

Chirale Phosphorliganden in der homogenen, rhodiumkatalysierten, asymmetrischen Hydrierung

Von der Fakultät für Naturwissenschaften

Department Chemie

der Universität Paderborn

zur Erlangung des Grades eines

Doktors der Naturwissenschaften

– **Dr. rer. nat.** –

genehmigte Dissertation

von

Jens Hasenjäger

aus Leverkusen

Paderborn 2005

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit vom Dezember 2002 bis Oktober 2005 im Institut für Technische Chemie und Makromolekulare Chemie der RWTH Aachen und im Fachgebiet für Technische Chemie und Chemische Verfahrenstechnik im Department Chemie der Universität Paderborn angefertigt.

Referent: Prof. Bernhard Westermann
Leibniz-Institut für Pflanzenbiochemie
Weinberg 3
06120 Halle (Saale)

Korreferent: Prof. Hans-Joachim Warnecke
Universität Paderborn
Warburger Str. 100
33098 Paderborn

Tag der Abgabe: 05.10.2005
Tag der mündlichen Prüfung: 31.10.2005

Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

F. Agel, B. Drießen-Hölscher, J. Hasenjäger

Posterbeitrag; XXXVI Jahrestreffen Deutscher Katalytiker, Weimar, 19. - 21. März **2003**

Enantioselective Rh-catalysed Hydrogenation with Monodentate Phosphite Ligands Based on Biphenols with Axial Chirality

F. Agel, B. Drießen-Hölscher, J. Hasenjäger

Posterbeitrag; XXXVII Jahrestreffen Deutscher Katalytiker, Weimar, 17. - 19. März **2004**

Neuartige, axial chirale Diphosphane und Monophosphite als Liganden in der asymmetrischen Katalyse

L. Majoros, J. Hasenjäger, F. Agel, B. Drießen-Hölscher

Posterbeitrag; 14th International Symposium on Homogeneous Catalysis, ISHC 14, München, 5. - 9. Juli **2004**

Synthesis of Novel Ligands with Axial Chirality for Asymmetric Hydrogenation

B. Drießen-Hölscher, J. Hasenjäger, F. Agel

Posterbeitrag; Green Solvents for Synthesis, Bruchsal, 3. - 6. Oktober **2004**

Synthesis of Novel Ligands with Axial Chirality for Asymmetric Hydrogenation

B. Drießen-Hölscher, J. Hasenjäger, E. Hermanns, H. Hugl, B. Schlummer, G. Laurency

Posterbeitrag; XXXVIII Jahrestreffen Deutscher Katalytiker, Weimar, 16. - 18. März **2005**

Phosphorliganden für homogene, asymmetrische Hydrierungen

Mein besonderer Dank gilt

Frau Prof. Birgit Drießen-Hölscher[†]

Durch ihre stetige Diskussionsbereitschaft und ihre äußerst nette Betreuung schaffte sie hervorragende Rahmenbedingungen und trug so maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit bei. Sie war eine sehr freundliche und liebevolle Frau, mit der ich jederzeit auch über Persönliches reden konnte.

Frau Prof. Birgit Drießen-Hölscher verstarb völlig unerwartet im November 2004.

Ich danke Herrn Prof. Bernhard Westermann für seine sehr engagierte, freundschaftliche und fachliche Betreuung und für das Interesse an dieser Arbeit.

Herrn Prof. Hans-Joachim Warnecke möchte ich für die Übernahme des Korreferats und besonders dafür danken, dass man sich auch in schwierigen Zeiten hundertprozentig auf ihn verlassen kann.

Allen Mitarbeitern der Arbeitskreise danke ich für die freundliche Unterstützung. Ich danke meinen Kollegen und Freunden Ellen Hermanns, Raymond Hodiamont, Lászó Majoros, Lars Müller und Sebastian Schmeding außerordentlich für fachliche und weniger fachliche Diskussionen. Sie haben die Promotion zu einer sehr schönen Zeit werden lassen, an die ich mich gerne zurückerinnern werde.

Herrn Dr. Markus Nobis danke ich sehr für seine unerschütterliche Hilfsbereitschaft, die fachlichen Diskussionen und besonders für die kritische Durchsicht des Manuskriptes.

Ich möchte mich für die Hilfe aller Institutsangehörigen bedanken, insbesondere bei Thomas Arens und den von ihm betreuten Auszubildenden Sarah Elsharey, Carmen Gutland, Stefanie Hover, Christoph Kreß und Lucas Kurtze. Diese waren mit ihren geschickten, praktischen Arbeiten eine große Hilfe im Laboralltag. Des Weiteren danke ich Dietrich Heinrichs für seine verwaltungstechnische Unterstützung, Prof. Heinrich Christian Marsmann sowie Priv. Doz. Hans Egold für die Messung von NMR-Spektren, Ulrike Schnittker für die Messung von GC-Proben und Karl-Heinz Willers für die Reparaturen und Neuanfertigungen von

Glasgeräten. Ebenso möchte ich Bernhard Lange und seinen Mitarbeitern der technischen Werkstatt für die Lösung technischer Probleme danken.

Ferner bedanke ich mich bei Boris Ihmenkamp, Rainer Kniesburges, Florian Schmidt, Manuel Traut und Ramona Wortmann für ihre tatkräftigen und gekonnten Beiträge zum experimentellen Teil dieser Arbeit.

Dem BMBF gilt Dank für die Bereitstellung der finanziellen Mittel im Rahmen des ConNeCat-Leuchtturmprojektes „Regulierbare Systeme für die Mehrphasenkatalyse (smart solvents / smart ligands)“. Im Speziellen danke ich Prof. Walter Leitner für die organisatorische Unterstützung zum Abschluss des Projektes sowie Herrn Prof. Herbert Hugl und der LANXESS AG für das große Interesse an dieser Arbeit.

Ich danke Dr. Gábor Laurenczy für die gegebene Möglichkeit der Hochdruck-NMR-Messungen sowie seine sehr hilfsbereite und intensive Betreuung während der Zeiten an der EPFL (Schweiz). Dank geht auch an COST (European Cooperation in the field of Scientific and Technical Research Programm) für die Finanzierung dieser Auslandsaufenthalte.

Dem Arbeitskreis von Frau Prof. Sabine Laschat der Universität Stuttgart gebührt Dank für die Bereitstellung der verwendeten Liganden und für die freundliche Zusammenarbeit.

Den ehemaligen Kollegen der RWTH Aachen sei für die kurze aber hilfreiche Zusammenarbeit gedankt.

Besonders herzlich möchte ich mich bei meinen Eltern und bei meinem Bruder bedanken. Ohne diese großartige, langjährige Unterstützung wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

meinen lieben Eltern

| | | |
|-------|---|----|
| 1 | Einleitung | 1 |
| 2 | Allgemeiner Teil | 4 |
| 2.1 | Problematik chiraler Wirkstoffe | 4 |
| 2.2 | Darstellung von enantiomerenreinen Verbindungen | 6 |
| 2.3 | Katalyse | 7 |
| 2.3.1 | Heterogene Katalyse | 8 |
| 2.3.2 | Homogene Katalyse | 9 |
| 2.4 | Prozesse der asymmetrischen Katalyse in der Technik | 10 |
| 2.4.1 | Asymmetrische Epoxidierung | 10 |
| 2.4.2 | Asymmetrische Isomerisierung | 11 |
| 2.4.3 | Asymmetrische Hydrierung | 12 |
| 2.5 | Die katalytische asymmetrische Hydrierung von Olefinen | 14 |
| 2.5.1 | Phosphinliganden | 14 |
| 2.5.2 | Phosphitliganden | 16 |
| 2.5.3 | Phosphinitliganden | 18 |
| 2.5.4 | Phosphoramiditliganden | 19 |
| 2.5.5 | Mechanismus der rhodiumkatalysierten, asymmetrischen Hydrierung | 19 |
| 2.6 | Axial chirale Biaryle | 23 |
| 2.7 | α -Pinen als Baustein für chirale P-Liganden | 25 |
| 3 | Ergebnisse und Diskussion | 27 |
| 3.1 | Verwendete Liganden in den asymmetrischen Hydrierungen | 27 |
| 3.1.1 | Synthese Cl-MeO-Biphenol | 27 |
| 3.1.2 | Phosphitsynthese | 30 |
| 3.1.3 | Phosphinite | 34 |
| 3.1.4 | Phosphoramidite | 36 |
| 3.2 | Asymmetrische Hydrierung von Itaconsäuredimethylester | 37 |
| 3.2.1 | Ergebnisse der Phosphitliganden | 38 |
| 3.2.2 | Ergebnisse der Phosphinitliganden | 40 |
| 3.2.3 | Ergebnisse der Phosphoramiditliganden | 43 |
| 3.3 | Hochdruck-NMR-spektroskopische Untersuchungen | 44 |
| 3.3.1 | Cl-MeO-BIPHEP-Ligand | 46 |
| 3.3.2 | Phosphitliganden | 54 |
| 4 | Zusammenfassung und Ausblick | 60 |

| | | |
|-------|--------------------------------------|----|
| 4.1 | Zusammenfassung..... | 60 |
| 4.2 | Ausblick | 64 |
| 5 | Experimenteller Teil..... | 65 |
| 5.1 | Allgemeine Arbeitstechnik..... | 65 |
| 5.2 | Chemikalien | 65 |
| 5.3 | Analytik..... | 66 |
| 5.3.1 | NMR..... | 66 |
| 5.3.2 | GC | 67 |
| 5.3.3 | HPLC..... | 67 |
| 5.4 | Katalyse..... | 68 |
| 5.5 | Synthesen | 70 |
| 5.5.1 | Synthese des Cl-MeO-Biphenols | 70 |
| 5.5.2 | Synthese des Phosphochloridits | 75 |
| 5.5.3 | Synthese der Phosphite..... | 75 |
| 5.5.4 | Entschützen der Liganden | 85 |
| 6 | Spektren..... | 87 |
| 7 | Abkürzungsverzeichnis | 96 |
| 8 | Literatur..... | 99 |

1 Einleitung

„Nachhaltige Entwicklung ist eine Entwicklung, die den Bedürfnissen der heutigen Generation entspricht, ohne die Möglichkeiten künftiger Generationen zu gefährden, ihre eigenen Bedürfnisse zu befriedigen“, schreibt die Weltkommission für Umwelt und Entwicklung („Brundtland-Kommission“) 1987.¹ Diesen Anspruch hat sich auch die globale chemische Industrie zum Ziel gesetzt. Der derzeitige Wandel der Industrie spiegelt die Bemühungen der gesamten Chemie wieder, sich umweltfreundlich zu verhalten und verantwortungsbewusst mit den natürlichen Ressourcen umzugehen.²

In diesem Zusammenhang steht auch der Begriff „Green Chemistry“, der nach *Anastas* als „die Anwendung wissenschaftlicher Prinzipien zu Reduzierung oder Vermeidung der Verwendung oder Erzeugung gefährlicher Substanzen während der Entwicklung, Produktion und Anwendung chemischer Produkte“ definiert ist. Wirtschaftlicher Erfolg und ökologische Verträglichkeit sind dabei keine Gegensätze, sondern lassen sich mit Hilfe wissenschaftlicher Kreativität und technischer Innovation verknüpfen.³ Die Bemühungen zur Einhaltung dieser Ziele gehen einher mit der Einführung von schärferen Richtlinien und Gesetzen.

Speziell die Zulassung von Arzneimitteln oder Agrochemikalien unterliegt sehr strengen Bedingungen. Diese Wirkstoffe sollen möglichst direkt und selektiv in biochemische Vorgänge von Organismen eingreifen, ohne Nebenwirkungen hervorzurufen.

Komplexe, biochemische Reaktionen und Vorgänge in lebenden Organismen, welche die Natur im Laufe der Evolution entwickelte, finden in hohem Maße unter Mitwirkung von chiralen Molekülen und Enzymen statt. In den meisten Organismen treten diese Substanzen ausschließlich in homochiraler Form auf. Beispielsweise sind Proteine und die aus ihnen bestehenden Enzyme fast ausnahmslos aus L-Aminosäuren aufgebaut. Die Tatsache, dass biochemische Reaktionen, die allen Lebensvorgängen zugrunde liegen, in chiraalem Umfeld ablaufen, verdeutlicht, dass ein selektiver Eingriff in diese Vorgänge nur mit enantiomerenreinen Wirkstoffen erfolgen sollte.⁴

Vor dem Hintergrund der strengen Gesetzgebung und der Einhaltung der Prinzipien der Nachhaltigkeit und der Green Chemistry ist es wichtig, neue Produktionswege zu entwickeln, die zu enantiomerenangereicherten und enantiomerenreinen Verbindungen führen.

Die katalytische, enantioselektive Hydrierung hat in der Technik einen besonderen Stellenwert erlangt, da sie oft zu hohen Umsätzen und hervorragenden Selektivitäten führt.

Dennoch ist es notwendig, die Bedingungen auf jedes Substrat individuell zu optimieren, wobei der Modifizierung der Ligandsphäre („ligand tuning“) eine Schlüsselrolle zukommt.

Das Ziel dieser Arbeit bestand in der Synthese von sterisch und elektronisch modifizierten axial chiralen Phosphiten **1** mit Cl-MeO-Biphenol-Rückgrat (Abb. 1). Am Beispiel der rhodiumkatalysierten, asymmetrischen Hydrierung von Itaconsäuredimethylester **2** zu 2-Methylbernsteinsäuredimethylester **3** sollten die Eigenschaften der Liganden untersucht werden (Schema 1).

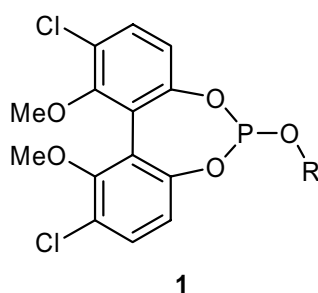
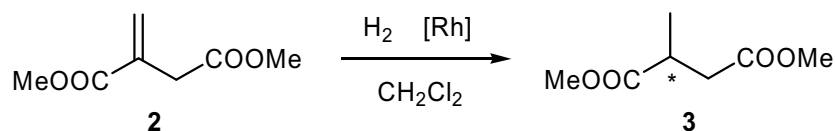


Abb. 1: Verwendete Phosphite **1 mit Cl-MeO-Biphenol-Rückgrat**



Schema 1: Enantioselektive Hydrierung von Itaconsäuredimethylester **2**

Besonderes Augenmerk sollte auf die Reaktivitäts- und Selektivitätseinflüsse der verschiedenen Substituenten an den Phosphitliganden **1** während der Katalyse gelegt werden. Parallel sollten Bisphosphinite **4** und Phosphoramidite **5** mit Pinen-Gerüst (Abb. 2) als Liganden in selbigen asymmetrischen Hydrierungen getestet werden.

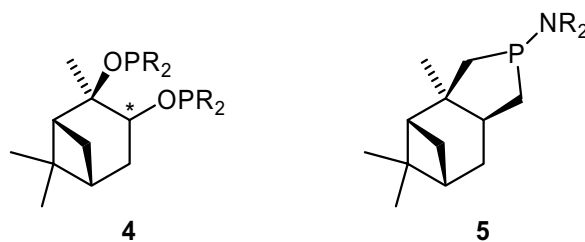


Abb. 2: Bisphosphinite **4 und Phosphoramidite **5** mit Pinen-Gerüst**

Weiterhin sollten Übergangszustände katalytisch aktiver Spezies während der Hydrierung mit $[(nbd)_2Rh]PF_6$ **15** als Precursor und Cl-MeO-BIPHEP **16** sowie den beiden Cl-MeO-Biphenol-stämmigen Phosphiten **17** und **18** als Liganden untersucht werden (Abb. 3).

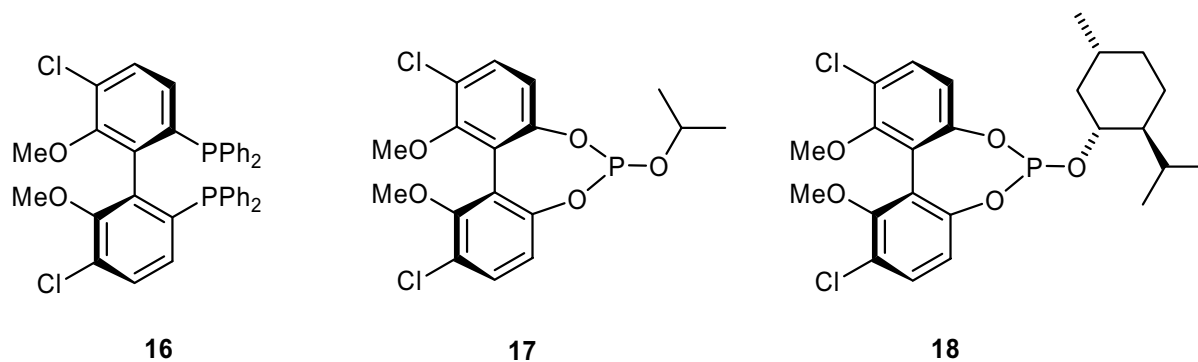


Abb. 3: Cl-MeO-BIPHEP 16, Isopropylphosphit 17, Menthylphosphit 18

2 Allgemeiner Teil

Ist ein Kohlenstoffatom tetraedisch von vier unterschiedlichen Substituenten umgeben, gibt es zwei Möglichkeiten der Anordnung, die sich wie Bild und Spiegelbild voneinander unterscheiden. Die zueinander spiegelbildlichen Moleküle werden als Antipoden oder Enantiomere bezeichnet.

Enantiomere haben gleiche physikalische und chemische Eigenschaften (z. B. Schmelzpunkt, Siedepunkt, Löslichkeitsverhalten). Werden sie in eine chirale Umgebung gebracht, können dabei diastereomere Verbindungen entstehen, die sich nicht wie Bild und Spiegelbild verhalten, sondern unterschiedliche physikalische und chemische Eigenschaften besitzen. Diese Tatsache ist der Grund für die Problematik chiraler Wirkstoffe und gleichzeitig der Schlüssel zur selektiven Darstellung von enantiomerenreinen Verbindungen.

Einen Prozess, bei dem aus einer prochiralen eine chirale Gruppierung erzeugt wird, so dass die stereoisomeren Produkte in ungleichen Mengen entstehen, bezeichnet man als asymmetrische Synthese. Ziel der asymmetrischen Synthese ist die selektive Herstellung möglichst enantiomerenreiner Verbindungen.⁵

2.1 Problematik chiraler Wirkstoffe

Der konstitutionelle Aufbau eines Wirkstoffs bestimmt nicht allein seine physiologische Wirksamkeit. Die jeweiligen Stereoisomeren oder im Speziellen die Enantiomere können sehr unterschiedliche Wirkungen erzeugen (Abb. 4).⁶

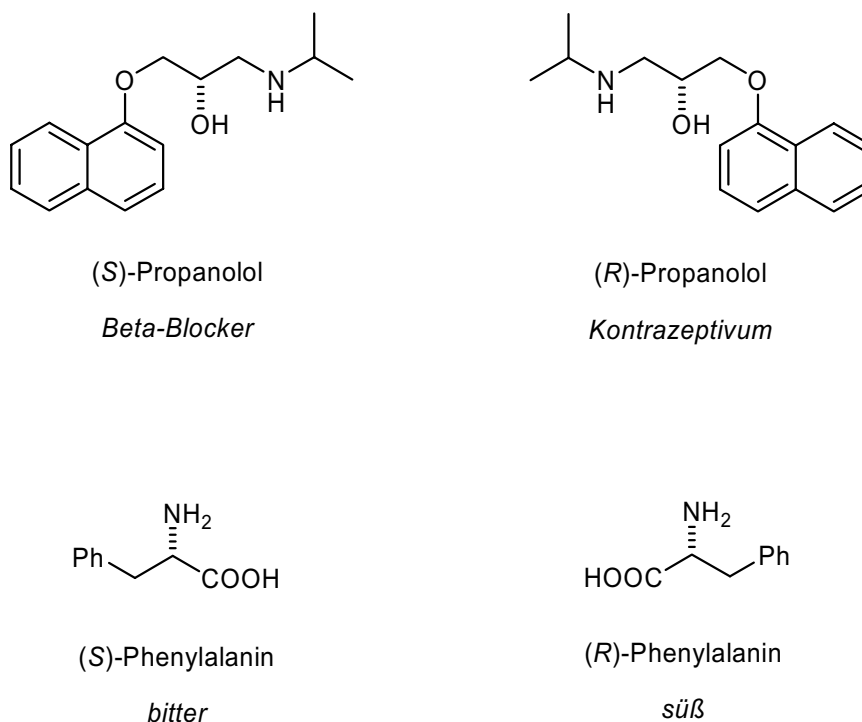


Abb. 4: Unterschiedliche physiologische Eigenschaften einiger Wirkstoffe

Besonders tragische Auswirkungen hatten die unterschiedlichen Wirkungen der Antipoden im Fall des als *Contergan*[®] in den Handel gebrachten Thalidomids (Abb. 5).⁷

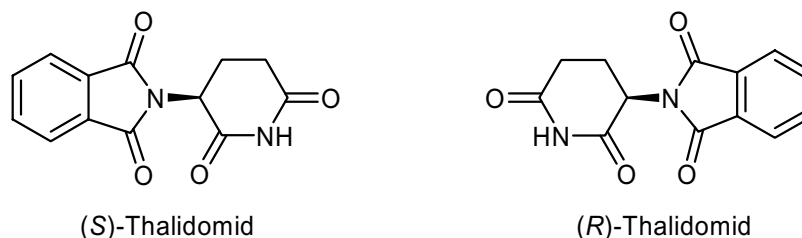


Abb. 5: *Contergan*[®]-Wirkstoff Thalidomid

Contergan[®] wurde im Jahre 1958 von dem Pharmaunternehmen *Chemie Grünenthal* als Beruhigungsmittel, Antidepressivum sowie als Medikament gegen Übelkeit auf den Markt gebracht. Damals war die teratogene Wirkung des Wirkstoffs Thalidomid nicht bekannt, so dass dieser als unkritisch eingeschätzt wurde. Er wurde unter anderem von schwangeren Frauen gegen morgendliche Übelkeit eingenommen. Erst 1961 brachte man Missbildungen an Gliedmaßen von Neugeborenen mit der Einnahme von *Contergan*[®] in Verbindung und nahm das Medikament weltweit vom Markt. Dieses Beispiel veranschaulicht die unterschiedliche Wirkungsweise zweier Enantiomere. Eines der Enantiomere besitzt neben der sedativen auch teratogene Wirkung. Im Fall des Thalidomids hätte diese teratogene Wirkung durch

Verabreichung von nur einem Enantiomer nicht verhindert werden können, da der Wirkstoff im menschlichen Körper Racemisierungstendenz zeigt. Daher konnte bis heute entgegen den allgemeinen Lehrbuchinformationen nicht bestimmt werden, welches der beiden Antipoden zu welchen Nebenwirkungen führt.

2.2 Darstellung von enantiomerenreinen Verbindungen

Die Darstellung von enantiomerenreinen Substanzen kann auf verschiedenen Wegen erfolgen, die nachfolgend erläutert werden. Alle diese Strategien beruhen auf der Bildung von diastereomeren Komplexen oder Verbindungen, die unterschiedliche physikalische, chemische und energetische Eigenschaften besitzen und diese so voneinander getrennt werden können.

Die älteste und im Labormaßstab am weitesten verbreitete Methode ist die Racematspaltung. Eine racemische Mischung wird mit chiralen Auxiliaren zu Diastereomeren umgesetzt und durch Kristallisation oder Chromatographie getrennt. Da die maximale Ausbeute lediglich 50 % betragen kann, ist die Racematspaltung nur lohnenswert für die Produktion von kleineren Mengen, hochwertiger Chemikalien oder bei gegebener Rückführbarkeit des anderen Enantiomers. Großtechnisch wird die Racematspaltung zum Beispiel bei der Herstellung von (*R*)-(-)-Phenylglycine praktiziert.⁵ Das mit über 2000 Jahrestonnen produzierte Racemat für die Herstellung von Penicillinen, wird durch selektive Kristallisation des Camphersulfonsäure-Salzes getrennt (DSM / Andeno-Verfahren).

Des Weiteren können natürliche, chirale Naturstoffe aus dem „chiral pool“⁸ als Vorstufen und Synthesebausteine verwendet werden, um daraus optisch aktive Verbindungen herzustellen. Nachteilig können sich die kostenintensive Gewinnung der Ressourcen, eine größere Anzahl an Syntheseschritten bis zum gewünschten Molekül und die oft nur in einer Konfiguration vorliegenden Naturstoffe auswirken.

Bei der auxiliargesteuerten, asymmetrischen Synthese wird aus einer prochiralen Verbindung gezielt nur ein Enantiomer generiert. Das Substrat wird dabei an ein chirales, enantiomerenreines Auxiliar gebunden, diastereoselektiv umgesetzt und abschließend vom Auxiliar getrennt. Bei dieser Form der Synthese werden größere Mengen an chiralen Hilfsmitteln benötigt, deren Rückgewinnung nicht immer möglich oder nur selten vollständig ist.

Bei der reagenzgesteuerten Synthese befindet sich die chirale Information nicht am Auxiliar sondern in der Umgebung der Reaktionspartner (z. B. im Lösungsmittel). Die effektivste Methode der reagenzgesteuerten Synthese zur Herstellung enantiomerenreiner Produkte ist die katalytische asymmetrische Synthese, da kleinste Mengen eines chiralen, nicht racemischen Katalysators ausreichen, um große Mengen der gewünschten Verbindung herzustellen. Enzyme stellen die natürliche Variante der chiralen Katalysatoren dar. Das stereochemische Synthesepotential dieser Mikroorganismen wird technisch bei der Fermentation oder allgemein bei enzymatischen Reaktionen genutzt. Das Substrat wird biokatalytisch mit meist sehr hohen optischen Ausbeuten zum enantiomerenreinen Produkt umgesetzt. Mit diesen Methoden können empfindliche Produkte unter sehr milden Bedingungen hergestellt werden. Allerdings sind Enzyme schwer zu modifizieren, sie besitzen eine hohe Substratspezifität und liegen meist in nur einer Konfiguration vor („directed evolution“⁹). Erschwerend kommt die Abtrennbarkeit der Produkte aus enzymatischen Reaktionen hinzu.

Bei Chemokatalysatoren hingegen ist die Möglichkeit einfacher Modifikation gegeben, weshalb diese gut hinsichtlich Substratspezifität und Selektivität variiert werden können.

2.3 Katalyse

Ein Katalysator ist ein Stoff, der an einer chemischen Reaktion teilnimmt, ohne selbst verbraucht zu werden. Er liegt also idealerweise nach der Reaktion in unveränderter Form vor.

Der Katalysator verringert die Aktivierungsenergie einer bestimmten Reaktion, woraus sich eine Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit ergibt. Dieser Effekt wird quantitativ als *Aktivität* des Katalysators bezeichnet und als „turnover frequency“ ($\text{tof} = \frac{\text{Stoffmenge Produkte}}{\text{Stoffmenge Katalysator} \cdot \text{Zeit}}$) oder „turnover number“ ($\text{ton} = \frac{\text{Stoffmenge Produkte}}{\text{Stoffmenge Katalysator}}$) erfasst. Sind ausgehend von einem Edukt verschiedene Reaktionen zu unterschiedlichen Produkten möglich, so kann ein Katalysator die *Selektivität* der Reaktion beeinflussen, indem er bevorzugt die Geschwindigkeit einer dieser Reaktionen erhöht und so die Bildung einer der möglichen Produkte begünstigt.

Katalysatoren beeinflussen niemals das thermodynamische Gleichgewicht. Sie greifen ausschließlich in die Kinetik einer Reaktion ein.

Katalysatoren spielen in der Natur und in der Technik eine außerordentlich wichtige Rolle. Während die Natur schon immer Katalysatoren z. B. in Form von Enzymen hervorbringt, erkannte und nutzte der Mensch diese erst seit dem 19. Jahrhundert.

In der industriellen Chemie hat der Einsatz von Katalysatoren in den letzten Jahrzehnten erheblich an Bedeutung gewonnen. Die Verwendung von Katalysatoren verbessert die Wirtschaftlichkeit, Wertschöpfung und Umweltverträglichkeit von vielen großtechnischen Prozessen.¹⁰

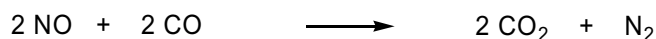
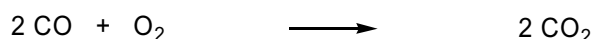
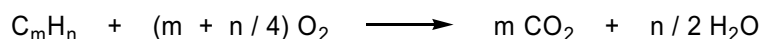
Prinzipiell wird zwischen *homogener* und *heterogener* Katalyse unterschieden. Diese Formen der Katalyse sollen in den folgenden Abschnitten kurz betrachtet werden.

2.3.1 Heterogene Katalyse

Bei der heterogenen Katalyse liegen die Reaktanten und der Katalysator in zwei verschiedenen Phasen vor. In der Regel befindet sich der Katalysator in einer eigenständigen, festen Phase, während sich die Reaktanten in flüssiger oder gasförmiger Phase befinden.¹¹ Die Reaktion findet dabei an der Oberfläche des Feststoffes statt. Deshalb spielen Diffusion, Absorption und Desorption eine wichtige Rolle. Problematisch stellt sich die Reproduzierbarkeit der Katalysatoren dar, da die meisten Heterogenkatalysatoren strukturell uneinheitliche Oberflächen aufweisen. Somit stellt auch die Charakterisierung und die damit verbundene Anpassung des Katalysators an andere Substrate ein großes Problem dar.

Der Vorteil dieser Reaktionsführung ist eine einfache Abtrennung des Produktes vom Katalysator durch einfache, mechanische Grundoperationen.

Bekanntestes Beispiel eines solchen heterogenen Systems ist die Abgasbehandlung des Ottomotors in Kraftfahrzeugen. Dabei werden unverbrannte Kohlenwasserstoffe, Kohlenmonoxid und Stickoxide zu Kohlendioxid, Wasser und Stickstoff umgewandelt (Schema 2).



Schema 2: Nebeneinander ablaufende, heterogen katalysierte Reaktionen im geregelten Drei-Wege-Katalysator

2.3.2 Homogene Katalyse

Bei der homogenen Katalyse liegen Katalysator und Substrat in einer, meist flüssigen Phase vor, weshalb Wärme- und Stofftransport eine untergeordnete Rolle spielen.¹² Der Katalysator besteht aus einem Zentralatom (meist ein Übergangsmetall) und verschiedenen Liganden. Durch Modifikation des Metallzentrums und der Ligandsphäre lassen sich die sterischen und elektronischen Eigenschaften homogener Katalysatoren sehr gut steuern und gezielt an spezielle Probleme anpassen. Meist können alle gelösten Metallatome an der Reaktion teilnehmen, so dass es im optimalen Fall zu einer vollständigen Ausnutzung des gelösten Katalysators kommt. Trotz all dieser Vorteile setzen sich homogen katalysierte Reaktionen in der Industrie nur langsam durch. Der größte Nachteil der homogenen Katalyse besteht in der erschwerten Abtrennbarkeit des Katalysators vom Produkt. Die zur Abtrennung verwendeten destillativen Verfahren belasten den relativ empfindlichen Katalysator thermisch stark. Extraktions- oder Fällungsverfahren sind apparativ aufwendig und meist unzureichend. Die Vor- und Nachteile der homogenen und heterogenen Katalyse sind in der folgenden Tabelle (Tab. 1) zusammenfassend gegenübergestellt.

Tab. 1: Vergleich homogener und heterogener Reaktionsführungen

| Problem | Homogener Katalysator | Heterogener Katalysator |
|-----------------------------------|-----------------------|-------------------------|
| Aktivität | gut | gut |
| Selektivität | hoch | niedrig |
| erforderliche Reaktionstemperatur | niedrig | hoch |
| thermische Stabilität | niedrig | hoch |
| Einfluss von Transportvorgängen | niedrig | hoch |
| Reproduzierbarkeit | hoch | niedrig |
| Nutzungsgrad der Katalysatormenge | hoch | niedrig |
| Abtrennung | schwer | einfach |
| Struktur | häufig bekannt | häufig unbekannt |
| Anpassungsfähigkeit | hoch | niedrig |

2.4 Prozesse der asymmetrischen Katalyse in der Technik

Während die asymmetrische Katalyse im Labor längst etabliert ist, ist deren Anwendung im industriellen Bereich begrenzt, da die Umstellung auf katalytische, asymmetrische Verfahren große Investitionen erfordert und deren Umsetzung daher bislang selten und meist nur bei Prozessen mit hoher Wertschöpfung angegangen wurde.

Um Katalysatoren dieses Typs in technische Anwendungen einsetzen zu können, müssen verschiedene Voraussetzungen erfüllt sein:

- ausreichend hohe Chemo-, Regio- und Stereoselektivität
- Produktivität (ton) > 1.000 bei teuren Spezialchemikalien, > 50.000 bei weniger wertvollen Produkten mit großen Produktionsvolumina
- Aktivität (tof) > 500 h⁻¹ bei kleineren Maßstäben, > 10.000 h⁻¹ bei großtechnisch hergestellten Produkten
- Synthese der chiralen Liganden nicht zu aufwendig, beide Antipoden sollten zugänglich sein

Im Folgenden werden exemplarisch wichtige Verfahren zur Anwendung der asymmetrischen Katalyse in Reaktionen mit Doppelbindungen vorgestellt.

2.4.1 Asymmetrische Epoxidierung

Chirale Epoxide sind bedeutende Zwischenstufen für die Synthese von Pharmazeutika und Agrochemikalien, da sie sich leicht nukleophil zu den entsprechenden optisch aktiven Alkoholen öffnen lassen.

*Jacobsens*¹³ chirale Mangan(III)-Salen-Komplexe werden von *Merck* eingesetzt, um (1*S*,2*R*)-*cis*-Aminoindanol - ein wichtiges, chirales Zwischenprodukt für die Synthese des HIV Protease Inhibitors Crixivan (Abb. 6) - herzustellen.

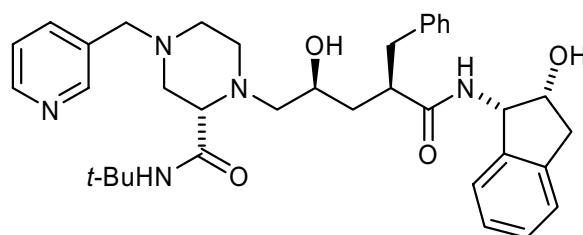


Abb. 6: HIV Protease Inhibitor Crixivan

In Verbindung mit Natriumhypochlorid als Oxidationsmittel wird Inden in einem zweiphasigen System aus Chlorbenzol und Wasser mit $ee = 88\%$ epoxidiert.¹⁴ Das aktivierte Epoxid wird anschließend mit Acetonitril unter sauren, wässrigen Bedingungen aminiert. Die Gesamtausbeute über beide Stufen beträgt 65% (Abb. 7).

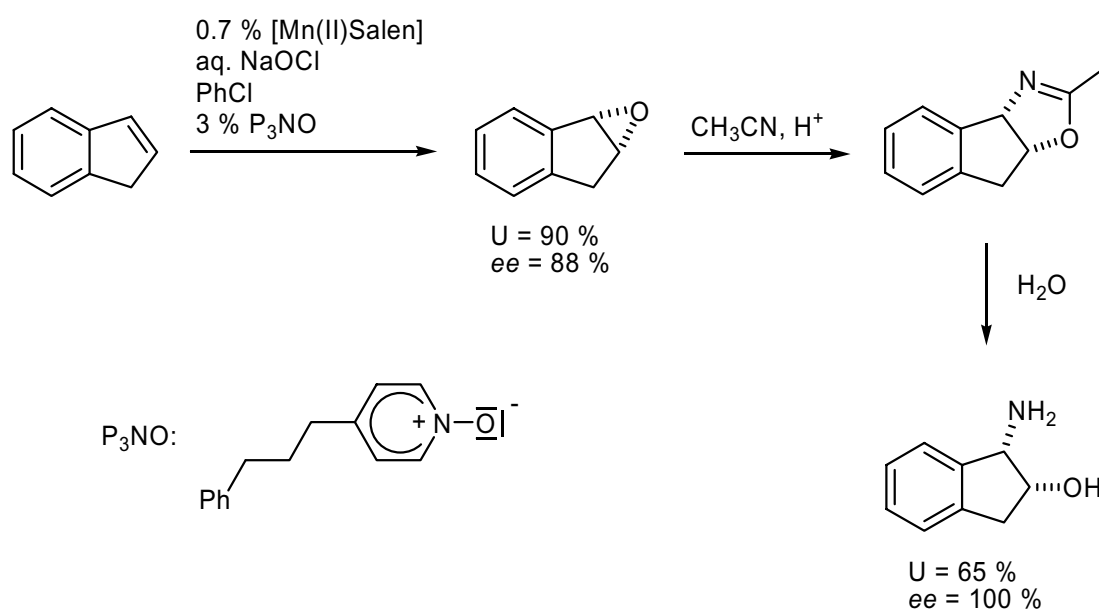


Abb. 7: Synthese von (1*S*,2*R*)-cis-Aminoindanol nach der *Jacobsen-Merck-Methode*

2.4.2 Asymmetrische Isomerisierung

Bei der großtechnischen Synthese von (–)-Menthol nach dem *Takasago*-Verfahren ist die asymmetrische Isomerisierung essentiell für die Herstellung des Moleküls.¹⁵

Der enantioselektive Schlüsselschritt ist der durch den Rh(I)-*bis*-BINAP Komplex katalysierte 1,3-H-Shift von Neryldiethylamin oder Geranyldiethylamin (Allylamine) zum

(*R*)-Citronellaldiethylenamin (Abb. 8). Die thermische Stabilität des Katalysators ermöglicht eine 98 %ige Rezyklierbarkeit desselben nach der destillativen Abtrennung des Produktes.¹⁶

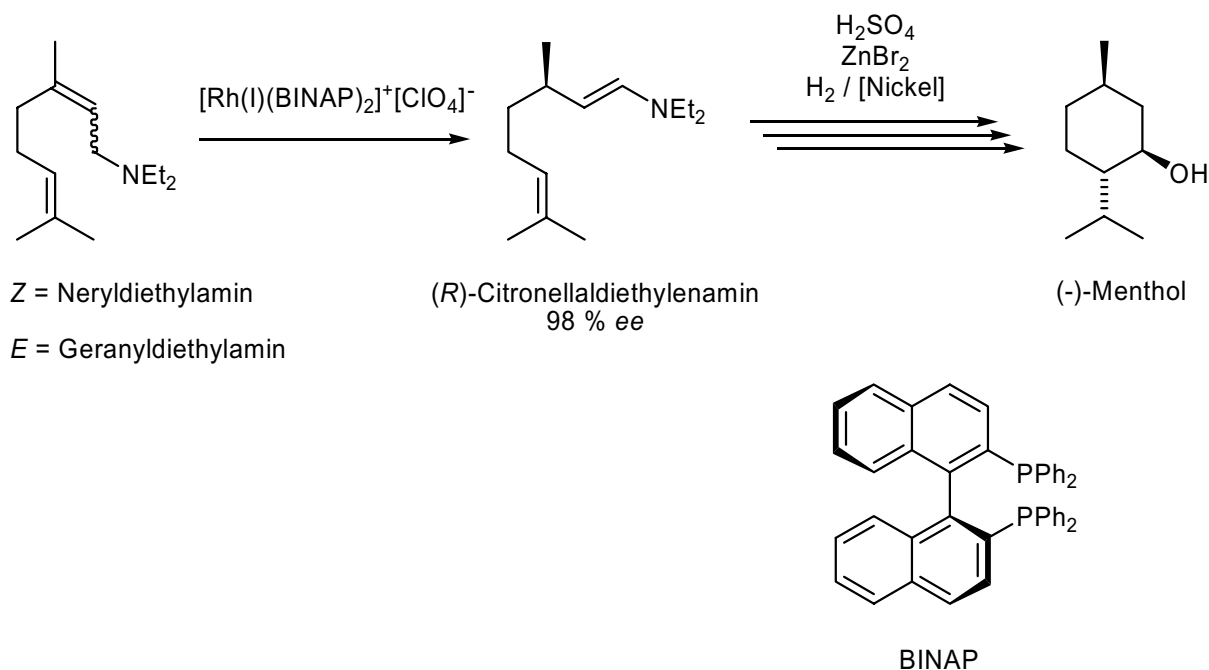


Abb. 8: Darstellung von (-)-Menthol nach dem *Takasago*-Verfahren

2.4.3 Asymmetrische Hydrierung

Patienten, die an der Parkinsonschen Krankheit leiden, werden mit hohen Dosen der Aminosäure L-DOPA behandelt. Diese Entdeckung in den 70er Jahren erhöhte die Nachfrage nach diesem Wirkstoff, der zum damaligen Zeitpunkt enantiomerenrein mit Hilfe der Racematspaltung durch *Hoffmann-LaRoche* dargestellt wurde. Der Gruppe von *Knowles* bei *Monsanto* gelang es, diese Aminosäure im großtechnischen Maßstab durch enantioselektive Hydrierung eines *N*-acylierten Zimtsäurederivates zu synthetisieren.¹⁷ Sie entwickelten einen kationischen Rhodiumkomplex, der mit dem phosphorchiralen DIPAMP-Liganden modifiziert wurde. Die gute Aktivität, Selektivität und Stabilität dieses Katalysators führte zur ersten großtechnischen Anwendung einer asymmetrischen Hydrierung (Abb. 9).

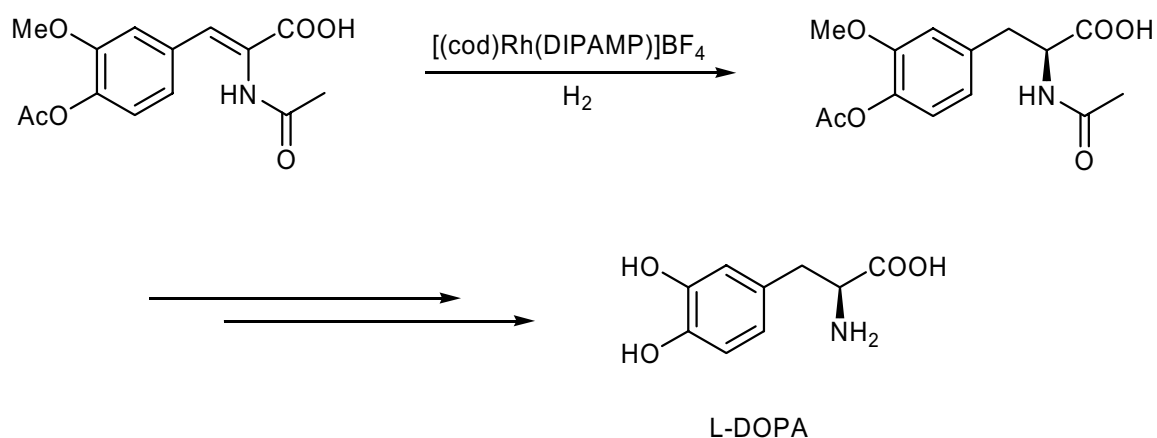


Abb. 9: L-DOPA Prozess nach *Monsanto*

Heutzutage wird L-DOPA allerdings durch wirtschaftlichere, biokatalytische Methoden wie z. B. von der Firma *Ajinomoto Co. Ltd.* in Japan mit dem Enzym *Erwinia Herbicola* hergestellt.¹⁸

Ein Beispiel für ein sehr leistungsfähiges, homogenkatalytisches, großtechnisches Verfahren ist die Herstellung von jährlich über 10.000 Tonnen des Herbizids (*S*)-Metolachlor von *Novartis*.¹⁹ 1970 wurde die biologische Aktivität des racemischen Anilinderivates entdeckt und dieses seit 1978 technisch produziert und eingesetzt. Die von *Moser* 1982 durchgeführten Untersuchungen zur biologischen Aktivität der vier möglichen Stereoisomere (ein stereogenes Zentrum, eine chirale Achse durch die gehinderte Rotation um die C_{Ar}-N Achse) führte zu der Erkenntnis, dass das (*S*)-Enantiomer fast ausschließlich für die gewünschte biologische Wirkung von Bedeutung ist.²⁰ Dies führte zur Suche nach neuen großtechnisch geeigneten Herstellungsverfahren des (*S*)-Metolachlors. Schließlich wurde 1996 eine Anlage zur wirtschaftlichen Produktion von (*S*)-Metolachlor in Betrieb genommen. Die Entwicklung eines Katalysatorsystems auf der Basis eines Ferrocenylphosphinliganden machte die technische, enantiomerenreine Produktion wirtschaftlich (Abb. 10).

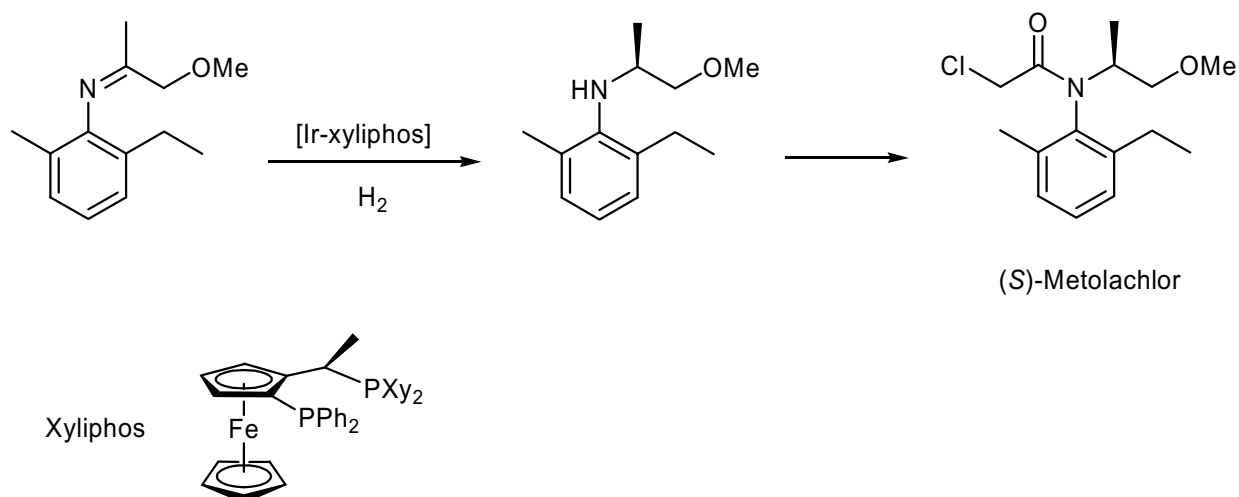


Abb. 10: (S)-Metolachlor-Synthese der Novartis

2.5 Die katalytische asymmetrische Hydrierung von Olefinen

Unter den aufgeführten Verfahren besitzt die katalytische, asymmetrische Hydrierung von Olefinen die größte Bedeutung. Sie ermöglicht den einfachen und effektiven Zugang zu einer großen Anzahl an sehr verschiedenen chiralen Verbindungen. Die Reaktion verläuft mit sehr guten Aktivitäten und Selektivitäten unter Verwendung des billigen und nicht toxischen Wasserstoffs.

2.5.1 Phosphinliganden

Die Fähigkeit von heterogen aufgetragenen Metallen, molekularen Wasserstoff zu aktivieren und an C=C-Doppelbindungen zu addieren, ist seit langem bekannt.²¹ 1966 publizierte *Wilkinson*²² den Rhodiumkomplex $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$, der erstaunliche Eigenschaften als löslicher Hydrierungskatalysator für sterisch ungehinderte Olefine aufwies. Er ermöglichte im homogenen System ähnlich hohe Reaktionsgeschwindigkeiten wie die bis dato bekannten heterogenen Katalysatoren.

1968 ersetzten *Knowles*²³ und *Horner*²⁴ den Triphenylphosphinliganden des *Wilkinson*-Katalysators durch von *Mislow* und *Horner*²⁵ entwickelte P-chirale Liganden um prochirale

Olefine zu hydrieren und betraten damit den Weg der ersten enantioselektiv katalysierten Hydrierung (Abb. 11).

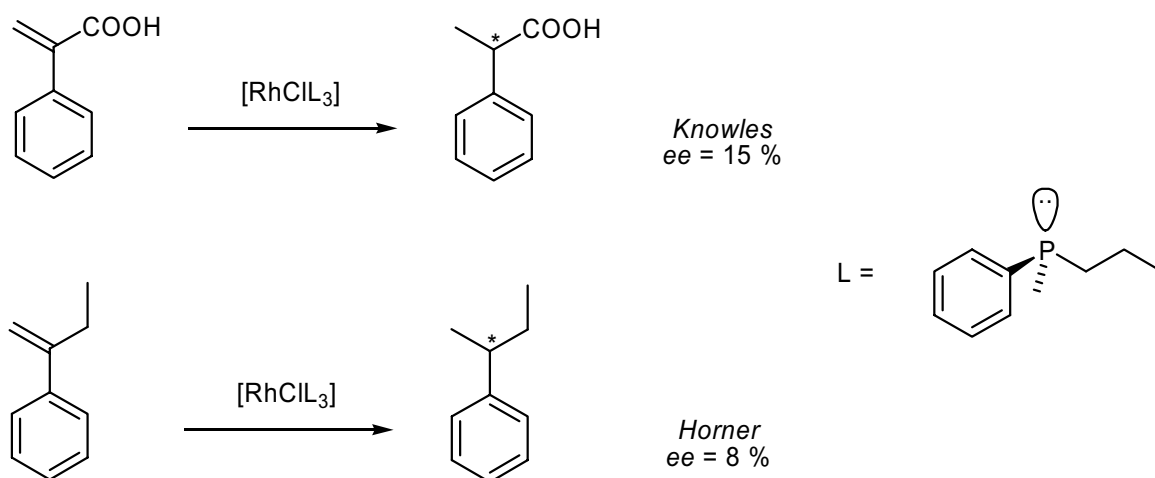


Abb. 11: Erste enantioselektive Hydrierungen von *Knowles* und *Horner*

Horner hydrierte mit dem modifizierten *Wilkinson*-Katalysator α -Ethylstyrol in $ee = 8\%$ optischer Reinheit, während *Knowles* 2-Phenylacrylsäure mit $ee = 15\%$ umsetzte. Durch den Einsatz von sterisch anspruchsvolleren Substituenten am Phosphoratom und durch die Kupplung zum Diphosphin konnte *Knowles* die Selektivitätseigenschaften der Phosphine in der asymmetrischen Hydrierung eines (Z)- α -Acetamidozimtsäure-Derivates weiter verbessern (Abb. 12).

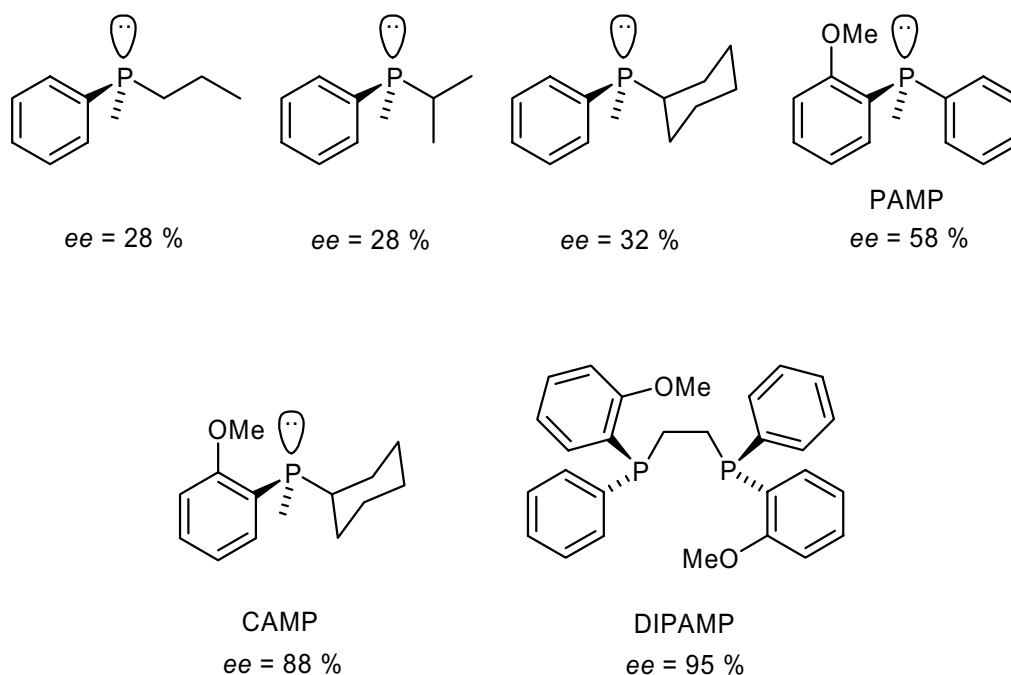
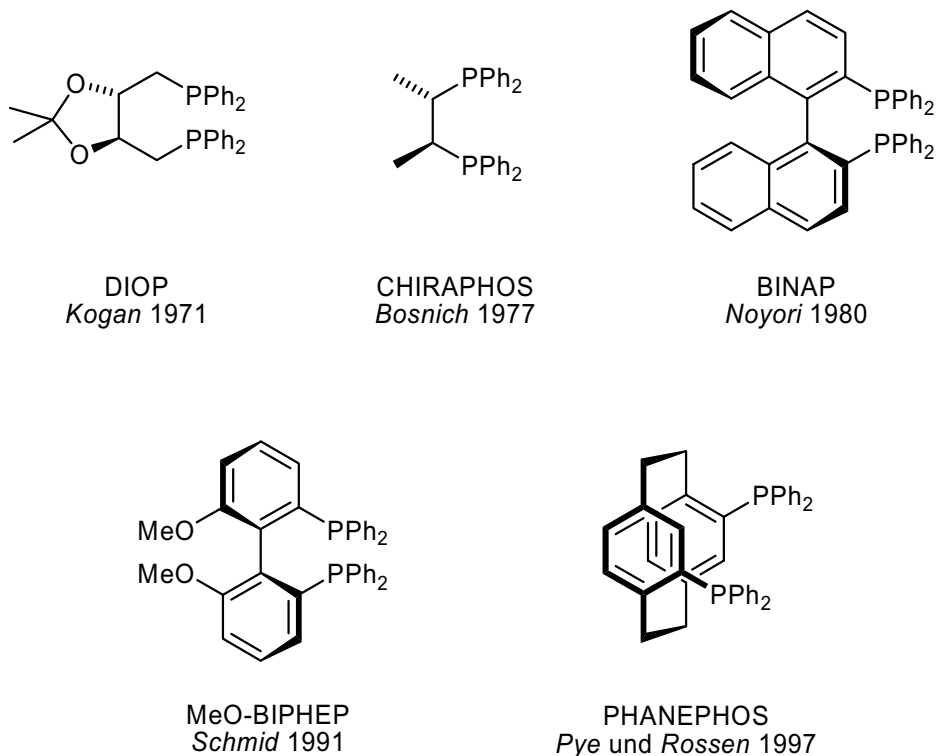


Abb. 12: Selektivitätsverbesserung bei der Hydrierung eines (Z)- α -Acetamidozimtsäure-Derivates

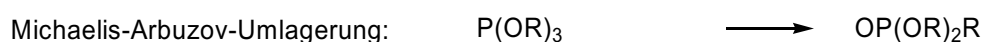
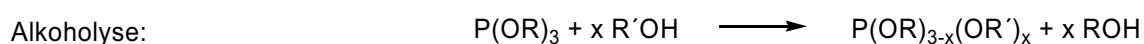
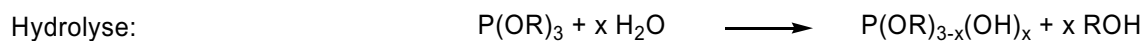
Die von *Knowles*²⁶ aufgestellte Hypothese, dass sich das stereogene Zentrum zur Induktion von Chiralität am Phosphoratom befinden muss, wurde von *Kagan*²⁷ mit der Entwicklung des DIOP Liganden widerlegt und sorgte für eine ganze Serie von Bisphosphanliganden mit chiralem Gerüst, da diese einfacher als die entsprechenden Liganden mit zentraler Chiralität am Phosphoratom zu synthetisieren sind (Abb. 13).



Lange Zeit wurde davon ausgegangen, dass chelatisierende Diphosphinliganden den chiralen monodentaten Phosphinliganden weit überlegen sind. Neuere Ergebnisse z. B. von *Reetz*²⁸ widerlegen diese Annahme. Angesichts dieser Erkenntnisse gewinnt die Forschung nach hochenantioselektiv wirkenden Monophosphinliganden erneut an Bedeutung.²⁹

Im Gegensatz zu den vielen in der Literatur bekannten chiralen Phosphinen, werden chirale Phosphite selten in metallkatalysierten, asymmetrischen Reaktionen eingesetzt. Sie werden als

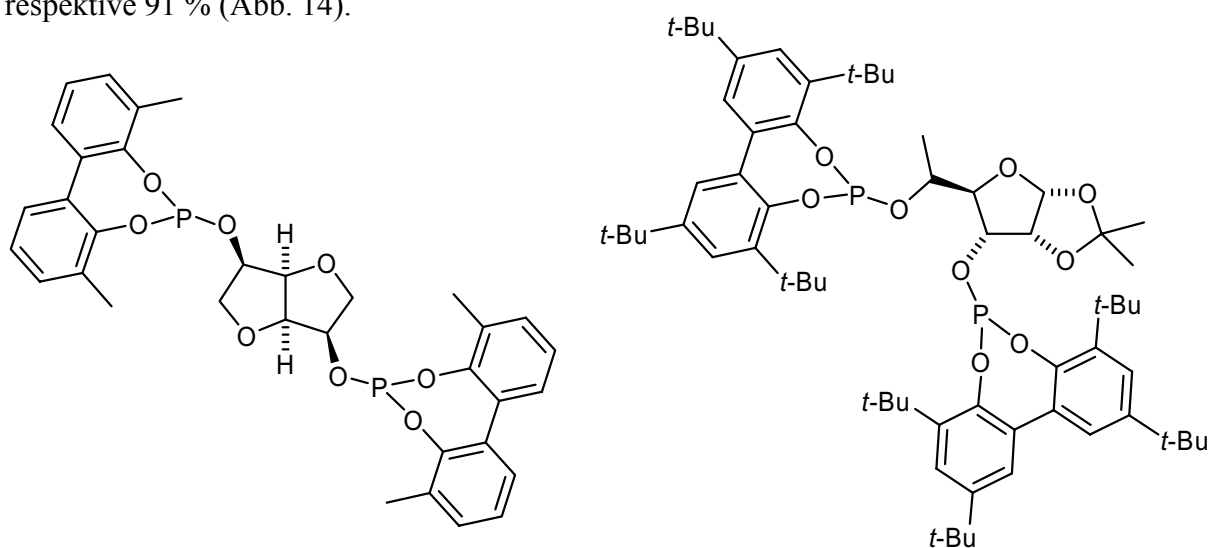
Liganden mit geringerem Erfolgspotential angesehen, da sie schlechtere Elektronen-Donoren darstellen. Durch die verlängerte Distanz zwischen Zentralmetall und chiralem Element sollte die C-O-P Bindung weitaus größere konformative Flexibilität besitzen und somit schwächere asymmetrische Induktion bewirken. Außerdem kann es bei der Verwendung von Phosphiten zu den folgenden Nebenreaktionen kommen (Schema 3):



Schema 3: Mögliche Nebenreaktionen von Phosphiten

Vorteilhaft ist die einfachere Synthese der Phosphite gegenüber den Phosphinen und die geringere Empfindlichkeit gegenüber schwefelhaltigen Verbindungen und Oxidationsmitteln. Phosphite wurden erfolgreich in der enantioselektiven Hydrierung von Olefinen eingesetzt. Sie besitzen einen einfachen Aufbau und sind leicht, auf chiralen Alkoholen aufbauend, zu synthetisieren.

Z. B. setzten *Reetz*³⁰ und *Diéguez*³¹ Zucker als chirales Rückgrat ein und erhielten bei der Hydrierung von Itaconsäuredimethylester **2** Enantiomerenüberschüsse von bis zu *ee* = 98 respektive 91 % (Abb. 14).



Reetz 1999

Diéguez 2002

Abb. 14: Bisphosphitliganden nach Reetz und Diéguez

2.5.3 Phosphinitliganden

Von *Selke*³² und *RajanBabu*³³ wurden ebenfalls Zucker als chirale Auxiliare von Bisphosphiniten verwendet und die synthetisierten Liganden erfolgreich in die asymmetrische Hydrierung von Olefinen eingesetzt (Abb. 15). *RajanBabu* stellte fest, dass elektronische Effekte in diesem Zusammenhang eine wichtige Rolle spielen und elektronenreiche Bisphosphinite höhere Enantiomerenüberschüsse als elektronenarme in der rhodiumkatalysierten Hydrierung von Dehydroaminosäuren erzielen.

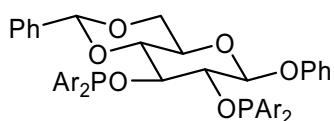
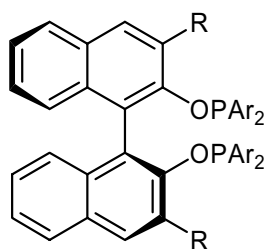


Abb. 15: Bisphosphinitligand nach *Selke* und *RajanBabu*

*Zhang*³⁴ modifiziert 2002 den BINAPO Liganden durch das Einführen von verschiedenen Gruppen an die 3,3'-Positionen des Binaphthyl-Rückgrats zum *o*-BINAPO Liganden. Dieses Design schränkt die Orientierung der an die Phosphoratome angrenzenden aromatischen Gruppen ein. Die Liganden liefern beeindruckende Selektivitäten von meist $ee > 95\%$ bei der rutheniumkatalysierten Hydrierung von β -arylsubstituierten β -Acylaminoacrylaten und β -Ketoestern (Abb. 16).



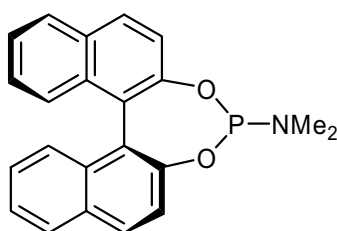
o-BINAPO

Abb. 16: *o*-BINAPO Ligand nach *Zhang*

2.5.4 Phosphoramiditliganden

Allgemein besitzen monodentate Phosphoramidite, wie auch Phosphite oder Phosphinite, den Vorteil gegenüber bidentaten Liganden, einfacher zugänglich und damit billiger und strukturell variabler zu sein. Neuere Untersuchungen zeigen sogar, dass monodentate gegenüber bidentaten Liganden nicht nur vergleichbare oder bessere Enantioselektivitäten induzieren, sondern auch höhere Reaktionsgeschwindigkeiten liefern können.³⁵

*Feringa*³⁶ war einer der ersten, der Phosphoramiditliganden in asymmetrischen Hydrierungen einsetzte; der MONOPHOS-Ligand (Abb. 17) erzeugte in der Hydrierung von Itaconsäuredimethylester **2** bei vollständigem Umsatz Enantiomerenüberschüsse bis $ee = 97\%$.



MONOPHOS

Abb. 17: MONOPHOS-Ligand

Eine ganze Reihe von Phosphoramiditen mit BINOL- oder H₈-BINOL-Rückgrat wurden von *Feringa* und *Reetz*³⁷ sehr erfolgreich in verschiedenen Hydrierungen von z. B. Itaconsäuredimethylester **2** eingesetzt. Sie erhalten in diesem Fall bei vollständigen Umsätzen Enantiomerenüberschüsse von $ee = 15 - 99\%$.

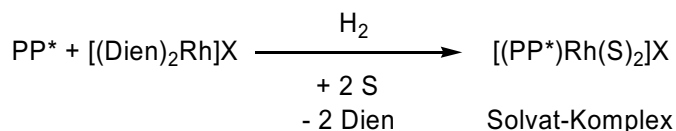
2.5.5 Mechanismus der rhodiumkatalysierten, asymmetrischen Hydrierung

Der mechanistische Ablauf der rhodiumkatalysierten, asymmetrischen Hydrierung wird seit über 30 Jahren untersucht. Wichtige Beiträge zum Verständnis lieferten insbesondere die Untersuchungen von *Halpern* und *Landis*.³⁸ Die von ihnen durchgeführten kinetischen Untersuchungen und die spektroskopische Charakterisierung auftretender Übergangszustände in der Hydrierung von (*Z*)-Acetamidozimtsäuremethylester mit CHIRAPHOS- und DIPAMP-

Rhodiumkomplexen, ließen wichtige Aussagen über die Elementarschritte der asymmetrischen Hydrierung zu.

Je nach Katalysatortyp, Substrat und den Reaktionsbedingungen wird eine unterschiedliche Abfolge von Reaktionsschritten diskutiert. Es wird zwischen der Olefinroute, bei der die Substrat-Koordination vor der H₂-Addition erfolgt und der besonders bei hohen Drücken wahrscheinlicher werdenden Hydridroute unterschieden, bei der diese Elementarschritte in umgekehrter Reihenfolge ablaufen (Abb. 18 und Abb. 19).³⁹

Als Katalysator-Precursor werden meist kationische Rh-Norbornadien- oder Rh-Cyclooctadien-Komplexe mit schwach koordinierenden Anionen eingesetzt. Durch Zugabe von Diphosphinliganden und durch die Hydrierung der Diene entstehen in koordinierenden Lösungsmitteln Solvat-Komplexe, die als katalytisch aktive Spezies betrachtet werden (Schema 4).



Schema 4: Bildung des Solvat-Komplexes

- Olefinroute (Abb. 18):

Ist die Konzentration des Substrates signifikant größer als die des Katalysators, werden die beiden vakanten Koordinationsstellen am Rhodiumzentrum durch ein Substratmolekül besetzt (Katalysator-Substrat-Komplex). Ein prochirales Substrat kann am Metallatom in zwei verschiedenen enantioselektiven Positionen anlagern, so dass zwei diastereomere Katalysator-Substrat-Komplexe entstehen und somit zwei konkurrierende, diastereomere Reaktionszyklen ablaufen können. Ausgehend davon, dass der Wasserstoff immer von dem Zentralmetall auf das Substrat übergeht, kann geschlossen werden, dass die Hydrierung der isomeren Komplexe die beiden Enantiomeren des Produktes liefert. In der beschriebenen Olefinroute koordiniert das Substrat vor der Wasserstoffaktivierung.

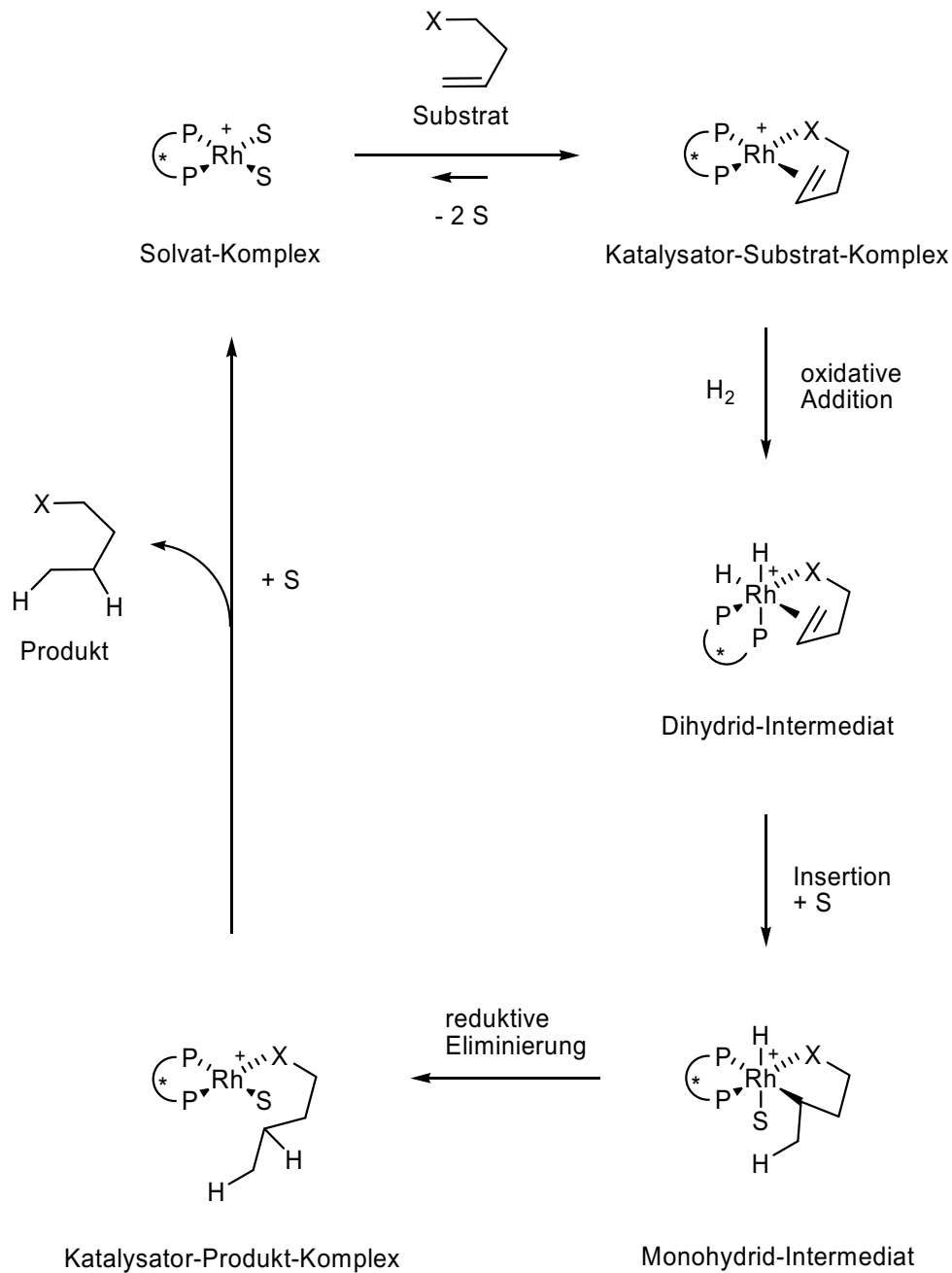


Abb. 18: Postulierter Mechanismus der Olefinroute

Der postulierte Katalysezyklus lässt sich in vier Elementarschritte unterteilen:

- Assoziation des Substrats an den Solvat-Komplex (VE = 16)
- Oxidative Addition eines Wasserstoffmoleküls an das Metallzentrum (VE = 18)
- Entstehung eines σ -Alkylkomplexes durch Insertion der C=C-Doppelbindung des Substrats in die Metall-Hydrid-Bindung (VE = 18)
- Reduktive Eliminierung der σ -Alkylverbindung zum Produkt unter Regeneration der aktiven Katalysatorspezies (VE = 16)

- Hydridroute (Abb. 19):

Andere Untersuchungen kommen zu dem Ergebnis, dass ein Solvat-Dihydrid-Komplex durch oxidative Addition von Wasserstoff bereits vor der Substratanlagerung entsteht.³⁹ Mit der Bildung des Dihydrid-Intermediats korrelieren die beiden Katalysatorzyklen wieder miteinander.

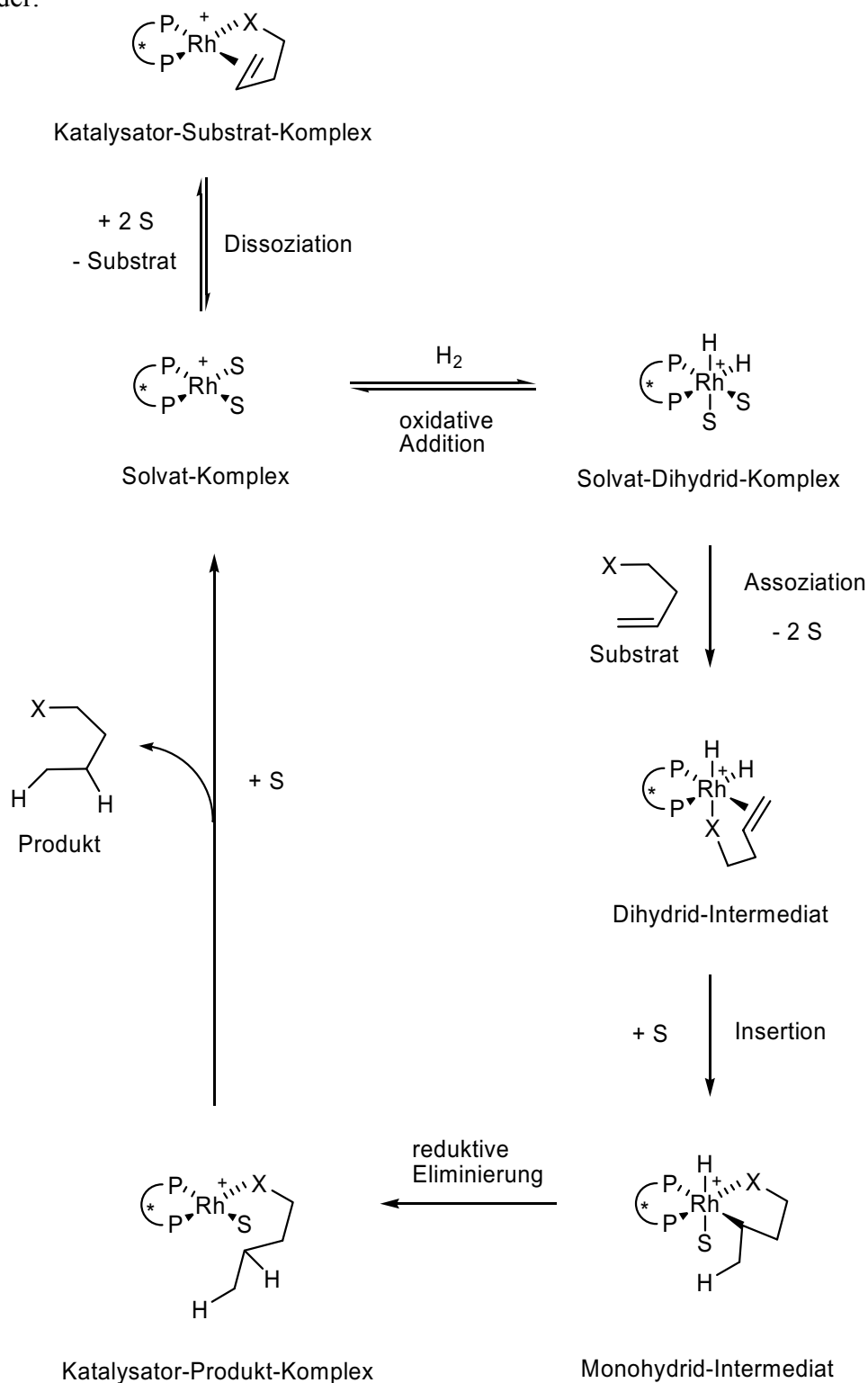


Abb. 19: Postulierter Mechanismus der Hydridroute

Trotz breit angelegter, durch Computersimulationen unterstützter Untersuchungen, konnten bisher keine eindeutigen, allgemeingültigen Lösungen der mechanistischen Details gefunden werden. Ebenso sind keine klaren Empfehlungen an das „ligand tuning“ zu geben. Die Liganden müssen individuell auf jedes spezielle Problem hin optimiert werden.

Unabhängig davon, welche der beiden beschriebenen Routen die Katalyse durchläuft, entstehen bei der asymmetrischen Hydrierung immer Komplexe in mehreren diastereomeren Konfigurationen. Da in der Lösung meist einer der diastereomeren Komplexe im Überschuss vorliegt, ging man früher davon aus, dass die Stereoselektivität der Reaktion durch die thermodynamische Stabilität der Diastereomere bestimmt wird.⁴⁰ Wie Untersuchungen der Hydrierung von (Z)-Acetamidozimtsäuremethylester mit CHIRAPHOS- und DIPAMP-Rhodiumkomplexen allerdings zeigten, stimmt die Konfiguration des Überschussdiastereomers nicht mit der des hauptsächlich gebildeten Produkts überein.⁴¹ Es wurde deutlich, dass das Unterschussdiastereomer wesentlich reaktiver bei der Umsetzung mit Wasserstoff als das Überschussdiastereomer ist. Generell wird heutzutage davon ausgegangen, dass die Stereoselektivität kinetisch durch die Reaktivität der Komplexe und nicht thermodynamisch durch deren Mengenverhältnis bestimmt wird.⁴²

2.6 Axial chirale Biaryle

Die Biarylachse ist zentrales Bauelement einer Fülle von Naturstoffen unterschiedlichster Struktur, biologischer Aktivität und biosynthetischer Herkunft.⁴³ Biarylverbindungen sind attraktive Syntheseeziele aufgrund der Nutzbarkeit als chirale Wirtsmoleküle für Einschlussverbindungen oder als chirale Phasen für die Chromatographie, sowie deren interessanten Eigenschaften in pharmakologisch aktiven Naturstoffen und vor allem bedingt durch deren Unverzichtbarkeit als chirale Liganden oder Auxiliare in der asymmetrischen Synthese. Der Schlüsselschritt der Synthese ist die Verknüpfung zweier aromatischer Molekülhälften.

Es gibt verschiedene Strategien die Arylkupplung einzuleiten. Zu den stöchiometrischen Synthesen gehört z. B. eine der ältesten Verfahren, die *Ullmann-Kupplung*⁴⁴, bei der Arylhalogenide reduktiv dimerisiert werden (Abb. 20).

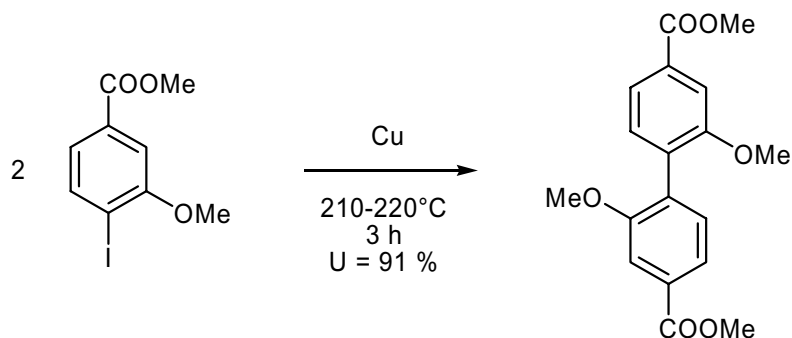


Abb. 20: Ullmann-Kupplungsreaktion⁴⁵

Als effektivere und umweltfreundlichere Methode Biaryle herzustellen, steht auch in diesem Fall wieder die katalytische Synthese. Größere, stöchiometrisch anfallende Mengen an Schwermetallen lassen sich so vermeiden.

Eine der bedeutendsten Kupplungsreaktionen ist die *Suzuki*-Kupplung, die im Jahr 2000 zum ersten Mal von *Cambridge*⁴⁶ asymmetrisch durchgeführt wurde (Abb. 21). Arylhalogenide wurden mit Arylboronaten durch Palladiumkatalysatoren mit speziell modifizierten Ferrocenylliganden zu Binaphthalenderivaten verknüpft.

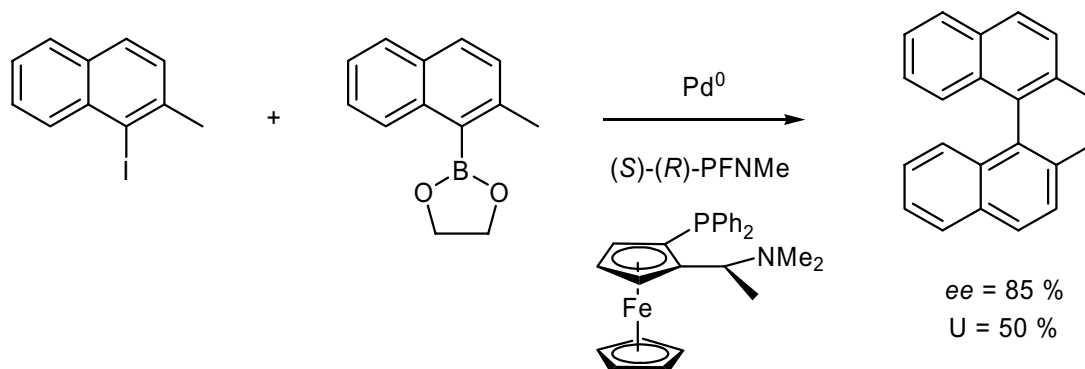


Abb. 21: Erste asymmetrische *Suzuki*-Kupplung

In der asymmetrischen Hydrierung ist BINAP als arylsubstituiertes, axial chirales Diphosphin, welches 1980 von *Noyori*⁴⁷ erstmals publiziert wurde, nicht mehr wegzudenken. Es wird meist als Vergleich bei Selektivitäts- und Aktivitätstests neu entwickelter Liganden herangezogen. BINAP und dessen leicht modifizierten Derivate zählen bis heute zu den effektivsten Liganden in der asymmetrischen Synthese.⁴⁸

Es existieren weiterhin Biphenylliganden, die erfolgreich in asymmetrischen Hydrierungen eingesetzt wurden. BIPHEMP⁴⁹, BICHEP⁵⁰ und MeO-BIPHEP⁵¹ gehören zu den bekanntesten Vertretern dieser Spezies.

2.7 α -Pinen als Baustein für chirale P-Liganden

Naturstoffe sind organische Verbindungen, die von lebenden Organismen produziert werden.⁵² α -Pinen gehört zur Klasse der Naturstoffe und im Speziellen zur Klasse der Terpene, die in der Natur vor allem in Pflanzen als Bestandteile von ätherischen Ölen vorkommen. Die Biosynthese der Terpene geschieht durch die Verknüpfung von mindestens zweier Moleküleinheiten mit fünf Kohlenstoffatomen. Die Konstitution einer der Grundeinheiten entspricht der von 2-Methyl-1,3-butadien (Isopren), weshalb diese daher als Isopren-Einheiten bezeichnet werden. Je nachdem wie viele Isopren-Einheiten in einem Molekül enthalten sind, werden die Terpene in Mono- (C_{10}), Sesqui- (C_{15}) und Diterpene (C_{20}) unterteilt. Zwei der bekanntesten Terpene sind Campher und Menthol (Abb. 22).

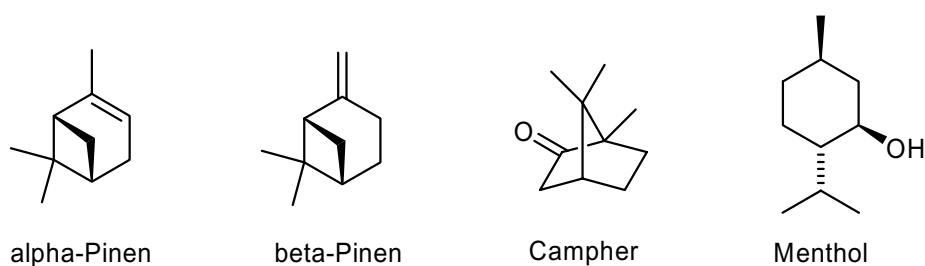


Abb. 22: Strukturen von Pinen, Campher und Menthol

β -Pinen unterscheidet sich vom α -Pinen durch die Position der Doppelbindung. Als bicyclische Terpene bilden sie den Hauptbestandteil der Terpentinoile, die aus dem Harz von Pinusarten durch Wasserdampfdestillation gewonnen werden.

Campher-Derivate finden als Liganden eine breite Anwendung,⁵³ während die korrespondierenden, auf α -Pinen basierenden Liganden bisher eher selten untersucht wurden,⁵⁴ obwohl beide Enantiomere des α -Pinens zu attraktiven Preisen kommerziell erhältlich sind. *Knochel*⁵⁵ setzte neuartige, chirale Diphosphinliganden mit Pinen-Gerüst erstmalig in der asymmetrischen Hydrierung von Itaconsäuredimethylester **2** ein und erhielt Enantiomerenüberschüsse von $ee = 17 - 81 \%$ (Abb. 23).

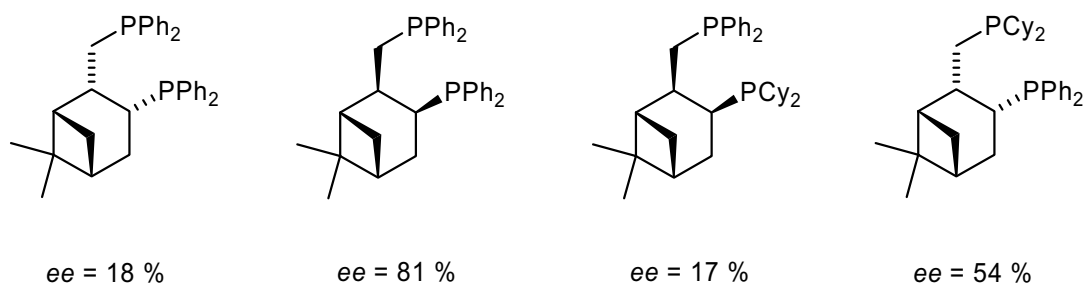


Abb. 23: Selektivitäten der auf α -Pinen aufbauenden Diphosphinliganden

3 Ergebnisse und Diskussion

Die Aktivität und die Selektivität eines Katalysators werden im entscheidenden Maße von den elektronischen und sterischen Eigenschaften der Liganden beeinflusst. Einfache Variation der Liganden durch effiziente und modulare Synthese ist deshalb von großer Bedeutung.

Ziel der Arbeit war es axial chirale Phosphite **1** mit Cl-MeO-Biphenol-Rückgrat zu synthetisieren und diese als Liganden in der rhodiumkatalysierten, asymmetrischen Hydrierung von Itaconsäuredimethylester **2** zu testen.

Ferner sollte das Potential von Bisphosphiniten **4** und Phosphoramiditen **5** mit Pinen-Gerüst als Liganden in selbigen Hydrierungen ermittelt werden.

Weiterhin wurde der Übergangszustand der katalytisch aktiven Spezies während der Hydrierung mit $[(nbd)_2Rh]PF_6$ **15** als Precursor und mit Cl-MeO-BIPHEP **16** sowie den Cl-MeO-Biphenol-stämmigen Phosphiten **17** und **18** als Liganden durch Hochdruck-NMR-spektroskopische Messungen untersucht.

3.1 Verwendete Liganden in den asymmetrischen Hydrierungen

3.1.1 Synthese Cl-MeO-Biphenol

Die Darstellung der axial chiralen Biphenylphosphite **1** erfolgt durch eine von *Drießen-Hölscher* entwickelte und von der *Bayer* AG patentierte Methode.⁵⁶ Vorstufe der Phosphite **1** ist das Cl-MeO-Biphenol **10**.

Ein eleganter Weg zur Synthese von Biphenolen ist die einstufige, oxidative Aromatenkupplung eines Phenolderivates zum entsprechenden Biaryl (Abb. 24 sowie Kapitel 2.6).

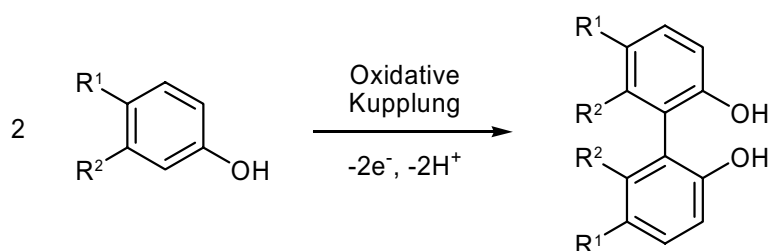


Abb. 24: Oxidative Aromatenkupplung

Wie sich durch die Arbeiten von *Kralik*⁵⁷ zeigte, war dies im Fall des Cl-MeO-Biphenols **10** nicht möglich. Es bildete sich stattdessen das ungewollte Regioisomer **7a** (Abb. 25).

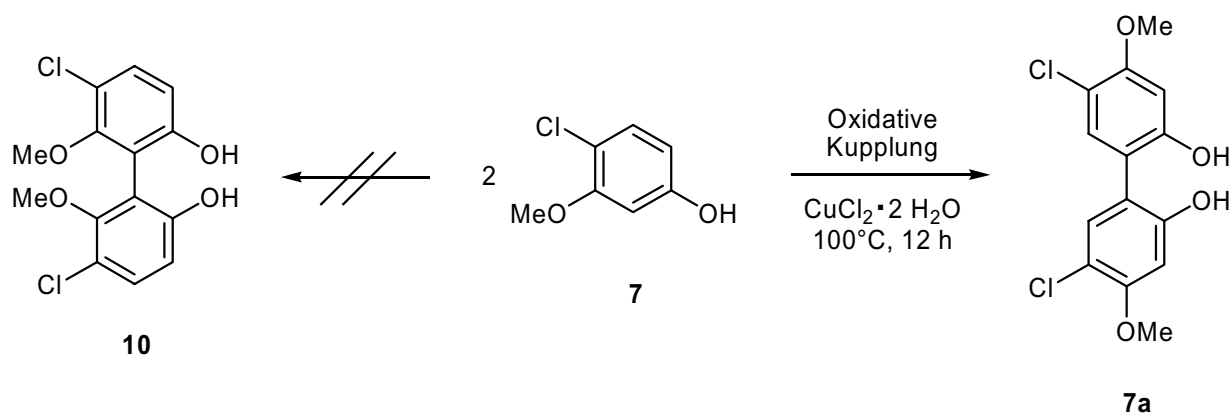


Abb. 25: Versuch zur Kupplung von 4-Chlor-3-methoxyphenol 7 zur Darstellung von 10

Alternativ wurde eine neue Syntheseroute entwickelt, die die Bildung des gewünschten Regioisomers *rac*-**10** ermöglichte (Abb. 26).^{56, 58}

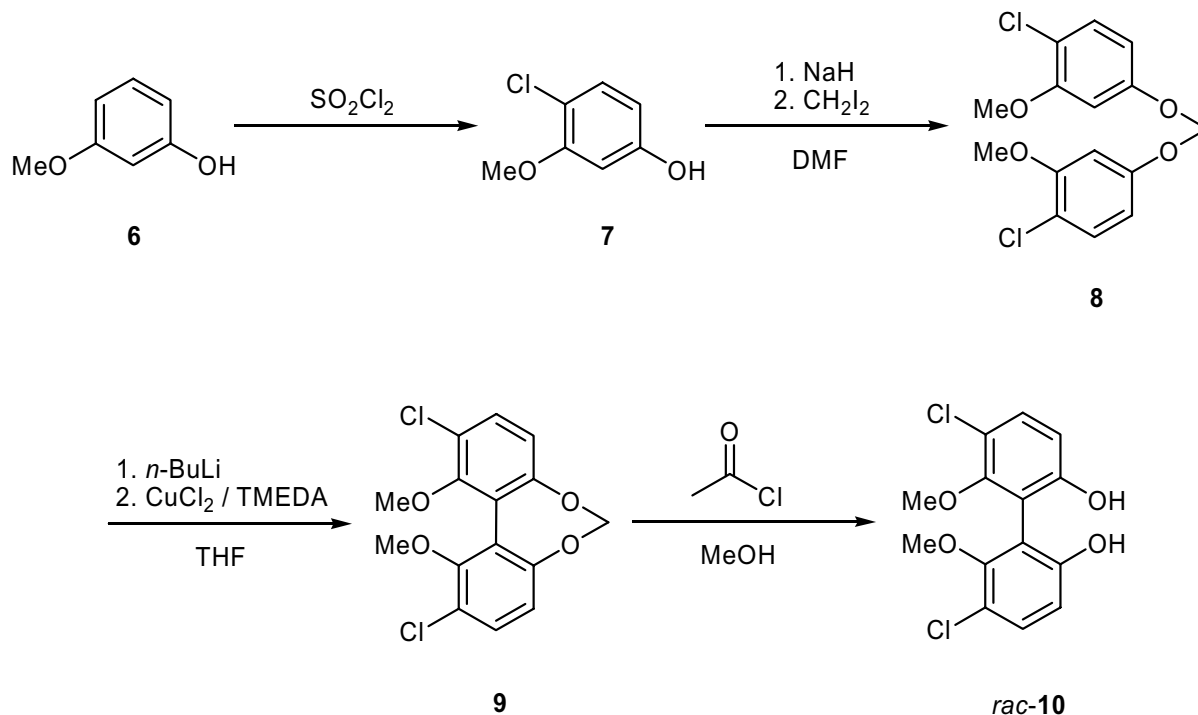


Abb. 26: Syntheseroute zum Cl-MeO-Biphenol *rac*-10

Das 4-Chlor-3-methoxyphenol **7** wird durch Chlorierung von 3-Methoxyphenol **6** mit Sulfurylchlorid erhalten.⁵⁹ Anschließende Acetalisierung mit Diiodmethan in DMF führt zu dem Acetal **8**. Dieses wird durch oxidative Aromatenkupplung mit CuCl₂ zu dem Biaryl **9** umgesetzt, welches abschließend mit Acetylchlorid in Methanol zum Cl-MeO-Biphenol *rac*-**10** gespalten wird.

Die von *Agel*⁵⁸ erreichte Ausbeute von 90 % bezogen auf die letzten drei Stufen vom 4-Chlor-3-methoxyphenol **7** zum Cl-MeO-Biphenol *rac*-**10** konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht verbessert werden.

3.1.1.1 Racematspaltung

Die asymmetrisch induzierte Hydrierung erfordert enantiomerenreine Liganden. Enantiomerenreines Cl-MeO-Biphenol **10** kann zu den Phosphitliganden **1** umgesetzt werden, ohne die Konfiguration des axial chiralen Gerüsts merklich zu verändern. Deshalb wird die Racematspaltung beim Cl-MeO-Biphenol **10** angesetzt.

Es existieren zahlreiche Methoden zur Racematspaltung von Biarylalkoholen, da diese enantiomerenreinen Alkohole eine sehr große Anwendungsbreite in der Chemie gefunden haben. Meist werden die phenolischen Hydroxylgruppen mit chiralen Auxiliaren umgesetzt und die entstehenden Diastereomere durch Säulenchromatographie oder fraktionierte Kristallisation voneinander getrennt.

*Toda*⁶⁰ fand 1993, dass sich das N-alkylierte Alkaloid Cinchonidin zur Racematspaltung von Binaphtholen durch Bildung von Einschlussverbindungen eignet. Das (*R*)-Enantiomer konnte mit *ee* = 100 % aber in nur geringen Ausbeuten aus Methanol kristallisiert werden. Enantiomerenreines (*S*)-Enantiomer konnte bis dahin nicht isoliert werden, da es kein natürlich vorkommendes entgegengesetztes Enantiomer von Cinchonidin gibt. *Cai*⁶¹ konnte 1995 durch Wechsel des Lösungsmittels Methanol zu Acetonitril eine vollständige Fällung des (*R*)-(+)-Binaphthol-N-Benzylcinchonidiniumchlorid-Komplexes erreichen, so dass auch das (*S*)-(–)-Binaphthol enantiomerenrein zugänglich wurde.

Diese Methode wurde von *Kralik*⁵⁷ zur Enantiomerenspaltung von 5,5'-Dichloro-6,6'-dimethoxybiphenyl-2,2'-diol *rac*-**10** eingesetzt und führte zum enantiomerenreinen (*R*)-Cl-MeO-Biphenol **10**. Allerdings gelang die vollständige Fällung des (*R*)-Enantiomers (*R*)-**10** nicht, so dass das (*S*)-Enantiomer (*S*)-**10** vorerst nicht zugänglich war. Erst durch eine

Lösungsmittelmischung von Acetonitril und Essigsäureethylester wurde die Fällung des (*S*)-Enantiomers (*S*)-**10** erreicht, da der diastereomere Einschlusskomplex dieses Enantiomers mit dem N-Benzylcinchonidiniumchlorid in dem System offensichtlich schlechter löslich ist.⁵⁸

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die von *Agel*⁵⁸ angegebenen Versuchsdurchführungen verwendet, um die beiden Enantiomere zu trennen (Abb. 27).

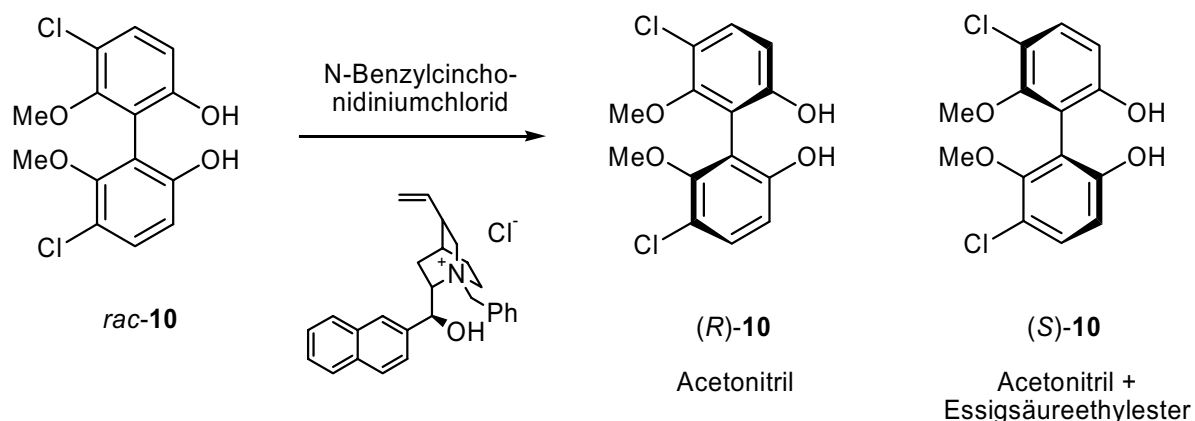


Abb. 27: Racematspaltung von *rac*-10****

Die Racematspaltung konnte nicht reproduziert werden. Es konnten Enantiomerenüberschüsse von lediglich $ee = 20 - 40 \%$ erreicht werden. Andere Lösungsmittelkonzentrationen brachten nicht den gewünschten Erfolg. Aufgrund der einfachen Durchführbarkeit kommt nur eine Verunreinigung der eingesetzten Chemikalien in Betracht, die das Ausfällen des gewünschten Komplexes behindern. Die anschließende Darstellung der enantiomerenreinen Verbindungen wurde mit Cl-MeO-Biphenol **10** durchgeführt, welches im Arbeitskreis aus früheren Arbeiten zur Verfügung stand.

Gelingt es zum Beispiel mit Oxovanadium-Komplexen eine enantioselektive, katalytische Kupplung von 4-Chlor-3-methoxyphenol **7** zu entwickeln, könnte die Racematspaltung umgangen werden.

3.1.2 Phosphitsynthese

Wie bereits in Kapitel 2.5.2 beschrieben, gewinnen einzähnige Phosphite als chirale Liganden zunehmend an Bedeutung. Sie lassen sich einfach und modular durch Veränderung der

Die Ausbeuten lagen zwischen 71 und 93 %.

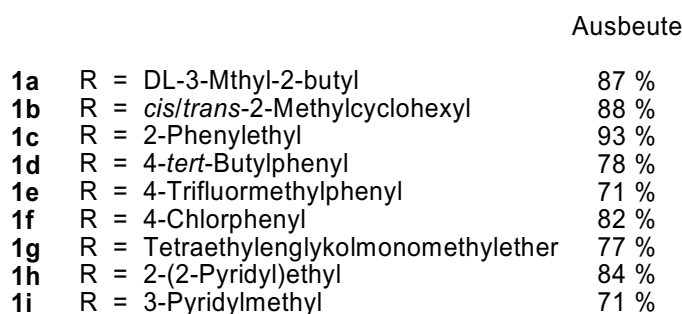


Abb. 29 zeigt die in der Arbeit synthetisierten Phosphite **1a - i**. Sie wurden meist als saubere Produkte erhalten, die keine weitere Aufarbeitung benötigten.

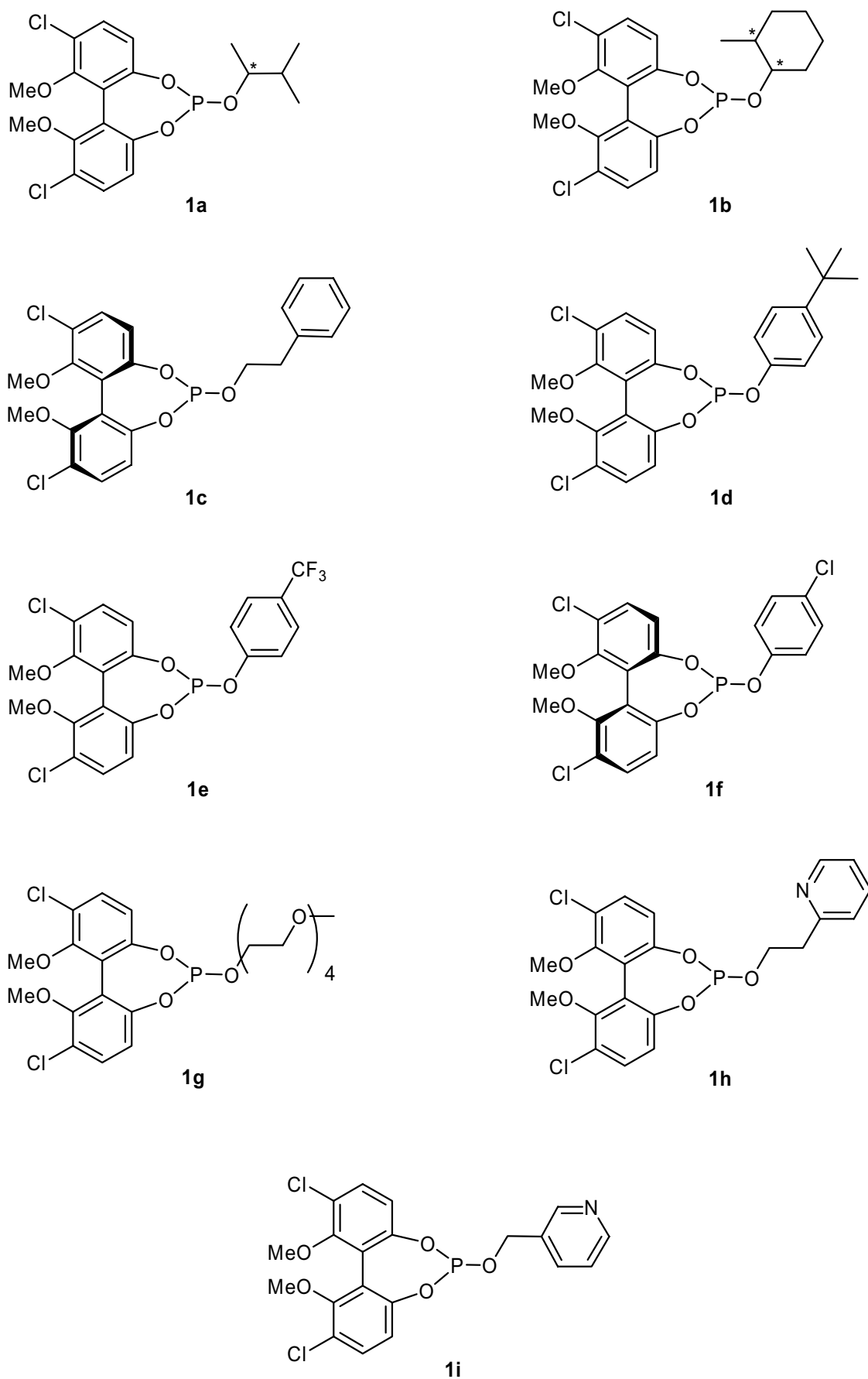


Abb. 29: Synthetisierte Phosphitliganden 1a - i

Die Phosphite **1e**, **1g** und **1i** konnten nicht in zufrieden stellender Reinheit erhalten werden. Alle aufgenommenen NMR-Spektren (^1H , ^{13}C , ^{31}P) weisen Verunreinigungen auf, die nicht auf die erwarteten Phosphite **1e**, **1g** und **1i** zurückgeführt werden können. Diese Verunreinigungen ermöglichten es im Fall des ^1H -NMR- und des ^{13}C -NMR-Spektrums nicht, die zu beobachtenden Peaks eindeutig den Phosphiten zuzuweisen und sie genauer zu charakterisieren.

Der Vergleich von NMR-Spektren anderer, vollständig charakterisierter Phosphite mit den hier gemessenen ermöglicht es dennoch den Phosphiten **1e**, **1g** und **1i** entsprechende Signale im ^{31}P -NMR-Spektrum zuzuordnen.

In den ^{31}P -NMR-Spektren konnten zusätzlich Peaks geringerer Intensität im Bereich von $\delta = 0 - 12$ ppm beobachtet werden. Diese wurden auf zu Phosphaten ($\text{OP}(\text{OR})_3$) oxidierte Phosphite zurückgeführt. Auch eine Michaelis-Arbuzov-Umlagerung zu Phosphonaten ($\text{OP}(\text{OR})_2\text{R}$) ist denkbar.⁶² Diese Reaktion erfordert normalerweise die Anwesenheit von Alkylhalogeniden. Es sind aber auch Umlagerungen bekannt, bei denen die Reaktanten keine Halogenide enthalten. Es findet eine Selbst-Isomerisierung statt, die durch kleinste Verunreinigungen ausgelöst werden kann (Abb. 30).⁶³

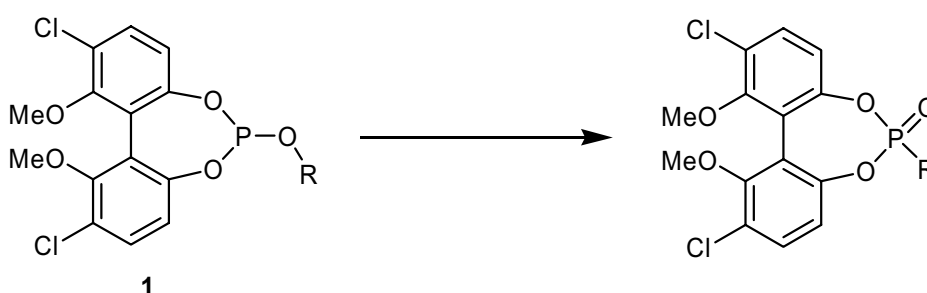


Abb. 30: Selbst-Isomerisierung der Phosphite 1 zu Phosphonaten

Vereinzelnd konnten kleinere Signale in der Nähe des Hauptsignals vorgefunden werden. Diese könnten aus einer eingetretenen Alkoholyse durch einen Überschuss des zugegebenen Alkohols resultieren (Abb. 31).

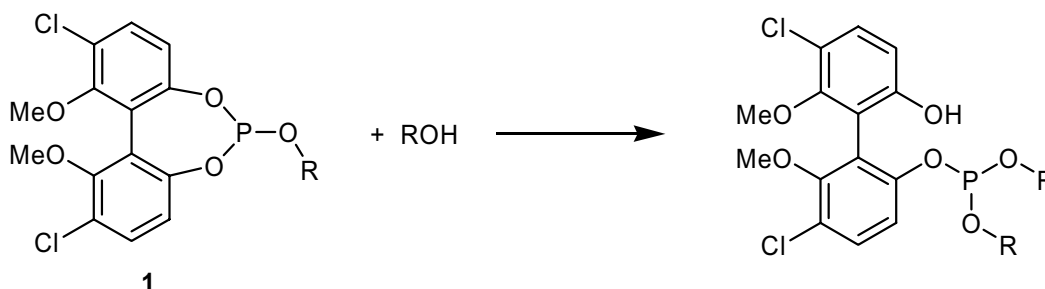


Abb. 31: Alkoholyse-Reaktion der Phosphite 1

Bei der Synthese müssen basische Bedingungen eingehalten werden, um eine Hydrolyse der Phosphite zu verhindern. Dies könnte durch einen geringen Überschuss an Triethylamin als Base erreicht werden.

Zukünftig sollte versucht werden, die Phosphite zum Beispiel chromatographisch oder durch Umkristallisation zu reinigen. Dieses Problem erweist sich als nicht trivial, da die entstehenden Nebenprodukte dem Produkt chromatographisch ähnlich sind.

In Tab. 2 sind die Signale der Phosphite **1a** - **i** im ^{31}P -NMR-Spektrum aufgeführt. Die Verbindungen weisen die zu erwartenden ^{31}P -NMR-Verschiebungen ($\delta = 137 - 149$ ppm) auf.

Tab. 2: ^{31}P -NMR-Daten der Phosphite **1**

| Phosphit | Rest | ^{31}P -NMR δ / ppm |
|-----------|--------------------------------------|--|
| 1a | DL-3-Methyl-2-butyl | 147.09 |
| 1b | <i>cis/trans</i> -2-Methylcyclohexyl | 148.23 |
| 1c | 2-Phenylethyl | 140.40 |
| 1d | 4- <i>tert</i> -Butylphenyl | 139.74 |
| 1e | 4-Trifluormethylphenyl | 139.34 |
| 1f | 4-Chlorphenyl | 139.61 |
| 1g | Tetraethylenglykolmonomethylether | 141.93 |
| 1h | 2-(2-Pyridyl)ethyl | 140.51 |
| 1i | 3-Pyridylmethyl | 137.61 |

3.1.3 Phosphinite

In Kapitel 2.5.3 wurden Phosphinite als Liganden in asymmetrischen Hydrierungen vorgestellt.

Die in dieser Arbeit verwendeten Bisphosphinite **4** auf (–)- α -Pinen-Basis wurden durch die Arbeitsgruppe *Laschat* der Universität Stuttgart zur Verfügung gestellt. Die Synthese der Liganden beginnt mit der Dihydroxylierung von (–)- α -Pinen. Anschließend Deprotonierung und Umsetzung mit verschiedenen Chlorophosphinen führt zu den verwendeten Phosphiniten

(Abb. 32).⁶⁴ Zur Steigerung der Stabilität der Verbindungen **4** wird das BH₃-Addukt gebildet. Die Boran-Addukte müssen vor der Verwendung zu den freien Liganden **4a** - **e** entschützt werden (Abb. 33).

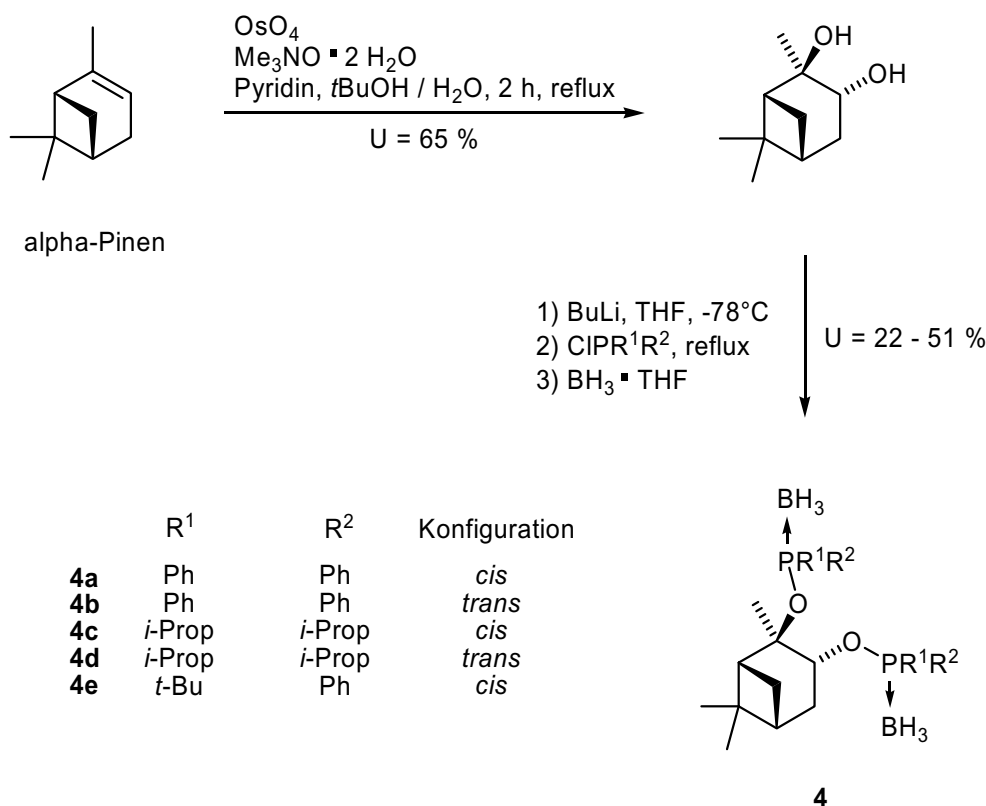


Abb. 32: Syntheseroute zu den Bisphosphiniten **4** aus (-)- α -Pinen

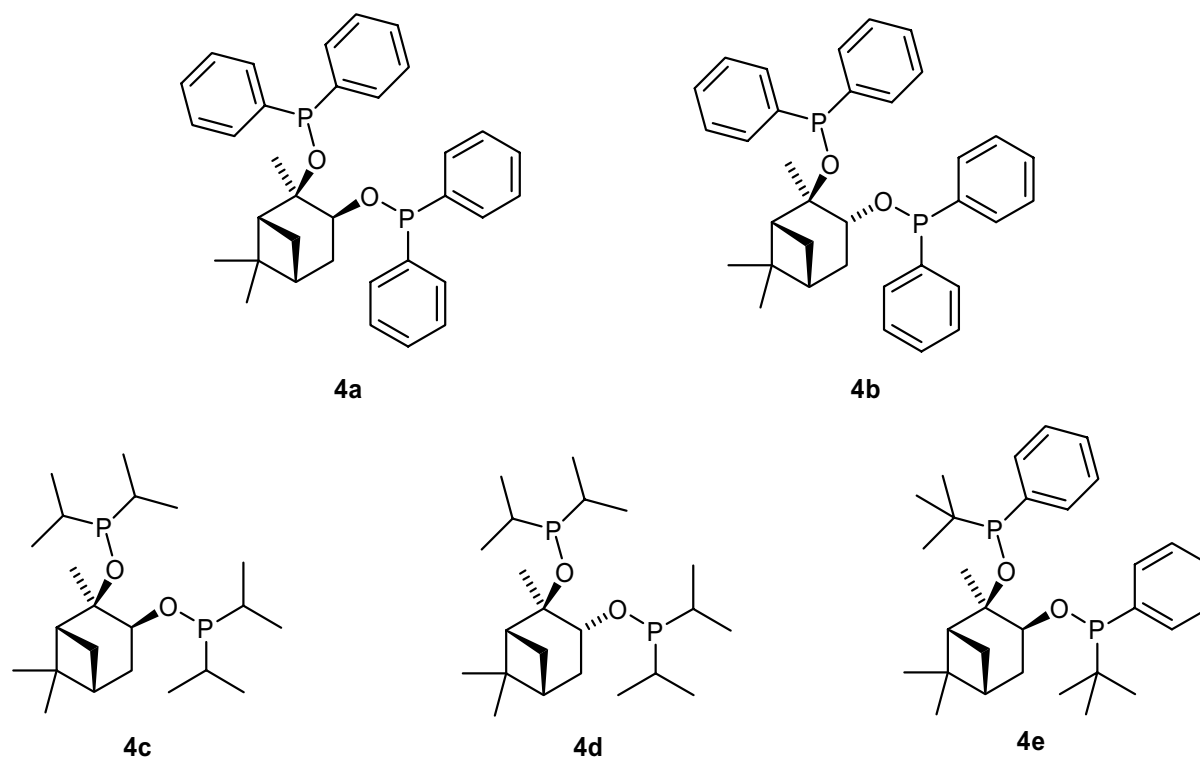


Abb. 33: Verwendete Pinenphosphinite **4a** - **e**

3.1.4 Phosphoramidite

In Kapitel 2.5.4 wurde bereits über das Potential von Phosphoramiditliganden in asymmetrischen Hydrierungen berichtet. Analog hierzu wurde das auf Cl-MeO-Biphenol basierende Phosphoramidit **12** hergestellt (Abb. 34) und in der späteren Hydrierung von Itaconsäuredimethylester **2** verwendet.⁵⁸

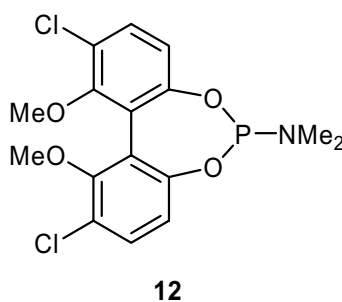


Abb. 34: 2,10-Dichlor-1,11-dimethoxy-6-dimethylaminodibenzo[d,f][1,3,2]dioxaphosphepin **12**

Die in dieser Arbeit verwendeten auf Pinen basierenden Phosphoramidite **5** wurden ebenfalls durch die Arbeitsgruppe *Laschat* zur Verfügung gestellt.

Die Liganden **5a** - **c** wurden analog zu den Phosphiniten **4** als Boran-Addukte hergestellt und mussten vor der weiteren Verwendung geschützt werden (Abb. 35).

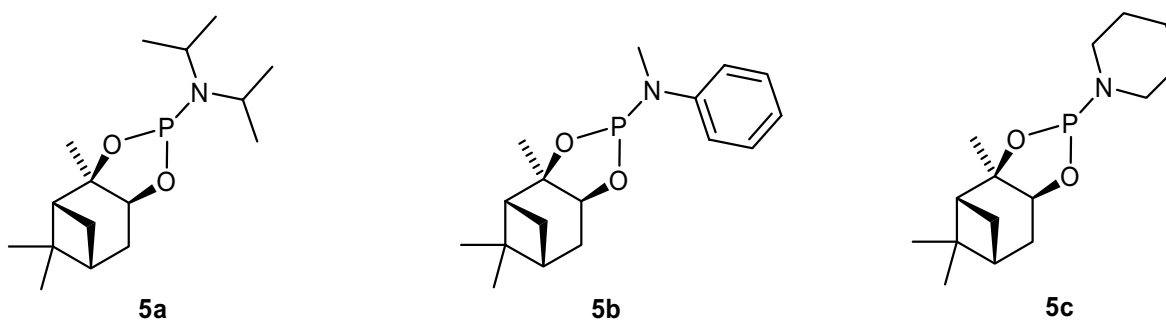
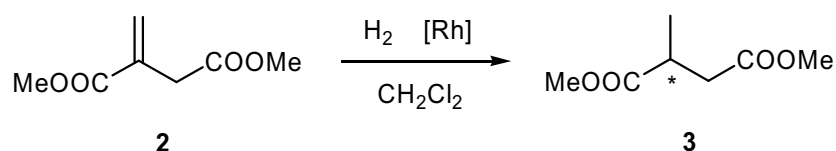


Abb. 35: Verwendete Pinenphosphoramidite **5a** - **c**

3.2 Asymmetrische Hydrierung von Itaconsäuredimethylester

Die in dieser Arbeit synthetisierten und zur Verfügung gestellten Liganden wurden in der rhodiumkatalysierten, asymmetrischen Hydrierung von Itaconsäuredimethylester **2** getestet (Schema 5).



Schema 5: Hydrierung von Itaconsäuredimethylester **2**

Der Rhodiumkatalysator wird hierzu *in situ* aus dem entsprechen Precursor ($[(\text{cod})_2\text{Rh}]\text{BF}_4$ **13**, $[(\text{cod})_2\text{Rh}]\text{CF}_3\text{SO}_3$ **14** oder $[(\text{nbd})_2\text{Rh}]\text{PF}_6$ **15**, Abb. 36) und den verschiedenen axial chiralen Phosphiten **1** beziehungsweise den auf Pinen basierenden Phosphiniten **4** oder Phosphoramiditen **5** generiert.

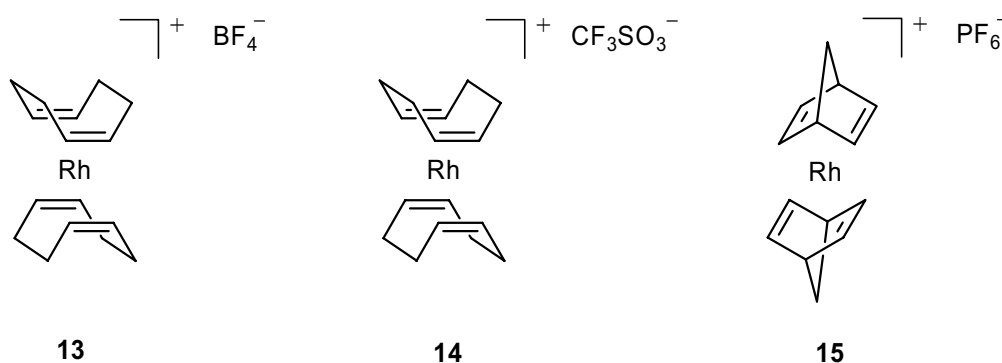


Abb. 36: Rh-Precursor $[(\text{cod})_2\text{Rh}]\text{BF}_4$ **13, $[(\text{cod})_2\text{Rh}]\text{CF}_3\text{SO}_3$ **14** und $[(\text{nbd})_2\text{Rh}]\text{PF}_6$ **15****

Durch die Zugabe der verschiedenen Phosphorliganden zu den Precursoren werden die Dienliganden teilweise verdrängt. Dies bewirkt eine Farbänderung der Lösung von rot nach gelb. Die präformierte Katalysatorlösung wurde ohne weitere Aufarbeitung in die Reaktion eingesetzt. Sie wurde zu dem im Autoklav befindlichen Substrat gegeben, der entsprechende Wasserstoffdruck aufgepresst und der Autoklav temperiert. Hierdurch erfolgt die Generierung der katalytisch aktiven Spezies durch die Reaktion mit Wasserstoff.

3.2.1 Ergebnisse der Phosphitliganden

Die wichtigsten Ergebnisse der Hydrierungen mit den neu synthetisierten, axial chiralen Phosphitliganden **1** sind in Tab. 3 aufgelistet.

Tab. 3: Hydrierung von Itaconsäuredimethylester **2 mit Phosphitliganden **1a** - **c**, **f** - **i****

| Ligand | Precursor | Zeit / h | Druck / bar | Temp / °C | U / % | ee / % | R / S |
|----------------------|---|----------|-------------|-----------|-------|--------|----------|
| 1a | $[(\text{cod})_2\text{Rh}]\text{BF}_4$ | 10 min | 10 | 21 | 3 | | |
| 1a | $[(\text{cod})_2\text{Rh}]\text{CF}_3\text{SO}_3$ | 10 min | 10 | 21 | 50 | | |
| 1a | $[(\text{cod})_2\text{Rh}]\text{CF}_3\text{SO}_3$ | 2 | 15 | 20 | 100 | | |
| 1a | $[(\text{nbd})_2\text{Rh}]\text{PF}_6$ | 2 | 30 | 19 | 100 | | |
| 1b | $[(\text{cod})_2\text{Rh}]\text{BF}_4$ | 1 | 15 | 21 | 99 | | |
| 1b | $[(\text{cod})_2\text{Rh}]\text{CF}_3\text{SO}_3$ | 10 min | 10 | 21 | 3 | | |
| 1b | $[(\text{nbd})_2\text{Rh}]\text{PF}_6$ | 2 | 15 | 21 | 1 | | |
| <i>R</i> - 1c | $[(\text{cod})_2\text{Rh}]\text{BF}_4$ | 1 | 15 | 20 | 16 | 84 | <i>R</i> |
| <i>R</i> - 1c | $[(\text{cod})_2\text{Rh}]\text{CF}_3\text{SO}_3$ | 10 min | 10 | 21 | 0 | | |
| <i>R</i> - 1c | $[(\text{nbd})_2\text{Rh}]\text{PF}_6$ | 2 | 30 | 18 | 23 | 91 | <i>R</i> |
| 1f | $[(\text{cod})_2\text{Rh}]\text{BF}_4$ | 2 | 15 | 21 | 100 | | |
| <i>R</i> - 1f | $[(\text{cod})_2\text{Rh}]\text{BF}_4$ | 2 | 15 | 21 | 100 | 96 | <i>R</i> |
| 1f | $[(\text{cod})_2\text{Rh}]\text{CF}_3\text{SO}_3$ | 2 | 15 | 21 | 61 | | |
| <i>R</i> - 1f | $[(\text{cod})_2\text{Rh}]\text{CF}_3\text{SO}_3$ | 2 | 15 | 21 | 83 | 92 | <i>R</i> |
| <i>R</i> - 1f | $[(\text{nbd})_2\text{Rh}]\text{PF}_6$ | 2 | 15 | 21 | 100 | 99 | <i>R</i> |
| 1g | $[(\text{cod})_2\text{Rh}]\text{BF}_4$ | 2 | 15 | 21 | 99 | | |
| 1h | $[(\text{cod})_2\text{Rh}]\text{BF}_4$ | 2 | 15 | 21 | 0 | | |
| 1h | $[(\text{cod})_2\text{Rh}]\text{CF}_3\text{SO}_3$ | 2 | 15 | 21 | 0 | | |
| 1i | $[(\text{cod})_2\text{Rh}]\text{BF}_4$ | 2 | 15 | 21 | 0 | | |

Bedingungen: 0.02 mmol Precursor, Ligand / Rh = 2, Itaconsäuredimethylester / Rh = 400, 20 ml CH_2Cl_2 , 15 min Präformationszeit.

Anhand von Tab. 3 ist zu erkennen, dass die Umsätze stark von der Kombination aus Precursor und Phosphit **1** abhängen und nicht von einem der beiden Komponenten alleine. So konnten mit keinem Precursor beziehungsweise Ligand **1** durchweg gute Ergebnisse erzielt werden. Demnach verhalten sich die Systeme bei der Aktivierung mit Wasserstoff unterschiedlich. Hieraus resultiert, dass eine Anpassung der Precursoren auf jedes Phosphit durchgeführt werden muss. Ähnliche Beobachtungen wurden bereits von *Steines* und *Kalz*

bei Untersuchungen zum Einfluss der Anionen und der Diene von Precursoren in Hydrierreaktionen gemacht.⁶⁵

Da Ligand **1a** (sowie **1b** und **1c**) bei 10 min Reaktionszeit und 10 bar Wasserstoffdruck nur geringe Umsätze zeigte, wurde in den folgenden Reaktionen der Druck erhöht und die Reaktionszeit verlängert (15 bar Wasserstoffdruck, 2 h Reaktionszeit). Bei der Verwendung von **1a** wurde dann in Verbindung mit [(cod)₂Rh]CF₃SO₃ **14** und [(nbd)₂Rh]PF₆ **15** unter den gewählten Bedingungen Vollumsatz beobachtet.

Phosphit **1b** erwies sich mit Precursor [(cod)₂Rh]BF₄ **13** ebenfalls als sehr aktiv (U = 99 %), während es mit [(nbd)₂Rh]PF₆ **15** keinen Umsatz zeigte. Es kann in diesem Fall davon ausgegangen werden, dass der Rhodiumkomplex unter der Wasserstoffatmosphäre keine hydrieraktive Katalysatorspezies gebildet hat, da sich das Phosphit **1b** nicht wesentlich von einem Cyclohexyl-substituierten Phosphit unterscheidet, welches sehr gute Aktivitäten und Selektivitäten in der rhodiumkatalysierten Hydrierung gezeigt hat.⁵⁸ Diese Beobachtung unterstützt die Feststellung, dass die *in situ* Systeme bezüglich der Aktivierung durch Wasserstoff als geeignete Kombination aus Precursor und Ligand vorliegen müssen.

Mit Ligand (*R*)-**1c** wurden auch bei höherem Wasserstoffdruck bis 30 bar nur geringe Umsätze erzielt (U = 0 - 23 %). Eine Temperaturerhöhung könnte den Umsatz durch die Steigerung der Aktivität verbessern. Allerdings werden sich damit die guten Enantiomerenüberschüsse von *ee* = 84 beziehungsweise 91 % (*R*) voraussichtlich verschlechtern, da die Racemisierungstendenz der axial chiralen Phosphite **1** mit steigender Temperatur zunimmt.^{58, 66} Der schlechte Umsatz kann bisher nicht erklärt werden.

Sehr gute Enantiomerenüberschüsse (*ee* = 92 - 99 % (*R*)) und Umsätze von 100 % wurden bei der Verwendung von Ligand (*R*)-**1f** erhalten. Ausnahme bildete hier die Kombination mit dem [(cod)₂Rh]CF₃SO₃ Precursor **14**. Dieses System induzierte zwar nur geringfügig schlechter (*ee* = 92 % (*R*)), erreichte jedoch geringere Umsätze (U = 61 - 83 %). Auch hierbei ist von einer verminderten Aktivierung des Komplexes unter den gewählten Reaktionsbedingungen auszugehen.

Phosphit **1g** erzeugte im verwendeten *in situ* System mit dem [(cod)₂Rh]BF₄ Precursor **13** annähernd vollständigen Umsatz. Die schwach koordinierend wirkende Etherfunktion scheint die Aktivität des Katalysators nicht herabzusetzen. Es kann von keiner Koordination ausgegangen werden. Der Vorteil der PEG-modifizierten Phosphite liegt in der Möglichkeit, diese durch Immobilisierung in geeigneten Lösungsmittel-Systemen zurückzugewinnen. Das positive Ergebnis der Hydrierung macht die Synthese weiterer PEG-modifizierter Phosphite erstrebenswert.

Die Pyridyl-modifizierten Liganden **1h** und **1i** zeigten keine Aktivität in der Katalyse. Diese Beobachtung legt die Vermutung nahe, dass es bei deren Einsatz zu einer Koordination des Stickstoffatoms an das Metall kommt, wodurch Koordinationsstellen besetzt werden, die den Katalysatorkomplex koordinativ sättigen und somit inaktivieren. Überprüft werden kann diese Annahme durch eine Reaktion mit auf ein Moläquivalent reduzierter Zugabe der Liganden. Damit lässt sich feststellen, ob es sich bei den Phosphiten **1h** und **1i** um bidentate $P\curvearrowright N$ -Liganden handelt.

Aus den Ergebnissen ist ersichtlich, dass die Cl-MeO-Biphenol-modifizierten Phosphite **1** geeignete Liganden für rhodiumkatalysierte Hydrierungen sind. Sie bewirken meist hohe Enantioselektivitäten bei hohen Umsätzen.

Die Feststellung, dass die Phosphite **1** mit aromatischen (verglichen mit aliphatischen) Resten sowohl zu geringern Umsätzen, als auch zu niedrigeren Enantiomerenüberschüssen führen, kann nicht bestätigt werden.⁵⁸ Entgegen den bisherigen Vermutungen, liefert das aromatisch substituierte Phosphit (*R*)-**1f** die besten Ergebnisse. Es besitzt die für diese Systeme besten sterischen und elektronischen Eigenschaften.

Um das Auftreten und die Auswirkungen von Substituenteneffekten besser beschreiben zu können, sollten weitere enantiomerenreine Phosphite **1** hergestellt und als Liganden eingesetzt werden.

In früheren Arbeiten zeigten andere Derivate der hergestellten Phosphite **1** durchschnittliche Aktivitäten von bis zu 36000 h^{-1} .⁵⁸ Trotz der Luftempfindlichkeit der Liganden, besitzen diese wegen ihres großen Aktivitäts- und Selektivitätseinflusses beträchtliches technisches Interesse.

3.2.2 Ergebnisse der Phosphinitliganden

Mit den Phosphiniten **4a - e** als Liganden wurden zahlreiche Versuche mit zum Teil sehr unterschiedlichen Ergebnissen durchgeführt. Die wichtigsten Ergebnisse der Hydrierungen sind in der folgenden Tabelle (Tab. 4) dargestellt.

Tab. 4: Hydrierung von Itaconsäuredimethylester 2 mit Phosphinitliganden 4a - e

| Ligand | Precursor | Druck / bar | Temp / °C | U / % | ee / % | R / S |
|-----------|---|-------------|-----------|-------|--------|----------|
| 4a | $[(\text{cod})_2\text{Rh}]\text{BF}_4$ | 30 | 40 | 91 | 0 | |
| 4a | $[(\text{cod})_2\text{Rh}]\text{BF}_4$ | 30 | 22 | 35 | 0 | |
| 4a | $[(\text{cod})_2\text{Rh}]\text{BF}_4$ | 15 | 40 | 78 | 0 | |
| 4a | $[(\text{cod})_2\text{Rh}]\text{BF}_4$ | 15 | 21 | 90 | 0 | |
| 4a | $[(\text{cod})_2\text{Rh}]\text{CF}_3\text{SO}_3$ | 30 | 40 | 97 | 0 | |
| 4a | $[(\text{cod})_2\text{Rh}]\text{CF}_3\text{SO}_3$ | 30 | 22 | 29 | 0 | |
| 4a | $[(\text{nbd})_2\text{Rh}]\text{PF}_6$ | 15 | 40 | 67 | 0 | |
| 4a | $[(\text{nbd})_2\text{Rh}]\text{PF}_6$ | 15 | 20 | 30 | 0 | |
| 4b | $[(\text{cod})_2\text{Rh}]\text{BF}_4$ | 15 | 40 | 38 | 11 | <i>R</i> |
| 4b | $[(\text{cod})_2\text{Rh}]\text{BF}_4$ | 15 | 21 | 12 | 7 | <i>R</i> |
| 4b | $[(\text{nbd})_2\text{Rh}]\text{PF}_6$ | 15 | 40 | 29 | 9 | <i>R</i> |
| 4b | $[(\text{nbd})_2\text{Rh}]\text{PF}_6$ | 15 | 21 | 41 | 11 | <i>R</i> |
| 4c | $[(\text{cod})_2\text{Rh}]\text{BF}_4$ | 15 | 40 | 9 | 13 | <i>R</i> |
| 4c | $[(\text{cod})_2\text{Rh}]\text{BF}_4$ | 15 | 22 | 8 | 0 | |
| 4c | $[(\text{cod})_2\text{Rh}]\text{CF}_3\text{SO}_3$ | 30 | 40 | 11 | 0 | |
| 4c | $[(\text{cod})_2\text{Rh}]\text{CF}_3\text{SO}_3$ | 30 | 22 | 10 | 4 | <i>R</i> |
| 4c | $[(\text{nbd})_2\text{Rh}]\text{PF}_6$ | 15 | 40 | 15 | 0 | |
| 4c | $[(\text{nbd})_2\text{Rh}]\text{PF}_6$ | 15 | 20 | 13 | 0 | |
| 4d | $[(\text{cod})_2\text{Rh}]\text{BF}_4$ | 15 | 40 | 8 | 6 | <i>S</i> |
| 4d | $[(\text{cod})_2\text{Rh}]\text{BF}_4$ | 15 | 22 | 10 | 0 | |
| 4d | $[(\text{nbd})_2\text{Rh}]\text{PF}_6$ | 15 | 40 | 0 | 0 | |
| 4d | $[(\text{nbd})_2\text{Rh}]\text{PF}_6$ | 15 | 22 | 26 | 5 | <i>S</i> |
| 4e | $[(\text{cod})_2\text{Rh}]\text{BF}_4$ | 15 | 40 | 2 | 0 | |
| 4e | $[(\text{cod})_2\text{Rh}]\text{BF}_4$ | 15 | 21 | 6 | 0 | |
| 4e | $[(\text{nbd})_2\text{Rh}]\text{PF}_6$ | 15 | 40 | 31 | 0 | |
| 4e | $[(\text{nbd})_2\text{Rh}]\text{PF}_6$ | 15 | 22 | 36 | 0 | |

Bedingungen: 0.02 mmol Precursor, Ligand / Rh = 1, Itaconsäuredimethylester / Rh = 400, 20 ml CH_2Cl_2 , 15 min Präformationszeit, 2 h Reaktionszeit.

Die Hydrierung mit Ligand **4a** lieferte mit allen drei Metallprecursoren unterschiedliche Umsätze von 29 - 97 %. Der $[(\text{cod})_2\text{Rh}]\text{BF}_4$ Precursor **13** zeigte mit **4a** tendenziell die höchsten Umsätze. Eine Temperatur- oder Druckerhöhung steigerte die Umsätze erwartungsgemäß. Durch die gaschromatographische Untersuchung wurde deutlich, dass keine chirale Induktion aufgetreten ist. Es kann eine hemilabile Koordination vermutet werden, die keine stereoselektive Wirkung erzeugt. Weiterhin könnte eine Racemisierung der

Liganden eingetreten sein. Die Überprüfung dieses Phänomens erfordert die Isolierung des Liganden aus der Reaktionsmischung und wurde im Rahmen dieser Arbeit nicht untersucht. Hinzu kommt, dass die Pinen-modifizierten Liganden geschützt synthetisiert wurden und deshalb vor der Hydrierung eine Entschützung durchgeführt werden musste, die bei den eingesetzten Phosphiniten **4** unvollständig verlaufen sein könnte. Prinzipiell könnten auch Spezies entstanden sein, die nicht zur Aktivierung des Precursormetalls bei der asymmetrischen Hydrierung von Itaconsäuredimethylester **2** befähigt sind.

Enantiomerenüberschüsse von bis zu $ee = 11\%$ (*R*) wurden mit Ligand **4b** gemessen. Diese, wenn auch geringe asymmetrische Produktverteilung zeigt, dass die eingesetzten Phosphinite **4** rhodiumkatalysierte Hydrierungen asymmetrisch induzieren können. Die Umsätze ($U = 12 - 41\%$) schwankten auch bei gleichen Versuchsbedingungen. Es ist hierbei keine Abhängigkeit von der Reaktionstemperatur zu erkennen.

Offensichtlich ist die *trans*-Konfiguration des Liganden **4b** gegenüber der *cis*-Konfiguration des Liganden **4a** bezüglich der asymmetrischen Induktion favorisiert. Es ist anzunehmen, dass die *cis*-Anordnung der Sauerstoffatome den stabileren diastereomeren Komplex bildet und damit chirale Induktion ermöglicht.

Die Umsätze mit Phosphinit **4c** waren gering, sie lagen bei maximal 15% . Es ist kein Zusammenhang zwischen Reaktionstemperatur und Umsatz zu erkennen. Bei den niedrigen Umsätzen verliert die Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse an Genauigkeit. Bei den gemessenen Werten von $ee = 4 - 13\%$ (*R*) sollten größere Fehlertoleranzen berücksichtigt und von nur schwacher chiraler Induktion ausgegangen werden.

Ligand **4d** führte ebenfalls zu schwachen chiralen Induktionen bis $ee = 6\%$ (*S*). Die Umsätze waren mit bis zu 26% gering und weisen keine Temperaturabhängigkeit auf. Bei einem Umsatz von 0% ist der Katalysator komplett zerstört. Offensichtlich stellt der Komplex bestehend aus $[(nbd)_2Rh]PF_6$ **15** und **4d** unter den gewählten Bedingungen kein geeignetes System für die katalytische Hydrierung dar.

Im Fall der Isopropyl-substituierten Liganden **4c** und **4d** konnten keine großen Unterschiede bezüglich der Aktivität beobachtet werden. Die Koordinationsstärke der beiden Phosphinite kann näherungsweise als etwa gleich groß angenommen werden. Die *cis/trans*-Konfiguration der Phosphinit-Substituenten wirkt sich allerdings auf die Richtung der Induktion aus. Es bilden sich zwei verschiedene diastereomere Komplexe mit den beiden Liganden **4c** und **4d** aus.

Phosphinit **4e** führte in Verbindung mit Precursor $[(nbd)_2Rh]PF_6$ **15** unabhängig von der Reaktionstemperatur zu Umsätzen von $31 - 36\%$ ohne stereochemisch bei der Hydrierung des

Substrates **2** zu induzieren. Die Kombination mit $[(\text{cod})_2\text{Rh}]\text{BF}_4$ **13** war nahezu inaktiv ($U = 2 - 6 \%$). Diese relativ großen Unterschiede der Aktivität in Abhängigkeit des eingesetzten Precursors zeigen, dass der Erfolg auch bei der Verwendung der Phosphinitliganden **4** vom gesamten Katalysatorsystem und nicht von einer seiner Komponenten alleine abhängt.

Positiv fallen Ligand **4a** durch seine Aktivität sowie Ligand **4b** durch seine Selektivität auf. Allgemeinen konnten mit den Phosphiniten **4** keine herausragenden Ergebnisse in Bezug auf chirale Induktion beziehungsweise Aktivität des Katalysators in der betrachteten Testreaktion festgestellt werden.

3.2.3 Ergebnisse der Phosphoramiditliganden

Die Phosphoramiditliganden **5** wurden ausschließlich mit $[(\text{cod})_2\text{Rh}]\text{BF}_4$ **13** als Precursor bei 15 bar Wasserstoffdruck und 40°C Reaktionstemperatur getestet. Die Ergebnisse sind in Tab. 5 zusammengefasst.

Tab. 5: Hydrierung von Itaconsäuredimethylester **2, Ligand **5a - c****

| Ligand | U / % | ee / % | R / S |
|-----------|-------|--------|----------|
| 5a | 59 | 4 | <i>S</i> |
| 5b | 27 | 17 | <i>R</i> |
| 5c | 27 | 8 | <i>S</i> |

Bedingungen: 0.02 mmol $[(\text{cod})_2\text{Rh}]\text{BF}_4$ **13**, Ligand / Rh = 2, Itaconsäuredimethylester / Rh = 400, 20 ml CH_2Cl_2 , 15 min Präformationszeit, 15 bar Wasserstoffdruck, 40°C Reaktionstemperatur, 2 h Reaktionszeit.

Der Umsatz an Itaconsäuredimethylester **2** mit dem auf Cl-MeO-Biphenol-aufbauenden Phosphoramidit **12** als Ligand betrug unter den gewählten Bedingungen lediglich 59 %. Da der Enantiomerenüberschuss bei $ee = 0 \%$ lag (Racemisierung des Phosphoramidits **12** bei der Synthese), wurden weitere Versuche zur Synthese von Phosphoramiditen mit Cl-MeO-Biphenol-Rückgrat eingestellt.⁵⁸

Im Gegensatz zu Ligand **12** erzeugten alle Pinen-modifizierten Phosphoramidite **5a - c** chirale Induktion.

Ligand **5a** induzierte bei befriedigendem Umsatz von 59 % geringfügig zu $ee = 4\%$ (*S*).

Mit **5b** waren Enantiomerenüberschüsse von $ee = 17\%$ (*R*) bei einem Umsatz von 27 % möglich.

Ein Umsatz von 27 % wurde mit Ligand **5c** erreicht. Das System wirkte schwach stereoselektiv ($ee = 8\%$ (*S*)).

Gründe für die unterschiedliche Aktivität und Selektivität der Liganden **5** sind in den sterischen und elektronischen Einflüssen der Reste zu suchen. Es sind weitere Versuchsergebnisse notwendig, um Tendenzen festlegen zu können.

Aufgrund der erzielten Ergebnisse besitzen die Phosphoramidite **5** nur geringes Potential in den getesteten, asymmetrischen Hydrierungen, da sie nur geringe Aktivität und geringe chirale Induktion erzeugen.

Durch einen Vergleich der Katalysator-Systeme mit den drei Ligandtypen **1**, **4** und **5** wird deutlich, dass die Phosphite **1** mit Cl-MeO-Biphenol-Rückgrat im Gegensatz zu den Phosphiniten **4** und Phosphoramiditen **5** mit Pinen-Gerüst besonders aktivierend und induzierend wirken. Die synthetisierten Phosphite **1** stellen daher gegenüber **4** und **5** geeignete Liganden für die rhodiumkatalysierte Hydrierung von **2** dar.

3.3 Hochdruck-NMR-spektroskopische Untersuchungen

Um einen homogenen Katalysator an einen Reaktionstyp anzupassen, kann die Koordinationssphäre elektronisch oder sterisch variiert und somit auf verschiedene Substrate zugeschnitten werden. Von essentieller Bedeutung ist in diesem Zusammenhang die Kenntnis des Mechanismus.

In Kapitel 2.5.5 wurden bereits die beiden möglichen Mechanismen der rhodiumkatalysierten, asymmetrischen Hydrierung diskutiert. Unterschieden wurde zwischen der Olefinroute, bei der sich das Substrat vor dem Wasserstoff an den Solvat-Komplex anlagert und der Hydridroute, bei der es zuerst durch eine oxidative Addition zu einer Anlagerung von Wasserstoff kommt.

Wird ein Katalysator ohne Substrat mit Wasserstoffdruck beaufschlagt, ist mit hoher Wahrscheinlichkeit die Bildung des in der Hydridroute beschriebenen Solvat-Dihydrid-

Komplexes spektroskopisch beobachtbar. Gelingt es, mit diesen Informationen auf die genaue Struktur des Übergangszustandes zu schließen, könnte anhand dieser Intermediate ein Mechanismus zur Hydrierung des verwendeten Testsubstrats **2** postuliert werden.

Eine Kooperation mit der Arbeitsgruppe *Laurency* an der EPFL (École Polytechnique Fédérale de Lausanne) in der Schweiz ermöglichte es, NMR-Messungen unter Wasserstoffdruck (bis 100 bar) durchzuführen. Die Kosten des Aufenthalts wurden durch ein European Cooperation in the field of Scientific and Technical Research Programm (COST) übernommen.

Untersucht wurde der $[(nbd)_2Rh]PF_6$ Precursor **15** (Abb. 37), der bereits bei den vorherigen Hydrierungen eingesetzt wurde. Als Liganden wurden Cl-MeO-BIPHEP **16**, Isopropylphosphit **17** und Menthylphosphit **18** (Abb. 38) verwendet. Während die Systeme aus dem gewählten Precursor **15** und den Phosphiten **17** und **18** in früheren Versuchen bereits sehr gute Ergebnisse in der asymmetrischen Hydrierung von **2** erzielten,^{58, 66} wurden mit Precursor **15** und Bisphosphin **16** moderate Umsätze von 48 - 98 % aber schlechte chirale Induktionen von $ee = 0 - 8\%$ (*R*) und (*S*)⁵⁷ erhalten. Die Ergebnisse der folgenden Messungen ermöglichen es, diese Beobachtungen zu deuten.

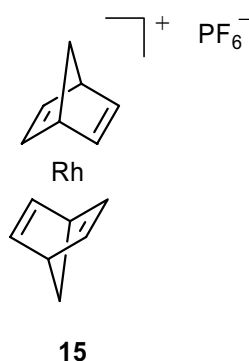


Abb. 37: $[(nbd)_2Rh]PF_6$ Precursor **15**

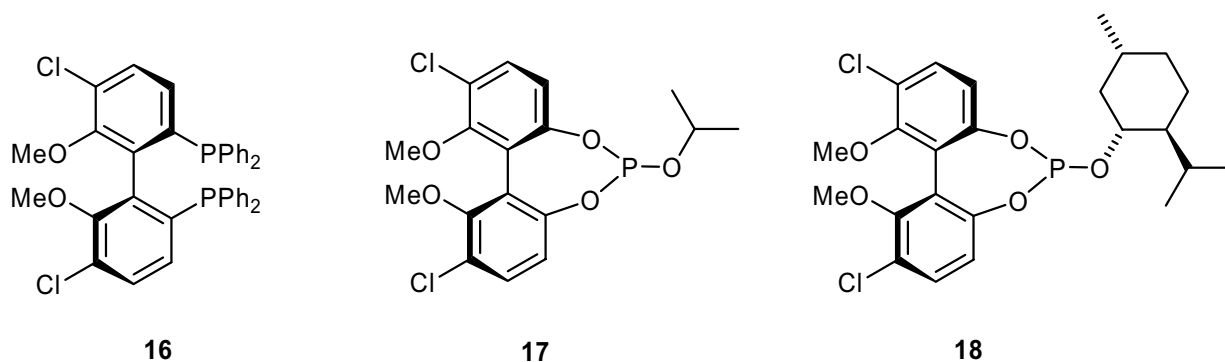


Abb. 38: Liganden Cl-MeO-BIPHEP **16**, Isopropylphosphit **17** und Menthylphosphit **18**

Die Systeme wurden zu Beginn ohne Wasserstoffdruck, anschließend mit Wasserstoffdruck und nach dem Entspannen vermessen. Exemplarisch werden wichtige Spektren abgebildet, anhand derer die beschriebenen Beobachtungen erkannt werden können.

3.3.1 Cl-MeO-BIPHEP-Ligand

Der aus $[(nbd)_2Rh]PF_6$ **15** und Cl-MeO-BIPHEP **16** bestehende *in situ* Katalysator wurde unter 50 bar Wasserstoffdruck im NMR spektroskopisch vermessen. In verschiedenen Versuchen wurde das Verhältnis von Metall zu Ligand variiert (Tab. 6). Durch Aufpressen von Wasserstoff verändert sich die Farbe der Lösung von orange nach rot, was die Hydridbildung bereits visuell anzeigt.

Tab. 6: Variation des $[(nbd)_2Rh]PF_6$ **15 / Cl-MeO-BIPHEP **16** Verhältnis**

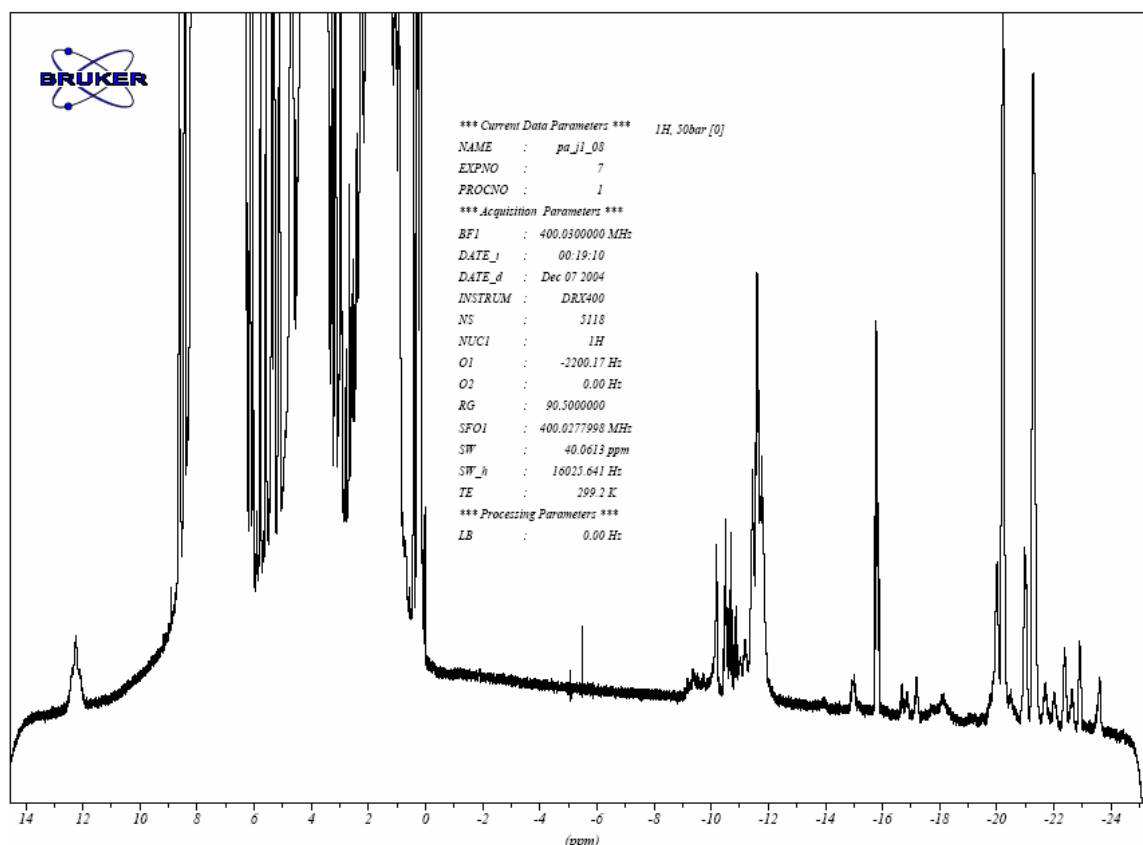
| Reaktion | Metall / Ligand Verhältnis |
|----------|----------------------------|
| 1 | 1 / 0.5 |
| 2 | 1 / 1.0 |
| 3 | 1 / 2.1 |
| 4 | 1 / 2.5 |

- 1H -NMR:

Das System wurde ohne Wasserstoffdruck 1H -NMR-spektroskopisch vermessen. Die Spektren zeigten die erwarteten Signale des Precursors **15** und des freien beziehungsweise koordinierten Liganden **16**.

Durch Aufpressen von Wasserstoff konnten verschiedene Peaks zwischen $\delta = 0$ und -25 ppm beobachtet werden (Spektrum 1). Dies zeigt, dass verschiedene Spezies von Hydrid-Komplexen existieren. Die Intensität der Signale veränderte sich sowohl zeitlich als auch mit der Konzentration des Liganden. Die zeitliche Änderung zeigt, dass es nicht sofort zu der Einstellung eines Gleichgewichtes zwischen den verschiedenen Komplexen kommt. Die Bildung von kinetisch stabilen Hydrid-Komplexen in diesem System ist vermutlich gehemmt und hängt zudem von der Ligandkonzentration ab. Die Signale bei $\delta = -10.4$, -11.6 , -15.8 , -20.2 und -21.3 ppm waren in allen Versuchen zu beobachten und erscheinen charakteristisch

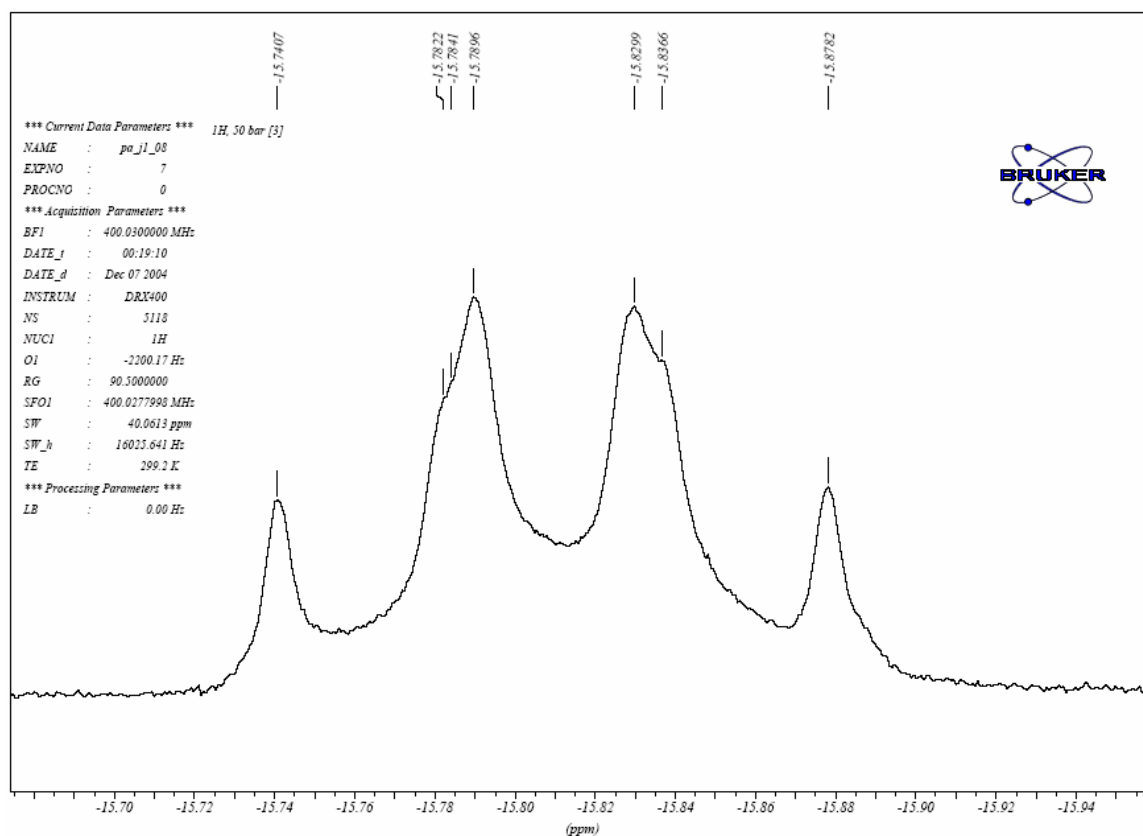
für verschiedene Spezies. Anhand der gleichzeitigen Existenz von verschiedenen Komplexen ist zu schließen, dass ein entsprechendes System in der Hydrierung zwar aktiv aber nicht selektiv wirken kann, da die Ausbildung unterschiedlicher diastereomerer Komplexe zu gegensätzlicher chiraler Induktion führen kann. Dies erklärt die bereits angesprochenen schlechten Ergebnisse in der Hydrierung von Itaconsäuredimethylester **2** in Bezug auf die Enantioselektivität des Katalysator-Systems.⁵⁷



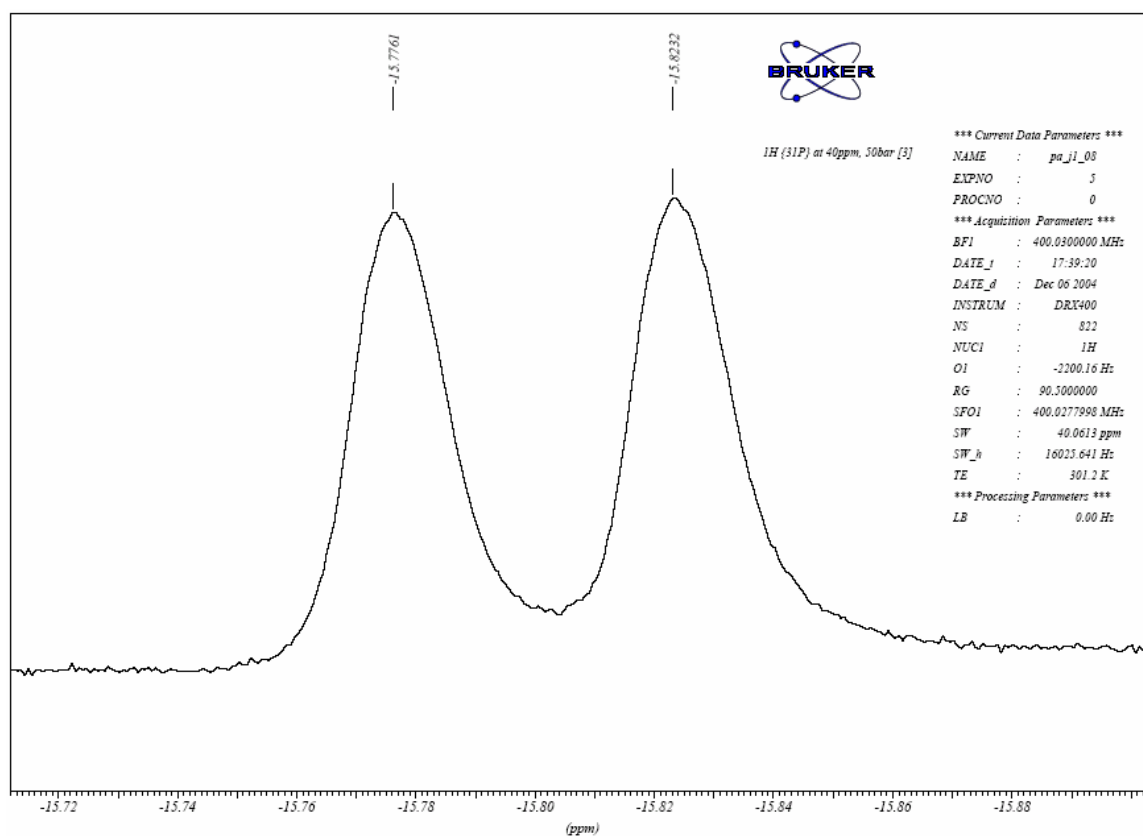
Spektrum 1: ^1H -NMR-Spektrum von **15 und **16**, 50 bar H_2**

Um die Wechselwirkung zwischen Phosphor- und hydridischen Wasserstoffatomen weiter zu untersuchen, wurden ^1H entkoppelte Spektren vermessen.

Durch die $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$ -Entkopplung im Bereich der erwarteten P-H-Kopplung wurde eine Erhöhung der Signalschärfe herbeigeführt. Das Multiplett bei $\delta = -15.8$ ppm wurde genauer betrachtet (Spektrum 2). Entkoppelt formte es sich zu einem Dublett ($J = 18.8 - 20.5$ Hz), (Spektrum 3). Dies belegt in diesem Bereich beobachtbare P-H-Kopplungen in den unter herkömmlichen Bedingungen vermessenen Spektren. Es ist zu vermuten, dass es zur Bildung von Metall-Hydrid-Phosphor-Komplexen kommt, bei denen sich das Phosphor- und das Wasserstoffatom geminal anordnen. Ob der Bisphosphinligand **16** chelatisierend oder verbrückend an zwei Rhodium-Metallzentren koordiniert, konnte durch die Versuche nicht gezeigt werden.



Spektrum 2: ^1H -NMR-Spektrum von 15 und 16, 50 bar H_2 , vergrößert



Spektrum 3: $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}_{40}$ -NMR-Spektrum von 15 und 16, 50 bar H_2 , vergrößert

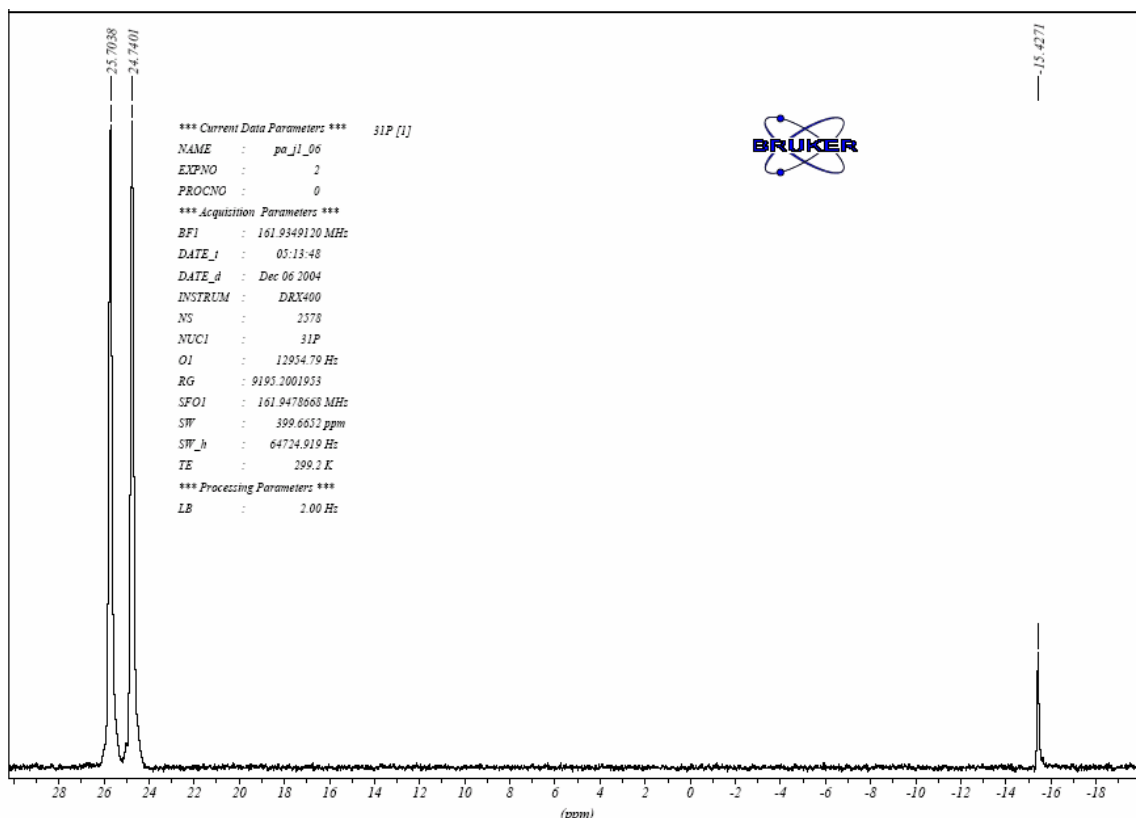
Nach der Aufnahme der NMR-Spektren wurde der Druck entspannt und die Lösung erneut bei atmosphärischem Wasserstoffdruck vermessen, um die Stabilität der unter Reaktionsbedingungen gebildeten Rh-H-Komplexe festzustellen.

Die beiden Reaktionen 3 und 4 mit höherer Ligandkonzentration zeigten signifikante Veränderungen nach dem Entspannen auf atmosphärischen Druck. Beide Male verloren alle Signale annähernd ihre gesamte Intensität. Dies veranschaulicht, dass die gebildeten Hydride nicht unter Normaldruck stabil sind. Es entstehen demnach labile Hydrid-Komplexe, die eine Anlagerung und Hydrierung eines Substrates ermöglichen. Die Aktivität des Systems in der Hydrierung bestätigt diese Beobachtung.⁵⁷

Bei den ersten beiden Reaktionen 1 und 2 mit geringerer Ligandkonzentration blieben die Signale bei $\delta = -11.6$, -20.2 und -21.3 ppm bestehen und zeigen stabile Hydridspezies an. Die Konzentration des Liganden ist in beiden Fällen zu klein, um den gebundenen Wasserstoff vollständig zu substituieren, weshalb Hydride auch nach dem Entspannen beobachtet werden können.

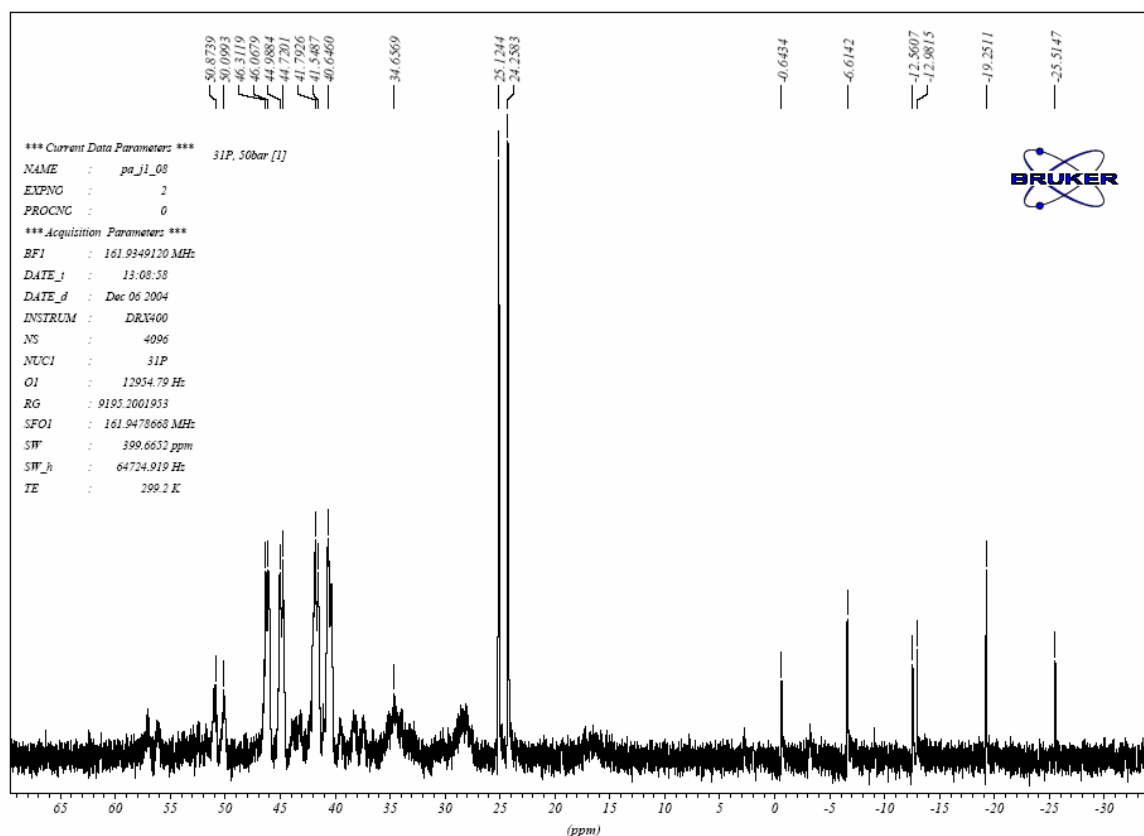
- ³¹P-NMR:

Die ³¹P-NMR-Referenzspektren ohne Wasserstoffdruck zeigten die Signale des koordinierten (Dublett bei $\delta = 24.7$ ppm, $^1J_{\text{P-Rh}} = 138 - 140$ Hz) und unkoordinierten (Singulett bei $\delta = -15.4$ ppm) Liganden (Spektrum 4).



Spektrum 4: ^{31}P -NMR-Spektrum von **15** und **16**, ohne Wasserstoffdruck

Wie in Spektrum 5 zu erkennen ist, bleibt das Dublett bei $\delta = 24.7$ ppm des koordinierten Liganden unter Wasserstoffdruck erhalten. Mehrere Singulets zwischen $\delta = 0$ und -26 ppm sowie größere Multiplets zwischen $\delta = 40$ und 46 ppm können gebildeten Hydridspezies zugeordnet werden. Das Signal des unkoordinierten Liganden bei $\delta = -15.4$ ppm wurde kleiner oder verschwand ganz. Es wird vermutet, dass der Wasserstoffdruck zur Bildung von einkernigen (aus ursprünglich zwei- oder mehrkernigen) Rhodiumkomplexen beiträgt und weitere Koordinationsmöglichkeiten für das Bisphosphin **16** freigibt.



Spektrum 5: ^{31}P -NMR-Spektrum von 15 und 16, 50 bar H_2

Das Muster der Signale zwischen $\delta = 26$ und 60 ppm korreliert zu den NMR-spektroskopischen Beobachtungen von *Ball*⁶⁷. *Ball* beschreibt damit die in Abb. 39 dargestellte hydridverbrückte Spezies $[(\text{Rh}(\text{dppe}))_2(\mu\text{-H})(\mu\text{-Cl})]$. Würde die Struktur auf das in dieser Arbeit gemessene System übertragen werden, bliebe unklar, welcher Ligand die Position des verbrückenden Chloratoms einnimmt, da Dichlormethan nicht als koordinierendes Lösungsmittel anzusehen ist. Weiterhin steht diese Annahme im Widerspruch zu der Hypothese, dass sich einkernige Komplexe unter Wasserstoffdruck bilden. Es kann vermutet werden, dass ein-, zwei- oder mehrkernige Spezies gleichzeitig in einem Gleichgewicht vorliegen, die eine Analyse erschweren.

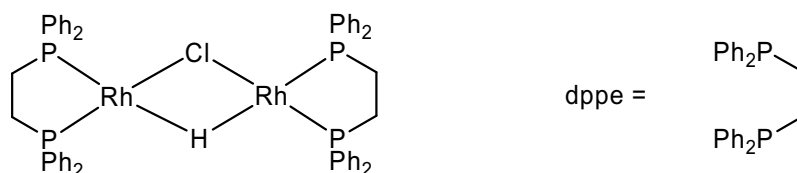
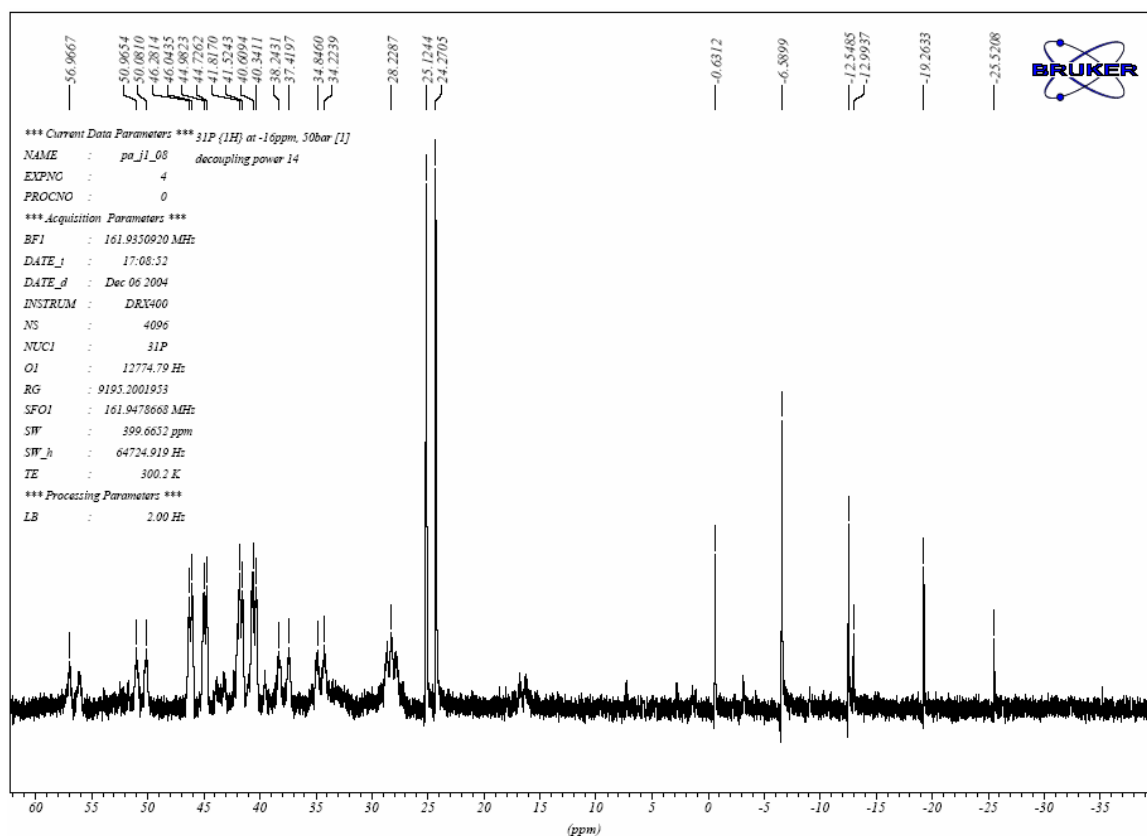


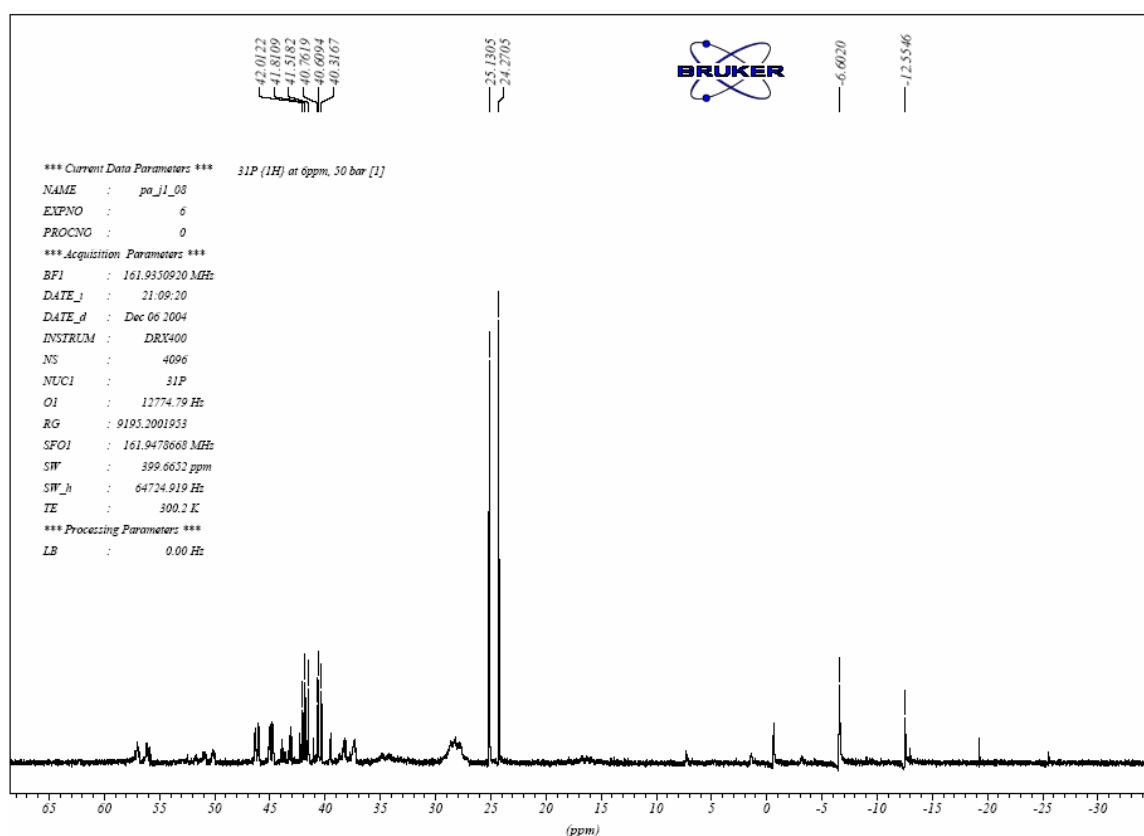
Abb. 39: $[(\text{Rh}(\text{dppe}))_2(\mu\text{-H})(\mu\text{-X})]$ nach *Ball*⁶⁷

Eine ^1H Entkopplung bei -16 ppm veränderte die Spektren nur geringfügig. Es konnten Veränderungen der Intensität einiger Signale beobachtet werden (Spektrum 6).



Spektrum 6: $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}_{-16}$ -NMR-Spektrum von 15 und 16, 50 bar H_2

Eine ^1H Entkopplung bei 6 ppm vereinfachte das Muster der Signale zwischen $\delta = 37$ und 47 ppm (Spektrum 7). Dies lässt sich durch Kopplungen zwischen Phosphoratomen und aromatischen Protonen in den gekoppelt gemessenen Spektren erklären. Zusätzlich veränderte sich die Intensität einiger Signale.



Spektrum 7: $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}_6$ -NMR-Spektrum von 15 und 16, 50 bar H_2

Nach dem Entspannen auf Atmosphärendruck zeigten auch hier die ^{31}P -NMR-Spektren mit der höheren Ligandkonzentration (Reaktion 3 und 4) deutliche Veränderungen. Das Dublett des koordinierten Liganden bei $\delta = 24.7$ ppm ($J = 140$ Hz) und das Singulett des unkoordinierten Liganden bei $\delta = -15.4$ ppm waren die einzigen zurückbleibenden Signale. Die hydridischen Wasserstoffatome werden vollständig von den Liganden verdrängt. Folglich sind keine Hydridspezies mehr vorhanden.

Die Signale in den Spektren mit kleineren Ligandkonzentrationen aus Reaktion 1 und 2 verloren zwar ihre Intensität, blieben aber weiterhin vorhanden. Das ^{31}P -NMR beweist ebenfalls das weitere Bestehen von Hydridspezies der Komplexe unter Normaldruck.

Im Rahmen dieser Arbeit ist es gelungen, Metall-Hydrid-Komplexe des verwendeten Rhodiumkatalysator-Systems NMR-spektroskopisch zu beobachten. Sie könnten ein Indiz für den mechanistischen Ablauf der Reaktion nach der in Kapitel 2.5.5 beschriebenen Hydridroute sein. Die Beschreibung einer konkreten Struktur der Komplexe steht allerdings noch aus. Der Einsatz von Computerprogrammen zur Simulation von Spektren ist sinnvoll und könnte bei der weiteren Strukturaufklärung Aufschluss geben.

Die ^1H - und ^{31}P -NMR-spektroskopischen Untersuchungen alleine, geben keinen endgültigen Aufschluss über die strukturelle Eigenschaften der Hydrid-Komplexe. Weitere spektroskopische Methoden (zum Beispiel Hochdruck-IR-Spektroskopie) sind notwendig um detaillierte Angaben zur Struktur machen zu können. Ein Wechsel des Lösungsmittels Dichlormethan hin zu koordinierenden Lösungsmitteln (zum Beispiel THF) könnte hilfreich sein.

3.3.2 Phosphitliganden

Ein Problem bei der Deutung NMR-spektroskopischer Messungen monodentater Phosphitliganden ist die Ausbildung fluktuierender Strukturen ihrer Metallkomplexe. Es können verschiedene Strukturen entstehen, die auf der NMR-Zeitskala nicht aufgelöst werden können. Insbesondere bei pentakoordinierten, trigonal-bipyramidalen Komplexen besteht die Möglichkeit zur Ausbildung der *Berry*-Pseudorotation (Abb. 40).⁶⁸

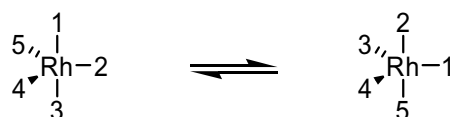


Abb. 40: *Berry*-Pseudorotation

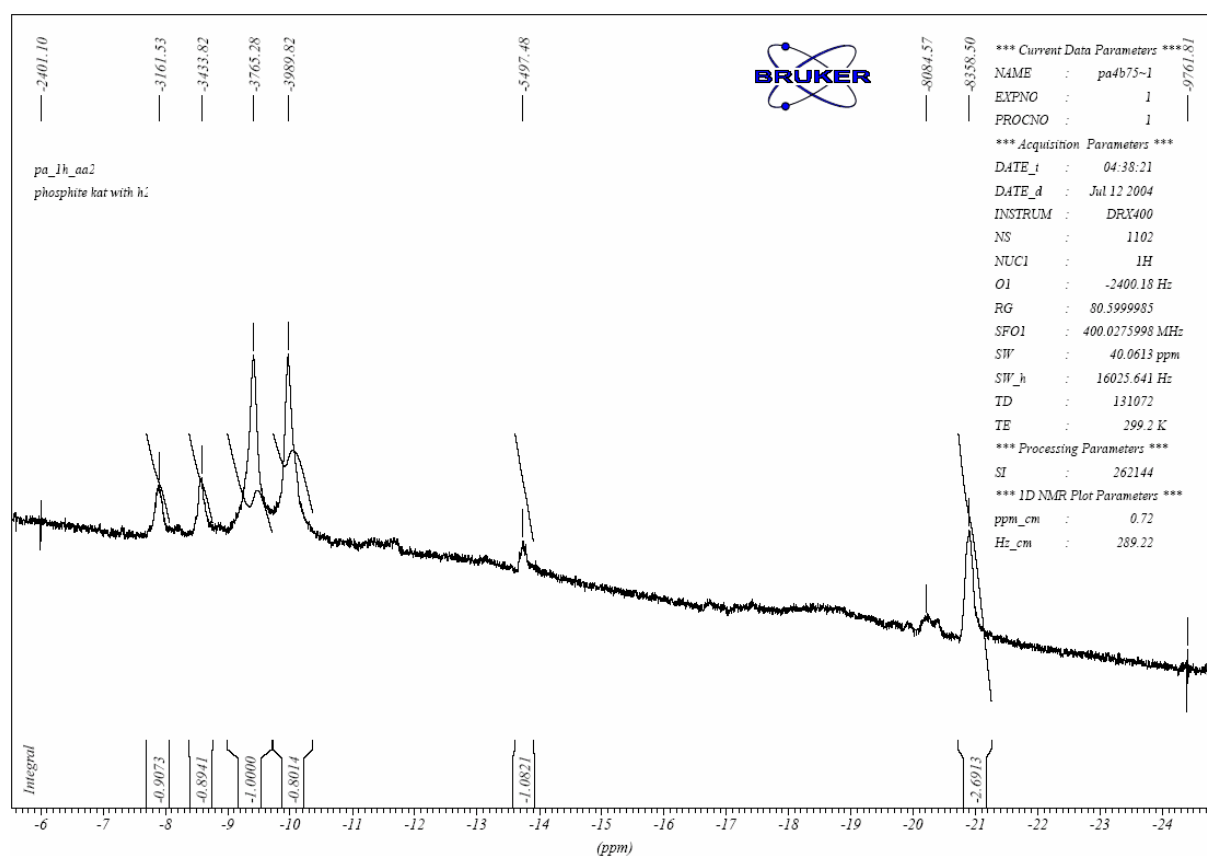
Die Messungen des $[(\text{nbd})_2\text{Rh}]\text{PF}_6$ Precursors **15** in Verbindung mit den beiden Phosphiten **17** und **18** wurden sowohl bei atmosphärischem Druck als auch 100 bar Wasserstoffdruck durchgeführt. Das Verhältnis Metall / Ligand betrug in beiden Fällen 1 / 2. Im Gegensatz zu den spektroskopischen Versuchen mit Cl-MeO-BIPHEP **16** konnte keine Veränderung der Komplexlösung bei Beaufschlagung von Wasserstoff beobachtet werden.

- ^1H -NMR:

Die Versuchsspektren ohne Wasserstoffdruck zeigten die erwarteten Signale des Precursors **15** und des Liganden **17** beziehungsweise **18**.

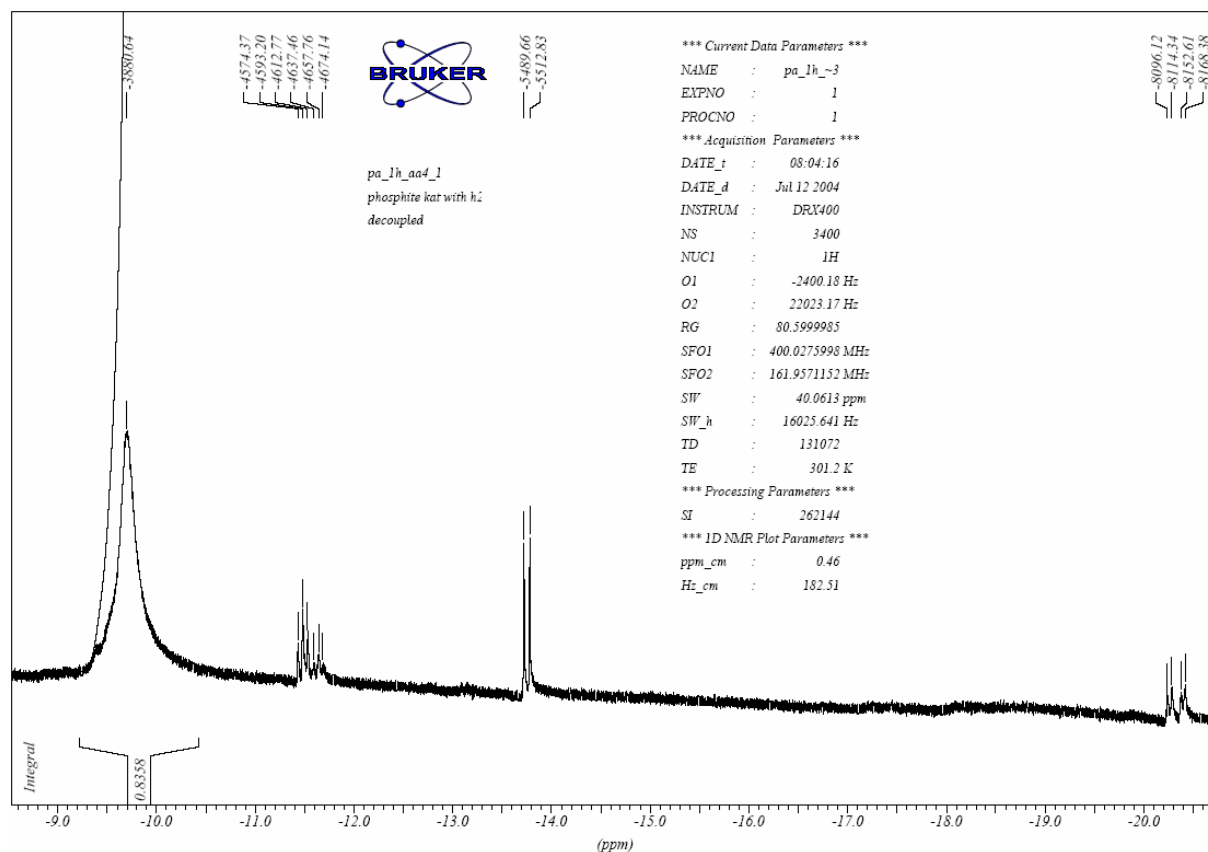
Unter Wasserstoffatmosphäre wurden verschiedene Peaks von entstandenen Hydrid-Komplexen bei Verschiebungen $\delta < 0$ sichtbar (Spektrum 8). Auffällig waren Dubletts bei $\delta = -8.2$ ppm ($J = 272$ Hz) sowie bei $\delta = -9.7$ ppm ($^2J_{\text{P,H}} = 225$ Hz) im Fall des Isopropylphosphitliganden **17** und bei $\delta = -20.5$ ppm ($J = 140$ Hz) im Fall des

Menthylphosphitliganden **18**. Die Breite der Signale bestätigt die Vermutung, dass sich schnell fluktuierende Strukturen ausgebildet haben. Die Spektren der Phosphite zeigten im Vergleich zu den Messungen mit Ligand **16** deutlich weniger Signale. Es scheinen sich nicht viele verschiedene Hydrid-Spezies unter Wasserstoffdruck zu formen. Die Bildung einer geringeren Anzahl diastereomerer Komplexe lässt chirale Induktion erwarten. Diese Annahme korreliert sehr gut mit den Ergebnissen, die bei der asymmetrischen Hydrierung von Itaconsäuredimethylester **2** in Bezug auf die Enantioselektivität erzielt wurden.^{58, 66}



Spektrum 8: ¹H-NMR-Spektrum von **15** und **17**, 100 bar H₂

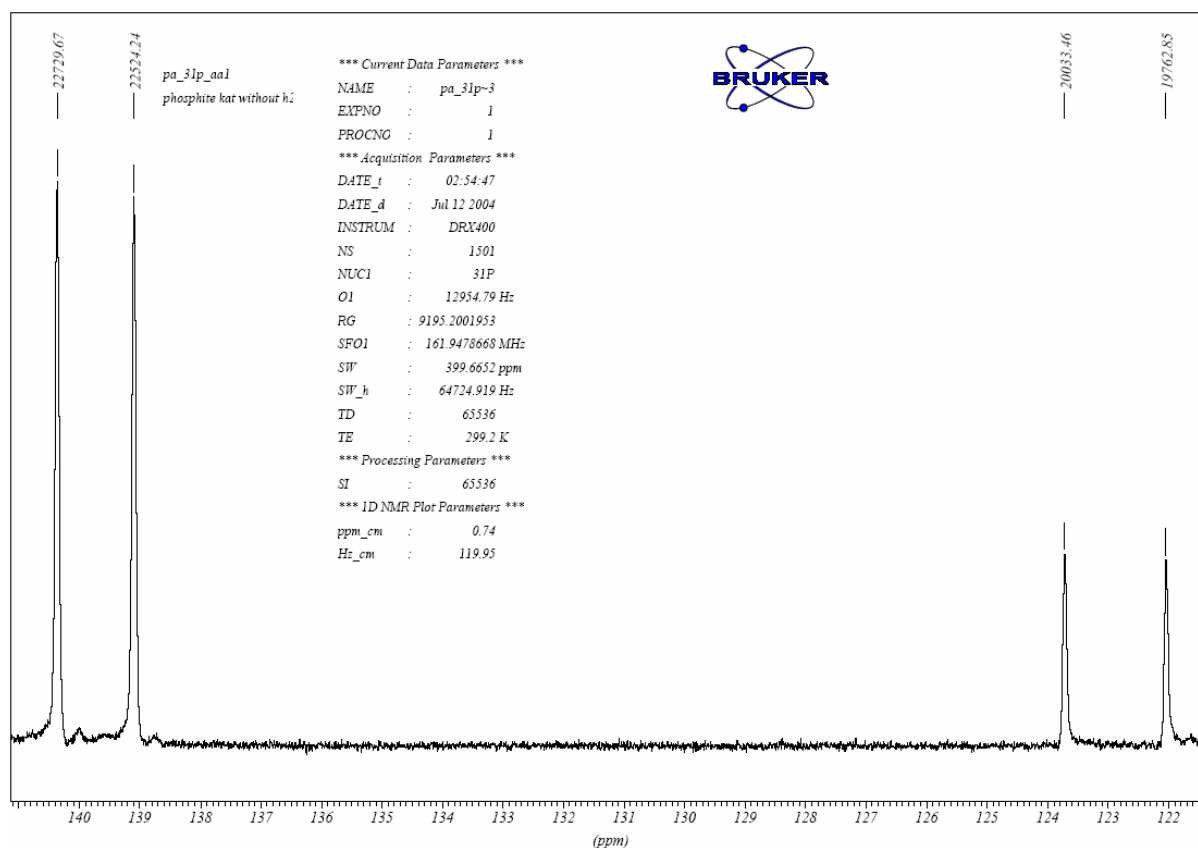
Erneut wurden entkoppelte ¹H-NMR-Spektren aufgenommen. Aus den beiden Dubletts bei $\delta = -8.2$ und -9.7 ppm wird nach ³¹P Entkopplung ein breiter Peak ($\delta = -9.7$ ppm), (Spektrum 9). Offensichtlich liegen in diesem Bereich P-H-Kopplungen vor. Auch hier kann von einer Bildung von Metall-Hydrid-Phosphor-Komplexen ausgegangen werden, bei denen sich das Phosphor- und das Wasserstoffatom geminal am Metallzentrum anordnen. Die Lösung des Menthylliganden **18** ist nicht entkoppelt vermessen worden.



Spektrum 9: $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$ -NMR-Spektrum von 15 und 17, 100 bar H_2

- ^{31}P -NMR:

In den drucklos vermessenen ^{31}P -NMR-Spektren waren vier Signale zu beobachten (Spektrum 10). Zwei davon befanden sich zwischen $\delta = 139$ und 141 ppm, die anderen beiden zwischen $\delta = 122$ und 125 ppm.

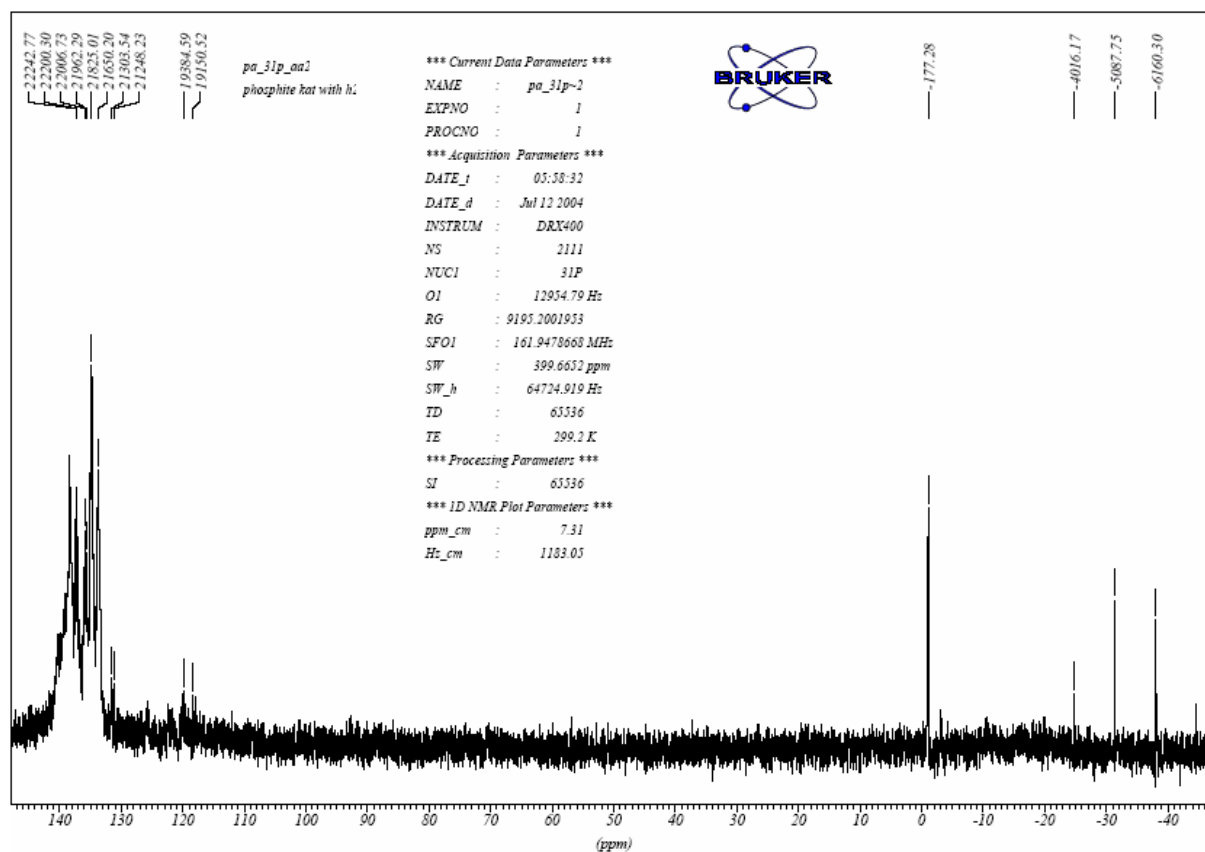


Spektrum 10: ³¹P-NMR-Spektrum von 15 und 17, ohne Wasserstoffdruck

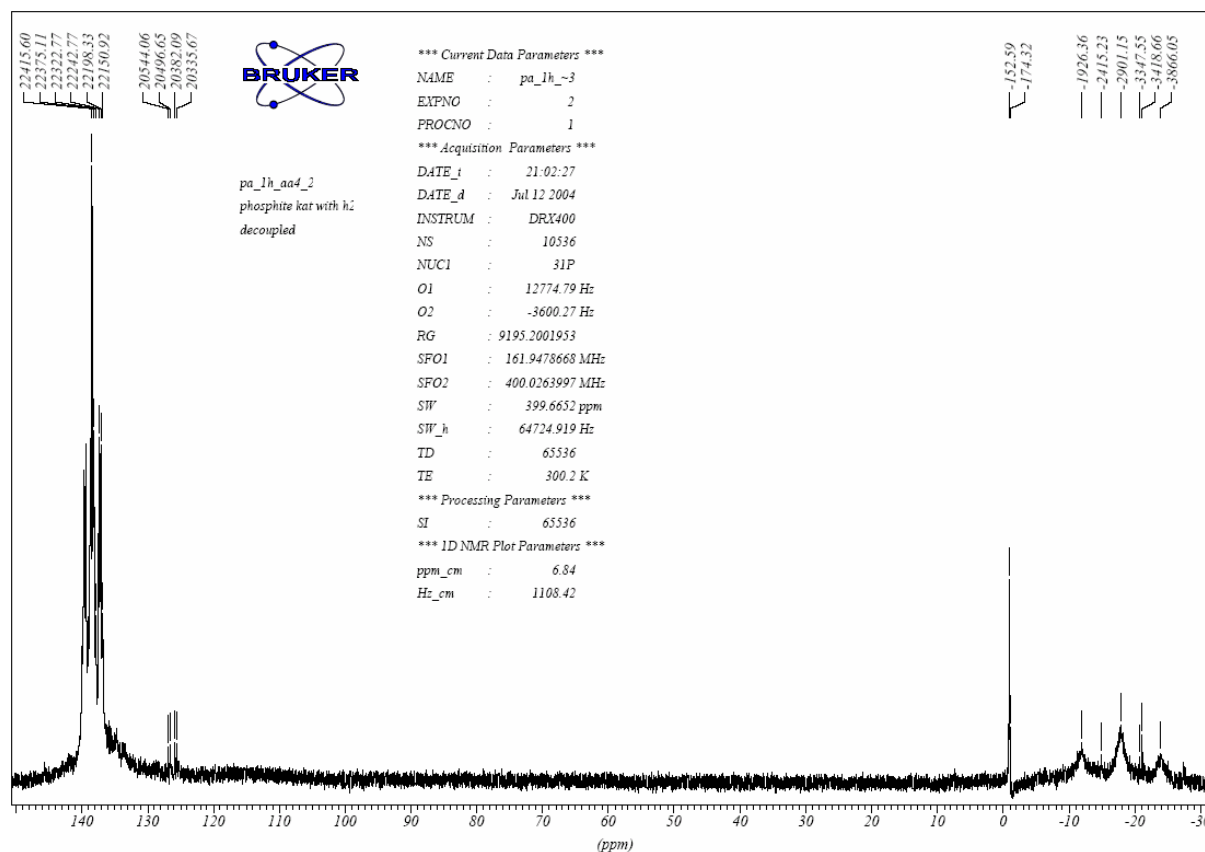
Nach Aufpressen von Wasserstoff wurden viele intensive Peaks im Bereich von $\delta = 130 - 140$ ppm sichtbar (Spektrum 11).

Eine Entkopplung des Spektrums bei -10 ppm, führte nicht zur gewünschten Vereinfachung, die eine Auswertung dieses Gebiets ermöglicht hätte (Spektrum 12). Die Veränderung der Spektren zeigen in diesem Bereich befindliche P-H-Kopplungen an.

Fünf weitere Signale befanden sich zwischen $\delta = 0$ und -45 ppm. Diese Signale verbreiterten sich oder verschwanden teilweise bei einer ¹H Entkopplung.



Spektrum 11: ^{31}P -NMR-Spektrum von 15 und 17, 100 bar H_2



Spektrum 12: $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum von 15 und 17, 100 bar H_2

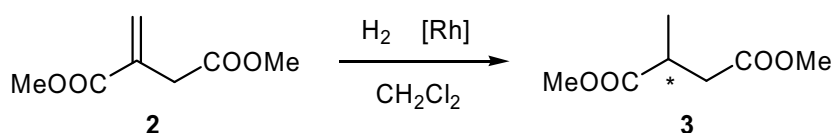
Die Existenz von Hydrid-Komplexen konnte somit spektroskopisch bewiesen werden. Dies weist ebenso wie bei dem verwendeten Cl-MeO-BIPHEP Ligand **16** darauf hin, dass sich der Mechanismus der Hydrierung mit den Phosphiten **17** und **18** an die in Kapitel 2.5.5 beschriebene Hydridroute annähert. Mit den gemessenen Daten ist es allerdings bisher nicht möglich, konkrete Strukturvorschläge der katalytisch aktiven Spezies zu geben. Besonders unterstützend bei der Strukturaufklärung könnte eine Messung bei niedrigen Reaktionstemperaturen sein, die Fluktuationsbewegungen der Rhodiumkomplexe einschränken würde. Ebenso ist die Anwendung von Simulationssoftware empfehlenswert um die Lage der Signale näherungsweise vorhersagen zu können.

Um sichere Strukturvorschläge zu geben, ist der ergänzende Einsatz von Hochdruck-IR-Spektroskopie denkbar. Als IR-Sonde könnte eine CO-Gruppe in den Komplex eingebracht werden.

4 Zusammenfassung und Ausblick

4.1 Zusammenfassung

Fokus der Arbeit war die Synthese von Cl-MeO-Biphenol-stämmigen Phosphenen **1** und deren Anwendung als Liganden in der rhodiumkatalysierten Hydrierung von Itaconsäuredimethylester **2** (Schema 6).



Schema 6: Enantioselective Hydrierung von Itaconsäuredimethylester **2**

Die Syntheseroute ausgehend von Methoxyphenol **6** zum Cl-MeO-Biphenol *rac*-**10** wurde durchgeführt und auf weiteres Entwicklungspotential geprüft (Abb. 41). Es konnten keine signifikanten Verbesserungen erreicht werden.

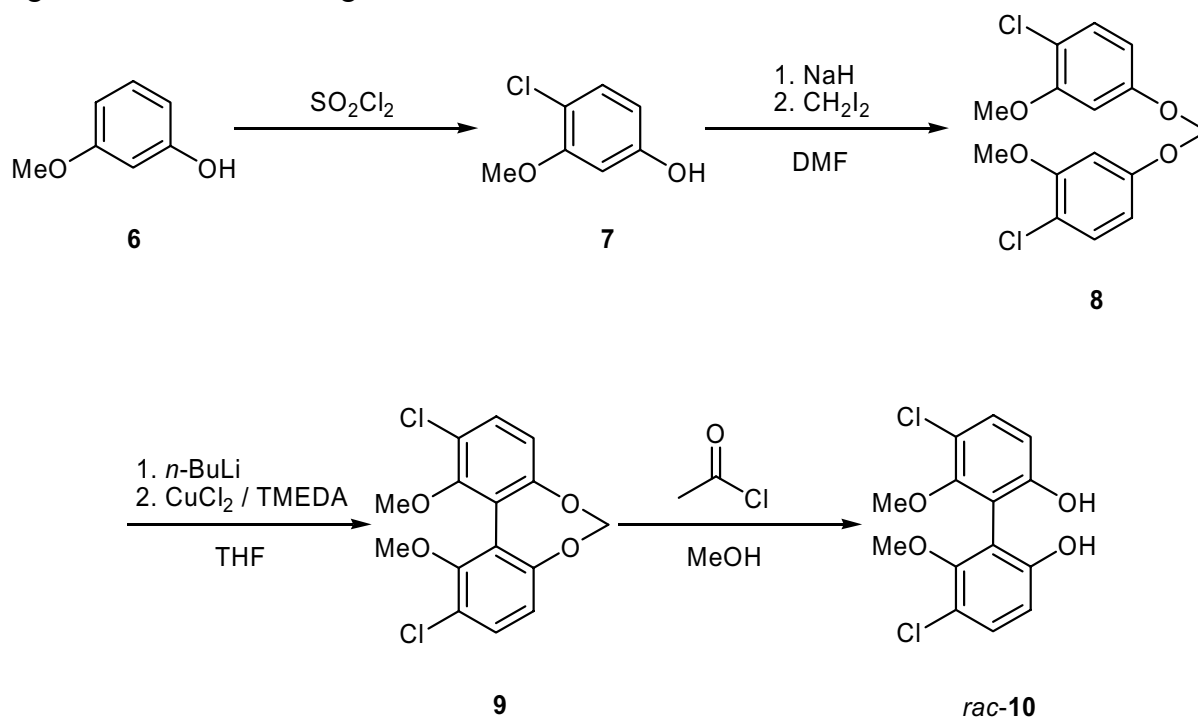


Abb. 41: Syntheseroute Cl-MeO-Biphenol *rac*-**10**

Die anschließende Racematspaltung des Cl-MeO-Biphenols *rac*-**10** mit N-Benzylcinchonidiniumchlorid in die Enantiomere erwies sich als nicht trivial. Zum einen wurden nur Ausbeuten bis zu 60 % der Theorie erhalten, zum anderen besitzt die Reaktion anscheinend hohe Empfindlichkeiten gegenüber Verunreinigungen der eingesetzten Chemikalien, was die Reproduzierbarkeit der bisherigen Ergebnisse einschränkte.

Die Synthese der neuen Phosphite **1** aus Cl-MeO-Biphenol **10** verlief mit guten Ausbeuten von 71 bis 93 % sowie guten Reinheiten und wurde nicht weiter modifiziert (Abb. 42).

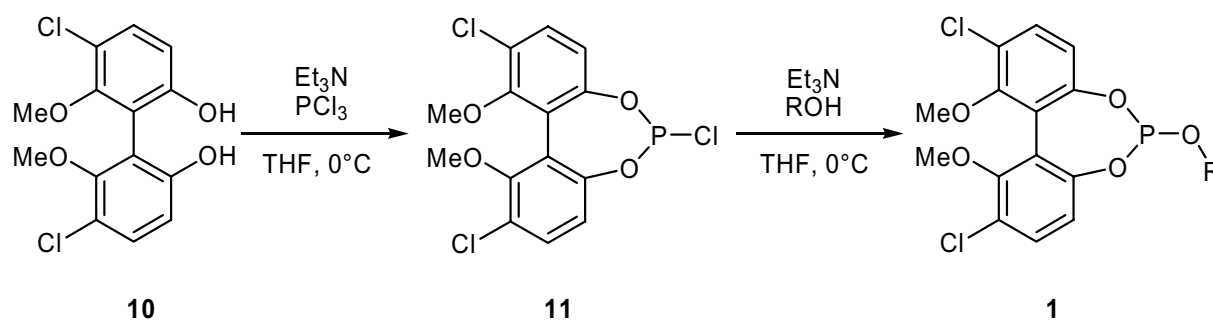


Abb. 42: Phosphitsynthese

Die in Abb. 43 aufgeführten Phosphite **1a** - **i** wurden im Rahmen dieser Arbeit erstmalig hergestellt und NMR-spektroskopisch charakterisiert. Lediglich die Phosphite **1e**, **1g** und **1i** konnten nicht in befriedigender Reinheit synthetisiert werden.

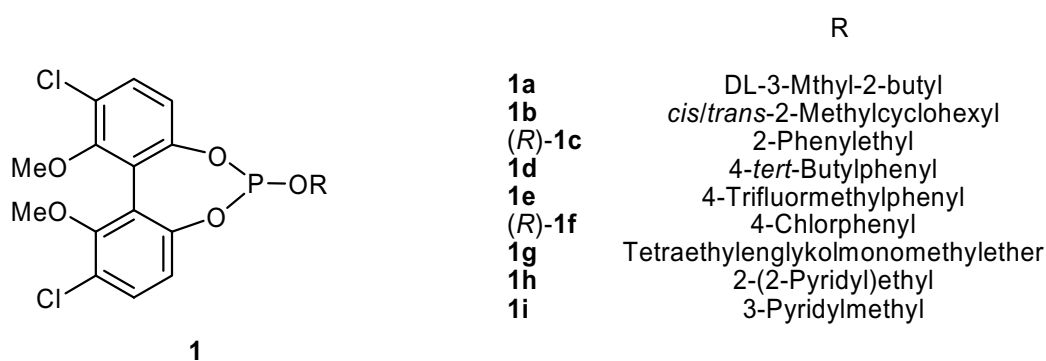


Abb. 43: Synthetisierte Phosphitliganden **1a - **i****

Der Einsatz der Phosphite **1** in der rhodiumkatalysierten Hydrierung von Itaconsäuredimethylester **2** führte meist zu vollständigen Umsätzen und sehr guten Enantiomerenüberschüssen von *ee* = 84 - 100 % (*R*). Eine Abschätzung der Reihenfolge bezüglich der Aktivitäts- und Selektivitätseinflüsse der Liganden erweist sich anhand der Ergebnisse als schwierig. Zusätzlich konnte herausgefunden werden, dass Aktivität und Selektivität des Systems von der Kombination aus Rhodium-Precursor und Ligand abhängen.

Insgesamt ist festzustellen, dass Ligand **1f** die höchste Aktivität und Selektivität aufweist (Kapitel 3.2.1, Tab. 3).

Weiterhin bestand die Aufgabe darin, das Potential von Bisphosphiniten **4** (Abb. 44) und Phosphoramiditen **5** (Abb. 45) mit Pinen-Gerüst als Liganden in der rhodiumkatalysierten Hydrierung von Itaconsäuredimethylester **2** zu untersuchen.

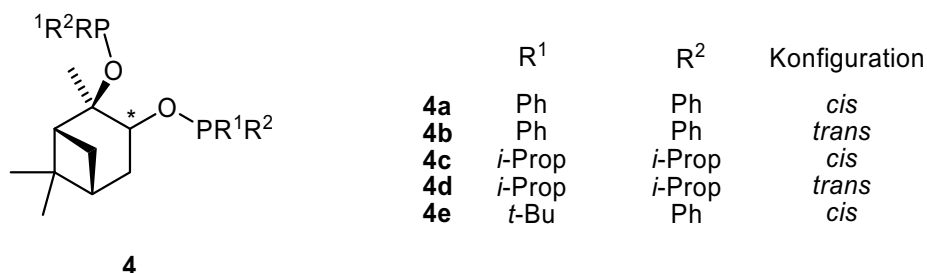


Abb. 44: Verwendete Pinenphosphinite 4a - e

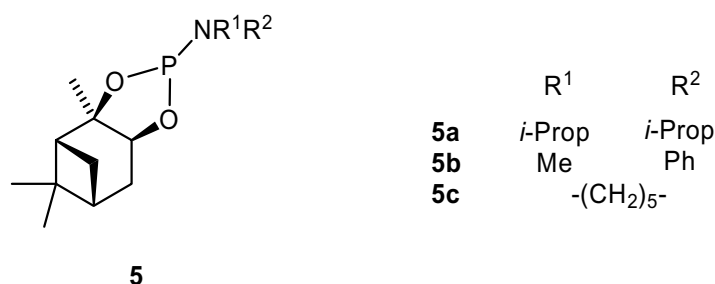


Abb. 45: Verwendete Pinenphosphoramidite 5a - c

Die Ergebnisse der Hydrierungen fallen uneinheitlich in Bezug auf die Stereoselektivität und Aktivität aus. In der Gruppe der Bisphosphinite **4** sind besonders Ligand **4a** durch seine Aktivität bis 97 % und Ligand **4b** durch seine gleich bleibende Selektivität bis *ee* = 11 % hervorzuheben (Kapitel 3.2.2, Tab. 4). Diese Selektivität wird von Phosphoramiditligand **5b** übertroffen der bis *ee* = 17 % induziert (Kapitel 3.2.3, Tab. 5).

Wie aus den Ergebnissen hervorgeht ist das Potential der Liganden **4** und **5** in der rhodiumkatalysierten, asymmetrischen Hydrierung von **2** eher als gering einzuschätzen. Unter anderem ist zu vermuten, dass das Entschützen der Addukte vor der Hydrierung unvollständig verlief.

Um weiteren Aufschluss über die Übergangszustände der verwendeten Katalysator-Systeme zu erlangen, wurden Hochdruck-NMR-Messungen an den Katalysatorkomplexen unter

Reaktionsbedingungen in der Arbeitsgruppe *Laurency* an der EPFL (École Polytechnique Fédérale de Lausanne) durchgeführt.

Hierzu wurde der Precursor $[(nbd)_2Rh]PF_6$ **15** (Abb. 46) in Verbindung mit dem zweizähnigen Liganden Cl-MeO-BIPHEP **16** und den beiden einzähnigen Phosphiten **17** und **18** untersucht (Abb. 47).

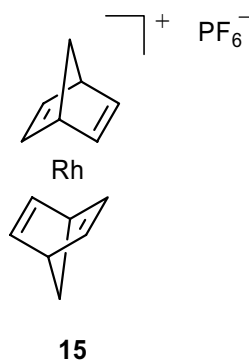


Abb. 46: $[(nbd)_2Rh]PF_6$ Precursor **15**

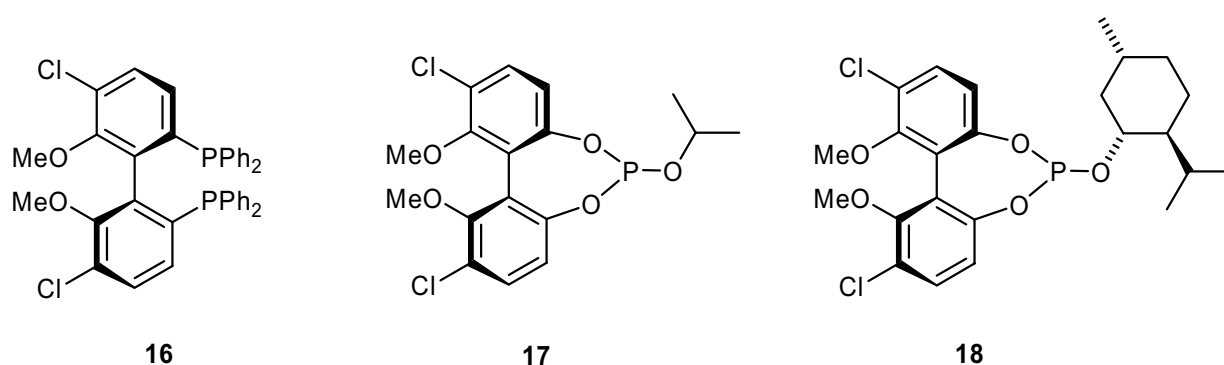


Abb. 47: Liganden Cl-MeO-BIPHEP **16**, Isopropylphosphit **17** und Menthylphosphit **18**

Unter Wasserstoffdruck bilden sich in allen drei Systemen spektroskopisch beobachtbare Hydrid-Komplexe, die unterschiedlich stabil und daher unterschiedlich aktiv in Hydrierungen wirken. Ferner konnte erklärt werden, dass die bekannten Hydrierergebnisse in dem System mit Ligand **16** nicht selektiv ausfallen,⁵⁷ da unter den gewählten Bedingungen viele verschiedene diastereomere Intermediate entstehen. Die Rhodiumkomplexe mit den Phosphitliganden **17** und **18** bilden dagegen weniger oder nur einen Hydrid-Komplex aus, der in der asymmetrischen Hydrierung sehr selektiv wirkt.^{58, 66} Um konkrete Strukturvorschläge der Übergangszustände zu geben, reichen die gemessenen Daten jedoch nicht aus.

4.2 Ausblick

Fortschritte bei der Synthese von Cl-MeO-Biphenol **10** sind durch grundlegende Veränderungen, wie zum Beispiel durch eine oxidative Kupplung des Phenols ohne vorherige Acetalisierung denkbar. Als Folge könnte die Zahl der Reaktionsschritte verringert werden. Zudem bieten Oxovanadium-Komplexe die Möglichkeit der chiralen, katalytischen Kupplung, so dass eine anschließende Racematspaltung entfallen würde. Parallel könnte die bekannte Racematspaltung durch weitere Lösungsmittelvariationen optimiert werden.

Die Phosphitsynthese könnte durch einen Überschuss an Triethylamin modifiziert werden, um das Problem der Bildung von verunreinigten Phosphiten **1** zu lösen. Gleichzeitig machen chromatographisch sehr ähnliche Nebenprodukte eine Entwicklung verbesserter Reinigungsmethoden notwendig (Chromatographie / Kristallisation).

Die Synthese weiterer Phosphite **1** wäre hilfreich zur Beschreibung von Tendenzen und deren Deutung bezüglich des Einflusses der Substituenten am Phosphoratom (neben dem Cl-MeO-Biphenol-Rückgrat) hinsichtlich der Aktivität und Selektivität der Liganden.

Die Ergebnisse der Hydrierungen ermutigen dazu, die Phosphitliganden in andere Substrathydrierungen einzusetzen. Interessant ist es beispielsweise herauszufinden, welches Potential diese Liganden in asymmetrischen Hydrierungen von Enamiden, Enolestern und unfunktionalisierten Olefinen besitzen, da es sich dabei ebenfalls um wichtige Reaktionstypen zur Synthese von Feinchemikalien handelt.

Die aus den Hochdruck-NMR-Messungen gewonnenen Informationen über das Vorhandensein und die Stabilität von Hydrid-Komplexen, müssen durch weitere Messungen in anderen, koordinierenden Lösungsmitteln und Messungen bei niedrigeren Temperaturen zur Vermeidung von Fluktuationsbewegungen der Komplexe, ergänzt werden. Diese neu gemachten Annahmen könnten dann mit NMR-Simulationssoftware am Computer verifiziert werden. Ratsam erscheint zudem der Einsatz von anderen spektroskopischen Methoden wie zum Beispiel der Hochdruck-IR-Spektroskopie um mehr über den Übergangszustand des Katalysators zu erfahren.

5 Experimenteller Teil

5.1 Allgemeine Arbeitstechnik

Alle Arbeiten mit luft- beziehungsweise feuchtigkeitsempfindlichen Substanzen wurden unter Argonatmosphäre durchgeführt. Die verwendeten Glasgeräte wurden zuvor dreimal evakuiert, ausgeheizt und mit Argon begast. Die Zugabe oder Entnahme von Lösungsmittel sowie von gelösten und flüssigen Edukten erfolgte im Argon-Gegenstrom mittels Polyethylenspritzen und V2A-Stahlkanülen, die zuvor dreimal mit Argon gespült wurden. Die Zugabe oder Entnahme von Feststoffen erfolgte ebenfalls im permanenten, geringen Argon-Gegenstrom.

5.2 Chemikalien

Alle Lösungsmittel wurden nach laborüblichen Methoden getrocknet, unter Argonatmosphäre destilliert und unter Argon aufbewahrt.⁶⁹ Das eingesetzte Wasserstoffgas 5.0 und das eingesetzte Argon 4.8 wurden ohne weitere Behandlung verwendet.

Deuterierte Lösungsmittel für die NMR-Spektroskopie wurden bei VWR bezogen und unter Schutzgas gelagert.

Alle Chemikalien wurden in handelsüblicher Form ohne weitere Reinigung in den Synthesen verwendet, andere wurden im Arbeitskreis hergestellt.

5.3 Analytik

5.3.1 NMR

- Normaldruck

Zur Aufnahme der NMR-Spektren dienten ein *Bruker ARX 200*-Spektrometer (200 MHz für ^1H , 50 MHz für ^{13}C), ein *Bruker Avance 300*-Spektrometer (121 MHz für ^{31}P) sowie ein *Bruker Avance 500*-Spektrometer (500 MHz für ^1H , 125 MHz für ^{13}C , 200 MHz für ^{31}P).

- Hochdruck

Zur Aufnahme der NMR-Spektren unter Wasserstoffhochdruck diente ein *Bruker 400 MHz*-Spektrometer (400 MHz für ^1H , 161 MHz für ^{31}P).

Die verwendeten Saphir-NMR-Rohre besaßen einen fest verschraubbaren Ansatz am Kopfende und waren für Überdrücke bis 100 bar konzipiert. Sie wurden zum Transport im befüllten Zustand in Sicherheitshalterungen aufgenommen, die aus Teflon und Plexiglas bestanden. Die Rohre wurden in einer Druckbox mit Lösungsmitteln und Substanzen befüllt, verschlossen und Wasserstoff über den Schraubansatz aufgespresst.

Sämtliche NMR-Proben wurden in deuterierten Lösungsmitteln bei 25°C aufgenommen. Für die ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektren diente das Signal des Lösungsmittels als interner Standard. Die ^{31}P -NMR-Spektren wurden gegen 85 %ige wässrige Phosphorsäure als externen Standard aufgenommen. Die ^{13}C -NMR- und ^{31}P -NMR-Spektren wurden protonenentkoppelt vermessen.

Die chemischen Verschiebungen der Signale sind in ppm angegeben.

Signalmultiplizitäten:

s = Singulett

d = Dublett

dd = Dublett vom Dublett

t = Triplett

m = Multiplett

kb = komplexer Bereich

5.3.2 GC

Zur Bestimmung der Umsätze und der Enantiomerenüberschüsse der asymmetrisch, katalysierten Hydrierungen von Itaconsäuredimethylester **2** wurden gaschromatographische Analysen mit einem *Chrompack* (*Varian*) CP 9002 durchgeführt.

| | |
|-----------------------|---|
| Säule: | 25 m Lipodex E, 2003 |
| Temperaturprogramm: | 90°C isotherm |
| Verdampfertemperatur: | 250°C |
| Trärgas: | Helium |
| Trärgasvordruck: | 0.6 bar |
| Detektor: | Flammenionisationsdetektor (FID), 300°C |
| Software: | Maitre Chromatographie Data System, <i>Chrompack International B.V.</i> , Version 2.5 |

Qualitative Aussagen werden durch entsprechende Vergleichssubstanzen, quantitative Aussagen durch die Berechnungen eines Computerprogramms aus geeichten Messreihen ermöglicht. Bei den Messwerten des Umsatzes und des Enantiomerenüberschusses sollte mit einer Fehlerbreite von 2 % gerechnet werden.

5.3.3 HPLC

Zur Bestimmung der Enantiomerenreinheit des Biphenols **10** wurde ein LaChrom HPLC-System der Firma *Merck* und *Hitachi* verwendet.

| | |
|--------------|---|
| Säule: | Chiralcel OD-H 0.46 cm Ø x 25 cm (Firma <i>Diacel</i>) |
| Pumpe: | L-7100 |
| Degaser: | L-7612 |
| Autosampler: | L-7200 |
| Interface: | D-7000 |
| Detektor: | UV-VIS-Detektor L-7420 |
| Software: | HPLC-System-Manager, Version 4.0 (Firma <i>Merck</i> und <i>Hitachi</i>) |

| | |
|------------------------------|---------------------------------------|
| mobile Phase: | Hexan / <i>iso</i> -Propanol, 90 / 10 |
| Flussrate: | 1.0 ml / min (isokratisch) |
| Volumen: | 20 µl |
| Temperatur: | 20°C |
| Wellenlänge: | 260 nm |
| Rt (<i>R</i> - 10): | 7.4 min |
| Rt (<i>S</i> - 10): | 15.7 min |

5.4 Katalyse

Alle katalytischen Hydrierungen wurden in V4A-Edelstahl 75 ml Einphasenautoklaven durchgeführt (Abb. 48). Die Autoklaven sind mit Manometer, Kugelhahn und Reduzierventil ausgestattet.

Die Beheizung erfolgte von außen durch ein Ölbad, dessen Temperierung durch ein Thermoelement kontrolliert wurde. Intensive Durchmischung wurde durch die Verwendung von PTFE-beschichteten Magnetührstäben erreicht.

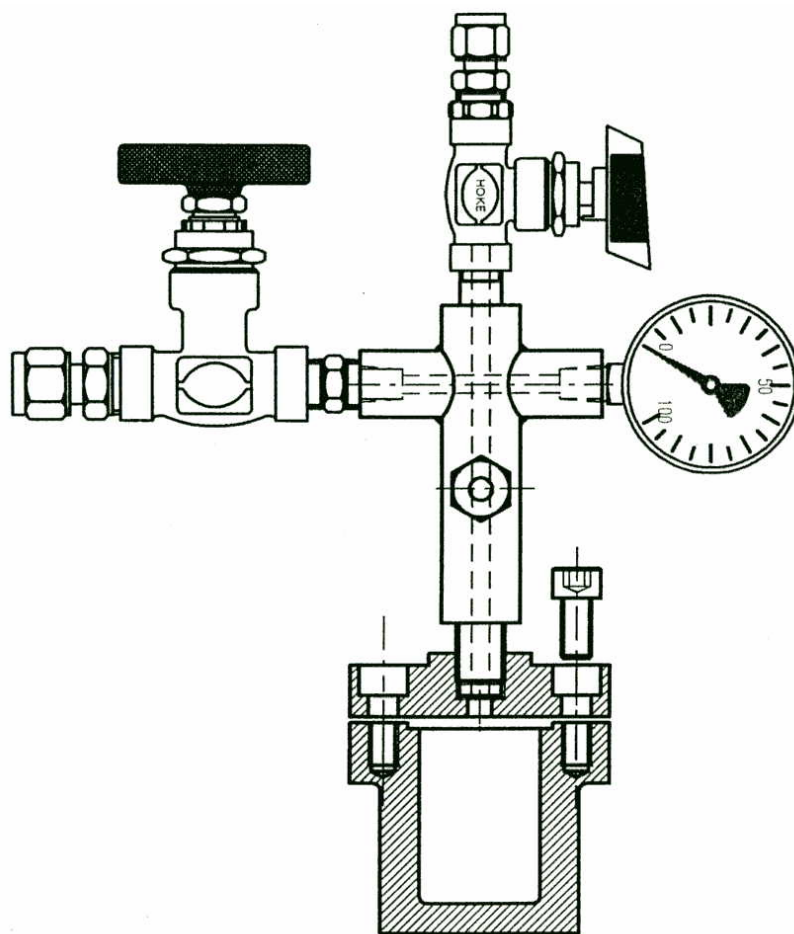


Abb. 48: Schnittzeichnung des verwendeten Autoklaven

- Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Durchführung der Katalyseversuche (AAV 1)

Es werden 1.271 g (8.0 mmol) Itaconsäuredimethylester **2** in den Autoklaventopf eingewogen. Der Autoklav wird sorgfältig verschraubt, dreimal evakuiert und mit Argon begast.

Es werden 0.02 mmol des entsprechenden Rh-Precursors ($[(\text{cod})_2\text{Rh}]\text{BF}_4$ **13**, $[(\text{cod})_2\text{Rh}]\text{CF}_3\text{SO}_3$ **14** oder $[(\text{nbd})_2\text{Rh}]\text{PF}_6$ **15**) und zwei Moläquivalente des verwendeten monodentaten oder ein Moläquivalent des verwendeten bidentaten Liganden in je ein Schlenkrohr eingewogen und in 5 ml Dichlormethan gelöst. Der gelöste Ligand wird zu dem gelösten Rh-Precursor gegeben und 15 min präformiert. Diese Lösung wird mit weiteren 10 ml Dichlormethan im Argongegenstrom mittels einer Spritze über den Kugelhahn in den Autoklav überführt. Der Autoklav wird verschlossen, mit dem entsprechenden Wasserstoffdruck beaufschlagt und in ein vortemperiertes Ölbad gehängt. Die Reaktionszeit

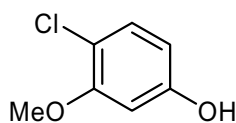
beginnt anschließend mit dem Einschalten des auf 800 U / min eingestellten Magnetrührers. Nach der Reaktionszeit wird die Reaktion durch Eintauchen des Topfes in ein Eisbad abgebrochen. Der Überdruck wird nach dem Abkühlen vorsichtig über das Nadelventil entspannt. Die Lösung wird gaschromatographisch analysiert.

5.5 Synthesen

5.5.1 Synthese des Cl-MeO-Biphenols

Die in dieser Arbeit neu hergestellten Phosphite **1** basieren auf dem Cl-MeO-Biphenol-Rückgrat und werden ausgehend von Cl-MeO-Biphenol **10** synthetisiert. Das Cl-MeO-Biphenol **10** wurde nach einer von der *Bayer AG*⁵⁶ patentierten und von *Agel*⁵⁸ verbesserten Methode hergestellt. Dieser Syntheseweg ist im Rahmen dieser Arbeit in einigen Bereichen modifiziert worden und wird im Folgenden genauer beschrieben.

5.5.1.1 4-Chlor-3-methoxyphenol **7**



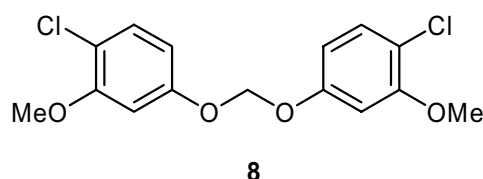
7

Es werden 2.423 mol (332 g) Sulfurylchlorid innerhalb von 2 h unter Rühren zu 2.423 mol (301 g) 3-Methoxyphenol **6** gegeben. Dabei wird das Reaktionsgemisch über ein Wasser-Eis-Bad von außen gekühlt und die gasförmigen Produkte (SO₂ und HCl) über einen Blasenähler abgeleitet. Nach der Zugabe wird die Reaktionslösung für 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Durch Destillation wird das 4-Chlor-3-methoxyphenol **7** bei 0.15 bar und 120°C von dem Nebenprodukt 2-Chlor-5-methoxyphenol getrennt. Aus Fraktionen mit geringerem Gehalt an 4-Chlor-3-methoxyphenol **7** kann durch Umkristallisation aus siedendem Dichlormethan weiteres Produkt erhalten werden.

Ausbeute: 134.5 g (35 % der Theorie)

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.⁵⁹

5.5.1.2 Formaldehyd[bis(4-chlor-3-methoxyphenyl)acetal] **8**



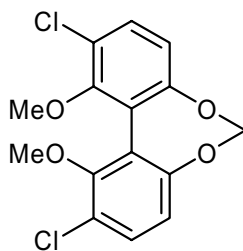
Zu einer Suspension von 0.103 mol (2.472 g) NaH in 35 ml DMF werden unter starkem Rühren bei ca. -8°C (Eis-Kochsalz-Bad zum Kühlen) langsam 0.103 mol (16.26 g) in 45 ml DMF gelöstes 4-Chlor-3-methoxyphenol **7** gegeben. Ist keine Wasserstoffentwicklung mehr zu beobachten, werden langsam 0.051 mol (13.79 g) CH_2I_2 hinzu gegeben und die anfänglich gelb-orange Lösung, aus der das Produkt als weißer Feststoff ausfällt, 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Hochvakuum bei 90°C entfernt und der Rückstand in 75 ml Wasser und 50 ml Dichlormethan gelöst. Die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird dreimal mit je 25 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinten organischen Phasen dreimal mit je 25 ml wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach dem Abfiltrieren wird die Lösung durch Flashsäulenchromatographie an Kieselgel 60 gereinigt und das Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt. Eine weitere Aufreinigung des Produktes wird durch Umkristallisation aus siedendem Dichlormethan zu erreicht.

Ausbeute vor Umkristallisation: 13.39 g (79 % der Theorie)

Ausbeute nach Umkristallisation: 5.09 g (30 % der Theorie)

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.⁵⁶

5.5.1.3 Formaldehyd-5,5'-dichloro-6,6'-dimethoxybiphenyl-2,2'-diylacetal **9**

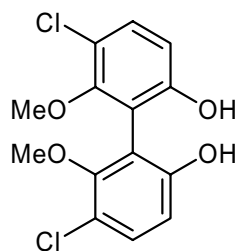
**9**

0.076 mol (25.02 g) Acetal **8** werden in 120 ml THF gelöst, auf ca. -8°C gekühlt (Eis-Kochsalz-Bad) und mit 0.152 mol (95 ml) *n*-Butyllithium-Lösung (15 %ig) versetzt. Die entstehende orange Suspension wird eine Stunde stark gerührt. Anschließend wird weiterhin bei ca. -8°C innerhalb von 15 min eine Suspension aus 0.152 mol (20.44 g) wasserfreiem CuCl_2 und 0.152 mol (17.66 g) TMEDA in 120 ml THF zugegeben. Diese Suspension wird 20 h bei Raumtemperatur gerührt und das THF im Hochvakuum entfernt. Der dunkelgrüne Rückstand wird in 150 ml Dichlormethan und 300 ml 4N-HCl-Lösung gelöst. Die wässrige Phase wird dreimal mit 30 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen dreimal mit 60 ml 4N-HCl-Lösung und einmal mit dest. Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet und über Celite abfiltriert. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wird das weiße Produkt mittels Flashsäulenchromatographie an Kieselgel 60 mit Dichlormethan als Lösungsmittel gereinigt. Durch Umkristallisation aus siedendem MTBE wird das Produkt weiter aufgereinigt.

Ausbeute vor Umkristallisation: 22.63 g (91 % der Theorie)

Ausbeute nach Umkristallisation: 9.95 g (40 % der Theorie)

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.⁵⁶

5.5.1.4 5,5'-Dichloro-6,6'-dimethoxybiphenyl-2,2'-diol (Cl-MeO-Biphenol) *rac*-10*rac*-10

4.82 mmol (1.576 g) des Biaryls **9** werden in 145 ml Methanol gelöst und bei 0°C mit 45 ml Acetylchlorid versetzt. Nach 72 h Rühren bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt und der Rückstand in 75 ml Dichlormethan und 50 ml dest. Wasser gelöst. Die wässrige Phase wird dreimal mit 5 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen dreimal mit 10 ml dest. Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und über Celite abfiltriert. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels fällt das Produkt als hellbeiger Feststoff aus.

Ausbeute: 1.367 g (90 % der Theorie)

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.⁵⁶

5.5.1.5 Racematspaltung von *rac*-10

- (*S*)-(-)-5,5'-Dichloro-6,6'-dimethoxybiphenyl-2,2'-diol (*S*)-10

3.00 mmol (0.946 g) des racemischen 5,5'-Dichloro-6,6'-dimethoxybiphenyl-2,2'-diols *rac*-10 werden mit 1.58 mmol (0.665 g) N-Benzylcinchonidiniumchlorid in 10 ml Essigsäureethylester suspensiert und in der Siedehitze mit 5 ml Acetonitril gelöst. Der beim Abkühlen ausfallende Niederschlag wird mit 2 ml 2N-HCl-Lösung und 6 ml Essigsäureethylester versetzt und gerührt, so dass eine klare, zweiphasige Lösung entsteht. Die wässrige Phase wird dreimal mit 3 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden dreimal mit 2 ml halbkonzentrierter, wässriger NaCl-Lösung und einmal mit 2 ml dest. Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und über Celite abfiltriert. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels fällt das Produkt mit *ee* =

36 % aus. Der Enantiomerenüberschuss wird durch Umkristallisation aus siedendem Chloroform auf $ee = 40$ % gesteigert.

Ausbeute: 0.284 g (60 % der Theorie)

$ee = 40$ %

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.⁵⁶

- (R)-(+)-5,5'-Dichloro-6,6'-dimethoxybiphenyl-2,2'-diol (R)-**10**

3.00 mmol (0.946 g) des racemischen 5,5'-Dichloro-6,6'-dimethoxybiphenyl-2,2'-diols *rac*-**10** werden mit 1.58 mmol (0.665 g) N-Benzylcinchonidiniumchlorid in 8 ml Acetonitril gelöst und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Der ausfallende Niederschlag wird abfiltriert, mit etwas Acetonitril gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Anschließend wird dieser mit 2 ml 2N-HCl-Lösung und 6 ml Essigsäureethylester versetzt und gerührt, so dass eine klare, zweiphasige Lösung entsteht. Die wässrige Phase wird dreimal mit 3 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden dreimal mit 2 ml halbkonzentrierter, wässriger NaCl-Lösung und einmal mit 2 ml dest. Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet und über Celite abfiltriert. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels fällt das Produkt aus.

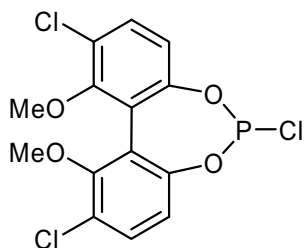
Ausbeute: 0.274 g (58 % der Theorie)

$ee = 39$ %

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.⁵⁶

5.5.2 Synthese des Phosphochloridits

Das Phosphochloridit **11** ist die direkte Vorstufe der Phosphitliganden **1**. Seine Synthese wurde von der *Bayer AG*⁷⁰ patentiert. Weitere Modifikationen sind in folgende Beschreibung eingeflossen.



11

Zu einer Mischung aus 1.58 mmol (0.14 ml) PCl_3 und 3.16 mmol (0.44 ml) Et_3N in 5 ml THF wird unter Eiskühlung eine Lösung von 1.58 mmol (0.497 g) in 5 ml THF gelöstes 5,5'-Dichlor-6,6'-dimethoxybiphenyl-2,2'-diol **10** gegeben. Das Gemisch wird 30 min bei 0°C gerührt. Der gebildete Niederschlag wird über Celite abfiltriert. Das Lösungsmittel wird im Hochvakuum entfernt, so dass das Phosphochloridit **11** als hellgelbes Öl zurückbleibt.

Da sich das Phosphochloridit **11** nach wenigen Tagen zersetzt sollte es vor jeder Phosphitssynthese neu hergestellt werden.

Ausbeute: 0.600 g (100 % der Theorie)

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.⁷⁰

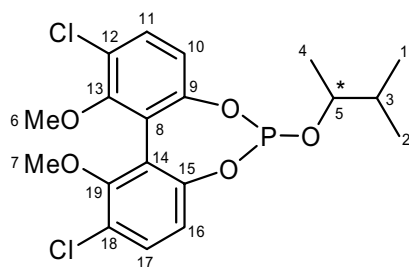
5.5.3 Synthese der Phosphite

Der letzte Syntheseschritt zu den Phosphitliganden **1**, wurde ebenfalls von der *Bayer AG*⁷⁰ patentiert. Weitere Modifizierungen der Ligandsynthese sind in nachfolgende, allgemeine Beschreibung eingeflossen.

- Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Phosphite **1** (AAV 2)

Zu einer Mischung aus 2.0 mmol des entsprechenden Alkohols und 2.0 mmol Et₃N (0.28 ml) in 3 ml THF wird unter Eiskühlung eine Lösung von 2.0 mmol Phosphochloridit **11** (0.759 g) in 3 ml THF gegeben. Das Gemisch wird eine Stunde bei 0°C gerührt. Der gebildete Niederschlag wird über Celite abfiltriert. Das Lösungsmittel wird im Hochvakuum entfernt bis das Phosphit als hellgelbes bis weißes Öl beziehungsweise zäher Feststoff zurückbleibt, der nach mehreren Tagen oder Wochen auskristallisiert.

5.5.3.1 2,10-Dichlor-1,11-dimethoxy-6-(3-methyl-2-butyl)oxydibenzo[d,f][1,3,2]-dioxaphosphepin 1a



1a

1a wurde nach AAV 2 mit 0.176 g racemischen 3-Methyl-2-butanol hergestellt.

¹H-NMR-Spektrum (500 MHz, CDCl₃):

δ = 0.90-0.97 (kb, 6H, C^{1,2}H₃), 1.24 (dd, ³J_{H,H} = 6.4 Hz, ⁴J_{H,P} = 36.2 Hz, 3H, C⁴H₃), 1.75-1.89 (m, 1H, C³H), 3.56 (s, 3H, CH₃O), 3.57 (s, 3H, CH₃O), 4.17-4.29 (m, 1H, C⁵H), 6.85 (dd, ³J_{H,H} = 8.7 Hz, ⁴J_{H,P} = 12.0 Hz, 1H, C^{10 o. 16}H), 6.98 (d, ³J_{H,H} = 8.7 Hz, 1H, C^{10 o. 16}H), 7.39 (d, ³J_{H,H} = 8.7 Hz, 1H, C^{11 o. 17}H), 7.42 (d, ³J_{H,H} = 8.7 Hz, 1H, C^{11 o. 17}H) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (125 MHz, CDCl₃):

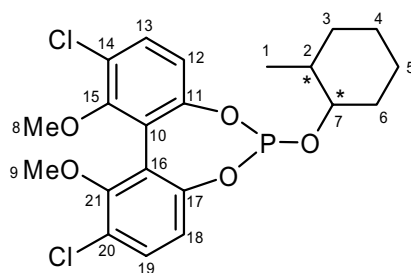
δ = 17.75, 18.02, 18.98, 19.24 (C1, C2, C4), 34.33 (d, ³J_{C,P} = 6.5 Hz, C3), 61.15 (C6, C7), 77.90 (d, ²J_{C,P} = 23.5 Hz, C5), 117.84, 117.87 (C10, C16), 121.64, 122.72, 123.56, 124.46 (C_{arom.}), 130.17, 130.67 (C11, C17), 148.48, 148.60 (C_{arom.}), 154.79, 155.21 (C13, C19) ppm.

³¹P-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

δ = 147.09 ppm.

Ausbeute: 0.750 g (87 % der Theorie)

5.5.3.2 2,10-Dichlor-1,11-dimethoxy-6-(2-methylcyclohexyl)oxydibenzo[d,f]-[1,3,2]dioxaphospherin 1b

**1b**

1b wurde nach AAV 2 mit 0.228 g 2-Methylcyclohexanol hergestellt.

Überschussdiastereomer:

¹H-NMR-Spektrum (500 MHz, CDCl₃):

δ = 0.78-2.15 (kb, 13H, C¹H₃, C³⁻⁶H₂, C^{2,7}H), 3.56 (s, 3H, CH₃O), 3.57 (s, 3H, CH₃O), 6.84 (d, ³J_{H,H} = 8.7 Hz, 1H, C^{12 o. 18}H), 6.88 (d, ³J_{H,H} = 8.7 Hz, 1H, C^{12 o. 18}H), 7.39 (d, ³J_{H,H} = 8.7 Hz, 1H, C^{13 o. 19}H), 7.43 (d, ³J_{H,H} = 8.7 Hz, 1H, C^{13 o. 19}H) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (125 MHz, CDCl₃):

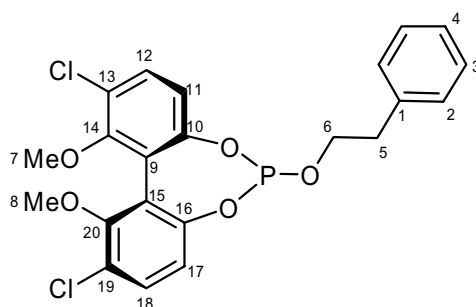
δ = 18.99 (C1), 24.84, 24.95, 25.04, 33.43, 33.50, 34.75, 34.79 (C3-C6), 38.74 (d, ³J_{C,P} = 9.5 Hz, C2), 61.19 (C8, C9), 81.47 (d, ²J_{C,P} = 40.9 Hz, C7), 117.90, 117.98 (C12, C18), 121.65, 122.73, 123.62, 124.48 (C_{arom.}), 130.19, 130.66 (C13, C19), 148.32, 148.49 (C_{arom.}), 154.78, 155.22 (C15, C21) ppm.

³¹P-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

δ = 148.23 ppm.

Ausbeute: 0.805 g (88 % der Theorie)

5.5.3.3 (*R*)-2,10-Dichlor-1,11-dimethoxy-6-(2-phenylethyl)oxydibenzo[d,f][1,3,2]-dioxaphosphepin 1c



1c wurde nach AAV 2 mit 0.244 g 2-Phenylethanol hergestellt.

¹H-NMR-Spektrum (500 MHz, CDCl₃):

δ = 2.97 (t, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.9 Hz, 2H, C⁵H₂), 3.57 (s, 3H, CH₃O), 3.59 (s, 3H, CH₃O), 4.01-4.28 (m, 2H, C⁶H₂), 6.73 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 8.7 Hz, 1H, C¹¹ o. ¹⁷H), 6.99 (dd, $^3J_{\text{H,H}}$ = 8.7 Hz, $^4J_{\text{H,P}}$ = 0.9 Hz, 1H, C¹¹ o. ¹⁷H), 7.21-7.40 (kb, 6H, CH_{arom.}), 7.45 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 8.7 Hz, 1H, C¹² o. ¹⁸H) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (125 MHz, CDCl₃):

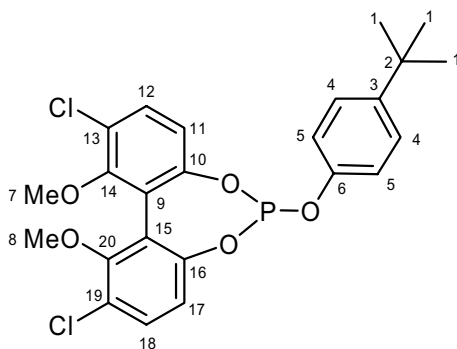
δ = 37.56 (d, $^3J_{\text{C,P}}$ = 4.1 Hz, C5), 61.28 (C7, C8), 65.87 (d, $^2J_{\text{C,P}}$ = 8.2 Hz, C6), 117.63, 117.87 (C11, C17), 121.52, 122.55 (d, $J_{\text{C,P}}$ = 4.8 Hz), 123.81, 126.74, 128.37, 128.54, 128.62, 129.00, 129.05, 129.10 (C_{arom.}), 130.60, 130.86 (C12, C18), 137.41 (C1), 148.31, 148.94 (d, $J_{\text{C,P}}$ = 5.3 Hz) (C_{arom.}), 154.90, 155.25 (C14, C20) ppm.

³¹P-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

δ = 140.40 ppm.

Ausbeute: 0.865 g (93 % der Theorie)

5.5.3.4 2,10-Dichlor-1,11-dimethoxy-6-(4-*tert*-butylphenyl)oxydibenzo[d,f]-[1,3,2]dioxaphosphepin 1d



1d

1d wurde nach AAV 2 mit 0.300 g 4-*tert*-Butylphenol hergestellt.

¹H-NMR-Spektrum (500 MHz, CDCl₃):

δ = 1.30 (s, 9H, C¹H₃), 3.61 (s, 3H, CH₃O), 3.62 (s, 3H, CH₃O), 6.78-7.49 (kb, 8H, CH_{arom.}) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (125 MHz, CDCl₃):

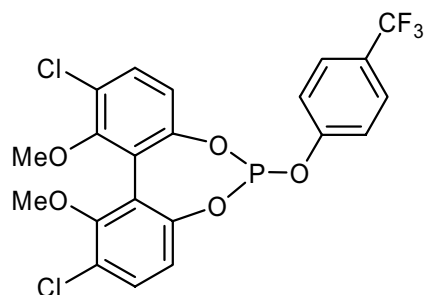
δ = 31.60 (C1), 33.96 (C2), 61.23, 61.31 (C7, C8), 114.95 (C5), 117.93, 118.02, 118.25 (C11, C17), 121.58, 121.60, 122.63, 122.67 (C_{arom.}), 126.14 (C4), 130.11, 130.46, 130.98 (C12, C18), 142.27 (C3), 147.62, 147.85, 148.98, 149.04 (C_{arom.}), 154.40, 154.66, 154.85 (C6, C14, C20) ppm.

³¹P-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

δ = 139.74 ppm.

Ausbeute: 0.770 g (78 % der Theorie)

5.5.3.5 2,10-Dichlor-1,11-dimethoxy-6-(4-trifluormethylphenyl)oxydibenzo[d,f]-[1,3,2]dioxaphosphepin **1e**



1e

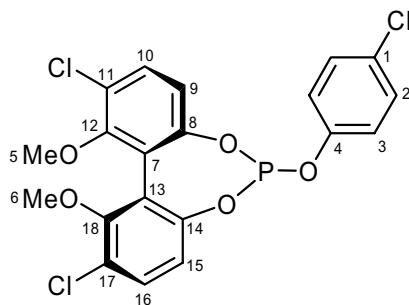
1e wurde nach AAV 2 mit 0.324 g 4-Hydroxybenzotrifluorid hergestellt.

³¹P-NMR-Spektrum (121 MHz, CDCl₃):

$\delta = 139.34$ ppm.

Ausbeute: 0.717 g (71 % der Theorie)

5.5.3.6 (*R*)-2,10-Dichlor-1,11-dimethoxy-6-(4-chlorphenyl)oxydibenzo[d,f][1,3,2]-dioxaphosphepin 1f



1f

1f wurde nach AAV 2 mit 0.257 g 4-Chlorphenol hergestellt.

¹H-NMR-Spektrum (500 MHz, CDCl₃):

δ = 3.61 (s, 3H, CH₃O), 3.62 (s, 3H, CH₃O), 6.82-7.49 (kb, 8H, CH_{arom.}) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (125 MHz, CDCl₃):

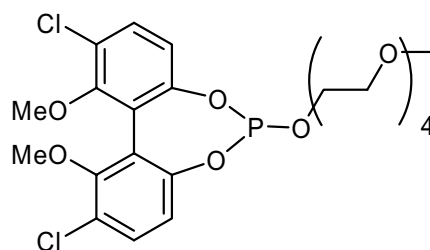
δ = 61.28, 61.36 (C5, C6), 116.87 (C3), 117.81, 117.86, 117.88 (C9, C15), 121.54, 121.56, 121.62, 121.89, 121.94, 122.51, 122.55, 124.46 (C_{arom.}), 125.25 (C1), 129.23, 129.82, 129.88, 130.61, 131.09 (C2, C10, C16), 147.48, 147.49, 147.61, 147.65, 149.95, 150.01 (C_{arom.}), 154.94, 154.95, 155.40, 155.42, 155.48 (C4, C12, C18) ppm.

³¹P-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

δ = 139.61 ppm.

Ausbeute: 0.774 g (82 % der Theorie)

5.5.3.7 Tetraethylenglykolmonomethylether-substituiertes Cl-MeO-Biphenylphosphit **1g**

**1g**

Da die Polyethylenglykolmonomethylether etwas weniger reaktiv als die sonst verwendeten Alkohole sind, wird in diesem Fall eine andere Versuchsdurchführung verwendet.

0.98 mmol (0.204 g) Tetraethylenglykolmonomethylether werden unter Eiskühlung in 3 ml THF gelöst und langsam mit 1.00 mmol (0.63 ml) *n*-Butyllithium-Lösung (15 %ig) versetzt. Es wird auf Raumtemperatur erwärmt und 0.98 mmol (0.372 g) des in 3 ml THF gelösten Phosphochloridits **11** hinzu gegeben. Nach 30 min wird das Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt, der Rest in 2 ml Toluol aufgenommen und erst über Celite, dann durch einen Spritzenfilter filtriert. Das Lösungsmittel wird im Hochvakuum bei 50°C entfernt, so dass das Phosphit als hellgelbes Öl zurückbleibt.

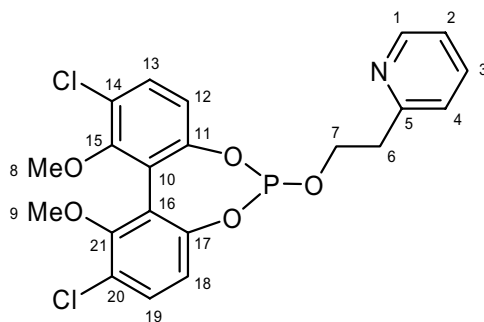
Das Tetraethylenglykolmonomethylether-substituierte Cl-MeO-Biphenylphosphit **1g** wurde bereits von *Hermanns*⁷¹ synthetisiert. Die Charakterisierung beschränkte sich dabei aufgrund von undefinierbaren Verunreinigungen auf das ¹H-NMR-Spektrum. Ergänzend ist hier das Signal im ³¹P-NMR-Spektrum bei $\delta = 141.93$ ppm aufgeführt.

³¹P-NMR-Spektrum (121 MHz, CDCl₃):

$\delta = 141.93$ ppm.

Ausbeute: 0.416 g (77 % der Theorie)

5.5.3.8 2,10-Dichlor-1,11-dimethoxy-6-(2-(2-pyridyl)ethyl)oxydibenzo[d,f]-[1,3,2]dioxaphospherin 1h



1h

1h wurde nach AAV 2 mit 0.246 g 2-(2-Pyridyl)ethanol hergestellt.

¹H-NMR-Spektrum (500 MHz, CDCl₃):

δ = 3.08-3.13 (m, 2H, C⁶H₂), 3.52 (s, 3H, CH₃O), 3.55 (s, 3H, CH₃O), 4.21-4.43 (m, 2H, C⁷H₂), 6.68-7.64 (m, 7H, CH_{arom.}), 8.32-8.54 (m, 1H, C¹H) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (125 MHz, CDCl₃):

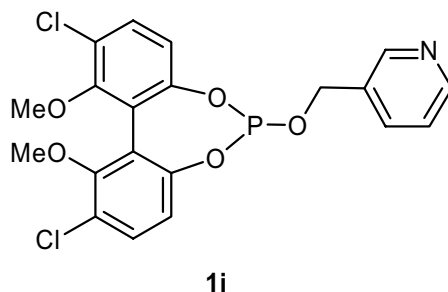
δ = 39.35 (d, ³J_{C,P} = 4.3 Hz, C6), 61.28 (C8, C9), 64.27 (d, ²J_{C,P} = 9.7 Hz, C7), 117.60, 117.81, 117.83, 117.87 (C12, C18), 121.46, 121.48, 121.86, 121.95 (C2, C_{arom.}), 122.50 (d, J_{C,P} = 4.8 Hz, C_{arom.}), 123.72, 123.91, 124.01, 124.58 (C4, C_{arom.}), 130.51, 130.78 (C13, C19), 136.68 (C3), 148.23, 148.24, 148.82 (d, J_{C,P} = 5.1 Hz), 149.09 (d, J_{C,P} = 4.1 Hz)(C1, C_{arom.}), 154.81, 154.91, 155.14, 155.18, 155.19 (C15, C21), 157.49 (C5) ppm.

³¹P-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

δ = 140.51 ppm.

Ausbeute: 0.783 g (84 % der Theorie)

5.5.3.9 2,10-Dichlor-1,11-dimethoxy-6-(3-pyridylmethyl)oxydibenzo[d,f]-[1,3,2]dioxaphosphepin 1i



1i wurde nach AAV 2 mit 0.218 g 3-Pyridylmethanol hergestellt.

³¹P-NMR-Spektrum (121 MHz, CDCl₃):

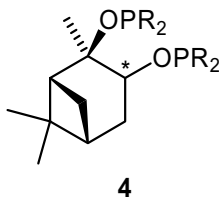
$\delta = 137.61$ ppm.

Ausbeute: 0.642 g (71 % der Theorie)

5.5.4 Entschützen der Liganden

Die eingesetzten Phosphinite⁶⁴ **4** und Phosphoramidite **5** wurden von der Arbeitsgruppe *Laschat* der Universität Stuttgart in geschützter Form als Boran-Addukte hergestellt und als Liganden für die Hydrierungen zur Verfügung gestellt. Sie wurden vor der weiteren Verwendung entschützt.

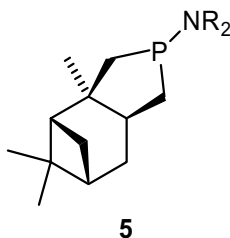
5.5.4.1 Phosphinite 4



0.022 mmol des entsprechenden geschützten Phosphinitis **4** werden in 0.5 ml Diethylamin gelöst und für 24 h auf 65 °C erhitzt. Nach weiteren 14 h Rühren bei Raumtemperatur werden nicht reagiertes Diethylamin und Nebenprodukte innerhalb von 2 h im Hochvakuum entfernt und das Produkt als Ligand in der Hydrierung eingesetzt.

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.⁶⁴

5.5.4.2 Phosphoramidite 5



0.042 mmol des entsprechenden geschützten Phosphinitis **4** werden in 1.0 ml Diethylamin gelöst und für 24 h auf 65 °C erhitzt. Nicht reagiertes Diethylamin und Nebenprodukte werden innerhalb von 2 h im Hochvakuum entfernt und das Produkt als Ligand in der Hydrierung eingesetzt.

Aufgrund einer bevorstehenden Veröffentlichung wird auf die Angabe von analytischen Daten an dieser Stelle verzichtet.

6 Spektren

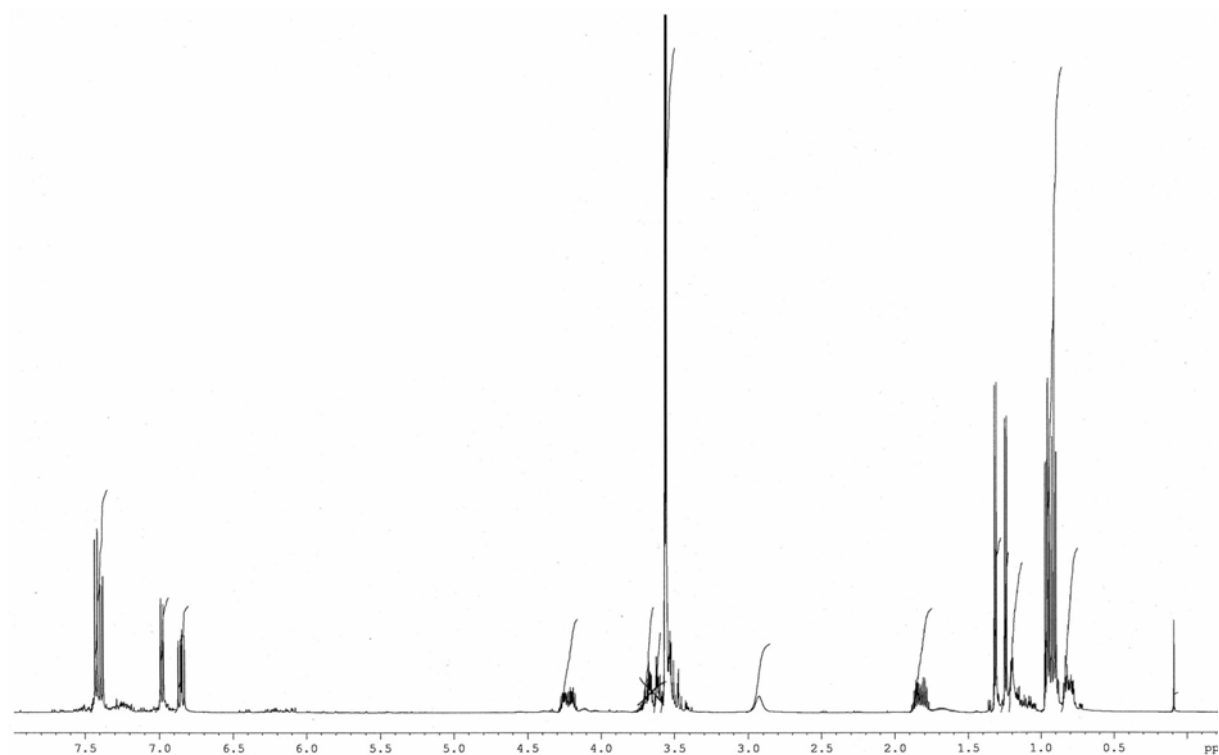


Abb. 49: ^1H -NMR-Spektrum von 1a

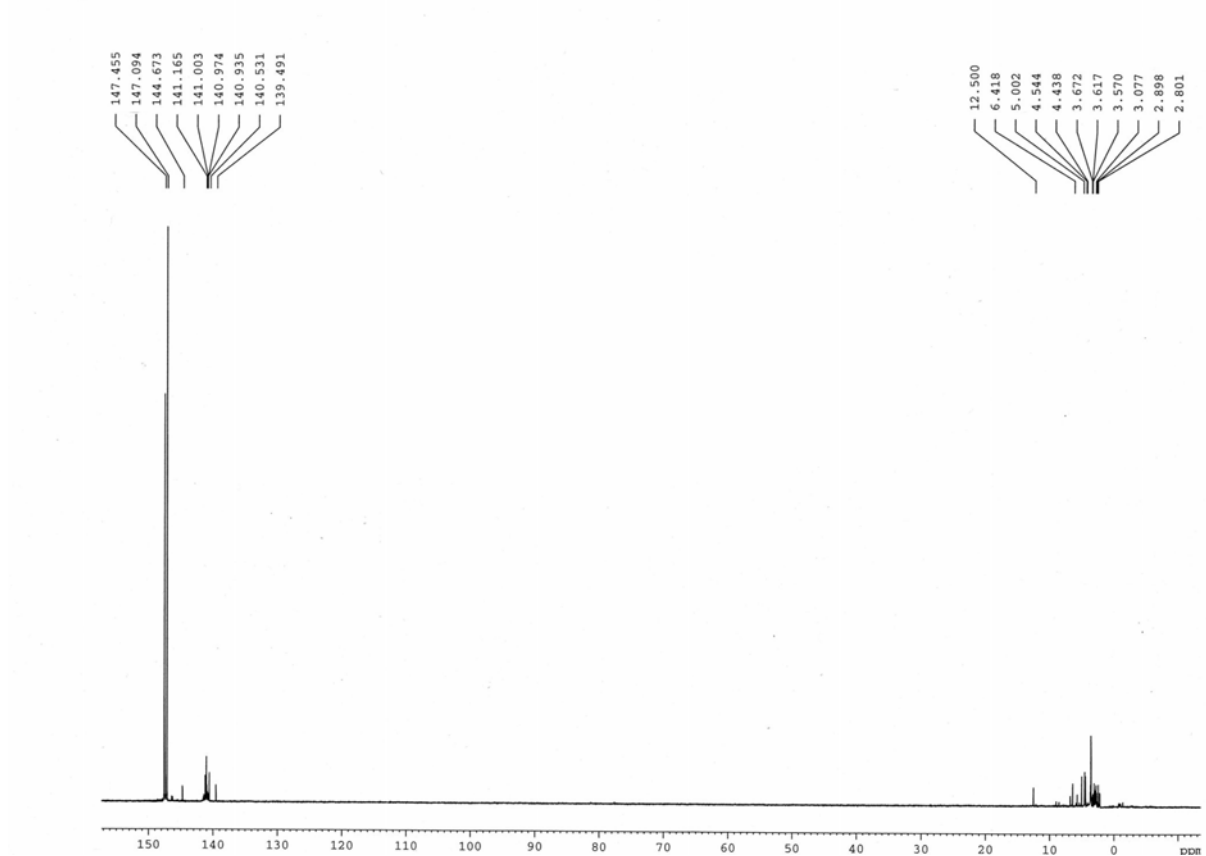
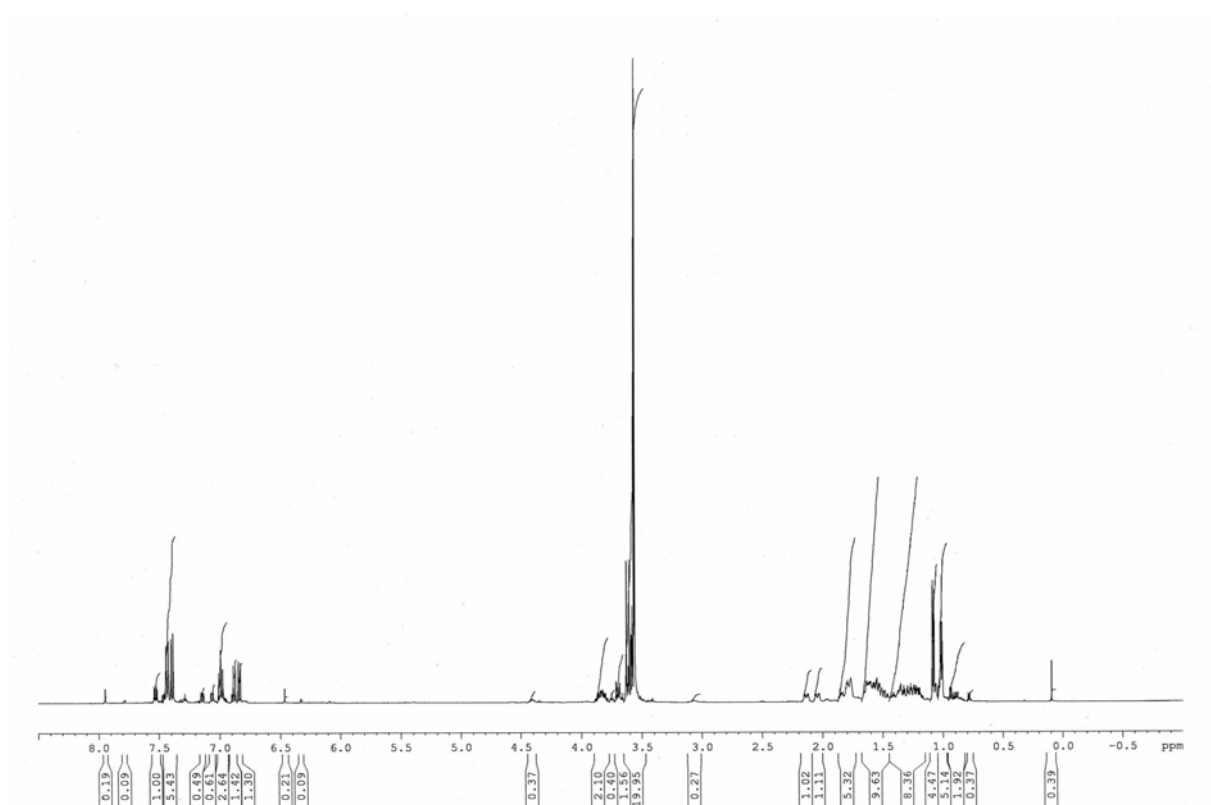
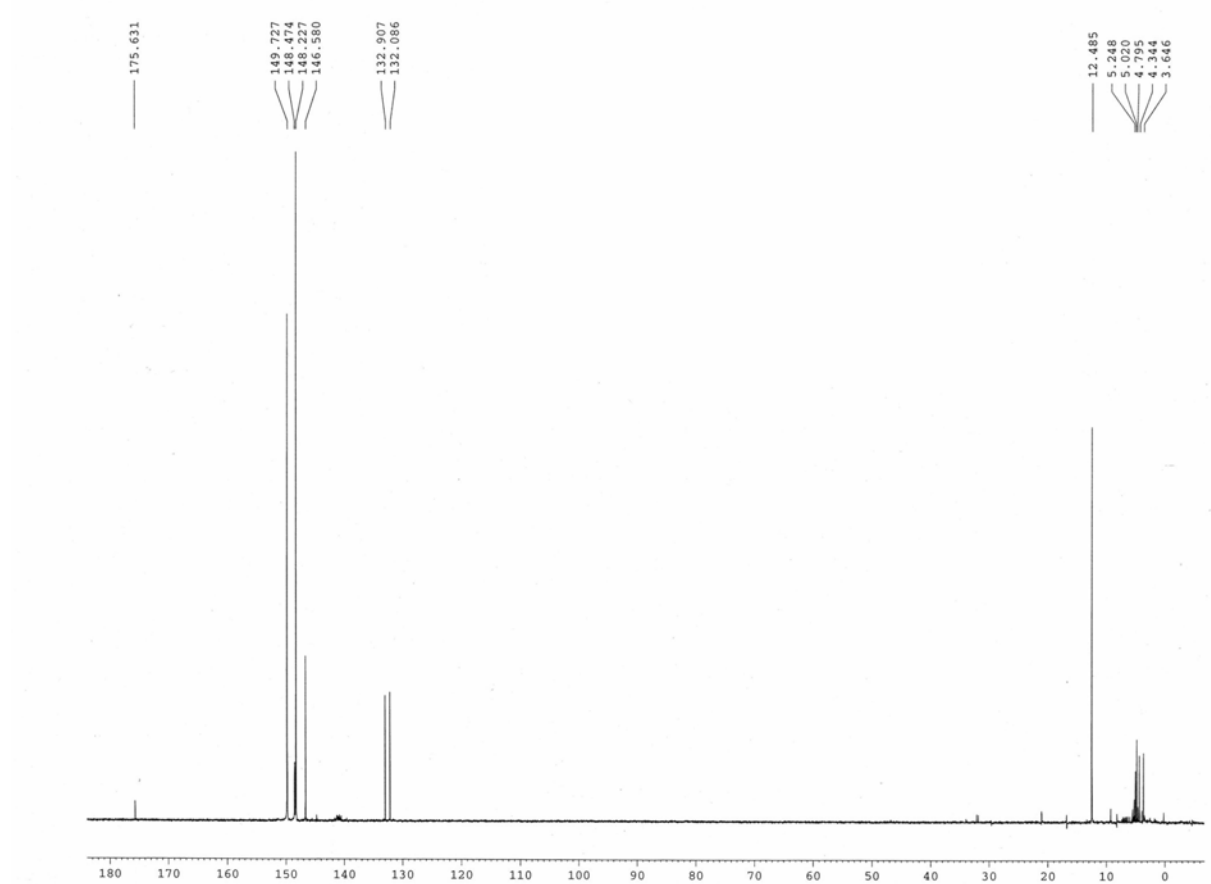


Abb. 50: ^{31}P -NMR-Spektrum von 1a

Abb. 51: ^1H -NMR-Spektrum von 1bAbb. 52: ^{31}P -NMR-Spektrum von 1b



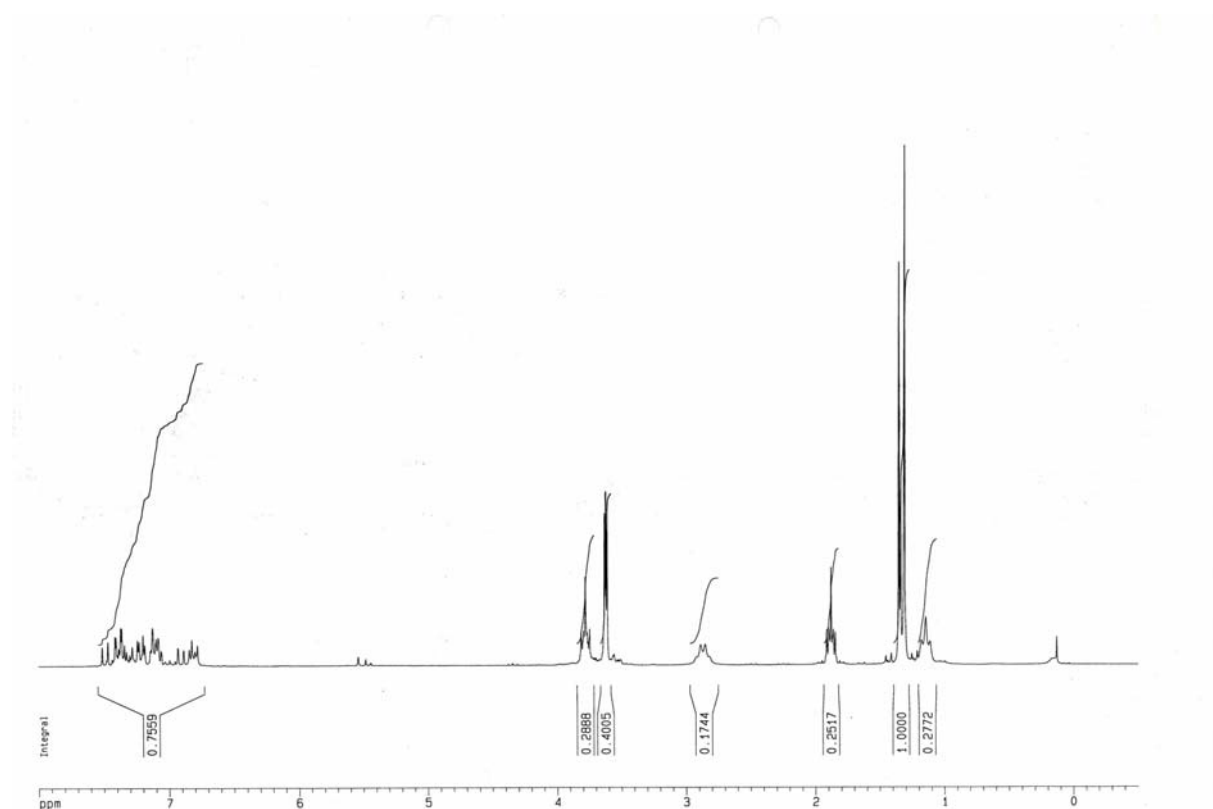


Abb. 55: ¹H-NMR-Spektrum von 1d

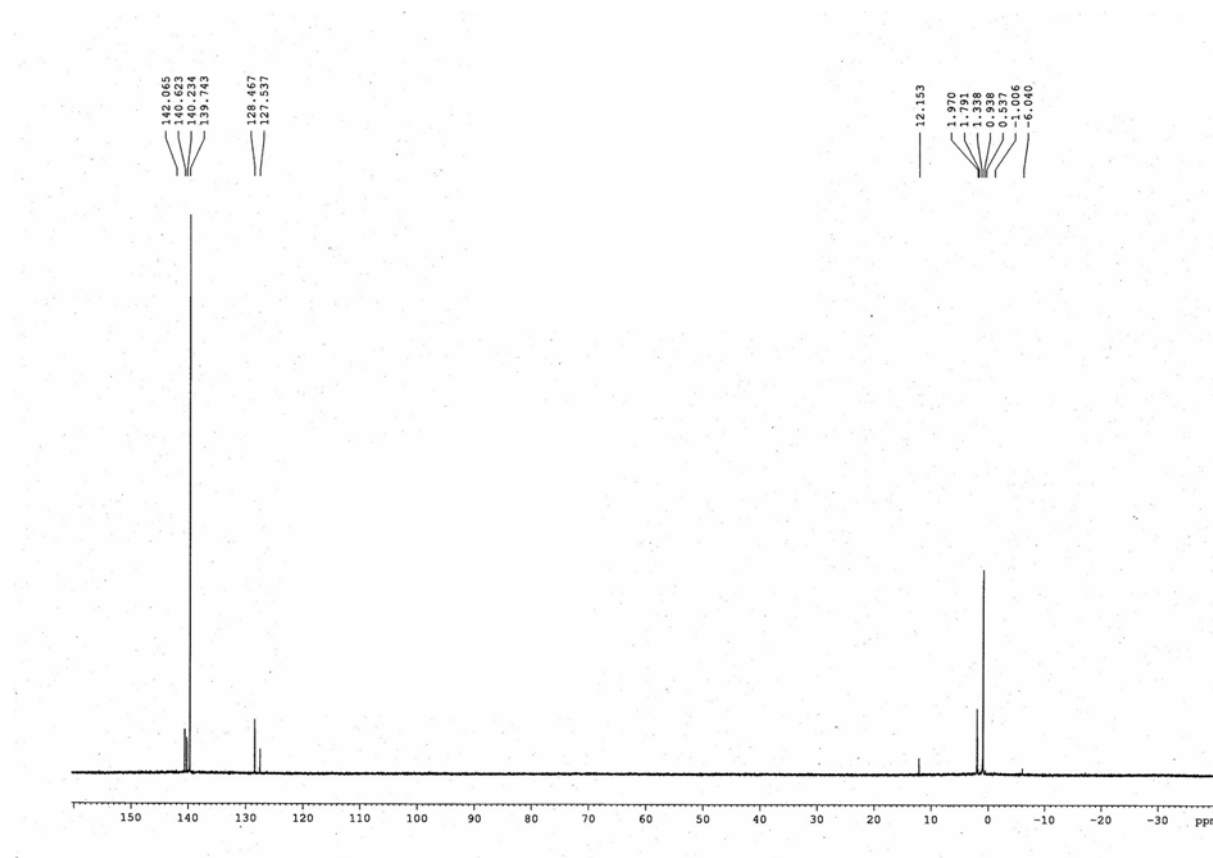
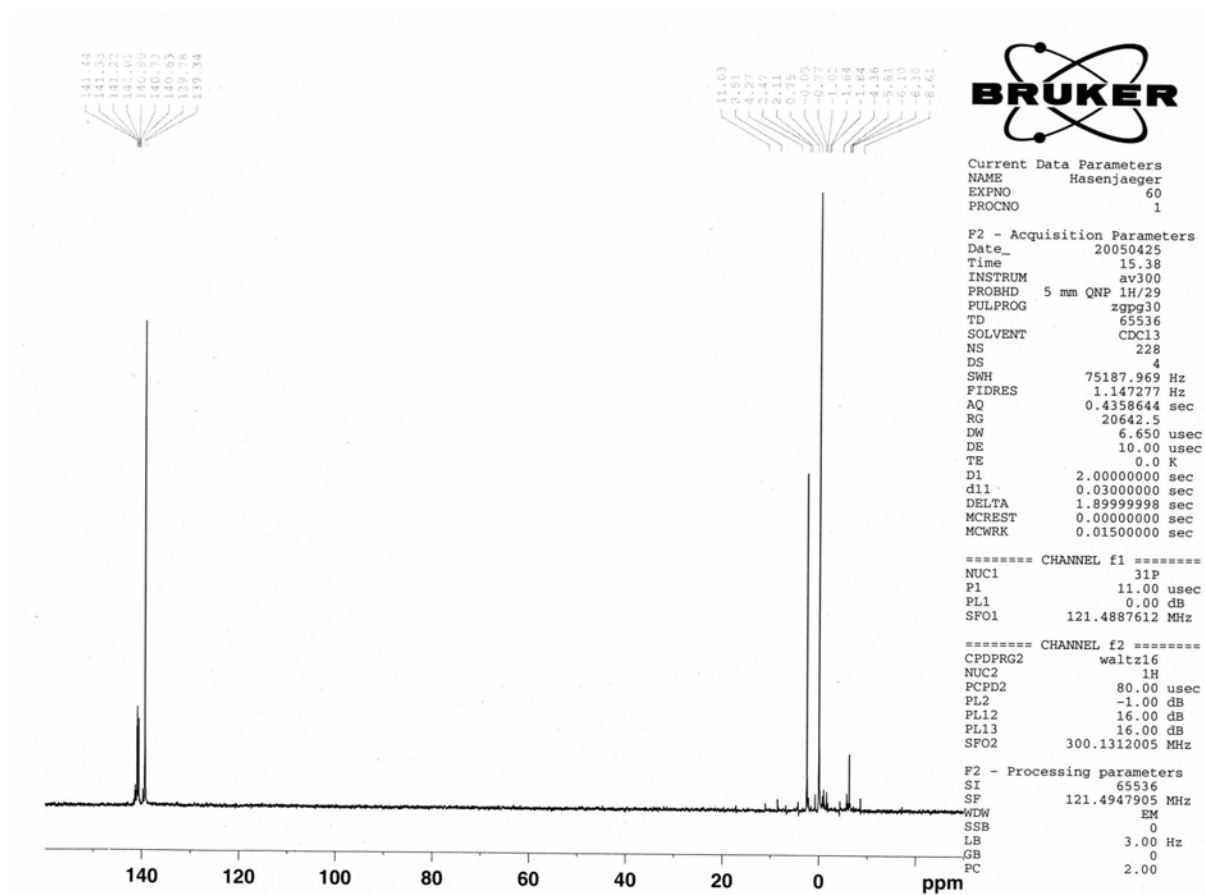


Abb. 56: ³¹P-NMR-Spektrum von 1d

Abb. 57: ^{31}P -NMR-Spektrum von 1e

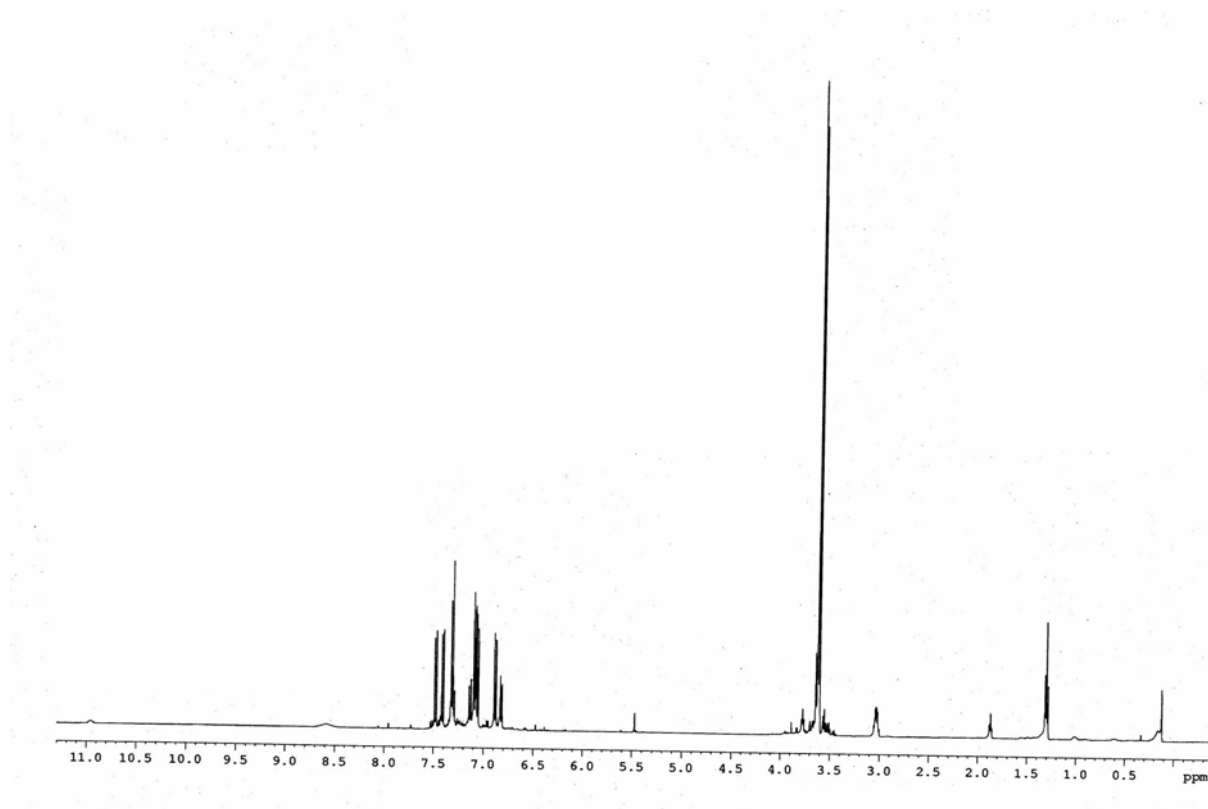


Abb. 58: ^1H -NMR-Spektrum von 1f

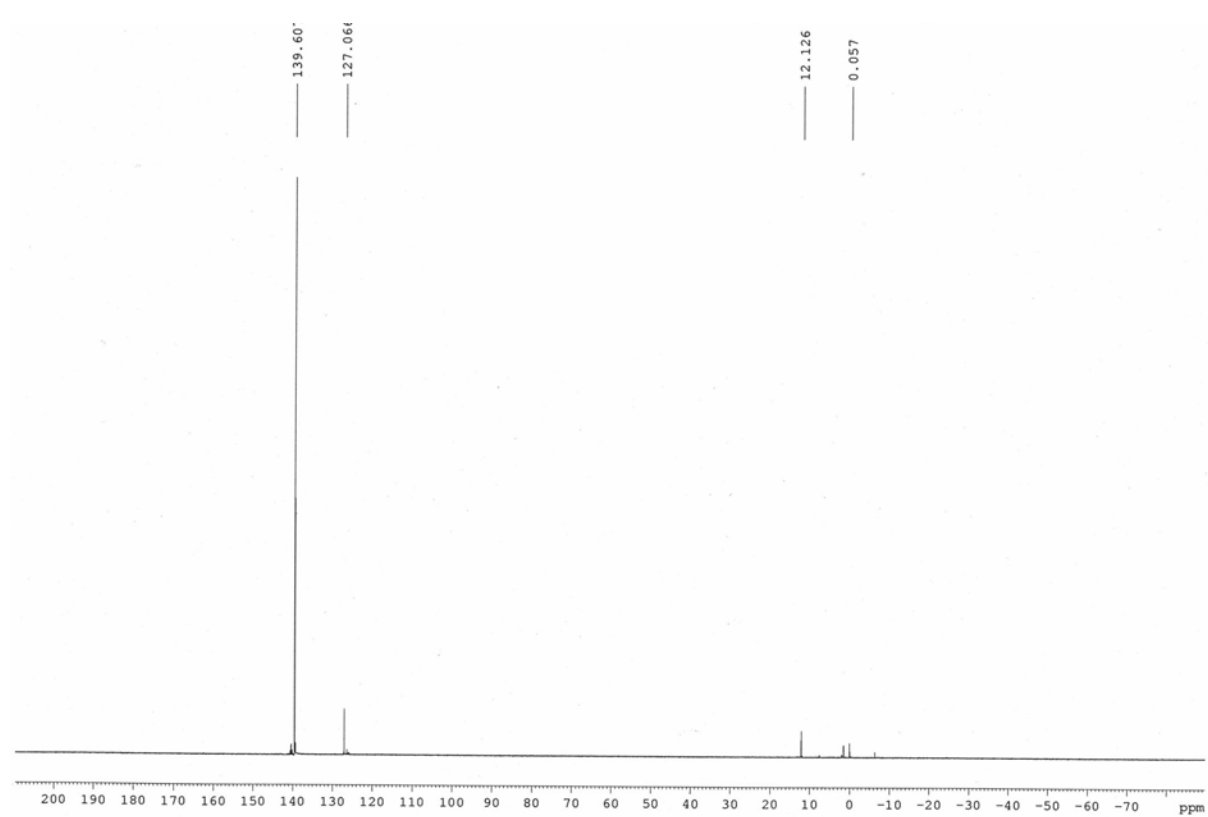
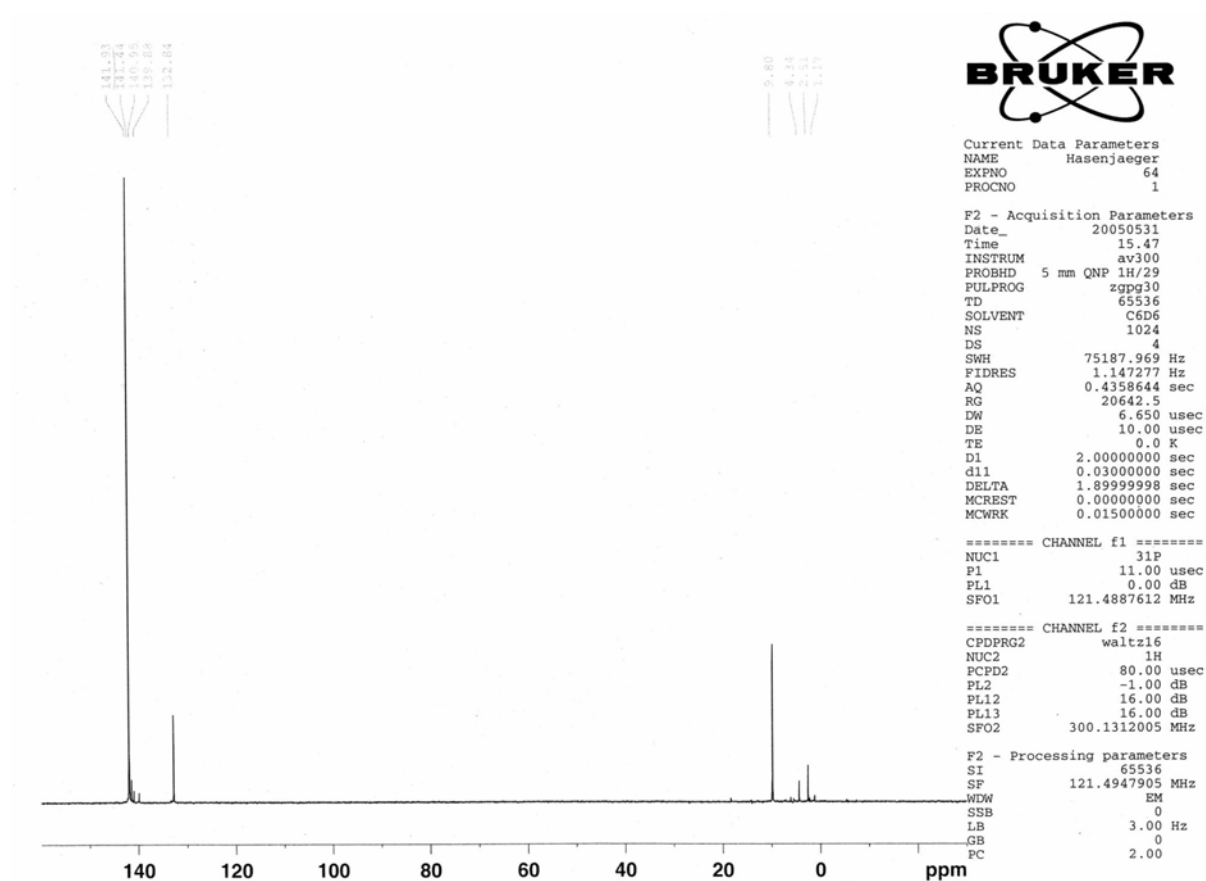
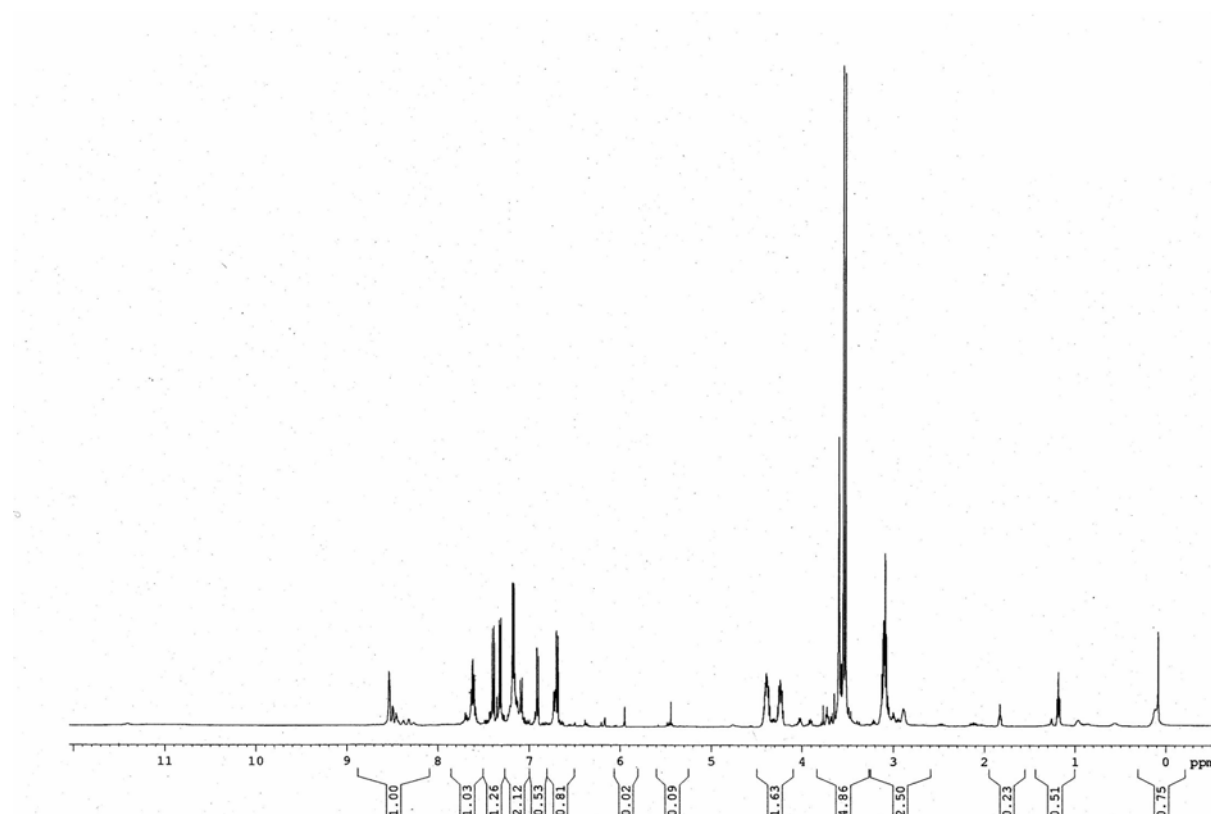
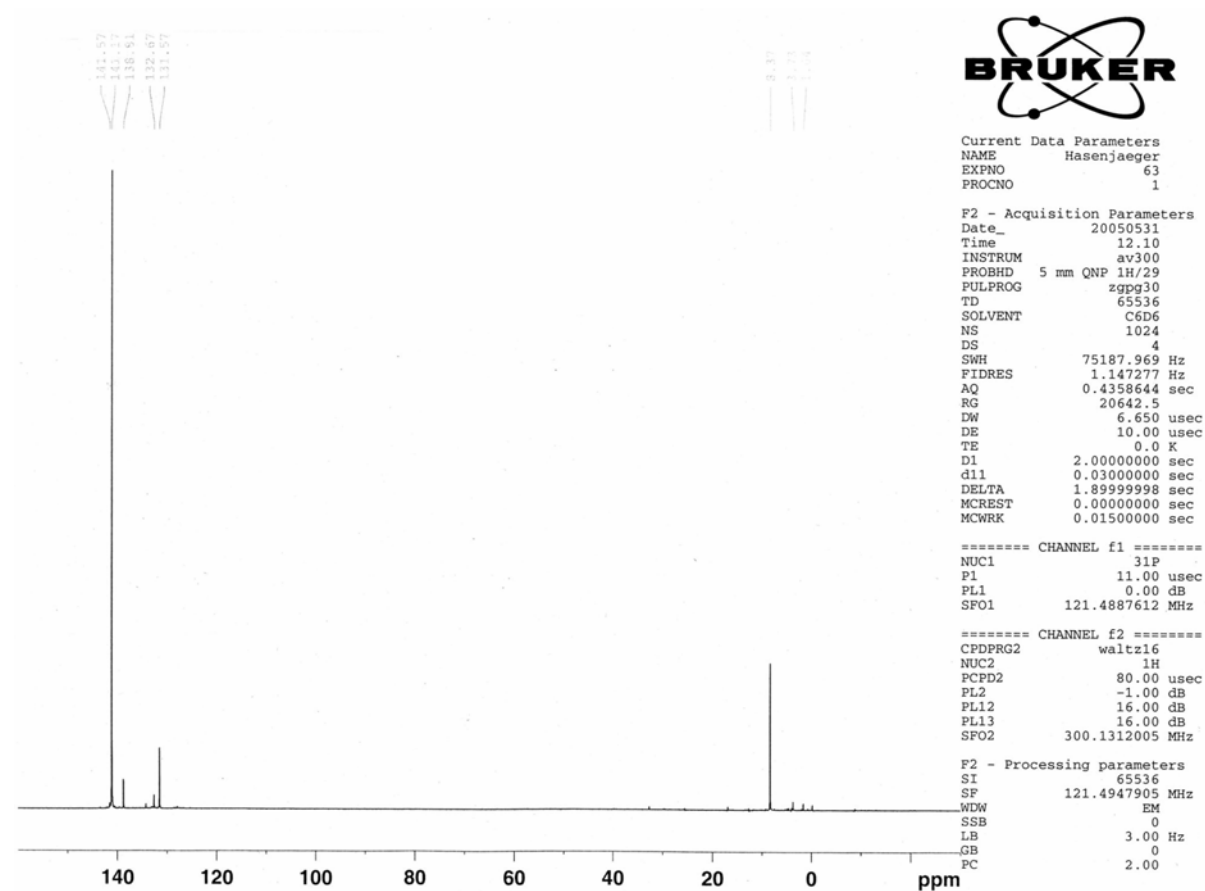
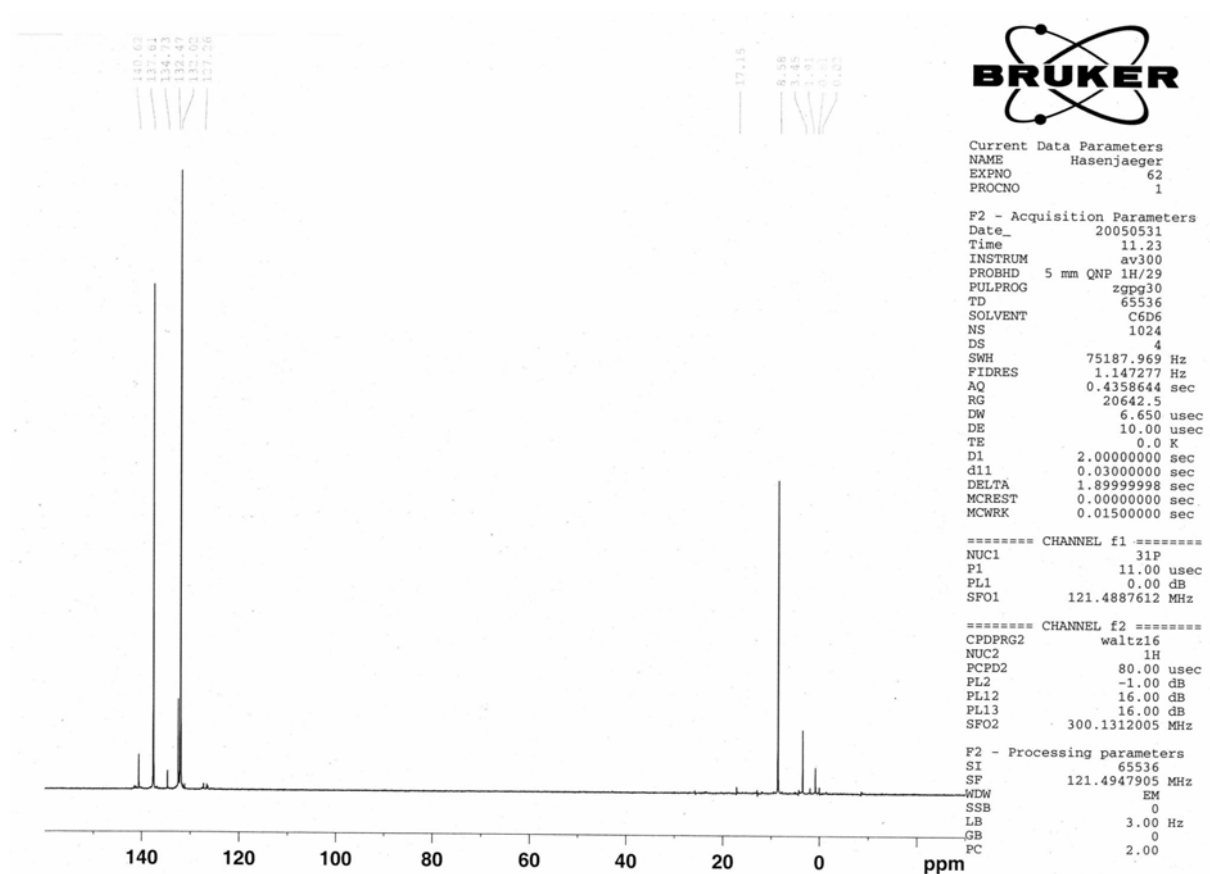


Abb. 59: ^{31}P -NMR-Spektrum von 1f

Abb. 60: ^{31}P -NMR-Spektrum von 1g

Abb. 61: ^1H -NMR-Spektrum von 1hAbb. 62: ^{31}P -NMR-Spektrum von 1h

Abb. 63: ^{31}P -NMR-Spektrum von 1i

7 Abkürzungsverzeichnis

| | |
|----------------|--|
| AAV | Allgemeine Arbeitsvorschrift |
| Abb. | Abbildung |
| Ar | Aryl |
| arom. | aromatisch |
| BICHEP | 6,6'-Dimethyl-2,2'-bis(dicyclohexylphosphino)-1,1'-biphenyl |
| BINAP | 2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl |
| BINAPO | 2,2'-Bis(diphenylphosphinyl)-1,1'-binaphthyloxid |
| BIPHEMP | 6,6'-Dimethyl-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-biphenyl |
| ca. | Circa |
| CAMP | Methylcyclohexyl- <i>o</i> -anisylphosphan |
| CHIRAPHOS | 2,3-Bis(diphenylphosphino)butan |
| Cl-MeO-BIPHEP | 5,5'-Dichloro-6,6'-dimethoxy-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-biphenyl |
| cod | 1,5-Cyclooctadien |
| Cy | Cyclohexyl |
| d | Dublett (NMR-Spektroskopie) |
| dd | Dublett vom Dublett (NMR-Spektroskopie) |
| dest. | destilliert |
| DIOP | 4,5-Bis(diphenylphosphinomethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan |
| DIPAMP | 1,2-Bis[(2-methoxyphenyl)phenylphosphino]ethan |
| DMF | N,N-Dimethylformamid |
| dppe | Bis(diphenylphosphino)ethan |
| ee | enantiomeric excess (Enantiomerenüberschuss) |
| engl. | englisch |
| GC | Gaschromatographie |
| h | Stunde(n) |
| Hz | Herz |
| <i>i</i> -Prop | <i>iso</i> -Propyl |
| IR | Infrarot |
| J | Kopplungskonstante |
| kb | komplexer Bereich (NMR-Spektroskopie) |
| L-DOPA | L-Dihydroxyphenylalanin |

| | |
|--------------|---|
| m | Multiplett (NMR-Spektroskopie) |
| Me | Methyl |
| MeO-BIPHEP | 6,6'-Dimethoxy-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-biphenyl |
| min | Minute(n) |
| ml | Milliliter |
| MONOPHOS | (3,5-Dioxa-4-phosphacyclohepta[2,1-a;3,4-a']dinaphthalen-4-yl)-dimethylamin |
| MTBE | <i>tert</i> -Butylmethylether |
| N | Normalität |
| nbd | Norbornadien |
| NMR | engl.: nuclear magnetic resonance |
| o. | oder (NMR-Spektroskopie) |
| PAMP | Methylphenyl- <i>o</i> -anisylphosphan |
| PEG | Polyethylenglykolmonomethylether |
| Ph | Phenyl |
| PHANEPHOS | 4,12-Bis(diphenylphosphino)-[2.2]-paracyclophan |
| ppm | engl.: parts per million |
| R | (Aryl-, Alkyl-) Rest |
| <i>rac</i> | racemisch |
| ROH | diverse Alkohole |
| Rt | Retentionszeit |
| s | Singulett (NMR-Spektroskopie) |
| S | Lösungsmittel |
| t | Triplett (NMR-Spektroskopie) |
| Tab. | Tabelle |
| <i>t</i> -Bu | <i>tert</i> -Butyl |
| Temp | Temperatur |
| THF | Tetrahydrofuran |
| TMEDA | N,N,N',N'-Tetramethylendiamin |
| tof | engl.: turnover frequency = Stoffmenge Produkte / (Stoffmenge Katalysator • Zeit) |
| ton | engl.: turnover number = Stoffmenge Produkte / Stoffmenge Katalysator |
| U | Umsatz |

| | |
|----------|------------------------|
| U / min | Umdrehungen pro Minute |
| VE | Valenzelektronen |
| δ | chemische Verschiebung |

8 Literatur

- 1 www.bundesregierung.de
- 2 H. Dettwiler, *Chimia* **2000**, 54, 492.
- 3 W. Leitner, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **2003**, 12, 1223.
- 4 a) A. Klement, *Österr. Apoth. Ztg.* **2001**, 17; b) E. J. Ariens, *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **1984**, 26, 663.
- 5 J. Falbe, M. Regitz, *Roempp Chemie Lexikon*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1995**.
- 6 A. N. Collins, G. N. Shldrake, J. Cosby, *Chirality in Industry*, Wiley, Chichester **1992**.
- 7 K. Roth, *Chem. Uns. Zeit* **2005**, 39, 212.
- 8 S. Hanessian, *The Total Synthesis of Natural Products. The Chiron Approach.*, Pergamon Press, New York, **1983**.
- 9 M. T. Reetz, *Proc. Natl. Sci. USA* **2004**, 101, 5716.
- 10 a) L. E. Manzer, *Catal. Today* **1993**, 18, 199; b) D. Arntz, *Catal. Today* **1993**, 18, 173;
c) Positionspapier des VCI zur Weiterentwicklung der Katalyseforschung in
Deutschland vom 27.11.2002 (www.vci.de/fonds).
- 11 G. Ertl, H. Knözinger, J. Weitkamp, *Handbook of Heterogeneous Catalysis*, Wiley-VCH, Weinheim **1997**.
- 12 B. Cornils, W. A. Herrmann, *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, Wiley-VCH, Weinheim **1996**.
- 13 W. Zhan, E. N. Jacobsen, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2296.
- 14 C. H. Senanayake, G. B. Smith, K. M. Ryan, L. E. Fredenburgh, J. Liu, F. E. Roberts, D. L. Hughes, R. D. Larsen, T. R. Verhoeven and P. J. Reider, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3271.
- 15 I. W. Davies, P. J. Reider, *Chem. & Ind.* **1996**, 412.
- 16 S. Akutagawa, *Top. Catal.* **1997**, 4, 271.
- 17 W. S. Knowles, M. J. Sabacky, B. D. Vineyard (Monsanto), *US 4005127*, **1977**.
- 18 http://www.degussa.de/de/innovationen/elements.Par.0008.downloads.0003.myFile.tmp/elements_05_de.pdf, August **2005**.
- 19 a) H.-U. Blaser, F. Spindler, *Top. Catal.* **1997**, 4, 275; b) H.-U. Blaser, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 17.
- 20 H. Moser, G. Ryhs, H. Sauter, *Z. Naturforsch.* **1982**, 37b, 451.

- 21 a) M. P. von Wilde, *Chem. Ber.* **1874**, 7, 352; b) P. Sabatier, J. B. Senderens, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1897**, 124, 1358.
- 22 J. A. Osborn, F. H. Jardine, J. F. Young, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc. (A)* **1966**, 1711.
- 23 W. S. Knowles, M. J. Sabacky, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1968**, 1445.
- 24 L. Horner, H. Siegel, H. Buthe, *Angew. Chem.* **1968**, 80, 1034.
- 25 L. Horner, H. Winkler, A. Rapp, A. Mentrup, H. Hoffmann, P. Beck, *Tetrahedron Lett.* **1961**, 2, 161.
- 26 W. S. Knowles, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 2096.
- 27 a) H. B. Kagan, T. P. Dang, *Chem. Commun.* **1971**, 481; b) H. B. Kagan, T. P. Dang, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6429; c) H. B. Kagan, N. Langlois, T. P. Dang, *J. Organomet. Chem.* **1975**, 90, 353.
- 28 M. T. Reetz, G. Mehler, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 4047.
- 29 I. V. Komarov, A. Börner, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 1237.
- 30 M. T. Reetz, T. Neugebauer, *Angew. Chem.*, **1999**, 111, 134.
- 31 M. Diéguez, A. Ruiz, C. Claver, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3796.
- 32 a) R. Selke, H. Pracejus, *J. Mol. Cat.* **1986**, 37, 213; b) R. Selke, *J. Mol. Cat.* **1986**, 37, 227.
- 33 a) T. V. RajanBabu, T. A. Ayers, A. L. Casalnuovo, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4101; b) T. V. RajanBabu, T. A. Ayers, G. A. Halliday, K. K. You, J. C. Calabrese, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6012.
- 34 Y.-G. Zhou, W. Tang, W.-B. Wang, W. Li, X. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 4952.
- 35 D. Pena, A. J. Minnaard, A. H. M. de Vries, J. G. de Vries, B. L. Feringa, *Org. Lett.* **2003**, 5, 475.
- 36 M. van den Berg, A. J. Minnaard, E. P. Schudde, J. van Esch, A. H. M. de Vries, J. G. de Vries, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 11539.
- 37 H. Bernsmann, M. van den Berg, R. Hoen, A. J. Minnaard, G. Mehler, M. T. Reetz, J. G. de Vries, B. L. Feringa, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 943.
- 38 a) J. Halpern, *Asym. Synth.* **1985**, 5, 41; b) C. R. Landis, J. Halpern, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 1746; c) C. R. Landis, T. W. Brauch, *Inorg. Chim. Acta* **1998**, 270, 285.
- 39 a) I. D. Gridnev, T. Imamoto, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 633 ; b) I. Ojima, T. Kogure, N. Yoda, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 4728.

- 40 a) J. M. Brown, P. A. Chaloner, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 1877; b) J. M. Brown, P.
A. Chaloner, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 321.
- 41 a) A. S. C. Chan, J. J. Pluth, J. Halpern, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5952; b) P. S.
Chua, N. K. Roberts, B. Bosnich, S. J. Okrasinski, J. Halpern, *J. Chem. Soc., Chem.*
Commun. **1981**, 1278.
- 42 a) J. M. Brown, P. A. Chaloner, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 344; b) J.
Halpern, *Science* **1982**, 217, 401.
- 43 G. Bringmann, R. Walter, R. Weirich, *Angew. Chem.* **1990**, 102, 1006.
- 44 F. Ullmann, J. Bielecki, *Chem. Ber.* **1901**, 34, 2174.
- 45 M. A. Rizzacasa, M. V. Sargent, *Aust. J. Chem.* **1988**, 41, 1087.
- 46 A. N. Cammidge, K. V. L. Crépy, *Chem. Commun.* **2000**, 18, 1723.
- 47 A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, *J. Am.*
Chem. Soc. **1980**, 102, 7932.
- 48 R. Schmid, E. A. Bronger, M. Cereghetti, Y. Cramer, J. Foricher, M. Lalonde, R. K.
Müller, M. Scalone, G. Schoettel, U. Zutter, *Pure & Appl. Chem.* **1996**, 68, 131.
- 49 H.-J. Hansen, R. Schmid, *Eur. Pat.* 104375, *Hoffmann-La Roche* **1983**.
- 50 A. Miyashita, H. Karino, J. Shimamura, T. Chiba, K. Nagano, H. Nohira, H. Takaya,
Chem. Lett. **1989**, 1849.
- 51 R. Schmid, J. Foricher, M. Cereghetti, P. Schönholzer, *Helv. Chim. Acta.* **1991**, 74,
370.
- 52 K. Peter, C. Vollhardt, N. E. Schore, *Organische Chemie*, VCH, Weinheim **1995**.
- 53 a) B. Bogdanovic, B. Henc, B. Meister, H. Pauling, G. Wilke, *Angew. Chem.* **1972**, 84,
1070; b) A. Alexakis, J. Vastra, J. Burton, P. Mangeney, *Tetrahedron: Asym.* **1997**, 8,
3193; c) X. Li, R. Lou, C.-H. Yeung, A. S. C. Chan, W. K. Wong, *Tetrahedron: Asym.*
2000, 11, 2077; d) I. V. Komarov, A. Monsees, A. Spannenberg, W. Baumann, U.
Schmidt, C. Fischer, A. Bröner, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 138; e) A. Monsees, S.
Laschat, *Synlett* **2002**, 1011.
- 54 a) E. J. Bergner, G. Helmchen, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 419; b) K. W. Kottsieper, U.
Kühner, O. Stelzer, *Tetrahedron: Asym.* **2001**, 12, 1159.
- 55 A. Gavryushin, K. Polborn, P. Knochel, *Tetrahedron: Asym.* **2004**, 15, 2279.
- 56 B. Drießen-Hölscher, J. Kralik, I. Ritzkopf, C. Steffens, G. Giffels, C. Dreisbach, T.
Prinz, W. Lange, DE 10044793 A1, **2002**.
- 57 J. Kralik, *Dissertation*, RWTH Aachen **2000**.

- 58 F. Agel, *Dissertation*, RWTH Aachen **2004**.
- 59 N. F. Salakhutdinov, N. M. Slyn'ko, O. A. Vokhmyakova, *Zh. Org. Khim.* **1992**, 28, 136.
- 60 K. Tanaka, T. Okada, F. Toda, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 1266.
- 61 D. Cai, D. L. Hughes, T. R. Verhoeven, P. J. Reider, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7991.
- 62 a) A. Michaelis, R. Kaehne, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, 31, 1408; b) A. E. Arbuzov, *J. Russ. Phys. Chem. Soc.* **1906**, 38, 687; c) A. K. Bhattacharya, G. Thyagarajan, *Chem. Rev.* **1981**, 81, 415; d) P.-Y. Renard, P. Vayron, E. Leclerc, A. Valleix, C. Mioskowski, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 2491.
- 63 a) A. E. Arbuzov, K. V. Nikonorov, *Zh. Obshch. Khim.* **1948**, 18, 2008; b) A. E. Arbuzov, K. V. Nikonorov, *Chem. Abstr.* **1949**, 43, 3801.
- 64 D. Hobuß, C. Thöne, S. Laschat, A. Baro, *Synthesis* **2003**, 2053.
- 65 a) S. A. Steines, *Dissertation*, RWTH Aachen **1999**; b) W. Kalz, *Dissertation*, RWTH Aachen **2004**.
- 66 J. Hasenjäger, *Diplomarbeit*, RWTH Aachen **2002**.
- 67 G. B. Ball, W. R. Cullen, M. D. Fryzuk, W. J. Henderson, B. R. James, K. S. MacFarlane, *Inorg. Chem.* **1994**, 33, 1464.
- 68 a) R. S. Berry, *J. Chem. Phys.* **1960**, 32, 933; b) G. J. H. Buisman, L. A. van der Veen, P. C. J. Kramer, P. W. N. M. van Leeuwen, *Organometallics* **1997**, 16, 5681.
- 69 D. D. Perrin, W. L. F. Aramreg, D. R. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamin Press, Oxford, 2. Auflage, **1981**.
- 70 C. Dreibach, B. Mesequer, T. Prinz, U. Scholz, H.-C. Militzer, F. Agel, B. Drießen-Hölscher, DE 10148551 A1, **2003**.
- 71 E. Hermanns, *Dissertation*, RWTH Aachen **2005**, in Bearbeitung.