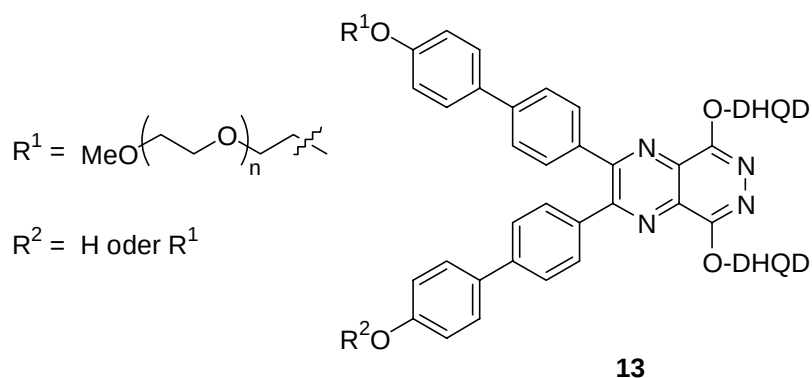
**Abbildung 12:** Immobilisierter Ligand mit einem Phthalazin-Heterospacer

Mit Hilfe dieses Liganden führte die Dihydroxylierung mit hohen asymmetrischen Induktionen zu den entsprechenden Diolen, vergleichbar mit denen unter homogenen Bedingungen erzielten Werten.

Die ersten auf Pyrimidin- bzw. Diphenylpyrazinopyridazin basierenden löslichen Polyethylenglykol-Liganden (Abbildung 13) sind von Bolm et al. vorgestellt worden.<sup>23</sup> Analog den Silicagel gebundenen Liganden erfolgte die Verknüpfung zwischen Polymer und Ligand über den Heterospacer.

<sup>22</sup> H. Han, K. D. Janda, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1527.

<sup>23</sup> a) C. Bolm, A. Gerlach, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 773; b) A. Gerlach, Dissertation, RWTH-Aachen, 1998.



**Abbildung 13:** Polymervergrößerter Ligand von *Bolm* und *Gerlach*

Der Diphenylpyrazinopyridazinyligand **13** erzielte eine hohe Induktion in der Asymmetrischen Dihydroxylierung von *trans*-Stilben (99 % ee). Des weiteren konnte gezeigt werden, dass ein sequenzieller Einsatz des Liganden unter Zugabe von Kaliumosmat ohne signifikantes Absinken der Enantioselektivität möglich war. Der Pyrimidin-Ligand gewährleistete hohe Enantio-merenüberschüsse bei der Umsetzung von 1-Decen und 3,3-Dimethyl-1-buten.

## 1.1.2 Neue Trends in der AD

### 1.1.2.1 Sauerstoff als sekundäres Oxidationsmittel

In der Asymmetrischen Dihydroxylierung sind viele Versuche unternommen worden, das üblicherweise als Kooxidationsmittel eingesetzte Kaliumhexacyanoferrat durch andere Verbindungen zu ersetzen:

- Ein bekanntes Oxidationsmittel ist NMO, welches jedoch in der Katalyse meist zu Enantioselektivitätsverlusten führt.<sup>1</sup>
- Eine weitere Möglichkeit besteht darin, Natriumperoxodisulfat als Kooxidationsmittel einzusetzen. Es zeigte sich, dass ohne eine zusätzliche Zugabe von Kaliumhexacyanoferrat keine Umsetzung beobachtet werden konnte.<sup>1</sup>

- Erste Untersuchungen mit Iod deuten auf eine potentielle Anwendbarkeit als Kooxidationsmittel hin, doch müssen weitere Studien dies noch belegen.<sup>24</sup>
- Auch elektrochemische Varianten mit katalytischen Mengen an Iod<sup>24</sup> oder Kaliumhexacyanoferrat wurden untersucht.<sup>25</sup>

Ein besonders interessantes Kooxidationsmittel stellt Sauerstoff dar, so schrieb z.B. *Krief*:<sup>26</sup>

*„Selective Oxidation of organic molecules by air is one of the chemist dreams not only due to its great availability but also because it is clean and ecological compared to other oxidants especially those which are salts or heavy metals derivatives.“*

Aufgrund dieser Einschätzung sind von *Krief* et al. Anstrengungen unternommen worden, Sauerstoff als Oxidationsmittel in der AD einzusetzen.<sup>27</sup> Da die Reoxidation des Osmium VI zu Osmium VIII mit Hilfe von Sauerstoff sehr schwierig ist, nahmen sie zur Realisierung ihres „Traumes“ einen Umweg in Kauf. Frühere Arbeiten von *Krief* und seinen Mitarbeitern hatten gezeigt, dass Selenide von Singulett-Sauerstoff (der durch Bestrahlung in Gegenwart eines Sensibilisators erzeugt werden kann) leicht in die entsprechenden Selenoxide überführt werden können.<sup>28</sup> Diese wiederum sind in der Lage, Osmium VI zu reoxidieren. Das heißt das gebildete Selenoxid konnte im Falle der AD als Sauerstofftransporter fungieren.

Dieses neu entwickelte Kooxidationssystem (Schema 2) lieferte in der AD von  $\alpha$ -Methylstyrol in Gegenwart von (DHQD)<sub>2</sub>PHAL das entsprechende Diol mit einer Selektivität (96 % ee) und Ausbeute (89 %), die vergleichbar waren mit dem originalen *Sharpless* System. Eine AD mit Luft anstelle von reinem Sauerstoff führte erstaunlicherweise zu ähnlichen Ergebnissen (93 % ee).

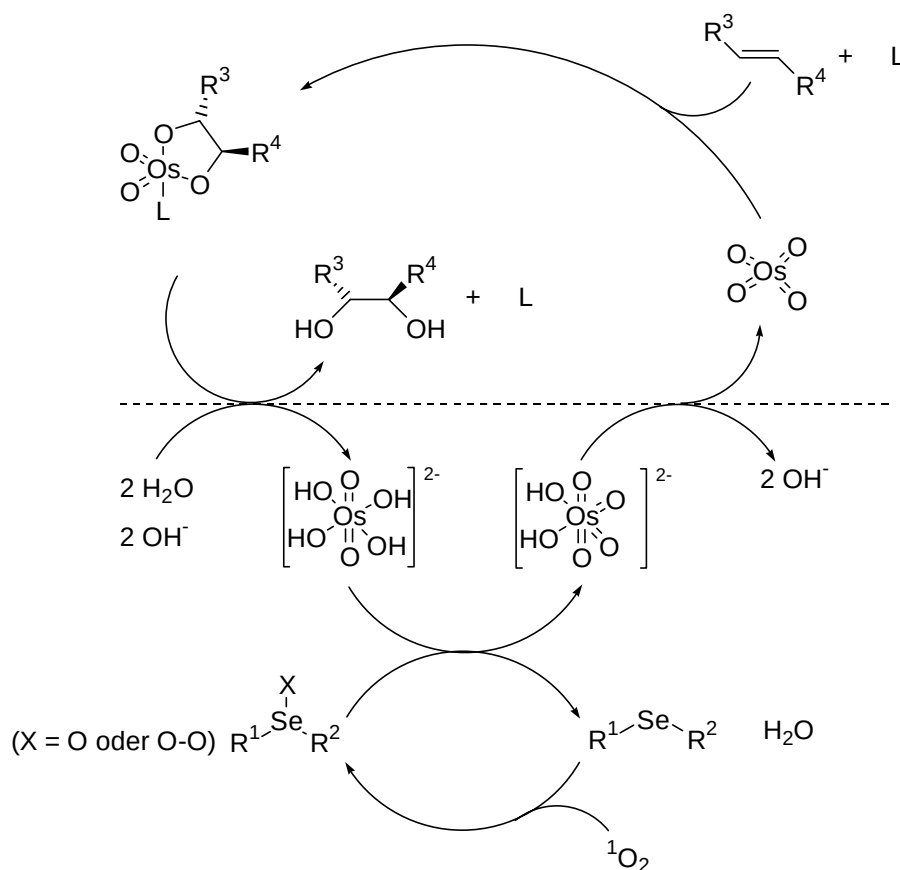
<sup>24</sup> S. Torii, P. Liu, N. Bhuvaneswari, C. Amatore, A. Jutand, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3055 und dort zitierte Literatur.

<sup>25</sup> S. Torii, P. Liu, H. Tanaka, *Chem. Lett.* **1995**, 319.

<sup>26</sup> A. Krief, C. Colaux-Castillo, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4189.

<sup>27</sup> T. Wirth, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2000**, 39, 334.

<sup>28</sup> L. Hevesi, A. Krief, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1976**, 15, 381.



**Schema 2:** Sauerstoff als Kooxidationsmittel in der AD

Ein direkterer Weg wurde von *Beller et al.* vorgestellt.<sup>29</sup> Sie optimierten die Reaktionsbedingungen der Osmium-katalysierten Dihydroxylierung mit Sauerstoff als Kooxidationsmittel ohne zusätzlichen Sauerstofftransporter und testeten dieses System ebenfalls in der asymmetrischen Variante. Die AD von  $\alpha$ -Methylstyrol mit (DHQD)<sub>2</sub>PHAL als chiralem Liganden in einem Zweiphasensystem<sup>30</sup> (*t*-BuOH/Phosphatpuffer) bei einem pH-Wert von 10.4 führte zu dem entsprechenden Diol mit einem Enantiomerenüberschuss von 80 % und einer Ausbeute von 96 %. Der relativ geringere Enantiomerenüberschuss im Vergleich zu dem System von *Krief* ist möglicherweise auf die relativ hohe Reaktionstemperatur von 50 °C zurückzuführen. Eine niedrigere Temperatur führte jedoch zu unbefriedigenden Umsätzen.

<sup>29</sup> C. Döbler, G. Mehlretter, M. Beller, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1999**, 38, 3026.

<sup>30</sup> Durch Verwendung eines Zweiphasensystems konnte die Gefahr einer möglichen Überoxidation eliminiert werden.

### 1.1.2.2 Polymergebundenes Osmium

Da es sich bei Osmiumtetroxid bzw. Kaliumosmat um sowohl teure als auch toxische Verbindungen handelt, sind nicht nur Bestrebungen unternommen worden, immobilisierte Liganden, sondern auch polymergebundene Osmiumverbindungen zu synthetisieren.

Im Jahr 1998 berichteten *Kobayashi* et al. von der Mikroinkapselung von Osmiumtetroxid in einer Polystyrolmatrix.<sup>31</sup> Das so immobilisierte Oxidationsmittel konnte quantitativ nach einer erfolgten achiralen Oxidation zurückgewonnen und erneut einer Reaktion zugeführt werden.

Darauffolgend verfasste *Kobayashi* eine Studie über die Verwendung einer rezyklierbaren polymervergrößerten Osmiumverbindung in der Asymmetrischen Dihydroxylierung.<sup>32</sup> Erste Katalyseversuche mit Hilfe eines in einer Polystyrolmatrix eingekapselten Osmiumtetroxids lieferten nur unbefriedigende Selektivitäten. Auch die Wiedergewinnung des Komplexes erwies sich schwieriger als angenommen. Aus diesem Grund versuchte man, das Problem durch einen Wechsel des Trägermaterials zu lösen und tatsächlich konnte das System durch Verwendung eines auf Acrylnitril-Butadien-Polystyrol-Basis aufgebauten Kopolymers optimiert werden. Mit diesem war man in der Lage,  $\alpha$ -Methylstyrol in Anwesenheit von (DHQD)<sub>2</sub>PHAL und NMO als sekundärem Oxidationsmittel in das Diol mit einem Enantiomerenüberschuss von 84 % und einer Ausbeute von 88 % zu überführen. Des weiteren war es möglich, das immobilisierte Osmiumtetraoxid nach der Katalyse durch Filtration quantitativ zurückzugewinnen. Den chiralen Liganden konnte man ebenfalls durch eine nachfolgende Säure-Base Extraktion ohne große Verluste isolieren. Die beiden so wiedergewonnen Komponenten konnten erfolgreich ohne Selektivitäts- und Aktivitätsverlust in weiteren Dihydroxylierungen eingesetzt werden.

<sup>31</sup> S. Nagayama, M. Endo, S. Kobayashi, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6094.

<sup>32</sup> S. Kobayashi, M. Endo, S. Nagayama, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 11229.



## 1.2 Asymmetrische Aminohydroxylierung (AA)

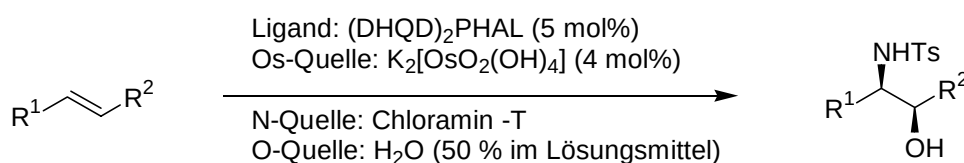
### 1.2.1 Einführung

Die  $\beta$ -Aminoalkoholeinheit ist eine wichtige Schlüsselstruktur in biologisch aktiven Molekülen.<sup>33</sup> Aus diesem Grund ist ein effizienter Zugang zu dieser Stoffklasse von großem Interesse. Eine einfache Methode wäre die direkte stereoselektive Addition eines Sauerstoffatoms und eines Stickstoffatoms an eine Doppelbindung.

Erste Schritte in Richtung der Realisierung einer solchen Sequenz sind in den 70er Jahren von Sharpless et al. publiziert worden. Sie berichteten von der katalytischen nicht enantioselektiven Aminohydroxylierung mit Hydroxysulfonamiden<sup>34</sup> bzw. Hydroxycarbamaten<sup>35</sup> als Stickstoffquellen.

Eine erste asymmetrische aber stöchiometrische Variante dieser Reaktion fand 1980 in der Fußnote eines Dihydroxylierungs-Artikels Erwähnung, ohne dass jedoch ein konkreter Enantiomerenüberschuss angegeben wurde.<sup>36</sup>

Rund 15 Jahre später, im Jahr 1996, erschien ein richtungsweisender Artikel von Sharpless und Mitarbeitern über die katalytische asymmetrische Aminohydroxylierung von Olefinen.<sup>37</sup> Mit Chloramin-T als Stickstoffquelle, Chinchonaalkaloiden als chirale Liganden und einem Lösungsmittelgemisch mit einem 50 %-igem Wasseranteil gelang es ihnen, die aus der Asymmetrischen Dihydroxylierung bekannten Liganden mit der Aminohydroxylierungschemie der 70er Jahre erfolgreich zu kombinieren (Schema 3).



**Schema 3:** Asymmetrische Aminohydroxylierung von Olefinen

<sup>33</sup> a) The Merck Index, 12. Ed., Chapman&Hall; New York, 1996; b) G. Shaw, in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* II, Vol. 7; A. R. Katritzki, C. W. Rees, E. F. Scriven; 5. Ed.; Pergamon: New York, **1996**, 397.

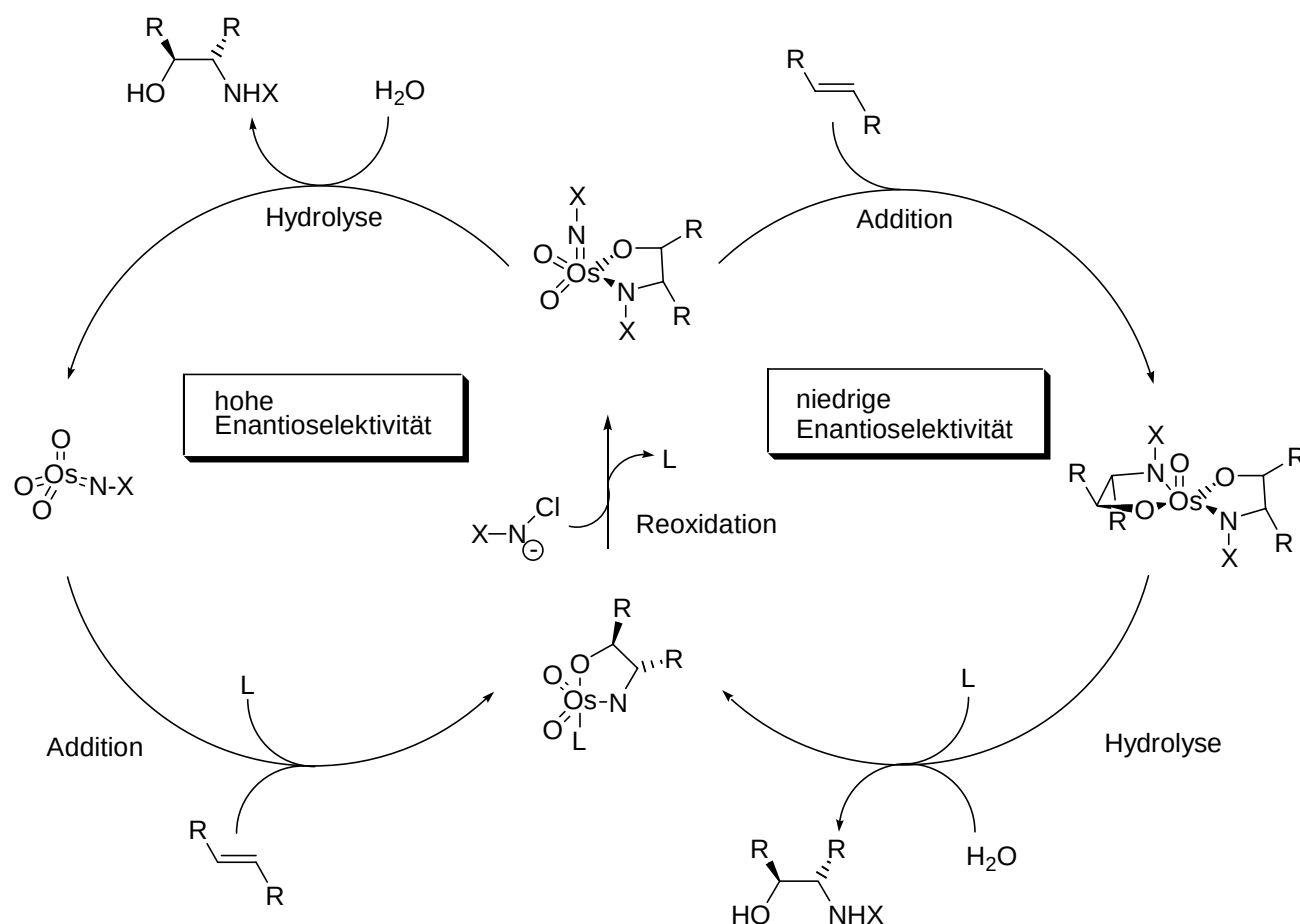
<sup>34</sup> a) K. B. Sharpless, A. O. Chong, K. Oshima, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 177; b) E. Herranz, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2544; c) E. Herranz, K. B. Sharpless, *Org. Synth.* **1981**, *61*, 85.

<sup>35</sup> a) E. Herranz, S. A. Biller, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3596; b) E. Herranz, K. B. Sharpless, *Org. J. Chem.* **1980**, *45*, 2710; c) E. Herranz, K. B. Sharpless, *Org. Synth.* **1981**, *61*, 93.

<sup>36</sup> S. G. Hentges, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4263.

<sup>37</sup> G. Li, H.-T. Chang, K. B. Sharpless, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 451.

Von entscheidender Bedeutung für diesen Durchbruch war die Rolle des hohen Wasseranteils im Lösungsmittelgemisch, da nur so eine ausreichend hohe Reaktionsrate erzielt werden konnte. Eine mögliche Erklärung für diese Beobachtung liefert der von *Sharpless* postulierte Katalysezyklus (Schema 4).<sup>38</sup>



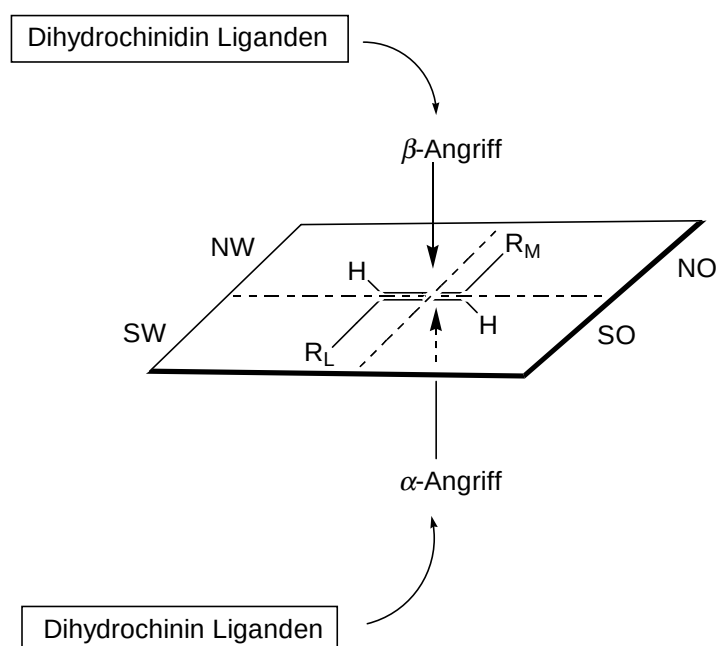
**Schema 4:** Postulierter Katalysezyklus der AA

Wie bei der homogenen asymmetrischen Dihydroxylierung mit NMO als Kooxidationsmittel geht man von zwei konkurrierenden Zyklen aus. Während der eine Zyklus, in dem der chirale Ligand involviert ist, mit hoher asymmetrischer Induktion zu einem vicinalen *N*-geschützten Aminoalkohol führt, resultiert aus dem zweiten Zyklus ein Produkt mit einem niedrigen Enantiomerenüberschuß. Der hohe Wasseranteil bewirkt, dass der umsatzlimitierende Schritt, d.h. die Hydrolyse des Osmiumhydroxyaminkomplexes, ausreichend schnell verläuft. Gleichzeitig führt die schnelle Hydrolyse des Azaglykolats dazu, dass die Addition eines zweiten Olefinmoleküls weitgehend verhindert und somit der zweite, wenig enantioselektive Zyklus

<sup>38</sup> J. Rudolph, P. C. Sennhenn, C. P. Vlaar, K. B. Sharpless, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2813.

unterdrückt wird. Auf diese Weise wird gewährleistet, dass ein hoch enantiomerenangereichertes Produkt erhalten werden kann.

Ein Vergleich der Aminohydroxylierung mit der bekannten Dihydroxylierung, bei der die gleichen chiralen Liganden (DHQD)<sub>2</sub>PHAL bzw. (DHQ)<sub>2</sub>PHAL Verwendung finden, zeigt ferner, dass die AA eine analoge Seitendifferenzierung aufweist (Schema 5).<sup>39</sup>



**Schema 5:** Seitendifferenzierung bei der AA

Während die Liganden der Dihydrochinin-Klasse zu einer Oxidation von der  $\alpha$ -Seite des Olefins führen, bewirken die auf Dihydrochinidin basierenden Alkaloide einen Angriff von der  $\beta$ -Seite der Doppelbindung.

<sup>39</sup> a) G. Schlingloff, K. B. Sharpless in *Asymmetric Oxidation Reactions: A Practical Approach*; T. Katsuki; Oxford University Press, Oxford, **1998**; b) H. Kolb, K. B. Sharpless in *Transition Metals for Organic Synthesis*; Vol 2; M. Beller, C. Bolm, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, 243; c) P. O'Brian, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1999**, 38, 326; d) C. Bolm, J. P. Hildebrand, K. Muñiz in *Catalytic Asymmetric Synthesis*; Ojima, 2. Ed.; VCH-Publishers: New York, **2000**, in Druck; e) O. Reiser, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1308; f) G. Casiraghi, G. Rassu, F. Zanardi, *Chemtracts-Organic Chemistry* **1997**, 10, 318.

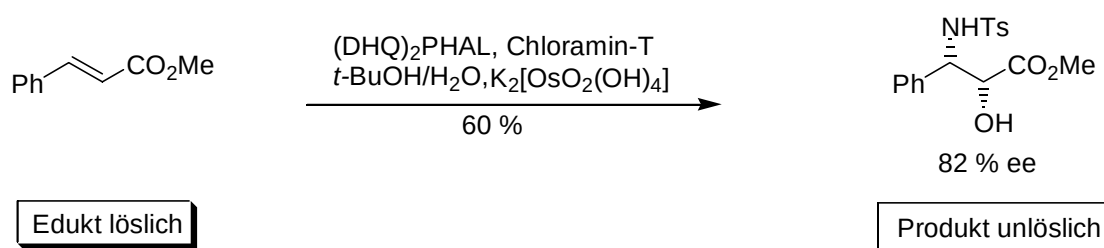
## 1.2.2 AA mit Sulfonamiden

Erste Katalysen mit Chloramin-T als Stickstoffquelle und (DHQD)<sub>2</sub>PHAL bzw. (DHQ)<sub>2</sub>PHAL als chiralen Liganden in einem Lösungsmittelgemisch aus Acetonitril und Wasser führten zu den entsprechenden *N*-geschützten Aminoalkoholen mit meist moderaten Enantioselektivitäten.<sup>5</sup> In den meisten Fällen gelang jedoch durch Umkristallisierung aus Methanol die Isolierung der enantiomerenreinen Produkte.

Des weiteren bewirkten die chiralen Liganden nicht nur eine asymmetrische Induktion, sondern übten zudem auch einen positiven Einfluß auf die Regioselektivität aus: Im Falle des Zimtsäuremethylesters konnte eine Steigerung der Regioselektivität von 2:1 ohne Ligand<sup>2a</sup> auf  $\geq 5:1$  mit Ligand erzielt werden. Weiterhin wurde bei diesem und anderen unsymmetrisch substituierten Olefinen beobachtet, dass sich das Stickstoffatom bevorzugt an das Kohlenstoffatom addiert, welches am weitesten von einer elektronenziehenden Gruppe entfernt ist.

Ein dritter positiver Effekt der Chinchona-Liganden spiegelt sich in der Verbesserung der Chemoselektivität wider, was im vorliegenden Falle mit einem Zurückdrängen der Diolbildung gleichzusetzen ist.

Ein Nachteil der Chloramin-T Variante ist die relativ schwierige Abtrennung des überschüssigen Sulfonamids, abgesehen von den Fällen, in denen eine Produktabtrennung durch einfache Filtration möglich ist (Schema 6).



**Schema 6:** Asymmetrische Aminohydroxylierung mit Chloramin-T

Dieses Problem konnte durch die Verwendung von Chloramin-M, welches durch Umsetzung von Methansulfonamid und *tert*-Butylhypochlorit leicht zugänglich ist, eliminiert werden.<sup>38</sup> In diesem Fall kann das überschüssige Sulfonamid nach beendeter Reaktion durch Waschen der organischen Phase mit Wasser oder mittels Sublimation quantitativ abgetrennt werden. Dieses

neue Katalysatorsystem zeichnet sich zudem durch eine erhöhte Aktivität aus. Beispielsweise verläuft die Asymmetrische Aminohydroxylierung von Zimtsäureisopropylester bis zu einem vollständigen Umsatz fünfmal schneller als mit Chloramin-T.

Zusätzlich führte die Verwendung von Chloramin-M zu einer Verbesserung sowohl der Enantioselektivität als auch der Regioselektivität. So konnte man bei der Umsetzung von Zimtsäureisopropylester den Enantiomerenüberschuss von 60 auf 89 % und die Regioselektivität von 76:24 auf 90:10 steigern. Es wird vermutet, dass bei diesen unterschiedlichen Resultaten sowohl sterische als auch elektronische Faktoren eine Rolle spielen. Zum einen nimmt man an, dass aufgrund der geringeren Größe des Chloramin-M im Vergleich zum Chloramin-T im Übergangszustand des irreversiblen Schrittes (siehe postulierten Katalysezyklus in Schema 4) eine bessere Einpassung in die „Bindungstasche“ des Katalysators ermöglicht wird. Zum anderen führt der kleinere und weniger hydrophobe Substituent des Sulfonamids zu einer Erleichterung der Hydrolyse und somit zu einer Steigerung der Katalysegeschwindigkeit.

Ein weiterer grundlegender Unterschied der beiden Stickstoffquellen zeigt sich in der konträren Wirkung eines Liganden auf die Reaktionsgeschwindigkeit: Chloramin-T reagiert in Abwesenheit eines Liganden schneller als Chloramin-M, während es in Wechselwirkung mit einem Ligand langsamer reagiert. Dies bedeutet, dass es sich bei Chloramin-T um eine ligandengebremste und im Fall des Chloramin-M um eine ligandenbeschleunigte Katalyse handelt.<sup>40</sup>

Aber nicht nur die Natur der Stickstoffquelle beeinflusst den Verlauf der katalytischen Reaktion, sondern auch das verwendete Lösungsmittelgemisch spielt eine entscheidende Rolle: Die Experimente weisen daraufhin, dass mit einem Gemisch aus gleichen Teilen Wasser und *iso*-Propanol im Vergleich zu einem 50:50 Gemisch aus Wasser und Acetonitril bessere Selektivitäten bei jedoch geringerer Reaktionsgeschwindigkeit erzielt werden können.

Trotz des großen Synthesepotentials der Asymmetrischen Aminohydroxylierung mit Sulfonamiden als Stickstoffquelle, stellt die hohe Stabilität der Schutzgruppe und die damit verbundene Problematik der Entschützung einen limitierenden Faktor für die präparative Nut-

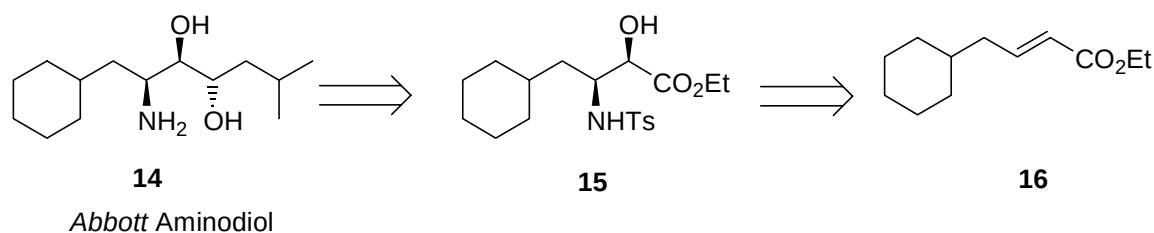
---

<sup>40</sup> D. J. Berrisford, C. Bolm, K. B. Sharpless, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1050.

zung dar. Die Mesylschutzgruppe lässt sich beispielsweise durch Erhitzen mit Red-Al in Toluol entfernen, wobei nur wenige funktionelle Schutzgruppen toleriert werden.<sup>41</sup> Deshalb ist man bestrebt, leichter zu entschützende Stickstoffquellen zu finden bzw. Sulfonamide zu synthetisieren, die eine einfachere Abspaltbarkeit garantieren. In diesem Zusammenhang wurde 2-Trimethylsilylethansulfonamid als Stickstoffquelle getestet, welches durch Umsetzung mit Fluor wieder abgespaltet werden kann.<sup>42</sup>

### 1.2.2.1 Anwendungsbeispiel

Bekanntermaßen weisen Renin-Inhibitoren wie Zankiren und Enalkiren als Kernstück das sogenannte *Abbott Aminodiol* (2*S*,3*R*,4*S*)-2-Amino-1-cyclohexyl-6-methyl-heptan-3,4-diol auf, welches durch eine Synthese zugänglich ist, in der die Asymmetrische Aminohydroxylierung den Schlüsselschritt darstellt (Schema 7)<sup>43</sup>.



**Schema 7:** Retrosynthese des *Abbott Aminodiols*

*Opadhy* und *Sudalai* sowie *Chandrasekhar* et al. gingen von dem Ethylester **16** aus, um diesen in das entsprechende *N*-Tosylderivat **15** zu überführen. Die Aminohydroxylierungen mit Kaliumosmat, (DHQ)<sub>2</sub>PHAL als chiralem Liganden und Chloramin-T als Stickstoffquelle führten zu dem geschützten Cyclohexylnorstatin **15** in einer Ausbeute von 60-65 %, wobei nach Umkristallisation ein Enantiomerenüberschuss von 89-96 % erhalten wurde.

<sup>41</sup> a) E. H. Gold, E. Babad, *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2208; b) D. J. Ramón, G. Guillena, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1996**, 79, 875.

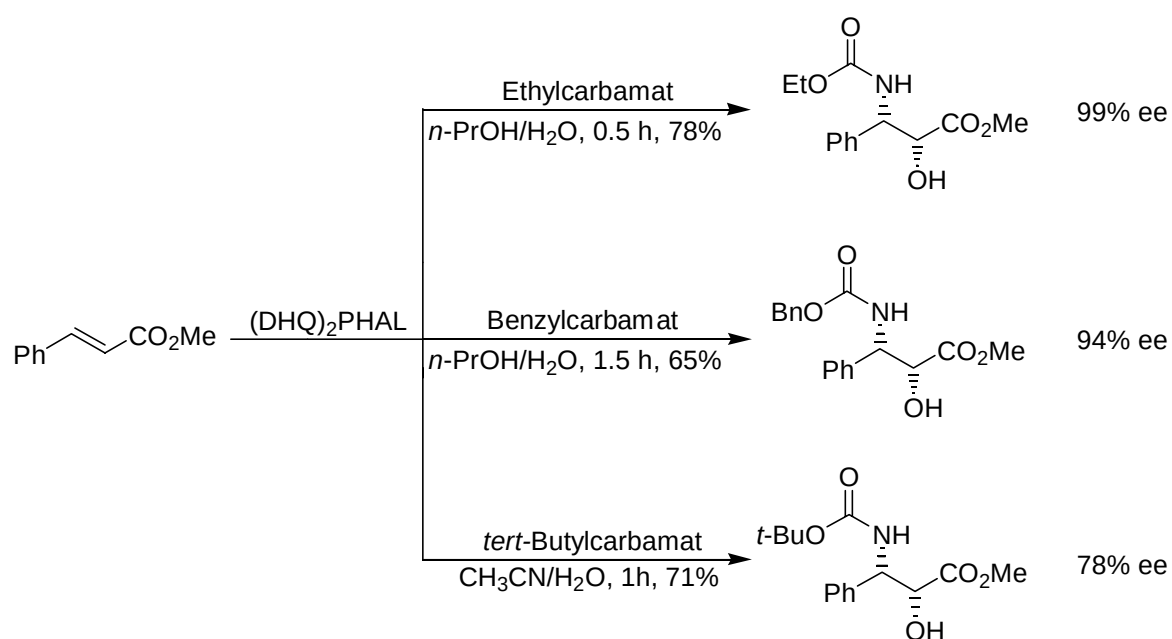
<sup>42</sup> P. C. Sennhenn, J. Rudolph, C. P. Vlaar, M. Bruncko, S. Immel, H. C. Kolb, K. B. Sharpless, unveröffentlichte Ergebnisse.

<sup>43</sup> a) T. T. Opadhy, A. Sudalai, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 3685; b) S. Chandrasekhar, S. Mohapatra, J. S. Yadav, *Tetrahedron* **1999**, 55, 4763.

### 1.2.3 AA mit Carbamaten

Im selben Jahr in dem die Sulfonamid-Variante der Aminohydroxylierung vorgestellt wurde, erschien von *Sharpless et al.* erstmalig ein Artikel über die Verwendung von Benzyl- bzw. Ethylcarbamaten als mögliche Stickstoffquellen.<sup>44</sup> In der darauffolgenden Zeit wurde über weitere verschiedene Carbamate als mögliche Stickstoffquellen berichtet.<sup>45</sup> Der entscheidende Vorteil bei der Verwendung von Carbamaten liegt in der Möglichkeit einer anschließenden milden Entschützung, wodurch diese Variante ein hohes synthetisches Potential erlangt.

Zudem erwies sich die auf Carbamaten basierende Aminohydroxylierung auch hinsichtlich der Stereoselektivität als äußerst effektiv (Schema 8). In vielen Fällen konnten im Vergleich mit den Sulfonamiden höhere Enantiomerenüberschüsse erzielt werden.



**Schema 8:** Asymmetrische Aminohydroxylierung mit Carbamaten

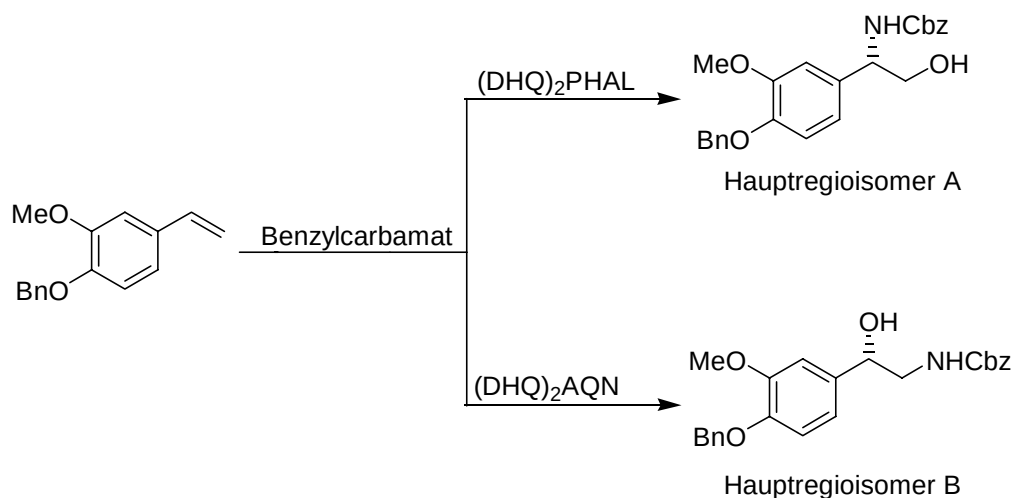
Die Ergebnisse weisen den gleichen Trend bezüglich der Stereoselektivität auf, der bereits im Sulfonamid-Fall beobachtet wurde. Das heißt kleinere Substituenten am Stickstoff führen zu einer höheren asymmetrischen Induktion und Reaktionsrate.

<sup>44</sup> L. Guigen, H. H. Angert, K. B. Sharpless, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2837.

<sup>45</sup> a) K. L. Reddy, K. R. Dress, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3667; b) P. O'Brien, S. A. Osborne, D. D. Parker, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4099.

Carbamate als Stickstoffquellen ermöglichten erstmals auch die effiziente stereoselektive Oxidation von Olefinen des Styroltyps. Wurde mit Sulfonamiden lediglich ein Regioisomengemisch von 2:1 in relativ geringer Ausbeute und moderater Enantioselektivität (50 – 70 %) erzielt,<sup>46</sup> ließen sich nun die *N*-geschützten Aminoalkohole in einer Ausbeute von 60 % und einem Enantiomerenüberschuss von 90-93 % isolieren.

Der Austausch der bisher eingesetzten Phthalazinliganden durch Liganden mit einem Anthraquinon-Heterospacer führte zu einer weiteren wichtigen Entdeckung (Schema 9).<sup>47</sup>



**Schema 9:** Umkehr der Regioselektivität

Während im ersten Fall bei der Umsetzung von 4-Benzyloxy-3-methoxystyrol mit (DHQ)<sub>2</sub>PHAL noch das Regioisomer A das Hauptprodukt war, konnte man im zweiten Fall eine Umkehr der Regioselektivität beobachten, die in einem Lösungsmittelgemisch aus 50 % Wasser und 50 % Acetonitril besonders ausgeprägt war.

Bei allen Vorzügen der Carbamatvariante darf man jedoch nicht außer Acht lassen, dass die Abtrennung des überschüssigen Carbamats mit recht erheblichem präparativen Aufwand verbunden ist. Ausgenommen davon sind die Fälle, in denen das gewünschte Produkt aus der Reaktionslösung auskristallisiert.<sup>48</sup>

<sup>46</sup> H.-T. Chang, K. B. Sharpless, unveröffentlichte Ergebnisse.

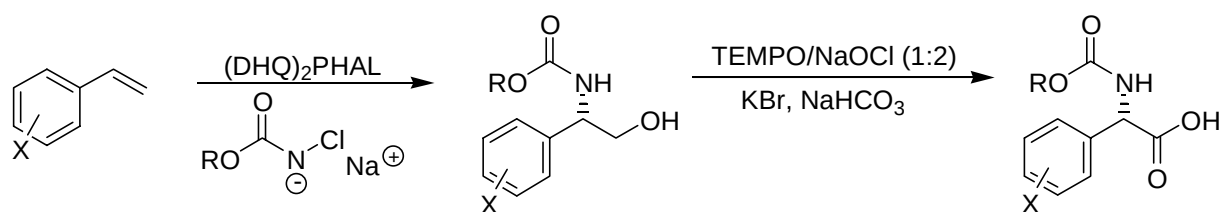
<sup>47</sup> a) B. Tao, G. Schlingloff, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2507; b) A. J. Morgan, C. E. Masse, J. S. Panek, *Org. Lett.* **1999**, 1, 1949.

<sup>48</sup> G. Li, R. Lenington, S. Willis, S. H. Kim, *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1*, **1998**, 1753.



### 1.2.3.1 Anwendungsbeispiel

Ein einfacher und effizienter Zugang zur Substanzklasse der  $\alpha$ -Aminosäuren ist von großem Interesse, da diese bekanntermaßen auf dem biologischen Sektor eine bedeutende Rolle spielen.<sup>49</sup> Eine Untergruppe dieser Aminosäuren stellen die Arylglycine dar, die in vielen biologisch aktiven Molekülen wie den Cephalocinen<sup>50</sup>, Nocardicinen<sup>51</sup> und in Glykopeptid Antibiotika<sup>52</sup> wie beispielsweise Vancomycin<sup>®</sup> zu finden sind. Eine einfache Synthesestrategie ausgehend von Olefinen des Styroltyps wurde von Sharpless et al. publiziert (Schema 10).<sup>53</sup>



**Schema 10:** Synthese von *N*-geschützten  $\alpha$ -Aminosäuren

Die Asymmetrische Aminohydroxylierung von unterschiedlich substituierten Styrolen mit Benzylcarbamate oder *tert*-Butylcarbamate als Stickstoffquellen, (DHQD)<sub>2</sub>PHAL oder (DHQ)<sub>2</sub>PHAL als chiralen Liganden und einem Lösungsmittelgemisch aus *n*-Propanol und Wasser (1.5:1) führten zu den entsprechenden  $\alpha$ -Glycinolen mit zum Teil exzellenten Enantioselektivitäten. Im nächsten Schritt konnten die Rohprodukte entweder mit Periodsäure und katalytischen Mengen an Rutheniumtrichlorid oder TEMPO (Schema 10) zu den entsprechenden *N*-geschützten  $\alpha$ -Aminosäuren umgesetzt werden.

<sup>49</sup> R. M. Williams in *The Synthesis of Optically Active  $\alpha$ -Amino Acids*; J. E. Baldwin, Ed.; Organic Chemistry Series; Pergamon Press, Oxford, **1989**.

<sup>50</sup> J. L. Spencer, E. H. Flynn, R. W. Roeske, F. Y. Sriv R.R. Chaivette, *J. Med. Chem.* **1966**, 9, 746.

<sup>51</sup> C. A. Townsend, A. M. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 913.

<sup>52</sup> A. V. Rama Rao, M. K. Gurjar, K. Laxma Reddy, A. S. Rao, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2135.

<sup>53</sup> K. Laxma Reddy, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 1207.

## 1.2.4 AA mit Amiden

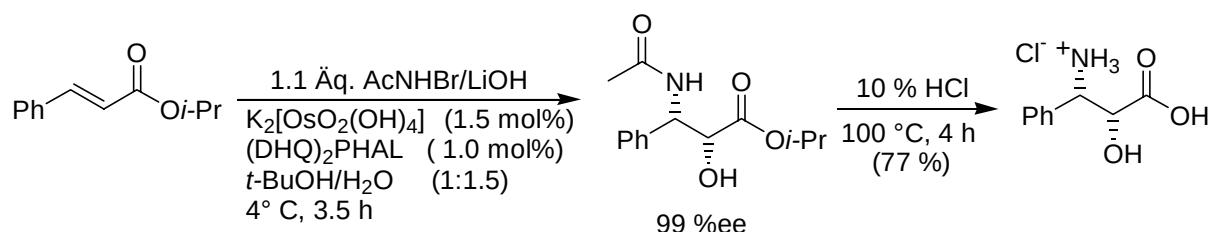
Im Jahr 1997, ein Jahr nach dem entscheidenden Durchbruch in der Asymmetrischen Aminohydroxylierung, wurde von Sharpless et al. über eine weitere Gruppe von Stickstoffquellen, den Amiden, berichtet.<sup>54</sup> Da bekannt war, dass die *N*-Chlorcarboxamide zur Hoffmann-Eliminierung neigen,<sup>55</sup> wurden die stabileren Bromanaloga in die Reaktion eingesetzt. Eine vollständige Unterdrückung der Umlagerung konnte erreicht werden, indem die Reaktionstemperatur von 25 °C auf 0 °C gesenkt wurde. Mit den so der Reaktion angepaßten Parametern wurden Selektivitäten analog denen der Carbamatvariante erzielt.

Die Regioselektivität ließ sich ganz vergleichbar zu den Carbamaten durch den Einsatz von Anthrachinonliganden anstelle der Liganden auf Phthalazinbasis invertieren.

Im Vergleich zu den bisher vorgestellten Methoden besitzt die Amidvariante den Vorteil, dass nur 1.1 Äquivalente der Stickstoffquelle benötigt werden, was hinsichtlich der Produktaufreinigung und Chemikalienökonomie von Vorteil ist.

### 1.2.4.1 Anwendungsbeispiel

Taxol<sup>®</sup> wird heutzutage als eines der hoffnungsvollsten Wirkstoffe in der Krebstherapie betrachtet.<sup>56</sup> Aus diesem Grund ist eine effiziente Synthese dieses Moleküls für die Medizin von fundamentalem Interesse. Mit Hilfe der Asymmetrischen Aminohydroxylierung eröffnet sich nun für die Synthese von (2*R*,3*S*)-3-Phenylisoserin, einem Vorläufer der Taxolseitenkette, ein einfacher Zugang (Schema 11).



**Schema 11:** Synthese von (2*R*,3*S*)-3-Phenylisoserin-Hydrochlorid

<sup>54</sup> M. Bruncko, G. Schlingloff, K. B. Sharpless, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 1483.

<sup>55</sup> a) A. W. Hoffmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1881**, 14, 2725; b) E. S. Wallis, J. F. Lane, *Org. React.* **1967**, 3, 267.

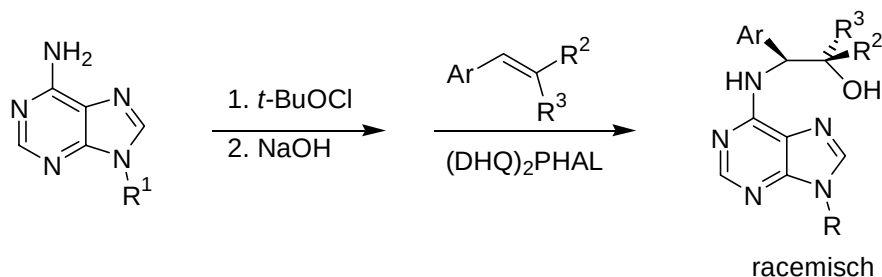
<sup>56</sup> K. C. Nicolaou, W.-M. Dai, R. K. Guy, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 15.

Die Synthese des Moleküls im großen Maßstab (630 mmol) führte in Gegenwart von nur 1.5 Mol-% des Osmiums Salzes und 1 Mol-% des Liganden zum gewünschten Produkt in guter Ausbeute und einem exzellenten Enantiomerenüberschuss. Eine anschließend durchgeführte Hydrolyse mit Salzsäure ergab den enantiomerenreinen Aminoalkohol in einer Gesamtausbeute von 68 %.

Ein noch direkterer Zugang zur Taxol-Seitenkette wurde von Song et al. vorgestellt. Sie setzten nicht *N*-Bromacetamid, sondern *N*-Brombenzamid als Stickstoffquelle in der Katalyse ein, so dass auf direktem Wege die für die weitere Sequenz benötigte Gruppe eingeführt werden konnte.<sup>57</sup>

## 1.2.5 AA mit N-Heterocyclen

Um das Spektrum der verwendbaren Stickstoffquellen noch zu erweitern, sind Versuche unternommen worden, auch aminosubstituierte Heterozyklen zu nutzen. Anfängliche Experimente in dieser Richtung verliefen jedoch recht enttäuschend, da zum Teil geringe Umsatzraten erzielt wurden bzw. Nebenreaktionen hingenommen werden mussten.<sup>58</sup> Erste Erfolge konnten mit einem Adeninderivat als Stickstoffquelle (Schema 12) verzeichnet werden.<sup>59</sup>



**Schema 12:** AA mit Adeninderivaten als Stickstoffquelle

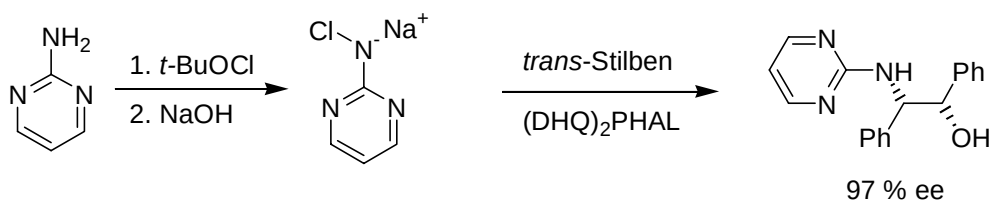
Zwar gelang es, die entsprechenden Aminoalkohole meist mit hoher Regioselektivität zu isolieren, jedoch konnte keine asymmetrische Induktion beobachtet werden. Erst durch den Ersatz des Adenins durch Aminopyridine bzw. Aminotriazine gelang die Durchführung einer enantioselektiven Aminohydroxylierung (Schema 13).<sup>60</sup>

<sup>57</sup> C. E. Song, C. R. Oh, E. J. Roh, S. Lee, J. H. Choi, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 671.

<sup>58</sup> I. Lengyel, V. Cesare, R. Stephani, *Synth. Commun.* **1998**, 28, 1891.

<sup>59</sup> K. R. Dress, L. J. Gooßen, H. Liu, D. M. Jerina, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7669.

<sup>60</sup> L. J. Gooßen, H. Liu, K. R. Dress, K. B. Sharpless, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1999**, 38, 1080.



**Schema 13:** Asymmetrische Aminohydroxylierung mit aminosubstituierten Heterozyklen

Die mit diesem System erzielten Enantiomerenüberschüsse (56-97%) sind verglichen mit denen anhand der sonst üblichen Stickstoffquellen erhaltenen durchweg zufriedenstellend. Ein Screening von sterisch und elektronisch unterschiedlichen Heterozyklen führte zu dem Ergebnis, dass zum einen ein geringer sterischer Anspruch und zum anderen weniger elektronenziehende Substituenten am Stickstoff eine positive Wirkung auf die Enantioselektivität ausüben. Des weiteren konnte gezeigt werden, dass Zimtsäurederivate zu den besten Substraten zählen, während trisubstituierte Olefine nur mit relativ geringen Enantiomerenüberschüssen zu den entsprechenden Aminoalkoholen führen.

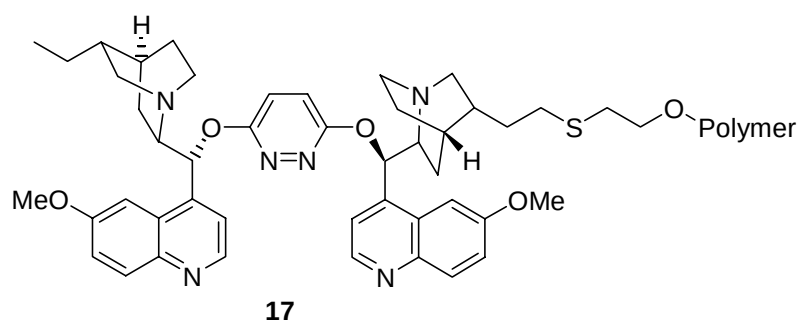
## 1.2.6 AA mit immobilisierten Liganden

Um ein einfaches und problemloses Abtrennen der teuren Liganden auch in der Asymmetrischen Aminohydroxylierung realisieren zu können, untersuchten Song et al. den Einsatz des für die Asymmetrische Dihydroxylierung entwickelten Silicagel gebundenen Liganden **9**.<sup>61</sup> Sie testeten die Effizienz dieses polymergebundenen Liganden in der AA von Zimtsäurederivaten mit *N*-Bromacetamid bzw. Ethylcarbammat als Stickstoffquelle und erzielten bei den Umsetzungen hohe Enantiomerenüberschüsse (88-99 % ee). Zudem konnte der Ligand nach beendeter Reaktion durch Filtration abgetrennt und erneut - ohne weitere Osmatzugabe - einer Katalyse zugeführt werden, wobei der Enantiomerenüberschuss auf einem konstanten Niveau blieb, die Ausbeute jedoch stark abnahm.<sup>62</sup>

<sup>61</sup> C. E. Song, C. R. Oh, S. W. Lee, S. Lee, L. Canali, C. Sherrington, *Chem. Commun.* **1998**, 2435.

<sup>62</sup> Abfall der Ausbeute von 72 % in der ersten auf 30 % in der zweiten Katalyse.

Ein weiterer polymervergrößerter Ligand wurde 1998 von *Sudalai et al.* vorgestellt.<sup>63</sup> Der von ihnen konzipierte vergrößerte Ligand **17** (Abbildung 14) führte in der AA von verschiedenen Olefinen mit Chloramin-T als Nitrenoid nur mit moderaten Enantioselektivitäten (34-53 % ee) zu den entsprechenden Produkten.



Polymer: Poly(ethylenglycoldimethacrylat)

**Abbildung 14:** Polymervergrößerter Ligand für die AA

<sup>63</sup> E. Nandanan, P. Phukan, G. C. G. Pais, A. Sudalai, *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **1999**, 38, 287.

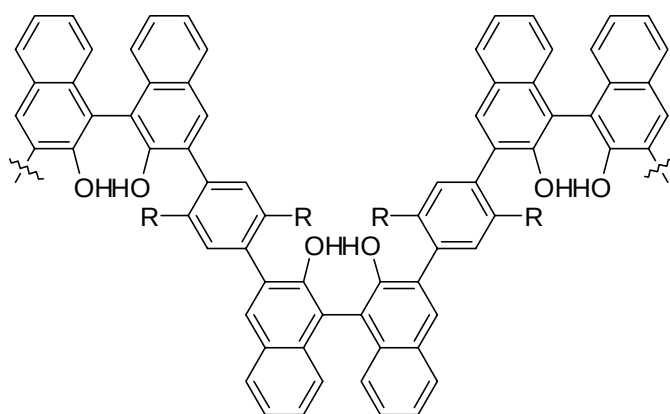
## 1.3 Polymervergrößerte chirale Liganden in der Katalyse

### 1.3.1 Allgemeines

Wie schon in den Kapiteln 1.1 und 1.2 diskutiert wurde, spielt die Immobilisierung von Reaktionskomponenten wie Reagenzien, Katalysatoren und Additiven, die nicht in das eigentliche Endprodukt übergehen, eine immer größere Bedeutung, da auf diese Weise prozeßtechnisch nicht nur eine möglichst einfache und saubere Produktabtrennung, sondern auch die Rückführung von teuren Katalysatoren und Reagenzien ermöglicht wird.

Drei alternative Strategien ermöglichen es, z.B. organische Moleküle zu immobilisieren:

- Kupplung an einen bereits festen Träger (siehe Kapitel 1.1 und 1.2)
- Kopolymerisation mit geeigneten Partnermonomeren (siehe Kapitel 1.1 und 1.2)
- Polymerisation des zu diesem Zweck entsprechend funktionalisierten Moleküls (z.B. Abbildung 15).<sup>64</sup>



18

**Abbildung 15:** Chirales Polybinaphthol

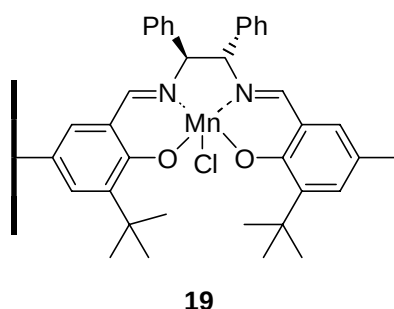
<sup>64</sup> a) W.-S. Huang, Q.-S. Hu, X.-F. Zheng, J. Anderson, L. Pu, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4313; b) L. Pu *Acta Polymerica* **1997**, *48*, 118.

Einige Trägermaterialien nehmen unter den Polymeren eine Sonderstellung ein, da sie unter bestimmten Reaktionsbedingungen (Lösungsmittel, Temperatur, pH-Wert) löslich sind und durch einen Wechsel des entscheidenden Parameters ausgefällt werden können.<sup>65</sup> Der gegenwärtig gebräuchlichste und nützlichste Vertreter dieser Klasse ist das Polyethylenglykol (PEG) und dessen Derivate.

In den folgenden Abschnitten soll nun ein Einblick in die organische asymmetrische Katalyse mit Hilfe von polymergebundenen chiralen Liganden gegeben werden, wobei die Mannigfaltigkeit der Polymere aufgezeigt werden soll.

### 1.3.2 Asymmetrische Oxidation und Reduktion

Neben den schon in den Kapiteln 1.1 und 1.2 vorgestellten Oxidations-Reaktionen, kommen polymergebundene Liganden auch in der asymmetrischen Epoxidierung zum Einsatz. Beispielsweise berichteten *Lohray et al.* von der Herstellung und Verwendung eines immobilisierten chiralen Salen-Mangan(III)-Komplexes **19** (Abbildung 16).<sup>66</sup>



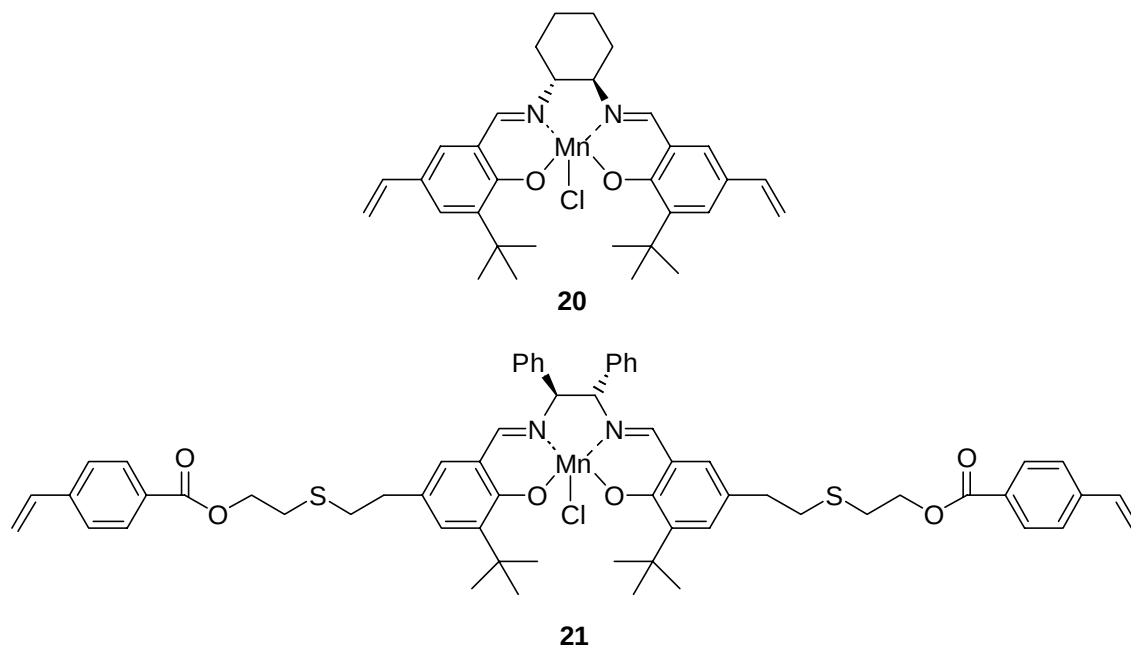
**Abbildung 16:** Immobilisierter chiraler Salen-Mangan(III)-Komplex

Diese Verbindung konnte in einer vierstufigen Synthese in einer zufriedenstellenden Gesamtausbeute gewonnen werden. Die Vergrößerung gelang durch Oligomerisation des Katalysators mit Ethylenglykoldimethylacrylat und anschließender AIBN-initiierte Kopolymerisation. Der so erhaltene Katalysator wurde zur Epoxidierung verschiedener Olefine eingesetzt, jedoch konnten lediglich Produkte mit geringen Enantiomerenüberschüssen (30 % ee) isoliert werden.

<sup>65</sup> a) D. E. Bergbreiter, *Chemtech* **1987**, 686; b) D. J. Gravert, K. D. Janda, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 489; c) C. H. Harwig, D. J. Gravert, K. D. Janda, *Chemtracts* **1999**, 12, 1.

<sup>66</sup> B. B. Dee, B. B. Lohray, S. Sivaram, P. K. Dhal, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5457.

Auch *Salvadori* et al. stellten verschiedene polymergebundene Mangan-Salen-Komplexe vor.<sup>67</sup> Sie beschrieben die Synthese zweier Katalysatoren, die sich durch das Vorhandensein bzw. das Fehlen von Spacern zwischen Polymerkette und aktivem Zentrum unterschieden (Abbildung 17).



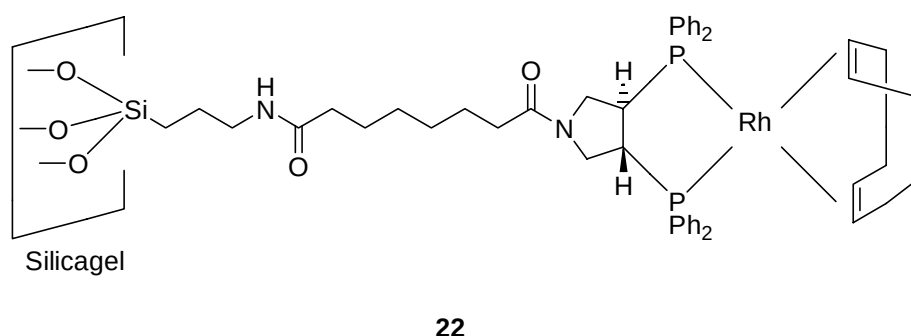
**Abbildung 17:** Polymergebundene Mangan-Salen-Komplexe

Ausgehend von den Mangan(III)-Komplexen **20** und **21**, die beide styrolähnliche Vinylgruppen tragen, wurden Kopolymerisationen mit Styrol und Divinylbenzol durchgeführt. Die so molekularvergrößerten Katalysatoren wurden in Epoxidierungen mit verschiedenen Substraten auf ihre Effizienz hin untersucht. Mit beiden Systemen war man in der Lage, die entsprechenden Epoxide in hoher Ausbeute zu erhalten. Bezüglich der Enantioselektivität konnte beobachtet werden, dass sich ein Spacer zwischen Polymer und aktivem Zentrum positiv auf die asymmetrische Induktion ausübte. So konnte bei der Katalyse mit *cis*- $\beta$ -Methylstyrol als Substrat eine Verbesserung des Enantiomerenüberschusses von 41 % auf 62 % erzielt werden.

<sup>67</sup> a) F. Minutolo, D. Pini, P. Salvadori, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3375; b) F. Minutolo, D. Pini, A. Petri, P. Salvadori, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 2293.



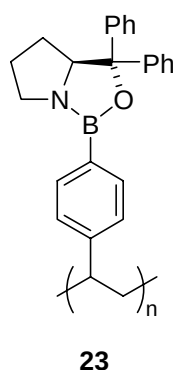
Eine stereoselektive katalytische Hydrierung unter Verwendung eines polymergebundenen optisch aktiven Rhodiumkomplexes **22** wurde im Jahr 1986 von *Nagel* vorgestellt (Abbildung 18).<sup>68</sup> Ausgehend von 1-Amino-3-(triethoxysilyl)propan als Verbindungsstück wurde nach einer vierstufigen Reaktionssequenz ein Rhodiumkomplex erhalten, der im abschließenden Schritt an Silicagel gekuppelt wurde.



**Abbildung 18:** Immobilisierter optisch aktiver Rhodiumkomplex

Der molekularvergrößerte Katalysator **22** wurde in der asymmetrischen Hydrierung von Zimtsäuremethylester eingesetzt und führte zu exzellenten Ergebnissen (100 % ee, quantitative Ausbeute), die keine Abweichungen von dem Originalsystem aufzeigten.

Bei *Sandoz* wurde der immobilisierte Oxazaborolidin Katalysator **23** (Abbildung 19) ausgehend von (*S*)- $\alpha,\alpha$ -Diphenyl-2-pyrrolidinmethanol und Poly-*p*-styrolboronsäure entwickelt und in der asymmetrischen Reduktion von Acetophenon und Cyclohexylmethylketon getestet.<sup>69</sup>



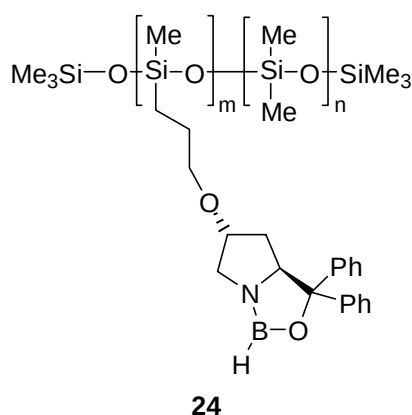
**Abbildung 19:** Polymervergrößertes Oxazaborolidin

<sup>68</sup> U. Nagel, E. Kinzel, *Chem. Commun.* **1986**, 1098.

<sup>69</sup> C. Franot, G. B. Stone, P. Engeli, C. Spöndlin, E. Waldvogel, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 2755.

Alle Reaktionen verliefen in hohen Ausbeuten und in den meisten Fällen auch mit exzellenten Enantioselektivitäten.

Ein ähnlicher Ligand für die asymmetrische Reduktion von prochiralen Ketonen wurde an ein kommerziell erhältliches Methylhydrosiloxandimethylsiloxan-Copolymer gekuppelt (Abbildung 20).<sup>70</sup> Im Vergleich zum zuvor beschriebenen System handelt es sich dabei um ein im Reaktionsmedium lösliches Polymer, das nach einer Katalyse mittels Nanofiltration vom Reaktionsgemisch abgetrennt werden kann und somit die Möglichkeit bietet, in einem kontinuierlich arbeitenden Membranreaktor eingesetzt zu werden.



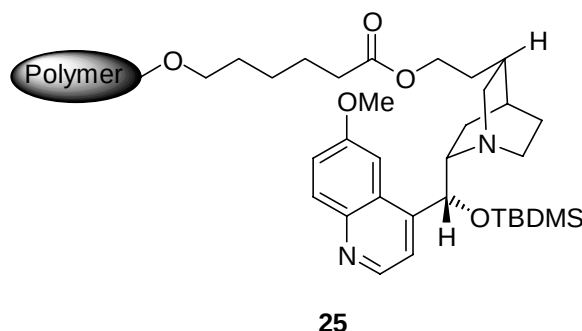
**Abbildung 20:** Molekularvergrößerter Ligand für die Asymmetrische Reduktion

Der polymervergrößerte Ligand **24** führte in Test-Katalysen zu den jeweiligen Alkoholen mit Enantiomerenüberschüssen (bis zu 98 %), also analog zum ungebundenen Fall.

<sup>70</sup> M. Felder, G. Giffels, C. Wandrey, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1975.

### 1.3.3 Asymmetrische C-C Verknüpfung

Polymervergrößerte Liganden fanden auch in der asymmetrischen Michael-Addition Verwendung: Im Jahr 1999 wurde über die Anbindung von auf Chinin bzw. Chinidin basierenden Liganden an *Merrifield*-Harz (z.B. **25**, Abb. 21) berichtet.<sup>71</sup>



**Abbildung 21:** Immobilisiertes Chinchona-Alkaloid für die asymmetrische Michael-Reaktion

Die katalytische Effizienz dieser „Ligand-Harze“ wurde in der asymmetrischen Michael Reaktion zwischen 2-Carbomethoxy-indan-1-on und Methylvinylketon untersucht. In allen Fällen konnten die Produkte mit hoher Ausbeute isoliert werden. Ferner konnte festgestellt werden, dass die asymmetrische Induktion sowohl von der Länge des Spacers, als auch von der Natur des Alkaloiden abhängig war. Der höchste Enantiomerenüberschuss von 87 % konnte mit **25** erzielt werden, in dem Chinin an eine Polymermatrix mit einem Spacer von sieben Atomen fixiert wurde.

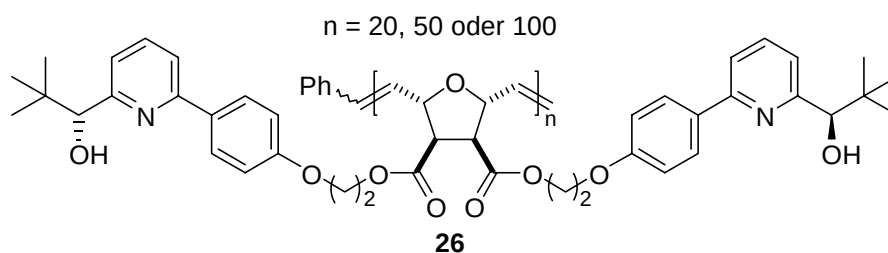
Eine weitere Anwendung fanden immobilisierte Liganden in der Addition von Diethylzink an Benzaldehyd. *Bolm* et al. stellten die Synthese eines Hydroxypyridins vor, welches mittels ROMP in ein immobilisiertes Reagenz überführt werden konnte (Abbildung 22).<sup>72</sup>

Variationen des Verhältnisses zwischen Monomer und Katalysator ermöglichten die Einstellung des Molekulargewichtes des Polymers. Alle so erhaltenen Polymere zeichneten sich durch eine gute Löslichkeit in Toluol aus und erlaubten somit eine homogene Reaktionsführung in der Katalyse. In allen Reaktionen konnte 1-Phenylpropanol in hoher Ausbeute isoliert

<sup>71</sup> R. Alvarez, M.-A. Hourdin, C. Cavé, J. d'Angelo, P. Chaminade, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 7091.

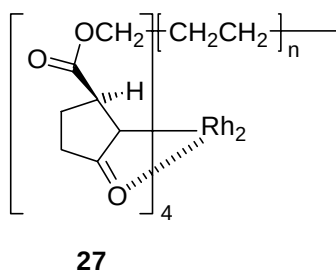
<sup>72</sup> C. Bolm, C. L. Dinter, A. Seger, H. Höcker, J. Brozio, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 5730.

werden, die Produkte waren geringfügig weniger enantiomerenangereichert als jene, die unter Katalyse mit dem Monomeren erhalten wurden (73 % ee im Vergleich zu 79 % ee). Ein Einfluss der Polymerkettenlänge auf die asymmetrische Induktion konnte nicht beobachtet werden. Eine Abtrennung des löslichen Polymers nach der Katalyse sollte durch eine Ultrafiltration realisierbar sein.



**Abbildung 22:** Immobilisierter Ligand für die asymmetrische Diethylzinkaddition

Ein anderes lösliches Polymer wurde von *Bergbreiter* und *Doyle* vorgestellt: Die Anbindung von Dirhodium(II) an ein chirales, polyethylengebundenes 2-Pyrrolidon-5-(*S*)-carboxylat erzeugte den wiederverwendbaren Katalysator **27** (Abbildung 23) für die enantioselektive Metall-Carben-Transformation.<sup>73</sup>



**Abbildung 23:** Molekularvergrößerter Ligand für die intramolekulare Cyclopropanierung

Mit diesem makromolekularen Reagenz gelang die intramolekulare Cyclopropanierung von 3-Methyl-2-buten-1-yl-diazoacetat mit hoher Ausbeute und einem exzellenten Enantiomerenüberschuß von 98 %. Eine gute Enantioselektivität (72 % ee) wurde ebenfalls bei der intramolekularen C-H Insertion von 2-Methoxyethyl-diazoacetat erreicht.

<sup>73</sup> M. P. Doyle, M. Y. Eismaont, D. E. Bergbreiter, H. N. Gray, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6103.

## 2 Aufgabenstellung

In der vorliegenden Arbeit sollten die in der Diplomarbeit<sup>18b</sup> entwickelten Ansätze der an porösem Glas fixierten Pyrimidin- und Diphenylpyrazinopyridazinliganden konsequent optimiert und ausgebaut werden:

- Optimierung der Pyrimidin- und Diphenylpyrazinopyridazinliganden mit dem Ziel ein hocheffizientes und rezyklierbares System zu erhalten, das eine technische Anwendung erlauben würde
- Untersuchung alternativer Trägermaterialien und Anbindungsstrategien
- Erweiterung des Substratspektrums in der Asymmetrischen Dihydroxylierung mit immobilisierten Liganden durch Synthese molekularvergrößerter Liganden mit verschiedenen Heterospacern als Kernstück
- Nutzung der für die AD entworfenen polymervergrößerten Liganden in weiteren Reaktionen, wie z.B. der Asymmetrischen Aminohydroxylierung.

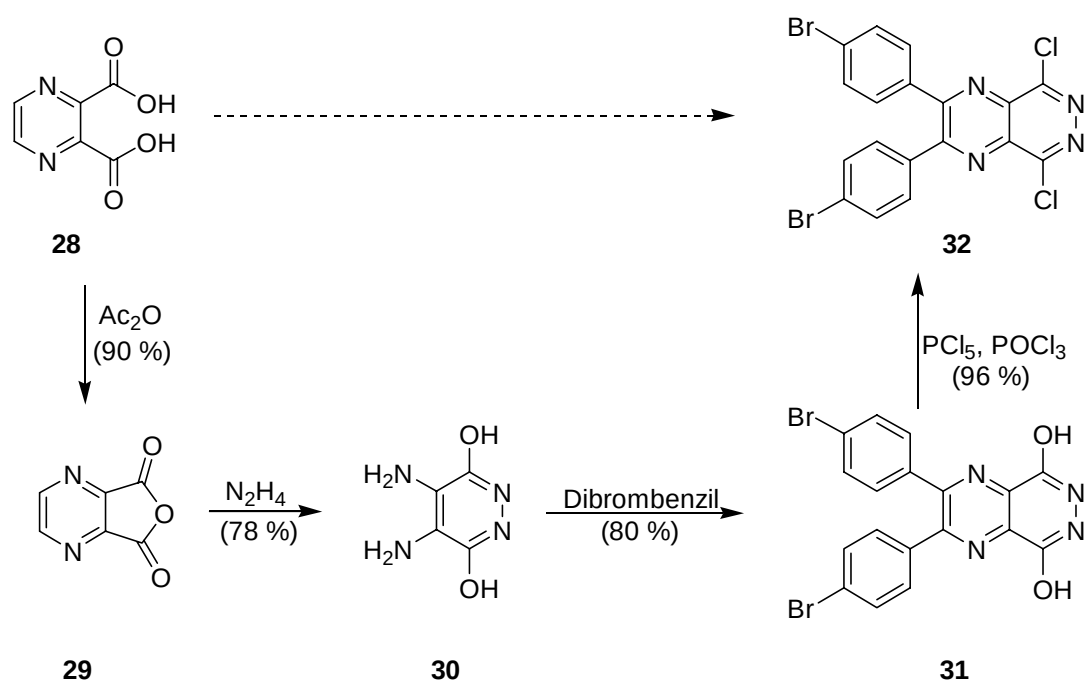
## 3 Hauptteil

### 3.1 Asymmetrische Dihydroxylierung

#### 3.1.1 Der Diphenylpyrazinopyridazinligand

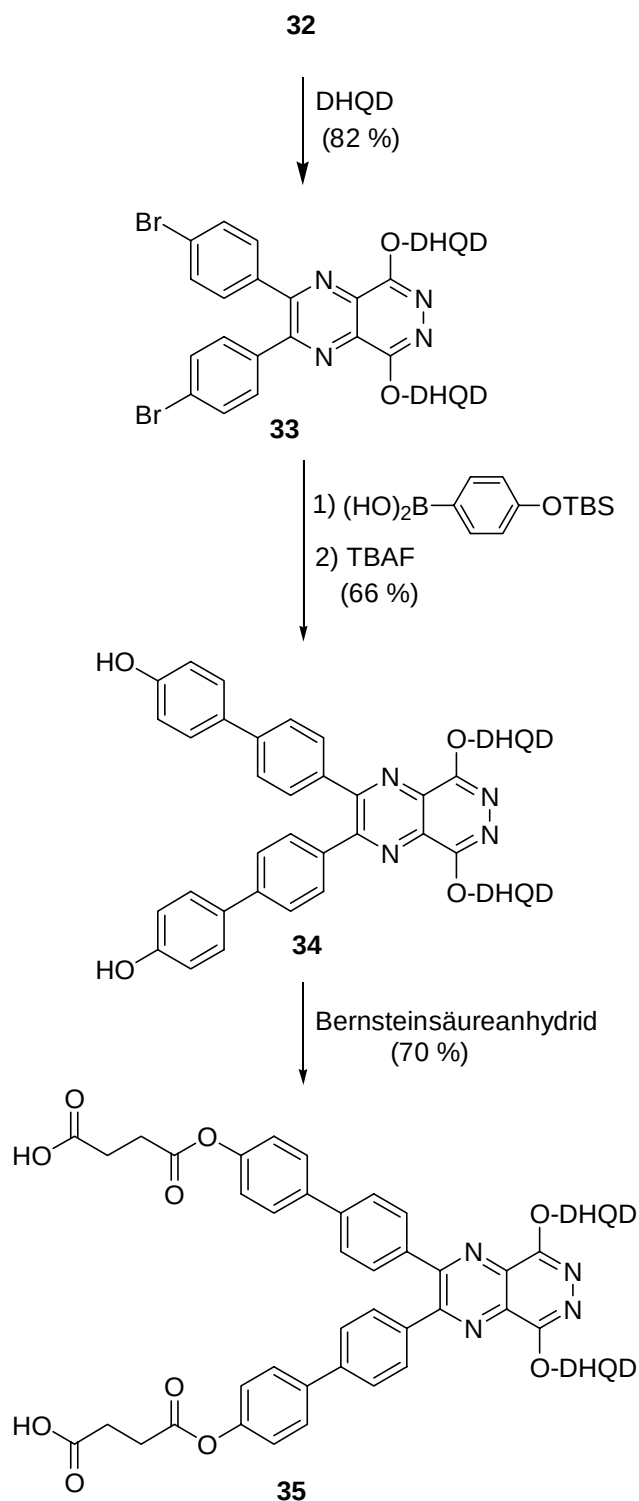
##### 3.1.1.1 Synthese des Diphenylpyrazinopyridazinliganden

Der von *Sharpless* et al. für die Asymmetrische Dihydroxylierung von aromatisch substituierten Olefinen entwickelte Diphenylpyrazinopyridazinligand<sup>1</sup> wurde von *Bolm* et al. dahingehend modifiziert, dass eine einfache Anbindung an ein Polymer ermöglicht wurde (Schema 14 und 15).



**Schema 14:** Synthese des Diphenylpyrazinopyridazinliganden

Ausgehend von der Pyrazincarbonsäure **28** konnte das entsprechende Anhydrid **29** durch Erhitzen mit Essigsäureanhydrid in einer Ausbeute von 90 % erhalten werden. Im nächsten Schritt wurde dieses mit Hydrazin-Monohydrat in das Pyridazin **30** umgesetzt. Dieses ergab nach Reaktion mit Dibrombenzil und anschließender Chlorierung das Dichlorid **32**.



### Schema 15: Synthese des Diphenylpyrazinopyridazinliganden

Durch Kondensation von Dihydrochinidin mit dem Dichlorid **32** erhielt man das Zwischenprodukt **33**, welches mit Hilfe einer palladiumkatalysierten Suzuki-Biarylkupplung<sup>74</sup> mit 4-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-phenylboronsäure und anschließender Entfernung der TBS

<sup>74</sup> N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457.

Schutzgruppe mit TBAF zur Verbindung **34** umgewandelt wurde. Im letzten Reaktionsschritt führte die Umsetzung mit Bernsteinsäureanhydrid zur gewünschten Dicarbonsäure **35**.

### 3.1.1.2 Anbindung des Diphenylpyrazinopyridazinliganden

#### 3.1.1.2.1 Anorganischen Trägermaterialien

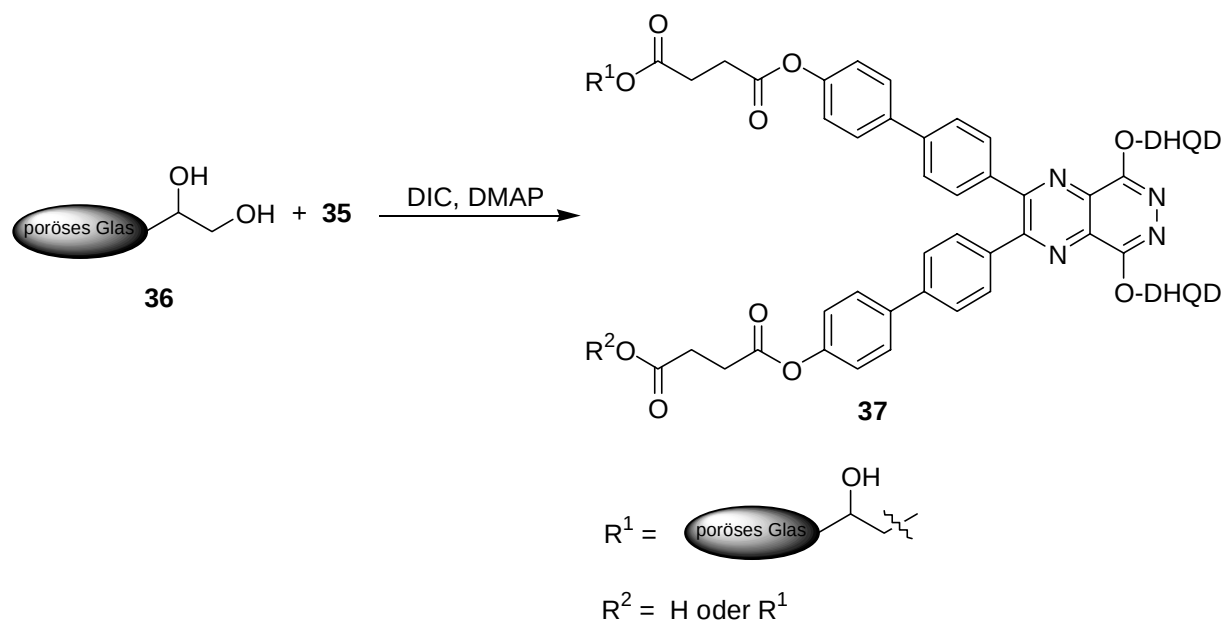
Wie schon in der Diplomarbeit<sup>18b</sup> gezeigt wurde, war es möglich, den Diphenylpyrazinopyridazinliganden an ein diolfunktionalisiertes poröses Glas der Firma *Schuller* zu kuppeln (Schema 16).

Da magnetisches Rühren zu einer Zerstörung der Feinstruktur des Trägers geführt hätte, wurde der Immobilisierungsschritt auf einer Schüttelapparatur durchgeführt. Als Reaktionsgefäß wurde eine 10 mL Chromatographiesäule mit Teflonhahn gewählt, die eine einfache und schnelle Reinigung des molekularvergrößerten Liganden ermöglichte.

Die Anbindung des Liganden erfolgte mit Hilfe der Kupplungsreagenzien DIC/DMAP, wobei die Reaktion mit einem fünffachen Ligand-Überschuss in einer Reaktionszeit von drei Tagen durchgeführt wurde. Hierbei ging man davon aus, dass aus sterischen Gründen nur eine Hydroxylgruppe des Diols eine Bindung mit dem Pyrazinopyridazinliganden eingehen würde. Nach beendeter Kupplung wurde der immobilisierte Ligand einer Soxhletextraktion unterworfen, um Spuren von freiem Liganden vollständig zu entfernen.

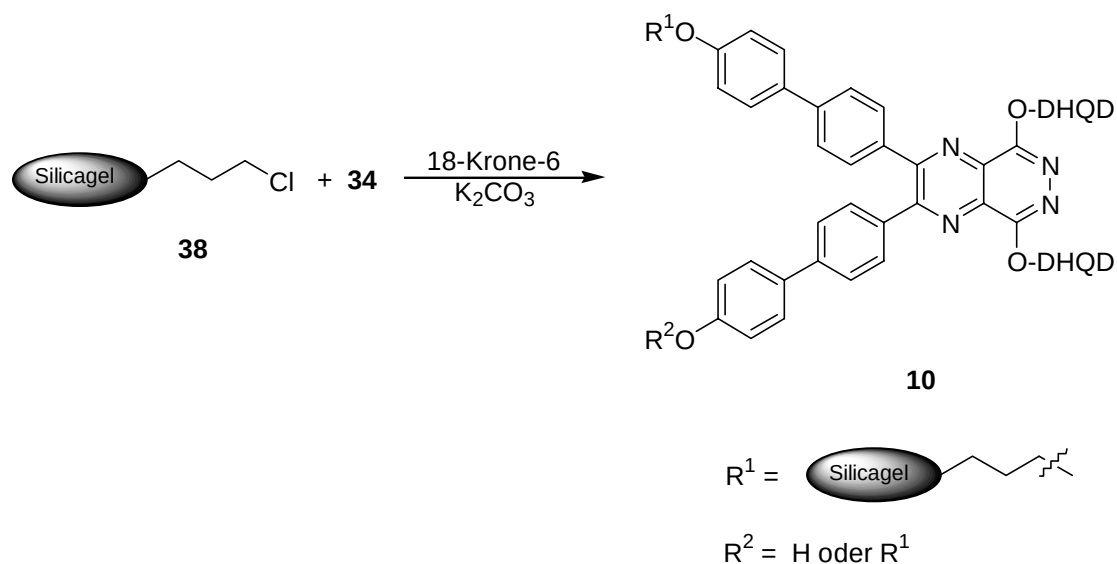
Da im Falle des Polyethylenglykol-gebundenen Liganden **13** mit Hilfe von MALDI-MS-Messungen gezeigt werden konnte, dass nicht beide phenolischen OH-Gruppen des Liganden **34** vollständig verethert wurden, sondern bevorzugt der Monoether entstand, ging man auch in der vorliegenden Esterkupplung von der Umsetzung einer Carbonsäurefunktion aus.<sup>18a</sup> Es war durch das Fehlen geeigneter Analysemethoden nicht möglich, diesbezüglich eine eindeutige Aussage zu treffen.





**Schema 16:** Anbindung des Liganden **35** an ein poröses Glas

Ein weiterer immobilisierter Ligand konnte durch die Kupplung eines chlorpropylfunktionalisierten Silicagels mit dem Phenol **34** erhalten werden. Im Gegensatz zum zuvor vorgestellten System wies dieser molekularvergrößerte Ligand eine Ether- anstelle einer Esterbindung auf (Schema 17).

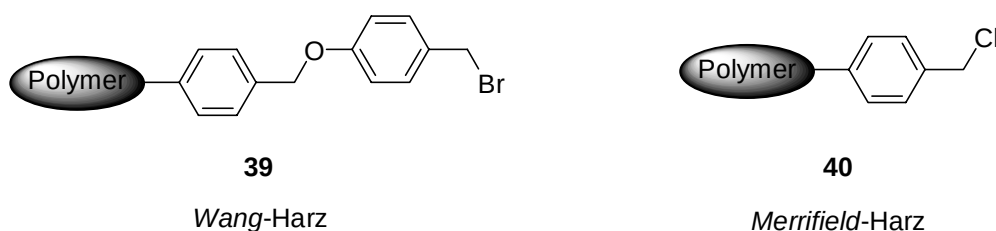


**Schema 17:** Kupplung des Liganden **34** mit einem chlorpropylfunktionalisierten Silicagel

Da bei dieser Reaktion die Lösung unter Rückfluss erhitzt werden musste, konnte nicht mit der oben erwähnten Schüttelapparatur gearbeitet werden. In diesem Fall wurde ein Dreihalskolben als Reaktionsgefäß gewählt; die Durchmischung des Ansatzes wurde durch die Benutzung eines KPG-Rührers gewährleistet.

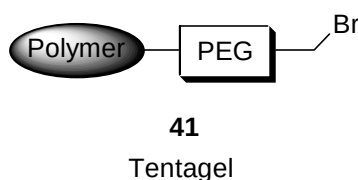
### 3.1.1.2 Organischen Trägermaterialien

*Merrifield* berichtete im Jahr 1963 zum ersten Mal über die Verwendung von Polystyrolharzen als Trägermaterialien in der Peptidsynthese.<sup>75</sup> Nach anfänglich geringer Beachtung dieses neuen Ansatzes entwickelte sich die Immobilisierung von Reagenzien an organischen Harzen zu einer weitverbreiteten Methode. Die meisten Harze basieren auf einer mit Divinylbenzol quervernetzten Polystyrolmatrix. Die sogenannten *Merrifield*- und *Wang*-Harze<sup>76</sup> gehören zu dieser Klasse (Abbildung 24).



**Abbildung 24:** Organische Trägermaterialien

Eine weitere wichtige Gruppe von Harzen stellen die sogenannten Tentagele<sup>77</sup> dar, die sich durch ihre an der Polystyrolmatrix verankerten „Polyethylenglykoltentakeln“ auszeichnen (Abbildung 25).



**Abbildung 25:** Organisches Trägermaterial mit „Polyethylenglykoltentakeln“

<sup>75</sup> R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 2149.

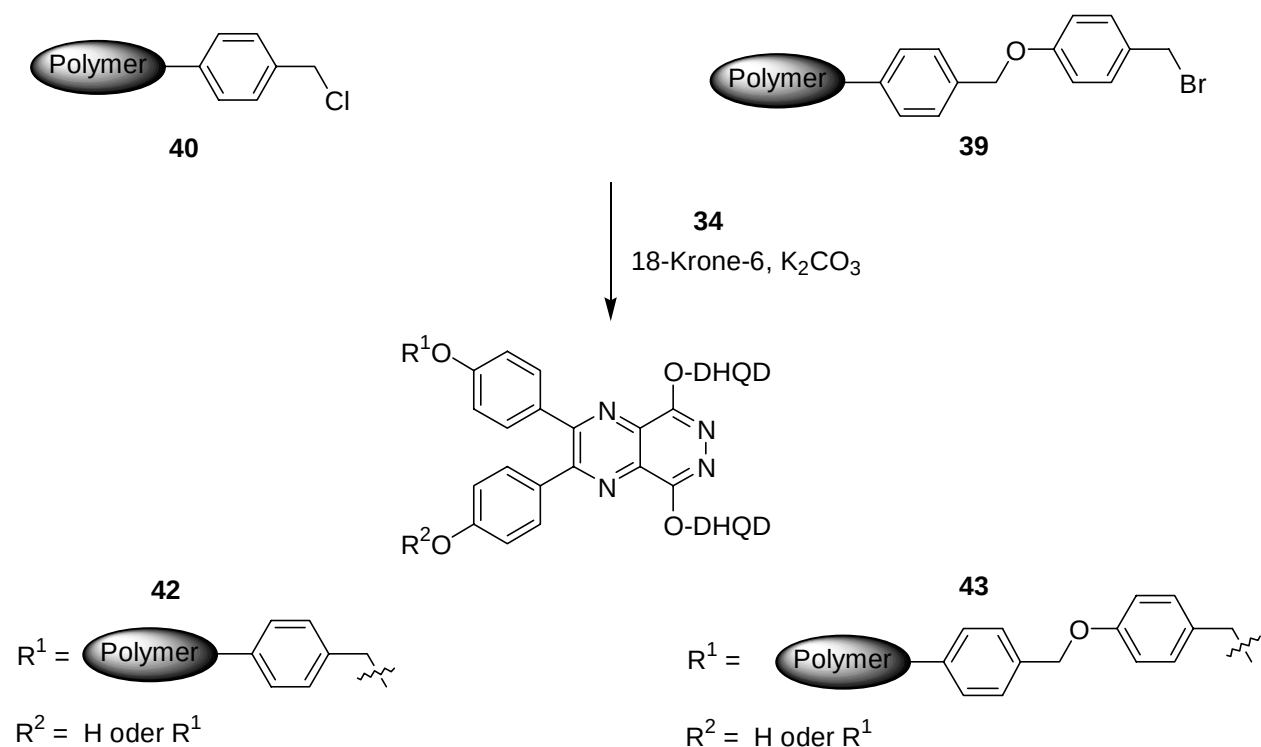
<sup>76</sup> S. W. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 1328.

<sup>77</sup> W. Rapp, in *Innovation & Perspectives in Solid Phase Synthesis*, 1. Internationales Symposium, Hrsg. R. Epton, SPCC UK Ltd., Birmingham, **1990**, 205.

Die Chemie mit Tentagelen einerseits und den klassischen *Merrifield*- und *Wang*-Harzen andererseits könnte unterschiedlicher kaum sein: Während bei den Tentagelen die reaktive Spezies äußerst flexibel über die Polyethylenglykoltentakel immobilisiert ist - man kann durchaus von lösungsähnlichen, das heißt homogenen Reaktionsbedingungen sprechen - verlaufen Reaktionen mit *Merrifield*- oder *Wang*-Harz gebundenen Reagenzien in einem heterogenen Umfeld, hervorgerufen durch die äußerst rigide Direktanbindung an das starre Polymerückgrat. Erstere verbinden also die Vorzüge der homogenen Katalyse (höhere Selektivität, geringe Reaktionszeiten, etc.) mit denen der Festphasenchemie (leichtere Aufarbeitung). Zudem spielt bei den *Merrifield*- und *Wang*-Harzen das Lösungsmittel eine tragende Rolle, da das Quellvermögen der Harze je nach Medium stark variiert. Ist kein ausreichendes Quellen möglich, läuft die Reaktion nur unter erschwerten Bedingungen ab, da ein Großteil der potentiell reaktiven Oberfläche entfällt. Bei den Tentagelen hingegen sind die reaktiven Zentren ausschließlich an der Oberfläche der Polystyrol-Kügelchen zu finden, dem Polymerinneren steht weit weniger Einfluss zu.

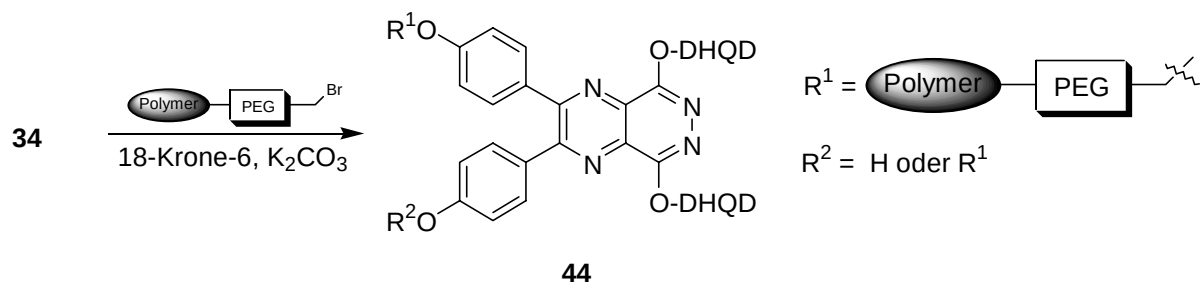
Im Rahmen dieser Arbeit sollten nun *Merrifield*-Harze, *Wang*-Harze und Tentagele auf ihre Effizienz als Träger in der Asymmetrischen Dihydroxylierung überprüft werden.

Zu diesem Zweck wurde das Phenol **34** sowohl mit einem chlorfunktionalisierten *Merrifield*-Harz **40**, als auch mit einem entsprechenden *Wang*-Harz **39** umgesetzt (Schema 18). Die Ether-Kupplungen erfolgten unter den gleichen Reaktionsbedingungen wie im Fall der Silicagel-Anbindung.



**Schema 18:** Anbindung des Diphenylpyrazinopyridazinliganden an organische Träger

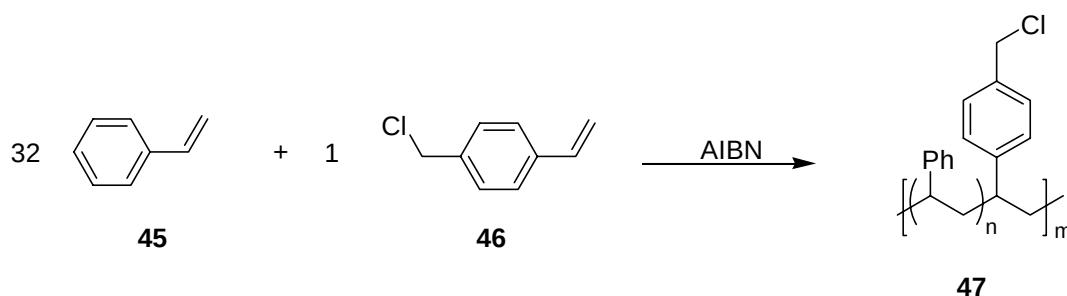
In gleicher Weise wurde bromfunktionalisiertes Tentagel **41** mit dem Phenol **34** umgesetzt (Schema 19).



**Schema 19:** Kupplung des Liganden **34** an Tentagel **41**

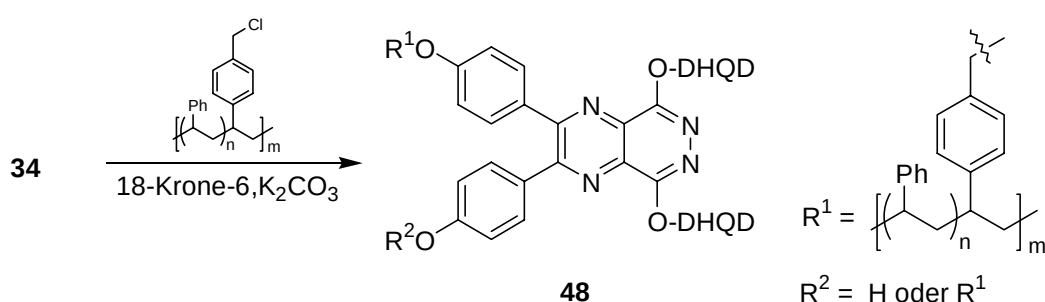
Die bisher vorgestellten organischen Polymere konnten mit den gewünschten Funktionalitäten über den Chemikalienhandel bezogen und direkt mit dem Liganden gekuppelt werden. Eine Alternative bestand nun darin, das Polymer selber herzustellen.

Diese Variante wurde durch die Synthese eines nicht-quervernetzten, chlormethylierten Polystyrols (NCPS) verwirklicht. Diese Klasse von Polymeren ist durch die Umsetzung von Styrol und 4-Chlormethylstyrol in Gegenwart von AIBN leicht zugänglich (Schema 20). Der Funktionalisierungsgrad des Trägers kann durch das Verhältnis zwischen Styrol **45** und 4-Chlormethylstyrol **46** eingestellt und mit Hilfe von NMR-Untersuchungen bestimmt werden, da das Polymer in ausgewählten Lösungsmitteln (THF, DCM, EE, Benzol) löslich ist.



### Schema 20: Herstellung eines organischen Polymers

Das auf diese Weise hergestellte chlorfunktionalisierte Polymer **47** konnte analog den Tentakeln mit dem DPP-Phenol **34** zu dem entsprechenden molekularvergrößerten Liganden **48** umgesetzt werden (Schema 21).



**Schema 21:** Anbindung des Diphenylpyrazinopyridazinliganden an ein NCPS

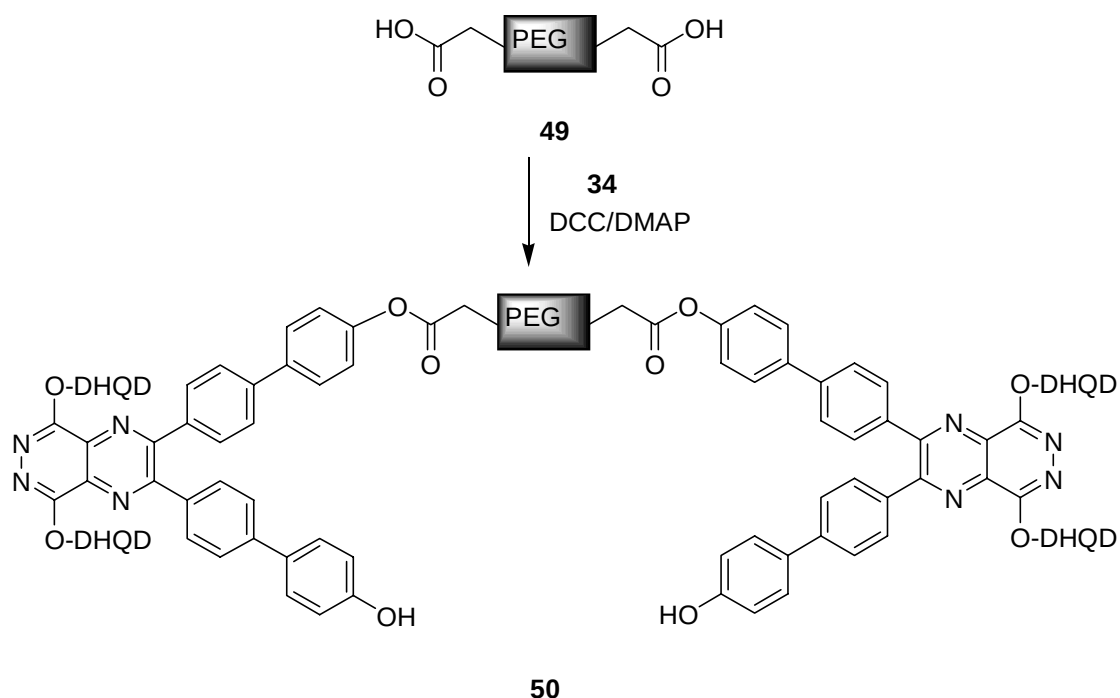
Da NCPS-Polymere im Gegensatz zu *Merrifield*- und *Wang*-Harzen in verschiedenen Solventien eine gute Löslichkeit zeigen, konnte die Kupplungsreaktion unter homogenen Bedingungen mit Dimethylacetamid als Lösungsmittel durchgeführt werden. Nach beendeter Reaktion wurde der immobilisierte Ligand durch Zugabe von Methanol selektiv ausgefällt, filtriert und mittels einer Soxhletextraktion von überschüssigem nicht gebundenen Liganden vollständig befreit.

### 3.1.1.2.3 Organische, lösliche Polymere

Polyethylenglykolmonomethylether (MeO-PEG) hat sich als effizientes Trägermaterial für die Immobilisierung des Pyrazinopyridazinliganden **34** erwiesen.<sup>23</sup> Das Außergewöhnliche an diesem Träger ist die Möglichkeit, bedingt durch die Löslichkeit des Materials in *tert*-Butanol/Wasser, die Asymmetrische Dihydroxylierung unter homogenen Bedingungen durchführen zu können. Nach vollendeter Katalyse kann der Ligand durch eine selektive Fällung mit MTBE vom restlichen Reaktionsgemisch abgetrennt werden.

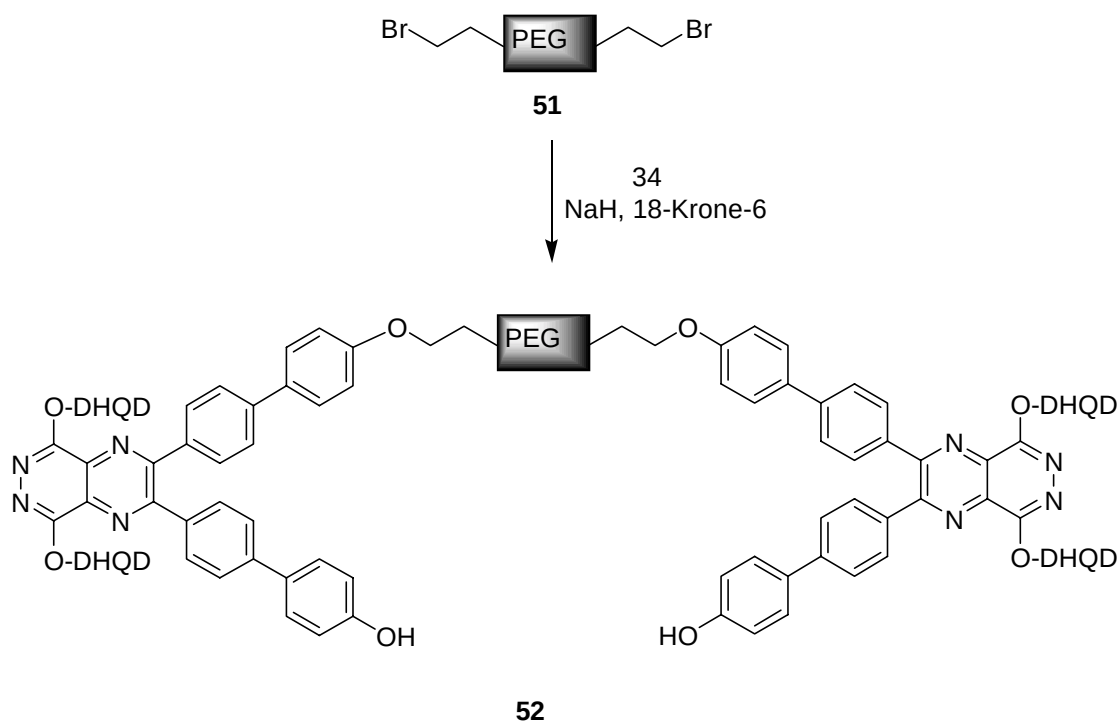
Im Hinblick auf eine potentielle industrielle Anwendung stellt jedoch die benötigte Menge an MTBE zur Ausfällung des Liganden einen limitierenden Faktor dar. Ein Ansatz zur Reduzierung des Lösungsmittelvolumens könnte die Verwendung eines zweifach funktionalisierten Polyethylenglykols sein, das somit in der Lage wäre, zwei Ligandeneinheiten zu tragen. Diese Verdopplung der Aktivität sollte de facto den Lösungsmittelbedarf herabsetzen.

Zu diesem Zweck wurde das kommerziell erhältliche Polyethylenglykol **49**, der zwei Carbonsäurefunktionen trägt, mit dem Phenol **34** in einer DCC-Kupplung zu dem polymervergrößerten Liganden **50** umgesetzt (Schema 22). Da -wie schon angesprochen- durch MALDI-MS-Messungen nachgewiesen werden konnte, dass zum größten Teil nur eine Phenolgruppe des Liganden eine Reaktion mit dem Polymer eingeht, wurde bei der Berechnung der Eduktverhältnisse von einer einfachen Anbindung ausgegangen.



**Schema 22:** Kupplung des Liganden **34** an ein zweifach funktionalisiertes Polyethylenglykol

Das mit zwei Liganden ausgestattete Polyethylenglykol **52** konnte durch die Reaktion eines dibromfunktionalisierten Polyethylenglykolethers **51** mit dem Phenol **34** erhalten werden (Schema 23).

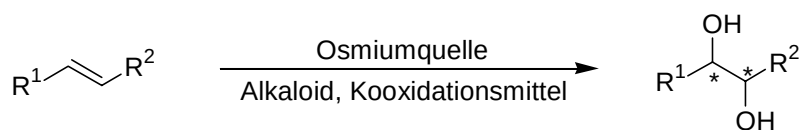


**Schema 23:** Kupplung des Liganden **34** an ein zweifach funktionalisiertes Polyethylenglykol

### 3.1.1.3 AD mit molekularvergrößerten Pyrazinopyridazinliganden

#### 3.1.1.3.1 Anorganische Trägermaterialien

Nach der Synthese der immobilisierten Liganden galt es nun, deren Effizienz in der Asymmetrischen Dihydroxylierung zu testen (Schema 24).

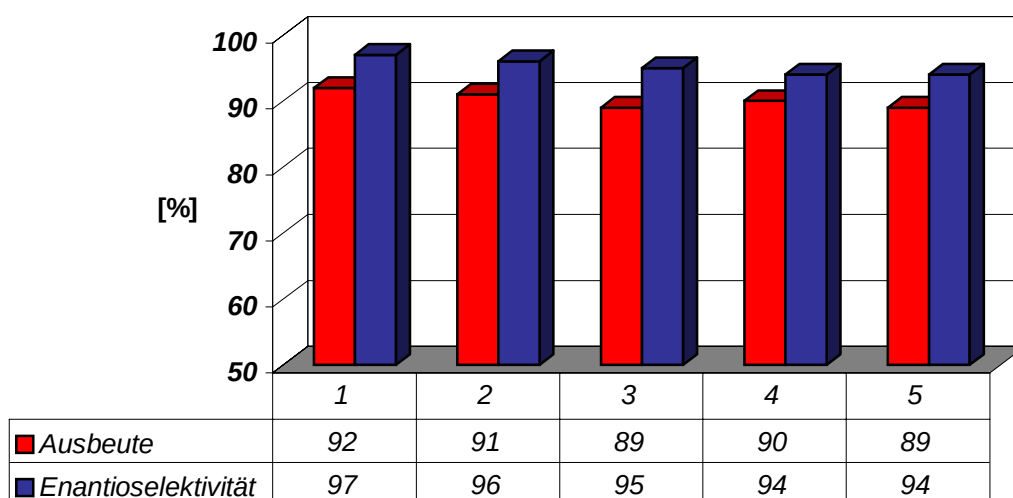


**Schema 24:** Asymmetrische Dihydroxylierung nach *Sharpless*

Zu diesem Zweck wurden Katalysen bei einer Reaktionstemperatur von 0 °C in einem Lösungsmittelgemisch bestehend aus Wasser und *tert*-Butanol (1:1) mit jeweils drei Äquivalenten Kaliumhexacyanoferrat(III) und Kaliumcarbonat, 1.0 Mol-% Kaliumosmat, etwa 2.0 Mol-% des Liganden und einer 0.1 molaren Olefinkonzentration durchgeführt. Im Falle von 1,2-disubstituierten und trisubstituierten Olefinen wurde zusätzlich ein Äquivalent Methansulfonsäureamid hinzugefügt, um eine höhere Reaktionsgeschwindigkeit zu erzielen.<sup>1</sup> Um eine Strukturzerstörung der Trägermaterialien zu verhindern, wurden alle Katalysen in 50 mL Zweihalskolben, die mit einem KPG-Rührer versehen waren, durchgeführt. Nach beendeter Reaktion konnte der immobilisierte Ligand durch eine einfache Filtration vom Reaktionsgemisch abgetrennt werden.

Bereits während der Diplomarbeit wurde gezeigt, dass der Ligand **37** erfolgreich in einer Asymmetrischen Dihydroxylierung von Styrol eingesetzt werden konnte.<sup>18b</sup> Die Katalyse führte zu dem entsprechenden Diol mit einem Enantiomerenüberschuss von 97 %, also einer Selektivität vergleichbar der entsprechenden homogenen Reaktion (98 % ee).

Um die Wirksamkeit und Stabilität dieses Liganden zu testen, wurde im Rahmen der Untersuchungen hier ein sequentieller Einsatz des Liganden **37** in der AD von Styrol erprobt, d.h. der Ligand wurde nach einer beendeten Reaktion abfiltriert und erneut in der Katalyse verwendet (Abbildung 26). Um einen ausreichenden Osmiumgehalt während der Reaktion zu gewährleisten, wurde vor jeder Katalyse 1.0 Mol-% Kaliumosmat zugefügt.



**Abbildung 26:** Sequentieller Einsatz des immobilisierten Liganden **37**

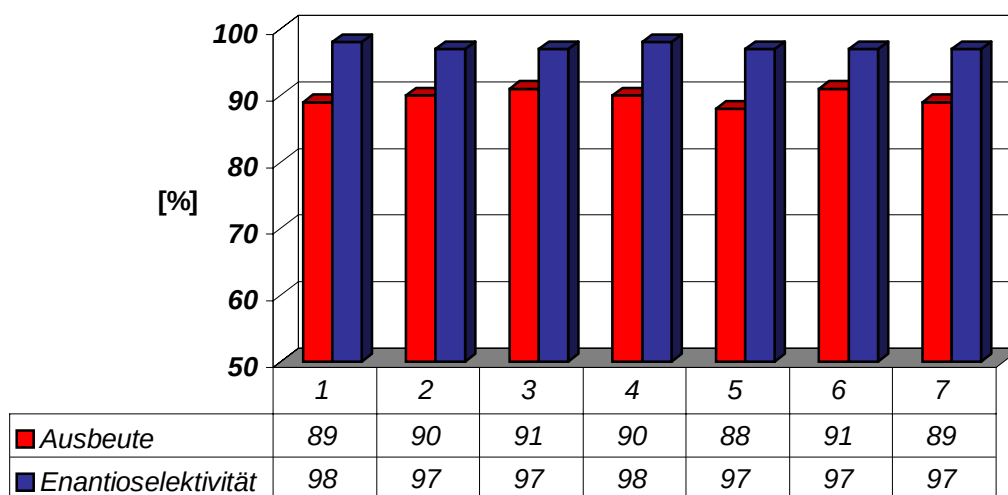


Anhand der Grafiken ist ersichtlich, dass in allen fünf Versuchen eine gleichbleibend hohe Ausbeute erreicht werden konnte. Bei genauer Betrachtung der Ergebnisse hinsichtlich der Enantioselektivität musste festgestellt werden, dass dabei der ee-Wert von 97 % auf 94% abfiel. Dieser Effekt ist möglicherweise auf einen Alkaloidverlust, hervorgerufen durch eine geringfügige Esterhydrolyse unter den basischen Reaktionsbedingungen (pH = 12.2), zurückzuführen.

Um diesen Nachteil zu umgehen, wurde der molekularvergrößerte Ligand **10** synthetisiert, der anstelle einer Esterfunktion eine Etherbindung aufwies und somit unter den Reaktionsbedingungen stabil sein sollte.

Erste Testreaktionen mit *trans*-Stilben, Styrol und *trans*- $\beta$ -Methylstyrol als Substrate zeigten sowohl eine hohe Aktivität, als auch eine gute asymmetrische Induktion. So konnte bei der Dihydroxylierung von Styrol ein Enantiomerenüberschuss von 98 %, im Falle des *trans*-Stilbens ein ee-Wert von 99 % und bei der Umsetzung von *trans*- $\beta$ -Methylstyrol ein ee-Wert von 94 % erzielt werden.

Um die Stabilität des Liganden **10** unter den Reaktionsbedingungen zu testen, wurde erneut ein sequentieller Einsatz des Systems in der AD von Styrol durchgeführt (Abbildung 27).

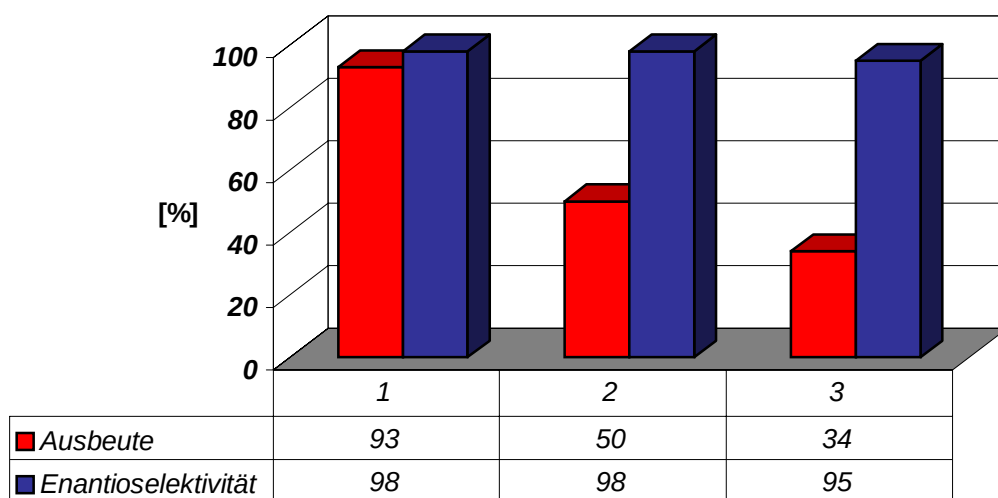


**Abbildung 27:** Sequentieller Einsatz des Liganden **10**

Anhand der Grafiken ist ersichtlich, dass mit Hilfe dieses Liganden nicht nur gute Ausbeuten, sondern auch eine gleichbleibend hohe Enantioselektivität erreicht werden konnte, d.h. die Synthese eines unter den Reaktionsbedingungen stabilen immobilisierten Liganden konnte erfolgreich durch **10** realisiert werden.

Im Hinblick auf eine Anwendung im industriellen Maßstab ist nicht nur eine Rezyklisierung des chiralen Liganden, sondern auch eine Rückgewinnung der Osmiumquelle aufgrund der Toxizität und des hohen Preises von Osmium von ökologischem und ökonomischem Interesse.

Aus diesem Grund sind Versuche unternommen worden, auch das Osmium zurückzugewinnen. In dieser Versuchsreihe wurde nach beendeter Katalyse der Ligand abfiltriert und ohne erneute Zugabe an Kaliumosmat in zwei aufeinanderfolgenden Reaktionen eingesetzt (Abbildung 28).



**Abbildung 28:** Sequenzieller Einsatz des Liganden **10** in der AD von Styrol ohne Osmatzugabe

Die Grafik zeigt sehr anschaulich, dass in den Katalysen hohe Enantioselektivitäten erzielt werden konnten, jedoch die Diol-Ausbeuten einen signifikanten Rückgang aufwiesen. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde geschlossen, dass eine quantitative Rückgewinnung des Osmium nicht möglich war.

### 3.1.1.3.2 Organische Trägermaterialien

Die immobilisierten Liganden **42**, **43** und **44** wurden unter gleichen Reaktionsbedingungen auf ihre Effizienz in der AD von Styrol als Testsubstrat hin untersucht.

**Tabelle 1** : Ergebnisse der Katalysen

| Eintrag | Substrat | Ligand    | Ausbeute [%] | ee [%] <sup>1</sup> | Konfig.      |
|---------|----------|-----------|--------------|---------------------|--------------|
| 1       | Styrol   | <b>42</b> | 90           | 41                  | ( <i>R</i> ) |
| 2       | Styrol   | <b>43</b> | 93           | 63                  | ( <i>R</i> ) |
| 3       | Styrol   | <b>44</b> | 91           | 91                  | ( <i>R</i> ) |

<sup>1</sup> Die Enantiomerenüberschüsse der Dirole wurde durch HPLC-Analyse an einer chiralen Phase bestimmt.

Anhand der Ergebnisse aus Tabelle 1 ist ersichtlich, dass lediglich der Einsatz des an Tentagel gebundenen Liganden **44** (Eintrag 3) zu einem zufriedenstellenden Ergebnis führte. Offensichtlich spielt die Mobilität des gebundenen Liganden am Trägermaterial eine entscheidende Rolle. Das schlechte Resultat des polymervergrößerten Liganden **42** und **43** lässt sich daneben auch noch durch das schlechte Quellvermögen des Trägermaterials im Lösungsmittelgemisch *tert*-Butanol/Wasser erklären.

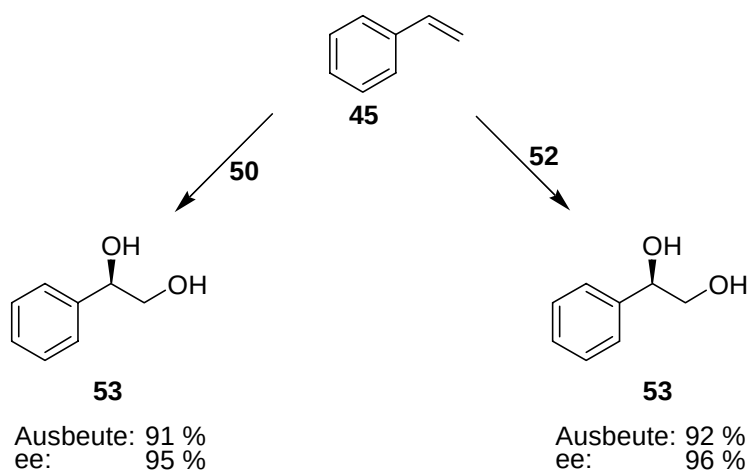
Ein Versuch, den molekularvergrößerten Liganden **44** zu rezyklieren und ihn erneut in einer Asymmetrischen Dihydroxylierung von Styrol einzusetzen, führte zu dem entsprechenden Diol mit einem Enantiomerenüberschuss von ebenfalls 91 %. Damit wurde gezeigt, dass auch Tentagele als Trägermaterialien mit Erfolg eingesetzt und rezykliert werden können. Die bei diesen Katalysen erzielten Enantiomerenüberschüsse lagen jedoch unter denen des Silicagel gebundenen Liganden **10**.

Als letzter Vertreter dieser Trägerklasse wurde der NCPS-Ligand **48** in der AD von Styrol getestet. Da der Ligand im eingesetzten Lösungsmittelgemisch *tert*-Butanol/Wasser nicht löslich war, verlief die Katalyse wie auch in den oben beschriebenen Fällen unter heterogenen Bedingungen. Erstaunlicherweise konnte bei der Katalyse keine Umsetzung des Olefins beobachtet werden. Auch eine Verdopplung der Ligandäquivalente führte nicht zur Reaktion. Aufgrund dieser Beobachtungen wurde versucht, die Reaktion in einem Medium durchzuführen, in dem das Polymer eine gute Löslichkeit zeigte. Eine Test-Dihydroxylierung von Styrol in DCM als Lösungsmittel mit (DHQD)<sub>2</sub>PHAL führte lediglich zu einem Enantiomerenüber-

schuss von 61 %, so dass dieser Lösungsansatz verworfen wurde, da offenbar diese Vorgehensweise nicht mit anderen Systemen hinsichtlich der Selektivität in Konkurrenz treten kann.

### 3.1.1.3.3 Lösliche Polymere

Um die Wirksamkeit der Liganden **50** und **52** zu überprüfen, die sich einerseits durch ihre Löslichkeit im Reaktionsmedium und andererseits durch ihre doppelte Beladung an katalytischen Zentren auszeichnen, wurden diese in einer Asymmetrischen Dihydroxylierung von Styrol eingesetzt (Schema 25). Nach beendeter Reaktion konnten die Polymere durch langsame Zugabe von MTBE ausgefällt und vom Reaktionsgemisch abgetrennt werden.



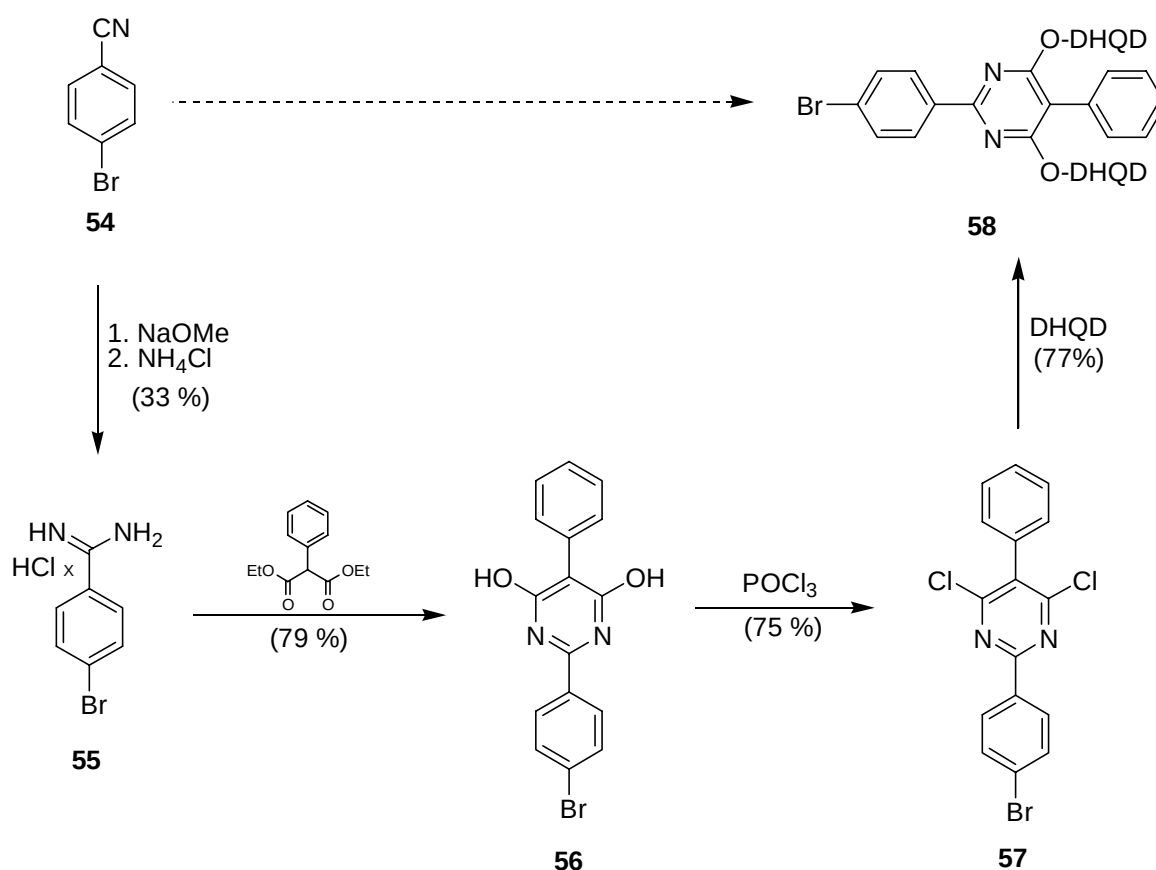
**Schema 25:** Dihydroxylierung von Styrol mit **50** bzw. **52** als Liganden

Wie man anhand der Ergebnisse sehen kann, führten diese neuartigen Polyethylenglykol vergrößerten Liganden zu dem entsprechenden Diol mit einem Enantiomerenüberschuss, der nur geringfügig vom Ergebnis des homogenen Falls abwich. Somit konnte auch die Idee eines zweifach substituierten Trägermaterials erfolgreich realisiert werden.

## 3.1.2 Der Pyrimidinligand

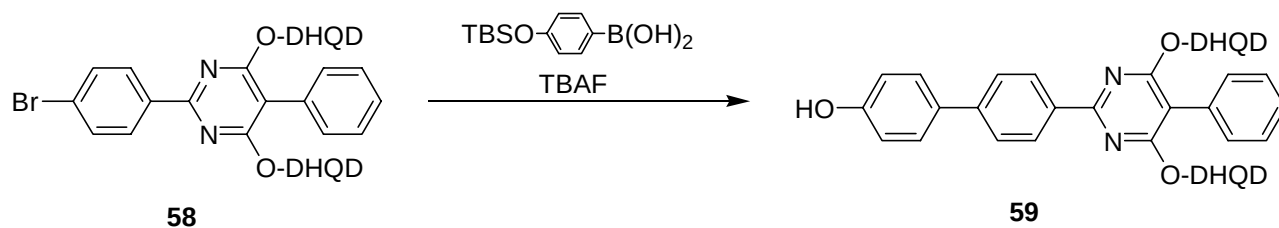
### 3.1.2.1 Synthese des Pyrimidinliganden

Die Synthesesequenz eines auf Pyrimidinbasis aufgebauten Liganden, der für die Umsetzung von terminalen Olefinen geeignet ist, wurde ebenfalls von *Bolm et al.* entwickelt (Schema 26 und 27).



**Schema 26:** Synthese des Pyrimidinliganden

Im ersten Schritt wurde 4-Brombenzonitril **54** mit 33 %-iger Ausbeute in das entsprechende Amidin-Hydrochlorid **55** überführt, welches nach Umsetzung mit Phenylmalonsäurediethylester und anschließender Reaktion mit Phosphorylchlorid zu dem Dichlorid **57** umgesetzt werden konnte.

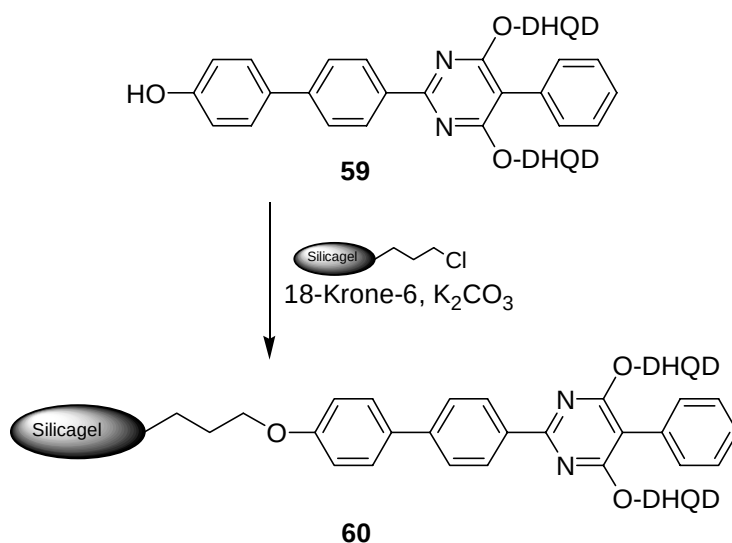


**Schema 27:** Synthese des Pyrimidinliganden **59**

Nach Kondensation mit Dihydrochinidin wurde Verbindung **58** isoliert, die wiederum mit Phenylboronsäure in einer Suzukikupplung umgesetzt wurde. Nach Entschützung der TBS Schutzgruppe erhielt man das gewünschte Phenol **59**.

### 3.1.2.2 Anbindung des Pyrimidinliganden

Die Anbindung des Pyrimidin-Liganden **59** an einen anorganischen Träger erfolgte durch Kupplung des Phenols mit einem chlorpropylfunktionalisierten Silicagel **38** (Schema 28).

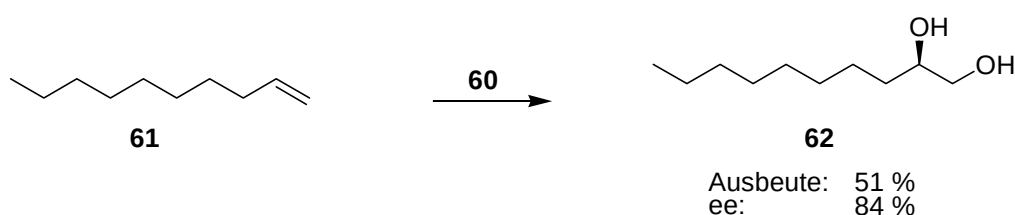


**Schema 28:** Immobilisierung des Pyrimidinliganden

### 3.1.2.3 AD mit dem molekularvergrößerten Pyrimidinliganden

Nachdem im Falle des Diphenylpyrazinopyridazinliganden gezeigt werden konnte, dass sich funktionalisierte Silicagele hervorragend als Träger in der Asymmetrischen Dihydroxylierung eignen, sollte dieses Material nun auch für den Einsatz des Pyrimidinliganden **59** getestet werden.

Da auf Pyrimidin basierende Liganden vor allem in der AD von terminalen, aliphatischen Olefinen Anwendung finden, wurde 1-Decen als Testsubstrat ausgewählt (Schema 29).



**Schema 29:** AD von 1-Decen mit Ligand **60**

Der mit diesem System erzielte Enantiomerenüberschuss von 84 % liegt nur geringfügig unter dem in der homogenen Katalyse erzielten (89 %), so dass auch im Fall des Pyrimidinliganden von einer erfolgreichen Anwendung des Silicagels als Trägermaterial gesprochen werden kann.

## 3.1.3 Einschluß von Phthalazin-Liganden in hydrophobe Sol-Gel-Materialien

### 3.1.3.1 Immobilisierung des Liganden

Alle bisher beschriebenen Anbindungen der Liganden an ein organisches oder anorganisches Polymer basieren auf einer kovalenten Bindungsknüpfung. Eine weitere Möglichkeit besteht darin, den Liganden in eine Polymermatrix einzubetten bzw. einzuschließen. Diese Immobilisierungsart kann durch den sogenannten Sol-Gel-Prozess herbeigeführt werden. Dazu werden Tetraalkoxysilane in Gegenwart des zu immobilisierenden Moleküls hydrolysiert. Die Hydrolyse des Silans in einem Alkohol führt zunächst zu Produkten mit Silanolgruppen, die unter Kondensation polymerisieren und als Sol (kolloide Dispersion von Teilchen in einer

Flüssigkeit) vorliegen.<sup>78</sup> Im weiteren Verlauf der Reaktion entsteht ein Gel (Verteilung einer flüssigen Phase in einem weitmaschigen Festkörperskelett). Diese Umwandlung wird als Sol-Gel-Übergang bezeichnet. Das anfänglich gut bewegliche Polykondensat verfestigt sich unter Bildung weiterer Bindungen und Verdrängung von Porenflüssigkeit. Die Trocknung des Gels durch Eindampfen führt dann letztlich zum sogenannten Xerogel.

Mit Hilfe dieser Methodik lassen sich beispielsweise Enzyme unter Bildung hochaktiver, stabiler und wiederverwendbarer heterogener Biokatalysatoren immobilisieren.<sup>79</sup> Ferner werden auf diese Weise heterogene Hydrier-Katalysatoren synthetisiert, die gegenüber der homogenen Reaktionsführung vergleichbar hohe asymmetrische Induktionen aufweisen.<sup>80</sup>

Auf der Basis dieser Methode wurde ein weiterer immobilisierter Ligand **63** für die Asymmetrische Dihydroxylierung synthetisiert: Tetraethoxysilan (TEOS) wurde in Anwesenheit des kommerziell erhältlichen Phthalazinliganden (DHQ)<sub>2</sub>PHAL unter Basenkatalyse in Methanol hydrolysiert. Das entstandene Gel wurde anschließend getrocknet und zwecks Abtrennung des nicht eingeschlossenen Liganden mittels Soxhletextraktion gereinigt.

### 3.1.3.2 AD mit dem immobilisierten Liganden 63

Dieser neuartige Ligand wurde in der Asymmetrischen Dihydroxylierung von Styrol getestet, wobei das resultierende Diol mit 46 % ee zwar lediglich einen moderaten Enantiomerenüberschuss aufwies, doch konnte gezeigt werden, dass eine Immobilisierung des Liganden auf diese Weise grundsätzlich möglich ist. Vielleicht ließe sich durch eine Variation des Verhältnisses zwischen Silan und Ligand oder durch die Verwendung anderer Silane eine Verbesserung der Enantioselektivität erzielen.

<sup>78</sup> a) S. Sakka, K. Kamiya, *J. Non-Cryst. Solids* **1980**, 42, 403; b) C. J. Brinker, G. W. Scherer *Sol-Gel-Science: the Physics and Chemistry of Sol-Gel Processing*, Academic Press, San Diego, **1990**. c) L. C. Klein, *Ann. Rev. Sci.* **1985**, 227; d) L. L. Hench, J. K. West, *Chem. Rev.* **1990**, 90, 33; e) C. D. Chandler, C. Roger, M. J. Hampden-Smith, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1205.

<sup>79</sup> a) M. T. Reetz, A. Zonta, J. Simpelkamp, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 301; b) M. T. Reetz, A. Zonta, J. Simpelkamp, *Biotechnol. Bioeng.* **1996**, 49, 527.

<sup>80</sup> T. Sturm, A. Pfalz OMCOS, Versailles 1999, persönliche Mitteilung.



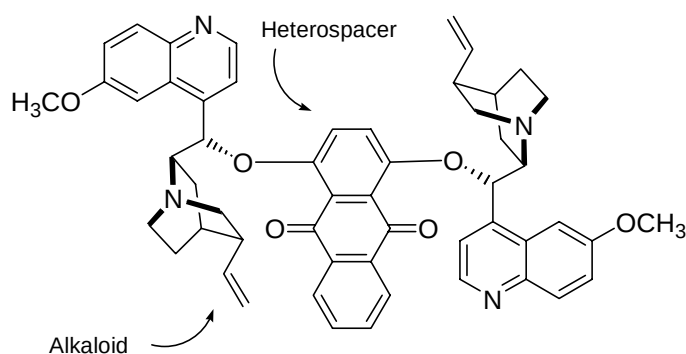
## 3.1.4 Die Anthrachinonliganden

### 3.1.4.1 Synthese der Liganden

Die im Jahr 1996 von Sharpless et al. vorgestellten Anthrachinonliganden<sup>81</sup> zeigen hervorragende Eigenschaften in Asymmetrischen Dihydroxylierungen vieler allylisch substituierter terminaler Olefine und eröffnen damit einen einfachen Zugang zu einer Vielzahl von kleinen chiralen Bausteinen.<sup>82</sup> Ebenso kann mit diesen Liganden eine wesentliche Verbesserung bei solchen Olefinen erzielt werden, die mehrere Halogenatome enthielten. Aromatisch substituierte Olefine sind in der Regel ungeeignete Substrate, lediglich mit Inden und Allylbenzol wurden gute Resultate erhalten.

Um den Anthrachinonliganden an eine feste Phase binden zu können, musste zunächst eine passende Synthesestrategie entwickelt werden. Das heißt, der Ligand musste so funktionalisiert werden, dass eine Verknüpfungsstelle für das Polymer geschaffen wurde.

Prinzipiell gibt es zwei mögliche Anbindungsstellen: Zum einen können die olefinischen Doppelbindungen des Alkaloids zu diesem Zweck herangezogen werden und zum anderen - um eine größere Distanz zwischen Polymerrückgrat und den katalytisch aktiven Zentren zu garantieren - kann der Anthrachinonheterospacer funktionalisiert werden und somit als mögliche Verknüpfungsstelle dienen (Abbildung 29).



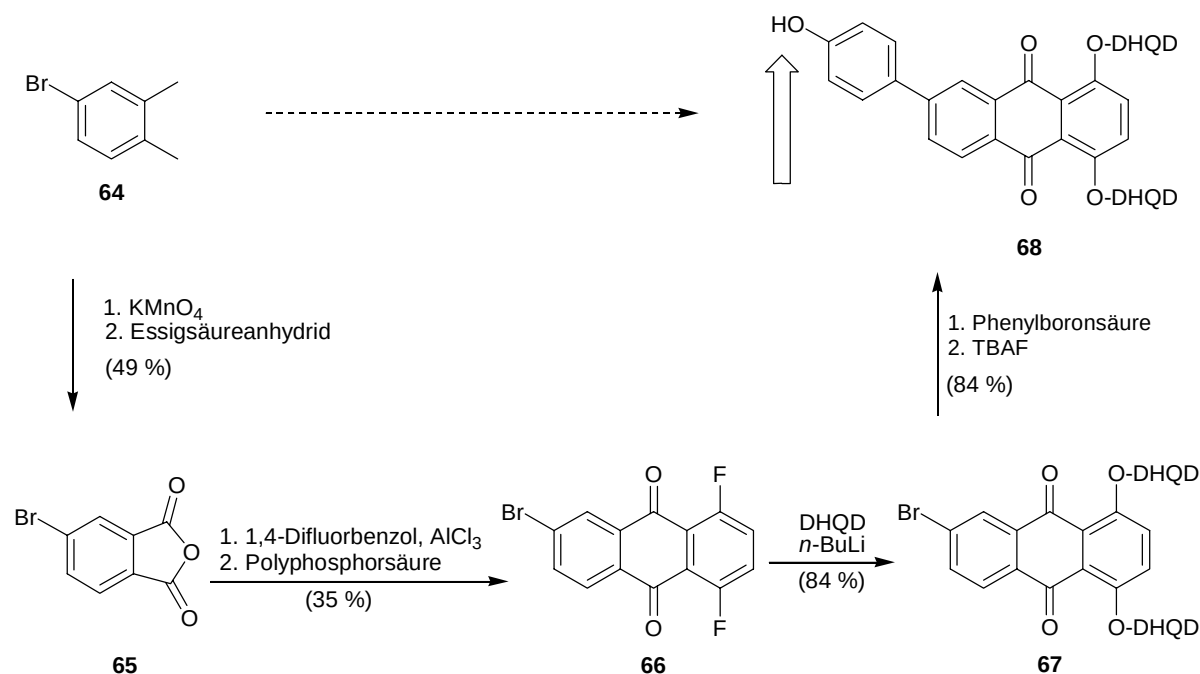
**Abbildung 29:** Mögliche Verknüpfungsstellen des Anthrachinonliganden

Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurden beide Strategien verfolgt.

<sup>81</sup> H. Becker, K. B. Sharpless, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 448.

<sup>82</sup> R. M. Hanson, *Chem. Rev.* **1991**, 91, 437.

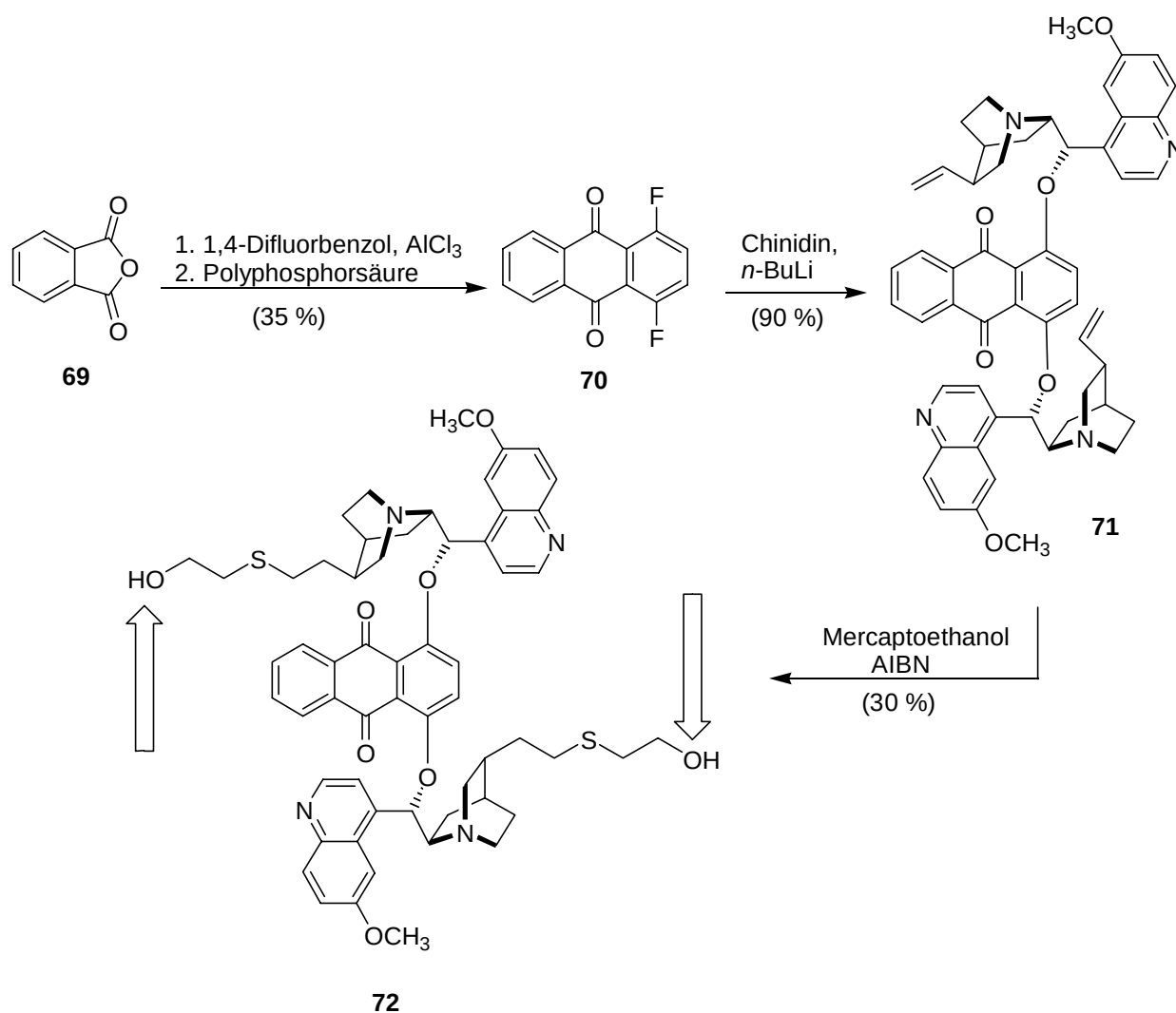
Analog der Synthesen des Pyrimidin- und Diphenylpyrazinopyridazinliganden sollte eine Funktionalisierung des Heterospacers durch die Einführung eines Bromatoms am Aromaten realisiert werden (Schema 30).



**Schema 30:** Synthese des Anthrachinonliganden **68**

Im ersten Schritt wurde 4-Bromxylol **64** mit Kaliumpermanganat zu der bromsubstituierten Phthalsäure oxidiert und direkt in das entsprechende Anhydrid **65** überführt. Nach Friedel-Crafts Acylierung mit 1,4-Difluorbenzol in Gegenwart von Aluminiumtrichlorid und nachfolgender Zyklisierung mit Polyphosphorsäure wurde das bromsubstituierte Difluoranthrachinon **66** isoliert. Anschließend führte eine nukleophile Substitution mit dem Lithiumalkoxid von Dihydrochinidin zur Verbindung **67**. Nach einer Palladium katalysierten Suzukikupplung mit Phenylboronsäure und abschließender Desilylierung mit TBAF konnte die gewünschte Zielverbindung **68** erhalten werden, die eine Anbindung eines Polymers über die phenolische OH-Gruppe ermöglicht.

Der für eine Immobilisierung über die Alkaloideinheiten konzipierte Ligand **72** wurde nach einer ähnlichen Synthesesequenz hergestellt (Schema 31).



**Schema 31:** Synthese des Anthrachinonliganden **72**

Ausgehend von Phthalsäureanhydrid **69** wurde ein Difluoranthrachinon **70** erhalten, in dem die Fluoratome in gleicher Weise substituiert werden konnten, wobei hier jedoch Chinidin statt Dihydrochinidin eingesetzt wurde. Im letzten Schritt dieser Synthese wurden die Doppelbindungen durch eine Radikalreaktion mit AIBN und Mercaptoethanol funktionalisiert.

### 3.1.4.2 Anbindung der Liganden

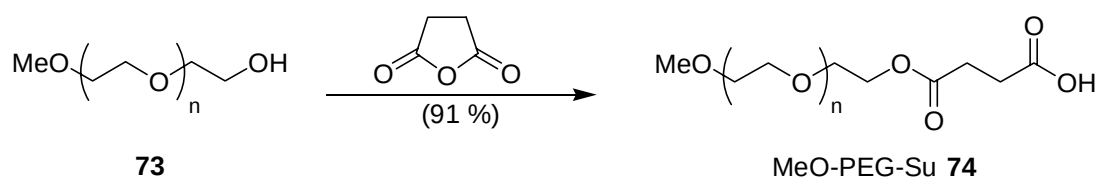
#### 3.1.4.2.1 Lösliche Polymere

Nach der erfolgreichen Synthese beider Anthrachinonliganden galt es nun, diese an verschiedene Polymere zu koppeln.

Da sich Polyethylenglykol, als Vertreter der löslichen Trägermaterialien, als sehr effizient erwiesen hat, sollte es nun auch hier zum Einsatz kommen.

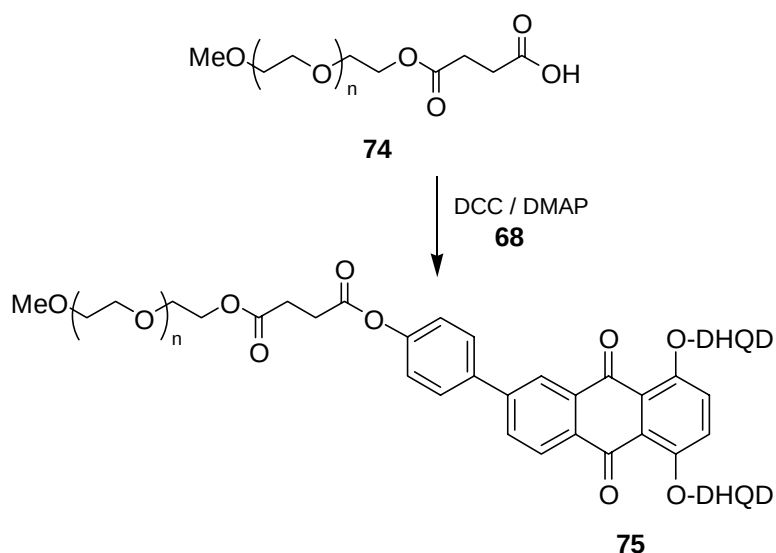
Trotz der oben diskutierten Nachteile einer Ligandimmobilisierung via Esterbrücke (siehe AD mit Diphenylpyrazinopyridazin-Liganden Kap. 3.1.1.3.1), sollte dennoch auch im vorliegenden Fall der Ligand auf diese Art an die feste Phase gebunden werden. Zum einen konnte davon ausgegangen werden, dass die unter stark basischen Reaktionsbedingungen beobachtete Esterhydrolyse im Falle des Anthrachinonliganden nur in sehr vermindertem Maße stattfinden würde, da hier viele der Katalysen zwecks Vermeidung einer möglichen Epoxidbildung bei einem weitaus niedrigeren pH-Wert von 10.3 durchgeführt würden. Zum anderen eröffnete diese Anbindung einen wesentlich schnelleren Zugang zu immobilisierten Liganden was sich hinsichtlich des Screenings als Vorteil gegenüber den ethergebundenen Analoga erweist.

Zunächst wurde das kommerziell erhältliche MeO-Polyethylenglykol ( $M = 5000$  g/mol) durch Acylierung mit Bernsteinsäureanhydrid mit einer reaktiven Carbonsäurefunktion versehen (Schema 32).



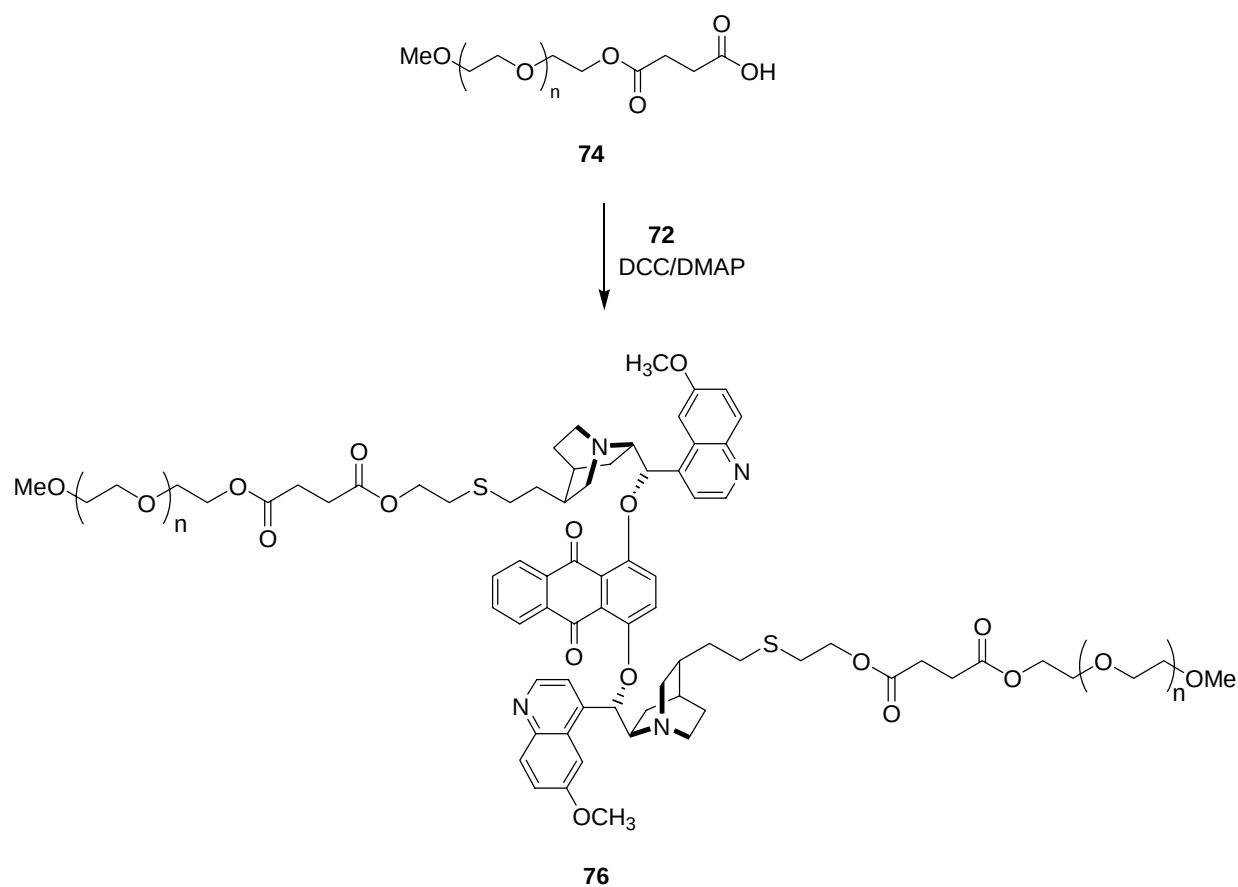
**Schema 32:** Synthese eines derivatisierten Polyethylenglykols

Das so hergestellte MeO-Polyethylenglykol-Su **74** konnte anschließend in einer DCC/DMAP-vermittelten Veresterung mit Phenol **68** umgesetzt werden (Schema 33).



**Schema 33:** Immobilisierung des Liganden **68**

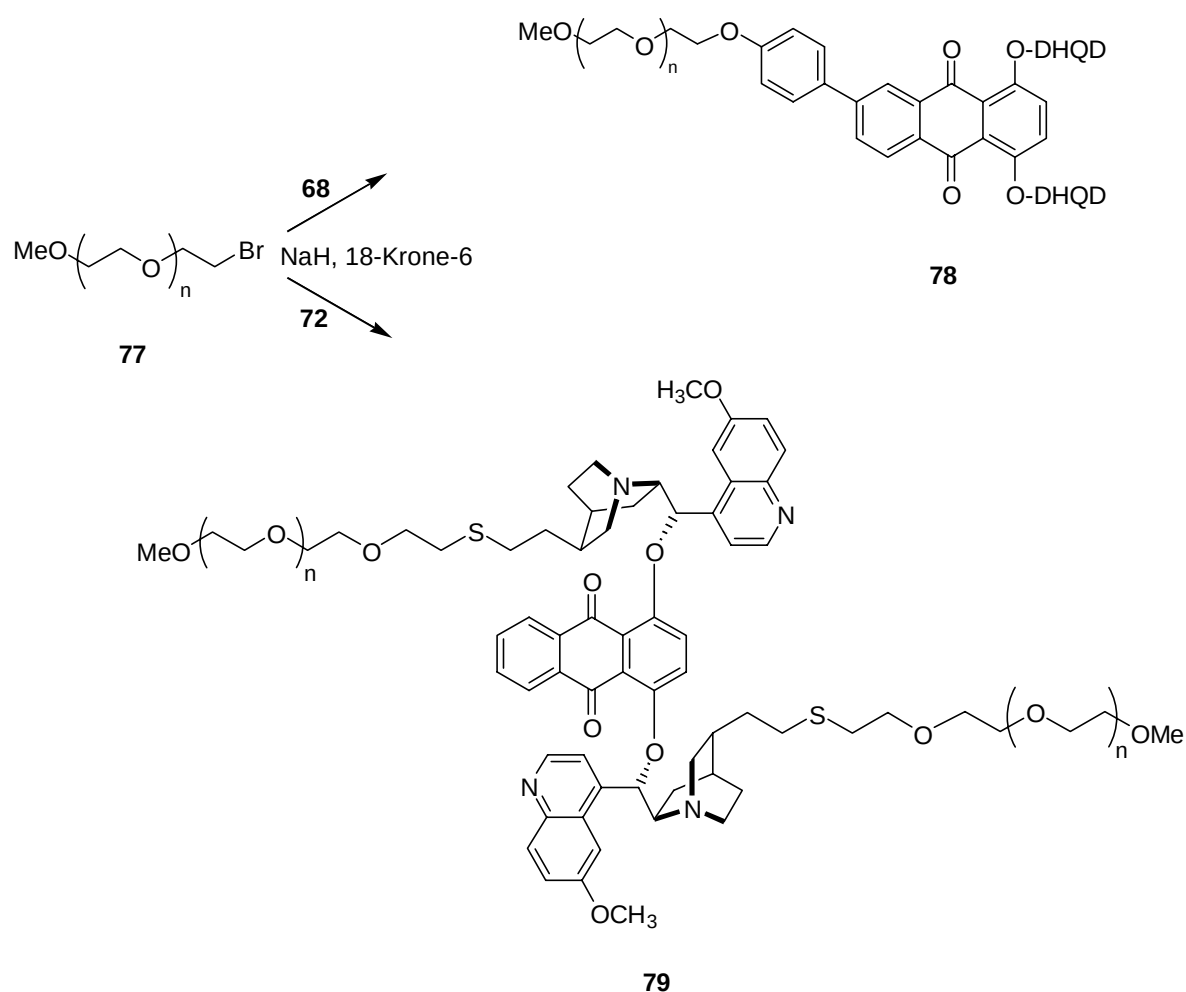
Analog wurde auch der Anthrachinonligand **72** mit MeO-PEG-Su verknüpft. Da dieses Molekül jedoch zwei Alkoholfunctionalitäten trägt, die beide an den Träger binden können, wurden in diesem Fall zwei Äquivalente MeO-Polyethylenglykol-Su **74** bei der Kupplungsreaktion eingesetzt (Schema 34).



**Schema 34:** Immobilisierung des Liganden **72**

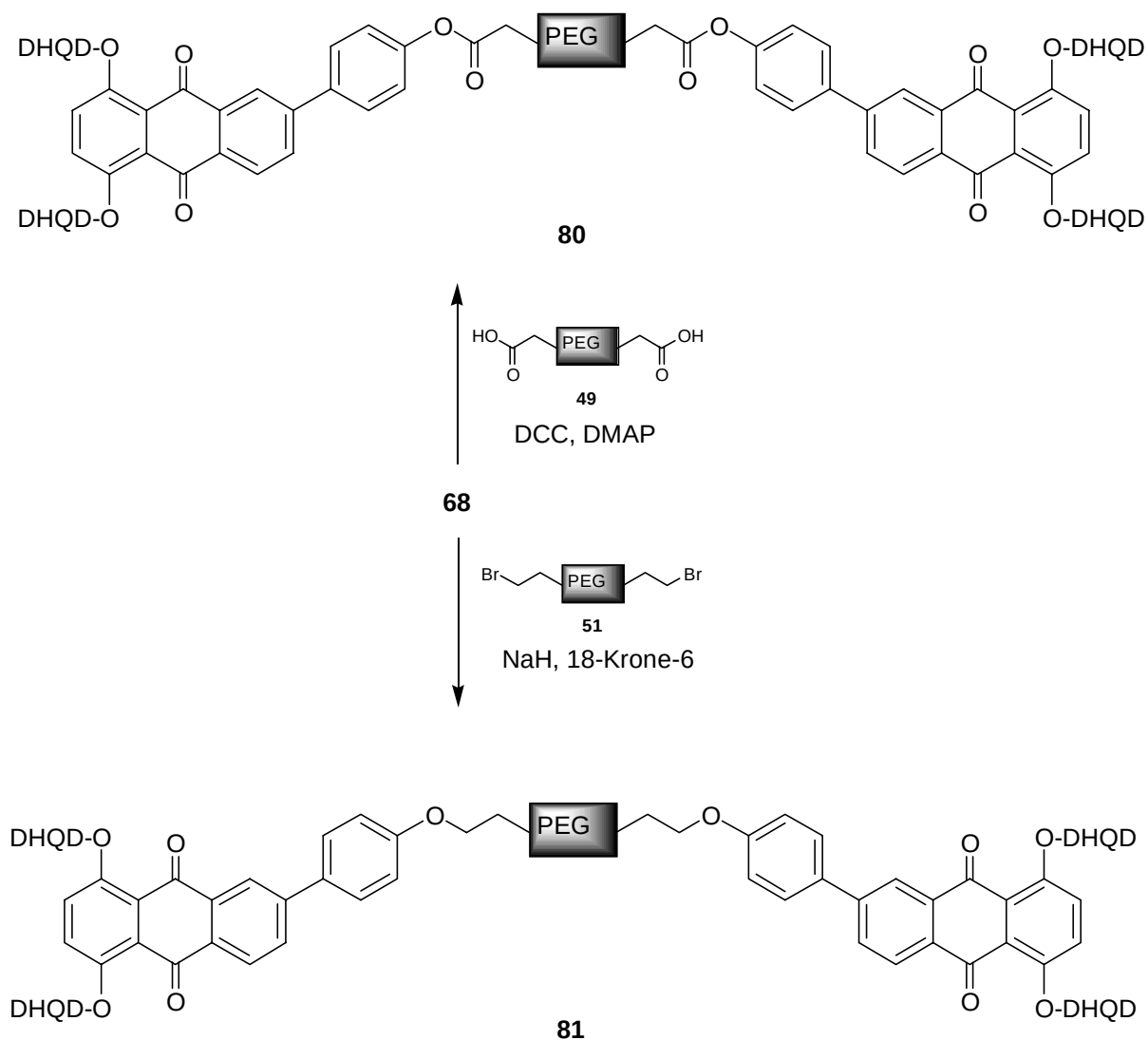
Neben den beiden Estern wurden von diesen Liganden auch die entsprechenden Ether synthetisiert, um somit Systeme zu erhalten, die gänzlich unempfindlich auf die etwaige Präsenz von Basen reagieren.

Zu diesem Zweck wurde das bei der Firma *Rapp Polymere* käufliche bromfunktionalisierte MeO-Polyethylenglykol (M = 5000 g/mol) **77** mit beiden Anthrachinonliganden zu den molekularvergrößerten Liganden **78** und **79** umgesetzt (Schema 35).



**Schema 35:** Anbindung der Liganden an bromfunktionalisiertes Polyethylenglykol **77**

Da - wie bereits beschrieben - aus ökonomischer und ökologischer Sicht Polymere mit zwei Alkaloideinheiten von großem Interesse sind, wurde das Phenol **68** zusätzlich noch mit Polymer **49** zum Diester **80** bzw. Dibromethyl-PEG **51** zum Diether **81** umgesetzt (Schema 36).

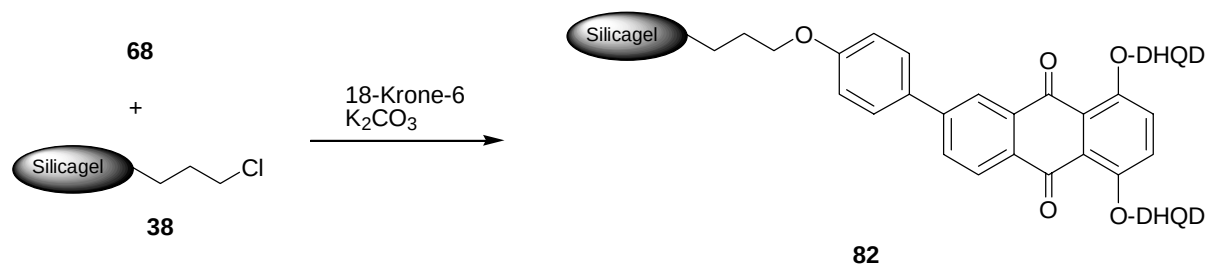


**Schema 36:** Anbindung des Liganden **68** an zweifachfunktionalisierte Polyethylenglykole

### 3.1.4.2.2 Unlösliche Polymere

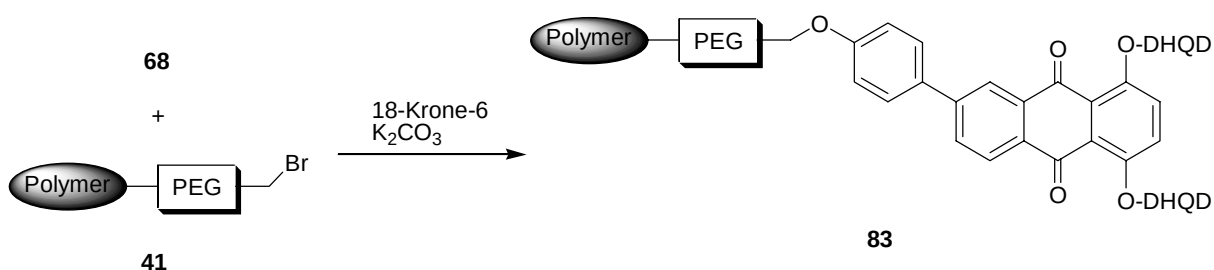
Neben den eben vorgestellten Polymeren sollten auch solche Trägermaterialien untersucht werden, die eine heterogene Katalyse bewirken.

Als erster Vertreter dieser Klasse wurde chlorpropylfunktionalisiertes Silicagel **38** verwendet, das als Trägermaterial bereits hervorragende Ergebnisse in der AD mit Pyrimidin- und Diphenylpyrazinopyridazinliganden ermöglicht hatte. Es wurde in einer basischen Veretherung mit dem Phenol **68** zu dem entsprechenden molekularvergrößerten Liganden **82** umgesetzt (Schema 37).



**Schema 37:** Anbindung des Liganden **68** an Silicagel

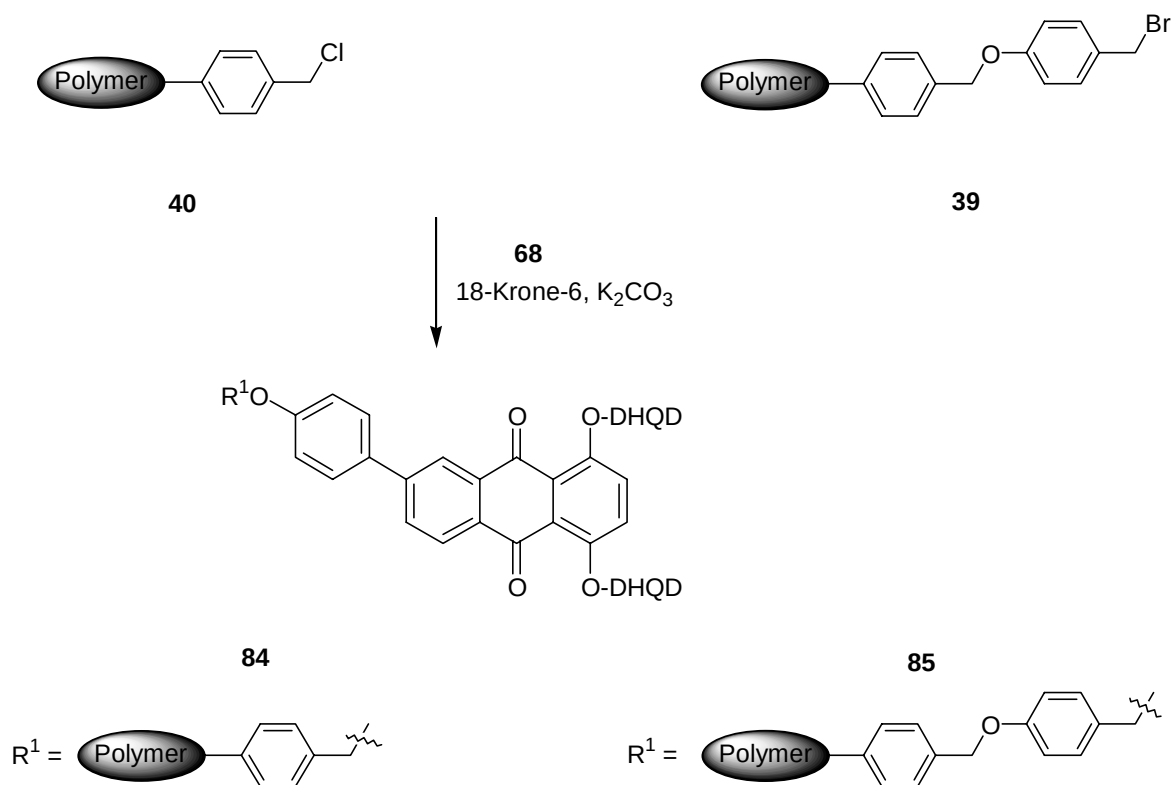
Daneben wurde bromfunktionalisiertes Tentagel **41** für die Kupplung mit dem Phenol **68** ausgewählt, da auch dieses vielversprechende Resultate in der AD mit Pyrazinopyridazin- und Pyrimidinliganden erzielt hatte (Schema 38).



**Schema 38:** Immobilisierung des Liganden **68**

Letztlich wurden ein weiteres Mal *Wang*- und *Merrifield*-Harz für die Immobilisierung des Phenols **67** eingesetzt (Schema 39), um die Frage zu klären, ob sich diese Art von Trägern grundsätzlich nicht für diese asymmetrische Transformation eignet oder ob sich die unbefriedigenden Ergebnisse, die bei der AD von Styrol mit den Liganden **42** bzw. **43** erzielt worden waren, lediglich auf diese Beispiele beschränkten.



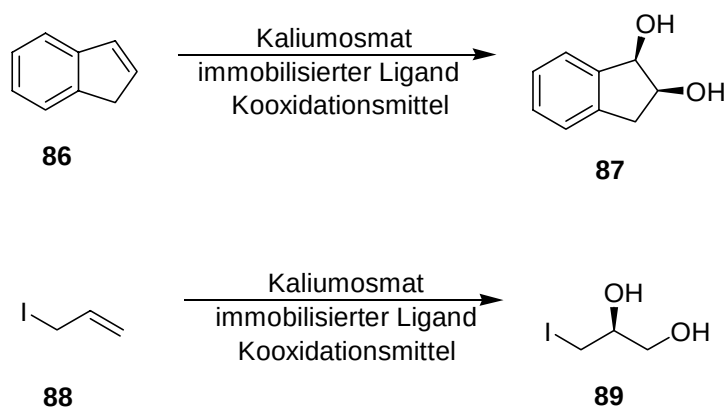


**Schema 39:** Anbindung des Liganden **68** an organische Trägermaterialien

### 3.1.4.3 AD mit immobilisierten Anthrachinonliganden

#### 3.1.4.3.1 Lösliche Polymere

Als repräsentative Substrate für die Asymmetrische Dihydroxylierung unter Verwendung eines Anthrachinonliganden wurden Allyliodid und Inden ausgewählt. Beide Olefine zeichnen sich dadurch aus, dass die entsprechenden Dirole zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses nicht derivatisiert werden müssen und so eine schnelle Analytik gestatteten (Schema 40).



**Schema 40:** Substrate für die Testkatalysen

Beide Olefine wurden mit Hilfe der im vorigen Kapitel vorgestellten immobilisierten, löslichen Liganden in Gegenwart von Kaliumhexacyanoferrat/Kaliumcarbonat als Kooxidationsmittel und Kaliumosmat als Osmiumquelle bei einer Temperatur von 0 °C dihydroxyliert. Im Falle von Allyliodid wurde die Reaktionslösung durch Zugabe von Natriumhydrogencarbonat auf einen pH-Wert von 10.3 abgepuffert, um eine mögliche Epoxidbildung zu unterdrücken. Bei der AD von Inden wurde Methansulfonamid hinzugefügt, um eine höhere Reaktionsrate zu erzielen. Nach beendeter Umsetzung konnten die Liganden durch Zugabe von MTBE selektiv aus dem Reaktionsgemisch ausgefällt werden. In Tabelle 2 sind die Resultate dieser Katalysen zusammengefasst:

**Tabelle 2:** Dihydroxylierung mit löslichen Katalysatoren

| Inden     |              |                      | Eintrag | Allyliodid |              |                      |
|-----------|--------------|----------------------|---------|------------|--------------|----------------------|
| Ligand    | Ausbeute [%] | ee [%] <sup>1</sup>  |         | Ligand     | Ausbeute [%] | ee [%]               |
| <b>75</b> | 72           | 57 (63) <sup>2</sup> | 1       | <b>75</b>  | 65           | 80 (83) <sup>2</sup> |
| <b>76</b> | 84           | 54                   | 2       | <b>76</b>  | 74           | 84                   |
| <b>78</b> | 73           | 56                   | 3       | <b>78</b>  | 55           | 73                   |
| <b>79</b> | 72           | 57                   | 4       | <b>79</b>  | 53           | 82                   |
| <b>80</b> | 77           | 54                   | 5       | <b>80</b>  | 60           | 80                   |
| <b>81</b> | 71           | 53                   | 6       | <b>81</b>  | 56           | 71                   |

<sup>1</sup>Die Enantiomerenüberschüsse wurden durch HPLC-Analyse an einer chiraler Phase bestimmt.

<sup>2</sup>In Klammern sind die ee-Werte der Dirole aus Katalysen mit dem nicht-polymervergrößerten Liganden angegeben.<sup>81</sup>

Aus Tabelle 2 ist ersichtlich, dass die nach der Dihydroxylierung vorliegenden Diole in den meisten Fällen gute Enantiomerenüberschüsse aufweisen, die nur geringfügig von den Werten abweichen, die mit nicht polymervergrößerten Liganden erzielt wurden. Lediglich bei den Umsetzungen von Allyliodid vermittelt durch die Liganden **78** und **81** (Eintrag 3 und 6) konnte eine etwas stärkere Abweichung beobachtet werden, die jedoch bei den entsprechenden Katalysen unter Verwendung von Inden nicht auftraten. Offenbar führen Wechselwirkungen zwischen den Liganden **78** bzw. **81** speziell mit Allyliodid zu einer Herabsetzung der asymmetrischen Induktion, wenngleich weitere Substrate zur Klärung der Ursache untersucht werden müssen.

Des weiteren konnte anhand der Ergebnisse gezeigt werden, dass die unterschiedlichen Bindungsarten (Ester- oder Etherbindung) keinen Einfluss auf den Enantiomerenüberschuss ausübten (vgl. Eintrag 2 und 4).

Ferner konnte aus diesen Resultaten geschlossen werden, dass die Entfernung der Verknüpfungsstelle zum aktiven Zentrum erstaunlicherweise offenbar keinen Einfluss auf Ausbeute oder Enantiomerenüberschuss ausübten (vgl. Eintrag 1 und 2). Es spielte also scheinbar keine entscheidende Rolle, ob die Kupplung direkt am Alkaloid oder am weiter entfernten Heterospacer erfolgte.

Zudem konnte bestätigt werden, dass sich auch zweifachfunktionalisierte Polyethylenglykole hervorragend als Trägermaterial eignen (Eintrag 5 und 6). Die Enantiomerenüberschüsse waren zumeist identisch mit denen, die mit den einfach funktionalisierten Polyethylenglykolen erzielt werden konnten (vgl. Eintrag 1 und 5).

Um die Verwendbarkeit der Liganden für einen Mehrfacheinsatz zu überprüfen, wurden die Liganden **75** und **79** als Testliganden ausgewählt und in einer zweiten analogen Katalyse mit Allyliodid als Substrat eingesetzt (Tabelle 3).

**Tabelle 3:** Rezyklierungsversuche

| Eintrag | Ligand    | Ausbeute [%]         | ee [%] <sup>1</sup>  | Konfig. |
|---------|-----------|----------------------|----------------------|---------|
| 1       | <b>75</b> | 66 (65) <sup>2</sup> | 80 (80) <sup>2</sup> | (S)     |
| 2       | <b>79</b> | 54 (53) <sup>2</sup> | 84 (82) <sup>2</sup> | (S)     |

<sup>1</sup>Die Enantiomerenüberschüsse wurden durch HPLC-Analyse an einer chiralen Phase bestimmt.

<sup>2</sup>In Klammern sind die erhaltenen Ergebnisse der jeweils ersten Katalyse angegeben.

Die in diesen Katalysen erhaltenen Enantiomerenüberschüsse zeigten keine negative Abweichung von den in den ersten Dihydroxylierungen erhaltenen Werten. Das heißt die Liganden sind offenbar unter den Reaktionsbedingungen stabil und sollten dementsprechend in weiteren Zyklen ohne Verlust an Aktivität und Selektivität einsetzbar sein.

### 3.1.4.3.2 Unlösliche Polymere

Analog der löslichen, molekularvergrößerten Polymere wurden die unlöslichen immobilisierten Liganden auf ihre Effizienz in der Asymmetrischen Dihydroxylierung von Inden hin untersucht. Nach erfolgter Katalyse konnten diese mittels einfacher Filtration leicht vom Reaktionsmedium abgetrennt werden. Die Tabelle 4 fasst die erhaltenen Resultate zusammen.

**Tabelle 4:** Dihydroxylierung von Inden mit unlöslichen Katalysatoren

| Eintrag | Ligand    | Ausbeute [%] | ee [%] <sup>1</sup>  | Konfig. |
|---------|-----------|--------------|----------------------|---------|
| 1       | <b>83</b> | 77           | 50 (63) <sup>2</sup> | (1R,2S) |
| 2       | <b>85</b> | 69           | Rac.                 | (1R,2S) |
| 3       | <b>84</b> | 68           | 42                   | (1R,2S) |
| 4       | <b>82</b> | 47           | 47                   | (1R,2S) |

<sup>1</sup>Die Enantiomerenüberschüsse wurden durch HPLC-Analyse an einer chiralen Phase bestimmt. <sup>2</sup>In Klammern sind die ee-Werte der Dirole aus Katalysen mit dem entsprechenden nicht-polymervergrößerten Liganden angegeben.

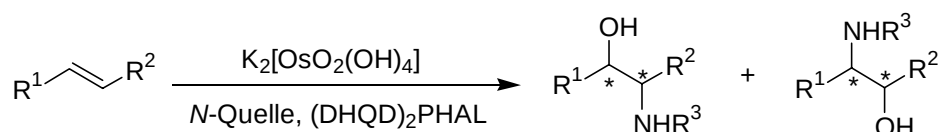
Anhand der Ergebnisse ist ersichtlich, dass das beste Resultat unter Verwendung organischer Polymere mit dem Tentagel **83** (Eintrag 1) erhalten wurde. Hier konnte wiederum gezeigt werden, dass unter den organischen Trägermaterialien die Tentagele aufgrund der besonderen Flexibilität der Tentakel, geeignete Polymere für die Asymmetrische Dihydroxylierung zu sein scheinen. Der an *Merrifield*-Harz gebundene Ligand **83** lieferte das entsprechende Pro-

dukt nur mit einem ee-Wert von 42 %; der Einsatz des an *Wang*-Harz immobilisierten Liganden **85** führte unerklärlicher Weise sogar zu einem annähernd racemischen Diol.

Der auf anorganischem Material basierende Ligand **82** führte zu einem mit dem Tentagel vergleichbaren Ergebnis (Eintrag 4). Die Dihydroxilierung von Allyliodid mit diesem Liganden führte zu einem Enantiomerenüberschuss von 73 % gegenüber maximal 84 % erreichbar mit homogenen Systemen. Ligand **82** lieferte also Resultate, die einerseits etwas hinter denen zurückblieben, die mit den löslichen Polymeren erzielt werden konnten, aber andererseits für ein heterogenes System befriedigend waren.

## 3.2 Asymmetrische Aminohydroxylierung

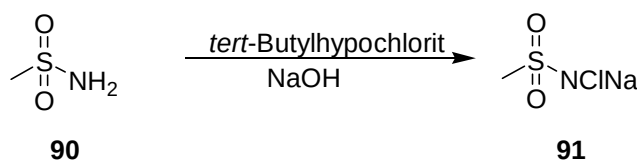
Nach der Synthese der im vorigen Kapitel vorgestellten immobilisierten Liganden und deren erfolgreiche Anwendung in der Asymmetrischen Dihydroxylierung sollte nun versucht werden, deren Anwendungsspektrum zu erweitern. Die mit der AD verwandte Asymmetrische Aminohydroxylierung erschien ein erfolgsversprechender Kandidat zu sein, da in solchen Katalysen auf Phthalazin basierende Alkaloid-Liganden, die für die Asymmetrische Dihydroxylierung entwickelt worden waren, bereits zum Einsatz kamen.<sup>3,39</sup>



**Schema 41:** Asymmetrische Aminohydroxylierung nach *Sharpless*

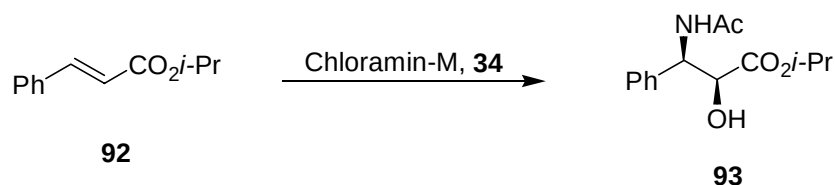
Zunächst galt es, die Frage zu klären, ob der hier synthetisierte Ligand **34** mit einem Diphenylpyrazinopyridazin Heterospacer in der Lage war, ebenfalls als hoch selektiver chiraler Induktor in der AA zu fungieren.

Zu diesem Zweck sollte der nicht immobilisierte Diphenylpyrazinopyridazinligand **34** in einer Testkatalyse auf seine Effizienz hin untersucht werden. Als Katalyse wurde die Asymmetrische Aminohydroxylierung von Zimtsäureisopropylester gewählt, wobei Chloramin-M, das durch Umsetzung von Methansulfonamid (**90**) mit *tert*-Butylhypochlorit in Natronlauge hergestellt werden kann (Schema 42), als Stickstoffquelle fungierte.



**Schema 42:** Synthese von Chloramin-M **91**

Diese Katalyse wurde für ein erstes Screening für geeignet befunden, da gemäß Literatur<sup>38</sup> davon ausgegangen werden konnte, dass ein schneller Zugang zu dem Produkt ohne größeren präparativen Aufwand möglich sein sollte (Schema 43).

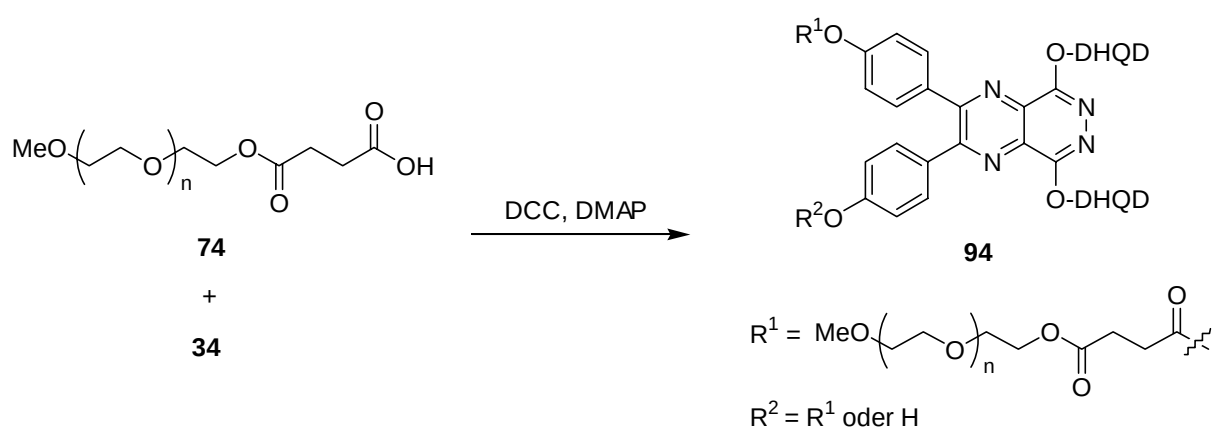


**Schema 43:** Asymmetrische Aminohydroxylierung mit Chloramin-M

Obwohl das Phenol **34** nur eine mäßige Löslichkeit in dem Reaktionsmedium *n*-Propanol/Wasser zeigte, war der mit diesem Liganden erzielte Enantiomerenüberschuss von 89 % (im Vergleich zu 95 % ee, der mit (DHQD)<sub>2</sub>PHAL erhalten wurde) äußerst vielversprechend. Deshalb sollten nun im nächsten Schritt die bereits entwickelten polymervergrößerten Liganden in der Asymmetrischen Aminohydroxylierung eingesetzt werden.

### 3.2.1 Asymmetrische Aminohydroxylierung mit löslichen Liganden

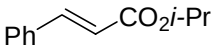
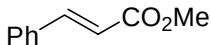
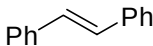
Zunächst wurde der von *Gerlach* zur Verfügung gestellte immobilisierte Ligand **94**, der über eine DCC/DMAP vermittelte Reaktion des Phenols **34** und dem Succinat **74** leicht zugänglich ist (Schema 44), in der AA von verschiedenen Substraten mit unterschiedlichen Stickstoffquellen untersucht.



**Schema 44:** Synthese eines esterverbrückten immobilisierten Liganden **94**

Für eine erste Katalysereihe wurde wiederum aufgrund des einfachen Zuganges Chloramin-M ausgewählt. Drei verschiedene Substrate (Zimtsäureisopropylester, Zimtsäuremethylester und *trans*-Stilben) wurden mit jeweils 3 Äquivalenten der Stickstoffquelle und 5 Mol-% des polymervergrößerten Liganden mit Kaliumosmat in einem Lösungsmittelgemisch aus *n*-Propanol und Wasser (1:1) aminohydroxyliert. Im Vergleich zu dem nicht polymervergrößerten Ligand **34** besaß der immobilisierte Ligand **94** eine ausgezeichnete Löslichkeit in dem Reaktionsmedium. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

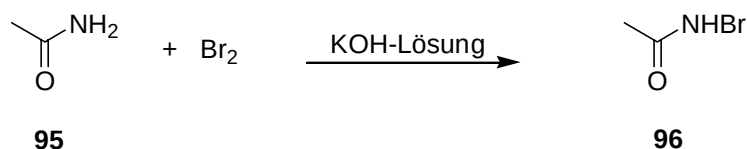
**Tabelle 5:** Ergebnisse der AA mit Chloramin-M als Stickstoffquelle

| Eintrag | Substrat                                                                          | Ausbeute [%] | ee [%] <sup>1</sup>  | Regioselektivität [%] <sup>2</sup> | Konfig.                   |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------|----------------------|------------------------------------|---------------------------|
| 1       |  | 52           | 90 (95) <sup>3</sup> | 95:5 (95:5)                        | (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ) |
| 2       |  | 43           | 86 (95)              | 94:6 (91:6)                        | (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ) |
| 3       |  | 73           | 56 (82)              | -                                  | (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ) |

<sup>1</sup>Die Enantiomerenüberschüsse wurden durch HPLC-Analyse an einer chiralen Phase bestimmt. <sup>2</sup>Das Regioisomerenverhältnis wurde mittels GC-MS ermittelt. <sup>3</sup>In Klammern sind die ee-Werte bzw. die Regioisomerenverhältnisse der Aminoalkohole aus Katalysen mit (DHQD)<sub>2</sub>PHAL als Ligand angegeben.<sup>38</sup>

Anhand der Ergebnisse ist ersichtlich, dass nicht nur die Anwendung des polymervergrößerten Diphenylpyrazinopyridazinliganden **94** grundsätzlich möglich ist, sondern dass zudem die erzielten Enantio- und Regioselektivitäten meist nur geringe Abweichungen von den Literatur bekannten Daten aufzeigen.

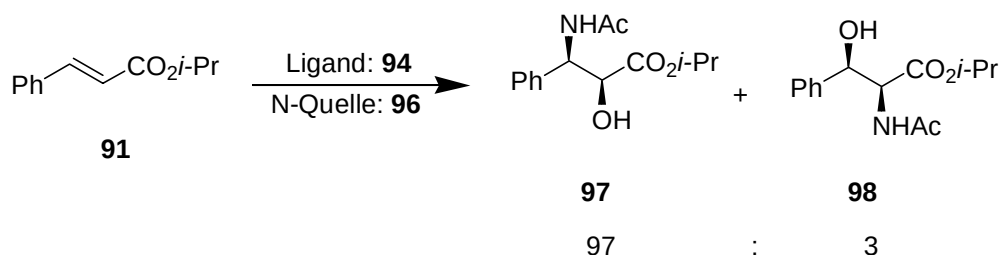
In einem weiteren Experiment wurde der polymervergrößerte Ligand **94** in der Asymmetrischen Aminohydroxylierung von Zimtsäureisopropylester mit *N*-Bromacetamid als Stickstoffquelle eingesetzt. Das *N*-Bromacetamid kann ausgehend von Acetamid durch Reaktion mit Brom synthetisiert werden (Schema 45).



**Schema 45:** Synthese von *N*-Bromacetamid



Die Umsetzung des Olefins mit 5.0 Mol-% des Liganden und 1.1 Mol-% der Stickstoffquelle unter Zugabe von Lithiumhydroxid und Kaliumosmat führte zu dem Regioisomerengemisch der *N*-geschützten Aminoalkohole, wobei das Hauptregioisomer einen Enantiomerenüberschuß von 99 % aufwies (Schema 46).



**Schema 46:** AA von Zimtsäureisopropylester mit **94** als Liganden

Sowohl das erzielte Regioisomerenverhältnis, als auch der Enantiomerenüberschuss waren identisch mit den Werten, die unter homogenen Bedingungen mit dem Phthalazinliganden erreicht worden waren.<sup>54</sup>

Anhand der beschriebenen Testkatalysen konnte somit gezeigt werden, dass eine Zusammenführung des aus der AD stammenden immobilisierten Diphenylpyrazino-pyridazinliganden **94** mit der AA erfolgreich gelungen war.

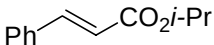
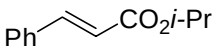
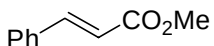
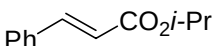
Da das praktische Interesse an einem polymervergrößerten Liganden in großem Maße von seiner Rezyklierbarkeit abhängt, wurde der nach der ersten Katalyse zurückgewonnene Ligand in einer weiteren Katalyse eingesetzt.

Der erneute Einsatz des Liganden **94** in der AA von *trans*-Stilben mit Chloramin-M als Stickstoffquelle hatte jedoch ein Absinken des Enantiomerenüberschusses von 56 % auf 10 % zur Folge. Dieser signifikante Verlust an Selektivität ließ sich durch einen Bindungsbruch zwischen Polymer und Ligand erklären. Hervorgerufen wurde diese Esterspaltung durch einen nukleophilen Angriff der im Reaktionsgemisch befindlichen starken amidischen Lewis-Basen am Carbonyl-C-Atom (Schema 47).



weiteren Katalyse wurde versucht, den Enantiomerenüberschuss durch eine Verdoppelung der Ligandäquivalente von 5 auf 10 Mol-% zu erhöhen. Da dies tatsächlich möglich war - der Enantiomerenüberschuss konnte von 92 % auf 95 % erhöht werden - wurden alle weiteren Umsetzungen mit 10 Mol-% Ligand durchgeführt. Tabelle 6 gibt die Ergebnisse der Aminohydroxylierungen unter Verwendung des Liganden **13** wieder.

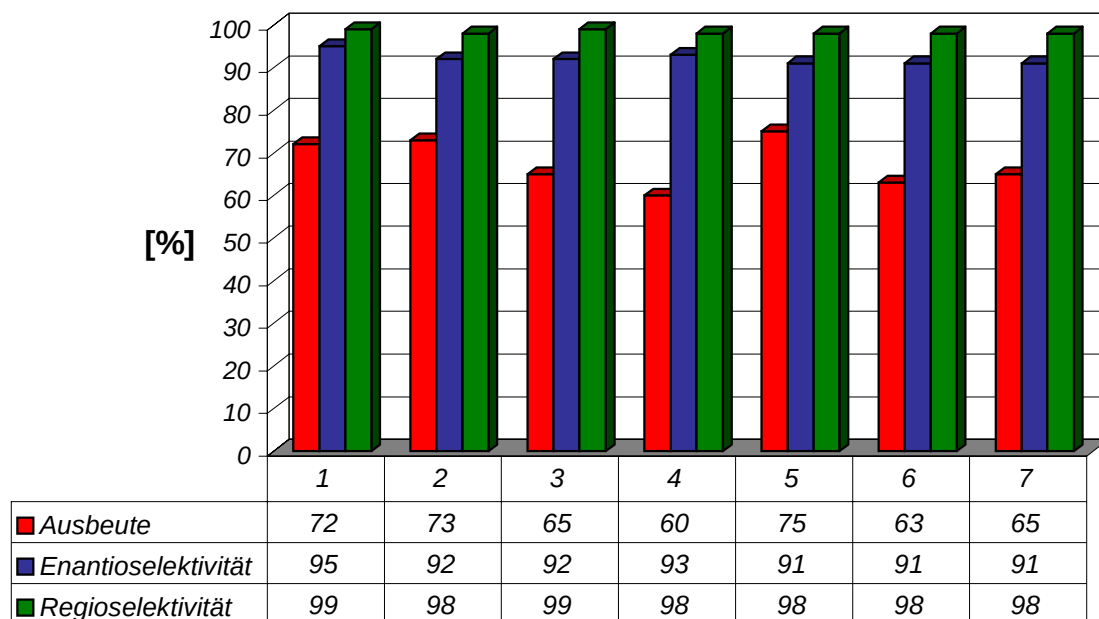
**Tabelle 6:** Ergebnisse der Katalysen mit Ligand **13**

| Eintrag | Substrat                                                                           | Ligand<br>[Mol-%] | N-Quelle | Ausbeute<br>[%] | Ee<br>[%] <sup>1</sup> | Regioselektivität<br>[%] <sup>2</sup> |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------|-----------------|------------------------|---------------------------------------|
| 1       |   | 5                 | MsNClNa  | 70              | 92 (95) <sup>3</sup>   | 98:2(95:5)                            |
| 2       |   | 10                | MsNClNa  | 72              | 95 (95)                | 99:1 (95:5)                           |
| 3       |   | 10                | MsNClNa  | 60              | 90 (95)                | 94:6 (91:9)                           |
| 4       |  | 10                | AcNBrLi  | 83              | 98 (99)                | 98:2 (>95:5)                          |

<sup>1</sup>Die Enantiomerenüberschüsse wurden durch HPLC-Analyse bestimmt. <sup>2</sup>Das Regioisomerenverhältnis wurde mittels GC-MS-Analyse ermittelt. <sup>3</sup>In Klammern sind die ee-Werte bzw. die Regioisomerenverhältnisse der Aminoalkohole aus Katalysen mit (DHQD)<sub>2</sub>PHAL als Ligand angegeben.<sup>38,54</sup>

Tabelle 6 veranschaulicht, dass der Ligand **13** sehr effizient als chiraler Induktor in der AA fungierte: der Einsatz des polymervergrößerten Liganden führte zu analogen oder nur geringfügig geringeren Enantioselektivitäten und sogar zu konsequent verbesserten Regioselektivitäten.

Um nun die Stabilität und somit die Qualität dieses Liganden in einer praxisorientierten Anwendung zu untersuchen, wurde er in sieben aufeinanderfolgenden Aminohydroxylierungen von Zimtsäureisopropylester mit Chloramin-M als Stickstoffquelle eingesetzt. Die Ergebnisse des Reihenversuches veranschaulicht Abbildung 30.



**Abbildung 30:** Reihenversuch zur Untersuchung der Ligandstabilität

Die Abbildung zeigt sehr anschaulich, dass mit dem Liganden **13** ein hochgradig effizientes und stabiles System gefunden wurde:

- Auch nach wiederholtem Einsatz blieben die Ausbeuten auf einem ansprechenden Niveau.
- Die Enantioselektivität schwankte kaum und
- bis hin zur letzten Katalyse wurde eine konstant sehr hohe Regioselektivität beibehalten.

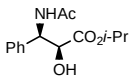
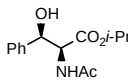
Verbindung **13** stellt also einen Liganden dar, der auch bei repetitivem Einsatz nichts von seiner hohen Aktivität und Selektivität einbüßte.

Ein sehr interessanter Aspekt der Asymmetrischen Aminohydroxylierung wird in der Literatur beschrieben: die Möglichkeit einer Umkehr der Regioselektivität durch Ersatz der Phthalazinbasis durch einen Anthrachinonheterospacer.<sup>47</sup>

Auf der Grundlage dieser Entdeckung sollte untersucht werden, ob die im Rahmen dieser Dissertation synthetisierten polymervergrößerten Anthrachinonliganden ebenfalls eine solche

Umkehr bewirken. Zu diesem Zweck wurde der Anthrachinonligand **78** als Testmolekül ausgewählt und in einer Asymmetrischen Aminohydroxylierung von Zimtsäureisopropylester mit *N*-Bromacetamid als Stickstoffquelle eingesetzt. Die Resultate der Katalysen sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

**Tabelle 7:** Ergebnisse der Katalysen

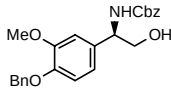
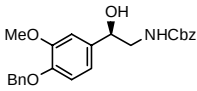
| Eintrag | Ligand                   | <br><b>97</b> [%] <sup>1</sup> | <br><b>98</b> [%] <sup>1</sup> | ee von <b>97</b><br>[%] <sup>2</sup> |
|---------|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| 1       | (DHQD) <sub>2</sub> PHAL | 95                                                                                                              | 5                                                                                                                 | 99                                   |
| 2       | <b>13</b>                | 98                                                                                                              | 2                                                                                                                 | 98                                   |
| 3       | (DHQD) <sub>2</sub> AQN  | 31                                                                                                              | 69                                                                                                                | 96                                   |
| 4       | <b>78</b>                | 29                                                                                                              | 71                                                                                                                | 92                                   |

<sup>1</sup>Das Regioisomenverhältnis wurde mittels GC-MS-Analytik ermittelt. <sup>2</sup>Die Enantiomerenüberschüsse wurden durch HPLC-Analyse an einer chiralen Phase bestimmt.

Anhand der Tabelle ist offensichtlich, dass tatsächlich auch mit Hilfe des immobilisierten Anthrachinonliganden **78** eine Verschiebung des Regioisomenverhältnisses (Eintrag 4) möglich ist. Das dabei erzielte Resultat liegt im gleichen Rahmen, wie das mit dem ungebundenen Ligand (Eintrag 3) erreichte.

Nach dieser ersten Versuchsreihe wurde ein weiteres literaturbekanntes Substrat 4-Benzoyloxy-3-methoxystyrol mit Benzylcarbammat als Stickstoffquelle und verschiedenen sowohl ungebundenen als auch gebundenen Liganden umgesetzt (Tabelle 8). Da bei dieser Untersuchung das Augenmerk lediglich auf ein Vergleich von Regioisomenverhältnissen gelenkt werden sollte, wurde auf eine weitere Analytik verzichtet.

**Tabelle 8:** Umkehr der Regioselektivität

| Eintrag | Ligand                   |  |  |
|---------|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
|         |                          | <b>100 [%]<sup>1</sup></b>                                                         | <b>101 [%]<sup>1</sup></b>                                                          |
| 1       | (DHQD) <sub>2</sub> PHAL | 64                                                                                 | 36                                                                                  |
| 2       | <b>13</b>                | 58                                                                                 | 42                                                                                  |
| 3       | (DHQD) <sub>2</sub> AQN  | 21                                                                                 | 79                                                                                  |
| 4       | <b>78</b>                | 16                                                                                 | 84                                                                                  |
| 5       | <b>79</b>                | 17                                                                                 | 83                                                                                  |

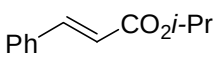
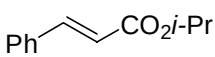
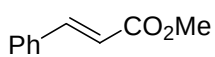
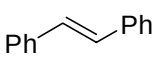
<sup>1</sup>Das Regioisomerenverhältniss wurde mittels NMR bestimmt.

Die Ergebnisse in Tabelle 8 bestätigen sehr anschaulich die Resultate der ersten Reihe: die polymervergrößerten Liganden **78** und **79** sind beide in der Lage, eine Regioisomerenverschiebung im mindestens gleichen Maße wie die ungebundenen Liganden zu bewirken.

### 3.2.2 Asymmetrische Aminohydroxylierung mit unlöslichen Liganden

Nach der Untersuchung der im Reaktionsgemisch löslichen Diphenylpyrazinopyridazineliganden sollte auch noch das an Silicagel immobilisierte Molekül **10** hinsichtlich seiner Effektivität überprüft werden. Als Testkatalysen wurden Reaktionen mit Chloramin-M und mit *N*-Bromacetamid als Stickstoffquelle ausgewählt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 9 zusammengefasst.

**Tabelle 9:** Ergebnisse der Katalysen mit Ligand **10**

| Eintrag | Substrat                                                                          | N-Quelle | Ausbeute [%] | ee [%] <sup>1</sup>  | Konfig.                   |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------|--------------|----------------------|---------------------------|
| 1       |  | AcNBrLi  | 68           | 82 (99) <sup>2</sup> | (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ) |
| 2       |  | MsNClNa  | 50           | 44 (95)              | (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ) |
| 3       |  | MsNClNa  | 45           | 44 (95)              | (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ) |
| 4       |  | MsNClNa  | 60           | 10 (10)              | (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ) |

<sup>1</sup>Die Enantiomerentüberschüsse wurden durch HPLC-Analyse an einer chiralen Phase bestimmt. <sup>2</sup>In Klammern sind die ee-Werte bzw. die Regioisomerenverhältnisse der Aminoalkohole aus Katalysen mit (DHQD)<sub>2</sub>PHAL als Ligand angegeben.<sup>38,54</sup>

Anhand der Tabelle ist ersichtlich, dass der Einsatz des Liganden **10** in der Asymmetrischen Aminohydroxylierung lediglich zu moderaten Enantioselektivitäten führte. Trotz mehrfacher Versuche die Reaktionsbedingungen zu optimieren, gelang es nicht, die von der Arbeitsgruppe um Song mit einem ähnlichen System erzielten Ergebnisse zu erreichen.<sup>61</sup> Die Frage nach der Ursache für diese Abweichung musste im Rahmen der vorliegenden Arbeit leider unbeantwortet bleiben.

## 3.3 Charakterisierung der immobilisierten Liganden

### 3.3.1 Anorganische Materialien

Bei diesen Trägern handelte es sich ausnahmslos um unlösliche Feststoffe. Daher musste für die Klärung der Frage, ob und in welchem Maße der Ligand angebunden werden konnte, auf die Methoden der Festkörperanalytik zurückgegriffen werden: Elementaranalyse, Festkörper-NMR- und Festkörper-IR-Spektroskopie.

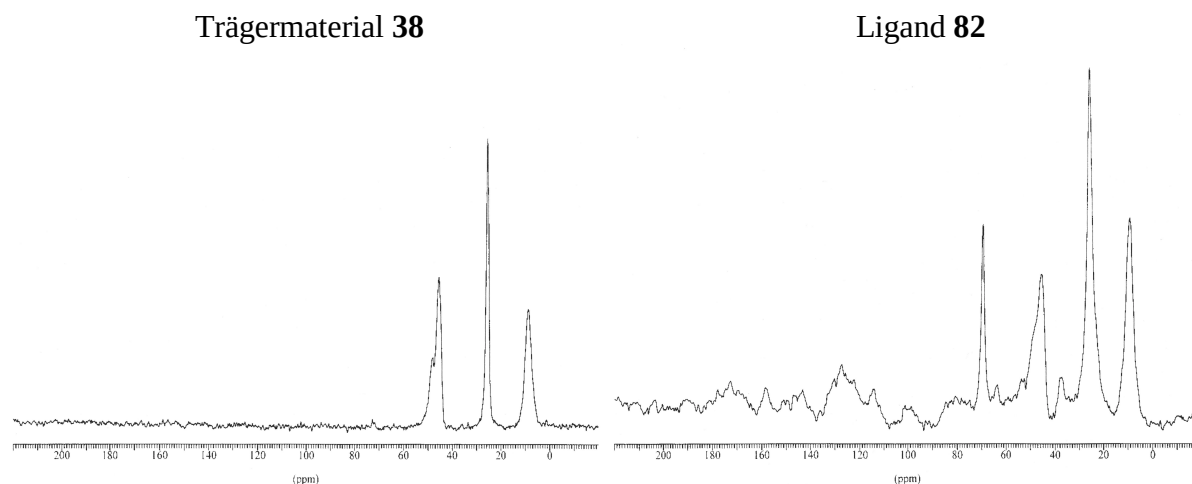
Eine Untersuchung mit Hilfe der IR-Spektroskopie war im Falle der vorliegenden Liganden nicht aussagekräftig, da durch die breiten Banden des Trägermaterials die Signale des Liganden überdeckt wurden.

Eine Kooperation mit Prof. Albert von der Universität Tübingen ermöglichte die Bestimmung der jeweiligen Belegungsgrade anhand von Elementaranalysen. Über das C/N-Verhältnis konnte so ermittelt werden, dass die Veretherungen des Silicagels sowohl mit der DPP-Verbindung **34** als auch mit dem entsprechenden Molekül auf AQN-Basis **68** nahezu quantitativ verlaufen waren.

Eine ebenfalls an der Universität Tübingen durchgeführte spektroskopische Untersuchung dieser Verbindungen mit Hilfe von  $^{13}\text{C}$ -NMR, führte zu weniger aussagekräftigen Resultaten. Das Eduktspektrum zeigte sehr deutlich drei Signale zwischen 0 und 50 ppm, die der endständigen Chlorpropylgruppierung des Trägers zuzuordnen waren. In den Spektren der immobilisierten Liganden **10** und **82** (Bsp. Abbildung 31) treten deutlich erkennbar weitere Signale auf, die von den jeweiligen angebundenen Molekülen herrühren.

Eine eindeutige Aussage über Qualität oder Quantität der Anbindung konnte anhand dieser Spektren jedoch nicht getroffen werden.





**Abbildung 31:**  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren vom reinen Trägermaterial **38** und vom immobilisierten Liganden **82**

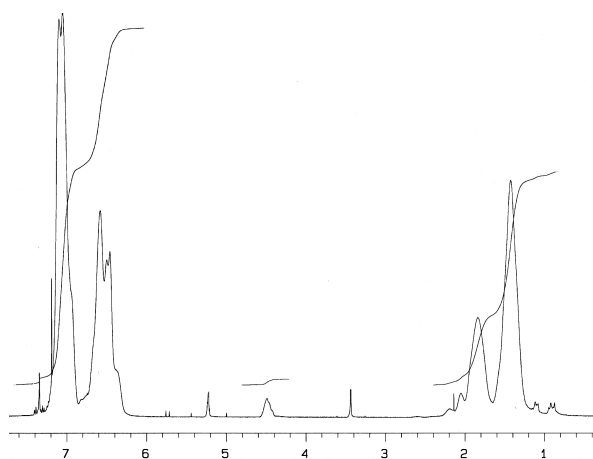
Eine Charakterisierung des in einer Sol-Gel-Matrix eingeschlossenen Phthalazinliganden **63** war leider mit keiner der zur Verfügung stehenden Festkörper-Analysemethoden möglich, so dass Ansätze zur Optimierung des Systems weiterhin auf eher spekulativer Grundlage basieren müssen.

## 3.3.2 Organische Materialien

### 3.3.2.1 Lösliche Polymere

Da sowohl die auf Polyethylenglykol basierenden Liganden als auch der NCPS-Ligand **48** in ausgewählten Solventien eine gute Löslichkeit aufzeigten, konnten sie mit Hilfe den üblichen Methoden der NMR-Spektroskopie charakterisiert werden.

Das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des nicht quervernetzten chlormethylierten Polystyrols **47** wies drei signifikante Signale im Bereich von 1.2-2.2 (Ar-CH<sub>2</sub>), 4.5 (CH<sub>2</sub>-Cl) und 6.2-7.3 (Ar-H) ppm (Abbildung 32) auf.



**Abbildung 32:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Polymer **47**

Setzt man das Integral des Aromatensignals einerseits mit dem der Chlormethylenprotonen andererseits in Relation, so lässt sich eine Bestimmung des Funktionalisierungsgrades des reinen Trägermaterials erzielen. Nach Umsetzung mit Ligand **34** erhielt man ein Spektrum, anhand dessen auf eine nahezu quantitative Umsetzung geschlossen werden konnte: Zum einen wies das Signal bei 4.5 ppm eine charakteristische Tieffeldverschiebung zu einem Wert von 5.0 ppm auf, wie es gemäß Literatur zu erwarten war.<sup>83</sup> Zum anderen führte ein Vergleich der Signalintensitäten von Träger und angebundenem Molekül zu der gleichen Schlussfolgerung. Eine detaillierte Charakterisierung des Liganden **48** mit Hilfe der NMR-Spektroskopie war jedoch nicht möglich, da die Signale des Polymers viele Signale des Liganden überdeckten.

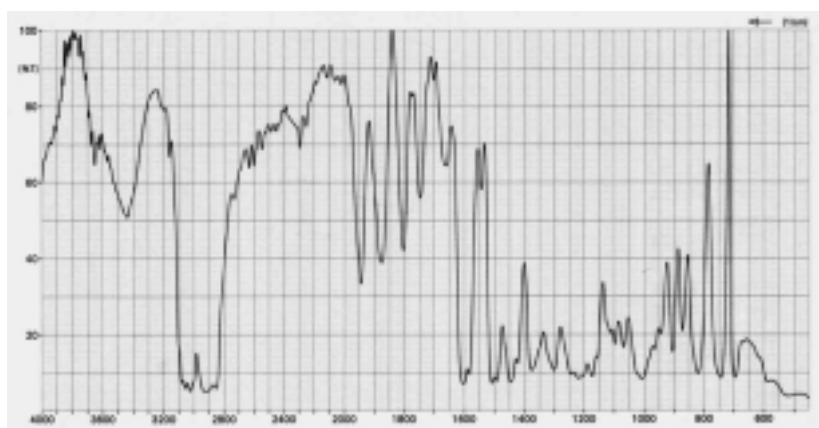
Im Falle der an Polyethylenglykol gebundenen Liganden wurde eine analoge Vorgehensweise verfolgt. Wiederum war es möglich, durch Vergleich von Integrationssignalen des Trägers und des Liganden, Rückschlüsse auf die prozentuale Anbindung zu ziehen. Auf diese Weise konnte bei den durchgeführten Kupplungen eine nahezu quantitative Anbindung nachgewiesen werden.

Eine Untersuchung der Liganden unter Verwendung der IR-Spektroskopie führte zu keinem verwendbaren Ergebnis, da die Signale des Polymers die Signale des Liganden überlagerten.

<sup>83</sup> F. Gosselin, J. Van Betsbrugge, M. Hatam, W. D. Lubell, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2486.

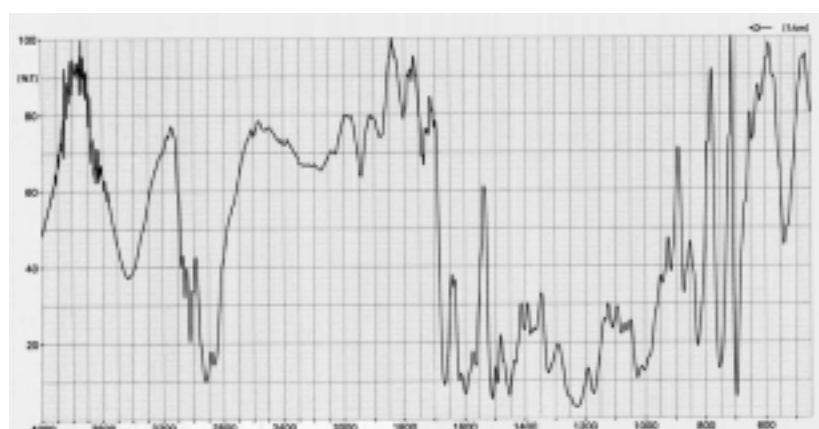
### 3.3.2.2 Unlösliche Polymere

Da im Gegensatz zu den auf anorganischem Material basierenden Liganden keine aussagekräftigen Elementaranalysen erhalten werden konnten, wurde versucht, mit Hilfe der IR-Spektroskopie eine qualitative Charakterisierung der Liganden durchzuführen. In den Spektren der reinen Trägermaterialien konnte man sehr deutlich im Bereich von  $1700 - 2000 \text{ cm}^{-1}$  die Ober- und Kombinationsschwingungen von Aromaten beobachten (Abbildung 33).



**Abbildung 33:** IR-Spektrum des *Wang*-Harzes 39

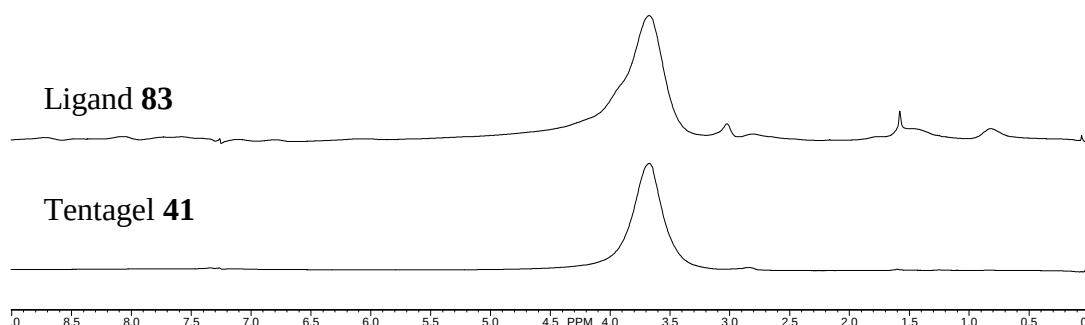
In den Spektren der immobilisierten Liganden treten diese Banden in den Hintergrund und waren zum Teil gar nicht mehr identifizierbar (Abbildung 34), was als Indiz für eine erfolgreiche Anbindung gedeutet werden kann.



**Abbildung 34:** IR-Spektrum des immobilisierten Liganden 85

Des weiteren kann man im Falle der molekularvergrößerten Anthrachinonliganden deutlich die für Chinone charakteristische Bande der C=O Schwingung bei  $1667\text{ cm}^{-1}$  erkennen.

Da im Fall der an Tentagel gebundenen Moleküle **44** und **83** der Ligandbereich durch die Polyethylenglykol-Tentakel weit vom Polymerrückgrat entfernt waren und quasi-homogene Beweglichkeit zeigte, konnte die  $^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie zur Analyse herangezogen werden. Es wurden sowohl Spektren des reinen Trägers als auch vom immobilisierten Liganden aufgenommen (Abbildung 35).



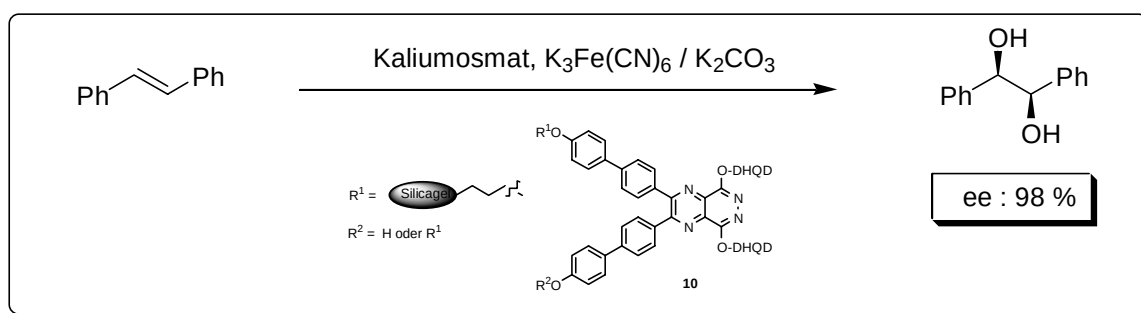
**Abbildung 35:**  $^1\text{H}$ -NMR-Untersuchungen von Tentagelen

Der Vergleich der beiden NMR-Spektren zeigte im Falle des Liganden **83** zusätzliche Signale neben dem des Polyethylenglykols, welches im Bereich von 3.5-4.5 ppm auftritt: Deutlich zu erkennen ist das Signal der Methylgruppe des Dihydrochinidins bei 0.8 ppm. Des weiteren deuten auch schwächere Signale im Aromatenbereich auf die Anbindung des Liganden **68** an den Träger hin. Allerdings ließen sich anhand dieser Art der Analytik keine eindeutigen quantitativen Aussagen treffen.

## 4 Zusammenfassung

### 4.1 Asymmetrische Dihydroxylierung

Im Rahmen dieser Arbeit konnte die Anbindung des Diphenylpyrazinopyridazin- und des Pyrimidinliganden (**34** und **60**) an anorganische Trägermaterialien sowie die katalytische AD mit diesen immobilisierten Liganden dahingehend optimiert werden, dass die entsprechenden Diole stets in hohen Enantiomerenüberschüssen erhalten wurden (Bsp. Schema 49). Die erzielten Enantiomerenüberschüsse waren mit denen des nicht polymeren Originalkatalysatorsystems von *Sharpless* vergleichbar.<sup>3</sup>



**Schema 49:** AD von *trans*-Stilben mit Ligand **10**

Die wichtigsten Ergebnisse in bezug auf die AD lassen sich wie folgt zusammenfassen:

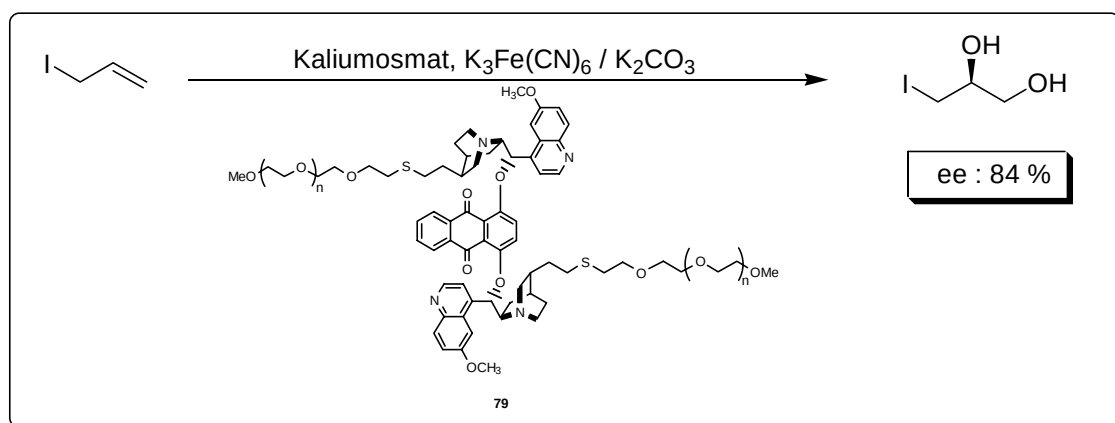
- Die verwendeten anorganischen Polymere ließen sich durch einfache Filtration vom Reaktionsgemisch abtrennen und konnten auf diese Weise nahezu quantitativ zurückgewonnen werden.
- Der wiedergewonnene Ligand **10** konnte ohne signifikanten Verlust an Aktivität oder Enantioselektivität in sieben aufeinanderfolgenden Katalysen eingesetzt werden.
- Eine quantitative Rückgewinnung des Osmiums war bisher nicht realisierbar.

Eine Untersuchung alternativer Trägermaterialien (*Wang*-Harz, *Merrifield*-Harz, Tentagel, NCPS, Sol-Gele) führte zu der Erkenntnis, dass lediglich der an Tentagel gebundene Ligand **44** zufriedenstellende Ergebnisse ermöglichte. Die ee-Werte lagen jedoch unter denen des Silicagel gebundenen Liganden **10**.

Eine Erweiterung des Substratspektrums der Asymmetrischen Dihydroxylierung unter Verwendung immobilisierter Liganden konnte durch die Synthese zweier Anthrachinonliganden (**68** und **72**) und deren Anbindung an verschiedene Trägermaterialien realisiert werden. **68** und **72** unterschieden sich hierbei lediglich durch die jeweilige Lage der Verknüpfungsstellen mit den Trägern. Als Trägermaterialien wurden sowohl im Reaktionsmedium lösliche Polyethylenglykole, als auch unlöslich anorganische (Silicagel) und organische Materialien (Wang-Harz, Merrifield-Harz, Tentagel) getestet.

Die Resultate der AD-Reaktionen von Allyliodid bzw. Inden unter Einsatz der an Polyethylenglykol immobilisierten Liganden lassen sich wie folgt subsumieren:

- Die Katalysen führten zu Diolen, die hohe Enantiomerenüberschüsse aufwiesen, die nur im geringen Maße von den Ergebnissen der nicht polymergebundenen Liganden abwichen (Bsp. Schema 50).<sup>81</sup>



**Schema 50:** AD von Allyliodid mit Ligand **79**

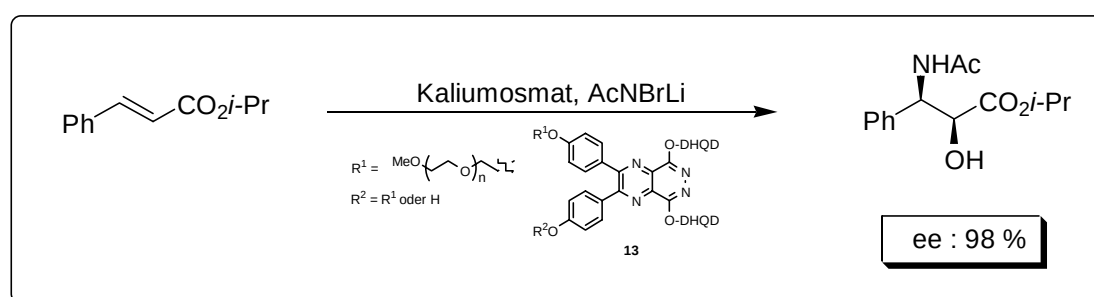
- Die Polymere ließen sich durch Fällung mit MTBE und anschließender Filtration nahezu quantitativ zurückgewinnen.
- Die zweifach funktionalisierten Polyethylenglykole **80** und **81** führten bei drastisch reduziertem Bedarf an MTBE zu identischen Resultaten wie die monofunktionalisierten Polymere.
- Die wiedergewonnenen molekularvergrößerten Liganden **75** und **79** konnten ohne Aktivitäts- und Enantioselektivitätsverlust einer zweiten Dihydroxylierung zugeführt werden.

- Die erzielten Enantioselektivitäten war nahezu unabhängig von der Verknüpfungsstelle Polymer-Ligand.
- Die unterschiedlichen Bindungsknüpfungen zwischen Polymer und Ligand (Ester- oder Etherbrücke) übten keinen Einfluss auf die Enantioselektivität aus.

Die AD unter Verwendung der unlöslichen immobilisierten Liganden führte generell zu etwas niedrigeren ee-Werten. Die mit dem an Silicagel gebundenen Liganden **82** bzw. mit dem an Tentagel immobilisierten Liganden **83** erzielten Ergebnisse waren jedoch für ein rein heterogenes System äußerst zufriedenstellend.

## 4.2 Asymmetrische Aminohydroxylierung

Der für die Asymmetrische Dihydroxylierung konzipierte Diphenylpyrazinopyridazinligand **34** erwies sich ebenfalls in der Asymmetrischen Aminohydroxylierung als sehr vielversprechend. Eine Testreihe mit dem polymervergrößerten Ligand **94** führte zu guten Ergebnissen sowohl bezüglich der Selektivität als auch der Aktivität. Es konnte jedoch beobachtet werden, dass dieser aufgrund seiner Esteranbindung unter den Reaktionsbedingungen nicht dauerhaft stabil war. Durch die Verwendung des etherverbrückten Liganden **13** konnte dieses Problem gelöst werden. Eine Katalysereihe mit diesem Liganden zeigte, dass er genauso effizient als chiraler Induktor in der AA fungiert. Die mit ihm erzielten Enantiomerenüberschüsse wichen nur minimal von den Werten der unter homogenen Bedingungen erhaltenen *N*-geschützten Aminoalkohole ab (Bsp. Schema 51).<sup>39</sup>

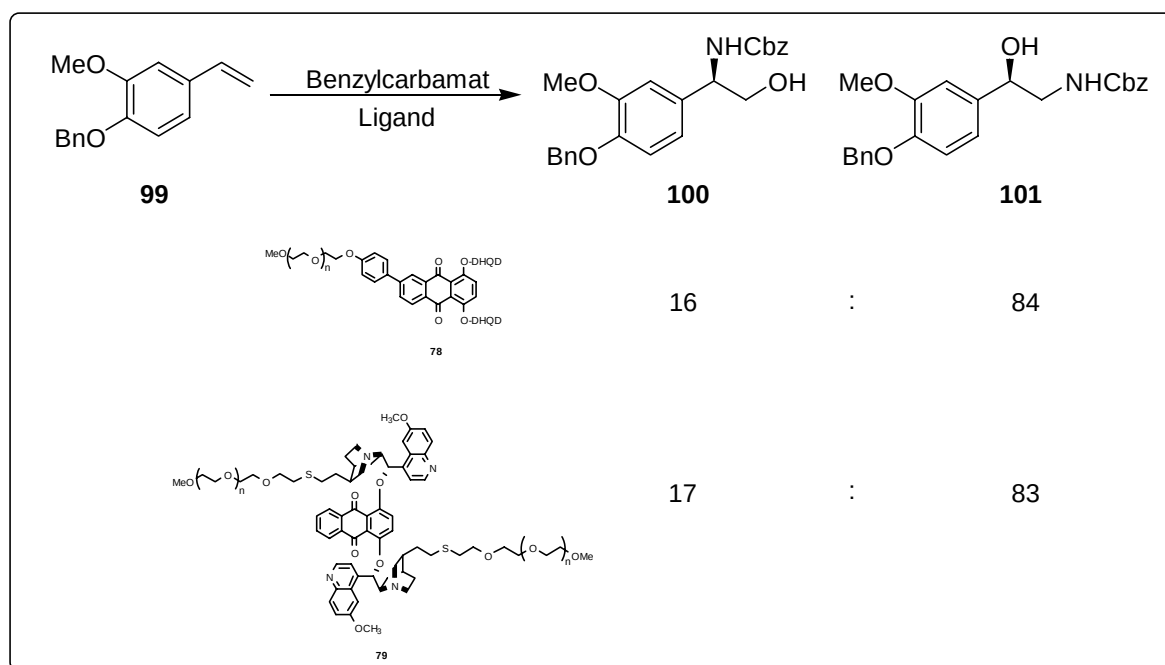


**Schema 51:** AA von Zimtsäureisopropylester mit Ligand **13**

Der Ligand **13** konnte ohne einen signifikanten Verlust an Selektivität oder Aktivität in sieben aufeinanderfolgenden Katalysen eingesetzt werden.

Der an Silicagel gebundene Ligand **82** führte im Vergleich zu den Polyethylenglykol gebundenen Liganden zu geringeren Enantiomerenüberschüssen.

Die in der Literatur beschriebene Umkehr der Regioselektivität bei der Verwendung von Liganden mit einem Anthrachinonheterospacer konnte durch den Einsatz der polymervergrößerten Anthrachinonliganden **78** und **79** bestätigt werden. Sie waren in der Lage, eine Inversion im gleichen Maße wie die ungebundenen Liganden zu bewirken (Schema 52).



**Schema 52:** Umkehr der Regioselektivität



## 5 Experimenteller Teil

### 5.1 Allgemeines

#### 5.1.1 Allgemeine Bemerkungen und Arbeitstechniken

Alle Reaktionen mit luft- und/oder feuchtigkeitsempfindlichen Reagenzien wurden unter einer Argon-Atmosphäre in der üblichen Schlenktechnik durchgeführt. Die verwendeten Glasgeräte wurden vor dem Gebrauch im Hochvakuum ausgeheizt und mit Argon beschickt. Für Arbeiten mit absolutierten Lösungsmitteln und flüssigen Substanzen wurden Glas- oder Kunststoffspritzen mit Edelstahlkanülen verwendet, feste Substanzen wurden im Argongegenstrom zugegeben.

#### 5.1.2 Verwendete Lösungsmittel

Die verwendeten Lösungsmittel wurden nach einschlägigen literaturbekannten Methoden getrocknet und anschließend unter einer Argonatmosphäre destilliert.<sup>84</sup>

Diethylether: Vortrocknung über Kaliumhydroxid und Aluminiumtrioxid, dann Destillation unter Argon über Natrium in Gegenwart von Benzophenon.

Tetrahydrofuran: Vortrocknung über Kaliumhydroxid und Aluminiumtrioxid, dann Destillation unter Argon über Natrium in Gegenwart von Benzophenon.

Dichlormethan: Vortrocknung über Magnesiumsulfat, dann Destillation über Calciumhydrid.

MTBE: Vortrocknung über Kaliumhydroxid, dann Destillation.

Aceton: Destillation über Tetraphosphordecaoxid unter Argon.

---

<sup>84</sup> W. L. F. Armarego, D. D. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*, 3. Auflage, Butterworth-Heinemann, Oxford, **1996**.

|                 |                                                                     |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------|
| Dimethoxyethan: | Destillation unter Argon über Natrium in Gegenwart von Benzophenon. |
| Toluol:         | Destillation über Natrium.                                          |
| Ethanol:        | Destillation über Natrium.                                          |
| Chloroform:     | Destillation.                                                       |

### 5.1.3 Bestimmung der physikalischen Daten

#### **$^1\text{H}$ -NMR-Spektren:**

Geräte: Varian VXR 300 (300 MHz), Varian Gemini 300 (300 MHz), Varian Inova 400 (400 MHz)

Chemische Verschiebungen sind in ppm angegeben und beziehen sich auf TMS als internen Standard. Die Kopplungskonstanten sind in Hertz (Hz) angegeben. Alle Spektren wurden bei Raumtemperatur aufgenommen.

#### **$^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren**

Geräte: Varian VXR 300 (75 MHz), Varian Gemini 300 (75 MHz), Varian Inova 400 (100 MHz)

Chemische Verschiebungen sind in ppm angegeben und beziehen sich auf den Lösungsmittelpeak. Alle Spektren sind bei Raumtemperatur aufgenommen worden und sind  $^1\text{H}$ -breitbandentkoppelt.

#### **GC-MS-Spektren:**

Gerät: Gerätesystem der Firma Hewlett Packard (GC-System HP 6890 Series; Mass Selective Detektor 5973, Säule HP-5 MS (30 m·0.25 mm·0.25µm, Trägergas Helium, constant flow).

#### **Hochaufgelöste Massenspektren (HRMS), Sekundärionen-Massenspektren (SIMS)**

Gerät: Finnigan MAT 95

Alle Angaben sind in atomaren Masseneinheiten pro Elementarladung (m/z).

**IR-Spektren:**

Gerät: Perkin-Elmer 1720 X und Perkin-Elmer 1760 FT

Die Feststoffe wurden als KBr-Pressling vermessen. Die Lage der Absorptionsbanden wurden in  $\text{cm}^{-1}$  angegeben. Es sind ausschließlich die stärksten Banden (75-100%) aufgeführt.

**Polarometrie:**

Gerät: Polarimeter Perkin-Elmer PE-241

Küvettenlänge  $d=10$  cm; Konzentration  $c$  in g/100 mL. Die Messungen wurden bei einer Wellenlänge von 589 nm (D-Linie einer Natrium-Dampf Lampe) bei Raumtemperatur durchgeführt. Zur Berechnung wurde, soweit nicht anders vermerkt, der Mittelwert aus 15 Bestimmungen herangezogen. Die Werte sind unkorrigiert.

**Schmelzpunkte:**

Gerät: Büchi B-540

Die angegebenen Schmelzpunkte wurden in offenen Kapillaren bestimmt und sind unkorrigiert.

## 5.1.4 Chromatographische Methoden

**Dünnschichtchromatographie:**

DC-Alufolien Kieselgel F254 (Merck); Detektion durch Fluoreszenzlöschung im UV-Licht (253 nm) und/oder durch Eintauchen der Platte in eine 10 %-ige ethanolische Molybdätophosphorsäurelösung und Entwicklung im Heißluftstrom.

**Säulenchromatographie:**

Für säulenchromatographische Trennungen wurde Kieselgel der Firma Merck (Kieselgel 60, Korngröße 40-63  $\mu\text{m}$ ) verwendet.

**Analytische HPLC:**

Es wurde ein Gerätesystem der Firma Merck-Hitachi (L-7400 UV-Detektor, L-7100 Pumpe, D-7000 Integrator) verwendet. Als chirale stationäre Phasen wurden Säulen der Firma Daicel Chemical Industries Ltd. eingesetzt (Länge: 25 cm, Durchmesser: 0.46 cm).

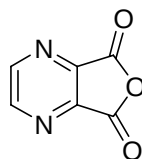
## 5.1.5 Verwendete Chemikalien

Alle Reagenzien standen entweder im Arbeitskreis zur Verfügung oder wurden über den Chemikalienhandel (*Merrifield-Harz*, *TentaGel*, *Wang-Harz*: *Novabiochem*; *Trisopor* (OH-221): *Schuller*; funktionalisierte Polyethylenglykole: *Rapp Chemie*; chlorpropylfunktionalisiertes Kieselgel: *Aldrich*) bezogen.

## 5.2 Herstellung der Liganden

### 5.2.1 Herstellung des Diphenylpyrazinopyridazin Liganden

#### 5.2.1.1 Synthese von Pyrazin-2,3-dicarbonsäureanhydrid (**29**)



**29**

Eine Mischung aus 33.45 g (198.75 mmol) Pyrazin-2,3-dicarbonsäure (**28**) und 75 mL frisch destilliertem Essigsäureanhydrid wurde so lange unter einer Argonatmosphäre erhitzt, bis die klare Reaktionslösung eine hellbraune Farbe zeigte. Nach weiteren zehn Minuten unter Rückfluss wurde das Heizbad entfernt und die Reaktionslösung auf Raumtemperatur abgekühlt. Die während des Abkühlens ausgefallenen farblosen Nadeln wurden abfiltriert und mit Petrolether gewaschen. Man konnte das Produkt **29** in einer Ausbeute von 90 % als farblose Nadeln isolieren.

**Schmelzpunkt:** > 210 °C (Zersetzung)

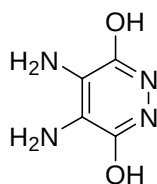
**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>):** δ = 9.25 (s, 2H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>):** δ = 147.3, 152.3 (C<sub>arom.</sub>), 160.6 (C=O) ppm.

Die weiteren analytischen Daten sind literaturbekannt.<sup>85</sup>

<sup>85</sup> S. Gabriel, A. Sonn, *Chem Ber.* **1907**, 40, 4850.

### 5.2.1.2 Synthese von 4,5-Diamino-3,6-dihydroxypyridazin (30)

**30**

Man legte 21.06 g (140.38 mmol) Pyrazin-2,3-dicarbonsäureanhydrid (**29**) in 290 mL Hydrazinmonohydrat vor und tropfte langsam 12.08 mL (147.00 mmol) einer 37 %-igen Salzsäure hinzu. Die grünliche Lösung wurde im Anschluss daran 90 Minuten unter Rückfluss erhitzt. Im nächsten Schritt wurde ein Luftstrom durch die siedende Lösung geleitet. Nach 8 h destillierte man das überschüssige Hydrazinmonohydrat ab. Um noch im Reaktionsgemisch verbliebenes Hydrazinmonohydrat vollständig zu entfernen, wurde der feste Rückstand in 32 mL Wasser aufgenommen und das Lösungsmittel erneut abdestilliert. Diese Vorgehensweise wurde dreimal wiederholt. Anschließend gab man 630 mL Wasser zu und stellte mit Hilfe einer 37 %-igen Salzsäure einen pH-Wert von 6.5 ein. Nach Zugabe von weiteren 1500 mL Wasser erhitzte man die Reaktionsmischung zehn Minuten unter Rückfluss, filtrierte noch heiß über Celite ab und kühlte dann langsam auf 0 °C ab. Im letzten Schritt wurden die ausgefallenen bräunlichen Nadeln abfiltriert. Das Produkt **30** wurde mit einer Ausbeute von 78 % erhalten.

**Schmelzpunkt:** > 260 °C

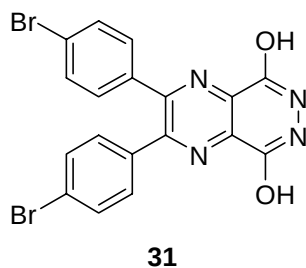
**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ = 4.75 (s, br, 4H, NH<sub>2</sub>), 10.86 (s, br, 2H, OH,) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ = 121.2 (C-OH), 152.0 (C-NH<sub>2</sub>) ppm

Die weiteren analytischen Daten sind literaturbekannt.<sup>86</sup>

<sup>86</sup> H. Becker, S. B. King, M. Tanigichi, K. P. M. Vanhessche, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3940.

### 5.2.1.3 Synthese von 2,3-Bis-(4-bromphenyl)-5,8-dihydroxypyridazin (31)



Eine Mischung aus 8.88 g (62.50 mmol) 4,5-Diamino-3,6-dihydroxypyridazin (**30**) und 27.74 g (75.38 mmol) 4,4'-Dibrombenzil wurden in 500 mL Eisessig 5 h unter Rückfluss erhitzt. Nach ungefähr zehn Minuten konnte man die Bildung eines gelben Niederschlages beobachten. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde der entstandene Feststoff abfiltriert, mit Eisessig und *n*-Hexan gewaschen und anschließend im Hochvakuum getrocknet. Das Produkt **31** konnte als gelber Feststoff in einer Ausbeute von 80 % isoliert werden.

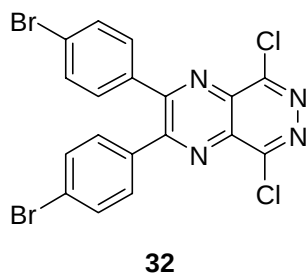
**Schmelzpunkt:** > 260 °C

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H, C-*H*<sub>arom.</sub>), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H, C-*H*<sub>arom.</sub>), 11.86 (s, br, 2H, OH) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 123.4, 128.2, 129.7, 131.3, 131.8, 136.5, 154.9 (*C*<sub>arom.</sub>) ppm.

Die weiteren analytischen Daten sind literaturbekannt.<sup>18,23</sup>

#### 5.2.1.4 Synthese von 2,3-Bis-(4-bromphenyl)-5,8-dichlorpyrazinopyridazin (32)



Eine Mischung aus 19.82 g (41.80 mmol) 2,3-Bis-(4-bromphenyl)-5,8-dihydroxypyrazinopyridazin (**31**) und 19.15 g (91.96 mmol) Phosphorpentachlorid wurde in 165 mL frisch destilliertem Phosphorylchlorid 90 Minuten unter Rückfluss erhitzt. Im nächsten Schritt wurde das überschüssige Phosphorylchlorid abdestilliert und der feste Rückstand im HV bei einer Temperatur von 40 °C getrocknet. Anschließend nahm man den Rückstand in DCM auf, versetzte ihn mit 5.5 g basischem Aluminiumoxid und filtrierte die Lösung über Kieselgel. Nach Einengen der Lösung im Vakuum erhielt man das Produkt als gelben Feststoff in einer Ausbeute von 96 %. Das feuchtigkeitsempfindliche Produkt **32** wurde unter Argonatmosphäre aufbewahrt.

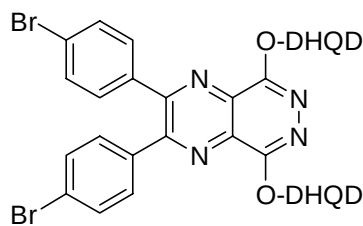
**Schmelzpunkt:** 215 °C

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.47-7.66 (m, 8H, C-H<sub>arom</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 126.5, 131.7, 132.3, 134.7, 135.1, 156.0, 159.0 (C<sub>arom</sub>) ppm.

Die weiteren analytischen Daten sind literaturbekannt.<sup>18,23</sup>

### 5.2.1.5 Synthese von 2,3-Bis-(4-bromphenyl)-5,8-(9-O-dihydrochinidinyI)-pyrazinopyridazin (**33**)

**33**

Man kühlte eine Lösung aus 12.75 g (39.00 mmol) Dihydrochinidin und 8.40 g (78.00 mmol) *N,N,N',N'*-Tetraethylendiamin in 250 mL abs. Dimethoxyethan auf eine Temperatur von -50 °C ab und tropfte langsam 24.4 mL (39.00 mmol) *n*-BuLi (1.6 M in *n*-Hexan) zu. Nach beendeter Zugabe rührte man noch 15 Minuten bei dieser Temperatur und erwärmte das Reaktionsgemisch anschließend auf Raumtemperatur. Bei dieser Temperatur gab man 7.98 g (15.75 mmol) 2,3-Bis-(4-bromphenyl)-5,8-dichlorpyrazinopyridazin (**32**) hinzu und erhitze die Lösung 4 h unter Rückfluss. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur verdünnte man die Lösung mit jeweils 100 mL Wasser und MTBE. Im nächsten Schritt wurde die wässrige Phase abgetrennt und dreimal mit jeweils 50 mL MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im HV eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Eluent: CHCl<sub>3</sub>/EtOH: 95:5) konnte das Produkt **33** als hellgelber Feststoff in einer Ausbeute von 82 % isoliert werden.

**Schmelzbereich:** 181-188 °C

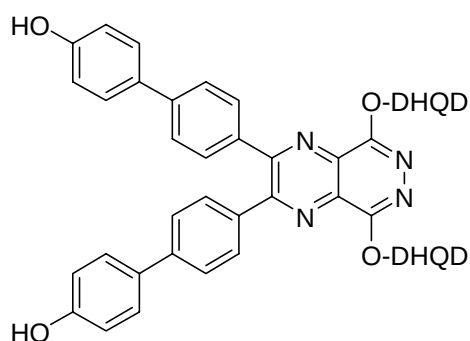
**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 0.82 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H), 1.21-1.51 (m, 8H), 1.68-2.02 (m, 8H), 2.27-2.42 (m, 2H), 2.49-2.67 (m, 2H), 2.99-3.13 (m, 2H), 3.19-3.36 (m, 2H), 3.46-3.62 (m, 2H), 3.78 (s, 6H), 6.99 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 7.26-7.37 (m, 2H), 7.47-7.71 (m, 12H), 7.97 (d, *J* = 9.4 Hz, 2H), 8.66 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 12.0, 23.3, 25.6, 27.6, 28.4, 37.4, 43.0, 55.5, 58.7, 59.5, 78.5, 102.1, 119.2, 121.7, 125.2, 126.8, 131.3, 131.9, 136.3, 143.6, 144.8, 147.3, 156.5, 156.7, 157.6 ppm.

Die weiteren analytischen Daten sind literaturbekannt.<sup>18,23</sup>



### 5.2.1.6 Synthese von 5,8 Bis-(9-O-dihydrochinidinyl)-2,3-bis-(4-hydroxybiphenyl)-pyrazinopyridazin (**34**)

**34**

Man löste 9.78 g (9.00 mmol) 2,3-Bis-(4-bromphenyl)-5,8-(9-O-dihydrochinidinyl)-pyrazinopyridazin (**33**) in 100 mL Toluol und versetzte mit 100 mL einer wässrigen 2M Natriumcarbonatlösung. Nach Entgasen der Reaktionslösung fügte man 0.25 g (0.22 mmol) Tetrakis-(triphenylphosphin)palladium hinzu. Zu dieser Mischung wurde eine Lösung aus 6.78 g (27.00 mmol) Phenylboronsäure, gelöst in 400 mL Methanol, getropft. Im Anschluss daran erhitze man die Lösung 24 h unter Rückfluss, wobei sich diese rot verfärbte. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurden 250 ml Wasser zugegeben und der während der Reaktion entstandenen Feststoff durch Zugabe von 250 mL Diethylether in Lösung gebracht. Im nächsten Schritt trennte man die wässrige Phase ab und extrahierte noch dreimal mit je 100 mL DCM. Die gesammelten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Der so erhaltene Feststoff wurde zur Abtrennung der überschüssigen Boronsäure an Kieselgel mit MTBE als Eluent chromatographiert.

Der isolierte gelbe Feststoff wurde in 100 mL THF gelöst und langsam tropfenweise mit 36 mL (36.00 mmol) TBAF (1M in THF) versetzt. Nach 15-minütigem Rühren bei 0 °C und 50-minütigem Rühren bei Raumtemperatur hydrolysierte man die Lösung durch Zugabe von Wasser. Anschließend wurde das THF destillativ entfernt und der Rückstand mit 150 mL ETOH/DCM (1:1) extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, Eluent: CHCl<sub>3</sub>/EtOH: 4:1) gereinigt. Das Produkt **34** konnte als gelber Feststoff mit einer Ausbeute von 66 % isoliert werden.

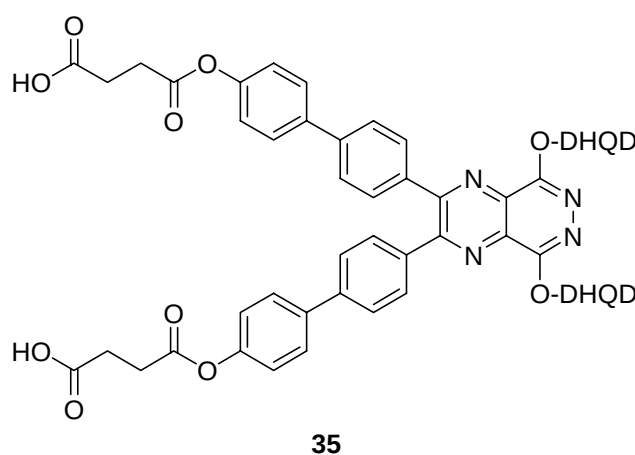
**Schmelzbereich:** 204-209 °C

**$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 0.68 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 6H), 1.28-1.61 (m, 12H), 1.73 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 2.65-2.92 (m, 8H), 3.42 (m, 2H), 3.78 (s, 6H), 6.94 (m, 4H), 7.07 (m, 2H), 7.24-7.77 (m, 18H), 7.98 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 2H), 8.64 (d,  $J$  = 4.7 Hz, 2H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 11.2, 13.8, 25.5, 28.7, 36.3, 49.4, 50.1, 55.6, 59.2, 102.1, 115.7, 121.8, 125.3, 126.4, 127.5, 129.3, 130.6, 130.8, 131.2, 135.6, 141.2, 143.1, 147.4, 150.1, 156.3, 157.4, 157.8, 158.2 ppm.

Die weiteren analytischen Daten sind literaturbekannt.<sup>18,23</sup>

#### 5.2.1.7 Synthese von 5,8-Bis-(9-*O*-dihydrochinidinyl)-[2,3-bis-(4-biphenyl-bis-bernsteinsäuremonoester)]-pyrazinopyridazin (35)



In einem Kolben wurden 6.00 g (5.40 mmol) **34** in einem Lösungsmittelgemisch aus jeweils 50 mL DCM und Pyridin vorgelegt. Nach Zugabe von 0.64 g (6.40 mmol) Bernsteinsäureanhydrid und 0.06 g (0.54 mmol) DMAP wurde das Gemisch 6 h unter Rückfluss erhitzt, wobei eine leichte Trübung eintrat. Darauf schüttelte man die auf Raumtemperatur abgekühlte Lösung viermal mit jeweils 10 mL einer 2M Salzsäure aus und extrahierte die gesammelten wässrigen Phasen dreimal mit je 10 mL DCM. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingengt. Das isolierte Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Eluent:  $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$ : 4:1) gereinigt. Das Produkt **35** konnte mit einer Ausbeute von 70 % als gelber Feststoff isoliert werden.

**Schmelzbereich:** 235-240 °C

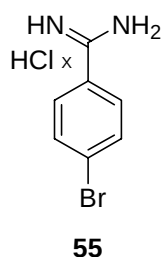
**$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 0.53 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 6H), 1.16 (m, 4H), 1.30-1.69 (m, 16H), 2.12-2.32 (m, 2H), 2.33-2.44 (m, 4H), 2.62-3.04 (m, 4H), 3.25-3.45 (m, 4H), 3.84 (s, 6H), 6.89 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 4H), 7.00 (m, 2H), 7.36-7.50 (m, 6H), 7.68-7.76 (m, 6H), 7.96 (d,  $J$  = 9.4 Hz, 2H), 8.61 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 2H), 9.4-10.1 (s, br, 1H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 11.4, 13.9, 25.5, 25.6, 28.8, 28.9, 36.4, 49.2, 50.1, 55.5, 59.0, 59.7, 102.0, 115.8, 121.7, 125.4, 126.2, 127.8, 129.4, 130.5, 130.7, 131.3, 135.6, 141.3, 143.1, 147.3, 150.0, 156.1, 157.3, 157.7, 158.2, 172.1, 173.9 ppm.

Die weiteren analytischen Daten sind literaturbekannt.<sup>18</sup>

## 5.2.2 Herstellung des Pyrimidinliganden

### 5.2.2.1 Synthese von 4-Brombenzamidin Hydrochlorid (55)



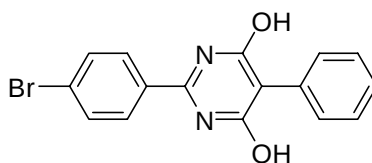
Unter Argonatmosphäre wurden 75 mL Methanol abs. mit 0.17 g (7.50 mmol) Natrium vorgelegt. Nach beendeter Wasserstoffentwicklung gab man 13.66 g (75.00 mmol) 4-Brombenzonitril (**54**) zu der Lösung und rührte diese 48 h bei Raumtemperatur. Anschließend wurden 4.01 g (75.00 mmol) Ammoniumchlorid zugegeben und weitere 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Das überschüssige Ammoniumchlorid filtrierte man ab und engte das Filtrat ein. Der auf diese Weise erhaltene farblose Feststoff wurde durch Waschen mit Diethylether vom nicht umgesetzten 4-Brombenzonitril abgetrennt. Man erhielt das Produkt **55** in einer Ausbeute von 66 % als farblosen Feststoff.

**$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 7.79-7.93 (m, 2H, C- $H_{\text{arom}}$ ), 8.13 (s, br, 4H, N- $H$ ) ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 126.9, 127.6, 130.1, 131.8 ( $C_{\text{arom.}}$ ), 164.9 ( $C=\text{NH}$ ) ppm.

Die weiteren analytischen Daten sind literaturbekannt.<sup>18,23</sup>

### 5.2.2.2 Synthese von 2-(4-Bromphenyl)-4,6-dihydroxy-5-phenylpyrimidin (56)



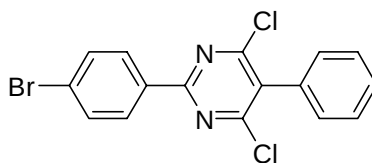
56

Eine Lösung aus 2.76 g (120.10 mmol) Natrium in 80 mL Methanol wurde vorgelegt und unter Argonatmosphäre mit 8.76 g (37.28 mmol) 4-Brombenzamidin Hydrochlorid **55** und anschließend 8.92 g (37.76 mmol) Phenylmalonsäurediethylester versetzt. Das Reaktionsgemisch erhitze man 12 h auf 80 °C und trennte nach Abkühlung auf Raumtemperatur das entstandene Natriumchlorid mittels Filtration ab. Das Pyrimidin konnte durch Zugabe einer 2M Salzsäure ausgefällt werden. Der isolierte Feststoff wurde nacheinander mit Wasser, Ethanol und Diethylether gewaschen und konnte in einer Ausbeute von 79 % als gelblicher Feststoff gewonnen werden. Auf NMR-Analytik musste aufgrund der unzureichenden Löslichkeit der Verbindung **56** in den gängigen Lösungsmitteln verzichtet werden.

**Schmelzpunkt:** > 260 °C

Die weiteren analytischen Daten sind literaturbekannt.<sup>18,23</sup>

### 5.2.2.3 Synthese von 2-(4-Bromphenyl)-4,6-dichlor-5-phenyl-pyrimidin (57)

**57**

Unter Argonatmosphäre wurden 8.80 g (25.68 mmol) 2-(4-Bromphenyl)-4,6-dihydroxy-5-phenylpyrimidin **55**, 96.48 g (629.20 mmol) frisch destilliertes Phosphorylchlorid und 8.21 g (54.96 mmol) *N,N*-Diethylanilin 48 h bei einer Temperatur von 130 °C erhitzt. Anschließend destillierte man überschüssiges Phosphorylchlorid ab und goss den noch heißen Rückstand unter kräftigem Rühren in eine Natriumhydroxid/Wassermischung (21.60 g / 216.00 mL). Die Reaktionslösung wurde dreimal mit jeweils 50 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer 2M Salzsäure, anschließend mit Wasser bis zur Neutralisation gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingengt. Nach Umkristallisation aus Essigester/*n*-Hexan wurde das Produkt **57** in einer Ausbeute von 75 % in Form farbloser Nadeln isoliert.

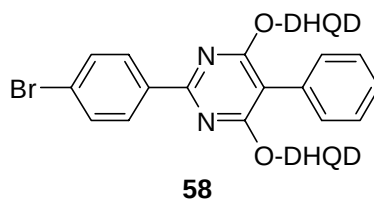
**Schmelzpunkt:** 133 °C

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 7.32-7.36 (m, 2H, C-H<sub>arom</sub>), 7.45-7.55 (m, 3H, C-H<sub>arom</sub>), 7.6-7.66 (m, 2H, C-H<sub>arom</sub>), 8.31-8.39 (m, 2H, C-H<sub>arom</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 127.1, 128.7, 129.2, 129.4, 130.2, 131.1, 132.0, 133.0, 133.8, 161.5, 162.7 (C<sub>arom</sub>.) ppm.

Die weiteren analytischen Daten sind literaturbekannt.<sup>18,23</sup>

#### 5.2.2.4 Synthese von 2-(4-Bromphenyl)-4,6-bis-(9-O-dihydrochinidiny)-5-phenylpyrimidin (**58**)



Zu einer Lösung aus 5.81 g (15.30 mmol) **57** und 10.00 g (30.60 mmol) Dihydrochinidin in 150 mL Toluol wurden 6.37 g (46.10 mmol) Kaliumcarbonat gegeben. Anschließend erhitze man diese Mischung 2 h unter Rückfluss. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur und Zugabe von 2.59 g (46.10 mmol) Kaliumhydroxid wurde die Lösung 12 h am Wasserabscheider gekocht. Dann destillierte man das Toluol im Vakuum ab, nahm den Rückstand in 150 mL DCM auf und extrahierte dreimal mit jeweils 40 mL Wasser. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Im letzten Schritt wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, Eluent: CHCl<sub>3</sub>/EtOH 9:1) gereinigt. Das Produkt **58** konnte mit einer Ausbeute von 76 % als farbloser Feststoff gewonnen werden.

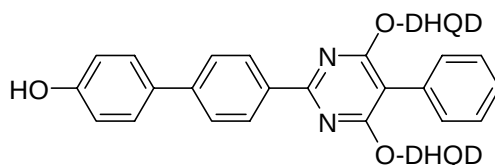
**Schmelzbereich:** 125-128 °C

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 0.71 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 6H), 0.84-1.01 (m, 4H), 1.22-1.52 (m, 8H), 1.62 (s, 2H), 1.82 (m, 2H), 2.51-2.88 (m, 8H), 3.11 (m, 2H), 3.86 (s, 6H), 6.94 (m, 2H), 7.08 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.30-7.62 (m, 13 H), 8.04 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 2H), 8.86 (d,  $J$  = 4.7 Hz, 2H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 12.2, 22.4, 24.6, 26.1, 26.9, 37.2, 50.0, 51.1, 55.7, 59.7, 77.3, 101.2, 104.9, 118.3, 122.1, 125.2, 126.9, 127.9, 128.5, 129.5, 130.4, 130.9, 131.0, 131.9, 135.4, 144.6, 145.2, 147.4, 158.1, 160.0, 166.4 ppm.

Die weiteren analytischen Daten sind literaturbekannt.<sup>18,23</sup>

### 5.2.2.5 Synthese von 4,6-Bis-(9-O-dihydrochinidinyl)-2-(4-hydroxybiphenyl)-5-phenylpyrimidin (**59**)

**59**

Man legte 5.77 g (6.00 mmol) des Arylbromids **58** in 180 mL Toluol vor und gab 60 mL einer wässrigen 2M Natriumcarbonatlösung hinzu. Nach Entgasen der Reaktionslösung wurden 0.53 g (0.46 mmol) Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium zugegeben. Dazu tropfte man eine Lösung aus 1.90 g (7.70 mmol) Phenylboronsäure in 80 mL Methanol, die zuvor entgast worden war. Nach beendeter Zugabe wurde das Gemisch 24 h unter Rückfluss erhitzt, wobei sich die Lösung rot verfärbte und ein farbloser Feststoff ausfiel. Im Anschluss daran löste man den entstandenen Niederschlag durch Zugabe von jeweils 100 mL Wasser und Diethylether, trennte die wässrige Phase ab und extrahierte dreimal mit je 40 mL DCM. Die gesammelten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingengt. Der isolierte Feststoff wurde anschließend zur Abtrennung der überschüssigen Boronsäure mit MTBE als Eluent an Kieselgel chromatographiert.

Der resultierende Feststoff wurde im nächsten Schritt in 175 mL THF gelöst, auf 0 °C abgekühlt und tropfenweise mit 12 mL (12.00 mmol) TBAF (1M in THF) versetzt. Nach einer Nachrührzeit von 15 Minuten bei 0 °C und 50 Minuten bei Raumtemperatur hydrolysierte man die Lösung durch Zugabe von 150 mL Wasser und destillierte das THF unter vermindertem Druck ab. Der Rückstand wurde in 150 mL DCM aufgenommen, die wässrige Phase abgetrennt und dreimal mit jeweils 50 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Durch säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Eluent: CHCl<sub>3</sub>/EtOH: 9:1) erhielt man das Produkt **59** als gelben Feststoff in einer Ausbeute von 77 %.

**Schmelzpunkt:** 178 °C

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 0.69 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 6H), 0.85 (m, 4H), 1.19-1.75 (m, 10H), 1.84 (m, 2H), 2.58-2.95 (m, 8H), 3.14 (m, 2H), 3.85 (s, 6H), 6.64 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 6.77 (d,

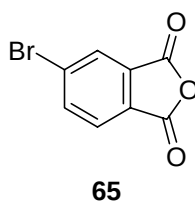
$J = 8.4$  Hz, 2H), 6.87 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.25-7.72 (m, 15H), 8.05 (d,  $J = 9.1$  Hz, 2H), 8.79 (d,  $J = 4.74$  Hz, 2H) ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 12.2, 18.1, 21.2, 24.4, 26.0, 26.6, 36.9, 49.8, 50.8, 55.9, 59.1, 68.0, 101.1, 104.5, 115.8, 118.4, 122.4, 125.3, 126.8, 128.1, 128.3, 128.4, 128.6, 130.5, 130.8, 131.4, 131.8, 132.0, 132.2, 133.7, 136.3, 142.9, 144.6, 147.2, 157.7, 158.4, 160.2, 161.4, 166.3$  ppm.

Die weiteren analytischen Daten sind literaturbekannt.<sup>18,23</sup>

## 5.2.3 Herstellung des Anthrachinon-Liganden 68

### 5.2.3.1 Synthese von 4-Bromphthalsäureanhydrid (65)



Zu einer Mischung aus 16.96 g (120.00 mmol) Natriumcarbonat, gelöst in 300 mL Wasser, und 4 mL Aliquat 336<sup>®</sup> wurden 22.44 g (120.00 mmol) 4-Brom-*o*-xylol (**64**) und 126.44 g (800.00 mmol) Kaliumpermanganat gegeben. Anschließend erhitze man die Lösung so lange unter Rückfluss, bis eine Entfärbung des Kaliumpermanganats eingetreten war (45 Minuten). Die Mischung wurde noch heiß vom entstandenen Braunstein abfiltriert. Nach zweimaligem Waschen des Braunsteins mit jeweils 80 mL heißem Wasser wurde die Wasserphase mit halbkonzentrierter Schwefelsäure angesäuert. Im nächsten Schritt extrahierte man die wässrige Lösung dreimal mit je 150 mL Diethylether, trocknete die gesammelten organischen Phasen über Magnesiumsulfat und engte sie im Vakuum ein. Die so erhaltene 4-Bromphthalsäure wurde nach Zugabe von 20.0 mL Essigsäureanhydrid 4 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur filtrierte man die ausgefallenen Nadeln ab und kristallisierte den Feststoff aus einem Lösungsmittelgemisch bestehend aus Petrolether und DCM (95:5) um. Das Produkt **65** konnte als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 49 % isoliert werden.

**Schmelzbereich:** 106-108 °C

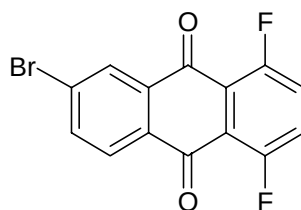


**$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 7.88 (dd,  $J$  = 8.1, 0.6 Hz, 1H,  $\text{C-H}_{\text{arom}}$ ), 8.04 (dd,  $J$  = 8.1, 1.6 Hz, 1H,  $\text{C-H}_{\text{arom}}$ ), 8.15 (dd,  $J$  = 1.6, 0.6 Hz, 1H,  $\text{C-H}_{\text{arom}}$ ) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 126.9, 128.9, 129.9, 131.5, 132.9, 139.3 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 161.3 ( $\text{C=O}$ ), 161.8 ( $\text{C=O}$ ) ppm.

Die weiteren analytischen Daten sind literaturbekannt.<sup>87</sup>

### 5.2.3.2 Synthese von 1,4-Difluor-9-brom-anthrachinon (66)



66

Eine Mischung aus 10.42 g (45.92 mmol) 4-Bromphthalsäureanhydrid (**65**), 24.25 g (182.00 mmol) Aluminiumtrichlorid und 47 mL 1,4-Difluorbenzol wurden 48 h unter Rückfluss erhitzt. Das überschüssige 1,4-Difluorbenzol destillierte man bei Normaldruck ab und fügte anschließend langsam 270 mL einer 1M Salzsäure hinzu. Die wässrige Phase wurde einmal mit 400 mL und dreimal mit je 150 mL DCM ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden zur Trocknung über Baumwolle filtriert und danach im HV eingengt. Den zurückgebliebenen Rückstand nahm man in 30 mL Chloroform auf, fügte 70 mL *n*-Hexan hinzu und kühlte die Lösung zunächst auf 0 °C und dann auf –20 °C ab. Nach Filtration des entstandenen Niederschlages wurde dieser im HV getrocknet. Im nächsten Schritt wurde der Feststoff mit 34 mL Polyphosphorsäure versetzt und 2 h bei einer Temperatur von 130-140 °C erhitzt. Die entstandene schwarze Mischung wurde auf 270 g Eis gegossen und langsam unter Rühren auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Neutralisation der Lösung mit festem Kaliumcarbonat extrahierte man die Wasserphase dreimal mit jeweils 30 mL DCM, trocknete die vereinigten organischen Phasen durch Filtration über Baumwolle und engte diese im Vakuum ein. Das Rohprodukt wurde im Anschluss mit DCM als Eluent durch eine 5×10 cm große Fläche basischen Aluminiumoxids filtriert und abschließend mittels Säulen

<sup>87</sup> M. H. Norman, J. L. Kelley, E. B. Hollingsworth, *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 3417.

chromatographie (Kieselgel, Eluent: *n*-Hexan/EE 2:1) gereinigt. Das Produkte **66** wurde in einer Ausbeute von 35 % als hell-oranger Feststoff erhalten.

Schmelzbereich: 176-178 °C

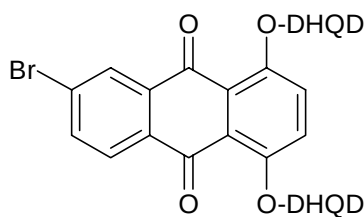
**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.49 (m, 2H, C-*H*<sub>arom</sub>), 7.92 (dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz, 1H, C-*H*<sub>arom</sub>), 8.08 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, C-*H*<sub>arom</sub>), 8.34 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, C-*H*<sub>arom</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 121.4, 125.0, 128.9, 130.0, 131.9, 134.3, 137.5, 156.4, 159.1 (C<sub>arom.</sub>), 179.4 (C=O), 179.8 (C=O) ppm.

**HRMS:**        berechnet:    321.944108  
                   gefunden:    321.944498

**IR (KBr):**  $\nu$  = 1678 (97), 1579 (93), 1417 (81), 1343 (85), 1249 (96), 837 (76) cm<sup>-1</sup>.

### 5.2.3.3 Synthese von 1,4-Bis-(9-O-dihydrochinidiny)-9-brom-anthrachinon (**67**)



**67**

Eine Lösung von 4.82 g (14.80 mmol) Dihydrochinidin in 100 mL THF abs. wurde auf -50 °C gekühlt und langsam mit 9.2 mL (14.80 mmol) *n*-BuLi (1.6 M in *n*-Hexan) versetzt. Gegen Ende der Zugabe konnte eine Rotfärbung der Lösung beobachtet werden. Nach einer Nachrührzeit von 15 Minuten erwärmte man die Lösung auf 0 °C und gab dann 1.90 g (5.90 mmol) festes 1,4-Difluor-9-brom-anthrachinon (**66**) hinzu. Man erwärmte die Lösung auf Raumtemperatur, rührte 18 h bei dieser Temperatur und anschließend 2 h bei 40 °C. Im nächsten Schritt wurden 300 mL EE und 150 mL einer gesättigten, wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung zu der Reaktionsmischung gegeben. Die wässrige Phase wurde zweimal mit jeweils

150 mL EE extrahiert und die gesammelten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Nach einer säulenchromatographischen Reinigung (Kieselgel, Eluent:  $\text{CHCl}_3$  + 5 % MeOH + 0.5 %  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) wurde das Produkt **67** in einer Ausbeute von 84 % als rötlicher Feststoff isoliert.

**Schmelzbereich:** 165-169 °C

**$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 0.86 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 6H), 1.2-1.8 (m, 18H), 2.44 (s, br, 2H), 2.6-3.0 (m, 8H), 3.24 (s, br, 2H), 3.92 (s, 6H), 6.00 (s, 2H), 6.76 (s, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.91 (dd,  $J$  = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 8.02 (d,  $J$  = 9.3 Hz, 2H), 8.1 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 8.37 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 8.64 (d, 4.4 Hz, 2H) ppm.

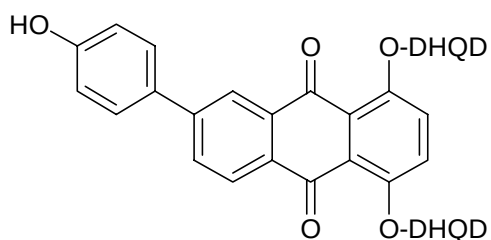
**$^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 12.1, 24.6, 26.6, 27.1, 37.7, 50.2, 51.0, 55.5, 60.4, 80.1 (br), 100.9 (br), 119.3 (br), 121.2, 122.2, 126.5, 128.3, 129.4, 132.1, 132.9, 135.4, 136.5, 142.7, 144.7, 147.7, 151.5, 158.3, 181.6, 182.1 ppm.

**IR (KBr):**  $\nu$  = 2932 (77), 1670 (88), 1621 (80), 1583 (79), 1566 (75), 1508 (77), 1462 (82), 1258 (92), 1238 (97)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS (SIMS):**  $\text{C}_{54}\text{H}_{55}\text{N}_4\text{O}_6\text{Br}$       berechnet  $[\text{M}^+]$ :      934.33 m/z  
                                                                 gefunden  $[\text{M}^+ + \text{H}]$ :      935.3 m/z

**Drehwert:**  $[\alpha]_{\text{D}} = -262.6$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

#### 5.2.3.4 Synthese von 1,4-Bis-(9-*O*-dihydrochinidinyI)-9-(4-hydroxyphenyl)-anthrachinon (**68**)



**68**

Man legte 3.76 g (4.00 mmol) des Arylbromids **67** in 120 mL Toluol vor und versetzte die Lösung mit 40 mL einer wässrigen 2M Natriumcarbonatlösung. Nach Entgasen der Reaktionslösung fügte man 0.35 g (0.30 mmol) Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium hinzu. Zu dieser Mischung wurde eine entgaste Lösung von 1.27 g (50.0 mmol) Phenylboronsäure in 55 mL Methanol getropft. Anschließend erhitze man die Lösung 24 h unter Rückfluss, wobei sich diese rot verfärbte. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde der während der Reaktion entstandene Niederschlag durch Zugabe von jeweils 70 mL Wasser und Diethylether in Lösung gebracht. Im folgenden Schritt wurde die wässrige Phase abgetrennt und dreimal mit je 30 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das isolierte Rohprodukt wurde zwecks Abtrennung der überschüssigen Boronsäure an Kieselgel mit MTBE als Eluent chromatographiert und im HV getrocknet.

Der rötliche Feststoff wurde in 100 mL THF aufgenommen, auf 0 °C gekühlt und tropfenweise mit 8.3 mL (8.30 mmol) TBAF (1M in THF) versetzt. Nach einer Nachrührzeit von 15 Minuten bei 0 °C und 50 Minuten bei Raumtemperatur hydrolysierte man die Reaktionsmischung durch Zugabe von Wasser und entfernte im Anschluss daran destillativ das THF. Die verbleibende wässrige Phase wurde mit 100 mL DCM versetzt, abgetrennt und dreimal mit je 50 mL DCM extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Nach einer abschließenden Säulenchromatographie (Kieselgel, Eluent; CHCl<sub>3</sub> + 5 % MeOH + 0.5 % NH<sub>4</sub>OH) konnte das Produkt **68** in einer Ausbeute von 84 % als Feststoff mit einer rötlichen Farbe isoliert werden.

**Schmelzbereich:** 195-200 °C

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 0.87 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 6H), 1.25-1.95 (m, 14H), 2.40-3.05 (m, 10 H), 3.25 (s, br, 2H), 3.94 (s, 6H), 6.20 (s, br, 2H), 6.80 (m, 4H), 7.30-7.60 (m, 8H), 7.92 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 8.05 (d,  $J$  = 9.3 Hz, 2H), 8.27 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 8.40 (m, 1H), 8.64 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 2H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 12.2, 24.5, 26.7, 26.9, 37.7, 50.1, 50.9, 56.1, 60.1, 79.0 (br), 100.8 (br), 116.6, 119.0 (br), 122.4, 123.9, 126.6, 128.6, 129.9, 131.1, 131.9, 132.2, 134.8, 142.8, 144.5, 146.2, 147.6, 151.2, 158.5, 159.0, 182.9, 183.3 ppm.

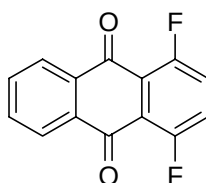
**IR (KBr):**  $\nu$  = 2932 (83), 2869 (77), 1668 (88), 1620 (81), 1594 (88), 1567 (76), 1509 (83), 1461 (85), 1325 (84), 1259 (95), 1230 (97), 1176 (80), 1029 (75), 831 (77)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS (SIMS):**  $\text{C}_{60}\text{H}_{60}\text{N}_4\text{O}_7$       berechnet  $[\text{M}^+]$ :      948.45 m/z  
                                                                 gefunden  $[\text{M}^+ + \text{H}]$ :      949.40 m/z

**Drehwert:**     $[\alpha]_{\text{D}} = -134.0$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

## 5.2.4 Herstellung des Anthrachinon-Liganden (72)

### 5.2.4.1 Synthese von 1,4-Difluoranthrachinon (70)



70

Eine Mischung aus 10.00 g (67.60 mmol) Phthalsäureanhydrid (**69**), 36.00 g (270.00 mmol) Aluminiumtrichlorid und 70 mL 1,4-Difluorbenzol wurden 48 h unter Rückfluss erhitzt. Im nächsten Schritt wurde überschüssiges 1,4-Difluorbenzol destillativ abgetrennt und der Rückstand vorsichtig mit 400 mL einer 1M Salzsäure versetzt. Anschließend extrahierte man die Reaktionsmischung einmal mit 600 mL DCM und dreimal mit jeweils 200 mL DCM. Die vereinigten organischen Phasen wurden mittels Filtration über Baumwolle getrocknet und die Lösung im Vakuum eingengt. Den Rückstand nahm man in 40 mL Chloroform auf und versetzte diesen mit 100 mL *n*-Hexan. Nach Abkühlen der Lösung auf 0 °C und anschließend auf –20 °C wurde der gebildete Niederschlag abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Im Anschluss daran wurde er mit 50 mL Polyphosphorsäure versetzt und zwei Stunden bei einer Temperatur von 130-140 °C erwärmt. Die schwarze Mischung wurde auf 400 g Eis gegossen und langsam unter Rühren auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Neutralisation mit festem Kaliumcarbonat, extrahierte man die Lösung viermal mit je 200 mL DCM. Die gesammelten organischen Phasen wurden durch Filtration über Baumwolle getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Das Rohprodukt wurde mit DCM als Eluent durch eine basische Aluminiumoxidschicht filtriert und zuletzt säulenchromatographisch (Kieselgel, Eluent:

*n*-Hexan/EE 2:1) gereinigt. Das Produkt **70** konnte in einer Ausbeute von 35 % als farbloser Feststoff isoliert werden.

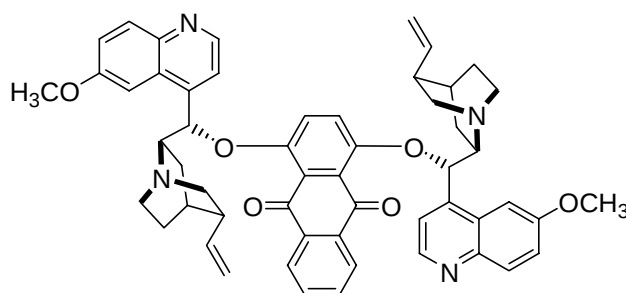
**Schmelzbereich:** 220-223 °C

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 7.45-7.50 (m, 2H, C-*H*<sub>arom</sub>), 7.80 (dd, *J* = 5.8, 3.3 Hz, 2H, C-*H*<sub>arom</sub>), 8.24 (dd, *J* = 5.8, 3.3 Hz, 2H, C-*H*<sub>arom</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 121.6, 124.6, 127.0, 133.2, 134.3, 156.2 (C<sub>arom.</sub>), 180.6 (C=O) ppm.

Die weiteren analytischen Daten sind literaturbekannt.<sup>81</sup>

#### 5.2.4.2 Synthese von 1,4-Bis-(9-*O*-dichinidinyl)-anthrachinon (**71**)



**71**

Eine Lösung von 6.70 g (20.50 mmol) Chinidin in 100 mL THF abs. wurde auf –50 °C gekühlt und tropfenweise mit 12.8 mL (20.50 mmol) *n*-BuLi (1.6 molar in *n*-Hexan) versetzt, wobei gegen Ende der Zugabe eine Rotfärbung der Lösung beobachtet werden konnte. Nach einer Nachrührzeit von 15 Minuten erwärmte man die Lösung auf 0 °C, gab 2.00 g (8.20 mmol) festes 1,4-Difluoranthrachinon hinzu und rührte anschließend 18 h bei Raumtemperatur und weitere 2 h bei 40 °C. Im nächsten Schritt fügte man 400 mL EE und 200 mL einer wässrigen, gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung hinzu. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und zweimal mit jeweils 200 mL EE extrahiert. Man trocknete die gesammelten organischen Phasen über Magnesiumsulfat und engte die Lösung nach Filtration im Vakuum ein. Das isolierte Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Eluent:

$\text{CHCl}_3 + 5\% \text{ MeOH} + 0.5\% \text{ NH}_4\text{OH}$ ) gereinigt. Man erhielt das Produkt **71** in einer Ausbeute von 90 % mit einer rötlichen Farbe.

**Schmelzbereich:** 134-138 °C

**$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 1.40-2.30 (m, 10H), 2.40-3.10 (m, 10H), 3.30 (s, br, 2H), 3.92 (s, 1H), 4.95 (m, 4H), 5.94 (s, br, 2H), 6.31 (m, 2H), 6.69 (s, br, 2H), 7.33-7.47 (m, 4H), 7.50 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 2H), 7.80 (dd,  $J$  = 3.3, 5.7 Hz, 2H), 8.03 (d,  $J$  = 9.4 Hz, 2H), 8.25 (dd,  $J$  = 3.3, 5.7 Hz, 2H), 8.64 (d,  $J$  = 4.7 Hz, 2H) ppm.

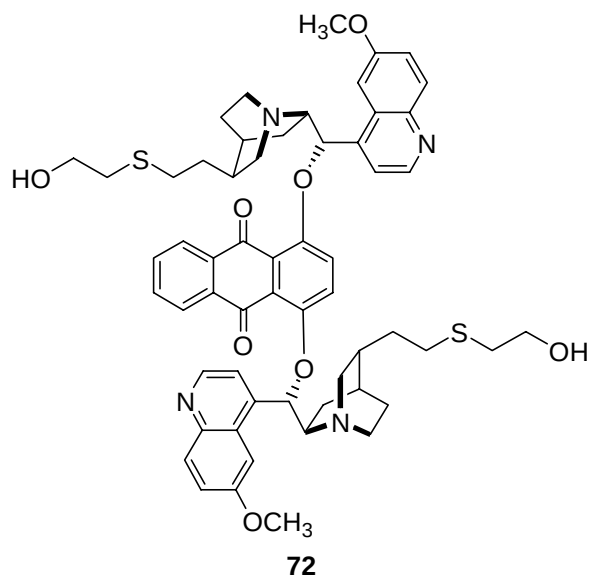
**$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 22.2, 26.6, 28.7, 41.2, 50.1, 55.9, 60.5, 80.3, 100.9, 114.5, 119.3, 120.7, 122.1, 123.7, 126.6, 132.2, 133.5, 134.5, 141.0, 143.1, 144.8, 147.9, 151.3, 158.3, 183.1 ppm.

**IR (KBr):**  $\nu$  = 2935 (75), 119 (91), 1620 (81), 1508 (80), 1462 (76), 1324 (77), 1242 (96)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS (SIMS):**  $\text{C}_{54}\text{H}_{64}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}_2$       berechnet  $[\text{M}^+]$ :      852.39 m/z  
                                                                 gefunden  $[\text{M}^+ + \text{H}]$ :      853.34 m/z

**Drehwert:**  $[\alpha]_{\text{D}} = -434.7$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

#### 5.2.4.3 Synthese von 1,4-Bis-[(9-O-dihydrochinidinyl)-11-(2-hydroxyethylthio)]-anthrachinon (**72**)



Zu einer Lösung aus 1.44 mL (20.00 mmol) 2-Mercaptoethanol und 0.09 g (0.05 mmol) AIBN in 10 mL Chloroform gab man unter Argonatmosphäre 2.21 g (2.59 mmol) **71** und erhitzte die Mischung 48 h unter Rückfluss. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Lösung dreimal mit jeweils 10 mL einer 1M Salzsäure extrahiert. Die gesammelten wässrigen Phasen wurden abgetrennt und zweimal mit je 15 mL Diethylether ausgeschüttelt. Anschließend wurde die wässrige Phase durch Zugabe von festem Natriumhydroxid basisch eingestellt und zweimal mit je 10 mL Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Zuletzt wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, Eluent: CHCl<sub>3</sub> + 5 % MeOH + 0.5 % NH<sub>4</sub>OH) gereinigt. Das Produkt **72** wurde mit einer Ausbeute von 30 % als rötlicher Feststoff gewonnen.

**Schmelzbereich:** 180-185 °C

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 1.30-2.30 (m, 14H), 2.44-2.56 (m, 4H), 2.60-3.00 (m, 14H), 3.19 (s, 2H), 3.66 (t,  $J$  = 6.1 Hz, 4H), 3.90 (s, 6H), 6.15 (s, br, 2H), 6.69 (s, br, 2H), 7.28-7.41 (m, 4H), 7.46 (d,  $J$  = 4.5 Hz, 2H), 7.80 (dd,  $J$  = 3.4, 5.8 Hz, 2H), 8.02 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 2H), 8.32 (d,  $J$  = 3.4, 5.8 Hz, 2H), 8.62 (d,  $J$  = 4.6 Hz, 2H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 25.8, 26.7, 30.2, 31.2, 34.4, 35.1, 56.3, 59.7, 61.1, 100.8, 119.1, 121.6, 123.0, 123.8, 126.6, 126.9, 131.5, 134.0, 134.2, 144.2, 147.2, 159.0, 183.3 ppm.

**IR (KBr):**  $\nu$  = 3422 (89), 2931 (86), 2868 (73), 1664 (92), 1621 (89), 1592 (81), 1569 (76), 1509 (83), 1463 (78), 1261 (94), 1241 (97), 1027 (82) cm<sup>-1</sup>.

|                                                                                                |                              |             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-------------|
| <b>MS (SIMS):</b> C <sub>58</sub> H <sub>64</sub> N <sub>4</sub> O <sub>8</sub> S <sub>2</sub> | berechnet [M <sup>+</sup> ]: | 1008.42 m/z |
|                                                                                                | gefunden [M <sup>+</sup> +H] | 1009.43 m/z |

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = -331.7$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>/MeOH 1:1)



## 5.3 Anbindung der Liganden an die Trägermaterialien

Die Kupplungen der Liganden mit den jeweiligen Polymeren erfolgten, falls nicht anders ausgewiesen, nach einer der folgenden Allgemeinen Arbeitsvorschriften:

### **AAV 1: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Anbindung eines Phenols über eine Etherbindung an ein unlösliches Polymer**

In einem Zweihalskolben, ausgestattet mit KPG-Rührer, wurden 1.00 Äq. des Trägers und 1.00 Äq. des Liganden in Aceton abs. vorgelegt. Nach Zugabe von 1.00 Äq. Kaliumcarbonat und 0.20 Äq. 18-Krone-6 wurde die Reaktionsmischung drei Tage unter Rückfluss erhitzt, wobei nach 24 h eine rötliche Färbung der Lösung beobachtet werden konnte. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der immobilisierte Ligand durch Filtration abgetrennt und zwecks Entfernung von überschüssigem Liganden drei Tage in einer Soxhlet-Apparatur (Lösungsmittel:  $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$ : 9:1) extrahiert und abschließend im HV getrocknet.

### **AAV 2: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Anbindung eines Phenols an ein bromfunktionalisiertes Polyethylenglykol**

1.00 Äq. des Phenols wurde in DMF gelöst und mit 2.00 Äq. Natriumhydrid zur Reaktion gebracht. Nach 40-minütigem Rühren fügte man 1.00 Äq. des bromfunktionalisierten Polyethylenglykols und 0.50 Äq. 18-Krone-6 hinzu und erhitze diese Mischung vier Tage bei einer Temperatur von 40 °C. Die auf Raumtemperatur abgekühlte Lösung wurde zwecks Trocknung durch Baumwolle filtriert und im Vakuum eingeengt. Anschließend tropfte man langsam MTBE hinzu, um den immobilisierten Liganden auszufällen. Dieser wurde filtriert und durch Zugabe von DCM wieder in Lösung gebracht und erneut mit MTBE ausgefällt. Dieser Ausfällungs-Lösungszyklus wurde so lange wiederholt, bis mittels DC-Kontrolle keine Spuren an freiem Ligand beobachtet werden konnten. Zuletzt wurde das Produkt im Vakuum getrocknet.

**AAV 3:        Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Anbindung eines Phenols an Polyethylenglykol mit zwei Säurefunktionen**

1.00 Äq. des Trägermaterials wurde in DCM gelöst. Nach Zugabe von 3.00 Äq. des jeweiligen Liganden, 0.45 Äq. DMAP und 2.25 Äq. DCC wurde die Reaktionsmischung 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend filtrierte man die Lösung zwecks Abtrennung des entstandenen Harnstoffes über Celite und engte das Filtrat unter vermindertem Druck ein. Zu dieser konzentrierten Lösung wurden langsam 150 mL MTBE getropft. Danach filtrierte man den so ausgefällten immobilisierten Liganden ab, löste ihn erneut in wenig DCM und fällte ihn wiederum durch Zugabe von MTBE aus. Diese Sequenz wurde so lange wiederholt, bis kein freier Ligand mehr im Filtrat mittels DC-Kontrolle detektiert werden konnte. Zuletzt erfolgte eine Trocknung im Vakuum.

**AAV 4:        Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Anbindung eines Phenols an ein Polyethylenglykol mit zwei Bromfunktionen**

Man legte 2.00 Äq. des Phenols in DMF vor, versetzte mit 4.00 Äq. Natriumhydrid und rührte diese Suspension 40 Minuten. Nach Zugabe von 1.00 Äq. des Trägermaterials und 1.00 Äq. 18-Krone-6 erhitze man diese Lösung vier Tage bei 40 °C, filtrierte anschließend über Baumwolle und konzentrierte sie im Vakuum auf. Zu diesem Gemisch wurde im nächsten Schritt MTBE zwecks Fällung des Polymers getropft. Im Anschluss daran filtrierte man den ausgefällten Liganden ab und fällte ihn ein weiteres Mal, um sicher zu gehen das kein freier Ligand am Trägermaterial verblieb. Zuletzt wurde das Produkt im Vakuum getrocknet.

**AAV 5:        Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Anbindung des Anthrachinonliganden 68 an organische Polymere**

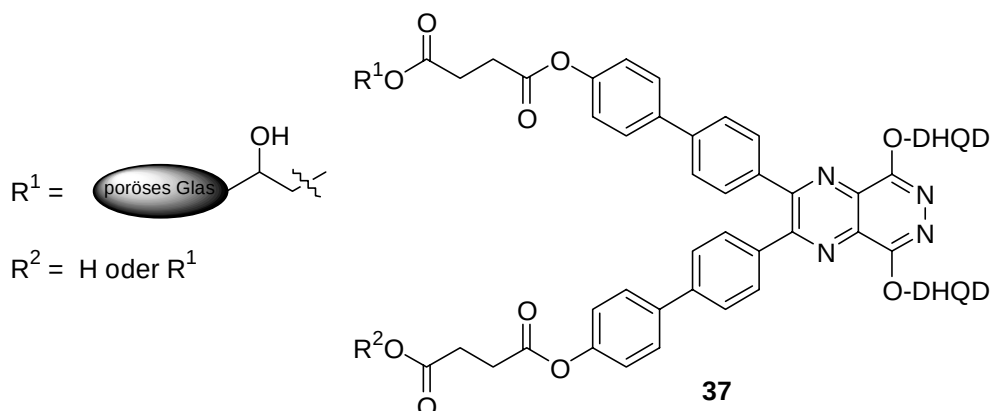
Eine Lösung aus 2.50 Äq. des Phenols **68** in THF und *N,N*-Dimethylacetamid wurde mit 3.00 Äq. Natriumhydrid versetzt und 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend fügte man 1.00 Äq. des organischen Trägermaterials und 0.20 Äq. Natriumiodid hinzu und erhitze die Reaktionsmischung zwei Tage unter Rückfluss. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde der immobilisierte Ligand mittels Filtration abgetrennt und zur Entfernung des überschüssigen Liganden drei Tage einer Soxhletextraktion mit Chloroform/Methanol (9:1)

als Lösungsmittel unterworfen. Im letzten Schritt wurde der polymervergrößerte Ligand im Vakuum getrocknet.

### 5.3.1 Anbindung des Diphenylpyrazinopyridazin-Liganden

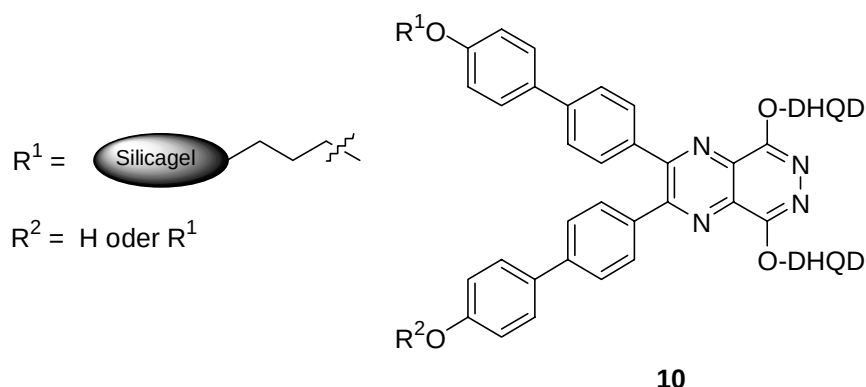
#### 5.3.1.1 Anbindung an unlösliche Polymere

##### 5.3.1.1.1 Anbindung des Diphenylpyrazinopyridazinliganden 35 an poröses Glas (37)



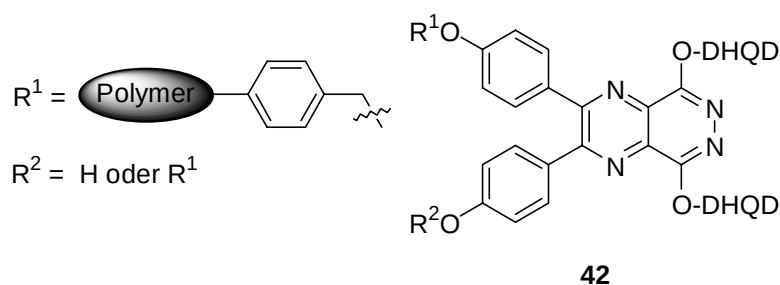
In einer 10 mL-Chromatographiesäule legte man 1.15 g (0.40 mmol) des Trägermaterials **36** in 4 mL DMF vor und versetzte diesen nacheinander mit 1.32 g (1.00 mmol) der Dicarbonsäure **35**, 0.13 g (1.00 mmol) DIC und 0.01 g (0.10 mmol) DMAP. Nach dreitägigem Schütteln erfolgte die Reinigung des Trägers zunächst durch dreimaliges Schütteln mit jeweils 5 mL DMF, dreimal fünfminütiges Schütteln mit je 5 mL EtOH und zuletzt wieder dreimal fünfminütiges Schütteln mit je 5 mL DMF. Zur vollständigen Entfernung des freien Liganden wurde das Produkt **37** drei Tage mit Hilfe einer Soxhletapparatur mit einem Lösungsmittelgemisch aus CHCl<sub>3</sub>/EtOH (9:1) extrahiert und anschließend im HV getrocknet.

### 5.3.1.1.2 Anbindung des Diphenylpyrazinopyridazinliganden **34** an Silicagel (**10**)



In Analogie zu AAV 1 wurden 0.40 g (0.36 mmol) des Phenols **34** und 0.51 g (0.36 mmol) des Trägermaterials **38** mit 0.05 g (0.36 mmol) Kaliumcarbonat und 0.02 g (0.07 mmol) 18-Krone-6 in 30 mL Aceton umgesetzt. Das Produkt **10** konnte in einer Ausbeute von 66 % isoliert werden.

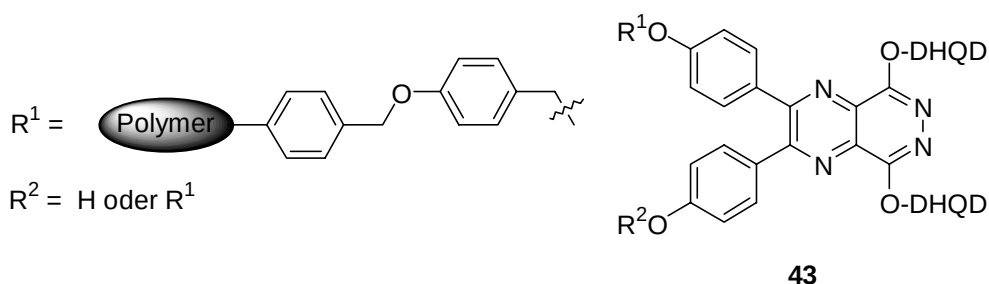
### 5.3.1.1.3 Anbindung des Diphenylpyrazinopyridazinliganden **34** an *Merri-field*-Harz (**42**)



Wie unter AAV 1 erläutert, wurden 0.21 g (0.19 mmol) des Liganden **34** und 0.12 g (0.19 mmol) des *Merrifield*-Harzes (**40**) unter Zugabe von 0.03 g (0.19 mmol) Kaliumcarbonat und 0.10 g (0.04 mmol) 18-Krone-6 in 30 mL Aceton zur Reaktion gebracht. Der molekularvergrößerte Ligand **42** wurde in einer Ausbeute von 93 % gewonnen.

**IR (KBr):**  $\nu = 3080$  (78),  $3058$  (83),  $3024$  (87),  $2917$  (90),  $2850$  ((85),  $1660$  (84),  $1600$  (81),  $1491$  (88),  $1447$  (88),  $1381$  (76),  $1156$  (80),  $1025$  (81),  $751$  (92),  $687$  (98),  $533$  (96),  $461$  (91)  $\text{cm}^{-1}$ .

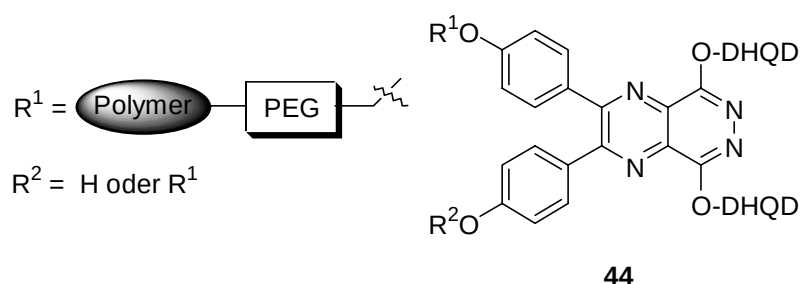
#### 5.3.1.1.4 Anbindung des Diphenylpyrazinopyridazinliganden **34** an Wang-Harz (**43**)



Die Umsetzung von 0.45 g (0.39 mmol) des Phenols **34** und 0.37 g (0.39 mmol) des Wang-Harzes (**39**) mit 0.05 g (0.39 mmol) Kaliumcarbonat und 0.02 g (0.08 mmol) 18-Krone-6 erfolgte analog AAV 1 in 30 mL Aceton und führte nach Aufarbeitung und Trocknung zu dem Produkt **43** in einer Ausbeute von 55 %.

**IR (KBr):**  $\nu = 1921$  (78), 1603 (90), 1510 (92), 1494 (92), 1452 (91), 1423 (81), 1353 (89), 1227 (93), 1197 (91), 1173 (90), 1106 (77), 1028 (79), 1016 (76), 826 (86), 757 (78), 699 (97)  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 5.3.1.1.5 Anbindung des Diphenylpyrazinopyridazinliganden **34** an Tentagel (**44**)

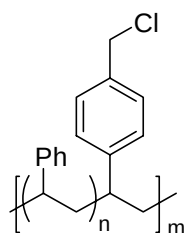


In Anlehnung an AAV 1 wurden 0.45 g (0.39 mmol) des Liganden **34** und 0.98 g (0.39 mmol) Tentagel **41** unter Zugabe von 0.5 g (0.39 mmol) Kaliumcarbonat und 0.2 g (0.08 mmol) 18-Krone-6 umgesetzt. Die Reinigung und Trocknung lieferte den immobilisierten Liganden **44** in einer Ausbeute von 87 %.

**IR (KBr):**  $\nu$  = 3450 (94), 3081 (81), 3058 (85), 3025 (90), 3001 (84), 2865 (95), 1655 (83), 1620 (93), 1603 (95), 1525 (89), 1496 (94), 1456 (95), 1383 (91), 1350 (95), 1247 (94), 1202 (90), 1102 (90), 939 (93), 828 (91), 758 (83), 698 (90), 527 (81), 506 (80)  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 5.3.1.1.6 Anbindung des Diphenylpyrazinopyridazinliganden 34 an NCPS (48)

##### • Synthese des chlorfunktionalisierten NCPS (47)



47

In einem Kolben wurden 20.25 g (194.00 mmol) Styrol (**45**) in 70 mL Benzol vorgelegt. Nach Zugabe von 0.92 g (6.00 mmol) 4-Chlormethylstyrol (**46**) und 0.16 g (1.00 mmol) AIBN wurde die Lösung dreimal entgast und anschließend 40 h bei einer Temperatur von 70 °C erhitzt. Im nächsten Schritt goss man die Reaktionsmischung in 100 mL Methanol, wobei das Polymer ausfiel. Der Feststoff wurde abfiltriert, im Vakuum getrocknet und in einer Ausbeute von 60 % isoliert.

**$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 1.20-2.20 (m, 66H), 4.49 (s, 2H), 6.20-7.03 (m, 109H) ppm. Aus dem NMR-Spektrum ergibt sich ein Funktionalisierungsgrad von  $\approx 0.4$  mmol/g.

**IR (KBr):**  $\nu$  = 3025 (77), 2920 (80), 1439 (82), 1451 (84), 756 (84), 697 (97), 537 (82)  $\text{cm}^{-1}$ .



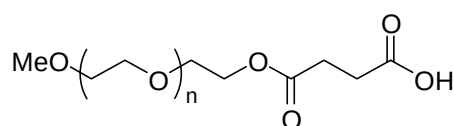
**IR (KBr):**  $\nu = 2923$  (81),  $1494$  (81),  $1452$  (79),  $700$  (95)  $\text{cm}^{-1}$ .

### 5.3.1.2 Anbindung an lösliche Polymere

#### 5.3.1.2.1 Anbindung an monofunktionalisierte Polyethylenglykole

- *Anbindung des Diphenylpyrazinopyridazinliganden 34 an ein säurefunktionalisiertes Polyethylenglykol*

##### A) Herstellung von Polyethylenglykolmonomethylestersuccinat (74)

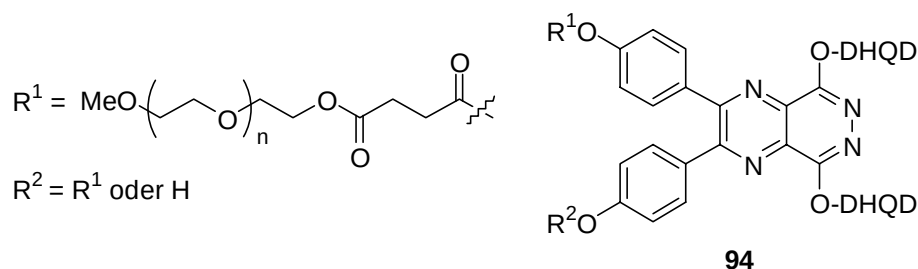


74

Unter Argonatmosphäre wurde eine Lösung aus 14.00 g (2.80 mmol) Polyethylenglykolmonomethylether, der zuvor über Tetraphosphordecaoxid getrocknet wurde, 2.82 g (28.20 mmol) Bernsteinsäureanhydrid und 0.03 g (0.28 mmol) DMAP in 50 mL Pyridin abs. 5 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur filtrierte man den während der Reaktion entstandenen Niederschlag ab und engte das Filtrat im Vakuum ein. Anschließend wurde der Rückstand in wenig DCM aufgenommen und unter starkem Rühren tropfenweise mit MTBE versetzt. Das ausgefällte derivatisierte Polymer wurde abfiltriert, erneut in DCM gelöst und wiederum mit MTBE ausgefällt. Nach einer dritten Fällungssequenz wurde der Feststoff im Vakuum getrocknet. Der Monoester konnte als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 90 % isoliert werden.

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 2.64 (m, 4H, HO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>-PEG), 3.39 (s, 3H, PEG-OCH<sub>3</sub>), 3.45-3.95 (Polyethylenglykol-Protonen) ppm.

##### B) Immobilisierung des Liganden



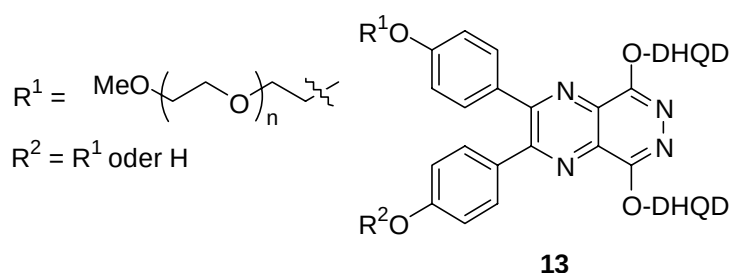
94



Es wurden 3.10 g (0.60 mmol) des Monosuccinats **74** in DCM gelöst und anschließend mit 0.34 g (0.30 mmol) des Phenols **34**, 0.02 g (0.15 mmol) DMAP und 0.16 g (0.75 mmol) DCC versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 24 h bei Raumtemperatur filtrierte man den entstandenen Harnstoff über Celite und engte das Filtrat unter vermindertem Druck ein. Anschließend wurde zu dieser konzentrierten Ligandlösung tropfenweise MTBE hinzugefügt. Der dabei ausgefällte polymervergrößerte Ligand wurde abfiltriert, in wenig DCM gelöst und erneut mit MTBE zur Fällung gebracht. Diese Sequenz wurde ein weiteres Mal wiederholt, so dass kein freier Ligand mittels DC-Kontrolle mehr im Filtrat nachgewiesen werden konnte. Im letzten Syntheseschritt wurde der Ligand **94** im Vakuum getrocknet und in einer Ausbeute von 81 % isoliert.

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 0.80 (6H), 1.10-3.1 (30H), 3.20-3.80 (Polyethylenglykol-Protonen), 3.90 (6H), 6.90-8.00 (26H) ppm. (Einige Protonen des Liganden lagen unter denen des Polyethylenglykols. Eine genaue Bestimmung der Peakmultiplizität war nicht möglich, da alle NMR-Signale stark linienverbreitet waren.)

#### Anbindung des Diphenylpyrazinopyridazinliganden **34** an ein bromfunktionalisiertes Polyethylenglykol (**13**)



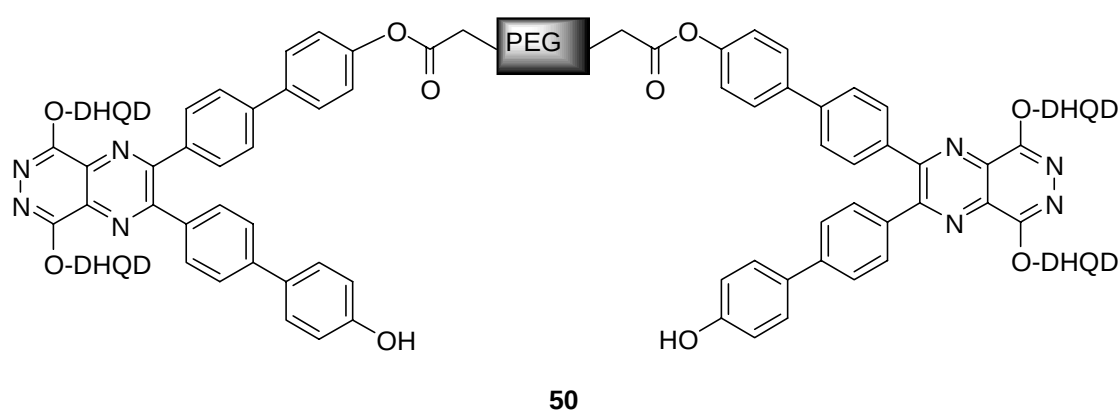
Gemäß AAV 2 wurden 0.49 g (0.44 mmol) des Phenols **34** mit 0.02 g (0.87 mmol) Natriumhydrid, 0.06 g (0.22 mmol) 18-Krone-6 und 2.18 g (0.44 mmol) des bromfunktionalisierten Polyethylenglykols umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Trocknung konnte der molekularvergrößerte Ligand **13** in einer Ausbeute von 73 % als gelber Feststoff isoliert werden.

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 0.69 (6H), 1.10-3.10 (24H), 3.34 (3H), 3.40-3.80 (Polyethylenglykol-Protonen), 6.90-7.05 (6H), 7.4-7.8 (18H), 7.99 (2H), 8.64 (2H) ppm. (Einige

Protonen des Liganden lagen unter denen des Polyethylenglykols. Eine genaue Bestimmung der Peakmultiplizität war nicht möglich, da alle NMR-Signale stark linienverbreitet waren.)

### 5.3.1.2.2 Anbindung an bifunktionalisierte Polyethylenglykole

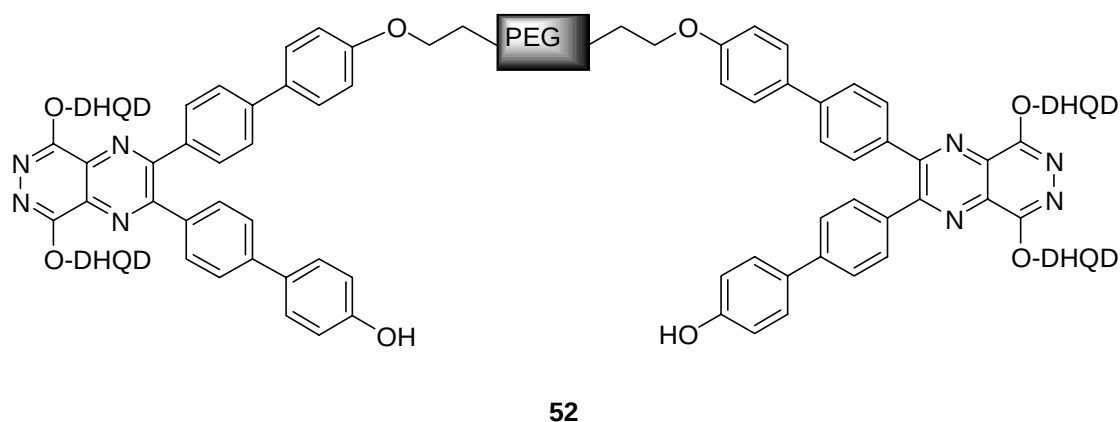
**Anbindung des Diphenylpyrazinopyridazinliganden **34** an ein Polyethylenglykol mit zwei Säurefunktionen (**50**)**



Wie in AVV 3 beschrieben, wurden 0.24 g (0.04 mmol) des zweifachfunktionalisierten Polyethylenglykols **49** mit 0.13 g (0.12 mmol) des Phenols **34** unter Zugabe von 0.002 g (0.02 mmol) DMAP und 0.02 g (0.09 mmol) DCC zur Reaktion gebracht. Nach Aufarbeitung und Trocknung konnte das Produkt **50** als gelber Feststoff in einer Ausbeute von 61 % isoliert werden.

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 0.95 (12H), 1.10-3.10 (48H), 3.20-3.80 (Polyethylenglykol-Protonen), 3.80 (12H), 6.60-6.80 (8H), 6.95 (4H), 7.30-7.80 (36H), 7.95 (4H), 8.63 (4H) ppm. (Einige Protonen des Liganden lagen unter denen des Polyethylenglykols. Eine genaue Bestimmung der Peakmultiplizität war nicht möglich, da alle NMR-Signale stark linienverbreitet waren.)

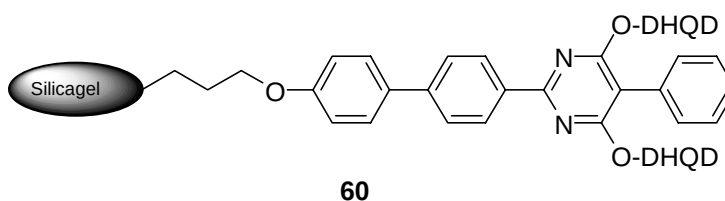
### Anbindung des Diphenylpyrazinopyridazinliganden **34** an ein Polyethylenglykol mit zwei Bromfunktionalitäten (**52**)



Nach AAV 4 wurden 0.24 g (0.22 mmol) des Phenols **34** in 20 mL DMF mit 0.65 g (0.11 mmol) des Polymers **51** unter Zugabe von 0.01 g (0.44 mmol) Natriumhydrid und 0.03 g (0.11 mmol) 18-Krone-6 umgesetzt. Die Reinigung und Trocknung erfolgte wie in AAV 4 beschrieben. Man konnte den immobilisierten Liganden **52** als gelben Feststoff in einer Ausbeute von 79 % isolieren.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.60 (12H), 1.00-3.10 (48H), 3.40-3.80 (Polyethylenglykol-Protonen), 6.80-7.15 (12H), 7.35-7.80 (36H), 7.95 (4H), 8.65 (4H) ppm. (Einige Protonen des Liganden lagen unter denen des Polyethylenglykols. Eine genaue Bestimmung der Peakmultiplizität war nicht möglich, da alle NMR-Signale stark linienverbreitet waren.)

### 5.3.2 Anbindung des Pyrimidinliganden (**59**)



In Analogie zu AAV 1 wurden 0.70 g (0.72 mmol) des Phenols **59** mit 1.02 g (0.72 mmol) des Silicagels (**38**), 0.10 g (0.72 mmol) Kaliumcarbonat und 0.04 g (0.01 mmol) 18-Krone-6

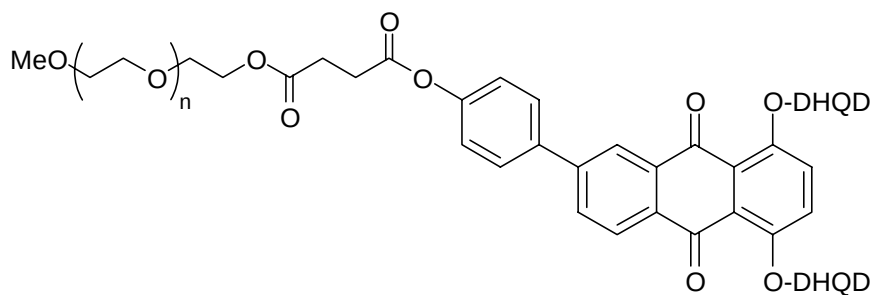
umgesetzt. Nach AVV 1 analoger Aufarbeitung konnte der polymervergrößerte Ligand **60** in einer Ausbeute von 70 % gewonnen werden.

### 5.3.3 Anbindung der Anthrachinonliganden

#### 5.3.3.1 Anbindung an lösliche Polymere

##### 5.3.3.1.1 Anbindung an monofunktionalisierte Polyethylenglykole

**Anbindung des Anthrachinonliganden 68 an ein säurefunktionalisiertes Polyethylenglykol (75)**



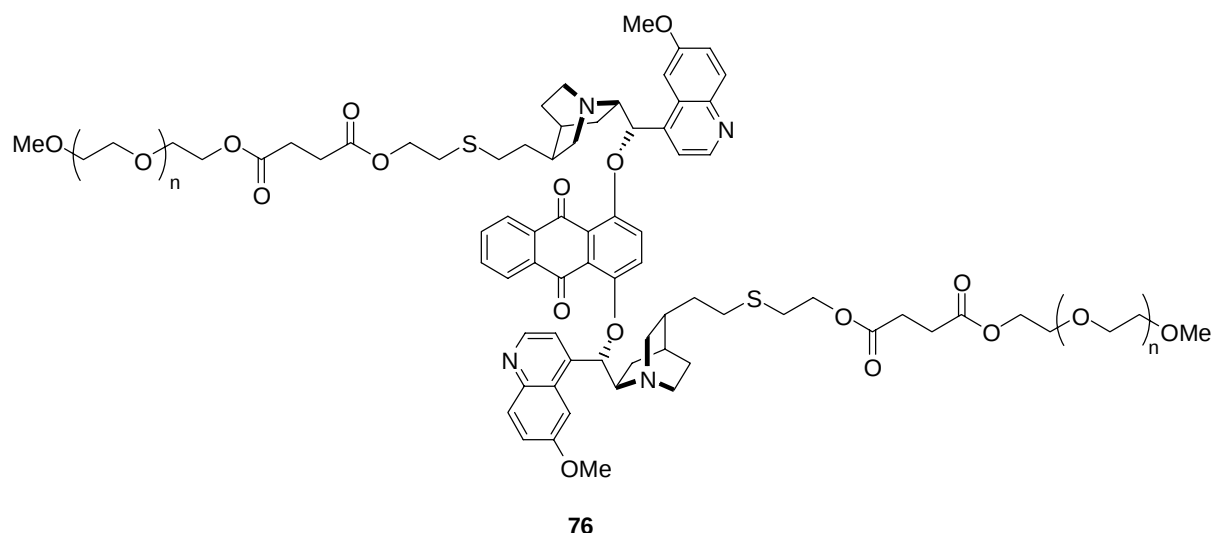
**75**

In einem Kolben wurden 0.51 g (0.10 mmol) Monosuccinat **74** in 6 mL DCM gelöst und mit 0.14 g (0.15 mmol) des Phenols **68**, 0.003 g (0.02 mmol) DMAP und 0.02 g (0.12 mmol) DCC versetzt. Anschließend wurde diese Reaktionsmischung 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach filtrierte man den während der Reaktion gebildeten Harnstoff über Celite, engte das Filtrat im Vakuum ein und versetzte dieses tropfenweise mit MTBE. Der dabei ausgefällte Ligand wurde abfiltriert, in wenig DCM aufgenommen und erneut zur Fällung gebracht. Diese Reaktionsfolge wurde noch ein weiteres Mal durchgeführt, so dass im Filtrat mittels DC-Kontrolle kein freier Ligand mehr detektiert werden konnte. Nach Trocknung im Vakuum konnte der polymervergrößerte Ligand **75** als gelber Feststoff in einer Ausbeute von 68 % isoliert werden.

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 0.87 (6H), 1.30-3.20 (24H), 3.36 (3H), 3.40-3.90 (Polyethylenglykol-Protonen), 6.95 (2H), 7.10 (2H), 7.60-7.30 (6H), 7.80 (2H), 8.00-8.10 (3H), 8.30 (1H), 8.40 (1H), 8.60 (2H) ppm. (Einige Protonen des Liganden lagen unter denen des

Polyethylenglykols. Eine genaue Bestimmung der Peakmultiplizität war nicht möglich, da alle NMR-Signale stark linienverbreitet waren.)

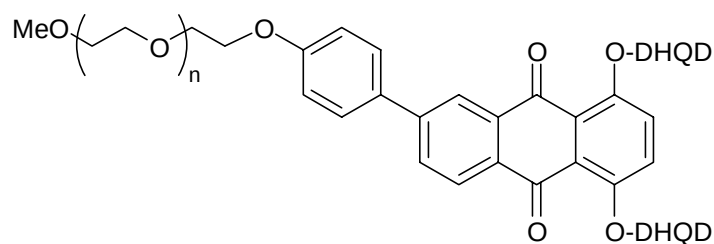
### Anbindung des Anthrachinonliganden **72** an ein säurefunktionalisiertes Polyethylenglykol (**76**)



Man legte 1.52 g (0.30 mmol) des Succinats **74** in 15 mL DCM vor und fügte 0.15 g (0.15 mmol) des Phenols **72**, 0.004 g (0.03 mmol) DMAP und 0.07 g (0.36 mmol) DCC hinzu. Nach einer Reaktionszeit von 24 h bei Raumtemperatur filtrierte man den entstandenen Harnstoff über Celite und engte das Filtrat unter vermindertem Druck ein. Anschließend fügte man tropfenweise MTBE zu der Lösung und trennte den dabei ausgefallenen polymervergrößerten Liganden mittels Filtration ab. Im nächsten Schritt nahm man den Feststoff in wenig DCM auf und brachte ihn erneut zur Fällung. Zuletzt wurde der Ligand **76** im Vakuum getrocknet und als gelber Feststoff in einer Ausbeute von 90 % erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 1.20-3.00 (32H), 3.38 (6H), 3.40-3.90 (Polyethylenglykol-Protonen), 7.35-7.46 (6H), 7.85 (2H), 8.02 (2H), 8.37 (2H), 8.60 (2H) ppm. (Einige Protonen des Liganden lagen unter denen des Polyethylenglykols. Eine genaue Bestimmung der Peakmultiplizität war nicht möglich, da alle NMR-Signale stark linienverbreitert waren.)

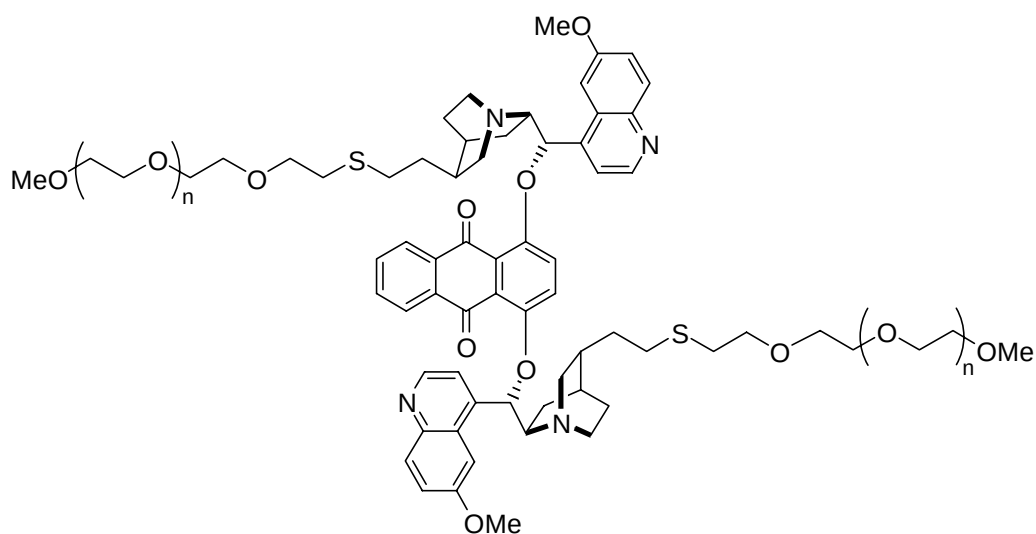
### Anbindung des Anthrachinonliganden **68** an ein bromfunktionalisiertes Polyethylenglykol (**78**)

**78**

Nach AAV 2 wurden 0.19 g (0.2 mmol) des Phenols **68** mit 1.00 g (0.20 mmol) des Trägermaterials **77**, 0.03 g (0.10 mmol) 18-Krone-6 und 0.01 g (0.40 mmol) Natriumhydrid zur Reaktion gebracht. Nach Aufarbeitung und Trocknung wurde der molekularvergrößerte Ligand **78** als gelber Feststoff in einer Ausbeute von 76 % gewonnen.

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 0.63 (6H), 1.20-3.20 (24H), 3.35 (3H), 3.40-3.90 (Polyethylenglykol-Protonen), 3.98 (6H), 6.90 (2H), 7.10 (2H), 7.30-7.60 (6H), 7.70 (2H), 7.90-8.05 (3H), 8.30 (1H), 8.40 (1H), 8.60 (2H) ppm. (Einige Protonen des Liganden lagen unter denen des Polyethylenglykols. Eine genaue Bestimmung der Peakmultiplizität war nicht möglich, da alle NMR-Signale stark linienverbreitert waren.)

### Anbindung des Anthrachinonliganden **72** an ein bromfunktionalisiertes Polyethylenglykol (**79**)

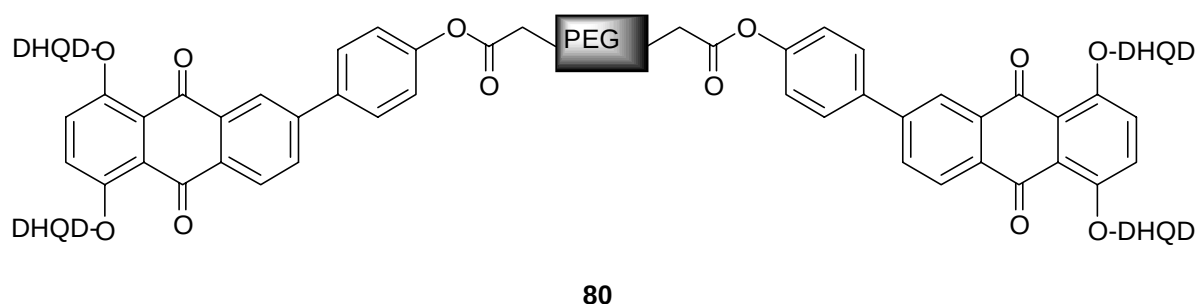
**79**

Man löste 0.20 g (0.20 mmol) des Phenols **72** in 20 mL DMF und fügte 0.01 g (0.40 mmol) Natriumhydrid hinzu. Nach 40 Minuten versetzte man diese Suspension mit 2.00 g (0.40 mmol) des Polymers **77** und 0.03 g (0.10 mmol) 18-Krone-6 und rührte anschließend vier Tage bei einer Temperatur von 40 °C. Die auf Raumtemperatur abgekühlte Lösung wurde über Watte filtriert und auf ein Volumen von 5 mL eingengt. Man tropfte langsam MTBE zum Rückstand, so dass der immobilisierte Ligand selektiv aus dem Reaktionsgemisch ausgefällt wurde. Dieser wurde im Anschluss daran durch Filtration abgetrennt, in wenig DCM gelöst und durch eine erneute Zugabe von MTBE ein weiteres Mal ausgefällt. Im letzten Schritt trocknete man den Liganden **79** im Vakuum und konnte diesen als gelben Feststoff in einer Ausbeute von 85 % isolieren.

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 1.2-3.0 (32H), 3.28 (6H), 3.4-3.9 (Polyethylenglykol-Protonen), 6.50 (2H), 7.35-7.50 (6H), 7.85 (2H), 8.02 (2H), 8.37 (2H), 8.64 (2H) ppm. (Einige Protonen des Liganden lagen unter denen des Polyethylenglykols. Eine genaue Bestimmung der Peakmultiplizität war nicht möglich, da alle NMR-Signale stark linienverbreitert waren.)

### 5.3.3.1.2 Anbindung an bifunktionalisierte Polyethylenglykole

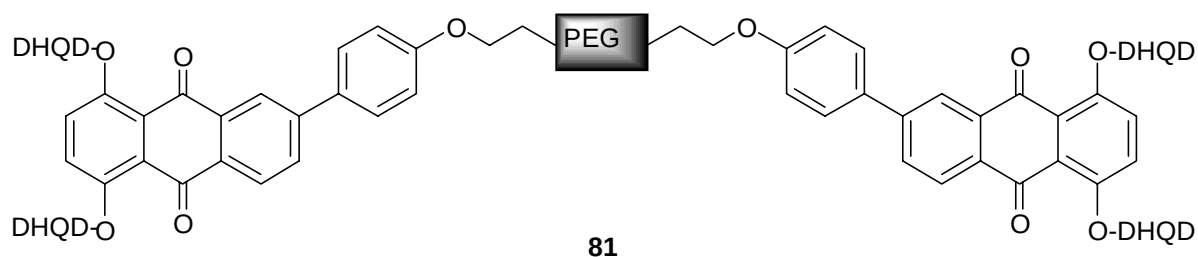
**Anbindung des Anthrachinonliganden **72** an ein Polyethylenglykol mit zwei Carbonsäurefunktionen (**80**)**



In Analogie zu AAV 3 wurden 0.12 g (0.12 mmol) des Phenols **68** mit 0.24 g (0.04 mmol) des Trägers **49**, 0.002 g (0.02 mmol) DMAP und 0.02 g (0.09 mmol) DCC umgesetzt. Der molekularvergrößerte Ligand **80** konnte nach Aufarbeitung und Trocknung als gelber Feststoff in einer Ausbeute von 68 % gewonnen werden.

**$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 0.85 (12H), 1.10-3.20 (48H), 3.40-3.90 (Polyethylenglykol-Protonen), 3.97 (12H), 6.63 (2H), 6.85 (2H), 7.20-7.60 (6H), 7.75 (2H), 7.90-8.05 (3H), 8.30 (1H), 8.45 (1H), 8.64 (2H) ppm. (Einige Protonen des Liganden lagen unter denen des Polyethylenglykols. Eine genaue Bestimmung der Peakmultiplizität war nicht möglich, da alle NMR-Signale stark linienverbreitert waren.)

### Anbindung des Anthrachinonliganden **68** an ein Polyethylenglykol mit zwei Bromsubstituenten (**81**)



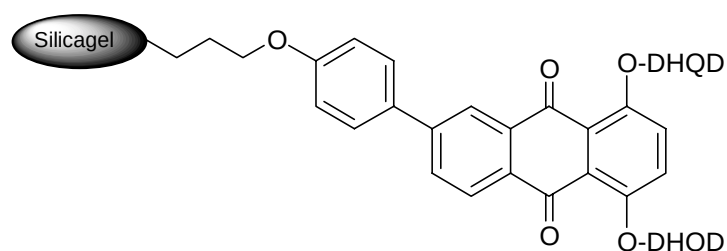
In Anlehnung an AAV 4 wurden 0.21 g (0.22 mmol) des Phenols **68** mit 0.65 g (0.11 mmol) des Trägermaterials **51** unter Zugabe von 0.01 g (0.44 mmol) Natriumhydrid und 0.03 g (0.11 mmol) 18-Krone-6 zur Reaktion gebracht. Nach Aufarbeitung und Trocknung wurde der immobilisierte Ligand **81** als gelber Feststoff in einer Ausbeute von 87 % isoliert.

**$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 0.85 (12H), 1.10-3.10 (48H), 3.40-3.90 (Polyethylenglykol-Protonen), 3.95 (12H), 6.00 (4H), 6.71 (4H), 7.09 (4H), 7.20-7.60 (12H), 7.70 (4H), 8.01 (6H), 8.26 (2H), 8.42 (2H), 8.66 (4H) ppm. (Einige Protonen des Liganden lagen unter denen des Polyethylenglykols. Eine genaue Bestimmung der Peakmultiplizität war nicht möglich, da alle NMR-Signale stark linienverbreitert waren.)



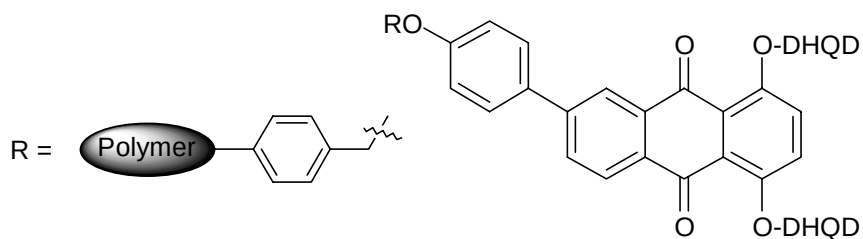
### 5.3.3.2 Anbindung an unlösliche Polymere

#### 5.3.3.2.1 Anbindung des Anthrachinonliganden **68** an Silicagel (**82**)

**82**

Die Umsetzung von 0.28 g (0.30 mmol) des Phenols **68** mit 0.43 g (0.30 mmol) des Silicagels **38** in Gegenwart von 0.40 g (0.30 mmol) Kaliumcarbonat und 0.02 g (0.06 mmol) 18-Krone-6 erfolgte analog AAV 1. Der polymervergrößerte Ligand **82** wurde nach Aufarbeitung und Trocknung in einer Ausbeute von 50 % gewonnen.

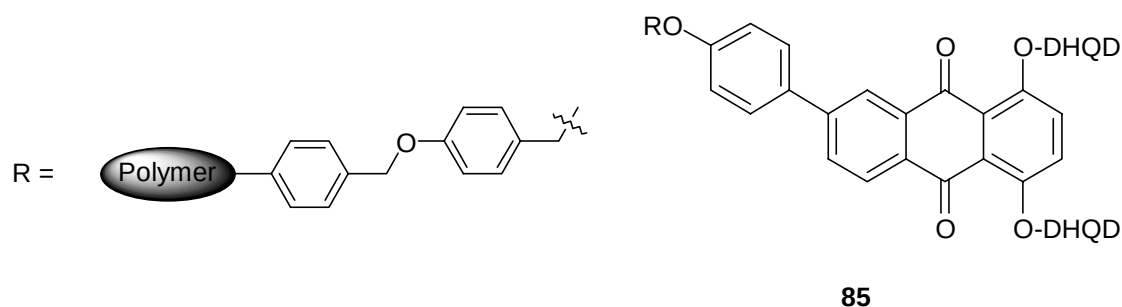
#### 5.3.3.2.2 Anbindung des Anthrachinonliganden **68** an Merrifield-Harz (**84**)

**84**

An Analogie zu AAV 5 wurden 0.47 g (0.50 mmol) des Phenols **68** mit 0.13 g (0.20 mmol) Merrifield-Harz (**40**) unter Zugabe von 0.01 g (0.04 mmol) Natriumiodid und 0.01 g (0.6 mmol) Natriumhydrid umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Trocknung konnte der immobilisierte Ligand **84** in einer Ausbeute von 85 % erhalten werden.

**IR (KBr):**  $\nu$  = 2925 (83), 1668 (88), 1620 (88), 1598 (92), 1567 (85), 1509 (82), 1493 (82), 1453 (93), 1432 (84), 1403 (80), 1363 (79), 1325 (89), 1229 (98), 1179 (91), 829 (84), 757 (76), 699 (94)  $\text{cm}^{-1}$ .

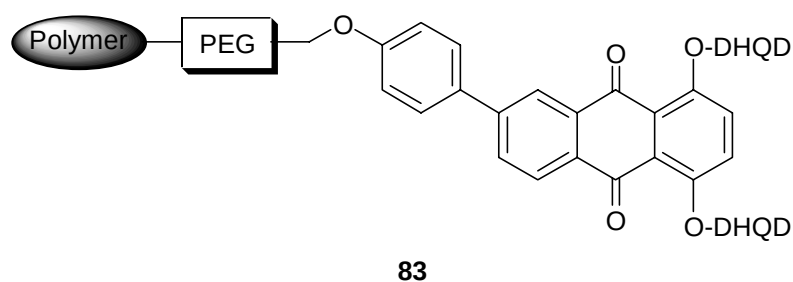
### 5.3.3.2.3 Anbindung des Anthrachinonliganden **68** an *Wang*-Harz (**85**)



Gemäß AAV 5 wurden 0.47 g (0.5 mmol) des Phenols **68** mit 0.19 g (0.32 mmol) *Wang*-Harz (**43**), 0.01 g (0.04 mmol) Natriumiodid und 0.01 g (0.60 mmol) Natriumhydrid zur Reaktion gebracht. Der molekularvergrößerte Ligand **85** wurde nach Aufarbeitung und Trocknung in einer Ausbeute von 60 % isoliert.

**IR (KBr):**  $\nu$  = 3024 (79), 2922 (90), 2668 (86), 1667 (91), 1619 (90), 1599 (93), 1563 (86), 1509 (95), 1493 (91), 1452 (93), 1432 (85), 1404 (77), 1320 (84), 1225 (95), 1170 (94), 1030 (89), 1005 (84), 830 (82), 755 (85), 695 (94)  $\text{cm}^{-1}$ .

### 5.3.3.2.4 Anbindung des Anthrachinonliganden **68** an Tentagel (**83**)



Wie in AAV 5 beschrieben, wurden 0.47 g (0.50 mmol) des Liganden **68** mit 0.50 g (0.20 mmol) Tentagel (**41**) unter Zugabe von 0.01 g (0.60 mmol) Natriumhydrid und 0.01 g (0.04 mmol) Natriumiodid umgesetzt. Das Produkt **83** konnte nach Aufarbeitung in einer Ausbeute von 80 % erhalten werden.

**IR (KBr):**  $\nu$  = 3073 (85), 3045 (87), 3009 (87), 2993 (88), 1665 (94), 1643 (82), 1612 (92), 1575 (87), 1517 (87), 1501 (87), 1485 (91), 1417 (79), 1392 (83), 1340 (92), 1316 (92), 1208 (87), 1176 (89), 971 (91), 891 (87)  $\text{cm}^{-1}$ .

### 5.3.4 Einschluß von Phthalazin-Liganden in hydrophobe Sol-Gel-Materialien (63)

In einem 30 mL Becherglas wurden 0.78 g (0.10 mmol)  $(\text{DHQ})_2\text{PHAL}$  in 5 mL Methanol gelöst. Anschließend wurden 2.1 mL (10.05 mmol) Tetraethoxysilan hinzugefügt und 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann gab man 5 mL Wasser und 0.24 mL konz. Ammoniaklösung zu dem Reaktionsgemisch. Nach zwei Minuten konnte das Einsetzen des Gelierens beobachtet werden. Zu diesem Zeitpunkt wurde das Rühren eingestellt. Nach einer Ruhezeit von 24 h bei Raumtemperatur wurde das Polymer bei 40 °C getrocknet und im Anschluss daran zwecks Entfernung des nicht eingeschlossenen Liganden einer Soxhlet-extraktion mit Chloroform/Methanol (9:1) als Lösungsmittel unterworfen.

## 5.4 Asymmetrische Dihydroxylierung

### AAV 6 :      Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Asymmetrischen Dihydroxylierung mit Hilfe von immobilisierten, nicht löslichen Liganden

In einem Zweihalskolben mit KPG-Rührer wurde eine Mischung aus 3.00 Äq. Kaliumhexacyanoferrat(III), 3.00 Äq. Kaliumcarbonat, 0.01 Äq. Kaliumosmat und 0.02 Äq. des polymervergrößerten Liganden in einem Lösungsmittelgemisch bestehend aus *tert*-Butanol und Wasser (1:1, 10 mL pro mmol Olefin) vorgelegt. Im Falle von 1,2-di- und trisubstituierten Olefinen wurde zusätzlich 1.0 Äq. Methansulfonsäureamid und bei allylisch-substituierten Substraten 3.00 Äq. Natriumhydrogencarbonat hinzugefügt. Bei der jeweiligen Reaktionstemperatur tropfte man 1.00 Äq. des entsprechenden Olefins zu. Nach zweitägigem Rühren bei dieser Temperatur wurde die Reaktionslösung mit 4.00 Äq. Natriumdisulfit versetzt, auf Raumtemperatur erwärmt und durch Zugabe von DCM verdünnt. Anschließend wurde der immobilisierte Ligand durch Filtration entfernt, die wässrige Phase abgetrennt und dreimal mit DCM extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat

getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Die Reinigung der Rohprodukte erfolgte mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Eluent: MTBE).

**AAV 7:        Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Asymmetrischen Dihydroxylierung mit Hilfe von immobilisierten, löslichen Liganden mit zwei Ligandeneinheiten**

In einem Rundkolben wurden 3.00 Äq. Kaliumhexacyanoferrat(III), 3.00 Äq. Kaliumcarbonat und 0.01 Äq. Kaliumosmat in einem Lösungsmittelgemisch aus *tert*-Butanol und Wasser (1:1, 10 mL pro mmol Olefin) gelöst. Bei der Umsetzung von 1,2-disubstituierten Olefinen fügte man zusätzlich 1.00 Äq. Methansulfonsäureamid und im Falle von allylisch-substituierten Substraten 3.00 Äq. Natriumhydrogencarbonat hinzu. Nach Zugabe von 0.01 Äq. des molekularvergrößerten Liganden wurde die Mischung auf 0 °C gekühlt. Anschließend fügte man das Olefin hinzu und rührte 12 h bei dieser Temperatur. Zur Aufarbeitung wurde die Lösung mit 4.00 Äq. Natriumdisulfit versetzt und durch Zugabe von DCM verdünnt. Nach Erwärmung auf Raumtemperatur trennte man die wässrige Phase ab und extrahierte diese dreimal mit DCM. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde in wenig DCM aufgenommen und tropfenweise mit MTBE versetzt, wobei der immobilisierte Ligand zur Fällung gebracht wurde. Dieser wurde anschließend mittels Filtration abgetrennt und im Vakuum getrocknet. Das Filtrat engte man im Vakuum ein und reinigte das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluent: MTBE).

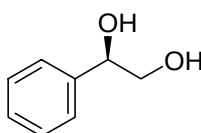
**AAV 8:        Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Asymmetrischen Dihydroxylierung mit Hilfe von immobilisierten, löslichen Liganden mit einer Ligandeneinheit**

Man löste bei Raumtemperatur 3.00 Äq. Kaliumhexacyanoferrat(III), 3.00 Äq. Kaliumcarbonat, 0.01 Äq. Kaliumosmat und 0.02 Äq. des immobilisierten Liganden in einem Lösungsmittelgemisch aus *tert*-Butanol und Wasser (1:1, 10 mL pro mmol Olefin). Bei der Dihydroxylierung von 1,2-disubstituierten Olefinen fügte man zusätzlich 1.00 Äq. Methansulfonsäureamid und im Falle von allylisch-substituierten Substraten 3.00 Äq. Natriumhydrogencarbonat hinzu. Nach Abkühlung auf 0 °C wurde 1.00 Äq. des Olefins zugetropft. Nach einer Reaktionszeit von 12 h versetzte man die Reaktionsmischung mit 4.00 Äq. Natriumdisulfit und erwärmte

te auf Raumtemperatur. Die Lösung wurde mit DCM verdünnt, die wässrige Phase abgetrennt und dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum auf ein Volumen von 5 mL eingengt. Anschließend tropfte man langsam MTBE hinzu, um den polymervergrößerten Liganden auszufällen. Dieser wurde mittels Filtration abgetrennt und getrocknet. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingengt und das Rohprodukt mit Hilfe einer Säulen-chromatographie (Kieselgel, Eluent: MTBE) gereinigt.

## 5.4.1 Asymmetrische Dihydroxylierung mit immobilisierten Diphenylpyrazinopyridazinliganden

### 5.4.1.1 AD von Styrol zu (R)-1-Phenyl-1,2-ethandiol (53)



53

**$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 3.51-3.67 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-OH}$ ), 3.67-4.12 (s, br, 2H, OH), 4.71 (dd,  $J$  = 3.5, 8.2 Hz, 1H,  $\text{CH-OH}$ ), 7.21-7.33 (m, 5H,  $\text{C-H}_{\text{arom}}$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 68.1 ( $\text{CH}_2\text{-OH}$ ), 74.8 ( $\text{CH-OH}$ ), 126.2, 128.0, 128.6, 140.6 ( $\text{C}_{\text{arom.}}$ ) ppm.

**HPLC** (OB, *n*-Heptan/Isopropanol 9:1,  $0.5 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ , 254 nm):  $t_{\text{R}}$  = 14.6 min [(*R*)-Enantiomer], 18.1 min [(*S*)-Enantiomer].

#### **Katalyse AD 1: AD mit Hilfe des immobilisierten Liganden 37 (Reihenversuch)**

Die Umsetzung von 0.16 g (1.50 mmol) Styrol erfolgte analog AVV 6 durch langsame Zugabe des Olefins bei 0 °C zu einer Mischung aus 1.49 g (4.50 mmol) Kaliumhexacyanoferrat(III), 0.62 g (4.50 mmol) Kaliumcarbonat, 5.50 mg (0.02 mmol) Kaliumosmat und 0.04 g (0.03 mmol) des Liganden 37. Man erhielt das Produkt 53 nach Aufarbeitung als farblosen Feststoff in einer Ausbeute von 92 % und einem Enantiomerenüberschuss von 97 %.

Der wiedergewonnene Ligand wurde wie eben beschrieben in vier weiteren aufeinanderfolgenden Katalysen eingesetzt. Die in diesen Katalysen erhaltenen Enantiomerenüberschüsse und Ausbeuten sind in Tabelle 10 zusammengefasst.

**Tabelle 10:** Ergebnisse des Reihenversuches

| Einsatz | Ausbeute [%] | ee [%] | Konfig.      |
|---------|--------------|--------|--------------|
| 2       | 91           | 96     | ( <i>R</i> ) |
| 3       | 89           | 95     | ( <i>R</i> ) |
| 4       | 90           | 94     | ( <i>R</i> ) |
| 5       | 89           | 94     | ( <i>R</i> ) |

**Katalyse AD 2:**      *AD mit Hilfe des immobilisierten Liganden 10 (Reihenversuch A)*

In Analogie zu AAV 6 wurden 0.21 g (2.00 mmol) Styrol bei 0 °C durch Reaktion mit einer Mischung aus 1.98 g (6.00 mmol) Kaliumhexacyanoferrat(III), 0.83 (6.00 mmol) Kaliumcarbonat, 7.40 mg (0.02 mmol) Kaliumosmat und 0.10 g (0.04 mmol) des polymervergrößerten Liganden **10** dihydroxyliert. Nach Aufarbeitung wurde das Diol **53** in einer Ausbeute von 89 % mit einem Enantiomerenüberschuss von 98 % isoliert.

Der rezyklierte Ligand wurde wie in AAV 6 beschrieben in sechs weiteren aufeinanderfolgenden Dihydroxylierungen eingesetzt. Tabelle 11 fasst die Ergebnisse der Katalysen zusammen.

**Tabelle 11:** Ergebnisse des Reihenversuches A

| Einsatz | Ausbeute [%] | ee [%] | Konfig.      |
|---------|--------------|--------|--------------|
| 2       | 90           | 97     | ( <i>R</i> ) |
| 3       | 91           | 97     | ( <i>R</i> ) |
| 4       | 90           | 98     | ( <i>R</i> ) |
| 5       | 88           | 97     | ( <i>R</i> ) |
| 6       | 91           | 97     | ( <i>R</i> ) |
| 7       | 89           | 97     | ( <i>R</i> ) |

**Katalyse AD 3: AD mit Hilfe des immobilisierten Liganden 10 (Reihenversuch B)**

Wie unter AAV 6 erläutert, wurden 1.48 g (0.45 mmol) Kaliumhexacyanoferrat(III), 0.62 g (0.45 mmol) Kaliumcarbonat, 5.5 mg (0.02 mmol) Kaliumosmat und 0.08 g (0.03 mmol) des immobilisierten Liganden **10** bei 0 °C mit 0.16 g (1.50 mmol) Styrol versetzt. Nach Aufarbeitung konnte das Produkt **53** in 93 %-iger Ausbeute und einem Enantiomerenüberschuss von 98 % erhalten werden.

Der nach der Reaktion isolierte Ligand wurde wie in AAV 6 geschildert weitere zweimal eingesetzt, jedoch ohne Zugabe an Kaliumosmat. Die Ergebnisse gibt Tabelle 12 wieder.

**Tabelle 12:** Ergebnisse des Reihenversuches B

| Einsatz | Ausbeute [%] | ee [%] | Konfig. |
|---------|--------------|--------|---------|
| 2       | 50           | 98     | (R)     |
| 3       | 34           | 95     | (R)     |

**Katalyse AD 4: AD mit Hilfe des immobilisierten Liganden 42**

Die Dihydroxylierung von Styrol erfolgte, wie unter AAV 6 beschrieben, bei 0 °C durch Zutropfen von 0.21 g (2.00 mmol) des Olefins zu einer Mischung aus 1.98 g (6.00 mmol) Kaliumhexacyanoferrat(III), 0.82 g (6.00 mmol) Kaliumcarbonat, 7.40 mg (0.02 mmol) Kaliumosmat und 0.07 g (0.03 mmol) des Liganden **42**. Das Diol **53** wurde nach Aufarbeitung in einer Ausbeute von 94 % mit einem 41 %-igen Enantiomerenüberschuss isoliert.

**Katalyse AD 5: AD mit Hilfe des immobilisierten Liganden 43**

In Anlehnung an AAV 6 wurden 0.99 g (3.00 mmol) Kaliumhexacyanoferrat(III), 0.41 g (3.00 mmol) Kaliumcarbonat, 3.70 mg (0.01 mmol) Kaliumosmat, 0.04 g (0.02 mmol) des polymervergrößerten Liganden **43** und 0.10 g (1.00 mmol) Styrol zur Reaktion gebracht. Das entstandene Diol **53** konnte nach Aufarbeitung in einer Ausbeute von 93 % mit einem Enantiomerenüberschuß von 63 % gewonnen werden.

**Katalyse AD 6: AD mit Hilfe des immobilisierten Liganden 44**

Wie in AAV 6 beschrieben, wurden 0.99 g (3.00 mmol) Kaliumhexacyanoferrat, 0.41 g (3.00 mmol) Kaliumcarbonat, 3.70 mg (0.01 mmol) Kaliumosmat und 0.07 g (0.02 mmol) des

molekularvergrößerten Liganden **44** bei 0 °C mit 0.10 g (1.00 mmol) Styrol umgesetzt. Die Isolierung des Diols **53** als farbloser Feststoff erfolgte nach Aufarbeitung mit einer Ausbeute von 91 % und einem Enantiomerenüberschuss von ebenfalls 91%.

Der nach der Katalyse isolierte Ligand wurde erneut in einer zweiten Reaktion analog AAV 6 eingesetzt. In diesem Fall konnte das Diol wiederum mit einem 91 %-igen Enantiomerenüberschuss in einer Ausbeute von 93 % erhalten werden.

**Katalyse AD 7:      AD mit Hilfe des immobilisierten Liganden 48**

Die Dihydroxylierung von Styrol erfolgte wie unter AAV 6 erläutert bei 0 °C durch die Zugabe von 0.10 g (1.00 mmol) Styrol zu einer Mischung aus 0.99 g (3.00 mmol) Kaliumhexacyanoferrat(III), 0.41 g (3.00 mmol) Kaliumcarbonat, 3.70 mg (0.01 mmol) Kaliumosmat und 0.07 g (0.02 mmol) des immobilisierten Liganden **48**. Jedoch konnte mittels DC-Kontrolle keine Umsetzung des Olefins beobachtet werden.

Eine Verdopplung der Ligandäquivalente von 0.02 auf 0.04 Mol-% führte ebenfalls zu keinem Erfolg.

**Katalyse AD 8:      AD mit Hilfe des immobilisierten Liganden 50**

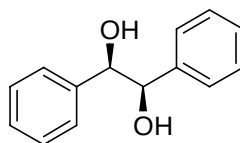
In Analogie zu AAV 7 versetzte man bei 0 °C eine Mischung aus 0.74 g (2.25 mmol) Kaliumhexacyanoferrat(III), 0.32 g (2.25 mmol) Kaliumcarbonat, 2.80 mg (0.008 mmol) Kaliumosmat und 0.06 g (0.008 mmol) des immobilisierten Liganden **50** mit 0.08 g (0.75 mmol) Styrol. Man erhielt das Diol **53** in einer Ausbeute von 91 % mit einem Enantiomerenüberschuss von 95 %.

**Katalyse AD 9:      AD mit Hilfe des immobilisierten Liganden 52**

Die Umsetzung von 0.74 g (2.25 mmol) Kaliumhexacyanoferrat(III), 0.32 g (2.25 mmol) Kaliumcarbonat, 2.8 mg (0.008 mmol) Kaliumosmat unter Zugabe von 0.06 g (0.008 mmol) des immobilisierten Liganden **52** und 0.08 g (0.75 mmol) Styrol bei 0 °C analog AAV 7 führte zu dem Diol **53** in einer Ausbeute von 92 % mit einem Enantiomerenüberschuss von 96 %.



#### 5.4.1.2 AD von *trans*-Stilben zu (*R,R*)-1,2-Diphenyl-1,2-ethandiol (102)

**102**

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 2.83 (s, 2H, OH), 4.72 (s, 2H, CH-OH), 7.11-7.26 (m, 10H, C-H<sub>arom</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 79.7 (C-OH), 127.5, 128.5, 128.7, 141.3 (C<sub>arom.</sub>) ppm.

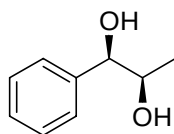
Zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses synthetisierte man den Bis-(*R*)-(-)-MTPA-Ester. Dazu wurde zu einer Lösung von 0.04 g (0.19 mmol) *syn*-1,2-Diphenyl-1,2-ethandiol (**102**) in 1 mL Pyridin 0.12 g (0.42 mmol) (*R*)-(-)- $\alpha$ -(trifluormethyl)-phenylethylsäurechlorid getropft. Nach einer Reaktionszeit von 12 h bei Raumtemperatur verdünnte man die Mischung mit 6 mL DCM und reinigte dreimal mit jeweils 5 mL einer 2M Salzsäure. Anschließend wurde die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt.

**HPLC** (OD, *n*-Heptan/Isopropanol 9:1, 1.0 mL·min<sup>-1</sup>, 254 nm):  $t_R$  = 10.9 min [(*R,R,R,R*)-Diastereomer], 12.0 min [(*S,S,R,R*)-Diastereomer].

#### **Katalyse AD 10: AD mit Hilfe des immobilisierten Liganden 10**

Die Dihydroxylierung erfolgte wie in AAV 6 erläutert bei Raumtemperatur durch Zugabe von 0.18 g (1.00 mmol) *trans*-Stilben zu einer Mischung aus 0.99 g (3.00 mmol) Kaliumhexacyanoferrat(III), 0.42 g (3.00 mmol) Kaliumcarbonat, 3.70 mg (0.01 mmol) Kaliumosmat, 0.05 g (0.02 mmol) des polymervergrößerten Liganden **60** und 0.95 g (1.00 mmol) Methansulfonsäureamid. Man erhielt das Diol **102** mit einem Enantiomerenüberschuss von 99 % und einer Ausbeute von 77 %.

### 5.4.1.3 AD von *trans*- $\beta$ -Methylstyrol zu (*R,R*)-1-Phenyl-1,2-propandiol (**103**)

**103**

**$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 1.02 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.98 (s, 1H, OH), 3.18 (s, 1H, OH), 3.77-3.88 (m, 1H, CH-OH), 4.32 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H, CH-OH), 7.25-7.38 (m, 5H, C- $H_{\text{arom}}$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 18.8 ( $\text{CH}_3$ ), 72.3 (CH-OH), 79.6 (CH-OH), 127.0, 128.2, 128.6, 141.2 ( $\text{C}_{\text{arom.}}$ ) ppm.

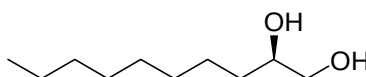
**HPLC** (AD, *n*-Heptan/Isopropanol 9:1,  $0.5 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ , 220 nm):  $t_{\text{R}}$  = 17.5 min [(*S,S*)-Enantiomer], 30.4 min [(*R,R*)-Enantiomer].

#### **Katalyse AD 11: AD mit Hilfe des immobilisierten Liganden **10****

In Anlehnung an AAV 6 wurden 0.12 g (1.00 mmol) *trans*- $\beta$ -Methylstyrol bei 0 °C durch Umsetzung mit 0.99 g (3.00 mmol) Kaliumhexacyanoferrat(III), 0.42 g (3.00 mmol) Kaliumcarbonat, 3.70 mg (0.01 mmol) Kaliumosmat, 0.05 g (0.02 mmol) des polymervergrößerten Liganden **10** und 0.95 g (1.00 mmol) Methansulfonsäureamid dihydroxyliert. Das Diol **103** konnte nach Aufarbeitung in einer Ausbeute von 80 % und einem ee-Wert von 94 % isoliert werden.

## 5.4.2 Asymmetrische Dihydroxylierung mit immobilisierten Pyrimidinliganden

### 5.4.2.1 AD von 1-Decen zu (*R*)-1,2-Decandiol (**62**)

**62**

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 0.79-0.98 (m, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.18-1.57 (m, 14H, CH<sub>2</sub>), 2.94 (s, br, 2H, OH), 3.34-3.47 (m, 1H, CH-OH), 3.58-3.74 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-OH) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 14.7 (CH<sub>3</sub>), 23.2, 26.2, 29.8, 30.0, 30.2, 32.4, 33.7 (CH<sub>2</sub>), 67.4 (CH<sub>2</sub>-OH), 73.0 (CH-OH) ppm.

Zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses wurde das Bis-4-methoxybenzoat des 1,2-Decandiols (**62**) synthetisiert: In einem Kolben wurden 0.02 g (0.11 mmol) des Diols in 1 mL DCM und 50  $\mu$ L Pyridin gelöst und mit 0.05 g (0.29 mmol) *p*-Methoxybenzoylchlorid versetzt. Im Anschluss daran wurde nach 12-stündigem Rühren die Lösung nach Zugabe von 5 mL DCM dreimal mit jeweils 2 mL einer 2M Salzsäure ausgeschüttelt und die gesammelten wässrigen Phasen dreimal mit je 2 mL DCM extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel destillativ entfernt.

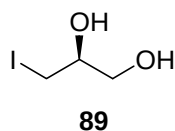
**HPLC** (OD, *n*-Heptan/Isopropanol 95:5, 0.8 mL·min<sup>-1</sup>, 254 nm):  $t_R$  = 11.4 min [(*R*)-Enantiomer], 15.7 min [(*S*)-Enantiomer].

#### **Katalyse AD 12: AD mit Hilfe des immobilisierten Liganden 59**

Wie in AAV 6 beschrieben, wurden 1.98 g (6.00 mmol) Kaliumhexacyanoferrat(III), 0.83 g (6.00 mmol) Kaliumcarbonat, und 7.40 mg Kaliumosmat (0.02 mmol) bei 0 °C unter Zugabe von 0.96 g (0.04 mmol) des immobilisierten Liganden **59** und 0.28 g (2.2 mmol) 1-Decen zu Reaktion gebracht. Das Diol **62** konnte nach Aufarbeitung in einer Ausbeute von 51 % mit einem ee-Wert von 84 % isoliert werden.

## 5.4.3 Asymmetrische Dihydroxylierung mit immobilisierten Anthrachinonliganden

### 5.4.3.1 AD von Allyliodid zu (S)-1-Iod-2,3-propandiol (**89**)



**$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz, Methanol- $\text{d}_4$ ):**  $\delta$  = 3.17 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{I}$ ), 3.30-3.36 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{I}$ ), 3.51-3.56 (m, 3H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{CHOH}$ ), 4.83 (s, br, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{CHOH}$ ) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz, Methanol- $\text{d}_4$ ):**  $\delta$  = 8.5 ( $\text{CH}_2\text{-I}$ ), 64.9 ( $\text{CH}_2\text{-OH}$ ), 71.6 ( $\text{CH-OH}$ ) ppm.

**HPLC** (OD-H, *n*-Heptan/Isopropanol 97:3,  $0.75 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ , 254 nm):  $t_{\text{R}}$  = 31.6 min [(S)-Enantiomer], 37.3 min [(R)-Enantiomer].

#### **Katalyse AD 13: AD mit Hilfe des immobilisierten Liganden 75**

In Analogie zu AAV 8 wurden 0.25 g (1.50 mmol) des Olefins zu einer Mischung aus 1.49 g (4.50 mmol) Kaliumhexacyanoferrat(III), 0.63 g (4.50 mmol) Kaliumcarbonat, 5.60 mg (0.02 mmol) Kaliumosmat, 0.38 g (4.50 mmol) Natriumhydrogencarbonat und 0.18 g (0.03 mmol) des polymervergrößerten Liganden **75** bei 0 °C getropft. Nach Aufarbeitung wurde das Produkt **89** in einer Ausbeute von 65 % und einem Enantiomerenüberschuss von 80 % isoliert.

Der nach der Katalyse zurückgewonnene Ligand wurde wie in AAV 8 geschildert ein weiteres Mal in eine Dihydroxylierung von Allyliodid eingesetzt. In diesem Fall konnte ein Enantiomerenüberschuß von 80 % mit einer Ausbeute von 66 % erzielt werden.

#### **Katalyse AD 14: AD mit Hilfe des immobilisierten Liganden 76**

Die Dihydroxylierung von 0.17 g (1.00 mmol) Allyliodid erfolgte analog AAV 8 durch Zugabe des Olefins bei 0 °C zu einer Mischung aus 0.99 g (3.00 mmol) Kaliumhexacyanoferrat(III), 0.42 g (3.00 mmol) Kaliumcarbonat, 3.70 mg (0.01 mmol) Kaliumosmat, 0.25 g (3.00 mmol) Natriumhydrogencarbonat und 0.22 g (0.02 mmol) des Liganden **76**. Das Diol **89**

konnte mit einem Enantiomerenüberschuss von 84 % und einer Ausbeute von 74 % gewonnen werden.

**Katalyse AD 15: AD mit Hilfe des immobilisierten Liganden 78**

Die Umsetzung von 1.49 g (4.50 mmol) Kaliumhexacyanoferrat(III), 0.63 g (4.50 mmol) Kaliumcarbonat, 5.60 mg (0.015 mmol) Kaliumosmat, und 0.38 g (4.50 mmol) Natriumhydrogencarbonat unter Zugabe von 0.18 g (0.03 mmol) des molekularvergrößerten Liganden **78** und 0.25 g (1.50 mmol) Allyliodid bei einer Temperatur von 0 °C führte zu Diol **89** in einer 55 %-igen Ausbeute mit einem Enantiomerenüberschuss von 73 %.

**Katalyse AD 16: AD mit Hilfe des immobilisierten Liganden 79**

In Anlehnung an AAV 8 fügte man bei 0 °C 0.17 g (1.00 mmol) Allyliodid zu einer Mischung aus 0.99 g (3.00 mmol) Kaliumhexacyanoferrat(III), 0.42 g (3.00 mmol) Kaliumcarbonat, 3.70 mg (0.01 mmol) Kaliumosmat, 0.25 g (3.00 mmol) Natriumhydrogencarbonat und 0.22 g (0.02 mmol) des Liganden **79**. Das Diol **89** konnte nach Aufarbeitung in einer Ausbeute von 53 % mit einem ee-Wert von 82 % erhalten werden.

Der nach der Reaktion isolierte Ligand wurde analog AAV 8 ein zweites Mal in einer Katalyse getestet. Dabei resultierte das entsprechenden Diol in einer Ausbeute von 54 % mit einem Enantiomerenüberschuss von 84 %.

**Katalyse AD 17: AD mit Hilfe des immobilisierten Liganden 80**

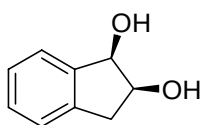
Wie in AAV 7 erläutert, wurden 0.74 g (2.25 mmol) Kaliumhexacyanoferrat(III), 0.32 g (2.25 mmol) Kaliumcarbonat, 2.80 mg (0.01 mmol) Kaliumosmat, 0.19 g (2.25 mmol) Natriumhydrogencarbonat und 0.06 g (0.01 mmol) des immobilisierten Liganden **80** mit 0.13 g (0.75 mmol) Allyliodid versetzt. Nach Aufarbeitung konnte das Produkt **89** in 60 %-iger Ausbeute und einem Enantiomerenüberschuss von 80 % isoliert werden.

**Katalyse AD 18: AD mit Hilfe des immobilisierten Liganden 81**

Analog AAV 7 wurden 0.13 g (0.75 mmol) Allyliodid zu einer Mischung aus 0.74 g (2.25 mmol) Kaliumhexacyanoferrat(III), 0.32 g (2.25 mmol) Kaliumcarbonat, 2.80 mg (0.01 mmol) Kaliumosmat, 0.19 g (2.25 mmol) Natriumhydrogencarbonat und 0.06 g (0.01 mmol) des immobilisierten Liganden **81** bei 0 °C getropft. Das Diol **89** wurde nach Aufarbeitung in einer Ausbeute von 56 % mit einem ee-Wert von 71 % gewonnen.

**Katalyse 19: AD mit Hilfe des immobilisierten Liganden 82**

Die Dihydroxylierung von 0.13 g (0.75 mmol) Allyliodid mit 0.74 g (2.25 mmol) Kaliumhexacyanoferrat(III), 0.32 g (2.25 mmol) Kaliumcarbonat, 2.80 mg (0.01 mmol) Kaliumosmat und 0.19 g (2.25 mmol) Natriumhydrogencarbonat unter Zugabe von 0.36 g (0.02 mmol) des immobilisierten Liganden **82** erfolgte analog AAV 6 und führte zu dem Diol **89** in einer Ausbeute von 57 % mit einem ee-Wert von 73 %.

**5.4.3.2 AD von Inden zu (1R,2S)-1,2-Indandiol (**87**)****87**

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 2.82-3.09 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.96 (s, 1H, OH), 4.35 (s, 1H, OH), 4.35-4.46 (m, 1H, CH-OH) 4.83-4.98 (m, 1H, CH-OH), 7.15-7.24 (m, 3H, C-H<sub>arom</sub>), 7.32-7.40 (m, 1H, C-H<sub>arom</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 39.3 (CH<sub>2</sub>), 73.8 (C-OH), 76.3 (C-OH), 125.8, 127.3, 128.7, 141.6, 144.4 (C<sub>arom.</sub>) ppm.

**HPLC** (OJ, *n*-Heptan/Isopropanol 9:1, 0.8 mL·min<sup>-1</sup>, 210 nm):  $t_R$  = 11.7 min [(*R,S*)-Enantiomer], 14.7 min [(*S,R*)-Enantiomer].

**Katalyse AD 20: AD mit Hilfe des immobilisierten Liganden 75**

In Analogie zu AAV 8 wurden 0.16 g (1.00 mmol) Inden bei 0 °C zu einer Mischung aus 0.99 g (3.00 mmol) Kaliumhexacyanoferrat(III), 0.42 g (3.00 mmol) Kaliumcarbonat, 3.70 mg (0.01 mmol) Kaliumosmat, 0.10 g (1.00 mmol) Methansulfonsäureamid und 0.21 g (0.02 mmol) des Liganden **75** getropft. Nach Aufarbeitung wurde das Produkt **87** in einer Ausbeute von 72 % mit einem Enantiomerenüberschuss von 57 % erhalten.

**Katalyse AD 21: AD mit Hilfe des immobilisierten Liganden 76**

Wie in AAV 8 erläutert, wurden 0.50 g (1.50 mmol) Kaliumhexacyanoferrat(III), 0.21 g (3.00 mmol) Kaliumcarbonat, 1.90 mg (0.01 mmol) Kaliumosmat, 0.05 g (0.50 mmol) Methansulfonsäureamid und 0.11 g (0.01 mmol) des Liganden **76** bei 0 °C mit 0.06 g (0.50 mmol) Inden versetzt. Nach Aufarbeitung konnte das Diol **87** mit einem Enantiomenüberschuß von 54 % und einer Ausbeute von 84 % isoliert werden.

**Katalyse AD 22: AD mit Hilfe des immobilisierten Liganden 78**

Die Dihydroxylierung von 0.11 g (1.00 mmol) Inden mit Hilfe von 0.99 g (3.00 mmol) Kaliumhexacyanoferrat(III), 0.42 g (3.00 mmol) Kaliumcarbonat, 3.70 mg (0.01 mmol) Kaliumosmat und 0.10 g (1.0 mmol) Methansulfonsäureamid unter Zugabe von 0.12 g (0.02 mmol) des polymervergrößerten Liganden **78** analog AAV 8 lieferte das Produkt **87** in einer 73 %-igen Ausbeute und einem ee-Wert von 56 %.

**Katalyse AD 23: AD mit Hilfe des immobilisierten Liganden 79**

In Analogie zu AAV 8 führte die Umsetzung von 0.11 g (1.0 mmol) Inden in Anwesenheit von 0.99 g (3.0 mmol) Kaliumhexacyanoferrat(III), 0.42 g (3.0 mmol) Kaliumcarbonat, 3.70 mg (0.01 mmol) Kaliumosmat, 0.10 g (1.0 mmol) Methansulfonsäureamid und 0.22 g (0.02 mmol) des chiralen Liganden **79** zu dem entsprechenden Diol **87** mit einem Enantiomenüberschuss von 57 % und einer Ausbeute von 72 %.

**Katalyse AD 24: AD mit Hilfe des immobilisierten Liganden 80**

Die Umsetzung von 0.09 g (0.75 mmol) Inden analog AAV 7 mit 0.74 g (2.25 mmol) Kaliumhexacyanoferrat(III), 0.31 g (2.25 mmol) Kaliumcarbonat, 2.80 mg (0.01 mmol) Kaliumosmat, 0.71 g (0.75 mmol) Natriumhydrogencarbonat und 0.06 g (0.01 mmol) des immobilisierten Liganden **80** ergab das Produkt **87** in einer 77 %-igen Ausbeute mit einem Enantiomerenüberschuss von 54 %.

**Katalyse AD 25: AD mit Hilfe des immobilisierten Liganden 81**

Wie in AAV 7 beschrieben, wurden 0.74 g (2.25 mmol) Kaliumhexacyanoferrat(III), 0.31 g (2.25 mmol) Kaliumcarbonat, 2.80 mg (0.01 mmol) Kaliumosmat und 0.71 g (0.75 mmol) Natriumhydrogencarbonat unter Zugabe von 0.06 g (0.01 mmol) des immobilisierten Liganden **81** bei 0 °C mit 0.09 g (0.75 mmol) Inden versetzt. Nach Aufarbeitung konnte das Diol **87** in einer Ausbeute von 71 % mit einem ee-Wert von 53 % isoliert werden.

**Katalyse AD 26: AD mit Hilfe des immobilisierten Liganden 83**

In Anlehnung an AAV 6 wurden 0.11 g (1.00 mmol) Inden bei 0 °C mit Hilfe von 0.99 g (3.00 mmol) Kaliumhexacyanoferrat(III), 0.42 g (3.00 mmol) Kaliumcarbonat, 3.70 mg (0.01 mmol) Kaliumosmat, 0.10 g (1.00 mmol) Methansulfonsäureamid und 0.07 g (0.02 mmol) des Tentagels **83** dihydroxyliert. Das Produkt **87** wurde nach Aufarbeitung mit einer Ausbeute von 77 % mit einem Enantiomerenüberschuss von 50 % gewonnen.

**Katalyse AD 27: AD mit Hilfe des immobilisierten Liganden 85**

Die Dihydroxylierung von 0.11 g (1.00 mmol) Inden erfolgte wie unter AAV 6 beschrieben bei 0 °C durch Zutropfen des Olefins zu einer Mischung von 0.99 g (3.00 mmol) Kaliumhexacyanoferrat(III), 0.42 g (3.00 mmol) Kaliumcarbonat, 3.70 mg (0.01 mmol) Kaliumosmat, 0.10 g (1.00 mmol) Methansulfonsäureamid und 0.04 g (0.02 mmol) des Wang-Harzes **85**. Das Diol **87** wurde nach Aufarbeitung in einer Ausbeute von 69 % in nahezu racemischer Form isoliert.

**Katalyse AD 28: AD mit Hilfe des immobilisierten Liganden 84**

Analog AAV 6 wurden 0.11 g (1.00 mmol) Inden bei 0 °C durch Reaktion mit einer Mischung aus 0.99 g (3.00 mmol) Kaliumhexacyanoferrat(III), 0.42 g (3.00 mmol) Kaliumcarbonat, 3.70 mg (0.01 mmol) Kaliumosmat, 0.10 g (1.00 mmol) Methansulfonsäureamid und 0.03 g (0.02 mmol) des Merrifield-Harzes **84** dihydroxyliert. Nach Aufarbeitung wurde das Produkt **87** in einer Ausbeute von 68 % mit einem ee-Wert von 42 % erhalten.

**Katalyse AD 29: AD mit Hilfe des immobilisierten Liganden 80**

Wie in AAV 6 erläutert, wurden 0.74 g (2.25 mmol) Kaliumhexacyanoferrat(III), 0.31 g (2.25 mmol) Kaliumcarbonat, 2.80 mg (0.01 mmol) Kaliumosmat und 0.71 g (0.75 mmol) Natriumhydrogencarbonat unter Zugabe von 0.04 g (0.015 mmol) des Silicagels **80** bei 0 °C mit 0.09 g (0.75 mmol) Inden versetzt. Das Diol **87** konnte nach Aufarbeitung mit einem Enantiomerenüberschuss von 47 % und einer 47 %-igen Ausbeute isoliert werden.



#### 5.4.4 Asymmetrische Dihydroxylierung mit einem in einer Sol-Gel-Matrix eingekapselten Phthalazinliganden

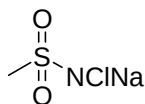
***Katalyse AD 30: AD von Styrol mit Hilfe des immobilisierten Liganden 63***

Die Umsetzung von 1.98 g (6.00 mmol) Kaliumhexacyanoferrat(III), 0.84 g (6.00 mmol) Kaliumcarbonat, 7.40 mg (0.02 mmol) Kaliumosmat unter Zugabe von 0.30 g (0.008 mmol) des immobilisierten Liganden **63** mit 0.21 g (0.04 mmol) Styrol bei 0 °C analog AAV 6 führte zu Diol **53** in einer Ausbeute von 79 % mit einem Enantiomerenüberschuss von 46 %.

## 5.5 Asymmetrische Aminohydroxylierung

### 5.5.1 Synthese der Stickstoffquellen

#### 5.5.1.1 Synthese von Chloramin-M (91)

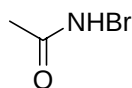
**91**

Wie in der Literatur beschrieben, wurden 2.41 g (25.00 mmol) Methansulfonamid und 1.00 g (25.00 mmol) Natriumhydroxid in 20 mL Wasser vorgelegt.<sup>39</sup> Zu dieser Lösung tropfte man bei Raumtemperatur anschließend 2.70 g (25.00 mmol) *tert*-Butylhypochlorit und rührte eine weitere Stunde. Im letzten Schritt wurde die Reaktionslösung im Vakuum eingengt und der Rückstand dreimal mit 30 ml Diethylether gewaschen. Das Produkt konnte quantitativ gewonnen werden.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 5.66 (s, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 39.8 ppm.

#### 5.5.1.2 Synthese von *N*-Bromacetamid (96)

**96**

Wie in der Literatur beschrieben, wurden in einem Kolben 20.00 g (338.50 mmol) Acetamid in 54 g (400.50 mmol) Brom gelöst und auf 0 °C abgekühlt.<sup>88</sup> Bei dieser Temperatur fügte man langsam eine 50 %-ige Kaliumhydroxidlösung hinzu, bis die Lösung hellgelb wurde (etwa 30 mL). Anschließend wurde die Reaktionsmischung 3 h bei 0-5 °C stengelassen.

<sup>88</sup> E. P. Oliveto, C. Gerold *Organic Synthesis Collective Volume IV*, Wiley, New York, **1968**, 104.

Nach Zugabe von 40 g Natriumchlorid und 200 mL Chloroform erhitzte man die Lösung 3 Minuten unter starkem Rühren im Wasserbad und dekantierte die rötliche Chloroformphase ab. Dieser Vorgang wurde noch weitere Male mit 200 mL bzw. 100 mL Chloroform wiederholt. Die gesammelten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Durch Zugabe von 500 mL Hexan zu dem Filtrat konnte das Produkt ausgefällt werden. Nach Filtration und sich anschließender Umkristallisation aus Hexan/ $\text{CHCl}_3$  (1:1) wurde das Produkt als weiße Nadeln in einer Ausbeute von 80 % isoliert.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, Methanol- $\text{d}_4$ ):  $\delta = 2.06$  (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz, Methanol- $\text{d}_4$ ):  $\delta = 19.9$  ( $\text{CH}_3$ ), 175.1 ( $\text{C=O}$ ) ppm.

## 5.5.2 AA mit Chloramin-M als Stickstoffquelle

### AAV 9: AA mit polymergebundenen, löslichen Liganden

In einem Lösungsmittelgemisch aus *n*-Propanol und Wasser (1:1, 10 mL pro mmol Olefin) legte man 3.00 Äq. Chloramin-M vor und fügte anschließend 0.05 bzw. 0.10 Äq des Liganden hinzu. Im nächsten Schritt wurden 1.00 Äq. des jeweiligen Olefins und 0.04 Äq. Kaliumosmat zugegeben, woraufhin sich die Lösung sofort grün färbte. Nach einer Reaktionszeit von 12 h wurde die Katalyse durch Zugabe einer gesättigten, wässrigen Natriumsulfitlösung (10 mL pro mmol Olefin) abgebrochen. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und auf ein Volumen von 5 mL eingeeengt. Durch tropfenweise Zugabe von MTBE konnte der immobilisierte Ligand ausgefällt und abfiltriert werden. Das Lösungsmittel im Filtrat wurde destillativ entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Eluent: EE/PE 2:3) gereinigt.

### AAV 10: AA mit immobilisierten, nicht löslichen Liganden

Zu einer Lösung aus 3.00 Äq. Chloramin-M in einem Lösungsmittelgemisch aus *n*-Propanol und Wasser (1:1, 10 mL pro mmol Olefin) wurden 0.05 Äq. des polymervergrößerten Ligan-



Nach Zugabe von 0.19 g (1.00 mmol) Zimtsäureisopropylester und 14.8 mg (0.04 mmol) Kaliumosmat konnte eine sofortige Grünfärbung der Reaktionslösung beobachtet werden. Die Katalyse wurde nach einer Reaktionszeit von 12 h durch Zugabe von 10 mL einer gesättigten, wässrigen Natriumsulfitlösung abgebrochen. Anschließend wurde die wässrige Phase abgetrennt und dreimal mit jeweils 15 mL EE extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingedunstet. Das Rohprodukt **93** wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, Eluent: EE/PE 2:3) gereinigt und konnte in einer Ausbeute von 66 % mit einem Enantiomerenüberschuss von 92 % isoliert werden.

**Katalyse AA 2:      AA von Zimtsäureisopropylester mit Hilfe des immobilisierten Liganden **94****

Die Aminohydroxylierung von Zimtsäureisopropylester erfolgte wie unter AAV 9 erläutert durch Zugabe von 0.19 g (1.00 mmol) des Olefins zu einer Lösung von 0.46 g (3.00 mmol) Chloramin-M, 14.8 mg (0.04 mmol) Kaliumosmat und 0.56 g (0.05 mmol) des immobilisierten Liganden **94**. Das Produkt **93** wurde nach Aufarbeitung in einer Ausbeute von 52 % und einem Enantiomerenüberschuss von 90 % isoliert.

**Katalyse AA 3:      AA von Zimtsäureisopropylester mit Hilfe des immobilisierten Liganden **13****

In Analogie zu AAV 9 versetzte man eine Lösung von 0.23 g (1.50 mmol) Chloramin-M, 7.4 mg (0.02 mmol) Kaliumosmat und 0.15 g (0.03 mmol) des immobilisierten Liganden **13** mit 0.95 g (0.50 mmol) Zimtsäureisopropylester. Man erhielt den Aminoalkohol **93** in einer Ausbeute von 70 % mit einem ee-Wert von 92 %.

**Katalyse AA 4:      AA von Zimtsäureisopropylester mit Hilfe des immobilisierten Liganden **13****

Die Umsetzung von 0.23 g (1.50 mmol) Chloramin-M, 7.4 mg (0.02 mmol) Kaliumosmat und 0.30 g (0.05 mmol) des polymervergrößerten Liganden **13** mit 0.95 g (0.50 mmol) Zimtsäureisopropylester analog AAV 9 führte zu dem Produkt **93** in einer Ausbeute von 72 % und einem Enantiomerenüberschuss von 95 %.

Der nach der Katalyse zurückgewonnene Ligand, wurde analog AAV 9 in sechs aufeinanderfolgenden Katalysen eingesetzt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 13 zusammengefasst.

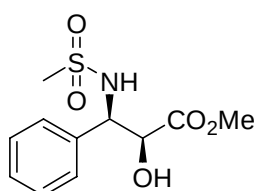
**Tabelle 13:** Ergebnisse des Reihenversuches

| Einsatz | Ausbeute [%] | ee [%] | Konfig.                   |
|---------|--------------|--------|---------------------------|
| 2       | 73           | 92     | (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ) |
| 3       | 65           | 92     | (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ) |
| 4       | 60           | 93     | (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ) |
| 5       | 75           | 91     | (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ) |
| 6       | 63           | 91     | (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ) |
| 7       | 65           | 91     | (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ) |

**Katalyse AA 5:**      *AA von Zimtsäureisopropylester mit Hilfe des immobilisierten Liganden 10*

In Anlehnung an AAV 10 wurden 0.23 g (1.50 mmol) Chloramin-M, 7.4 mg (0.02 mmol) Kaliumosmat und 0.06 g (0.03 mmol) des polymervergrößerten Liganden **10** mit 0.95 g (0.5 mmol) Zimtsäureisopropylester zur Reaktion gebracht. Der Aminoalkohol **93** konnte nach Aufarbeitung in einer Ausbeute von 50 % mit einem Enantiomerenüberschuss von 44 % gewonnen werden.

**5.5.2.2 AA von Zimtsäuremethylester zu (2*S*,3*R*)-*N*-(Methansulfonyl)-3-amino-2-hydroxy-3-phenylpropionsäuremethylester (**104**)**

**104**

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>CN):**  $\delta$  = 2.63 (s, 3H, SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.75 (s, 3H, CO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.78 (s, 1H, OH), 4.36 (s, 1H, CHOH), 4.86 (dd, *J* = 9.9, 3.2 Hz, 1H, CH-N), 6.08 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H, NH), 7.30-7.43 (m, 5H, C-H<sub>arom</sub>) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):**  $\delta$  = 41.8 ( $\text{SO}_2\text{-CH}_3$ ), 53.0 (C-N), 60.4 (C-OH), 75.3 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 128.1, 128.7, 129.3, 139.6 ( $\text{C}_{\text{arom.}}$ ), 172.9 (C=O) ppm.

**HPLC** (AS, *n*-Heptan/Isopropanol 4:1,  $0.5\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ , 210 nm):  $t_{\text{R}}$  = 47.3 min [(2*R*,3*S*)-Enantiomer], 54.1 min [(2*S*,3*R*)-Enantiomer].

**Katalyse AA 6:      AA von Zimtsäuremethylester mit Hilfe des immobilisierten Liganden 94**

Wie in AAV 9 beschrieben, wurden 0.46 g (3.00 mmol) Chloramin-M, 14.8 mg (0.04 mmol) Kaliumosmat und 0.56 g (0.05 mmol) des immobilisierten Liganden **94** mit 0.16 g (1.00 mmol) Zimtsäuremethylester versetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Produkt **104** mit einem Enantiomerenüberschuss von 86 % und einer Ausbeute von 43 % erhalten.

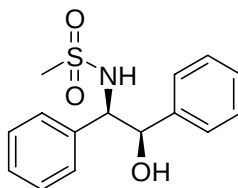
**Katalyse AA 7:      AA von Zimtsäuremethylester mit Hilfe des immobilisierten Liganden 13**

Die Umsetzung von 0.16 g (1.05 mmol) Chloramin-M, 5.2 mg (0.01 mmol) Kaliumosmat und 0.21 g (0.04 mmol) des immobilisierten Liganden **13** analog AAV 9 führte zum entsprechenden Aminoalkohol **104** in einer Ausbeute von 60 % und einem ee-Wert von 90 %.

**Katalyse AA 8:      AA von Zimtsäuremethylester mit Hilfe des immobilisierten Liganden 10**

Die Aminohydroxylierung von Zimtsäuremethylester erfolgte wie unter AAV 10 erläutert durch Zugabe von 0.16 g (1.00 mmol) des Olefins zu einer Mischung aus 0.46 g (3.00 mmol) Chloramin-M, 14.8 mg (0.04 mmol) Kaliumosmat und 0.13 g (0.05 mmol) des immobilisierten Liganden **10**. Das Produkt **104** wurde nach Aufarbeitung in einer Ausbeute von 45 % und einem Enantiomerenüberschuss von 44 % isoliert.

### 5.5.2.3 AA von *trans*-Stilben zu (1*R*,2*R*)-*N*-(Methansulfonyl)-2-amino-1,2-diphenylethanol (**105**)

**105**

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>CN):**  $\delta$  = 2.39 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.74 (d,  $J$  = 4.1 Hz, 1H, OH), 4.54 (dd,  $J$  = 7.9, 5.6 Hz, 1H, CH-NH), 4.84 (dd,  $J$  = 5.6, 4.1 Hz, 1H, CH-OH), 5.91 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H, NH), 7.23-7.34 (m, 10H, C-H<sub>arom</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>CN):**  $\delta$  = 41.2 (SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 65.1 (C-N), 77.0 (C-O), 118.2, 127.6, 127.7, 128.3, 128.4, 128.5, 128.5, 128.9, 129.1, 141.1, 142.5 (C<sub>arom.</sub>) ppm.

**HPLC** (OH-H, *n*-Heptan/Isopropanol 85:15, 0.7 mL·min<sup>-1</sup>, 210 nm):  $t_R$  = 27.0 min [(1*R*,2*R*)-Enantiomer], 34.4 min [(1*S*,2*S*)-Enantiomer].

#### **Katalyse AA 9: AA von *trans*-Stilben mit Hilfe des immobilisierten Liganden **94****

Wie unter AAV 9 erläutert, erfolgte die Umsetzung von 0.46 g (3.00 mmol) Chloramin-M, 14.8 mg (0.04 mmol) Kaliumosmat und 0.56 g (0.05 mmol) des Liganden **94** mit 0.19 g (1.0 mmol) *trans*-Stilben. Man erhielt den Aminoalkohol **105** mit einem Enantiomerenüberschuss von 57 % und einer Ausbeute von 73 %.

Der nach der Katalyse wiedergewonnene Ligand wurde in einer zweiten Katalyse analog AAV 9 eingesetzt. Das Produkt **105** konnte hierbei in einer Ausbeute von 67 % mit einem ee-Wert von 10 % gewonnen werden.

#### **Katalyse AA 10: AA von *trans*-Stilben mit Hilfe des immobilisierten Liganden **10****

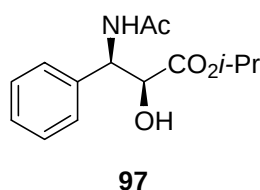
In Anlehnung an AAV 10 wurden 0.23 g (1.50 mmol) Chloramin-M, 7.4 mg (0.02 mmol) Kaliumosmat und 0.06 g (0.03 mmol) des polymervergrößerten Liganden **10** mit 0.95 g (0.50 mmol) *trans*-Stilben zur Reaktion gebracht. Der Aminoalkohol **105** konnte nach Aufar-



beutung in einer Ausbeute von 60 % mit einem Enantiomerenüberschuss von 10 % gewonnen werden.

### 5.5.3 AA mit *N*-Bromacetamid als Stickstoffquelle

#### AA von Zimtsäureisopropylester zu (2*S*,3*R*)-*N*-(Acyl)-3-amino-2-hydroxy-3-phenylpropionsäureisopropylester (97)



**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 1.25 (dd,  $J$  = 16.9, 6.2 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.80 (s, 3H, CO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.84 (s, br, 1H, OH), 4.43 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H, CH-OH), 5.07 (septett,  $J$  = 6.3 Hz, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 5.53 (dd,  $J$  = 9.3, 2.2 Hz, 1H, CH-NH), 6.71 (d,  $J$  = 9.3 Hz, 1H, NH), 7.23-7.37 (m, 5H, C-H<sub>arom</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 21.4 (CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 22.9 (CH<sub>3</sub>), 54.5 (C-N), 70.4 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 73.3 (C-OH), 126.7, 127.5, 128.3, 138.7 (C<sub>arom.</sub>), 169.4 (C=O), 172.1 (C=O) ppm.

**HPLC** (OD-H, *n*-Heptan/Isopropanol 6:4, 0.5 mL·min<sup>-1</sup>, 254 nm):  $t_R$  = 8.7 min [(*S,R*)-Enantiomer], 12.5 min [(*R,S*)-Enantiomer].

#### AAV 11: AA von Zimtsäureisopropylester mit polymergebundenen, löslichen Liganden

In einer Lösung aus 1.02 Äq. Lithiumhydroxid in 1.00 Lösungsmitteläquivalenten (1.0 Lösungsmitteläquivalent entspricht 3 mL pro mmol Olefin) Wasser wurden 0.04 Äq Kaliumosmat unter Rühren gelöst. Anschließend fügte man 6.00 Lösungsmitteläquivalente *tert*-Butanol und 0.05-0.10 Äq. des polymergebundenen Liganden hinzu. Nach einer Rührzeit von zehn Minuten, gab man weitere 2.00 Lösungsmitteläquivalente Wasser zur Reaktionsmischung

und kühlte diese auf 4 °C ab. Bei dieser Temperatur wurden 1.00 Äq. Zimtsäureisopropylester und im Anschluss daran 1.10 Äq. *N*-Bromacetamid zum Reaktionsgemisch gegeben, woraufhin sich die Lösung sofort grün verfärbte. Nach beendeter Reaktion (20 h) behandelte man das Gemisch mit 0.50 g Natriumsulfit und nach 30 Minuten mit 3.00 Lösungsmitteläquivalenten DCM. Im nächsten Schritt wurde die wässrige Phase abgetrennt und dreimal mit je 3.00 Lösungsmitteläquivalenten DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter verminderter Druck auf ein Volumen von 5 mL eingengt. Zu dieser Lösung tropfte man langsam MTBE und fällte so den immobilisierten Liganden aus. Dieser wurde mittels Filtration abgetrennt und im Vakuum getrocknet. Das Filtrat engte man im Vakuum ein und reinigte das Rohprodukt mittels einer Säulenchromatographie (Kieselgel, Eluent: EE/PE 1:2).

#### **AAV 12:      AA von Zimtsäureisopropylester mit nicht immobilisierten Liganden**

In einem Kolben wurden 1.02 Äq. Lithiumhydroxid in 1.00 Lösungsmitteläquivalenten (1.0 Lösungsmitteläquivalent entspricht 3 mL pro mmol Olefin) Wasser gelöst und mit 0.04 Äq. Kaliumosmat versetzt. Nach Zugabe von 2.00 Lösungsmitteläquivalenten *tert*-Butanol und 0.05 Äq. des jeweiligen Liganden wurde die Reaktionsmischung zehn Minuten bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit weiteren 2.00 Lösungsmitteläquivalenten Wasser versehen und auf 4 °C abgekühlt. Im Anschluss daran gab man 1.00 Äq. Zimtsäureisopropylester und 1.10 Äq. *N*-Bromacetamid hinzu. Sofort konnte eine grünliche Färbung der Lösung beobachtet werden. Nach einer Reaktionszeit von 20 h wurden 0.50 g Natriumsulfit und nach 30 Minuten 1.50 Lösungsmitteläquivalente EE hinzugefügt. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und dreimal mit jeweils 3.00 Lösungsmitteläquivalenten EE extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel destillativ entfernt. Zuletzt wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, Eluent: EE/PE 2:1) gereinigt.

#### **Katalyse AA 11:      AA von Zimtsäureisopropylester mit Hilfe des immobilisierten Liganden 93**

In Analogie zu AAV 11 wurden 0.19 g (1.00 mmol) Zimtsäureisopropylester mit 0.56 g (0.05 mmol) des polymervergrößerten Liganden **93** unter Zugabe von 14.7 mg (0.04 mmol)

Kaliumosmat, 0.04 g (1.02 mmol) Lithiumhydroxid und 0.15 g (1.1 mmol) *N*-Bromacetamid umgesetzt. Das Produkt **97** konnte in einer Ausbeute von 71 % mit einem Enantiomerenüberschuss von 99 % isoliert werden.

**Katalyse AA 12:**     *AA von Zimtsäureisopropylester mit Hilfe des immobilisierten Liganden 13*

Die Aminohydroxylierung erfolgte, wie in AAV 11 erläutert, durch Zugabe von 0.19 g (1.00 mmol) Zimtsäureisopropylester zu einer Mischung aus 0.04 g (1.02 mmol) Lithiumhydroxid, 0.56 g (0.10 mmol) des immobilisierten Liganden **13**, 14.7 mg (0.04 mmol) Kaliumosmat und 0.15 g (1.10 mmol) *N*-Bromacetamid. Man erhielt das Produkt **97** mit einem Enantiomerenüberschuss von 98 % und einer Ausbeute von 83 %.

**Katalyse AA 13:**     *AA von Zimtsäureisopropylester mit Hilfe des immobilisierten Liganden 78*

Die Umsetzung von 0.11 g (0.75 mmol) *N*-Bromacetamid, 0.03 g (0.77 mmol) Lithiumhydroxid, 11.0 mg (0.03 mmol) Kaliumosmat unter Zugabe von 0.45 g (0.08 mmol) des Liganden **78** und 0.14 g (0.75 mmol) Zimtsäureisopropylester analog AAV 11 führte zu Aminoalkohol **97** in einer Ausbeute von 20 % mit einem Enantiomerenüberschuss von 92 %.

**Katalyse AA 14:**     *AA von Zimtsäureisopropylester mit Hilfe von (DHQD)<sub>2</sub>PHAL als Ligand*

In Anlehnung an AAV 12 wurden 0.19 g (1.00 mmol) Zimtsäureisopropylester durch Umsetzung mit 0.04 g (0.05 mmol) (DHQD)<sub>2</sub>PHAL, 0.04 g (1.02 mmol) Lithiumhydroxid, 14.7 mg (0.04 mmol) Kaliumosmat und 0.15 g (1.10 mmol) *N*-Bromacetamid aminohydroxyliert. Das Produkt **97** konnte nach Aufarbeitung in einer Ausbeute von 81 % und einem Enantiomerenüberschuß von 99 % gewonnen werden.

**Katalyse AA 15:**     *AA von Zimtsäureisopropylester mit Hilfe von (DHQD)<sub>2</sub>AQN als Ligand*

Wie unter AAV 12 beschrieben, wurde eine Mischung aus 0.04 g (0.05 mmol) (DHQD)<sub>2</sub>AQN, 0.04 g (1.02 mmol) Lithiumhydroxid, 14.7 mg (0.04 mmol) Kaliumosmat und 0.15 g (1.10 mmol) *N*-Bromacetamid mit 0.19 g (1.00 mmol) Zimtsäureisopropylester



**$^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 56.0, 56.8, 66.4, 67.0, 71.0, 110.5, 114.0, 118.5, 127.1, 127.2, 127.8, 127.9, 128.2, 128.5, 128.6, 136.2, 137.0, 147.8, 149.8, 156.4 ppm.

### **Regioisomer 101**

**$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 2.77 (s, br, 1H, OH), 3.25-3.31(m, 1H), 3.48-3.54 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.72-4.75 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 5.18 (t, br, 1H), 6.80-6.82 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.28-7.42 (m, 10H) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 48.5, 55.8, 55.9, 66.9, 71.0, 73.1, 109.6, 113.8, 118.1, 127.3, 127.9, 128.2, 128.6, 134.9, 136.4, 137.1, 147.7, 149.6, 157.2 ppm.

### **AAV 13: AA von 4-Benzylloxy-3-methoxystyrol mit freien Liganden**

Es wurden 3.10 Äq. Benzylcarbammat in 4.00 Lösungsmitteläquivalenten (1.0 Lösungsmitteläquivalent entspricht 1 mL pro mmol Olefin) *n*-Propanol gelöst und mit einer Lauge aus 3.05 Äq. Natriumhydroxid in 7.5 Lösungsmitteläquivalenten Wasser versetzt. Anschließend tropfte man langsam 3.05 Äq. *tert*-Butylhypochlorit zu dieser Mischung und fügte nach fünf Minuten eine Lösung bestehend aus 0.05 Äq. des Liganden und 3.50 Lösungsmitteläquivalenten *n*-Propanol hinzu. 1.00 Äq. 4-Benzylloxy-3-methoxystyrol wurden in 5.00 Lösungsmitteläquivalenten *n*-Propanol gelöst und ebenfalls zu dem Reaktionsgemisch gegeben. Nach Zugabe von 0.04 Äq. Kaliumosmat färbte sich die Lösung grünlich. Die Katalyse wurde nach einer Reaktionszeit von 3 h durch Zugabe von 10.00 Lösungsmitteläquivalenten einer wässrigen, gesättigten Natriumsulfatlösung abgebrochen. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und dreimal mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser und einer gesättigten, wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, unter verminderten Druck eingengt und im Vakuum getrocknet. Zuletzt wurde der Rückstand NMR-spektroskopisch zur Bestimmung der Regioselektivität untersucht.

### **AAV 14: AA von 4-Benzylloxy-3-methoxystyrol mit immobilisierten Liganden**

Man löste 3.10 Äq. Benzylcarbammat in 4.00 Lösungsmitteläquivalenten *n*-Propanol und versetzte diese Mischung mit einer Lösung aus 3.05 Äq. Natriumhydroxid in 7.5 Lösungsmit-

teläquivalenten Wasser. Im nächsten Schritt wurden langsam 3.05 Äq. *tert*-Butylhypochlorit zum Gemisch getropft und nach fünf Minuten eine Lösung bestehend aus 0.1 Äq. des immobilisierten Liganden und 3.5 Lösungsmitteläquivalenten *n*-Propanol hinzugefügt. Anschließend gab man 1.00 Äq. 4-Benzylloxy-3-methoxystyrol gelöst in 5.00 Lösungsmitteläquivalenten *n*-Propanol und zuletzt 0.04 Äq Kaliumosmat hinzu. Zu diesem Zeitpunkt konnte eine Grünfärbung der Reaktionslösung beobachtet werden. Nach beendeter Reaktion wurden 10.00 Lösungsmitteläquivalente einer wässrigen, gesättigten Natriumsulfatlösung zugegeben. Im Anschluss daran trennte man die wässrige Phase ab und extrahierte diese dreimal mit jeweils 10 Lösungsmitteläquivalenten DCM. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser und einer gesättigten, wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum auf ein Volumen von 5 mL eingengt. Man tropfte zu dieser Lösung langsam MTBE, so dass der Ligand zur Fällung gebracht wurde. Dieser wurde abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Das Lösungsmittel des Filtrats wurde mittels Destillation entfernt, das Rohprodukt im Vakuum getrocknet und NMR-spektroskopisch zur Bestimmung der Regioselektivität untersucht.

**Katalyse AA 17:      AA von 4-Benzylloxy-3-methoxystyrol mit Hilfe von (DHQD)<sub>2</sub>PHAL als Ligand**

Wie in AAV 13 beschrieben, wurden 0.94 g (6.20 mmol) Benzylcarbamate, 0.66 g (6.10 mmol) *tert*-Butylhypochlorit und 29.40 mg (0.08 mmol) Kaliumosmat unter Zugabe von 0.08 g (0.10 mmol) (DHQD)<sub>2</sub>PHAL mit 0.48 g (2.0 mmol) des Olefins umgesetzt. Die Analyse des Rohgemisches aus **100** und **101** ergab ein Regioisomerenverhältnis von 64:36.

**Katalyse AA 18:      AA von 4-Benzylloxy-3-methoxystyrol mit Hilfe von (DHQD)<sub>2</sub>AQN als Ligand**

Die Aminohydroxylierung erfolgte, wie in AAV 13 erläutert, durch Zugabe von 0.24 g (1.00 mmol) 4-Benzylloxy-3-methoxystyrol zu einer Mischung aus 0.47 g (3.10 mmol) Benzylcarbamate, 0.33 g (3.05 mmol) *tert*-Butylhypochlorit, 0.04 g (0.05 mmol) (DHQD)<sub>2</sub>AQN und 14.70 mg (0.04 mmol) Kaliumosmat. Nach erfolgter Aufarbeitung ergab eine Analyse des Rohgemisches von **100** und **101** ein Regioisomerenverhältnis von 21:79.

**Katalyse AA 19:**     **AA von 4-Benzyloxy-3-methoxystyrol mit Hilfe des immobilisierten Liganden 13**

In Analogie zu AAV 14 versetzte man eine Mischung aus 0.35 g (2.33 mmol) Benzylcarbammat, 0.25 g (2.29 mmol) *tert*-Butylhypochlorit, 0.42 g (0.08 mmol) des Liganden **13** und 11.03 mg (0.03 mmol) Kaliumosmat mit 0.18 g (0.75 mmol) 4-Benzyloxy-3-methoxystyrol. Die beiden Regioisomere **100** und **101** wurden in einem Verhältnis von 58:42 erhalten.

**Katalyse AA 20:**     **AA von 4-Benzyloxy-3-methoxystyrol mit Hilfe des immobilisierten Liganden 78**

In Anlehnung an AAV 14 wurden 0.35 g (2.33 mmol) Benzylcarbammat, 0.25 g (2.29 mmol) *tert*-Butylhypochlorit, 0.45 g (0.075 mmol) des Liganden **78** und 11.03 mg (0.03 mmol) Kaliumosmat mit 0.18 g (0.75 mmol) 4-Benzyloxy-3-methoxystyrol zur Reaktion gebracht. Die Analyse des Rohproduktgemisches ergab ein Verhältnis der Regioisomere **100** und **101** von 16:84.

**Katalyse AA 21:**     **AA von 4-Benzyloxy-3-methoxystyrol mit Hilfe des immobilisierten Liganden 79**

Die Umsetzung von 0.35 g (2.33 mmol) Benzylcarbammat, 0.25 g (2.29 mmol) *tert*-Butylhypochlorit, 0.82 g (0.08 mmol) des Liganden **79** und 11.03 mg (0.03 mmol) Kaliumosmat mit 0.18 g (0.75 mmol) 4-Benzyloxy-3-methoxystyrol führte zu einem Produktgemisch, das ein Regioisomerenverhältnis von **100** und **101** von 17:83 aufwies.

# Lebenslauf

## Persönliche Daten

---

|                      |                     |
|----------------------|---------------------|
| Name:                | Astrid Maischak     |
| Geburtsdatum:        | 24.08.70            |
| Geburtsort:          | Mülheim an der Ruhr |
| Staatsangehörigkeit: | deutsch             |
| Familienstand:       | ledig               |

## Schulbildung

---

|                   |                                                        |
|-------------------|--------------------------------------------------------|
| 08/1977 – 06/1981 | Städtische Grundschule and der Gathestraße, Mülheim/R. |
| 08/1981 – 06/1990 | Städtisches Gymnasium Heißen, Mülheim/R.               |

## Hochschulausbildung

---

|                   |                                                                                                             |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 10/1990 – 04/1993 | Chemie-Grundstudium an der RWTH-Aachen                                                                      |
| 04/1993           | Diplom-Vorprüfung                                                                                           |
| 05/1993-06/1996   | Chemie Hauptstudium an der RWTH-Aachen                                                                      |
| 08/1996-01/1997   | Diplomarbeit unter der Anleitung von Prof. Dr. C. Bolm am<br>Institut für Organische Chemie der RWTH-Aachen |
| 02/1997-07/2000   | Dissertation unter der Anleitung von Prof. Dr. C. Bolm am<br>Institut für Organische Chemie der RWTH-Aachen |
| 13.07.2000        | Tag der mündlichen Doktorprüfung                                                                            |



# Danksagung

Die vorgelegte Dissertation wäre in dieser Form nicht ohne die Mitwirkung anderer Personen zustande gekommen. Ihnen gebührt an dieser Stelle mein herzlicher Dank für ihre direkte bzw. indirekte Mithilfe.

- Mein Dank gilt den Angestellten der analytischen Abteilungen des Institutes für organischer Chemie für das Vermessen der hergestellten Substanzen.
- Allen Kolleginnen und Kollegen des Arbeitskreises danke ich für die angenehme Arbeitsatmosphäre und die gute Zusammenarbeit. Besonders erwähnen möchte ich an dieser Stelle Thomas F., Manuela K., HeJo P., Christian D. und Ingo S., die mir in zahlreichen Diskussionen über chemische und nicht-chemische Problemstellungen zur Seite standen.
- Bei Professor Albert und seinen Mitarbeitern von der Universität Tübingen bedanke ich mich für die Aufnahme der Festphasen NMR-Spektren und die Durchführung der Elementaranalysen.
- Bei Manuela K., Ingo S., Christian D. Sandra M. und Jerry W. möchte ich mich ganz doll für die kritische Durchsicht und Korrektur dieser Arbeit bedanken.
- Die Laboranten Nicole B. und Alexandra B. verdienen meinen Dank für Ihre tatkräftige präparative Unterstützung.
- Sandra M. möchte ich meinen Dank für Ihre Unterstützung im Kampf gegen den Computer aussprechen und meinem Bruder Michael für sein Verständnis für die langen Computer-Abende „seiner Frauen“.
- Ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mich während des Studiums unermüdlich unterstützten und Jerry für seine Geduld und sein Verständnis während der „kritischen“ Momente der Promotionszeit.

**Danke**