Katalytische, enantioselektive Synthesen von Diarylmethanolen und Allylalkoholen

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

vorgelegt von

Diplom-Chemiker
Frank Schmidt

aus Oberhausen

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

Tag der mündlichen Prüfung: 27. November 2006

Diese Dissertation ist auf den Internetseiten der Hochschulbibliothek online verfügbar.

Die vorliegende Arbeit wurde unter Leitung von Prof. Dr. Carsten Bolm in der Zeit von Oktober 2003 bis Oktober 2006 am Institut für Organische Chemie der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen durchgeführt.

Teile dieser Arbeit sind bereits veröffentlicht:

1) J. Rudolph, F. Schmidt, C. Bolm, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 867.
„Highly Enantioselective Synthesis of Secondary Alcohols using Triphenylborane".

2) J. Rudolph, F. Schmidt, C. Bolm, *Synthesis* **2005**, 840.
„Boronic Acids as Versatile Aryl Sources for the Highly Enantioselective Synthesis of Chiral Diarylmethanols on Multigram Scale".

3) C. Bolm, F. Schmidt, L. Zani, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1367.
„Synthesis of New Chiral Hydroxy Oxazolines and Their Use in the Catalytic Asymmetric Phenyl Transfer to Aldehydes".

4) S. Özçubukçu, F. Schmidt, C. Bolm, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1407.
"Organosilanols as Catalysts in Asymmetric Aryl Transfer Reactions".

5) I. Schiffers, T. Rantanen, F. Schmidt, W. Bergmanns, L. Zani, C. Bolm, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2320.
„Resolution of Racemic 2-Aminocyclohexanol Derivatives and Their Application as Ligands in Asymmetric Catalysis".

6) F. Schmidt, R. T. Stemmler, J. Rudolph, C. Bolm, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 454.
„Catalytic Asymmetric Approaches Towards Enantiomerically Enriched Diarylmethanols and Diarylmethylamines".

7) F. Schmidt, J. Rudolph, C. Bolm, *Synthesis* **2006**, 3625.
„Catalyzed Enantioselective Synthesis of Allyl Alcohols from Aldehydes and Alkenyl Boronic Acids".

8) F. Schmidt, J. Rudolph, C. Bolm, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *Manuskript zur Publikation angenommen.*
„Diarylmethanols by Catalyzed Asymmetric Aryl Transfer Reactions onto Aldehydes Using Boronic Acids as Aryl Source".

DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. Carsten Bolm danke ich für die interessante Themenstellung, für das mir entgegengebrachte Vertrauen sowie das große Interesse am Fortgang dieser Arbeit.

Herrn Prof. Dr. Dieter Enders danke ich für die freundliche Übernahme des Korreferates.

Ich möchte mich bei allen Mitarbeitern der Arbeitsgruppe Bolm für die exzellente Arbeitsatmosphäre bedanken, besonders aber den aktuellen Mitgliedern Herrn Marcus Frings, Frau Dr. Olga García Mancheño, Herrn Dr. Gwion Harfoot, Frau Aurelié Labonne, Frau Agathe Mayer, Herrn Dr. Ingo Schiffers, Herrn Jörg Sedelmeier, Herrn René T. Stemmler sowie den Ehemaligen Herrn Dr. Martin Langner, Herrn Dr. Christian Mößner, Herrn Dr. Juan Rodriguez-Dehli, Herrn Dr. Jens Rudolph, Frau Dr. Elisabetta Veri, Herrn Dr. Daniel Whelligan und Herrn Dr. Lorenzo Zani. In diesem Zusammenhang möchte ich vor allem meinen Kollegen aus Labor 5.07 Frau Dr. Gae Young Bolm (geb. Cho), Frau Dr. Mónica Carril-García, Herrn Arno Claßen, Frau Pauline Rémy sowie Frau Kathrine Turton danken.

Der „Aryltransfer-Subgroup“, der ich lange als Präsident vorstehen durfte, danke ich für viele Diskussionen und Hilfestellung. Namentlich möchte ich hier Herrn „Dr.“ René T. Stemmler erwähnen, durch dessen Wissen und Ideen viele chemische, aber auch technische Probleme gelöst werden konnten.

Ein großer Dank gilt Frau Nicole Brendgen, Frau Susi Grünebaum und Herrn Markus Reichelt, die mir viele Aufarbeitungen meiner Reaktionen abgenommen haben.

Herrn Salih Özçubukçu, Herrn Toni Rantanen, Herrn Dr. Lorenzo Zani sowie Herrn Dr. Jens Rudolph danke ich für erfolgreiche Kooperationen. Bei Dr. Jens Rudolph bedanke ich mich darüber hinaus für die fortwährenden Anregungen, die er mir durch seine Erfahrungen auf diesem Themengebiet geben konnte.

Insbesondere möchte ich auch den Chemie-, Format- und Orthographie-experten des Arbeitskreises Herrn Marcus Frings, Frau Dr. Olga Garcia

Mancheño, Frau Agathe Mayer, Herrn Dr. Christian Mößner und Herrn „Dr.“ René T. Stemmler danken. Ihre kritische Durchsicht des Manuskriptes, ihre Vorschläge sowie viele Anmerkungen ermöglichten erst die Vollendung dieser Dissertation.

Meiner Forschungsstudentin Frau Christin Worch bin ich für geleistete die Arbeit und somit den Beitrag zu diesem Werk zum Dank verpflichtet.

Erwähnen muss ich an dieser Stelle auch alle Mitglieder der Analytik-Abteilungen des Institutes für Organische Chemie der RWTH Aachen, ohne deren Hilfe die vorliegende Dissertation nicht möglich gewesen wäre.

Bedanken möchte ich mich auch bei meiner Schwester Kerstin Schnapka (geb. Schmidt) sowie meinen Verwandten und Freunden, die mich in meinem Handeln stetig unterstützt und die mir oftmals gezeigt haben, dass es auch ein Leben neben der Chemie gibt.

Einen ganz besonderen Dank möchte ich an meine Freundin Christin Worch richten, auf deren Vertrauen ich mich immer verlassen konnte und die mich in Phasen der nervlichen Anspannung ertragen und es stets verstanden hat mich aufzumuntern.

Der größte Dank geht an meinen Eltern Gerd und Adelheid Schmidt. Ohne ihre fortwährende Unterstützung und Motivation wäre weder mein Chemiestudium noch meine Promotion möglich gewesen.

INHALTSVERZEICHNIS

1 Einleitung 1

1.1 Enantioselektive Addition von Alkylzinkreagenzien an Aldehyde 4

1.2 Enantiomerenreine Diarylmethanole 7

1.2.1 Asymmetrische Reduktionen von Diarylketonen zur Synthese chiraler Diarylmethanole 9

1.2.1.1 Asymmetrische Hydrosilylierung von Diarylketonen 9

1.2.1.2 Asymmetrische Boran- und Borhydrid-induzierte Reduktion von Diarylketonen 11

1.2.1.3 Katalytische, asymmetrische Hydrierung von Diarylketonen 13

1.2.2 Nucleophile Additionen von Organozinkverbindungen an aromatische Aldehyde 14

1.2.2.1 Asymmetrische Phenyltransfer-Reaktionen auf aromatische Aldehyde mittels Diphenylzink 14

1.2.2.2 Wiederverwendbare Katalysatorsysteme im asymmetrischen Phenyltransfer 21

1.2.2.3 Alternative Arylquellen im asymmetrischen Aryltransfer auf Aldehyde 21

1.2.2.4 Additiveffekte im asymmetrischen Aryltransfer auf Aldehyde 27

1.2.3 Rhodium-, Titan- und Kupfer-katalysierte enantioselektive Aryladditionen an Aldehyde 28

2 Aufgabenstellung 33

3 Hauptteil 35

3.1 Neue Katalysatorsysteme in der enantioselektiven Phenyladdition an Aldhyde mittels Diphenylzink 35

3.1.1 Organosilanole als Katalysatoren in der Asymmetrischen Phenyladdition an Aldehyde 37

3.1.2 Asymmetrische Phenylierung mittels Pentaphenyl-substituierter Ferrocene 40

3.1.3 Substituierte β-Aminoalkohole als Katalysatoren für die Asymmetrische Phenylierung 42

3.2 Triphenylboran als Phenylquelle in der asymmetrischen Phenylierung von Aldehyden' 48

3.2.1 Herstellung von Diarylmethanolen mittels Triphenylboranm im Gramm-Maßstab 55

3.2.2 Triarylboran-Ammoniak-Komplexe als Arylquelle im asymmetrischen Aryltransfer von Aldehyden 58

3.3 Arylboronsäuren als Substrate für einen generellen Aryltransfer auf Aldehyde 59

3.3.1 Arylboronsäuren für die Synthese von Diarylmethanolen im Multigramm-Maßstab 63

3.4 Alkenylzinkreagenzien – Substrate zur Synthese chiraler Allylalkohole 64

3.4.1 Asymmetrische Vinylierung von Aldehyden mittels Vinylboronsäuren.67

3.5 Asymmetrischer Alkyl- bzw. Aryltransfer zur Synthese pharmakologisch interessanter Zwischenstufen 88

3.5.1 Chirale Dihydropyridinone als Zwischenstufen in der Synthese von β-Aminosäuren 88

3.5.2 Chirale β-Lactame als Zwischenstufen in der Synthese von β-Aminosäuren 91

3.5.3 Chirale Alkohole als Vorläufer für weitere pharmakologisch wirkasme Verbindungen 96

4 Zusammenfassung 103

5 Experimenteller Teil 109

5.1 Allgemeines 109

5.1.1 Allgemeine Arbeitstechniken..... 109

5.1.2 Reinigung und Trocknung von Lösungsmitteln 109

5.1.3 Reinigung und Trocknung von Reagenzien 110

5.1.4 Kommerziell erhältliche Reagenzien 110

5.1.5 Analytik 110

5.1.6 Chromatographie 111

5.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften 113

5.2.1 Phenyltransfer auf Aldehyde mittels Diphenylzink (*AAV 1*) 113

5.2.2 Phenyltransfer auf Aldehyde mittels Triphenylboran (*AAV 2A*) 113

5.2.3 Phenyltransfer auf Aldehyde mittels Triphenylboran im Gramm Maßstab (*AAV 2B*) 114

5.2.4 Aryltransfer auf Aldehyde mittels Arylboronsäuren (*AAV 3A*)..... 114

5.2.5 Aryltransfer auf Aldehyde mittels Arylboronsäuren im Multi-Gramm Maßstab (*AAV 3B*) 115

5.2.6 Vinyltransfer auf Aldehyde mittels Vinylboronsäuren (*AAV 4*) 115

5.3 Synthesen..... 117

5.3.1.1 (*S*)-1-Phenylpropanol [(*S*)-**10**] 117

5.3.1.2 (*R*)-(4-Methoxyphenyl)phenylmethanol [(*R*)-**28a**] 117

5.3.1.3 (*R*)-(2-Bromphenyl)phenylmethanol [(*R*)-**28c**] 118

5.3.1.4 (*R*)-(4-Chlorphenyl)phenylmethanol [(*R*)-**28e**] 118

5.3.1.5 (*R*)-(4-Biphenyl)phenylmethanol [(*R*)-**28f**] 119

5.3.1.6 (*R*)-(4-Methylphenyl)phenylmethanol [(*R*)-**28h**] 119

5.3.1.7 (*R*)-2-Methoxyphenyl)phenylmethanol [(*R*)-**28j**] 120

5.3.1.8 (*R*)-(2,4,6-Trimethylphenyl)phenylmethanol [(*R*)-**28k**] 120
5.3.1.9 (*R*)-(4-Chlorphenyl)-(4′-methoxyphenyl)methanol [(*R*)-**28l**] 121
5.3.1.10 (*S*)-(4-Chlorphenyl)-(2'-methylphenyl)methanol [(*S*)-**28m**] 121
5.3.1.11 (*S*)-(2-Bromphenyl)-(3'-methoxyphenyl)methanol [(*S*)-**28n**] 122
5.3.1.12 (*R*)-(2-Bromphenyl)-(3'-methoxyphenyl)methanol [(*R*)-**28n**] 123
5.3.1.13 (*S*)-(2-Bromphenyl)-(4'-methylphenyl)methanol [(*S*)-**28o**] 123
5.3.1.14 (*R*)-(2-Bromphenyl)-(4'-methylphenyl)methanol [(*R*)-**28o**] 124
5.3.1.15 (*S*)-(1-Naphthyl)-(4'-methylphenyl)methanol [(*S*)-**28p**] 124
5.3.1.16 (*R*)-(1-Naphthyl)-(4'-methylphenyl)methanol [(*R*)-**28p**] 125
5.3.1.17 (*S*)-(4-Methoxyphenyl)-(4'-methylphenyl)methanol [(*S*)-**28q**] 125
5.3.1.18 (*R*)-(4-Methoxyphenyl)-(4'-methylyphenyl)methanol [(*R*)-**28q**] 126
5.3.1.19 (*S*)-2,2-Dimethyl-1-phenyl-1-propanol [(*S*)-**113**] 126
5.3.1.20 (*S*)-(Cyclohexyl)phenylmethanol [(*S*)-**115**] 126
5.3.1.21 (*S*)-1-Phenylheptanol [(*S*)-**117**] 127
5.3.1.22 (*R*)-Phenyl-(2-thienyl)methanol [(*R*)-**120**] 127
5.3.1.23 (*S*)-(4-Methylphenyl)-(2'-thienyl)methanol [(*S*)-**130**] 128
5.3.1.24 (*S*)-(4-Methylphenyl)-(3'-thienyl)methanol [(*S*)-**132**] 128
5.3.1.25 (*R*)-(2-Methylphenyl)-(2'-thienyl)methanol [(*R*)-**133**] 129
5.3.1.26 (*R*)-(2-Furanyl)-(2'-methylphenyl)methanol [(*R*)-**135**] 130
5.3.1.27 (1*R*,2*E*)-1,3-Diphenylprop-2-en-1-ol [(1*R*,2*E*)-**146a**] 130
5.3.1.28 (1*S*,2*E*)-1,3-Diphenylprop-2-en-1-ol [(1*S*,2*E*)-**146a**] 131
5.3.1.29 (1*R*,2*E*)-1-(4-Chlorphenyl)-3-phenylprop-2-en-1-ol [(1*R*,2*E*)-**146b**] 131
5.3.1.30 (1*R*,2*E*)-1-(4-Methylphenyl)-3-phenylprop-2-en-1-ol [(1*R*,2*E*)-**146c**] 132
5.3.1.31 (1*R*,2*E*)-1-(4-Chlorphenyl)-3-(*p*-tolyl)prop-2-en-1-ol [(1*R*,2*E*)-**146d**] 133
5.3.1.32 (1*R*,2*E*)-1,3-bis(4-Chlorphenyl)prop-2-en-1-ol [(1*R*,2*E*)-**146e**] 133
5.3.1.33 (1*R*,2*E*)-1-(4-Chlorphenyl)-4,4-dimethylpent-2-en-1-ol [(1*R*,2*E*)-**146f**] 134
5.3.1.34 (1*R*,2*E*)-1-Mesityl-3-phenylprop-2-en-1-ol [(1*R*,2*E*)-**146g**] 135
5.3.1.35 (1*R*,2*E*)-1-(Pentamethyl)-3-phenylprop-2-en-1-ol [(1*R*,2*E*)-**146h**] 135
5.3.1.36 (1*R*,2*E*)-1-(2-Bromphenyl)-3-phenylprop-2-en-1-ol [(1*R*,2*E*)-**146i**] 136
5.3.1.37 (1*S*,2*E*)-1-Cyclohexyl-3-phenylprop-2-en-1-ol [(1*R*,2*E*)-**146j**] 137
5.3.1.38 (1*R*,2*E*)-1-(Pentamethylphenyl))-3-(Chlorphenyl)-prop-2-en-1-ol [(1*R*,2*E*)-**146k**] 138
5.3.1.39 1-Benzoyl-2-ethyl-2,3-dihydropyridin-4(1*H*)-on (**159**) 138
5.3.1.40 4-Phenylazetidin-2-on (**166**) 139
5.3.1.41 3-(Benzyloxy)-1-(2-thienyl)propan-1-ol (**182**) 140
5.3.1.42 4-(Dibenzylamino)butan-1-al (**189**) 141
5.3.1.43 4-(Dibenzylamino)-1-phenylbutan-1-ol (**190**) 142
5.3.1.44 4-(Dibenzylamino)-1-(2-thienyl)-1-butanol (**191**) 142

6 Literatur 145

Anhang 157

Abkürzungsverzeichnis 157
Lebenslauf 161

„Schau und du wirst es finden. Was nicht gesucht wird, das wird unendeckt bleiben."

SOPHOKLES

1 EINLEITUNG

Der Begriff Chiralität (Händigkeit abgeleitet von griechisch *cheir* = Hand) wurde vor über 100 Jahren von LORD KELVIN geprägt und bezeichnet die Eigenschaft bestimmter geometrischer Figuren, sich wie Bild und Spiegelbild zueinander zu verhalten.[1] Egal ob Erbgut, Eiweiße oder Zucker: Die meisten Moleküle, die das Leben unseres Körpers regeln, sind wie unsere Hände – es gibt von ihnen zwei Formen, die sich wie die linke und rechte Hand gleichen.[2,3] Diese können durch eine Spiegelung nicht auf sich selbst abgebildet werden; eine Spiegelung ergibt vielmehr das jeweilige Enantiomer. Dabei tritt bei allen selbstreplizierenden Systemen wie Viren, Bakterien, Pflanzen, Tieren und Menschen zumeist nur eine enantiomerenreine Form von chiralen Verbindungen auf. Die aus L-Aminosäuren[A] (L = *levo* = links) aufgebauten Proteine beispielsweise erfüllen lebenswichtige Aufgaben und fungieren u. a. als Hormone, Enzyme, Antikörper sowie als Speicher- und Transportmoleküle.[2]

Der beim Riechen einer duftenden Substanz gewonnene Eindruck kann ebenfalls mit der enantiomeren Form des Moleküls zusammenhängen, da die Riechrezeptoren der Nase chiral aufgebaut sind. Während z. B. das (*S*)-Enantiomer des Limonens (**1**) einen zitronenartigen Geruch aufweist, hinterlässt das entsprechende (*R*)-Enantiomer einen orangenartigen Geruchseindruck (*Abbildung 1*).[4]



Abbildung 1.

[A] Eine Ausnahme stellt das Glycin dar. Es ist als einzige proteinogne Aminosäure nicht chiral.

Das Prinzip einer chiralen Wechselwirkung von Organismen mit einer Substanz gilt nahezu für sämtliche biologischen Vorgänge und ist vor allem bei der Synthese chiraler Arzneistoffe zu berücksichtigen.[5] Meist entfaltet nur eines der beiden Enantiomere die gewünschte Wirkung, während das andere weniger wirksam oder sogar toxisch sein kann. Das Enantiomer, welches die gewünschte Wirkung zeigt, wird dabei als Eutomer, das andere als Distomer bezeichnet. Das (*S*)-Enantiomer des Antidepressivums Citalopram (**2**) beispielsweise entfaltet seine Wirkung etwa vierzigmal effektiver als das entsprechende (*R*)-Enantiomer.[6] Im Falle des Ethambutol (Myambutol®) wird das (*S*,*S*)-Enantiomer **3** als Antituberculostatikum verwendet, wohingegen das (*R*,*R*)-Enantiomer zur Erblindung führt (*Abbildung 2*).[7]

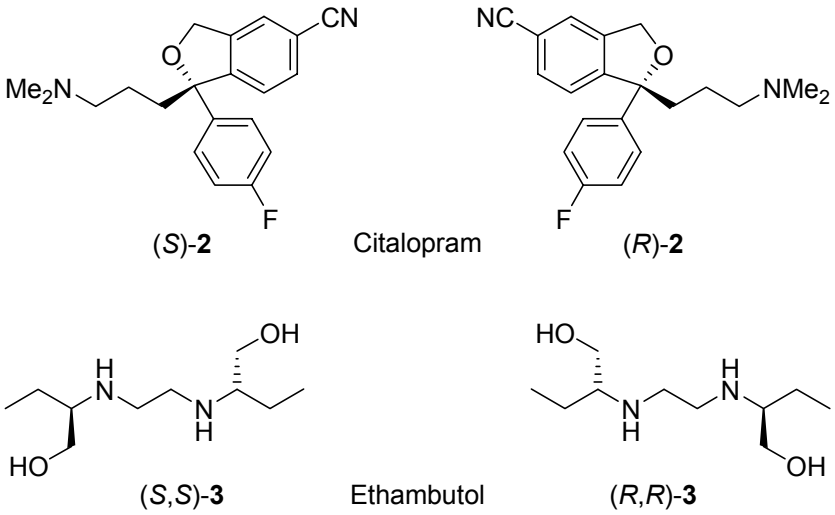


Abbildung 2.

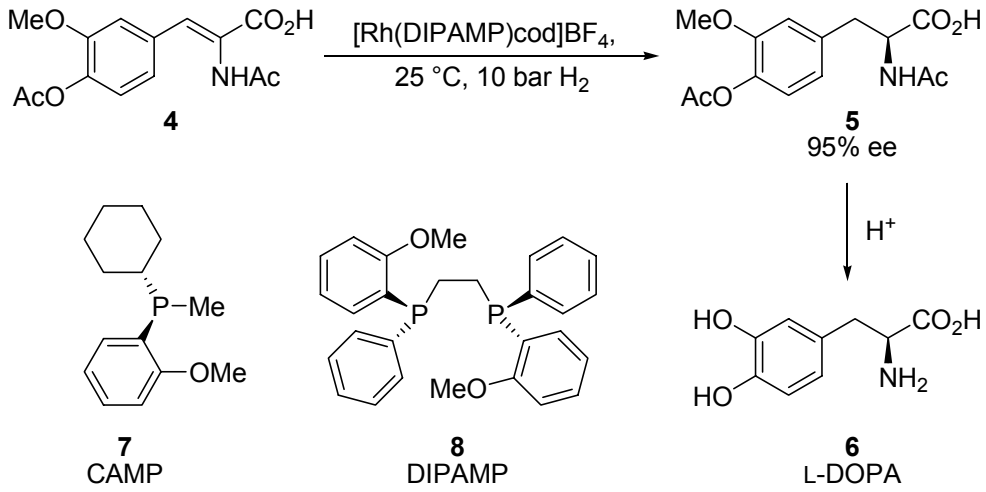
Aufgrund dieser Tatsache hat sich in den letzten Jahrzehnten die asymmetrische Synthese von Wirkstoffen zuhnehmend etabliert und ist ein zentrales Gebiet der industriellen sowie der akademischen Forschung geworden. Neue chirale, pharmakologisch aktive Verbindungen werden in beiden enantiomeren Formen synthetisiert und unabhängig voneinander auf ihre biologische Wirksamkeit getestet.

Enantiomerenreine Verbindungen können einerseits durch biokatalytische Prozesse mit Enzymen erhalten werden.[8] Andererseits sind diese durch

chemische Verfahren wie Racematspaltung, *ex-chiral-pool*-Synthesen[A] oder asymmetrische Synthesen mit stöchiometrischen[9] oder katalytischen Mengen eines chiralen Auxiliars zugänglich.[10]

Die große Bedeutung der enantioselektiven Katalyse zur Herstellung chiraler Verbindungen wurde durch die Verleihung des Nobelpreises für Chemie im Jahr 2001 an WILLIAM S. KNOWLES, RYOJI NOYORI und K. BARRY SHARPLESS weiter unterstrichen.[11]

Bereits im Jahr 1968 berichtete KNOWLES über die asymmetrische Hydrierung eines prochiralen Olefins mit einem chiralen Rhodiumkatalysator.[12] Der dabei verwendete Phosphinligand CAMP (**7**)[13] wurde kurz darauf bereits von MONSANTO in der industriellen Synthese der chiralen Aminosäure L-3,4-Dihydroxyphenylalanin (L-DOPA, **6**), einem Wirkstoff zur Behandlung der Parkinsonschen Krankheit, eingesetzt.[14] Wenig später konnte durch die Verwendung des bidentaten DIPAMPs (**8**) der Umsatz von **4** zu **5** noch weiter verbessert werden (*Schema 1*).[15]



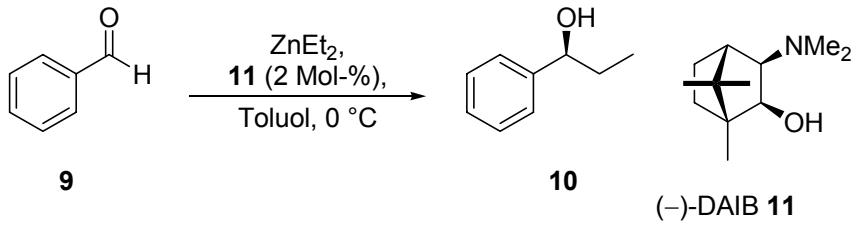
Schema 1: *MONSANTO-L-DOPA-Prozess.*

Die hier beschriebenen Arbeiten sowie die Methoden der anderen Preisträger NOYORI und SHARPLESS haben einen breiten Zugang zu chiralen Wirkstoffen, Pheromonen sowie Duft- und Aromastoffen ermöglicht.

[A] In *ex-chiral-pool*-Synthesen wird von natürlich vorkommenden, enantiomerenreinen Verbindungen ausgegangen.

1.1 ENANTIOSELEKTIVE ADDITION VON ALKYLZINKREAGENZIEN AN ALDEHYDE

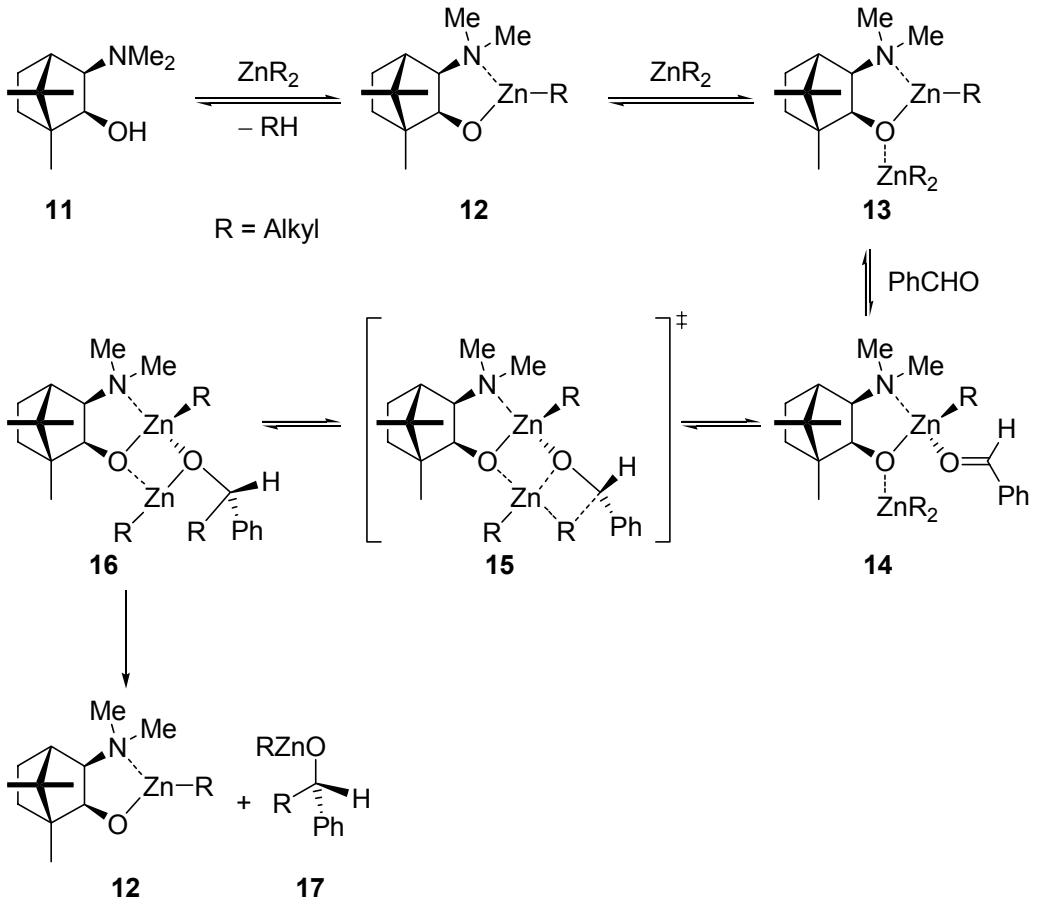
Die ersten Organozinkverbindungen gehen auf FRANKLAND zurück.[16] Dabei wurde ihre Anwendung über die Jahre hinweg immer wichtiger für die organische Synthese. Die Nutzung einer selektiven C–C-Bindungsknüpfung konnte allerdings erst in den letzten Jahren an Bedeutung gewinnen.
Zinkorganyle sind vielfältige Nucleophile und zeigen aufgrund ihrer geringeren Reaktivität im Vergleich zu Organolithium- bzw. -magnesiumverbindungen eine große Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen. Daher sind sie insbesondere für asymmetrische Additionen an Aldehyde interessant. Organozinkverbindungen sind in Abwesenheit geeigneter Katalysatoren weitestgehend unreaktiv gegenüber Carbonylverbindungen, was unter anderem auf die Struktur zurückzuführen ist. Dimethylzink beispielsweise hat eine lineare Struktur mit einer Zn–C-Bindungslänge von 195 nm. Die Zugabe mono- bzw. bidentater Liganden führt zu trigonalen bzw. tetraedrischen Komplexen, was mit einer Verlängerung der Zink-Kohlenstoff-Bindung und einer damit einhergehenden Verstärkung der Nucleophilie verbunden ist. Erst hierdurch wird die Übertragung auf geeignete Elektrophile wie Carbonylverbindungen ermöglicht.[17]
Die erste Veröffentlichung zur enantioselektiven Addition von Diethylzink an Benzaldehyd ist im Jahr 1984 durch OGUNI und ONI erschienen, die 1-Phenylpropanol (**10**) mit einem Enantiomerenüberschuss von 49% ee in Gegenwart von (*S*)-Leucinol als chiralem Katalysator synthetisieren konnten.[18] Der erste hochenantioselektive Katalysator für den Ethyltransfer auf Benzaldehyd (**9**) war das von NOYORI entwickelte (–)-3-*exo*-Dimethylaminoisoborneol [(–)-DAIB **11**].[19] In Gegenwart von lediglich 2 Mol-% konnte das Additionsprodukt **10** mit bis zu 98% ee erhalten werden (*Schema 2*).



9 **10** (–)-DAIB **11**

Schema 2: *(–)-DAIB-katalysierte Addition von Diethylzink an Benzaldehyd nach NOYORI.*

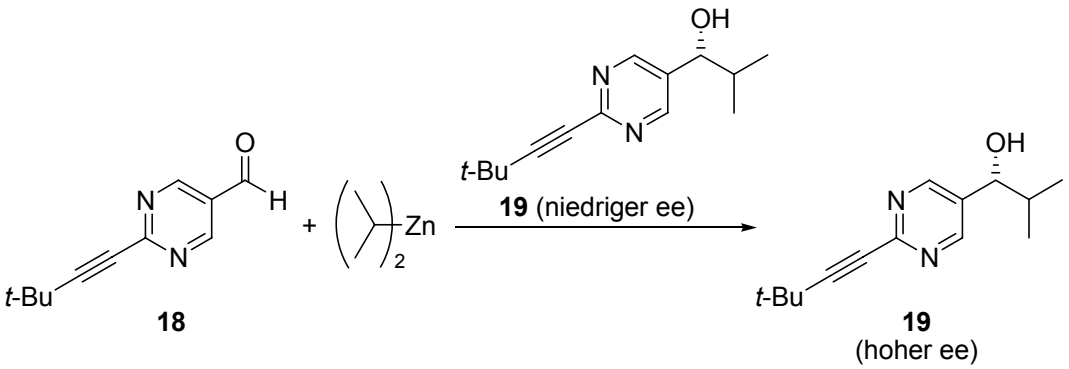
In den folgenden Jahren wurden ausführliche Studien zur Klärung des Mechanismus der Alkylzink-Addition durchgeführt (*Schema 3*).[20] Der Aminoalkohol reagiert dabei mit einem Äquivalent des Zinkreagenzes unter Bildung von **12**. Die verbleibende Alkylgruppe kann nicht auf den Aldehyd übertragen werden. Erst die Koordination eines weiteren Äquivalentes Zinkreagenzes an die Alkoxyzinkgruppe (**13**) führt zur Aktivierung, so dass eine Addition an den Aldehyd möglich ist. Der dabei durchlaufene Übergangszustand **15** führt zu Komplex **16**. Unter Regenerierung von **12**, welches einen weiteren Katalysezyklus durchlaufen kann, wird **17** freigesetzt.



Schema 3: *Mechanismus der (–)-DAIB-katalysierten Alkylierung von Benzaldehyd nach* NOYORI.

Seitdem wurde eine enorme Anzahl an chiralen Katalysatoren synthetisiert, deren Potential in der asymmetrischen Ethylierung von Benzaldehyd mittels Diethylzink getestet wurde.[21]

In einigen Fällen der Aminoalkohol-katalysierten Diethylzinkaddition an Aldehyde wurden starke positive nichtlineare Effekt (NLE) beobachtet.
Demnach können Katalysatoren, deren Enantiomerenüberschuss gering ist, Produkte mit hohen Enantioselektivitäten induzieren.[22] Während in den meisten katalytischen Reaktionen die Richtung und das Ausmaß der Stereoselektion durch die Energiedifferenzen der diastereomeren Übergangszustände bestimmt wird, kommt es in einigen Fällen zur Interaktion des Katalysators mit in der Lösung vorhandenen chiralen und achiralen Molekülen. Dies kann zu einer nichtlinearen Beziehung zwischen den Enantiomerenüberschüssen des Katalysators und des Produktes führen.
Auch für DAIB (**11**) wurde ein solcher nichtlinearer Effekt beobachtet.[23] NOYORI führte dieses auf die Bildung dimerer Komplexe des aktiven Katalysators zurück. Bei einem nicht-enantiomerenreinen Katalysator befinden sich sowohl das (*R*)- als auch das (*S*)- Enantiomer in Lösung. Prinzipiell können sich sowohl Homodimere (*R*)-(*R*) und (*S*)-(*S*) als auch Heterodimere (*R*)-(*S*) bilden, welche selbst keine katalytische Aktivität aufweisen. Sind die Heterodimere jedoch thermodynamisch stabiler als die Homodimere, so kommt es zu einer Anreicherung des monomeren katalytisch aktiven Enantiomers, was höhere Enantiomerenüberschüsse der Produkte zur Folge hat.
Ein weiterer faszinierender Effekt bei der Addition von Alkylzinkreagenzien wurde 1995 von SOAI beschrieben.[24] Hierbei wirkte das entstandene Additionsprodukt **19** aus Diisopropylzink und Aldehyd **18** selbst als Katalysator. Bei dieser autokatalytischen Reaktion, genügten bereits geringe Mengen des Katalysators mit einem geringen Enantiomerenüberschuss um die Reaktion zu starten, da letztendlich der Katalysator selbst mit hohem ee gebildet und daher angereichert wurde (*Schema 4*).



Schema 4: *Autokatalytische Dialkylzinkaddition nach* SOAI.

1.2 ENANTIOMERENREINE DIARYLMETHANOLE[25]

Die stereoselektive Synthese chiraler Diarylmethanole hat in den letzten 25 Jahren immer mehr an Bedeutung gewonnen, da diese wichtige Intermediate für die Synthese physiologisch aktiver Verbindungen sind. Viele Derivate wirken als Antihistaminika, Anticholinergika, Diuretika, Antidepressiva und Lokalanästhetika. Die Diphenylhydramin-Derivate Neobenodin (**20**) und Orphenadrin (**21**) werden beispielsweise als Antihistaminika eingesetzt. Letzteres hat zusätzlich muskelrelaxierende Eigenschaften (*Abbildung 3*).

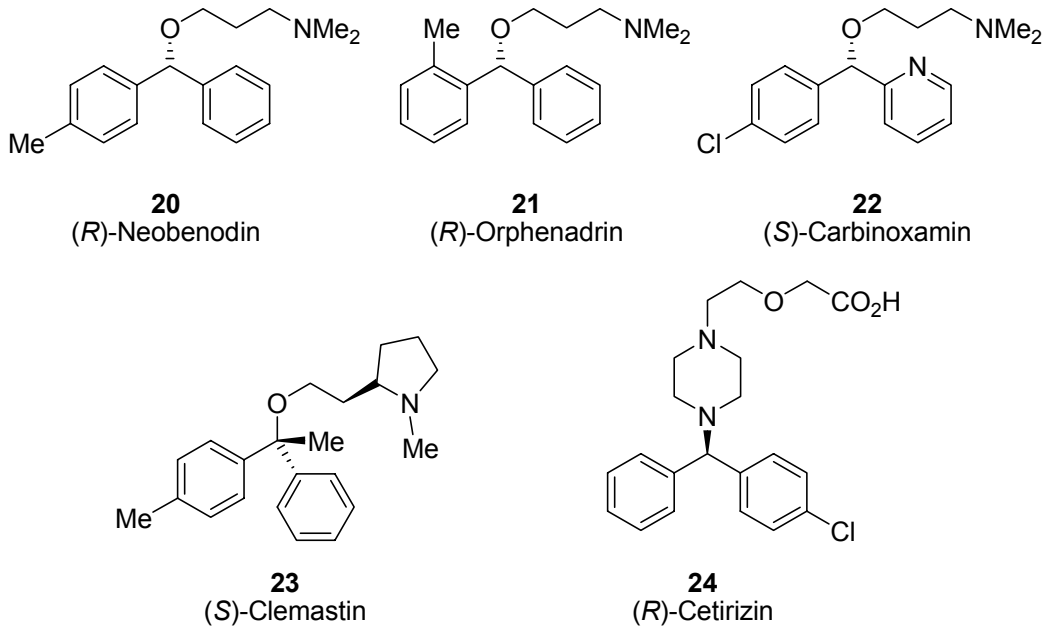
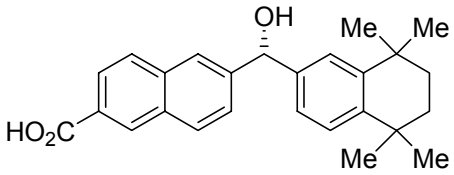


Abbildung 3: *Biologisch aktive Diarylmethanol- und Diarymethylaminderivate.*

Auch Carbinoxamin (**22**) sowie Clemastin (**23**) zeigen antiallergische Eigenschaften und gehören zur ersten Generation der Histamin H_1-Antagonisten. Das wohl bekannteste Molekül in diesem Zusammenhang ist Cetirizin (**24**), welches eines der bedeutendsten Antihistaminika der letzten Jahre darstellt und unter dem Handelsnamen Zyrtec® als Racemat vertrieben wird.[26] Da allerdings nur das (*R*)-Enantiomer biologisch aktiv ist, wird dieses seit 2002 auch in enantiomerenreiner Form als Levocetrizine (Xyzal®) vermarktet.[27] Die Einführung eines enantiomerenreinen Folgeproduktes nach der entsprechenden racemischen Verbindung wird als *chiral switch* bzw. *racemic switch* bezeichnet.

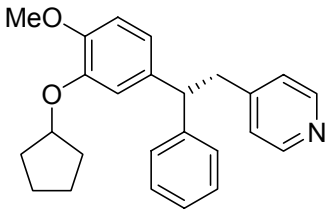
Ein weiteres biologisch aktives Diarylmethanolderivat ist BMS184394 (**25**, *Abbildung 4*), welches den menschlichen γ-Retinsäure-Rezeptor (RARγ) blockiert und somit gegen verschiedene Hauterkrankungen wie Akne, aber auch gegen Brustkrebs und myeloische Leukämie wirksam ist. Hierbei ist das (*S*)-Enantiomer deutlich aktiver als das entsprechende (*R*)-Enantiomer.[28]



25
(*S*)-BMS184394

Abbildung 4.

Des Weiteren spielen Diarylmethanole eine wichtige Rolle für die Synthese von Verbindungen, die eine chirale 1,1-Diarylalkyl-Struktur aufweisen, wie sie häufig in Antidepressiva, Antimuscarinen sowie Endothelinrezeptor-Antagonisten vorkommen. CDP840 (**26**, *Abbildung 5*) inhibiert beispielsweise die Phosphodiesterase IV.[29]



26
(*R*)-CDP840

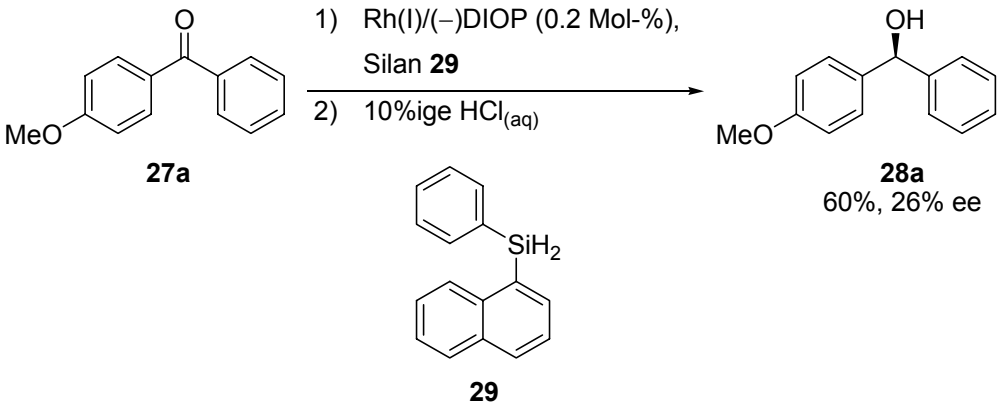
***Abbildung** 5.*

Solche Moleküle können ausgehend von Diarylmethanolen durch nucleophile Substitution einer geeigneten Abgangsgruppe in benzylischer Position mit C-Nucleophilen synthetisiert werden.

1.2.1 ASYMMETRISCHE REDUKTIONEN VON DIARYLKETONEN ZUR SYNTHESE CHIRALER DIARYLMETHANOLE

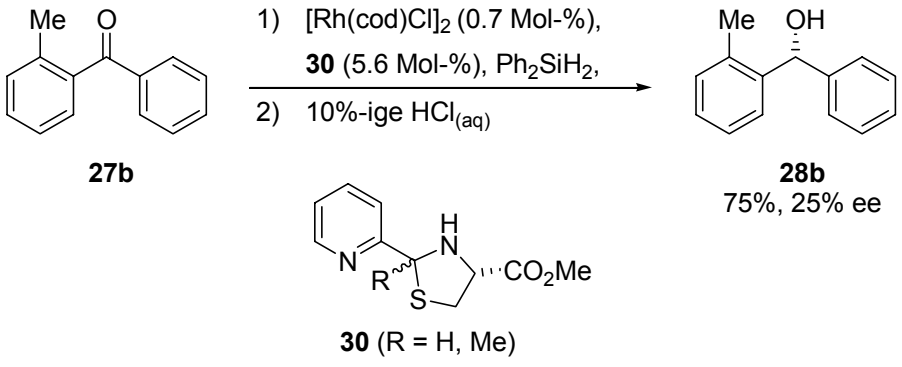
1.2.1.1 Asymmetrische Hydrosilylierung von Diarylketonen

Die erste katalytische Reduktion von unsymmetrisch substituierten Diarylketonen wurde im Jahr 1980 von KAGAN berichtet.[30] Durch eine Rhodium-katalysierte Hydrosilylierung konnten sowohl Acetophenon- als auch *para*-substituierte Benzophenonderivate in optisch aktive Diarylmethanole überführt werden. Dabei wurde eine große Anzahl mono- sowie bidentater Phosphin- und Phosphitliganden mit verschiedenen Silanen getestet. Das beste Resultat wurde bei der Reduktion von *para*-Methoxybenzophenon (**27a**) mit 1-Naphthylphenylsilan (**29**) sowie 0.2 Mol-% eines Rhodium(I)-DIOP-Komplexes erzielt. Diarylmethanol **28a** wurde dabei mit einem Enantiomerenüberschuss von 26% ee in 60% Ausbeute erhalten (*Schema 5*).



Schema 5: *Rhodium-katalysierte asymmetrische Hydrosilylierung von unsymmetrisch substituierten Ketonen nach* KAGAN.

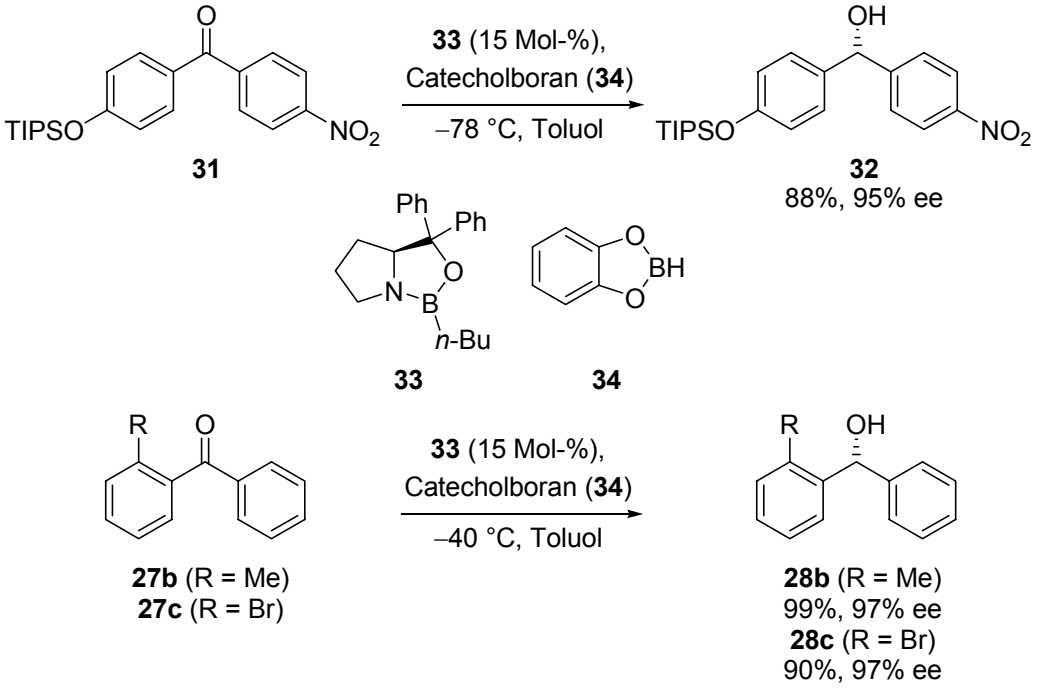
BRUNNER berichtete 1988 über eine Phosphin-freie Hydrosilylierung durch einen *in situ* generierten Rhodium/Pyridinthiazolidin-Komplex.[31] Dabei wurden neben Alkylarylketonen auch unsymmetrisch substituierte Diarylketone eingesetzt. Die Reduktion von 2-Methylbenzophenon (**27b**) beispielsweise ergab **28b** mit einem Enantiomerenüberschuss von 25% ee. Verglichen mit anderen Ketonen reagierten Benzophenonderivate deutlich langsamer, so dass nach 10–14 Tagen nur ein Umsatz von 75% festgestellt werden konnte (*Schema 6*). Interessanterweise konnte das Pyridinthiazolidin **30** als Diastereomerengemisch eingesetzt werden, da es unter den gegebenen Reaktionsbedingungen rasch in Benzylstellung epimerisiert.



Schema 6: *Rhodium-Pyridinthiazolidin-katalysierte Hydrosilylierung nach* BRUNNER.

1.2.1.2 Asymmetrische Boran- und Borhydrid-induzierte Reduktion von Diarylketonen

Die asymmetrische Reduktion von Ketonen mittels chiraler Oxazaborolidine als Katalysatoren und Boranen als Reduktionsmittel wurde erstmals im Jahr 1981 von ITSUNO vorgestellt,[32] die dann von COREY weiterentwickelt wurde (CBS-Reduktion).[33] Die enantioselektive Synthese substituierter Diarylmethanole wurde ebenfalls untersucht. Dabei kann die Enantioselektivität der Reaktion sowohl durch sterische als auch durch elektronische Effekte beeinflusst werden. So konnte beispielsweise das elektronisch unsymmetrische Diarylketon **31**, welches einerseits mit einem elektronenreichen Silylether und anderseits mit einer elektronenziehenden Nitrogruppe substituiert ist, unter Verwendung von Catecholboran (**34**) und Oxazaborolidin **33** in das entsprechende Diarylmethanol **32** mit hohem Enantiomerenüberschuss (95% ee) in 88% Ausbeute überführt werden (*Schema 7*).[34]



Schema 7: *CBS-Reduktion von unsymmetrisch substituierten Diarylketonen.*

Die enantioselektive Reduktion der Diarylketone **27b** und **27c** konnte durch Ausnutzung von sterischen Effekten erreicht werden. Diese *ortho*-substituierten Diarylketone wurden in Gegenwart von **33** (15 Mol-%) und **34** als

Reduktionsmittel mit hohen Enantiomerenüberschüssen (jeweils 97% ee) und Ausbeuten (99% bzw. 90%) isoliert (*Schema 7*).[35]

Diarylketone, die sterisch durch Übergangsmetall-π-Komplexe abgeschirmt sind, wurden ebenfalls erfolgreich in der CBS-Reduktion eingesetzt. So konnten beispielsweise Substrate mit einem Chromtricarbonyl-,[36] einem Cyrethren-[37] oder Ferrocen-Fragment[38] unter den oben beschriebenen Bedingungen in die entsprechenden Diarylmethanole **35**, **36** sowie **37** mit Enantioselektivitäten von 95–98% ee überführt werden (*Abbildung 6*).

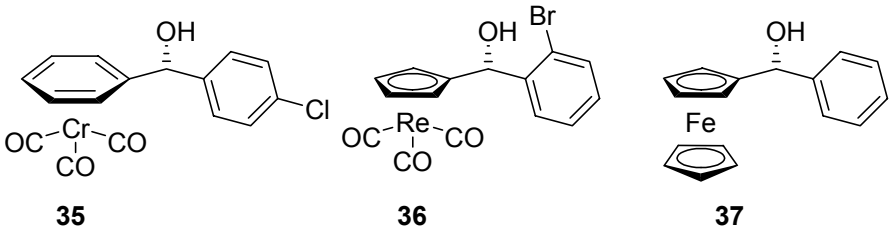
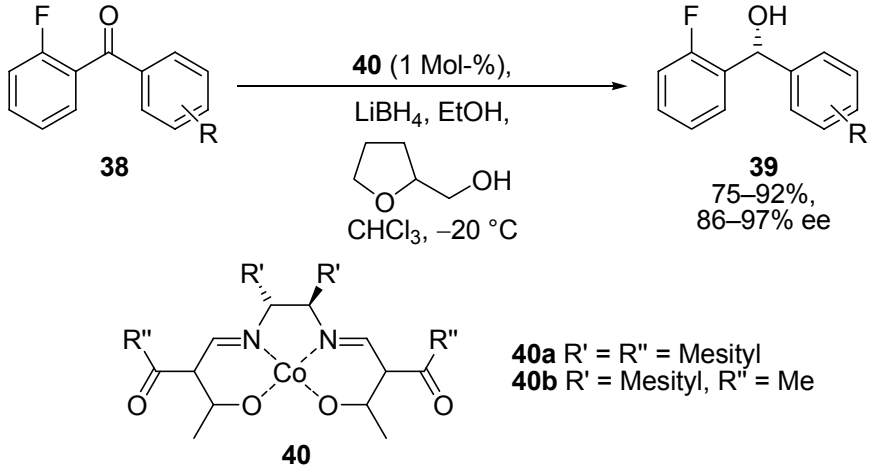


Abbildung 6: *Diarylmethanole mit Übergangsmetall-π-Komplexen.*

Kürzlich beschrieb YAMADA eine enantioselektive Reduktion von *ortho*-Fluorbenzophenonderivaten **38** mit Lithiumborhydrid in Gegenwart von Ketoimincobalt(II)-Komplexen **40**.[39] Die Produkte **39** wurden dabei in guten Ausbeuten (75–92%) und Enantioselektivitäten (86–97% ee) gebildet (*Schema 8*).

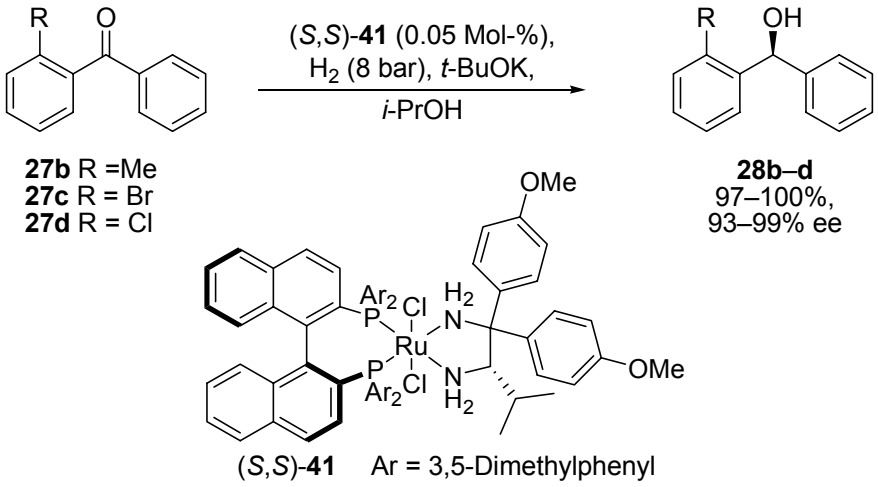


Schema 8: *Enantioselektive Borhydrid-Reduktion von ortho-Flurbenzophenonderivaten nach YAMADA.*

1.2.1.3 Katalytische, asymmetrische Hydrierung von Diarylketonen

Im Jahr 1988 berichtete NOYORI erstmals über chirale Ru(II)-BINAP-Komplexe in der asymmetrischen Hydrierung von Ketonen.[40] Es dauerte allerdings zwölf Jahre, bis diese Methode auf unsymmetrisch substituierte Benzophenonderivate übertragen werden konnte.[41]

Unter Verwendung von 0.05 Mol-% des chiralen Rutheniumkomplexes **41** in Gegenwart von Kalium-*tert*-butanolat als Base sowie einem Wasserstoffdruck von 8 bar konnten *ortho*-substituierte Diarylmethanole **28** ausgehend von den entsprechenden Ketonen **27b**, **27c** und **27d** in exzellenten Ausbeuten und Enantioselektivitäten erhalten werden (*Schema 9*).

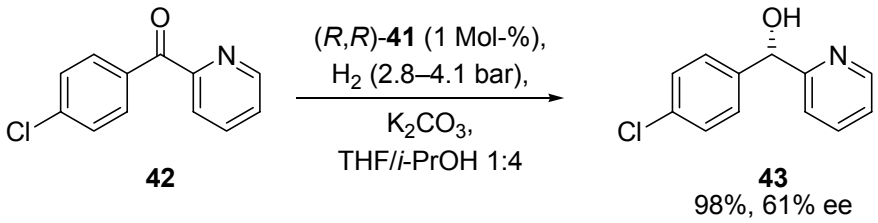


Schema 9: *Asymmetrische Hydrierung von ortho-substituierten Diarylketonen nach NOYORI.*

Selbst mit einer Katalysatormenge von nur noch 0.005 Mol-%, was einem Substrat/Katalysator-Verhältniss von 20000:1 entspricht, konnte *ortho*-Chlorbenzophenon (**27d**) in einem Maßstab von 100 g mit einer Enantioselektivität von 97% ee und einer Ausbeute von 100% umgesetzt werden. Gute Ergebnisse wurden jedoch nur mit *ortho*-substituierten Benzophenonderivaten erzielt.

Im Jahr 2003 wurde (*R*,*R*)-**41** von CHEN zur asymmetrischen Reduktion von heteroaromatischen Benzophenonderivaten eingesetzt.[42] Dabei wurden gute bis exzellente Enantiomerenüberschüsse (57–99.5% ee) und Ausbeuten (87–100%) erhalten. Beispielsweise ergab die Reduktion von **42** den entsprechenden Alkohol **43** in 61% ee in einer Ausbeute von 98% (*Schema*

10). Dieser stellt eine Vorstufe des Histamin H_1-Antagonisten (*S*)-Carbinoxamin (**22**) dar.

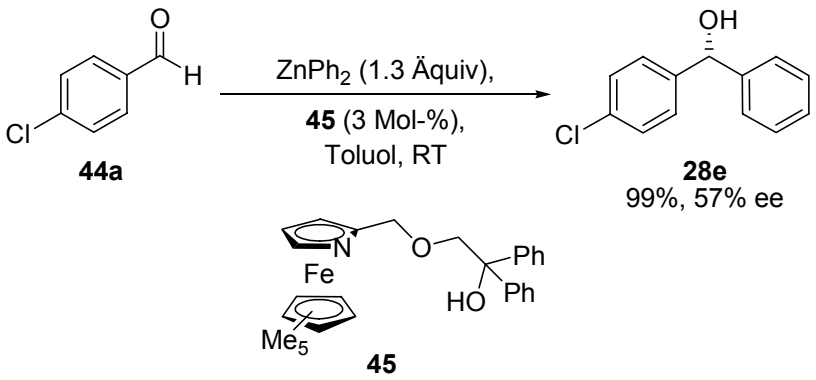


Schema 10: *Asymmetrische Reduktion von aromatischen/heteroaromatischen Ketonen nach CHEN.*

1.2.2 NUCLEOPHILE ADDITIONEN VON ORGANOZINKVERBINDUNGEN AN AROMATISCHE ALDEHYDE

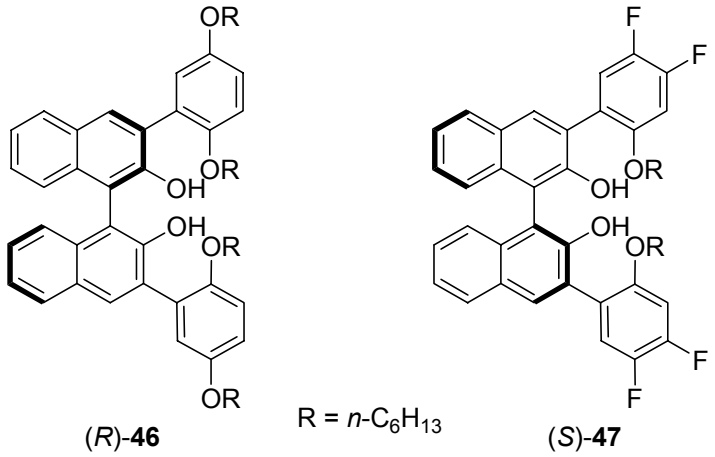
1.2.2.1 Asymmetrische Phenyltransfer-Reaktionen auf aromatische Aldehyde mittels Diphenylzink

Im Jahr 1997 berichtete FU erstmals über eine enantioselektive, katalytische Addition von Diphenylzink an aromatische Aldehyde.[43] Dabei wurde *para*-Chlorbenzaldehyd (**44a**) in Gegenwart des Azaferrocens **45** zu **28e** umgesetzt (*Schema 11*). Der Alkohol wurde mit 57% ee in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten. Da die absolute Konfiguration des Hauptenantiomers die gleiche wie bei der Diethylzinkaddition war, wurde ein analoger Reaktionsmechanismus postuliert (Kap. 1.1).



Schema 11: *Katalytische, asymmetrische Phenylierung nach FU.*

Die erste hochenantioselektive Addition von Diphenylzink an Aldehyde wurde zwei Jahre später von PU veröffentlicht.[44] Durch die Zugabe von 20 Mol-% des 3,3'-diarylsubstituierten Binaphthols (*R*)-**46** als chiralem Katalysator (*Abbildung 7*), konnte Diarylmethanol **28e** ausgehend von *para*-Chlorbenzaldehyd (**44a**) mit einem Enantiomerenüberschuss von 94% ee und einer Ausbeute von 86% isoliert werden.



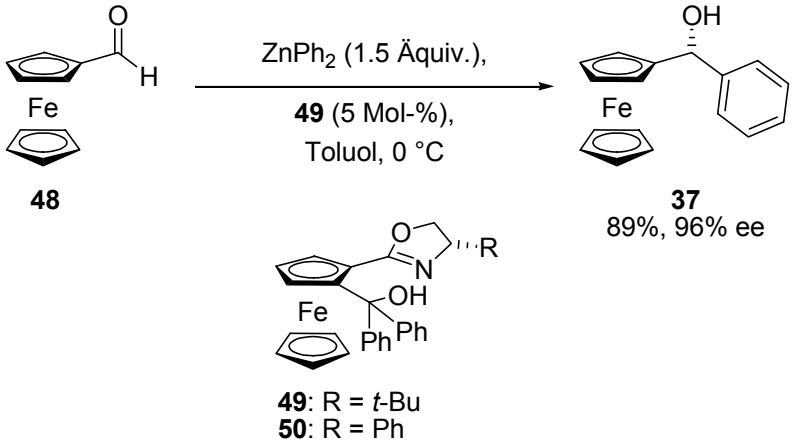
(*R*)-**46** (*S*)-**47**

Abbildung 7: *Binaphthol-Derivate für den enantioselektiven Phenyltransfer auf Aldehyde nach PU.*

Hohe Enantiomerenüberschüsse wurden nur erhalten, wenn **46** zuvor mit Diethylzink (40 Mol-%) vorkomplexiert wurde. Der entstandene Komplex des Katalysators mit Diethylzink war somit selektiver als der entsprechende Komplex mit Diphenylzink. Für eine hohe asymmetrische Induktion musste die Reaktion bei tiefen Temperaturen (–30 °C) sowie geringen Substratkonzentrationen (5 mmol/L) durchgeführt werden.
Neben der durch den Liganden beschleunigten, katalytischen Phenylierung kann Diphenylzink im Gegensatz zu Diethylzink auch in Abwesenheit eines Katalysators mit Aldehyden zu den entsprechenden Diarylmethanolen umgesetzt werden. Diese parallel ablaufende Hintergrundreaktion führte bei der Zugabe von nur 5 Mol-% des Katalysators **46** zu einer deutlich geringeren Ausbeute und Enantioselektivität (87% Ausbeute, 77% ee *vs.* 84% Ausbeute, 93% ee bei 20 Mol-% des Katalysators **46**). Es ist daher von großer Bedeutung effektivere Katalysatoren zu entwickeln, so dass das Ausmaß der Hintergrundreaktion auf ein Minimum verringert wird.[45]

Auch Binaphthol (*S*)-**47**, ein fluorierte Variante von **46**, wurde ein Jahr später ebenfalls in der asymmetrischen Addition von Diphenylzink an aromatische Aldehyde eingesetzt (*Abbildung 7*). In Gegenwart von 20 Mol-% **47** konnten die Produkte in guten Ausbeuten (86–92%) und Enantioselektivitäten (70–95% ee) erhalten werden.

Im gleichen Jahr wie PU entwickelte BOLM planar chirale Hydroxy-Ferrocenyl-Oxazoline **49** und **50**.[46] Ausgehend von *para*-Chlorbenzaldehyd (**44a**) unter Zugabe von 10 Mol-% der Katalysatoren **49** und **50** konnten bei einer Reaktionstemperatur von 0 °C die Produkte mit gutem Enantiomerenüberschuss in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten werden. Beide Ferrocene waren gleich effizient und wurden mit einer großen Anzahl von Aldehyden getestet. Das beste Resultat wurde mit Ferrocenylcarbaldehyd **48** erzielt, mit dem das gewünschte Produkt **37** mit einer Ausbeute von 89% und einem Enantiomerenüberschuss von 96% ee erhalten wurde (*Schema 12*). Dabei waren 5 Mol-% des Katalysators ausreichend. Die Enantioselektivität konnte auch durch eine größere Katalysatormenge nicht signifikant verbessert werden.



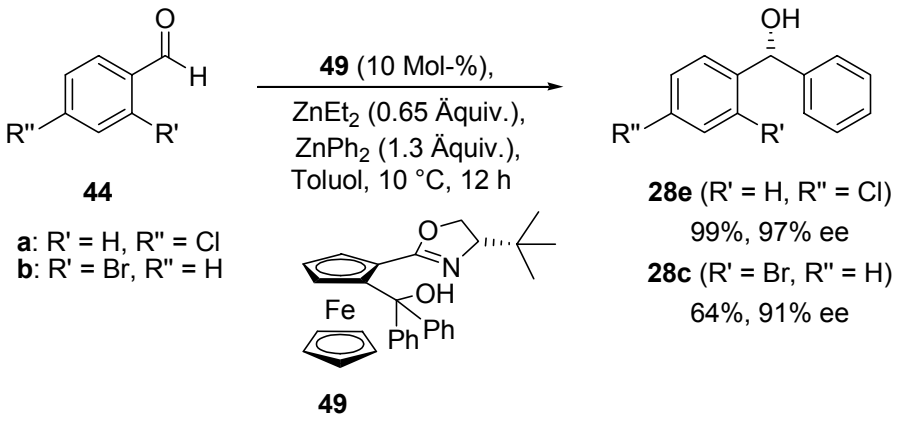
Schema 12: *Hydroxy-Ferrocenyl-Oxazoline im katalytischen Phenyltransfer auf Aldehyde nach* BOLM.

ortho-Substituenten am aromatischen Aldehyd führten zu verringerten Enantioselektivitäten. Dieses wurde besonders bei der Verwendung von *ortho*-Brombenzaldehyd (**44b**) und 1-Naphthaldehyd deutlich. Die entsprechenden Diarylmethanole wurden zwar jeweils mit einer Ausbeute von >98% erhalten, die Enantiomerenüberschüsse waren mit 31% bzw. 28%

aber sehr gering. Ein Phenyltransfer auf den heteroarmatischen 2-Pyridincarbaldehyd erfolgte fast ohne Enantiokontrolle (3% ee).

Der Einsatz von gemischten Zinkreagenzien zur Phenyladdition an Aldehyde wurde erstmals von BLACKER 1998 vorgestellt.[47] Durch Mischen von Diphenyl- und Dimethylzink in äquimolaren Mengen konnte 2-Pyridincarbaldehyd in Gegenwart von Dibutylnorephedrin (DBNE) mit 70% ee phenyliert werden. Der Enantiomerenüberschuss lag allerdings etwas niedriger als bei der Verwendung von reinem Diphenylzink (73% ee).

Die Verwendung eines gemischten Zinkreagenzes aus Diphenyl- und Diethylzink (Verhältnis 1:2) als Phenylquelle wurde im Jahr 2002 von BOLM vorgestellt.[48] Diese neue Methode hatte zwei wesentliche Vorteile gegenüber dem Originalprotokoll von 1999: Zum einen konnte die Menge an Diphenylzink auf 0.65 Äquivalente verringert werden, da durch die Bildung eines gemischten PhEtZn-Reagenzes beide Phenylgruppen für eine Addition zur Verfügung standen. Zum anderen wurde die unerwünschte Hintergrundreaktion verhindert, was zu einer deutlichen Steigerung der Enantioselektivitäten führte. Diarylmethanol **28e** konnte beispielsweise mit 97% ee gegenüber 88% ee unter den ursprünglich publizierten Bedingungen[46] erhalten werden. Selbst *ortho*-Brombenzaldehyd, mit welchem zuvor nur geringe Enantioselektivitäten erzielt wurden, reagierte zum Alkohol **28c** mit 91% ee in 64% Ausbeute. Ein weiterer Vorteil war, dass die Temperatur von 0 °C auf 10 °C erhöht werden konnte (*Schema 13*).



Schema 13: *Enantioselektive Phenyladdition an aromatische Aldehyde mittels in situ hergestellter gemischter Zinkorganyle nach* BOLM.

Eine weitere Steigerung der Enantioselektivität sowie der Ausbeute für die oben beschriebenen Phenyltransferreaktionen wurde durch die Verwendung strukturell ähnlicher Katalysatoren erwartet, so dass im Folgenden Diferrocenyldiselenid **51**,[49] die Bisoxazolinylmetallocene **52a** und **52b**[50] sowie der Cyrhetren-Komplex **53**[51] ebenfalls von BOLM entwickelt und als Katalysatoren im Phenyltransfer getestet wurden (*Abbildung 8*).

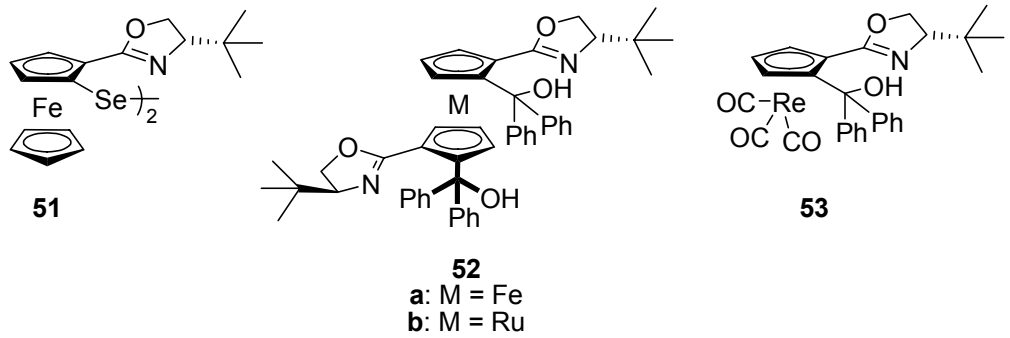
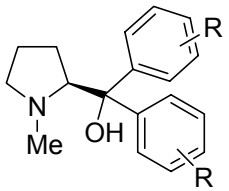


Abbildung 8: *Weitere Metallocenyl-Katalysatoren nach BOLM.*

Ferrocen **51** lieferte die Phenylierungsprodukte in guten Ausbeuten (65–96%); allerdings waren die Enantiomerenüberschüssen mit maximal 85% ee deutlich geringer. Im Vergleich dazu führte der Einsatz der Bisoxazolinylmetallocene **52a** und **52b** zu hohen Enantiomerenüberschüssen von bis zu 96% ee. Da **52a** und **52b** jeweils zwei katalytisch aktive Zentren aufweisen, waren die Resultate bei gleicher Katalysatorkonzentration von 10 Mol-% nicht unerwartet. Weiterhin wurde eine gegenseitige Wechselwirkung zwischen beiden katalytischen Zentren am Metallocen angenommen, die eine Verstärkung der chiralen Induktion bewirkten sollte. Diese Annahme wurde durch die Beobachtung bestätigt, dass insbesondere bei geringen Katalysatormengen, das Ruthenocen **52b** aufgrund des größeren Abstandes der beiden Cp-Ringe bessere Resultate lieferte als das entsprechende Ferrocen **52a**. Auch das Cyrethren **53** stellte sich als exzellenter Katalysator für die enantioselektive Diphenylzink-Addition heraus. Die meisten Produkte wurden dabei mit höheren Enantioselektivitäten erhalten (bis zu 99% ee) als mit dem Ferrrcenyl-Oxazolin **49**. Selbst 2,4,6-Trimethylbenzaldehyd konnte mit 98% ee in das entsprechende Produkt überführt werden.

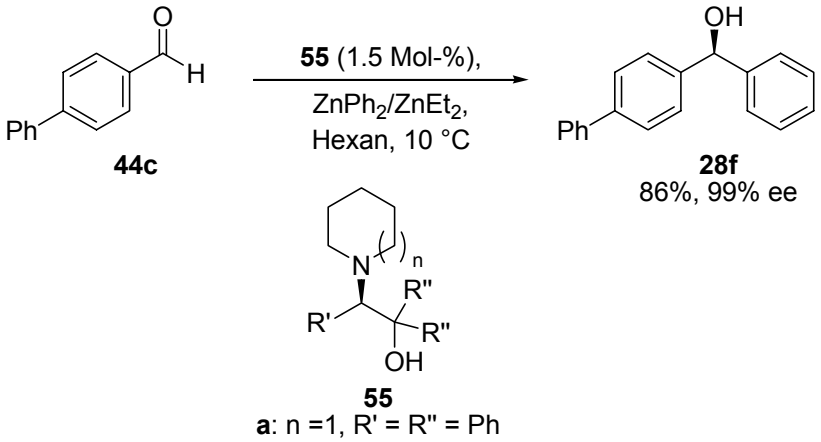
Die Synthese verschiedener Prolinderivate **54** (*Abbildung 9*) und deren Verwendung als Katalysatoren in der asymmetrischen Addition von Diphenylzink an Aldehyde wurde im Jahr 2001 von ZHAO berichtet.[52]
Dabei stellte sich das *N*-Methyl-α,α-diphenylpyrrolidinylmethanol (**54a**, R = H) (15 Mol-%) am effektivsten heraus. Bei einer Reaktionstemperatur von –30 °C in Toluol wurde **28e** in 96% Ausbeute mit 92% ee isoliert.



(*S*)-**54**
a: R = H

Abbildung 9: *Prolinolderivate als Katalysatoren für den asymmetrischen Phenyltransfer auf Aldehyde nach ZHAO.*

Im Jahr 2004 wurden von PERICÀS β-Aminoalkohle **55** als weitere effektive Katalysatoren für den enantioselektiven Phenyltransfer auf Aldehyde vorgestellt.[53] Selbst bei der Verwendung von nur 1.5 Mol-% 2-Piperidino-1,2,2-triphenylethanol (**55a**) und einem Gemisch aus Diphenyl- und Diethylzink im Verhältnis 1:2 wurden die Diarylmethanole mit bis zu 99% ee erhalten (*Schema 14*).



Schema 14: *Aminoalkohle als Katalysatoren für die enantioselektive Phenyladdition an Aldehyde nach PERICÀS.*

2002 wurde die Synthese von Binaphthol-basierten Aminoalkoholen **56** (*Abbildung 10*) und deren Verwendung im asymmetrischen Phenyltransfer auf Aldehyde von HA beschrieben.[54] Hohe Ausbeuten (95–98%) und Enantioselektivitäten (92–98% ee) konnten dabei mit 10 Mol-% des *N*-Morpholin-substituierten Katalysators **56a** erzielt werden.

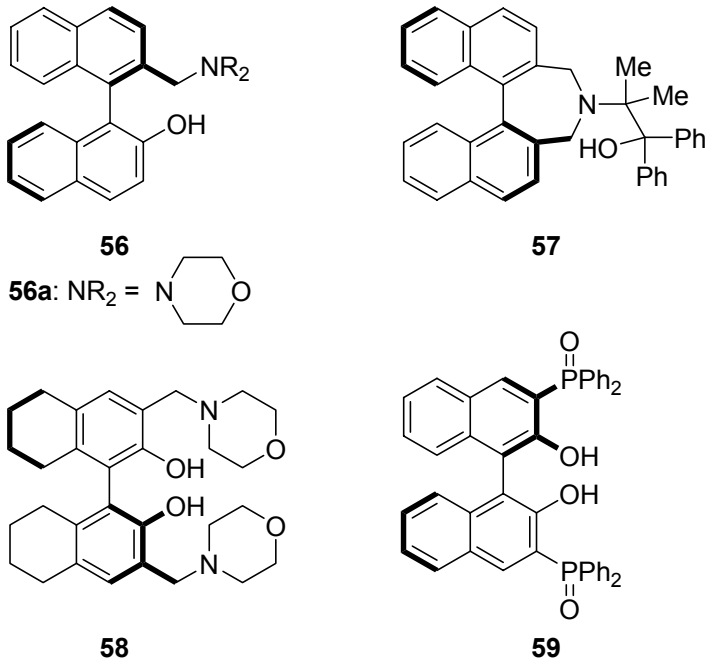


Abbildung 10: *Axial-chirale Katalysatoren für die asymmetrische Phenylierung mittels Diphenylzink.*

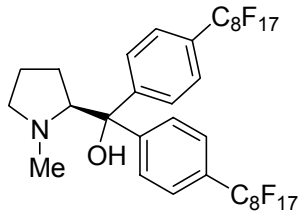
SUPERCHI synthetisierte das Binaphthylazepin-Derivat **57** (*Abbildung 10*) und setzte es erfolgreich in der enantioselektiven Phenylierung von Aldehyden ein.[55] Bei einer Katalysatorkonzentration von 10 Mol-% wurde Diarylmethanol **28e** ausgehend von *para*-Chlorbenzaldehyd (**44a**) allerdings nur mit 54% ee erhalten.

H_8-BINOL-Derivat **58** wurde kürzlich von PU entwickelt und in asymmetrischen Phenyltransfer-Reaktionen eingesetzt.[56] Sowohl lineare als auch α,β-substituierte aliphatische Aldehyde konnten mit 92–98% ee zu den entsprechenden Benzylalkoholen umgesetzt werden. Diarylmethanole wurden mit bis zu 96% ee isoliert.

Das von ISHIHARA im Jahr 2005 vorgestellte 3,3′-Bis(diphenylphosphinoyl)-BINOL (**59**) lieferte bei Raumtemperatur die Alkohole **28** mit 81–88% ee.[57]

1.2.2.2 Wiederverwendbare Katalysatorsysteme im asymmetrischen Phenyltransfer

Da chirale Katalysatoren oftmals teuer und nur über mehrstufige Synthesen zugänglich sind, ist eine einfache Rückgewinnung sowie deren Wiederverwendung von großem Interesse. Polymere oder polymergebundene Systeme erleichtern sowohl die Rückgewinnung des Katalysators als auch die Reinigung der Produkte. Bisher haben sich für den asymmetrischen Phenyltransfer auf Aldehyde besonders enantiomerenreine Binaphthyl-basierte Polymere,[58] Hydroxy-Ferrocenyl-Oxazolin-funktionalisierte Polyethylenglykole,[59] polystyrolgebundene tertiäre Amine[60] sowie Prolin-basierte Dendrimere[61] als erfolgreich erwiesen.
Einen alternativen Ansatz für eine einfache Rückgewinnung des Katalysators wurde kürzlich von BOLM und KIM beschrieben.[62] Hierbei wurde das Prolin-Derivat **60** (*Abbildung 11*), welches durch lange perfluorierte Alkylketten substituiert ist, in einem Zweiphasensystem aus Perfluorhexan und Hexan für den asymmetrischen Phenyltransfer getestet.



(*S*)-**60**

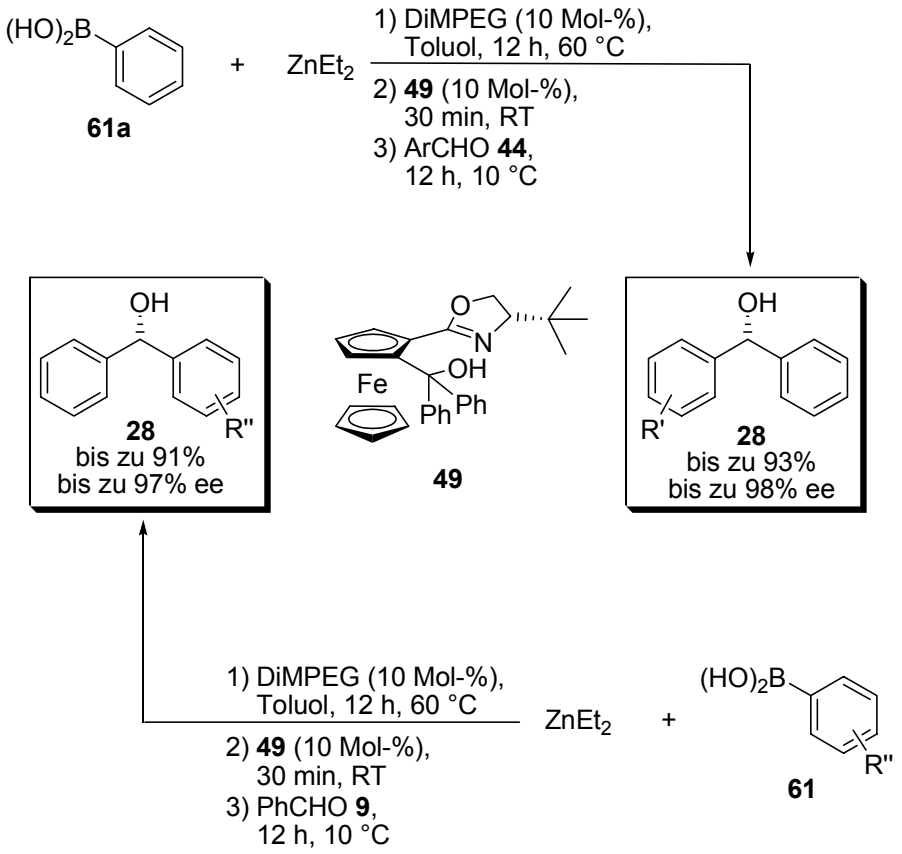
Abbildung 11: *Perfluoriertes Prolin-Derivat nach BOLM und KIM.*

Die Produkte wurden mit Enantioselektivitäten bis zu 88% ee erhalten. Der Katalysator konnte dabei durch einfache Phasenextraktion reisoliert werden.

1.2.2.3 Alternative Arylquellen im asymmetrischen Aryltransfer auf Aldehyde

Die bislang beschriebenen Aryltransferreaktionen beschränkten sich nur auf die Verwendung von Diphenylzink als Arylquelle und waren daher nur auf den Phenyltransfer auf Aldehyde begrenzt.

Im Jahr 2002 berichtete BOLM erstmals über einen generellen, asymmetrischen Aryltransfer auf Aldehyde unter Verwendung von Hydroxy-Ferrocenyl-Oxazolin **49** als chiralem Katalysator und *in situ* generierten Arylzinkreagenzien aus kommerziell erhältlichen Arylboronsäuren **61** und Diethylzink (*Schema 15*).[63] Hierbei wurde die Boronsäure[A] in einem ersten Teilschritt mit der dreifachen Menge an Diethylzink in Gegenwart von Polyethylenglykoldimethylether (DiMPEG) (10 Mol-%) bei 60 °C in Toluol transmetalliert. Anschließend wurde das Hydroxy-Ferrocenyl-Oxazolin **49** bei Raumtemperatur und der entsprechende Aldehyd **44** bei 10 °C zugegeben. Ein bedeutender Vorteil dieser Methode ist, dass substituierte Phenylgruppen transferiert werden konnten. Des Weiteren sind beide Enantiomere eines Produktes durch geeignete Wahl der Substrate mit demselben Katalysator zugänglich.

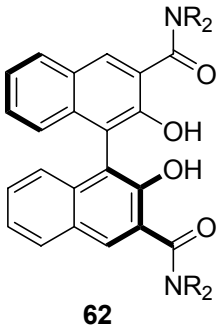


Schema 15: *Verwendung von Boronsäuren als Arylquelle im asymmetrischen Aryltransfer nach* BOLM.

[A] 2.4 Äquivalente in Bezug auf den Aldehyd.

Die Reaktion von Phenylboronsäure (**61a**) mit *para*-Chlorbenzaldehyd (**44a**) beispielsweise lieferte das (*R*)-Enantiomer des Produktes (*R*)-**28e** in hoher Ausbeute (93%) und mit einer exzellenten Enantioselektivität von 97% ee. Das (*S*)-Enantiomer (*S*)-**28e** konnte ausgehend von Benzaldehyd (**9**) und *para*-Chlorphenylboronsäure (**61b**) erneut mit einem sehr hohen Enantiomerenüberschuss von 97% ee, aber in einer geringeren Ausbeute von 61% erhalten werden. *Ortho*-substituierte Boronsäuren lieferten die entsprechenden Produkte ebenfalls mit etwas reduzierten Enantiomerenüberschüssen. Erwähnenswert ist, dass die Zugabe von Dimethylpolyethylenglykol (DiMPEG, $M_w = 2000\ g \cdot Mol^{-1}$) als Additiv einen deutlich positiven Effekt auf die Enantioselektivität hatte.[A]

Das enantiomerenreine Binaphthol-dicarboxamid **62** wurde im Jahr 2005 als bifunktionaler Katalysator von KATSUKI eingeführt (*Abbildung 12*).[64]



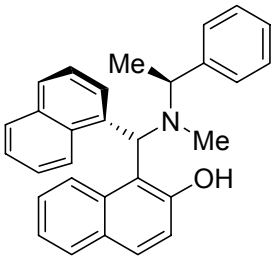
62

Abbildung 12: *Binaphthol-dicarboxamide als Katalysator im asymmetrischen Aryltransfer nach KATSUKI.*

Dieser lieferte Diarylmethanole mit hohen Enantiomerenüberschüssen (bis zu 96% ee) in sehr kurzen Reaktionszeiten (üblicherweise 2.5 h). Interessanterweise war die Verwendung eines Lösungsmittelgemisches aus Toluol und *tert*-Butylmethylether für hohe Enantioselektivitäten notwendig.

Im selben Jahr berichtete CHAN über die Verwendung des chiralen Aminonaphthols **63** als Katalysator für den Phenyltransfer auf aromatische Aldehyde (*Abbildung 13*).[65]

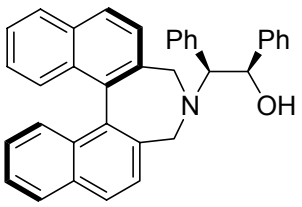
[A] Weitere Details zu Addtiveffekten beim asymmetrischen Aryltransfer auf Aldehyde werden später in diesem Kapitel diskutiert.



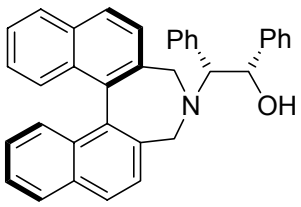
63

Abbildung 13: *Aminoalkohol für einen asymmetrischen Phenyltransfer mittels Phenylboronsäure nach* CHAN.

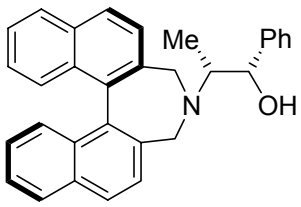
Dabei diente ausschließlich Phenylboronsäure **61a** als Phenylquelle. Diarylmethanol **28e** konnte ausgehend von einem Reaktionsgemisch aus Phenylboronsäure (2 Äquiv.), Diethylzink (6 Äquiv.), DiMPEG (10 Mol-%), **63** (16 Mol-%) und *para*-Chlorbenzaldehyd (**44a**) mit 94% ee in 90% Ausbeute erhalten werden. Im Vergleich zu den vorherigen Protokollen konnten *ortho*-substituierte Aldehyde mit höheren Enantioselektivitäten umgesetzt werden als andere Substrate. *ortho*-Methylbenzaldehyd **44d** reagierte mit einem Enantiomerenüberschuss von 98% in 94% Ausbeute beispielsweise zum entsprechenden Diarylmethanol **28b**.
Später wurden von derselben Gruppe weitere Binaphthyl-basierte Aminoalkohole **64**–**66** vorgestellt, welche effektiv im asymmetrischen Aryltransfer eingesetzt wurden (*Abbildung 14*).[66]



64



65

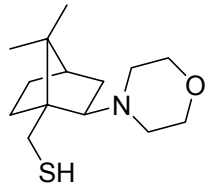


66

Abbildung 14: *Binaphthyl basierte Aminoalkohole für einen generellen Aryltransfer nach* CHAN.

Exzellente Ergebnisse konnten auch mit dem im Jahr 2006 von UANG vorgestellten Campher-basierten γ-Aminothiol **67** erzielt werden (*Abbildung 15*).[67] Als Arylquelle diente hierbei ein 1:3-Gemisch aus Phenylboronsäure und Diethylzink. Die Diarylmethanole wurden dabei mit hervorragenden Enantiomerenüberschüssen von 95–99.5% ee erhalten. Allerdings waren für

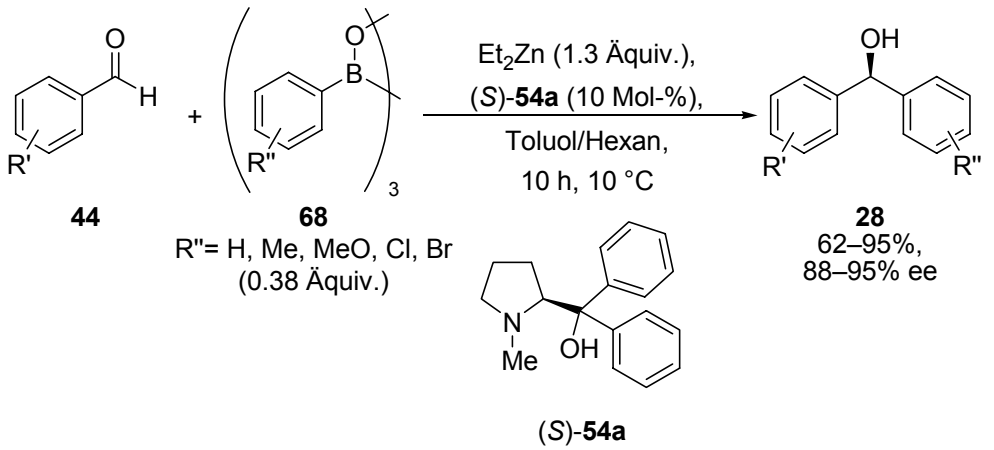
hohe Enantioselektivitäten lange Reaktionszeiten und tiefe Temperaturen nötig (48 h, –35 °C).



67

Abbildung 15: *Campher-basiertes γ-Aminothiol für den asymmetrischen Phenyltransfer auf Aldehyde nach UANG.*

BRAGA übernahm das von BOLM entwickelte Protokoll[63] zum asymmetrischen Aryltransfer ausgehend von Arylboronsäuren und Diethylzink und verwendete *β*-Aminoalkohole **55**,[53] die zuvor bereits von PERICÀS erfolgreich in der Synthese von Diarylmethanolen eingesetzt wurden.[68]
Eine modifizierte Arylquelle ausgehend von Arylboroxinen **68** und Diethylzink wurde von ZHAO 2005 publiziert.[69] Als chirale Katalysatoren dienten hierbei Prolinderivate **54**, die schon früher breite Anwendung im asymmetrischen Phenyltransfer mittels Diphenylzink fanden (*Schema 16*).



44 **68** **28**

R''= H, Me, MeO, Cl, Br (0.38 Äquiv.)

62–95%, 88–95% ee

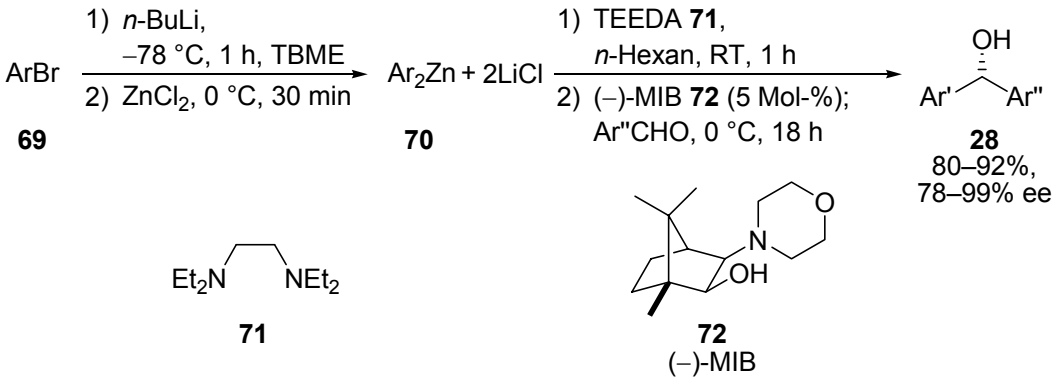
(*S*)-**54a**

Schema 16: *Verwendung von Arylboroxinen als Arylquelle im asymmetrischen Aryltransfer auf Aldehyde nach ZHAO.*

Phenylboroxin **68a** (R = H) sowie *para*-Chlorbenzaldehyd (**44a**) wurden dabei als Testsubstrate für die Reaktionsoptimierung verwendet. Alle Prolinolderivate **54** zeigten eine ähnliche chirale Induktion und lieferten

28e mit 81–89% ee. Der höchste Enantiomerenüberschuss wurde mit dem Prolinderivat **54a** erzielt. Der Einsatz von DiMPEG (10 Mol-%) als Additiv hatte zwar einen geringfügigen positiven Effekt auf die Enantioselektivität (bis zu 96% ee), war aber mit drastischen Einbußen der Ausbeute verbunden. Des Weiteren stellte sich die bereits 1999 von PU beschriebene Vorkomplexierung des Aminoalkohols mit Diethylzink als vorteilhaft heraus.[44] Die Diarylmethanole **28** konnten mit diesem modifizierten Protokoll in 87–95% ee erhalten werden.

Eine weitere Alternative zur Herstellung substituierter Arylzinkreagenzien für einen allgemeinen, asymmetrischen Aryltransfer auf Aldehyde wurde kürzlich von WALSH beschrieben.[70] Dabei wurden Arylbromide **69** in einem ersten Reaktionsschritt mit *n*-Butyllithium in die entsprechenden lithiierten Verbindungen überführt. Transmetallierung mit Zinkchlorid ergab die Diarylzinkreagenzien **70** sowie Lithiumchlorid. Durch Zugabe von Hexan und Tetraethylethylendiamin (TEEDA, **71**) konnten die unerwünschten Salze ausgefällt und das Gleichgewicht der Reaktion weiter in Richtung der Diarylzinkverbindung verschoben werden. Nach Zugabe des chiralen MIB-Katalysators **72** und eines aromatischen Aldehyds konnten bei 0 °C Diarylmethanole **28** in sehr guten Ausbeuten (80–92%) und exzellenten Enantioselektivitäten (78–99% ee) erhalten werden.



Schema 17: *Arylbromide als Startmaterialien für einen asymmetrischen Aryltransfer auf Aldehyde nach WALSH.*

Das beste Resultat wurde ausgehend von 2-Naphthylbromid und *para*-Methoxybenzaldehyd erzielt, wobei das entsprechende Diarylmethanol mit einer Ausbeute von 91% und einem Enantiomerenüberschuss von 99% ee erhalten wurde.

1.2.2.4 Additiveffekte im asymmetrischen Aryltransfer auf Aldehyde

Wie bereits zuvor erwähnt (siehe Kap. 1.2.1.3), wurde durch Zugabe von DiMPEG als Additiv die Enantioselektivität einiger katalytischer Aryltransferreaktionen positiv beeinflusst.[63]

Bei der Addition von Zinknucleophilen an Aldehyde unter Verwendung chiraler Katalysatoren muss zwischen zwei Additiveffekten unterschieden werden. Diese sind zum einen die Verstärkung nichtlinearer Effekte durch die Bildung stabiler Homo- und Heterodimere der verwendeten Katalysatoren mit chiralen Verbindungen (siehe Kap. 1.1) und zum anderen die asymmetrische Aktivierung durch achirale Zusatzstoffe. Hierbei gibt es Theorien, dass Additive als zusätzliche Katalysatoren wirken aber auch durch andere Wechselwirkungen wesentlich reaktivere Substrate bilden. Des Weiteren kann der ganze katalytische Prozess verlangsamt oder alternative Reaktionswege unterdrückt werden.[71]

BOLM führte Studien zu achiralen Additiven in der asymmetrischen Addition von Diphenylzink/Diethylzink unter Verwendung von (1*S*,2*R*)-Dibutylnorephedrin (DBNE, **73**) bzw. Hydroxy-Ferrocenyl-Oxazolin **49** durch (*Abbildung 16*).[72]



73
(–)-(1*S*,2*R*)-DBNE

49

Abbildung 16: *Chirale Katalysatoren für ein Additivscreening nach BOLM.*

Produkte, die in Gegenwart katalytischer Mengen Polyethylenglykolether (MPEG) gebildet wurden, zeigten in fast allen Fällen höhere Enantiomerenüberschüsse als die, die ohne Additiv synthetisiert wurden.

Dieser „MPEG-Effekt" kann folgendermaßen erklärt werden: Die Anwesenheit von Verbindungen wie PEG vermindern ungewollte, nicht-katalytische Reaktionen durch Deaktivierung LEWIS-saurer Verbindungen (wie Zinkalkoxide aber auch Diphenylzink, welches wie bereits erwähnt, auch in Abwesenheit eines Katalysators an Aldehyde addieren kann) und unterdrücken daher deren racemischen Beitrag, was zu einem vermin-

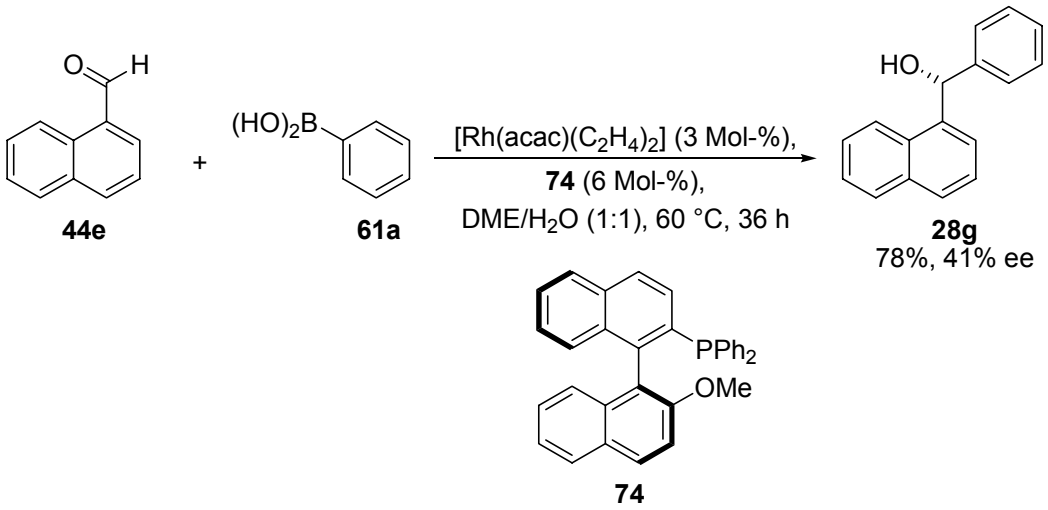
derten Enantiomerenüberschuss des Gesamtprozesses führe. Die Hypothese konnte dadurch bestätigt werden, dass die Katalysatorkonzentration durch Zugabe des Additivs drastisch verringert werden konnte. Selbst mit lediglich 1 Mol-% des Katalysators konnten gute Enantioselektivitäten erzielt werden. Jedoch waren die Ausbeuten bei Zugabe von DiMPEG generell geringer.

Im Jahr 2005 führte BOLM ein *High-Throughput-Screening* von Additiven mit speziell entwickelten Automatisierungstechniken durch.[73] Hierbei wurde *ortho*-Brombenzaldehyd mit einem *in situ* generierten Zinkreagenz aus Triphenylboran[A] und Diethylzink als Phenylquelle umgesetzt. Als chiraler Katalysator diente hierbei erneut (1*R*,2*S*)-DBNE (**73**). Neben Polyethylenglykolen wurden eine Reihe weitere Additive getestet. Verbesserungen der Enantioselektivität wurden u. a. durch *iso*-Propanol, TMEDA und *N*-Methylimidazol erzielt. Erstaunlicherweise wurde durch die Zugabe von Imidazol (1 Äquivalent) als Additiv das Produkt zusätzlich mit inverser Absolut-Konfiguration erhalten.

1.2.3 RHODIUM-, TITAN- UND KUPFER-KATALYSIERTE ENANTIOSELEKTIVE ARYLADDITIONEN AN ALDEHYDE

Eine Rhodium-katalysierte asymmetrische 1,2-Addition von Arylboronsäuren an aromatische Aldehyde wurde erstmals von MIYAURA im Jahr 1998 vorgestellt.[21a] Als chiraler Katalysator diente das monodentate Phosphin (*S*)-MeO-MOP **74**. Ausgehend von 1-Naphthaldehyd **44e** sowie Phenylboronsäure **61a** konnte Diarylmethanol **28g** mit einem Enantiomerenüberschuss von 41% ee erhalten werden. Als Rhodiumquelle diente [Rh(acac)(C_2H_4)$_2$] (*Schema 18*). Die Verwendung anderer Substrate wurde nicht berichtet.

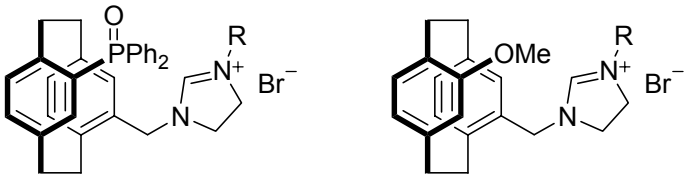
[A] Für Studien zu Triphenylboran als Phenylquelle im asymmetrischen Phenyltransfer siehe 3.2.



Schema 18: *Erste asymmetrische, Rhodium-katalysierte Phenyladdition an 1-Naphthaldehyd nach* MIYAURA.

Im Jahr 2001 wurden weitere Versuche zur Rhodium-katalysierten Phenyladdition von Phenylboronsäure an Aldehyde von FÜRSTNER[74] und FROST[75] durchgeführt. Dabei wurden *N*-heterozyklische Carbene in Kombination mit [Rh(acac)(coe)$_2$] als Katalysator mit Spartein als chiralem Liganden oder [RhCl(cod)]$_2$ mit Bisoxazolinen verwendet. Leider wurden nur sehr geringe Enantioselektivitäten mit <10% ee erzielt.

Im Jahr 2005 beschrieb BOLM [2.2]-Paracyclophan-basierte Imidazolium-Salze **75** und **76** als stabile Vorstufen für planar-chirale Carbene und verwendete diese als Carbenliganden im Rhodium-katalysierten asymmetrischen Aryltransfer (*Abbildung 17*).[76]

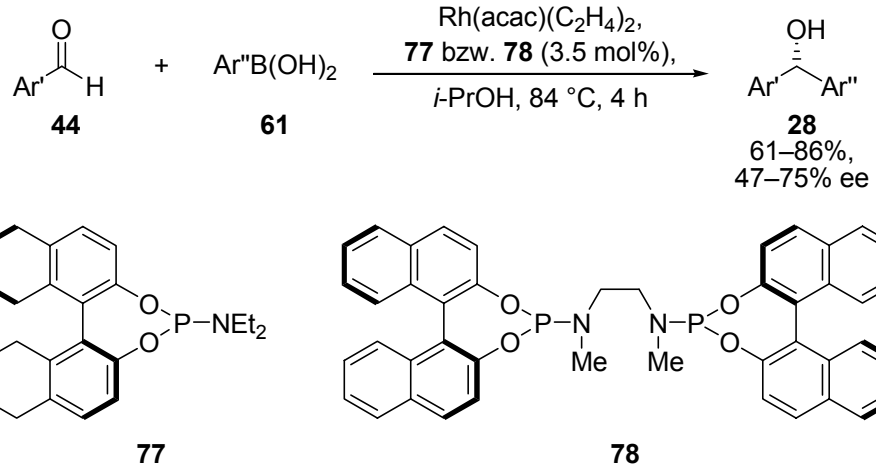


75a: R =Me
75b: R = (*S*)-CHMePh
75c: R = (*R*)-CHMePh
75d: R = Mesityl

76a: R =Me
76b: R = (*S*)-CHMePh
76c: R = (*R*)-CHMePh

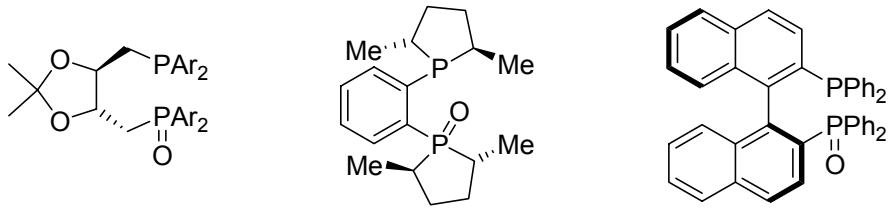
Abbildung 17: *[2.2]-Paracyclophan-basierte Imidazolium-Salze als stabile Vorstufe für planar-chirale Carbene für einen Rhodium-katalysierten, asymmetrischen Aryltransfer nach* BOLM.

Das beste Resultat mit 38% ee wurde unter Verwendung von **76b** ausgehend von Phenylboronsäure (**61a**) und 1-Naphthaldehyd (**44e**) erzielt.
Eine weitere Rhodium-katalysierte asymmetrische Arylierungvon Aldehyden wurde im Jahr 2006 von DE VRIES, FERINGA und MINAARD vorgestellt.[77] Als chirale Liganden dienten dabei das monodentate Phosphoramidit **77** sowie das bidentate **78**. Die Produkte wurden mit guten Ausbeuten (61–86%) erhalten. Die Enantiomerenüberschüsse lagen zwischen 47% und 75% ee (*Schema 19*).



Schema 19: *Rhodium/Phosphoramidit-katalysierte asymmetrische Arylierung von Aldehyden mach DE VRIES, FERINGA und MINAARD.*

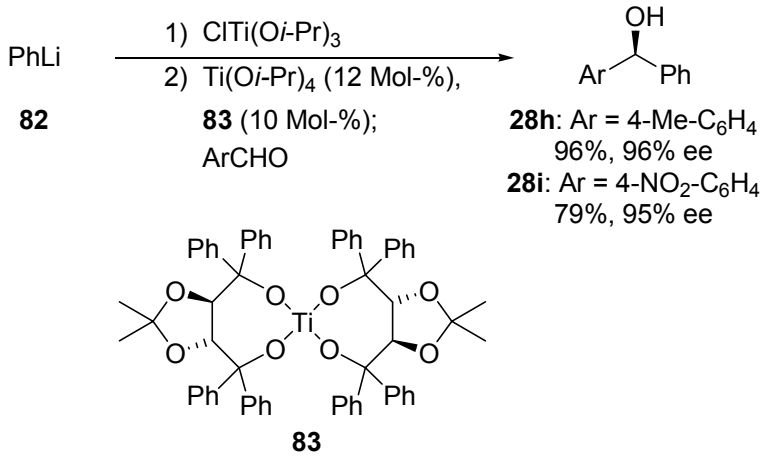
Im selben Jahr konnten KNODE und AOYAMA verschiedene Phosphanliganden im asymmetrischen Rhodium-katalysierten Aryltransfer auf Aldehyde einsetzten.[78] Die Produkte wurden dabei allerdings nur mit Enantiomerenüberschüssen bis maximal 66% ee erhalten.
Kurz darauf wurden von der gleichen Gruppe Phosphorliganden **79**–**81** für die asymmetrische Rhodium-katalysierte Aryladdition publiziert, die sowohl eine stark koordinierende Ar_2P- als auch eine hemilabile Ar_2P=O-Gruppe aufweisen (*Abbildung 18*).[79] Als Rhodiumquelle diente dabei $RhCl_3 \cdot 3H_2O$ (3 Mol-%). Die Diarylmethanole konnten mit guten Ausbeuten (90–97%) und Enantiomerenüberschüssen (67–85% ee) isoliert werden.



79 **80** **81**

Abbildung 18: *Hemilabile Phosphorliganden in der Rhodium-katalysierten Arylierung von Aldehyden nach KONDO und AOYAMA.*

Eine enantioselektive Addition von Alkyl- sowie Aryltitan-Reagenzien wurde 1994 von SEEBACH vorgestellt.[80] Als katalytisch aktive Spezies diente dabei das Titan-TADDOLat **83** (10 Mol-%) in Kombination mit Ti(O*i*-Pr)$_4$ (12 Mol-%) (*Schema 20*).



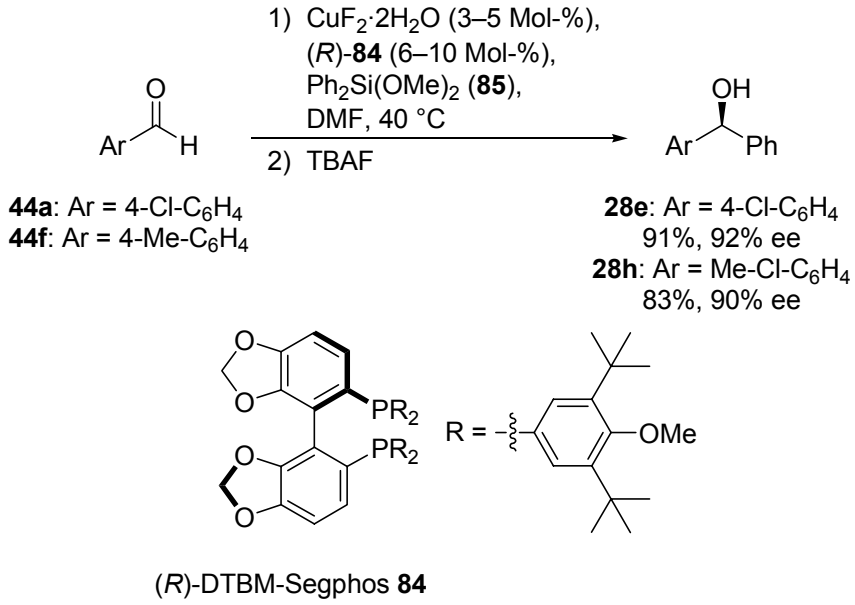
82 **83**

Schema 20: *Titan-TADDOLat katalysierte Phenylierung nach SEEBACH.*

Die Diarylmethanole **28h** und **28i** wurden dabei mit Ausbeuten und Enantiomerenüberschüssen von bis zu 96% ee erhalten. Das Phenylierungsreagenz wurde durch Transmetallierung der entsprechenden Organolithium- bzw. -magnesiumverbindung mit ClTi(O*i*-Pr)$_3$ in Toluol synthetisiert.

Eine Kupfer-katalysierte enantioselektive Phenyladdition von Dimethoxydiphenylsilan (**85**) an aromatische Aldehyde wurde 2005 von SHIBASAKI beschrieben.[81] Die Verwendung von $CuF_2 \cdot 2H_2O$ und Phosphan-Ligand **84** ergab Diarylmethanole mit bis zu 92% ee. Das aktive Nucleophil ist dabei

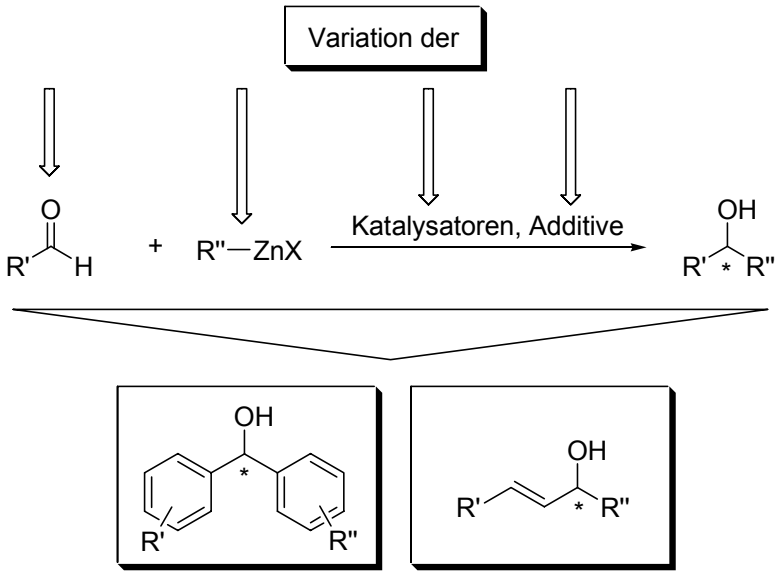
vermutlich eine Phenyl-Kupfer-Verbindung, die durch Transmetallierung von **85** entstanden ist (*Schema 21*).



Schema 21: *Kupfer-katalysierte Phenyladdition an Aldehyde nach* SHIBASAKI.

2 AUFGABENSTELLUNG

Ziel dieser Arbeit war es, Methoden für asymmetrische katalytische Synthesen von Diarylmethanolen zu entwickeln sowie bisherige Arbeitsweisen auf weitere Substratklassen zu übertragen. Außerdem sollten einfach zugängliche Katalysatorsysteme in die Synthesestrategien eingebracht werden. Da Diarylmethanole wichtige Intermediate für die Synthese biologisch aktiver Verbindungen darstellen, sollte ebenfalls eine hochenantioselektive Synthese im Gramm-Maßstab der Produkte angestrebt werden. Ein weiteres Ziel war die Entwicklung einer Syntheseroute zur Herstellung chiraler Allylalkohole. Die Entwicklung eines Prozesses, der sich durch große Substrattoleranz sowie leichte Zugänglichkeit der Ausgangsmaterialien auszeichnet, sollte dabei im Vordergrund stehen. Neben verschiedenen Katalysatorsystemen sollte des Weiteren der Einfluss von Additiven getestet werden (*Schema 22*).



Schema 22: *Übersicht der Aufgabenstellung.*

3 HAUPTTEIL

Enantiomerenreine Diarylmethanole sind, wie in Kapitel 1.2 ausführlich beschrieben, interessante Intermediate von Verbindungen mit physiologisch wichtigen Eigenschaften.[82] Neben der Reduktion von Benzophenonderivaten konnte sich in den letzten Jahren zunehmend die enantioselektive Aryladdition zur Synthese solcher Moleküle etablieren.[25] Für einen hochenantioselektiven Prozess sind effektive Katalysatorsystems von besonderer Bedeutsamkeit.

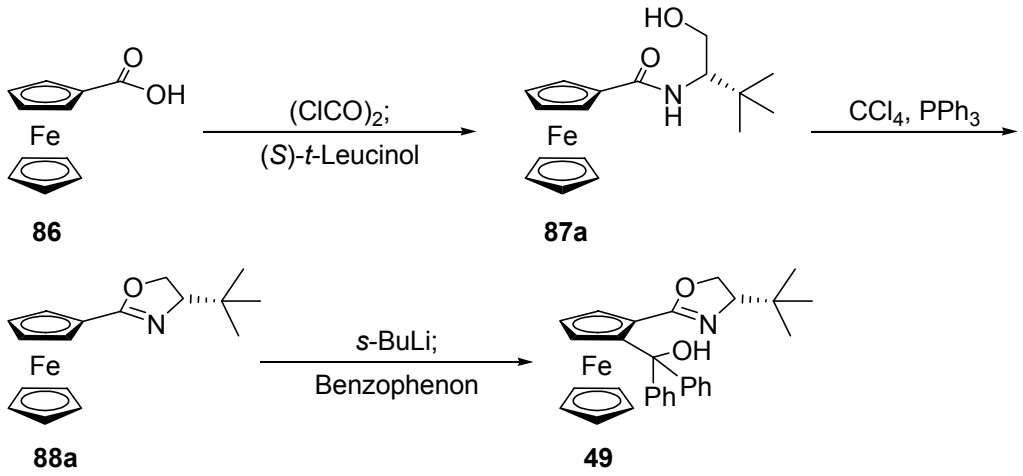
Bei der Verwendung von Diphenylzink als Phenylquelle muss der Verlust einer Phenyleinheit pro Äquivalent Diphenylzink akzeptiert werden. Aufgrund des hohen Preises von Diphenylzink[A] finden gemischte, leicht zugängliche Zinkreagenzien, die selektiv nur die Arylgruppe übertragen oder deren *in situ* Erzeugung aus kostengünstigeren Startmaterialien, einen immer größeren Stellenwert.

3.1 NEUE KATALYSATORSYSTEME IN DER ENANTIOSELEKTIVEN PHENYLADDITION AN ALDHYDE MITTELS DIPHENYLZINK

Unsymmetrisch substituierte Zinkreagenzien wurden bereits Anfang des letzten Jahrhunderts beschrieben,[83] ihre Bedeutung für die asymmetrische Katalyse aber erst Anfang der 90er Jahre erkannt.[84] Strategien zur selektiven Übertragung eines Restes dieser gemischten Zinkreagenzien in der enantioselektiven Alkylierung von Aldehyden[85] bzw. der 1,4-Addition an α,β-ungesättigte Carbonylverbindungen[86] wurden von KNOCHEL in den Jahren 1995 und 1998 berichtet.[87] Des Weiteren sind kürzlich Arbeiten zur Synthese hochfunktionalisierter Zinkreagenzien durch Transmetallierung von Organolithium-[88] und -magnesium-Verbindungen[89] bzw. durch Halogen-Zink Austausch[90] erschienen. BOLM entwickelte ein Protokoll zur selektiven Übertragung der Phenylgruppe aus unsymmetrisch substituierten Zinkreagenzien (siehe Kap. 1.2.2)[48] Diese können durch Mischen von Diphenyl- und Diethylzink in einem molaren Verhältnis von 1:2 erhalten werden und haben den großen Vorteil, dass das Diphenylzink im substöichometrischen Mengen (0.65 Äquivalente) eingesetzt werden kann.

[A] Diphenylzink: 73 €/g; STREM CHEMICALS, INC. 2006.

Das erfolgreich in der Diphenylzink-Addition eingesetzte Ferrocenyl-Hydroxy-Oxazolin **49** bietet durch seine modulare Struktur und seine einfache Synthese (*Schema 23*)[91] eine Reihe von Variationsmöglichkeiten.



***Schema 23**: Dreistufige Synthesesequenz von **49** nach BOLM.*

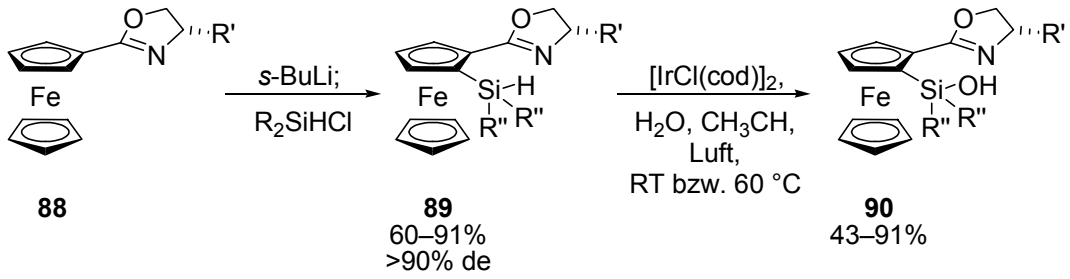
Ferrocenyl-Hydroxy-Oxazolin **49** wird mit großem Erfolg in der Diphenylzinkaddition eingesetzt. Die einfache dreistufige Synthese von **49** erlaubt strukturelle Variationen: zum einen kann der Aminoalkohol ausgetauscht werden. Dadurch ändert sich das Substitutionsmuster des entstehenden Oxazolinrings was wiederum Einfluss auf die darauf folgende *ortho*-Metallierung hat (DOM).[A,92] Zum anderen kann im letzten Schritt der Synthese das Elektrophil variiert werden.
Die sterischen und elektronischen Eigenschaften werden hauptsächlich durch die Änderung des Metallocenrückgrates beeinflusst.

[A] DOM = *directed ortho-metalation*; Deprotonierung einer aromatischen Verbindung in *ortho*-Position zu einer dirigierenden Gruppe durch eine Lithiumbase und anschließende Umsetzung mit einem Elektrophil.

3.1.1 ORGANOSILANOLE ALS KATALYSATOREN IN DER ASYMMETRISCHEN PHENYLADDITION AN ALDEHYDE

Organosilanole haben weitreichende Anwendungen in verschiedenen Gebieten gefunden,[93] wobei speziell die Produktion silikonbasierter Oligomere und Polymere einen großen Stellenwert in der chemischen Industrie einnimmt.[94] In der organischen Synthese wurden sie beispielsweise in Palladium-katalysierten Kreuzkupplungen[95] sowie als *ortho*-dirigierende Gruppen in aromatischen Substitutionen[96] verwendet. Des Weiteren sind einige Organosilanole bioaktiv.[97] Über ihre Eignung als chirale Katalysatoren in der asymmetrischen Synthese wurde bislang allerdings nicht berichtet.[98]

Chirale Organosilanole **90**[99] konnten in einer zweistufigen Synthese ausgehend von Ferrocenyl-Oxazolinen **88** synthetisiert werden.[A] Diastereoselektive *ortho*-Lithiierung von **88** mit *sek*-Butyllithium bei –78 °C in Tetrahydrofuran und anschließende Umsetzung mit verschiedenen Chlorsilanen ergaben die Ferrocenyl-Silane **89** in guten Ausbeuten (60–91%) und Diastereoselektivitäten. Luftoxidation von **89** durch eine kürzlich von CHANG vorgestellte Methode mittels $[IrCl(cod)]_2$ als Katalysator ergab die Silanole **90**.[100,101,B] Nach säulenchromatographischer Reinigung konnte das jeweilige Hauptdiastereomer in 43–91% Ausbeute erhalten werden (*Schema 24*).



***Schema 24**: Synthese von Silanolen **90**.*

Bei den erhaltenen Produkten handelte es sich um feste, luftstabile Verbindungen, die ohne Anzeichen von Zersetzung über mehrere Monate

[A] Die Synthese der Silanole **90** wurde von Herrn M.Sc. SALIH ÖZÇUBUKÇU durchgeführt.

[B] Die gezeigten Ferrocen-basierten Silanole **90** haben (S_p)-Konfiguration. Die Bezeichnung planar chiraler Verbindungen wird nach den Vorschlägen von SCHLÖGEL vorgenommen. Siehe Ref. 101.

gelagert werden konnten. Die Ergebnisse sind in *Tabelle 1* zusammengefasst.

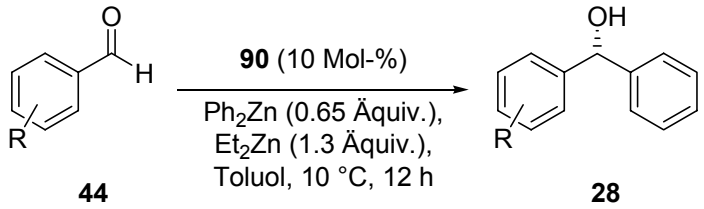
***Tabelle 1**: Synthese planar-chiraler Ferrocen-basierter Organosilanole **90**.*

Eintrag	R′	R′′	**89**[a]	Ausbeute [%]	**90**[b]	Ausbeute [%]
1	*t*-Bu	CH_3	**89a**	64	**90a**	91[c]
2	*t*-Bu	*i*-Pr	**89b**	64	**90b**	75[d]
3	*t*-Bu	Ph	**89c**	91	**90c**	77[d]
4	Ph	*i*-Pr	**89d**	70	**90d**	57[d]
5	Ph	Ph	**89e**	68	**90e**	53[d]
6	*i*-Pr	*i*-Pr	**89f**	81	**90f**	65[c]
7	*i*-Pr	Ph	**89g**	85	**90g**	72[c]
8	CH_2Ph	*i*-Pr	**89h**	82	**90h**	45[c]
9	CH_2Ph	Ph	**89i**	60	**90i**	43[c]

[a] Der Diastereomerenüberschuss (üblicherweise >90%) wurde mittels ^{1}H-NMR-Spektroskopie des Rohproduktes ermittelt. [b] Ausbeuten der diastereomerenreinen Produkte. [c] Die Reaktionen wurden bei RT durchgeführt. [d] Die Reaktionen wurden bei 60 °C durchgeführt.

Die Aktivität der Silanole **90** wurde in der asymmetrischen Phenylierung von aromatischen Aldehyden **44** getestet. Ausgehend von *para*-Chlorbenzaldehyd **44a** und einem *in situ* erzeugten Phenylierungsreagenz aus Diphenyl- und Diethylzink (siehe oben) konnte in Gegenwart von 10 Mol-% **90** Diarylmethanol **28e** mit Enantioselektivitäten bis zu 91% ee und Ausbeuten bis zu 87% erhalten werden. Das beste Resultat wurde mit Organosilanol **90b** erzielt, bei dem der Oxazolinring mit einer *tert*-Butylgruppe- und das Silanolfragment mit einer *iso*-Propylgruppe substituiert waren (82%, 91% ee, *Tabelle 2*, Eintrag 2). Katalysatoren mit einem Methyl- bzw. Phenylsubstituenten an der Silanoleinheit (Einträge 1 und 3) ergaben Produkte mit geringeren Enantiomerenüberschüssen (**28e** mit 30 bzw. 89% ee). Erstaunlich in Bezug auf früher erzielte Ergebnisse ist, dass bis dahin hohe Enantioselektivitäten in Phenyltransferreaktionen nur mit der „magischen" Diphenylcarbinol-Einheit[102] an planar chiralen Metallocenen erhalten wurden.

Tabelle 2: *Asymmetrischer Phenyltransfer auf substituierte Benzaldehydderivate mit Organosilanolen* ***90****.*



44 **28**

44a: R = 4-Cl **44f**: R = 4-Me **28e**: R = 4-Cl **28h**: R = 4-Me
44b: R = 2-Br **44g**: R = 4-MeO **28c**: R = 2-Br **28a**: R = 4-MeO

Eintrag	Aldehyd[a]	Organosilanol	Ausbeute [%][b]	ee [%][c]
1	**44a**	**90a**	40	30 (*R*)
2	**44a**	**90b**	82	91 (*R*)
3	**44a**	**90c**	84	89 (*R*)
4	**44a**	**90d**	82	87 (*R*)
5	**44a**	**90e**	76	85 (*R*)
6	**44a**	**90f**	87	78 (*R*)
7	**44a**	**90g**	73	76 (*R*)
8	**44a**	**90h**	85	63 (*R*)
9	**44a**	**90i**	n. b.	58 (*R*)
10	**44b**	**90c**	70	84 (*R*)
11	**44f**	**90c**	84	83 (*R*)
12	**44g**	**90c**	81	87 (*R*)

[a] Alle Reaktionen wurden in Toluol im Maßstab von 0.25 mmol unter Verwendung von 10 Mol-% Silanol **90**, 0.65 Äquiv. Diphenylzink und 1.3 Äquiv. Diethylzink bei 10 °C durchgeführt. [b] Nach säulenchromatographischer Reinigung. [c] Bestimmt durch HPLC an chiraler stationärer Phase.

Silanole **90d–i**, an denen die *tert*-Butylgruppe des Oxazolines durch eine Phenyl-, eine *iso*-Propyl oder eine Benzylgruppe ersetzt ist, katalysierten die oben beschriebene Testreaktion mit geringeren Enantioselektivitäten (58–88% ee, *Tabelle 2* Einträge 4–9). Insbesondere die Benzyloxazoline **90h** und **90i** zeigten eine deutlich geringere chirale Induktion (Einträge 8 und 9).

Mit der Umsetzung anderer aromatischer Aldehyde unter Verwendung von **90c** als Katalysator wurde die Anwendungsbreite der dargestellten Silanole getestet. *para*-Methyl- (**44f**) und *para*-Methoxybenzaldehyd (**44g**)

reagierten zu den entsprechenden Produkten **28h** und **28a** in 84% Ausbeute und 83% ee bzw. 81% Ausbeute und 87% ee (Einträge 11 und 12). Bemerkenswert ist ebenfalls, dass Diarylmethanol **28c**, ausgehend von *ortho*-Brombenzaldehyd (**44b**) in 70% Ausbeute mit 84% ee dargestellt werden konnte (Eintrag 10).
Aliphatische Aldehyde wie Propion- oder Pivalinaldehyd konnten nicht umgesetzt werden. In beiden Fällen wurde Zersetzung der Startmaterialien beobachtet.

3.1.2 Asymmetrische Phenylierung mittels Pentaphenyl-substituierter Ferrocene

Wie bereits beschrieben (siehe Kap. 1.2.2 und 3.1), haben unterschiedliche Substituenten am Oxazolin- sowie am Cyclopentadienylring großen Einfluss auf die Reaktivität in der asymmetrischen Phenylierung von Aldehyden. Es stellte sich daher die Frage, welchen Effekt sterisch stark abgeschirmte Katalysatorsysteme auf Enantioselektivität und Ausbeute haben. *Abbildung 19* zeigt die in der Phenylierung von *para*-Chlorbenzaldehyd (**44a**) untersuchten Katalysatoren.[A] Die Ergebnisse sind in *Tabelle 3* zusammengefasst.

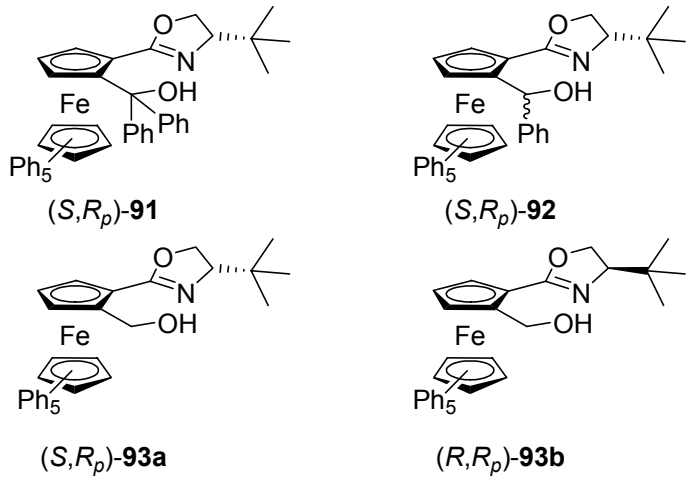


Abbildung 19: *Pentaphenylsubstituierte-Ferrocenyl-Oxazoline.*

[A] Die Ferrocene **91–93** wurden von DR. YU YUAN zur Verfügung gestellt.

***Tabelle 3**: Pentaphenylsubstituiert-Ferrocenyl-Oxazoline als Katalysatoren im asymmetrischen Phenyltransfer auf aromatische Aldehyde.*

Eintrag[a]	Katalysator	Ausbeute [%][b]	ee [%][c]
1	**91**	89	*rac*
2	**92**	73	31 (*R*)
3	**93a**	25	52 (*R*)
4	**93b**	68	47 (*R*)

[a] Alle Reaktionen wurden im Maßstab von 0.25 mmol in Toluol mit *para*-Chlorbenzaldehyd (**44a**), 0.65 Äquiv. Diphenylzink, 1.3 Äquiv. Diethylzink und 10 Mol-% Katalysator bei 10 °C durchgeführt. [b] Nach säulenchromatographischer Reinigung. [c] Bestimmt durch HPLC an chiraler stationärer Phase.

Bei den Verbindungen **91**–**93** wurde sowohl das Katalysatorrückgrat durch die Einführung eines pentaphenylsubstituierten Cyclopentadienylrings als auch der Substituent in *ortho*-Position zum Oxazolin variiert. Die größte Abschirmung des katalytischen Zentrums wurde beim diphenyl-substituierten Ferrocen **91** erwartet, welches Diarylmethanol **28e** zwar in einer guten Ausbeute von 89%, jedoch ohne Enantioselektivität lieferte (*Tabelle 3*, Eintrag 1). Mit dem sekundären Phenylferrocenylalkohol **92**[A] wurde **44a** bereits mit einem Enantiomerenüberschuss von 31% ee in einer leicht geringeren Ausbeute von 73% erhalten (Eintrag 2). Der primäre Alkohol **93a** katalysierte die Phenyladdition mit reduzierter Ausbeute von 25% und mit 52% ee (Eintrag 3). Das zu **93a** diastereomere **93b** mit (*S*)-Konfiguration am Oxazolinring lieferte **28e** mit 47% ee in 68% Ausbeute (Eintrag 4). Es ist zu erwähnen, dass die absolute Konfiguration des Produktes in allen Fällen (*R*) ist und somit die Stereoselektivität hauptsächlich auf die planare Chiralität des Ferrocen-Grundgerüstes zurückgeführt werden kann. BOLM zeigte bereits in früheren Studien,[91] dass das Zusammenspiel der zentralen und planaren Chiralität[B,92,103,104] entscheidend für die Selektivität des Katalysators in dieser Reaktion ist.

[A] Bei Ferrocen **92** handelt es sich um ein Diastereomerengemisch, das nicht getrennt wurde.

[B] Liganden mit mehr als einem Chiralitätszentrum spielen in der asymmetrischen Katalyse eine bedeutende Rolle. PASTOR und TOGNI führten den Begriff der chiralen Kooperativität als Erweiterung von MASAMUNES Konzept von „*matched/mismatched pairs*“ ein, welche die verstärkende Wechelwirkung der einzelnen Chiralitätselemente beschreibt.

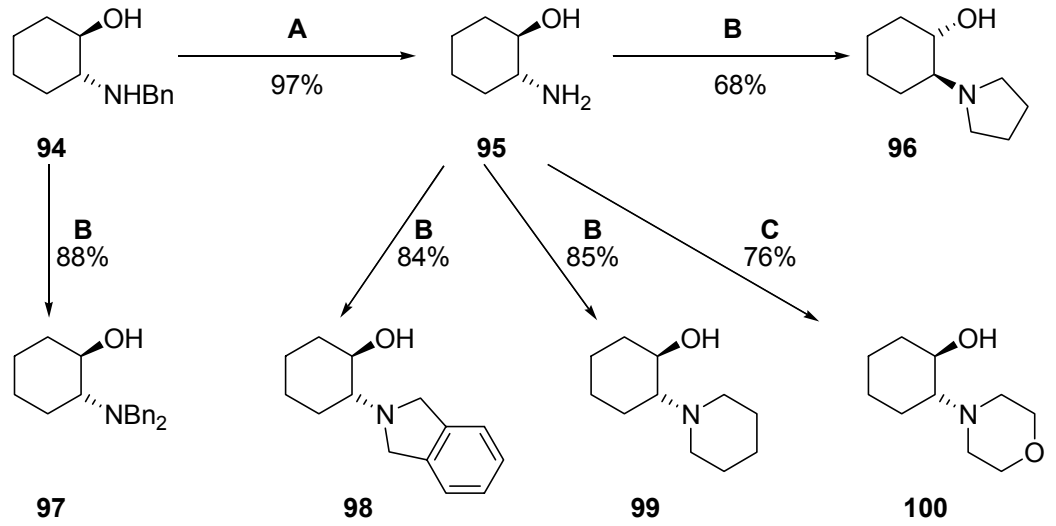
Durch die Verwendung der hier beschriebenen Katalysatoren konnte der Zusammenhang zwischen sterischen Anspruch am Metallocen-Rückgrat sowie der funktionalisierenden Substituenten gezeigt werden.

3.1.3 SUBSTITUIERTE β-AMINOALKOHOLE ALS KATALYSATOREN FÜR DIE ASYMMETRISCHE PHENYLIERUNG[105]

β-Aminoalkohole gehören zu den wichtigsten Pharmakophoren[106] und sind ubiquitär in biologisch aktiven Verbindungen wie Antibiotika, Alkaloiden, Enzym-Inhibitoren oder β-Blockern.[107] Des Weiteren wurden chirale Aminoalkohole äußerst effektiv als Auxiliare[108] bzw. Liganden[10c] in der asymmetrischen Synthese eingesetzt. Vor allem in Transferhydrierungen,[109] in Boran-vermittelten Reduktionen von Ketonen[33b,110] aber auch in der Addition von Organozinkverbindungen[111] an Aldehyde haben Aminoalkohle breite Anwendung gefunden.

Im Folgenden soll nun die Verwendung neuer β-Aminocyclohexanole[A] als Katalysatoren für den asymmetrischen Phenyltransfer an aromatische Aldehyde beschrieben werden. Als Ausgangssubstanz diente hierbei Cyclohexenoxid, welches durch nucleophile Ringöffnung mit Benzylamin, Racematspaltung und fraktionierter Kristallisation in das enantiomerenreine *trans*-2-(*N*-Benzyl)amino-1-cyclohexanol (**94**) überführt werden konnte. Derivatisierung von **94** ergab die Aminocyclohexanolderivate **95**–**100** (*Schema 25*).

[A] Die in *Schema 25* und *Schema 26* gezeigten β-Aminocyclohexanole wurden von Herrn M.SC. TONI RANTANEN synthetisiert.



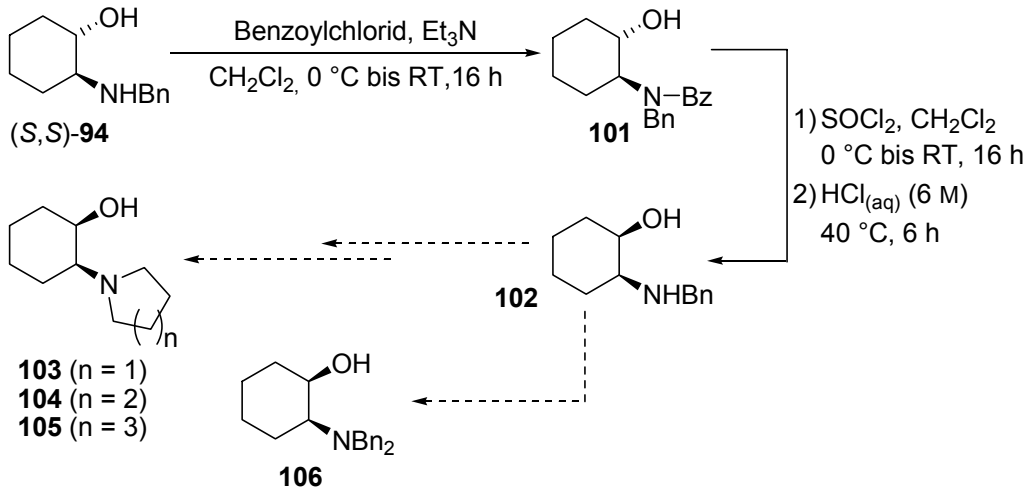
Reaktionsbedingungen: (**A**) H_2 (1 atm), Pd/C, MeOH, RT, 2 h, 97%. (**B**) K_2CO_3, MeCN, 80 °C, 3–18 h; für **96** 1,4-Dibrombutan; für **97**, Benzylbromid; für **98**, α,α′-Dibrom-*o*-xylol; für **99**, 1,5-Dibrompentan; (**C**) Et_3N, DMSO, Di-(2-Bromethyl)ether, RT, 60 h, 76%.

Schema 25: *Herstellung von trans-β-Aminocyclohexanolderivaten.*

Die katalytischen Eigenschaften der *trans*-Aminoalkohole **96**–**100** wurden in der bereits oben beschriebenen und optimierten Phenyladdition von *para*-Chlorbenzaldehyd (**44a**) in Gegenwart von Diethyl- und Diphenylzink im Verhältnis 2:1 untersucht, wobei 10 Mol-% des jeweiligen Katalysators eingesetzt wurden. Der Einsatz von Pyrrolidinylcyclohexanol **96** ergab Diarylmethanol **28e** mit einem sehr geringen Enantiomerenüberschuss von nur 12% ee in einer Ausbeute von 79% (*Tabelle 4*, Eintrag 1). Mit dem Dihydroisoindolyl-Derivat **98** konnte das gewünschte Produkt mit einer weiter reduzierten Selektivität von nur 6% ee in einer Ausbeute von 59% erhalten werden (Eintrag 3). Die Aminocyclohexanole **97**, **99** und **100** hingegen zeigten eine höhere Selektivität. Diarylmethanol **28e** konnte dabei in sehr guten Ausbeuten (bis zu 99%) mit einer leicht erhöhten Enantioselektivität (bis zu 44% ee) dargestellt werden (Einträge 2, 4, 5).

Bereits in der Diethylzink-Addition an Aldehyde wurde gezeigt, dass offenkettige tertiäre *β*-Aminoalkohle mit *syn*-Konfiguration bessere Katalysatoren sind als die jeweiligen *anti*-Isomere.[112,113] Aus diesem Grund wurde **94** vor der Racematspaltung analog einer von JOHNSON und SCHUBERT beschriebenen Route in das entsprechende *cis*-Isomer **102** überführt.[114] Dazu wurde Benzoylamid **101** mit Thionylchlorid umgesetzt. Das dabei gebildete Oxazolinium-Intermediat wurde mit wässriger Salzsäurelösung hydro-

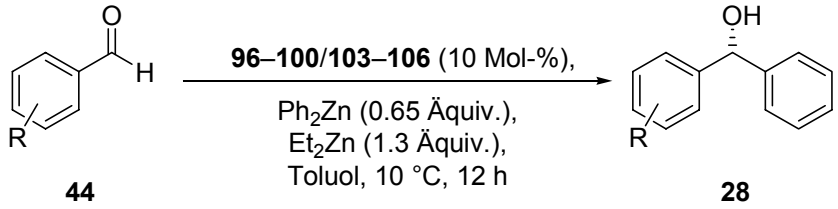
lysiert, wobei ein Gemisch von *cis*/*trans*-Isomeren im Verhältnis 8:1 entstand, das säulenchromatographisch getrennt werden konnten. Nach Racematspaltung und Kristallisation wurde **102** wie oben beschrieben in die entsprechenden *cis*-Aminocyclohexanolderivate **103**–**106** überführt (*Schema 26*).



Schema 26: *Herstellung von cis-β-Aminocyclohexanolderivaten.*

Diese *cis*-Aminoalkohole wurden ebenfalls in der katalytischen Phenyladdition an Aldehyde getestet (*Tabelle 4*, Einträge 6–12). Wie erwartet, katalysierte der *cis*-Pyrrolidinylaminoalkohol **103** die Testreaktion mit höherer Enantioinduktion als das entsprechende *trans*-Isomer **96** (Eintrag 6 *vs.* 1). Alkohol **28e** wurde mit 60% ee in einer Ausbeute von 75% erhalten. Eine analoge Tendenz in Bezug auf Enantioselektivität konnte mit dem Piperidinylderivat **104** beobachtet werden (80% ee). Allerdings war dieser Effekt von einer etwas geringeren Katalysatoraktivität begleitet, so dass **28e** nur in 68% Ausbeute erhalten wurde (Eintrag 7). Die Ringvergrößerung am tertiären Amin hatte keine positive Auswirkung auf die Selektivität (Eintrag 8). Die Verwendung von *N*,*N*-Dibenzylaminocyclohexanol (**106**) führte sogar zu einem schlechteren Ergebnis als beim entsprechenden *trans*-Isomer **97** (Eintrag 9 *vs.* 2).

Tabelle 4: *Enantiomerenreine tertiäre β-Aminoalkohol-Derivate als Katalysatoren in der asymmetrischen Phenyladdition an Aldehyde.*



44 **28**

44a: R = 4-Cl **44f**: R = 4-Me
44b: R = 2-Br **44g**: R = 4-MeO

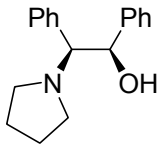
28e: R = 4-Cl **28h**: R = 4-Me
28c: R = 2-Br **28a**: R = 4-MeO

Eintrag[a]	Aminoalkohol	Aldehyd	Ausbeute [%][b]	ee [%][c]
1	(1*S*,2*S*)-**96**	*para*-Chlorbenzaldehyd (**44a**)	79	12 (*S*)
2	(1*R*,2*S*)-**97**	*para*-Chlorbenzaldehyd (**44a**)	99	25 (*R*)
3	(1*R*,2*R*)-**98**	*para*-Chlorbenzaldehyd (**44a**)	59	6 (*R*)
4	(1*R*,2*R*)-**99**	*para*-Chlorbenzaldehyd (**44a**)	95	27 (*R*)
5	(1*R*,2*R*)-**100**	*para*-Chlorbenzaldehyd (**44a**)	82	44 (*R*)
6	(1*R*,2*S*)-**103**	*para*-Chlorbenzaldehyd (**44a**)	75	60 (*R*)
7	(1*R*,2*S*)-**104**	*para*-Chlorbenzaldehyd (**44a**)	68	80 (*R*)
8	(1*S*,2*R*)-**105**	*para*-Chlorbenzaldehyd (**44a**)	73	65 (*S*)
9	(1*S*,2*R*)-**106**	*para*-Chlorbenzaldehyd (**44a**)	67	16 (*S*)
10	(1*S*,2*R*)-**104**	*ortho*-Brombenzaldehyd (**44b**)	84	79 (*S*)
11	(1*S*,2*R*)-**104**	*para*-Methylbenzaldehyd (**44f**)	74	87 (*S*)
12	(1*S*,2*R*)-**104**	*para*-Methoxybenzaldehyd (**44g**)	80	87 (*S*)

[a] Alle Reaktionen wurden in Toluol in einem Maßstab von 0.25 mmol unter Verwendung von 10 Mol-% Aminoalkohol, 0.65 Äquiv. Diphenylzink und 1.3 Äquiv. Diethylzink bei 10 °C durchgeführt. [b] Nach säulenchromatographischer Reinigung. [c] Bestimmt durch HPLC an chiraler stationärer Phase.

Aminocyclohexanol **104**, der bezüglich der Testreaktion das beste Resultat erzielte (80% ee, Eintrag 7), wurde zur Bestimmung der Anwendungsbreite mit verschiedenen Aldehyden umgesetzt. *para*-Methylbenzaldehyd (**44f**) und *para*-Methoxybenzaldehyd (**44g**) reagierten unter den Standardbedingungen zu den Diarylmethanolen **28h** und **28a** mit jeweils 87% ee in 74% bzw. 80% Ausbeute (Einträge 11 und 12). Mit *ortho*-Brombenzaldehyd (**44b**) konnte Diarylmethanol **28c** in einer guten Ausbeute von 84% mit einem etwas geringeren Enantiomerenüberschuss von 79% ee erhalten werden (Eintrag 10).

Neben den oben erwähnten zyklischen *β*-Aminoalkoholen wurde des Weiteren der offenkettige Pyrrolidinylaminoalkohol **107** (*Abbildung 20*) in der Reaktion eingesetzt, da dieser bereits erfolgreich in der asymmetrischen Addition von Diethylzink an Imine[115] bzw. von Propargylzinkverbindungen an Aldehyde[116] angewendet wurde. In der katalytischen asymmetrischen Phenyl- bzw. Ethyladdition an Aldehyde konnte PERICÀS bereits Erfolge mit offenkettigen *β*-Aminoalkoholen verzeichnen.[113a, 117]

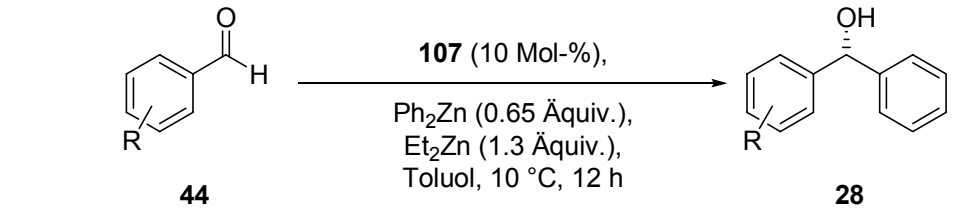


107

Abbildung 20: *Pyrrolidinylaminoalkohol* ***107****.*

Den asymmetrischen Phenyltransfer auf *para*-Chlorbenzaldehyd (**44a**) katalysierte **107** unter den oben bereits zuvor beschriebenen und optimierten Bedingungen mit einem Enantiomerenüberschuss von 85% ee in 88% Ausbeute (*Tabelle 5*, Eintrag 1). Diarylmethanol **28h** konnte ausgehend von Aldehyd **44f** ebenfalls mit einem Enantiomerenüberschuss von 85% in einer Ausbeute von 59% erhalten werden (Eintrag 3). Die Verwendung von *para*-Methoxybenzaldehyd (**44g**) führte zu einer leicht erhöhten Enantioselektivität (90% ee). Hierbei wurde das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 75% synthetisiert (Eintrag 4), wohingegen nach Umsetzung von *ortho*-Brombenzaldehyd (**44b**) Diarylmethanol **28c** mit 86% ee in einer Ausbeute von 70% erhalten wurde (Eintrag 2). Die Ergebnisse sind in *Tabelle 5* zusammengefasst.

Tabelle 5: *Asymmetrischer Phenyltransfer mit* ***107****.*

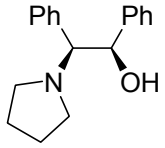


44

44a: R = 4-Cl **44f**: R = 4-Me
44b: R = 2-Br **44g**: R = 4-MeO

28

28e: R = 4-Cl **28h**: R = 4-Me
28c: R = 2-Br **28a**: R = 4-MeO



107

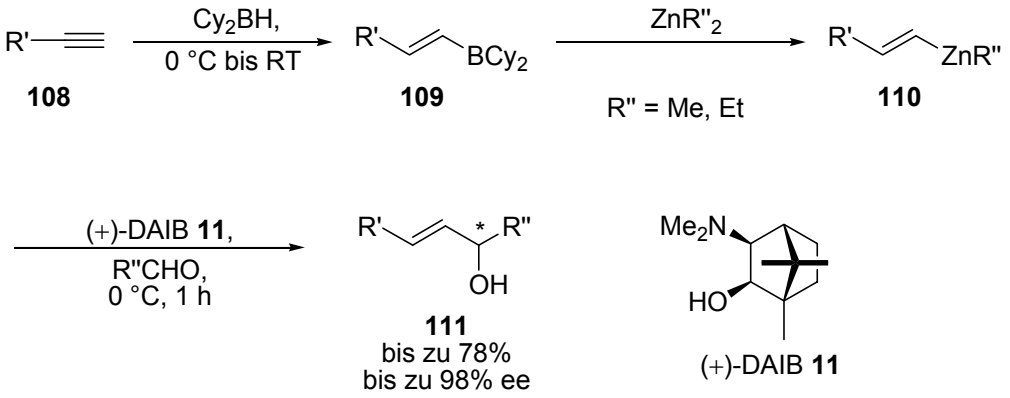
Eintrag[a]	Aldehyd	Ausbeute [%][b]	ee [%][c]
1	*para*-Chlorbenzaldehyd (**44a**)	88	85 (*R*)
2	*ortho*-Brombenzaldehyd (**44b**)	70	86 (*R*)
3	*para*-Methylbenzaldehyd (**44f**)	59	85 (*R*)
4	*para*-Methoxybenzaldehyd (**44g**)	75	90 (*R*)

[a] Alle Reaktionen wurden in Toluol im Maßstab von 0.25 mmol unter Verwendung von 10 Mol-% Aminoalkohol **107**, 0.65 Äquiv. Diphenylzink und 1.3 Äquiv. Diethylzink bei 10 °C durchgeführt. [b] Nach säulenchromatographischer Reinigung. [c] Bestimmt durch HPLC an chiraler stationärer Phase.

Des Weiteren konnte der Zusammenhang der absoluten Konfiguration der Produkte mit der absoluten Konfiguration des C-1-Kohlenstoffatoms des Katalysators, wie es bereits von NOYORI und PERICÀS in der Diethylzinkaddition gezeigt wurde,[113a,112] bestätigt werden: In allen Experimenten, die in diesen Kapitel beschrieben sind, führten *β*-Aminocyclohexanole mit (*S*)-Konfiguration am C-1-Kohlenstoff zu den entsprechenden (*S*)-Diarylmethanolen, wohingegen (*R*)-Aminocyclohexanole die enantiomeren Produkte lieferten.

3.2 Triphenylboran als Phenylquelle in der asymmetrischen Phenylierung von Aldehyden[A,118]

Die Synthese gemischter Zinkreagenzien durch einen Bor-Zink-Austausch ist eine gängige Methode zur Herstellung chiraler Dialkylzinkverbindungen. OPPOLZER und RADINOV berichteten bereits 1992 über ein Verfahren zur Transmetallierung von Alkenylboranen **109** mit Diethyl- bzw. Dimethylzink, die zuvor durch Hydroborierung der Alkine **108** mit Dicyclohexylboran dargestellt wurden. Die Reaktion des gemischten Zinkreagenzes **110** mit Aldehyden führte unter Verwendung von (+)-DAIB (**11**) als chiralem Katalysator zu synthetisch interessanten (siehe Kap. 3.4.1) Allylalkoholen **111** (*Schema 27*).[119]



Schema 27: *Alkenylzinkverbindungen durch einen Bor/Zink-Austausch zur Synthese von Allylalkoholen nach OPPOLZER und RADINOV.*

Analog der von OPPOLZER entwickelten Strategie wurde die Herstellung eines gemischten Zinkreagenzes ausgehend von Triphenylboran und Diethylzink verfolgt. Dabei wurde Diphenylzink durch Triphenylboran als Phenylquelle ersetzt, welches in Bezug auf einen wirtschaftlicheren Prozess durch den geringeren Preis[B] von Bedeutung ist.

Ausgehend von den ursprünglich bereits optimierten Reaktionsbedingungen aus dem asymmetrischen Phenyltransfer mittels Diphenylzink[48] wurde ein Äquivalent Triphenylboran mit 3 Äquivalenten Diethylzink für

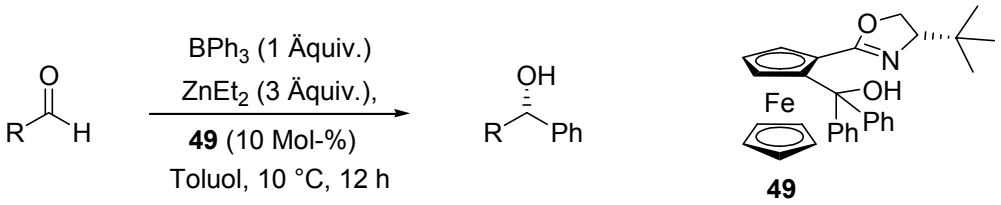
[A] Die Studien mit Triphenylboran als Phenylquelle im asymmetrischen Phenyltransfer auf Aldehyde wurden in Zusammenarbeit mit Herrn DR. JENS RUDOLPH durchgeführt.

[B] Triphenylboran: 20 €/g; ALDRICH 2006.

45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt.[120] Das so hergestellte Zinkreagenz wurde anschließend mit 10 Mol-% **49** versetzt, bevor der Aldehyd **44** zugegeben wurde. Bereits mit *para*-Chlorbenzaldehyd (**44a**) konnte **28e** mit einem exzellenten Enantiomerenüberschuss von 97% ee in einer Ausbeute von 98% erhalten werden (*Tabelle 6*, Eintrag 1). Das Substratspektrum dieser neuen Methode sowie einen Vergleich mit den ursprünglichen Ergebnissen zeigt *Tabelle 6*.

Diarylmethanol **28h** konnte ausgehend von *para*-Methylbenzaldehyd (**44f**) mit einem Enantiomerenüberschuss von 98% ee in einer Ausbeute von 97% erhalten werden (Eintrag 4). *Para*-Methoxybenzaldehyd (**44g**) reagierte zu Produkt **28a**, verglichen mit dem ursprünglich erzielten Ergebnis, mit einer deutlich erhöhten Ausbeute von 91%. Leider konnte die zuvor erreichte Enantioselektivität von 98% ee nicht erreicht werden, war mit 87% aber immer noch gut (Eintrag 5). Eine deutliche geringere Ausbeute des Produktes von nur 56% wurde bei der Verwendung von *ortho*-Brombenzaldehyd (**44b**) als Startmaterial beobachtet. Auch die Enantioselektivität war leicht reduziert (87% *vs.* 96% ee, Eintrag 3). *Ortho*-Methoxybenzaldehyd (**44h**) hingegen reagierte mit 89% Ausbeute und 87% ee zu **28j** (Eintrag 2). Diarylmethanol **28f** konnte ausgehend von *para*-Phenylbenzaldehyd (**44c**) mit einer leicht erhöhten Enantioselektivität von 98% ee in 88% Ausbeute erhalten werden (Eintrag 5). Mesitylcarbaldehyd (**44i**) konnte zu Diarylmethanol **28k** mit einer guten Ausbeute (84%) und Enantioselektivität (91% ee) umgesetzt werden (Eintrag 7).

Tabelle 6: *Triphenylboran als Phenylquelle in der asymmetrischen Phenylierung von Aldehyden.*



Eintrag[a]	Aldehyd R-CHO, R =	Produkt	Ausbeute[b,c] [%]	ee[d,c] [%]
1	4-Chlorphenyl **44a**	**28e**	98 (97)[c]	97 (97)[c] (*R*)
2	2-Bromphenyl **44b**	**28c**	56 (99)[c]	87 (96)[c] (*R*)
3	4-Phenylphenyl **44c**	**28f**	88 (95)[c]	98 (95)[c] (*R*)
4	4-Methylphenyl **44f**	**28h**	97 (99)[c]	98 (98)[c] (*R*)
5	4-Methoxyphenyl **44g**	**28a**	91 (82)[c]	87 (98)[c] (*R*)
6	2-Methoxyphenyl **44h**	**28j**	89	87 (*R*)
7	Mesityl **44i**	**28k**	84 (99)[c]	91 (92)[c] (*R*)
8	Pivaloyl **112**	**113**	51 (68)[c]	97 (94)[c] (*S*)
9	Cyclohexyl **114**	**115**	99	89 (*S*)
10	Heptyl **116**	**117**	97	80 (*S*)
11	Propyl **118**	**10**	97	85 (*S*)
12	2-Thiophenyl **119**	**120**	87	91 (*R*)

[a] Alle Reaktionen wurden in Toluol im im Maßstab von 0.25 mmol unter Verwendung von 10 Mol-% von Ferrocen **49**, 1.0 Äquiv. Triphenylboran und 3.0 Äquiv. Diethylzink bei 10 °C durchgeführt. [b] Nach säulenchromatographischer Reinigung. [c] Die Ergebnisse in Klammern beziehen sich auf Ref. 48. [d] Bestimmt durch HPLC an chiraler stationärer Phase.

Die Verwendung aliphatischer Aldehyde führte zu höheren Enantioselektivitäten als bei der Verwendung von Diphenylzink. Arylalkylmethanol **113** konnte mit 97% ee in einer Ausbeute von 51% erhalten werden (Eintrag 8). Eine deutlich bessere Ausbeute von jeweils 97% konnte mit Heptanal (**116**) und Propanal (**118**) erreicht werden. Hierbei wurden **117** und **10** mit einem Enantiomerenüberschuss von 80% bzw. 85% ee erhalten (Einträge 10 und 11). Ein sehr gutes Ergebnis wurde auch mit Cyclohexancarbaldehyd **114** erzielt, wobei das korrespondierende Produkt **115** in einer exzellenten Ausbeute von 99% mit einem Enantiomerenüberschuss von 89% ee erhalten wurde (Eintrag 9). Verglichen mit den

ursprünglich erzielten Resultaten[48] konnten mit vielen Substraten bessere Ergebnisse erreicht werden. Neben den bisher verwendeten Aldehyden konnte des Weiteren 2-Thiophencarbaldehyd (**119**) erfolgreich umgesetzt werden. Dabei wurde **120** in guter Ausbeute (87%) und Enantioselektivität (91% ee) erhalten. Die mit dieser Methode synthetisierten Produkte sind in *Abbildung 21* dargestellt.

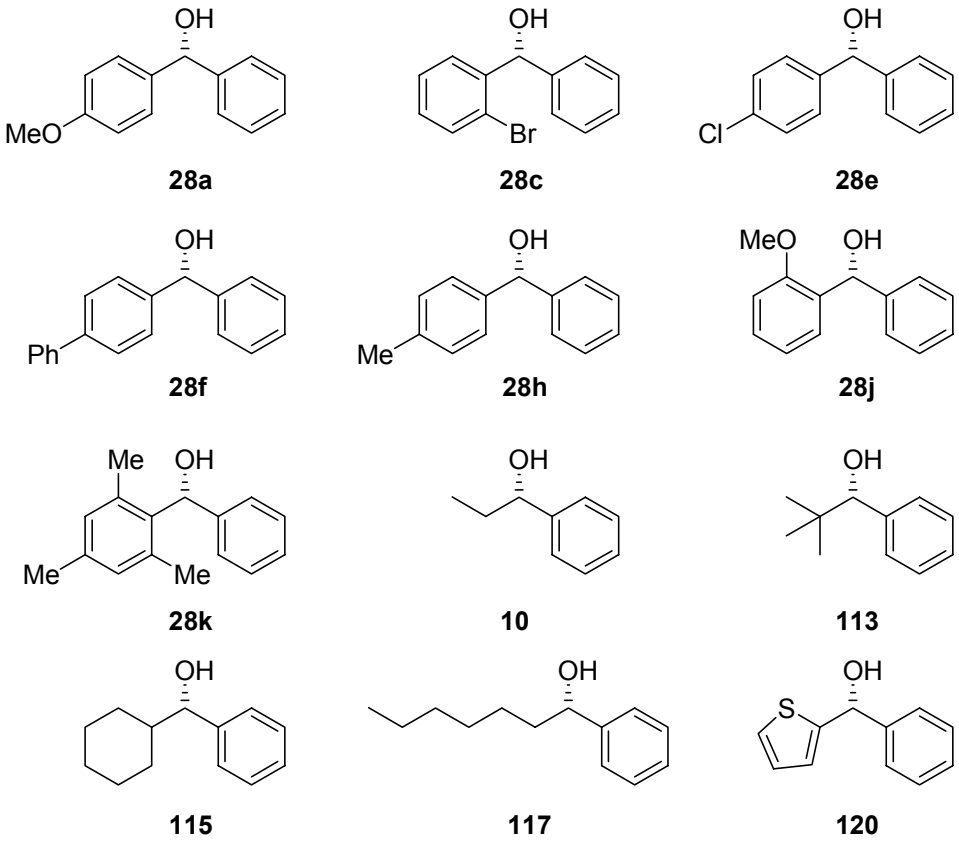
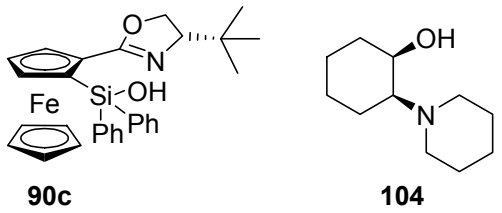


Abbildung 21: *Chirale Alkohole aus dem asymmetrischen Phenyltransfer auf Aldehyde mittels Triphenylboran.*

Die Verwendung anderer heteroaromatischer Aldehyde führte nicht zum gewünschten Erfolg. Die Produkte der Umsetzungen mit 2- und 3-Furylcarbaldehyd zersetzten sich vermutlich bei der sauren Aufarbeitung. Bei der Verwendung von 2-, 3- sowie 4-Pyridincarbaldehyd konnte keine Reaktion festgestellt werden.

Die bereits im asymmetrischen Phenyltransfer mittels Diphenylzink verwendeten Katalysatoren (*Abbildung 22*) wurden ebenfalls mit dieser neuen Methode getestet.



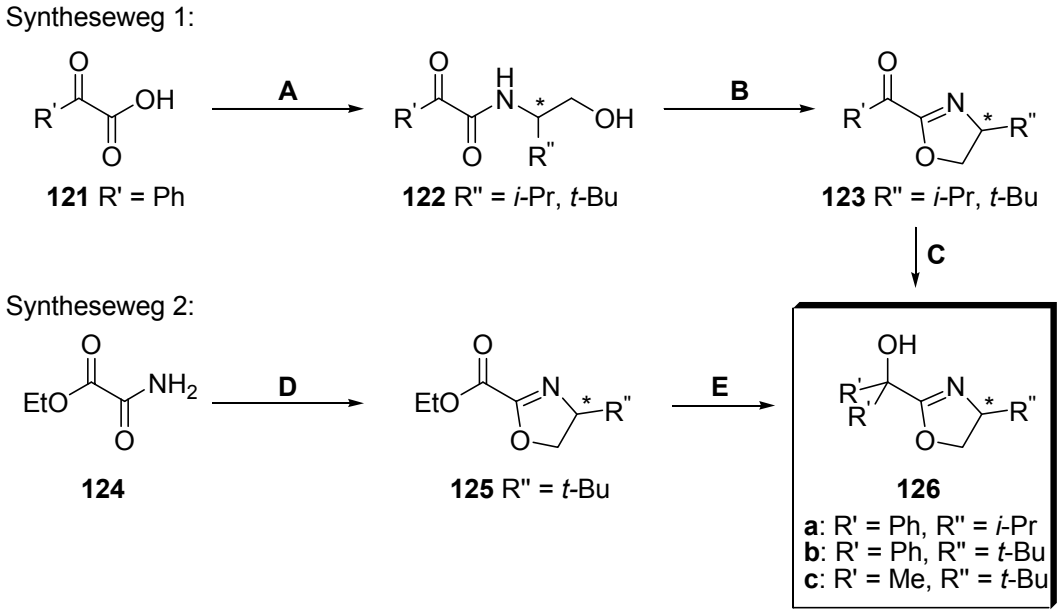
90c **104**

Abbildung 22: *Weitere Katalysatoren für den asymmetrischen Phenyltransfer mittels Triphenylboran.*

Silanol **90c** lieferte Diarylmethanol **28e** mit einer Enantioselektivität von 88% ee in einer Ausbeute von 73%, verglichen zu 89% ee und 84% Ausbeute (vgl. *Tabelle 2*, Eintrag 3) bei der Verwendung von Diphenylzink als Phenylquelle. Ein weitaus schlechteres Ergebnis wurde mit Aminoalkohol **104** erzielt, mit dem **28e** nur mit 63% ee (vgl. 80%, *Tabelle 4*, Eintrag 7) in einer leicht erhöhten Ausbeute von 76% (*vs.* 68%) erhalten werden konnte.

Weitere im asymmetrischen Phenyltransfer zu untersuchende Katalysatoren waren α,α-disubstituierte Hydroxyoxazoline **126**.[A,121,122] Dabei wurden **126a** und **126b** in eine dreistufigen Synthese ausgehend von Phenylpyruvat (**121**) und chiralen β-Aminoalkoholen dargestellt (*Schema 28*, Syntheseweg 1). Verbindung **126c** konnte analog einer von PFALTZ entwickelten zweistufigen Reaktionsfolge, basierend auf Ethyloxamat **124** hergestellt werden (*Schema 28*, Syntheseweg 2).[123]

[A] Die Synthese der Hydroxyoxazoline **126** wurden von Herrn DR. LORENZO ZANI durchgeführt.



Reaktionsbedingungen: (**A**) HOBt (1.0 Äquiv.), *β*-Aminoalkohol (1.0 Äquiv.), DMAP (0.1 Äquiv.), DCC (1.1 Äquiv.), Dichlormethan, 0 °C bis RT, 16 h, 61–63%. (**B**) $SOCl_2$ (5. Äquiv), Dichlormethan, RT, 16 h dann Na_2CO_3 (5.0 Äquiv.), DMF, 24 h, 62-68%. (**C**) PhMgCl (1.2 Äquiv.), THF, RT, 2 h, 41-54%. (**D**) Et_3OBF_4 (1.2 Äquiv.), 1,2-Dichlorethan, RT, 24 h; *tert*-Leucinol (1.2 Äquiv.), 83 °C, 24 h, 36% (**E**) MeMgCl (3.0 Äquiv.), THF, RT, 16 h, 60%.

Schema 28: *Synthese der Hydroxyoxazoline* ***126a–126c****.*

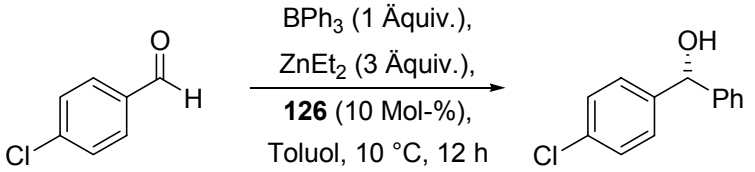
Die katalytischen Eigenschaften der Hydroxy-Oxazoline **126a–126c** wurden im asymmetrischen Phenyltransfer auf *para*-Chlorbenzaldehyd (**44a**) als Substrat und Triphenylboran als Phenylquelle untersucht. Da sich in weiteren Studien von BOLM durch die Verwendung von Additiven, insbesonders von Polyethylenglykolen (PEG) eine Steigerung der Enantioselektivität in katalytischen Aryltransferreaktionen erreicht werden konnten,[A,63,120,124] wurde dieser Effekt auch bei dem hier beschriebenen Katalysatorsystem **126** studiert.

Die Ergebnisse der Katalysen sind in *Tabelle 7* zusammengefasst.[B]

[A] Für eine genauere Beschreibung von Additiven in Aryltransferreaktionen siehe Kapitel 1.2.2.

[B] Für weitere Hydroxyoxazolin-Studien siehe Ref. 122.

Tabelle 7: *Hydroxyoxazoline* ***126*** *im asymmetrischen Phenyltransfer.*



44a **28e**

Eintrag[a]	Katalysator	Additiv	Ausbeute [%][c]	ee [%][d]
1	(*S*)-**126a**	-	74	12 (S)
2	(*S*)-**126a**	DiMPEG[b]	50	14 (S)
3	(*S*)-**126b**	-	91	27 (S)
4	(*S*)-**126b**	DiMPEG[b]	56	43 (S)
5	(*S*)-**126c**	-	43	*rac*
6	(*S*)-**126c**	DiMPEG[b]	65	*rac*

[a] Alle Reaktionen wurden in Toluol im Maßstab von 0.25 mmol unter Verwendung von 10 Mol-% von Hydroxyoxazolin **126**, 1.0 Äquiv. BPh_3 Diphenylzink und 3.0 Äquiv. Diethylzink bei 10 °C durchgeführt. [b] Unter Zugabe von 13 Mol-% Dimethylpolyethylenglykol (DiMPEG, M_w = 2000 g·mol^{-1}) [c] Nach säulenchromatographischer Reinigung. [d] Bestimmt durch HPLC an chiraler stationärer Phase.

Bei den ersten Experimenten (*Tabelle 7*, Einträge 1–4), wurde der sterische Einfluss der Substituenten am Oxazolinring getestet, während die beiden Phenylgruppen in α-Position nicht variiert wurden. Das von (*S*)-Valinol abgeleitete Hydroxyoxazolin **126a** katalysierte die Testreaktion mit einem Enantiomerenüberschuss von lediglich 12% ee in einer Ausbeute von 74% (Eintrag 1). Die Zugabe von Dimethylpolyethylenglykol (DiMPEG) als Additiv hatte nur einen geringen positiven Effekt auf die Enantioselektivität (14% ee), während die Ausbeute mit 50% deutlich niedriger war (Eintrag 2). Ein deutlich besseres Ergebnis zeigte Hydroxyoxazolin **126b**. Dabei wurde **28e** mit einer guten Ausbeute von 91% und 27% ee erhalten. Durch Zugabe des Additivs konnte die Selektivität auf 43% ee gesteigert werden. Dieses war wiederum mit einer deutlich verminderten Ausbeute (56%) verbunden (Einträge 3 und 4).

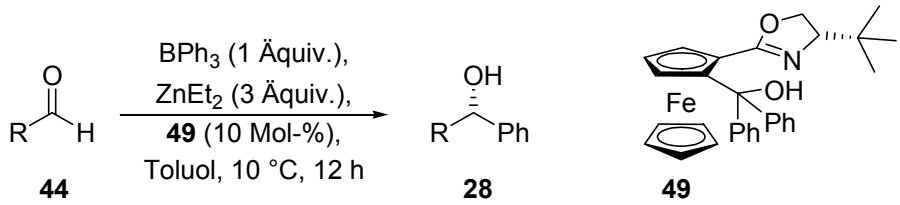
Mit der Verringerung des sterischen Anspruchs am Carbinol durch Austausch der beiden Phenyl- durch Methylgruppen (**126c**) ging die chirale

Induktion vollkommen verloren: **28e** konnte hierbei nur als racemisches Produkt in einer moderaten Ausbeute von 43% erhalten werden (Eintrag 5). Erstaunlich in diesem Zusammenhang war, dass durch Zugabe von DiMPEG im Vergleich zu den zuvor erzielten Ergebnissen das gewünschte Produkt zwar mit deutlich erhöhten Ausbeuten, jedoch ohne jegliche Enantiokontrolle erhalten wurde (Eintrag 6).
In diesem Kapitel konnte bislang gezeigt werden, dass die Herstellung von chiralen Diarylmethanolen **28** mittels Triphenylboran als Phenylquelle unter Verwendung von Ferrocenyl-Oxazolin **49** als Katalysator ein großes Potential für technische Verfahren birgt.

3.2.1 HERSTELLUNG VON DIARYLMETHANOLEN MITTELS TRIPHENYLBORANM IM GRAMM-MAßSTAB

Die große Anwendungsmöglichkeit des asymmetrischen Phenyltransfers auf aromatische Aldehyde zur Herstellung von Diarylmethanolen mittels Triphenylboran als Phenylquelle sollte durch Reaktionsansätze im Gramm-Maßstab gezeigt werden. Unter identischen Reaktionsbedingungen, wie zuvor entwickelt (siehe Kapitel 3.2), wurden verschiedene Aldehyde in einem Maßstab von 6.67 mmol (z. B. **44a** = 0.94 g) zu den entsprechenden Produkten umgesetzt (*Tabelle 8*).

Tabelle 8: *Herstellung von Diarylmethanolen mittels Triphenylboranim Gramm-Maßstab.*



44 **28** **49**

Eintrag[a]	Aldehyd **44** R-CHO, R =	Alkohol **28**	Ausbeute [%][b](g)	ee [%][c]
1	4-Chlorphenyl **44a**	**28e**	97 (1.41)	97 (*R*)
2	2-Bromphenyl **44b**	**28c**	97 (1.70)	82 (*R*)
3	4-Methylphenyl **44f**	**28h**	98 (1.30)	95 (*R*)

[a] Alle Reaktionen wurden in Toluol im Maßstab von 6.67 mmol unter Verwendung von 10 Mol-% von Ferrocenyl-Oxazolin **49**, 1.0 Äquiv. Triphenylboran und 3.0 Äquiv. Diethylzink bei 10 °C durchgeführt. [b] Nach säulenchromatographischer Reinigung. [c] Bestimmt durch HPLC an chiraler stationärer Phase.

Bei allen drei Reaktionen im Gramm-Maßstab konnten die gewünschten Produkte in sehr guten Ausbeuten (1.30–1.70 g ≙ 97–98%) und Enantioselektivitäten erhalten werden. Im Vergleich zur Synthese im Maßstab von 0.25 mmol wurden Diarylmethanole **28c** und **28h** mit etwas geringeren Enantiomerenüberschüssen erhalten. Ein Grund für diese Einbußen kann der schlechtere Wärmetransport der leicht exothermen Reaktion sein, durch den die Katalyse beeinflusst wurde.

Bei der Verwendung eines gemischten Zinkreagenzes aus Diphenyl- und Diethylzink werden beide Phenylreste übertragen. Aus atomökonomischer Sicht ist daher bei der Verwendung von Triphenylboran als Phenylquelle die Nutzbarkeit aller drei Phenylgruppen wünschenswert. Daher wurden ebenfalls Studien zur Effizienz der hier entwickelten Methode untersucht. In einem ersten Versuch zur Gramm-Synthese von Diarylmethanol **28e** wurde Triphenylboran im Unterschuss (0.33 Äquivalente) in Bezug auf den Aldehyd **44a** eingesetzt, so dass pro vorhandener Phenylgruppe genau ein Aldehydmolekül zur Verfügung stand. Alkohol **28e** konnte in einer Ausbeute von 62% erhalten werden. Hinsichtlich aller vorhandenen Phenylgruppen wurden daher fast zwei Drittel übertragen. Bei dieser

Reaktion wurde Diarylmethanol **28e** mit einem Enantiomerenüberschuss von 87% ee erhalten.[A]

Ausgehend von diesem Resultat wurde eine weiterführende Studie im Maßstab von 0.25 mmol durchgeführt, bei dem das Verhältnis von *para*-Chlorbenzaldehyd (**44a**) zu Triphenylboran variiert wurde. Die Ergebnisse sind in *Tabelle 9* zusammengefasst.

Tabelle 9: *Verhältnisänderung von Triphenylboran/Aldehyd.*

Eintrag[a]	Verhältnis **44a**:BPh_3	Ausbeute [%][b]	ee [%][c]
1	1:0.33	79	98 (*R*)
2	1:0.5	96	95 (*R*)
3	1:1	98	97 (*R*)

[a] Alle Reaktionen wurden unter Verwendung von 0.25 mmol Aldehyd **44a** und 10 Mol-% Ferrocen **49** durchgeführt. [b] Die Ausbeuten beziehen sich auf den Aldehyd nach säulenchromatographischer Reinigung. [c] Bestimmt durch HPLC an chiraler stationärer Phase.

Die oben beschriebene Tendenz war noch deutlicher erkennbar. Hierbei wurden 79% der zur Verfügung stehenden Phenylgruppen auf den Aldehyd übertragen (*Tabelle 9*, Eintrag 1). Optimal ist die Verwendung von 0.5 Äquivalenten (≙ 1.5 Äquivalenten Phenylgruppen), so dass hier die Ausbeute auf 96% gesteigert werden konnte (≙ 64% übertragene Phenylgruppen).

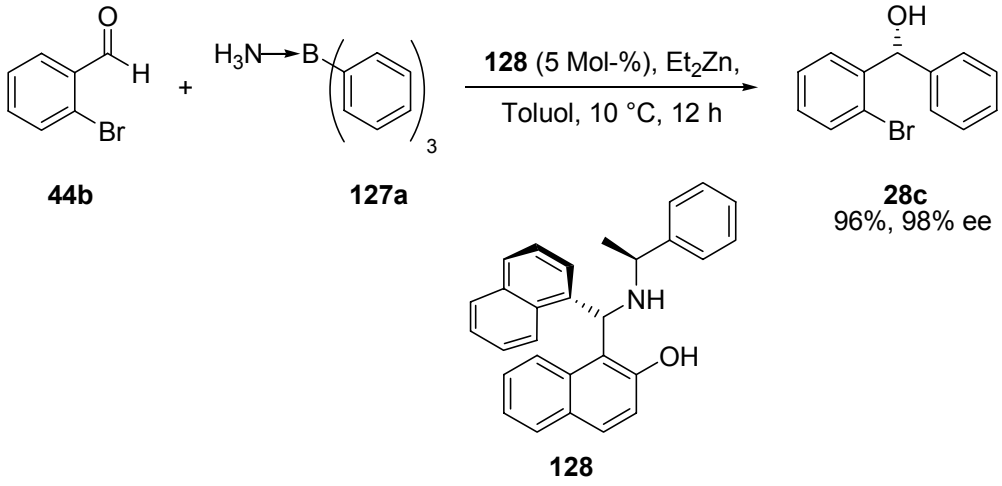
Mit den hier erzielten Ergebnissen konnte gezeigt werden, dass die entwickelte Methode aus wirtschaftlichen- und ökonomischen Gesichtspunkten eine ausgezeichnete Alternative zu den bisher verwendeten Methoden zur Synthese von Diarylmethanolen darstellt.

[A] Die Katalysatorkonzentration betrug 3.3 Mol-% in Bezug auf den Aldehyd.

3.2.2 TRIARYLBORAN-AMMONIAK-KOMPLEXE ALS ARYLQUELLE IM ASYMMETRISCHEN ARYLTRANSFER VON ALDEHYDEN

Triphenylboran als Phenylquelle im asymmetrischen Phenyltransfer auf Aldehyde stellt einerseits eine gute Alternative zu Diphenylzink dar, ist andererseits aber auch sehr luftempfindlich, was eine einfache Handhabung erschwert.

Luftstabile Ammoniak-Komplexe der Triarylborane sind leicht zugänglich[125] und wurden erfolgreich von DAHMEN als Phenylquelle eingesetzt.[126] Unter Verwendung von Aminonaphthol **128** konnten Diarylmethanole **28** in guten Ausbeuten und Selektivitäten erhalten werden (*Schema 29*).



44b **127a** **28c** 96%, 98% ee

128

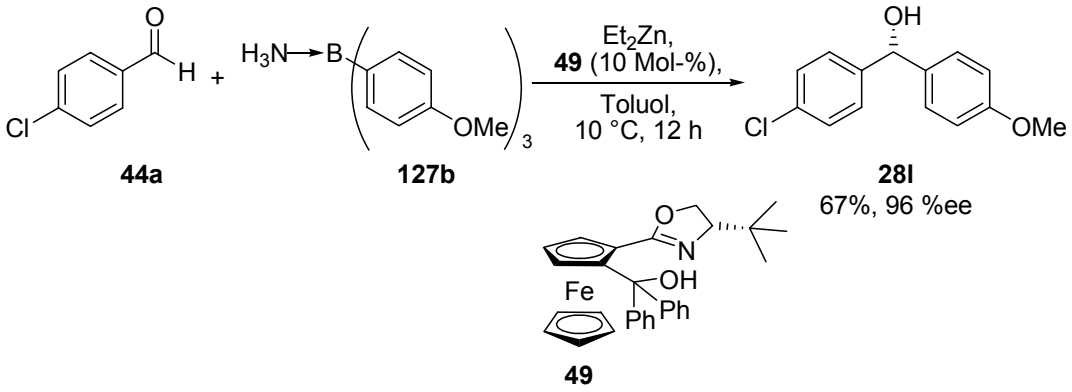
Schema 29: *Triphenylboran-Ammoniak-Komplex als Phenylquelle nach DAHMEN.*

Dabei wurden verschieden aromatische Aldehyde mit Triphenylboran-Ammoniak-Komplex **127a** umgesetzt (85%–97% Ausbeute, 70%–98 ee). Das beste Resultat wurde mit *ortho*-Brombenzaldehyd (**44b**) erzielt, bei dem Diarylmethanol **28c** in einer Ausbeute von 96% und 98% ee erhalten wurde. Neben einem breiten Aldehydscreening wurden ebenfalls Triarylboran-Ammoniak-Komplexe mit Benzaldehyd (**9**) umgesetzt, um die enantiomeren Diarylmethanole **28** zu synthetisieren.

Auch BOLM führte Studien zu Triarylboran-Ammoniak-Komplexen durch.[120] Allerdings wurde bis dahin nur die Synthese bereits bekannter Diarylmethanole verfolgt, die entweder durch Phenyladdition an substi-

tuierte Aldehyde oder durch einen Aryltransfer auf Benzaldeyhd hergestellt worden waren.

Durch die Reaktion von Aryl-Ammoniak-Komplex **127b** mit *para*-Chlorbenzaldehyd (**44a**) unter Katalyse des chiralen Ferrocenyl-Oxazolins **49** konnte Diarylmethanol **28l** mit einer Ausbeute von 67% und einem Enantiomerenüberschuss von 96% ee erhalten werden (*Schema 30*).



Schema 30: *Triarylboran-Ammoniak-Komplex als Arylquelle zur Synthese neuer Diarylmethanole.*

Demnach ist ein allgemeiner Aryltransfer mit Triarylboran-Ammoniak-Komplexen als Arylquelle ebenfalls sehr effektiv, sowohl hinsichtlich des Enantiomerenüberschusses als auch der Ausbeute.

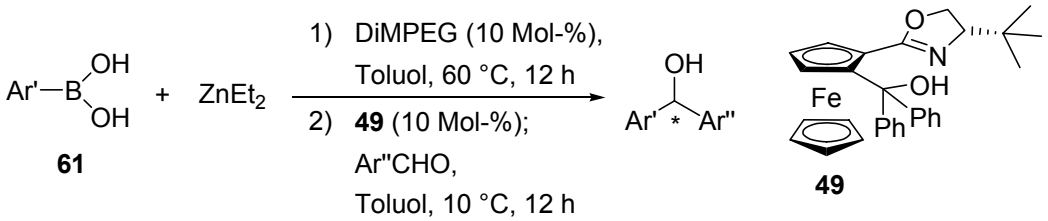
3.3 ARYLBORONSÄUREN ALS SUBSTRATE FÜR EINEN GENERELLEN ARYLTRANSFER AUF ALDEHYDE

Der einfache Zugang zu gemischten Zinkreagenzien durch einen Bor/Zink-Austausch (siehe Kap. 1.2.2.3) motivierte BOLM zu einer weiteren Vereinfachung der eingesetzten Arylquelle.[63] Dabei wurden gemischte Aryl-Alkylzinkverbindung *in situ* durch Transmetallierung von Arylboronsäuren **61** mit Diethylzink generiert und zur Synthese substituierter Diarylmethanole eingesetzt. Ferrocen **49** diente dabei erneut als chiraler Katalysator. Die Produkte wurden mit sehr guten Ausbeuten und Selektivitäten synthetisiert. Boronsäuren sind in einer großen Vielzahl kommerziell erhältlich oder durch einfache Syntheseschritte leicht zugänglich.[127] Diese exzellente Methode wurde allerdings bisher lediglich zur Synthese bereits bekannter Arylphenylmethanole **28** genutzt, an denen entweder

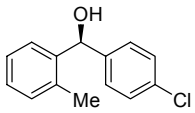
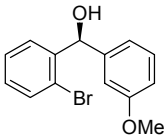
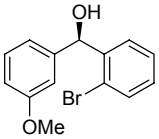
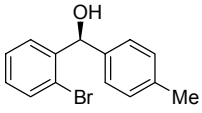
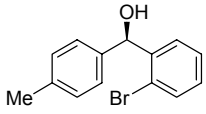
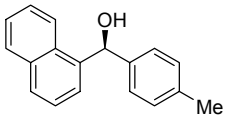
Substituenten durch den Aldehyd oder durch die Boronsäure eingebracht wurden. Die Synthese neuer Alkohole mit Substituenten an beiden aromatischen Gruppen stellte daher immer noch eine große Herausforderung dar.

Die Ergebnisse des Substratscreenings sind in *Tabelle 10* zusammengefasst.[128]

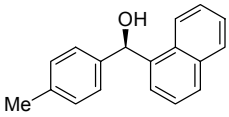
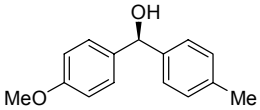
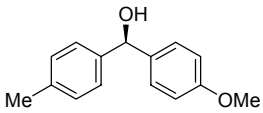
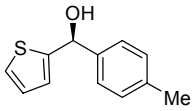
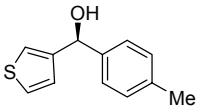
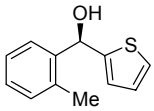
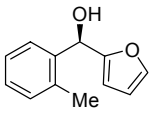
Tabelle 10: *Neue Diarylmethanole durch Aryltransferreaktionen auf aromatische Aldehyde mittels Arylboronsäuren als Substrate.*



61 **49**

Eintrag[a]	**61**	Aldehyd	Produkt		Ausb. [%][c]	ee [%][d,e]
1	**61c**	**44a**		(*S*)-**28m**	71	91
2	**61d**	**44j**		(*S*)-**28n**	38	86
3	**61e**	**44b**		(*R*)-**28n**	66	88
4	**61d**	**44f**		(*S*)-**28o**	39	86
5	**61f**	**44b**		(*R*)-**28o**	78	88
6	**61g**	**44f**		(*S*)-**p**	67	86

Fortsetzung Tabelle 10: *Neue Diarylmethanole durch Aryltransferreaktionen auf aromatische Aldehyde mittels Arylboronsäuren als Substrate.*

7	**61f**	**44e**		(*R*)-**28p**	79	91
8	**61h**	**44f**		(*S*)-**28q**	79	91
9	**61f**	**44g**		(*R*)-**28q**	83	91
10	**129**	**44f**		(*S*)-**130**	66	89
11	**131**	**44f**		(*S*)-**132**	71	95
12	**61c**	**119**		(*R*)-**133**	89	94
13	**61c**	**134**		(*R*)-**135**	70	92

[a] Alle Reaktionen wurden in Toluol im Maßstab von 0.25 mmol unter Verwendung von 10 Mol-% von Ferrocenyl-Oxazolin **49**, 2.4 Äquiv. Arylboronsäure und 7.2 Äquiv. Diethylzink bei 10 °C durchgeführt. [b] Transmetallierung erfolgte bei 60 °C. [c] Nach säulenchromatographischer Reinigung. [d] Bestimmt durch HPLC an chiraler stationärer Phase. [d] Die Zuordnung der absoluten Konfiguration erfolgte durch Annahme eines identischen Reaktionsmechanismus zu Ref. 63.

4-Chlorphenyl-(2-tolyl)-methanol ((*S*)-**28m**) wurde beispielsweise mit einem Enantiomerenüberschuss von 91% ee in einer Ausbeute von 71% erhalten (*Tabelle 10*, Eintrag 1). In der Katalyse ausgehend von *para*-Brombenzaldehyd (**44b**) und *meta*-Methoxyphenylboronsäure (**61e**) wurde das gewünschte Produkt (*R*)-**28n** in einer Ausbeute von 66% mit einem Enantiomerenüberschuss von 88% ee synthetisiert (Eintrag 3). Das Enan-

tiomer (*S*)-**28n** konnte lediglich in einer stark verminderten Ausbeute von 38% mit einer Enantioselektivität von 86% ee erhalten werden (Eintrag 2). Die Verwendung von *ortho*-Bromphenylboronsäure (**61d**) führte auch in der Reaktion mit *para*-Methylbenzaldehyd (**44f**) zu einer deutlich geringeren Ausbeute von 39%, während der Enantiomerenüberschuss mit 86% ee gleich blieb (Eintrag 4). In beiden Fällen sind ca. 40% des unerwünschten Ethylierungsproduktes des entsprechenden Aldehydes entstanden. Eine ähnliche Tendenz in Bezug auf die Ausbeute wurde bei der Verwendung von 2-Bromphenylboronsäure (**61d**) beobachtet. Hierbei scheint die Transmetallierung vom Bor zum Zink einerseits durch sterische Hinderung sowie andererseits durch elektronische Effekte negativ beeinflusst zu werden.

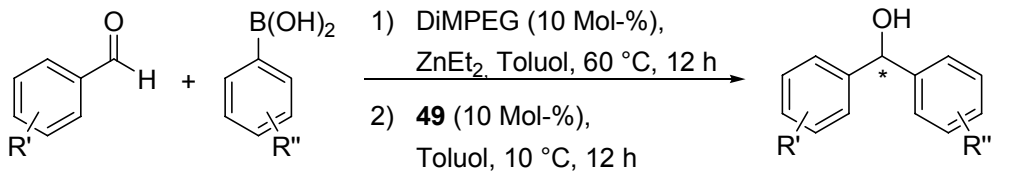
Das Enantiomer (*R*)-**28o**, das durch die Reaktion von *para*-Methylphenylboronsäure und *ortho*-Brombenzaldehyd hergestellt wurde, konnte mit guter Ausbeute (78%) und Enantioselektivität (88% ee) erhalten werden (Eintrag 5). 1-Naphthyl- **61g** sowie *para*-Methoxyphenylboronsäure **61h** reagierten mit *para*-Methylbenzaldehyd (**44f**) in guten Ausbeuten von 67% bzw. 79% und Enantioselektivitäten von 86% bzw. 91% ee (Einträge 6 und 8). Die entsprechenden Enantiomere (*R*)-**28p** und (*R*)-**28q** wurden beide mit einem Enantiomerenüberschuss von 91% in einer Ausbeute von 79% bzw. 83% erhalten (Einträge 7 und 9). Heteroaromatische Boronsäuren (**129**/**131**) sowie heteroaromatische Aldehyde (**119**/**134**) konnten ebenfalls eingesetzt werden. 2-Thiophen- und 3-Thiophenboronsäure (**129**/**131**) und *para*-Methylbenzaldehyd (**44f**) reagierten zu den entsprechenden Diarylmethanolen (*S*)-**130** und (*S*)-**132** mit in 66% bzw. 71% Ausbeute und 89% bzw. 95% ee (Einträge 10 und 11). 2-Thiophencarbaldehyd (**119**) und *ortho*-Methylphenylboronsäure (**61c**) ergaben (*R*)-**133** mit einer guten Ausbeute von 89% und einem Enantiomerenüberschuss von 94% ee (Eintrag 12). Ein ausgezeichnetes Resultat konnte ebenfalls mit 2-Furylcarbaldehyd (**134**) und Boronsäure **61c** als Arylquelle erzielt werden. Alkohol (*R*)-**135** wurde mit 92% ee in einer 70%igen Ausbeute erhalten (Eintrag 13). Im Unterschied zu den anderen Diarylmethanolen waren diese Verbindungen recht instabil und musste unter Argonatmosphäre bei –20 °C gelagert werden.

Bei den Reaktionen von 3-Pyridincarbaldehyd mit 1-Naphthylboronsäure sowie von 2-Methoxybenzaldehyd mit 2-Furylboronsäure konnte kein Umsatz festgestellt werden.

3.3.1 ARYLBORONSÄUREN FÜR DIE SYNTHESE VON DIARYLMETHANOLEN IM MULTIGRAMM-MAßSTAB[129]

Da auch die Verwendung von aromatischen Boronsäuren eine günstige Alternative zur Synthese von Diarylmethanolen ist, wurde wie zuvor bereits mit Triphenylboran eine Multigramm-Synthese ausgewählter Diarylmethanole durchgeführt. Die Reaktionsbedingungen wurden hierbei im Vergleich zu den bereits optimierten nicht verändert. In einem Maßstab von 10 mmol (z. B. **44a** = 1.41 g) wurden die Aldehyde unter Verwendung von Ferrocen **49** zu den entsprechenden Alkoholen umgesetzt (*Tabelle 11*).

Tabelle 11: *Arylboronsäuren in der Synthese von Diarylmethanolen im Multigramm-Maßstab.*



61 **28**

44a: R' = 4-Cl **61a**: R'' = H
44b: R' = 2-Br **61f**: R'' = 4-Me
44f: R' = 4-Me
9: R' = H

Eintrag[a]	Aldehyd	Boronsäure	Produkt	Ausbeute [%][b] (g)	ee [%][c]
1	**44a**	**61a**	**28e**	93 (2.03)	96 (*R*)
2	**44b**	**61a**	**28c**	99 (2.60)	93 (*R*)
3	**44f**	**61a**	**28h**	94 (1.86)	96 (*R*)
4	**9**	**61f**	**28h**	95 (1.88)	94 (*S*)

[a] Alle Reaktionen wurden in Toluol im Maßstab von 10 mmol unter Verwendung von 10 Mol-% Ferrocenyl-Oxazolin **49**, 2.4 Äquiv. Boronsäure und 7.2 Äquiv. Diethylzink bei 10 °C durchgeführt. [b] Nach säulenchromatographischer Reinigung. [c] Bestimmt durch HPLC an chiraler stationärer Phase.

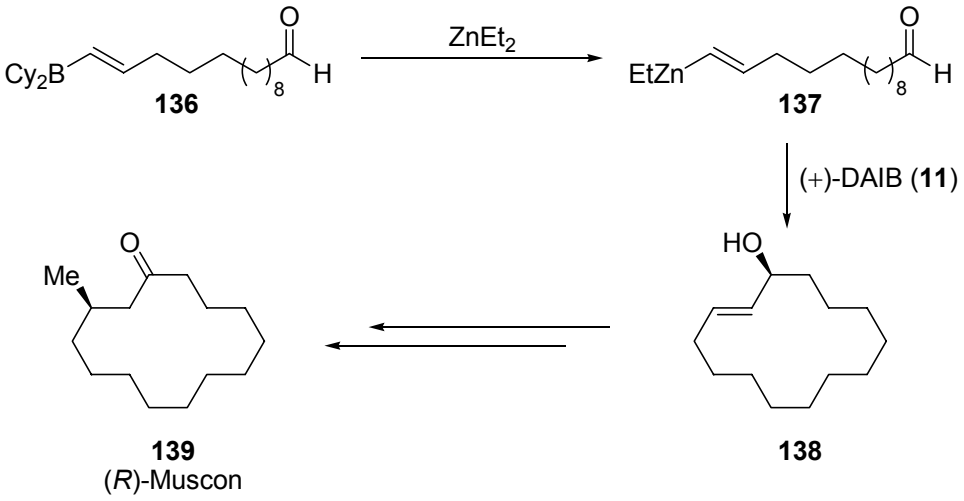
Auch im Maßstab von 10 mmol konnten die gewünschten Produkte mit exzellenten Ausbeuten und Enantiomerenüberschüssen erhalten werden, was die Möglichkeiten dieser Methode unterstreicht. Überraschenderweise konnte Diarylmethanol **28c**, welches aufgrund des sterisch anspruchsvollen *ortho*-Substituenten am Aldehyd immer nur mit reduzierten Ausbeuten erhalten wurde, in einer Ausbeute von 99% synthetisiert werden (*Tabelle 11*, Eintrag 2). Die Synthese von **28e** und **28h** verlief mit einer leichten Ver-

ringerung des Enantiomerenverhältnisses (Δee = 1%) im Vergleich zu den ursprünglich erzielten Ergebnissen (Einträge 1 und 3),[63] wohingegen bei **28c** auch der Enantiomerenüberschuss von 88% auf 93% gesteigert werden konnte (Eintrag 2). Interessanterweise wurde bei der Multigramm-Synthese unter Verwendung von Triphenylboran (siehe Kap. 3.2.1, *Tabelle 8*)[118] eine gegenläufige Tendenz beobachtet, wobei **28c** mit einer leicht verringerten Enantioselektivität erhalten wurde.
Beachtenswert ist ebenfalls, dass erneut beide Enantiomere eines Produktes mit nahezu identischen Ausbeuten und Enantiomerenüberschüssen unter Verwendung des gleichen Katalysators durch geeignete Wahl von Boronsäure und Aldehyd erhalten werden konnten (Einträge 3 und 4).
Des Weiteren wurde Ferrocen **49** in allen Fällen nach säulenchromatographischer Reinigung in fast quantitativer Ausbeute zurückgewonnen. Auch ein erneuter Einsatz führte zu keiner Verringerung der katalytischen Aktivität, so dass die Produkte in gleicher Ausbeute und Selektivität erhalten wurden.
Zusammenfassend konnte in diesem Kapitel die breite Anwendbarkeit der Verwendung aromatischer Boronsäuren im asymmetrischen Aryltransfer mittels *in situ* generierter gemischter Zinkreagenzien zur Synthese neuer Diarylmethanole gezeigt werden. Dennoch stellte sich die Frage, ob die entwickelte Methode auch auf weitere Substrate wie aliphatische- bzw. Vinylborane, Vinylboronsäuren oder deren Derivate übertragen werden kann.

3.4 Alkenylzinkreagenzien – Substrate zur Synthese chiraler Allylalkohole

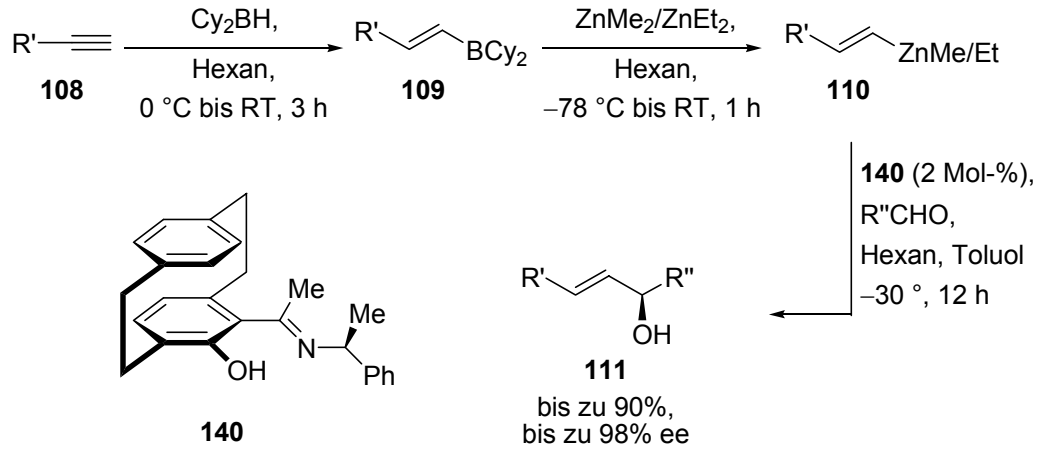
Allylalkohole sind sehr wichtige Zwischenstufen für die organische Synthese von Natur- und Pharmawirkstoffen, da diese durch eine Reihe von Reaktionen weiter funktionalisiert werden können. Die wohl bekannteste Reaktion ist die Epoxidierung nach SHARPLESS,[11c,130] für die unter anderem 2001 der Nobelreis in Chemie verliehen wurde. Die Synthese chiraler Allylalkohole erfolgte einerseits durch asymmetrische Reduktion von α,β-ungesättigten Ketonen[131] oder andererseits durch enantioselektive Addition von Alkenylzinkverbindungen an Aldehyde.

Im Gegensatz zum Alkyl- und Aryltransfer existieren nur sehr wenige Arbeiten zu einem asymmetrischen Alkenyltransfer auf Aldehyde.
Die *in situ*-Generierung von Dialkenylverbindungen durch eine Reaktion von Vinylgrignard oder Alkenyllithium-Verbindungen mit Zinkchlorid oder –bromid wurde bereits im Jahre 1992 von OPPOLZER und RADINOV beschrieben.[132] Später wurden wie bereits in Kapitel 3.2 kurz erwähnt, terminale Alkine mit Dicyclohexylboran hydroboriert, anschließend mit Dimethylzink transmetalliert und mit Aldehyden in Gegenwart von 3-*exo*-*N*,*N*-Dimethylaminoisoborneol (DAIB, **11**)[19] umgesetzt (*Schema 27*).[119]
Diese Methode wurde ebenfalls zur Makrozyklisierung bei der Synthese von (*R*)-Muscon (**139**) eingesetzt (*Schema 31*).[133]



Schema 31: *Synthese von (R)-Muscon nach OPPOLZER und RADINOV.*

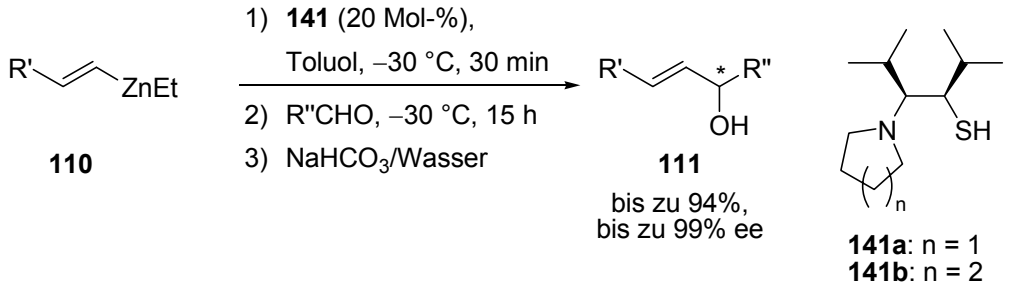
Dabei wurde Aldehyd **136** mit Diethylzink in **137** überführt, welche dann in Gegenwart von (+)-DAIB (**11**) zu **138** intramolekular zyklisierte. SREBNIK gelang die Synthese trisubstituierter Allylalkohole mittels Vinylzinkreagenzien.[134] Die Verwendung eines paracyclophanbasierten Ketimins **140** als chiralem Katalysator im asymmetrischen Vinyltransfer wurde von BRÄSE beschrieben. Dabei wurden analog den von OPPOLZER synthetisierten Vinylborane **109** mit Diethylzink bzw. Dimethylzink unter Bildung von **110** transmetalliert und anschließend an aromatische Aldehyde addiert (*Schema 32*).[135]



Schema 32: *Vinylierung von Aldehyden nach* BRÄSE.

Weitere Aminoalkohole für die asymmetrische Vinylierung von Aldehyden wurden von WALSH,[136] CHAN[137] und SOAI[138] beschrieben, wobei die gewünschten Produkte in einer großen Vielzahl und in sehr guten Enantioselektivitäten und Ausbeuten erhalten werden konnten.

TSENG und YANG entwickelten eine neue Klasse von *β*-Aminothiolen **141** als chirale Katalysatoren und setzten diese mit den von OPPOLZER *in situ* generierten Alkenylzink-Spezies **110** zur Synthese von Allylalkoholen **111** um (*Schema 33*).[139]

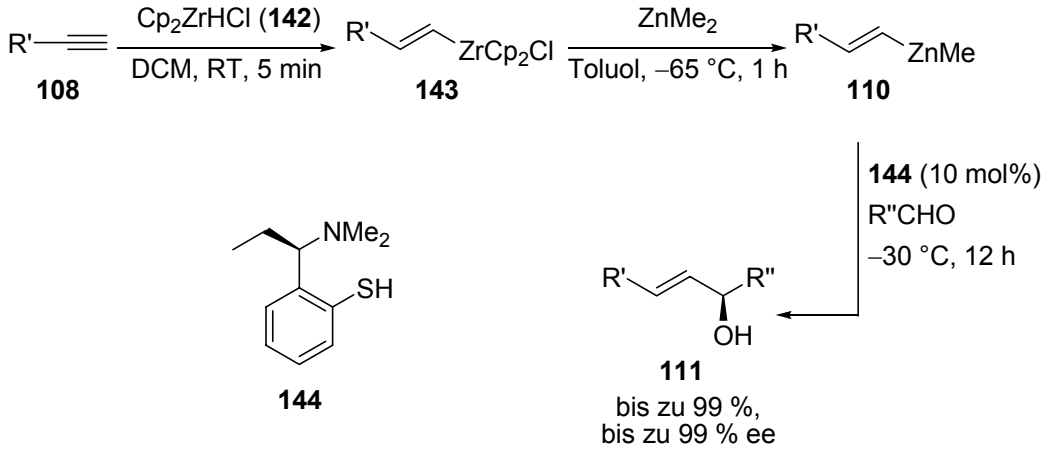


Schema 33: *Alkenyltransfer nach* TSENG *und* YANG.

Verschiedene chirale Ethylendiamin-Derivate wurden erfolgreich von SETO in dem oben beschriebenen Protokoll eingesetzt.[140]

WIPF entwickelte eine alternative Methode zur Synthese von Alkenylzinkreagenzien.[141] Durch Hydrozirkonierung von terminalen Alkinen **108** mit Cp_2ZrHCl (SCHWARTZ-Reagenz, **142**)[142] wurden die Verbindungen **143** erhalten, die dann mit Dimethylzink in das entsprechende Vinylierungsreagenz **110** überführt wurden. Durch die Addition an verschiedene

Aldehyde in Gegenwart von Aminothiol **144** als chiralem Katalysator konnten Ausbeuten und Enantioselektivitäten bis zu 99% ee erzielt werden (*Schema 34*).



Schema 34: *Alkenyltransfer auf Aldehyde nach* WIPF.

3.4.1 ASYMMETRISCHE VINYLIERUNG VON ALDEHYDEN MITTELS VINYLBORONSÄUREN[143]

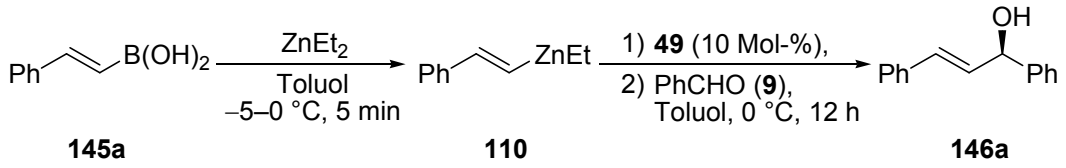
Alkenylborverbindungen, die aus terminalen Alkinen durch Hydroborierung erhalten werden können, haben sich in der asymmetrischen Vinylierung von Aldehyden bewährt, da die gemischten Zinkreagenzien durch Transmetallierung mit Dialkylzinkverbindungen leicht zugänglich sind.

In Analogie zum asymmetrischen Aryltransfer auf Aldehyde (siehe Kap. 3.2 und 3.3) wurde die Verwendung von Vinylboronsäuren als Substrate im asymmetrischen Alkenyltransfer auf Aldehyde angestrebt. Von großem Vorteil ist dabei, dass viele Alkenylboronsäuren kommerziell erhältlich oder leicht zu synthetisieren sind.[127]

Die Qualität der verwendeten kommerziell erhältlichen Vinylboronsäuren **145** schwankte stark bei verschieden Lieferungen des gleichen Herstellers,[A] was einen großen Einfluss sowohl auf die Enantioselektivität als auch auf die Aktivität der Reaktionen hatte. Die Konsistenz von Vinylboronsäure

[A] Die Vinylboronsäuren **145** wurden von der Firma ALDRICH bezogen.

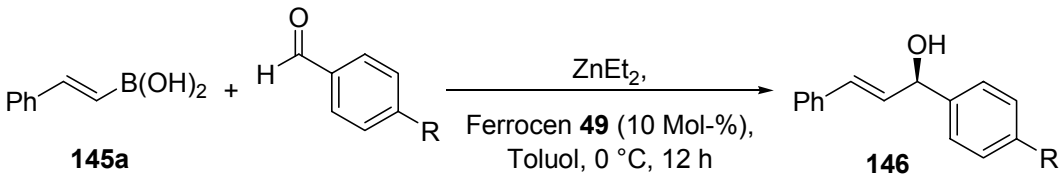
145a beispielsweise variierte von einem weißen Pulver bis hin zu einem grauen, schmierigen Feststoff, was die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse teilweise unmöglich sowie widersprüchlich machte. Auf Anfrage bei dem Hersteller konnte in Bezug hierzu keine Antwort gegeben werden, da die analytischen Daten in allen Fällen korrekt zu sein schienen.
Die von RUDOLPH ausgearbeiteten Transmetallierungsbedingungen konnten nicht auf **145** angewendet werden, da sich ein Gemisch aus *trans*-Styrylboronsäure (**145a**) und Diethylzink bei 60 °C schnell zersetzte. Erst bei einer Transmetallierungstemperatur unter 0 °C konnte eine Reaktion mit Benzaldehyd (**9**) zu Allylalkohol **146a** festgestellt werden (*Schema 35*).[120]



Schema 35: *Enantioselektive Vinylierung von Benzaldehyd (**9**) mit Styrylboronsäure (**145a**).*

Dabei wurde **146a** bereits mit einem Enantiomerenüberschuss von 61% ee in 76% Ausbeute erhalten (*Tabelle 12*, Eintrag 1). Im Vergleich zur Arylierung konnte das Verhältnis Aldehyd/Boronsäure von 2.4 auf 1.5 reduziert werden, während das Verhältnis Boronsäure/Diethylzink gleich blieb (1:3). Des Weiteren wurde auf die Verwendung von DiMPEG als Additiv verzichtet. Bei der Reaktion von **145a** mit den *para*-substituierten Aldehyden **44a** und **44f** konnten die entsprechenden Produkte **146b** und **146c** mit leicht höheren Enantiomerenüberschüssen erhalten werden (Einträge 2 und 3). Die Ergebnisse sind in *Tabelle 12* zusammengefasst.

Tabelle 12: *Alkenyltransfer an Benzaldehydderivate mittels Alkenylboronsäuren.*



145a

9: R = H
44a: R = Cl
44f: R = Me

146

146a: R = H
146b: R = Cl
146c: R = Me

Eintrag[a]	Aldehyd	Produkt	Ausbeute [%][b]	ee [%][c]
1	**9**	**146a**	76	61 (*R*)
2	**44a**	**146b**	65	79 (*R*)
3	**44f**	**146c**	60	67 (*R*)

[a] Alle Reaktionen wurden in Toluol im Maßstab von 0.25 mmol unter Verwendung von 10 Mol-% von Ferrocenyl-Oxazolin **49**, 1.5 Äquiv. Boronsäure und 4.5 Äquiv. Diethylzink bei 0 °C durchgeführt. [b] Nach säulenchromatographischer Reinigung. [c] Bestimmt durch HPLC an chiraler stationärer Phase.

Da sich **44a** als bestes Substrat erwies, und das Produkt **146b** mit einem Enantiomerenüberschuss von 79% ee und einer Ausbeute von 65% erhalten werden konnte, wurde in anschließenden Optimierungsschritten dieser Aldehyd als Testverbindung verwendet.

Eine Verbesserung der chiralen Induktion wurde durch Variation des chiralen Katalysators angestrebt. Dabei katalysierten die von SOAI im asymmetrischen Ethyltransfer auf aromatische Aldehyde eingesetzten Dibutylnorephedrin-Katalysatoren (DBNE)[144] **147** und *ent*-**147** (*Abbildung 23*) die Reaktion von **145a** mit *para*-Chlorbenzaldehyd (**44a**) schlechter als das ursprünglich eingesetzte Ferrocen **49**, wobei der Allylalkohol **146b** mit Enantiomerenüberschüssen von nur 7% bzw. 19% ee gebildet wurde (*Tabelle 13*, Einträge 1 und 2).

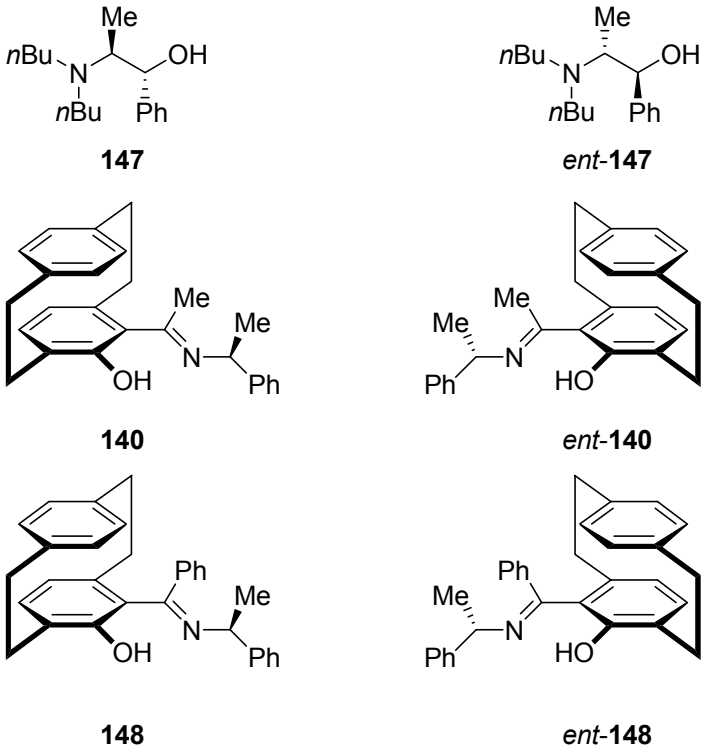


Abbildung 23: *Katalysatoren für die asymmetrische Vinylierung von Aldehyden.*

Die Verwendung der von BRÄSE entwickelten Paracyclophan-Katalysatoren **140**, *ent*-**140** sowie **148** und *ent*-**148**[135] ergaben das gewünschte Produkt mit vielversprechenden Enantiomerenüberschüssen von bis zu 85% ee (*Tabelle 13*, Einträge 3–6).

Tabelle 13: *Variation der Katalysatoren für den asymmetrischen Vinyltransfer.*



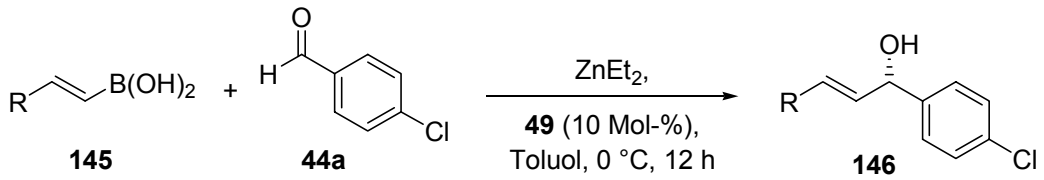
145a **44a** **146b**

Eintrag[a]	Katalysator	Ausbeute [%][b]	ee [%][c]
1	**147**	57	7 (*R*)
2	*ent*-**147**	62	19 (*S*)
3	**140**	48	76 (*R*)
4	*ent*-**140**	68	85 (S)
5	**148**	66	76 (*R*)
6	*ent*-**148**	66	*rac*

[a] Alle Reaktionen wurden in Toluol im Maßstab von 0.25 mmol unter Verwendung von 10 Mol-% des Katalysators, 1.5 Äquiv. Boronsäure und 4.5 Äquiv. Diethylzink bei 0 °C durchgeführt. [b] Nach säulenchromatographischer Reinigung. [c] Bestimmt durch HPLC an chiraler stationärer Phase.

Die Variation der Boronsäure mit *para*-Chlorbenzaldehyd (**44a**) unter Verwendung von Ferrocen **49** als chiralem Katalysator führte zu sehr widersprüchlichen Ergebnissen. Allylalkohol **146d** wurde beispielsweise ausgehend von **145b** in einer Ausbeute von 72% mit einem Enantiomerenüberschuss von 63% ee erhalten (*Tabelle 14*, Eintrag 1). *para*-Chlorphenylvinylboronsäure (**145c**) hingegen reagierte nur mit 45% Ausbeute zu dem gewünschten Produkt **146e** und fiel racemisch an. (Eintrag 2). Eine ähnliche Tendenz bezüglich Ausbeute und Enantioselektivität wurde auch mit *tert*-Butylvinylboronsäure **145d** beobachtet, wobei **146f** mit einer weiter reduzierten Ausbeute von 20% und ebenfalls als Racemat isoliert wurde (Eintrag 3).

Tabelle 14: *Variation der Boronsäure.*



145 **44a** **146**

145b: R = 4-Me-C_6H_4
145c: R = 4-Cl-C_6H_4
145d: R = *t*-Bu

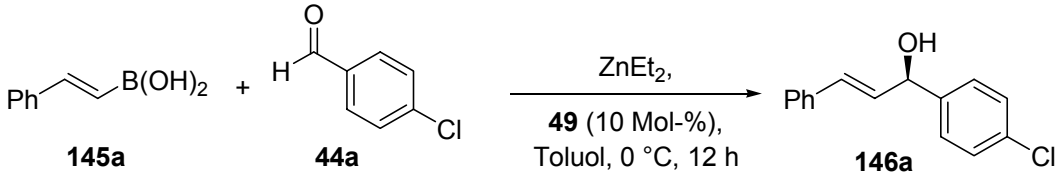
146d: R = 4-Me-C_6H_4
146e: R = 4-Cl-C_6H_4
146f: R = *t*-Bu

Eintrag[a]	Boronsäure	Produkt	Ausbeute [%][b]	ee [%][c]
1	**145b**	**146d**	72	63 (*R*)
2	**145c**	**146e**	45	*rac*
3	**145d**	**146f**	20	*rac*

[a] Alle Reaktionen wurden in Toluol im Maßstab von 0.25 mmol unter Verwendung von 10 Mol-% **49**, 1.5 Äquiv. Boronsäure und 4.5 Äquiv. Diethylzink bei 0 °C durchgeführt. [b] Nach säulenchromatographischer Reinigung. [c] Bestimmt durch HPLC an chiraler stationärer Phase.

Da bisher neben moderaten Enantioselektivitäten auch die Ausbeuten nicht zufriedenstellend waren (*Tabelle 15*, Eintrag 1), wurde der Überschuss an Boronsäure und Diethylzink erhöht. Allylalkohol **146b** wurde so in einer Ausbeute von 91% und einem Enantiomerenüberschuss von 77% gebildet (*Tabelle 15*, Eintrag 2). Eine Erhöhung des Boronsäure/Diethylzink-Verhältnisses auf 2.4:9.6 war jedoch mit einer Verringerung des Enantiomerenverhältnisses auf 59% ee bei gleichbleibender Ausbeute von 90% verbunden (Eintrag 3).

Tabelle 15: *Auswirkung eines größeren Überschusses von* ***145a*** *und Diethylzink in der asymmetrischen Vinylierung.*



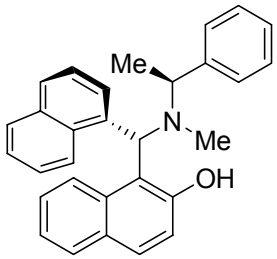
145a **44a** **146a**

Eintrag[a]	Verhältnis **145a**:Et_2Zn	Ausbeute [%][b]	ee [%][c]
1	1.5 : 4.5	76	61 (*R*)
2	2.4 : 7.2	91	77 (*R*)
3	2.4 : 9.6	90	59 (*R*)

[a] Alle Reaktionen wurden in Toluol im Maßstab von 0.25 mmol unter Verwendung von 10 Mol-% Ferrocen **49** durchgeführt. [b] Nach säulenchromatographischer Reinigung. [c] Bestimmt durch HPLC an chiraler stationärer Phase.

Der Einfluss von Additiven wurde ebenfalls untersucht. Besonders förderlich waren in vergangenen Studien Polyethylenglykole (PEG), die im Aryltransfer zu einer verbesserten Enantioselektivität und in manchen Fällen auch zu verbesserten Ausbeuten führten.[124] Diese waren daher vielversprechend für den asymmetrischen Vinyltransfer auf Aldehyde.

Allerdings konnte mit DiMPEG als Additiv in diesem Fall nicht der erwünschte Effekt erzielt werden. Bei der Umsetzung von *para*-Chlorbenzaldehyd und Boronsäure **145a** in Gegenwart von **49** wurde vielmehr eine Inhibierung der Reaktion beobachtet. Das gewünschte Produkt **146b** wurde nur noch in einer Ausbeute von unter 10% erhalten (*Tabelle 16*, Eintrag 1). Auch bei Verwendung des von CHAN im Jahre 2005 eingeführten Katalysators **63** (*Abbildung 24*) konnte in Gegenwart von DiMPEG eine ähnliche Tendenz beobachtet werden.[65,145]

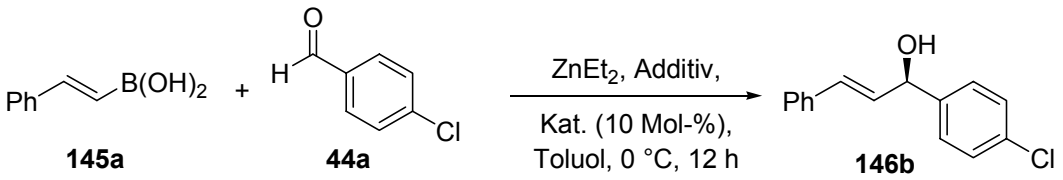


63

Abbildung 24: *Aminoalkohol* ***63*** *nach* CHAN.

Allylalkohol **146b** wurde in einer geringeren Ausbeute von 27% erhalten, wobei der Enantiomerenüberschuss mit 75% ee größer war als ohne Additiv (Eintrag 2 *vs.* 3). Eine deutliche Erhöhung der Enantiomerenverhältnisse konnte durch die Zugabe von einem Äquivalent Imidazol erreicht werden, wobei das Produkt **146b** mit einer Enantioselektivität von 91% ee erhalten wurde. Allerdings verringerte sich ebenfalls die Reaktionsgeschwindigkeit erheblich, so dass **146b** in nur 15% Ausbeute isoliert werden konnte (Eintrag 4). Auch Kaliumfluorid als Additiv führte zu einem sehr guten Enantiomerenüberschuss von 94% ee mit einer gleichermaßen stark verminderten Ausbeute von nur 16% (Eintrag 5).
Ein Kompromiss in Bezug auf Enantioselektivität und Ausbeute konnte durch die Zugabe eines Äquivalentes *iso*-Propanol erreicht werden, wobei **146b** mit einer Enantioselektivität von 89% ee in einer Ausbeute von 62% gebildet wurde (Eintrag 6). Die Ergebnisse des Additivscreenings sind in *Tabelle 16* zusammengefasst.

Tabelle 16: *Additivscreening für den asymmetrischen Vinyltransfer auf* ***44a****.*



145a **44a** **146b**

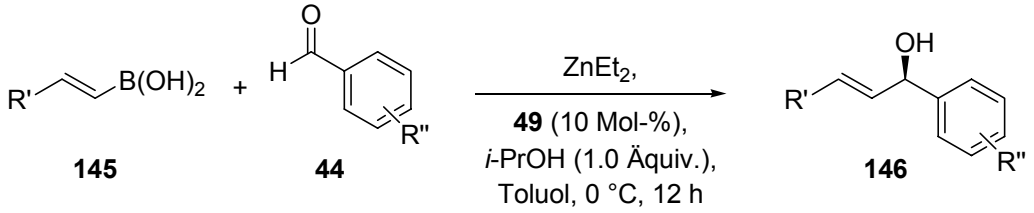
Eintrag[a]	Katalysator	Additiv (Äquiv.)	Ausbeute [%][b]	ee [%][c]
1	**49**	DiMPEG (0.1)	< 10	n. b.
2	**63**	DiMPEG (0.1)	27	75 (*R*)
3	**63**	-	84	49 (*R*)
4	**49**	Imidazol (1.0)	15	91 (*R*)
5	**49**	Kaliumfluorid (0.1)	16	94 (*R*)
6	**49**	2-Propanol (1.0)	62	89 (*R*)

[a] Alle Reaktionen wurden in Toluol im Maßstab 0.25 mmol durchgeführt. [b] Nach säulenchromatographischer Reinigung. [c] Bestimmt durch HPLC an chiraler stationärer Phase.

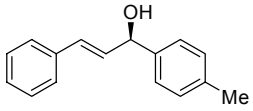
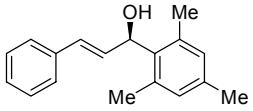
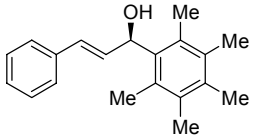
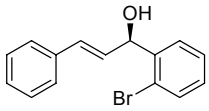
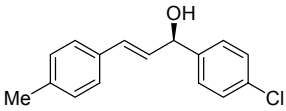
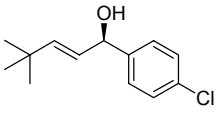
Es liegt die Vermutung nahe, dass die verwendeten Additive möglicherweise die *in situ* gebildeten Zinksalze komplexieren und somit die bereits beschriebene unselektive Hintergrundreaktion (siehe Kap. 1.2.2.4) verlangsamen bzw. stoppen. Da aber auch die gemischten Vinyl/Alkylzinkorganyle LEWIS-sauren Charakter aufweisen, kann deren Komplexierung natürlich zu einer verminderten Aktivität und somit geringeren Ausbeuten führen. Im Falle des *iso*-Propanols können sich unter den vorhandenen basischen Bedingungen auch Boronsäure-*iso*-propylester bilden, welche andere Eigenschaften als die freie Boronsäure aufweisen. Um dieses Problem zu klären, müssten weitere Studien mit anderen Alkoholen oder asymmetrische Vinylierungen mit Boronsäureestern als Startsubstraten durchgeführt werden.

Um die generelle Anwendbarkeit dieses Prozesses zu verdeutlichen, wurde ein weiteres Substratscreening mit den optimierten Bedingungen unter Verwendung von **49** als Katalysator und *iso*-Propanol als Additiv durchgeführt. Die Ergebnisse sind in *Tabelle 17* zusammengefasst.

Tabelle 17: *Erstes Substratscrenning unter optimierten Bedingungen im asymmetrischen Vinyltransfer auf Aldehyde.*



145 **44** **146**

Eintrag[a]	**145**	Aldehyd	Produkt		Ausb. [%][b]	ee [%][c]
1	**145a**	**44f**		**146c**	37	85 (*R*)
2	**145a**	**44i**		**146g**	34	97 (*R*)
3	**145a**	**44k**		**146h**	28	97 (*R*)
4	**145a**	**44b**		**146i**	36	51 (*R*)
5	**145b**	**44a**		**146d**	30	88 (*R*)
6	**145d**	**44a**		**146f**	20	49 (*R*)

[a] Alle Reaktionen wurden in Toluol im Maßstab von 0.25 mmol unter Zugabe von **49** (10 Mol-%) und *i*-PrOH (1 Äquiv.) durchgeführt. [b] Nach säulenchromatographischer Reinigung. [c] Bestimmt durch HPLC an chiraler stationärer Phase.

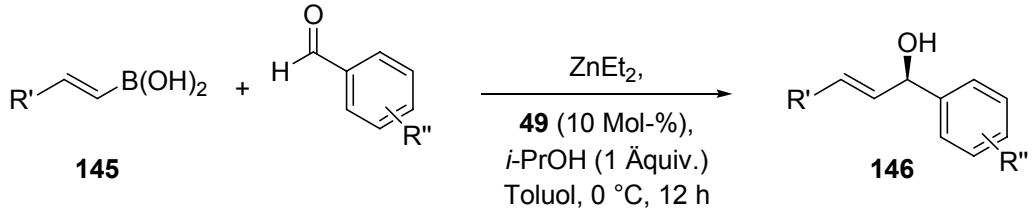
Mit den Boronsäuren **145a** und **145b** konnten sehr hohe Enantioselektivitäten von bis zu 97% ee erhalten werden (*Tabelle 17*, Einträge1–3, 5). Allerdings waren die erzielten Ausbeuten mit 20–37% in allen Fällen sehr gering. Des Weiteren konnten die Produkte **146i** und **146f** nur mit

reduzierten Enantiomerenüberschüssen von 51% bzw. 49% ee erhalten werden (Einträge 4 und 6).

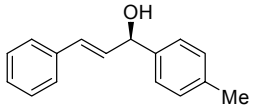
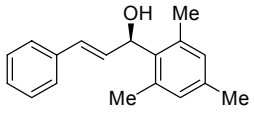
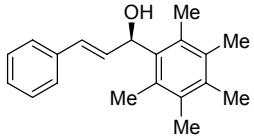
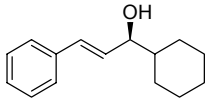
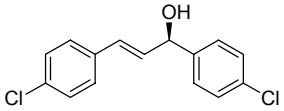
Da die Ergebnisse aber dennoch recht vielversprechend waren, sollte die Methode auf andere Substrate erweitert werden. Aufgrund der starken Schwankungen der Qualität einzelner Boronsäuren war eine Reproduzierung der vormals erhaltenen Ergebnisse oftmals nicht möglich.

So wurde mit einer neuen Charge der Strylboronsäure **145a**, die unter exakt den gleichen Bedingungen eingesetzt wurde, widersprüchliche Ergebnisse zu denen in *Tabelle 17* beschriebenen Resultaten erhalten. Die Allylalkohole **146g** und **146h** konnten nur noch mit sehr niedrigen Enantiomerenüberschüssen von 5% bzw. 3% ee erhalten werden (*Tabelle 18*, Einträge 2 und 3). Auch die Verwendung von Cyclohexancarbaldehyd (**114**) lieferte den gewünschten Allylalkohol **146j** nur in einer sehr geringen Selektivität von 4% ee (Eintrag 4). Die Produkte **146c** und **146e** konnten nur als Racemat erhalten werden (Einträge 1 und 5).

Tabelle 18: *Substratsccrenning unter optimierten Bedingungen im asymmetrischen Vinyltransfer auf Aldehyde [2].*



145 **146**

Eintrag[a]	**145**	Aldehyd	Produkt	Ausb. [%][b]	ee [%][c]
1	**145a**	**44f**	 **146c**	41	*rac*
2	**145a**	**44i**	 **146g**	43	5 (*S*)
3	**145a**	**44k**	 **146h**	32	3 (*S*)
4	**145a**	**114**	 **146j**	36	4 (*S*)
5	**145c**	**44a**	 **146e**	32	*rac*

[a] Alle Reaktionen wurden in Toluol im Maßstab von 0.25 mmol unter Zugabe von **49** (10 Mol-%) und *i*-PrOH (1 Äquiv.) durchgeführt. [b] Nach säulenchromatographischer Reinigung. [c] Bestimmt durch HPLC an chiraler stationärer Phase.

Allerdings konnte kein analytischer Unterschied zwischen Edukten und Reagenzien erkannt werden. Dieses führte zu der Annahme, dass Wasser eine entscheidende Rolle spielen könnte.

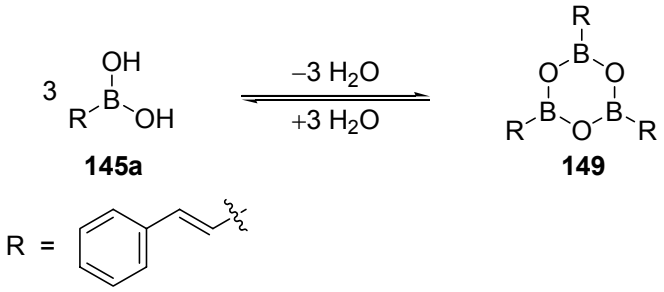
Die Verwendung eines Äquivalentes Wasser als Additiv zur Reaktion von Boronsäure **145a** und Trimethylbenzaldehyd (**44i**) in Gegenwart von **49** als Katalysator führte zur fast vollständigen Inhibierung der Reaktion. Allylalkohol **146g** konnte nur noch in einer Ausbeute von 5% erhalten

werden. Auch nach der Vorbehandlung der Boronsäure **145a** mit einem Äquivalent Trifluormethansulfonsäure und Wasser konnte kein Umsatz festgestellt werden. Letzteres sollte das eventuell entstandene Anhydrid in die freie Boronsäure überführen. Da hierdurch kein positiver Effekt erzielt werden konnte, wurde der Ausschluss von Wasser durch spezielle Trocknung der Reagenzien untersucht.

In ersten Trocknungsversuchen von **145a** wurde überschüssiges Wasser durch azeotrope Destillation mit Toluol entfernt. Dieses hatte den Effekt, dass Allylalkohol **146g** mit einer guten Ausbeute von 74% erhalten werden konnte. Der Enantiomerenüberschuss war mit 16% ee zwar deutlich größer als zuvor, das ursprüngliche Ergebnis von 97% ee konnte bei weitem nicht erreicht werden.

Die Verwendung der Boronsäure **145a**, die zuvor im Vakuum bei 80 °C getrocknet wurde, ergab eine ähnliche Tendenz, wobei Allylalkohol **146h** mit einer Enantioselektivität von 14% ee und in einer Ausbeute von 63% gebildet wurde.

Es ist anzunehmen, dass die Entfernung von Wasser zur Bildung von Boroxinen **149** führt (*Schema 36*).



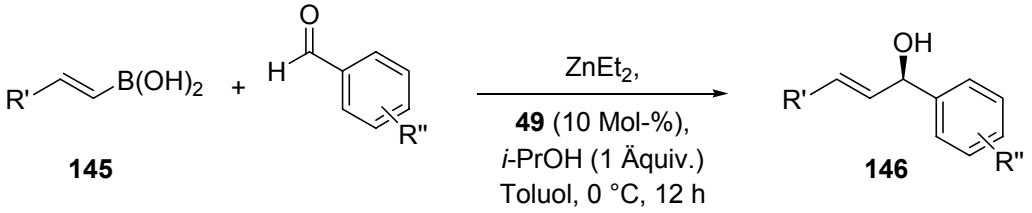
Schema 36: *Dehydratisierung von Boronsäuren zu Boroxinen.*

Da **149** vermutlich eine andere Reaktivität als die freie Boronsäure **145a** aufweist, was auch die erhöhten Ausbeuten erklärt, musste eine Methode entwickelt werden, durch die die freie Boronsäure wasserfrei erhältlich ist.

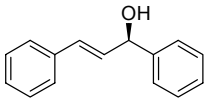
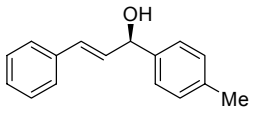
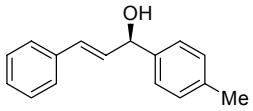
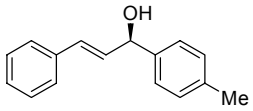
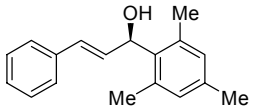
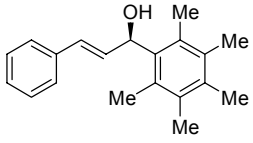
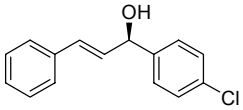
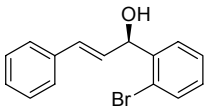
Hierzu wurde **145a** zunächst für mehrere Stunden in Wasser zum Rückfluss erhitzt, anschließend mit Ethylacetat extrahiert und die organische Phase schließlich über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum konnte die Boronsäure in freier Form und ohne signifikante Mengen Wasser erhalten

werden. Da **145a** in der Siedehitze in Lösung gebracht werden konnte und bei Raumtemperatur wieder kristallisierte, sollte des Weiteren ein Reinigungseffekt auftreten. Allylalkohol **146a** konnte ausgehend von der so vorbehandelten Boronsäure **145a** und Aldehyd **9** mit *iso*-Propanol als Additiv und Ferrocen **49** als Katalysator in einer Ausbeute von 70% mit einem Enantiomerenüberschuss von 43% ee synthetisiert werden (*Tabelle 19*, Eintrag 1). Allylalkohol **146c** wurde unter gleichen Bedingungen in einer Ausbeute von 71% und 34% ee erhalten (Eintrag 2). Dieses Ergebnis konnte mit unterschiedlichen Chargen von verschiedenen Anbietern reproduziert werden. Ohne Zugabe von *iso*-Propanol konnte eine annähernd gleiche Ausbeute erzielt werden, der Enantiomerenüberschuss war mit 28% ee aber etwas geringer (Eintrag 3). Die Verwendung von DiMPEG hatte keinen positiven Effekt. Erneut konnte das gewünschte Produkt nur in einer sehr geringen Ausbeute erhalten werden (Eintrag 4).
Mit dieser neuen Methode wurden weitere Boronsäuren vorbehandelt und mit verschiedenen Aldehyden umgesetzt. Die Ergebnisse sind in *Tabelle 19* zusammengefasst.

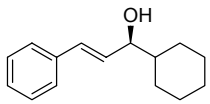
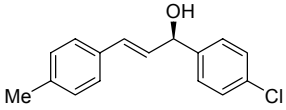
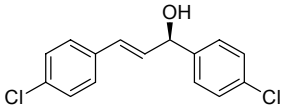
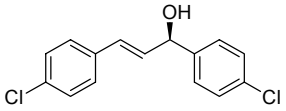
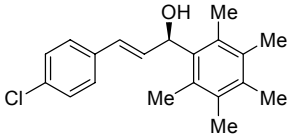
Tabelle 19: *Substratscreenning unter optimierten Bedingungen im asymmetrischen Vinyltransfer auf Aldehyde [3].*



145 **146**

Eintrag[a]	**145**[d]	Aldehyd	Produkt		Ausb. [%][e]	ee [%][f]
1	**145a**	**44l**		**146a**	70	43 (*S*)
2	**145a**	**44f**		**146c**	71	34 (*S*)
3[b]	**145a**	**44f**		**146c**	72	28 (*S*)
4[b,c]	**145a**	**44f**		**146c**	<10	n. b.
5	**145a**	**44i**		**146g**	62	29 (*S*)
6	**145a**	**44k**		**146h**	69	12 (*S*)
7	**145a**	**44a**		**146b**	72	55 (*S*)
8	**145a**	**44b**		**146i**	53	51 (*S*)

Fortsetzung Tabelle 19: *Substratscreenning unter optimierten Bedingungen im asymmetrischen Vinyltransfer auf Aldehyde [3].*

9	**145a**	**114**		**146j**	55	33 (*R*)
10	**145b**	**44a**		**146d**	62	75 (*S*)
11	**145c**	**44a**		**146e**	79	61 (*S*)
12[b]	**145c**	**44a**		**146e**	58	56 (*S*)
13	**145c**	**44k**		**146k**	67	9 (*S*)

[a] Alle Reaktionen wurden in Toluol im Maßstab von 0.25 mmol durchgeführt unter Zugabe von **49** (10 Mol-%) und *i*-PrOH (1 Äquiv.) durchgeführt. [b] Ohne Zugabe von *i*-PrOH. [c] Zugabe von DiMPEG (1 Äquiv.). [d] Boronsäuren wurden vor Verwendung in Wasser bei 100 °C 3 h gerührt. [e] Nach säulenchromatographischer Reinigung. [f] Bestimmt durch HPLC an chiraler stationärer Phase.

Nach dieser Vorbehandlung konnte nun auch Boronsäure **145c**, die zuvor nur racemische Produkte lieferte, enantioselektiv mit *para*-Chlorbenzaldehyd (**44a**) umgesetzt werden. Dabei wurde **146e** mit einem Enantiomerenüberschuss von 61% ee in einer Ausbeute von 79% synthetisiert (Eintrag 11). Auch hier zeigte sich, dass die Zugabe von *iso*-Propanol sowohl der Ausbeute als auch der Enantioselektivität förderlich war. Ohne Additiv wurde Allylalkohol **146e** in einer reduzierten Ausbeute von 58% mit einem Enantiomerenüberschuss von 56% ee erhalten (Eintrag 12). Pentamethylbenzaldehyd (**44l**) reagierte mit Boronsäure **145a** und **145c** in guten Ausbeuten von 69 und 67% zu den Allylalkoholen **146h** und **146l**. Die erhaltenen Enantioselektivitäten waren mit 12% bzw. 9% ee erneut recht niedrig (Einträge 6 und 13). Das beste Resultat konnte mit Boronsäure

145b und *para*-Chlorbenzaldehyd (**44a**) erzielt werden. Allylalkohol **146d** wurde mit einem Enantiomerenüberschuss von 75% ee in einer Ausbeute von 62% synthetisiert (Eintrag 10). Ein Zusammenhang zwischen Substitutionsmuster der aromatischen Reste und der Ausbeute bzw. Enantioselektivität konnte nicht festgestellt werden. Selbst *ortho*-Brombenzaldehyd (**44b**), der sich im asymmetrischen Phenyl- bzw. Aryltransfer oftmals als schwierig umzusetzendes Substrat herausstellte, reagierte zu Allylalkohol **146i** mit einer moderaten Ausbeute von 53% in 51% ee (Eintrag 8).

Im Allgemeinen konnte gezeigt werden, dass die Vorbehandlung der Boronsäuren **145** mit Wasser einen deutlichen Einfluss auf die Ausbeute und Enantioselektivität hat. Neben einem Reinigungseffekt wird angenommen, dass eventuell entstandene Boroxine in die freien Säuren überführt werden. Darüber hinaus ist allerdings davon auszugehen, dass weitere additive Effekte von Verunreinigungen, unterschiedliche Wirkungen sowohl auf Ausbeute als auch Enantioselektivität haben können.

Es stellte sich nun die Frage, ob sich tiefere Temperaturen vorteilhaft auf den Enantiomerenüberschuss des Produktes auswirken. Dabei wurde eine erstaunliche Beobachtung gemacht. Ein doppelter Signalsatz im ^{1}H-NMR-Spektrum wies auf eine partielle Isomerisierung des Produktes hin (*Abbildung 25*).

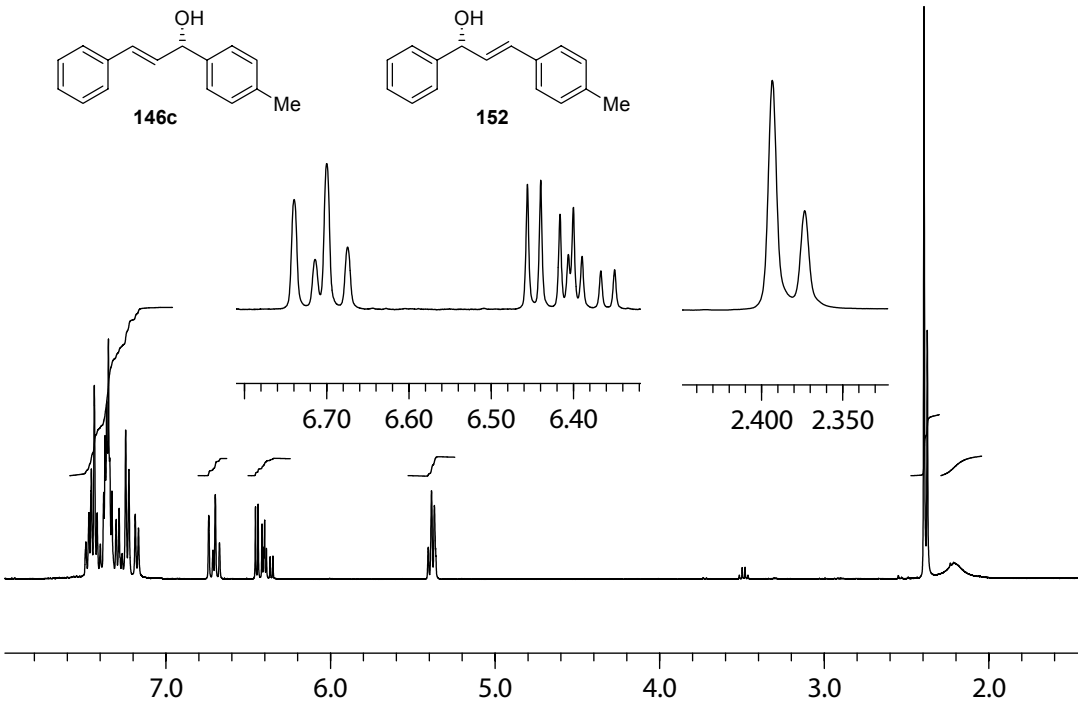
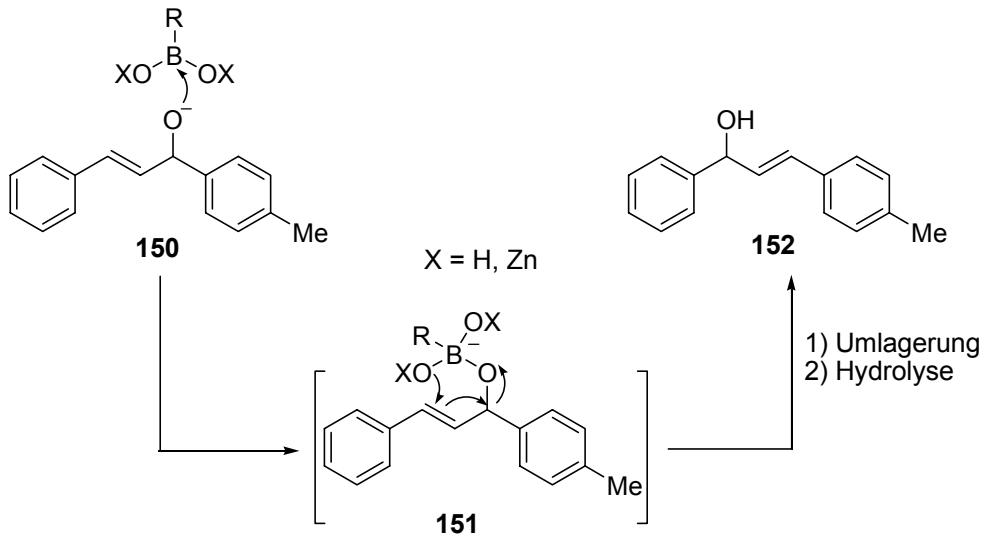


Abbildung 25: *^{1}H-NMR-Spektrum (400 MHz, CD_2Cl_2) eines Isomerengemisches von* ***146c*** *und* ***152****.*

Besonders bei Vergrößerung der vinylischen und aliphatischen Wasserstoffsignale ist diese deutlich erkennbar. Es handelt sich um eine allylische Isomerisierung, deren genauer Mechanismus nicht bekannt ist. Es wird angenommen, dass das intermediär gebildete Alkoholat **150** entweder mit der freien Boronsäure oder dem entsprechenden metallierten Borreagenz zu **151** reagiert, isomerisiert und nach Hydrolyse Allylalkohol **152** ergibt (*Schema 37*).



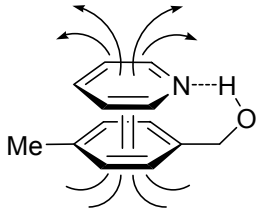
Schema 37: *Isomerisierung von Allylalkoholat* ***150****.*

Kontrollexperimente bestätigten diese Annahme. Die Verwendung eines großen Überschusses von 4.8 Äquivalenten[A] der Boronsäure **145a** führte zu einer deutlichen Isomerisierung bei –10 °C. Etwa ein Drittel des Allylalkohols isomerisierte zu **152,** welches NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden konnte. Dagegen bildete sich bei der Verwendung von nur 0.8 Äquivalenten[B] das Nebenprodukt nur in Spuren.

Um sicherzustellen, dass es sich bei den zuvor durchgeführten Versuchen tatsächlich um die gewünschten Allylalkohole **145** und nicht um die isomerisierten Nebenprodukte handelte, wurden 2D-NMR-Experimente in deuteriertem Pyridin durchgeführt. Pyridin bildet mit der Hydroxylgruppe des Allylalkohols eine Wasserstoffbrückenbindung. Durch Bildung eines π-Komplexes **153** sowie den zusätzlichen Ringstromeffektes des Pyridins kommt es zu einer Tieffeldverschiebung der unmittelbar in Nachbarschaft liegenden ^{1}H-NMR-Signale (*Abbildung 26*).[146]

[A] Es wurden 14.4 Äquiv. Diethylzink sowie 10 Mol-% Ferrocen **49** verwendet.

[B] Es wurden 2.4 Äquiv. Diethylzink und 10 Mol-% Ferrocen **49** verwendet.

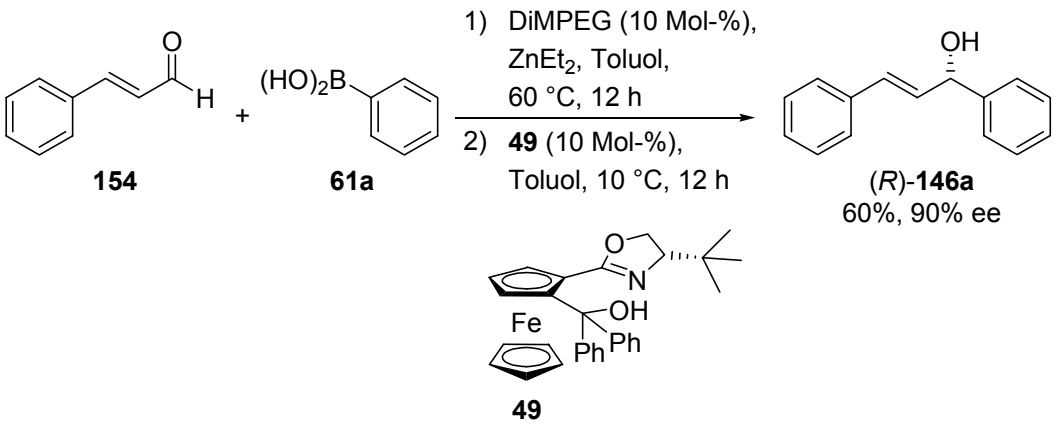


153

Abbildung 26: *Wasserstoffbrückenbindung von* ***153*** *und Ringstromeffekt in Pyridin-d*[5].

Durch diese Technik konnten die Signale eindeutig zugeordnet und die Struktur der gewünschten Allylalkohole bestätigt werden.
Durch eine alternative Syntheseroute konnte ausgehend von Zimtaldehyd (**154**) und *para*-Toluolmagnesiumbromid *rac*-**146c** hergestellt werden. Der Vergleich des ^{1}H-NMR-Spektrums mit dem aus dem ursprünglichen Protokoll führte ebenfalls zur eindeutigen Identifizierung des gewünschten Produktes **146c**.
Zur Kontrolle wurde dieses Produkt einerseits mit Boronsäure **145a** und Diethylzink und andererseits mit *para*-Tolylaldehyd **44f** und Diethylzink bei –10 °C 12 h gerührt. Dabei wurden wie erwartet Spuren des isomerisierten Produktes nur in Gegenwart der Boronsäure detektiert, wohingegen bei letzterer Reaktion kein **152** gefunden werden konnte. Diese Experimente stützen den angenommenen Isomerisierungsmechanismus.

Die Umsetzung von Zimtaldehyd (**154**) als Substrat im asymmetrischen Phenyltransfer mit Arylboronsäuren, war eine weitere Möglichkeit zur Synthese optisch aktiver Allylalkohole. Mit Phenylboronsäure (**61a**) als Arylquelle in Gegenwart des Hydroxy-Ferrocenyl-Oxazolins **49** und DiMPEG als Additiv konnte das Enantiomer (*R*)-**146a** mit in 60% Ausbeute mit einem sehr hohen Enantiomerenüberschuss von 90% ee erhalten werden (*Schema 38*).



154 **61a** (*R*)-**146a**
60%, 90% ee

49

Schema 38: *Asymmetrischer Phenyltransfer auf Zimtaldehyd.*

Durch die in diesem Kapitel beschriebenen Methoden konnte gezeigt werden, dass der asymmetrische Vinyltransfer auf Aldehyde mittels Alkenylboronsäuren mit Problemen verbunden ist, die nur teilweise oder gar nicht im Rahmen dieser Arbeit ausgeräumt werden konnten. Dennoch gelang es, reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten.

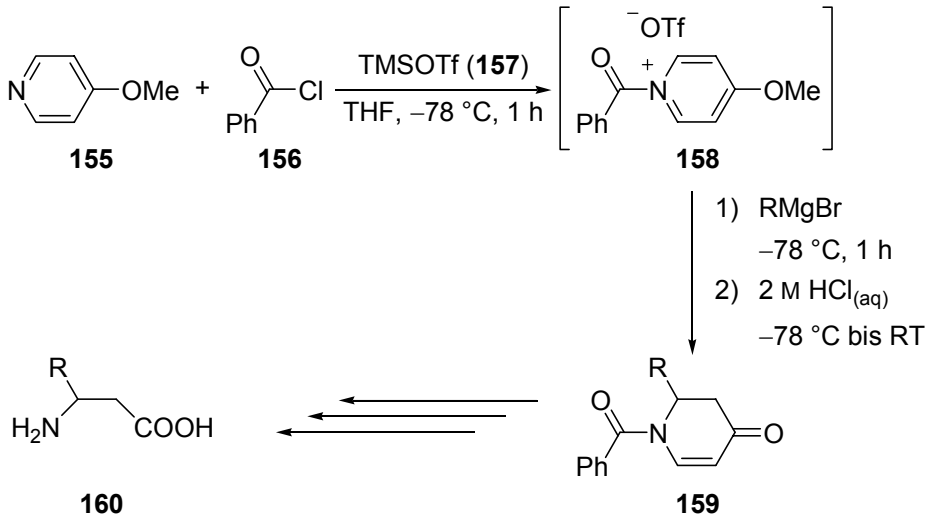
Die Synthese von chiralen Allylalkoholen mittels asymmetrischen Aryltransfer auf Zimtaldehydderivate hingegen birgt ein großes Potential für zukünftige Studien.

3.5 Asymmetrischer Alkyl- bzw. Aryltransfer zur Synthese pharmakologisch interessanter Zwischenstufen

In den letzten Jahren sind β-Aminosäurederivate immer mehr in den Fokus der synthetischen organischen Chemie geraten, da sie Schlüsselverbindungen vieler pharmakologisch wirksamer Substanzen sind.[147] Des Weiteren zeigen freie β-Aminosäuren oftmals auch selbst biologische Aktivität;[148] sie sind im Metabolismus allerdings beständiger als ihre entsprechenden α-Aminosäure-Analoga[149] und zeigen eine hohe Stabilität gegenüber Säuren.[150]

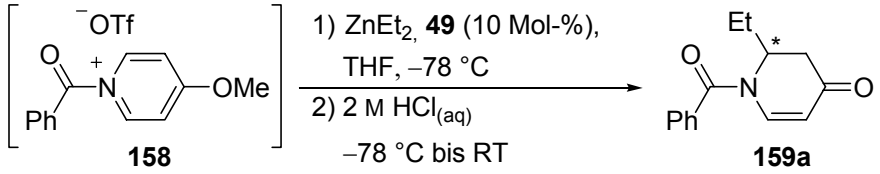
3.5.1 Chirale Dihydropyridinone als Zwischenstufen in der Synthese von β-Aminosäuren

WANNER stellte im Jahr 2004 eine β-Aminosäuresynthese ausgehend von 4-Methoxypyridin (**155**) vor.[151] Dieses wurde in einem ersten Schritt mit Benzoylchlorid (**156**) und Trimethylsilyltriflat (**157**) in das *N*-Acylpyridiniumsalz **158** überführt und *in situ* mit GRIGNARD-Reagenzien zu 2,3-Dihydropyridinonen (**159**) umgesetzt. Nach Entschützung und oxidativer Ringöffnung bildeten diese leicht β-Aminosäuren **160** (*Schema 39*).



Schema 39: *β-Aminosäurensynthese nach* WANNER.

Es stellte sich nun die Frage, ob das von WANNER vorgestellte *N*-Acylpyridinumsalz **158** auch asymmetrisch mit Zinkreagenzien zur Reaktion gebracht werden könnte (*Schema 40*).



Schema 40: *Asymmetrischer Ethyltransfer auf N-Acylpyridiniumsalz* ***158.***

Da Zinkreagenzien unreaktiver als die entsprechenden Magnesium-Organomagnesiumverbindungen sind, wurde die Reaktionszeit verlängert sowie die Temperatur erhöht. Die getesteten Katalysatoren sind in *Abbildung 27* gezeigt.

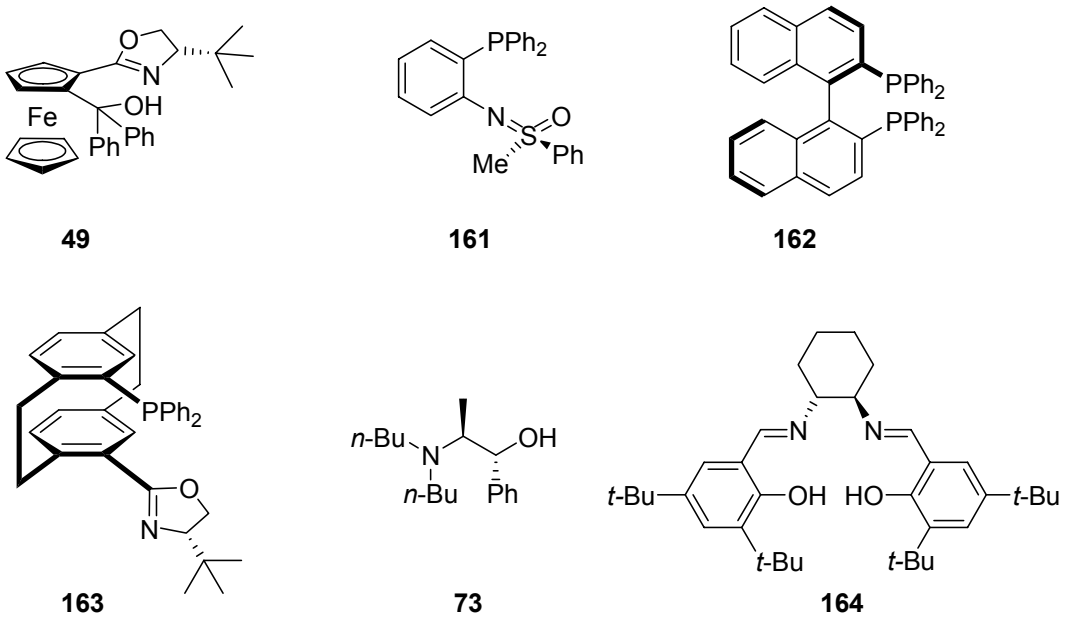


Abbildung 27: *Katalysatoren für den asymmetrischen Ethyltransfer auf N-Acylpyridiniumsalz* ***158.***

Bei 0 °C konnte unter Verwendung von Hydroxy-Ferrocenyl-Oxazolin **49** als Katalysator nach 16 h **158a** nur mit einer Ausbeute von 10% und einem geringen Enantiomerenüberschuss von 11% ee isoliert werden (*Tabelle 20*,

Eintrag 1). Mit Sulfoximin **161**[A] entstand **158a** in einer Ausbeute von 8% mit einer geringeren Enantioselektivität von nur 3% ee (Eintrag 2).
Eine Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 60 °C hatte bei der Verwendung von **49** zwar einen positiven Effekt auf die Ausbeute (46%), war aber mit weiteren Einbußen im Enantiomerenüberschuss verbunden. Das gewünschte Produkt wurde nur noch mit 5% ee erhalten (Eintrag 3). Erstaunlicherweise konnte unter Verwendung von (*R*)-BINAP, welches aus der Übergangsmetallkatalyse bekannt ist, **158a** mit einer Ausbeute von 50% und einem ebenfalls geringen Enantiomerenüberschuss von 9% ee synthetisiert werden (Eintrag 4). Dibutylnorephedrin **73** sowie der Salenkomplex **164** und Paracyclophanoxazolin **163**[B] ergaben keine besseren Resultate (Einträge 5–7).

Tabelle 20: *Katalysatorscreening für die enantioselektive Ethylierung von N-Acylpyridiniumsalz* ***158a.***

Eintrag[a]	Katalysator[b]	Reaktionszeit [h]	Temperatur [°C]	Ausbeute [%][c]	ee [%][d]
1	**49**	16	0	10	11 (+)
2	**161**	24	0	8	3 (+)
3	**49**	16	60	46	5 (+)
4	**162**	16	60	50	9 (+)
5	**164**	20	60	12	3 (+)
6	**163**	24	60	8	3 (+)
7	**73**	48	60	12	*rac*

[a] Alle Reaktionen wurden in THF im Maßstab von 1 mmol durchgeführt. [b] Unter Zugabe des Katalysators (10 Mol-%). [c] Nach säulenchromatographischer Reinigung. [d] Bestimmt durch HPLC an chiraler stationärer Phase.

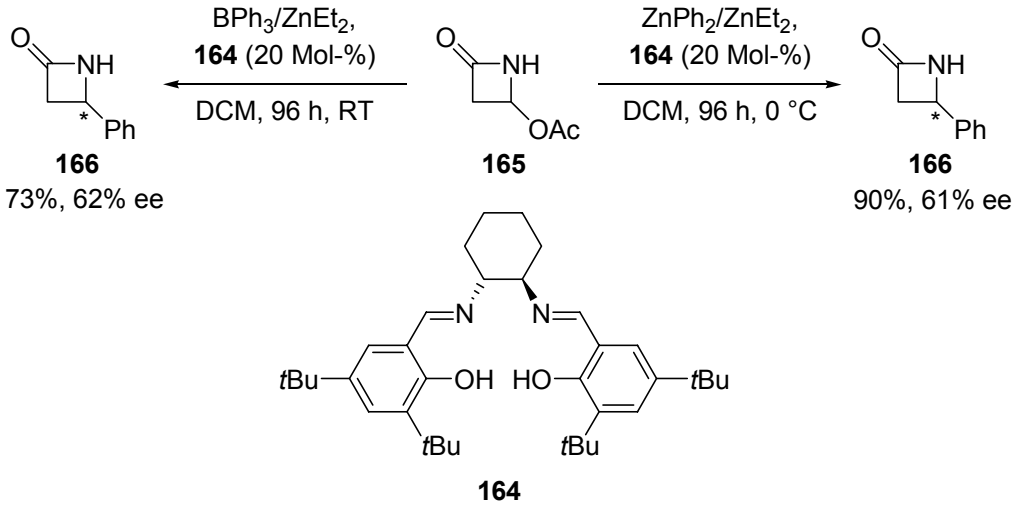
Wie in *Tabelle 20* gezeigt, wurde Dihydropyridinon **158a** in sämtlichen Fällen nur mit sehr geringen Ausbeuten und Enantioselektivitäten erhalten, da die Reaktivität der Zinkreagenzien zu niedrig war. Durch eine Erhöhung der Temperatur konnten zwar bessere Ausbeuten erzielt werden, die asymmetrische Induktion der eingesetzten Katalysatoren war aber erwartungsgemäß niedriger.

[A] Sulfoximin **161** wurde von DR. CHRISTIAN MÖßNER zur Verfügung gestellt.
[B] Paracyclophan **163** wurde von DR. DANIEL WHELLIGAN zur Verfügung gestellt.

3.5.2 CHIRALE β-LACTAME ALS ZWISCHENSTUFEN IN DER SYNTHESE VON β-AMINOSÄUREN

Enantiomerenreine β-Lactame (2-Azetidinone) sind aufgrund ihrer antibiotischen Wirkung sowie ihrer leichten Überführbarkeit in β-Aminosäuren ebenfalls von großem Interesse.[152] Neben zahlreichen enzymatischen Methoden[153] sind auch etliche andere Syntheserouten zu enantiomerenreinen β-Lactamen in der Literatur beschrieben.[152c-e,154]

Wie in früheren Arbeiten von BOLM bereits beschrieben, konnte kommerziell erhältliches 4-Acetoxyacetidinon (**165**) mit einem gemischten Zinkreagenz aus Diphenyl- und Diethylzink bzw. aus Triphenylboran und Diethylzink in Gegenwart des chiralen Salen-Liganden **164** in das β-Lactam **166** überführt werden (*Schema 41*).[120]



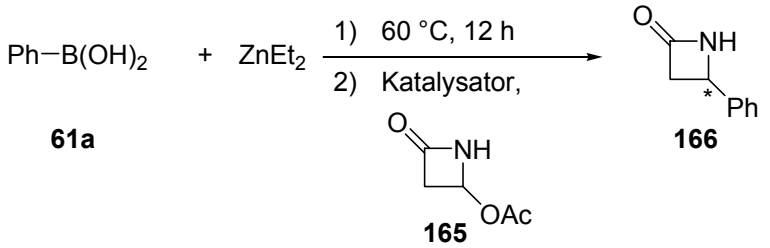
Schema 41: *Asymmetrischer Phenyltransfer auf 4-Acetoxyazetidinon.*

Diese Ergebnisse motivierten zu einer weiteren Optimierung und dem Einsatz von Arylboronsäuren für einen generellen Aryltransfer auf **165**. Dazu wurden das Verhältnis der Edukte zueinander, das Lösungsmittel, der Katalysatorvorläufer sowie dessen Konzentration variiert.

Der Einsatz von zwei Äquivalenten Phenylboronsäure (**61a**) und 6 Äquivalenten Diethylzink in Gegenwart von 10 Mol-% Ferrocen **49** führte nach 12 Stunden bei 10 °C zu einer Ausbeute von 37%. Allerdings war das Produkt racemisch (*Tabelle 21*, Eintrag 1). Der Wechsel des chiralen Katalysators zum ursprünglich verwendeten Salen **164** (10 Mol-%) erhöhte

zwar den Enantiomerenüberschuss auf 15% ee, war allerdings mit einem Verlust der Ausbeute verbunden (17%) (Eintrag 2). Das Acetoxyazetidinon zeigte nur eine recht geringe Löslichkeit in unpolaren Lösungsmitteln, was ein Grund für die schlechten Ausbeuten sein könnte. Daher wurden auch polarere Lösungsmittel wie DMSO und Dioxan getestet. Hierbei musste die Reaktion allerdings bei Raumtemperatur durchgeführt werden, da diese bei 10 °C erstarrten. Jedoch konnten in beiden Fällen nur Spuren des gewünschten Produktes detektiert werden (Einträge 3 und 4). Auch ein Lösungsmittelgemisch aus DMSO und Toluol führte nicht zum gewünschten Erfolg (Eintrag 5). Eine Verlängerung der Reaktionszeit auf 7 Tage bei 10 °C unter Verwendung von 20 Mol-% Salen **164**, 4 Äquivalenten Phenylboronsäure, 13 Äquivalenten Diethylzink sowie verschiedenen Lösungsmitteln hatte nur einen geringfügigen Einfluss auf die Ausbeute. In Benzol konnte unter den beschriebenen Bedingungen **166** mit einer Ausbeute von 37% erhalten werden. Der Enantiomerenüberschuss war mit 6% ee sehr gering (Eintrag 6). Ein ähnliches Ergebnis wurde in Dichlormethan als Lösungsmittel erzielt (Eintrag 7). Andere polare Lösungsmittel wie DMF oder Acetonitril inhibierten die Reaktion vollständig (Einträge 8 und 9).

Tabelle 21: *Asymmetrischer Phenyltransfer auf 4-Acetoxyazetidinon (**165**).*



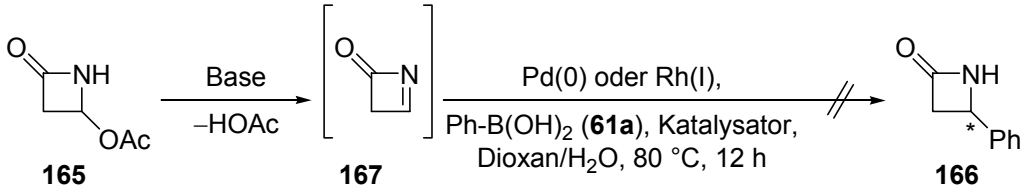
Eintrag[a]	Lösungsmittel	Katalysator (Mol-%)	Zeit [h]	Temp. [°C]	Ausb. [%][d]	ee [%][e]
1[b]	Toluol	**49** (10)	48	10	37	*rac*
2[b]	Toluol	**164** (10)	48	10	17	15 (*S*)
3[b]	DMSO	**164** (10)	72	25	–	–
4[b]	Dioxan	**164** (10)	72	25	–	–
5[b]	DMSO/Toluol	**164** (10)	72	10	7	n. b.
6[c]	Benzol	**164** (20)	168	10	37	6 (*S*)
7[c]	DCM	**164** (20)	168	10	44	9 (*S*)
8[c]	DMF	**164** (20)	168	10	–	–
9[c]	Acetonitril	**164** (20)	168	10	–	–

[a] Alle Reaktionen wurden im Maßstab von 0.5 mmol durchgeführt. [b] Unter Verwendung von 2 Äquiv. Phenylboronsäure **61a** und 6 Äquiv. Diethylzink. [c] Unter Verwendung von 4 Äquiv. Phenylboronsäure **61a** und 13 Äquiv. Diethylzink. [d] Nach säulenchromatographischer Reinigung. [e] Bestimmt durch HPLC an chiraler stationärer Phase.

In sämtlichen Fällen waren sowohl die Ausbeute als auch die Enantioselektivität geringer als in den ursprünglich verwendeten Protokollen. Wie bereits erwähnt, war die Löslichkeit von **165** ein Problem in unpolaren Lösungsmitteln. In polaren Lösungsmitteln hingegen schien die Transmetallierung der Boronsäure zum gemischten Zinkreagenz gehemmt. Daher konnten hierbei keine Umsätze festgestellt werden. Ein weiterer Nachteil war der hohe Schmelzpunkt der Lösungsmittel, was ein Arbeiten bei tiefen Temperaturen, die für gute Enantioselektivitäten bislang immer vorteilhaft waren, unmöglich machte.

Die hohen Überschüsse an Diethylzink waren nötig, um die entstehende Essigsäure abzufangen. Da prinzipiell durch diese Eliminierung formal ein *N*-Acyl-Imin **167** vorlag, schien eine enantioselektive Rhodium- bzw. Palladium-katalysierte 1,4-Addition von Arylboronsäuren in Gegenwart

eines chiralen Katalysators eine mögliche Alternative (*Schema 42*). Allerdings konnte **166** in keinem Fall isoliert werden.



Schema 42: *Übergangsmetallkatalysierter Phenyltransfer auf 4-Acetoxyazetidinon (**165**).*

Da sich eine Arylierung mit Boronsäuren als schwierig erwies, wurde auf Triphenylboran als Substart zurückgegriffen und versucht, das bestehende Protokoll weiter zu optimieren. Hierbei konnte nach 7 Tagen unter Verwendung von 20 Mol-% (*R*)-BINOL (**168**, *Abbildung 28*) bei 10 °C das gewünschte Produkt **166** mit einer Ausbeute von 50% als Racemat erhalten werden, wobei mit 20 Mol-% Salen **164** eine Ausbeute von 52% und 13% ee erreicht wurde (*Tabelle 22*, Einträge 1 und 2).

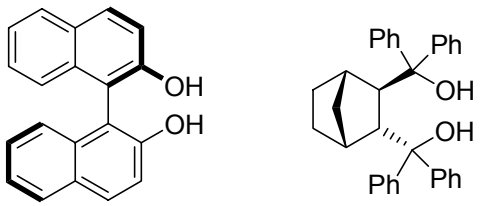
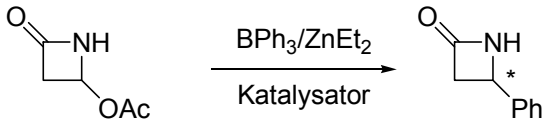


Abbildung 28: *Katalysatoren für den asymmetrischen Phenyltransfer an 4-Acetoxyazetidinon (**165**).*

Auch hierbei stellte sich Toluol als das Lösungsmittel der Wahl heraus. In Dichlormethan sank die Ausbeute unter identischen Reaktionsbedingungen auf 34% sowie der Enantiomerenüberschuss auf 7% (Eintrag 3). Die Reaktion von Triphenylboran und Diethylzink mit 4-Acetoxyazetidinon unter Zugabe des chiralen Katalysators **169** ergab **166** ebenfalls mit einer reduzierten Ausbeute und Selektivität (43%, 8% ee, Eintrag 4). Da es schien, als ob sich Salen **164** bei langen Reaktionen zersetzte und sich dies negativ auf den Enantiomerenüberschuss auswirkte, wurde die Reaktion bereits nach 5 Stunden abgebrochen. Widersprüchlicherweise konnte fast dasselbe Ergebnis erzielt werden wie nach 7 Tagen Reaktionszeit (50% Ausbeute,

11% ee, Eintrag 5). Eine Verringerung der Temperatur auf 0 °C hatte eine leichte Steigerung der Enantioselektivität (16% ee) zufolge, wobei die Ausbeute mit 34% jedoch deutlich geringer war (Eintrag 6). Die Zugabe von DBNE **73** führte bei 10 °C zu einem ähnlichen Ergebnis (30% Ausbeute, 17% ee, Eintrag 7). Alle Resultate sind in *Tabelle 22* zusammengefasst.

Tabelle 22: *Triphenylboran als Substrat im asymmetrischen Phenyltransfer auf 4-Acetoxyazetidinon (**165**).*



165 **166**

Eintrag[a]	Kat.[b]	Lösungsmittel	Zeit [h]	Temp. [°C]	Ausbeute [%][c]	ee [%][d]
1	**168**	Toluol	168	10	50	*rac*
2	**164**	Toluol	168	10	52	13 (*S*)
3	**164**	DCM	72	10	34	7 (*S*)
4	**169**	Toluol	72	10	43	8 (*S*)
5	**164**	Toluol	5	10	50	11 (*S*)
6	**164**	Toluol	72	0	34	16 (*S*)
7	**73**	Toluol	42	0	30	17 (*S*)

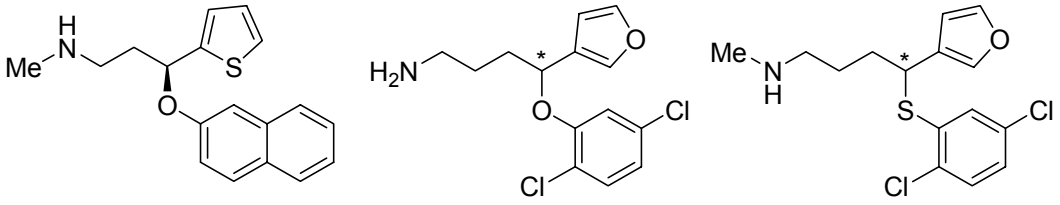
[a] Alle Reaktionen wurden im Maßstab von 0.5 mmol unter Verwendung von 2 Äquiv. Triphenylboran und 7 Äquiv. Diethylzink durchgeführt. [b] Unter Zugabe von 10 Mol-% des Katalysators. [c] Nach säulenchromatographischer Reinigung. [d] Bestimmt durch HPLC an chiraler stationärer Phase.

Allerdings konnten auch hier die zuvor erreichten Ausbeuten und Enantioselektivitäten nicht erreicht werden, so dass auf eine weitere Optimierung verzichtet wurde.

Die hier gezeigten Resultate machen deutlich, dass die Synthese von β-Aminosäurevorläufern möglich ist. Hohe Ausbeuten und Enantioselektivitäten sind aber schwierig zu erreichen.

3.5.3 CHIRALE ALKOHOLE ALS VORLÄUFER FÜR WEITERE PHARMAKOLOGISCH WIRKASME VERBINDUNGEN

Eines der wirksamsten (zugelassenen) Antidepressiva ist Duloxetin (**170**) (*Abbildung 29*).Es hemmt sowohl die Wiederaufnahme von Serotonin als auch Noradrenalin im zentralen Nervensystem und wird unter den Markenname Yentreve® und Cymbalt® vertrieben. [106a,155]



170 Duloxetin **171** **172**

Abbildung 29: *Pharmakologisch wirksame Verbindungen.*

Die beiden Stickstoffmonoxid-Synthase-(NOS)-Inhibitoren **171** und **172** werden in der Tumor und Migränetherapie eingesetzt.[155,156,157]

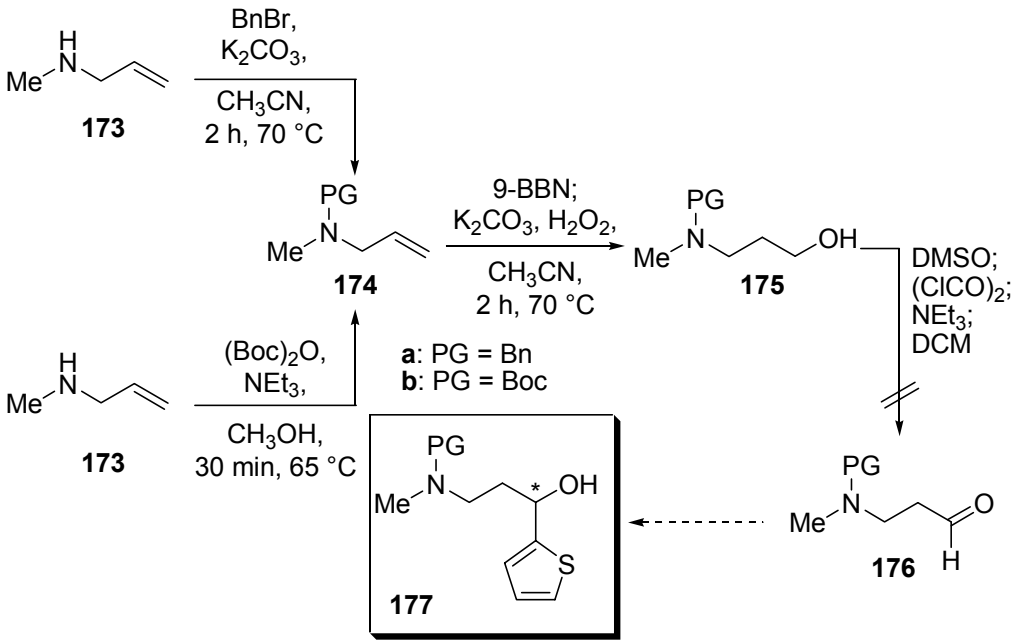
Gemeinsames Strukturmerkmal aller drei Verbindungen ist eine Ether- bzw. Thioethereinheit. Verbindungen **170** und **171** sollten durch einen asymmetrischen Aryltransfer auf aliphatische Aldehyde oder durch einen asymmetrischen Alkyltransfer auf aromatische Aldehyde zugänglich sein.

Im Fall von **172** könnte die gleiche Strategie zum Ziel führen, wobei in einem zusätzlichen Schritt der intermediär gebildete Alkohol in das korrespondierende Thiol überführt werden müsste. Als Alternative bietet sich ein asymmetrischer Alkyl- bzw. Aryltransfer auf einen Thioaldehyd an. Diese Strategie wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht weiter verfolgt.

Die Aminfunktionalität muss bei der Synthese mit geeigneten Gruppen geschützt werden, da es durch die Acidität der Protonen unter den basischen Bedingungen bei Aryltransferreaktionen zu unerwünschten Nebenreaktionen kommen könnte.

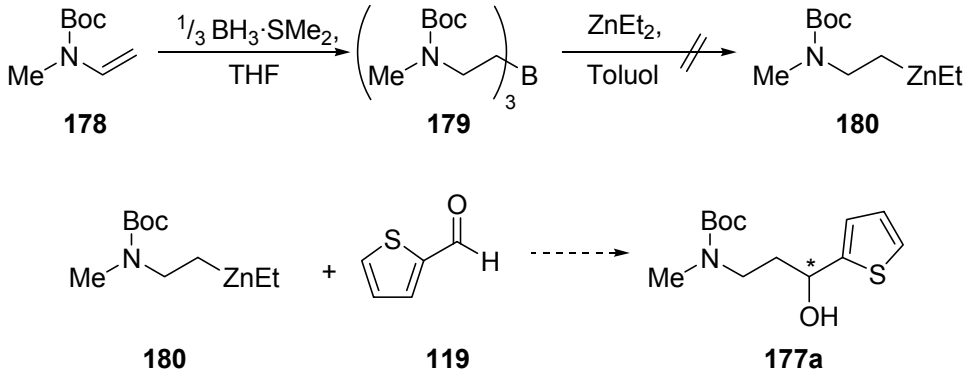
Zunächst wurde die Synthese des Alkohols **177** angestrebt, welcher eine Vorstufe von Duloxetin (**170**) darstellt.

Dabei wurde Methyl-Allylamin (**173**) mit Benzylbromid geschützt und anschließend mit 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan (9-BBN) und Wasserstoffperoxid in den entsprechenden Alkohol **175a** überführt. Eine SWERN-Oxidation zum Aldehyd **176a** war nicht erfolgreich, da sich vermutlich die Aminfunktion durch eine Retro-MICHAEL-Reaktion unter Bildung von Acrolein abspaltete. Um das Problem der Eliminierung zu umgehen, wurde die Aminofunktion mit Di-*tert*-butyldicarbonat (Boc_2O) als Carbamat geschützt. Die Oxidation von **175b** zu **176b** gelang nicht. (*Schema 43*).



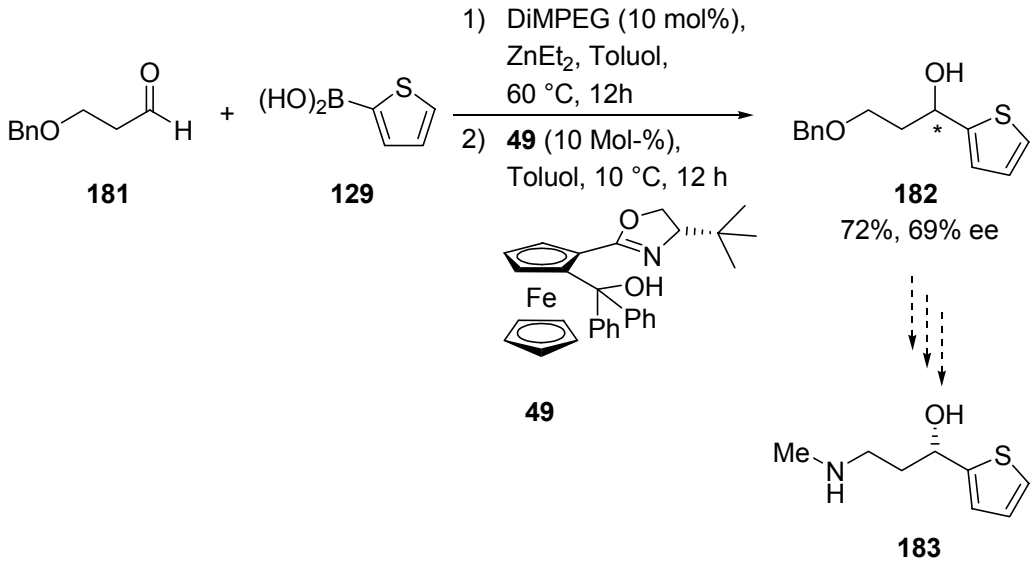
Schema 43: *Versuchte Synthese des Duloxetin-Vorläufers* ***177****.*

Die Addition eines aminofunktionalisierten Zinkreagenzes **180** an 2-Thiophencarbaldehyd (**119**), welches ausgehend von geschütztem Vinylamin **178** durch Hydroborieung und Transmetallierung mit Diethylzink hergestellt werden sollte, war ebenfalls erfolglos (*Schema 44*).



Schema 44: *Geplante Herstellung eines aminfunktionalisierten Zinkreagenzes* ***180*** *zur Synthese von* ***179****.*

Da die direkte Einführung des Amins sowohl über den Aldehyd als auch über das Zinkreagenz nicht gelang, musste eine Strategie entwickelt werden, bei der diese funktionelle Gruppe erst nach der asymmetrischen Addition an den Aldehyd eingebracht wird. Durch die Einführung einer guten Abgangsgruppe oder einer Funktionalität, die leicht in eine solche überführt werden kann, wäre dies möglich. Letzteres schien hierbei am sinnvollsten, da eine gute Abgangsgruppe in β-Position zum Aldehyd erneut mit einer Eliminierung und Acroleinfreisetzung verbunden wäre.
Benzyl-geschütztes 1-Hydroxypropanal (**181**) erfüllte diese Eigenschaften und reagierte mit 2-Thiophenboronsäure (**129**) in einer asymmetrischen Aryltransferreaktion in Gegenwart von DiMPEG und Ferrocen **49**. Dabei konnte **182** mit einer Ausbeute von 72% und einem Enantiomeren-überschuss von 69% ee erhalten werden (*Schema 45*). Die Entschützung, Überführung in eine Abgangsgruppe und Substitution der Benzyloxy-Funktionalität zu **183** wurde nicht durchgeführt.

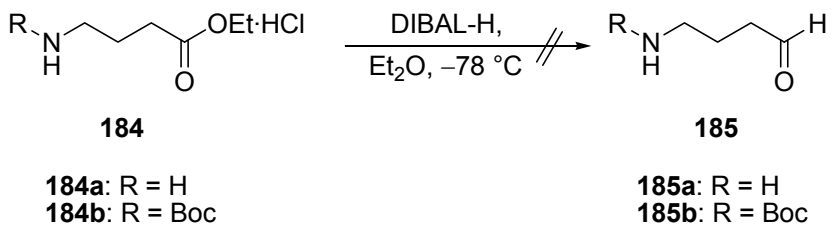


Schema 45: *Asymmetrische Addition von 2-Thiophenboronsäure an aliphatischen Aldehyd* ***181****.*

Nach der hier entwickelten Methode ist die Synthese von Vorstufe für die Herstellung von Duloxetin zwar möglich, aufgrund der schweren Zugänglichkeit der Startmaterialien und der hohen Zahl von synthetischen Schritten ist sie aber unattraktiv für eine weitere Verwendung.

Die Synthese eines Intermediates für die Synthese von **171** bzw. **172** stellte sich als ähnlich schwierig heraus, da die Synthese der Aldehydkomponente erneut mit Problemen verbunden war.

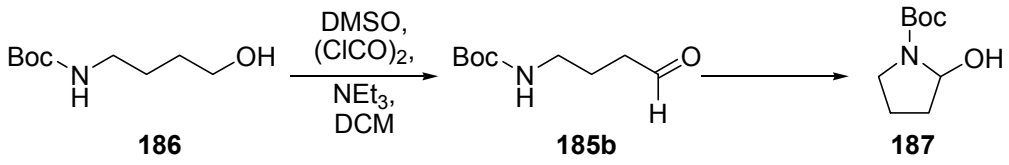
Erste Versuche zur Reduktion des ungeschützten Aminoester-Hydrochlorids **184a** mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL-H) zur Synthese des Aminoaldehyds **185a** scheiterten. Auch nach Einführung einer Boc-Schutzgruppe konnte das gewünschte Produkt **185b** nicht erhalten werden (*Schema 46*).



Schema 46: *Versuchte Synthese von Aldehyden* ***185****.*

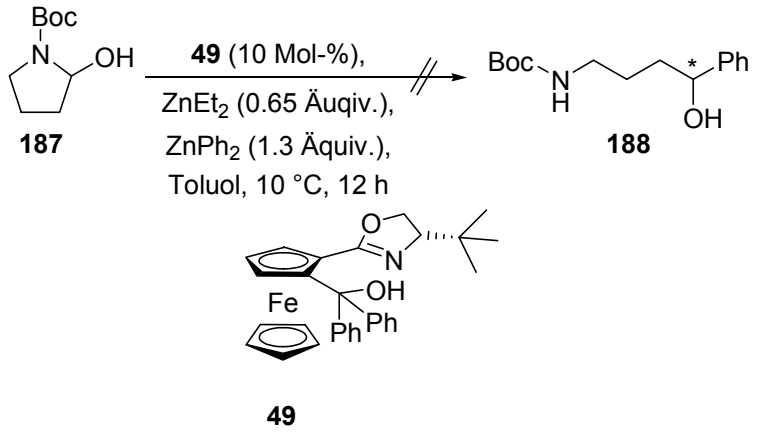
Im letzteren Fall wurde eine Überreduktion zum unerwünschten Alkohol **186** festgestellt, welcher wiederum mittels einer SWERN-Oxidation in **185b**

überführt werden sollte. Allerdings gelang auch dies nicht, da durch eine spontane Zyklisierung das Halbaminal **187** entstand (*Schema 47*).



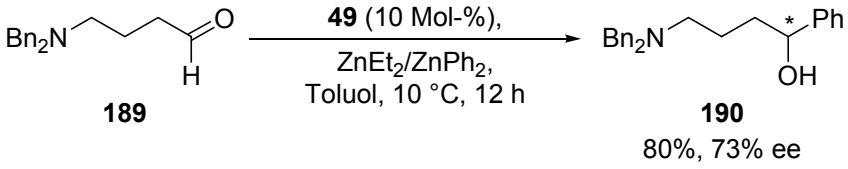
Schema 47: *Oxidation von Alkohol* ***186****.*

Da **187** eine ähnliche Reaktivität wie der azyklische Aldehyd **185b** aufweisen kann, wurde ein asymmetrischer Phenyltransfer als Testreaktion, unter Verwendung eines 1:2-Gemischs Diphenylzink/Diethylzink sowie Ferrocen **49** durchgeführt (*Schema 48*). Allerdings konnte nur das Edukt **187** zurückgewonnen werden.



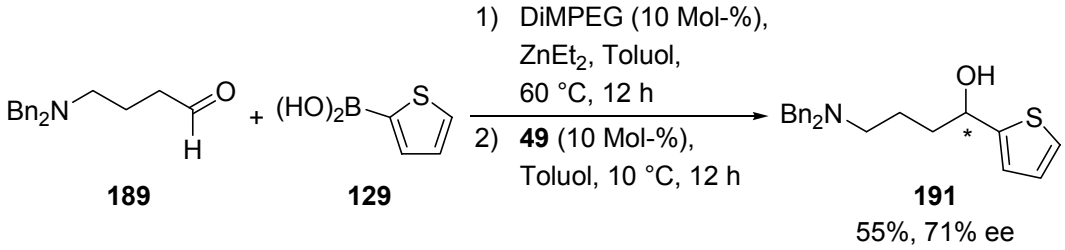
Schema 48: *Versuchter asymmetrischer Phenyltransfer auf Halbaminal* ***187****.*

Da sich die Boc-Schutzgruppe als ungeeignet herausstellte, wurde alternativ *N*,*N*-(Dibenzylamino)butanol zum Aldehyd **189** oxidiert, auf den ein asymmetrischer Phenyltransfer gelang. Alkohol **190** wurde mit einer Ausbeute von 80% mit einem hohen Enantiomerenüberschuss von 73% ee erhalten (*Schema 49*).



Schema 49: *Phenyltransfer auf Aldehyd* ***189****.*

Die Verwendung von 2-Thiophenboronsäure als Arylierungsquelle unter Zugabe von DiMPEG als Additiv und Ferrocen **49** ergab **191** mit 55% Ausbeute und 71% ee (*Schema 50*).

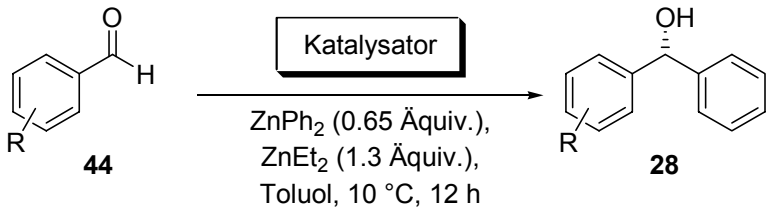


Schema 50: *Aryltransfer auf Aldehyd* ***189****.*

Da ein Furyltransfer ausgehend von 2-Furylboronsäure (siehe Kap. 3.3.1) nicht erfolgreich war, konnten weder **171** noch **172** direkt synthetisiert werden. Die Entwicklung eines Zinkreagenzes, durch das der aliphatische Rest und die Aminogruppe an 2-Furylcarbaldehyd addiert werden kann, wurde nicht weiter verfolgt.

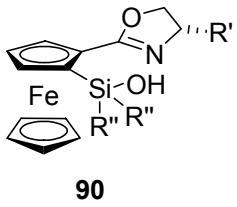
4 ZUSAMMENFASSUNG

Im Rahmen dieser Arbeit wurden neue katalytische enantioselektive Aryltransferreaktionen auf Aldehyde zur Synthese chiraler Diarylmethanole entwickelt und bestehende Methoden angewendet.
In der enantioselektiven Phenyladdition an Aldehyde mittels eines gemischten, *in situ* gebildeten Zinkreagenzes aus Diphenyl- und Diethylzink wurden neue Katalysatorsysteme untersucht (*Schema 51*).



Schema 51: *Asymmetrischer Phenyltransfer auf Aldehyde mittels Diphenylzink als Phenylquelle.*

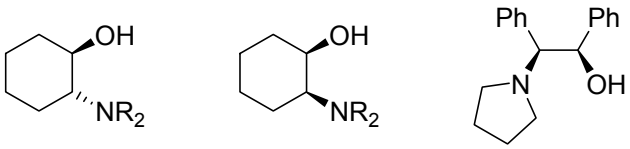
Planarchirale Organolsilanole **90** (*Abbildung 30*), die zuvor in einer mehrstufigen Synthese hergestellt wurden, katalysierten die Reaktionen zu Diarylmethanolen in guten Ausbeuten von bis zu 87% und Enantioselektivitäten von bis zu 91% ee.



90

Abbildung 30: *Planar-chirale Organosilanole für einen asymmetrischen Phenyltransfer auf Aldehyde.*

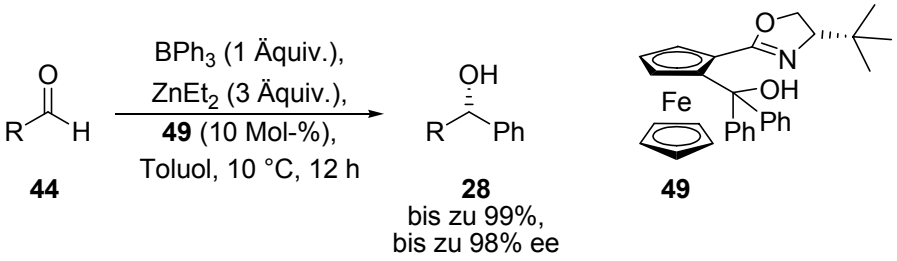
Weitere Katalysatoren, die erfolgreich im asymmetrischen Phenyltransfer auf Aldehyde eingesetzt werden konnten, waren substituierte *β*-Aminoalkohole. Dabei wurde neben *cis*- und *trans*-*β*-Aminocyclohexanolderivaten auch der offenkettige Pyrrolidinylaminoalkohol **107** eingesetzt (*Abbildung 31*).



96–100 **103–106** **107**

Abbildung 31: *Aminoalkohole für eine enantioselektive Phenylierung von Aldehyden.*

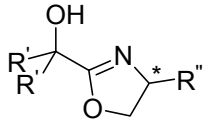
Die Produkte konnten mit guten Ausbeuten (73–99%) erhalten werden. Die Enantioselektivitäten schwankten allerdings, je nach eingesetztem Katalysator deutlich zwischen 6% ee und 87% ee.
Alternativ bildete auch Triphenylboran mit Diethylzink ein gemischtes Zinkreagenz, welches selektiv eine Phenylgruppe auf Aldehyde übertragen konnte. Unter Katalyse des chiralen Ferrocenyl-Oxazolin **49** wurden die Diarylmethanole in sehr hohen Ausbeuten von bis zu 99% sowie mit exzellenten Enantioselektivitäten von bis zu 98% ee erhalten (*Schema 52*). Auch aliphatische sowie heteroaromatische Aldehyde reagierten zu den Produkten mit guten Enantioselektivitäten und Ausbeuten.



44 **28** bis zu 99%, bis zu 98% ee **49**

Schema 52: *Triphenylboran als Reagenz in der asymmetrischen Phenylierung von Aldehyden.*

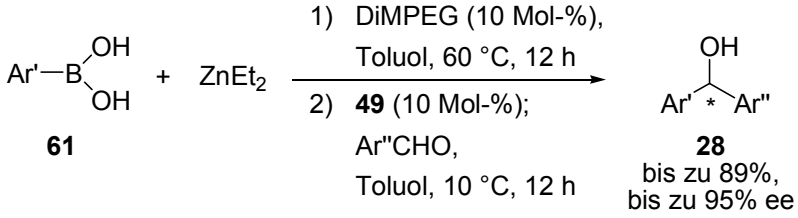
In der enantioselektiven Phenylierung von aromatischen Aldehyden mittels Triphenylboran wurden neben den in *Abbildung 30* und *Abbildung 31* gezeigten Katalysatoren auch Hydroxyoxazoline **126** getestet (*Abbildung 32*).



126

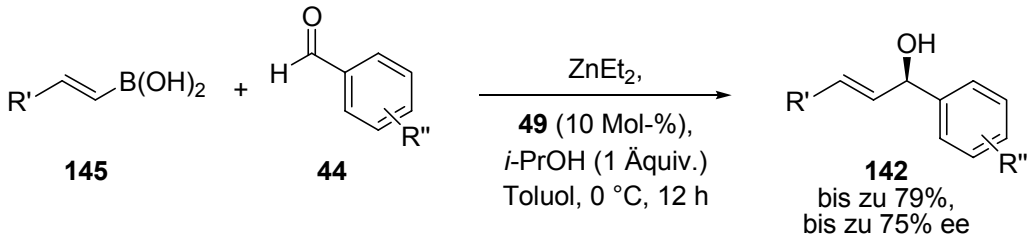
Abbildung 32: *Hydroxyoxazoline **126** für den asymmetrischen Phenyltransfer mittels Triphenylboran.*

Die Produkte wurden dabei mit geringeren Enantioselektivitäten bis zu 43% ee und Ausbeuten bis zu 91% erhalten.
Diarylmethanole mit Substituenten an beiden Arylgruppen konnten ausgehend von Arylboronsäuren in Gegenwart des Katalysators **49** synthetisiert werden (*Schema 53*).



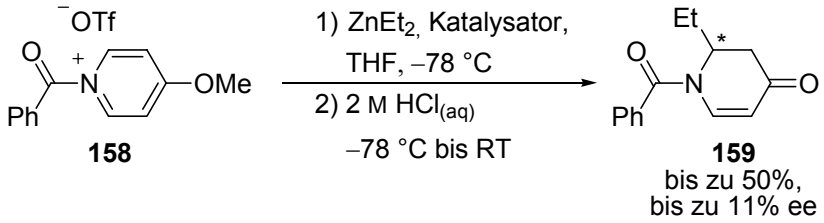
Schema 53: *Diarylmethanole durch Aryltransferreaktionen auf Aldehyde mittels Arylboronsäuren.*

Durch eine geschickte Wahl der Arylquelle und des Aldehyds waren mit dieser Methode beide Enantiomere eines Produktes mit demselben Katalysator zugänglich. Diese wurden mit Enantioselektivitäten von bis zu 95% ee in Ausbeuten von bis zu 89% erhalten. Eine Synthese im Gramm-Maßstab war sowohl mit Triphenylboran als auch mit Arylboronsäuren als Arylquelle möglich.
Neben der Herstellung von Diarylmethanolen wurde eine katalytische, enantioselektive Vinylierung von Aldehyden zur Synthese chiraler Allylalkohole entwickelt und optimiert. Das Vinylierungsreagenz wurde dabei durch Transmetallierung von Alkenylboronsäuren mit Diethylzink hergestellt. Bei der Reproduktion der Experimente wurde deutlich, dass die Qualität und Reinheit der kommerziell erhältlichen Vinylboronsäuren einen großen Einfluss auf die Enantioselektivität der Reaktionen hatte. Dieser konnte durch eine spezielle Vorbehandlung der Boronsäuren mit Wasser teilweise verringert werden. Die Zugabe von Additiven, speziell von *iso*-Propanol, hatte ebenfalls einen positiven Effekt auf die Ausbeute und Enantioselektivität der Reaktion. In Gegenwart von **49** konnten die gewünschten Allylalkohole mit guten Ausbeuten (bis zu 79%) und Enantioselektivitäten (bis zu 75% ee) erhalten werden (*Schema 54*).



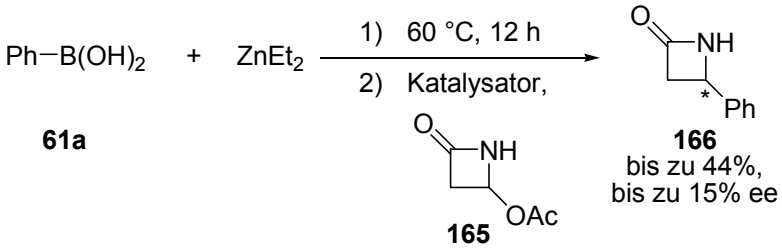
Schema 54: *Asymmetrischer Vinyltransfer auf Aldehyde.*

Darüber hinaus wurde die Ethylierung von *N*-Acylpyridinumsalz **158** zu 2,3-Dihydropyridinon **159** mittels Diethylzink angestrebt. Das Produkt konnte selbst nach Optimierung der Reaktionsbedingungen nur mit einem Enantiomerenüberschuss von maximal 11% ee isoliert werden (*Schema 55*).



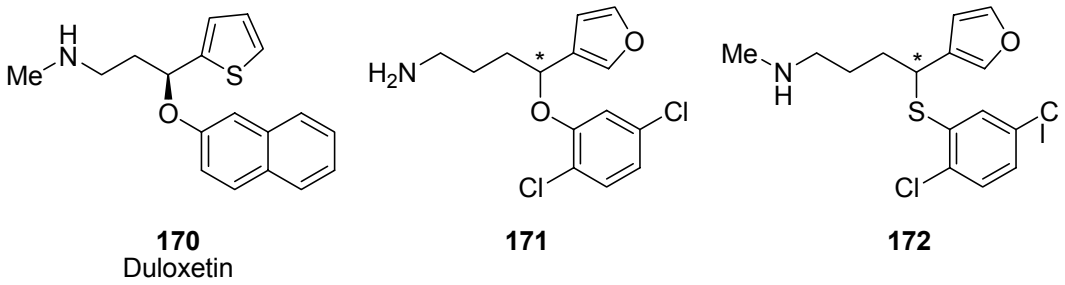
Schema 55: *Asymmetrischer Ethyltransfer auf das N-Acylpyridinumsalz **158**.*

Die Übertragung der Arylierungsmethoden auf 4-Acetoxyazetidin-2-on war ebenfalls von großem Interesse, da die Produkte leicht in *β*-Aminosäuren überführt werden können. Der Schwerpunkt wurde dabei hauptsächlich auf Arylboronsäuren als Arylquelle gelegt. Die Verwendung von Phenylboronsäure lieferte das gewünschte *β*-Lactam allerdings nur mit einem Enantiomerenüberschuss von 15% ee (*Schema 56*).



Schema 56: *Asymmetrischer Phenyltransfer auf 4-Acetoxyazetidinon (**165**).*

Ein weiteres Ziel der vorliegenden Arbeit war die Synthese chiraler Vorstufen, die den Grundkörper des Duloxetins **170** sowie der NOS-Inhibitoren **171** und **172** darstellen (*Abbildung 33*).

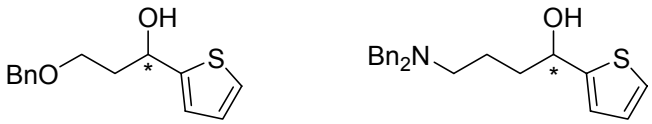


170
Duloxetin

171 **172**

Abbildung 33: *Pharmakologisch interessante Zielmoleküle.*

Auf dem Weg zu diesen Verbindungen konnten die Alkohole **183** und **189** in Ausbeuten von 72% bzw. 55% und Enantioselektivitäten von 69% bzw. 71% ee synthetisiert werden (*Abbildung 33*).



183
72%, 69% ee

189
55%, 71% ee

Abbildung 34: *Zwischenstufen für pharmakologisch interessante Moleküle.*

„Hab keine Angst einen großen Schritt zu machen, wenn dies nötig ist.
Ein Abgrund lässt sich nicht mit zwei kleinen Sprüngen überqueren."

DAVID LLOYD GEORGE

5 EXPERIMENTELLER TEIL

5.1 ALLGEMEINES

5.1.1 ALLGEMEINE ARBEITSTECHNIKEN

Reaktionen: Alle Reaktionen unter wasser- und sauerstofffreier Atmosphäre wurden in ausgeheizten Kolben mit Mehrweghahntechnik bzw. in verschließbaren Glasvials unter Argonatmosphäre durchgeführt.[158] Lösungsmittel und Reagenzien wurden mittels mit Argon gespülter, gasdichter Glasspritzen oder Transferkanülen zugegeben bzw. in einer Glovebox der Firma MBRAUN gehandhabt.

5.1.2 REINIGUNG UND TROCKNUNG VON LÖSUNGSMITTELN[159]

Lösungsmittel für Reaktionen wurden jeweils frisch destilliert eingesetzt:

Dichlormethan:	Erhitzen zum Rückfluss über Calciumhydrid und Destillation unter Argon.
Diethylether:	Vortrocknung über Kaliumhydroxid, Filtration über basischem Aluminiumoxid und Erhitzen zum Rückfluss über Natrium/Benzophenon-Ketylradikal und Destillation unter Argon.
Hexan:	Erhitzen zum Rückfluss über Calciumhydrid und Destillation unter Stickstoff.
Tetrahydrofuran:	Vortrocknung über Kaliumhydroxid, Filtration über basischem Aluminiumoxid und Erhitzen zum Rückfluss über Natrium/Benzophenon-Ketylradikal und Destillation unter Argon.
Toluol:	Erhitzen zum Rückfluss über Natrium und Destillation unter Stickstoff.

Weitere Lösungsmittel wurden kommerziell in absoluter bzw. HPLC-Reinheit bezogen. Für Säulenchromatographie wurden Lösungsmittel technischer Qualität ohne weitere Trocknung destilliert.

5.1.3 REINIGUNG UND TROCKNUNG VON REAGENZIEN

DiMPEG:	Azeotrope Trocknung mit Toluol.
Aldehyde:	Destillation unter Argon.

5.1.4 KOMMERZIELL ERHÄLTLICHE REAGENZIEN

Das in dieser Arbeit verwendete Diphenylzink wurde bei der Firma STREM CHEMICAL INC. erworben. Diethylzink wurde entweder als Lösung (1 M in Heptan) von der Firma SIGMA-ALDRICH bezogen oder als Reinstoff von der Firma CROMPTON CORP. (früher WITCO) kostenlos zur Verfügung gestellt. Triphenylboran wurde von der Firma ALFA AESAR verwendet. Alle weiteren Reagenzien wurden von den Firmen SIGMA-ALDRICH, FLUKA, MERCK, LANCASTER, ALFA AESAR und ACROS bezogen.

5.1.5 ANALYTIK

^{1}H-NMR-Spektren wurden bei Raumtemperatur auf einem VARIAN MERCURY 300 (300 MHz) oder VARIAN INOVA 400 (400 MHz) Spektrometer aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen δ sind in ppm relativ zu Tetramethylsilan als internem Standard (δ = 0 ppm) bzw. dem jeweiligen Lösungsmittelsignal angegeben. Die Multiplizitäten werden mit s (Singulett), d (Dublett), t (Triplett), q (Quartett), m (Multiplett) und br (verbreitertes Signal) bezeichnet. Die Kopplungskonstanten *J* werden in Hz angegeben.

^{13}C-NMR-Spektren wurden bei Raumtemperatur auf einem VARIAN MERCURY 300 (75 MHz) oder VARIAN INOVA 400 (100 MHz) aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen δ sind in ppm relativ zum jeweiligen Lösungsmittelsignal angegeben. Die Zuordnung der Signale erfolgte mittels DEPT- bzw. APT-Spektren.

IR-Spektren wurden auf einem PERKIN ELMER PE 1760FT oder einem PERKIN ELMER PE 1720X Spektrometer aufgenommen. Die Proben wurden kapillar, in Lösung oder als KBr-Pressling gemessen. Die Lage der Absorptionsbanden ist in Wellenzahlen $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) angegeben. Es sind ausschließlich die stärksten Banden aufgeführt.

Massenspektren wurden als Elektronenstoß-Ionisationsspektrum (EI-MS Spektren) auf einem VARIAN MAT 212 Massenspektrometer, hochaufgelöste Massenspektren (HRMS) auf einem FINNIGAN MAT 95 Massenspektrometer aufgenommen. Alle Angaben werden in atomaren Masseneinheiten pro Elementarladung *m/z*, die Intensitäten in % bezüglich des intensivsten Signals angegeben. HRMS-Angaben beziehen sich auf den Mittelwert von 3 Messungen.

Elementaranalysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium des Instituts für Organische Chemie der RWTH Aachen mit einem CHN-RAPID der Firma HERAEUS durchgeführt. Die berechneten und gefundenen Werte sind in Massenprozent angegeben.

Polarimetrie: Optische Drehwerte wurden mit einem PERKIN-ELMER PE-241 Polarimeter gemessen. Die Messungen wurden bei Raumtemperatur mit monochromatischer Strahlung der Wellenlänge λ = 589 nm in einer 1 mL Küvette (Länge d = 1 dm) durchgeführt. Die Konzentration *c* ist in g·100 mL^{-1} angegeben.

Schmelzpunkte wurden an einer BÜCHI B-540 Schmelzpunktapparatur gemessen und sind unkorrigiert.

5.1.6 CHROMATOGRAPHIE

Dünnschichtchromatographie (DC) wurde auf Kieselgel 60 Aluminiumfertigplatten mit Fluoreszenzindikator F_{254} der Firma MERCK durchgeführt. Die Detektion erfolgte neben der Fluoreszenzlöschung bei λ = 254 nm durch Eintauchen in eine Entwicklerlösung aus 3 g $KMnO_4$, 26 g K_2CO_3, 5 mL NaOH (5% in H_2O) und 300 mL H_2O oder aus 2.5 g $Ce(SO_4)_2$, 6.25 g Phosphormolybdänsäure, 15 mL H_2SO_4 (96% in H_2O) und 230 mL H_2O mit anschließendem Erwärmen mit dem Heißluftföhn.

Säulenchromatographie wurde an Kieselgel 60 der Firma MERCK (Korngröße 40–63 μm 230–400 mesh ASTM) bei Raumtemperatur mit einem Überdruck von 0.2–0.4 bar durchgeführt.

HPLC: Enantiomerenüberschüsse wurden mittels HPLC an einem System der Firma DIONEX (früher GYNKOTHEK), bestehend aus Autosampler (GINA 50), UV/Vis-Detektor (UVD 170S), Säulenthermostaten (STH585), Gradientenpumpe (M 480G) und Degasser (DG 503) bzw. an einem System der Firma AGILENT TECHNOLOGIES, bestehend aus Autosampler (HP 1100), Degasser (HP 1100), Säulenthermostaten (HP 1100), Diodenarray (HP 1100) und Gradientenpumpe (HP 1100), bestimmt. Als chirale, stationäre Phase wurden Säulen der Firma CHIRAL TECHNOLOGIES (DAICEL) verwendet (250 mm × 4.6 mm).

5.2 ALLGEMEINE ARBEITSVORSCHRIFTEN

5.2.1 PHENYLTRANSFER AUF ALDEHYDE MITTELS DIPHENYLZINK (*AAV 1*)

In einer Glovebox wurde Diphenylzink (35.5 mg, 0.163 mmol, 0.65 Äquiv.) in einem 10 mL Reaktionsvial mit Magnetrührstäbchen eingewogen. Anschließend wurde das Reaktionsvial mit einem Septum verschlossen und aus der Glovebox entfernt. Das Diphenylzink wurde in Toluol (1.25 mL) gelöst, Diethylzink (1 M in Heptan, 0.33 mL, 0.33 mmol, 1 Äquiv.) zugegeben und das Reaktionsgemisch 45 min bei Raumtemperatur gerührt. In einem weiteren Reaktionsvial wurde der verwendete Katalysator (0.025 mmol, 10 Mol-%) eingewogen, das Vial mit einem Septum verschlossen, mit Argon geflutet und der Katalysator nach Lösen in Toluol (1 mL) mittels einer Spritze zur ersten Lösung transferiert. Es wurde 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde auf 10 °C abgekühlt und weitere 10 min gerührt. In einem dritten Reaktionsvial wurde Aldehyd (0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) vorgelegt, das Vial mit einem Septum verschlossen, mit Argon geflutet und der Aldehyd in Toluol (1 mL) gelöst. Nach Abkühlen auf 10 °C wurde die Lösung mittels Spritze zur ersten Lösung transferiert. Die Reaktionsmischung wurde 12 h bei 10 °C gerührt. Zum Abbruch der Reaktion wurde Wasser (0.7 mL) zugegeben, in Dichlormethan aufgenommen und mit ges. wässr. Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Anschließend wurde mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet ($MgSO_4$), filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Eluens Pentan/Diethylether) und das gewünschte Produkt **28** erhalten.

5.2.2 PHENYLTRANSFER AUF ALDEHYDE MITTELS TRIPHENYLBORAN (*AAV 2A*)

Die Vorschrift ist identisch zu *AAV 1* mit folgenden Ausnahmen: In einer Glovebox wurde Triphenylboran (60.5 mg, 0.250 mmol, 1.0 Äquiv.) in einem 10 mL Reaktionsvial vorgelegt. Anschließend wurden Toluol (1.25 mL), Diethylzink (1 M in Heptan, 0.33 mL, 0.33 mmol, 1.3 Äquiv.), Katalysator (0.025 mmol, 10 Mol-%) in Toluol (1 mL) und Aldehyd

(1.0 Äquiv., 0.25 mmol) in Toluol (1 mL) zugegeben. Zur Aufarbeitung wurde zweimal mit verdünnter Essigsäure (20% in Wasser, 30 mL) und zweimal mit ges. wässr. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und weiter wie unter *AAV 1* beschrieben vorgegangen.

5.2.3 PHENYLTRANSFER AUF ALDEHYDE MITTELS TRIPHENYLBORAN IM GRAMM MAßSTAB (*AAV 2B*)

Die Vorschrift ist identisch zu *AAV 1* mit folgenden Ausnahmen: In einem ausgeheizten Schlenkkolben wurde Triphenylboran (1.0 Äquiv., 1.614 g, 6.670 mmol) vorgelegt. Anschließend wurden Toluol (60 mL), Diethylzink (3 Äquiv., 1 M in Heptan, 20 mL, 20 mmol), Ferrocen **49** (10 Mol-%, 329 mg, 0.667 mmol) in Toluol (65 mL) und Aldehyd **44** (1.0 Äquiv., 6.67 mmol) in Toluol (65 mL) verwendet. Die Aufarbeitung erfolgte nach Zugabe von Wasser (10 mL) wie unter *AAV 2a* beschrieben.

5.2.4 ARYLTRANSFER AUF ALDEHYDE MITTELS ARYLBORONSÄUREN (*AAV 3A*)

In einem 10 mL Reaktionsvial mit Magnetrührstäbchen wurden Boronsäure **61** (0.6 mmol, 2.4 Äquiv.) und Dimethylpolyethylenglykol (DiMPEG) (M_w = 2000 g·mol^{-1}, 50 mg, 0.025 mmol, 10 Mol-%) eingewogen, das Vial mit einem Septum verschlossen und mit Argon geflutet. Es wurde Toluol (2.5 mL) zugegeben. Anschließend wurde Diethylzink (185 µL, 1.80 mmol, 2.4 Äquiv.) zugegeben, die Reaktionslösung 12 h auf 60 °C erhitzt und wieder auf Raumtemperatur abgekühlt. In einem weiteren Reaktionsvial wurde der Katalysator unter Argon in Toluol (1 mL) gelöst und mittels Spritze zur ersten Lösung transferiert. Es wurde 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde auf 10 °C abgekühlt und weitere 10 min gerührt. In einem dritten Reaktionsvial wurde Aldehyd **44** (1.0 Äquiv., 0.25 mmol) vorgelegt, mit einem Septum verschlossen, mit Argon geflutet und in Toluol (1 mL) gelöst. Nach Abkühlen auf 10 °C wurde die Lösung mittels Spritze zur ersten Lösung transferiert. Die Reaktionsmischung wurde 12 h bei 10 °C gerührt. Zum Abbruch der Reaktion wurde Wasser (0.7 mL) zugegeben, über Celite® filtriert und mit Dichlormethan nachgewaschen. Anschließend wurde mit Essigsäure (20%

in Wasser)[A] und ges. wässr. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$), filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Eluens Pentan/Diethylether, 8:2) konnte das gewünschte Produkt erhalten werden.

5.2.5 ARYLTRANSFER AUF ALDEHYDE MITTELS ARYLBORONSÄUREN IM MULTI-GRAMM MAßSTAB (*AAV 3B*)

Die Vorschrift ist identisch zu *AAV 3a* mit folgenden Ausnahmen: In einem ausgeheizten Schlenkkolben wurden Arylboronsäure **61** (24 mmol, 2.4 Äquiv.) und Dimethylpolyethylenglykol (M_w = 2000 g·mol^{-1}, 10 Mol-%, 2 g, 1 mmol) vorgelegt und in Toluol (100 mL) gelöst. Anschließend wurde Diethylzink (7.4 mL, 72 mmol, 7.2 Äquiv.) zugegeben und die Reaktionslösung 12 h auf 60 °C erhitzt und wieder auf Raumtemperatur abgekühlt. In einem weiteren Schlenkkolben wurde Ferrocen **49** (500 mg, 1 mmol, 10 Mol-%) in Toluol (35 mL) gelöst und mittels Spritze in die erste Lösung transferiert. Nach Abkühlen auf 10 °C wurde weitere 10 min bei dieser Temperatur gerührt. In einem dritten Schlenkkolben wurde Aldehyd **44** (10 mmol, 1.0 Äquiv.) in Toluol (35 mL) gelöst, auf 10 °C abgekühlt und mittels Spritze zur ersten Lösung transferiert. Die Reaktion wurde 12 h bei 10 °C gerührt. Aufarbeitung erfolgte nach Zugabe von Wasser (10 mL) wie unter *AAV 3a* beschrieben.

5.2.6 VINYLTRANSFER AUF ALDEHYDE MITTELS VINYLBORONSÄUREN (*AAV 4*)

In einem 10 mL Reaktionsvial wurde Vinylboronsäure **145**[B] (0.6 mmol, 2.4 Äquiv.) vorgelegt, das Vial mit einem Septum verschlossen, mit Argon geflutet und die Boronsäure (0.6 mmol, 2.4 Äquiv.) in Toluol (1.5 mL) gelöst. Nach Abkühlen auf –2 °C wurde Diethylzink (1 M in Heptan, 1.8 mL, 1.8 mmol, 7.2 Äquiv.) und Isopropanol (20 µL, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) zugegeben und 5 min gerührt. In einem zweiten Reaktionsvial wurde Ferrocen

[A] Im Falle der Verbindungen **130**, **131**, **133** und **135** wurde nur mit ges. wässr. Natriumchlorid-Lösung gewaschen.

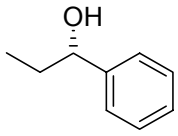
[B] Die Vinylboronsäuren **145** wurden vor Verwendung für 2 h in Wasser zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit Ethylacetat extrahiert, getrocknet ($MgSO_4$), filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

49 (12.5 mg, 0.025 mmol, 10 Mol-%) unter Argon in Toluol (1 mL) gelöst, auf –2 °C abgekühlt und mittels Spritze zur ersten Lösung transferiert. Das Reaktionsgemisch wurde weitere 2 min bei –2 °C gerührt. In einem dritten Reaktionsvial wurde Aldehyd **44** (0.25 mmol, 1 Äquiv.) unter Argon in Toluol (1 mL) gelöst, auf –2 °C abgekühlt und ebenfalls mittels Spritze zur ersten Lösung transferiert. Die resultierende Lösung wurde 12 h bei 0 °C gerührt. Zum Abbruch der Reaktion wurde Wasser (0.7 mL) zugegeben, über Celite® filtriert und mit Dichlormethan eluiert. Anschließend wurde einmal mit ges. wässr. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und zweimal mit ges. wässr. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$), filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Eluens Pentan/Diethylether, 7:3, 3% Triethylamin) und das gewünschte Produkt **146** erhalten.[A]

[A] NMR-Spektroskopie wurde nicht in $CDCl_3$ durchgeführt, da Zersetzung der Produkte beobachtet wurde (siehe Synthesevorschriften 5.3).

5.3 SYNTHESEN

5.3.1.1 Synthese von (*S*)-1-Phenylpropanol [(*S*)-10][160]



Gemäß *AAV 2a* wurde Alkohol (*S*)-**10** ausgehend von Propanal (**118**) (18 µL, 0.25 mmol) als farbloser Feststoff (33 mg, 0.24 mmol, 97%, 85% ee) erhalten.

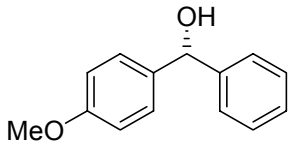
^{1}**H-NMR** ($CDCl_3$, 300 MHz): 0.90 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH_3), 1.65–1.89 (m, 2H, CH_2), 2.02 (sbr, 1H, OH), 4.58 (t, *J* = 6.9 Hz, CH), 7.26–7.37 (m, 5H, H_{ar}).

^{13}**C-NMR** ($CDCl_3$, 75 MHz): 10.2 (CH_3), 31.9 (CH_2), 76.1 (CH), 126.0 (2CH), 127.5 (CH), 128.5 (2CH), 144.7 (C).

HPLC-Analytik: Chiralcel OD, 254 nm, 98:2 Heptan/*i*-PrOH, 0.5 mL/min; t_R = 15.5 min (*R*), 17.7 min (*S*).

Die absolute Konfiguration wurde durch Vergleich der HPLC-Retentionszeiten mit Literaturdaten bestimmt (siehe Ref. 160).

5.3.1.2 Synthese von (*R*)-(4-Methoxyphenyl)phenylmethanol [(*R*)-28a][161,162]



Gemäß *AAV 2a* wurde Diarylmethanol (*R*)-**28a** ausgehend von 4-Methoxybenzaldehyd (**44g**) (34 mg, 30 µL, 0.25 mmol) als farblose Flüssigkeit (49 mg, 0.23 mmol, 91%, 87% ee) erhalten.

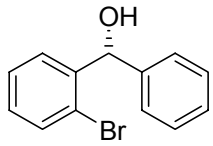
^{1}**H-NMR** ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 2.19 (sbr, 1H, OH), 3.78 (s, 3H, CH_3), 5.80 (s, 1H, CH), 6.84–6.89 (m, 2H, H_{ar}), 7.24–7.39 (m, 7H, H_{ar}).

^{13}**C-NMR** ($CDCl_3$, 75 MHz): δ = 55.2 (CH_3), 75.6 (CH), 113.7 (2CH), 126.2 (2CH), 127.2 (CH), 127.7 (2CH), 128.2 (2CH), 136.0 (C), 143.8 (C), 158.8 (C).

HPLC-Analytik: Chiralcel OJ, 254 nm, 90:10 Heptan/*i*-PrOH, 1.0 mL/min; t_R = 31.8 min (*R*), 37.7 min (*S*).

Die stereochemische Zuordnung erfolgte unter Annahme eines identischen Reaktionsweges (vgl. 5.3.1.4).

5.3.1.3 Synthese von (*R*)-(2-Bromphenyl)phenylmethanol [(*R*)-28c][163]



Gemäß *AAV 2a* wurde Diarylmethanol (*R*)-**28c** ausgehend von 2-Brombenzaldehyd (**44b**) (45 µL, 0.25 mmol) als gelblicher Feststoff (37 mg, 0.14 mmol, 56%, 97% ee) erhalten.

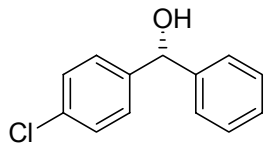
^{1}**H-NMR** ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 2.47 (s, 1H, OH), 6.17 (s, 1H, CH), 7.20–7.42 (m, 7H, H_{ar}), 7.50–7.59 (m, 2H, H_{ar}).

^{13}**C-NMR** ($CDCl_3$, 75 MHz): 74.9 (CH), 122.9 (C), 127.1 (2CH), 127.8 (CH), 127.9 (CH), 128.6 (2CH), 129.2 (CH), 129.7 (CH), 132.9 (CH), 142.2 (C), 142.6 (C).

HPLC-Analytik: Chiralcel OD, 254 nm, 90:10 Heptan/*i*-PrOH, 0.8 mL/min; t_R = 11.6 min (*R*), 14.9 min (*S*).

Die stereochemische Zuordnung erfolgte unter Annahme eines identischen Reaktionsweges (vgl. 5.3.1.4).

5.3.1.4 Synthese von (*R*)-(4-Chlorphenyl)phenylmethanol [(*R*)-28e][164]



Gemäß *AAV 2a* wurde Diarylmethanol (*R*)-**28e** ausgehend von 4-Chlorbenzaldehyd (**44c**) (35 mg, 0.25 mmol) als farbloser Feststoff (54 mg, 0.25 mmol, 99%, 97% ee) erhalten.

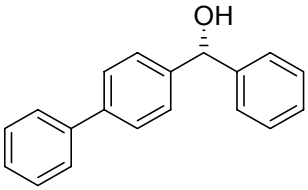
^{1}**H-NMR** ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 2.23 (sbr, 1H, OH), 5.78 (s, 1H, CH), 7.23–7.45 (m, 9H, H_{ar}).

^{13}**C-NMR** ($CDCl_3$, 75 MHz): δ = 75.7 (CH), 126.6 (2CH), 127.9 (3CH), 128.7 (2CH), 128.7 (2CH), 133.3 (C), 142.3 (C), 143.5 (C).

HPLC-Analytik: Chiralcel OB-H, 230 nm, 90:10 Heptan/*i*-PrOH, 0.5 mL/min; t_R = 25.7 min (*R*), 33.6 min (*S*).

Die absolute Konfiguration wurde durch Vergleich der HPLC-Retentionszeiten mit Literaturdaten bestimmt (siehe Ref. 164).

5.3.1.5 Synthese von (*R*)-(4-Biphenyl)phenylmethanol [(*R*)-28f][165]



Gemäß *AAV 2a* wurde Diarylmethanol (*R*)-**28f** ausgehend von 4-Biphenylaldehyd (**44b**) (45 mg, 0.25 mmol) als farbloser Feststoff (57 mg, 0.22 mmol, 88%, 98% ee) erhalten.

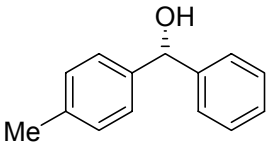
^{1}**H-NMR** ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 2.39 (sbr, 1H, OH), 5.83 (s, 1H, CH), 7.22–7.44 (m, 10H, H_{ar}), 7.51-7.58 (m, 4H, H_{ar}).

^{13}**C-NMR** ($CDCl_3$, 75 MHz): δ = 76.1 (CH), 126.7 (2CH), 127.1 (2CH), 127.2 (2CH), 127.3 (2CH), 127.4 (CH), 127.7 (CH), 128.7 (2CH), 128.8 (2CH), 140.6 (C), 140.9 (C), 142.9 (C), 143.9 (C).

HPLC-Analytik: Chiralcel OD, 230 nm, 98:2 Heptan/*i*-PrOH, 1.0 mL/min; t_R = 65.9 min (*R*), 75.5 min (*S*).

Die stereochemische Zuordnung erfolgte unter Annahme eines identischen Reaktionsweges (vgl. 5.3.1.4).

5.3.1.6 Synthese von (*R*)-(4-Methylphenyl)phenylmethanol [(*R*)-28h][166]



Gemäß *AAV 2a* wurde Diarylmethanol (*R*)-**28h** ausgehend von 4-Methylbenzaldehyd (**44f**) (29 µL, 0.25 mmol) als farbloser Feststoff (48 mg, 0.24 mmol, 96%, 98% ee) erhalten.

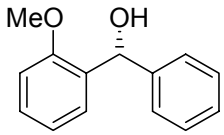
^{1}**H-NMR** ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 2.04 (s, 1H, OH), 2.31 (s, 3H, CH_3), 5.76 (s, 1H, CH), 7.08–7.37 (m, 9H, H_{ar}).

^{13}**C-NMR** ($CDCl_3$, 75 MHz): 21.2 (CH_3), 76.2 (CH), 126.6 (2CH), 126.7 (2CH), 127.5 (CH), 128.5 (2CH), 129.3 (2CH), 137.3 (C), 141.0 (C), 144.0 (C).

HPLC-Analytik: Chiralcel OD, 230 nm, 98:2 Heptan/*i*-PrOH, 0.9 mL/min; t_R = 28.1 min (*S*), 31.3 min (*R*).

Die stereochemische Zuordnung erfolgte unter Annahme eines identischen Reaktionsweges (vgl. 5.3.1.4).

5.3.1.7 Synthese von (*R*)-2-Methoxyphenyl)phenylmethanol [(*R*)-28j][167]



Gemäß *AAV 2a* wurde Diarylmethanol (*R*)-**28j** ausgehend von 2-Methoxybenzaldehyd (**44h**) (34 mg, 27 µL, 0.25 mmol) als farblose Flüssigkeit (48 mg, 0.22 mmol, 89%, 87% ee) erhalten.

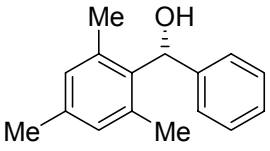
^{1}**H-NMR** ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 3.10 (sbr, 1H, OH), 3.79 (s, 3H, CH_3), 6.05 (s, 1H, CH), 6.88 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, H_{ar}), 6.92–6.96 (m, 1H, H_{ar}), 7.22–7.33 (m, 5H, H_{ar}), 7.37–7.40 (m, 2H, H_{ar}).

^{13}**C-NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz): δ = 55.7 (CH_3), 72.5 (CH), 111.0 (CH), 121.0 (CH), 126.8 (2CH), 127.3 (CH), 128.1 (CH), 128.4 (2CH), 128.9 (CH), 132.2 (C), 143.5 (C), 156.9 (C).

HPLC-Analytik: Chiralcel OD, 254 nm, 97:3 Heptan/*i*-PrOH, 0.8 mL/min; t_R = 33.4 min (*S*), 38.1 min (*R*).

Die stereochemische Zuordnung erfolgte unter Annahme eines identischen Reaktionsweges (vgl. 5.3.1.4).

5.3.1.8 Synthese von (*R*)-(2,4,6-Trimethylphenyl)phenylmethanol [(*R*)-28k][168]



Gemäß *AAV 2*a wurde Diarylmethanol (*R*)-**28k** ausgehend von 2,4,6-Trimethylbenzaldehyd (**44i**) (37 µL, 0.25 mmol) als farbloser Feststoff (48 mg, 0.21 mmol, 84%, 91% ee) erhalten.

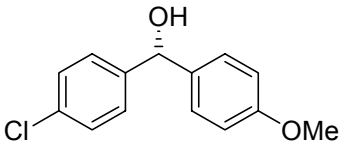
^{1}**H-NMR** ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 2.13 (sbr, 1H, OH), 2.23 (s, 6H, $2CH_3$), 2.28 (s, 3H, CH_3), 6.32 (s, 1H, CH), 6.85 (s, 2H, H_{ar}), 7.17–7.33 (m, 5H, H_{ar}).

^{13}**C-NMR** ($CDCl_3$, 75 MHz): δ = 20.6 ($2CH_3$), 20.9 (CH_3), 71.1 (CH), 125.5 (2CH), 126.6 (CH), 128.2 (2CH), 130.1 (2CH), 136.6 (C), 137.1 (2C), 137.4 (C), 143.2 (C).

HPLC-Analytik: Chiralcel OD, 254 nm, 95:5 Heptan/*i*-PrOH, 0.7 mL/min; t_R = 13.9 min (*R*), 16.2 min (*S*).

Die stereochemische Zuordnung erfolgte unter Annahme eines identischen Reaktionsweges (vgl. 5.3.1.4).

5.3.1.9 Synthese von (*R*)-(4-Chlorphenyl)-(4′-methoxyphenyl)methanol [(*R*)-28l]



Abweichend von *AAV 2*a wurde *tris*(4-Methoxyphenyl)boran-Ammoniak-Komplex (**127b**) (87.1 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) mit Diethyllzink (1 M in Heptan, 0.33 mL, 0.33 mmol, 1.3 Äquiv.), Ferrocen **49** (12.5 mg, 0.025 mmol, 10 Mol-%) und 4-Chlorbenzaldehyd (**44a**) umgesetzt. Das gewünschte Produkt (*R*)-**28l** wurde als farbloser Feststoff (42 mg, 0.17 mmol, 67%, 96% ee) erhalten.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.26 (sbr, 1H, OH), 3.78 (s, 3H, CH_3), 5.75 (s, 1H, CH), 6.82–6.91 (m, 2H, H_{ar}), 7.20–7.32 (m, 6H, H_{ar}).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 55.3 (CH_3), 75.2 (CH), 114.0 (2CH), 127.8 (2CH), 127.9 (2CH), 128.5 (2CH), 133.1 (C), 135.9 (C), 142.5 (C), 159.3 (C).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3333, 2361, 2339, 1511,1250, 1173, 1031, 1006, 808, 773.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 248 (65, M^+), 152 (8), 139 (34), 109 (100), 77 (21).

HRMS: berechnet für $C_{14}H_{13}ClO_2$: 248.0604; gefunden: 248.0605.

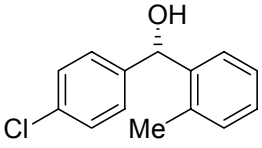
Schmelzpunkt: 79.3–79.8 °C.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20}$ = –25 (c = 1.0, $CHCl_3$).

HPLC-Analytik: Chiralcel OD-H, 230 nm, 95:5 Heptan/*i*-PrOH, 0.5 mL/min; t_R = 41.0 min (*S*), 44.8 min (*R*).

Die stereochemische Zuordnung erfolgte unter Annahme eines identischen Reaktionsweges (vgl. Ref. 126).

5.3.1.10 Synthese von (*S*)-(4-Chlorphenyl)-(2'-methylphenyl)methanol [(*S*)-28m][169]



Gemäß *AAV 3a* wurde Alkohol (*S*)-**28m** ausgehend von 2-Methylphenylboronsäure (**61c**) (81.6 mg, 0.6 mmol) und 4-Chlorbenzaldehyd (**44a**) (35.1 mg, 0.25 mmol) als leicht gelbliches Öl (42 mg, 0.18 mmol, 71%, 93% ee) erhalten.

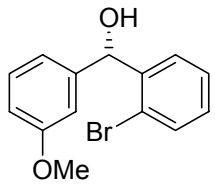
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.12 (sbr, 1H, OH), 2.23 (s, 3H, CH_3), 5.95 (s, 1H, CH), 7.14–7.32 (m, 7H, H_{ar}), 7.38–7.42 (m, 1H, H_{ar}).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 19.5 (CH_3), 75.4 (CH), 126.2 (CH), 126.3 (CH), 127.8 (CH), 128.4 (2CH), 128.6 (2CH), 130.7 (CH), 133.3 (C), 135.3 (C), 141.0 (C), 141.3 (C).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3265, 2924, 1591, 1486, 1089, 1012, 863, 825, 751.

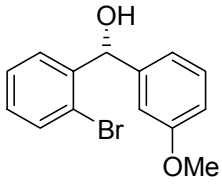
MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 232 (36, M^+), 179 (49), 119 (100), 91 (31), 77 (24).
HRMS: berechnet für $C_{14}H_{13}ClO$: 232.0654; gefunden: 232.0654.
Schmelzpunkt: 63.2–65.9 °C.
Drehwert: $[\alpha]_D^{20}$ = –12 (c = 1.7, $CHCl_3$).
HPLC-Analytik: Chiralcel AD, 210 nm, 99:1 Heptan/*i*-PrOH, 0.6 mL/min, t_R = 32.9 min (*R*), 35.0 min (*S*).
Die stereochemische Zuordnung erfolgte unter Annahme eines identischen Reaktionsweges (vgl. Ref. 63).

5.3.1.11 Synthese von (*S*)-(2-Bromphenyl)-(3'-methoxyphenyl)methanol [(*S*)-28n]



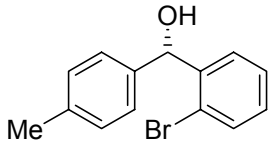
Gemäß *AAV 3a* wurde Alkohol (*S*)-**28n** ausgehend von 2-Bromphenylboronsäure (**61d**) (120.5 mg, 0.6 mmol) und 3-Methoxybenzaldehyd **44j** (30.4 µL, 0.25 mmol) als leicht gelbliches Öl (29.2 mg, 0.10 mmol, 38%, 86% ee) erhalten.
^{1}**H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.51 (sbr, 1H, OH), 3.77 (s, 3H, CH_3), 6.15 (s, 1H, CH), 6.77–6.83 (m, 1H, H_{ar}), 6.93–6.99 (m 2H, H_{ar}), 7.09–7.17 (m, 1H, H_{ar}), 7.20–7.35 (m, 2H, H_{ar}), 7.48–7.57 (m, 2H, H_{ar}).
^{13}**C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 51.2 (CH_3), 74.6 (CH), 112.7 (CH), 113.1 (CH), 119.3 (CH), 122.8 (C), 127.8 (CH), 128.6 (CH), 129.2 (CH), 129.5 (CH), 132.9 (CH), 142.5 (C), 143.9 (C), 159.7 (C).
IR ($CHCl_3$): $\tilde{\nu}$ = 3382, 3936, 1598, 1463, 1260, 1150, 1040, 725.
MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 292 (94, M^+), 195 (40), 184 (31), 182 (25), 109 (100), 77 (30).
HRMS: berechnet für $C_{14}H_{13}BrO_2$: 292.0099; gefunden: 292.0098.
Drehwert: $[\alpha]_D^{20}$ = +45 (c = 2.3, $CHCl_3$).
HPLC-Analytik: Chiralcel OD-H, 220 nm, 90:10 Heptan/*i*-PrOH), 0.5 mL/min, t_R = 25.1 min (*R*), 39.2 min (*S*).
Die stereochemische Zuordnung erfolgte unter Annahme eines identischen Reaktionsweges (vgl. Ref. 63).

5.3.1.12 Synthese von (*R*)-(2-Bromphenyl)-(3'-methoxyphenyl)methanol [(*R*)-28n]



Gemäß *AAV 3a* wurde Alkohol (*R*)-**28n** ausgehend von 3-Methoxyphenylboronsäure (**61e**) (91.2 mg, 0.6 mmol) und 2-Brombenzaldehyd **44b** (29.0 µL, 0.25 mmol) als leicht gelbliches Öl (46.9 mg, 0.16 mmol, 66%, 88% ee) erhalten.

5.3.1.13 Synthese von (*S*)-(2-Bromphenyl)-(4'-methylphenyl)methanol [(*S*)-28o][170]



Gemäß *AAV 3a* wurde Alkohol (*S*)-**28o** ausgehend von 2-Bromphenylboronsäure (**61d**) (120.5 mg, 0.6 mmol) und 4-Methylbenzaldehyd **44f** (29.0 µL, 0.25 mmol) als leicht gelbliches Öl (27.6 mg,0.10 mmol, 39%, 86% ee) erhalten.

^{1}**H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.33 (s, 3H, CH_3), 2.36 (sbr, 1H, OH), 6.14 (s, 1H, CH), 7.09–7.18 (m, 3H, H_{ar}), 7.23–7.38 (m 3H, H_{ar}), 7.49–7.55 (m, 1H, H_{ar}), 7.57–7.65 (m, 1H, H_{ar}).

^{13}**C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 21.2 (CH_3), 74.7 (CH), 122.7 (C), 127.1 (2CH), 127.7 (CH), 128.4 (CH), 129.0 (CH), 129.2 (2CH), 132.8 (CH), 137.5 (C), 139.3 (C), 142.0 (C).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3307, 1460, 1436, 1013, 810, 748.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) =276 (100, M^+), 260 (79), 184 (54), 121 (32), 91 (41), 77 (34).

HRMS: berechnet für $C_{14}H_{13}BrO$: 276.0150; gefunden: 276.0147.

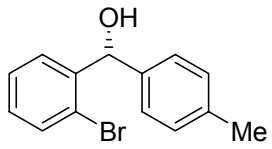
Schmelzpunkt: 69.0–70.6 °C.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20}$ = –30 (c = 1.1, $CHCl_3$).

HPLC-Analytik: Chiralcel OD-H, 254 nm, 90:10 Heptan/*i*-PrOH, 0.5 mL/min, t_R = 17.6 min (*R*), 23.5 min (*S*).

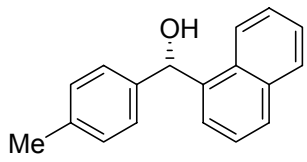
Die stereochemische Zuordnung erfolgte unter Annahme eines identischen Reaktionsweges (vgl. Ref. 63).

5.3.1.14 Synthese von (*R*)-(2-Bromphenyl)-(4'-methylphenyl)methanol [(*R*)-28o]



Gemäß *AAV 3a* wurde Alkohol (*R*)-**28o** ausgehend von 4-Methylphenylboronsäure (**61f**) (82.0 mg, 0.6 mmol) und 2-Brombenzaldehyd **44b** (28.0 µL, 0.25 mmol) als leicht gelbliches Öl (53 mg, 0.19 mmol, 78%, 88% ee) erhalten.

5.3.1.15 Synthese von (*S*)-(1-Naphthyl)-(4'-methylphenyl)methanol [(*S*)-28p][171]



Gemäß *AAV 3a* wurde Alkohol (*S*)-**28p** ausgehend von 1-Naphthylboronsäure (**61g**) (103 mg, 0.6 mmol) und 4-Methylbenzaldehyd **44f** (29.5 µL, 0.25 mmol) als farbloses Öl (40 mg, 0.16 mmol, 67%, 67% ee) erhalten.

^{1}**H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.29 (s, 1H, CH_3), 3.32 (sbr, 1H, OH), 6.45 (s, 1H, CH), 6.07–6.87 (m, 2H, H_{ar}), 7.17–7.27 (m, 2H, H_{ar}), 7.36–7.48 (m, 3H, H_{ar}), 7.60–7.65 (m, 1H, H_{ar}), 7.76–7.86 (m, 2H, H_{ar}) 7.94–8.01 (m, 1H, H_{ar}).

^{13}**C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 21.3 (CH_3), 73.5 (CH), 124.0 (CH), 124.4 (CH), 125.3 (CH), 125.5 (CH), 126.1 (CH), 127.0 (2CH), 128.3 (CH), 128.7 (CH), 129.2 (2CH), 130.7 (C), 133.9 (C), 137.4 (C), 138.9 (C), 140.2 (C).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3136, 1508, 1445, 1312, 1061, 991, 826, 784, 571, 497.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 248 (75, M^+), 155 (27), 128 (43), 119 (100), 91 (15).

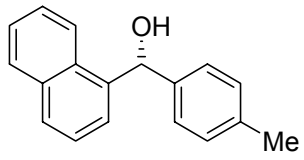
CHN-Analyse: berechnet für $C_{18}H_{16}O$ (248.31): C, 87.06; H, 6.49; gefunden: C, 86.84; H, 6.60.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20}$ = –24.1 (c = 1.9, $CHCl_3$).

HPLC-Analytik: Chiralcel AD, 210 nm, 95:5 Heptan/*i*-PrOH, 0.6 mL/min, t_R = 36.7 min (*S*), 41.0 min (*R*).

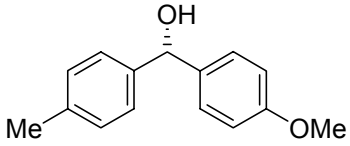
Die stereochemische Zuordnung erfolgte unter Annahme eines identischen Reaktionsweges (vgl. Ref. 63).

5.3.1.16 Synthese von (*R*)-(1-Naphthyl)-(4'-methylphenyl)methanol [(*R*)-28p]



Gemäß *AAV 3a* wurde Alkohol (*R*)-**28p** ausgehend von 4-Methylphenylboronsäure (**61f**) (82 mg, 0.6 mmol) und 1-Naphthaldehyd **44e** (34 µL, 0.25 mmol) als farbloses Öl (0.20 mmol, 79%, 79% ee) erhalten.

5.3.1.17 Synthese von (*S*)-(4-Methoxyphenyl)-(4'-methylphenyl)methanol [(*S*)-28q][172]



Gemäß *AAV 3a* wurde Alkohol (*S*)-**28q** ausgehend von 4-Methoxyphenylboronsäure (**61h**) (91.2 mg, 0.6 mmol) und 4-Methylbenzaldehyd **44f** (30 µL, 0.25 mmol) als farbloser Feststoff (46 mg, 0.20 mmol, 79%, 91% ee) erhalten.

^{1}**H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.22 (sbr, 1H, OH), 2.32 (s, 3H, CH_3), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 5.75 (s, 1H, CH), 6.79–6.88 (m, 2H, H_{ar}), 7.08–7.16 (m, 2H, H_{ar}), 7.18–7.29 (m, 4H, H_{ar}).

^{13}**C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 21.1 (CH_3), 55.3 (CH_3), 75.7 (CH), 113.8 (2CH), 126.4 (2CH), 127.8 (2CH), 129.1 (2CH), 136.4 (C), 137.1 (C), 141.2 (C), 159.0 (C).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3342, 1610, 1511, 1459, 1251, 1171, 1032, 811, 771.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 228 (100, M^+),135 (96), 119 (66), 109 (65).

HRMS: berechnet für $C_{15}H_{16}O_2$: 228.1150; gefunden: 228.1149.

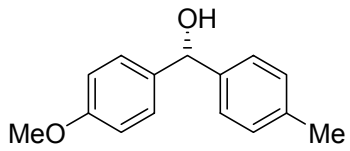
Schmelzpunkt: 76.8–78.2 °C.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20}$ = –5.2 (c = 2.3, $CHCl_3$).

HPLC-Analytik: Chiralcel OD-H, 210 nm, 95:5 Heptan/*i*-PrOH, 0.5 mL/min, t_R = 38.7 min (*S*), 45.0 min (*R*).

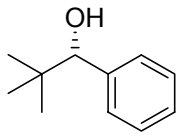
Die stereochemische Zuordnung erfolgte unter Annahme eines identischen Reaktionsweges (vgl. Ref. 63).

5.3.1.18 Synthese von (*R*)-(4-Methoxyphenyl)-(4'-methylyphenyl)methanol [(*R*)-28q]



Gemäß *AAV 3a* wurde Alkohol (*R*)-**28q** ausgehend von 4-Methylphenylboronsäure (**61f**) (82.0 mg, 0.6 mmol) und 4-Methoxybenzaldehyd (**44g**) (31 µL, 0.25 mmol) als farbloser Feststoff (48 mg, 0.21 mmol, 83%, 91% ee) erhalten.

5.3.1.19 Synthese von (*S*)-2,2-Dimethyl-1-phenyl-1-propanol [(*S*)-113][173]



Gemäß *AAV 2a* wurde Alkohol (*S*)-**113** ausgehend von 2,2-Dimethylpropanal (**112**) (27 µL, 0.25 mmol) als farbloser Feststoff (21 mg, 0.13 mmol, 51%, 97% ee) erhalten.

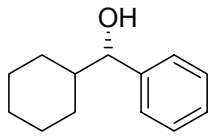
^{1}**H-NMR** ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 0.93 (s, 9H, $3CH_3$), 1.85 (s, 1H, OH), 4.40 (s, 1H, CH), 7.23–7.34 (m, 5H, H_{ar}).

^{13}**C-NMR** ($CDCl_3$, 75 MHz): δ = 26.0 ($3CH_3$), 35.7 (C), 82.5 (CH), 127.3 (CH), 127.6 (2CH), 127.7 (2CH), 142.2 (C).

HPLC-Analytik: Chiralcel OD, 254 nm, 97:3 Heptan/*i*-PrOH, 1.0 mL/min; t_R = 18.8 min (*S*), 20.3 min (*R*).[A]

Die stereochemische Zuordnung erfolgte unter Annahme eines identischen Reaktionsweges (vgl. 5.3.1.4).

5.3.1.20 Synthese von (*S*)-(Cyclohexyl)phenylmethanol [(*S*)-115][174]



Gemäß *AAV 2a* wurde Alkohol (*S*)-**115** ausgehend von Cyclohexancarbaldehyd (**114**) (33 µL, 0.25 mmol) als leicht gelblicher Feststoff (47 mg, 0.25 mmol, 99%, 89% ee) erhalten.

^{1}**H-NMR** ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 0.85–1.42 (m, 6H, $3CH_2$), 1.54–1.81 (m, 4H, $2CH_2$), 1.89 (s, 1H, OH), 1.92–2.03 (m, 1H, CH), 4.35 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, CH), 7.22–7.36 (m, 5H, H_{ar}).

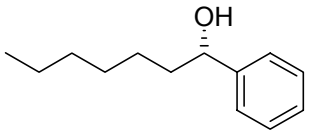
[A] Aufgrund von Verschiebungen der Retentionszeiten der Enantiomere führte nur eine sequentielle Injektion von Racemat und und Probe zu einem zuverlässigen Ergebnis der Analyse.

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ = 26.1 (CH_2), 26.2 (CH_2), 26.5 (CH_2), 28.9 (CH_2), 29.4 (CH_2), 45.0 (CH), 79.4 (CH), 126.7 (2CH), 127.5 (CH), 128.2 (2CH), 143.7 (C).

HPLC-Analytik: Chiralcel OD, 254 nm, 95:5 Heptan/*i*-PrOH, 0.7 mL/min; t_R = 8.8 min (*S*), 10.9 min (*R*).

Die stereochemische Zuordnung erfolgte unter Annahme eines identischen Reaktionsweges (vgl. 5.3.1.4).

5.3.1.21 Synthese von (*S*)-1-Phenylheptanol [(*S*)-117][175]



Gemäß *AAV 2a* wurde Alkohol (*S*)-**117** ausgehend von Heptanal (**116**) (30 µL, 0.25 mmol) als farbloser Feststoff (47 mg, 0.24 mmol, 97%, 80% ee) erhalten.

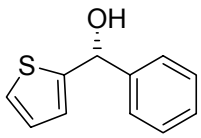
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 0.87 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH_3), 1.10–1.45 (m, 7H, H_{al}), 1.65–1.95 (m, 3H, H_{al}), 4.66 (dd, *J* = 7.4, 6.0 Hz, 1H, CH), 7.24–7.36 (m, 5H, H_{ar}).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): 14.2 (CH_3), 22.7 (CH_2), 26.0 (CH_2), 29.4 (CH_2), 31.9 (CH_2), 39.3 (CH_2), 74.8 (CH), 125.9 (2CH), 127.5 (CH), 128.4 (2CH), 144.9 (C).

HPLC-Analytik: Chiralcel OD, 254 nm, 98:2 Heptan/*i*-PrOH, 1.0 mL/min; t_R = 21.1 min (*R*), 24.9 min (*S*).

Die stereochemische Zuordnung erfolgte unter Annahme eines identischen Reaktionsweges (vgl. 5.3.1.4).

5.3.1.22 Synthese von (*R*)-Phenyl-(2-thienyl)methanol [(*R*)-120][172]



Gemäß *AAV 2a* wurde Alkohol (*R*)-**120** ausgehend von 2-Thiophencarbaldehyd (**119**) (23 µL, 0.25 mmol) als frabloser Feststoff (41 mg, 0.22 mmol, 91%, 91% ee) erhalten.

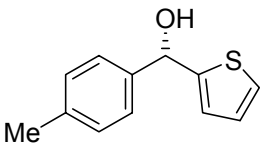
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 2.26 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, OH), 5.89 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, CH), 6.95–7.04 (m, 1H, H_{ar}), 7.16–7.19 (m, 1H, H_{ar}), 7.24–7.41 (m, 6H, H_{ar}).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): 72.7 (CH), 121.5 (CH), 126.0 (CH), 126.2 (CH), 126.3 (2CH), 127.6 (CH), 128.3 (2CH), 143.1 (C), 145.1 (C).

HPLC-Analytik: Chiralcel OD, 254 nm, 99:1 Heptan/*i*-PrOH, 0.9 mL/min; t_R = 42.6 min (*S*), 47.7 min (*R*).

Die stereochemische Zuordnung erfolgte unter Annahme eines identischen Reaktionsweges (vgl. 5.3.1.4).

5.3.1.23 Synthese von (*S*)-(4-Methylphenyl)-(2'-thienyl)methanol [(*S*)-130][176]



Gemäß *AAV 3a* wurde Alkohol (*S*)-**130** ausgehend von 2-Thiophenboronsäure (**129**) (76.8 mg, 0.6 mmol) und 4-Methylbenzaldehyd (**44f**) (30 µL, 0.25 mmol) als farbloser Feststoff (33 mg, 0.16 mmol, 66%, 89% ee) erhalten.

^{1}**H-NMR** (400 MHz, Aceton-d^6): δ = 2.30 (s, 3H, CH_3), 5.07 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H. OH), 6.01 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H, CH), 6.84–6.88 (m, 1H, H_{ar}), 6.89-6.93 (m, 1H, H_{ar}), 7.09–7.17 (m, 2H, H_{ar}), 7.28–7.37 (m, 3H, H_{ar}.)

^{13}**C-NMR** (100 MHz, Aceton-d^6): δ = 20.5 (CH_3), 71.5 (CH), 123.7 (CH), 124.4 (CH), 126.1 (CH), 126.1 (2CH), 128.6 (2CH), 136.6 (C), 141.9 (C), 150.3 (C).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3323, 1270, 1155, 823, 702, 674, 469.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = = 204 (41, M^+), 119 (100), 110 (23), 91 (17).

HRMS: berechnet für $C_{12}H_{12}OS$: 204.0608; gefunden: 204.0607.

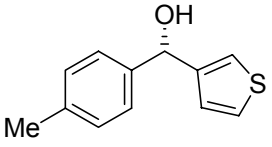
Schmelzpunkt: 64.2-64.9 °C.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20}$ = +9.5 (c = 1.0, $CHCl_3$).

HPLC-Analytik: Chiralcel AD, 210 nm, 99:1 Heptan/*i*-PrOH, 0.7 mL/min, t_R = 61.1 min (*S*), 71.0 min (*R*).

Die stereochemische Zuordnung erfolgte unter Annahme eines identischen Reaktionsweges (vgl. Ref. 63).

5.3.1.24 Synthese von (*S*)-(4-Methylphenyl)-(3'-thienyl)methanol [(*S*)-132]

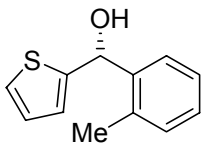


Gemäß *AAV 3a* wurde Alkohol (*R*)-**132** ausgehend von 3-Thiophenboronsäure (**131**) (76.8 mg, 0.6 mmol) und 4-Methylbenzaldehyd (**44f**) (30 µL, 0.25 mmol) als frabloser Feststoff (37 mg, 0.18 mmol, 72%, 95% ee) erhalten.

^{1}**H-NMR** (400 MHz, Aceton-d^6): δ = 2.27 (s, 3H, CH_3), 4.76 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H, OH), 5.81 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H, CH), 6.98 (dd, *J* = 5.0, 0.8 Hz, 1H, CH), 7.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H_{ar}), 7.22-7.25 (m, 1H, H_{ar}), 7.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H_{ar}), 7.30-7.33 (m, 1H, H_{ar}).

^{13}C-NMR (100 MHz, Aceton-d^6): δ = 20.3 (CH_3), 71.9 (CH), 120.4 (CH), 125.4 (CH), 126.3 (2CH), 126.6 (CH), 128.6 (2CH), 136.3 (C), 142.1 (C), 147.3 (C).
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3238, 1614, 1416, 1279, 1028, 820, 795, 766, 738, 689.
MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 204 (100, M^+), 119 (86), 189 (18), 111 (40), 91 (24).
CHN Analyse: berechnet für $C_{12}H_{12}OS$ (204.29): C, 70.55; H, 5.92. gefunden: C, 70.42; H, 5.75.
Schmelzpunkt: 65.8–67.2 °C.
Drehwert: $[\alpha]_D^{20}$ = +16.3 (c = 1.5, $CHCl_3$).
HPLC-Analytik: Chiralcel AS, 210 nm, 98:2 Heptan/*i*-PrOH, 0.5 mL/min, t_R = 33.5 min (*S*), 39.6 min (*R*).
Die stereochemische Zuordnung erfolgte unter Annahme eines identischen Reaktionsweges (vgl. Ref. 63).

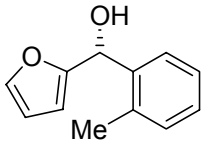
5.3.1.25 Synthese von (*R*)-(2-Methylphenyl)-(2'-thienyl)methanol [(*R*)-133][177]



Gemäß *AAV 3a* wurde Alkohol (*R*)-**133** ausgehend von 2-Methylphenylboronsäure (**61c**) (81.5 mg, 0.6 mmol) und 2-Thiophencarbaldehyd (**119**) (23 µL, 28 mg, 0.25 mmol) als farbloser Feststoff (45 mg, 0.22 mmol, 89%, 92% ee) erhalten.
^{1}H-NMR (400 MHz, Aceton-d^6): δ = 2.25 (s, 3H, CH_3), 5.05 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H, OH), 6.18 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H, CH), 6.78-6.82 (m, 1H, H_{ar}), 6.89 (dd, *J* = 5.0, 4.3 Hz 1H, H_{ar}), 7.09-7.24 (m, 3H, H_{ar}), 7.30 (dd, J = 5.0, 1.1 Hz, 1H, H_{ar}) 7.61 (dd, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 1H, H_{ar}).
^{13}C-NMR (100 MHz, Aceton-d^6): δ = 18.5 (CH_3), 68.5 (CH), 124.4 (CH), 124.8 (CH), 125.8 (CH), 126.0 (CH), 126.2 (CH), 127.2 (CH), 130.1 (CH), 134.8 (C), 142.6 (C), 149.0 (C).
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3454, 3365, 1635, 1459, 1289, 1222, 1021, 785, 757, 700.
MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 204 (31, M^+), 171 (10), 119 (100), 91 8 (19).
CHN-Analyse: berechnet für $C_{12}H_{12}OS$ (204.29): C, 70.55; H, 5.92; gefunden: C, 70.64; H, 6.26.
Schmelzpunkt: 75.3–76.0 °C.
Drehwert: $[\alpha]_D^{20}$ = –3 (c = 1.0 , $CHCl_3$).
HPLC-Anlytik: Chiralcel AD, 210 nm, 99:1 Heptan/*i*-PrOH, 0.7 mL/min, t_R = 31.5 min (*S*), 40.0 min (*R*).

Die stereochemische Zuordnung erfolgte unter Annahme eines identischen Reaktionsweges (vgl. Ref. 63).

5.3.1.26 Synthese von (*R*)-(2-Furanyl)-(2'-methylphenyl)methanol [(*R*)-135][A]



Gemäß *AAV 3a* wurde Alkohol (*R*)-**135** ausgehend von 2-Methylphenylboronsäure (**61c**) (81.5 mg, 0.6 mmol) und Furan-2-carbaldehyd (**134**) (28 mg, 23 µL, 0.25 mmol) als leicht gelblicher Feststoff (34 mg, 0.18 mmol, 70%, 92% ee) erhalten.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.25 (s, 1H, CH_3), 2.42 (sbr, 1H, OH), 5.96–6.03 (m, 2H, H_{ar}), 6.27–6.32 (m, 1H, CH), 7.11–7.29 (m, 3H, H_{ar}), 7.36–7.40 (m, 1H, H_{ar}), 7.52–7.59 (m, 1H, H_{ar}).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 19.0 (CH_3), 67.1 (CH), 107.6 (CH), 110.3 (CH), 126.1 (CH), 126.2 (CH), 127.9 (CH), 130.4 (CH), 135.3 (C), 138.9 (C), 142.5 (CH), 155.6 (C).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3178, 1600, 1463, 1145, 1045, 1006, 729.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 188 (100, M^+), 171 (18), 119 (39), 97 (24), 91 (33).

CHN-Analyse: berechnet für $C_{12}H_{12}O_2$ (188.22): C, 76.57; H, 6.43; gefunden: C, 76.68; H, 6.74.

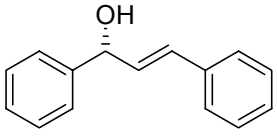
Schmelzpunkt: 44.6–45.2 °C.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20}$ = –8.4 (c = 0.8, CH_2Cl_2).

HPLC-Analytik: Chiralcel AD, 210 nm, 97:03 Heptan/*i*-PrOH, 0.6 mL/min, t_R = 31.0 min (*S*), 33.2 min (*R*).

Die stereochemische Zuordnung erfolgte unter Annahme eines identischen Reaktionsweges (vgl. Ref. 63).

5.3.1.27 Synthese von (1*R*,2*E*)-1,3-Diphenylprop-2-en-1-ol [(1*R*,2*E*)-146a][178]



Die Verbindung (1*R*,2*E*)-**146a** wurde gemäß *AAV 4* ausgehend von *trans*-2-Phenylvinylboronsäure (**145a**) (88.7 mg, 0.6 mmol) und Benzaldehyd (**9**) als gelbliches Öl (36.7 mg, 0.17 mmol, 70%, 43% ee) erhalten.

[A] Verbindung **135** ist instabil und zersetzt sich unter sauren Bedingungen.

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): δ = 2.17 (sbr, 1H, OH), 5.26 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, CH), 6.28 (dd, *J* = 15.7, 6.6 Hz, 1H, CH), 6.58 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, CH), 6.94 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H_{ar}) 7.11-7.35 (m, 10H, H_{ar}).

^{13}C-NMR (100 MHz, CD_2Cl_2): δ = 75.0 (CH), 126.2 (2CH), 126.5 (2CH), 127.6 (CH), 127.7 (CH), 128.5 (2CH), 128.5 (2CH), 130.1 (CH), 131.8 (CH), 136.6 (C), 143.0 (C).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3369, 1491, 1448, 1013, 965, 745, 695.

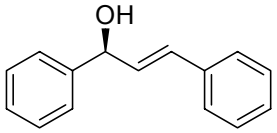
MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 210 (54, M^+), 105 (100), 91 (14), 77 (21).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20}$ = +11.2 (c = 1.7, CH_2Cl_2).

HPLC-Analytik: Chiralcel OD, 254 nm, 90:10 Heptan/*i*-PrOH, 1.0 mL/min; t_R = 15.3 min (*S*), 20.1 min (*R*).

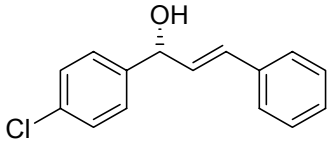
Die absolute Konfiguration wurde durch Vergleich des Drehwertes mit Literaturdaten bestimmt (siehe Ref. 178)

5.3.1.28 Synthese von (1*S*,2*E*)-1,3-Diphenylprop-2-en-1-ol [(1*S*,2*E*)-146a]



Gemäß *AAV 3a* wurde Zimtaldehyd (**154**) (33 mg, 0.25 mmol) mit Phenylboronsäure (73.2 mg, 0.6 mmol) in Toluol umgesetzt und das gewünschte Produkt (1*S*,2*E*)-**146a** als gelbliches Öl (44 mg, 0.21 mmol, 84%, 90% ee) erhalten.

5.3.1.29 Synthese von (1*R*,2*E*)-1-(4-Chlorphenyl)-3-phenylprop-2-en-1-ol [(1*R*,2*E*)-146b][179]



Die Verbindung (1*R*,2*E*)-**146e** wurde gemäß *AAV 4* ausgehend von *trans*-2-Phenylvinylboronsäure (**145a**) (88.7 mg, 0.6 mmol) und 4-Chlorbenzaldehyd (**44a**) (35.1 mg, 0.25 mmol) als gelbliches Öl (44.6 mg, 0.18 mmol, 72%, 55% ee) erhalten.

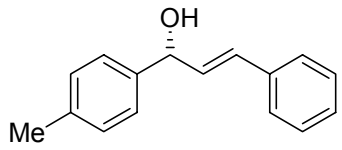
^{1}H-NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): 1.17 (sbr, 1H, OH), 5.23 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, CH), 6.22 (dd = 15.7, 6.6 Hz, 1H, CH), 6.55 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, CH), 7.11–7.45 (m, 9H, H_{ar}).

^{13}C-NMR (100 MHz, CD_2Cl_2): 74.3 (CH), 126.5 (2CH), 127.7 (2CH), 127.8 (CH), 128.5 (2CH), 128.6 (2CH), 130.6 (CH), 131.3 (CH), 133.1 (C), 136.4 (C), 141.5 (C).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3293, 1089, 1012, 964, 828, 751, 694.

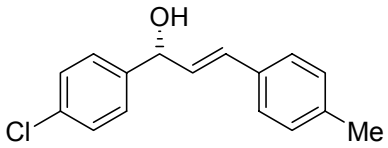
MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 244 (65, M^+), 209 (17), 141 (32), 139 (100), 105 (31).
HRMS: berechnet für $C_{15}H_{13}ClO$: 244.0654; gefunden: 244.0655.
CHN-Analyse: berechnet für $C_{15}H_{13}ClO$ (244.07): C, 73.62; H, 5.35; gefunden: C, 73.57; H, 5.43.
Schmelzpunkt: 58.2–59.0 °C.
Drehwert: $[\alpha]_D^{20}$ = +8.9 (c = 1.6, CH_2Cl_2).
HPLC-Analytik: Chiralcel OD, 254 nm, 90:10 Heptan/*i*-PrOH, 1.0 mL/min; t_R = 14.9 min (*S*), 22.2 min (*R*).
Die stereochemische Zuordnung erfolgte unter Annahme eines identischen Reaktionsweges (siehe 5.3.1.27).

5.3.1.30 Synthese von (1*R*,2*E*)-1-(4-Methylphenyl)-3-phenylprop-2-en-1-ol [(1*R*,2*E*)-146c][180]



Die Verbindung (1*R*,2*E*)-**146c** wurde gemäß *AAV 4* ausgehend von *trans*-2-Phenylvinylboronsäure (**145a**) (88.7 mg, 0.6 mmol) und 4-Methylbenzaldehyd (**44f**) als leicht gelbliches Öl (31.7 mg, 0.14 mmol, 56%, 34% ee) erhalten.
^{1}**H-NMR** (400 MHz, C_6D_6): 1.51 (sbr, 1H, OH), 2.13 (s, 3H, CH_3), 5.09 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H, CH), 6.27 (dd, *J* = 15.9, 6.3 Hz, 1H, CH), 6.57 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, CH), 7.00 (m, 4H, H_{ar}), 7.14-7.21 (m, 3H, H_{ar}), 7.30 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{ar}).
^{13}**C-NMR** (100 MHz, C_6D_6): 20.9 (CH_3), 74.6 (CH), 126.3 (2CH), 126.5 (2CH), 127.9 (CH) 128.4 (2CH), 129.0 (2CH), 129.8 (CH), 132.6 (CH), 136.7 (C), 136.9 (C), 140.5 (C).
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3393, 3025, 1509, 1448, 1021, 963, 815, 763, 692.
MS (EI, 70 eV): 224 (34, M^+), 209 (24), 119 (100), 105 (19), 91 (18).
HRMS: berechnet für $C_{16}H_{16}O$: 224.1201; gefunden: 224.1201.
Schmelzpunkt: 74.0-75.7°C
Drehwert: $[\alpha]_D^{20}$ = +8.0 (c = 1.4, CH_2Cl_2).
HPLC-Analytik: Chiralcel OD, 254 nm, 90:10 Heptan/*i*-PrOH, 1.0 mL/min; t_R = 13.6 min (*S*), 19.6 min (*R*).
Die stereochemische Zuordnung erfolgte unter Annahme eines identischen Reaktionsweges (siehe 5.3.1.27).

5.3.1.31 Synthese von (1*R*,2*E*)-1-(4-Chlorphenyl)-3-(*p*-tolyl)prop-2-en-1-ol [(1*R*,2*E*)-146d][181]



Die Verbindung (1*R*,2*E*)-**146d** wurde gemäß *AAV 4* ausgehend von *trans*-2-(4-Methylphenylvinylboronsäure (**145b**) (97.0 mg, 0.6 mmol) und 4-Chlorbenzaldehyd (**44a**) (35.1 mg, 0.25 mmol) als leicht gelblicher Feststoff (40.6 mg, 0.15 mmol, 62%, 75% ee) erhalten.

^{1}**H-NMR** (400 MHz, C_6D_6): δ = 1.27 (sbr, 1H, OH), 6.17 (dd, *J* = 15.9, 6.7 Hz, 1H, CH), 6.45 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, CH), 6.94 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H_{ar}) 7.01–7.17 (m, 6H, H_{ar}).

^{13}**C-NMR** (100 MHz, C_6D_6): δ = 20.9 (CH_3), 74.0 (CH), 126.5 (2CH), 127.1 (CH), 127.1 (CH), 128.4 (2CH), 129.2 (2CH), 130.4 (CH), 130.5 (CH), 132.9 (C), 133.8 (C), 137.3 (C), 141.8 (C).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3317, 1488, 1088, 1030, 1012, 968.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 258 (73, M^+), 243 (15), 139 (100), 119 (52), 105 (53).

HRMS: berechnet für $C_{16}H_{15}ClO$: 258.0811; gefunden: 258.0810.

CHN-Analyse: berechnet für $C_{15}H_{13}BrO$ (258.08): C, 74.24; H, 5.84; gefunden: C, 74.25; H, 5.97.

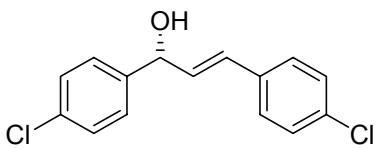
Schmelzpunkt: 56.1–58.5 °C.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20}$ = +11.8 (c = 2.2, CH_2Cl_2).

HPLC-Analytik: Chiralcel OD-H, 254 nm, 90:10 Heptan/*i*-PrOH, 0.7 mL/min; t_R = 18.0 min (*R*), 21.8 min (*S*).

Die stereochemische Zuordnung erfolgte unter Annahme eines identischen Reaktionsweges (siehe 5.3.1.27).

5.3.1.32 Synthese von (1*R*,2*E*)-1,3-bis(4-Chlorphenyl)prop-2-en-1-ol [(1*R*,2*E*)-146e][182]



Die Verbindung **146e** wurde gemäß *AAV 4* ausgehend von *trans*-2-(4-Chlorphenylvinylboronsäure (**145c**) (109 mg, 0.6 mmol) und 4-Chlorbenzaldehyd (**44a**) (35.1 mg, 0.25 mmol) als leicht gelblicher Feststoff (43.5 mg, 0.19 mmol, 79%, 61% ee) erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): δ = 2.20 (sbr, 1H, OH), 5.28 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H, CH), 6.25 (dd, *J* = 15.9, 6.6 Hz, 1H, CH), 6.57 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, CH) 7.20–7.33 (m, 8H, H_{ar}).

^{13}C-NMR (100 MHz, CD_2Cl_2): δ = 74.2 (CH), 127.7 (2CH), 127.8 (2CH), 128.6 (2CH), 128.6 (2CH), 129.2 (CH), 132.0 (CH), 132.2 (C), 133.3 (C), 135.0 (C), 141.3 (C).

IR (kapillar): $\tilde{\nu}$ = 3383, 1489, 1089, 1013, 968, 822.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 278 (31, M^+), 243 (12), 139 (100), 125 (21).

HRMS: berechnet für $C_{15}H_{12}Cl_2O$: 278.0265; gefunden: 278.0264.

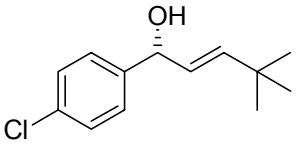
Schmelzpunkt: 82.0–85.7 °C.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20}$ = +15.4 (c = 2.2, CH_2Cl_2).

HPLC-Analytik: Chiralcel OD, 254 nm, 90:10 Heptan/*i*-PrOH, 1.0 mL/min; t_R = 10.1 min (*R*), 11.7 min (*S*).

Die stereochemische Zuordnung erfolgte unter Annahme eines identischen Reaktionsweges (siehe 5.3.1.27).

5.3.1.33 Synthese von (1*R*,2*E*)-1-(4-Chlorphenyl)-4,4-dimethylpent-2-en-1-ol [(1*R*,2*E*)-146f][135]



Die Verbindung (1*R*,2*E*)-**146f** wurde gemäß *AAV 4* ausgehend von *trans*-2-(*tert*-Butyl)vinylboronsäure (**145d**) (76 mg, 0.6 mmol) und 4-Chlorbenzaldehyd (**44a**) (35.1 mg, 0.25 mmol) als leicht gelbliches Öl (11 mg, 0.05 mmol, 20%, 49% ee) erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): δ = 1.05 (s, 9H, $3CH_3$), 2.00 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, OH), 5.13–5.18 (m, 1H, CH), 5.54 (dd, *J* = 15.6, 7.1 Hz, 1H, CH), 5.82 (dd, *J* = 15.4, 0.8 Hz, 1H, CH), 7.35 (s, 4H, H_{ar}).

^{13}C-NMR (100 MHz, CD_2Cl_2): δ = 29.2 ($3CH_3$), 32.8 (C) 74.5 (CH), 127.1 (CH), 127.6 (2CH), 128.3 (2CH), 132.7 (C) 142.3 (C) 143.8 (CH).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3295, 2958, 2865, 1488, 1031, 995, 835.

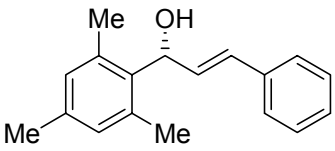
MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 224 (9, M^+), 167 (100), 153 (22), 138 (29).

HRMS: berechnet für $C_{13}H_{17}ClO$: 224.0968; gefunden: 224.0966.

HPLC-Analytik: Chiralcel AD, 254 nm, 95:05 Heptan/*i*-PrOH, 0.3 mL/min; t_R = 25.1 min (*R*), 30.0 min (*S*).

Die absolute Konfiguration wurde durch Vergleich des Drehwertes mit Literaturdaten bestimmt (siehe Ref. 135)

5.3.1.34 Synthese von (1*R*,2*E*)-1-Mesityl-3-phenylprop-2-en-1-ol [(1*R*,2*E*)-146g]



Die Verbindung (1*R*,2*E*)-**146g** wurde gemäß *AAV 4* ausgehend von *trans*-2-Phenylvinylboronsäure (**145a**) (88.7 mg, 0.6 mmol) und 2,4,6-Trimethylbenzaldehyd (**44i**) (37 µL, 0.25 mmol) als gelbliches Öl (39.2 mg, 0.15 mmol, 62%, 29% ee) erhalten.

^{1}**H-NMR** (400 MHz, CD_2Cl_2): δ = 1.97 (sbr, 1H, OH), 2.16 (s, 3H, CH_3), 2,31 (s, 6H, $2CH_3$), 5.75 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, CH), 6.43 (d, *J* = 3.0 Hz, 2CH), 6.75 (s, 2H, H_{ar}), 7.12 (tt, *J* = 6.3, 1.4 Hz, 1H, H_{ar}), 7.17–7.23 (m, 2H, H_{ar}), 7.25–7.30 (m, 2H, H_{ar}).

^{13}**C-NMR** (100 MHz, CD_2Cl_2): δ = 20.5 ($2CH_3$), 20.6 (CH_3), 71.1 (CH), 126.3 (2CH), 127.3 (CH), 128.4 (2CH), 129.1 (CH), 129.9 (2CH), 130.6 (CH), 135.2 (2C), 136.4 (2C), 136.9 (C).

IR ($CHCl_3$): $\tilde{\nu}$ = 2921, 1217, 966, 852, 758, 694.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 252 (19, M^+), 234 (71), 133 (74), 132 (100), 105 (44).

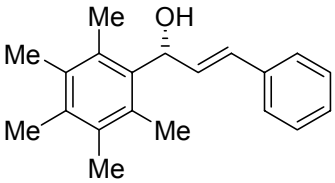
HRMS: berechnet für $C_{18}H_{20}O$: 252.1514; gefunden: 252.1514.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20}$ = +11.1 (c = 1.9, CH_2Cl_2).

HPLC-Analytik: Chiralcel OD-H, 254 nm, 90:10 Heptan/*i*-PrOH, 0.5 mL/min; t_R = 17.9 min (*S*), 27.9 min (*R*).

Die stereochemische Zuordnung erfolgte unter Annahme eines identischen Reaktionsweges (siehe 5.3.1.27).

5.3.1.35 Synthese von (1*R*,2*E*)-1-(Pentamethyl)-3-phenylprop-2-en-1-ol [(1*R*,2*E*)-146h]



Die Verbindung (1*R*,2*E*)-**146h** wurde gemäß *AAV 4* ausgehend von *trans*-2-Phenylvinylboronsäure (**145a**) (88.7 mg, 0.6 mmol) und 1,2,3,4,5-Pentamethylbenzaldehyd (**44k**) (44.0 mg, 0.25 mmol) als gelbliches Öl (36.7 mg, 0.17 mmol, 69%, 12% ee) erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): δ = 2.05 (sbr, 1H, OH, 2.12 (s, 6H, $2CH_3$), 2.15 (s, 3H, CH_3), 2.24 (s, 6H, $2CH_3$), 5.90 (dd, *J* = 4.4, 1.9 Hz, 1H, CH), 6.37 (dd, *J* = 16.5, 1.9 Hz, 1H, CH), 6.50 (dd, 15.9, 4.4 Hz, 1H, CH_y, 7.10–7.14 (m, 1H, H_{ar}), 7.16–7.22 (m, 2H, H_{ar}), 7.24–7.29 (m, 2H, H_{ar}).

^{13}C-NMR (100 MHz, CD_2Cl_2): δ = 16.5 ($2CH_3$), 16.9 (CH_3), 17.2 ($2CH_3$), 71.6 (CH), 126.2 (2CH), 127.2 (CH) 128.4 (2CH), 128.9 (CH), 132.0 (CH), 132.1 (2C), 133.1 (2C), 134.3 (C), 135.9 (C), 137.1 (C).

IR ($CHCl_3$): $\tilde{\nu}$ = 3388, 3009, 2925, 1450, 1217, 966, 757, 695.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) =280 (12, M^+), 265 (100), 147 (15), 91 (5).

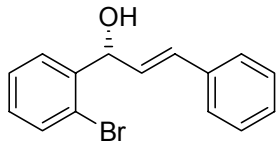
HRMS: berechnet für $C_{20}H_{24}O$: 280.1827; gefunden: 280.1827.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20}$ = +4.9 (c = 2.4, CH_2Cl_2).

HPLC-Analytik: Chiralcel OD-H, 230 nm, 90:10 Heptan/*i*-PrOH, 0.5 mL/min; t_R = 13.4 min (*S*), 22.5 min (*R*).

Die stereochemische Zuordnung erfolgte unter Annahme eines identischen Reaktionsweges (siehe 5.3.1.27).

5.3.1.36 Synthese von (1*R*,2*E*)-1-(2-Bromphenyl)-3-phenylprop-2-en-1-ol [(1*R*,2*E*)-146i]



Die Verbindung (1*R*,2*E*)-**146i** wurde gemäß *AAV 4* ausgehend von *trans*-2-Phenylvinylboronsäure (**145a**) (88.7 mg, 0.6 mmol) und 2-Brombenzaldehyd (**44b**) (29 µL, 0.25 mmol) als leicht gelbliches Öl (38 mg, 0.13 mmol, 53%, 51% ee) erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): 1.17 (sbr, 1H, OH), 5.67 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H, CH), 6.27 (dd, *J* = 15.9, 6.3 Hz, 1H, CH), 6.65 (d, *J* = 15.9, 6.3 Hz, 1H, CH), 7.05–7.32 (m, 7H, H_{ar}), 7.45–7.55 (m, 2H, H_{ar}).

^{13}C-NMR (100 MHz, CD_2Cl_2): 73.3 (CH), 122.3 (C), 126.0 (2CH), 127.7 (CH), 127.8 (CH), 128.0 (CH), 128.5 (2CH), 129.1 (CH), 129.9 (CH), 130.7 (CH), 132.7 (CH), 136.5 (C), 141.8 (C).

IR ($CHCl_3$): $\tilde{\nu}$ = 3358, 1467, 1440, 966, 753, 694.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 288 (35), 209 (100, M^+), 184 (99), 182 (98), 104 (40), 91 (35).

HRMS: berechnet für $C_{15}H_{13}BrO$: 288.0149; gefunden: 288.0149.

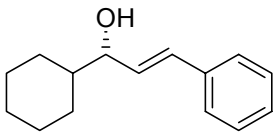
CHN-Analyse: berechnet für $C_{15}H_{13}BrO$ (288.02): C, 62.30; H, 4.53; gefunden: C, 62.35; H, 4,79.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20}$ = +54.1 (c = 1.9, CH_2Cl_2).

HPLC-Analytik: Chiralcel OD-H, 254 nm, 90:10 Heptan/*i*-PrOH, 0.5 mL/min; t_R = 33.1 min (*R*), 36.9 min (*S*).

Die stereochemische Zuordnung erfolgte unter Annahme eines identischen Reaktionsweges (siehe 5.3.1.27).

5.3.1.37 Synthese von (1*S*,2*E*)-1-Cyclohexyl-3-phenylprop-2-en-1-ol [(1*R*,2*E*)-146j][183]



Die Verbindung (1*R*,2*E*)-**146j** wurde gemäß *AAV 4* ausgehend von *trans*-2-Phenylvinylboronsäure (**145a**) (88.7 mg, 0.6 mmol) und Cyclohexancarbaldehyd (**114**) (30 µL, 0.25 mmol) als leicht gelblicher Feststoff (30 mg, 0.13 mmol, 55%, 33% ee) erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): δ = 0.89–1.25 (m, 5H, H_{al}), 1.34–1.45 (m, 1H, H_{al}), 1.53-1.72 (m, 5H, H_{al}/OH), 1.77–1.85 (m, 1H, CH), 3.90 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H, CH), 6.15 (dd, *J* = 15.9, 6.7 Hz, 1H, CH), 6.45 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, CH), 7.11–7.17 (m, 1H, H_{ar}), 7.19–7.26 (m, 2H, H_{ar}), 7.28–7.32 (m, 2H, H_{ar}).

^{13}C-NMR (100 MHz, C_6D_6): δ = 26.2 (CH_2), 26.3 (CH_2), 26.7 (CH_2), 28.7 (CH_2), 29.0 (CH_2), 44.1 (CH), 77.3 (CH), 126.3 (2CH), 127.4 (CH), 128.5 (2CH), 130.5 (CH), 131.6 (CH), 136.9 (C).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3925, 2851, 1493, 1448, 1011, 969, 752.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 216 (23, M^+), 133 (100), 115 (15), 91 (7).

HRMS: berechnet für $C_{15}H_{20}O$: 216.1514; gefunden: 216.1514.

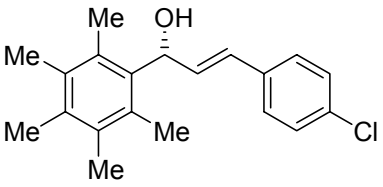
Schmelzpunkt: 60.4-61.7 °C.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20}$ = +2.5 (c = 1.6, CH_2Cl_2).

HPLC-Analytik: Chiralcel OD-H, 230 nm, 90:10 Heptan/*i*-PrOH, 0.5 mL/min; t_R = 15.0 min (*R*), 21.3 min (*S*).

Die stereochemische Zuordnung erfolgte unter Annahme eines identischen Reaktionsweges (siehe 5.3.1.27).

5.3.1.38 Synthese von (1*R*,2*E*)-1-(Pentamethylphenyl))-3-(Chlorphenyl)-prop-2-en-1-ol [(1*R*,2*E*)-146k]



Die Verbindung (1*R*,2*E*)-**146k** wurde gemäß *AAV 4* ausgehend von *trans*-2-(4-Chlorphenyl-vinylboronsäure (**145c**) (109 mg, 0.6 mmol) und 1,2,3,4,5-Pentamethylbenzaldehyd (**44k**) (44.0 mg, 0.25 mmol) als leicht gelbliches Öl (44.9 mg, 0.16 mmol, 63%, 9% ee) erhalten.

^{1}**H-NMR** (400 MHz, CD_2Cl_2): δ = 1.11 (s, 6H, $2CH_3$), 2.13 (s, 1H, OH), 2.14 (s, 3H, CH_3), 2.23 (s, 6H, $2CH_3$), 5.89 (dd, *J* = 4.1, 1.9 Hz, 1H, CH), 6.34 (dd, *J* = 15.9, 1.9 Hz, 1H, CH), 6.47 (dd, *J* = 15.9, 4.1 Hz, 1H, CH) 7.13–7.23 (m, 4H, H_{ar}).

^{13}**C-NMR** (100 MHz, CD_2Cl_2): δ = 16.5 ($2CH_3$), 16.9 (CH_3), 17.2 ($2CH_3$), 71.5 (CH), 127.5 (2CH), 127.6 (CH), 128.5 (2CH), 132.1 (2C), 132.6 (C), 132.8 (CH), 133.2 (2C), 134.4 (C), 135.8 (2C).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3398, 2925, 1489, 1456, 1011, 969.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 314 (8, M^+), 175 (100), 147 (12).

HRMS: berechnet für $C_{20}H_{23}ClO$: 314.1437; gefunden: 314.1437.

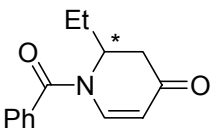
Drehwert: $[\alpha]_D^{20}$ = +5.52 (c = 2.2, CH_2Cl_2).

HPLC-Analytik: Chiralcel OD-H, 254 nm, 90:10 Heptan/*i*-PrOH, 0.5 mL/min; t_R = 12.3 min (*S*), 14.5 min (*R*).

Die stereochemische Zuordnung erfolgte unter Annahme eines identischen Reaktionsweges (siehe 5.3.1.27).

.

5.3.1.39 Synthese von 1-Benzoyl-2-ethyl-2,3-dihydropyridin-4(1*H*)-on (159)[184]



In einem Schlenkrohr wurde 4-Methoxypyridin (**155**) (109 mg, 1 mmol, 1.0 Äquiv.) in THF (5 mL) vorgelegt. Es wurde Benzoylchlorid (**156**) (141 mg, 116 µL, 1 mmol, 1.0 Äquiv.) und Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (**157**) (183 µL, 210 mg, 1.0 mmol, 1.0 Äquiv.) bei Raumtemperatur zugegeben. Anschließend wurde auf –78 °C abgekühlt und 1 h gerührt. Nach Zugabe von Diethylzink (307 µL, 3 mmol, 3 Äquiv.) wurde eine weitere Stunde bei –78 °C gerührt, anschließend mit verdünnter wässr. Salzsäure (2 M, 5 mL)

versetzt, auf Raumtemperatur erwärmt und in Dichlormethan aufgenommen. Anschließend wurde mit ges. wässr. Natrimchloridlösung gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$), filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Eluens Pentan/Ethylacetat, 3:7) konnte das gewünschte Produkt **159** als leicht gelblicher Feststoff (22.3 mg, 0.10 mmol, 10%, 11% ee) erhalten werden.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.98 (t, *J* = 7.4 Hz, CH_3), 1.68–1.90 (m, 2H, CH_2), 2.62 (dt, *J* = 16.8, 1.4 Hz, 1H, C*H*H), 2.89 (dd, *J* = 16.8, 6.3 Hz, 1H, CH*H*), 4.81–4.91 (m, 1H, CH), 5.29 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1H, CH), 7.42–7.58 (m, 5H, H_{ar}).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 10.5 (CH_3), 22.0 (CH_2), 39.5 (CH_2), 54.3 (CH), 107.3 (CH), 128.3 (2CH), 128.8 (2CH), 131.5 (CH), 133.3 (C), 143.0 (CH), 169.9 (CO), 193.2 (CO).

IR ($CHCl_3$) $\tilde{\nu}$ = 2973, 2933, 1663, 1591, 1448. 1415, 796, 733.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 229 (23, M^+), 105 (100), 77 (21).

HRMS: berechnet für $C_{14}H_{15}NO_2$: 229.1103; gefunden: 229.1103.

CHN-Analyse: berechnet für $C_{14}H_{15}NO_2$ (229.11): C, 73.34; H, 6.59; N, 6.11 gefunden: C, 72.96; H, 6.69; N, 5.88.

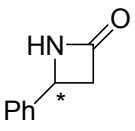
Schmelzpunkt: 91.2–92.3 °C.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20}$ = +0.27 (c = 1.0, $CHCl_3$).

HPLC-Analytik: Chiralcel OB-H, 300 nm, 90:10 Heptan/*i*-PrOH, 0.5 mL/min; t_R = 48.6 min, 51.4 min.

Die absolute Konfiguration konnte nicht zugeordnet werden.

5.3.1.40 Synthese von 4-Phenylazetidin-2-on (166)



In einer Glovebox wurde Triphenylboran (121 mg, 0.5 mmol, 1.0 Äquiv.) in einem 10 mL Reaktionsvial mit Magnetrührstäbchen eingewogen. Anschließend wurde das Vial mit einem Septum verschlossen und aus der Glovebox entfernt. Nach Lösen dse Triphenylborans in Toluol (2 mL) und Zugabe von Diethylzink (153 µL, 1.5 mmol, 3 Äquiv.) wurde das Reaktionsgemisch 1 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend auf 10 °C abgekühlt. In einem weiteren Reaktionsvial mit Magnetrührstäbchen wurde 4-Acetoxyazetidin-2-on (**165**) (64.5 mg, 0.5 mmol, 1.0 Äquiv.) eingewogen, das Vial mit einem Septum

verschlossen und mit Argon geflutet. Anschließend wurde das 4-Acetoxyazetidin-2-on in Toluol (2 mL) suspendiert. Nach Zugabe von Diethylzink (0.5 Äquiv., 26 µL, 0.25 mmol) wurde 30 min bei Raumtemperatur gerührt. In einem dritten Reaktionsvial wurde Salen **164** (55 mg, 0.1 mmol, 20 Mol-%) eingewogen, mit einem einem Septum verschlossen und mit Argon geflutet. Es wurde Toluol (1 mL) zugegeben und die Lösung mittels Spritze zu der Azetidinon-Lösung transferiert, 15 min bei Raumtemperatur gerührt und ebenfalls auf 10 °C abgekühlt. Die erste Lösung wurde anschließend ebenfalls mittels Spritze mit der Azetidinon-Lösung vereinigt. Das Reaktionsgemisch wurde 138 h bei 10 °C gerührt, mit Wasser (1 mL) versetzt, über Celite® filtriert und mit Dichlormethan nachgewaschen. Anschließend wurde mit ges. wässr. Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$), filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Eluens Pentan/Diethylether, 2:8) konnte **165** (38 mg, 0.26 mmol, 52%) erhalten werden.

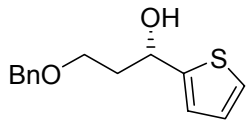
^{1}**H-NMR** ($CDCl_3$, 400 MHz): δ =2.87 (ddd, *J* = 14.8, 2.7, 1.0 Hz, 1H, C*H*H), 3.45 (ddd, *J* = 14.8, 5.4, 2.5 Hz, 1H, CH*H*), 4.71 (dd, J = 5.4, 2.7 Hz, 1H, CH), 6.32 (sbr, 1H, NH), 7.30–7.42 (m, 5H, H_{ar}).

^{13}**C-NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz): δ = 48.1 (CH_2), 50.4 (CH), 125.7 (2CH), 128.3 (CH), 128.9 (2CH), 140.2 (C), 168.0 (CO).

HPLC-Analytik: Chiralcel OT+, 214 nm, 98:2 Heptan/*i*-PrOH, 0.7 mL/min; t_R = 21.8 min (*R*), 25.8 min (*S*).

Die absolute Konfiguration konnte nicht zugeordnet werden.

5.3.1.41 Synthese von 3-(Benzyloxy)-1-(2-thienyl)propan-1-ol (182)



Gemäß *AAV 3*a wurde 2-Thiophenboronsäure (**129**) mit 3-(Benzyloxy)propanal [185] (41 mg, 0.25 mmol) in Gegenwart von DiMPEG (M_w = 2000 g·mol^{-1}, 50 mg) und Ferrocen **49** (12.5 mg, 0.025 mmol) umgesetzt. Das gewünschte Produkt **182** wurde nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Eluens Pentan/Ethylacetat, 8:2) als farbloses Öl (43.6 mg, 0.18 mmol, 72%, 69% ee) erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.07–2.22 (m, 2H, CH_2), 3.42 (sbr, 1H, OH), 3.63-3.77 (m, 2H, CH_2), 4.51 (s, 2H, CH_2), 5.16–5.21 (m, 1H, CH), 6.93–6.97 (m, 2H, H_{ar}), 7.20–7.38 (m, 6H, H_{ar}).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 37.7 (CH_2), 67.2 (CH_2), 68.4 (CH), 72.2 (CH_2), 121.9 (CH), 123.0 (CH), 125.4 (CH), 126.5 (CH_2), 126.6 (CH_2), 127.3 (CH_2), 136.5 (C), 147.3 (C).

IR (kapillar): $\tilde{\nu}$ = 3409, 2922, 2864, 1099, 739, 699.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 248 (16, M^+), 157 (73), 111 (45) 91 (100).

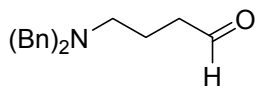
HRMS: berechnet für $C_{14}H_{16}O_2S$: 248.0871; gefunden: 248.0872.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20}$ = –6.4 (c = 1.3, $CHCl_3$).

HPLC-Analytik: Chiralcel OD-H, 254 nm, 95:5 Heptan/*i*-PrOH, 0.7 mL/min; t_R = 63.2 min , 69.6 min.

Die absolute Konfiguration konnte nicht zugeordnet werden.

5.3.1.42 Synthese von 4-(Dibenzylamino)butan-1-al (189)

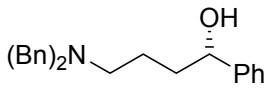


In einem Schlenkrohr wurde Oxalylchlorid (232 µL, 2.7 mmol, 2 Äquiv.) in Dichlormethan (6.1 mL) vorgelegt, auf –78 °C abgekühlt und anschließend eine Lösung aus Dimethylsulfoxid (385 µL, 4 mmol, 4.0 Äquiv.) in Dichlormethan (0.6 mL), über einen Zeitraum von 5 min zugetropft. Die Lösung wurde 10 min bei –78 °C gerührt, eine Lösung aus 4-(Dibenzylamino)butan-1-ol (365 mg, 1.35 mmol, 1.0 Äquiv.), gelöst in Dichlormethan (0.6 mL) zugegeben und weitere 25 min gerührt. Anschließend wurde Triethylamin (949 µL, 6.75 mmol, 5.0 Äquiv.) zugegben, 10 min gerührt und auf Raumtemperatur aufgewärmt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Wasser (1 mL) gestoppt. Es wurde in Dichlormethan aufgenommen, mit ges. wässr. Natriumchlorid Lösung gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$), filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Eluens Pentan/Ethylacetetat, 8:2) konnte **189** als farblose Flüssigkeit (312 mg, 1.16 mmol, 86%) erhalten werden.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1.74–1.86 (m, 2H, CH_2), 2.35-2.48 (m, 4H, $2CH_2$), 3.54 (s, 4H, $2CH_2$), 7.18–7.36 (m, 10H, H_{ar}) 9.67 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H, CHO).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 19.9 (CH_2), 41.7 (CH_2), 52.5 (CH_2), 58.4 ($2CH_2$), 127.0 (2CH), 128.3 (4CH), 128.9 (4CH), 139.5 (2C), 202.6 (CHO).

5.3.1.43 Synthese von 4-(Dibenzylamino)-1-phenylbutan-1-ol (190)



Gemäß *AAV 1* wurde Aldehyd **189** (67 mg, 0.25 mmol) mit Diphenylzink (35.5 mg, 0.163 mmol, Diethylzink (0.33 mL, 0.33 mmol) und Ferrocen **49** (10 Mol-%, 12.5 mg, 0.025 mmol) in Toluol umgesetzt. Das gewünschte Produkt **496** wurde nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Eluens Pentan/Diethylether, 7:3) als farbloser Feststoff (70 mg, 0.20 mmol, 80%, 73% ee) erhalten.

^{1}**H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): 1.58–1.82 (m, 4H, $2CH_2$), 2.40–2.56 (m, 2H, CH_2), 3.57 (dd, *J* = 71.4, 22.4 Hz, 4H, $2CH_2$), 4.54–4.61 (m, 1H, CH), 7.20–7.40 (m, 15H, H_{ar}).

^{13}**C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): 23.9 (CH_2), 38.3 (CH_2), 53.8 (CH_2), 58.5 ($2CH_2$), 74.1 (CH), 125.8 ($2CH_2$), 127.0 (CH), 127.1 (2CH), 128.2 (2CH), 128.3 (4CH), 129.4 (4CH), 138.4 (2C), 145.3 (C).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3240, 2788,1453, 1051, 1030,745. 697, 469.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 345 (29, M^+), 254 (8), 210 (100), 181 (7), 91 (74).

HRMS: berechnet für $C_{24}H_{27}NO$: 345.2092; gefunden: 345.2092.

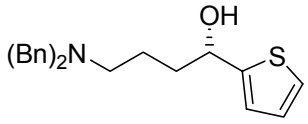
Schmelzpunkt: 91.1–93.3 °C.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20}$ = –21.8 (c = 1.0, $CHCl_3$).

HPLC-Analytik: Chiralcel OD-H, 254 nm, 90:10 Heptan/*i*-PrOH, 0.5 mL/min; t_R = 19.6 min , 21.9 min.

Die absolute Konfiguration konnte nicht zugeordnet werden.

5.3.1.44 Synthese von 4-(Dibenzylamino)-1-(2-thienyl)-1-butanol (191)



Gemäß *AAV 3*a wurde 2-Thiophenboronsäure (**129**) mit Aldehyd **189** (66.9 mg, 0.25 mmol) in Gegenwart von DiMPEG (M_w = 2000 g·mol^{-1}, 50 mg) und Ferrocen **49** (12.5 mg, 0.025 mmol) umgesetzt. Das gewünschte Produkt **191** wurde nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Eluens Pentan/Diethylether, 8:2) als farbloses Öl (48 mg, 0.14 mmol, 55%) erhalten.

^{1}**H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.62-1.95 (m, 4H, $2CH_2$), 2.40-2.55 (m, 2H, CH_2), 3.42-3.65 (m, 4H, $2CH_2$), 4.79-4.86 (m, 1H, CH), 6.85-6.95 (m, 2H, H_{ar}), 7.16-7.40 (m, 11H, H_{ar}).

IR ($CHCl_3$): $\tilde{\nu}$ = 3389, 2930, 2804, 1452, 748, 703.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 351 (42, M^+), 210 (100), 91 (58).

HRMS: berechnet für $C_{22}H_{25}NOS$: 351.1657; gefunden: 351.1656.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20}$ = –8.0 (c = 0.3, $CHCl_3$).

HPLC-Analytik: Chiralcel OD-H, 254 nm, 95:5 Heptan/*i*-PrOH, 0.3 mL/min; t_R = 44.4 min, 54.9 min.

Die absolute Konfiguration konnte nicht zugeordnet werden.

6 LITERATUR

[1] (a) E. Ruch, *Angew. Chem.* **1977**, *89*, 67; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 65. (b) C. Reichard, *Chemie in unserer Zeit* **1979**, *4*, 188. (c) R. Hoffmann, *Sein und Schein*, Wiley-VCH, Weinheim, **1979**. (d) H. Brunner, *Rechts und links in der Natur und anderswo*, Wiley-VCH, Weinheim, **1999**.

[2] L. Stryer, *Biochemie*, 4. Aufl., Spektrum, Akad. Verl., Heidelberg, Berlin, Oxford, **1996**.

[3] K. C. Nicolaou, C. N. C. Boddy, S. Bräse, N. Winssinger, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2230; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 2097.

[4] H. Beyer, W. Walter, *Lehrbuch der Organischen Chemie*, 24. Aufl., Hirzel, Stuttgart, **2004**.

[5] (a) S. C. Stinson, *Chem. Eng. News* **1992**, *70*, 46. (b) I. W. Davies, P. J. Reider, *Chem. Ind.* **1996**, 412.

[6] C. Champel, O. Blin, *Lettre du Pharmacologue* **2003**, *17*, 4.

[7] W. H. Beggs, *Antibiotics* **1979**, *5*, 43.

[8] (a) *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis: A Comprehensive Handbook*, (Hrsg.: K. Drauz, H. Waldmann), Wiley-VCH, Weinheim, **1995**. (b) K. Faber, *Biotransformation in Organic Synthesis*, 2 Aufl., Springer, Heidelberg, **1995**.

[9] *Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: J. Seyden-Penn), Wiley-VCH, New York, **1995**.

[10] (a) *Comprehensive Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: E. J. Jacobsen, H. Yamamoto, A. Pfaltz), Springer, Berlin, **1999**. (b) *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2. Aufl. (Hrsg.: I. Ojima), Wiley-VCH, New York, **2000**. (c) *Transition Metals for Organic Synthesis*, 2. Aufl. (Hrsg.: M. Beller, C. Bolm), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.

[11] (a) W. S. Knowles, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2097; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998. (b) R. Noyori, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2109; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008. (c) K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2126; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2024.

[12] W. S. Knowles, M. J. Sabacky, *Chem. Commun. (London)* **1968**, 1445.

[13] W. S. Knowles, M. J. Sabacky, B. D. Vineyard, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 10.

[14] W. S. Knowles, *Acc. Chem. Res.* **1977**, *16*, 106.

[15] B. D. Vineyard, W. S. Knowles, M. J. Sabacky, G. L. Bachmann, O. J. Weinkauff, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5946.

[16] (a) E. Frankland, *Liebigs Ann. Chem.* **1849**, *71*, 171. (b) D. Seyferth, *Organometallics* **2001**, *20*, 2940.

[17] (a) M. B. Hursthouse, M. Montevaili, P. O'Brien, J. R. Walsh, A. C. Jones, *J. Mater. Chem.* **1991**, *1*, 139. (b) K. Soai, M. Watanabe, M. Koyano, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 2124.

[18] N. Oguni, T. Omi, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *25*, 2823.

[19] M. Kitamura, S. Suga, K. Kawai, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6071.

[20] (a) M. Kitamura, S. Okada, S. Suga, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4082. (b) M. Kitamura, H. Oka, R. Noyori, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3605. (c) M. Yamakawa, R. Noyori, *Organometallics* **1999**, *55*, 128. (d) M. Yamakawa, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *1995*, 6327. (e) B. Goldfuss, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8998. (f) B. Goldfuss, M. Steigelmann, S. I. Khan, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **2000**, *123*, 2464. (g) T. Rasmussen, P.-O. Norrby, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2464.

[21] (a) K. Soai, T. Shibata, in *Comprehensive Asymmetric Catalysis, Band 2* (Hrsg.: A. E. Jacobson, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **1999**, S. 911. (b) P. Knochel, R. D. Singer, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2117. (c) L. Pu, H. B. Yu, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 757. (d) K. Soai, S. Niwa, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 833.

[22] (a) H. B. Kagan, T. O. Luukas, in *Comprehensive Asymmetric Catalysis, Band 1* (Hrsg.: E. J. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **1999**, S. 101. (b) H. B. Kagan, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 227.

[23] M. Kitamura, S. Suga, H. Oka, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9800.

[24] K. Soai, T. Shibata, H. Morioka, K. Choji, *Nature* **1995**, *378*, 767.

[25] F. Schmidt, R. T. Stemmler, J. Rudolph, C. Bolm, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 454.

[26] K. Meguro, M. Aizawa, T. Sohda, Y. Kawamatsu, A. Nagaoka, *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*.

[27] A. F. Casy, A. F. Drake, C. R. Ganellin, A. D. Mercer, C. Upton, *Chirality* **1992**, *4*, 356.

[28] (a) B. P. Klaholz, A. Mitschler, D. Moras, *J. Mol. Biol.* **2000**, *302*, 155. (b) K. L. Yu, P. Spinazze, J. Ostrowski, J. S. Currier, E. J. Pack, L. Hammer, T. Roalsvig, J. A. Honeyman, D. R. Tortolani, P. R. Reczek, M. M. Mansuri, J. E. Starret, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2411. (c) S. M. Thacher, J. Vasudevan, R. A. S. Chandraratna, *Curr. Pharm. Des.* **2000**, *6*, 25.

[29] Y. Bolshan, C.-Y. Chen, J. R. Chilenski, F. Gosselin, D. J. Mathre, P. D. O'Shea, A. Roy, R. D. Tillyer, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 111.

[30] J. F. Peyronel, J. C. Fiaud, H. B. Kagan, *J. Chem. Res., Synop.* **1980**, 320.

[31] H. Brunner, A. Kuerzinger, *J. Organomet. Chem.* **1988**, *346*, 413.

[32] A. Hirao, S. Itsuno, S. Nakahama, N. Yamazaki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 315.

[33] (a) E. J. Corey, T. Shibata, R. K. Bakshi, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2861. (b) E. J. Corey, C. J. Helal, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2092; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1986.

[34] E. J. Corey, C. J. Helal, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9153.

[35] E. J. Corey, C. J. Helal, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5675.

[36] E. J. Corey, C. J. Helal, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4837.

[37] R. T. Stemmler, C. Bolm, *unveröffentlichte Resultate*.

[38] J. Wright, L. Frambes, P. Reeves, *J. Organomet. Chem.* **1994**, *476*, 215.

[39] A. Kokura, S. Tanaka, T. Ikeno, T. Yamada, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3025.

[40] R. Noyori, T. Okhuma, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 40; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 40.

[41] T. Ohkuma, M. Koizumi, H. Ikehira, T. Yokozawa, R. Noyori, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 659.

[42] C.-Y. Chen, R. A. Reamer, J. R. Chilenski, C. J. McWilliams, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 5039.

[43] P. I. Dosa, J. C. Ruble, G. C. Fu, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 444.

[44] W.-S. Huang, L. Pu, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4222.

[45] D. J. Berrisford, C. Bolm, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1159; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1059.

[46] C. Bolm, K. Muñiz, *Chem. Commun.* **1999**, 1295.

[47] (a) J. Blacker, in *Proceedings of the 3rd Conference on the Scale Up of Chemical Processes* (Hrsg.: T. Laired), Scientific Update, Mayfield, East Sussex, Großbritannien, **1998**, S. 74. (b) S. C. Stinson, *Chem. Ing. News.* **2001**, *79*, 35.

[48] C. Bolm, N. Hermanns, J. P. Hildebrand, K. Muñiz, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3607; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3465.

[49] C. Bolm, M. Kesselgruber, A. Grenz, N. Hermanns, J. P. Hildebrand, *New J. Chem.* **2001**, *25*, 13.

[50] C. Bolm, N. Hermanns, M. Kesselgruber, J. P. Hildebrand, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *624*, 157.

[51] C. Bolm, M. Kesselgruber, N. Hermanns, J. P. Hildebrand, G. Raabe, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1536; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 1488.

[52] G. Zhao, X. G. Li, X. R. Wang, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 399.

[53] M. Fontes, X. Verdaguer, L. Sola, M. A. Pericàs, A. Riera, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2532.

[54] D.-H. Ko, K. H. Kim, D.-C. Ha, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3759.

[55] M. G. Pizzuti, S. Superchi, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2263.

[56] Y.-C. Qin, L. Pu, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 279; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 273.

[57] M. Hatano, T. Miyamoto, K. Ishihara, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1561.

[58] W.-S. Huang, Q.-S. Hu, L. Pu, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7940.

[59] C. Bolm, N. Hermanns, A. Classen, K. Muñiz, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1795.

[60] D. Castellnou, M. Fontes, C. Jimeno, D. Font, L. Sola, X. Verdaguer, M. A. Pericàs, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 12111.

[61] X. Y. Liu, X. Y. Wu, Z. Chai, Y. Y. Wu, G. Zhao, S. Z. Zhu, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7432.

[62] J. K. Park, H. G. Lee, C. Bolm, B. M. Kim, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 945.

[63] C. Bolm, J. Rudolph, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14850.

[64] K. Ito, Y. Tomita, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6083.

[65] J.-X. Ji, J. Wu, T. T. L. Au-Yeung, C.-W. Yip, R. K. Haynes, A. S. C. Chan, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1093.

[66] G. Lu, F. Y. Kwong, J.-W. Ruan, Y.-M. Li, A. S. C. Chan, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4115.

[67] P.-Y. Wu, H.-L. Wu, B.-J. Uang, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 833.

[68] A. L. Braga, D. S. Luedtke, F. Vargas, M. W. Paixao, *Chem. Commun.* **2005**, 2512.

[69] X. Wu, X. Liu, G. Zhao, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2299.

[70] G. J. Kim, P. J. Walsh, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4281; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 4175.

[71] (a) P. J. Walsh, A. E. Lurain, J. Balsells, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3297. (b) K. Ding, H. Du, Y. Yuan, J. Long, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2872.

[72] J. Rudolph, N. Hermanns, C. Bolm, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3997.

[73] J. Rudolph, M. Lormann, C. Bolm, S. Dahmen, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1361.

[74] A. Fürstner, H. Krause, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 343.

[75] C. Moreau, C. Hague, A. S. Weller, C. G. Frost, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6957.

[76] T. Focken, J. Rudolph, C. Bolm, *Synthesis* **2005**, 429.

[77] R. B. C. Jagt, P. Y. Toullec, J. G. de Vries, B. L. Feringa, A. J. Minnaard, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 773.

[78] K. Suzuki, K. Knodo, T. Aoyama, *Synthesis* **2006**, 1360.

[79] K. Suzuki, S. Ishii, K. Knodo, T. Aoyama, *Synlett* **2006**, 648.

[80] B. Weber, D. Seebach, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 648.

[81] D. Tomita, R. Wada, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4138.

[82] A. F. Harms, W. Hespe, W. T. Nauta, R. F. Rekker, *Drug Design* **1976**, *6*, 1.

[83] A. Job, R. Reich, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1923**, *33*, 144.

[84] A. Boudier, L. O. Bromm, M. Lotz, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4584; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 4415.

[85] P. Knochel, *Synlett* **1995**, 393.

[86] P. Jones, C. K. Reddy, P. Knochel, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1471.

[87] P. Knochel, J. J. A. Perea, P. Jones, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 8275.

[88] N. Harrington-Frost, H. Leuser, M. I. Calaza, F. F. Kneisel, P. Knochel, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2111.

[89] M. Abarbri, J. Thibonnet, L. Berillon, F. Dehmel, M. Rottlaender, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4618.

[90] F. F. Kneisel, M. Dochnahl, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1032; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1017.

[91] C. Bolm, K. Muñiz-Fernandez, A. Seger, G. Raabe, *Synlett* **1997**, 1051.

[92] (a) V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879. (b) C. J. Richarads, A. J. Locke, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2377.

[93] (a) K. Hirabayashi, A. Mori, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2000**, *58*, 926. V. Chandrasekhar, R. Boomishankar, S. Nagendran, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 5847.

[94] P. D. Lickiss, *Adv. Inorg. Chem.* **1995**, *42*, 147.

[95] (a) K. Hirabayashi, A. Mori, J. Kawashima, M. Suguro, Y. Nishihara, T. Hiyama, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5342. (b) S. Chang, S. H. Yang, P. H. Lee, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4883. (c) S. E. Denmark, J. D. Baird, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3649. (d) S. E. Denmark, M. H. Ober, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1703. (e) A. Mori, Y. Danda, T. Fujii, K. Hirabayashi, K. Osakada, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10774.

[96] M. C. Sieburth, L. Fensterbank, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6314.

[97] (a) R. Tacke, K. Mahner, C. Strohmann, B. Forth, E. Mutschler, T. Friebe, G. Lambrecht, *J. Organomet. Chem.* **1991**, *417*, 339. (b) R. Tacke, B. Forth, M. Waelbroeck, J. Gross, E. Mutschler, G. Lambrecht, *J. Organomet. Chem.* **1995**, *505*, 73. (c) R. Tacke, T. Heinrich, R. Bertermann, C. Burschka, A. Hamacher, M. U. Kassack, *Organometallics* **2004**, *23*, 4468. (d) J. O. Daiss, M. Penka, C. Burschka, R. Tacke, *Organometallics* **2004**, *23*, 4987. (e) R. Tacke, T. Schmid, M. Hofmann, T. Tolasch, W. Francke, *Organometallics* **2003**, *22*, 370.

[98] W. Malisch, M. Hofmann, M. Voegler, D. Schumacher, A. Sohns, H. Bera, H. Jehle, *Silicon Chem.* **2003**, 348.

[99] S. Özçubukçu, *Dissertation*, RWTH Aachen, *in Vorbereitung*.

[100] (a) Y. Lee, D. Seomoon, S. Kim, H. Han, S. Chang, P. H. Lee, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1741. (b) Y. Na, C. Lee, J. Y. Pak, K. H. Lee, S. Chang, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7863.

[101] K. Schlögel, *Top. Stereochem.* **1967**, *1*, 39.

[102] (a) M. Braun, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 565; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 519. (b) A. K. Beck, B. Bastani, D. A. Plattner, W. Petter, D. Seebach, H. Braunschweiger, P. Gysi, L. La Vecchia, *Chimia* **1991**, *45*, 238.

(c) D. Seebach, A. K. Beck, A. Heckel, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 96; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 92.

[103] (a) D. S. Pastor, A. Togni, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2333. (b) A. Togni, D. S. Pastor, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1649. (c) D. S. Pastor, A. Togni, *Helv. Chim. Acta* **1991**, 905. (d) S. Masamune, W. Choy, J. S. Petersen, L. R. Sita, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 1; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1985**, *91*, 1.

[104] (a) T. Hayashi, M. Tajika, K. Tamao, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 3718. (b) T. Hayashi, M. Konisji, M. Fukishima, T. Mise, M. Kogotani, M. Tajika, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 180. (c) C. Bolm, K. Muñiz-Fernández, A. Seger, G. Raabe, K. Günther, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7860. (d) S.-L. You, X.-L. Hou, L.-X. Dai, Y.-H. Yu, W. Xai, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4684.

[105] I. Schiffers, T. Rantanen, F. Schmidt, W. Bergmans, L. Zani, C. Bolm, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2320.

[106] (a) *The Merck Index*, 12. Aufl., Chapman & Hall, New York, **1996**. (b) G. Shaw, in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, Band 7* (Hrsg.: A. R. Katrizky, C. W. Rees, E. F. Scriven), Pergamon, New York, **1996**, S. 397.

[107] (a) G. M. Coppola, H. F. Schuster, *Asymmetric Synthesis. Construction of Chiral Molecules Using Amino Acids*, Wiley-VCH, New York, **1987**. (b) Y. Chapleur, *Carbohydrate Mimics*, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**.

[108] J. D. Ager, I. Prakash, D. R. Schaad, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 835.

[109] (a) K. Everaere, A. Mortreux, J.-F. Carpentier, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 67. (b) M. Wills, M. Palmer, A. Smith, J. Kenny, T. Walsgrove, *Molecules* **2000**, *5*, 4. (c) M. J. Palmer, M. Wills, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2045. (d) R. Noyori, S. Hashiguchi, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 97.

[110] S. Itsuno, *Org. React.* **1998**, *53*, 395.

[111] (a) K. Soai, S. Niwa, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 833. (b) L. Pu, H.-B. Yu, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 757.

[112] R. Noyori, M. Kitamura, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 34; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1991**, *30*, 31

[113] (a) A. Vidal-Ferran, A. Moyano, M. A. Pericàs, A. Riera, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4970. (b) F. Fache, E. Schulz, M. L. Tommasino, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2159. (c) Y. L. Bennani, S. Hanessian, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 3161.

[114] (a) W. S. Johnson, E. N. Schubert, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 2187. (b) Y. Koga, Y. Kihara, M. Okada, Y. Inoue, S. Tochizawa, K. Toga, K. Tachibana, Y. Kimura, T. Nishi, H. Hidaka, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 1471.

[115] (a) H.-L. Zhang, F. Jiang, X.-M. Zhang, X. Cui, L.-Z. Gong, A.-Q. Mi, Y.-Z. Jiang, Y.-D. Wu, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1481. (b) X. Zhang, L. Gong, A. Mi, X. Cui, Y. Jiang, M. C. K. Choi, A. S. C. Chan, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6369.

[116] Z. Li, V. Upadhyay, A. E. DeCamp, L. DiMichele, P. J. Reider, *Synthesis* **1999**, 1453.

[117] M. Fontes, X. Verdaguer, L. Sola, M. A. Pericàs, A. Riera, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2532.

[118] J. Rudolph, F. Schmidt, C. Bolm, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 867.

[119] W. Oppolzer, R. N. Radinov, *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 10.

[120] J. Rudolph, *Dissertation*, RWTH Aachen, **2004**.

[121] C. Bolm, L. Zani, J. Rudolph, I. Schiffers, *Synthesis* **2004**, 2173.

[122] L. Zani, *Dissertation*, RWTH Aachen, **2006**.

[123] F. Glorius, A. Pfaltz, *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 3178.

[124] (a) J. Rudolph, N. Hermanns, C. Bolm, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3997. (b) J. Rudolph, M. Lormann, C. Bolm, S. Dahmen, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1361.

[125] W. J. Layton, K. Niedenzu, P. M. Niedenzu, S. Trofimenko, *Inorg. Chem.* **1985**, *24*, 1454.

[126] S. Dahmen, M. Lormann, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4597.

[127] D. G. Hall, *Boronic Acids*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.

[128] F. Schmidt, J. Rudolph, C. Bolm, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *Manuskript zur Publikation angenommen.*

[129] J. Rudolph, F. Schmidt, C. Bolm, *Synthesis* **2005**, 840.

[130] M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Asymmetric Synth.* **1985**, *5*, 247.

[131] (a) C. Bianchini, E. Farnetti, L. Glendenning, M. Graziani, G. N Nardin, M. Peruzzini, E. Rocchini, F. Zanobini, *Organometallics* **1995**, *14*, 1489. (b) S.-J. Jeon, H. Li, C. García, L. K. LaRochelle, P. J. Walsh, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 448. (c) J. H. Xie, S. Liu, X.-H. Huo, X. Cheng, H. F. Duan, B.-M.

Fan, L.-X. Wang, Q.-L. Zhou, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2967. (d) B. T. Khai, A. Arcelli, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6599.

[132] (a) W. Oppolzer, R. N. Radinov, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5645. (b) W. Oppolzer, R. N. Radinov, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5777.

[133] W. Oppolzer, R. N. Radinov, E. El-Sayed, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4766.

[134] M. Srebnik, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2449.

[135] S. Dahmen, S. Bräse, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4119.

[136] (a) Y. K. Chen, A. E. Lurain, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12225. (b) A. E. Lurain, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10677. (c) C. García, E. R. Libra, P. J. Carroll, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3210. (d) A. E. Lurain, P. J. Carroll, P. J. Walsh, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1262.

[137] J.-X. Ji, L.-Q. Qiu, C.-W. Yip, A. S. C. Chan, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1589.

[138] (a) T. Shibata, K. Nakatsui, K. Soai, *Inorg. Chim. Acta* **1999**, *296*, 33. (b) K. Soai, K. Takahashi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 1257.

[139] S.-L. Tseng, T.-K. Yang, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3375.

[140] (a) C. M. Sprout, M. L. Richmond, C. T. Seto, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7408. (b) M. L. Richmond, C. M. Sprout, C. T. Seto, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8835.

[141] (a) P. Wipf, W. Xu, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5197. (b) P. Wipf, S. Ribe, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6454.

[142] J. Schwartz, J. Labinger, *Angew. Chem.* **1976**, *88*, 402; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 333.

[143] F. Schmidt, J. Rudolph, C. Bolm, *Synthesis* ***2006***, 3625.

[144] K. Soai, S. Yokoyama, T. Hayasaka, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4264.

[145] J.-X. Ji, J. Wu, L. Xu, C.-W. Yip, K. H. Lam, A. S. C. Chan, *Pure Appl. Chem.* **2006**, *78*, 267.

[146] S. N. Smirnov, N. S. Golubev, G. S. Denisov, H. Benedict, P. Schah-Mohammedi, H.-H. Limbach, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4094.

[147] (a) *Enantioselective Synthesis of β-Amino Acids* (Hrsg.: E. Juaristi), Wiley-VCH, New York, **1997**. (b) M. Liu, P. Sibi, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7991. (c) S. Abele, D. Seebach, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1. (d) E. Juaristi, H. López-Ruiz, *Curr. Med. Chem.* **1999**, *6*, 983.

[148] (a) S. Shinagawa, T. Kanamura, S. Harada, M. Asai, H. Okazaki, *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1458. (b) G. Casiraghi, L. Colombo, G. Rassu, P. Spanu, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6523.

[149] O. W. Griffith, *Annu. Rev. Biochem.* **1986**, *55*, 855.

[150] D. F. Hook, C. Gessier, P. Noti, P. Kast, D. Seebach, *ChemBioChem* **2004**, *5*, 691. (b) D. Seebach, S. Abele, J. V. Schreiber, B. Martinoni, A. K. Nussbaum, H. Schild, H. Schulz, H. Hennecke, R. Woessner, F. Bitsch, *Chimia* **1998**, *52*, 734. (c) D. Seebach, M. Overhand, F. N. M. Kuehnle, B. Martinoni, *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 913. (d) T. Hintermann, D. Seebach, *Chimia* **1997**, *51*, 244. (e) J. Frackenpohl, P. I. Arvidsson, J. V. Schreiber, D. Seebach, *ChemBioChem* **2001**, *2*, 445. (f) D. Seebach, M. Rueping, P. I. Arvidsson, T. Kimmerlin, P. Micuch, C. Noti, D. Langenegger, D. Hoyer, *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 3503. (g) G. Lelais, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 4152.

[151] M. Ege, K. T. Wanner, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3553.

[152] (a) R. Brieva, J. Z. Crich, C. J. Sih, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1068. (b) C. Yoakim, W. W. Ogilvie, D. R. Cameron, C. Chabot, I. Guse, B. Hache, J. Naud, J. A. O'Meara, R. Plante, R. Déziel, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 2882. (c) G. S. Singh, *Mini-Rev. Med. Chem.* **2004**, *4*, 69. (d) G. S. Singh, *Mini Rev. Med. Chem.* **2004**, *4*, 93. (e) I. Ojima, F. Delaloge, *Chem. Soc. Rev.* **1997**, *26*, 377. (f) C. Palomo, J. M. Aizpurua, I. Ganboa, M. Oiarbide, *Synlett* **2001**, 1637.

[153] (a) C. Evans, R. McCague, S. M. Roberts, A. G. Sutherland, R. Wisdom, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 2276. (b) M. Jones, M. I. Page, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 316. (c) W. Adam, P. Groer, H.-U. Humpf, C. R. Saha-Moeller, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4919. (d) S. Park, E. Forró, H. Grewal, F. Fülöp, R. J. Kazlauskas, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 986. (e) E. Forró, F. Fülöp, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1209. (f) E. Forró, F. Fülöp, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 573. (g) E. Forró, F. Fülöp, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2875.

[154] (a) C. Palomo, J. M. Aizpurua, I. Ganboa, M. Oiarbide, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3223. (b) M. Benaglia, M. Cinquini, F. Cozzi, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 563. (c) E. Forro, F. Fülop, *Mini-Rev. Org. Chem.* **2004**, *1*, 93.

[155] *Analgesics* (Hrsg.: H. Buschmann, T. Christoph, E. Friedrichs, C. Maul, B. Sundermann), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**.

[156] L. J. Hofseth, S. P. Hussain, G. N. Wogan, C. C. Harris, *Free Radical Biol. Med.* **2003**, *34*, 955.

[157] (a) D. Cheshire, S. Connolly, D. Cox, A. Mete, (AstraZeneca), WO 0162714, **2001**. (b) D. Cheshire, S. Connolly, D. Cox, I. Millichip, (AstraZeneca), WO 0162721, **2001**. (c) D. Cheshire, S. Connolly, D. Cox, P. Hamley, A. Mete, A. Pimm (AstraZeneca), WO 0162704, **2001**.

[158] R. S. Cahn, C. Ingold, Prelog, *Angew. Chem.* **1966**, *78*, 413; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1966**, *5*, 385.

[159] W. L. F. Armarrego, D. D. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*, Butterworth-Heinemann, Oxford, **1996**.

[160] C. Bolm, G. Schlingloff, K. Harms, *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 1191.

[161] D.-H. Ko, K. H. Kim, D.-C. Ha, *Org. Lett.* **2002**, *21*, 3759.

[162] D. Seebach, A. K. Beck, S. Roggo, A. Wonnacott, *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 3673.

[163] E. Brown, A. Leze, J. Touet, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 841.

[164] J.-S. Lee, R. Velarde-Ortiz, A. Guijarro, J. R. Wurst, R. D. Rieke, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5428.

[165] J. J. Young, G. R. Stevenson, N. L. Bauld, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8790.

[166] S. Nakamura, M. Oda, H. Yasuda, T. Toru, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8469.

[167] W.-C. Shieh, W. R. Cantrell Jr., J. A. Carlson, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3797.

[168] H. O. House, C.-Y. Chu, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3083.

[169] C. Krug, J. F. Hartwig, *J. Am Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1674.

[170] (a) W. P. Almeida, P. R. R. Costa, *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 4507. (b) T. Ohkuma, M. Koizumi, H. Ikehira, T. Yokuzawa, R. Noyori, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 659.

[171] M. Artico, G. Stefancich, R. Silvestri, S. Massa, G. Apuzzo, M. Artico, G. Simonetti, *Eur. J. Med. Chem.* **1992**, *27*, 693.

[172] T. van Pham, R. A. McClelland, *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 1887.

[173] A. Guijarro, D. J. Ramon, M. Yus, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 469.

[174] A. Fürstner, N. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12349.

[175] N. A. Salvi, S. Chattopadhyay, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2833.

[176] W.-S. Cho, H.-J. Kim, B. J. Littler, M. A. Miller, C.-H. Lee, J. S. Lindsey, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7890.

[177] G. de Martino, G. La Regina, A Di Pasquali, R. Ragno, A. Bergamini, C. Ciaprini, A. Sinistro, G. Maga, E. Crespan, M. Artico, R. Silvestri, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 4378.

[178] H.-F. Duan, J.-H. Xie, W.-J. Shi, Q. Zhang, Q.-L. Zhou, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1479.

[179] M. Kuroboshi, M. Tanaka, S. Kishimoto, K. Goto, M. Mochizuki, H. Tanaka, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 81.

[180] P. von Matt, G. C. Lloyd-Jones, A. B. E. Minidis, A. Pfaltz, L. Macko, M. Neuburger, M. Zehnder, H. Rüegger, P. S. Pregosin, *Helv. Chemin. Acta* **1995**, *78*, 265.

[181] M. Tajbakhsh, M. M. Lakouraj, F. Shirini, S. Habibzadeh, A. Nikdoost, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3295.

[182] J. Singh, I. Kaur, J Kaur, A. Bhalla, G. L. Kad, *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 191.

[183] S.-L. Tseng, T.-K. Yang, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 773.

[184] M. Ege, K. T. Wanner, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3553.

[185] D. M. Mans, W. H. Pearson, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3305.

ANHANG

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Ac	Acetyl
acac	Acetylacetonat
Ald.	Aldehyd
Alk	Alkyl
Anal.	CHN-Elementaranalyse
Äquiv.	Äquivalente
Ar	Aryl
Ausb.	Ausbeute
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
ber.	berechnet
BINAP	2,2′-Bis-(diphenylphosphino)-1,1-binaphthyl
Bn	Benzyl
Boc	*tert*-Butyloxycarbonyl
Bt	Benzotriazol
Bu	Butyl
Bz	Benzoyl
cod	*cis,cis*-1,5-Cyclooctadiene
coe	*cis*-Cycloocten
Cp	Cyclopentadienyl
Cy	Cyclohexyl
DAIB	3-*exo*-Dimethylaminoisoborneol
dba	Dibenzylidenaceton
DBNE	*N,N*-Dibutylnorephedrin
DCC	*N,N*′-Dicyclohexylcarbodiimid
DCM	Dichlormethan
DiMPEG	Polyethylenglykol-dimethylether
DIPAMP	Bis[(2-methoxyphenyl)phenylphosphino]ethane
DMAP	Dimethylaminopyridin
DME	Dimethoxyethan
DMSO	Dimethylsulfoxid
ee	Enantiomerenüberschuss

EI	Elektronenstoß-Ionisation
Et	Ethyl
eV	Elektronenvolt
gef.	gefunden
H_{al}	aliphatische Protonen
Hal	Halogen
H_{ar}	aromatische Protonen
HPLC	High Performance Liquid Chromatographie
HRMS	High Resolution Mass Spektroskopie
i	iso
IR	Infrarotspektroskopie
Kap.	Kapitel
kat.	katalytisch
L-DOPA	L-3,4-Dihydroxyphenylalanin
M	molar
M	Metall
m	Multiplett
m/z	Masse/Ladung
Me	Methyl
MPEG	Polyethylenglykol-methylether
MS	Massenspektrometrie
n	normal (linearer Alkylrest)
n. b.	nicht bestimmt
NLE	nicht linearer Effekt
NMR	Nuclear Magnetic Resonace
p	planar
PEG	Polyethylenglykol
Ph	Phenyl
ppm	parts per million
q	Quartett
R	organischer Rest
rac.	racemisch
RT	Raumtemperatur
R_t	Retentionszeit
s	Singulett

sbr	verbreitertes Singulett
sek	sekundär
t	Triplett
t	tertiär
TADDOL	$\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$-Tetraaryl-1,3-dioxalan-4,5-dimethanol
TBME	*tert*-Butylmethylether
TEEDA	Tetraethylethylendiamin
tert	tertiär
THF	Tetrahydrofuran
TMEDA	Tetramethylethylendiamin

LEBENSLAUF

Persönliche Daten

Name:	Frank Schmidt
Geburtsdatum:	1. März 1978
Geburtsort:	Oberhausen
Staatsangehörigkeit:	deutsch
Familienstand:	ledig

Schulausbildung

1984–1988	Grundschule, Dinslaken.
1988–1994	Gustav-Heinemann-Realschule, Dinslaken.
1984–1997	Theodor-Heuss-Gymnasium, Dinslaken.
05/1997	Allgemeine Hochschulreife (Abitur).
1997–1998	Wehrdienst, Wesel.

Hochschulausbildung

10/1998–08/2003	Studium der Chemie an der Philipps-Universität Marburg.
01/2003–08/2003	Diplomarbeit in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Gerhard Hilt an der Philipps-Universität Marburg.
10/2003–12/2006	Promotion in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Carsten Bolm am Institut für Organische Chemie der RWTH Aachen.

Forschungsaufenthalt

10/2001–3/2002	Forschungsaufenthalt in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr Alan J. Welch an der Heriot-Watt University, Edinburg (UK).