

**Screening chiraler Katalysatoren
durch
massenspektrometrische Erfassung
katalytischer Intermediate**

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Würde eines Doktors der Philosophie

vorgelegt der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel

von

Christian Markert

aus Freiburg i. Br., Deutschland

Basel 2005



Genehmigt von der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
auf Antrag von

Prof. Dr. Andreas Pfaltz

Prof. Dr. Wolf-Dietrich Woggon

Basel, den 05.07.2005

Prof. Dr. Hans-Jakob Wirz
Dekan

Für Silvia

„So eine Arbeit wird eigentlich nie fertig, man muss sie für fertig erklären, wenn man nach Zeit und Umständen das möglichste getan hat.“

J. W. Goethe, Italienische Reise, 1786

Die vorliegende Arbeit wurde unter Anleitung von Prof. Dr. Andreas Pfaltz in der Zeit von Januar 2002 bis Juli 2005 im Departement Chemie der Universität Basel angefertigt.

Auszüge dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

C. Markert, A. Pfaltz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2497-2500.

Dank

Meinem geschätzten Doktorvater Prof. Dr. Andreas Pfaltz danke ich ganz herzlich dafür, dass er mich in seine Arbeitsgruppe aufnahm und mir die Möglichkeit gab, dieses hervorragend konzipierte Thema zu bearbeiten. Besonders bedanken möchte ich mich dabei für das entgegengebrachte Vertrauen, die stete Unterstützung und Beratung, sowie für das von ihm geschaffene ausgezeichnete Arbeitsumfeld.

Allen derzeitigen und ehemaligen Arbeitskreismitgliedern danke ich für die produktive und freundschaftliche Arbeitsatmosphäre. Zu diesem Klima trugen insbesondere meine beiden Laborkollegen Marc Schönleber und Esther Hörmann mit ihrer stets guten Stimmung bei.

Primin Rösel leistete mit einer hervorragenden Diplomarbeit einen wichtigen Beitrag zu dieser Arbeit, wofür ich ihm ganz herzlich danken möchte. Weitere aktive Unterstützung kam von Ralf Schmitt, der sein Wahlpraktikum mit viel Enthusiasmus absolvierte.

Dank gebührt ebenfalls Markus Neuburger für die Durchführung der Röntgenstrukturanalysen. Bei der Verfeinerung der Strukturen wurde er unterstützt von Dr. Silvia Schaffner, Stefan Kaiser und Eva Neumann.

Zweidimensionale NMR-Spektren wurden von Axel Franzke, Valentin Köhler und Dr. Clément Mazet aufgenommen. Dr. Klaus Kulicke danke ich besonders für die Strukturklärung komplexerer Moleküle. EI- und FAB-Massenspektren wurden von Dr. Heinz Nadig aufgenommen. Sämtliche Elementaranalysen führte Werner Kirsch durch. Dr. Sigmund Gunzenhauser und Dr. Heinz Nadig danke ich für die Wartung des ESI-MS.

Allen Arbeitskreismitgliedern, die mir Proben ihrer Liganden überließen oder durch sorgsames Archivieren vererbten sei ebenfalls gedankt. Solvias AG, Basel danke ich ebenfalls für zahlreiche Liganden.

Ein großes Dankeschön geht an Axel Franzke, Antje Teichert und Constanze Müller für die sorgfältige Durchsicht des Manuskripts und ihre konstruktiven Verbesserungsvorschläge. Dr. Cara Humphrey möchte ich für die Korrektur zahlreicher englischsprachiger Texte danken.

Für finanzielle Unterstützung danke ich dem Schweizer Nationalfonds und der Universität Basel.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

Zusammenfassung

Summary

1	Einleitung	1
1.1	<i>Aufgabenstellung</i>	1
1.2	<i>Elektrospray-Ionisierung</i>	3
1.2.1	Bedeutung und Entwicklung	3
1.2.2	Elektrospray-Prozess	4
1.2.3	ESI-MS zur Detektion von Metallorganyle	6
1.2.4	ESI-MS-Screening	8
1.3	<i>Massenmarkierungen</i>	10
1.4	<i>Die Palladium-katalysierte Allylische Substitution</i>	11
1.4.1	Mechanismus	11
1.4.2	ESI-Massenspektrometrie und Allylintermediate	12
1.5	<i>Kinetische Racematspaltung</i>	13
2	ESI-MS-Screening enantioselektiver Katalysatoren	15
2.1	<i>Entwicklung der Methode</i>	15
2.1.1	Vorversuche	15
2.1.2	ESI-MS-Screening enantioselektiver Katalysatoren	18
2.2	<i>Kontrollexperimente</i>	21
2.2.1	Allgemeines Screeningprotokoll	21
2.2.2	Paarweise vertauschte Massenmarkierungen	22
2.2.3	Screening eines achiralen Liganden	22
2.2.4	Reproduzierbarkeit der ESI-MS-Integrationen	24
2.2.5	Vergleich mit präparativen Experimenten	25
2.3	<i>Screeningresultate</i>	29
2.3.1	Zusammenfassung der Screeningresultate	30
2.3.2	Struktur und Selektivität	36
2.3.3	Enantioselektivität in der Produktbildung	37
2.4	<i>Phosphit-Phosphordiamidit-Liganden</i>	39
2.4.1	Darstellung und Selektivität	39
2.4.2	Schrittweise Darstellung der Phosphit-Phosphordiamidit-Liganden	43
2.4.3	Röntgenstrukturen	44
2.5	<i>Substrate und Reagenzien</i>	47
2.5.1	Die Substrate	47
2.5.2	Der Palladium-Precursor	48
2.5.3	Das Nukleophil	48
2.6	<i>Zusammenfassung und Ausblick</i>	50

3	ESI-MS-Screening von Katalysatormischungen	51
3.1	<i>Zielsetzung</i>	51
3.2	<i>Austauschprozesse</i>	52
3.2.1	Isolierte Allylpalladium-Komplexe	55
3.2.2	Kinetische Stabilität der Komplexe	56
3.3	<i>Reaktionsbedingungen</i>	57
3.3.1	Einfluss der Reaktionszeit	58
3.3.2	Einfluss der Katalysatorbeladung	58
3.3.3	Einfluss der Temperatur	59
3.4	<i>Screening einer Katalysatormischung</i>	60
3.5	<i>Zusammenfassung und Ausblick</i>	62
4	ESI-MS als Instrument zur Ligandenentwicklung	63
4.1	<i>Zielsetzung</i>	63
4.2	<i>Ligandensynthese</i>	64
4.3	<i>Achirale Diolbrücken</i>	65
4.4	<i>Chirale Diolbrücken</i>	66
4.4.1	Massenmarkierte Liganden	66
4.4.2	Kontrollexperiment	69
4.4.3	Optimierung des Liganden	71
4.4.4	Untersuchung mittels HPLC	73
4.5	<i>Zusammenfassung</i>	75
5	ESI-MS-Screening racemischer Katalysatoren	77
5.1	<i>Literatur</i>	77
5.2	<i>Theorie</i>	78
5.3	<i>Durchführung</i>	80
5.4	<i>Genauigkeit des Experiments</i>	81
5.5	<i>Zusammenfassung und Ausblick</i>	82
6	ESI-MS-Screening von <i>meso</i>-Substraten	83
6.1	<i>Massenmarkierte pseudo-meso-Substrate</i>	83
6.2	<i>Enantiomerenreine pseudo-meso-Substrate</i>	87
6.3	<i>Weitere detektierte Palladiumkomplexe</i>	90
6.4	<i>Screeningresultate</i>	93
6.5	<i>Zusammenfassung und Ausblick</i>	96

7 ESI-MS-Screening einer Rückreaktion	97
7.1 <i>Mikroskopische Reversibilität</i>	97
7.2 <i>Arylallylether</i>	99
7.2.1 Kontrolle der massenmarkierten Substrate	101
7.2.2 Rückreaktion der Regioisomere	102
7.2.3. Screeningresultate	104
7.2.4 Darstellung der massenmarkierten Substrate	109
7.3 <i>Tocopherol-analoge Arylallylether</i>	111
7.3.1 Kontrolle der massenmarkierten Substrate	113
7.3.2. Screeningresultate	114
7.3.3 Darstellung der massenmarkierten Substrate	116
7.4 <i>Zusammenfassung und Ausblick</i>	117
8 Dimerisierung von Palladiumkatalysatoren	119
8.1 <i>Literatur</i>	119
8.2 <i>Palladium-Dimere im ESI-MS-Screening</i>	120
8.3 <i>Palladium-Dimere in einer Katalyse</i>	125
8.4 <i>ESI-MS-Titration</i>	128
8.5 <i>UV-Vis-Charakterisierung</i>	131
8.6 <i>NMR-Charakterisierung</i>	134
8.7 <i>Röntgenstruktur</i>	139
8.8 <i>Bildung und Reaktivität</i>	144
8.9 <i>Mögliche Bildungsmechanismen</i>	147
8.10 <i>Zusammenfassung</i>	150

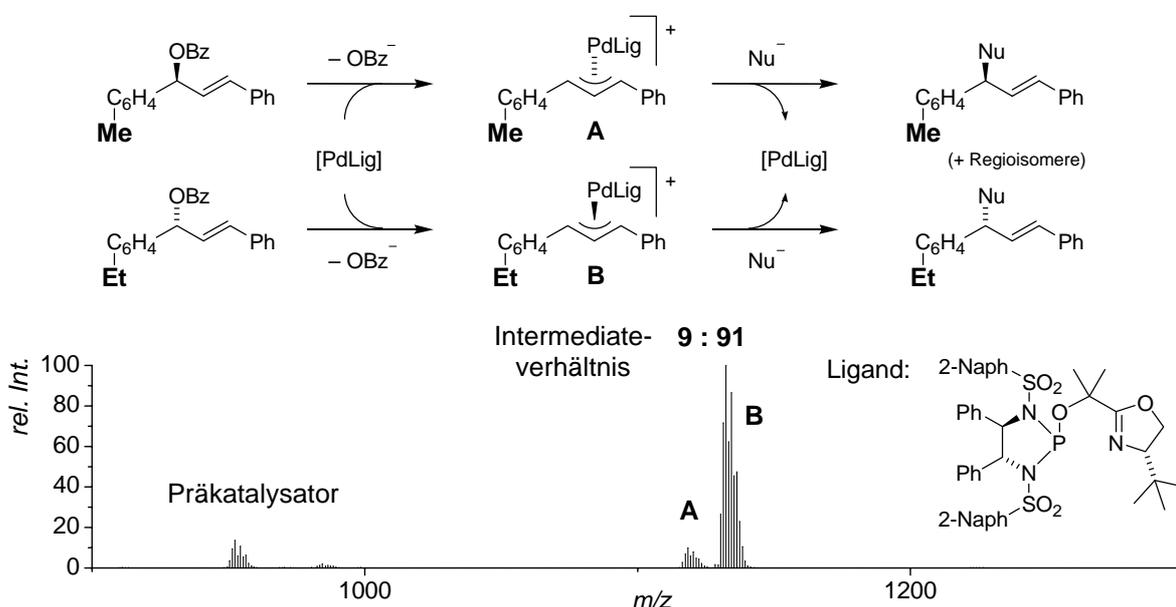
9 Experimenteller Teil	153
9.1 <i>Allgemeines</i>	153
9.1.1 Arbeitstechniken	153
9.1.2 Chemikalien	153
9.1.3 Analytik	154
9.2 <i>Substrate</i>	157
9.2.1 Diphenylallyl-Substrate	157
9.2.2 <i>Pseudo-meso</i> -Substrate	167
9.2.3 Arylallylether-Substrate	177
9.2.4 Tocopherol-analoge Substrate	193
9.3 <i>Liganden</i>	205
9.3.1 Sulfonamide	205
9.3.2 Phosphorchloride	211
9.3.3 Liganden	213
9.3.4 Ligandenmischungen	225
9.4 <i>Komplexe</i>	230
9.5 <i>Katalysen</i>	240
9.5.1 Präparative Racematspaltungen	240
9.5.2 HPLC-Kennkurven	241
9.6 <i>ESI-MS-Screening</i>	251
9.6.1 Allgemeine Screening-Vorschrift	251
9.6.2 Variante unter Verwendung von Malonester und BSA	252
9.6.3 Screening von Mischungen	252
9.6.4 Screening eines racemischen Liganden	253
9.7 <i>Weitere ESI-MS-Experimente</i>	254
9.7.1 Untersuchung der kinetischen Stabilität von Allylpalladium-Komplexen	254
9.8 <i>Dimerisierung von Allylpalladium-Komplexen</i>	255
9.8.1 Detektion der Dimere im ESI-MS-Screening	255
9.8.2 Palladium-Dimere in einer Katalyse	256
9.8.3 ESI-MS-Titration	257
9.8.4 Darstellung dimerisierter Komplexe	259
9.8.5 Untersuchung des Zerfalls eines Dimers	265
10 Anhang	267
10.1 <i>Racemische Katalysatoren</i>	267
10.2 <i>Röntgenstrukturen</i>	270
11 Literatur	275

Abkürzungsverzeichnis

abs.	absoluiert	HPLC	Hochleistungsflüssigkeits- chromatographie
Ar	Aromat	HV	Hochvakuum
ber.	berechnet	IR	Infrarotspektroskopie
Bn	Benzyl	<i>J</i>	Kopplungskonstante
BSA	<i>N,O</i> -Bis(trimethylsilyl)- acetamid	M	Molarität
Bz	Benzoyl	MS	Massenspektrometrie
<i>c</i>	Konzentration	NBA	3-Nitrobenzylalkohol
COD	1,5-Cyclooctadien	NMR	Kernresonanzspektroskopie
COSY	Correlation spectroscopy	NOE	Kern-Overhauser-Effekt
dba	Dibenzylidenaceton	$\tilde{\nu}$	Wellenzahl
DC	Dünnschichtchromatographie	<i>o</i> -Tol	2-Methylphenyl
DCM	Dichlormethan	PHOX	Phosphinoxazolin
DIPT	Diisopropyltartrat	ppm	parts per million (10^{-6})
δ	chemische Verschiebung	<i>rac</i>	racemisch
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin	<i>R_f</i>	Retentionsfaktor
DMF	Dimethylformamid	<i>R_t</i>	Retentionszeit
dppe	Diphenylphosphinoethan	RT	Raumtemperatur
dppp	Diphenylphosphinopropan	RV	Rotationsverdampfer
EA	Ethylacetat	<i>s</i>	Selektivität (auch: <i>E</i> oder <i>k_{rel}</i>)
ee	Enantiomerenüberschuss	Sdp.	Siedepunkt
EI	Elektronenstoß-Ionisation	Smp.	Schmelzpunkt
ESI	Elektrospray-Ionisation	<i>t</i>	(Reaktions)-Zeit
F	Fraktion	TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
FAB	Fast atom bombardment	TBHP	<i>tert</i> -Butylhydroperoxid
GC	Gaschromatographie	TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
gef.	gefunden	THF	Tetrahydrofuran
ges.	gesättigt	<i>t_R</i>	Retentionszeit
HMBC	Heteronuclear multiple-bond correlation (2D ¹ H/ ¹³ C NMR)	UV-Vis	Ultraviolet-visible-spectroscopy
HMQC	Heteronuclear multiple quantum coherence (2D ¹ H/ ¹³ C NMR)	ÜZ	Übergangszustand
		ZS	Zwischenstufe

Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Dissertation konnte gezeigt werden, dass die positiv geladenen Intermediate der Palladium-katalysierten Allylischen Substitution zuverlässig mittels ESI-MS detektiert und quantifiziert werden können. Da in der ESI-Massenspektrometrie geladene Spezies selektiv erkannt werden, stören hierbei ungeladene Reagenzien nicht, selbst wenn sie, wie unter typischen Katalysebedingungen der Fall, im grossen Überschuss vorliegen. Unter Verwendung massenmarkierter Substrate konnte dies zu einem schnellen massenspektrometrischen Screening der Kinetischen Racematspaltung dieser Reaktion ausgebaut werden.

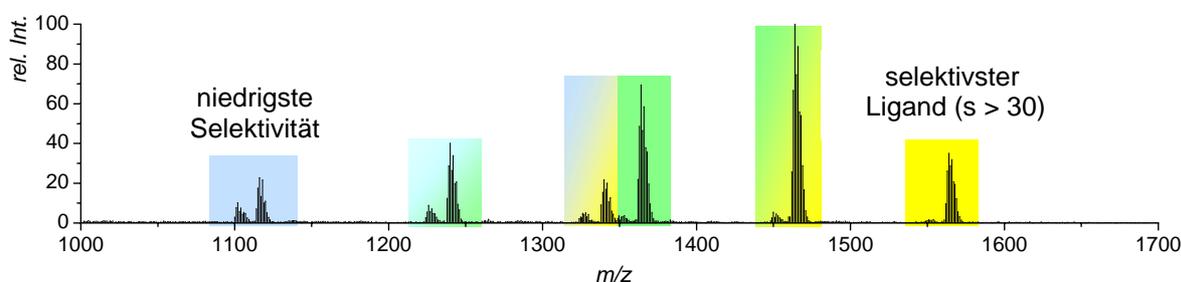
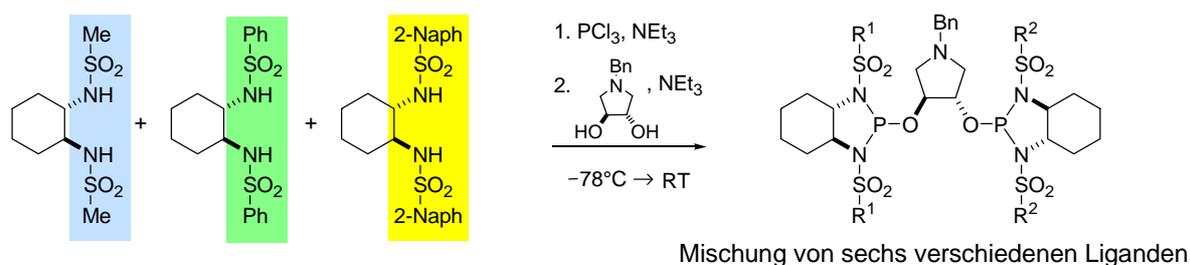


Die gewählten *pseudo*-enantiomeren Substrate tragen unterschiedliche Massenmarkierungen, wodurch eine Unterscheidung der entstehenden Intermediate **A** und **B** anhand ihrer Massen möglich wird. Dabei spiegelt das detektierte Verhältnis der Intermediate **B/A** die intrinsische Selektivität des Katalysators direkt wider ($s = \mathbf{B/A}$). Das Potential der entwickelten Methode konnte mit dem Auffinden des bislang selektivsten Liganden für diese Reaktion unterstrichen werden ($s > 100$).

Hierauf aufbauend wurde erstmalig ein Screening der Enantioselektivitäten mehrerer homogen gelöster Katalysatoren in Mischung realisiert. Katalysatoren unterschiedlicher Massen bilden Intermediate, welche mittels ESI-MS auch im Gemisch nebeneinander detektiert und quantifiziert werden können. Die Möglichkeit, Enantioselektivitäten einzelner Liganden aus Mischungen herauszulesen ist insbesondere für die Liganden-

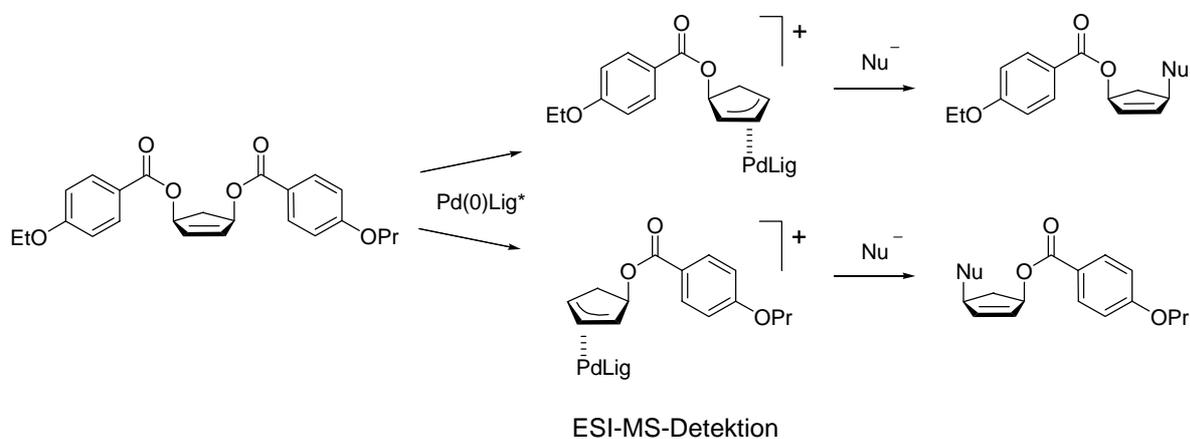
ZUSAMMENFASSUNG

entwicklung und -optimierung attraktiv, wie an einer kurzen Optimierungsstudie illustriert werden konnte. Dazu fügte man in einer Eintopfsynthese sechs Liganden aus drei verschiedenen Bausteinen zusammen und testete die Mischung als filtriertes Rohprodukt. Die Mischung enthielt auch unsymmetrisch zusammengesetzte Liganden mit unterschiedlichen Resten ($R^1 \neq R^2$), wie sie in Reinform nur mit deutlichem Mehraufwand zugänglich sind.

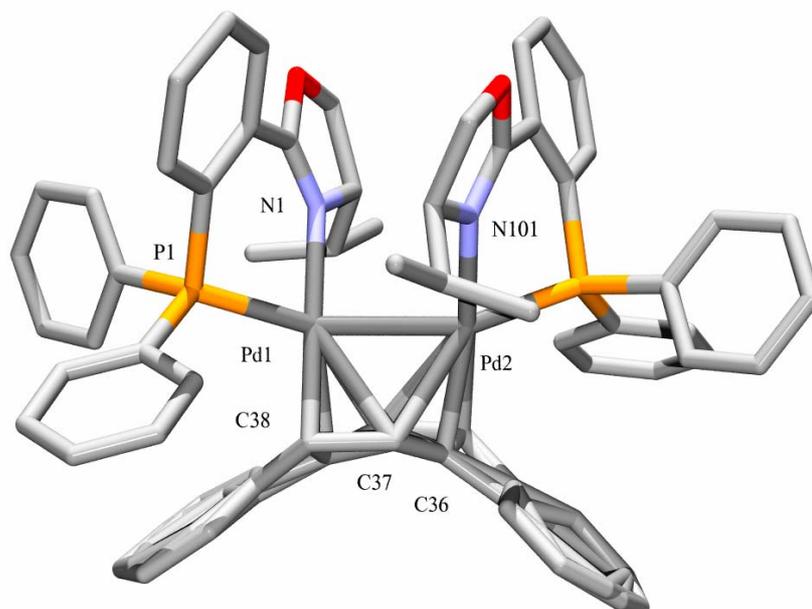
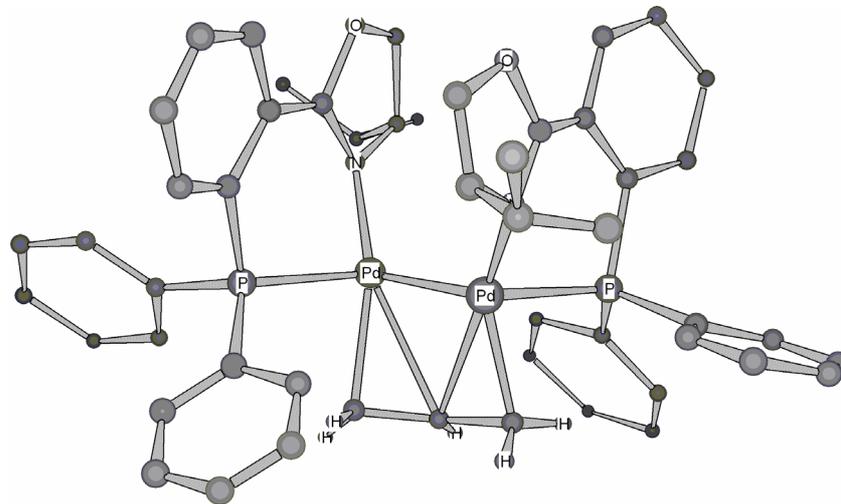


Im Screening konnte für einen der neuen Liganden eine Selektivität von $s > 30$ bestimmt werden, die sich auch in konventionellen Einzelerperimenten bestätigen ließ.

Meso-Verbindungen, die über zwei prochirale Abgangsgruppen verfügen können durch selektive Substitution vollständig in enantiomerenreine Produkte umgewandelt werden. Als Beispiel für diese Substratklasse wurde eine cyclische *pseudo-meso*-Verbindung mit massenmarkierten Abgangsgruppen dargestellt und erfolgreich im ESI-MS-Screening eingesetzt.

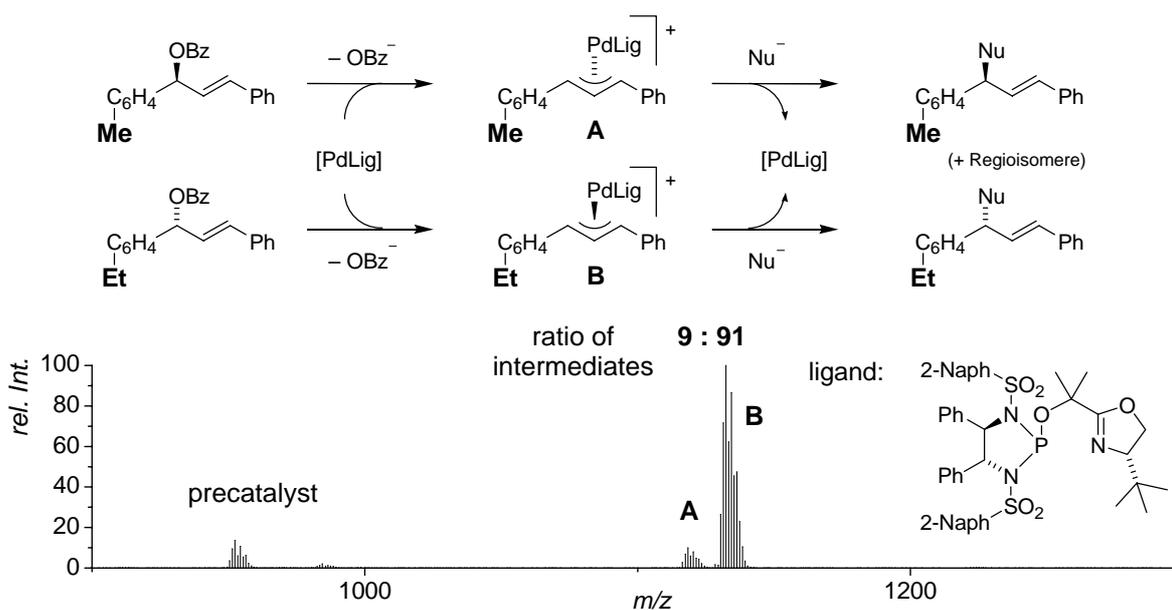


Beim Screening des PHOX-Liganden wurden dimere Palladium-Spezies entdeckt, deren Auftreten und Bedeutung in der Katalyse bislang nicht ausreichend verstanden war. Mittels verschiedener Spektroskopien wurde die Bildung und Reaktivität dieser Dimere in Katalysen und stöchiometrischen Experimenten näher untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Dimerisierung reversibel verläuft. Sie ermöglicht damit ein Nebengleichgewicht der Katalyse, in dem sich Palladium(0)-Spezies kurzzeitig stabilisieren können. Die Lösungsstruktur eines Dimers konnte mittels NMR geklärt, die eines analogen Dimers mit substituierten Allylliganden durch eine Röntgenstruktur aufgeklärt werden.



Summary

ESI-Mass spectrometry is a technique that allows the selective detection of charged species in the presence of other neutral compounds. In this thesis, ESI-MS was successfully applied to monitor positively charged intermediates in a palladium-catalyzed allylic substitution. Using *pseudo*-enantiomeric substrates, a rapid screening protocol for chiral catalysts was developed. The catalysts under study were selective for the kinetic resolution of allylic esters.

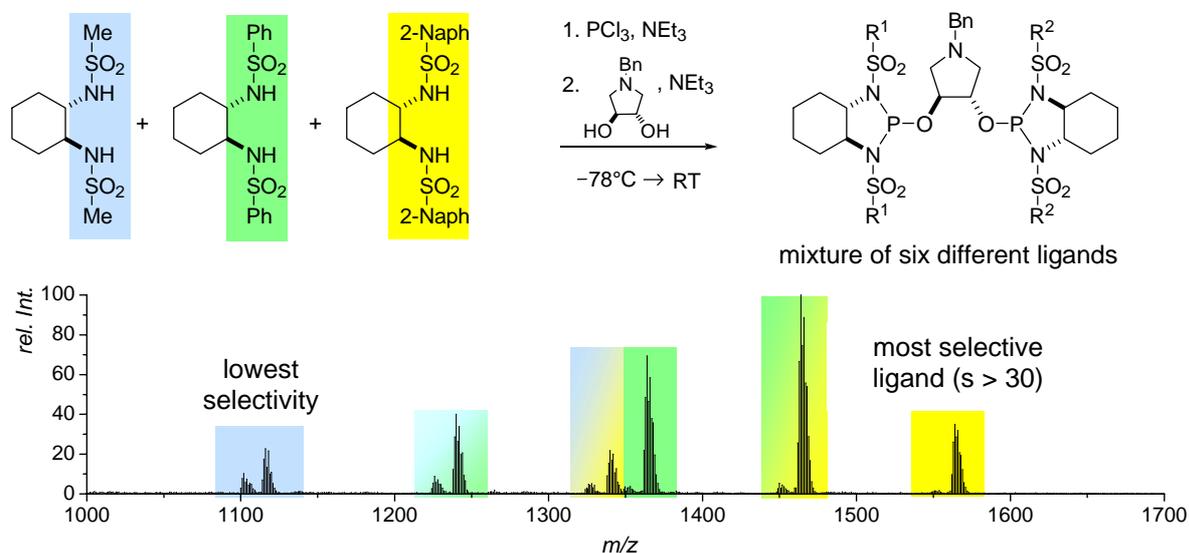


The two *pseudo*-enantiomeric substrates bear different mass-labels allowing for a simple differentiation of the two intermediates **A** and **B**. Hence, the detected ratio **A/B** reflects the catalyst's intrinsic enantioselectivity ($s = \mathbf{A/B}$). Using this screening method, the most selective ligand known for this reaction to date was identified ($s > 100$), illustrating the potential of this method.

After having established a reliable protocol for the screening of single catalysts, it was shown that this method can also be applied to the screening of mixtures of several palladium catalysts in one pot. Catalysts with different molecular weight form intermediates that can be distinguished mass-spectrometrically. The possibility of screening mixtures of homogeneous catalysts is particularly attractive for the development and optimization of new chiral ligands, as illustrated in a short optimization study. Six ligands were prepared by a simple condensation of three different building blocks and used directly as filtered crude-products. The mixture also contained three non-symmetrical

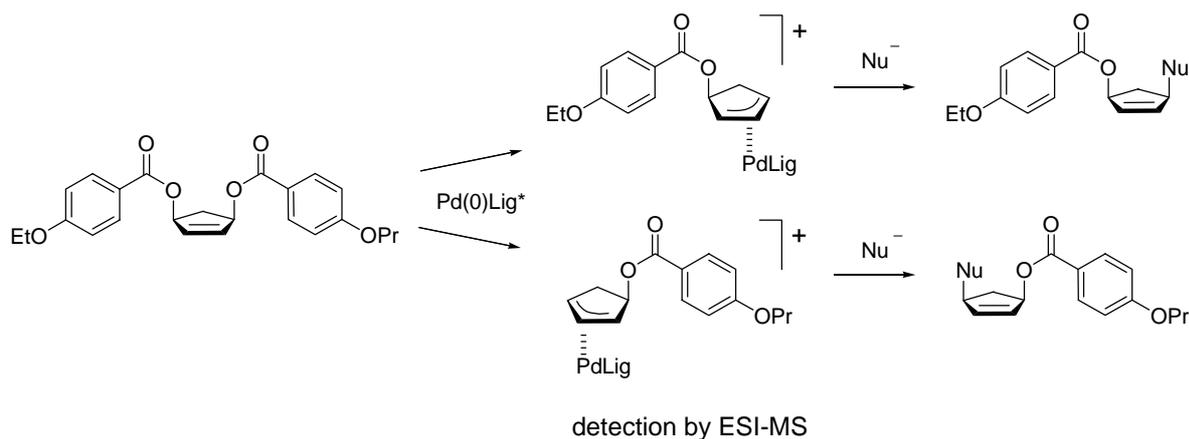
SUMMARY

combinations with two different sulphonamide groups ($R^1 \neq R^2$), that can be only accessed in pure form with a significantly more complex synthesis.

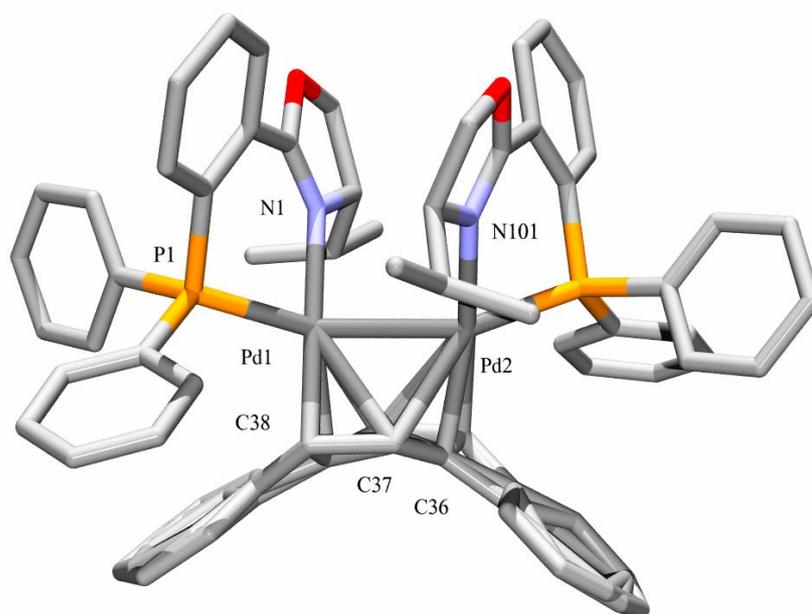
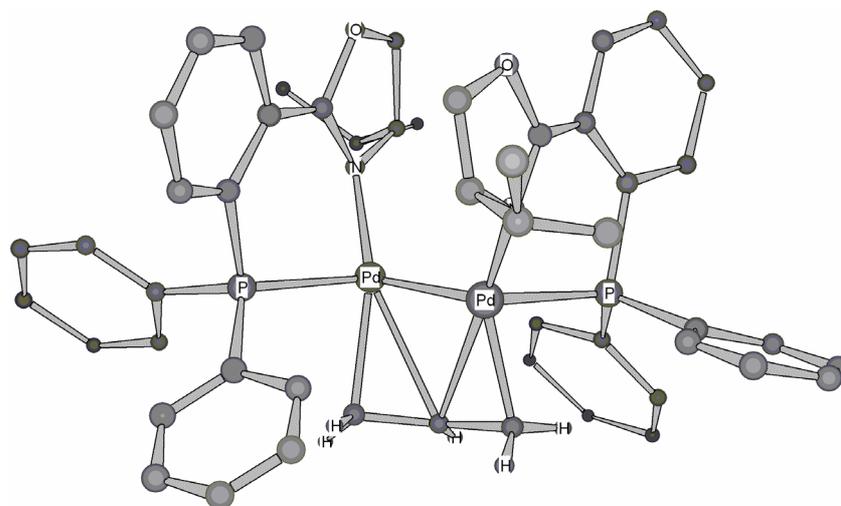


One of the ligands showed a selectivity of $s > 30$, which was later proven independently by conventional experiments using the pure ligand.

The same method is applicable to allylic substitutions starting from *meso* substrates bearing two enantiotopic leaving groups. A cyclic *pseudo-meso* compound was prepared and successfully tested with a number of different catalysts.



In the ESI-MS-spectra of some screening results, dimeric palladium species were detected. In order to get more insight into their role and relevance for catalysis, several catalytic and stoichiometric reactions were investigated. The dimers were found to be formed reversibly, thus allowing for momentary stabilization of the palladium(0)-species prior to returning to the catalytic cycle. The structure of one dimer in solution was investigated by NMR. The solid state structure of a related dimer was characterized by X-ray diffraction.



1 Einleitung

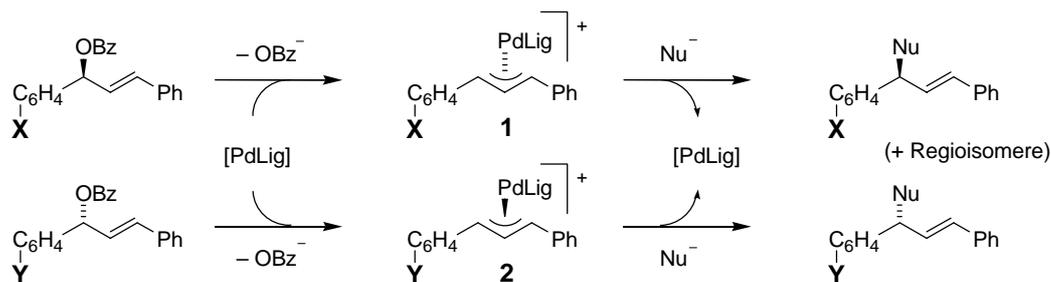
In den letzten Jahren wurden zahlreiche neue Methoden für das parallele Hochdurchsatz-Screening chiraler Katalysatoren entwickelt, die meist auf der Analytik entstandener Katalyseprodukte basieren.^[1] Produktzusammensetzungen sind jedoch eine relativ störanfällige Größe. Dies gilt insbesondere für den Enantiomerenüberschuss, der sehr leicht durch unselektive Hintergrundreaktionen, katalytisch aktive Verunreinigungen oder durch Dissoziation des chiralen Liganden vom Metall verfälscht werden kann.

Deutlich attraktiver wäre deshalb eine Screening-Methode, die Auskunft über die inhärente Enantioselektivität eines Katalysators liefert. Ein solches Screening sollte sich realisieren lassen, wenn es gelänge, die Selektivität eines Katalysators direkt anhand von intermediären Katalysator-Substrat-Komplexen zu bestimmen. P. CHEN entwickelte ein Screening für eine Palladium-katalysierte Polymerisation, welches die Detektion von Reaktionsintermediaten zum Identifizieren des reaktivsten Katalysators einer Mischung nutzt (Kap. 1.2.4).^[2] Ein analoges Screening chiraler Katalysatoren für die asymmetrische Katalyse wurde jedoch bislang noch nicht beschrieben.

1.1 Aufgabenstellung

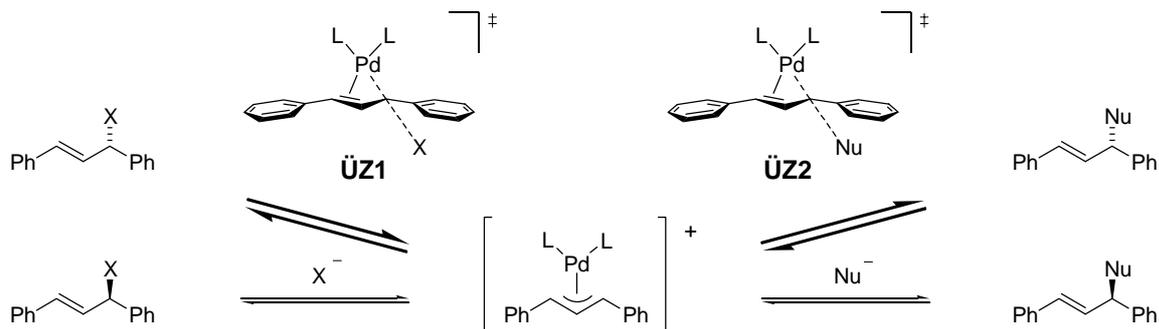
Im Rahmen dieser Arbeit sollte ein Screening chiraler Katalysatoren durch massenspektrometrische Erfassung katalytischer Intermediate entwickelt und erprobt werden. Die Palladium-katalysierte Allylische Substitution erschien hierfür als besonders geeignet, da ihr Mechanismus im Detail verstanden ist.

Zunächst sollte gezeigt werden, dass die Allylintermediate dieser Katalyse mittels ESI-MS detektiert und quantifiziert werden können. Unter Verwendung massenmarkierter Substratenantiomere („*pseudo*-Enantiomere“) sollte so eine massenspektrometrische Unterscheidung zweier Intermediate **1** und **2** möglich werden. Dabei sollte das Verhältnis der Intermediate **1** und **2** unmittelbar die intrinsische Selektivität des Katalysators für eines der beiden Substratenantiomere wiedergeben. (Schema 1).



Schema 1. Ausgehend von massenmarkierten Eduktenantiomeren sollten zwei Intermediate **1** und **2** massenspektrometrisch unterscheidbar sein und die intrinsische Selektivität des Katalysators wiedergeben.

In diesem Zusammenhang ließe sich zugleich die Frage klären, ob ein Katalysator, der das racemische Substrat unter Kinetischer Racematspaltung umsetzt auch den Angriff des Nucleophils selektiv zu steuern vermag. Dies wurde erwartet, da die beiden enantio-diskriminierenden Teilschritte der Allylischen Substitution über analoge Übergangszustände **ÜZ1** und **ÜZ2** verlaufen (Schema 2). Sollte sich diese Annahme bewahrheiten, so würde das ESI-MS-Screening Liganden auffinden, die nicht nur in der Kinetischen Racematspaltung, sondern auch in der Produktbildung der Allylischen Substitution selektiv wären.



Schema 2. Analoge Übergangszustände **ÜZ1** und **ÜZ2** der beiden Teilschritte in der Allylischen Substitution.

Anschließend sollte die Anwendungsbreite der Screening-Methode in verschiedene Richtungen weiter ausgebaut werden. Ein Ziel stellte ein simultanes Screening mehrerer homogen gelöster Katalysatoren im Gemisch dar, welches insbesondere für die Entwicklung und Optimierung neuer chiraler Liganden attraktiv sein dürfte. Der Nutzen einer solchen Methodik sollte auch am Beispiel einer kurzen Ligandenentwicklung demonstriert werden.

Eine weitere Anwendung des Screenings könnte eine unter Desymmetrisierung verlaufende allylische Substitution von *meso*-Substraten darstellen. Sie sollte sich ebenfalls mit Hilfe eines geeigneten *pseudo-meso*-Substrats mit zwei massenmarkierten prochiralen Abgangsgruppen untersuchen lassen.

1.2 Elektrospray-Ionisierung

1.2.1 Bedeutung und Entwicklung

Zu den mildesten Ionisierungsmethoden der Massenspektrometrie gehört neben MALDI (matrix assisted laser desorption ionization) die Elektrospray-Ionisierung, die eine direkte Überführung von Ionen aus der flüssigen in die Gasphase ermöglicht.^[4] Der Transfer beginnt bei Atmosphärendruck und führt stufenweise in die Hochvakuumregion des Massenspektrometers. Dabei werden die Ionen allmählich von ihren Gegenionen und der Solvathülle getrennt. Im Gegensatz zu klassischen Methoden werden jedoch zu keinem Zeitpunkt größere Überschussenergien übertragen, so dass Fragmentierungen weitgehend verhindert und vorwiegend intakte Moleküle detektiert werden können. Auch neutrale Moleküle lassen sich nach Protonierung, Deprotonierung oder Anlagerung anderer Ionen als ionische Addukte analysieren. Dies unterscheidet die Elektrospray-Ionisierung (ESI) grundlegend von der Elektronenstoß-Ionisierung (EI), bei der die Ionen aus dem neutralen Analyten durch Herausschlagen von Elektronen generiert und meist als Radikalkationen untersucht werden.

Als Verfahren zum Dispergieren von Flüssigkeiten und Auftragen von Pigmenten war das Elektrospray schon lange bekannt. Doch erst 1968 wurde es von DOLE erstmalig dazu genutzt, intakte Makromoleküle in die Gasphase zu transferieren.^[5] Jahre später gelang es YAMASHITA und FENN, die Elektrospray-Ionisierung mit der Massenspektrometrie zu kombinieren,^[6] von wo an die als ESI-MS bezeichnete Methode ihren Siegeszug in der Analytik von grossen Biomolekülen antrat.

Die meisten biologisch relevanten Makromoleküle konnten zuvor aufgrund ihrer hohen Molekulargewichte massenspektroskopisch nicht untersucht werden. Das Elektrospray-Verfahren nutzt nun die Tatsache, dass derartige „molekulare Elefanten“ (FENN^[7]) meist über mehrere funktionelle Gruppen verfügen, die Protonen oder Metallionen anlagern können. Unter Elektrospray-Bedingungen entstehen dabei mehrfach geladene Ionen, deren Verhältnisse von Masse zu Ladung wieder in den massenspektroskopisch analysierbaren Bereich von $m/z < 2000$ fallen. So können beispielsweise Proteine mit Massen von weit über 10'000 Dalton routinemäßig auf relativ einfachen kommerziellen ESI-Massenspektrometern analysiert werden.

Zusammen mit der MALDI-Technik (Matrix assisted laser desorption) hat dies die Analyse von Biomolekülen revolutioniert und wurde 2002 mit dem Nobelpreis für JOHN B. FENN und KOICHI TANAKA gewürdigt.^[6, 8]

Neben der Analytik großer Makromoleküle fand die ESI-Massenspektrometrie einen weiteren bedeutenden Anwendungsbereich in der Detektion empfindlicher Ionen. Aufgrund ihrer besonders milden Ionisation ermöglicht sie die Untersuchung nicht-kovalenter Enzym-Inhibitor-^[9] und anderer Wirt-Gast-Komplexe,^[10] sowie zahlreicher labiler anorganischer und metallorganischer Komplexe.^[11] Ionische Komplexe sind in der Regel nicht flüchtig und deshalb mit konventionellen Methoden nicht ionisierbar. Als permanent geladene Spezies eignen sie sich jedoch bestens für das Elektrospray-Verfahren. Versprüht man sie aus aprotischen Lösungsmitteln, so kommt es zu keinen zusätzlichen Protonenübertragungen und alle neutralen Spezies bleiben ungeladen. Dies erlaubt eine selektive Detektion permanent geladener Komplexe neben gleichzeitig vorhandenen neutralen Molekülen. In der Katalyse durch Übergangsmetalle kann dies genutzt werden, um die an der Katalyse beteiligten kationischen Komplexe selektiv neben überschüssigen Substraten und Produkten zu beobachten. Damit ergänzt das ESI-MS im Bereich der metallorganischen Katalyse das methodische Repertoire zur Untersuchung postulierter Katalysezyklen und Intermediate um eine sehr empfindliche Nachweismethode.

1.2.2 Elektrospray-Prozess

In der Elektrospray-Ionisierungs-MS wird der Analyt in gelöster Form in die Ionisationskammer des Massenspektrometers eingebracht. Dort tritt die Lösung aus einer Kapillare aus, deren Spitze elektrisch leitfähig ist und gegenüber einer nur wenige Zentimeter entfernt gelegenen Elektrode auf einem sehr hohen Potential (2-5 kV) liegt (Abbildung 1). Dies führt an der Spitze der Kapillare zu einer sehr hohen Feldstärke im Bereich von 10^6 V/m, was in der Analytlösung wiederum eine elektrophoretische Verschiebung der Ionen zu den jeweiligen Gegenelektroden hin bewirkt. Im Positivmodus des ESI-MS drängen die Kationen an die Phasengrenze der Analytlösung, destabilisieren deren Oberfläche und verformen die aus der Kapillare austretende Lösung zu dem nach G. I. TAYLOR benannten TAYLOR-Kegel.^[12] Bei ausreichend hoher Spannung wird die Kohäsionskraft der Flüssigkeit überwunden und ein konstanter Strom kleiner Tröpfchen beginnt sich aus dem TAYLOR-Kegel herauszulösen. Die emittierten Tröpfchen weisen aufgrund der elektrophoretischen Ladungstrennung eine positive Überschussladung auf und werden zur Kathode hin beschleunigt.

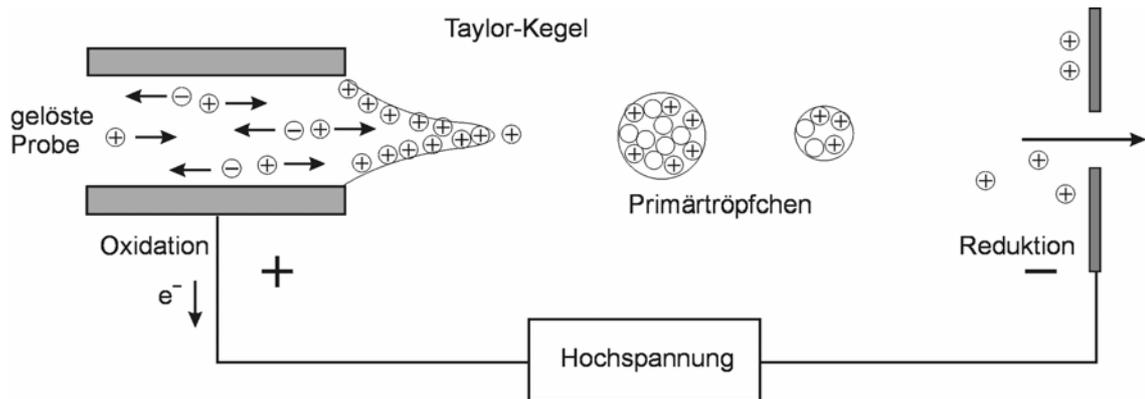


Abbildung 1. Beim Elektrospray-Prozess emittiert die Kapillare kleine Tröpfchen mit positiver Überschussladung. Diese werden von der Kathode angezogen und beschleunigt.

Der Sprayprozess findet bei Atmosphärendruck statt, so dass die Tröpfchen auf ihrem Weg zur Kathode vom vorbeiströmenden Gas thermische Energie aufnehmen und Lösungsmittel verdunsten können. Dabei schrumpfen sie und konzentrieren ihre Überschussladungen auf, bis schließlich das so genannte RAYLEIGH-Limit erreicht wird, bei dem die elektrostatische Abstoßungskraft die Oberflächenspannung übersteigt.^[13] Es kommt zur COULOMB-Explosion (Abbildung 2).

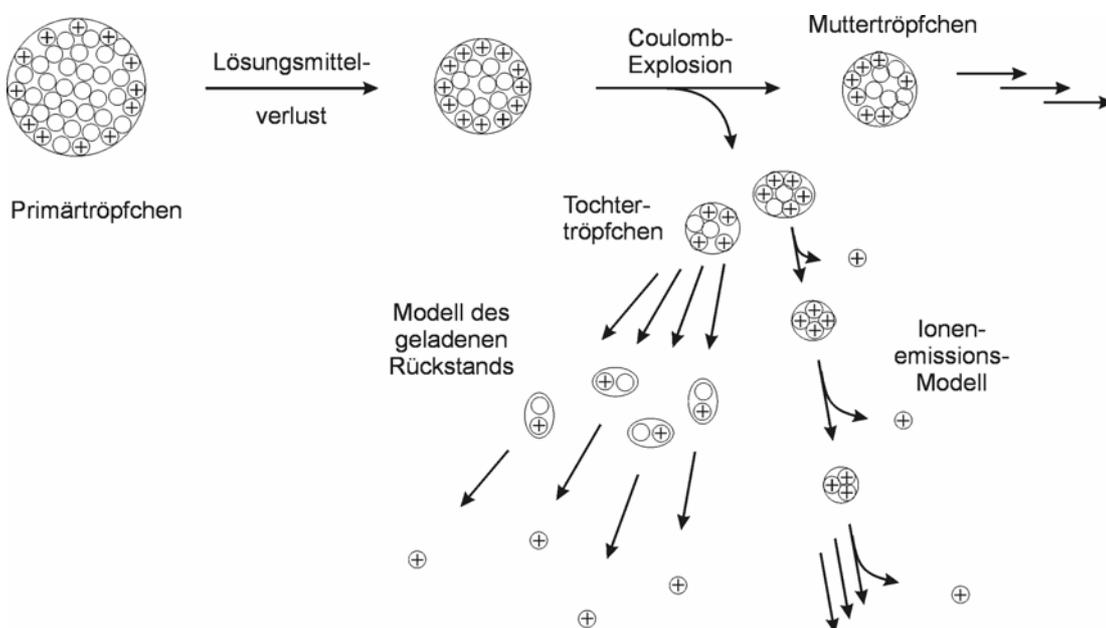


Abbildung 2. Die Primärtröpfchen verlieren Lösungsmittel, was ihre Ladung aufkonzentriert. Es kommt zur COULOMB-Explosion, die kleinere Tochtertröpfchen generiert. Wie die abschließende vollständige Desolvatisierung der Ionen erfolgt, ist noch ungeklärt. Die zwei diskutierten Modelle sind abgebildet.

Direkte mikroskopische Beobachtung dieses Prozesses zeigte, dass die Tröpfchen nicht in mehrere gleiche Teile zerfallen, sondern vielmehr eine Serie von kleinen hochgeladenen Tröpfchen mit einem Radius von ca. 100 nm emittieren.^[14]

Das verbleibende Muttertröpfchen schrumpft anschließend wiederum durch Lösungs-mittelverlust weiter, bis es erneut das RAYLEIGH-Limit erreicht und weiter fragmentiert. Auch von den Tochtertröpfchen nimmt man an, dass sie analoge Zyklen des Schrumpfens und Fragmentierens durchlaufen, bis schließlich Tröpfchen im Nanometerbereich resultieren. Zur Unterstützung der Desolvatation werden die Ionen auf ihrem Weg von der ESI-Ionenquelle in die Hochvakuumregion des Massenspektrometers durch eine beheizte Kapillare und einen fokussierenden ersten Octopole geleitet. Dabei werden Lösungsmit-tele verdampft und Cluster durch Kollision mit Gasmolekülen aufgebrochen. Die Energie dieser Kollisionen lässt sich auch über das an der Kapillare angelegte Potential einstellen.

Wie letztlich die vollständig desolvatisierten Gasphasenionen entstehen ist noch immer Gegenstand von Diskussionen. Die ältere Theorie stammt von DOLE^[5] und RÖLLGEN^[15] und wird als Modell des geladenen Rückstandes (*charged residue model*) bezeichnet. Darin wird angenommen, dass sich die Serie der COULOMB-Explosionen soweit fortsetzt, bis letztlich winzigste Tröpfchen mit genau einer Restladung entstehen. Verdampfen hieraus alle Lösungsmittelmoleküle, so verbleiben nur noch die Gasphasenionen. Im Gegensatz dazu diskutieren IRIBARNE und THOMSON im Ionenemissions-Modell (*ion evaporation model*) eine frühzeitigere direkte Emission einzelner kaum solvatisierter Ionen aus der Oberfläche hoch geladener Tröpfchen.^[16] Beide vorgeschlagenen Prozesse führen qualitativ zum gleichen Ergebnis, lassen sich jedoch experimentell bislang noch nicht unterscheiden.

1.2.3 ESI-MS zur Detektion von Metallorganylanen

Den ersten Bericht über eine ESI-MS-Charakterisierung von ionischen Übergangsmetall-komplexen lieferte CHAIT 1990 mit der Detektion von Bipyridin- und 1,10-Phenanthrolin-Komplexen des Rutheniums.^[17] Der Komplex $[\text{Ru}(\text{II})(\text{bpy})_3]^{2+}$ wurde als stark verdünnte Lösung aus Acetonitril versprüht und konnte vollständig intakt als zweifach geladene Spezies detektiert werden. Interessanterweise berichtet schon diese frühe Publikation vom Einfluss der Kollisionsenergie als einstellbarem Parameter. Unter milden Bedingungen konnte CHAIT Signale detektieren, die Komplexen mit zusätzlichen Acetonitrilliganden entsprachen. Beim schrittweisen Erhöhen der Kollisionsenergie verloren diese Komplexe zunächst ihre einzähligen Acetonitril- und später sogar ihre zweizähligen Bipyridin-liganden. Der Verlust intakter Liganden anstelle von Ligandfragmenten ist typisch für ESI-

MS-Spektren von Koordinationsverbindungen und kann deren Strukturaufklärung bedeutend erleichtern.^[18] Seit dieser Publikation hat sich die ESI-Massenspektrometrie als Standardanalytik zur Charakterisierung ionischer Komplexe fest etabliert.

Eine andere Anwendung des ESI-MS wurde von P. CHEN treffend als *fishing for catalysts*^[19] betitelt und umfasst die Suche nach katalytisch relevanten Spezies durch Analyse von Reaktionsgemischen. Die Methode nutzt die Selektivität des Elektrospray-Prozesses für ionische Spezies, um an der Katalyse beteiligte Metallkomplexe unter typischen Reaktionsbedingungen nachzuweisen. Die Mehrzahl der Katalysatoren sind geladene Spezies und können deshalb auch neben überschüssigen neutralen Substraten und Produkten beobachtet werden. Aufgrund der hohen Empfindlichkeit der ESI-Massenspektrometrie gelingt dies meist sogar bei sehr geringen Katalysatorkonzentrationen. Sind die interessierenden Katalysatorspezies ungeladen, so kann mit derivatisierten Liganden eine zusätzliche Ladung eingebracht werden. Als Beispiel hierfür nutzte P. CHEN einen Phosphanliganden, der in seiner Peripherie eine zusätzliche Ammoniumgruppe trägt und als geladene Sonde die Intermediate einer Ruthenium-katalysierten Metathese sichtbar macht (Abbildung 3).^[20]

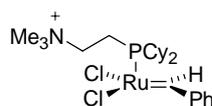


Abbildung 3. Liganden mit einer zusätzlichen peripher angebrachten Permanentladung können als massenspektrometrische Sonde dienen und machen neutrale Komplexe für das ESI-MS sichtbar.

Zahlreiche Katalysen und Übergangsmetall-vermittelte Reaktionen wurden bereits mittels ESI-MS untersucht. Unter den Reaktionen, die unter Palladium-Katalyse verlaufen, finden sich die Heck-^[21] und die Suzuki-Reaktion,^[22] die oxidative Homokupplung von Arylboronsäuren,^[23] die Polymerisation von Ethylen,^[2] sowie eine Allylische Substitution¹ in Wasser.^[24] Entsprechend ihrer Bedeutung fanden auch die Hydrierungen mit Iridium^[25], Rhodium^[26] und Ruthenium,^[27] die C-H-Aktivierung durch kationische Iridium(III)-Komplexe,^[28] sowie die Ziegler-Natta-Polymerisation durch Alkylzirkonocen-Katalysatoren^[29] besonderes Interesse. Weiterhin wurden die Intermediate der Oxidationsreaktionen mit Mangan (Epoxidierung)^[30] und Titan (Sulfoxidation),^[31] der Ruthenium-katalysierten Metathese,^[19, 20, 32] sowie einer Radikal-^[33] und einer Radikalkationen-Kettenreaktion^[34] untersucht. Als weitere Zwischenstufen, die mittels ESI-MS detektiert wurden, sind Meisenheimer-Komplexe der nukleophilen aromatischen Substitution^[35] und

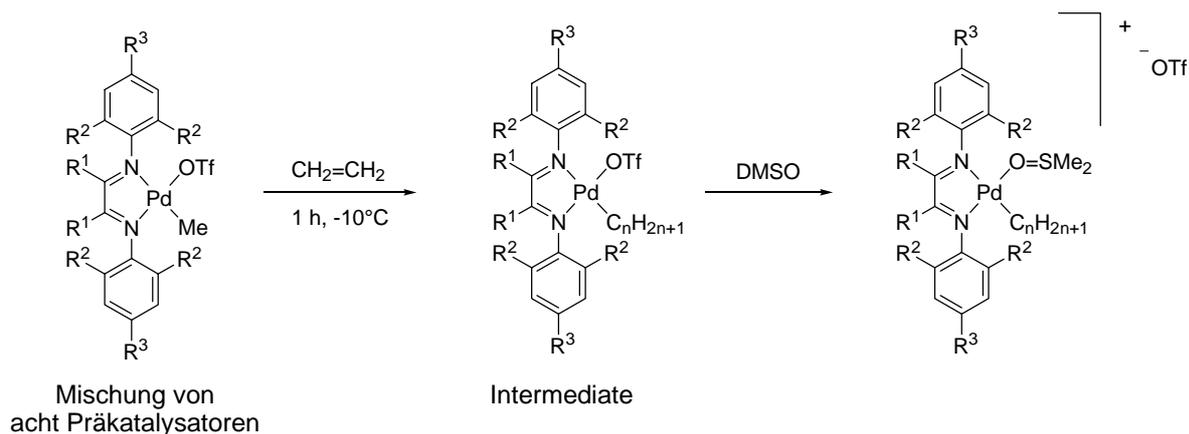
¹ Erschien später und Bezug nehmend auf die Publikation eines Teiles dieser Arbeit.

kationische Intermediate in den Phosphan-vermittelten Wittig-, Mitsunobu- und Staudinger-Reaktionen^[36] beschrieben. Einzelne Berichte gehen auf Beobachtungen in einer Eisen-katalysierten Michael-Addition^[37] und der Cobalt-vermittelten Pauson-Khand-Reaktion^[38] ein.

Die ESI-Massenspektrometrie als Instrument zur mechanistischen Untersuchung Übergangsmetall-katalysierter Reaktionen wurde in den letzten Jahren maßgeblich von P. CHEN und seiner Arbeitsgruppe weiterentwickelt. Ihm gelang insbesondere die Kombination der etablierten beobachtenden Massenspektroskopie mit anspruchsvollen Gasphasenexperimenten. Zahlreiche der oben aufgelisteten Untersuchungen wurden von ihnen auf modifizierten Massenspektrometern durchgeführt und gehen weit über die einfache Detektion auftretender Spezies hinaus.^[39]

1.2.4 ESI-MS-Screening

Eine besonders elegante praktische Anwendung der ESI-Massenspektrometrie gelang P. CHEN mit einem massenspektrometrischen Screening verschiedener Brookhard-Polymerisationskatalysatoren.^[2] Dazu führte er zunächst mit einer Mischung von acht verschiedenen Präkatalysatoren eine Polymerisation von Ethylen durch. Nach einer Stunde Reaktionszeit wurde die Reaktion durch Zugabe des koordinierenden Lösungsmittels DMSO gestoppt und das Reaktionsgemisch massenspektrometrisch untersucht.



Schema 3. Screening von acht Brookhard-Katalysatoren. Nach einer Stunde Reaktionszeit wurde die Polymerisation durch DMSO-Zugabe gestoppt und das Reaktionsgemisch in ein ESI-MS injiziert.

Das erhaltene Spektrum ist komplex und zeigt verschiedene sich überlappende Serien oligomerer und polymerer Ionen mit null bis hundert inserierten Ethyleneinheiten (Abbildung 4).

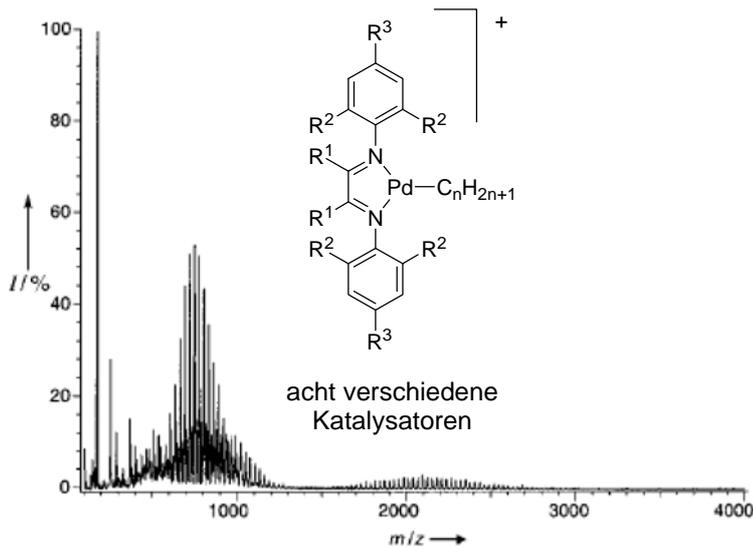


Abbildung 4. Das ESI-MS-Spektrum der Reaktionsmischung aus Schema 3 zeigt verschiedene Serien oligomerer und polymerer Ionen. Der reaktivste Katalysator verursachte die Serie bei den höchsten Massen.

Dabei trugen die Intermediate des reaktivsten Katalysators die längsten Polymerketten, so dass sie bei den höchsten Massen detektiert wurden. Der reaktivste der acht Katalysatoren ließ sich anschließend mit einem einfachen Kollisionsexperiment identifizieren. Dazu wurde die Serie von Intermediatsignalen mit $m/z > 2200$ herausgefiltert und durch Kollision mit Xenon fragmentiert. Dies löste eine stossinduzierte β -Hydrideliminierung aus, wobei die Intermediate ihre Alkylketten als Olefine verloren. Das Signal der entstandenen Tochterionen ließ eine eindeutige Identifizierung des reaktivsten Katalysators anhand seines Molekulargewichts zu.

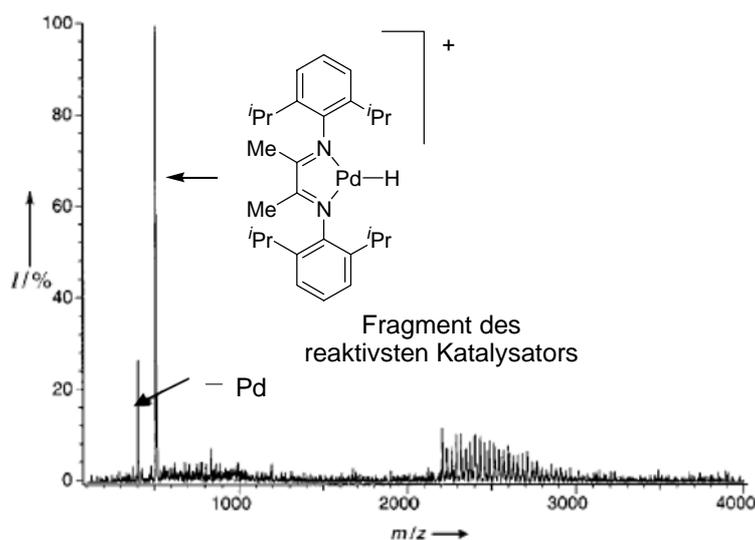
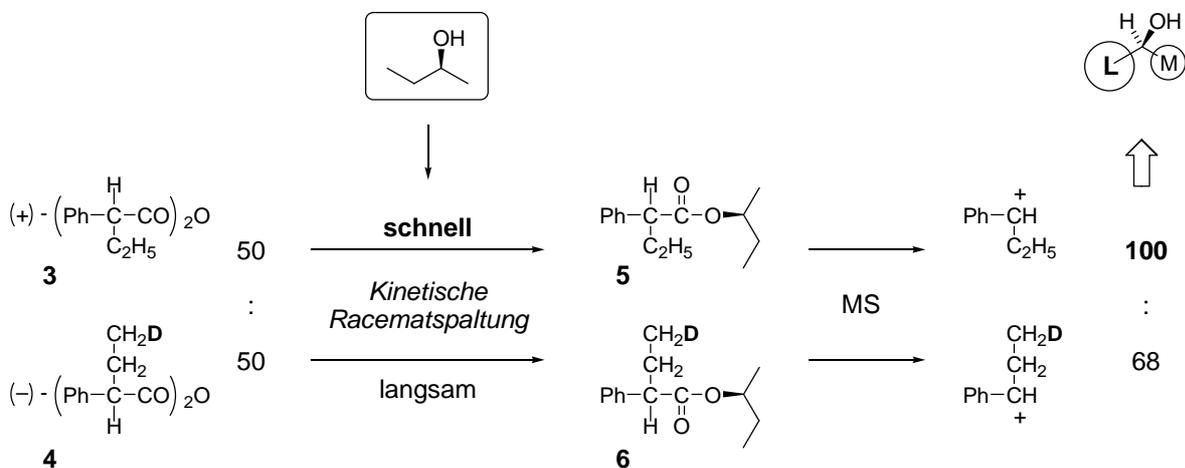


Abbildung 5. Kollision der Ionen mit $m/z > 2200$ mit Xenon induzierte eine β -Hydrideliminierung. Das Signal des Hydridkomplexes ermöglichte eine eindeutige Identifizierung des reaktivsten Katalysators anhand seines Molekulargewichts.

1.3 Massenmarkierungen

Eine gravierende Limitierung der Massenspektrometrie stellt die Ununterscheidbarkeit stereoisomerer Spezies dar. So kann insbesondere aus einem Massenspektrum keine Information über Enantioselektivitäten oder Enantiomerenüberschüsse erhalten werden.

Eine relativ einfache, aber wegweisende Lösung für dieses Problem wurde 1990 von A. HOREAU gefunden (Schema 4).^[40] HOREAU entwickelte verschiedene Methoden zur Bestimmung der absoluten Konfiguration sekundärer Alkohole und verwendete hierfür auch erstmalig isotoopenmarkierte Reagenzien, um eine massenspektrometrische Unterscheidung von Stereoisomeren zu erreichen.



Schema 4. Bestimmung der absoluten Konfiguration eines sekundären Alkohols nach HOREAU.

Nach dieser Methode wird der enantiomerenreine Alkohol unbekannter Konfiguration zunächst mit einem chiralen Carbonsäureanhydrid in eine Mischung zweier diastereomerer Ester überführt. Diese Derivatisierung verläuft unter Kinetischer Racematspaltung, da sowohl der Alkohol, als auch das Säureanhydrid chiral sind. Als Acylierungsreagenz verwendete HOREAU eine äquimolare Mischung zweier Säureanhydride 3 und 4, die sich nur durch ihre absolute Konfiguration und eine Deuteriummarkierung unterscheiden. Dadurch werden die entstandenen Diastereomere 5 und 6 massenspektrometrisch unterscheidbar, so dass sich ihr relatives Verhältnis in einem Elektronenstoß-Ionisations-Massenspektrum (EI-MS) grob beurteilen lässt. HOREAU beschränkte sich dabei auf eine weitgehend qualitative Beurteilung, welches der beiden Diastereomere bevorzugt gebildet wird.^[41] Empirisch konnte er durch Tabellieren der gefundenen Verhältnisse für zahlreiche Alkohole bekannter Konfiguration eine klare Tendenz feststellen. Alle von ihm untersuchten Beispiele, bei denen das leichtere Fragment ohne Deuterium dominierte

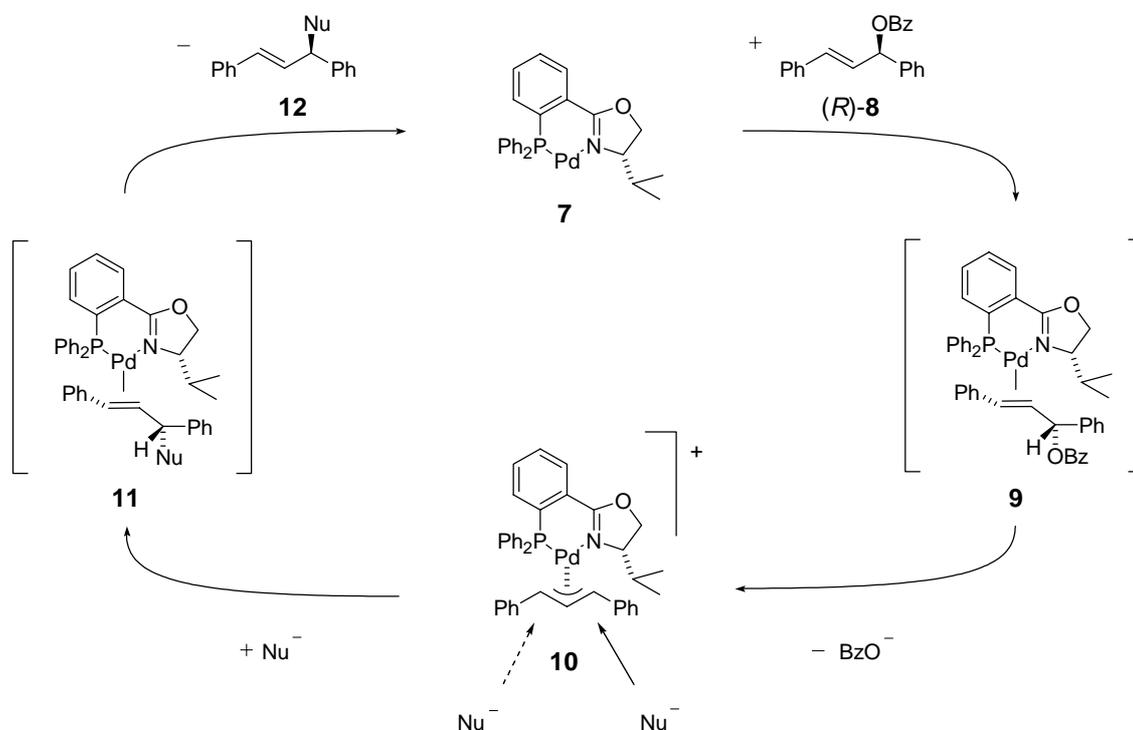
entsprachen der in Schema 4 skizzierten allgemeinen Konfiguration. Alle Alkohole, die bevorzugt das deuteriumhaltige Derivat bilden besaßen die spiegelbildliche Konfiguration.

Diese von HOREAU eingeführten massenmarkierten Varianten zweier Enantiomere werden mittlerweile geläufig als *pseudo*-Enantiomere, ihre äquimolare Mischung als *pseudo*-Racemat bezeichnet. Obwohl von der Verwendung beider Begriffe abgeraten wird,^[42] existiert bislang noch keine allgemein akzeptierte Bezeichnung.

1.4 Die Palladium-katalysierte Allylische Substitution

1.4.1 Mechanismus

Die Palladium-katalysierte Allylische Substitution gehört zu den am intensivsten untersuchten Reaktionen der asymmetrischen Katalyse, so dass ihr Mechanismus im Detail bekannt und gut verstanden ist.^[43] In dieser Reaktion wechselt der Palladiumkatalysator periodisch zwischen den beiden formalen Oxidationsstufen Palladium(0) und Palladium(II) und reagiert dabei abwechselnd als Nukleophil und als Elektrophil (Schema 5).



Schema 5. Mechanismus der Allylischen Substitution mit intermediären Pd(0)- und Pd(II)-Komplexen. Gezeigt ist der Katalysezyklus für ein Enantiomer des Substrats **8**. Das andere Enantiomer (*S*)-**8** wird über einen diastereomeren Olefinkomplex **9** ebenfalls zum identischen Intermediat **10** umgesetzt.

Der nukleophile Palladium(0)-Ligandkomplex **7** koordiniert zunächst als η^2 -Olefin-Komplex **9** das meist racemisch eingesetzte Substrat **8** über dessen Doppelbindung vor. Anschließend verdrängt er die allylische Abgangsgruppe und geht dabei in den kationischen Palladium(II)-Komplex **10** mit einem η^3 -Allylliganden über. Dieses Allylintermediat **10** gilt als der *resting-state* der Allylischen Substitutionsreaktion und lässt sich oftmals auch gezielt präparativ darstellen und untersuchen. Im Folgeschritt reagiert es als Elektrophil und wird dabei von einem „weichen“ Nukleophil an einem der beiden Allyltermini angegriffen. Zahlreiche chirale Liganden vermögen diesen Angriff über ihre sterischen oder elektronischen Einflüsse gezielt auf einen der beiden Termini zu steuern, wodurch die Reaktion abhängig von der Struktur des Substrats enantioselektiv bzw. regioselektiv wird. Dabei wird der Katalysator über einen intermediären η^2 -Olefin-Komplex **11** mit dem Produkt **12** wieder als Palladium(0)-Komplex **7** freigesetzt, wobei die Abfolge der Einzelschritte einer Umkehrung der ersten Hälfte des beschriebenen Katalysezyklusses entspricht.

1.4.2 ESI-Massenspektrometrie und Allylintermediate

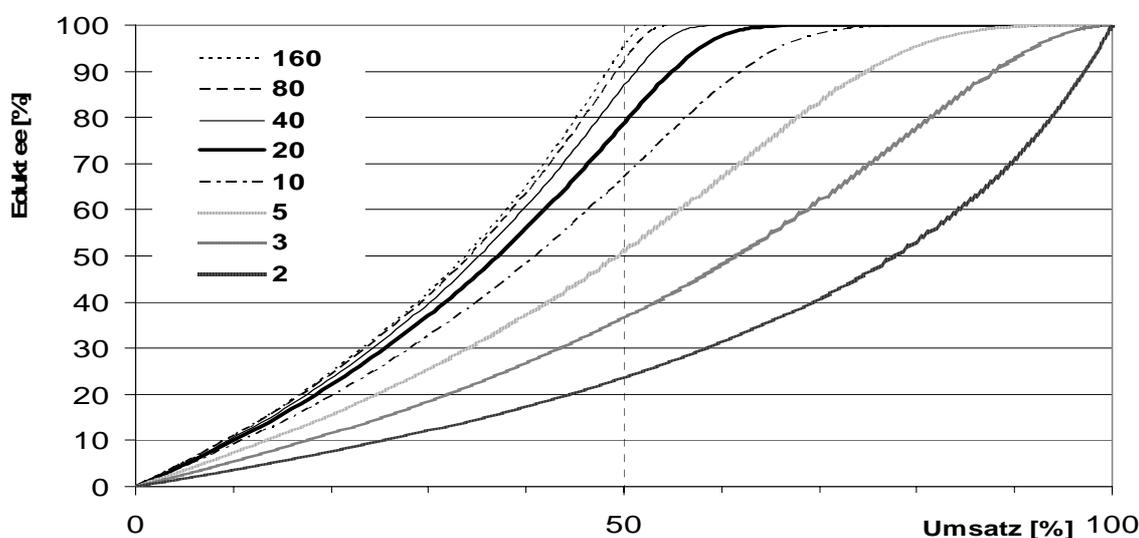
Für die vorliegende Arbeit ist von Bedeutung, dass das kationische Allylintermediat **7** als einzige Palladium-Spezies dieses Katalysezyklusses eine Ladung trägt. Daher wurde erwartet, dass seine Detektion mit Hilfe der ESI-Massenspektrometrie möglich sein sollte. Der Elektrospray-Prozess transferiert geladene Komplexe sogar neben überschüssigen neutralen Spezies selektiv in die Gasphase. Deshalb wurde weiter erhofft, dass Allyl-Palladiumintermediate vom Typ **7** auch unter typischen Katalysebedingungen generiert und detektiert werden können, ohne dass die im grossen Überschuss vorhandenen Substrate, Reagenzien und Produkte stören würden.

Diese Annahmen wurden durch eine zeitgleich mit Beginn dieser Arbeiten erschienene Publikation von J. REBEK gestützt.^[44] Darin wird ein Cavitand beschrieben, der in seinem Inneren ein Palladiumatom koordiniert und daran die Allylische Substitution katalysiert. Der Cavitand weist eine interessante Substratselektivität auf und vermag mehrere strukturell recht ähnliche Substrate zu unterscheiden. REBEK zeigte dies mit Hilfe von Konkurrenzexperimenten, in denen er die unterschiedlich rasche Bildung der verschiedenen Intermediate mittels ESI-MS nachwies und deren Signalintensitäten mit der Substratspezifität korrelierte.

1.5 Kinetische Racematspaltung

Die asymmetrische Katalyse hat in den letzten Jahrzehnten ein beachtlich hohes Niveau erreicht und erweitert damit den Zugang zu chiralen Molekülen weit über den natürlichen *chiral pool* hinaus. Dennoch gelingt die Darstellung annähernd enantiomerenreiner Produkte noch immer nur mit wenigen ausgewählten chiralen Katalysatoren.

Im Gegensatz hierzu eröffnen Kinetische Racematspaltungen einen konzeptionell alternativen Zugang zu optisch aktiven Verbindungen.^[45] Sie nutzen die unterschiedlichen Reaktivitäten eines chiralen Katalysators gegenüber den beiden Enantiomeren eines racemischen Edukts, um das unerwünschte Enantiomer möglichst vollständig in ein einfach abzutrennendes Produkt umzuwandeln. Das erwünschte Enantiomer wird langsamer umgesetzt, wodurch der Enantiomerenüberschuss im Laufe der Reaktion stetig ansteigt. Damit kann die Enantiomerenreinheit des Edukts über den Umsatz gesteuert werden, so dass sich auch unter Verwendung nicht-perfekt selektiver Liganden höchste Enantiomerenreinheit erzielen lässt. Schema 6 zeigt für verschiedene Selektivitätswerte s die Entwicklung des Enantiomerenüberschusses in Abhängigkeit vom erreichten Umsatz.



Schema 6. Entwicklung des Eduktenantiomerenüberschusses in einer Kinetischen Racematspaltung abhängig von der Selektivität s des verwendeten Katalysators.

Reisoliert wird der nicht umgesetzte Anteil des Edukts. Die Selektivität eines Katalysators bedingt damit, wie viel hoch enantiomerenreines Edukt reisoliert werden kann. Da die Enantiomerenreinheit jedoch auf Kosten der Ausbeute gesteigert wird, gilt allgemein, dass Kinetische Racematspaltungen erst ab Selektivitätswerten von $s > 10-20$ präparativ interessant sind.

2 ESI-MS-Screening enantioselektiver Katalysatoren

2.1 Entwicklung der Methode

2.1.1 Vorversuche

In einem ersten Experiment wurde eine Katalyse mit dem achiralen, zweizähligen Liganden dppe durchgeführt. Dazu wurde *in situ* aus Allylpalladiumchlorid-Dimer und dem Liganden ein Präkatalysator generiert und zu einer Lösung von fünf Äquivalenten Substrat, überschüssigem Malonester und BSA¹ gegeben. Als Substrate verwendete man gleich zwei racemische Allylacetate **13** und **14** in äquimolaren Mengen. Nach 15, 30 und 45 Minuten Rührens bei Raumtemperatur wurden dem Reaktionsgemisch kleine Proben entnommen, mit Methanol verdünnt und mittels ESI-MS analysiert.

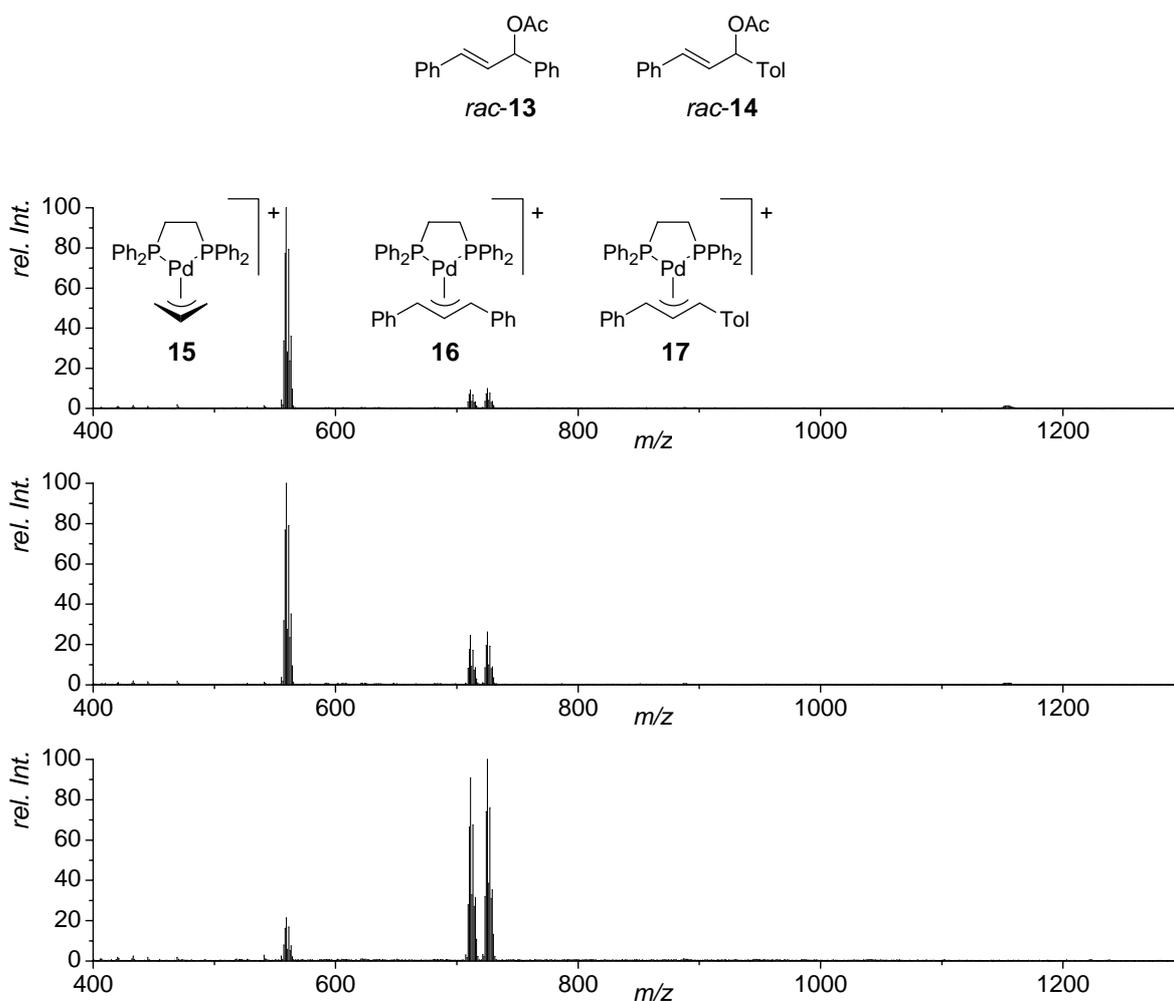


Abbildung 6. ESI-MS-Spektren einer Katalyse 15, 30 und 45 min nach Reaktionsstart (o. nach u.).

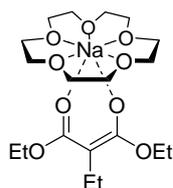
¹ BSA: *N,O*-Bis(trimethylsilyl)-acetamid; typische Präbase, vgl. [46].

Die erhaltenen drei Spektren zeigen das Signal des Präkatalysators **15**, sowie die erwarteten zwei Signale für die aus **13** und **14** hervorgehenden Intermediate **16** und **17**. Sie lassen unmittelbar folgende Schlüsse zu:

- 1) Alle Signale weisen das für Palladium charakteristische Isotopenmuster mit dem intensivsten Peak für das Isotop ^{106}Pd auf. Die Spektren zeigen in der Regel weder unerwartete Signale noch Fragmentierungen und sind damit sehr einfach zu interpretieren. In späteren Messungen wurden gelegentlich N_2 - und O_2 -Addukte (+28, +32 Masseneinheiten) aus dem Elektrosprayprozess als Zusatzsignale beobachtet.
- 2) Die drei Spektren zeigen deutlich die fortschreitende Umwandlung des Präkatalysator-komplexes **15** in die beiden Intermediate **16** und **17**. Die Volumina der drei entnommenen Proben entsprachen einander. Die Gesamtsignalintensitäten der erhaltenen drei Spektren liegen mit 1.60×10^6 , 1.93×10^6 und 1.18×10^6 alle in einer ähnlichen Größenordnung. Es wurde also in grober Näherung kein signifikanter Intensitätsverlust beobachtet. Genau dies durfte erwartet werden, wenn die Intermediate **16** und **17** dem *resting-state* der Katalyse entsprechen.
- 3) Die Intermediate zweier Substrate, die sich in ihrer Masse um das Gewicht einer Methyleneinheit unterscheiden, können bequem nebeneinander detektiert werden.
- 4) Die beiden Substrate wurden mit sehr ähnlicher, aber nicht identischer Geschwindigkeit umgesetzt. Der Katalysator zeigte eine geringe, aber über den durch die drei Spektren dokumentierten Zeitraum einheitliche Präferenz für das methyl-markierte Substrat *rac-14*.
- 5) Die erhaltenen Spektren sind zeitabhängig. Sie stellen gewissermaßen „Schnappschüsse“ einer laufenden Katalyse dar, denen zunächst kein definierter Umsatz zugeschrieben werden kann.

Die zuletzt genannte Zeitabhängigkeit ließ sich in Wiederholungsexperimenten durch Verwendung eines definierten Unterschusses an Nukleophil ausschalten. Nach vollständigem Verbrauch des Nukleophils bricht die Katalyse selbstständig ab und der Katalysator durchläuft den Katalysezyklus ein letztes Mal bis zum Intermediat, um dort auf dem stabilen Palladium(II)-Niveau zu verweilen.² Wählt man als Nukleophilmenge das ein- bis zweifache der Katalysatorbeladung, so reicht sie gerade aus, um den Präkatalysator vollständig oder zumindest anteilig zu aktivieren und ihm einen bis zwei Katalysezyklen zu ermöglichen.

Im Experiment ließ sich der definierte Unterschuss an Nukleophil realisieren, indem man die Menge des Dimethylmalonesters limitierte und dabei die zur Deprotonierung des Malonesters nötige Präbase BSA weiterhin im Überschuss zusetzte. In einer späteren Weiterentwicklung der Screeningmethode wurde die Kombination Malonester-BSA durch das bereits deprotonierte Malonat **18** als Nukleophil ersetzt.

**18**

Dieses zeigte die nötige Reaktivität, um bereits Sekunden nach der Zugabe typische Spektren zu erhalten. Mit der Kombination Malonester-BSA wurde gelegentlich ein etwas verzögerter Reaktionsstart beobachtet, so dass sicherheitshalber eine überschüssige Reaktionszeit (60-120 min) gewährt wurde.

² Dieses Vorgehen würde das Intermediat auch dann anreichern und seine Detektion ermöglichen, wenn es nicht der *resting-state* der Katalyse wäre.

2.1.2 ESI-MS-Screening enantioselektiver Katalysatoren

Aktiviert man den chiralen Präkatalysator **19** durch Zugabe einer kleinen Menge des Nucleophils **18** bei gleichzeitiger Anwesenheit eines grossen Überschusses an racemischem Substrat **8**, so lässt sich bereits Sekunden nach dem Reaktionsstart das neu gebildete Reaktionsintermediat **20** detektieren.

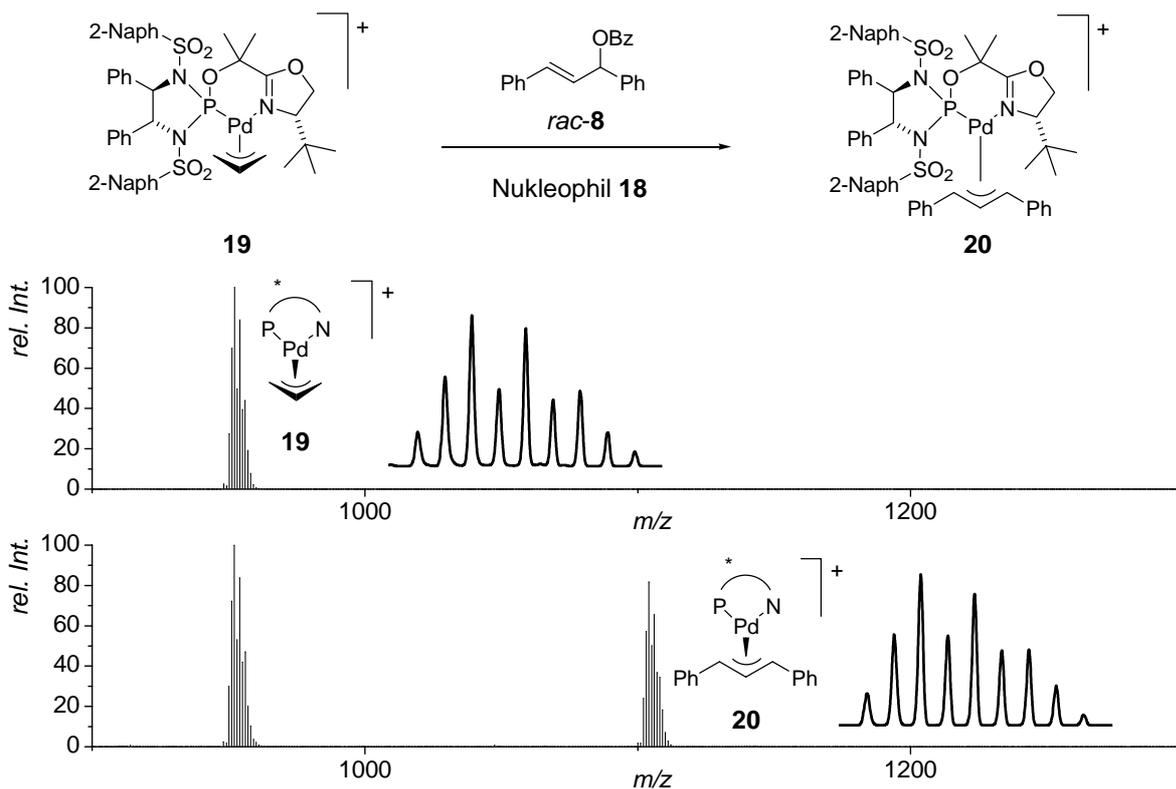


Abbildung 7. ESI-MS-Spektrum einer Lösung des Präkatalysators **19** vor (oben) und nach Zugabe von Substrat **8** und Nucleophil **18** (unten).

Will man nun anhand eines solchen Spektrums ermitteln, ob der Katalysator ein Enantiomer des racemischen Substrats **8** bevorzugt, d.h. unter Kinetischer Racematspaltung umsetzt, so gelingt dies mit der Detektion des Intermediats **20** nicht, da der Katalysator aus beiden Enantiomeren das identische Intermediat **20** bildet. Eine massenspektrometrische Unterscheidung der aus den Enantiomeren des Substrats entstandenen Intermediate wird jedoch möglich, wenn das Racemat **8** durch ein massenmarkiertes *pseudo*-Racemat (*S*)-**21**+(*R*)-**22** ersetzt wird.

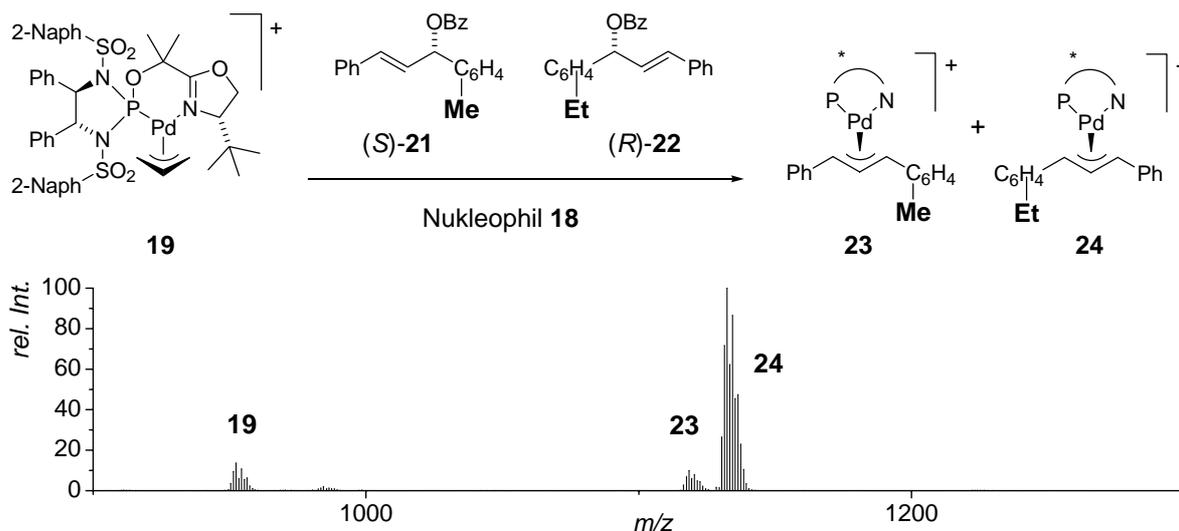


Abbildung 8. Anstelle des einen Intermediats **20** aus Abbildung 7 entstehen zwei Intermediate **23** und **24** unterschiedlicher Masse, wenn das Racemat *rac-8* durch ein pseudo-Racemat aus **(S)-21** und **(R)-22** ersetzt wird.

Strukturell sind die beiden detektierten Intermediate **23** und **24** bis auf ihre Massenmarkierungen identisch und reagieren folglich gleich schnell weiter. Damit ist gewährleistet, dass das beobachtete Verhältnis der beiden Intermediate direkt dem Verhältnis ihrer Bildungsgeschwindigkeiten entspricht. Das Intermediat höherer Signalintensität wird also schneller gebildet und nicht etwa durch eine langsamere Weiterreaktion angereichert.

Die beiden Intermediate zeigen ein Intensitätsverhältnis von 9:91. Der Katalysator setzte demnach das ethylmarkierte Substratenantiomer **(R)-22** 91/9fach schneller um, als das methylmarkierte Enantiomer **(S)-21**. Damit folgt für seine Selektivität unmittelbar: $s = k_{\text{rel}} = k_{\text{fast}}/k_{\text{slow}} = 91:9 \approx 10$.

Mit der beschriebenen Versuchsführung steht nun eine Methodik zur Verfügung, die alle Kriterien eines einfach durchzuführenden Screenings erfüllt. Ihre Vorteile lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- 1) Detektiert werden die katalytisch relevanten Intermediate, womit das Screening unmittelbar die intrinsische Selektivität des Katalysators liefert. Präparative Katalysen können im Gegensatz hierzu oftmals schlechtere Selektivitäten liefern, da unselektive Hintergrundreaktionen, wie sie beispielsweise durch katalytisch aktive Verunreinigungen verursacht werden, Katalysatsergebnisse verfälschen.

- 2) Da nur die Signale der relevanten Katalyseintermediate interpretiert werden, sollten sich im Extremfall auch relativ unreine Liganden testen lassen, sofern die Verunreinigungen keine kationischen Spezies ausbilden, deren Signale zufällig die der interessierenden Intermediate überlagern. Für ein Ligandenscreening würde dies bedeuten, dass kombinatorisch dargestellte Ligandenbibliotheken schon als Rohprodukte vor einer aufwendigen Reinigung getestet werden können. Genau dies konnte in den in Kapitel 4 beschriebenen Arbeiten gezeigt und genutzt werden.
- 3) Eine erwünschte „Verunreinigung“ könnten auch weitere Katalysatoren darstellen. Prinzipiell sollte es möglich sein, auch mehrere homogen gelöste Katalysatoren mit unterschiedlichen Molekulargewichten simultan als Gemisch zu testen, da die unterschiedlichen Massen der Liganden eine Unterscheidung der einzelnen katalytischen Intermediate im Massenspektrum erlauben.
- 4) Die Reaktionsmischung kann bereits kurz nach dem Katalysestart analysiert werden. Dabei entfallen wiederum zusätzliche arbeits- und zeitintensive Reinigungsschritte.
- 5) Die Detektion erfolgt zu einem sehr frühen Zeitpunkt der Katalyse, so dass davon ausgegangen werden kann, dass der Katalysator auch ohne eigens optimierte Reaktionsbedingungen strukturell noch intakt ist. Im Gegensatz dazu müssen die Reaktionsbedingungen präparativer Katalysen oftmals sorgsamer kontrolliert und gegebenenfalls angepasst werden, damit der Katalysator über alle Katalysezyklen hinweg intakt und konstant selektiv bleibt.
- 6) Alle Operationen lassen sich nach einem standardisierten Protokoll durchführen und sind damit prinzipiell auch zur Automatisierung geeignet.

Methodisch stellt dieses Screening eine Weiterentwicklung der Arbeiten von CHEN^[2] und HOREAU^[40] dar. Wie im Katalysatorscreening von CHEN wird die Güte des Katalysators durch Quantifizierung katalytisch relevanter Reaktionsintermediate bestimmt. Erstmals wird dabei jedoch nicht nach der Reaktivität, sondern nach der Enantioselektivität eines Katalysators gesucht, was durch Anwendung der von HOREAU eingeführten Strategie der Massenmarkierung möglich wird.

2.2. Kontrolleexperimente

Das vorgestellte Screening liefert als Ergebnis die Selektivität des untersuchten Katalysators als das Verhältnis zweier ESI-MS-Signalintensitäten. Damit stellt sich die Frage, wie reproduzierbar diese Messergebnisse sind und wie genau sie die Selektivität des Katalysators wiedergeben. Für eine Klärung dieser Fragen wurde zunächst ein standardisiertes Vorgehen festgelegt, um alle ESI-MS-Screeningreaktionen und Kontrolleexperimente unter identischen Bedingungen durchführen zu können. Anschließend wurden der Einfluss der gewählten Massenmarkierungen, die Reproduzierbarkeit der Screeningreaktion und die Reproduzierbarkeit der ESI-MS-Analytik untersucht. Nachdem mehrere selektive Liganden identifiziert worden waren, wurden diese auch in präparativen Reaktionen getestet und die erzielten Resultate mit den zuvor bestimmten ESI-MS-Ergebnissen verglichen.

2.2.1 Allgemeines Screeningprotokoll

Für eine typische Screeningreaktion wurde eine Lösung des Präkatalysators mit 50 Äquivalenten einer Stammlösung des *pseudo*-Racemats versetzt und anschließend durch Zugabe von einem Äquivalent der Nukleophilösung zur Reaktion gebracht. Dabei entsprach die Katalysatorkonzentration der resultierenden Reaktionslösung mit ca. 1mM typischen Katalysebedingungen. Nach ca. 30 Sekunden Reaktionszeit wurde eine Probe von 4 μ L entnommen, mit 1 mL absolutem Dichlormethan verdünnt und via Direktinjektion in einem ESI-Massenspektrometer analysiert.

Als geeignete Reaktionsgefäße für die Vielzahl der durchgeführten Reaktionen erwiesen sich trockene 2 mL Probegläschen mit Schraubgewinde und Septumverschluss, die zuvor heiß unter Schutzgasatmosphäre abgekühlt und verschlossen worden waren. Auch die Verdünnungsschritte lassen sich mit solchen unter Schutzgasatmosphäre mit absolutem DCM befüllten Gläschen und geeigneten Mikroliterspritzen bequem bewerkstelligen.

2.2.2 Paarweise vertauschte Massenmarkierungen

Ein erstes, einfaches Kontrollexperiment stellt die Wiederholung des Screenings mit den analogen *pseudo*-enantiomeren Substraten dar, deren Massenmarkierungen untereinander vertauscht sind. Dazu wurde Präkatalysator **19** nochmals unter Verwendung des *pseudo*-Racemats (*R*)-**21**+(*S*)-**22** mit vertauschten Massenmarkierungen getestet.

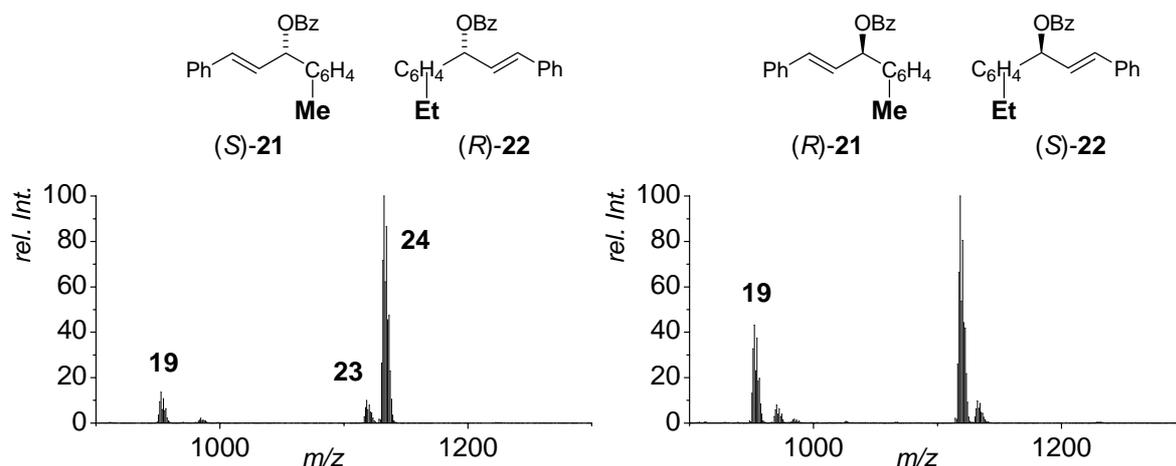


Abbildung 9. ESI-MS-Screening der Enantioselectivität des Präkatalysators **19** mit den beiden enantiomeren *pseudo*-Racematen (*S*)-**21**+(*R*)-**22** (links) und (*R*)-**21**+(*S*)-**22** (rechts). Beide Spektren zeigen eine 9:1-Selektivität für das jeweilige (*R*)-Substrat.

Beide Spektren ergaben eine 9:1-Selektivität für das (*R*)-Substrat und bestätigen damit, dass die gewählten Massenmarkierungen keinen Einfluss auf die Reaktivität der Substrate ausüben. Der Katalysator erkennt also nur die Stereoinformation der Substrate und nicht die peripher angebrachten Massenmarkierungen.

2.2.3 Screening eines achiralen Liganden

Ein noch einfacheres und vermutlich zugleich sensitiveres Kontrollexperiment nutzt einen achiralen Liganden, wie den C_s-symmetrischen PHOX-Liganden **25**, welcher definitionsgemäß nicht zwischen enantiomeren Substraten unterscheiden kann. *Pseudo*-enantiomere Substrate mit geeignet gewählten Massenmarkierungen sollten von diesem mit identischen Geschwindigkeiten umgesetzt werden und ein Intermediatverhältnis von 50:50 erzeugen.³ Angewandt auf die beiden *pseudo*-racemischen Substratpaare (*R*)-**13**+(*S*)-**14** und

³ Exakt gilt dies erst bei Vergleich der Summen der Intensitäten aller Isotope der beiden Intermediate. Bei ausschließlichem Vergleich der höchsten Signale sind die Abweichungen hiervon jedoch vernachlässigbar.

(*R*)-**21**+(*S*)-**22** zeigte dieser Test unmittelbar, dass die Kombination einer Methyl- und einer Ethylgruppe ein geeigneteres Substratpaar liefert als die eines Protons und einer Methylgruppe. Alle folgenden Experimente wurden deshalb einheitlich unter Verwendung des *pseudo*-Racemats (*R*)-**21**+(*S*)-**22** durchgeführt.

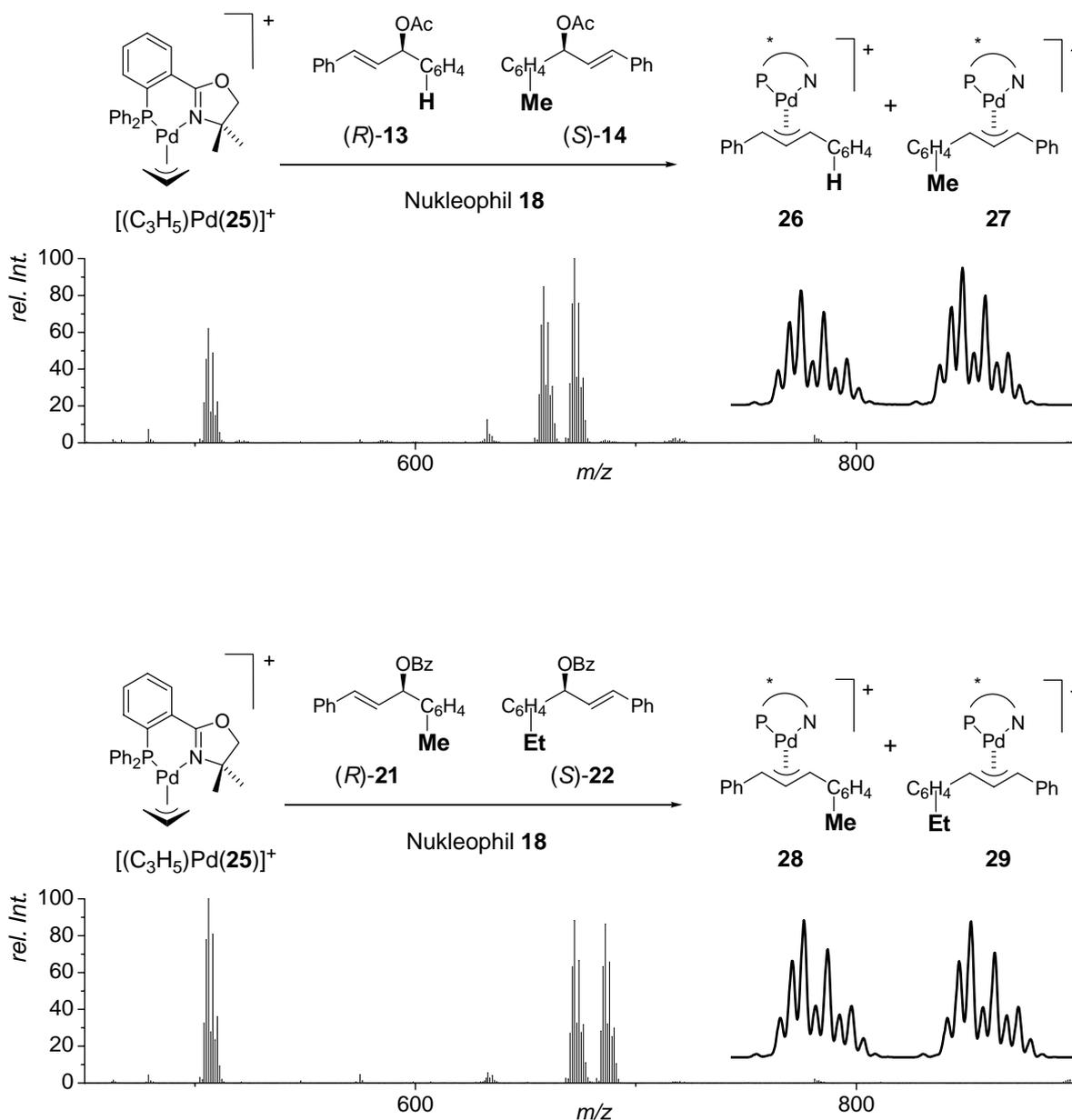


Abbildung 10. Screening eines achiralen Liganden mit *pseudo*-Racematen, die als Massenmarkierungen ein Proton und eine Methylgruppe (oben), bzw. eine Methyl- und eine Ethylgruppe tragen (unten). Das Intermediatepaar **28**+**29** (unten) zeigt ähnliche Intensitäten als das Paar **26**+**27** (oben).

2.2.4 Reproduzierbarkeit der ESI-MS-Integrationen

Die Reproduzierbarkeit eines einzelnen Screeningresultats wurde durch zehnfaches Wiederholen der zuletzt genannten Testreaktion mit dem achiralen PHOX-Liganden **25** untersucht, da das hierfür zu erwartende 50:50-Verhältnis der beiden Intermediate Abweichungen besonders empfindlich aufzeigen sollte. Dabei wurden für jedes Spektrum 100 Aufnahmen gemittelt.

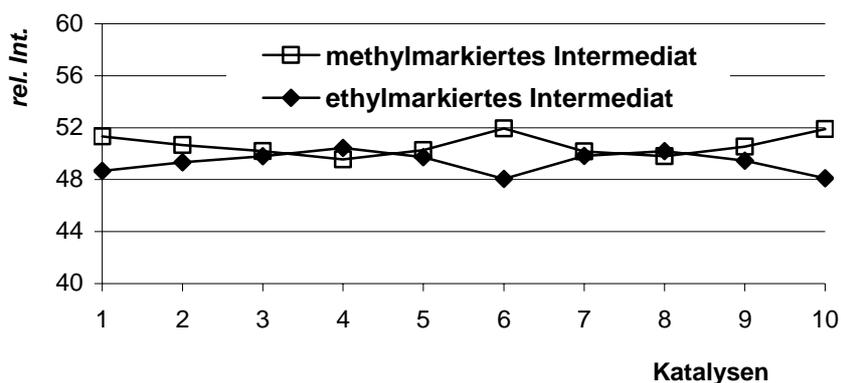


Abbildung 11. Verhältnisse der massenmarkierten Intermediate in zehn identischen Katalysen.

Die zehn Spektren ergaben für die beiden Intermediate **28** und **29** ein mittleres Verhältnis von 50.6 ± 0.8 : 49.4 ± 0.8 . Die Abweichungen sind unerwartet klein, was für eine sehr gute Reproduzierbarkeit der Screeningreaktion und der ESI-MS-Integrationen spricht.

Um festzustellen, welchen Anteil des Fehlers die Katalyse und welchen die ESI-MS-Analytik ausmacht, wurde zusätzlich die Reproduzierbarkeit der ESI-MS-Integrationen durch zehnfaches Analysieren der Reaktionslösung Nr. 10 untersucht.

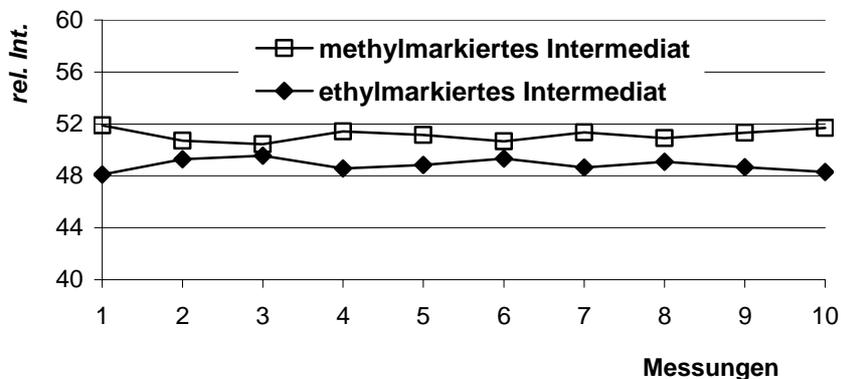


Abbildung 12. Verhältnisse der massenmarkierten Intermediate in zehn identischen Messungen.

Die zehn Spektren ergaben für die beiden Intermediate **28** und **29** ein mittleres Verhältnis von 51.2 ± 0.5 : 48.8 ± 0.5 . Der Fehler dieser Messung beträgt ungefähr die Hälfte des zuvor für das Screening bestimmten Fehlers. Der Gesamtfehler des Screenings setzt sich demnach zu ungefähr gleichen Teilen aus Abweichungen in der Katalyse und der Analytik zusammen.

2.2.5 Vergleich mit präparativen Experimenten

Zum Vergleich der erhaltenen Screeningresultate mit klassischen präparativen Experimenten wurden drei Katalysen mit den unterschiedlich selektiven Liganden **30**, **31** und **32** durchgeführt und mittels chiraler HPLC analysiert.

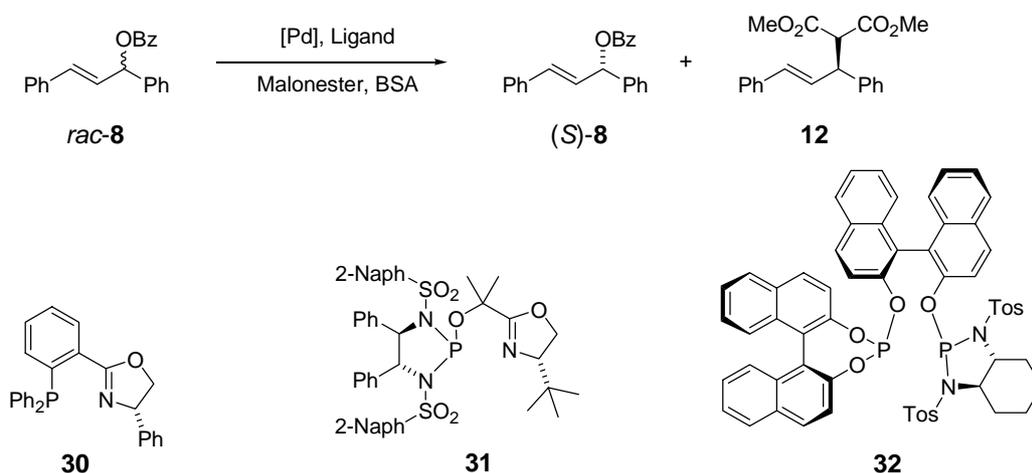


Abbildung 13. Die Selektivitäten dreier Liganden wurden unabhängig mittels ESI-MS und HPLC bestimmt.

Die Selektivität eines Katalysators in der Kinetischen Racematspaltung errechnet sich nach Gleichung [1] aus dem erzielten Enantiomerenüberschuss des Edukts **8** und dem zugehörigen Umsatz.^[45]

$$[1] \quad s = \frac{\ln \left[\left(1 - \frac{\text{Umsatz}}{100} \right) \left(1 - \frac{ee_{\text{Edukt}}}{100} \right) \right]}{\ln \left[\left(1 - \frac{\text{Umsatz}}{100} \right) \left(1 + \frac{ee_{\text{Edukt}}}{100} \right) \right]}$$

Um möglichst exakte Werte für die Selektivität s zu erhalten, wurden die Katalysatoren nicht nur durch ein einzelnes Enantiomerenüberschuss-Umsatz-Wertepaar, sondern anhand des Verlaufs der Katalyse beurteilt. Dazu wurden den Reaktionsgemischen zu verschiedenen Zeitpunkten kleine Proben entnommen und mittels chiraler HPLC analysiert. Das gewählte HPLC-Trennprogramm erlaubte eine gleichzeitige Analyse der Enantiomerenüberschüsse von Edukt **8** und Produkt **12**. Die erhaltenen Daten wurden als Enantiomerenüberschuss des Edukts gegen den Umsatz aufgetragen. Zur Berechnung des Umsatzes wurde zusätzlich das Absorptionsverhältnis von Produkt **12** zu Edukt **8** benötigt, welches zuvor ebenfalls experimentell durch HPLC-Analyse von zehn Produkt-Edukt-Mischungen bekannter Zusammensetzung ermittelt wurde.

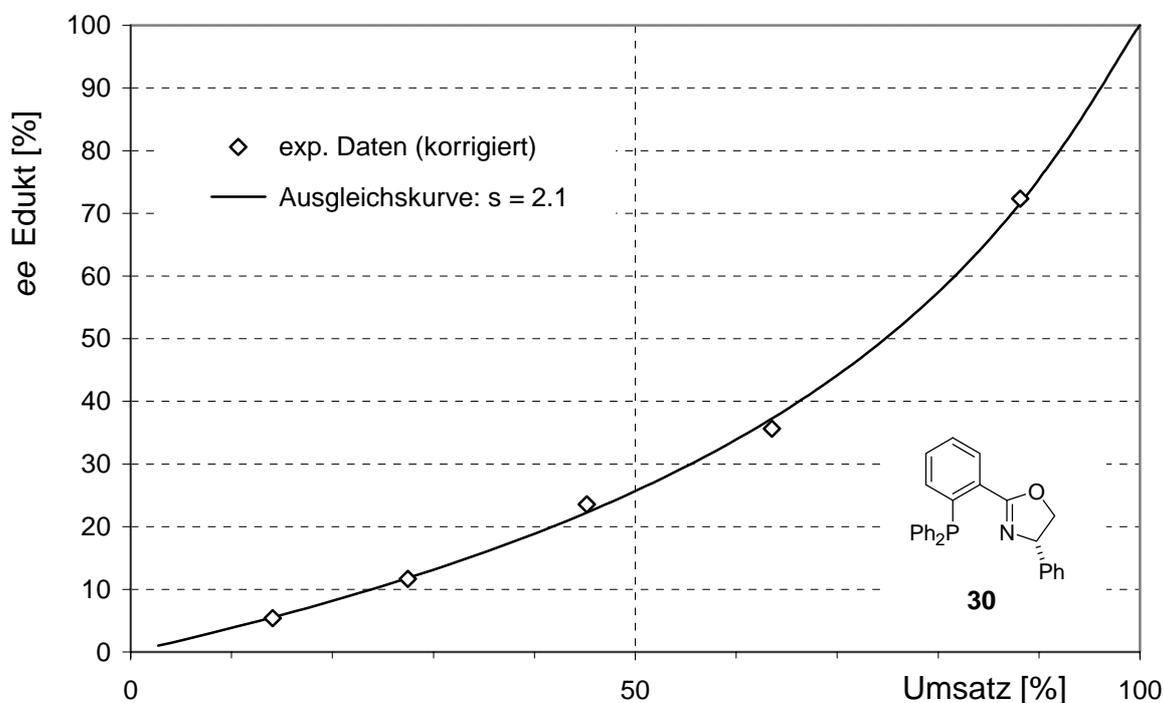


Abbildung 14. Entwicklung des Eduktenantiomerenüberschusses einer Allylischen Substitution unter Verwendung des PHOX-Liganden **30**.

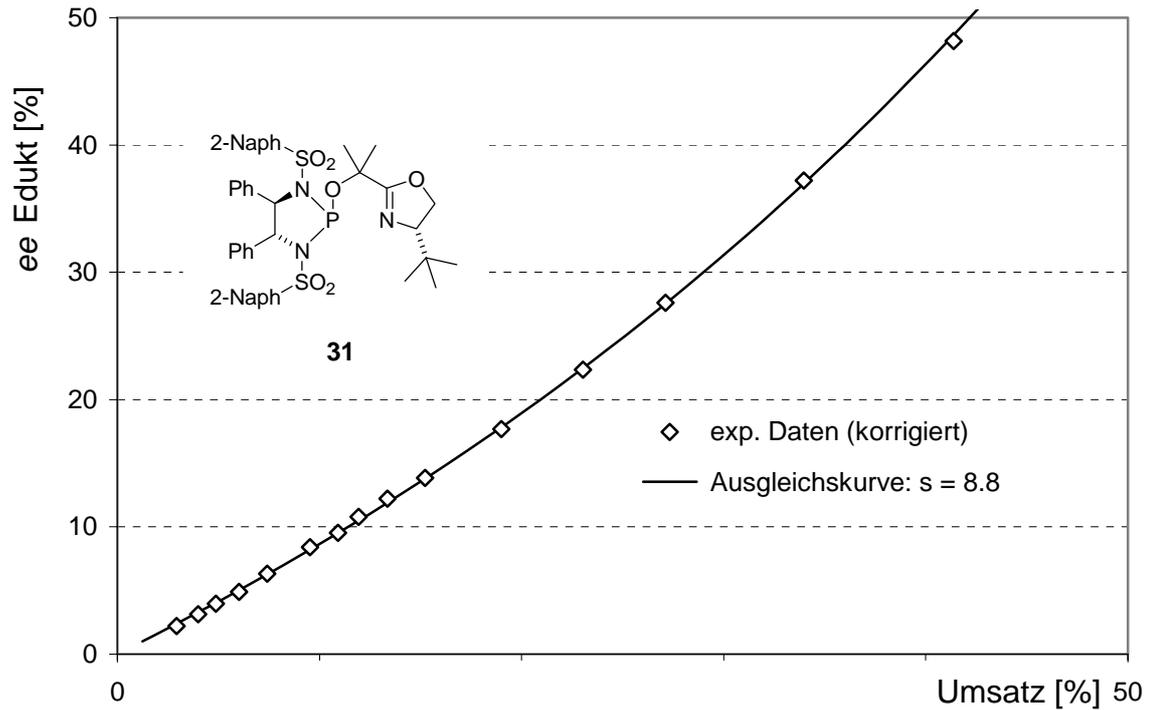


Abbildung 15. Entwicklung des Eduktenantiomerenüberschusses einer Allylischen Substitution unter Verwendung des Liganden **31**.

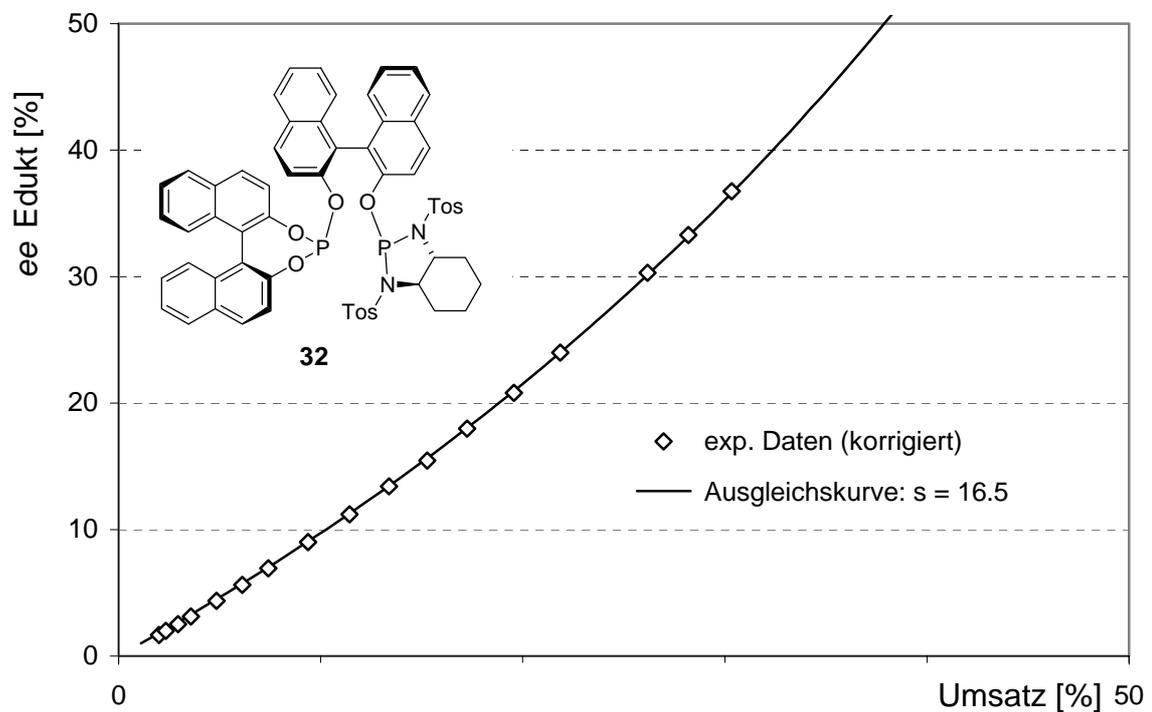


Abbildung 16. Entwicklung des Eduktenantiomerenüberschusses einer Allylischen Substitution unter Verwendung des Liganden **32**.

Zur Bestimmung der Selektivitäten s wurde den Datenpunkten jedes Diagramms die aus [1] hergeleitete Funktion [2] mit der Methode der kleinsten Fehlerquadrate angepasst.

$$[2] \quad \text{Umsatz [\%]} = 100 \cdot \left[1 - \frac{\left(1 - \frac{ee_{\text{Edukt}}}{100} \right)^{1/s-1}}{\left(1 + \frac{ee_{\text{Edukt}}}{100} \right)^{s/s-1}} \right]$$

Im ESI-MS-Screening waren die Selektivitäten der drei Liganden **30-32** zuvor auf $s = 2.1$, 10 und 17 bestimmt worden. Auswertung der HPLC-Kurven lieferte Werte von $s = 2.1 \pm 0.2$, $s = 8.8 \pm 0.7$ und $s = 16.5 \pm 1.5$ und damit eine sehr guter Übereinstimmung mit den Resultaten des massenspektrometrischen Screenings.

Beim Anpassen der Funktion [2] an die experimentellen Daten zeigte sich eine Besonderheit dieser Reaktion: Eine gute Übereinstimmung der Messdaten mit der berechneten Funktion [2] lässt sich erst dann erreichen, wenn die experimentell aus dem Verhältnis von Edukt und Produkt bestimmten Umsätze um die Katalysatorbeladung korrigiert werden.

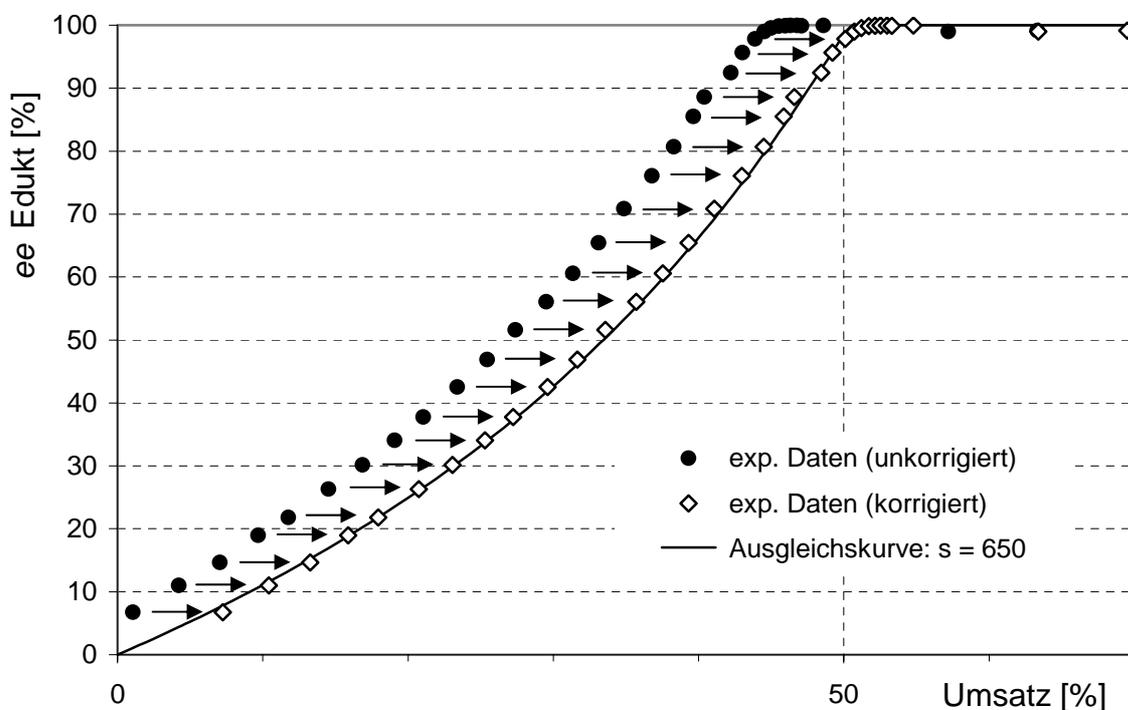


Abbildung 17. Entwicklung des Eduktenantiomerenüberschusses bei einer Katalysatorbeladung von 6.2 mol%. Der experimentell bestimmte Umsatz muss um den Betrag der Katalysatorbeladung korrigiert werden. Verwendet wurde der in dieser Arbeit entdeckte und weiter optimierte Ligand **33**.

Die Ursache hierfür ist mechanistischer Art: Ein selektiver Katalysator erhöht den Enantiomerenüberschuss des racemischen Substrats bereits durch das selektive Binden eines der beiden Substratenantimere in Form des Intermediats, also noch bevor das Produkt gebildet wird. Dieses Allylintermediat ist der *resting-state* der Katalyse, was sich bemerkbar macht, wenn der Umsatz experimentell aus dem Verhältnis von Edukt und Produkt bestimmt wird und die Proben vor ihrer Analyse zum Abtrennen des Katalysators über Kieselgel filtriert werden. Dabei wird gleichzeitig der Anteil des Substrats mitabgetrennt, welcher schon als η^3 -Allylfragment an den Katalysator gebunden wurde.⁴ Dieser Anteil entspricht mengenmäßig der Katalysatorbeladung und wird mittels HPLC nicht mehr als Substrat, aber auch noch nicht als Produkt erfasst. Er muss folglich in der Umsatzberechnung als Korrekturwert berücksichtigt werden, da unkorrigierte Umsätze fälschlicherweise zu hohe Selektivitätswerte liefern. Die Korrektur entspricht einer Parallelverschiebung der Messdaten zu höheren Umsätzen, wie besonders einfach in einer Katalyse mit erhöhter Katalysatormenge gezeigt werden konnte (s. Abbildung 17).

2.3 Screeningresultate

Wie in der Einleitung diskutiert kann in Kinetischen Racematspaltungen das reisolierbare Edukt auch unter Verwendung nicht-perfekt selektiver Liganden auf höchste Enantiomerenreinheit gebracht werden, sobald ein hinreichend großer Umsatz zugelassen wird. Die Selektivität des Liganden bestimmt dabei also weniger den maximal erreichbaren Enantiomerenüberschuss, sondern vielmehr, wie viel Umsatz hierfür nötig ist und wie viel Edukt zurückgewonnen werden kann. Im durchgeführten Screening wurde deshalb nach Liganden mit Selektivitätswerten von mindestens 10, bevorzugt jedoch größer als 20 gesucht.

⁴ Dies schließt auch eventuelle besonders stabile η^2 -Olefinkomplexe mit dem Edukt oder Produkt nicht aus.

2.3.1 Zusammenfassung der Screeningresultate

Das neu entwickelte Screening wurde auf verschiedene im Arbeitskreis verfügbare Liganden angewandt. Die folgende Übersicht fasst die Resultate zusammen.

Tabelle 1. Screeningresultate.

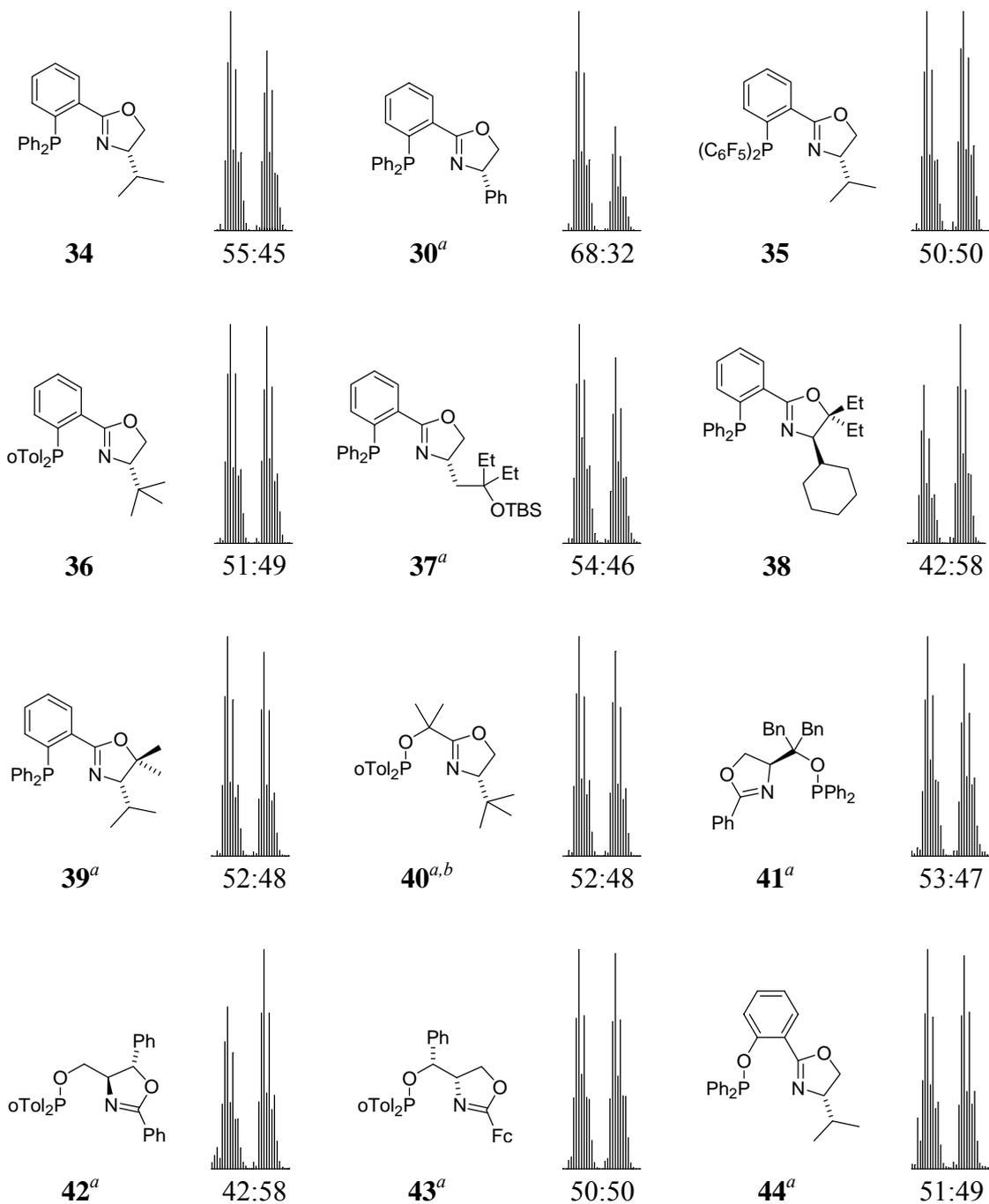


Tabelle 1 Fortsetzung. Screeningresultate.

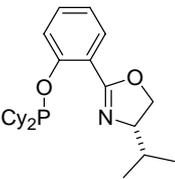
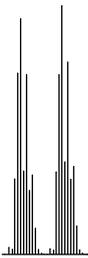
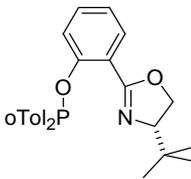
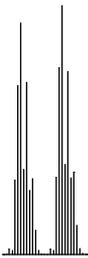
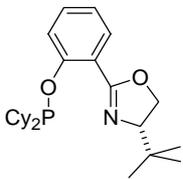
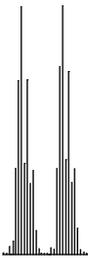
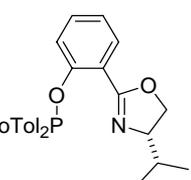
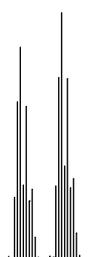
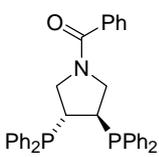
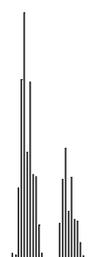
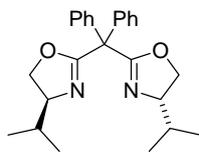
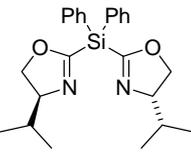
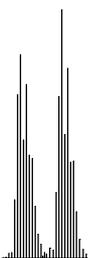
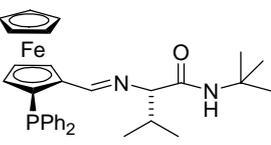
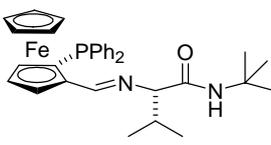
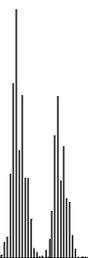
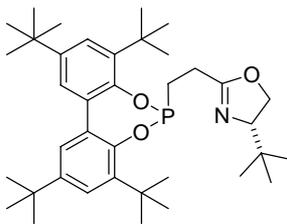
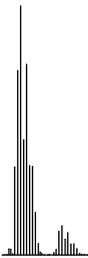
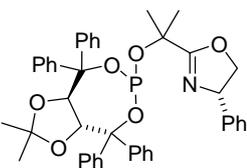
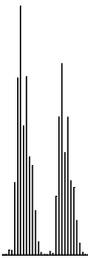
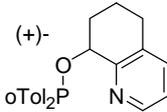
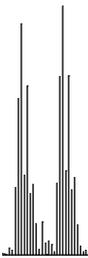
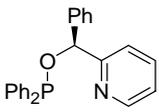
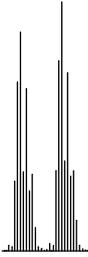
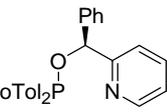
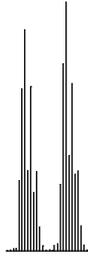
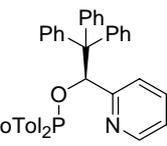
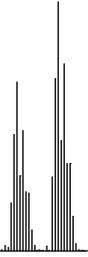
					
45^a	49:51	46^a	48:52	47^a	50:50
					
48^a	46:54	49	69:31	50	45:55
					
51	45:55	52^a	50:50	53^a	61:39
					
54	90:10	55	56:44	56^{a,b}	48:52
					
57^{a,b}	47:53	58^{a,b}	47:53	59^{a,b}	40:60

Tabelle 1 Fortsetzung. Screeningresultate.

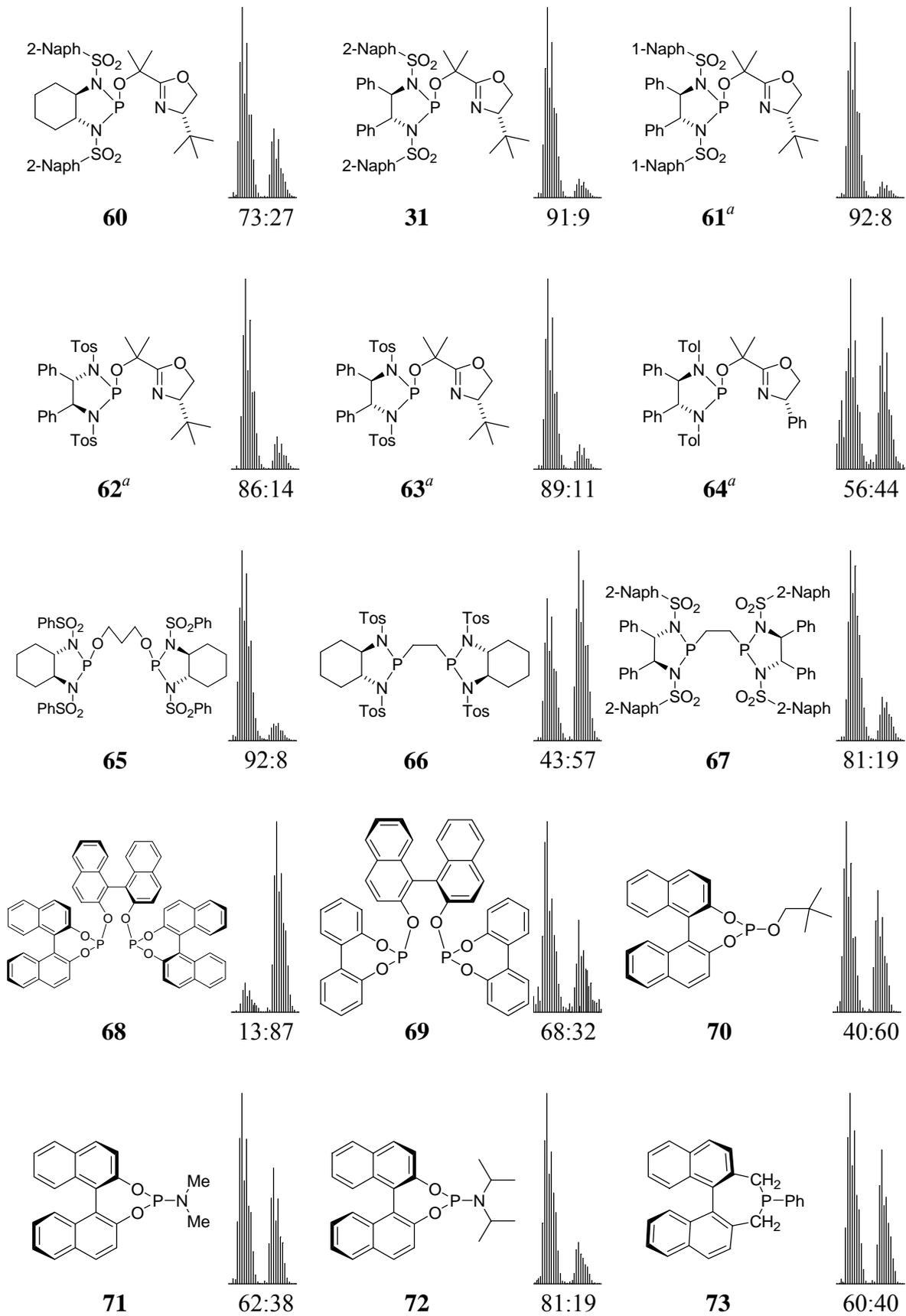


Tabelle 1 Fortsetzung. Screeningresultate.

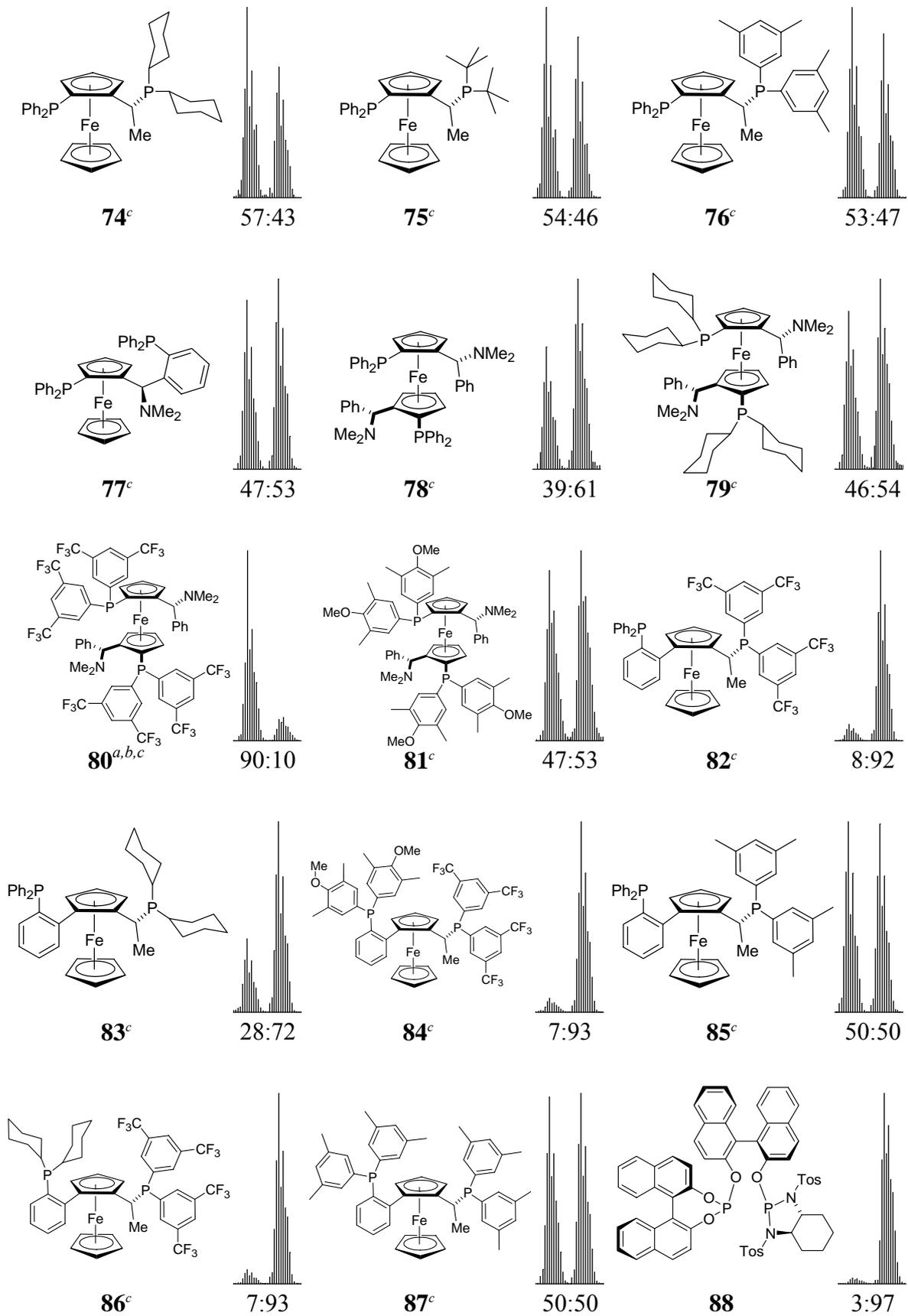
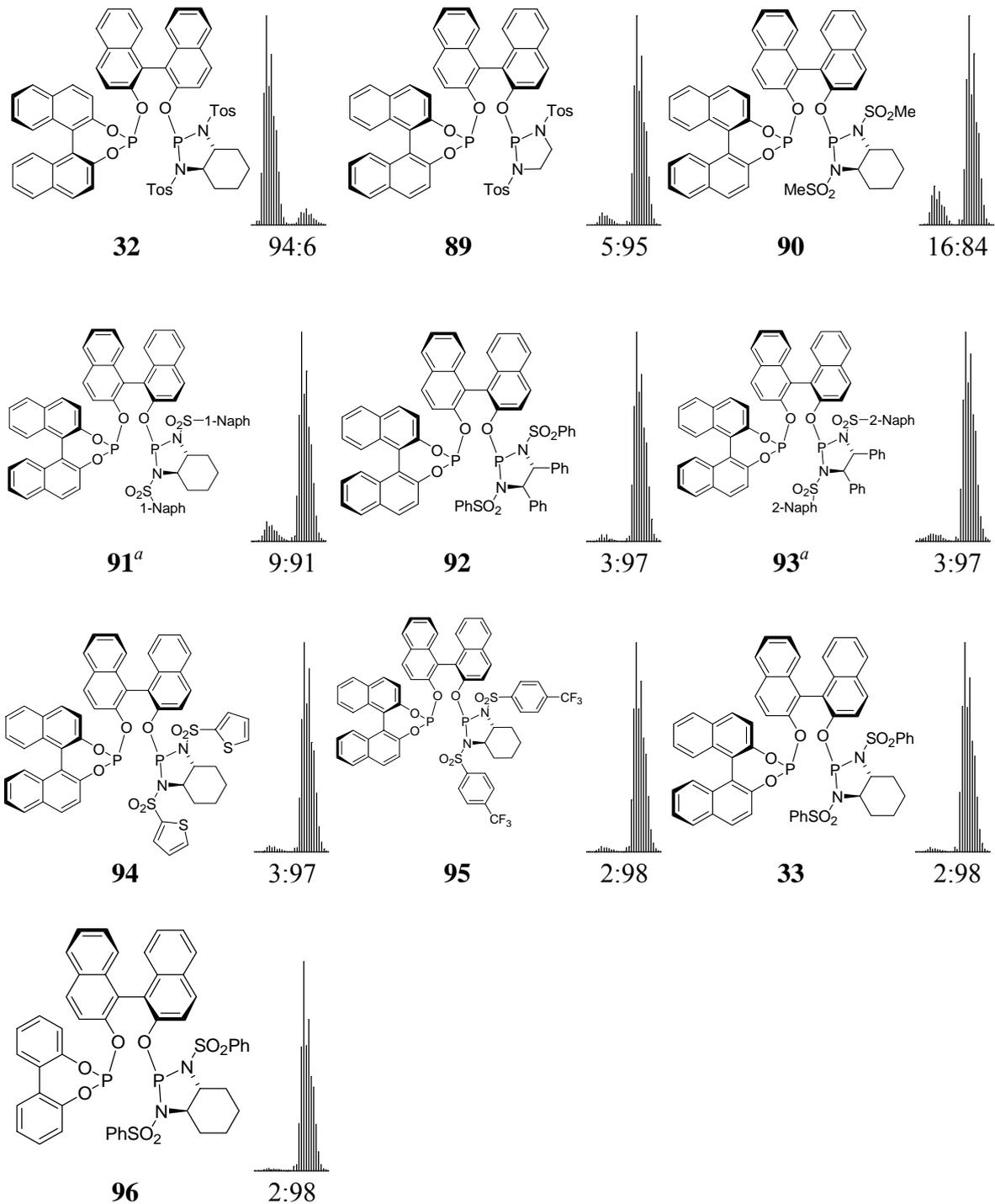
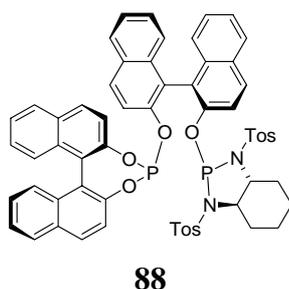


Tabelle 1 Fortsetzung. Screeningresultate.



^aals Nukleophil wurde Malonester zusammen mit überschüssigem BSA verwendet; ^bpseudo-Racemat mit vertauschten Massenmarkierungen: (S)-21 und (R)-22; ^ckommerziell erhältlich von Solvias AG, Basel.

Unter den getesteten Strukturen konnten mehrere Liganden mit ausgezeichneten Selektivitäten identifiziert werden. Darunter finden sich mit **84** (SL-W5) und **86** (SL-W8) zwei kommerziell erhältliche Liganden mit einer Selektivität von $s > 14$, sowie einige in wenigen Stufen zugängliche Liganden aus dem Arbeitskreis. Als selektivster Ligand wurde zunächst das modular aufgebaute Phosphit-Phosphordiamidit **88** identifiziert, welches mit einem detektierten Intermediatverhältnis von $<3:100$ nahe an die Auflösungsgrenze des verwendeten Massenspektrometers gelangte.



Dass hohe Intermediatverhältnis wurde unter Verwendung des *pseudo*-Racemats mit vertauschten Massenmarkierungen bestätigt (Abbildung 18).

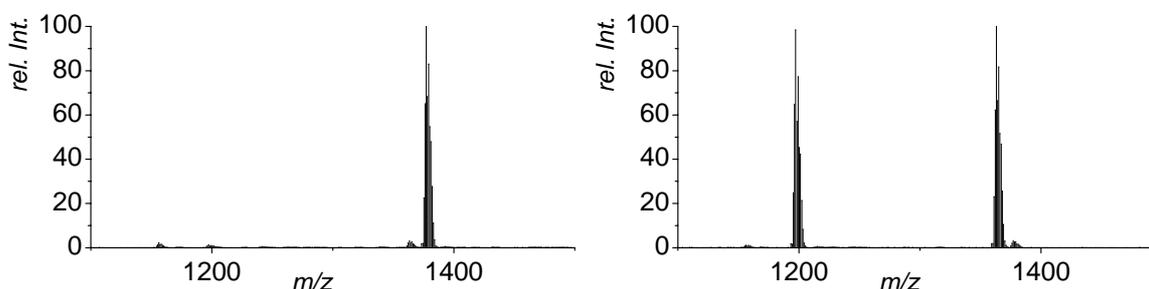


Abbildung 18. ESI-MS-Screening der Enantioselektivität des Liganden **88** mit den *pseudo*-Racematen (*S*)-**21**+(*R*)-**22** (links) und (*R*)-**21**+(*S*)-**22** (rechts). Beide Spektren zeigen die gleiche 3:97-Selektivität für das (*R*)-Substrat. Das rechte Spektrum zeigt neben den Intermediaten auch noch vorhandenen Präkatalysator.

Dieser Ligand wurde im Folgenden näher untersucht und konnte sogar noch weiter optimiert werden (Liganden **95**, **33** und **96**). Die Untersuchungen zur Synthese und zu den Eigenschaften dieses Liganden werden in Kapitel 2.4 diskutiert.

2.3.2 Struktur und Selektivität

Eine nähere Betrachtung der Strukturen aller als selektiv identifizierten Liganden offenbart eine auffällige Gemeinsamkeit: Mindestens ein Phosphordonor trägt jeweils starke Elektronenakzeptoren. Den Einfluss dieser Gruppen macht der Vergleich des völlig unselektiven Liganden **85** mit seinem akzeptorsubstituierten Analogon **82** deutlich.



Abbildung 19. Vergleich zweier unterschiedlich substituierter Liganden.

Ligand **84** trägt als weitere Variation zu **82** am zweiten Phosphordonor zusätzliche Elektronendonoren. Ob die nochmals etwas bessere Selektivität allerdings auf einen elektronischen oder einen sterischen Effekt zurückzuführen ist, bleibt unklar, da auch Ligand **86** dieselbe leicht verbesserte Selektivität zeigt.

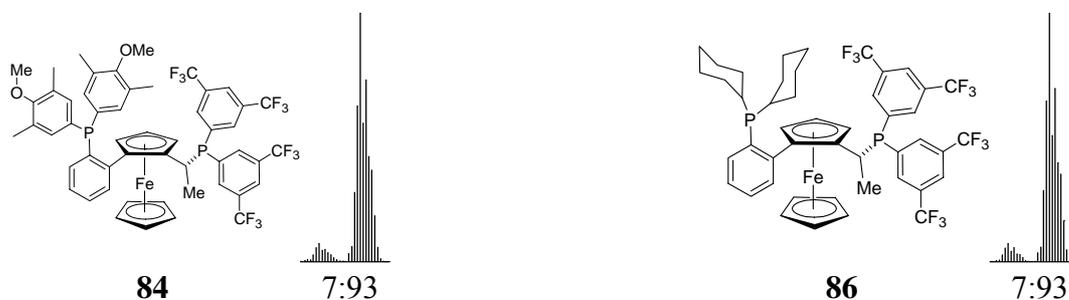
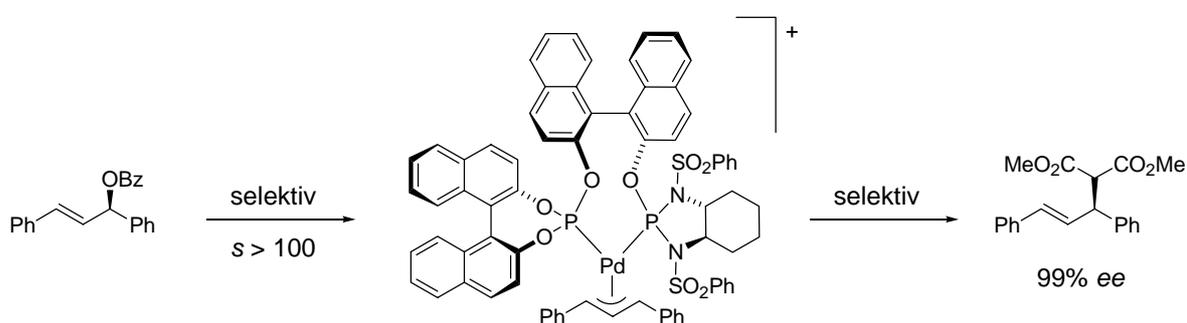


Abbildung 20. Liganden **84** und **86** sind nochmals etwas selektiver als Ligand **82**.

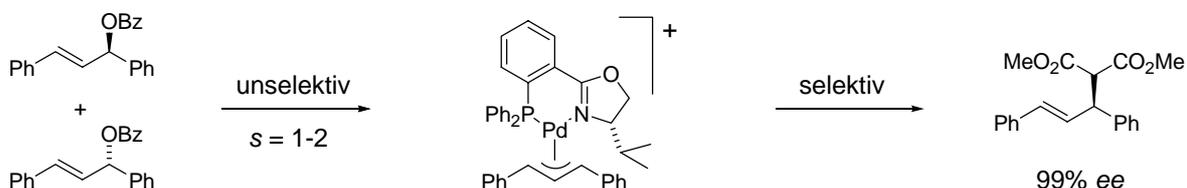
2.3.3 Enantioselektivität in der Produktbildung

Ligand **33** ist die optimierte Variante des Phosphit-Phosphordiamidits **88**, welches zuvor im ESI-MS-Screening als selektivster Ligand identifiziert worden war. Seine Selektivität wurde auch in präparativen Experimenten untersucht und unter optimierten Bedingungen mittels chiraler HPLC auf $s > 100$ bestimmt. Zugleich konnte für das gebildete Produkt ein Enantiomerenüberschuss von 99% festgestellt werden. Dieser Befund entspricht der anfangs aufgestellten Hypothese, dass ein in der Kinetischen Racematspaltung selektiver Ligand auch die Produktbildung enantioselektiv katalysieren sollte.



Schema 7. Ligand (S,S,S,S) -**33** erkennt selektiv ein Enantiomer des racemischen Substrats und bildet auch das Produkt mit hoher Enantioselektivität.

Unter den getesteten Liganden finden sich auch zahlreiche Phosphinoxazoline, die für ihre hohe Enantioselektivität in der Allylischen Substitution bekannt sind. Die erhaltenen Screeningresultate zeigen allerdings einheitlich und im klaren Widerspruch zur Ausgangshypothese, dass mit dieser Ligandenklasse keine signifikante Kinetische Racematspaltung erzielt werden kann.

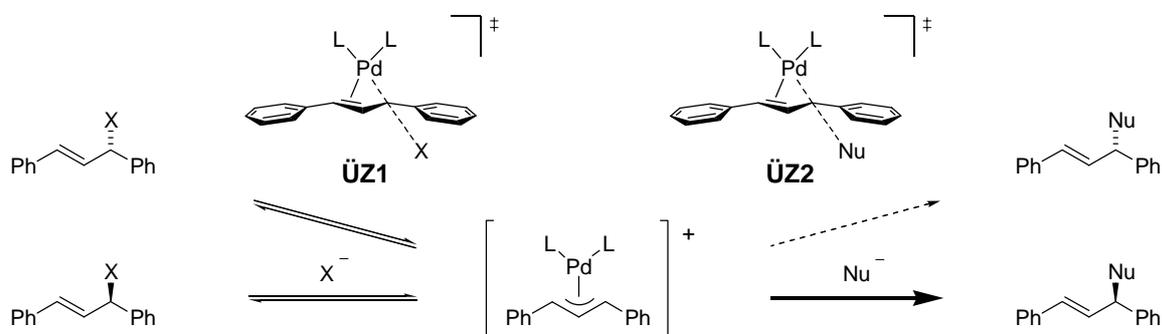


Schema 8. PHOX-Liganden bewirken keine Kinetische Racematspaltung des Substrats, obwohl sie das Produkt mit hohem Enantiomerenüberschuss bilden.

Letztlich ist diese Unselektivität jedoch auch Grundlage für die Effizienz der Katalysen mit PHOX-Liganden: PHOX-Liganden setzen beide Enantiomere des racemischen Edukts ähnlich schnell zum identischen Intermediat um. Nur weil sie ihre starke Enantiokontrolle erst im produktbildenden Folgeschritt ausüben, kann das eingesetzte Racemat vollständig

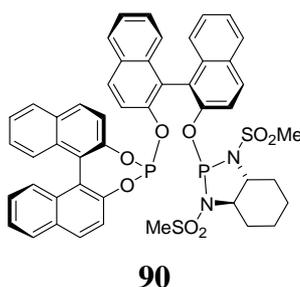
in das Produkt umgewandelt werden. Würden die PHOX-Liganden zugleich eine signifikante Kinetische Racematspaltung bewirken, so käme es nach Verbrauch des einen Eduktenantimomers zu einer deutlichen Verlangsamung der Katalyse, was letztlich unvollständigen Umsatz oder zumindest deutlich verlängerte Reaktionszeiten zur Folge hätte.

Mit diesem Ergebnis muss die zu Beginn dieser Arbeiten aufgestellte Arbeitshypothese relativiert werden. Die Annahme, ein Katalysator, der die Produktbildung enantioselektiv kontrolliert, müsste nach dem Prinzip der mikroskopischen Reversibilität auch das Substrat unter Kinetischer Racematspaltung verbrauchen, ist in dieser Form zu allgemein und berücksichtigt insbesondere die Unterschiede zwischen der Abgangsgruppe und dem Nukleophil nicht hinreichend.



Schema 9. Manche Liganden bewirken kaum eine Kinetische Racematspaltung des Substrats, obwohl sie die Produkte mit hohen Enantiomerenüberschüssen bilden.

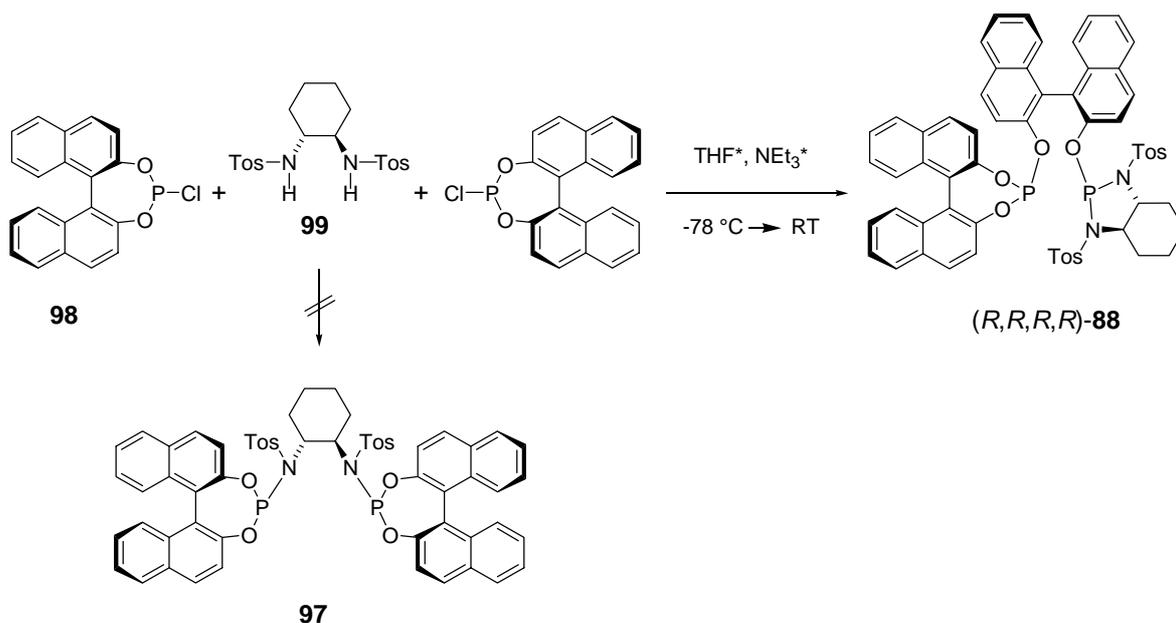
Das Screening identifiziert zweifelsfrei Liganden, die eine effiziente Kinetische Racematspaltung ermöglichen, wobei die gefundenen Liganden auch eine hohe Enantioselectivität in der Produktbildung zeigten. Allerdings darf nicht davon ausgegangen werden, dass damit alle in der Produktbildung selektiven Liganden identifiziert wurden. Phosphit-Phosphordiamidit-Ligand **90** ist ein weiteres Beispiel hierfür. Sein *s*-Wert wurde im ESI-MS-Screening auf 5.6 bestimmt, womit er der unselektivste Vertreter dieser Ligandenklasse ist. Dennoch wies das präparativ mit diesem Liganden erhaltene Produkt einen Enantiomerenüberschuss von 95% auf.



2.4 Phosphit-Phosphordiamidit-Liganden

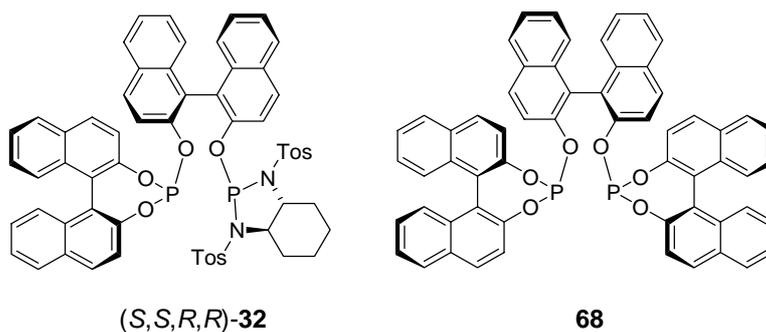
2.4.1 Darstellung und Selektivität

Ligand (R,R,R,R) -**88** wurde erstmalig von F. GLORIUS in einer Synthese erhalten, die eigentlich dem Liganden **97** galt. Er zeigt eine interessante unsymmetrische Konnektivität seiner Bausteine, die sich bemerkenswerterweise ausschließlich zum abgebildeten Phosphit-Phosphordiamidit-Liganden **88** zusammensetzten.



Schema 10. Darstellung des Liganden **88**. Das Konstitutionsisomer **97** entsteht nicht.

Der diastereomere (S,S,R,R) -Ligand **32** wurde im Screening ebenfalls untersucht. Seine etwas geringere Selektivität ($s = 17$) zeigt, dass es sich dabei um die *mismatched*-Kombination der beiden chiralen Bausteine BINOL und 1,2-Diaminocyclohexan handelt. Da **32** selektiv das andere Substratenantiomer erkennt, sind es die BINOL-Einheiten, die die maßgebliche asymmetrische Induktion vorgeben. Dennoch ist selbst die *mismatched*-Kombination dieses Liganden selektiver als der nur aus BINOL-Einheiten aufgebaute C_2 -symmetrische Bisphosphit-Ligand **68**, dessen Selektivität auf $s = 7$ bestimmt wurde.



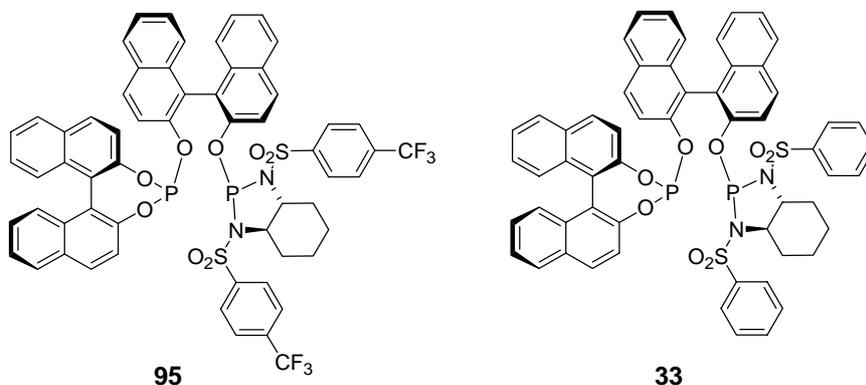
Die Darstellung des Liganden **88** gelingt durch einfaches Mischen zweier Lösungen der beiden literaturbekannten Edukte **98** und **99** in Anwesenheit von Triethylamin. Ein Einfluss der Zugabereihenfolge konnte nicht festgestellt werden, da verschiedene Versuche die Bildung des C_2 -symmetrischen Bisphosphoramidits **97** durch inverse Zugabe zu fördern einheitlich nur den unsymmetrischen Liganden **88** hervorbrachten.

Tabelle 2. Dargestellte Varianten des Liganden **88** und deren Selektivitäten.

Ligand	Diamin	Sulfonamidrest R	Selektivität (ESI-MS)
89		<i>p</i> -Tolyl	5:95
100		Mesityl	— ^a
91		1-Naph	9:91
88		<i>p</i> -Tolyl	3:97
95		<i>p</i> -CF ₃ Ph	2:98
33		Ph	2:98
94		2-Thiophenyl	3:97
90		Me	16:84
101		1-Naphtyl	— ^a
93		2-Naphtyl	3:97
92		Ph	3:97

^aFür Liganden **100** und **101** konnten keine Intermediate detektiert werden; O \cap O = (R)-BINOL.

Mit dieser einfachen Synthese wurden im folgenden mehrere Derivate des Liganden **88** mit unterschiedlichen Diamin- und Sulfonamideinheiten dargestellt und getestet (Tabellen 1 und 2). Darunter konnten mit **95** und **33** zwei Ligandstrukturen identifiziert werden, deren Selektivitäten mit 2:98 die der Leitstruktur **88** nochmals übersteigen.



Die Selektivität des Liganden **33** wurde genauer untersucht. Dazu wurde wie in Kap. 2.2.5 beschrieben eine HPLC-Kennkurve aufgenommen, aus deren Kurvenverlauf die Selektivität des Liganden **33** auf $s = 106 \pm 27$ bestimmt werden konnte (Abbildung 21).

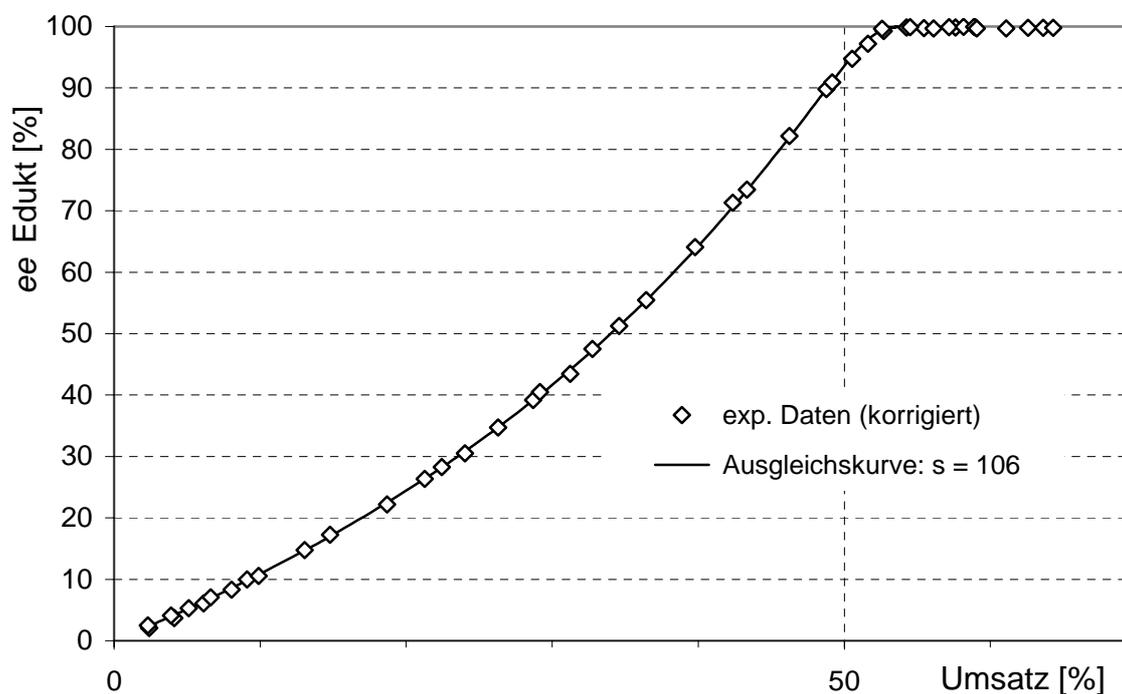
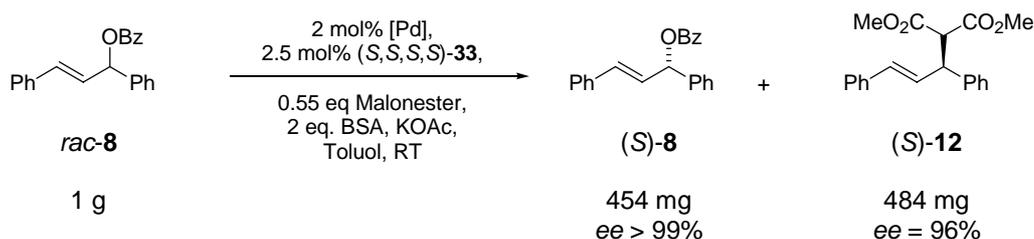


Abbildung 21. Entwicklung des Eduktenantiomerenüberschusses einer Allylischen Substitutionsreaktion unter Verwendung des Phosphit-Phosphordiamidit-Liganden **33**. Die experimentellen Daten wurden um die Katalysatorbeladung korrigiert (s. Kap. 2.2.5).

Um die Selektivität des Liganden **33** auch mit einem präparativen Experiment zu demonstrieren wurde 1 g des Substrats **8** mit 0.55 Äquivalenten Malonester umgesetzt. Dabei konnten 454 mg (45%) des Edukts mit einem *ee* >99% reisoliert und gleichzeitig 484 mg (47%) des Produkts **12** (96% *ee*) isoliert werden. Damit bietet sich diese Reaktion auch als Alternative zur Racematspaltung nach SHARPLESS für die Darstellung der massenmarkierten *pseudo*-Enantiomere an.

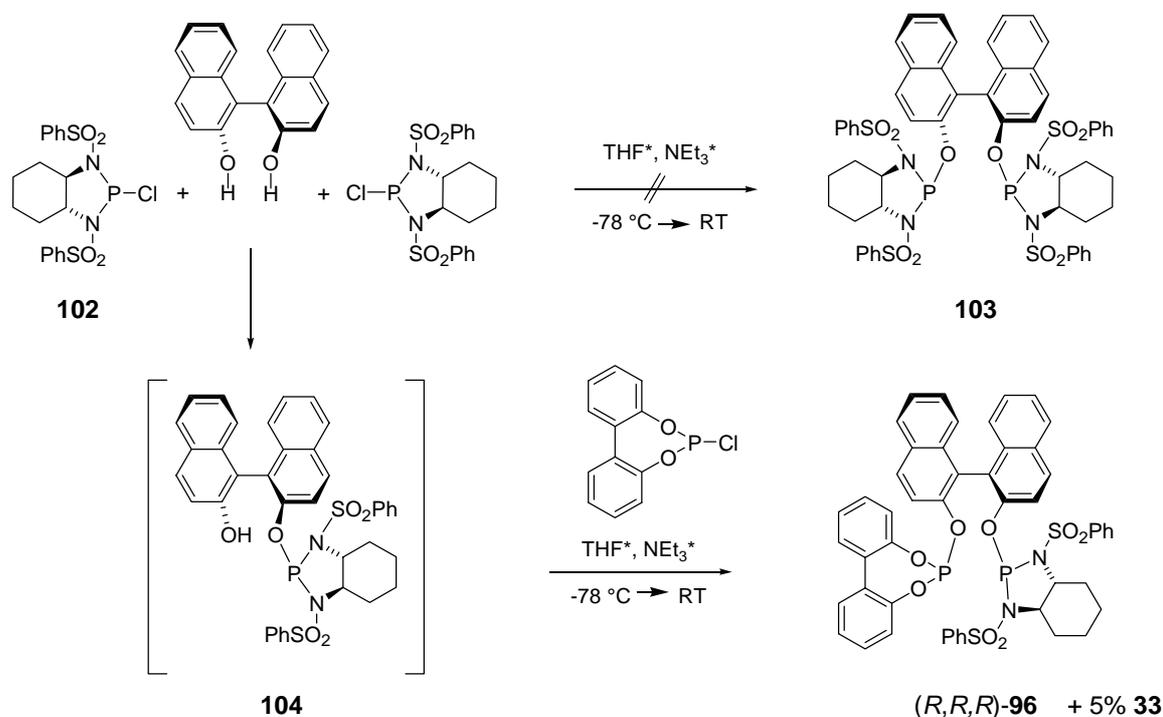


Schema 11. Präparativ durchgeführte Racematspaltung mit isolierten Ausbeuten.

Einen Hinweis auf einen möglichen Lösungsmittelleffekt gab eine analog aufgenommene Kennkurve, für die eine erhöhte Katalysatorbeladung (6.2 mol% anstelle von 2.0 mol%) verwendet und zugleich die Menge des verwendeten Lösungsmittels Toluol verdreifacht wurde, um die Konzentration des Katalysators konstant zu halten (Abbildung 17). Unter diesen Bedingungen ergab sich mit $s = 650 \pm 500$ eine nochmals deutlich höhere Selektivität, begleitet von einem Anstieg des Produktenantiomerenüberschusses von 96% *ee* auf 99% *ee*. Aufgrund dieser Selektivität erreicht der Katalysator trotz seiner hohen Beladung und im Überschuss eingesetzter Reagenzien nicht mehr als 70% Umsatz. Gleichzeitig bleibt der Produktenantiomerenüberschuss im Verlauf der Katalyse konstant. Da für den Katalysemechanismus keine positiven Katalysator-Katalysatorwechselwirkungen bekannt sind, ist es unwahrscheinlich, dass diese Selektivitätssteigerung auf die erhöhte Katalysatormenge zurückzuführen ist. Wahrscheinlicher ist ein Lösungsmittelleffekt, da die verwendete größere Menge an Toluol die als polare Cosolventien wirkenden Reagenzien Malonester und BSA stärker verdünnt.

2.4.2 Schrittweise Darstellung der Phosphit-Phosphordiamidit-Liganden

Im Rahmen seiner Diplomarbeit fand P. RÖSEL – ebenfalls ungeplant – einen alternativen, schrittweisen Zugang zu Liganden des Typs **33**, bei denen die terminale BINOL-Einheit gezielt durch ein anderes Diol ersetzt werden kann.



Schema 12. Von der versuchten Darstellung des Liganden **103** zum schrittweisen Aufbau des Liganden **96**.

Zunächst hatten mehrere Reaktionsmischungen, in denen die Bausteine **102** und BINOL zum C₂-symmetrischen Liganden **103** kondensieren sollten, im ³¹P-NMR anstelle des erwarteten Bisphosphoramiditsignals ein Phosphordiamiditsignal gezeigt. Dies wurde mit einer stabilen Zwischenstufe vom Typ **104** erklärt, wie sie vermutlich auch bei der Bildung des Liganden **33** auftritt. Aufbauend auf diese Beobachtung gelang es, durch ein selektives Darstellen der Zwischenstufe **104**, gefolgt von der Zugabe eines weiteren Chlorphosphits einen schrittweisen Aufbau des Phosphit-Phosphordiamiditliganden **96** zu ermöglichen. Allerdings bedarf diese Route noch weiterer Optimierung, da neben dem gewünschten Liganden **96** auch eine kleine Menge des Liganden **33** (5%) als Nebenprodukt entstand.

Im Screening ergab sich für den Biphenyl-Liganden **96** dieselbe Selektivität wie für Ligand **33** (Intermediatverhältnis ca. 2:92). Die terminale Biphenyleinheit ist demnach entweder von untergeordneter Bedeutung oder aber durch das verbrückende BINOL in

einer atropisomeren Konformation fixiert, in der es die asymmetrische Induktion des ersetzten (*R*)-BINOLS übernehmen kann.

2.4.3 Röntgenstrukturen

Nach Erprobung verschiedenster Kristallisationsbedingungen gelang es, Einkristalle der Allylpalladium-Komplexe **105** und **106** des Liganden **33** zu erhalten. Als essentiell für die Kristallisation erwies sich die Verwendung des racemischen Liganden. Dies ging auf die Beobachtung zurück, dass der für das ESI-MS-Screening racemischer Liganden (s. Kap. 5) verwendete racemische Präkatalysator im Gegensatz zum enantiomerenreinen Präkatalysator in Toluol nur unvollständige Löslichkeit zeigte.

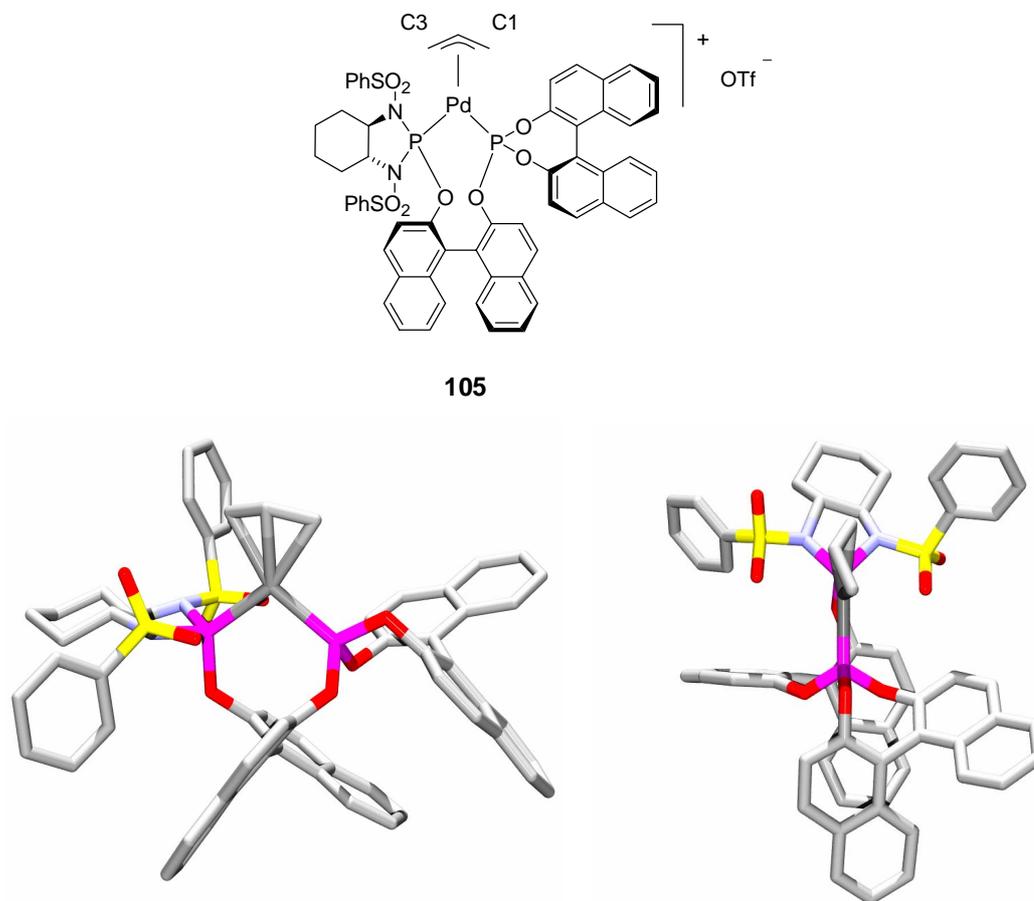


Abbildung 22. Röntgenstruktur des Präkatalysatorokations **105** in verschiedenen Ansichten. $d(\text{Pd-C1}) = 2.159 \text{ \AA}$; $d(\text{Pd-C3}) = 2.205 \text{ \AA}$.

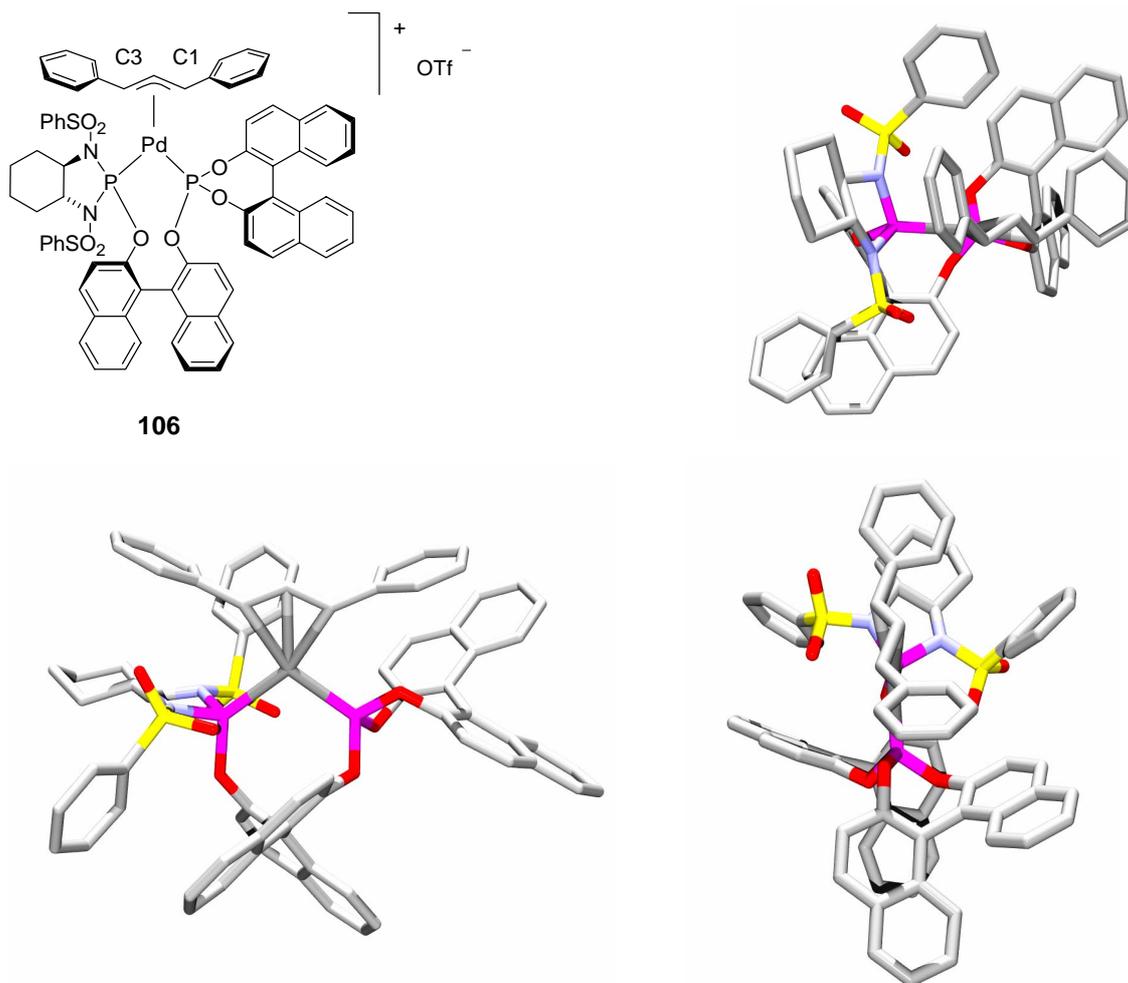
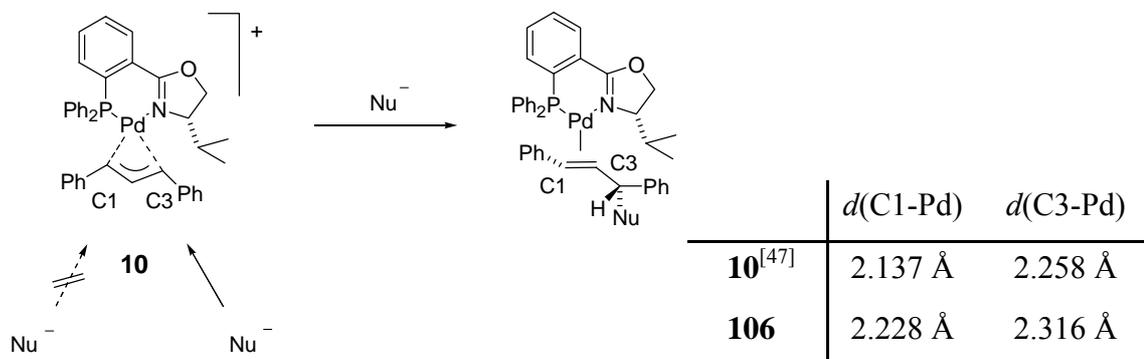


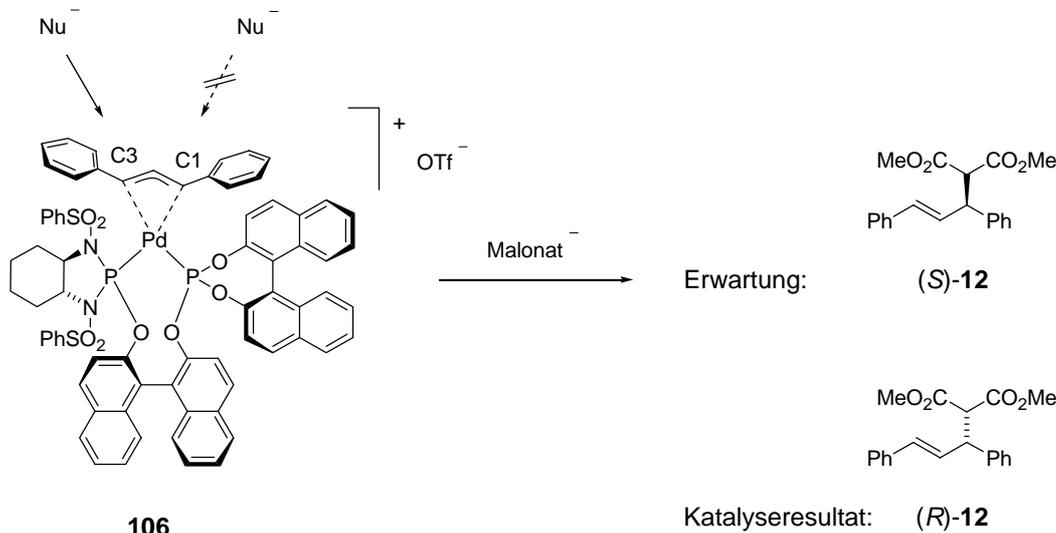
Abbildung 23. Röntgenstruktur des Intermediatkations **106** in verschiedenen Ansichten. $d(\text{Pd}-\text{C1}) = 2.228 \text{ \AA}$; $d(\text{Pd}-\text{C3}) = 2.316 \text{ \AA}$.

Die Palladium-Allylkohlenstoff-Bindungen *trans* zum Phosphit und Phosphordiamidit zeigen deutliche Bindungslängenunterschiede. Untersuchungen am PHOX-Liganden haben gezeigt, dass der Angriff des Malonats dem Allylterminus gilt, welcher *trans* zum Phosphordonor steht. Dieser stellt das elektrophilste Zentrum des Allylfragments dar, was sich in Röntgenstrukturen in einer signifikant verlängerten Bindung dokumentiert.



Schema 13. „Weiche“ Nucleophile greifen den C3-Terminus des PHOX-Allylintermediats **10** an.

Eine analoge Interpretation der Bindungslängen des Komplexes **106** würde einen nukleophilen Angriff *trans* zum Phosphit voraussagen. Das dadurch gebildete Produkt- enantiomer stimmt jedoch nicht mit dem experimentell gefunden überein.



Schema 14. Eine Interpretation des nukleophilen Angriffs auf Intermediat **106** anhand der Bindungslängen führt zu widersprüchlichen Ergebnissen.

Da Röntgenstrukturen prinzipiell nur die Struktur des Komplexes im Kristall wiedergeben, wurden zusätzlich Einkristalle des Komplexes **106** in Chloroform gelöst und unmittelbar danach mittels NMR untersucht.

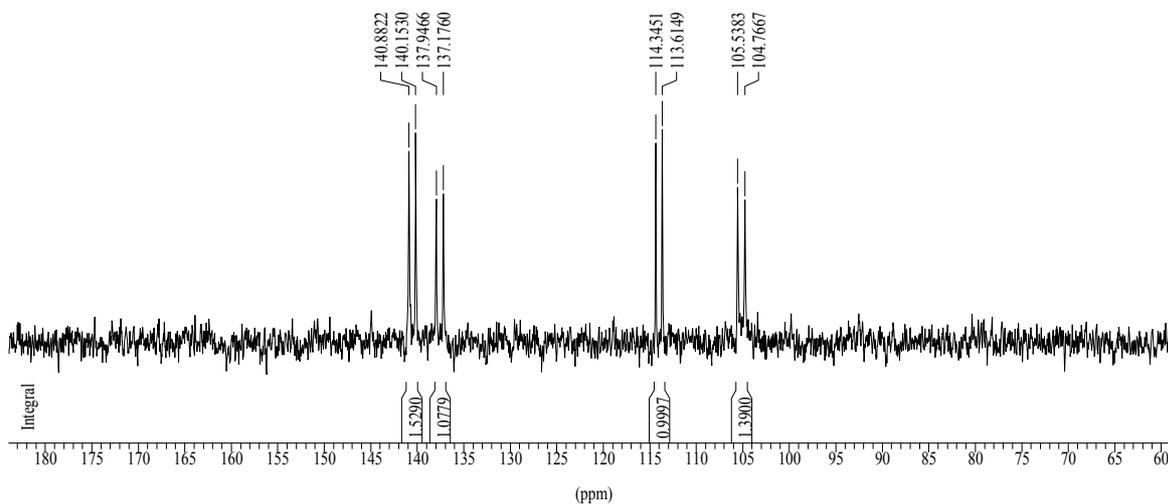


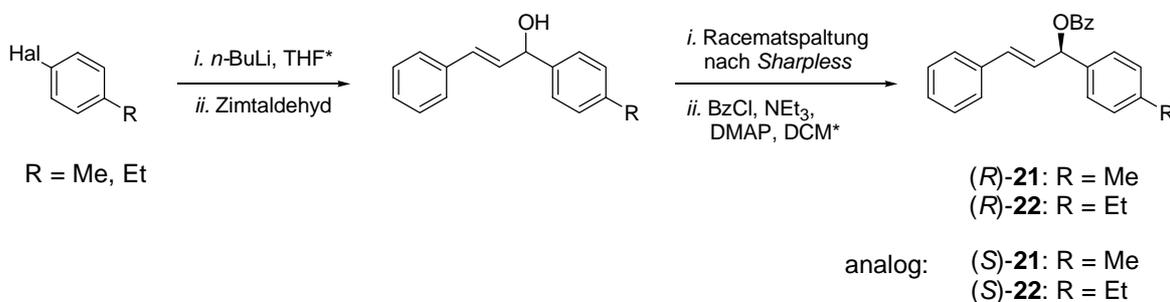
Abbildung 24. Das ^{31}P -NMR eines frisch aufgelösten Einkristalls von **106** zeigt zwei Konformere.

Das ^{31}P -NMR-Spektrum zeigt für jedes Phosphoratom zwei Signale in einem Verhältnis von 42:58, die zusätzlich aufgrund einer $^2J_{\text{PP}}$ -Kopplung über das Palladium zu Dubletts aufspalten. Damit gibt die gezeigte Röntgenstruktur offensichtlich nur eine von zwei in Lösung nebeneinander vorliegenden Konformationen wieder.

2.5 Substrate und Reagenzien

2.5.1 Die Substrate

Die Darstellung der massenmarkierten Substrate erfolgte nach Schema 15. Die Wahl fiel auf Benzoate, da diese im Gegensatz zu den in der Literatur häufiger beschriebenen öligen Acetaten kristalline Feststoffe sind, was ihre Handhabung deutlich vereinfacht. Insbesondere gelingt die Aufarbeitung der Benzoate durch Kristallisation, womit eine chromatographische Reinigung der etwas empfindlichen Acetate vermieden werden kann. Die erforderliche Enantiomerenreinheit von >99% *ee* wurde durch Kinetische Racematspaltung der zugrunde liegenden racemischen Allylalkohole nach SHARPLESS^[48] und anschließende Umkristallisation der Alkohole und Benzoate erreicht.



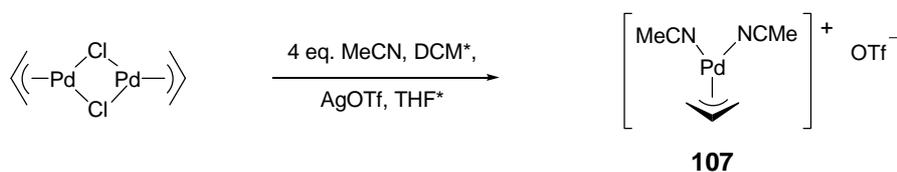
Schema 15. Darstellung der enantiomerenreinen massenmarkierten Substrate **21** und **22**.

Substrate **13** und **14**, welche als Massenmarkierung ein Proton und eine Methylgruppe tragen, zeigten in den ersten Screeningversuchen etwas unterschiedliche Reaktivitäten. Die nun verwendeten Methyl- und Ethylgruppen der Substrate **21** und **22** sind in dieser Hinsicht geeignetere Massenmarkierungen, auf die auch bei der späteren Synthese weiterer Substrattypen wieder zurückgegriffen wurde.

In einer typischen Screeningreaktion wurden 125 nmol des Katalysators als 2.5mM Lösung eingesetzt, wovon letztlich nur ca. 100-1000 pmol analysiert wurden. Um die Reaktion unter möglichst typischen Katalysebedingungen durchzuführen wurden 50 Äquivalente des Substrats verwendet. Damit beläuft sich der Gesamtbedarf an massenmarkiertem Substrat pro Screeningreaktion auf ca. 0.5 mg bzw. 6.25 μmol .

2.5.2 Der Palladium-Precursor

G. LLOYD-JONES berichtete im Rahmen seiner Untersuchungen über Memory-Effekte beim TROST-Liganden von einem ausgeprägten Chloridionen-Effekt.^[49] Als chloridfreie Palladium-Quelle verwendete er den Komplex Allylbisacetonitrilpalladium Triflat $[\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_5)(\text{MeCN})_2]\text{OTf}$ (**107**). Um eventuellen störenden Chloridionen-Effekten vorzubeugen, wurde für das Ligandenscreening ebenfalls dieser Precursor gewählt. Die Darstellung gelang durch Anionenmetathese in einem Gemisch aus Dichlormethan-THF, woraus der reine Komplex beim Einengen des Lösungsmittels im Vakuum bereitwillig als farbloser, faseriger Feststoff ausfiel.



Schema 16. Darstellung des Palladium-Precursors **107**.

2.5.3 Das Nukleophil

Natriummalonat ist das am häufigsten verwendete „weiche“ Nukleophil der Allylischen Substitution. Es wird üblicherweise frisch in THF hergestellt und direkt als Lösung eingesetzt. Im ESI-MS offenbarte es jedoch eine ausgeprägte Neigung zur Aggregatbildung, was sich in einer Serie von Signalen äußerte.

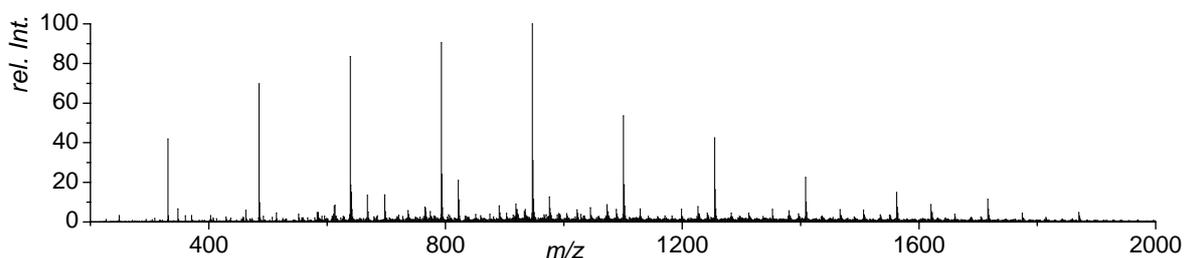
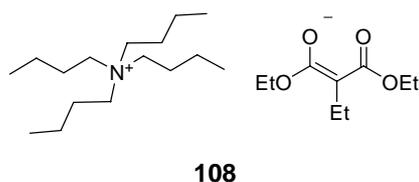


Abbildung 25. ESI-MS-Spektrum einer Lösung von Natriummalonat in THF.

Zur Durchführung von präparativen Katalysen in Lösungsmitteln, in denen Natriummalonat nicht löslich ist, hat sich die Kombination von Malonester mit der Präbase BSA bewährt, wobei üblicherweise große Überschüsse beider Reagenzien verwendet werden. Eine solche Kombination von überschüssigem BSA mit limitierenden Mengen Malonester

ließ sich auch im Screening erfolgreich einsetzen. Allerdings zeigten die Spektren mehrerer so durchgeführter Screeningreaktionen zusätzliche Signale, die vermutlich auf die koordinierenden Eigenschaften des BSA und seiner Hydrolyseprodukte zurückzuführen sind. Aus diesem Grund wurde nach einem für das Screening geeigneten Analogon zum Natriummalonat gesucht. Es sollte eine gute Löslichkeit in verschiedenen Lösungsmitteln besitzen und eine möglichst geringe Tendenz zur Aggregation zeigen. Ein möglicher Kandidat hierfür wäre das 1993 von M. REETZ beschriebene Malonat **108**.^[50]



Als präparativ deutlich einfacher zugänglich erwies sich jedoch das analoge Malonat **18**. Es besitzt eine sehr große Tendenz zur Kristallisation, so dass hiervon auch eine Röntgenstruktur erhalten werden konnte (Abbildung 26). Diese zeigt deutlich die vollständige Planarität des deprotonierten Kohlenstoffatoms sowie die C_s -Symmetrie des Malonats.

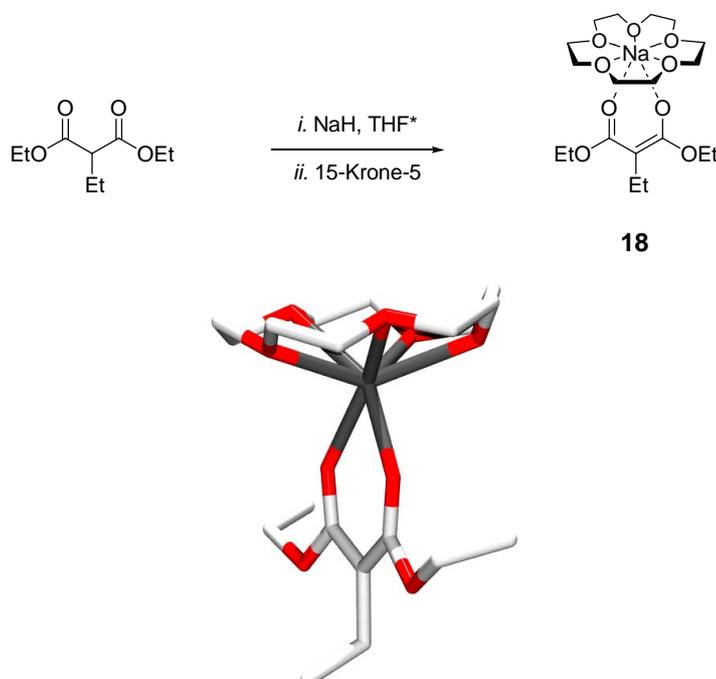


Abbildung 26. Darstellung und Röntgenstruktur des Malonats **18**.

Der Ethylsubstituent am aciden Kohlenstoffatom erwies sich als unbedingt notwendig, da die Zugabe des Kronenethers zu frisch hergestelltem unsubstituierten Natriummalonat in THF stets eine spontane Polymerisation auslöste.

Malonat **18** ist auch in Toluol vollständig löslich und zeigt darin die gewünschte Reaktivität. Alle getesteten Katalysatoren durchliefen hiermit die für das Screening interessanten ersten *turnover* binnen weniger Minuten. Meist ließen sich bereits 15-30 Sekunden nach der Nukleophilzugabe aussagekräftige Spektren aufnehmen.

2.6 Zusammenfassung und Ausblick

Als Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung einer neuen Screening-Methode für chirale Katalysatoren durch eine massenspektrometrische Erfassung katalytischer Intermediate formuliert worden.

Hierfür wurde zunächst gezeigt, dass sich die kationischen Intermediate der Palladium-katalysierten Allylischen Substitution mittels ESI-MS selektiv detektieren lassen. Dies gelang zuverlässig sowohl für laufende Katalysen, als auch für Katalysen, die durch limitierenden Einsatz des Nukleophils auf der Stufe des Intermediats gestoppt wurden. Darauf aufbauend ließ sich das geplante Screening unter Verwendung *pseudo*-enantiomerer Substrate mit geeigneten Massenmarkierungen realisieren. Es liefert unmittelbar die intrinsische Selektivität eines Katalysators und wird im Gegensatz zu Screening-Verfahren, die auf Produktanalyse basieren von achiralen Hintergrundreaktionen oder katalytisch aktiven Verunreinigungen nicht beeinflusst. Kontrollexperimente belegten eine gute Übereinstimmung zwischen Screening-Resultaten und präparativen Experimenten. Auch konnten sämtliche Screeningreaktionen nach einem einfachen standardisierten Protokoll durchgeführt werden, welches ausschließlich Pipettier- und Verdünnungsschritte von Stammlösungen umfasst, so dass sich diese Form des Screening auch für eine Automatisierung eignen sollte.

Die Leistungsfähigkeit der neuen Methode konnte durch das Auffinden des bislang selektivsten Liganden für diese Reaktion illustriert werden. Unter optimierten Bedingungen erkennt dieser Katalysator eines der beiden Substratenantiomere mit einer Selektivität von $s > 100$ und bildet daraus das Substitutionsprodukt mit einem Enantiomerenüberschuss von $>99\%$.

3 ESI-MS-Screening von Katalysatormischungen

Das in dieser Arbeit entwickelte Ligandenscreening liefert die Enantioselektivität eines Katalysators als massenspektrometrisch detektierbares Intensitätsverhältnis zweier massenmarkierter Allylintermediate. Unter den standardisierten Screeningbedingungen ist dabei meist noch ein Restsignal des Präkatalysatorkomplexes sichtbar. Jedes dieser drei Signale belegt aufgrund der natürlichen Isotopenverteilung (Palladium + andere Elemente) einen Bereich von ca. $\Delta m/z = 9$ Masseneinheiten und damit nur einen vergleichsweise kleinen Ausschnitt des typischerweise ca. 2000 Masseneinheiten umspannenden Messfensters.

3.1 Zielsetzung

Aufgrund dieser Betrachtung wurde erwartet, dass mittels ESI-MS auch Gemische von Intermediaten mehrerer Katalysatoren simultan analysiert werden können. Die unterschiedlichen Molekulargewichte der Liganden sollten dabei unmittelbar eine Zuordnung der verschiedenen Signale ermöglichen. Im Folgenden wurde untersucht, unter welchen Bedingungen die zuvor entwickelte Screeningreaktion auch auf Mischungen homogener gelöster Katalysatoren angewendet werden kann, und ob die gewählte ESI-MS-Analytik tatsächlich eine simultane Detektion aller erwarteten Intermediate erlaubt. Ziel dieser Untersuchungen war es damit, ein Screening nach Enantioselektivitäten für homogen gelöste Katalysatoren in Mischungen zu realisieren, was mit konventioneller Produktanalytik nicht möglich ist. Von den erwarteten Vorteilen, die die Entwicklung eines solchen Screenings für Katalysatormischungen motivierten, sind zwei von besonderer Bedeutung:

1. Die Katalysatoren können in homogener Lösung getestet werden und bedürfen keiner zusätzlichen Codierung, da ihre unterschiedlichen Molekulargewichte bereits eine sichere Zuordnung ermöglichen.
2. Viele erfolgreiche Liganden zeigen einen modularen Aufbau. Verwendet man ein Gemisch verschiedener Module und fügt diese unter statistischer Kontrolle zusammen, so lässt sich schnell eine kleine Ligandenklasse generieren, aus der eine Katalysatormischung erhalten wird. Das zu entwickelnde massenspektrometrische Screening sollte sich dazu eignen, in nur einer Testreaktion die Enantioselektivität jedes einzelnen Liganden der erhaltenen Mischung zu bestimmen, ohne zuvor die Liganden in Reinform darzustellen (s. Kap.4).

3.2 Austauschprozesse

Beim Übergang von einem Screening einzelner homogen gelöster Katalysatoren zu Katalysatormischungen besteht die Gefahr, dass die unterschiedlichen Katalysatoren miteinander wechselwirken und gegebenenfalls um die Reagenzien konkurrieren.

Um solche gegenseitige Beeinflussungen der Katalysatoren aufzuspüren wurden zwei Liganden entgegengesetzter Selektivitäten einzeln und als Mischung getestet. Ligand (R,R,R,R) -**90** bildet das Intermediat bevorzugt mit dem schwereren ethylmarkierten (R) -Substrat **22**. Mehrere ESI-MS-Spektren zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Zugabe des Nucleophils zeigen ein konstantes Intermediatverhältnis (Abbildung 27).

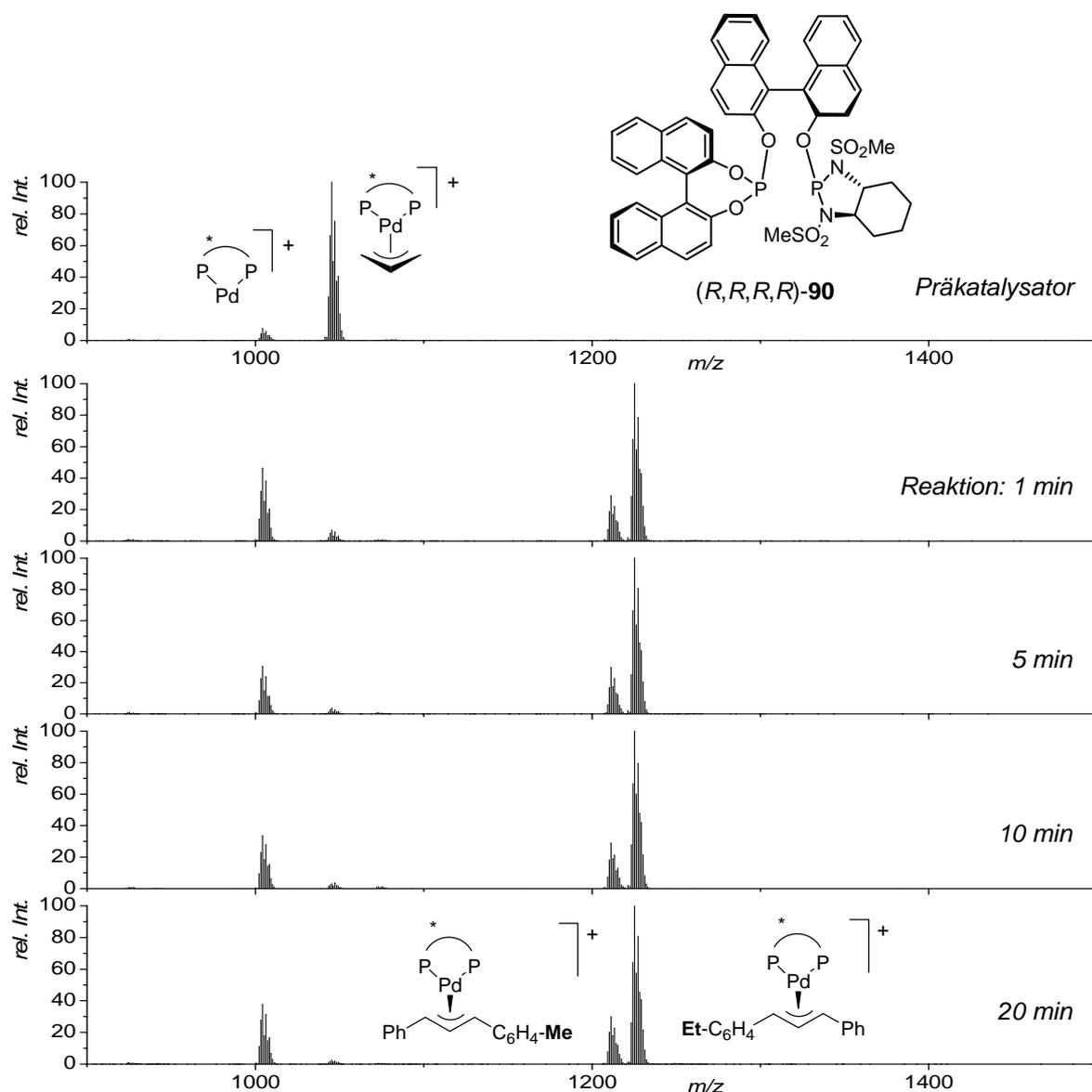


Abbildung 27. oben: ESI-MS-Spektrum des Präkatalysators aus Ligand **90** und $[(C_3H_5)Pd(MeCN)_2]OTf$ (**107**); darunter: ESI-MS-Spektren zu verschiedenen Zeitpunkten nach Zugabe von pseudo-racemischem Substrat (S) -**21**+ (R) -**22** und Nucleophil **18** (S :**90**:Nu = 100:2:0.8).

Ligand (*S,S,S,S*)-**33** ist sehr selektiv für das methyلمarkierte (*S*)-Substrat **21** und bildet deshalb fast ausschließlich das leichtere der beiden massenmarkierten Intermediate. Die Reaktion läuft offensichtlich etwas langsamer, so dass später aufgenommene ESI-MS-Spektren eine höhere Intensität für das Intermediat zeigen (Abbildung 28).

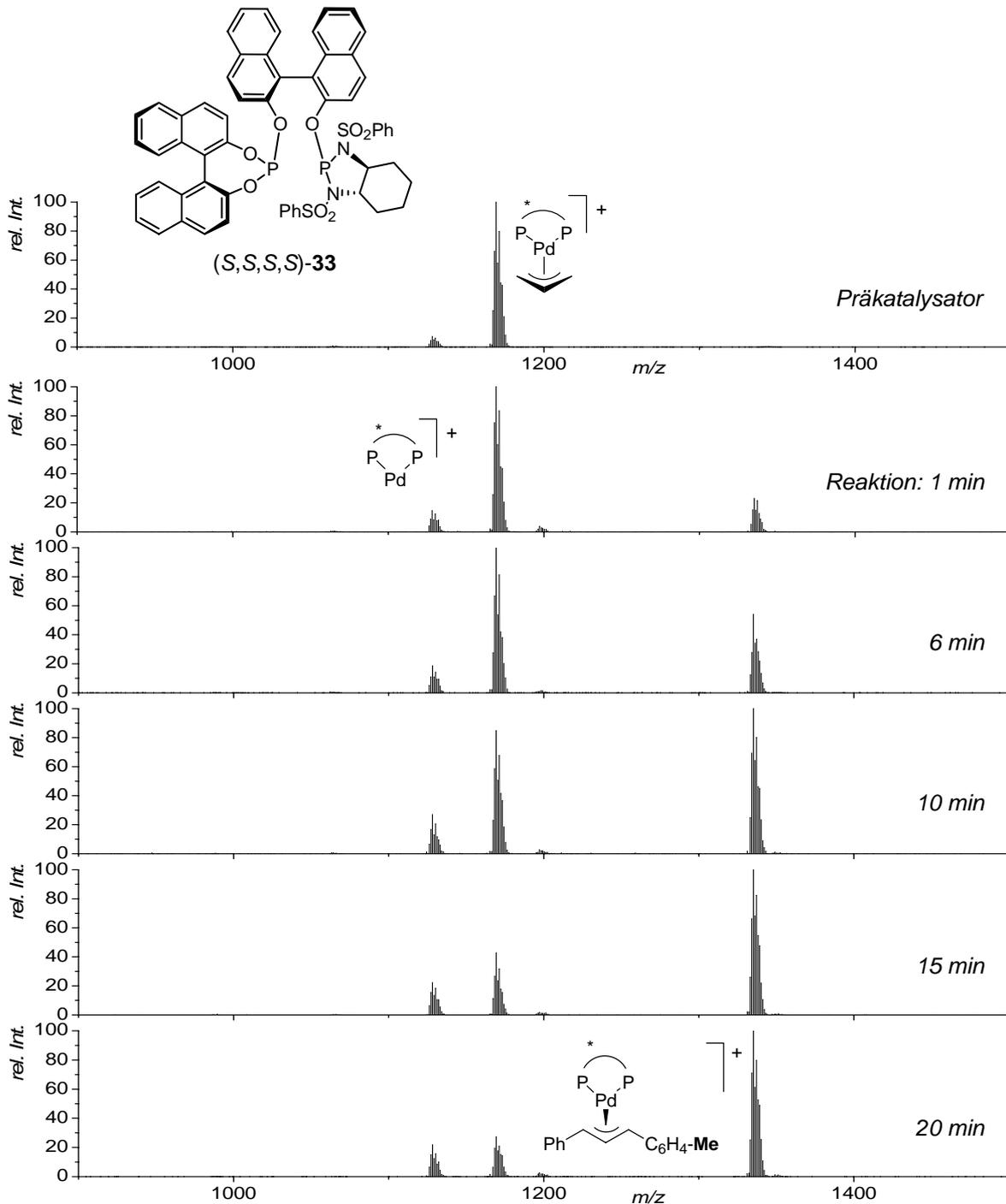


Abbildung 28. oben: ESI-MS-Spektrum des Präkatalysators aus Ligand **33** und $[(C_3H_5)_2Pd(MeCN)_2]OTf$ (**107**); darunter: ESI-MS-Spektren zu verschiedenen Zeitpunkten nach Zugabe von pseudo-racemischem Substrat (*S*)-**21** + (*R*)-**22** und Nukleophil **18** (*S*:**33**:Nu = 100:2:0.8). Der Katalysator ist sehr selektiv, so dass fast nur das leichtere, methyلمarkierte Intermediat detektiert wird.

Im Anschluss wurde unter identischen Bedingungen die Mischung beider Katalysatoren getestet.

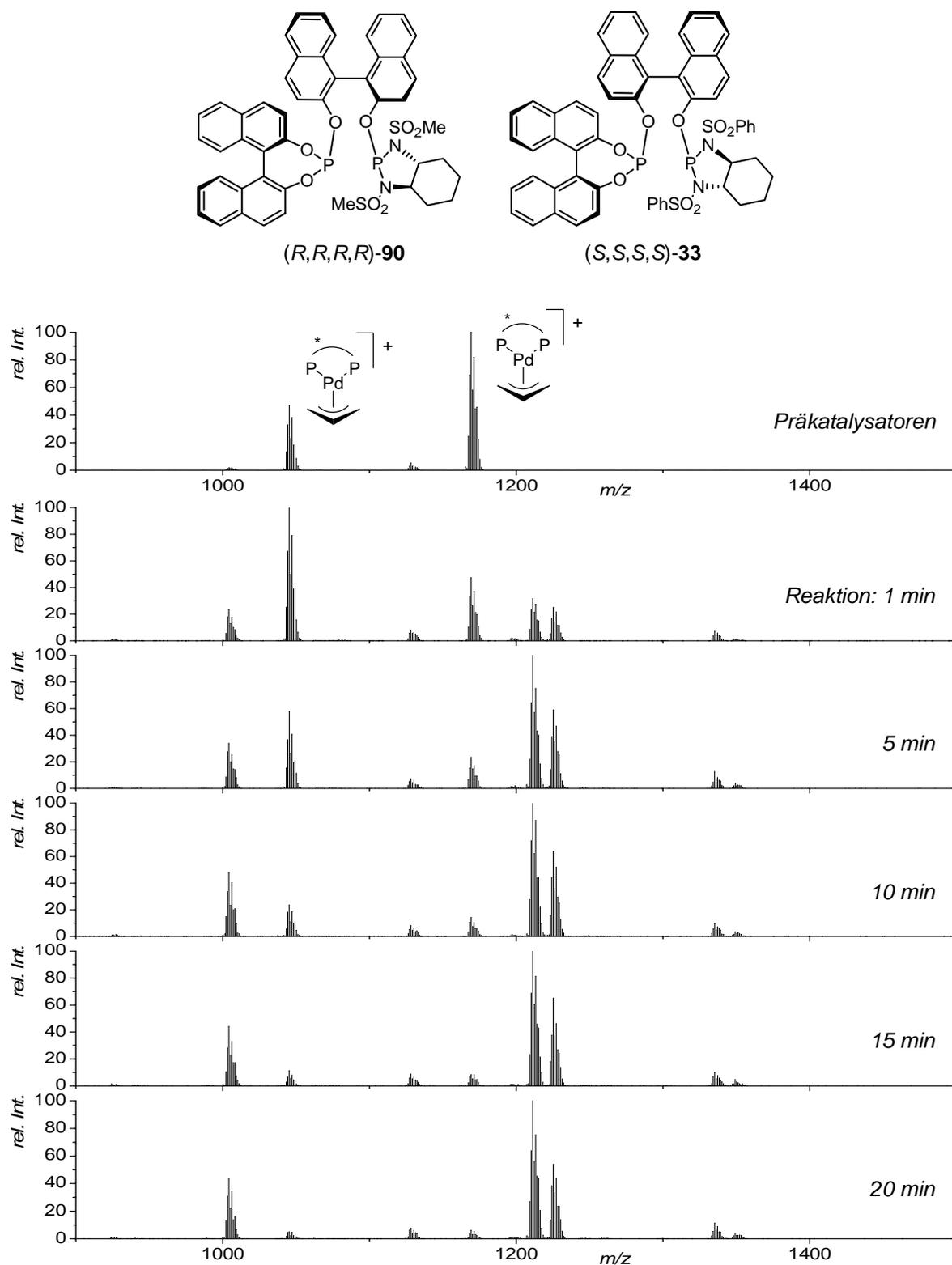
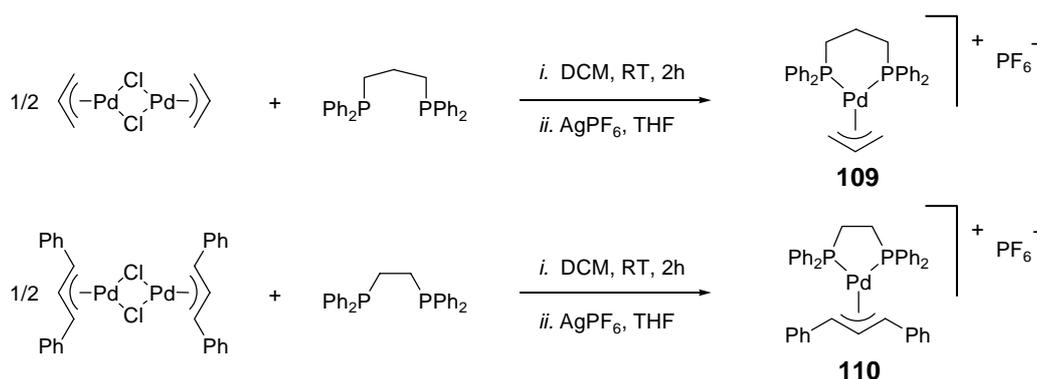


Abbildung 29. oben: ESI-MS-Spektrum der Präkatalysatoren aus den Liganden **90** und **33**, sowie $[(C_3H_5)_3Pd(MeCN)_2]OTf$ (**107**); darunter: ESI-MS-Spektren zu verschiedenen Zeitpunkten nach Zugabe von pseudo-racemischem Substrat (S)-**21**+ (R)-**22** und Nukleophil **18** (S:**90**:**33**:Nu = 100:1:1:0.8).

Das Screeningresultat für die Mischung der beiden Katalysatoren weicht stark von den Einzelergebnissen ab, was besonders deutlich an den Intermediaten des Liganden **90** bei $m/z = 1211$ und $m/z = 1225$ zu erkennen ist. Deren Verhältnis zeigt nun gegenüber dem Einzelexperiment eine umgekehrte Selektivität an. Dass es zu einer direkten, die Selektivität beeinflussenden Wechselwirkung zwischen den Katalysatoren kam, ist unwahrscheinlich. Wahrscheinlicher ist ein rascher Austauschprozess, bei dem die Liganden oder Allylfragmente der Intermediate wanderten, was letztlich die Verhältnisse aller primär entstandenen Intermediate nachträglich mittelte.

3.2.1 Isolierte Allylpalladium-Komplexe

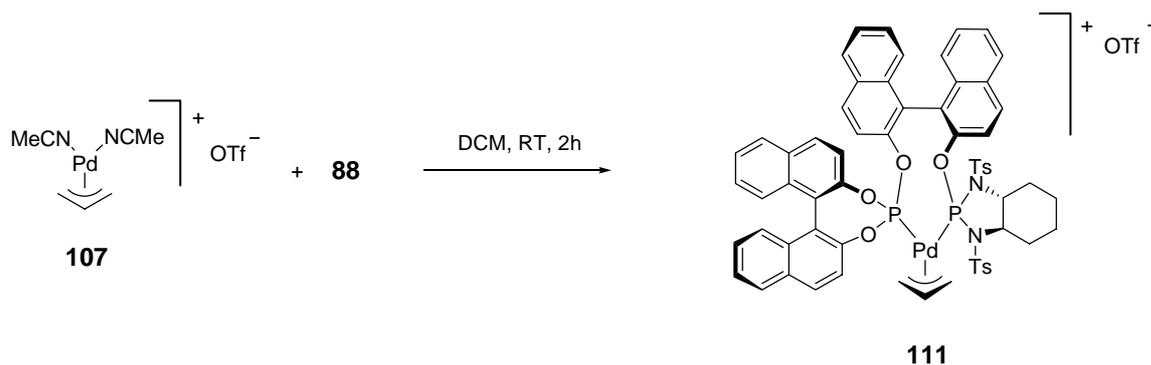
Zur näheren Untersuchung der vermuteten Ligandenaustauschprozesse wurden mehrere Allylpalladium-Komplexe, die sich in den Massen ihrer Liganden und Allylfragmente unterscheiden nach Literaturvorschrift^[48b] dargestellt.



Schema 17. Darstellung der Komplexe **109** und **110**.

Analoge Komplexe mit Phosphit-Phosphordiamidit-Liganden waren nach dieser Vorschrift zunächst nicht zugänglich. Mittels ³¹P-NMR konnte festgestellt werden, dass die durch Silberfällung erhaltenen PF₆-Komplexe¹ beim folgenden Extraktionsschritt mit wässriger Kochsalzlösung wieder zu den ursprünglichen Chlorid-Komplexen austauschen. Dabei fällt insbesondere das Kopplungsmuster der Phosphoratome auf: Mit den nicht-koordinierenden Gegenionen PF₆⁻ oder TfO⁻ spalten beide Phosphoratome zu Dubletts auf. Diese Kopplung fehlt bei den Chloridkomplexen gänzlich. Die gewünschten Verbindungen wurden deshalb durch Komplexieren des Liganden mit stöchiometrischen Mengen der chloridfreien Palladium-Quelle **107** dargestellt.

¹ *in-situ* mit AgPF₆ durch Chloridfällung dargestellt.



Schema 18. Darstellung des Komplexes **111**.

3.2.2 Kinetische Stabilität der Komplexe

Zur Untersuchung der kinetischen Stabilität von Allylpalladium-Komplexen wurden äquimolare Mischungen der Verbindungen **109** und **110** bzw. **110** und **111** verwendet. Mittels ESI-MS und NMR ließ sich zeigen, dass diese bei Raumtemperatur in Lösung längere Zeit stabil nebeneinander vorliegen. Allerdings bewirkten Zusätze des freien Liganden dppp oder von Palladium und Chlorid in Form von Allylpalladiumchlorid Dimer einen raschen Austausch der Liganden, wie an der Entstehung zusätzlicher MS-Signale leicht zu erkennen ist.

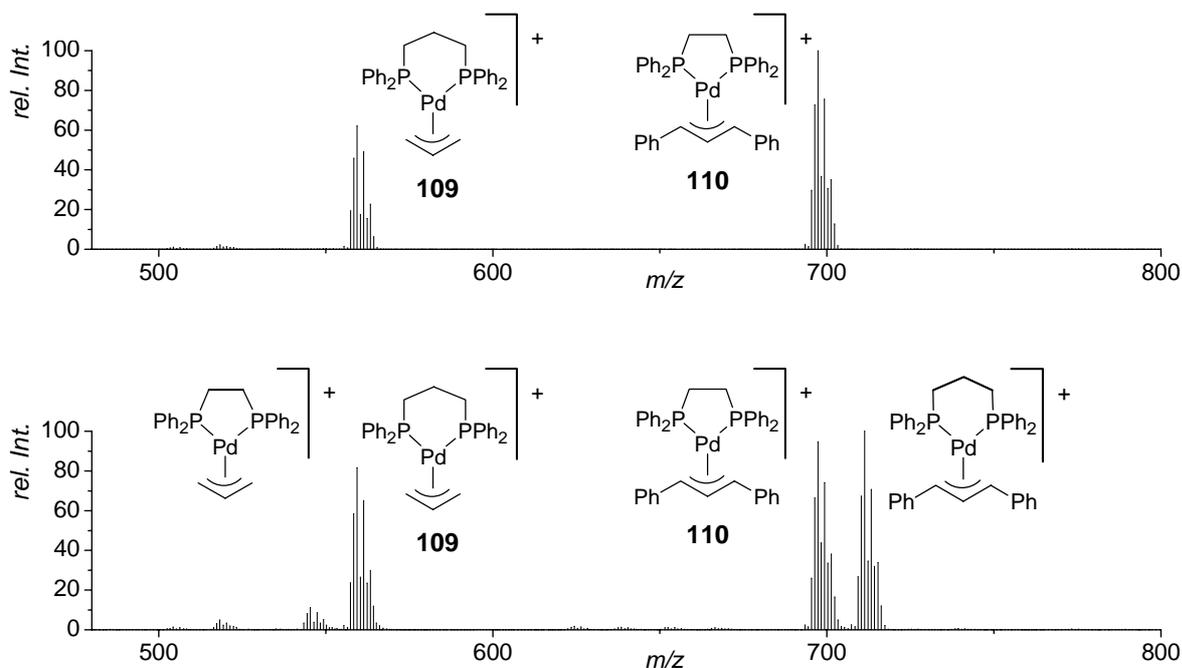


Abbildung 30. ESI-MS einer Mischung von **109** (m/z=559) und **110** (m/z=697), 14 min nach dem Mischen (oben); ESI-MS derselben Mischung, 60 min nach dppp-Zusatz: m/z=545 und m/z=711 sind Austauschprodukte (unten).

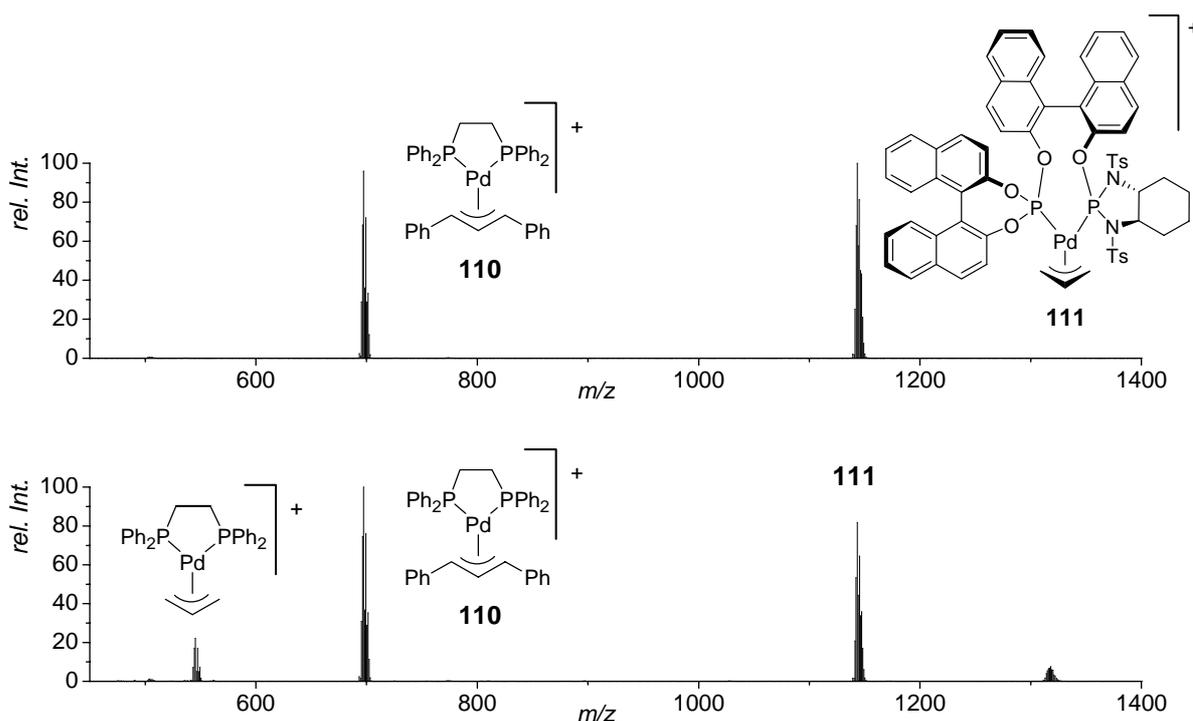


Abbildung 31. ESI-MS einer Mischung von **110** ($m/z=697$) und **111** ($m/z=1143$), 70 min nach dem Mischen (oben); ESI-MS derselben Mischung, 30 min nach $[(C_3H_5)PdCl]_2$ -Zusatz: $m/z=545$ ist ein Austauschprodukt, $m/z=1318$ ein neu entstandener Komplex unbekannter Zusammensetzung (unten).

Beide Experimente zeigen, dass die thermodynamisch sehr stabilen Allylpalladium-Komplexe offensichtlich kinetisch instabil sind. Ob die beobachteten Austauschprozesse über den wahrscheinlicheren assoziativen oder aber über einen dissoziativen Mechanismus verlaufen und ob der Ligand oder das Allylfragment wandert bleibt noch offen. Dies wird im Einzelfall vermutlich auch vom verwendeten Liganden abhängen. Bei den schwachen zweizähligen Liganden **33** beobachtete man, dass bereits ein Chloridion einen der beiden Phosphordonoren verdrängen kann, wobei **33** zu einem monodentaten Liganden wird. Das ein zweizähliger Ligand im Anschluss auch den zweiten Donor verdrängen kann ist plausibel und spricht für ein Wandern des Liganden. Ob dies jedoch auch für stabile 5- und 6-Ring-Chelatkomplexe gilt ist fraglich.

3.3 Reaktionsbedingungen

Die vorangegangenen Experimente zeigten, dass nebeneinander vorliegende Palladium-Komplexe ihre Liganden austauschen können, was ein Screening von Katalysatormischungen verhinderte. Im Folgenden variierte man die Reaktionsbedingungen, mit dem Ziel, diese störenden Austauschprozesse möglichst weitgehend zu unterdrücken.

3.3.1 Einfluss der Reaktionszeit

Zunächst wurde versucht, die Zeit, in der die zu quantifizierenden Intermediate nebeneinander vorliegen zu verkürzen. Dazu entnahm man einer laufenden Katalyse kleine Proben und froh sie bis zur ESI-Analytik in flüssigem Stickstoff ein. Dies führte jedoch genauso wenig zu einer Verbesserung, wie der Versuch, unter Verwendung deutlich größerer Mengen des Nucleophils die Verweilzeit des Katalysators auf der Stufe der Intermediate zu verkürzen.

3.3.2 Einfluss der Katalysatorbeladung

Der Einfluss der Katalysatorbeladung wurde ebenfalls untersucht. Bei konstantem Lösungsmittelvolumen scheint der Ligandenaustausch unabhängig davon zu sein, ob 0.2, 2 oder 10 mol% der Katalysatoren verwendet werden. Dies spricht dafür, dass der Austauschprozess und die Bildung der Intermediate durch eine Variation der Katalysatorkonzentrationen im gleichen Maße beschleunigt, bzw. abgebremst werden.

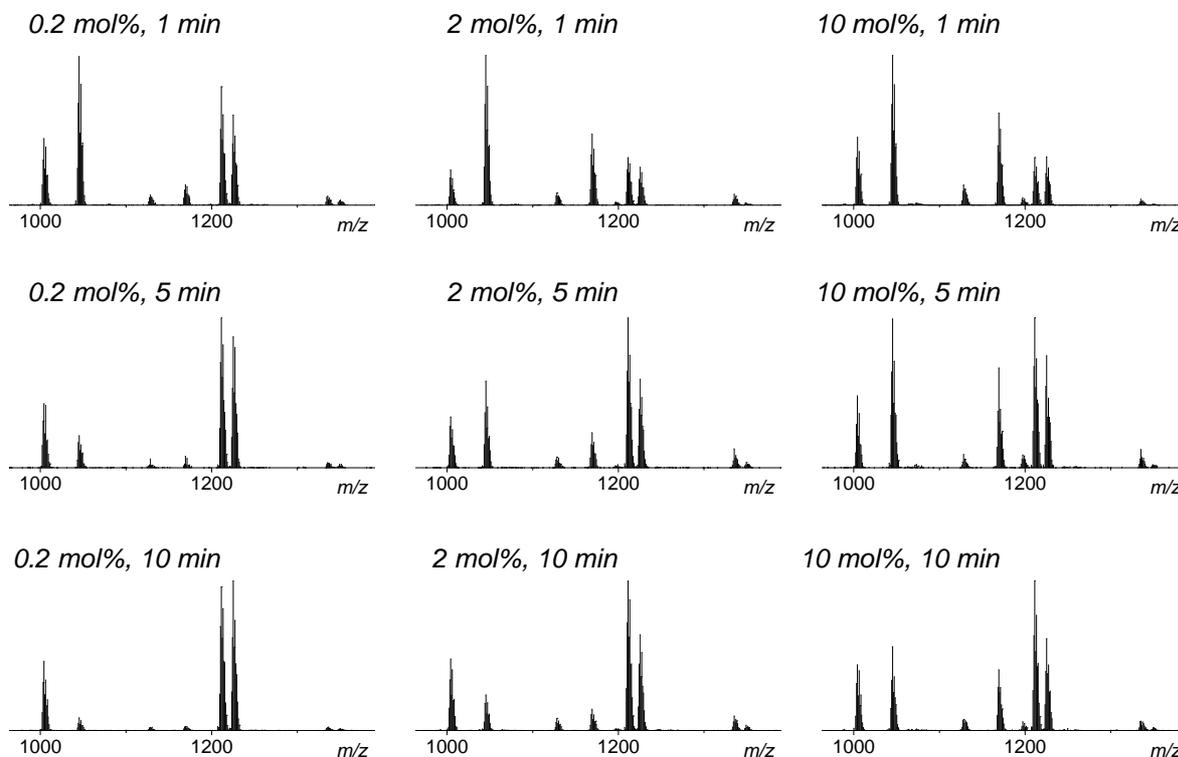


Abbildung 32. ESI-MS-Spektren zu verschiedenen Zeitpunkten nach Zugabe von Substrat und Nucleophil. links: Faktor 10 weniger Katalysator ($S:90:33:Nu = 100:0.1:0.1:0.08$); Mitte: ($S:90:33:Nu = 100:1:1:0.8$); rechts: Faktor 5 mehr Katalysator ($S:90:33:Nu = 100:5:5:4$).

3.3.3 Einfluss der Temperatur

Eine praktikable Lösung zur Unterdrückung des Ligandenaustauschs wurde letztlich im Absenken der Reaktionstemperatur gefunden. Abbildung 33 zeigt mehrere ESI-MS-Aufnahmen eines Screenings der Mischung beider Liganden zu verschiedenen Zeitpunkten nach dem Reaktionsstart.

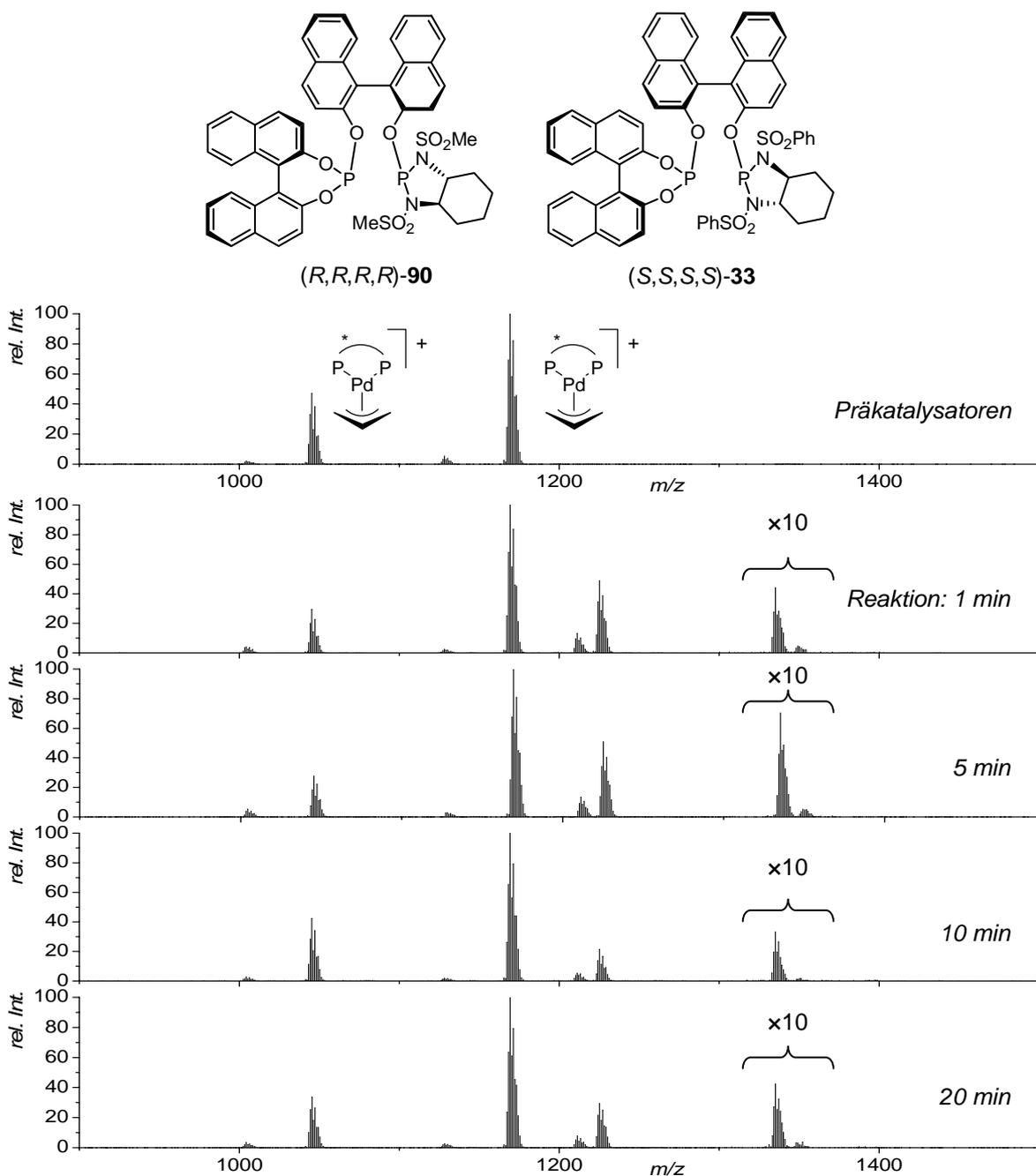


Abbildung 33. ESI-MS-Spektren einer bei -78°C geführten Katalyse 15 sec, 5 min, 10 min und 20 min nach Zugabe des Nucleophils. Der leichtere Katalysator zeigt die bevorzugte Bildung des ethylmarkierten Intermediats ($m/z = 1225$). Die schwachen Intermediate des schwereren Katalysators wurden vergrößert und zeigen die bevorzugte Bildung des methylmarkierten Intermediats ($m/z = 1363$).

Erstmals zeigen die Intermediate beider Liganden die erwarteten Intensitätsverhältnisse. Ligand **90** bildet bevorzugt das ethylmarkierte Intermediat $m/z = 1225$ neben dem weniger intensiven Intermediat bei $m/z = 1211$. Ligand **33** zeigt seine ausgeprägte Selektivität durch bevorzugte Reaktion zum leichteren methylmarkierten Intermediat bei $m/z = 1363$ neben einem schwächerem ethylmarkiertem Intermediat bei $m/z = 1377$. Die vier Spektren sind einander sehr ähnlich. Demnach spielt die Reaktionszeit eine untergeordnete Rolle. Für das Screening reicht es offensichtlich aus, die Reaktionstemperatur abzusenken, um störende Austauschprozesse weitgehend zu unterbinden. Dabei ist es bemerkenswert, dass der Katalysezyklus auch bei Trockeneistemperatur noch hinreichend schnell durchlaufen wird, wohingegen die Austauschprozesse bereits signifikant abgebrems werden.

3.4 Screening einer Katalysatormischung

Als erste Anwendung zur Illustration der Methodik testete man eine Mischung von fünf Katalysatoren. Dazu wurden die Liganden im Gemisch zu den Präkatalysatoren komplexiert, die sich im ESI-MS als fünf Signale annähernd gleicher Intensität detektieren ließen. Anschließende Durchführung der Screeningreaktion bei Trockeneistemperatur ergab ein Spektrum, welches alle erwarteten Intermediatsignale zeigte. Darunter konnte einer der Liganden mit einem Intermediatverhältnis von 90:10 als selektiv erkannt werden. Das Screeningresultat wurde zusätzlich durch Wiederholung mit dem zweiten *pseudo*-Racemat (*R*)-**21**+(*S*)-**22** mit vertauschten Massenmarkierungen bestätigt. Der selektive Katalysator zeigte nun das entsprechende 10:90-Verhältnis. Schließlich wurde die Selektivität auch noch am einzelnen Komplex untersucht, wo sie mit 8:92 nur wenig höher ausfiel als im Mischexperiment. Dies zeigt nochmals, dass der störende Ligandenaustausch durch Absenken der Reaktionstemperatur weitgehend eingedämmt werden konnte.

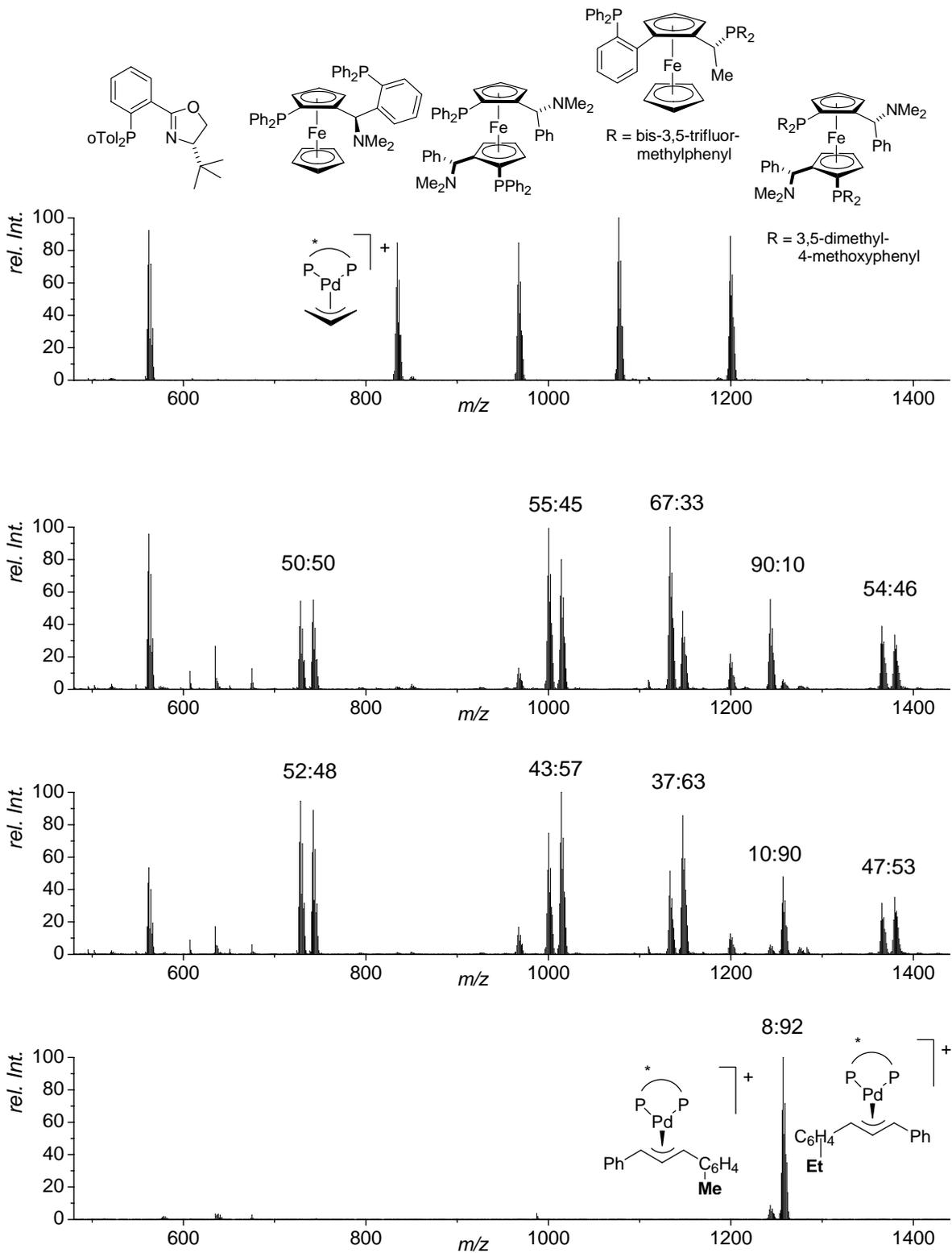


Abbildung 34. Screening einer Mischung von fünf homogenen Katalysatoren. Die fünf Präkatalysatoren (oben) reagieren bei Zugabe des pseudo-Racemats (S)-21+(R)-22 und des Nucleophils zu den beschrifteten fünf Paaren von Intermediaten (darunter). Das Kontrollexperiment mit dem pseudo-Racemat (R)-21+(S)-22 mit vertauschten Massenmarkierungen bestätigt das Ergebnis (3. v.o.). Das Einzelscreening des selektivsten Liganden zeigt fast dieselbe Selektivität (unten).

3.5 Zusammenfassung und Ausblick

Als Erweiterung des zuvor entwickelten ESI-MS-Screenings gelang nun auch das erste simultane Screening mehrerer Katalysatoren in homogener Mischung.

Die Methode nutzt die Tatsache, dass sich strukturell verschiedene Katalysatoren in der Regel auch in ihren molaren Massen unterscheiden. So können die Intermediate sicher anhand ihrer detektierten Massen unterschieden und den jeweiligen Katalysatoren zugeordnet werden. Ihre Intensitäten geben wiederum Auskunft über die intrinsische Enantioselektivität jedes einzelnen Katalysators der Mischung. Dies ermöglicht zugleich einen direkten Vergleich der Katalysatoren unter identischen Bedingungen.

Für den Erfolg dieses Screenings mussten zunächst Bedingungen gefunden werden, unter denen die einzelnen Katalysatoren als Mischung ohne gegenseitige Wechselwirkungen nebeneinander reagieren. Insbesondere musste ein störender Ligandenaustausch, der die Intensitätsverhältnisse aller Intermediatsignale mittelte unterdrückt werden, was letztlich durch einfaches Absenken der Reaktionstemperatur gelang.

Als erstes Beispiel zur Illustration der Methodik wurde ein simultanes Screening von fünf verschiedenen Katalysatoren durchgeführt und der selektivste Katalysator identifiziert.

4 ESI-MS als Instrument zur Ligandenentwicklung

Im Bereich der Katalysatorentwicklung herrscht vielfach Uneinigkeit, ob verbesserte und schnellere Screeningmethoden das Auffinden selektiver Liganden tatsächlich beschleunigen, oder ob die Darstellung und Reinigung neuer potentieller Liganden nicht mehr Aufwand erfordert als deren Erprobung. Will man den Entwicklungsprozess neuer Liganden signifikant beschleunigen, so muss man den Zugang zu neuen Ligandenklassen vereinfachen oder Screeningmethoden entwickeln, die selektive Liganden bereits frühzeitig, im Idealfall noch vor ihrer Isolierung und Reinigung als solche identifizieren.^[39]

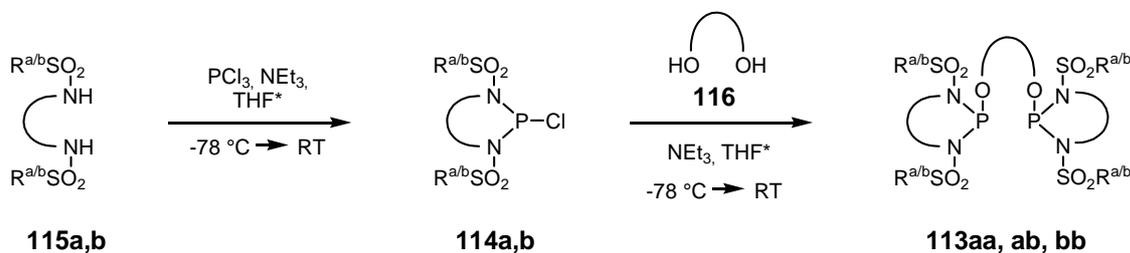
Deutliche Fortschritte in der Ligandensynthese konnten unter Anwendung kombinatorischer Methoden erreicht werden. Die Steigerung der Effizienz gelingt dabei meist durch die Parallelsynthese größerer Ligandenbibliotheken und automatisierte Arbeitsabläufe.^[1d-f]

4.1 Zielsetzung

Im vorausgegangenen Kapitel wurde das ESI-MS-Screening enantioselektiver Katalysatoren erfolgreich auf Mischungen homogener gelöster Katalysatoren ausgedehnt. Nun sollte im Rahmen der Diplomarbeit von P. RÖSEL gezeigt werden, dass ein solches Screening als unterstützendes analytisches Instrument die Entwicklung und Optimierung neuer Liganden deutlich beschleunigen kann. Dazu war geplant, modulare Liganden in einfachen Kondensationsreaktionen herzustellen und ohne aufwendigere Isolier- oder Reinigungsschritte zu testen. Verwendet man für solche Kondensationsreaktionen mehrere verschiedene Bausteine gleichzeitig, so resultieren Mischungen unterschiedlich zusammengesetzter Liganden. Mischsynthesen stellen also einen effizienten Zugang zu kleineren Klassen neuer Liganden dar, die sich anschließend mit Hilfe der ESI-MS-Methodik simultan testen lassen. Erst nach Identifizierung des enantioselektivsten Liganden sollte eine gezielte Synthese, Isolierung und Charakterisierung dieses einen neuen Liganden erfolgen.

4.2 Ligandensynthese

Die Darstellung der Liganden **113** erfolgte in zwei Stufen nach Schema 19 und erforderte außer Filtrationen keine aufwendigeren Reinigungsschritte.



Schema 19. Zweistufige Darstellung der Ligandenmischungen **113** ausgehend von Bissulfonamiden **115a,b** und Diol **116**. Aus zwei Sulfonamiden **115a,b** entstehen drei Liganden **113aa, ab, bb**. Darunter finden sich zwei symmetrische Homo- (**113aa, bb**) und eine unsymmetrische Heterokombination (**113ab**).

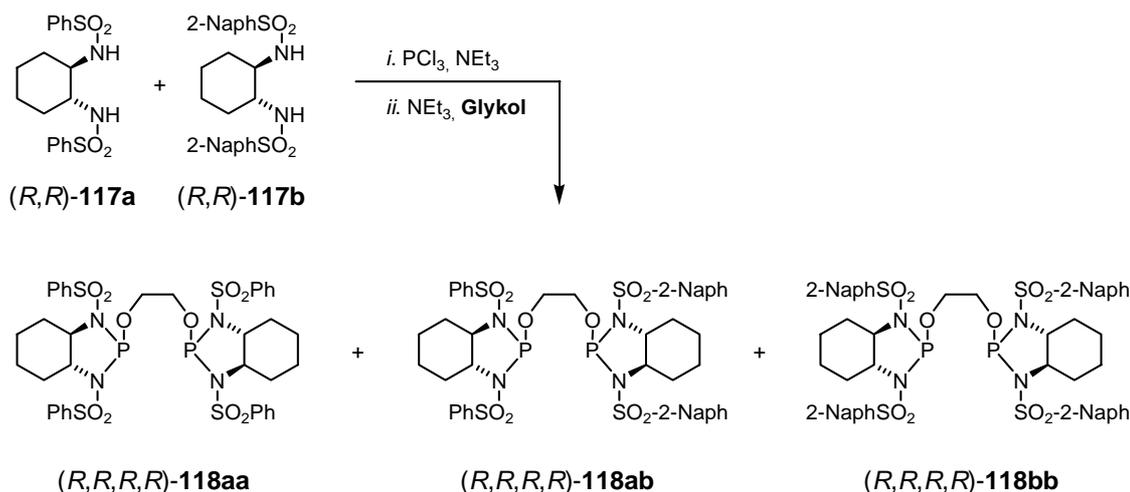
Zunächst erzeugte man eine Mischung der Chlorphosphordiamidite **114** durch Kondensation äquimolarer Mengen der Bissulfonamide **113** mit überschüssigem Phosphor-trichlorid in Gegenwart einer Aminbase. Anschließend wurden die erhaltenen Phosphormodule **114** unter basischen Bedingungen durch ein Diol **116** verbrückt. Die Aufarbeitung der Reaktionsgemische konnte auf einfache Filtrationsschritte reduziert werden. Im Anschluss an beide Kondensationsschritte ließ sich das entstandene Ammoniumchlorid abfiltrieren und der Überschuss flüchtiger Reagenzien im Hochvakuum entfernen. Eine abschließende Filtration über Kieselgel reichte aus, um alle farbigen Verunreinigungen abzutrennen und ausreichend reine Mischungen für das ESI-MS-Screening zu erhalten.

Die beschriebene Syntheseroute zeigt exemplarisch, wie mit Hilfe von einfachen Mischsynthesen kleinere Klassen neuer Liganden erzeugt werden können. Sie erfordert nur wenige synthetische Arbeitsschritte und generiert zeitgleich mehrere neue Liganden. Zusätzlich enthalten diese Mischungen außer den symmetrisch zusammengesetzten Liganden (Homokombinationen) auch solche, deren Dioleinheiten zwei unterschiedliche Phosphormodule verbrücken (Heterokombinationen). Aus zwei Bissulfonamiden **115a** und **115b** entsteht neben den beiden symmetrischen Homokombinationen **113aa, 113bb** eine unsymmetrische Heterokombination **113ab**. Bei Verwendung von drei Modulen **115a-c** resultieren bereits drei Homo- (**113aa,bb,cc**) und drei Heterokombinationen (**113ab,ac,bc**). Allgemein nimmt die Zahl der Heterokombinationen bei Verwendung zusätzlicher Module **115** schneller zu, als die der Homokombinationen.

Eine gezielte Darstellung dieser Heterokombinationen würde hingegen bedeutend mehr synthetische Schritte und die zusätzliche Anwendung von Schutzgruppen erfordern. Die Mischungen enthalten also Liganden, für die noch keine eigens ausgearbeitete Synthese existiert. Dennoch können deren Selektivitäten mittels ESI-MS bereits aus der Mischung heraus bestimmt werden. Damit wird es möglich, noch vor der ersten Darstellung der reinen Liganden festzustellen, wie selektiv jeder einzelne Ligand ist und ob sich die Ausarbeitung einer speziellen Syntheseroute überhaupt rentiert.

4.3 Achirale Diolbrücken

Für eine erste Mischsynthese wurden zwei Bissulfonamide **117a** und **117b** des (*R,R*)-*trans*-Cyclohexyldiamins mit dem achiralen Diol Glykol verbrückt (Schema 20).



Schema 20. Darstellung der Ligandenmischung **118** mit einer achiralen Glykolbrücke zwischen den beiden Phosphormodulen. Aus zwei Bissulfonamiden **117a** und **117b** entstehen in zwei Stufen drei Liganden.

Aus der Ligandenmischung wurden die Präkatalysatoren erzeugt und ein ESI-MS-Spektrum aufgenommen (Abbildung 35, oben). Das beobachtete Intensitätsverhältnis der drei Komplexsignale spiegelt die Zusammensetzung der Ligandenmischung wider. Es betrug ungefähr 1:2:1 und entsprach damit der erwarteten Produktverteilung einer statistisch kontrollierten Kondensationsreaktion zweier Bausteine an eine bifunktionelle Brücke. Im Anschluss wurde die Katalysatormischung getestet und die Selektivität jedes der drei Liganden **118aa-118bb** bestimmt. Dabei zeigte jedoch kein Ligand eine hohe Selektivität (Abbildung 35, unten).

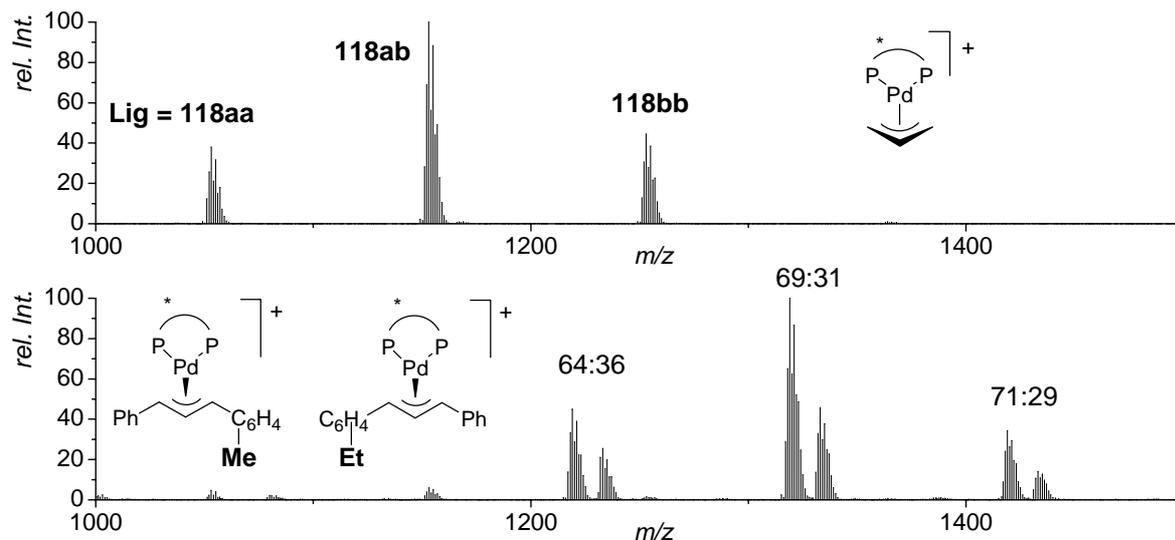


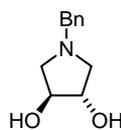
Abbildung 35. Die ESI-MS-Signale der Präkatalysatoren aus Ligandenmischung **118** zeigen das erwartete Intensitätsverhältnis von ca. 1:2:1 (oben). Screeningresultat der Ligandenmischung **118** (unten). Alle drei Paare von Intermediaten sind klar zu unterscheiden, jedoch zeigt keiner der Liganden eine hohe Selektivität.

4.4 Chirale Diolbrücken

Verwendet man zur Verbrückung der chiralen Phosphormodule ein chirales Diol, so werden mehrere diastereomere Kombinationen der chiralen Bausteine möglich. Dabei können die asymmetrischen Induktionen der einzelnen Module zusammenwirken und sich gegenseitig verstärken (*matched case*) oder einander entgegenwirken und sich wieder teilweise kompensieren (*mismatched case*). Demnach ist es in der Ligandenentwicklung von besonderer Bedeutung, die selektivste, so genannte *matched*-Kombination der verwendeten chiralen Bausteine zu identifizieren.

4.4.1 Massenmarkierte Liganden

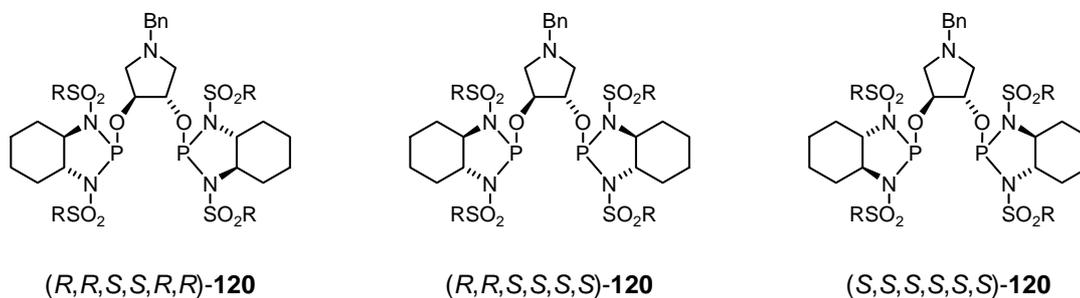
In Folgenden testete man Diol (*S,S*)-**119** als chirale Brücke.¹ Um den *matched*-konfigurierten Liganden zu identifizieren, waren nun die Konfigurationen der übrigen beiden Ligandenmodule zu untersuchen.



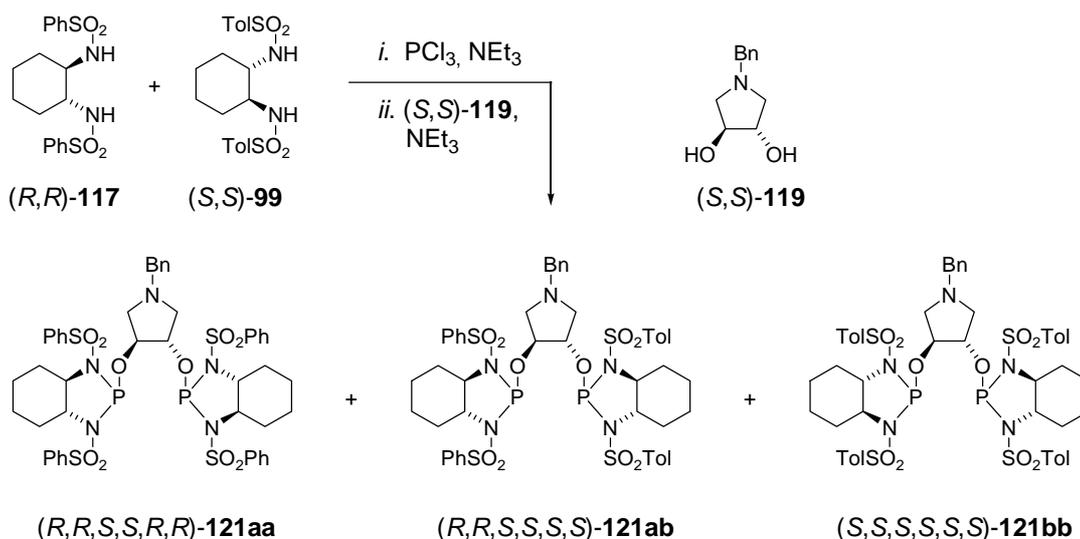
(*S,S*)-**119**

¹ BINOL reagierte unvollständig durch Phosphorylierung nur eines Alkohols. Dies konnte jedoch in Kapitel 2.4.2 für eine gezielte schrittweise Darstellung von Phosphit-Phosphordiamiditliganden genutzt werden.

Konventionell hätte dies eine einzelne Darstellung und Erprobung aller drei möglichen relativen Konfigurationen des Liganden **120** erfordert.



Im Gegensatz hierzu gelang die Identifikation der *matched*-Kombination erheblich einfacher durch Darstellung und Screening der Ligandenmischung **121**, die alle drei „Diastereomere“ des Liganden **120** in massenmarkierter Form enthält (Schema 21).



Schema 21. Darstellung der Ligandenmischung **121**. Die sterisch und elektronisch sehr ähnlichen Phenyl- und *p*-Tolylreste der Sulfonamide dienen als Massenmarkierungen und erlauben eine Identifikation der Liganden und ihrer unterschiedlichen Konfigurationen anhand der Molekulargewichte.

Für die Synthese der Ligandenmischung **121** wurden mit (R,R) -**117** und (S,S) -**99** zwei Bissulfonamide des *trans*-Cyclohexyldiamins verwendet. Die beiden Bausteine tragen als Massenmarkierungen Phenyl- und *p*-Tolylgruppen, zwei sterisch und elektronisch ähnliche Reste. Damit unterscheiden sich alle drei *pseudo*-diastereomeren Liganden **121** in ihren Molekulargewichten, was sie massenspektroskopisch unterscheidbar macht und eine Zuordnung der relativen Konfigurationen erlaubt. Alle Liganden **121** wurden unter Verwendung des (S,S) -Diols **119** aufgebaut. Die zwei Bissulfonamide des leichtesten

Liganden besitzen die (R,R) -, die des schwersten die (S,S) -Konfiguration. Dazwischen findet sich als drittes Diastereomer eine Heterokombination mit einem (R,R) - und einem (S,S) -konfigurierten Bissulfonamid.

Abbildung 36 (oben) zeigt das ESI-MS-Spektrum der aus den drei massenmarkierten *pseudo*-diastereomeren Liganden **121** erhaltenen Präkatalysatoren. Die Molekulargewichte der drei Komplexe unterscheiden sich um jeweils 28 Dalton und gestatten damit ein Screening der Katalysatormischung ohne störende Überlagerungen der Intermediatsignale. In Abbildung 36 (unten) ist das ESI-MS-Spektrum der Screeningreaktion abgebildet. Jeder der drei massenmarkierten Katalysatoren reagierte mit beiden ebenfalls massenmarkierten Substraten, so dass drei Paare von Intermediaten sichtbar sind.

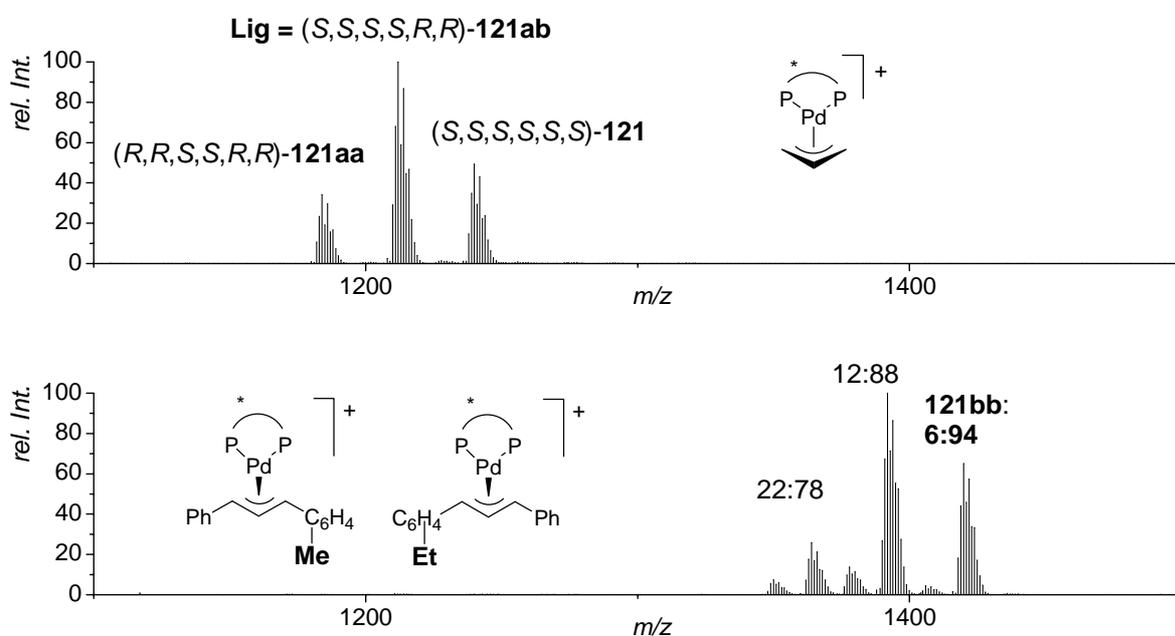


Abbildung 36. ESI-MS-Spektrum der Präkatalysatoren aus Ligandenmischung **121** (oben). Die drei Katalysatoren haben unterschiedliche relative Konfigurationen, können aber aufgrund ihrer massenmarkierten Sulfonamidbausteine unterschieden werden. Das Screeningresultat identifiziert den schwersten der drei Liganden als den enantioselektivsten (unten). Seine Toluolsulfonamide codieren für die $(all-S)$ -Konfiguration.

Alle drei Katalysatoren zeigen die höhere Intensität für ihr jeweiliges Intermediat mit dem ethylmarkierten Allylfragment. Demnach sind alle drei Liganden einheitlich selektiv für das ethylmarkierte (R) -Substrat, was zeigt, dass die Richtung der asymmetrischen Induktion von der chiralen Diolbrücke (S,S) -**119** vorgegeben und ihre Selektivität von der Konfiguration der Bissulfonamide nur moduliert wird. Die niedrigste Selektivität zeigt der vierfach phenylmarkierte Ligand **121aa** mit einem Intermediatverhältnis von 22:78, gefolgt von dem unsymmetrischen Ligand **121ab**, der zwei Phenyl- und zwei Tolyllmarkierungen

trägt. Dieser führte zu einem Verhältnis von 12:88. Die höchste Selektivität von 6:94 ergab der vierfach tolylmarkierte Ligand **121bb** mit der (*S,S,S,S,S*)-Konfiguration. Durch Anwendung des ESI-MS-Screenings konnte somit in nur einer Mischsynthese und einer Screeningreaktion unter den drei möglichen relativen Konfigurationen die (*all-S*)-Konfiguration als die *matched*-Kombination der drei chiralen Module dieses Liganden **121** identifiziert werden.

4.4.2 Kontrollexperiment

In Kapitel 2.2.3 hatten sich Phenyl- und *p*-Tolylgruppen in massenmarkierten Substraten als analoge Gruppen mit sehr ähnlichen, aber nicht identischen Eigenschaften erwiesen. Um abzuschließen, dass Ligand **121bb** tatsächlich aufgrund einer *matched*-Konfigurationen und nicht aufgrund eines ungewünschten Einflusses der Massenmarkierungen als selektivster Ligand dieser Mischung reagierte, wurde ein zusätzliches Kontrollexperiment durchgeführt. Hierfür stellte man die zu **121** analoge Ligandenmischung **122** dar, in welcher die Phenyl- und Tolylmarkierungen vertauscht sind (Abbildung 37).

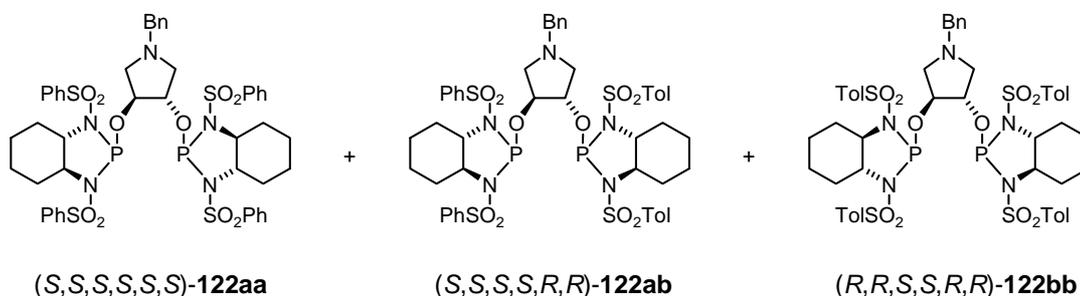


Abbildung 37. Ligandenmischung **122** entspricht der Mischung **121**, jedoch wurden die Massenmarkierungen paarweise vertauscht.

Auch in diesem Screening wurde das (*all-S*)-konfigurierte Diastereomer **122aa** eindeutig als selektivster Ligand identifiziert (Abbildung 38). Es generierte ein Intermediatverhältnis von 3:97. Aufgrund der vier Phenylgruppen als Massenmarkierung handelt es sich diesmal um den leichtesten Liganden der Mischung **122**.

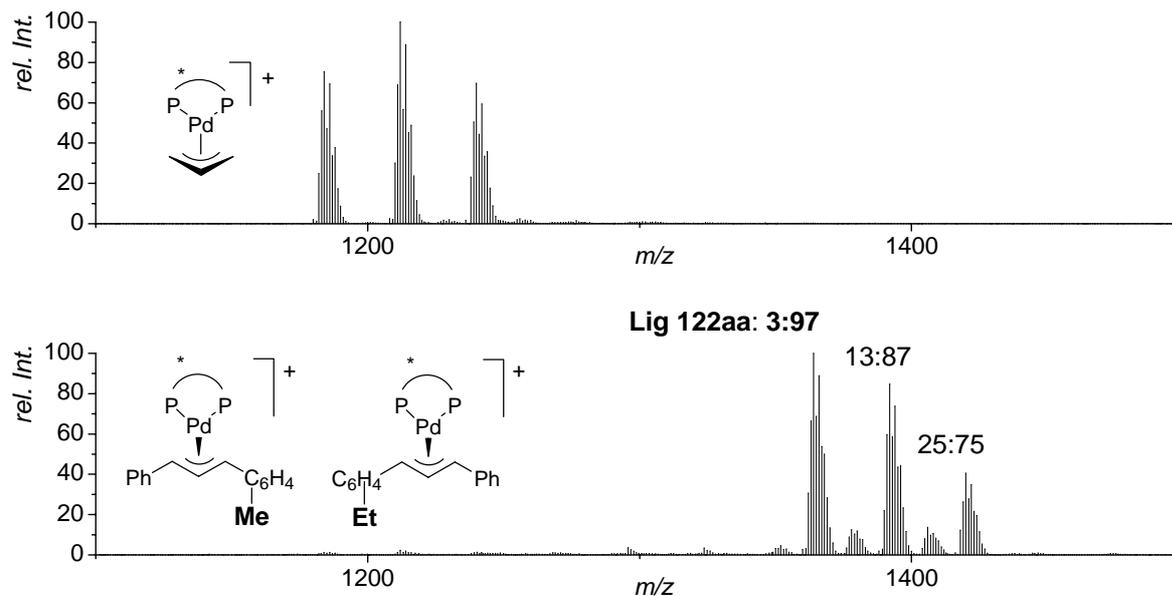
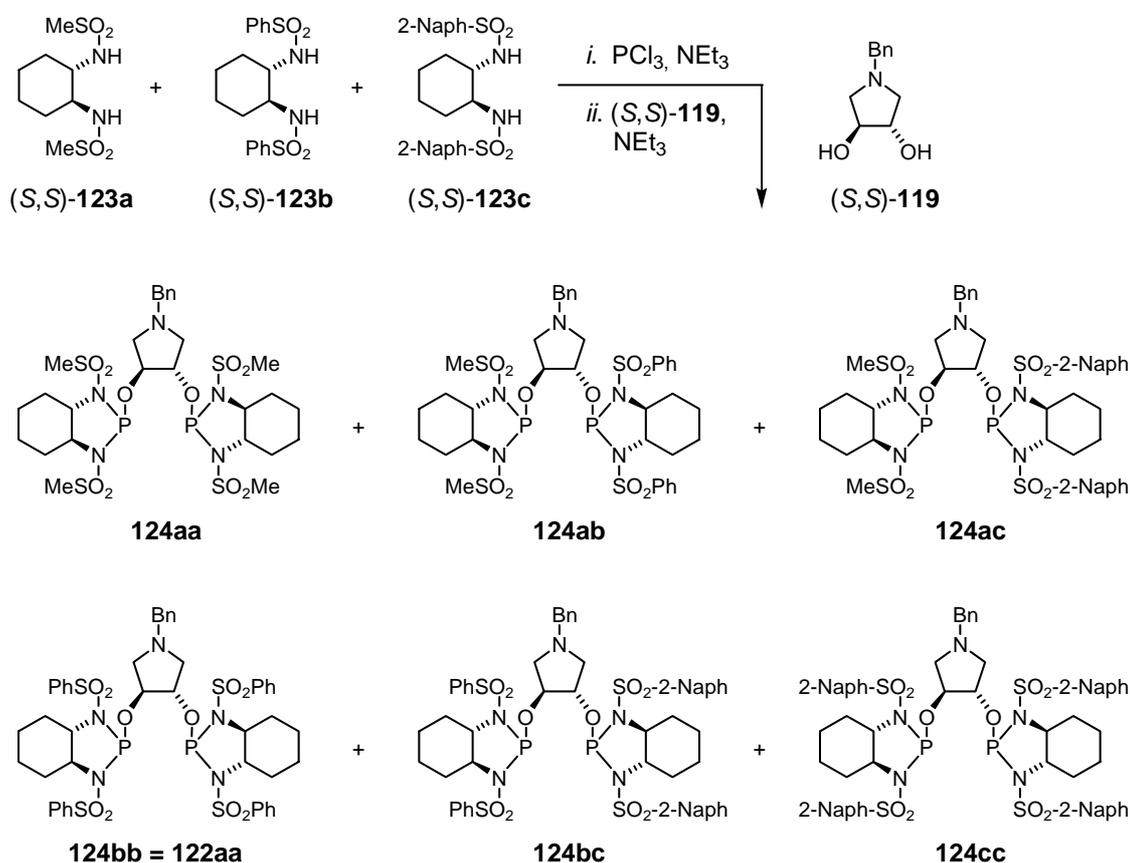


Abbildung 38. Kontrollexperiment zur Bestätigung der *matched*-Konfiguration. Mischung **122** enthält die gleichen Liganden, wie Mischung **121**, jedoch sind die Massenmarkierungen vertauscht. Das Screening bestätigt das (*all-S*)-Diastereomer als selektivsten Liganden.

Ein genauerer Vergleich der Screeningresultate für die Mischungen **122** und **121** zeigt, dass die Massenmarkierungen einen – allerdings geringen – Einfluss auf die Selektivität der Liganden haben. Vergleicht man die Intermediatverhältnisse der beiden *matched*-konfigurierten Liganden **121bb** und **122aa**, so führen Phenylreste im Vergleich zu *p*-Tolylresten zu einer etwas höheren Selektivität. Das Intermediatverhältnis stieg von 6:94 für den tetratolylsubstituierten Liganden **121bb** auf 3:97 für den tetraphenylsubstituierten Liganden **122aa** an. Gleichzeitig wurde der am wenigsten selektive *mismatched*-konfigurierte tetraphenylsubstituierte Ligand **121aa** (22:78) durch vier Tolygruppen nochmals etwas unselektiver und zeigt als Ligand **122bb** nur noch ein Intermediatverhältnis von 25:75, statt 22:78. Dieselbe Tendenz wurde schon zuvor in Kapitel 2.4.1 bei der Optimierung des Phosphit-Phosphordiamidit-Liganden **88** beobachtet. Ligand **88** trägt das gleiche vom *trans*-Cyclohexyldiamin abgeleitete Phosphordiamiditmodul wie die hier untersuchten Liganden **121** bzw. **122**. Auch dort hatte der Austausch zweier *p*-Toluolsulfonamide gegen Phenylsulfonamide eine deutliche Steigerung der Selektivität zur Folge.

4.4.3 Optimierung des Liganden

Im Folgenden wurde der Einfluss der Sulfonamidreste näher untersucht. Dazu setzte man in einer weiteren Mischsynthese die drei Bissulfonamide (*S,S*)-**123a-c** zu drei Homokombinationen **124aa**, **124bb** und **124cc**, sowie drei Heterokombinationen **124ab**, **124ac** und **124bc** um (Schema 22). Die verwendeten Sulfonamide tragen Methyl-, Phenyl- und 2-Naphthylreste als sterisch unterschiedlich anspruchsvolle Gruppen. Homokombination **124bb** war bereits in der vorangegangenen Mischsynthese als Ligand **122aa** erhalten und getestet worden. Die sechs Liganden unterscheiden sich in ihren Molekulargewichten und zeigen die Signale ihrer Präkatalysatoren und Intermediate ohne Überlagerungen (Abbildung 39).



Schema 22. Darstellung der Ligandenmischung **124**. Sie enthält drei Homo- und drei Heterokombinationen.

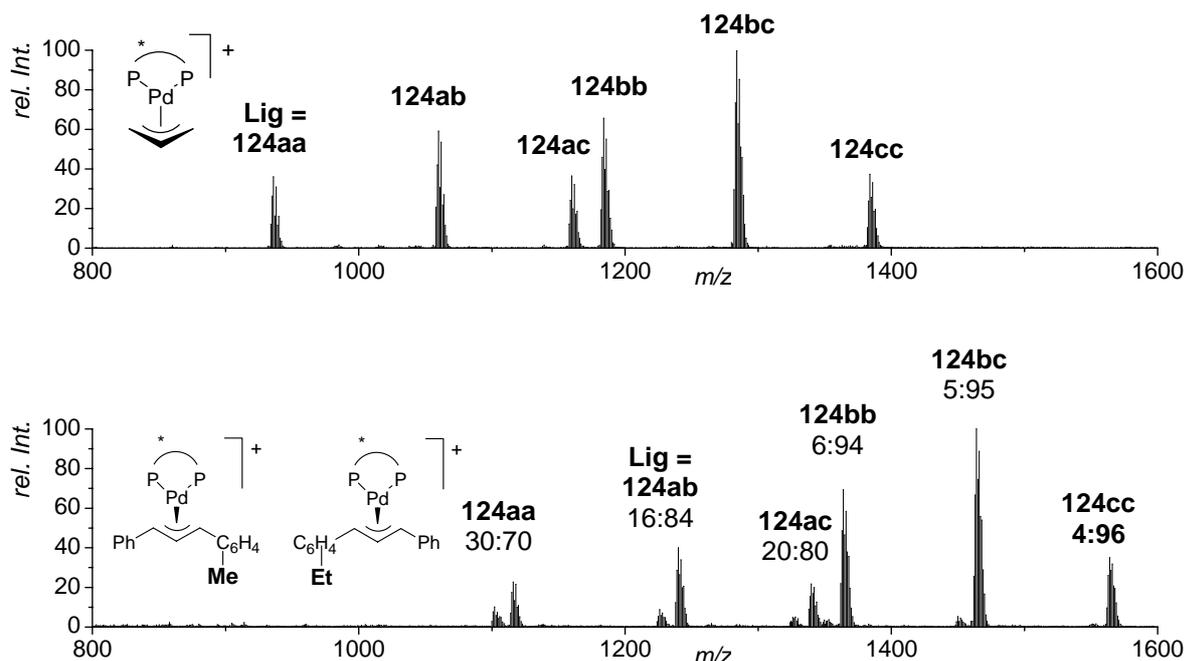


Abbildung 39. ESI-MS-Spektrum der Präkatalysatoren aus Ligandenmischung **124** (oben). Das Screening-ergebnis identifiziert **124cc** mit den sterisch anspruchsvollsten Sulfonamiden als selektivsten Liganden (unten).

Die Mischung der sechs Liganden weist ein breites Selektivitätsspektrum von 30:70 bis 4:96 auf. Die niedrigsten Selektivitäten wurden für die Liganden **124aa**, **124ab** und **124ac** mit Methylsulfonamidgruppen beobachtet. Demnach bewirken diese relativ kleinen Gruppen nur eine unzureichende asymmetrische Induktion. Ligand **124cc** mit den sterisch anspruchsvollsten Sulfonamidresten erwies sich mit einem Intermediatverhältnis von 4:96 als selektivster Ligand der Mischung. Diese Selektivität erscheint zunächst etwas geringer, als das 3:97-Verhältnis des Liganden **122aa** aus dem vorausgegangenem Experiment. Ligand **122aa** ist jedoch als Homokombination **124bb** auch in dieser Mischung vertreten und zeigte nun eine etwas geringere Selektivität von 6:94. Die etwas verminderte Selektivität ist vermutlich wieder auf einen nicht vollständig unterdrückten Ligandenaustausch mit den unselektiven Liganden der Mischung zurückzuführen. Dennoch ist der direkte Vergleich zwischen **124cc** und **124bb** = **122aa** möglich und identifiziert **124cc** eindeutig als den bislang selektivsten Liganden dieser Klasse.

Nach dieser kurzen Optimierungsstudie wurde der beste Ligand auch in Reinform dargestellt und nochmals einzeln getestet. Das ESI-MS-Spektrum dieses Einzelscreenings ist in Abbildung 40 zu sehen und bestätigt die hohe Selektivität des Liganden.

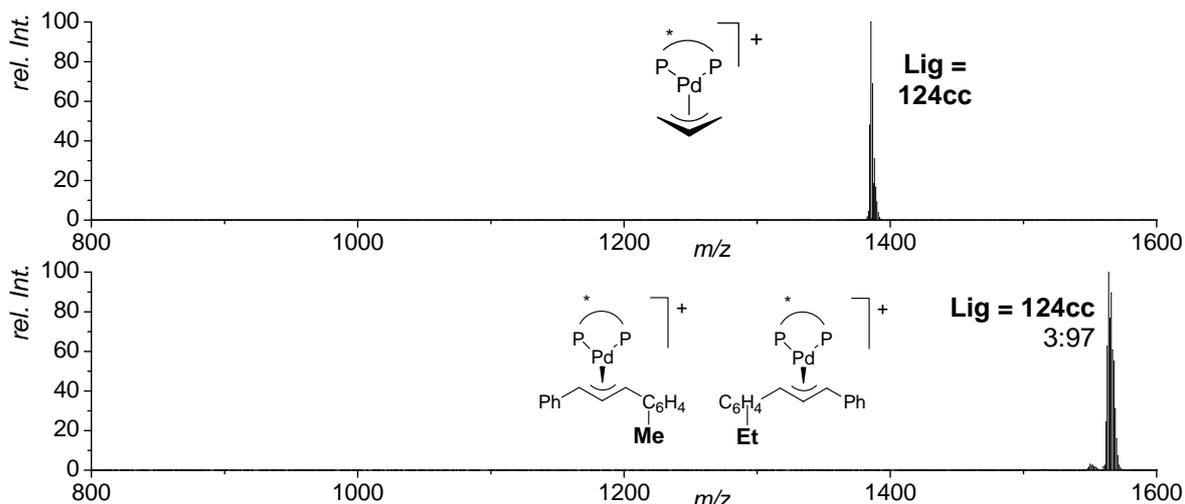
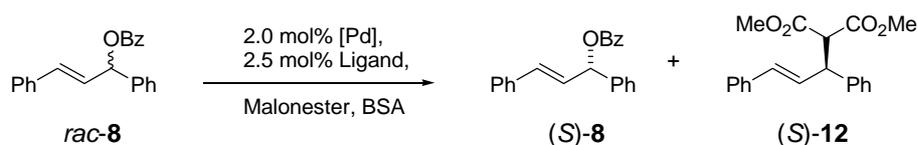


Abbildung 40. Das ESI-MS-Screening des reinen Liganden **124cc** bestätigt dessen hohe Selektivität. Präkatalysator (oben) und Intermediate in einem 3:97-Verhältnis (unten).

4.4.4 Untersuchung mittels HPLC

Für den neuen Liganden **124cc** war im ESI-MS-Screening eine Selektivität von $s > 30$ bestimmt worden. Dieser Wert wurde durch Aufnahme einer Reaktionskinetik und chirale HPLC-Analytik unabhängig überprüft. Dazu führte man wie in Kapitel 2.2.5 beschrieben eine Kinetische Racematspaltung des racemischen Substrats **8** im präparativen Maßstab durch und verfolgte die Entwicklung des Enantiomerenüberschusses im verbleibenden Edukt (Schema 23).



Schema 23. Die Selektivität des neuen Liganden **124cc** wurde durch Aufnahme einer Reaktionskinetik und in einem präparativen Experiment überprüft.

Die Reaktion wurde zweimal durchgeführt und die erhaltenen Daten gemeinsam in einem Diagramm ausgewertet (Abbildung 41). Die Analyse der erhaltenen Messdaten für Umsätze bis 50% ergab einen s -Wert von 45 ± 7 und bestätigt damit das Screeningergebnis ($s > 30$). Bei Umsätzen über 50% wichen die gemessenen Enantiomerenüberschüsse jedoch deutlich von der an die ersten 22 Datenpunkte angepassten Ausgleichskurve ab. Dies deutet darauf hin, dass der Katalysator bereits seine Selektivität eingebüsst hat bzw. eine unselektive Hintergrundreaktion zu dominieren beginnt.

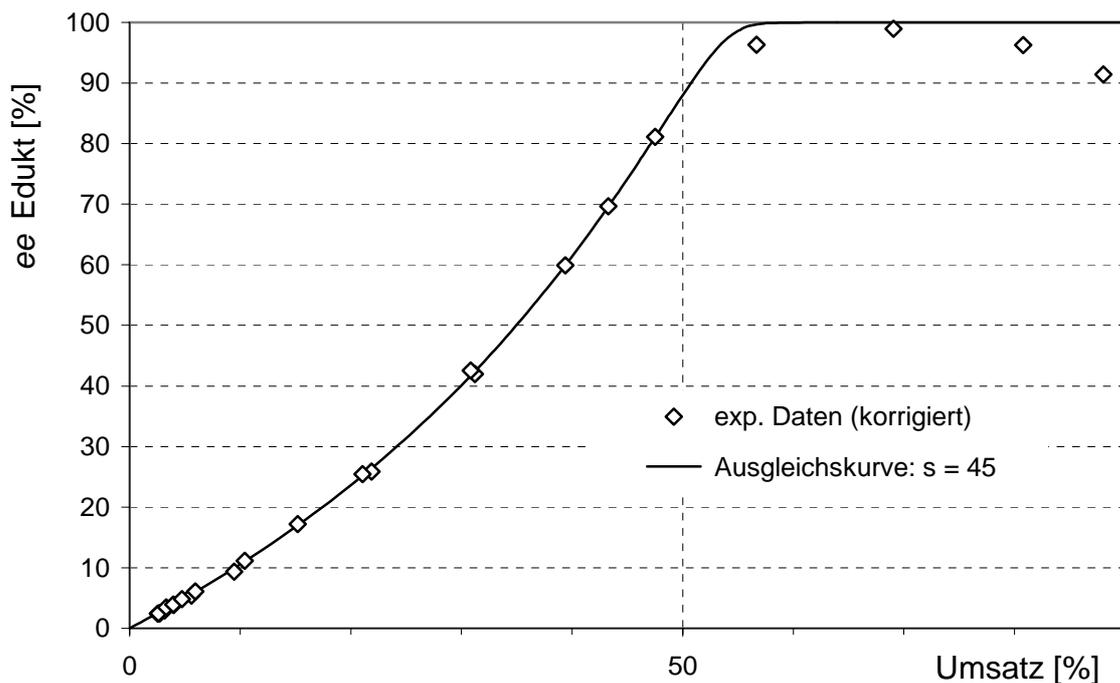


Abbildung 41. Entwicklung des Eduktenantiomerenüberschusses einer Allylischen Substitution unter Verwendung des Liganden **124cc**. Der neue Ligand zeigt eine Selektivität von $s = 45 \pm 7$, allerdings beginnen die gemessenen Enantiomerenüberschüsse bei Umsätzen über 50% von der Ausgleichskurve abzuweichen.

Auch in einer weiteren präparativen Racematspaltung wurde der erwartete Umsatz selbst nach 24 Stunden Reaktionszeit nicht ganz erreicht. Mit 0.58 Äquivalenten Malonsäuredimethylester als limitierendes Reagenz reisolierete man 64% Edukt **8** (69% *ee*) und 36% Produkt **12** (95% *ee*). Der unvollständige Umsatz deutet ebenfalls auf einen Aktivitätsverlust des Katalysators hin. Dieses Problem sollte durch einfache Verwendung einer höheren Katalysatorbeladung zu umgehen sein.

4.5 Zusammenfassung

Im Rahmen der Diplomarbeit von P. RÖSEL wurde gezeigt, wie das ESI-MS-Screening von Ligandenmischungen den Entwicklungs- und Optimierungsprozess neuer Liganden begleiten und beschleunigen kann.

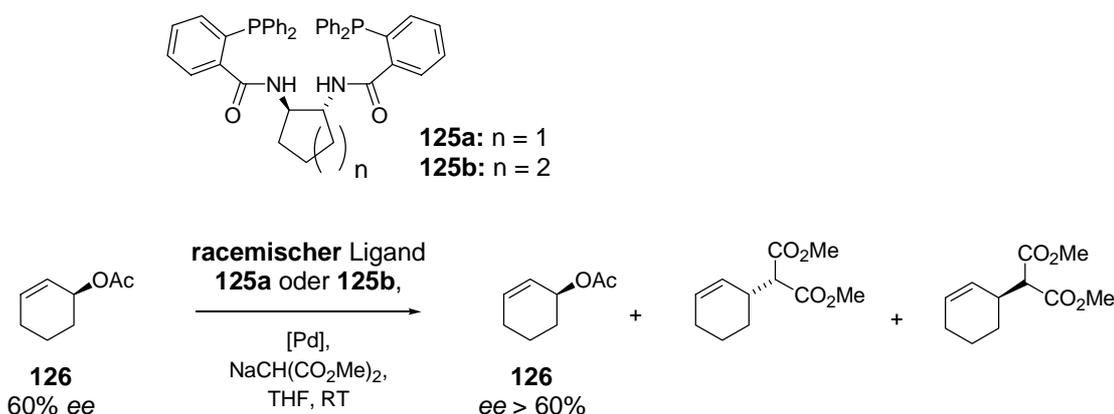
Zunächst gelang mit Hilfe der Darstellung und Erprobung einer Ligandenmischung die Identifizierung des selektivsten Stereoisomers einer Ligandenleitstruktur mit mehreren Stereozentren. Dabei wurde am konkreten Beispiel gezeigt, wie massenmarkierte Ligandenbausteine zur Codierung von relativen Ligandenkonfigurationen verwendet werden können.

Anschließend wurde das Substitutionsmuster des selektivsten Stereoisomers durch Darstellung und Erprobung einer zweiten Ligandenmischung weiter optimiert. Aus der Mischung heraus konnte der beste Ligand zweifelsfrei identifiziert werden. Damit erlaubt das ESI-MS-Screening von Mischungen ein zielstrebiges Identifizieren des selektivsten Liganden noch vor dessen erster Reindarstellung. Auf die Synthese, Isolierung und Reinigung sämtlicher weniger selektiven Liganden kann somit verzichtet werden.

5 ESI-MS-Screening racemischer Katalysatoren

5.1 Literatur

G. C. LLOYD-JONES zeigte 2001 am Beispiel der Allylischen Substitution mit dem höchst selektiven TROST-Liganden **125**, dass die Selektivität eines Katalysators in einer Kinetischen Racematspaltung auch unter Verwendung eines racemischen Liganden beurteilt werden kann.^[3]



Schema 24. Das scalemische Allylacetat **126** wird vom racemischen Katalysator in einer Allylischen Substitutionsreaktion umgesetzt. Dabei steigt der Enantiomerenüberschuss des Substrats **126** an.

Hierzu führte er Reaktionen mit dem enantiomerenangereicherten Substrat **126** durch und verfolgte die Entwicklung des Edukt-Enantiomerenüberschusses über den gesamten Reaktionsverlauf. Vergleich der Kurvenverläufe für zwei ähnliche Liganden erlaubte die eindeutige Identifizierung des selektiveren Liganden (**125a** in Abbildung 42 rechts).

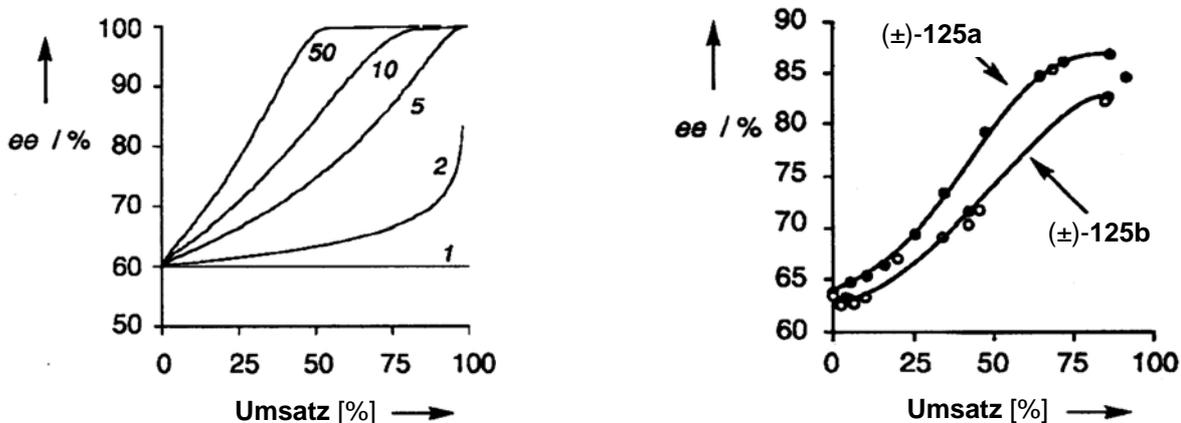


Abbildung 42. Ein scalemisches Substrat mit einem anfänglichen Enantiomerenüberschuss von 60% wird von einem racemischen Katalysator umgesetzt. Die errechneten Kurvenverläufe zeigen, wie sich der Enantiomerenüberschuss des Edukts dabei abhängig von der Selektivität des Katalysators entwickeln sollte (links). Das Experiment zeigt eindeutig, dass Ligand **125a** selektiver ist als Ligand **125b** (rechts).

5.2 Theorie

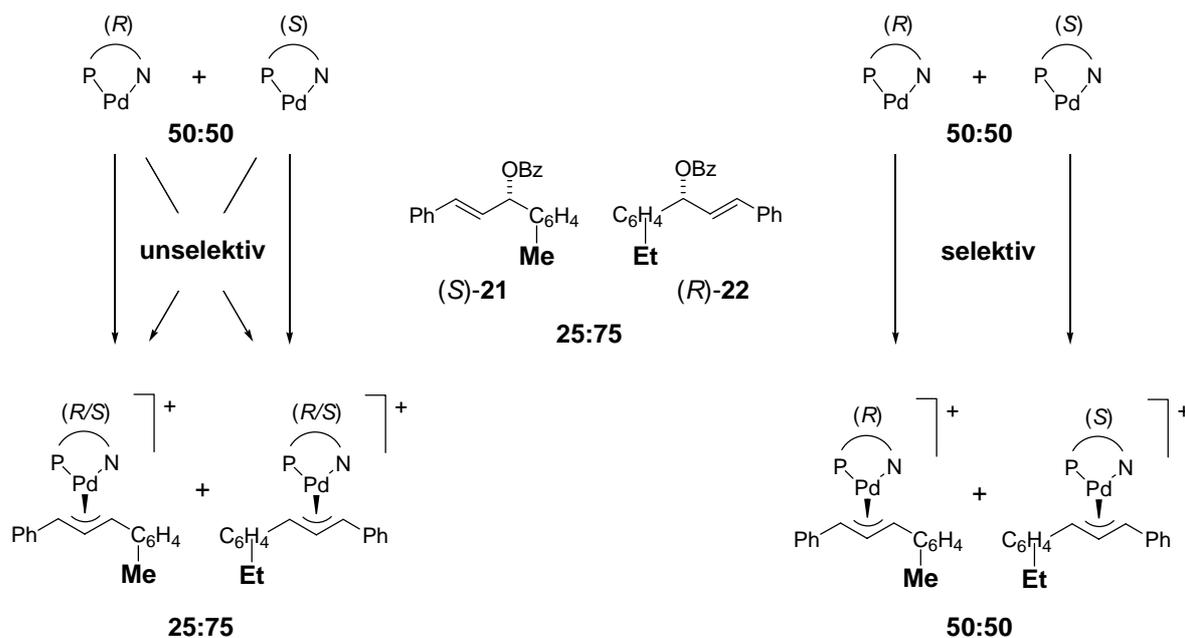
Im Folgenden wurde gezeigt, wie dieses Experiment auf das ESI-MS-Screening übertragen werden kann und dass seine Durchführung in dieser Form eine erhebliche Vereinfachung darstellt.

Das experimentelle Vorgehen entspricht bis auf zwei Änderungen dem ESI-MS-Screening, wie es in Kapitel 2 beschrieben ist:

1. Der zu untersuchende Katalysator wird racemisch, statt enantiomerenrein getestet.
2. Anstelle eines massenmarkierten *pseudo*-Racemats (50:50) wird das Screening mit einer 25:75-Mischung der beiden massenmarkierten *pseudo*-Enantiomere durchgeführt.

Detektiert und interpretiert werden wiederum die gebildeten massenmarkierten Intermediate. Im Wesentlichen sind drei Fälle zu unterscheiden:

1. Ein achiraler Katalysator kann die beiden *pseudo*-enantiomeren Substrate nicht unterscheiden und bildet ein Intermediatverhältnis von 25:75 aus, was dem Verhältnis der scalemisch eingesetzten Substrate entspricht. Analog verhalten sich ein vollständig unselektiver chiraler Katalysator und folglich auch dessen Racemat.
2. Ein perfekt selektiver chiraler Katalysator erkennt selektiv eines der beiden *pseudo*-enantiomeren Substrate und bildet mit diesem das Intermediat aus. Das Enantiomer dieses Katalysators ist per Definition genauso selektiv – jedoch für das andere *pseudo*-Enantiomer des Substrats. Damit sollte das Racemat eines perfekt selektiven chiralen Katalysators ein 50:50-Verhältnis der beiden Intermediate generieren, unabhängig davon, in welchem Verhältnis die beiden *pseudo*-enantiomeren Substrate eingesetzt wurden.
3. Für einen racemischen chiralen Katalysator nicht-perfekter Selektivität wird das Screening ein Intermediatverhältnis zwischen den beiden geschilderten Extremen liefern. Demnach wird sich das Intermediatverhältnis zwischen 25:75 für vollständig unselektiv und 50:50 für perfekt selektiv einordnen lassen.



Schema 25. Erwartete Intermediatverhältnisse beim Screening racemischer Katalysatoren mit scalemischem Edukt (S)-21 und (R)-22 und einem unselektiven (links), bzw. perfekt selektiven Katalysator (rechts).

Die überwiegende Mehrzahl aller racemischen chiralen Katalysatoren wird der dritten Klasse angehören. Eine einfache Abschätzung, welchem der beiden Extreme das experimentell bestimmte Verhältnis eher entspricht liefert bereits eine erste qualitative Beurteilung der Selektivität eines Katalysators. Einen genaueren Zusammenhang zwischen der Selektivität eines Liganden und dem Intermediatverhältnis gibt Gleichung [3], deren Herleitung sich in Anhang findet.

$$[3] \quad \text{Intermediatverhältnis [\%]} = 50 \cdot \left(\frac{s}{s+3} + \frac{1}{3s+1} \right) : 50 \cdot \left(\frac{3}{s+3} + \frac{3s}{3s+1} \right)$$

Gleichung [3] geht von der vereinfachenden Annahme aus, dass die Präkatalysatoren schnell in ihre aktiven Palladium(0)-Formen überführt werden und erst im Anschluss zum detektierten Intermediat reagieren. Diese Annahme sollte unter den typischen ESI-MS-Screeningbedingungen hinreichend erfüllt sein, da die Reaktivität des Nucleophils **18** die geforderte zügige Aktivierung des Präkatalysators gewährleistet. Gegebenenfalls könnte die Menge des Nucleophils zusätzlich stärker limitiert werden, so dass die Aktivierung nur noch anteilig, dafür jedoch nochmals schneller erfolgt.

5.3 Durchführung

Das Screening wurde exemplarisch mit dem besten verfügbaren Katalysator, der racemischen Form des in Kapitel 2 identifizierten Liganden **33**¹ durchgeführt.



Die Selektivität des enantiomerenreinen Liganden **33** war zuvor auf $s > 100$ bestimmt worden. Für den racemischen Katalysator erwartet man nach Gleichung [3] ein Intermediatverhältnis von 49.3:50.6. Die Screeningreaktion wurde bei -78 °C durchgeführt und lieferte ein Intermediatverhältnis von 45:55, was der Erwartung recht nahe kommt (Abbildung 43).

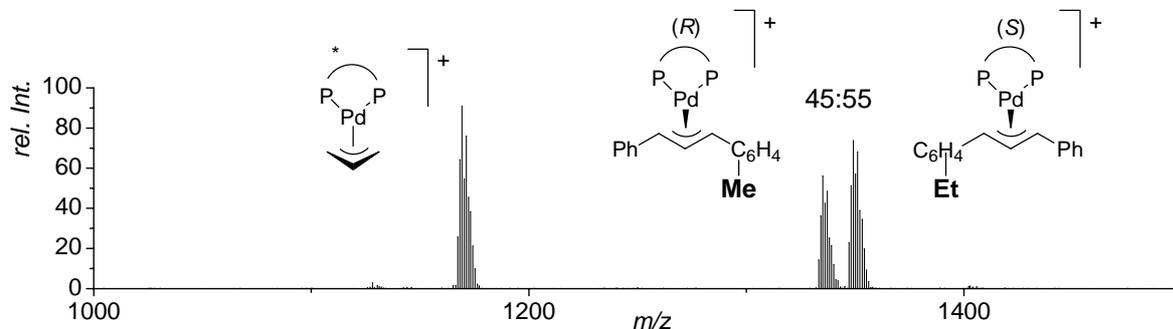
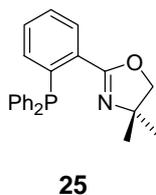


Abbildung 43. Screeningresultat für den racemischen Liganden *rac*-**33**. Die beiden Intermediate entstanden mit einem 45:55-Verhältnis. Dies zeigt, dass der enantiomerenreine Ligand enantioselektiv ist (s. Kap. 5.2, Fall 3, bzw. 2).

Das Experiment wurde mit dem achiralen PHOX-Liganden **25** wiederholt.



¹ Erhalten durch 2:1:1-Einwaage von Palladium, **33** und *ent*-**33**

Das ESI-MS-Spektrum zeigte das erwartete 26:74-Verhältnis der beiden Intermediate, welches der Einwaage der beiden Substrate (*S*)-**21** und (*R*)-**22** entspricht und die vollständige Unselektivität des Katalysators zeigt (Abbildung 44).

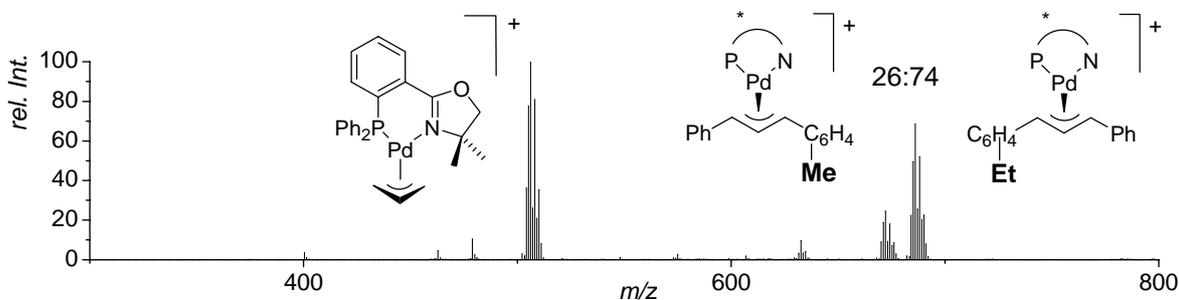


Abbildung 44. Screeningresultat für den achiralen Liganden **25**. Die beiden Intermediate entstanden mit einem 26:74-Verhältnis, da der Katalysator vollständig unselektiv ist (s. Kap. 5.2, Fall 1).

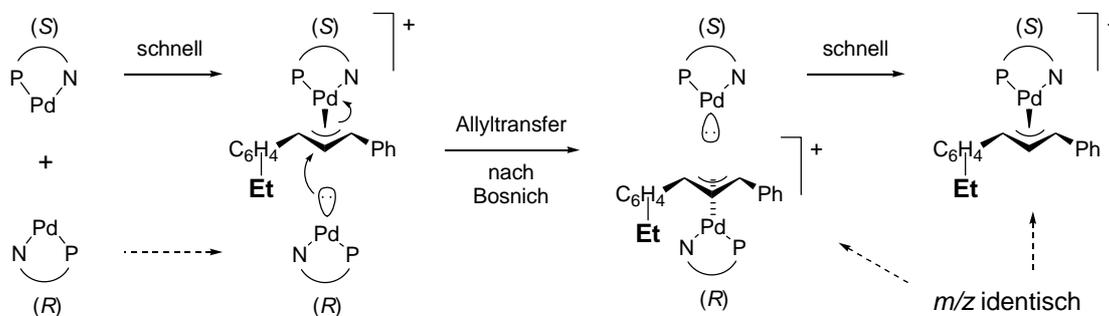
5.4 Genauigkeit des Experiments

Das experimentell bestimmte 45:55-Verhältnis weicht etwas vom erwarteten 49.3:50.6-Verhältnis ab, unterscheidet sich aber dennoch signifikant vom 25:75-Ergebnis eines unselektiven Liganden. Ein neuer Ligand noch unbekannter Selektivität wäre mit diesem Screeningresultat eindeutig als selektiv identifiziert worden.

Als mögliche Ursachen für die Abweichung des Experiments von der Vorhersage kommen im wesentlichen zwei Nebenreaktionen in Frage, die beide darauf zurückzuführen sind, dass einer der beiden Palladium(0)-Katalysatoren nach dem Reaktionsstart (Zeitpunkt seiner Entstehung durch die Nukleophil-Zugabe) dreimal schneller zum Allylintermediat abreagiert als sein Enantiomer.

1. Der schneller abreagierende Katalysator verweilt kürzer auf dem empfindlicheren Palladium(0)-Niveau und erfährt deshalb weniger Inaktivierung als sein Enantiomer. Damit übereinstimmend wurde bei einer Reaktionsführung bei Raumtemperatur eine deutlich größere Abweichung beobachtet.
2. Die längere Verweildauer eines Katalysatorenantiomers auf dem Palladium(0)-Niveau ermöglicht es diesem, anstelle des Substrats auch das bereits gebildete Intermediat des anderen Katalysators anzugreifen. Nach dem von Bosnich postulierten Allyltransfer^[51] könnte es dessen Allylfragment mit der „falschen“ Massenmarkierung aufgreifen. Dies

würde einen Intensitätsverlust für das eine und zugleich einen Intensitätsgewinn für das andere Intermediatsignal bedeuten, da der angegriffene Komplex nachträglich wieder ein neues Allylfragment aufgreifen kann (Schema 26).



Schema 26. Mögliche Nebenreaktion als Ursache für die geringe Abweichung des beobachteten Intermediatverhältnisses vom theoretisch vorhergesagten.

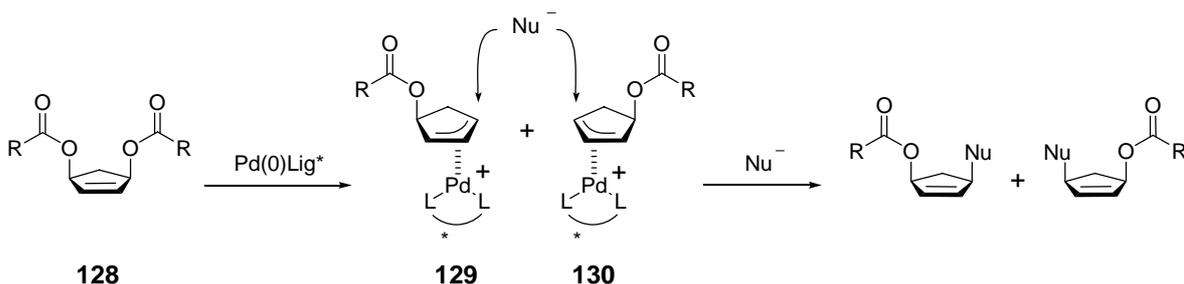
5.5 Zusammenfassung und Ausblick

Dass chirale Liganden auch in racemischer Form auf ihre Selektivität in der Kinetischen Racematspaltung hin untersucht werden können, beschrieb LLOYD-JONES bereits 2001.^[3] Hier konnte nun erstmals gezeigt werden, dass diese Bestimmung auch mit Hilfe eines ESI-MS-Screenings gelingt und in dieser Form experimentell deutlich einfacher ist.

Die geschilderte Methodik sollte insbesondere im Bereich der Ligandenentwicklung von Nutzen sein. Neue Ligandstrukturen können meist einfach in racemischer Form erhalten werden, wohingegen ein Zugang zu ihren enantiomerenreinen Formen oft erheblichen Zusatzaufwand bedeutet. Das hier entwickelte Screening sollte es ermöglichen, aus einer racemischen Serie neuer potentieller Liganden schnell den selektivsten Kandidaten zu ermitteln. Die anschließende zeit- und arbeitsintensive Darstellung des enantiomerenreinen Liganden müsste dann nur noch für den selektivsten Vertreter der Serie ausgearbeitet werden.

6 ESI-MS-Screening von *meso*-Substraten

Meso-Substrate **128** mit zwei prochiralen Abgangsgruppen stellen eigene interessante Substratklasse der Palladium-katalysierten Allylischen Substitution dar. Die asymmetrisch-katalysierte Reaktion verläuft über diastereomere Allylintermediate **129** und **130**, die ein chiraler Katalysator durch bevorzugte Verdrängung einer der beiden Abgangsgruppen in ungleichem Verhältnis ausbildet. Der nachfolgende Angriff des Nucleophils gilt regio-selektiv wiederum derselben Position, die zuvor die abgespaltene Abgangsgruppe trug.



Schema 27. Allylische Substitution eines *meso*-Substrats **128**.

Der beobachtete Enantiomerenüberschuss wird also bereits in der selektiven Entstehung der Allylintermediate **129** und **130** und nicht erst in einem anschließenden enantio-selektiven Produktbildungsschritt erzielt.

6.1 Massenmarkierte *pseudo-meso*-Substrate

Die Bildung der Allylintermediate stellt den enantiodiskriminierenden Schritt der Allylischen Substitution einer *meso*-Verbindung dar. Betrachtet man diesen Teilschritt der Katalyse in Analogie zu den in Kapitel 2 untersuchten Kinetischen Racematspaltungen, so wird deutlich, dass das dort entwickelte ESI-MS-Screening auch hier für die Suche nach enantioselektiven Katalysatoren anwendbar sein sollte. Ein geeignetes massenmarkiertes *pseudo-meso*-Substrat muss die unterschiedlichen Massenmarkierungen an seinen beiden Abgangsgruppen tragen. Diese sollten wiederum keinerlei Einfluss auf den Verlauf der Katalyse ausüben.

Im Folgenden wurden zunächst mehrere potentielle *pseudo-meso*-Substrate in racemischer Form dargestellt und als solche auf eventuelle störende Eigenschaften ihrer Massenmarkierungen hin untersucht. Dabei wurde erwartet, dass aus einem racemischen Substrat mit vollkommen unbeteiligten Massenmarkierungen zwei Intermediatsignale

jeweils gleicher Intensität entstehen.¹ Weder Substrat **131**, noch Substrat **132** entsprachen dieser Erwartung (Abbildungen 45 und 46). Vielmehr scheint Propionat im Vergleich zu Acetat und Butyrat eine schlechtere Abgangsgruppe darzustellen, da in beiden Testreaktionen jeweils das Intermediat mit verbleibender Propionsäuregruppe dominierte.

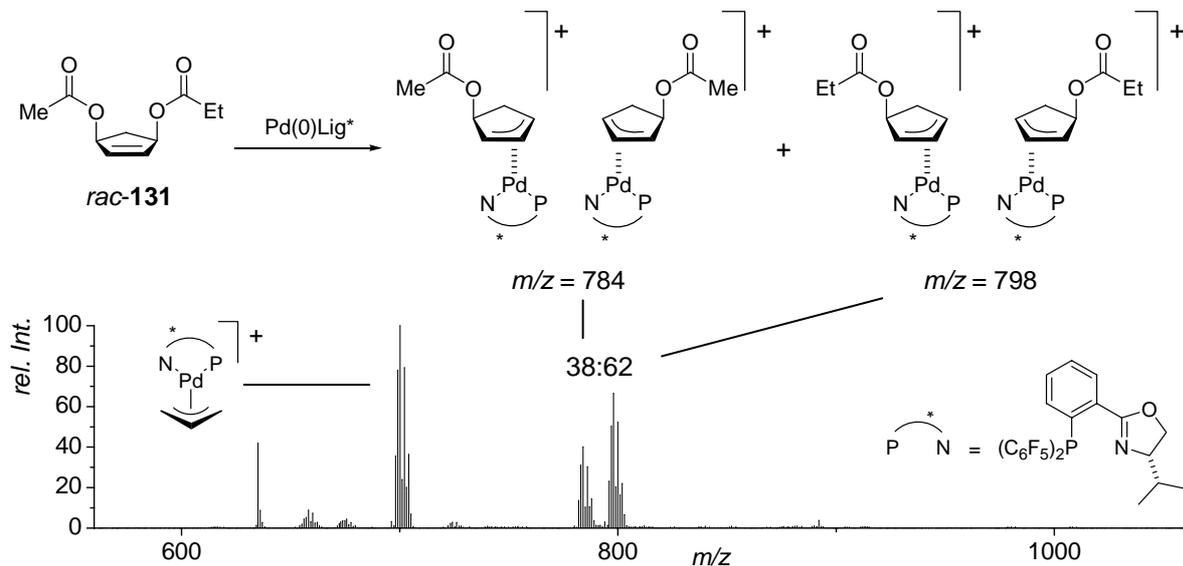


Abbildung 45. Ungleiche Signalintensitäten der beiden Intermediate aus dem racemischen pseudo-meso-Substrat **131**. $m/z = 700$: Präkatalysator; $m/z = 784$: Intermediat, entstanden unter Propionatverlust; $m/z = 798$: Intermediat, entstanden unter bevorzugtem Acetatverlust.

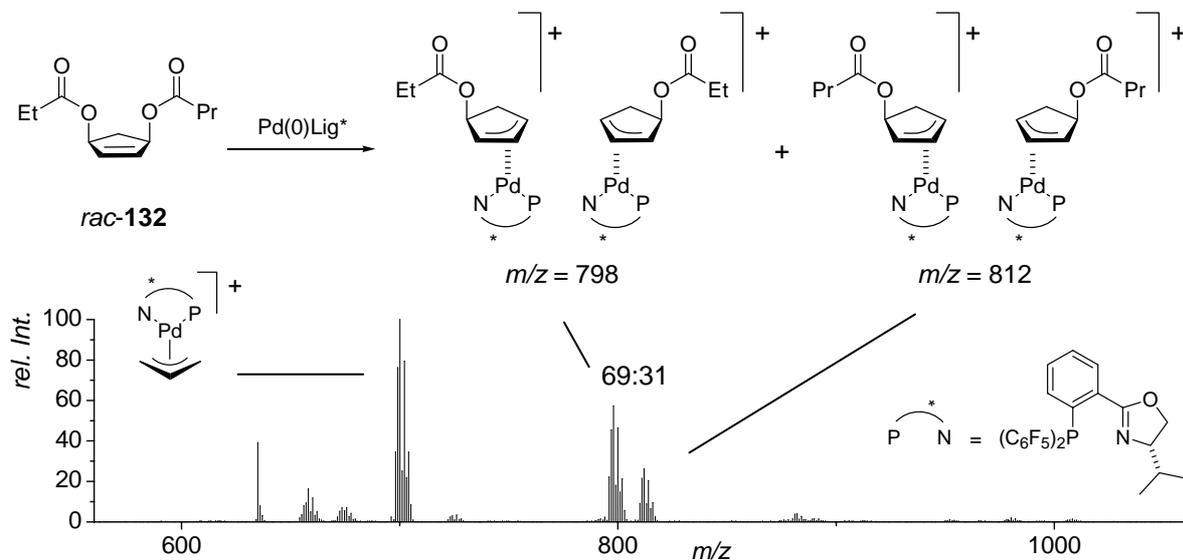
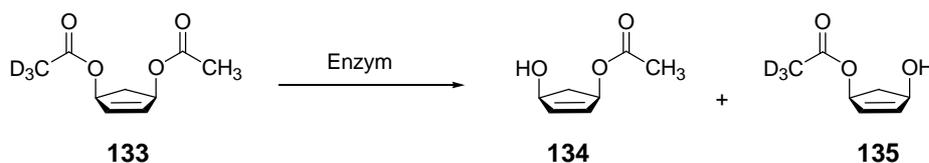


Abbildung 46. Ungleiche Signalintensitäten der beiden Intermediate aus dem racemischen pseudo-meso-Substrat **132**. $m/z = 700$: Präkatalysator; $m/z = 798$: Intermediat, entstanden unter bevorzugtem Butyratverlust; $m/z = 812$: Intermediat, entstanden unter Propionatverlust.

¹ Exakt gilt dies erst bei Vergleich der Summen der Intensitäten für alle Isotope der beiden Intermediate. Bei ausschließlichem Vergleich der höchsten Signale sind die Abweichungen hiervon jedoch vernachlässigbar.

M. T. REETZ beschrieb 1999 ein Screening für die enantioselective enzymatische hydrolytische Desymmetrisierung des *pseudo-meso*-Diacetats **133** und verwendete dabei als massenmarkiertes Analogon zu Acetat dreifach deuteriertes Acetat.^[52] Detektiert wurden die Verhältnisse der beiden *pseudo*-enantiomeren Produkte **134** und **135** als Addukte eines Natriumkations, welches nur als Isotop ^{23}Na vorkommt. Im Falle von Palladiumkomplexen müsste bei einer Massenmarkierung von nur drei Dalton Massenunterschied eine deutliche Überlappung der zahlreichen Isotope in Kauf genommen werden und eine rechnerische Nachbearbeitung erfolgen.



Schema 28. Enantiomerenreines *pseudo-meso*-Substrat mit Deuteriummassenmarkierung.

Vollständig separierte Intermediatsignale bei gleichzeitiger Gewährleistung sehr ähnlichen Reaktivitäten konnten schließlich mit Benzoat-Abgangsgruppen erreicht werden, die in *para*-Position unterschiedliche Alkoxy substituenten tragen (Abbildung 47).

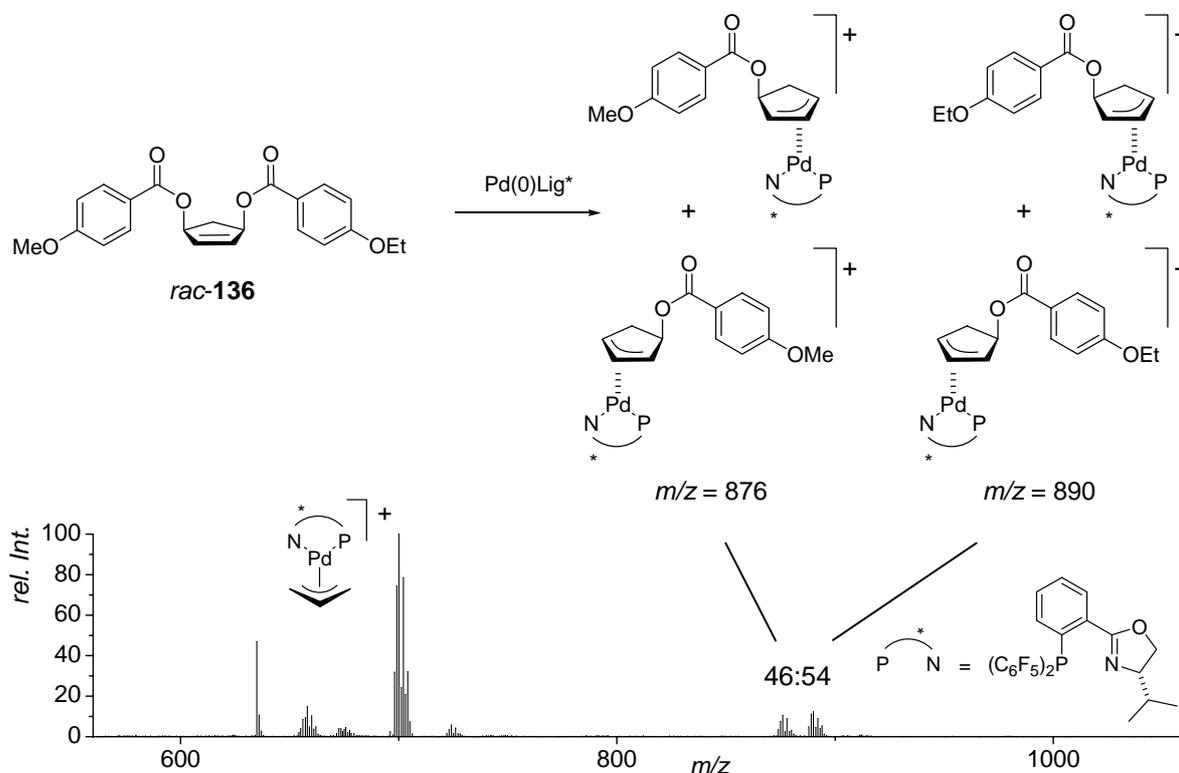


Abbildung 47. Sehr ähnliche Signalintensitäten der beiden Intermediate aus dem racemischen *pseudo-meso*-Substrat **136**. $m/z = 700$: Präkatalysator; $m/z = 876$ und 890 : Intermediate.

Substrat **136** lieferte mit 46:54 bereits ein sehr ähnliches Verhältnis der beiden Intermediate und würde in einem Screening nur eine geringfügige rechnerische Nachkorrektur erfordern. Ein fast ideales 51:49-Verhältnis konnte mit Substrat **137** erzielt werden, so dass alle weiteren Arbeiten hiermit durchgeführt wurden (Abbildung 48).

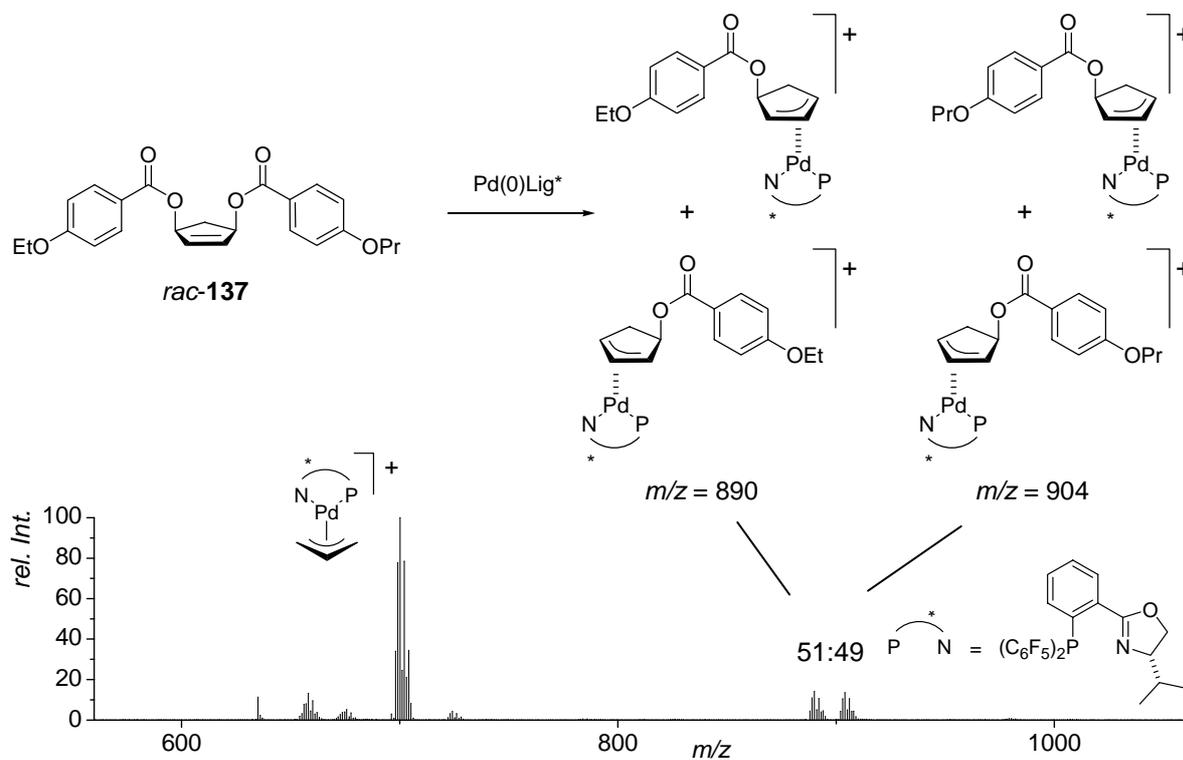
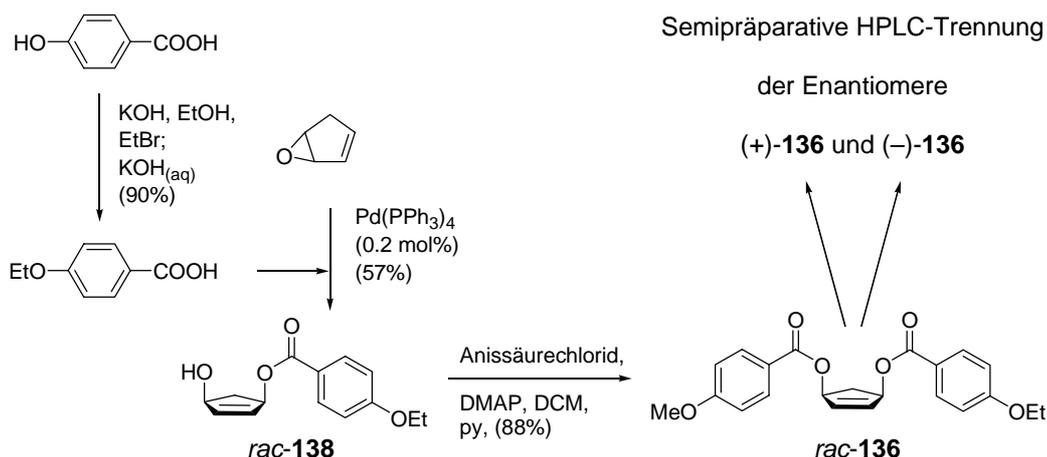


Abbildung 48. Fast identische Signalintensitäten der beiden Intermediate aus dem racemischen pseudo-meso-Substrat **136**. $m/z = 700$: Präkatalysator; $m/z = 890, 904$: Intermediate in einem 51:49-Intensitätsverhältnis.

6.2 Enantiomerenreine *pseudo-meso*-Substrate

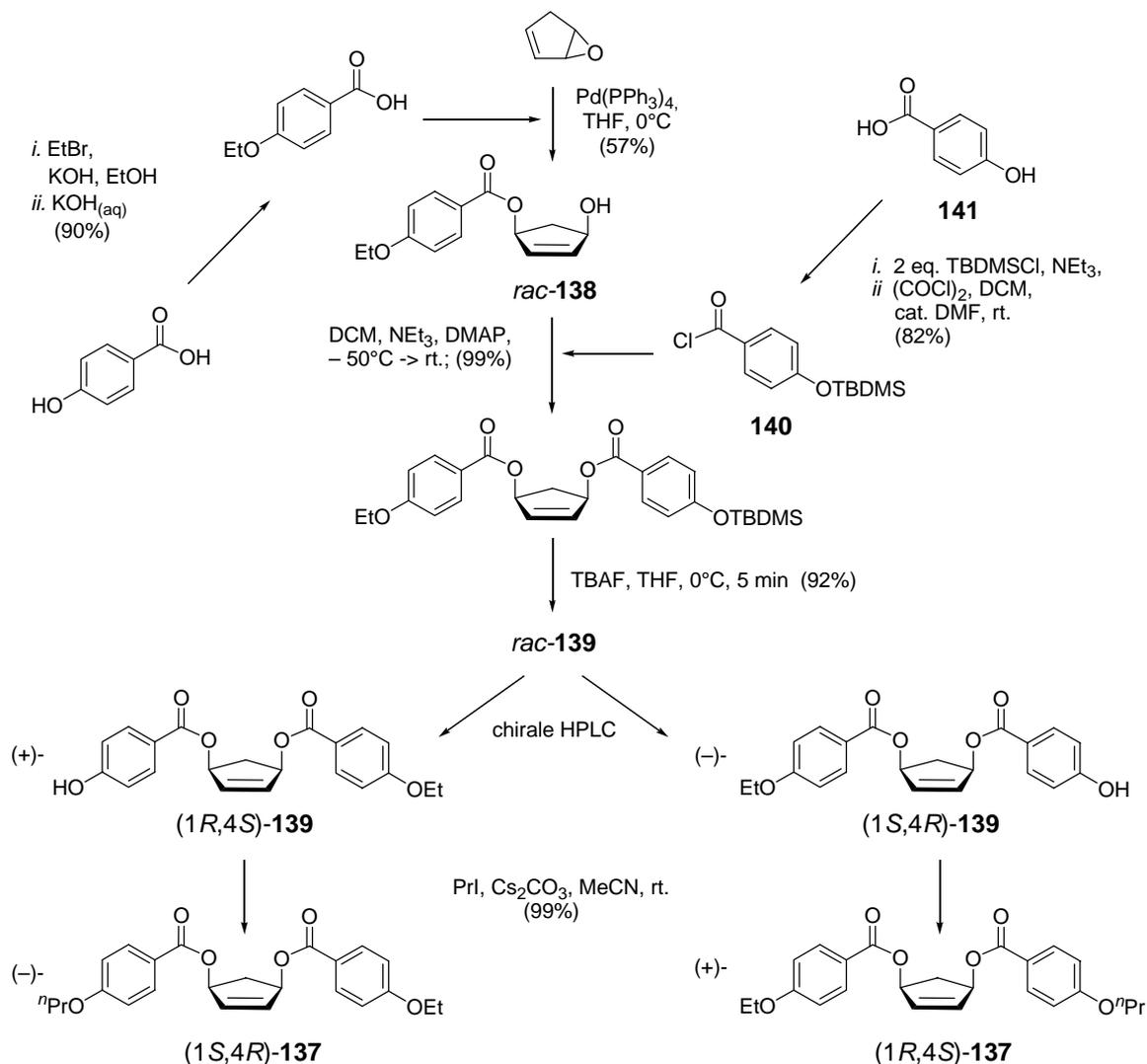
Die cyclischen *pseudo-meso*-Substrate **136** und **137** konnten in drei bzw. sieben Stufen aus *p*-Hydroxybenzoesäure und Cyclopentadienmonooxid racemisch dargestellt und mittels semipräparativer HPLC an einer chiralen Säule in die enantiomeren Formen aufgetrennt werden.



Schema 29. Darstellung des *pseudo-meso*-Substrats **136**.

Der Aufbau der benötigten *cis*-1,4-Diesterfunktionalität gelang mit Hilfe einer Palladium-katalysierten Allylischen Substitution an Cyclopentadienmonooxid analog [53]. Diese gewährleistete die nötige *cis*-Selektivität der beiden Oxyfunktionalitäten und bewirkte zugleich deren Differenzierung. Anschließende Veresterung mit Anissäurechlorid lieferte das racemische *pseudo-meso*-Substrat **136**, welches mittels semipräparativer HPLC an einer chiralen stationären Phase in die beiden Enantiomere aufgetrennt werden konnte.

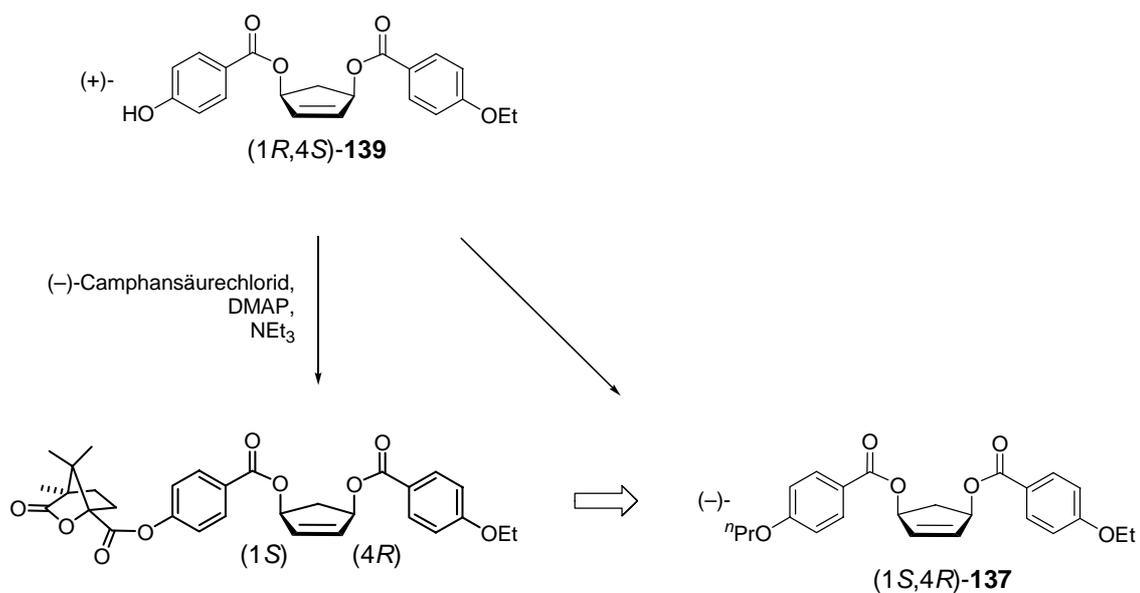
Das Racemat des Substrats **137** ließ sich auf diese Weise jedoch nicht spalten. Auch eine Auftrennung der monobenzoylierten Diolvorstufe *rac*-**138** misslang. Eine Lösung wurde in der Verwendung des *p*-Hydroxybenzoats **139** gefunden: Dieses lässt sich in silylgeschützter Form darstellen und ermöglicht nach Entschützen die gewünschte Trennung. Hierbei können in einem HPLC-Lauf von nur 70 Minuten ca. 150 mg Racemat aufgetrennt werden.



Schema 30. Darstellung des pseudo-meso-Substrats **137**.

Das benötigte substituierte Benzoylchlorid **140** wurde mit Oxalylchlorid und DMF direkt aus dem Silylester der Carbonsäure **141** dargestellt.^[54] Veresterungsversuche unter Verwendung der freien Carbonsäure **141** mit geschützter Hydroxyfunktion und üblichen Kupplungsreagenzien ergaben hingegen keinem Umsatz. Die abschließende Veretherung^[55] führt die zweite Massenmarkierung ein und verleiht dem Substrat **137** im Vergleich zu seinen Vorstufen eine hohe Stabilität.

Von der enantiomerenreinen Hydroxybenzoatvorstufe (+)-**139** des Substrats (-)-**137** konnte das Esterderivat der (1*S*)-Camphansäure dargestellt und kristallisiert werden. Vergleich der Stereozentren ergab für das Substrat (-)-**137** die Zuordnung der (1*S*,4*R*)-Konfiguration (Abbildung 49).



Schema 31. Darstellung des Camphansäurederivats von (+)-139 zur Klärung der absoluten Konfiguration des pseudo-meso-Substrats (-)-137.

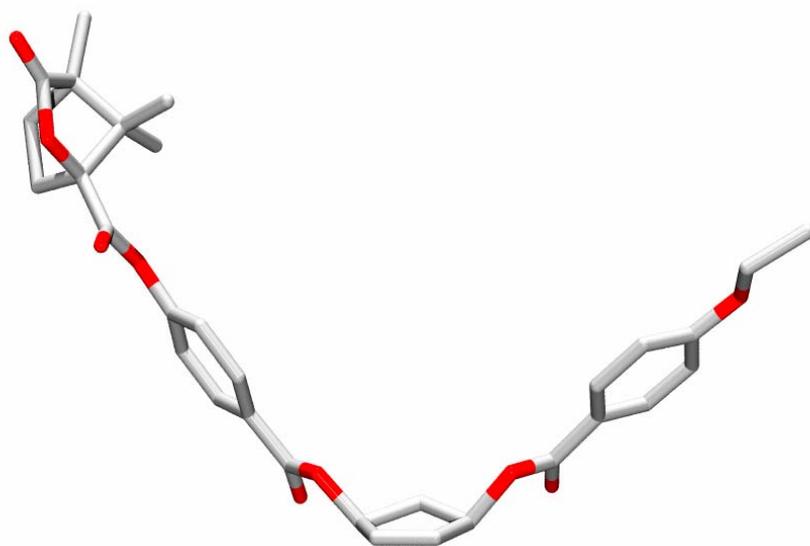


Abbildung 49. Röntgenstruktur des Camphansäurederivats von (+)-139 aus Schema 31.

6.3 Weitere detektierte Palladiumkomplexe

Bereits bei den ersten Screeningreaktionen mit dem *pseudo-meso*-Substrat **137** fielen in der Umgebung des Präkatalysatorsignals ($m/z = 700$) drei zusätzliche schwache Signale mit $m/z = 658$, 675 und 724 auf, die alle das typische Isotopenmuster des Palladiums tragen (Abbildung 50). Das schwerste von ihnen wiegt mit $m/z = 724$ exakt 24 Dalton mehr als der Präkatalysator, was auf einen möglichen Cyclopentadienyl-Komplex hindeutet, wie er durch Eliminierung des zweiten Benzoats aus einem der Intermediate entstehen könnte. Das Signal wurde unter MSMS-Bedingungen isoliert und durch Kollision mit Heliumgas fragmentiert. Die Massen der erhaltenen Fragmente entsprechen den beiden anderen schwachen Signalen und zeigen u. a. den Verlust eines $C_5H_5^-$ oder $C_5H_6^-$ Fragmentes, wie es für einen Cyclopentadienyl-Komplex erwartet würde. Dass diese Spezies auch in der Katalyse auftreten ist jedoch unwahrscheinlich. Vermutlich entstehen sie erst während des ESI-Prozesses durch eine stossinduzierte Fragmentierung.

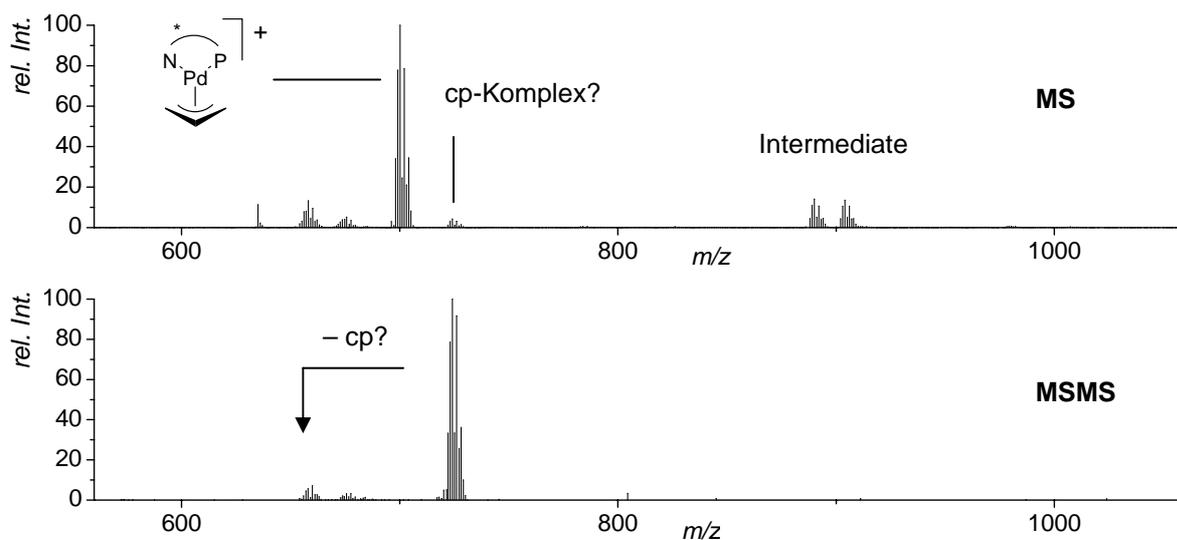


Abbildung 50. MS-Spektrum mit Präkatalysator, Intermediaten und drei unbekanntenen Palladiumkomplexen (oben). Der Palladiumkomplex, welcher 24 Dalton schwerer als der eingesetzte Präkatalysator ist fragmentiert im Kollisionsexperiment zu den beiden leichteren Komplexen (MSMS, unten).

Ein weiteres zusätzliches Signal konnte unabhängig vom gewählten Katalysator stets 22 bzw. 8 Dalton oberhalb der beiden interessierenden Intermediate beobachtet werden.

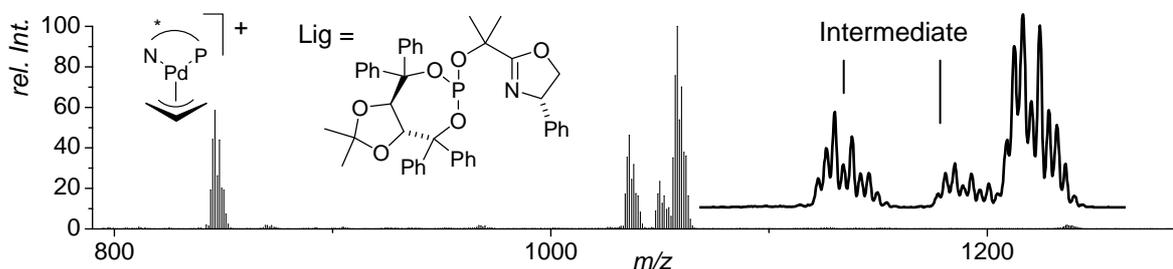
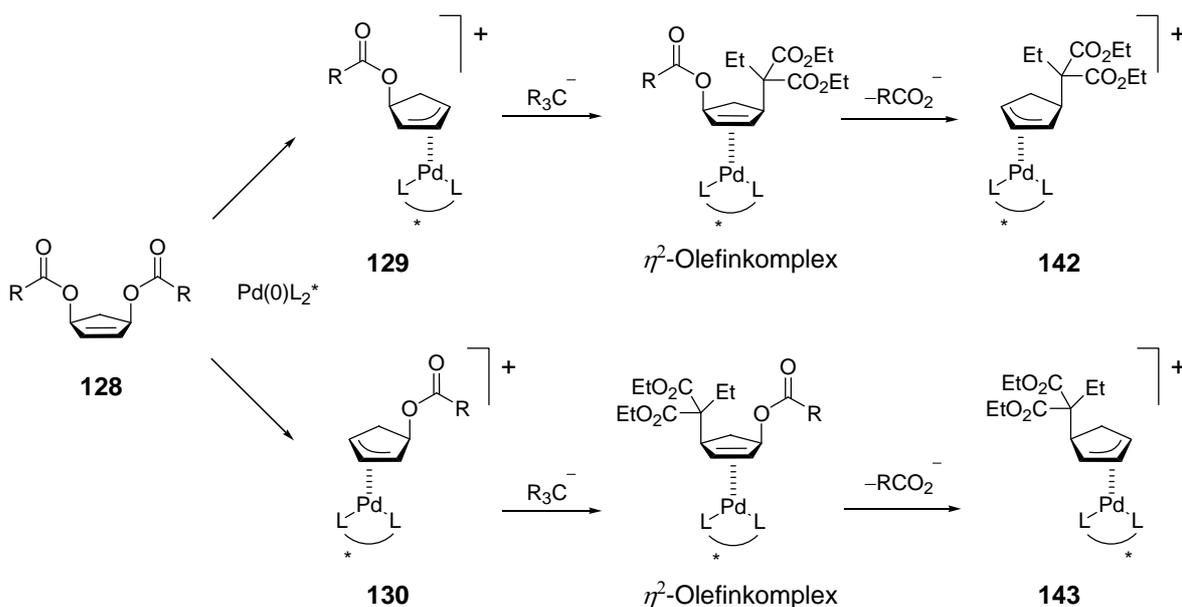


Abbildung 51. Typisches Screeningresultat, mit zusätzlichem Signal neben den beiden Intermediaten.

Im Kollisionsexperiment zeigte es das gleiche Fragmentierungsmuster wie die beiden Intermediate. Verwendete man anstelle des *pseudo-meso*-Substrats **137** Substrat **136**, **131** oder **132**, was einer Variation der Abgangsgruppen entspricht, so hatte dies keinen Einfluss auf die Lage des zusätzlichen Signals. Am wahrscheinlichsten ist die Entstehung der Allylkomplexe **142** und **143** (Schema 32). Nachdem eines der beiden Intermediate **129** oder **130** von einem Malonatanion nukleophil angegriffen wurde bildet sich zunächst ein η^2 -Olefinkomplex des Katalysators mit dem Produkt. Manche Liganden scheinen diesen Komplex offensichtlich lange genug gegenüber einer Dissoziation zu stabilisieren, bis der Katalysator auch die zweite allylische Abgangsgruppe verdrängt und erneut einen kationischen Allylkomplex **142** oder **143** ausbildet. Die Komplexe **142** und **143** tragen nun anstelle der ersten massenmarkierten Abgangsgruppe den Malonester, was ihnen beiden genau die Masse des beobachteten Zusatzsignals verleiht.



Schema 32. Entstehung der Komplexe **142** und **143** im Anschluss an die Erstsubstitution.

Im Screening sollte eine solche Weiterreaktion auch deshalb weitestgehend eingeschränkt werden, da es sich bei den beiden Intermediaten **129** und **130** aufgrund der unterschiedlich substituierten Allyltermini um diastereomere Komplexe handelt und damit nicht mehr davon ausgegangen werden darf, dass sie dem überschüssigen Nukleophil gegenüber identische Reaktivitäten zeigen. Ein unterschiedlich schnelles Weiterreagieren verfälscht nachträglich das primär entstandene Intermediatverhältnis und damit auch das Screeningresultat.

Der Einfluss der Nukleophilmenge wird durch Vergleich der beiden Spektren in Abbildung 52 deutlich.

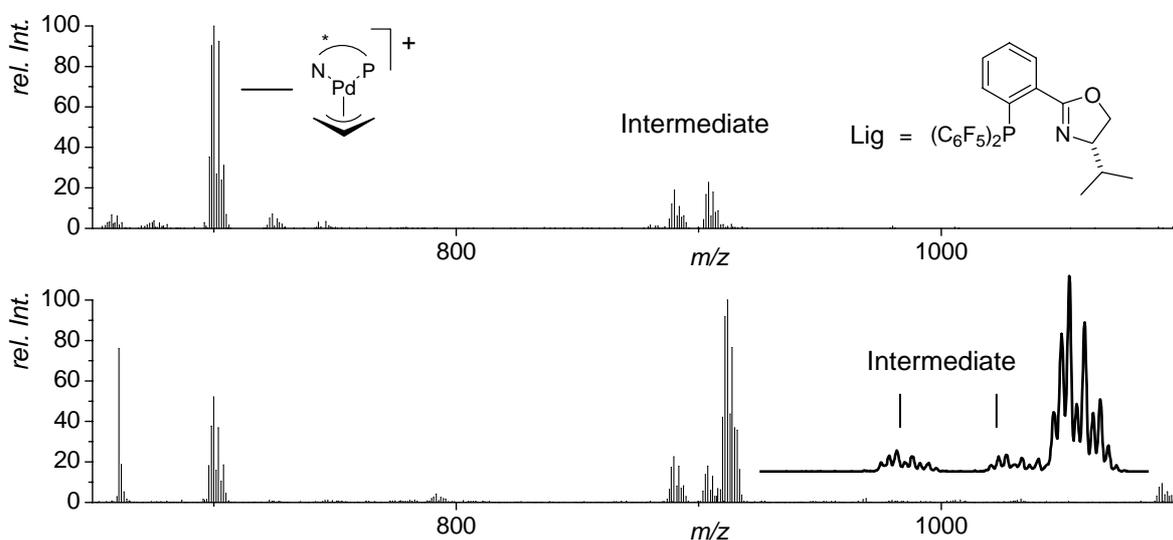


Abbildung 52. Screening eines PHOX-Liganden unter Zugabe von einem (oben), bzw. zwei Äquivalenten (unten) Nukleophil bezogen auf die Katalysatormenge. Das zweite Äquivalent Nukleophil greift bereits die Intermediate an. Trotz 50fachem Substratüberschuss kommt es zur Zweitsubstitution am primär entstandenen Produkt, was durch die Ausbildung des dritten beobachteten Allylkomplexes sichtbar wird.

Das obere Spektrum wurde aus einer Reaktion mit einem Äquivalent Nukleophil erhalten und zeigt die gewünschte Bildung der beiden Intermediate. Verwendet man hingegen zwei Äquivalente des Nukleophils, so reagieren die gebildeten Intermediate ungleich schnell weiter und das zusätzliche Signal des Intermediats der Zweitsubstitution taucht auf, wie das untere Spektrum erkennen lässt. Um einen Kompromiss zwischen unvollständiger Aktivierung des Präkatalysators und einsetzender Überreaktion der Intermediate zu erreichen limitierte man die Nukleophilmenge des Screenings auf ein Äquivalent bezogen auf die Menge des Präkatalysators.

6.4 Screeningresultate

Nachdem mit Dibenzoat **137** ein geeignet massenmarkiertes *pseudo-meso*-Substrat für die Allylische Substitution gefunden und über die beschriebene Route auch in ausreichenden Mengen erhalten worden war, wurden damit zahlreiche im Arbeitskreis vorhandene Liganden getestet. Das Vorgehen entsprach der in Kapitel 2 entwickelten Methodik, wobei jedoch im Falle schwacher Intermediatintensitäten aus den zuvor diskutierten Gründen auf weitere Nukleophilzugabe verzichtet wurde.

Tabelle 3 fasst die Screeningresultate für 31 verschiedene Liganden zusammen. Weitere 19 Liganden wurden getestet, ergaben jedoch keine sicher auslesbaren Intermediatintensitäten oder ungenügend saubere Spektren.²

Tabelle 3: Screeningresultate unter Verwendung des *pseudo-meso*-Substrats **137**.

Ligand ^a		Verhältnisse		Ligand ^a		Verhältnisse	
Nr.		Intermediate Int _{Et} ⁺ :Int _{Prop} ⁺ [rel. Int : rel. Int]	Zweit- zu Erstsubstitution [rel. Int / rel. Int] ^b	Nr.		Intermediate Int _{Et} ⁺ :Int _{Prop} ⁺ [rel. Int : rel. Int]	Zweit- zu Erstsubstitution [rel. Int / rel. Int] ^b
1	144	12 : 88	0.0	17	147	43 : 57	0.0
2	72	79 : 21	0.0	18	35	56 : 44	2.5
3	83	73 : 27	0.0	19	34	46 : 54	1.1
4	145	68 : 32	2.9	20	86	54 : 46	0.0
5	55	66 : 34	1.4	21	79	54 : 46	17.0
6	74	66 : 34	0.9	22	66	54 : 46 ^c	0.1
7	71	64 : 36 ^c	0.0	23	76	54 : 46	1.0
8	73	63 : 37	0.0	24	84	54 : 46	0.0
9	50	61 : 39	1.0	25	85	54 : 46	0.5
10	49	60 : 40	0.1	26	36	52 : 48	1.9
11	82	40 : 60	0.0	27	77	52 : 48	0.1
12	84	58 : 42	0.2	28	87	52 : 48	0.1
13	31	58 : 42	0.0	29	146	51 : 49	0.1
14	30	43 : 57	1.5	30	61	51 : 49 ^c	1.3
15	60	43 : 57	0.1				
16	78	43 : 57	0.0	31	75	– : – ^d	>100

^aStrukturen der Liganden: s. Abbildung 53 und Tabelle 1, S. 30; Pd:L = 1:1, bzw. 1:2 für monodentate Liganden; ^bals Verhältnis $\text{Int}_{\text{Malonester}}^+ / (\text{Int}_{\text{Et}}^+ + \text{Int}_{\text{Prop}}^+)$; ^czusätzliche Störsignale, unsauberes Spektrum; ^dzwei Äquivalente Nukleophil.

²Liganden: **32, 33, 54, 61, 65, 68, 69, 70, 80, 86, 88, 93, 95, 94, 96, 100, 101, 148, 149**, s. Tabelle 1, S.30.

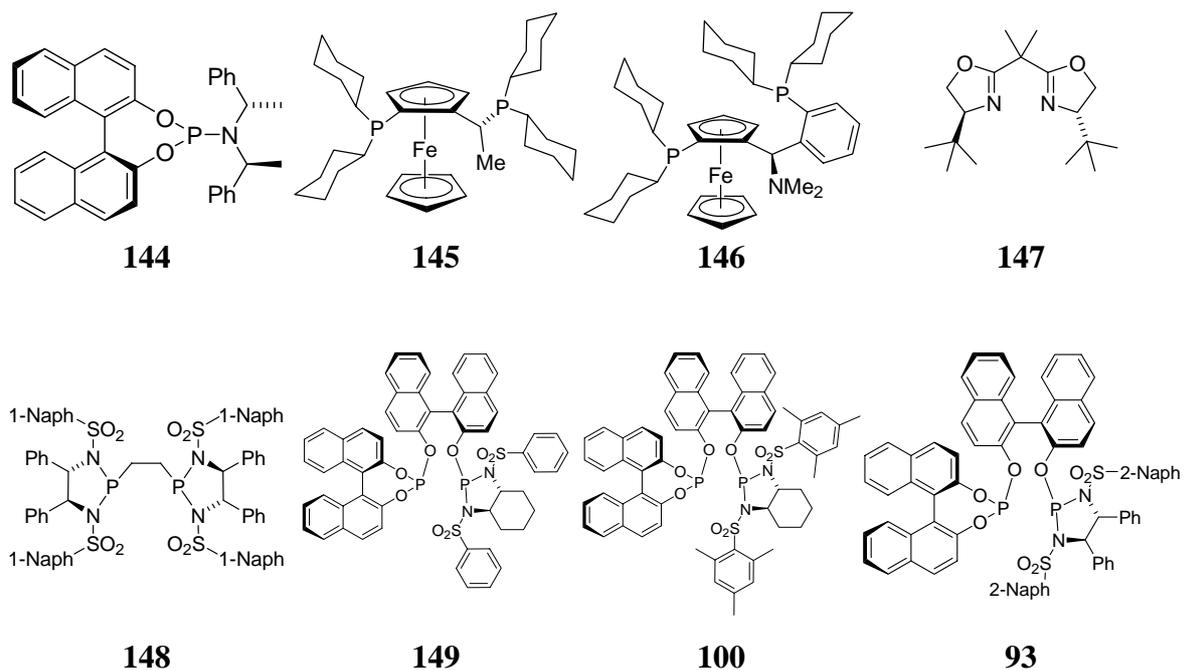


Abbildung 53. Strukturen einiger Liganden, die mit dem pseudo-meso-Substrat **137** getestet wurden. Weitere Strukturen, s. Tabelle 1, S. 30.

Die Ergebnisse zeigen unmittelbar, dass mit der Mehrzahl der getesteten Liganden keine Enantiodifferenzierung der beiden *pseudo*-prochiralen Abgangsgruppen erreicht werden kann, bzw. dass es sich bei Substrat **137** offensichtlich um eine Struktur handelt, die besondere Ansprüche an den Liganden stellt.

Als selektivste Liganden für dieses Substrat erwiesen sich monodentate Phosphoramiditliganden.

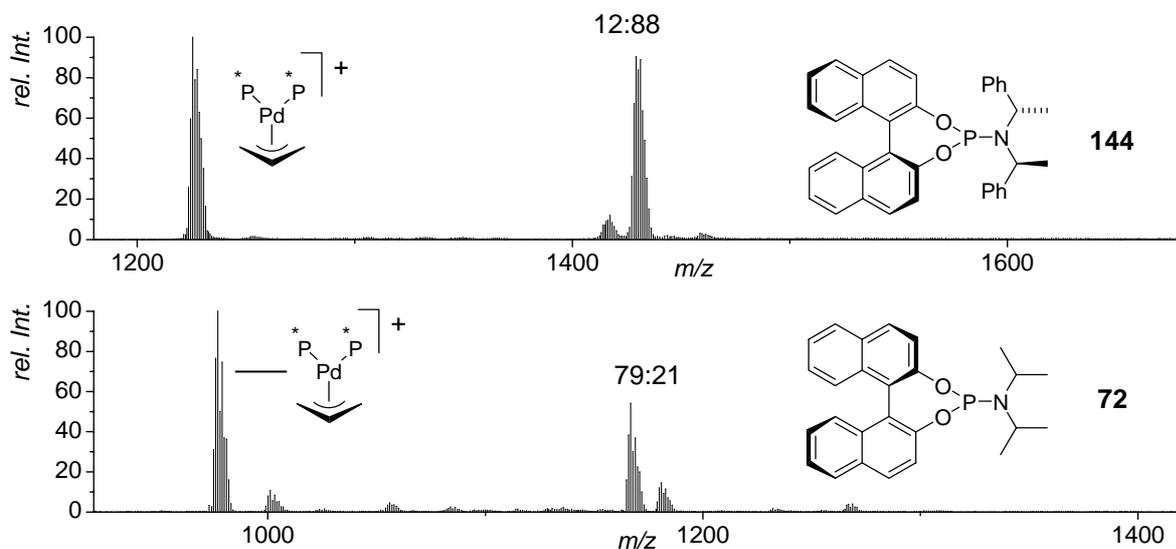


Abbildung 54. Bestes und zweitbestes Screeningresultat unter Verwendung der monodentaten Phosphoramidit-Liganden **144** und **72** (oben bzw. unten).

Die beste beobachtete Differenzierung betrug 12:88 und wurde mit dem Liganden **144** erzielt (Tabelle 3, Nr. 1; Abbildung 53). Der sterisch etwas weniger anspruchsvolle analoge Ligand **72** lieferte mit 79:21 das zweitbeste Ergebnis (Abbildung 54).

Beide Liganden zeigten die Signale der beiden Intermediate ohne das Zusatzsignal der unerwünschten Zweitsubstitution. In einer Katalyse sollte mit ihnen demnach eine selektive Monosubstitution genau einer Abgangsgruppe des *meso*-Substrats möglich sein. Der Vergleich beider Ligandstrukturen legt die Vermutung nahe, dass der sterische Anspruch der Amineinheit einen entscheidenden Einfluss auf die Selektivität ausübt und große Reste dem Liganden eine höhere Selektivität verleihen. Dementsprechend wurde für den Liganden **71** mit seinen kleinen Methylresten nur eine geringe Selektivität von 64:36 ermittelt.

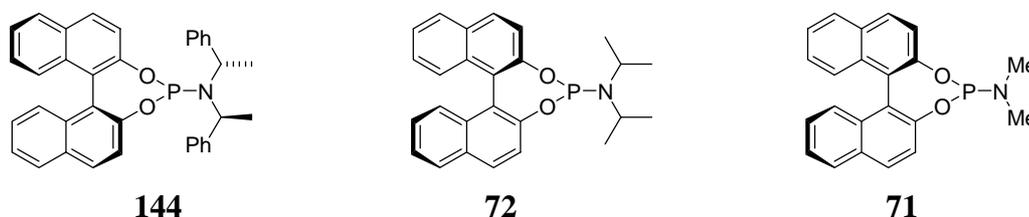


Abbildung 55. Die beiden selektivsten Liganden **144** und **72** tragen sterisch relativ anspruchsvolle Amineinheiten. Der weniger selektive Ligand **71** trägt hingegen nur kleine Reste.

Ein weiteres interessantes Ergebnis lieferte Ligand **75** (Solvias Josiphos SL-J2). Dieser Ligand ließ eine ausgeprägte Tendenz zur sofortigen Folgesubstitution der zweiten Abgangsgruppe erkennen. Bei Zugabe von zwei Äquivalenten Nukleophil bezogen auf die eingesetzte Menge Katalysator war ausschließlich das durch Zweitsubstitution entstandene Folgeintermediat detektierbar. Damit sollte sich dieser Ligand für Anwendungen, in denen eben solch eine sofortige zweifache Substitution erwünscht ist besonders eignen. Vorstellbar wären hier beispielsweise Macrocyclisierungen unter langsamer Zugabe eines bifunktionellen Nukleophils.

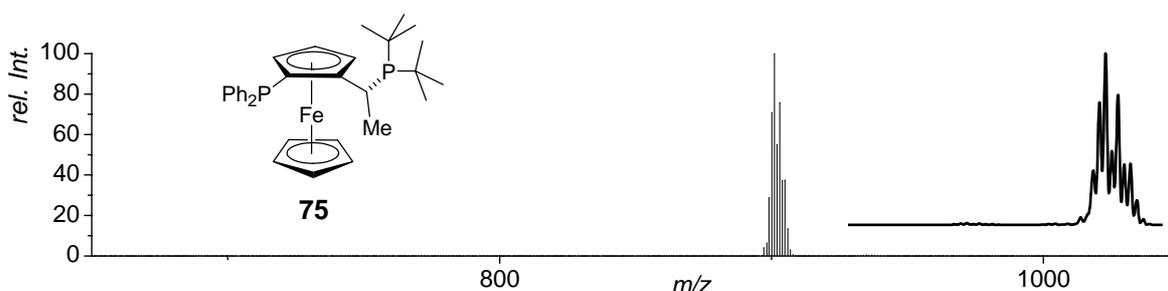


Abbildung 56. Screeningresultat unter Verwendung des Liganden **75**. Sichtbar ist ausschließlich das Signal des durch Zweitsubstitution entstandenen Folgeintermediates.

6.5 Zusammenfassung und Ausblick

Das zuvor entwickelte ESI-MS-Screening enantioselektiver Katalysatoren konnte auf die enantioselektive Desymmetrisierung von *meso*-Verbindungen durch Allylische Substitution ausgedehnt werden. Unter mehreren getesteten *pseudo-meso*-Substraten erwies sich Verbindung **137** als diejenige mit den am besten geeigneten Massenmarkierungen. Für sie wurde ein praktikabler Zugang zu beiden enantiomeren Formen etabliert und deren absolute Konfiguration ermittelt.

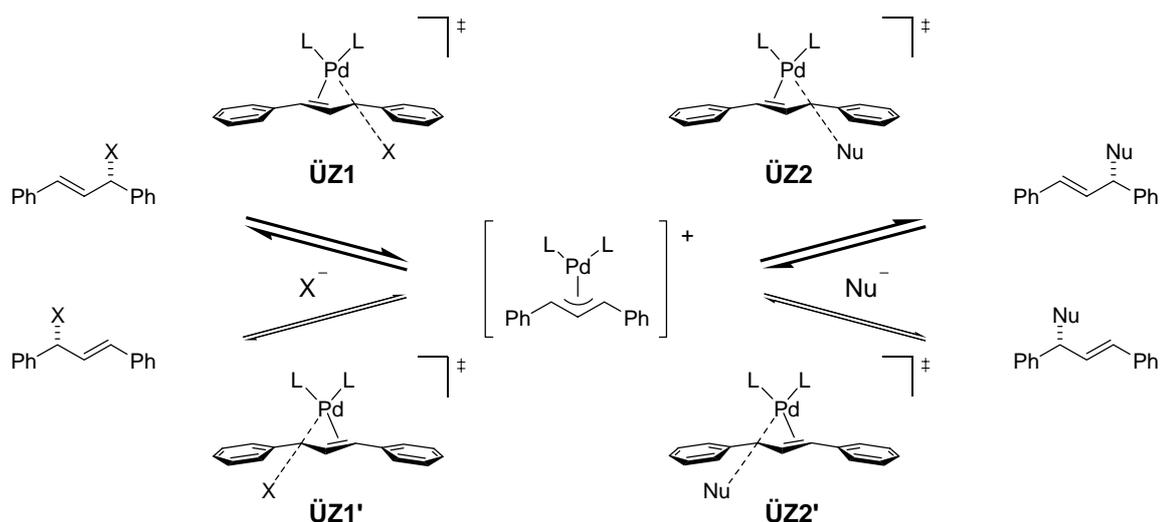
Ein erstes Screening verfügbarer Liganden konnte mit **144** und **72** bereits zwei Liganden identifizieren, die eine deutliche Selektivität in der Desymmetrisierung dieses Substrats zeigen. Der einfache Aufbau der Liganden **144** und **72** sowie die zahlreichen literaturbekannten Varianten machen die Klasse der Phosphoramiditliganden zu einer viel versprechenden Leitstruktur für weitere Optimierungen, die sich eventuell auch im Sinne der in Kapitel 4 vorgestellten Methodik durchführen lassen sollten.

7 ESI-MS-Screening einer Rückreaktion

7.1 Mikroskopische Reversibilität

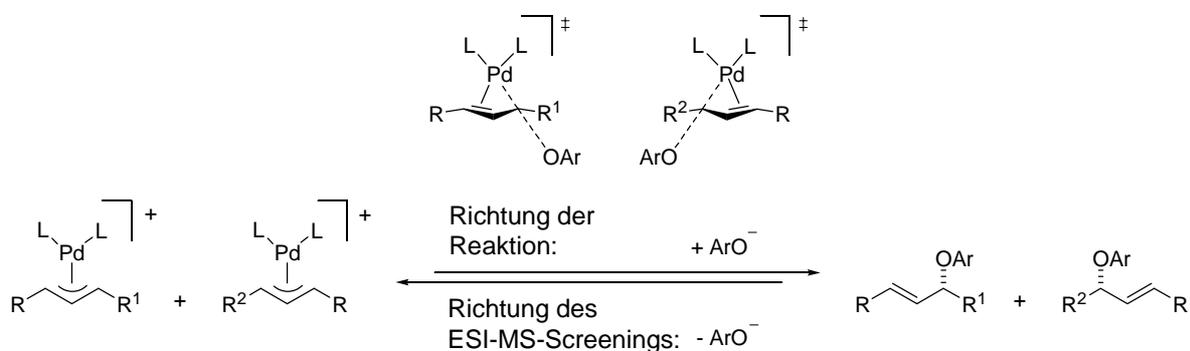
In Kapitel 2 wurde die Entwicklung und Anwendung eines ESI-MS-Screenings für die Kinetische Racematspaltung in der Allylischen Substitution vorgestellt. Dieses Screening identifiziert schnell und zuverlässig Liganden, die eine Kinetische Racematspaltung des Substrats ermöglichen, wobei die gefundenen Liganden auch eine hohe Enantioselektivität in der Produktbildung zeigten.

Dabei wurde auch festgestellt, dass zahlreiche Liganden das Produkt mit hohem Enantiomerenüberschuss bilden aber das racemische Substrat dennoch ohne signifikante Kinetische Racematspaltung verbrauchen. Dies machte deutlich, dass die beiden asymmetrischen Teilschritte der Allylischen Substitution stärker von den Eigenschaften der Abgangsgruppe und des Nukleophils beeinflusst werden, als die in Schema 33 skizzierten analogen Übergangszustände zunächst vermuten lassen. Die verwendete Abgangsgruppe Benzoat und das Nukleophil Malonat prägen offensichtlich die diastereomeren Übergangszustände $\ddot{U}Z1$ und $\ddot{U}Z1'$ bzw. $\ddot{U}Z2$ und $\ddot{U}Z2'$ so stark, dass sich für diese deutlich unterschiedliche Energiedifferenzen $\Delta\Delta G_1^\ddagger$ und $\Delta\Delta G_2^\ddagger$ ergeben. Experimentell spiegelt sich dies in den beobachteten ungleichen asymmetrischen Induktionen wider.



Schema 33. Analoge Übergangszustände der beiden Teilschritte in der Allylischen Substitution.

Wählt man jedoch eine Testreaktion, in der das Nukleofug mit dem Nukleophil identisch ist (s. Schema 33 mit $X^- = Nu^-$), so werden die beiden Paare diastereomerer Übergangszustände identisch. Damit wird für die beiden Teilschritte zugleich das Prinzip der mikroskopischen Reversibilität gültig. Für ein Screening bedeutet dies, dass die Untersuchung einer Rückreaktion eine indirekte Möglichkeit darstellt, die Selektivität der produktbildenden Hinreaktion zu bestimmen. Als geeignetes Beispiel zur Demonstration dieser Methodik wurden Aryllallylether gewählt, da Phenolate die geforderten Reaktivitäten als Nukleophil und Nukleofug optimal in sich vereinigen. An ihnen sollte exemplarisch ein solches Screening etabliert werden.



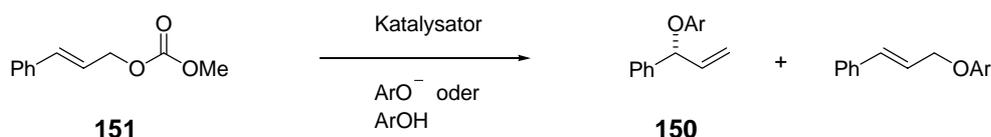
Schema 34. Phenolate können abhängig von den Reaktionsbedingungen als Nukleophil und als Nukleofug reagieren. In einer typischen Katalyse bilden sich die Produkte aus dem Intermediat, d.h. R^1 und R^2 sind identisch. Im ESI-MS-Screening der Rückreaktion wird diese Produktbildung umgekehrt. Die Intermediate entstehen wieder aus den Substitutionsprodukten. R^1 und R^2 sind geeignet gewählte Massenmarkierungen und erlauben die Bestimmung der Enantioselektivität der Rückreaktion und damit auch die der Hinreaktion.

Das Beispiel zeigt, dass ein direktes ESI-MS-Screening der Aryllallyletherbildung nicht möglich ist, da beide Produktenantimere aus einem gemeinsamen Intermediat entstehen (Schema 34: $R^1 = R^2$). Eine Anwendung der Massenmarkierungsstrategie ist in dieser Reaktionsrichtung nicht möglich.

Die umgekehrt gerichtete Screeningreaktion stellt jedoch wieder eine Kinetische Racematspaltung dar, auf die sich die Strategie der Massenmarkierung anwenden lässt. Dies ermöglicht ein Screening nach der Selektivität dieser Reaktion. Die interessierende enantioselektive Aryllallyletherbildung ist die Umkehrung der untersuchten Kinetischen Racematspaltung. Aufgrund des Prinzips der mikroskopischen Reversibilität sollten beide Prozesse mit identischen Selektivitäten ablaufen.

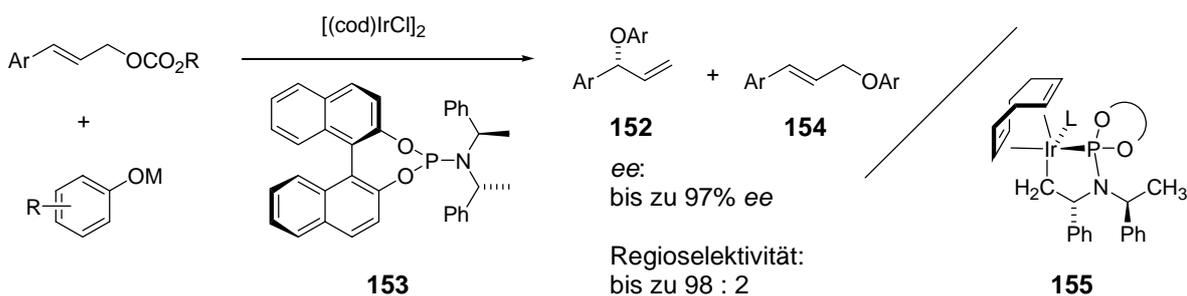
7.2 Arylallylether

Ein typisches chirales Zielmolekül der asymmetrischen Allylischen Substitutionsreaktion mit Sauerstoffnucleophilen ist der Arylallylether **150** aus Schema 35. Das Allylsubstrat **151** ist unsymmetrisch substituiert, da es außer der Abgangsgruppe nur einen Phenylsubstituenten trägt. Damit stellt sich für den Katalysator die zusätzliche Herausforderung, den Angriff des Nucleophils regioselektiv auf das höher substituierte Zentrum des Allylintermediats zu dirigieren.



Schema 35. Bei unsymmetrisch substituierten Allylsubstraten muss ein Katalysator Regio- und Enantioselectivität kontrollieren.

Hervorragende Regio- und Enantiokontrolle in der Bildung verzweigter Arylallylether **152** erreichte HARTWIG mit der Iridium-katalysierten Allylischen Substitution und dem Phosphoramiditliganden **153**.^[56] Die Allylische Substitution mit Iridiumkatalysatoren ist mechanistisch jedoch noch nicht vollständig aufgeklärt und Gegenstand aktueller Untersuchungen. In diesem Zusammenhang konnte HARTWIG für den vermeintlich monodentaten Liganden **153** bereits nachweisen, dass dieser unter den Katalysebedingungen durch Aktivierung einer Methylgruppe zu einem zweizähligen Chelatliganden wird und dabei Komplex **155** bildet.^[57]

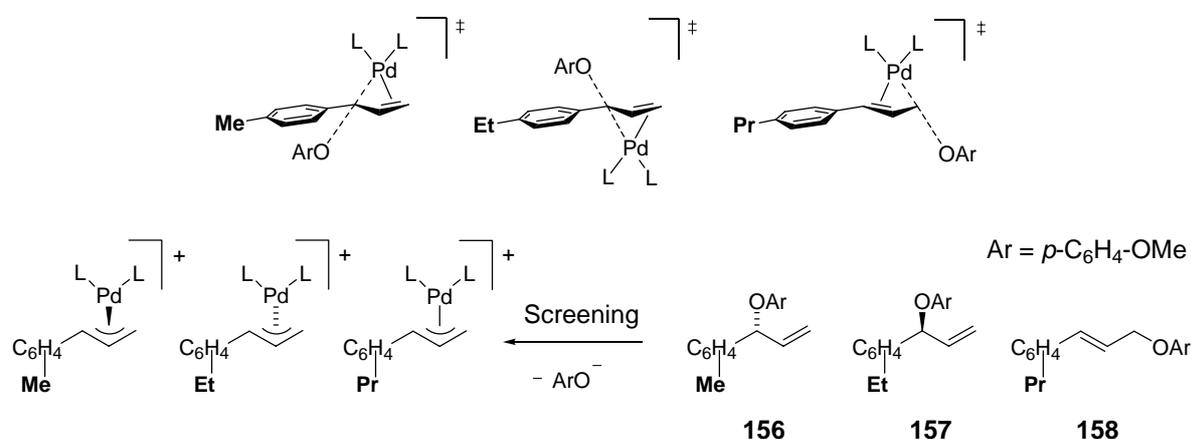


Schema 36. Hervorragende Regio- und Enantiokontrolle in einer Iridium-katalysierten Allylischen Substitution. Ligand **153** wird unter den Reaktionsbedingungen zum zweizähligen Chelatliganden.

Palladium-katalysierte Allylische Substitutionen an monosubstituierten Allylsubstraten ergeben bevorzugt achirale, lineare Produkte analog **154**. Liganden, die diese Regioselektivität umzukehren vermögen und zugleich das verzweigte chirale Produkt mit hohem

Enantiomerenüberschuss bilden wurden erst in jüngerer Zeit entwickelt.^[58] Die Zahl der selektiven Liganden, die dabei auch mit Sauerstoffnukleophilen getestet worden sind ist jedoch noch relativ gering. Auch dies machte die Palladium-katalysierte Allylische Substitution mit Phenolaten zu einer interessanten Beispielreaktion. An ihr wurde im Folgenden das Prinzip des Katalysatorscreenings einer Rückreaktion erstmals praktisch erprobt.

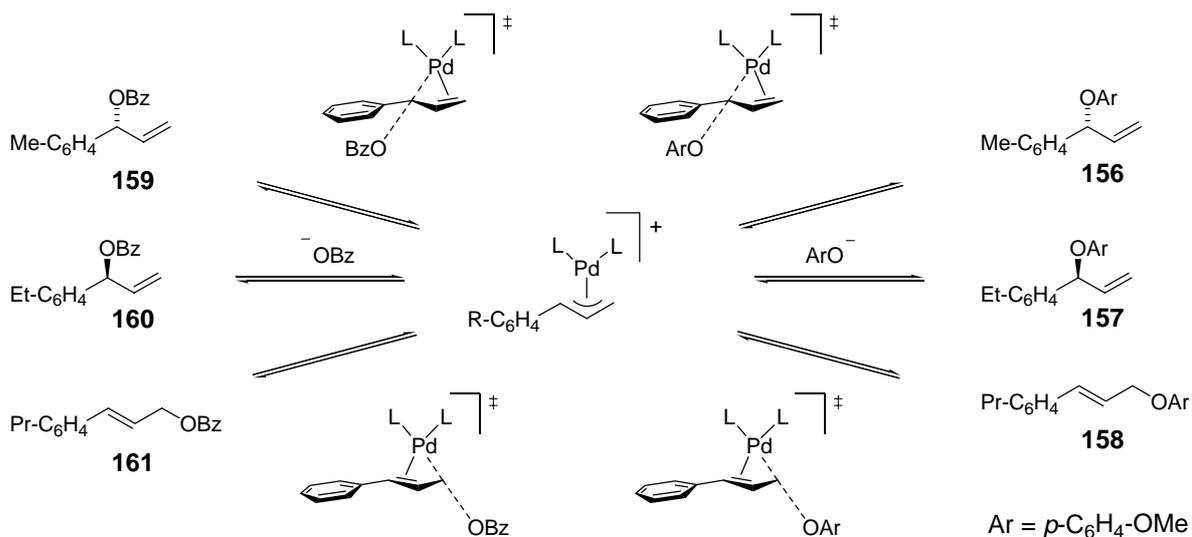
Hierfür wurden wiederum zwei *pseudo*-Enantiomere **156** und **157** dargestellt, die als Massenmarkierung eine Methyl- bzw. eine Ethylgruppe tragen (Schema 37). Ein zusätzliches lineares Regioisomer **158** mit einer Propylmarkierung sollte ein drittes Intermediat ausbilden und damit Auskunft über die Regioselektivität der Katalyse geben.



Schema 37. Die massenmarkierten Arylallylether **156-158** reagieren unter Screeningbedingungen zu den Allylintermediaten zurück und erlauben deren massenspektrometrische Unterscheidung.

Zuvor hatte sich gezeigt, dass die Abspaltung eines Benzoats nicht immer mit der gleichen Enantioselectivität erfolgt, wie der nukleophile Angriff eines Malonats. Damit stellte sich die Frage, ob der Angriff bzw. die Abspaltung eines Phenolats ebenfalls andere Selektivitäten zeigt, als die Abspaltung eines Benzoats. Eventuell könnten sich ein Benzoat und ein Phenolat als zwei Sauerstoffnukleophile besser entsprechen, als ein Benzoat und ein Malonat. Um dies zu klären sollte zu Vergleichszwecken zusätzlich auch das Screening der Kinetischen Racematspaltung an den drei massenmarkierten Benzoaten **159-161** durchgeführt werden (Schema 38).

Mit diesen zwei neuen Substratkombinationen war es nun erstmals möglich, beide Teilschritte einer Allylischen Substitutionsreaktion unter Screeningbedingungen nachzuvollziehen und deren Selektivitäten unabhängig voneinander zu bestimmen.



Schema 38. Massenmarkierte Allylbenzoate **159-161** erlauben ein Screening der Kinetischen Racematspaltung während massenmarkierte Aryllallylether **156-158** die ESI-MS-Detektion der Allylintermediate einer Rückreaktion und damit ein Screening nach der Enantioselektivität des produktbildenden Schrittes ermöglichen.

7.2.1 Kontrolle der massenmarkierten Substrate

Vor ihrer ersten Anwendung wurden die beiden neuen Substratkombinationen wie das *pseudo*-racemische Diphenylallyl-Substrat in Kap. 2.2.3 mit dem achiralen Liganden **25** auf die Eignung der gewählten Massenmarkierungen hin getestet.

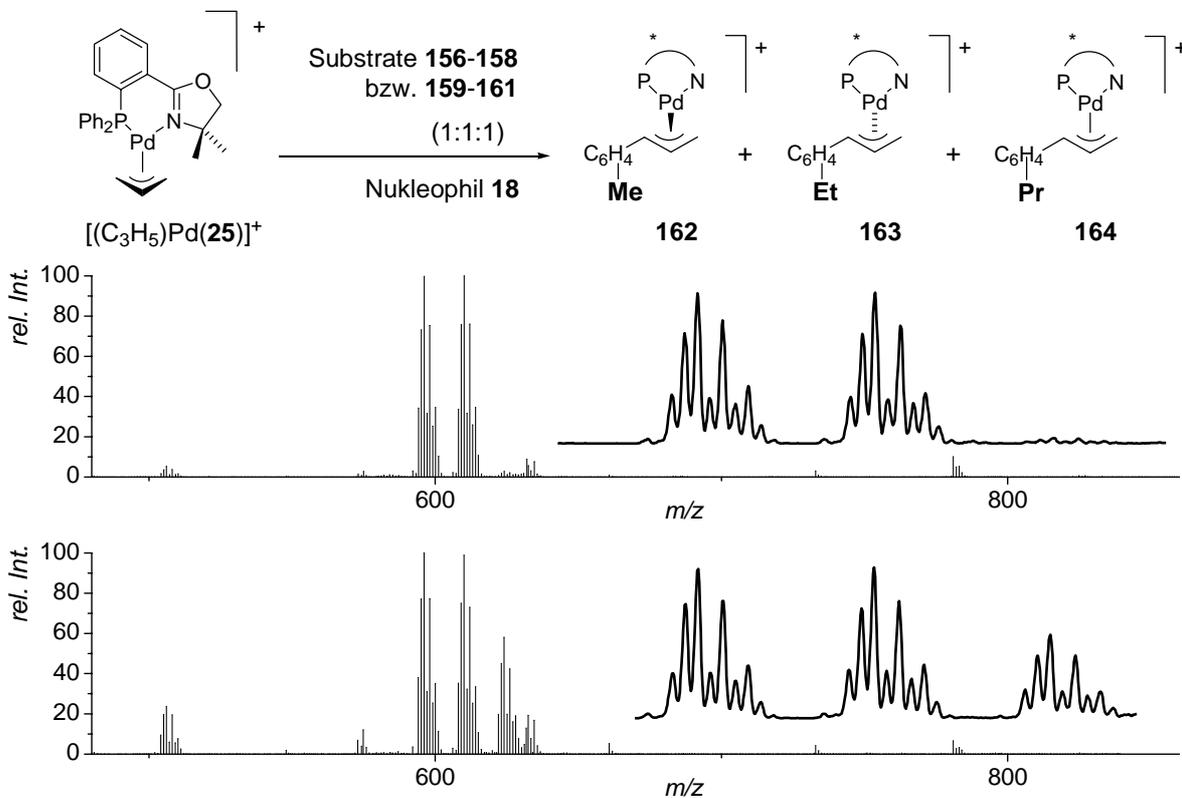
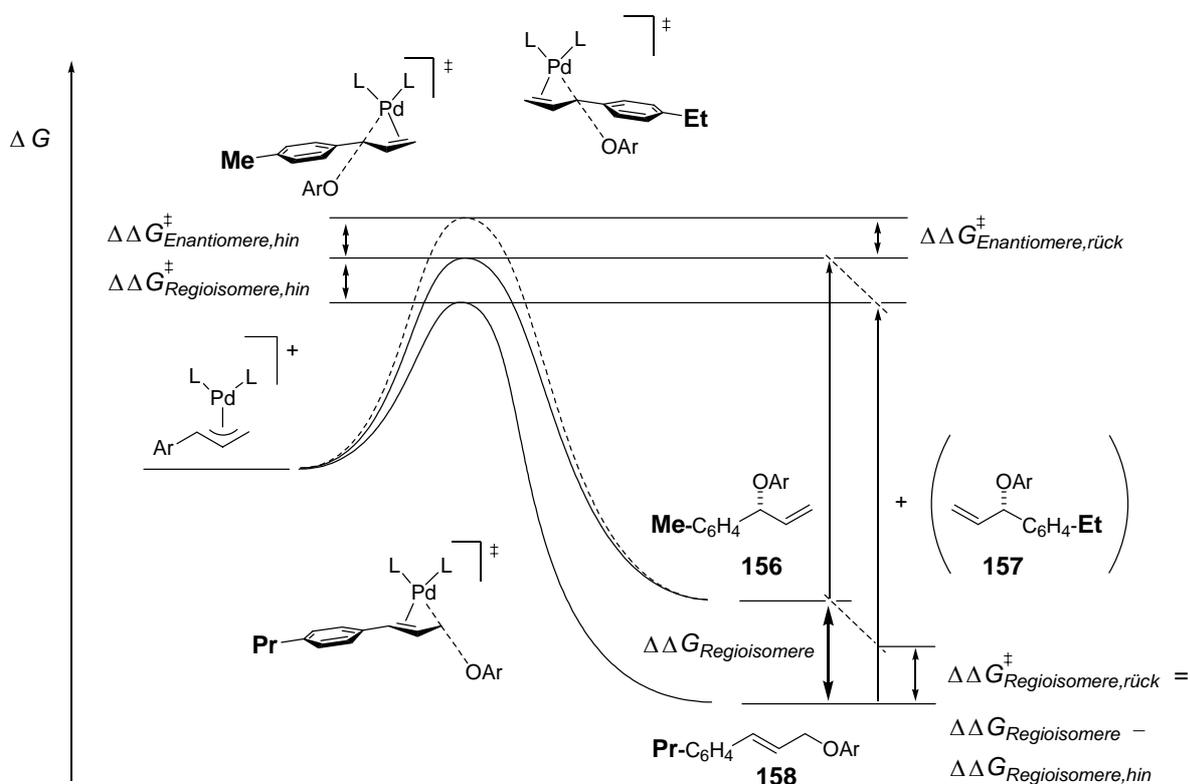


Abbildung 57. Screening eines achiralen Katalysators mit den massenmarkierten Aryllallylethersubstraten **156-158** (oben) und den massenmarkierten Allylbenzoaten **159-161** (unten).

Die methyl- und ethylmarkierten Intermediate **162** und **163** zeigten mit $50.0 \pm 0.2 : 50.0 \pm 0.2$ und $50.2 \pm 0.1 : 49.8 \pm 0.1$ ¹ die erwarteten gleichen Intensitäten und bestätigten damit, dass die gewählten Massenmarkierungen keinen Einfluss auf den Katalyseverlauf nehmen. Dasselbe sollte auch für die Propylgruppen der linearen Regioisomere gelten, für die jedoch kein ähnlich einfacher Aktivitätstest existiert, da Regioisomere prinzipiell unterschiedlich reaktiv sind.

7.2.2 Rückreaktion der Regioisomere

Die Palladium-katalysierte Allylische Substitution zeigt üblicherweise eine deutliche Präferenz für die Bildung linearer Produkte. Dennoch darf daraus nicht geschlossen werden, dass im Screening der Rückreaktion vor allem das lineare Produkt zurückreagiert und deshalb das propylmarkierte Intermediat dominiert. Vielmehr muss beachtet werden, dass der lineare Arylallylether **158** aufgrund der zusätzlichen Konjugation seiner Doppelbindung zum Aromaten thermodynamisch stabiler ist als das verzweigte Isomer **156** (Schema 39: $\Delta\Delta G_{\text{Regioisomere}}$).



Schema 39. Energieprofil einer Arylallyletherbildung. Die regioisomeren Produkte sind unterschiedlich stabil, was die Aktivierungsbarriere der Rückreaktion ebenso beeinflusst wie die der Hinreaktion.

¹ Mittelwert aus drei Messungen

Dies wirkt sich auch auf die Differenzen der Aktivierungsbarrieren zwischen linearem und verzweigtem Produkt aus, so dass die Rückreaktion für das lineare Produkt ungünstiger wird, als die Hinreaktion.

Die Bildung der regioisomeren Arylallylether startet von einem gemeinsamen Intermediat und damit von einem gemeinsamen Energieniveau aus. Der Angriff des Phenolats kann aus zwei möglichen Richtungen erfolgen, wodurch es zur Bildung der zwei unterschiedlich stabilen Regioisomere kommt. Ohne besondere Einflussnahme des Liganden verlaufen beide Angriffe höchst analog zueinander. Die Energieprofile beider Reaktionen laufen nur langsam, aber kontinuierlich auseinander, so dass der Angriff, der zur Bildung des stabileren linearen Produkts führt auch die niedrigere Aktivierungsbarriere überwinden muss. Damit wird also auch unter kinetischen Bedingungen bevorzugt das thermodynamisch stabilere lineare Produkt gebildet.

Im Gegensatz zur Hinreaktion startet die Rückreaktion von unterschiedlichen Energieniveaus aus. Welches der beiden Regioisomere bevorzugt zum Allylintermediat zurückreagiert, hängt vom Unterschied ihrer Aktivierungsenergien ab. Da der lineare Arylallylether von einem stabileren Zustand aus reagiert, kann seine Aktivierungsbarriere nun sogar grösser ausfallen als die des verzweigten Arylallylethers, selbst wenn sein Übergangszustand der tiefer gelegene ist.

Für das ESI-MS-Screening lässt sich damit zusammenfassen: Gesucht wird nach Liganden, die eine hohe Regioselektivität für das verzweigte Produkt ausüben. Entsprechend sollte im Screening das propylmarkierte Intermediat im Vergleich zum methyl- und ethylmarkierten Intermediat eine möglichst niedrige Intensität aufweisen. Liganden, die das propylmarkierte Intermediat kaum entstehen lassen, versprechen die höchste Regioselektivität für die produktbildende Katalyse. Ein schwaches Signal für das propylmarkierte Intermediat kann jedoch bereits anzeigen, dass der Katalysator in der Hinreaktion hochselektiv für das lineare Substrat ist. Dies gilt selbst dann schon, wenn in der Rückreaktion des Screenings die beiden anderen Intermediate noch dominieren und eventuell sogar eine interessante Enantioselektivität für das verzweigte Produkt zeigen. Eine genaue Quantifizierung dieser Zusammenhänge erfordert die Kenntnis und eine Verrechnung des exakten Stabilitätsunterschiedes $\Delta\Delta G_{\text{Regioisomere}}$ der Regioisomere.

7.2.3. Screeningresultate

Im folgenden Screening wurde jeweils eine äquimolare Mischung aller drei unterschiedlich massenmarkierten Arylallylether **156-158** bzw. Allylbenzoate **159-161** eingesetzt. Wiederum wurde die Screeningreaktion mit einer Katalysatorbeladung von 2 mol% durchgeführt, wie sie typischen Katalysebedingungen entspricht. Die zugefügte Menge des Nukleophils wurde so gewählt, dass sie nach der Aktivierung der Präkatalysatoren maximal einen *turnover* der Katalysatoren ermöglichen sollte.

In Tabelle 4 sind die erhaltenen Resultate für beide Substrate zum Vergleich gegenübergestellt. Angegeben sind jeweils das normierte Verhältnis der aus den beiden *pseudo*-enantiomeren Substraten entstandenen Intermediate, sowie das Verhältnis der Regioisomere. Beide Screeningreaktionen stellen Kinetische Racematspaltungen dar, so dass als Screeningresultat zunächst jeweils die Selektivität s eines solchen Prozesses erhalten wird. Die Umkehrung dieser Kinetischen Racematspaltungen sind enantio-selektive Katalysen, deren Selektivitäten üblicherweise durch die Enantiomerenüberschüsse der gebildeten Produkte beschrieben werden. Dabei sollten diese Enantio-selektivitäten aufgrund der zuvor angestellten Betrachtungen den beobachteten Selektivitäten s entsprechen, so dass in Tabelle 4 und 5 alle Selektivitäten s auch in die Enantiomerenüberschüsse der jeweiligen produktbildenden Katalysen umgerechnet wurden. Primär interessierten dabei die Arylallylether, jedoch kann auch ein Benzoat als Nukleophil reagieren, so dass die untersuchte Kinetische Racematspaltung der Allylbenzoate ebenfalls als Rückreaktion einer Allylesterbildung betrachtet und entsprechend interpretiert werden darf.

Tabelle 4. Screeningresultate unter Verwendung der Arylallylether **156-158** und Benzoate **159-161**.

Nr.	Ligand ^a	Arylallylether				Benzoate			
		Verhältnisse		Selektivität		Verhältnisse		Selektivität	
		Int _{Me} ⁺ :Int _{Ei} ^{+b}	lin/br ^c	s	ee ^d	Int _{Me} ⁺ :Int _{Ei} ^{+b}	lin/br ^c	s	ee ^d
1	60	87:13	0.009	6.7	74 (R)	52:48	0.126	1.1	4 (R)
2	31	86:14	0.003	6.0	72 (R)	48:52	0.046	1.1	4 (S)
3	50	79:21 ^e	0.031	3.8	59 (R)	52:48	0.161	1.1	4 (R)
4	54	79:21	0.059	3.7	58 (R)	77:23	0.144	3.3	54 (R)
5	35	79:21 ^{ef}	0.012	3.7	57 (R)	46:54	0.251	1.2	8 (S)
6	49	77:23	0.012	3.4	54 (R)	73:27	0.032	2.7	46 (R)
7	72	77:23	0.012	3.3	54 (R)	72:28	0.020	2.6	44 (R)
8	73	76:24	0.010	3.2	52 (R)	44:56	0.181	1.3	11 (S)
9	86	24:76 ^e	0.233	3.1	52 (S)	27:73 ^e	0.219	2.7	46 (S)
10	84	24:76 ^e	0.062	3.1	52 (S)	36:64	0.010	1.8	28 (S)
11	30	73:27	0.010	2.7	46 (R)	55:45	0.272	1.2	10 (R)
12	55	68:32	0.004	2.1	35 (R)	55:45	0.212	1.2	10 (R)
13	78	33:67	0.008	2.1	35 (S)	47:53	0.481	1.1	5 (S)
14	75	34:66	0.200	1.9	31 (S)	51:49 ^e	0.228	1.0	1 (R)
15	96	60:40 ^e	0.022	1.5	19 (R)	56:44	0.013	1.3	11 (R)
16	65	58:42	0.061	1.4	16 (R)	62:38	0.004	1.6	24 (R)
17	66	56:44	0.179	1.3	12 (R)	53:47 ^e	0.078	1.1	6 (R)
18	77	46:54	0.013	1.2	7 (S)	52:48	0.231	1.1	3 (R)
19	74	47:53	0.343	1.1	6 (S)	64:36	0.288	1.8	28 (R)
20	145	47:53	0.107	1.1	5 (S)	50:50	0.066	1.0	1 (R)
21	85	52:48	0.019	1.1	5 (R)	53:47	0.362	1.2	7 (R)
22	79	48:52 ^g	0.439	1.1	5 (S)	48:52	0.546	1.1	4 (S)
23	147	48:52 ^e	0.202	1.1	4 (S)	49:51	0.013	1.1	3 (S)
24	83	52:48 ^e	0.035	1.1	4 (R)	50:50	0.134	1.0	1 (S)
25	81	48:52	0.055	1.1	4 (S)	47:53	0.532	1.1	7 (S)
26	34	48:52	0.059	1.1	4 (S)	52:48	0.417	1.1	5 (R)
27	36	48:52	0.028	1.1	3 (S)	53:47	0.118	1.1	6 (R)
28	76	51:49	0.111	1.1	3 (R)	53:47	0.160	1.1	6 (R)
29	87	49:51	0.009	1.1	3 (S)	51:49	0.355	1.0	2 (R)
30	71	50:50	0.050	1.0	–	48:52	0.009	1.1	5 (S)

^aStrukturen der Liganden: s. Tabelle 1, S. 30 und Abbildung 53, S. 94; Pd:L = 1:1, bzw. 1:2 für monodentate Liganden; ^b[rel. Int.(Int_{Me}⁺):rel. Int.(Int_{Ei}⁺)]; ^cals Verhältnis Int_{Prop}⁺/(Int_{Me}⁺+Int_{Ei}⁺); ^derwarteter ee [%] aus 100*[rel. Int.(Int_{Me}⁺)-rel. Int.(Int_{Ei}⁺)]/[rel. Int.(Int_{Me}⁺)+rel. Int.(Int_{Ei}⁺)]; ^ezusätzliche Signale; ^fwenig Intensität; ^gneben [(Allyl)PdL]⁺ auch [(Allyl)₂Pd₂L]²⁺ detektiert.

Die qualitativ besseren Spektren lieferten die Allylbenzoate. Fast jeder getestete Ligand zeigte die entstandenen Intermediate in der erwarteten Gesamtsignalintensität und ohne störende Zusatzsignale. Dies galt sogar für einige Liganden, die zuvor mit den Diphenylallylsubstraten keine detektierbaren Intermediate gebildet hatten (**100**, **144**, **145**, **146**, **148**, **149**, s. Tabellen 4 und 5), woraus auf eine höhere Reaktivität dieser sterisch etwas einfacher zugänglichen Substrate geschlossen werden kann.

Tabelle 5. Screeningresultate für Liganden, die nur mit den Benzoaten **159-161** detektierbare Intermediate bildeten.

Nr.	Ligand ^a	Arylallylether				Benzoate			
		Verhältnisse		Selektivität		Verhältnisse		Selektivität	
		Int _{Me⁺} :Int _{Et⁺} ^{+b}	lin/br ^c	<i>s</i>	<i>ee</i> ^d	Int _{Me⁺} :Int _{Et⁺} ^{+b}	lin/br ^c	<i>s</i>	<i>ee</i> ^d
1	144	–	–	–	–	27:73	0.007	2.7	46 (<i>S</i>)
2	149	–	–	–	–	71:29 ^e	0.021	2.4	41 (<i>R</i>)
3	95	–	–	–	–	63:37	0.004	1.7	26 (<i>R</i>)
4	100	–	–	–	–	63:37	0.097	1.7	26 (<i>R</i>)
5	82	–	–	–	–	39:61	0.010	1.6	22 (<i>S</i>)
6	32	–	–	–	–	42:58	0.009	1.4	17 (<i>S</i>)
7	88	–	–	–	–	43:57	0.003	1.3	13 (<i>S</i>)
8	94	–	–	–	–	44:56	0.005	1.3	12 (<i>S</i>)
9	148	–	–	–	–	56:44	0.052	1.3	11 (<i>R</i>)
10	61	–	–	–	–	55:45	0.010	1.2	11 (<i>R</i>)
11	69	–	–	–	–	54:46	0.004	1.2	8 (<i>R</i>)
12	70	–	–	–	–	46:54	0.008	1.2	8 (<i>S</i>)
13	33	–	–	–	–	46:54	0.002	1.2	7 (<i>S</i>)
14	146	–	–	–	–	52:48	0.079	1.1	4 (<i>R</i>)
15	68	–	–	–	–	51:49	0.003	1.1	2 (<i>R</i>)
16	93	–	–	–	–	50:50	0.010	1.0	–

^aStrukturen der Liganden: s. Tabelle 1, S. 30 und Abbildung 53, S. 94; Pd:L = 1:1, bzw. 1:2 für monodentate Liganden; ^b[rel. Int.(Int_{Me⁺}):rel. Int.(Int_{Et⁺})]; ^cals Verhältnis Int_{Prop⁺}/(Int_{Me⁺}+Int_{Et⁺}); ^derwarteter *ee* [%] aus 100* [rel. Int.(Int_{Me⁺})-rel. Int.(Int_{Et⁺})]/[rel. Int.(Int_{Me⁺})+rel. Int.(Int_{Et⁺})]; ^ezusätzliche Signale.

Die Arylallylethersubstrate bildeten mit vielen, aber nicht mit allen Katalysatoren die erwarteten Intermediate (vgl. Tabellen 4 und 5). Oftmals war dabei die gemessene Gesamtsignalintensität geringer und das Hintergrundrauschen stärker als im identisch geführten Screening mit den strukturell analogen Benzoaten. Dies entspricht jedoch der Erwartung, da die Intermediatbildung aus den Arylallylethern im Vergleich zu den Benzoaten über weniger Triebkraft verfügt, so dass Nebenreaktionen und Inaktivierungsprozesse des

Katalysators zu konkurrieren beginnen. Da die interessierende produktbildende Katalyse als Umkehrung der untersuchten Rückreaktion hingegen wiederum über ausreichend Triebkraft verfügen sollte, kann das Auftreten derartiger Nebenreaktionen in einem Screening in Kauf genommen werden, solange die Selektivität des Katalysators noch erkennbar bleibt.

Die Mehrzahl der Tests lieferte erwartungsgemäß für ein Screening zufällig ausgewählter Liganden zunächst nur geringe Enantioselektivitäten. Dennoch konnten auch einige Liganden identifiziert werden, deren Screeningresultate die für die Bildung der verzweigten Aryllallylether Enantiomerenüberschüsse zwischen 50% und 60% versprechen. Die höchsten Selektivitäten von $s = 6.7$ und $s = 6.0$ wurden unter Verwendung der beiden strukturell sehr ähnlichen Liganden **60** und **31** beobachtet und lassen für die katalysierte Bildung der Aryllallylether Enantiomerenüberschüsse von 74% und 72% erwarten.

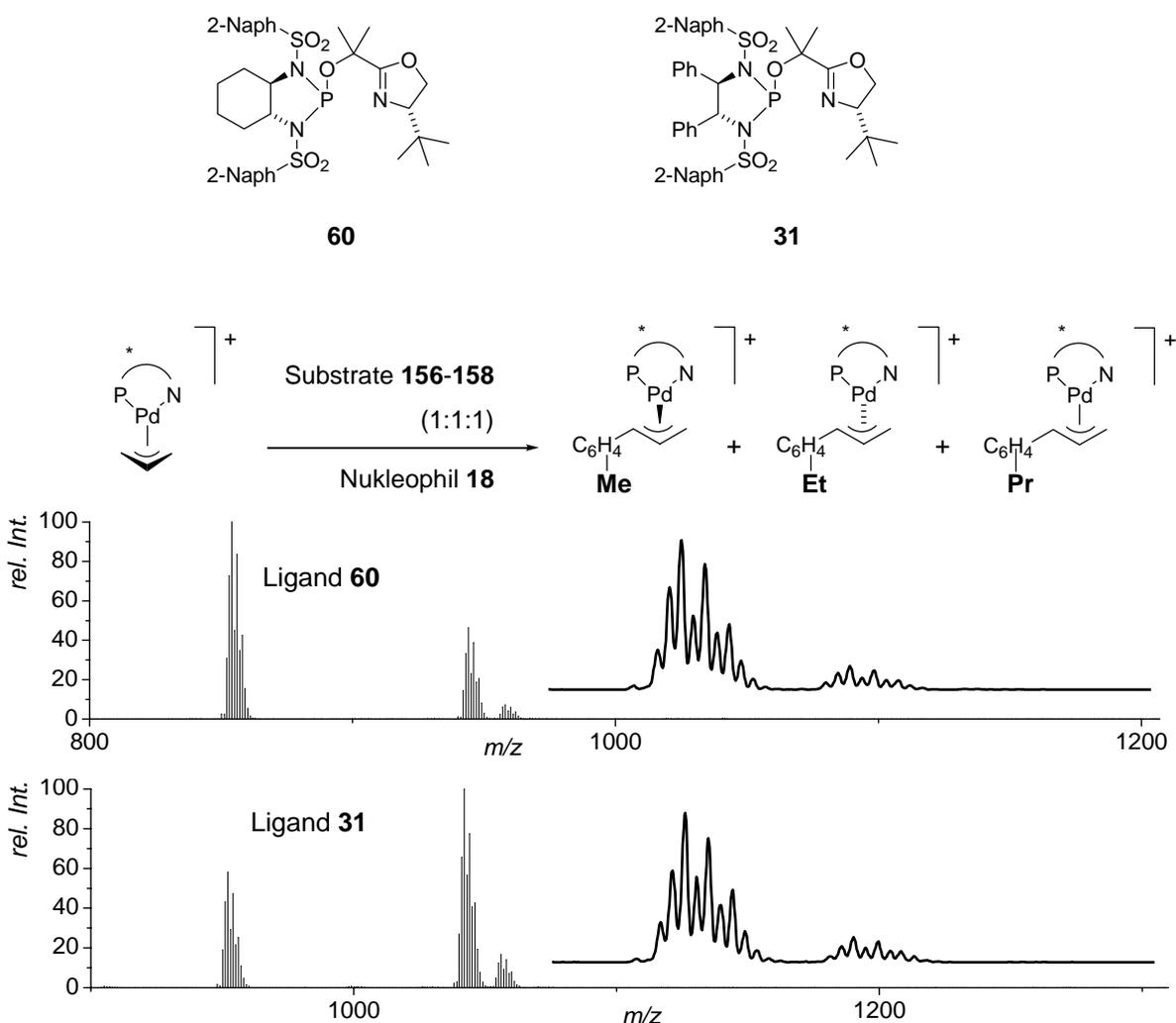


Abbildung 58. Screening der Liganden **60** (oben) und **31** (unten) mit den Aryllallylethern **156-158**. Die Signalintensität des propylmarkierten dritten Intermediats ist so gering, dass es neben den beiden methyl- und ethylmarkierten Intermediaten nicht zu erkennen ist.

Gleichzeitig waren die Intensitäten der aus dem linearen Substrat entstandenen propylmarkierten Intermediate an der unteren Nachweisgrenze, so dass die beiden Liganden **60** und **31** zugleich die höchste Regioselektivität aller hier untersuchten Liganden aufweisen sollten.

Vergleicht man die beobachteten Selektivitäten für die Phenolate und die Benzoate, so ergibt sich wiederum ein ähnliches Bild wie bei dem in Kapitel 2.3.3 vorgestellten Vergleich der Malonate und Benzoate. Diejenigen Liganden, die eine Kinetische Racematspaltung der Allylbenzoate bewirken, üben diese Enantioselektivität auch in der Umsetzung der Arylallyl ethersubstrate aus. Allerdings identifiziert ein ausschließliches Screening der Kinetischen Racematspaltung der Allylbenzoate wieder nicht alle Liganden, die für die Bildung der Arylallyl ether enantioselektiv sind.

Hier erwies sich das Screening der Rückreaktion als deutlich überlegen, wie das Beispiel der Liganden **60** und **31** belegt. Beide Liganden konnten durch das Screening der Rückreaktion als die selektivsten der getesteten Liganden für die Bildung der Arylallyl ether identifiziert werden (Abbildung 58). Das Screening mit den Allylbenzoaten verriet diese Selektivität hingegen nicht (Abbildung 59).

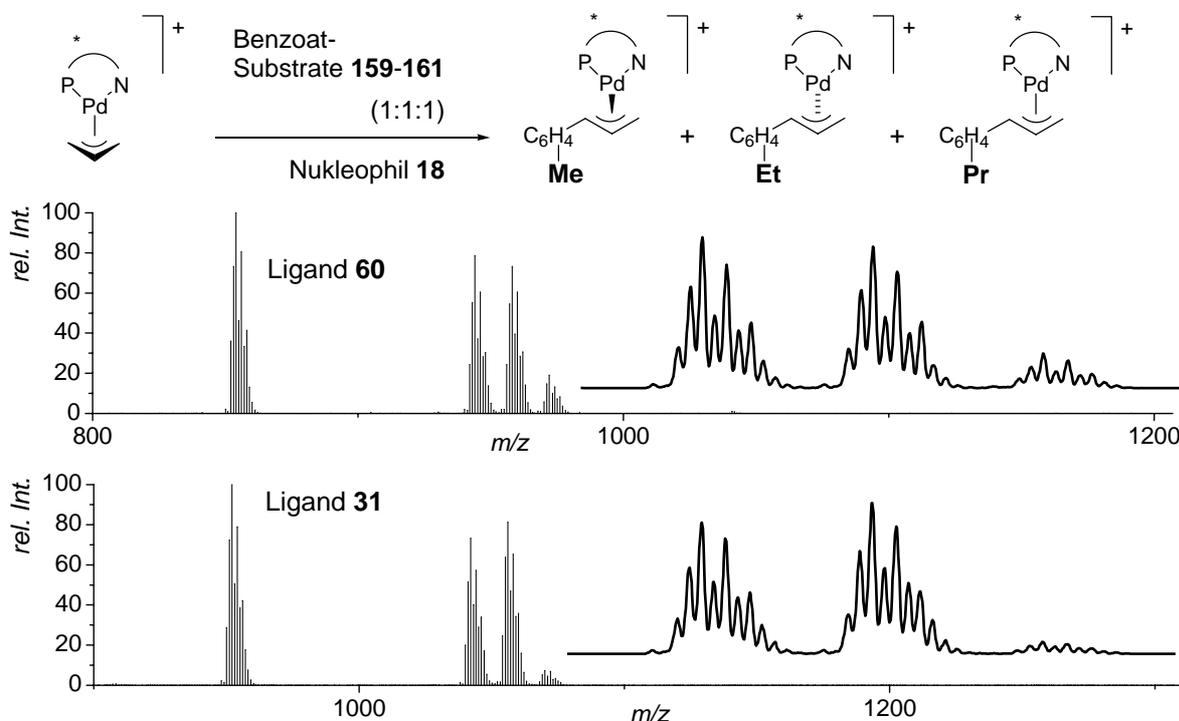
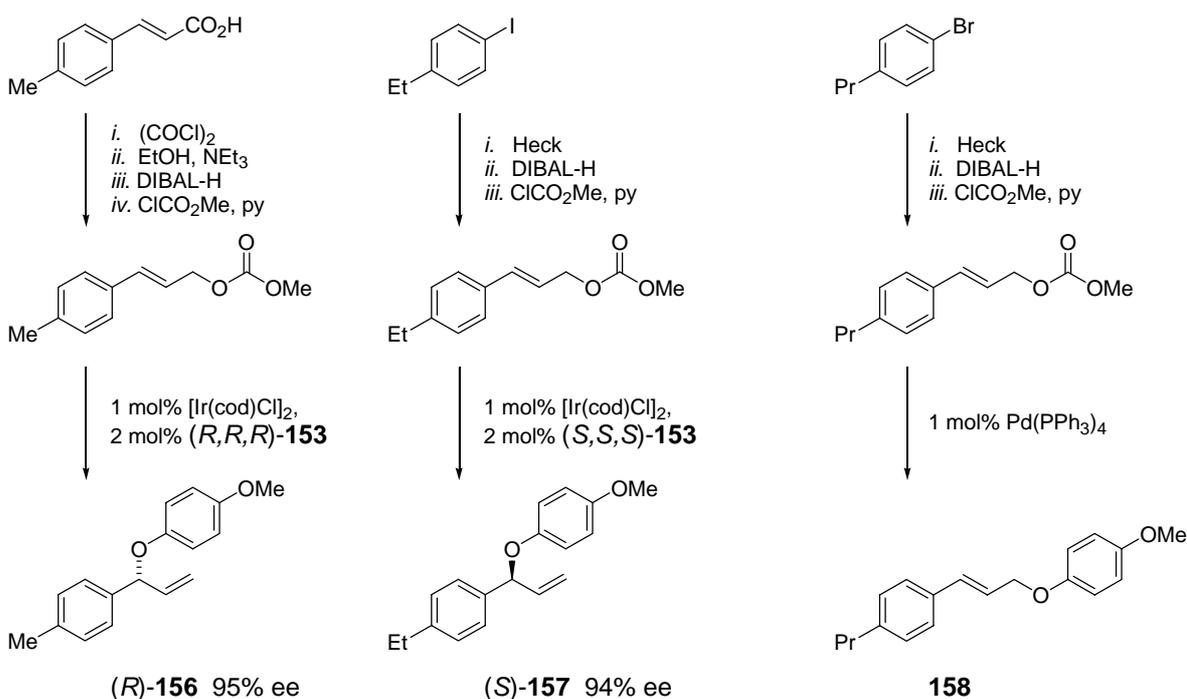


Abbildung 59. Screening der Liganden **60** (oben) und **31** (unten) mit den Allylbenzoaten **159-161**. Keiner der beiden Liganden bevorzugt eines der beiden pseudo-enantiomeren Substrate; vgl. dazu Abbildung 58.

7.2.4 Darstellung der massenmarkierten Substrate

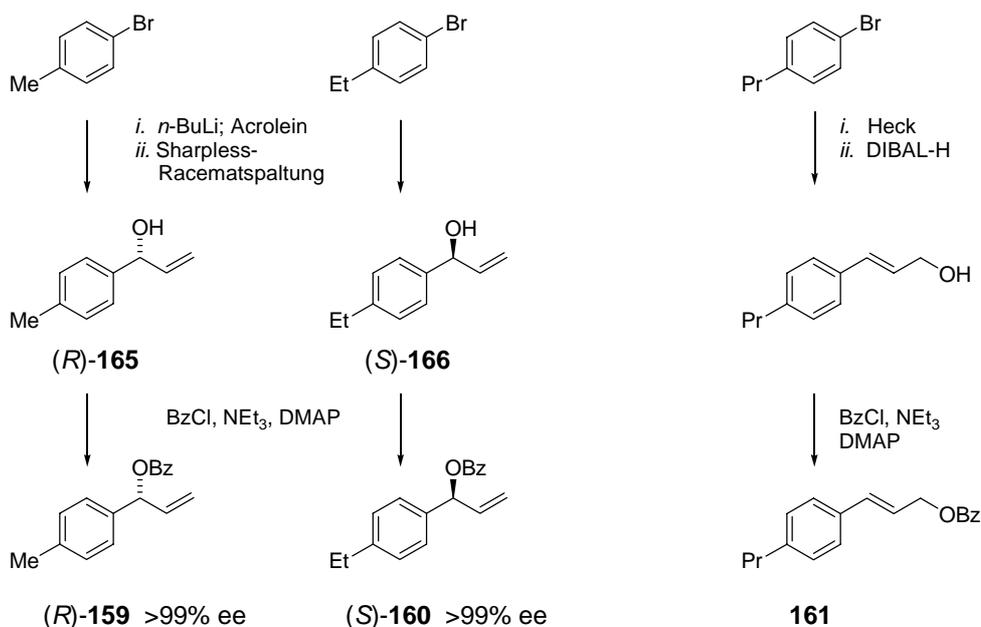
Die massenmarkierten Substrate **156** und **157** wurden unter Iridiumkatalyse mit dem in Schema 36 abgebildeten Ligandensystem dargestellt. Dieses lieferte (*R*)-**156** und (*S*)-**157** in guten Ausbeuten und mit Enantiomerenüberschüssen von 95% und 94%, die einen direkten Einsatz für das Screening erlaubten. Für den Erfolg dieser Katalyse erwies sich ein mehrstündiges Erhitzen des Iridiumcyclooctadienchlorid-Dimers mit dem Liganden und überschüssigem Lithiumphenolat als erforderlich, da andernfalls deutlich verminderte Enantioselektivitäten beobachtet wurden. Vermutlich kommt es in dieser Zeit zur Ausbildung der selektiven Katalysatorspezies **155** (s. Schema 36, S. 99).

Zusätzlich wurde das lineare Regioisomer **158** dargestellt. Es konnte Palladiumkatalysiert als farbloser Feststoff erhalten werden, der aus Ether isomerenrein kristallisierte.



Schema 40. Darstellung der massenmarkierten verzweigten und linearen Arylallylether.

Die drei massenmarkierten Allylbenzoate **159-161** waren ebenfalls in wenigen Stufen zugänglich. Das lineare Regioisomer **161** wurde durch Benzoylierung des bereits zuvor für das Aryllallyletherderivat **158** dargestellten Allylalkohols gewonnen. Die beiden *pseudo*-enantiomeren Substrate (*R*)-**159** und (*S*)-**160** konnten wiederum mittels Kinetischer Racematspaltung nach SHARPLESS und anschließender Benzoylierung erhalten werden.



Schema 41. Darstellung der massenmarkierten verzweigten und linearen Allylbenzoate.

Im Gegensatz zur SHARPLESS-Racematspaltung des 1,3-diphenylsubstituierten Allylalkohols verläuft die Reaktion der Allylalkohole **165** und **166** signifikant langsamer. Um den nötigen Umsatz dennoch innerhalb von wenigen Wochen zu erreichen, wurde die Reaktionstemperatur von -20 °C auf 0 °C bzw. 4 °C (Kühlschrank) angehoben und ein Äquivalent des Oxidationsmittels TBHP eingesetzt.

Tabelle 6. Ausbeuten reisolierteres Edukt nach SHARPLESS-Racematspaltung der Allylalkohole **165** und **166**.

(R)-165	0 °C	15 Tage	y: 28%, 98% ee nach Umkristallisation: y: 25%, >99% ee
(R)-165	4 °C	21 Tage	y: 18%, >99% ee
(S)-166	4 °C	21 Tage	y: 18%, >99% ee

Enantiomerenreines (*R*)-**165** hat einen Schmelzpunkt von 36 °C, wohingegen sich (*S*)-**166** bereits unterhalb von 4 °C wieder verflüssigt. Beide Alkohole lassen sich jedoch bei –20 °C kristallisieren. Beendet man die Racematspaltung nach SHARPLESS bei etwas niedrigerem Umsatz (obere Zeile), so kann der Enantiomerenüberschuss nachträglich durch Kristallisation weiter erhöht werden, was im gezeigten Beispiel insgesamt sogar zu einer besseren Ausbeute führte.

Zur Bestimmung der absoluten Konfiguration der verzweigten Benzoate wurde ein Esterderivat des Allylalkohols **165** mit (*1S*)-Camphansäurechlorid dargestellt und kristallisiert. Aus der Röntgenstruktur konnte zweifelsfrei die (*R*)-Konfiguration ermittelt werden.

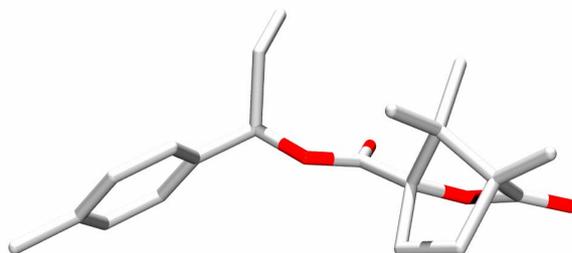
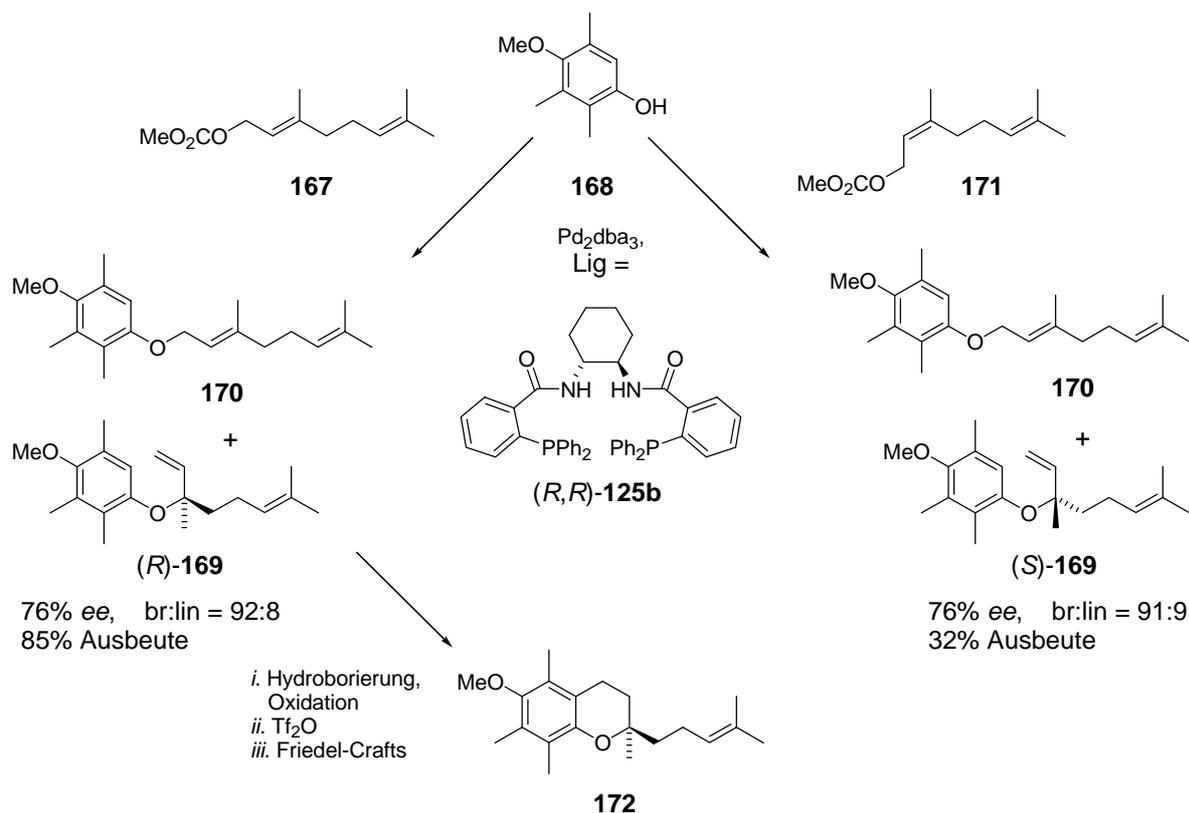


Abbildung 60. Die Röntgenstruktur des Camphansäureesterderivates ermöglicht für **165** die Zuordnung der (*R*)-Konfiguration.

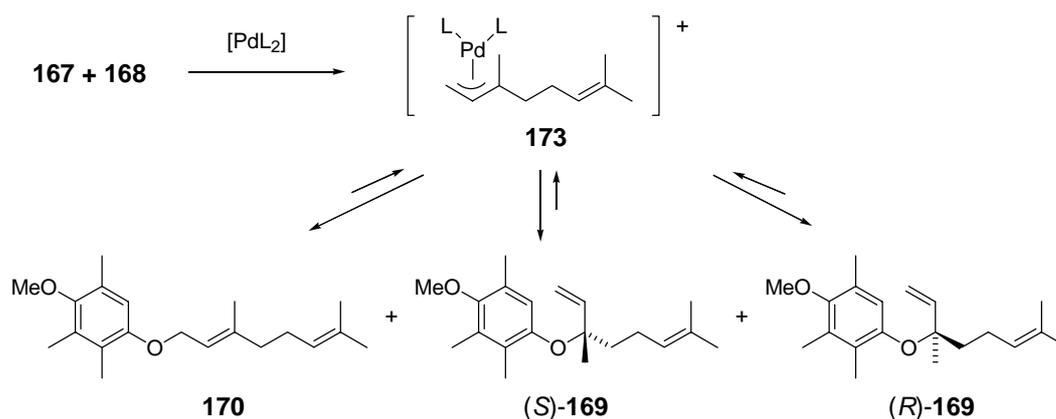
7.3 Tocopherol-analoge Arylallylether

B. M. TROST publizierte 1998 eine Synthese des Tocopherol-Kerns, womit er an einem biologisch relevanten Beispiel vorführte, wie die asymmetrische Allylische Substitution für den enantioselektiven Aufbau eines chiralen quartären Stereozentrums aus zwei einfachen Vorläufermolekülen **167** und **168** genutzt werden kann (Schema 42).^[59] Unter Anwendung des Liganden **125b** gelang es ihm, den gewünschten verzweigten Arylallylether **169** mit sehr guter Regioselektivität und gutem Enantiomerenüberschuss zu erhalten. Zusätzlich konnte er für diese Katalyse Stereospezifität nachweisen. Nerolcarbonat **171**, das *Z*-Analogon des Geraniolcarbonats **167**, wurde vom selben Liganden in das andere Enantiomer des Produkts umgewandelt. Enantiomerenüberschuss und Regioselektivität blieben identisch, allein die Ausbeute fiel geringer aus. Das (*R*)-Produkt konnte anschließend in drei weiteren Stufen zum Chromanring **172** des Tocopherols zyklisiert werden.



Schema 42. Enantioselectiver Aufbau eines quartären Stereozentrums am Tocopherol-Kern.

Die strukturelle Analogie des Substitutionsprodukts **169** zu den Arylallylethern des vorangegangenen Kapitels ist offensichtlich. Wiederum stellt das als Nukleophil eingeführte Hydrochinon auch eine potentielle Abgangsgruppe dar, so dass es ebenfalls möglich sein sollte, die Bildung von **169** umzukehren und das Intermediat **173** zu detektieren.



Schema 43. Der nukleophile Angriff eines Arylalkoholats auf das Intermediat **173** verläuft reversibel.

Es wurde erwartet, dass sich diese Reaktion in exakter Analogie zu den zuvor untersuchten Arylallylethern ebenfalls für ein ESI-MS-Screening eignen sollte. Als massenmarkierte Derivate des verzweigten Produkts **169** wurden die beiden *pseudo*-

Enantiomere **174** und **175** dargestellt, die sich in der Länge ihrer Alkylketten unterscheiden. Das lineare Substrat **176** als Modell für **170** sollte wiederum Auskunft über die Regioselektivität der Katalyse geben.

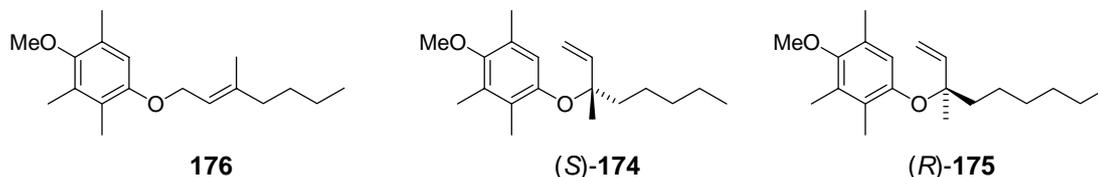


Abbildung 61. Massenmarkierte lineare und verzweigte Derivate für das ESI-MS-Screening.

7.3.1 Kontrolle der massenmarkierten Substrate

Das Kontrollexperiment zur Überprüfung der gewählten Massenmarkierungen wurde wieder analog Kap. 2.2.3 mit dem achiralen PHOX-Liganden **25** durchgeführt.

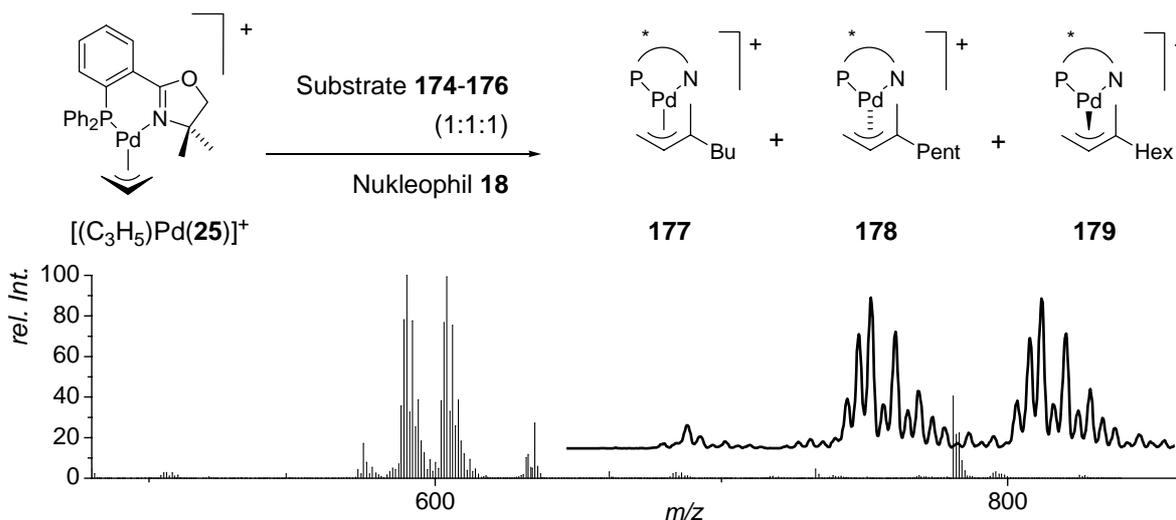


Abbildung 62. Screening eines achiralen Katalysators mit den massenmarkierten Tocopherol-analogen Arylallylethern **174-176**.

Die pentyl- und hexylmarkierten Intermediate **178** und **179** zeigten mit $50.1 \pm 0.1 : 49.9 \pm 0.1^2$ die erwarteten gleichen Intensitäten. Damit wurde bestätigt, dass die gewählten Massenmarkierungen keinen Einfluss auf den Katalyseverlauf nehmen. Das aus dem linearen Regioisomer entstandene Intermediat **177** trägt die leichteste Massenmarkierung dieser Substratkombination und ist deshalb im Spektrum unterhalb der beiden anderen Intermediate zu finden.

² Mittelwert aus drei Messungen

7.3.2. Screeningresultate

Das Screening mit den massenmarkierten Tocopherol-analogen Substraten **174-176** wurde parallel zum Screening mit den Aryllallylethern **156-158** durchgeführt. Aufgrund der etwas schlechteren Zugänglichkeit der enantiomerenreinen massenmarkierten Substrate wurde jedoch die eingesetzte Substratmenge halbiert, was die Katalysatorbeladung auf 4 mol% erhöhte.

Tabelle 7. Screeningresultate unter Verwendung der Tocopherol-analogen Substrate **174-176**.

Nr.	Ligand ^a	Tocopherol-Analoga		Selektivität	
		Verhältnisse Int _{Pent} ⁺ :Int _{Hex} ^{+b}	Lin/br ^c	<i>s</i>	<i>ee</i> ^d
1	60	14:86	0.009	5.9	71 (<i>R</i>)
2	31	20:80	0.010	4.1	61 (<i>R</i>)
3	50	22:78 ^e	– ^e	3.5	56 (<i>R</i>)
4	68	73:27 ^f	– ^f	2.7	46 (<i>S</i>)
5	49	64:36 ^f	– ^f	1.8	29 (<i>S</i>)
6	90	37:63 ^e	0.006	1.7	26 (<i>R</i>)
7	35	39:61 ^f	– ^f	1.6	22 (<i>R</i>)
8	78	40:60	0.024	1.5	21 (<i>R</i>)
9	30	40:60	– ^f	1.5	20 (<i>R</i>)
10	79	59:41 ^g	– ^f	1.4	17 (<i>S</i>)
11	87	42:58	0.012	1.4	15 (<i>R</i>)
12	69	44:56	0.023	1.3	12 (<i>R</i>)
13	81	54:46	0.128	1.2	8 (<i>S</i>)
14	70	48:52 ^f	– ^f	1.1	3 (<i>R</i>)
15	36	51:49	0.058	1.0	2 (<i>S</i>)
16	72^{e,f}	51:49	– ^f	1.0	–
17	74	50:50	0.325	1.0	–
18	76	50:50	0.034	1.0	–
19	34	50:50	0.025	1.0	–

^aStrukturen der Liganden: s. Tabelle 1, S. 30; Pd:L = 1:1, bzw. 1:2 für monodentate Liganden; ^b[rel. Int.(Int_{Pent}⁺):rel. Int.(Int_{Hex}⁺)]; ^cals Verhältnis Int_{Bu}⁺/(Int_{Pent}⁺+Int_{Hex}⁺); ^derwarteter *ee* [%] aus 100*[rel. Int.(Int_{Pent}⁺)-rel. Int.(Int_{Hex}⁺)]/[rel. Int.(Int_{Pent}⁺)+rel. Int.(Int_{Hex}⁺)]; ^ezusätzliche Signale; ^fwenig Intensität; ^gneben [(Allyl)PdL]⁺ auch [(Allyl)₂Pd₂L]²⁺ detektiert.

Die erhaltenen Spektren zeigen qualitativ eine nochmalige Zunahme des Hintergrundrauschens, sowie schwächere Gesamtsignalintensitäten. Strukturell unterscheidet sich dieses Substrat vom Aryllallylethersubstrat maßgeblich durch den Ersatz des aromatischen

Substituenten durch zwei Alkylsubstituenten. Damit erfahren die entstehenden Allylintermediate weniger mesomere Resonanzstabilisierung, was ihre Entstehung vermutlich etwas weniger vorteilhaft, langsamer und damit auch anfälliger für Nebenreaktionen macht. Dementsprechend konnte im Screening des PHOX-Liganden **34** (Tabelle 7, Eintrag 19) das Signal des in Kapitel 8 näher untersuchten Katalysator-Dimers deutlich ausgemacht werden. Das Dimer entsteht bevorzugt dann, wenn der Katalysator-Komplex länger auf dem Palladium(0)-Niveau verweilt, wie es beispielsweise dann der Fall ist, wenn die Bildung des Allylintermediats langsam ist.

Die überwiegende Zahl der getesteten Liganden konnte die beiden *pseudo*-enantiomeren Substrate (*S*)-**174** und (*R*)-**175** kaum unterscheiden. Als selektiv erwiesen sich jedoch interessanterweise erneut die beiden Liganden **60** und **31**. Sie zeigten Intermediatverhältnisse **181:182** von 14:86 und 20:80, was bei den Bildungen der entsprechenden Allylether Enantiomerenüberschüssen von 71% und 61% entsprechen sollte (Abbildung 63). Da das aus dem linearen Substrat entstehende butylmarkierte Intermediat **180** wiederum fast nicht detektiert werden konnte, sollte für die Bildung der Allylether auch eine ausgeprägte Regioselektivität zugunsten der verzweigten Produkte zu erwarten sein.

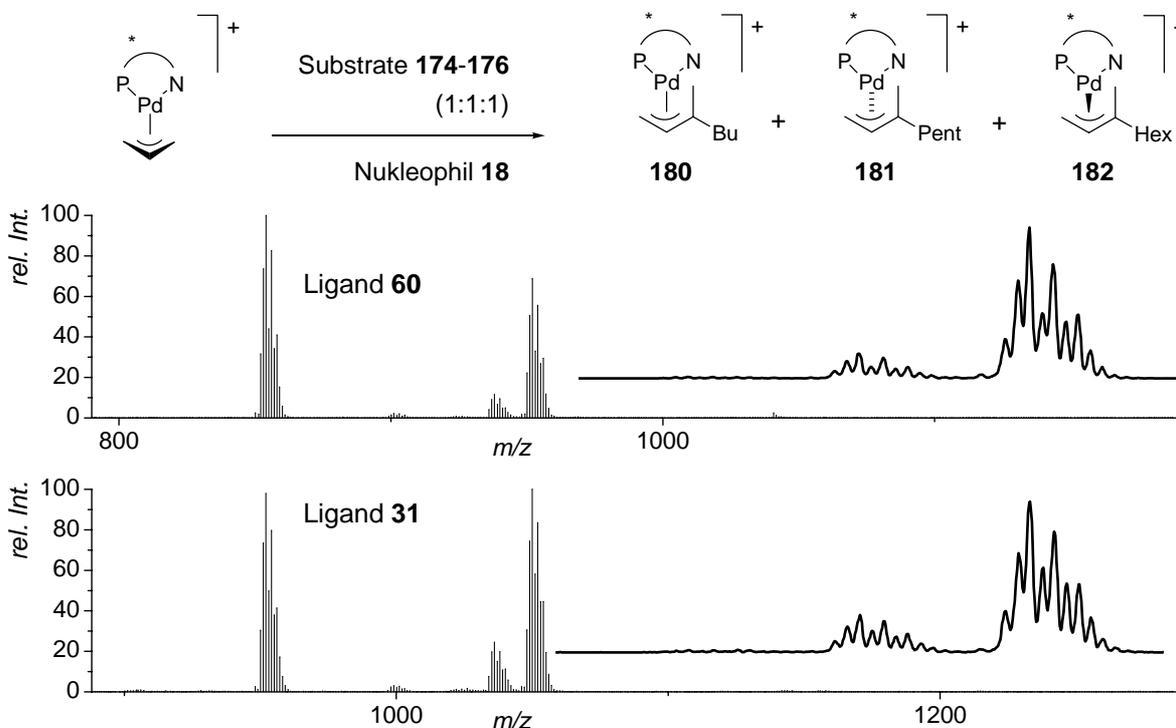
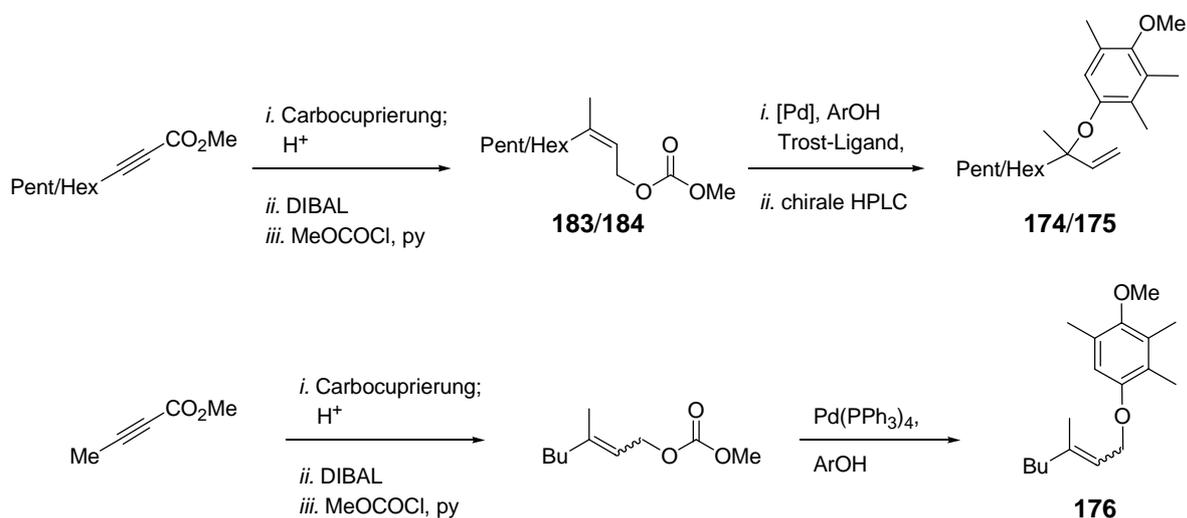


Abbildung 63. Screening der Liganden **60** (oben) und **31** (unten) mit den massenmarkierten Tocopherol-analogen Substraten **174-176**.

7.3.3 Darstellung der massenmarkierten Substrate

Die massenmarkierten Tocopherol-analogen Aryllallylether **174-176** konnten nach Schema 44 mittels Palladium-Katalyse dargestellt werden. Um enantiomerenreine verzweigte Produkte (*S*)-**174** und (*R*)-**175** zu erhalten, musste man sie mit den beiden Enantiomeren (*R,R*)- bzw. (*S,S*)-**125b** des TROST-Liganden in enantiomerenangereicherter Form darstellen und anschließend mittels semipräparativer chiraler HPLC aufreinigen. Die Zuordnung der (*S*)- bzw. (*R*)-Konfigurationen für die Derivate (–)-**174** und (+)-**175** erfolgte unter der Annahme, dass die Allylcarbonate **183** und **184** vom TROST-Liganden wie das beschriebene Nerolcarbonat **171** umgesetzt werden. Das lineare Produkt **176** wurde mit dem Liganden Triphenylphosphin erhalten und als das erhaltene 82:18-Gemisch der *E*- und *Z*-Isomeren eingesetzt.



Schema 44. Darstellung der massenmarkierten Aryllallylether.

7.4 Zusammenfassung und Ausblick

Ein massenspektrometrisches Screening des produktbildenden Schrittes der Allylischen Substitution ist in „Vorwärtsrichtung“ nicht möglich, da beide Enantiomere des Produkts aus einem gemeinsamen Intermediat entstehen. Deshalb wurden nun massenmarkierte *pseudo*-enantiomere Produkte genutzt, um mit ihnen die Rückreaktion zu untersuchen. So konnte das zuvor für die Kinetische Resolution in der Allylischen Substitution entwickelte ESI-MS-Screening auf ein Screening des zweiten Schrittes der Allylischen Substitution, der nukleophilen Addition an das Allylintermediat ausgedehnt werden.

Zunächst wurde gezeigt, dass sich Arylallylether in Umkehrung ihrer Bildung wieder in die Intermediate zurückzuführen lassen, wobei ein Phenolat als Abgangsgruppe reagiert. Ausgehend von massenmarkierten Produkten können die so entstandenen Intermediate anhand ihrer Massenmarkierungen unterschieden werden, wobei ihr Intensitätsverhältnis wiederum Auskunft über die intrinsische Selektivität des chiralen Katalysators gibt. Die so bestimmte Enantioselektivität des Katalysators sollte die interessierende Produktbildung unter Angriff des Phenolats genauso steuern, wie die untersuchte Rückreaktion unter Abspaltung des Phenolats, da beide Schritte das identische Energieprofil durchlaufen.

Für eine erste Anwendung dieser Methode wurden zwei verschiedene Paare massenmarkierter Arylallylether dargestellt und mit einer Auswahl an Katalysatoren getestet. Eines dieser Substrate stellt eine Modellverbindung für eine Tocopherol-Vorstufe dar und erlaubt damit ein Screening chiraler Katalysatoren für die enantioselektive Darstellung eines der drei Stereozentren des Vitamins E. Zusätzlich wurde jeweils noch ein drittes massenmarkiertes *pseudo*-Regioisomer verwendet, um zugleich auch einen Hinweis auf die intrinsische Regioselektivität des Katalysators zu erhalten. Das Screening identifizierte für beide Substratkombinationen dieselben zwei Komplexe als enantioselektivste Katalysatoren und sagte für die Produktbildung Enantiomerenüberschüsse von 71% und 74% voraus. Interessanterweise handelt es sich dabei um zwei Liganden, die erst kürzlich in dieser Arbeitsgruppe für Allylische Substitutionen mit Malonat-Anionen entwickelt wurden.

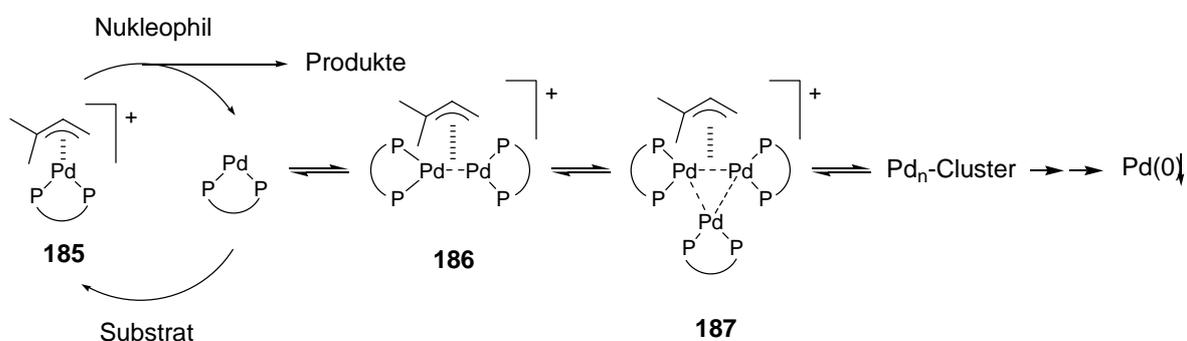
8 Dimerisierung von Palladiumkatalysatoren

8.1 Literatur

D. C. KONINGSBERGER und P. W. N. M. VAN LEEUWEN publizierten 2003 vorläufige UV-Vis- und XAFS-Studien zum Mechanismus der Inaktivierung von Palladiumkatalysatoren in der Allylischen Substitution.^[60] In ersten Experimenten wurde der isolierte Komplexes [(1,1-Dimethylallyl)Pd(dppe)]OTf (**185**) in Abwesenheit von Substrat mit stöchiometrischen Mengen des Nucleophils Piperidin versetzt (Schema 45). Die Autoren beobachteten dabei UV-Vis-spektroskopisch ein rasches Auftauchen und allmähliches Wiederverschwinden zweier Banden bei $\lambda \approx 430$ nm und $\lambda \approx 490$ nm, welche sie durch Vergleich mit Literaturdaten entstandenen Palladium-Dimeren **186** und -Trimeren **187** zuschrieben.

Um diese Oligomerisierung auch unter Katalysebedingungen nachzuweisen, wurde zusätzlich am ESRF in Grenoble eine ED-XAFS-Studie mit der *stopped-flow*-Methode durchgeführt. Als Testreaktion diente die Allylische Aminierung von Allylacetat mit Piperidin unter Verwendung eines Xantphos-Katalysators. Dabei gelang es, nach 5 Minuten Reaktionszeit eine neu entstandene Pd-Pd-Interaktion mit einem Bindungsabstand von ~ 2.70 Å nachzuweisen. Obwohl EXAFS eine *Bulk*-Analytik darstellt, die alle Palladiumspezies mittelt, konnte für das anteilig entstandene Dimer festgestellt werden, dass beide Palladiumatome je einen zweizähligen Liganden und gemeinsam einen Allylliganden koordinieren.

Aufgrund dieser Ergebnisse postulierten KONINGSBERGER und VAN LEEUWEN für Palladiumkatalysatoren einen Inaktivierungsmechanismus, der über eine schrittweise Oligomerisierung der Palladiumspezies verläuft (Schema 45).



Schema 45. Postulierter Mechanismus für die Inaktivierung der Palladiumkatalysatoren in der Allylischen Substitution. In den ersten Experimenten wurde kein Substrat verwendet, was den Katalysezyklus unterbrach.

8.2 Palladium-Dimere im ESI-MS-Screening

Das in dieser Arbeit entwickelte Screening basiert auf der einfachen Detektierbarkeit der kationischen Katalyseintermediate einer Palladium-katalysierten Allylischen Substitution mittels ESI-MS. Unter Verwendung massenmarkierter *pseudo*-enantiomerer Substrate (*R*)-**21** und (*S*)-**22** bildet der Katalysator zwei massenspektrometrisch unterscheidbare Intermediate **189** und **190**, deren Verhältnis unmittelbar die intrinsische Selektivität dieses Katalysators für eines der beiden Substratenantimere widerspiegelt.

Dabei wurden unter anderem auch zahlreiche Phosphinoxazolinliganden getestet, die in der Allylischen Substitution als besonders enantioselektive Liganden etabliert sind. Abbildung 64 zeigt das ESI-MS-Spektrum des Screenings eines solchen PHOX-Liganden.¹

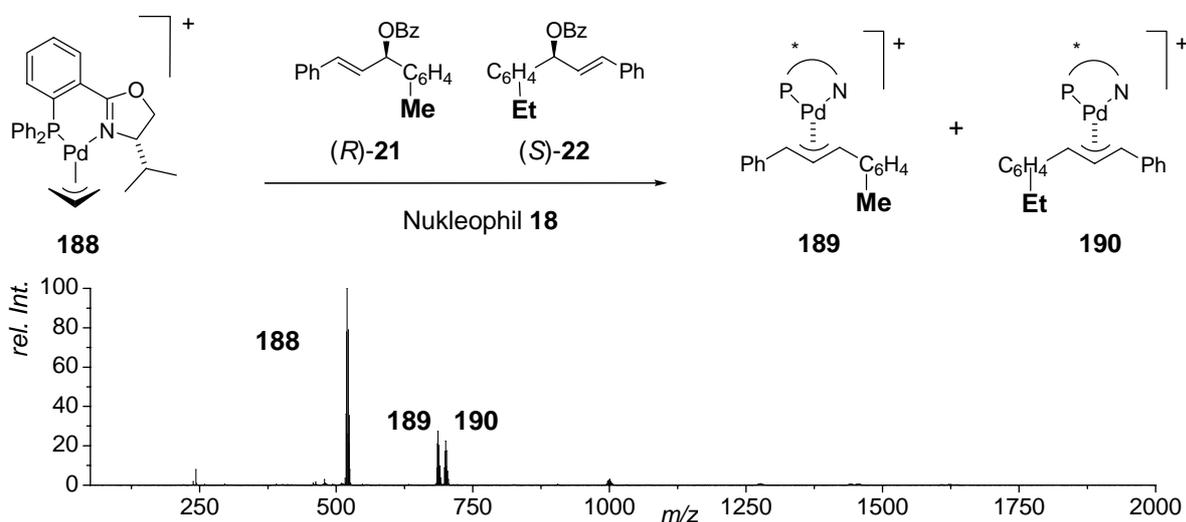
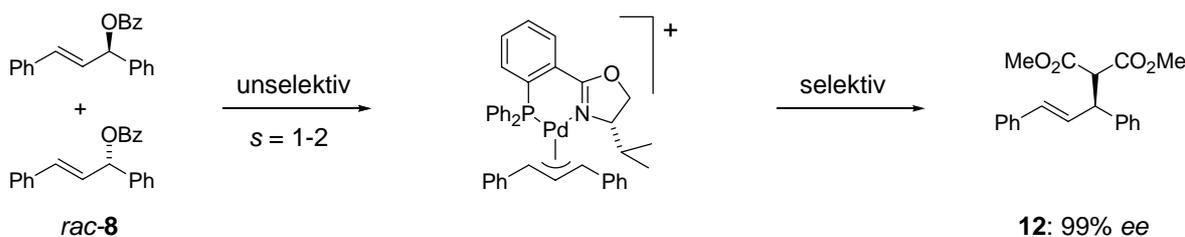


Abbildung 64. ESI-MS-Screeningresultat unter Verwendung eines PHOX-Liganden.

Die Auswertung dieses ESI-MS-Spektrums lieferte gleich zwei unerwartete Resultate. Zum einen wurden beide Intermediate mit annähernd gleicher Intensität detektiert, was bedeutet, dass der Ligand fast keine Selektivität für eines der beiden Substratenantimere zeigt. Die Katalyse verläuft also ohne Kinetische Racematspaltung des Substrats, obwohl der nachfolgende nukleophile Angriff auf das Intermediat bekanntermaßen das Substitutionsprodukt mit höchster Enantioselektivität bildet (Schema 46). Demnach kann die Selektivität der Kinetischen Racematspaltung nicht aus der Enantioselektivität des nukleophilen Angriffs vorhergesagt werden (s. Kap. 2.3.3).

¹ Das Beispiel verwendet den isolierten Präkatalysator [**188**]SbF₆, da die nachfolgende Charakterisierung des Dimers hieran erfolgte. Dieser Komplex verhielt sich im Screening gleich wie der *in-situ* bereitete Präkatalysator [**188**]OTf mit Tiflat als Gegenion.



Schema 46. Die Selektivität der Kinetischen Racematspaltung kann nicht sicher aus der Enantioselektivität des nukleophilen Angriffs vorausgesagt werden, wie das Beispiel eines PHOX-Liganden illustriert.

Zum anderen fielen bei genauerer Betrachtung einer Ausschnittsvergrößerung des Spektrums mehrere zusätzliche schwache Signale mit sehr breiter Isotopenverteilung auf (Abbildung 65).

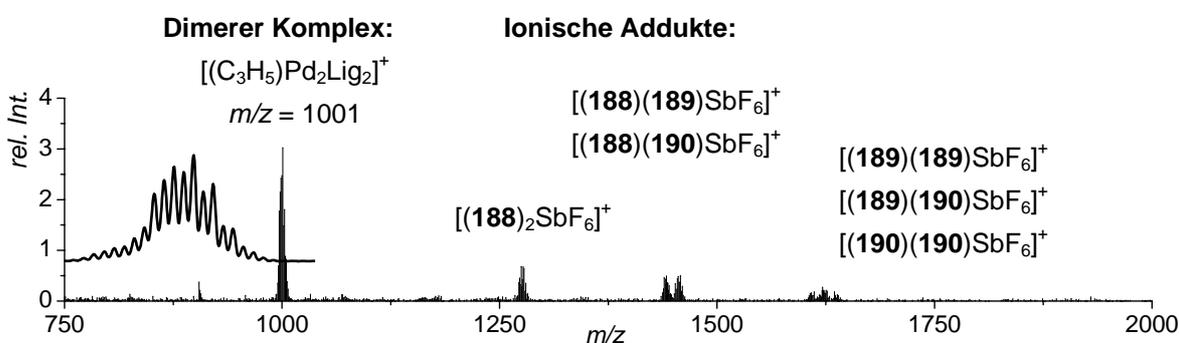


Abbildung 65. Die starke Vergrößerung eines Ausschnitts des Spektrums aus Abbildung 64 zeigt neben ionischen Addukten ($m/z > 1250$) auch ein schwaches Signal bei $m/z = 1001$ mit ca. 3% relativer Intensität. Das Isotopenmuster deutet auf ein Ion mit zwei Palladiumatomen hin.²

Die Signale mit Massen von $m/z > 1250$ gehören zu ionischen Addukten. Derartige Addukte bilden sich während des Elektrosprayprozesses durch ionische Wechselwirkungen zwischen Kationen und Anionen, in diesem Fall zwischen jeweils zwei kationischen Allylkomplexen **188**, **189** oder **190** und einem Gegenion Hexafluoroantimonat. Jedes von ihnen enthält folglich zwei Palladiumatome, was die beobachteten Isotopenmuster erklärt.

Die Kombination zweier Präkatalysatorkationen mit einem Gegenion erklärt das Auftauchen des Signals bei $m/z \approx 1277$ ($[(188)_2SbF_6]^+$). Die zufällige Kombination eines der beiden Intermediatkationen mit einem Präkatalysatorkation und einem Gegenion führt zu einem Dublett von Signalen bei $m/z \approx 1442$ und $m/z \approx 1456$ ($[(188)(189)SbF_6]^+$ und $[(188)(003)SbF_6]^+$). Aus zwei Intermediatkationen und einem Gegenion entsteht ein Triplet mit Signalen bei $m/z \approx 1607$, 1621 und 1635 ($[(189)_2SbF_6]^+$, $[(189)(190)SbF_6]^+$ und $[(190)_2SbF_6]^+$). Die genannten Zusammensetzungen ließen sich durch MSMS-

² Das abgebildete Isotopenmuster im Profilmodus wurde zu einem späteren Zeitpunkt an einer Probe aufgenommen, die einen höheren Anteil des Dimers enthielt.

Experimente bestätigen, in denen das jeweilige Addukt isoliert und durch Kollision mit Heliumgas fragmentiert wurde. Dabei zerfielen alle Addukte in die ihnen zugrunde liegenden monomeren kationischen Komplexe.

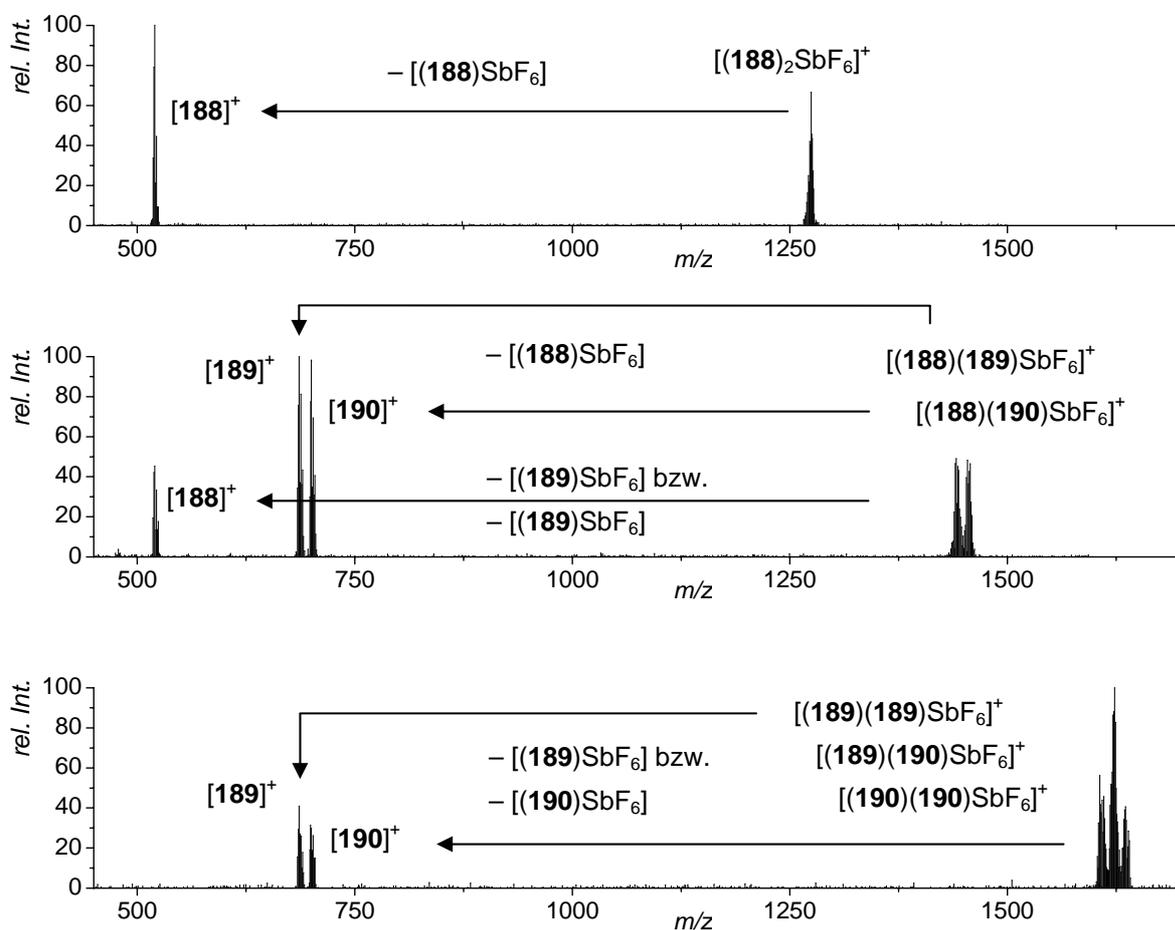
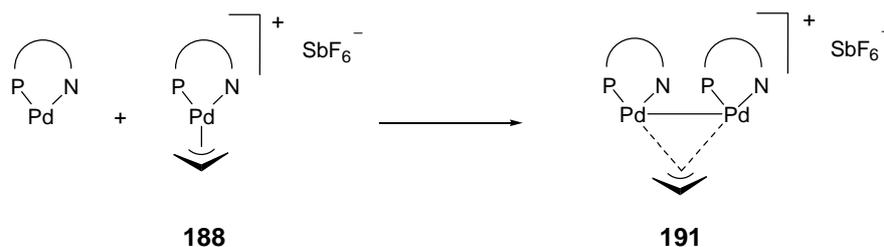


Abbildung 66. MSMS-Spektren der beobachteten ionischen Addukte aus Abbildung 65 bestätigen deren Zusammensetzung. Jedes Addukt lässt sich zu den erwarteten einzelnen Allylkationen fragmentieren.

Neben diesen ionischen Addukten tauchte bei $m/z = 1001$ ein weiteres Signal auf (Abbildung 65). Es ist das intensivste der Signale, die das charakteristische Isotopenmuster zweier Palladiumatome tragen. Da seine Masse mit der Summenformel $[(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Pd}_2\text{Lig}_2]^+$ übereinstimmt, wurde hierfür in Analogie zu den Resultaten von KONINGSBERGER und VAN LEEUWEN ein Komplex der Struktur **191** erwartet (Schema 47).



Schema 47. Das detektierte ESI-MS-Signal bei $m/z = 1001$ lässt sich mit einem dimeren Komplex der Struktur **191** erklären.

Das MSMS-Spektrum dieses Signals zeigt den erwarteten Zerfall zu **188**, sowie zwei weitere Fragmente mit dem Massenunterschied eines Palladiumatoms ($M_{\text{Pd}} = 106$ Da).

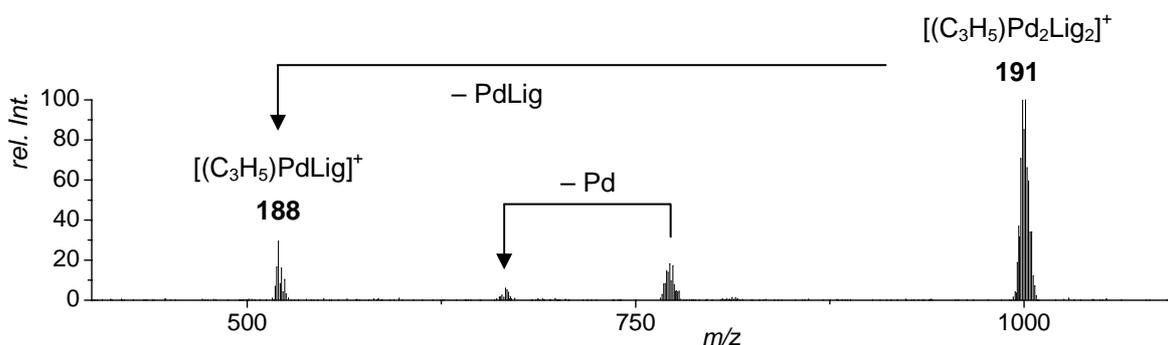
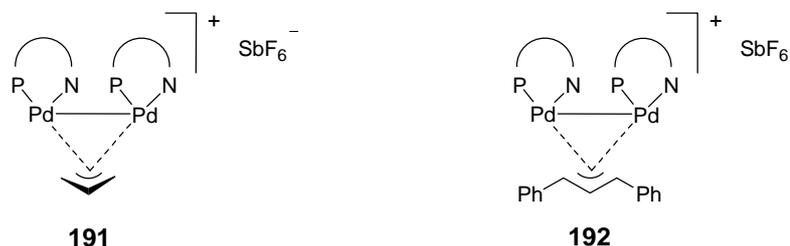


Abbildung 67. MSMS-Spektrum der beobachteten Dimers **191**.

Dimer **191** entsteht aus dem Präkatalysator **188** und trägt folglich einen unsubstituierte Allylliganden. In einer Katalyse kann es sich jedoch nur in der Startphase bilden, solange der Präkatalysator **188** vorhanden ist. Nach dessen vollständiger Aktivierung trägt der Katalysator im *resting-state* des Katalysezyklusses einen Allylliganden mit zwei Phenylsubstituenten und sollte hieraus das analoge Dimer **192** bilden.



Die Bildung dieses Dimers **192** ließ sich in einem zweiten Experiment ebenfalls beobachten ($m/z = 1153$, Abbildung 68). Dazu verwendete man für die Screeningreaktion anstelle des Präkatalysators **188** den Allylkomplex **193**, der bereits dem Katalyseintermediat entspricht.

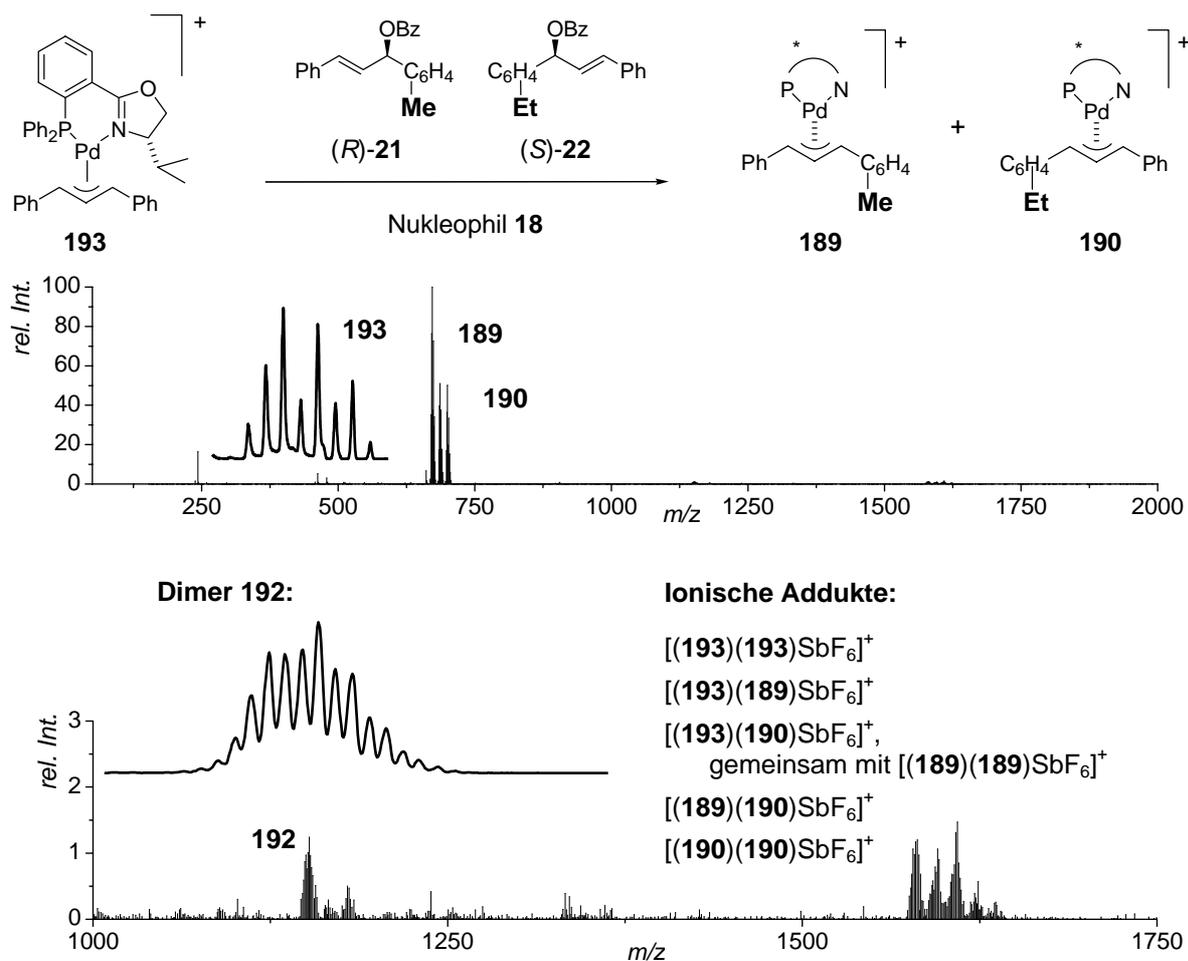


Abbildung 68. Screeningresultat ausgehend von Komplex **193**. Das ESI-MS-Spektrum zeigt wieder die Unselektivität des PHOX-Liganden (oben). Die starke Vergrößerung eines Ausschnitts zeigt neben ionischen Addukten ($m/z > 1500$) bei $m/z = 1153$ das Signal des Dimers **192** mit ca. 1.5% relativer Intensität (unten). Zwei 14 und 28 Dalton schwerere Signale sind vermutlich ebenfalls Dimeren zuzuordnen, die analog aus **189** und **190** entstanden und die schwereren massenmarkierten Allylliganden tragen.

Die Zusammensetzung des Dimers **192** wird besonders anschaulich durch dessen Fragmentierungsmuster in einem MSMS-Experiment belegt (Abbildung 69).

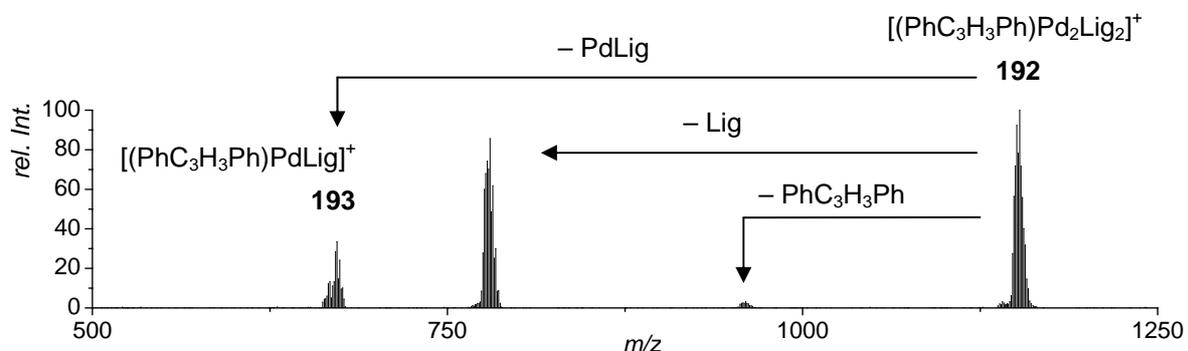


Abbildung 69. MSMS-Spektrum des Dimers **192**. Bei Kollision mit Heliumatomen verliert das Dimer entweder sein Allylfragment, einen Liganden oder sogar einen Liganden zusammen mit einem Palladiumatom.

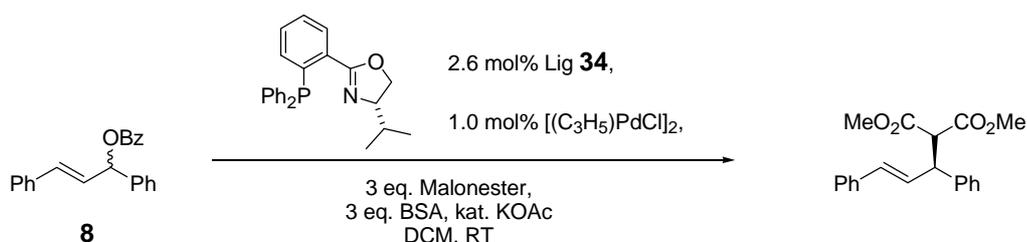
Dimer **192** verliert bei Kollision mit Heliumatomen entweder sein Allylfragment, einen Liganden oder einen Liganden zusammen mit einem Palladiumatom. Die letzte Fragmentierung entspricht netto einer Umkehrung der Dimerisierung, da hierbei aus dem Dimer **192** wieder der monomere Komplex **193** entsteht.

In den beschriebenen Screeningreaktionen betragen die Intensitäten der Dimersignale **191** und **192** nur 3% bzw. 1% relativ zu den Signalen der jeweiligen Präkatalysatoren. Letztere waren mit 2 mol% eingesetzt worden und jeweils bereits ungefähr zur Hälfte zu den Intermediaten **189** und **190** umgewandelt. Der Anteil der detektierten Dimere **191** und **192** an den Reaktionsmischungen betrug demnach nicht mehr als 0.03 mol% bzw. 0.01%, was die Empfindlichkeit der ESI-Massenspektroskopie zum Nachweis geladener Katalysatorspezies eindrucksvoll illustriert.

8.3 Palladium-Dimere in einer Katalyse

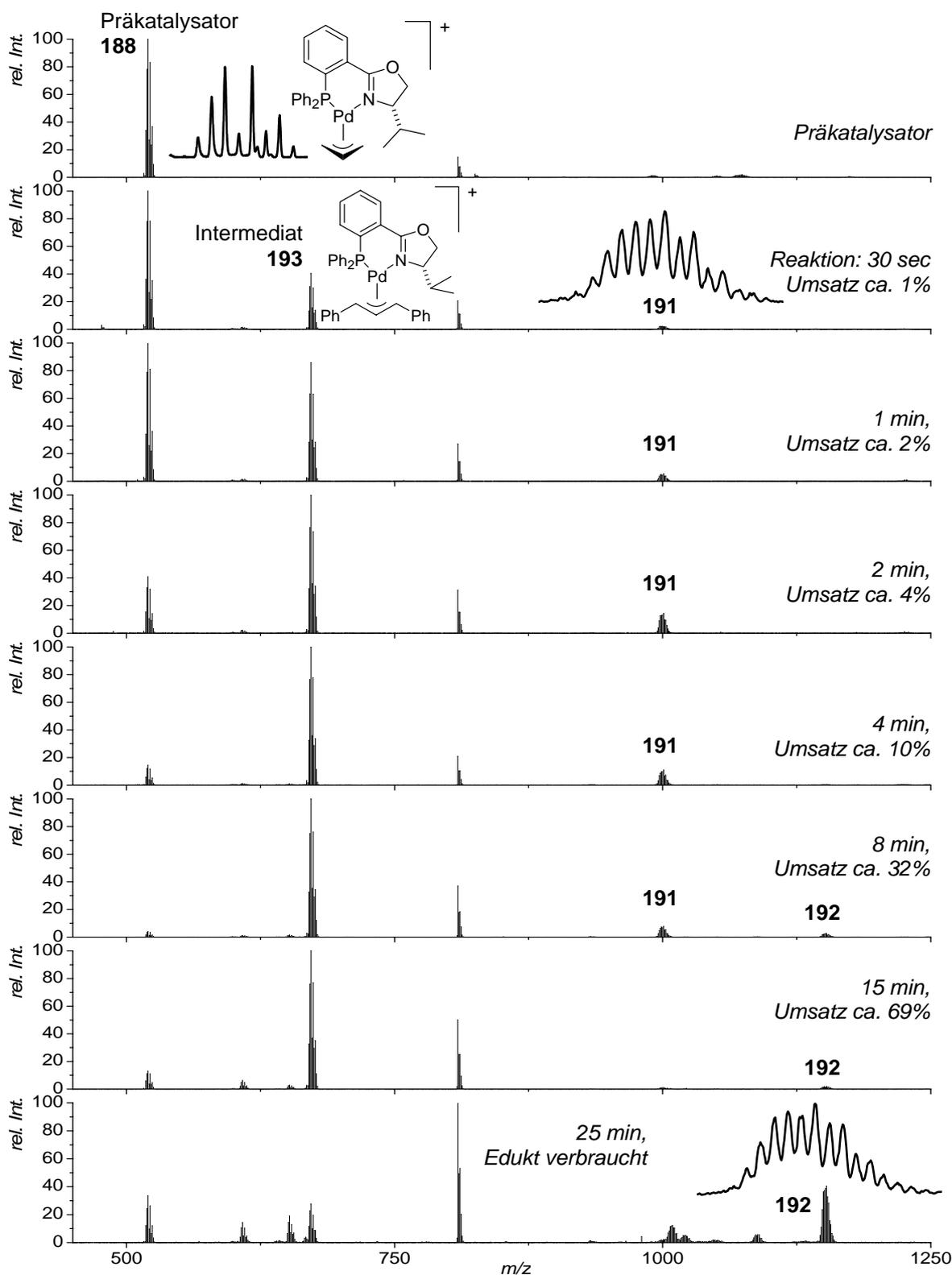
In den beiden vorausgegangenen Experimenten waren die Dimere **191** und **192** unter Screeningbedingungen detektiert und untersucht worden. Diese Bedingungen entsprechen in ihrer Katalysatorbeladung und -konzentration weitgehend typischen Katalysebedingungen. Allerdings unterscheiden sie sich von einer „echten“ Katalyse dadurch, dass das Nukleophil limitierend eingesetzt wird, wodurch der Katalysezyklus nach dessen vollständigem Verbrauch selbstständig stoppt.

Im Folgenden wurde die Bildung beider Dimere auch in einer laufenden Katalyse nachgewiesen (Schema 48). Dazu wurde aus dem PHOX-Liganden **34** und Allylpalladiumchlorid-Dimer *in-situ* ein Präkatalysator generiert. Seine Zugabe zu einer Lösung aus Substrat **8**, Malonester, BSA und katalytischen Mengen suspendierten Kaliumacetats startete die Katalyse.



Schema 48. Einer typischen Katalyse wurden zu verschiedenen Zeitpunkten kleine Proben entnommen und mittels ESI-MS analysiert. Dabei konnten beide Dimere **191** und **192** nachgewiesen werden.

Dem Reaktionsgemisch wurden zu verschiedenen Zeitpunkten kleine Proben entnommen, verdünnt und mittels ESI-MS und HPLC analysiert (Abbildung 70).



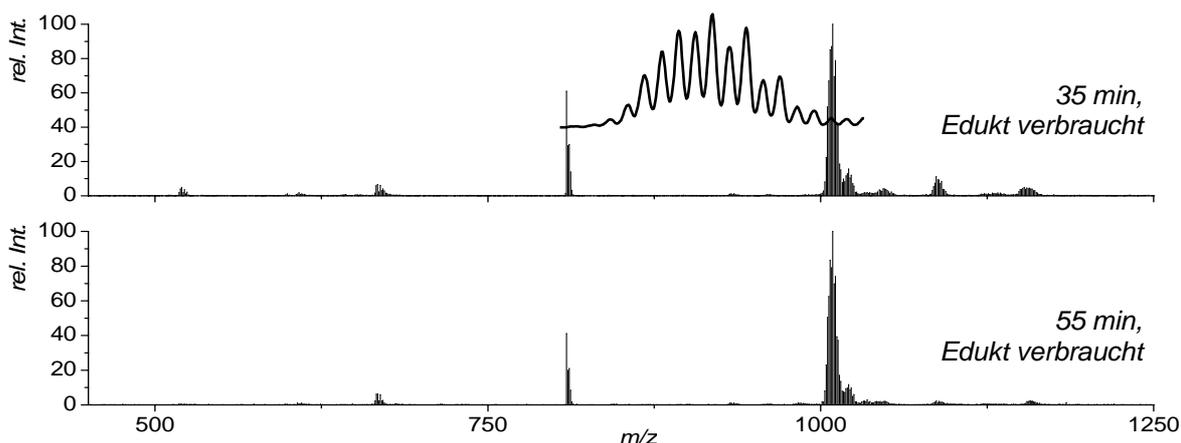


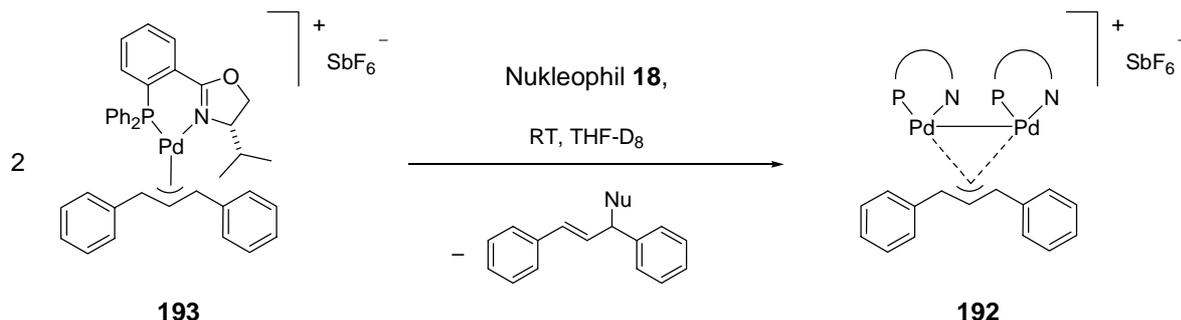
Abbildung 70. ESI-MS-Spektren einer Katalyse zu verschiedenen Zeitpunkten. Unmittelbar nach Reaktionsstart wird Dimer **191** sichtbar. Nach 4-8 Minuten lässt sich Dimer **192** detektieren. Nach vollständigem Verbrauch des Substrats erscheint das Signal einer bislang noch nicht identifizierten dimeren Spezies bei $m/z \approx 1009$. (Das Signal bei $m/z = 809$ geht auf eine Verunreinigung des Spektrometers zurück).

Unmittelbar nach Reaktionsstart wird das aus dem Präkatalysator entstehende Dimer **191** detektierbar. Nach 4-8 Minuten Reaktionszeit ist der Präkatalysator **188** weitgehend aktiviert und die Signalintensität des Dimers **191** beginnt wieder abzunehmen. Demnach scheint Dimer **191** entweder über einen reversiblen Bildungsprozess wieder in den Katalysezyklus zurückzukehren oder aber es reagiert über weitere Folgereaktionen ab.

Zeitlich verzögert entsteht das aus dem Katalyseintermediat **193** hervorgehende Dimer **192** mit substituiertem Allylliganden. Seine Signalintensität erreicht nach vollständigem Verbrauch des Substrats kurzzeitig ein Maximum. Anschließend nimmt sie rasch ab und eine neue bislang nicht identifizierte Spezies mit dem Isotopenmuster eines weiteren Palladiumdimers bei $m/z \approx 1009$ beginnt zu dominieren.

8.4 ESI-MS-Titration

Nachdem es gelungen war, die Bildung der Dimere **191** und **192** unter Screening- und Katalysebedingungen als Nebenreaktion zu beobachten, wurde im Folgenden nach einer präparativen Darstellung gesucht. Erwartet wurde, dass die Dimerisierung in Abwesenheit von Substrat zur Hauptreaktion werden sollte. Eine stöchiometrische Umsetzung des Monomers **193** sollte ein halbes Äquivalent des Nucleophils **18** erfordern (Schema 49).



Schema 49. Präparative Darstellung des Dimers **192**.

Um diese Synthese und ihre Stöchiometrie zu testen wurde eine klare gelbe Lösung von **193** in THF-D₈ in Abständen von 5 Minuten mit kleinen Portionen von je 0.1 Äquivalenten Nucleophil **18** versetzt. Dabei war jeweils unmittelbar nach erfolgter Zugabe eine deutliche Farbvertiefung zu beobachten. Vor jeder Zugabe wurde eine Probe entnommen, verdünnt und mittels ESI-MS analysiert. Abbildung 71 gibt die erhaltenen ESI-MS-Spektren in Abhängigkeit von der zugegebenen Menge Nucleophil wieder.

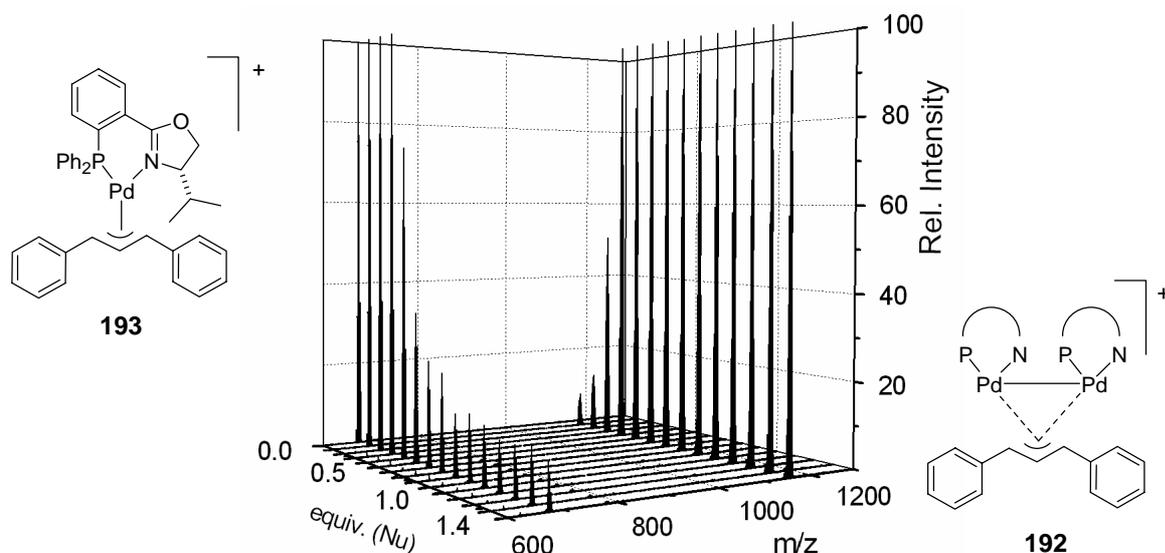


Abbildung 71. ESI-MS-Spektren zeigen die fortschreitende Dimerisierung des Monomers **193** in das Dimer **192** in Abhängigkeit von der schrittweise zugegebenen Menge Nucleophil **18**.

Die Spektren zeigen, wie das Monomer schrittweise in das Dimer umgewandelt wird. Das Dimer wird schnell zur Hauptkomponente (ab 0.4 Äquivalenten Nu), jedoch bleibt das Monomer auch nach Zugabe größerer Mengen Nukleophils als schwaches Signal sichtbar.

Will man die Verhältnisse von Monomer und Dimer anhand dieser ESI-MS-Spektren vergleichen, so muss beachtet werden, dass das Dimer seine Gesamtsignalintensität aufgrund seiner zwei Palladiumatome jeweils über deutlich mehr Isotope verteilt als das Monomer. Ein Vergleich der Signalintensitäten darf deshalb nicht nur die häufigsten Isotopenverteilungen berücksichtigen, sondern sollte anhand der Summen der Intensitäten aller Isotope jedes Signals erfolgen. Abbildung 72 zeigt die so bestimmte Entwicklung des Verhältnisses der beiden Spezies.

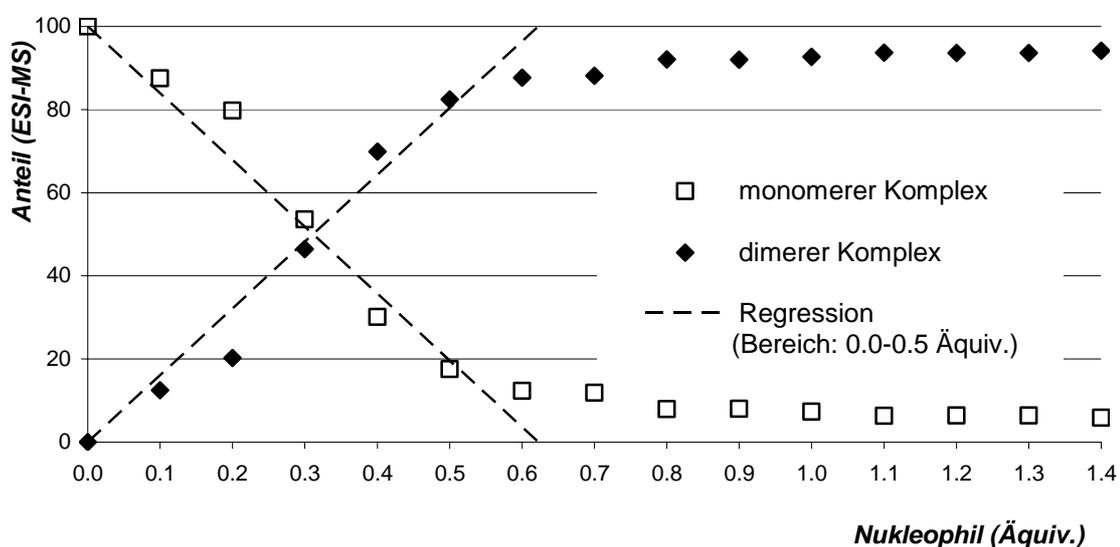


Abbildung 72. Anteile der monomeren und dimeren Komplexe. Zur Berechnung wurden für beide Spezies die ESI-MS-Signalintensitäten aller Isotope aufsummiert und die Summen miteinander verglichen.

Nach Zugabe von insgesamt 1.4 Äquivalenten Nukleophil wurde die Probe mittels NMR untersucht (Abbildung 73). Das ^{31}P -NMR-Spektrum zeigt fast ausschließlich das Dimer **192** mit einer signifikanten $^3J_{\text{PP}}$ -Kopplung von 128 Hz. Das Signal des Monomers ($\delta = 21.2$ ppm, *exo*-Isomer) ist vollständig verschwunden.³

³ Die Spezies, die das Signal bei $\delta = 25.8$ ppm verursacht ist unbekannt. Hierbei könnte es sich um das *endo*-Isomer des Monomers ($\delta = 25.5$ ppm) handeln. Allerdings wird dieses in Lösung üblicherweise als Mindermenge (11%) im Gleichgewicht mit dem *exo*-Isomer (89%, $\delta = 21.2$ ppm) vorgefunden.

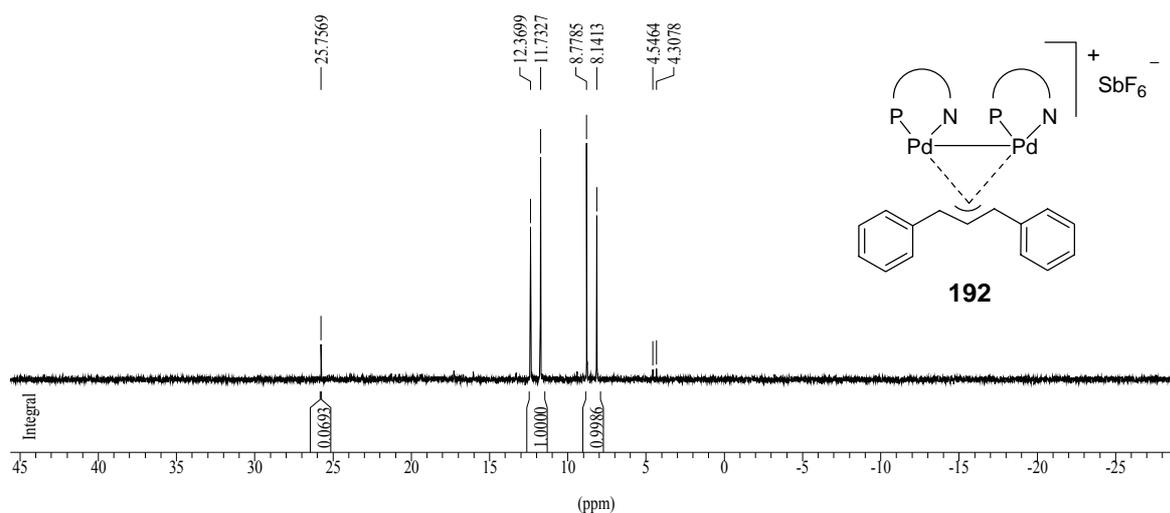


Abbildung 73. Das ^{31}P -NMR-Spektrum der Reaktionsmischung nach Zugabe von 1.4 Äquivalenten Nukleophil zeigt Dimer **192** mit seiner signifikanten $^3J_{\text{PP}}$ -Kopplung von 128 Hz.

Der im zugehörigen ESI-MS-Spektrum detektierte kleine Anteil des Monomers ist also nicht Bestandteil des Reaktionsgemischs, sondern ein Fragment des Dimers. Eine Fragmentierung des Dimers **192** zum Monomer **193** war bereits zuvor unter MSMS-Bedingungen beobachtet worden (Abbildung 69).

Aus Abbildung 72 lässt sich ablesen, dass zur vollständigen Dimerisierung des Monomers **193** ungefähr 0.62 Äquivalente des Nukleophils benötigt wurden. Berücksichtigt man, dass die aufgenommenen ESI-MS-Spektren den Anteil des gebildeten Dimers aufgrund seiner Fragmentierung etwas zu gering wiedergeben, so ist der wahre Bedarf an Nukleophil vermutlich noch etwas geringer. Erwartet worden war ein Bedarf von einem halben Äquivalent Nukleophil (Schema 49, S. 128). Das Ergebnis der ESI-MS-Titration stimmt demnach mit dieser Erwartung recht gut überein.

8.5 UV-Vis-Charakterisierung

Bei der Umsetzung des monomeren Komplexes **193** mit dem Nukleophil **18** war das Auftauchen einer intensiven Orangefärbung beobachtet worden. Allerdings besitzt der eingesetzte monomere Komplex **193** bereits selbst eine Gelbfärbung. Die folgende UV-Untersuchung wurde deshalb mit dem farblosen analogen Komplex **188** durchgeführt.

Abbildung 74 zeigt die UV-Vis-Spektren des Monomers **188** und des wie zuvor beschrieben *in-situ* dargestellten Dimers **191** als Lösungen in THF. Während das Monomer oberhalb von $\lambda = 350$ nm fast keine Absorption zeigt, besitzt das Dimer bei $\lambda = 352$ nm ein deutliches Absorptionsmaximum.

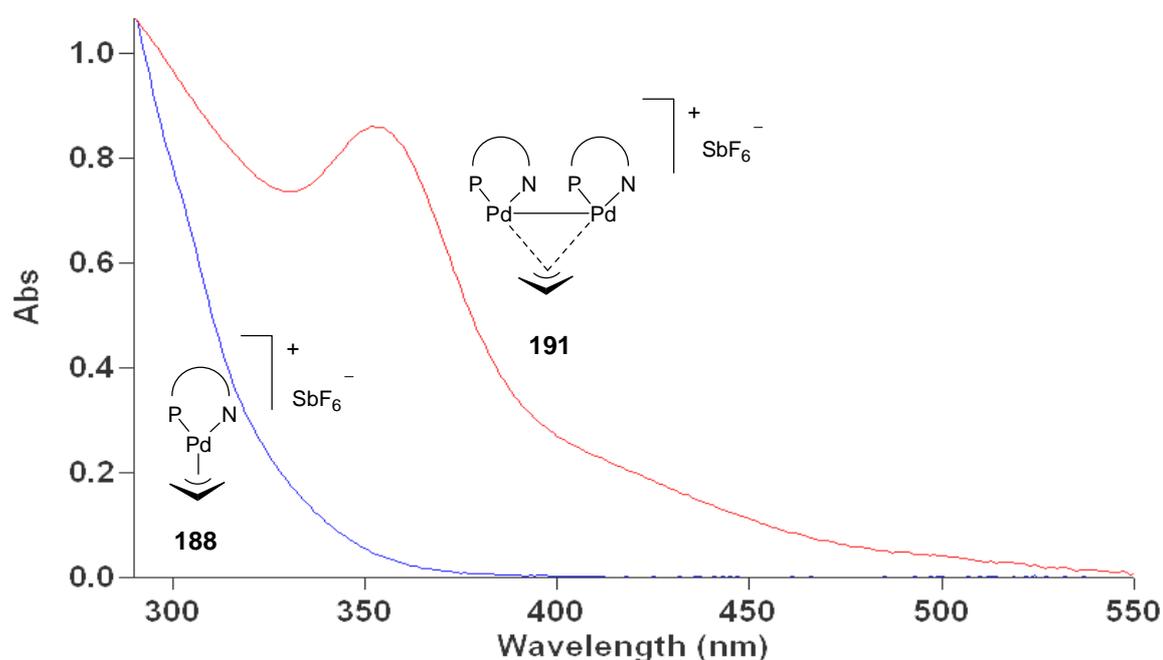


Abbildung 74. UV-Vis-Spektren des Monomers **188** als 100 μM Lösung in THF, sowie des *in-situ* erzeugten Dimers **191** als 40 μM Lösung in THF.

KONINGSBERGER und VAN LEEUWEN erzeugten das von ihnen untersuchte Dimer ebenfalls *in-situ* aus [(1,1-Dimethylallyl)Pd(dppe)]OTf und Piperidin und beobachteten zwei Maxima bei $\lambda \approx 430$ nm und $\lambda \approx 490$ nm.^[60] Diese Maxima liegen im Vergleich zu dem des Dimers **191** rotverschoben, was belegt, dass die beiden Pd₂-Einheiten mit vier Phosphor- bzw. zwei Phosphor- und zwei Stickstoffliganden elektronisch unterschiedliche Umgebungen besitzen. Zusätzlich muss beachtet werden, dass die beiden Dimere in verschiedenen Lösungsmitteln (Aceton und THF) gemessen wurden, die unterschiedliche solvatochrome Effekte ausüben können.

Für die erste UV-Vis-Messung war das stark absorbierende Dimer mit einer Konzentration von $c \approx 10 \text{ mM}$ erzeugt und nachträglich verdünnt worden. Nun wurde die Bildung des Dimers **191** nochmals zeitaufgelöst untersucht. Dazu mischte man direkt in der Messküvette des Spektrometers eine stark verdünnte Lösung des Monomers mit einer ebenso verdünnten Lösung des Nucleophils **18** und verfolgte die Entwicklung des UV-Vis-Spektrums über eine Stunde hinweg. Da die Dimerbildung nun bei ca. 100fach geringerer Konzentration ($c_{\text{Dimer}} = 100 \text{ }\mu\text{M}$) erfolgte, verlangsamte sich die Reaktion deutlich, so dass von ihr mehrere zeitaufgelöste Spektren aufgenommen werden konnten (Abbildung 75).

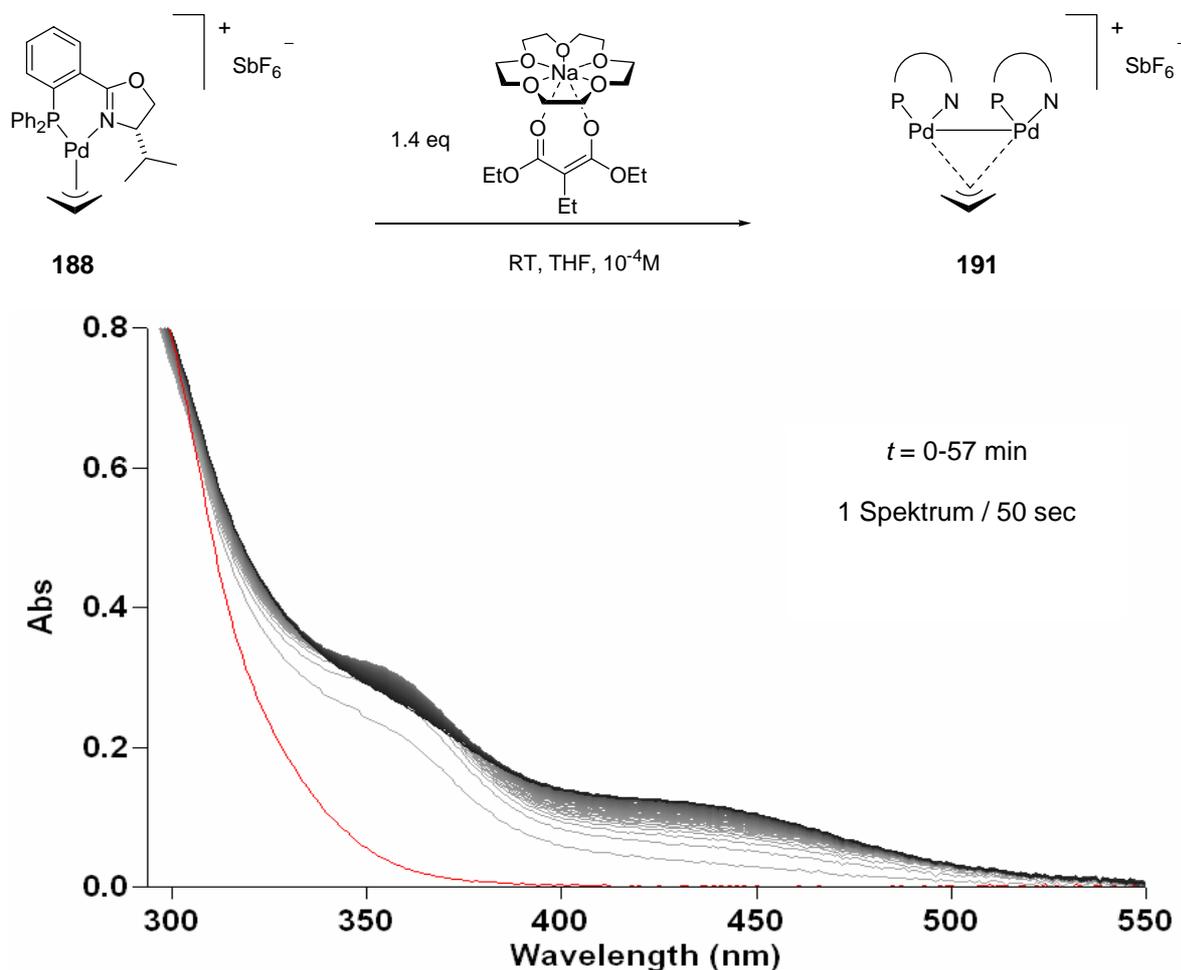


Abbildung 75. Zeitaufgelöste UV-Vis-Spektren zeigen die Bildung des Dimers **191** und dessen Abreagieren.

Die zahlreichen nacheinander aufgenommenen Spektren lassen sich in zwei zeitliche Abschnitte unterteilen (Abbildungen 76 und 77). Innerhalb der ersten ca. 17 Minuten war die Bildung des Dimers anhand der Absorptionzunahme bei seinem Maximum ($\lambda = 352 \text{ nm}$) klar zu erkennen. Gleichzeitig stieg auch die Absorption im Wellenlängenbereich $\lambda = 400-450 \text{ nm}$ an (Abbildung 76).

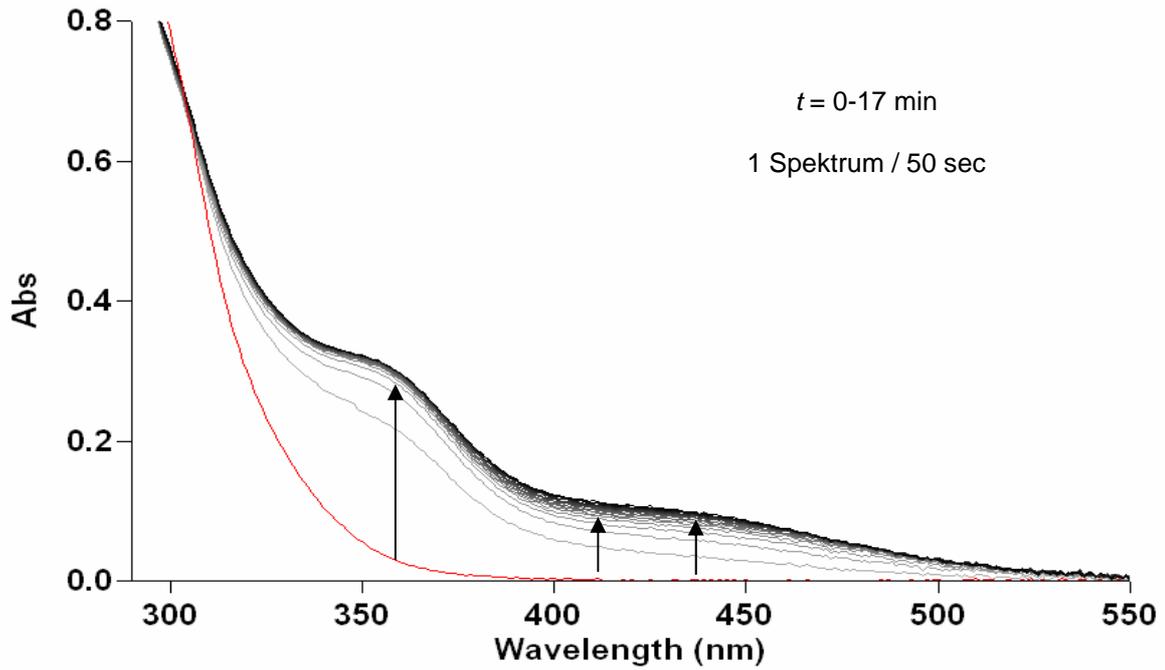


Abbildung 76. Zeit aufgelöste UV-Vis-Spektren der ersten 17 Minuten der Dimerbildung.

In den folgenden 40 Minuten nahm die Absorption am Maximum des Dimers wieder ab, während sie gleichzeitig im Wellenlängenbereich $\lambda = 400-450 \text{ nm}$ weiter zunahm (Abbildung 77).

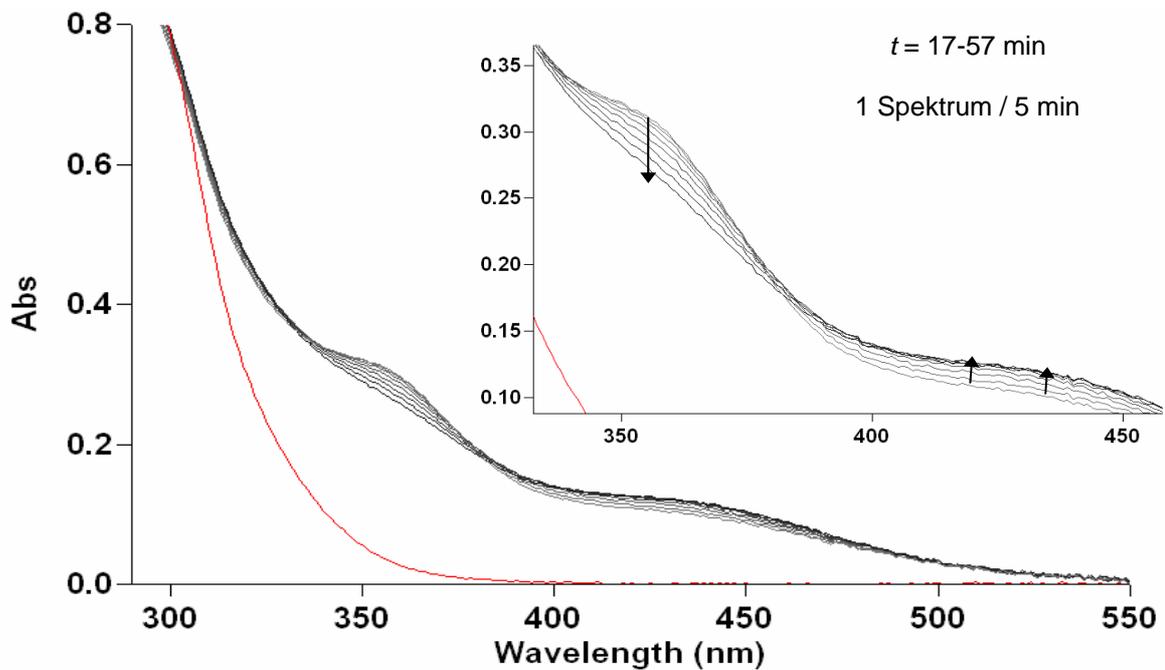


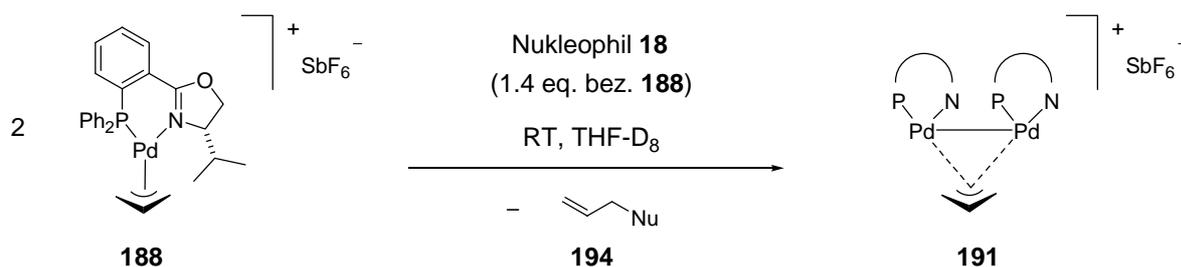
Abbildung 77. Zeit aufgelöste UV-Vis-Spektren des Zeitraums 17-57 Minuten der Dimerbildung.

Die Spektren dieser beiden Zeiträume dokumentieren zwei verschiedene Prozesse. Sofort nach der Zugabe des Nukleophils begann die Bildung des Dimers. Das Spektrum des reinen Dimers (Abbildung 74, S. 131) zeigt jedoch oberhalb von $\lambda = 400$ nm eine schwächere Absorption als die hier beobachtete. Offensichtlich setzte gleichzeitig eine langsamere zweite Reaktion ein, die die Absorption auch im Bereich $\lambda = 400$ -450 nm ansteigen ließ. Die Absorption dieses Wellenlängenbereichs nahm auch einige Zeit später noch weiter zu, während die Absorption am Maximum des Dimers wieder abzunehmen begann. In einem späteren NMR-Experiment konnte gezeigt werden, dass die Bildung des Dimers reversibel verläuft (Kap. 8.8). Damit scheint die langsamer verlaufende zweite Reaktion entweder das Dimer oder das mit ihm im Gleichgewicht liegende Monomer zu verbrauchen.

Von einer ähnlichen Entwicklung der UV-Vis-Spektren berichten auch KONINGSBERGER und VAN LEEUWEN. Bei ihrer Reaktion (Schema 45) beobachteten sie von Beginn an die Entstehung zweier deutlich erkennbarer Maxima, die sie einer Mischung von Palladium-Dimeren und -Trimeren zuschrieben. Später verschwanden beide Maxima wieder und das Reaktionsgemisch begann mit einer für Kolloide typischen breiten Bande bis $\lambda = 390$ nm stark zu absorbieren. Hieraus schlossen sie, dass die Dimere und Trimere Vorstufen der Kolloide wären.

8.6 NMR-Charakterisierung

Für eine NMR-Charakterisierung wurde nochmals Komplex **188** mit 1.4 Äquivalenten des Nukleophils **18** versetzt. Beim Vereinigen der beiden farblosen klaren Lösungen trat wiederum sofort eine intensive Orangefärbung auf. Die Reaktionslösung wurde auf -20 °C abgekühlt und bei dieser Temperatur NMR-spektroskopisch charakterisiert. Das ^{31}P -NMR-Spektrum der Reaktionsmischung zeigt für das Dimer **191** wiederum ein Paar von Dubletts mit einer Kopplungskonstante von $^3J_{\text{PP}} = 150$ Hz (Abbildung 78).



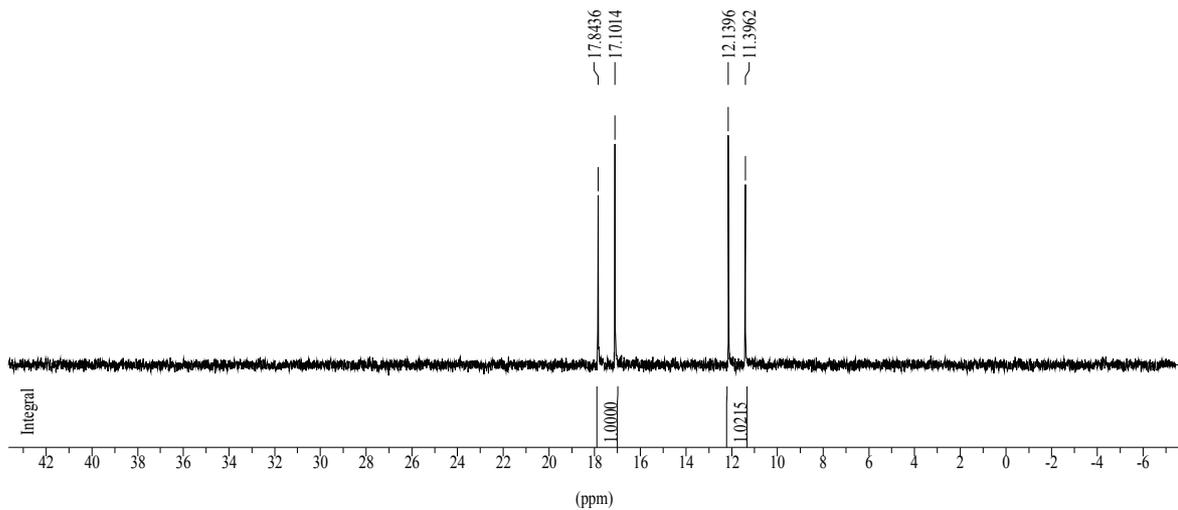


Abbildung 78. Präparative Darstellung und ^{31}P -NMR-Spektrum des Dimers **191**.

Für die Zusammensetzung der Reaktionsmischung aus Dimer **191**, restlichem Nukleophil **18** und entstandenem Allylmalonat **194** ist aufgrund der gewählten Stöchiometrie ein Verhältnis von 1.00:1.80:1.00 zu erwarten. Durch Vergleich typischer Protonenintegrationen konnte es experimentell auf 1.00:1.86:1.20 bestimmt werden, was nur wenig von der Erwartung abweicht. Dies und das ^{31}P -NMR-Spektrum, das nur eine Spezies zeigt, belegen, dass die Umwandlung des monomeren Komplexes in das Dimer relativ vollständig und ohne detektierbare Bildung weiterer Oligomere ablief. Dennoch zeigt das ESI-MS-Spektrum der Reaktionsmischung ein intensives Signal für den monomeren Komplex **188**. Offensichtlich fragmentiert Dimer **191** während des Ionisationsprozesses im ESI-MS wieder anteilig zum Monomer **188**.

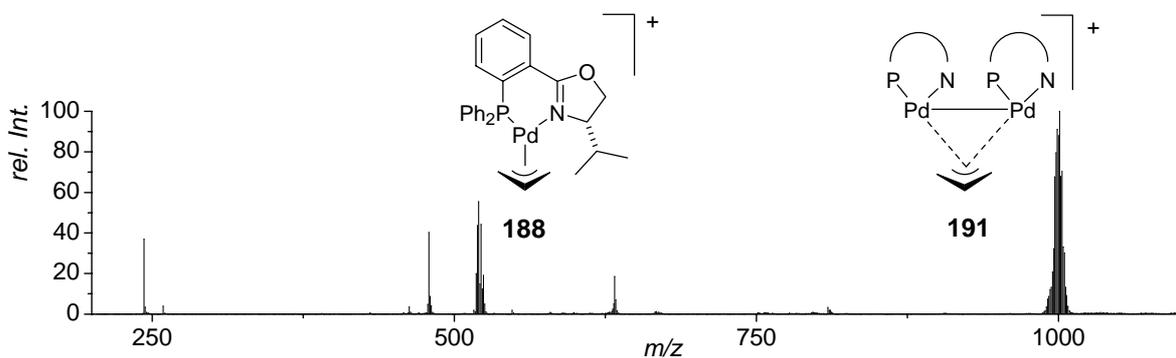


Abbildung 79. Das ESI-MS-Spektrum einer in-situ dargestellten Lösung des Dimers **191** zeigt auch unter milden Desolvationsbedingungen das Monomer **188** als Fragment. Daneben sind bei $m/z = 243$ und $m/z = 479$ die durch das Nukleophil verursachten Signale der Komplexe $[\text{Na}(15\text{-c-}5)]^+$ und $[\text{K}(15\text{-c-}5)]^+$ sichtbar.

Die NMR-Spektren zeigen Signale zweier PHOX-Liganden in einer fast C_2 -symmetrischen Anordnung. Abbildung 80 gibt die aus NO-Kontakten hergeleitete relative Ausrichtung der beiden Liganden wider. Die Liganden sind so ausgerichtet, dass die Protonen der Oxazolinringe D und H jeweils nur Kontakte zu den *ortho*-Positionen der ihnen gegenüberliegenden Aromaten G und C detektieren lassen. Die *meta*-Protonen zeigen keine NO-Kontakte.

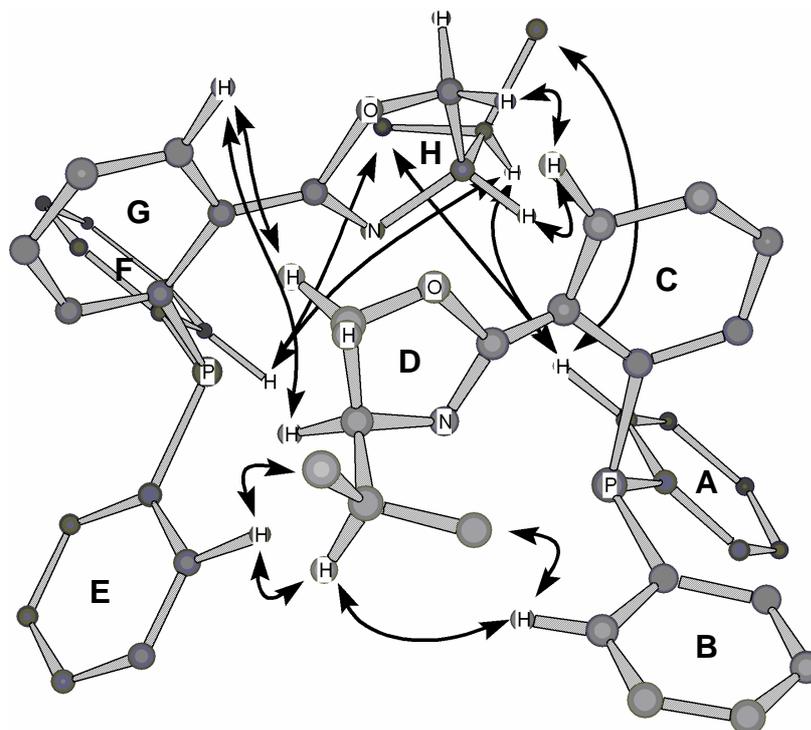


Abbildung 80. Zahlreiche beobachtete NO-Kontakte zwischen den beiden Liganden des Dimers **191** belegen deren C_2 -symmetrische Anordnung (Chem3D; Pd_2 - und C_3H_5 -Einheit nicht abgebildet).

Die grosse Phosphor-Phosphor-Kopplungskonstante lässt auf eine kurze Brücke zwischen den beiden Phosphoratomen schliessen, während die starke UV-Vis-Absorption des Dimers (s. Kap. 8.5) auf eine direkte Metall-Metall-Bindung hindeutet. Damit ist eine P-Pd-Pd-P-Brücke aus zwei kovalent verbundenen Palladiumatomen zwischen den Phosphoratomen wahrscheinlich (Abbildung 81).

Die Tatsache, dass beide PHOX-Liganden des Dimers unterschiedliche NMR-Signale liefern zeigt, dass die C_2 -Symmetrie durch die Koordination des gewinkelten Allylliganden aufgebrochen wird. Damit kann eine rasche „scheinbare Allylrotation“ ausgeschlossen werden. Ebenso wird der Allylligand nicht mit seiner C2-H-Bindung auf der C_2 -Symmetrieachse liegen. Vielmehr wird es von der Seite koordiniert und dabei so in der chiralen Umgebung fixiert, dass jedes seiner fünf Protonen unterschiedliche chemische Verschiebungen und NO-Kontakte zeigt. Eine sichere Zuordnung des C1-Allylkohlenstoffs

in die räumliche Nachbarschaft von P1, sowie von C3 neben P2 konnte aufgrund der beobachteten NO-Effekte und J_{PH} -Kopplungen zu den *syn*- und *anti*-Protonen des Allylliganden getroffen werden.

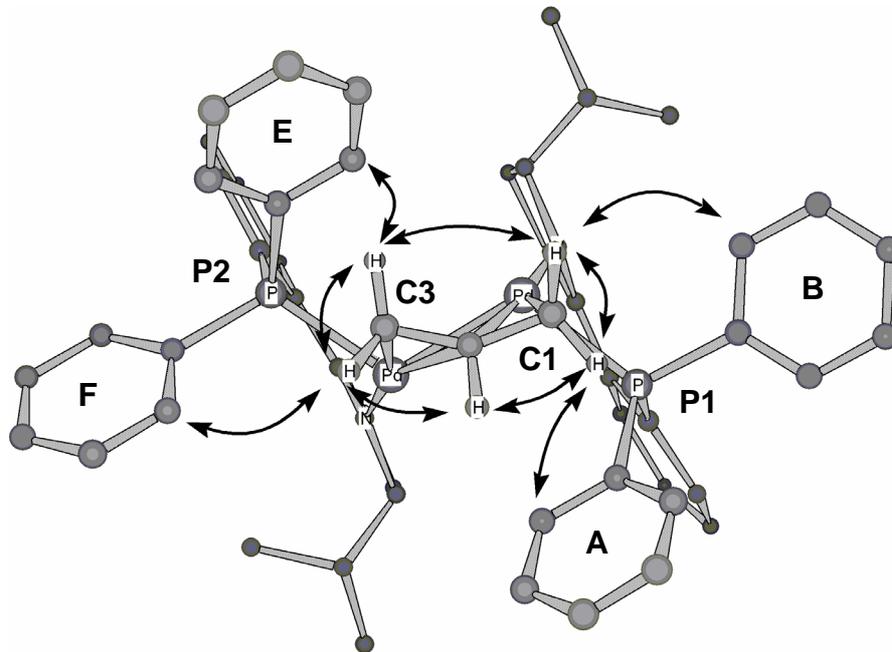


Abbildung 81. Der Allylligand durchbricht die C_2 -Symmetrie des Dimers **191**. Abgebildet sind die beobachteten NO-Kontakte zu den benachbarten Phenylringen. Der Allylligand ist bezogen auf die Pd-Pd-Achse vermutlich etwas im Uhrzeigersinn verdreht (Chem3D).

Bezogen auf die Palladium-Palladium-Achse liegt das Allylligand vermutlich etwas verdreht (Abbildungen 81 und 82). Darauf deuten mehrere Hinweise:

1. Das Proton C1- H_{syn} zeigt nur zu Ring A einen NO-Effekt. Wäre der Allylligand nicht verdreht, so wäre dieses Proton nicht auf Ring A, sondern auf Ring B gerichtet.
2. Beide Allyltermini scheinen über ähnliche Bindungsmodi koordiniert zu sein, da ihre chemischen Verschiebungen im ^{13}C -NMR mit 36.3 ppm (C1) und 37.7 ppm (C3) einander sehr ähnlich sind.
3. Wenngleich die Koordination beider Allyltermini ähnlich zu sein scheint, so koppeln die Allylprotonen dennoch sehr unterschiedlich zu den beiden Phosphoratomen. Beide Protonen des C1 zeigen eine Kopplung von 6-7 Hz zum näher gelegenen Phosphoratom P1 und gleichzeitig eine kleine Kopplung von 1-2 Hz zum entfernter gelegenen Phosphoratom P2. Dagegen zeigen die Protonen des C3 Kopplungen kaum eine Kopplung (C3- H_{anti} : 1 Hz) zum näher gelegenen P2 und keine Kopplung zu P1.

Die umgebenden aromatischen Ringe lassen auch verschiedene anisotrope Einflüsse auf die chemischen Verschiebungen der Allylprotonen erwarten. Die Protonen C3-H_{anti} und C2-H sind besonders stark „entschirmt“ (Abbildung 82).

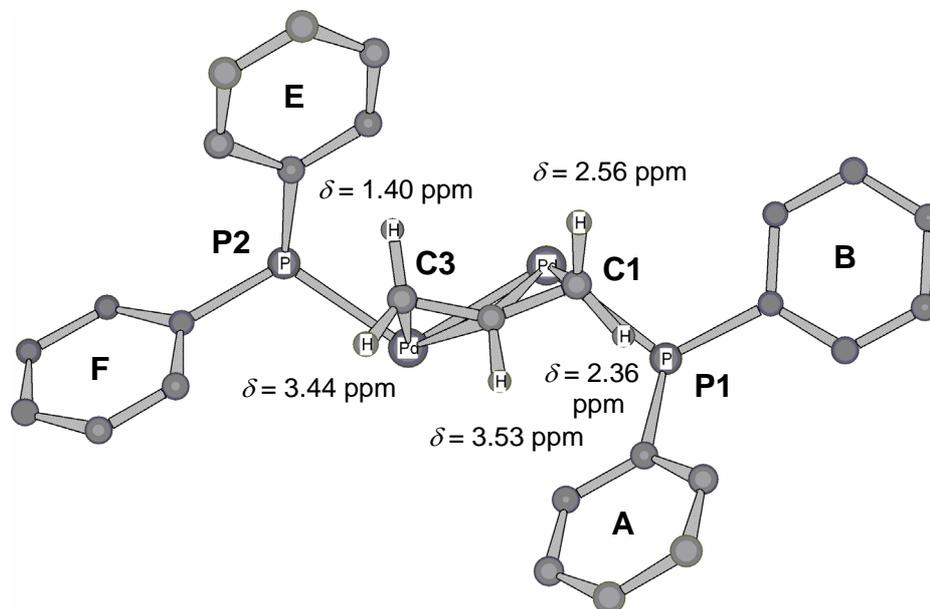


Abbildung 82. Chemische Verschiebung der Allylprotonen und ihre Orientierung relativ zu den umgebenden aromatischen Ringen (Chem3D, basierend auf ¹H-NMR in THF-D₈).

Im Einklang mit all diesen Befunden kann damit für Dimer **191** die folgende kationische Struktur vorgeschlagen werden:

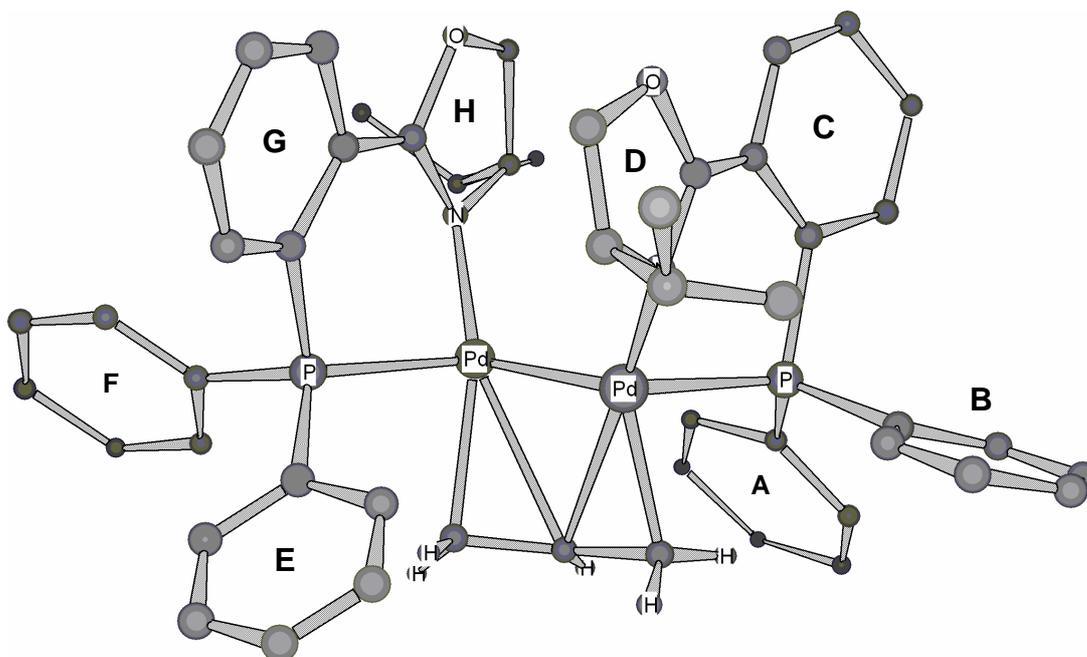


Abbildung 83. Strukturvorschlag für Dimer **191**, basierend auf NMR-Daten.

8.7 Röntgenstruktur

Im Anschluss an die Charakterisierung des Dimers **191** mittels NMR konnte eine Röntgenstruktur des analogen Dimers **192** erhalten werden (Abbildung 84). In Abwandlung zur zuvor gewählten Darstellung (Schema 49) wurde der monomere Komplex **193** mit nur 0.6 Äquivalenten Nukleophil **18** versetzt und sofort mit Ether und Pentan überschichtet. Dies lieferte das Dimer **192** in Form orangefarbener Einkristalle.

Die Röntgenstruktur des Dimers **192** zeigt sehr gute Übereinstimmung mit der zuvor ermittelten Lösungsstruktur des analogen Dimers **191**. Die C_2 -symmetrische Anordnung der zwei PHOX-Liganden wird durch den koordinierten Allylliganden aufgebrochen. Der Palladium-Palladium-Abstand beträgt 2.67\AA und entspricht damit fast genau dem EXAFS-Resultat VAN LEEUWENS.^[60]

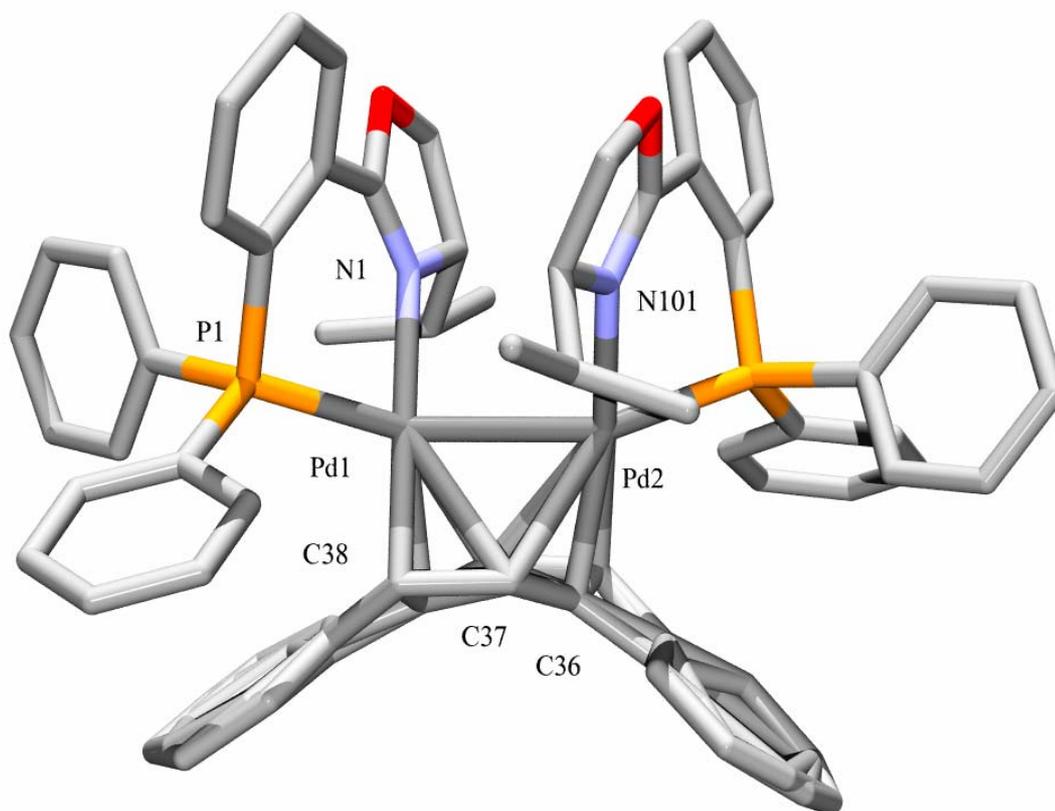


Abbildung 84. Röntgenstruktur des Dimers **192**. Abgebildet ist nur das Kation. Zusätzlich sind im Mischkristall Na-Kronenether-Kationen, Hexafluoroantimonat-Anionen und Lösungsmittelmoleküle enthalten.

Die Abstände der allylischen Kohlenstoffatome C36, C37 und C38 zu den beiden Palladiumatomen Pd1 und Pd2 sind in Tabelle 8 zusammengestellt. Jedes der beiden Palladiumatome befindet sich in direkter Nähe zu je zwei Kohlenstoffatomen. Das jeweils dritte allylische Kohlenstoffatom ist deutlich weiter entfernt, so dass eine Bindung ausgeschlossen werden kann. Der für monomere Allylpalladium-Komplexe typische η^3 -Bindungsmodus ist damit nicht möglich. Vielmehr scheint die Allyleinheit als doppelter η^2 -Ligand oder als η^1 - η^2 -Ligand zu koordinieren (Abbildung 85).

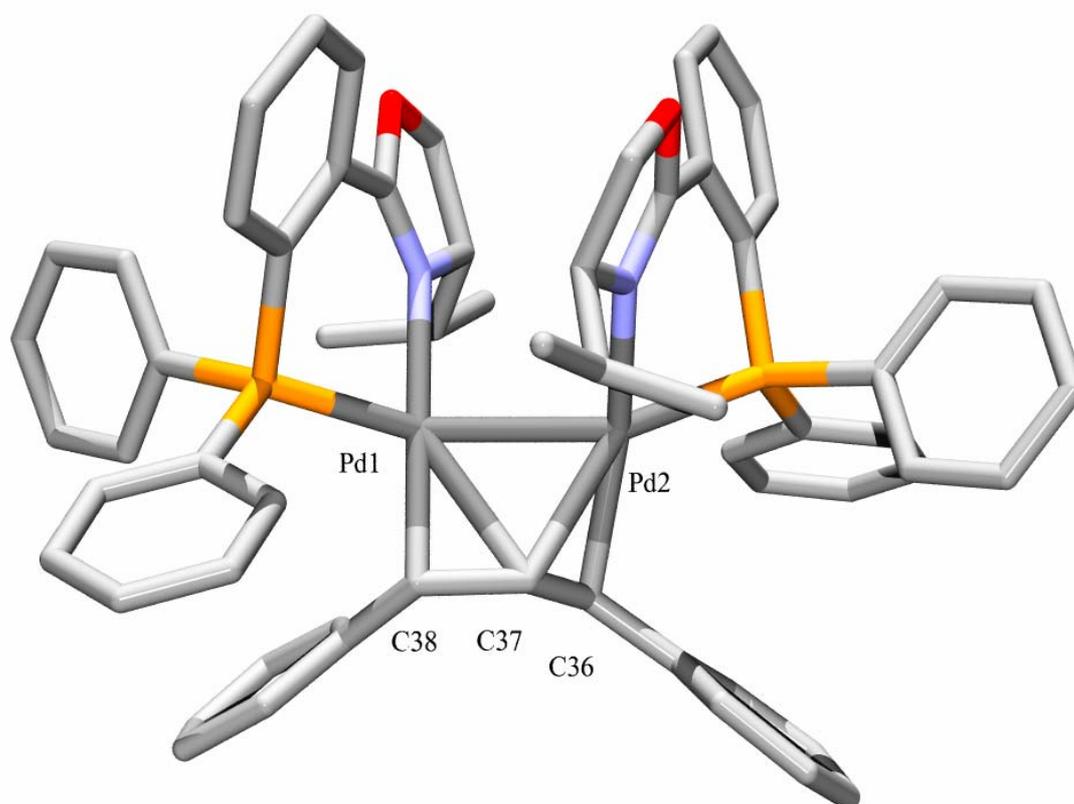


Abbildung 85. Röntgenstruktur des Dimers **192**. Jedes der beiden Palladiumatome kann nur zwei Kohlenstoffatome des Allylliganden koordinieren. (Abgebildet ist nur einer der beiden fehlgeordneten Allylliganden).

Tabelle 8. Ausgewählte Bindungsabstände.

D [Å]	Pd1	Pd2
C36	3.132 Å	2.160 Å
C37	2.413 Å	2.430 Å
C38	2.028 Å	3.224 Å

Der Allylligand liegt in einer *syn-anti*-Konfiguration⁴ vor und verursacht so eine statistische Fehlordnung des Kristalls. Es weicht stark von der Planarität ab und ist relativ zur Palladium-Palladium-Achse etwas gedreht. Diese Drehung erlaubt es beiden Palladiumatomen, jeweils eine annähernd quadratisch-planare Koordinationssphäre zu erreichen (Abbildung 86).

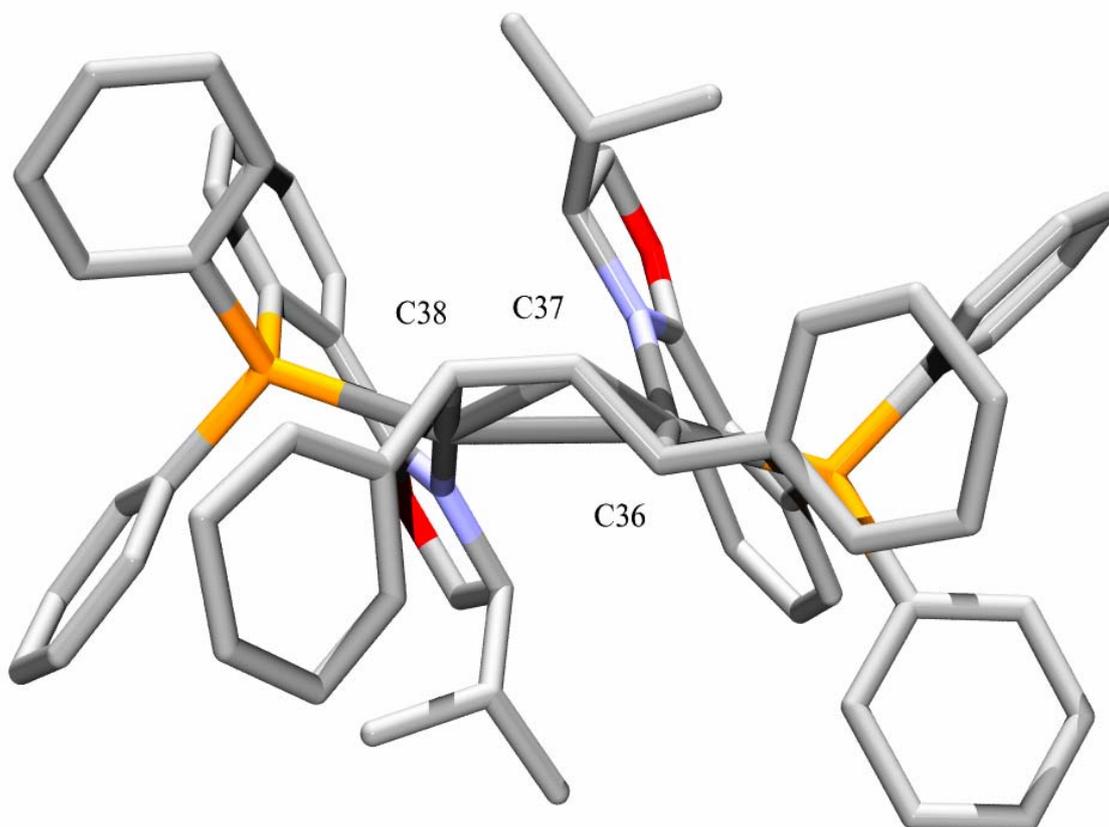


Abbildung 86. Röntgenstruktur des Dimers **192**. Der Allylligand liegt in einer *syn-anti*-Konfiguration vor. (Abgebildet ist nur einer der beiden fehlgeordneten Allylliganden)

Die im Kristall vorgefundene *syn-anti*-Konfiguration des Allylliganden ist bemerkenswert, da diphenylsubstituierte Allylliganden in monomeren Palladiumkomplexen meist eine gestreckte *syn-syn*-Konfiguration zeigen. Zur näheren Untersuchung dieses Befundes wurden in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Markus Meuwly von der Universität Basel die elektronischen Strukturen aller vier möglichen Konformere des Dimers mit Hilfe der Dichtefunktionaltheorie (DFT) berechnet. Für Palladium wurde dazu der LANL2DZ-, für Sauerstoff, Stickstoff und Phosphor der 6-31G*-, für Kohlenstoff und Wasserstoff der 3-21G*-Basissatz gewählt, woraus sich jeweils 1444 Gausfunktionen ergaben.

⁴*syn* und *anti* beziehen sich auf die Ausrichtung von C37-H relativ zu den Substituenten der Allyltermini. Der Allylligand in Abbildung 86 ist demnach am C36-Terminus *syn*- und am C38-Terminus *anti*-konfiguriert.

Ausgehend von der Röntgenstruktur wurde der Allylligand zunächst in alle vier möglichen relativen Konfigurationen ausgerichtet. Im Laufe der strukturellen Verfeinerungen wurden anschließend alle internen Koordinaten des Allylliganden minimiert. Auch die Phenylringe der PHOX-Liganden konnten sich dabei neu ausrichten. Die Resultate der DFT-Rechnungen sind in Abbildung 87 zusammengestellt und zeigen, dass sich aus der in der Röntgenstruktur vorgefundenen *syn-anti*-Konfiguration des Allylliganden der energetisch stabilste Komplex ergibt. Ihr folgen die Isomere *syn-syn-192*, *anti-anti-192* und *anti-syn-192*.

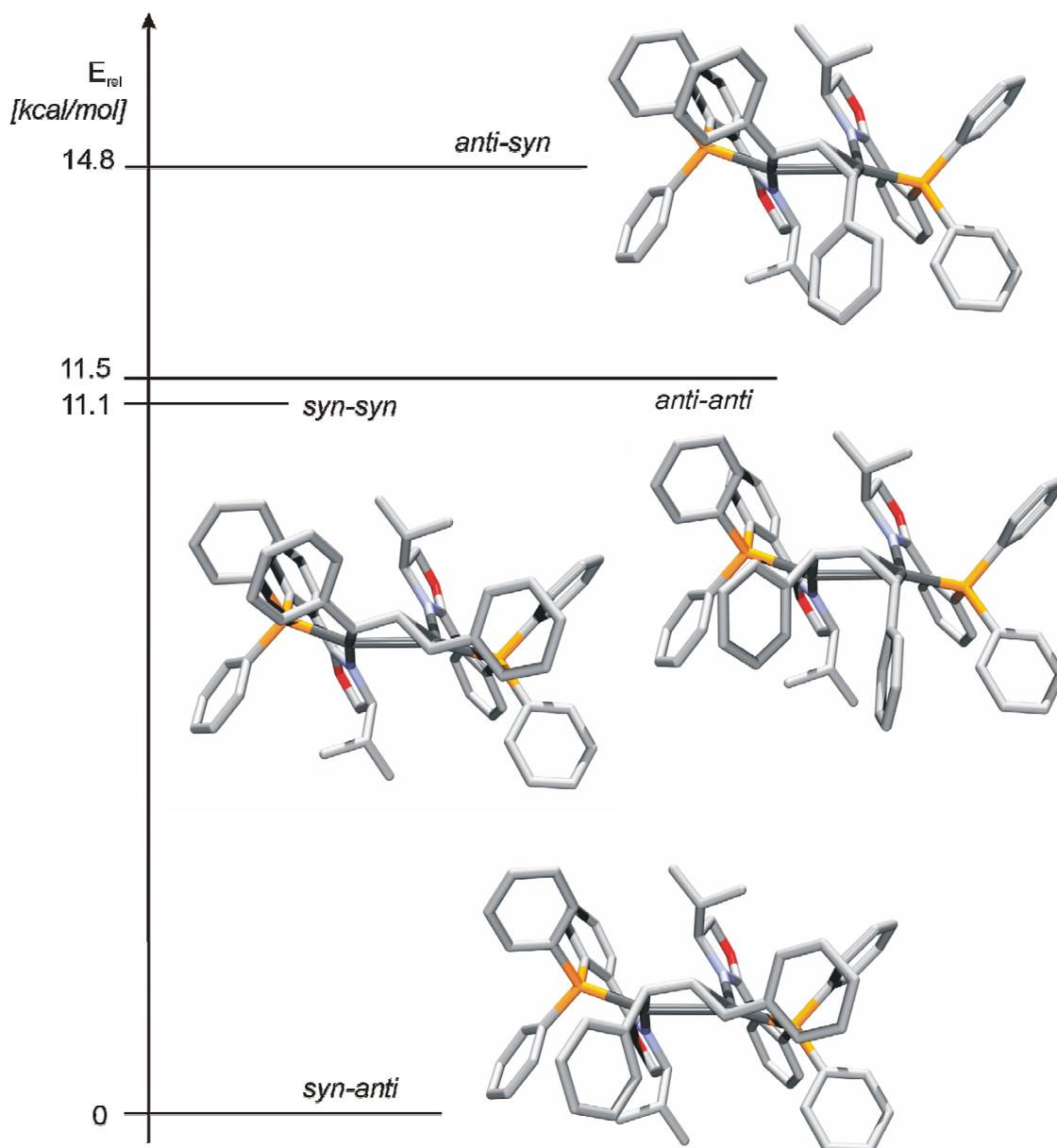


Abbildung 87. Der Allylligand des Dimers **192** kann vier verschiedene Konfigurationen annehmen. Die Strukturen und relativen Energien wurden mittels DFT berechnet. Bei der in der Röntgenstruktur gefundenen *syn-anti*-Konfiguration handelt es sich um die thermodynamisch stabilste der vier Konfigurationen.

Das Anbinden des Allylliganden an den Palladiumkomplex verursacht im Liganden eine beachtliche Spannung, die zusätzlich je nach Konfiguration des Liganden variiert. Der freie Allylligand ist in der gestreckten *syn-syn*-Konfiguration um 3.84 kcal/mol stabiler als in der *syn-anti*-Konfiguration. Wählt man die optimierte *syn-syn*-Konfiguration des freien Liganden als Energienullpunkt, so reichen die Spannungsenergien der Allylkomplexe **192** von 21.3 bis 33.4 kcal/mol (Tabelle 9).

Tabelle 9. Stabilitäten und Spannungsenergien der verschiedenen Allylkonfigurationen.

Konfiguration	$E_{rel.}$ [kcal/mol]	$E_{Spannung}$ [kcal/mol]
<i>syn-anti-192</i>	0	21.3
<i>syn-syn-192</i>	11.1	28.2
<i>anti-anti-192</i>	11.5	29.3
<i>anti-syn-192</i>	14.8	33.4

Als wichtigstes Ergebnis darf festgehalten werden, dass die im Kristall beobachtete *syn-anti*-Konfiguration die thermodynamisch stabilste der vier möglichen Konfigurationen des Dimers **192** darstellt.

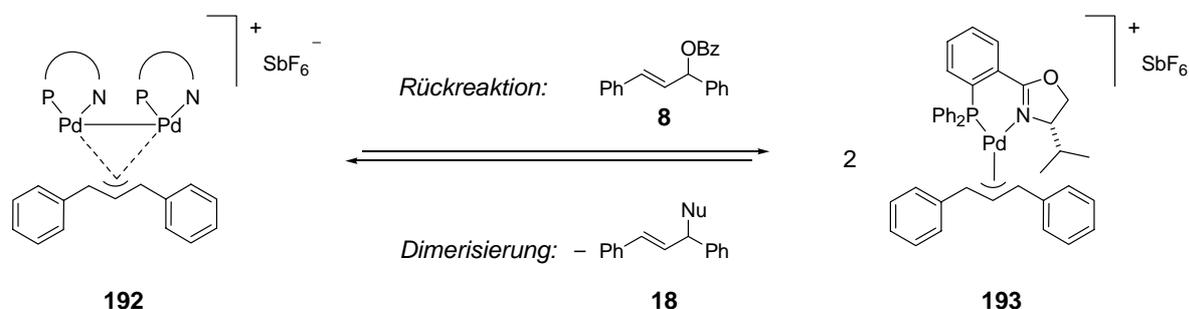
8.8 Bildung und Reaktivität

Die Darstellung und Untersuchung der beiden Dimere **191** und **192** war durch Zugabe überschüssiger Mengen des Nukleophils **18** auf die monomeren Komplexe **188** und **193** gelungen. Aus der Tatsache, dass dabei beide Dimere als relativ reine Spezies entstanden, lassen sich bereits zwei wichtige Schlüsse über ihre Reaktivität ziehen:

1. Sämtliche möglichen Folgereaktionen der Dimere, wie die von KONINGSBERGER und VAN LEEUWEN postulierten weiteren Oligomerisierungen verlaufen langsamer als ihre Bildung.
2. Die beiden dimeren Allylkomplexe werden vom Nukleophil signifikant langsamer angegriffen als die monomeren Allylkomplexe. Sie sind also deutlich weniger elektrophil als die korrespondierenden monomeren Allylkomplexe. Für eine Katalyse bedeutet dies, dass dimerisierte Katalysatoren – sollten sie katalytisch aktiv sein – ihre Katalysezyklen langsamer durchlaufen, als monomere Katalysatoren.

Die katalytische Aktivität der dimerisierten Katalysatoren ist offensichtlich von untergeordneter Bedeutung. Damit stellte sich die Frage, ob die Dimerbildung den Katalysator verbraucht, oder einen Prozess darstellt, in dem sich katalytisch-relevante Spezies kurzzeitig stabilisieren, bevor sie reversibel wieder in den Katalysezyklus zurückkehren.

Im folgenden Experiment konnte gezeigt werden, dass die Bildung des Dimers **192** reversibel erfolgt und demnach ein Nebengleichgewicht darstellt. Dazu wurden einige Kristalle des Dimers **192** in THF- D_8 gelöst und mit 20 Äquivalenten des Substrats **8** versetzt (Schema 50). Die Zusammensetzung der Lösung wurde über mehrere Stunden hinweg mittels NMR verfolgt und zeigte das allmähliche Zurückreagieren des Dimers **192** zum Monomer **193** (Abbildungen 88 und 89).



Schema 50. Reversible Bildung des Dimers **192**. Dimer **192** reagiert mit überschüssigem Substrat **8** wieder zum Monomer **193** zurück.

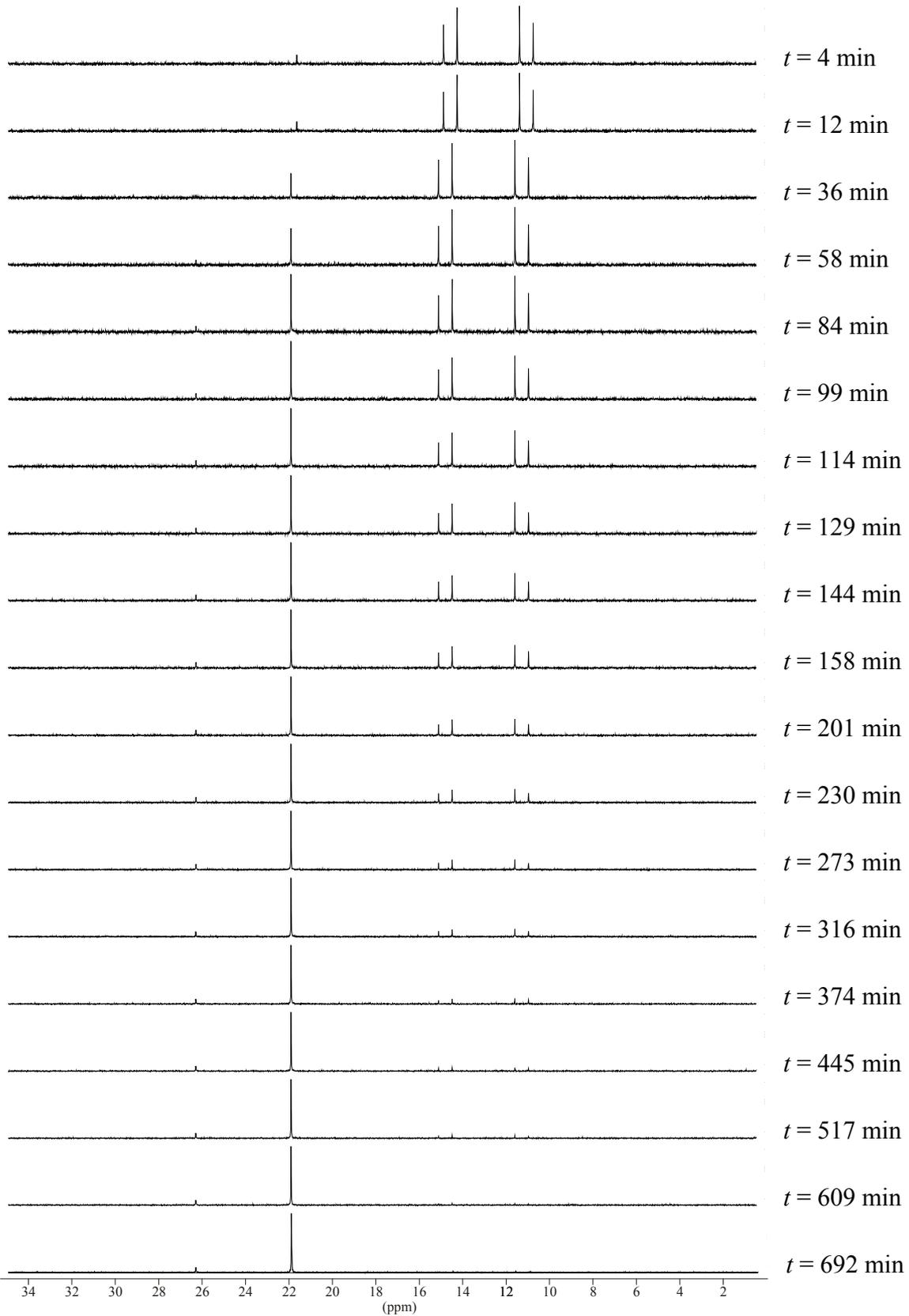


Abbildung 88. Dimer **192** verursacht im ^{31}P -NMR zwei Dubletts im Hochfeldbereich, die endo- und exo-Formen des Monomers **193** zwei Singulets im Tieffeldbereich. Die Spektren zeigen, wie Dimer **192** mit Substrat **8** langsam zu zwei Molekülen des monomeren Allylkomplexes **193** zurückreagiert (^{31}P -NMR bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$, ab $t > 30$ min $0\text{ }^\circ\text{C}$).

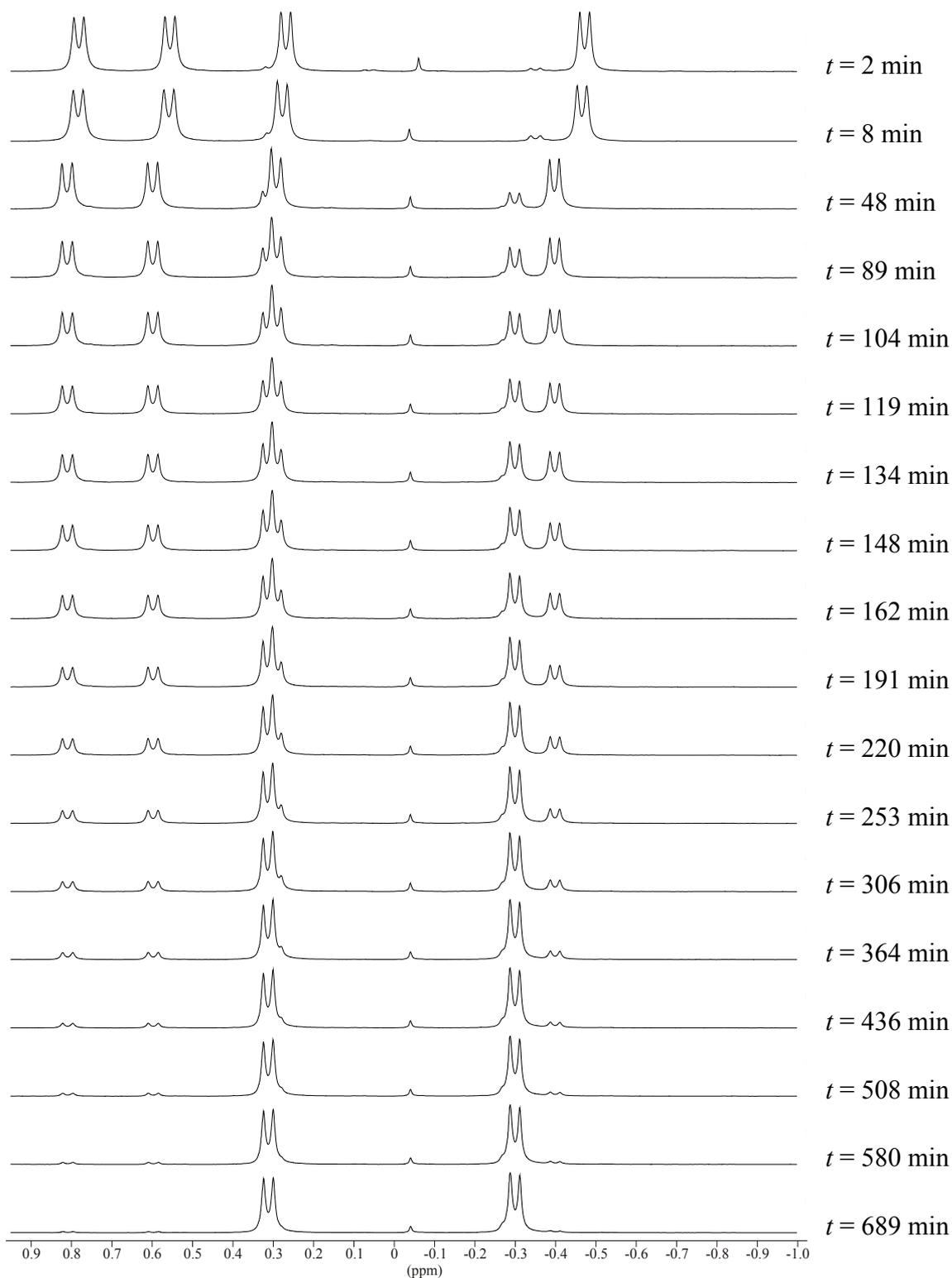
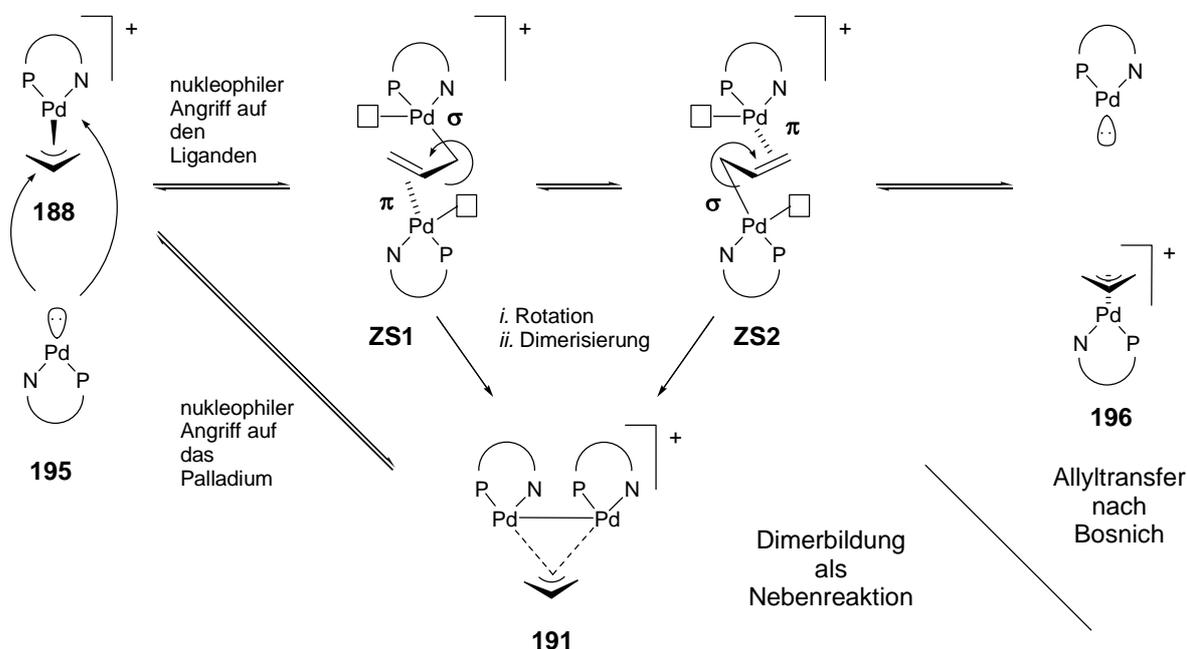


Abbildung 89. Die zwei Isopropylgruppen des Dimers **192** lassen sich im $^1\text{H-NMR}$ als vier Dubletts detektieren. Die *endo*-Form des Monomers **193** verursacht hingegen nur zwei Dubletts. Die Spektren zeigen, wie Dimer **192** mit Substrat **8** langsam zu zwei Molekülen des monomeren Allylkomplexes **193** zurückreagiert ($^1\text{H-NMR}$ der Isopropylgruppen bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$, ab $t > 30\text{ min } 0\text{ }^\circ\text{C}$).

8.9 Mögliche Bildungsmechanismen

Dimer **191** entsteht unter dem Einwirken des Nucleophils **18** auf den monomeren Komplex **188**. Sicher ist, dass sich dadurch zunächst der nukleophile Palladium(0)-Ligandkomplex **195** bildet, der anstelle des Substrats auch einen zweiten Allylpalladiumkomplex **188** angreifen kann (Schema 51).

Wie es dabei zur Bildung des Dimers **191** kommt, ist jedoch noch ungeklärt. Ein möglicher Mechanismus wäre eine schrittweise Dimerisierung, eingeleitet durch einen nukleophilen Angriff auf den Allylliganden des Komplexes **188** (Schema 51, obere Hälfte).



Schema 51. Mögliche Entstehung des Dimers **191** als Variante zum Allyltransfer nach Bosnich.^[51]

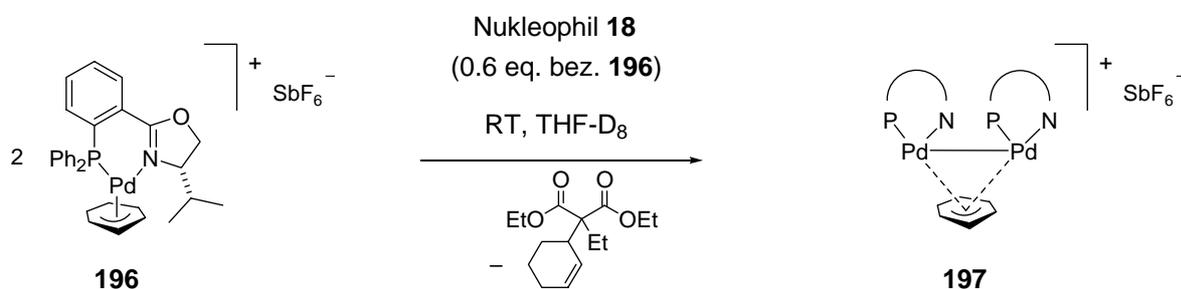
Der Palladiumkomplex **195** verhält sich wie ein „weiches“ Nucleophil. Dies würde zu einer Zwischenstufe **ZS1** führen, in der die beiden Palladiumzentren bereits als μ^2 -Komplex durch einen verbrückenden Allylliganden in räumliche Nähe zueinander gebracht wären. Die Bindungssituation an diesem Allylliganden ist ungeklärt. Prinzipiell sind zwei σ -, π -Koordinationsmodi denkbar, die in Schema 51 als **ZS1** und **ZS2** bezeichnet sind. Da beide Liganden des Komplexes identisch sind, lässt sich jedoch **ZS1** formal durch Rotation in **ZS2** überführen, so dass folglich beide Bindungsmodi gleiche Energien hätten. Ein rasches Gleichgewicht zwischen **ZS1** und **ZS2** scheint wahrscheinlich. Im Extremfall

wären **ZS1** und **ZS2** damit sogar mesomere Formen eines Komplexes, in dem das Allylfragment beiden Palladiumatomen als η^3 -Ligand dient.

Geht man von der Bildung einer solchen Zwischenstufe aus, so wäre es ihre Weiterreaktion, die über das Schicksal des Katalysators entschiede. Eine Dissoziation könnte als Rückreaktion verlaufen und **195** und **188** regenerieren. Sie könnte jedoch auch unter Übertragung des Allylliganden verlaufen und neben **195** ein Komplex **196** freisetzen, der verglichen mit **188** das Allylfragment von dessen anderer Seite koordiniert. Dies entspräche einem Allyltransfer nach Bosnich.^[51] Beide Dissoziationen regenerieren zwei aktive monomere Katalysatoren. Anstelle einer Dissoziation sollte jedoch auch eine Rotation des Allylliganden um seine C-C-Einfachbindung möglich sein. Dabei gelangten beide Palladiumatome der Zwischenstufe auf dieselbe Seite des Allylliganden, wo sie die beobachtete Metall-Metall-Bindung des Dimers **191** ausbilden könnten. Eine solche Rotation würde zugleich einen substituierten Allylliganden von der *syn-syn*- in eine *syn-anti*-Konfiguration überführen.

Ein zweiter alternativer Mechanismus wäre eine direkte Dimerisierung der beiden Palladiumzentren durch einen nukleophilen Angriff von **195** auf das Zentralatom des Allylkomplexes **188**, in dem sich der Palladiumkomplex **195** wie ein „hartes“ Nukleophil verhält (Schema 51, untere Hälfte).

Zur Untersuchung beider Mechanismen wurde die Dimerbildung des literaturbekannten monomeren Allylkomplexes **196** untersucht, der einen cyclischen Allylliganden trägt. Dieser kann die für den Mechanismus des „weichen Palladiums“ notwendige Rotation des Allylliganden nicht vollführen und folglich nur über den Mechanismus des „harten Palladiums“ reagieren (Schema 52).



Schema 52. Der monomere Allylkomplex **196** kann nur über einen direkten Angriff des Palladium(0)-Komplexes **195** auf das Zentralatom des Komplexes **196** dimerisieren.

Unmittelbar nach Zugabe der Nukleophyllösung zur Lösung des Komplexes **196** konnte wiederum eine intensive Orangefärbung beobachtet werden. Das Reaktionsgemisch wurde

sofort mittels NMR untersucht und bestätigte die Bildung des Dimers **197**. Insbesondere zeigte das ^{31}P -NMR-Spektrum abermals die für dimerisierte Komplexe charakteristischen zwei Dubletts (Abbildung 90).

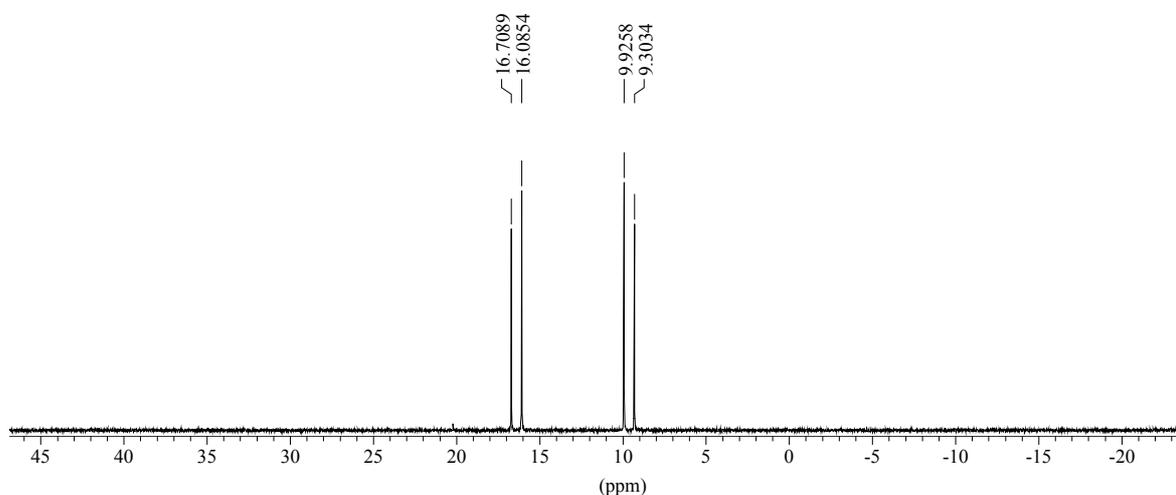


Abbildung 90. ^{31}P -NMR-Spektrum einer Lösung des monomeren Komplexes **196**, die mit Nukleophil **18** versetzt wurde.

Auch die dreidimensionale Struktur des Dimers **197** in Lösung konnte mittels zahlreicher NO-Kontakte gesichert werden und zeigte weitestgehende Übereinstimmung mit dem in Kap. 8.6 charakterisierten Dimer **191**. Palladium-Komplexe können demnach über den Mechanismus des „harten Palladiums“ dimerisieren. Dies schließt den Mechanismus des „weichen Palladiums“ jedoch noch nicht aus. Die in Kap. 8.7 diskutierte Röntgenstruktur sollte deshalb nicht als Indiz für den Mechanismus des „weichen Palladiums“ gewertet werden, da die Bildung des Dimers reversibel und unter thermodynamischer Kontrolle erfolgt.

8.10 Zusammenfassung

Das Screening eines PHOX-Liganden lieferte ein ESI-MS-Spektrum höchster Qualität, welches auch die Zuordnung aller Mindermengenspezies mit Signalintensitäten unter 4% erlaubte. Dabei konnten mehrere ionische Aggregate, wie sie typischerweise während des Elektrospray-Prozesses entstehen, aber auch das Signal einer dimerisierten Katalysatorspezies identifiziert werden. Die Beobachtung dieses Dimers wurde als neuer experimenteller Hinweis auf alternative Reaktionswege und Nebengleichgewichte von Palladiumkatalysatoren gewertet und im Folgenden näher untersucht. Mehrere Dimere des PHOX-Liganden mit unterschiedlichen Allylfragmenten konnten unter Screening- und Katalysebedingungen beobachtet werden. Ihre Massen, Fragmentierungs- und Isotopenmuster stimmen mit den erwarteten Summenformeln überein. Daraufhin wurden stöchiometrische Reaktionen durchgeführt, was die Aufnahme von UV-Vis und mehrdimensionalen NMR-Spektren ermöglichte. So konnte zunächst ein Vorschlag für die Struktur in Lösung erarbeitet werden. Später gelang die Kristallisation eines Dimers, so dass die Struktur auch röntgenographisch gesichert werden konnte.

Von primärem Interesse war die Frage nach der Relevanz dieser Spezies für die asymmetrische Katalyse. Im Vergleich zum monomeren Katalysator konnte für Dimere keine, bzw. nur eine untergeordnete katalytische Aktivität festgestellt werden. Ferner wurde gezeigt, dass sie in einem reversiblen Bildungsprozess entstehen. Demnach stellen diese dimeren Komplexe primär ein Reservoir für aktive Katalysatoren dar. KONINGSBERGER und VAN LEEUWEN postulierten, dass die Kolloidbildung als wichtigster Inaktivierungsprozess der Palladiumkatalysatoren über genau diese Dimere verläuft.^[60] Hinweise, die diese Annahme bestätigen, konnten im Rahmen dieser Untersuchungen nicht gefunden werden.

9 Experimenteller Teil

9.1 Allgemeines

9.1.1 Arbeitstechniken

Sämtliche Reaktionen mit hydrolyse- und oxidationsempfindlichen Verbindungen wurden unter Anwendung einer Kombination von Schlenk- und Glovebox-Techniken durchgeführt. Dabei kam eine Glovebox der Firma Braun (Labmaster 130, *MBraun*) mit einer Atmosphäre aus nachgereinigtem Stickstoff 50 (*Carbagas*) zum Einsatz. Für alle anderen Schutzgasoperationen wurde nachgetrocknetes Argon 46 (*Carbagas*) verwendet. Die Lösungsmittel für diese Reaktionen wurden vor ihrem Einsatz absolutiert und nach Destillation unter einer Inertatmosphäre sauerstofffrei gelagert. Sie werden als Lösungsmittel* kenntlich gemacht. Als Trocknungsmittel dienten Calciumhydrid (Dichlormethan, Triethylamin) und Natriumdraht (Diethylether, Pentan, Tetrahydrofuran, Toluol). Teilweise wurden die Lösungsmittel zusätzlich nach der „freeze-pump-thaw“-Methode (3 Zyklen) entgast. Reaktionsgemische wurden chromatographisch unter erhöhtem Druck (0.1-0.8 bar) an Kieselgel 60 der Firma MERCK (Darmstadt; Korngrösse 40-63 nm, *VWR Eurolab*) oder an Aluminiumoxid der Firma FLUKA (Buchs; basisch, Korngrösse 50-150 nm, Brockmann activity I) getrennt, wobei die angegebenen Laufmittel in technischer Qualität bezogen und zuvor destillativ gereinigt wurden. Laufmittelgemische sind in Volumenanteilen angegeben. „Hexan“ und „Pentan“ beziehen sich jeweils auf Isomerengemische. Die angegebenen Fraktionen beziehen sich auf Volumina von 10 mL, 20 mL bzw. 30 mL, abhängig vom Durchmesser der verwendeten Säule (<2 cm, 2-3 cm, >3 cm).

9.1.2 Chemikalien

Kommerziell erhältliche Ausgangsmaterialien wurden, soweit nicht anders angegeben, von *Acros*, *Fluka*, *Aldrich* oder *Lancaster*, metallorganische Verbindungen vorzugsweise von *Strem Chemicals* bezogen. Säurechloride und -anhydride, sowie Phosphortrichlorid wurden vor ihrer Verwendung destilliert. Soweit nicht anders angegeben, wurden alle übrigen Substanzen direkt eingesetzt.

9.1.3 Analytik

Die Aufnahme von **NMR-Spektren** erfolgte auf den Geräten Avance 250, 400 und 500 der Firma *Bruker*. Chemische Verschiebungen (δ) sind in ppm relativ zu Tetramethylsilan angegeben. Als interne Referenz diente in den ^{13}C -NMR-Spektren das deuterierte Lösungsmittel [CDCl_3 (77.0 ppm), CD_2Cl_2 (53.5 ppm), CD_3OD (49.3 ppm), $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ (39.5 ppm), C_6D_6 (128.1 ppm)], in den ^1H -NMR-Spektren das Signal des Restwasserstoffs im Lösungsmittel [CHCl_3 (7.26 ppm), CD_2Cl_2 (5.32 ppm), CD_3OD (3.35 und 4.78 ppm), $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ (2.50 ppm), C_6D_6 (7.17 ppm)]. Für ^{31}P -NMR-Spektren wurde 85%ige Phosphorsäure (0.00 ppm) als externer Standard benutzt, ^{19}F -NMR-Spektren wurden absolut referenziert (basierend auf der ^1H -Referenz). Die Zuordnung der Signale erfolgte teilweise mittels zweidimensionaler Korrelationsspektren (COSY, HMQC, HMBC, NOESY, ROESY und TOCSY). Spinmultiplizitäten werden wie folgt abgekürzt: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, m = Multipllett, m_c = zentriertes Multipllett, br = verbreitertes Signal.

Infrarot-Spektren wurden auf einem *Perkin Elmer* 1600 FTIR Spektrometer oder einem *Shimadzu* FTIR 8400S Spektrometer mit *Specac* Golden Gate Mk II ATR-Einheit aufgenommen. Feststoffe wurden als KBr-Pressling (KBr) oder in Substanz (ATR), Flüssigkeiten und Öle als Film zwischen zwei Natriumchloridplatten (NaCl) gemessen. Die Angabe der Absorptionsenergien erfolgte in cm^{-1} (s: stark, m: mittel, w: schwach, br: verbreitertes Signal).

UV-Vis-NIR-Spektren wurden auf einem *Varian* Cary 5000 UV-Vis-NIR Spektrometer mit Cary WinUV-Software gemessen. Verwendet wurde eine Standardzelle mit 10 mm optischem Weg.

Massenspektren wurden von DR. H. NADIG (Departement Chemie, Universität Basel) auf einem VG70-250 (EI) und einem *Finnigan* MAT 312 (FAB) aufgenommen. Bei der FAB-Methode diente 3-Nitrobenzylalkohol (3-NBA) als Matrix. Für die GC-MS-Messungen wurde ein Gaschromatograph der Firma Hewlett Packard (HP-5890 Series II) mit Split-Injektor (Split = 20:1) und einem Massendetektor (HP-5971 Series Mass Selective Detector) verwendet. Die Trennungen erfolgten mit einer Kapillarsäule der Firma *Machery-Nagel* (Optima 1, 25 m, 0.2 mm, 0.35 μm). Die Injektionstemperatur betrug

260 °C. Als Trägergas diente Helium. ESI-Massenspektren wurden auf einem *Finnigan* MAT LCQ unter „milden Desolvatisierungsbedingungen“ (20% Stickstofffluss, kein Trenngas, 3.5 kV Sprühspannung, 37 V Kapillarspannung, typischerweise 40 °C Kapillartemperatur, 50 V tube lens offset) aufgenommen. Bei höher siedenden Lösungsmitteln wurde die Kapillartemperatur etwas angehoben. Die Signale der Spektren sind als *m/z*-Werte angegeben, in Klammern finden sich die relativen Intensitäten bezogen auf den Basispeak.

GC/MS-Analysen wurden auf einem Gerät von *Hewlett Packard* durchgeführt: Hewlett Packard Series II 5890 (GC); Mass Selective Detector Hewlett Packard 5971, 25 m Dimethylsilicon-Säule (OV-1, OV-101, SE-30), He mit 1 ml/min Fluss, Split von 20:1. Es wurden jeweils 1 µL von ca. 1%igen Lösungen eingespritzt.

Spezifische Rotationen chiraler Verbindungen wurden mit einem *Perkin Elmer* Polarimeter 314 bestimmt. Die Küvettenlänge beträgt 1.0 dm, Konzentrationen sind in g/100 mL angegeben.

Für die analytische **Dünnschichtchromatographie** kamen Kieselgel- und neutrale Aluminiumoxidplatten mit Fluoreszenzindikator der Firma *Machery-Nagel* (Polygramm SIL G/UV₂₅₄, 0.2 mm; Polygramm ALOX N/UV₂₅₄, 0.2 mm) zum Einsatz. Zur Detektion wurden neben UV-Licht (254 nm, 366 nm) basische Permanganatlösung [2 g KMnO₄, 5 g K₂CO₃ in Wasser (100 mL)] und Cerammoniummolybdat-Lösung [(4 g Cer(SO₄)₂·4 H₂O, 10 g (NH₄)₆Mo₇O₂₄·4 H₂O, 40 mL konz. H₂SO₄ in Wasser (360 mL)] verwendet.

Schmelzpunkte wurden mit einem Büchi 535 Schmelzpunktgerät bestimmt und nicht weiter korrigiert.

Elementaranalysen wurden von W. KIRSCH im Mikroanalytischen Labor des Departements Chemie der Universität Basel an einem *Leco* CHN-900 (CHN-Analyse) und *Leco* RO-478 (O-Analyse) durchgeführt.

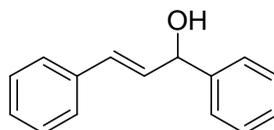
Analytische und präparative **Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie** (HPLC) wurde auf *Shimadzu*-Systemen durchgeführt: System Controller: SCL-10A_{VP}, Säulenofen CTO-

10AC_{VP} und CTO-10AS_{VP}, Pumpen: LC-10AD_{VP}, LC-10AT_{VP} und FCV-10AL_{VP}, Degasser: DGU-14A, Autosampler: SIL-10AD_{VP}, Detektor: SPD-M10A_{VP} (Diodenarray) oder SPD-M10A_{VP} (UV/VIS-Detektor), Fraktionensammler: FRC-10A. Dabei wurden chirale Säulen der Firma *Daicell Chemical Industries* (Chiracel OD-H, OB-H, AD-H und OJ, 4.6×250 mm, sowie Chiracel OD und AD, 20×300 mm) verwendet.

9.2 Substrate

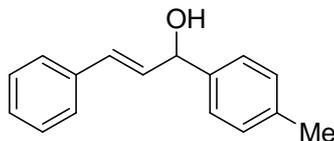
9.2.1 Diphenylallyl-Substrate

(*E*)-1,3-Diphenyl-2-propen-1-ol (**197**)



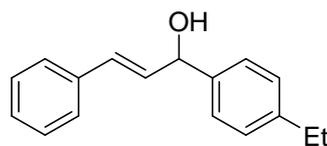
Eine auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlte Lösung von Brombenzol (11.1 mL, 105 mmol) in THF* (200 mL) wurde tropfenweise mit *n*-BuLi (76 mL, 120 mmol, 1.6M in Hexan) versetzt und 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde Zimtaldehyd (12.6 mL, 100 mmol) in THF* (20 mL) zugetropft, und das Gemisch langsam auf RT gebracht. Nun gab man ges. NH_4Cl -Lösung (200 mL) hinzu, extrahierte mit Et_2O (3×50 mL), wusch die vereinigten organischen Phasen mit ges. Lösungen von NaHCO_3 und NaCl und trocknete selbige über Na_2SO_4 . Filtration und Entfernen des Lösungsmittels am RV lieferten ein gelbliches Öl, aus dem der Alkohol **197** durch Kristallisation (Hexan, Et_2O , $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$) in Form eines farblosen Feststoffs (15.3 g, 88%) erhalten werden konnte.

*Analytische Daten von $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}$ (210.3): Smp.: $57\text{ }^{\circ}\text{C}$. $R_f = 0.33$ (Hexan:EA = 4:1, SiO_2). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.16$ (d, $^3J = 3.0$ Hz, 1 H, -OH), 5.35 (d, $^3J = 6.3$ Hz, 1 H, -CHOH), 6.36 (dd, $^3J = 15.7$, 6.6 Hz, 1 H, PhCHCH-), 6.67 (d, $^3J = 15.8$ Hz, 1 H, PhCHCH-), 7.20-7.25 (m, 1 H, H_{ar}), 7.26-7.32 (m, 3 H, H_{ar}), 7.33-7.43 (m, 6 H, H_{ar}) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 75.1$ (CHOH), 126.3, 126.6, 127.7, 127.8, 128.5, 128.6, 130.5, 131.5, 136.5 (C_q), 142.7 (C_q) ppm. MS (FAB, NBA): m/z (%) = 210 (31, M^+), 193 (100, $[\text{M}-\text{OH}]^+$), 115 (21), 105 (35), 91 (20), 77 (14). IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3340_{\text{br}}$, 3078w, 3024m, 1597w, 1489m, 1443m, 1396w, 1350w, 1265m, 1173w, 1095m, 1011s, 964s, 918m, 741s cm^{-1} . HPLC: OD-H, *n*-Heptan:IPA (80:20), 0.5 mL/min, $20\text{ }^{\circ}\text{C}$, 254 nm, $t_R = 16.6$ min (*S*), 20.2 min (*R*). Anal. ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}$: C 85.68, H 6.71; gef.: C 85.69, H 6.74.*

(E)-1-(p-Tolyl)-3-phenyl-2-propen-1-ol (198)

Analog der Darstellung von **197** konnte aus *p*-Bromtoluol (80.8 g, 472 mmol), *n*-BuLi (198 mL, 496 mmol, 2.5M in Hexan) und Zimtaldehyd (56.6 mL, 450 mmol) der Allylalkohol **198** in Form eines farblosen Feststoffs (79.0 g, 78%) erhalten werden.

Analytische Daten von C₁₆H₁₆O (224.3): Smp.: 76.5 °C. *R_f* = 0.42 (Hexan:EA = 4:1, SiO₂). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.10 (d, ³J = 3.5 Hz, 1 H, -OH), 2.38 (s, 3 H, -CH₃), 5.36 (dd, ³J = 5.8, 2.9 Hz, 1 H, -CHOH), 6.38 (dd, ³J = 15.9, 6.6 Hz, 1 H, PhCHCH-), 6.69 (d, ³J = 15.7 Hz, 1 H, PhCHCH-), 7.15-7.43 (m, 9 H, H_{ar}) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 21.2 (-CH₃), 74.9 (CHOH), 126.3, 126.6, 127.7, 128.5, 129.3, 130.3, 131.6, 136.6 (C_q), 137.5 (C_q), 139.8 (C_q) ppm. **MS** (FAB, NBA): *m/z* (%) = 224 (21, M⁺), 193 (100, [M-OH]⁺), 119 (28), 115 (12), 91 (17), 77 (8). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3348_{mbr}, 3024_w, 1504_m, 1450_m, 1404_m, 1350_w, 1265_m, 1234_w, 1173_w, 1095_m, 1018_s, 964_s, 879_w, 810_m, 741_m cm⁻¹. **HPLC**: OD-H, *n*-Heptan:IPA (80:20), 0.5 mL/min, 20 °C, 254 nm, *t_R* = 16.0 min (*S*), 20.5 min (*R*). **Anal.** ber. für C₁₆H₁₆O: C 85.68, H 7.19; gef.: C 85.66, H 7.27.

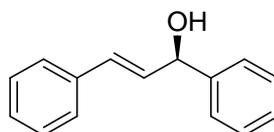
(E)-1-(p-Ethylphenyl)-3-phenyl-2-propen-1-ol (199)

Analog der Darstellung von **197** konnte aus *p*-Bromethylbenzol (20 mL, 145 mmol), *n*-BuLi (61.0 mL, 152 mmol, 2.5M in Hexan) und Zimtaldehyd (17.3 mL, 138 mmol) der Allylalkohol **199** in Form eines farblosen Feststoffs (19.0 g, 58%) erhalten werden.

Analytische Daten von C₁₇H₁₈O (238.3): Smp.: 36 °C. *R_f* = 0.39 (Hexan:EA = 4:1, SiO₂). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.23 (t, ³J = 7.6 Hz, 3 H, -CH₂CH₃), 2.04 (d, ³J = 3.5 Hz, 1 H, -OH), 2.65 (d, ³J = 7.6 Hz, 2 H, -CH₂CH₃), 5.36 (dd, ³J = 6.1, 3.6 Hz, 1 H, -CHOH), 6.38 (dd, ³J = 15.9, 6.3 Hz, 1 H, PhCHCH-), 6.68 (d, ³J = 15.9 Hz, 1 H, PhCHCH-), 7.20-7.43 (m, 9 H, H_{ar}) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 15.6

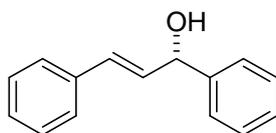
(-CH₂CH₃), 28.5 (-CH₂CH₃), 75.0 (CHOH), 126.4, 126.6, 127.7, 128.1, 128.5, 130.3, 131.6, 136.6 (C_q), 140.1 (C_q), 143.9 (C_q) ppm. **MS** (EI, 150 °C): *m/z* (%) = 238 (8, M⁺), 221 (6, [M-OH]⁺), 209 (32, [M-Et]⁺), 133 (100, [M-C₆H₄Et]⁺), 91 (16), 77 (14). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3333m_{br}, 3024w, 2962w, 2870w, 1504w, 1412m, 1273m, 1173m, 1095m, 1010s, 964s, 879m, 825s, 748s cm⁻¹. **HPLC**: OD-H, *n*-Heptan:IPA (80:20), 0.5 mL/min, 20 °C, 254 nm, *t*_R = 14.9 min (*S*), 20.0 min (*R*). **Anal.** ber. für C₁₇H₁₈O: C 85.67, H 7.61, O 6.71; gef.: C 85.53, H 7.71, O 6.81.

(*R,E*)-1,3-Diphenyl-2-propen-1-ol (197)^[48b]



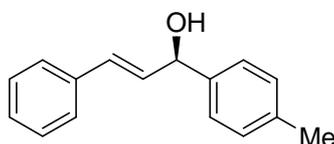
Zu einer Lösung von *rac*-**197** (11.6 g, 55.3 mmol) in DCM* (200 mL) wurden bei -20 °C nacheinander gepulvertes Molekularsieb 3Å (6 g), D-(-)-DIPT (1.94 mL, 9.26 mmol) und Ti(O*i*Pr)₄ (1.63 mL, 5.53 mmol) gegeben und die Mischung eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde wasserfreies TBHP (7.09 mL, 39.0 mmol, 5.5M in Decan) zugegeben und weitere 24 h bei -20 °C gerührt. Die orangefarbene Lösung wurde vorsichtig abdekantiert, filtriert und der Rückstand portionsweise mit DCM (200 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden nacheinander je 30 min mit Lösungen von FeSO₄·7 H₂O (25.5 g) und Zitronensäure (6.10 g) in H₂O (100 mL), sowie NaOH (18.5 g) und NaCl (3.10 g) in H₂O (100 mL) gerührt. Nach Waschen mit ges. NaCl-Lösung und Trocknen über Na₂SO₄ filtrierte man über Cellite und engte das Filtrat am RV zu einem roten Öl ein. Chromatographische Reinigung an Kieselgel (7×20 cm, Pentan:EA = 5:1, F53-73) und anschließende Kristallisation (Hexan:DCM, -20 °C) lieferten die Titelverbindung (*R*)-**197** in Form farbloser Kristalle (2.76 g, 24%) mit einem Enantiomerenüberschuss von >99.8%.

Analytische Daten von C₁₅H₁₄O (210.3): $[\alpha]_D^{20} = +24.2$ (*c* = 1.45, CHCl₃). **HPLC**: OD-H, *n*-Heptan:IPA (80:20), 0.5 mL/min, 20 °C, 254 nm, *t*_R = 15.6 min (minor), 21.6 min (major).

(*S,E*)-1,3-Diphenyl-2-propen-1-ol (197)

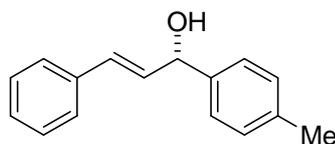
Analog der Darstellung von (*R*)-**197** wurde *rac*-**197** (11.6 g, 55.3 mmol) unter Verwendung von L-(+)-DIPT (1.94 mL, 9.26 mmol) zur Titelverbindung (*S*)-**197** umgesetzt. Diese konnte nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (7×23 cm, Pentan:EA = 5:1, F38-60) und Kristallisation (Hexan:DCM, -20 °C) in Form farbloser Kristalle (3.51 g, 30%) isoliert werden und wies einen Enantiomerenüberschuss von 99.4% auf.

Analytische Daten von C₁₅H₁₄O (210.3): $[\alpha]_D^{20} = -24.6$ ($c = 1.02$, CHCl₃). **HPLC**: OD-H, *n*-Heptan:IPA (80:20), 0.5 mL/min, 20 °C, 254 nm, $t_R = 17.7$ min (major), 20.9 min (minor).

(*R,E*)-1-(*p*-Tolyl)-3-phenyl-2-propen-1-ol (198)

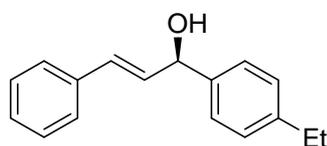
Analog der Darstellung von (*R*)-**197** wurde *rac*-**198** (12.4 g, 55.3 mmol) zur Titelverbindung (*R*)-**198** umgesetzt. Diese konnte nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (7×20 cm, Pentan:EA = 5:1, F46-64) und Kristallisation (Hexan:DCM, -20 °C) in Form farbloser Kristalle (3.32 g, 27%) isoliert werden und wies einen Enantiomerenüberschuss von 99.1% auf.

Analytische Daten von C₁₆H₁₆O (224.3): $[\alpha]_D^{20} = +37.2$ ($c = 1.00$, CHCl₃). **HPLC**: OD-H, *n*-Heptan:IPA (80:20), 0.5 mL/min, 20 °C, 254 nm, $t_R = 15.1$ min (minor), 19.9 min (major).

(*S,E*)-1-(*p*-Tolyl)-3-phenyl-2-propen-1-ol (198)

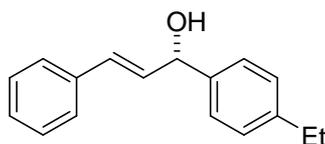
Analog der Darstellung von (*R*)-**197** wurde *rac*-**198** (16.8 g, 74.9 mmol) unter Verwendung von L-(+)-DIPT (2.66 mL, 12.7 mmol) zur Titelverbindung (*S*)-**198** umgesetzt. Diese konnte nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (7×26 cm, Pentan:EA = 5:1, F69-96) und Kristallisation (Hexan:DCM, -20 °C) in Form farbloser Kristalle (4.21 g, 25%) isoliert werden und wies einen Enantiomerenüberschuss von 98.8% auf.

Analytische Daten von C₁₆H₁₆O (224.3): $[\alpha]_D^{20} = -33.1$ ($c = 1.00$, CHCl₃). **HPLC**: OD-H, *n*-Heptan:IPA (80:20), 0.5 mL/min, 20 °C, 254 nm, $t_R = 15.8$ min (major), 20.6 min (minor).

(*R,E*)-1-(*p*-Ethylphenyl)-3-phenyl-2-propen-1-ol (199)

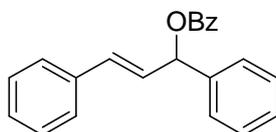
Analog der Darstellung von (*R*)-**197** wurde *rac*-**199** (12.5 g, 52.5 mmol) zur Titelverbindung (*R*)-**199** umgesetzt. Diese konnte nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (7×25 cm, Pentan:EA = 5:1, F68-89) und Kristallisation (Hexan:DCM, -20 °C) in Form farbloser Kristalle (4.34 g, 35%) isoliert werden und wies einen Enantiomerenüberschuss von 99.3% auf.

Analytische Daten von C₁₇H₁₈O (238.3): **Smp.**: 65 °C. $[\alpha]_D^{20} = +36.3$ ($c = 1.00$, CHCl₃). **HPLC**: OD-H, *n*-Heptan:IPA (80:20), 0.5 mL/min, 20 °C, 254 nm, $t_R = 15.1$ min (minor), 20.2 min (major).

(*S,E*)-1-(*p*-Ethylphenyl)-3-phenyl-2-propen-1-ol (199)

Analog der Darstellung von (*R*)-**197** wurde *rac*-**199** (11.9 g, 50.0 mmol) unter Verwendung von L-(+)-DIPT (1.75 mL, 8.37 mmol) zur Titelverbindung (*S*)-**199** umgesetzt. Diese konnte nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (7×24 cm, Pentan:EA = 5:1, F46-64) und Kristallisation (Hexan:DCM, –20 °C) in Form farbloser Kristalle (3.15 g, 26%) isoliert werden und wies einen Enantiomerenüberschuss von 99.9% auf.

Analytische Daten von C₁₇H₁₈O (238.3): **Smp.**: 65 °C. $[\alpha]_D^{20} = -37.4$ ($c = 1.01$, CHCl₃). **HPLC**: OD-H, *n*-Heptan:IPA (80:20), 0.5 mL/min, 20 °C, 254 nm, $t_R = 14.9$ min (major), 20.0 min (minor).

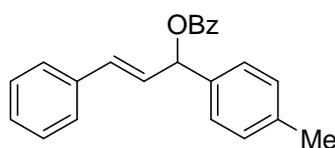
(*E*)-1,3-Diphenyl-2-propenylbenzoat (8)

Eine Lösung von **197** (25.2 g, 120 mmol) in DCM* (150 mL) wurde bei –78 °C nacheinander mit Pyridin* (19.3 mL, 240 mmol), Benzoylchlorid (14.6 mL, 126 mmol) und DMAP (5 Spatelspitzen) versetzt und über Nacht auf RT gebracht. Anschließend wusch man das Reaktionsgemisch mit ges. Lösungen von NH₄Cl, NaHCO₃ und NaCl, trocknete über MgSO₄, filtrierte und engte das Filtrat am RV zu einem gelben Öl ein. Kristallisation (Hexan:DCM, –20 °C) lieferte die Titelverbindung *rac*-**8** in Form farbloser Kristalle (32.8 g, 87%).

Analytische Daten von C₂₂H₁₈O₂ (314.4): **Smp.**: 68 °C. $R_f = 0.50$ (Hexan:EA = 4:1, NEt₃-desakt. SiO₂). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 6.46$ (dd, $^3J = 15.9, 6.6$ Hz, 1 H, PhCHCH-), 6.70 (d, $^3J = 7.5$ Hz, 1 H, -CHOBz), 6.73 (d, $^3J = 16.4$ Hz, 1 H, PhCHCH-), 7.20-7.58 (m, 13 H, H_{ar}), 8.12 (d, $^3J = 7.1$ Hz, 2 H, H_{ar}) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 76.6$ (-CHOBz), 126.7, 127.0, 127.6, 128.1, 128.2, 128.4, 128.6, 128.7, 129.7,

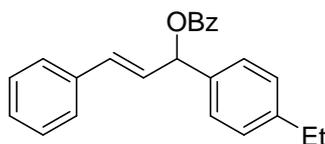
130.4 ($C_qCO_2^-$), 132.8, 133.0, 136.2 ($-CH=CHC_q$), 139.3 [$C_qCH(OBz)-$], 165.5 ($PhCO_2^-$) ppm. **MS** (FAB, NBA): m/z (%) = 314 (6, M^+), 209 (23, $[M-Ph]^+$), 193 (100, $[M-OBz]^+$), 115 (31), 105 (66). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3063w, 3024w, 1697s, 1597w, 1488w, 1450m, 1304m, 1250s, 1173w, 1103m, 980m, 941m, 910s, 748w cm^{-1} . **HPLC**: AD-H, *n*-Heptan:IPA (97:3), 0.7 mL/min, 20 °C, 254 nm, t_R = 21.2 min (*R*), 23.8 min (*S*). **Anal.** ber. für $C_{22}H_{18}O_2$: C 84.05, H 5.77; gef.: C 83.99, H 5.91.

(*E*)-1-(*p*-Tolyl)-3-phenyl-2-propenylbenzoat (21)



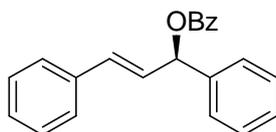
Analog der Darstellung von *rac*-**8** konnte Allylalkohol **198** (5.61 g, 25.0 mmol) zum Benzoat *rac*-**21** umgesetzt und dieses nach Kristallisation (Hexan:DCM, -20 °C) in Form farbloser Kristalle (2.76 g, 34%) erhalten werden.

Analytische Daten von $C_{23}H_{20}O_2$ (328.4): **Smp.**: 79 °C. R_f = 0.54 (Hexan:EA = 4:1, NEt_3 -desakt. SiO_2). **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.35 (s, 3 H, $-CH_3$), 6.46 (dd, 3J = 15.9, 6.8 Hz, 1 H, $PhCHCH-$), 6.66 (d, 3J = 6.8 Hz, 1 H, $-CHOBz$), 6.71 (d, 3J = 15.6 Hz, 1 H, $PhCHCH-$), 7.18-7.32 (m, 5 H, H_{ar}), 7.37-7.47 (m, 6 H, H_{ar}), 7.55 (t, 3J = 7.6 Hz, 1 H, H_{ar}), 8.11 (d, 3J = 8.5 Hz, 2 H, H_{ar}) ppm. **^{13}C -NMR** (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 21.2 ($-CH_3$), 76.6 ($-CHOBz$), 126.8, 127.0, 127.8, 128.0, 128.3, 128.5, 129.3, 129.7, 130.4 ($C_qCO_2^-$), 132.5, 133.0, 136.2, 136.3 ($-CH=CHC_q$), 138.0 [$C_qCH(OBz)-$], 165.6 ($PhCO_2^-$) ppm. **MS** (FAB, NBA): m/z (%) = 328 (6, M^+), 223 (17, $[M-C_6H_4Me]^+$), 207 (100, $[M-OBz]^+$), 115 (20), 105 (60). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3063w, 3025w, 1713s, 1597w, 1512w, 1450w, 1319m, 1258s, 1180w, 1103s, 1072m, 1018m, 964s, 818m, 764m, 740m, 710s cm^{-1} . **HPLC**: AD-H, *n*-Heptan:IPA (97:3), 0.7 mL/min, 20 °C, 254 nm, t_R = 22.3 min (*R*), 24.3 min (*S*). **Anal.** ber. für $C_{23}H_{20}O_2$: C 84.12, H 6.14; gef.: C 83.97, H 6.21.

(E)-1-(p-Ethylphenyl)-3-phenyl-2-propenylbenzoat (22)

Analog der Darstellung von *rac*-**8** konnte Allylalkohol **199** (1.19 g, 5.00 mmol) zum Benzoat *rac*-**22** umgesetzt und dieses nach Kristallisation (Hexan:DCM, $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$) in Form farbloser Kristalle (1.27 g, 74%) erhalten werden.

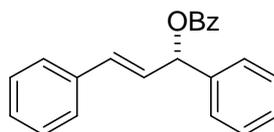
Analytische Daten von $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{O}_2$ (342.4): **Smp.**: $61\text{ }^{\circ}\text{C}$. **R_f** = 0.60 (Hexan:EA = 4:1, NEt₃-desakt. SiO₂). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.25 (t, 3J = 7.6 Hz, 3 H, -CH₂CH₃), 2.64 (q, 3J = 7.6 Hz, 2 H, -CH₂CH₃), 6.46 (dd, 3J = 15.9, 6.6 Hz, 1 H, PhCHCH-), 6.68 (d, 3J = 6.6 Hz, 1 H, -CHOBz), 6.72 (d, 3J = 15.9 Hz, 1 H, PhCHCH-), 7.19-7.24 (m, 3 H, H_{ar}), 7.36-7.45 (m, 2 H, H_{ar}), 7.36-7.45 (m, 6 H, H_{ar}), 7.53 (t, 3J = 7.5 Hz, 1 H, H_{ar}), 8.12 (d, 3J = 8.5 Hz, 2 H, H_{ar}) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 15.4 (-CH₂CH₃), 28.5 (-CH₂CH₃), 76.6 (-CHOBz), 126.7, 127.1, 127.7, 128.0, 128.1, 128.3, 128.5, 129.7, 130.4 (C_qCO₂-), 132.5, 133.0, 136.2, 136.5 (-CH=CHC_q), 144.3 [C_qCH(OBz)-], 165.5 (PhCO₂-) ppm. **MS** (FAB, NBA): m/z (%) = 342 (5, M⁺), 237 (17, [M-C₆H₄Et]⁺), 221 (100, [M-OBz]⁺), 115 (21), 105 (62). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3055w, 3024w, 2962w, 2931w, 2870w, 1704s, 1597w, 1497w, 1450w, 1312w, 1258s, 1173w, 1103s, 1065m, 957m, 910m, 825m, 756m cm⁻¹. **HPLC**: AD-H, *n*-Heptan:IPA (97:3), 0.7 mL/min, $20\text{ }^{\circ}\text{C}$, 254 nm, t_R = 20.1 min (*R*), 21.7 min (*S*). **Anal.** ber. für C₂₄H₂₂O₂: C 84.18, H 6.48; gef.: C 84.27, H 6.48.

(R,E)-1,3-Diphenyl-2-propenylbenzoat (8)

Analog der Darstellung von *rac*-**8** konnte der Allylalkohol (*R*)-**197** (1.47 g, 7.00 mmol) zum Benzoat (*R*)-**8** umgesetzt und dieses nach Kristallisation (Hexan:DCM, $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$) in Form farbloser Kristalle (1.65 g, 75%) erhalten werden. Diese wiesen einen Enantiomerenüberschuss von 99.8% auf.

Analytische Daten von $C_{22}H_{18}O_2$ (314.4): $[\alpha]_D^{20} = +7.9$ ($c = 1.00$, $CHCl_3$). **HPLC**: AD-H, *n*-Heptan:IPA (97:3), 0.7 mL/min, 20 °C, 254 nm, $t_R = 20.5$ min (major), 22.8 min (minor).

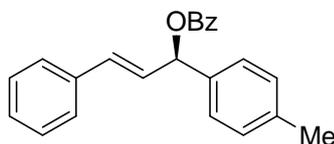
(*S,E*)-1,3-Diphenyl-2-propenylbenzoat (8)



Analog der Darstellung von *rac*-**8** konnte der Allylalkohol (*S*)-**197** (1.47 g, 7.00 mmol) zum Benzoat (*S*)-**8** umgesetzt und dieses nach Kristallisation (Hexan:DCM, -20 °C) in Form farbloser Kristalle (1.63 g, 74%) erhalten werden. Diese wiesen einem Enantiomerenüberschuss von 99.6% auf.

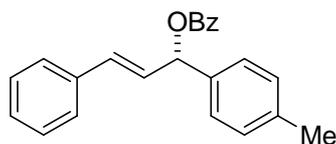
Analytische Daten von $C_{22}H_{18}O_2$ (314.4): $[\alpha]_D^{20} = -8.1$ ($c = 1.02$, $CHCl_3$). **HPLC**: AD-H, *n*-Heptan:IPA (97:3), 0.7 mL/min, 20 °C, 254 nm, $t_R = 21.5$ min (minor), 23.8 min (major).

(*R,E*)-1-(*p*-Tolyl)-3-phenyl-2-propenylbenzoat (21)



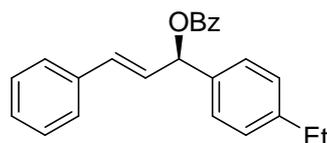
Analog der Darstellung von *rac*-**8** konnte der Allylalkohol (*R*)-**198** (1.90 g, 8.47 mmol) zum Benzoat (*R*)-**21** umgesetzt und dieses nach Kristallisation (Hexan:DCM, -20 °C) in Form farbloser Kristalle erhalten (2.12 g, 76%) werden. Diese wiesen einem Enantiomerenüberschuss von 99.7% *ee* auf.

Analytische Daten von $C_{23}H_{20}O_2$ (328.4): $[\alpha]_D^{20} = +20.2$ ($c = 1.01$, $CHCl_3$). **HPLC**: AD-H, *n*-Heptan:IPA (97:3), 0.7 mL/min, 20 °C, 254 nm, $t_R = 22.4$ min (major), 24.4 min (minor).

(*S,E*)-1-(*p*-Tolyl)-3-phenyl-2-propenylbenzoat (21)

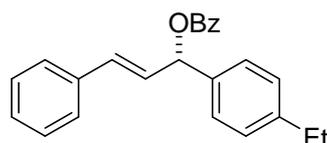
Analog der Darstellung von *rac*-**8** konnte der Allylalkohol (*S*)-**198** (4.21 g, 18.8 mmol) zum Benzoat (*S*)-**21** umgesetzt und dieses nach Kristallisation (Hexan:DCM, $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$) in Form farbloser Kristalle (4.63 g, 75%) erhalten werden. Diese wiesen einen Enantiomerenüberschuss von 99.7% auf.

Analytische Daten von $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{O}_2$ (328.4): $[\alpha]_D^{20} = -20.2$ ($c = 0.99$, CHCl_3). **HPLC**: AD-H, *n*-Heptan:IPA (97:3), 0.7 mL/min, $20\text{ }^{\circ}\text{C}$, 254 nm, $t_R = 22.5$ min (minor), 24.5 min (major).

(*R,E*)-1-(*p*-Ethylphenyl)-3-phenyl-2-propenylbenzoat (22)

Analog der Darstellung von *rac*-**8** konnte der Allylalkohol (*R*)-**199** (3.85 g, 16.2 mmol) zum Benzoat (*R*)-**22** umgesetzt und dieses nach Kristallisation (Hexan:DCM, $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$) in Form farbloser Kristalle (4.22 g, 76%) erhalten werden. Diese wiesen einen Enantiomerenüberschuss von 99.4% auf.

Analytische Daten von $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{O}_2$ (342.4): $[\alpha]_D^{20} = +18.2$ ($c = 0.99$, CHCl_3). **HPLC**: AD-H, *n*-Heptan:IPA (97:3), 0.7 mL/min, $20\text{ }^{\circ}\text{C}$, 254 nm, $t_R = 20.3$ min (major), 21.8 min (minor).

(*S,E*)-1-(*p*-Ethylphenyl)-3-phenyl-2-propenylbenzoat (22)

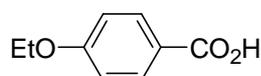
Analog der Darstellung von *rac*-**8** konnte der Allylalkohol (*R*)-**199** (3.23 g, 13.6 mmol) zum Benzoat (*S*)-**22** umgesetzt und dieses nach Kristallisation (Hexan:DCM, $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$) in

Form farbloser Kristalle (4.05 g, 87%) erhalten werden. Diese wiesen einen Enantiomerenüberschuss von 99.7% auf.

Analytische Daten von C₂₄H₂₂O₂ (342.4): $[\alpha]_D^{20} = -21.2$ ($c = 1.02$, CHCl₃). **HPLC:** AD-H, *n*-Heptan:IPA (97:3), 0.7 mL/min, 20 °C, 254 nm, $t_R = 20.1$ min (minor), 21.6 min (major).

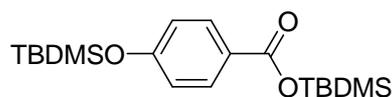
9.2.2 Pseudo-meso-Substrate

p-Ethoxybenzoesäure (**200**)^[62]



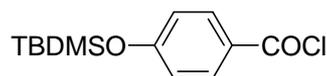
Zu einer rückflussierenden Lösung aus *p*-Hydroxybenzoesäure (55.3 g, 400 mmol) und KOH (45.9 g, 820 mmol) in einem Gemisch aus Ethanol und Wasser (300 mL und 15 mL) tropfte man langsam Ethylbromid (62.7 mL, 840 mmol) und hielt die resultierende Mischung für 6 h am Rückfluss. Nun wurden nacheinander weiteres KOH (45.9 g, 820 mmol) und Ethylbromid (62.7 mL, 840 mmol) zugegeben und weiter über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Erneute Zugabe von KOH (36.4 g, 650 mmol), Erhitzen für weitere 2 h und anschließendes Ansäuern mit 4M HCl (210 mL) ergab die freie Säure. Absaugen, Waschen mit heißem Wasser (4×150 mL) und längeres Trocknen an Luft lieferte die Titelverbindung **200** in Form eines farblosen Feststoffs (60.0 g, 90%).

Analytische Daten von C₉H₁₀O₃ (166.2): Smp.: 196 °C. $R_f = 0.67$ (Hexan:EA:AcOH = 49:49:2, SiO₂). **¹H-NMR** (400 MHz, Aceton-D₆): $\delta = 1.39$ (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3 H, -CH₂CH₃), 4.14 (q, $^3J = 7.0$ Hz, 2 H, -CH₂CH₃), 7.00 (m_c, 2 H, H_{ar}), 7.98 (m_c, 2 H, H_{ar}), 10.90 (s, br, -CO₂H) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, Aceton-D₆): $\delta = 14.4$ (-CH₂CH₃), 63.9 (-CH₂CH₃), 114.5 (CH_{ar}), 123.0 (COCH₂CH₃), 132.0 (CH_{ar}), 163.3 (CCO₂H), 166.9 (-CO₂H) ppm. **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 166 (47, M⁺), 138 (62), 121 (100, [M-CO₂H]⁺ und [M-OEt]⁺), 93 (9), 65 (11). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 2986w, 2893w, 2816w, 2530w_{br}, 2060w, 1890w, 1666s, 1605m, 1512w, 1427m, 1389w, 1296m, 1258s, 1173m, 1119m, 1041m, 926m, 849m, 825m, 771m$ cm⁻¹. **Anal.** ber. für C₉H₁₀O₃: C 65.05, H 6.07; gef.: C 65.21, H 6.05.

***p*-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-benzoesäure-*tert*-butyldimethylsilylester (**201**)^[54]**

Zu einer Lösung von *p*-Hydroxybenzoesäure (1.38 g, 10.0 mmol) in DCM* (50 mL) gab man DMAP (5 Spatelspitzen) und NEt₃* (4.20 mL, 30.0 mmol), kühlte das Gemisch auf 0 °C ab und gab festes TBDMSCl (3.01 g, 20.0 mmol) zu. Nach Entfernen der Kühlung wurde der Ansatz binnen 60 min auf RT gebracht und anschließend nacheinander mit ges. Lösungen von NH₄Cl, NaHCO₃ und NaCl gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und am RV zu einem gelben Öl eingengt. Chromatographische Reinigung an Kieselgel (4×22 cm, Hexan:EA = 4:1, F7-14) lieferte die disilylierte Verbindung **201** (3.59 g, 98%) als farbloses Öl, welches bei 4 °C langsam zu farblosen Nadeln kristallisierte.

Analytische Daten von C₁₉H₃₄O₃Si₂ (366.6): **Smp.**: 57.5 °C. **R_f** = 0.95 (Hexan:EA = 1:1, SiO₂). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.23 [s, 6 H, -OSi(CH₃)₂], 0.36 [s, 6 H, -CO₂Si(CH₃)₂], 0.99 [s, 9 H, -CO₂SiC(CH₃)₃], 1.02 [s, 9 H, -OSiC(CH₃)₃], 6.85 (m_c, 2 H, H_{ar}), 7.94 (m_c, 2 H, H_{ar}) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = -4.7 [-OSi(CH₃)₂], -4.4 [-CO₂Si(CH₃)₂], 17.8 [-CO₂SiC(CH₃)₃], 18.2 [-OSiC(CH₃)₃], 25.6 [-CO₂SiC(CH₃)₃], 25.7 [-OSiC(CH₃)₃], 119.8 (CH_{ar}), 124.6 (CCO₂R), 132.1 (CH_{ar}), 160.1 (COTBDMS), 166.4 (-CO₂R) ppm. **MS** (FAB, NBA): *m/z* (%) = 367 (57, [M+H]⁺), 351 (11, [M-Me]⁺), 309 (76, [M-*t*Bu]⁺), 235 (40, [M-OTBDMS]⁺). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2955m, 2932m, 2854m, 1697m, 1605m, 1512m, 1466m, 1412w, 1358w, 1273s, 1250s, 1157m, 1095m, 1003w, 903m, 856s, 841s, 787s, 717w cm⁻¹. **Anal.** ber. für C₁₉H₃₄O₃Si₂: C 62.24, H 9.35; gef.: C 62.49, H 9.21.

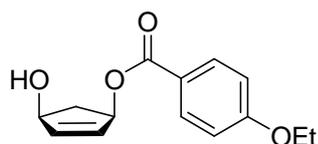
***p*-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-benzoesäurechlorid (**141**)^[54]**

Zu einer Lösung von **201** (733 mg, 2.00 mmol) in DCM* (2 mL) gab man bei 0 °C Oxalylchlorid (247 μL, 2.88 mmol) und eine katalytische Menge DMF (2 Tropfen), entfernte die Kühlung und beließ das Gemisch für 24 h bei RT, bis keine Gasentwicklung mehr zu beobachten war. Nach Entfernen aller flüchtigen Bestandteile im HV konnte das

rohe, leicht rosafarbene Säurechlorid durch schnelles Überkondensieren in einen zweiten Schlenkkolben (150 °C Ölbadtemperatur, 10^{-3} mbar) zu einer farblosen Flüssigkeit (445 mg, 82%) aufgereinigt werden, die direkt weiterverwendet wurde.

Analytische Daten von $C_{13}H_{19}ClO_2Si$ (270.8): **1H -NMR** (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.29 [s, 6 H, $-OSi(CH_3)_2$], 1.02 [s, 9 H, $-OSiC(CH_3)_3$], 6.93 (m_c, 2 H, H_{ar}), 8.06 (m_c, 2 H, H_{ar}) ppm. **^{13}C -NMR** (101 MHz, $CDCl_3$): δ = -4.4 [$-OSi(CH_3)_2$], 18.2 [$-OSiC(CH_3)_3$], 25.5 [$-OSiC(CH_3)_3$], 120.3 (CH_{ar}), 126.0 (CCOCl), 133.9 (CH_{ar}), 162.5 (COSiR₃), 167.2 (-COCl) ppm. **IR** (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 2956s, 2952s, 2887m, 2859s, 1772s, 1739s, 1597s, 1574s, 1504s, 1470m, 1416m, 1283s, 1208s, 1163s, 1112w, 1007w, 910s, 878s, 847s, 805s, 785s cm^{-1} .

2-Cyclopenten-1,4-diol-mono-*p*-ethoxybenzoat (**138**)^[53]

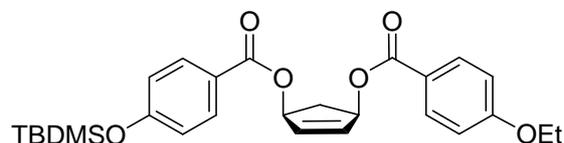


Zu einem Gemisch aus gelöstem $Pd(PPh_3)_4$ (28.0 mg, 24.0 μ mol, 0.200 mol%) und suspendiertem **200** (2.02 g, 12.2 mmol) in THF* (15 mL) gab man bei 0 °C binnen 15 min tropfenweise eine Lösung von Cyclopentadienmonooxid (1.00 g, 12.2 mmol) in THF* (20 mL), wobei bei ca. 2/3 der Zugabe eine klare gelbe Lösung erhalten wurde. Anschließend rührte man die Mischung noch 10 Minuten bei RT, bevor man ohne Erwärmen alle flüchtigen Bestandteile am RV entfernte und das erhaltene Rohprodukt zum Abtrennen vom Palladium mit Aceton über basisches Aluminiumoxid filtrierte. Chromatographische Reinigung (4×22 cm, Alox B, Aceton, F35-70) lieferte die Titelverbindung **138** als farblosen Feststoff (1.73 g, 57%).

Analytische Daten von $C_{14}H_{16}O_4$ (248.3): **Smp.**: 98 °C. **R_f** = 0.36 (Hexan:EA = 1:1, SiO_2). **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.43 (t, 3J = 6.9 Hz, 3 H, $-CH_2CH_3$), 1.79 (dt, 2J = 14.7 Hz, $^3J_{cis}$ = 4.0 Hz, 1 H, $-CHH-$), 1.92 (s, br, 1 H, $-OH$), 2.92 (dt, 2J = 14.4 Hz, $^3J_{trans}$ = 7.1 Hz, 1 H, $-CHH-$), 4.07 (q, 3J = 7.0 Hz, 2 H, $-CH_2CH_3$), 4.77 (m_c, 1 H, $-CHOH$), 5.71 (m_c, 1 H, $-CHOCOR$), 6.08 (d, 3J = 5.6 Hz, 1 H, $-CHCH=CHCH-$), 6.16 (d, 3J = 5.6 Hz, 1 H, $-CHCH=CHCH-$), 6.88 (m_c, 2 H, H_{ar}), 7.97 (m_c, 2 H, H_{ar}) ppm. **^{13}C -NMR** (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.6 ($-CH_2CH_3$), 40.7 ($-CHCH_2CH-$), 63.7 ($-CH_2CH_3$),

75.0 (-CHOH-), 77.0 (-CHOCOR-), 114.0 (CH_{ar}), 122.3 (CCO_2 -), 131.6 (CH_{ar}), 132.9 (-CH=CH-), 138.4 (-CH=CH-), 162.8 (COEt), 166.0 (-CO₂R) ppm. **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 248 (9, M^+), 231 (11, $[\text{M}-\text{OH}]^+$), 166 (25, $\text{EtOC}_6\text{H}_4\text{COOH}^+$), 149 (100, $\text{EtOC}_6\text{H}_4\text{CO}^+$), 138 (42), 121 (35). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3325_{wbr}, 3217_{wbr}, 2978_w, 2939_w, 2893_w, 1697_m, 1605_m, 1512_w, 1450_w, 1335_m, 1257_s, 1165_s, 1095_s, 1034_m, 972_w, 926_w, 849_m, 779_m, 741_w cm^{-1} . **Anal.** ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_4$: C 67.73, H 6.50, O 25.78; gef.: C 67.81, H 6.50, O 25.81.

**1-[*p*-(*tert*-Butyldimethylsiloxybenzoesäure)]-2-cyclopenten-1,4-diol-4-(*p*-ethoxybenzoat)
(202)**

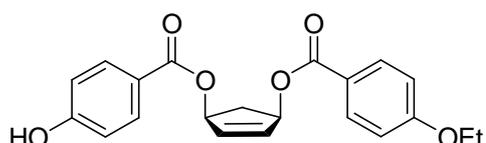


Zu einer auf $-50\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlten Lösung von **138** (323 mg, 1.30 mmol) in DCM* (5 mL) gab man nacheinander DMAP (1 Spatelspitze), NEt_3^* (1.80 mL, 13.0 mmol) und Säurechlorid **141** (406 mg, 1.50 mmol) in DCM* (10 mL). Der Ansatz wurde über Nacht langsam auf RT gebracht und anschließend nacheinander mit ges. Lösungen von NH_4Cl , NaHCO_3 und NaCl gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und am RV zu einem roten Öl eingengt. Chromatographische Reinigung an Kieselgel (4×23 cm, Hexan:EA = 6:1, F4-25) lieferte die Titelverbindung **202** (620 mg, 99%) als leicht gelbliches Öl, welches bei $4\text{ }^\circ\text{C}$ langsam zu einem wachsartigen Feststoff erstarrte.

Analytische Daten von $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{Si}$ (482.6): **Smp.:** $77\text{ }^\circ\text{C}$. $R_f = 0.50$ (Hexan:EA = 4:1, SiO_2). **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.22 [s, 6 H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 0.98 [s, 9 H, $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 1.43 (t, $^3J = 7.1\text{ Hz}$, 3 H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.02 (dt, $^2J = 14.9\text{ Hz}$, $^3J_{\text{cis}} = 4.0\text{ Hz}$, 1 H, $-\text{CHH-}$), 3.08 (dt, $^2J = 14.9\text{ Hz}$, $^3J_{\text{trans}} = 7.3\text{ Hz}$, 1 H, $-\text{CHH-}$), 4.08 (q, $^3J = 7.0\text{ Hz}$, 2 H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 5.83 (dd, $^3J_{\text{trans}} = 7.3\text{ Hz}$, $^3J_{\text{cis}} = 3.8\text{ Hz}$, 2 H, $-\text{CHCH}=\text{CHCH-}$), 6.25 (s, br, 2 H, $-\text{CH}=\text{CH-}$), 6.87 (m_c , 4 H, H_{ar}), 7.97 (m_c , 4 H, H_{ar}) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): δ = -4.4 [$-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 14.7 ($-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 18.2 [$-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 25.8 [$-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 37.6 ($-\text{CHCH}_2\text{CH-}$), 63.7 ($-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 76.9 ($2\times -\text{CHO-}$), 114.0 (CH_{ar}), 119.8 (CH_{ar}), 122.3 (CCO_2 -), 123.1 (CCO_2 -), 131.7 (CH_{ar}), 134.8 ($-\text{CH}=\text{CH-}$), 134.9 ($-\text{CH}=\text{CH-}$), 160.2 (COSiR_3), 162.8 (COCH_2CH_3), 166.0 ($2\times -\text{CO}_2$ -) ppm. **MS** (FAB, NBA): m/z (%) = 483

(2, $[M+H]^+$), 425 (9, $[M-tBu]^+$), 317 (68, $[M-EtOC_6H_4CO_2]^+$), 235 (73, TBDMSO- $C_6H_4CO^+$), 231 (100, $[M-PrOC_6H_4CO_2]^+$), 149 (95, $EtOC_6H_4CO^+$), 121 (59). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 2932w, 2893w, 2862w, 1705s, 1605m, 1504m, 1466w, 1342w, 1250s, 1165m, 1095s, 1041m, 972w, 902s, 841m, 771s, 725w\text{ cm}^{-1}$. **Anal.** ber. für $C_{27}H_{34}O_6Si$: C 67.19, H 7.10; gef.: C 67.03, H 6.99.

1-(*p*-Ethoxybenzoesäure)-2-cyclopenten-1,4-diol-4-(*p*-hydroxybenzoat) (139**)^[55]**



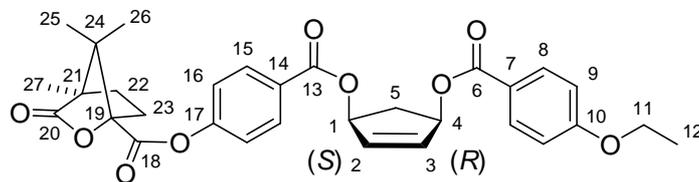
Eine Lösung des Silylethers **202** (1.21 g, 2.50 mmol) in THF (20 mL) wurde auf 0 °C abgekühlt und tropfenweise mit einer Lösung von TBAF·3 H₂O (977 mg, 3.00 mmol) in THF (20 mL) versetzt. Nach 5 min gab man eine ges. Lösung von NH₄Cl (100 mL) zu, extrahierte das Gemisch mit DCM (4×50 mL), trocknete die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄, filtrierte die gelbliche Lösung und engte das Filtrat am RV zu einem gelben Öl ein. Chromatographische Reinigung an Kieselgel (4×20 cm, Hexan:EA = 2:1→0:1, F18-45) lieferte die Titelverbindung **139** (850 mg, 92%) als farblosen Feststoff, der sich mittels semipräparativer HPLC an einer chiralen stationären Phase in die beiden Enantiomere auftrennen ließ.

Analytische Daten von C₂₁H₂₀O₆ (368.4): **Smp.** (*rac*-**139**): 130 °C. **R_f** = 0.64 (Hexan:EA = 1:1, SiO₂). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.43$ (t, $^3J = 7.0$ Hz, 3 H, -CH₂CH₃), 2.03 (dt, $^2J = 14.9$ Hz, $^3J_{cis} = 3.7$ Hz, 1 H, -CHH-), 3.08 (dt, $^2J = 14.9$ Hz, $^3J_{trans} = 7.5$ Hz, 1 H, -CHH-), 4.08 (q, $^3J = 7.0$ Hz, 2 H, -CH₂CH₃), 5.83 (ddd, $^3J_{trans} = 7.3$ Hz, $^3J_{cis} = 4.0$ Hz, $^3J = 0.8$ Hz, 2 H, -CHCH=CH-), 6.25 (s, 2 H, -CH=CH-), 6.87 (m_c, 4 H, H_{ar}), 7.98 (m_c, 4 H, H_{ar}) ppm; Phenol-H nicht detektiert. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 14.7$ (-CH₂CH₃), 37.6 (-CHCH₂CH-), 63.7 (-CH₂CH₃), 76.9 (2× -CHO-), 114.0 (CH_{ar}), 115.2 (CH_{ar}), 122.2 (CCO₂-), 122.6 (CCO₂-), 131.7 (CH_{ar}), 132.0 (CH_{ar}), 134.8 (-CH=CH-), 134.9 (-CH=CH-), 160.0 (COH), 162.9 (COCH₂CH₃), 166.0 (-CO₂-), 166.1 (-CO₂-) ppm. **MS** (FAB, NBA): m/z (%) = 369 (4, $[M+H]^+$), 231 (51, $[M-HOC_6H_4CO_2]^+$), 203 (46, $[M-EtOC_6H_4CO_2]^+$), 149 (77, $EtOC_6H_4CO^+$), 121 (100, $HOC_6H_4CO^+$). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3310m_{br}, 2986w, 1705m, 1682s, 1605s, 1512m, 1450m,$

1389w, 1335m, 1260s, 1165s, 1095s, 1041m, 1010m, 964m, 949m, 849m, 771m cm^{-1} . **HPLC:** OD-H, *n*-Heptan:IPA (80:20), 0.5 mL/min, 20 °C, 254 nm, $t_R = 18.2$ min (1*R*,4*S*), 29.5 min (1*S*,4*R*). **Semipräp. HPLC:** OD, *n*-Hexan:IPA (80:20), 6 mL/min, 20 °C, 254 nm, $t_R = 32\text{--}41$ min (1*R*,4*S*), 48–63 min (1*S*,4*R*); (1*R*,4*S*): $[\alpha]_D^{20} = +6.3$ ($c = 2.01$, CHCl_3), (1*S*,4*R*): $[\alpha]_D^{20} = -6.3$ ($c = 2.01$, CHCl_3). **Anal.** ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_6$: C 68.47, H 5.47; gef.: C 68.26, H 5.48.

Camphansäureester des

(1*S*,4*R*)-1-(*p*-Ethoxybenzoesäure)-2-cyclopenten-1,4-diol-4-(*p*-hydroxybenzoats) (**203**)

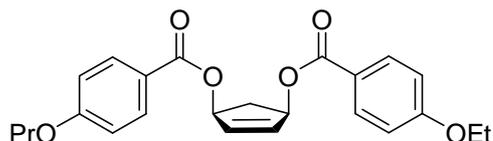


Zu einer Lösung von (+)-(1*R*,4*S*)-**139** (38.8 mg, 105 μmol) in CDCl_3^* (1.0 mL) wurden NEt_3^* (30.0 μL , 210 μmol), (–)-Camphansäurechlorid (22.8 mg, 105 μmol), sowie eine Spatelspitze DMAP* gegeben. Nach 1 d bei RT wurde der Ester mittels präparativer DC an Kieselgel (Hexan:EA = 2:1, $R_f = 0.30\text{--}0.75$, SiO_2) isoliert (53.1 mg, 92%). Für die Röntgenstrukturanalyse geeignete Kristalle konnten durch langsames Eindampfen einer Lösung von **203** (40.0 mg) in *n*-Heptan:DCM (1:1, 2 mL) erhalten werden.

Analytische Daten von $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{O}_9$ (548.6): Smp.: 118 °C. **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.10$ (s, 3 H, $-\text{CH}_3$), 1.14 (s, 3 H, $-\text{CH}_3$), 1.16 (s, 3 H, $-\text{CH}_3$), 1.42 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3 H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.76 (ddd, 1 H, $^2J = 13.1$ Hz, $^3J = 9.3, 5.0$ Hz, 1 H, $-\text{CH}_2\text{CHH-}$), 1.93–2.09 (m, 2 H, $-\text{CHCHHCH-}$ und $-\text{CH}_2\text{CHH-}$), 2.20 (ddd, $^2J = 13.4$ Hz, $^3J = 9.4, 4.6$ Hz, 1 H, $-\text{CHHCH}_2-$), 2.55 (ddd, 1 H, $^2J = 13.4$ Hz, $^3J = 10.8$ Hz, 4.3 Hz, 1 H, $-\text{CHHCH}_2-$), 3.08 (dt, $^2J = 14.9$ Hz, $^3J_{\text{trans}} = 7.4$ Hz, 1 H, $-\text{CHCHHCH-}$), 4.07 (q, $^3J = 7.0$ Hz, 2 H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 5.84 (m_c, 2 H, $-\text{CHCH}=\text{CHCH-}$), 6.25 (m_c, 2 H, $-\text{CH}=\text{CH-}$), 6.88 (d, $^3J = 9.1$ Hz, 2 H, H_{ar}), 7.21 (d, $^3J = 9.1$ Hz, 2 H, H_{ar}), 7.98 (d, $^3J = 7.0$ Hz, 2 H, H_{ar}), 8.10 (d, $^3J = 7.0$ Hz, 2 H, H_{ar}) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.7$ (27), 14.6 (12), 16.8 (25/26), (28.9, 30.7) (22/23), 37.5 (5), 54.8 (21/24), 63.7 (11), (76.7, 77.5) (1/4), 90.6 (19), 114.0 (9), 121.3 (15), 122.1 (7), 128.3 (14), (131.4, 131.6) (8/16), (134.4, 135.3) (2/3), 153.5 (17), 162.9 (10), (165.1, 165.6, 165.9) (6/13/18), 177.6 (20) ppm. **MS** (FAB, NBA): m/z (%) = 548

(5, M⁺), 383 (47, [M–EtOC₆H₄CO₂]⁺), 301 (29, [CamphOC₆H₄CO]⁺), 231 (88, [M–CamphOC₆H₄CO₂]⁺), 149 (100, EtOC₆H₄CO⁺). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2978w, 2924w, 1790m, 1759m, 1705s, 1605m, 1504m, 1250s, 1165m, 1095s, 1049s, 980m, 957w, 849m, 764s, 733w cm⁻¹.

1-(*p*-Propoxybenzoesäure)-2-cyclopenten-1,4-diol-4-(*p*-ethoxybenzoat) (**137**)



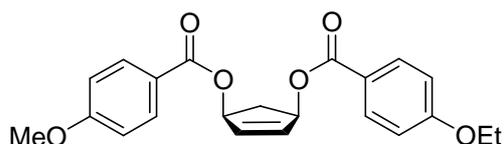
Eine Mischung aus gelöstem Phenol *rac*-**139** (36.8 mg, 100 μ mol), Propyliodid (20.0 μ L, 200 μ mol) und suspendiertem Cs₂CO₃ (48.9 mg, 150 μ mol) in MeCN* (2 mL) wurde über Nacht bei RT gerührt und anschließend auf eine ges. Lösung von NH₄Cl (10 mL) gegossen. Extraktion mit DCM (4×5 mL), Trocknen über MgSO₄, Filtration und Einengen am RV lieferten Titelverbindung **137** als gelbes Öl, das sich chromatographisch (2×25 cm, NEt₃-desakt. SiO₂, Hexan:EA:NEt₃ = 13:6:1, F3-7) zu einem farblosen Feststoff (41.6 mg, quant.) aufreinigen ließ.

Analog wurden aus den beiden enantiomeren Phenolen (1*R*,4*S*)-**139** (99.8 mg, 271 μ mol) und (1*S*,4*R*)-**139** (90.9 mg, 247 μ mol) die enantiomerenreinen Phenolether (1*S*,4*R*)-**137** (102 mg, 91%) und (1*R*,4*S*)-**137** (101 mg, quant.) erhalten.

Analytische Daten von C₂₄H₂₆O₆ (410.5): **Smp.**: 86 °C. **R_f** = 0.47 (Hexan:EA = 2:1, SiO₂). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.04 (t, ³*J* = 7.5 Hz, 3 H, -CH₂CH₂CH₃), 1.43 (t, ³*J* = 7.0 Hz, 3 H, -CH₂CH₃), 1.82 (sext, ³*J* = 7.1 Hz, 2 H, -CH₂CH₂CH₃), 2.02 (dt, ²*J* = 14.9 Hz, ³*J*_{cis} = 4.0 Hz, 1 H, -CHH-), 3.08 (dt, ²*J* = 14.7 Hz, ³*J*_{trans} = 7.4 Hz, 1 H, -CHH-), 3.96 (t, ³*J* = 6.6 Hz, 2 H, -CH₂CH₂CH₃), 4.07 (q, ³*J* = 7.0 Hz, 2 H, -CH₂CH₃), 5.83 (ddd, ³*J*_{trans} = 7.3 Hz, ³*J*_{cis} = 4.0 Hz, ³*J* = 0.5 Hz, 2 H, -CHCH=CHCH-), 6.25 (d, ³*J* = 0.5 Hz, 2 H, -CH=CH-), 6.89 (m_c, 4 H, H_{ar}), 7.99 (m_c, 4 H, H_{ar}) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 10.4 (-CH₂CH₂CH₃), 14.6 (-CH₂CH₃), 22.4 (-CH₂CH₂CH₃), 37.6 (-CHCH₂CH-), 63.4 (-CH₂CH₃), 69.6 (-CH₂CH₂CH₃), 76.8 (2× -CHO-), 114.0 (CH_{ar}), 122.2 (2× CCO₂-), 131.7 (CH_{ar}), 134.8 (-CH=CH-), 162.8 (C_{ar}OAlk), 163.0 (C_{ar}OAlk), 165.9 (2× -CO₂-) ppm. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2978w, 2939w, 2878w, 1705s, 1605m, 1574w, 1512w, 1427w, 1258s, 1165m, 1088s, 1041m, 1011m, 918m, 841m, 764s cm⁻¹. **MS** (FAB,

NBA): m/z (%) = 410 (5, M^+), 245 (84, $[M-EtOC_6H_4CO_2]^+$), 231 (88, $[M-PrOC_6H_4CO_2]^+$), 163 (86, $PrOC_6H_4CO^+$), 149 (100, $EtOC_6H_4CO^+$), 121 (59). (1*S*,4*R*)-**137**: $[\alpha]_D^{20} = -1.2$ ($c = 2.01$, $CHCl_3$); (1*R*,4*S*)-**137**: $[\alpha]_D^{20} = +1.1$ ($c = 2.05$, $CHCl_3$). **Anal.** ber. für $C_{24}H_{26}O_6$: C 70.23, H 6.38; gef.: C 70.17, H 6.34.

1-(*p*-Ethoxybenzoesäure)-2-cyclopenten-1,4-diol-4-(*p*-methoxybenzoat) (**136**)

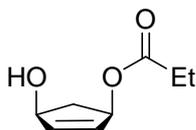


Analog der Darstellung von **202** wurde **138** (994 mg, 4.00 mmol) mit Anissäurechlorid (750 mg, 4.40 mmol) zur Titelverbindung **136** umgesetzt. Diese konnte nach chromatographischer Reinigung (3×18 cm, Alox B, Hexan:EA = 6:1, F14-50) in Form eines farblosen Feststoffs (1.34 g, 88%) erhalten werden, der sich mittels semipräparativer HPLC an einer chiralen stationären Phase in die beiden Enantiomere auftrennen ließ.

Analytische Daten von $C_{22}H_{22}O_6$ (382.4): Smp.: 77.5 °C. *R_f* = 0.70 (Hexan:EA = 1:1, Alox N). **¹H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.43 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 3 H, $-CH_2CH_3$), 2.02 (dt, $^2J = 14.7$ Hz, $^3J_{cis} = 4.2$ Hz, 1 H, $-CHH-$), 3.08 (dt, $^2J = 14.7$ Hz, $^3J_{trans} = 7.4$ Hz, 1 H, $-CHH-$), 3.86 (s, 3 H, $-CH_3$), 4.09 (q, $^3J = 7.0$ Hz, 2 H, $-CH_2CH_3$), 5.83 (ddd, $^3J_{trans} = 7.6$ Hz, $^3J_{cis} = 4.0$ Hz, $^3J = 0.8$ Hz, 2 H, $-CHCH=CHCH-$), 6.25 (d, $^3J = 0.8$ Hz, 2 H, $-CH=CH-$), 6.90 (m_c, 4 H, H_{ar}), 8.00 (m_c, 4 H, H_{ar}) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.6 ($-CH_2CH_3$), 37.6 ($-CHCH_2CH-$), 55.4 ($-CH_3$), 63.7 ($-CH_2CH_3$), 76.86 ($-CHO-$), 76.91 ($-CHO-$), 113.6 (CH_{ar}), 114.0 (CH_{ar}), 122.3 ($C_{ar}CO_2-$), 122.6 ($C_{ar}CO_2-$), 131.7 (CH_{ar}), 134.8 ($-CH=CH-$), 162.9 ($C_{ar}OAlk$), 163.4 ($C_{ar}OAlk$), 165.9 (2× $-CO_2-$) ppm. **MS** (FAB, NBA, KCl): m/z (%) = 421 (13, $M+K^+$), 231 (55, $[M-MeOC_6H_4CO_2]^+$), 217 (56, $[M-EtOC_6H_4CO_2]^+$), 149 (84, $EtOC_6H_4CO^+$), 135 (100, $MetOC_6H_4CO^+$), 121 (23). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 2986w$, 2939w, 2839w, 1705s, 1605m, 1512m, 1443w, 1396w, 1335m, 1250s, 1165m, 1095m, 1018m, 972w, 918w, 841m, 764m cm^{-1} . **HPLC**: OD-H, *n*-Heptan:IPA (90:10), 0.5 mL/min, 20 °C, 220 nm, $t_R = 23.0$ min (+), 27.2 min (-). **Semipräp. HPLC**: OD, *n*-Hexan:IPA (96:4), 6 mL/min, 20 °C, 220 nm, $t_R = 73-93$ min

($[\alpha]_D^{20} = +4.3$ [$c = 1.01$, CHCl_3]), 95-130 min ($[\alpha]_D^{20} = -4.5$ [$c = 1.00$, CHCl_3]). **Anal.** ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_6$: C 69.10, H 5.80, O 25.10; gef.: C 69.07, H 5.86, O 24.88.

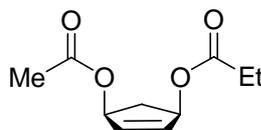
2-Cyclopenten-1,4-diol-mono-propionat (**204**)^[53]



Zu einer Lösung von $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (28.0 mg, 24.0 μmol , 0.200 mol%) und Propionsäure (910 μL , 12.2 mmol) in THF* (20 mL) gab man bei 0 °C binnen 30 min tropfenweise eine Lösung von Cyclopentadienmonooxid (1.00 g, 12.2 mmol) in THF* (20 mL). Anschließend rührte man noch 10 Minuten bei RT, bevor man ohne Erwärmen alle flüchtigen Bestandteile am RV entfernte und das rötliche Rohprodukt zum Abtrennen vom Palladium über Kieselgel (5 g) und MgSO_4 (6 g) filtrierte und mit Et_2O (60+90 mL) nachwusch. Destillative Reinigung (0.1-0.5 mbar, 70-80 °C) lieferte die Titelverbindung **204** in Form eines gelben Öls (1.10 g, 58%).

Analytische Daten von $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_3$ (156.2): **Sdp.:** 70-80 °C, 0.1-0.5 mbar. $R_f = 0.35$ (Hexan:EA = 1:1, SiO_2). **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.12$ (t, $^3J = 7.6$ Hz, 3 H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.63 (dt, $^2J = 14.4$ Hz, $^3J_{\text{cis}} = 3.9$ Hz, 1 H, $-\text{CHH-}$), 2.01 (s, br, 1 H, $-\text{OH}$), 2.31 (q, $^3J = 7.6$ Hz, 2 H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.80 (dt, $^2J = 14.7$ Hz, $^3J_{\text{trans}} = 7.3$ Hz, 1 H, $-\text{CHH-}$), 4.71 (m_c, 1 H, CHOH), 5.50 (m_c, 1 H, CHOR), 5.97 (ddd, $^3J = 5.6$, 2.0 Hz, $^4J = 1.0$ Hz, 1 H, $-\text{CH}=\text{CH-}$), 6.10 (ddd, $^3J = 5.6$, 2.0 Hz, $^4J = 1.2$ Hz, 1 H, $-\text{CH}=\text{CH-}$) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.0$ ($-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 27.7 ($-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 40.5 ($-\text{CHCH}_2\text{CH-}$), 74.8 ($-\text{CHOH}$), 76.9 ($-\text{CHOR}$), 132.6 ($-\text{CH}=\text{CH-}$), 138.4 ($-\text{CH}=\text{CH-}$), 174.2 (EtCO_2^-) ppm. **Anal.** ber. für $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_3$: C 61.52, H 7.74; gef.: C 61.08, H 7.54.

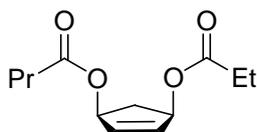
4-Acetyl-2-cyclopenten-1,4-diol-1-propionat (**131**)



Analog der Darstellung von **202** wurde **204** (469 mg, 3.00 mmol) mit Ac₂O (369 µL, 3.90 mmol) zur Titelverbindung **131** umgesetzt. Diese konnte nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (3×20 cm, Hexan:EA = 6:1, F13-15) in Form eines gelben Öls (502 mg, 84%) erhalten werden.

Analytische Daten von C₁₀H₁₄O₄ (198.2): *R_f* = 0.71 (Hexan:EA = 1:1, SiO₂). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.13 (t, ³J = 7.6 Hz, 3 H, -CH₂CH₃), 1.72 (dt, ²J = 14.9 Hz, ³J_{cis} = 3.9 Hz, 1 H, -CHH-), 2.05 (s, 3 H, -CH₃), 2.32 (q, ³J = 7.6 Hz, 2 H, -CH₂CH₃), 2.88 (dt, ²J = 15.2 Hz, ³J_{trans} = 7.6 Hz, 1 H, -CHH-), 5.55 (m_c, 2 H, -CHOR), 6.08 (s, 2 H, -CH=CH-) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 9.0 (-CH₂CH₃), 21.1 (-CH₃), 27.6 (-CH₂CH₃), 37.2 (-CHH-), 76.4 (-CHOR), 76.6 (-CHOR), 134.5 (-CH=CH-), 134.7 (-CH=CH-), 170.6 (MeCO₂-), 174.1 (EtCO₂-) ppm.

4-Propionyl-2-cyclopenten-1,4-diol-1-butyrat (**132**)

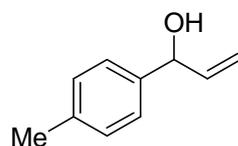


Analog der Darstellung von **202** wurde **204** (469 mg, 3.00 mmol) mit Buttersäurechlorid (408 µL, 3.90 mmol) zur Titelverbindung **132** umgesetzt. Diese konnte nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (3×30 cm, Hexan:EA = 6:1, F18-27) in Form eines gelben Öls (613 mg, 90%) erhalten werden.

Analytische Daten von C₁₂H₁₈O₄ (226.3): *R_f* = 0.71 (Hexan:EA = 1:1, SiO₂). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.94 (t, ³J = 7.5 Hz, 3 H, -CH₂CH₂CH₃), 1.13 (t, ³J = 7.6 Hz, 3 H, -CH₂CH₃), 1.64 (sext, ³J = 7.5 Hz, 2 H, -CH₂CH₂CH₃), 1.70 (dt, ²J = 14.9 Hz, ³J_{cis} = 3.9 Hz, 1 H, -CHH-), 2.28 (t, ³J = 7.6 Hz, 2 H, -CH₂CH₂CH₃), 2.32 (q, ³J = 7.6 Hz, 2 H, -CH₂CH₃), 2.88 (dt, ²J = 14.9 Hz, ³J_{trans} = 7.6 Hz, 1 H, -CHH-), 5.55 (ddd, ³J_{trans} = 7.6 Hz, ³J_{cis} = 4.0 Hz, ³J = 0.8 Hz, 2 H, -CHOR), 6.08 (d, ³J = 0.8 Hz, 2 H, -CH=CH-) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 9.0 (-CH₂CH₃), 13.6 (-CH₂CH₂CH₃), 18.4 (-CH₂CH₂CH₃), 27.6 (-CH₂CH₃), 36.2 (-CH₂CH₂CH₃), 37.3 (-CHH-), 76.3 (-CHOR), 76.4 (-CHOR), 134.5 (-CH=CH-), 134.6 (-CH=CH-), 173.3 (C₃H₅CO₂-), 174.1 (-O₂CCH₂CH₃) ppm. **Anal.** ber. für C₁₂H₁₈O₄: C 63.70, H 8.02; gef.: C 64.15, H 8.00.

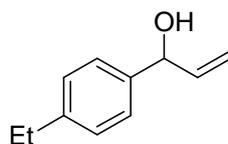
9.2.3 Arylallylether-Substrate

1-(*p*-Methylphenyl)-2-propenol (165)



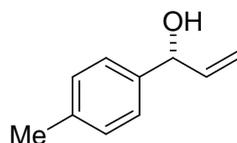
Zu einer Lösung von *p*-Bromtoluol (34.1 g, 200 mmol) in THF* (300 mL) tropfte man so langsam unter Trockeneiskühlung *n*-BuLi (84.0 mL, 210 mmol, 2.5M in Hexan), dass die Innentemperatur nicht über $-55\text{ }^{\circ}\text{C}$ stieg. Die erhaltene Suspension wurde für 1 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und anschließend tropfenweise mit einer Lösung von Acrolein (12.5 mL, 190 mmol) in THF* (50 mL) versetzt. Man entfernte die Kühlung und ließ das Reaktionsgemisch langsam auf RT erwärmen. Nun wurde eine ges. NH_4Cl -Lösung (300 mL) zugegeben und die resultierende Mischung mit DCM ($3 \times 150\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit ges. NaCl -Lösung (300 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und am RV zu einem gelben Öl eingeeengt. Abschließende Destillation ($80\text{--}85\text{ }^{\circ}\text{C}$, $1 \times 10^{-2}\text{ mbar}$) lieferte die Titelverbindung *rac*-**165** in Form einer farblosen Flüssigkeit (22.9 g, 77%).

Analytische Daten von $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}$ (148.2):^[63] **Sdp.**: $80\text{--}85\text{ }^{\circ}\text{C}$, $1 \times 10^{-2}\text{ mbar}$. **R_f** = 0.54 (Hexan:EA = 2:1, SiO_2). **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.94 (s, br, 1 H, -OH), 2.35 (s, 3 H, $-\text{CH}_3$), 5.19 (d, $^3J_{\text{cis}} = 10.1\text{ Hz}$, 1 H, $-\text{CHCH}_E\text{H}_Z$) überlagert von 5.18 (m_c, 1 H, -CHOH-), 5.34 (d, $^3J_{\text{trans}} = 17.2\text{ Hz}$, 1 H, $-\text{CHCH}_E\text{H}_Z$), 6.05 (ddd, $^3J_{\text{trans}} = 17.2\text{ Hz}$, $^3J_{\text{cis}} = 10.4\text{ Hz}$, $^3J = 6.0\text{ Hz}$, 1 H, $-\text{CHH}_E\text{H}_Z$), 7.18 (m_c, 2 H, H_{ar}), 7.27 (m_c, 2 H, H_{ar}) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): δ = 21.1 ($-\text{CH}_3$), 75.2 ($-\text{CHOH}$), 114.8 ($-\text{CHCH}_2$), 126.3 (CH_{ar}), 129.2 (CH_{ar}), 137.5 (C_q), 139.7 (C_q), 140.3 ($-\text{CHCH}_2$) ppm. **MS** (FAB, NBA): m/z (%) = 148 (8, M^+), 131 (100, $[\text{M}-\text{OH}]^+$), 115 (5), 91 (15, $[\text{M}-\text{CH}_2\text{CHCHOH}]^+$), 77 (8). **HPLC**: AD-H, *n*-Heptan:IPA (97:3), 0.5 mL/min, $20\text{ }^{\circ}\text{C}$, 220 nm, $t_R = 25.9\text{ min}$ (*R*), 29.3 min (*S*). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3317\text{m}_{\text{br}}$, 3232m_{br} , 3047w , 2978w , 2862w , 1913w , 1852w , 1512m , 1450m , 1420m , 1312w , 1265m , 1180m , 1111w , 1034s , 987m , 926s , 856w , 802m , 764m cm^{-1} . **Anal.** ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}$: C 81.04, H 8.16; gef.: C 80.89, H 8.19.

1-(*p*-Ethylphenyl)-2-propenol (166)

Analog der Darstellung von **165** ließ sich *p*-Bromethylbenzol (40.5 g, 220 mmol) mit *n*-BuLi (92 mL, 230 mmol, 2.5M in Hexan) und Acrolein (13.6 mL, 210 mmol) zum Allylalkohol *rac*-**166** (27.1 g, 80%) umsetzen.

Analytische Daten von C₁₁H₁₄O (162.2): **Sdp.**: 75 °C, 3×10⁻³ mbar. **R_f** = 0.54 (Hexan:EA = 2:1, SiO₂). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.24 (t, ³J = 7.6 Hz, 3 H, -CH₂CH₃), 1.91 (d, ³J = 3.5 Hz, 1 H, -OH), 2.65 (q, ³J = 7.6 Hz, 2 H, -CH₂CH₃), 5.19 (d, ³J_{cis} = 10.1 Hz, 1 H, -CHCH_EH_Z) überlagert von 5.18 (m_c, 1 H, -CHOH-), 5.35 (d, ³J_{trans} = 17.2 Hz, 1 H, -CHCH_EH_Z), 6.06 (ddd, ³J_{trans} = 16.9 Hz, ³J_{cis} = 10.1 Hz, ³J = 6.1 Hz, 1 H, -CHCH_EH_Z), 7.20 (m_c, 2 H, H_{ar}), 7.29 (m_c, 2 H, H_{ar}) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 15.6 (-CH₂CH₃), 28.5 (-CH₂CH₃), 75.1 (-CHOH), 114.8 (-CHCH₂), 126.3 (CH_{ar}), 128.0 (CH_{ar}), 139.0 (C_q), 140.3 (-CHCH₂), 143.8 (C_q) ppm. **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 162 (5, M⁺), 147 (1, [M-Me]⁺), 133 (100, [M-Et]⁺), 105 (3, [M-CH₂CHCHOH]⁺). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3340m_{br}, 2962s, 2932m, 2832m, 2870m, 1643w, 1512m, 1458m, 1420m, 1281w, 1250w, 1180w, 1111w, 1018m, 987m, 926s, 825s cm⁻¹. **HPLC**: AD-H, *n*-Heptan:IPA (97:3), 0.5 mL/min, 20 °C, 220 nm, *t_R* = 26.4 min (*R*), 29.9 min (*S*). **Anal.** ber. für C₁₁H₁₄O: C 81.44, H 8.70; gef.: C 81.48, H 8.78.

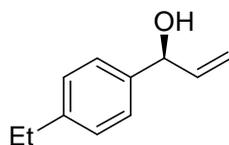
(*R*)-(+)-1-(*p*-Methylphenyl)-2-propenol (165)

Zu einer Lösung von *rac*-**165** (7.41 g, 50.0 mmol) in DCM* (350 mL) wurden bei 0 °C nacheinander gepulvertes Molekularsieb 3Å (5 g), D-(-)-DIPT (1.80 mL, 8.50 mmol) und Ti(O*i*Pr)₄ (1.50 mL, 5.00 mmol) gegeben, und das resultierende Gemisch eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend gab man wasserfreies TBHP (9.10 mL, 50.0 mmol, 5.5M in Decan) zu, verschloss den Kolben dicht mit einem Septum und

bewahrte ihn 21 d bei 4 °C auf. Die orangefarbene Lösung wurde vorsichtig vom Molekularsieb abdekantiert, filtriert und der Rückstand portionsweise mit DCM (200 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden nacheinander je 30 min mit Lösungen von $\text{FeSO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ (25.5 g) und Zitronensäure (6.10 g) in H_2O (100 mL), sowie NaOH (18.5 g) und NaCl (3.10 g) in H_2O (100 mL) gerührt. Anschließend wurde die organische Phase abgetrennt, nochmals mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Filtration der orangefarbenen Lösung über Cellite und Einengen am RV lieferte ein rotes Öl, welches chromatographisch an Kieselgel (7×25 cm, Hexan:EA = 6:1, F55-85) zur Titelverbindung (*R*)-**165** aufgereinigt werden konnte. Der isolierte farblose Feststoff (1.35 g, 18%) wies einen Enantiomerenüberschuss von >99.5% auf.

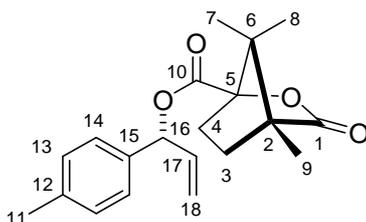
Analytische Daten von $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}$ (148.2):^[64] **Smp.**: 38 °C. $R_f = 0.54$ (Hexan:EA = 2:1, SiO_2). $[\alpha]_D^{20} = +1.9$ ($c = 1.06$, CHCl_3). **HPLC**: AD-H, *n*-Heptan:IPA (97:3), 0.5 mL/min, 20 °C, 220 nm, $t_R = 25.6$ min (major), 29.0 min (minor).

(S)-(-)-1-(*p*-Ethylphenyl)-2-propenol (166)



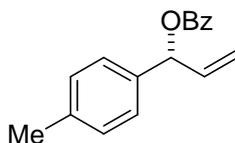
Analog der Darstellung von (*R*)-**165** wurde *rac*-**166** (8.11 g, 50.0 mmol) unter Verwendung von L-(+)-DIPT (1.78 mL, 8.50 mmol) innerhalb von 21 d zum enantiomerenreinen Allylalkohol (*S*)-**166** (1.46 g, 18%; 99.4% *ee*) umgesetzt, der im Gefrierfach zu einem farblosen Feststoff erstarrte.

Analytische Daten von $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}$ (162.2): $-15 < \text{Smp.} < 0$ °C. $R_f = 0.54$ (Hexan:EA = 2:1, SiO_2). $[\alpha]_D^{20} = -1.5$ ($c = 1.07$, CHCl_3). **HPLC**: AD-H, *n*-Heptan:IPA (97:3), 0.5 mL/min, 20 °C, 220 nm, $t_R = 26.0$ min (minor), 29.8 min (major).

(S)-Camphansäureester des (R)-1-(p-Methylphenyl)-2-propenols (205)

Zu einer Lösung von (R)-(+)-**165** (20.0 mg, 135 μmol) in CDCl_3^* (1.0 mL) wurden NEt_3^* (37.6 μL , 270 μmol), (-)-Camphansäurechlorid (29.2 mg, 135 μmol) sowie eine Spatelspitze DMAP gegeben. Nach 10 h bei RT wurde der Ester mittels präparativer DC (Hexan:EA = 2:1, R_f = 0.51-0.61, SiO_2) isoliert. Für die Röntgenstruktur geeignete Kristalle konnten durch langsames Eindampfen einer gesättigten Lösung von **205** in *n*-Heptan:DCM (8:1, 2 mL) erhalten werden.

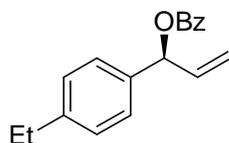
Analytische Daten von $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_4$ (328.4): Smp.: 104 °C. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.86 (s, 3 H, $-\text{CH}_3$), 1.03 (s, 3 H, $-\text{CH}_3$), 1.10 (s, 3 H, $-\text{CH}_3$), 1.68 (ddd, 2J = 13.2 Hz, 3J = 9.3, 4.3 Hz, 1 H, $-\text{CHHCHH-}$), 1.91 (ddd, 2J = 13.2 Hz, 3J = 10.8, 4.5 Hz, 1 H, $-\text{CHHCHH-}$), 2.03 (ddd, 2J = 13.4 Hz, 3J = 9.3, 4.5 Hz, 1 H, $-\text{CHHCHH-}$), 2.34 (s, 3 H, ArCH_3), 2.43 (ddd, 2J = 13.5 Hz, 3J = 9.3, 4.3 Hz, 1 H, $-\text{CHHCHH-}$), 5.26 (d, $^3J_{\text{cis}}$ = 10.6 Hz, 1 H, $-\text{CHCH}_E\text{H}_Z$), 5.35 (d, $^3J_{\text{trans}}$ = 16.9 Hz, 1 H, $-\text{CHCH}_E\text{H}_Z$), 6.02 (ddd, $^3J_{\text{trans}}$ = 17.2 Hz, $^3J_{\text{cis}}$ = 10.4 Hz, 3J = 6.1 Hz, 1 H, $-\text{CHCHH}$), 6.35 (d, 3J = 6.1 Hz, 1 H, $-\text{CHOR}$), 7.15 (d, 3J = 7.8 Hz, 2 H, H_{ar}), 7.25 (d, 3J = 7.8 Hz, 2 H, H_{ar}) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 9.6 (9), 16.6 (7/8), 16.8 (7/8), 21.1 (11), 28.9 (4), 30.6 (3), 54.3 (2/6), 54.8 (2/6), 77.5 (16), 91.0 (5), 117.8 (18), 127.1 (14), 129.2 (13), 135.2 (12), 135.7 (17), 138.2 (15), 166.5 (1/10), 178.2 (1/10) ppm. **MS** (FAB, NBA): m/z (%) = 328 (1, M^+), 131 (100, $[\text{M}-\text{RCO}_2]^+$), 115 (2). **Anal.** ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_4$: C 73.15, H 7.37; gef.: C 72.98, H 7.24.

(R)-(+)-1-(p-Methylphenyl)-2-propenylbenzoat (159)

Eine Lösung von (*R*)-**165** (1.28 g, 8.62 mmol) in DCM* (15 mL) wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ nacheinander mit NEt_3^* (2.40 mL, 17.2 mmol), Benzoylchlorid (1.20 mL, 9.91 mmol) und DMAP (1 Spatelspitze) versetzt und über Nacht auf RT gebracht. Anschließend wusch man das Reaktionsgemisch nacheinander mit ges. Lösungen von NH_4Cl , NaHCO_3 und NaCl . Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet, filtriert und am RV zu einem gelben Öl eingengt. Chromatographische Reinigung ($3 \times 23\text{ cm}$, Alox B, Hexan:EA = 19:1, F6-17) lieferte die Titelverbindung (*R*)-**159** als farbloses Öl (2.05 g, 94%), dessen Enantiomerenüberschuss weiterhin $>99.5\%$ betrug.

Analytische Daten von $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_2$ (252.1): $R_f = 0.52$ (Hexan:EA = 10:1, SiO_2). **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.35$ (s, 3 H, $-\text{CH}_3$), 5.29 (d, $^3J_{\text{cis}} = 10.4\text{ Hz}$, 1 H, $-\text{CHCH}_E\text{H}_Z$), 5.39 (d, $^3J_{\text{trans}} = 17.2\text{ Hz}$, 1 H, $-\text{CHCH}_E\text{H}_Z$), 6.12 (ddd, $^3J_{\text{trans}} = 17.2\text{ Hz}$, $^3J_{\text{cis}} = 10.4\text{ Hz}$, $^3J = 5.8\text{ Hz}$, 1 H, $-\text{CHCH}_E\text{H}_Z$), 6.48 (d, $^3J = 5.8\text{ Hz}$, 1 H, CHOBz), 7.19 (m_c, 2 H, H_{ar}), 7.35 (m_c, 2 H, H_{ar}), 7.44 (m_c, 2 H, H_{ar}), 7.56 (m_c, 1 H, H_{ar}), 8.10 (m_c, 2 H, H_{ar}) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.2$ ($-\text{CH}_3$), 76.6 (CHOBz), 116.8 ($-\text{CHCH}_2$), 127.2 (CH_{ar}), 128.3 (CH_{ar}), 129.3 (CH_{ar}), 129.7 (CH_{ar}), 130.3 (C_q), 133.0 (CH_{ar}), 136.0 (C_q), 136.4 ($-\text{CHCH}_2$), 138.0 (C_q), 165.5 ($\text{C}=\text{O}$) ppm. **MS** (FAB, NBA): m/z (%) = 252 (4, M^+), 131 (100, $[\text{M}-\text{OBz}]^+$), 117 (29), 105 (43, Bz^+). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3063\text{w}$, 3024w , 2924w , 2862w , 1720s , 1605w , 1512w , 1450m , 1312m , 1265s , 1173w , 1103s , 1072m , 1026w , 980w , 926m , 810m , 710s cm^{-1} . $[\alpha]_D^{20} = +9.3$ ($c = 1.03$, CHCl_3). **HPLC**: AD-H, *n*-Heptan:IPA (97:3), 0.5 mL/min, $20\text{ }^{\circ}\text{C}$, 220 nm, $t_R = 15.1\text{ min}$ (*R*, major), 19.5 min (*S*, minor). **Anal.** ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_2$: C 80.93, H 6.39; gef.: C 80.76, H 6.55.

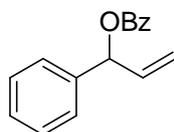
(*S*)-(-)-1-(*p*-Ethylphenyl)-2-propenylbenzoat (160**)**



Analog der Darstellung von **159** wurde der Allylalkohol (*S*)-**166** (1.29 g, 7.93 mmol) zum Allylbenzoat (*S*)-**160** umgesetzt. Dieses konnte nach chromatographischer Reinigung ($3 \times 23\text{ cm}$, Alox B, Hexan:EA = 19:1, F7-19) als farbloses Öl (2.05 g, 97%) isoliert werden und wies einem Enantiomerenüberschuss von $>99\%$ auf.

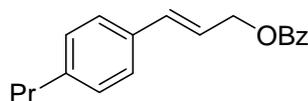
Analytische Daten von C₁₈H₁₈O₂ (266.1): $R_f = 0.52$ (Hexan:EA = 10:1, SiO₂). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.23$ (t, $^3J = 7.7$ Hz, 3 H, -CH₂CH₃), 2.65 (q, $^3J = 7.6$ Hz, 2 H, -CH₂CH₃), 5.29 (d, $^3J_{\text{cis}} = 10.4$ Hz, 1 H, -CHCH_EH_Z), 5.40 (d, $^3J_{\text{trans}} = 17.2$ Hz, 1 H, -CHCH_EH_Z), 6.13 (ddd, $^3J_{\text{trans}} = 17.2$ Hz, $^3J_{\text{cis}} = 10.4$ Hz, $^3J = 5.8$ Hz, 1 H, -CHCH_EH_Z), 6.50 (d, $^3J = 5.8$ Hz, 1 H, CHOBz), 7.21 (m_c, 2 H, H_{ar}), 7.36 (m_c, 2 H, H_{ar}), 7.43 (m_c, 2 H, H_{ar}), 7.54 (m_c, 1 H, H_{ar}), 8.10 (m_c, 2 H, H_{ar}) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 15.5$ (-CH₂CH₃), 28.6 (-CH₂CH₃), 76.6 (CHOBz), 116.8 (-CHCH₂), 127.2 (CH_{ar}), 128.1 (CH_{ar}), 128.3 (CH_{ar}), 129.7 (CH_{ar}), 130.4 (C_q), 133.0 (CH_{ar}), 136.2 (-CHCH₂), 136.4 (C_q), 144.3 (C_q), 165.5 (C=O) ppm. **MS** (FAB, NBA): m/z (%) = 266 (5, M⁺), 145 (100, [M-OBz]⁺), 117 (17), 105 (50, Bz⁺). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3055\text{m}, 3024\text{m}, 2924\text{m}, 2870\text{w}, 1944\text{w}, 1720\text{m}, 1605\text{m}, 1497\text{s}, 1458\text{m}, 1381\text{w}, 1265\text{s}, 1103\text{m}, 1026\text{w}, 818\text{s cm}^{-1}$. $[\alpha]_D^{20} = -10.1$ ($c = 1.07$, CHCl₃). **HPLC**: AD-H, *n*-Heptan:IPA (97:3), 0.5 mL/min, 20 °C, 220 nm, $t_R = 14.0$ min (minor), 17.2 min (major). **Anal. ber.** für C₁₈H₁₈O₂: C 81.17, H 6.81; gef.: C 80.97, H 6.92.

1-Phenyl-2-propenylbenzoat (206)



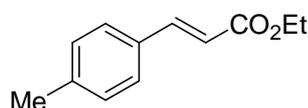
Analog der Darstellung von **159** wurde aus 1-Phenylallylalkohol (4.03 g, 30.0 mmol) das Allylbenzoat **206** als farbloses Öl (6.70 g, 94%) erhalten.

Analytische Daten von C₁₆H₁₄O₂ (238.3): $R_f = 0.51$ (Hexan:EA = 10:1, SiO₂). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.29$ (dd, $^3J_{\text{cis}} = 10.4$ Hz, $^2J = 1.4$ Hz, 1 H, -CHCH_EH_Z), 5.39 (dd, $^3J_{\text{trans}} = 17.2$ Hz, $^2J = 1.3$ Hz, 1 H, -CHCH_EH_Z), 6.12 (ddd, $^3J_{\text{trans}} = 17.2$ Hz, $^3J_{\text{cis}} = 10.6$ Hz, $^3J = 5.8$ Hz, 1 H, -CHCH_EH_Z), 6.52 (d, $^3J = 6.1$ Hz, 1 H, CHOBz), 7.26-7.32 (m, 1 H, H_{ar}), 7.33-7.47 (m, 6 H, H_{ar}), 7.53 (m_c, 1 H, H_{ar}), 8.10 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 2 H, H_{ar}) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 76.6$ (-CHOBz), 117.0 (-CHCH₂), 127.1 (CH_{ar}), 128.1 (CH_{ar}), 128.3 (CH_{ar}), 128.5 (CH_{ar}), 129.6 (CH_{ar}), 130.2 (C_q), 133.0 (CH_{ar}), 136.2 (-CHCH₂), 138.9 (C_q), 165.4 (C=O) ppm. **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 238 (2, M⁺), 117 (20, [M-OBz]⁺), 115 (34), 105 (100, Bz⁺), 77 (14). **IR** (NaCl): $\tilde{\nu} = 3064\text{m}, 3033\text{m}, 1719\text{s}, 1643\text{w}, 1601\text{m}, 1584\text{w}, 1493\text{m}, 1452\text{m}, 1315\text{m}, 1268\text{s}, 1176\text{m}, 1108\text{s}, 1064\text{s}, 1026\text{m}, 977\text{m}, 933\text{m}, 760\text{m}, 712\text{s}, 700\text{s cm}^{-1}$. **Anal. ber.** für C₁₆H₁₄O₂: C 80.65, H 5.92; gef.: C 80.35, H 5.95.

(E)-3-(p-Propylphenyl)-2-propenylbenzoat (161)

Analog der Darstellung von **159** wurde der Allylkohol **207** (1.41 g, 8.00 mmol) zum Allylbenzoat **161** umgesetzt. Dieses konnte nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (3×26 cm, Hexan:EA = 9:1, F7-23) als farbloses Öl (2.21 g, 99%) isoliert werden.

Analytische Daten von C₁₉H₂₀O₂ (280.4): *R_f* = 0.61 (Hexan:EA = 4:1, SiO₂). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.93 (t, ³*J* = 7.3 Hz, 3 H, -CH₂CH₂CH₃), 1.63 (sext, ³*J* = 7.5 Hz, 2 H, -CH₂CH₂CH₃), 2.58 (t, ³*J* = 7.6 Hz, 2 H, -CH₂CH₂CH₃), 4.97 (dd, ³*J* = 6.6 Hz, ⁴*J* = 1.3 Hz, 2 H, -CH₂OBz), 6.37 (dt, ³*J*_{trans} = 15.7 Hz, ³*J* = 6.4 Hz, 1 H, -CH=CHCH₂-), 6.73 (d, ³*J*_{trans} = 15.6 Hz, 1 H, -CH=CHCH₂-), 7.14 (d, ³*J* = 8.1 Hz, 2 H, H_{ar}), 7.34 (d, ³*J* = 8.1 Hz, 2 H, H_{ar}), 7.45 (m_c, 2 H, H_{ar}), 7.56 (m_c, 1 H, H_{ar}), 8.08 (m_c, 2 H, H_{ar}) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 13.8 (-CH₃), 24.4 (-CH₂CH₃), 37.8 (-CH₂CH₂CH₃), 65.7 (-CH₂OBz), 122.2 (CH), 126.5 (CH_{ar}), 128.3 (CH_{ar}), 128.7 (CH_{ar}), 129.6 (CH_{ar}), 130.3 (C_q), 132.9 (CH), 133.7 (C_{ar}CHCH-), 134.4 (CH), 142.9 (PrC_{ar}), 166.4 (C=O) ppm. **MS** (FAB, NBA): *m/z* (%) = 280 (18, M⁺), 175 (15, [M-Bz]⁺), 159 (100, [M-OBz]⁺), 117 (29), 105 (93, Bz⁺), 43 (28, Pr⁺). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3024w, 2955m, 2932m, 2870w, 1720s, 1605w, 1512w, 1450m, 1373w, 1265s, 1173w, 1111s, 1072m, 1026w, 964m, 810m cm⁻¹. **Anal.** ber. für C₁₉H₂₀O₂: C 81.40, H 7.19; gef.: C 81.18, H 7.12.

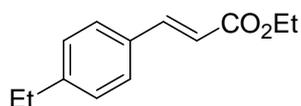
(E)-3-(p-Methylphenyl)-2-propensäureethylester (208)

Zu einer Suspension von *p*-Methylzimtsäure (8.11 g, 50.0 mmol) in DCM* (100 mL) gab man bei 0 °C Oxalylchlorid (8.60 mL, 100 mmol) und 5 Tropfen DMF*. Man entfernte die Kühlung und rührte bis zum Ende der Gasentwicklung (ca. 1 h) bei RT, wobei die Suspension in eine klare Lösung übergang. Nach Entfernen aller flüchtigen Bestandteile am RV wurden Ethanol* (100 mL), NEt₃* (30 mL) und DMAP (10 Spatelspitzen) zugegeben und die resultierende Lösung über Nacht bei RT gerührt. Die entstandene Suspension

wurde filtriert und am RV vom Lösungsmittel befreit. Anschließende chromatographische Reinigung an Kieselgel (4×22 cm, SiO₂, Pentan:Et₂O = 19:1, F18-40) lieferte den Ester **208** als klares, leicht gelbliches Öl (4.23 g, 44%).

Analytische Daten von C₁₂H₁₄O₂ (190.1): $R_f = 0.51$ (Hexan:EA = 4:1, SiO₂). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.34$ (t, $^3J = 7.3$ Hz, 3 H, -OCH₂CH₃), 2.37 (s, 3 H, ArCH₃), 4.26 (q, $^3J = 7.1$ Hz, 2 H, -OCH₂CH₃), 6.39 (d, $^3J_{\text{trans}} = 15.9$ Hz, 1 H, ArCHCH-), 7.19 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 2 H, H_{ar}), 7.42 (d, $^3J = 7.9$ Hz, 2 H, H_{ar}), 7.66 (d, $^3J_{\text{trans}} = 16.0$ Hz, 1 H, ArCHCH-) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 14.3$ (-OCH₂CH₃), 21.4 (ArCH₃), 60.4 (-OCH₂CH₃), 117.2 (ArCHCH-), 128.0 (CH_{ar}), 129.6 (CH_{ar}), 131.7 (C_{ar}CHCH-), 140.6 (C_{ar}CH₃), 144.6 (ArCHCH-), 167.2 (-CO₂Et). **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 190 (53, M⁺), 162 (14, [M-C₂H₄]⁺), 145 (100, [M-OEt]⁺), 117 (29), 115 (30), 91 (12) ppm. **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 2978\text{m}, 2932\text{w}, 2862\text{w}, 1705\text{s}, 1636\text{s}, 1612\text{m}, 1512\text{m}, 1450\text{w}, 1366\text{w}, 1312\text{s}, 1265\text{m}, 1204\text{m}, 1165\text{s}, 1041\text{m}, 980\text{m}, 810\text{s cm}^{-1}$. **Anal.** ber. für C₁₂H₁₄O₂: C 75.76, H 7.42; gef.: C 75.58, H 7.49.

(E)-3-(p-Ethylphenyl)-2-propensäureethylester (209)

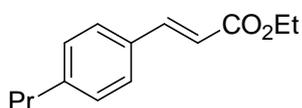


Eine Suspension von *p*-Ethyliodbenzol (11.6 g, 50.0 mmol), NaOAc (6.20 g, 75.6 mmol), Ethylacrylat (8.15 mL, 75.0 mmol) und Pd(PPh₃)₄ (289 mg, 250 μmol) in DMA (180 mL) wurde 20 h auf 140 °C erhitzt. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches auf RT und Verdünnen mit Pentan (500 mL) wurde die Lösung mit Wasser (4×300 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und zu einem gelben Öl eingeeengt. Chromatographische Reinigung an Kieselgel (5×26 cm, SiO₂, Pentan:Et₂O = 19:1, F36-66) lieferte die Titelverbindung **209** in Form eines gelblichen Öls (8.40 g, 82%).

Analytische Daten von C₁₃H₁₆O₂ (204.3): $R_f = 0.53$ (Hexan:EA = 4:1, SiO₂). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.24$ (t, $^3J = 7.6$ Hz, 3 H, ArCH₂CH₃), 1.34 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 3 H, -OCH₂CH₃), 2.66 (q, $^3J = 7.6$ Hz, 2 H, ArCH₂CH₃), 4.26 (q, $^3J = 7.0$ Hz, 2 H, -OCH₂CH₃), 6.40 (d, $^3J_{\text{trans}} = 16.2$ Hz, 1 H, ArCHCH-), 7.21 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 2 H, H_{ar}), 7.44 (d,

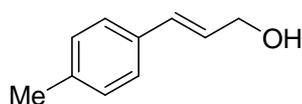
$^3J = 8.0$ Hz, 2 H, H_{ar}), 7.67 (d, $^3J_{trans} = 15.9$ Hz, 1 H, ArCHCH-) ppm. ^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 14.3$ ($-OCH_2CH_3$), 15.3 ($ArCH_2CH_3$), 28.7 ($ArCH_2CH_3$), 60.3 ($-OCH_2CH_3$), 117.1 (ArCHCH-), 128.1 (CH_{ar}), 128.3 (CH_{ar}), 131.9 ($C_{ar}CHCH-$), 144.5 ($C_{ar}CH_2CH_3$), 146.8 (ArCHCH-), 167.1 ($-CO_2CH_2CH_3$). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 204 (79, M^+), 189 (11, $[M-Me]^+$), 176 (15, $[M-C_2H_4]^+$), 159 (100, $[M-OEt]^+$), 131 (33), 115 (26), 103 (12) ppm. IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2970m, 2932w, 2870w, 1705s, 1636s, 1566w, 1512w, 1458m, 1366m, 1312s, 1265m, 1165s, 1041m, 980m, 825s$ cm^{-1} . Anal. ber. für $C_{13}H_{16}O_2$: C 76.44, H 7.89; gef.: C 76.22, H 7.87.

(E)-3-(*p*-Propylphenyl)-2-propensäureethylester (210)



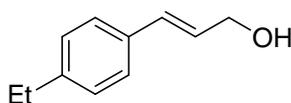
Analog der Darstellung von **209** wurde *p*-Propylbrombenzol (5.00 g, 25.1 mmol) mit Ethylacrylat (4.10 mL, 37.7 mmol) gekuppelt. Chromatographische Reinigung an Kieselgel (4×19 cm, SiO_2 , Pentan:Et₂O = 19:1, F21-57) lieferte die Titelverbindung **210** in Form eines gelblichen Öls (5.01 g, 91%).

Analytische Daten von $C_{14}H_{18}O_2$ (218.1): $R_f = 0.67$ (Hexan:EA = 2:1, SiO_2). 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.94$ (t, $^3J = 7.3$ Hz, 3 H, $ArCH_2CH_2CH_3$), 1.33 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 3 H, $-OCH_2CH_3$), 1.65 (sext, $^3J = 7.5$ Hz, 2 H, $ArCH_2CH_2CH_3$), 2.60 (t, $^3J = 7.5$ Hz, 2 H, $ArCH_2CH_2CH_3$), 4.26 (q, $^3J = 7.1$ Hz, 2 H, $-OCH_2CH_3$), 6.40 (d, $^3J_{trans} = 15.8$ Hz, 1 H, ArCHCH-), 7.19 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 2 H, H_{ar}), 7.44 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 2 H, H_{ar}), 7.67 (d, $^3J_{trans} = 15.9$ Hz, 1 H, ArCHCH-) ppm. ^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 13.8$ ($ArCH_2CH_2CH_3$), 14.3 ($-OCH_2CH_3$), 24.3 ($ArCH_2CH_2CH_3$), 37.9 ($ArCH_2CH_2CH_3$), 60.4 ($-OCH_2CH_3$), 117.2 (ArCHCH-), 128.0 (CH_{ar}), 129.0 (CH_{ar}), 132.0 ($C_{ar}CHCH-$), 144.6 ($C_{ar}C_3H_7$), 145.4 (ArCHCH-), 167.2 ($-CO_2Et$) ppm. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 218 (85, M^+), 189 (100, $[M-Et]^+$), 173 (65, $[M-OEt]^+$), 161 (32), 146 (17), 131 (26), 115 (61). IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2962m, 2932m, 2870w, 1713s, 1636s, 1566w, 1512w, 1458w, 1366w, 1312s, 1265m, 1204m, 1165s, 1041m, 980m, 825m$ cm^{-1} . Anal. ber. für $C_{14}H_{18}O_2$: C 77.03, H 8.31; gef.: C 77.04, H 8.26.

(E)-3-(p-Methylphenyl)-2-propen-1-ol (211)

Die Reduktion des Esters **208** (3.80 g, 20.0 mmol) gelang analog der Darstellung von **222**. Der Allylalkohol **211** konnte durch Kristallisation aus Pentan (10 mL) bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ in Form eines farblosen Feststoffs erhalten werden (2.33 g, 79%).

Analytische Daten von $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}$ (148.1):^[63] **Smp.:** $51\text{ }^{\circ}\text{C}$. $R_f = 0.29$ (Hexan:EA = 2:1, SiO_2). **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.58$ (t, $^3J = 5.3$ Hz, 1 H, -OH), 2.34 (s, 3 H, $-\text{CH}_3$), 4.31 (t, $^3J = 5.3$ Hz, 2 H, $-\text{CH}_2\text{OH}$), 6.32 (dt, $^3J_{\text{trans}} = 15.8$ Hz, $^3J = 5.8$ Hz, 1 H, ArCHCH-), 6.58 (d, $^3J_{\text{trans}} = 15.9$ Hz, 1 H, ArCHCH-), 7.13 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 2 H, H_{ar}), 7.29 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 2 H, H_{ar}) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.2$ ($-\text{CH}_3$), 63.8 ($-\text{CH}_2\text{OH}$), 126.3 (CH_{ar}), 127.4 (ArCHCH-), 129.3 (CH_{ar}), 131.2 (ArCHCH-), 133.8 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH-}$), 137.5 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$) ppm. **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 148 (94, M^+), 133 (30, $[\text{M}-\text{Me}]^+$), 117 (13, $[\text{M}-\text{CH}_2\text{OH}]^+$), 115 (40), 105 (100), 92 (54), 91 (48). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3271\text{m}_{\text{br}}$, 3016m, 2916m, 2854m, 1651w, 1512m, 1458m, 1412m, 1312m, 1273m, 1196w, 1088w, 995s, 972s, 833m, 787s cm^{-1} . **Anal.** ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}$: C 81.04, H 8.16; gef.: C 80.91, H 8.13.

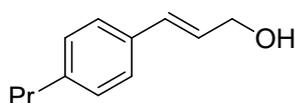
(E)-3-(p-Ethylphenyl)-2-propen-1-ol (212)

Die Reduktion des Esters **209** (6.54 g, 32.0 mmol) gelang analog der Darstellung von **222**. Der Allylalkohol **212** konnte durch Kristallisation aus Pentan (15 mL) bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ in Form eines farblosen Feststoffs erhalten werden (3.90 g, 74%).

Analytische Daten von $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}$ (162.1): **Smp.:** $60\text{ }^{\circ}\text{C}$. $R_f = 0.31$ (Hexan:EA = 2:1, SiO_2). **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.24$ (t, $^3J = 7.6$ Hz, 3 H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.64 (t, $^3J = 5.3$ Hz, 1 H, -OH), 2.64 (q, $^3J = 7.6$ Hz, 2 H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.31 (t, $^3J = 5.3$ Hz, 2 H, $-\text{CH}_2\text{OH}$), 6.33 (dt, $^3J_{\text{trans}} = 15.7$ Hz, $^3J = 5.9$ Hz, 1 H, ArCHCH-), 6.59 (d, $^3J_{\text{trans}} = 15.9$ Hz, 1 H, ArCHCH-), 7.16 (d, $^3J = 7.9$ Hz, 2 H, H_{ar}), 7.32 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 2 H, H_{ar}) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$**

(101 MHz, CDCl₃): δ = 15.5 (-CH₂CH₃), 28.6 (-CH₂CH₃), 63.8 (-CH₂OH), 126.4 (CH_{ar}), 127.5 (ArCHCH-), 128.1 (CH_{ar}), 131.2 (ArCHCH-), 134.1 (C_{ar}CHCH-), 143.9 (C_{ar}CH₂CH₃) ppm. **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 162 (85, M⁺), 133 (100, [M-Et]⁺), 119 (66), 105 (61), 91 (70), 77 (20). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3302m_{br}, 3024w, 2962m, 2924m, 2862m, 1512m, 1458m, 1412m, 1358m, 1304m, 1227w, 1088s, 1003s, 964s, 918m, 833m, 756m cm⁻¹. **Anal.** ber. für C₁₁H₁₄O: C 81.44, H 8.70; gef.: C 81.57, H 8.75.

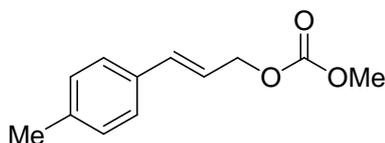
(E)-3-(p-Propylphenyl)-2-propen-1-ol (207)



Die Reduktion des Esters **210** (1.63 g, 7.47 mmol) gelang analog der Darstellung von **222**. Der Allylalkohol **207** konnte durch Kristallisation aus Pentan (4 mL) bei -20 °C in Form eines farblosen Feststoffs erhalten werden (1.10 g, 83%).

Analytische Daten von C₁₂H₁₆O (176.1): Smp.: 43.5 °C. *R_f* = 0.30 (Hexan:EA = 2:1, SiO₂). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.93 (t, ³J = 7.3 Hz, 3 H, -CH₂CH₂CH₃), 1.52 (s, br, 1 H, -OH), 1.63 (sext, ³J = 7.4 Hz, 2 H, -CH₂CH₂CH₃), 2.57 (t, ³J = 7.6 Hz, 2 H, -CH₂CH₂CH₃), 4.31 (dd, ³J = 5.9, 1.5 Hz, 2 H, -CH₂OH), 6.33 (dt, ³J_{trans} = 15.9 Hz, ³J = 5.9 Hz, 1 H, ArCHCH-), 6.59 (d, ³J_{trans} = 15.9 Hz, ArCHCH-), 7.13 (d, ³J = 8.1 Hz, 2 H, H_{ar}), 7.31 (d, ³J = 8.1 Hz, 2 H, H_{ar}) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 13.8 (-CH₃), 24.5 (-CH₂CH₃), 37.7 (-CH₂CH₂CH₃), 63.9 (-CH₂OH), 126.4 (CH_{ar}), 127.5 (ArCHCH-), 128.7 (CH_{ar}), 131.3 (ArCHCH-), 134.1 (C_{ar}CHCH-), 142.4 (C_{ar}C₃H₇) ppm. **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 176 (69, M⁺), 147 (51, [M-Et]⁺), 133 (100, [M-Pr]⁺), 115 (31), 105 (52), 91 (59). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3356m_{br}, 3024m, 2924m, 2862m, 1512m, 1458m, 1373m, 1296w, 1227w, 1088s, 1003m, 964s, 918m, 841m, 795w, 771m cm⁻¹. **Anal.** ber. für C₁₂H₁₆O: C 81.77, H 9.15; gef.: C 81.77, H 9.06.

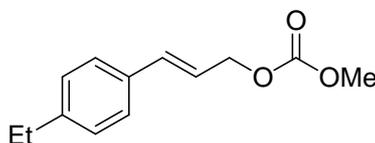
Methyl-3-(p-methylphenyl)-2-propenylcarbonat (213)



Analog der Darstellung von **183** wurde der Allylalkohol **211** (2.22 g, 15.0 mmol) zum Carbonat **213** umgesetzt. Dieses konnte nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (4×19 cm, Hexan:EA = 4:1, F13-29) und anschließender Kristallisation aus Pentan (15 mL) bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ in Form eines farblosen Feststoffs (3.00 g, 97%) erhalten werden.

Analytische Daten von C₁₂H₁₄O₃ (206.1): Smp.: 45 °C. R_f = 0.42 (Hexan:EA = 4:1, SiO₂).
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.34 (s, 3 H, -CH₃), 3.81 (s, 3 H, -OCH₃), 4.78 (d, ³J = 6.6 Hz, 2 H, -CH₂O-), 6.25 (dt, ³J_{trans} = 15.7 Hz, ³J = 6.4 Hz, 1 H, ArCHCH-), 6.67 (d, ³J_{trans} = 15.8 Hz, 1 H, ArCHCH-), 7.14 (d, ³J = 7.6 Hz, 2 H, H_{ar}), 7.29 (d, ³J = 7.9 Hz, 2 H, H_{ar}) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 21.2 (-CH₃), 54.7 (-OCH₃), 68.5 (-CH₂O-), 121.3 (ArCHCH-), 126.6 (CH_{ar}), 129.3 (CH_{ar}), 133.2 (C_{ar}CHCH-), 134.8 (ArCHCH-), 138.1 (C_{ar}CH₃), 155.6 (C=O) ppm. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 206 (81, M⁺), 147 (55, [M-CO₂Me]⁺), 131 (100, [M-OCO₂Me]⁺), 115 (98), 91 (38). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3001w, 2955w, 2916w, 1821w, 1736s, 1659w, 1512m, 1443m, 1381m, 1304m, 1258s, 1119m, 949s, 841m, 787s cm⁻¹. Anal. ber. für C₁₂H₁₄O₃: C 69.89, H 6.84; gef.: C 69.85, H 6.76.

Methyl-3-(*p*-ethylphenyl)-2-propenylcarbonat (**214**)

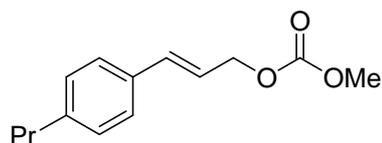


Analog der Darstellung von **183** wurde der Allylalkohol **212** (3.73 g, 23.0 mmol) zum Carbonat **214** umgesetzt. Dieses konnte nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (4×23 cm, Hexan:EA = 4:1, F15-30) und anschließender Kristallisation aus Pentan (20 mL) bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ in Form eines farblosen Feststoffs (4.95 g, 98%) erhalten werden.

Analytische Daten von C₁₃H₁₆O₃ (220.1): Smp.: 36 °C. R_f = 0.44 (Hexan:EA = 4:1, SiO₂).
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.22 (t, ³J = 7.6 Hz, 3 H, -CH₂CH₃), 2.64 (q, ³J = 7.6 Hz, 2 H, -CH₂CH₃), 3.81 (s, 3 H, -OCH₃), 4.78 (d, ³J = 6.5 Hz, 2 H, -CH₂O-), 6.25 (dt, ³J_{trans} = 15.8 Hz, ³J = 6.5 Hz, 1 H, ArCHCH-), 6.67 (d, ³J_{trans} = 15.9 Hz, 1 H, ArCHCH-), 7.15 (d, ³J = 8.0 Hz, 2 H, H_{ar}), 7.32 (d, ³J = 8.0 Hz, 2 H, H_{ar}) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 15.4 (ArCH₂CH₃), 28.6 (ArCH₂CH₃), 54.8 (-OCH₃), 68.6 (-CH₂O-), 121.4 (ArCHCH-), 126.7 (CH_{ar}), 128.1 (CH_{ar}), 133.5 (C_{ar}CHCH-), 134.9 (ArCHCH-), 144.5 (C_{ar}CH₂CH₃), 155.6 (C=O) ppm. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 220 (49, M⁺), 161 (55,

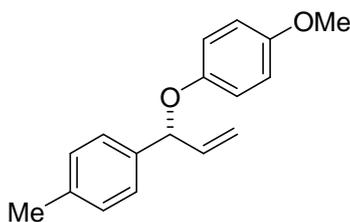
$[M-CO_2Me]^+$), 145 (48, $[M-OCO_2Me]^+$), 129 (100), 115 (51). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3024w$, 2962w, 2932w, 2870w, 1736s, 1512w, 1443m, 1389w, 1258s, 1119m, 1049w, 957s, 933m, 841m, 787m, 717w cm^{-1} . **Anal.** ber. für $C_{13}H_{16}O_3$: C 70.89, H 7.32; gef.: C 70.77, H 7.23.

Methyl-3-(*p*-propylphenyl)-2-propenylcarbonat (**215**)



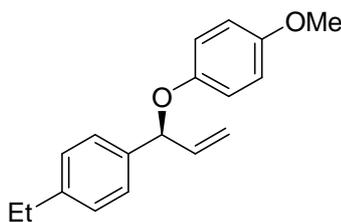
Analog der Darstellung von **183** wurde der Allylalkohol **207** (1.63 g, 9.23 mmol) zum Carbonat **215** umgesetzt. Dieses konnte nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (4×20 cm, Hexan:EA = 4:1, F12-25) und anschließender Kristallisation aus Pentan (10 mL) bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ in Form eines farblosen Feststoffs (1.93 g, 89%) erhalten werden, dessen Schmelzpunkt unter RT liegt.

Analytische Daten von $C_{14}H_{18}O_3$ (234.1): $-20\text{ }^\circ\text{C} < \text{Smp.} < \text{RT}$. $R_f = 0.50$ (Hexan:EA = 2:1, SiO_2). **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.93$ (t, $^3J = 7.3$ Hz, 3 H, $-CH_2CH_2CH_3$), 1.63 (sext, $^3J = 7.4$ Hz, 2 H, $-CH_2CH_2CH_3$), 2.57 (t, $^3J = 7.5$ Hz, 2 H, $-CH_2CH_2CH_3$), 3.80 (s, 3 H, $-OCH_3$), 4.78 (d, $^3J = 6.1$ Hz, 2 H, $-CH_2O-$), 6.25 (dt, $^3J_{trans} = 15.8$ Hz, $^3J = 6.7$ Hz, 1 H, ArCHCH-), 6.67 (d, $^3J_{trans} = 15.5$ Hz, 1 H, ArCHCH-), 7.13 (d, $^3J = 7.8$ Hz, 2 H, H_{ar}), 7.31 (d, $^3J = 7.8$ Hz, 2 H, H_{ar}) ppm. **^{13}C -NMR** (101 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 13.8$ ($-CH_2CH_2CH_3$), 24.4 ($-CH_2CH_2CH_3$), 37.8 ($-CH_2CH_2CH_3$), 54.8 ($-OCH_3$), 68.6 ($-CH_2O-$), 121.3 (ArCHCH-), 126.6 (CH_{ar}), 128.7 (CH_{ar}), 133.5 ($C_{ar}CHCH-$), 134.9 (ArCHCH-), 143.0 ($C_{ar}C_3H_7$), 155.7 (C=O) ppm. **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 234 (46, M^+), 175 (33, $[M-CO_2Me]^+$), 159 (30, $[M-OCO_2Me]^+$), 129 (100), 115 (39). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3024w$, 2955w, 2932w, 2870w, 1744s, 1659w, 1512w, 1443m, 1381w, 1250s, 1119w, 941s, 849w, 787m cm^{-1} . **Anal.** ber. für $C_{14}H_{18}O_3$: C 71.77, H 7.74; gef.: C 71.59, H 7.63.

(R)-1-(p-Tolyl)-1-(p-methoxyphenoxy)-2-propen (156)^[56,57]

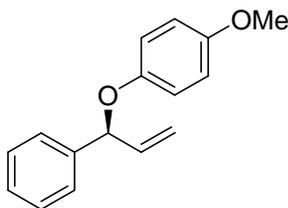
Eine Lösung des Liganden^[56,57] (*R,R,R*)-**144** (54.0 mg, 100 μmol) wurde mit $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ (33.5 mg, 50.0 μmol) und Lithium-(*p*-Methoxy)-phenolat (1.30 g, 10.0 mmol) in THF* (10 mL) zur Ausbildung der aktiven Katalysatorspezies für 2 h auf 50 °C erhitzt. Nun wurde die orangefarbene klare Lösung zu festem Allylcarbonat **213** (1.03 g, 5.00 mmol) gegeben und weitere 40 h bei 50 °C gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf Kieselgel (5×6 cm) aufgetragen, mit Pentan:Et₂O (3:1, 800 mL) eluiert und das klare gelbliche Filtrat am RV eingengt. Chromatographische Reinigung an Kieselgel (3×35 cm, Pentan:Et₂O = 99:1→96:4, F47-56) lieferte die Titelverbindung **156** in Form eines farblosen Öls (890 mg, 70%) mit einem Enantiomerenüberschuss von 95%.

Analytische Daten von C₁₇H₁₈O₂ (254.1): $R_f = 0.51$ (Pentan:Et₂O = 4:1, SiO₂). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.35$ (s, 3 H, -CH₃), 3.75, (s, 3 H, -OCH₃), 5.24 (d, ³ $J_{\text{cis}} = 10.4$ Hz, 1 H, -CHCH_EH_Z), 5.34 (d, ³ $J_{\text{trans}} = 17.2$ Hz, 1 H, -CHCH_EH_Z), 5.51 (d, ³ $J = 5.8$ Hz, 1 H, -CHCHCH₂), 6.10 (ddd, ³ $J_{\text{trans}} = 17.2$ Hz, ³ $J_{\text{cis}} = 10.6$ Hz, ³ $J = 6.1$ Hz, 1 H, -CHCH_EH_Z), 6.78 (d, ³ $J = 9.1$ Hz, 2 H, H_{ar}), 6.88 (d, ³ $J = 9.3$ Hz, 2 H, H_{ar}), 7.18 (d, ³ $J = 7.8$ Hz, 2 H, H_{ar}), 7.31 (d, ³ $J = 8.1$ Hz, 2 H, H_{ar}) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 21.1$ (-CH₃), 55.6 (-OCH₃), 81.7 (CHOAr), 114.4 (CH_{ar}), 116.2 (-CHCH₂), 117.4 (CH_{ar}), 126.6 (CH_{ar}), 129.3 (CH_{ar}), 137.3 (C_q), 137.5 (C_q), 138.3 (-CHCH₂), 152.0 (C_q), 153.9 (C_q) ppm. **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 254 (3, M⁺), 131 (100, [M-OC₆H₄Me]⁺), 116 (12), 115 (11), 91 (12). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3001\text{w}, 2924\text{m}, 2831\text{w}, 1504\text{s}, 1458\text{m}, 1288\text{w}, 1219\text{s}, 1180\text{m}, 1103\text{w}, 1034\text{m}, 987\text{m}, 926\text{w}, 819\text{s}} \text{ cm}^{-1}$. $[\alpha]_D^{20} = +27.9$ ($c = 1.06$, CHCl₃). **HPLC**: OD-H, *n*-Heptan:IPA (99.96:0.04), 0.8 mL/min, 20 °C, 220 nm, $t_R = 31.0$ min (major), 35.4 min (minor). **Anal.** ber. für C₁₇H₁₈O₂: C 80.29, H 7.13; gef.: C 80.23, H 7.10.

(S)-1-(*p*-Ethylphenyl)-1-(*p*-methoxyphenoxy)-2-propen (157)

Allylcarbonat **214** (1.10 g, 5.00 mmol) wurde analog der Darstellung von **156** unter Verwendung des Liganden (*S,S,S*)-**144** zum Allylether **157** (1.05 g, 78%) umgesetzt. Dieser wies einen Enantiomerenüberschuss von 94% auf.

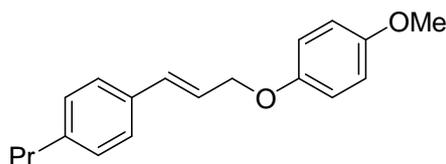
Analytische Daten von C₁₈H₂₀O₂ (268.1): *R_f* = 0.52 (Pentan:Et₂O = 4:1, SiO₂). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.24 (t, ³*J* = 7.6 Hz, 3 H, -CH₂CH₃), 2.65 (q, ³*J* = 7.6 Hz, 2 H, -CH₂CH₃), 3.74 (s, 3 H, -OCH₃), 5.24 (d, ³*J*_{cis} = 10.4 Hz, 1 H, -CHCH_EH_Z), 5.34 (d, ³*J*_{trans} = 17.2 Hz, 1 H, -CHCH_EH_Z), 5.51 (d, ³*J* = 5.8 Hz, 1 H, -CHCHCH₂), 6.09 (ddd, ³*J*_{trans} = 16.9 Hz, ³*J*_{cis} = 10.4 Hz, ³*J* = 6.1 Hz, 1 H, -CHCH_EH_Z), 6.78 (d, ³*J* = 9.1 Hz, 2 H, H_{ar}), 6.88 (d, ³*J* = 9.1 Hz, 2 H, H_{ar}), 7.19 (d, ³*J* = 8.1 Hz, 2 H, H_{ar}), 7.33 (d, ³*J* = 8.1 Hz, 2 H, H_{ar}) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 15.5 (-CH₂CH₃), 28.5 (-CH₂CH₃), 55.6 (-OCH₃), 81.7 (CHOAr), 114.4 (CH_{ar}), 116.2 (-CHCH₂), 117.4 (CH_{ar}), 126.6 (CH_{ar}), 128.1 (CH_{ar}), 137.6 (C_q), 138.3 (-CHCH₂), 143.8 (C_q), 152.1 (C_q), 153.9 (C_q) ppm. **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 268 (2, M⁺), 145 (100, [M-OC₆H₄Me]⁺), 117 (61), 115 (16), 91 (6). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2962m, 2932w, 2831w, 1504s, 1458m, 1420w, 1288w, 1219s, 1180m, 1103w, 1034m, 987m, 926w, 825s cm⁻¹. $[\alpha]_D^{20}$ = -28.0 (*c* = 1.00, CHCl₃). **HPLC**: OD-H, *n*-Heptan:IPA (99.96:0.04), 0.8 mL/min, 20 °C, 220 nm, *t_R* = 27.6 min (minor), 30.6 min (major). **Anal.** ber. für C₁₈H₂₀O₂: C 80.56, H 7.51, O 11.92; gef.: C 80.55, H 7.39, O 11.92.

(S)-1-Phenyl-1-(*p*-methoxyphenoxy)-2-propen (216)

Zimtalkoholmethylcarbonat (192 mg, 1.00 mmol) wurde analog der Darstellung von **156** innerhalb von 18 h unter Verwendung des Liganden (*S,S,S*)-**144** zum Allylether **216** (158 mg, 66%) umgesetzt. Dieser wies einen Enantiomerenüberschuss von 95% auf.

Analytische Daten von C₁₆H₁₆O₂ (240.1): $R_f = 0.29$ (Hexan:Et₂O = 19:1, SiO₂). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.75$, (s, 3 H, -OCH₃), 5.27 (d, $^3J_{\text{cis}} = 10.4$ Hz, 1 H, -CHCH_EH_Z), 5.36 (d, $^3J_{\text{trans}} = 17.2$ Hz, 1 H, -CHCH_EH_Z), 5.55 (d, $^3J = 6.1$ Hz, 1 H, -CHCHCH₂), 6.12 (ddd, $^3J_{\text{trans}} = 16.8$ Hz, $^3J_{\text{cis}} = 10.4$ Hz, $^3J = 6.0$ Hz, 1 H, -CHCH_EH_Z), 6.80 (d, $^3J = 9.1$ Hz, 2 H, H_{ar}), 6.90 (d, $^3J = 9.1$ Hz, 2 H, H_{ar}), 7.30 (m_c, 1 H, H_{ar}), 7.38 (m_c, 2 H, H_{ar}), 7.44 (d, $^3J = 7.1$ Hz, 2 H, H_{ar}) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 55.6$ (-OCH₃), 81.8 (CHOAr), 114.4 (CH_{ar}), 116.4 (-CHCH₂), 117.4 (CH_{ar}), 126.6 (CH_{ar}), 127.7 (CH_{ar}), 128.6 (CH_{ar}), 138.1 (-CHCH₂), 140.3 (C_q), 151.9 (C_q), 154.0 (C_q). **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 240 (4, M⁺), 117 (100, [M-OC₆H₄Me]⁺), 115 (22), 91 (8) ppm. **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3063\text{w}$, 3001w, 2947w, 2901w, 2831w, 1643w, 1589w, 1504s, 1450m, 1288w, 1219s, 1173m, 1103w, 1034s, 987m, 933m, 825s, 756m cm⁻¹. $[\alpha]_D^{20} = -13.7$ ($c = 1.14$, CHCl₃). **HPLC**: OD-H, *n*-Heptan:IPA (99.99:0.01), 0.8 mL/min, 20 °C, 220 nm, $t_R = 19.2$ min (minor), 21.0 min (major). **Anal.** ber. für C₁₆H₁₆O₂: C 79.97, H 6.71; gef.: C 79.70, H 6.72.

1-(*p*-Methoxyphenoxy)-3-(*p*-Propylphenyl)-2-propen (**158**)

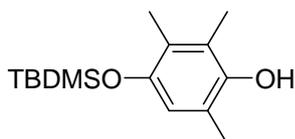


Eine Lösung von Allylcarbonat **215** (1.17 g, 5.00 mmol), Lithium-(*p*-Methoxy)-phenolat (1.30 g, 10.0 mmol) und Pd(PPh₃)₄ (58.0 mg, 50.0 μmol) in THF* (10 mL) wurde für 4 h auf 50 °C erhitzt. Anschließend wurde ges. NaCl-Lösung (400 mL) zugegeben und das Gemisch mit Et₂O (4×50 mL) extrahiert. Nach Trocknen der organischen Extrakte über Na₂SO₄ wurde die gelbliche Lösung filtriert und am RV zu einem dunkelbraunen Öl eingengt. Chromatographische Reinigung an Kieselgel (3×30 cm, Pentan:DCM = 1:1, F12-20) und anschließende Kristallisation aus siedendem Et₂O (30 mL) lieferte die Titelverbindung **158** in Form farbloser Plättchen (1.25 g, 89%).

Analytische Daten von C₁₉H₂₂O₂ (282.4): Smp.: 103 °C. R_f = 0.67 (DCM, SiO₂). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.95 (t, ³J = 7.3 Hz, 3 H, -CH₂CH₂CH₃), 1.63 (sext, ³J = 7.4 Hz, 2 H, -CH₂CH₂CH₃), 2.58 (t, ³J = 7.6 Hz, 2 H, -CH₂CH₂CH₃), 3.78 (s, 3 H, -OCH₃), 4.65 (dd, ³J = 5.8 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, 2 H, -CH₂O-), 6.37 (dt, ³J_{trans} = 15.9 Hz, ³J = 5.9 Hz, 1 H, ArCHCH-), 6.77 (d, ³J_{trans} = 15.9 Hz, 1 H, ArCHCH-), 6.86 (d, ³J = 9.4 Hz, 2 H, H_{ar}), 6.92 (d, ³J = 9.3 Hz, 2 H, H_{ar}), 7.15 (d, ³J = 8.1 Hz, 2 H, H_{ar}), 7.33 (d, ³J = 8.1 Hz, 2 H, H_{ar}) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 13.8 (-CH₂CH₂CH₃), 24.4 (-CH₂CH₂CH₃), 37.7 (-CH₂CH₂CH₃), 55.7 (-OCH₃), 69.5 (-CH₂O-), 114.6 (CH_{ar}), 115.8 (CH_{ar}), 123.7 (ArCHCH-), 126.4 (CH_{ar}), 128.7 (CH_{ar}), 132.9 (ArCHCH-), 133.9 (C_qCHCH-), 142.5 (C_qC₃H₇), 152.8 (C_q), 153.9 (C_q) ppm. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 282 (2, M⁺), 159 (97, [M-OC₆H₄Me]⁺), 129 (9), 117 (100), 115 (18), 91 (5), 43 (22, Pr⁺). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3024w, 2955m, 2931m, 2831w, 1990w, 1867w, 1659w, 1504s, 1466m, 1381m, 1288m, 1227s, 1111m, 1034s, 964m, 825s, 795m, 741m cm⁻¹. Anal. ber. für C₁₉H₂₂O₂: C 80.82, H 7.85; gef.: C 80.73, H 7.62.

9.2.4 Tocopherol-analoge Substrate

4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2,3,6-trimethylphenol (217)

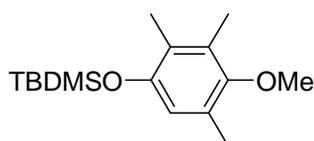


Eine Lösung von Trimethylhydrochinon (7.61 g, 50.0 mmol), TBDMSCl (9.40 g, 60.0 mmol) und Imidazol (13.6 g, 200 mmol) in DCM* (50 mL) wurde über Nacht langsam von -78 °C auf RT gebracht. Nach Extraktion des Reaktionsgemisches mit ges. Lösungen von NH₄Cl und NaCl wurde die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und am RV zu einem tiefroten Feststoff eingengt. Chromatographische Reinigung an Kieselgel (7×16 cm, Hexan:EA = 4:1, F22-54) lieferte die Titelverbindung **217** in Form eines orangefarbenen Feststoffs (11.4 g, 85%).

Analytische Daten von C₁₅H₂₆O₂Si (266.2): Smp.: 62 °C. R_f = 0.30 (Hexan:EA = 10:1, SiO₂). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.18 [s, 6 H, -Si(CH₃)₂], 1.02 [s, 9 H, -SiC(CH₃)₃], 2.12 (s, 3 H, ArCH₃), 2.16 (s, 3 H, ArCH₃), 2.18 (s, 3 H, ArCH₃), 4.20 (s, br,

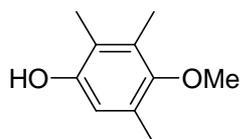
1 H, ArOH), 6.45 (s, 1 H, H_{ar}) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = -4.3 [-Si(CH₃)₂], 12.4 (ArCH₃), 12.9 (ArCH₃), 16.0 (ArCH₃), 18.2 [-SiC(CH₃)₃], 25.8 [-SiC(CH₃)₃], 118.1 (CH_{ar}), 120.2 (C_q), 123.2 (C_q), 125.7 (C_q), 146.0 (C_qOSiR₃), 146.8 (C_qOH) ppm. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 266 (41, M⁺), 209 (100, [M-tBu]⁺), 194 (17), 179 (6), 135 (14). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3263m_{br}, 2932m, 2854m, 1466m, 1404w, 1327w, 1219m, 1111m, 1080m, 1003w, 933w, 879s, 833s, 771s cm⁻¹. Anal. ber. für C₁₅H₂₆O₂Si: C 67.62, H 9.83; gef.: C 67.64, H 9.82.

1-Methoxy-4-(tert-Butyldimethylsiloxy)-2,3,6-trimethylbenzol (**218**)



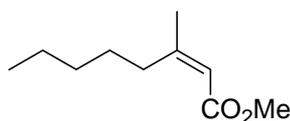
Zu einer Lösung von **217** (4.18 g, 15.7 mmol) und MeI (7.27 mL, 78.3 mmol) in Aceton* (50 mL) gab man trockenes K₂CO₃ (4.33 g, 31.3 mmol) und erhitze für 4 d unter Rückfluss. Anschließend entfernte man alle flüchtigen Bestandteile (MeI!) im HV und löste den erhaltenen Feststoff in 300 mL H₂O. Die Emulsion wurde mit EA (3×100 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte über MgSO₄ getrocknet, filtriert und am RV zu einem gelblichen Öl eingengt. Dieses konnte chromatographisch an Kieselgel (4×25 cm, Hexan:EA = 9:1, F10-18 Produkt, F19-24 Edukt) in reisoliertes Edukt (580 mg, 14%) und den farblosen flüssigen Silylether **218** (3.54 g, 81%) aufgetrennt werden.

Analytische Daten von C₁₆H₂₈O₂Si (280.2): R_f = 0.69 (Hexan:EA = 10:1, SiO₂). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.39 [s, 6 H, -Si(CH₃)₂], 1.22 [s, 9 H, -SiC(CH₃)₃], 2.28 (s, 3 H, ArCH₃), 2.36 (s, 3 H, ArCH₃), 2.40 (s, 3 H, ArCH₃), 3.79 (s, 3 H, ArOCH₃), 6.66 (s, 1 H, H_{ar}) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = -4.4 [-Si(CH₃)₂], 12.6 (ArCH₃), 12.7 (ArCH₃), 15.9 (ArCH₃), 18.1 [-SiC(CH₃)₃], 25.7 [-SiC(CH₃)₃], 59.7 (ArOCH₃), 118.0 (CH_{ar}), 125.6 (C_q), 127.5 (C_q), 130.3 (C_q), 149.1 (C_qOSiR₃), 150.9 (C_qOCH₃) ppm. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 280 (50, M⁺), 265 (100, [M-Me]⁺), 223 (100, [M-tBu]⁺), 208 (28), 193 (14), 149 (22). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2932m, 2854m, 1582w, 1474s, 1404m, 1327m, 1250m, 1227s, 1111m, 1088s, 1011m, 933w, 864s, 841m, 779w cm⁻¹. Anal. ber. für C₁₆H₂₈O₂Si: C 68.52, H 10.06; gef.: C 68.48, H 9.90.

4-Methoxy-2,3,5-trimethylphenol (168)

Eine auf 0 °C gekühlte Lösung des Silylethers **218** (7.29 g, 26.0 mmol) in THF (50 mL) wurde tropfenweise mit einer Lösung von TBAF×3 H₂O (9.31 g, 28.6 mmol) in THF (50 mL) versetzt und anschließend für 1 h bei RT gerührt, wobei sich die anfangs farblose Lösung langsam dunkelgrün färbte. Nun wurde ges. NH₄Cl-Lösung (300 mL) zugegeben, was einen sofortigen Farbumschlag nach tiefrot bewirkte, und die resultierende Emulsion mit DCM (3×200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im HV zu einem hochviskosen Öl eingengt. Dieses ließ sich an Kieselgel (7×13 cm, Hexan:EA = 4:1, F35-55) zu einem leicht gelblichen Öl aufreinigen. Abschließende Kristallisation aus Hexan (2 mL) bei -20 °C lieferte die Titelverbindung **168** in Form farbloser, transparenter Kristalle (3.35 g, 78%).

Analytische Daten von C₁₀H₁₄O₂ (166.2): Smp.: 60 °C. *R_f* = 0.39 (Hexan:EA = 4:1, SiO₂). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.13 (s, 3 H, ArCH₃), 2.20 (s, 3 H, ArCH₃), 2.22 (s, 3 H, ArCH₃), 3.65 (s, 3 H, ArOCH₃), 4.57 (s, br, 1 H, ArOH), 6.45 (s, 1 H, H_{ar}) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 11.9 (ArCH₃), 12.7 (ArCH₃), 15.9 (ArCH₃), 60.2 (ArOCH₃), 114.4 (CH_{ar}), 121.0 (C_q), 128.4 (C_q), 130.7 (C_q), 149.4 (C_qOH), 150.6 (C_qOCH₃) ppm. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 166 (52, M⁺), 151 (9, [M-Me]⁺), 123 (13), 95 (6), 77 (4). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3394_m_{br}, 2932_m, 1589_w, 1450_m, 1404_m, 1312_m, 1219_s, 1188_m, 1080_s, 987_s, 933_w, 818_w cm⁻¹. Anal. ber. für C₁₀H₁₄O₂: C 72.26, H 8.49; gef.: C 72.32, H 8.39.

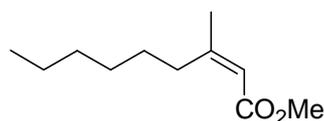
(Z)-3-Methyl-oct-2-ensäuremethylester (219)

In einem trockenen 500 mL-Dreihalskolben mit Tropftrichter und Innenthermometer wurde Methyllithium (53.0 mL, 84.8 mmol, 1.6M in Et₂O) im HV zur Trockene eingengt, in einer Mischung von THF* (200 mL) und Pentan* (50 mL) wieder gelöst und auf -40 °C abgekühlt. Zugabe von CuI (16.8 g, 88.0 mmol) ergab eine orangefarbene Suspension, die

45 min bei dieser Temperatur gehalten wurde. Anschließend senkte man die Temperatur weiter auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ab und tropfte langsam eine Lösung von Octinsäuremethylester (13.4 mL, 80.0 mmol) in THF* (50 mL) zu. Nach 2 h brachte man die Suspension erneut auf $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, gab Methanol (20 mL) zu und erwärmte weiter bis auf $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Nun wurde ges. NH_4Cl -Lösung (20 mL) zugegeben und das Gemisch unter heftigem Rühren auf RT gebracht. Man filtrierte die erhaltene graue Suspension über Cellite und wusch mit Et_2O ($3 \times 100\text{ mL}$) nach. Extraktion des Filtrats mit ges. NaCl -Lösung, Trocknen über Na_2SO_4 , Filtration und Einengen am RV lieferten ein gelbes Öl. Aus diesem erhielt man nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel ($7 \times 25\text{ cm}$, Hexan:EA = 19:1, F32-56) die Titelverbindung **219** in Form eines farblosen Öls (13.4 g, 99%), das sich laut $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie als reines *syn*-Additionsprodukt erwies.

Analytische Daten von $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_2$ (170.2): $R_f = 0.43$ (Pentan: Et_2O = 19:1, SiO_2). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.88$ (t, $^3J = 6.9\text{ Hz}$, 3 H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.28-1.35 (m, 4 H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.45 (m_c, 2 H, $-\text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_7$), 1.88 [d, $^4J = 1.5\text{ Hz}$, 3 H, $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}-$], 2.61 (t, $^3J = 8.0\text{ Hz}$, 2 H, $-\text{CH}_2\text{C}_4\text{H}_9$), 3.67 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$), 5.64 [s, 1 H, $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}-$] ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.0$ ($-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 22.5 ($-\text{CH}_2-$), 25.2 [$-\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}-$], 27.9 ($-\text{CH}_2-$), 31.9 ($-\text{CH}_2-$), 33.3 ($-\text{CH}_2-$), 50.7 ($-\text{OCH}_3$), 115.4 [$-\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}-$], 161.3 [$-\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}-$], 166.8 ($\text{C}=\text{O}$) ppm. **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 170 (27, M^+), 155 (9, $[\text{M}-\text{Me}]^+$), 139 (33, $[\text{M}-\text{OMe}]^+$), 127 (100, $[\text{M}-\text{Pr}]^+$), 114 (45), 95 (76), 67 (23). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 2932\text{m}$, 2862w, 1720s, 1643m, 1443m, 1373w, 1273w, 1227m, 1188m, 1150s, 1103w, 1041m, 918w, 856m, 733w cm^{-1} . **Anal.** ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_2$: C 70.55, H 10.66; gef.: C 70.47, H 10.41.

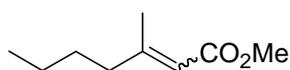
(Z)-3-Methyl-non-2-ensäuremethylester (**220**)



Analog der Darstellung von **219** wurde Noninsäuremethylester (14.7 mL, 80.0 mmol) zum Acrylester **220** umgesetzt. Dieser konnte nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel ($7 \times 28\text{ cm}$, Hexan:EA = 19:1, F34-87) in Form eines farblosen Öls (6.31 g, 43%) isoliert werden, das sich laut $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie als reines *syn*-Additionsprodukt erwies.

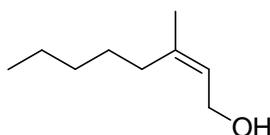
Analytische Daten von $C_{11}H_{20}O_2$ (184.3): $R_f = 0.42$ (Pentan:Et₂O = 19:1, SiO₂). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.88$ (t, $^3J = 6.8$ Hz, 3 H, -CH₂CH₃), 1.24-1.38 (m, 6 H, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.45 (m_c, 2 H, -CH₂C₄H₉), 1.87 [d, $^4J = 1.3$ Hz, 3 H, -C(CH₃)CH-], 2.61 (t, $^3J = 7.7$ Hz, 2 H, -CH₂C₅H₁₁), 3.66 (s, 3 H, -OCH₃), 5.64 [s, 1 H, -C(CH₃)CH-] ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 14.1$ (-CH₂CH₃), 22.6, 25.2 [-C(CH₃)CH-], 28.2 (-CH₂-), 29.4 (-CH₂-), 31.7 (-CH₂-), 33.4 (-CH₂-), 50.7 (-OCH₃), 115.4 [-C(CH₃)CH-], 161.3 [-C(CH₃)CH-], 166.8 (C=O) ppm. **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 184 (26, M⁺), 169 (6, [M-Me]⁺), 153 (30, [M-OMe]⁺), 127 (100, [M-Bu]⁺), 114 (48), 95 (56). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 2924m, 2854w, 1720s, 1643m, 1443m, 1373w, 1265w, 1227m, 1150s, 1041m, 918w, 856m, 733w$ cm⁻¹. **Anal.** ber. für C₁₁H₂₀O₂: C 71.70, H 10.94; gef.: C 70.40, H 10.76.

(E/Z)-3-Methyl-hept-2-ensäuremethylester (221)^[65]



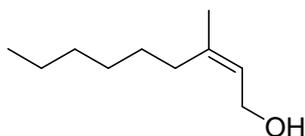
In Abwandlung der Darstellung von **219** wurde Butinsäuremethylester (5.00 g, 50.0 mmol) mit *n*-BuLi (21.2 mL, 53.0 mmol, 2.5M in Hexan) in THF* (130 mL) zum Acrylester **221** umgesetzt. Dieser konnte nach destillativer Reinigung (70-75 °C, 25 mbar) in Form eines farblosen Öls (4.90 g, 63%) isoliert werden, das sich ¹H-NMR-Spektroskopie als 83:17 Gemisch der *syn*- und *anti*-Additionsprodukte erwies.

Analytische Daten von C₉H₁₆O₂ (156.2): **Sdp.**: 70-75 °C (25 mbar). $R_f = 0.51$ (Hexan:EA = 4:1, SiO₂). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.90$ (t, $^3J = 7.3$ Hz, 3 H, -CH₂CH₃), 1.32 (m_c, 2 H, -CH₂CH₃), 1.45 (m_c, 2 H, -CH₂CH₂CH₃), 2.12 (m_c, 2 H, -CH₂-), 2.15 [d, $^4J = 1.3$ Hz, 3 H, -C(CH₃)CH-], 3.68 (s, 3 H, -OCH₃), 5.66 [m_c, 1 H, -C(CH₃)CH-] ppm, überlagert von 17% des *Z*-Isomeren mit signifikanten Signalen bei $\delta = 3.67$ (s, 3 H, -OCH₃), 5.65 [m_c, 1 H, RC(CH₃)CH-] ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 13.9$ (-CH₂CH₃), 18.7 [-C(CH₃)CH-], 22.3 (-CH₂-), 29.5 (-CH₂-), 40.6 (-CH₂-), 50.7 (-OCH₃), 115.0 [-C(CH₃)CH-], 160.7 [-C(CH₃)CH-], 167.3 (C=O) ppm, überlagert vom *Z*-Isomer mit signifikanten Signalen bei $\delta = 22.8, 25.2, 33.1, 52.6$ (-OCH₃), 115.4 [-C(CH₃)CH-] ppm. **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 156 (12, M⁺), 141 (5, [M-Me]⁺), 127 (58, [M-Et]⁺), 125 (77, [M-OMe]⁺), 114 (100, [M-C₃H₆]⁺), 95 (41), 83 (39), 67 (80).

(Z)-3-Methyl-oct-2-en-1-ol (222)^[66]

Eine Lösung des Esters **219** (2.55 g, 15.0 mmol) in DCM* (50 mL) wurde auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt, langsam mit DIBAL-H (33.0 mL, 33.0 mmol, 1M in DCM) versetzt und 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf eine auf $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlte Suspension aus Eis (100 g) in Et₂O (800 mL) kanüliert und binnen 1 h auf RT gebracht. Zur trüben, leicht gräulichen Emulsion wurde nun unter heftigem Rühren portionsweise MgSO₄ (200-300 g) gegeben, bis die Lösung klar und der Feststoff flockig-körnig erschien. Die Suspension wurde filtriert und der Rückstand unter mehrfachem Aufschlännen mit DCM (3×100 mL) gewaschen. Einengen des Filtrats am RV ergab ein leicht gelbliches Öl. Chromatographische Reinigung an Kieselgel (5×25 cm, Hexan:EA = 3:1, F31-44) lieferte den Allylalkohol **222** in Form eines farblosen Öls (1.92 g, 90%).

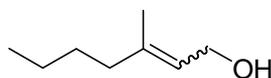
Analytische Daten von C₉H₁₈O (142.2): $R_f = 0.49$ (Hexan:EA = 2:1, SiO₂). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.88$ (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3 H, -CH₂CH₃), 1.18-1.42 (m, 6 H, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.49 (s, 1 H, -OH), 1.72 [d, $^4J = 0.8$ Hz, 3 H, -C(CH₃)CH-], 2.05 (t, $^3J = 7.7$ Hz, 2 H, -CH₂C₄H₉), 4.11 (d, $^3J = 7.1$ Hz, 2 H, -CH₂OH), 5.39 [t, $^3J = 7.1$ Hz, 1 H, -C(CH₃)CH-] ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 14.0$ (-CH₂CH₃), 22.5 (-CH₂-), 23.4 [-C(CH₃)CH-], 27.9 (-CH₂-), 31.6 (-CH₂-), 31.8 (-CH₂-), 59.0 [-CH₂OH], 123.9 [-C(CH₃)CH-], 140.5 [-C(CH₃)CH-] ppm. **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 142 (1, M⁺), 124 (6, [M-H₂O]⁺), 95 (6), 81 (12), 71 (100, [M-Pent]⁺), 68 (21), 55 (11). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3333\text{m}_{\text{br}}, 2955\text{s}, 2924\text{s}, 2862\text{s}, 1720\text{w}, 1666\text{m}, 1450\text{s}, 1373\text{m}, 1242\text{w}, 1157\text{w}, 1064\text{m}, 1003\text{s}, 825\text{m}}\text{ cm}^{-1}$. **Anal.** ber. für C₉H₁₈O: C 76.00, H 12.75; gef.: C 75.72, H 12.52.

(Z)-3-Methyl-non-2-en-1-ol (223)

Analog der Darstellung von **222** wurde der Ester **220** (5.71 g, 31.0 mmol) zum Allylalkohol **223** reduziert. Dieser konnte nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (7×14 cm, Hexan:EA = 3:1, F29-49) in Form eines farblosen Öls (4.28 g, 88%) isoliert werden.

Analytische Daten von C₁₀H₂₀O (156.3): *R_f* = 0.60 (Hexan:EA = 2:1, SiO₂). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.88 (t, ³*J* = 6.8 Hz, 3 H, -CH₂CH₃), 1.20-1.42 (m, 9 H, -OH und -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.73 [d, ⁴*J* = 0.9 Hz, 3 H, -C(CH₃)CH-], 2.06 (t, ³*J* = 7.6 Hz, 2 H, -CH₂C₃H₁₁), 4.12 (d, ³*J* = 7.1 Hz, 2 H, -CH₂OH), 5.40 [t, ³*J* = 7.1 Hz, 1 H, -C(CH₃)CH-] ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 14.1 (-CH₂CH₃), 22.6 (-CH₂-), 23.5 [-C(CH₃)CH-], 28.3 (-CH₂-), 29.2 (-CH₂-), 31.7 (-CH₂-), 31.9 (-CH₂-), 59.1 (-CH₂OH), 123.9 [RC(CH₃)CH-], 140.7 [RC(CH₃)CH-] ppm. **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 156 (2, M⁺), 138 (8, [M-H₂O]⁺), 95 (6), 81 (18), 71 (100, [M-C₆H₁₃]⁺), 68 (30), 55 (14). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3325_{sbr}, 2955_s, 2924_s, 2854_s, 1666_w, 1458_m, 1381_w, 1065_w, 1003_m cm⁻¹. **Anal.** ber. für C₁₀H₂₀O: C 76.86, H 12.90; gef.: C 76.47, H 12.83.

(*E/Z*)-3-Methyl-hept-2-en-1-ol (**224**)

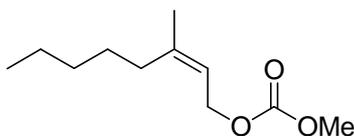


Analog der Darstellung von **222** wurde der Ester **221** (4.39 g, 28.0 mmol) zum Allylalkohol **224** reduziert. Dieser konnte nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (5×22 cm, Hexan:EA = 3:1, F39-64) in Form eines farblosen Öls (3.26 g, 91%) isoliert werden, welches im ¹H-NMR-Spektrum weiterhin ein 83:17-Verhältnis der *E*- und *Z*-Isomeren zeigte.

Analytische Daten von C₈H₁₆O (128.2): *R_f* = 0.52 (Hexan:EA = 2:1, SiO₂). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.89 (t, ³*J* = 7.2 Hz, 3 H, -CH₂CH₃), 1.19 (s, br, 1 H, -OH), 1.22-1.44 (m, 4 H, -CH₂CH₂CH₃), 1.66 [s, 3 H, -C(CH₃)CH-], 2.01 (t, ³*J* = 7.5 Hz, 2 H, -CH₂C₃H₇), 4.14 (d, ³*J* = 7.1 Hz, 2 H, -CH₂OH), 5.40 [t, ³*J* = 7.0 Hz, 1 H, -C(CH₃)CH-] ppm, überlagert von 17% des *Z*-Isomeren mit signifikanten Signalen bei δ = 1.73 [d, ⁴*J* = 0.8 Hz, 3 H, -C(CH₃)CH-], 2.46 (t, ³*J* = 7.5 Hz, 2 H, -CH₂C₃H₅) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 14.0 (-CH₂CH₃), 16.1 [-C(CH₃)CH-], 22.3 (-CH₂-), 29.8 (-CH₂-), 39.2 (-CH₂-), 59.4 (-CH₂OH), 123.1 [-C(CH₃)CH-], 140.2 [-C(CH₃)CH-] ppm,

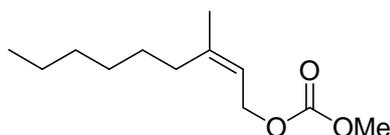
überlagert vom *Z*-Isomeren mit signifikanten Signalen bei $\delta = 22.6, 23.5, 30.5, 31.6, 59.1$ (-CH₂OH), 123.9 [-C(CH₃)CH-] ppm. **GC-MS** (60/0/3/150/0/10/270/10, $t_R = 9.9$ min): m/z (%) = 128 (2, M⁺), 110 (4, [M-H₂O]⁺), 95 (7), 81 (8), 71 (100, [M-Bu]⁺), 55 (21). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3325_{\text{br}}, 2955_{\text{s}}, 2932_{\text{s}}, 2862_{\text{s}}, 1666_{\text{w}}, 1458_{\text{m}}, 1381_{\text{m}}, 1234_{\text{w}}, 1180_{\text{w}}, 1072_{\text{w}}, 1003_{\text{m}} \text{ cm}^{-1}$. **Anal.** ber. für C₈H₁₆O: C 74.94, H 12.58; gef.: C 74.58, H 12.42.

(*Z*)-3-Methyl-oct-2-enyl-methylcarbonat (**183**)



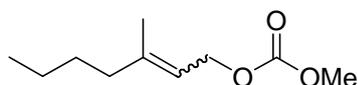
Eine klare Lösung des Allylalkohols **222** (5.40 g, 38.0 mmol) in DCM* (40 mL) und Pyridin* (18.4 mL, 228 mmol) wurde auf -10 °C gekühlt und sehr langsam mit Chlorameisensäuremethylester (11.7 mL, 152 mmol) versetzt, wobei eine starke, exotherme Gasentwicklung zu beobachten war. Die erhaltene Suspension wurde weitere 2 h bei RT gerührt, bevor man eine ges. NH₄Cl-Lösung (300 mL) zugab und die Phasen trennte. Die organische Phase wurde mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und nach Filtration am RV zu einem gelben Öl eingengt. Abschließende Destillation (3-5 mbar, 126 °C) lieferte die Titelverbindung **183** in Form einer farblosen Flüssigkeit (7.00 g, 92%).

*Analytische Daten von C₁₁H₂₀O₃ (200.3): Sdp.: 126 °C (3-5 mbar). $R_f = 0.75$ (Hexan:EA = 2:1, SiO₂). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.88$ (t, ³J = 7.1 Hz, 3 H, -CH₂CH₃), 1.20-1.43 (m, 6 H, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.74 [s, 3 H, -C(CH₃)CH-], 2.09 (t, ³J = 7.7 Hz, 2 H, -CH₂C₄H₉), 3.76 (s, 3 H, -OCH₃), 4.62 (d, ³J = 7.3 Hz, 2 H, -CH₂O-), 5.36 [t, ³J = 7.3 Hz, 1 H, -C(CH₃)CH-] ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 14.0$ (-CH₂CH₃), 22.5 (-CH₂-), 23.5 [-C(CH₃)CH-], 27.8 (-CH₂-), 31.6 (-CH₂-), 32.0 (-CH₂-), 54.6 (-OCH₃), 64.4 (-CH₂O-), 118.2 [-C(CH₃)CH-], 144.0 [-C(CH₃)CH-], 155.9 (C=O) ppm. **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 199 (16, [M-H]⁺), 125 (96, [M-OCO₂Me]⁺), 83 (38), 69 (100), 55 (37), 41 (22). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 2955_{\text{m}}, 2932_{\text{m}}, 2862_{\text{w}}, 1751_{\text{s}}, 1666_{\text{w}}, 1443_{\text{m}}, 1381_{\text{w}}, 1258_{\text{s}}, 941_{\text{m}}, 903_{\text{w}}, 795_{\text{w}} \text{ cm}^{-1}$. **Anal.** ber. für C₁₁H₂₀O₃: C 65.97, H 10.07; gef.: C 66.06, H 9.97.*

(Z)-3-Methyl-non-2-en-1-yl-methylcarbonat (184)


Analog der Darstellung von **183** wurde der Allylkohol **223** (3.59 g, 23.0 mmol) zum Carbonat **184** umgesetzt. Dieses konnte nach destillativer Reinigung (127-129 °C, 3-5 mbar) als klares, farbloses Öl (4.26 g, 88%) isoliert werden.

Analytische Daten von C₁₂H₂₂O₃ (214.3): **Sdp.**: 127-129 °C (3-5 mbar). **R_f** = 0.80 (Hexan:EA = 2:1, SiO₂). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.87 (t, ³J = 6.8 Hz, 3 H, -CH₂CH₃), 1.22-1.44 (m, 8 H, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.74 [s, 3 H, -C(CH₃)CH-], 2.09 (t, ³J = 7.7 Hz, 2 H, -CH₂C₅H₁₁), 3.76 (s, 3 H, -OCH₃), 4.62 (d, ³J = 7.3 Hz, 2 H, -CH₂O-), 5.36 [t, ³J = 7.3 Hz, 1 H, -C(CH₃)CH-] ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 14.0 (-CH₂CH₃), 22.6 (-CH₂-), 23.5 [-C(CH₃)CH-], 28.1 (-CH₂-), 29.1 (-CH₂-), 31.7 (-CH₂-), 32.1 (-CH₂-), 54.6 (-OCH₃), 64.4 (-CH₂O-), 118.2 [-C(CH₃)CH-], 144.0 [-C(CH₃)CH-], 155.9 (C=O) ppm. **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 213 (6, [M-H]⁺), 139 (28, [M-OCO₂Me]⁺), 97 (38), 83 (100), 69 (72), 55 (86), 41 (66). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2955m, 2924m, 2855m, 1751s, 1666w, 1443m, 1381w, 1350w, 1258s, 941m, 903w, 795w cm⁻¹. **Anal.** ber. für C₁₂H₂₂O₃: C 67.26, H 10.35; gef.: C 67.14, H 10.25.

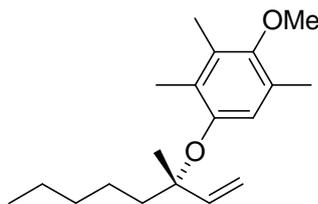
(E/Z)-3-Methyl-hept-2-en-1-yl-methylcarbonat (225)


Analog der Darstellung von **183** wurde der Allylkohol **224** (2.69 g, 21.0 mmol) zum Carbonat **225** umgesetzt. Dieses konnte nach destillativer Reinigung (120-123 °C, 10-14 mbar) als klares, farbloses Öl (3.01 g, 77%) isoliert werden, welches sich laut ¹H-NMR-Spektrum als ein 82:18-Gemisch der *E*- und *Z*-Isomeren erwies.

Analytische Daten von C₁₀H₁₈O₃ (186.2): **Sdp.**: 120-123 °C (10-14 mbar). **R_f** = 0.42 (Hexan:EA = 4:1, SiO₂). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.88 (t, ³J = 7.1 Hz, 3 H, -CH₂CH₃), 1.22-1.44 (m, 4 H, -CH₂CH₂CH₃), 1.69 [s, 3 H, -C(CH₃)CH-], 2.01 (t, ³J = 7.5 Hz, 2 H, -CH₂C₃H₇), 3.76 (s, 3 H, -OCH₃), 4.64 (d, ³J = 7.2 Hz, 2 H, -CH₂O-),

5.35 [t, $^3J = 7.4$ Hz, 1 H, $-C(CH_3)CH-$], überlagert von 18% des *Z*-Isomeren mit signifikanten Signalen bei $\delta = 1.73$ [s, 3 H, $-C(CH_3)CH-$], 2.09 (t, $^3J = 7.5$ Hz, 2 H, $-CH_2C_3H_7$) ppm. ^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 13.9$ ($-CH_2CH_3$), 16.3 [$-C(CH_3)CH-$], 22.3 ($-CH_2-$), 29.6 ($-CH_2-$), 39.2 ($-CH_2-$), 54.6 ($-OCH_3$), 64.7 ($-CH_2O-$), 117.4 [$-C(CH_3)CH-$], 143.6 [$-C(CH_3)CH-$], 155.8 ($C=O$), überlagert vom *Z*-Isomeren mit Signalen bei $\delta = 13.9$ ($-CH_2CH_3$), 22.5 [$-C(CH_3)CH-$], 23.4 ($-CH_2-$), 30.3 ($-CH_2-$), 31.8 ($-CH_2-$), 54.6 ($-OCH_3$), 64.4 ($-CH_2O-$), 118.2 [$-C(CH_3)CH-$], 143.9 [$-C(CH_3)CH-$], 149.8 ($C=O$) ppm. MS (FAB, NBA, KCl): m/z (%) = 225 (5, $[M+K]^+$), 166 (39, $[M-CO_2Me+K]^+$), 147 (10), 111 (41), 69 (84), 55 (100). IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2955m, 2932m, 2862w, 1744s, 1666w, 1443m, 1381w, 1335w, 1250s, 1103w, 941s, 903m, 849w, 795w$ cm^{-1} . Anal. ber. für $C_{10}H_{18}O_3$: C 64.49, H 9.74; gef.: C 64.54, H 9.72.

(S)-(-)-1-(1-Methyl-1-vinyl-hexyloxy)-4-methoxy-2,3,5-trimethylbenzol (174)

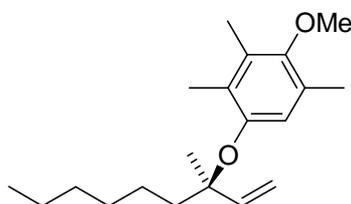


In einem trockenen 25 mL-Schlenkkolben wurden Ligand (*R,R*)-**125b** (165 mg, 240 μ mol), Pd_2dba_3 (72.9 mg, 79.6 μ mol) und Hydrochinon **168** (1.33 g, 8.00 mmol) in DCM* (18 mL) gelöst und 30 min bei RT gerührt. Zur tiefviolettten Lösung gab man nun Allylcarbonat **183** (1.20 g, 6.00 mmol), woraufhin eine langsame Gasentwicklung einsetzte. Nach 4 h bei RT wurde das Reaktionsgemisch auf Kieselgel (5 \times 5 cm) aufgetragen, mit Hexan:Et₂O (1:1, 400 mL) eluiert und das Filtrat am RV zu einem gelben Öl eingengt. Chromatographische Reinigung an Kieselgel (4 \times 23 cm, Hexan:Et₂O = 97:3, F18-35) lieferte die enantiomerenangereicherte Titelverbindung **174** als farbloses Öl (580 mg, 33%). Enantiomerenreines **174** wurde durch Abtrennen des Mindermengen-enantiomers mittels semipräparativer HPLC erhalten.

Analytische Daten von $C_{19}H_{30}O_2$ (290.4): $R_f = 0.71$ (Hexan:Et₂O = 1:1, SiO₂). 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.89$ (t, $^3J = 7.0$ Hz, 3 H, $-CH_2CH_3$), 1.25-1.36 (m, 4 H, $-CH_2CH_2CH_3$), überlagert von 1.33 (s, 3 H, $-CH_3$), 1.36-1.46 (m, 2 H, $-CH_2C_3H_7$), 1.67-1.79 (m, 2 H, $-CH_2C_5H_{11}$), 2.11 (s, 3 H, ArCH₃), 2.17 (s, 3 H, ArCH₃), 2.19 (s, 3 H,

ArCH_3), 3.64 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$), 5.15 (dd, $^3J_{\text{trans}} = 17.8$ Hz, $^2J = 1.1$ Hz, 1 H, $-\text{CHCH}_E\text{H}_Z$), isochron mit 5.15 (dd, $^3J_{\text{cis}} = 10.8$ Hz, $^2J = 1.1$ Hz, 1 H, $-\text{CHCH}_E\text{H}_Z$), 6.06 (dd, $^3J_{\text{cis}} = 10.7$ Hz, $^3J_{\text{trans}} = 17.9$ Hz, 1 H, $-\text{CHCH}_E\text{H}_Z$), 6.70 (s, 1 H, H_{ar}) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.0$ (ArCH_3), 13.4 (ArCH_3), 14.2 ($-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 16.4 (ArCH_3), 22.5 (C_qCH_3), 22.8 ($-\text{CH}_2-$), 23.6 ($\text{C}_3\text{H}_7\text{CH}_2-$), 32.4 ($-\text{CH}_2-$), 42.4 ($\text{C}_4\text{H}_9\text{CH}_2-$), 60.2 ($-\text{OCH}_3$), 81.9 (C_q), 113.8 ($-\text{CHCH}_E\text{H}_Z$), 119.9 (CH_{ar}), 127.1 (C_q), 128.0 (C_q), 130.3 (C_q), 144.5 ($-\text{CHCH}_E\text{H}_Z$), 150.1 (C_q), 151.5 (C_q) ppm. **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 290 (5, M^+), 219 (6, $[\text{M-Pent}]^+$), 179 (12), 166 (100, ArOH^+), 151 (65, $[\text{ArOH-CH}_3]^+$). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 2932\text{s}$, 2862m, 1582w, 1474s, 1404m, 1373w, 1312w, 1227s, 1173w, 1142w, 1088s, 1011m, 918w, 887w, 856w cm^{-1} . $[\alpha]_D^{20} = -1.7$ ($c = 1.08$, CHCl_3). **HPLC**: OD-H, *n*-Heptan, 0.9 mL/min, 20 °C, 220 nm, $t_R = 18.5$ min (minor), 25.9 min (major). **Semipräp. HPLC**: AD, *n*-Hexan, 6 mL/min, 14 °C, 220 nm, $t_R = 21$ -22 min (minor), 23-26 min (major). **Anal.** ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_2$: C 78.57, H 10.41; gef.: C 78.62, H 10.35.

(R)-(+)-1-(1-Methyl-1-vinyl-heptyloxy)-4-methoxy-2,3,5-trimethylbenzol (175)

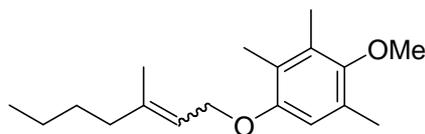


Analog der Darstellung von **174** wurde Allylcarbonat **184** (657 mg, 3.06 mmol) unter Verwendung des Liganden (*S,S*)-**125b** zum Allylether **175** umgesetzt. Chromatographische Reinigung an Kieselgel (7×22 cm, Hexan:Et₂O = 19:1, F41-54) lieferte die enantiomerenangereicherte Titelverbindung **175** in Form eines farblosen Öls (220 mg, 24%). Enantiomerenreines **175** wurde durch Abtrennen des Mindermengenenantiomers mittels semipräparativer HPLC erhalten.

Analytische Daten von C₂₀H₃₂O₂ (304.5): $R_f = 0.38$ (Hexan:Et₂O = 19:1, SiO₂). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.89$ (t, $^3J = 6.8$ Hz, 3 H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.25-1.36 (m, 6 H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), überlagert von 1.33 (s, 3 H, $-\text{CH}_3$), 1.36-1.46 (m, 2 H, $-\text{CH}_2\text{C}_4\text{H}_9$), 1.67-1.79 (m, 2 H, $-\text{CH}_2\text{C}_5\text{H}_{11}$), 2.11 (s, 3 H, ArCH_3), 2.17 (s, 3 H, ArCH_3), 2.19 (s, 3 H, ArCH_3), 3.64 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$), 5.15 (d, $^3J_{\text{trans}} = 17.0$ Hz, 1 H, $-\text{CHCH}_E\text{H}_Z$), isochron mit 5.15 (d, $^3J_{\text{cis}} = 10.4$ Hz, 1 H, $-\text{CHCH}_E\text{H}_Z$), 6.06 (dd, $^3J_{\text{trans}} = 17.9$ Hz, $^3J_{\text{cis}} = 10.7$ Hz, 1 H,

-CHCH_EH_Z), 6.71 (s, 1 H, H_{ar}) ppm. ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 13.0 (ArCH₃), 13.4 (ArCH₃), 14.2 (-CH₂CH₃), 16.4 (ArCH₃), 22.5 (C_qCH₃), 22.8 (-CH₂-), 23.9 (C₄H₉CH₂-), 29.9 (-CH₂-), 32.0 (-CH₂-), 42.4 (C₅H₁₁CH₂-), 60.2 (-OCH₃), 81.9 (C_q), 113.7 (-CHCH_EH_Z), 119.9 (CH_{ar}), 127.1 (C_q), 128.0 (C_q), 130.3 (C_q), 144.5 (-CHCH_EH_Z), 150.1 (C_q), 151.5 (C_q) ppm. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 304 (5, M⁺), 219 (5, [M-Hex]⁺), 179 (120), 166 (100, ArOH⁺), 151 (50, [ArOH-Me]⁺). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3086w, 2932s, 2854m, 1582w, 1474s, 1404m, 1373w, 1312w, 1227s, 1173w, 1142w, 1088s, 1003m, 918m, 879m, 856m cm⁻¹. $[\alpha]_D^{20}$ = +1.8 (*c* = 1.08, CHCl₃). HPLC: OD-H, *n*-Heptan, 0.9 mL/min, 20 °C, 220 nm, *t_R* = 17.7 min (major), 24.1 min (minor). Semipräp. HPLC: AD, *n*-Hexan, 6 mL/min, 14 °C, 220 nm, *t_R* = 21-23 min (major), 25-27 min (minor). Anal. ber. für C₂₀H₃₂O₂: C 78.90, H 10.59; gef.: C 78.89, H 10.57.

(E/Z)-(3-Methyl-hept-2-enoxy)-4-methoxy-2,3,5-trimethylbenzol (176)



Eine Lösung von Hydrochinon **168** (886 mg, 5.30 mmol), Allylcarbonat **225** (745 mg, 4.00 mmol) und Pd(PPh₃)₄ (92.5 mg, 89.0 μmol) in DCM* (10 mL) wurde für 19 h bei RT gerührt. Anschließend trug man das Reaktionsgemisch auf Kieselgel (5×5 cm) auf, eluierte mit Pentan:Et₂O (1:1, 400 mL) und engte das Filtrat am RV zu einem gelben Öl ein. Chromatographische Reinigung an Kieselgel (3×27 cm, Pentan:Et₂O = 97:3, F22-33) lieferte die Titelverbindung **176** als farbloses Öl (182 mg, 16%). Dieses zeigte im ¹H-NMR-Spektrum ein 82:18-Verhältnis der *E*- und *Z*-Isomere.

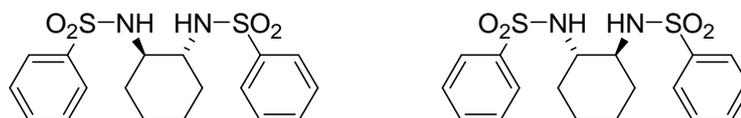
Analytische Daten von C₁₈H₂₈O₂ (276.4): *R_f* = 0.68 (Hexan:Et₂O = 1:1, SiO₂). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.91 (t, ³*J* = 7.1 Hz, 3 H, -CH₂CH₃), 1.25-1.47 (m, 4 H, -CH₂CH₂CH₃), 1.70 [s, 3 H, -C(CH₃)CH-], 2.05 (t, ³*J* = 7.5 Hz, 2 H, -CH₂C₃H₇), 2.13 (s, 3 H, ArCH₃), 2.20 (s, 3 H, ArCH₃), 2.26 (s, 3 H, ArCH₃), 3.65 (s, 3 H, -OCH₃), 4.47 (d, ³*J* = 6.4 Hz, 2 H, -CH₂O-), 5.48 [t, ³*J* = 6.4 Hz, 1 H, -C(CH₃)CH-], 6.54 (s, 1 H, H_{ar}) ppm, überlagert von 18% des *Z*-Isomeren mit signifikanten Signalen bei δ = 1.77 [s, 3 H, -C(CH₃)CH-], 4.44 (d, ³*J* = 6.9 Hz, 2 H, -CH₂O-) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 12.0, 12.7, 14.0, 16.3, 16.5, 22.3 (-CH₂CH₃), 29.8 (-CH₂CH₂CH₃), 39.2 (-CH₂C₃H₇),

60.1 (-OCH₃), 65.8 (-CH₂O-), 112.1 (CH_{ar}), 120.1 [-C(CH₃)CH-], 124.3 (C_q), 127.6 (C_q), 130.5 (C_q), 140.5 [-C(CH₃)CH-], 150.6 (C_q), 152.8 (C_q) ppm. **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 276 (12, M⁺), 166 (100, ArOH⁺), 151 (81, [ArOH-Me]⁺), 69 (6). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2932s, 2862m, 1651w, 1589w, 1481s, 1404m, 1373w, 1319w, 1227s, 1088s, 1011m, 903w, 833w cm⁻¹. **Anal.** ber. für C₁₈H₂₈O₂: C 78.21, H 10.21; gef.: C 78.00, H 10.18.

9.3 Liganden

9.3.1 Sulfonamide

(1*R*,2*R*)-1,2-*N,N'*-Bis(phenylsulfonylamino)cyclohexan (**117**) bzw. (1*S*,2*S*)-**117**



Eine Lösung von (1*R*,2*R*)-Diaminocyclohexan (343 mg, 3.00 mmol) und DIPEA (2.31 mL, 13.5 mmol) in DCM* (30 mL) wurde bei -40 °C mit Phenylsulfonylchlorid (766 µL, 6.00 mmol) versetzt und über Nacht auf RT erwärmt. Anschließend wurde die Mischung auf 1N Salzsäure (100 mL) gegeben und mit DCM (3×50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und am RV vom Lösungsmittel befreit. Chromatographische Reinigung an Kieselgel (3×20 cm, Hexan:EA = 1:1, F11-24) lieferte das Bissulfonamid (*R,R*)-**117** (1.16 g, 98%) in Form eines farblosen Feststoffes. Das Enantiomer (*S,S*)-**117** konnte unter identischen Bedingungen ebenfalls als farbloser Feststoff (991 mg, 84%) erhalten werden.

Analytische Daten von C₁₈H₂₂N₂O₄S₂ (394.5): Smp.: 68 °C. *R_f* = 0.48 (Hexan:EA = 1:1, SiO₂). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.00-1.20 (m, 4 H, CH_{2, γ}), 1.49-1.58 (m, 2 H, CH_{2, β -eq}), 1.75-1.88 (m, 2 H, CH_{2, β -ax}), 2.72-2.82 (m, 2 H, CH), 4.97 (d, ³*J* = 6.1 Hz, 2 H, -NH-), 7.49-7.61 (m, 6 H, H_{ar,o+p}), 7.85-7.89 (m, 4 H, H_{ar,m}) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 24.1 (CH_{2, γ}), 33.2 (CH_{2, β}), 56.6 (CH _{α}), 127.1 (CH_{ar,o}), 129.2 (CH_{ar,m}), 132.8 (CH_{ar,p}), 140.0 (C_q) ppm. **MS** (FAB, NBA): m/z (%) = 395 (100, [M+H]⁺), 253 (10), 238 (40), 141 (18), 96 (71), 77 (64). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3271m, 2932w, 2862w, 1443m, 1312s, 1150s, 1080s, 964w, 903m, 833w, 756m, 717m cm⁻¹. (*R,R*): $[\alpha]_D^{20}$ = +8.3 (*c* = 1.18,

CHCl_3); (*S,S*): $[\alpha]_D^{20} = -9.0$ ($c = 0.97$, CHCl_3). **Anal.** ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$: C 54.80, H 5.62, N 7.10; gef.: C 54.64, H 5.64, N 6.81.

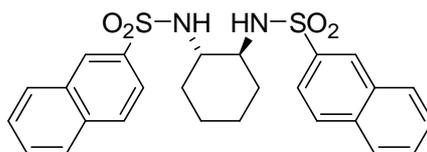
(1*R*,2*R*)-1,2-*N,N'*-Bis(*p*-tolylsulfonylamino)cyclohexan (99**) bzw. (1*S*,2*S*)-**99****



Analog der Darstellung von **117** konnten (1*R*,2*R*)-Diaminocyclohexan (685 mg, 6.00 mmol) bzw. (1*S*,2*S*)-Diaminocyclohexan (571 mg, 5.00 mmol) mit *p*-Tolylsulfonylchlorid (2.29 g, 12.0 mmol, bzw. 1.91 g, 10.0 mmol) zu den Bissulfonamiden **99** umgesetzt und nach Kristallisation (Hexan:DCM) in Form farbloser Kristalle (2.47 g, 97%, bzw. 2.07 g, 98%) isoliert werden.

Analytische Daten von $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ (422.6): **Smp.:** 95 °C. **R_f** = 0.58 (Hexan:EA = 1:1, SiO_2). **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.02$ -1.16 (m, 4 H, $\text{CH}_{2,\gamma}$), 1.50-1.60 (m, 2 H, $\text{CH}_{2,\beta\text{-eq}}$), 1.80-1.89 (m, 2 H, $\text{CH}_{2,\beta\text{-ax}}$), 2.43 (s, 6 H, $-\text{CH}_3$), 2.69-2.78 (m, 2 H, CH), 4.77 (d, $^3J = 5.4$ Hz, 2 H, NH), 7.31 (d, $^3J = 8.1$ Hz, 4 H, $\text{H}_{\text{ar,o}}$), 7.75 (d, $^3J = 8.1$ Hz, 4 H, $\text{H}_{\text{ar,m}}$) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.6$ ($-\text{CH}_3$), 24.2 ($\text{CH}_{2,\gamma}$), 33.4 ($\text{CH}_{2,\beta}$), 56.6 (CH_α), 127.2 ($\text{CH}_{\text{ar,o}}$), 129.8 ($\text{CH}_{\text{ar,m}}$), 136.9 ($\text{C}_{\text{ar,p}}$), 143.6 ($\text{C}_{\text{ar,ipso}}$) ppm. **MS** (FAB, NBA): m/z (%) = 423 (87, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 267 (14), 252 (36), 155 (16), 130 (47), 96 (100). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3286\text{m}$, 2924m, 2854m, 1597m, 1443m, 1319s, 1157s, 1088s, 972w, 902m, 810m cm^{-1} . (*R,R*): $[\alpha]_D^{20} = +8.8$ ($c = 1.28$, CHCl_3); (*S,S*): $[\alpha]_D^{20} = -8.6$ ($c = 1.10$, CHCl_3). **Anal.** ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$: C 56.85, H 6.20, N 6.63; gef.: C 56.60, H 6.32, N 6.65.

(1*S*,2*S*)-1,2-*N,N'*-Bis(2-naphthylsulfonylamino)cyclohexan (123c**)**

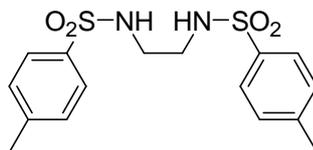


Analog der Darstellung von **117** konnte (1*S*,2*S*)-Diaminocyclohexan (1.14 g, 10.0 mmol) mit 2-Naphthylsulfonylchlorid (5.33 g, 20.0 mmol) in das Bissulfonamid **123c** umgesetzt

und nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (4×25 cm, Hexan:EA = 4:1→1:1, F42-56) und anschließender Kristallisation aus Hexan:DCM in Form eines farblosen Feststoffs (3.73 g, 75%) erhalten werden.

Analytische Daten von C₂₆H₂₆N₂O₄S₂ (494.6): Smp.: 155 °C. R_f = 0.55 (Hexan:EA = 1:1, SiO₂). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.08 (m_c, 4 H, CH_{2,γ}), 1.50 (d, ³J = 7.8 Hz, 2 H, CH_{2,β-eq}), 1.84 (d, ³J = 12.6 Hz, 2 H, CH_{2,β-ax}), 2.81 (d, ³J = 4.0 Hz, 2 H, CH), 4.98 (d, ³J = 5.3 Hz, 2 H, NH), 7.64 (m_c, 4 H, H_{ar}), 7.83 (dd, ³J = 8.6 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, 2 H, H_{ar}), 7.91 (d, ³J = 7.8 Hz, 2 H, H_{ar}), 7.97-8.00 (m, 4 H, H_{ar}), 8.45 (s, 2 H, H_{ar}) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 24.2 (CH_{2,γ}), 33.5 (CH_{2,β}), 56.7 (CH_α), 122.5 (CH_{ar}), 127.6 (CH_{ar}), 127.9 (CH_{ar}), 128.6 (CH_{ar}), 128.8 (CH_{ar}), 129.4 (CH_{ar}), 129.7 (CH_{ar}), 132.0 (C_{ar}), 134.8 (C_{ar}), 136.7 (C_{ar}) ppm. MS (FAB, NBA): m/z (%) = 495 (35, [M+H]⁺), 303 (13), 288 (18), 191 (20), 175 (19), 127 (66), 96 (100), 39 (16). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3263m, 3232s, 3055w, 2924m, 2863m, 1589w, 1504m, 1435m, 1350w, 1304s, 1150s, 1126s, 1072s, 956m, 902m, 871m, 818s, 748m cm⁻¹. [α]_D²⁰ = +6.2 (c = 1.78, CHCl₃). Anal. ber. für C₂₆H₂₆N₂O₄S₂: C 63.14, H 5.30, N 5.66; gef.: C 62.96, H 5.26, N 5.66.

1,2-N,N'-Bis(p-tolylsulfonylamino)ethan (226)

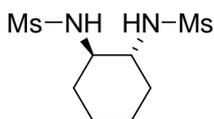


Analog der Darstellung von **117** konnte 1,2-Diaminoethan (481 mg, 8.00 mmol) mit *p*-Tolylsulfonylchlorid (3.05 g, 16.0 mmol) in das Bissulfonamid **226** umgesetzt und nach Kristallisation (Pentan/DCM, -20 °C) in Form farbloser Kristalle (2.15 g, 73%) isoliert werden.

Analytische Daten von C₁₆H₂₀N₂O₄S₂ (368.5): Smp.: 160 °C. R_f = 0.38 (Hexan:EA = 1:1, SiO₂). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): δ = 2.38 (s, 6 H, -CH₃), 2.70 (m, 4 H, -CH₂CH₂-), 7.37 (d, ³J = 7.8 Hz, 4 H, H_{ar,o}), 7.59 (d, ³J = 8.0 Hz, 4 H, H_{ar,m}) isochron mit 7.57-7.63 (m, br, 2 H, -NH-). ¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-D₆): δ = 21.0 (-CH₃), 42.1 (-CH₂-), 126.5 (CH_{ar,o}), 129.7 (CH_{ar,m}), 137.3 (-SO₂C_q), 142.7 (CH₃C_q) ppm. MS (FAB, NBA, KCl): m/z (%) = 407 (64, M+K⁺), 369 (100, [M+H]⁺), 289 (5), 184 (14), 168 (27), 130 (58).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3279m, 1929w, 1597w, 1497w, 1450w, 1404m, 1327s, 1242w, 1188m, 1150s, 1057s, 872m, 818m, 748m, 702m cm^{-1} . **Anal.** ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$: C 52.15, H 5.47, N 7.60, O 17.37; gef.: C 52.11, H 5.49, N 7.57, O 17.23.

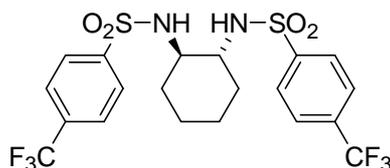
(1*R*,2*R*)-1,2-*N,N*-Bis(methylsulfonylamino)cyclohexan (123a)



Analog der Darstellung von **117** konnte (1*R*,2*R*)-Diaminocyclohexan (1.31 g, 11.4 mmol) mit Methylsulfonylchlorid (1.77 mL, 22.9 mmol) in das Bissulfonamid **123a** umgesetzt und nach Kristallisation (Pentan/DCM, $-20\text{ }^\circ\text{C}$) in Form farbloser Kristalle (1.66 g, 54%) isoliert werden.

Analytische Daten von $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ (270.4): **Smp.:** $155\text{ }^\circ\text{C}$. **R_f** = 0.09 (Hexan:EA = 1:1, SiO_2). **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, DMSO-D_6): δ = 1.10-1.35 (m, 4 H, $\text{CH}_{2,\gamma}$), 1.47-1.65 (m, 2 H, $\text{CH}_{2,\beta\text{-eq}}$), 1.85-1.95 (m, 2 H, $\text{CH}_{2,\beta\text{-ax}}$), 2.88 (m, 2 H, CH), 2.94 (6 H, $-\text{CH}_3$), 6.98 (d, 3J = 8.1 Hz, 2 H, NH) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, DMSO-D_6): δ = 24.1 ($\text{CH}_{2,\gamma}$), 33.8 ($\text{CH}_{2,\beta}$), 41.3 ($-\text{CH}_3$), 56.1 (CH_α) ppm. **MS** (FAB, NBA, KCl): m/z (%) = 309 (85, $\text{M}+\text{K}^+$), 271 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 176 (40), 130 (16), 81 (40). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3286m, 3024w, 2939w, 2862w, 1450w, 1412m, 1312s, 1134s, 1065m, 980s, 895m, 833w, 756s cm^{-1} . $[\alpha]_D^{20}$ = -11.4 (c = 1.21, DCM). **Anal.** ber. für $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$: C 35.54, H 6.71, N 10.36, O 23.67; gef.: C 35.69, H 6.50, N 10.29, O 23.41.

(1*R*,2*R*)-1,2-*N,N*-Bis(*p*-trifluormethylphenylsulfonylamino)cyclohexan (227)

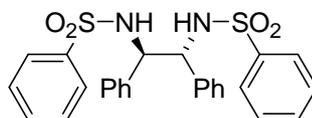


Analog der Darstellung von **117** konnte (1*R*,2*R*)-Diaminocyclohexan (987 mg, 8.64 mmol) mit *p*-Trifluormethylphenylsulfonylchlorid (4.23 g, 17.3 mmol) in das Bissulfonamid **227**

umgesetzt und nach Kristallisation (Pentan:DCM = 1:1, $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$) in Form farbloser Kristalle (4.15 g, 91%) isoliert werden.

Analytische Daten von $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ (530.5): **Smp.:** $227\text{ }^{\circ}\text{C}$. $R_f = 0.74$ (Hexan:EA = 1:1, SiO_2). **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, DMSO-D_6): $\delta = 1.00\text{--}1.20$ (m, 4 H, $\text{CH}_{2,\gamma}$), 1.35–1.50 (m, 4 H, $\text{CH}_{2,\beta}$), 2.94 (m_c, 2 H, CH_α), 7.82 (d, $^3J = 7.6$ Hz, 2 H, NH), 7.90 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 4 H, H_{ar}), 7.95 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 4 H, H_{ar}) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, DMSO-D_6): $\delta = 23.2$ ($\text{CH}_{2,\gamma}$), 31.1 ($\text{CH}_{2,\beta}$), 55.8 (CH_α), 124.4 (q, $^1J_{\text{CF}} = 273$ Hz, $-\text{CF}_3$), 127.1 (q, $^3J_{\text{CF}} = 4$ Hz, $\text{CH}_{\text{ar,m}}$), 128.1 ($\text{CH}_{\text{ar,o}}$), 132.8 (q, $^2J_{\text{CF}} = 32$ Hz, F_3CC_q), 146.7 ($-\text{SO}_2\text{C}_q$) ppm. **$^{19}\text{F-NMR}$** (376 MHz, DMSO-D_6): $\delta = -62.7$ ppm. **MS** (FAB, NBA): m/z (%) = 531 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 321 (15), 306 (41), 238 (14), 209 (10), 145 (34). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3310\text{w}$, 3279w , 1450m , 1404w , 1327s , 1157s , 1134s , 1088s , 1065s , 1018m , 980w , 903m , 833m cm^{-1} . $[\alpha]_D^{20} = +14.0$ ($c = 0.30$, DCM). **Anal.** ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{F}_6\text{S}_2$: C 45.28, H 3.80, N 5.28, O 12.06; gef.: C 45.29, H 3.72, N 5.24, O 12.08.

(1R,2R)-1,2-*N,N*-Bis(phenylsulfonylamino)-1,2-diphenylethan (228)

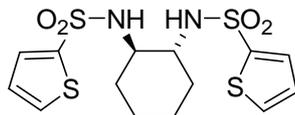


Analog der Darstellung von **117** wurde (1R,2R)-Diaminodiphenylethan (159 mg, 0.750 mmol) mit Phenylsulfonylchlorid (191 μL , 1.50 mmol) umgesetzt. Chromatographische Reinigung an Kieselgel ($3 \times 20\text{cm}$, Hexan:EA = 1:1, F4-11) lieferte das Bissulfonamid **228** in Form eines farblosen Feststoffs (314 mg, 85%).

Analytische Daten von $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ (492.6): **Smp.:** $161\text{ }^{\circ}\text{C}$. $R_f = 0.53$ (Hexan:EA = 1:1, SiO_2). **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.55$ (d, $^3J = 5.0$ Hz, 2 H, PhCHN-), 5.99 (d, $^3J = 4.6$ Hz, 2 H, NH), 6.67 (d, $J = 7.4$ Hz, 4 H, $\text{CH}_{\text{Ph,o}}$), 6.86–6.95 (m, 4 H, $\text{CH}_{\text{Ph,m}}$), 6.95–7.02 (m, 2 H, $\text{CH}_{\text{Ph,p}}$), 7.20–7.28 (m, 4 H, $\text{CH}_{\text{SPH,m}}$), 7.34–7.41 (m, 2 H, $\text{CH}_{\text{SPH,p}}$), 7.59 (d, $^3J = 7.6$ Hz, 4 H, $\text{CH}_{\text{SPH,o}}$) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 62.3$ (PhCHN-), 127.0 (CH_{ar}), 127.5 (CH_{ar}), 127.8 ($\text{CH}_{\text{Ph,p}}$), 128.1 (CH_{ar}), 128.7 (CH_{ar}), 132.3 ($\text{CH}_{\text{SPH,p}}$), 136.0 ($\text{C}_{\text{SPH,q}}$), 139.9 ($\text{C}_{\text{Ph,q}}$) ppm. **MS** (FAB, NBA): m/z (%) = 493 (18, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 336 (100), 246 (55), 195 (23), 141 (28), 106 (38), 77 (77). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3286\text{m}_{\text{br}}$, 3055w , 3032w , 2924w , 2160w , 1589w , 1427m , 1327s , 1227w , 1157s , 1080m , 1026m , 926m ,

802m, 748m, 717s cm^{-1} . $[\alpha]_D^{20} = +52.3$ ($c = 0.81$, CHCl_3). **Anal.** ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$: C 63.39, H 4.91, N 5.69; gef.: C 63.47, H 4.92, N 5.49.

(1*R*,2*R*)-1,2-*N,N*-Bis(2-Thiophenylsulfonylamino)cyclohexan (229)

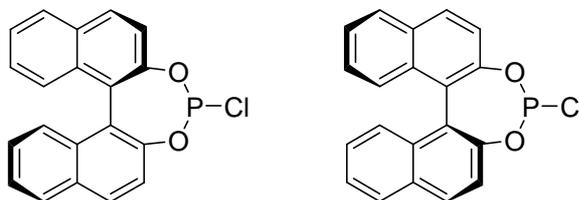


Analog der Darstellung von **117** konnte (1*R*,2*R*)-Diaminocyclohexan (286 mg, 2.50 mmol) mit 2-Thiophenylsulfonylchlorid (951 mg, 5.00 mmol) in das Bissulfonamid **229** umgesetzt und nach Kristallisation (Hexan:DCM, -20 °C) in Form farbloser Kristalle (830 mg, 82%) isoliert werden.

Analytische Daten von $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_4$ (406.6): **Smp.:** 174 °C. $R_f = 0.41$ (Hexan:EA = 1:1, SiO_2). **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 1.00$ -1.24 (m, 4 H, $\text{CH}_{2,\gamma}$), 1.38-1.56 (m, 4 H, $\text{CH}_{2,\beta}$), 2.98 (m_c , 2 H, CH_α), 7.13 (dd, $^3J = 5.1$ Hz, $^4J = 3.5$ Hz, 2 H, $\text{H}_{\text{ar},5'}$), 7.52 (dd, $^3J = 3.5$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz, 2 H, $\text{H}_{\text{ar},4'}$), 7.88 (dd, $^3J = 5.1$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz, 2 H, $\text{H}_{\text{ar},3'}$) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 23.1$ ($\text{CH}_{2,\gamma}$), 30.4 ($\text{CH}_{2,\beta}$), 55.7 (CH_α), 128.4 (CH_{ar}), 132.3 (CH_{ar}), 133.2 (CH_{ar}), 143.5 (C_q) ppm. **MS** (FAB, NBA): m/z (%) = 407 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 323 (6), 259 (17), 244 (29), 147 (66), 96 (91). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3294\text{m}$, 3256m, 2932w, 1435m, 1404m, 1327s, 1227w, 1150s, 1065s, 1018s, 957m, 895s, 849s, 710m cm^{-1} . $[\alpha]_D^{20} = +14.5$ ($c = 1.19$, CHCl_3). **Anal.** ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_4$: C 41.36, H 4.46, N 6.89; gef.: C 41.28, H 4.32, N 6.82.

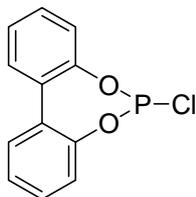
9.3.2 Phosphorchloride

(R)-(1,1'-Binaphthalin-2,2'-dioxy)chlorophosphan (98) bzw. (S)-98^[67]



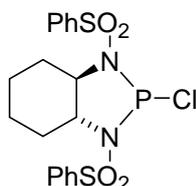
Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von NEt_3^* (5.40 mL, 38.5 mmol) und PCl_3^* (2.00 mL, 22.8 mmol) in THF^* (20 mL) gab man binnen 4 h mittels einer Spritzenpumpe eine Lösung von (*R*)-BINOL (5.02 g, 17.5 mmol) bzw. (*S*)-BINOL (5.02 g, 17.5 mmol) in THF^* (40 mL). Anschließend wurde die entstandene Suspension auf RT gebracht und weitere 2 h kräftig gerührt. Nach Filtration über eine Schlenkfritte erhielt man eine leicht gelbliche Lösung, die im HV zu einem farblosen Schaum eingengt wurde. Zum vollständigen Entfernen überschüssiger Reagenzien wurde der entstandene Schaum noch zweimal in Et_2O^* (20 mL) aufgenommen, jeweils wieder zur Trockene eingengt und abschließend über Nacht im HV getrocknet. Die erhaltene Titelverbindung **98** (6.13 g, quant.) erwies sich unter Inertbedingungen als über Monate hinweg stabil.

Analytische Daten von $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{ClO}_2\text{P}$ (350.7): **¹H-NMR** (400 MHz, C_6D_6): δ = 6.94-7.00 (m, 2 H), 7.17-7.23 (m, 3 H), 7.40-7.48 (m, 3 H), 7.55 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.61-7.67 (m, 3 H) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, C_6D_6): δ = 121.5 (d, $J_{\text{CP}} = 2$ Hz), 122.1 (d, $J_{\text{CP}} = 2$ Hz), 123.8 (d, $J_{\text{CP}} = 3$ Hz), 125.1 (d, $J_{\text{CP}} = 6$ Hz), 125.8, 126.0, 127.0, 127.1, 127.4, 127.5, 128.9, 129.0, 130.7, 131.4, 132.2, 132.5, 133.1 (d, $J_{\text{CP}} = 2$ Hz), 133.4 (d, $J_{\text{CP}} = 2$ Hz), 148.0 (d, $J_{\text{CP}} = 5$ Hz), 148.5 (d, $J_{\text{CP}} = 3$ Hz) ppm. **³¹P-NMR** (162 MHz, C_6D_6): δ = 175.8 (s) ppm. **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 350 (88, M^+), 332 (20), 315 (11, $[\text{M}-\text{Cl}]^+$), 268 (100), 239 (76), 157 (8), 119 (13).

(1,1'-Biphenyl-2,2'-dioxy)chlorphosphan (230)

Analog der Darstellung von **98** erhielt man aus 2,2'-Dihydroxy-1,1'-biphenyl (3.26 g, 17.5 mmol) die Titelverbindung **230** (4.38 g, quant.) als leicht gelbliches Öl.

Analytische Daten von $C_{12}H_8ClO_2P$ (250.6): 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.24 (d, 3J = 7.9 Hz, 2 H), 7.32-7.45 (m, 4 H), 7.51 (d, 3J = 7.6 Hz, 2 H) ppm. ^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 122.2 (CH_{ar}), 126.2 (CH_{ar}), 129.5 (CH_{ar}), 130.2 (CH_{ar}), 130.9 (C_q), 149.2 (C_q) ppm. ^{31}P -NMR (162 MHz, $CDCl_3$): δ = 180.0 (s) ppm. MS (FAB, NBA): m/z (%) = 250 (62, M^+), 215 (100, $[M-Cl]^+$), 168 (47), 139 (25), 84 (6).

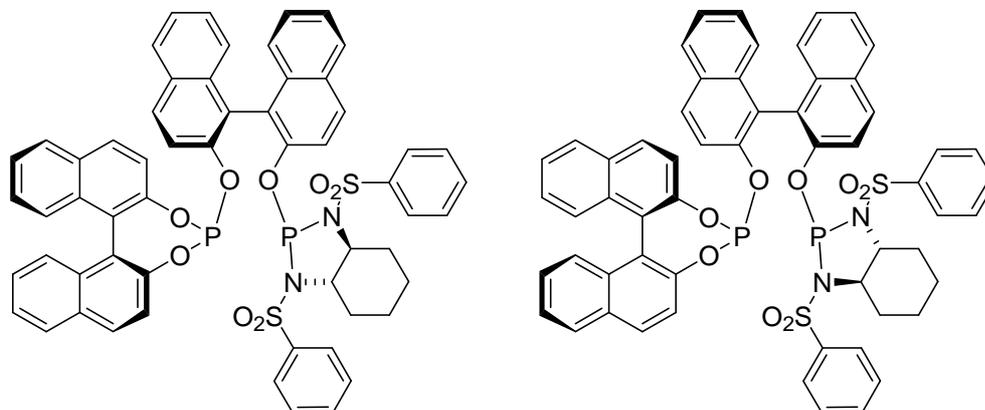
(4R,5R)-2-Chlor-1,3-bis(phenylsulfonyl)cyclohexyl-[1,3,2]-diazaphospholidin (102)

Zu einer auf -78 °C gekühlten Lösung von (1R,2R)-1,2-*N,N*-Bis(phenylsulfonylamino)-cyclohexan (**117**, 1.97 g, 5.00 mmol) in Toluol* (90 mL) gab man nacheinander NEt_3^* (1.50 mL, 11.0 mmol) und PCl_3^* (567 μ L, 6.50 mmol). Anschließend wurde die entstandene Suspension über Nacht langsam auf RT gebracht. Nach Filtration über eine Schlenkfitte erhielt man eine leicht gelbliche Lösung, die im HV soweit eingeeengt wurde, bis sich die Lösung trübte und das Produkt auszufallen begann. Abtrennen der gelblichen Mutterlauge durch Filtration und Trocknen des Filterkuchens im HV lieferten die Titelverbindung **102** (1.60 g, 70%) als farblosen Feststoff.

Analytische Daten von $C_{18}H_{20}N_2O_4S_2PCl$ (458.9): 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.05 (m_c , 4 H), 1.68 (m_c , 2 H), 2.05-2.40 (m, 2 H), 3.03-3.15 (m, 1 H), 3.69 (m_c , 1 H), 7.56 (t, 3J = 7.4 Hz, 4 H, $H_{ar,m}$), 7.64 (t, 3J = 7.4 Hz, 2 H, $H_{ar,p}$), 7.84-7.99 (m, 4 H, $H_{ar,o}$) ppm. ^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 23.4, 28.7, 29.8, 65.5, 67.5, 127.5, 129.3, 133.8, 139.6 ppm. ^{31}P -NMR (162 MHz, $CDCl_3$): δ = 136.0 (s) ppm.

9.3.3 Liganden

2-(*O*-{[(1*S*,2*S*)-1,2-*N,N'*-Bis(phenylsulfonylamino)cyclohexan]phosphoro}-2'-oxy-(*S*)-binaphthyl)-2'',2'''-(*S*)-binaphthyl-phosphit (**33**) bzw. (*R,R,R,R*)-**33**

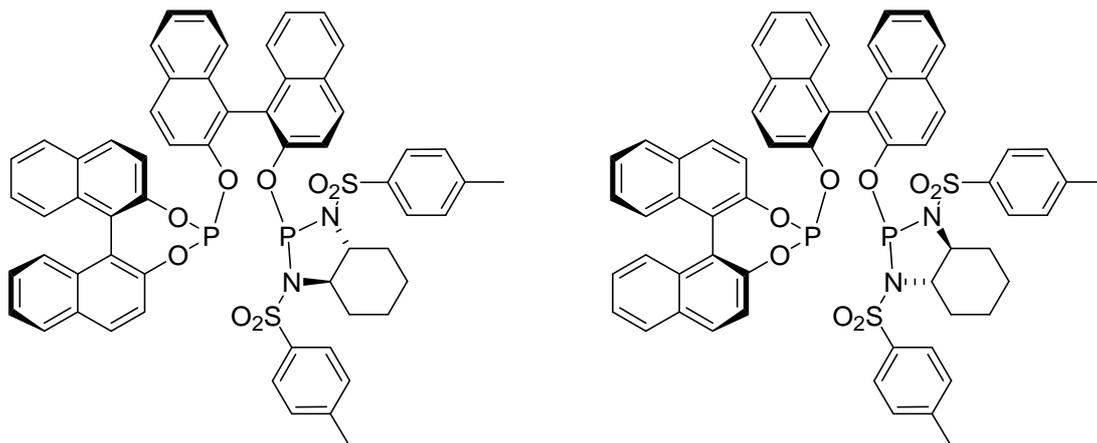


Zu einer Lösung von (*S*)-**98** (1.02 g, 2.73 mmol) in THF* (25 mL) gab man bei RT NEt₃* (1.2 mL, 8.50 mmol) und eine Lösung von Bissulfonamid (*S,S*)-**117** (518 mg, 1.30 mmol) in THF* (10 mL). Nach 1d bei RT wurde der entstandene Niederschlag abfiltriert und das Filtrat im HV zur Trockene eingengt. Chromatographische Reinigung an Kieselgel (2×19 cm, Hexan:EA = 2:1, F30-65) lieferte die Titelverbindung **33** (1.17 g, 88%) als farblosen Feststoff. Das Enantiomer (*R,R,R,R*)-**33** dieses Liganden wurde analog aus (*R*)-**98** und (*R,R*)-**117** in 67%iger Ausbeute erhalten.

Analytische Daten von C₅₈H₄₄N₂O₈P₂S₂ (1023.1): **Smp.:** 171-173 °C (Zers.). **R_f** = 0.33 (Hexan:EA = 2:1, SiO₂). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.01 (qd, *J* = 12.6 Hz, *J* = 3.6 Hz, 1 H), 0.22 (m_c, 1 H), 0.52-0.80 (m, 2 H), 1.17 (d, *J* = 13.4 Hz, 1 H), 1.22-1.32 (m, 1 H), 1.53 (dd, *J* = 12.1 Hz, *J* = 2.8 Hz, 1 H), 1.63 (dd, *J* = 12.1 Hz, *J* = 2.8 Hz, 1 H), 2.22 (td, *J* = 11.4 Hz, *J* = 3.3 Hz, 1 H), 2.57 (td, *J* = 11.1 Hz, *J* = 3.3 Hz, 1 H), 6.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 6.83 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 6.97 (t, *J* = 7.8 Hz, 2 H), 7.05-7.58 (m, 20 H), 7.65 (m_c, 3 H), 7.83-8.01 (m, 5 H), 8.21 (d, *J* = 9.1 Hz, 1 H), 8.29 (dd, *J* = 9.0, 2.2 Hz, 1 H) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 23.1 (CH₂), 23.5 (CH₂), 27.0 (CH₂), 29.7 (CH₂), 63.7 (CH), 65.9 (CH), 117-150 (diverse C_{ar}) ppm. **³¹P-NMR** (162 MHz, CDCl₃): δ = 146.7 [s, P(OR)₃], 111.3 [s, P(NR₂)₂OR] ppm. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3055w, 2939m, 2862w, 1589m, 1504m, 1450m, 1327m, 1211m, 1157m, 1072m, 941s, 887w, 817m, 741s, 687m, 648m, 594s cm⁻¹. **MS** (FAB, NBA, KCl): *m/z* (%) = 1061 (5, M+K⁺), 1023 (9, [M+H]⁺), 583 (40), 423 (72), 315 (23), 268 (47), 77 (100). (*R,R,R,R*): [α]_D²⁰ = -17.4 (*c* = 0.99,

DCM). **Anal.** ber. für $C_{58}H_{44}N_2O_8P_2S_2$: C 68.09, H 4.33, N 2.74; gef.: C 68.17, H 4.47, N 2.55.

2-(O-[(1*R*,2*R*)-1,2-*N,N'*-Bis(*p*-tolylsulfonylamino)cyclohexan]phosphoro)-2'-oxy-(*R*)-binaphthyl)-2'',2'''-(*R*)-binaphthyl-phosphit (88**) bzw. (*S,S,S,S*)-**88****

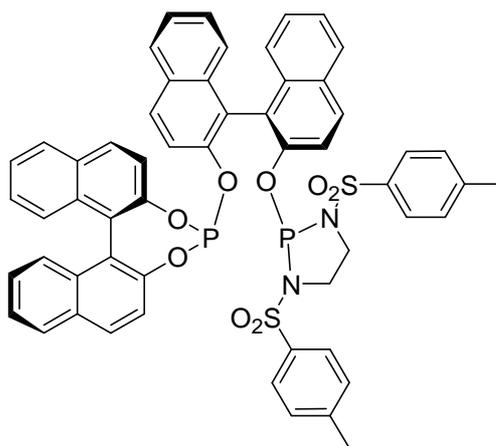


Analog der Darstellung von **33** wurden Chlorphosphan (*R*)-**98** (870 mg, 2.38 mmol) und Bissulfonamid (*R,R*)-**99** (486 mg, 1.15 mmol) zum Liganden **88** umgesetzt. Dieser ließ sich nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (3×34 cm, Hexan:EA = 2:1, F24-46) in Form eines farblosen Feststoffs (1.02 g, 84%) isolieren. Das Enantiomer (*S,S,S,S*)-**88** dieses Liganden wurde analog aus (*S*)-**98** und (*S,S*)-**99** in 78%iger Ausbeute erhalten.

Analytische Daten von $C_{60}H_{48}N_2O_8P_2S_2$ (1051.1): $R_f = 0.43$ (Hexan:EA = 2:1, SiO_2). **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = -0.05-0.30$ (m, 2 H), 0.50-0.80 (m, 2 H), 1.11-1.32 (m, 2 H), 1.53-1.65 (m, 2 H), 1.79 (s, 3 H, ArCH₃), 2.17 (td, $J = 11.7$ Hz, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 2.33 (s, 3 H, ArCH₃), 2.57 (td, $J = 11.3$ Hz, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 6.47 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 6.72 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.05-7.57 (m, 21 H), 7.65 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.84-7.89 (m, 5 H), 8.19 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 8.29 (dd, $J = 9.0, 2.2$ Hz, 1 H) ppm. **^{13}C -NMR** (101 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 21.5$ (CH₃), 21.9 (CH₃), 23.5 (CH₂), 24.0 (CH₂), 27.4 (CH₂), 30.1 (CH₂), 64.2 (CH), 66.2 (CH), 118.8 (CH), 121-134 (diverse C_{ar}), 136.9 (C_q), 139.2 (C_q), 143.0 (C_q), 143.6 (C_q), 147.2 (C_q), 147.4 (C_q), 147.6 (C_q), 149.0 (C_q) ppm. **^{31}P -NMR** (162 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 147.1$ [s, P(OR)₃], 111.9 [s, P(NR₂)₂OR] ppm. **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 1050 (0.4, M⁺), 583 (100), 451 (8), 332 (7), 295 (5), 267 (16), 224 (7), 96 (94), 65 (8), 56 (7). **IR** (KBr): $\tilde{\nu} = 3052m, 2966m, 2864w, 1620m, 1590m, 1506m, 1456m, 1430m, 1403w, 1354m, 1323m, 1260m, 1216m, 1154m, 1109m, 1089m, 1071m, 1050m, 969m, 950s,$

937s, 908m, 892m, 860m, 806s, 769m, 722m, 665m, 584m, 549m cm^{-1} . (*R,R,R,R*): $[\alpha]_D^{20} = -18.2$ ($c = 1.22$, CHCl_3). **Anal.** ber. für $\text{C}_{60}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_8\text{P}_2\text{S}_2$: C 68.56, H 4.60, N 2.66; gef.: C 68.47, H 4.68, N 2.52.

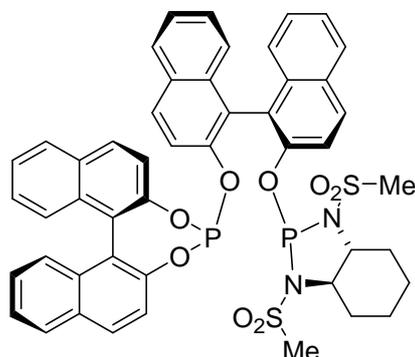
2-(*O*-{[(1*R*,2*R*)-1,2-*N,N'*-Bis(*p*-tolylsulfonylamino)ethan]phosphoro}-2'-oxy-(*R*)-binaphthyl)-2'',2'''-(*R*)-binaphthyl-phosphit (89**)**



Analog der Darstellung von **33** wurden Chlorphosphan (*R*)-**98** (818 mg, 2.33 mmol) und Bissulfonamid **226** (424 mg, 1.15 mmol) zum Liganden **89** umgesetzt. Dieser ließ sich nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (3×35 cm, Hexan:EA = 2:1, F49-70) in Form eines farblosen Feststoffs (440 mg, 38%) isolieren.

Analytische Daten von $\text{C}_{56}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_8\text{P}_2\text{S}_2$ (997.0): **Smp.:** >155 °C (Zers.). $R_f = 0.35$ (Hexan:EA = 2:1, SiO_2). **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.99$ (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 2.40-2.70 (m, 2 H), 2.78-2.98 (m, 2 H), 6.25 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 6.70 (d, $J = 7.9$ Hz, 2 H), 7.05-8.30 (m, 29 H) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.1$ (- CH_3), 21.4 (- CH_3), 46.6 (- CH_2 -), 47.2 (- CH_2 -), 119-150 (diverse C_{ar}) ppm. **$^{31}\text{P-NMR}$** (162 MHz, CDCl_3): $\delta = 146.7$ [s, $\text{P}(\text{OR})_3$], 109.9 [s, $\text{P}(\text{NR}_2)_2\text{OR}$] ppm. **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3055\text{m}$, 2885w, 2330m, 1736m, 1589m, 1458m, 1342m, 1211m, 1157s, 933s, 810s, 748m, 648m, 548s cm^{-1} . **MS** (FAB, NBA): m/z (%) = 997 (6, M^+), 583 (23), 397 (47), 315 (14), 268 (24), 91 (100).

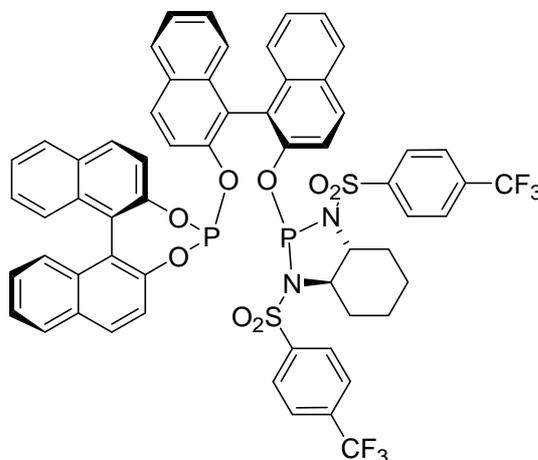
2-(O-[(1*R*,2*R*)-1,2-*N,N'*-Bis(methylsulfonylamino)cyclohexan]phosphoro)-2'-oxy-(*R*)-binaphthyl)-2'',2'''-(*R*)-binaphthyl-phosphit (90**)**



Analog der Darstellung von **33** wurden Chlorphosphan (*R*)-**98** (866 mg, 2.38 mmol) und Bissulfonamid (*R,R*)-**123a** (311 mg, 1.15 mmol) zum Liganden **90** umgesetzt. Dieser ließ sich nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (3×26 cm, Hexan:EA = 3:2, F29-60) in Form eines farblosen Feststoffs (907 mg, 88%) isolieren.

Analytische Daten von C₄₈H₄₀N₂O₈P₂S₂ (898.9): **Smp.:** >165 °C (Zers.). **R_f** = 0.25 (Hexan:EA = 2:1, SiO₂). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.85-1.15 (m, 3 H), 1.32-1.41 (m, 1 H), 1.65 (s, 3 H), 1.72 (d, *J* = 13.6 Hz, 1 H), 1.89 (d, *J* = 12.4 Hz, 1 H), 1.99 (s, br, 4 H), 2.58 (t, *J* = 11.0 Hz, 1 H), 3.10 (td, *J* = 3.0, 10.8 Hz, 1 H), 5.48 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.18-7.61 (m, 16 H), 7.83-8.04 (m, 6 H), 8.10 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 8.16 (d, *J* = 9.1 Hz, 1 H) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 23.4 (-CH₂-), 23.7 (-CH₂-), 28.9 (-CH₂-), 29.5 (-CH₂-), 40.5 (-CH₃), 43.0 (-CH₃), 63.7 (-CH-), 67.2 (-CH-), 117-134 (diverse C_{ar}) ppm. **³¹P-NMR** (162 MHz, CDCl₃): δ = 146.1 [s, P(OR)₃], 113.5 [s, P(NR₂)₂OR] ppm. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3055w, 2932m, 2862w, 2353m, 2330m, 1728m, 1589m, 1458m, 1427m, 1327s, 1211s, 1150s, 1049m, 941s, 818m, 748s, 687m cm⁻¹. **MS** (FAB, NBA, KCl): *m/z* (%) = 937 (7, M+K⁺), 899 (42, [M+H]⁺), 599 (9), 583 (42), 315 (48), 299 (88), 55 (100). **Anal.** ber. für C₄₈H₄₀N₂O₈P₂S₂: C 64.13, H 4.49, N 3.12; gef.: C 63.77, H 4.70, N 2.67

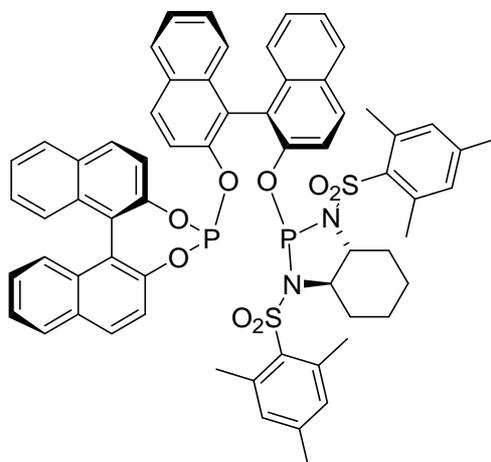
2-(*O*-{[(1*R*,2*R*)-1,2-*N,N'*-Bis(*p*-trifluoromethyl-phenyl-sulfonylamino)-cyclohexan]phosphoro}-2'-oxy-(*R*)-binaphthyl)-2'',2'''-(*R*)-binaphthyl-phosphit (**95**)



Analog der Darstellung von **33** wurden Chlorphosphan (*R*)-**98** (870 mg, 2.38 mmol) und Bissulfonamid (*R,R*)-**227** (610 mg, 1.15 mmol) zum Liganden **95** umgesetzt. Dieser ließ sich nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (3×28 cm, Hexan:EA = 2:1, F11-15) in Form eines farblosen Feststoffs (930 mg, 70%) isolieren.

Analytische Daten von C₆₀H₄₂F₆N₂O₈P₂S₂ (1159.1): **Smp.**: >185 °C (Zers.). **R_f** = 0.63 (Hexan:EA = 2:1, SiO₂). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = -0.31 (qd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 3.6 Hz, 1 H), 0.13 (m_c, 1 H), 0.55-0.78 (m, 2 H), 1.23-1.35 (m, 2 H), 1.70 (m_c, 1 H), 2.08 (td, *J* = 10.6 Hz, *J* = 3.0 Hz, 1 H), 2.67 (td, *J* = 11.1 Hz, *J* = 3.0 Hz, 1 H), 6.24 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 6.98 (m_c, 1 H), 7.04-7.12 (m, 2 H), 7.14-7.48 (m, 14 H), 7.50-7.55 (m, 2 H), 7.70 (m_c, 3 H), 7.85-7.91 (m, 5 H), 7.93 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 8.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 8.25-8.37 (m, 2 H) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 23.0 (-CH₂-), 26.8 (-CH₂-), 29.0 (-CH₂-), 31.8 (-CH₂-), 63.5 (-CH-), 66.1 (-CH-), 117-150 (diverse C_{ar}) ppm. **³¹P-NMR** (162 MHz, CDCl₃): δ = 147.9 [s, P(OR)₃], 110.5 [s, P(NR₂)₂OR] ppm. **¹⁹F-NMR** (376 MHz, CDCl₃): δ = -64.3 (-CF₃), -64.2 (-CF₃) ppm. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3055w, 2932w, 2862w, 2330m, 1589m, 1504m, 1458m, 1319s, 1211m, 1134s, 1065m, 941s, 825m, 702m, 617s cm⁻¹. **MS** (FAB, NBA): *m/z* (%) = 1159 (M⁺, 24), 599 (14), 583 (100), 559 (61). **Anal.** ber. für C₆₀H₄₂F₆N₂O₈P₂S₂: C 62.18, H 3.65, N 2.42; gef.: C 62.30, H 3.70, N 2.35.

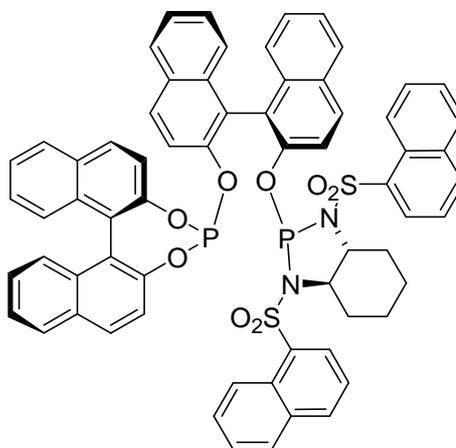
2-(*O*-{[(1*R*,2*R*)-1,2-*N,N'*-Bis(mesitylsulfonylamino)cyclohexan]phosphoro}-2'-oxy-*(R)*-binaphtyl)-2'',2'''-(*R*)-binaphthyl-phosphit (100)



Analog der Darstellung von **33** wurde Chlorphosphan (*R*)-**98** (940 mg, 2.63 mmol) mit (1*R*,2*R*)-1,2-*N,N'*-Bis(mesitylsulfonylamino)cyclohexan (608 mg, 1.27 mmol) zum Liganden **100** umgesetzt. Dieser ließ sich nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (3×30 cm, Hexan:EA = 3:2, F19-30) in Form eines farblosen Feststoffs (985 mg, 70%) isolieren.

Analytische Daten von C₆₄H₅₆N₂O₈P₂S₂ (1107.2): **Smp.:** >190 °C (Zers.). **R_f** = 0.43 (Hexan:EA = 2:1, SiO₂). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = -0.14 (q, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 0.30 (m_c, 1 H), 0.31 (m_c, 2 H), 0.45 (m_c, 2 H), 0.71 (m_c, 2 H), 1.23-1.35 (m, 2 H), 1.68 (m_c, 1 H), 1.94 (s, 3 H), 2.17 (s, 6 H), 2.27 (s, 3 H), 2.58 (s, 6 H), 2.82 (m_c, 1 H), 2.96 (m_c, 1 H), 6.08 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 6.51 (s, 2 H), 6.89 (s, 2 H), 7.12-8.18 (m, 20 H) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 20.7 (-CH₃), 20.9 (-CH₃), 22.6 (-CH₃), 22.7 (-CH₃), 23.0 (-CH₂-), 23.2 (-CH₂-), 27.1 (-CH₂-), 29.7 (-CH₂-), 63.0 (-CH-), 66.5 (-CH-), 117-150 (diverse C_{ar}) ppm. **³¹P-NMR** (162 MHz, CDCl₃): δ = 145.7 [s, P(OR)₃], 113.2 [s, P(NR₂)₂OR] ppm neben 144.1, 110.2 ppm im Verhältnis 100:10. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3024w, 2932m, 2862w, 2330m, 1751w, 1589m, 1458m, 1319m, 1211s, 1150s, 1065m, 941s, 825m, 748m, 663s, 586m cm⁻¹. **MS** (FAB, NBA, KCl): *m/z* (%) = 1145 (2, M+K⁺), 1107 (2, [M+H]⁺), 583 (11), 507 (33), 315 (10), 268 (16), 119 (100). **Anal.** ber. für C₆₄H₅₆N₂O₈P₂S₂: C 69.43, H 5.01, N 2.53; gef.: C 69.74, H 5.27, N 2.30.

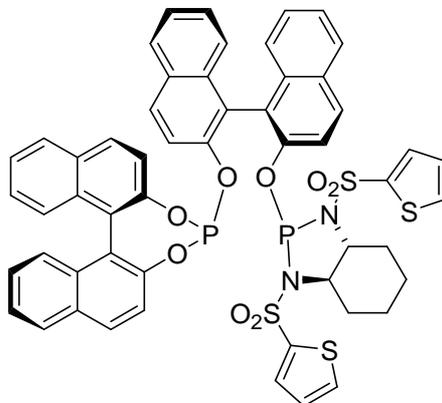
2-(*O*-{[(1*R*,2*R*)-1,2-*N,N'*-Bis(1-naphthylsulfonylamino)cyclohexan]phosphoro}-2'-oxy-(*R*)-binaphthyl)-2'',2'''-(*R*)-binaphthyl-phosphit (91**)**



Analog der Darstellung von **33** wurde Chlorphosphan (*R*)-**98** (818 mg, 2.33 mmol) mit (1*R*,2*R*)-1,2-*N,N'*-Bis(1-naphthylsulfonylamino)cyclohexan (594 mg, 1.20 mmol) zum Liganden **91** umgesetzt. Dieser ließ sich nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (3×26 cm, Hexan:EA = 3:2, F18-33) in Form eines farblosen Feststoffs (680 mg, 50%) isolieren.

Analytische Daten von C₆₆H₄₈N₂O₈P₂S₂ (1123.2): *R_f* = 0.43 (Hexan:EA = 2:1, SiO₂). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.01 (m_c, 1 H), 0.21 (m_c, 1 H), 0.51 (m_c, 2 H), 1.11 (m_c, 2 H), 1.30-1.55 (m, 2 H), 2.46 (m_c, 1 H), 2.71 (m_c, 1 H), 6.60-8.80 (m, 38 H) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 23.1 (-CH₂-), 23.3 (-CH₂-), 26.9 (-CH₂-), 30.3 (-CH₂-), 63.6 (-CH-), 67.0 (-CH-), 117-150 (diverse C_{ar}) ppm. ³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃): δ = 147.0 [s, P(OR)₃], 112.6 [s, P(NR₂)₂OR] ppm. IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3055w, 2939m, 2862w, 2330m, 1705m, 1589m, 1458m, 1327m, 1211s, 1157s, 1072m, 941s, 741m, 671m, 594s cm⁻¹. MS (FAB, NBA, KCl): *m/z* (%) = 1161 (3, M+K⁺), 1123 (4, [M+H]⁺), 583 (23), 523 (33), 315 (16), 268 (34), 175 (47), 127 (100).

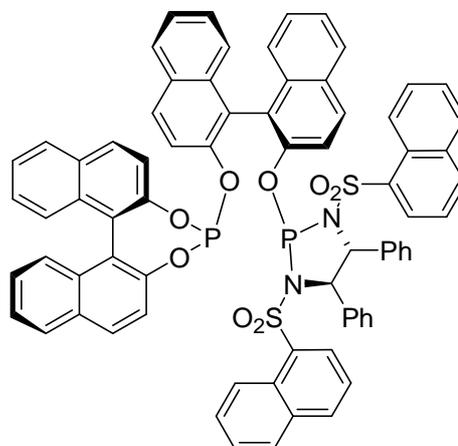
2-(O-[[*(1R,2R)*-1,2-*N,N'*-Bis(2-thiophensulfonylamino)cyclohexan]phosphoro}-2'-oxy-*(R)*-binaphthyl)-2'',2'''-*(R)*-binaphthyl-phosphit (94**)**



Analog der Darstellung von **33** wurden Chlorphosphan (*R*)-**98** (1.02 g, 2.73 mmol) und Bissulfonamid (*R,R*)-**229** (529 mg, 1.30 mmol) zum Liganden **94** umgesetzt. Dieser ließ sich nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (3×29 cm, Hexan:EA = 2:1, F24-29) in Form eines farblosen Feststoffs (741 mg, 55%) isolieren.

Analytische Daten von $C_{54}H_{40}N_2O_8P_2S_2$ (1035.1): **Smp.:** >165 °C (Zers.). $R_f = 0.33$ (Hexan:EA = 2:1, SiO₂). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.38$ (m_c, 2 H), 0.75 (m_c, 1 H), 1.01 (m_c, 1 H), 1.28-1.47 (m, 2 H), 1.28 (m_c, 1 H), 1.90 (m_c, 1 H), 2.41 (m_c, 1 H), 2.68 (m_c, 1 H), 6.35-8.25 (m, 30 H) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 23.3$ (-CH₂-), 23.6 (-CH₂-), 27.3 (-CH₂-), 29.7 (-CH₂-), 64.2 (-CH-), 66.3 (-CH-), 117-150 (diverse C_{ar}) ppm. **³¹P-NMR** (162 MHz, CDCl₃): $\delta = 146.2$ [s, P(OR)₃], 112.8 [s, P(NR₂)₂OR] ppm. **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3055w, 2932m, 2862w, 1728w, 1589m, 1458m, 1327m, 1211s, 1157s, 1072m, 933s, 810m, 663m, 594s, 517m$ cm⁻¹. **MS** (FAB, NBA): m/z (%) = 1035 (17, [M+H]⁺), 583 (63), 435 (79), 391 (12), 315 (35), 268 (67), 57 (100). **Anal.** ber. für $C_{54}H_{40}N_2O_8P_2S_2$: C 62.66, H 3.90, N 2.71; gef.: C 62.83, H 4.12, N 2.44.

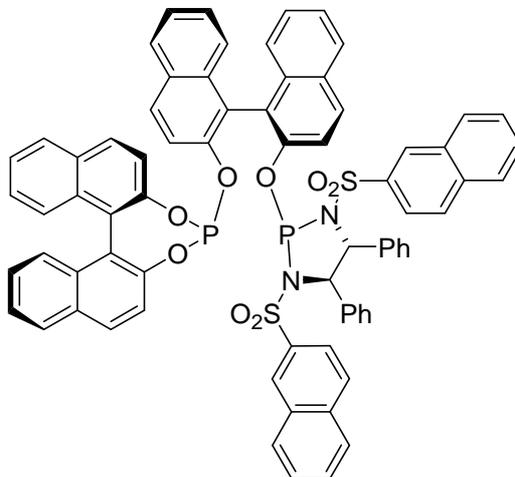
2-(*O*-{[(1*R*,2*R*)-1,2-*N,N'*-Bis(1-naphthylsulfonylamino)-1,2-diphenylethan]phosphoro}-2'-oxy-(*R*)-binaphtyl)-2'',2''''-(*R*)-binaphtyl-phosphit (101)



Analog der Darstellung von **33** wurde Chlorphosphan (*R*)-**98** (818 mg, 2.33 mmol) mit (1*R*,2*R*)-1,2-*N,N'*-Bis(1-naphthylsulfonylamino)-1,2-diphenylethan (682 mg, 1.15 mmol) zum Liganden **101** umgesetzt. Dieser ließ sich nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (3×32 cm, Hexan:EA = 3:2, F28-57) in Form eines farblosen Feststoffs (1.14 g, 77%) isolieren.

Analytische Daten von C₇₄H₅₀N₂O₈P₂S₂ (1221.3): *R_f* = 0.64 (Hexan:EA = 1:1, SiO₂). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.48 (d, ³*J* = 8.4 Hz, 1 H, PhCHN), 4.56 (d, ³*J* = 8.1 Hz, 1 H, PhCHN), 5.97 (s, br, 2 H), 6.18 (d, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 6.27 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 6.41 (m_c, 3 H), 6.51 (t, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 6.77 (m_c, 2 H), 6.90 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 6.89 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 6.99-7.10 (m, 4 H), 7.15-8.05 (m, 27 H), 8.29 (d, *J* = 9.4 Hz, 1 H), 8.48 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 8.59 (dd, *J* = 9.1 Hz, *J* = 3.0 Hz, 1 H), 8.70 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 71.7 (d, *J*_{PC} = 7 Hz, CHN), 74.8 (d, *J*_{PC} = 7 Hz, CHN), 119.0, 119.3, 120-136 (diverse C_{ar}), 147.3-148.0 (diverse C_{ar}), 150.0 ppm. ³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃): δ = 146.8 [s, P(OR)₃], 115.8 [s, P(NR₂)₂OR] ppm. MS (FAB, NBA): *m/z* (%) = 1222 (3, [M+H]⁺), 621 (24), 599 (4), 583 (22), 315 (12), 296 (17), 268 (24), 191 (26), 127 (100).

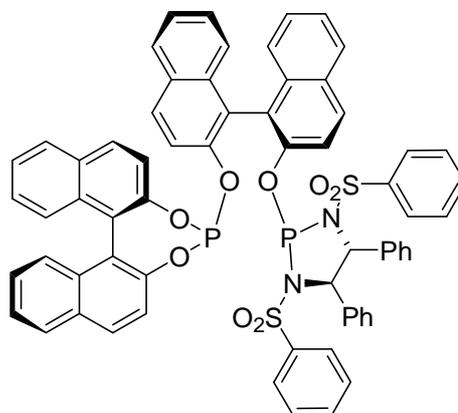
2-(*O*-{[(1*R*,2*R*)-1,2-*N,N'*-Bis(2-naphthylsulfonylamino)-1,2-diphenylethan]phosphoro}-2'-oxy-(*R*)-binaphthyl)-2'',2'''-(*R*)-binaphthyl-phosphit (93**)**



Analog der Darstellung von **33** wurde Chlorphosphan (*R*)-**98** (818 mg, 2.33 mmol) mit (1*R*,2*R*)-1,2-*N,N'*-Bis(2-naphthylsulfonylamino)-1,2-diphenylethan (682 mg, 1.15 mmol) zum Liganden **93** umgesetzt. Dieser ließ sich nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (3×30 cm, Hexan:EA = 2:1, F39-69) in Form eines farblosen Feststoffs (907 mg, 65%) isolieren.

Analytische Daten von C₇₄H₅₀N₂O₈P₂S₂ (1221.3): *R_f* = 0.53 (Hexan:EA = 2:1, SiO₂). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.18 (d, ³*J* = 9.3 Hz, 1 H, PhCHN), 4.69 (d, ³*J* = 9.3 Hz, 1 H, PhCHN), 5.81 (d, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 6.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 6.19 (t, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 6.26 (m_c, 1 H), 6.32 (d, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 6.56 (s, br, 2 H), 6.61 (d, *J* = 7.1 Hz, 1 H), 6.70-6.99 (m, 4 H), 7.07 (m_c, 3 H), 7.15-7.67 (m, 20 H), 7.70-7.85 (m, 4 H), 7.92 (m_c, 2 H), 8.03 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 8.08 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 8.35 (d, *J* = 9.3 Hz, 1 H), 8.70 (dd, *J* = 9.1 Hz, *J* = 3.8 Hz, 1 H) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 72.1 (d, *J*_{PC} = 7 Hz, CHN), 74.1 (d, *J*_{PC} = 7 Hz, CHN), 117.9, 118.2, 119.9, 120.5 (d, *J*_{PC} = 7 Hz), 120-138 (diverse C_{ar}), 147.3-147.6 (diverse C_{ar}), 150.1, 150.2 ppm. ³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃): δ = 148.1 [s, P(OR)₃], 112.2 [s, P(NR₂)₂OR] ppm. MS (FAB, NBA): *m/z* (%) = 1222 (3, [M+H]⁺), 621 (25), 599 (4), 583 (24), 315 (12), 296 (22), 268 (24), 191 (34), 127 (100).

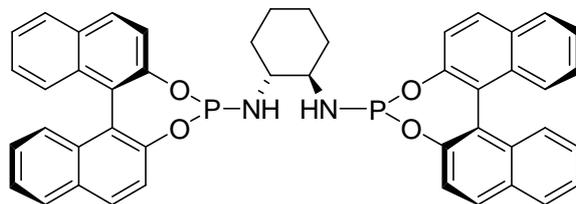
2-(*O*-{[(1*R*,2*R*)-1,2-*N,N'*-Bis(phenylsulfonylamino)-1,2-diphenylethan]phosphoro}-2'-oxy-(*R*)-binaphthyl)-2'',2''''-(*R*)-binaphthyl-phosphit (**92**)



Analog der Darstellung von **33** wurden Chlorphosphan (*R*)-**98** (400 mg, 1.05 mmol) und Bissulfonamid (*R,R*)-**228** (246 mg, 0.500 mmol) zum Liganden **92** umgesetzt. Dieser ließ sich nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (3×25 cm, Hexan:EA = 2:1, F20-30) in Form eines farblosen Feststoffs (474 mg, 85%) isolieren.

Analytische Daten von C₆₆H₄₆N₂O₈P₂S₂ (1121.2): **Smp.**: >170 °C (Zers.). **R_f** = 0.33 (Hexan:EA = 2:1, SiO₂). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.16 (d, *J* = 9.1 Hz, 1 H, PhCHN-), 4.65 (d, *J* = 9.3 Hz, 1 H, PhCHN-), 5.83 (d, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 5.99 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 6.34 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 6.43 (t, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 6.53 (t, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 6.62-6.74 (m, 4 H), 6.81 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 6.95-7.65 (m, 22 H), 7.75-8.07 (m, 7 H), 8.29 (d, *J* = 9.4 Hz, 1 H), 8.57 (dd, *J* = 9.6 Hz, *J* = 3.8 Hz, 1 H) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 117-150 (diverse C_{ar}) ppm. **³¹P-NMR** (162 MHz, CDCl₃): δ = 147.4 [s, P(OR)₃], 112.5 [s, P(NR₂)₂OR] ppm. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3055m, 2924w, 2862w, 2330w, 1589m, 1450m, 1350m, 1211s, 1157s, 1072m, 941s, 818m, 748m, 687m, 601m cm⁻¹. **MS** (FAB, NBA): *m/z* (%) = 1121 (8, [M+H]⁺), 583 (55), 521 (55), 315 (28), 268 (49), 246 (76), 77 (100).

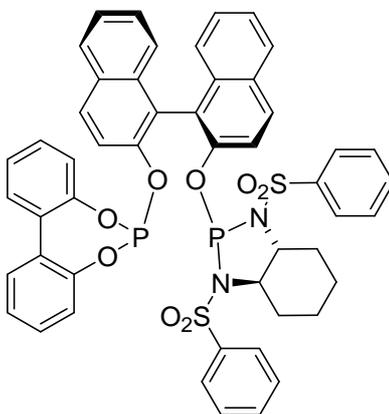
***N,N'*-Bis-(3,5-dioxa-4-phospha-cyclohepta[2,1-a;3,4-a']dinaphthalin-4-yl)-cyclohexan-1,2-diamin (231)**



Analog der Darstellung von **33** wurde das Chlorphosphan (*R*)-**98** (989 mg, 2.71 mmol) mit (*R,R*)-1,2-Diaminocyclohexan (150 mg, 1.31 mmol) umgesetzt. Dabei entstand Ligand **231**, der sich nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (3×30 cm, Hexan:EA = 4:1, F16-50) in Form eines farblosen Feststoffs (480 mg, 50%) isolieren ließ.

*Analytische Daten von C₄₆H₃₆N₂O₄P₂ (742.7): Smp.: 156 °C (Zers.). R_f = 0.64, zusätzlich Zersetzungsprodukt: R_f = 0.44-0.50 (Hexan:EA = 2:1, SiO₂). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.29 (m_c, 2 H), 1.76 (s, br, 2 H), 2.24 (m_c, 2 H), 2.84 (m_c, 2 H), 3.11 (m_c, 2 H), 5.05 (s, br, 2 H), 7.10-7.55 (m, 16 H), 7.75-8.00 (m, 8 H) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 25.1 (-CH₂-), 36.3 (-CH₂-), 58.2 (-CH-), 110.8, 117.7, 122-130 (diverse C_{ar}), 147.2, 152.7 ppm. ³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃): δ = 153.8 (s). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3510w, 3333w, 3055w, 2924w, 2847w, 1620w, 1589m, 1504m, 1458m, 1396m, 1327m, 1211s, 1150m, 1065m, 980m, 941s, 895m, 818s, 795s, 748s cm⁻¹. MS (FAB, NBA): *m/z* (%) = 743 (5, [M+H]⁺), 457 (15), 391 (11), 315 (16), 268 (18), 143 (46), 43 (100).*

(*R,R,R*)-1,3-Bis(phenylsulfonyl)-2-[2'-(5,7-dioxa-6-phospha-dibenzo[*a,c*]cyclohepten-6-yloxy)-1,1'-binaphthyl-2-yloxy]-octahydro-benzo[1,3,2]diazaphosphol (96)

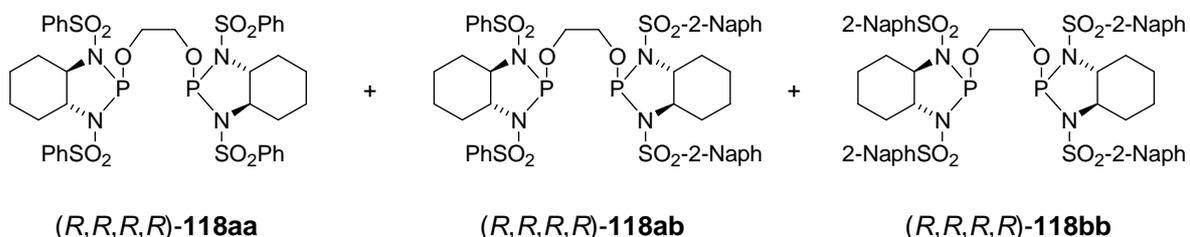


Eine Lösung von (*R,R*)-**102** (74.7 mg, 163 μmol) in THF* (10 mL) wurde mit NEt_3^* (114 μL , 815 μmol) versetzt und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Nun tropfte man langsam eine Lösung von (*R*)-(+)-BINOL (46.7 mg, 163 μmol) in THF* (10 mL) zu und brachte das Reaktionsgemisch über Nacht langsam auf RT. Anschließend wurde wieder auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt, eine Lösung von **230** (40.9 mg, 163 μmol) in THF* (5 mL) zugegeben und über Nacht langsam auf RT gebracht. Man filtrierte alle unlöslichen Bestandteile ab und engte das klare Filtrat im HV ein. Chromatographische Reinigung an Kieselgel (3 \times 17 cm, Hexan:EA = 4:1, F30-55) lieferte die Titelverbindung **96** (64.0 mg, 43%) als farblosen Feststoff.

Analytische Daten von $\text{C}_{50}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_8\text{P}_2\text{S}_2$ (922.9): **Smp.**: $169\text{ }^\circ\text{C}$. $R_f = 0.64$ (Hexan:EA = 2:1, SiO_2). $^{31}\text{P-NMR}$ (162 MHz, CDCl_3): $\delta = 141.5$ [s, $\text{P}(\text{OR})_3$], 109.8 [s, $\text{P}(\text{NR}_2)_2\text{OR}$] ppm, neben Signalen mit ca. 5% Intensität bei $\delta = 141.8$ [s, $\text{P}(\text{OR})_3$], 108.7 [s, $\text{P}(\text{NR}_2)_2\text{OR}$] ppm, die denen des Liganden **33** entsprechen. **MS** (FAB, NBA, KCl): m/z (%) = 923 (5, M^+), 483 (28), 423 (36), 391 (10), 268 (11), 215 (13), 168 (11), 149 (39), 113 (14), 97 (23), 71 (45), 69 (59), 57 (100), 43 (79), 41 (63). **MS** (ESI, $40\text{ }^\circ\text{C}$, **96** + $[(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Pd}(\text{MeCN})_2]\text{OTf}$): m/z (%) = 1069 (100, $[(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Pd}(\mathbf{96})]^+$), 1169 (4, $[(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Pd}(\mathbf{33})]^+$). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3055\text{w}$, 2924m, 2854m, 1589m, 1504m, 1443m, 1335m, 1196m, 1157s, 1087m, 964m, 902s, 856m, 810m, 763s, 740s. $[\alpha]_D^{20} = +33.9$ ($c = 0.62$, CHCl_3).

9.3.4 Ligandenmischungen

Ligandenmischung (*R,R,R,R*)-118

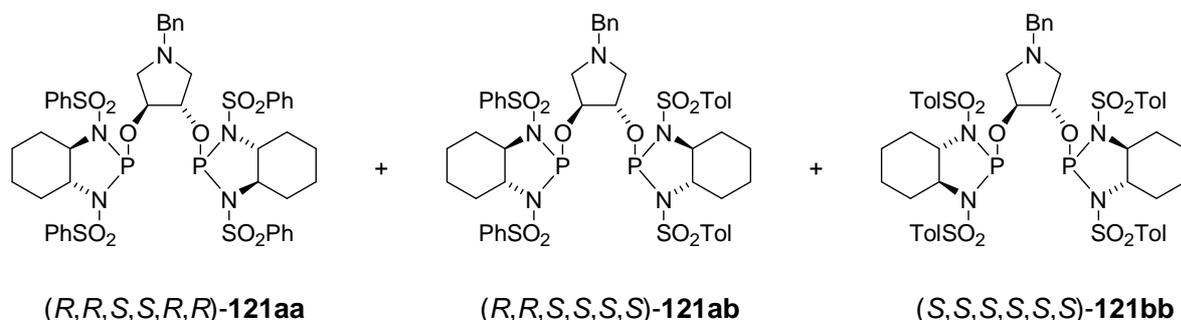


Zu einer auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlten Lösung von (*R,R*)-**117**, 98.6 mg, 250 μmol) und (*R,R*)-**123c** (124 mg, 250 μmol) in THF* (30 mL) gab man nacheinander NEt_3^* (154 μL , 1.10 mmol) und PCl_3^* (87.0 μL , 1.00 mmol). Die klare Lösung wurde über Nacht langsam auf RT

gebracht, wobei sie in eine farblose Suspension überging. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und das Filtrat im HV von allen flüchtigen Bestandteilen befreit. Nach weiteren 12 h im HV wurde der Rückstand in THF* (20 mL) gelöst, auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und mit NEt_3^* (314 μL , 2.25 mmol) und Glykol* (13.7 μL , 245 μmol) versetzt. Die klare Lösung wurde wieder langsam auf RT gebracht, woraus wiederum eine farblose Suspension resultierte, die filtriert und im HV zu einem gelblichen Öl eingengt wurde. Dieses wurde auf Kieselgel aufgetragen ($3 \times 10\text{ cm}$, Hexan:EA = 1:1) und mit insgesamt 100 mL einer Hexan:EA-Mischung (1:1) eluiert. Einengen des Filtrates im HV lieferte einen farblosen Feststoff (101 mg, 41%), der die Liganden **118aa**, **118ab** und **118bb** in einem Verhältnis von 1.0:2.6:1.2 (ESI-MS) enthielt.

Analytische Daten von $\text{C}_{38}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{P}_2\text{S}_4$ (907.0), $\text{C}_{46}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{P}_2\text{S}_4$ (1007.1), $\text{C}_{54}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{P}_2\text{S}_4$ (1107.2): $R_f = 0.40\text{--}0.42$ (Hexan:EA = 1:1, SiO_2). $^{31}\text{P-NMR}$ (162 MHz, CDCl_3): $\delta = 118.5$ (s), 118.6 (s), 119.1 (s), 119.2 (s) ppm. **MS** (ESI, $40\text{ }^{\circ}\text{C}$, $\mathbf{118}^+ [(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Pd}(\text{MeCN})_2]\text{OTf}$): m/z (%) = 1053 (38, $[(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Pd}(\mathbf{118aa})]^+$), 1153 (100, $[(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Pd}(\mathbf{118ab})]^+$), 1253 (44, $[(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Pd}(\mathbf{118bb})]^+$).

Ligandenmischung **121**

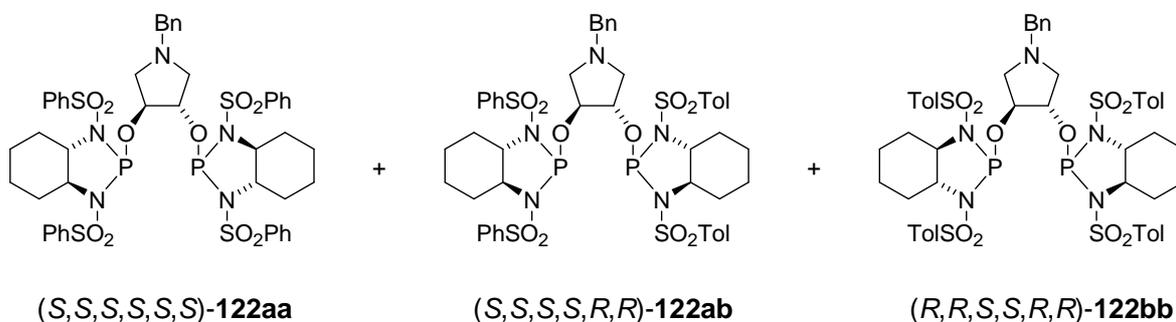


Analog der Darstellung der Ligandenmischung **118** wurde aus $(R,R)\text{-117}$ (118 mg, 300 μmol) und $(S,S)\text{-99}$ (127 mg, 300 μmol) zunächst eine Mischung zweier Chlorphosphordiamidite hergestellt. Diese wurde weiter mit $(3S,4S)\text{-1-Benzyl-pyrrolidin-3,4-diol}$ (54.1 mg, 280 μmol) und NEt_3^* (419 μL , 3.00 mmol) in THF* (40 mL) zur Mischung der drei Liganden **121** umgesetzt. Nach Filtration wurde das Filtrat im HV zu einem gelblichen Öl eingengt, auf Kieselgel ($3 \times 20\text{ cm}$, Hexan:EA = 1:1) aufgetragen und mit insgesamt 350 mL einer Hexan:EA-Mischung (1:1) eluiert. Einengen des Filtrates im HV

lieferte einen farblosen Feststoff (151 mg, 51%), der die Liganden **121aa**, **121ab** und **121bb** in einem Verhältnis von 1.0:2.9:1.4 (ESI-MS) enthielt.

Analytische Daten von $C_{47}H_{53}N_5O_{10}P_2S_4$ (1038.2), $C_{49}H_{57}N_5O_{10}P_2S_4$ (1066.2), $C_{51}H_{61}N_5O_{10}P_2S_4$ (1094.3): $R_f = 0.53-0.56$ (Hexan:EA = 1:1, SiO_2). ^{31}P -NMR (162 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 118.8$ (s), 118.8 (s), 119.2 (s), 119.4 (s) ppm. MS (ESI, 40 °C, **121** + $[(C_3H_5)Pd(MeCN)_2]OTf$): m/z (%) = 1184 (34, $[(C_3H_5)Pd(\mathbf{121aa})]^+$), 1212 (100, $[(C_3H_5)Pd(\mathbf{121ab})]^+$), 1240 (49, $[(C_3H_5)Pd(\mathbf{121bb})]^+$).

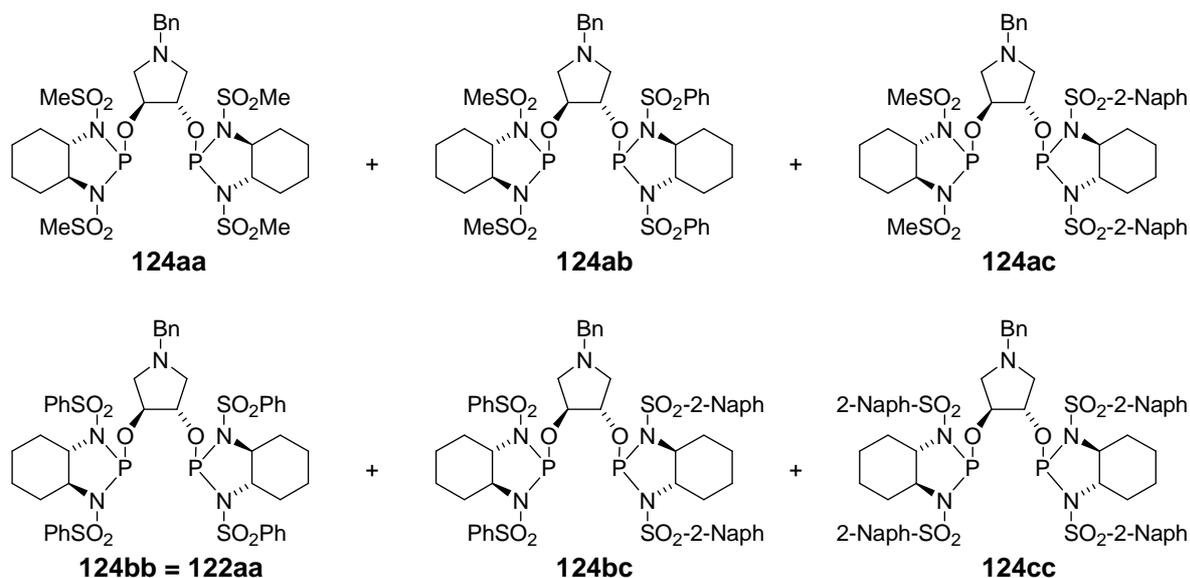
Ligandenmischung 122



Analog der Darstellung der Ligandenmischung **118** wurde aus (S,S) -**117** (237 mg, 600 μ mol), (R,R) -**99** (254 mg, 600 μ mol] und $(3S,4S)$ -1-Benzyl-pyrrolidin-3,4-diol (108 mg, 560 μ mol) die Mischung der drei Liganden **122** erzeugt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und das farblose klare Filtrat im HV zu einem farblosen Feststoff (332 mg, 56%) eingengt. Dieser zeigte ein Verhältnis von 1.1:1.4:1.0 (ESI-MS) der Liganden **122aa**, **122ab** und **122bb** und erwies sich als hinreichend rein für das ESI-MS-Screening. Auf eine Filtration über Kieselgel konnte damit verzichtet werden.

Analytische Daten von $C_{47}H_{53}N_5O_{10}P_2S_4$ (1038.2), $C_{49}H_{57}N_5O_{10}P_2S_4$ (1066.2), $C_{51}H_{61}N_5O_{10}P_2S_4$ (1094.3): $R_f = 0.53-0.56$ (Hexan:EA = 1:1, SiO_2). ^{31}P -NMR (162 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 118.9$ (s), 118.9 (s), 119.2 (s), 119.3 (s) ppm. MS (ESI, 40 °C, **122** + $[(C_3H_5)Pd(MeCN)_2]OTf$): m/z (%) = 1184 (75, $[(C_3H_5)Pd(\mathbf{122aa})]^+$), 1212 (100, $[(C_3H_5)Pd(\mathbf{122ab})]^+$), 1240 (70, $[(C_3H_5)Pd(\mathbf{122bb})]^+$).

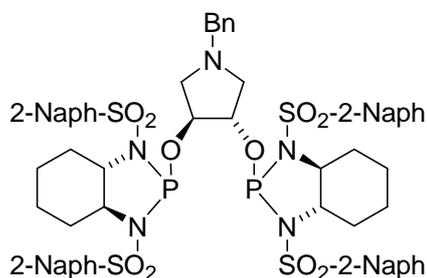
Ligandenmischung 124



Analog der Darstellung der Ligandenmischung **118** wurde aus (*S,S*)-**123a** (66.2 mg, 245 μ mol), (*S,S*)-**117** (96.6 mg, 245 μ mol), (*S,S*)-**123c** (121 mg, 245 μ mol) und (3*S*,4*S*)-1-Benzyl-pyrrolidin-3,4-diol (67.4 mg, 280 μ mol) die Mischung der sechs Liganden **124** erzeugt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und das farblose klare Filtrat im HV zu einem farblosen Feststoff (204 mg, 57%) eingengt. Dieser zeigte ein Verhältnis der Liganden **124aa**, **124ab**, **124ac**, **124bb**, **124bc** und **124bb** von 1.1:1.8:1.0:1.9:2.9:1.1 (ESI-MS) und erwies sich als hinreichend rein für das ESI-MS-Screening. Auf eine Filtration über Kieselgel konnte damit verzichtet werden.

Analytische Daten von C₂₇H₄₅N₅O₁₀P₂S₄ (789.9), C₃₈H₅₃N₅O₁₀P₂S₄ (930.1), C₄₅H₅₃N₅O₁₀P₂S₄ (1014.1), C₄₇H₅₃N₅O₁₀P₂S₄ (1038.2), C₅₅H₅₇N₅O₁₀P₂S₄ (1138.3), C₆₃H₆₁N₅O₁₀P₂S₄ (1238.4): *R_f* = 0.25-0.56 (Hexan:EA = 1:1, SiO₂). ³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃): δ = 118.6 (s), 118.6 (s), 118.6 (s), 118.7 (s), 119.4 (s), 119.6 (s), 120.0 (s), 121.1 (s), 121.7 (s) ppm. MS (ESI, 40 °C, **124** + [(C₃H₅)Pd(MeCN)₂]OTf): *m/z* (%) = 936 (38, [(C₃H₅)Pd(**124aa**)]⁺), 1060 (62, [(C₃H₅)Pd(**124ab**)]⁺), 1160 (34, [(C₃H₅)Pd(**124ac**)]⁺), 1184 (66, [(C₃H₅)Pd(**124bb**)]⁺), 1284 (100, [(C₃H₅)Pd(**124bc**)]⁺), 1384 (37, [(C₃H₅)Pd(**124cc**)]⁺).

Synthese des selektivsten Liganden: (*S,S,S,S,S,S*)-1-Benzyl-3,3'-bis[1,3-bis-(naphthalin-2-sulfonyl)-octahydro-benzo[1,3,2]-diazaphosphol-2-yloxy]-pyrrolidin (124cc**)**



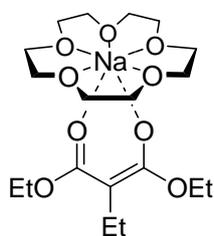
Analog der Darstellung der Ligandenmischung **124** wurde aus (*S,S*)-**123c** (495 mg, 1.00 mmol), PCl_3^* (113 μL , 1.30 mmol) und NEt_3^* (306 μL , 2.20 mmol) in THF^* (20 mL) zunächst das entsprechende Chlorphosphordiamidit erzeugt. Dieses wurde anschließend mit (*3S,4S*)-1-Benzyl-pyrrolidin-3,4-diol (96.6 mg, 500 μmol) und NEt_3^* (612 μL , 4.40 mmol) in THF^* (15 mL) weiter umgesetzt. Chromatographische Reinigung unter Schutzgasbedingungen (SiO_2 , 3×15 cm, Hexan:EA = 1:1, F4-9) lieferte die Titelverbindung **124cc** in Form eines farblosen Feststoffs (447 mg, 72%).

Analytische Daten von $\text{C}_{63}\text{H}_{61}\text{N}_5\text{O}_{10}\text{P}_2\text{S}_4$ (1238.4): **Smp.:** 148-152 °C. $R_f = 0.45$ (Hexan:EA = 1:1, SiO_2). **$^1\text{H-NMR}$** (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.82\text{-}0.90$ (m, 4 H, -NCHCH₂CH₂-), 1.03-1.12 (m, 2 H, -NCHCH₂CH₂-), 1.20-1.30 (m, 2 H, -NCHCH₂CH₂-), 1.57-1.61 (m, 4 H, -NCHCH₂-), 2.35 (m_c, 4 H, -NCHCH₂-), 2.71 (td, $^3J = 11.2, 3.2$ Hz, 1 H, -CHNP-), 3.14 (dd, $^3J = 10.7, 3.0$ Hz, 2 H, -NCH₂CHO-), 3.40 (dd, $^3J = 10.5, 5.5$ Hz, 2 H, -NCH₂CHO-), 3.75 (td, $^3J = 11.5, 2.7$ Hz, 2 H, -CHNP-), 3.85 (s, br, 2 H, PhCH₂-), 5.24 (m_c, 2 H, -CHOP-), 7.25 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 1 H, H_{ar}), 7.32 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 2 H, H_{ar}), 7.42 (d, $^3J = 7.3$ Hz, 2 H, H_{ar}), 7.53-7.69 (m, 12 H, H_{ar}), 7.78 (d, $^3J = 8.1$ Hz, 2 H, H_{ar}), 7.81 (d, $^3J = 8.1$ Hz, 2 H, H_{ar}), 7.90 (d, $^3J = 8.1$ Hz, 2 H, H_{ar}), 7.95-8.00 (m, 6 H, H_{ar}), 8.37 (s, 2 H, H_{ar}), 8.51 (s, 2 H, H_{ar}) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 23.6$ (-NCHCH₂CH₂-), 28.3 (-NCHCH₂CH₂-), 28.3 (-NCHCH₂-), 30.1 (-NCHCH₂-), 59.0 (BnNCH₂-), 60.1 (-NCH₂Ph), 63.4 (d, $^2J_{\text{CP}} = 21$ Hz, -CHN-), 66.8 (d, $^2J_{\text{CP}} = 19$ Hz, -CHN-), 81.8 (d, $^2J_{\text{CP}} = 67$ Hz, -CHOP-), 122.2 (CH_{ar}), 122.8 (CH_{ar}), 122.8 (CH_{ar}), 127.0 (CH_{ar}), 127.5 (CH_{ar}), 127.6 (CH_{ar}), 127.9 (CH_{ar}), 128.0 (CH_{ar}), 128.3 (CH_{ar}), 128.8 (CH_{ar}), 128.9 (CH_{ar}), 129.0 (CH_{ar}), 129.0 (CH_{ar}), 129.4 (CH_{ar}), 129.4 (CH_{ar}), 129.5 (CH_{ar}), 129.8 (CH_{ar}), 132.0 (C_q), 132.1 (C_q), 134.8 (C_q), 135.0 (C_q), 136.5 (C_q), 138.5 (C_q), 138.5 (C_q) ppm. **$^{31}\text{P-NMR}$** (202 MHz, CDCl_3): $\delta = 119.0$ (s) ppm. **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3055\text{w}_{\text{br}}, 2932\text{m}, 2862\text{m}, 2800\text{w}, 1728\text{w}$,

1589w, 1497w, 1450m, 1335s, 1157s, 1072s, 964s, 887s, 848m, 740m cm^{-1} . **MS** (FAB, NBA): m/z (%) = 1238 (4, M^+), 523 (10), 285 (5), 175 (28), 158 (100), 127 (40), 96 (15), 91 (90). $[\alpha]_D^{20} = +80.3$ ($c = 0.91$, DCM). **Anal.** ber. für $\text{C}_{63}\text{H}_{61}\text{N}_5\text{O}_{10}\text{P}_2\text{S}_4$: C 61.10, H 4.96, N 5.66; gef.: C 61.00, H 5.02, N 5.54.

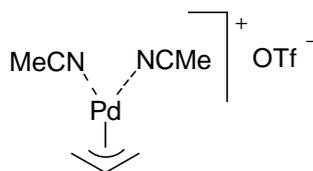
9.4 Komplexe

15-Krone-5-Natrium-ethyldiethylmalonat (**18**)



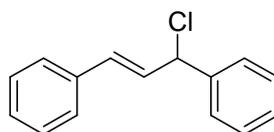
Zu einer Suspension von NaH (24.0 mg, 1.00 mmol) in THF* (5 mL) gab man bei 0 °C Ethyldiethylmalonsäureester (187 μL , 1.00 mmol) und erwärmte das Gemisch langsam auf RT. Nach beendeter Gasentwicklung (ca. 1 h) wurde die vollständig klare Lösung wieder auf 0 °C abgekühlt, zu einer Lösung von 15-Krone-5 (197 μL , 1.00 mmol) in THF* (1 mL) gegeben, eine weitere Stunde bei dieser Temperatur gerührt und anschließend im HV zur Trockene eingengt. Man erhielt **18** als farblosen Feststoff, der bis zur Gewichtskonstanz getrocknet wurde (430 mg, quant.). Für die Röntgenstrukturanalyse geeignete Kristalle konnten durch Überschichten einer gesättigten Lösung von **18** in THF* mit Pentan* erhalten werden.

Analytische Daten von $\text{C}_{19}\text{H}_{35}\text{NaO}_9$ (430.5): **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, C_6D_6): $\delta = 1.35$ (t, $^3J = 7.1$ Hz, 6 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 1.66 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3 H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.16 (q, $^3J = 7.2$ Hz, 2 H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.31 (s, br, 20 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 4.29 (q, $^3J = 7.2$ Hz, 4 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, C_6D_6): $\delta = 15.9$ ($-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 17.6 ($-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 20.8 ($-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 56.7 ($-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 69.2 ($-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 76.1 ($\text{C}_q\text{CH}_2\text{CH}_3$), 171.3 ($-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) ppm. **Anal.** ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{35}\text{O}_9\text{Na}$: C 53.01, H 8.20; gef.: C 52.72, H 8.04.

Allylbisacetonitrilpalladium Triflat (107)

Eine gelbe Lösung von Allylpalladiumchlorid-Dimer (630 mg, 1.72 mmol) in DCM* (10 mL) wurde mit MeCN* (720 μ L, 13.8 mmol) versetzt und 2 h bei 45 °C gerührt. Nach Abkühlen auf 0 °C tropfte man unter Lichtausschluss eine Lösung von AgOTf (885 mg, 3.44 mmol) in THF* (10 mL) zu, beließ das Gemisch für 1 h bei dieser Temperatur und rührte es anschließend weitere 2 h bei RT. Die resultierende Suspension wurde über Cellite filtriert und der Rückstand nochmals mit DCM* (2 \times 10 mL) gewaschen. Kristallisation des Produktes gelang durch langsames Einengen des Filtrats auf ein Restvolumen von ca. 6-10 mL. Filtration, Waschen mit wenig THF* und Pentan* und anschließendes Trocknen im HV lieferten die Titelverbindung **107** in Form eines farblosen Feststoffs (1.14 g, 87%), der unter Argon bei -20 °C gelagert wurde.

Analytische Daten von C₈H₁₁F₃N₂O₃PdS (378.7): **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.32 (s, 6 H, CH₃), 3.19 [dt, ³J_{trans} = 12.4 Hz, ²J = 0.8 Hz, 2 H, (CH_{anti}H_{syn})₂CH], 4.34 [dt, ³J_{cis} = 6.8 Hz, ²J = 0.8 Hz, 2 H, (CH_{anti}H_{syn})₂CH], 5.64 (tt, ³J_{trans} = 12.4 Hz, ³J_{cis} = 6.8 Hz, 1 H, CH) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 2.9 (NCCH₃), 63.6 (-CH_{anti}H_{syn}), 116.5 (-CH-), 120.9 (NCCH₃) ppm. **¹⁹F-NMR** (376 MHz, CDCl₃): δ = -78.9 ppm. **Anal.** ber. für C₈H₁₁F₃N₂O₃PdS: C 25.38, H 2.93, N 7.40; gef.: C 25.30, H 2.74, N 7.19.

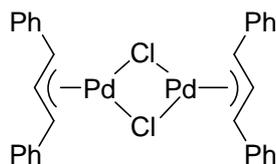
(E)-1,3-Diphenyl-2-propenylchlorid (232)

Zu einer Lösung von **197** (6.00 g, 28.5 mmol) in THF* (9 mL) gab man bei 0 °C tropfenweise konz. HCl (9 mL). Das Gemisch wurde 30 min bei dieser Temperatur gerührt, anschließend mit H₂O (100 mL) verdünnt und mit Et₂O (3 \times 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und am RV zu einem gelben Öl eingengt. Kugelrohrdestillation (ca. 200 °C, 2 \times 10⁻² mbar) lieferte ein gelbes Öl (5.79 g, 89%), aus

welchem bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ die Titelverbindung **232** (3.26 g, 50%) in Form farbloser Plättchen kristallisierte (DCM/Pentan).

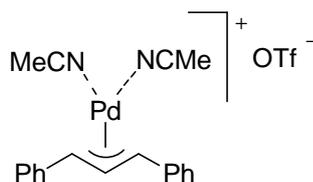
Analytische Daten von $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{Cl}$ (228.7): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.66$ (d, $^3J = 7.8$ Hz, 1 H, PhCHCl-), 6.54 (dd, $^3J = 7.8$ Hz, $^3J_{\text{trans}} = 15.7$ Hz, 1 H, PhCHCH-), 6.64 (d, $^3J_{\text{trans}} = 15.7$ Hz, 1 H, PhCHCH-), $7.25\text{--}7.43$ (m, 8 H, H_{ar}), $7.45\text{--}7.55$ (m, 2 H, H_{ar}) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 63.8$ (PhCHCl-), 126.8 (CH_{ar}), 127.3 (CH_{ar}), 128.3 , 128.4 , 128.6 (CH_{ar}), 128.7 (CH_{ar}), 129.0 , 132.1 , 135.8 (C_{q}), 140.3 (C_{q}) ppm. **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3032\text{m}$, 1636m , 1489m , 1450s , 1312w , 1188m , 1065m , 957s , 918w , 872w , 748s cm^{-1} . **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 228 (4, M^+), 193 (100, $[\text{M-Cl}]^+$), 178 (79), 165 (35), 115 (100), 91 (69). **Anal.** ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{Cl}$: C 78.77, H 5.73; gef.: C 78.53, H 5.74.

$(\eta^3\text{-1,3-Diphenylallyl})\text{-palladium(II)-chlorid-Dimer}$ (**233**)



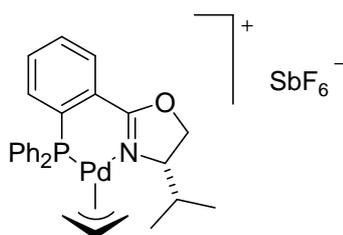
Eine tiefrote Suspension von Palladium(II)chlorid (1.42 g, 8.00 mmol) und LiCl (1.49 g, 33.6 mmol) in H_2O (4.5 mL) wurde 30 min gerührt, bis alle festen Bestandteile vollständig gelöst waren. Anschließend verdünnte man das Gemisch mit EtOH (6 mL) und gab eine Lösung von **232** (5.41 g, 23.7 mmol) in EtOH (16 mL) zu. Nun wurde bei $45\text{ }^{\circ}\text{C}$ langsam CO durch die Lösung geleitet, wobei sich nach 30 min gelbe Tröpfchen zu bilden begannen. Man verdünnte die Lösung nochmals mit weiterem EtOH (20 mL) und leitete weitere 2 h CO hindurch. Anschließend wurde die entstandene gelbe Suspension unter einer CO-Atmosphäre (Ballon) über Nacht gerührt. Der entstandene gelbe Feststoff wurde abfiltriert, mit H_2O (2×20 mL), MeOH* (2×20 mL) sowie Et_2O^* (2×20 mL) gewaschen und im HV getrocknet. Man erhielt die Titelverbindung **233** als gelben, nur in stark koordinierenden Lösungsmitteln löslichen Feststoff (2.60 g, 97%).

Analytische Daten von $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{Pd}_2$ (670.3): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 5.25$ (d, $^3J_{\text{trans}} = 11.9$ Hz, 4 H, PhCH-), 6.97 (t, $^3J_{\text{trans}} = 12.0$ Hz, 2 H, PhCHCHCHPh), $7.36\text{--}7.43$ (m, 12 H, H_{ar}), 7.76 (d, $J = 7.1$ Hz, 8 H, $\text{H}_{\text{ar,o}}$) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 83.5$ (PhCHCHCHPh), 107.4 (PhCH-), 128.3 (CH_{ar}), 128.6 (CH_{ar}), 128.8 (CH_{ar}), 137.3 (C_{q}) ppm.

η^3 -1,3-Diphenylallyl-bisacetonitrilpalladium Triflat (234)

Analog der Darstellung von **107** wurden (η^3 -1,3-Diphenylallyl)-palladium(II)-chlorid-Dimer **233** (268 mg, 400 μ mol), MeCN* (209 μ L, 4.00 mmol) und AgOTf (206 mg, 800 μ mol) in einem Gemisch aus DCM* (20 mL) und THF* (30 mL) umgesetzt. Der entstandene gelbe Feststoff wurde mit Et₂O* gefällt, abfiltriert und im HV getrocknet. Der so erhaltene Komplex **234** (410 mg, 97%) erwies sich in nicht-kordinierenden Lösungsmitteln als sehr schlecht löslich.

Analytische Daten von C₂₀H₁₉F₃N₂O₃PdS (530.9): **¹H-NMR** (400 MHz, CD₂Cl₂): δ = 1.27 (s, 6 H, -CH₃), 4.97 (d, ³J_{trans} = 11.4 Hz, 2 H, PhCH-), 6.50 (t, ³J_{trans} = 11.4 Hz, 1 H, PhCHCHCHPh), 7.38-7.43 (m, 4 H), 7.49-7.54 (m, 2 H), 7.72 (d, ³J = 7.0 Hz, 4 H, H_{ar,o}) ppm. **¹⁹F-NMR** (376 MHz, CDCl₃): δ = -79.6 ppm. **Anal.** ber. für C₈H₁₁F₃N₂O₃PdS: C 25.38, H 2.93, N 7.40; gef.: C 25.30, H 2.74, N 7.19 ppm.

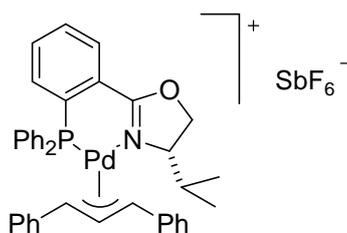
(η^3 -Allyl){(4*S*)-2-[(2'-diphenylphosphanyl)-phenyl]-4,5-dihydro-4-(2-propyl)-oxazol}palladium(II) hexafluoroantimonat (188)

Eine klare gelbe Lösung von Allylpalladiumchlorid-Dimer (73.2 mg, 0.200 mmol) und Ligand **34** (149 mg, 0.400 mmol) in DCM* (5 mL) wurde 3 h bei RT gerührt. Nach Abkühlen auf 0 °C gab man unter Lichtausschluss tropfenweise eine Lösung von AgOTf (137 mg, 0.400 mmol) in THF* (5 mL) zu und rührte eine weitere Stunde bei RT. Die erhaltene Suspension wurde über Cellite filtriert und mit DCM* (10 mL) nachgespült. Das Filtrat wurde mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im HV bis auf ca. 4 mL eingengt. Durch Zugabe von Hexan* (10 mL) konnte die

Kristallisation ausgelöst und durch weiteres Einengen bis auf 5 mL Restvolumen vervollständigt werden. Abdekantieren der überstehenden Lösung und Trocknen des farblosen Feststoffs im HV lieferten den gewünschten Komplex **188** als farbloses Pulver (130 mg, 86%).

Analytische Daten von $C_{27}H_{29}F_6NOPPdSb$ (756.7): **1H -NMR** (400 MHz, THF- D_8): $\delta = 0.42$ [d, $^3J = 6.7$ Hz, 3 H, $-CH_3$], 1.01 [s, br, 3 H, $-CH_3$], 2.22 [s, br, 1 H, $-CH(CH_3)_2$], 3.00-3.22 (m, br, 1 H), 3.30-3.65 (m, br, 1 H), 4.10 (m_c, 1 H), 4.63-4.69 (m, 1 H), 4.70-4.77 (m, 1 H), 4.79-4.88 (m, 1 H), 5.13 (m_c, 1 H), 6.16 (m_c, 1 H), 7.34 (t, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 7.49-7.79 (m, 10 H), 7.83 (t, $^3J = 7.5$ Hz, 1 H), 7.92 (t, $^3J = 7.8$ Hz, 1 H), 8.46 (m_c, 1 H) ppm. **^{13}C -NMR** (101 MHz, THF- D_8): $\delta = 11.9, 16.1, 30.1, 67.2, 75.4, 126.6, 127.1, 127.6, 127.7, 127.8, 127.9, 128.1, 128.2, 130.1$ (d, $J_{CP} = 3$ Hz), 130.4 (d, $J_{CP} = 2$ Hz), 130.6 (d, $J_{CP} = 2$ Hz), 131.6, 131.7, 131.8, 132.6, 132.8, 133.3, 162.8 (d, $J_{CP} = 4$ Hz) ppm. **^{31}P -NMR** (162 MHz, THF- D_8): $\delta = 16.2$ -17.4 (m, br) ppm. **MS** (ESI, 45 °C, DCM): m/z (%) = 520 (100, M^+), 479 (1 [$M-C_3H_5$] $^+$). **Anal.** ber. für $C_{27}H_{29}NOPF_6PdSb$: C 42.86, H 3.86, N 1.85; gef.: C 43.04, H 3.90, N 1.99.

(η^3 -1,3-Diphenylallyl){(4*S*)-2-[2-(2'-diphenylphosphanyl)phenyl]-4,5-dihydro-4-(2-propyl)-oxazol}palladium(II) hexafluoroantimonat (193**)^[47]**

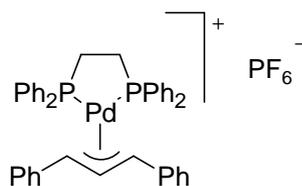


Analog der Darstellung von **188** wurde aus (η^3 -1,3-Diphenylallyl)-palladium(II)-chlorid-Dimer **233** (134 mg, 0.200 mmol), PHOX-Ligand **34** (149 mg, 0.400 mmol) und AgOTf (137 mg, 0.400 mmol) die Titelverbindung **193** (169 mg, 93%) in Form gelber Kristalle erhalten.

Analytische Daten von $C_{39}H_{37}F_6NOPPdSb$ (908.9): **Smp.:** 235 °C (Zers.). *exo*-Isomer: **1H -NMR** (500 MHz, THF- d_8): $\delta = -0.01$ (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3 H, $-CH_3$), 0.33 (d, $^3J = 6.9$ Hz, 3 H, $-CH_3$), 1.59 (m, 1 H, $-CH(CH_3)_2$), 3.20 (ddd, $^3J = 8.4, 6.7, 3.3$ Hz, 1 H, $-CHCH(CH_3)_2$), 4.15-4.20 (m, 2 H, $-OCH_2-$), 4.47 (d, $^3J = 10.9$ Hz, 1 H, Allyl-H), 5.99 (dd,

$^3J = 13.7, 9.2$ Hz, 1 H, Allyl-H), 6.90-6.98 (m, 1 H, Allyl-H), 7.00-7.15 (m, 10 H, H_{ar}), 7.35-7.49 (m, 8 H, H_{ar}), 7.51-7.62 (m, 3 H, H_{ar}), 7.95 (m_c , 2 H, H_{ar}), 8.18 (ddd, 1 H, $^3J = 7.8, 4.2, 1.1$ Hz, 1 H, H_{ar}) ppm. ^{13}C -NMR (126 MHz, THF- d_8): $\delta = 13.9, 18.6, 31.9, 69.1, 70.5, 72.1$ (d, $J_{CP} = 6$ Hz), 101.7 (d, $J_{CP} = 23$ Hz), 113.3 (d, $J_{CP} = 6$ Hz), 127.9 (d, $J_{CP} = 2$ Hz), 128.3 (d, $J_{CP} = 6$ Hz), 129.3 (d, $J_{CP} = 6$ Hz), 130.2, 130.3, 130.3, 130.4, 130.5, 130.8, 132.0 (d, $J_{CP} = 2$ Hz), 132.9 (d, $J_{CP} = 2$ Hz), 133.0 (d, $J_{CP} = 2$ Hz), 133.9, 134.0, 134.1, 134.2, 134.2, 134.3, 135.1 (d, $J_{CP} = 14$ Hz), 136.5, 137.6 (d, $J_{CP} = 6$ Hz), 138.9 (d, $J_{CP} = 3$ Hz), 165 (d, $J_{CP} = 3$ Hz) ppm. ^{31}P -NMR (202 MHz, THF- d_8): $\delta = 21.2$ (s, *exo*), 25.5 (s, *endo*) ppm in einem 89:11-Verhältnis. MS (ESI, 45 °C, DCM): m/z (%) = 672 (100, M^+). Anal. ber. für $C_{39}H_{37}NOPF_6PdSb$: C 51.54, H 4.10, N 1.54; gef.: C 51.52, H 4.14, N 1.63.

(η^3 -1,3-Diphenylallyl)[1,2-bis(diphenylphosphanyl)-ethan]palladium(II) hexafluorophosphat (110)

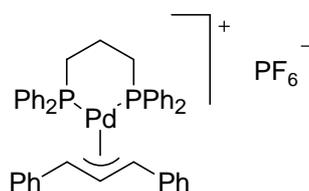


Analog der Darstellung von **188** wurde aus (η^3 -1,3-Diphenylallyl)-palladium(II)-chlorid-Dimer **233** (123 mg, 0.183 mmol), dppe (151 mg, 0.380 mmol) und $AgPF_6$ (94.8 mg, 0.379 mmol) die Titelverbindung **110** nach Kristallisation (Et_2O :Hexan, -20 °C) in Form gelber Kristalle (202 mg, 63%) erhalten.

Analytische Daten von $C_{41}H_{37}F_6P_3Pd$ (843.1): 1H -NMR (500 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 2.44$ (m_c , 4 H, $-CH_2CH_2-$), 5.24 (m_c , 2 H, $PhCHCHCHPh$), 6.70 (t, $^3J_{trans} = 12.9$ Hz, 1 H, $PhCHCHCHPh$), 6.81 (m_c , 4 H, $-PPh_{exo,o}$), 7.00-7.04 (m, 8 H, $-CHPh_{o,m}$), 7.13 (m_c , 2 H, $-CHPh_p$), 7.21 (m_c , 4 H, $-PPh_{exo,m}$), 7.37 (m_c , 4 H, $-PPh_{endo,o}$), 7.44 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H, $-PPh_{exo,p}$), 7.55 (m_c , 4 H, $-PPh_{endo,m}$), 7.63 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H, $-PPh_{endo,p}$) ppm. ^{13}C -NMR (126 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 28.1$ (dd, $^1J_{CP} = 24$ Hz, $^2J_{CP} = 22$ Hz, $-CH_2CH_2-$), 90.0 (t, $^2J_{CP} = 16$ Hz, $PhCHCHCHPh$), 112.0 (t, $^2J_{CP} = 7$ Hz, $PhCHCHCHPh$), 126.5 (C_q , $-PPh_{exo,ipso}$), 127.1 (t, $^3J_{CP} = 3$ Hz, CH_{ar} , $-CHPh_o$), 128.2 (t, $^6J_{CP} = 3$ Hz, CH_{ar} , $-CHPh_p$), 128.3 (t, $^1J_{CP} = 21$ Hz, C_q , $-PPh_{endo,ipso}$), 129.3 (t, $^5J_{CP} = 2$ Hz, CH_{ar} , $-CHPh_m$), 129.8 (t,

$^3J_{\text{CP}} = 5$ Hz, CH_{ar} , $-\text{PPh}_{\text{exo,m}}$), 130.0 (t, $^3J_{\text{CP}} = 6$ Hz, CH_{ar} , $-\text{PPh}_{\text{endo,m}}$), 131.9 (CH_{ar} , $-\text{PPh}_{\text{exo,p}}$), 132.2 (t, $^2J_{\text{CP}} = 6$ Hz, CH_{ar} , $-\text{PPh}_{\text{exo,o}}$), 132.6 (CH_{ar} , $-\text{PPh}_{\text{endo,p}}$), 133.4 (t, $^2J_{\text{CP}} = 6$ Hz, CH_{ar} , $-\text{PPh}_{\text{endo,o}}$), 136.3 (t, $^2J_{\text{CP}} = 5$ Hz, C_{q} , $-\text{CHPh}_{\text{ipso}}$) ppm. $^{31}\text{P-NMR}$ (202 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 47.5$ (s) ppm. **MS** (ESI, 45 °C, DCM): m/z (%) = 697 (100, M^+), 504 (4, $[\text{M}-\text{PhCHCHCHPh}]^+$).

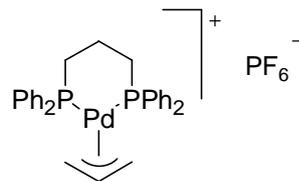
**(η^3 -1,3-Diphenylallyl)[1,3-bis(diphenylphosphanyl)-propan]palladium(II)
hexafluorophosphat (235)**



Analog der Darstellung von **188** wurde aus (η^3 -1,3-Diphenylallyl)-palladium(II)-chlorid-Dimer **233** (123 mg, 0.183 mmol), dppp (157 mg, 0.380 mmol) und AgPF_6 (94.8 mg, 0.379 mmol) die Titelverbindung **235** nach Kristallisation ($\text{Et}_2\text{O}:\text{Hexan}$, -20 °C) in Form gelber Kristalle (239 mg, 76%) erhalten.

Analytische Daten von $\text{C}_{42}\text{H}_{39}\text{F}_6\text{P}_3\text{Pd}$ (857.1): $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 1.44$ (m_{c} , 1 H, $-\text{CH}_2\text{CHHCH}_2-$), 2.20 (m_{c} , 1 H, $-\text{CH}_2\text{CHHCH}_2-$), 2.60 (m_{c} , 4 H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 4.83 (m, 2 H, PhCHCHCHPh), 6.68 (t, $^3J_{\text{trans}} = 13.0$ Hz, 1 H, PhCHCHCHPh), 6.83-6.90 (m, 8 H, H_{ar}), 6.96-7.05 (m, 6 H, H_{ar}), 7.17 (m_{c} , 4 H, H_{ar}), 7.26 (q, $J = 7.4$ Hz, 8 H, H_{ar}), 7.39 (m_{c} , 4 H, H_{ar}) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 18.8$ ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 28.2 (t, $^2J_{\text{CP}} = 15$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 91.5 (t, $^2J_{\text{CP}} = 16$ Hz, PhCHCHCHPh), 113.6 (t, $^2J_{\text{CP}} = 8$ Hz, PhCHCHCHPh), 126.3 (t, $^2J_{\text{CP}} = 21$ Hz, C_{ar}), 127.4 (t, $^3J_{\text{CP}} = 3$ Hz, C_{ar}), 127.8 (C_{ar}), 128.9 (C_{ar}), 129.2 (t, $^5J_{\text{CP}} = 5$ Hz, C_{ar}), 129.4 (t, $^3J_{\text{CP}} = 5$ Hz, C_{ar}), 130.5 (C_{ar}), 130.8 (t, $^2J_{\text{CP}} = 21$ Hz, C_{ar}), 131.4 (t, $^2J_{\text{CP}} = 6$ Hz, C_{ar}), 132.1 (C_{ar}), 134.1 (t, $^2J_{\text{CP}} = 6$ Hz, C_{ar}), 135.8 (t, $^2J_{\text{CP}} = 4$ Hz, C_{ar}) ppm. $^{31}\text{P-NMR}$ (162 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 7.4$ (s) ppm. **MS** (ESI, 45 °C, DCM): m/z (%) = 711 (100, M^+), 518 (4, $[\text{M}-\text{PhCHCHCHPh}]^+$).

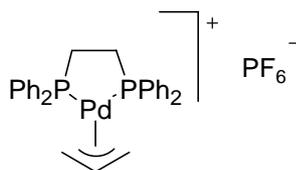
(η^3 -Allyl)[1,3-bis(diphenylphosphanyl)-propan]palladium(II) hexafluorophosphat (109)



Analog der Darstellung von **188** wurde aus Allylpalladiumchlorid-Dimer (40.2 mg, 0.110 mmol), dppp (94.9 mg, 0.230 mmol) und AgPF₆ (58.0 mg, 0.230 mmol) die Titelverbindung **109** nach Kristallisation (DCM:Hexan, -20 °C) in Form farbloser Kristalle (85.4 mg, 55%) erhalten.

Analytische Daten von C₃₀H₃₁F₆P₃Pd (704.9): **¹H-NMR** (500 MHz, CD₂Cl₂): δ = 1.90-2.20 (m, br, 2 H, -CH₂CH₂CH₂-), 2.67 (m_c, br, 4 H, -CH₂CH₂CH₂-), 3.20 (m_c, br, 2 H, CHHCHCHH), 4.09 (m_c, br, 2 H, CHHCHCHH), 5.67 (quint, br, ³J = 10.5 Hz, 1 H, CHHCHCHH), 7.30-7.54 (m, 20 H) ppm. **¹³C-NMR** (126 MHz, CD₂Cl₂): δ = 19.3 (s, -CH₂CH₂CH₂-), 26.5 (t, ²J_{CP} = 16 Hz, -CH₂CH₂CH₂-), 74.5 (t, ²J_{CP} = 16 Hz, CH₂CHCH₂), 123.8 (t, ²J_{CP} = 6 Hz, CH₂CHCH₂), 129.2 (t, ¹J_{CP} = 11 Hz, CH_{ar}, -Ph_{ipso}), 129.8 (t, J_{CP} = 5 Hz), 131.9, 132.0, 132.7, 133.2 ppm. **³¹P-NMR** (162 MHz, CDCl₃): δ = -143.7 (sept, ¹J_{PF} = 713 Hz, PF₆⁻), 6.6 (s) ppm. **MS** (ESI, 45 °C, DCM): m/z (%) = 559 (100, M⁺), 518 (4, [M-C₃H₅]⁺).

(η^3 -Allyl)[1,2-bis(diphenylphosphanyl)ethan]palladium(II) hexafluorophosphat (236)

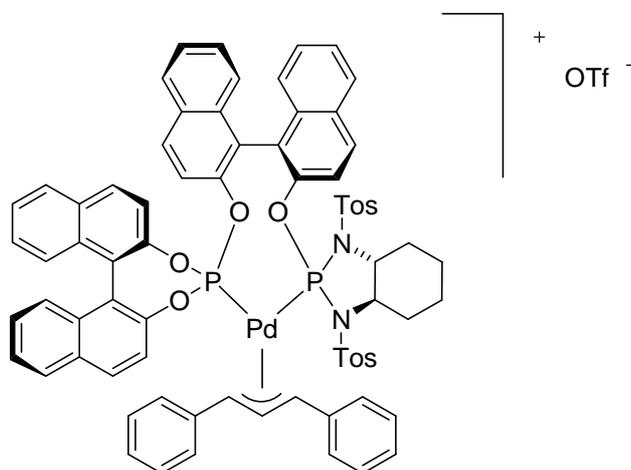


Analog der Darstellung von **188** wurde aus Allylpalladiumchlorid-Dimer (40.2 mg, 0.110 mmol), dppe (93.5 mg, 0.230 mmol) und AgPF₆ (60.0 mg, 0.240 mmol) die Titelverbindung **236** nach Kristallisation (DCM:Hexan, -20 °C) in Form farbloser Kristalle (80.0 mg, 53%) erhalten.

Analytische Daten von C₂₉H₂₉F₆P₃Pd (690.9): **¹H-NMR** (400 MHz, CD₂Cl₂): δ = 2.52-2.82 (m, 4 H, -CH₂CH₂-), 3.36 (m_c, 2 H, CHHCHCHH), 4.92 (m_c, 2 H, CHHCHCHH), 5.67 (m_c, 1 H, CHHCHCHH), 7.40-7.67 (m, 20 H, H_{ar}) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CD₂Cl₂):

$\delta = 27.2$ (t, $^2J_{CP} = 23$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 71.2 (t, $^2J_{CP} = 17$ Hz, CH_2CHCH_2), 123.4 (t, $^2J_{CP} = 6$ Hz, CH_2CHCH_2), 130.0 - 130.4 diverse CH_{ar} , 132.7 , 132.8 , 132.9 (t, $J_{CP} = 6$ Hz), 133.2 (t, $J_{CP} = 7$ Hz) ppm. $^{31}\text{P-NMR}$ (162 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = -144.1$ (sept, $^1J_{\text{PF}} = 709$ Hz, PF_6^-), 51.6 (s) ppm. $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = -74.4$ (d, $^1J_{\text{PF}} = 711$ Hz, PF_6^-) ppm. **MS** (ESI, DCM): m/z (%) = 545 (100, M^+), 504 (3, $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_5$).

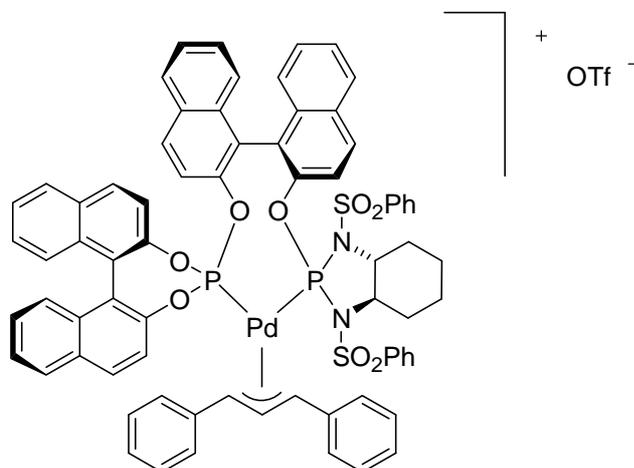
(η^3 -1,3-Diphenylallyl){2-(*O*-{[(1*R*,2*R*)-1,2-*N,N'*-bis(*p*-tolylsulfonylamino)-cyclohexan]phosphoro}-2'-oxy-(*R*)-binaphthyl)-2'',2'''-(*R*)-binaphthyl-phosphit} palladium(II) Triflat (111**)**



Eine klare gelbe Lösung von (η^3 -1,3-Diphenylallyl)-palladium(II)-chlorid-Dimer **233** (52.3 mg, 78.0 μmol) und Ligand (*R,R,R,R*)-**88** (168 mg, 160 μmol) in einer Mischung aus Toluol* (10 mL) und DCM* (10 mL) wurde 2 h auf 45 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen auf 0 °C gab man tropfenweise unter Lichtausschluss eine Lösung von AgOTf (42.4 mg, 165 μmol) in THF* (5 mL) zu und rührte das Gemisch eine weitere Stunde bei RT. Filtration der Suspension über Cellite, Nachwaschen mit DCM* (10 mL) und Abdampfen aller flüchtigen Bestandteile lieferten den gewünschten Komplex **111** in Form eines gelben Feststoffs (100 mg, 92%).

Analytische Daten von $\text{C}_{75}\text{H}_{61}\text{N}_2\text{O}_8\text{P}_2\text{PdS}_2$ (1500): $^{31}\text{P-NMR}$ (162 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 106.1$ (d, $J_{\text{PP}} = 159$ Hz), 113.7 (d, $J_{\text{PP}} = 153$ Hz), 137.5 (d, $J_{\text{PP}} = 159$ Hz), 141.0 (d, $J_{\text{PP}} = 153$ Hz) ppm, mit einem Verhältnis der beiden Konformere von ca. 0.51:0.49. $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = -80.0$ ppm. **MS** (ESI, 45 °C, DCM): m/z (%) = 1349 (100, M^+), 1156 (17, $[\text{M} - \text{PhCHCHCHPh}]^+$).

rac-(η^3 -1,3-Diphenylallyl){2-(*O*-{[(1*R*,2*R*)-1,2-*N,N'*-bis(phenylsulfonylamino)-cyclohexan]phosphoro}-2'-oxy-(*R*)-binaphthyl)-2'',2'''-(*R*)-binaphthyl-phosphit} palladium(II) Triflat (106)



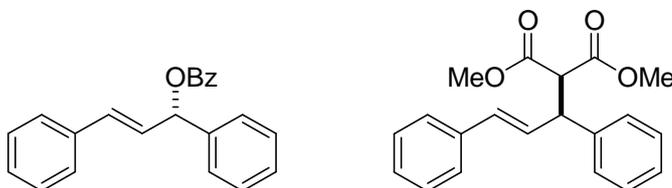
Eine gelbe Suspension von **234** (5.31 mg, 10.0 μmol), **33** (5.12 mg, 5.00 μmol), und *ent*-**33** (5.12 mg, 5.00 μmol) in Toluol* (4 mL) wurde 1 h bei RT gerührt und dann tropfenweise mit DCM* versetzt, bis eine klare gelbe Lösung erhalten wurde (ca. 3 mL). Durch Überschichten mit Et₂O* und Pentan* entstanden innerhalb von 3 h Kristalle, die für eine Röntgenstrukturanalyse geeignet waren. Einige der Einkristalle wurden in CDCl₃ gelöst und unmittelbar danach NMR-spektroskopisch untersucht.

Analytische Daten von C₇₃H₅₇N₂O₈P₂PdS₂ (1472): **MS** (ESI, 45 °C, DCM): *m/z* (%) = 1321 (100, M⁺), 1128 (12, [M-PhCHCHCHPh]⁺). **³¹P-NMR** (203 MHz, CDCl₃): δ = 105.1 (d, *J*_{PP} = 156 Hz), 114.0 (d, *J*_{PP} = 147 Hz), 137.6 (d, *J*_{PP} = 156 Hz), 140.5 (d, *J*_{PP} = 147 Hz) ppm, mit einem Verhältnis der beiden Konformere von ca. 0.42:0.58.

9.5 Katalysen

9.5.1 Präparative Racematspaltungen

Ligand (*S,S,S,S*)-**33**



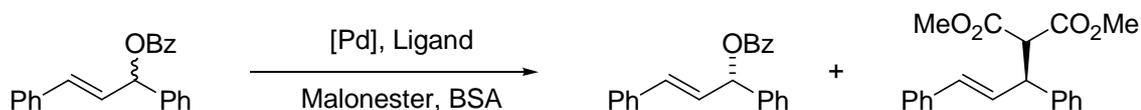
Ligand (*S,S,S,S*)-**33** (81.3 mg, 79.5 μmol , 2.50 mol%) wurde zur vollständigen Komplexierung 5 h mit dem Palladium-Precursor **107** (24.1 mg, 63.6 μmol , 2.00 mol%) in Toluol* (12 mL) bei RT gerührt, bevor man nacheinander das Substrat **8** (1.00 g, 3.18 mmol), Dimethylmalonester (200 μL , 1.75 mmol, 0.550 eq.), BSA (1.55 mL, 6.36 mmol) und eine Spatelspitze KOAc zugab. Nach 18 h bei RT wurde das Reaktionsgemisch auf Kieselgel aufgetragen und chromatographisch in die Komponenten aufgetrennt (4 \times 25 cm, NEt_3 -desakt. SiO_2 , Hexan:EA: NEt_3 = 18:1:1, Edukt: F14-27, Mischfraktion: F28-54, Produkt: F55-84; Mischfraktion analog getrennt). Das reisolierte farblose, feste Edukt (454 mg, 45%) wies einen Enantiomerenüberschuss von >99.9% (*S*), das farblose, feste Produkt (484 mg, 47%) einen Enantiomerenüberschuss von 96.4% (*S*) auf.

HPLC: AD-H, *n*-Heptan:IPA (97:3), 1.0 mL/min, 20 °C, 254 nm, Edukt: t_R = 14.5 min (minor), 16.5 min (major); Produkt: t_R = 24.8 min (minor), 34.9 min (major).

Analytische Daten von 12, $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_4$ (324.4): **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.52 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$), 3.71 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$), 3.97 [d, 3J = 11.1 Hz, 1 H, $-\text{CH}(\text{CO}_2\text{CH}_3)_2$], 4.28 [dd, 3J = 10.9, 8.6 Hz, 1 H, $-\text{CHCH}(\text{CO}_2\text{CH}_3)_2$], 6.34 (dd, $^3J_{\text{trans}}$ = 15.7 Hz, 3J = 8.6 Hz, 1 H, PhCHCH-), 6.49 (d, $^3J_{\text{trans}}$ = 15.7 Hz, 1 H, PhCHCH-), 7.18-7.35 (m, 10 H) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): δ = 49.2, 52.4, 52.6, 57.6, 126.3, 127.1, 127.5, 127.8, 128.4, 128.7, 129.1, 131.8, 136.8, 140.1, 167.7, 168.2 ppm. **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 324 (19, M^+), 293 (17), 264 (12), 232 (18), 205 (88), 193 (100, $[\text{M}-\text{CH}(\text{CO}_2\text{CH}_3)_2]^+$), 178 (18), 115 (58). **Anal.** ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_4$: C 74.06, H 6.21; gef.: C 74.06, H 6.30.

Ligand 124cc

Ligand **124cc** (24.6 mg, 19.9 μmol , 2.50 mol%) wurde zur vollständigen Komplexbildung 2 h mit dem Palladium-Precursor **107** (6.00 mg, 15.9 μmol , 2.00 mol%) in Toluol* (8.0 mL) bei RT gerührt, bevor man nacheinander Substrat **8** (250 mg, 795 μmol), Dimethylmalonester (61.8 mg, 464 μmol , 0.580 eq.), BSA (389 μL , 1.49 mmol) und eine Spatelspitze KOAc zugab. Nach 48 h bei RT wurde das Reaktionsgemisch im HV auf 3 mL eingengt, auf Kieselgel aufgetragen und chromatographisch in die Komponenten aufgetrennt (3 \times 30 cm, NEt_3 -desakt. SiO_2 , Hexan:EA: NEt_3 = 18:1:1, Edukt: F10-17, Produkt: F18-31). Das reisolierte Edukt (160 mg, 64%) wies einen Enantiomerenüberschuss von 68.9% (*R*) und das Produkt (99.0 mg, 36%) einen Enantiomerenüberschuss von 94.8% (*R*) auf.

9.5.2 HPLC-Kennkurven**Ligand (*S,S,S,S*)-33**

Ligand (*S,S,S,S*)-**33** (19.2 mg, 18.8 μmol , 2.50 mol%) wurde mit dem Palladium-Precursor **107** (5.68 mg, 15.0 μmol , 2.00 mol%) zur vollständigen Komplexbildung 2 h in Toluol* (3 mL) bei RT gerührt. In einem zweiten Schlenkgefäß wurde racemisches Substrat **8** (236 mg, 750 μmol) in Toluol* (1.5 mL) gelöst und mit einer Spatelspitze KOAc versetzt. Die Reaktion wurde durch zeitgleiche Zugabe einer dritten Lösung von Dimethylmalonester (257 μL , 2.25 mmol) und BSA (550 μL , 2.25 mmol) in Toluol* (1.5 mL) und der Katalysatorlösung gestartet ($t = 0$ min). Anschließend wurde der Verlauf der Reaktion insgesamt 5 h lang durch Entnahme kleiner Proben von je 100 μL verfolgt. Die Proben wurden jeweils auf eine ges. Lösung von NaCl (4 mL) gegeben, mit Hexan:EA (2:1, 2 \times 5 mL) extrahiert und über MgSO_4 getrocknet. Zum Entfernen der farbigen Metallspezies wurden die vereinigten Extrakte auf Kieselgel aufgetragen (0.5 \times 4 cm, NEt_3 -desakt. SiO_2) und mit Hexan:EA (2:1, 5 mL) eluiert. Nach vollständigem Entfernen des Lösungsmittels

am RV wurde der Rückstand in *n*-Heptan:DCM (6:1, 1 mL) gelöst und vor der HPLC-Analytik nochmals mittels eines Spritzenfilters gereinigt.

HPLC: AD-H, *n*-Heptan:IPA (97:3), 1.0 mL/min, 20 °C, 254 nm, $t_R = 14.6$ min (R_{Ed}), 16.5 min (S_{Ed}), 31.5 min (R_{Prod}), 38.3 min (S_{Prod}).

Zur Auswertung der HPLC-Daten wurde für jede Probe der Umsatz nach Gleichung [4] aus dem Verhältnis von Produkt zu Edukt unter Berücksichtigung der Katalysatorbeladung errechnet.

$$[4] \quad \text{korr. Umsatz [\%]} = \text{Katalysatormenge [\%]} + 100 \left/ \left(\frac{(\epsilon_{\text{Produkt}} / \epsilon_{\text{Edukt}})(R_{\text{Edukt}} + S_{\text{Edukt}})}{(R_{\text{Produkt}} + S_{\text{Produkt}})} + 1 \right) \right.$$

Dazu musste zusätzlich einmalig das Absorptionsverhältnis von Produkt zu Edukt $\epsilon_{\text{Prod}}/\epsilon_{\text{Ed}}$ bestimmt werden. Hierfür wurden zehn Mischungen aus elementaranalysenreinem racemischen Produkt und Edukt bereitet und unter den identischen HPLC-Bedingungen analysiert.

Einwaage [mg]		HPLC: Fläche [%]		HPLC: Fläche [%]		$\epsilon_{\text{Prod}}/\epsilon_{\text{Ed}}$
Edukt	Produkt	Edukt (R)	Edukt (S)	Produkt (R)	Produkt (S)	
2.4165	2.4910	26.16	26.18	23.83	23.83	0.91145
3.6515	1.1712	38.94	38.97	11.04	11.05	0.91210
2.1436	2.6204	23.87	23.90	26.09	26.14	0.92287
2.0215	2.5646	23.62	23.49	26.44	26.45	0.91309
4.6619	1.1764	40.85	40.93	9.12	9.10	0.91098
3.9762	1.9293	35.01	35.09	14.97	14.93	0.90703
2.5976	2.4463	27.36	27.38	22.74	22.52	0.90588
2.6721	2.4728	27.62	27.56	22.32	22.50	0.90563
1.4869	2.9215	18.42	18.44	31.56	31.59	0.89969
4.3996	1.8838	36.26	36.29	13.71	13.73	0.91143

Aus den erhaltenen HPLC-Daten folgt: $\epsilon_{\text{Prod}}/\epsilon_{\text{Ed}} = 0.910 \pm 0.006$.

Die Reaktion wurde zweimal durchgeführt und analysiert. Aufgrund der guten Übereinstimmung beider Messreihen wurden diese in einem gemeinsamen Diagramm ausgewertet.

1. Messreihe

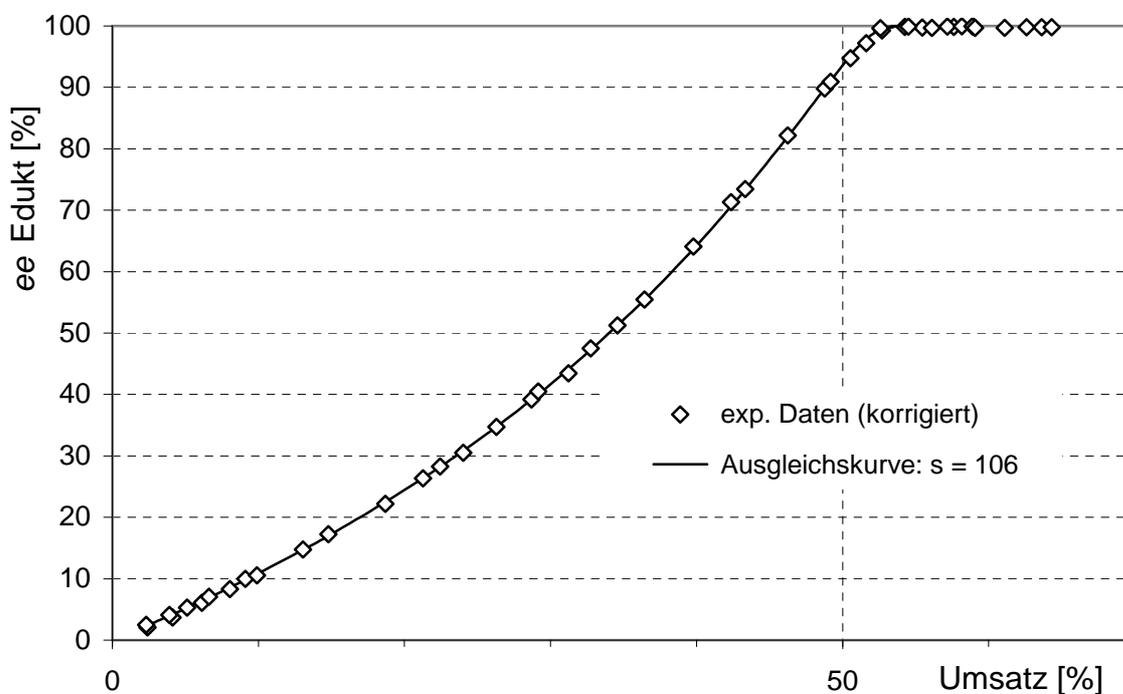
Zeit t [min]	Fläche Edukt (R)	Fläche Edukt (S)	Edukt- ee [%]	Fläche Produkt (R)	Fläche Produkt (S)	Produkt- ee [%]	Umsatz [%]	korr. Umsatz
0.5	43.27	45.50	2.5	0.00	0.3	–	0.3	2.3
2	42.03	45.64	4.1	0.04	1.50	94.8	1.9	3.9
3.5	41.02	45.63	5.3	0.07	2.47	94.5	3.1	5.1
5	39.67	45.72	7.1	0.09	3.66	95.2	4.6	6.6
8	37.52	45.85	10.0	0.14	5.67	95.2	7.1	9.1
15	32.58	46.15	17.2	0.20	10.31	96.2	12.8	14.8
25	25.86	46.25	28.3	0.33	16.53	96.1	20.4	22.4
35	19.76	46.67	40.5	0.43	22.12	96.2	27.1	29.1
60	7.89	47.07	71.3	0.68	33.17	96.0	40.3	42.3
80	2.22	46.69	90.9	0.76	38.99	96.2	47.1	49.1
100	0.17	45.63	99.3	0.89	41.96	95.8	50.7	52.7
120	0.02	44.17	99.9	0.81	43.64	96.4	52.5	54.5
140	0.07	42.69	99.7	0.85	45.06	96.3	54.1	56.1
160	0.03	41.44	99.9	0.87	46.40	96.3	55.6	57.6
180	0.02	40.15	99.9	0.92	47.45	96.2	56.9	58.9
210	0.06	38.23	99.7	1.02	49.33	95.9	59.1	61.1
240	0.04	36.87	99.8	0.95	50.72	96.3	60.6	62.6
270	0.04	35.95	99.8	1.04	51.58	96.0	61.6	63.6
300	0.04	35.29	99.8	0.99	52.16	96.3	62.3	64.3

2. Messreihe

Zeit t [min]	Fläche Edukt (R)	Fläche Edukt (S)	Edukt- ee [%]	Fläche Produkt (R)	Fläche Produkt (S)	Produkt- ee [%]	Umsatz [%]	korr. Umsatz
0.5	34.42	35.88	2.1	0.00	0.26	–	0.4	2.4
2	32.82	35.34	3.7	0.02	1.32	97.0	2.1	4.1
4	31.34	35.39	6.1	0.03	2.58	97.7	4.1	6.1
6	29.95	35.38	8.3	0.06	3.77	96.9	6.0	8.0
8	28.82	35.62	10.6	0.08	4.95	96.8	7.9	9.9
12	26.50	35.66	14.7	0.12	6.90	96.6	11.0	13.0
20	22.75	35.71	22.2	0.19	10.46	96.4	16.7	18.7
25	20.96	35.94	26.3	0.24	12.12	96.1	19.3	21.3
30	19.00	35.67	30.5	0.26	13.80	96.3	22.0	24.0
35	17.34	35.80	34.7	0.29	15.23	96.3	24.3	26.3
40	15.71	35.97	39.2	0.34	16.78	96.0	26.7	28.7
45	14.07	35.69	43.4	0.35	18.35	96.3	29.2	31.2
50	12.87	36.15	47.5	0.42	19.39	95.8	30.7	32.7
55	11.63	36.08	51.2	0.43	20.55	95.9	32.6	34.6
60	10.30	35.97	55.5	0.44	21.68	96.0	34.4	36.4
70	7.89	36.07	64.1	0.48	23.82	96.0	37.8	39.8
80	5.53	36.12	73.4	0.55	26.16	95.9	41.3	43.3
90	3.54	36.22	82.2	0.59	28.12	95.9	44.2	46.2
100	1.94	36.18	89.8	0.59	29.90	96.1	46.8	48.8
110	0.96	35.64	94.8	0.67	30.75	95.7	48.5	50.5
120	0.50	35.43	97.2	0.67	31.53	95.8	49.6	51.6
140	0.06	35.34	99.7	0.73	32.24	95.6	50.6	52.6
160	0.03	34.01	99.8	0.74	33.16	95.6	52.2	54.2
180	0.04	33.95	99.8	0.75	34.76	95.8	53.4	55.4
210	0.02	32.22	99.9	0.76	35.36	95.8	55.2	57.2
240	0.01	31.38	99.9	0.79	35.81	95.7	56.1	58.1
270	0.01	30.76	99.9	0.79	36.15	95.7	56.9	58.9
300	0.05	30.56	99.7	0.83	36.19	95.5	57.0	59.0

Die beiden experimentell bestimmten Größen Enantiomerenüberschuss des Edukts und der um die Katalysatorbeladung korrigierte Umsatz wurden gegeneinander aufgetragen. Hinsichtlich der relevanten Daten bis 53% Umsatz wurde mit SOLVER™ von MICROSOFT EXCEL™ die von [1] abgeleitete Funktionen [2] nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate angepasst. Funktion [2] entspricht der Umkehrfunktion von [1]. Damit folgt für die Selektivität des Liganden (*S,S,S,S*)-**33**: $s = 106 \pm 27$.

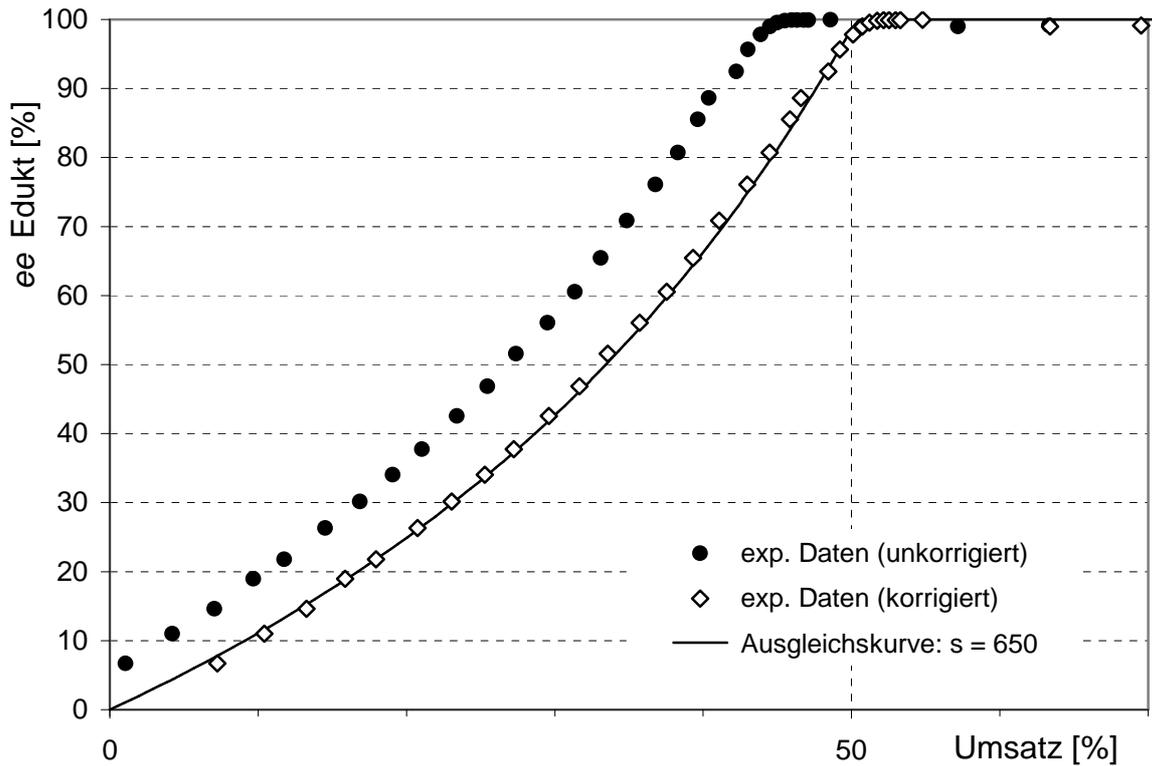
$$[1] \quad s = \frac{\ln \left[\left(1 - \frac{\text{Umsatz}}{100} \right) \left(1 - \frac{ee_{\text{Edukt}}}{100} \right) \right]}{\ln \left[\left(1 - \frac{\text{Umsatz}}{100} \right) \left(1 + \frac{ee_{\text{Edukt}}}{100} \right) \right]} \quad [2] \quad \text{Umsatz} [\%] = 100 \cdot \left[1 - \frac{\left(1 - \frac{ee_{\text{Edukt}}}{100} \right)^{1/s-1}}{\left(1 + \frac{ee_{\text{Edukt}}}{100} \right)^{1/s-1}} \right]$$



Wiederholung mit 6.2 mol% des Liganden (*S,S,S,S*)-**33**

Ligand (*S,S,S,S*)-**33** wurde nochmals wie oben beschrieben untersucht. Abweichend davon wurde jedoch die Katalysatormenge auf 6.2 mol% und das Toluolgesamtvolmen auf 12 mL erhöht. Zur vollständigen Komplexierung des in Toluol unlöslichen Palladium-Vorläufers war dabei vierstündiges Rühren bei RT nötig. Die erhaltenen Daten wurden zum Vergleich mit und ohne die Umsatzkorrektur gegen den Enantiomerenüberschuss des Edukts aufgetragen. Die Auswertung der korrigierten Daten nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate lieferte für die Selektivität des Liganden **33**: $s = 650 \pm 500$.

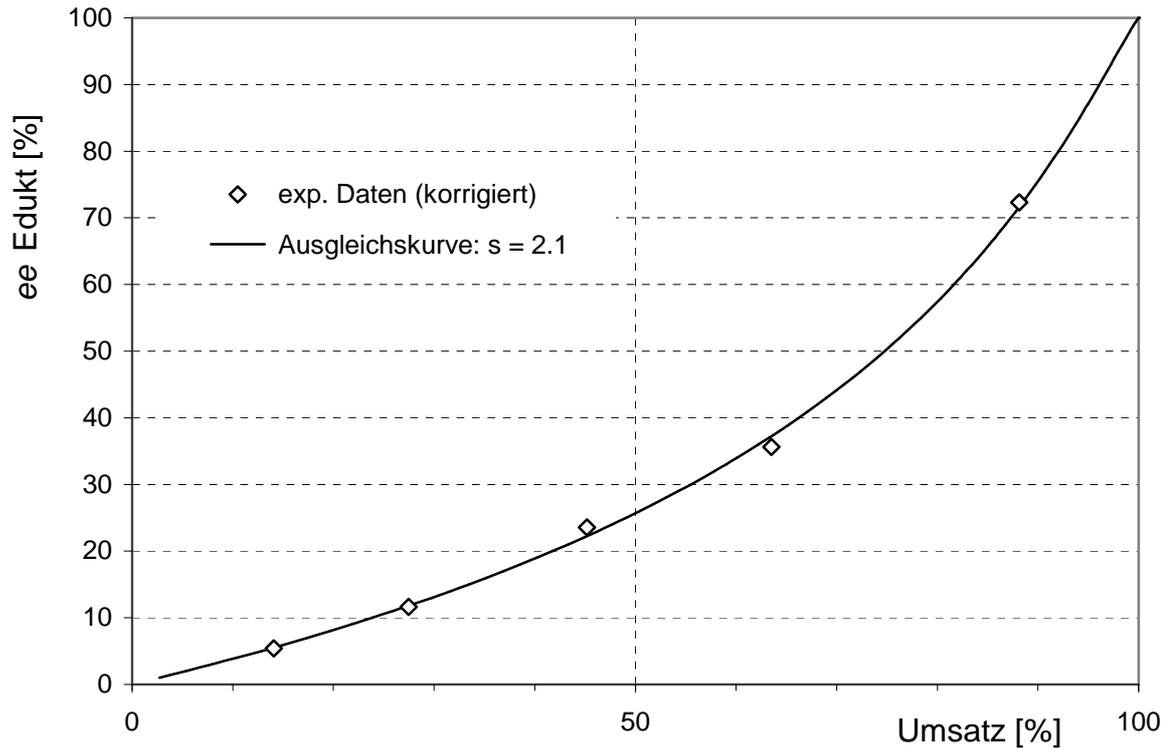
Zeit t [min]	Fläche Edukt (R)	Fläche Edukt (S)	Edukt- ee [%]	Fläche Produkt (R)	Fläche Produkt (S)	Produkt- ee [%]	Umsatz [%]	korr. Umsatz
1.0	46.17	52.82	6.7	–	0.96	–	1.1	7.3
3.0	42.79	53.36	11.0	0.02	3.83	99.0	4.2	10.4
5.0	39.93	53.61	14.6	0.04	6.43	98.8	7.1	13.3
7.0	36.92	54.20	19.0	0.04	8.84	99.1	9.7	15.9
9.0	34.88	54.31	21.8	0.04	10.77	99.3	11.8	18.0
11.5	31.91	54.69	26.3	0.05	13.35	99.3	14.5	20.7
14.0	29.49	54.93	30.1	0.05	15.53	99.4	16.9	23.1
16.5	27.15	55.18	34.0	0.06	17.61	99.3	19.1	25.3
19.0	25.05	55.43	37.7	0.07	19.45	99.3	21.0	27.2
21.5	22.48	55.77	42.5	0.09	21.66	99.2	23.4	29.6
24.5	20.27	56.02	46.9	0.10	23.61	99.2	25.5	31.7
27.5	18.02	56.43	51.6	0.09	25.46	99.3	27.4	33.6
30.5	15.91	56.49	56.0	0.10	27.49	99.3	29.5	35.7
33.5	13.93	56.72	60.6	0.11	29.25	99.3	31.3	37.5
36.5	11.91	57.04	65.5	0.11	30.95	99.3	33.1	39.3
40.0	9.80	57.44	70.9	0.12	32.64	99.3	34.9	41.1
43.5	7.82	57.56	76.1	0.14	34.48	99.2	36.8	43.0
47.0	6.17	57.74	80.7	0.14	35.95	99.2	38.3	44.5
50.5	4.53	58.05	85.5	0.14	37.28	99.3	39.7	45.9
54.0	3.52	58.34	88.6	0.14	38.00	99.3	40.4	46.6
58.0	2.27	57.78	92.4	0.16	39.79	99.2	42.2	48.4
62.0	1.29	57.98	95.6	0.15	40.58	99.3	43.0	49.2
66.0	0.63	57.78	97.8	0.15	41.43	99.3	43.9	50.1
70.0	0.30	57.49	99.0	0.17	42.04	99.2	44.5	50.7
74.0	0.13	57.19	99.5	0.17	42.51	99.2	45.0	51.2
78.5	0.05	56.75	99.8	0.17	43.02	99.2	45.5	51.7
83.0	0.03	56.34	99.9	0.18	43.46	99.2	46.0	52.2
87.5	0.02	55.99	99.9	0.18	43.81	99.2	46.3	52.5
92.0	0.02	55.54	99.9	0.19	44.25	99.1	46.8	53.0
96.5	0.03	55.21	99.9	0.17	44.59	99.2	47.1	53.3
110	0.01	53.74	100.0	0.18	46.06	99.2	48.6	54.8
220	0.23	44.99	99.0	0.23	54.75	99.2	57.2	63.4
2880	0.17	38.72	99.1	0.32	60.78	99.0	63.3	69.5



Ligand 30

Der PHOX-Ligand **30** wurde analog der für Ligand **33** beschriebenen Methodik untersucht. Die Auswertung der erhaltenen Daten nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate lieferte für die Selektivität des Liganden **30**: $s = 2.1 \pm 0.2$.

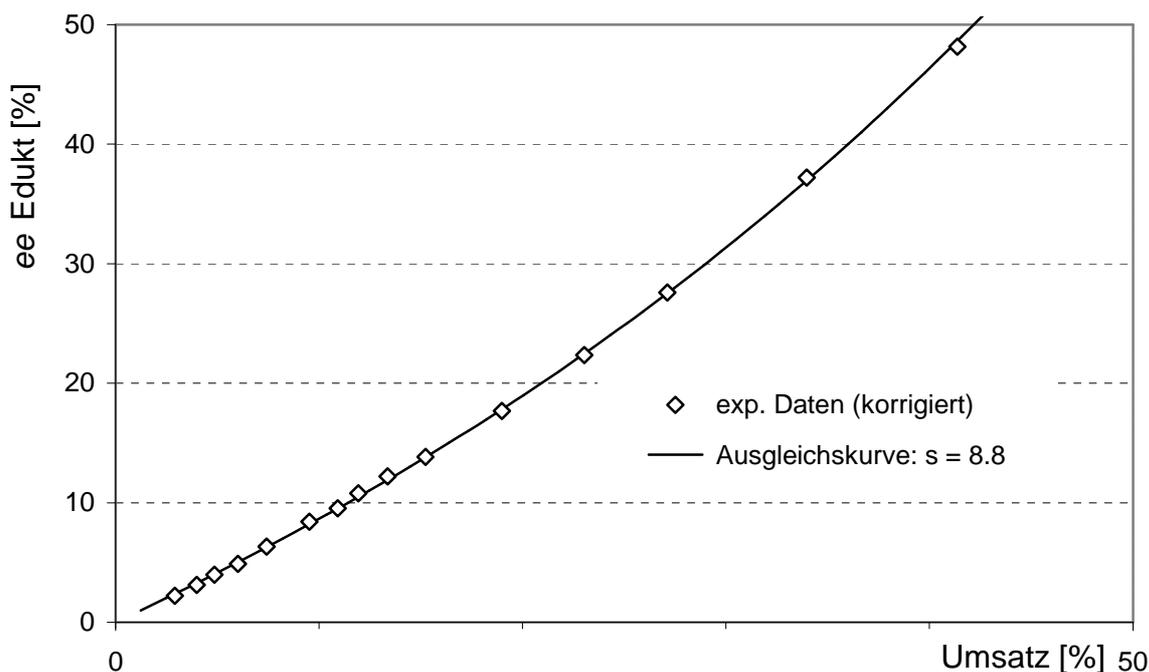
Zeit t [min]	Fläche Edukt (R)	Fläche Edukt (S)	Edukt- ee [%]	Fläche Produkt (R)	Fläche Produkt (S)	Produkt- ee [%]	Umsatz [%]	Korr. Umsatz
5	42.05	46.84	5.4	0.05	11.06	99.1	12.1	14.1
10	33.69	42.58	11.7	0.26	23.47	97.8	25.5	27.5
15	22.59	36.52	23.6	0.55	40.34	97.3	43.2	45.2
20	13.11	27.62	35.6	0.87	58.40	97.1	61.5	63.5
30	2.08	12.96	72.3	1.48	83.48	96.5	86.1	88.1



Ligand 31

Der Ligand **31** wurde analog der für **33** beschriebenen Methodik untersucht. Die Auswertung der erhaltenen Daten nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate lieferte für die Selektivität des Liganden **31**: $s = 8.8 \pm 0.7$.

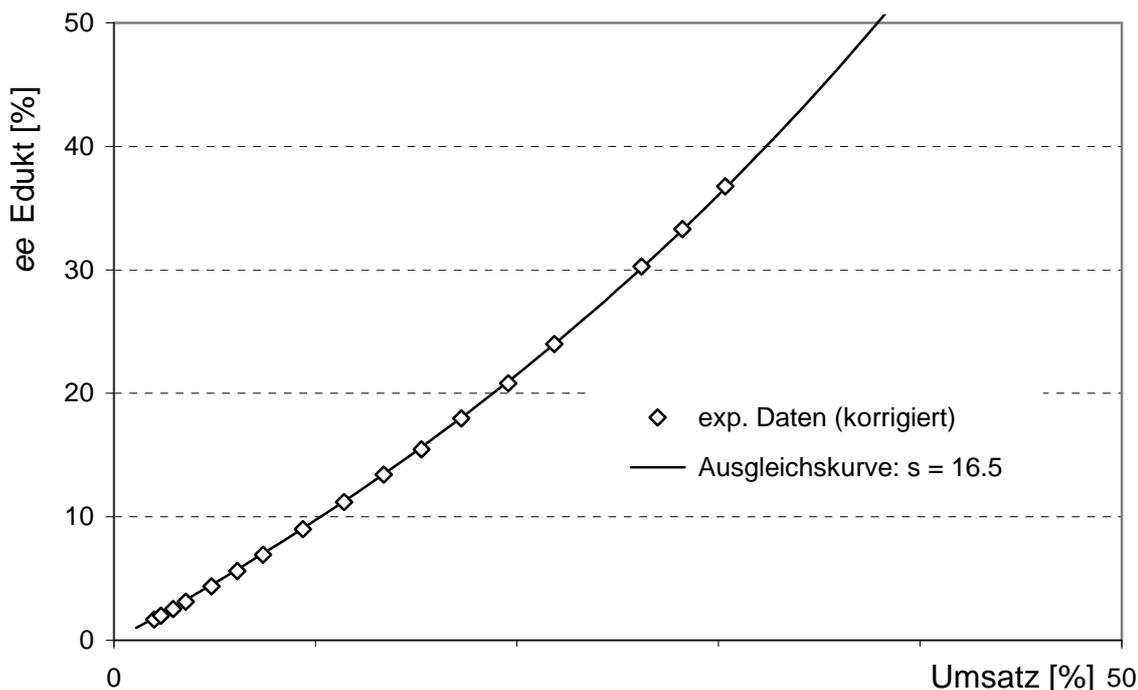
Zeit t [min]	Fläche Edukt (R)	Fläche Edukt (S)	Edukt- ee [%]	Fläche Produkt (R)	Fläche Produkt (S)	Produkt- ee [%]	Umsatz [%]	korr. Umsatz
15	38.78	40.53	2.2	0.09	0.58	73.1	0.9	2.9
25	38.12	40.58	3.1	0.34	1.12	53.4	2.0	4.0
35	37.36	40.45	4.0	0.37	1.72	64.6	2.9	4.9
45	36.78	40.57	4.9	0.58	2.36	60.5	4.0	6.0
60	35.94	40.80	6.3	0.64	3.36	68.0	5.4	7.4
80	34.45	40.78	8.4	0.80	4.78	71.3	7.5	9.5
90	33.25	40.25	9.5	1.09	5.46	66.7	8.9	10.9
100	32.67	40.57	10.8	1.13	6.22	69.3	9.9	11.9
110	32.29	41.27	12.2	1.41	7.17	67.1	11.4	13.4
120	30.87	40.79	13.8	1.46	8.48	70.6	13.2	15.2
140	28.29	40.44	17.7	2.04	10.76	68.1	17.0	19.0
160	24.90	39.23	22.3	2.40	13.15	69.1	21.0	23.0
180	22.10	38.95	27.6	2.84	15.80	69.5	25.1	27.1
210	17.48	38.19	37.2	3.69	20.11	69.0	31.9	33.9
240	12.95	37.02	48.2	4.62	24.91	68.7	39.3	41.3



Ligand 32

Der Ligand **32** wurde analog der für **33** beschriebenen Methodik untersucht. Abweichend davon wurden jedoch nur 1.6 mol% Katalysator verwendet. Die Auswertung der erhaltenen Daten nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate lieferte für die Selektivität des Liganden **32**: $s = 16.5 \pm 1.5$.

Zeit t [min]	Fläche Edukt (R)	Fläche Edukt (S)	Edukt- ee [%]	Fläche Produkt (R)	Fläche Produkt (S)	Produkt- ee [%]	Umsatz [%]	korr. Umsatz
3	38.14	39.44	1.7	0.02	0.27	86.2	0.4	2.0
6.5	38.18	39.74	2.0	0.03	0.50	88.7	0.7	2.3
10	37.71	39.67	2.5	0.05	0.91	89.6	1.3	2.9
15	37.04	39.43	3.1	0.08	1.32	88.6	2.0	3.6
25	36.09	39.38	4.4	0.12	2.18	89.6	3.2	4.8
35	35.29	39.49	5.6	0.18	3.04	88.8	4.5	6.1
45	34.30	39.41	6.9	0.22	3.91	89.3	5.8	7.4
60	33.07	39.61	9.0	0.31	5.27	88.9	7.8	9.4
75	31.36	39.27	11.2	0.39	6.61	88.9	9.8	11.4
90	30.25	39.62	13.4	0.48	8.01	88.7	11.8	13.4
105	28.90	39.48	15.5	0.55	9.30	88.8	13.7	15.3
120	27.58	39.67	18.0	0.63	10.72	88.9	15.6	17.2
140	25.76	39.30	20.8	0.74	12.23	88.6	18.0	19.6
160	24.04	39.22	24.0	0.83	13.79	88.6	20.2	21.8
200	20.89	39.04	30.3	1.02	16.75	88.5	24.6	26.2
220	19.34	38.65	33.3	1.12	18.00	88.3	26.6	28.2
240	17.81	38.52	36.8	1.21	19.47	88.3	28.7	30.3



Ligand 124cc

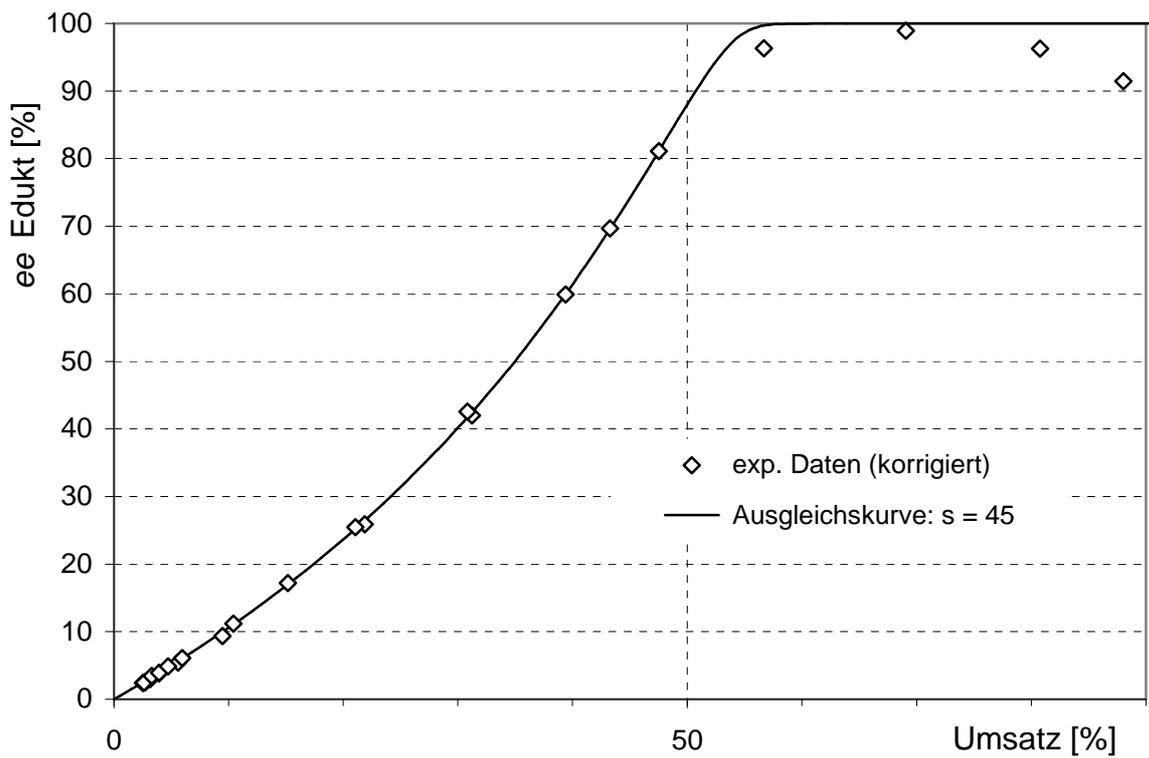
Der Ligand **124cc** wurde analog der für **33** beschriebenen Methodik untersucht. Es wurden zwei Katalysen durchgeführt und somit zwei Datensätze aufgenommen. Beide Messreihen wurden gemeinsam nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate ausgewertet und lieferten für die Selektivität des Liganden **124cc**: $s = 45 \pm 7$. Dabei wurden die Werte für $t = 72, 110, 135$ min der ersten und für $t = 144$ min der zweiten Messreihe wegen ihrer deutlichen Abweichung nicht berücksichtigt.

1. Messreihe

Zeit t [min]	Fläche Edukt (S)	Fläche Edukt (R)	Edukt- ee [%]	Fläche Produkt (S)	Fläche Produkt (R)	Produkt- ee [%]	Umsatz [%]	korr. Umsatz
0.5	42.48	40.49	2.4	0.41	–	–	0.5	2.5
1	42.45	40.37	2.5	0.55	–	–	0.7	2.7
2	42.31	40.26	2.5	0.54	–	–	0.7	2.7
4	42.51	40.07	3.0	0.88	–	–	1.2	3.2
8	42.52	39.39	3.8	1.49	–	–	2.0	4.0
12	42.61	38.22	5.4	2.67	0.07	94.9	3.6	5.6
20	42.33	35.09	9.4	5.53	0.15	94.7	7.5	9.5
36	42.66	25.11	25.9	14.85	0.44	94.2	19.9	21.9
45	42.82	17.49	42.0	21.93	0.73	93.6	29.2	31.2
72	38.68	0.73	(96.3)	42.06	1.21	94.4	54.7	(56.7)
110	18.40	0.35	(96.3)	62.09	1.19	96.2	78.8	(80.8)
135	7.83	0.35	(91.4)	44.91	0.93	95.9	86.0	(88.0)

2. Messreihe

Zeit t [min]	Fläche Edukt (S)	Fläche Edukt (R)	Edukt- ee [%]	Fläche Produkt (S)	Fläche Produkt (R)	Produkt- ee [%]	Umsatz [%]	korr. Umsatz
5	41.38	39.39	2.5	0.46	–	–	0.6	2.6
10	41.41	38.65	3.4	0.97	–	–	1.3	3.3
15	41.10	38.00	3.9	1.42	–	–	1.9	3.9
20	41.42	37.59	4.8	2.02	–	–	2.7	4.7
26	41.43	36.66	6.1	2.93	–	–	4.0	6.0
40	41.54	33.19	11.2	6.09	0.15	95.2	8.4	10.4
50	41.65	29.44	17.2	9.58	0.25	94.9	13.2	15.2
60	41.75	24.80	25.5	13.88	0.39	94.5	19.1	21.1
75	41.83	16.85	42.6	21.07	0.56	94.8	28.8	30.8
85	41.79	10.48	59.9	27.63	0.79	94.4	37.4	39.4
90	41.68	7.45	69.7	30.61	0.81	94.8	41.3	43.3
95	41.34	4.31	81.1	33.80	0.91	94.8	45.5	47.5
144	27.87	0.15	(98.9)	50.47	1.45	94.4	67.1	(69.1)



9.6 ESI-MS-Screening

9.6.1 Allgemeine Screening-Vorschrift

Der zu untersuchende Ligand wurde in der Glovebox mit einer äquimolaren Menge des Palladium-Precursors **107** in Toluol* ($c_{\text{Kat}} = 2.5 \text{ mM}$) gelöst und zur vollständigen Komplexierung 60 min bei RT gerührt. In Toluol unvollständig lösliche Komplexe wurden tropfenweise bis zum Erreichen einer klaren Lösung mit zusätzlichem DCM* versetzt. Weiterhin wurden Lösungen des Nukleophils **18** ($c_{\text{Nu}} = 10 \text{ mM}$) und des *pseudo*-racemischen Substrats ($c_{\text{S}} = 125 \text{ mM}$) in Toluol* angesetzt. Dabei bezieht sich die Substratkonzentration im Falle des Diphenylallylbenzoats auf die Summe der äquimolar eingesetzten Mengen an **21** und **22**. Substrate, die zusätzlich ein massenmarkiertes Regioisomer enthielten wurden als äquimolare Mischung aller drei massenmarkierten Isomere angesetzt. Die Konzentration des *pseudo-meso*-Substrats **137** betrug ebenfalls 125 mM. Sämtliche Lösungen wurden zum Abtrennen eventueller Partikel über Spritzenfilter in trockene 2 mL-Gläschen mit Septumschraubverschluss überführt.

Für die Screeningreaktion wurde die Katalysatorlösung (50 μL) in einem trockenen, unter Schutzgas verschlossenen 2 mL-Gläschen mit Septumschraubverschluss vorgelegt und nacheinander mit den Lösungen des Substrats (50 μL)¹ und des Nukleophils (12.5 μL) versetzt. Hierfür wurden Hamilton-1700RN-Spritzen mit besonders feinen Nadeln verwendet. Nach einer Reaktionszeit von ca. 60-120 s wurde eine Probe von ca. 4 μL entnommen, mit 1 mL DCM* verdünnt und via Direktinjektion auf einem MAT Finnigan LCQ unter milden Desolvationsbedingungen (Kapillartemperatur: 45 °C) analysiert. In den Fällen, in denen die Signale der Intermediate eine im Vergleich zum Präkatalysator sehr geringe Intensität aufwiesen, wurde der Umsatz durch nochmalige Zugabe von zusätzlichem Nukleophil (12.5 μL) weiter vorangetrieben und die resultierende Mischung erneut wie beschrieben analysiert.

¹ Abweichend hiervon wurde bei gleicher Katalysator- und Nukleophilmenge nur 25 μL der Tocopherol-analogen Substratlösung **174-175-176** verwendet.

9.6.2 Variante unter Verwendung von Malonester und BSA

Anstelle der Lösung des Nucleophils **18** ($c_{\text{Nu}} = 10 \text{ mM}$) wurde eine Lösung von BSA und Dimethylmalonester in Toluol ($c_{\text{BSA}} = 100 \text{ mM}$, $c_{\text{Malonester}} = 2.5 \text{ mM}$) verwendet. Die Probenentnahme und ESI-MS-Analyse erfolgte jedoch erst 60-120 min nach dem Reaktionsstart.

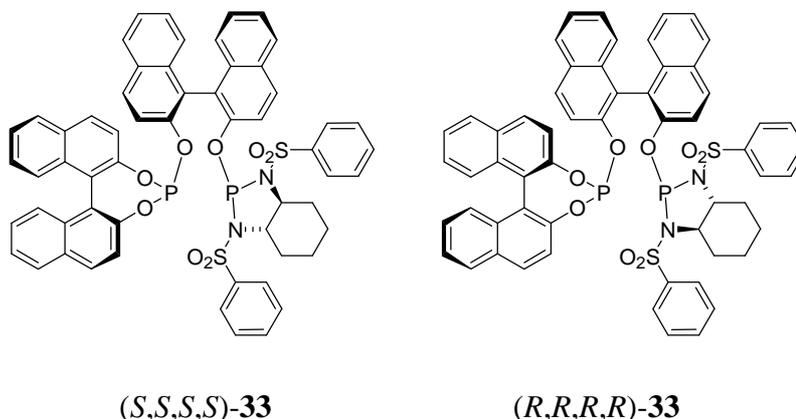
9.6.3 Screening von Mischungen

Die Screeningreaktion mit Katalysatormischungen wurde bei tiefer Temperatur analog der allgemeinen Vorschrift 9.6.1 durchgeführt. Dazu wurde das Reaktionsgefäß mit den vorgelegten Katalysator- und Substratlösungen 5 min bei $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ vorgekühlt und bei dieser Temperatur langsam mit der Nucleophilösung versetzt.

Beispiel: Screening der Liganden **36**, **77**, **78**, **82**, **81**

Präkatalysatoren: **MS** (ESI, $40 \text{ }^\circ\text{C}$, DCM): m/z (%) = 1199 (89, $[(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Pd}(\mathbf{81})]^+$), 1077 (100, $[(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Pd}(\mathbf{82})]^+$), 967 (85, $[(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Pd}(\mathbf{78})]^+$), 834 (85, $[(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Pd}(\mathbf{77})]^+$), 562 (92, $[(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Pd}(\mathbf{36})]^+$). Substratpaar (*S*)-**21**/*R*-**22**: **MS** (ESI, $40 \text{ }^\circ\text{C}$, DCM): m/z (%) = 1379 (35, $[(\text{Ph}-\text{C}_3\text{H}_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Et})\text{Pd}(\mathbf{81})]^+$), 1365 (31, $[(\text{Ph}-\text{C}_3\text{H}_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Me})\text{Pd}(\mathbf{81})]^+$), 1257 (47.8, $[(\text{Ph}-\text{C}_3\text{H}_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Et})\text{Pd}(\mathbf{82})]^+$), 1243 (5.6, $[(\text{Ph}-\text{C}_3\text{H}_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Me})\text{Pd}(\mathbf{82})]^+$), 1199 (13, $[(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Pd}(\mathbf{81})]^+$), 1147 (86, $[(\text{Ph}-\text{C}_3\text{H}_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Et})\text{Pd}(\mathbf{78})]^+$), 1133 (51, $[(\text{Ph}-\text{C}_3\text{H}_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Me})\text{Pd}(\mathbf{36})]^+$), 1077 (0, $[(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Pd}(\mathbf{82})]^+$), 1014 (100, $[(\text{Ph}-\text{C}_3\text{H}_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Et})\text{Pd}(\mathbf{77})]^+$), 1000 (75, $[(\text{Ph}-\text{C}_3\text{H}_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Me})\text{Pd}(\mathbf{77})]^+$), 967 (17, $[(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Pd}(\mathbf{78})]^+$), 834 (1, $[(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Pd}(\mathbf{77})]^+$), 742 (89, $[(\text{Ph}-\text{C}_3\text{H}_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Et})\text{Pd}(\mathbf{36})]^+$), 728 (95, $[(\text{Ph}-\text{C}_3\text{H}_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Me})\text{Pd}(\mathbf{36})]^+$), 562 (54, $[(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Pd}(\mathbf{36})]^+$). Substratpaar (*R*)-**21**/*S*-**22**: **MS** (ESI, $40 \text{ }^\circ\text{C}$, DCM): m/z (%) = 1379 (33, $[(\text{Ph}-\text{C}_3\text{H}_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Et})\text{Pd}(\mathbf{81})]^+$), 1369 (39, $[(\text{Ph}-\text{C}_3\text{H}_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Me})\text{Pd}(\mathbf{81})]^+$), 1257 (5.8, $[(\text{Ph}-\text{C}_3\text{H}_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Et})\text{Pd}(\mathbf{82})]^+$), 1243 (55.3, $[(\text{Ph}-\text{C}_3\text{H}_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Me})\text{Pd}(\mathbf{82})]^+$), 1199 (22, $[(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Pd}(\mathbf{81})]^+$), 1147 (48, $[(\text{Ph}-\text{C}_3\text{H}_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Et})\text{Pd}(\mathbf{78})]^+$), 1133 (100, $[(\text{Ph}-\text{C}_3\text{H}_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Me})\text{Pd}(\mathbf{36})]^+$), 1077 (0, $[(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Pd}(\mathbf{82})]^+$), 1014 (80, $[(\text{Ph}-\text{C}_3\text{H}_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Et})\text{Pd}(\mathbf{77})]^+$), 1000 (99, $[(\text{Ph}-\text{C}_3\text{H}_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Me})\text{Pd}(\mathbf{77})]^+$), 967 (13, $[(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Pd}(\mathbf{78})]^+$), 834 (1, $[(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Pd}(\mathbf{77})]^+$), 742 (55, $[(\text{Ph}-\text{C}_3\text{H}_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Et})\text{Pd}(\mathbf{36})]^+$), 728 (54, $[(\text{Ph}-\text{C}_3\text{H}_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Me})\text{Pd}(\mathbf{36})]^+$), 562 (96, $[(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Pd}(\mathbf{36})]^+$). Einzelscreening mit **82** und Substratpaar (*R*)-**21**/*S*-**22**: **MS** (ESI, $40 \text{ }^\circ\text{C}$, DCM): m/z (%) = 1257 (100, $[(\text{Ph}-\text{C}_3\text{H}_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Et})\text{Pd}(\mathbf{82})]^+$), 1243 (8.58, $[(\text{Ph}-\text{C}_3\text{H}_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Me})\text{Pd}(\mathbf{82})]^+$), 1077 (0, $[(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Pd}(\mathbf{82})]^+$). Abbildungen der Spektren s. Kap. 3.4, S. 61.

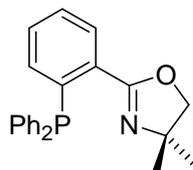
9.6.4 Screening eines racemischen Liganden



Eine äquimolare Mischung der beiden enantiomeren Liganden (S,S,S,S) -**33** (10.2 mg, 10.0 μmol) und (R,R,R,R) -**33** (10.2 mg, 10.0 μmol) wurde zum vollständigen Komplexieren 1 h mit dem Palladium-Precursor **107** (7.57 mg, 20.0 μmol) in Toluol* (8.00 mL) bei RT gerührt. Da der racemische Präkatalysator im Gegensatz zu seinem enantiomerenreinen Analogon in Toluol unvollständig gelöst war, wurde zusätzlich DCM* (ca. 2 mL) zugegeben. Für das Screening wurde eine scalemische Mischung der beiden *pseudoenantiomeren* Substrate (S) -**21** und (R) -**22** in einem Verhältnis von 25:75 in Toluol* ($c_S = 125 \text{ mM}$) sowie eine Lösung des Nucleophils **18** ($c_{\text{Nu}} = 10 \text{ mM}$) angesetzt. Die Screeningreaktion wurde bei $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ analog der allgemeinen Vorschriften 9.6.1 bzw. 9.6.3 durchgeführt.

MS (ESI, 40 $^\circ\text{C}$, DCM): m/z (%) = 1349 (68.6, $[(\text{Ph-C}_3\text{H}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-Et})\text{Pd}(\mathbf{33})]^+$), 1335 (56.4, $[(\text{Ph-C}_3\text{H}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-Me})\text{Pd}(\mathbf{33})]^+$), 1169 (100, $[(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Pd}(\mathbf{33})]^+$), 635 (98). Dies entspricht einem Verhältnis der Intermediate von 45:55.

Zu Vergleichszwecken wurde das Experiment mit dem achiralen Liganden **25** unter identischen Bedingungen wiederholt.

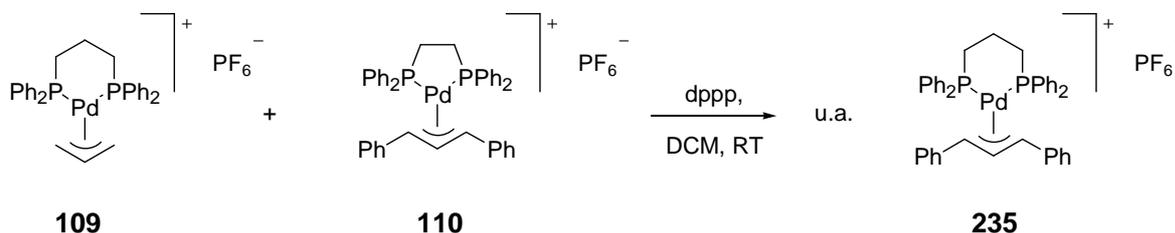


25

MS (ESI, 40 $^\circ\text{C}$, DCM): m/z (%) = 686 (68.6, $[(\text{Ph-C}_3\text{H}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-Et})\text{Pd}(\mathbf{25})]^+$), 672 (24.6, $[(\text{Ph-C}_3\text{H}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-Me})\text{Pd}(\mathbf{25})]^+$), 506 (100, $[(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Pd}(\mathbf{25})]^+$): Dies entspricht einem Verhältnis der Intermediate von 26:74.

9.7 Weitere ESI-MS-Experimente

9.7.1 Untersuchung der kinetischen Stabilität von Allylpalladium-Komplexen



Zwei Lösungen von **109** (10.0 μmol , 7.05 mg) und **110** (10.0 μmol , 8.43 mg) in je 0.700 mL CD_2Cl_2 wurden mittels ESI-MS und NMR analysiert (a). Anschließend wurden je 10.0 μL beider Lösungen gemischt und nach 1 min, 7 min und 14 min mittels ESI-MS analysiert (b). Weitere 500 μL beider Lösungen wurden in einem NMR-Röhrchen vereinigt und nach 4 h und 18 h bei RT mittels $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR untersucht (c). Sämtliche Spektren zeigten ausschließlich Signale der beiden Einzelkomponenten. Nun gab man in der Glovebox den Liganden dppp (8.24 μmol , 3.40 mg) zur NMR-Lösung, beließ die Lösung für 1 h bei RT und nahm erneut $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR- und ESI-MS-Spektren auf (d). Beide Spektren zeigten außer **109** und **110** zusätzliche Signale.

Analytische Daten: (a) **109**: MS (ESI, 45 °C, DCM): m/z (%) = 559 (100, M^+), 518 (4, $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_5]^+$). ^{31}P -NMR (162 MHz, CD_2Cl_2): δ = 7.9 (s) ppm. **110**: MS (ESI, 45 °C, DCM): m/z (%) = 697 (100, M^+), 504 (4, $[\text{M}-\text{PhC}_3\text{H}_3\text{Ph}]^+$). ^{31}P -NMR (162 MHz, CD_2Cl_2): δ = 47.4 (s) ppm. (b) MS (ESI, 45 °C, DCM, nach 14 min): m/z (%) = 697 (100, M_{110}^+), 559 (62, M_{109}^+), 518 (2, $[\text{M}_{109}-\text{C}_3\text{H}_5]^+$), 504 (1, $[\text{M}_{110}-\text{PhC}_3\text{H}_3\text{Ph}]^+$). (c) ^{31}P -NMR (162 MHz, CD_2Cl_2 , nach 18 h): δ = 6.9 (s), 47.4 (s) ppm (Verhältnis 0.97:1.00). (d) MS (ESI, 45 °C, DCM): m/z (%) = 711 (100, $[(\text{PhC}_3\text{H}_3\text{Ph})\text{Pd}(\text{dppp})]^+ = \text{M}_{235}^+$), 697 (95, M_{110}^+), 559 (82, M_{109}^+), 545 (11, $[(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Pd}(\text{dppe})]^+$), 518 (2, $[\text{Pd}(\text{dppp})]^+$), 504 (2, $[\text{Pd}(\text{dppe})]^+$). ^{31}P -NMR (162 MHz, CD_2Cl_2): relevante Signale bei δ = 6.9 (s, **109**), 7.3 (s, **235**), 47.4 (s, **110**) ppm (Verhältnis 1.00:0.79:0.65); weitere Signale bei δ = -18.3, -17.3, 4.1, 19.1, 30.5, 51.6, 56.2 ppm.

9.8 Dimerisierung von Allylpalladium-Komplexen

9.8.1 Detektion der Dimere im ESI-MS-Screening

Unter Verwendung des isolierten Allylkomplexes **188** wurde ein ESI-MS-Screening nach der allgemeinen Vorschrift 9.6.1 durchgeführt. Zusätzlich wurden alle im Reaktionsgemisch detektierten Spezies mit ESI-MS-Signalen oberhalb von $m/z = 900$ mittels MSMS untersucht.

MS (ESI, 40 °C, DCM): m/z (%) = 1635 (<1, $[(\text{Et-C}_6\text{H}_4\text{-C}_3\text{H}_3\text{Ph})\text{Pd}(\mathbf{34})]_2\text{SbF}_6^+$), 1621 (<1, $[(\text{Me-C}_6\text{H}_4\text{-C}_3\text{H}_3\text{Ph})\text{Pd}(\mathbf{34})]\{(\text{Et-C}_6\text{H}_4\text{-C}_3\text{H}_3\text{Ph})\text{Pd}(\mathbf{34})\}\text{SbF}_6^+$), 1607 (<1, $[(\text{Me-C}_6\text{H}_4\text{-C}_3\text{H}_3\text{Ph})\text{Pd}(\mathbf{34})]_2\text{SbF}_6^+$), 1456 (<1, $[(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Pd}(\mathbf{34})]\{(\text{Et-C}_6\text{H}_4\text{-C}_3\text{H}_3\text{Ph})\text{Pd}(\mathbf{34})\}\text{SbF}_6^+$), 1442 (<1, $[(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Pd}(\mathbf{34})]\{(\text{Me-C}_6\text{H}_4\text{-C}_3\text{H}_3\text{Ph})\text{Pd}(\mathbf{34})\}\text{SbF}_6^+$), 1277 (<1, $[(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Pd}(\mathbf{34})]_2\text{SbF}_6^+$), 1001 (3, $[(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Pd}_2(\mathbf{34})_2]^+$), 700 (22, $[(\text{Et-C}_6\text{H}_4\text{-C}_3\text{H}_3\text{Ph})\text{Pd}(\mathbf{34})]^+$), 686 (27, $[(\text{Me-C}_6\text{H}_4\text{-C}_3\text{H}_3\text{Ph})\text{Pd}(\mathbf{34})]^+$), 520 (100, $[(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Pd}(\mathbf{34})]^+$). **MSMS** (ESI, 40 °C, DCM, 1000±10, 22% Kollisionsenergie): m/z (%) = 1001 (100, $[(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Pd}_2(\mathbf{34})_2]^+$), 772 (18), 666 (9), 520 (30, $[(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Pd}(\mathbf{34})]^+$). **MSMS** (ESI, 40 °C, DCM, 1277±7, 12% Kollisionsenergie): m/z (%) = 1275 (46, $[(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Pd}(\mathbf{34})]_2\text{SbF}_6^+$), 520 (100, $[(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Pd}(\mathbf{34})]^+$). **MSMS** (ESI, 40°C, DCM, 1450±17, 20% Kollisionsenergie): m/z (%) = 1454 (49, $[(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Pd}(\mathbf{34})]\{(\text{Et-C}_6\text{H}_4\text{-C}_3\text{H}_3\text{Ph})\text{Pd}(\mathbf{34})\}\text{SbF}_6^+$), 1441 (49, $[(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Pd}(\mathbf{34})]\{(\text{Me-C}_6\text{H}_4\text{-C}_3\text{H}_3\text{-Ph})\text{Pd}(\mathbf{34})\}\text{SbF}_6^+$), 700 (98, $[(\text{Et-C}_6\text{H}_4\text{-C}_3\text{H}_3\text{Ph})\text{Pd}(\mathbf{34})]^+$), 686 (100, $[(\text{Me-C}_6\text{H}_4\text{-C}_3\text{H}_3\text{Ph})\text{Pd}(\mathbf{34})]^+$), 520 (45, $[(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Pd}(\mathbf{34})]^+$). **MSMS** (ESI, 40 °C, DCM, 1622±22, 21% Kollisionsenergie): m/z (%) = 1636 (41, $[(\text{Et-C}_6\text{H}_4\text{-C}_3\text{H}_3\text{Ph})\text{Pd}(\mathbf{34})]_2\text{SbF}_6^+$), 1623 (100, $[(\text{Me-C}_6\text{H}_4\text{-C}_3\text{H}_3\text{Ph})\text{Pd}(\mathbf{34})]\{(\text{Et-C}_6\text{H}_4\text{-C}_3\text{H}_3\text{Ph})\text{Pd}(\mathbf{34})\}\text{SbF}_6^+$), 1606 (56, $[(\text{Me-C}_6\text{H}_4\text{-C}_3\text{H}_3\text{Ph})\text{Pd}(\mathbf{34})]_2\text{SbF}_6^+$), 699 (31, $[(\text{Et-C}_6\text{H}_4\text{C}_3\text{H}_3\text{Ph})\text{Pd}(\mathbf{34})]^+$), 686 (41, $[(\text{Me-C}_6\text{H}_4\text{-C}_3\text{H}_3\text{Ph})\text{Pd}(\mathbf{34})]^+$).

Abbildung der Spektren: s. Abbildungen 64-66, S. 120ff.

Anschließend wurde das Experiment nochmals unter Verwendung des isolierten Allylkomplexes **193** wiederholt und das Signal bei $m/z = 1153$ mittels MSMS untersucht.

MS (ESI, 40 °C, DCM): m/z (%) = 1153 (1, $[(\text{PhC}_3\text{H}_3\text{Ph})\text{Pd}_2(\mathbf{34})_2]^+$), 700 (50, $[(\text{Et-C}_6\text{H}_4\text{-C}_3\text{H}_3\text{Ph})\text{Pd}(\mathbf{34})]^+$), 686 (51, $[(\text{Me-C}_6\text{H}_4\text{-C}_3\text{H}_3\text{Ph})\text{Pd}(\mathbf{34})]^+$), 672 (100, $[(\text{PhC}_3\text{H}_3\text{Ph})\text{Pd}(\mathbf{34})]^+$), 243 (16, $[\text{Na}(15\text{-c-}5)]^+$). **MSMS** (ESI, 40 °C, DCM, 1152±15, 25% Kollisionsenergie): m/z (%) = 1153 (100, $[(\text{PhC}_3\text{H}_3\text{Ph})\text{Pd}_2(\mathbf{34})_2]^+$), 960 (3, $[\text{Pd}_2(\mathbf{34})_2]^+$),

780 (86, $[(\text{PhC}_3\text{H}_3\text{Ph})\text{Pd}_2(\mathbf{34})]^+$), 672 (34, $[(\text{PhC}_3\text{H}_3\text{Ph})\text{Pd}(\mathbf{34})]^+$). Abbildung der Spektren: s. Abbildungen 68, 69, S. 124.

9.8.2 Palladium-Dimere in einer Katalyse

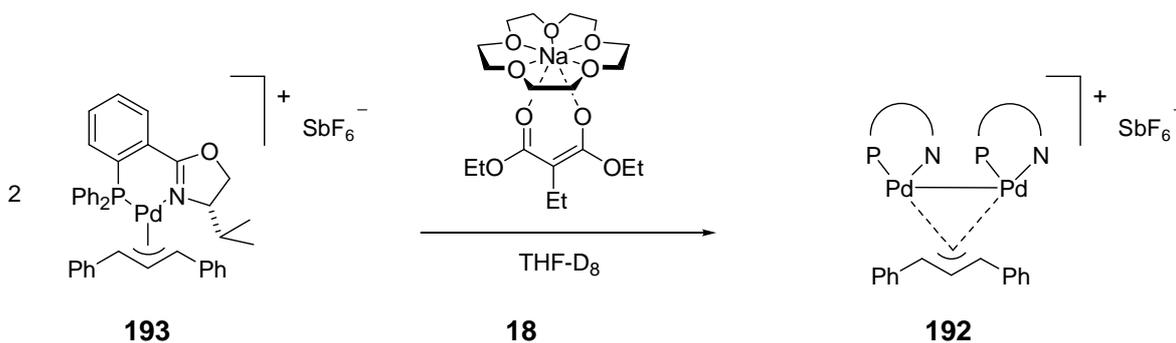
Der PHOX-Ligand **34** (4.85 mg, 13.0 μmol , 2.6 mol%) wurde mit Allylpalladiumchlorid-Dimer (1.98 mg, 5.40 μmol , 2.0 mol%) zur vollständigen Komplexierung 1 h in DCM* (1 mL) bei RT gerührt. Der blassgelben Lösung wurde eine kleine Probe (1 μL) entnommen und nach Verdünnen mit DCM* (1 mL) mittels ESI-MS analysiert. In einem zweiten Schlenkgefäß wurde racemisches Substrat **8** (157 mg, 500 μmol) in DCM* (1.0 mL) gelöst und mit einer Spatelspitze KOAc versetzt. Die Reaktion wurde durch die zeitgleiche Zugabe einer dritten Lösung von Dimethylmalonsäureester (171 μL , 1.50 mmol) und BSA (367 μL , 1.50 mmol) in DCM* (1.0 mL) und der Katalysatorlösung gestartet ($t = 0$ min). Die anfänglich blassgelbe Färbung der Reaktionslösung änderte sich im Laufe der nächsten 30 min langsam nach orange. Nach 0.5, 1, 2, 4, 8, 15, 25, 35 und 55 Minuten wurden dem Gemisch zeitgleich je zwei kleine Proben (100 und 50 μL) entnommen. Die größere Probe wurde aufbereitet, wie unter 9.5.2 beschrieben und mittels HPLC untersucht. Die kleinere Probe wurde zunächst in flüssigem Stickstoff aufbewahrt und erst unmittelbar vor der ESI-MS-Analytik durch Zugabe von DCM* (1 mL) aufgetaut und verdünnt.

HPLC: AD-H, *n*-Heptan:IPA (97:3), 1.0 mL/min, 20 °C, 254 nm, $t_{\text{R}} = 14.6$ min (R_{Ed}), 16.5 min (S_{Ed}), 31.5 min (R_{Prod}), 38.3 min (S_{Prod}). Verbrauch des Eduktes (errechnet mit [4], s. S. 242) nach 0.5, 1, 2, 4, 8, 15, 25, 35 und 55 min: 1%, 2%, 4%, 10%, 32%, 69%, 100%, 100%, 100%.

MS (ESI, 40 °C, DCM): Präkatalysator: m/z (%) = 809 (15, $[\text{Cu}(\mathbf{34})_2]^+$, dimerer Komplex des überschüssigen freien Liganden mit einer Kupfer-Verunreinigung des Spektrometers), 520 (100, $[(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Pd}(\mathbf{34})]^+$). Probe nach $t = 0.5$ min: m/z (%) = 1001 (2, $[(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Pd}_2(\mathbf{34})_2]^+$), 809 (21, $[\text{Cu}(\mathbf{34})_2]^+$, s.o.), 672 (40, $[(\text{PhC}_3\text{H}_3\text{Ph})\text{Pd}(\mathbf{34})]^+$), 520 (100, $[(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Pd}(\mathbf{34})]^+$). Probe nach $t = 1$ min: m/z (%) = 1001 (5, $[(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Pd}_2(\mathbf{34})_2]^+$), 809 (27, $[\text{Cu}(\mathbf{34})_2]^+$, s.o.), 672 (86, $[(\text{PhC}_3\text{H}_3\text{Ph})\text{Pd}(\mathbf{34})]^+$), 520 (100, $[(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Pd}(\mathbf{34})]^+$). Probe nach $t = 2$ min: m/z (%) = 1001 (14, $[(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Pd}_2(\mathbf{34})_2]^+$), 809 (31, $[\text{Cu}(\mathbf{34})_2]^+$, s.o.), 672 (100, $[(\text{PhC}_3\text{H}_3\text{Ph})\text{Pd}(\mathbf{34})]^+$), 520 (41, $[(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Pd}(\mathbf{34})]^+$). Probe nach $t = 4$ min: m/z (%) = 1001 (11, $[(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Pd}_2(\mathbf{34})_2]^+$), 809 (21, $[\text{Cu}(\mathbf{34})_2]^+$, s.o.), 672 (100, $[(\text{PhC}_3\text{H}_3\text{Ph})\text{Pd}(\mathbf{34})]^+$), 520 (14,

$[(C_3H_5)Pd(\mathbf{34})]^+$. Probe nach $t = 8$ min: m/z (%) = 1153 (3, $[(PhC_3H_3Ph)Pd_2(\mathbf{34})_2]^+$), 1001 (8, $[(C_3H_5)Pd_2(\mathbf{34})_2]^+$), 809 (37, $[Cu(\mathbf{34})_2]^+$, s.o.), 672 (100, $[(PhC_3H_3Ph)Pd(\mathbf{34})]^+$), 520 (4, $[(C_3H_5)Pd(\mathbf{34})]^+$). Probe nach $t = 15$ min: m/z (%) = 1153 (2, $[(PhC_3H_3Ph)Pd_2(\mathbf{34})_2]^+$), 1001 (1, $[(C_3H_5)Pd_2(\mathbf{34})_2]^+$), 809 (50, $[Cu(\mathbf{34})_2]^+$, s.o.), 672 (100, $[(PhC_3H_3Ph)Pd(\mathbf{34})]^+$), 652 (3), 608 (6), 520 (13, $[(C_3H_5)Pd(\mathbf{34})]^+$). Probe nach $t = 25$ min: m/z (%) = 1153 (40, $[(PhC_3H_3Ph)Pd_2(\mathbf{34})_2]^+$), 1089 (6), 1009 (12), 1001 (2, $[(C_3H_5)Pd_2(\mathbf{34})_2]^+$), 809 (100, $[Cu(\mathbf{34})_2]^+$, s.o.), 672 (28, $[(PhC_3H_3Ph)Pd(\mathbf{34})]^+$), 652 (19), 608 (14), 520 (34, $[(C_3H_5)Pd(\mathbf{34})]^+$). Probe nach $t = 35$ min: m/z (%) = 1153 (5, $[(PhC_3H_3Ph)Pd_2(\mathbf{34})_2]^+$), 1087 (11), 1008 (87), 1001 (3, $[(C_3H_5)Pd_2(\mathbf{34})_2]^+$), 809 (61, $[Cu(\mathbf{34})_2]^+$, s.o.), 672 (4, $[(PhC_3H_3Ph)Pd(\mathbf{34})]^+$), 520 (5, $[(C_3H_5)Pd(\mathbf{34})]^+$). Probe nach $t = 55$ min: m/z (%) = 1155 (2, $[(PhC_3H_3Ph)Pd_2(\mathbf{34})_2]^+$), 1089 (2), 1009 (100), 1001 (2, $[(C_3H_5)Pd_2(\mathbf{34})_2]^+$), 809 (41, $[Cu(\mathbf{34})_2]^+$, s.o.), 672 (3, $[(PhC_3H_3Ph)Pd(\mathbf{34})]^+$). **MSMS** (ESI, 40 °C, DCM, 1152 ± 7 , 29% Kollisionsenergie): m/z (%) = 1153 (16, $[(PhC_3H_3Ph)Pd_2(\mathbf{34})_2]^+$), 960 (5, $[Pd_2(\mathbf{34})_2]^+$), 780 (100, $[(PhC_3H_3Ph)Pd_2(\mathbf{34})]^+$), 672 (31, $[(PhC_3H_3Ph)Pd(\mathbf{34})]^+$). Probe nach $t = 30$ min: m/z (%) = 1153 (11, $[(PhC_3H_3Ph)Pd_2(\mathbf{34})_2]^+$), 1021 (9), 1007 (8), 809 (49, $[Cu(\mathbf{34})_2]^+$, s.o.), 672 (100, $[(PhC_3H_3Ph)Pd(\mathbf{34})]^+$), 652 (30), 520 (73, $[(C_3H_5)Pd(\mathbf{34})]^+$). **MSMS** (ESI, 40 °C, DCM, 1152 ± 7 , 28% Kollisionsenergie): m/z (%) = 1153 (40, $[(PhC_3H_3Ph)Pd_2(\mathbf{34})_2]^+$), 960 (3, $[Pd_2(\mathbf{34})_2]^+$), 780 (100, $[(PhC_3H_3Ph)Pd_2(\mathbf{34})]^+$), 672 (38, $[(PhC_3H_3Ph)Pd(\mathbf{34})]^+$); Abbildung der Spektren: s. Abbildung 70, S. 126.

9.8.3 ESI-MS-Titration



Einer klaren, gelben Lösung von **193** (20.0 μmol , 18.2 mg) in THF- D_8^* (500 μL) wurde eine Probe von 1 μL entnommen, mit THF* (1.00 mL) verdünnt und mittels ESI-MS analysiert. Nun gab man bei RT eine klare, farblose Lösung von **18** (28.0 μmol , 12.0 mg) in THF- D_8^* (700 μL) in kleinen Portionen (14 \times 50 μL) im Abstand von jeweils 5 min zu.

Nach jeder Zugabe ließ man die Mischung 2 min bei RT rühren, bevor die Probe für die ESI-MS-Analytik (1µL verdünnt in 1.00 mL THF*) entnommen wurde. Bei jeder Zugabe war eine Vertiefung der Gelbfärbung zu beobachten. Nach der letzten Zugabe wurde das Reaktionsgemisch mittels NMR untersucht.

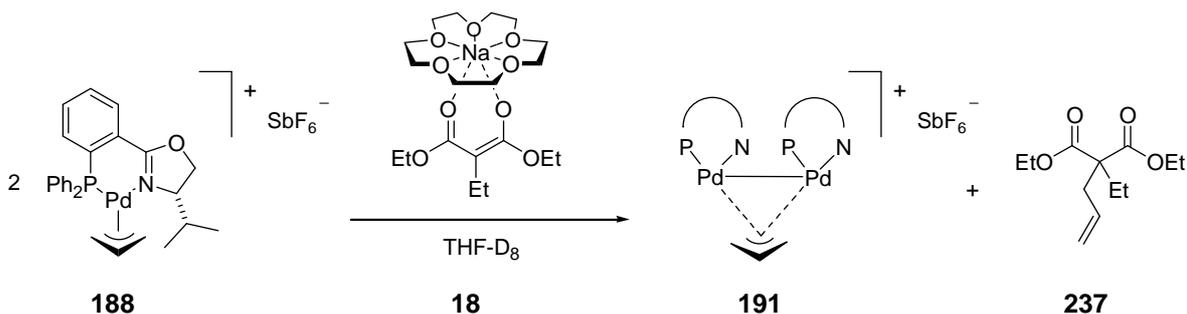
Analytische Daten in tabellarischer Form:

MS (ESI, 60 °C, THF): rel. Intensitäten bei m/z (%) =

m/z	Äquivalente Nukleophil														
	0.0	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1.0	1.1	1.2	1.3	1.4
668	3	3	3	3	2	1	1	1	1	1	0	0	1	0	0
669	2	2	2	2	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0
670	31	33	33	34	25	13	8	8	5	5	5	4	4	4	4
671	75	74	77	75	56	27	18	16	11	11	11	9	9	9	8
672	100	100	100	100	73	35	24	22	14	15	13	11	11	12	10
673	36	37	37	36	26	12	8	8	6	5	5	4	4	5	4
674	77	75	75	76	54	27	18	17	10	11	10	8	8	8	8
675	29	30	29	29	21	10	7	8	5	5	4	3	3	4	3
676	35	34	36	34	26	12	8	8	5	6	5	4	4	4	4
677	12	12	12	12	9	4	3	3	2	2	2	1	2	2	1
678	2	2	2	2	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
Summe Monomer	403	402	406	403	294	142	96	92	59	60	55	47	48	48	43
1140		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1141		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1
1142		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1
1143		0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1
1144		0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	2	1	1	1
1145		0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	2	2	3	2
1146		0	0	2	4	3	3	3	3	3	2	4	3	3	3
1147		1	1	4	8	9	9	10	9	8	10	8	8	9	9
1148		2	4	13	25	24	26	25	26	25	26	24	26	29	26
1149		5	9	29	56	56	56	57	57	58	59	58	57	56	58
1150		6	12	38	77	76	77	75	77	77	79	78	79	78	76
1151		7	14	46	88	84	87	88	86	91	89	86	87	88	89
1152		7	13	44	87	84	87	85	88	85	89	87	87	90	88
1153		8	14	51	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
1154		6	11	36	70	68	71	72	72	72	71	71	73	73	69
1155		6	10	36	70	70	71	70	70	72	71	71	74	72	72
1156		3	5	20	37	36	37	36	38	38	39	37	38	39	36
1157		3	5	15	30	31	31	29	31	30	30	31	29	31	29
1158		1	2	8	15	15	15	16	15	14	16	16	16	15	15
1159		1	2	4	8	8	8	9	8	9	9	9	8	9	9
1160		0	1	2	4	4	4	4	4	3	3	4	4	4	3
1161		0	0	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1
Summe Dimer		57	103	350	682	670	685	682	689	691	700	692	698	702	691
relativer Anteil Monomer	100	88	80	54	30	18	12	12	8	8	7	6	6	6	6
relativer Anteil Dimer	0	12	20	46	70	82	88	88	92	92	93	94	94	94	94

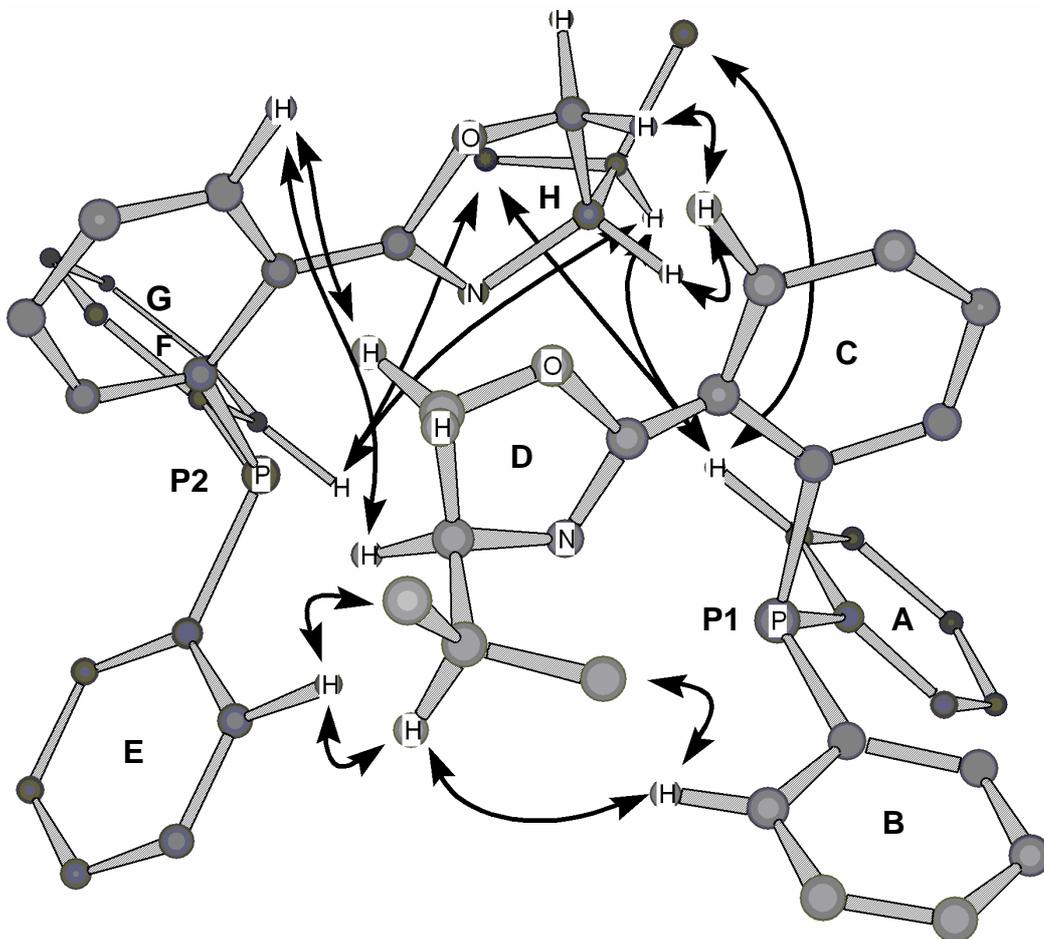
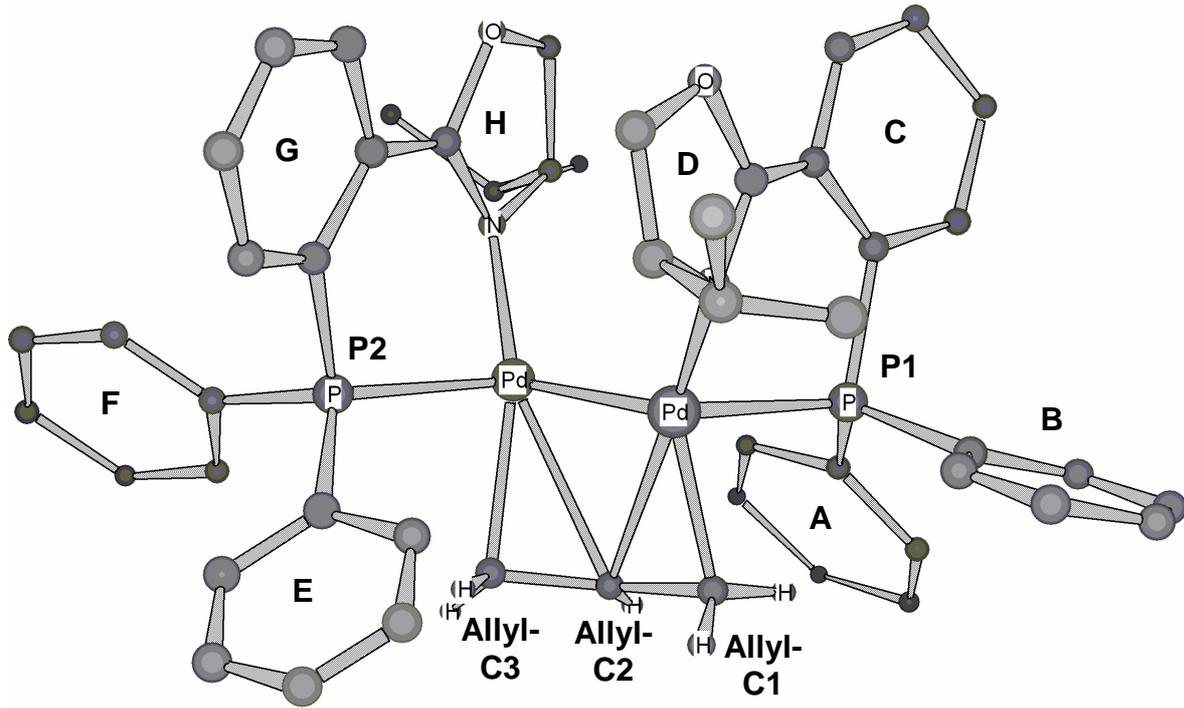
Probe nach Zugabe der 1.4 Äquivalente Nukleophil: $^{31}\text{P-NMR}$ (202 MHz, THF- D_8): $\delta = 8.5$ (d, $^3J_{\text{PP}} = 129$ Hz, 1 P), 12.1 (d, $^3J_{\text{PP}} = 129$ Hz, 1 P) ppm. Zusätzliche schwache Signale bei $\delta = 4.3$, 4.5, 25.8 ppm. Abbildung der ESI-MS- und NMR-Spektren: s. Abbildungen 71-73, S. 128f.

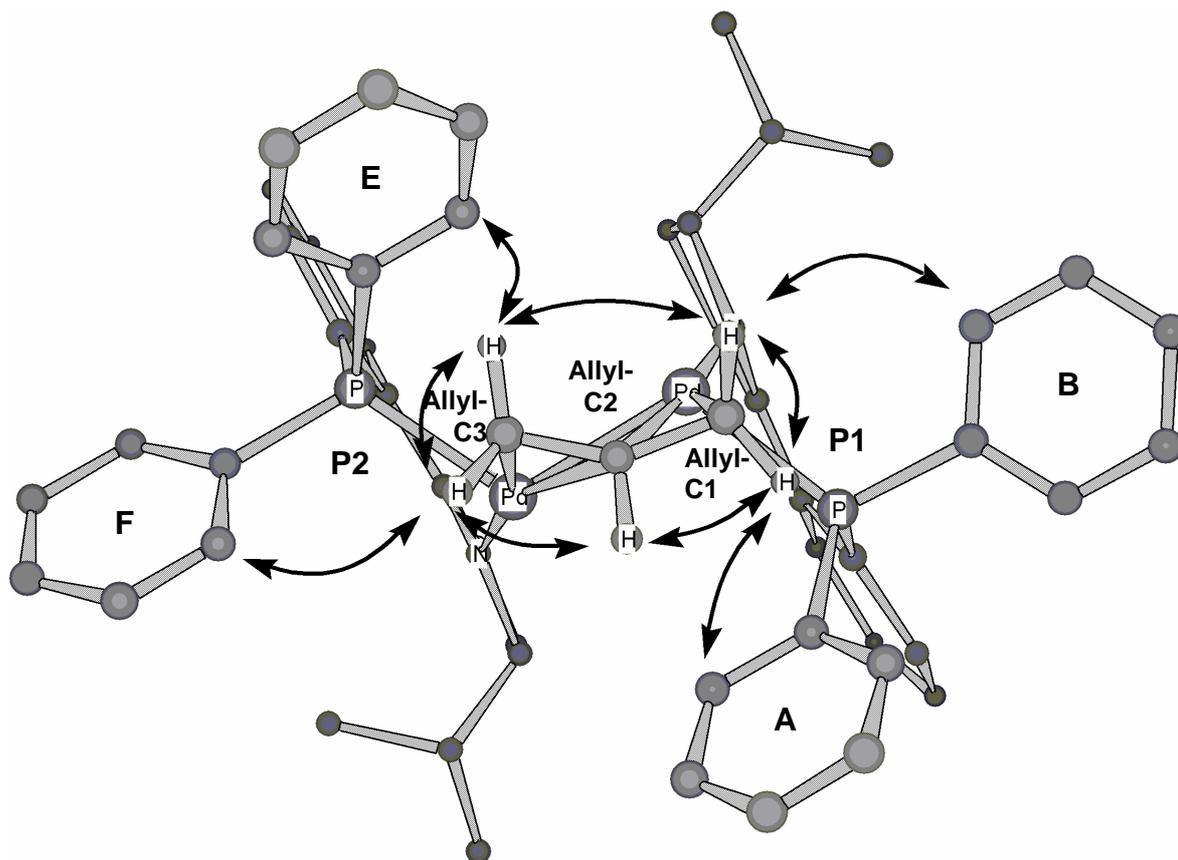
9.8.4 Darstellung dimerisierter Komplexe



Zu einer klaren, farblosen Lösung von **188** (20.0 μmol , 15.1 mg) in THF- D_8^* (0.500 mL) gab man bei RT eine klare, farblose Lösung von **18** (28.0 μmol , 12.0 mg) in THF- D_8^* (0.500 mL), woraufhin ein sofortiger Farbumschlag zu einem intensiven Gelb-orange zu beobachten war. Die frisch bereitete Lösung wurde sofort auf -20 °C abgekühlt und bei dieser Temperatur vollständig mittels NMR charakterisiert.

Eine zweite Lösung des Dimers **191** wurde analog in einem Gesamtvolumen von 1.20 mL THF- D_8^* hergestellt. Die intensiv orangerote Lösung wurde sofort für die Analytik mittels NMR, UV-Vis und ESI-MS in passende Volumina (0.8 mL, 0.2 mL, 0.2 mL) aufgeteilt und bis zum Zeitpunkt der jeweiligen Analyse in flüssigem Stickstoff aufbewahrt. Die NMR-Probe erwies sich mit der zuvor bereiteten als identisch. Für das UV-Vis-Spektrum wurde die Reaktionslösung mit THF* auf das 250fache Volumen verdünnt und als 40 μM Lösung vermessen. Das ESI-MS-Spektrum wurde wieder unter möglichst milden Desolvatationsbedingungen (40 °C Kapillartemperatur) aufgenommen.

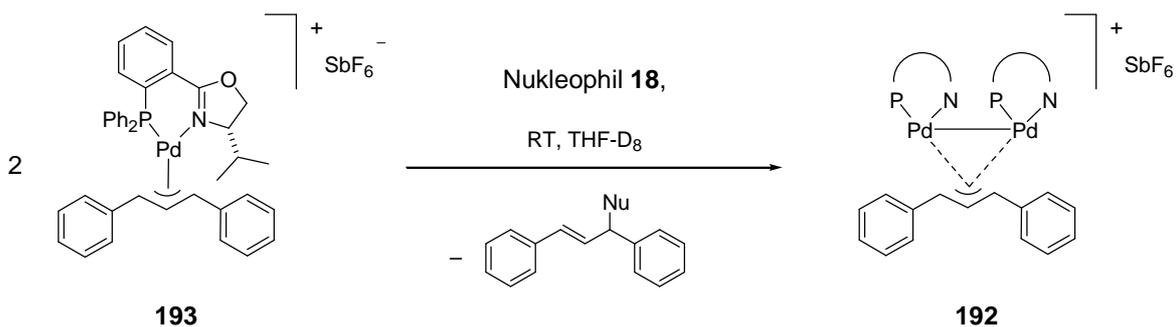




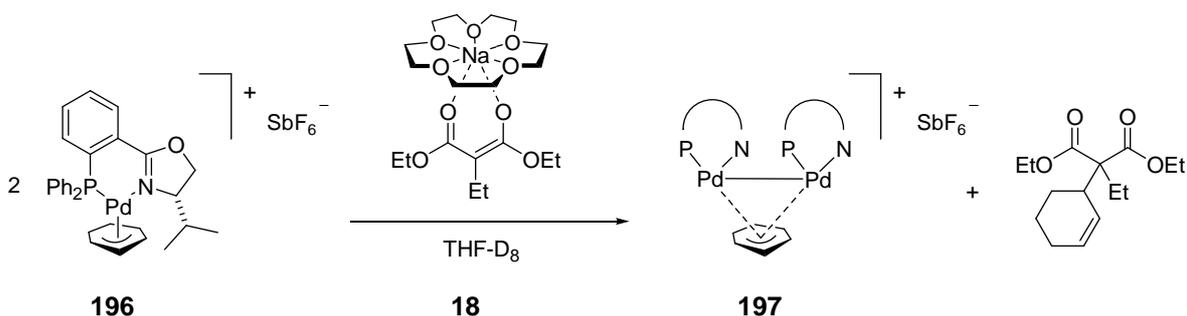
Analytische Daten von $C_{51}H_{53}F_6N_2O_2P_2Pd_2Sb$ (1236.5): 1H -NMR (500 MHz, THF- D_8 , $-20\text{ }^\circ C$): $\delta = 0.03$ (d, $^3J_{HH} = 6.7$ Hz, 3 H, $D4'$ - $CH_{3,pro-R}$), 0.07 (d, $^3J_{HH} = 6.8$ Hz, 3 H, $H4'$ - $CH_{3,pro-R}$), 0.37 (d, $^3J_{HH} = 6.9$ Hz, 3 H, $D4'$ - $CH_{3,pro-S}$), 0.48 (d, $^3J_{HH} = 7.2$ Hz, 3 H, $D4'$ - $CH_{3,pro-S}$), 1.40 (ddd, $^3J_{trans} = 14.0$ Hz, $J_{HH} = 1.3$ Hz, $J_{HP2} \approx 1$ Hz, 1 H, Allyn-C3- H_{anti}), 1.96 (septd, $^3J_{HH} = 6.8$, 3.5 Hz, 1 H, $D4'$ - H), 2.03 (septd, $^3J_{HH} = 6.8$, 3.0 Hz, 1 H, $H4'$ - H), 2.36 (dddd, $^3J_{cis} \approx 8$ Hz, $J_{HH} \approx 3$ Hz, $J_{HP1} \approx 6$ Hz, $J_{HP2} \approx 1$ Hz, 1 H, Allyn-C1- H_{syn}), 2.56 (dddd, $^3J_{trans} = 10.9$ Hz, $J_{HH} = 3.5$ Hz, $J_{HP1} \approx 7$ Hz, $J_{HP2} \approx 2$ Hz, 1 H, Allyn-C1- H_{anti}), 3.44 (d, $^3J_{cis} \approx 7.5$ Hz, 1 H, Allyn-C3- H_{syn}), 3.53 (m_c, 1 H, Allyn-C2- H), 3.88 (t, $J_{HH} = 9.6$ Hz, 1 H, $D5-H_{pro-S}$), 4.09 (dd, $^2J_{HH} = 9.9$ Hz, $^3J_{HH} = 5.2$ Hz, 1 H, $D5-H_{pro-R}$), 4.12 (m_c, 1 H, $H5-H_{pro-S}$), 4.20 (dd, $^2J_{HH} = 9.5$ Hz, $^3J_{HH} = 6.7$ Hz, 1 H, $H5-H_{pro-R}$), 4.46 (ddd, $^3J_{HH} = 10.2$, 6.9 , 3.1 Hz, 1 H, $H4-H$), 4.51 (ddd, $^3J_{HH} = 10.0$, 5.2 , 3.5 Hz, 1 H, $D4-H$), 7.03 (ddd, $^3J_{HH} = 7.8$ Hz, $^3J_{P2H} = 7.8$ Hz, $J_{HH} = 1.1$ Hz, 1 H, $G6-H_{ar}$), 7.04 (ddd, $^3J_{HH} = 7.9$ Hz, $^3J_{P1H} = 7.9$ Hz, $J_{HH} = 1.1$ Hz, 1 H, $C6-H_{ar}$), 7.25 (m_c, 2 H, $F-H_{ar,o}$), 7.27 (m_c, 2 H, $A-H_{ar,o}$), 7.30 (m_c, 2 H, $B-H_{ar,o}$), 7.41 (m_c, 2 H, $F-H_{ar,m}$), 7.46 (m_c, 1 H, $F-H_{ar,p}$), 7.47 (m_c, 2 H, $B-H_{ar,m}$), 7.47 (m_c, 2 H, $E-H_{ar,o}$), 7.52 (m_c, 1 H, $B-H_{ar,p}$), 7.54 (m_c, 2 H, $A-H_{ar,m}$), 7.54 (m_c, 2 H, $E-H_{ar,m}$), 7.57 (m_c, 1 H, $A-H_{ar,p}$), 7.60 (m_c, 1 H, $E-H_{ar,p}$), 7.61 (m_c, 1 H, $C5-H_{ar}$), 7.62 (m_c, 1 H, $G5-H_{ar}$), 7.73 (tdd, $J_{HH} = 7.7$ Hz, $J_{HH} = 1.2$ Hz, $J_{P1H} \approx 1.0$ Hz, 1 H, $C4-H_{ar}$), 7.74

(tdd, $J_{\text{HH}} = 7.7$ Hz, $J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, $J_{\text{P2H}} = 1.0$ Hz, 1 H, G4- H_{ar}), 8.22 (ddd, ${}^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Hz, ${}^3J_{\text{P1H}} = 3.8$ Hz, $J_{\text{HH}} = 1.1$ Hz, 1 H, C3- H_{ar}), 8.34 (ddd, ${}^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, ${}^3J_{\text{P2H}} = 4.0$ Hz, $J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, 1 H, G3- H_{ar}) ppm, neben Resten des Nucleophils mit Signalen bei $\delta = 0.85$ (t, ${}^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, 3 H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.12 (t, ${}^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, 6 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 2.17 (q, ${}^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, 2 H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.64 (s, 20 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 3.88 (q, ${}^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, 4 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$) ppm, sowie dem Nebenprodukt **237** mit Signalen bei $\delta = 0.77$ (t, ${}^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz, 3 H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.19 (t, ${}^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, 6 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 1.84 (q, ${}^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz, 2 H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.58 (d, ${}^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, 2 H, $-\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{H}_{\text{E}}$), 4.11 (mc, 4 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 5.03 (dd, ${}^3J_{\text{cis}} = 10.1$ Hz, ${}^2J = 2.1$ Hz, 1 H, $-\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{H}_{\text{E}}$), 5.10 (dd, ${}^3J_{\text{trans}} = 16.9$ Hz, ${}^2J = 2.1$ Hz, 1 H, $-\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{H}_{\text{E}}$), 5.58 (ddt, ${}^3J_{\text{trans}} = 17.5$ Hz, ${}^3J_{\text{cis}} = 10.5$ Hz, ${}^3J = 7.4$ Hz, 1 H, $-\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{H}_{\text{E}}$) ppm. Das Verhältnis Dimer:Nebenprodukt **237**:restliches Nucleophil **18** beträgt 1.00:1.20:1.86, bestimmt aus den Integrationen der Methylgruppe D4'_{pro-S} im Vergleich zu den Methylgruppen der Ethylester. ${}^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, THF- D_8 , -20 °C): $\delta = 14.0$ ($\text{H4}'\text{-CH}_{3,\text{pro-R}}$), 14.3 ($\text{D4}'\text{-CH}_{3,\text{pro-R}}$), 18.7 ($\text{H4}'\text{-CH}_{3,\text{pro-S}}$), 19.3 ($\text{D4}'\text{-CH}_{3,\text{pro-S}}$), 32.7 ($\text{H4}'$), 32.8 ($\text{D4}'$), 36.3 (Allyl- C1), 37.7 (Allyl- C3), 68.3 (D5), 68.5 (H5), 76.0 (D4), 77.6 (H4), 129-136 (diverse CH_{ar}) mit 133.2-133.5 (diverse CH_{ar} der Ringe C und G), 164.5 (D2), 164.7 (H2) ppm. Das Signal des zentralen Allylkohlenstoffs (Allyl- C2) konnte nicht auffindig gemacht werden und wird unter dem Lösungsmittelsignal vermutet. Daneben finden sich Reste des Nucleophils **18** mit Signalen bei $\delta = 15.9$ ($-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 17.1 ($-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 20.5 ($-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 56.7 ($-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 69.7 ($-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 74.9 ($-\text{C}_q\text{CH}_2\text{CH}_3$), 170.6 ($\text{C}=\text{O}$) ppm, sowie das Nebenprodukt **237** mit Signalen bei $\delta = 8.5$ ($-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 14.5 ($-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 25.9 ($-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 36.7 ($-\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{H}_{\text{E}}$), 58.0 ($-\text{C}_q\text{CH}_2\text{CH}_3$), 61.5 ($-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 119.0 ($-\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{H}_{\text{E}}$), 133.7 ($-\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{H}_{\text{E}}$), 171.2 ($\text{C}=\text{O}$) ppm. ${}^{31}\text{P-NMR}$ (202 MHz, THF- D_8 , -20 °C): $\delta = 11.7$ (d, ${}^3J_{\text{PP}} = 150$ Hz, 1 P, P2), 17.5 (d, ${}^3J_{\text{PP}} = 150$ Hz, 1 P, P1) ppm. ${}^{31}\text{P-NMR}$ (202 MHz, THF- D_8 , 0 °C): $\delta = 11.9$ (d, ${}^3J_{\text{PP}} = 151$ Hz, 1 P, P2), 17.5 (d, ${}^3J_{\text{PP}} = 152$ Hz, 1 P, P1) ppm. Beobachtete NOESY- und ROESY-Kontakte: A- H_{O} /Allyl- C1-H_{syn} , A- H_{O} /H4'_{pro-S}, A- H_{O} /H4'_{pro-R}, A- H_{O} /H4'-H, B- H_{O} /Allyl- $\text{C1-H}_{\text{anti}}$, B- H_{O} /D4'_{pro-R}, B- H_{O} /H4'-H, C3-H/H4-H, C3-H/H5- $H_{\text{pro-S}}$, C3-H/D5- $H_{\text{pro-S}}$, C3-H/D5- $H_{\text{pro-R}}$, C5-H/C6-H, D4-H/D5- $H_{\text{pro-S}}$, D4-H/D4'-H, D4-H/D4'- $\text{CH}_{3,\text{pro-S}}$, D5- $H_{\text{pro-R}}$ /D4'- $\text{CH}_{3,\text{pro-S}}$, D5- $H_{\text{pro-R}}$ /D4'- $\text{CH}_{3,\text{pro-R}}$, E- H_{O} /Allyl- $\text{C3-H}_{\text{anti}}$, E- H_{O} /D4'- $\text{CH}_{3,\text{pro-S}}$, E- H_{O} /D4'-H, F- H_{O} /Allyl- C3-H_{syn} , F- H_{O} /H4'_{pro-R}, F- H_{O} /H4'-H, G3-H/D5- $H_{\text{pro-S}}$, G3-H/D4-H, G3-H/H5- $H_{\text{pro-S}}$, G3-H/H5- $H_{\text{pro-R}}$, G5-H/G6-H, H4-H/H5- $H_{\text{pro-S}}$, H4-H/H4'-H, H4-H/H4'- $\text{CH}_{3,\text{pro-S}}$,

Allyl-C1- H_{syn} /Allyl-C1- H_{anti} , Allyl-C1- H_{anti} /Allyl-C3- H_{anti} , Allyl-C3- H_{anti} /Allyl-C3- H_{syn} , Allyl-C3- H_{syn} /Allyl-C2, Allyl-C2/Allyl-C1- H_{syn} ; Die beobachteten Kontakte sind auch in die Abbildungen einzeichnet. **MS** (ESI, 40 °C, DCM): m/z (%) = 1001 (100, $[(C_3H_5)Pd_2(\mathbf{34})_2]^+$), 633 (19), 520 (55, $[(C_3H_5)Pd(\mathbf{34})]^+$), 479 (40, $[K(15-c-5)_2]^+$), 243 (37, $[Na(15-c-5)]^+$). **UV-Vis** (THF*, 40 μM): $\lambda_{\text{max}} = 352$ nm. Abbildung der ESI-MS- und UV-Vis-Spektren: s. Abbildung 75, S. 132 und Abbildung 83, S. 138.



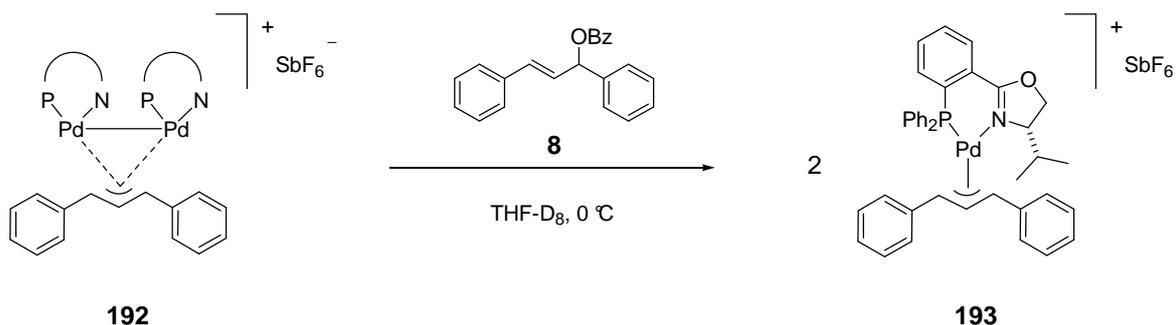
Zu einer klaren, gelben Lösung von **193** (20.0 μmol , 18.2 mg) in THF- D_8^* (0.500 mL) gab man bei RT eine klare, farblose Lösung von **18** (12.0 μmol , 4.84 mg) in THF* (0.500 mL), woraufhin ein sofortiger Farbumschlag zu einem intensiven Gelb-Orange zu beobachten war. Die frisch bereitete Lösung wurde nacheinander mit Et_2O^* (7 mL) und Pentan* (7 mL) überschichtet und für 2 d bei 4 °C belassen. Dabei entstanden orangefarbene Kristalle, die den Anforderungen der Röntgenstrukturanalyse genügten.



Zu einer klaren, schwach gelblichen Lösung von **196**^[47] (20.0 μmol , 16.0 mg) in THF- D_8^* (0.500 mL) gab man bei -20 °C eine klare, farblose Lösung von **18** (12.0 μmol , 5.20 mg) in THF- D_8^* (0.500 mL), woraufhin ein sofortiger Farbumschlag zu einem intensiven Gelb zu beobachten war. Die frisch bereitete Lösung wurde sofort bei -20 °C mittels NMR charakterisiert.

Analytische Daten von $C_{54}H_{57}F_6N_2O_2P_2Pd_2Sb$ (1276.5): **1H -NMR** (500 MHz, THF- D_8 , $-20\text{ }^\circ\text{C}$): $\delta = -0.08$ (d, $^3J_{HH} = 6.6$ Hz, 3 H, $D4'$ - CH_3), 0.06 (d, $^3J_{HH} = 6.6$ Hz, 3 H, $H4'$ - CH_3), 0.38 (d, $^3J_{HH} = 6.4$ Hz, 3 H, $D4'$ - CH_3), 0.47 (d, $^3J_{HH} = 6.4$ Hz, 3 H, $D4'$ - CH_3), 1.26 (m, 1 H, Allyl-C4- HH), 1.34 (m, 1 H, Allyl-C5- HH), 1.39 (m, 1 H, Allyl-C4- HH), 1.78 (m, 1 H, Allyl-C5- HH), 2.06 (m, $H4'$ - H), 2.17 (m, $D4'$ - H), 2.93 (m, 1 H, Allyl-C1- H), 3.31 (m, 1 H, Allyl-C2- H), 3.88 (t, $J_{HH} = 10$ Hz, 1 H, $D5$ - $H_{\text{pro-S}}$), 4.11 (m_c , 1 H, $H5$ - HH), 4.17 (m, Allyl-C3- H), 4.22 (dd, $^2J_{HH} = 9.8$ Hz, $^3J_{HH} = 5.5$ Hz, 1 H, $D5$ - $H_{\text{pro-R}}$), 4.29 (m_c , 1 H, $H5$ - HH), 4.29 (m_c , 1 H, $H4$ - H), 4.59 (m, 1 H, $D4$ - H), 7.12 (m_c , 1 H, $G6$ - H_{ar}), 7.14 (m_c , 1 H, $C6$ - H_{ar}), 7.27 (m_c , 2 H, E - $H_{\text{ar,o}}$), 7.34 (m_c , 2 H, F - $H_{\text{ar,o}}$), 7.37 (m_c , 2 H, B - $H_{\text{ar,o}}$), 7.47 (m_c , 2 H, F - $H_{\text{ar,m}}$), 7.51 (m_c , 2 H, B - $H_{\text{ar,m}}$), 7.55 (m_c , 2 H, A - $H_{\text{ar,o}}$), 7.56 (m_c , 2 H, E - $H_{\text{ar,m}}$), 7.58 (m_c , 1 H, E - $H_{\text{ar,p}}$), 7.59 (m_c , 2 H, A - $H_{\text{ar,m}}$), 7.63 (m_c , 1 H, $C5$ - H_{ar}), 7.65 (m_c , 1 H, $G5$ - H_{ar}), 7.73 (m_c , 1 H, $C4$ - H_{ar}), 7.75 (m_c , 1 H, $G4$ - H_{ar}), 8.19 (ddd, $^3J_{HH} = 7.8$ Hz, $^3J_{PH} = 4.2$ Hz, $J_{HH} = 1$ Hz, 1 H, $C3$ - H_{ar}), 8.32 (ddd, $^3J_{HH} = 7.7$ Hz, $^3J_{PH} = 4.3$ Hz, $J_{HH} = 0.9$ Hz, 1 H, $G3$ - H_{ar}) ppm. **^{13}C -NMR** (125 MHz, THF- D_8 , $-20\text{ }^\circ\text{C}$): $\delta = 13.4$ ($H4'$ - CH_3), 13.4 ($D4'$ - CH_3), 19.0 ($H4'$ - CH_3), 19.4 ($D4'$ - CH_3), 28.1 (Allyl-C4), 30.5 (Allyl-C5), 31.9 ($D4'$), 32.3 ($H4'$), 47.5 (Allyl-C3), 50.3 (Allyl-C1), 58.3 (Allyl-C2), 68.0 ($D5$), 68.0 ($H5$), 76.2 ($D4$), 78.3 ($H4$), 132 - 136 (diverse CH_{ar} , darunter 133.2 ($C3$), 133.4 ($G3$)), 164.3 ($H2$), 164.6 ($D2$) ppm. **^{31}P -NMR** (202 MHz, THF- D_8 , $0\text{ }^\circ\text{C}$): $\delta = 9.3$ (d, $^3J_{PP} = 124$ Hz, 1 P, $P2$), 16.6 (d, $^3J_{PP} = 124$ Hz, 1 P, $P1$) ppm. Abbildung des Spektrums: S. 149, Abbildung 90. Beobachtete NOESY- und ROESY-Kontakte: A - H_o /Allyl-C1- H , A - H_o / $H4'$ - CH_3 , A - H_o / $H4'$ - H , B - H_o /Allyl-C5- H , B - H_o / $D4'$ - CH_3 , B - H_o / $H4'$ - H , $C3$ - H / $H4$ - H , $C3$ - H / $H5$ - H , $D5$ - $H_{\text{pro-R}}$ / $D4'$ - $CH_{3,\text{pro-S}}$, $D5$ - $H_{\text{pro-R}}$ / $D4'$ - $CH_{3,\text{pro-R}}$, E - H_o /Allyl-C4- H , E - H_o / $D4'$ - CH_3 , E - H_o / $D4'$ - H , E - H_m / $D4'$ - CH_3 , F - H_o /Allyl-C2- H , F - H_o / $H4'$ - CH_3 , F - H_o / $H4'$ - H , F - H_m / $H4'$ - CH_3 , $H4$ - H /Allyl-C2- H , $H5$ - H /Allyl-C2- H , $H4'$ - $CH_{3,\text{pro-R}}$ /Allyl-C2- H , $H4'$ - $CH_{3,\text{pro-S}}$ /Allyl-C2- H , $H4'$ - H /Allyl-C2- H , $H4'$ - H /Allyl-C1- H , Allyl-C1- H /Allyl-C2, Allyl-C2- H /Allyl-C3- H , Allyl-C3- H /Allyl-C4- HH , Allyl-C3- H /Allyl-C4- HH , Allyl-C1- H /Allyl-C5- HH , Allyl-C1- H /Allyl-C5- HH .

9.8.5 Untersuchung des Zerfalls eines Dimers



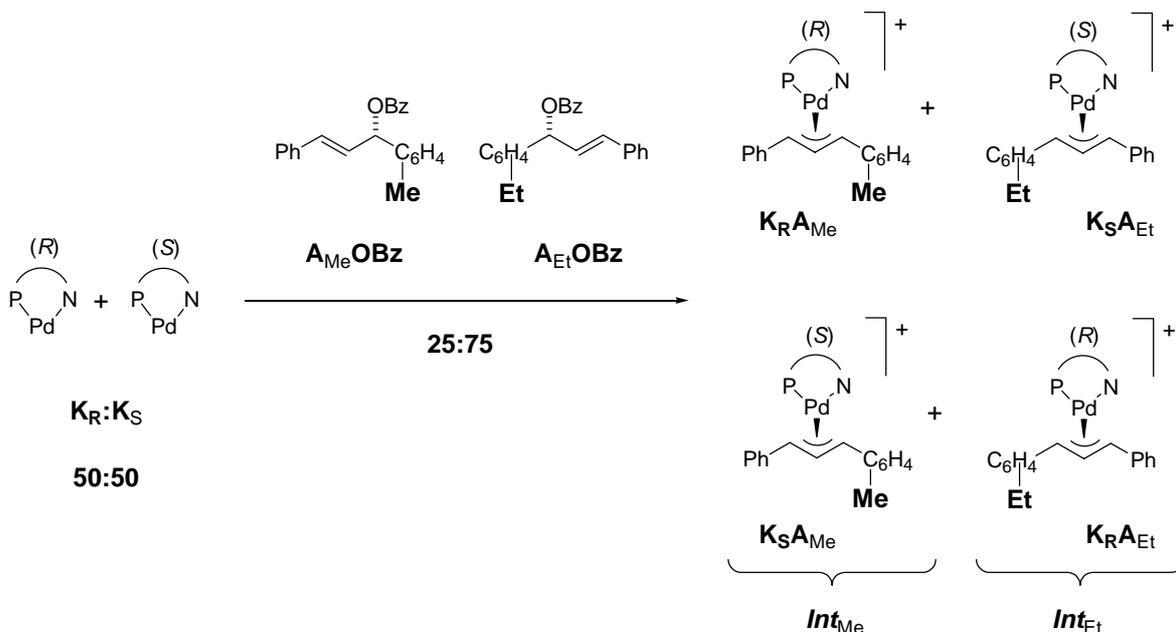
Einige Kristalle des Dimers **192** (5.00 μmol , 8.30 mg) wurden bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ in THF-D₈* (0.800 mL) gelöst und mit Substrat **8** (31.4 mg, 100 μmol) versetzt. Die frisch bereitete Lösung wurde sofort bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ mittels NMR charakterisiert. Nach 30 min wurde die Temperatur auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ angehoben und die Entwicklung der Zusammensetzung der Lösung weitere 11 h mittels ^1H - und ^{31}P -NMR verfolgt.

^{31}P -NMR (202 MHz, THF-D₈): Langsame Umwandlung des Dimers **192** mit Signalen bei $\delta = 11.0$ (d, $^3J_{\text{PP}} = 129\text{ Hz}$, 1 P), 14.6 (d, $^3J_{\text{PP}} = 129\text{ Hz}$, 1 P) ppm zum monomeren Komplex **193** mit Signalen bei $\delta = 21.8$ (s, *exo*), 26.2 (s, *endo*) ppm. **^1H -NMR** (500 MHz, THF-d₈): Langsame Umwandlung des Dimers **192** mit charakteristischen Signalen bei $\delta = -0.8$ [d, $^3J = 6.8\text{ Hz}$, 3 H, $-\text{CH}_3$], 0.30 [d, $^3J = 6.7\text{ Hz}$, 3 H, $-\text{CH}_3$], 0.48 [d, $^3J = 7.1\text{ Hz}$, 3 H, $-\text{CH}_3$], 0.59 [d, $^3J = 7.1\text{ Hz}$, 3 H, $-\text{CH}_3$] ppm zum monomeren Komplex **193** mit charakteristischen Signalen bei $\delta = -0.3$ [d, $^3J = 6.8\text{ Hz}$, 3 H, $-\text{CH}_3$], 0.32 [d, $^3J = 6.9\text{ Hz}$, 3 H, $-\text{CH}_3$] ppm. Abbildung der NMR-Spektren: s. Abbildungen 88-89, S. 145-146.

10 Anhang

10.1 Racemische Katalysatoren

Testet man nach der in Kapitel 5 beschriebenen Methode einen racemischen Katalysator mit einer Selektivität s , so bilden sich vier verschiedene Allylintermediate (Schema 52).



Schema 52. Beim Screening racemischer Katalysatoren mit scalemischem Edukt werden zwei Intermediatsignale detektiert, deren Intensitäten Int_{Me} und Int_{Et} sich aus den überlagerten Signalen je zweier Spezies $K_R A_{Me}$ und $K_S A_{Me}$ bzw. $K_S A_{Et}$ und $K_R A_{Et}$ zusammensetzen.

Die beiden Intermediate $K_R A_{Me}$ und $K_S A_{Et}$ der oberen Zeile entstehen, wenn beide Enantiomere eines idealen Katalysators K_R und K_S jeweils ein *pseudo*-Enantiomer $A_{Me}OBz$ bzw. $A_{Et}OBz$ selektiv erkennen. Ein realer Katalysator wird jedoch immer auch anteilig das falsche *pseudo*-Enantiomer umsetzen. Dabei bilden sich die Intermediate $K_S A_{Me}$ und $K_R A_{Et}$ der unteren Zeile, die Diastereomere zu den Intermediaten der oberen Zeile sind.

Aufgrund übereinstimmender Massen überlagern sich die ESI-MS-Signale der Intermediate $K_R A_{Me}$ und $K_S A_{Me}$ sowie $K_S A_{Et}$ und $K_R A_{Et}$ und werden jeweils gemeinsam detektiert. Damit erhält man als Messergebnis zunächst nur zwei Signale mit einem Intensitätsverhältnis $Int_{Me}:Int_{Et}$, obwohl in der Testreaktion vier verschiedene Intermediate gebildet werden. Dieses Intensitätsverhältnis $Int_{Me}:Int_{Et}$ hängt sowohl von der Selektivität s , als auch vom gewählten Verhältnis der beiden *pseudo*-enantiomeren Substrate $A_{Me}OBz$ und $A_{Et}OBz$ ab. Im Experiment wurde ein Substratverhältnis von 25:75 gewählt.

Der Zusammenhang zwischen dem Intensitätsverhältnis $Int_{Me}:Int_{Et}$ und der Selektivität s des enantiomerenreinen Katalysators wird im Folgenden hergeleitet:

Beim Reaktionsstart werden die beiden Enantiomere des Präkatalysators durch die Zugabe des Nukleophils zu den Palladium(0)-Katalysatoren \mathbf{K}_R und \mathbf{K}_S aktiviert. Sofort danach setzt die Reaktion zu den Intermediaten ein. Im Folgenden wird vereinfachend davon ausgegangen, dass die beiden enantiomeren Katalysatoren sich dabei gegenseitig nicht beeinflussen und zum Zeitpunkt der ESI-MS-Analyse vollständig in die Intermediate umgewandelt wurden. Damit lässt sich das erwartete Intermediateverhältnis für jedes der beiden Katalysatoren enantiomere berechnen:

Für die Bildungsgeschwindigkeiten von $\mathbf{K}_R\mathbf{A}_{Me}$ und $\mathbf{K}_R\mathbf{A}_{Et}$ gilt:

$$v_{R,Me} = [A_{Me}OBz] \cdot [K_R] \cdot k_{R,Me} \quad \text{und} \quad v_{R,Et} = [A_{Et}OBz] \cdot [K_R] \cdot k_{R,Et}$$

woraus mit $s = \frac{k_{R,Me}}{k_{R,Et}}$ und $3 \cdot [A_{Me}OBz] = [A_{Et}OBz]$ folgt:

$$v_{R,Me} = [A_{Me}OBz] \cdot [K_R] \cdot k_{R,Me} \quad \text{und} \quad v_{R,Et} = 3 \cdot [A_{Me}OBz] \cdot [K_R] \cdot \frac{k_{R,Me}}{s}$$

Die Umsetzung des Katalysators \mathbf{K}_R endet, sobald er vollständig in $\mathbf{K}_R\mathbf{A}_{Me}$ und $\mathbf{K}_R\mathbf{A}_{Et}$ umgewandelt wurde. Folglich haben die beiden enantiodivergenten Reaktionspfade eine gemeinsame Reaktionsdauer $t_R = t_{R,Me} = t_{R,Et}$. Als Katalysatorbeladung wurden 2 mol% gewählt. Bei nur einem *turnover* ändern sich die Konzentrationen der Substrate kaum, so dass sie und ihr Verhältnis zueinander vereinfachend als konstant angesehen werden können. Damit folgt für die Konzentrationen der gebildeten Intermediate:

$$[K_R A_{Me}] = [A_{Me}OBz] \cdot [K_R] \cdot k_{R,Me} \cdot t_R \quad \text{und}$$

$$[K_R A_{Et}] = 3 \cdot [A_{Me}OBz] \cdot [K_R] \cdot \frac{k_{R,Me}}{s} \cdot t_R$$

Dies entspricht einem Verhältnis von $\frac{[K_R A_{Me}]}{[K_R A_{Et}]} = \frac{s}{3}$, bzw. auf eine Summe von 100

$$\text{normiert:} \quad [K_R A_{Me}] : [K_R A_{Et}] = 100 \cdot \frac{s}{s+3} : 100 \cdot \left(1 - \frac{s}{s+3}\right)$$

Analog gilt für $\mathbf{K}_S\mathbf{A}_{Me}$ und $\mathbf{K}_S\mathbf{A}_{Et}$:

$$v_{S,Me} = [A_{Me}OBz] \cdot [K_S] \cdot k_{S,Me} \quad \text{und} \quad v_{S,Et} = [A_{Et}OBz] \cdot [K_S] \cdot k_{S,Et},$$

woraus mit $s = \frac{k_{S,Et}}{k_{S,Me}} = \frac{k_{R,Me}}{k_{R,Et}}$ und $3 \cdot [A_{Me}OBz] = [A_{Et}OBz]$ wiederum folgt:

$$v_{S,Me} = [A_{Me}OBz] \cdot [K_S] \cdot \frac{k_{S,Et}}{s} \quad \text{und} \quad v_{S,Et} = 3 \cdot [A_{Me}OBz] \cdot [K_S] \cdot k_{S,Et}.$$

Nach beendeter Reaktion ($t_S = t_{S,Me} = t_{S,Et}$) ergibt sich für die Intermediatkonzentrationen:

$$[K_S A_{Me}] = [A_{Me}OBz] \cdot [K_S] \cdot \frac{k_{S,Et}}{s} \cdot t_S \quad \text{und}$$

$$[K_S A_{Et}] = 3 \cdot [A_{Me}OBz] \cdot [K_S] \cdot k_{S,Et} \cdot t_S,$$

Für das Verhältnis der Intermediate folgt: $\frac{[K_S A_{Me}]}{[K_S A_{Et}]} = \frac{1}{3 \cdot s}$, bzw. auf eine Summe von 100

$$\text{normiert:} \quad [K_S A_{Me}] : [K_S A_{Et}] = 100 \cdot \left(\frac{1}{3s+1} \right) : 100 \cdot \left(1 - \frac{1}{3s+1} \right)$$

Experimentell unterscheidbar sind nur die zwei Signale der methyl- und ethylmarkierten Intermediate. Dies entspricht der Überlagerung der beiden getrennt berechneten Prozesse. Der Katalysator wurde racemisch eingesetzt und vollständig in die Intermediate umgewandelt. Damit folgt für die Konzentrationen der Intermediate:

$$[K_R A_{Me}] + [K_R A_{Et}] = [K_S A_{Me}] + [K_S A_{Et}].$$

Da die Summe der aus dem Katalysator \mathbf{K}_R gebildeten Intermediate gleich der aus \mathbf{K}_S gebildeten Intermediate ist, entspricht das experimentell detektierbare Intermediatverhältnis dem arithmetischen Mittel der einzelnen Intermediatverhältnisse beider Katalysatorenantimere:

$$\begin{aligned} Int_{Me} : Int_{Et} &= \frac{[K_R A_{Me}] + [K_S A_{Me}]}{2} : \frac{[K_R A_{Et}] + [K_S A_{Et}]}{2} \\ &= 50 \cdot \left(\frac{s}{s+3} + \frac{1}{3s+1} \right) : 50 \cdot \left[\left(1 - \frac{s}{s+3} \right) + \left(1 - \frac{1}{3s+1} \right) \right] \end{aligned}$$

Dies lässt sich zusammenfassen zu:

$$[3] \text{ Intermediatverhältnis [\%]} = 50 \cdot \left(\frac{s}{s+3} + \frac{1}{3s+1} \right) : 50 \cdot \left(\frac{3}{s+3} + \frac{3s}{3s+1} \right)$$

10.2 Röntgenstrukturen

Geeignete Einkristalle wurden mit Parafinöl auf eine Glasfaser des Gonjometerkopfes geklebt und anschließend in ein KAPPACCD Vierkreisdiffraktometer gebracht. Sämtliche Messungen wurden bei 173 K vorgenommen. Die Raumgruppe wurde durch die systematische Auflösung mit Hilfe des Programms COLLECT SUITE (Nonius BV, 2002) bestimmt. Nach der Datenreduktion mit den Programmen EVALCCD (Bruker Nonius BV, 2002)^[68] oder DENZO^[69] wurde die Struktur mit den Programmen SIR92^[70] oder SIR97^[71] gelöst und mit CRYSTALS^[72] verfeinert. Dazu wurde ein Chebychev Polynomgewichtungsschema mit 3, 4 oder 5 Parametern angewandt.^[73] Die Protonenpositionen wurden angerechnet und mit Hilfe von Ride-Anweisungen verfeinert.

Verbindung	106	105
Summenformel	$C_{73}H_{57}N_2O_8P_2PdS_2 \cdot CF_3O_3S \cdot C_2H_3N \cdot C_5H_{12}$	$C_{69}H_{57}F_3N_2O_{11}P_2PdS_3$
Molekulare Masse [g/mol]	1583.50	1411.76
Kristallmorphologie	Würfel	Plättchen
Farbe	gelb	farblos
Temperatur [K]	173	173
Kristalldimensionen [mm ³]	0.10×0.12×0.14	0.08×0.08×0.21
Kristallsystem	monoklin	triklin
Raumgruppe	P 2 ₁ /n	P -1
Elementarzellkonstanten [Å, °]	$a = 16.2031(2)$	$a = 12.6785(1)$
	$b = 25.6434(3)$	$b = 15.0276(1)$
	$c = 17.6801(2)$	$c = 18.3578(2)$
	$\alpha = 90$	$\alpha = 77.2907(4)$
	$\beta = 94.9443(7)$	$\beta = 70.3286(4)$
Volumen [Å ³]	7318.8	3159.76(5)
	Z	4
Dichte (ber.) [g/cm ³]	1.437	1.484
$\mu(MoK\alpha)$ [mm ⁻¹]	0.455	0.516
Transmission (min; max)	0.95; 0.96	0.96; 0.96
Scantyp	φ und ω scans	φ und ω scans
Strahlung (λ [Å])	MoK α (0.71073)	MoK α (0.71073)
$F(000)$	3264.914	1448.000
θ Bereich der Datensammlung [°]	5.04-27.45	2.951-27.841
Komplettheit $\theta = \max$ [%]	99.8	99.6
gemessene Reflexe	33238	29723
unabhängige Reflexe	16692 ($r = 0.02$)	14982 ($r = 0.02$)
beobachtete Reflexe	9198	9026
Anzahl Parameter	967	820
R	0.0537 ($I > 3\sigma$ (I))	0.0335 ($I > 3\sigma$ (I))
wR	0.0484 ($I > 3\sigma$ (I))	0.0347 ($I > 3\sigma$ (I))
goodness-of-fit on F	1.0532	1.10604
Restelektronendichte [$e^- \text{Å}^{-3}$]	1.86; -0.77	0.84; -0.55
Flack	–	–

Verbindung	203	205
Summenformel	C ₃₁ H ₃₂ O ₉	C ₂₀ H ₂₄ O ₄
Molekulare Masse [g/mol]	548.59	328.41
Kristallmorphologie	Plättchen	Plättchen
Farbe	farblos	farblos
Temperatur [K]	173	173
Kristalldimensionen [mm ³]	0.04×0.08×0.36	0.15×0.20×0.25
Kristallsystem	orthorhombisch	monoklin
Raumgruppe	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P 2 ₁
Elementarzellkonstanten [Å, °]	$a = 6.1072(7)$	$a = 6.3110(2)$
	$b = 20.2991(16)$	$b = 10.2487(4)$
	$c = 22.028(2)$	$c = 13.7992(6)$
	$\alpha = 90$	$\alpha = 90$
	$\beta = 90$	$\beta = 99.195(3)$
	$\gamma = 90$	$\gamma = 90$
Volumen [Å ³]	2730.8(5)	881.06(6)
Z	4	2
Dichte (ber.) [g/cm ³]	1.334	1.238
$\mu(\text{MoK}\alpha)$ [mm ⁻¹]	0.098	0.085
Transmission (min; max)	0.99; 1.00	0.98; 0.99
Scantyp	φ und ω scans	φ und ω scans
Strahlung (λ [Å])	MoK α (0.71073)	MoK α (0.71073)
$F(000)$	1160	352
θ Bereich der Datensammlung [°]	3.149-27.505	2.991-27.489
Komplettheit $\theta = \max$ [%]	99.8	99.7
gemessene Reflexe	57329	4017
unabhängige Reflexe	6261 ($r = 0.06$)	2128 ($r = 0.03$)
beobachtete Reflexe	3651	1751
Anzahl Parameter	362	227
R	0.0372 ($I > 2\sigma$ (I))	0.0486 ($I > 2\sigma$ (I))
wR	0.0330 ($I > 2\sigma$ (I))	0.0421 ($I > 2\sigma$ (I))
goodness-of-fit on F	1.1258	1.2368
Restelektronendichte [e ⁻ Å ⁻³]	0.35; -0.37	0.42; -0.43
Flack	–	-0.033

Verbindung	18	192
Summenformel	$C_{19}H_{35}NaO_9 \cdot C_4H_8O$	$(C_{63}H_{61}N_2O_2P_2Pd_2)_2(SbF_6)_2 \cdot C_{10}H_{20}NaO_6 \cdot (SbF_6) \cdot C_4H_8O$
Molekulare Masse [g/mol]	251.29	3344.46
Kristallmorphologie	Plättchen	Plättchen
Farbe	farblos	orange
Temperatur [K]	173	173
Kristalldimensionen [mm ³]	0.08×0.16×0.22	0.08×0.09×0.38
Kristallsystem	orthorhombisch	orthorhombisch
Raumgruppe	P n m a	C 2 2 2 ₁
Elementarzellkonstanten [Å, °]	$a = 12.8544(5)$	$a = 14.6948(5)$
	$b = 13.848(1)$	$b = 23.6745(8)$
	$c = 15.2157(15)$	$c = 42.9220(13)$
	$\alpha = 90$	$\alpha = 90$
	$\beta = 90$	$\beta = 90$
	$\gamma = 90$	$\gamma = 90$
Volumen [Å ³]	2708.5	14932.2(8)
Z	4	4
Dichte (ber.) [g/cm ³]	1.232	1.488
$\mu(Mo_{K\alpha})$ [mm ⁻¹]	0.108	1.128
Transmission (min; max)	0.98; 0.99	0.90; 0.91
Scantyp	φ und ω scans	φ und ω scans
Strahlung (λ [Å])	Mo _{Kα} (0.71073)	Mo _{Kα} (0.71073)
$F(000)$	1088.711	6704
θ Bereich der Datensammlung [°]	4.53-27.44	3.080-27.509
Komplettheit $\theta = \max$ [%]	100	99.0
gemessene Reflexe	69471	66255
unabhängige Reflexe	3234 ($r = 0.08$)	16738 ($r = 0.073$)
beobachtete Reflexe	1933	1751
Anzahl Parameter	191	1088
R	0.0350 ($I > 2.5\sigma$)	0.0508 ($I > 3\sigma$ (I))
wR	0.0395 ($I > 2.5\sigma$)	0.0396 ($I > 3\sigma$ (I))
goodness-of-fit on F	1.1171	1.1114
Restelektronendichte [e ⁻ Å ⁻³]	0.25; -0.26	1.76; -2.72
Flack	–	0.02

11 Literatur

- [1] a) M. T. Reetz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 284; b) M. T. Reetz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1335; c) J. F. Traverse, M.-L. Snapper, *Drug Discovery Today* **2002**, *7*, 1002; d) B. Archibald, O. Brümmer, M. Devenney, S. Gorer, B. Jandeleit, T. Uno, W. H. Weinberg, T. Weskamp in *Handbook of Combinatorial Chemistry* (Eds.: K. C. Nicolaou, R. Hanco, W. Hartwig), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, pp. 885-990; e) A. H. Hoveyda in *Handbook of Combinatorial Chemistry* (Eds.: K. C. Nicolaou, R. Hanco, W. Hartwig), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, pp. 991-1016; f) J. P. Stambuli, J. F. Hartwig, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2003**, *7*, 420.
- [2] a) C. Hinderling, P. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2253; b) C. Hinderling, P. Chen, *Int. J. Mass. Spectrom.* **2000**, *195/196*, 377.
- [3] B. Dominguez, N. S. Hodnett, G. C. Lloyd-Jones, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4289.
- [4] a) *Electrospray Ionization Mass Spectrometry* (Ed.: R. D. Cole), John Wiley, New York, **1997**; b) P. Kebarle, L. Tang, *Anal. Chem.* **1993**, *65*, 972A; c) S. Gaskell, *J. Mass Spectrom.* **1997**, *32*, 677.
- [5] M. Dole, R. L. Hines, R. C. Mack, R. C. Mobley, L. D. Ferguson, M. B. Alice, *J. Chem. Phys.* **1968**, *49*, 2240.
- [6] a) M. Yamashita, J. Fenn, *J. Phys. Chem.* **1984**, 4451; b) M. Yamashita, J. Fenn, *J. Phys. Chem.* **1984**, 4671.
- [7] J. B. Fenn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3871.
- [8] K. Tanaka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3861.
- [9] J. Wu, S. Takayama, C.-H. Wong, G. Siuzdak, *Chemistry & Biology*, **1997**, *9*, 653.
- [10] a) B. Ganem, Y. T. Li, J. D. Henion, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6294; b) S. M. Blair, J. S. Brodbelt, G. M. Reddy, A. P. Marchand, *J. Mass. Spectrom.* **1998**, *33*, 721; Reviews: c) M. Przybylski, M. O. Glocker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 807; d) J. M. Daniel, S. D. Friess, S. Rajagopalan, S. Wendt, R. Zenobi, *Int. J. Mass Spectrom.* **2002**, *216*, 1.
- [11] W. Henderson, J. S. McIndoe, *Mass Spectrometry of inorganic and organometallic compounds*, John Wiley, New York, **2005**.
- [12] G. I. Taylor, *Proc. R. Soc. London* **1964**, 383.
- [13] Lord Rayleigh, *Philos. Mag.* **1882**, *14*, 184.
- [14] a) D. B. Hagers, N. J. Dovici, J. Klassen, P. Kebarle, *Anal. Chem.* **1994**, *66*, 3944; b) A. Gometz, K. Tang, *Phys. Fluids* **1994**, *6*, 404.
- [15] G. Schmelzeisen-Redeker, L. Buttering, F. W. Röllgen, *Int. J. Mass Spectrom. Ion Proc.* **1989**, *90*, 139.

- [16] a) J. V. Iribarne, B. A. Thomson, *J. Chem. Phys.* **1976**, *64*, 2287; b) B. A. Thomson, J. V. Iribarne, *J. Chem. Phys.* **1979**, *71*, 4451.
- [17] V. Katta, S. K. Chowdhury, B. T. Chait, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5348.
- [18] D. A. Plattner, *Int. J. Mass Spectrom.* **2001**, *207*, 125.
- [19] C. Adlhart, P. Chen, *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 2192.
- [20] a) C. Hinderling, C. Adlhart, P. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2685; b) C. Adlhart, C. Hinderling, H. Baumann, P. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8204.
- [21] a) A. A. Sabino, A. H. L. Machado, C. R. D. Correia, M. N. Eberlin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2514; b) A. Pla-Quintana, A. Roglans, *Arkivoc* **2005**, *IX*, 51; ESI-MS-Studie zu neutralen Palladacyclen: c) D. M. Tomazela, F. C. Gozzo, G. Ebeling, P. R. Livottto, M. N. Eberlin, J. Dupont, *Inorg. Chim. Acta* **2004**, *357*, 2349.
- [22] A. O. Aliprantis, J. W. Canary, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6985.
- [23] M. A. Aramendía, F. Lafont, M. Moreno-Mañas, R. Pleixats, A. Roglans, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3592.
- [24] C. Chevrin, J. Le Bras, F. Hénin, J. Muzart, *Organometallics* **2004**, *23*, 4796.
- [25] R. Dietiker, P. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5513.
- [26] Y.-M. Kim, P. Chen, *Int. J. Mass. Spectrom.* **1999**, *185/186/187*, 871.
- [27] a) J. A. Kenny, K. Versluis, A. J. R. Heck, T. Walsgrove, M. Wills, *Chem. Commun.* **2000**, 99; b) R. Hartmann, P. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3581.
- [28] a) C. Hinderling, D. A. Plattner, P. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 243; b) C. Hinderling, D. Feichtinger, D. A. Plattner, P. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10793.
- [29] D. Feichtinger, D. A. Plattner, P. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7125.
- [30] a) D. A. Plattner, D. Feichtinger, J. El-Bahraoui, O. Wiest, *Int. J. Mass. Spectrom.* **2000**, *195/196*, 351; b) D. A. Plattner, D. Feichtinger, D. A. Plattner, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 591.
- [31] M. Bonchio, G. Licini, G. Modena, S. Moro, O. Bortolini, P. Traldi, W. A. Nugnet, *Chem. Commun.* **1997**, 869.
- [32] a) C. Adlhart, M. A. O. Volland, P. Hoffmann, P. Chen, *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 3306; b) M. A. O. Volland, C. Adlhart, C. A. Kiener, P. Chen, P. Hoffmann *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 4621; c) C. Adlhart, P. Chen, *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 941.
- [33] J. Griep-Raming, S. Meyer, T. Bruhn, J. O. Metzger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2738.
- [34] S. Meyer, R. Koch, J. O. Metzger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4700.
- [35] W. Danikiewicz, T. Bieńkowski, K. Wojciechowski, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 931.
- [36] S. R. Wilson, J. Perez, A. Pasternak, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1994.
- [37] C. Trage, D. Schröder, H. Schwarz, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 619.

- [38] Y. Gimbert, D. Lesage, A. Milet, F. Fournier, A. E. Greene, J.-C. Tabet, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4075.
- [39] P. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2847.
- [40] A. Horeau, A. Nouaille, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *19*, 2707.
- [41] für eine quantitative Variante desselben Testverfahrens, s. J. Guo, J. Wu, G. Siuzdak, M. G. Finn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1755.
- [42] E. L. Eliel, S. H. Wilen, L. N. Mander, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley, New York, **1994**.
- [43] a) M. Lautens, A. Pfaltz in *Comprehensive Asymmetric Catalysis, Vol. I-III* (Eds.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **1999**, 833-886; b) B. M. Trost, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 257; c) B. M. Trost, C. Lee in *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2 ed. (Ed.: I. Ojima), Wiley-VCH, New York, **2000**, pp. 593-649.
- [44] C. Gibson, J. Rebek, Jr., *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1887-1890.
- [45] H. B. Kagan, J. C. Fiaud, *Top. Stereochem.* **1988**, *18*, 249-330.
- [46] a) B. M. Trost, S. J. Brickner, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 568; b) B. M. Trost, D. J. Murphy, *Organometallics* **1985**, *4*, 1143; c) U. Leutenegger, G. Umbricht, C. Fahrni, P. von Matt, A. Pfaltz, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2143; d) M. T. El Gihani, H. Heaney, *Synthesis* **1998**, 357.
- [47] M. Kollmar, H. Steinhagen, J. P. Janssen, B. Goldfuss, S. A. Malinovskaya, J. Vázquez, F. Rominger, G. Helmchen, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 3103.
- [48] a) Y. Gao, R. M. Hanson, J. M. Klunder, S. Y. Ko, H. Masamune, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765; b) P. von Matt, G. C. Lloyd-Jones, A. B. E. Minidis, A. Pfaltz, L. Macko, M. Neuburger, M. Zehnder, H. Rügger, P. S. Pregosin, *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 265.
- [49] G. C. Lloyd-Jones, S. C. Susanna, *Chem. Commun.* **1998**, *21*, 2321.
- [50] M. T. Reetz, S. Hütte, R. Goddard, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9339.
- [51] a) T. Takahashi, Y. Jinbo, K. Kitamura, J. Tsuji, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5921; b) P. B. Mackenzie, J. Whelan, B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2046; c) K. L. Granberg, J.-E. Bäckvall, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6858.
- [52] M. T. Reetz, M. H. Becker, H.-W. Klein, D. Stöckigt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1758.
- [53] analog: D. R. Deardorff, D. C. Myles, *Org. Syntheses* **1989**, *67*, 114.
- [54] Wissner, C. V. Grudzinskas, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3972.
- [55] Analoge Bedingungen: D. G. Barrett, G.-B. Liang, D. T. McQuade, J. M. Desper, K. D. Schladetzky, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10525.
- [56] F. López, T. Ohmura, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3426.
- [57] C. A. Kiener, C. Shu, C. Incarvito, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14272.

- [58] R. Hilgraf, A. Pfaltz, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 61.
- [59] B. M. Trost, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 9074.
- [60] M. Tromp, J. R. A. Sietsma, S. A. van Bokhoven, G. P. F. van Strijdonck, R. J. van Haaren, A. M. J. Van der Eerden, P. W. N. M. Van Leeuwen, D. C. Koningsberger, *Chem. Commun.* **2003**, 128.
- [61] C. Markert, A. Pfaltz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2497.
- [62] R. F. Bryan, J. J. Jenkins, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1975**, 11, 1171.
- [63] J. Lehmann, G. C. Lloyd-Jones, *Tetrahedron* **1995**, 51, 8863.
- [64] J. Faraldos, E. Arroyo, B. Herradón, *Synlett* **1997**, 4, 367.
- [65] R. J. Anderson, V. L. Corbin, G. Cotterrell, G. R. Cox, C. A. Henrick, F. Schaub, J. B. Siddall, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 1197.
- [66] K.-M. Chen, J. E. Semple, M. M. Joullié, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3997.
- [67] J. Scherer, G. Huttner, M. Büchner, J. Bakos, *J. Organomet. Chem.* **1996**, 520, 45.
- [68] A. J. M. Duisenberg, L. M. J. Kroon-Batenburg, A. M. M. Schreurs, *J. Appl. Crystallogr.* **2003**, 36, 220.
- [69] Z. Otwinowski, W. Minor, *Methods in Enzymology* **1997**, 276, 307.
- [70] A. Altomare, G. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, *J. Appl. Crystallogr.* **1993**, 26, 343.
- [71] A. Altomare, M. C. Burla, M. Camalli, G. L. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, A. G. G. Moliterni, G. Polidori, R. Spagna, *J. Appl. Crystallogr.* **1999**, 32, 115.
- [72] D. Watkin, R. Cooper, C. K. Prout, *Z. Kristallogr.* **2002**, 217, 429.
- [73] J. R. Carruthers, D. J. Watkin, *Acta Crystallogr. Sect. A: Found. Crystallogr.* **1979**, A35, 698.

Lebenslauf

Name: Christian Markert
Geburtsdatum: 30.05.1975
Geburtsort: Freiburg i. Br., Deutschland

Ausbildung

seit Oktober 2005 **Postdoktorat**
Harvard University in der Gruppe von Prof. Dr. David A. Evans:
„Total Synthesis of Zoanthenol“

Januar 2002 –
September 2005 **Doktorarbeit**
Universität Basel unter der Anleitung von Prof. Dr. A. Pfaltz:
*„Screening chiraler Katalysatoren durch
massenspektrometrische Erfassung katalytischer Intermediate“*

Oktober 1995 –
September 2001 **Chemiestudium**
Albert-Ludwigs Universität Freiburg und UMIST,
University of Manchester Institute of Science and Technology, UK
Vordiplom: August 1997
Baccelor of Science: Juli 1998 (UMIST)
Diplom: September 2001
Diplomarbeit unter der Anleitung von Prof. Dr. W. Bannwarth:
*„Palladium-katalysierte Kupplungsreaktionen in organisch-
fluorigen Zweiphasensystemen unter Verwendung
perfluormarkierter Phosphanliganden“*

Juli 1994 –
September 1995 **Zivildienst**
Loretto-Krankenhaus Freiburg i. Br.

Juni 1994 **Abitur**
Erasmus Gymnasium Denzlingen, Deutschland

Assistenzen
Nebenfach: Chemie für Mediziner
Hauptfach: Organische Chemie –
Grund- und Fortgeschrittenenpraktika

Während meiner Ausbildung an den Universitäten Freiburg, Manchester und Basel habe ich Vorlesungen und Seminare der folgenden Dozenten besucht:

W. Bannwarth, M. G. Barlow, R. Brückner, J. H. R. Clarke, W. Eberbach, K. Friedrich, A. Gansäuer, J. M. Gardiner, P. Gräber, H. Grützmacher, J. Heinze, S. Holmes, D. Jahn, C. Janjak, G. Jones, B. Kersting, G. Kothe, D. A. Leigh, A. R. de Lera, F. S. Mair, C. A McAuliffe, R. Naef, P. J. O'Malley, A. Pfaltz, H. Prinzbach, C. Röhr, C. Rüchardt, C. Rüchardt, C. Rücker, G. Schulz, D. Siebert, G. Thiele, A. E. Tipping, H. Vahrenkamp, K. Waugh, A. Whiting.