

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Enantioselektive Synthesen mit Übergangsmetallen

Ralf Jochen Klötzing

aus

Landsberg am Lech

München
2006

Erklärung

Diese Dissertation wurde im Sinne von § 13 Abs. 3 bzw. 4 der Promotionsordnung vom 29. Januar 1998 von Herrn Univ.-Prof. Dr. Paul Knochel betreut.

Ehrenwörtliche Versicherung

Diese Dissertation wurde selbständig, ohne unerlaubte Hilfe erarbeitet.

München, am 3. April 2006

(Ralf J. Klötzing)

Dissertation eingereicht am 3. April 2006

1. Gutachter Univ.-Prof. Dr. Paul Knochel

2. Gutachter Univ.-Prof. Dr. Herbert Mayr

Mündliche Prüfung am 4. Mai 2006

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von September 2002 bis März 2006 unter Anleitung von Herrn Professor Dr. Paul Knochel an der Fakultät für Chemie und Pharmazie der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Herrn Professor Dr. Paul Knochel danke ich für die interessante und herausfordernde Themenstellung und die hervorragende fachliche Betreuung.

Herrn Professor Dr. Herbert Mayr danke ich für die freundliche Übernahme des Zweitgutachtens.

Der Stiftung Stipendienfonds des Verbandes der Chemischen Industrie e. V. und dem Bundesministerium für Bildung und Forschung danke ich für ein Stipendium von Oktober 2002 bis September 2004.

Christiane Kofink, Felix Kopp, Tobias Thaler und Dr. Tobias Korn danke ich für das sorgfältige Korrekturlesen dieser Arbeit.

Besonders danke ich Matthias N. Schneider und Tobias Thaler für ihr großes Engagement während ihrer Bachelor-Arbeiten und während ihrer Tätigkeit als studentische Hilfskräfte. Ebenso danke ich meinem Praktikanten Daniel Bichler und meiner Diplomandin Christiane Kofink für ihren Einsatz und die geleistete Arbeit. Für die hervorragende Zusammenarbeit möchte ich Dr. Shuji Yasuike und Dr. Shinsuke Nii herzlich danken.

Allen jetzigen und ehemaligen Arbeitskreismitgliedern möchte ich für das angenehme Arbeitsklima und die ständige Diskussionsbereitschaft danken. Dabei danke ich natürlich besonders Felix Kopp, Murthy Narasimha Cheemala, Dr. Tobias Korn, Christiane Kofink und Dr. Nina Gommermann.

Danken möchte ich auch Dr. Matthias Lotz, der mir eine große Hilfe beim Einstieg in die Ferrocenchemie war.

Herrn Dr. Kurt Polborn und Herrn Dr. David Stephenson danke ich für die Hilfe bei der Strukturaufklärung. Des weiteren danke ich der Abteilung Zentrale Analytik für ihre stets zügigen und akkuraten Messungen.

Bei Beatrix Cammelade möchte ich mich für die Unterstützung nicht nur bei allen administrativen Aufgaben bedanken.

Für die tatkräftige Unterstützung im Labor, bei der HPLC und bei der Datenverarbeitung bedanke ich mich bei Vladimir Malakhov, Yulia Tsvik, Simon Matthe und Krystyna Becker.

Mein persönlicher Dank gilt Sabine Hirth. Schließlich möchte ich meinen besonderen Dank an meine Eltern für die Unterstützung während des gesamten Studiums zum Ausdruck bringen.

Teile dieser Dissertation wurden veröffentlicht:

R. J. Kloetzing, T. Thaler, P. Knochel, "An improved asymmetric Reformatsky reaction mediated by (-)-*N,N*-dimethylaminoisoborneol", *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1125-1128.

R. J. Kloetzing, P. Knochel, "Ferrocenyl-QUINAP: A planar chiral P,N-ligand for palladium-catalyzed allylic substitution reactions", *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 116-123.

*Irre dich immer wieder, aber jedes
Mal ein bisschen weniger*

Piet Hein

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift	Fur	2-Furyl
abs.	wasserfrei	EN	Elektronegativität
Ac	Acetyl	GC	Gaschromatographie
acac	Acetylacetonat	gef.	gefunden
Äquiv.	Äquivalente	ges.	gesättigt
ber.	berechnet	h	Stunden
BSA	<i>N,O</i> -Bis(trimethylsilyl)- acetamid	HPLC	Hochleistungsflüssigkeits- chromatographie
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium	HR-MS	Hochauflösende Massen- spektrometrie
<i>t</i> -BuLi	<i>tert</i> -Butyllithium		
CBS	Corey, Bakshi, Shibata	<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -Propyl
CH ₂ Cl ₂	Dichlormethan	IR	Infrarot
cod	Cyclooctadien	kat.	katalytisch
cp	Cyclopentadienyl	konz.	konzentriert
d	Tag	L*	chiraler Ligand
Δ	Rückfluss	LDA	Lithiumdiisopropylamid
<i>de</i>	Diastereomerenüberschuss	Me	Methyl
dba	Dibenzylidenaceton	Met	Metall
DAIB	<i>N,N</i> -Dimethylamino- isoborneol	min	Minuten
DC	Dünnschichtchromatographie	nbd	Norbornadien
DME	Dimethoxyethan	NMR	Magnetische Kernspinresonanz
DMAP	4-Dimethylaminopyridin	<i>o</i> -	<i>ortho</i> -
DMF	Dimethylformamid	<i>p</i> -	<i>para</i> -
DMPU	<i>N,N</i> -Dimethyltetrahydro- pyrimidinon	RT	Raumtemperatur
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss	Schmelzpkt.	Schmelzpunkt
EI MS	Massenspektrometrie mit elektronischer Ionisation	THF	Tetrahydrofuran
Et ₂ O	Diethylether	TMS	Trimethylsilyl
		Umkrist.	Umkristallisation

INHALTSVERZEICHNIS

THEORETISCHER TEIL

1. EINLEITUNG	2
1.1. Asymmetrische Katalyse.....	3
1.2. Diphosphanliganden für die asymmetrische Katalyse.....	5
1.3. P,N-Liganden in der asymmetrischen Katalyse	6
1.4. Ferrocenylliganden.....	7
2. AUFGABENSTELLUNG	11
2.1. Ferrocenyl-QUINAP: Ein neuer planar chiraler P,N-Ligand	11
2.2. Heterocyclische Liganden vom TANIAPHOS-Typ	11
2.3. Anwendung der Magnesium-Oppenauer-Oxidation zur Darstellung von Metallocenylketonen.....	12
2.4. Optimierung der asymmetrischen Reformatsky-Reaktion	12
3. FERROCENYL-QUINAP: EIN NEUER PLANAR CHIRALER P,N-LIGAND.....	14
3.1. Einleitung	14
3.1.1. P,N-Liganden	14
3.1.2. Synthese 1,2-disubstituierter Ferrocene durch diastereoselektive <i>ortho</i> - Metallierung	17
3.2. Synthese des P,N-Liganden 8	20
3.2.1. Diastereoselektive <i>ortho</i> -Metallierung und Negishi-Kreuzkupplung	20
3.2.2. Optimierung des Sulfoxid/Lithium-Austauschs.....	22
3.3. Einsatz in der asymmetrischen Katalyse	27
3.3.1. Palladium-katalysierte allylische Alkylierung	27
3.3.2. Palladium-katalysierte allylische Aminierung	29
3.3.3. Weitere Übergangsmetall-katalysierte asymmetrische Reaktionen mit den P,N- Liganden 8a,b.....	31
3.4. Zusammenfassung.....	33
4. UNTERSUCHUNGEN ZUR TANIAPHOS-LIGANDEN-STRUKTUR.....	35
4.1. Einleitung	35
4.1.1. Entwicklung des TANIAPHOS-Liganden	35
4.1.2. Heterocyclische Liganden in asymmetrischen Hydrierungs-reaktionen.....	37

4.2. Ein Benzothiophen-Analogon zu TANIAPHOS.....	39
4.2.1. Synthese von Benzothiophen-TANIAPHOS 9	39
4.2.2. Anwendung von Benzothiophen-TANIAPHOS 9 in asymmetrischen Hydrierungsreaktionen	41
4.2.3. Zusammenfassung	45
4.3. Ein Benzofuran-Analogon zu TANIAPHOS	46
4.3.1. Synthese von Benzofuran-TANIAPHOS 10.....	46
4.3.2. Anwendung von Benzofuran-TANIAPHOS 10 in asymmetrischen Hydrierungsreaktionen	49
4.3.3. Untersuchung der Umlagerungsreaktion am Benzofurylalkohol 87.....	52
5. DARSTELLUNG VON METALLOCENYLKETONEN UND IHRE ANWENDUNG ZUR ASYMMETRISCHEN SYNTHESE VON BENZHYDROLDERIVATEN	57
5.1. Einleitung	57
5.1.1. Anwendung von Tricarbonylchromkomplexen in der stereo-selektiven Synthese	57
5.1.2. Die Reduktion von Ketonen mit dem CBS-Katalysator	59
5.2. Herstellung von Metallocenketonen durch die Magnesium-Oppenauer-Oxidation	60
5.2.1. Herstellung von Ferrocenylalkoholen	60
5.2.2. Oxidation von Ferrocenylalkoholen.....	62
5.2.3. Herstellung von Metallocenylketonen durch eine Ein-Topf-Synthese	66
5.2.4. Ein möglicher Mechanismus	70
5.2.5. Zusammenfassung	71
5.3. Asymmetrische Synthese von Benzhydrolen durch Reduktion von Tricarbonylchromkomplexen aromatischer Ketone.....	72
5.3.1. Möglichkeiten zur asymmetrischen Synthese von Benzhydrolderivaten	73
5.3.2. Optimierung der CBS-Reduktion an Tricarbonylchromkomplexen aromatischer Ketone	74
5.3.3. Anwendung der CBS-Reduktion zur Synthese von Benzhydrolderivaten.....	77
6. OPTIMIERUNG DER ASYMMETRISCHEN REFORMATSKY-REAKTION	81
6.1. Einleitung	81
6.1.1. Zinkorganische Verbindungen als nützliche Bausteine in der Synthese komplexer Zielmoleküle	81
6.1.2. Die Reformatsky-Reaktion.....	82
6.1.3. Die asymmetrische Reformatsky-Reaktion.....	83
6.2. Optimierung der Reaktionsbedingungen.....	85
6.2.1. Untersuchungen zur Deprotonierung von Aminoalkoholen	85
6.2.2. Untersuchung verschiedener Aminoalkohole	87
6.3. Erweiterung der Anwendungsbreite für die optimierte Reformatsky-Reaktion. 90	
6.3.1. Umsetzung des Reformatsky-Reagenzes mit verschiedenen Aldehyden	90
6.3.2. Umsetzung des Difluorzinkreagenzes mit verschiedenen Aldehyden	95
6.3.3. Untersuchung des positiven Effekts durch schwefelhaltige Substrate.....	97

6.4. Zusammenfassung und Ausblick	98
7. ZUSAMMENFASSUNG	99
7.1. P,N-Ligand 8 und die Optimierung des Sulfoxid/Lithium-Austauschs	99
7.2. Heterocyclische Liganden vom TANIAPHOS-Typ	100
7.3. Anwendung der Magnesium-Oppenauer-Oxidation zur Darstellung von Metallocenylketonen.....	100
7.4. Optimierung der asymmetrischen Reformatsky-Reaktion	101

EXPERIMENTELLER TEIL

1. VORBEMERKUNGEN	103
1.1. Allgemeines	103
1.1.1. Pumpen	103
1.1.2. Autoklaven.....	103
1.2. Trocknung und Reinigung von Lösungsmitteln.....	103
1.3. Reagenzien	104
1.4. Chromatographie	105
1.4.1. Säulenchromatographie.....	105
1.4.2. Dünnschichtchromatographie	105
1.5. Analytische Methoden.....	105
1.5.1. ¹ H-Kernspinresonanz-Spektroskopie (¹ H-NMR)	105
1.5.2. ¹³ C-Kernspinresonanz-Spektroskopie (¹³ C-NMR).....	106
1.5.3. ³¹ P-Kernspinresonanz-Spektroskopie (³¹ P-NMR).....	106
1.5.4. Infrarot-Spektren.....	106
1.5.5. Massenspektren.....	106
1.5.6. Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC)	107
1.5.7. Gaschromatographie	107
1.5.8. Polarimetrie.....	107
1.5.9. Schmelzpunkte.....	107
1.6. Startmaterialien.....	107
1.6.1. 3-Methoxy-3-methylbutanal	108
1.6.2. Cymantrencarbaldehyd (101).....	108
1.6.3. Tricarbonylchrombenzaldehyd (100).....	109
1.6.4. (R,S)-Phenylferrocenylsulfoxid	110
2. FERROCENYL-QUINAP: EIN NEUER PLANAR CHIRALER P,N-LIGAND.....	112
2.1. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur ortho-Lithiierung von (S)-p-Tolylferrocenyl- sulfoxid mit anschließender Kreuz-kupplungsreaktion (AAV1)	112
2.1.1. (S _{FC} ,S)-[2-(1-Isochinolinyl)-ferrocen-1-yl]-p-tolylsulfoxid (27a)	112

2.1.2.	(<i>S</i> _{Fc} , <i>S</i>)-[2-(8-Quinoliny)-ferrocen-1-yl]- <i>p</i> -tolylsulfoxid (27b).....	113
2.2.	Allgemeine Arbeitsvorschrift zum Sulfoxid/Lithium-Austausch mit Phenyllithium (AAV2).....	114
2.2.1.	(<i>S</i> _{Fc})-1-Iod-2-phenylferrocen (35).....	114
2.2.2.	(<i>S</i> _{Fc})-[2-(1-Isoquinoliny)ferrocen-1-yl]diphenylphosphan-Boran-Komplex (29a).	115
2.2.3.	(<i>S</i> _{Fc})-[2-(8-Quinoliny)ferrocen-1-yl]diphenylphosphan-Boran-Komplex (29b)	116
2.3.	Untersuchungen zum Sulfoxid/Lithium-Austausch an <i>ortho</i>-substituierten Ferrocenen	117
2.3.1.	(2-Iod-4-methylphenyl)(4-methylphenyl)sulfoxid (39).....	117
2.3.2.	(<i>S</i> _{Fc})-1-Hydroxymethyl-2-phenylferrocen (40).....	118
2.4.	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Entschützung von Phosphan-Boran-Komplexen (AAV3).....	118
2.4.1.	(<i>S</i> _{Fc})-[2-(1-Isochinoliny)ferrocen-1-yl] diphenylphosphan (8a).....	119
2.4.2.	(<i>S</i> _{Fc})-[2-(8-Chinoliny)ferrocen-1-yl]diphenylphosphan (8b)	119
2.5.	Einsatz der Liganden 8a,b in der asymmetrischen Katalyse	120
2.5.1.	Enantioselektive Allylierung von Malonsäuredimethylester.....	120
2.5.2.	Enantioselektive allylische Aminierung von 3-Acetoxy-1,3-diphenylpropen....	121
2.5.3.	Rhodium-katalysierte Hydroborierung von Styrol	122
2.5.4.	Rhodium-katalysierte Addition von Phenylboronsäure an Cyclohexenon.....	123
2.5.6.	Kupfer-katalysierte Addition von Diethylzink an Chalcon	123
3.	HETEROCYCLISCHE TANIAPHOS-DERIVATE	124
3.1.	Friedel-Crafts-Acylierung von Ferrocen mit heterocyclischen Carbonsäurechloriden	124
3.1.1.	Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV5)	124
3.1.2.	Darstellung von 3-Benzothiénylferrocenylketon 77	124
3.1.3.	Darstellung von 3-Benzofurylferrocenylketon 11a	125
3.2.	CBS-Reduktion heterocyclischer Ferrocenylketone	125
3.2.1.	Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV6)	125
3.2.2.	Darstellung von (<i>R</i>)-(α -Hydroxy(3-benzothiényl)methyl)ferrocen (78).....	126
3.2.2.	Darstellung von (<i>S</i>)-(α -Hydroxy(3-benzofuryl)methyl)ferrocen (83a).....	127
3.3.	Darstellung der Methylether 74 und 87	128
3.3.1.	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur solvolytischen Methylierung (AAV7)	128
3.3.2.	Darstellung von (<i>R</i>)-(α -Methoxy(3-benzothiényl)methyl)ferrocen (74).....	129
3.3.3.	Darstellung von (<i>S</i>)-(α -Methoxy(3-benzothiényl)methyl)ferrocen (87) durch solvolytische Methylierung.....	130
3.3.4.	Darstellung von (<i>S</i>)-(α -Methoxy(3-benzothiényl)methyl)ferrocen (87) durch nucleophile Methylierung	130
3.4.	Untersuchung der Umlagerungsreaktion bei der Synthese von Methylether 87	131
3.4.1.	Darstellung des Acetals 88.....	131
3.4.2.	Untersuchung der Umlagerung mit verschiedenen Säuren.....	132

3.5. Synthese der heterocyclischen TANIAPHOS-Analoga aus den Methylethern 74 und 87	133
3.5.1. Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV8)	133
3.5.2. (<i>S</i> _{FC})-1-Diphenylphosphano-2-[α -(<i>R</i>)-methoxy-(2-diphenylphosphano-3-benzo[b]thienyl)methyl]ferrocen (9).....	133
3.5.3. (<i>R</i> _{FC})-1-Diphenylphosphano-2-[α -(<i>S</i>)-methoxy-(2-diphenylphosphano-3-benzo[b]furyl)methyl]ferrocen (10).....	134
3.6. Anwendung heterocyclischer TANIAPHOS-Analoga in asymmetrischen Hydrierungsreaktionen.....	136
3.6.1. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Rh-katalysierten Hydrierung (AAV9)	136
3.6.2. Darstellung von 2-Methylbernsteinsäuredimethylester (66)	137
3.6.3. Darstellung von <i>N</i> -Acetylphenylalaninmethylester (58)	137
3.6.4. Darstellung von 1,3-Diphenyl-3-hydroxypropanon (79).....	138
4. ANWENDUNG DER MG-OPPENAUEROXIDATION AUF METALLOCENE	140
4.1. Synthese der Ferrocenylalkohole 83a-i	140
4.1.1. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von Ferrocenyl-alkoholen aus Tri- <i>n</i> -butylzinnferrocen (AAV10).....	140
4.1.2. Darstellung von (<i>R,S</i>)-(α -Hydroxy(3-benzofuryl)methyl)ferrocen (83a)	140
4.1.3. Darstellung von (<i>R,S</i>)-(α -Hydroxy(2-benzofuryl)methyl)ferrocen (83b)	140
4.1.4. Darstellung von (<i>R,S</i>)-(α -Hydroxy(3-pyridyl)methyl)ferrocen (83c)	141
4.1.5. Darstellung von (<i>R,S</i>)-(α -Hydroxy(4-pyridyl)methyl)ferrocen (83d).....	142
4.1.6. Darstellung von (<i>R,S</i>)-(α -Hydroxy(2-pyridyl)methyl)ferrocen (83e)	142
4.1.7. Darstellung von (<i>R,S</i>)- α -Hydroxy-(1-methylindol-3-yl)methyl-ferrocen (83f)...	143
4.1.8. Darstellung von (<i>R,S</i>)- α -Hydroxy-(1-tosylindol-3-yl)methyl-ferrocen (83g)	144
4.1.9. Darstellung von (<i>S</i> _{FC})-(2-(α -Hydroxy(phenyl)methyl)ferrocen-1-yl)- <i>p</i> -(<i>S</i>)-tolylsulfoxid (83h).....	145
4.1.10. Darstellung von 2-[4-(α -hydroxy(phenyl)methyl)phenyl]ethinyl-ferrocen (83i) 146	
4.2. Hydrid-Transfer-Oxidation von Ferrocenylalkoholen	146
4.2.1. Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV11)	146
4.2.2. Darstellung von Diferrocenylketon (11j).....	147
4.2.3. Darstellung von 3-Benzofurylferrocenylketon (11a).....	147
4.2.4. Darstellung von 3-Benzofurylferrocenylketon (11b).....	148
4.2.5. Darstellung von 3-Pyridylferrocenylketon (11c).....	148
4.2.6. Darstellung von 4-Pyridylferrocenylketon (11d).....	149
4.2.7. Darstellung von (1-Methylindol-3-yl)ferrocenylketon (11f).....	150
4.2.8. Darstellung von (1-Tosylindol-3-yl)ferrocenylketon (11g).....	150
4.2.9. Darstellung von (<i>S</i> _{FC})-(2-benzoylferrocen-1-yl)- <i>p</i> -(<i>S</i>)-tolylsulfoxid (11h).....	151
4.2.10. Darstellung von 2-[4-benzoylphenyl]ethinyl-ferrocen (11i)	152
4.3. Ein-Topf-Synthese von Metallocenketonen durch Addition von Grignard-Reagenzien an Aldehyde mit anschließender Hydrid-Transfer-Oxidation (Allgemeine Arbeitsvorschrift 12)	152
4.3.1. 3-Benzofurylferrocenylketon (11a)	153
4.3.2. Benzoyltricarbonsylchrombenzol (11l).....	154
4.3.3. (4-Methoxybenzoyl)-tricarbonylchrombenzol (11m).....	154
4.3.4. (4-Phenylbenzoyl)-tricarbonylchrombenzol (11n)	155

4.3.5.	(1-Naphthyl)-tricarboxylchromphenyl-ke-ton (11o).....	156
4.3.6.	(2-Naphthyl)-tricarboxylchromphenyl-ke-ton (11p).....	156
4.3.7.	(4-Methylbenzoyl)-tricarboxylchrombenzol (11q).....	157
4.3.8.	(4- <i>N,N</i> -Dimethylaminobenzoyl)-tricarboxylchrombenzol (11r).....	158
4.3.9.	(4- <i>d</i> -benzoyl)-tricarboxylchrombenzol (11s).....	158
4.3.10.	(4-Chlorbenzoyl)-tricarboxylchrombenzol (11t).....	159
4.3.11.	(4-Brombenzoyl)-tricarboxylchrombenzol (11u).....	160
4.3.12.	(4-Iodbenzoyl)-tricarboxylchrombenzol (11v).....	160
4.3.14.	Isopropyl-tricarboxylchromphenyl-ke-ton (11w).....	161
4.3.14.	Benzoylcymantren (11k).....	161
4.4.	Asymmetrische Synthese von Benzhydrolderivaten aus Tricarboxylchromkomplexen	162
4.4.1.	Allgemeine Arbeitsvorschrift für die CBS-Reduktion von Tricarboxylchromkomplexen (AAV13).....	162
4.4.2.	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung der racemischen Benzhydrolderivate (AAV14).....	163
4.4.3.	(<i>R</i>)-(4-Methoxyphenyl)phenylmethanol (12a).....	163
4.4.4.	(<i>R</i>)-(<i>p</i> -Biphenyl)phenylmethanol (12b).....	164
4.4.5.	(<i>R</i>)-(4-Methylphenyl)phenylmethanol (12c).....	165
4.4.6.	(<i>R</i>)-(2-Naphthyl)phenylmethanol (12d).....	166
4.4.7.	(<i>R</i>)-(4-Bromphenyl)phenylmethanol (12e).....	167
4.4.8.	(<i>R</i>)-(4-Chlorphenyl)phenylmethanol (12f).....	168
4.4.9.	(<i>R</i>)-(4-Iodphenyl)phenylmethanol (12g).....	169
4.4.10.	(<i>R</i>)-(4- <i>N,N</i> -Dimethylaminophenyl)phenylmethanol (12h).....	170
5.	EXPERIMENTE ZUR ASYMMETRISCHEN REFORMATSKY-REAKTION.....	171
5.1.	Allgemeine Arbeitsvorschriften	171
5.1.1.	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung des Reformatsky-Reagenz und Umsetzung mit Aldehyden (AAV15).....	171
5.1.2.	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung des Difluorzink-Reagenz und Umsetzung mit Aldehyden (AAV16).....	172
5.2.	Darstellung der β-Hydroxyester 14a-p.....	172
5.2.1.	(<i>S</i>)-3-Phenyl-3-hydroxypropansäuremethylester (14a).....	172
5.2.2.	(<i>S</i>)-3-(4-Bromphenyl)-3-hydroxypropansäuremethylester (14b).....	173
5.2.3.	(<i>S</i>)-3-(2-Bromphenyl)-3-hydroxypropansäuremethylester (14c).....	174
5.2.4.	(<i>S</i>)-3-(4-Chlorphenyl)-3-hydroxypropansäuremethylester (14d).....	174
5.2.5.	(<i>S</i>)-3-(4-Cyanophenyl)-3-hydroxypropansäuremethylester (14e).....	175
5.2.6.	(<i>S</i>)-3-(4- <i>iso</i> -Propylphenyl)-3-hydroxypropansäuremethylester (14f).....	176
5.2.7.	(<i>S</i>)-3-(4-Methylthiophenyl)-3-hydroxypropansäuremethylester (14g).....	176
5.2.8.	(<i>S</i>)-3-(3-Benzothieryl)-3-hydroxypropansäuremethylester (14h).....	177
5.2.9.	(<i>S</i>)-3-(2-Thienyl)-3-hydroxypropansäuremethylester (14i).....	178
5.2.10.	(<i>S</i>)-3-(3-Thienyl)-3-hydroxypropansäuremethylester (14j).....	178
5.2.11.	(<i>S</i>)-3-(2-Furyl)-3-hydroxypropansäuremethylester (14k).....	179
5.2.12.	(<i>R</i>)-3-Hydroxy-5,5-dimethylhexansäuremethylester (14l).....	180
5.2.13.	(<i>R</i>)-3-Hydroxyoctansäuremethylester (14m).....	181
5.2.14.	(<i>R</i>)-3-Hydroxy-5-methoxy-5-methylhexansäuremethylester (14n).....	181
5.2.15.	(<i>S</i>)-4-Benzyl-oxy-3-hydroxybutansäuremethylester (14o).....	182

5.2.16.	(<i>S</i>)-3-Hydroxy-5-phenyl-4-(<i>E</i>)-pentensäuremethylester (14o).....	183
5.3.	Darstellung der Difluor-β-hydroxyester 15a-f.....	183
5.3.1.	(<i>R</i>)-3-Phenyl-2,2-difluor-3-hydroxypropansäureethylester (15a).....	183
5.3.2.	(<i>R</i>)-3-(4-Bromphenyl)-2,2-difluor-3-hydroxypropansäureethylester (15b)	184
5.3.3.	(<i>R</i>)-3-(4-Cyanophenyl)-2,2-difluor-3-hydroxypropansäureethylester (15c)	185
5.3.4.	(<i>S</i>)-3-(2-Thienyl)-2,2-difluor-3-hydroxypropansäureethylester (15d)	186
5.3.5.	(<i>R</i>)-3-(3-Thienyl)-2,2-difluor-3-hydroxypropansäureethylester (15e)	186
5.2.6.	(<i>R</i>)-2,2-Difluor-3-hydroxy-5,5-dimethylhexansäureethylester (15f).....	187

ANHANG

1.	STRUKTUR DES UMLAGERUNGSPRODUKTS 88.....	190
1.1.	NMR	190
1.1.1.	Zuordnung.....	190
1.1.2.	COLOC-Spektrum	191
1.2.	Röntgenstrukturanalyse	192
	LEBENS LAUF	197

A.

Theoretischer Teil

1. Einleitung

Die Synthese organischer Verbindungen in optisch reiner Form stellt eine wichtige Herausforderung auf dem Gebiet der organischen Chemie dar.¹ Zahlreiche Pharmazeutika und Pestizide besitzen stereogene Zentren und treten in zwei enantiomeren Formen auf, von denen meist nur eine die erwünschte Wirkung zeigt. Das unerwünschte Enantiomer kann inaktiv sein oder andere als die erwünschten Eigenschaften besitzen.² Bei der Synthese von Wirkstoffen für Medikamente oder den Pflanzenschutz ist es daher von besonderem Interesse, enantiomerenreine Wirkstoffe darstellen zu können. Um dieses Ziel zu erreichen, stehen verschiedene Methoden zur Verfügung.

Bei der klassischen Racematspaltung wird das Produkt einer nicht-enantioselektiven Reaktion durch Umsetzung mit optisch reinen Naturstoffen in diastereomere Komplexe überführt, die durch Kristallisation getrennt werden. Das unerwünschte Enantiomer kann nur in Ausnahmefällen racemisiert und in den Trennprozeß zurückgeführt werden. Meist geht es aber verloren, wodurch die maximale Ausbeute lediglich 50% beträgt.

Eine andere Möglichkeit ist die stereoselektive Synthese unter Verwendung chiraler Auxiliare, die allerdings den schwerwiegenden Nachteil aufweist, daß das Auxiliar in einem zusätzlichen Reaktionsschritt abgespalten werden muss. Methoden, bei denen die Abspaltung des chiralen Auxiliars unter den Reaktionsbedingungen erfolgt, stellen eine Ausnahme dar.³

Das Potential von Wirkstoffsynthesen, die sich als Edukt eines enantiomerenreinen Naturstoffs (ex-chiral-pool Synthese) bedienen, wird durch deren begrenzte Anzahl beschränkt. Nur wenige enantiomerenreine Naturstoffe stehen in wirtschaftlich interessanten Maßstäben zur Verfügung.

Reaktionen mit Enzymen und katalytischen Antikörpern weisen oft vollständige Enantioselektivität auf. Gerade die kinetische Racematspaltung mit Enzymen wurde in jüngerer Zeit zu einer wirtschaftlichen Möglichkeit zur Synthese enantiomerenreiner industrieller Zwischenprodukte weiterentwickelt.⁴

¹ R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, **1994**.

² D. Enders, R.W. Hoffmann, *Chem. Unserer Zeit* **1985**, *19*, 177.

³ F. Glorius, N. Spielkamp, S. Holle, R. Goddard, C. W. Lehmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2850; *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2910.

⁴ Für eine Übersicht siehe: M. Breuer, K. Ditrich, T. Habicher, B. Hauer, M. Keßeler, R. Stürmer, T. Zelinski, *Angew. Chem Int. Ed.* **2004**, *43*, 788; *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 806.

Die Durchführung enantioselektiver Reaktionen mit Hilfe artifizierlicher Katalysatoren stellt ebenfalls eine vielversprechende Alternative dar. Ein in geringen Mengen eingesetzter Katalysator kann bei zahlreichen natürlichen wie künstlichen Substraten hochselektive Umsetzungen bewirken und stellt aufgrund der hohen chiralen Ökonomie die wirtschaftlichste und effizienteste Methode dar, enantiomerenreine Substanzen zu synthetisieren.

1.1. Asymmetrische Katalyse

Die gezielte Synthese enantiomerenreiner Verbindungen aus achiralen Vorstufen galt lange als Domäne der belebten Welt. Erst im letzten Drittel des vergangenen Jahrhunderts wurden künstliche Methoden zur asymmetrischen Synthese entwickelt. 2001 wurden William S. Knowles, Ryoji Noyori und K. Barry Sharpless für ihre herausragenden Verdienste auf diesem Gebiet mit dem Nobelpreis ausgezeichnet.⁵

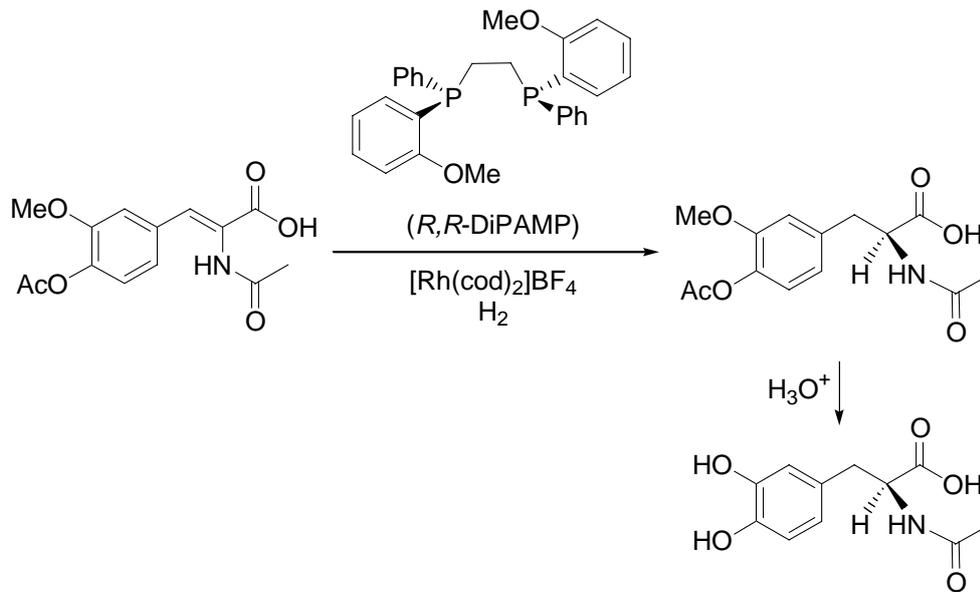
1968 berichteten Horner⁶ und Knowles⁷ unabhängig voneinander über die erste homogene asymmetrische Hydrierung mit Hilfe eines chiral modifizierten Wilkinson-Komplexes. In der Folgezeit optimierte Knowles die Hydrierung α,β -ungesättigter Carbonsäuren im Hinblick auf die industrielle Synthese des gegen die Parkinsonsche Krankheit wirksamen L-DOPA.⁸ Das Verfahren wird kommerziell bei Monsanto eingesetzt (Schema 1).

⁵ J. Hartung, *Nachr. a. d. Chem.* **2001**, 49, 1390.

⁶ L. Horner, H. Siegel, H. Buthe, *Angew. Chem.* **1968**, 80, 1034.

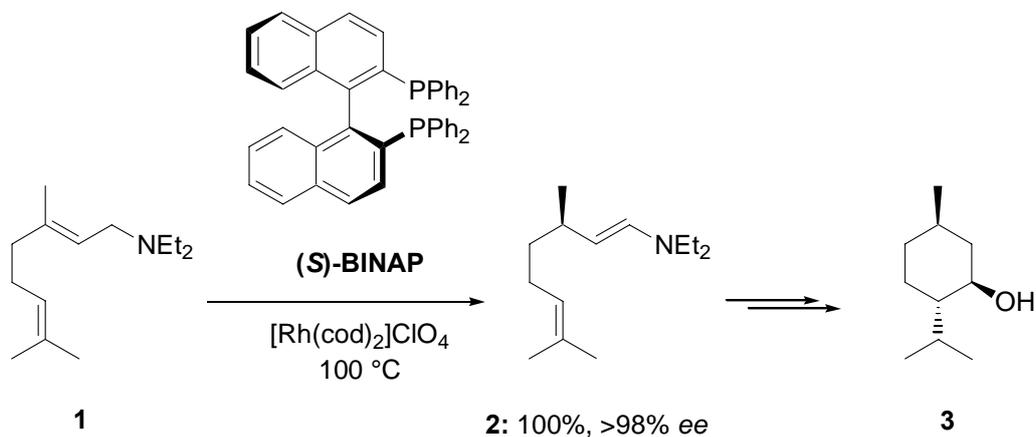
⁷ W. S. Knowles, M. J. Sabacky, B. D. Vineyard, D. J. Weinkauff, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1968**, 1445.

⁸ a) W. S. Knowles, *Acc. Chem. Res.* **1983**, 16, 106. b) W. S. Knowles, M. J. Sabacky, B. D. Vineyard, D. J. Weinkauff, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 2567. c) W. S. Knowles, *J. Chem. Educ.* **1986**, 63, 222.



Schema 1: L-DOPA-Synthese bei Monsanto nach Knowles

Noyori entwickelte 1980 mit BINAP⁹ einen sehr vielseitigen Diphosphanliganden, mit dem unter anderem die chemische Synthese von (*R*)- und (*S*)-Aminosäuren und die stereoselektive Synthese von (-)-Menthol möglich wurde (Schema 2). Das Verfahren wird kommerziell von der Firma Takasago eingesetzt.



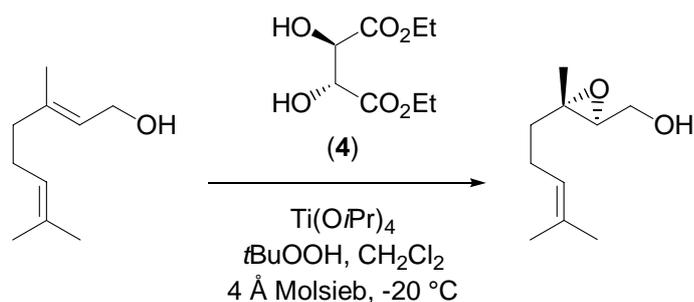
Schema 2: (-)-Mentholsynthese nach Noyori

Der Schlüsselschritt ist hierbei die Rhodium-katalysierte Umlagerung des Geranylamins **1** zum Enamin des Citronellals (**2**). Dieses dient nicht nur zur Synthese von (-)-Menthol **3**,

⁹ A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932.

sondern auch von anderen isoprenoiden Naturstoffen wie beispielsweise α -Tocopherol (Vitamin E).¹⁰

Sharpless fand 1980 ein fast universelles Verfahren zur Epoxidierung von Allylalkoholen¹¹ (Schema 3) und 1989 eine asymmetrische Variante der Osmiumtetroxid-katalysierten Synthese von 1,2-Diolen aus Olefinen.¹²



Schema 3: Epoxidierung von Allylalkoholen nach Sharpless

Die drei beschriebenen Verfahren zeichnen sich dadurch aus, dass die asymmetrische Induktion durch chirale Liganden – DiPAMP, BINAP oder Diethyltartrat (**4**) – bewirkt und durch ein Übergangsmetallion – Rhodium(I) oder Titan (IV) – vermittelt wird. Für den stereochemischen Verlauf der Reaktion hat der Ligand also eine ausschlaggebende Bedeutung.

1.2. Diphosphanliganden für die asymmetrische Katalyse

Wie schon Schema 1 und Schema 2 zeigen, sind chelatisierende Diphospane wirksame Liganden für die asymmetrische Katalyse. Sie koordinieren besonders gut an niederwertige späte Übergangsmetalle. Diese Komplexe katalysieren vor allem Hydrierungsreaktionen mit hoher Effizienz.¹ Abbildung 1 zeigt Beispiele für chelatisierende Diphospane: DIOP¹³ (Kagan, 1971), BPPM¹⁴ (Achiwa, 1976), CHIRAPHOS¹⁵ (Bosnich, 1977), PROPHOS¹⁶

¹⁰ H. Takaya, T. Ohta, N. Sayo, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, S. Inoue, I. Kasahara, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1596.

¹¹ T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974.

¹² E. N. Jacobsen, I. Markó, W. S. Mungall, G. Schröder, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *110*, 1968.

¹³ H. B. Kagan, T. P. Dang, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6429.

¹⁴ K. J. Achiwa, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 8256.

¹⁵ M. D. Fryzuk, B. J. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6262.

¹⁶ M. D. Fryzuk, B. J. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 5491.

(Bosnich, 1978), DuPHOS¹⁷ (Burk, 1991), BICP¹⁸ (Zhang, 1997), PHANEPHOS¹⁹ (Rossen, 1997), PENNPHOS²⁰ (Zhang, 1998).

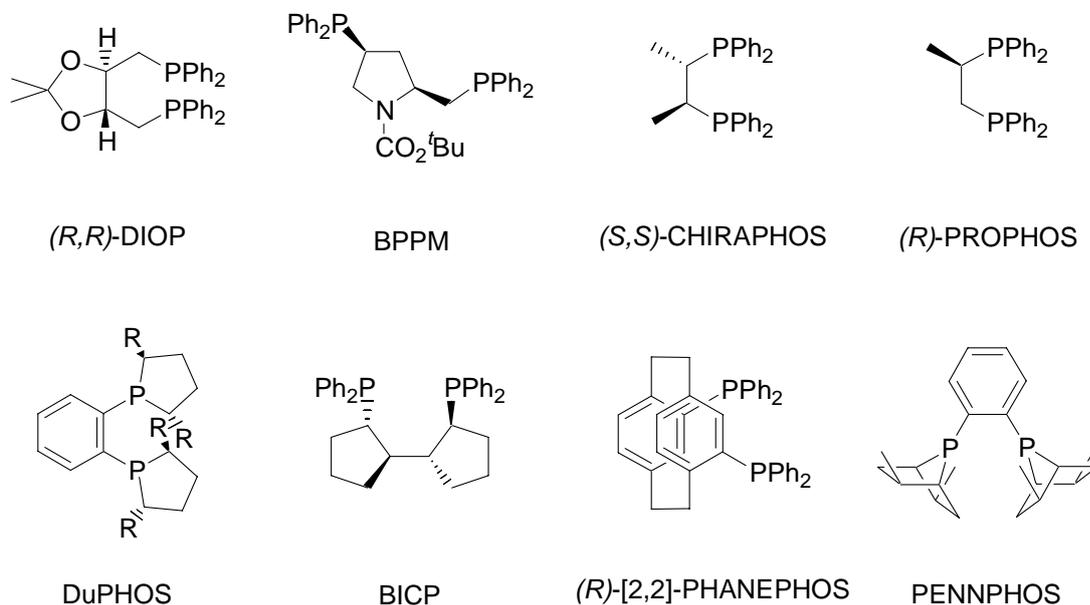


Abbildung 1: Chirale chelatisierende Diphosphanliganden für die asymmetrische Katalyse

1.3. P,N-Liganden in der asymmetrischen Katalyse

Chelatisierende Liganden, die einen Phosphor-Donor und einen Stickstoff-Donor besitzen (P,N-Liganden) stellen eine weitere Klasse wichtiger Liganden für die asymmetrische Katalyse dar. Sie erwiesen sich als besonders geeignete Liganden für Palladium, Iridium und Kupfer. Ihre Komplexe katalysieren beispielsweise allylische Substitutionsreaktionen oder desymmetrisierende Heck-Reaktionen.²¹ Abbildung 2 zeigt zwei Beispiele für herausragende P,N-Liganden: PHOX²² (Pfaltz und Helmchen, 1993) und das Diamid **5**²³ (Trost, 1992).

¹⁷ M. J. Burk, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8518.

¹⁸ G. Zhu, P. Cao, Q. Jiang, X. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1799.

¹⁹ P. J. Pye, K. Rossen, R. A. Reaner, N. N. Tsou, R. P. Volante, P. J. Reider, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6207.

²⁰ Q. Jiang, Y. Jiang, D. Xiao, P. Cao, X. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1100; *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1203.

²¹ Für eine Übersicht, siehe: F. Fache, E. Schulz, M. L. Tommasino, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2159.

²² a) P. v. Matt, A. Pfaltz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 566; *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 614. b) J. Sprinz, G. Helmchen, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1769. c) P. v. Matt, O. Loiseleur, G. Koch, A. Pfaltz, C. Lefeber, T. Feucht, G. Helmchen, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 573.

²³ B. M. Trost, D. L. Van Vranken, C. Bingel, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9327.

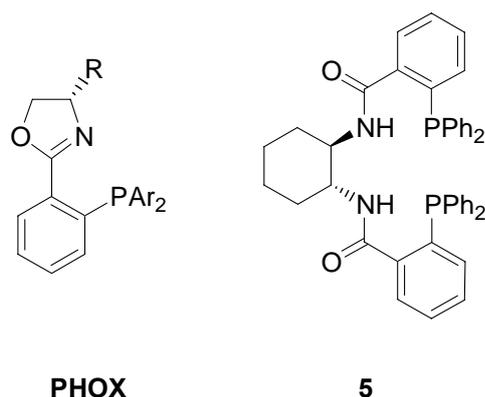
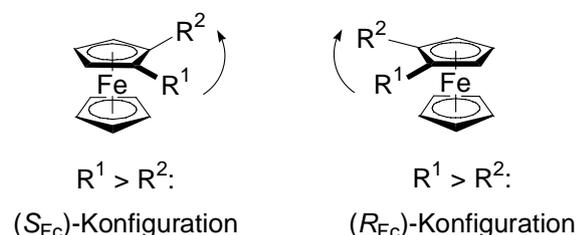


Abbildung 2: Chirale chelatisierende P,N-Liganden für die asymmetrische Katalyse

1.4. Ferrocenylliganden

Wegen seiner Stabilität und der zahlreichen Derivatisierungsmöglichkeiten spielt Ferrocen als Gerüst für chirale Liganden eine besondere Rolle.²⁴ Eine der interessantesten Eigenschaften im Hinblick auf die Stereochemie ist die planare Chiralität von 1,2- oder 1,3-disubstituierten Ferrocenen.²⁵



Schema 4: Planare Chiralität bei 1,2-disubstituierten Ferrocenen

Schema 4 zeigt, wie der Chiralitätssinn bei 1,2-disubstituierten Ferrocenen bestimmt wird.²⁶ R^1 und R^2 sind dabei unterschiedliche von Wasserstoff verschiedene Substituenten. Man erkennt, dass 1,2-disubstituierte Ferrocene keine Symmetrieelemente aufweisen und daher chiral sind, ohne ein asymmetrisches Kohlenstoffatom zu besitzen. Betrachtet man beide

²⁴ Für eine Übersicht über die Chemie des Ferrocens, siehe: a) A. Togni, T. Hayashi, *Ferrocenes: Homogeneous Catalysis, Organic Synthesis, Material Science*, VCH, Weinheim, **1995**. b) M. Perseghini, A. Togni, *Science of Synthesis* **2002**, *1*, 889. Für Übersichten über die Synthese chiraler Ferrocenderivate und von Ferrocenylliganden siehe: c) R. C. J. Atkinson, V. C. Gibson, N. J. Long, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 313. d) T. J. Colacot, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3101. e) A. Togni, N. Bieler, U. Burckhardt, C. Köllner, G. Pioda, R. Schneider, A. Schnyder, *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 1531. f) A. Togni, R. Dorta, C. Köllner, G. Pioda, *Pure Appl. Chem.* **1998**, *70*, 1477. g) H. B. Kagan, P. Diter, A. Gref, D. Guillauneux, A. Masson-Szymczak, F. Rebière, O. Riant, O. Samuel, S. Taudien, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 29.

²⁵ A. Togni, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 1475; *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1581.

Moleküle von oben und ordnet die Substituenten nach ihrer Priorität, so bestimmt der Umlaufsinn die Konfiguration. Bei einer Drehung gegen den Uhrzeigersinn (links in Schema 4) liegt (S_{Fc})-Konfiguration vor, bei einer Drehung im Uhrzeigersinn (rechts in Schema 4) hingegen (R_{Fc})-Konfiguration. Die Konfiguration der planaren Chiralität wird durch die η^5 -Koordination des Eisens fixiert. Eine Racemisierung ist daher im Vergleich zu axial chiralen Liganden wie BINAP, in denen die Chiralitätsachse durch Atropisomerie bestimmt wird, deutlich erschwert.

In seiner Pionierarbeit von 1970 beschrieb Ugi²⁷ die diastereoselektive *ortho*-Lithiierung des enantiomerenreinen Amins **6** und eröffnete damit die Möglichkeit, Ferrocenderivate unter Kontrolle der planaren Chiralität zu synthetisieren (Abbildung 3).

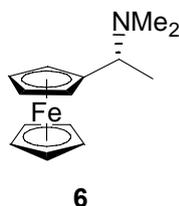


Abbildung 3: Ugis Amin **6**

Bald darauf entwickelten Hayashi und Kumada die Ferrocenylliganden PPFA²⁸ und BPPFA²⁹ (Abbildung 4), die sowohl Elemente planarer als auch zentraler Chiralität aufweisen, und wendeten sie erfolgreich in der asymmetrischen Hydrierung prochiraler Olefine an.

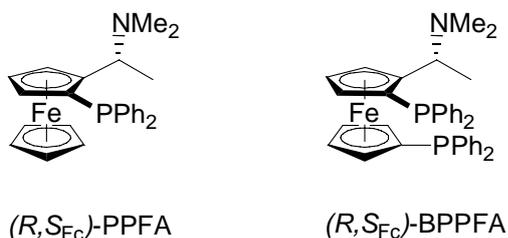


Abbildung 4: Ferrocenylliganden von Hayashi und Kumada

²⁶ K. J. Schlögl, *J. Organomet. Chem.* **1986**, 300, 219.

²⁷ a) D. Marquarding, H. Klusacek, G. Gokel, P. Hoffmann, I. Ugi, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 5389. b) G. W. Gokel, D. Marquarding, I. K. Ugi, *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 3052. c) G. Gokel, P. Hoffmann, H. Klusacek, D. Marquarding, I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1970**, 9, 65; *Angew. Chem.* **1970**, 82, 77.

²⁸ T. Hayashi, T. Mise, M. Fukushima, M. Kagotani, N. Nagashima, M. Kumada, *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1980**, 53, 1138.

²⁹ T. Hayashi, T. Mise, S. Mitachi, K. Yamamoto, M. Kumada, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 1133.

Togni³⁰ zeigte mit seinem 1994 entwickelten Ligand JOSIPHOS, wie sich Derivatisierungsmöglichkeiten kombinieren lassen, um aus dem Ferrocengerüst als Träger der chiralen Information verschiedene Liganden zu synthetisieren (Abbildung 5). Die Einführung der verschiedenen Phosphane folgt dabei der Idee des Baukastenprinzips.

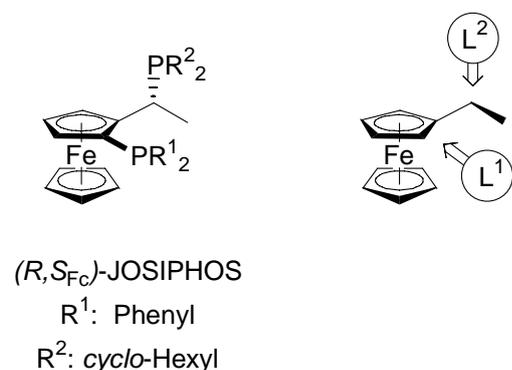
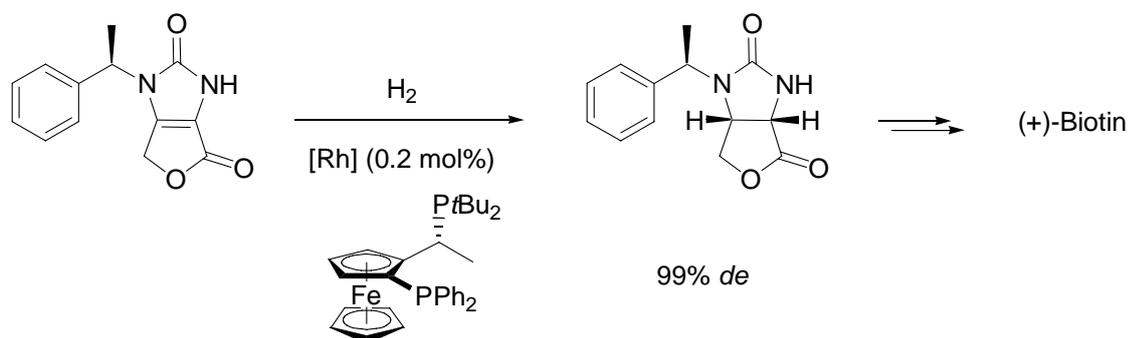


Abbildung 5: JOSIPHOS und sein modularer Syntheseansatz

Der rechte Teil von Abbildung 5 zeigt, wie durch sukzessive Reaktion des lithiierten chiralen Amins **6** mit einem achiralen elektrophilen Synthon (L¹) und mit einem achiralen nucleophilen Synthon (L²) eine Bibliothek^{24e} von chiralen Diphosphanen erstellt werden kann. Dieser modulare Syntheseansatz hat es ermöglicht, optimale Liganden für bestimmte Reaktionen mit bestimmten Substraten zu finden. Die optimierten Liganden erwiesen sich als effizient im industriellen Einsatz: JOSIPHOS (R¹ = Phenyl, R² = *tert*-Butyl) dient der Lonza AG als Ligand zur Rhodium-katalysierten Hydrierung bei der Synthese von (+)-Biotin.³¹

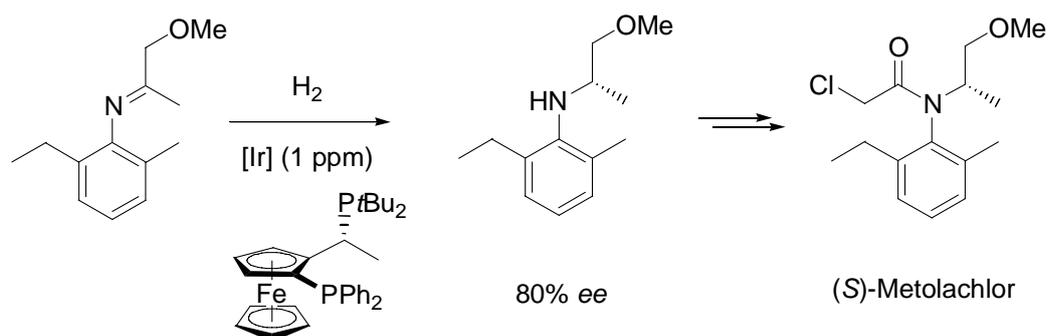


Schema 5: Biotinsynthese mit JOSIPHOS

³⁰ a) A. Togni, C. Breutel, A. Schnyder, F. Spindler, H. Landert, A. Tijani, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4062.
 b) A. Togni, N. Bieler, U. Burckhardt, C. Köllner, G. Pioda, R. Schneider, A. Schnyder, *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 1531.

³¹ J. McGarrity, F. Spindler, R. Fuchs, M. Eyer (Lonza AG), Eur. Pat. Appl. EP 624 587 A2; *Chem. Abstr.* **1995**, *122*, P81369.

Die Novartis AG verwendet JOSIPHOS ($R^1 = \text{Phenyl}$, $R^2 = 3,5\text{-Xylyl}$) zur Iridium-katalysierten Hydrierung eines Imins bei der Synthese des Herbizids (*S*)-Metolachlor[®]. Dabei wird ein Enantiomerenüberschuss von 80% *ee* erreicht, was für das agrochemische Produkt ausreichend ist. Die Reaktion wurde im Hinblick auf die Aktivität des Katalysators optimiert; weniger als 1 ppm Iridium ist erforderlich (Schema 6).³²



Schema 6: Synthese von (*S*)-Metolachlor mit JOSIPHOS

³² F. Spindler, B. Pugin, H.-P. Jalett, H.-P. Buser, U. Pittelkow, H.-U. Blaser (Novartis AG), *Chem. Ind. (Dekker)* **1996**, 68, 153.

2. Aufgabenstellung

2.1. Ferrocenyl-QUINAP: Ein neuer planar chiraler P,N-Ligand

Ziel des ersten Teils war es, den neuen planar chiralen P,N-Liganden **8** darzustellen (Abbildung 6). Der Ligand besitzt eine strukturelle Ähnlichkeit zu QUINAP, einem sehr nützlichen und vielseitig anwendbaren P,N-Liganden. Im Gegensatz zum axial chiralen QUINAP sollte die planare Chiralität des Ferrocenderivats **8** eine asymmetrische Synthese erlauben. Anschließend sollte untersucht werden, inwiefern sich der Ligand **8** als Ersatz für QUINAP eignet.

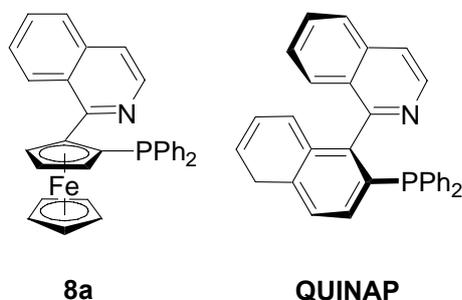


Abbildung 6: Der neue Ligand **8** und QUINAP

2.2. Heterocyclische Liganden vom TANIAPHOS-Typ

TANIAPHOS ist ein α,ϵ -Diphosphan-Ligand, der sich hervorragend für asymmetrische Rhodium- und Ruthenium-katalysierte Hydrierungsreaktionen eignet. Im zweiten Teil dieser Arbeit sollten Analoga von TANIAPHOS dargestellt werden, in denen der Phenylring des Originals durch Benzothiophen (Ligand **9**) oder durch Benzofuran (Ligand **10**) ersetzt ist (Abbildung 7).

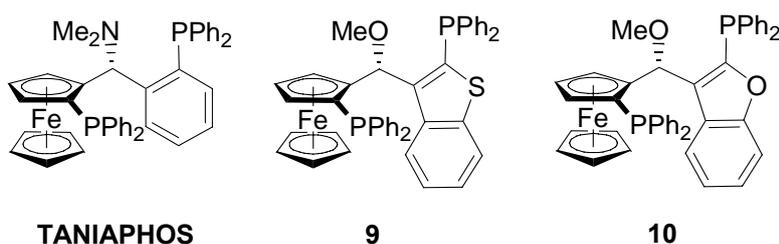
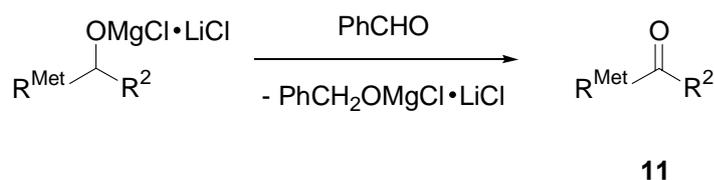


Abbildung 7: TANIAPHOS und die Analoga **9** und **10**

Die Liganden sollten in asymmetrischen Hydrierungsreaktionen untersucht werden.

2.3. Anwendung der Magnesium-Oppenauer-Oxidation zur Darstellung von Metallocenylketonen

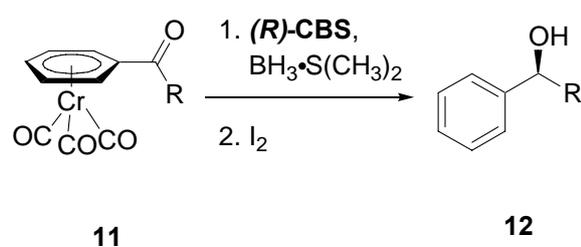
Eine in unserem Laboratorium gefundene Magnesium-Variante der Oppenauer-Oxidation sollte als milde Oxidationsreaktion zur Darstellung von Metallocenylketonen verwendet werden (Schema 7).



R^{Met} : Metallocenylrest

Schema 7: Die Magnesium-Oppenauer-Oxidation zur Darstellung von Metallocenylketonen

Die mit dieser Methode hergestellten Tricarbonylchromarylketone sollten als Substrate für die asymmetrische Reduktion zur Darstellung chiraler Benzhydroderivate genutzt werden (Schema 8).

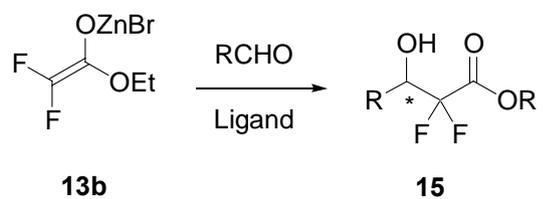
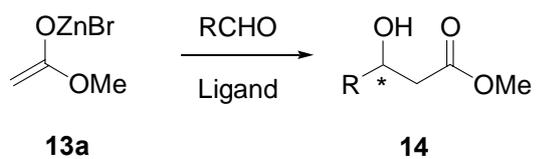


R = Aryl

Schema 8: Asymmetrische Reduktion von Tricarbonylchromarylketonen zur Darstellung chiraler Benzhydrole

2.4. Optimierung der asymmetrischen Reformatsky-Reaktion

Im vierten Teil der Arbeit sollte die asymmetrische Reformatsky-Reaktion durch Untersuchung verschiedener Aminoalkohole und Verbesserung der Reaktionsbedingungen optimiert werden, um β -Hydroxyester mit höheren Enantiomerenüberschüssen zu erhalten (Schema 9).



Schema 9: Die asymmetrische Reformatsky-Reaktion

3. Ferrocenyl-QUINAP: Ein neuer planar chiraler P,N-Ligand

3.1. Einleitung

3.1.1. P,N-Liganden

Wie in Abschnitt 1. erläutert, spielen die Liganden eine zentrale Rolle in der asymmetrischen Katalyse mit Übergangsmetallen. P,N-Liganden als heterobidentate Liganden sind in der Lage, durch die unterschiedlichen Donor-Eigenschaften des Stickstoff- und des Phosphoratoms eine elektronisch asymmetrische Umgebung um das Übergangsmetall zu erzeugen. Der Phosphordonor kann aufgrund seiner Fähigkeit zur π -Rückbindung Übergangsmetalle in niedrigen Oxidationsstufen stabilisieren. Das Stickstoffatom als wirksamer σ -Donor erhöht die Elektronendichte am Übergangsmetall und ermöglicht damit oxidative Additionsreaktionen. Die Kombination beider Effekte vermag Intermediate verschiedener Oxidationsstufen im Katalysezyklus zu stabilisieren.³³

Es wurden zahlreiche P,N-Liganden beschrieben. Die Ursache ihrer Chiralität bietet eine Möglichkeit, sie zu klassifizieren (Abbildung 8).^{33b}

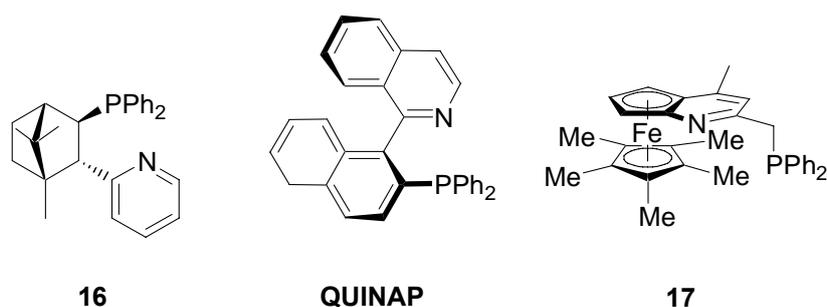


Abbildung 8: P,N-Liganden mit unterschiedlicher Chiralität: Chiralitätszentrum, -achse und -ebene

Ein Beispiel für Liganden mit Asymmetriezentrum ist der von Bunlaksananusorn und Knochel 2003³⁴ vorgestellte Ligand **16**, der erfolgreich in der Ir-katalysierten Hydrierung

³³ Für Übersichtsartikel zu P,N-Liganden siehe: a) P. J. Guiry, C. P. Saunders, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 497. b) G. Chelucci, G. Orrù, G. A. Pinna, *Tetrahedron* **2003**, 59, 9471. c) G. Helmchen, A. Pfaltz, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 336.

³⁴ a) T. Bunlaksananusorn, K. Polborn, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3941; *Angew. Chem.* **2003**, 115, 4071. Für andere Liganden mit zentraler Chiralität, die nach Veröffentlichung der oben

unfunktionalisierter Olefine eingesetzt wurde. QUINAP³⁵ ist ein Ligand mit einer Chiralitätsachse. Die beiden Enantiomere sind Atropisomere und die ihre Stabilität gegenüber der Racemisierung hängt von der Rotationsbarriere um die Biarylbindung ab. Der Ligand **17** besitzt lediglich eine Chiralitätsebene. Seine Rhodium-Komplexe katalysieren die asymmetrische Hydrosilylierung von Ketonen mit hoher Selektivität.³⁶

Metalloceenyliganden mit einem Asymmetriezentrum in der Seitenkette ermöglichen die Kombination von zentraler und planarer Chiralität. Abbildung 9 zeigt einige Beispiele.

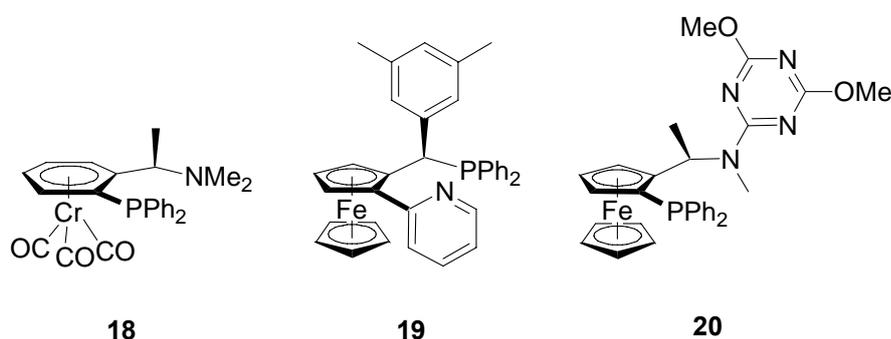


Abbildung 9: Metalloceenyliganden mit Kombination zentraler und planarer Chiralität

Hayashi^{37a} beschrieb 1992 den Tricarbonylchromkomplex **18**, der als Chrom-Analogon von PPFA (Abschnitt 1) angesehen werden kann. Der Ligand wurde in der Nickel-katalysierten Kupplung benzyliischer Grignard-Reagenzien mit Vinylbromid eingesetzt und in der Palladium-katalysierten allylischen Alkylierung wurde eine Enantioselektivität von 92% *ee* erzielt.^{37b} 2003³⁸ wurde eine Reihe von neun P,N-Liganden mit aromatischen Heterocyclen als Stickstoffdonoren vorgestellt. Als Beispiel ist der Pyridin-Ligand **19** dargestellt, mit dem

genannten Übersichtsartikel vorgestellt wurden: b) G. Chelucci, D. Muroi, I. Manca, *J. Mol. Cat. A* **2005**, 225, 11. c) A. Bueno, R. M. Moreno, A. Moyano, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 1763. d) R. Laurent, A.-M. Caminade, J.-P. Majoral, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 6503. e) V. N. Tsarev, S. I. Konkin, A. A. Shyryaev, V. A. Davankova, K. N. Gavrilov, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 1737. f) D. Liu, Q. Dai, X. Zhang, *Tetrahedron* **2005**, 61, 6460. g) E. Guiu, C. Claver, J. Benet-Buchholz, S. Castellón, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 3365. h) M. P. A. Lyle, A. A. Narine, P. D. Wilson, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5060. i) T. Mino, H. Segawa and M. Yamashita, *J. Organomet. Chem.* **2004**, 689, 2833.

³⁵ a) N. W. Alcock, J. M. Brown, D. I. Hulmes, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 743. b) N. W. Alcock, D. I. Hulmes, J. M. Brown, *Chem. Commun.* **1995**, 395. Für andere Liganden mit einer Chiralitätsachse siehe: c) D. J. Connolly, P. M. Lacey, M. McCarthy, C. P. Saunders, A.-M. Carroll, R. Goddard, P. J. Guiry, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 6572. d) P. N. M. Botman, O. David, A. Amore, J. Dinkelaar, M. T. Vlaar, K. Goubitz, J. Fraanje, H. Schenk, H. Hiemstra, J. H. van Maarseveen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3471; *Angew. Chem.* **2004**, 116, 3553. e) A. Korostylev, I. Gridnev, J. M. Brown, *J. Organomet. Chem.* **2003**, 680, 329.

³⁶ B. Tao, G. C. Fu, *Angew. Chem Int. Ed.* **2002**, 41, 3892; *Angew. Chem.* **2004**, 116, 4048.

³⁷ a) M. Uemura, R. Miyake, H. Nishimura, Y. Matsumoto, T. Hayashi, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 213.

b) T. Hayashi, H. Sakai, N. Kaneta, M. Uemura, *J. Organomet. Chem.* **1995**, 503, 143.

³⁸ R. J. Kloetzing, M. Lotz, P. Knochel, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 255.

in der Palladium-katalysierten allylischen Alkylierung 94% *ee* erreicht wurden. Der von Zheng³⁹ entwickelte Triazinligand **20** erlaubt es, die Palladium-katalysierte allylische Alkylierung mit nahezu vollständiger Selektivität (99% *ee*) durchzuführen.

Bei der Synthese dieser P,N-Metallocenylliganden wird die Konfiguration der planaren Chiralität durch das Asymmetriezentrum in der Seitenkette kontrolliert. Dadurch können diese beiden Chiralitätselemente nicht unabhängig voneinander variiert werden. Der neue P,N-Ligand **8** (Abbildung 10) besitzt lediglich eine Chiralitätsebene und keine Asymmetriezentren in Seitenketten. Damit kann der Effekt der planaren Chiralität auf die asymmetrische Induktion in Übergangsmetallkatalysierten Reaktionen ohne den Einfluss von Chiralitätszentren untersucht werden. Zudem besitzt der Ligand **8** eine strukturelle Ähnlichkeit zu QUINAP, einem der erfolgreichsten und am meisten verbreiteten P,N-Liganden in der asymmetrischen Katalyse.⁴⁰

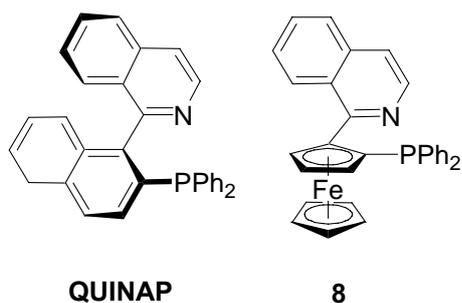


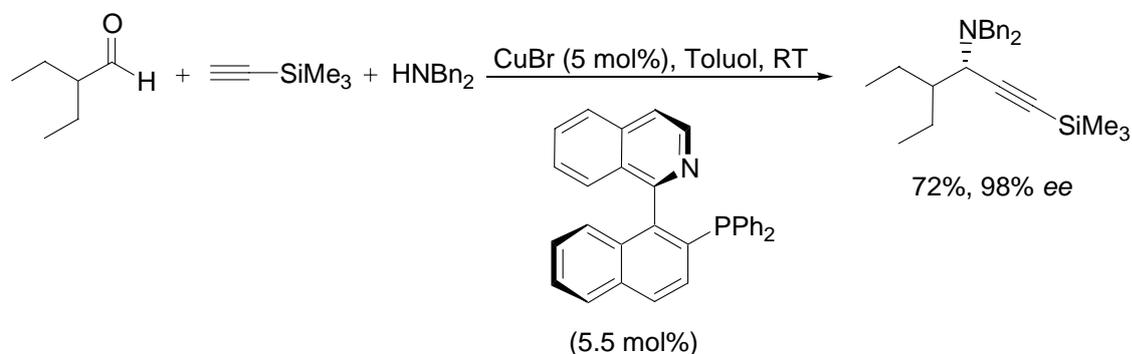
Abbildung 10: QUINAP und der neue P,N-Ligand **8**

Als Beispiel für eine Reaktion, bei der QUINAP eine im Vergleich zu anderen Liganden außerordentlich hohe asymmetrische Induktion bewirkt, ist die von Knochel, Gommermann

³⁹ a) X.-P. Hu, H.-L. Chen, Z. Zheng, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 541. b) X. Hu, H. Dai, C. Bai, H. Chen, Z. Zheng, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1065. Für einen anderen P,N-Liganden mit Kombination planarer und zentraler Chiralität siehe: c) P. Barbaro, C. Bianchini, G. Giambastiani, *Synthesis* **2005**, 2445. d) P. Barbaro, C. Bianchini, G. Gambastiani, A. Togni, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8279.

⁴⁰ Beispiele für die Anwendung von QUINAP finden sich in a) A. Black, J. M. Brown, *Chem. Commun.* **2005**, 5284. b) D. M. Kalendra, R. A. Duenes, J. P. Morken, *Synlett* **2005**, 1749. c) S. P. Miller, J. B. Morgan, F. J. Nepveux V, J. P. Morken, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 131. d) C. M. Crudden, Y. B. Hleba, A. C. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9200. e) L. Chen, L. Xiaodong, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10174. f) J. B. Morgan, S. P. Miller, J. P. Morken, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8702. g) C. Koradin, K. Polborn, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2535; *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2651. h) J. M. Brown, D. I. Hulmes, P. J. Guiry, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4493. i) J. M. Brown, D. I. Hulmes, T. P. Layzell, *Chem. Commun.* **1993**, 1673. Für einen Übersichtsartikel über 1,1'-Binaphthylliganden siehe j) P. Kocovsky, S. Vyskocil, M. Smrcina, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3213.

und Koradin⁴¹ entwickelte Kupfer-katalysierte Dreikomponenten-Synthese von Propargylaminen aus terminalen Acetylenen, sekundären Aminen und Aldehyden.



Schema 10: Die asymmetrische Dreikomponentensynthese von Propargylaminen mit QUINAP

Ein Nachteil von QUINAP ist, dass es nicht durch eine asymmetrische Synthese zugänglich ist. Die Racematspaltung erfolgt über diastereomere Palladium-Komplexe, wodurch die Darstellung von QUINAP schwierig und teuer wird (Abbildung 11).^{35b, 42}

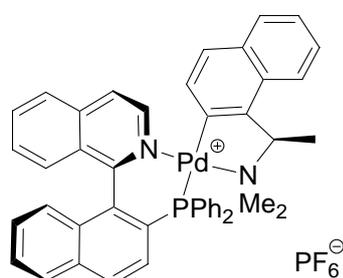


Abbildung 11: Racematspaltung von QUINAP über diastereomere Palladium-Komplexe

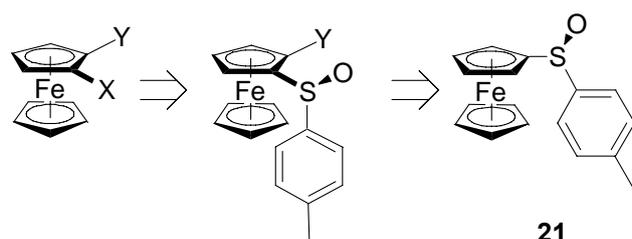
3.1.2. Synthese 1,2-disubstituierter Ferrocene durch diastereoselektive *ortho*-Metallierung

Im Gegensatz zum axial chiralen QUINAP kann beim planar chiralen P,N-Liganden **8** die Konfiguration durch eine enantioselektive Synthese bestimmt werden. Eine nachträgliche

⁴¹ a) H. Dube, N. Gommermann, P. Knochel, *Synthesis* **2004**, 2015. b) N. Gommermann, P. Knochel, *Chem. Commun.* **2004**, 2324. c) N. Gommermann, C. Koradin, K. Polborn, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5763; *Angew. Chem.* **2003**, 115, 5941.

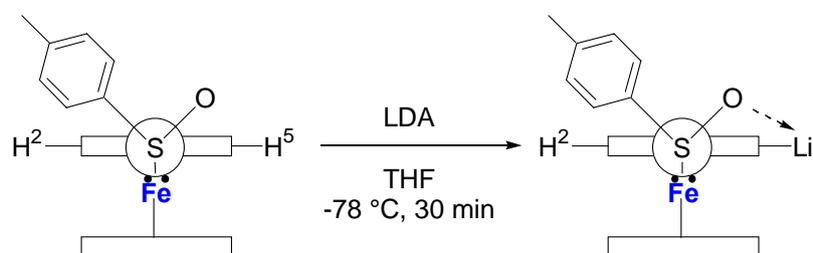
⁴² Kürzlich hat Carreira einen diastereomerenreinen P,N-Liganden (PINAP) vorgestellt, der QUINAP für zahlreiche Anwendungen, einschließlich der Kupfer-katalysierten Dreikomponentensynthese von Propargylaminen, ersetzen kann: c) T. F. Knöpfel, P. Aschwanden, T. Ichikawa, T. Watanabe, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5971; *Angew. Chem.* **2004**, 116, 6097.

Racematspaltung ist daher überflüssig. Eine generelle Strategie zur asymmetrischen Synthese 1,2-disubstituierter Ferrocene beinhaltet zwei Schritte (Schema 11). Die retrosynthetische Analyse zeigt, dass dem Sulfoxidrest der Verbindung **21**⁵⁰ hierbei eine Schlüsselrolle zukommt. Er muss es im ersten Schritt der Synthese ermöglichen, einen Substituenten Y unter Kontrolle der planaren Chiralität einzuführen und muss im zweiten Schritt durch die Gruppe X ersetzt werden können.



Schema 11: Retrosynthese 1,2-disubstituierter Ferrocene

Die Kontrolle der planaren Chiralität gelingt durch diastereoselektive *ortho*-Metallierung. Dabei koordiniert das Donoratom am Asymmetriezentrum in der Seitenkette das organometallische Reagenz und bewirkt die selektive Metallierung und damit die Kontrolle der planaren Chiralität.⁴³ Die Selektivität der *ortho*-Metallierung kann nach Ugi⁴⁴ und Schwink⁴⁵ mit einer Newman-Projektion veranschaulicht werden (Schema 12). Die metallorganische Base bindet koordinativ an das Donoratom. Da sich der kleinste Substituent am Asymmetriezentrum – hier das freie Elektronenpaar am Schwefel – an der Stelle größter sterischer Hinderung durch den zweiten Cyclopentadienylring befindet, wird bevorzugt in Position 5 deprotoniert.



Schema 12: Kontrolle der planaren Chiralität durch diastereoselektive *ortho*-Metallierung

⁴³ Für eine Zusammenfassung, siehe: C. J. Richards, A. J. Locke, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2377.

⁴⁴ D. Marquarding, H. Klusacek, G. Gokel, P. Hoffmann, I. Ugi, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 5389.

⁴⁵ L. Schwink, P. Knochel, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 950.

Eine diastereoselektive *ortho*-Metallierung ist bei zahlreichen Ferrocenderivaten mit asymmetrischen Kohlenstoff- oder Schwefelsubstituenten möglich (Abbildung 12).

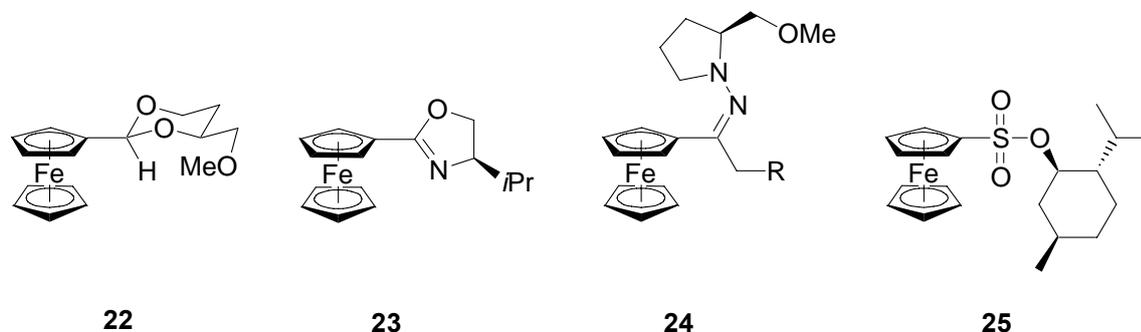


Abbildung 12: Ferrocensubstrate für die diastereoselektive *ortho*-Metallierung

Kagan und Riant beschrieben 1993⁴⁶ das chirale Acetal **22**, das sich diastereoselektiv (98% *de*) lithieren läßt. Anschließend kann das Acetal zum Aldehyd hydrolysiert werden. Auch das Oxazolin **23**⁴⁷ kann mit einer Selektivität von 100:1 *ortho*-lithiert werden. Setzt man mit einem Phosphorelektrophil um, erhält man Liganden, in denen der Heterocyclus verbleibt. Enders⁴⁸ beschrieb die *ortho*-Lithiierung des Hydrazons **24** mit hoher Diastereoselektivität (96% *de*). Mit dieser Methode gelang die Synthese von β -chiralen Ferrocenylliganden. Schließlich beschrieb Snieckus⁴⁹ die *ortho*-Lithiierung des Menthylsulfonats **25**. In Gegenwart von (-)-Sparteine wurden Diastereomerenverhältnisse von 91:9 erreicht. Allerdings wird durch diese beschriebenen Substituenten die zweite Voraussetzung für eine generelle Synthesestrategie nicht erfüllt, denn sie lassen sich nicht spurlos ersetzen. Beide Voraussetzungen erfüllt einzig Kagans Sulfoxid **21**.⁵⁰ Das chirale Sulfoxid kann mit hoher Selektivität *ortho*-lithiiert werden⁵¹; es werden Diastereomerenverhältnisse von 99:1 erreicht.

⁴⁶ a) O. Riant, O. Samuel, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5835. b) O. Riant, O. Samuel, T. Flessner, S. Taudien, H. B. Kagan, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6733.

⁴⁷ a) T. Sammakia, H. A. Latham, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6002. b) T. Sammakia, H. A. Latham, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1629. c) E. L. Stangeland, T. Sammakia, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16503.

⁴⁸ D. Enders, R. Peters, R. Lochman, G. Raabe, J. Runsink, J. W. Bats, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3399.

⁴⁹ C. Metallinos, V. Snieckus, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1935.

⁵⁰ a) F. Rebiere, O. Riant, L. Ricard, H. B. Kagan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 568; *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 644. Für eine optimierte Synthese des Sulfoxids **21** siehe: b) D. Guillaneux, H. B. Kagan, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2502. Für eine Synthese des Sulfoxids **21** durch asymmetrische Oxidation des entsprechenden Sulfids siehe: c) P. Diter, O. Samuel, S. Taudien, H. B. Kagan, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 549.

⁵¹ Für Beispiele ohne nachfolgenden Sulfoxid/Lithium-Austausch siehe: a) O. García Manchẽo, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Organometallics* **2005**, *24*, 557. b) R. Gómez Arrayás, I. Alonso, O. Familiar, J. C. Carretero, *Organometallics* **2004**, *23*, 1991. c) J. Priego, O. García Manchẽo, S. Cabrera, R. Gómez Arrayás, T. Llamas, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* **2002**, 2512. d) J. Priego, O. García Manchẽo, S.

Zudem kann es durch einen Sulfoxid/Lithium-Austausch⁵² ersetzt werden. Durch Umsetzung der Ferrocenyllithiumverbindungen mit Elektrophilen können auf beiden Stufen Substituenten eingeführt werden.

3.2. Synthese des P,N-Liganden 8

3.2.1. Diastereoselektive *ortho*-Metallierung und Negishi-Kreuzkupplung

Die P,N-Liganden **8a,b** wurden durch eine zweistufige Synthese ausgehend von Kagans Sulfoxid **21** hergestellt. Die *ortho*-Lithiierung (Schema 12) mit LDA gelingt mit einer Diastereoselektivität von 98% *de*. Die entstandene Ferrocenyl-Lithiumverbindung wurde auf Zink transmetalliert und die nachfolgende Negishi-Kreuzkupplung⁵³ mit 1-Iodisochinolin⁵⁴ (**26**) ergab das Isochinolinderivat **27a** mit einer Ausbeute von 78% (Schema 13). In gleicher Weise erhält man das Chinolinderivat **27b** durch Kreuzkupplung mit 8-Bromchinolin⁵⁵ (**28**) mit einer Ausbeute von 79%.

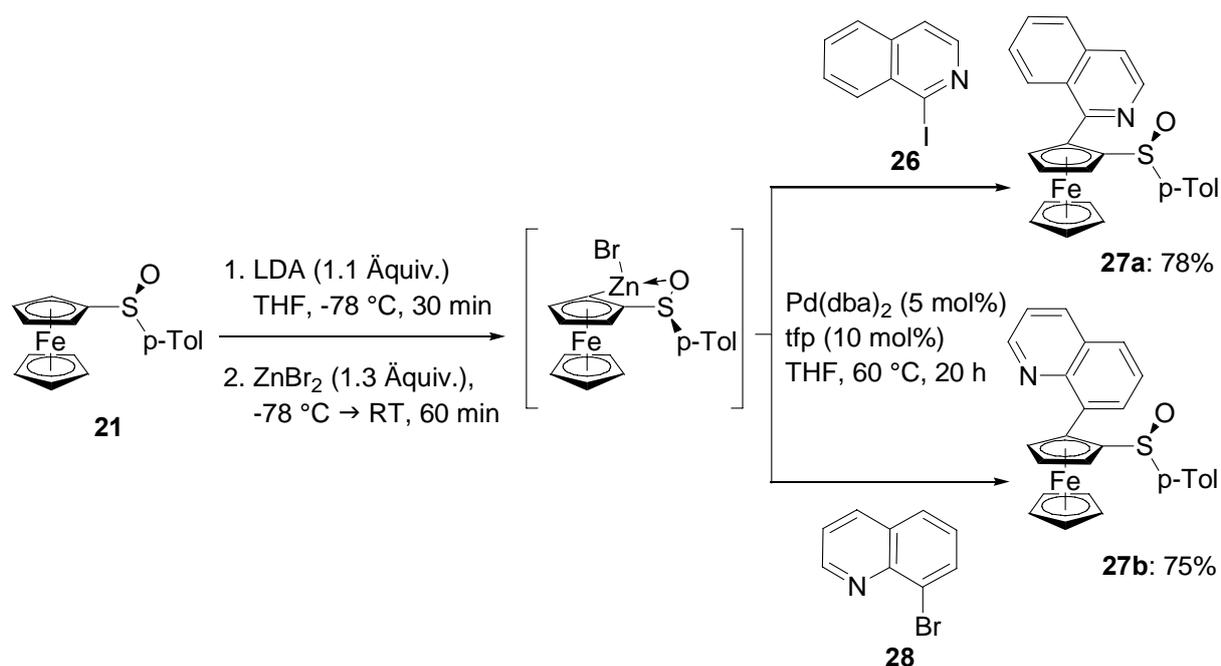
Cabrera, J. C. Carretero, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1346. e) B. F. Bovini, M. Comes-Franchini, M. Fochi, G. Mozzanti, A. Ricci, M. Tomasulo, G. Varchi, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *637-639*, 407. f) D. H. Hua, J. W. McGill, M. Ueda, H. A. Stephany, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *637-639*, 832. g) N. M. Lagneau, P. M. Robben, H.-S. Sin, K. Takasu, J.-S. Chen, P. D. Robinson, D. H. Hua, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7301. h) D. H. Hua, N. M. Lagneau, Y. Chen, P. M. Robben, G. Clapham, P. D. Robinson, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4508.

⁵² a) M. Lotz, K. Polborn, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4708; *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4902. b) J. F. Jensen, B. Y. Svendsen, T. V. la Cour, H. L. Redersen, M. Johannsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4558. c) H. L. Pedersen, M. Johannsen, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7982. d) J. F. Jensen, I. Søtofte, H. O. Sørensen, M. Johannsen, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1258. e) O. Riant, G. Argouarch, D. Guillaneux, O. Samuel, H. B. Kagan, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3511.

⁵³ a) P. Knochel in *Metal Catalyzed Cross-coupling Reactions*, (Eds.: F. Diederich, P.J. Stang), Wiley-VCH, Weinheim, **1997**, 406. b) I. Klement, M. Rottländer, C.E. Tucker, T.N. Majid, P. Knochel, P. Venegas, G. Cahiez, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7201.

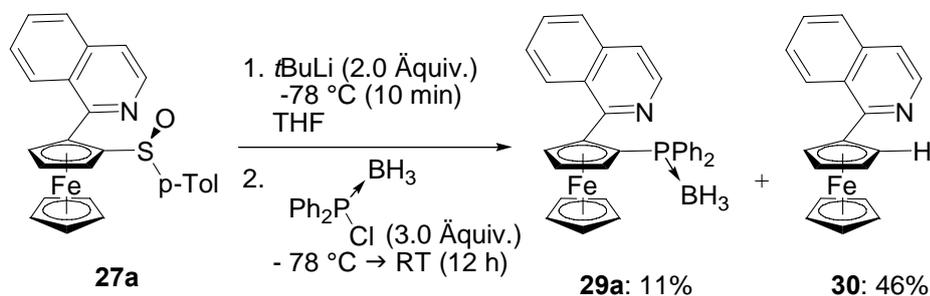
⁵⁴ Die angegebene Synthese kann im 20 mmol-Maßstab durchgeführt werden: Y. Kondo, M. Shilai, M. Uchiyama, T. Sakamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3539.

⁵⁵ J. L. Butler, M. Gordon, *J. Heterocyclic Chem.* **1975**, *12*, 1015.



Schema 13: Diastereoselektive *ortho*-Lithiierung des Sulfoxids **21** und anschließende Negishi-Kreuzkupplung

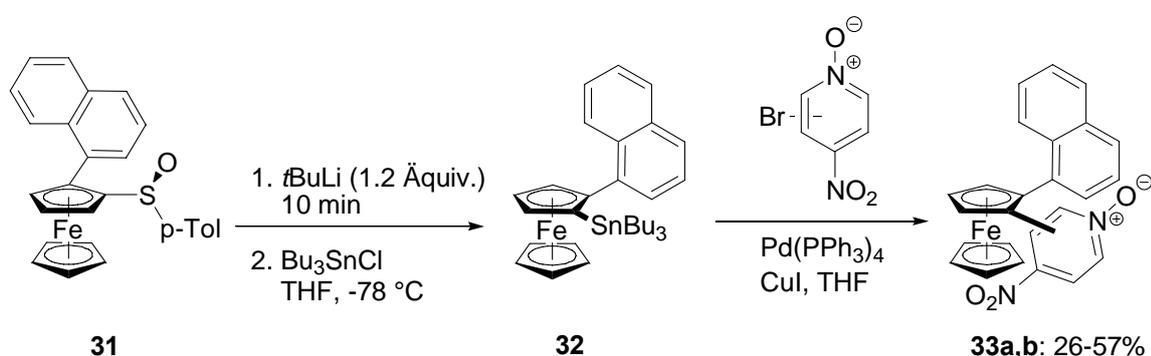
Wie in Abschnitt 3.1.2. erläutert, war vorgesehen, den Sulfoxid/Lithium-Austausch zur weiteren Funktionalisierung der Ferrocenylsulfoxide **27a,b** einzusetzen. Im Allgemeinen wird *tert*-Butyllithium für diese Austauschreaktion verwendet; das Sulfoxid wird innerhalb von 10 min bei -78 °C vollständig umgesetzt. Hier ergab die Reaktion des Ferrocenylsulfoxids **27a** mit *tert*-Butyllithium und anschließende Umsetzung mit Chlordiphenylphosphan-Borankomplex jedoch nur geringe Mengen des gewünschten Produkts **29a** (11%). Als Hauptprodukt wurde 1-Ferrocenylisochinolin (**30**) isoliert (Schema 14).



Schema 14: Sulfoxid/Lithium-Austausch am Isochinolinderivat **27a**

3.2.2. Optimierung des Sulfoxid/Lithium-Austauschs

Beim Einsatz anderer Elektrophile wie Allylbromid, Trimethylsilylchlorid oder Methanol-*d*4 wurden dieselben Beobachtungen gemacht. Als Hauptprodukt entstand stets 1-Ferrocenylisochinolin (**30**). Bei der Verwendung von Chlordiphenylphosphan wurde anstelle des Produkts **8a** das Phosphanoxid ebenfalls in geringen Mengen isoliert und die Umsetzung mit Iod führt zu einem zersetzlichen Produkt, das nicht isoliert werden konnte. Die Bildung eines protonierten Produkts wurde ebenfalls von Johannsen⁵⁶ bei der Synthese eines planar chiralen DMAP-Derivats beobachtet (Schema 15)



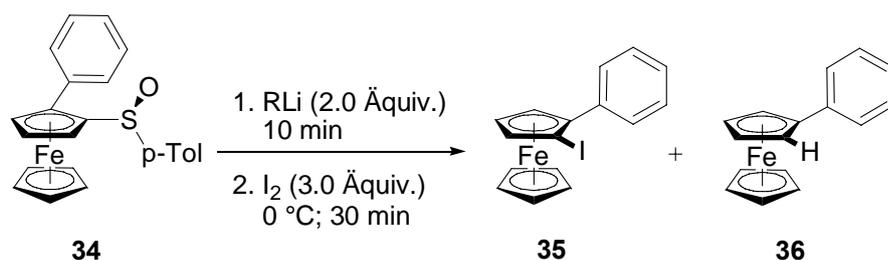
Schema 15: Synthese des planar chiralen DMAP-Derivats nach Johannsen

Um dennoch eine Kreuzkupplungsreaktion durchführen zu können, musste als Zwischenstufe die Zinnverbindung **32** hergestellt werden. Mit ihr gelingt die Stille-Kupplung mit mäßigen Ausbeuten.

Nun sollte der Sulfoxid/Lithium-Austausch an *ortho*-substituierten Ferrocenylsulfoxiden an der Modellverbindung **34**,⁵⁷ in der der stickstoffhaltige Heterocyclus durch einen Phenylring ersetzt wurde, optimiert werden. Die Reaktionsbedingungen wurden variiert und verschiedene Lithiumreagenzien eingesetzt. Als Elektrophil wurde Iod verwendet (Schema 16).

⁵⁶ J. G. Seitzberg, C. Dissing, I. Søjtofte, P.-O. Norrby, M. Johannsen, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8332.

⁵⁷ M. Lotz, Dissertation, München **2002**.



Schema 16: Optimierung des Sulfoxid/Lithium-Austauschs

Tabelle 1: Optimierung des Sulfoxid/Lithium-Austauschs

Eintrag	RLi	Temperatur [°C]	Zugabe ^b	35:36 ^c	Ausbeute 35 ^d [%]
1	<i>t</i> BuLi	-90	normal	85 : 15	73
2	<i>t</i> BuLi	-60	normal	93 : 7	83
3	<i>t</i> BuLi	-30	normal	95 : 5	86
4	<i>t</i> BuLi	0	normal	43 : 57	-
5	<i>t</i> BuLi	-78	invers	94 : 6	75
6	<i>t</i> BuLi	-50	invers	93 : 7	79
7	<i>n</i> BuLi	-78	invers	50 : 50	44
8	<i>t</i> BuCH ₂ Li	-78	invers	0 : 100	-
9	PhLi	-78	invers	95 : 5	87

^a Alle Reaktionen wurden im 0.3 mmol-Maßstab durchgeführt.

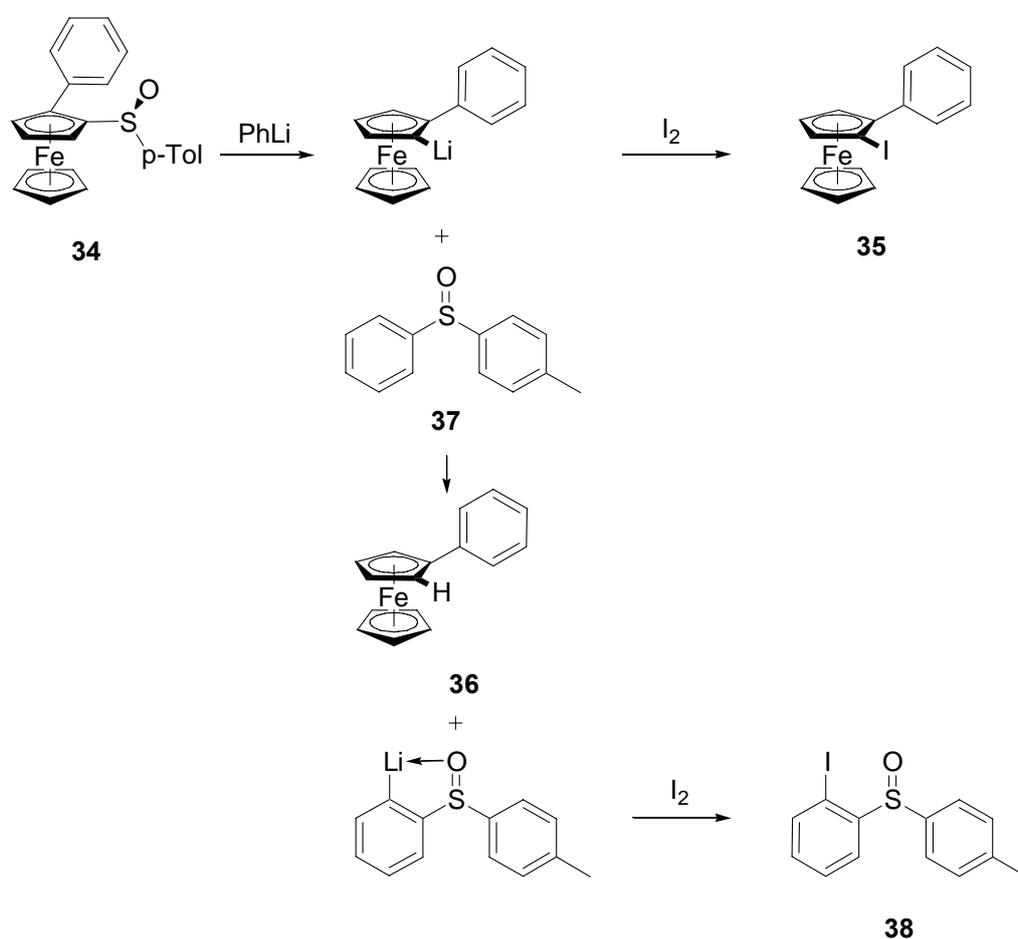
^b Bei inverser Zugabe wurde eine vorgekühlte Lösung des Sulfoxids zu einer Lösung des Lithiumreagenzes gefügt.

^c Bestimmt durch ¹H-NMR.

^d Nach Reinigung durch Säulenchromatographie. **35** und **36** liegen als untrennbares Gemisch vor.

Tabelle 1 zeigt die erhebliche Abhängigkeit des Verhältnisses des erwünschten Produkts **35** und des protonierten Nebenprodukts **36** von der Temperatur, bei der der Sulfoxid/Lithium-Austausch durchgeführt wurde. Mit *tert*-Butyllithium wurde bei -90 °C (Eintrag 1) ein ungünstiges Verhältnis erzielt, wohingegen die Ergebnisse verbessert werden, wenn die Temperatur auf -30 °C erhöht wurde (Eintrag 3). Man erhält das gewünschte Produkt **35** und das protonierte Nebenprodukt **36** im Verhältnis 95 : 5. Bei 0 °C wird hingegen ein größerer Anteil an protoniertem Nebenprodukt **36** isoliert (Eintrag 4). Bei Zugabe einer vorgekühlten Lösung des Sulfoxids **34** zu einer Lösung des Lithiumreagenzes (inverse Zugabe), konnten bei -78 °C und -50 °C gute Ergebnisse erzielt werden (Einträge 5,6). Wegen der geringeren Temperaturabhängigkeit wurden die folgenden Experimente mit anderen Lithiumreagenzien

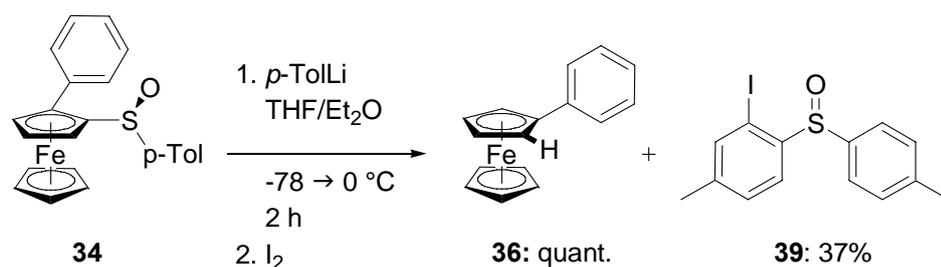
mit inverser Zugabe durchgeführt. Mit *n*-Butyllithium (Eintrag 7) oder *neo*-Pentyllithium (Eintrag 8) wurden sehr ungünstige Ergebnisse erzielt, die offenbar auf die sauren Protonen in α -Position des entstehenden Sulfoxids zurückgeführt werden können. Mit Phenyllithium verläuft die Reaktion erstaunlich selektiv (Eintrag 9). Ebenso wie mit *tert*-Butyllithium wird das Sulfoxid **34** bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ innerhalb von 10 min vollständig umgesetzt und nach Umsetzung mit Iod konnte das gewünschte Produkt **35** mit einer Ausbeute von 87% isoliert werden. Lediglich 5% des unerwünschten protonierten Produkts **36** wurden gebildet. Die Ursache für die Bildung dieses Nebenprodukts ist womöglich die Deprotonierung des entstehenden *para*-Tolylphenylsulfoxids **37** in *ortho*-Position zum Sulfoxid (Schema 17).



Schema 17: Bildung des protonierten Nebenprodukts **36**

Die Isolierung des Iodsulfoxids **38** gelang nicht. Stattdessen wurde neben *para*-Tolyl-*ortho*-iodphenylsulfoxid **38** ein statistisches Gemisch von mono- und diiodiertem Diphenylsulfoxid, *para*-Tolylphenylsulfoxid und Di-*para*-tolylsulfoxid gefunden. Diese Sulfoxide entstehen durch Sulfoxid/Lithium-Austausch mit überschüssigem Phenyllithium. Um zu vermeiden,

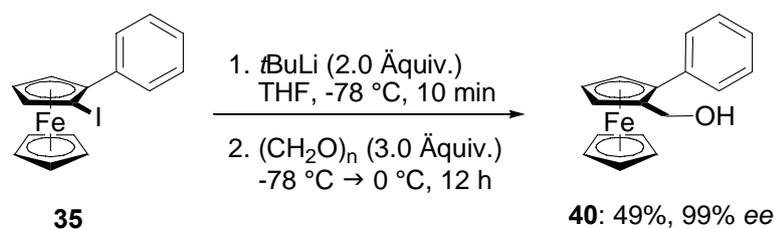
dass unterschiedliche Sulfoxide entstehen, wurde *para*-Tollyllithium verwendet, um den Sulfoxid/Lithium-Austausch am chiralen Sulfoxid **34** durchzuführen. Die Reaktionsmischung wurde nun auf 0 °C erwärmt und 2 h gerührt, um das protonierte Produkt **36** in quantitativer Ausbeute zu isolieren. Das Iodsulfoxid **39** wurde in einer Ausbeute von 37% isoliert und das Substitutionsmuster (*ortho*) durch Analyse des ¹H-NMR-Spektrums bestätigt. Das entsprechende Diiodsulfoxid konnte durch Gaschromatographie mit massenselektivem Detektor nachgewiesen, aber nicht isoliert werden (Schema 18).



Schema 18: Erklärung für die Bildung des protonierten Nebenprodukts **36**

Zusammenfassend konnte durch diese Experimente zum Sulfoxid/Lithium-Austausch am chiralen Sulfoxid **34** gezeigt werden, dass der Sulfoxidsubstituent als eine sehr gute *ortho*-dirigierende Gruppe bei Metallierungsreaktionen eine unerwünschte Metallierung unter Protonierung des Ferrocenyllithiums bewirken kann.

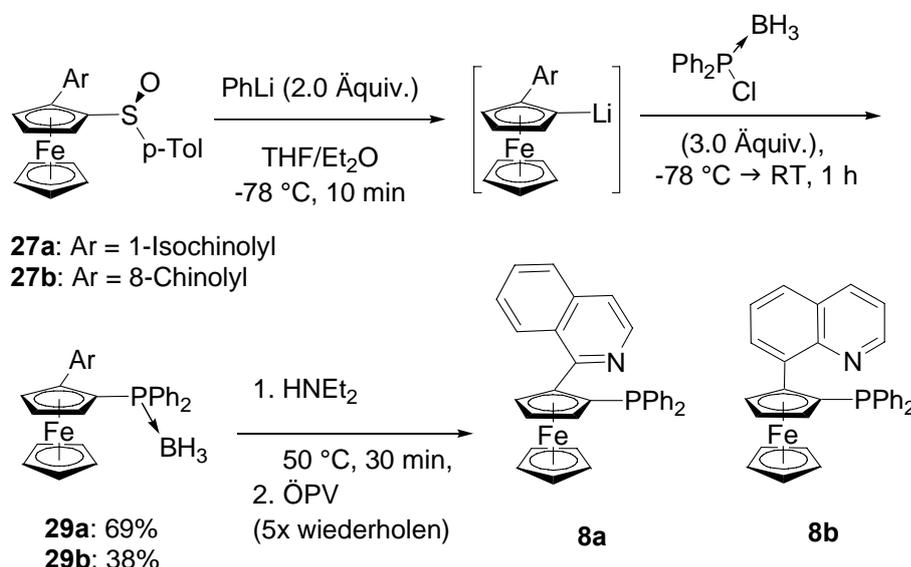
Der Sulfoxid/Lithium-Austausch und die nachfolgende Umsetzung mit Iod verlaufen unter vollständiger Retention der Konfiguration der planaren Chiralität. Um dies zu beweisen, musste das Iodid **35** durch Iod/Lithium-Austausch und Umsetzung mit Paraformaldehyd in den primären Alkohol **40** überführt werden, dessen Enantiomere durch HPLC⁵⁸ (Chiralcel OD-H) getrennt werden konnten. Es konnte ein Enantiomerenüberschuss von 99% *ee* beobachtet werden (Schema 19).



Schema 19: Darstellung des Alkohols **40** zum Nachweis der Enantiomerenreinheit des Iodids **35**

⁵⁸ Das racemische Iodid wurde aus Ferrocenylphenylsulfid durch Oxidation mit *m*CPBA, *ortho*-Lithiierung und Kreuzkupplung und anschließendem Sulfoxid/Lithium-Austausch mit PhLi hergestellt.

Nachdem nun gefunden worden war, dass Phenyllithium hervorragend geeignet ist, um am chiralen Sulfoxid **34** einen Sulfoxid/Lithium-Austausch zu bewirken, sollte es nun an den heterocyclischen Substraten **27a,b** eingesetzt werden (Schema 20).



Schema 20: Synthese der Borankomplexe **29a,b** durch den optimierten Sulfoxid/Lithium-Austausch und Entschützung

Die nach 10 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ entstandenen Lithiumverbindungen wurden mit Chlordiphenylphosphan-Borankomplex umgesetzt. Dieses Elektrophil reagiert schneller und sauberer im Vergleich mit freiem Chlordiphenylphosphan. Der Borankomplex **29a** konnte so in einer Ausbeute von 69% isoliert werden. Auf dieselbe Weise erhält man das Chinolinderivat **29b** in einer Ausbeute von 38%. Die Borankomplexe **29a,b** der P,N-Liganden können an der Luft gehandhabt und einfach durch Säulenchromatographie (SiO_2) gereinigt werden. Sie wurden durch wiederholte Behandlung mit Diethylamin⁵⁹ geschützt. Flüchtige Bestandteile wurden dabei im ÖPV abdestilliert und zurück blieben die Liganden **8a** und **8b** in quantitativer Ausbeute.

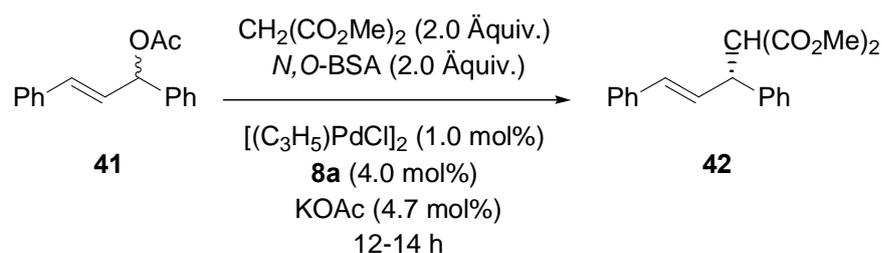
Mit dem Liganden **8a** und dem Borankomplex **29a** wurden $^1\text{H-NMR}$ -Experimente bei unterschiedlichen Temperaturen durchgeführt. Es konnte keine Koaleszenz über einen breiten Temperaturbereich ($+100\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$) in $\text{DMSO-}d_6$ oder $\text{Aceton-}d_6$ beobachtet werden.

⁵⁹ T. Imamoto, T. Kusumoto, N. Suzuki, K. Sato, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5301.

3.3. Einsatz in der asymmetrischen Katalyse

3.3.1. Palladium-katalysierte allylische Alkylierung

Der P,N-Ligand **8a** wurde zunächst in der Palladium-katalysierten allylischen Alkylierung eingesetzt, da diese Reaktion generell gut geeignet ist, um festzustellen, ob ein Ligand eine asymmetrische Induktion in Übergangsmetallkatalysierten Reaktionen bewirken kann. Die Reaktion wurde mit 1,3-Diphenylallylacetat und Malonsäuredimethylester unter den Standardbedingungen nach Trost⁶⁰ durchgeführt. Der Katalysator wurde *in situ* aus Allylpalladium(II)-chlorid-Dimer als Palladium-Vorläufer (1 mol%) und dem Liganden **8a** (4 mol%) gebildet, wobei man ein Stoffmengenverhältnis von Palladium zu Ligand von 1:2 erhielt (Schema 21).



Schema 21: Asymmetrische allylische Alkylierung mit Ligand **8a**

Tabelle 2: Palladium-katalysierte allylische Alkylierung mit Ligand **8a**.

Eintrag ^a	Lösungsmittel	T [°C]	Ligand [mol%]	Ausbeute ^c [%]	Enantioselektivität ^c [% ee]
1	CH ₂ Cl ₂	22	4.0	49	69
2	CH ₂ Cl ₂ / Toluol 1:3	22	4.0	59	73
3	Toluol	22	4.0	99	86
4	Toluol / <i>n</i> -Hexan 3:2	22	4.0	91	56
5	THF	22	4.0	94	59
6	Toluol	0	4.0	29	84
7	Toluol	22	2.0	88	72

^a Alle Reaktionen wurden im 0.5 mmol-Maßstab geführt. Es wurden Allylpalladium(II)-chlorid-Dimer (1 mol%) *N,O*-BSA (*N,O*-Bis(trimethylsilyl)acetamid 2.0 Äquiv.), Malonsäuredimethylester (2.0 Äquiv.) und Kaliumacetat (4.7 mol%) eingesetzt. Die Reaktionsdauer betrug 12 bis 14 h.

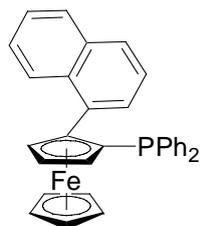
^b Isolierte Ausbeute nach Reinigung durch Säulenchromatographie.

^c Die Enantioselektivität wurde durch HPLC bestimmt (Chiralcel OD-H).

⁶⁰ B. M. Trost, D. J. Murphy, *Organometallics* **1985**, *4*, 1143.

Tabelle 2 zeigt, wie stark die Selektivität und Reaktivität des Katalysators durch das Lösungsmittel beeinflusst wurden. Während unter den Standardbedingungen nach Trost⁶⁰ Dichlormethan das Lösungsmittel der Wahl ist, induziert Ligand **8a** darin die Bildung des Produkts **42** mit nur mäßiger Enantioselektivität und Ausbeute (Eintrag 1). Bessere Selektivität und Reaktivität konnte in einem Gemisch von Toluol und Dichlormethan beobachtet werden (Eintrag 2). In reinem Toluol wurden die besten Ergebnisse mit nahezu quantitativer Ausbeute und einem Enantiomerenüberschuss von 86% *ee* erzielt (Eintrag 3). Der negative Effekt des chlorierten Lösungsmittels auf den P,N-Liganden **8a** kann womöglich auf Zersetzungsreaktionen zurückgeführt werden, die auch beobachtet wurden, wenn die Liganden **8a,b** in Chloroform-*d1* gelöst wurden. Wurde die Lösungsmittelpolarität durch Zugabe von *n*-Hexan bis zur Löslichkeitsgrenze des Katalysators herabgesetzt, verringerte sich die Enantioselektivität deutlich (Eintrag 4). Ebenso wurde in THF eine geringere Selektivität des Katalysators beobachtet (Eintrag 5). Wurde die Reaktionstemperatur mit Toluol als Lösungsmittel auf 0 °C gesenkt, blieb die Enantioselektivität nahezu unverändert (84% *ee*, Eintrag 6). Die Aktivität des Katalysators wurde jedoch deutlich vermindert. Wurde die Stoffmenge des Liganden **8a** von 4 mol% auf 2 mol% halbiert, so dass man ein Verhältnis von Palladium zu Ligand von 1:1 erhielt, konnte man bei der Reaktion die Bildung eines Niederschlags von kolloidalem Palladium beobachten (Eintrag 7). Das Produkt **42** wurde mit nur mäßigem Enantiomerenüberschuss von 72% isoliert. Diese Beobachtung weist darauf hin, dass ein katalytisch aktiver Palladiumkomplex nur durch die Koordination von zwei Liganden stabilisiert werden kann. Ligand **8a** scheint als monodentater Ligand nur mit dem Phosphordonor ohne Beteiligung des Stickstoffdonors zu koordinieren.

Daher wurde das Monophosphan **43** (Abbildung 13) als Ligand unter denselben Bedingungen wie der P,N-Ligand **8a** eingesetzt (Schema 21; Tabelle 2, Eintrag 3; Toluol, RT). Das Monophosphan **43** wurde, wie von Johannsen beschrieben, erfolgreich in der Palladium-katalysierten Hydrosilylierung von Olefinen eingesetzt.^{52c} Hier konnte jedoch kein Umsatz beobachtet werden. Für die Palladium-katalysierte allylische Alkylierung ist es also notwendig, einen Liganden mit Stickstoffdonor zu verwenden, um einen aktiven Katalysator zu erhalten.



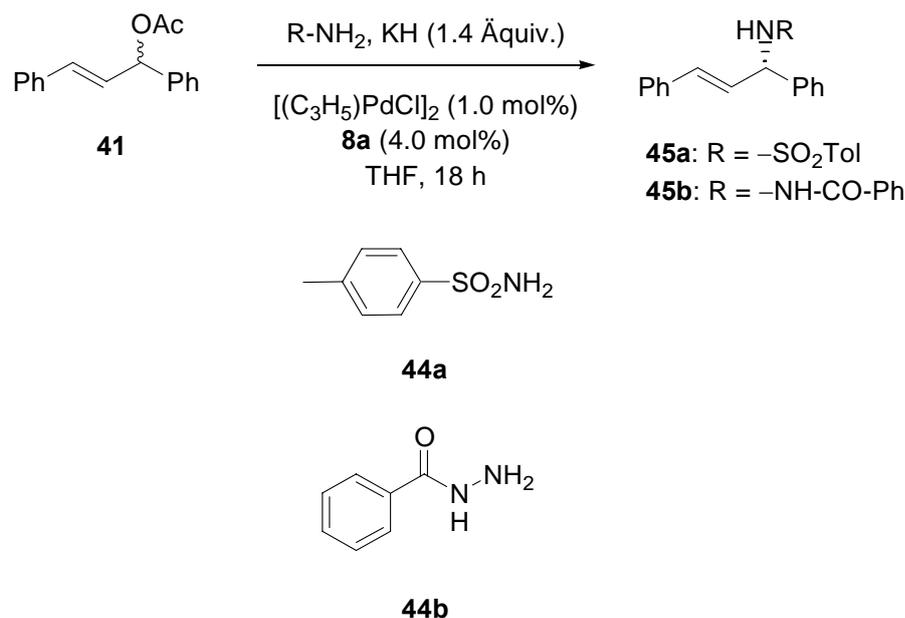
43

Abbildung 13: Monophosphan **43**

Mit Ligand **8b** wurde unter denselben Reaktionsbedingungen (Schema 21; Tabelle 2, Eintrag 3; Toluol, RT) – ähnlich wie mit dem Monophosphan **43** – keine katalytische Aktivität beobachtet. Die Reaktionstemperatur wurde bis auf 70 °C gesteigert und nach einer Reaktionsdauer von 16 h wurde das Produkt **42** in einer Ausbeute von 34% und einem Enantiomerenüberschuss von nur 17% *ee* isoliert. Diese Ergebnisse zeigen, dass das Chinolinderivat **8b** eher mit dem Monophosphan **43** als mit dem P,N-Liganden **8a** zu vergleichen ist. Dies lässt sich womöglich darauf zurückführen, dass das Chinolinderivat **8b** bei einer chelatisierenden Koordination einen wenig günstigen siebengliedrigen Ring bilden müsste.

3.3.2. Palladium-katalysierte allylische Aminierung

Des Weiteren wurde Ligand **8a** in der Palladium-katalysierten allylischen Aminierung eingesetzt (Schema 22). Als Elektrophil diente wie für die allylische Alkylierung 1,3-Diphenylallylacetat **41** und als Nucleophile wurden die Kaliumsalze von *para*-Toluolsulfonsäureamid **44a** und Benzoylhydrazin **44b** eingesetzt. Die Herstellung der Nucleophile erfolgte durch Deprotonierung der Amine mit Kaliumhydrid in THF. Um die Löslichkeit der Kaliumamide zu gewährleisten, musste die Reaktion in THF durchgeführt werden; Toluol eignete sich nicht. Es wurde ein Katalysator verwendet, der aus Allylpalladium(II)-chlorid-Dimer (1 mol%) und Ligand **8a** (4 mol%) im bewährten Palladium/Ligand Verhältnis 1:2 hergestellt wurde. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefasst.



Schema 22: Asymmetrische allylische Aminierung mit Ligand **8a**

Tabelle 3: Palladium-katalysierte allylische Aminierung mit Ligand **8a**.

Eintrag ^a	-R	Amin	T	Ausbeute ^b [%]	Enantioselektivität ^c [% <i>ee</i>]
1	$-\text{SO}_2\text{Tol}$	Xa	RT	15	71
2		Xa	40 °C	83	77
3	$-\text{NH-CO-Ph}$	Xb	RT	77	57
4		Xb	40 °C	80	83

^a Alle Reaktionen wurden im 0.5 mmol-Maßstab geführt. Das Amin **44a** oder **44b** (1.8 Äquiv.) wurde 2 h bei RT mit Kaliumhydrid (1.4 Äquiv.) gerührt. Die Reaktionsdauer der Substitutionsreaktion mit Allylpalladium(II)-chlorid-Dimer (1 mol%) betrug 12 bis 14 h.

^b Isolierte Ausbeute nach Reinigung durch Säulenchromatographie.

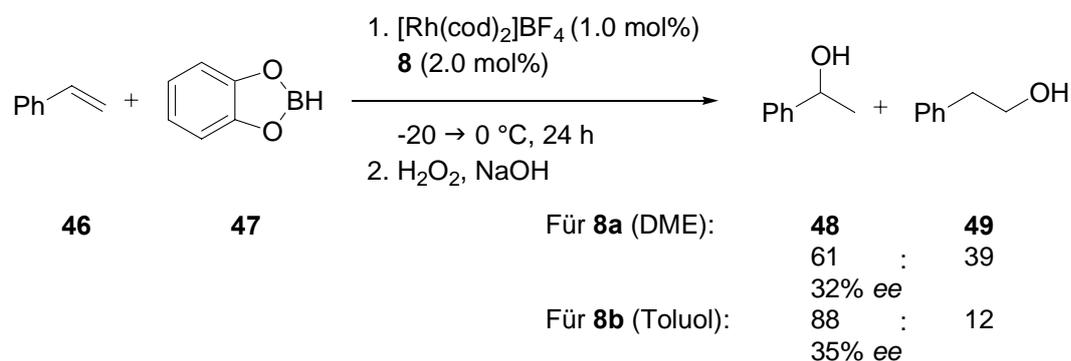
^c Die Enantioselektivität wurde durch HPLC bestimmt (Chiralcel OD). In beiden Fällen entsteht das (+)-Enantiomer.

Wie bei der Palladium-katalysierten allylischen Aminierung werden bei erhöhter Temperatur bessere Ergebnisse erzielt. Mit dem weniger nucleophilen Kaliumsalz des Amins **44a** kann bei RT das Allylamin **45a** nur in geringer Ausbeute und mit einem Enantiomerenüberschuss von 71% isoliert werden (Eintrag 1). Bei 40 °C ist der Katalysator aktiver, so dass man das Produkt mit einer Ausbeute von 83% erhält. Zudem bewirkt die Temperaturerhöhung eine Verbesserung der Enantioselektivität auf 77% *ee* (Eintrag 2). Mit dem nucleophileren Kaliumsalz von Benzoylhydrazin (**44b**) kann das Allylhydrazin **45b** bereits bei RT in guter Ausbeute, jedoch mit einem Enantiomerenüberschuss von nur 57% *ee* dargestellt werden

(Eintrag 3). Wird die Reaktion bei 40 °C durchgeführt steigt die Enantioselektivität deutlich und man erhält das Produkt **45b** mit 83% *ee* (Eintrag 4).

3.3.3. Weitere Übergangsmetall-katalysierte asymmetrische Reaktionen mit den P,N-Liganden **8a,b**

Neben den Palladium-katalysierten allylischen Substitutionen wurden die P,N-Liganden **8a,b** in der Rhodium-katalysierten Hydroborierung⁶¹ von Styrol eingesetzt (Schema 23).

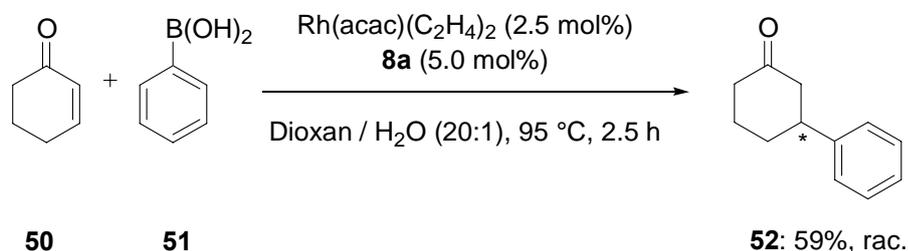


Schema 23: Asymmetrische Rhodium-katalysierte Hydroborierung von Styrol

Catecholboran (**47**) wurde in Gegenwart von 1.0 mol% Rhodium(I) und 2.0 mol% des Liganden innerhalb von 24 h an Styrol (**46**) addiert. Nach oxidativer Aufarbeitung erhielt man das Gemisch der Alkohole. Der Anteil des verzweigten 1-Phenylethanol (**48**) und des achiralen unverzweigten 2-Phenylethanol (**49**) wurde gaschromatographisch und der Enantiomerenüberschuss von Alkohol **48** durch HPLC (Chiralcel OD-H) bestimmt. Beim Einsatz von Ligand **8a** wurde bei einer Regioselektivität von 61:39 (**48:49**) lediglich eine Enantioselektivität von 32% *ee* erzielt. Mit Ligand **8b** wurde eine bessere Regioselektivität von 88:12 (**48:49**) erzielt; die Enantioselektivität war mit 35% *ee* ebenfalls niedrig. Wurde THF anstelle von Toluol als Lösungsmittel verwendet, waren die Regioselektivität mit 76:24 (**48:49**) und die Enantioselektivität mit nur 25% *ee* niedriger.

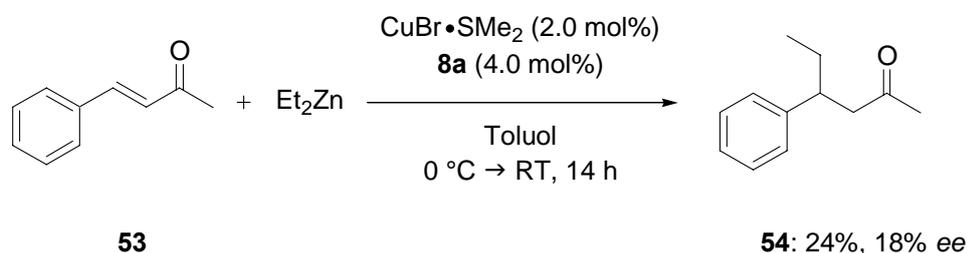
⁶¹ Für Übersichtsartikel siehe: a) A.-M. Carroll, T. P. O'Sullivan, P. J. Guiry, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 609. b) G. Chelucci, G. Orrù, G. Pinna, *Tetrahedron*, **2003**, 59, 9471. c) I. Beletskaya, A. Pelter, *Tetrahedron* **1997**, 53, 4957. Weitere Beispiele: d) A. M. Segarra, C. Claver, E. Fernandez, *Chem. Commun.* **2004**, 464. e) F. Y. Kwong, Q. Yang, T. C. W. Mak, A. S. C. Chan, K. S. Chan, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 2769. f) S. Demay, F. Volant, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 1235; *Angew. Chem.* **2001**, 113, 1272. g) E. Fernandez, K. Maeda, M. W. Hooper, J. M. Brown, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 1840. h) M. T. Reetz, E. W. Beuttenmuller, R. Goddard, M. Pasto, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4977. i) H. Doucet, E. Fernandez, T. P. Layzell, J. M. Brown, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 1320.

Ligand **8a** wurde zudem in der Rhodium-katalysierten Addition von Phenylboronsäure (**51**) an Cyclohexenon (**50**) eingesetzt (Hayashi-Reaktion, Schema 24).⁶²



Schema 24: Asymmetrische Rhodium-katalysierte Addition von Phenylboronsäure an Cyclohexenon

Die Reaktion führte zwar nach 2.5 h bei 95 °C zum vollständigen Umsatz, jedoch entstand das Produkt in racemischer Form. Ebenso wurde bei der Kupfer-katalysierten Addition von Diethylzink an Chalcon **53**⁶³ nur eine geringe Enantioselektivität von 18% *ee* beobachtet (Schema 25). Zudem konnte das Produkt **54** nur in einer Ausbeute von 24% isoliert werden.



Schema 25: Asymmetrische Kupfer-katalysierte Addition von Diethylzink an Chalcon

Für die Iridium-katalysierte Hydrierung^{34, 64} mit dem Liganden **8a** wurde mit verschiedenen ungesättigten Substraten über einen breiten Druckbereich keine Umsetzung beobachtet. Schließlich katalysieren die Komplexe des Liganden **8a** mit Kupfer(I)-bromid die Dreikomponentenreaktion⁴¹ zwischen einem terminalen Acetylen, einem Aldehyd und einem sekundären Amin zur Synthese von Propargylaminen nicht (Schema 10). Bei der Reaktion mit Benzaldehyd, Dibenzylamin und Phenylacetylen wurde keine Umsetzung beobachtet.

⁶² T. Hayashi, M. Takahashi, Y. Takaya, M. Ogasawara, *Org. Synth.* **2003**, 79, 84.

⁶³ A. H. M. de Vries, A. Meetsma, B. L. Feringa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, 35, 2374; *Angew. Chem.* **2004**, 108, 2526.

⁶⁴ Für weitere aktuelle Beispiele siehe: a) S. Bell, B. Wüstenberg, S. Kaiser, F. Menges, T. Netscher, A. Pfaltz, *Science*, **2006**, 311, 642. b) X.-b. Jiang, M. van den Berg, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, J. G. de Vries, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 2223.

3.4. Zusammenfassung

Die P,N-Liganden **8a,b** wurden durch eine enantioselektive Synthese dargestellt. Dabei konnte der Sulfoxid/Lithium-Austausch als generelle Methode zur Darstellung 1,2-disubstituierter Ferrocene unter Kontrolle der planaren Chiralität optimiert werden. Phenyllithium wurde als geeignetes Reagenz identifiziert, um an empfindlichen heterocyclischen Substraten den Sulfoxid/Lithium-Austausch durchführen zu können. Die Ursache für die Bildung unerwünschter protonierter Nebenprodukte konnte aufgeklärt und mit der Synthese des Iodids **35** und anschließendem Iod/Lithium-Austausch eine Möglichkeit gefunden werden, dieses Problem zu umgehen. Abschließend wurde bewiesen, dass der Sulfoxid/Lithium-Austausch und der anschließende Iod/Lithium-Austausch unter vollständiger Retention der planaren Chiralität verlaufen.

Trotz seiner strukturellen Ähnlichkeit zeigt der P,N-Ligand **8a** in Komplexen mit Übergangsmetallen nicht dasselbe Verhalten wie QUINAP (Schema 11).

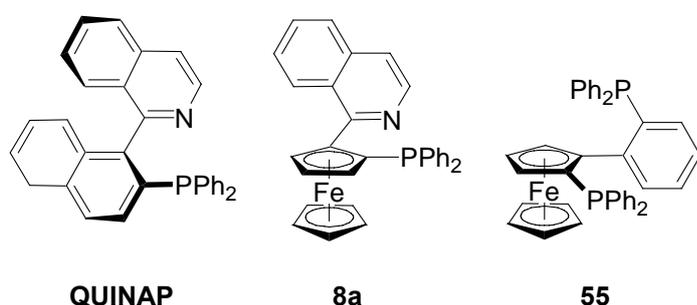


Abbildung 14: Vergleich des P,N-Liganden **8a** mit **QUINAP** und dem Diphosphan **55**

Während mit dem Liganden **8a** in der Palladium-katalysierten asymmetrischen allylischen Alkylierung 86% *ee* erreicht werden, ist die Enantioselektivität mit QUINAP höher (98% *ee*). Die Unterschiede für asymmetrische Reaktionen, die durch Komplexe anderer Übergangsmetalle katalysiert werden, sind noch deutlicher. Die Ursache dafür ist womöglich in der zu hohen Flexibilität des Liganden zu suchen. Bei NMR-Experimenten konnte über einen breiten Temperaturbereich (+100 °C bis –80 °C) keine Koaleszenz beobachtet werden, was auf eine freie Drehbarkeit des Isochinolinrestes schließen lässt. Die Ergebnisse (Tabelle 2) mit dem Palladium-Komplex lassen zudem darauf schließen, dass zumindest im Ruhezustand des Katalysators nur der Phosphordonor an das Metall gebunden ist. Deshalb wird im

Gegensatz zum Diphosphan **55** nach Lotz⁶⁵ keine axiale Chiralität induziert. Lotz konnte den Palladium-Komplex des Diphosphans **55** kristallisieren und zeigen, dass das Übergangsmetall dem sterisch anspruchsvollen Ferrocen ausweicht und sich oberhalb des substituierten Rings befindet. Dadurch wird im Palladium-Komplex zwischen Phenylrest und Ferrocen eine Chiralitätsachse festgelegt. In der Palladium-katalysierten allylischen Substitution konnte Lotz mit diesen Komplexen bis zu 98% *ee* erreichen. Vermutlich kann mit dem schwächeren Stickstoffdonor des Liganden **8a** in Palladium-Komplexen keine Chiralitätsachse festgelegt werden.

Abschließend bleibt festzustellen, dass mit planar chiralen Liganden nur dann eine hohe asymmetrische Induktion erreicht wird, wenn in Metallkomplexen eine Chiralitätsachse festgelegt wird, ein zusätzliches stereogenes Zentrum vorhanden ist oder wenn die Liganden sterisch überfrachtet sind.³⁶

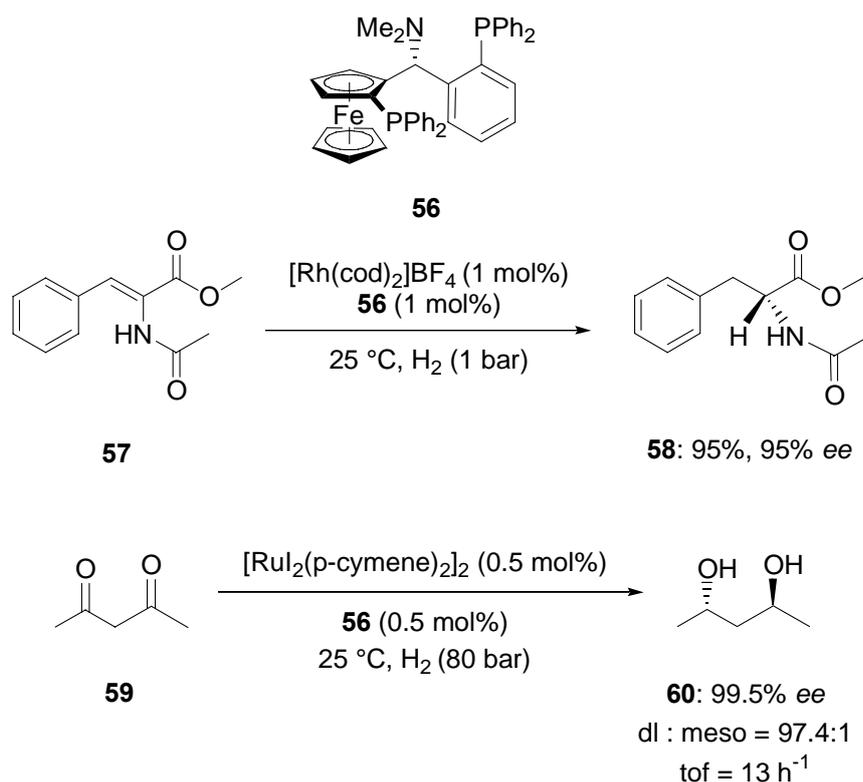
⁶⁵ M. Lotz, G. Kramer, P. Knochel, *Chem. Commun.* **2002**, 2546.

4. Untersuchungen zur TANIAPHOS-Ligandenstruktur

4.1. Einleitung

4.1.1. Entwicklung des TANIAPHOS-Liganden

Im Jahre 1999 stellten Knochel und Ireland⁶⁶ einen neuen Diphosphanliganden **56** mit Ferrocengerüst vor und zeigten, dass seine Rhodium- oder Ruthenium-Komplexe hochselektive Katalysatoren für die asymmetrische Hydrierung von Olefinen oder Ketonen sind (Schema 26).



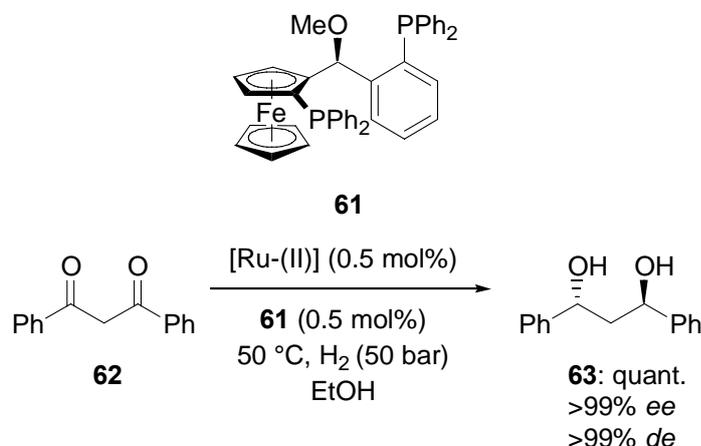
Schema 26: Anwendung von TANIAPHOS **56** in asymmetrischen Hydrierungsreaktionen

So konnte unter milden Reaktionsbedingungen (25 °C, 1 bar H₂) das Phenylalaninderivat **58** mit einer Enantioselektivität von 95% ee hergestellt werden. Des Weiteren wurde von der

⁶⁶ a) T. Ireland, G. Grossheimann, C. Wiesser-Jeunesse, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3212.; *Angew. Chem.* 1999, 111, 3397. b) T. Ireland, K. Tappe, G. Grossheimann, P. Knochel, *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 843.

Solvias AG (Basel)⁶⁷ eine Ruthenium-katalysierte Hydrierung des Diketons **59** mit TANIAPHOS **56** beschrieben, bei der das Diol **60** mit ausgezeichneter Enantioselektivität von 99.5% *ee* erhalten wurde (Schema 26, unten).

In den folgenden Jahren wurde die Struktur von TANIAPHOS **56** weiter optimiert. 2002 konnten Knochel und Lotz^{52a} mit TANIAPHOS-Liganden der 2. Generation (TANIAPHOS-II, **61**) die Selektivität der entsprechenden Rhodium- oder Ruthenium-Katalysatoren weiter verbessern (Schema 27).

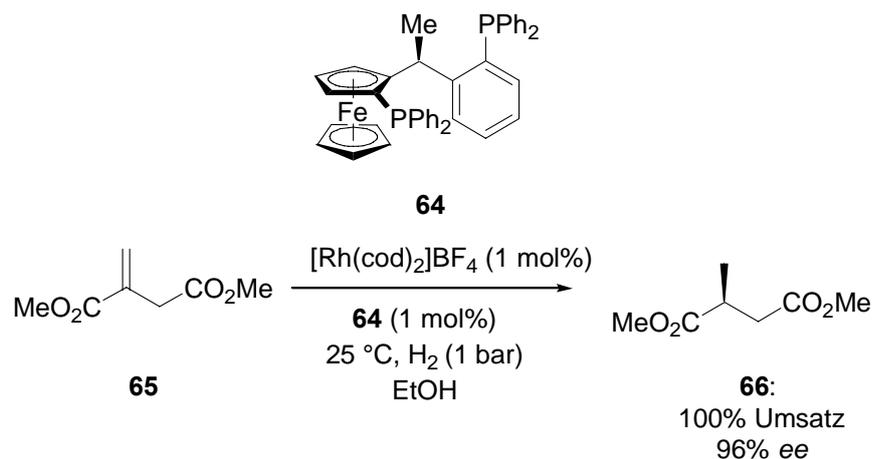


Schema 27: Anwendung von TANIAPHOS-II **61** in asymmetrischen Hydrierungsreaktionen

Lotz konnte beide Diastereomere des Liganden herstellen. Die Synthese erlaubt es – bei derselben Konfiguration der planaren Chiralität wie in TANIAPHOS – Liganden mit (*R*)- und (*S*)-Konfiguration am Asymmetriezentrum in der Seitenkette herzustellen. Lotz fand, dass die Rhodium- und Ruthenium-Komplexe der (*S*_{pl}, *S*)-konfigurierten Liganden noch bessere Selektivitäten in Hydrierungsreaktionen als TANIAPHOS **56** gaben. Schema 27 zeigt als Beispiel die Ruthenium-katalysierte Hydrierung des Diketons **62**, bei der Lotz das Diol **63** in quantitativer Ausbeute und nahezu vollständiger Selektivität erhalten konnte.

2004 wurden von Knochel und Tappe⁶⁸ weitere Liganden vom TANIAPHOS-Typ vorgestellt (Schema 28). Die Dimethylaminogruppe bzw. der Methylether am Asymmetriezentrum wurde durch einen Methylrest ersetzt.

⁶⁷ F. Spindler, C. Malan, M. Lotz, M. Kesselgruber, U. Pittelkow, A. Rivas-Nass, O. Briel, H.-U. Blaser, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2299.



Schema 28: Liganden vom TANIAPHOS-Typ **64** in asymmetrischen Hydrierungsreaktionen

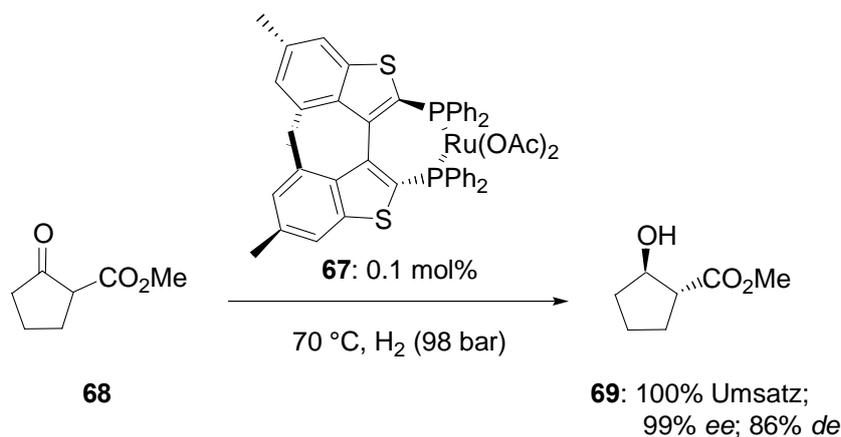
Schema 28 zeigt, wie in der Rhodium-katalysierten Hydrierung von Itaconsäuredimethylester **65** unter milden Bedingungen der Methylbernsteinsäurediester **66** mit einer Enantioselektivität von 96% *ee* erhalten werden konnte. Insgesamt zeigen die Arbeiten von Tappe jedoch, dass TANIAPHOS-Liganden ohne Heteroatom am Asymmetriezentrum schlechtere asymmetrische Induktionen in Ruthenium- oder Rhodium-katalysierten Hydrierungen bewirken. Dies weist darauf hin, dass die Wechselwirkung von Sauerstoff oder Stickstoff als Lewis-Base mit dem Übergangsmetall, die Ireland⁶⁶ bereits durch Röntgenstrukturanalyse nachweisen konnte, eine erhebliche Rolle beim Einsatz der Übergangsmetallkomplexe als Hydrierungskatalysatoren spielt.

4.1.2. Heterocyclische Liganden in asymmetrischen Hydrierungsreaktionen

Benincori zeigte in mehreren Arbeiten, dass der Ersatz eines Phenylrings bekannter Liganden durch Heterocyclen, vor allem durch Thiophen, zu neuen Liganden führt, die sich durch höhere asymmetrische Induktion in Übergangsmetall-katalysierten Reaktionen auszeichnen. So wurde 1996⁶⁹ ein Bisbenzothiophendiphosphan **67** vorgestellt, das wie BINAP ein C₂-symmetrisches Diphosphan mit axialer Chiralität ist (Schema 29).

⁶⁸ K. Tappe, P. Knochel, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 91.

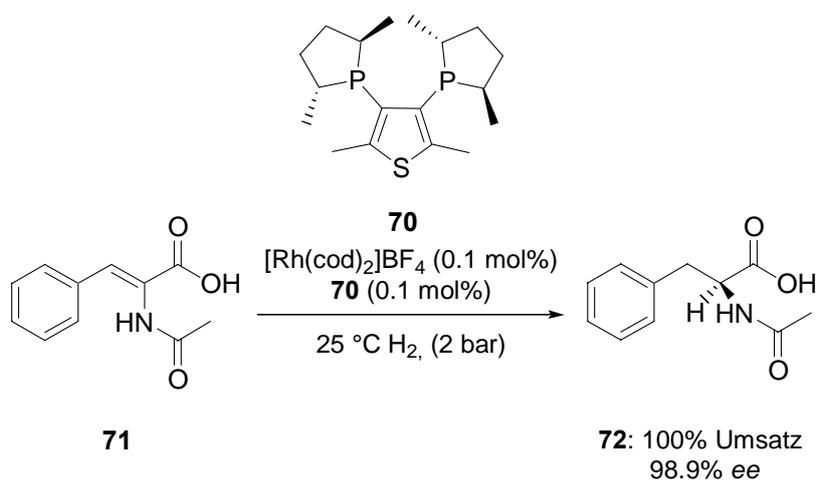
⁶⁹ T. Benincori, E. Brenna, F. Sanniccolo, L. Trimarco, P. Antognazza, E. Cesarotti, F. Demartin, T. Pilati, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6244.



Schema 29: Benzothiophenanaloga zu BINAP

In der asymmetrischen Ruthenium-katalysierten Hydrierung des β -Ketoesters **68** wurde ein Enantiomerenüberschuss von 99% *ee* erreicht, während mit BINAP für dieselbe Reaktion nur 88% *ee* erzielt werden konnte.

Des Weiteren wurde 2005⁷⁰ von derselben Arbeitsgruppe ein Thiophenanalogen von DuPHOS **70** (Schema 30) veröffentlicht. In der asymmetrischen Rhodium-katalysierten Hydrierung wurde *N*-Acetylphenylalanin **71** mit einer Enantioselektivität von nahezu 99% *ee* erhalten, wohingegen das vergleichbare Me-DuPHOS 95% *ee* liefert.

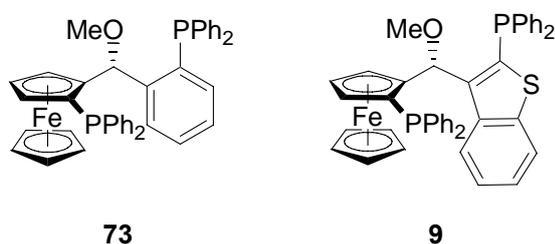


Schema 30: Ein Thiophenanalogen zu DuPHOS

⁷⁰ T. Benincori, T. Pilati, S. Rizzo, F. Sannicolo, M. J. Burk, L. de Ferra, E. Ullucci, O. Piccolo, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5436.

4.2. Ein Benzothiophen-Analogon zu TANIAPHOS

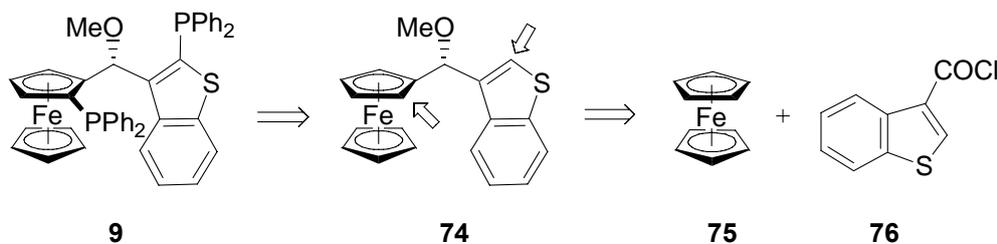
Im Abschnitt 3.1.2. wurde der günstige Einfluss auf die asymmetrische Induktion in Hydrierungsreaktionen der Rhodium- oder Ruthenium-Komplexe von Liganden beschrieben, die in ihrem Gerüst einen Thiophen- oder Benzothiophenring aufweisen. Nun sollte untersucht werden, welchen Einfluss der Ersatz des Phenylrings durch Benzothiophen in TANIAPHOS-Liganden auf die asymmetrische Induktion in Hydrierungsreaktionen hat. Schema 31 stellt die Liganden einander gegenüber.



Schema 31: TANIAPHOS **73** und das zu untersuchende Benzothiophenderivat **9**

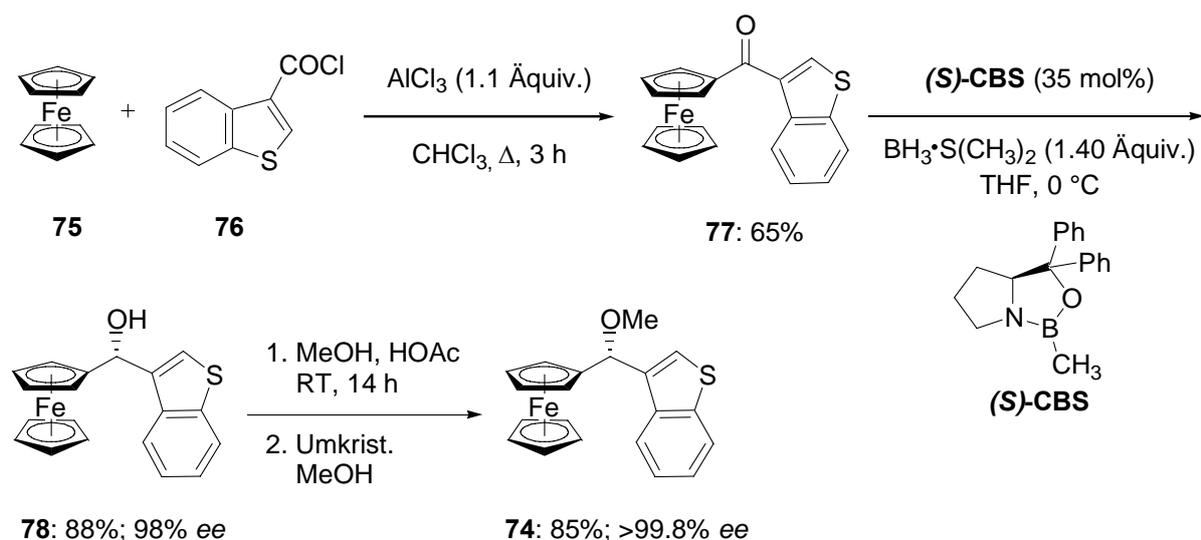
4.2.1. Synthese von Benzothiophen-TANIAPHOS **9**

Das Schlüsselintermediat für die Synthese von Benzothiophen-TANIAPHOS **9** ist der Methylether **74**. Schema 32 zeigt, wie durch zweifache Lithiierung (angedeutet durch Pfeile) die selektive Funktionalisierung gewährleistet wird. Der Methylether am stereogenen Zentrum bewirkt eine diastereoselektive *ortho*-Lithiierung (Abschnitt 3.1.2.) unter Kontrolle der planaren Chiralität. Gleichzeitig erfolgt die Lithiierung in α -Position am Benzothiophenring. Der Methylether **74** ist durch eine bewährte Synthesestrategie zugänglich.³⁸



Schema 32: Retrosynthetische Analyse von Benzothiophen-TANIAPHOS **9**

Die Synthese des Methylethers **74** (Schema 33) begann mit der Friedel-Crafts-Acylierung von Ferrocen.⁷¹ Damit die Umsetzung mit dem wenig reaktiven Benzothiophencarbonsäurechlorid **76** gelang, musste die Reaktion in siedendem Chloroform durchgeführt werden. Da Ferrocen unter diesen Bedingungen in Gegenwart von AlCl_3 zersetzt wird, musste es im Überschuss eingesetzt werden. Dennoch konnte das Keton **77** in einer Ausbeute von 65% isoliert werden.



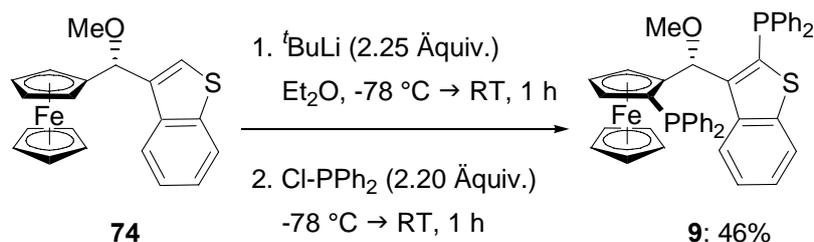
Schema 33: Synthese des Methylethers **74**

Das Keton **77** wurde dann zur Einführung der stereochemischen Information in Gegenwart des Oxazaborolidins (*S*)-CBS mit Boran-Dimethylsulfid-Komplex reduziert. Diese CBS-Reduktion⁷² gelang mit guter Ausbeute (88%) und hoher Enantioselektivität (98% *ee*). Der Alkohol **78** wurde durch Solvolyse in essigsauerm Methanol methyliert. Anschließend konnte der Methylether aus Methanol als reines Enantiomer in einer Ausbeute von 85% kristallisiert werden. Insgesamt konnte damit der Methylether **75** als Schlüsselintermediat ausgehend von Benzothiophencarbonsäurechlorid **76** in einer Ausbeute von 49% durch eine enantioselektive dreistufige Synthese dargestellt werden.

Der Methylether **74** wurde mit einem geringen Überschuss an *tert*-Butyllithium (2.25 Äquiv.) in Diethylether bei RT innerhalb von 1 h dilithiiert und anschließend mit Diphenylchlorophosphan umgesetzt (Schema 34).

⁷¹ M. Rausch, M. Vogel, H. Rosenberg, *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 903.

⁷² a) E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551. b) J. Wright, P. Framer, P. Reeves, *J. Organomet. Chem.* **1994**, *476*, 215.

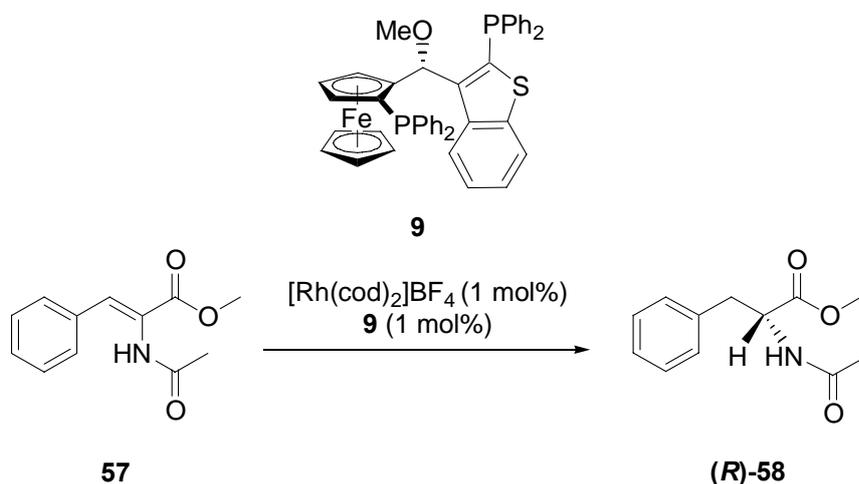


Schema 34: Synthese des Diphosphans **9**

Das unempfindliche Diphosphan **9** konnte durch Säulenchromatographie gereinigt und in einer Ausbeute von 46% isoliert werden. Die Kontrolle der planaren Chiralität erfolgte mit hoher Selektivität; ein zweites Diastereomer konnte weder dünn-schichtchromatographisch noch durch NMR-Spektroskopie (^1H , ^{31}P) nachgewiesen werden.

4.2.2. Anwendung von Benzothiophen-TANIAPHOS **9** in asymmetrischen Hydrierungsreaktionen

Nachdem das Diphosphan **9** dargestellt worden war, wurde es zunächst als Ligand in der Rhodium-katalysierten Hydrierung von α -Acetamidocinnamat **57** zum Phenylalaninderivat **58** untersucht (Schema 35, Tabelle 4)



Schema 35: Rhodium-katalysierte Hydrierung von α -Acetamidocinnamat **57** mit Ligand **9**

Tabelle 4: Rhodium-katalysierte Hydrierung von α -Acetamidocinnamat **57** mit Ligand **9**

Eintrag ^a	Lösungsmittel	T [°C]	Druck H ₂ [bar]	Umsatz ^b	
				Ausbeute ^c [%]	Enantioselektivität ^c [% <i>ee</i>]
1	CH ₂ Cl ₂ / MeOH 10:1	25	1	90 ^b	38
2	MeOH / Toluol 1:1	25	1	41 ^b	58
3	MeOH / Toluol 1:1	25	5	87 ^c	44
4	MeOH / Toluol 1:1	25	10	97 ^c	46
5	MeOH / Toluol 1:1	35	1	98 ^c	44
6	MeOH / Toluol 1:1	50	1	96 ^c	34

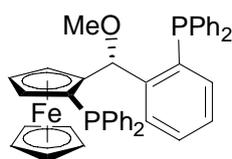
^a Alle Reaktionen wurden im 1.0 mmol-Maßstab geführt. Die Reaktionsdauer betrug 12 h.

^b Umsatz bestimmt durch ¹H-NMR-Spektroskopie

^c Isolierte Ausbeute nach Reinigung durch Säulenchromatographie.

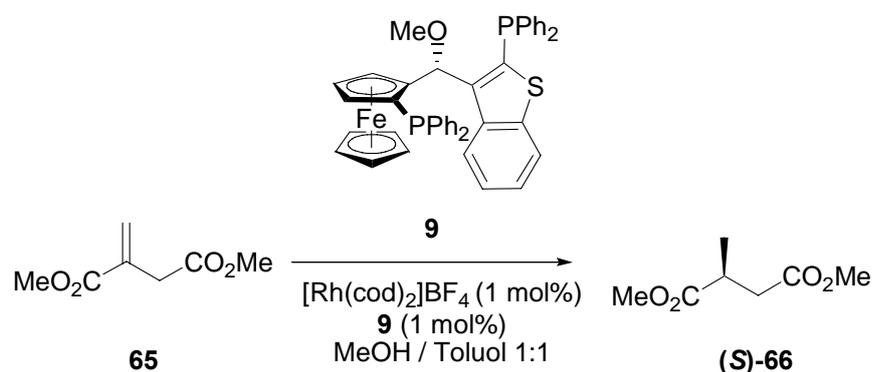
^d Die Enantioselektivität wurde durch chirale GC bestimmt (Chiralsil L-Val).

Die Ergebnisse hängen stark von den Reaktionsbedingungen ab. Wurde ein Gemisch aus Dichlormethan / Methanol verwendet (Eintrag 1), kam die Hydrierung erst nach einem Umsatz von 90% zum Stillstand, allerdings wurde eine geringe Enantioselektivität von nur 38% *ee* beobachtet. Mit Methanol und Toluol als Lösungsmittel (Eintrag 2) war die Enantioselektivität mit 58% *ee* besser, jedoch wurde nur ein Umsatz von 41% erreicht. Vollständiger Umsatz konnte durch Erhöhung des Drucks (Einträge 3, 4) erreicht werden, wobei die Enantioselektivität bei der Druckerhöhung von 1 auf 5 bar (Eintrag 3) auf 44% *ee* deutlich abnahm, während sie bei der weiteren Erhöhung auf 10 bar (Eintrag 4) mit 46% *ee* nahezu unverändert blieb. Bei erhöhter Reaktionstemperatur wurde ebenfalls eine vollständige Umsetzung erreicht. Hierbei nahm die Enantioselektivität stetig ab. Bei 35° C (Eintrag 5) sank sie auf 44% *ee* und bei 50 °C (Eintrag 6) weiter auf 34% *ee*. Mit dem vergleichbaren TANIAPHOS-Liganden **73**, der ebenfalls mit einem Methylether am Asymmetriezentrum substituiert ist (Abbildung 15), wurde eine deutlich höhere asymmetrische Induktion erzielt.

**73****Abbildung 15:** TANIAPHOS **73**

Bei RT und einem Wasserstoffdruck von nur 1 bar wurde vollständiger Umsatz beobachtet und das Phenylalaninderivat **58** mit einer Enantioselektivität von 95% *ee* isoliert. Dabei entstand das (*S*)-Enantiomer, während hier mit dem Benzothiophenliganden **9** trotz identischer Konfiguration der Chiralitätsebene und des stereogenen Zentrums das (*R*)-Enantiomer entstand.

Ferner sollte der Benzothiophenligand **9** in der Rhodium-katalysierten asymmetrischen Hydrierung von Itaconsäuredimethylester **65** untersucht werden (Schema 36, Tabelle 5).



Schema 36: Rhodium-katalysierte Hydrierung von Itaconsäuredimethylester **65** mit Ligand **9**

Tabelle 5: Rhodium-katalysierte Hydrierung von Itaconsäuredimethylester **65** mit Ligand **9**

Eintrag ^a	T [°C]	Druck H ₂ [bar]	Enantioselektivität ^b [% <i>ee</i>]
1	30	1	17
2	35	1	25
3	45	1	11
4	25	5	25
5	25	10	19
6	25	20	19

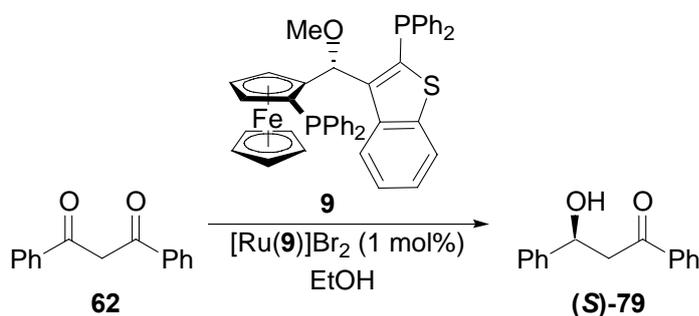
^a Alle Reaktionen wurden im 1.0 mmol-Maßstab im Lösungsmittelgemisch Toluol / Methanol 1:1 geführt. Die Reaktionsdauer betrug 12 h. Der Umsatz war immer vollständig. Der Umsatz wurde durch GC bestimmt.

^b Die Enantioselektivität wurde durch chirale GC bestimmt (Chiralsil γ -TFA).

Ebenso wie bei der Hydrierung von α -Acetamidocinnamat (Schema 35, Tabelle 4) wurde bei RT und 1 bar Wasserstoffdruck nur eine geringe Umsetzung beobachtet. Daher wurde die Reaktion bei erhöhter Temperatur (Tabelle 5, Einträge 1-3) oder erhöhtem Druck (Tabelle 5, Einträge 4-6) durchgeführt, so dass die Umsetzung stets vollständig war. Der Enantiomerenüberschuss des Produkts erreichte bei 1 bar und 35 °C ein Maximum von 25% *ee* (Eintrag 2). Bei 30 °C (Eintrag 1) und bei 45 °C (Eintrag 3) war die

Enantioselektivität mit 17% *ee* bzw. 11% *ee* geringer. Bei RT und einem Druck von 5 bar lief die Hydrierung mit einer Enantioselektivität von 25% *ee* ab (Eintrag 4), bei weiter erhöhtem Druck auf 10 oder 20 bar sank die Enantioselektivität auf 19% *ee*. Mit dem vergleichbaren TANIAPHOS-Liganden **73** (Abbildung 15) wurde eine Enantioselektivität von 95% *ee* bei RT und 1 bar Wasserstoffdruck erzielt. Genau wie bei der Hydrierung von α -Acetamidocinnamat war die Selektivität umgekehrt. Während mit TANIAPHOS **73** die Bildung des (*R*)-Enantiomers katalysiert wurde, entstand mit dem Benzothiophenliganden **9** das (*S*)-Enantiomer.

Schließlich wurde der Benzothiophenligand **9** in der Ruthenium-katalysierten Hydrierung des Diketons **62** untersucht. Dazu wurde aus Bis(methallyl)ruthenium(II)-cyclooctadien, dem Liganden **9** und Bromwasserstoffsäure in Methanol ein Katalysator gebildet (Schema 37). Die üblichen Reaktionsbedingungen für die Ruthenium-katalysierte Hydrierung von Carbonylfunktionen sind drastischer als für die Rhodium-katalysierte Hydrierung von Olefinen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 dargestellt.



Schema 37: Ruthenium-katalysierte Hydrierung des Diketons **62** mit Ligand **9**

Tabelle 6: Ruthenium-katalysierte Hydrierung des Diketons **62** mit Ligand **9**

Eintrag ^a	T [°C]	Druck H ₂ [bar]	Ausbeute ^b [%]	Enantioselektivität ^c [% <i>ee</i>]
1	50	90	61	49
2	50	70	65	54
3	50	50	67	60
4	25	90	22	28

^a Alle Reaktionen wurden im 0.5 mmol-Maßstab in Ethanol geführt. Die Reaktionsdauer betrug 12 h.

^b Isolierte Ausbeute nach Reinigung durch Säulenchromatographie.

^c Die Enantioselektivität wurde durch chirale HPLC bestimmt (Chiralcel OD-H).⁷³

⁷³ Die absolute Konfiguration des β -Hydroxyketons **79** wurde durch Vergleich des Drehwerts mit Werten aus der Literatur ermittelt: S. H. Mashraqui, R. M. Kellogg, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2513.

Mit Ligand **9** führte die Ruthenium-katalysierte Hydrierung des Diketons **62** zum β -Hydroxyalkohol **79**. Eine zweifache Hydrierung zum Diol **63** (Schema 27) wurde nicht beobachtet. Bei einer Reaktionstemperatur von 50 °C und einem Wasserstoffdruck von 90 bar (Eintrag 1) wurde der Alkohol **79** in einer Ausbeute von 61% mit einem Enantiomerenüberschuss von 49% *ee* isoliert. Bei einem verringerten Druck von 70 bar (Eintrag 2) stieg die Ausbeute auf 65% und die Enantioselektivität auf 54% *ee*. Bei einem Druck von 50 bar (Eintrag 3) nahm sie stetig weiter auf 60% *ee* zu. Bei weiter verringertem Druck fand keine Umsetzung mehr statt. Wurde die Reaktion bei RT durchgeführt (Eintrag 4), war ein Wasserstoffdruck von 90 bar nötig, damit eine Umsetzung stattfand. Allerdings konnte der Alkohol nur in einer Ausbeute von 22% mit einem Enantiomerenüberschuss von 28% *ee* isoliert werden. Andere TANIAPHOS-Liganden führen unter diesen Reaktionsbedingungen zum Diol, so dass kein Vergleich stattfinden kann.

4.2.3. Zusammenfassung

Der Ligand **9** wurde über eine vierstufige Synthese ausgehend von Benzothiophencarbonylchlorid **76** hergestellt und seine Rhodium- und Ruthenium-Komplexe wurden in asymmetrischen Hydrierungsreaktionen untersucht. Diese Katalysatoren sind deutlich weniger reaktiv und bewirken eine geringere asymmetrische Induktion als Komplexe mit dem vergleichbaren carbocyclischen TANIAPHOS-Liganden **73**. In Rhodium-katalysierten Hydrierungen wurde eine maximale Enantioselektivität von 58% *ee* und in der Ruthenium-katalysierten Hydrierung von 60% *ee* erreicht. Diese geringe Enantioselektivität gab Anlass zur Vermutung, dass das Schwefelatom ebenfalls als Donor wirkt und in Konkurrenz zu den beiden Phosphordonoratoren tritt. Damit wird das Übergangsmetall dem sterischen Einfluss des Ferrocens mit seiner planaren Chiralität entzogen und die Komplexe bewirken eine geringere asymmetrische Induktion. Um diesen Effekt zu vermeiden, sollte das Schwefelatom durch Sauerstoff ersetzt werden, da Sauerstoff eine geringere Affinität zu späten Übergangsmetallen aufweist. Abschnitt 4.3. zeigt die Synthese und Anwendung des Benzofuranliganden **10** vom TANIAPHOS-Typ.

4.3. Ein Benzofuran-Analogon zu TANIAPHOS

Abbildung 16 zeigt den Benzofuranliganden **10** vom TANIAPHOS-Typ

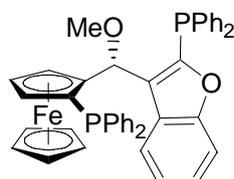
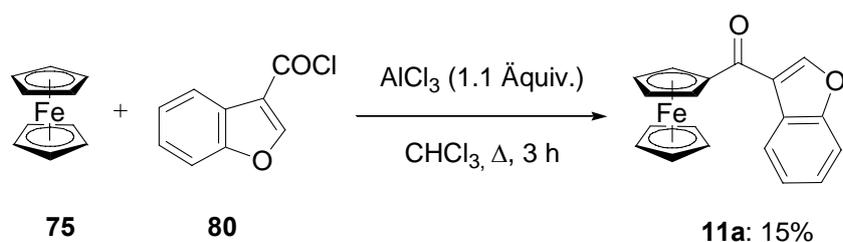


Abbildung 16: Benzofuranligand **10**

4.3.1. Synthese von Benzofuran-TANIAPHOS **10**

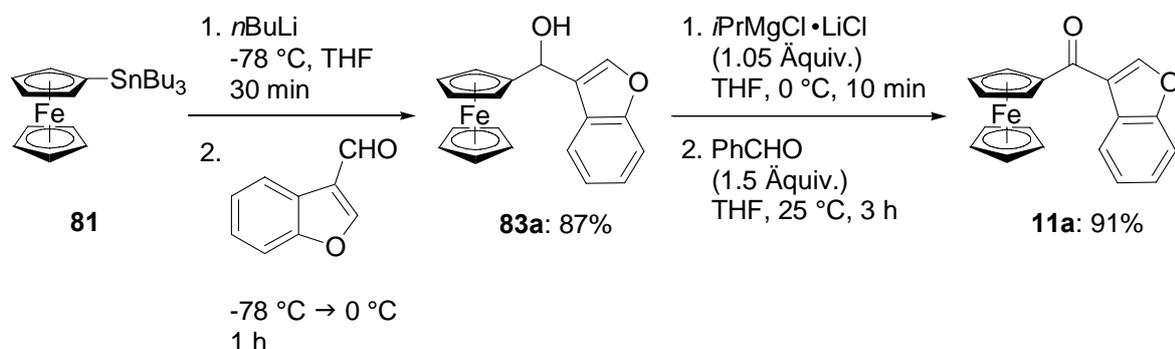
Der Ligand **10** sollte entsprechend der beim Benzothiophenliganden **9** verfolgten Strategie dargestellt werden (Schema 32). Daher wurde zunächst versucht, durch Friedel-Crafts-Acylierung unter denselben Reaktionsbedingungen, die das Benzothiénylketon **77** in einer Ausbeute von 65% ergeben hatten, das Benzofurylketon **11a** darzustellen. Es konnte lediglich in einer Ausbeute von 15% isoliert werden. Der 3.7-fache Überschuss an Ferrocen und die Reaktion in siedendem Chloroform reichten nicht aus, um das wenig elektrophile Carbonsäurechlorid **80** zur Reaktion zu bringen.



Schema 38: Synthese des Benzofurylketons **11a** durch Friedel-Crafts-Acylierung

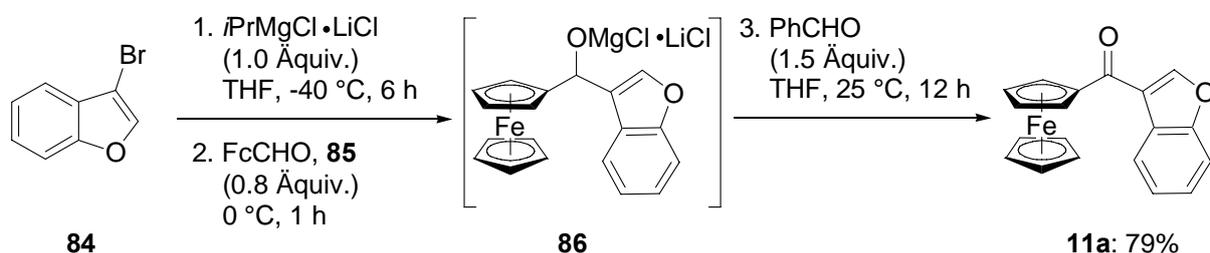
Die niedrige Ausbeute im ersten Schritt der vierstufigen Synthese würde den Zugang zum Liganden **10** versperren. Zur gleichen Zeit entdeckte indes Krasovskiy in unserem Laboratorium eine Magnesium-Variante der Oppenaueroxidation. Mit Benzaldehyd können Magnesiumalkoholate durch Hydrid-Transfer zu Ketonen oxidiert werden. Abschnitt 5 zeigt die Anwendung dieser Methode zur Darstellung zahlreicher Metallocenylketone. Schema 39 zeigt die Anwendung dieser Reaktion zur Darstellung des Ketons **11a**. Zunächst wurde aus Tri-*n*-butylzinnferrocen **81** durch Zinn/Lithium-Austausch und anschließende Umsetzung mit

Benzofuranaldehyd **82** der Alkohol **83a** in einer Ausbeute von 87% dargestellt. Dieser wurde anschließend mit *i*PrMgCl • LiCl deprotoniert und mit Benzaldehyd binnen 3 h durch Hydrid-Transfer zum Keton **11a** oxidiert. Es wurde in einer Ausbeute von 91% isoliert, womit sich die Gesamtausbeute ausgehend von Tri-n-butylzinnferrocen **81** zu 79% ergab.



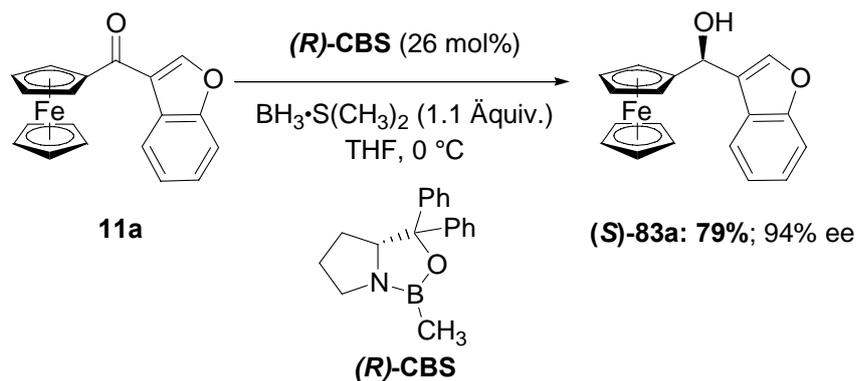
Schema 39: Darstellung des Benzofurylketons **11a** durch Hydrid-Transfer-Oxidation

Diese zweistufige Synthese weist jedoch die Nachteile auf, dass das gesundheitsschädliche Zinn-Reagenz **81** verwendet und der Alkohol als Zwischenstufe isoliert werden musste. Durch die in Schema 40 dargestellte Ein-Topf-Synthese werden diese Nachteile umgangen. 3-Brombenzofuran (**84**) ging binnen 6 h bei -40 °C mit *i*PrMgCl • LiCl den Brom/Magnesium-Austausch ein. In 1 h bei 0 °C wurde an Ferrocencarbaldehyd (**85**) addiert und das entstandene Magnesiumalkoholat **86** in 12 h bei RT zum Keton **11a** oxidiert, das dann in einer Ausbeute von 79% bei einer Menge von 5.4 g durch Kristallisation in zwei Fraktionen isoliert werden konnte (Schema 40).



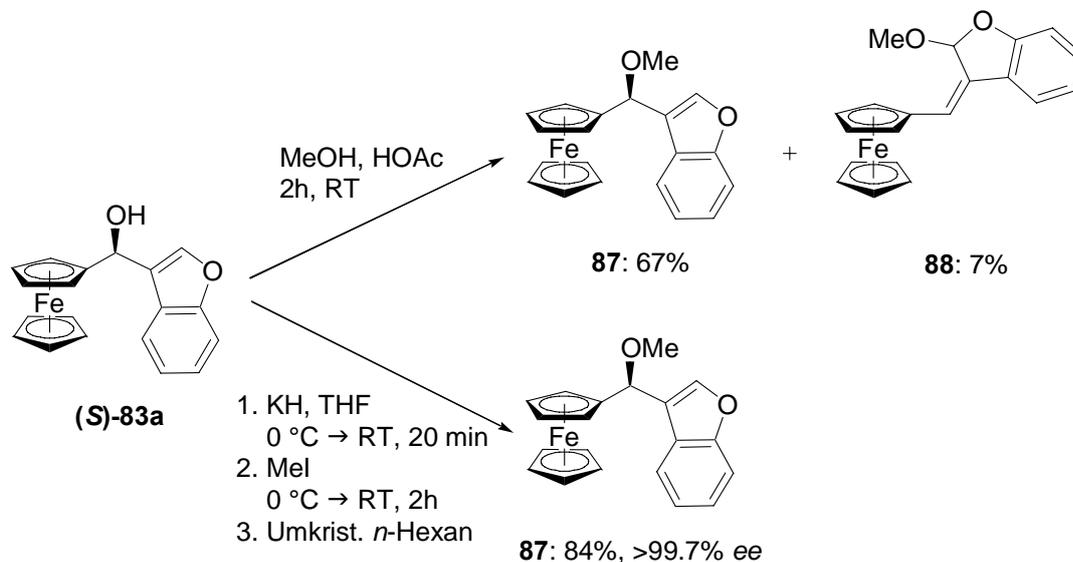
Schema 40: Darstellung des Benzofurylketons **11a** durch eine Ein-Topf-Synthese

Damit stand das Startmaterial **11a** für die weitere Synthese in ausreichender Menge zur Verfügung und die Synthesestrategie (Schema 32) konnte weiter verfolgt werden. In Gegenwart des (*R*)-Oxazaborolidins (*R*)-CBS konnte das Keton **11a** mit Boran zum Alkohol **87** mit einer Enantioselektivität von 94% *ee* reduziert werden (Schema 41).



Schema 41: Asymmetrische CBS-Reduktion des Ketons **11a**

Der Alkohol **(S)-83a** wurde nun solvolytisch durch Umsetzung mit Essigs\u00e4ure in Methanol methyliert. Dabei entstand neben dem gew\u00fcnschten Methylether **87**, der in einer Ausbeute von 69% isoliert wurde, auch ein tiefrotes Nebenprodukt **88** in einer Ausbeute von 7% (Schema 42, oberer Teil). Diese Umlagerungsreaktion wurde in Zusammenarbeit mit Schneider⁷⁴ untersucht (Abschnitt 4.3.3.)

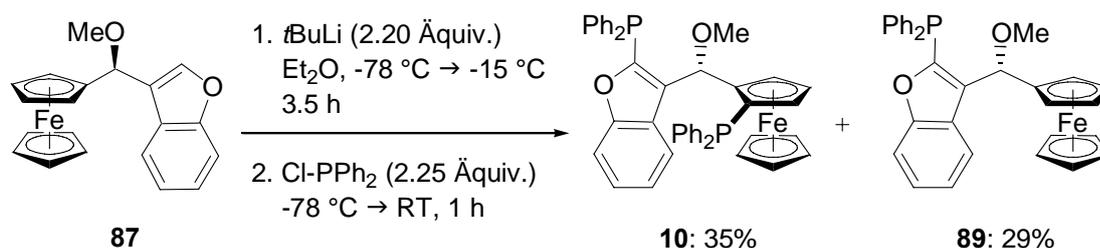


Schema 42: Synthese des Methylethers **87** durch solvolytische oder nucleophile Methylierung

Die Umlagerungsreaktion fand nur in saurer L\u00f6sung statt. Daher wurde aus dem Alkohol **(S)-83a** durch Deprotonierung mit Kaliumhydrid und nucleophiler Methylierung mit Methyljodid das Schlüsselintermediat **87** hergestellt. Nach Umkristallisation aus *n*-Hexan wurde es als reines Enantiomer in einer Ausbeute von 84% isoliert (Schema 42, unterer Teil).

⁷⁴ M. Schneider, *Bachelorarbeit*, M\u00fcnchen 2005.

Der Methylether **87** wurde mit einem geringen Überschuss an *tert*-Butyllithium (2.20 Äquiv.) in Diethylether bei $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ innerhalb von 1 h dilithiiert und anschließend mit Diphenylchlorphosphan umgesetzt (Schema 43). Im Gegensatz zum Benzothiophenderivat, das bei RT dilithiiert wurde, zersetzt sich das Benzofuran **87** unter diesen Bedingungen. Die verringerte Reaktionstemperatur führte zu einer geringeren Ausbeute des Diphosphans **10** von 35% und dazu, dass nennenswerte Mengen des Monophosphans **89** als Nebenprodukt isoliert wurden.

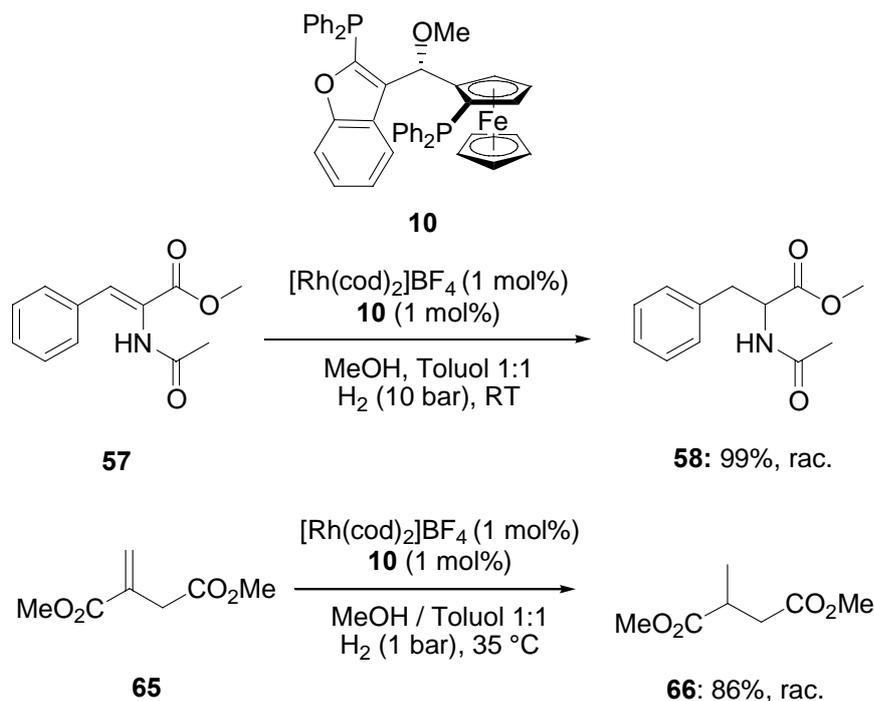


Schema 43: Synthese des Diphosphans **10**

Die unempfindlichen Phosphane **10** und **89** konnten durch Säulenchromatographie mit Toluol getrennt werden. Die Kontrolle der planaren Chiralität erfolgte wie beim Benzothiophenderivat **74** mit hoher Selektivität; ein zweites Diastereomer konnte weder dünnschichtchromatographisch noch durch NMR-Spektroskopie (^1H , ^{31}P) nachgewiesen werden.

4.3.2. Anwendung von Benzofuran-TANIAPHOS **10** in asymmetrischen Hydrierungsreaktionen

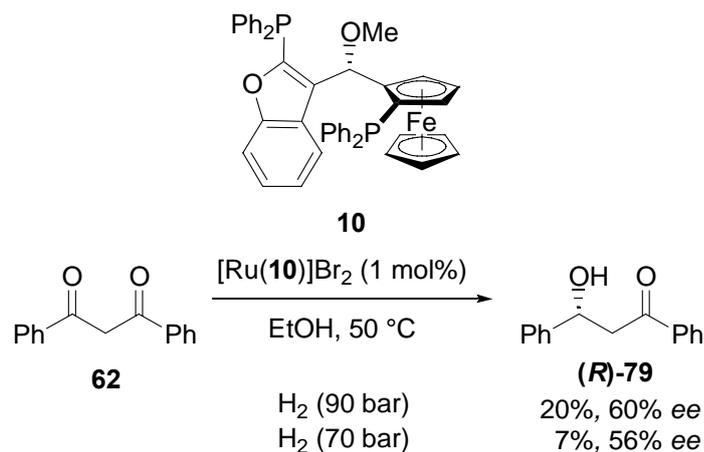
Nachdem das Diphosphan **10** dargestellt worden war, wurde es als Ligand in der Rhodium-katalysierten Hydrierung von α -Acetamidocinnamat **57** zum Phenylalaninderivat **58** und von Itaconsäuredimethylester **65** zum Methylbernsteinsäurediester **66** untersucht (Schema 44).



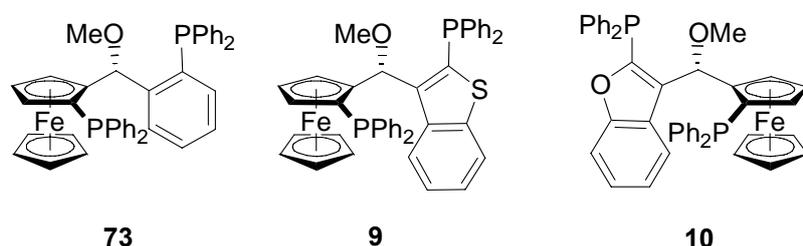
Schema 44: Rhodium-katalysierte Hydrierungen mit Ligand **10**

Schema 44 zeigt die Reaktionsbedingungen, bei denen eine vollständige Umsetzung des Startmaterials stattfand. Allerdings wurden sowohl bei der Hydrierung von α -Acetamidocinnamat **57** bei 10 bar und RT als auch bei der Hydrierung von Dimethylitaconat **65** bei 1 bar und 35 °C die Produkte in racemischer Form isoliert.

Bei der Ruthenium-katalysierten Hydrierung des Diketons **62** wurde hingegen eine asymmetrische Induktion erzielt (Schema 45). Allerdings waren die Katalysatoren mit dem Benzofuranliganden **10** deutlich weniger aktiv als diejenigen mit dem Benzothiophenliganden **9**. Selbst bei 90 bar Wasserstoffdruck wurden nur 20% des Produkts **79** bei einer Enantioselectivität von 60% *ee* isoliert. Bei einem Wasserstoffdruck von 70 bar wurden nur Spuren des Produkts **79** mit einem Enantiomerenüberschuss von 56% *ee* isoliert. Bemerkenswerterweise war hier im Gegensatz zum Benzothiophenliganden **9** bei höherem Druck die Enantioselectivität geringfügig besser.

**Schema 45:** Ruthenium-katalysierte Hydrierung mit Ligand **10**

Die Ergebnisse der Hydrierungsreaktionen zeigen, dass mit dem Benzofuranligand **10** unwirksamere Katalysatoren im Hinblick auf Umsatzrate und Enantioselektivität gebildet werden, als mit dem Benzothiophenliganden **9**. Beide bleiben allerdings deutlich hinter den Ergebnissen mit dem vergleichbaren carbocyclischen TANIAPHOS-Liganden **73** zurück.

**Schema 46:** TANIAPHOS **73** und die heterocyclischen Liganden **9** und **10**⁷⁵

Schema 46 stellt die Liganden zusammenfassend dar. TANIAPHOS ist ein α,ϵ -Ligand, dessen Phosphordonoren mit Übergangsmetallen einen achtgliedrigen Ring bilden. In den heterocyclischen Liganden **9** und **10** wird das Rückgrat des Liganden durch einen fünfgliedrigen Ring gebildet, während sich in TANIAPHOS dort der sechsgliedrige Carbocyclus befindet. Zwei Substituenten in *ortho*-Position schließen in einem regelmäßigen Sechstring einen Winkel von 60° und im Fünfring einen Winkel von 72° ein. Womöglich entfernen sich durch diese Aufweitung des Bisswinkels die beiden Phosphordonoren in den heterocyclischen Liganden **9** und **10** so weit voneinander, dass sie nicht mehr in der Lage sind, mit Rhodium oder Ruthenium einen achtgliedrigen Ring zu bilden. Dies würde die

⁷⁵ Die Liganden **9** und **10** wurden mit unterschiedlichen Enantiomeren des CBS-Katalysators hergestellt und haben daher entgegengesetzte Konfiguration.

Ergebnisse der Hydrierungsreaktionen erklären. Damit bleibt festzustellen, dass im Gegensatz zu den in Abschnitt 3.1.2 dargestellten Liganden, TANIAPHOS durch die Einführung fünfgliedriger Heterocyclen nicht zu einem effektiveren Liganden wird.

4.3.3. Untersuchung der Umlagerungsreaktion am Benzofurylalkohol **87**

Die Struktur des Umlagerungsprodukts **88** (Abbildung 17) wurde von Schneider⁷⁴ durch 2D-NMR eindeutig aufgeklärt.

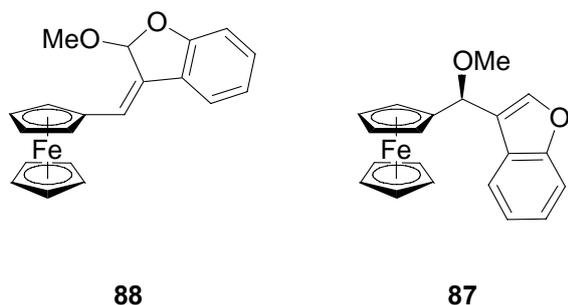


Abbildung 17: Umlagerungsprodukt **88** und Methylether **87**

Eine genaue Zuordnung der Signale und das entscheidende COLOC-Spektrum findet sich im Anhang (Abschnitt C.). Die Konfiguration der Doppelbindung wurde durch Röntgenstrukturanalyse aufgeklärt (Abbildung 18). Dazu geeignete Kristalle wurden aus *n*-Hexan gezüchtet.

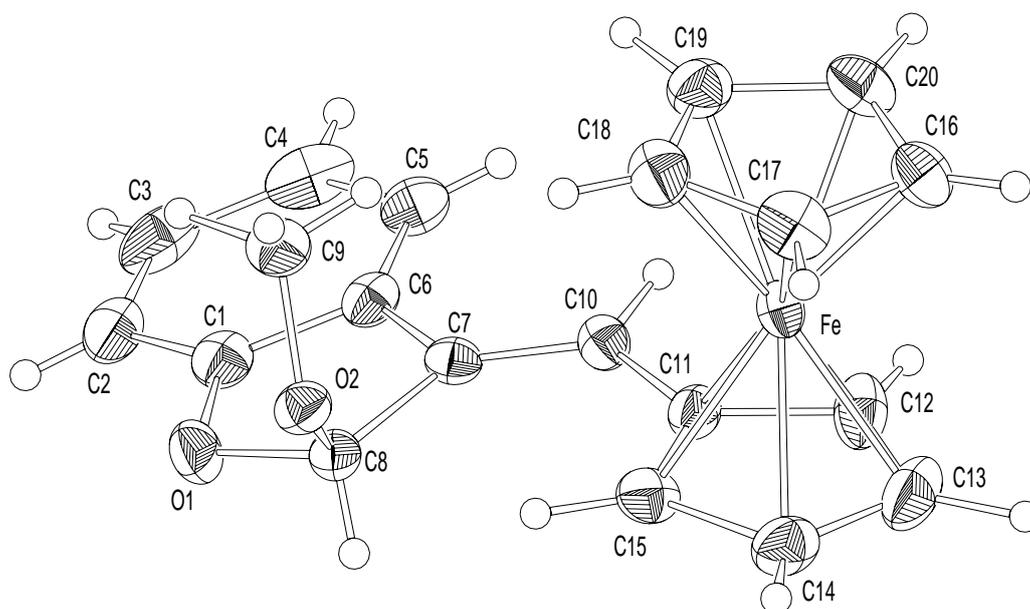


Abbildung 18: Kristallstruktur des Umlagerungsprodukts **88**

Die Röntgenstrukturanalyse zeigt, dass die Doppelbindung Z-Konfiguration einnimmt. Neben dieser Feststellung lassen sich noch weitere Informationen aus der Strukturanalyse gewinnen. Die Bindungslängen zwischen den Kohlenstoffatomen C8/C7 beträgt 1.52 Å, zwischen C7/C10 1.34 Å und zwischen C11/C10 1.45 Å. Damit kann die Lage der Doppelbindung eindeutig zwischen C7 und C10 lokalisiert werden. Die Bindung zwischen C8 und C7 hat Einfachbindungscharakter. Die Bindungswinkel am Kohlenstoff C8 lassen sich sehr gut mit einer tetraedrischen Struktur vereinbaren. Allerdings ist der Bindungswinkel C7-C8-O2 mit 116.7° aufgeweitet. Dies kann mit der sterischen Abstoßung der Methoxygruppe durch den Ferrocenrest erklärt werden. Bemerkenswerterweise stehen beide Reste im Kristall in eine Richtung. Eine Betrachtung der Torsionswinkel um die Doppelbindung (C6C7C10C11: -173.4°; C8C7C10C11: +3.5°) zeigt, dass diese nahezu planar ist. Zusammenfassend lassen die Ergebnisse der 2D-NMR-Spektroskopie und der Röntgenstruktur keinen Zweifel an der Struktur des Umlagerungsprodukts **88**. In der Literatur sind nur sehr wenige vergleichbare Verbindungen bekannt. Lediglich Suckling⁷⁶ beschrieb die enzymatische Oxidation von (3-Benzofuryl)essigsäuremethylester mit einer Chlorperoxidase aus *Caldariomyces fumago* und erhielt die Verbindung **90** als Nebenprodukt (Abbildung 19).

⁷⁶ R. G. Alvarez, I. S. Hunter, C. J. Suckling, M. Thomasa, U. Vitinius, *Tetrahedron* **2001**, 57, 8581.

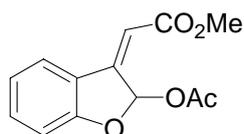
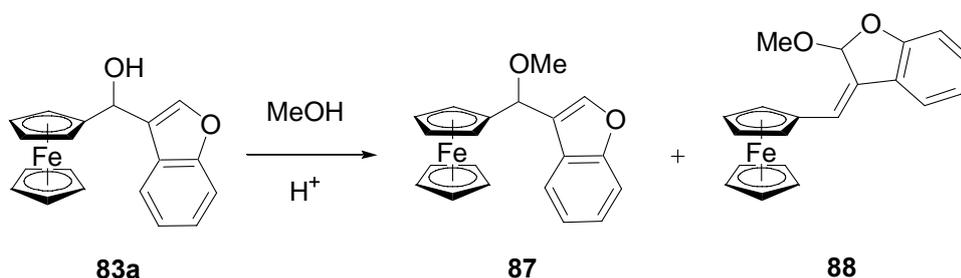


Abbildung 19: Verbindung **90**

Im Folgenden wurde nun untersucht, wie sich die Bildung des Umlagerungsprodukts durch die Reaktionsbedingungen beeinflussen lässt (Schema 47).



Schema 47: Einfluss der Reaktionsbedingungen auf die Umlagerungsreaktion

Zunächst wurde die Reaktion unter denselben solvolytischen Bedingungen (5% Essigsäure in Methanol), diesmal allerdings bei 60 °C durchgeführt. Nach der Abtrennung durch Säulenchromatographie konnte der Methylether **87** in einer Ausbeute von 27% und das Umlagerungsprodukt **88** in einer Ausbeute von 61% isoliert werden. Dies entspricht einem Verhältnis von etwa 2.3:1. Des weiteren wurde der Einfluss verschiedener Säuren auf die Umlagerungsreaktion bei RT untersucht. Tabelle 7 fasst die Ergebnisse zusammen.

Tabelle 7: Einfluss der Säure auf die Umlagerungsreaktion

Eintrag ^a	Säure	pK _a	Reaktionsdauer	Menge Säure	Verhältnis ^b
			[h]	[mol%]	87 : 88
1	Essigsäure	4.75	2	165.2	10 : 1
2	Chloressigsäure	2.81	3	36.5	3 : 1
3	Trichloressigsäure	0.65	3	21.5	1 : 4.5
4	Trifluoressigsäure	0.3	3	201.5 ^c	1 : 4.5
5	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure	0.7	3	18.5	1 : 4.5

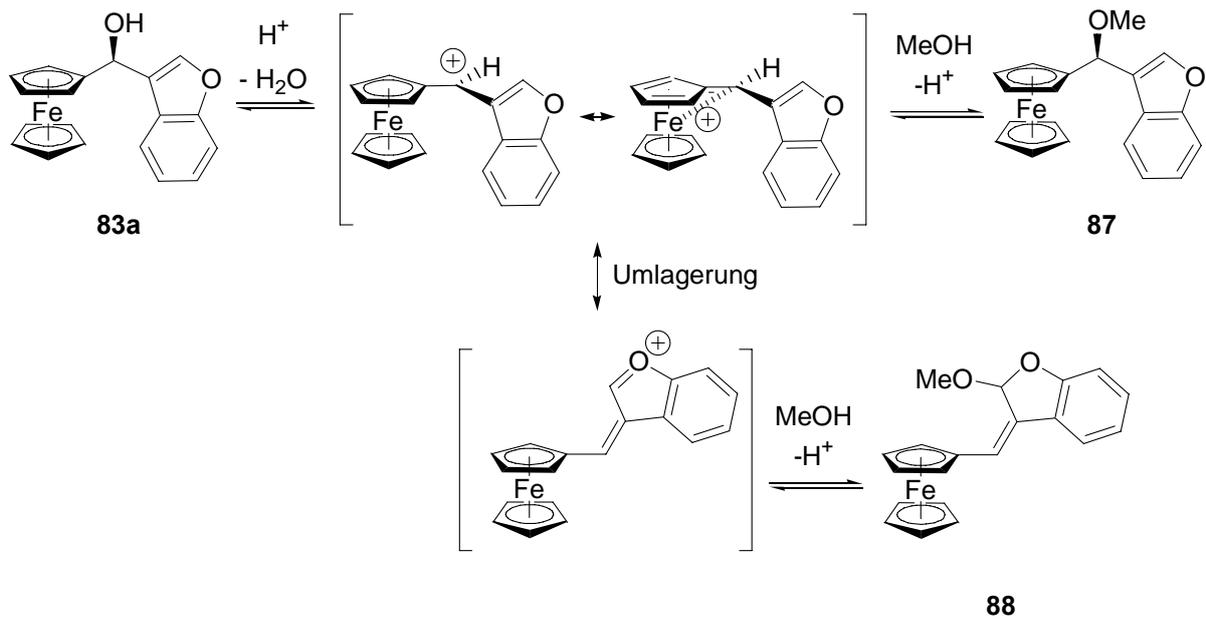
^a Alle Reaktionen wurden im 0.2 mmol-Maßstab in Methanol bei RT geführt.

^b Das Verhältnis wurde nach wässriger Aufarbeitung mit NaHCO₃-Lösung und Extraktion durch ¹H-NMR bestimmt. Integriert wurden die Signale der Methoxygruppe und des Wasserstoffs am α-Kohlenstoff.

^c Die flüssige Säure ließ sich schlecht dosieren.

Mit Essigsäure (Eintrag 1) wurde bei RT, wie schon im Abschnitt 4.3.1. dargelegt, ein Verhältnis an Methylether **87** und cyclischem Acetal **88** von 10:1 erreicht. Mit der stärkeren Chloressigsäure (Eintrag 2) wurde ein Verhältnis von 3:1 erreicht. Wurden Säuren verwendet, deren Säurestärke oberhalb eines pK_a -Werts von 1 lag, so stellte sich ein gleichbleibendes Verhältnis von Methylether **87** und cyclischem Acetal **88** von 1:4.5 ein. Bei der Umsetzung des reinen Methylethers **87** mit *para*-Toluolsulfonsäure erhielt man dieselben Ergebnisse wie mit dem Alkohol **83a**. Wurde das gereinigte Acetal **88** wieder mit *para*-Toluolsulfonsäure umgesetzt, so stellte sich ein Verhältnis von 1:6 ein. Die Umlagerungsreaktion ist also reversibel. Das Ausmaß, in dem sie stattfindet, hängt von der Säurestärke ab. Versuche mit enantiomerenangereichertem Startmaterial **83a** ergaben, dass die Umlagerung unter vollständiger Racemisierung verläuft. Bemerkenswerterweise konnte jedoch durch solvolytische Methylierung des Alkohols **83a** mit Essigsäure bei RT (Schema 42) der Methylether in einer Ausbeute von 67% mit vollständiger Retention der Konfiguration gewonnen werden. Somit geht nicht die solvolytische Methylierung, sondern nur die Umlagerung mit Racemisierung einher.

In Anbetracht der hohen Stabilität von α -Ferrocenylcarbeniumionen²⁷ ist zu erwarten, dass die Umlagerungsreaktion unter sauren Bedingungen ebenfalls über ein Kation verläuft (Schema 48). Normalerweise verlaufen Substitutionsreaktionen am chiralen α -Kohlenstoffatom zu Ferrocen unter Retention der Konfiguration. Schema 48 zeigt im oberen Teil den bekannten Mechanismus.²⁷ Durch Essigsäure in Methanol wird durch Protonierung und Wasserabspaltung bereits eine ausreichende Gleichgewichtskonzentration des Carbenium-ions erzeugt, welches durch die Nachbargruppenbeteiligung des Eisens stabilisiert wird. Das Nucleofug tritt *trans*-koplanar zum Eisen aus. Wie die rechte fulvenartige Resonanzstruktur zeigt, besitzt im entstehenden Carbeniumion die exocyclische Bindung partiellen Doppelbindungscharakter, der eine Rotation und somit eine Racemisierung erschwert. Das neu eintretende Nucleophil greift das Carbeniumion bevorzugt von der Oberseite an, um der sterischen Hinderung durch den zweiten Cyclopentadienylring auszuweichen. Insgesamt ergibt sich also eine Retention der Konfiguration am α -Kohlenstoff.



Schema 48: Überlegungen zum Mechanismus der Umlagerungsreaktion

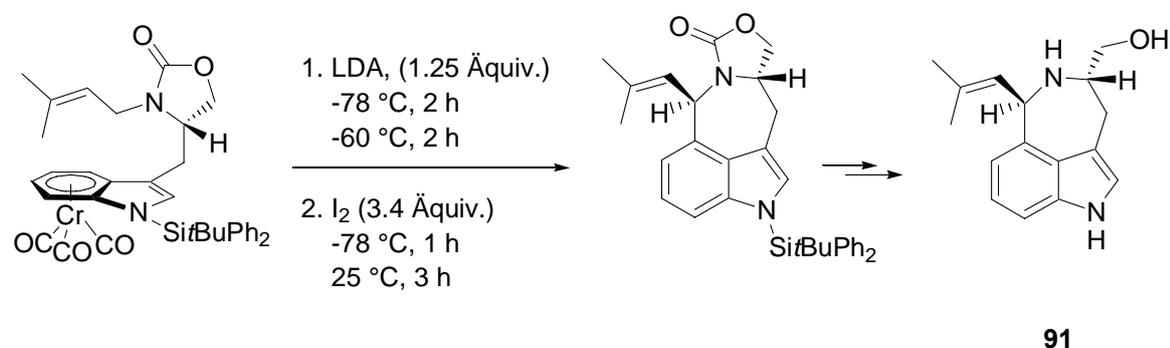
Wurde jedoch eine starke Säure oder eine höhere Reaktionstemperatur verwendet, so erhöhte man dadurch die Konzentration des intermediär gebildeten Kations und damit seine Lebensdauer. Vermutlich ist nun eine Umlagerung in der Struktur des Kations (z. B. eine Rotation) möglich, die zur Bildung des Acetals **88** führt. Im Gegensatz zur Bildung des Methylethers **87** erfolgt nun der Angriff von Methanol als eintretendes Nucleophil unselektiv.

5. Darstellung von Metallocenylketonen und ihre Anwendung zur asymmetrischen Synthese von Benzhydrolderivaten

5.1. Einleitung

5.1.1. Anwendung von Tricarbonylchromkomplexen in der stereoselektiven Synthese

Tricarbonylchromarene sind aufgrund ihrer breit gefächerten Reaktivität vielseitige Reagenzien für die Synthese komplexer organischer Moleküle.⁷⁷ Tricarbonylchromkomplexe⁷⁸ aromatischer Moleküle sind für den Angriff von Nucleophilen⁷⁹ aktiviert. Zudem lassen sie sich deutlich leichter metallieren⁸⁰ als unkomplexierte Aromaten. Die Möglichkeit, Lithiumverbindungen an Tricarbonylchromarene addieren zu können, wurde für eine stereoselektive Synthese von Clavicipitinalkohol **91** ausgehend von L-Tryptophan genutzt (Schema 49).⁸¹



Schema 49: Stereokontrolle bei der nucleophilen Substitution in Tricarbonylchromkomplexen

⁷⁷ Für Übersichten siehe: a) E. P. Kuendig, R. Cannas, C.-H. Fabritius, G. Grossheimann, M. Kondratenko, M. Laxmisha, S. Pache, H. Ratni, F. Robvieux, P. Romanens, S. Tchertchian, *Pure. Appl. Chem.* **2004**, *76*, 689. b) H. G. Schmalz, F. Dehmel, *Transition Metals for Organic Synthesis* (2. Aufl.), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, S. 601. c) E. P. Kündig, S. H. Pache, *Science of Synthesis* **2002**, *2*, 155. d) M. J. Morris in *Comprehensive Organometallic Chemistry II* (Hrsg.: E. W. Abel, F. G. A. Stone, G. Wilkinson), Pergamon, New York, **1995**, S. 471.

⁷⁸ Für eine Übersicht über ihre Synthese siehe: E. P. Kündig, *Topics in Organomet. Chem.* **2004**, *3*.

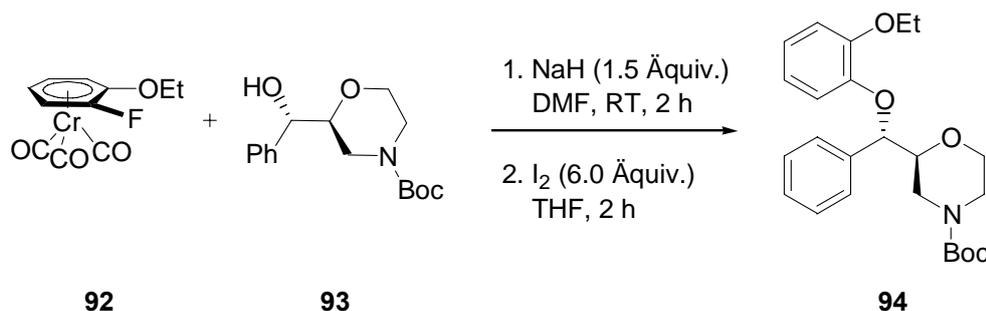
⁷⁹ M. F. Semmelhack, A. Chlenov, *Topics in Organomet. Chem.* **2004**, *43*.

⁸⁰ M. F. Semmelhack, A. Chlenov, *Topics in Organomet. Chem.* **2004**, *21*.

⁸¹ a) M. F. Semmelhack, P. Knochel, T. Singleton *Tetrahedron Lett.* **1993**, 5051. Für neuere Beispiele siehe: b) E. P. Kündig, M. S. Laxmisha, R. Cannas, S. Tchertchian, L. Ronggang, *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 1063. c) A. J. Pearson, H. Paramahamsan, J. D. Dudones, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2121.

Die allylische Lithiumverbindung addiert an den aktivierten Aromaten. Das Diastereomer mit umgekehrter planarer Chiralität addiert nicht. Die relative Konfiguration am neu gebildeten Stereozentrum wird durch das Tricarbonylchromfragment effizient kontrolliert.

Ähnlich wie für die nucleophile Addition von Lithiumreagenzien werden Aromaten durch die Komplexierung auch für die nucleophile aromatische Substitution aktiviert (Schema 50).⁸²



Schema 50: Nucleophile Substitution an Chromarenen zur Synthese von (*S,S*)-Reboxetin

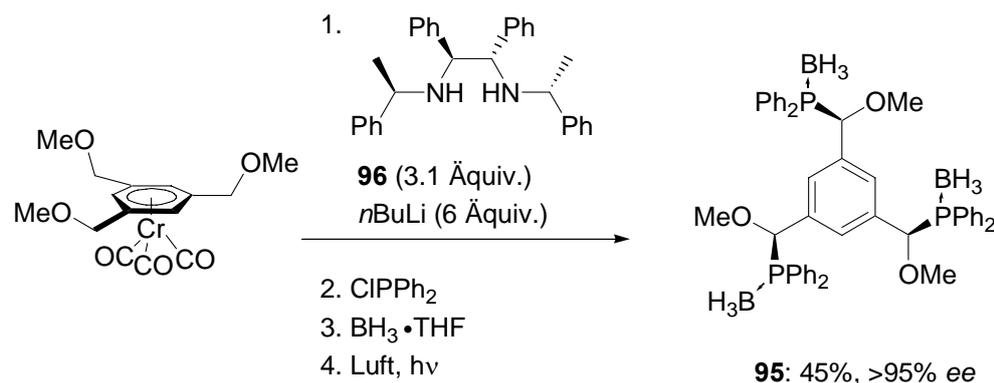
Durch die Komplexierung wird selbst der elektronenreiche Aromat **92** für die nucleophile Substitution durch das Kaliumsalz des Alkohols **93** aktiviert. Die Reaktion dient zur Synthese von **94**, dem Boc-Amid von (*S,S*)-Reboxetin, einem potenten Inhibitor der Wiederaufnahme von Norephedrin. Reboxetin wird kommerziell als Antidepressivum verwendet.

Schließlich werden durch die Komplexierung mit Tricarbonylchrom negative Ladungen am komplexierten Ring⁸³ und in α -Position stabilisiert. Durch den letztgenannten Effekt gelang die Synthese des C_3 -symmetrischen Triphosphans **95**. Durch das chirale Diamin **96** als Lithiumamid erfolgt die dreifache Lithiierung mit hoher Enantioselektivität (Schema 51).⁸⁴

⁸² E. Brenner, R. M. Baldwin, G. Tamagnan, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 937.

⁸³ Für Beispiele zur diastereoselektiven *ortho*-Lithiierung siehe: a) L. E. Overman, C. E. Owen, G. G. Zipp, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3884; *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4040. b) T. Watanabe, Y. Tanaka, R. Shoda, R. Sakamoto, K. Kamikawa, M. Uemura, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4152.

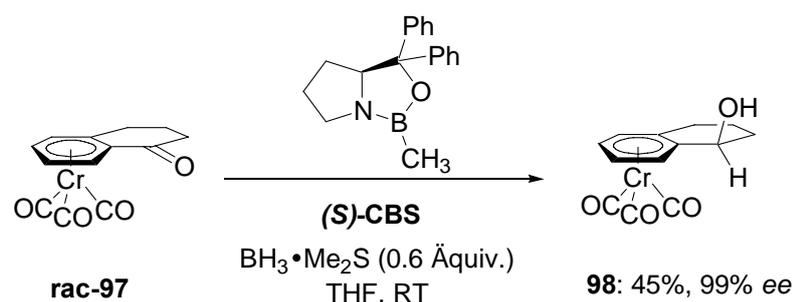
⁸⁴ a) M. P. Castaldi, S. E. Gibson, M. Rudd, A. J. P. White, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3432; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3498. Für ein weiteres Beispiel siehe: b) F. Dehmel, J. Lex, H.-G. Schmalz, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3915.



Schema 51: Asymmetrische α -Lithierung an Tricarbonylchromarenen

5.1.2. Die Reduktion von Ketonen mit dem CBS-Katalysator

Die durch das Oxazaborolidin (*S*)-CBS (CBS-Katalysator) katalysierte Reduktion von Ketonen mit Boran ist, wie schon in den Abschnitten 4.2.1 (Schema 33) und 4.3.1 (Schema 41) deutlich wurde, eine hervorragende Methode, um chirale Alkohole mit hohen Enantiomerenüberschüssen herzustellen.⁸⁵ Corey, Bakshi und Shibata^{72a} haben diese Methode 1987 beschrieben. Die Namen der Autoren führen zum Akronym „CBS-Reduktion“. Allerdings hat Itsuno⁸⁶ die Methode schon 1985 veröffentlicht, so dass sie oft auch als „Corey-Itsuno-Reduktion“ bezeichnet wird. Schmalz⁸⁷ wendete die Methode zur kinetischen Racematspaltung des planar chiralen Tricarbonylchromkomplexes von Tetralon **97** an. Durch Reagenzkontrolle erreichte er Enantiomerenüberschüsse bis zu 99% ee (Schema 52).



Schema 52: Kinetische Racematspaltung mit dem Oxazaborolidin (*S*)-CBS nach Schmalz

⁸⁵ Für eine Übersicht siehe: E. J. Corey, C. J. Helal, *Angew. Chem Int. Ed.* **1998**, 37, 1986; *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2092.

⁸⁶ S. Itsuno, M. Nakano, K. Ito, A. Hirao, N. Owa, M. Kanda, S. Nakama, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1985**, 2615.

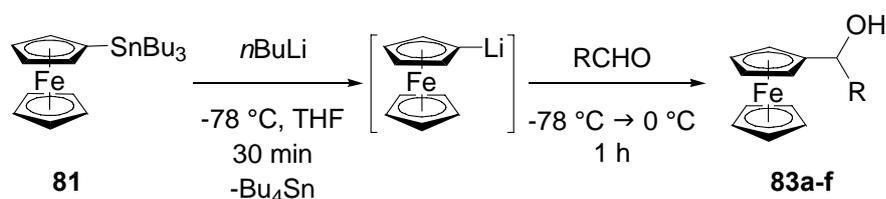
⁸⁷ a) H. G. Schmalz, H. Jope, *Tetrahedron* **1998**, 54, 3457. Für eine kinetische Racematspaltung tricarbonylchromkomplexierter Diole siehe: E. P. Kündig, A. E. García, T. Lomberget, G. Bernardinelli, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 98; *Angew. Chem.* **2006**, 118, 104.

5.2. Herstellung von Metallocenketonen durch die Magnesium-Oppenauer-Oxidation

Nachdem bei der Synthese neuer heterocyclischen TANIAPHOS-Liganden (Abschnitt 4.3.1.) entdeckt wurde, dass die Hydrid-Transfer-Oxidation von Magnesiumalkoholaten (Magnesium-Oppenauer-Oxidation) sehr gut zur Synthese von Ferrocenylketonen angewendet werden konnte, sollte die Anwendungsbreite der Reaktion erweitert werden. Der folgende Abschnitt zeigt, wie zunächst Ferrocenylalkohole hergestellt und diese in einem zweiten Schritt deprotoniert und oxidiert wurden. Anschließend gelang auch eine Ein-Topf-Synthese ohne Isolierung eines Ferrocenylalkohols und damit die Erweiterung der Oxidationsreaktion auf andere Metallocene.

5.2.1. Herstellung von Ferrocenylalkoholen

Wie in Abschnitt 4.3.1. beschrieben, wurde der Ferrocenylalkohol **83a** durch Hydrid-Transfer oxidiert, indem er zunächst mit *i*PrMgCl • LiCl deprotoniert und dann das entstandene Magnesiumalkoholat mit Benzaldehyd umgesetzt wurde. Um das Substratspektrum der Reaktion zu untersuchen, wurden zunächst einige Ferrocenylalkohole mit heterocyclischen Substituenten hergestellt. Schema 53 zeigt, wie aus Tri-*n*-butylzinnferrocen Monolithioferrocen hergestellt wurde und dieses an verschiedene Aldehyde addiert werden konnte.

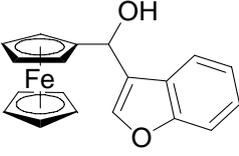
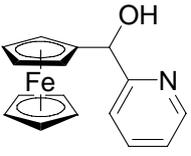
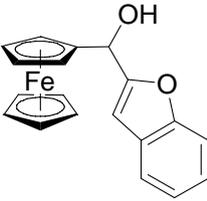
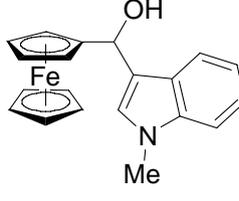
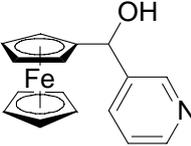
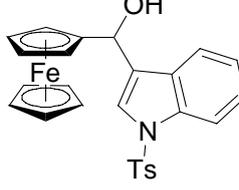
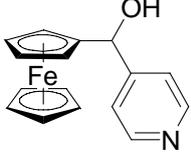


Schema 53: Darstellung von Ferrocenylalkoholen **83a-f**

Der Zinn/Lithium-Austausch zur Herstellung von reinem Monolithioferrocen bietet mehrere Vorteile.^{50b} Für die direkte Deprotonierung von Ferrocen ist stets ein Überschuss an *tert*-Butyllithium nötig, der ebenfalls mit Elektrophilen reagiert und zu unerwünschten Nebenprodukten führt. Zudem entsteht mit *tert*-Butyllithium Monolithioferrocen im Gemisch mit 1,1'-Dilithioferrocen. Wegen des effizienten und sauberen Zinn/Lithium-Austauschs innerhalb von 30 min bei -78 °C ist Tri-*n*-butylzinnferrocen eine ideale lagerfähige Vorstufe

für Monolithioferrocen. Das so erzeugte Monolithioferrocen addiert innerhalb 1 h an heterocyclische Aldehyde und nach Abtrennung von Tetra-*n*-butylzinnferrocen durch Säulenchromatographie wurden die Ferrocenylalkohole **83a-f** isoliert (Tabelle 8).

Tabelle 8: Darstellung von Ferrocenylalkoholen **83a-f** aus Monolithioferrocen und verschiedenen heterocyclischen Aldehyden

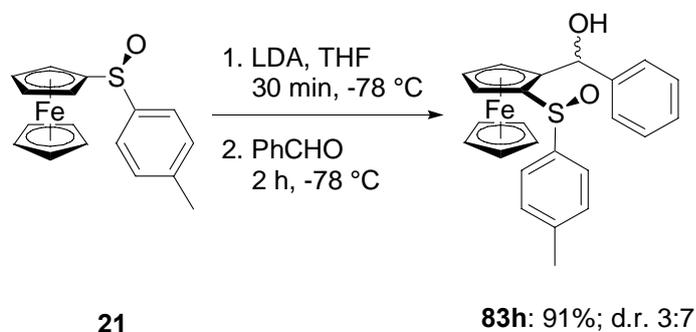
Eintrag ^a	Produkt	Ausbeute ^b (%)	Eintrag ^a	Produkt	Ausbeute ^b (%)
1	 83a	87	5	 83e	81
2	 83b	86	6	 83f	58
3	 83c	87	7	 83g	76
4	 83d	87			

^a Alle Reaktionen wurden im 2 mmol-Maßstab mit Tri-*n*-butylzinnferrocen, *n*-BuLi (1.0 Äquiv.) und dem Aldehyd (1.1 Äquiv.) durchgeführt. ^b Isolierte Ausbeute an analytisch reinem Produkt.

Bei den elektronenreichen Indolderivaten **83f,g** (Tabelle 8, Einträge 6, 7) ist die Dissoziation der CO-Bindung unter Ausbildung des α -Ferrocenylcarbeniumions begünstigt. Bei diesen empfindlichen Derivaten wurde eine geringere Ausbeute erreicht.

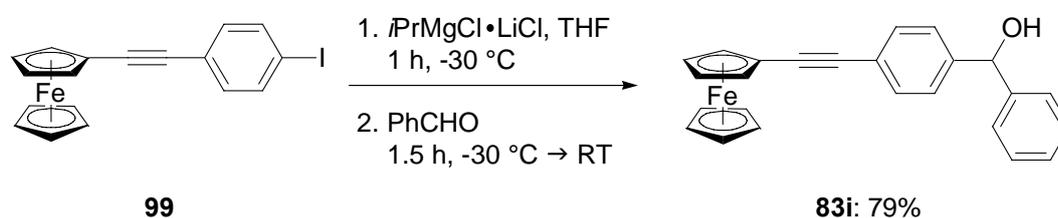
Der Ferrocenylalkohol **83h** wurde durch *ortho*-Lithiierung des Sulfoxids **21** und anschließende Umsetzung mit Benzaldehyd hergestellt. Man erhielt den Alkohol **83h** als Gemisch der Diastereomeren im Verhältnis 3:7 mit einer Gesamtausbeute von 91%. Die

Diastereomere konnten durch Säulenchromatographie oder Kristallisation nicht getrennt werden (Schema 54). Das Diastereomerenverhältnis wurde durch Integration des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums ermittelt.



Schema 54: Synthese des Ferrocenylalkohols **83h**

Schließlich wurde der Ferrocenylalkohol **83i** aus dem Iodid **99** durch Iod/Magnesium-Austausch und anschließende Umsetzung mit Benzaldehyd hergestellt (Schema 55).

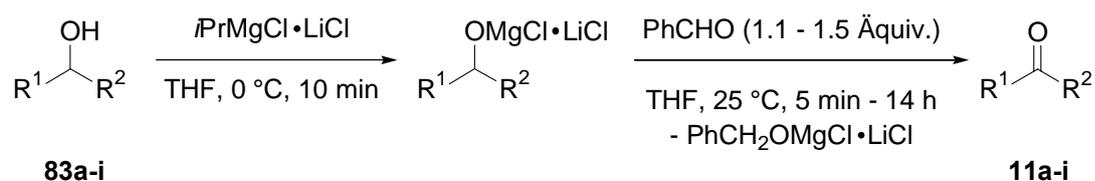


Schema 55: Synthese des Ferrocenylalkohols **83i**

Zusammenfassend ließen sich die Ferrocenylalkohole **83a-i** durch Addition verschiedener Organometallreagenzien an Aldehyde effizient und in guten Ausbeuten herstellen. Sie sollten nun zu den Ketonen oxidiert werden.

5.2.2. Oxidation von Ferrocenylalkoholen

Die Ferrocenylalkohole **83a-i** wurden durch Umsetzung mit $i\text{PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ innerhalb von 10 min bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ in THF deprotoniert und anschließend durch Hydrid-Transfer auf Benzaldehyd zu den Ketonen oxidiert (Schema 56). Durch die Verwendung des LiCl-Komplexes des Grignard-Reagenzes (Turbo-Grignard[®]) konnte eine gute Löslichkeit der Magnesiumalkoholate in THF gewährleistet werden. Die Hydrid-Transfer-Oxidation gelang nicht mit unlöslichen Magnesiumalkoholaten.



Schema 56: Synthese von Ferrocenylketonen **11a-j** aus Ferrocenylalkoholen **83a-j** durch Deprotonierung und Hydrid-Transfer

Ein erstes Experiment zur Hydrid-Transfer-Oxidation von Ferrocenylalkoholen wurde mit Diferrocenylmethanol **83j** durchgef\u00fchrt. Nach einer Reaktionsdauer von nur 5 min f\u00fcr die Oxidation mit Benzaldehyd fiel das Diferrocenylketon (**11j**) als roter Niederschlag aus und wurde durch Filtration in einer Ausbeute von 85% isoliert (**Tabelle 9**, Eintrag 1). Unter den Reaktionsbedingungen der klassischen Oppenauer-Oxidation mit 1.65 \u00c4quivalenten Aluminium-tri-*tert*-butoxid und 70 \u00c4quivalenten Aceton wurde die Bildung des Ketons **11j** selbst nach 12 h bei 60 °C nicht beobachtet. Die Synthese der Benzofuranderivate **11a,b** gelang mit einer Reaktionszeit von nur 3 h mit guten bis sehr guten Ausbeuten (Eintr\u00e4ge 2,3). Die Benzofurylferrocenylketone wurden bislang nicht in der Literatur beschrieben. Lediglich eine Synthese von 2-Aryl-3-benzofurylferrocenylketonen wurde 1981 von Khalaf⁸⁸ ver\u00f6ffentlicht. Ebenso wurde das Alkin **11i** in sehr guter Ausbeute bei einer Reaktionszeit von 16 h dargestellt (Eintrag 9). Es war bislang ebenfalls unbekannt. Allerdings beschrieb Robinson 2003⁸⁹ die Darstellung von Anthrachinonderivaten durch eine Sonogashira-Kupplung mit 1-Ethynylferrocen.

⁸⁸ A. M. El-Khawaga, K. M. Hassan, A. A. Khalaf, *Z. Naturforsch., Teil B*, **1981**, 36, 119.

⁸⁹ E. M. McGale, B. H. Robinson, J. Simpson, *Organometallics* **2003**, 22, 931.

Tabelle 9: Synthese von Ferrocenylketonen **11** aus Ferrocenylalkoholen **83**

Eintrag ^a	Produkt	Ausbeute ^b (%)	Eintrag ^a	Produkt	Ausbeute ^b (%)
1	11j	85	6	11f	89
2	11a	91	7	11g	52
3	11b	81	8	11h	65
4	11c	68 ^c	9	11i	88
5	11d	66 ^c			

^a Alle Reaktionen wurden im 1 mmol-Maßstab mit dem Alkohol, *i*PrMgCl • LiCl (1.05 Äquiv.) und Benzaldehyd (1.5 Äquiv.) durchgeführt.

^b Isolierte Ausbeute an analytisch reinem Produkt.

^c DMPU wurde als Cosolvens verwendet.

Bei den Pyridinderivaten **11c,d** (Einträge 4,5) musste wegen der geringen Löslichkeit der entsprechenden Magnesiumalkoholate DMPU als Cosolvens verwendet werden. Zudem war eine Reaktionsdauer von 12-14 h nötig und man erhielt die Ketone **11c,d** in Ausbeuten von

66% und 68%. Diese Oxidationsreaktion bietet dennoch eine praktikable Möglichkeit zur Synthese der Ferrocenylpyridylketone **11c,d**, die auf anderen Wegen wie etwa der Friedel-Crafts-Acylierung nicht zugänglich sind. Von Peña-Cabrera⁹⁰ wurde 2005 ein Versuch beschrieben, 3-Pyridylferrocenylketon (**11c**) durch eine Liebeskind-Srögl-Kupplung⁹¹ darzustellen. Es gelang, durch Kupplung von Thioestern der Ferrocencarbonsäure mit aromatischen Boronsäuren in Gegenwart katalytischer Mengen an Palladium(0) und Tri-*ortho*-furylphosphan sowie stöchiometrischer Mengen an Kupferthiophen(I)carboxylat zahlreiche Ferrocenylketone herzustellen. Allerdings beschreibt Peña-Cabrera, dass beim Versuch, 3-Pyridylferrocenylketon (**11c**) darzustellen, lediglich Zersetzung beobachtet werden konnte. Ähnliche 3-Chinolinylferrocenylketone wurden von Molina⁹² beschrieben. Molina beschreibt die Synthese des Chinolinrings aus Aziden durch eine Staudinger-Reaktion und einer anschließenden Aza-Wittig Reaktion des entstandenen Imino-Phosphorans mit Isocyanaten. Dabei konnten drei aminosubstituierte 3-Chinolinylferrocenylketone mit Ausbeuten von 32-38% dargestellt werden. Des Weiteren ist 4-Pyridylferrocenylketon (**11d**) in der Literatur nicht beschrieben. Dong⁹³ beschreibt ähnliche 4-Pyridylketone des Bisferrocens, die er in einer unselektiven Synthese mit Ausbeuten um 10% darstellt. Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Hydrid-Transfer-Oxidation der Magnesiumalkoholate die bislang einzige Möglichkeit bietet, die Ferrocenylpyridylketone **11c,d** herzustellen. Die Oxidation zum 2-Pyridylferrocenylketon (**11e**) gelingt mit dieser Methode allerdings nicht.

Nach einer Reaktionsdauer von 6 h wurde das Indolderivat **11f** in einer Ausbeute von 89% isoliert (Eintrag 6). Das *N*-Tosylindolderivat **11g** war unerwartet instabil und wurde nach einer Reaktionsdauer von 14 h in einer Ausbeute von nur 52% isoliert (Eintrag 7). Bislang wurde lediglich die Synthese der 2-Aryl-3-indolylferrocenylketone von Khalaf⁸⁸ beschrieben. Die in 2-Position unsubstituierten 3-Indolylferrocenylketone waren bislang unbekannt, obwohl die daraus abgeleiteten Dipyrrromethylen-Verbindungen aussichtsreiche Farbstoffe für die Herstellung von optischen Datenträgern sind.⁹⁴

Schließlich wurde der Alkohol **83h** als Gemisch der Diastereomeren der Hydrid-Transfer-Oxidation unterworfen. Beide Diastereomere wurden oxidiert und das empfindliche Keton

⁹⁰ C. G. Rodríguez-Cendejas, L. S. Liebeskind, E. Peña-Cabrera, *ARKIVOC* **2005**, vi, 250.

⁹¹ a) L. S. Liebeskind, J. Srögl, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11260. b) Y. Yu, L. S. Liebeskind, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3554.

⁹² P. Molina, A. Tárraga, J. L. López, J. C. Martínez, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *584*, 147.

⁹³ T.-Y. Dong, B.-R. Huang, M.-C. Lin, M. Y. Chiang, *Polyhedron*, **2003**, *22*, 1199.

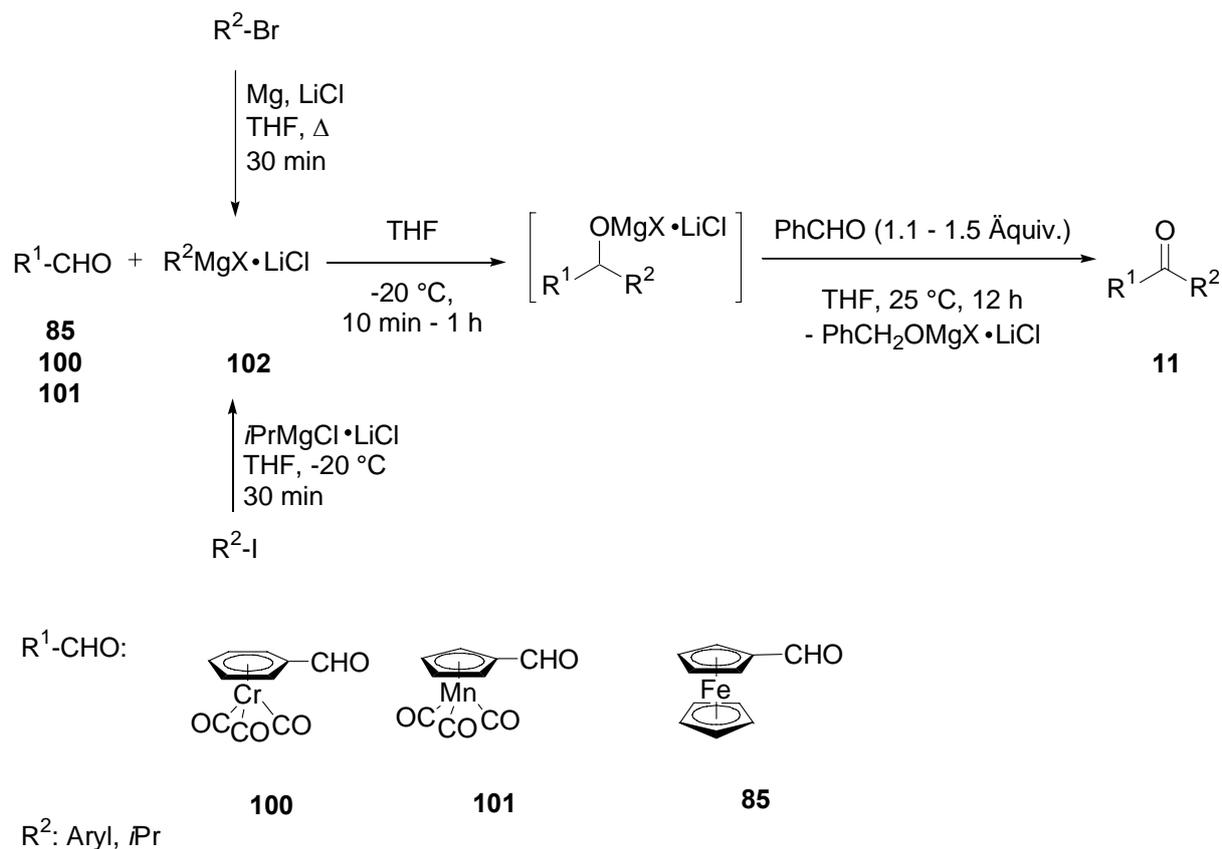
⁹⁴ Y. Saito, H. Shiozaki, T. Nishimoto, S. Nakagawa, T. Misawa, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* **2005**, 58.

11h konnte nach einer Reaktionsdauer von 14 h mit einer Ausbeute von 65% gewonnen werden. Eine *ortho*-Lithiierung des Sulfoxids **21**, Transmetallierung zum Cuprat und Umsetzung mit Benzoylchlorid als Elektrophil gelingt nicht. Damit bietet die Hydrid-Transfer-Oxidation soweit die einzige Möglichkeit, Keton **11h** zu synthetisieren. Zusammenfassend konnte an einigen Beispielen gezeigt werden, dass die Magnesium-Oppenauer-Oxidation mit Ferrocenylalkoholen sehr gut gelingt und eine praktikable Möglichkeit zur Synthese von Ferrocenylketonen bietet, die auf anderem Wege nicht oder nur in geringen Ausbeuten zugänglich sind.

5.2.3. Herstellung von Metallocenylketonen durch eine Ein-Topf-Synthese

Die im Abschnitt 5.2.2 beschriebene Oxidation von Ferrocenylalkoholen setzte deren Synthese, die in Abschnitt 5.2.1. dargestellt wurde, voraus. Die Ferrocenylalkohole **83a-g** wurden durch Addition von Monolithioferrocen an Aldehyde dargestellt. Dabei entstand zunächst ein Lithium-Alkoholat. Die Hydrid-Transfer-Oxidation wurde dann mit den entsprechenden Magnesium-Alkoholaten durchgeführt. Um vom Lithium-Alkoholat zum Magnesium-Alkoholat zu gelangen, wurden die Ferrocenylalkohole isoliert und gereinigt, um sie anschließend mit *i*PrMgCl • LiCl wieder zu deprotonieren. Eine Transmetallierung von Monolithioferrocen auf Magnesium ist nicht praktikabel, zumal lösliche Magnesium-Salze schlecht verfügbar sind und das schwerlösliche Monolithioferrocen nicht effizient auf Magnesium transmetalliert wird. Ebenfalls aufgrund der schlechten Verfügbarkeit löslicher Magnesium-Salze wurde die Transmetallierung des entstandenen Lithium-Alkoholats nicht in Erwägung gezogen.

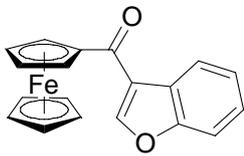
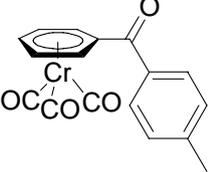
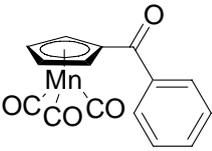
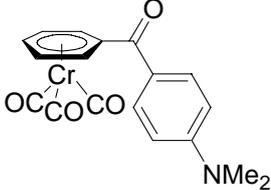
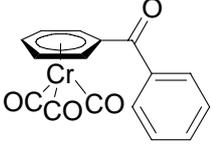
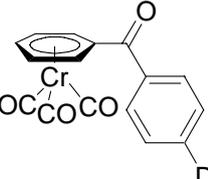
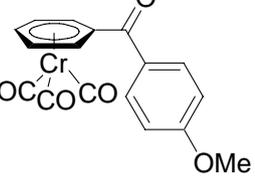
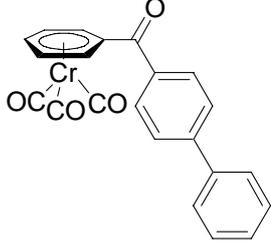
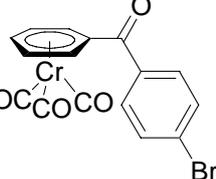
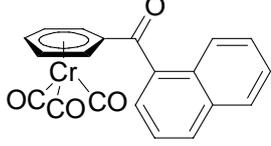
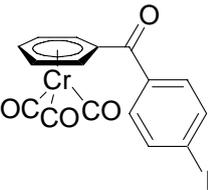
Um die Verwendung der gesundheitsschädlichen Zinnverbindung, wobei stets ein Äquivalent Tetra-*n*-butylstannan als Nebenprodukt entsteht, und die Isolierung und Reinigung der Alkoholate vermeiden zu können, wurde eine andere Strategie gewählt (Schema 57).

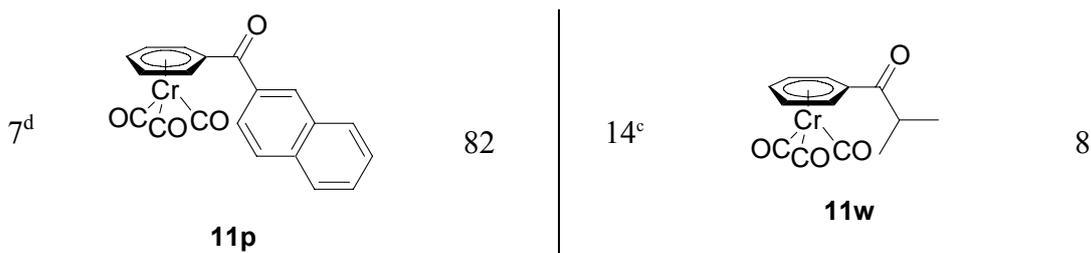


Schema 57: Synthese von Metallocenylketonen **11** aus Metallocenylaldehyden **85**, **100**, **101** und Grignard-Reagenzien **102** durch Hydrid-Transfer

Grignard-Reagenzien **102**, die durch Insertion von Magnesium in aromatische Bromide in Gegenwart von LiCl oder durch Iod/Magnesium-Austausch mit *i*PrMgCl · LiCl hergestellt wurden, konnten an Tricarbonylchrombenzaldehyd **100**, Cymantrenaldehyd **101** und Ferrocenylaldehyd **85** addiert werden. Die entstandenen Magnesium-Alkoholate wurden direkt mit Benzaldehyd durch Hydrid-Transfer oxidiert. Die so dargestellten metallorganischen Ketone sind in **Tabelle 10** zusammengefasst.

Tabelle 10: : Synthese von Metallocenylketonen **11** aus den Aldehyden

Eintrag	Produkt	Ausbeute ^a (%)	Eintrag	Produkt	Ausbeute ^a (%)
1 ^b	 11a	79	8 ^d	 11q	65
2 ^c	 11k	80	9 ^d	 11r	92
3 ^c	 11l	85	10 ^d	 11s	72
4 ^d	 11m	73	11 ^e	 11t	40
5 ^d	 11n	69	12 ^e	 11u	59
6 ^d	 11o	78	13 ^d	 11v	28



^a Isolierte Ausbeute an analytisch reinem Produkt.

^b Darstellung des Grignard-Reagenzes **102** durch Brom/Magnesium-Austausch aus dem entsprechenden Bromid und *i*PrMgCl • LiCl innerhalb von 5 h bei -40 °C.

^c Das Grignard-Reagenz wurde von Chemetall bezogen.

^d Darstellung des Grignard-Reagenzes **102** durch Insertion in das entsprechende Bromid.

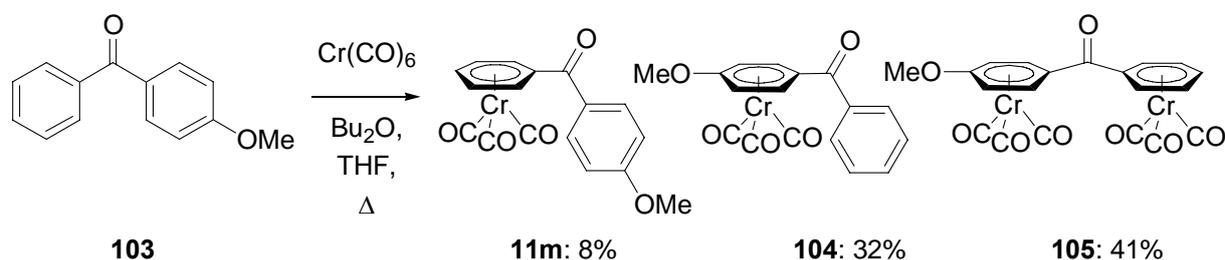
^e Darstellung des Grignard-Reagenzes **102** durch Iod/Magnesium-Austausch aus dem entsprechenden Iodid und *i*PrMgCl • LiCl.

3-Benzofurylferrocenylketon (**11a**), das zur Synthese heterocyclischer TANIAPHOS-Derivate diente (Abschnitt 3.3.1.), ist hier zur Vollständigkeit ebenfalls mit aufgeführt (Eintrag 1). Die Addition des Phenyl-Grignard-Reagenzes an Cymantrenaldehyd (Eintrag 2) gelang innerhalb von 10 min und die Oxidation mit Benzaldehyd lieferte nach 12 h das Keton **11k** in einer Ausbeute von 80%.⁹⁵ Ebenso konnten Grignard-Reagenzien innerhalb von 10 min bei -20 °C an Tricarbonylchrombenzaldehyd **100** addiert werden. Eine stufenweise Synthese (Abschnitt 4.2.2.) der Ketone **11m,q,r** wäre hier nicht möglich, da sich die Tricarbonylchromkomplexe der Alkohole mit elektronenschiebenden Substituenten nicht unzersetzt isolieren lassen. Stattdessen wurden die Magnesium-Alkoholate direkt mit Benzaldehyd 12 h bei RT umgesetzt.⁹⁶ Dabei erhielt man die Ketone **11k-w**, die sich gut durch Kristallisation reinigen ließen. Wurden unfunktionalisierte oder elektronenreiche Grignard-Reagenzien verwendet (Einträge 3-10) wurden gute bis sehr gute Ausbeuten erzielt. Mit halogensubstituierten Grignard-Reagenzien wurden, unabhängig von deren Herstellung durch Insertion (Eintrag 11) oder durch Iod/Magnesium-Austausch (Einträge 12, 13), deutlich geringere Ausbeuten erzielt. Beim Versuch, ein aliphatisches Tricarbonylchromarylketon herzustellen (Eintrag 14), wurde keine saubere Reaktion beobachtet. Zudem ist das Keton **11w** empfindlich und zersetzt sich in Lösung.

⁹⁵ In jüngerer Zeit wurden andere Synthesen von Benzoylcymantren (**11k**) beschrieben: Eine Synthese aus Cymantrenlithium und Benzoylchlorid a) Z. Zhang, S. D. Lepore, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7357. Eine Synthese über Benzoylcyclopentadienylthallium: b) S. S. Jones, M. D. Rausch, T. E. Bitterwolf, *J. Organomet. Chem.* **1993**, 450, 27.

⁹⁶ Es wurden Oxidationsreaktionen an Tricarbonylchromkomplexen aromatischer Alkohole mit Braunstein (MnO₂) oder einem Gemisch aus DMSO und Essigsäureanhydrid beschrieben: a) F. Effenberger, K. Schöllkopf, *Chem. Ber.* **1985**, 118, 4377. b) S. G. Levine, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 1239. Eine Oxidation mit einem Gemisch aus Oxalylchlorid und DMSO gelingt nicht. Siehe auch: c) F. Effenberger, K. Schöllkopf, *Chem. Ber.* **1985**, 118, 4356. Die Oxidation mit molekularem Sauerstoff in DMF wird beschrieben in: d) S. K. Mandal, A. Sarkar, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5672.

Insgesamt ist die beschriebene Methode jedoch sehr gut geeignet, um selektiv Tricarbonylchromkomplexe von Benzophenonderivaten herzustellen.⁹⁷ Durch die Synthese konnte gewährleistet werden, dass sich das Tricarbonylchromfragment am elektronenärmeren aromatischen Rest befindet. Eine Wanderung des Übergangsmetalls zum thermodynamisch günstigeren Komplex mit dem elektronenreicheren aromatischen Ring wurde nicht beobachtet. Bei der direkten Herstellung von Tricarbonylchromkomplexen substituierter elektronenreicher Benzophenonderivate mit Chromhexacarbonyl ($\text{Cr}(\text{CO})_6$) entsteht ein Gemisch aus dem Mono- und Bis-(tricarbonylchrom)komplex (Schema 58).⁹⁸



Schema 58: Die direkte Synthese von Tricarbonylchromkomplexen führt zu Gemischen

Schema 58 zeigt ebenfalls, dass der Mono-(tricarbonylchrom)-Komplex als Gemisch aus dem thermodynamisch günstigeren Komplex am elektronenreicheren Ring **104** und dem weniger günstigen Komplex am elektronenärmeren Ring **11m** entsteht.

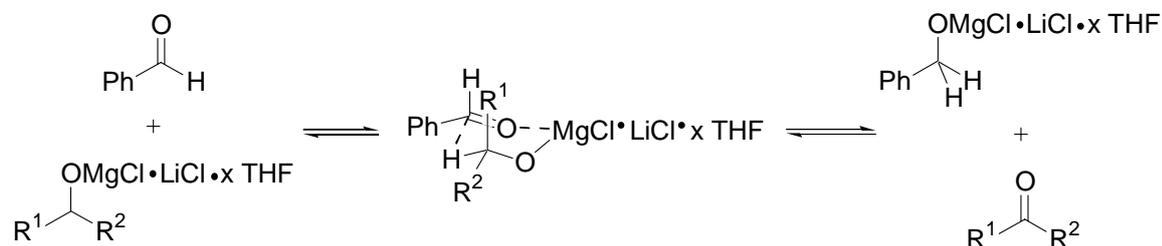
5.2.4. Ein möglicher Mechanismus

Schema 59 zeigt einen möglichen Mechanismus, der demjenigen der klassischen Oppenauer-Oxidation mit Magnesium entspricht. Das Magnesiumalkoholat bildet mit Benzaldehyd einen sechsgliedrigen Übergangszustand, bei dem das Hydridion zwischen den beiden Carbonylfunktionen übertragen werden kann. Das Gleichgewicht liegt aufgrund der höheren

⁹⁷ Andere selektive Synthesen von Tricarbonylchromkomplexen von Benzophenonderivaten: Nach Lithiierung von Tricarbonylchrombenzol und Transmetallierung auf Kupfer(I) gelingt die Umsetzung mit *para*-Halogenbenzoylchloriden: a) E. J. Corey, C. J. Helal, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 9153. b) E. J. Corey, C. J. Helal, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4837. c) D. Delorme, C. Berthelette, R. Lavoie, E. Roberts, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 3963. Die Palladium-katalysierte carbonylierende Suzuki-Kupplung mit Tricarbonylchrom(chlorarenen) wird beschrieben in: d) B. Gotov, J. Kaufmann, H. Schumann, H.-G. Schmalz, *Synlett* **2002**, 1161.

⁹⁸ a) S. Top, G. Jaouen, *J. Organomet. Chem.* **1979**, 182, 381. Für weitere Direktsynthesen von Tricarbonylchromarenen siehe b) J. Besançon, J. Tirouflet, *Rev. Chim. Min.* **1968**, 5, 363. c) N. J. Fitzpatrick, N. J. Gogan, I. J. King, *J. Organomet. Chem.* **1979**, 166, 45. d) N. J. Gogan, I. L. Dickinson, J. R. Patterson, *J. Organomet. Chem.* **1981**, 214, 65. Für eine apparative Optimierung der Synthese siehe: e) M. Hudecek, Š. Toma, *J. Organomet. Chem.* **1990**, 393, 115.

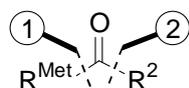
thermodynamischen Stabilität der C-O-Doppelbindung im Metallocenylketon im Vergleich zu Benzaldehyd auf der Seite der Produkte.



Schema 59: Möglicher Mechanismus der Hydrid-Transfer-Oxidation

5.2.5. Zusammenfassung

In Abschnitt 5.2.2. wurde die Synthese von Ferrocenylketonen in zwei Schritten und in Abschnitt 5.2.3. die Ein-Topf-Synthese von Metallocenylketonen dargestellt. Dabei werden neue C-C-Bindungen an unterschiedlichen Stellen geknüpft (Abbildung 20).



R^{Met} : Metallocen

Abbildung 20: Vergleich der Synthese von Metallocenylketonen in zwei Schritten und der Ein-Topf-Synthese

Beide Methoden sind komplementär. Bei der Synthese in zwei Schritten wird die Bindung (1) gebildet. Diese Strategie ist zu bevorzugen, wenn die Aldehyde R^2 -CHO gut zugänglich sind und Ferrocenylketone hergestellt werden sollen, da Monolithioferrocen aus Tri-*n*-butylzinnferrocen gut verfügbar ist. Voraussetzung zur Anwendung dieser Strategie ist, dass die entsprechenden Alkohole isolierbar sind. Sind der Metallocenylaldehyd R^{Met} -CHO und die Grignard-Reagenzien $R^2\text{MgX} \cdot \text{LiCl}$ gut zugänglich, so kann die Bindung (2) gebildet werden. Vorteile dieser Strategie sind, dass auf die Isolierung der Alkohole und die Verwendung der zinnorganischen Reagenzien verzichtet werden kann.

Durch die Synthesen nach beiden Strategien konnte gezeigt werden, dass die Hydrid-Transfer-Oxidation von Magnesiumalkoholaten (Magnesium-Oppenauer-Oxidation) sehr gut auf Metallocene angewendet werden kann. Viele Oxidationsreaktionen verlaufen über

radikalische Zwischenstufen oder benötigen starke Lewissäuren, die mit Metallocenen nicht kompatibel sind. So kann sich bei der Swern-Oxidation von Ferrocenylalkoholen das α -Kation bilden, das unerwünschte Nebenreaktionen eingeht. Die Magnesium-Oppenauer-Oxidation hingegen verläuft unter milden basischen Reaktionsbedingungen; zudem findet kein Einelektronentransfer statt. Einschränkend sei vermerkt, dass die Magnesium-Oppenauer-Oxidation nicht gelingt, wenn beide Reste in *ortho*-Position substituiert sind. Dasselbe gilt für das Pyridinderivat **11e**. Ebenfalls kann die Reaktion mit Benzaldehyd nur sehr beschränkt zur Synthese aliphatischer Metallocenylketone genutzt werden.

5.3. Asymmetrische Synthese von Benzhydrolen durch Reduktion von Tricarbonylchromkomplexen aromatischer Ketone

Eine Bedingung zur asymmetrischen Reduktion von *para*-substituierten Benzophenonderivaten ist die hinreichende Differenzierung der beiden enantiotopen Seiten der C-O-Doppelbindung (Abbildung 21)

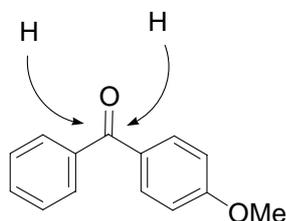


Abbildung 21: Differenzierung der beiden enantiotopen Seiten der C-O-Bindung bei Benzophenonderivaten

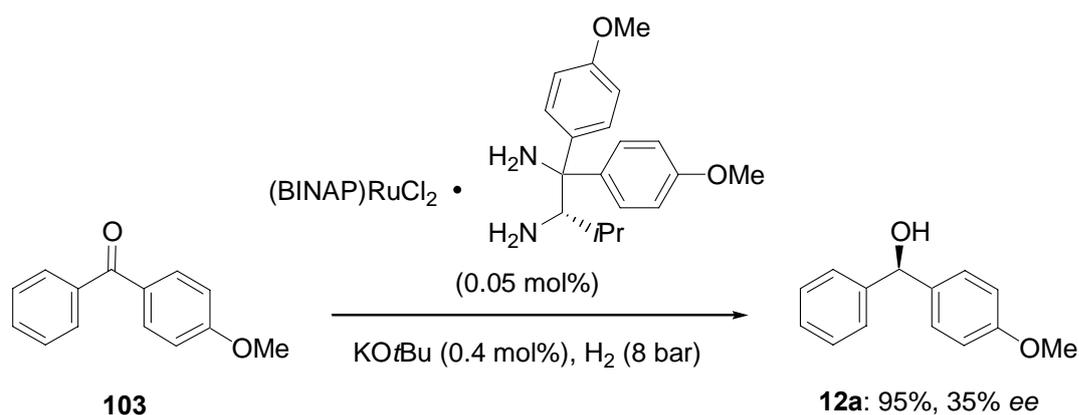
Ein chiraler Katalysator kann die Addition von Wasserstoff an die C-O-Doppelbindung vermitteln. Dabei muss jedoch der Unterschied der Aktivierungsenergie für den Angriff von den jeweiligen enantiotopen Seiten ausreichend hoch sein. Die beiden Halbräume oberhalb und unterhalb der C-O-Doppelbindung werden durch den Substituenten in *para*-Position unterschieden. Dieser bricht die C_2 -Symmetrie entlang der C-O-Doppelbindung. Allerdings bietet der entfernte Substituent in *para*-Position dem Katalysator praktisch keine Möglichkeit, um durch sterische Wechselwirkung die beiden Halbräume zu unterscheiden.

In Abschnitt 5.2.3. wurde eine Möglichkeit beschrieben, die Tricarbonylchromkomplexe von Benzophenonderivaten gezielt herzustellen. Durch das Tricarbonylchromfragment werden die

beiden enantiotopen Seiten der C-O-Doppelbindung deutlich unterschieden. Mit einem geeigneten Katalysator kann eine asymmetrische Reduktion bewirkt werden und zumal sich das Übergangsmetall leicht abspalten lässt, eröffnet sich so ein Zugang zu enantiomerenangereicherten Benzhydrolderivaten. Dieses Prinzip wurde von Corey bereits zur Synthese von *para*-Chlorbenzhydrolen verwendet.^{97a,b}

5.3.1. Möglichkeiten zur asymmetrischen Synthese von Benzhydrolderivaten

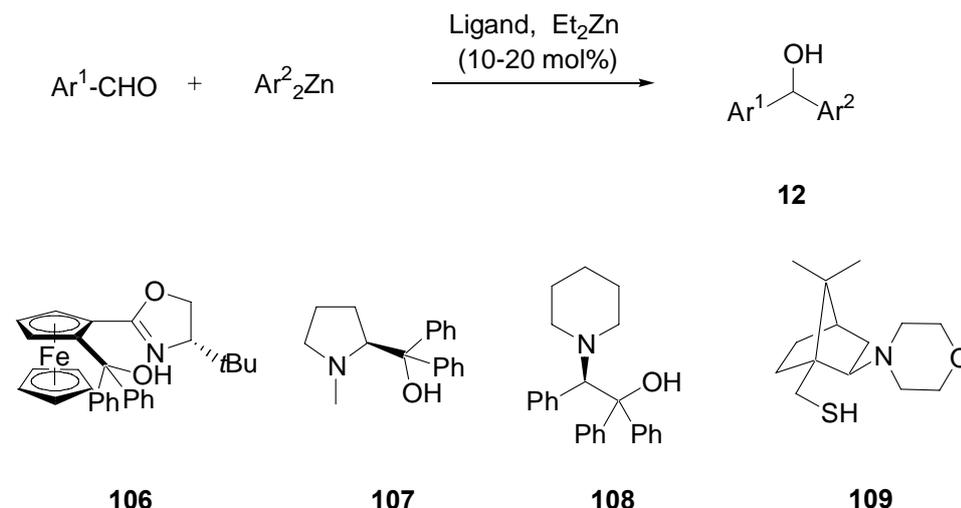
Die katalytische asymmetrische Hydrierung von *para*-substituierten Benzophenonderivaten ist aus den oben angeführten Gründen schwierig. Das optimierte Katalysatorsystem, mit dem Noyori⁹⁹ für *ortho*-substituierte Benzophenone bis zu 99% *ee* erreichen konnte, ergab für das *para*-substituierte Derivat **103** nur einen Enantiomerenüberschuss von 35% *ee* (Schema 60).



Schema 60: Katalytische asymmetrische Hydrierung *para*-substituierter Benzophenone

Allerdings wurden in jüngerer Zeit Liganden beschrieben, die die asymmetrische Addition von Arylzinkreagenzien – auch *para*-substituierter – an aromatische Aldehyde katalysieren und damit die Synthese von Benzhydrolen mit hohen Enantiomerenüberschüssen erlauben. Schema 61 zeigt einige Beispiele für solche Liganden.

⁹⁹ a) T. Ohkuma, M. Koizumi, H. Ikehira, T. Yokozawa, R. Noyori, *Org. Lett.* **2002**, 2, 659. Für eine Übersicht über Ruthenium-katalysierte Hydrierungsreaktionen siehe: b) R. Noyori, T. Ohkuma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 40; *Angew. Chem.* **2001**, 113, 40.



Schema 61: Asymmetrische Addition von Arylzinkreagenzien an Aldehyde

Bolm¹⁰⁰ beschrieb den Liganden **106**, der die Synthese der Benzhydrole **12** mit Enantiomerenüberschüssen von bis zu 98% *ee* erlaubt. Das Prolinderivat **107** von Zhao¹⁰¹ ergibt für dieselbe Reaktion bis zu 90% *ee*. Mit dem Aminoalkohol **108** konnten Pericás und Braga¹⁰² bis zu 97% *ee* erreichen. Mit dem Aminothiold **109** von Uang¹⁰³ war eine Enantioselektivität bis zu 97% *ee* möglich. Die angegebenen Enantiomerenüberschüsse beziehen sich auf *para*-substituierte Produkte. Die Diarylzinkreagenzien wurden zumeist durch Bor/Zink-Austausch dargestellt.

5.3.2. Optimierung der CBS-Reduktion an Tricarbonylchromkomplexen aromatischer Ketone

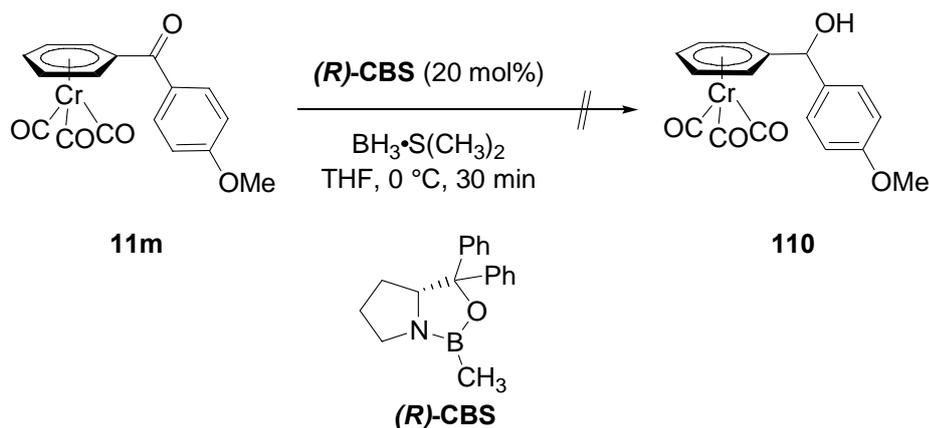
Wie in Abschnitt 4.3. beschrieben, sollten nun mit Hilfe der asymmetrischen Reduktion der Tricarbonylchromketone **11m-v** durch den CBS-Katalysator mit anschließender Dekomplexierung enantiomerenangereicherte Benzhydrolderivate dargestellt werden (Schema 62).

¹⁰⁰ a) J. Rudolph, F. Schmidt, C. Bolm, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 867. b) C. Bolm, F. Schmidt, L. Zani, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1367. Für ein Siliciumanalogon siehe: c) S. Özcubukçu, F. Schmidt, C. Bolm, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1407. Für eine theoretische Untersuchung siehe: d) J. Rudolph, C. Bolm, P.-O. Norrby, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1548.

¹⁰¹ X. Wu, X. Liu, G. Zhao, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2299. Wurde der Ligand **107** als Gerüst zur Darstellung eines Dendrimers verwendet, konnte die Enantioselektivität auf bis zu 98% *ee* gesteigert werden: b) X. Liu, X. Wu, Z. Chai, Y. Wu, G. Zhao, S. Zhu, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7432.

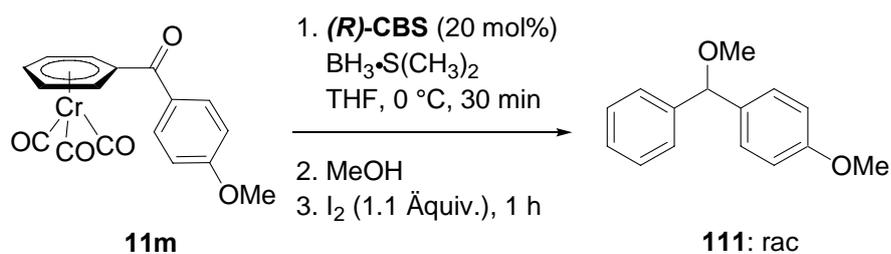
¹⁰² a) M. Fontes, X. Verdaguer, L. Solá, M. A. Pericás, A. Riera, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2532. b) A. L. Braga, D. S. Lüdtkke, F. Vargas, M. W. Paixão, *Chem. Commun.* **2005**, 2512.

¹⁰³ P.-Y. Wu, H.-L. Wu, B.-J. Uang, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 833.



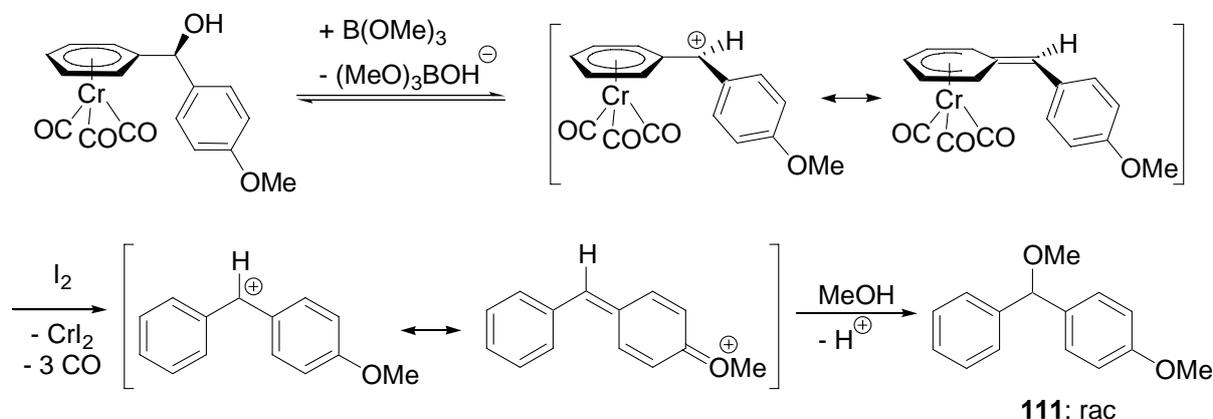
Schema 62: Die Isolierung des Tricarbonylchromkomplexes **110** gelang nicht

Bei einer Reaktionstemperatur von 0 °C wurde der Tricarbonylchromkomplex **11m** mit Hilfe des CBS-Katalysators und Boran-Dimethylsulfid-Komplex als stöchiometrisches Reduktionsmittel reduziert. Die Reaktion konnte dünnschichtchromatographisch verfolgt werden; nach 30 min war das rotorange Keton vollständig umgesetzt und ein einziges hellgelbes Produkt war entstanden. Beim Versuch es zu isolieren, zersetzte es sich beim Abdestillieren des Lösungsmittels zu einer grünlichen Substanz, in der weder das gewünschte Benzhydrolderivat **12a** noch der Tricarbonylchromkomplex **110** nachgewiesen werden konnte. Auch bei der Herstellung der Ketone traten die Tricarbonylchromkomplexe der entsprechenden Magnesiumalkoholate als Intermediate auf, wurden jedoch nicht isoliert, sondern direkt durch Hydrid-Transfer zu den Ketonen oxidiert. Bemerkenswert ist, dass sich der Tricarbonylchromkomplex des elektronenreichen Benzhydrols **12a** durch Dünnschichtchromatographie zwar untersuchen, aber nicht isolieren lässt. So sollte auch hier direkt nach der CBS-Reduktion überschüssiges Boran mit Methanol umgesetzt werden und anschließend das Benzhydrolderivat **12a** aus dem Tricarbonylchromkomplex **110** mit Iod freigesetzt werden (Schema 63), ohne den Tricarbonylchromkomplex **110** zu isolieren.



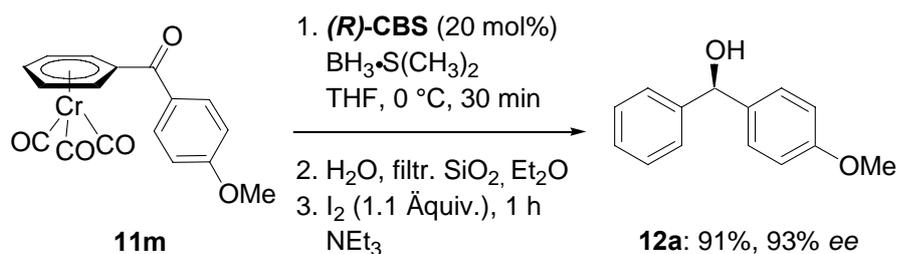
Schema 63: Asymmetrische Reduktion der Tricarbonylchromkomplexe **11m** und anschließende Dekomplexierung

Unerwarteterweise wurde der racemische Methylether **111** isoliert. Eine Möglichkeit zur Erklärung dieses Phänomens zeigt Schema 64.



Schema 64: Erklärung zur Bildung des racemischen Methylethers **111**

Trimethylborat erleichtert als Lewisäure die Dissoziation der C-O-Bindung am Asymmetriezentrum.¹⁰⁴ Wird dieses resonanzstabilisierte Kation nun bevorzugt durch Iod dekomplexiert,¹⁰⁵ entsteht das achirale Benzhydrylium-Kation, an das nun Methanol unselektiv addiert wird. Trifft diese Erklärung zu, sollte sich die unerwünschte Nebenreaktion durch Abtrennung entstehender Borverbindungen unterdrücken lassen.



Schema 65: Darstellung des Benzhydroderivats **12a** aus dem Tricarbonylchromphenylketon **11m**

Schema 65 zeigt, wie überschüssiges Boran nun mit Wasser zersetzt und die entstandene Borsäure durch Filtration über wenig SiO₂ abgetrennt werden konnte. Nach einstündiger

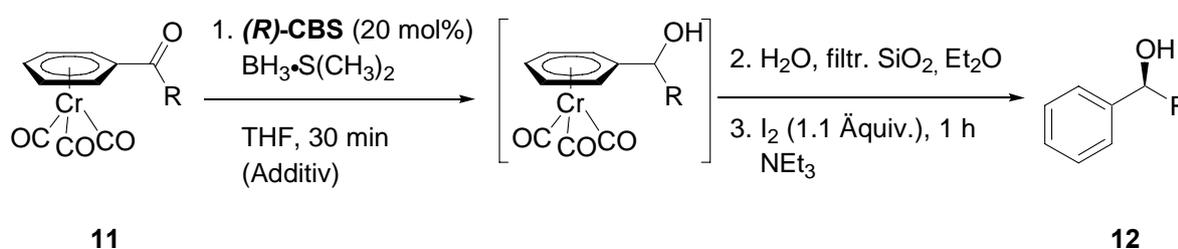
¹⁰⁴ Die synthetische Anwendung der Lewisäure induzierten Ausbildung von α -Kationen wurde beschrieben in: a) J. Blagg, S. G. Davies, N. J. Holman, C. A. Laughton, B. E. Mobbs, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 1581. b) J. Blagg, S. G. Davies, C. L. Goodfellow, K. H. Sutton, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987** 1805. c) G. Jaouen, A. Vessières, *Pure Appl. Chem.* **1985**, 57, 1865. d) S. Top, G. Jaouen, *J. Organomet. Chem.* **1980**, 197, 199.

¹⁰⁵ Die erleichterte Dekomplexierung von α -Kationen wurde synthetisch genutzt: a) F. Goasmat, R. Dabard, H. Patin, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 2359. b) A. Meyer, G. Jaouen, *J. Organomet. Chem.* **1975**, 97, C21.

Dekomplexierung mit Iod in Gegenwart von Triethylamin und Reinigung durch Säulenchromatographie wurde das chirale Benzhydrolderivat **12a** in der für die CBS-Reduktion typischen sehr guten Ausbeute von 90% und mit einem Enantiomerenüberschuss von 93% *ee* isoliert.

5.3.3 Anwendung der CBS-Reduktion zur Synthese von Benzhydrolderivaten

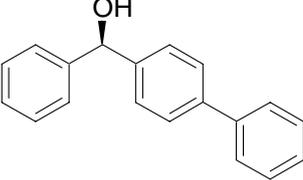
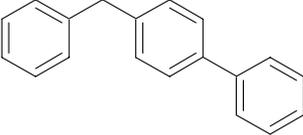
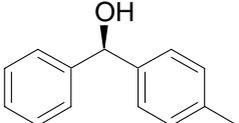
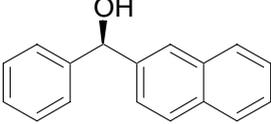
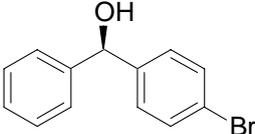
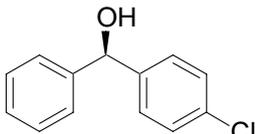
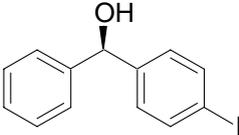
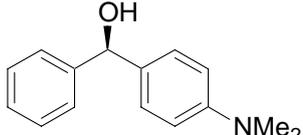
Nachdem am Beispiel des Anisolderivats **12a** demonstriert wurde, dass durch die CBS-Reduktion von Tricarbonylchromkomplexen aromatischer Ketone Benzhydrolderivate mit hoher Enantioselektivität dargestellt werden können, sollte nun das Substratspektrum der Reaktion mit den in Abschnitt 4.2.3. beschriebenen Ketonen **11** untersucht werden.



Schema 66: Darstellung der Benzhydrolderivate **12**

Schema 66 zeigt, wie diese asymmetrische Reduktionsreaktion auf die Tricarbonylchromkomplexe anderer *para*-substituierter Benzophenone **11** ausgeweitet werden sollte. Die Ergebnisse sind in Tabelle 11 zusammengefasst.

Tabelle 11: Darstellung der Benzhydrolderivate **12b**

Eintrag ^a	Produkt 12	Additiv	T [°C]	Ausbeute ^b [%]	Enantioselektivität ^c [% <i>ee</i>]
1		-	0	quant.	67
2		PhNEt ₂ ^d	-5	quant.	86
3		PhNEt ₂ ^d	22	97	89
12b					
4		-	0	93	90
5		PhNEt ₂ ^d	22	95	93
12c					
6		-	0	89	81
7		PhNEt ₂ ^d	22	95	94
12d					
8		-	0	quant.	55
9		PhNEt ₂ ^d	22	96	88
12e					
10		PhNEt ₂ ^d	22	quant.	90
12f					
11		PhNEt ₂ ^d	22	94	86
12g					
12		-	0	96	84
12h					

^a Alle Reaktionen wurden im 0.5 mmol-Maßstab mit CBS-Katalysator (20 mol%) und Boran-Dimethylsulfid-Komplex (1.3 Äquiv.) durch langsames Zutropfen (30 min) durchgeführt.

^b Isolierte Ausbeute nach Reinigung durch Säulenchromatographie.

^c Der Enantiomerenüberschuss wurde durch chirale HPLC (Chiralcel OD-H, OJ, OB, AD) ermittelt.

^d Boran-Dimethylsulfid-Komplex und *N,N*-Diethylanilin wurden zuvor im Verhältnis 1:1 gemischt,

Ein Versuch mit dem Biphenylketon **11n** (siehe Tabelle 10) verlief zunächst nicht sehr vielversprechend (Tabelle 11, Eintrag 1). Unter denselben Reaktionsbedingungen, die mit dem Anisolderivat **11m** 93% *ee* ergeben hatten, wurden nur 67% *ee* erzielt. Die Ausbeute des Benzhydrols **12b** war abermals sehr gut. Eine Temperaturerniedrigung auf -20 °C führte dazu, dass die Reaktion praktisch nicht mehr ablief. Die Enantioselektivität der Reaktion konnte dennoch durch den Zusatz von 1 Äquivalent *N,N*-Diethylanilin¹⁰⁶ zum Boran-Dimethylsulfid-Komplex auf 86% *ee* bei einer Reaktionstemperatur von -5 °C gesteigert werden (Eintrag 2). Wurde die Reaktionstemperatur auf RT erhöht, verlief die Reduktion mit einer Enantioselektivität von 89% *ee*. In beiden Fällen wurde eine quantitative oder nahezu quantitative Ausbeute erzielt. Mit dem *para*-Methylphenylketon **11q** war die Enantioselektivität ohne Additiv mit 90% *ee* bei einer Ausbeute des Benzhydrols **12c** von 93% bereits sehr gut (Eintrag 4), jedoch konnte mit *N,N*-Diethylanilin die Enantioselektivität weiter auf 93% *ee* gesteigert werden (Eintrag 5). Ohne Additiv konnte mit dem 2-Naphthylketon **11p** eine Enantioselektivität von lediglich 81% *ee* erreicht werden, mit *N,N*-Diethylanilin wurden hingegen 94% *ee* erzielt (Eintrag 6). Zudem konnte die Ausbeute des Benzhydrolderivats **12d** von 89% auf 95% gesteigert werden (Eintrag 7). Eine ähnliche Beobachtung wurde für das *para*-Bromketon **11u** gemacht, bei dem ohne Additiv eine Enantioselektivität von sogar nur 55% *ee* beobachtet wurde (Eintrag 8). Mit *N,N*-Diethylanilin war eine deutliche höhere Enantioselektivität von 88% *ee* möglich (Eintrag 9). Die Ausbeute an *para*-Brombenzhydrol **12e** war mit oder ohne Additiv sehr gut. Die nachfolgenden Experimente mit dem *para*-Iodketon und *para*-Chlorketon wurden schließlich nur noch unter Zusatz von *N,N*-Diethylanilin durchgeführt. Bei gleichbleibend sehr guten Ausbeuten wurde das *para*-Chlorbenzhydrol **12f** mit einer Enantioselektivität von 89% *ee* (Eintrag 10) und das *para*-Iodbenzhydrol **12g** mit einer Enantioselektivität von 86% *ee* isoliert. Das *para*-Dimethylaminoketon **11r** wurde in Abwesenheit eines zusätzlichen Additivs reduziert, da im Substrat selbst ein basischer Stickstoff vorhanden ist, der geeignet

¹⁰⁶ Die Enantioselektivität der CBS-Reduktion wird stark durch Amine als Additive beeinflusst. Für die Anwendung von *N,N*-Diethylanilin siehe: a) H. S. Wilkinson, G. J. Tanoury, S. A. Wald, C. H. Senanayake, *Org. Process Res. Dev.* **2002**, *6*, 146. b) C. E. Garrett, K. Prasad, O. Repic, T. J. Blacklock, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1347. c) A. M. Salunkhe, E. R. Burkhardt, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1523. Für die Anwendung von *tert*-Butyltrimethylsilylamin siehe: d) R. E. Huertas, J. A. Corella, J. A. Soderquist, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4435. Für eine Untersuchung verschiedener Boran-Amin-Komplexe siehe: e) B. T. Cho, Y. S. Chun, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, 2095. Für eine Übersicht über die Chemie von Borankomplexen mit Phosphanen und Aminen siehe: f) B. Carboni, L. Monnier, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 1197. Für die Untersuchung verschiedener koordinierender Lösungsmittel auf die Enantioselektivität mit einem vergleichbaren Katalysator siehe: g) N. J. Gilmore, S. Jones, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2115. Für die Anwendung von Boran-Amin-Komplexen in der Hydroborierung von Olefinen siehe h) H. C.

ist, Boran zu komplexieren. Die Reaktion wurde bei 0 °C durchgeführt (Eintrag 12) und das säureempfindliche *para*-Dimethylaminobenzhydrol **12n** wurde in einer Ausbeute von 96% mit einer Enantioselectivität von 84% *ee* isoliert.

Betrachtet man die in Schema 65 und in Tabelle 11 (Einträge 1, 4, und 8) dargestellten Ergebnisse, so stellt man fest, dass in Abwesenheit von *N,N*-Diethylanilin der Enantiomerenüberschuss des Produkts mit zunehmender Substituentenkonstante nach Hammett σ ¹⁰⁷ abnimmt (Tabelle 12). Dieser Effekt wurde von Xu¹⁰⁸ 2004 am Beispiel der asymmetrischen CBS-Reduktion *para*-substituierter Acetophenon- und Benzophenonderivate eingehend untersucht.

Tabelle 12: Zusammenhang von Enantiomerenüberschuss des Produkts und der Substituentenkonstante

Eintrag	Benzhydrol	Substituent	Enantioselectivität (% <i>ee</i>)	Substituentenkonstante σ
1	12a	<i>p</i> -OMe	93	-0.27
2	12c	<i>p</i> -Me	90	-0.14
3	12b	<i>p</i> -Ph	67	-0.01
4	12e	<i>p</i> -Br	55	+0.23

Xu argumentiert, dass bei Ketonen mit elektronenziehenden Substituenten in *para*-Position die Elektronendichte am Carbonylsauerstoff und damit dessen Lewis-Basizität herabgesetzt ist. Dadurch wird Boran weniger effizient koordiniert und ein nennenswerter Anteil des Ketons wird unkatalysiert durch freies Boran reduziert. Diese Hintergrundreaktion führt zu einer Herabsetzung der Enantioselectivität. Durch *N,N*-Diethylanilin wird freies Boran komplexiert und ihm damit die Möglichkeit zur unkatalysierten Addition genommen. So resultieren deutlich höhere Enantiomerenüberschüsse in Gegenwart des Additivs. Das *para*-Dimethylaminobenzhydrol **12h** fügt sich nicht in die Reihe (Tabelle 12) ein. Möglicherweise findet bei dem säureempfindlichen Alkohol während der Dekomplexierung eine partielle Racemisierung statt

Brown, J. V. B. Kanth, P. V. Dalvi, M. Zaidlewicz, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6263. i) H. C. Brown, M. Zaidlewicz, P. V. Dalvi, *Organometallics* **1998**, *17*, 4202.

¹⁰⁷ C. Hansch, A. Leo, R. W. Taft, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 165.

¹⁰⁸ J. Xu, T. Wie, Q. Zhang, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6860.

6. Optimierung der asymmetrischen Reformatsky-Reaktion

6.1. Einleitung

6.1.1. Zinkorganische Verbindungen als nützliche Bausteine in der Synthese komplexer Zielmoleküle

Organische Zinkverbindungen wurden bereits sehr früh beschrieben. Edward Frankland¹⁰⁹ entdeckte Diethylzink bereits 1849 beim Versuch, aus Zink und Ethyliodid Ethylradikale herzustellen. Im Laufe der Zeit sind zahlreiche Methoden für die Darstellung und die Anwendung von zinkorganischen Verbindungen entwickelt worden, so dass sie heute ein nützliches Werkzeug zur Synthese hochfunktionalisierter Produkte sind.¹¹⁰

Tabelle 13: Elektronegativitätsunterschied von Kohlenstoff und Metallen

Element ΔEN^a	Li	Mg	Zn	Sn	B
	1.53	1.27	0.84	0.78	0.49
Selektivität	—————→				
Reaktivität	←————				

^a Differenz der Elektronegativitäten nach Allred und Rochow der Metalle und Kohlenstoff (2.50)¹¹¹

Tabelle 13 zeigt die Elektronegativitätsunterschiede verschiedener Metalle und Bor gegenüber Kohlenstoff. Organische Lithium- oder Magnesium-Verbindungen besitzen eine heteropolare Kohlenstoff-Metall-Bindung und sind daher sehr reaktive Reagenzien. Lithium-Verbindungen sind so reaktiv, dass funktionelle Gruppen nicht oder nur bei sehr niedrigen Temperaturen toleriert werden können.¹¹² Organische Zn-, Sn- oder B-Verbindungen besitzen eine deutlich

¹⁰⁹ E. Frankland, *Liebigs Ann. Chem.* **1849**, 171.

¹¹⁰ Für einen Überblick zur Chemie zinkorganischer Verbindungen siehe: a) P. Knochel, H. Leuser, L.-Z. Gong, S. Perrone, F. F. Kneisel in *Handbook of Functionalized Organometallics* (Hrsg.: P. Knochel), Wiley-VCH, Weinheim, **2006**, S. 282. b) P. Knochel, H. Leuser, L.-Z. Gong, S. Perrone, F. F. Kneisel in *The chemistry of organozinc compounds* (Hrsg.: Z. Rappoport, I. Marek), John Wiley & Sons, New York, **2006**, im Druck. c) P. Knochel, *Science of Synthesis* **2004**, 3, 5. d) E. Nakamura in *Organometallics in Synthesis, a Manual* (Hrsg.: M. Schlosser), Wiley, New York, **2002**, S. 579. e) A. Fürstner in *Organozinc Reagents* (Hrsg.: P. Knochel, P. Jones), Oxford University Press, New York, **1999**, S. 287.

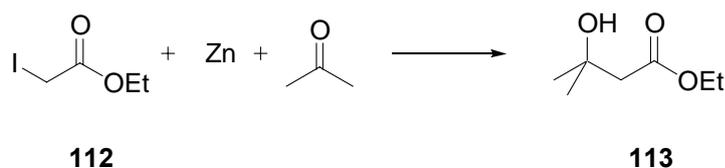
¹¹¹ I. Antes, G. Frenking, *Organometallics* **1995**, 14, 4263.

¹¹² Bei -100 °C kann eine Nitrogruppe in *ortho*-Position toleriert werden: a) I. Klement, M. Rottländer, C. E. Tucker, T. N. Majid, P. Knochel, P. Venegas, G. Cahiez, *Tetrahedron* **1996**, 52, 7201. Ebenso kann eine Nitril-Funktion in *meta*-Position toleriert werden b) W. E. Parham, L. D. Jones, Y. Sayed, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 2394.

höhere Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen. Dieser Vorteil muss allerdings mit verminderter Reaktivität erkaufte werden. Unter Verwendung eines Übergangsmetallkatalysators gehen Zn-, B- und Sn-organische Verbindungen Kreuzkupplungsreaktionen¹¹³ ein und bei der Anwendung in allylischen Substitutionsreaktionen müssen Zn-organische Verbindungen auf Kupfer transmetalliert werden.¹¹⁴ In dieser Hinsicht stellt die Reformatsky-Reaktion eine Ausnahme dar; das Reformatsky-Reagenz addiert bereitwillig an Aldehyde und Ketone.

6.1.2. Die Reformatsky-Reaktion

Vor nahezu 120 Jahre entdeckte Sergej Reformatsky¹¹⁵ in Kazan, dass durch Umsetzung von α -Halogenessigsäureestern mit Ketonen in Gegenwart von Zink β -Hydroxyester entstehen (Schema 67).



Schema 67: Synthese von β -Hydroxyester nach Reformatsky

Reformatsky verwendete α -Iodessigsäureethylester **112**, welchem er gegenüber α -Chloressigsäureethylester den Vorzug einräumte. Die Bromverbindung wurde von ihm nicht untersucht. Im Laufe der Zeit wurden zahlreiche Varianten dieser ursprünglichen Reaktion entwickelt. Heute werden alle Reaktionen, bei denen ein niedervalentes Metall in eine Kohlenstoff-Halogen-Bindung in α -Position oder in vinyloger Position zu einer Carbonyl- oder carbonylähnlichen Gruppe inseriert und das entstandene Enolat an Nucleophile addiert wird, als Reformatsky-Reaktion bezeichnet.¹¹⁶ Als niedervalentes Metall wird in erster Linie Zink verwendet, jedoch wurden auch Varianten mit Cr(II)¹¹⁷, SmI₂¹¹⁸ –

¹¹³ Für einen Überblick siehe: *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2nd Ed. (Hrsg.: A. de Meijere, F. Diederich), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.

¹¹⁴ H. Leuser, S. Perrone, F. Liron, F. F. Kneisel P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4627; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4703.

¹¹⁵ S. Reformatsky, *Chem. Ber.* **1887**, *20*, 1210.

¹¹⁶ Für Übersichtsartikel siehe: a) R. Ocampo, W. R. Dolbier, Jr. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9325. b) F. Orsini, G. Sello, *Curr. Org. Chem.* **2004**, *1*, 111. c) A. Fürstner, *Synthesis* **1989**, 571. d) Y. Suh, R. D. Rieke, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1807.

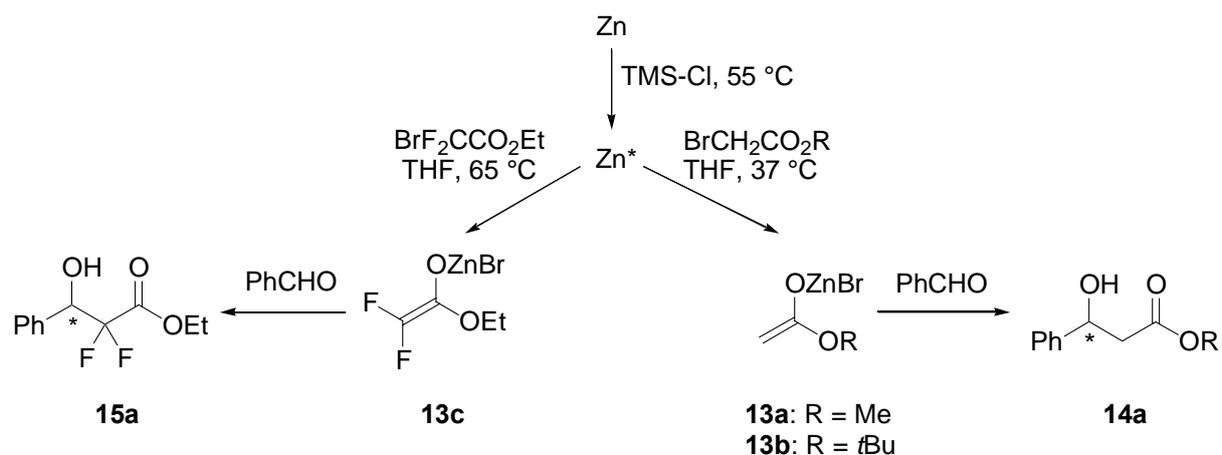
¹¹⁷ Für Übersichtsartikel, siehe: a) A. Fürstner, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 991. b) L. A. Wessjohann, G. Scheid, G. *Synthesis* **1999**, 1.

besonders für die Bildung mittlerer Ringe - und In¹¹⁹ entwickelt, wobei die Reaktion mit Letzterem in Wasser geführt werden kann und die Addition selektiv an Aldehyde erfolgt.

Theoretische Rechnungen zum Mechanismus legen nahe, dass die Addition des Reformatsky-Reagenzes an Aldehyde über einen verzerrten sechsgliedrigen Übergangszustand verläuft.¹²⁰ Kürzlich konnte zudem das Reformatsky-Reagenz mit starren Tetramin-Liganden kristallisiert werden. Jedes Zinkion wird von zwei Enolatanionen – vom einen über Sauerstoff und vom anderen über Kohlenstoff – koordiniert.¹²¹

6.1.3. Die asymmetrische Reformatsky-Reaktion

Verwendet man Aldehyde als Elektrophil bei der Reformatsky-Reaktion, so entstehen chirale β -Hydroxyalkohole. Unter ähnlichen Reaktionsbedingungen kann Zink auch in Difluorbromessigsäureethylester inseriert werden und man erhält das Difluorzinkenolat **13c**, das ebenfalls an Aldehyde addiert werden kann.



Schema 68: Darstellung der Reformatsky-Reagenzien **13a,b** und des Difluorzinkenreagenzes **13c** und deren Addition an Benzaldehyd

Schema 68 zeigt die Darstellung des Reformatsky-Reagenzes **13a** aus Bromessigsäuremethylester und des entsprechenden *tert*-Butylderivats **13b**. Bei höheren Temperaturen (65 °C) gelingt die Insertion von Zink in das zweifach fluorierte Derivat.

¹¹⁸ Für ein Beispiel siehe: J. Inanaga, Y. Yokoyama, Y. Handa, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6371.

¹¹⁹ Für ein Beispiel siehe: P. S. Johar, S. Araki, Y. J. Butsugan, *Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 711.

¹²⁰ J. Maiz, A. Arrieta, X. Lopez, J. M. Ugalde, F. P. Cossío, B. Lecea, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6111.

¹²¹ M. L. Hlavinka, J. R. Hagadorn, *Organometallics* **2005**, 24, 4116.

Die asymmetrische Addition¹²² der Zinkenolate **13** an Aldehyde bietet eine praktikable Möglichkeit, chirale β -Hydroxyester¹²³ herzustellen. Jene sind nützliche Intermediate für die Synthese von Naturstoffen oder pharmakologisch wirksamen Substanzen (Schema 74, Abschnitt 5.3.1.). In der Literatur sind Methoden für eine diastereoselektive Reformatsky-Reaktion beschrieben worden, bei der anstelle der einfachen Bromessigsäureester Ester chiraler Alkohole oder Amide mit chiralen Aminen verwendet wurden.¹²⁴ Bei der Addition an Imine können auch chirale Auxiliare an das Elektrophil gebunden werden.¹²⁵ Des Weiteren wurden Methoden beschrieben, bei denen in stöchiometrischer Menge chirale Liganden zugesetzt wurden, die eine asymmetrische Induktion bei der Addition an Benzaldehyd bewirken können (Abbildung 22).

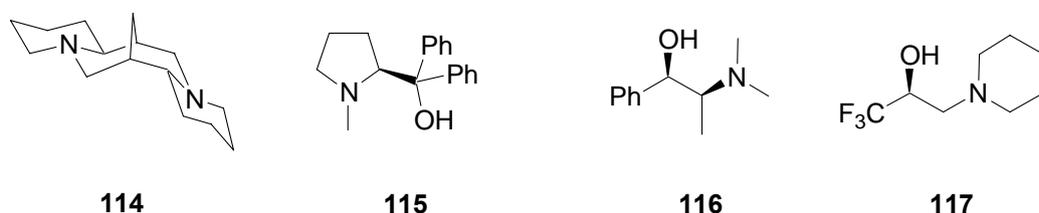


Abbildung 22: Liganden für die asymmetrische Reformatsky-Reaktion

(-)-Sparteinein **114** wurde 1973 von Guetté als chiraler Ligand für die Reformatsky-Reaktion beschrieben.¹²⁶ Es wurde eine Enantioselektivität von bis zu 95% *ee* beobachtet; der Alkohol **14a** wurde allerdings nur in einer Ausbeute von 21% isoliert. Weitere Nachteile bei der Verwendung von (-)-Sparteinein sind, dass in der Natur nur ein Enantiomer vorkommt und damit nur ein Enantiomer des Produkts zugänglich ist und dass die Verwendung von (-)-Sparteinein als Ligand für die Reformatsky-Reaktion von der Firma Wacker (München) durch ein Patent

¹²² Ein Überblick über asymmetrische Additionen von Organozinkreagenzien an Aldehyde findet sich in: a) Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley: New York, 1994, p. 255. b) K. Soai, S. Niwa, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 833.

¹²³ Andere asymmetrische Synthesen von β -Hydroxycarbonylverbindungen siehe: a) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138; *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5248. b) B. List, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5573 mit den genannten Literaturverweisen. c) S.-J. Jeon, Y. K. Chen, P. J. Walsh, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1729. d) B. M. Trost, S. Shin, J. A. Scalfani, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8602. e) S. E. Denmark, G. L. Beutner, T. Wynn, M. D. Eastgate, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3774. f) B. Kesanli, W. Lin, *Chem. Commun.* **2004**, 2284. g) A. Hu, H. L. Ngo, W. Lin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2501; *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2555. h) R. T. Ruck, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2882.

¹²⁴ S. Marcotte, X. Pannecoucke, C. Feasson, J.-C. Quirion, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8461-8464.

¹²⁵ Eine Addition des Reformatsky-Reagenzes an Sulfinylimine wurde beschrieben in: A. Sorochinsky, N. Voloshin, A. Markovsky, M. Belik, N. Yasuda, H. Uekusa, T. Ono, D. O. Berbasov, V. A. Soloshonok, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7448.

¹²⁶ M. Guetté, J. P. Guetté, J. Capillon, *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 2863. c) M. Guetté, J. Capillon, J. P. Guetté, *Tetrahedron* **1973**, *29*, 3659..

geschützt wurde.¹²⁷ Soai¹²⁸ beschrieb als erster die Anwendung von Aminoalkoholen. Mit (+)-DPMPM (**115**) erzielte er eine Enantioselektivität von 78% *ee*. Pedrosa¹²⁹ setzte *N*-Methylephedrin (**116**) als Ligand ein und erreichte 73% *ee*. Von einer Arbeitsgruppe um Uneyama¹³⁰ wurde bei der Verwendung des durch Direktinsertion hergestellten Reformatsky-Reagenzes **13a** und dem fluorierten Liganden **117** eine Enantioselektivität von 81% *ee* beobachtet.¹³¹ Schließlich wurde noch die asymmetrische Addition des Reformatsky-Reagenzes an Imine mit chiralen Liganden beschrieben.¹³² Insgesamt wurde in den genannten Arbeiten meist ausschließlich Benzaldehyd als Elektrophil verwendet. Zudem lassen die beschriebenen Liganden keine sehr hohen Enantiomerenüberschüsse zu, so dass nun eine genauere Untersuchung der asymmetrischen Reformatsky-Reaktion durchgeführt werden sollte.

6.2. Optimierung der Reaktionsbedingungen

6.2.1. Untersuchungen zur Deprotonierung von Aminoalkoholen

Verwendet man Aminoalkohole als Liganden für die asymmetrische Reformatsky-Reaktion, geht ein Äquivalent des Reformatsky-Reagenzes durch Deprotonierung des Aminoalkohols verloren. Zudem wird bis zu einem halben Äquivalent Zinkbromid freigesetzt, das als Lewisäure die Addition des Reformatsky-Reagenzes an Aldehyde katalysieren und damit die Enantioselektivität herabsetzen kann. Um dies zu verhindern, sollte zunächst die Deprotonierung des Aminoalkohols mit verschiedenen metallorganischen Basen untersucht werden und das entstandene Alkoholat **118** als Ligand in der Reformatsky-Reaktion eingesetzt werden (Schema 69). Als Aminoalkohol wurde *N*-Methylpseudoephedrin (**119**) gewählt.

¹²⁷ K. Sorger, H. Petersen, J. Stohrer, *Eur. Pat. Appl.* **2004**, EP 1394140. Eine hohe Enantioselektivität (91% *ee*) wurde mit Thiophen-2-carbaldehyd beobachtet.

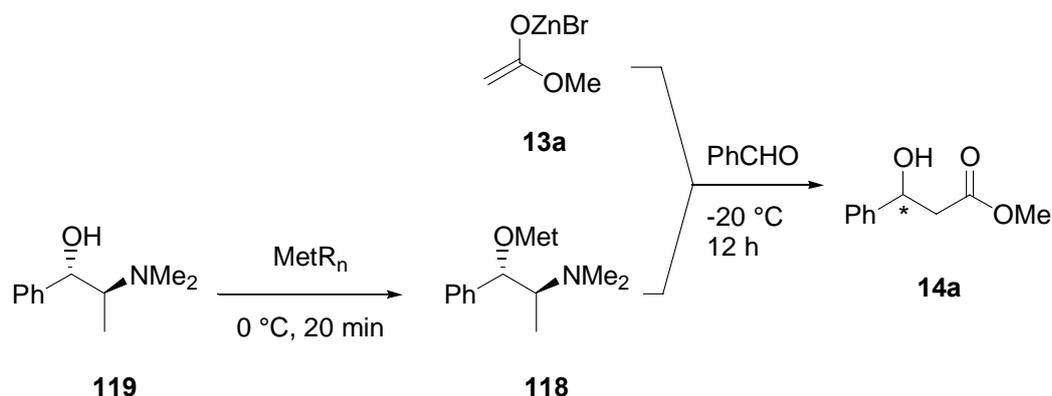
¹²⁸ K. Soai, Y. Kawase, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 781.

¹²⁹ J. M. Andrés, R. Pedrosa, A. Pérez-Encabo, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1217.

¹³⁰ Y. Fujiwara, T. Katagiri, K. Uneyama, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6161.

¹³¹ Die Anwendung von Aminoalkoholen wurde weiterhin beschrieben in: a) A. Ojida, T. Yamano, N. Taya, A. Tasaka, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3051. b) A. Mi, Z. Wang, Z. Chen, Y. Jiang, A. S. C. Chan, T. Yang, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2641 c) D. Pini, A. Mastantuono, P. Salvadori, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1875. d) K. Soai, A. Oshio, T. Saito, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 811.

¹³² a) P. G. Cozzi, E. Rivalta, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3600; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3666. b) Y. Ukaji, S. Takenaka, Y. Horita, K. Inomata, *Chem. Lett.* **2001**, *3*, 254. Eine Addition des Reformatsky-Reagenzes an Imine in großem Maßstab findet sich in: c) A. K. Awasthi, M. L. Boys, K. J. Cain-Janicki, P.-J. Colson, W. W. Doubleday, J. E. Duran, P. N. Farid, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5387. d) J. D. Clark, G. A. Weisenburger, D. K. Anderson, P.-J. Colson, A. D. Edney, D. J. Gallagher, H. P. Kleine, C. M. Knable, M. K. Lantz, C. M. V. Moore, J. B. Murphy, T. E. Rogers, P. G. Ruminski, A. S. Shah, N. Storer, B. E. Wise, *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 51.



Schema 69: Untersuchungen unterschiedlicher Alkoholate als Liganden in der asymmetrischen Reformatsky-Reaktion

Bei diesen zusammen mit Thaler¹³³ durchgeführten Untersuchungen wurde gefunden, dass der Enantiomerenüberschuss des Produkts **14a** sehr stark von der verwendeten Base abhängt (Tabelle 14).

Tabelle 14: Reformatsky-Reaktionen mit verschiedenen Alkoholaten (Schema 69)

Eintrag ^a	Base	Enantioselektivität ^b
	(MetR_n)	[% <i>ee</i>]
1	<i>n</i> BuLi	rac.
2	MeMgBr	13
3	Et_2Zn^c	53

^a Alle Reaktionen wurden mit *N*-Methylpseudoephedrin (1.38 mmol), Base (1.1 Äquiv.), dem Reformatsky-Reagenz (1.38 mmol) und Benzaldehyd (1.18 mmol) durchgeführt.

^b Der Enantiomerenüberschuss wurde durch chirale HPLC (Chiralcel OD-H) ermittelt.

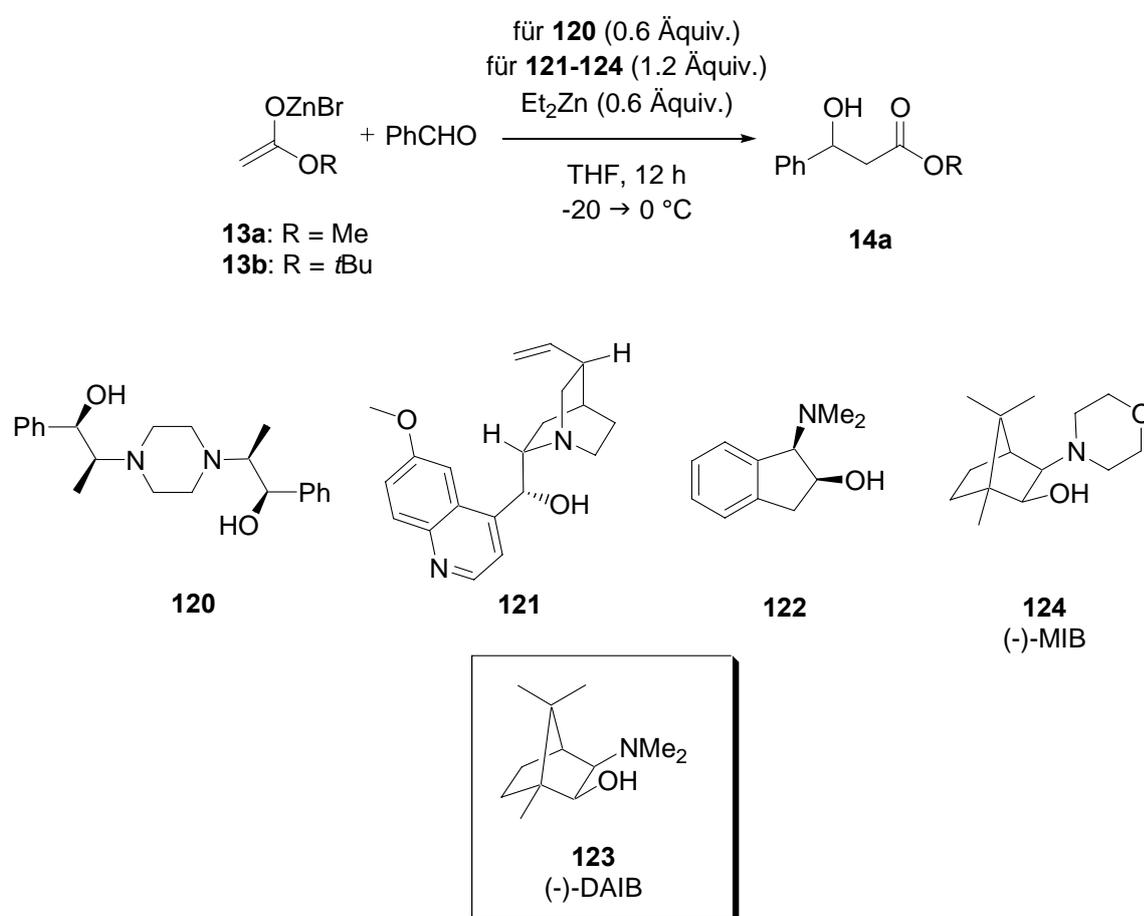
^c 0.55 Äquiv.

Mit *n*-Butyllithium (Eintrag 1) wurde der Alkohol **14a** in racemischer Form erhalten und mit MeMgBr (Eintrag 2) mit sehr geringem Enantiomerenüberschuss. Mit Diethylzink als Base (Eintrag 3) wurde eine nennenswerte Enantioselektivität beobachtet. Mit dem Zn-Komplex von *N*-Methylephedrin **116**¹²⁹ konnte die Enantioselektivität sogar auf 74% *ee* gesteigert werden. Ein Überschuss an Diethylzink hat keinen Einfluss auf die Selektivität der Reaktion. Das Reformatsky-Reagenz wird deutlich schneller an Benzaldehyd addiert als Diethylzink. Nach diesen aussichtsreichen Ergebnissen sollten nun die Untersuchungen zur asymmetrischen Reformatsky-Reaktion mit den Zn-Komplexen verschiedener Aminoalkohole fortgesetzt werden.

¹³³ T. Thaler, *Bachelorarbeit*, München 2004.

6.2.2. Untersuchung verschiedener Aminoalkohole

Um die Enantioselektivität der asymmetrischen Addition des Reformatsky-Reagenzes an Benzaldehyd zu verbessern, wurden nun verschiedene Aminoalkohole untersucht (Schema 70). Zur Deprotonierung der Aminoalkohole wurde jeweils ein halbes Äquivalent Diethylzink eingesetzt. Zu diesem Zinkalkoholat wurde das Reformatsky-Reagenz bei 0 °C gegeben und nach 20 min wurde der Aldehyd bei -20 °C zugefügt. Die Reaktionen wurden langsam auf 0 °C erwärmt und nach 12 h unterbrochen.



Schema 70: Aminoalkohole als Liganden für die asymmetrische Reformatsky-Reaktion

Tabelle 15 zeigt die Ergebnisse dieser Untersuchungen.

Tabelle 15: Asymmetrische Reformatsky-Reaktion mit verschiedenen Aminoalkoholen.

Eintrag ^a	Aminoalkohol	R	Ausbeute/Umsatz	Enantioselektivität ^d
			[%]	[% ee]
1	120	Me	99 ^b	61
2	121	Me	99 ^b	9
3	122	Me	99 ^b	26
4	123	Me	75 ^c	86
5	123	<i>t</i> Bu	84 ^b	78
6	124	Me	93 ^b	72

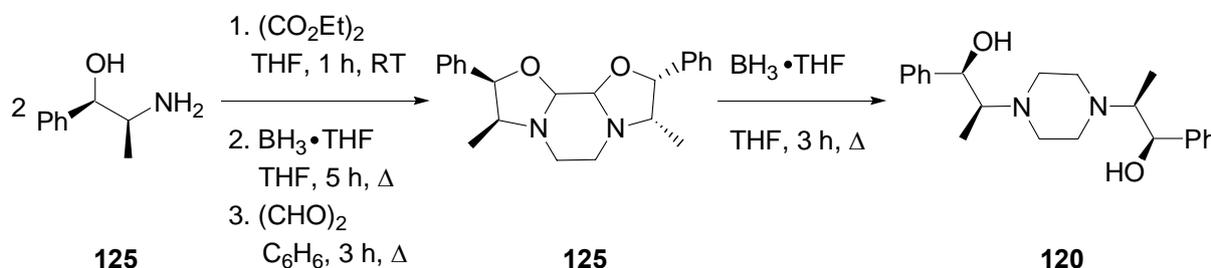
^a Alle Reaktionen wurden im 0.5 mmol-Maßstab mit den Aminoalkoholen (1.2 Äquiv. bei **121-124**, 0.6 Äquiv. bei **120**), Diethylzink (0.7 Äquiv.) und dem Reformatsky-Reagenz (1.1 Äquiv.) durchgeführt.

^b Der Umsatz wurde durch GC-Analyse mit Tetradecan als interem Standard bestimmt.

^c Isolierte Ausbeute an analytisch reinem Produkt.

^d Der Enantiomerenüberschuss wurde durch chirale GC-Analyse (Chiraldex CB) ermittelt.

In Anbetracht der guten Ergebnisse, die mit *N*-Methylephedrin (**116**, Abschnitt 6.2.1.) erzielt wurden, wurde zunächst das 1,4-Pyridazinderivat **120**¹³⁴ (Eintrag 1) eingesetzt. Es ist ein Derivat von Ephedrin und wurde durch die Kondensationsreaktion aus zwei Äquivalenten Norephedrin hergestellt (Schema 71).



Schema 71: Herstellung des Aminoalkohols **120**

Der Aminoalkohol **120** führte zu einem sehr guten Umsatz, allerdings verschlechterte sich die Enantioselektivität im Vergleich zu *N*-Methylephedrin (61% *ee* statt 74% *ee*). Chinin (**121**) wurde von Yamano^{131a} erfolgreich in der asymmetrischen Reformatsky-Reaktion mit Imidazolylketonen eingesetzt.¹³⁵ Hier konnte jedoch trotz guten Umsatzes nur ein nahezu racemisches Produkt isoliert werden (Eintrag 2, 9% *ee*). Ebenso bewirkte *N,N*-Dimethylaminoindanol **122** bei der asymmetrischen Reformatsky-Reaktion nur eine

¹³⁴ A. Ortiz, N. Farfán, H. Höpfl, R. Santillan, M. F. Ochoa, A. Gutiérrez, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 799.

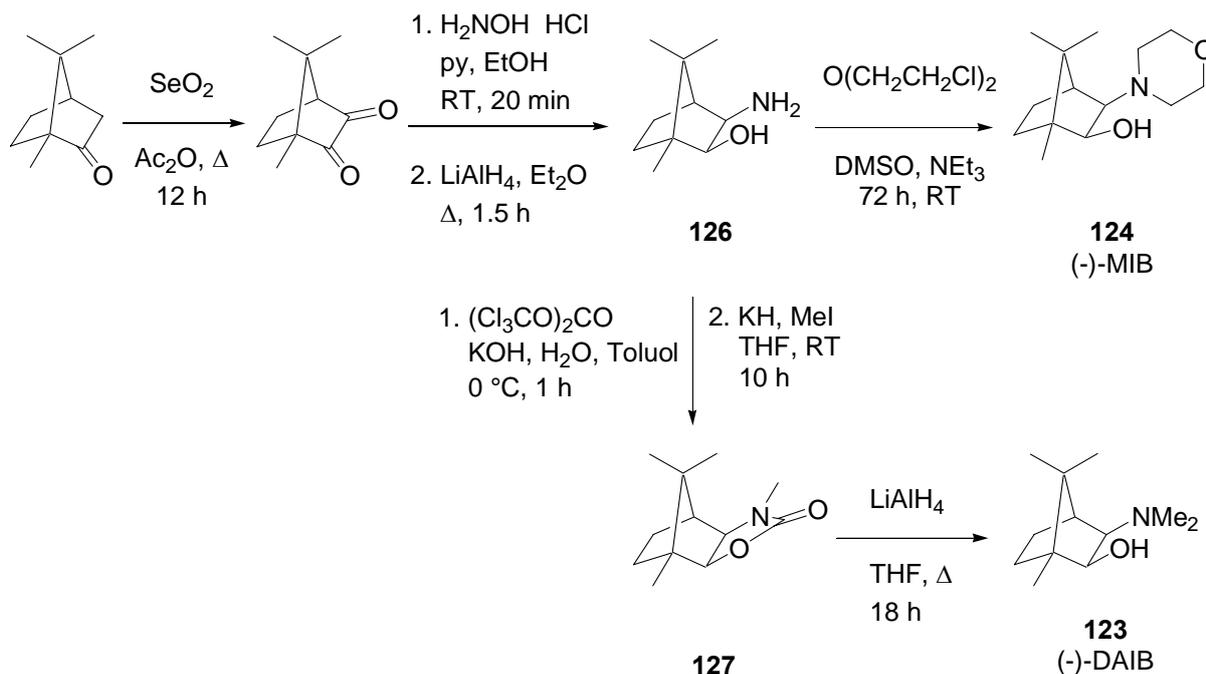
geringe asymmetrische Induktion (Eintrag 3, 26% *ee*). *N,N*-Dimethylaminoindanol **122** wurde kürzlich von Palomo¹³⁶ als Ligand für die asymmetrische Zn-katalysierte Henry-Reaktion beschrieben. Allerdings wurde dabei ebenfalls nur ein Enantiomerenüberschuss von 20% *ee* erreicht. Mit (-)-*N,N*-Dimethylaminoisoborneol (**123**, (-)-DAIB, Eintrag 4)¹³⁷ konnte der β -Hydroxyester **14a** hingegen mit einem sehr guten Enantiomerenüberschuss von 86% *ee* bei einer Ausbeute von 75% isoliert werden. (-)-DAIB **123** wurde von Noyori als Katalysator für die Addition von Diethylzink an Aldehyde entwickelt und erreichte Enantioselektivitäten von bis zu 99% *ee*. Verwendete man den sterisch anspruchsvolleren *tert*-Butylester zur Herstellung des Reformatsky-Reagenzes **13b**, so verringerte sich die Selektivität (Eintrag 5, 78% *ee*). Das Reformatsky-Reagenz **13b** ist deutlich schlechter löslich und wurde als Suspension eingesetzt. Nugent¹³⁸ konnte zeigen, dass das Morpholinderivat **124** ((-)-MIB) gegenüber (-)-DAIB **123** mehrere Vorteile bietet. Die Synthese ist zum einen kürzer (Schema 72) und aufgrund seiner Kristallinität ist (-)-MIB **124** stabiler und kann im Gegensatz zu (-)-DAIB **123** bei Raumtemperatur und an der Luft gelagert werden. Des Weiteren ist die Addition von Diethylzink an aliphatische Aldehyde mit (-)-MIB **124** deutlich selektiver als mit (-)-DAIB **123**; für *n*-Hexanal konnte die Selektivität von 61% *ee* auf 91% *ee* gesteigert werden. Bei der Synthese von (-)-DAIB **123** ist der Umweg über das gut kristallisierende Oxazolidinon **127** nötig, da bei der Reduktion mit LiAlH₄ der Aminoalkohol **126** im Diastereomerenmisch (exo:endo = 9:1) anfällt. Das unerwünschte *endo*-Isomer wird durch Kristallisation des Oxazolidinons **127** abgetrennt. (-)-MIB **124** kann im Gegensatz zum auch bei -30 °C flüssigen (-)-DAIB **123** selbst durch Kristallisation gereinigt werden.

¹³⁵ Für andere asymmetrische Reaktionen mit Zn-organischen Verbindungen siehe: a) D. H. Park, H. J. Choi, S.-G. Lee, *J. Kor. Chem. Soc.* **2003**, *47*, 597. b) A. A. Smaardijk, H. Wynberg, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 135. c) G. Muchow, Y. Vannoorenberghe, G. Buono, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6163.

¹³⁶ C. Palomo, M. Oiarbide, A. Laso, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3881; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3949.

¹³⁷ a) J. D. White, D. J. Wardrop, K. F. Sundermann, *Org. Synth.* **2003**, *79*, 125. b) M. Kitamura, S. Suga, M. Niwa, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4832. c) M. Kitamura, S. Suga, K. Kawai, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6072.

¹³⁸ W. A. Nugent, *Chem. Commun.* **1999**, 1369.



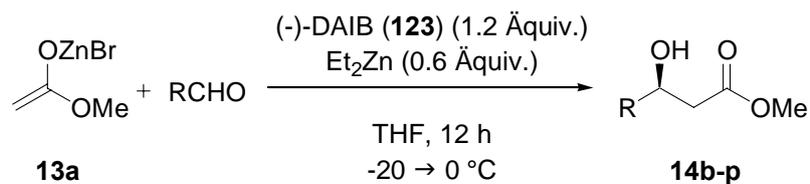
Schema 72: Synthese von (-)-MIB **124** und (-)-DAIB **123**

Für die asymmetrische Reformatsky-Reaktion hingegen ist (-)-MIB **124** weniger gut geeignet als (-)-DAIB **123**. Der β -Hydroxyester **14a** wurde mit einem Enantiomerenüberschuss von 72% *ee* im Vergleich zu 86% *ee* isoliert.

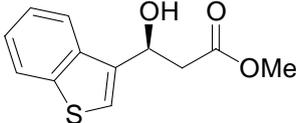
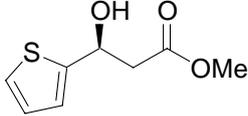
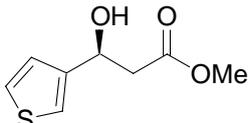
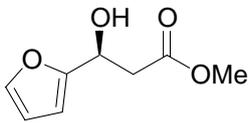
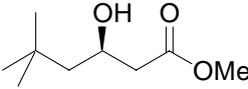
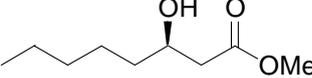
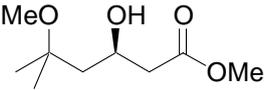
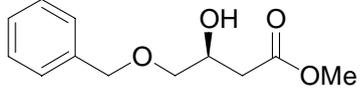
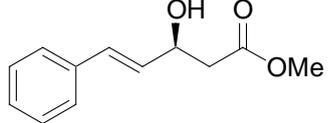
6.3. Erweiterung der Anwendungsbreite für die optimierte Reformatsky-Reaktion

6.3.1. Umsetzung des Reformatsky-Reagenzes mit verschiedenen Aldehyden

Bislang wurde das Reformatsky-Reagenz stets an Benzaldehyd addiert. Nun sollte untersucht werden, ob die asymmetrische Reformatsky-Reaktion mit (-)-DAIB **123** als chiraalem Liganden auch mit anderen Aldehyden gelingt. Die Reaktion wurde unter den bereits beschriebenen Bedingungen geführt. Der Ligand (-)-DAIB **123** wurde mit geringem Überschuss eingesetzt und mit Diethylzink deprotoniert (Schema 73). Die Ergebnisse sind in Tabelle 16 dargestellt. Die Additionsreaktionen verlaufen in Gegenwart des Liganden geringfügig langsamer als bei der nicht enantioselektiven Addition.

**Schema 73:** Asymmetrische Reformatsky-Reaktion mit verschiedenen Aldehyden**Tabelle 16:** Asymmetrische Reformatsky-Reaktion mit verschiedenen Aldehyden

Eintrag ^a	Produkt	Umsatz ^b [%]	Ausbeute ^c [%]	Enantioselektivität ^{d,e} [% <i>ee</i>]
1	 14b	79	87	81
2	 14c	71	91	78
3	 14d	85	65	80
4	 14e	89	88	72
5	 14f	63	90	88
6	 14g	57	93	93

7		62	94	90
	14h			
8		86	85	92
	14i			
9		88	87	93
	14j			
10		99	86	84
	14k			
11		77	83	92
	14l			
12		64	88	78
	14m			
13		61	85	74
	14n			
14		79	87	66
	14o			
15		48	92	71
	14p			

^a Alle Reaktionen wurden im 0.5 mmol-Maßstab mit (-)-DAIB (**123**, 1.2 Äquiv.), Diethylzink (0.7 Äquiv.) und dem Reformatsky-Reagenz **13a** (1.1 Äquiv.) durchgeführt.

^b Der Umsatz wurde durch GC-Analyse mit Tetradekan als internem Standard bestimmt.

^c Isolierte Ausbeute auf den Umsatz bezogen.

^d Bestimmt durch chirale GC (Chiraldex CB) oder chirale HPLC (Chiralcel OD-H).

^e Die absolute Stereochemie wurde durch Vergleich des Drehwerts mit Literaturdaten ermittelt.^{123c, 140a}

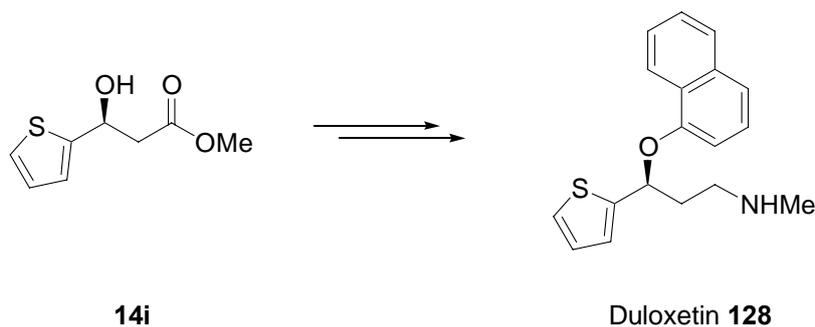
Mit *ortho*- und *para*-Brombenzaldehyd wurden geringere Enantioselektivitäten als mit Benzaldehyd erzielt (81% *ee* und 78% *ee* Einträge 1, 2). Die Enantioselektivität mit *para*-Chlorbenzaldehyd lag im selben Bereich (80% *ee*, Eintrag 3). Mit *para*-Cyanobenzaldehyd wurde eine deutlich verringerte Enantioselektivität von 72% *ee* beobachtet (Eintrag 4). Die Addition des Reformatsky-Reagenzes an Nitrile (Blaise-Reaktion)¹³⁹ dient zur Synthese von Iminen oder Ketonen. Diese Reaktion läuft jedoch im Allgemeinen in siedendem THF ab und ist deutlich langsamer als die Addition des Reformatsky-Reagenzes an Aldehyde und wurde daher hier auch nicht als Nebenreaktion beobachtet. Obwohl auch die Halogensubstituenten am Benzaldehyd einen negativen induktiven Effekt ausüben, führte die Nitrilfunktion, die zusätzlich einen negativen mesomeren Effekt bewirkt, zum am deutlichsten verringerten Enantiomerenüberschuss.

Diese Annahme bestätigend, wurden mit elektronenreichen Aldehyden deutlich bessere Enantioselektivitäten erzielt. Bei der Addition des Reformatsky-Reagenzes an *para*-Isopropylbenzaldehyd wurde der β -Hydroxyester **14f** mit einer Enantioselektivität von 88% *ee* isoliert (Eintrag 5). Setzte man *para*-Thiomethylbenzaldehyd als schwefelhaltigen Aldehyd ein, so erhielt man den β -Hydroxyester **14g** sogar mit einer Enantioselektivität von 93% *ee* (Eintrag 6). Allerdings waren die Umsätze deutlich schlechter als mit elektronenarmen Aldehyden. Wurden noch elektronenreichere Aldehyde wie *para*-Dimethylamino oder *para*-Methoxybenzaldehyd eingesetzt, kam die Additionsreaktion bereits nach Umsätzen um 20% zum Stillstand.

Bei der Addition an heterocyclische Aldehyde wurden ebenfalls sehr gute Enantioselektivitäten erzielt (Einträge 7 bis 9). Dabei wurde für den sterisch gehinderten Benzothiophen-3-carbaldehyd ein geringer Umsatz (62%) und eine Enantioselektivität von 90% *ee* (Eintrag 7) erhalten. Mit Thiophen-2-carbaldehyd und Thiophen-3-carbaldehyd wurden gute Umsätze und sehr gute Enantioselektivitäten erzielt, wobei bei der Addition an Thiophen-3-carbaldehyd mit die höchste Selektivität (93% *ee*, Eintrag 9) erreicht wurde. Der β -Hydroxyester **14i** ist das Schlüsselintermediat in einer Synthese von Duloxetine (**128**), einem potenten Inhibitor der Carrierproteine zur Aufnahme von Serotonin und Norepinephrin (Schema 74).¹⁴⁰

¹³⁹ Für Beispiele siehe: a) S. M. Hannick, Y. J. Kishi, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3833. b) J. Syed, S. Forster, F. Effenberger, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 805.

¹⁴⁰ a) V. Ratovelomanana-Vidal, C. Girard, R. Touati, J. P. Tranchier, B. B. Hassine, J. P. Genêt, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 261. b) H. L. Liu, B. H. Hoff, T. Anthonsen, *Chirality* **2000**, *12*, 26. c) J. Deeter, J. Frazier, G. Staten, M. Staszak, L. Weiget, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7101. d) T. Ohkuma, M. Koizumi, M. Yoshida, R. Noyori, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1749.



Schema 74: β -Hydroxyester **14i** als Schlüsselintermediat in der Synthese von Duloxetin **128**

Die beste enantioselektive Synthese von β -Hydroxyester **14i**, die bislang beschrieben wurde, ergab durch asymmetrische Ruthenium-katalysierte Hydrierung das Produkt mit einer Enantioselektivität von 90% *ee*.¹⁴⁰

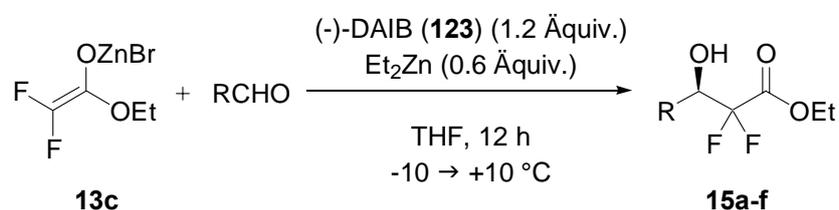
Die Addition an Furfural (Eintrag 10) ergab den β -Hydroxyester **14k** mit einer Enantioselektivität (84% *ee*), die nur wenig von derjenigen mit Benzaldehyd (86% *ee*) abwich. Dadurch wird deutlich, dass nicht der geringere sterische Anspruch eines fünfgliedrigen Heterocyclus im Vergleich zu Benzaldehyd ausschlaggebend für eine selektive Addition des Reformatsky-Reagenzes ist. Hohe Enantioselektivitäten wurden mit schwefelhaltigen Aldehyden wie den Thiophenderivaten (Einträge 7 bis 9) und dem Thioether (Eintrag 6) erzielt.

Bei der Addition an aliphatische Aldehyde konnte mit dem sterisch gehinderten 3,3-Dimethylbutanal eine hohe Selektivität von 92% *ee* erreicht werden (Eintrag 11). Mit dem isomeren Hexanal konnte der β -Hydroxyester **14m** mit einer Enantioselektivität von nur 78% *ee* isoliert werden (Eintrag 12). Ebenso wurde bei der Addition an den sterisch anspruchsvollen Aldehyd 3-Methoxy-3-methylbutanal noch eine Enantioselektivität von 74% *ee* erzielt (Eintrag 13), während die Addition an 2-Benzyloxyacetaldehyd lediglich mit einer Enantioselektivität von 66% *ee* verlief (Eintrag 14). Die Ergebnisse mit aliphatischen Aldehyden zeigten zum einen, dass die Selektivität der Addition durch Etherfunktionen im Aldehyd deutlich herabgesetzt wird und zum anderen die Notwendigkeit, einen sterisch anspruchsvollen Aldehyd zu verwenden, um gute Ergebnisse zu erzielen. Abschließend wurde mit Zimtaldehyd eine weniger effiziente und selektive Reaktion beobachtet (Eintrag 15).

6.3.2. Umsetzung des Difluorzinkreagenzes mit verschiedenen Aldehyden

Wie in Abschnitt 6.1.3. beschrieben, kann Zink auch in Bromdifluoressigsäureester insertiert werden und man erhält das "Difluor-Reformatsky-Reagenz" **13c**, dessen Reaktivität mit dem Reformatsky-Reagenz vergleichbar ist. Es kann enantioselektiv an Aldehyde addiert werden¹⁴¹ und man erhält 2,2-Difluor-3-hydroxycarbonsäureester, die wichtige Intermediate in der Synthese von fluorierten Peptiden sind.¹⁴² Wegen der hohen Elektronegativität des Fluors kann die CF₂-Gruppe in bioaktiven Molekülen als isosterischer und isopolarer Ersatz für Sauerstoff angesehen werden.¹⁴³

Das Difluorzinkreagenz wurde wie in Abschnitt 6.1.3. beschrieben hergestellt und unter den bewährten Bedingungen an verschiedene Aldehyde addiert. Der Ligand (-)-DAIB **123** wurde wiederum mit geringem Überschuss eingesetzt und mit Diethylzink deprotoniert (Schema 75). Die Ergebnisse sind in Tabelle 17 dargestellt. Im Gegensatz zur Addition des Reformatsky-Reagenzes **13a** verläuft die Addition des Difluorzinkreagenzes **13c** in Gegenwart des Liganden geringfügig schneller als die unselektive Addition. Daher sind die Umsätze im Allgemeinen besser als bei der Addition des Reformatsky-Reagenzes **13a**.



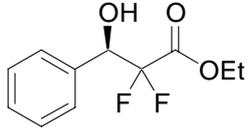
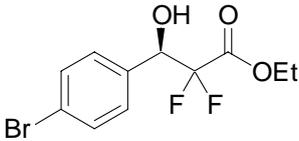
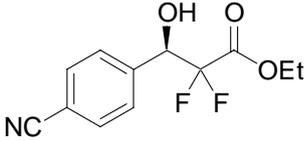
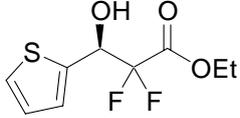
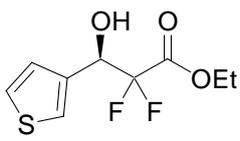
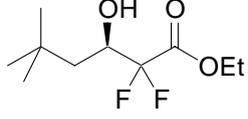
Schema 75: Asymmetrische Addition des Difluorzinkreagenzes **13c** an verschiedene Aldehyde

¹⁴¹ a) J. M. Andrés, M. M. Martínez, R. Pedrosa, A. Pérez-Encabo, *Synthesis* **1996**, 1070. b) M. Braun, A. Vonderhagen, D. Waldmüller, *Liebigs Ann.* **1995**, 1447. c) K. Sato, A. Tarui, T. Kita, Y. Ishida, H. Tamura, M. Omote, A. Ando, I. Kumadaki, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5735.

¹⁴² K. L. Kirk, in *Fluorine-containing Amino-Acids* (Hrsg.: V. P. Kukhar, V. A. Soloshonok) Wiley, New York, **1995**, S. 343.

¹⁴³ Andere asymmetrische Synthesen von 2,2-Difluor-3-hydroxycarboxylaten finden sich in: a) Y. Kuroki, D. Asada, K. Iseki, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 9853. b) K. Iseki, Y. Kuroki, D. Asada, Y. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1447. Diastereoselektive Synthesen finden sich in: c) G. B. Evans, R. H. Furneaux, A. Lewandowicz, V. L. Schramm, P. C. Tyler, *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 3412. d) Y. Ding, J. Wang, K. A. Abboud, Y. Xu, W. R. Dolbier Jr., N. G. Richards, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 6381.

Tabelle 17: Asymmetrische Addition des Difluorzinkreagenzes **13c** an verschiedene Aldehyde

Eintrag	R	Umsatz ^b [%]	Ausbeute ^c [%]	Enantioselektivität ^{d,e} [% <i>ee</i>]
1		92	82	88
	15a			
2		96	83	87
	15b			
3		91	88	84
	15c			
4		66	90	90
	15d			
5		69	84	87
	15e			
6		91	81	80
	15f			

^a Alle Reaktionen wurden im 0.5 mmol-Maßstab mit (-)-DAIB (**123**, 1.2 Äquiv.), Diethylzink (0.7 Äquiv.) und dem Difluorzinkreagenz **13c** (1.1 Äquiv.) durchgeführt.

^b Der Umsatz wurde durch GC-Analyse mit Tetradecan als interem Standard bestimmt.

^c Isolierte Ausbeute auf den Umsatz bezogen.

^d Bestimmt durch chirale GC (Chiraldex CB) oder chirale HPLC (Chiralcel OD-H).

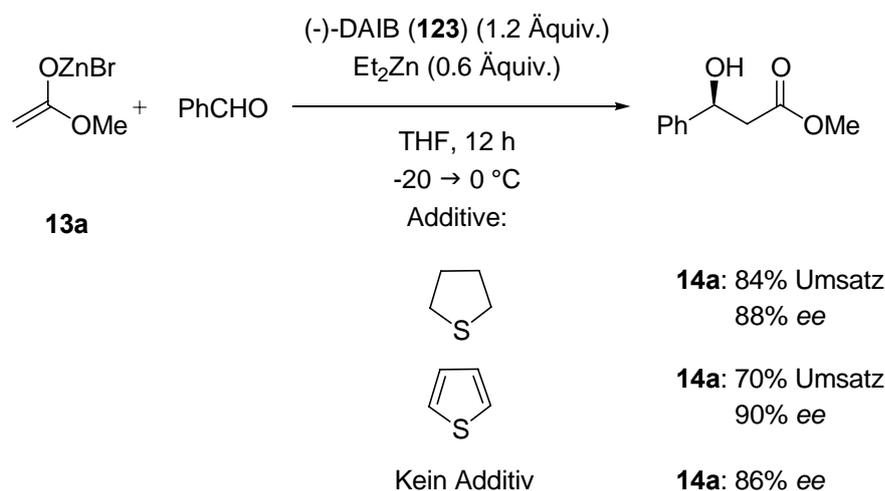
^e Die absolute Stereochemie wurde durch Vergleich des Drehwerts mit Literaturdaten ermittelt.^{141a}

Bei der Addition an Benzaldehyd wurde eine Enantioselektivität von 88% *ee* beobachtet (Eintrag 1). Der Einfluß von elektronenziehenden Substituenten am Aldehyd ist geringer als

bei der Addition des Reformatsky-Reagenzes **13a**, geht aber in dieselbe Richtung. So wurde bei der Addition an *para*-Brombenzaldehyd eine Enantioselektivität von 87% *ee* (Eintrag 2) und bei der Addition an *para*-Cyanobenzaldehyd eine Enantioselektivität von 84% *ee* (Eintrag 3) beobachtet. Ebenso ist der Einfluß von schwefelhaltigen Aldehyden gering ausgeprägt. Zwar wurde bei der Addition an 2-Thiophenaldehyd eine höhere Enantioselektivität von 90% *ee* als bei der Addition an Benzaldehyd erzielt, jedoch wurde mit 3-Thiophenaldehyd nur eine Enantioselektivität von 87% *ee* und damit eine geringere Selektivität als bei der Addition an Benzaldehyd beobachtet. Die Addition an den sterisch anspruchsvollen Aldehyd 3,3-Dimethylbutanal (Eintrag 6) erfolgt mit 80% *ee*.

6.3.3. Untersuchung des positiven Effekts durch schwefelhaltige Substrate

Bei der Addition des Reformatsky-Reagenzes **13a** an verschiedene Aldehyde (Abschnitt 6.3.1.) fiel auf, dass mit schwefelhaltigen Aldehyden besonders gute Ergebnisse erzielt wurden. Um einen Einblick in die Natur des günstigen Einflusses von Schwefelverbindungen auf die Selektivität der Addition des Reformatsky-Reagenzes **13a** zu erhalten, wurde die Addition an Benzaldehyd in Gegenwart von Thiophen und Tetrahydrothiophen als Additive durchgeführt (Schema 76)



Schema 76: Asymmetrische Reformatsky-Reaktion mit Schwefeladditiven

Mit Thiophen als Additiv (1.2 Äquiv.) konnten 70% Umsatz und 90% *ee* erreicht werden. Mit Tetrahydrothiophen wurden 84% Umsatz und 88% *ee* beobachtet. Ohne Additiv ergab die Reaktion den β -Hydroxyester **14a** mit einer Enantioselektivität von 86% *ee* (Tabelle 15, Eintrag 4). Dies zeigt, dass Tetrahydrothiophen und besonders Thiophen als Additive

geeignet sind, die Enantioselektivität der asymmetrischen Reformatsky-Reaktion zu erhöhen. Allerdings verringerte sich der Umsatz. Ein Versuch, den Liganden (-)-DAIB **123** in katalytischen Mengen (10 mol%) in Gegenwart von Thiophen in stöchiometrischen Mengen zu verwenden, ergab den β -Hydroxyester **14a** mit einer Enantioselektivität von 19% *ee*.

6.4. Zusammenfassung und Ausblick

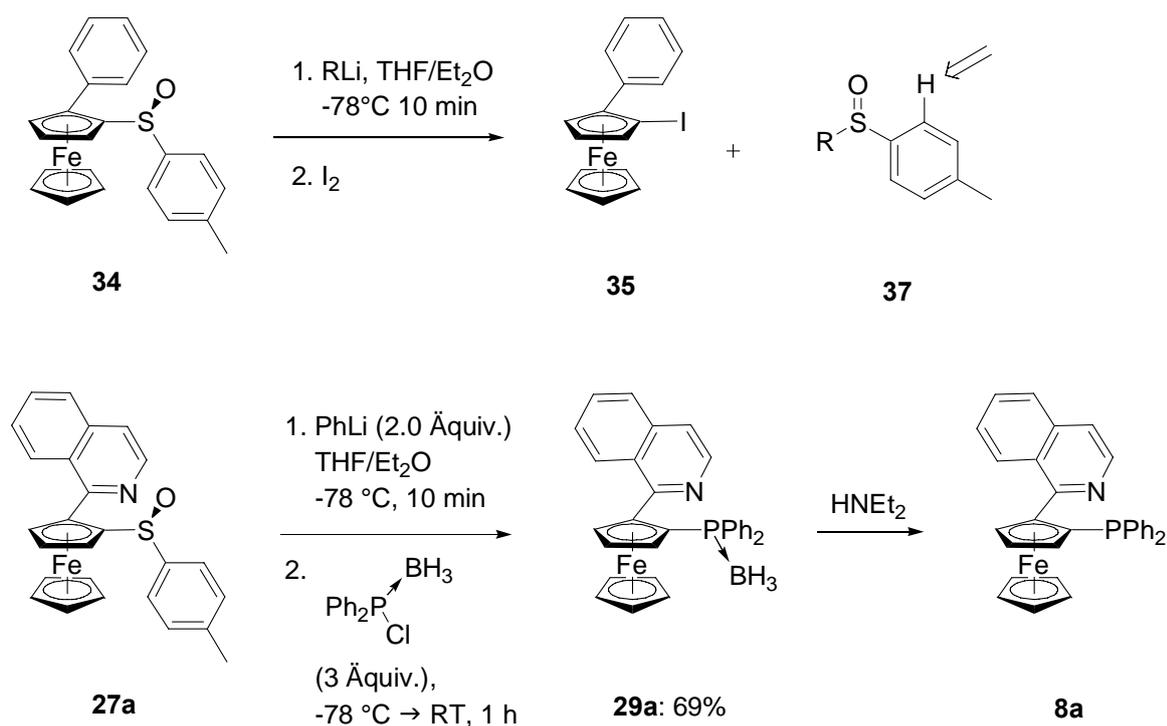
Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass (-)-DAIB ein hervorragender Ligand für die asymmetrische Addition des Reformatsky-Reagenzes **13a** an verschiedene Aldehyde ist. Die höchste Enantioselektivität wurde mit schwefelhaltigen (93% *ee*) oder mit sterisch gehinderten aliphatischen Aldehyden (92% *ee*) erzielt. Auch die Addition des Difluorzink-Reagenzes **13c** an Aldehyde verläuft mit (-)-DAIB mit hoher Enantioselektivität (bis zu 90% *ee*). Mit Thiophen als Additiv konnte die Enantioselektivität für die Addition an Benzaldehyd von 86% *ee* auf 90% *ee* gesteigert werden.

In weiteren Arbeiten könnten andere Additive wie etwa *N,N*-Dialkylaniline, DMAP oder Trimethylphosphit untersucht werden. Ziel zukünftiger Arbeiten sollte es sein, durch den Einsatz von Additiven erreichen zu können, dass mit katalytischen Mengen eines Liganden hoehenantioselektive Additionsreaktionen möglich werden.

7. Zusammenfassung

7.1. P,N-Ligand **8** und die Optimierung des Sulfoxid/Lithium-Austauschs

Der Sulfoxid/Lithium-Austausch an planar chiralen Ferrocenen wurde eingehend untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass als Nebenprodukt entstehende Sulfoxid **37** in der Lage ist, die entstandene Ferrocenyllithium-Verbindung zu protonieren. Mit dem Iodid, das in einer Ausbeute von 87% aus dem Sulfoxid **34** hergestellt werden konnte, steht eine geeignete Vorläuferverbindung für den Iod/Lithium-Austausch zur Verfügung. Wurde der Sulfoxid/Lithium-Austausch mit Phenyllithium durchgeführt, konnte aus dem empfindlichen Isochinolinderivat **27a** der Boran-Komplex in einer Ausbeute von 69% dargestellt werden (Schema 77).

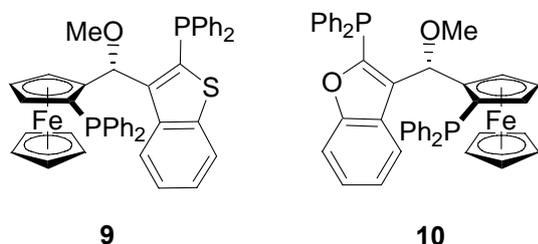


Schema 77: Optimierung des Sulfoxid/Lithium-Austauschs und Anwendung zur Synthese des Boran-Komplexes **29a**

Der Ligand **8** lieferte in der Palladium-katalysierten allylischen Alkylierung Enantiomerenüberschüsse bis zu 86% *ee* und in der allylischen Aminierung bis zu 83% *ee*.

7.2. Heterocyclische Liganden vom TANIAPHOS-Typ

Die Liganden **9** und **10** wurden über eine vierstufige Synthese ausgehend von Ferrocen oder Ferrocencarbaldehyd hergestellt (Schema 78).

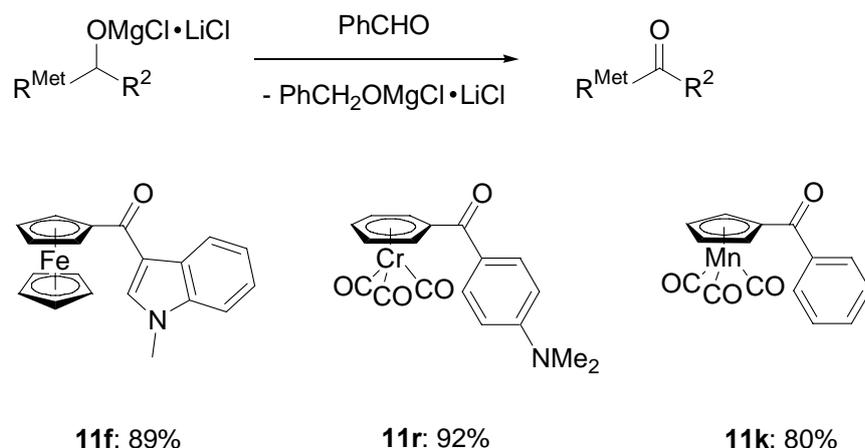


Schema 78: Heterocyclische TANIAPHOS-Analoga

In der Ruthenium-katalysierten Hydrierung von Ketonen erhielt man mit ihnen bis zu 60% *ee* und mit dem Thiophen-Liganden **9** wurde in der Rhodium-katalysierten Hydrierung von Olefinen bis zu 58% *ee* erreicht.

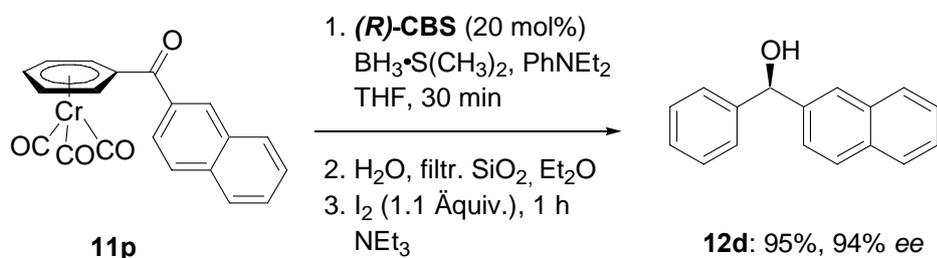
7.3. Anwendung der Magnesium-Oppenauer-Oxidation zur Darstellung von Metallocenylketonen

Die Magnesium-Oppenauer-Oxidation wurde angewendet, um aus Magnesiumalkoholaten Metallocenylketone herzustellen. Diese Methode bietet für zahlreiche heterocyclische Ferrocenylketone den einzigen Zugang und eine praktikable Möglichkeit Benzoylcymantren **11k** und die Tricarbonylchromarylketone **11m-v** herzustellen. Schema 79 zeigt drei Beispiele.



Schema 79: Darstellung von Metallocenylketonen durch die Magnesium-Oppenauer-Oxidation

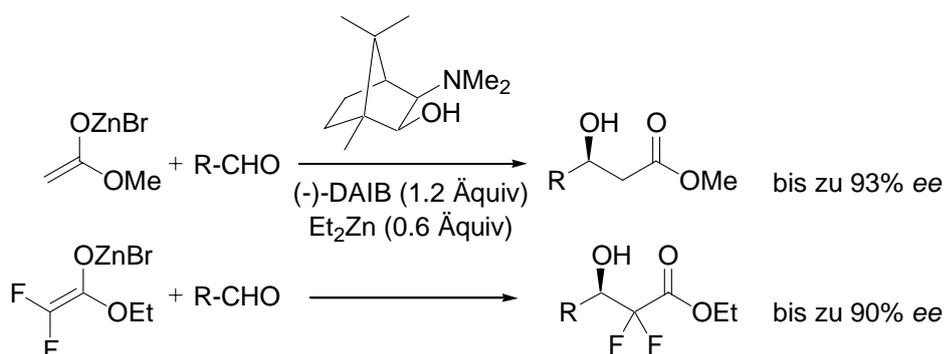
Durch die CBS-Reduktion der Tricarbonylchromkomplexe **11** mit anschließender Dekomplexierung wurde eine allgemeine Möglichkeit zur Darstellung chiraler Benzyhydrolderivate beschrieben. Schema 80 zeigt als Beispiel das Naphthalinderivat **12d**, das mit einem Enantiomerenüberschuss von 94% *ee* hergestellt werden konnte.



Schema 80: Asymmetrische Reduktion von Tricarbonylchromkomplexen

7.4. Optimierung der asymmetrischen Reformatsky-Reaktion

Mit (-)-DAIB (**123**) wurden durch asymmetrische Addition des Reformatsky-Reagenzes **13a** an verschiedene Aldehyde β -Hydroxyester mit sehr guter Selektivität hergestellt (Schema 81). Die höchste Enantioselektivität wurde mit schwefelhaltigen (93% *ee*) oder mit sterisch gehinderten aliphatischen Aldehyden (92% *ee*) erreicht. Ebenso gelang die Addition des Difluorzink-Reagenzes **13c** an Aldehyde mit hoher Enantioselektivität (bis zu 90% *ee*). Die Enantioselektivität für die Addition an Benzaldehyd wurde in Gegenwart von Thiophen von 86% *ee* auf 90% *ee* gesteigert.



Schema 81: Optimierte asymmetrische Reformatsky-Reaktion

B.

Experimenteller Teil

1. Vorbemerkungen

1.1. Allgemeines

Sämtliche Reaktionen unter Verwendung luft- und feuchtigkeitsempfindlicher Reagenzien wurden unter Argon durchgeführt. Soweit nicht anders vermerkt, wurden alle Reaktionen mit Magnetrührstäbchen gerührt. Die verwendeten Glasgeräte wurden zuvor im Ölpumpenvakuum mit einem Heißluftgebläse (Steinel HL2000LE) bei 650 °C ausgeheizt und nach dem Abkühlen mit Argon befüllt. Die zum Transfer von Reagenzien und Lösungsmitteln verwendeten Spritzen und Kanülen wurden vor Gebrauch mehrfach mit Argon gespült.

1.1.1. Pumpen

Für die verwendeten Vakuumpumpen wurden folgende nicht korrigierte Enddrücke gemessen:

- Membranpumpenvakuum: $p = 20$ mbar (MPV)
- Ölpumpenvakuum: $p = 10^{-2}$ mbar (ÖPV)
- Diffusionspumpenvakuum: $p = 10^{-5}$ mbar (DPV)

1.1.2. Autoklaven

Es wurden 100 mL-Hochdruckautoklaven aus Edelstahl (1.4435) der Firma premex reactor ag (Lengnau, CH) mit einem Maximaldruck von 150 bar bei 100 °C verwendet.

1.2. Trocknung und Reinigung von Lösungsmitteln

Lösungsmittel wurden nach den unten angegebenen Methoden getrocknet und nach dem Abdestillieren unter Argonatmosphäre aufbewahrt.

- Tetrahydrofuran wurde über Calciumhydrid vorgetrocknet und anschließend über Natrium und Benzophenon unter Rückfluss erhitzt.
- Diethylether wurde über Calciumhydrid vorgetrocknet und anschließend über Natrium und Benzophenon unter Rückfluss erhitzt oder mit dem Lösungsmittelreinigungssystem SPS-400-2 der Firma Innovative Technologies Inc. getrocknet.¹⁴⁴
- Dichlormethan wurde über Calciumhydrid vorgetrocknet und nach Zusatz von frischem Calciumhydrid unter Rückfluss erhitzt.

¹⁴⁴ A.B. Pangborn, M.A. Giardell, R.H. Grubbs, R.K. Rosen, F.J. Timmers, *Organometallics* **1996**, *15*, 1518.

- Toluol wurde über Calciumhydrid vorgetrocknet und im Anschluß über Kalium unter Rückfluss erhitzt.
- DME wurde über Calciumhydrid vorgetrocknet und anschließend über Natrium und Benzophenon unter Rückfluss erhitzt.
- Dibutylether wurde über Calciumhydrid vorgetrocknet und anschließend über Natrium unter Rückfluss erhitzt. Die Destillation erfolgte im MPV (180 mbar, 82 °C).

1.3. Reagenzien

- Handelsübliche Reagenzien wurden direkt eingesetzt.
- Die Gehaltsbestimmung von Organolithium-Lösungen erfolgte nach der Methode von Paquette¹⁴⁵ durch Titration.
 - *n*-Butyllithium (*n*-BuLi) wurde als ca. 1.6M Lösung in *n*-Hexan eingesetzt.
 - *tert*-Butyllithium (*t*-BuLi) wurde als ca. 1.6M Lösung in *n*-Pentan eingesetzt.
- LDA wurde frisch aus *n*-BuLi und Diisopropylamin bei -78 °C in THF bereitet.
- ZnBr₂ wurde als 1.7M Lösung in THF eingesetzt. Wasserfreies ZnBr₂ (3.78 g, 15.0 mmol) wurde im ÖPV 6 h bei 140 °C getrocknet. Das wieder abgekühlte Salz wurde in THF (8.8 mL) gelöst.
- Kaliumhydrid als Suspension (30% im Mineralöl) wurde fünfmal in trockenem *n*-Pentan aufgeschlämmt. Man ließ jeweils absetzen und dekantierte die überstehende Lösung ab. Das zurückbleibende farblose Pulver wurde unter Argon aufbewahrt.
- Der CBS-Katalysator wurde von der BASF AG als 1M Lösung in Toluol zur Verfügung gestellt oder nach Literaturangaben hergestellt.¹⁴⁶
- *N,N*-Diethylanilin wurde doppelt destilliert (Sdp.: 104-108 °C bei 24-28 mbar; 38 °C bei 0.3 mbar).
- Zink und Bromessigsäuremethylester wurden von der Firma WACKER Chemie GmbH (München), zur Verfügung gestellt.
- Diethylzink wurde von der Firma WITCO GmbH (Bergkamen) bezogen.

¹⁴⁵ H.-S. Lin, L.A. Paquette, *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 2503.

¹⁴⁶ D. J. Mathre, T. K. Jones, L. C. Xavier, T. J. Blacklock, R. A. Reamer, J. J. Mohan, E. T. T. Jones, K. Hoogsteen, M. W. Baum, E. J. J. Grabowski, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 751.

1.4. Chromatographie

1.4.1. Säulenchromatographie

Zur säulenchromatographischen Trennung von Produktgemischen wurde Kieselgel 60 (Korngröße 0.040-0.063 mm, 230-400 mesh ASTM) der Firma Merck verwendet. Alle benutzten Lösungsmittel wurden vor ihrer Verwendung am Rotationsverdampfer destilliert.

1.4.2. Dünnschichtchromatographie

Für die Dünnschichtchromatographie wurden DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F-254 der Firma Merck eingesetzt. Die Analyse der Chromatogramme erfolgte durch :

- Bestrahlen mit UV-Licht (Wellenlänge $\lambda = 254$ nm) und Beobachtung von auftretenden Fluoreszenzlöschungen.
- Eintauchen der DC-Platte in eine basische Kaliumpermanganat-Lösung (3.0 g KMnO_4 , 20 g K_2CO_3 und 0.3 g KOH in 300 mL Wasser) und anschließendem Erwärmen mit einem Heißluftgebläse (Steinel HL2000LE) auf 250 °C.
- Eintauchen der DC-Platte in eine saure Cer(IV)-Lösung (15 g $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$, 19 g $\text{H}_3[\text{P}(\text{Mo}_3\text{O}_{10})_4] \cdot x \text{H}_2\text{O}$ und 45 mL konz. H_2SO_4 in 700 mL Wasser) und anschließendem Erwärmen mit einem Heißluftgebläse (Steinel HL2000LE) auf 350 °C.

1.5. Analytische Methoden

1.5.1. ^1H -Kernspinresonanz-Spektroskopie (^1H -NMR)

^1H -NMR-Spektren wurden auf den Geräten VARIAN Mercury 200 (199.98 MHz), BRUKER ARX 300 (300.13 MHz), VARIAN VXR 400 S (399.92 MHz) und BRUKER AMX 600 (599.88 MHz) aufgenommen. Alle chemischen Verschiebungen sind als δ -Werte in ppm bezogen auf Tetramethylsilan gegen den Restprotonengehalt der verwendeten Lösungsmittel als internen Standard angegeben. Verwendet wurden: Chloroform-*d*1 (7.26 ppm), Benzol-*d*6 (7.16 ppm) und Aceton-*d*6 (2.04 ppm).

Zur Charakterisierung der Signale wurden folgende Abkürzungen bzw. deren Kombinationen verwendet:

Multiplizität: s (Singulett), d (Duplett), t (Triplett), q (Quartett), sept (Septett) und m (Multipllett).

br (breites Signal).

1.5.2. ^{13}C -Kernspinresonanz-Spektroskopie (^{13}C -NMR)

^{13}C -NMR-Spektren wurden auf den Geräten VARIAN Mercury 200 (199.98 MHz), BRUKER ARX 300 (75.47 MHz), VARIAN VXR 400 S (100.56 MHz) und BRUKER AMX 600 (150.84 MHz) aufgenommen. Alle chemischen Verschiebungen sind als δ -Werte in ppm bezogen auf Tetramethylsilan gegen das Signal des verwendeten Lösungsmittels als internen Standard angegeben. Verwendet wurden: Chloroform-*d*1 (*t*, 77.0 ppm), Benzol-*d*6 (*t*, 128.0 ppm) und Aceton-*d*6 (206.7 ppm).

1.5.3. ^{31}P -Kernspinresonanz-Spektroskopie (^{31}P -NMR)

^{31}P -NMR-Spektren wurden auf dem Gerät VARIAN Mercury 200 (80.95 MHz) aufgenommen. Alle chemischen Verschiebungen sind als δ -Werte in ppm bezogen auf Phosphorsäure (w = 85%) als externen Standard angegeben.

1.5.4. Infrarot-Spektren

IR-Spektren wurden mit einem PERKIN ELMER 1420 Infrared Spectrometer aufgenommen. Die Wellenzahl ist in cm^{-1} angegeben. Feststoffe wurden als Preßlinge einer KBr-Verreibung, Öl und Flüssigkeiten als Filme zwischen KBr-Platten gemessen.

Des weiteren wurden IR-Spektren mit der ATR-Einheit Spectrum BX-59343 der Firma PERKIN ELMER mit dem Detektor DuraSamplIR II der Firma SMITHS DETECTION aufgenommen. Der Messbereich umfasst 4500 bis 650 cm^{-1} .

Zur Charakterisierung der beobachteten Banden wurden die folgenden Abkürzungen benutzt: vs (sehr stark), s (stark), m (mittel), w (schwach) und br (breites Signal).

1.5.5. Massenspektren

EI-Messungen wurden an einem Finnigan MAT 95 durchgeführt (Finnigan MAT, Bremen, Deutschland). Die Auflösung war bei Niederauflösung auf etwa 1000 und bei Hochauflösung auf etwa 5000 eingestellt. Je nach Methode wurden Massenbereiche von 40 bis 3040 u aufgenommen. Elektronenstoß Ionisation (EI) und Chemische Ionisation (CI) wurde bei einer Quelltemperatur von $250\text{ }^{\circ}\text{C}$ und einer Elektronenenergie von 70 eV durchgeführt. Direktverdampfungsproben wurden auf einem Platinfaden von 20 bis $1600\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit einer Rate von $120\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$ geheizt, Direktinsertionsproben in einem Aluminiumtiegel von 20 bis $400\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit einer Rate von $60\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$.

1.5.6. Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC)

Zur Bestimmung von Enantiomerenüberschüssen durch Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) wurde eine Anlage der Firma Gynkotek mit automatischem Probengeber und UV-VIS-Diodenarraydetektor verwendet. Als stationäre Phase dienten Säulen der Firma Daicel Chemical Industries (Chiralcel OD, OJ, OB und OD-H), die mobile Phase bestand aus isokratischen Gemischen von *n*-Heptan und *iso*-Propanol.

1.5.7. Gaschromatographie

Zur Reaktionsverfolgung mittels Gaschromatographie stand ein Gaschromatograph 5890 Series II der Firma Hewlett & Packard mit FID-Detektor zur Verfügung. Säule: HP Ultra-2 (12 m x 0.2 mm x 0.33 µm).

Zur Reaktionsverfolgung mittels Gaschromatographie-Massenspektrometrie-Kopplung stand ein Gaschromatograph HP 6890 und ein massenselektiver Detektor HP 5973 der Firma Hewlett & Packard zur Verfügung. Säule: DB-5MS (15 m x 0.25 mm x 0.25 µm).

Zur Bestimmung von Enantiomerenüberschüssen durch Gaschromatographie wurde eine Anlage der Firma Hewlett & Packard (HP 6890 GC System) mit FID-Detektor und dem Trägergas Wasserstoff (2.0 mL/min) verwendet. Die Messungen wurden isotherm bei den angegebenen Temperaturen durchgeführt. Als stationäre Phase dienten die Säulen:

- Varian CP-Chirasil-Dex-CB 25 m x 0.25 mm x 0.25 µm,
- astec ChiralDEX G-TA 30 m x 0.25 mm x 0.25 µm
- Varian Chirasil L-Val 25 m x 0.25 mm x 0.12 µm

1.5.8. Polarimetrie

Drehwerte wurden auf dem Polarimeter 241 der Firma Perkin Elmer in einer Messzelle von 5 cm Schichtdicke bei RT gemessen. Die Konzentrationsangaben beziehen sich auf $c = g / 100 \text{ mL}$.

1.5.9. Schmelzpunkte

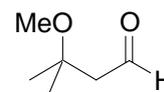
Schmelzpunkte wurden mit dem Gerät Melting Point B-540 der Firma Büchi gemessen. Die angegebenen Temperaturen sind nicht korrigiert.

1.6. Startmaterialien

In diesem Abschnitt sind Synthesen angegeben, die gegenüber den Literaturangaben optimiert wurden.

1.6.1. 3-Methoxy-3-methylbutanal¹⁴⁷

Eine Lösung von DMSO (6.0 mL, 6.6 g, 84 mmol) in CH₂Cl₂ (60 mL) wurde im Aceton/Trockeneisbad auf -78 °C abgekühlt. Oxalylchlorid (3.6 mL, 5.3 g, 42 mmol) wurde über 25 min so zugetropft, dass die Innentemperatur -60 °C nicht überstieg. Eine Lösung von 3-Methoxy-3-methylbutan-1-ol (5.1 mL, 4.7 g, 40 mmol) in CH₂Cl₂ (40 mL) wurde über 10 min so zugetropft, dass die Innentemperatur -60 °C wiederum nicht überstieg. Anschließend wurde Triethylamin (16.7 mL, 12.1 g, 120 mmol) über 10 min zugetropft und die Mischung auf RT erwärmt. Nach 1 h wurde filtriert und das Filtrat mit 2N HCl, Wasser, ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die wässrigen Phasen wurden jeweils mit CH₂Cl₂ (10 mL) zurückgewaschen. Das Produkt wurde im MPV (40 mbar, 59-60 °C) destilliert. Man erhielt 3-Methoxy-3-methylbutanal als farbloses Öl (4.13 g, 35.6 mmol, 89%).



IR: (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2976 (m), 2940 (m), 2830 (w), 2744 (w), 1720 (s), 1680 (m), 1382 (w), 1368 (m), 1191 (w), 1152 (m), 1078 (s), 1044 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR: (200 MHz, CDCl₃): δ 9.81 (t, ³J = 2.9 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.49 (d, ³J = 2.9 Hz, 1H), 1.28 (s, 6H).

¹³C-NMR: (100 MHz, C₆D₆): δ 200.1 (CH), 73.6, 53.4 (CH₃), 49.0 (CH₂), 25.1 (CH₃).

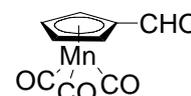
EI MS: (70 eV): m/z (%) = 101 (14) [M-CH₃]⁺, 73 (100), 56 (48).

HR EI MS: für ¹²C₅¹H₉¹⁶O [M-CH₃]⁺: berechnet: 101.0597

gefunden: 101.0599.

1.6.2. Cymantrencarbaldehyd (101)¹⁴⁸

Eine Lösung von Cymantren (612 mg, 3.00 mmol) in THF (15 mL) wurde bei -78 °C mit TMEDA (0.65 mL, 0.50 g, 4.3 mmol) und *n*-BuLi (2.25 mL, 1.60M, 3.60 mmol) versetzt und 1.5 h gerührt. Bei -78 °C wurde DMF (0.40 mL, 0.38 g, 5.2 mmol) zugesetzt und die Mischung über 12 h langsam auf RT erwärmt. Anschließend wurde Wasser (0.2 mL) zugegeben und das Lösungsmittel im ÖPV bis auf 2 mL abdestilliert. Der Rückstand wurde über SiO₂ (50 mL) mit *n*-Pentan / Diethylether (1:1) filtriert. Das Produkt wurde aus *n*-Pentan bei -30 °C auskristallisiert. Man erhielt Cymantrencarbaldehyd als farblose Kristalle (471 mg, 2.03 mmol, 68%).



¹⁴⁷ P. R. Sebahar, H. Osada, T. Usui, R. M. Williams, *Tetrahedron* **2002**, 58, 6311.

¹⁴⁸ N. E. Kolobova, Z. P. Valueva, M. Y. Solodova, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1980**, 2387.

IR: (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3121 (m), 2854 (w), 2020 (m), 1897 (s), 1685 (s), 1668 (m), 1464 (m), 1373 (m), 1252 (m), 1034 (m), 849 (m), 741 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, C_6D_6): δ 8.98 (s, 1H), 4.56 (dd, J = 2.1 Hz, 2H), 3.76 (dd, J = 2.1 Hz, 2H).

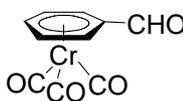
$^{13}\text{C-NMR}$: (100 MHz, C_6D_6): δ 223.0, 185.8 (CH), 92.0, 86.5 (CH), 83.8 (CH).

EI MS: (70 eV): m/z (%) = 232 (30) [M^+], 176 (32) [$\text{M}-2\text{CO}$] $^+$, 148 (100) [$\text{M}-3\text{CO}$] $^+$, 93 (92), 55 (42).

HR EI MS: für $^{12}\text{C}_9\text{H}_5\text{Mn}^{16}\text{O}_4$: berechnet: 231.9563

gefunden: 231.9561.

1.6.3. Tricarbonylchrombenzaldehyd (100)¹⁴⁹

Hexacarbonylchrom (7.66 g, 34.8 mmol) und  und Benzaldehyddimethylacetal (40.0 mL, 40.6 g, 267 mmol, 7.7 Äquiv.) in Dibutylether (220 mL) und THF (19 mL) wurden 42 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde Ethanol (150 mL) und 2N HCL (150 mL) zugesetzt. Die Hydrolyse vom Acetal (gelb) zum Aldehyd (orange) wurde durch Dünnschichtchromatographie verfolgt. Nach 20 min wurde durch vorsichtige Zugabe von NaHCO_3 neutralisiert. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige mit Diethylether (200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Rohprodukt wurde an SiO_2 (170 mL) adsorbiert und durch Säulenchromatographie (*n*-Pentan / Diethylether 20:1 bis 2:1) gereinigt. Man erhielt Tricarbonylchrombenzaldehyd als roten Feststoff (4.99 g, 20.6 mmol, 59%).

IR: (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3076 (w), 2851 (w), 1970 (m), 1864 (s), 1677 (s), 1515 (m), 1501 (m), 1199 (m), 827 (w), 807 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$: (200 MHz, CDCl_3): δ 9.60 (s, 1H), 6.26 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 6.06 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.68 (dd, J = 6.4 Hz, 2H).

EI MS: (70 eV): m/z (%) = 242 (43) [M^+], 186 (15) [$\text{M}-2\text{CO}$] $^+$, 158 (72) [$\text{M}-3\text{CO}$] $^+$, 52 (100).

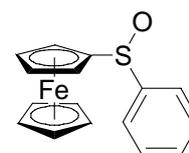
HR EI MS: für $^{12}\text{C}_{10}\text{H}_6\text{Cr}^{16}\text{O}_4$: berechnet: 241.9666

gefunden: 241.9684.

¹⁴⁹ J. Federic, S. Stefan; B. Gautheron, *J. Organomet. Chem.* **1988**, 338, 211.

1.6.4. (*R,S*)-Phenylferrocenylsulfoxid¹⁵⁰

Eine optimierte Synthese des enantiomerenreinen (*S*)-*p*-Tolylferrocenylsulfoxids wurde in Arbeiten aus unserem Laboratorium bereits mehrfach beschrieben.¹⁵¹



In einem Dreihalskolben mit Tropftrichter und Innenthermometer wurde Ferrocen (9.30 g, 50.0 mmol) in einem Gemisch aus THF (25 mL) und *n*-Hexan (25 mL) suspendiert. Mit Hilfe eines Eisbades wurde auf 0 °C abgekühlt und *t*-BuLi (67.6 mL, 1.48M, 100 mmol) wurde über 1 h so zugetropft, dass die Innentemperatur unter 5 °C blieb. Anschließend wurde noch 45 min bei 0 °C gerührt. Eine Lösung von Diphenyldisulfid (16.4 g, 75.0 mmol) in THF (30 mL) wurde über 20 min so zugetropft, dass die Innentemperatur unter 10 °C blieb. Anschließend wurde noch 1 h bei 0 °C weiter gerührt. 2N NaOH (50 mL) wurde zugesetzt, die organische Phase abgetrennt und die wässrige mit CH₂Cl₂ (300 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung (200 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Rohprodukt wurde an SiO₂ adsorbiert. Nach der Reinigung durch Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Pentan / CH₂Cl₂ 100:1 bis 100:8) erhielt man das Ferrocenylphenylsulfid als gelben Feststoff (12.4 g, 42.0 mmol, 84%).

*m*CPBA (10.3 g, 70% mit Wasser, 41.9 mmol) wurde in CH₂Cl₂ (200 mL) bei 0 °C gelöst, mit MgSO₄ versetzt und nach 20 min filtriert. Das Filtrat wurde über 20 min zu einer Suspension von Ferrocenylphenylsulfid (12.3 g, 41.9 mmol) in CH₂Cl₂ (180 mL) bei -60 °C getropft. Nachdem 1 h bei -60 °C gerührt worden war, wurde 1N NaHSO₃ (80 mL) zugegeben, die organische Phase abgetrennt und die wässrige mit CH₂Cl₂ (200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurde mit 2N NaOH (200 mL) und mit ges. NaCl-Lösung (200 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Rohprodukt wurde aus Diethylether (1.8 L) umkristallisiert. Es konnten zwei Fraktionen des Produkts (10.8 g, 34.4 mmol, 82%) gewonnen werden. Die Gesamtausbeute über beide Stufen betrug 70%.

IR: (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3067 (s), 1476 (m), 1442 (s), 1409 (m), 1380 (m), 1162 (m), 1082 (m), 1040 (s), 1025 (s), 1005 (s), 977 (s), 815 (s), 742 (s), 686 (s) cm⁻¹.

¹H-NMR: (400 MHz, C₆D₆): δ 7.66-7.62 (m, 2H), 7.04-6.91 (m, 3H), 4.53-4.51 (m, 1H), 4.42-4.20 (m, 6H), 3.88-3.85 (m, 2H).

¹⁵⁰ P. Diter, O. Samuel, S. Taudien, H. B. Kagan, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 549.

¹⁵¹ a) M. Lotz, *Dissertation*, München, **2002**. b) R. J. Klötzing, *Diplomarbeit*, München **2002**.

$^{13}\text{C-NMR}$: (100 MHz, C_6D_6): δ 148.2, 130.1 (CH), 128.9 (CH), 124.3 (CH), 96.5, 70.2 (CH), 69.9 (CH), 69.8 (CH), 68.3 (CH), 65.1 (CH).

EI MS: (70 eV): m/z (%) = 310 (100) [M^+], 294 (23) [M-O^+], 230 (34), 129 (12), 121 (17).

HR EI MS: für $^{12}\text{C}_{16}^1\text{H}_{14}^{56}\text{Fe}^{32}\text{S}^{16}\text{O}$: berechnet: 310.0110
gefunden: 310.0119.

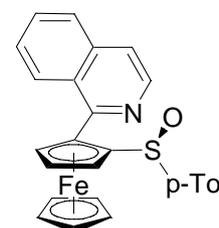
2. Ferrocenyl-QUINAP: Ein neuer planar chiraler P,N-Ligand

2.1. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur *ortho*-Lithiierung von (*S*)-*p*-Tolylferrocenylsulfoxid mit anschließender Kreuzkupplungsreaktion (AAV1)

Eine Lösung von (*S*)-*p*-Tolylferrocenylsulfoxid **21** in THF (0.1 mol/L) wurde auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt, mit LDA (1.1 Äquiv.) versetzt und 30 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Die zunächst gelbe Lösung wird dabei rotorange. Anschließend wurde eine Lösung von ZnBr_2 in THF (1.7M, 1.3 Äquiv.) zugesetzt. Die Mischung wurde auf RT erwärmt und 1 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde dann unter vermindertem Druck im ÖPV abdestilliert. Für die Kreuzkupplungsreaktion wurde *Bis*(dibenzylidenacetone)palladium(0) (5 mol%), Tri-*o*-furylphosphan (10 mol%) und das Elektrophil (1.4 Äquiv.) in THF (1.2 mL/mmol Elektrophil) 5 min bei RT gerührt. Das wie oben beschrieben hergestellte Zinkreagenz wurde wieder in THF (4 ml/mmol Sulfoxid **21**) gelöst und zur Lösung von Katalysator und Elektrophil gegeben. Die Mischung wurde 20 h bei $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Anschließend wurde ges. NH_4Cl -Lösung zugesetzt und die Mischung mit Diethylether (25 mL/mmol Sulfoxid **21**) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Man erhielt das *ortho*-substituierte Sulfoxid nach Reinigung durch Säulenchromatographie.

2.1.1. (S_{Fc} , S)-[2-(1-Isochinolinyl)-ferrocen-1-yl]-*p*-tolylsulfoxid (**27a**)

Entsprechend AAV1 wurde (*S*)-*p*-Tolylferrocenylsulfoxid **21** (1.95 g, 6.00 mmol) in THF (60 mL) mit LDA (6.60 mmol) und ZnBr_2 -Lösung (1.7M in THF; 4.6 mL, 7.8 mmol) umgesetzt. Die Kreuzkupplung erfolgte mit *Bis*(dibenzylidenacetone)palladium(0) (173 mg, 0.30 mmol), Tri-*o*-furylphosphan (139 mg, 0.60 mmol) und 1-Isochinolin (2.14 g, 8.40 mmol) in THF (10 mL) innerhalb von 20 h bei $60\text{ }^{\circ}\text{C}$. Nach der Reinigung durch Säulenchromatographie (*n*-Pentan / Diethylether 2:1, 1% Triethylamin) erhielt man Produkt **27a** als roten Feststoff (78%, 2.11 g, 4.67 mmol).



Schmelzpkt.: 79-81 $^{\circ}\text{C}$.

$[\alpha]_{\text{D}} = +131.3^{\circ}$ ($c = 0.34$, THF).

IR: (KBr): $\tilde{\nu} = 3051$ (w), 2922 (w), 1623 (m), 1343 (w), 1038 (m), 823 (m) cm^{-1} .

¹H-NMR: (300 MHz, C₆D₆): δ 8.77 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.06 (d, ³*J* = 8.1 Hz, 1H), 7.88 (d, ³*J* = 8.0 Hz, 2H), 7.50 (d, ³*J* = 8.1 Hz, 1H), 7.36-7.25 (m, 2H), 7.22-7.13 (m, 1H), 6.94 (d, ³*J* = 8.0 Hz, 2H), 4.57 (dd, ³*J* = 2.6 Hz, ⁴*J* = 1.3 Hz, 1H), 4.32 (s, 5H), 4.28 (dd, ³*J* = 2.6 Hz, ⁴*J* = 1.3 Hz, 1H), 4.17 (dd, ³*J* = 2.6 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H).

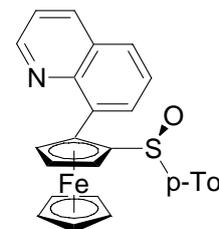
¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): δ 156.0, 142.0 (CH), 141.3, 141.0, 136.3, 129.6 (CH), 129.2 (CH), 128.1, 127.0 (CH), 126.9 (CH), 126.8 (CH), 125.6 (CH), 119.7 (CH), 97.1, 87.7, 72.8 (CH), 71.5 (CH), 69.0 (CH), 68.4 (CH), 21.4 (CH₃).

EI MS: (70 eV): *m/z* (%) = 451 (14) [M⁺], 435 (100) [M⁺ - O], 312 (73), 279 (19).

HR EI MS: für ¹²C₂₆¹H₂₁⁵⁶Fe ¹⁴N³²S¹⁶O: berechnet.: 451.0693
gefunden: 451.0694.

2.1.2. (S_{FC}, S)-[2-(8-Quinolinyl)-ferrocen-1-yl]-*p*-tolylsulfoxid (27b)

Entsprechend AAV1 wurde (*S*)-*p*-Tolylferrocenylsulfoxid **21** (486 mg, 1.50 mmol) in THF (15 mL) mit LDA (1.65 mmol) und ZnBr₂-Lösung (1.7M in THF; 1.0 mL, 1.7 mmol) umgesetzt. Die Kreuzkupplung erfolgte mit *Bis*(dibenzylidenaceton)palladium(0) (43.1 mg, 0.075 mmol), Tri-*o*-furylphosphan (34.8 mg, 0.150 mmol) und 8-Bromchinolin (437 mg, 2.10 mmol) in THF (10 mL) innerhalb von 20 h bei 60 °C. Nach der Reinigung durch Säulenchromatographie (*n*-Pentan / Diethylether 2:1, 1% Triethylamin) erhielt man Produkt **27b** als roten Feststoff (75%, 511 mg, 1.13 mmol).



Schmelzpkt.: 195-197 °C (Zersetzung)

[α]_D = + 360.9° (c = 0.44, THF).

IR: (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3085 (w), 3046 (w), 1636 (m), 1611 (m), 1596 (m), 1496 (m), 1042 (s), 826 (s), 801 (s), 494 (s) cm⁻¹.

¹H-NMR: (600 MHz, C₆D₆): δ 9.15 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.69-8.64 (m, 1H), 7.57 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.82-6.77 (m, 1H), 6.66 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 5.33-5.28 (m, 1H), 4.53-4.49 (m, 1H), 4.34 (s, 5H), 4.33-4.30 (m, 1H), 1.86 (s, 3H).

¹³C-NMR: (151 MHz, C₆D₆): δ 149.0 (CH), 147.3, 142.4, 139.2, 135.7 (CH), 135.2, 134.9 (CH), 128.6 (CH), 128.3, 127.5 (CH), 126.1 (CH), 125.1 (CH), 120.4 (CH), 96.2, 86.7, 76.5 (CH), 71.5 (CH), 70.9 (CH), 68.9 (CH), 20.8 (CH₃).

EI MS: (70 eV): m/z (%) = 451 (18) [M^+], 435 (100) [$M^+ - O$], 370 (74), 312 (54), 191 (31).

HR EI MS: für $^{12}C_{26}^{1}H_{21}^{56}Fe^{14}N^{32}S^{16}O$: berechnet: 451.0693
 gefunden: 451.0675.

2.2. Allgemeine Arbeitsvorschrift zum Sulfoxid/Lithium-Austausch mit Phenyllithium (AAV2)

Eine Lösung von Phenyllithium wurde durch Zugabe von *n*-BuLi (4 Äquiv. bez. auf Ferrocenylsulfoxid) zu einer Lösung von Iodbenzol (2.0 Äquiv.) in Diethylether (4 mL/mmol Iodbenzol) bei 0 °C hergestellt. Nachdem die Lösung 30 min gerührt worden war, wurde sie auf -78 °C abgekühlt. Das Ferrocenylsulfoxid wurde in THF (0.1 mol/L) gelöst, auf -78 °C gekühlt und zur Lösung des Phenyllithiums gegeben. Nach 10 min bei -78 °C wurde eine ebenfalls auf -78 °C gekühlte Lösung des Elektrophils in THF oder Diethylether zugegeben und die Mischung auf RT erwärmt. Nach der angegebenen Zeit wurden Wasser und Triethylamin (v/v 1:1; 0.2 mL/mmol Sulfoxid) zugegeben.

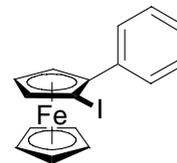
Aufarbeitung Variante 1: Das Lösungsmittel wurde im ÖPV bei RT abdestilliert, der Rückstand in wenig CH_2Cl_2 aufgenommen und anschließend über SiO_2 (40 mL) mit *n*-Pentan / Dichlormethan (1:1) filtriert.

Aufarbeitung Variante 2: Ges. $Na_2S_2O_3$ -Lösung wurde zugegeben und die Mischung mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet.

Nach beiden Varianten erhielt man das 1,2-disubstituierte Ferrocen nach Reinigung durch Säulenchromatographie.

2.2.1. (S_{Fc})-1-Iod-2-phenylferrocen (35)

Entsprechend AAV2 wurde Sulfoxid **34** (120 mg, 0.300 mmol) in THF (3 mL) mit PhLi in Diethylether (0.60 mmol) und Iod (228 mg, 0.90 mmol) in THF (3 mL) umgesetzt. Nach 10 min erfolgte die Aufarbeitung (Variante 2). Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (*n*-Pentan / Diethylether 100:3) erhielt man das Produkt **35** (101 mg, 0.26 mmol, 87%) als untrennbares Gemisch mit Phenylferrocen (**36**) (3.4 mg, 0.013 mmol). Das Verhältnis wurde durch 1H -NMR bestimmt.



$[\alpha]_D = -6.88^\circ$ (c = 0.64, Aceton).

IR: (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3090 (m), 3056 (m), 2921 (m), 1602 (m), 1107 (m), 904 (s), 822 (s), 762 (s), 698 (s), 546 (m), 499 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, C_6D_6): Iodid **35**: δ 7.73-7.67 (m, 2H), 7.19-7.05 (m, 3H), 4.35 (dd, $J = 2.5$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H), 4.19 (dd, $J = 2.5$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H), 3.91 (dd, $J = 2.5$ Hz, 1H), 3.90 (s, 5H). Nicht überlagerte Signale von Phenylferrocen **36**: 4.47 (dd, $J = 2.0$ Hz, 2H), 4.06 (dd, $J = 2.0$ Hz, 2H), 3.85 (s, 5H).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, C_6D_6): δ 137.8, 130.0 (CH), 128.1, 127.2 (CH), 89.4, 76.5 (CH), 72.7 (CH), 69.5 (CH), 68.3 (CH), 43.4.

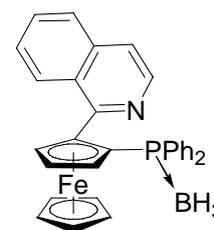
EI MS: (70 eV): m/z (%) = 388 (100) [M^+], 260 (15), 203 (24), 139 (15).

HR EI MS: für $^{12}\text{C}_{16}^1\text{H}_{13}^{127}\text{I}^{56}\text{Fe}$: berechnet: 387.9411

gefunden: 387.9412.

2.2.2. (S_{Fc})-[2-(1-Isoquinolinyl)ferrocen-1-yl]diphenylphosphan-Boran-Komplex (**29a**)

Entsprechend AAV2 wurde Sulfoxid **27a** (715 mg, 1.58 mmol) in THF (20 mL) mit PhLi (3.17 mmol) umgesetzt. Die Lösung des Elektrophils $\text{Ph}_2\text{PCl} \cdot \text{BH}_3$ war durch Zugabe von Boran (1.0M in THF, 4.8 mL, 4.8 mmol) zu einer Lösung von Chlordiphenylphosphan (0.87 mL, 1.05 g, 4.75 mmol) in Diethylether (3 mL) bei RT und 30-minütigem Rühren hergestellt worden und wurde zugegeben. Die Mischung wurde 5 min bei -78 °C und dann 60 min bei RT gerührt. Nach der Aufarbeitung (Variante 1) und Reinigung durch Säulenchromatographie (*n*-Pentan / Diethylether 7:1) erhielt man den Boran-Komplex **29a** als roten kristallinen Feststoff (69%, 555 mg, 1.09 mmol).



$[\alpha]_{\text{D}} = +229.3^\circ$ ($c = 1.22$, THF).

Schmelzpkt.: 193-194 °C (Zersetzung)

IR: (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3051 (w), 2390 (m), 1622 (m), 1436 (w), 1107 (w), 1063 (m), 824 (m), 742 (m), 696 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3): δ 8.21 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.71 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 1H), 7.67-7.44 (m, 5H), 7.41-7.29 (m, 6H), 7.24-7.16 (m, 2H), 4.98-4.93 (m, 1H), 4.66-4.71 (m, 1H), 4.47 (s, 5H), 4.40-4.35 (m, 1H), 1.82-0.35 (s, br, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3): δ 155.2, 141.3 (CH), 135.9, 133.1 (CH, $J = 8.8$ Hz), 132.8 (CH, $J = 9.4$ Hz), 131.8 ($J = 28.5$ Hz), 130.8, 130.2 (CH, $J = 2.0$ Hz), 129.9

(CH, $J = 2.4$ Hz), 129.2 (CH), 127.9 (CH, $J = 9.4$ Hz), 127.7 (CH, $J = 10.3$ Hz), 127.0 (CH), 126.6 (CH), 126.1 (CH), 119.5 (CH), 91.3 ($J = 7.6$ Hz), 75.3 (CH, $J = 6.1$ Hz), 74.9 (CH, $J = 8.8$ Hz), 71.6 (CH), 71.0 ($J = 65$ Hz), 70.7 (CH, $J = 7.8$ Hz).

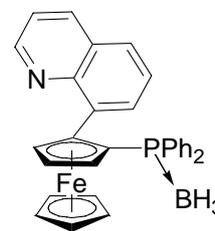
^{31}P -NMR: (81 MHz, CDCl_3): $\delta +17.9$ (s, br).

EI MS: (70 eV): m/z (%) = 511 (0.5) [M^+], 497 (40) [$\text{M}^+ - \text{BH}_3$], 420 (100), 222 (26).

HR EI MS: für $^{12}\text{C}_{31}\text{H}_{27}^{11}\text{B}^{56}\text{Fe}^{14}\text{N}^{31}\text{P}$: berechnet: 511.1324
gefunden: 511.1311.

2.2.3. (S_{Fc})-[2-(8-Quinoliny)ferrocen-1-yl]diphenylphosphan-Boran-Komplex (**29b**)

Entsprechend AAV2 wurde Sulfoxid **27b** (181 mg, 0.400 mmol) in THF (5 mL) mit PhLi (0.80 mmol) umgesetzt. Die Lösung des Elektrophils $\text{Ph}_2\text{PCl} \cdot \text{BH}_3$ war durch Zugabe von Boran (1.0M in THF, 1.2 mL, 1.2 mmol) zu einer Lösung von Chlordiphenylphosphan (0.22 mL, 265 mg, 1.20 mmol) in Diethylether (1 mL) bei RT und 30-minütigem Rühren hergestellt worden und wurde zugegeben. Die Mischung wurde 5 min bei -78 °C und dann 60 min bei RT gerührt. Nach der Aufarbeitung (Variante 1) und Reinigung durch Säulenchromatographie (*n*-Pentan / Diethylether 5:1) erhielt man den Boran-Komplex **29b** als roten kristallinen Feststoff (38%, 77 mg, 0.15 mmol).



$[\alpha]_{\text{D}} = -3.74^\circ$ ($c = 0.54$, THF).

Schmelzpkt.: 190-191 °C (Zersetzung)

IR: (KBr): $\tilde{\nu} = 3056$ (w), 2398 (m), 1636 (m), 1436 (m), 1107 (m), 1062 (m), 828 (m), 792 (m), 742 (s), 700 (s) cm^{-1} .

^1H -NMR: (600 MHz, C_6D_6): δ 8.61-8.57 (m, 1H), 8.33 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.05-7.98 (m, 2H), 7.63-7.57 (m, 2H), 7.57-7.52 (m, 1H), 7.33 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.12-7.07 (m, 3H), 6.91-6.86 (m, 1H), 6.83-6.74 (m, 3H), 4.78-4.75 (m, 1H), 4.53-4.50 (m, 1H), 4.45 (s, 5H), 4.39-4.36 (m, 1H), 2.4-1.8 (m, br, 3H).

^{13}C -NMR: (151 MHz, C_6D_6): δ 149.1 (CH), 148.5, 135.6 (CH), 135.5, 134.9 (CH), 133.8 (CH, $J = 9.3$ Hz), 133.6 (CH, $J = 10.7$ Hz), 132.8 ($J = 58$ Hz), 131.1 ($J = 57$ Hz), 130.4 (CH), 130.0 (CH), 128.2-127.4 (m), 125.9 (CH), 120.5 (CH), 92.9

($J = 8.2$ Hz), 77.4 (CH, $J = 7.0$ Hz), 74.2 (CH, $J = 10.4$ Hz), 71.7, 71.3 (CH), 70.5 (CH, $J = 7.0$).

^{31}P -NMR: (81 MHz, CDCl_3): $\delta +18.7$ (s, br).

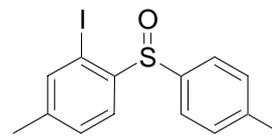
EI MS: (70 eV): m/z (%) = 511 (0.5) [M^+], 497 (100) [$\text{M}^+ - \text{BH}_3$], 420 (87), 354 (28), 248 (37).

HR EI MS: für $^{12}\text{C}_{31}^{1}\text{H}_{27}^{11}\text{B}^{56}\text{Fe}^{14}\text{N}^{31}\text{P}$: berechnet: 511.1324
gefunden: 511.1367.

2.3. Untersuchungen zum Sulfoxid/Lithium-Austausch an *ortho*-substituierten Ferrocenen

2.3.1. (2-Iod-4-methylphenyl)(4-methylphenyl)sulfoxid (**39**)

Eine Lösung von 4-Methylphenyllithium wurde durch Zugabe von *n*-BuLi (1.0 mL, 1.6M, 1.6 mmol) zu einer Lösung von *p*-Iodtoluol



(175 mg, 0.80 mmol) in Diethylether (4 mL) bei 0 °C hergestellt.

Nachdem die Lösung 30 min gerührt worden war, wurde sie auf -78 °C abgekühlt. Das Ferrocenylsulfoxid **34** (292 mg, 0.729 mmol) wurde in THF (3.5 mL) gelöst, auf -78 °C gekühlt und zur Lösung des 4-Methylphenyllithium gegeben. Anschließend wurde auf 0 °C erwärmt und 2 h gerührt. Eine Lösung von Iod (406 mg, 1.60 mmol) in THF (1 mL) wurde zugegeben und nach weiteren 20 min Rühren bei 0 °C eine ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (20 mL) zugesetzt und die Mischung mit Diethylether (40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung (40 mL) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Bei der Reinigung durch Säulenchromatographie (*n*-Pentan / Diethylether 100:3 bis 1:1) erhielt man Phenylferrocen in quantitativer Ausbeute und das Iodid **39** als farbloses Öl (49%, 56 mg, 0.19 mmol) als zweite Fraktion.

IR: (KBr): $\tilde{\nu} = 3047$ (w), 2921 (m), 2862 (w), 1584 (m), 1456 (m), 1096 (m), 1080 (m), 1017 (s), 807 (s) cm^{-1} .

^1H -NMR: (300 MHz, C_6D_6): δ 8.07 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 1H), 7.74 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 2H), 7.22 (d, $^4J = 0.9$ Hz, 1H), 6.83-6.76 (m, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.69 (s, 3H).

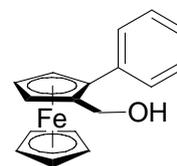
^{13}C -NMR: (75 MHz, C_6D_6): δ 146.8, 143.7, 142.9, 141.4, 140.0 (CH), 130.2 (CH), 129.9 (2CH), 126.9 (CH), 126.7 (2CH), 93.7, 21.1 (CH_3), 20.4 (CH_3).

EI MS: (70 eV): m/z (%) = 356 (100) [M^+], 340 (14) [$\text{M}^+ - \text{O}$], 308 (41), 249 (49), 229 (89), 214 (44), 122 (62).

HR EI MS: für $^{12}\text{C}_{14}^{1}\text{H}_{13}^{56}\text{Fe}^{127}\text{I}^{16}\text{O}^{32}\text{S}$: berechnet: 355.9732
 gefunden: 355.9731.

2.3.2. (S_{Fc})-1-Hydroxymethyl-2-phenylferrocen (**40**)

(S_{Fc})-1-Iod-2-phenylferrocen (**35**, 165 mg, 0.391 mmol) in THF (4 mL) wurde auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. *t*-BuLi (1.5M in Pentan, 0.52 mL, 0.78 mmol) wurde zugegeben und die Mischung 10 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Paraformaldehyd (23 mg, 0.78 mmol) wurde als Suspension in THF (1 mL) mit einer PTFE-Kanüle zugesetzt. Die Mischung wurde 12 h gerührt, während sie langsam auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt wurde. Ges. NH_4Cl -Lösung wurde zugegeben und die Mischung wurde mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach der Reinigung durch Säulenchromatographie (*n*-Pentan / Diethylether 2:1) erhielt man den Alkohol **40** als gelbes Öl (49%, 56 mg, 0.19 mmol).



$[\alpha]_{\text{D}} = +201.0^{\circ}$ ($c = 0.59$, Aceton).

IR: (KBr): $\tilde{\nu} = 3091$ (m), 2923 (m), 1601 (m), 1506 (w), 1460 (m), 1384 (m), 1106 (m), 1002 (s), 765 (s), 701 (s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, C_6D_6): δ 7.70-7.64 (m, 2H), 7.23-7.07 (m, 3H), 4.46 (dd, $J = 12.0$ Hz, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.35 (dd, $J = 2.4$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 1H), 4.31 (dd, $J = 12.0$ Hz, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.13 (dd, $J = 2.4$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 1H), 4.00 (dd, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.85 (s, 5H), 1.19 (dd, $J = 6.6$ Hz, $J = 3.2$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, C_6D_6): δ 137.8, 129.2 (CH), 128.4, 126.6 (CH), 87.9, 85.5, 70.9 (CH), 70.2 (CH), 70.1 (CH), 67.6 (CH), 59.9 (CH_2).

EI MS: (70 eV): m/z (%) = 292 (100) [M^+], 154 (64), 135 (25).

HR EI MS: für $^{12}\text{C}_{17}^{1}\text{H}_{16}^{56}\text{Fe}^{16}\text{O}$: berechnet: 292.0551
 gefunden: 292.0535.

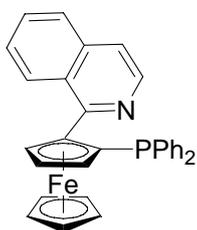
chir. HPLC: OD, 92% *n*-Heptan, 8% *i*-Propanol, 0.8 mL/min; Retentionszeit (min): 24.9 (R_{Fc}), 29.5 (S_{Fc}).

2.4. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Entschützung von Phosphan-Boran-Komplexen (AAV3)

Die für die Katalyse benötigte Menge an Phosphan-Borankomplex **29** (10 bis 20 mg) wurde in Diethylamin (0.5 mL) gelöst und 30 min auf $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Anschließend wurden das

Solvens und flüchtige Bestandteile im Hochvakuum abdestilliert. Nachdem der Prozeß viermal wiederholt worden war, wurde das Phosphan in Benzol-*d*6 gelöst und mittels ^{31}P -NMR-Spektroskopie vollständiger Umsatz nachgewiesen. Das Solvens wurde abdestilliert und das Phosphan mehrmals in dem in der katalytischen Reaktion verwendete Lösungsmittel (THF, CH_2Cl_2 oder Toluol) aufgenommen. Das Lösungsmittel wurde wiederholt abdestilliert, um Spuren an Diethylamin oder Benzol-*d*6 zu entfernen. Das so erhaltene oxidationsempfindliche Phosphan **8** wurde direkt als Ligand in der Katalyse eingesetzt.

2.4.1. (S_{FC})-[2-(1-Isochinolinyl)ferrocen-1-yl] diphenylphosphan (**8a**)

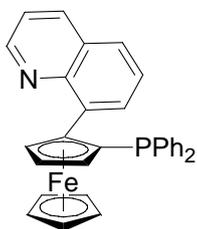


Boran-Komplex **29a** (10.2 mg, 20.0 μmol) wurde AAV3 entsprechend entschützt.

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, Aceton-*d*6): δ 8.77 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.75-7.53 (m, 6H), 7.45-7.38 (m, 2H), 7.25-7.09 (m, 5H), 5.13-5.07 (m, 1H), 4.67-4.60 (m, 1H), 4.14 (s, 5H), 4.02-3.95 (m, 1H).

$^{31}\text{P-NMR}$: (81 MHz, CDCl_3): δ -18.6 (s).

2.4.2. (S_{FC})-[2-(8-Chinolinyl)ferrocen-1-yl]diphenylphosphan (**8b**)



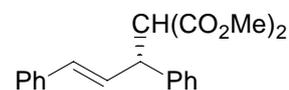
Boran-Komplex **29b** (10.2 mg, 20.0 μmol) wurde AAV3 entsprechend entschützt.

$^{31}\text{P-NMR}$: (81 MHz, C_6D_6): δ -19.4 (s).

2.5. Einsatz der Liganden 8a,b in der asymmetrischen Katalyse

2.5.1. Enantioselektive Allylierung von Malonsäuredimethylester (optimierte Vorschrift)

Zu dem wie in Abschnitt 2.4. beschrieben frisch entschützten Ligand **8a** (20 μmol , 4.0 mol%) gab man Allylpalladium(II)chlorid-Dimer (1.8 mg; 5.0 μmol , 2.0 mol%) und abs. Toluol (3 mL).



Nachdem der Ansatz 15 min bei Raumtemperatur gerührt worden war, gab man 3-Acetoxy-1,3-diphenylpropen (**41**, 126 mg, 0.500 mmol) als Lösung in Toluol (1 mL), *N,O*-Bis(trimethylsilyl)acetamid (0.25 mL, 210 mg, 1.0 mmol), Malonsäuredimethylester (0.11 mL, 130 mg, 0.96 mmol) und Kaliumacetat (2.3 mg, 23 μmol , 4.6 mol%) zu. Die Reaktion wurde dünnschichtchromatographisch (*n*-Pentan/Diethylether 6:1) verfolgt. Die Reaktion wurde nach 12 h durch die Zugabe von ges. NH_4Cl -Lösung (10 mL) beendet. Das Gemisch wurde mit Dichlormethan (60 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (SiO_2 , *n*-Pentan / Diethylether 5:1) gereinigt. Der Enantiomerenüberschuss wurde durch HPLC bestimmt. Das Produkt **42** wurde als farbloses Öl (161 mg, 0.496 mmol, 99%) isoliert.

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3): δ 7.35-7.17 (m, 10 H), 6.48 (d, $^3J = 15.9$ Hz, 1H), 6.33 (dd, $^3J = 15.9$ Hz, $^3J = 8.4$ Hz, 1H), 4.54 (dd, $^3J = 10.7$ Hz, $^3J = 8.4$ Hz, 1H), 3.96 (d, $^3J = 10.7$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.52 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3) δ 168.2 ($\underline{\text{C}}\text{O}_2\text{CH}_3$), 167.8 ($\underline{\text{C}}\text{O}_2\text{CH}_3$), 140.2, 136.8, 131.8 (CH), 129.1 (CH), 128.7 (CH), 128.5 (CH), 127.9 (CH), 127.6 (CH), 127.2 (CH), 126.4 (CH), 57.6 (CH), 52.6 (CH_3), 52.4 (CH_3), 49.2 (CH).

chir. HPLC: OD, 97% *n*-Heptan, 3% *i*-Propanol, 0.4 mL/min; Retentionszeiten (min): 21.5 (*R*), 23.1 (*S*).

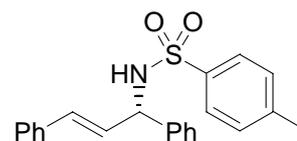
2.5.2. Enantioselektive allylische Aminierung von 3-Acetoxy-1,3-diphenylpropen¹⁵²

Allgemeine Arbeitsvorschrift 4 (AAV4)

Das Amin (0.917 mmol) wurde zu einer Suspension von KH (28.5 mg, 0.711 mmol) in THF (3 mL) gegeben und 2 h bei RT gerührt. Der frisch entschützte Ligand **8a** (20 μ mol, 4.0 mol%) und Allylpalladium(II)chlorid-Dimer (1.8 mg, 5.0 μ mol, 2.0 mol%) wurden in THF (1 mL) gelöst und 15 min bei RT gerührt. 3-Acetoxy-1,3-diphenylpropen (**41**, 126 mg, 0.50 mmol) in THF (1 mL) und die Suspension des Kaliumamids wurden zugegeben. Die Mischung wurde auf 40 °C erhitzt und die Reaktion dünnenschichtchromatographisch (*n*-Pentan/Diethylether 6:1) verfolgt. Nach 14 h wurde ges. NH₄Cl-Lösung (10 mL) zugegeben. Das Gemisch wurde mit Dichlormethan (60 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Pentan / Diethylether 5:1 bis 1:1) gereinigt.

(E)-N-(1,3-Diphenylprop-2-enyl)-4-toluolsulfonsäureamid (**45a**)

p-Toluolsulfonamid (157 mg, 0.917 mmol) wurde nach AAV4 umgesetzt. Man erhielt das Amid **45a** (151 mg, 0.415 mmol, 83%, 77% *ee*) als farblosen Feststoff.



IR: (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3062 (w), 3030 (w), 2925 (w), 2853 (w), 1629 (w), 1326 (m), 1160 (s), 696 (m), 670 (m), 566 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): δ 7.68 (d, ³*J* = 8.4 Hz, 2H), 7.32-7.11 (m, 12H), 6.37 (d, ³*J* = 15.5 Hz, 1H), 6.16-6.03 (m, 1H), 5.18-5.09 (m, 2H), 2.33 (s, 3H).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): δ 143.2, 139.6, 137.7, 136.0, 132.1 (CH), 129.4 (CH), 128.7 (CH), 128.4 (CH), 128.2 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 127.3 (CH), 127.0 (CH), 126.5 (CH), 59.8 (CH), 21.4 (CH₃).

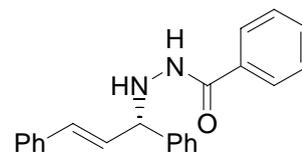
EI MS: (70 eV): *m/z* (%) = 363 (2) [M⁺], 299 (2) [M - SO₂]⁺, 208 (100) [M - Ts]⁺, 115 (25), 104 (45), 91 (62).

HR EI MS: für ¹²C₂₆¹H₂₁¹⁴N³²S¹⁶O: berechnet: 363.1293
gefunden: 363.1289.

chir. HPLC: OD, 90% *n*-Heptan, 10% *i*-Propanol, 0.5 mL/min; Retentionszeit (min): 30.4, 45.2.

(E)-N-(1,3-Diphenylprop-2-enyl)-N'-benzoylhydrazin (45b)

Benzoylhydrazin (125 mg, 0.917 mmol) wurde nach AAV4 umgesetzt. Man erhielt das Amid **45b** (131 mg, 0.399 mmol, 80%, 83% *ee*) als farblosen Feststoff.



IR: (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3082 (w), 3059 (m), 3027 (m), 1638 (s), 1526 (m), 1450 (m), 1313 (m), 965 (m), 693 (s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3): δ 7.9 (s, br, 1H), 7.65 (d, $^3J = 7.1$ Hz, 2H), 7.54-7.16 (m, 13H), 6.68 (d, $^3J = 15.7$ Hz, 1H), 6.39 (dd, $^3J = 15.7$ Hz, $^3J = 8.0$ Hz, 1H), 4.89 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3): δ 167.3, 140.0, 136.5, 132.8 (CH), 132.6, 131.8 (CH), 129.0 (CH), 128.7 (CH), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 126.9 (CH), 126.5 (CH), 67.2 (CH).

EI MS: (70 eV): m/z (%) = 326 (0.3) $[\text{M}-2\text{H}]^+$, 193 (100), 178 (15), 115 (51).

HR EI MS: für $^{12}\text{C}_{22}^{1}\text{H}_{18}^{14}\text{N}_2^{16}\text{O}$ $[\text{M}-2\text{H}]^+$: berechnet: 326.1419
gefunden: 326.1382.

chir. HPLC: OD, 95% *n*-Heptan, 5% *i*-Propanol, 0.6 mL/min; Retentionszeit (min): 85.2, 104.8

2.5.3. Rhodium-katalysierte Hydroborierung von Styrol

Zu dem nach AAV3 (Abschnitt 2.4.) frisch entschützten Ligand **8b** gab man $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$ (4.1 mg, 0.010 mmol, 1 mol%) und Toluol (3 mL). Man rührte die Mischung 20 min bei Raumtemperatur und gab Styrol (**46**) (0.11 mL, 1.0 mmol) sowie Tetradecan als internen Standard für die gaschromatographische Reaktionsverfolgung zu. Die entstandene Lösung wurde auf die angegebene Temperatur (-5 °C) gekühlt und mit Catecholboran (**47**) (0.12 mL, 1.1 mmol) versetzt. Die Reaktion wurde durch Entnahme von Proben verfolgt. Diese wurden vor der gaschromatographischen Analyse mit alkalischer Wasserstoffperoxidlösung zur Reaktion gebracht und mit Diethylether extrahiert.

Nach 13 h gab man Methanol (1 mL), 2N NaOH (1.5 mL) und 30%-ige H_2O_2 -Lösung (0.1 mL) zur Reaktionsmischung und erwärmte binnen 2 h auf RT. Die Mischung wurde mit Diethylether (60 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit 1N NaHSO_3 -Lösung, ges. NH_4Cl -Lösung, Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen sowie über MgSO_4 getrocknet. Das zurückbleibende braune Öl wurde in Diethylether aufgenommen und über SiO_2 abfiltriert. Der Enantiomerenüberschuss wurde durch HPLC bestimmt.

chir. HPLC: OD-H, 95% *n*-Heptan, 5% *i*-Propanol, 0.6 mL/min; Retentionszeit (min):
1-Phenylethanol: 15.0 (*R*), 17.5 (*S*); 2-Phenylethanol: 16.1.

2.5.4. Rhodium-katalysierte Addition von Phenylboronsäure an Cyclohexenon

Zu dem nach AAV3 (Abschnitt 2.4.) frisch entschützten Ligand **8a** (0.020 mmol, 5.0 mol%) gab man [Rh(cod)]acac (2.6 mg, 0.010 mmol, 2.5 mol%), Phenylboronsäure (146 mg, 1.20 mmol) und Dioxan (2 mL). Nachdem die Lösung 10 min gerührt worden war, wurde Cyclohexenon (0.039 mL, 39 mg, 0.40 mmol) zugegeben und die Mischung 2.5 h auf 95 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde ges. NH₄Cl-Lösung zugesetzt und die Mischung mit Diethylether (40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Pentan / Diethylether 5:1 bis 2:1) gereinigt. Man erhielt das Produkt **52** als farbloses Öl (41.2 mg, 0.236 mmol, 59%).

¹H-NMR: (200 MHz, CDCl₃): δ 7.39-7.18 (m, 5H), 3.08-2.39 (m, 1H), 2.67-2.32 (m 4H), 2.27-1.96 (m, 2H), 1.95-1.65 (m 2H).

chir. HPLC: OD-H, 98% *n*-Heptan, 2% *i*-Propanol, 0.3 mL/min; Retentionszeit (min): 43.9, 47.0.

2.5.6. Kupfer-katalysierte Addition von Diethylzink an Chalcon

Zu dem nach AAV3 (Abschnitt 2.4.) frisch entschützten Ligand **8a** (0.020 mmol, 4.0 mol%) gab man CuBr • Me₂S (2.1 mg, 0.010 mmol, 2 mol%) und Toluol (0.4 mL). Die Mischung wurde 15 min bei RT gerührt und anschließend flüchtige Bestandteile im ÖPV abdestilliert. Der Rückstand wurde in Toluol (1 mL) aufgenommen, mit Chalcon (73 mg, 0.50 mmol) versetzt und 10 min gerührt. Diethylzink (0.75 mL, 1N in Toluol, 0.75 mmol) wurde zugegeben und die Mischung 13 h bei RT gerührt. Anschließend wurde ges. NH₄Cl-Lösung zugesetzt und die Mischung mit Diethylether (40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Pentan / Diethylether 20:1 bis 10:1) gereinigt. Man erhielt das Produkt **54** als farbloses Öl (21 mg, 0.119 mmol, 24%).

chir. HPLC: OD-H, 97% *n*-Heptan, 3% *i*-Propanol, 0.7 mL/min; Retentionszeit (min): 9.9, 10.6.

3. Heterocyclische TANIAPHOS-Derivate

3.1. Friedel-Crafts-Acylierung von Ferrocen mit heterocyclischen Carbonsäurechloriden

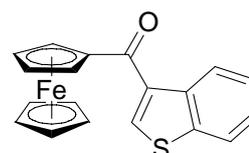
3.1.1. Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV5)

Eine Suspension der Carbonsäure in Chloroform (5 mL/mmol Carbonsäure) wurde mit Thionylchlorid (2.0 Äquiv.) versetzt und 13 h unter Rückfluss erhitzt. Das Solvens sowie überschüssiges Thionylchlorid wurden unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt durch Sublimation im Kugelrohr gereinigt, wobei ein schwarzer Teer zurückblieb und das Carbonsäurechlorid als weisser Feststoff resublimierte.

Es wurde direkt in Chloroform (10 mL/mmol Carbonsäurechlorid) gelöst, mit Ferrocen (3.6 Äquiv.) und Aluminium(III)-chlorid (1.2 Äquiv.) versetzt und 3 h unter Rückfluss erhitzt. Man kühlte ab, gab Wasser (3 mL/mmol Carbonsäurechlorid) zu, trennte die organische Phase ab und extrahierte die wässrige mit Dichlormethan (20 mL/mmol Carbonsäurechlorid). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaHCO₃-Lösung, Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Die Abtrennung überschüssigen Ferrocens vom Produkt gelang durch Säulenchromatographie.

3.1.2. Darstellung von 3-Benzothiénylferrocenylketon **77**

Gemäß AAV5 wurde aus Benzothiophen-3-carbonsäure (0.569 g, 3.19 mmol) Thionylchlorid (0.47 mL, 0.77 g, 6.5 mmol) Benzothiophen-3-carbonsäurechlorid (**76**, 0.579 g, 2.94 mmol, 92%) hergestellt. Dieses wurde mit Ferrocen (2.18 g, 11.7 mmol) und Aluminium(III)-chlorid (470 mg, 3.52 mmol) weiter umgesetzt. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Pentan / Diethylether 10:1 bis 4:1) ergab das Keton **77** als zähes rotes Öl (665 mg, 1.92 mmol, 65% der Theorie).



IR: (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2924 (w), 1627 (s), 1458 (m), 1265 (m), 1249 (m), (m), 771 (m), 751 (w), 738 (w), 720 (w), 705 (w), 668 (w), 578 (w), 557 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): δ 8.48-8.43 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.94-7.88 (m, 1H), 7.53-7.40 (m, 2H), 4.99 (dd, ³J = 2.0 Hz, 2H), 4.60 (dd, ³J = 2.0 Hz, 2H), 4.24 (s, 5H).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3): δ 193.0 (CO), 139.8, 137.5, 136.2, 132.6 (CH), 125.3 (CH), 125.3 (CH), 124.7 (CH), 122.3 (CH), 79.7, 72.4 (CH), 71.1 (CH), 70.1 (CH).

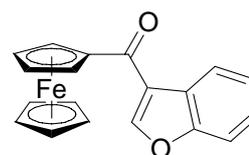
EI MS: (70 eV): m/z (%) = 346 (65) [M^+], 317 (95) [$\text{M}^+ - \text{CHO}$], 239 (100).

HR EI MS: für $^{12}\text{C}_{19}\text{H}_{14}^{56}\text{Fe}^{16}\text{O}^{32}\text{S}$: berechnet: 346.0115

gefunden: 346.0106.

3.1.3. Darstellung von 3-Benzofurylferrocenylketon **11a**

Gemäß AAV5 wurde aus Benzofuran-3-carbonsäure (0.910 g, 5.61 mmol) Thionylchlorid (0.82 mL, 1.35 g, 11.3 mmol) Benzothiophen-3-carbonsäurechlorid (**80** 1.00 g, 5.54 mmol, 99%) hergestellt. Dieses wurde mit Ferrocen (4.13 g, 22.2 mmol) und Aluminium(III)-chlorid (0.887 g, 6.65 mmol) weiter umgesetzt. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (SiO_2 , *n*-Pentan / Diethylether 100:3 bis 7:1). ergab das Keton **11a** als roten Feststoff (292 mg, 0.884 mmol, 16%).



Schmelzpkt.: 172-173 °C

IR: (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1618 (s), 1552 (m), 1480 (m), 1447 (s), 1382 (m), 1292 (s), 1184 (w), 1120 (s), 1088 (m), 1024 (w), 818 (s), 779 (w), 754 (s), 582 (w), 502 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, C_6D_6): δ 8.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21-7.14 (m, 1H), 7.12-7.04 (m, 1H), 4.75 (dd, J = 2 Hz, 2H), 4.10 (dd, J = 2 Hz, 2H), 3.86 (s, 5H).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3): δ 190.4 (CO), 155.6, 148.9 (CH), 126.3, 125.8 (CH), 124.6 (CH), 123.7 (CH), 122.4, 111.8 (CH), 80.8, 71.9 (CH), 70.7 (CH), 70.3 (CH).

EI MS: (70 eV): m/z (%) = 330 (100) [M^+], 265 (9) [$\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_5$], 181 (5), 173 (17), 152 (10), 121 (6), 89 (7).

HR EI MS: für $^{12}\text{C}_{19}\text{H}_{14}^{56}\text{Fe}^{16}\text{O}_2$: berechnet: 330.0343

gefunden: 330.0319.

3.2. CBS-Reduktion heterocyclischer Ferrocenylketone

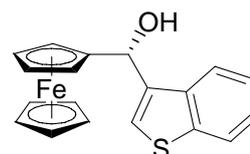
3.2.1. Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV6)

Zunächst wurde eine etwa 1M Lösung des Boran-Dimethylsulfid-Komplexes ($\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$) in THF bereitet. Ein Fünftel davon wurde in einem 100 mL Zweihalskolben mit Argoneinlaß und Tropftrichter mit dem Oxazaborolidin (*S*)- oder (*R*)-CBS (CBS-Katalysator) vorgelegt

und auf 0 °C gekühlt. Eine etwa 0.5M Lösung des Arylferrocenylketons in THF wurde über den Tropftrichter innerhalb von 20 min zugegeben, während die restliche $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ -Lösung im selben Zeitraum mittels einer Spritze zugetropft wurde. Das Verschwinden der roten Farbe des Ketons zeigt den Reaktionsfortschritt an. Nachdem nach wenigen Minuten weiterer Reaktionszeit dünnschichtchromatographisch vollständiger Umsatz festgestellt werden konnte, wurde überschüssiges $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ vorsichtig durch die Zugabe von Methanol (2 mL/mmol Keton) bei 0 °C zerstört. Die Reaktionsmischung wurde in ges. NH_4Cl -Lösung (100 mL) gegossen. Nach Abtrennung der organischen Phase wurde die wässrige mit Diethylether (150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser und ges. NaCl -Lösung gewaschen sowie anschließend über MgSO_4 getrocknet. Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (SiO_2).

3.2.2. Darstellung von (*R*)-(α -Hydroxy(3-benzothiényl)methyl)ferrocen (**78**)

Die Reduktion von β -Benzothiénylferrocenylketon (**77**) (610 mg, 1.76 mmol) erfolgte entsprechend AAV6 mit $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (0.23 mL, 0.184 g, 2.42 mmol) und dem CBS-Katalysator (*S*)-CBS (170 mg, 0.613 mmol, 0.35 Äquiv.). Ein lokaler Überschuss an $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ wurde durch vorsichtiges Zutropfen vermieden. (*R*)-(α -Hydroxy(3-



benzothiényl)methyl)ferrocen (**78**) konnte nach der säulenchromatographischen Reinigung (SiO_2 , *n*-Pentan / Diethylether 6:1 bis 3:1) als gelber kristalliner Feststoff (541 mg, 1.55 mmol, 88%, 98% *ee*) isoliert werden.

Darstellung der racemischen Referenzverbindung: Eine Lösung von 3-Benzothiénylferrocenylketon (**77**, 21 mg, 61 μmol) in Toluol (5 mL) wurde auf -78 °C gekühlt und tropfenweise mit einer Lösung von DIBAL-H (0.06 mL, 1M in Toluol, 60 μmol) versetzt. Nach dem Ende der Reaktion, das durch einen Farbumschlag von rotorange nach gelb angezeigt wird, wurde sofort Wasser zugegeben und auf Raumtemperatur erwärmt. Die Mischung wurde in ges. Kaliumnatriumtartratlösung (50 mL) gegossen. Nach der Abtrennung der organischen Phase wurde die wässrige mit Diethylether (60 mL) extrahiert. Die weitere Aufarbeitung und Reinigung entsprach AAV6.

$[\alpha]_D = -127.9$ ($c = 0.28$, CHCl_3).

Schmelzpkt.: 113 °C

IR: (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3083 (m), 1561 (w), 1524 (w), 1459 (m), 1427 (s), 1402 (m), 1388 (m), 1257 (m), 1243 (m), 1225 (m), 1174 (m), 1105 (s), 1077 (m), 1049 (s), 1035 (m), 1019 (m), 1001 (s), 918 (m), 859 (m), 819 (s), 781 (m), 763 (s), 734 (s), 499 (s), 484 (s), 450 (m), 421 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3): δ 7.94-7.89 (m, 1H), 7.86-7.81 (m, 1H), 7.40-7.30 (m, 2H), 7.27 (d, $^4J = 0.9$ Hz, 1H), 5.83 (d, br, $^3J = 2.5$ Hz, 1H), 4.34-4.31 (m, 1H), 4.29-4.25 (m, 1H), 4.27 (s, 5H), 4.24-4.21 (m, 1H), 4.21-4.18 (m, 1H), 2.56 (d, $^3J = 3.6$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3): δ 140.8, 138.8, 137.5, 124.3 (CH), 124.0 (CH), 123.2 (CH), 122.8 (CH), 122.6 (CH), 93.2, 68.5 (CH), 68.1 (CH), 68.1 (CH), 67.8 (CH), 67.4 (CH), 66.4 (CH).

EI MS: (70 eV): m/z (%) = 348 (43) [M^+], 346 (16), 332 (100), 265 (17), 209 (74).

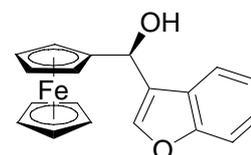
HR EI MS: für $^{12}\text{C}_{19}\text{H}_{16}^{56}\text{Fe}^{16}\text{O}^{32}\text{S}$: berechnet: 348.0271

gefunden: 348.0250

chir. HPLC: OD; 84% *n*-Heptan, 16% *i*-Propanol, 0.65 mL/min; Retentionszeit (min): 17.9 (*R*), 27.5 (*S*); 98.0% *ee* (*R*).

3.2.2. Darstellung von (*S*)-(α -Hydroxy(3-benzofuryl)methyl)ferrocen (**83a**)

Die Reduktion von β -Benzothiénylferrocenylketon¹⁵³ (**11a**, 1.35 g, 4.09 mmol) erfolgte entsprechend AAV6 mit $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (0.43 mL, 0.34 g, 4.5 mmol) und dem CBS-Katalysator (**R**)-CBS (292 mg, 1.05 mmol, 0.26 Äquiv.). Ein lokaler Überschuss an $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ wurde durch vorsichtiges Zutropfen vermieden. (*S*)-(α -Hydroxy(3-benzofuryl)methyl)ferrocen (**83a**) konnte nach der säulenchromatographischen Reinigung (SiO_2 , *n*-Pentan / Diethylether 6:1 bis 3:1) als gelber kristalliner Feststoff (1.08 g, 3.25 mmol, 79%, 94% *ee*) isoliert werden.



Darstellung der racemischen Referenzverbindung: β -Benzothiénylferrocenylketon (**11a**, 481 mg, 1.46 mmol) wurde in THF (15 mL) gelöst und mit Natriumborhydrid (95 mg, 2.5 mmol) sowie Methanol (3 mL) versetzt. Nach einstündigem Rühren wurde die hellorange Lösung auf ges. NH_4Cl -Lösung gegossen und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch

¹⁵³ Für eine effiziente Darstellung von Keton **11a** siehe Abschnitt 4.1.3.

gereinigt (SiO₂, *n*-Pentan / Diethylether 9:1 bis 1:1). (α -Hydroxy(β -benzofuryl)methyl)-ferrocen (**83a**) wurde in Form eines orangen Feststoffes (429 mg, 1.291 mmol, 89%) erhalten.

$[\alpha]_D = -19.2$ ($c = 0.38$, THF).

Schmelzpkt.: 118-119 °C

IR: $\tilde{\nu} = 3059$ (w), 2925 (w), 1628 (w, br), 1451 (m), 1407 (w), 1275 (w), 1179 (m), 1104 (s), 1044 (m), 999 (m), 858 (w), 820 (m), 799 (w), 750 (s), 496 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR: (300 MHz, C₆D₆): δ 7.74 (d, ³*J* = 6.8 Hz, 1H), 7.37 (d, ³*J* = 6.8 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.14-7.02 (m, 2H), 5.53 (d, br, ³*J* = 3.4 Hz, 1H), 4.22-4.19 (m, 1H), 4.05-4.02 (m, 1H), 3.98 (s, 5H), 3.91-3.87 (m, 2H), 2.02 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H).

¹³C-NMR: (75 MHz, C₆D₆): δ 156.3, 142.1 (CH), 127.1, 124.8, 124.7 (CH), 122.8 (CH), 121.4 (CH), 111.8 (CH), 93.9, 68.8 (CH), 68.1 (CH), 67.8 (CH), 66.5 (CH), 65.3 (CH).

EI MS: (70 eV): *m/z* (%) = 332.1 (100) [M⁺], 267.1 (17), 249.0 (27), 194.1 (17), 193.1 (17), 165.1 (18), 138.0 (12).

HR EI MS: für ¹²C₁₉¹H₁₆⁵⁶Fe¹⁶O₂: berechnet: 332.0500
gefunden: 332.0503

chir. HPLC: OD; 84% *n*-Heptan, 16% *i*-Propanol, 0.65 mL/min; Retentionszeit (min): 16.5 (*R*), 23.5 (*S*); 94.0% *ee* (*S*).

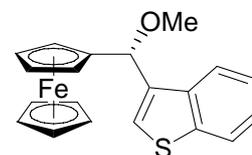
3.3. Darstellung der Methylether 74 und 87

3.3.1. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur solvolytischen Methylierung (AAV7)

Die Arylferrocenylmethylalkohole wurden in Methanol gelöst und mit Essigsäure versetzt. Nachdem 12 bis 18 h bei Raumtemperatur gerührt wurde, neutralisierte man mit ges. NaHCO₃-Lösung und destillierte das Methanol im MPV ab. Die zurückbleibende wässrige Emulsion wurde mit Diethylether (150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Rohprodukt wurde aus Methanol umkristallisiert.

3.3.2. Darstellung von (*R*)-(α -Methoxy(3-benzothienyl)methyl)ferrocen (**74**)

Eine Lösung von (*R*)-(α -Hydroxy(3-benzothienyl)methyl)ferrocen (**78**) (501 mg, 1.44 mmol, 98% *ee*) in Methanol (35 mL) wurde mit Essigsäure (1.0 mL) versetzt und gemäß AAV7 bei einer Reaktionsdauer von 14 h umgesetzt. Es wurde aus Methanol (12 mL) umkristallisiert, wobei der Methylether **74** (451 mg, 1.23 mmol, 85%) als reines Enantiomer in Form nadeliger oranger Kristalle isoliert werden konnte.



Die racemische Referenzprobe wurde AAV7 folgend aus α -Hydroxy(β -benzothienyl)methylferrocen (**78**) (15 mg, 43 μ mol) durch dreizehnstündige Solvolyse in Methanol (5 mL) mit Essigsäure (0.2 mL) gewonnen. Man kristallisierte aus Methanol (0.6 mL) um und isolierte den racemischen Methylether (12 mg, 34 μ mol, 79%).

$[\alpha]_D = +49.4$ ($c = 0.85$, CHCl_3).

Schmelzpkt.: 102 °C

IR: (KBr): $\tilde{\nu} = 3078$ (m), 2930 (m), 2820 (m), 1523 (w), 1458 (m), 1427 (m), 1106 (m), 1092 (m), 1071 (s), 842 (m), 828 (m), 782 (s), 736 (s), 503 (m), 485 (s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3): δ 8.05-7.97 (m, 1H), 7.91-7.83 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.39-7.31 (m, 2H), 5.51 (s, 1H), 4.41-4.39 (m, 1H), 4.17-4.13 (m, 1H), 4.09-4.01 (m, 2H), 4.07 (s, 5H), 3.36 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3): δ 140.8, 137.7, 136.9, 124.3 (CH), 124.0 (CH), 123.9 (CH), 123.5 (CH), 122.7 (CH), 89.1, 78.4 (CH), 68.8 (CH), 68.1 (CH), 67.8 (CH), 67.3 (CH), 57.0 (CH_3).

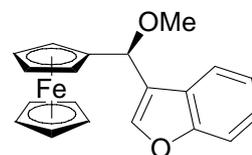
EI MS: (70 eV): m/z (%) = 362 (33) [M^+], 346 (11), 332 (19), 267 (10), 209 (100).

HR EI MS: für $^{12}\text{C}_{20}^{1}\text{H}_{18}^{56}\text{Fe}^{16}\text{O}^{32}\text{S}$: berechnet: 362.0428
gefunden: 362.0415

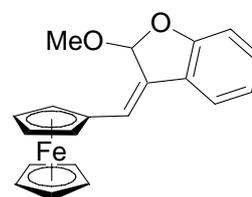
HPLC: OD, 90% *n*-Heptan, 10% *i*-Propanol, 0.6 mL/min; Retentionszeit (min): 10.3 (*R*), 42.2 (*S*); >99.8% *ee* (*R*).

3.3.3. Darstellung von (S)-(α -Methoxy(3-benzothieryl)methyl)ferrocen (**87**) durch solvolytische Methylierung

Eine Lösung von (S)-(α -Hydroxy(3-benzofuryl)methyl)ferrocen (**87**) (288 mg, 0.867 mmol, 94% *ee*) in Methanol (30 mL) wurde mit Essigsäure (0.9 mL, 86 mg, 1.4 mmol) versetzt und gemäß AAV7 bei einer Reaktionsdauer von 2 h umgesetzt. Abweichend von AAV7 wurde das Produkt durch Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Pentan / Diethylether 99:1 bis 8:1) in Form oranger Kristalle (206 mg, 0.595 mmol, 69%, 93% *ee*) isoliert.



Vor (S)-(α -Methoxy(3-benzofuryl)methyl)ferrocen (**87**) wurde bei der säulenchromatographischen Reinigung das Nebenprodukt Z-(2-Methoxy-2,3-dihydrobenzo[b]fur-3-yliden)methylferrocen (**88**) eluiert und in Form eines roten Feststoffs (20 mg, 0.058 mmol, 7%) isoliert. Eine rationale Darstellung und Beschreibung dieses Produkts findet sich im folgenden Abschnitt 3.4.



Die racemische Referenzprobe wurde AAV7 folgend aus α -Hydroxy(β -benzofuryl)methylferrocen (**83a**) (90 mg, 90 μ mol) durch vierzehnstündige Solvolyse in Methanol (2 mL) mit Essigsäure (0.06 mL) gewonnen. Man kristallisierte aus Methanol (2.5 mL) um und isolierte den racemischen Methylether (21 mg, 61 μ mol, 67%).

Die analytische Daten finden sich im nachfolgenden Abschnitt 3.3.4.

3.3.4. Darstellung von (S)-(α -Methoxy(3-benzothieryl)methyl)ferrocen (**87**) durch nucleophile Methylierung

Eine effizientere Synthese des Methylethers **87** als die in Abschnitt 3.3.3 beschriebene gelingt durch Zugabe einer Lösung von (S)-(α -Hydroxy(3-benzofuryl)methyl)ferrocen (**83a**) (997 mg, 3.00 mmol, 94% *ee*) in THF (30 mL) zu einer Suspension von KH (144 mg, 3.60 mmol, 1.2 Äquiv.) in THF (8 mL) bei 0 °C innerhalb von 15 min. Das Gemisch wurde auf RT erwärmt und 20 min gerührt. Nachdem wieder auf 0 °C abgekühlt worden war, wurde MeI (0.22 mL, 502 mg, 3.54 mmol, 1.18 Äquiv.) zugegeben. Der Ansatz wurde 2 h bei RT gerührt und anschließend mit ges. NH₃-Lösung (3 mL) und ges. NH₄Cl-Lösung (30 mL) versetzt. Die Mischung wurde mit Diethylether (60 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Rohprodukt (94% *ee*) wurde aus *n*-Hexan (20 mL) umkristallisiert und

(*S*)-(α -Methoxy(3-benzothieryl)methyl)ferrocen (**87**) wurde als reines Enantiomer in Form gelber Kristalle isoliert (871 mg, 2.51 mmol, 84%, >99.7% *ee*).

$[\alpha]_D = -42.0$ ($c = 0.81$, THF).

Schmelzpkt.: 100-101 °C

IR: (KBr): $\tilde{\nu} = 3108$ (m), 2951 (m), 2816 (m), 1577 (w), 1460 (w), 1447 (s), 1299 (w), 1192 (w), 1098 (s), 1069 (s), 1041 (m), 1001 (m), 937 (m), 855 (w), 820 (m), 783 (s), 759 (s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, C_6D_6): δ 7.88-7.80 (m, 1H), 7.43-7.36 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.10-7.02 (m, 2H), 5.17 (s, 1H), 4.46-4.43 (m, 1H), 4.05-3.96 (m, 7H), 3.91-3.87 (m, 1H), 3.14 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, C_6D_6): δ 156.3, 142.9 (CH), 127.0, 124.8, 123.0 (CH), 122.1 (CH), 121.8 (CH), 111.8 (CH), 89.6, 75.1 (CH), 69.1 (CH), 68.4 (CH), 68.0 (CH), 67.6 (CH), 56.3 (CH_3).

EI MS: (70 eV): m/z (%) = 346.2 (100) [M^+], 315.0 (27), 251.0 (27), 193.1 (16), 165.1 (25), 152.0 (29), 122.0 (28).

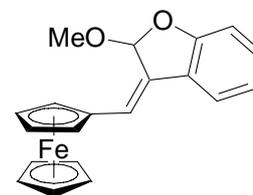
HR EI MS: für $^{12}\text{C}_{19}^1\text{H}_{16}^{56}\text{Fe}^{16}\text{O}_2$: berechnet: 346.0656
gefunden: 346.0639

HPLC: OD, 90% *n*-Heptan, 10% *i*-Propanol, 0.6 mL/min; Retentionszeit (min): 9.8 (*R*), 26.5 (*S*); >99.7% *ee* (*S*).

3.4. Untersuchung der Umlagerungsreaktion bei der Synthese von Methylether **87**

3.4.1. Darstellung des Acetals **88**

Der Methylether **87** (161 mg, 0.465 mmol) wurde im Rundkolben mit Rückflusskühler in Methanol (15 mL) gelöst und mit 100%iger Essigsäure (0.050 mL, 48 mg, 0.799 mmol) versetzt. Nach dreistündigem Rühren bei 60 °C wurde mit ges. NaHCO_3 -Lösung neutralisiert. Die Aufarbeitung durch Extraktion mit Diethylether,



Waschen mit ges. NaCl -Lösung, Trocknen über MgSO_4 lieferte das Rohprodukt in Form eines roten Feststoffs welcher säulenchromatographisch (SiO_2 , *n*-Pentan / Diethylether 99:1 bis 12.5:1) gereinigt wurde. Nach dem umgelagerten Derivat **88**, welches als roter Feststoff gewonnen wurde (98 mg, 0.283 mmol, 61%) konnte nicht umgelagertes Edukt **87** zurückgewonnen werden (44 mg, 0.127 mmol, 27%).

Schmelzpkt.: 93-94 °C

IR: (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1640 (s), 1592 (w), 1476 (w), 1453 (m), 1371 (w), 1335 (w), 1230 (w), 1113 (s), 1097 (s), 1028 (w), 927 (s), 867 (w), 818 (m), 748 (s), 499 (s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, C_6D_6): δ 7.25 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.01 (ϕtd , $^3J = 7.5$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.80 (ϕtd , $^3J = 7.5$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 6.05 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 4.55 (ddd, $^3J = 5.2$ Hz, $^4J = 2.8$ Hz, 1H), 4.41 (ddd, $^3J = 5.2$ Hz, $^4J = 2.8$ Hz, 1H), 4.16 (ϕtd , $^3J = 5.2$ Hz, $^4J = 2.8$ Hz, 1H), 4.12 (ϕtd , $^3J = 5.2$ Hz, $^4J = 2.8$ Hz, 1H), 3.99 (s, 5H), 3.28 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, C_6D_6): δ 160.6, 131.5, 129.4 (CH), 126.8, 123.0 (CH), 121.4 (CH), 119.6 (CH), 110.4 (CH), 106.0 (CH), 80.5, 71.1 (CH), 70.3 (CH), 70.2 (CH), 69.6 (CH), 68.8 (CH), 52.8 (CH_3).

EI MS: (70 eV): m/z (%) = 346.1 (100) [M^+], 316.1 (9), 315.1 (18), 251.1 (13), 249.1 (8), 193.1 (8), 165.1 (14), 152.0 (17), 122.0 (16).

HR EI MS: für $^{12}\text{C}_{20}^{1}\text{H}_{18}^{56}\text{Fe}^{16}\text{O}_2$: berechnet: 346.0656
gefunden: 346.0647

HPLC: AD, 99% *n*-Heptan, 1% *i*-Propanol, 0.5 mL/min; Retentionszeit (min): 47.3, 53.7.

3.4.2. Untersuchung der Umlagerung mit verschiedenen Säuren

Eine Lösung von α -Hydroxy(β -benzofuryl)methylferrocen (**83a**, 66 mg, 0.200 mmol) in Methanol (5 mL) wurde mit den unten angegebenen Mengen an Säure versetzt und bei Raumtemperatur für 3.5 h gerührt. Anschließend wurde mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung neutralisiert und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Verhältnis von umgelagerter Verbindung **88** und Methylether **87** wurde durch Integration des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums bestimmt.

Säure		n(Säure) [mmol]	Verhältnis (87):(88)
Chloressigsäure	7 mg	0.074	3 : 1
Trichloressigsäure	7 mg	0.043	1 : 4.5
Trifluoressigsäure	0.03 mL	0.403	1 : 4.5
<i>p</i> -Toluolsulfonsäure	7 mg	0.037	1 : 4.5

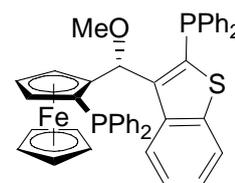
3.5. Synthese der heterocyclischen TANIAPHOS-Analoga aus den Methylethern 74 und 87

3.5.1. Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV8)

Der Methylether wurde in Diethylether (15 mL/mmol) gelöst, auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt, mit *t*-BuLi (Lösung in Pentan, 2.20 Äquiv.) versetzt und bei der angegebenen Temperatur gerührt. Dann wurde auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt, mit Chlordiphenylphosphan (2.15 Äquiv.) versetzt, auf RT erwärmt und 1 h gerührt. Anschließend wurde Wasser (0.1 mL/mmol Methylether) zugegeben.

3.5.2. (S_{FC})-1-Diphenylphosphano-2-[α -(*R*)-methoxy-(2-diphenylphosphano-3-benzo[*b*]thienyl)methyl]ferrocen (**9**)

Entsprechend AAV8 wurde (*R*)-(α -Methoxy(3-benzothieryl)methyl)ferrocen (**74**, 106 mg, 0.304 mmol) mit *t*-BuLi (0.49 mL, 1.40M, 0.68 mmol) innerhalb von 1 h bei RT umgesetzt. Nach der Kondensation mit Chlordiphenylphosphan (0.12 mL, 148 mg, 0.669 mmol) wurde die Mischung mit Wasser (10 mL) verdünnt und mit Diethylether (40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (SiO_2 , *n*-Pentan / Diethylether 100:3 bis 10:1) erhielt man das luftstabile Diphosphan **9** als gelben Feststoff (103 mg, 0.141 mmol, 46%).



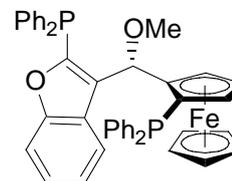
$[\alpha]_{\text{D}} = -60.0$ ($c = 1.38$, THF).

Schmelzpkt.: 115-116 $^{\circ}\text{C}$

- IR:** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3052 (m), 2924 (w), 2814 (w), 1629 (w, br), 1478 (w), 1434 (m), 1088 (m, br), 1026 (w), 1001 (w), 821 (w), 742 (s), 696 (s), 501 (m), 488 (m) cm^{-1} .
- $^1\text{H-NMR}$:** (400 MHz, C_6D_6): δ 8.39 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.85-7.78 (m, 2H), 7.75-7.69 (m, 2H), 7.63-7.55 (m, 4H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17-6.98 (m, 14H), 6.96-6.91 (m, 1H), 4.26-4.16 (m, 1H), 4.03 (s, 5H), 3.99-3.95 (m, 2H), 2.82 (s, 3H).
- $^{13}\text{C-NMR}$:** (100 MHz, C_6D_6): δ 144.4 ($J(\text{C,P})$ = 22.8 Hz), 143.8, 142.3 ($J(\text{C,P})$ = 10.9 Hz), 140.1 ($J(\text{C,P})$ = 5.2 Hz), 139.6 ($J(\text{C,P})$ = 10.5 Hz), 138.4 ($J(\text{C,P})$ = 34.4 Hz), 137.3 ($J(\text{C,P})$ = 7.9 Hz), 136.1 (CH, $J(\text{C,P})$ = 22.1 Hz), 134.2 (CH, $J(\text{C,P})$ = 20.9 Hz), 134.0 (CH, $J(\text{C,P})$ = 19.1 Hz), 132.8 (CH, $J(\text{C,P})$ = 18.0 Hz), 129.3 (CH, $J(\text{C,P})$ = 16.1 Hz), 129.1 (CH, $J(\text{C,P})$ = 12.7 Hz), 128.9 (CH, $J(\text{C,P})$ = 1.9 Hz), 128.8 (CH, $J(\text{C,P})$ = 2.6 Hz), 128.3 (CH, $J(\text{C,P})$ = 7.5 Hz), 127.9 (CH, $J(\text{C,P})$ = 6.0 Hz), 127.5 (CH), 125.4 (CH), 123.9 (CH), 122.2 (CH), 95.1 ($J(\text{C,P})$ = 23.6 Hz), 78.1 (CH, dd, $J(\text{C,P})$ = 18.9 Hz, J = 6.5 Hz), 77.9 (CH, $J(\text{C,P})$ = 12.3 Hz), 72.2 (CH, $J(\text{C,P})$ = 5.2 Hz), 71.5 (CH, $J(\text{C,P})$ = 3.7 Hz), 70.4 (CH), 70.3 (CH), 69.2 (CH), 56.4 (CH_3).
- $^{31}\text{P-NMR}$:** (81 MHz, CDCl_3): δ -19.1 (s), -26.3 (s).
- EI MS:** (70 eV): m/z (%) = 730 (2) [M^+], 665 (2), 545 (55), 393 (100).
- HR EI MS:** für $^{12}\text{C}_{44}^{1}\text{H}_{36}^{56}\text{Fe}^{31}\text{P}_2^{32}\text{S}$: berechnet: 730.1306
gefunden: 730.1322.

3.5.3. (R_{Fc})-1-Diphenylphosphano-2-[α -(S)-methoxy-(2-diphenylphosphano-3-benzo[b]furyl)methyl]ferrocen (10)

Entsprechend AAV8 wurde (S)-(α -Methoxy(3-benzothienyl)methyl)ferrocen (**87**, 209 mg, 0.604 mmol) mit t -BuLi (0.85 mL, 1.57M, 1.33 mmol) innerhalb von 3.5 h bei $-55\text{ }^\circ\text{C}$ – $-15\text{ }^\circ\text{C}$ umgesetzt. Nach der Kondensation mit Chlordiphenylphosphan (0.24 mL, 287 mg, 1.30 mmol) wurde die Mischung mit Wasser (0.1 mL) versetzt, das Lösungsmittel im ÖPV bei RT abdestilliert, der Rückstand in wenig CH_2Cl_2 aufgenommen und anschließend über SiO_2 (40 mL) mit n -Pentan / Diethylether (1:1) filtriert. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (SiO_2 , Toluol) erhielt man das luftstabile Diphosphan **9** als gelben Feststoff (153 mg, 0.214 mmol, 35%) und das Monophosphan **89** als Nebenprodukt (92 mg, 0.173 mmol, 29%).



$[\alpha]_D = +127.9$ ($c = 0.82$, THF).

Schmelzpkt.: 116-117 °C

IR: (KBr): $\tilde{\nu} = 3052$ (m), 2922 (w), 2812 (w), 1585 (w), 1479 (m), 1433 (s), 1229 (m), 1080 (s), 1065 (s), 1000 (m), 820 (m), 740 (s), 693 (s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$: (600 MHz, C_6D_6): δ 8.06 (dd, $J = 6.9$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.90-7.85 (m, 2H), 7.82-7.77 (m, 2H), 7.62-7.57 (m, 4H), 7.28 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.15-7.10 (m, 5H), 7.08-6.97 (m, 7H), 6.76 (dd, $J = 3.4$ Hz, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.30-4.27 (m, 1H), 4.00-3.97 (m, 2H), 3.92 (s, 5H), 3.01 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$: (150 MHz, C_6D_6): δ 158.5, 153.0 ($J(\text{C,P}) = 35.2$ Hz), 142.2 ($J(\text{C,H}) = 10.6$ Hz), 139.5, 136.9 ($J(\text{C,H}) = 4.7$ Hz), 136.1 (CH, $J(\text{C,H}) = 22.3$ Hz), 135.8 ($J(\text{C,H}) = 4.7$ Hz), 134.5 (CH, $J(\text{C,H}) = 18.8$ Hz), 133.7 (CH, $J(\text{C,H}) = 20.0$ Hz), 132.8 (CH, $J(\text{C,H}) = 17.6$ Hz), 132.6, 129.3, (CH, $J(\text{C,H}) = 26.5$ Hz), 129.1 (CH, $J(\text{C,H}) = 19.3$ Hz), 128.9 (CH, $J(\text{C,H}) = 7.1$ Hz), 128.3 (CH, $J(\text{C,H}) = 8.1$ Hz), 127.9 (CH, $J(\text{C,H}) = 6.1$ Hz), 127.7 (CH, $J(\text{C,H}) = 7.0$ Hz), 126.1 (CH); 124.0 (CH), 122.9 (CH), 111.9 (CH), 94.8 ($J(\text{C,H}) = 24.7$ Hz), 77.8, 75.9 (CH, dd, $J(\text{C,H}) = 14.1$ Hz, $J(\text{C,H}) = 7.0$ Hz), 71.2 (CH, $J(\text{C,H}) = 4.7$ Hz), 70.2 (CH), 69.2 (CH), 56.1 (CH_3).

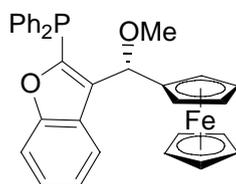
$^{31}\text{P-NMR}$: (81 MHz, C_6D_6): δ -19.6 (d, $J = 2.5$ Hz), -33.4 (d, $J = 2.5$ Hz).

EI MS: (70 eV): m/z (%) = 714 (0.2) [M^+], 649 (0.4), 561 (0.6), 529 (77), 377 (100).

HR EI MS: für $^{12}\text{C}_{44}\text{H}_{36}\text{Fe}^{31}\text{P}_2\text{O}_2$: berechnet: 714.1534

gefunden: 714.1540.

Monophosphan **89**



$[\alpha]_D = -95.8$ ($c = 0.81$, THF).

Schmelzpkt.: 61-62 °C

IR: (KBr): $\tilde{\nu} = 3052$ (m), 2923 (w), 2813 (w), 1713 (w), 1585 (w), 1479 (m), 1434 (s), 1229 (m), 1080 (s), 1000 (m), 820 (m), 740 (s), 694 (s) cm^{-1} .

¹H-NMR: (600 MHz, C₆D₆): δ 7.98 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.68-7.63 (m, 4H), 7.19 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.12-7.01 (m, 6H), 6.99-6.92 (m, 2H), 6.33 (d, *J* = 4.3 Hz), 4.81-4.78 (m, 1H), 4.12 (s, 5H), 4.06-4.04 (m, 1H), 4.01-3.99 (m, 1H), 3.83-3.80 (m, 1H), 3.25 (s, 3H).

¹³C-NMR: (150 MHz, C₆D₆): δ 158.4, 152.1 (*J*(C,P) = 28.2 Hz), 136.3 (*J*(C,P) = 4.7 Hz), 135.8 (*J*(C,P) = 3.5 Hz), 134.1 (*J*(C,P) = 25.8 Hz), 134.0 (CH, *J*(C,P) = 19.3 Hz), 133.9 (CH, *J*(C,P) = 20.4 Hz), 129.2 (CH, *J*(C,P) = 3.1 Hz), 129.0 (CH, *J*(C,P) = 7.1 Hz), 128.9 (CH, *J*(C,P) = 8.1 Hz), 128.3 (CH), 126.8 (*J*(C,P) = 5.9 Hz), 126.11 (CH), 123.2 (CH), 123.0 (CH), 111.8 (CH), 90.1, 76.3 (CH, *J*(C,P) = 15.3 Hz), 69.3 (CH), 68.0 (CH), 67.9 (CH), 67.8 (CH), 67.7 (CH), 56.7 (CH).

³¹P-NMR: (81 MHz, C₆D₆): δ -33.1 (s).

EI MS: (70 eV): *m/z* (%) = 530 (100) [M⁺], 449 (44), 435 (100), 377 (26), 223 (15).

HR EI MS: für ¹²C₃₂¹H₂₇⁵⁶Fe³¹P¹⁶O₂: berechnet: 530.1093
gefunden: 530.1114.

3.6. Anwendung heterocyclischer TANIAPHOS-Analoga in asymmetrischen Hydrierungsreaktionen

3.6.1. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Rh-katalysierten Hydrierung (AAV9)

[Bis-Norbornadien-Rhodium(I)]-tetrafluoroborat (3.7 mg, 0.010 mmol, 1.0 mol%) und der Diphosphanligand **10** (7.1 mg, 0.010 mmol, 1.0 mol%) oder **9** (7.3 mg, 0.010 mmol, 1.0 mol%) wurden in einem Gemisch aus Toluol (5 mL) und Methanol (1 mL) gelöst und gerührt bis sich alles gelöst hatte. Das Olefin (1.00 mmol) wurde als Lösung in Methanol (4 mL) zugegeben.

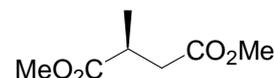
Variante 1 (Autoklav): Die Lösung wurde mit einer Einwegspritze mit aufgesetzter Edelstahlkanüle im Argongegenstrom in einen Edelstahlautoklaven mit Magnetrührstab und Glaseinsatz überführt. Es wurden dreimal 10 bar Wasserstoff aufgedrückt und der Druck wieder abgelassen. Schließlich wurde Wasserstoff bis zum angegebenen Wert aufgedrückt und das Reaktionsgemisch 12 h gerührt.

Variante 2 (Normaldruck): Das Schlenkgefäß wurde über einen Dreiwegehahn mit einem Wasserstoffballon und dem ÖPV verbunden. Durch dreimaliges evakuieren und Befüllen mit Wasserstoff wurde die Inertgasatmosphäre durch Wasserstoff ersetzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch bei der angegebenen Temperatur 12 h gerührt.

Anschließend wurde das Lösungsmittelgemisch abdestilliert und der Rückstand durch eine kurze Säule filtriert (10 mL SiO₂, Eluent: Diethylether).

3.6.2. Darstellung von 2-Methylbernsteinsäuredimethylester (**66**)¹⁵⁴

Entsprechend AAV9 wurde Itaconsäuredimethylester (**65**, 158 mg, 1.00 mmol) hydriert. Man erhielt 2-Methylbernsteinsäuredimethylester (**66**, 137 mg, 0.855 mmol, 86%) als farbloses Öl.



IR: (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2955 (m), 2848 (w), 1730 (s), 1436 (m), 1359 (m), 1277 (m), 1192 (m), 1162 (s), 1058 (m), 1007 (m), 836 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): δ 3.68 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.98-2.84 (m, 1H), 2.73 (dd, ²J = 16.4 Hz, ³J = 8.0 Hz, 1H), 2.39 (dd, ²J = 16.4 Hz, ³J = 6.2 Hz, 1H), 1.20 (d, ³J = 7.1 Hz, 3H).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): δ 176.1, 172.7, 52.3 (CH₃), 52.1 (CH₃), 37.8 (CH), 36.1 (CH₂), 17.4 (CH₃).

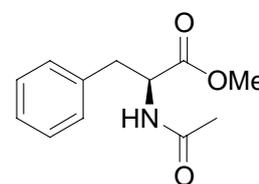
EI MS: (70 eV): m/z (%) = 161 (0.07) [M+H]⁺, 145 (0.21) [M-CH₃]⁺, 129 (77), 101 (42), 59 (100).

HR EI MS: für ¹²C₇¹H₁₃¹⁶O₄⁺ [M+H]⁺: berechnet: 161.0814
gefunden: 161.0779.

chir. GC: G-TA (60 °C für 3 min, 2 °C/min bis 100 °C): Retentionszeit (min): 17.4, 18.0.

3.6.3. Darstellung von *N*-Acetylphenylalaninmethylester (**58**)¹⁵⁵

Entsprechend AAV9 wurde 2-Acetamidoacrylsäuremethylester (**57**, 219 mg, 1.00 mmol) hydriert. Man erhielt *N*-Acetylphenylalaninmethylester (**58**, 218 mg, 0.985 mmol, 99%) als farblose Kristalle.



IR: (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3332 (s), 3034 (w), 2963 (m), 2935 (w), 1750 (s), 1648 (s), 1533 (s), 1438 (m), 1219 (s), 1171 (s), 1121 (m), 976 (m), 954 (m), 747 (m), 705 (m) cm⁻¹.

¹⁵⁴ U. Behrens, M. J. Burk, A. Gerlach, W. Hems, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1981; *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2057.

¹⁵⁵ R. Glaser, B. Vainas, *J. Organomet. Chem.* **1976**, *121*, 249.

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): δ 7.32-7.17 (m, 3H), 7.13-7.04 (m, 2H), 6.06 (s, br, 1H), 4.87 (s, br, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.20-3.00 (m, 2H), 1.97 (s, br, 3H).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): δ 172.0, 169.7, 135.8, 129.2 (CH), 128.5 (CH), 127.0 (CH), 53.1 (CH₃), 52.3 (CH₃), 37.8 (CH₂), 23.2 (CH).

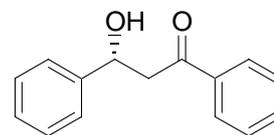
EI MS: (70 eV): *m/z* (%) = 221 (0.5) [M⁺], 178 (0.8), 162 (100), 131 (27), 120 (37), 91 (26), 88 (55).

HR EI MS: für ¹²C₁₂¹H₁₅¹⁴N¹⁶O₃: berechnet: 221.1052
gefunden: 221.1043.

chir. GC: L-Val (140 °C): Retentionszeit (min): 11.6 (*R*), 12.5 (*S*).

3.6.4. Darstellung von 1,3-Diphenyl-3-hydroxypropanon (**79**)

Bis-(2-methylallyl)-cycloocta-1,5-dien-ruthenium(II) (3.2 mg, 0.010 mmol, 1 mol%) und das Diphosphan **10** (7.1 mg, 0.010 mmol, 1 mol%) wurde in einem Gemisch aus Aceton (2 mL) und Toluol (1 mL) gelöst und 10 min gerührt bis sich alles gelöst hatte. HBr (0.3M



in Methanol, 0.060 mL, 0.018 mmol, 1.8 mol%) wurde zugesetzt und die Mischung 1 h gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel bei RT im ÖPV abdestilliert und der feste Rückstand zusammen mit 1,3-Diphenyl-1,3-propanon (224 mg, 1.00 mmol) in Ethanol (10 mL) gelöst und mit Hilfe einer Einwegspritze mit aufgesetzter Stahlkanüle im Argongegenstrom in den auf 50 °C temperierten Stahlautoklaven mit Glaseinsatz und magnetischem Rückstab überführt. Es wurden dreimal 10 bar Wasserstoff aufgedrückt und der Druck wieder abgelassen. Schließlich wurden 90 bar Wasserstoff aufgedrückt und das Reaktionsgemisch 11 h bei 50 °C gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand durch Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Pentan / Diethylether 10:1 bis 2:1) gereinigt. Man erhielt das β-Hydroxyketon **79** als farbloses Öl (46 mg, 0.20 mmol, 20%)

[α]_D = +22.0 (c = 2.13, Ethanol).

IR: (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3462 (s), 3058 (m), 3034 (m), 2947 (w), 1666 (s), 1596 (m), 1580 (m), 1448 (m), 1210 (s), 1018 (m), 747 (m), 688 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR: (300 MHz, C₆D₆): δ 7.66-7.59 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 2H), 7.25-7.06 (m, 4H), 7.02-6.95 (m, 2H), 5.25 (ddd, ³*J* = 9.3 Hz, ³*J* = 3.1 Hz, ³*J* = 2.7 Hz, 1H), 3.52 (d, ³*J* = 2.7 Hz, 1H), 2.98 (dd, ²*J* = 17.7 Hz, ³*J* = 9.3 Hz, 1H), 2.83 (dd, ²*J* = 17.7 Hz, ³*J* = 3.1 Hz, 1H).

¹³C-NMR: (75 MHz, C₆D₆): δ 199.6, 144.2, 137.1, 133.2 (CH), 128.5 (CH), 127.4 (CH), 126.1 (CH), 70.1 (CH), 48.0 (CH₂).

EI MS: (70 eV): *m/z* (%) = 208 (86) [M-H₂O]⁺, 207 (100), 179 (22), 131 (29), 105 (23), 103 (27), 77 (39).

chir. HPLC: OD-H (90% *n*-Heptan, 10% *i*-Propanol, 0.6 mL/min, 30 °C); Retentionszeit (min): 18.5 (*S*), 20.3 (*R*).¹⁵⁶

¹⁵⁶ Die absolute Konfiguration des β-Hydroxyketons **79** wurde durch Vergleich des Drehwerts mit Werten aus der Literatur ermittelt: S. H. Mashraqui, R. M. Kellogg, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2513.

4. Anwendung der Mg-Oppenaueroxidation auf Metallocene

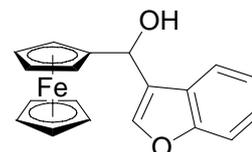
4.1. Synthese der Ferrocenylalkohole 83a-i

4.1.1. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von Ferrocenylalkoholen aus Tri-*n*-butylzinnferrocen (AAV10)

Eine Lösung von Tri-*n*-butylzinnferrocen (**81**) in THF (3.3 mL/mmol Tri-*n*-butylzinnferrocen) wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit *n*-BuLi (Lösung in Hexan, 1.0 Äquiv.) versetzt, auf RT erwärmt und 30 min gerührt. Anschließend wurde die Mischung wieder auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und mit dem Aldehyd (1.05 Äquiv.) versetzt. Flüssige Aldehyde wurden ohne weiteres Lösungsmittel, feste Aldehyde mit möglichst wenig THF zugegeben. Die Mischung wurde 1 h bei RT gerührt und anschließend mit ges. NH_4Cl -Lösung versetzt und mit Diethylether (30 mL/mmol Tri-*n*-butylzinnferrocen) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Die Rohprodukte wurden durch Säulenchromatographie gereinigt.

4.1.2. Darstellung von (*R,S*)-(α -Hydroxy(3-benzofuryl)methyl)ferrocen (**83a**)

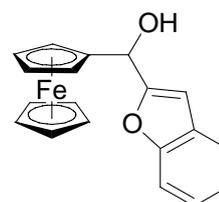
Entsprechend AAV10 wurde Tri-*n*-butylzinnferrocen (575 mg, 1.21 mmol) mit *n*-BuLi (0.73 mL, 1.65M, 1.21 mmol) und Benzo[*b*]furan-3-carbaldehyd (169 mg, 1.16 mmol) umgesetzt. Der Alkohol **83a** wurde durch Säulenchromatographie (SiO_2 , *n*-Pentan / Diethylether 15:1 bis 3:1) gereinigt und in Form gelber Kristalle (336 mg, 1.01 mmol, 87%) isoliert.



Die analytischen Daten stimmen mit den Angaben in Abschnitt 3.2.2. überein.

4.1.3. Darstellung von (*R,S*)-(α -Hydroxy(2-benzofuryl)methyl)ferrocen (**83b**)

Entsprechend AAV10 wurde Tri-*n*-butylzinnferrocen (295 mg, 0.622 mmol) mit *n*-BuLi (0.37 mL, 1.62M, 0.60 mmol) und Benzo[*b*]furan-2-carbaldehyd (79 mg, 0.54 mmol) umgesetzt. Der Alkohol **83b** wurde durch Säulenchromatographie (SiO_2 , *n*-Pentan / Diethylether 20:1 bis 3:1) gereinigt und in Form gelber Kristalle



(155 mg, 0.467 mmol, 86%) isoliert.

Schmelzpkt.: 97 °C

IR: (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3536 (s), 3098 (m), 2920 (w), 1453 (s), 1251 (m), 1172 (m), 1044 (m), 998 (m), 818 (m), 740 (s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, C_6D_6): δ 7.44-7.29 (m, 2H), 7.12-7.02 (m, 2H), 6.45 (s, 1H), 5.45 (d, $^3J = 5.2$ Hz, 1H), 4.21-4.18 (m, 1H), 4.15-4.11 (m, 1H), 4.00 (s, 5H), 3.95-3.91 (m, 2H), 2.10 (d, $^3J = 5.3$ Hz, 1H).

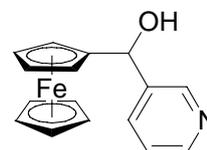
$^{13}\text{C-NMR}$: (150 MHz, C_6D_6): δ 161.6, 157.3, 130.6, 126.3 (CH), 125.1 (CH), 123.3 (CH), 113.4 (CH), 105.1 (CH), 72.4, 71.0 (CH), 70.4 (CH), 70.3 (CH), 69.6 (CH), 69.1 (CH), 68.8 (CH).

EI MS: (70 eV): m/z (%) = 332 (26) $[\text{M}^+]$, 330 (33) $[\text{M}-2\text{H}]^+$, 315 (100) $[\text{M}-\text{OH}]^+$, 249 (15), 194 (29), 165 (21), 121 (12).

HR EI MS: für $^{12}\text{C}_{19}\text{H}_{16}^{56}\text{Fe}^{16}\text{O}_2$: berechnet: 332.0494
gefunden: 332.0475.

4.1.4. Darstellung von (*R,S*)-(α -Hydroxy(3-pyridyl)methyl)ferrocen (**83c**)

Entsprechend AAV10 wurde Tri-*n*-butylzinnferrocen (997 mg, 2.10 mmol) mit *n*-BuLi (1.27 mL, 1.65M, 2.10 mmol) und Pyridin-3-carbaldehyd (237 mg, 2.21 mmol) umgesetzt. Der Alkohol **83c** wurde durch Säulenchromatographie (SiO_2 , *n*-Pentan / Diethylether 1:2 bis Diethylether / Ethylacetat 5:1) gereinigt und in Form gelber Kristalle (533 mg, 1.82 mmol, 87%) isoliert.



Schmelzpkt.: 101 °C

IR: (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2836 (w), 1421 (m), 1013 (s), 1106 (m), 820 (s), 760 (m), 717 (m), 516 (m), 500 (m), 486 (s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, C_6D_6): δ 8.84 (d, $^4J = 2.2$ Hz, 1H), 8.45 (dd, $^3J = 4.9$ Hz, $^4J = 2.2$ Hz, 1H), 7.52 (ddd, $^3J = 7.7$ Hz, $^4J = 2.2$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $^3J = 7.7$ Hz, $^3J = 4.9$ Hz, 1H), 5.25 (d, $^3J = 3.1$ Hz, 1H), 4.08-4.04 (m, 1H), 3.96 (s, 5H), 3.90-3.86 (m, 3H), 2.63 (d, $^3J = 3.1$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, C_6D_6): δ 149.0 (CH), 148.8 (CH), 139.6, 133.5 (CH), 123.1 (CH), 93.9, 70.1 (CH), 68.8 (CH), 68.4 (CH), 67.5 (CH), 66.1 (CH).

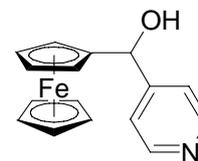
EI MS: (70 eV): m/z (%) = 293 (100) [M^+], 228 (73), 154 (27), 138 (22).

HR EI MS: für $^{12}C_{16}^{1}H_{15}^{56}Fe^{14}N^{16}O_2$: berechnet: 293.0498

gefunden: 293.0493.

4.1.5. Darstellung von (*R,S*)-(α -Hydroxy(4-pyridyl)methyl)ferrocen (**83d**)

Entsprechend AAV10 wurde Tri-*n*-butylzinnferrocen (1.08 g, 2.27 mmol) mit *n*-BuLi (1.38 mL, 1.65M, 2.27 mmol) und Pyridin-4-carbaldehyd (259 mg, 2.42 mmol) umgesetzt. Der Alkohol **83d** wurde durch Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Pentan / Diethylether 1:2 bis Diethylether / Ethylacetat 5:1) gereinigt und in Form gelber Kristalle (580 mg, 1.98 mmol, 87%) isoliert.



Schmelzpkt.: 128 °C

IR: (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1599 (s), 1410 (s), 1178 (m), 1107 (m), 1061 (m), 999 (m), 1019 (s), 818 (s), 505 (m), 483 (s) cm^{-1} .

¹H-NMR: (300 MHz, C₆D₆): δ 8.57-8.53 (m, 2H), 7.12-7.08 (m, 2H), 5.12 (d, ³*J* = 3.5 Hz, 1H), 3.98-3.95 (m, 1H), 3.95 (s, 5H), 3.92-3.88 (m, 2H), 3.87-3.84 (m, 1H), 2.46 (d, ³*J* = 3.5 Hz, 1H).

¹³C-NMR: (75 MHz, C₆D₆): δ 152.3, 150.1 (CH), 121.2 (CH), 93.6, 70.7 (CH), 68.8 (CH), 68.5 (CH), 68.3 (CH), 67.6 (CH), 66.1 (CH).

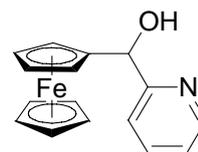
EI MS: (70 eV): m/z (%) = 293 (100) [M^+], 277 (13), 228 (89), 154 (13), 138 (16).

HR EI MS: für $^{12}C_{16}^{1}H_{15}^{56}Fe^{14}N^{16}O_2$: berechnet: 293.0498

gefunden: 293.0495.

4.1.6. Darstellung von (*R,S*)-(α -Hydroxy(2-pyridyl)methyl)ferrocen (**83e**)

Entsprechend AAV10 wurde Tri-*n*-butylzinnferrocen (1.15 g, 2.42 mmol) mit *n*-BuLi (1.47 mL, 1.65M, 2.42 mmol) und Pyridin-2-carbaldehyd (269 mg, 2.51 mmol) umgesetzt. Der Alkohol **83e** wurde durch Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Pentan / Diethylether 3:1 bis 1:3) gereinigt und in Form gelber Kristalle (575 mg, 1.96 mmol, 81%) isoliert.

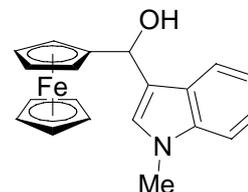


Schmelzpkt.: 104 °C

- IR:** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3013 (w), 2914 (w), 2690 (w), 1594 (s), 1568 (m), 1476 (m), 1434 (s), 1104 (s), 1075 (m), 1046 (m), 1020 (m), 1003 (s), 811 (s), 754 (s), 502 (m), 484 (s) cm^{-1} .
- $^1\text{H-NMR}$:** (300 MHz, C_6D_6): δ 8.27 (ddd, $^3J = 4.8$ Hz, $^4J = ^5J = 1.33$ Hz, 1H), 7.04-6.93 (m, 2H), 6.55 (ddd, $^3J = 6.8$ Hz, $^3J = 4.8$ Hz, $^4J = 2.1$ Hz, 1H), 5.52 (d, $^3J = 3.3$ Hz, 1H), 4.65 (d, $^3J = 3.3$ Hz, 1H), 4.25-4.22 (m, 1H), 4.21-4.18 (m, 1H), 4.15 (s, 5H), 4.00-3.97 (m, 1H), 3.97-3.94 (m, 1H).
- $^{13}\text{C-NMR}$:** (75 MHz, C_6D_6): δ 162.2, 148.0 (CH), 136.1 (CH), 122.1 (CH), 120.9 (CH), 93.0, 71.5 (CH), 69.1 (CH), 68.3 (CH), 68.0 (CH), 67.8 (CH), 66.2 (CH).
- EI MS:** (70 eV): m/z (%) = 293 (100) [M^+], 291 (11) [$\text{M}-2\text{H}^+$], 228 (61), 210 (42), 154 (22).
- HR EI MS:** für $^{12}\text{C}_{16}^1\text{H}_{15}^{56}\text{Fe}^{14}\text{N}^{16}\text{O}_2$: berechnet: 293.0498
gefunden: 293.0490.

4.1.7 Darstellung von (*R,S*)- α -Hydroxy-(1-methylindol-3-yl)methylferrocen (**83f**)

Entsprechend AAV10 wurde Tri-*n*-butylzinnferrocen (913 mg, 1.92 mmol) mit *n*-BuLi (1.40 mL, 1.58M, 2.21 mmol) und *N*-Methylindol-3-carbaldehyd (350 mg, 2.20 mmol) umgesetzt. Abweichend von AAV10 wurde das Rohprodukt zunächst umkristallisiert (*n*-Hexan / Ethylacetat 15:4). Man erhielt



α -Hydroxy-(1-methylindol-3-yl)methylferrocen (**83f**) in Form rotbrauner Kristalle (315 mg, 0.912 mmol, 48%). Die Mutterlauge wurde durch Säulenchromatographie gereinigt (SiO_2 , *n*-Pentan / Diethylether 9:1 bis 1:2 mit Triethylamingehalt von 5% bis 0%) wobei weiteres Produkt gewonnen werden konnte (63 mg, 0.18 mmol, 10%).

Schmelzpkt.: 127-129 °C (unter Rotfärbung)

- IR:** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3539 (s), 3081 (w), 2894 (w), 1540 (w), 1474 (s), 1330 (m), 1251 (m), 1040 (m), 998 (m), 938 (w), 824 (s), 774 (m), 748 (s), 499 (s), 487 (s) cm^{-1} .
- $^1\text{H-NMR}$:** (400 MHz, C_6D_6): δ 8.02-7.97 (m, 1H), 7.27-7.19 (m, 3H), 7.03-6.97 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.92 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.47-4.45 (m, 1H), 4.18-4.15 (m, 1H), 4.10 (s, 5H), 4.01-3.99 (m, 1H), 3.98-3.96 (m, 1H), 2.86 (s, 3H).

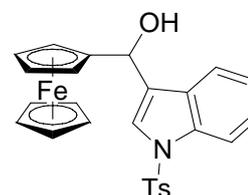
$^{13}\text{C-NMR}$: (100 MHz, C_6D_6): δ 137.7, 127.3, 126.7 (CH), 122.2, 122.0 (CH), 120.5 (CH), 119.6 (CH), 109.5 (CH), 94.0, 68.9 (CH), 67.9 (CH), 67.8 (CH), 67.8 (CH), 66.5 (CH), 66.4 (CH), 31.8 (CH_3).

EI MS: (70 eV): m/z (%) = 345 (76) [M^+], 329 (30), 280 (21), 262 (40), 206 (100) 186 (13).

HR EI MS: für $^{12}\text{C}_{20}^{1}\text{H}_{19}^{56}\text{Fe}^{14}\text{N}^{16}\text{O}$: berechnet: 345.0816
gefunden: 345.0833

4.1.8 Darstellung von (*R,S*)- α -Hydroxy-(1-tosylindol-3-yl)methyl-ferrocen (83g)

Entsprechend AAV10 wurde Tri-*n*-butylzinnferrocen (927 mg, 1.95 mmol) mit *n*-BuLi (1.40 mL, 1.58M, 2.21 mmol) und *N*-Methylindol-3-carbaldehyd (659 mg, 2.20 mmol) umgesetzt. Der Alkohol **83g** wurde durch Säulenchromatographie (SiO_2 , *n*-Pentan / Diethylether 5:1 bis 0:1 mit Triethylamingehalt von 12.5% bis 0%) gereinigt und in Form gelber Kristalle (721 mg, 1.49 mmol, 76%) isoliert.



Schmelzpkt.: 76-78 °C (unter Braunfärbung)

IR: (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3092 (w), 1597 (w), 1446 (m), 1369 (s), 1274 (w), 1188 (m), 1174 (s), 1120 (s), 1097 (m), 973 (w), 814 (w), 747 (m), 683 (s), 578 (s), 486 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, C_6D_6): δ 8.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.70-7.62 (m, 3H), 7.19-7.13 (m, 1H), 7.08-7.02 (m, 1H), 6.46 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.52 (s, br, 1H), 4.14-4.11 (m, 1H), 4.05-4.02 (m, 1H), 3.98 (s, 5H), 3.92-3.86 (m, 2H), 2.03 (s, br, 1H), 1.63 (s, 3H).

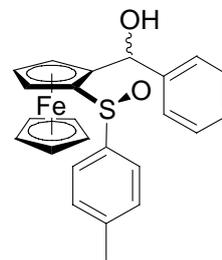
$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, C_6D_6): δ 144.4, 136.2, 136.1, 129.9, 129.8, 126.9 (CH), 126.7 (CH), 125.0 (CH), 123.7 (CH), 123.4 (CH), 121.4 (CH), 112.8 (CH), 89.1, 68.8 (CH), 68.2 (CH), 67.7 (CH), 66.8 (CH), 66.0 (CH), 20.9 (CH_3).

EI MS: (70 eV): m/z (%) = 485 (100) [M^+], 469 (16), 338.1 (18), 313 (55), 247 (20), 192 (73).

HR EI MS: für $^{12}\text{C}_{26}^{1}\text{H}_{23}^{56}\text{Fe}^{14}\text{N}^{16}\text{O}_3^{32}\text{S}$: berechnet: 485.0748
gefunden: 485.0723

4.1.9. Darstellung von (S_{Fc})-(2-(α -Hydroxy(phenyl)methyl)ferrocen-1-yl)-*p*-(*S*)-tolylsulfoxid (**83h**)

(*S*)-*p*-Tolylferrocenylsulfoxid (**21**, 648 mg, 2.00 mmol) wurde in 25 mL THF gelöst, auf -78 °C gekühlt und über 10 min mit LDA (2.20 mmol, ca. 0.5M in THF, Hexan) versetzt. Man rührte 30 min und gab Benzaldehyd (0.29 mL, 0.30 g, 2.9 mmol) zu und rührte 90 min bei -78 °C. Anschließend wurde mit 2N NaOH (20 mL) hydrolysiert und auf Raumtemperatur erwärmt. Man verdünnte mit Wasser, trennte die organische Phase ab und extrahierte die wässrige mit Diethylether (180 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Man erhielt ein gelbes Öl, das durch Säulenchromatographie (SiO_2 ; *n*-Pentan / Diethylether 8:1 bis 1:1) gereinigt wurde. Man erhielt das Produkt **83h** (781 mg, 1.81 mmol, 91%) in Form eines gelben Feststoffs als Gemisch der beiden Diastereomere. Das Verhältnis wurde durch Integration aus dem 1H -NMR-Spektrum zu 32:68 (A:B) bei einer Standardabweichung von 3.6% bestimmt.



Nicht getrennte Signale

1H -NMR: (200 MHz, C_6D_6): δ 7.38-7.28 (m, 2H [A], 1H [B]), 7.15-7.01 (m, 2H [A], 3H [B]).

Signale von Diastereomer A

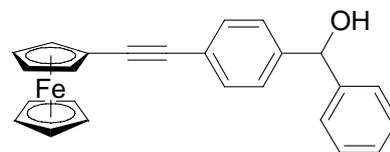
1H -NMR: (200 MHz, C_6D_6): δ 6.91-6.83 (m, 3H), 6.52 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 2H), 6.47 (d, $^3J = 9.0$ Hz, 1H), 5.49 (d, $^3J = 9.0$ Hz, 1H), 4.36 (s, 5H), 4.09-4.05 (m, 1H), 3.97-3.92 (m, 1H), 3.81 (dd, $^3J = 2.5$ Hz, 1H), 1.85 (s, 3H).

Signale von Diastereomer B

1H -NMR: (200 MHz, C_6D_6): δ 7.48 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 2H), 7.25-7.18 (m, 1H), 6.75 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.45 (s, 5H), 4.30-4.24 (m, 1H), 3.67 (dd, $^3J = 2.6$ Hz, 1H), 3.43-3.37 (m, 1H), 1.86 (s, 3H).

4.1.10. Darstellung von 2-[4-(α -hydroxy(phenyl)methyl)phenyl]ethynylferrocen (**83i**)

Eine Lösung von 2-(4-Iodphenyl)ethynylferrocen (**99**, 206 mg, 0.500 mmol) in THF (4 mL) wurde bei $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit $i\text{PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (0.42 mL, 1.31M, 0.55 mmol, 1.1 Äquiv.) versetzt und 1 h gerührt. Anschließend wurde Benzaldehyd (0.070 mL, 73 mg, 0.69 mmol) zugegeben und die Mischung 1.5 h bei RT gerührt. Dann wurde die Mischung mit ges. NH_4Cl -Lösung versetzt und mit Diethylether (40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Vor dem Abdestillieren des Lösungsmittels wurde SiO_2 (10 mL) zugesetzt. Man erhielt ein gelbes Pulver, das direkt für die Reinigung durch Säulenchromatographie verwendet werden konnte. Der Alkohol **83i** wurde als gelbes Öl (155 mg, 0.395 mmol, 79%) isoliert.



IR: (KBr): $\tilde{\nu} = 3086$ (w), 3029 (w), 2904 (w), 2206 (m), 1512 (m), 1453 (m); 1410 (m), 1190 (m), 1107 (m), 1034 (s), 1024 (s), 1014 (s), 1002 (s), 817 (s), 810 (s), 746 (m), 699 (s), 596 (m), 566 (m), 496 (s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$: (600 MHz, C_6D_6): δ 7.50 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 2H), 7.22 (d, $^3J = 7.6$ Hz, 2H), 7.18-7.09 (m, 4H), 7.06-7.02 (m, 1H), 5.38 (d, $^3J = 3.1$ Hz, 1H), 4.47 (dd, $J = 1.7$ Hz, 1H), 4.08 (s, 5H), 3.93 (dd, $J = 1.7$ Hz, 1H), 1.49 (d, $^3J = 3.1$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$: (151 MHz, C_6D_6): δ 144.4, 144.3, 131.7 (CH), 128.5 (CH), 127.6 (CH), 127.0 (CH), 126.9 (CH), 123.5, 89.1, 86.5, 75.9 (CH), 71.8 (CH), 70.3 (CH), 69.2 (CH), 66.0.

EI MS: (70 eV): m/z (%) = 392 (100) [M^+], 390 (35) [$\text{M}-2\text{H}$] $^+$, 376 (13), 254 (39), 252 (27).

HR EI MS: für $^{12}\text{C}_{25}^{1}\text{H}_{20}^{56}\text{Fe}^{16}\text{O}$: berechnet: 392.0858
gefunden: 392.0877.

4.2. Hydrid-Transfer-Oxidation von Ferrocenylalkoholen

4.2.1. Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV11)

Eine Lösung des Ferrocenylalkohols **83** in THF (3 mL/mmol Alkohol) wurde bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit $i\text{PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (1.05 Äquiv.) versetzt und 10 min gerührt. Anschließend wurde Benzaldehyd

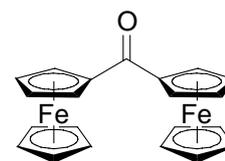
(1.50 Äquiv.) zugegeben und die Mischung bei Raumtemperatur für die angegebene Zeit gerührt.

Aufarbeitung Variante 1: Der Ansatz wurde mit Diethylether (40 mL/mmol Alkohol) verdünnt und SiO₂ (20 mL/mmol Alkohol) zugegeben. Das Lösungsmittel wurde im MPV abdestilliert und die Reinigung des an SiO₂ adsorbierten Rohprodukts erfolgte durch Säulenchromatographie.

Aufarbeitung Variante 2: Ges. NH₄Cl-Lösung wurde zugegeben und die Mischung mit Diethylether (60 mL/mmol Alkohol) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgte durch Säulenchromatographie.

4.2.2. Darstellung von Diferrocenylketon (11j)

Entsprechend AAV11 wurde Diferrocenylmethanol (80 mg, 0.20 mmol) mit *i*PrMgCl • LiCl (0.17 mL, 1.30M, 0.22 mmol) und Benzaldehyd (0.040 mL, 42 mg, 0.40 mmol) oxidiert. Nach einer Reaktionszeit von 5 min wurde das rote Produkt abfiltriert, mit Wasser und wenig Diethylether gewaschen. Man erhielt das Keton **11j** (67 mg; 0.17 mmol, 85%) als roten Feststoff.

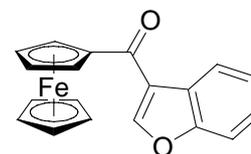


Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.¹⁵⁷

¹H-NMR: (200 MHz, CDCl₃): δ 4.99 (dd, *J* = 2.0 Hz, 2H), 4.52 (dd, *J* = 2.0 Hz, 2H), 4.20 (s, 5H).

4.2.3. Darstellung von 3-Benzofurylferrocenylketon (11a)

Entsprechend AAV11 wurde Alkohol **83a** (239 mg, 0.719 mmol) mit *i*PrMgCl • LiCl (0.58 mL, 1.30M, 0.76 mmol) und Benzaldehyd (0.11 mL, 0.11 g, 1.1 mmol) oxidiert. Nach einer Reaktionszeit von 2 h wurde nach Variante 2 aufgearbeitet. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Pentan / Diethylether 15:1 bis 4:1) ergab das Keton **11a** (215 mg; 0.651 mmol, 91%) als roten Feststoff.

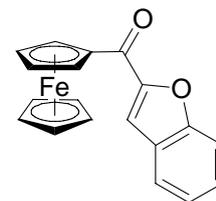


Die analytischen Daten stimmen mit den Angaben in Abschnitt 3.1.3. überein.

¹⁵⁷ Q. Wang, R. Huang, *J. Organomet. Chem.* **2000**, 604, 287.

4.2.4. Darstellung von 3-Benzofurylferrocenylketon (**11b**)

Entsprechend AAV11 wurde Alkohol **83b** (121 mg, 0.364 mmol) mit *i*PrMgCl • LiCl (0.31 mL, 1.23M, 0.38 mmol) und Benzaldehyd (0.060 mL, 63 mg, 0.59 mmol) oxidiert. Nach einer Reaktionszeit von 11 h wurde nach Variante 1 aufgearbeitet. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Pentan / Diethylether 20:1 bis 2:1) ergab das Keton **11b** (97 mg; 0.294 mmol, 81%) als roten Feststoff.



Schmelzpkt.: 147 °C

IR: (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3100 (w), 1624 (s), 1612 (s), 1551 (s), 1476 (m), 1446 (s), 1378 (m), 1300 (s), 1136 (m), 1056 (m), 744 (s) cm⁻¹.

¹H-NMR: (600 MHz, C₆D₆): δ 7.52 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.36-7.31 (m 2H), 7.15-7.09 (m 1H), 7.05-6.99 (m, 1H), 5.30 (dd, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.93 (s, 5H).

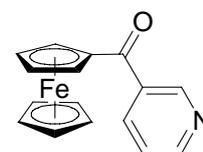
¹³C-NMR: (151 MHz, C₆D₆): δ 185.3, 155.6, 155.1, 127.4 (CH), 123.9 (CH), 123.2 (CH), 112.2 (CH), 112.0 (CH), 78.7, 72.8 (CH), 71.4 (CH), 70.4 (CH).

EI MS: (70 eV): *m/z* (%) = 330 (100) [M⁺], 173 (11).

HR EI MS: für ¹²C₁₉¹H₁₄⁵⁶Fe¹⁶O₂: berechnet: 330.0338
gefunden: 330.0353.

4.2.5. Darstellung von 3-Pyridylferrocenylketon (**11c**)

Entsprechend AAV11 wurde Alkohol **83c** (297 mg, 1.01 mmol) mit *i*PrMgCl • LiCl (0.82 mL, 1.30M, 1.1 mmol) und Benzaldehyd (0.15 mL, 0.16 g, 1.5 mmol) oxidiert. Es wurde zusätzlich DMPU (2 mL) zugegeben. Nach einer Reaktionszeit von 12 h bei RT und 5 h bei 45 °C wurde nach Variante 2 aufgearbeitet. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Pentan / Diethylether 2:1 bis 0:1) ergab das Keton **11c** (201 mg; 0.690 mmol, 68%) als roten Feststoff.



Schmelzpkt.: 91 °C

IR: (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3115 (w), 1624 (vs), 1581 (m), 1448 (s), 1377 (m), 1295 (s), 1023 (m), 828 (m), 823 (m), 752 (m), 712 (m), 497 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR: (300 MHz, C₆D₆): δ 9.41 (d, ⁴*J* = 1.3 Hz, 1H), 8.56 (dd, ³*J* = 4.5 Hz, ⁴*J* = 1.3 Hz, 1H), 7.91 (dd, ³*J* = 8.0 Hz, ⁴*J* = 1.8 Hz, 1H), 6.73 (dd, ³*J* = 8.0 Hz

$^3J = 4.5$ Hz, 1H), 4.63 (dd, $J = 1.8$ Hz, 2H), 4.12 (dd, $J = 1.8$ Hz, 2H), 3.86 (s, 5H).

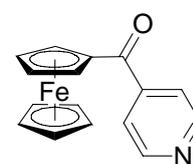
$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, C_6D_6): δ 195.9, 152.4 (CH), 149.8 (CH), 135.5, 135.4 (CH), 123.3 (CH), 78.7, 72.8 (CH), 71.6 (CH), 70.4 (CH).

EI MS: (70 eV): m/z (%) = 291 (100) [M^+], 198 (8), 121 (7).

HR EI MS: für $^{12}\text{C}_{16}^{1}\text{H}_{13}^{56}\text{Fe}^{14}\text{N}^{16}\text{O}$: berechnet: 291.0341
gefunden: 291.0342.

4.2.6. Darstellung von 4-Pyridylferrocenylketon (**11d**)

Entsprechend AAV11 wurde Alkohol **83d** (299 mg, 1.02 mmol) mit $i\text{PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (0.82 mL, 1.30M, 1.1 mmol) und Benzaldehyd (0.16 mL, 0.17 g, 1.6 mmol) oxidiert. Es wurde zusätzlich DMPU (0.5 mL)



zugegeben. Nach einer Reaktionszeit von 12 h bei RT und 2 h bei 45 °C

wurde nach Variante 2 aufgearbeitet. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (SiO_2 , n -Pentan / Diethylether 2:1 bis 0:1) ergab das Keton **11d** (196 mg; 0.673 mmol, 66%) als roten Feststoff.

Schmelzpkt.: 145-146 °C

IR: (KBr): $\tilde{\nu} = 3100$ (w), 3066 (m), 1640 (vs), 1598 (m), 1548 (m), 1453 (s), 1407 (m), 1377 (s), 1295 (s), 1056 (m), 834 (m), 817 (s), 764 (m), 670 (s), 514 (s), 497 (m), 483 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, C_6D_6): δ 8.61 (d, $^3J = 6.2$ Hz, 2H), 7.39 (d, $^3J = 6.2$ Hz, 2H), 4.67 (dd, $J = 2.0$ Hz, 2H), 4.14 (dd, $J = 2.0$ Hz, 2H), 3.85 (s, 5H).

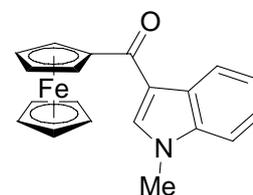
$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, C_6D_6): δ 196.6, 150.7 (CH), 146.3, 121.6 (CH), 77.9, 73.0 (CH), 71.5 (CH), 70.4 (CH).

EI MS: (70 eV): m/z (%) = 291 (100) [M^+], 185 (4), 121 (5).

HR EI MS: für $^{12}\text{C}_{16}^{1}\text{H}_{13}^{56}\text{Fe}^{14}\text{N}^{16}\text{O}$: berechnet: 291.0341
gefunden: 291.0359.

4.2.7. Darstellung von (1-Methylindol-3-yl)ferrocenylketon (**11f**)

Entsprechend AAV11 wurde Alkohol **83f** (207 mg, 0.600 mmol) mit $i\text{PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (0.55 mL, 1.19M, 0.66 mmol) und Benzaldehyd (0.090 mL, 94 mg, 0.89 mmol) oxidiert. Nach einer Reaktionszeit von



6 h wurde nach Variante 1 aufgearbeitet. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Pentan / Diethylether 10:1 bis 1:1) ergab das Keton **11f** (179 mg; 0.533 mmol, 89%) als rotes Öl.

IR: (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2927 (m), 1606 (m), 1525 (m), 1467 (m), 1374 (w), 1269 (w), 1241 (m), 1166 (w), 1125 (w), 1080 (w), 960 (w), 818 (w), 778 (w), 750 (m), 498 (m, br) cm⁻¹.

¹H-NMR: (600 MHz, C₆D₆): δ 9.07 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.31 (dd, ³*J* = 8.2 Hz, ⁴*J* = 1.2 Hz, 1H), 7.22 (dd, ³*J* = 8.2 Hz, ⁴*J* = 1.2 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.99 (dd, *J* = 1.9 Hz, 2H), 4.19 (dd, *J* = 1.9 Hz, 2H), 4.05 (s, 5H), 2.81 (s, 3H).

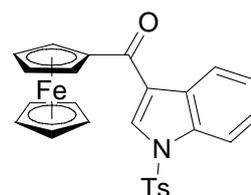
¹³C-NMR: (150 MHz, C₆D₆): δ 190.2 (CO), 137.4, 134.0 (CH), 123.8 (CH), 123.7, 123.4 (CH), 122.6 (CH), 117.3, 109.5 (CH), 83.1, 70.9 (CH), 70.4 (CH), 70.3 (CH), 32.5 (CH₃).

EI MS: (70 eV): *m/z* (%) = 343.2 (100) [M⁺], 278.1 (6), 249.1 (6), 194.2 (8), 186.1 (4).

HR EI MS: für ¹²C₂₀¹H₁₇⁵⁶Fe¹⁴N¹⁶O: berechnet: 343.0660
gefunden: 343.0649.

4.2.8. Darstellung von (1-Tosylindol-3-yl)ferrocenyketon (**11g**)

Entsprechend AAV11 wurde Alkohol **83g** (486 mg, 1.00 mmol) mit *i*PrMgCl • LiCl (0.80 mL, 1.38M, 1.10 mmol) und Benzaldehyd (0.15 mL, 0.16 g, 1.5 mmol) oxidiert. Nach einer Reaktionszeit von 6 h wurde nach Variante 1 aufgearbeitet. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Pentan / Diethylether 10:1 bis 2:1) ergab das Keton **11g** (254 mg; 0.524 mmol, 52%) als roten Feststoff.



Schmelzpkt.: 47-48 °C

IR: (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1624 (s), 1537 (m), 1446 (s), 1380 (s), 1298 (w), 1217 (m), 1176 (s), 1126 (s), 1086 (m), 1041 (w), 979 (s), 816 (s), 751 (m), 664 (s), 574 (s) cm⁻¹.

¹H-NMR: (600 MHz, C₆D₆): δ 8.69 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.18-7.10 (m, 2H), 6.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.89 (dd, *J* = 1.9 Hz, 2H), 4.13 (dd, *J* = 1.9 Hz, 2H), 3.97 (s, 5H), 1.64 (s, 3H).

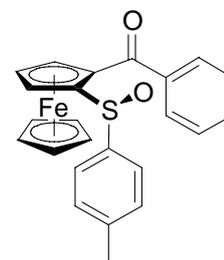
$^{13}\text{C-NMR}$: (150 MHz, C_6D_6): δ 191.1 (CO), 145.2, 135.4, 130.1 (CH), 129.7 (CH), 126.9 (CH), 125.9 (CH), 125.0 (CH), 123.9 (CH), 122.1, 113.5 (CH), 81.0, 72.1 (CH), 71.1 (CH), 70.0 (CH), 21.0 (CH_3).

EI MS: (70 eV): m/z (%) = 483.1 (100) [M^+], 328.1 (35) [$\text{M}^+ - \text{Ts}$], 300.1 (60), 262.1 (17), 121 (30).

HR EI MS: für $^{12}\text{C}_{26}^{1}\text{H}_{21}^{56}\text{Fe}^{14}\text{N}^{16}\text{O}_3^{32}\text{S}$: berechnet: 483.0592
gefunden: 483.0573.

4.2.9. Darstellung von (S_{Fc})-(2-benzoylferrocen-1-yl)-*p*-(S)-tolylsulfoxid (**11h**)

Entsprechend AAV11 wurde Alkohol **83h** (Gemisch der Diastereomeren, 694 mg, 1.61 mmol) mit $i\text{PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (1.30 mL, 1.30M, 1.69 mmol) und Benzaldehyd (0.25 mL, 0.26 g, 2.5 mmol) oxidiert. Nach einer Reaktionszeit von 14 h bei 0 °C bis RT wurde nach Variante 2 aufgearbeitet. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (SiO_2 , *n*-Pentan / Diethylether 1:1 bis Diethylether / Ethylacetat 9:1) ergab das Keton **11h** (458 mg; 1.07 mmol, 66%) als roten Feststoff.



$[\alpha]_{\text{D}} = -87.2$ ($c = 0.45$, THF).

Schmelzpkt.: 69 °C (unter Zersetzung)

IR: (KBr): $\tilde{\nu} = 3083$ (w), 2922 (w), 1734 (w), 1640 (vs), 1597 (m), 1576 (m), 1447 (m), 1424 (s), 1375 (m), 1326 (s), 1260 (s), 1166 (m), 1081 (m), 1040 (s), 1005 (m), 872 (m), 814 (m), 729 (m), 700 (m), 501 (m), 477 (m), 461 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$: (200 MHz, C_6D_6): δ 8.02 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 2H), 7.71 (d, $^3J = 6.8$ Hz, 2H), 7.19-7.02 (m, 3H), 6.94 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 2H), 4.35-4.30 (m, 2H), 3.99-3.94 (m, 1H), 3.73 (s, 5H), 2.00 (s, 3H).

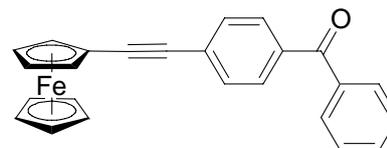
$^{13}\text{C-NMR}$: (100 MHz, C_6D_6): δ 197.0, 144.6, 140.8, 139.7, 131.0 (CH), 130.1 (CH), 129.6 (CH), 129.2 (CH), 125.7 (CH), 101.9, 78.9, 74.7 (CH), 73.4 (CH), 72.7 (CH), 72.1 (CH), 71.7 (CH), 70.8 (CH), 21.7 (CH_3).

EI MS: (70 eV): m/z (%) = 428 (51) [M^+], 412 (100) [M-O^+], 305 (26), 289 (26), 260 (15), 256 (12), 105 (20), 77 (10).

HR EI MS: für $^{12}\text{C}_{24}^{1}\text{H}_{20}^{56}\text{Fe}^{32}\text{N}^{16}\text{O}_2$: berechnet: 428.0528
gefunden: 428.0563.

4.2.10. Darstellung von 2-[4-benzoylphenyl]ethynyl-ferrocen (**11i**)

Entsprechend AAV11 wurde Alkohol **83i** (83.4 mg, 0.213 mmol) mit *i*PrMgCl • LiCl (0.17 mL, 1.30M, 0.22 mmol) und Benzaldehyd (0.030 mL, 31 mg, 0.30 mmol) oxidiert. Nach einer Reaktionszeit von 16 h bei



RT wurde nach Variante 2 aufgearbeitet. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Pentan / Diethylether 100:1 bis 10:1) ergab das Keton **11i** (73 mg; 0.19 mmol, 88%) als roten Feststoff.

Schmelzpkt.: 153 °C

IR: (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3100 (w), 2206 (m), 1654 (vs), 1599 (vs), 1448 (m), 1404 (m), 1309 (s), 925 (m), 742 (m), 702 (s), 499 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR: (300 MHz, C₆D₆): δ 7.68-7.64 (m, 2H), 7.61 (d, ³*J* = 8.6 Hz, 2H), 7.44 (d, ³*J* = 8.6 Hz, 2H), 7.15-7.09 (m, 1H), 7.07-7.00 (m, 2H), 4.48 (dd, *J* = 1.9 Hz, 2H), 4.08 (s, 5H), 3.96 (dd, *J* = 1.9 Hz, 2H).

¹³C-NMR: (75 MHz, C₆D₆): δ 194.8, 138.2, 136.8, 132.0 (CH), 131.3 (CH), 130.4 (CH), 130.1 (CH), 92.6, 86.1, 72.0 (CH), 70.4 (CH), 69.5 (CH), 65.1.

EI MS: (70 eV): *m/z* (%) = 390 (100) [M⁺], 121 (4).

HR EI MS: für ¹²C₂₅¹H₁₈⁵⁶Fe¹⁶O: berechnet: 390.0702
gefunden: 390.0714.

4.3. Ein-Topf-Synthese von Metallocenketonen durch Addition von Grignard-Reagenzien an Aldehyde mit anschließender Hydrid-Transfer-Oxidation (Allgemeine Arbeitsvorschrift 12)

Zunächst wurde das Grignard-Reagenz hergestellt.

Variante 1 (Insertion): In einem Zweihals-Schlenkkolben mit Rückflusskühler und Tropftrichter wurde LiCl (1.0 Äquiv.) im ÖPV mit dem Heißluftgebläse bei 650 °C 10 min getrocknet. Nach dem Abkühlen wurden Magnesiumspäne (1.1 Äquiv.) und THF (0.5 mL/mmol LiCl) zugegeben. Anschließend wurde eine Lösung des aromatischen Bromids (1.0 Äquiv.) in THF (0.5 mL/mmol) innerhalb von 20 min zugetropft. Die Mischung begann dabei mäßig zu sieden. Es wurde kein Kühlbad verwendet. Man ließ unlösliche Bestandteile

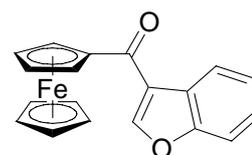
absetzen und bestimmte die Konzentration an aktivem Grignard-Reagenz in der überstehenden Lösung durch Titration mit Iod (ca. 0.5 mmol) in THF (1 mL) bei 0 °C.

Variante 2 (Austausch): In einem Schlenkgefäß wurde das aromatische Iodid in THF (1 mL/mmol) gelöst und bei -30 °C tropfenweise mit *i*PrMgCl • LiCl (1.0 Äquiv.) versetzt. Die Mischung wurde 30 min gerührt.

Eine Lösung des Metallocenaldehyds in THF (0.5 mL/mmol) wurde bei -20 °C mit dem Grignard-Reagenz (1.05 bis 1.10 Äquiv.) versetzt und 10 min gerührt. Die zunächst rotorange Lösung wurde dabei hellgelb. Die vollständige Umsetzung des Aldehyds wurde durch Dünnschichtchromatographie für den Tricarbonylchrombenzaldehyd **100** und Ferrocenanaldehyd **85** oder durch Gaschromatographie für den Cymantrenaldehyd **101** nachgewiesen. Anschließend wurde Benzaldehyd (1.5 Äquiv.) zugesetzt, die Mischung auf RT erwärmt und 12 h bei dieser Temperatur gerührt. Die hellgelbe Lösung färbte sich dabei wieder rotorange. Nachdem wie oben vollständiger Umsatz festgestellt worden war, wurde die Mischung mit Diethylether (10 mL/mmol) verdünnt und mit SiO₂ (10 mL/mmol) versetzt. Das Lösungsmittel wurde im MPV abdestilliert und das zurückbleibende Pulver im ÖPV getrocknet. Es wurde anschließend auf eine gepackte Chromatographiesäule (SiO₂) aufgebracht und das Produkt mit einem Gemisch aus *n*-Pentan und Diethylether eluiert. Die Tricarbonylchromketone wurden aus *n*-Pentan/Diethylether bei -30 °C kristallisiert.

4.3.1. 3-Benzofurylferrocenylketon (11a)

Nach AAV12 wurde das verwendete Grignard-Reagenz (Variante 2) aus 3-Brombenzofuran¹⁵⁸ (4.93 g, 25.0 mmol) und *i*PrMgCl • LiCl (31.6 mL, 0.79M, 25.0 mmol) synthetisiert. Abweichend von AAV12 wurde das Keton in nur 5 mL THF gelöst. Der Austausch wurde zudem bei -40 °C durchgeführt und dauerte 6 h.



Ferrocencarbaldehyd (4.45 g, 20.8 mmol) wurde abweichend von AAV12 in nur 5 mL THF gelöst und das Grignard-Reagenz bei 0 °C zugegeben und 1 h gerührt bevor Benzaldehyd (4.06 mL, 4.24 g, 40.0 mmol) zugegeben wurde. Die Reinigung erfolgte nach AAV12 durch Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Pentan/ Diethylether 40:1 bis 2:1), wobei größere Mengen an Lösungsmittel benötigt wurden, und Kristallisation aus Ethylacetat/Diethylether (1. Fraktion: 300 mL, 1:2; 2. Fraktion aus Diethylether). Das Keton **11a** wurde in Form roter Kristalle (5.44 g, 16.5 mmol, 79%) isoliert.

¹⁵⁸ R. Stoermer, B. Kahlert, *Chem. Ber.* **1902**, 35, 1633.

Die analytischen Daten stimmen mit den Angaben in Abschnitt 3.1.3. überein.

4.3.2. Benzoyltricarbonylchrombenzol (**11l**)

Das verwendete Grignard-Reagenz wurde von Chemetall bezogen.

Benzoyltricarbonylchrombenzol (**11l**) wurde nach AAV12 aus Tricarbonylchrombenzaldehyd (242 mg, 1.00 mmol), PhMgCl • LiCl (0.73 mL, 1.44M, 1.05 mmol) und Benzaldehyd (0.15 mL, 0.16 g,



1.5 mmol) synthetisiert, durch Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Pentan/ Diethylether 6:1 bis 1:1) und Kristallisation gereinigt und als rote Kristalle (271 mg, 0.851 mmol, 85%) isoliert.

Schmelzpkt.: 90-91 °C

IR: (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3100 (m), 3074 (w), 1968 (s), 1917 (s), 1885 (vs), 1654 (s), 1596 (m), 1512 (m), 1295 (m), 1267 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR: (300 MHz, Aceton-*d*₆): δ 7.86-7.78 (m, 2H), 7.71-7.63 (m, 1H), 7.61-7.52 (m, 2H), 6.21 (d, ³*J* = 6.3 Hz 2H), 6.00 (t, ³*J* = 6.3 Hz, 1H), 5.67 (dd, ³*J* = 6.3 Hz, 2H).

¹³C-NMR: (75 MHz, Aceton-*d*₆): δ 233.3, 194.5, 138.2, 133.8 (CH), 130.1 (CH), 130.0 (CH), 99.0, 98.3 (CH), 98.1 (CH), 92.9 (CH).

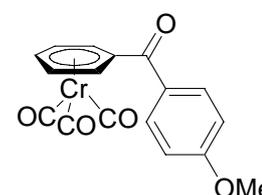
Mikroanal.: für C₁₆H₁₀CrO₄ berechnet: C 60.38% H 3.17%
 gefunden: C 60.31% H 3.20%

4.3.3. (4-Methoxybenzoyl)-tricarbonylchrombenzol (**11m**)

Nach AAV12 wurde das verwendete Grignard-Reagenz (Variante 1)

aus *p*-Bromanisol (3.74 g, 20.0 mmol), Magnesium (535 mg, 22.0 mmol) und LiCl (848 mg, 20.0 mmol) synthetisiert. (4-

Methoxybenzoyl)-tricarbonylchrombenzol (**11m**) wurde aus Tricarbonylchrombenzaldehyd (832 mg, 3.44 mmol), dem Grignard-



Reagenz (4.40 mL, 0.82M, 3.61 mmol) und Benzaldehyd (0.52 mL, 0.54 g, 5.2 mmol) synthetisiert, durch Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Pentan/ Diethylether 8:1 bis 1:1) gereinigt und als rote Kristalle (875 mg, 2.51 mmol, 73%) isoliert.

Schmelzpkt.: 126-127 °C

IR: (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3104 (w), 3021 (w), 1955 (vs), 1874 (vs), 1655 (s), 1591 (s), 1570 (m), 1509 (m), 1422 (m) 1258 (s), 1176 (m), 1142 (m) cm⁻¹.

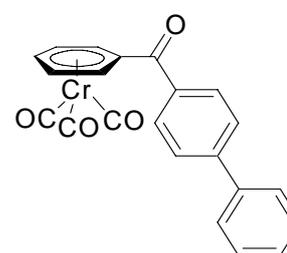
¹H-NMR: (300 MHz, Aceton-*d*6): δ 7.88 (d, $^3J = 9.1$ Hz 2H), 7.09 (d, $^3J = 9.1$ Hz 2H), 6.19 (d, $^3J = 6.3$ Hz 2H), 5.95 (t, $^3J = 6.3$ Hz, 1H), 5.71 (dd, $^3J = 6.3$ Hz, 2H), 3.91 (s, 3H).

¹³C-NMR: (75 MHz, Aceton-*d*6): δ 233.3, 204.2, 165.0, 132.8 (CH), 130.4, 115.3 (CH), 101.0, 98.2 (CH), 97.8 (CH), 92.9 (CH).

Mikroanal.: für C₁₇H₁₂CrO₅ berechnet: C 58.63% H 3.47%
 gefunden: C 58.57% H 3.35%

4.3.4. (4-Phenylbenzoyl)-tricarbonylchrombenzol (11n)

Nach AAV12 wurde das verwendete Grignard-Reagenz (Variante 1) aus 4-Brombiphenyl (4.66 g, 20.0 mmol), Magnesium (535 mg, 22.0 mmol) und LiCl (848 mg, 20.0 mmol) synthetisiert. Wegen geringer Löslichkeit wird maximal eine Konzentration von 0.48M erreicht. (4-Phenylbenzoyl)-tricarbonylchrombenzol (**11n**) wurde aus



Tricarbonylchrombenzaldehyd (484 mg, 2.00 mmol), dem Grignard-Reagenz (4.58 mL, 0.48M, 2.20 mmol) und Benzaldehyd (0.31 mL, 0.32 g, 3.0 mmol) synthetisiert, durch Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Pentan/ Diethylether 9:1 bis 1:1) und Kristallisation gereinigt und als rote Kristalle (549 mg, 1.39 mmol, 70%) isoliert.

Schmelzpkt.: 156-158 °C

IR: (KBr): $\tilde{\nu} = 3090$ (m), 3032 (w), 1958 (s), 1908 (m), 1893 (m), 1873 (vs), 1654 (s), 1603 (m), 1297 (m), 1261 (m), 747 (m), 696 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR: (300 MHz, Aceton-*d*6): δ 7.94 (d, $^3J = 8.0$ Hz 2H), 7.85 (d, $^3J = 8.0$ Hz 2H), 6.26 (d, $^3J = 6.1$ Hz, 2H), 6.00 (t, $^3J = 6.1$ Hz, 1H), 5.73 (dd, $^3J = 6.1$ Hz, 2H).

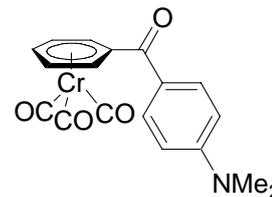
¹³C-NMR: (75 MHz, Aceton-*d*6): δ 233.0, 194.0, 146.2, 140.9, 136.8, 130.8 (CH), 130.4 (CH), 129.7 (CH), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 99.3, 98.2 (CH), 98.0 (CH), 92.8 (CH).

Mikroanal.: für C₂₂H₁₄CrO₄ berechnet: C 67.01% H 3.47%
 gefunden: C 66.85% H 3.62%

4.3.5. (1-Naphthyl)-tricarbonylchromphenyl-ke-ton (11o)

4.3.8. (4-*N,N*-Dimethylaminobenzoyl)-tricarbonylchrombenzol (**11r**)

Nach AAV12 wurde das verwendete Grignard-Reagenz (Variante 1) aus 4-Brom-*N,N*-dimethylanilin (20.0 g, 100 mmol), Magnesium (2.67 g, 110 mmol) und LiCl (4.24 g, 100 mmol) synthetisiert. (4-*N,N*-Dimethylaminobenzoyl)-tricarbonylchrombenzol (**11r**) wurde aus Tricarbonylchrombenzaldehyd (484 mg, 2.00 mmol), dem Grignard-Reagenz (2.63 mL, 0.80M, 2.10 mmol) und Benzaldehyd (0.31 mL, 0.32 g, 3.0 mmol) synthetisiert, durch Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Pentan/Diethylether 4:1 bis 1:3) gereinigt und als rote Kristalle (667 mg, 1.85 mmol, 92%) isoliert. Es wurde eine grüne und dann blaue Färbung bei der Trocknung auf SiO₂ beobachtet, die jedoch keinen Einfluss auf Reinheit des Produkts oder die Ausbeute hatte.



Schmelzpkt.: 138-139 °C (unter Braunfärbung)

IR: (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3092 (m), 2911 (m), 1949 (s), 1866 (vs), 1636 (m), 1596 (s, br), 1375 (m), 1233 (m), 818 (m), 765 (m) cm⁻¹.

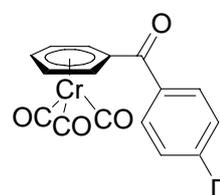
¹H-NMR: (300 MHz, Aceton-*d*6): δ 7.85 (d, ³*J* = 9.1 Hz 2H), 6.80 (d, ³*J* = 9.1 Hz 2H), 6.15 (d, ³*J* = 6.3 Hz 2H), 5.89 (t, ³*J* = 6.3 Hz, 1H), 5.70 (dd, ³*J* = 6.3 Hz, 2H), 3.10 (s, 6H).

¹³C-NMR: (75 MHz, Aceton-*d*6): δ 233.7, 191.1, 155.2, 133.1 (CH), 124.7, 112.2 (CH), 103.8, 98.1 (CH), 97.4 (CH), 92.9 (CH), 40.7 (CH₃).

Mikroanal.: für C₁₈H₁₅CrNO₄ berechnet: C 59.84% H 4.18% N 3.88%
 gefunden: C 59.86% H 4.13% N 3.93%

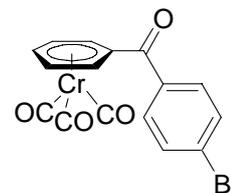
4.3.9. (4-*d*-Benzoyl)-tricarbonylchrombenzol (**11s**)

Nach AAV12 wurde das verwendete Grignard-Reagenz (Variante 1) aus 4-*d*-1-brombenzol¹⁵⁹ (3.16 g, 20.0 mmol), Magnesium (535 mg, 22.0 mmol) und LiCl (848 mg, 20.0 mmol) synthetisiert. (4-*d*-benzoyl)-tricarbonylchrombenzol (**11s**) wurde aus Tricarbonylchrombenzaldehyd (484 mg, 2.00 mmol), dem Grignard-Reagenz (3.96 mL, 0.53M, 2.10 mmol) und Benzaldehyd (0.31 mL, 0.32 g, 3.0 mmol) synthetisiert, durch Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Pentan/Diethylether 8:1 bis 2:1) und Kristallisation gereinigt und als rote Kristalle (462 mg, 1.45 mmol, 72%) isoliert.



4.3.11. (4-Brombenzoyl)-tricarbonylchrombenzol (**11u**)

Nach AAV12 wurde das verwendete Grignard-Reagenz (Variante 2) aus 4-Brom-1-iodbenzol (622 mg, 2.20 mmol) und *i*PrMgCl • LiCl (1.68 mL, 1.25M, 2.10 mmol) synthetisiert. (4-Brombenzoyl)-tricarbonylchrombenzol (**11u**) wurde aus Tricarbonylchrombenzaldehyd (484 mg, 2.00 mmol), dem Grignard-Reagenz und Benzaldehyd (0.31 mL, 0.32 g, 3.0 mmol) synthetisiert, durch Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Pentan/ Diethylether 10:1 bis 1:1) und Kristallisation gereinigt und als rote Kristalle (467 mg, 1.18 mmol, 59%) isoliert.



Schmelzpkt.: 136-137 °C

IR: (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3098 (m), 1961 (s), 1868 (vs), 1651 (s), 1584 (m), 1510 (m), 1296 (m), 1263 (m), 1009 (w), 839 (w), 759 (w) cm⁻¹.

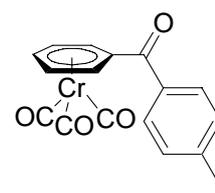
¹H-NMR: (300 MHz, Aceton-*d*6): δ 7.90-7.69 (m, 4H), 6.22 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 2H), 6.01 (t, ³*J* = 6.6 Hz, 1H), 5.71 (dd, ³*J* = 6.6 Hz, 2H).

¹³C-NMR: (75 MHz, Aceton-*d*6): δ 232.8, 193.6, 137.1, 133.2 (CH), 132.1 (CH), 127.8, 98.4, 98.2 (CH), 98.1 (CH), 92.7 (CH).

Mikroanal.: für C₁₆H₉BrCrO₄ berechnet: C 48.39% H 2.28%
 gefunden: C 48.37% H 2.37%

4.3.12. (4-Iodbenzoyl)-tricarbonylchrombenzol (**11v**)

Nach AAV12 wurde das verwendete Grignard-Reagenz (Variante 2) aus 1,4-Diiodbenzol (726 mg, 2.20 mmol) und *i*PrMgCl • LiCl (1.68 mL, 1.25M, 2.10 mmol) synthetisiert. (4-Iodbenzoyl)-tricarbonylchrombenzol (**11v**) wurde aus Tricarbonylchrombenzaldehyd (484 mg, 2.00 mmol), dem Grignard-Reagenz und Benzaldehyd (0.31 mL, 0.32 g, 3.0 mmol) synthetisiert, durch Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Pentan/ Diethylether 8:1 bis 2:1) und Kristallisation gereinigt und als rote Kristalle (248 mg, 0.558 mmol, 28%) isoliert.



Schmelzpkt.: 160-161 °C

IR: (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3099 (m), 1968 (m), 1893 (vs), 1650 (s), 1579 (m), 1510 (m), 1296 (m), 1262 (m), 1142 (w), 1006 (w), 863 (w), 757 (w) cm⁻¹.

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, Aceton-*d*6): δ 7.98 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 2H), 7.60 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 2H), 6.22 (d, $^3J = 6.5$ Hz, 2H), 6.01 (t, $^3J = 6.5$ Hz, 1H), 5.70 (dd, $^3J = 6.5$ Hz, 2H).

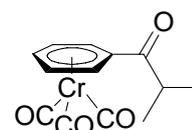
$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, Aceton-*d*6): δ 233.0, 194.0, 139.3 (CH), 137.7, 131.7 (CH), 100.6, 98.5, 98.3 (CH), 98.2 (CH), 92.8 (CH).

Mikroanal.: für $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{CrIO}_4$ berechnet: C 43.27% H 2.04%
 gefunden: C 43.25% H 2.32%

4.3.14. Isopropyl-tricarbonylchromphenyl-keton (11w)

Das verwendete Grignard-Reagenz wurde von Chemetall bezogen.

Benzoyltricarbonylchrombenzol (**11w**) wurde nach AAV12 aus Tricarbonylchrombenzaldehyd (242 mg, 1.00 mmol), *i*PrMgCl • LiCl (0.84 mL, 1.25M, 1.05 mmol) und Benzaldehyd (0.15 mL, 0.16 g,



1.5 mmol) synthetisiert, durch Säulenchromatographie (SiO_2 , *n*-Pentan/ Diethylether 20:1 bis 2:1) und Kristallisation gereinigt und als rote Kristalle (23 mg, 0.0809 mmol, 8%) isoliert. Die Verbindung zersetzt sich bei Raumtemperatur und in Lösung. Sie kann bei -30°C unter Lichtausschluss gelagert werden.

Schmelzpkt.: 44-45 $^\circ\text{C}$

IR: (KBr): $\tilde{\nu} = 3090$ (w), 2982 (m), 2936 (w), 2874 (w), 1982 (w), 1958 (m, br), 1894 (s), 1864 (vs), 1676 (s), 1518 (w), 1460 (w), 1388 (w). 1214 (m), 1004 (w), 969 (w) cm^{-1} .

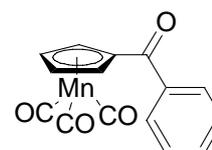
$^1\text{H-NMR}$: (200 MHz, Aceton-*d*6): δ 6.37 (dd, $^3J = 6.6$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz, 2H), 6.01 (td, $^3J = 6.6$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz, 1H), 5.67 (dd, $^3J = 6.6$ Hz, 2H), 3.36 (sept, $^3J = 6.8$ Hz, 1H), 1.20 (d, $^3J = 6.8$ Hz, 6H).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, Aceton-*d*6): δ 233.3, 204.3, 98.4 (CH), 97.4, 96.8 (CH), 93.0 (CH), 35.8 (CH), 20.6 (CH_3).

4.3.14. Benzoylcymantren (11k)

Das verwendete Grignard-Reagenz wurde von Chemetall bezogen.

Benzoylcymantren (**11k**) wurde nach AAV12 aus Cymantrenaldehyd (204 mg, 0.879 mmol), PhMgCl • LiCl (0.64 mL, 1.44M, 0.92 mmol) und Benzaldehyd (0.13 mL, 0.14 g, 1.3 mmol) synthetisiert, durch Säulenchromatographie (SiO_2 , *n*-Pentan/ Diethylether 6:1 bis 1:1) und Kristallisation gereinigt und als rote Kristalle (271 mg, 0.851 mmol, 85%) isoliert.



Schmelzpkt.: 70-71 °C

IR: (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3268 (w), 3111 (m), 3070 (w), 2018 (m), 1948 (m), 1926 (s), 1913 (vs), 1639 (s), 1597 (m), 1453 (m), 1443 (m), 1375 (m), 1286 (m), 1170 (w), 1066 (w), 1038 (w), 855 (w), 842 (w), 721 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, Aceton-*d*6): δ 7.90-7.77 (m, 2H), 7.69-7.46 (m, 3H), 5.70 (s, 2H), 5.21 (s, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, Aceton-*d*6): δ 195.1, 192.8, 139.4, 133.9 (CH), 130.0 (CH), 129.5 (CH), 93.8, 90.1 (CH), 86.2 (CH).

EI MS: (70 eV): m/z (%) = 308 (7) [M^+], 252 (16) [M^+-2CO], 224 (100) [M^+-3CO], 132 (20), 55 (10).

HR EI MS: für $^{12}\text{C}_{15}\text{H}_9\text{Mn}^{55}\text{O}_4$: berechnet: 307.9881
gefunden: 307.9895.

Mikroanal.: für $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{MnO}_4$ berechnet: C 58.46% H 2.94%
gefunden: C 58.28% H 3.33%

4.4. Asymmetrische Synthese von Benzhydroderivaten aus Tricarbonylchromkomplexen

4.4.1. Allgemeine Arbeitsvorschrift für die CBS-Reduktion von Tricarbonylchromkomplexen (AAV13)

Zunächst wurde eine Boran-Lösung bei RT hergestellt.

Variante 1 (ohne Additiv): Boran-Dimethylsulfid-Komplex (0.95 mL, 0.76 g, 10 mmol) wurde mit THF auf 10 mL aufgefüllt.

Variante 2 (mit *N,N*-Diethylanilin als Additiv): Boran-Dimethylsulfid-Komplex (0.95 mL, 0.76 g, 10 mmol) wurde zunächst in THF (5 mL) gelöst, mit *N,N*-Diethylanilin (1.59 mL, 1.49 g, 10.0 mmol) versetzt und anschließend mit THF auf 10 mL aufgefüllt.

Die Tricarbonylchromketone **11** (ca. 0.5 mmol) wurden in THF (2 mL) gelöst. In einem Schlenkgefäß wurde das Oxazaborolidin (*S*)-CBS (CBS-Katalysator, 20 mol%) in THF (0.5 mL) gelöst. Anschließend wurden die Lösung des Tricarbonylchromketons **11** und die Boran-Lösung (1M, 1.4 Äquiv.) bei 0 °C (Variante 1, ohne Additiv) oder bei RT (Variante 2, mit *N,N*-Diethylanilin als Additiv) innerhalb von 30 min gleichzeitig zugegeben. Die Farbänderung vom Rotorange des Ketons zum hellen Gelb des Alkohols zeigt den Reaktionsfortschritt an. Nach dem Ende des Zutropfens wurde noch 10 min gerührt und anschließend Wasser (0.1 mL) zugegeben (VORSICHT: heftige Gasentwicklung) und die

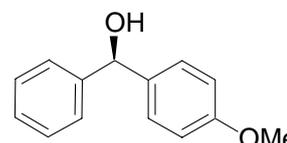
Mischung über eine kurze Chromatographiesäule (40 mL SiO₂; *n*-Pentan/Diethylether 1:3) filtriert. Das Eluat wurde mit THF (10 mL), Triethylamin (0.1 mL) und Iod (1.1 Äquiv.) versetzt und 1 h bei RT gerührt. Anschließend gab man ges. Na₂S₂O₃-Lösung zu, trennte die organische Phase ab und extrahierte die wässrige zweimal mit je 10 mL Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Die Rohprodukte wurden durch Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Pentan/Diethylether 20:1, 6:1, 2:1) gereinigt.

4.4.2. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung der racemischen Benzhydrolderivate (AAV14)

Das wie in AAV12 beschriebene hergestellte Grignard-Reagenz wurde ohne weiteres Lösungsmittel bei 0 °C mit Benzaldehyd (1.0 Äquiv.) versetzt. Nach 12 h bei RT wurde das Gemisch mit ges. NH₄Cl-Lösung versetzt und mit Diethylether (20 mL/mmol) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Die Rohprodukte wurden durch Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Pentan/Diethylether 20:1, 6:1, 2:1) gereinigt.

4.4.3. (*R*)-(4-Methoxyphenyl)phenylmethanol (**12a**)¹⁶⁰

Entsprechend AAV13 (Variante 1) wurde das Tricarbonylchromphenylketon **11m** (106 mg, 0.304 mmol) mit dem CBS-Katalysator (28 mg, 0.10 mmol, 33 mol%) und Boran-Lösung (0.45 mL, 0.45 mmol, 1.5 Äquiv.) reduziert. Die



reduziert. Die Dekomplexierung erfolgte mit Iod (85 mg, 0.33 mmol). Das Benzhydrolderivat **12a** wurde als farblos kristalliner Feststoff isoliert (59 mg, 0.28 mmol, 91%, 93% *ee*).

Zur Synthese der racemischen Referenzverbindung nach AAV14 wurde Grignard-Reagenz (siehe Abschnitt 4.3., 2.44 mL, 0.82M, 2.00 mmol) mit Benzaldehyd (0.20 mL, 0.21 g, 1.97 mmol) umgesetzt. Das racemische Benzhydrolderivat (388 mg, 1.81 mmol, 92%) wurde in Form farblos kristalliner Kristalle erhalten.

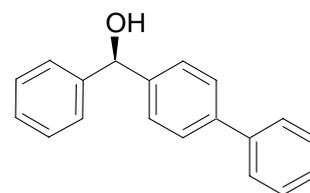
Schmelzpkt.: 47-48 °C

¹⁶⁰ C. Bolm, F. Schmidt, L. Zani, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1367.

- IR:** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3398 (s, br), 3010 (m), 2952 (m), 2836 (m), 1619 (m), 1510 (s), 1494 (m), 1444 (m), 1240 (s), 1172 (s), 1032 (s), 1018 (s), 1008 (s), 809 (m), 725 (s), 696 (m) cm^{-1} .
- $^1\text{H-NMR}$:** (400 MHz, C_6D_6): δ 7.34-7.27 (m, 2H), 7.20-7.10 (m, 3H), 7.09-7.01 (m, 2H), 6.71 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 2H), 5.50 (s, 1H), 3.26 (s, 3H), 1.79 (s, br, 1H).
- $^{13}\text{C-NMR}$:** (100 MHz, C_6D_6): δ 159.5, 145.1, 137.1, 128.5 (CH), 128.3 (CH), 127.3 (CH), 126.9 (CH), 114.0 (CH), 75.8 (CH), 54.7 (CH_3).
- EI MS:** (70 eV): m/z (%) = 214 (37) [M^+], 197 (16), 153 (13), 137 (43), 109 (100), 105 (56), 77 (50).
- HR EI MS:** für $^{12}\text{C}_{14}^1\text{H}_{14}^{16}\text{O}$: berechnet: 214.0988
 gefunden: 214.0997.
- chir. HPLC:** OJ, *n*-Heptan: 80%, *iso*-Propanol 20%; 0.8 ml/min; 229 nm: Retentionszeit (min): 20.3 (*R*), 22.5 (*S*); 93% *ee* (*R*).

4.4.4. (*R*)-(*p*-Biphenyl)phenylmethanol (**12b**)¹⁶¹

Entsprechend AAV13 (Variante 1) wurde das Tricarbonylchromphenylketon **11n** (201 mg, 0.510 mmol) mit dem CBS-Katalysator (28 mg, 0.10 mmol, 20 mol%) und Boran-Lösung (0.61 mL, 0.61 mmol, 1.2 Äquiv.) reduziert. Die Dekomplexierung erfolgte mit Iod (142 mg, 0.561 mmol). Das Benzhydrolderivat **12b** wurde als farbloser kristalliner Feststoff isoliert (133 mg, 0.510 mmol, 100%, 67% *ee*).



Entsprechend AAV13 (Variante 2) wurde das Tricarbonylchromphenylketon **11n** (193 mg, 0.484 mmol) mit dem CBS-Katalysator (1M in Toluol, 0.10 mL, 0.10 mmol, 20 mol%) und Boran-Lösung (0.59 mL, 0.59 mmol, 1.2 Äquiv.) reduziert. Die Dekomplexierung erfolgte mit Iod (137 mg, 0.538 mmol). Das Benzhydrolderivat **12b** wurde als farbloser kristalliner Feststoff isoliert (124 mg, 0.475 mmol, 97%, 89% *ee*).

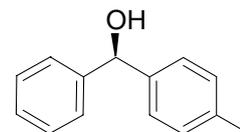
Zur Synthese der racemischen Referenzverbindung nach AAV14 wurde Grignard-Reagenz (siehe Abschnitt 4.3., 17.5 mL, 0.40M, 7.00 mmol) mit Benzaldehyd (0.75 mL, 0.78 g, 7.4 mmol) umgesetzt. Das racemische Benzhydrolderivat (1.78 g, 6.83 mmol, 98%) wurde in Form farbloser Kristalle erhalten.

Schmelzpkt.: 93-94 °C

- IR:** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3246 (s, br), 3027 (m), 1486 (m), 1451 (w), 1179 (w), 1032 (m), 1016 (m), 1005 (m), 808 (w), 756 (s), 727 (m), 694 (s) cm^{-1} .
- $^1\text{H-NMR}$:** (400 MHz, C_6D_6): δ 7.30-7.22 (m, 4H), 7.18-7.13 (m, 3H), 7.06-7.00 (m, 2H), 7.00-6.92 (m, 4H), 6.91-6.86 (m, 1H) 5.50 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 1.62 (s, 1H).
- $^{13}\text{C-NMR}$:** (100 MHz, C_6D_6): δ 144.7, 143.8, 141.3, 140.6, 129.0 (CH), 128.6 (CH), 127.6 (CH), 127.4 (CH), 127.4 (CH), 127.3 (CH), 127.0 (CH), 76.0 (CH).
- EI MS:** (70 eV): m/z (%) = 260 (49) [M^+], 258 (50), 244 (21), 181 (100), 155 (77), 105 (98), 77 (21).
- HR EI MS:** für $^{12}\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}$: berechnet: 260.1196
gefunden: 260.1191
- chir. HPLC:** AD, *n*-Heptan: 95%, *iso*-Propanol 5%; 0.8 ml/min; 254 nm: Retentionszeit (min): 25.0 (*S*), 27.4 (*R*); 89% *ee* (*R*).

4.4.5. (*R*)-(4-Methylphenyl)phenylmethanol (**12c**)¹⁶⁰

Entsprechend AAV13 (Variante 1) wurde das Tricarbonylchromphenylketon **11q** (166 mg, 0.500 mmol) mit dem CBS-Katalysator (28 mg, 0.10 mmol, 20 mol%) und Boran-Lösung (0.60 mL, 0.60 mmol, 1.2 Äquiv.) reduziert. Die Dekomplexierung erfolgte mit Iod (140 mg, 0.552 mmol). Das Benzhydrolderivat **12c** wurde als farbloser kristalliner Feststoff isoliert (92 mg, 0.46 mmol, 93%, 90% *ee*).



Entsprechend AAV13 (Variante 2) wurde das Tricarbonylchromphenylketon **11q** (154 mg, 0.478 mmol) mit dem CBS-Katalysator (1M in Toluol, 0.10 mL, 0.10 mmol, 20 mol%) und Boran-Lösung (0.52 mL, 0.52 mmol, 1.2 Äquiv.) reduziert. Die Dekomplexierung erfolgte mit Iod (133 mg, 0.526 mmol). Das Benzhydrolderivat **12c** wurde als farbloser kristalliner Feststoff isoliert (90 mg, 0.46 mmol, 95%, 93% *ee*).

Zur Synthese der racemischen Referenzverbindung nach AAV14 wurde Grignard-Reagenz (siehe Abschnitt 4.3., 6.31 mL, 0.81M, 5.11 mmol) mit Benzaldehyd (0.52 mL, 0.54 g, 5.1 mmol) umgesetzt. Das racemische Benzhydrolderivat (958 mg, 4.83 mmol, 95%) wurde in Form farbloser Kristalle erhalten.

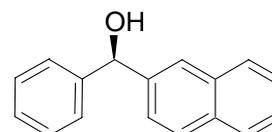
Schmelzpkt.: 56 °C

¹⁶¹ J. Rudolph, F. Schmidt, C. Bolm, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 867.

- IR:** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3345 (s, br), 3062 (m), 3034 (m), 2922 (w), 1510 (s), 1455 (s), 1350 (w), 1294 (w), 1269 (m), 1171 (s), 1038 (s), 1020 (s), 795 (m), 775 (m), 739 (s), 696 (s) cm^{-1} .
- $^1\text{H-NMR}$:** (300 MHz, CDCl_3): δ 7.41-7.22 (m, 7H), 7.15 (d, $^3J = 7.8$ Hz, 2H), 5.80 (s, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.25 (s, br, 1H).
- $^{13}\text{C-NMR}$:** (75 MHz, CDCl_3): δ 143.0, 140.9, 137.2, 129.1, 128.4, 127.4, 126.5, 126.4, 76.1, 21.1.
- EI MS:** (70 eV): m/z (%) = 198 (59) [M^+], 183 (44), 165 (20), 119 (91), 105 (100), 92 (56), 77 (43).
- HR EI MS:** für $^{12}\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}$: berechnet: 198.1040
gefunden: 198.1058
- chir. HPLC:** OD, *n*-Heptan: 94%, *iso*-Propanol 6%; 0.7 ml/min; 222 nm: Retentionszeit (min): 17.9 (S), 20.1 (R); 93% *ee* (R).

4.4.6. (*R*)-(2-Naphthyl)phenylmethanol (**12d**)¹⁶²

Entsprechend AAV13 (Variante 1) wurde das Tricarbonylchromphenylketon **11p** (184 mg, 0.500 mmol) mit dem CBS-Katalysator (28 mg, 0.10 mmol, 20 mol%) und Boran-Lösung (0.60 mL, 0.60 mmol, 1.2 Äquiv.) reduziert. Die Dekomplexierung erfolgte mit Iod (140 mg, 0.552 mmol). Das Benzhydrolderivat **12d** wurde als farbloser kristalliner Feststoff isoliert (104 mg, 0.444 mmol, 89%, 81% *ee*).



Entsprechend AAV13 (Variante 2) wurde das Tricarbonylchromphenylketon **11p** (175 mg, 0.475 mmol) mit dem CBS-Katalysator (1M in Toluol, 0.10 mL, 0.10 mmol, 20 mol%) und Boran-Lösung (0.71 mL, 0.71 mmol, 1.5 Äquiv.) reduziert. Die Dekomplexierung erfolgte mit Iod (133 mg, 0.526 mmol). Das Benzhydrolderivat **12d** wurde als farbloser kristalliner Feststoff isoliert (105 mg, 0.450 mmol, 95%, 94% *ee*).

Zur Synthese der racemischen Referenzverbindung nach AAV14 wurde Grignard-Reagenz (siehe Abschnitt 4.3., 12.0 mL, 0.47M, 5.64 mmol) mit Benzaldehyd (0.60 mL, 0.63 g, 5.9 mmol) umgesetzt. Das racemische Benzhydrolderivat (1.24 g, 5.29 mmol, 94%) wurde in Form farbloser Kristalle erhalten.

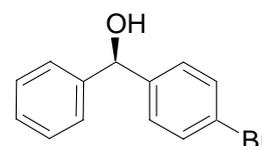
Schmelzpkt.: 89-90 °C

¹⁶² X. Wu, X. Liu, G. Zhao, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2299.

- IR:** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3201 (vs, br), 1492 (m), 1454 (m), 1291 (m), 1164 (m), 1034 (s), 1022 (s), 814 (s), 738 (s), 698 (s) cm^{-1} .
- $^1\text{H-NMR}$:** (400 MHz, C_6D_6): δ 7.60 (s, 1H), 7.48-7.34 (m, 3H), 7.20-7.13 (m, 2H), 7.12-7.04 (m, 2H), 7.01-6.92 (m, 3H), 6.91-6.85 (m, 1H), 5.46 (d, $^3J = 2.1$ Hz, 1H), 1.76 (d, $^3J = 2.1$ Hz, 1H).
- $^{13}\text{C-NMR}$:** (100 MHz, C_6D_6): δ 144.5, 142.1, 133.8, 133.4, 128.6 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 127.9 (CH), 127.6 (CH), 127.1 (CH), 126.3 (CH), 126.0 (CH), 125.5 (CH), 125.4 (CH), 76.3 (CH).
- EI MS:** (70 eV): m/z (%) = 234 (81) [M^+], 215 (22), 202 (13), 155 (37), 129 (100), 105 (97), 77 (25).
- HR EI MS:** für $^{12}\text{C}_{17}^1\text{H}_{14}^{16}\text{O}$: berechnet: 234.1040
gefunden: 234.1052.
- chir. HPLC:** OD, *n*-Heptan: 90%, *iso*-Propanol 10%; 1.0 ml/min; 228 nm: Retentionszeit (min): 14.7 (*S*), 18.0 (*R*); 94% *ee* (*R*).

4.4.7. (*R*)-(4-Bromphenyl)phenylmethanol (**12e**)¹⁶²

Entsprechend AAV13 (Variante 1) wurde das Tricarbonylchromphenylketon **11u** (193 mg, 0.486 mmol) mit dem CBS-Katalysator (27 mg, 0.10 mmol, 20 mol%) und Boran-Lösung (0.58 mL, 0.58 mmol, 1.2 Äquiv.) reduziert. Die Dekomplexierung erfolgte mit Iod (136 mg, 0.535 mmol). Das Benzhydrolderivat **12e** wurde als farbloser kristalliner Feststoff isoliert (128 mg, 0.486 mmol, 100%, 55% *ee*).



Entsprechend AAV13 (Variante 2) wurde das Tricarbonylchromphenylketon **11u** (202 mg, 0.509 mmol) mit dem CBS-Katalysator (1M in Toluol, 0.10 mL, 0.10 mmol, 20 mol%) und Boran-Lösung (0.61 mL, 0.61 mmol, 1.2 Äquiv.) reduziert. Die Dekomplexierung erfolgte mit Iod (142 mg, 0.560 mmol). Das Benzhydrolderivat **12e** wurde als farbloser kristalliner Feststoff isoliert (128 mg, 0.486 mmol, 96%, 88% *ee*).

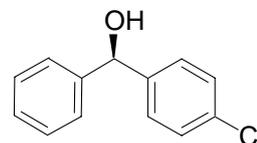
Zur Synthese der racemischen Referenzverbindung nach AAV14 wurde Grignard-Reagenz (siehe Abschnitt 4.3.) aus 4-Brom-1-iodbenzol (868 mg, 2.22 mmol) und *i*PrMgCl • LiCl (2.22 mL, 1.38M, 3.07 mmol) hergestellt und mit Benzaldehyd (0.31 mL, 0.32 g, 3.02 mmol) umgesetzt. Das racemische Benzhydrolderivat (693 mg, 2.63 mmol, 87%) wurde in Form farbloser Kristalle erhalten.

Schmelzpkt.: 60-62 °C

- IR:** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3278 (m, br), 3060 (w), 3029 (w), 1484 (m), 1450 (m), 1398 (m), 1183 (m), 1070 (m), 1032 (m), 1019 (s), 1007 (s), 848 (m), 839 (m), 792 (s), 751 (s), 740 (s), 696 (s) cm^{-1} .
- $^1\text{H-NMR}$:** (300 MHz, CDCl_3): δ 7.36 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 2H), 7.27-7.09 (m, 7H), 5.68 (s, 1H), 2.05 (s, 1H).
- $^{13}\text{C-NMR}$:** (75 MHz, CDCl_3): δ 143.3, 142.7, 131.5, 128.6, 128.2, 127.8, 126.5, 121.4, 75.6.
- EI MS:** (70 eV): m/z (%) = 264 (10) [M^+ ; ^{81}Br], 262 (11) [M^+ ; ^{79}Br], 185 (25), 183 (22), 165 (15), 105 (100), 77 (32).
- HR EI MS:** für $^{12}\text{C}_{13}\text{H}_{11}^{81}\text{Br}^{16}\text{O}$: berechnet: 263.9967
 gefunden: 263.9966.
 für $^{12}\text{C}_{13}\text{H}_{11}^{79}\text{Br}^{16}\text{O}$: berechnet: 261.9988
 gefunden: 261.9982
- chir. HPLC:** AD, *n*-Heptan: 90%, *iso*-Propanol 10%; 0.75 ml/min; 225 nm: Retentionszeit (min): 16.7 (*R*), 18.2 (*S*); 88% *ee* (*R*).

4.4.8. (*R*)-(4-Chlorphenyl)phenylmethanol (**12f**)¹⁶⁰

Entsprechend AAV13 (Variante 2) wurde das Tricarbonylchromphenylketon **11t** (182 mg, 0.516 mmol) mit dem CBS-Katalysator (1M in Toluol, 0.10 mL, 0.10 mmol, 20 mol%) und Boran-Lösung (0.62 mL, 0.62 mmol, 1.2 Äquiv.) reduziert. Die



reduziert. Die Dekomplexierung erfolgte mit Iod (144 mg, 0.568 mmol). Das Benzhydrolderivat **12f** wurde als farbloser kristalliner Feststoff isoliert (95 mg, 0.52 mmol, quant., 90% *ee*).

Zur Synthese der racemischen Referenzverbindung nach AAV14 wurde Grignard-Reagenz (siehe Abschnitt 4.3., 13.0 mL, 0.81M, 10.5 mmol) mit Benzaldehyd (1.10 mL, 1.15 g, 10.8 mmol) umgesetzt. Das racemische Benzhydrolderivat (1.90 mg, 8.70 mmol, 81%) wurde in Form farbloser Kristalle erhalten.

Schmelzpkt.: 61-63 °C

- IR:** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3351 (s, br), 3064 (w), 3030 (w), 2899 (w), 1486 (s), 1453 (m), 1402 (m), 1192 (m), 1086 (m), 1034 (m), 1022 (s), 1012 (s), 792 (s), 759 (s), 716 (m), 697 (s) cm^{-1} .
- $^1\text{H-NMR}$:** (300 MHz, CDCl_3): δ 7.29-7.15 (m, 9H), 5.70 (s, 1H), 2.21 (s, 1H).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): δ 143.4, 142.2, 133.2, 128.6, 128.5, 127.9, 127.8, 126.5, 75.6.

EI MS: (70 eV): *m/z* (%) = 218 (13) [M⁺], 165 (11), 139 (34), 105 (100), 77 (37).

HR EI MS: für ¹²C₁₃¹H₁₁³⁷Cl¹⁶O: berechnet: 220.0463

gefunden: 220.0490.

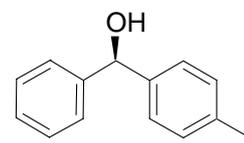
für ¹²C₁₃¹H₁₁³⁵Cl¹⁶O: berechnet: 218.0493

gefunden: 218.0497

chir. HPLC: AD, *n*-Heptan: 95%, *iso*-Propanol 5%; 1.0 ml/min; 225 nm: Retentionszeit (min): 12.6 (*R*), 13.7 (*S*); 93% *ee* (*R*).

4.4.9. (*R*)-(4-Iodphenyl)phenylmethanol (**12g**)

Entsprechend AAV13 (Variante 2) wurde das Tricarbonylchromphenylketon **11v** (135 mg, 0.304 mmol) mit dem CBS-Katalysator (1M in Toluol, 0.060 mL, 0.060 mmol, 20 mol%) und Boran-Lösung (0.36 mL, 0.36 mmol, 1.2 Äquiv.) reduziert. Die Dekomplexierung erfolgte mit Iod (85 mg, 0.33 mmol). Das Benzhydrolderivat **12g** wurde als farbloser kristalliner Feststoff isoliert (89 mg, 0.29 mmol, 94%, 86% *ee*).



Zur Synthese der racemischen Referenzverbindung nach AAV14 wurde Grignard-Reagenz (siehe Abschnitt 4.3.) aus 1,4-Diiodbenzol (1.54 g, 4.68 mmol) und *i*PrMgCl • LiCl (3.39 mL, 1.38M, 4.68 mmol) hergestellt und mit Benzaldehyd (0.50 mL, 0.52 g, 4.91 mmol) umgesetzt. Das racemische Benzhydrolderivat (1.05 g, 3.39 mmol, 72%) wurde in Form farbloser Kristalle erhalten.

$[\alpha]_D = -4.8^\circ$ (c = 0.46, EtOH)

Schmelzpkt.: 70-72 °C

IR: (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3303 (s, br), 3060 (m), 3026 (m), 2881 (w), 1481 (m), 1451 (m), 1394 (m), 1188 (w), 1002 (s), 788 (s), 749 (s), 695 (s) cm⁻¹.

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): δ 7.66 (d, ³*J* = 8.1 Hz, 2H), 7.38-7.22 (m, 5H), 7.12 (d, ³*J* = 8.1 Hz, 2H), 5.76 (s, 1H), 2.19 (s, br, 1H)

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): δ 143.4, 143.3, 137.5, 128.6, 128.4, 127.9, 126.5, 93.0, 75.7.

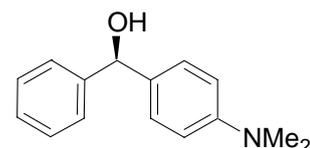
EI MS: (70 eV): *m/z* (%) = 310 (24) [M⁺], 231 (29), 165 (12), 105 (100), 77 (21).

HR EI MS: für $^{12}\text{C}_{13}^{1}\text{H}_{11}^{127}\text{I}^{16}\text{O}$: berechnet: 309.9855
 gefunden: 309.9831.

chir. HPLC: AD, *n*-Heptan: 90%, *iso*-Propanol 10%; 0.7 ml/min; 235 nm: Retentionszeit (min): 12.8 (*R*), 14.4 (*S*); 86% *ee* (*R*).

4.4.10. (*R*)-(4-*N,N*-Dimethylaminophenyl)phenylmethanol (**12h**)

Entsprechend AAV13 (Variante 1) wurde das Tricarbonylchromphenylketon **11r** (170 mg, 0.470 mmol) mit dem CBS-Katalysator (1M in Toluol, 0.090 mL, 0.090 mmol, 20 mol%) und Boran-Lösung (0.57 mL, 0.57 mmol, 1.2 Äquiv.) reduziert.



Die Dekomplexierung erfolgte mit Iod (346 mg, 1.36 mmol). Das

Benzhydrolderivat **12h** wurde als farbloser kristalliner Feststoff isoliert (103 mg, 0.453 mmol, 96%, 84% *ee*). Abweichend von AAV13 erfolgt die Reinigung durch Säulenchromatographie mit *n*-Pentan/Diethylether 8:1 (Zusatz von 5 Vol-% Triethylamin), 3:1, 1:1.

Zur Synthese der racemischen Referenzverbindung nach AAV14 wurde Grignard-Reagenz (siehe Abschnitt 4.3., 6.39 mL, 0.80M, 5.11 mmol) mit Benzaldehyd (0.52 mL, 0.54 g, 5.1 mmol) umgesetzt. Das racemische Benzhydrolderivat (1.15 g, 5.06 mmol, 99%) wurde in Form farbloser Kristalle erhalten. Abweichend von AAV14 erfolgte die Reinigung durch Säulenchromatographie wie bei der nicht-racemischen Verbindung.

$[\alpha]_{\text{D}} = +33.3^{\circ}$ ($c = 0.51$, EtOH)

Schmelzpkt.: 68 °C (unter Grünfärbung)

IR: (KBr): $\tilde{\nu} = 3273$ (s, br), 3027 (w), 2880 (m), 2799 (m), 1613 (s), 1520 (s), 1444 (m), 1342 (s), 1164 (m), 1012 (s), 793 (s), 695 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3): δ 7.42-7.16 (m, 7H), 6.69 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 2H), 5.77 (d, $^3J = 3.4$ Hz, 1H), 2.92 (s, 6H), 2.13 (d, $^3J = 3.4$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3): δ 150.2, 144.3, 132.0, 128.3, 127.7, 127.1, 126.3, 112.5, 76.0, 40.6.

EI MS: (70 eV): m/z (%) = 227 (100) [M^+], 210 (100), 150 (61), 122 (37), 105 (21), 77 (20).

HR EI MS: für $^{12}\text{C}_{15}^{1}\text{H}_{17}^{14}\text{N}^{16}\text{O}$: berechnet: 227.1305
 gefunden: 227.1297.

chir. HPLC: OD-H, *n*-Heptan: 80%, *iso*-Propanol 20%; 0.6 ml/min; 261 nm: Retentionszeit (min): 25.8, 27.6; 84% *ee*.

5. Experimente zur asymmetrischen Reformatsky-Reaktion

5.1. Allgemeine Arbeitsvorschriften

5.1.1. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung des Reformatsky-Reagens und Umsetzung mit Aldehyden (AAV15)

In einem 25-mL-Dreihalskolben mit Rückflusskühler, Tropftrichter und Thermometer wurde Zink (1.26 g, 19.3 mmol) in THF (8 mL) suspendiert. Unter heftigem Rühren wurde die Temperatur auf 40 °C gesteigert und Trimethylsilylchlorid (0.30 mL, 0.26 g, 2.4 mmol) zugesetzt. Die Mischung wurde auf 55 °C erwärmt und 15 min bei dieser Temperatur gehalten. Der Druck im Kolben wurde durch Verbindung mit dem MPV auf 330 mbar abgesenkt. Dadurch wird die Temperatur bei 37 °C (Rückfluss THF) gehalten. Bromessigsäuremethylester wurde im Laufe von 10 min zugesetzt (exotherme Reaktion) und danach weitere 5 min gerührt. Der Kolben wurde wieder mit Inertgas gefüllt und man ließ verbleibendes festes Material absetzen. Die überstehende Flüssigkeit wurde vorsichtig mit einer Kanüle abgesaugt; sie kann bei Raumtemperatur einige Tage gelagert werden. Die Konzentration wurde durch Titration mit Iod (etwa 1.0 mmol) in THF (2 mL) bei 0 °C bestimmt. Eine typische Konzentration ist 1.7M.

(-)-DAIB (**123**, 1.18 Äquiv., ca. 0.5 mmol) wurde in THF (0.5 mL) gelöst und Diethylzink (2M in THF, 0.60 Äquiv.) bei 0 °C zugesetzt. Nachdem die Mischung für 10 min gerührt worden war, wurde die Temperatur auf -20 °C abgesenkt und das Reformatsky-Reagenz (1.12 Äquiv.) zugesetzt. Die Mischung wurde dann 10 min gerührt und eine Lösung des Aldehyds (1.00 Äquiv.) in THF (0.5 mL) mit Tetradecan als internem Standard zugesetzt. Die Reaktion wurde 12 h gerührt und langsam auf 0 °C erwärmt. Dann wurde ges. NH₃-Lösung (3 mL) und ges. NH₄Cl-Lösung (30 mL) zugesetzt. Die Mischung wurde mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Die β -Hydroxyalkohole wurden durch Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Pentan/Diethylether) gereinigt.

5.1.2. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung des Difluorzink-Reagenz und Umsetzung mit Aldehyden (AAV16)

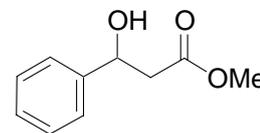
Zink (358 mg, 5.47 mmol) wurde in THF (1.5 mL) suspendiert und Trimethylsilylchlorid (0.050 mL, 43 mg, 0.39 mmol) zugegeben. Die Mischung wurde unter heftigem Rühren auf 60 °C erwärmt und 15 min bei dieser Temperatur gehalten. Der Kolben wurde aus dem Heizbad entfernt und Bromdifluoressigsäureethylester (1.11 g, 5.47 mmol) in THF (9.5 mL) langsam zugegeben. Die Mischung wurde 25 min bei 50 °C gerührt. Man erhält das Difluorzink-Reagenz als 0.4M Lösung.

(-)-DAIB (**123**, 1.18 Äquiv. ca. 0.5 mmol) wurde in THF (0.5 mL) gelöst und Diethylzink (2M in THF, 0.60 Äquiv.) bei 0 °C zugesetzt. Nachdem die Mischung für 10 min gerührt worden war, wurde die Temperatur auf -10 °C abgesenkt und das Difluorzink-Reagenz (1.12 Äquiv.) zugesetzt. Die Mischung wurde dann 10 min gerührt und eine Lösung des Aldehyds (1.00 Äquiv.) in THF (0.5 mL) mit Tetradecan als internem Standard wurde zugesetzt. Die Reaktion wurde 12 h gerührt und langsam auf 10 °C erwärmt. Dann wurde ges. NH₃-Lösung (3 mL) und ges. NH₄Cl-Lösung (30 mL) zugesetzt. Die Mischung wurde mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Die β -Hydroxyalkohole wurden durch Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Pentan/Diethylether) gereinigt. Die flüchtigen Produkte dürfen nicht länger im Hochvakuum getrocknet werden.

5.2. Darstellung der β -Hydroxyester 14a-p

5.2.1. (S)-3-Phenyl-3-hydroxypropansäuremethylester (**14a**)¹⁶³

Entsprechend AAV15 wurde (-)-DAIB (110 mg, 0.558 mmol) mit Diethylzink (0.17 mL, 2.0M, 0.34 mmol) dem Reformatsky-Reagenz (0.29 mL, 1.84M, 0.53 mmol) und Benzaldehyd (49 mg, 0.46 mmol) umgesetzt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Pentan/Diethylether 10:1 bis 2:1) wurde der β -Hydroxyalkohol **14a** (64.1 mg, 0.356 mmol, 75%) erhalten.



¹⁶³ Denmark, S. E.; Beutner, G. L.; Wynn, T.; Eastgate, M. D., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3774-3789.

$[\alpha]_D = -17.0^\circ$ (c 1.00, MeOH)

IR: (KBr): $\tilde{\nu} = 3031$ (w), 2953 (w), 1722 (vs), 1437 (s), 1268 (s), 1198 (s), 1160 (s), 1059 (m), 1014 (s), 986 (m), 760 (m), 698 (s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3): δ 7.29-7.13 (m, 5H), 5.02 (dd, $^3J = 8.6$ Hz, $^3J = 4.2$ Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.92 (s, br, 1H), 2.71-2.54 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3): δ 172.7, 142.5, 128.5 (CH), 127.8 (CH), 125.6 (CH), 70.3 (CH), 51.9 (CH_3), 43.1 (CH_2).

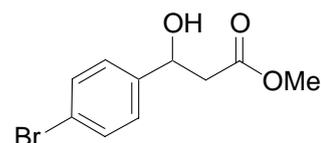
EI MS: (70 eV): m/z (%) = 180 (24) [M^+], 107 (100), 79 (43), 77 (50).

HR EI MS: für $^{12}\text{C}_{10}^{1}\text{H}_{12}^{16}\text{O}_3$: berechnet: 180.0786
gefunden: 180.0769.

chir GC: Dex-CB: (120 °C): 42.8 min (*R*), 43.5 min (*S*); 86% *ee*.

5.2.2. (*S*)-3-(4-Bromphenyl)-3-hydroxypropansäuremethylester (**14b**)

Entsprechend AAV15 wurde (-)-DAIB (109 mg, 0.552 mmol) mit Diethylzink (0.17 mL, 2.0M, 0.34 mmol), dem Reformatsky-Reagenz (0.29 mL, 1.84M, 0.53 mmol) 4-Brombenzaldehyd (82 mg, 0.44 mmol) umgesetzt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (SiO_2 , *n*-Pentan/Diethylether 10:1 bis 2:1) wurde der β -Hydroxyalkohol **14b** (78 mg, 0.30 mmol, 87% bezogen auf 79% Umsatz) erhalten.



$[\alpha]_D = -30.3$ (c = 2.43, CHCl_3)

Schmelzpkt.: 48 °C

IR: (KBr): $\tilde{\nu} = 2996$ (w), 2954 (w), 2906 (w), 1705 (vs), 1489 (m), 1442 (m), 1303 (s), 1266 (s), 1166 (s), 1075 (m), 1062 (s), 1012 (m), 820 (m), 522 (m) cm^{-1} .

EI MS: (70 eV): m/z (%) = 260 (20) [M^+ ; ^{81}Br], 258 (22) [M^+ ; ^{79}Br], 187 (82), 185 (100), 157 (18), 105 (16), 77 (46).

HR EI MS: für $^{12}\text{C}_{10}^{1}\text{H}_{11}^{81}\text{Br}^{16}\text{O}_3$: berechnet: 259.9898
gefunden: 259.9894.

für $^{12}\text{C}_{10}^{1}\text{H}_{11}^{79}\text{Br}^{16}\text{O}_3$: berechnet: 257.9892
gefunden: 257.9910.

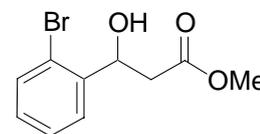
$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3): δ 7.48 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 2H), 7.25 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 2H), 5.13-5.05 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.27 (d, $^3J = 3.5$ Hz, 1H), 2.78-2.64 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3): δ 172.6, 141.4, 131.7 (CH), 127.4 (CH), 121.6, 69.7 (CH), 52.0 (CH_3), 42.9 (CH_2).

chir GC: Dex-CB: (155 °C): 27.3 min (*R*), 28.5 min (*S*); 81% *ee*.

5.2.3. (*S*)-3-(2-Bromphenyl)-3-hydroxypropansäuremethylester (**14c**)¹⁶⁴

Entsprechend AAV15 wurde (-)-DAIB (112 mg, 0.568 mmol) mit Diethylzink (0.17 mL, 2.0M, 0.34 mmol), dem Reformatsky-Reagenz (0.30 mL, 1.78M, 0.53 mmol) und 2-Brombenzaldehyd



(89 mg, 0.48 mmol) umgesetzt. Nach Reinigung durch

Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Pentan/Diethylether 10:1 bis 2:1) wurde der β -Hydroxyalkohol **14c** (80 mg, 0.31 mmol, 91% bezogen auf 71% Umsatz) erhalten.

$[\alpha]_D = -29.7$ ($c = 1.58$; Aceton)

IR: (KBr): $\tilde{\nu} = 2952$ (m), 2921 (m), 1738 (vs), 1438 (s), 1199 (m), 1166 (m), 1074 (m), 1022 (s), 757 (m) cm⁻¹.

EI MS: (70 eV): m/z (%) = 187 (28) [$M^+ - \text{CH}_3\text{CO}_2(\text{CH}_3)$, ⁷⁹Br], 185 (100) [$M^+ - \text{CH}_3\text{CO}_2(\text{CH}_3)$, ⁷⁹Br], 157 (24), 76 (18); kein Molpeak.

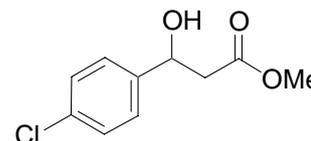
¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): δ 7.61 (dd, ³*J* = 7.4 Hz, ⁴*J* = 1.8 Hz, 1H), 7.51 (dd, ³*J* = 7.9 Hz, ⁴*J* = 1.3 Hz, 1H), 7.34 (ddd, ³*J* = 7.4 Hz, ⁴*J* = 1.3 Hz, 1H), (ddd, ³*J* = 7.9 Hz, ⁴*J* = 1.8 Hz, 1H), 5.43 (dd, ³*J* = 9.7 Hz, ³*J* = 2.7 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.45 (s, br, 1H), 2.87 (dd, ²*J* = 16.6 Hz, ³*J* = 2.7 Hz, 1H), 2.56 (dd, ²*J* = 16.6 Hz, ³*J* = 9.7 Hz, 1H).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): δ 172.8, 141.4, 132.6 (CH), 129.1 (CH), 127.8 (CH), 127.3 (CH), 121.4, 69.2 (CH), 52.0 (CH₃), 41.3 (CH₂).

chir GC: Dex-CB: (150 °C): 23.3 min (*S*), 24.2 min (*R*); 78% *ee*.

5.2.4. (*S*)-3-(4-Chlorphenyl)-3-hydroxypropansäuremethylester (**14d**)¹⁶⁵

Entsprechend AAV15 wurde (-)-DAIB (133 mg, 0.674 mmol) mit Diethylzink (0.64 mL, 0.63M, 0.41 mmol), dem Reformatsky-Reagenz (0.38 mL, 1.70M, 0.64 mmol) und 4-Chlorbenzaldehyd (81 mg, 0.57 mmol) umgesetzt. Nach



Reinigung durch Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Pentan/Diethylether 10:1 bis 1:1) wurde der β -Hydroxyalkohol **14d** (71 mg, 0.33 mmol, 68% bezogen auf 85% Umsatz) erhalten.

¹⁶⁴ Ruck, R. T.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2882-2883.

¹⁶⁵ Ratovelomanana-Vidal, V.; Girard, C.; Touati, R.; Tranchier, J. P.; Hassine, B. B.; Genêt, J. P. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 261-274.

$[\alpha]_D = -12.9$ ($c = 1.21$; CH_3OH)

IR: (KBr): $\tilde{\nu} = 2953$ (w), 1722 (s), 1492 (m), 1437 (m), 1408 (w), 1358 (w), 1282 (m), 1197 (m), 1162 (s), 1088 (m), 1013 (s), 829 (s) cm^{-1} .

EI MS: (70 eV): m/z (%) = 214 (16) [M^+], 141 (100), 113 (19), 77 (39).

HR EI MS: für $^{12}\text{C}_{10}^{1}\text{H}_{11}^{35}\text{Cl}^{16}\text{O}_3$: berechnet: 214.0397
gefunden: 214.0388.

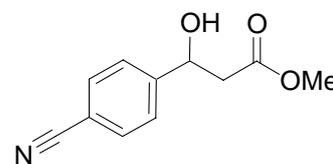
$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, C_6D_6): δ 7.09 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 2H), 6.94 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 2H), 4.82 (ddd, $^3J = 9.0$ Hz, $^3J = 3.8$ Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.01 (d, $^3J = 3.8$ Hz, 1H), 2.42 (dd, $^2J = 16.3$ Hz, $^3J = 9.0$ Hz, 1H), 2.27 (dd, $^2J = 16.3$ Hz, $^3J = 3.8$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, C_6D_6): δ 172.2, 141.9, 133.4, 128.7 (CH), 127.4 (CH), 69.6 (CH), 51.3 (CH_3), 43.3 (CH_2).

chir GC: Dex-CB: (160 °C): 13.9 min (*R*), 14.4 min (*S*); 80% *ee*.

5.2.5. (*S*)-3-(4-Cyanophenyl)-3-hydroxypropansäuremethylester (**14e**)¹⁶⁶

Entsprechend AAV15 wurde (-)-DAIB (101 mg, 0.512 mmol) mit Diethylzink (0.15 mL, 2.0M, 0.30 mmol), dem Reformatsky-Reagenz (0.26 mL, 1.84M, 0.49 mmol) und 4-Cyanobenzaldehyd (54 mg, 0.41 mmol) umgesetzt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (SiO_2 ,



n-Pentan/Diethylether 5:1 bis 1:2) wurde der β -Hydroxyalkohol **14e** (66 mg, 0.32 mmol, 88% bezogen auf 89% Umsatz) erhalten.

$[\alpha]_D = -33.7$ ($c = 1.18$; CHCl_3)

IR: (KBr): $\tilde{\nu} = 2955$ (m), 2922 (w), 2851 (w), 2230 (s), 1732 (vs), 1610 (m), 1505 (w), 1438 (s), 1202 (s), 1166 (s), 1073 (m), 843 (m), 565 (m) cm^{-1} .

EI MS: (70 eV): m/z (%) = 205 (44) [M^+], 145 (28), 132 (100), 130 (54), 104 (59), 74 (86).

HR EI MS: für $^{12}\text{C}_{11}^{1}\text{H}_{11}^{14}\text{N}^{16}\text{O}_3$: berechnet: 205.0739
gefunden: 205.0748.

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3): δ 7.64 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 2H), 7.49 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 2H), 5.21-5.13 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.52 (d, $^3J = 3.5$ Hz, 1H), 2.76-2.63 (m, 2H).

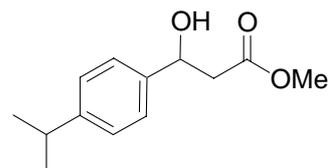
¹⁶⁶ Suh, Y.; Rieke, R. D. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1807-1809. (racemic)

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): δ 172.3, 147.6, 132.4 (CH), 126.4 (CH), 118.6, 111.6, 69.5 (CH), 52.0 (CH₃), 42.7 (CH₂).

chir GC: Dex-CB: (155 °C über 30 min, dann 5 °C/min über 5 min, dann 160 °C): 46.8 min (*R*), 48.5 min (*S*); 72% *ee*.

5.2.6. (*S*)-3-(4-*iso*-Propylphenyl)-3-hydroxypropansäuremethylester (**14f**)

Entsprechend AAV15 wurde (-)-DAIB (133 mg, 0.674 mmol) mit Diethylzink (0.21 mL, 1.9M, 0.40 mmol), dem Reformatsky-Reagenz (0.38 mL, 1.70M, 0.64 mmol) und 4-*iso*-Propylbenzaldehyd (85 mg, 0.57 mmol) umgesetzt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (SiO₂,



n-Pentan/Diethylether 10:1 bis 1:1) wurde der β-Hydroxyalkohol **14f** (72 mg, 0.32 mmol, 90% bezogen auf 63% Umsatz) erhalten.

$[\alpha]_D = -14.0$ (c = 1.04; CH₃OH)

IR: $\tilde{\nu} = 3456$ (w), 2958 (s), 2871 (m), 1732 (s), 1436 (m), 1362 (w), 1200 (m), 1159 (s), 1054 (m), 1034 (m), 832 (m) cm⁻¹.

EI MS: (70 eV): *m/z* (%) = 222 (13) [M⁺], 179 (28), 149 (100), 133 (17), 105 (21), 91 (14), 79 (18).

HR EI MS: für ¹²C₁₃¹H₁₈¹⁶O₃: berechnet: 222.1256

gefunden: 222.1234.

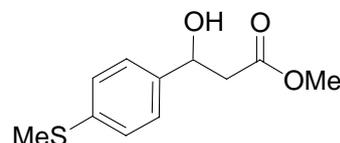
¹H-NMR: (300 MHz, C₆D₆): δ 7.25 (dd, ³*J* = 8.2 Hz, 2H), 7.07 (dd, ³*J* = 8.2 Hz 2H), 5.05 (ddd, ³*J* = 9.2 Hz, ³*J* = 3.8 Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.05 (d, ³*J* = 3.8 Hz, 1H), 2.78-2.59 (m, 2H), 2.46 (dd, ²*J* = 16.1 Hz, ³*J* = 3.8 Hz, 1H), 1.13 (d, ³*J* = 7.1 Hz, 6H).

¹³C-NMR: (75 MHz, C₆D₆): δ 172.5, 148.2, 141.1, 126.9 (CH), 126.1 (CH), 70.4 (CH), 51.2 (CH₃), 43.7 (CH₂), 34.1 (CH), 24.1 (CH₃).

chir GC: Dex-CB: (160 °C): 14.9 min (*R*), 15.5 min (*S*); 88% *ee*.

5.2.7. (*S*)-3-(4-Methylthiophenyl)-3-hydroxypropansäuremethylester (**14g**)

Entsprechend AAV15 wurde (-)-DAIB (140 mg, 0.728 mmol) mit Diethylzink (0.23 mL, 1.9M, 0.44 mmol), dem Reformatsky-Reagenz (0.41 mL, 1.70M, 0.69 mmol)



und 4-Methylthiobenzaldehyd (94 mg, 0.62 mmol) umgesetzt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Pentan/Diethylether 3:1 bis 1:1) wurde der β -Hydroxyalkohol **14g** (74 mg, 0.33 mmol, 93% bezogen auf 57% Umsatz) erhalten.

$[\alpha]_D = -14.5$ (c = 2.06; CH₃OH)

Schmp.: 89-90 °C

IR: $\tilde{\nu} = 3405$ (s), 2996 (w), 2952 (w), 1696 (s), 1437 (m), 1262 (m), 1247 (m), 1164 (m), 816 (m) cm⁻¹.

EI MS: (70 eV): m/z (%) = 226 (22) [M⁺], 153 (100), 109 (21).

HR EI MS: für ¹²C₁₁¹H₁₄³²S¹⁶O₃: berechnet: 226.0664
gefunden: 226.0660.

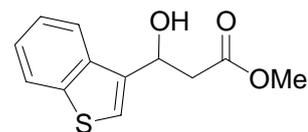
¹H-NMR: (300 MHz, C₆D₆): δ 7.14-7.06 (m, 4H), 4.96 (ddd, ³J = 9.2 Hz, ³J = 3.8 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.06 (d, ³J = 3.8 Hz, 1H), 2.56 (dd, ²J = 16.0 Hz, ³J = 9.2 Hz, 1H), 2.40 (dd, ²J = 16.0 Hz, ³J = 3.8 Hz, 1H), 1.99 (s, 3H).

¹³C-NMR: (75 MHz, C₆D₆): δ 172.3, 140.4, 138.3, 126.9 (CH), 126.5 (CH), 70.0 (CH), 51.6 (CH₃), 43.9 (CH₂), 15.8 (CH₃).

chir GC: Dex-CB: (160 °C): 40.1 min (*R*), 41.6 min (*S*); 93% *ee*.

5.2.8. (S)-3-(3-Benzothieryl)-3-hydroxypropansäuremethylester (14h)

Entsprechend AAV15 wurde (-)-DAIB (107 mg, 0.542 mmol) mit Diethylzink (0.16 mL, 2.0M, 0.32 mmol), dem Reformatsky-Reagenz (0.31 mL, 1.65M, 0.52 mmol) und Benztiophen-3-carbaldehyd (75 mg, 0.46 mmol) umgesetzt. Nach Reinigung



durch Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Pentan/Diethylether 10:1 bis 1:1) wurde der β -Hydroxyalkohol **14h** (64 mg, 0.27 mmol, 94% bezogen auf 62% Umsatz) erhalten.

$[\alpha]_D = -47.5$ (c = 1.46; CHCl₃)

IR: (KBr): $\tilde{\nu} = 3081$ (w), 2952 (w), 1732 (vs), 1460 (w), 1437 (m), 1279 (m), 1167 (s), 1069 (m), 762 (s), 736 (s) cm⁻¹.

EI MS: (70 eV): m/z (%) = 236 (48) [M⁺], 163 (100), 135 (81), 91 (19).

HR EI MS: für ¹²C₁₂¹H₁₂¹⁶O₃³²S: berechnet: 236.0507
gefunden: 236.0489.

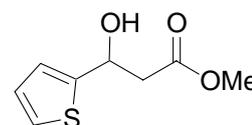
¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): δ 7.90-7.81 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.41-7.31 (m, 2H), 5.56-5.49 (td, ³J = 6.3 Hz, ³J = 3.9 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.36 (d, ³J = 3.9 Hz, 1H), 2.91 (d, ³J = 6.3 Hz, 2H).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): δ 172.7, 140.9, 137.3, 136.9, 124.5 (CH), 124.2 (CH), 122.9 (CH), 122.6 (CH), 122.0 (CH), 66.1 (CH), 52.0 (CH₃), 41.4 (CH₂).

chir GC: Dex-CB: (160 °C): 58.6 min (*S*), 60.5 min (*R*); 90% *ee*.

5.2.9. (*S*)-3-(2-Thienyl)-3-hydroxypropansäuremethylester (**14i**)¹⁶⁵

Entsprechend AAV15 wurde (-)-DAIB (105 mg, 0.532 mmol) mit Diethylzink (0.15 mL, 2.0M, 0.30 mmol), dem Reformatsky-Reagenz (0.30 mL, 1.78M, 0.53 mmol) und Thiophen-2-carbaldehyd (48 mg, 0.43 mmol) umgesetzt. Nach Reinigung durch



Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Pentan/Diethylether 10:1 bis 1:1) wurde der β-Hydroxyalkohol **14i** (58 mg, 0.31 mmol, 85% bezogen auf 86% Umsatz) erhalten.

[α]_D = -25.0 (c = 0.90; CHCl₃)

IR: (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3108 (w), 2954 (m), 1732 (vs), 1439 (s), 1354 (m), 1284 (m), 1216 (s), 1168 (s), 1065 (m), 1040 (m), 853 (m), 705 (s) cm⁻¹.

EI MS: (70 eV): *m/z* (%) = 186 (44) [M⁺], 154 (6), 126 (7), 113 (100), 85 (42).

HR EI MS: für ¹²C₈¹H₁₀¹⁶O₃³²S: berechnet: 186.0351
gefunden: 186.0331.

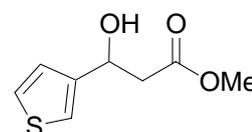
¹H-NMR: (600 MHz, CDCl₃): δ 7.29-7.27 (m, 1H), 7.02-6.98 (m, 2H), 5.41 (dd, *J* = 8.6 Hz, *J* = 4.3 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.41 (s, br, 1H), 2.95-2.86 (m, 2H).

¹³C-NMR: (151 MHz, CDCl₃): δ 172.3, 146.2, 126.7 (CH), 124.9 (CH), 123.6 (CH), 66.5 (CH), 52.0 (CH₃), 43.0 (CH₂).

chir. HPLC: OD-H, *n*-Heptan: 84%, *iso*-Propanol 16%; 0.8 ml/min; 233 nm: Retentionszeit (min): 10.0 (*S*), 28.4 (*R*); 93% *ee*.

5.2.10. (*S*)-3-(3-Thienyl)-3-hydroxypropansäuremethylester (**14j**)

Entsprechend AAV15 wurde (-)-DAIB (112 mg, 0.568 mmol) mit Diethylzink (0.17 mL, 2.0M, 0.34 mmol), dem Reformatsky-Reagenz (0.33 mL, 1.65M, 0.54 mmol) und Thiophen-3-carbaldehyd (54 mg, 0.48 mmol) umgesetzt. Nach Reinigung durch



Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Pentan/Diethylether 10:1 bis 1:1) wurde der β -Hydroxyalkohol **14j** (69 mg, 0.37 mmol, 87% bezogen auf 88% Umsatz) erhalten.

$[\alpha]_D = -35.3$ ($c = 1.19$; CHCl₃)

IR: (KBr): $\tilde{\nu} = 3105$ (w), 2953 (w), 1732 (vs), 1438 (m), 1280 (m), 1210 (m), 1167 (s), 1067 (m), 1034 (m), 791 (m) cm⁻¹.

EI MS: (70 eV): m/z (%) = 186 (47) [M⁺], 154 (12), 137 (8), 113 (100), 85 (94).

HR EI MS: für ¹²C₈¹H₁₀¹⁶O₃³²S: berechnet: 186.0351
gefunden: 186.0358.

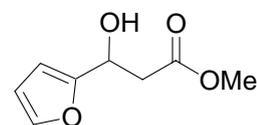
¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): δ 7.30 (dd, ³*J* = 5.0 Hz, ⁴*J* = 2.8 Hz, 1H), 7.22 (dd, ⁴*J* = 2.8 Hz, ⁴*J* = 1.3 Hz, 1H), 7.06 (dd, ³*J* = 5.0 Hz, ⁴*J* = 1.3 Hz, 1H), 5.24-5.16 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.25 (d, ³*J* = 4.0 Hz, 1H), 2.85-2.72 (m, 2H).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): δ 172.6, 143.9, 126.3 (CH), 125.4 (CH), 121.0 (CH), 66.7 (CH), 51.9 (CH₃), 42.4 (CH₂).

chir GC: Dex-CB: (120 °C): 50.4 min (*R*), 51.3 min (*S*); 93% *ee*.

5.2.11. (*S*)-3-(2-Furyl)-3-hydroxypropansäuremethylester (**14k**)¹⁶⁵

Entsprechend AAV15 wurde (-)-DAIB (104 mg, 0.527 mmol) mit Diethylzink (0.16 mL, 2.0M, 0.32 mmol), dem Reformatsky-Reagenz (0.30 mL, 1.65M, 0.50 mmol) und Furan-2-carbaldehyd (43 mg, 0.49 mmol) umgesetzt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Pentan/Diethylether 10:1 bis 1:1) wurde der β -Hydroxyalkohol **14k** (65 mg, 0.38 mmol, 85%) erhalten.



$[\alpha]_D = -24.1$ ($c = 1.10$; CHCl₃)

IR: (KBr): $\tilde{\nu} = 2955$ (m), 2920 (m), 2851 (w), 1737 (vs), 1504 (w), 1439 (m), 1362 (m), 1284 (m), 1212 (m), 1165 (m), 1066 (w), 1031 (m), 1012 (m), 742 (m), 600 (w) cm⁻¹.

EI MS: (70 eV): m/z (%) = 170 (39) [M⁺], 152 (16) [M⁺ - H₂O], 121 (10), 110 (11), 97 (100).

HR EI MS: für ¹²C₈¹H₁₀¹⁶O₄: berechnet: 170.0579
gefunden: 170.0561.

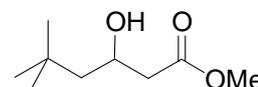
¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): δ 7.36 (dd, ³J = 1.9 Hz, ⁴J = 0.9 Hz, 1H), 6.32 (dd, ³J = 3.3 Hz, ³J = 1.9 Hz, 1H), 6.28-6.25 (m, 1H), 5.17-5.09 (ddd, ³J = 8.2 Hz, ³J = 4.4 Hz, ³J = 4.9 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.18 (d, ³J = 4.9 Hz, 1H), 2.91 (dd, ²J = 16.5 Hz, ³J = 8.2 Hz, 1H), 2.81 (dd, ²J = 16.5 Hz, ³J = 4.4 Hz, 1H).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): δ 172.3, 154.7, 142.2 (CH), 110.2 (CH), 106.3 (CH), 64.1 (CH), 51.9 (CH₃), 39.6 (CH₂).

chir GC: Dex-CB: (105 °C): 35.3 min (*R*), 36.0 min (*S*); 84% *ee*.

5.2.12. (*R*)-3-Hydroxy-5,5-dimethylhexansäuremethylester (**14I**)¹⁶⁷

Entsprechend AAV15 wurde (-)-DAIB (123 mg, 0.623 mmol) mit Diethylzink (0.59 mL, 0.63M, 0.37 mmol), dem Reformatsky-Reagenz (0.35 mL, 1.70M, 0.59 mmol) und 3,3-Dimethylbutanal (53 mg, 0.53 mmol) umgesetzt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Pentan/Diethylether 20:1 bis 2:1) wurde der β-Hydroxyalkohol **14I** (57 mg, 0.33 mmol, 81% bezogen auf 77% Umsatz) erhalten.



[α]_D = +3.7 (c = 0.54; CH₃OH)

IR: (Film): $\tilde{\nu}$ = 2952 (s), 2907 (m), 2870 (w), 1733 (s), 1438 (w), 1364 (m), 1248 (m), 1202 (m), 1175 (m), 1149 (m), 1048 (w) cm⁻¹.

EI MS: (70 eV): *m/z* (%) = 173 (0.2) [M-H]⁺, 141 (17), 109 (16), 103 (100), 74 (31), 71 (38), 57 (84).

HR EI MS: für ¹²C₉¹H₁₇¹⁶O₃ [M-H]⁺: berechnet: 173.1178
gefunden: 173.1173.

¹H-NMR: (300 MHz, C₆D₆): δ 4.14-4.03 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.70 (d, ³J = 4.4 Hz, 1H), 2.23 (dd, ²J = 16.3 Hz, ³J = 8.6 Hz, 1H), 2.11 (dd, ²J = 16.3 Hz, ³J = 4.0 Hz, 1H), 1.39 (dd, ²J = 14.1 Hz, ³J = 8.4 Hz, 1H), 1.06-0.85 (m, 1H), 0.96 (s, 9H).

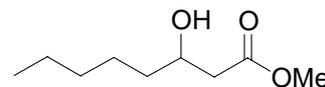
¹³C-NMR: (75 MHz, C₆D₆): δ 173.1, 65.9 (CH), 51.0 (CH₃), 50.2 (CH₂), 43.1 (CH₂), 30.3, 30.2 (CH₃).

chir GC: Dex-CB: (115 °C): 6.7 min (*S*), 7.1 min (*R*); 92% *ee*.

¹⁶⁷ Sugimura, T.; Nakagawa, S.; Tai, A. *Bull Chem Soc. Jpn.* **2002**, *75*, 355-363.

5.2.13. (*R*)-3-Hydroxyoctansäuremethylester (**14m**)¹⁶⁸

Entsprechend AAV15 wurde (-)-DAIB (130 mg, 0.659 mmol) mit Diethylzink (0.63 mL, 0.63M, 0.40 mmol), dem Reformatsky-Reagenz (0.37 mL, 1.70M, 0.63 mmol) und Hexanal (56 mg, 0.56 mmol) umgesetzt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Pentan/Diethylether 20:1 bis 2:1) wurde der β -Hydroxyalkohol **14m** (49 mg, 0.28 mmol, 78% bezogen auf 64% Umsatz) erhalten.



$[\alpha]_D = -0.35$ ($c = 0.80$; CH₃OH)

IR: (KBr): $\tilde{\nu} = 2954$ (m), 2930 (s), 2859 (m), 1736 (s), 1438 (m), 1199 (m), 1166 (s), 1126 (m), 1048 (m) cm⁻¹.

EI MS: (70 eV): m/z (%) = 173 (1) [M-H]⁺, 156 (1) [M-H₂O]⁺, 125 (9), 103 (100), 74 (35), 71 (36).

HR EI MS: für ¹²C₉¹H₁₇¹⁶O₃ [M-H]⁺: berechnet: 173.1178
gefunden: 173.1192.

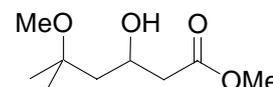
¹H-NMR: (300 MHz, C₆D₆): δ 3.95-3.82 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.73 (d, ³J = 4.4 Hz, 1H), 2.32-2.13 (m, 2H), 1.47-1.08 (m, 8H), 0.87 (t, ³J = 6.9 Hz, 3H).

¹³C-NMR: (75 MHz, C₆D₆): δ 173.1, 68.0 (CH), 51.1 (CH₃), 41.6 (CH₂), 36.9 (CH₂), 32.1 (CH₂), 25.5 (CH₂), 23.0 (CH₂), 14.2 (CH₃).

chir GC: Dex-CB: (120 °C): 9.1 min (*S*), 9.4 min (*R*); 78% *ee*.

5.2.14. (*R*)-3-Hydroxy-5-methoxy-5-methylhexansäuremethylester (**14n**)

Entsprechend AAV15 wurde (-)-DAIB (130 mg, 0.659 mmol) mit Diethylzink (0.63 mL, 0.63M, 0.40 mmol), dem Reformatsky-Reagenz (0.37 mL, 1.70M, 0.63 mmol) und 3-Methoxy-3-methylbutanal (65 mg, 0.56 mmol) umgesetzt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Pentan/Diethylether 10:1 bis 1:2) wurde der β -Hydroxyalkohol **14n** (52 mg, 0.27 mmol, 80% bezogen auf 61% Umsatz) erhalten.



$[\alpha]_D = +0.72$ ($c = 0.83$; CH₃OH)

IR: (Film) $\tilde{\nu} = 3462$ (m), 2973 (m), 2832 (m), 1735 (s), 1437 (w), 1367 (w), 1187 (m), 1160 (m), 1132 (m), 1069 (m), 837 (w) cm⁻¹.

¹⁶⁸ Utaka, M.; Watabu, H.; Higashi, H.; Sakai, T.; Tsuboi, S.; Torii, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *55*, 3917-3921.

EI MS: (70 eV): m/z (%) = 175 (0.1) [$M^+ - CH_3$], 157 (18), 103 (14), 73 (100).

HR EI MS: für $^{12}C_8^{1}H_{15}^{16}O_4$ [$M - CH_3$] $^+$: berechnet: 175.0970

gefunden: 175.0988.

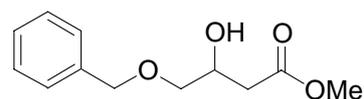
1H -NMR: (300 MHz, C_6D_6): δ 4.57-4.44 (m, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.59 (dd, $^2J = 15.5$ Hz, $^3J = 7.1$ Hz, 1H), 2.32 (dd, $^2J = 15.5$ Hz, $^3J = 5.8$ Hz, 1H), 1.64 (dd, $^2J = 14.3$ Hz, $^3J = 10.0$ Hz, 1H), 1.30 (dd, $^2J = 14.3$ Hz, $^3J = 2.2$ Hz, 1H), 0.99 (s, 3H), 0.87 (s, 3H).

^{13}C -NMR: (75 MHz, C_6D_6): δ 172.0, 75.9, 65.9 (CH), 51.0 (CH₃), 48.7 (CH₃), 47.1 (CH₂), 42.8 (CH₂), 25.5 (CH₃), 23.2 (CH₃).

chir GC: Dex-CB: (115 °C): 12.9 min (S), 13.4 min (R); 74% *ee*.

5.2.15. (S)-4-Benzoyloxy-3-hydroxybutansäuremethylester (140)¹⁶⁹

Entsprechend AAV15 wurde (-)-DAIB (126 mg, 0.639 mmol) mit Diethylzink (0.19 mL, 2.0M, 0.38 mmol), dem Reformatsky-Reagenz (0.34 mL, 1.79M, 0.61 mmol) und 2-Benzoyloxyethanal (82 mg, 0.54 mmol) umgesetzt.



Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (SiO_2 , *n*-Pentan/Diethylether 5:1 bis 1:1) wurde der β -Hydroxyalkohol **140** (84 mg, 0.38 mmol, 87% bezogen auf 79% Umsatz) erhalten.

$[\alpha]_D = -4.8$ (c = 1.22; Aceton)

IR: (KBr): $\tilde{\nu} = 3030$ (w), 2951 (w), 2863 (w), 1731 (s), 1454 (w), 1438 (m), 1361 (m), 1206 (m), 1170 (m), 1075 (s), 737 (s) 699 (s) cm^{-1} .

EI MS: (70 eV): m/z (%) = 224 (0.3) [M^+], 176 (0.3), 164 (1), 103 (15), 100 (15), 91 (100), 71 (13).

HR EI MS: für $^{12}C_{12}^{1}H_{16}^{16}O_4$: berechnet: 224.1049

gefunden: 224.1034.

1H -NMR: (300 MHz, C_6D_6): δ 7.22-7.05 (m, 5H), 4.28-4.13 (m, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.25 (d, $^3J = 5.3$ Hz, 2H), 2.85 (s, br, 1H), 2.43 (dd, $^2J = 16.0$ Hz, $^3J = 7.7$ Hz, 1H), 2.34 (dd, $^2J = 16.0$ Hz, $^3J = 4.9$ Hz, 1H).

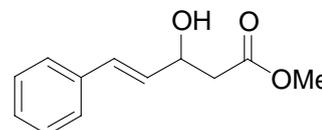
^{13}C -NMR: (75 MHz, C_6D_6): δ 172.2, 138.7, 128.5 (CH), 127.8 (CH), 127.7, 73.6 (CH₂), 73.3 (CH₂), 67.5 (CH), 51.1 (CH₃), 38.4 (CH₂).

¹⁶⁹ a) K. Hinterding, E. N. Jacobsen, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2164-2165. b) T. Hoffmann, D. Seebach, *Liebigs Ann.* **1996**, *8*, 1277-1282.

chir GC: Dex-CB: (135 °C): 54.1 min (*R*), 55.2 min (*S*); 66% *ee*.

5.2.16. (*S*)-3-Hydroxy-5-phenyl-4-(*E*)-pentensäuremethylester (**14o**)¹⁶³

Entsprechend AAV15 wurde (-)-DAIB (110 mg, 0.557 mmol) mit Diethylzink (0.17 mL, 2.0M, 0.34 mmol), dem Reformatsky-Reagenz (0.32 mL, 1.67M, 0.53 mmol) und Zimtaldehyd (63 mg, 0.47 mmol) umgesetzt. Nach Reinigung durch



Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Pentan/Diethylether 10:1 bis 1:1) wurde der β -Hydroxyalkohol **14o** (43 mg, 0.21 mmol, 92% bezogen auf 48% Umsatz) erhalten.

$[\alpha]_D = +4.5$ ($c = 0.45$; Aceton)

IR: (KBr): $\tilde{\nu} = 3027$ (m), 2953 (m), 1732 (vs), 1495 (w), 1438 (s), 1359 (m), 1285 (m), 1167 (s), 1105 (m), 1030 (m), 969 (s), 752 (s), 694 (s) cm⁻¹.

EI MS: (70 eV): m/z (%) = 206 (19) [M⁺], 188 (34) [M⁺ - H₂O], 174 (17), 133 (85), 131 (100), 115 (34), 104 (85), 77 (28).

HR EI MS: für ¹²C₁₂¹H₁₄¹⁶O: berechnet: 206.0943
gefunden: 206.0955.

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): δ 7.34-7.14 (m, 5H), 6.60 (d, ³*J* = 16.0 Hz, 1H), 6.16 (dd, ³*J* = 16.0 Hz, ³*J* = 6.2 Hz, 1H), 4.71-4.63 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.66-2.52 (m, 3H).

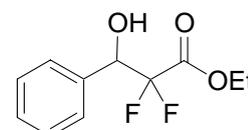
¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): δ 172.6, 136.4, 130.8 (CH), 129.8 (CH), 128.6 (CH), 127.8 (CH), 126.5 (CH), 68.8 (CH), 51.9 (CH₃), 41.3 (CH₂).

chir HPLC: OD-H, *n*-Heptan 90%, *iso*-Propanol 10%; 0.8 mL/min; 250 nm: Retentionszeit (min) 18.0 (*R*), 24.6 (*S*); 71% *ee*.

5.3. Darstellung der Difluor- β -hydroxyester **15a-f**

5.3.1. (*R*)-3-Phenyl-2,2-difluor-3-hydroxypropansäureethylester (**15a**)¹⁷⁰

Entsprechend AAV16 wurde (-)-DAIB (179 mg, 0.907 mmol) mit Diethylzink (0.50 mL, 1.0M, 0.50 mmol), dem Difluorzinkreagenz (2.16 mL, 0.864 mmol) und Benzaldehyd (78 mg, 0.73 mmol) umgesetzt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (SiO₂,



¹⁷⁰ J. M. Andrés, M. M. Martínez, R. Pedrosa, A. Pérez-Encabo, *Synthesis* **1996**, 1070.

n-Pentan/Diethylether 10:1 bis 1:1) wurde der β -Hydroxyalkohol **15a** (127 mg, 0.552 mmol, 82% bezogen auf 92% Umsatz) erhalten.

$[\alpha]_D = -3.30$ ($c = 1.15$; Aceton)

Schmelzpkt.: 85 °C

$^1\text{H-NMR}$: (200 MHz, CDCl_3): δ 7.68-7.31 (m, 5H), 6.45 (s, br, 1H), 5.16 (dd, $^3J(\text{H,F}) = 15.3$ Hz, $^3J(\text{H,F}) = 8.2$ Hz, 1H), 4.30 (q, $^3J = 7.2$ Hz, 2H), 1.28 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H).

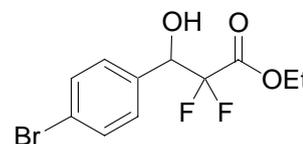
EI MS: (70 eV): m/z (%) = 230 (0.7) [M^+], 210 (1), 194 (1), 107 (100), 79 (59), 77 (32).

HR EI MS: für $^{12}\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{O}_3$: berechnet: 230.0755
gefunden: 230.0764.

chir HPLC: OD-H, *n*-Heptan: 96%, *iso*-Propanol 4%; 0.8 mL/min, 215 nm: Retentionszeit (min) 20.5 (*S*), 22.1 (*R*); 88% *ee*.

5.3.2. (*R*)-3-(4-Bromphenyl)-2,2-difluor-3-hydroxypropansäureethylester (**15b**)

Entsprechend AAV16 wurde (-)-DAIB (108 mg, 0.547 mmol) mit Diethylzink (0.33 mL, 1.0M, 0.33 mmol), dem Difluorzinkreagenz (1.30 mL, 0.520 mmol) und 4-Brombenzaldehyd (86 mg, 0.47 mmol) umgesetzt. Nach



Reinigung durch Säulenchromatographie (SiO_2 , *n*-Pentan/Diethylether 10:1 bis 1:1) wurde der β -Hydroxyalkohol **15b** (114 mg, 0.369 mmol, 83% bezogen auf 96% Umsatz) erhalten.

$[\alpha]_D = -1.2$ ($c = 0.35$; CHCl_3)

IR: (KBr): $\tilde{\nu} = 2986$ (m), 2940 (w), 1759 (s), 1490 (m), 1402 (w), 1376 (m), 1315 (m), 1192 (m), 1108 (s), 1074 (s), 1012 (m), 855 (m), 830 (m), 779 (m), 740 (m) cm^{-1} .

EI MS: (70 eV): m/z (%) = 310 (4) [M^+ ; ^{81}Br], 308 (5) [M^+ ; ^{79}Br], 187 (97), 185 (100), 159 (11), 157 (14), 136 (6), 77 (32).

HR EI MS: für $^{12}\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{Br}^{19}\text{F}_2\text{O}_3$: berechnet: 309.9849
gefunden: 309.9849.
für $^{12}\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{Br}^{19}\text{F}_2\text{O}_3$: berechnet: 307.9860
gefunden: 307.9828.

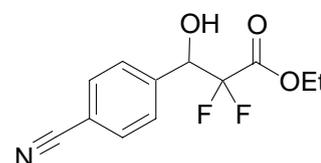
¹H-NMR: (600 MHz, CDCl₃): δ 7.52 (d, ³J = 8.3 Hz, 2H), 7.32 (d, ³J = 8.3 Hz, 2H), 5.14 (dd, ³J(H,F) = 15.5 Hz, ³J(H,F) = 7.4 Hz, 1H), 4.31 (q, ³J = 7.2 Hz, 2H), 2.8 (s, br, 1H), 1.30 (t, ³J = 7.2 Hz, 3H).

¹³C-NMR: (151 MHz, CDCl₃): δ 163.3 (t, ²J(C,F) = 31.7 Hz), 133.4, 131.6 (CH), 129.4 (CH), 123.5, 113.3 (dd, ¹J(C,F) = 261 Hz, ¹J(C,F) = 255 Hz), 73.2 (t, dd, ²J(C,F) = 28.2 Hz, ²J(C,F) = 24.7 Hz, CH), 63.3 (CH₂), 13.9 (CH₃).

chir GC: Dex-CB: (160 °C): 28.4 min (S), 29.4 min (R); 87% *ee*.

5.3.3. (R)-3-(4-Cyanophenyl)-2,2-difluor-3-hydroxypropansäureethylester (15c)¹⁷¹

Entsprechend AAV16 wurde (-)-DAIB (104 mg, 0.527 mmol) mit Diethylzink (0.32 mL, 1.0M, 0.32 mmol), dem Difluorzinkreagenz (1.25 mL, 0.501 mmol) und 4-Cyanobenzaldehyd (59 mg, 0.45 mmol) umgesetzt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (SiO₂,



n-Pentan/Diethylether 5:1 bis 1:2) wurde der β-Hydroxyalkohol **15c** (92 mg, 0.36 mmol, 88% bezogen auf 91% Umsatz) erhalten.

[α]_D = -5.7 (c = 0.46; CHCl₃)

IR: (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2988 (m), 2943 (w), 2233 (s), 1760 (s), 1402 (m), 1376 (m), 1317 (s), 1192 (s), 1105 (s), 1076 (s), 1020 (m), 858 (m), 835 (m), 690 (w), 567 (m) cm⁻¹.

EI MS: (70 eV): *m/z* (%) = 255 (6) [M⁺], 165 (5), 132 (100), 124 (23), 104 (27), 96 (22).

HR EI MS: für ¹²C₁₂¹H₁₁¹⁹F₂¹⁴N¹⁶O₃: berechnet: 255.0707
gefunden: 255.0701.

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ 7.68 (d, ³J = 8.3 Hz, 2H), 7.58 (d, ³J = 8.3 Hz, 2H), 5.30-5.20 (m, 1H), 4.33 (q, ³J = 7.1 Hz, 2H), 3.02-2.93 (m, 1H), 1.31 (t, ³J = 7.1 Hz, 3H).

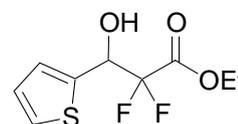
¹³C-NMR: (101 MHz, CDCl₃): δ 163.3 (dd, ²J(C,F) = 32.4 Hz, ²J(C,F) = 30.9 Hz), 133.5, 133.4, 131.6 (CH), 129.4 (CH), 123.5, 113.4 (dd, ¹J(C,F) = 260 Hz, ¹J(C,F) = 255 Hz), 73.2 (t, dd, ²J(C,F) = 28.0 Hz, ²J(C,F) = 24.6 Hz, CH), 63.3 (CH₂), 13.9 (CH₃).

¹⁷¹ O. Jimenez, M. P. Bosch, A. Guerrero, *Synthesis* **2000**, 1917. (Synthese des Racemats)

chir GC: Dex-CB: (160 °C): 50.5 min (*S*), 51.6 min (*R*); 84% *ee*.

5.3.4. (*S*)-3-(2-Thienyl)-2,2-difluor-3-hydroxypropansäureethylester (**15d**)¹⁷²

Entsprechend AAV16 wurde (-)-DAIB (108 mg, 0.547 mmol) mit Diethylzink (0.33 mL, 1.0M, 0.33 mmol), dem Difluorzinkreagenz (1.30 mL, 0.520 mmol) und Thiophen-2-carbaldehyd (52 mg, 0.47 mmol) umgesetzt. Nach Reinigung durch



Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Pentan/Diethylether 12:1 bis 4:1) wurde der β -Hydroxyalkohol **15d** (65 mg, 0.28 mmol, 90% bezogen auf 66% Umsatz) erhalten.

$[\alpha]_D = -11.0$ ($c = 0.58$; CHCl₃)

IR: (KBr): $\tilde{\nu} = 3115$ (w), 2987 (w), 2941 (w), 1759 (s), 1376 (m), 1307 (m), 1220 (m), 1184 (m), 1105 (s), 1043 (s), 855 (m), 778 (w), 711 (s) cm⁻¹.

EI MS: (70 eV): m/z (%) = 236 (4) [M⁺], 196 (6), 167 (4), 113 (100), 85 (25), 71 (20).

HR EI MS: für ¹²C₉¹H₁₀¹⁹F₂¹⁶O₃³²S: berechnet: 236.0319
gefunden: 236.0318.

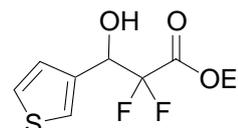
¹H-NMR: (600 MHz, CDCl₃): δ 7.37 (dd, ³*J* = 5.2 Hz, ⁴*J* = 1.1 Hz, 1H), 7.17 (d, br, ³*J* = 3.5 Hz, 1H), 7.03 (dd, ³*J* = 5.2 Hz, ³*J* = 3.5 Hz, 1H), 5.49-5.36 (m, 1H), 4.32 (q, ³*J* = 7.1 Hz, 2H), 2.76 (d, ³*J* = 6.2 Hz, 1H), 1.30 (t, ³*J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C-NMR: (151 MHz, CDCl₃): δ 163.1 (t, ²*J*(C,F) = 31.7 Hz), 136.7, 127.4 (CH), 127.0 (CH), 126.9 (CH), 113.1 (dd, ¹*J*(C,F) = 259 Hz, ¹*J*(C,F) = 256 Hz), 70.4 (dd, ²*J*(C,F) = 28.8 Hz, ²*J*(C,F) = 25.2 Hz, CH), 63.3 (CH₂), 13.8 (CH₃).

chir HPLC: OD-H, *n*-Heptan 92%, *iso*-Propanol 8%; 0.8 mL/min, 235 nm: Retentionszeit (min): 23.0 (*S*), 28.1 (*R*); 90% *ee*.

5.3.5. (*R*)-3-(3-Thienyl)-2,2-difluor-3-hydroxypropansäureethylester (**15e**)

Entsprechend AAV16 wurde (-)-DAIB (108 mg, 0.547 mmol) mit Diethylzink (0.16 mL, 2.0M, 0.32 mmol), dem Difluorzinkreagenz (1.30 mL, 0.520 mmol) und Thiophen-3-aldehyd (52 mg, 0.47 mmol) umgesetzt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (SiO₂,



n-Pentan/Diethylether 12:1 bis 4:1) wurde der β -Hydroxyalkohol **15e** (64 mg, 0.27 mmol, 84% bezogen auf 69% Umsatz) erhalten.

$[\alpha]_D = -2.9$ ($c = 0.82$; Aceton)

IR: (KBr): $\tilde{\nu} = 3114$ (w), 2986 (m), 1759 (vs), 1375 (m), 1307 (m), 1202 (m), 1105 (s), 1073 (s), 776 (m), 691 (m) cm^{-1} .

EI MS: (70 eV): m/z (%) = 236 (16) $[\text{M}^+]$, 143 (7), 113 (100), 85 (34).

HR EI MS: für $^{12}\text{C}_9^{1}\text{H}_{10}^{19}\text{F}^{16}\text{O}_3^{32}\text{S}$: berechnet: 236.0319

gefunden: 236.0291.

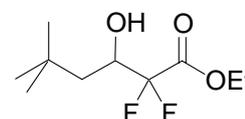
$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, C_6D_6): δ 7.04-6.96 (m, 2H), 6.80 (dd, $^3J = 4.9$ Hz, $^4J = 3.1$ Hz, 1H), 5.13-5.01 (m, 1H), 3.21 (q, $^3J = 7.1$ Hz, 2H), 2.27 (d, br, $^3J = 4.9$ Hz, 1H), 0.76 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, C_6D_6): δ 163.6 (dd, $^2J(\text{C},\text{F}) = 32.6$ Hz, $^2J(\text{C},\text{F}) = 30.8$ Hz), 136.5, 126.9 (CH), 126.0 (CH), 124.7 (CH), 114.4 (dd, $^1J(\text{C},\text{F}) = 260$ Hz, $^1J(\text{C},\text{F}) = 254$ Hz), 70.7 (dd, $^2J(\text{C},\text{F}) = 28.9$ Hz, $^2J(\text{C},\text{F}) = 24.7$ Hz, CH), 62.7 (CH_2), 13.6 (CH_3).

chir GC: Dex-CB: (140 °C): 26.5 min (*S*), 26.8 min (*R*); 87% *ee*.

5.2.6. (*R*)-2,2-Difluor-3-hydroxy-5,5-dimethylhexansäureethylester (**15f**)

Entsprechend AAV16 wurde (-)-DAIB (110 mg, 0.557 mmol) mit Diethylzink (0.17 mL, 2.0M, 0.34 mmol), dem Difluorzinkreagenz (1.32 mL, 0.530 mmol) und 3,3-Dimethylbutanal (48 mg, 0.47 mmol)



umgesetzt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (SiO_2 ,

n-Pentan/Diethylether 20:1 bis 6:1) wurde der β -Hydroxyalkohol **15f** (78 mg, 0.35 mmol, 81% bezogen auf 91% Umsatz) erhalten.

$[\alpha]_D = +17.3$ ($c = 1.07$; Aceton)

IR: (KBr): $\tilde{\nu} = 2958$ (s), 2872 (w), 1760 (s), 1718 (m), 1470 (w), 1370 (m), 1325 (m), 1218 (m), 1104 (s), 1077 (s), 856 (w), 700 (w) cm^{-1} .

EI MS: (70 eV): m/z (%) = 225 (1) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 191 (25), 163 (19), 124 (32), 101 (51), 57 (100).

HR EI MS: für $^{12}\text{C}_{10}^{1}\text{H}_{19}^{19}\text{F}^{16}\text{O}_3^+$: berechnet: 225.1302

gefunden: 225.1301 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

¹H-NMR: (300 MHz, C₆D₆): δ 4.22-4.05 (m, 1H), 3.88 (q, ³J = 7.3 Hz, 2H), 1.64 (d, ²J = 14.7 Hz, 2H), 1.55 (s, br, 1H), 1.33 (dd, ²J = 14.7 Hz, ³J = 9.5 Hz, 1H), 0.84 (t, ³J = 7.3 Hz, 3H), 0.83 (s, 9H).

¹³C-NMR: (75 MHz, C₆D₆): δ 163.9 (dd, ²J(C,F) = 32.6 Hz, ²J(C,F) = 31.4 Hz), 115.7 (dd, ¹J(C,F) = 257 Hz, ¹J(C,F) = 255 Hz), 70.0 (dd, ²J(C,F) = 27.0 Hz, ²J(C,F) = 24.7 Hz, CH), 62.6 (CH₂), 42.9 (CH₂), 29.8 (3CH₃), 13.7 (CH₃).

chir GC: Dex-CB: (130 °C): 5.0 min (S), 5.2 min (R); 80% *ee*.

C.

Anhang

1. Struktur des Umlagerungsprodukts 88

1.1. NMR

1.1.1. Zuordnung

Fehler! Es ist nicht möglich, durch die Bearbeitung von Feldfunktionen Objekte zu erstellen.

Abbildung 23: Zuordnung der Signale in Verbindung 88

Die Zuordnung der Signale gelang durch die Anwendung von COSY-, HETCOR- und COLOC-2D-NMR-Spektren. Die Zuordnung für den Sauerstoffheterocyclus ist dabei in **Tabelle 18** zusammengefasst. Ziffern bezeichnen Kohlenstoffatome und Kleinbuchstaben Wasserstoffatome. Die Signale der Ferrocenrestes finden sich in Abschnitt 3.4.1.

Tabelle 18: Zuordnung des Signale von Verbindung 88

¹ H-NMR			¹³ C-NMR	
Zuordnung	δ [ppm]	Signalform	Zuordnung	δ [ppm]
a	6.75	d, $J = 2$ Hz, 1H	1	123.0 CH
b	6.05	d, $J = 2$ Hz, 1H	2	131.5 C
c	3.28	s, 3H	3	106.0 CH
d	6.91	d, $J = 7.6$ Hz, 1H	4	52.8 CH ₃
e	7.01	ϕ td, $^3J = 7.5$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, 1H	5	160.6 C
f	6.80	ϕ td, $^3J = 7.5$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, 1H	6	110.4 CH
g	7.25	d, $J = 7.6$ Hz, 1H	7	129.4 CH
			8	121.4 CH
			9	119.6 CH
			10	126.8 C

1.1.2. COLOC-Spektrum

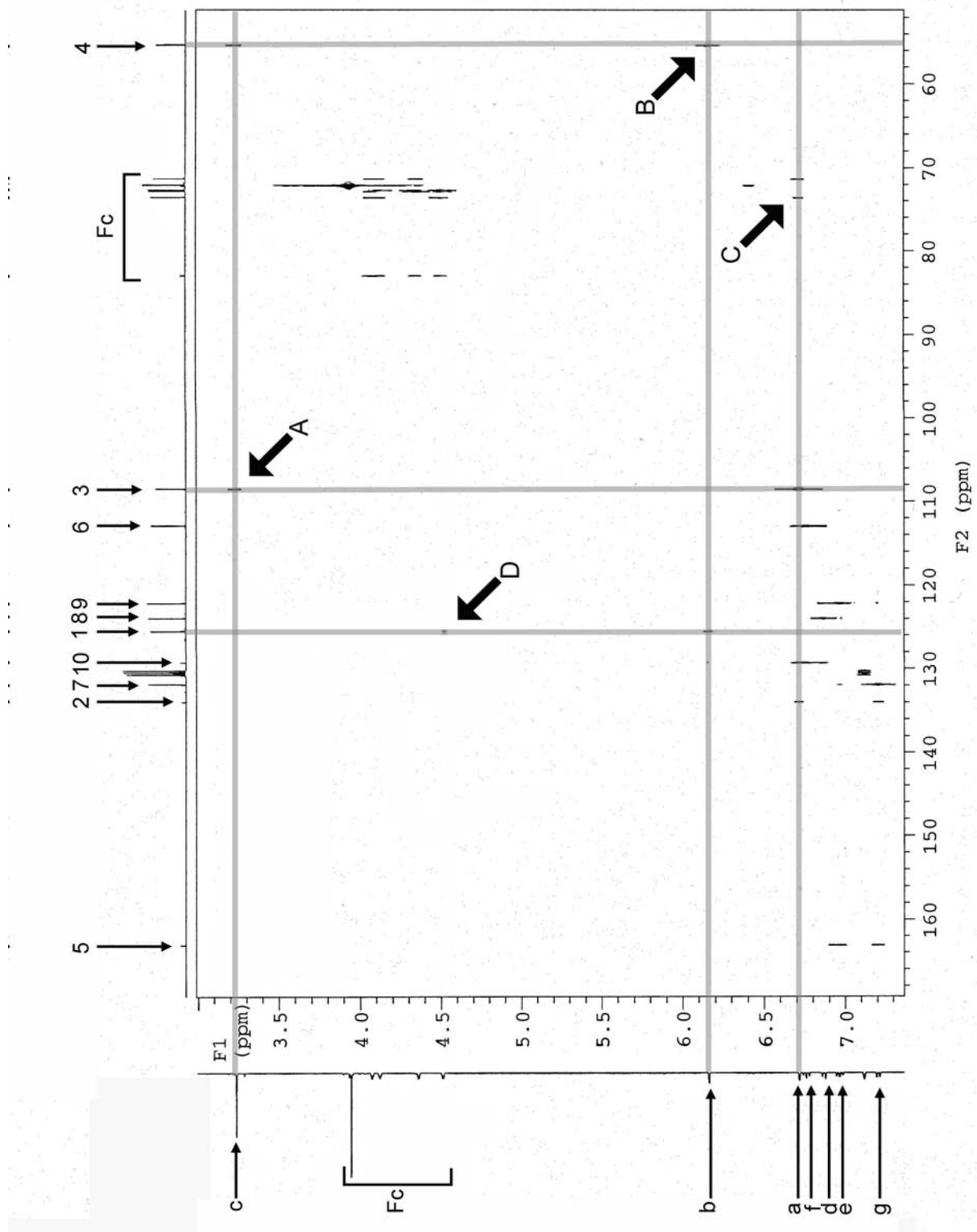


Abbildung 24: COLOC-Spektrum von Verbindung **88**

Das an Position **D** schwach zu erkennende Kreuzsignal der $^3J_{CH}$ -Kopplung des Ferrocenenprotons a_{Fc} mit Kohlenstoffatom **1** und die korrespondierenden Kreuzsignale

zwischen Proton **a** und den Ferrocenkohlenstoffen **2_{Fe}** und **5_{Fe}** an Position **C** belegen eindeutig, dass es sich hier um den verbrückenden Methylenkohlenstoff **1** handelt. Die chemische Verschiebung (123.0 Hz) dieses Kohlenstoffatoms **1** ist nicht mit der Struktur des Methylethers **87** vereinbar. Außerdem wären für den Methylether **88** in den Spektren Kreuzsignale des Kohlenstoffatoms **1** und dem Proton **a** mit der Methoxygruppe (Atome **4** und **c**) zu erwarten. Diese sind jedoch im Spektrum nicht zu finden. Stattdessen zeigt es an Position **B** die $^3J_{\text{CH}}$ -Kopplung zwischen Methoxygruppenkohlenstoffatom **4** und Proton **b** des Acetalkohlenstoffs **3** und die $^3J_{\text{CH}}$ -Kopplung der Methylprotonen **c** mit Kohlenstoff **3** an Position **A**. Dies beweist, dass im Nebenprodukt (**8**) die Methoxygruppe nicht mehr am verbrückenden Kohlenstoffatom **1** gebunden ist.

1.2. Röntgenstrukturanalyse

Daten zu Struktur und Verfeinerung

Empirical formula	C20 H18 Fe O2
Formula weight	346.19
Temperature	295(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Triclinic
Space group	P-1
Unit cell dimensions	a = 8.9816(18) Å $\alpha = 108.85(3)^\circ$ b = 9.1440(18) Å $\beta = 110.99(3)^\circ$ c = 10.937(2) Å $\gamma = 92.45(3)^\circ$
Volume	780.8(4) Å ³
Z	2
Density (calculated)	1.472 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.972 mm ⁻¹
F(000)	360
Crystal size	0.57 x 0.37 x 0.27 mm
Theta range for data collection	2.57 to 26.29 °
Index ranges	0 ≤ h ≤ 11, -11 ≤ k ≤ 11, -13 ≤ l ≤ 12
Reflections collected	3383
Independent reflections	3173 [R(int) = 0.0108]
Absorption correction	Psi-scan
Max. and min. transmission	0.9996 and 0.9254
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	3173 / 0 / 209
Goodness-of-fit on F ²	1.082
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0430, wR2 = 0.1340
R indices (all data)	R1 = 0.0488, wR2 = 0.1400
Largest diff. peak and hole	0.785 and -0.301 e.Å ⁻³

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

	x	y	z	U(eq)
Fe	1531(1)	4226(1)	7922(1)	37(1)
O(1)	-5704(3)	2060(3)	5611(3)	50(1)
O(2)	-3507(3)	3932(3)	7352(3)	41(1)
C(1)	-6016(5)	1569(4)	4205(4)	45(1)
C(2)	-7547(5)	1126(5)	3151(5)	57(1)
C(3)	-7645(6)	628(5)	1790(6)	70(2)
C(4)	-6264(7)	582(5)	1484(5)	66(1)
C(5)	-4729(6)	1046(4)	2568(4)	50(1)
C(6)	-4616(4)	1535(4)	3942(4)	40(1)
C(7)	-3245(4)	1993(4)	5285(4)	35(1)
C(8)	-3963(4)	2399(4)	6395(4)	39(1)
C(9)	-3532(5)	5105(4)	6771(4)	48(1)
C(10)	-1679(4)	1994(4)	5505(4)	39(1)
C(11)	-292(4)	2292(4)	6801(4)	40(1)
C(12)	1255(5)	1901(5)	6844(5)	57(1)
C(13)	2311(5)	2289(5)	8268(6)	65(1)
C(14)	1491(5)	2923(6)	9113(5)	59(1)
C(15)	-126(5)	2944(5)	8233(4)	47(1)
C(16)	3576(5)	5718(5)	8396(5)	53(1)
C(17)	2788(5)	6394(5)	9297(5)	56(1)
C(18)	1217(6)	6509(5)	8475(5)	56(1)
C(19)	1016(5)	5900(5)	7056(5)	54(1)
C(20)	2464(5)	5417(5)	6992(5)	56(1)

Bond lengths [\AA] and angles [$^\circ$].

Fe-C(12)	2.024(4)
Fe-C(13)	2.030(4)
Fe-C(17)	2.033(4)
Fe-C(19)	2.035(4)
Fe-C(14)	2.037(4)
Fe-C(16)	2.038(4)
Fe-C(18)	2.039(4)
Fe-C(20)	2.042(4)
Fe-C(15)	2.043(4)
Fe-C(11)	2.055(4)
O(1)-C(1)	1.371(5)
O(1)-C(8)	1.450(4)
O(2)-C(8)	1.387(4)
O(2)-C(9)	1.409(4)
C(1)-C(2)	1.378(6)
C(1)-C(6)	1.386(5)
C(2)-C(3)	1.377(8)
C(3)-C(4)	1.394(8)
C(4)-C(5)	1.393(6)
C(5)-C(6)	1.386(6)
C(6)-C(7)	1.453(5)

C(7)-C(10)	1.338(5)
C(7)-C(8)	1.523(5)
C(10)-C(11)	1.447(5)
C(11)-C(15)	1.433(5)
C(11)-C(12)	1.437(5)
C(12)-C(13)	1.417(7)
C(13)-C(14)	1.383(7)
C(14)-C(15)	1.431(6)
C(16)-C(17)	1.414(6)
C(16)-C(20)	1.427(6)
C(17)-C(18)	1.405(7)
C(18)-C(19)	1.409(6)
C(19)-C(20)	1.409(6)
C(12)-Fe-C(13)	40.9(2)
C(12)-Fe-C(17)	155.54(19)
C(13)-Fe-C(17)	119.6(2)
C(12)-Fe-C(19)	125.6(2)
C(13)-Fe-C(19)	160.9(2)
C(17)-Fe-C(19)	68.00(19)
C(12)-Fe-C(14)	68.2(2)
C(13)-Fe-C(14)	39.7(2)
C(17)-Fe-C(14)	106.08(19)
C(19)-Fe-C(14)	159.0(2)
C(12)-Fe-C(16)	120.40(18)
C(13)-Fe-C(16)	105.19(19)
C(17)-Fe-C(16)	40.64(18)
C(19)-Fe-C(16)	68.41(18)
C(14)-Fe-C(16)	121.13(18)
C(12)-Fe-C(18)	162.60(19)
C(13)-Fe-C(18)	155.7(2)
C(17)-Fe-C(18)	40.36(19)
C(19)-Fe-C(18)	40.46(18)
C(14)-Fe-C(18)	122.1(2)
C(16)-Fe-C(18)	68.32(18)
C(12)-Fe-C(20)	107.7(2)
C(13)-Fe-C(20)	123.2(2)
C(17)-Fe-C(20)	68.30(18)
C(19)-Fe-C(20)	40.44(18)
C(14)-Fe-C(20)	158.16(19)
C(16)-Fe-C(20)	40.94(18)
C(18)-Fe-C(20)	68.16(19)
C(12)-Fe-C(15)	68.74(19)
C(13)-Fe-C(15)	68.23(19)
C(17)-Fe-C(15)	123.54(18)
C(19)-Fe-C(15)	124.09(17)
C(14)-Fe-C(15)	41.06(16)
C(16)-Fe-C(15)	158.70(17)
C(18)-Fe-C(15)	108.87(18)
C(20)-Fe-C(15)	159.45(17)
C(12)-Fe-C(11)	41.26(15)
C(13)-Fe-C(11)	69.00(16)
C(17)-Fe-C(11)	161.08(17)
C(19)-Fe-C(11)	109.71(16)
C(14)-Fe-C(11)	68.96(16)
C(16)-Fe-C(11)	157.67(17)

C(18)-Fe-C(11)	125.68(17)
C(20)-Fe-C(11)	123.04(17)
C(15)-Fe-C(11)	40.93(15)
C(1)-O(1)-C(8)	108.7(3)
C(8)-O(2)-C(9)	115.4(3)
O(1)-C(1)-C(2)	124.4(4)
O(1)-C(1)-C(6)	112.7(3)
C(2)-C(1)-C(6)	122.9(4)
C(3)-C(2)-C(1)	116.9(4)
C(2)-C(3)-C(4)	121.8(4)
C(5)-C(4)-C(3)	120.2(4)
C(6)-C(5)-C(4)	118.5(4)
C(1)-C(6)-C(5)	119.7(4)
C(1)-C(6)-C(7)	107.7(3)
C(5)-C(6)-C(7)	132.6(4)
C(10)-C(7)-C(6)	127.4(3)
C(10)-C(7)-C(8)	126.8(3)
C(6)-C(7)-C(8)	105.7(3)
O(2)-C(8)-O(1)	109.4(3)
O(2)-C(8)-C(7)	116.7(3)
O(1)-C(8)-C(7)	105.1(3)
C(7)-C(10)-C(11)	129.6(3)
C(15)-C(11)-C(12)	106.2(4)
C(15)-C(11)-C(10)	130.6(3)
C(12)-C(11)-C(10)	123.1(4)
C(15)-C(11)-Fe	69.1(2)
C(12)-C(11)-Fe	68.2(2)
C(10)-C(11)-Fe	128.5(3)
C(13)-C(12)-C(11)	108.3(4)
C(13)-C(12)-Fe	69.8(3)
C(11)-C(12)-Fe	70.5(2)
C(14)-C(13)-C(12)	108.9(4)
C(14)-C(13)-Fe	70.4(3)
C(12)-C(13)-Fe	69.3(2)
C(13)-C(14)-C(15)	108.5(4)
C(13)-C(14)-Fe	69.8(3)
C(15)-C(14)-Fe	69.7(2)
C(14)-C(15)-C(11)	108.0(4)
C(14)-C(15)-Fe	69.2(2)
C(11)-C(15)-Fe	70.0(2)
C(17)-C(16)-C(20)	107.3(4)
C(17)-C(16)-Fe	69.5(2)
C(20)-C(16)-Fe	69.7(2)
C(18)-C(17)-C(16)	108.6(4)
C(18)-C(17)-Fe	70.1(2)
C(16)-C(17)-Fe	69.9(2)
C(17)-C(18)-C(19)	107.9(4)
C(17)-C(18)-Fe	69.6(2)
C(19)-C(18)-Fe	69.6(2)
C(18)-C(19)-C(20)	108.5(4)
C(18)-C(19)-Fe	69.9(2)
C(20)-C(19)-Fe	70.1(3)
C(19)-C(20)-C(16)	107.6(4)
C(19)-C(20)-Fe	69.5(2)
C(16)-C(20)-Fe	69.4(2)

Selected torsion angles [°]

179.05 (0.35)	C8 - O1 - C1 - C2
0.17 (0.40)	C8 - O1 - C1 - C6
-178.50 (0.36)	O1 - C1 - C2 - C3
0.27 (0.58)	C6 - C1 - C2 - C3
-0.46 (0.63)	C1 - C2 - C3 - C4
0.04 (0.68)	C2 - C3 - C4 - C5
0.57 (0.61)	C3 - C4 - C5 - C6
179.24 (0.31)	O1 - C1 - C6 - C5
0.34 (0.55)	C2 - C1 - C6 - C5
2.00 (0.40)	O1 - C1 - C6 - C7
-176.89 (0.34)	C2 - C1 - C6 - C7
-0.75 (0.54)	C4 - C5 - C6 - C1
175.67 (0.37)	C4 - C5 - C6 - C7
174.20 (0.34)	C1 - C6 - C7 - C10
-2.54 (0.62)	C5 - C6 - C7 - C10
-3.20 (0.36)	C1 - C6 - C7 - C8
-179.94 (0.37)	C5 - C6 - C7 - C8
-74.02 (0.38)	C9 - O2 - C8 - O1
45.09 (0.43)	C9 - O2 - C8 - C7
123.91 (0.30)	C1 - O1 - C8 - O2
-2.15 (0.36)	C1 - O1 - C8 - C7
64.43 (0.47)	C10 - C7 - C8 - O2
-118.15 (0.32)	C6 - C7 - C8 - O2
-174.17 (0.32)	C10 - C7 - C8 - O1
3.24 (0.34)	C6 - C7 - C8 - O1
-173.42 (0.34)	C6 - C7 - C10 - C11
3.45 (0.59)	C8 - C7 - C10 - C11
-13.08 (0.64)	C7 - C10 - C11 - C15
165.03 (0.38)	C7 - C10 - C11 - C12
-107.70 (0.42)	C7 - C10 - C11 - Fe
0.89 (0.46)	C15 - C11 - C12 - C13
-177.61 (0.35)	C10 - C11 - C12 - C13
-0.75 (0.51)	C11 - C12 - C13 - C14
0.26 (0.48)	C13 - C14 - C15 - C11
-0.71 (0.43)	C12 - C11 - C15 - C14
177.64 (0.37)	C10 - C11 - C15 - C14
0.18 (0.49)	C20 - C16 - C17 - C18
0.15 (0.49)	C16 - C17 - C18 - C19
-0.43 (0.49)	C17 - C18 - C19 - C20
0.54 (0.49)	C18 - C19 - C20 - C16
-0.44 (0.49)	C17 - C16 - C20 - C19

LEBENS LAUF

PERSÖNLICHE ANGABEN

Geburtsdatum: 10. Jul. 1978
Geburtsort: Landsberg am Lech
Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: deutsch

AUSBILDUNG

1984 – 1988 Grundschule Kaufering

1988 – 1997 Dominikus-Zimmermann-Gymnasium in Landsberg am Lech
Leistungskurse: Chemie, Wirtschafts- und Rechtslehre
Abschluß am 27. Jun. 1997 mit der Allgemeinen Hochschulreife
(Notendurchschnitt: 1,1)

1997 – 2002 Studium der Chemie an der Ludwig-Maximilians-Universität München
18. Nov. 1999: Vordiplom (Notendurchschnitt 1,1)
03. Jun. 2002: Diplom (Notendurchschnitt 1,0)
Diplomarbeit im Arbeitskreis von Professor Dr. Paul Knochel

seit Sep. 2002 Promotion an der Ludwig-Maximilians-Universität München unter
Anleitung von Professor Dr. Paul Knochel

STIPENDIEN

Nov. 1997 – Jun. 2002 Stipendium nach dem Bayer. Begabtenförderungsgesetz

Okt. 2002 – Sep. 2004 Fonds-Stipendium des Verbandes der Chemischen Industrie

FREMDSPRACHEN

Englisch: fließend in Wort und Schrift

Französisch: fortgeschrittene Kenntnisse

AUSLANDSERFAHRUNG

01. Aug. – 31. Okt. 2000: Imperial College, London
Praktikum in Anorganischer Chemie (Arbeitsgruppe Dr. T. Welton) als ERASMUS-Student

PRAKTIKA

23. Mär. – 17. Apr. 1998: Clariant GmbH, Gersthofen (Produktionsgruppe Wachse)

19. Feb. – 20. Apr. 2001: Bayer AG, Leverkusen (Zentrale Forschung, Ressort Life Science, Abteilung Screening-Hits, Wirkstofffindung)

ERSATZDIENST

Jun. 1997 – Nov. 2003: Bundesanstalt Technisches Hilfswerk, Ortsverband Landsberg am Lech; ab Nov. 1999 als Gruppenführer (Fachgruppe Infrastruktur)

TÄTIGKEITEN NEBEN DEM STUDIUM

Nov. 1997 – Jul. 1998: Dozent bei der Volkshochschule Kaufering

ARBEITSERFAHRUNG

Dez. 2001 – Jun. 2002: als studentische Hilfskraft an der Ludwig-Maximilians-Universität München (Arbeitskreis Professor Dr. Paul Knochel)

ab Okt. 2004: als wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Ludwig-Maximilians-Universität München (Arbeitskreis Professor Dr. Paul Knochel)

Aufgaben: Betreuung von Studenten im Organisch-Chemischen Grundpraktikum und während Bachelor- oder Diplom-Arbeiten; Wartung der HPLC-Anlage des Arbeitskreises; Betreuung einer technischen Angestellten

München, 3. Apr. 2006

PUBLIKATIONEN

ARTIKEL IN WISSENSCHAFTLICHEN JOURNALEN

R. J. Kloetzing, A. L. Krasovskiy, P. Knochel, "The Mg-Oppenauer oxidation as a mild method for the synthesis of aryl and metallocenyl ketones", Manuskript in Vorbereitung.

R. J. Kloetzing, T. Thaler, P. Knochel, "An improved asymmetric Reformatsky reaction mediated by (-)-*N,N*-dimethylaminoisoborneol", *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1125-1128.

R. J. Kloetzing, P. Knochel, "Ferrocenyl-QUINAP: A planar chiral P,N-ligand for palladium-catalyzed allylic substitution reactions", *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 116-123.

S. Yasuike, C. C. Kofink, R. J. Kloetzing, N. Gommermann, K. Tappe, A. Gavryushin, P. Knochel, "Synthesis of JOSIPHOS-type ligands via a diastereoselective three-component reaction and their application in asymmetric rhodium-catalyzed hydroborations", *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3385-3393.

R. J. Kloetzing, M. Lotz, P. Knochel, "New P,N-ferrocenyl ligands for rhodium-catalyzed hydroboration and palladium-catalyzed allylic alkylation", *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 255-264.

D. Nair, J. T. Scarpello, I. F. J. Vankelecom, L. M. Freitas Dos Santos, L. S. White, R. J. Kloetzing, T. Welton, A. G. Livingston, "Increased catalytic productivity for nanofiltration-coupled Heck reactions using highly stable catalyst systems", *Green Chemistry* **2002**, *4*, 319-324.

DATENBANKBEITRAG

R. J. Kloetzing, P. Knochel, "Ethyl 2-(bromomethyl)acrylate & *tert*-butyl 2-(bromomethyl)acrylate" in *eEROS (Electronic Encyclopaedia of Reagents in Organic Synthesis)*, L. A. Paquette (Hrsg.), John Wiley & Sons, New York, **2005**, DOI: 10.1002/047084289X.re048

VERÖFFENTLICHTE KONGRESS- UND POSTERBEITRÄGE

R. J. Kloetzing, M. Lotz, P. Knochel, "Preparation of chiral P,N-ferrocenyl ligands via a methoxy directed ortho-lithiation and their application in catalysis", ICOMC 20, Korfu, Griechenland, Juli 2002, Poster 12 und ISHC 13, Tarragona, Spanien, September 2002, Poster 115.

R. J. Kloetzing, P. Knochel, "Ferrocenyl-QUINAP: A planar chiral P,N-ligand for palladium-catalyzed allylic substitution reactions", ISHC 14, München, Juli 2004, Poster 145.

REDAKTIONELLE TÄTIGKEIT

Redaktion für das Magazin "Chemie an der LMU – Das Department stellt sich vor", März 2005, 80 Seiten, Auflage: 2100 Stück, VMK-Verlag, Monsheim.