

**Synthese chiraler Liganden
mit [3.3.0]- und [3.3.1]-bicyclischem Grundgerüst
und ihre Anwendung in der
enantioselektiven Übergangsmetall-Katalyse**

Zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)
von der Fakultät für Chemie
der Universität Dortmund
angenommene

Dissertation

von
Jan Spieler
aus Zweibrücken/Pfalz

Dekan: Prof. Dr. B. Ralle

1. Gutachter: Prof. Dr. H. Waldmann

2. Gutachter: Prof. Dr. N. Krause

Tag der mündlichen Prüfung: 25.09.2000

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Betreuung von Prof. Dr. H. Waldmann am Institut für Organische Chemie der Universität Karlsruhe (TH) in der Zeit vom Mai 1996 bis Juni 2000 angefertigt.

für Carmen
in Dankbarkeit meinen Eltern gewidmet

*Der, ihr Menschen, ist unter euch der weiseste, der wie Sokrates erkannt hat,
daß er, recht betrachtet, nichts wert ist, was seine Weisheit betrifft.*

Platon, aus: Apologie des Sokrates

Inhaltsverzeichnis

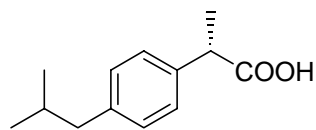
1. Einleitung	1
2. Allgemeiner Teil	3
2.1 Stickstoffliganden	3
2.2 Synthesen der Bispidine und bispidinanaloger Verbindungen	5
2.3 Eigenschaften der Bispidine und bispidinanaloger Verbindungen	9
3. Aufgabenstellung.....	11
4. Spezieller Teil	14
4.1 Synthese C ₂ -symmetrischer Aminoalkohole mit bicyclischem Grundgerüst und Versuche zur asymmetrischen Katalyse	14
4.1.1 Synthese C ₂ -symmetrischer Aminoalkohole mit einem 1,5-substituierten Bispidinon-Grundgerüst	14
4.1.2 Lineare Synthese C ₂ -symmetrischer Aminoalkohole mit einem Bispidin-Grundgerüst linearen Synthese	16
4.1.3 Konvergente Synthese C ₂ -symmetrischer Aminoalkohole mit [3.3.0]- und [3.3.1]-bicyclischem Grundgerüst	20
4.1.4 Untersuchungen zum Einsatz C ₂ -symmetrischer Aminoalkohole als Liganden für die asymmetrische Katalyse.....	23
4.1.4.1 Versuche zur asymmetrischen Iminisomerisierung.....	23
4.1.4.2 Versuche zur asymmetrischen Titan-katalysierten Glyoxylat-En- Reaktion durch selektive Aktivierung eines racemischen Titankomplexes	26
4.1.4.3 Versuche zur asymmetrischen Ruthenium-katalysierten Transferhydrierung	28
4.1.5 Schlußfolgerung.....	33

4.2	Synthese C ₂ -symmetrischer • -Hydroxyamid-Liganden und Versuche zur asymmetrischen Ruthenium-katalysierten Transferhydrierung	34
4.2.1	Synthese der C ₂ -symmetrischen • -Hydroxyamid-Liganden	34
4.2.2	Versuche zur asymmetrischen Ruthenium-katalysierten Transferhydrierung .	35
4.2.3	Schlußfolgerung.....	36
4.3	Synthese und Anwendungen chiraler dreizähliger Aminoalkohole mit [3.3.1]-bicyclischem Grundgerüst	37
4.3.1	Konvergente Synthese der chiralen dreizähligen Aminoalkohole.....	37
4.3.2	Asymmetrische Ruthenium-katalysierte Transferhydrierung	40
4.3.3	Asymmetrische Nickel-katalysierte konjugierte Addition von Diethylzink an Chalcon	42
4.3.4	Schlußfolgerung.....	50
4.4	Synthese und Anwendungen chiraler dreizähliger Oxazolin-Liganden mit [3.3.1]-bicyclischem Grundgerüst	51
4.4.1	Konvergente Synthese der chiralen dreizähligen Oxazoline	51
4.4.2	Versuche zur asymmetrischen Iridium-, Rhodium- und Ruthenium-katalysierten Transferhydrierung.....	54
4.4.3	Asymmetrische Kupfer-katalysierte Oxa-Diels-Alder-Reaktion	58
4.4.4	Schlußfolgerung.....	61
4.5	Synthese und Anwendungen von chiralen Phosphoramidit-Liganden mit bicyclischem Grundgerüst	63
4.5.1	Synthese der Phosphoramidit-Liganden	63
4.5.2	Enantioselektive Kupfer-katalysierte konjugierte Addition von Dialkylzinkreagenzien an • ,• -ungesättigte Carbonylverbindungen	66
4.5.3	Enantioselektive Rhodium-katalysierte Hydrierung von Olefinen	80
4.5.4	Schlußfolgerung.....	88
5.	Zusammenfassung und Ausblick.....	89
6.	Experimenteller Teil	96
6.1	Meßgeräte und Hilfsmittel	96

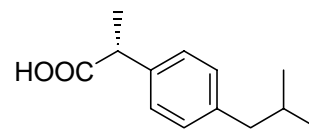
6.2	Versuche zu Kapitel 4.1.1	99
6.3	Versuche zu Kapitel 4.1.2	106
6.4	Versuche zu Kapitel 4.1.3	119
6.5	Versuche zu Kapitel 4.1.4	125
6.6	Versuche zu Kapitel 4.2	128
6.7	Versuche zu Kapitel 4.3	132
6.8	Versuche zu Kapitel 4.4	140
6.9	Versuche zu Kapitel 4.5.1	148
6.10	Versuche zu Kapitel 4.5.2	152
6.11	Versuche zu Kapitel 4.5.3	156
 7. Literaturverzeichnis.....		161
 8. Anhang		167

1. Einleitung

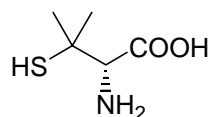
Chiralität ist ein wichtiges molekulares Strukturelement in Biomolekülen und biologisch aktiven Verbindungen. Sie spielt somit auch eine entscheidende Rolle in vielen biologischen Prozessen. So ist es nicht verwunderlich, daß zum Beispiel Enzyme, deren aktives Zentrum aus chiralen Bausteinen, den Aminosäuren, geformt wird, in der Lage sind, zwischen zwei Enantiomeren zu unterscheiden. Dies deutet auch an, daß die beiden Enantiomere eines Wirkstoffes sehr unterschiedliche Auswirkungen auf den Organismus zeigen können. Dabei kann die Wirkung des unerwünschten Enantiomers von Inaktivität (**2**) im Fall von Ibuprofen bis hin zu Toxizität (**4**) wie im Fall von Penicillamin reichen (Schema 1).^[1]



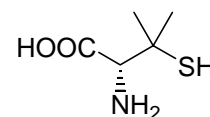
1 (S)-Ibuprofen, Analgetikum



2 (R)-Ibuprofen, inaktiv



3 (S)-Penicillamin, Antiarthritikum



4 (R)-Penicillamin, toxisch

Schema 1: Gegenüberstellung der Wirkung einiger Arzneimittel und ihrer Enantiomere.

Um derartige Einflüsse genau untersuchen und um dem Patienten das Medikament mit dem enantiomerenreinen Wirkstoff bereit stellen zu können, müssen geeignete Methoden zur selektiven Synthese jeweils eines der beiden Stereoisomere zur Verfügung stehen. Hierbei werden beim Aufbau eines Stereozentrums unterschiedliche Strategien verfolgt.

Bei einer nicht-selektiven Synthese hat man die Möglichkeit, in einer abschließenden Racematspaltung die beiden Enantiomere von einander zu trennen. Dies kann auf chemischem oder enzymatischem Weg erfolgen.^[2,3] Oft versucht man innerhalb der Synthese auf den „chiral pool“, d. h. die verfügbaren enantiomerenreinen Naturstoffe wie Aminosäuren, Terpene und Zucker als Ausgangsverbindungen zurückzugreifen.^[4] Da aber häufig nur ein Enantiomer eines Naturstoffes gut zugänglich ist, bedient man sich immer häufiger der asymmetrischen Synthese.^[2]

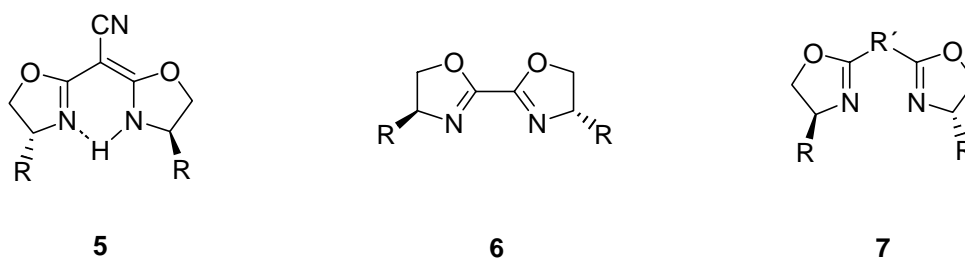
Wird beim Aufbau eines neues Stereozentrums ein Isomer bevorzugt gebildet, spricht man von einer asymmetrischen Reaktion.^[5] Diastereoselektive Synthesen nutzen dabei ein kovalent gebundenes, chirales Auxiliar, das die Selektivität der Reaktion lenken soll.^[6] Ein Nachteil ist, daß die chirale Hilfsgruppe anschließend wieder abgespalten werden muß. Die elegantere Lösung stellt die enantioselektive Katalyse dar.^[7] Vielfach handelt es sich bei dem Katalysator um einen Komplex eines Übergangsmetalls mit einem chiralen Liganden. Enantioselektive Reaktionen finden mittlerweile nicht nur bei Synthesen im Labormaßstab Anwendung, sondern vermehrt auch in der großtechnischen Produktion. Gerade deshalb ist es von besonderem Interesse, neue Liganden-Systeme zu entwickeln, die den wirtschaftlichen Anforderungen wie effiziente, kostengünstige Verfügbarkeit sowie hohe Leistungsfähigkeit hinsichtlich Selektivität, Ausbeute und Variabilität genügen.

2. Allgemeiner Teil

2.1 Stickstoffliganden

In der asymmetrischen Katalyse gewinnen chirale Stickstoffchelatligenanden seit einigen Jahren zunehmend an Bedeutung.^[8] Dies liegt zum einen daran, daß sie aus dem „chiral pool“ in Form von Aminosäuren und Alkaloiden leicht zugänglich sind, zum anderen lassen sich die koordinierenden Eigenschaften der Stickstoffdonoren hinsichtlich eines Metallzentrums sowohl durch den Hybridisierungszustand — sp^2 versus sp^3 — als auch mit dem Substitutionsmuster der Stickstoffatome variieren und anpassen. Zu diesen sterischen und elektronischen Einflüssen auf die asymmetrische Katalyse existieren bisher jedoch noch keine systematischen oder theoretischen Betrachtungen.

Die Erfolge der von Pfaltz *et al.* entwickelten Semicorrin-Liganden **5** (Schema 2) beim Einsatz in der Kupfer-katalysierten Cyclopropanierung^[9] waren mit ausschlaggebend für das große Interesse an chiralen Bisoxazolin-Liganden vom Typ **6** und **7** für die asymmetrische Katalyse.^[10] Am Beispiel dieser C_2 -symmetrischen Ligandenklasse lassen sich wichtige Voraussetzungen für Optimierungen eines neuen Ligandensystems zeigen. Die Synthesemöglichkeiten sind vielfältig und etabliert,^[10,11] und machen beide Enantiomere leicht zugänglich. Die Verbindungen zeigen chelatisierende Eigenschaften für eine Vielzahl von Metallionen, und der Rest R' von **7** bietet großen Spielraum für weitere Modifikationen.



Schema 2: Beispiele für Chelatliganden mit sp^2 -hybridisiertem Stickstoff.

Schon 1971 wurde das Alkaloid Spartein **8** (Schema 3) von Nozaki *et al.* als Ligand für die asymmetrische Addition von Organometallverbindungen an Aldehyde untersucht.^[12] Allerdings waren die erzielten optischen Ausbeuten mit 22% ee nur sehr gering. Erst in den neunziger Jahren wurde Spartein **8** für die asymmetrische Synthese wieder entdeckt. Vor allem Hoppe *et al.*^[13] untersuchten intensiv die Einsatzmöglichkeiten von Spartein **8** als Chelatligand für enantioselektive Deprotonierungen. So konnten sie bei der Homoaldol-Reaktion mit Spartein-Lithium-Carbamat-Komplexen ee-Werte von bis zu 90% erzielen.^[13b] Nachdem es Togni *et al.* gelang, einen Spartein-Palladium-Allyl-Komplex zu isolieren und zu charakterisieren,^[14] wurde Spartein **8** auch als Ligand in der Palladium-katalysierten Allylierung eingesetzt.^[15] Dabei wurden Selektivitäten von bis zu 85% ee erreicht. Ähnlich gute Ergebnisse lieferte das von Kang *et al.*^[16] eingesetzte *iso*-Sparteins **9** (Schema 3). Denmark *et al.* konnten zeigen, daß sich Spartein **8** auch zur enantioselektiven Addition von Organolithiumreagenzien an Imine eignet.^[17] Hier waren ee-Werte von bis zu 91% möglich. Der große Nachteil des Sparteins **8** liegt darin, daß sein anderes Isomer nicht verfügbar ist.

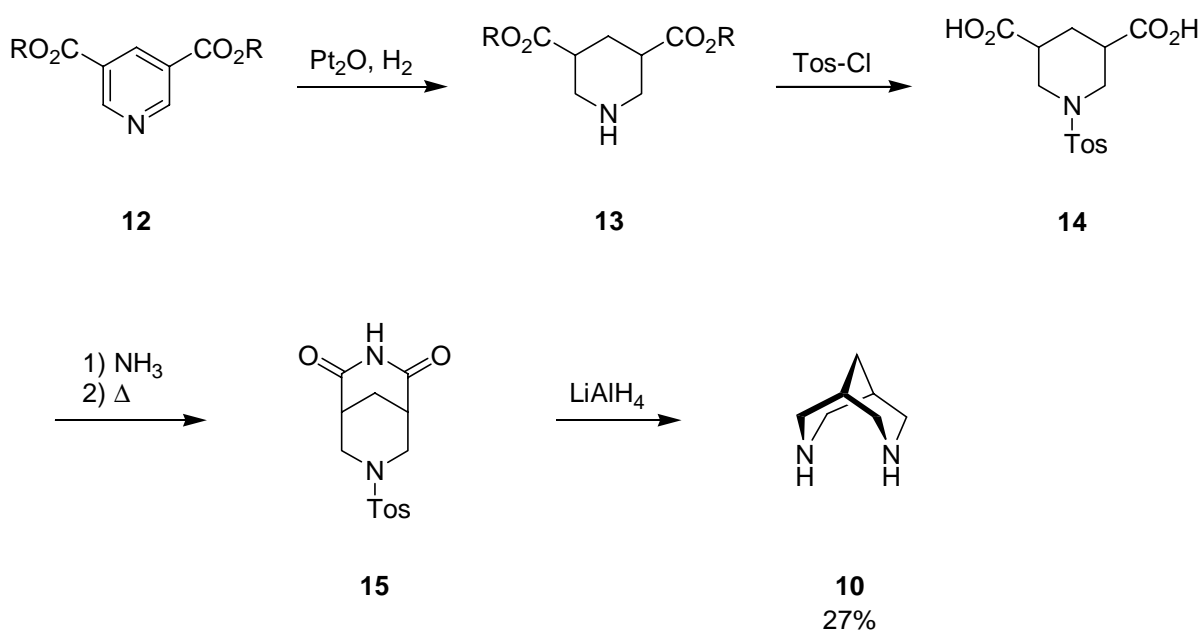


Schema 3: Bispidin **10** als Grundgerüst von Spartein **8** und *iso*-Sparteins **9**.

Beak *et al.*^[18] nutzten ebenfalls mit Erfolg Spartein **8** als Chelatligand für enantioselektive Deprotonierungen. Sie zogen daraufhin erstmals auch die Möglichkeit in Betracht, chirale Liganden, wie z. B. das Diamin **11**, vom bicyclischen Grundgerüst des Sparteins **8** bzw. *iso*-Sparteins **9**, dem Bispidin **10**, abzuleiten.^[19] Die Chiralität wurde durch Substituenten am Stickstoff eingeführt. Derartige Chelatliganden wiesen allerdings eine deutlich geringere Effizienz als Spartein **8** auf. Die Erfolge von Spartein **8** als Chelatligand in asymmetrischen Reaktionen und die ersten Ansätze von Beak *et al.* waren ein Grund, sich mit der Synthese von Liganden mit einem derartigen bicyclischen Grundgerüst zu befassen. Daher soll nun im Folgenden näher auf die einzelnen Darstellungsmöglichkeiten sowie die Eigenschaften verschiedener Bispidine und analoger Verbindungen eingegangen werden.

2.2 Synthesen der Bispidine und bispidinanaloger Verbindungen

In den fünfziger Jahren wurden im Zusammenhang mit der Suche nach Verbindungen mit Adamantan-Struktur drei Synthesen für das Bispidin **10** entwickelt.^[20,21,22] In Schema 4 ist als Beispiel die Synthese nach Stetter *et al.* skizziert.^[22]

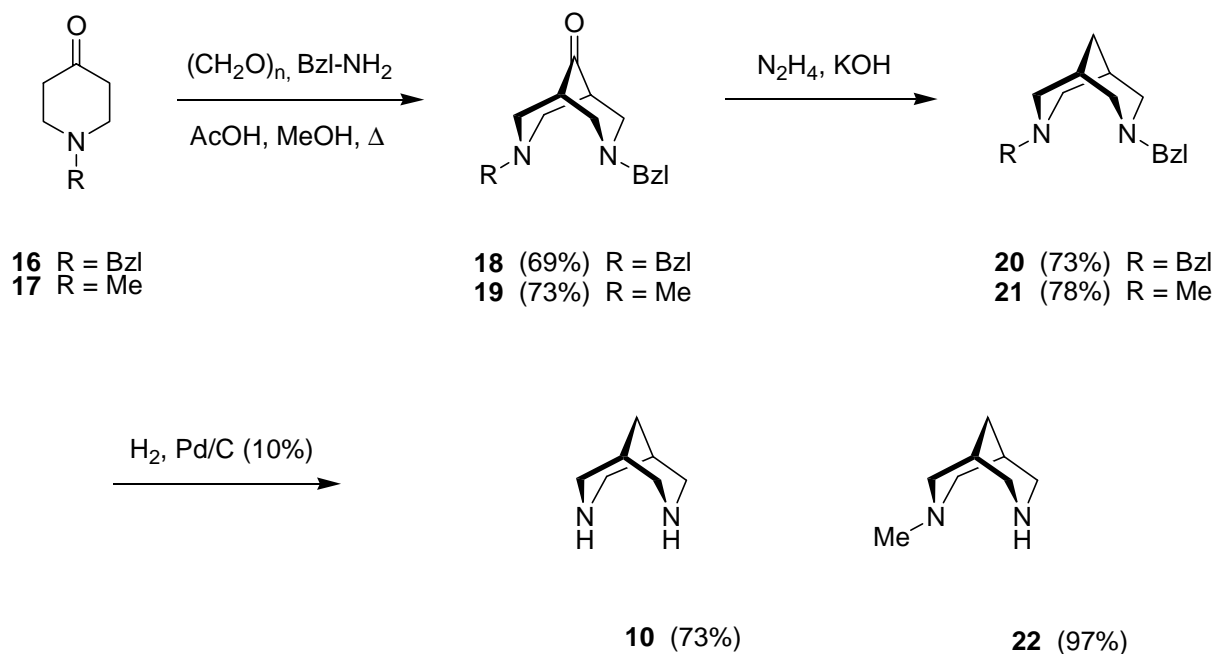


Schema 4: Synthese des Bispidins **10** nach Stetter *et al.*.

Ausgangsverbindung, wie auch bei den anderen beiden Synthesen, ist das Pyridin-Derivat **12**. Nach der Hydrierung zum Piperidin **13** wird das Tosylamid **14** dargestellt. Aus den dabei entstandenen freien Säurefunktionen wird mit Ammoniak ein Bisammoniumsalz generiert, das sich bei Erhitzen in Methylnaphthalin zu dem Bicyclus **15** umsetzt.^[22b] Nach der Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid erhält man das Bispidin **10** in 27% Gesamtausbeute.

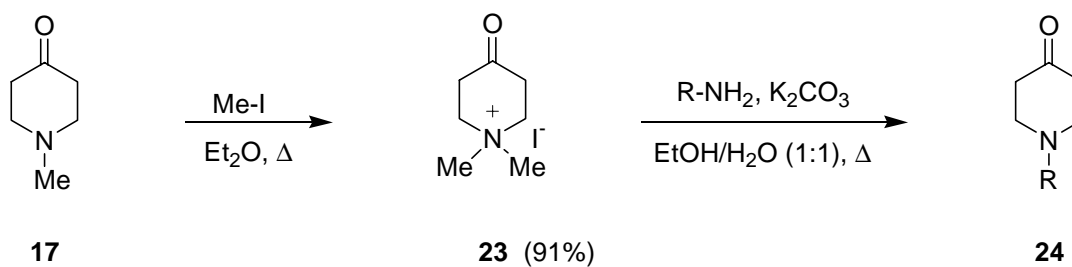
Durch eine geringere Anzahl an Stufen und bessere Ausbeuten zeichnet sich dagegen die sehr allgemein anwendbare Synthesestrategie von Smissman *et al.* aus (Schema 5).^[23,24] Ausgehend von den substituierten 4-Piperidinonen **16** und **17** besteht der zentrale Schritt der Synthese im Aufbau des bicyclischen Gerüsts durch eine doppelte *Mannich*-Reaktion mit Benzylamin. Die angegebenen Ausbeuten für die Bispidinone **18** und **19** sind Ergebnis der Optimierungen von Berlin *et al.*^[25] Unter den Bedingungen der *Wolff-Kishner*-Reaktion

erfolgt die Reduktion der Carbonylgruppe zu den substituierten Bispidinen **20**^[23] und **21**^[24]. Nach Palladium-katalysierter hydrogenolytischer Debenzylierung erhält man Bispidin **10**^[23] und Methylbispidin **22**^[24] in guten Ausbeuten.



Schema 5: Synthese von Bispidin **10** und Methylbispidin **22** nach Smissman *et al.*.

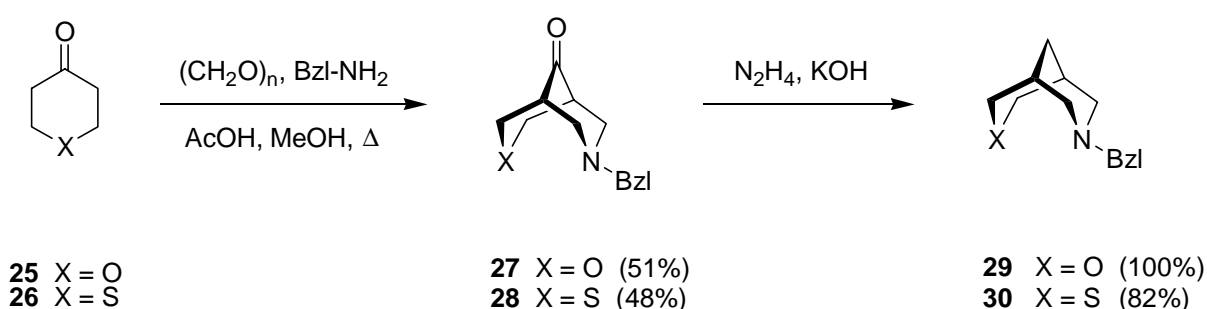
Wie in Schema 6 gezeigt läßt sich das Methylpiperidinon **17** auf sehr einfachem Weg modifizieren. Nach Überführen in das Jodid **23**^[26] wird unter basischen Bedingungen nach einem Eliminierungs-/Additionsmechanismus der neue Substituent am Stickstoff des Piperidinons **24** eingeführt.



Schema 6: Allgemeine Synthese substituierter Piperidinone **24**.

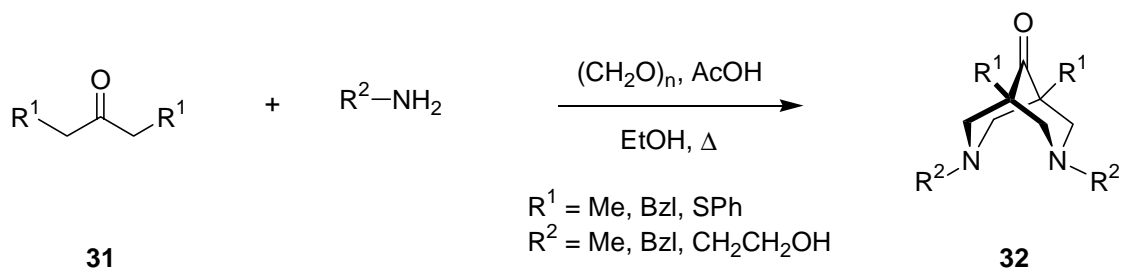
Hierbei werden auch funktionalisierte Substituenten^[27] und sogar chirale Aminoalkohole^[28] toleriert. Dadurch eröffnet sich die Möglichkeit, auf dem in Schema 5 beschriebenen Syntheseweg unterschiedlich substituierte Bispidine darzustellen.

Berlin *et al.* setzten in der von Smissman *et al.* entwickelten Syntheseroute (Schema 5) auch Pyranon **25** bzw. Thiopyranon **26** ein und gelangten so zu dem jeweils benzylsubstituierten Oxobispidin **29**^[29] bzw. Thiobispidin **30**^[30] (Schema 7). Die Debenzylierung zu den entsprechenden unsubstituierten Bicyclen wurde bisher allerdings noch nicht beschrieben.



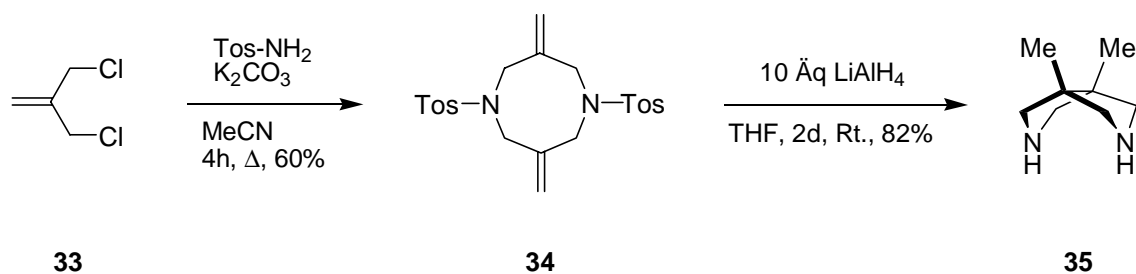
Schema 7: Synthese des benzylsubstituierten Oxobispidins **29** und Thiobispidins **30**.

Im Zuge der Untersuchungen zum Komplexierungsverhalten von Bispidinen wurden auch die 1,5-substituierten Bispidinone vom Typ **32** synthetisiert (Schema 8). Dabei wird in einer Stufe der komplexe Bicyclus durch je zwei *Mannich*-Reaktionen zweier Alkyl-, Arylamine^[31,32] oder auch Aminoethanole^[33] mit dem Keton **31** aufgebaut.



Schema 8: Synthese 1,5-substituierter Bispidinone.

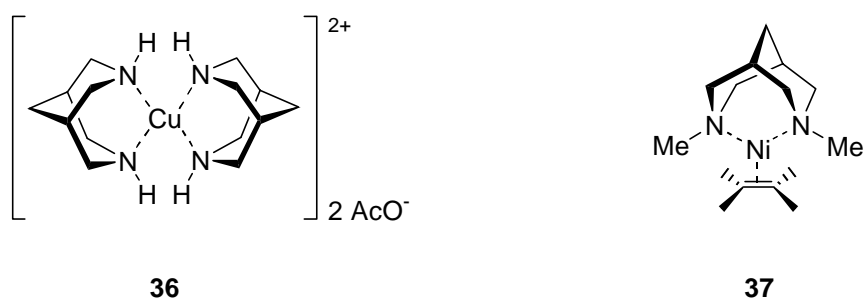
Mit dem Bispidin verwandt ist das C_2 -symmetrische Diamin **35** (Schema 9). Neben der doppelten Methylsubstitution liegt der Hauptunterschied im Fehlen der CH_2 -Brücke. Dave *et al.* gelang mit ihrer Synthese erstmals ein wenige Stufen umfassender Zugang zu einem solchen [3.3.0]-bicyclischen System.^[34] Ausgehend von der Diazaoctan-Verbindung **34** erfolgt der Ringschluß durch exocyclischen Hydridangriff.



Schema 9: Synthese des [3.3.0]-Bicyclus **35**.

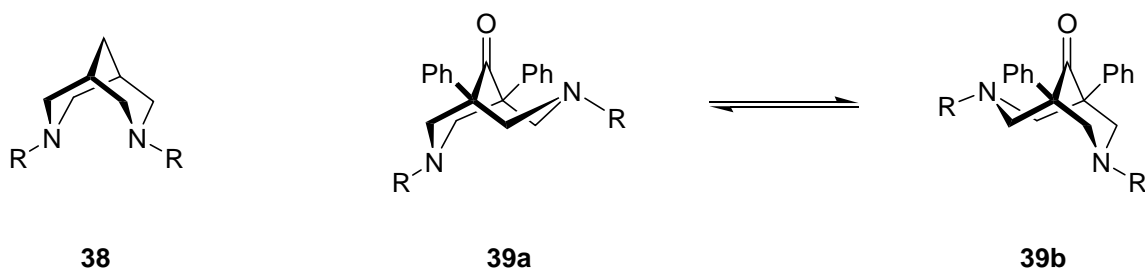
2.3 Eigenschaften der Bispidine und bispidinanaloger Verbindungen

Ein weiterer Anlaß für die Untersuchung chiral modifizierter Bispidine als Liganden für die asymmetrische Synthese lag im Komplexverhalten der Bispidine und Bispidinone bezüglich verschiedener Übergangsmetalle. Die ersten Untersuchungen stammen von Stetter *et al.*. Sie erhielten bei der Verwendung von Kupfer- und Nickel-Salzen und Bispidin **10** stabile 2:1-Komplexe.^[22b] Der Kupfer-Komplex **36** (Schema 10) zeigte hierbei sogar eine höhere Stabilität als der entsprechende Kupfer-Ethylendiamin-Komplex. Pörscke *et al.* konnten vor kurzem zeigen, daß der Dimethylbispidin-Ni(0)-Komplex **37**, der erste isolierten Ni(0)-Diamin-Alken-Komplex, eine erstaunlich hohe Stabilität besitzt.^[35]



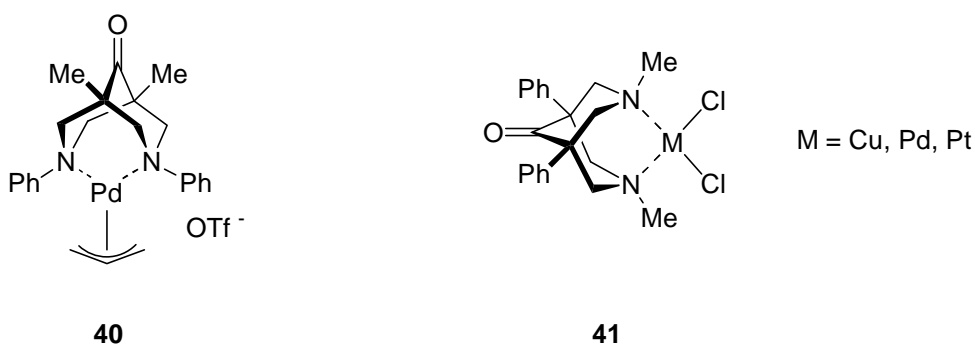
Schema 10: Beispiele für Übergangsmetallkomplexe mit Bispidinen.

NMR-Untersuchungen und Dipolmessungen zeigen, daß die Bispidine in Lösung auch ohne Koordination an ein Metall die Sessel-Sessel-Konformation **38** (Schema 11) bevorzugen.^[35,36] Selbiges gilt auch für das Oxobispidin **29**^[29] und Thiobispidin **30**^[30] (Schema 7).



Schema 11: Konformationen von Bispidinen und Bispidinonen in Lösung.

Die Bispidinone zeigen in Lösung ein anderes Verhalten. Hier liegt ein dynamisches Gleichgewicht zwischen den beiden Sessel-Boot-Konformeren **39a** und **39b** vor.^[25,31a,37] Dies hat allerdings keine Auswirkungen auf die Fähigkeit, mit Übergangsmetallionen stabile Komplexe zu bilden. Sobald ein Kation zugegen ist, dabei kann es sich auch um ein Proton handeln,^[37] wird die Sessel-Sessel-Konformation eingenommen, wie die Beispiele in Schema 12 zeigen. So lassen sich, wie auch mit Spartein **8**, Palladium-Allyl-Komplexe vom Typ **40** isolieren und charakterisieren.^[32] Die Komplexe **41** mit Kupfer, Palladium und Platin konnten von Black *et al.* synthetisiert werden.^[31a]

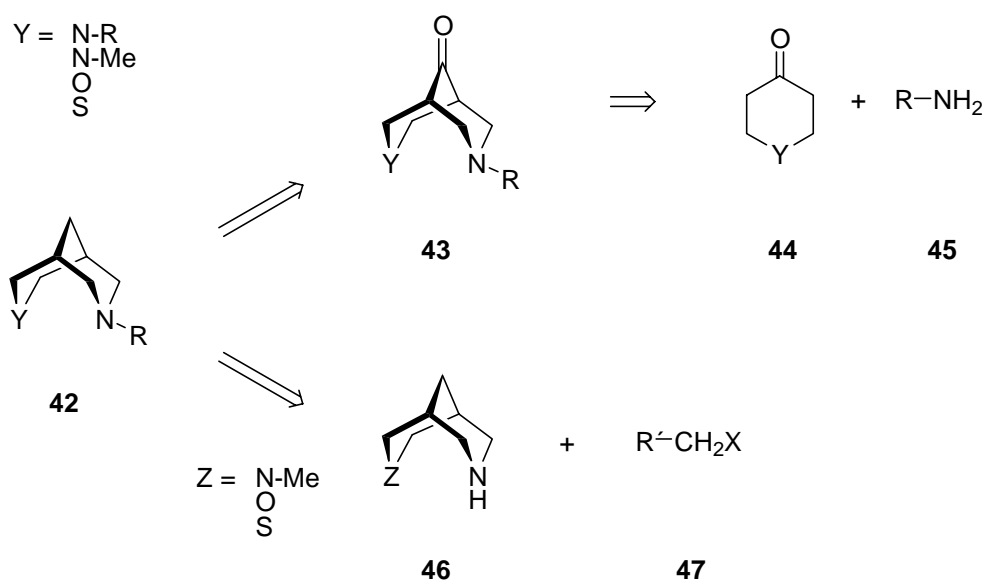


Schema 12: Beispiele für Übergangsmetallkomplexe mit Bispidinonen.

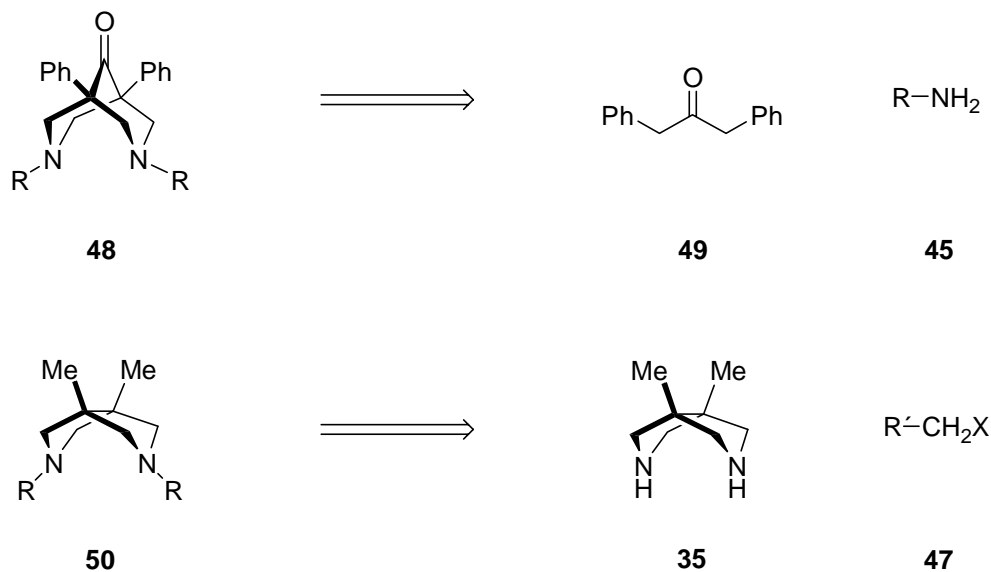
3. Aufgabenstellung

Sparte **8** ließ sich mit großem Erfolg als Chelatligand in asymmetrischen Reaktionen einsetzen (Kap. 2.1). Für das zugrunde liegende Bispidin **10** und ähnliche Bicyclen sind Synthesewege hinreichend bekannt (Kap. 2.2). Zudem sind die koordinativen Eigenschaften der Bispidine und Bispidinone vielversprechend (Kap. 2.3). Daher war das Ziel dieser Arbeit, neuartige chirale Liganden mit bicyclischem Grundgerüst zu synthetisieren und in Modellreaktionen auf ihre Fähigkeiten hin zu untersuchen.

Prinzipiell sind zur Darstellung chiral substituierter Bispidine zwei Syntheserouten möglich (Schema 13). In der linearen Synthese wird ausgehend von einem chiralen Amin **45** und dem Heterocyclus **44** über eine *Mannich*-Reaktion der Bicyclus **43** aufgebaut. Anschließend erfolgt die Desoxygenierung zum substituierten Bispidin **42**. Diese Synthese folgt der von Beak *et al.* beschriebenen.^[19] Bei der konvergenten Synthese wird die Chiralität erst im letzten Schritt via *N*-Alkylierung der Bispidine **46** durch ein chirales Elektrophil **47** eingeführt.



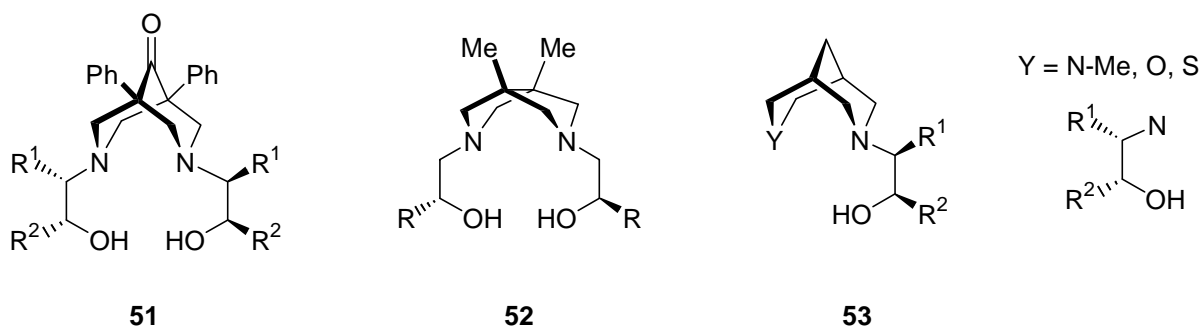
Schema 13: Retrosynthese für chiral substituierte Bispidine **42**.



Schema 14: Retrosynthese der chiral substituierten Bispidinone **48** und Diamine **50**.

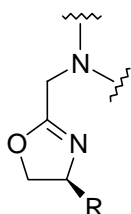
Nach der einstufigen Synthese von Black *et al.*^[29] lassen sich mit Dibenzylketon **49** auch chiral substituierte Bispidinone **48** darstellen (Schema 14). Ähnlich zu den Bispidinen **42** ist für Liganden vom Typ **50** eine konvergente Synthese vorstellbar, bei der der [3.3.0]-Bicyclus **35** durch ein chirales Elektrophil **47** N-alkyliert wird.

Am Beispiel chiraler Aminoalkohole (Schema 15) sind die vorgeschlagenen Retrosynthesen zu verifizieren. Im Fall der chiralen Aminoalkohole **53** gilt es, die beiden alternativen Syntheserouten (Schema 13) in ihrer Zweckmäßigkeit zu testen. Als Ausgangsverbindungen für die chiralen Amine **45** und **47** stehen Aminosäuren zur Verfügung.

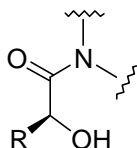


Schema 15: Chirale Aminoalkohole.

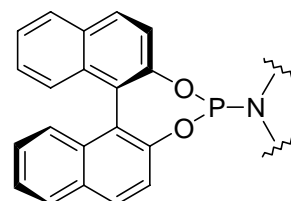
Verbunden mit der Entwicklung von Syntheserouten für die Aminoalkohole **51** – **53** war auch das Ziel, die Übertragbarkeit der verschiedenen Synthesen auf weitere funktionelle Gruppen wie zum Beispiel Oxazoline, Hydroxyamide oder Phosphoramidite (Schema 16) zu untersuchen.



Oxazolin



Hydroxyamid



Phosphoramidit

Schema 16: Weitere mögliche chirale Substituenten.

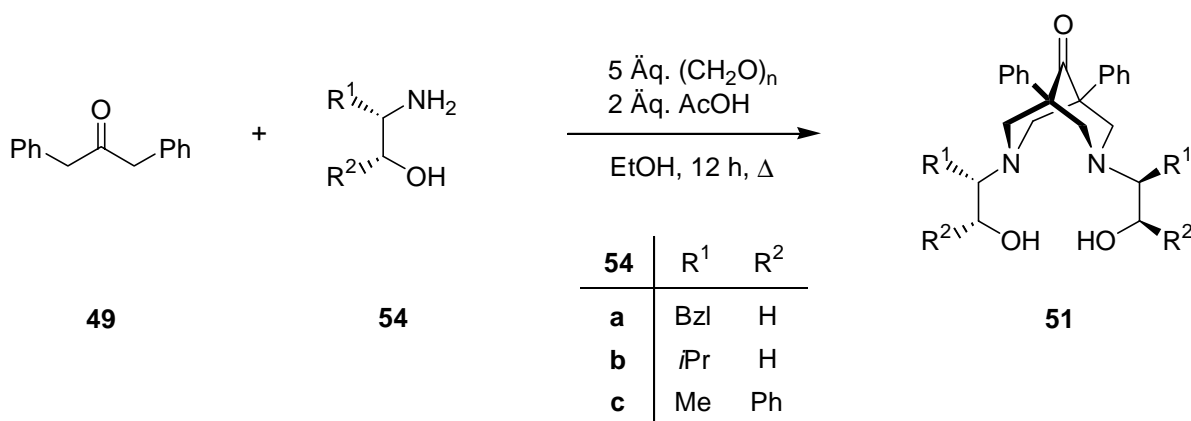
Neben der Synthese dieser neuen chiralen Verbindungen mit bicyclischem Grundgerüst steht natürlich auch ihr Einsatz als Liganden in enantioselektiven Reaktionen im Blickpunkt. Die Auswahl der zu untersuchenden Reaktionstypen orientiert sich auf der einen Seite an dem schon beschriebenen Komplexverhalten der Bispidine (Kap. 2.3). So sollen Kupfer- und Nickel-katalysierte konjugierte Additionen von Dialkylzinkverbindungen an Enone und Kupfer-katalysierte Oxa-Diels-Alder-Reaktionen betrachtet werden. Auf der anderen Seite soll untersucht werden, ob sich die neuen Chelatliganden auch bei Iridium-, Rhodium- und Ruthenium-katalysierten Reaktionen, wie z. B. Transferhydrierung und Hydrierung, einsetzen lassen. Von diesen Metallen wurden bisher noch keine Komplexe mit Bispidinen beschrieben.

4. Spezieller Teil

4.1 Synthese C₂-symmetrischer Aminoalkohole mit bicyclischem Grundgerüst und Versuche zur asymmetrischen Katalyse

4.1.1 Synthese C₂-symmetrischer Aminoalkohole mit einem 1,5-substituierten Bispidinon-Grundgerüst

Zur Synthese der chiralen Bispidinone **51** wurden zunächst die käuflichen enantiomerenreinen Aminoalkohole **54** unter den von Black *et al.*^[31] beschriebenen Reaktionsbedingungen mit Dibenzylketon **49** umgesetzt (Schema 17).



Schema 17: Synthese der Bispidinone **51a-c**.

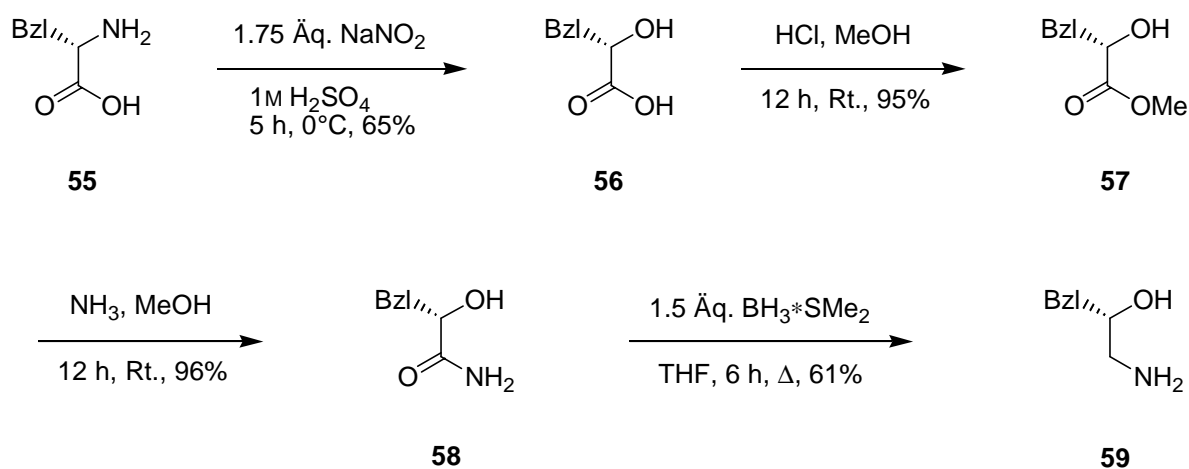
In Anbetracht der Tatsache, daß der Bicyclus über viermalige *Mannich*-Reaktion aufgebaut wird, konnten zufriedenstellende bis gute Ausbeuten erhalten werden (Tabelle 1). So wurde auf eine Schutzgruppe für die Hydroxyfunktion verzichtet. Am Beispiel des Liganden **51b** ist aber auch erkennbar, daß sich die Ausbeute mit größeren Substituenten R¹ am Aminkohlenstoff verringert.

Tabelle 1: Ausbeuten bei der Synthese der chiralen Bispidinone **51a-c** und **60**.

Ligand	R ¹	R ²	Ausbeute [%]
51a	Bzl	H	43 ^[a]
51b	<i>i</i> Pr	H	27 ^[a]
51c	Me	Ph	46 ^[a]
60	H	Bzl	50 ^[b]

[a] Synthese siehe Schema 17. [b] Synthese siehe Schema 19.

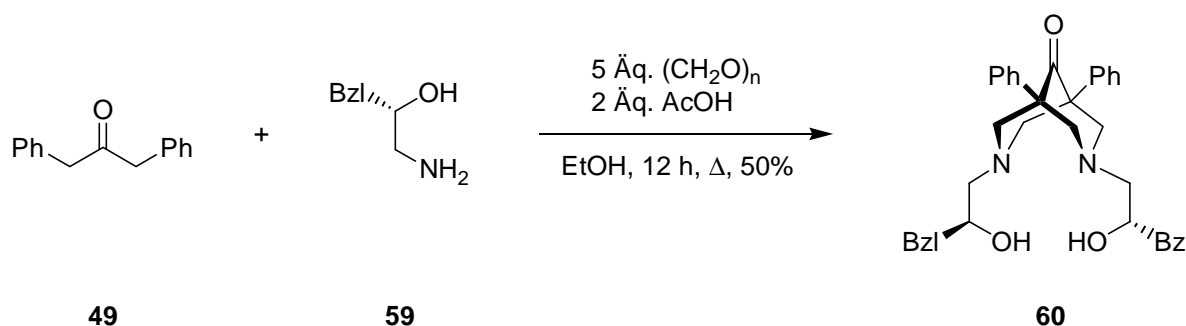
Um eine Aussage darüber treffen zu können, ob und wie die Position des Stereozentrums die Wirksamkeit eines Liganden in asymmetrischen Reaktionen beeinflusst, wurde der chirale Aminoalkohol **59** (Schema 18) synthetisiert. Im Vergleich zu L-Phenylalaninol **54a** wurde die Stellung der Amino- und Hydroxyfunktion vertauscht.

Schema 18: Synthese des chiralen Aminoalkohols **59**.

Ausgehend von L-Phenylalanin **55** ließ sich der Aminoalkohol **59** in einer vierstufigen Synthese darstellen.^[38] Nach Diazotierung in schwefelsaurer Lösung erhielt man unter Retention der Konfiguration die α-Hydroxysäure **56** in guten Ausbeuten. Die Überführung in den Ester **57** und die anschließende Umsetzung zum Amid **58** konnten mit sehr guten

Ausbeuten durchgeführt werden. Die abschließende Reduktion lieferte den gewünschten Aminoalkohol **59** in 36% Gesamtausbeute.

Bei der in Schema 19 gezeigten Darstellung des Bispidinons **60** konnte die beste Ausbeute erzielt werden, da in diesem Fall die Aminogruppe die geringste sterische Hinderung erfährt.



Schema 19: Synthese des Bispidinons **60**.

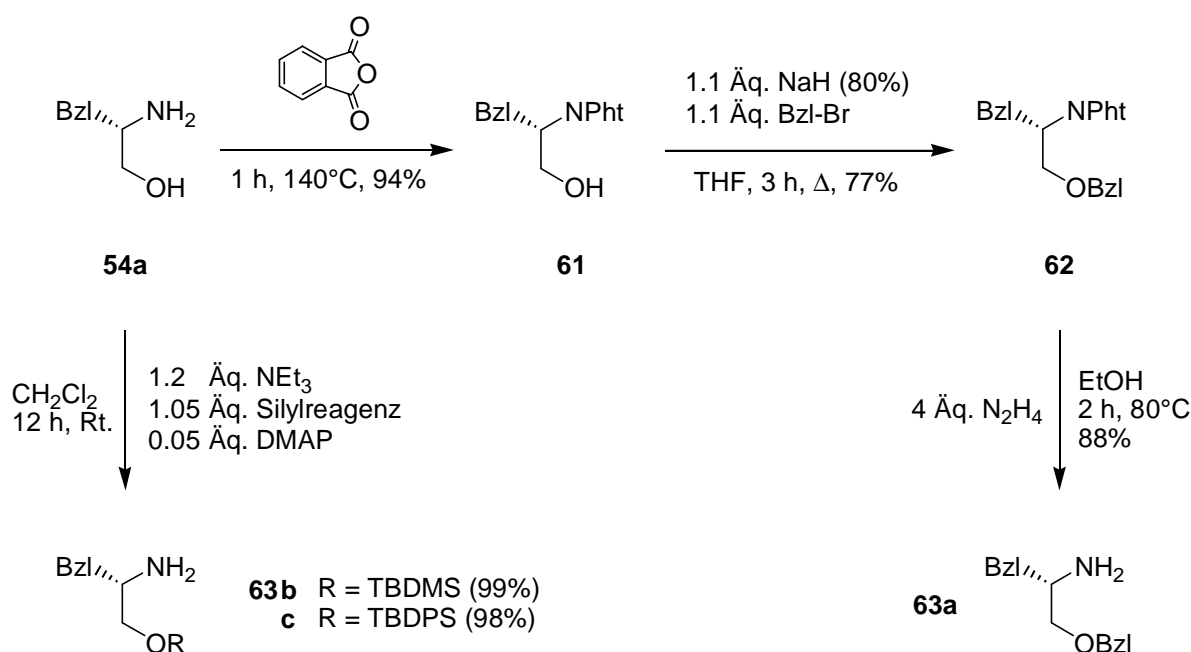
Somit standen vier C_2 -symmetrische Aminoalkohole (**51a–c** und **60**) mit unterschiedlichem Substitutionsmuster und einem Bispidinon-Grundgerüst für Untersuchungen von Metallkatalysierten Reaktionen zur Verfügung.

4.1.2 Lineare Synthese C_2 -symmetrischer Aminoalkohole mit einem Bispidin-Grundgerüst

Der Schlüsselschritt zum Aufbau des bicyclischen Systems liegt in der *Mannich*-Reaktion einesamins mit einem Piperidinon. Um zu C_2 -symmetrischen Bispidinen zu gelangen, mußte dementsprechend erst der entsprechende Substituent am Stickstoff des Piperidinons eingeführt werden (Schema 21). Bei Vorversuchen mit an der Hydroxyfunktion ungeschütztem L-Phenylalaninol **54a** lag die Ausbeute an Piperidinon unterhalb von 15%, so daß eine Schutzgruppe unabdingbar wurde. Sie muß während der Synthesesequenz essigsäure

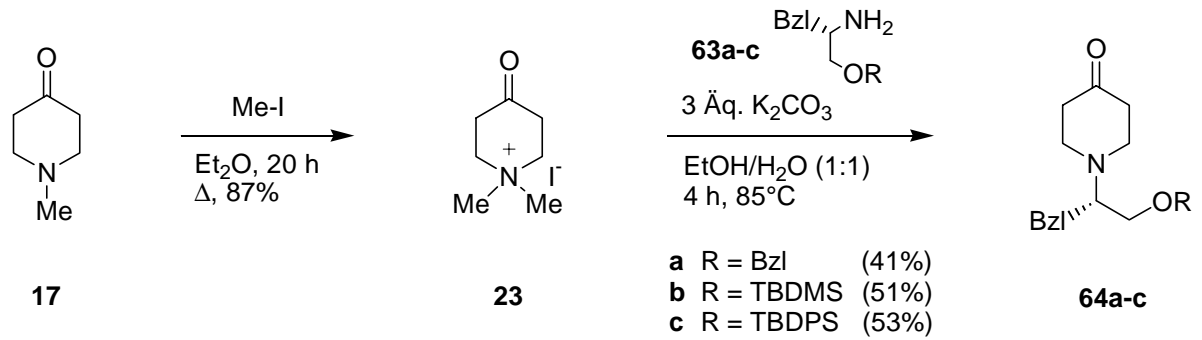
und stark basische Bedingungen tolerieren und leicht wieder abspaltbar sein. Die Wahl fiel auf den Silylether und als Alternative den Benzylether.

In Schema 20 ist die Darstellung der Hydroxy-geschützten Phenylalaninole **63a-c** gezeigt. Der Benzylether **63a** war in einer dreistufigen Synthese ausgehend von L-Phenylalaninol **54a** zugänglich. Bevor die Hydroxyfunktion mit Benzylbromid verethert werden konnte, mußte die Aminogruppe als Phthalimid maskiert werden. Die Schützung erfolgte mit Phthalsäureanhydrid in der Schmelze. Dies hatte den Vorteil, daß das Phthalimid **61** ohne weitere Aufreinigung zum vollgeschützten Aminoalkohol **62** umgesetzt werden konnte. Die anschließende Entschützung mit Hydrazin lieferte den Benzylether **63a** in 64% Gesamtausbeute. Bei der Darstellung der Silylether **63b** und **63c** wurde mit katalytischen Mengen an DMAP gearbeitet.^[39] Beide Silylschutzgruppen ließen sich in quantitativer Ausbeute einführen.



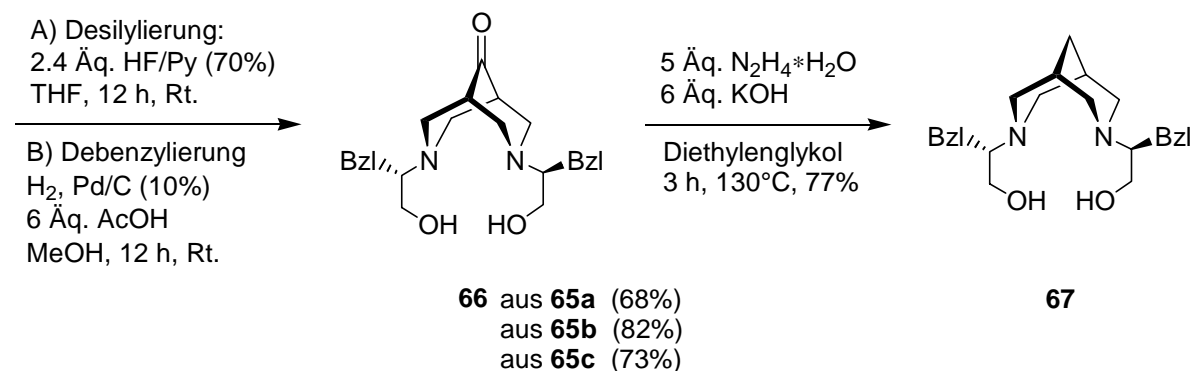
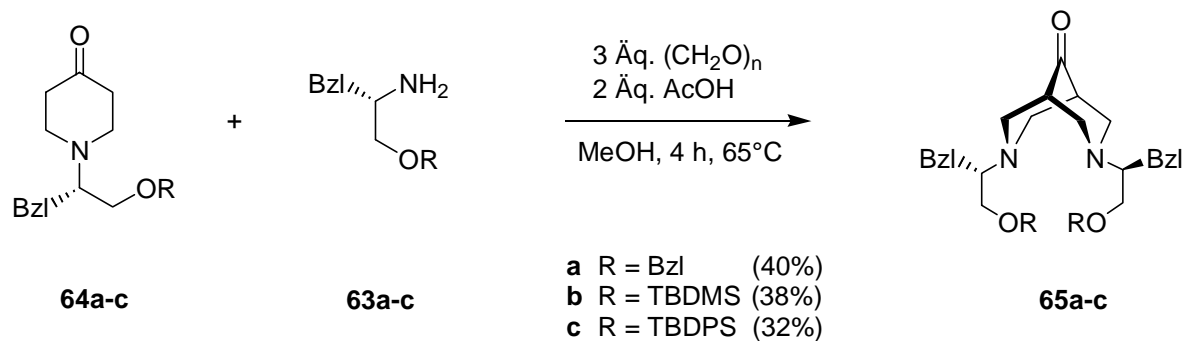
Schema 20: Synthese der *O*-geschützten Phenylalaninole **63a-c**.

Nach der Darstellung des Piperidinoniumiodids **23**^[26] erfolgte die Umsetzung mit den geschützten Aminoalkoholen **63a-c** unter basischen Bedingungen^[27] nach einem Eliminierungs-Additions-Mechanismus zu den chiral substituierten Piperidinonen **64a-c** (Schema 21).



Schema 21: Synthese der chiral substituierten Piperidinone **64a-c**.

Erstaunlicherweise wurden hier mit den sterisch anspruchsvolleren silylgeschützten Derivaten, **63b** und **63c**, die höheren Ausbeuten erzielt. Bei dem entscheidenden Schritt der Synthese, der *Mannich*-Reaktion der Piperidinone **64a-c** mit den entsprechend geschützten Aminoalkoholen **63a-c**, konnten lediglich moderate Ausbeuten erzielt werden (Schema 22).



Schema 22: Lineare Synthese des C₂-symmetrischen Aminoalkohols **67**.

Generell läßt sich dies damit erklären, daß der ohnehin schon vorhandene sterische Anspruch der beiden Reaktionspartner durch die zusätzlichen Schutzgruppen noch verstärkt wird. Im Fall der benzylgeschützten Derivate **63a** und **64a** wurde die höchste Ausbeute von 40% erzielt. Mit 38% lag sie für die TBDMS-Schutzgruppe nur etwas niedriger, die geringste Ausbeute von 32% wurde mit der TBDPS-Schutzgruppe erzielt.

Die anschließende Abspaltung der Schutzgruppen zum Bicyclus **66** verlief in akzeptablen Ausbeuten unter der Berücksichtigung, daß die Bispidinone **65a-c** ihrerseits sterisch sehr anspruchsvoll sind. Zum einen zeigte sich dies daran, daß sonst übliche Ausbeuten bei der Desilylierung von über 90% nicht erreicht wurden. Zum anderen liegt die Ausbeute bei der Abspaltung der TBDPS-Gruppe mit 73% deutlich niedriger als die der TBDMS-Gruppe. Beides ist ein Indiz dafür, daß das Reaktionszentrum für das Fluorid-Reagenz nur schlecht zugänglich ist. Gleiches gilt für die ansonsten problemlos verlaufende hydrogenolytische Spaltung des Benzylethers. Durch *Wolff-Kishner*-Reduktion der Carbonylgruppe ließ sich der C₂-symmetrische Aminoalkohol **67** in guter Ausbeute aus dem Bispidinon **66** darstellen.

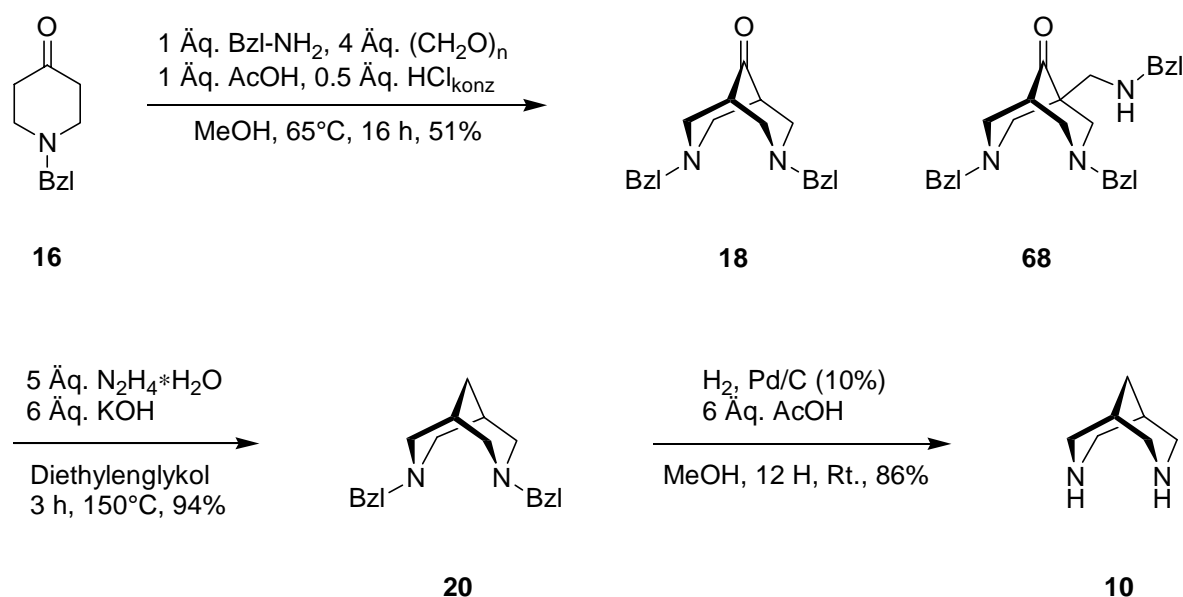
Bedingt durch zwei Synthesestufen mit nur moderaten Ausbeuten, die Darstellung der chiral modifizierten Piperidinone **64a-c** und die *Mannich*-Reaktion zu den Bispidinonen **65a-c**, lag die Gesamtausbeute für den chiralen Liganden **67** in Abhängigkeit von der Schutzgruppe zwischen 9% für die Benzyl-Gruppe und 12% für die TBDMS-Gruppe. Mit der TBDPS-Gruppe wurden 10 % erreicht.

Nachteile dieses linearen Syntheseweges waren zum einen, daß die Chiralität mit der Darstellung der chiralen Piperidinone **64a-c** bzw. der *Mannich*-Reaktion eingebracht wird. Dies fordert den Einsatz teurer oder aufwendig darzustellender chiraler Amine schon am Anfang der Synthesesequenz. Zum anderen sollte sich die Darstellung chiraler Bispidinliganden mit labilen funktionellen Gruppen unter den teilweise drastischen Reaktionsbedingungen dieser Syntheseroute schwierig gestalten. Schließlich war die geringe Gesamtausbeute für den Aminoalkohol **67** wenig praktikabel. Aus diesen Gründen sollte sich die Arbeit im folgenden auf die konvergente Synthesestrategie konzentrieren.

4.1.3 Konvergente Synthese C₂-symmetrischer Aminoalkohole mit [3.3.0]- und [3.3.1]-bicyclischem Grundgerüst

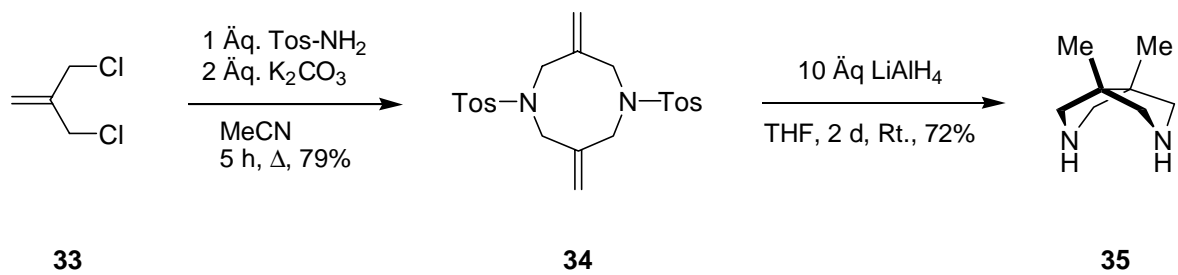
In dieser Synthesestrategie werden zunächst die beiden bicyclischen Grundgerüste aufgebaut. Anschließend erfolgt die *N*-Alkylierung mit einem chiralen Elektrophil. Zur Darstellung von Aminoalkoholen bedient man sich dazu chiraler Epoxide, die in enantiomerenreiner Form aus Aminosäuren zugänglich sind.^[40]

Die Synthese des Bispidins **10** (Schema 23) folgte der in Kap. 2.2 beschriebenen Synthese von Smissman *et al.*^[23] Dabei beobachtete man mit zunehmenden Fortschritt der *Mannich*-Reaktion von Benzylpiperidinon **16** mit Benzylamin die Bildung des Nebenproduktes **68** als Folge einer weiteren *Mannich*-Reaktion von Benzylamin an das Bispidinon **18**. Dieses ließ sich nur schlecht vom gewünschten Produkt **18** abtrennen. Mit der langsamen Zugabe des Eduktes **16** und des Benzylamins konnte die Entstehung von **68** zurückgedrängt werden. Die nachfolgende *Wolff-Kishner*-Reduktion zum Dibenzylbispidin **20** verlief praktisch quantitativ, so daß das Rohprodukt ohne weitere Aufreinigung für die hydrogenolytische Debenzylierung zum Bispidin **10** eingesetzt werden konnte. Die Gesamtausbeute betrug nach Isolierung durch eine Kugelrohrdestillation 41%.



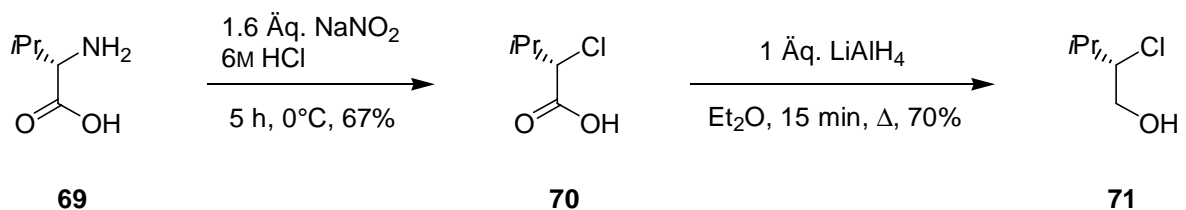
Schema 23: Synthese von Bispidin **10**.

Nach der Vorschrift von Dave *et al.*^[34] wurde der [3.3.0]-Bicyclus **35** dargestellt (Schema 24). Durch Umsetzung von Tosylamid mit **33** erhielt man das tosylierte Diamin **34** in der im Vergleich zur Literatur verbesserten Ausbeute von 79%. In einer Stufe wurde dann mit LiAlH₄ durch exocyclischen Hydridangriff auf eine der beiden Doppelbindungen der Bicyclus generiert und die Tosyl-Gruppen abgespalten. Versuche, die Menge an einzusetzendem LiAlH₄ zu reduzieren, schlugen fehl. Auch hier erfolgte die Isolierung durch eine Kugelrohrdestillation. Beide Diamine **10** und **35** mußten unter Schutzgas gelagert werden, da sie stark zur Carbonat- bzw. Carbaminsäure-Bildung neigen.



Schema 24: Synthese des [3.3.0]-Bicyclus **35**.

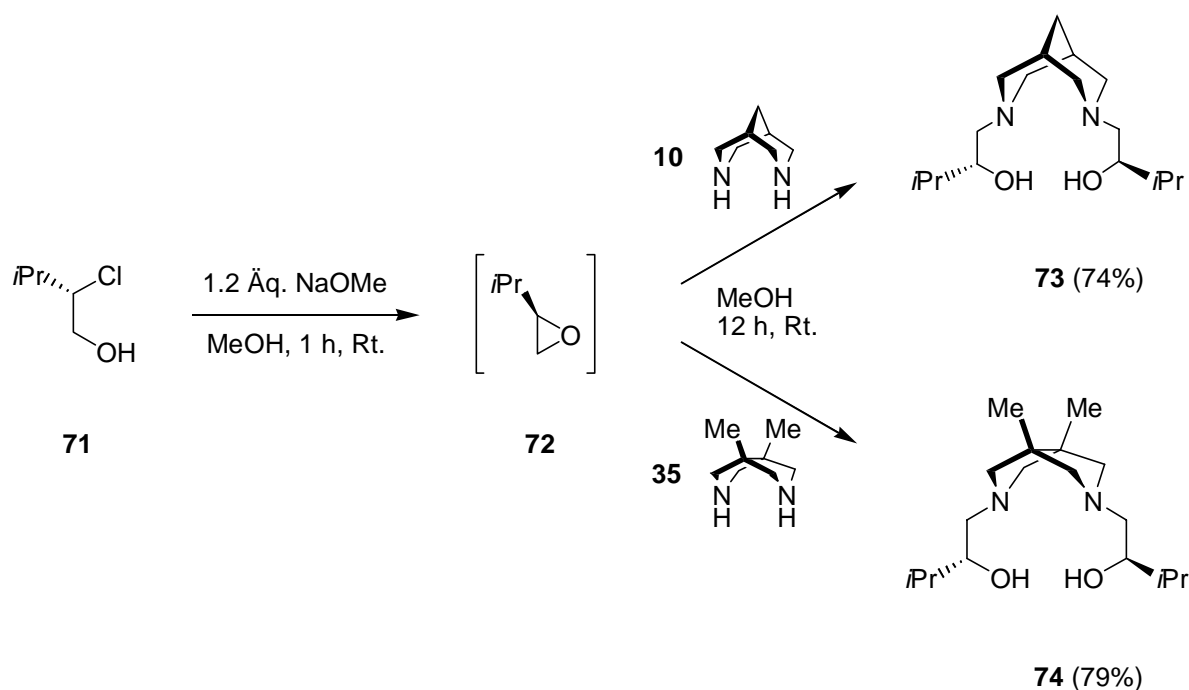
Wie eingangs schon erwähnt, lassen sich Aminoalkohole durch Umsetzung von Aminen mit Epoxiden darstellen. Im Fall von substituierten Epoxiden ist darauf zu achten, daß bei der nucleophilen Öffnung des Epoxids keine Regioselektivitätsprobleme auftreten. Alkylsubstituierte Oxirane lassen sich leicht aus α -Chloralkoholen generieren, die wiederum enantiomerenrein in zwei Stufen aus Aminosäuren zugänglich sind (Schema 25).^[40] Die Wahl fiel auf L-Valin, da einerseits der *iso*-Propylrest für eine ausreichend hohe sterische Differenzierung im Liganden sorgen sollte, und andererseits das entsprechende Epoxid durch Amine regioselektiv geöffnet wird.^[41]



Schema 25: Synthese des chiralen Epoxid-Vorläufers **71**.

Die Diazotierung erfolgte in halbkonzentrierter Salzsäure und führte zur α -Chlorsäure **70**, die mit LiAlH_4 bei sehr kurzer Reaktionszeit in guten Ausbeuten zum α -Chlorhydrin **71** reduziert wurde.

Als alkylierende Verbindung steht das *iso*-Propyloxiran **72** im Verdacht, karzinogene Wirkung zu besitzen.^[40c] Zudem handelt es sich um eine leicht flüchtige Substanz. Daher wurde nach einer geeigneten Methode gesucht, das Epoxid **72** in situ zu erzeugen. Oppolzer *et al.* beschrieben die Darstellung verschiedener Alkyl-substituierter Oxirane aus α -Chloralkoholen mit methanolischer Natriummethanolat-Lösung.^[42] Diese Variante wurde auch zur Darstellung der C_2 -symmetrischen Liganden **73** und **74** angewendet (Schema 26). Aus dem α -Chlorhydrin **71** wurde mit Natriummethanolat zuerst das Epoxid **72** generiert, das dann mit den Bicyclen **10** und **35** in guten Ausbeuten zu den gewünschten C_2 -symmetrischen Aminoalkoholen **73** und **74** reagierte.



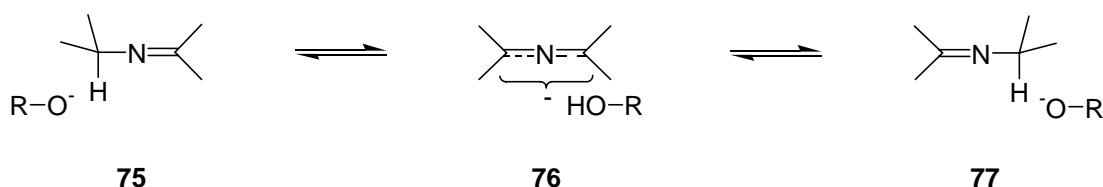
Schema 26: Konvergente Synthese der C_2 -symmetrischen Aminoalkohole **73** und **74**.

Diese Synthesestrategie zeichnete sich durch eine wesentlich höhere Effizienz hinsichtlich Ausbeute und labortechnischem Aufwand gegenüber der linearen Route aus. Außerdem waren nach diesem Verfahren problemlos größere Mengen der Aminoalkohole darstellbar.

4.1.4 Untersuchungen zum Einsatz C₂-symmetrischer Aminoalkohole als Liganden für die asymmetrische Katalyse

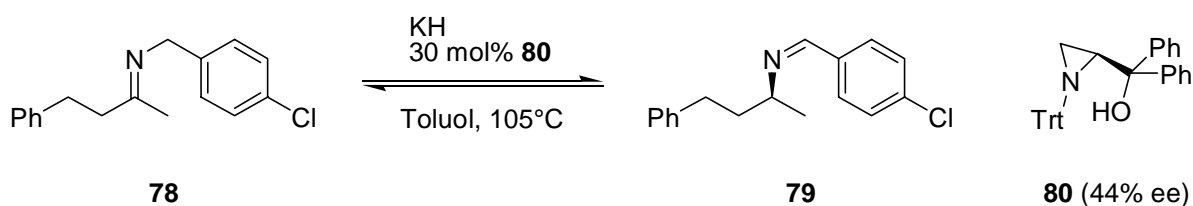
4.1.4.1 Versuche zur asymmetrischen Iminisomerisierung

Mit Iminisomerisierung bezeichnet man die Methylen-Azomethin-Umlagerung. Unter Basenkatalyse erfolgt ein [1,3]-Protonen-Transfer in einem azaallylischen System (Schema 27). Cram *et al.*^[43] konnten durch kinetische Untersuchungen und Deuterierungsexperimente zeigen, daß es sich hierbei um einen zweistufigen Mechanismus handelt, in dessen Verlauf aus dem Imin **75** über die carbanoiden Zwischenstufe **76** das Imin **77** gebildet wird.



Schema 27: Mechanismus der Iminisomerisierung nach Cram *et al.*.

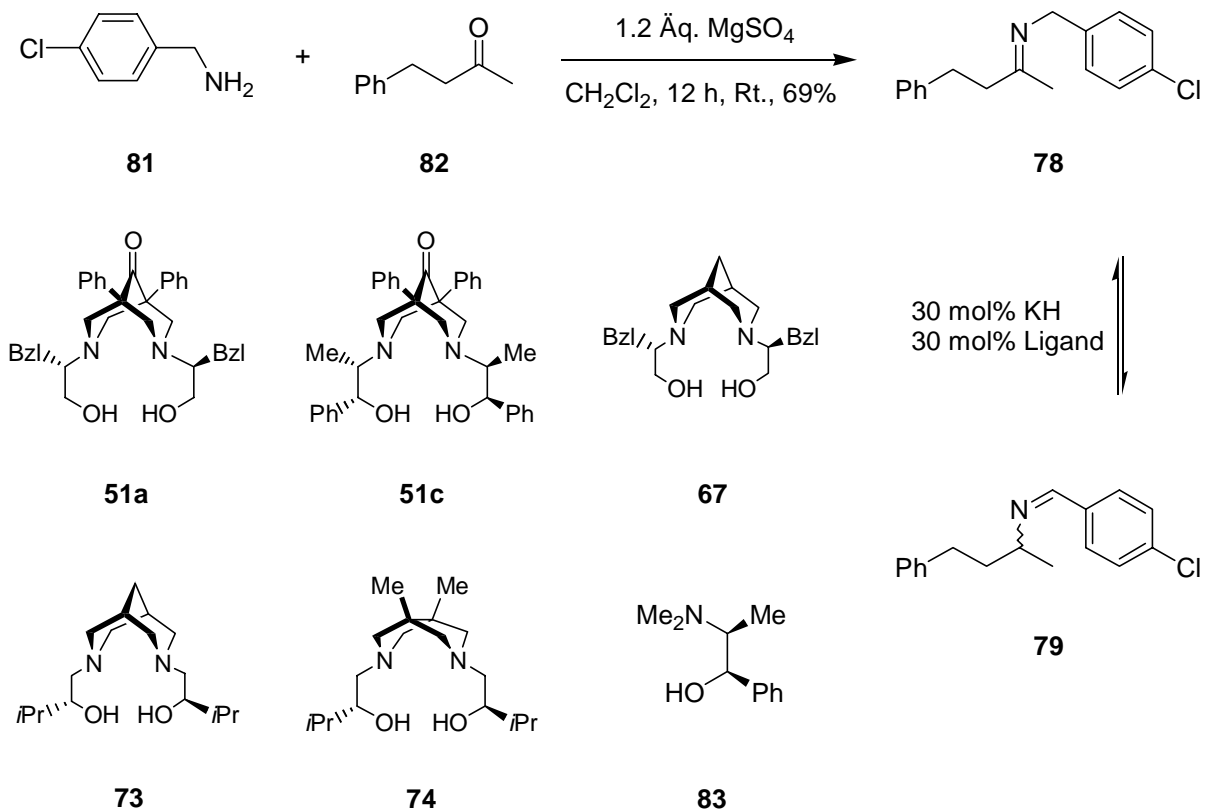
Zwanenburg *et al.* untersuchten die Möglichkeit, aus prochiralen Ketonen durch Umlagerung eines daraus erzeugten Imins mit anschließender saurer Hydrolyse enantiomerenreine Amine darzustellen.^[44] Zur Isomerisierung setzten sie chirale Aminoalkoholate als Basen ein, so erreichten sie mit dem Aziridin **80** bei der Umlagerung des Imins **78** zu **79** einen ee-Wert von 44% (Schema 28). Die Untersuchungen ergaben, daß mit chiralen Alkoholaten ohne Aminofunktion nur das racemische Produkt erhalten wurde.



Schema 28: Asymmetrische Iminisomerisierung nach Zwanenburg *et al.*.

Diese Beobachtung und die Tatsache, daß man auf diesem Wege prochirale Ketone elegant in chirale Amine umwandeln könnte, waren der Anlaß, die dargestellten C_2 -symmetrischen Aminoalkohole in dieser Reaktion zu testen.

Die Ausgangsverbindung für die Umlagerungsreaktion, Imin **78**, wurde durch Kondensation des *p*-Chlorbenzylamins **81** und dem Keton **82** mit $MgSO_4$ als Wasserfänger dargestellt (Schema 29). Das chirale Alkoholat erhielt man durch einstündiges Behandeln des chiralen Chelatliganden mit Kaliumhydrid. Hierbei bildete sich in allen Fällen aus der anfänglichen Suspension eine klare gelbe Lösung, was als Indiz für die Alkoholatbildung betrachtet werden kann. Nach Zugabe des Imins **78** wurden die Lösungen unter den in Tabelle 2 angegebenen Bedingungen gerührt.



Schema 29: Versuche zur asymmetrischen Iminisomerisierung.

Mit keinem der C_2 -symmetrischen Aminoalkohole konnte die Bildung des Umlagerungsproduktes **79** erzielt werden. Die Reaktion mit dem *N*-Methylephedrin **83** in THF (Eintrag 11) diente als Referenzexperiment, um systematische Fehler auszuschließen

und die analytischen Daten zum Vergleich zu erlangen. Eine mögliche Erklärung für diese negativen Ergebnisse ist, daß die zweite Hydroxygruppe mit dem gebildeten Alkoholat in einem schnellen Protonierungs-/Deprotonierungsgleichgewicht steht, wodurch eine Reaktion mit dem Imin **78** verhindert wird. Um diese Möglichkeit auszuschließen, wurde in zwei Versuchen die doppelte Menge Kaliumhydrid bezogen auf den Liganden eingesetzt (Eintrag 4 und 8). In diesen beiden Fällen konnte ebenfalls kein Umsatz erreicht werden. Auch der Wechsel zu THF als Lösungsmittel (Einträge 3, 8 und 9), mit dem Zwanenburg *et al.* höhere Ausbeuten bei allerdings geringeren Selektivitäten erreichte,^[44] brachte keinen Erfolg. Letztlich liegt der Grund vermutlich in dem bicyclischen Grundgerüst, das durch Koordination des Kaliums die Alkoholatfunktion derart abschirmt, daß sich das Substrat nicht annähern kann. Somit haben in diesem Fall auch die unterschiedlichen Substituenten und die Position des Stereozentrums keine Auswirkung auf die Reaktion.

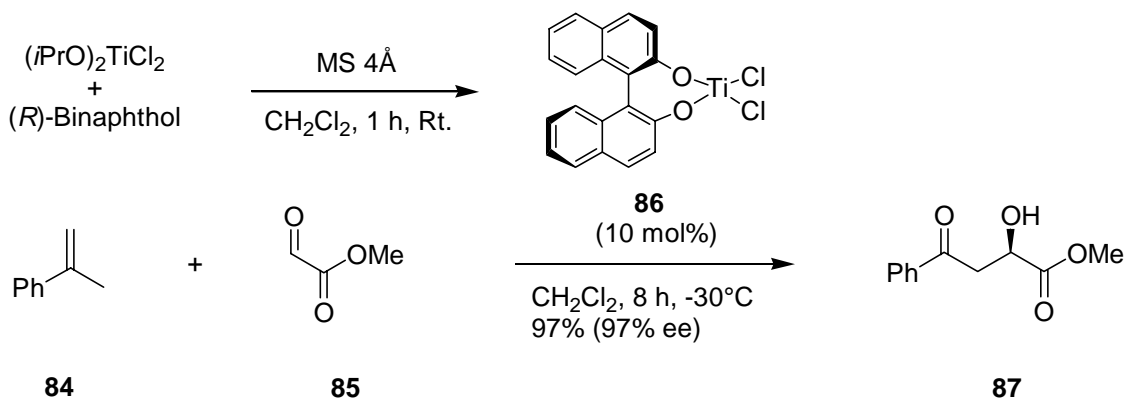
Tabelle 2: Ergebnisse der Versuche zur asymmetrischen Iminisomerisierung (Schema 29).

Eintrag	Ligand	Lösungsmittel	T [°C]	t [h]	Ausbeute [%]
1	51a	Toluol	105	12	–
2	51c	Toluol	105	12	–
3	51c	THF	66	8	–
4 ^[a]	51c	Toluol	105	12	–
5	60	Toluol	105	12	–
6	67	Toluol	105	12	–
7	73	Toluol	105	12	–
8 ^[a]	73	THF	66	8	–
9	73	THF	66	12	–
10	74	Toluol	105	12	–
11	83	THF	66	4	63 ^[b]

[a] Die Reaktion wurde mit 60 mol% KH durchgeführt. [b] Der ee-Wert wurde nicht bestimmt. Zwanenburg *et al.* erreichten in diesem Fall 7% ee.^[44]

4.1.4.2 Versuche zur asymmetrischen Titan-katalysierten Glyoxylat-En-Reaktion durch selektive Aktivierung eines racemischen Titankomplexes

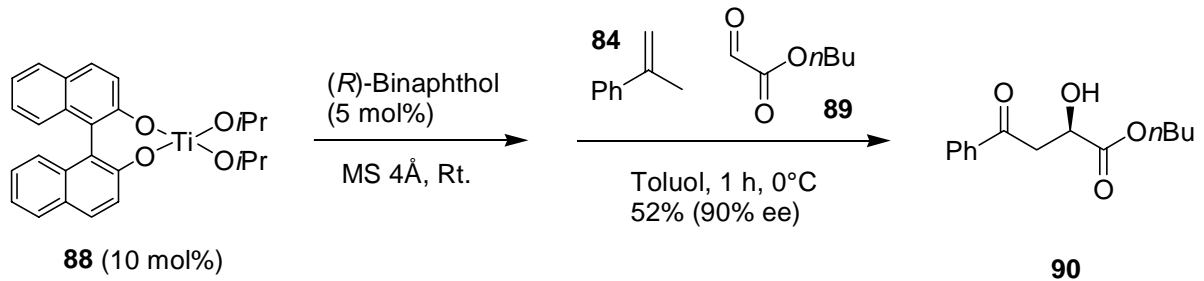
Anfang der neunziger Jahre stellten Mikami *et al.* eine Titan-katalysierte enantioselektive Glyoxylat-En-Reaktion zur Darstellung synthetisch interessanter α -Hydroxyester vor (Schema 30).^[45] Mit Hilfe des chiralen (*R*)-Binaphthol-Titan-Komplex **86**, der als Lewis-Säure das Methylglyoxylat **85** aktiviert, erreichten sie bei der Reaktion mit α -Methylstyrol **84** in sehr guten Ausbeuten ee-Werte von 97%. Für die in situ Darstellung der chiralen Lewis-Säure war der Einsatz von 4Å Molsieb essentiell, da er den Ligandenaustausch der beiden *iso*-Propylate gegen das (*R*)-Binaphthol beschleunigt. In der eigentlichen Reaktion hatte er allerdings keinen Einfluß.



Schema 30: Enantioselektive Titan-katalysierte Glyoxylat-En-Reaktion.

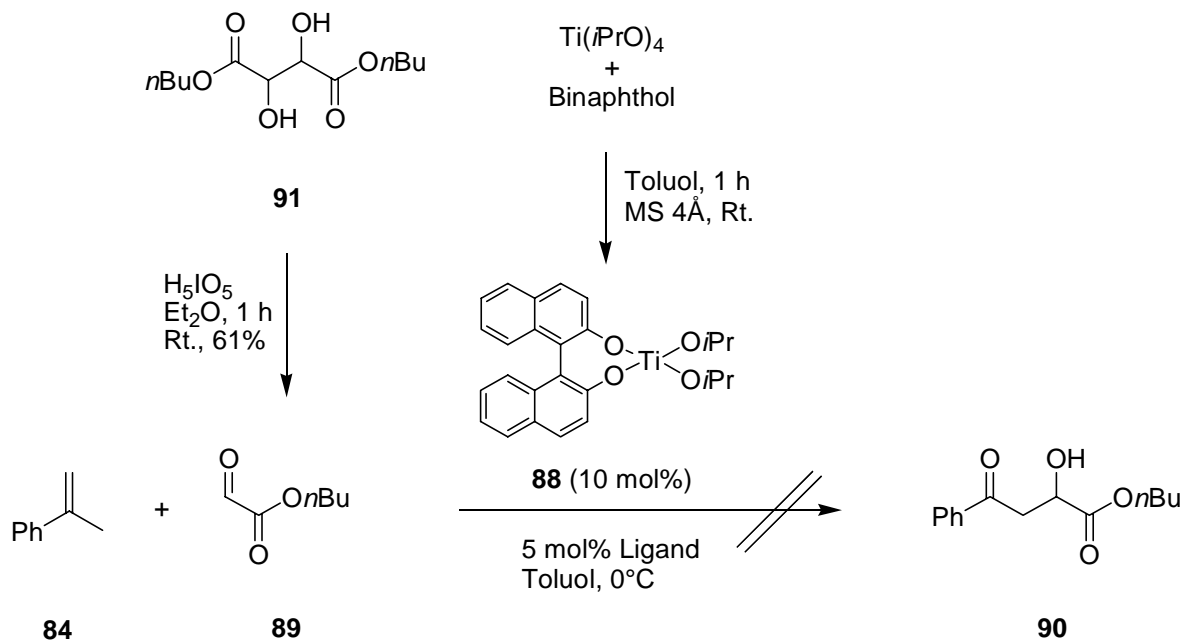
Bei diesem Reaktionstyp untersuchten Mikami *et al.* auch die Möglichkeit durch enantioselektive Aktivierung des racemischen Titan-Komplexes **88** die Selektivität zu steuern (Schema 31).^[46] Unter den angegebenen Reaktionsbedingungen beobachtete man mit dem racemischen Komplex **88** nur 6% Umsatz. Durch die Zugabe eines halben Äquivalentes (*R*)-Binaphthol als chiraalem Aktivator wurden mit einer Selektivität von 90% ee 52% Ausbeute erzielt. NMR-Studien zeigten, daß (*R*)-Binaphthol den (*R*)-Binaphthol-Titan-Komplex aktiviert. Die geringere Selektivität im Vergleich zum Katalysator **86** (Schema 30) ist mit der Hintergrundreaktion des nicht aktivierten *S*-Enantiomer des Komplexes **88** zu erklären, die das andere Isomer zu **87** liefert. Eine andere Variante war die Aktivierung des

(*R*)-Isomers vom Komplex **88**. Sowohl mit (*R*)-Binaphthol als auch mit racemischen Binaphthol wurden sehr hohe ee-Werte von 97% bzw. 95 % erzielt.



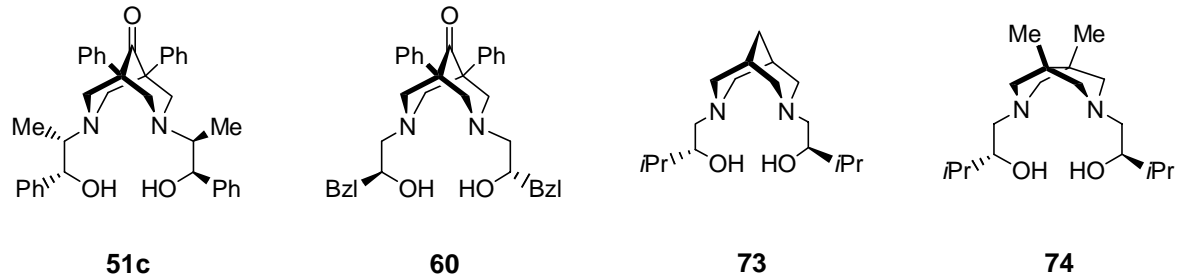
Schema 31: Asymmetrische Glyoxylat-En-Reaktion durch enantioselektive Aktivierung des racemischen Titan-Komplexes **88**.

Am obigen Beispiel sollte der Einsatz der vorhandenen C_2 -symmetrischen Aminoalkohole als chirale Aktivatoren untersucht werden (Schema 32). Das Glyoxylat **89** wurde durch Periodsäure-Spaltung des entsprechenden Weinsäureesters **91** gewonnen.^[47] Da es bei -30°C nicht lagerstabil ist, mußte es jeweils kurz vor Reaktionsbeginn destilliert werden.



Schema 32: Versuche zur enantioselektiven Aktivierung bei der Glyoxylat-En-Reaktion.

Der racemische Titan-Komplex **88** wird durch die Umsetzung racemischen Binaphthols mit Titan-tetra-*iso*-propylat generiert. Wie schon erwähnt diente das Molsieb zur Beschleunigung des Ligandenaustausches. Anschließend wurde ein halbes Äquivalent der in Schema 33 abgebildeten Liganden zugegeben. Ein Experiment, bei dem an dieser Stelle racemisches Binaphthol zugegeben wurde, diente als Referenz.



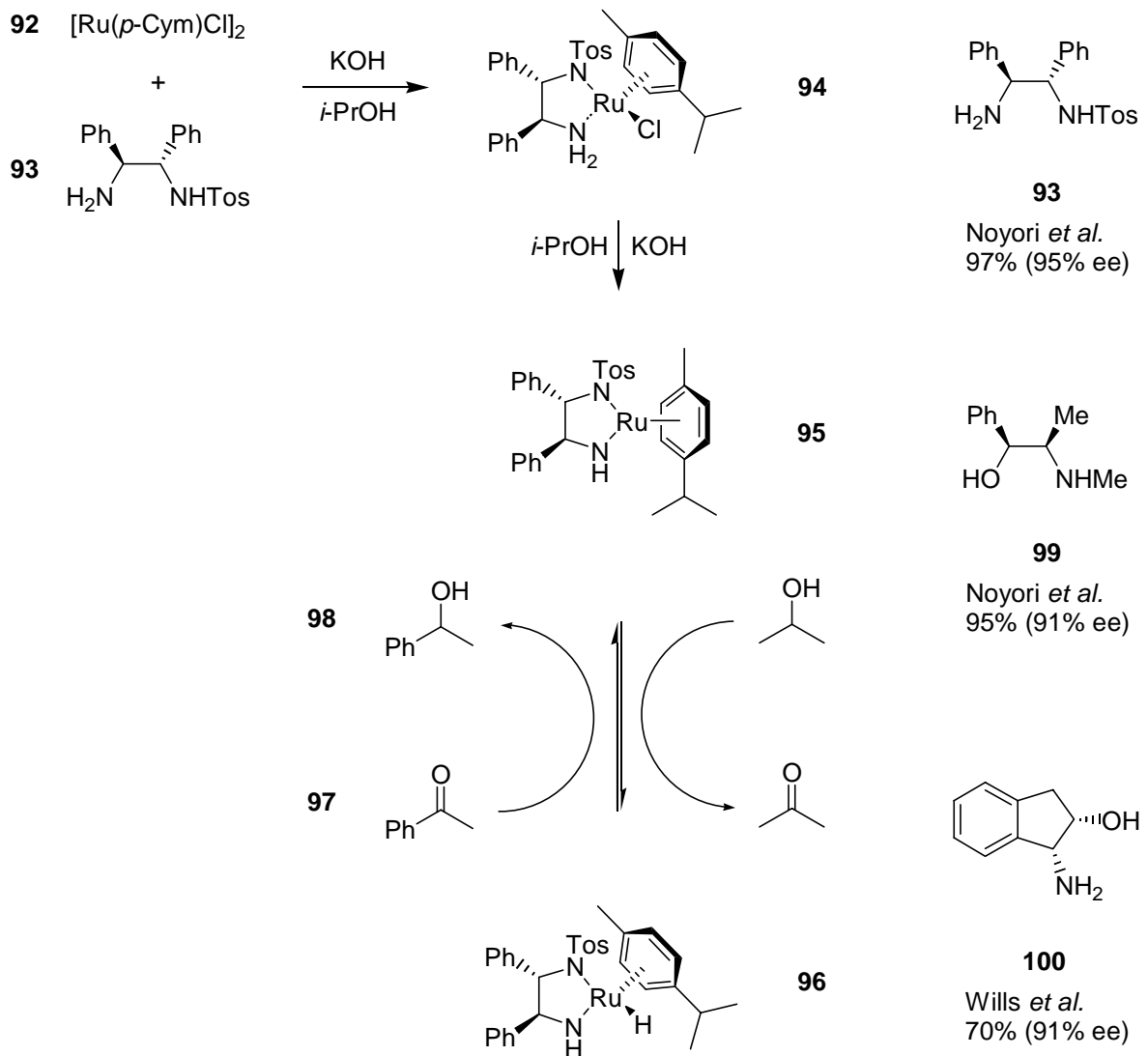
Schema 33: Bei der En-Reaktion eingesetzte Liganden.

Mit keinem der eingesetzten Aminoalkohole ließ sich die Bildung des Produktes **90** detektieren. Da keinerlei Reaktionsfortschritt zu beobachten war, bedeutet dies aber auch, daß der Komplex **88** nach Zugabe der Aminoalkohole nicht mehr vorlag, denn dieser erzielte in obiger Reaktion in einer Stunde ca. 6% Umsatz.^[46] Durch die Koordinierung wurde entweder der sterische Anspruch so groß, daß sich dem Substrat keine Annäherungsmöglichkeit mehr bot, oder die Lewis-Säure-Aktivität derart vermindert, daß eine Katalyse der Reaktion unmöglich wurde.

4.1.4.3 Versuche zur asymmetrischen Ruthenium-katalysierten Transferhydrierung

Bei der asymmetrischen Ruthenium-katalysierten Transferhydrierung handelt es sich um eine Übergangsmetall-katalysierte Variante der *Meerwein-Ponndorf-Verley*-Reduktion. Ein chiraler Übergangsmetall-Komplex fungiert als Hydrid-Überträger auf ein prochirales Keton. Als Hydrid-Donor kann entweder *iso*-Propanol, das gleichzeitig als Lösungsmittel dient, oder Triethylammoniumformiat eingesetzt werden. Neben Rhodium- und Iridium-Katalysatoren

wurden vor allem auf der Basis von Ruthenium-Verbindungen chirale Katalysatoren entwickelt.^[48] Noyori *et al.* gelang es erstmals für den Fall der Ruthenium-katalysierten Transferhydrierung sowohl die reaktive Zwischenstufe **94** als auch den eigentlichen Katalysator **95** zu isolieren (Schema 34).^[49]



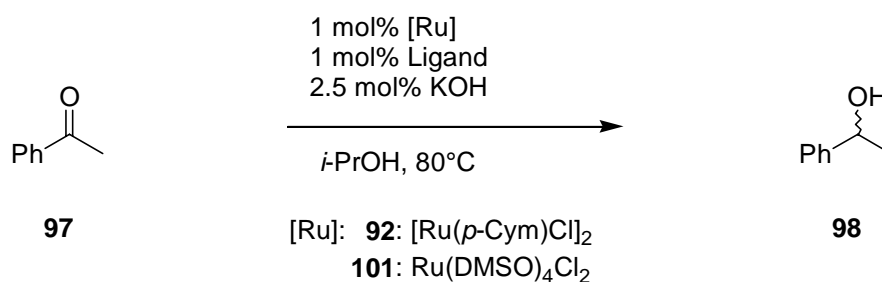
Schema 34: Mechanismus der Ruthenium-katalysierten Transferhydrierung nach Noyori *et al.* und Beispiele für in dieser Reaktion verwendete Liganden.

Unter der Einwirkung von Kaliumhydroxid erhielten sie aus dem Liganden **93** und der Ruthenium-Verbindung **92** den 18-Elektronen-Komplex **94**, aus dem durch weitere HCl-Eliminierung der eigentliche Katalysator **95**, eine 16-Elektronen-Spezies, generiert wurde.

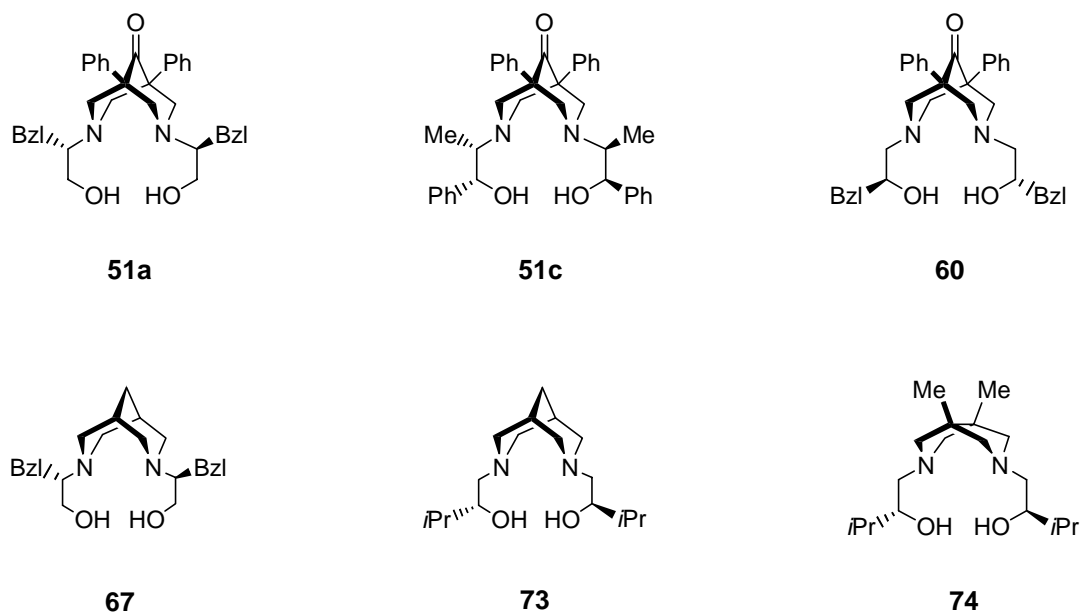
Dieser Ruthenium-Komplex zeigte eine besonders hohe Aktivität bei der Dehydrierung von *iso*-Propanol zu Aceton, woraus der 18-Elektronen-Hydrid-Komplex **96** entstand. Sowohl der Komplex **95** als auch **96** katalysierten die Reduktion von Acetophenon **97** zu 1-Phenylethanol **98**. Da der entstandene Alkohol **98** ebenfalls als Hydrid-Donor fungieren konnte, beobachtete man mit zunehmender Reaktionsdauer eine Abnahme des ee-Wertes. Noyori *et al.* konnten auch zeigen, daß die Base während der eigentlichen Katalyse keine Rolle spielt und nur zur Generierung des Katalysators **95** über die Vorstufe **94** dient. Als Substrate wurden Arylketone^[50] und auch Imine^[51] eingesetzt.

Für die Ruthenium-katalysierte Transferhydrierung wurden vor allem von Noyori *et al.* einige Liganden getestet. Die besten Ergebnisse lieferte TsDPEN **93** als Ligand.^[50,51] Aber auch mit Aminoalkoholen wie Ephedrin **99** ließen sich sehr gute Selektivitäten erzielen.^[52] Wills *et al.* setzten mit Erfolg Aminoindanol **100** als Ligand bei der Transferhydrierung ein.^[53] Alle Liganden besitzen eine NH- oder NH₂-Gruppe. Zwar weisen die bisher synthetisierten C₂-symmetrischen Aminoalkohole diese nicht auf, besitzen dafür aber eine zweite Hydroxygruppe. Hier sollte nun untersucht werden, ob dieser Umstand trotzdem eine asymmetrische Katalyse zuläßt.

Bei der Durchführung der Reaktion nach Schema 35 war auf Sauerstoff-freie Bedingungen zu achten. Neben dem meistens verwendeten Ruthenium-Komplexe **92** diente auch die von Noyori *et al.*^[54] eingesetzte Ruthenium-Verbindung **101** als Katalysator-Vorstufe, um eventuelle Abhängigkeiten der Reaktion vom Ruthenium-Vorläufer zu untersuchen. Die in Schema 36 gezeigten Aminoalkohole wurden als Liganden in der Ruthenium-katalysierten Transferhydrierung getestet. Nach einer Vorkomplexierung mit der Ruthenium-Verbindung erfolgte die Zugabe des Aktivators in Form einer 0.1M KOH-Lösung in *iso*-Propanol und der Substrat-Lösung. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 dargestellt.



Schema 35: Versuche zur asymmetrischen Ruthenium-katalysierten Transferhydrierung.



Schema 36: Bei der Ruthenium-katalysierten Transferhydrierung eingesetzte Liganden.

Tabelle 3: Ergebnisse der Versuche zur asymmetrischen Ruthenium-katalysierten Transferhydrierung.

Eintrag	Ligand	[Ru]	t [h]	Umsatz [%] ^[a]	ee [%] ^[a]
1	51a	101	7	64	–
2	51c	92	5	87	–
3	51c	101	5	77	–
4	60	101	8	81	–
5	67	101	7	82	–
6	73	92	6	93	–
7	73	101	8	91	–
8 ^[b]	73	101	8	15	–
9	74	92	8	61	–
10	74	101	9	53	–

a) Bestimmt durch GC an chiraler stationärer Phase (CS FS Cyclodex • -I/P). b) Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur durchgeführt.

Alle eingesetzten Liganden ermöglichten zwar die Katalyse der Transferhydrierung, dabei wurde aber keine Selektivität erreicht. Ohne den Zusatz eines Liganden war auch nach einem Tag nur sehr geringer Umsatz zu verzeichnen. Mit dem Einsatz eines Aminoalkohols bildete sich also ein Komplex, der nur in der Lage war die Transferhydrierung zu katalysieren. Vermutlich aus sterischen Gründen gelang die Komplexierung des Rutheniums durch die vierzähligen Liganden nicht vollständig, sondern nur teilweise durch eine Alkohol- oder Aminofunktion, was für eine Beschleunigung der Reaktion ausreichte nicht jedoch für die Stereoselektion. Dennoch lassen sich anhand der Umsätze folgende Tendenzen erkennen.

Wurde der Ruthenium-Komplex **92** als Katalysator-Vorstufe eingesetzt (Einträge 2, 6 und 9), ließen sich mit den Liganden höhere Umsätze erzielen als mit dem Komplex **101** (Einträge 3, 7 und 10). Am Vergleich der Liganden **51a** (Eintrag 1) und **67** (Eintrag 5) läßt sich erkennen, daß das Bispidin-Gerüst Vorteile gegenüber dem Bispidinon-Gerüst besitzt. Dies liegt an dem zusätzlichen sterischen Anspruch der Bispidinone bedingt durch die doppelte Phenylsubstitution. So zeigten auch die anderen Bispidinone (**51c** und **60**) geringere Ausbeuten (Einträge 3 und 4). Im Fall des Eintrages 2 liegt die höhere Ausbeute an der verwendeten Katalysatorvorstufe **92**. Ein weiterer interessanter Gesichtspunkt ist die Tatsache, daß mit den sekundären Alkoholen **60** (Eintrag 4) und **73** (Eintrag 7) höhere Umsätze erzielt wurden als mit den entsprechenden primären Alkoholen **51a** (Eintrag 1) und **67** (Eintrag 5). Aus den beiden letztgenannten Gründen wurden mit dem Aminoalkohol **73** die höchsten Umsätze erhalten. Der Versuch durch Herabsetzen der Reaktionstemperatur (Eintrag 8) Enantiomerenüberschüsse zu erreichen, schlug fehl. Bei Raumtemperatur war der Ruthenium-Komplex inaktiv.

An den Ergebnissen mit dem Liganden **74** (Eintrag 9 und 10) zeigte sich der Einfluß der Ringgröße im bicyclischen Grundgerüst. Die geringere Aktivität des Katalysators ist mit einem Herabsetzen der Koordination von **74** im Vergleich zum Aminoalkohol **73** (Eintrag 6 und 7) zu erklären.

4.1.5 Schlußfolgerung

Chirale Aminoalkohole mit einem Bispidin-Grundgerüst sind auf zwei Synthesewegen zugänglich. Dabei zeigte die konvergente Synthesestrategie einige Vorteile gegenüber der linearen. Neben der größeren Praktikabilität ist vor allem die höhere Ausbeute ausschlaggebend, so daß im weiteren Verlauf der Arbeit auf dieses Synthese-Prinzip zurückgegriffen wurde. Außerdem ist es auf diesem Wege einfacher andere Funktionalitäten einzuführen.

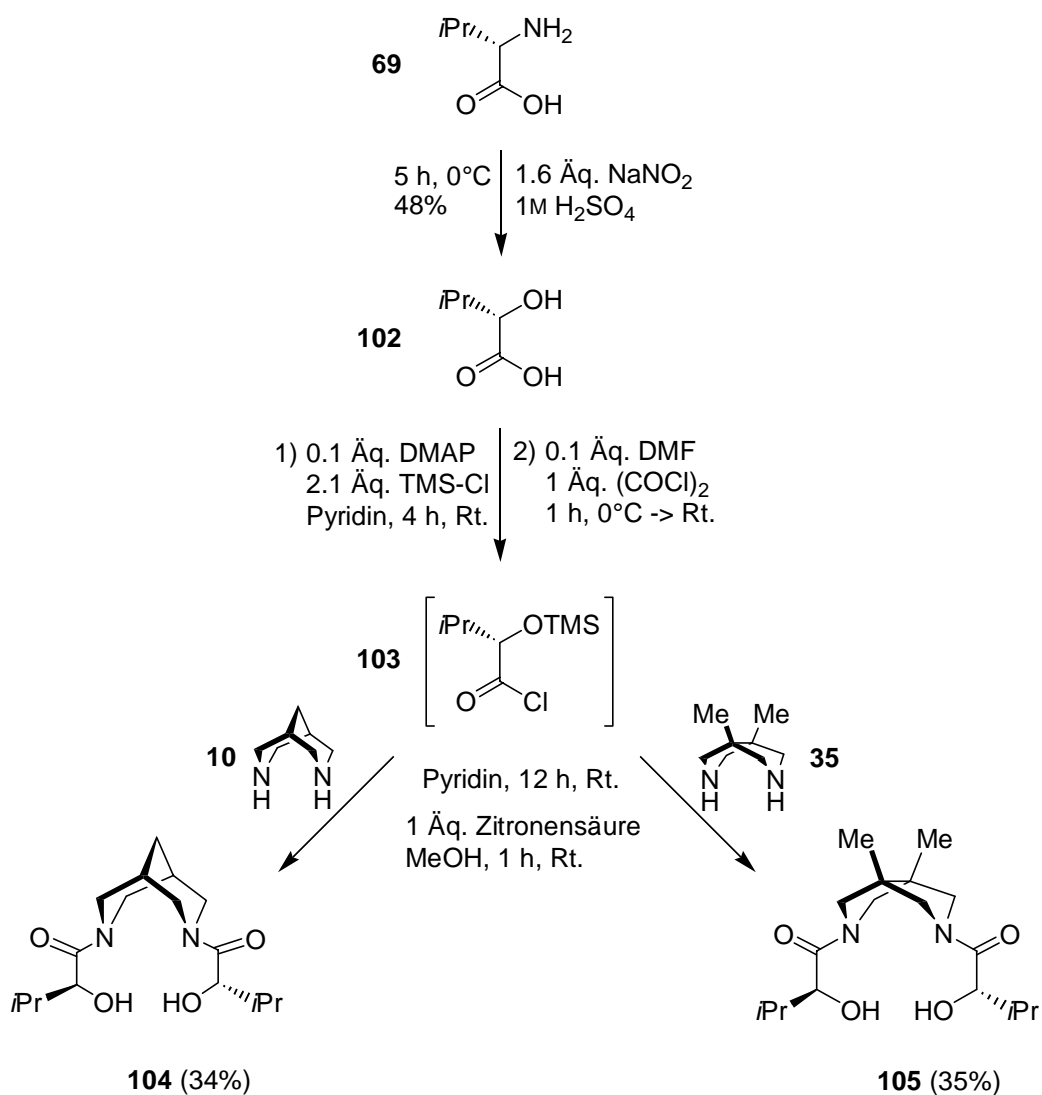
Für die mangelnde Selektivität, die mit den C_2 -symmetrischen Aminoalkohole bei den bisher betrachteten Reaktionen erzielt wurde, gibt es mehrere Gründe. Die geringe Acidität der Hydroxygruppen kann die Koordination an ein Metallion erschweren. Um die Acidität zu erhöhen, sollten daher die nachfolgend beschriebenen • -Hydroxyamid-Liganden dargestellt werden. Ein weiterer Grund liegt möglicherweise in der Aminofunktion, die im Gegensatz zu sp^2 -hybridisierten Stickstoffdonoren bei der Koordination an ein Übergangsmetall nicht über die Fähigkeit zur π -Rückbindung verfügt. Daher sollten auch Oxazoline als funktionelle Gruppe am bicyclischen Grundgerüst ins Auge gefaßt werden.

Da es sich um vierzählige Liganden handelt, besteht zum einen die Möglichkeit, daß aus sterischen Gründen keine vollständige Koordination des Metalls erfolgt, wie das Beispiel der Ruthenium-katalysierten Transferhydrierung zeigte. Zum anderen können bei vollständiger Chelatisierung auch alle Koordinationsstellen des Zentralatoms besetzt sein. Das bedeutet, daß keine Katalyse mehr möglich ist, da sich weder Substrat noch Reagenz an den Katalysator annähern können. Aus diesem Grund war die Untersuchung der in der Aufgabenstellung vorgestellten nicht symmetrischen, dreizähligen Aminoalkohole ebenfalls Ziel dieser Arbeit.

4.2 Synthese C₂-symmetrischer • -Hydroxyamid-Liganden und Versuche zur asymmetrischen Ruthenium-katalysierten Transferhydrierung

4.2.1 Synthese der C₂-symmetrischen • -Hydroxyamid-Liganden

Zur Darstellung der • -Hydroxyamid-Liganden wurde das konvergente Synthese-Prinzip angewendet (Schema 37). Die Kupplung der Diamine **10** und **35** mit dem in situ generierten Säurechlorid **103**^[55] lieferte die Amide.

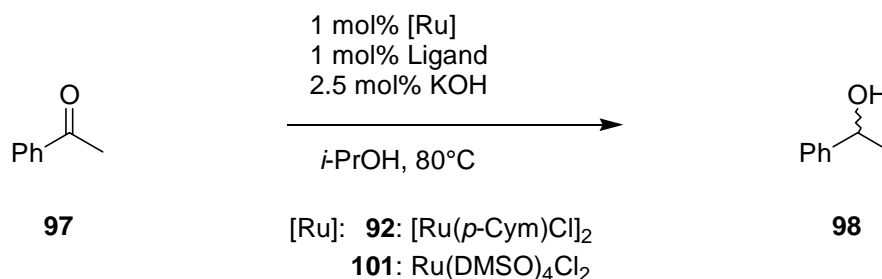


Schema 37: Konvergente Synthese der C₂-symmetrischen • -Hydroxyamide **104** und **105**.

Die benötigte α -Hydroxysäure **102** erhielt man durch Diazotierung von L-Valin **69** in 1M Schwefelsäure in moderater Ausbeute.^[56] In einem zweistufigen Prozeß wurde daraus das Säurechlorid **103** erzeugt.^[55] Zuerst mußte die Hydroxyfunktion als Silylether geschützt werden, wobei aufgrund der höheren Acidität der Carboxyfunktion gleichzeitig auch der Silylester gebildet wurde. Die anschließende Reaktion mit Oxalylchlorid in Gegenwart katalytischer Mengen DMF generierte dann das Säurechlorid **103**. Nach der Kupplung mit den beiden Diaminen **10** und **35** wurden die Silylether mit Zitronensäure gespalten. Die moderaten Ausbeuten der α -Hydroxyamide **104** und **105** sind mit dem hohen sterischen Anspruch des bicyclischen Systems zu erklären, welcher sich nach der ersten Kupplungsreaktion noch vergrößert.

4.2.2 Versuche zur asymmetrischen Ruthenium-katalysierten Transferhydrierung

Unter den analogen Bedingungen wie mit den C_2 -symmetrischen Aminoalkoholen (Abs. 4.1.4.3, Seite 30) wurden die beiden α -Hydroxyamid-Liganden **104** und **105** bei der Ruthenium-katalysierten Transferhydrierung von Acetophenon **97** untersucht (Schema 38). Dabei wurden wiederum die beiden Ruthenium-Komplexe **92** und **101** als Katalysatorvorstufe eingesetzt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 dargestellt.



Schema 38: Versuche zur asymmetrischen Ruthenium-katalysierten Transferhydrierung in Gegenwart der chiralen α -Hydroxyamiden **104** und **105**.

Tabelle 4: Ergebnisse der Versuche zur asymmetrischen Ruthenium-katalysierten Transferhydrierung.

Eintrag	Ligand	[Ru]	t [h]	Umsatz [%] ^[a]	ee [%] ^[a]
1	104	92	7	64	–
2	104	101	5	67	–
3	105	92	8	51	–
4	105	101	6	33	–

a) Bestimmt durch GC an chiraler stationärer Phase (CS FS Cyclodex • -I/P).

Leider konnten mit den •-Hydroxyamid-Liganden **104** und **105** nicht die gewünschten Effekte erzielt werden. Vielmehr scheint sich die Amid-Funktionalität negativ auf das Komplexierungsverhalten der Liganden auszuwirken, da alle erreichten Umsätze unter den mit den entsprechenden Aminoalkoholen Erzielten (Tabelle 3, Seite 31) lagen. Ansonsten waren die schon beschriebenen Tendenzen erkennbar. Mit dem Ruthenium-Komplex **92** als Katalysatorvorstufe (Eintrag 1 und 3) wurden höhere Umsätze erzielt als mit **101**. Auch bei dieser Ligandenklasse zeigte der Ligand mit einem [3.3.0]-Grundgerüst geringere Umsätze (Eintrag 3 und 4) als der Ligand mit dem Bispidingerüst.

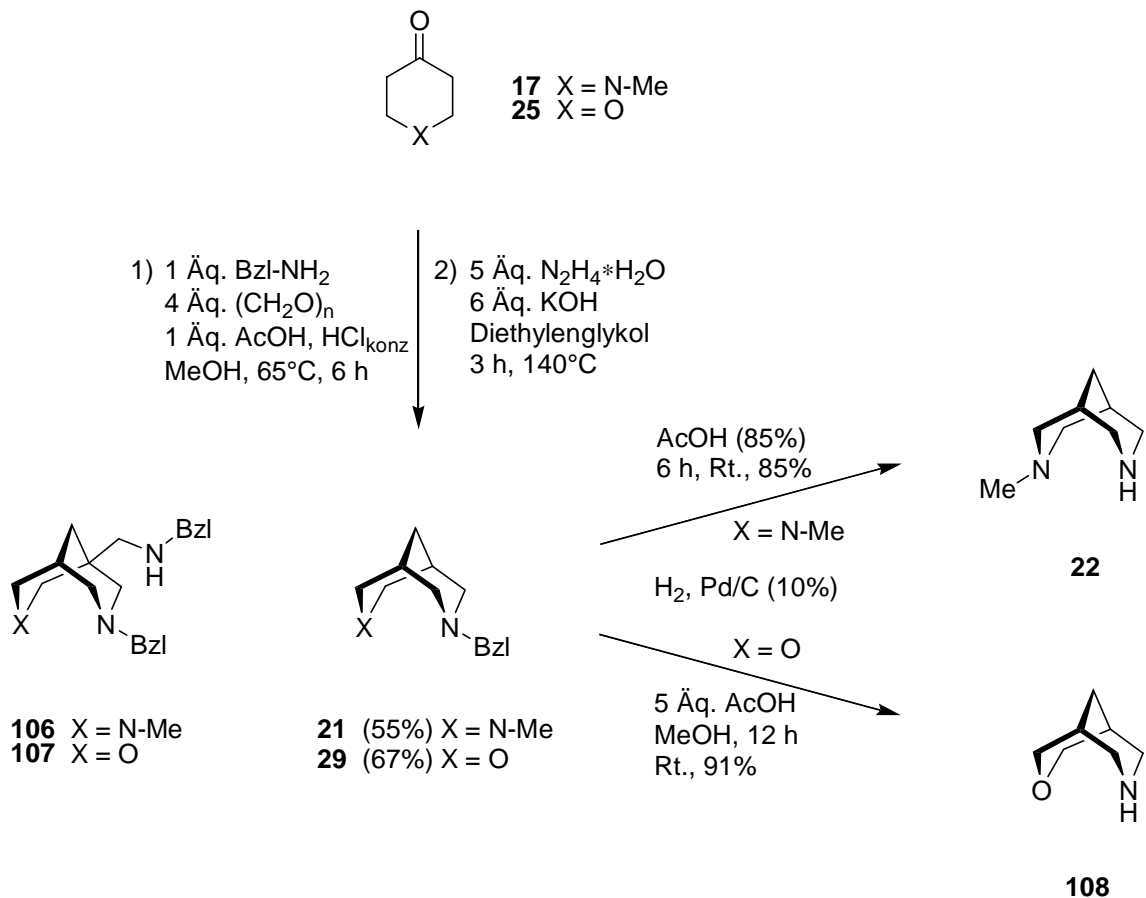
4.2.3 Schlußfolgerung

Positiv zu vermerken ist, daß es gelang das konvergente Synthese-Prinzip auf die Amidfunktion zu übertragen, die in der linearen Synthese nicht zugänglich wäre. Allerdings brachte die Einführung der Hydroxyamidfunktion nicht den gewünschten Erfolg. Zusammen mit den bisherigen Ergebnissen für die C₂-symmetrischen Aminoalkohole bleibt festzuhalten, daß mit den vierzähligen Liganden keine asymmetrische Katalyse möglich war. Deshalb sollten in der nächsten Entwicklungsphase die nicht symmetrischen, dreizähligen Liganden untersucht werden.

4.3 Synthese und Anwendungen chiraler dreizähliger Aminoalkohole mit [3.3.1]-bicyclischem Grundgerüst

4.3.1 Konvergente Synthese der chiralen dreizähligen Aminoalkohole

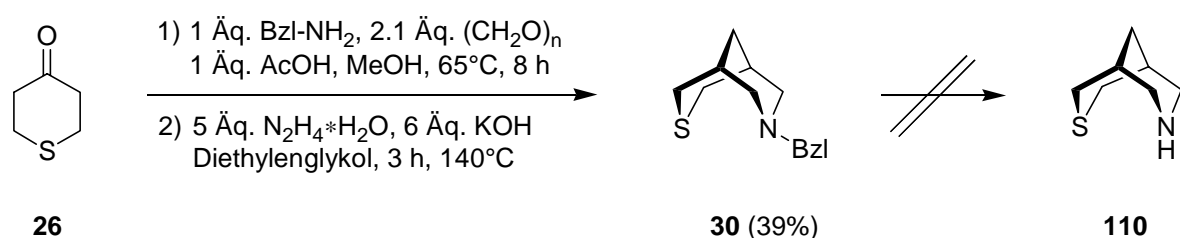
Die Vorgehensweise bei der Darstellung der dreizähligen Aminoalkohole war analog zu der in Kapitel 4.1.3 beschriebenen konvergenten Syntheseroute für die C_2 -symmetrischen Aminoalkohole. In Anlehnung an die von Smissman *et al.* entwickelte Methode zur Darstellung des Bispidins **10**^[23] und des *N*-Methylbispidins **22**^[24] wurden die beiden Bicyclen **22** und **108** synthetisiert (Schema 39). Das Oxobispidin **108** war bislang unbekannt. Um eine höhere Effizienz zu erreichen, wurde dabei die Synthese in ihrer Durchführung und dem Ablauf modifiziert.



Schema 39: Synthese von *N*-Methylbispidin **22** und Oxobispidin **108**.

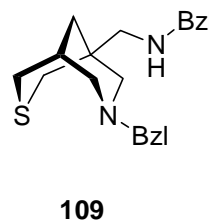
Auch bei diesen Synthesen wurden die Edukte der *Mannich*-Reaktion **17** bzw. **25** und Benzylamin langsam zur Paraformaldehyd-Suspension zugegeben. Anschließend erfolgte lediglich eine Isolierung der Rohprodukte, die dann in der *Wolff-Kishner*-Reduktion zu den Bispidinen **21** und **29** umgesetzt wurden. Diese ließen sich auf dieser Stufe problemlos durch Destillation von den Nebenprodukten der *Mannich*-Reaktion **106** und **107** trennen. Dabei fiel der Anteil von **107** wesentlich geringer aus als der von **106**, worin auch der Grund für die höhere Ausbeute des *N*-Benzylloxobispidins **29** lag. Die abschließende Palladium-katalysierte hydrogenolytische Debenzylierung lieferte die beiden Bicyclen in guten Gesamtausbeuten von 47% für das *N*-Methylbispidin **22** und 61% für das Oxobispidin **108**. Der Einsatz von Essigsäure bei der Debenzylierung hatte die Funktion die Aminofunktionen während der Reaktion zu maskieren. Während hier bei der Debenzylierung zum Oxobispidin **108** fünf Äquivalente Essigsäure ausreichten, mußte die Abspaltung der Benzylschutzgruppe vom Bispidin **21** in 85%-iger wäßriger Essigsäure durchgeführt werden. Unter den erst genannten Bedingungen konnte nur geringer Reaktionsfortschritt beobachtet werden.

Die Versuche zur Synthese des Thiobispidins **110** sind in Schema 40 dargestellt. Dabei wurden die oben beschriebenen Modifikationen auch auf die Darstellung des *N*-Benzylthiobispidins **30** übertragen (Schema 40). Dessenungeachtet war in diesem Fall die Bildung des Nebenproduktes **109** der *Mannich*-Reaktion in erheblichem Umfang zu beobachten, was der Grund für die nur moderate Ausbeute von 39% war.



Debenzylierungsversuche:

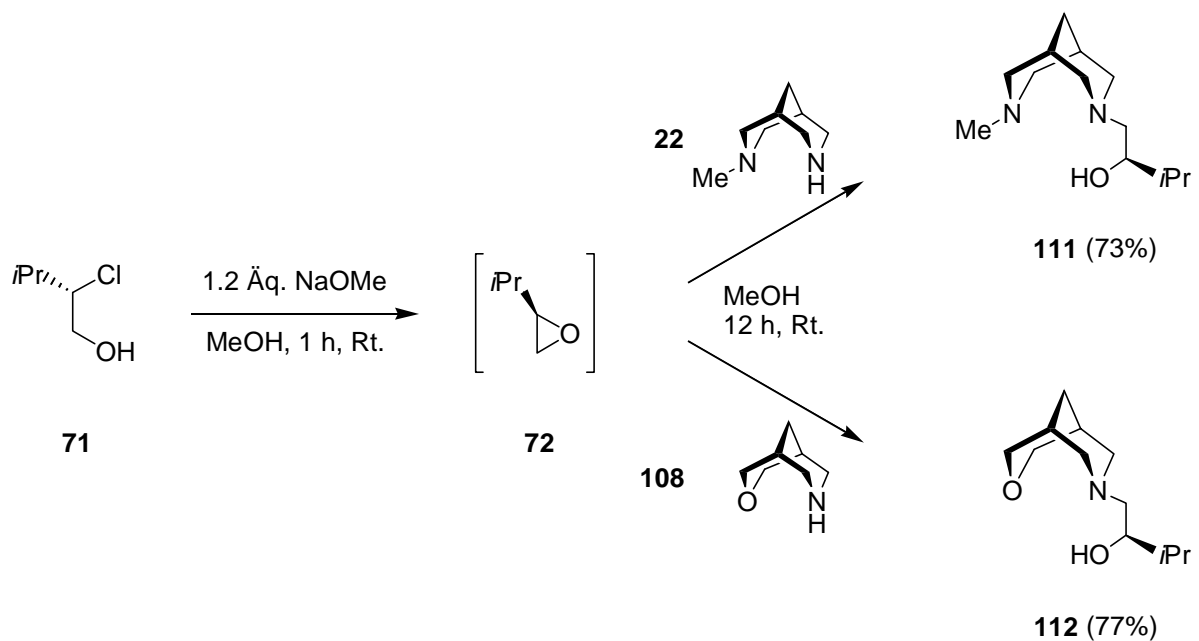
- A) H₂, Pd/C(10%), AcOH (85%), 12 h, Rt.
- B) 2.2 Äq. Na, NH₃, 2 h, -78°C
- C) 1) 1-Chlorethylchloroformiat, ClCH₂CH₂Cl, 3 h, Δ
- 2) MeOH, 5 h, Δ



Schema 40: Versuche zur Synthese des Thiobispidins **110**.

Mit keiner der angegebenen Methoden konnte die Debenzylierung zum Thiobispidin **110** erreicht werden. Bei jedem der Versuche wurde das Edukt reisoliert. Für das Scheitern der Palladium-katalysierten hydrogenolytischen Debenzylierung (Versuch A) war vermutlich die Thioetherfunktion verantwortlich, die als Katalysatorgift wirken kann. Erstaunlicherweise konnte auch mit Natrium in Ammoniak (Versuch B) keine Reaktion erreicht werden. Die Umsetzung von *N*-Benzylthiobispidin **30** mit 1-Chlorethylchloroformiat (Versuch C) sollte zunächst die entsprechende Ammoniumverbindung erzeugen, aus der die Debenzylierung durch Verkochen in Methanol erfolgt.^[57] Sterische Gründen verhinderten in diesem Fall die Quarternisierung. An dieser Stelle wurde auf weitere Versuche verzichtet.

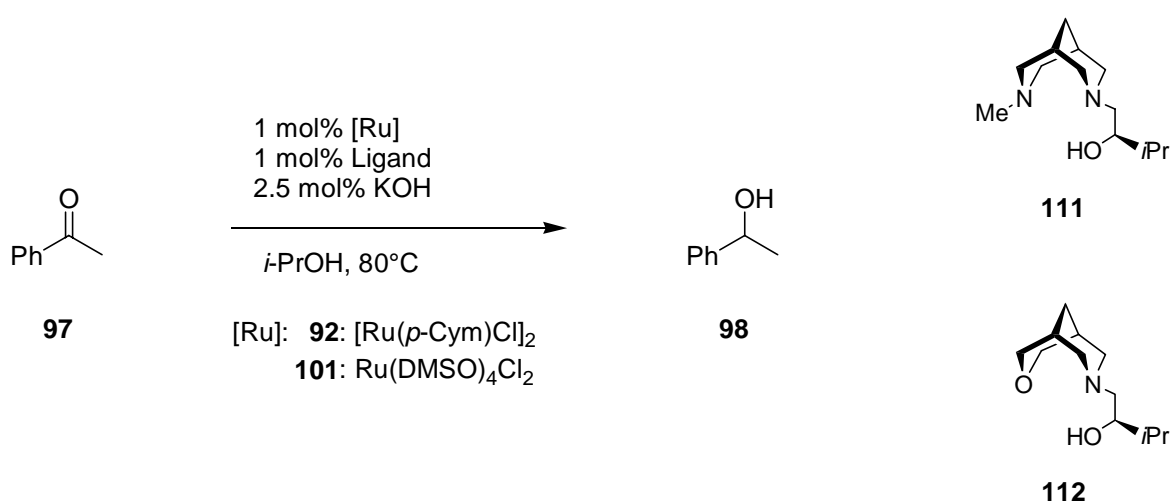
In völliger Analogie zur Darstellung der C₂-symmetrischen Aminoalkohole nach dem konvergenten Syntheseprinzip führte die Umsetzung der Bispidine **22** und **108** mit dem in situ erzeugten chiralen Epoxid **72** in guten Ausbeuten zu den gewünschten dreizähligen Aminoalkoholen **111** und **112** (Schema 41). Der Aminoalkohol **111** fiel dabei durch seine ausgesprochen hohe Polarität auf, die eine Isolierung sehr schwierig gestaltete. So gelang die Chromatographie an Kieselgel erst durch Zusatz von Wasser zu einem sehr polaren organischen Laufmittelgemisch. Andere Adsorbentien wie Aluminiumoxid oder RP-Kieselgel wurden ohne Erfolg eingesetzt.



Schema 41: Konvergente Synthese der dreizähligen Aminoalkohole **111** und **112**.

4.3.2 Asymmetrische Ruthenium-katalysierte Transferhydrierung

Die Ruthenium-katalysierte Transferhydrierung von Acetophenon **97** (Schema 42) diente als erste Vergleichsmöglichkeit zwischen den dreizähligen Aminoalkoholen **111** bzw. **112** und den C₂-symmetrischen Aminoalkoholen (siehe Kap. 4.1.4.3), wobei die Reaktionen unter identischen Bedingungen durchgeführt wurden. In Tabelle 5 sind die Ergebnisse der Transferhydrierung mit den dreizähligen Liganden dargestellt.



Schema 42: Asymmetrische Ruthenium-katalysierte Transferhydrierung von Acetophenon **97**.

Der Einsatz beider dreizähliger Aminoalkohole ermöglichte eine Katalyse der Reaktion. Wie schon bei den bisherigen Ergebnissen lagen die erzielten Umsätze mit der Katalysatorvorstufe **92** (Eintrag 3 und 7) höher als mit dem Komplex **101** (Eintrag 6 und 8). Allerdings ließen sich nur mit dem Aminoalkohol **111** Enantiomerenüberschüsse erzielen (Einträge 1-6). Vermutlich ist die koordinative Bindung der Etherfunktion des Liganden **112** an das Ruthenium labiler als die der Aminomethylgruppe des Liganden **111**, so daß keine stereoselektive Hydridübertragung auf das Substrat möglich war (Eintrag 7 und 8).

Weiterhin zeigte sich eine deutliche Abhängigkeit der mit dem Aminoalkohol **111** erreichten ee-Werte von der eingesetzten Katalysatorvorstufe, sowie von der Reaktionszeit. Die niedrigeren Enantiomerenüberschüsse im Fall des Ruthenium-Komplexes **92** (Eintrag 1-3) liegen zum einen an der höheren Reaktivität des resultierenden Ruthenium-Katalysators. Zum

anderen behindert vermutlich der sterisch anspruchsvollere *p*-Cymol-Ligand die Koordination des Aminoalkohols **111**. Die Abnahme der ee-Werte mit zunehmender Reaktionsdauer ist mit der Reversibilität der Transferhydrierung zu erklären.^[49]

Tabelle 5: Ergebnisse der asymmetrischen Ruthenium-katalysierten Transferhydrierung von Acetophenon **97**.

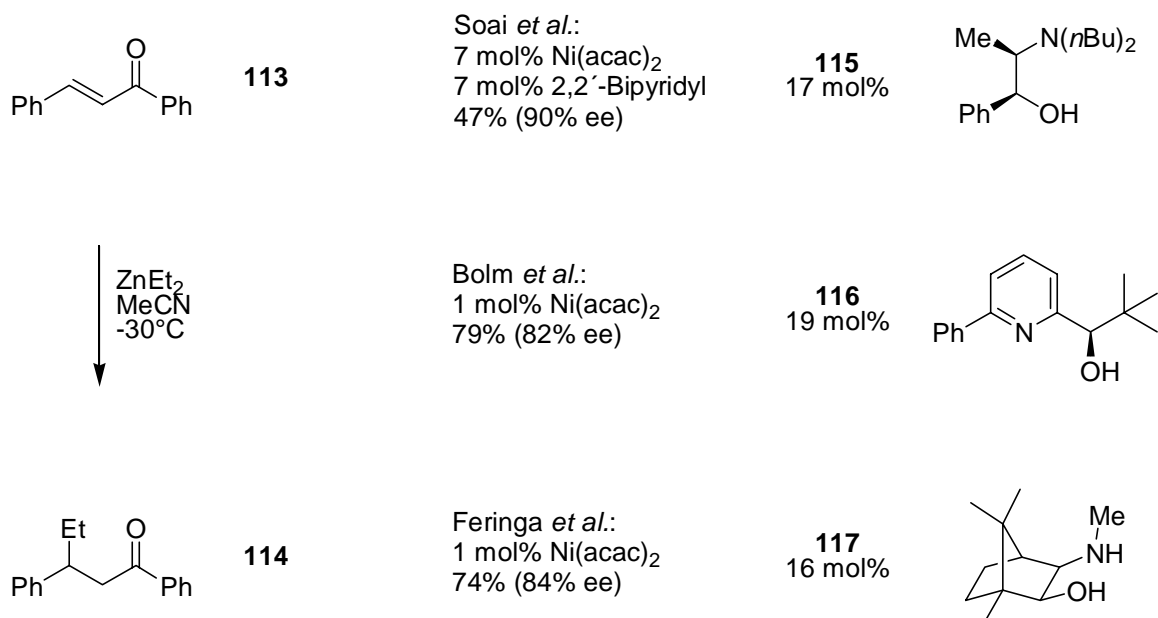
Eintrag	Ligand	[Ru]	t [h]	Umsatz [%] ^[a]	ee [%] ^[a,b]
1	111	92	1	56	9
2	111	92	3	79	8
3	111	92	5	90	7
4	111	101	1	44	29
5	111	101	3	49	28
6	111	101	5	54	26
7	112	92	5	89	–
8	112	101	5	43	–

a) Bestimmt durch GC an chiraler stationärer Phase (CS FS Cyclodex • -I/P). b) Bei der Transferhydrierung mit dem Aminoalkohol **111** wurde das *R*-Enantiomer von **98** im Überschuß gebildet.

Die Vermutung, daß mit dem Übergang vom vierzähligen C₂-symmetrischen Aminoalkohol **73** auf den entsprechenden dreizähligen Liganden **111** die Komplexbildung erleichtert wird, wurde mit den Resultaten des Aminoalkohols **111** bestätigt. Das Fehlen einer Koordinationsstelle und der damit verbundene geringere sterische Anspruch des Liganden **111** ermöglichte die Bildung eines stereodifferenzierenden Ruthenium-Komplexes. Die Aussagekraft dieser Beobachtung sollte mit einer weiteren Modell-Reaktion untersucht werden.

4.3.3 Asymmetrische Nickel-katalysierte konjugierte Addition von Diethylzink an Chalcon

Die enantioselektive Addition von Organozinkreagenzien an α,β -ungesättigte Ketone fand in den letzten Jahren große Beachtung, da sich mit ihr ein Weg zu interessanten chiralen β -substituierten Ketonen eröffnete. Eine Variante war die enantioselektive Addition von Dialkylzinkreagenzien an acyclische Enone mit Hilfe eines chiralen Nickel-Katalysators, der in situ aus Nickel-(II)-acetylacetonat und einem chiralen Liganden generiert wurde. Vielfach kamen hier chirale Aminoalkohole zum Einsatz (Schema 43).



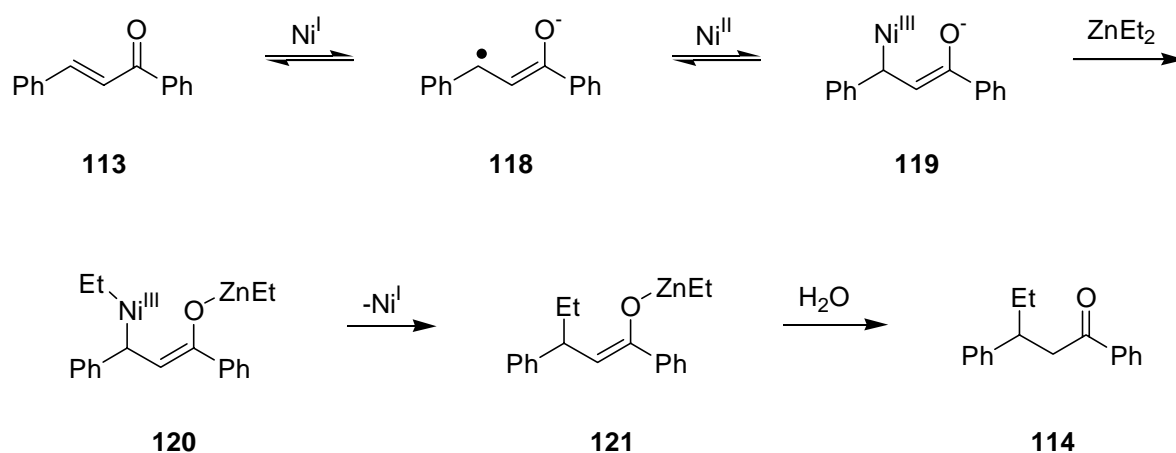
Schema 43: Reaktionsbedingungen und ausgewählte Beispiele für Liganden bei der asymmetrischen Nickel-katalysierten konjugierten Addition von Diethylzink.

Mit dem dibutylierten Norephedrin **115** gelang es Soai *et al.* erstmals, bei der Addition von Diethylzink an Chalcon **113** hohe Enantiomerenüberschüsse zu erzielen.^[58] Sie konnten dabei zwei Abhängigkeiten beobachten. Die Verwendung von Acetonitril als Lösungsmittel war essentiell, Reaktionen in Toluol lieferten drastisch verringerte Selektivitäten.^[59] Ebenso war die Anwesenheit eines Äquivalentes des achiralen 2,2'-Bipyridyls erforderlich.

Bolm *et al.* setzten chiral substituierte Pyridin-Liganden wie **116** ein.^[60] Auch sie konnten zeigen, daß nur der Einsatz von Acetonitril als Lösungsmittel hohe Enantioselektivitäten ermöglichte. Ferner beobachteten sie bei Verwendung substöchiometrischer Mengen des chiralen Liganden und katalytischer Mengen der Nickelverbindung die höchsten ee-Werte. Bei dem Versuch cyclische Substrate einzusetzen, ließ sich keine Selektivität erreichen.

Verschiedene von Campher abgeleitete Liganden, wie der Aminoalkohol **117**, wurden von Feringa *et al.* als Liganden bei Nickel-katalysierten konjugierten Addition von Diethylzink an Enone getestet.^[61,62] Ihre Ergebnisse^[61] untermauerten die bisherigen Beobachtungen. Auch sie erhielten mit substöchiometrischen Mengen des chiralen Aminoalkohols und katalytischen Mengen an Nickel-(II)-acetylacetonat die größten Enantiomerenüberschüsse. Desweiteren testeten sie verschiedene Lösungsmittel mit dem Ergebnis, daß nur mit Nitrilen hohe ee-Werte möglich waren. So ließen sich mit Propionitril und Butyronitril als Lösungsmittel unter den gleichen Reaktionsbedingungen sogar noch höhere Selektivitäten erzielen als mit Acetonitril. Der Übergang zu cyclischen Enonen als Substrate war gleichbedeutend mit dem Verlust der Selektivität.^[62]

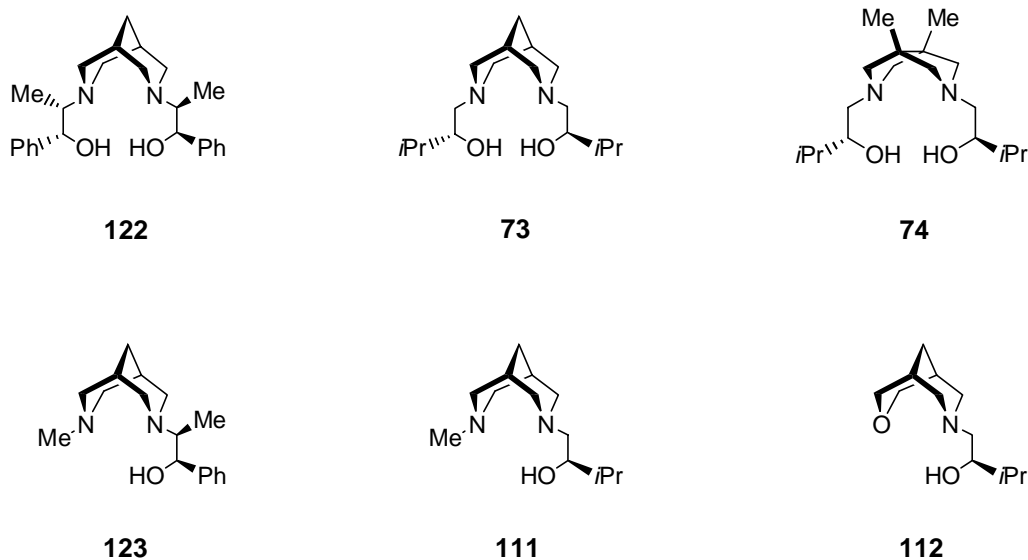
Bolm *et al.* schlugen für die Nickel-katalysierte konjugierte Addition von Diethylzink an Enone den in Schema 44 skizzierten Mechanismus vor.^[60] Bei ihren Annahmen bezogen sie sich auf die Untersuchungsergebnisse der Nickel-katalysierten konjugierten Addition von Alkenylzirkoniumreagenzien an Enone von Schwartz *et al.*^[63]



Schema 44: Von Bolm *et al.* postulierter Mechanismus der Nickel-katalysierten konjugierten Addition von Diethylzink an Enone.

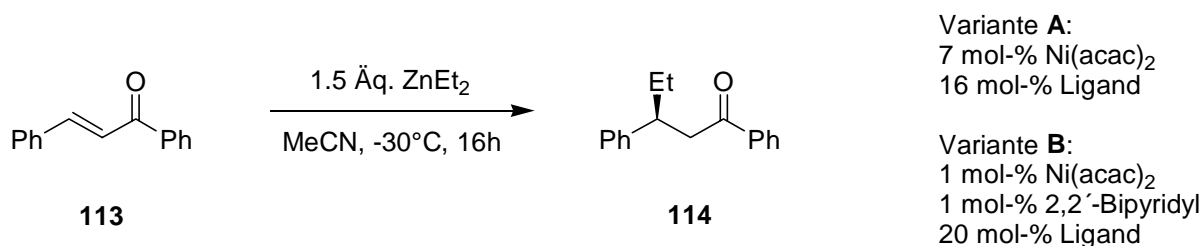
Durch die Reaktion mit Diethylzink wird eine katalytisch aktive Nickel-(I)-Spezies generiert, die durch einen Elektronentransfer auf das Substrat **113** das Ketylradikal **118** erzeugt. Dieses kann nun mit der daraus entstandenen Nickel-(II)-Verbindung zum Intermediat **119** reagieren. Eine Transmetallierung mit Diethylzink liefert das Nickel-(III)-Intermediat **120**, aus dem durch reduktive Eliminierung das Zinkenolat **121** entsteht. Die Hydrolyse liefert das Produkt **114**. Bei diesem Mechanismus erfolgt die Stereoselektion mit der Bildung der Zwischenstufe **120** und der anschließenden reduktiven Eliminierung zum Produktenolat **121**.

Die erzielten Erfolge mit den Aminoalkoholen **115-117** waren der Anlaß, die in Schema 45 gezeigten Liganden in dieser Reaktion zu testen. Besonderes Augenmerk sollte wiederum auf den Vergleich der C₂-symmetrischen Aminoalkohole **122**, **73** und **74** mit den dreizähligen Liganden **123**, **111** und **112** gelegt werden. Die beiden Norephedrin-Derivate **122** und **123** wurden von O. Huttenloch entwickelt.^[64]



Schema 45: Bei der Nickel-katalysierten konjugierten Addition getestete Liganden.

Unter den in Schema 46 angegebenen Bedingungen, die sich an den Arbeiten von Feringa *et al.* orientierten,^[61,62] wurde der Einsatz der Aminoalkohole bei der Nickel-katalysierten konjugierten Addition von Diethylzink an Chalcon **113** untersucht. Die Vorkomplexierung der Nickelverbindung mit dem chiralen Liganden erfolgte durch einstündiges Erhitzen unter Rückfluß. Nach Zugabe des Chalcons **113** und Kühlen auf die Reaktionstemperatur wurde das Reagenz zugegeben. In Tabelle 6 sind die Ergebnisse zusammengefaßt.



Schema 46: Asymmetrische Nickel-katalysierte konjugierte Addition von Diethylzink an Chalcon **113** in Gegenwart chiraler Aminoalkohole.

Tabelle 6: Ergebnisse der asymmetrischen Nickel-katalysierten konjugierten Addition von Diethylzink an Chalcon **113** in Gegenwart chiraler Aminoalkohole.

Eintrag	Ligand	Variante	Ausbeute [%]	ee [%] ^[a,b]
1	111	A	69	53
2	111	A	33	45 ^[c]
3	111	B	76	70
4	111	B	24	50 ^[d]
5	111	B	15	55 ^[c]
6	112	A	96	58
7	112	B	93	68
8	123	A	92	79
9	123	B	86	85
10	73	A	95	0
11	74	A	89	0
12	122	A	96	0

a) Bestimmt durch HPLC an chiraler stationärer Phase (DAICEL Chiracel OD). b) In allen Reaktionen mit Enantiomerenüberschuß wurde das *S*-Enantiomer von **114** bevorzugt gebildet. c) Die Reaktionen wurden bei –50°C durchgeführt. d) Es wurde kein 2,2'-Bipyridyl als Coligand eingesetzt.

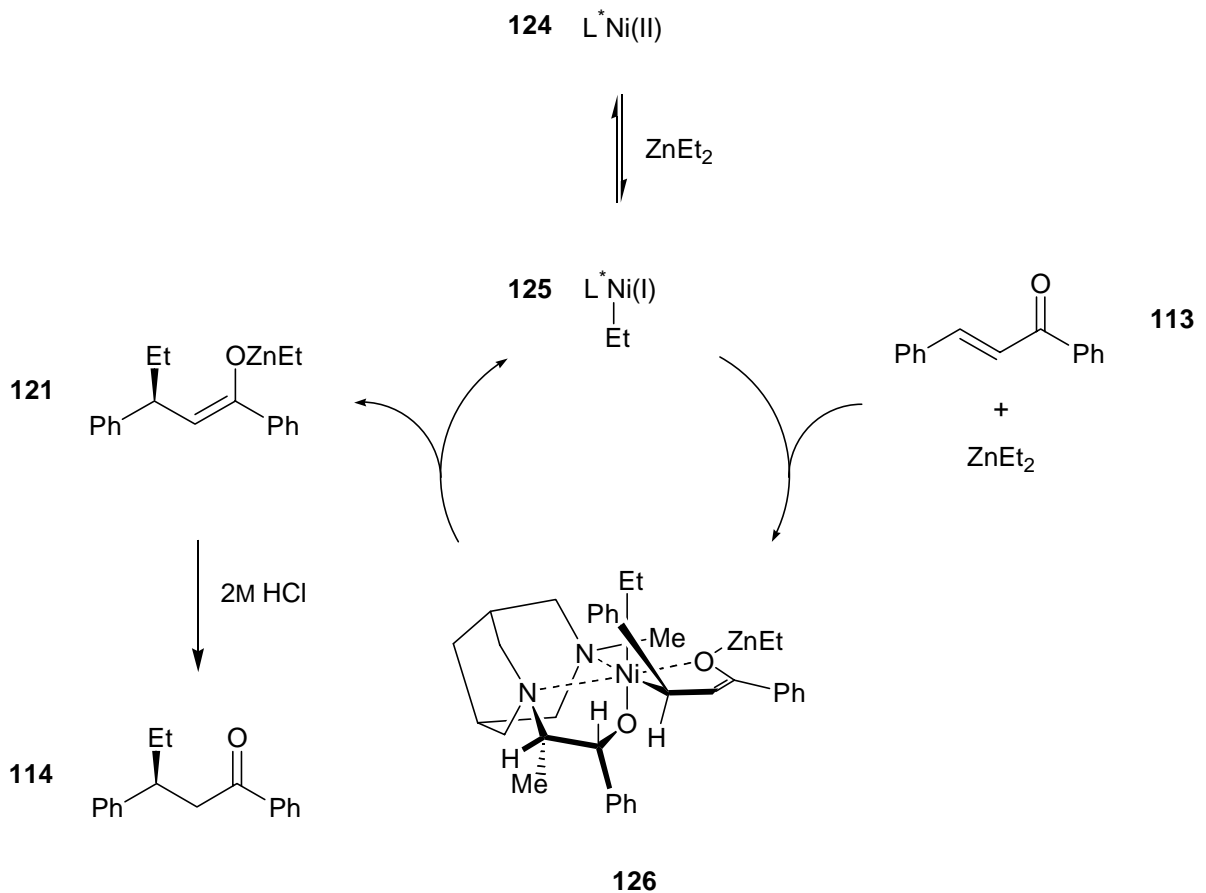
Noch viel deutlicher als bei der Ruthenium-katalysierten Transferhydrierung fielen hier die Unterschiede zwischen den vierzähligen Liganden **73**, **74** und **122** und den dreizähligen Liganden **111**, **112** und **123** aus. Während mit letzt genannten bei guten bis sehr guten Ausbeuten moderate bis gute Selektivitäten zu verzeichnen waren (Eintrag 1–9), ließen sich mit den C₂-symmetrischen Liganden **73**, **74** und **122** lediglich hohe Ausbeuten erzielen (Eintrag 10–12). Wiederum waren die vierzähligen Aminoalkohole nicht in der Lage, mit dem Metall einen Komplex zu bilden, der die Selektivität der Reaktion beeinflussen konnte.

Bei der Verwendung der dreizähligen Aminoalkohole **111**, **112** und **123** waren die unter den Bedingungen der Variante A erzielten ee-Werte (Eintrag 1,6 und 8) geringer als mit der Variante B Erreichten (Eintrag 3, 7 und 9). Versuche, durch eine Erniedrigung der Reaktionstemperatur die Selektivität zu erhöhen, schlugen bei beiden Varianten fehl (Eintrag 2 und 5). Daß die Verlangsamung der Reaktion einher ging mit niedrigerer Selektivität und Ausbeute, deckt sich mit den Beobachtung von Bolm *et al.*^[60] Sie vermuteten mit fortschreitender Reaktionsdauer die Bildung katalytisch aktiver Nickel-Komplexe außerhalb des in Schema 44 beschriebenen Katalysezyclus, wodurch die ee-Werte sanken. Am Beispiel des Liganden **111** konnte ferner gezeigt werden, daß bei der Variante B ohne das 2,2'-Bipyridyl als Coligand Selektivität und Ausbeute stark absinken (Eintrag 4). Dies kann damit erklärt werden, daß sich aufgrund des großen Ligandenüberschusses katalytisch inaktive Ni/Ligand-Komplexe bildeten, was durch den Einsatz des besser chelatisierenden 2,2'-Bipyridyl verhindert werden kann.

Eine Betrachtung der Ergebnisse mit den drei dreizähligen Liganden zeigt, daß sowohl das bicyclische Grundgerüst als auch der chirale Substituent am Stickstoff die Additionsreaktion beeinflussen. Zum einen zeigt der Vergleich der Liganden **111** (Eintrag 1 und 3) und **112** (Eintrag 6 und 7), daß sich die geringere sterische Hinderung der Etherfunktion des Liganden **112** günstig auf die Ausbeute auswirkt. Während unter den Bedingungen der Variante B die erreichten ee-Werte nahezu gleich sind (Eintrag 3 und 7), konnte mit dem Aminoalkohol **112** unter den Bedingungen der Variante A sogar eine höhere Selektivität erzielt werden (Eintrag 6 versus 1).

Mit dem von Norephedrin abgeleiteten Aminoalkohol **123**^[64] wurden bei sehr guten Ausbeuten die höchsten Enantiomerenüberschüsse erreicht (Eintrag 8 und 9). Das zusätzliche Stereozentrum in der Seitenkette bewirkt also eine größere Stereodifferenzierung bei der Übertragung eines Ethylrestes auf das Substrat.

Die Additionsreaktionen in Gegenwart der dreizähligen Liganden **111**, **112** und **123** ergaben immer das *S*-Enantiomer des Produktes **114**. Dies lässt sich auf der Basis der von Bolm *et al.*^[60] gemachten Annahmen für die Nickel-katalysierte konjugierte Addition von Diethylzink mit dem in Schema 47 gezeigten Mechanismus am Beispiel des Liganden **123** erklären.

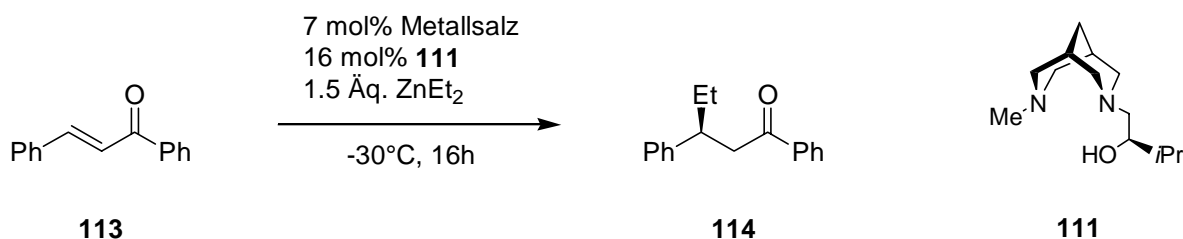


Schema 47: Möglicher Mechanismus der Nickel-katalysierten konjugierten Addition von Diethylzink an Chalcon **113**.

Aus der Reaktion von Diethylzink mit dem Ni(II)-Komplex **124** entsteht die katalytisch aktive Ni(I)-Spezies **125**. Nach einer Elektronentransferreaktion mit Chalcon **113** und einer Transmetallierung mit Diethylzink bildet sich der Ni(III)-Enolat-Komplex **126**, aus dem durch reduktive Eliminierung das Produktenolat **121** sowie die katalytisch aktive Ni(I)-Spezies **125** freigesetzt werden. Mit dem postulierten Intermediat **126** lässt sich die beobachtete Favorisierung des *S*-Enantiomers bei der konjugierten Addition an Chalcon **113** anschaulich

begründen. In der vorliegenden räumlichen Anordnung sind die sterischen Wechselwirkungen zwischen den Substituenten der Bispidinseitenkette und der β -Phenylgruppe des Enolates minimiert, wodurch die Übertragungsrichtung des Ethylrestes vom Nickel auf das Enolat vorgegeben wurde. Die Annahme, daß der Katalysezyklus über den Ni(III)-Enolat-Komplex **126** verläuft, wäre auch eine Erklärung, warum mit den C_2 -symmetrischen Aminoalkoholen **73**, **74** und **122** nur racemisches Produkt gebildet wurde. Die Bildung eines derartigen Komplexes ist vermutlich nicht möglich, da anstelle des Enolates die zweite Aminoalkohol-Einheit an das Nickel koordiniert.

In weiterführenden Studien sollte geklärt werden, inwieweit andere Übergangsmetalle sich als Katalysatoren für die konjugierten Addition von Diethylzink an Chalcon in Gegenwart des chiralen Liganden **111** eignen und welchen Einfluß das Lösungsmittel auf die Reaktion hat (Schema 48). Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in Tabelle 7 aufgelistet.



Schema 48: Untersuchungen zu den Einflüssen unterschiedlicher Metallverbindungen und Lösungsmittel bei der asymmetrischen konjugierten Addition von Diethylzink an Chalcon **113**.

Feringa *et al.* testeten auch $\text{Co}(\text{acac})_2$ ^[65] und ZnCl_2 ^[66] als Katalysatoren bei der konjugierten Addition von Diethylzink an Enone. Dabei erhielten sie vor allem mit dem Kobalt-Komplex gute Ausbeuten und Selektivitäten. Unter den in Schema 48 gezeigten Bedingungen ließen sich aber weder mit Kobalt-, Zink- oder Kupferverbindungen erwähnenswerte Ergebnisse erzielen (Eintrag 1, 2 und 3). Der Aminoalkohol **111** ist also für diese Metalle kein geeigneter Ligand bei der konjugierten Addition.

Die Ergebnisse der Versuche mit unterschiedlichen Lösungsmitteln (Eintrag 4–8) spiegelten die von Bolm *et al.*^[60] und Feringa *et al.*^[61] gemachten Erkenntnisse bis auf eine Ausnahme

wieder. Eine Verbesserung der Selektivität im Vergleich zu Acetonitril (Eintrag 4) war bei der Verwendung von Propionitril (Eintrag 5) im Gegensatz zu Feringa *et al.*^[61,62] nicht zu beobachten. Bei den Additionsreaktionen in anderen Lösungsmitteln ließen sich kaum Enantiomerenüberschüsse beobachten (Eintrag 6–8). Lediglich beim Einsatz von Toluol konnte noch eine gute Ausbeute erzielt werden (Eintrag 7). Vermutlich liegt der Grund in der Eigenschaft der Nitrile, während der Reaktion selbst als Coligand fungieren zu können. Bolm *et al.*^[60] schrieben dem Acetonitril als Coligand eine stabilisierende Funktion der intermediär gebildeten katalytisch aktiven Nickel-Spezies zu.

Tabelle 7: Ergebnisse der Untersuchungen zu den Einflüssen unterschiedlicher Metallsalze und Lösungsmittel bei der asymmetrischen konjugierten Addition von Diethylzink an Chalcon **113**.

Eintrag	Metallsalz	Lösungsmittel	Ausbeute [%]	ee [%] ^[a,b]
1	Co(acac) ₂	MeCN	13	6
2	Cu(OTf) ₂	MeCN	39	0
3	Zn(OTf) ₂	MeCN	0	–
4	Ni(acac) ₂	MeCN	69	53
5	Ni(acac) ₂	Propionitril	47	48
6	Ni(acac) ₂	CH ₂ Cl ₂	36	2
7	Ni(acac) ₂	Toluol	61	11
8	Ni(acac) ₂	THF	11	0

a) Bestimmt durch HPLC an chiraler stationärer Phase (DAICEL Chiracel OD). b) In allen Reaktionen mit Enantiomerenüberschuß wurde das *S*-Enantiomer von **114** bevorzugt gebildet.

4.3.4 Schlußfolgerung

Auch bei der Darstellung der dreizähligen Aminoalkohole **111** und **112** bewährte sich das konvergente Synthesekonzept. Erstmals konnte dabei das Oxobispidin **108** synthetisiert werden, wohingegen die Versuche zur Darstellung des Thiobispidins **110** an der Abspaltung der Benzylgruppe scheiterten. Da nun zusammen mit dem Bispidin **10** und dem [3.3.0]-Bicyclus **35** vier verschiedene Ligandenvorläufer zur Verfügung standen, wurde auf weitere Syntheseveruche verzichtet.

Eindrucksvoll bestätigten die Ergebnisse der dreizähligen Aminoalkohole bei der Nickel-katalysierten konjugierten Addition von Diethylzink an Chalcon **113** die in Kap. 4.1.5 getroffene Annahme, daß sich durch die Reduzierung der Koordinationsmöglichkeiten bei den C₂-symmetrischen Liganden um eine Hydroxyfunktion effektive Aminoalkohol-Metall-Katalysatoren erzeugen lassen. Aber die Ergebnisse bei der Ruthenium-katalysierten Transferhydrierung von Acetophenon **97** zeigen auch, daß die Einsatzbreite der Liganden beschränkt ist.

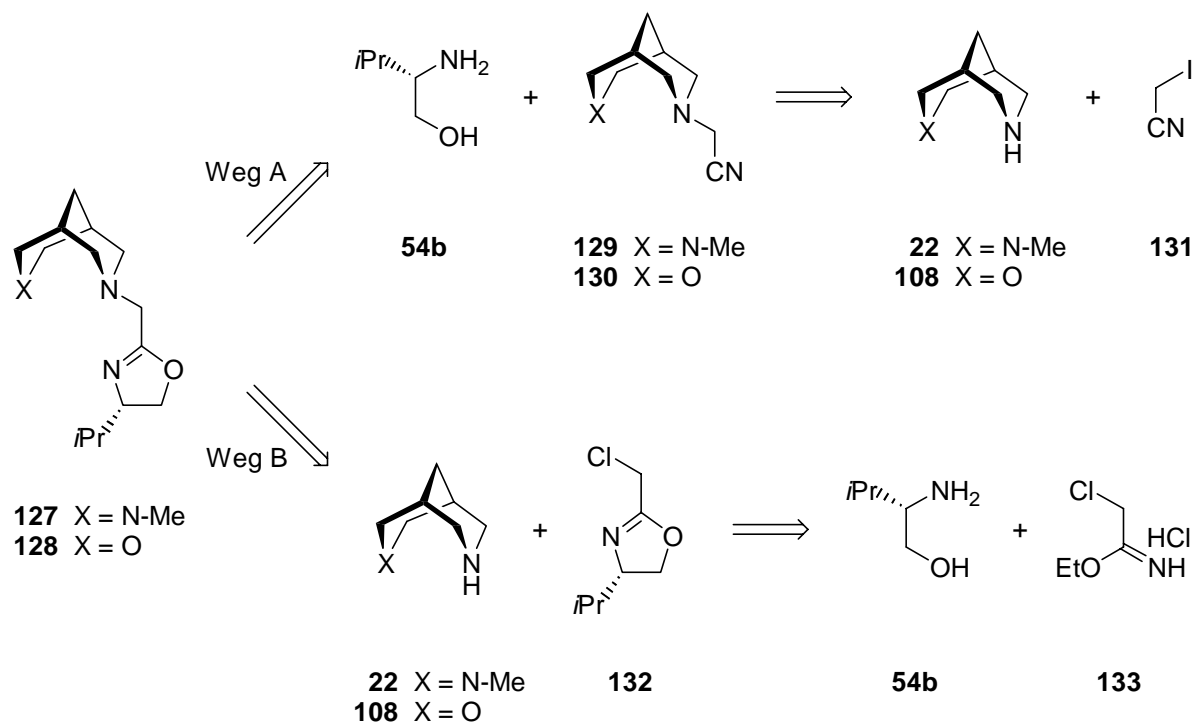
Aus den beiden oben genannten Gründen sollte im folgenden die Synthese nach dem konvergenten Prinzip und die Anwendungsmöglichkeiten dreizähliger Oxazolin-Liganden untersucht werden. Als Testreaktionen wurde die Rhodium- bzw. Iridium-katalysierte Transferhydrierung und die Kupfer-katalysierte Oxa-*Diels-Alder*-Reaktion ausgewählt. In beiden Reaktionstypen wurden Oxazoline schon als Liganden eingesetzt.^[10]

Desweiteren war geplant, die vier zur Verfügung stehenden Bicyclen **10**, **22**, **35** und **108** zum Aufbau von Phosphoramidit-Liganden zu nutzen, was aus mehreren Gründen interessant erschien. Zum einen reduziert sich die Zahl der Koordinationsstellen nochmals und man erhalte zweizählige Liganden, die aber immer noch durch das bicyclische Grundgerüst geprägt waren. Zum anderen sind viele Beispiele für hoch effiziente Liganden mit Phosphor-Donoren für die Übergangsmetallkatalyse bekannt.^[7]

4.4 Synthese und Anwendungen chiraler dreizähliger Oxazolin-Liganden mit [3.3.1]-bicyclischem Grundgerüst

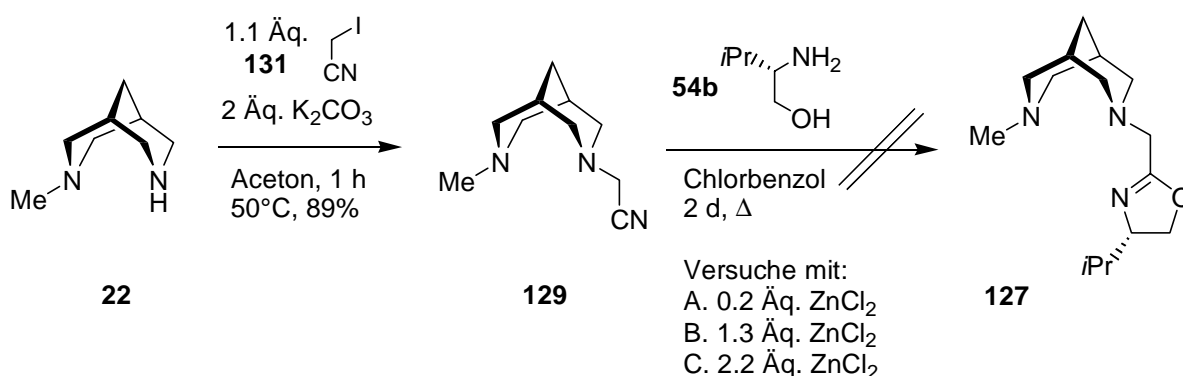
4.4.1 Konvergente Synthese der chiralen dreizähligen Oxazoline

Da eine lineare Synthese aufgrund der teilweise drastischen Reaktionsbedingungen der einzelnen Stufen auszuschließen war, standen zwei unterschiedliche Wege für die Synthese der Oxazolin-Liganden **127** und **128** zur Auswahl (Schema 49). Zum einen war es vorstellbar, die Oxazolinfunktion durch Übergangsmetall-katalysierte Umsetzung^[67] von L-Valinol **54b** mit den Nitrilen **129** und **130**, welche aus der Kupplung der Bispidine **22** und **108** mit Iodacetonitril **131** erhältlich wären, zu erzeugen (Weg A). Auf der anderen Seite sollte auch eine Substitutionsreaktion des Oxazolin-Bausteins **132** und den Bispidinen **22** und **108** möglich sein (Weg B). Derartige Oxazolin-Synthons sind sehr leicht aus den entsprechenden Aminoalkoholen und dem Iminoesterhydrochlorid **133** zugänglich.^[68]



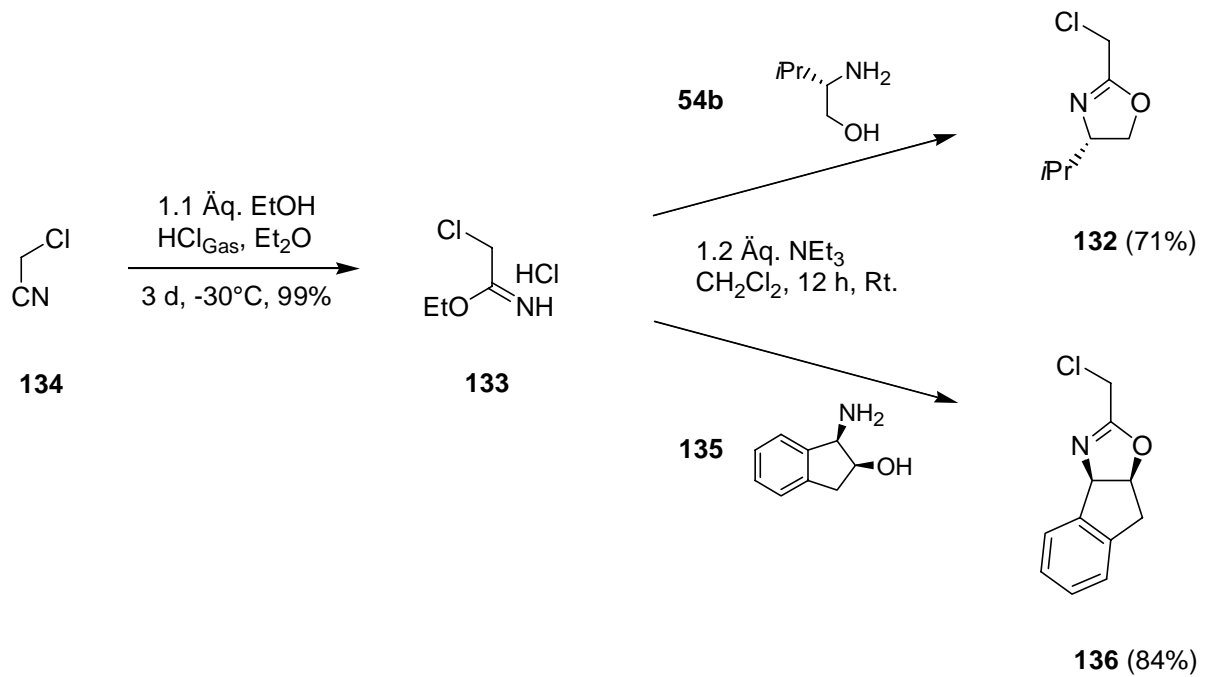
Schema 49: Retrosynthetische Analyse für die Oxazolin-Liganden **127** und **128**.

Als erstes wurde die Synthese des Oxazolin-Liganden **127** nach Weg A untersucht. Durch Umsetzung des *N*-Methylbispidins **22** mit Iodacetonitril unter basischen Bedingungen ließ sich in sehr guten Ausbeuten das für die Kupplungsreaktionen benötigte Nitril **129** darstellen (Schema 50). Die anschließende ZnCl₂-katalysierte Reaktion des Nitrils **129** mit L-Valinol **54b** schlug fehl (Versuch A). Da nicht auszuschließen war, daß das Nitril **129** als Chelatligand für das Zink fungieren kann, was die Katalyse der Kondensationsreaktion behindern könnte, wurden auch Versuche mit stöchiomertrischen Mengen an ZnCl₂ durchgeführt (Versuch B und C). Jedoch konnte auch in diesen Fällen keine Produktbildung beobachtet werden. Vielmehr wurde bei jedem der Versuchen der Aminoalkohol **54b** in hoher Ausbeute reisoliert. Diese Ergebnisse decken sich mit den Resultaten von Bolm *et al.*,^[69] die unter diesen Bedingungen mit aliphatischen Nitrilen ebenfalls keine Oxazoline erhielten.

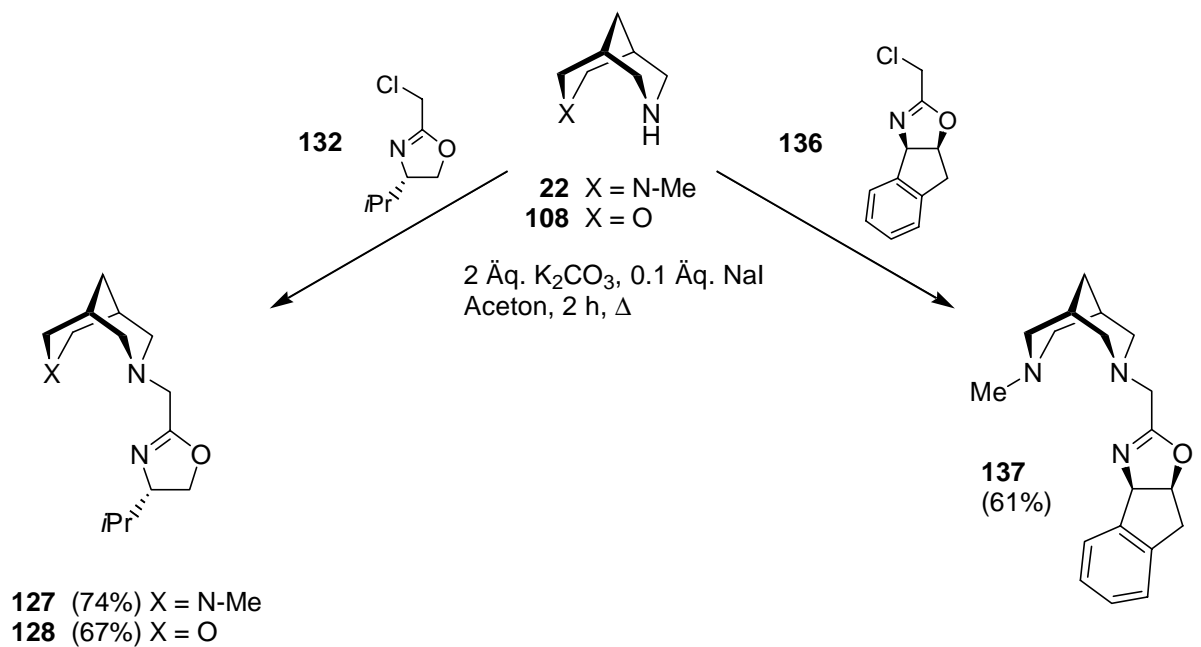


Schema 50: Versuche zur Synthese des Oxazolins **127** via Nitril **129**.

Der Syntheseweg B (Schema 49) erforderte zunächst die Darstellung eines für die Umsetzung mit den Bispidinen **22** und **108** geeigneten Oxazolin-Synthons. Die Synthese hierzu ist in Schema 51 beschrieben. Durch Einleiten von HCl-Gas in die Reaktionsmischung erhielt man ausgehend von Chloracetonitril **134** das Hydrochlorid **133** in quantitativer Ausbeute.^[70] Die folgende Umsetzung mit den beiden Aminoalkoholen **54b** und **135** unter basischen Bedingungen lieferte in guten Ausbeuten die Oxazolin-Bausteine **132** und **136**. Im Fall des von L-Valinol abgeleiteten Oxazolins **132** mußte bei der Aufarbeitung seine leichte Flüchtigkeit beachtet werden. Auf das (*1R,2S*)-*cis*-1-Aminoindan-2-ol **135** wurde zurückgegriffen, da hiervon abgeleitete Oxazolin-Liganden in asymmetrischen Reaktionen ebenfalls sehr gute Ergebnisse zeigten.^[10]



Schema 51: Darstellung der Oxazolin-Bausteine **132** und **136**.

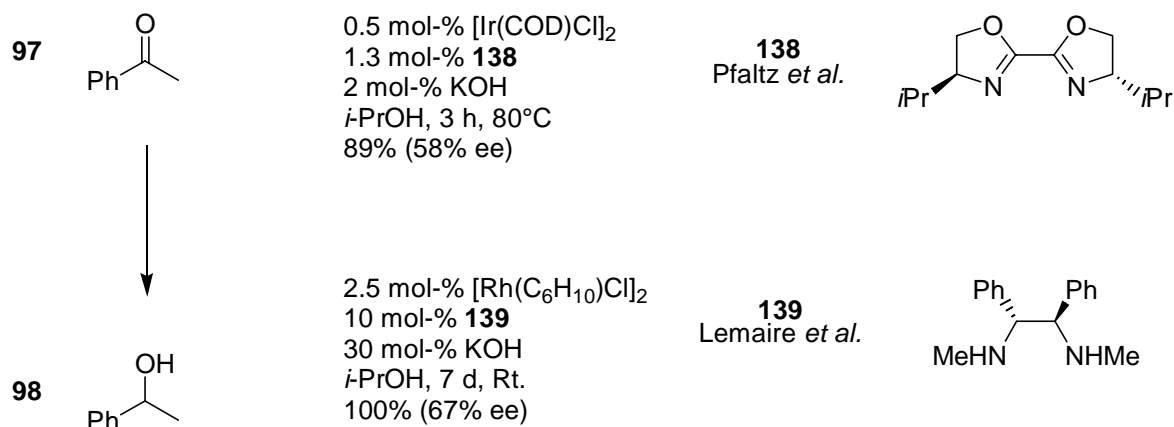


Schema 52: Konvergente Synthese der Oxazolin-Liganden **127**, **128** und **137**.

Unter basischen Bedingungen und mit katalytischen Mengen an Natriumiodid wurden die Substitutionsreaktionen der Bispidine **22** und **108** mit den Oxazolin-Bausteinen **132** und **136** durchgeführt (Schema 52). Die Oxazoline **127**, **128** und **137** ließen sich in guten Ausbeuten isolieren, obwohl man wiederum bei den Liganden **127** und **137** mit *N*-Methylbispidin-Grundgerüst die erstaunlich hohe Polarität beobachten konnte. Sie ließen sich analog zum entsprechenden Aminoalkohol **111** nur mit dem Zusatz von Wasser zur mobilen Phase an Kieselgel chromatographieren.

4.4.2 Versuche zur asymmetrischen Iridium-, Rhodium- und Ruthenium-katalysierten Transferhydrierung

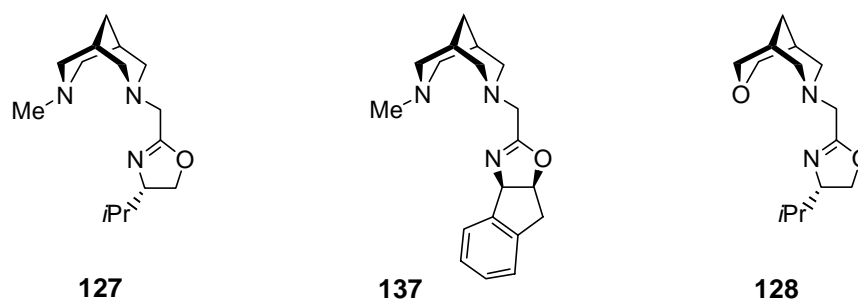
Neben Ruthenium-Komplexen wurde auch der Einsatz von in situ erzeugten chiralen Iridium- und Rhodium-Komplexen als Katalysatoren bei der Transferhydrierung untersucht (Schema 53). Pfaltz *et al.*^[71] konnten dabei mit den von ihnen entwickelten C₂-symmetrischen Oxazolin-Liganden, wie z.B. **138**, bei der Iridium-katalysierten Transferhydrierung von Acetophenon **97** unter den angegebenen Bedingungen moderate Selektivitäten in sehr guten Ausbeuten erzielen. Die Reaktionsgeschwindigkeit war im Allgemeinen sehr hoch.



Schema 53: Asymmetrische Transferhydrierung von Acetophenon **97** mit chiralen Iridium- bzw. Rhodium-Katalysatoren.

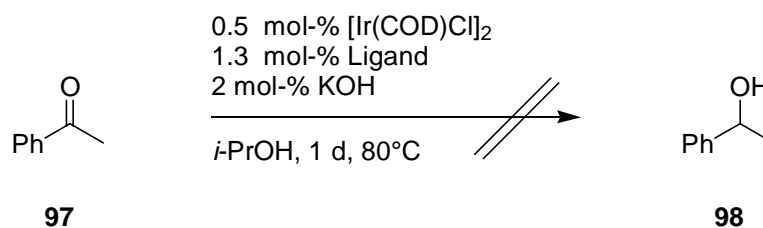
Lemaire *et al.*^[72] setzten C₂-symmetrische Diamine vom Typ **139** als Liganden für die Rhodium-katalysierte Transferhydrierung von Acetophenon **97** ein. Im Gegensatz zur Iridium-katalysierten Variante waren für vollständige Umsetzung sehr lange Reaktionszeiten notwendig, obwohl die eingesetzte Katalysatormenge größer war. Die mechanistischen Überlegungen von Lemaire *et al.*^[72] gleichen dabei dem von Noyori *et al.*^[49] aufgestellten Mechanismus für die Ruthenium-katalysierte Transferhydrierung (Schema 34, Kap. 4.1.4.3).

Aufgrund der interessanten Kombination von sp³- und sp²-hybridisierten Stickstoffatomen in einem Molekül, sollten die dargestellten Oxazolin-Liganden **127**, **128** und **137** (Schema 54) ebenfalls als Liganden bei der Transferhydrierung getestet werden.



Schema 54: Bei der Iridium- Rhodium- und Ruthenium-katalysierten Transferhydrierung von Acetophenon **97** getestete Liganden.

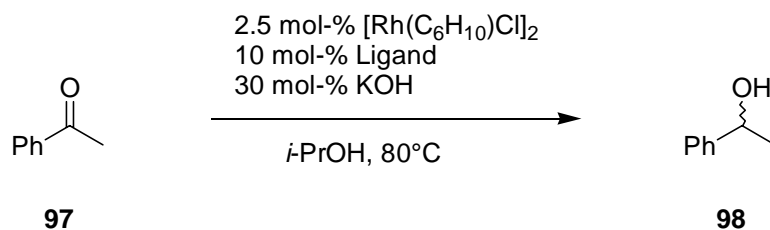
Die Versuche zur Iridium-katalysierten Transferhydrierung mit den Oxazolin-Liganden **127**, **128** und **137** wurden unter den von Pfaltz *et al.*^[71] beschriebenen Bedingungen durchgeführt (Schema 55). In keinem Fall konnte dabei die Bildung des Produktes **98** nachgewiesen werden.



Schema 55: Versuche zur Iridium-katalysierten Transferhydrierung von Acetophenon **97**.

Dies bedeutet, daß die hier vorgestellten Oxazolin-Liganden (Schema 54) nicht in der Lage sind mit Iridium in dieser Reaktion katalytisch aktive Komplexe zu bilden. Entweder wird mit den Liganden kein Chelat-Komplex gebildet oder aber in einem möglichen Komplex ist das Metall sterisch derart abgeschirmt, daß weder Substrat noch Reagenz das Reaktionszentrum erreichen können. Dieser Aspekt trifft vor allem auf die Oxazolin-Liganden **127** und **137** zu, die das *N*-Methylbispidin **22** als Grundgerüst haben.

Die Versuche zur Rhodium-katalysierten Transferhydrierung von Acetophenon **97** (Schema 56) verliefen ähnlich erfolglos (Tabelle 8). Dabei konnte unter den Bedingungen von Lemaire *et al.*^[72] mit dem Liganden **127** kein Umsatz erzielt werden (Eintrag 1). Ohne Resultat blieb auch der Versuch die Reaktionstemperatur zu erhöhen (Eintrag 2). Erst als auch die Vorkomplexierung des Liganden mit dem Rhodium-Komplex bei 80°C durchgeführt wurde, konnte die Bildung des Produktes **98** in geringer Ausbeute beobachtet werden (Eintrag 3).



Schema 56: Versuche zur Rhodium-katalysierten Transferhydrierung von Acetophenon **97**.

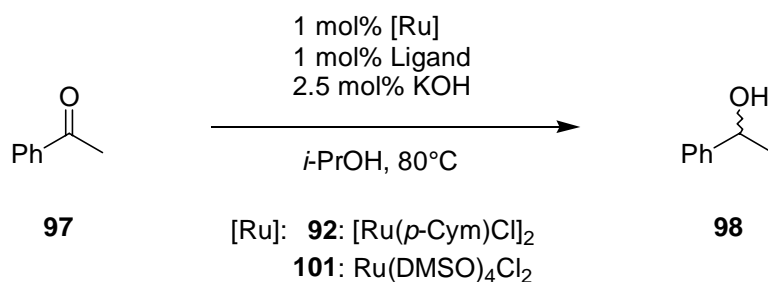
Tabelle 8: Ergebnisse der Versuche zur Rhodium-katalysierten Transferhydrierung.

Eintrag	Ligand	t [d]	Umsatz [%] ^[a]	ee [%] ^[a]
1 ^[b,c]	127	2	–	–
2 ^[c]	127	2	–	–
3	127	1	23	0
4	137	1	27	0
5	128	2	14	0

a) Bestimmt durch GC an chiraler stationärer Phase (CS FS Cyclodex • -I/P). b) Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur durchgeführt. c) Die Vorkomplexierung des Liganden mit dem Rhodium-Komplex erfolgte bei Raumtemperatur.

Die anderen beiden Oxazolin-Liganden **128** und **137** ergaben ebenfalls nur geringe Ausbeuten ohne Selektivität zu erzielen (Eintrag 4 und 5). Da der Umsatz mit dem Liganden **128** (Eintrag 5) noch geringer war als der mit dem Oxazolin **127** erzielte (Eintrag 3), läßt sich sterische Hinderung als Ursache ausschließen. Die Ergebnisse zeigen vielmehr, daß sich die eingesetzten Oxazoline **127**, **128** und **137** nicht als Liganden für die Rhodium-katalysierte Transferhydrierung eignen.

Auf dieselbe Art und Weise wie die Aminoalkohole (Kap. 4.1.4.3 und 4.3.2) wurden auch die dreizähligen Oxazoline **127**, **128** und **137** als Liganden bei der Ruthenium-katalysierten Transferhydrierung von Acetophenon **97** getestet (Schema 57). Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in Tabelle 9 aufgeführt.



Schema 57: Versuche zur asymmetrischen Ruthenium-katalysierten Transferhydrierung von Acetophenon **97**.

Tabelle 9: Ergebnisse der Versuche zur asymmetrischen Ruthenium-katalysierten Transferhydrierung von Acetophenon **97**.

Eintrag	Ligand	[Ru]	t [h]	Umsatz [%] ^[a]	ee [%] ^[a]
1	127	92	5	quant.	0
2	127	101	24	–	–
3	128	92	8	78	0
4	128	101	24	–	–
5	137	92	5	quant.	0

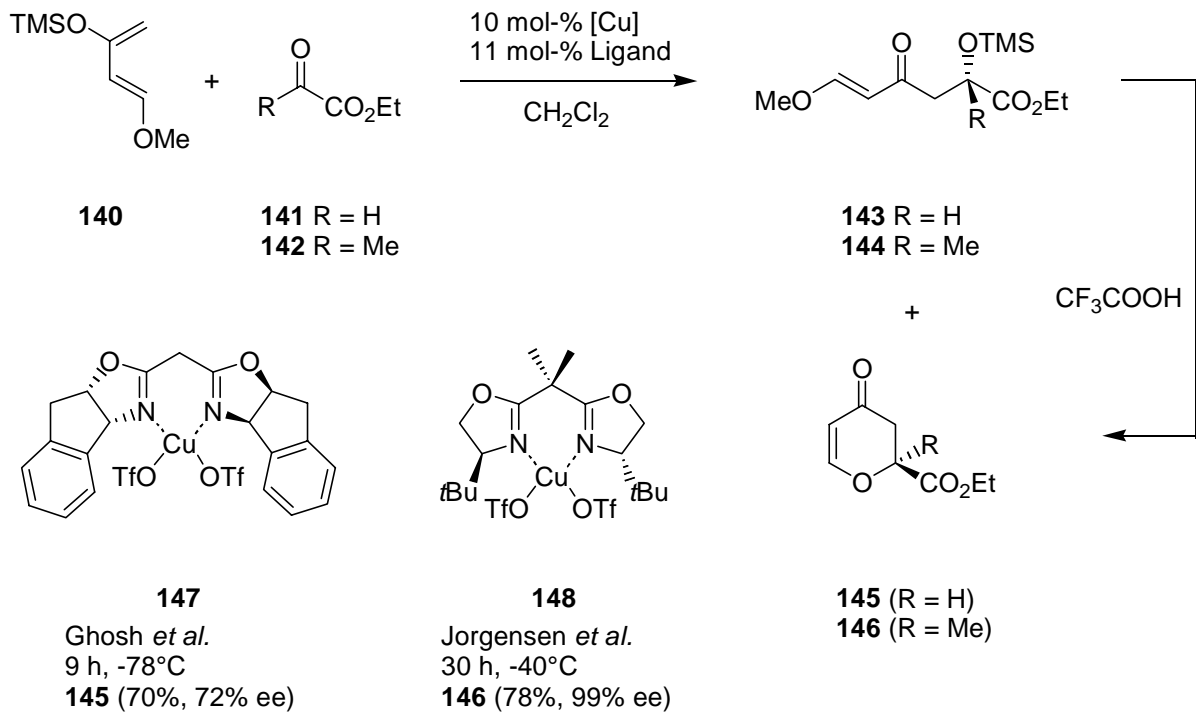
a) Bestimmt durch GC an chiraler stationärer Phase (CS FS Cyclodex • -I/P).

Keiner der verwendeten Liganden ermöglichte eine stereoselektive Transferhydrierung von Acetophenon **97**. Noch viel deutlicher als bei den Aminoalkoholen beobachtet werden konnte, war die Abhängigkeit des Umsatzes der Reaktion von der eingesetzten Katalysatorvorstufe. Im Fall der Ruthenium-Verbindung **101** ließ sich mit den beiden Liganden **127** (Eintrag 2) und **128** (Eintrag 4) kein Umsatz erzielen. Dahingegen wurde Acetophenon **97** bei der Verwendung des Ruthenium-Komplexes **92** mit den Oxazolinen **127** (Eintrag 1) und **137** (Eintrag 5) vollständig umgesetzt. Selbst mit dem vom Oxobispidin **108** abgeleiteten Liganden **128** konnte ein hoher Umsatz erreicht werden (Eintrag 3). Die hohen Umsätze zeigen, daß eine Komplexierung durch die Oxazoline **127**, **128** und **137** vorgelegen hat, diese aber keine stereodifferenzierende Wirkung besitzt.

4.4.3 Asymmetrische Kupfer-katalysierte Oxa-Diels-Alder-Reaktion

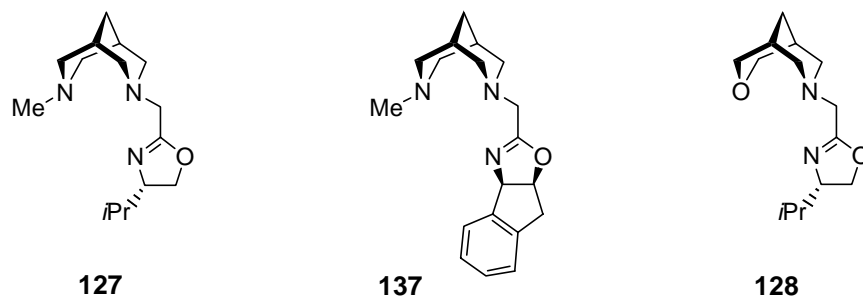
Asymmetrische Oxa-Diels-Alder-Reaktionen sind eine elegante Methode zum Aufbau enantiomerenreiner Heterocyclen. In den letzten Jahren wurden vermehrt C₂-symmetrische Kupfer-(II)-Bisoxazolin-Komplexe als chirale Lewis-Säuren für diesen Reaktionstyp eingesetzt.^[10]

Als Dienkomponente diente häufig Danishefsky's Dien **140** und als Carbonylverbindungen Glyoxylate **141**^[73] und Pyruvate **142**^[74] (Schema 58). Bei der Kupfer-katalysierten Oxa-Diels-Alder-Reaktion beobachtete man dabei die gleichzeitige Bildung der Cycloadditionsprodukte **145** bzw. **146** und der En-Reaktionsprodukte **143** bzw. **144**, die sich anschließend mit Trifluoressigsäure in die gewünschten Produkte **145** bzw. **146** überführen ließen.^[73,75] Evans *et al.*^[76] schlagen für die Funktionsweise des Kupfer-Katalysators ein Chelat-Modell vor, bei dem das Dienophil durch Koordination an den chiralen C₂-symmetrischen Kupfer-Komplex aktiviert wird. Dieser Dienophil-Kupfer-Chelat-Komplex ermöglicht schließlich auch die Stereodifferenzierung bei der Cycloadditionsreaktion. Oxa-Diels-Alder-Reaktionen mit aliphatischen oder aromatischen Aldehyden als Dienophile wurden für die Kupfer-katalysierte Variante bisher nicht beschrieben. Beispiele gibt es hierzu mit anderen chiralen Lewis-Säuren wie z. B. den Oxaborolizidinen von Corey *et al.*^[77] und Yamamoto *et al.*^[78] sowie den Chrom-(III)-Salen-Komplexen von Jacobsen *et al.*^[79]



Schema 58: Beispiele für asymmetrische Kupfer-katalysierte Oxa-Diels-Alder-Reaktionen.

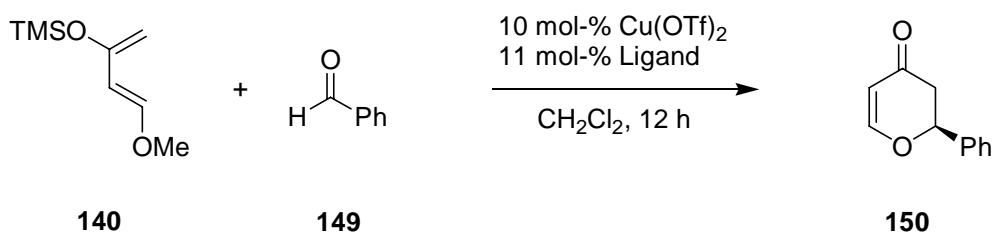
Aufgrund der schon erwähnten interessanten Kombination von sp²- und sp³-hybridisierten Stickstoffatomen in einem Ligand-Molekül sollten die dargestellten dreizähligen Oxazoline **127**, **128** und **137** (Schema 59) auch als Liganden bei der Kupfer-katalysierten Oxa-Diels-Alder-Reaktion getestet werden.



Schema 59: Bei der Kupfer-katalysierten Oxa-Diels-Alder-Reaktion eingesetzte Liganden.

Zunächst sollte dabei die Cycloaddition von Benzaldehyd **149** und Danishefsky's Dien **140** untersucht werden (Schema 60). In Tabelle 10 sind die Ergebnisse zusammengefasst. Die

Wahl von Benzaldehyd **149** als Dienophil wurde aufgrund der Überlegung getroffen, daß dieses Substrat in Gegenwart der dreizähligen Liganden nur eine Koordinationsstelle am Kupfer-Katalysator belegt. Falls sich die Kupfer-Komplexe mit den chiralen Oxazolinen als effiziente Lewis-Säuren erwiesen, sollte auch der Einsatz von Glyoxylaten als Carbonyl-Komponente untersucht werden.



Schema 60: Asymmetrische Kupfer-katalysierte Oxa-Diels-Alder-Reaktion.

Bei der üblichen Vorkomplexierung der Kupfer-Verbindung mit den Oxazolinen beobachtet man direkt nach Zugabe des Methylenechlorids eine tiefblaue Färbung der Lösung, was sich mit der Bildung eines Kupfer-Ligand-Komplexes erklären läßt. Die Zugabe der Reaktionspartner erfolgte in der Reihenfolge Benzaldehyd **149**, Danishefsky's Dien **140**.

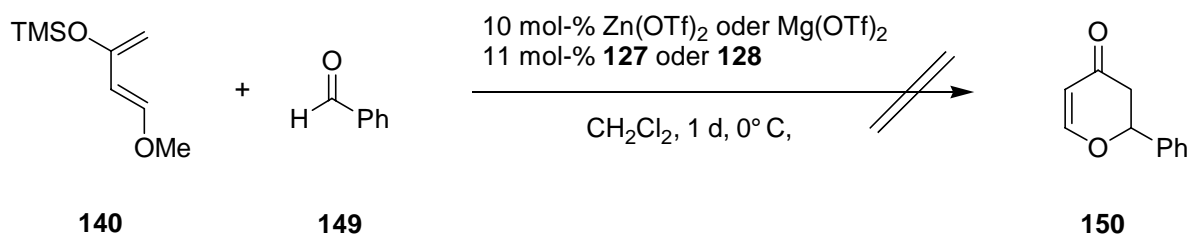
Tabelle 10: Ergebnisse der asymmetrischen Kupfer-katalysierten Oxa-Diels-Alder-Reaktion von Benzaldehyd **149** mit Danishefsky's Dien **140**.^[a]

Eintrag	Ligand	Temperatur [°C]	Ausbeute [%]	ee [%] ^[b]
1	127	-30	0	–
2	127	0	0	–
3	137	0	0	–
4	128	0	45	20 ^[c]
5	128	20	57	0

a) Die Zugabe des Diens **140** erfolgte bei –30°C, anschließend wurde die Reaktionsmischung bei der angegebenen Temperatur gerührt. b) Bestimmt durch HPLC an chiraler stationärer Phase (DAICEL Chiracel OD). c) Das *S*-Enantiomer wurde bevorzugt gebildet.

Mit den beiden Oxazolinen **127** und **137** konnte kein Umsatz erzielt werden (Eintrag 1–3). In beiden Fällen ist die Komplexierung durch den Liganden vermutlich so gut, daß das Kupferatom abgeschirmt und damit keine Aktivierung der Carbonylgruppe möglich war. Dahingegen konnte mit dem Liganden **128** in moderaten Ausbeuten und geringem ee-Wert das Produkt **150** erhalten werden (Eintrag 4). Eine weitere Erhöhung der Reaktionstemperatur ermöglichte zwar eine Verbesserung der Ausbeute allerdings verbunden mit dem Verlust der Selektivität (Eintrag 5). Daß im Gegensatz zu den vom *N*-Methylbispidin **22** abgeleiteten Liganden Produktbildung beobachtet wurde, liegt an der geringeren sterischen Hinderung und der labileren Koordination der Etherfunktion des Oxazolins **128**. Trotz allem war die Aktivierung der Cycloaddition durch diesen Kupfer-Ligand-Komplex gering. Aufgrund dieser Erkenntnisse wurde auf weitere Versuche mit Glyoxylaten als Dienophile verzichtet.

Die Versuche, unter den gleichen Bedingungen Zink- oder Magnesium-Komplexe der Liganden **127** bzw. **128** einzusetzen, schlugen fehl (Schema 61). Schon bei der Vorkomplexierung der Metallsalze mit den Oxazolinen wurde visuell keine Löslichkeit der entsprechenden Komplexe beobachtet. Für diese Metalle eignen sich die dreizähligen Liganden als Chelatbildner nicht.



Schema 61: Versuche zur Magnesium- bzw. Zink-katalysierten Oxa-*Diels-Alder*-Reaktion.

4.4.4 Schlußfolgerung

Mit der konvergenten Synthese der dreizähligen Oxazolin-Liganden **127**, **128** und **137** konnte gezeigt werden, daß sich so auch labilere funktionelle Gruppen als Substituenten am bicyclischen Grundgerüst einführen lassen.

Die erhofften positiven Ergebnisse konnten mit diesem Ligandentyp nicht erzielt werden. Für die Transferhydrierung mit Iridium-, Rhodium- und Ruthenium-Komplexen waren die Oxazoline **127**, **128** und **137** als Liganden ungeeignet, auch wenn im Fall der Ruthenium-Komplexe eine erstaunlich hohe Reaktionsgeschwindigkeit beobachtet wurde.

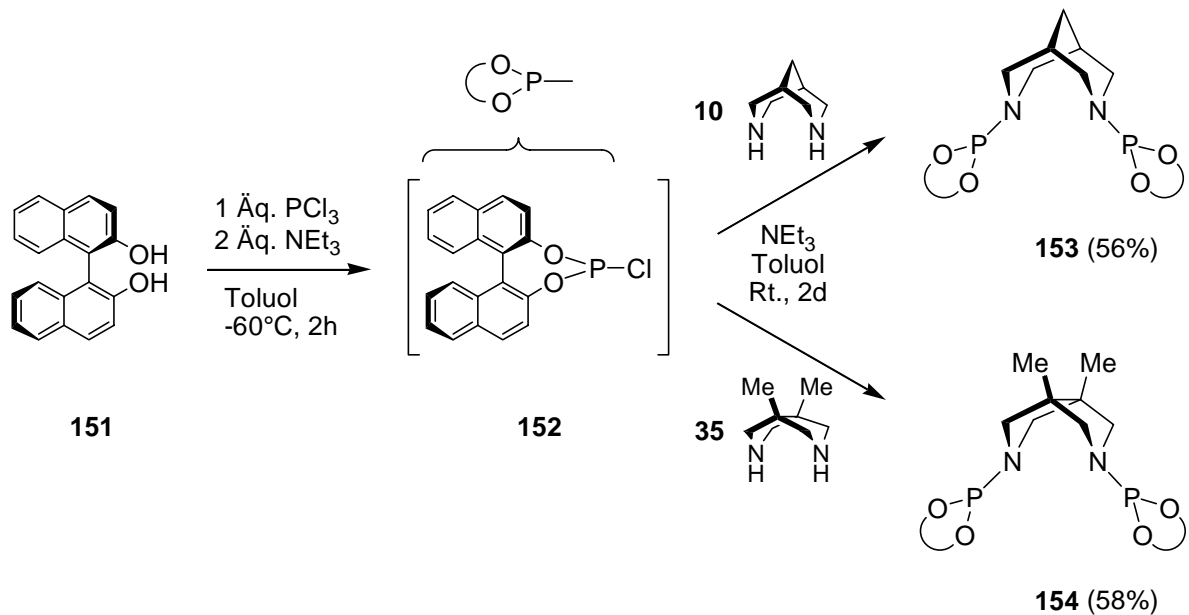
Bei den Untersuchungen zur Kupfer-katalysierten Oxa-*Diels-Alder*-Reaktion von Benzaldehyd **149** und Danishefsky's Dien **140** trat ein anderes Problem auf. Durch die gute Komplexierung des Kupfers mit den Oxazolin-Liganden **127** und **137** war das Kupfer sterisch derart abgeschirmt, daß keine Katalyse der Reaktion möglich war. Lediglich mit dem vom Oxobispidin **108** abgeleiteten Liganden **128** ließ sich eine moderate Ausbeute mit mäßiger Selektivität erzielen, doch auch bei dieser Reaktion war die Katalysewirkung durch den Kupfer-Ligand-Komplex nur gering. Mit Zink- und Magnesium-Verbindungen erfolgte keine Bildung katalytisch aktiver Komplexe.

4.5 Synthese und Anwendungen von chiralen Phosphoramidit-Liganden mit bicyclischem Grundgerüst

4.5.1 Synthese der Phosphoramidit-Liganden

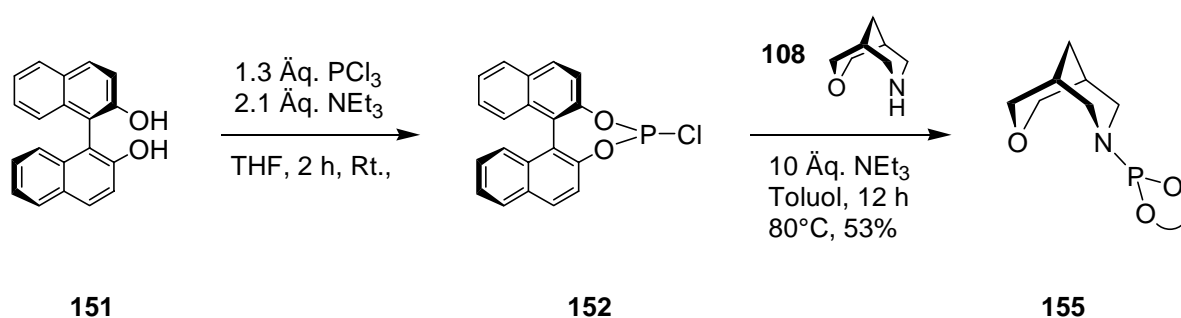
Phosphoramidite lassen sich durch Umsetzung von Aminen mit entsprechend substituierten Chlorphosphiten darstellen. Werden von enantiomerenreinem Binaphthol abgeleitete Chlorphosphite eingesetzt, läßt sich so sehr elegant ein effizientes chirales Strukturelement als Substituent am Stickstoff einführen. Dies kann durch die Umsetzung mit in situ erzeugtem^[80] oder isoliertem^[81] Chlorphosphit erfolgen. Allerdings muß bedacht werden, daß es sich bei diesen Reagenzien um Feuchtigkeits- und Sauerstoff-empfindliche Verbindungen handelt.

Die beiden C_2 -symmetrischen Phosphoramidite **153** und **154** ließen sich wie in Schema 62 gezeigt in guten Ausbeuten durch Umsetzung der Diamine **10** und **35** mit dem in situ erzeugten Kupplungsreagenz **152** gewinnen. Die Isolierung erfolgte durch Chromatographie an neutralem Aluminiumoxid.



Schema 62: Synthese der C_2 -symmetrischen Phosphoramidite **153** und **154** mit in situ erzeugtem Kupplungsreagenz **152**.

Da der Syntheseversuch mit dem Oxobispidin **108** nur in mäßiger Ausbeute von 22% verlief, sollte in diesem Fall der Bicyclus mit dem isolierten Kupplungsreagenz **152** umgesetzt werden (Schema 63). Dieses ließ sich aus der Reaktion von (*R*)-Binaphthol **151** mit einem Überschuß an Phosphortrichlorid in Gegenwart von Triethylamin als Base erhalten. Das anfallende Hydrochlorid wurde unter Schutzgas abfiltriert. Mit dem so gewonnenen Chlorphosphit **152** und unter harscheren Reaktionsbedingungen konnte das Phosphoramidit **155** ebenfalls in guter Ausbeute erhalten werden. Als Adsorbens bei der Chromatographie diente Florisil.

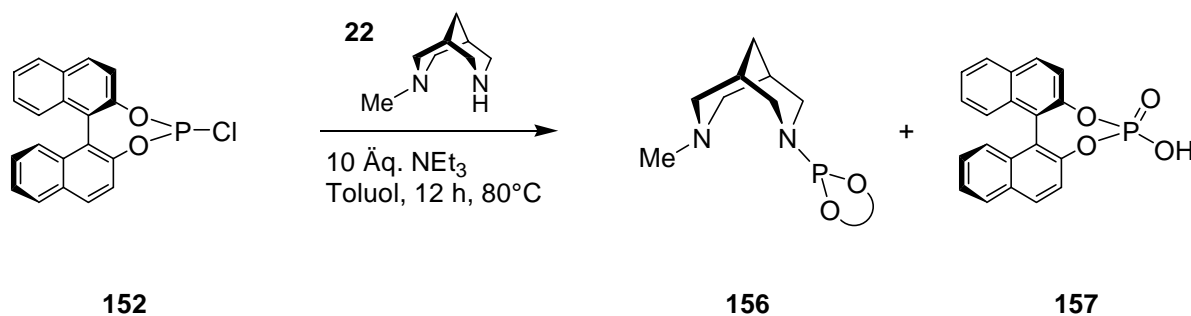


Schema 63: Synthese des Phosphoramidites **155** mit isoliertem Kupplungsreagenz **152**.

Wie auch bei Feringa *et al.*^[2a,b] besaß der dreiwertige Phosphor dieser Phosphoramidite eine erstaunlich hohe Oxidationsstabilität. Doch im Gegensatz zu diesen erwiesen sie sich als ausgesprochen säurelabil, was den Einsatz von Kieselgel zur Chromatographie unmöglich machte. Während sich die C₂-symmetrischen Phosphoramidit-Liganden problemlos an neutralem Aluminiumoxid chromatographieren ließen, traten mit dem Liganden **155** Komplikationen auf. Dieses Phosphoramidit war deutlich polarer, wodurch sich aufgrund der längeren Verweilzeit an der stationären Phase mehr Hydrolyseprodukt bildete. Die Verwendung von Florisil, das vorher mit Triethylamin desaktiviert wurde, ermöglichte dann eine Reinigung durch Chromatographie. In diesem Zusammenhang wurde auch beobachtet, daß acide Lösungsmittel, wie z. B. Methanol, als Nucleophile die Phosphor-Stickstoff-Bindung angreifen. Somit waren auch die Wahlmöglichkeiten bei den Lösungsmitteln für die Chromatographie beschränkt.

Das Phosphoramidit **156** war nur durch Umsetzung mit dem isolierten Kupplungsreagenz **152** zugänglich (Schema 64). Mit der für die C₂-symmetrischen Liganden angewendeten Variante

(Schema 62) konnte keine Produktbildung nachgewiesen werden. Mittels ^1H - und ^{31}P -NMR konnte das Rohprodukt als ein Gemisch des gewünschten Liganden **156** und des oxidierten Hydrolyseproduktes **157** identifiziert werden. Nachdem die Isolierung durch Umkristallisieren des Rohproduktes nicht gelang, wurde unter den in Tabelle 11 angegebenen Bedingungen chromatographische Reinigungsversuche durchgeführt.



Schema 64: Versuch zur Synthese des Phosphoramidit-Liganden **156**.

Tabelle 11: Übersicht zu den chromatographischen Isolierungsversuchen für den Phosphoramidit-Liganden **156**.

Eintrag	Adsorbens	Lösungsmittel
1	Kieselgel ^[a]	$\text{CHCl}_3/\text{NEt}_3 = 10/1$ (v/v)
2	Aluminiumoxid, neutral ^[a,b]	$\text{CHCl}_3/\text{NEt}_3 = 5/1$ (v/v)
3	Florisil ^[a,b]	$\text{CHCl}_3/\text{NEt}_3 = 5/1$ (v/v)
4	Aluminiumoxid, neutral ^[b,c]	$\text{CHCl}_3/\text{NEt}_3 = 5/1$ (v/v)
5	Florisil ^[b,c]	$\text{CHCl}_3/\text{NEt}_3 = 5/1$ (v/v)
6	Kieselgel 100 CN ^[b,d]	$\text{CHCl}_3/\text{NEt}_3 = 5/1$ (v/v)
7	C ₈ -RP-Kieselgel, endcapped ^[b]	$\text{CHCl}_3/\text{NEt}_3 = 5/1$ (v/v)

a) Vor der Chromatographie durch einstündiges Einwirken von NEt_3 deaktiviert. b) Wurde von der Firma Fluka bezogen. c) Vor der Chromatographie 24 h im Vakuum bei 50°C getrocknet und anschließend durch einstündiges Einwirken von NEt_3 deaktiviert. d) Durch $\text{CN}(\text{CH}_3)_2\text{C}$ -Reste funktionalisiertes Kieselgel.

Die Abtrennung des Phosphorsäureesters **157** gelang mit keiner der in Tabelle 11 aufgelisteten Methode. Wie schon beim Aminoalkohol **111** und den Oxazolinen **127** und **137** mit *N*-Methylbispidin-Grundgerüst fiel auch das Phosphoramidit **156** im Vergleich zu den anderen Phosphoramidit-Liganden **153**, **154** und **155** durch seine wesentlich höhere Polarität auf.

Da polare Lösungsmittel wie Methanol oder gar Wasser aus oben genannten Gründen ausschieden, konnte der Ligand durch Chromatographie an Kieselgel, neutralem Aluminiumoxid oder Florisil, die mit Triethylamin desaktiviert wurden, nicht isoliert werden (Eintrag 1–3). Auch die Versuche, bei denen im Vakuum getrocknetes Adsorbens eingesetzt wurde, schlugen fehl (Eintrag 4 und 5). In allen Fällen konnte kein Produkt eluiert werden. Auch wenn nur zwei Prozent Methanol oder Ethanol zum Laufmittel gegeben wurden, erhielt man immer das oxidierte Hydrolyseprodukt **157**. Dasselbe Ergebnis beobachtete man bei der Chromatographie an RP-Kieselgel (Eintrag 6 und 7). Hier konnte ebenfalls keinerlei Produkt eluiert werden.

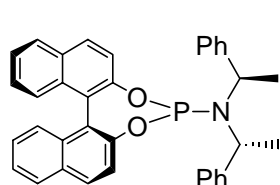
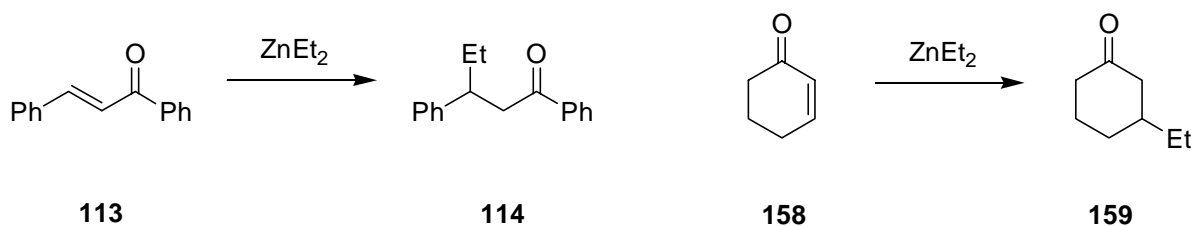
In einem letzten Versuch sollte versucht werden, mit einem polymer gebundenen Piperidin selektiv das Phosphorsäure-Derivat **157** als Ammoniumsalz zu binden. In dem anschließend isolierten Produkt war das Hydrolyseprodukt **157** in noch größeren Mengen enthalten.

An diesem Punkt der Arbeit wurde auf weitere Isolierungsversuche verzichtet und mit den drei erfolgreich synthetisierten Phosphoramidit-Liganden **153**, **154** und **155** die nachfolgenden Untersuchungen durchgeführt.

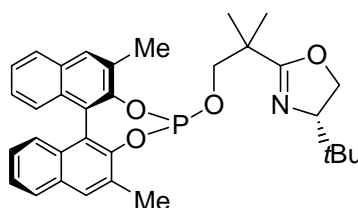
4.5.2 Enantioselektive Kupfer-katalysierte konjugierte Addition von Dialkylzinkreagenzien an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen

Viel größeres Interesse als die schon beschriebene Nickel-katalysierte Michael-Addition von Dialkylzinkverbindungen an Enone (Kap. 4.3.3) erweckte in den letzten Jahren die Kupfer-katalysierte Variante.^[82] Mit dem Einsatz von Phosphoramidit-Liganden gelangen Feringa *et al.* der Durchbruch bei diesem Reaktionstyp (Schema 65).^[80,83,84] Die Kombination des C_2 -symmetrischen, axial chiralen Binaphthols mit einem chiral substituierten sekundären

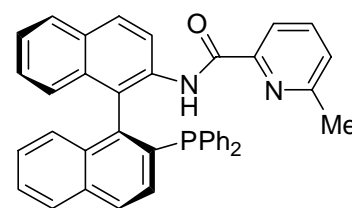
Amin im Phosphoramidit-Liganden **160** ermöglichten hervorragende Enantioselektivitäten bei der Addition von Dialkylzinkverbindungen an Cyclohexenon **158**.^[83,84] Am Beispiel von Cyclohexenon **158** und Cycloheptonon konnte erfolgreich der Einsatz weiterer, funktionalisierter Organozink-Reagenzien veranschaulicht werden.^[85] Allerdings zeigte sich auch, daß acyclische Substrate, wie z. B. Chalcon **113**, mit geringerer Selektivität umgesetzt werden.

**160**

Feringa *et al.*
 3 mol-% Cu(OTf)₂
 6 mol-% **160**
 Toluol, 16 h, -25°C
114 (75% ee)
159 (94%, >98% ee)

**161**

Pfaltz *et al.*
 3 mol-% Cu(OTf)₂
 3.6 mol-% **161**
 Toluol, 15 h, -20°C
114 (48%, 43% ee)
159 (96%, 90% ee)

**162**

Zhang *et al.*
 1 mol-% [Cu(OTf)₂]*C₆H₆
 2.5 mol-% **162**
 Toluol, 48 h, -20°C
114 (85%, 96% ee)
159 (100%, 87% ee)

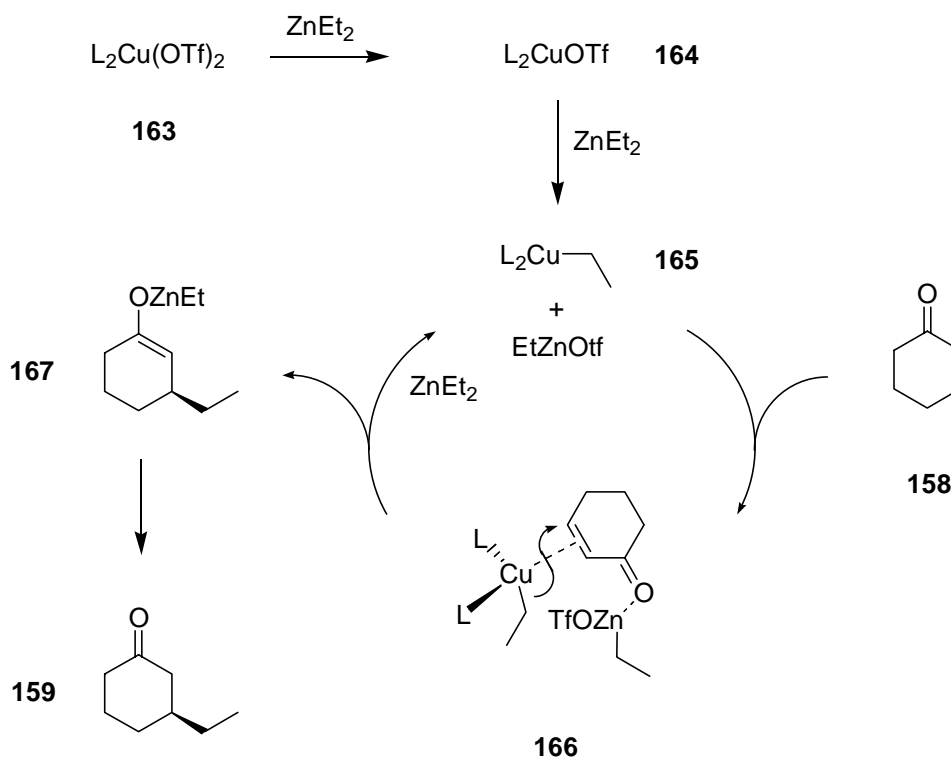
Schema 65: Übersicht zur asymmetrischen Kupfer-katalysierten konjugierten Addition von Diethylzink an Chalcon **113** und Cyclohexenon **158**.

Weitere Arbeiten von Pfaltz *et al.*^[86] belegen, daß es sich bei dieser Binaphthol-Phosphor-Einheit um ein sehr vielversprechendes Strukturelement für diesen Reaktionstyp handelt. Aber auch der Oxazolin-Phosphit-Ligand **161** zeigte hinsichtlich der Substrattoleranz ein ähnliches Verhalten wie die Phosphoramidite von Feringa *et al.*. Cyclische Enone, hier am Beispiel des Cyclohexenons **158** demonstriert, lieferten sehr gute ee-Werte, wohingegen man mit acyclischen Enonen wie Chalcon **113** nur moderate Enantiomerenüberschüsse erreichen konnte.^[86b] Sowohl Feringa *et al.*^[80] als auch Pfaltz *et al.*^[86a] erhielten mit Kupfer-(II)-Triflat

als Katalysatorvorstufe etwas höhere und besser reproduzierbare Enantioselektivitäten als mit der entsprechenden Kupfer-(I)-Verbindung.

Im Gegensatz dazu setzten Zhang *et al.*^[87] mit großem Erfolg Kupfer-(I)-Komplexe als Katalysatorvorstufe ein. Mit dem Liganden **162** waren sie erstmals in der Lage auch an acyclische Enone Dialkylzink mit sehr hohen Enantiomerenüberschüssen zu addieren. Mit Cyclohexenon lagen die Ergebnisse nur etwas niedriger. Auffällig bei diesem zweizähligen Liganden war der große Überschuß und die lange Reaktionszeit im Vergleich zu den beiden vorangegangenen Ligandenklassen.

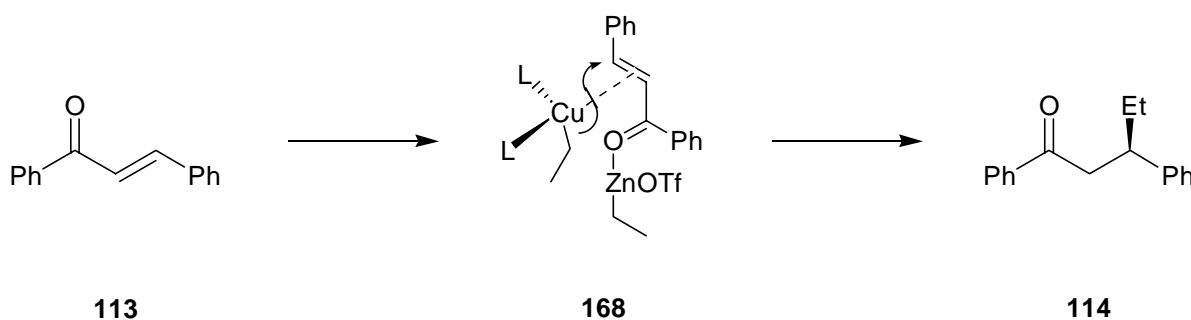
Feringa *et al.* schlugen für die Kupfer-katalysierte konjugierte Addition von Dialkylzink-Reagenzien an Cyclohexenon **158** den in Schema 66 skizzierten Mechanismus vor.^[83,84] Der in situ erzeugte Kupfer-(II)-Triflat-Ligand-Komplex **163** wird durch Diethylzink zur Kupfer-(I)-Spezies **164** reduziert. Dann erfolgt ein Ethyltransfer von Diethylzink auf den Kupfer-Komplex. An diesen Kupfer-(I)-Ethyl-Komplex **165** koordiniert nun die Doppelbindung des Cyclohexenons **158** und man erhält den π -Komplex **166**.



Schema 66: Von Feringa *et al.* postulierter Mechanismus für die Kupfer-katalysierte konjugierte Addition von Diethylzink an cyclische Enone.

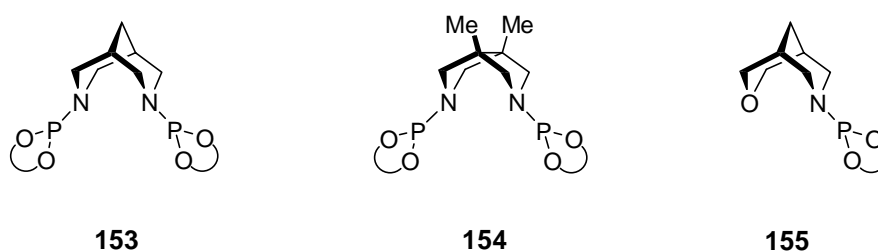
Zwei der vier Koordinationsstellen des Kupfer-(I)-Ions sind mit Liganden besetzt. Die Koordinierung der Carbonylgruppe durch die Alkylzinkverbindung aktiviert das Enon zusätzlich. Nach Ethyl-Übertragung zur β -Position des Enons entsteht das Produktenolat **167**, daß nach Hydrolyse das Additionsprodukt **159** liefert. Die gleichzeitig freigesetzte Kupfer-Spezies reagiert mit Diethylzink wieder zum Kupfer-(I)-Ethyl-Komplex **165**.

Die Beobachtung, daß mit acyclischen Substraten generell das andere Stereoisomer gebildet wird, erklären Feringa *et al.*^[84] mit dem in Schema 67 gezeigten Übergangszustand für den Ethyltransfer auf Chalcon **113**. Hier koordiniert das Chalcon **113** in *cis*-Konformation der Doppelbindungen an das Kupfer, während cyclische Enone nur in der *trans*-Konformation koordinieren können (Schema 67).



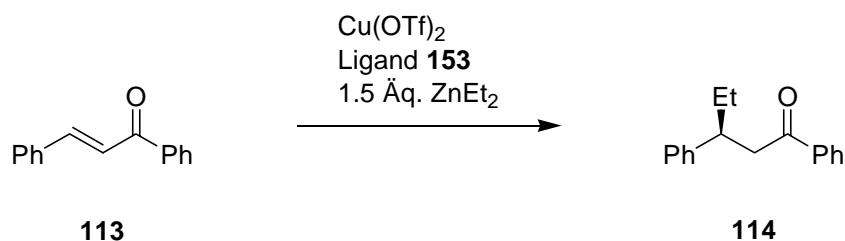
Schema 67: Von Feringa *et al.* postulierter Übergangszustand für die Kupfer-katalysierte konjugierte Addition von Diethylzink an acyclische Enone.

Die hier vorgestellten Ergebnisse waren der Anlaß, die Phosphoramidite **153-155** (Schema 68) ebenfalls als Liganden für die asymmetrische Kupfer-katalysierte Addition von Dialkylzink-Reagenzien an Enone zu testen.



Schema 68: Bei der asymmetrischen Kupfer-katalysierten konjugierten Addition von Dialkylzink-Reagenzien an acyclische Enone eingesetzte Liganden.

Zunächst sollten am Beispiel der Kupfer-katalysierten konjugierten Addition von Diethylzink an Chalcon **113** mit dem Phosphoramidit-Liganden **153** die optimalen Reaktionsbedingungen ermittelt werden (Schema 69). Die Ergebnisse sind in Tabelle 12 zusammengefasst.



Schema 69: Versuche zur Optimierung der Reaktionsbedingungen bei der asymmetrischen Kupfer-katalysierten konjugierten Addition von Diethylzink an Chalcon **113**.

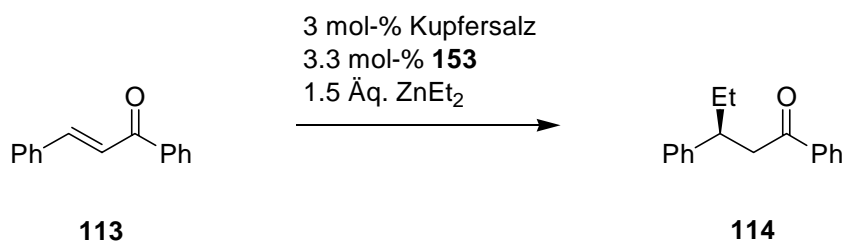
Tabelle 12: Ergebnisse der Optimierungsversuche bei der asymmetrischen Kupfer-katalysierten konjugierten Addition von Diethylzink an Chalcon **113**.

Eintrag	Cu(OTf)_2 [mol-%] ^[a]	Lösungsmittel	Temperatur [°C]	t [h]	Ausbeute [%]	ee [%] ^[b,c]
1	3	Toluol	-15	2	91	77
2	3	Toluol	-30	3	93	75
3	3	Toluol/ CH_2Cl_2 ^[d]	-15	1	98	78
4	3	Toluol/ CH_2Cl_2 ^[d]	-30	2	94	78
5	3	CH_2Cl_2	-15	5	51	39
6	3	Toluol/ CH_2Cl_2 ^[d]	-50	3	66	70
7	1	Toluol	-30	3	88	71
8	1	Toluol/ CH_2Cl_2 ^[d]	-30	3	91	72
9	3	Toluol/ CH_2Cl_2 ^[d,e]	-15	3	88	63

a) In allen Versuchen wurden 1.1 Äq. des Liganden **153** bezogen auf Cu(OTf)_2 eingesetzt. b) Bestimmt durch HPLC an chiraler stationärer Phase (DAICEL Chiracel OD). c) In allen Fällen wurde das *S*-Enantiomer von **114** bevorzugt gebildet. d) Toluol/ CH_2Cl_2 = 4:1 (v/v). e) Es wurde mit der doppelten Lösungsmittelmenge gearbeitet.

Unter den Bedingungen der Einträge 1 bis 4 wurden mit dem Phosphoramidit-Liganden **153** bei sehr guten Ausbeuten gute Selektivitäten erzielt. Sowohl Temperatur als auch das Lösungsmittel hatten in diesem Bereich wenig Einfluß auf den ee-Wert. Der Zusatz von Methylenechlorid bewirkte eine Erhöhung der Ausbeuten (Eintrag 3 und 4). Dies lag vermutlich an der besseren Löslichkeit des Kupfer-Ligand-Komplexes, was schon bei der Vorkomplexierung des Liganden mit dem Kupfer-(II)-Triflat sichtbar wurde. Es spielte auch keine Rolle, ob Diethylzink als Hexan- oder als Toluol-Lösung eingesetzt wurde. Methylenechlorid selbst eignet sich nicht als Lösungsmittel (Eintrag 5). Die üblichen Optimierungsansätze, wie Verringerung der Reaktionstemperatur (Eintrag 6) oder Herabsetzen der Katalysatormenge (Eintrag 7 und 8) hatten eine Verschlechterung der Ausbeute und der Enantioselektivität zur Folge. Ebenso wie der Versuch die Konzentration der Reaktionspartner zu halbieren (Eintrag 9). Daraus läßt sich generell ableiten, daß alle Parameter, die die Reaktionszeit verlängern, zu niedrigeren Ausbeuten und Enantiomerenüberschüssen führen. Mit den in den Einträgen 1 bis 4 gewählten Bedingungen waren hingegen sehr kurze Reaktionszeiten möglich.

Da bei dieser Reaktion auch unterschiedliche Kupfer-Komplexe als Katalysatorvorstufen eingesetzt wurden, sollte diese Abhängigkeit ebenfalls untersucht werden (Schema 70). Interessant war vor allem, welche Auswirkung der Einsatz eines Kupfer-(I)-Triflat-Komplexes auf die Reaktion hat, nachdem Zhang *et al.*^[87] mit Kupfer-(I)-Verbindungen hervorragende Ergebnisse erzielen konnten. Die Wahl der Reaktionsbedingungen orientierte sich an den obigen Optimierungsversuchen.



Schema 70: Untersuchungen zur Abhängigkeit der asymmetrischen Kupfer-katalysierten konjugierten Addition von Diethylzink an **113** von dem eingesetzten Kupfersalz.

Der Einsatz eines Kupfer-(I)-Triflat-Komplexes anstelle von Kupfer-(II)-Triflat (Eintrag 1) hatte einen drastischen Verlust an Selektivität zur Folge (Eintrag 2 und 3). Auch die von

Zhang *et al.*^[87] beschriebenen Reaktionsbedingungen mit der zweieinhalbfachen Menge an Ligand waren für diesen Phosphoramidit-Liganden völlig ungeeignet. Mit Kupfer-(I)-Bromid-Komplex (Eintrag 5) und dem Kupfer-(II)-ethylacetylacetonat (Eintrag 6) ließen sich nur moderate ee-Werte bei quantitativer Ausbeute erreichen. Vermutlich stören in beiden Fällen die vorhandenen Liganden die Chelatisierung durch das Phosphoramidit, wodurch die geringere Selektivität zu erklären ist. Kupfer-(I)-iodid (Eintrag 7) und der Kupfer-(I)-hexafluorophosphat-Komplex (Eintrag 8) waren in Gegenwart des Phosphoramidit-Liganden **153** unlöslich, was eine Reaktion verhinderte.

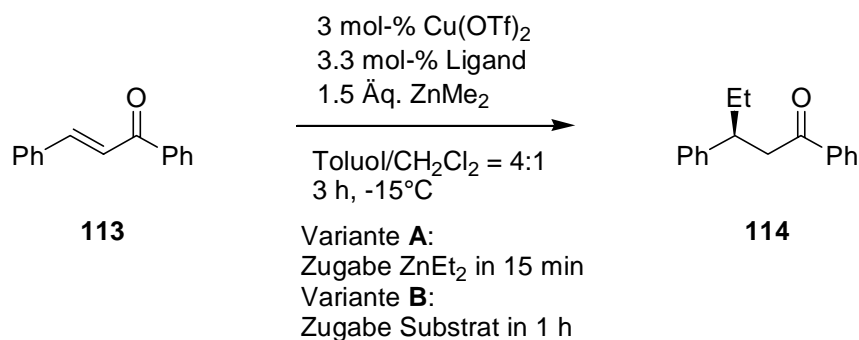
Tabelle 13: Ergebnisse der Untersuchung zur Abhängigkeit der asymmetrischen Kupfer-katalysierten konjugierten Addition von Diethylzink an **113** von der eingesetzten Kupferverbindung.

Eintrag	Kupfersalz	Lösungsmittel	Temperatur [°C]	Ausbeute [%] ^[a]	ee [%] ^[b,c]
1	Cu(OTf) ₂	Toluol/CH ₂ Cl ₂ ^[d]	-15	98	78
2	[Cu(OTf) ₂]*C ₆ H ₆	Toluol/CH ₂ Cl ₂ ^[d]	-15	99	52
3	[Cu(OTf) ₂]*C ₆ H ₆	Toluol	-15	82	52
4 ^[e]	[Cu(OTf) ₂]*C ₆ H ₆	Toluol/CH ₂ Cl ₂ ^[f]	-20	11	37
5	CuBr*SMe ₂	Toluol	-30	99	53
6	Cu(etacac) ₂	Toluol	-30	99	40
7	CuI	Toluol/CH ₂ Cl ₂ ^[d]	-30	0	–
8	Cu(MeCN) ₄ PF ₆	Toluol/CH ₂ Cl ₂ ^[d]	-30	0	–

a) Die Reaktionszeit betrug soweit nicht anders vermerkt 3 h. b) Bestimmt durch HPLC an chiraler stationärer Phase (DAICEL Chiracel OD). c) In allen Fällen wurde das *S*-Enantiomer von **114** bevorzugt gebildet. d) Toluol/CH₂Cl₂ = 4:1 (v/v). e) Es wurden 2 mol-% von [Cu(OTf)₂]*C₆H₆ und 5 mol-% von **153** eingesetzt. Die Reaktionsdauer betrug 48 h. f) Toluol/CH₂Cl₂ = 2:1 (v/v).

Mit den in Tabelle 12 optimierten Reaktionsbedingungen und Kupfer-(II)-Triflat als Katalysatorvorstufe wurden die folgenden Versuche durchgeführt. Hierbei sollten neben dem Vergleich der drei Phosphoramidite **153**, **154** und **155** auch weitere Dialkylzink-Reagenzien und Substrate getestet werden.

Bei der Kupfer-katalysierten konjugierten Addition von Diethylzink an Chalcon **113** (Schema 71) wurde ferner untersucht, inwieweit die Abfolge der einzelnen Reaktionsschritte unter den zuvor optimierten Reaktionsbedingungen das Ergebnis (Tabelle 14) beeinflusst.



Schema 71: Asymmetrische Kupfer-katalysierte konjugierte Addition von Diethylzink an Chalcon **113** in Gegenwart der Phosphoramidit-Liganden **153**, **154** und **155**.

Tabelle 14: Ergebnisse der asymmetrischen Kupfer-katalysierten konjugierten Addition von Diethylzink an Chalcon **113**.

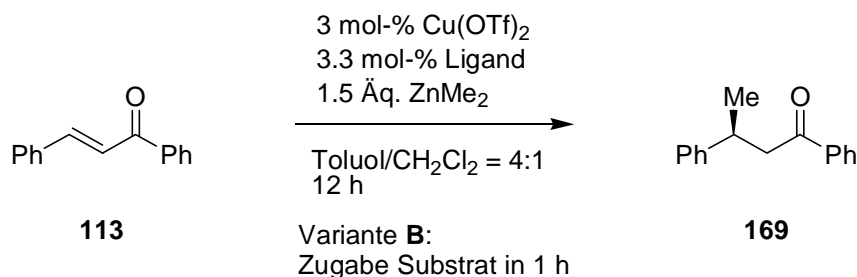
Eintrag	Ligand	Variante	Ausbeute [%]	ee [%] ^[a,b]
1	153	A	98	78
2	153	B	98	70
3	154	A	98	58
4	154	B	96	21
5	155	A	97	73
6	155	B	97	74

a) Bestimmt durch HPLC an chiraler stationärer Phase (DAICEL Chiracel OD). b) In allen Fällen wurde das *S*-Enantiomer von **114** bevorzugt gebildet.

Mit allen drei Liganden ließen sich bei der Kupfer-katalysierten konjugierten Addition von Diethylzink an Chalcon **113** hervorragende Ausbeuten erzielen. Dabei wurde mit den Liganden **153** (Eintrag 1 und 2) und **155** (Eintrag 5 und 6), die beide ein [3.3.1]-bicyclisches

Grundgerüst besitzen, wesentlich höhere ee-Werte erreicht als mit dem C₂-symmetrischen Phosphoramidit **154** (Eintrag 3 und 4). Bedingt durch das [3.3.0]-bicyclische Grundgerüst und den damit verbundenen größeren räumlichen Abstand der Phosphoratome wird das Kupfer hinsichtlich der Stereoselektion nicht mehr ausreichend chelatisiert, was die geringeren Enantiomerenüberschüsse erklärt. Die Umkehr der Reaktionsabfolge, also die Zugabe der Substrat-Lösung zur Katalysator-Diethylzink-Lösung (Variante **B**), hatte bei den C₂-symmetrischen Liganden **153** und **154** einen Abfall der Selektivität zur Folge (Eintrag 2 und 4), während es sich beim Phosphoramidit **155** mit einer geringen Verbesserung des ee-Wertes bemerkbar machte (Eintrag 6). Dies läßt sich mit einer höheren Reaktivität der Kupfer-Komplexe mit den Phosphoramiditen **153** und **154** erklären, wodurch sich bei langsamer Zugabe des Substrates die Selektivität verringerte. Erstaunlich ist auch, daß man mit dem nicht symmetrischen Ligand **155** (Eintrag 5 und 6) nahezu die gleichen Enantiomerenüberschüsse wie mit dem C₂-symmetrischen Phosphoramidit **153** (Eintrag 1) erreichte. Die Tatsache, daß sich mit dem Phosphoramidit **153** aufgrund der C₂-Symmetrie die Anzahl der miteinander konkurrierenden diastereomeren Übergangszustände verringert,^[88] scheint wenig Einfluß auf die Selektivität der Reaktion zu haben. Andererseits ist es denkbar, daß dieser Umstand teilweise durch die etwas verminderte Reaktivität des Kupfer-Komplexes mit dem Liganden **155** wieder ausgeglichen wird.

Bei der asymmetrischen Kupfer-katalysierten konjugierten Addition von Dimethylzink an Chalcon **113** (Schema 72) konnten mit den Phosphoramidit-Liganden **153**, **154** und **155** nur moderate Ausbeuten und Selektivitäten erzielt werden (Tabelle 15).



Schema 72: Asymmetrische Kupfer-katalysierte konjugierte Addition von Dimethylzink an Chalcon **113** in Gegenwart der Phosphoramidit-Liganden **153**, **154** und **155**.

Tabelle 15: Ergebnisse der asymmetrischen Kupfer-katalysierten konjugierten Addition von Dimethylzink an Chalcon **113**.

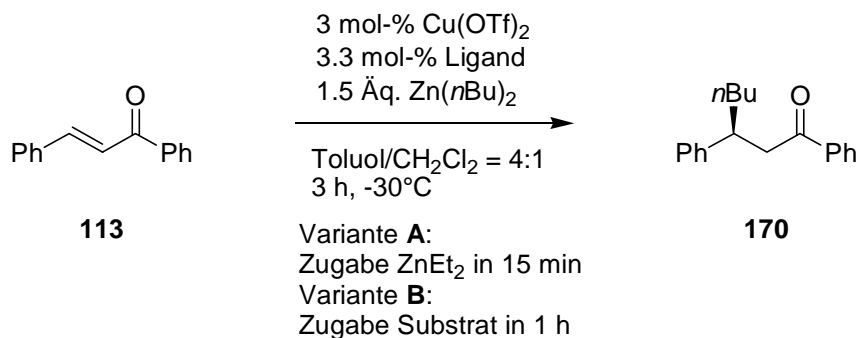
Eintrag	Ligand	Temperatur [°C]	Ausbeute [%]	ee [%] ^[a,b]
1	153	0	37	54
2	153	Rt.	45	50
3	154	0	39	49
4	154	Rt.	44	45
5	155	0	43	54
6	155	Rt.	49	53

a) Bestimmt durch HPLC an chiraler stationärer Phase (DAICEL Chiracel OD). b) In allen Fällen wurde das S-Enantiomer von **169** bevorzugt gebildet.

Die Reaktivität des Methyl-übertragenden Kupfer-Komplexes im Katalysezyklus (Schema 66) bezüglich Chalcon **113** war derart gering, daß unter den Bedingungen der Diethylzink-Addition (Schema 71) keine Produktbildung beobachtet werden konnte. Trotz der Anhebung der Reaktionstemperatur auf 0°C (Eintrag 1, 3 und 5) bzw. Raumtemperatur (Eintrag 2, 4 und 6) wurden keine befriedigenden Ergebnisse erzielt. Die moderaten Enantiomerenüberschüsse lagen zum einen in den höheren Reaktionstemperaturen begründet. Zum anderen wirkte sich wie schon früher beobachtet die lange Reaktionszeit ungünstig auf die Selektivität aus.

Ein ganz anderes Bild zeigte sich bei der asymmetrischen Kupfer-katalysierten konjugierten Addition von Di-*n*-butylzink an Chalcon **113** (Schema 73). Hier konnten bei sehr guten Ausbeuten ähnlich hohe Enantiomerenüberschüsse wie bei der Addition von Diethylzink erreicht werden (Tabelle 16). Dazu mußte jedoch aufgrund der höheren Reaktivität der Organozinkverbindung die Reaktionstemperatur auf -30°C gesenkt werden, wie das Beispiel des Liganden **153** bewies (Eintrag 1 versus 2). Außerdem fiel auf, daß sich die erreichten Selektivitäten mit dem C₂-symmetrischen Phosphoramidit **153** im Vergleich zur Diethylzink-Addition (Tabelle 14) deutlich verringerten (Eintrag 1 und 3), wohingegen mit dem Liganden **154** in beiden Additionsreaktionen die gleichen Ergebnisse erzielt wurden (Eintrag 4 und 5). Mit dem nicht-symmetrischen Phosphoramidit **155** wurden die höchsten ee-Werte erzielt (Eintrag 6–8). Dies liegt daran, daß die geringere Aktivierung des entsprechenden Kupfer-

Komplexes die höhere Reaktivität von Di-*n*-butylzink ausgleicht. Wie schon bei der Diethylzink-Addition ermöglichte die Variante **B** wiederum eine Verbesserung der Selektivität (Eintrag 7). Der Versuch, diese durch Absenkung der Reaktionstemperatur noch zu erhöhen, schlug allerdings fehl (Eintrag 8).



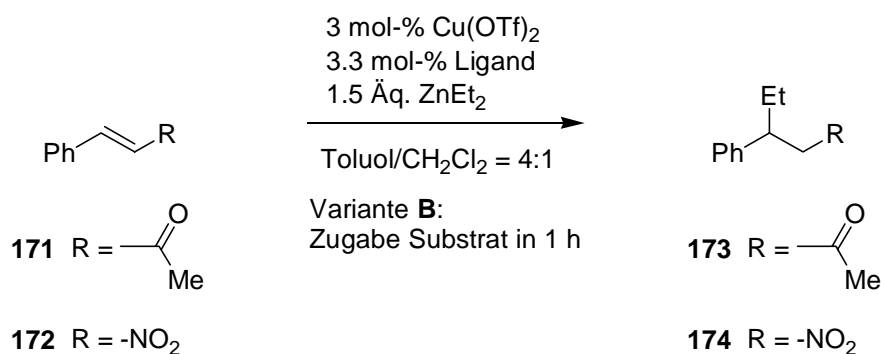
Schema 73: Asymmetrische Kupfer-katalysierte konjugierte Addition von Di-*n*-butylzink an Chalcon **113** in Gegenwart der Phosphoramidit-Liganden **153**, **154** und **155**.

Tabelle 16: Ergebnisse der asymmetrischen Kupfer-katalysierten konjugierten Addition von Di-*n*-butylzink an Chalcon **113**.

Eintrag	Ligand	Variante	Ausbeute [%]	ee [%] ^[a,b]
1	153	A	97	60
2 ^[c]	153	A	98	3
3	153	B	99	60
4	154	A	96	58
5	154	B	97	60
6	155	A	97	76
7	155	B	97	81
8 ^[d]	155	B	97	77

a) Bestimmt durch HPLC an chiraler stationärer Phase (DAICEL Chiracel OD). b) In allen Fällen wurde das *S*-Enantiomer von **170** bevorzugt gebildet. c) Die Reaktion wurde bei -15°C durchgeführt. d) Die Reaktion wurde bei -50°C durchgeführt.

Nach diesen guten Ergebnissen mit den Phosphoramidit-Liganden **153**, **154** und **155** bei der asymmetrischen Kupfer-katalysierten konjugierten Addition verschiedener Dialkylzink-Reagenzien an Chalcon **113** sollte nun untersucht werden, ob sich mit anderen Substraten ähnlich gute Selektivitäten erreichen lassen. Hierzu wurden Benzalacetone **171** und *trans*-Nitrostyrol **172** ausgewählt. Mit der Verwendung von Benzalacetone **171** konnte die Bedeutung des Substituenten an der Carbonylgruppe beurteilt werden. Sollte die Addition an *trans*-Nitrostyrol **172** mit hoher Selektivität gelingen, stände somit nach der Reduktion der Nitrofunktion ein einfacher Weg zu β -substituierten primären Aminen zur Verfügung. Als Testreaktion diente die Kupfer-katalysierte Addition von Diethylzink (Schema 74) unter den für das Chalcon **113** beschriebenen Bedingungen (Schema 71). Die Ergebnisse sind in Tabelle 17 zusammengefaßt.



Schema 74: Asymmetrische Kupfer-katalysierte konjugierte Addition von Diethylzink an Benzalacetone **171** und *trans*-Nitrostyrol **172** in Gegenwart der Phosphoramidit-Liganden **153**, **154** und **155**.

Benzalacetone **171** wird bei sehr guten Ausbeuten mit moderaten Enantiomerenüberschüssen umgesetzt (Eintrag 1, 4 und 5). Mit der anderen Variante der Reaktionsführung (Eintrag 2) oder einer niedrigeren Reaktionstemperatur (Eintrag 3) verschlechterte sich dagegen die Selektivität. Der Ersatz der Phenylgruppe an der Ketofunktion durch eine Methylgruppe verhindert also höhere ee-Werte. Dies kann daran liegen, daß sich das Benzalacetone nicht nur in der von Feringa *et al.*^[84] beschriebenen *cis*-Konformation an den Kupfer-Komplex koordiniert (Schema 67), sondern auch das andere Konformer koordiniert und somit eine effektive Stereoselektion verhindert wird.

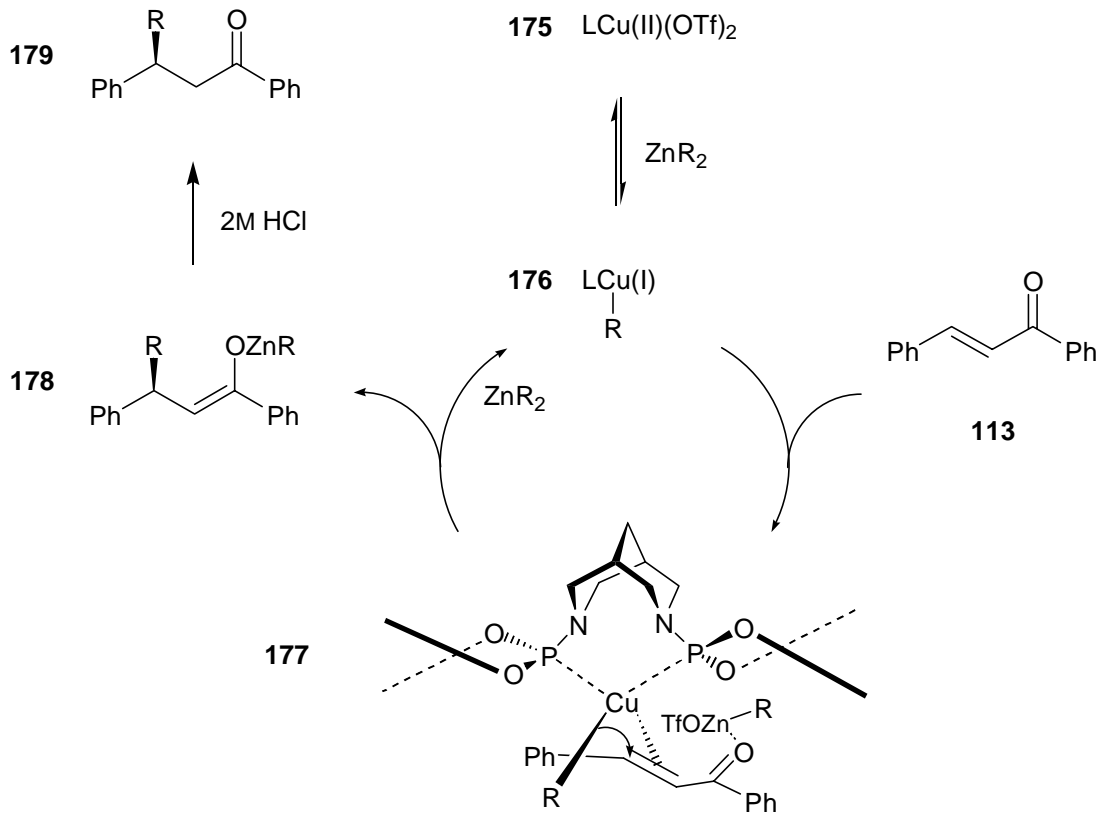
Die Nitroverbindung **172** eignet sich nicht als Substrat in der Kupfer-katalysierten konjugierten Addition von Diethylzink mit den Phosphoramiditen **153**, **154** und **155**. Es wurde bei mäßigen bis moderaten Ausbeuten kaum Selektivität erreicht (Eintrag 6–8). Wurde die Reaktion bei höherer Temperatur durchgeführt, ließen sich keine Enantiomerenüberschüsse beobachten.

Tabelle 17: Ergebnisse der asymmetrischen Kupfer-katalysierten konjugierten Addition von Diethylzink an Benzalaceton **171** und *trans*-Nitrostyrol **172**.

Eintrag	Ligand	R	Temperatur [°C]	t [h]	Ausbeute [%]	ee [%] ^[a,b]
1	153	-C(O)Me	-15	3	95	31
2 ^[c]	153	-C(O)Me	-15	3	98	5
3	153	-C(O)Me	-30	3	92	28
4	154	-C(O)Me	-15	3	97	52
5	155	-C(O)Me	-15	3	96	42
6	153	-NO ₂	-78	5	68 ^[c]	14
7	154	-NO ₂	-78	5	26 ^[c]	7
8	155	-NO ₂	-78	5	53 ^[c]	8

a) Bestimmt durch GC an chiraler stationärer Phase (Macherey-Nagel FS-Lipodex E). b) In allen Fällen wurde das *S*-Enantiomer von **173** bzw. **174** bevorzugt gebildet. c) Der Versuch wurde nach Variante **A** durchgeführt. d) Es wurde der Umsatz durch GC an chiraler stationärer Phase (Macherey-Nagel FS-Lipodex E) bestimmt.

Zum Abschluß dieses Abschnittes soll noch einmal auf den Mechanismus der asymmetrischen Kupfer-katalysierten konjugierten Addition von Dialkylzink-Reagenzien an Chalcon **113** eingegangen werden. An dieser Stelle sei noch erwähnt, daß cyclische Enone in ähnlich hohen Ausbeuten und Selektivitäten mit den Phosphoramidit-Liganden **153**, **154** und **155** umgesetzt werden konnten.^[89] Analog zu den Befunden von Feringa *et al.*^[84] wurden hier die zum acyclischen Produkt entgegengesetzten Stereoisomere bevorzugt gebildet. In Anlehnung an den von Feringa *et al.*^[83,84] postulierten Mechanismus soll hier ein Modell vorgeschlagen werden, das die beobachteten Enantioselektivitäten für den Fall des Chalcons **113** erklärt (Schema 75).



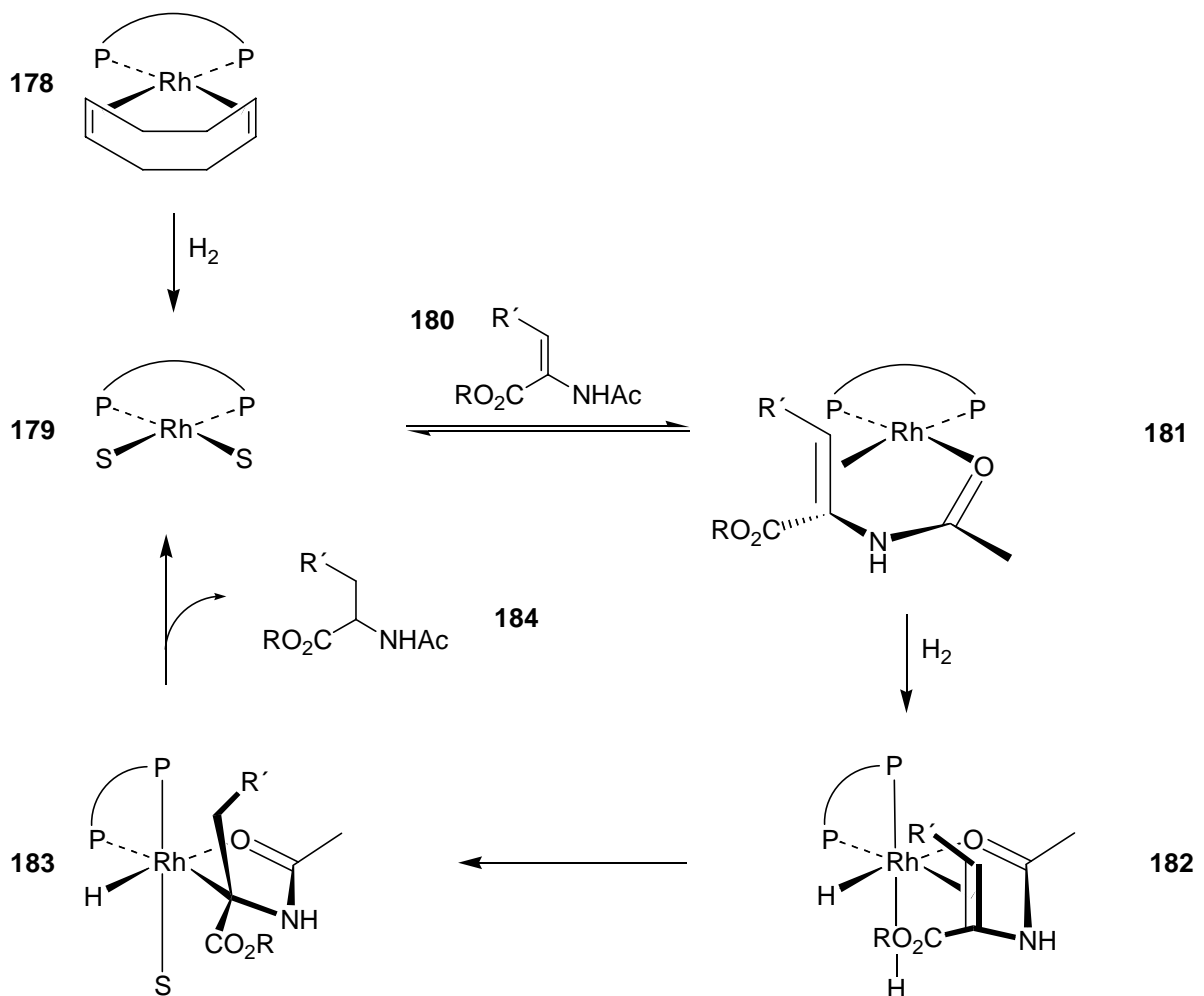
Schema 75: Möglicher Mechanismus der asymmetrischen Kupfer-katalysierten konjugierten Addition von Dialkylzink-Reagenzien an Chalcon **113**.

Durch Vorkomplexierung erhält man den Kupfer-(II)-Triflat-Phosphoramidit-Komplex **175**. Nach der Reduktion mit dem Dialkylzink-Reagenz erfolgt eine Transmetallierung zum Kupfer-(I)-Alkyl-Komplex **176**. Die Koordination des Chalcons **113** führt zur Ausbildung des tetraedrischen Kupfer-(I)-Substrat- π -Komplexes **177** (einfachheitshalber sind jeweils die Teilflächen einer Binaphthol-Einheit des Liganden in Linienform dargestellt). Das durch die Transmetallierung entstandene Alkylzink-Triflat koordiniert an die Carbonylgruppe des Chalcons **113**, wodurch zum einen das Substrat zusätzlich aktiviert wird, zum anderen aber auch der sterische Anspruch erhöht wird. Die Orientierung dieses Substrat-Zink-Komplexes erfolgt in der Art, daß die sterische Wechselwirkung des an das Substrat koordinierten Alkylzink-Triflats mit den Biaryl-Einheiten minimiert wird. Der Alkyltransfer verläuft wie angedeutet. Aufgrund des größeren Abstandes der Phosphoratome im Fall des Liganden **154** ist die Chelatisierung des Kupfers und damit auch die sterische Diskriminierung vermindert, wodurch sich die Stereoselektivität verringert. Das gebildete Produktenolat **178** wird durch saure Hydrolyse in das Additionsprodukt **179** überführt und die entstandene Kupfer-Spezies reagiert mit dem Dialkylzink-Reagenz wieder zum Kupfer-(I)-Alkyl-Komplex **176**.

4.5.3 Enantioselektive Rhodium-katalysierte Hydrierung von Olefinen

Die asymmetrische Rhodium-katalysierte Hydrierung gehört zu einer weit verbreiteten und sehr intensiv studierten Methode in der stereoselektiven Synthese. Im Zuge ihrer Untersuchung wurden eine Vielzahl chiraler Phosphin-Liganden entwickelt.^[7] Mit dem ersten Einsatz eines chiralen Rhodium-Phosphin-Katalysators bei einer industriellen Synthese, dem Monsanto-Prozeß,^[7] ließ sich ein großer Erfolg für die asymmetrische Katalyse verzeichnen.

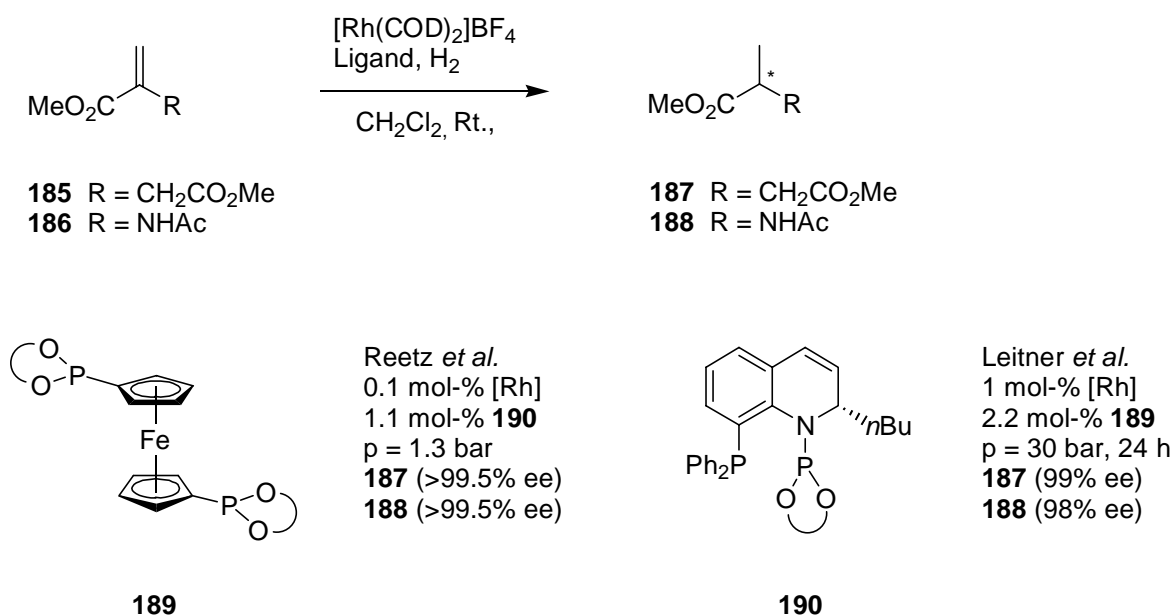
Am Beispiel der Hydrierung eines Dehydroaminosäure-Derivates **179** mit einem chiralen Rhodium-Phosphin-Katalysator **178** sei an dieser Stelle kurz auf den von Halpern *et al.*^[90] beschriebenen Mechanismus eingegangen (Schema 76).



Schema 76: Mechanismus der Rhodium-katalysierten Hydrierung von Dehydroaminosäure-Derivaten **180** mit chiralen Phosphin-Liganden nach Halpern *et al.*.

Durch die Reduktion des Rhodium-Olefin-Komplexes **178** entsteht die 12-Elektronen-Spezies **179**. Mit der Koordination des Substrat **180** werden die Lösungsmittel-Moleküle ersetzt und man erhält den Rhodium-Substrat-Komplex **181**. Nach oxidativer Addition von Wasserstoff nimmt nun der Phosphin-Ligand im Komplex **182** eine äquatorial-axiale Position ein. Die Übertragung des Wasserstoffes auf das Olefin erfolgt stufenweise. Substrat und Wasserstoff nehmen dabei jeweils eine äquatoriale Position ein. Nach dem ersten Transfer wechselt das verbleibende Wasserstoffatom in die freiwerdende äquatoriale Position, während die axiale von einem Lösungsmittel-Molekül besetzt wird. Aus diesem Komplex **183** erfolgt die reduktive Eliminierung zum Produkt **184** durch Insertion des verbliebenen Wasserstoffes in die Rhodium-Kohlenstoff-Bindung, und die katalytisch aktive 12-Elektronen-Spezies **179** wird zurück gebildet.

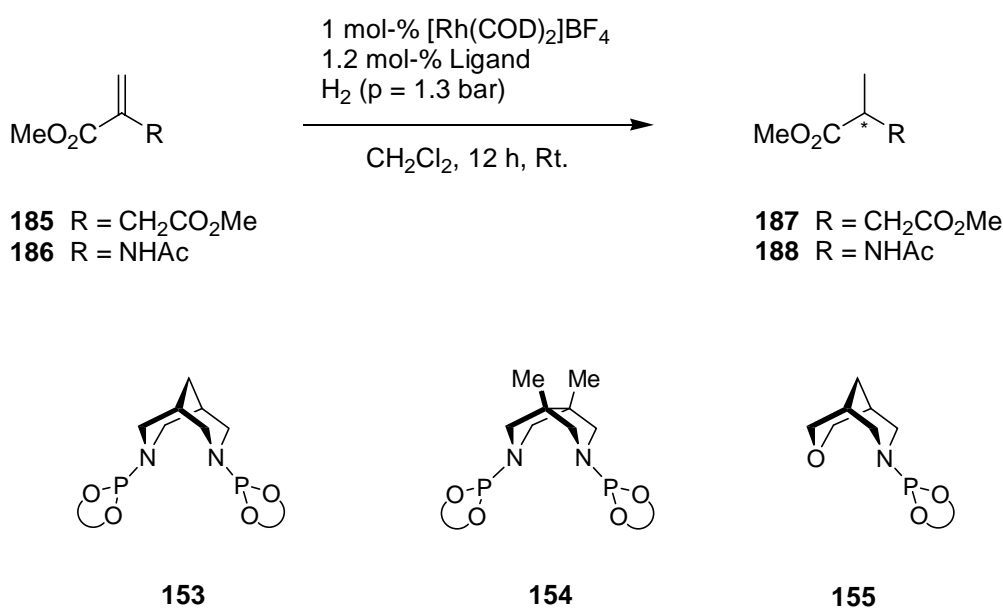
Wie schon erwähnt wurden für diesen Reaktionstyp eine Vielzahl chiraler Phosphin-Liganden entwickelt. Dagegen sind bisher nur wenige Phosponit-Liganden, wie der C₂-symmetrische Ferrocen-Liganden **189** von Reetz *et al.*,^[91] bekannt (Schema 76). Kürzlich wurde von Leitner *et al.*^[92] mit dem Liganden **190** das erste chirale Phosphoramidit bei der asymmetrischen Rhodium-katalysierten Hydrierung von Olefinen vorgestellt.



Schema 77: Beispiel für ein Phosponit **189** und Phosphoramidit **190** als Liganden bei der asymmetrischen Rhodium-katalysierten Hydrierung von **185** und **186**.

Mit beiden Liganden wurden mit den für die Rhodium-katalysierte Hydrierung üblichen Testsubstraten, Itaconsäuredimethylester **185** und Acetamidoacrylsäuremethylester **186**, hervorragende Ergebnisse erzielt. Bemerkenswert ist die hohe Aktivität des ausgehend vom Liganden **189** gebildeten Rhodium-Katalysators. Die Hydrierungen konnten mit sehr kleinen Mengen an Katalysator und geringem Wasserstoffüberdruck hoch effizient durchgeführt werden.

Motiviert durch diese beiden Beispiel sollten auch die im Rahmen dieser Arbeit dargestellten Phosphoramidite **153**, **154** und **155** als Liganden bei der Rhodium-katalysierten Hydrierung der Modellsubstrate **185** und **186** getestet werden (Schema 78). Interessant war wiederum die Fragestellung, ob und wie die beiden verschiedenen bicyclischen Grundgerüste die Katalyse beeinflussen.



Schema 78: Asymmetrische Rhodium-katalysierte Hydrierung von Itaconsäuredimethylester **185** und Acetamidoacrylsäuremethylester **186** in Gegenwart der Phosphoramidit-Liganden **153**, **154** und **155**.

Die Ergebnisse zeigen (Tabelle 18), daß das Phosphoramidit **154** mit dem [3.3.0]-bicyclischen Grundgerüst (Eintrag 3 und 4) am besten als Ligand für die Rhodium-katalysierte Hydrierung geeignet ist. Bei beiden Substraten wurden quantitative Ausbeuten mit guten bis sehr guten Selektivitäten erreicht. Der nur moderate Enantiomerenüberschuß mit dem C_2 -symmetrischen

Phosphoramidit **153** als Ligand deutete an, daß das [3.3.1]-bicyclische Grundgerüst die Chelatisierung des Rhodiums behindert. Weiterhin wurde bei dem Vergleich der beiden Liganden mit [3.3.1]-bicyclischem Grundgerüst (Eintrag 1 und 2) ersichtlich, daß für eine erfolgreiche Katalyse zwei Phosphoreinheiten benötigt werden. Die Komplexbildung durch den vom Oxobispidin abgeleiteten Liganden ermöglichte keinen reaktiven Rhodium-Komplex.

Tabelle 18: Ergebnisse der asymmetrischen Rhodium-katalysierten Hydrierung von Itaconsäuredimethylester **185** und Acetamidoacrylsäuremethylester **186**

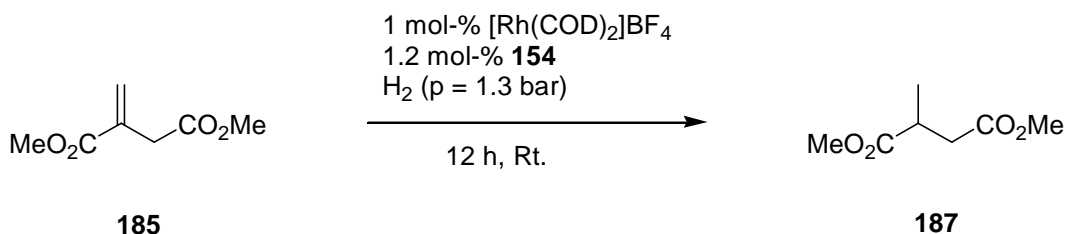
Eintrag	Ligand	Substrat	Umsatz [%] ^[a]	ee [%] ^[a,b]
1	153	185	>99	53
2	155	185	5	77
3	154	185	>99	89
4	154	186	98 ^[c]	79 ^[d]

a) Bestimmt durch GC an chiraler stationärer Phase (Macherey-Nagel FS Lipodex E). b) Bei allen Reaktionen überwiegt das *R*-Enantiomer. c) Isolierte Ausbeute nach Chromatographie an Kieselgel. d) Bestimmt durch Drehwertmessung.

Da die Ergebnisse mit den beiden Liganden **153** und **155** wenig vielversprechend waren, sollten die weiteren Versuche zur Optimierung der Reaktionsbedingungen mit dem C₂-symmetrischen Phosphoramidit **154** durchgeführt werden. Neben verschiedenen Lösungsmitteln galt es auch den Einfluß des Wasserstoffdruckes und der Katalysatorkonzentration zu untersuchen. Hierzu wurde der Itaconsäuremethylester **185** als Substrat gewählt, da für dieses Produkt die entsprechende analytische Methode zur Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse einfacher durchführbar war.

Zunächst erfolgten die Versuche mit unterschiedlichen Lösungsmitteln (Schema 79). Anhand dieser Ergebnisse (Tabelle 19) blieb festzustellen, daß Methylenchlorid das Lösungsmittel der Wahl war (Eintrag 1). In THF (Eintrag 2) wurde bei vollständigem Umsatz keinerlei Selektivität beobachtet, was darauf schließen läßt, daß vermutlich das Lösungsmittel selbst ein besserer Ligand ist als das Phosphoramidit **154**. Bei der Verwendung von Methanol (Eintrag 3) und *iso*-Propanol (Eintrag 4) konnte kein Umsatz festgestellt werden. Bei

Letzterem lag dies an der Unlöslichkeit des Liganden im Lösungsmittel, während der Einsatz von Methanol die Zersetzung des Ligand zur Folge hatte. Somit wurden die weiteren Untersuchungen in Methylenchlorid als Lösungsmittel durchgeführt.



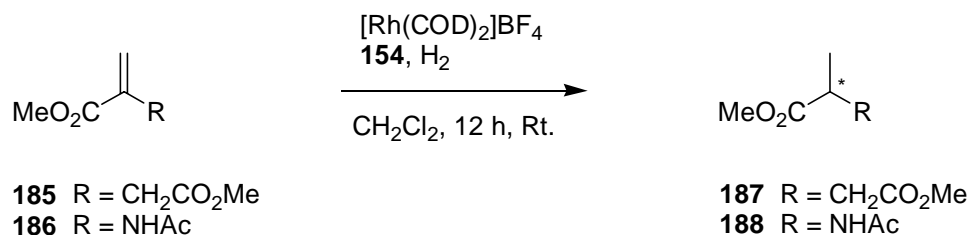
Schema 79: Untersuchungen zum Einfluß des Lösungsmittels bei der asymmetrischen Rhodium-katalysierten Hydrierung von Itaconsäuredimethylester **185**.

Tabelle 19: Ergebnisse der Untersuchungen zum Einfluß des Lösungsmittels bei der asymmetrischen Rhodium-katalysierten Hydrierung von **185**.

Eintrag	Lösungsmittel	Umsatz [%] ^[a]	ee [%] ^[a]
1	CH ₂ Cl ₂	>99	89 ^[b]
2	THF	>99	0
3	MeOH	0	–
4	<i>i</i> -PrOH	0	–

a) Bestimmt durch GC an chiraler stationärer Phase (Lipodex E, Macherey-Nagel). b) Das *R*-Enantiomer wurde bevorzugt gebildet.

Oftmals läßt sich bei der Übergangsmetall-katalysierten Hydrierung beobachten, daß die Verringerung der Katalysatorkonzentration und eine Erhöhung des Wasserstoffdruckes eine Verbesserung der Ausbeuten und der Selektivität nach sich zieht. Diese Einflüsse wurden am Beispiel des Itaconsäuredimethylesters **185** untersucht und die gewonnen Erkenntnisse bei der Hydrierung des Acetamidoacrylsäuremethylester **186** angewendet (Schema 80). Die Ergebnisse dieser Optimierungsreihe sind in Tabelle 20 dargestellt.



Schema 80: Untersuchungen zum Einfluß der Katalysatorkonzentration und des Wasserstoffdruckes bei der asymmetrischen Rhodium-katalysierten Hydrierung von Itaconsäuredimethylester **185** und Acetamidoacrylsäuremethylester **186**.

Tabelle 20: Ergebnisse der Untersuchungen zum Einfluß der Katalysatorkonzentration und des Wasserstoffdruckes bei der asymmetrischen Rhodium-katalysierten Hydrierung von **185** und **186**.

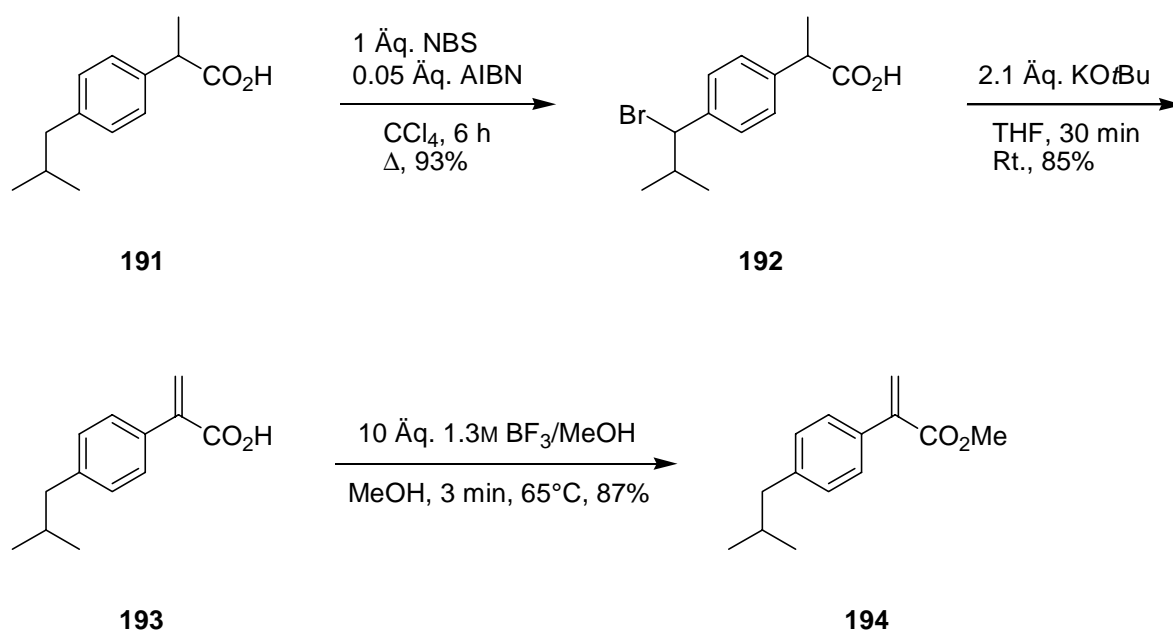
Eintrag	Substrat	[Rh] [mol-%] ^[a]	p(H ₂) [bar]	Umsatz [%] ^[b]	ee [%] ^[b,c]
1	185	1	1.3	>99	89
2	185	0.5	1.3	>99	80
3	185	1	20	>99	90
4	185	0.5	20	>99	89
5	186	1	1.3	98 ^[d]	79 ^[e]
6	186	1	20	97 ^[d]	86 ^[e]

a) In allen Versuchen wurden 1.2 Äq. des Liganden **154** bezogen auf [Rh(COD)]BF₄ eingesetzt. b) Bestimmt durch GC an chiraler stationärer Phase (Macherey-Nagel FS Lipodex E). c) Bei allen Reaktionen überwiegt das *R*-Enantiomer. d) Isolierte Ausbeute nach Chromatographie an Kieselgel. e) Bestimmt durch Drehwertmessung.

Die Ergebnisse mit Itaconsäuredimethylester **185** als Substrat zeigten, daß eine Verringerung der Katalysatormenge bei konstantem Druck die Selektivität senkte (Eintrag 2 und 4), wobei sich dieser Effekt bei dem niedrigeren Druck (Eintrag 2) stärker bemerkbar machte. Andererseits hatte eine Druckerhöhung bei gleich bleibender Katalysatormenge eine Erhöhung der Selektivität zur Folge (Eintrag 3 und 4), die im Fall der geringeren Katalysatormenge größer ausfiel (Eintrag 4). Mit den Reaktionsbedingungen, unter denen für

das Substrat **185** der höchste Enantiomerenüberschuß erzielt wurde, konnte dann auch die Selektivität bei der Hydrierung des Acrylsäure-Derivates **186** gesteigert werden (Eintrag 6).

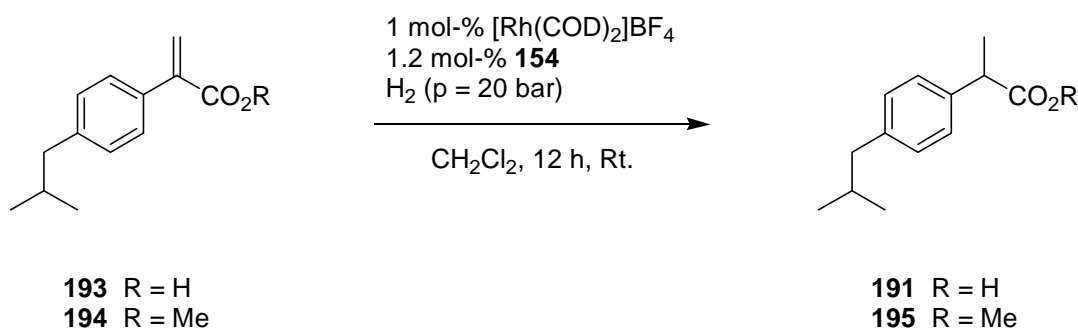
Nach dem in Schema 76 skizzierten Mechanismus der Rhodium-katalysierten Hydrierung mit chiralen Phosphin-Liganden koordiniert nicht nur die zu hydrierende Doppelbindung des Substrates an den Rhodium-Komplex, sondern auch der Sauerstoff, der nicht direkt an die Doppelbindung gebundenen Carbonylfunktion, was auch für die beiden hier eingesetzten Substrate **185** und **186** gilt. Am Beispiel der synthetisch interessanten Vorläufersubstanzen **193** und **194** für Ibuprofen **191** (Schema 81) sollte untersucht werden, ob auch ohne die Anwesenheit einer zusätzlichen koordinierenden Funktionalität hohe Enantiomerenüberschüsse bei der Hydrierung möglich sind. Die Testverbindungen sind in einer zwei- bzw. dreistufigen Synthese leicht zugänglich (Schema 81).^[93,94]



Schema 81: Synthese der Substrate **193** und **194** für die Rhodium-katalysierte Hydrierung.

Ausgehend von Ibuprofen **191** wurde mit *N*-Bromsuccinimid selektiv die benzyliche Position des *iso*-Butylrestes radikalisch bromiert und man erhielt in sehr guten Ausbeuten die Säure **192**. Durch die Umsetzung mit Kalium-*tert*-butylat erfolgte eine 1,6-Eliminierung von HBr zur α,β -ungesättigten Säure **193**, die die direkte Hydriervorstufe für Ibuprofen **191** darstellt.

Die Veresterung mit methanolischer Bortrifluorid-Lösung^[94] ergab den Methylester **194**. Dieser sollte als Vorläufer für den Methylester des Ibuprofens ebenfalls bei den Hydrierversuchen eingesetzt werden, um beurteilen zu können, welchen Einfluß die freie Säurefunktion von **193** bei der Hydrierung besitzt. Die Rhodium-katalysierte Hydrierung wurde unter den für Itaconsäuredimethylester **185** optimierten Bedingungen durchgeführt (Schema 82).



Schema 82: Asymmetrische Rhodium-katalysierte Hydrierung der zwei Ibuprofen-Vorläufer **193** und **194**.

Tabelle 21: Ergebnisse der asymmetrischen Rhodium-katalysierten Hydrierung der beiden Ibuprofen-Vorläufer **193** und **194**.

Eintrag	Substrat	Ausbeute [%]	ee [%] ^[a]
1	193	0	–
2 ^[b]	193	41	0
3	194	31	63 ^[c]

a) Bestimmt durch HPLC an an chiraler stationärer Phase (DAICEL Chiracel OD). b) Es wurden 2 Äq. NEt₃ zugesetzt. c) Das S-Enantiomer wurde bevorzugt gebildet.

Die Ergebnisse machen deutlich, daß zum Erreichen hoher Enantiomerenüberschüsse und Ausbeuten die Anwesenheit einer zusätzlichen koordinierenden Funktionalität notwendig ist. Substrate mit einer Carboxyfunktion sind bei der Hydrierung mit dem Liganden **154** ungeeignet (Eintrag 1 und 2), auch wenn die Säure als Ammoniumverbindung vorliegt

(Eintrag 2). Diese Feststellung wird durch das Ergebnis für den Esters **194** untermauert (Eintrag 3), der sich immerhin noch mit moderater Selektivität umsetzen ließ.

Da es für Phosphonit- und Phosphoramidit-Liganden bei der Rhodium-katalysierten Hydrierung von Olefinen bisher keine mechanistischen Untersuchungen gibt und derartige Experimente im Rahmen dieser Arbeit nicht durchgeführt wurden, soll hier auf einen Vorschlag für einen die Stereochemie erklärenden Reaktionsmechanismus verzichtet werden.

4.5.4 Schlußfolgerung

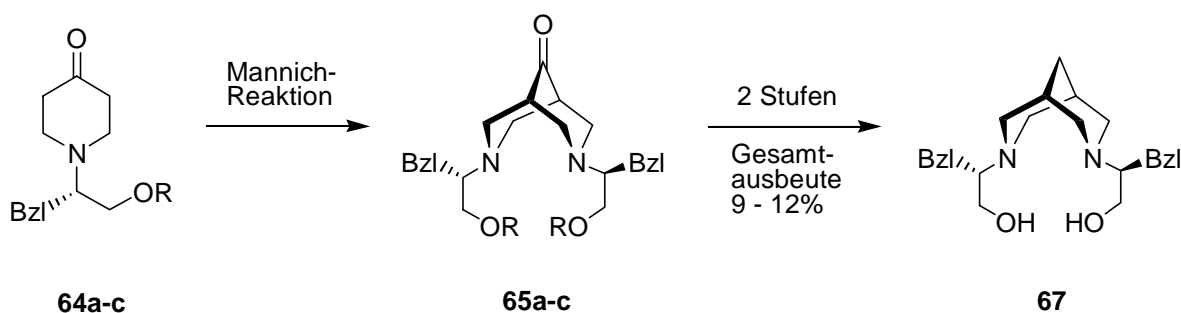
Das konvergente Synthesekonzept ließ sich mit Erfolg auch auf die Darstellung der Phosphoramidit-Liganden **153**, **154** und **155** mit bicyclischen Grundgerüst anwenden. Die außerordentlich hohe Polarität des vom *N*-Methylbispidin **22** abgeleiteten Phosphoramidits **156** verhinderte eine Isolierung des Liganden. Aufgrund der Flexibilität der Synthese sollten hier sowohl bei den eingesetzten Bicyclen als auch bei den chiralen Kupplungsreagenzien großer Spielraum für weitere Modifikationen herrschen.

Mit dieser Ligandenfamilie wurden die besten Ergebnisse in dieser Arbeit erzielt. Hier zeigte sich wiederum, daß hauptsächlich die Natur des bicyclischen Grundgerüsts verantwortlich für das Komplexierungsverhalten der Liganden ist. Während die Liganden mit einem [3.3.1]-bicyclischen Grundgerüst bei der asymmetrischen Kupfer-katalysierten konjugierten Addition von Dialkylzink-Reagenzien als effektive Liganden auftraten, konnte die Rhodium-katalysierte Hydrierung mit dem C₂-symmetrischen Phosphoramidit **154**, das ein [3.3.0]-bicyclisches Grundgerüst besitzt, hoch selektiv geführt werden. Die Erfolge bei zwei sehr unterschiedlichen Übergangsmetall-katalysierten Reaktionen deuten auf eine vielversprechende Anwendungsbreite dieses neuen Ligadentyps.

5. Zusammenfassung und Ausblick

Die erzielten Erfolge mit dem Alkaloid Spartein als chiraler Ligand bei unterschiedlichen asymmetrischen Reaktionen sowie die chemischen Eigenschaften des zugrunde liegenden bicyclischen Systems (Kap. 2.1 und 2.3) waren der Anlaß, im Rahmen dieser Arbeit die Möglichkeit zu untersuchen, inwieweit sich das grundlegende bicyclische Strukturelement des Sparteins zum Aufbau neuer effizienter Liganden für die enantioselektive Übergangsmetall-Katalyse nutzen läßt. So konnten am Beispiel chiraler Aminoalkohole zwei generelle Methoden zur Darstellung chiraler Liganden mit einem bicyclischen Grundgerüst etabliert werden.

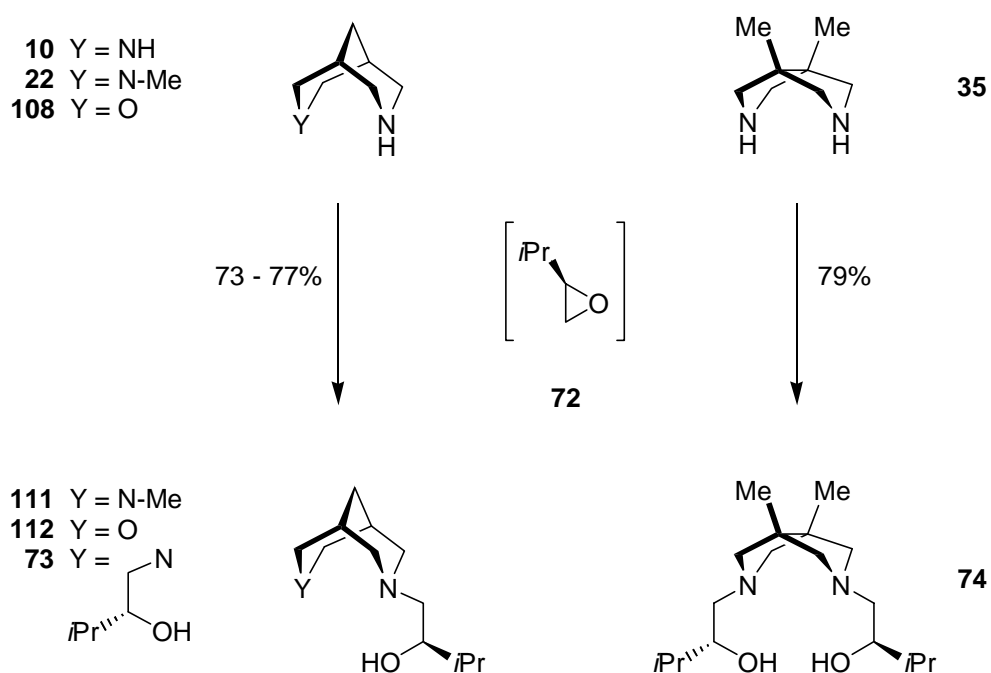
Der Schlüsselschritt bei der linearen Syntheseroute zum Aminoalkohol **67** (Schema 83) lag bei der *Mannich*-Reaktion der chiral substituierten Piperidinone **64a-c** mit dem entsprechend geschützten Aminoalkohol zu den Bispidinonen **65a-c**. Da auch die Piperidinone **64a-c** nur in moderaten Ausbeuten zugänglich waren, lag hier der Schwachpunkt der Synthese. Die anschließende *Wolff-Kishner*-Reduktion und die Abspaltung der Schutzgruppen lieferten den Aminoalkohol **67** in Abhängigkeit von der Schutzgruppe mit einer Gesamtausbeute von 9 bis 12%.



Schema 83: Lineare Syntheseroute.

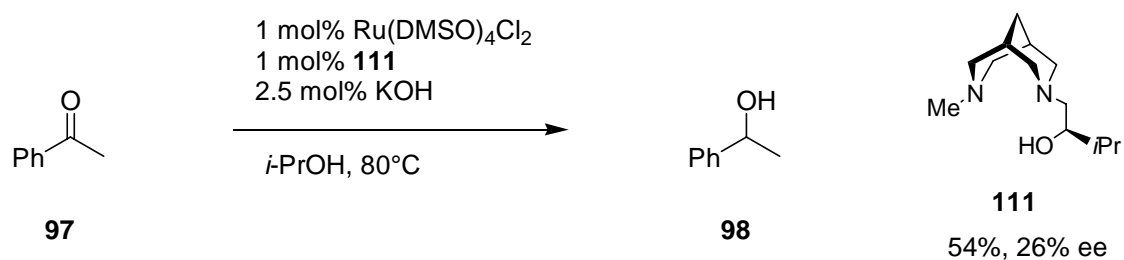
Auch wenn die geringe Gesamtausbeute diese Syntheseroute belastet, so ist dies trotz allem eine Möglichkeit ungleich substituierte chirale Bispidin-Liganden darzustellen, z. B. mit zwei unterschiedlichen Funktionalitäten im Substituenten am Stickstoff.

Die konvergente Syntheseroute erwies sich als wesentlich effektiver (Schema 84). Hierbei werden die Stammheterocyclen **10**, **22** und **108** nach demselben Prinzip wie in der linearen Synthese beschrieben dargestellt, allerdings mit billigen achiralen Komponenten. Somit spielt die Gesamtausbeute nur eine untergeordnete Rolle, da zudem die Kupplung mit dem in situ erzeugten Elektrophil **72** in guten Ausbeuten verlief. Außerdem war auf diesem Wege auch der Ligand **74** mit einem [3.3.0]-bicyclischem Grundgerüst zugänglich. Weiterhin bot diese Syntheseroute den Vorteil, labile funktionelle Gruppen unter milden Bedingungen als Substituenten am Stickstoff einzuführen.



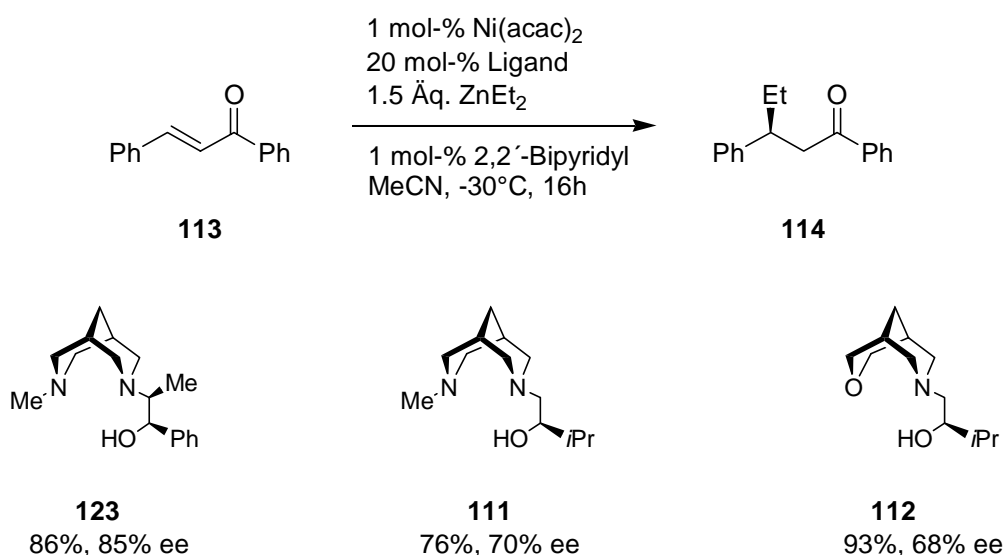
Schema 84: Konvergente Syntheseroute.

Diese erste Generation chiraler Liganden wurde in einigen Metall-katalysierten Reaktionen getestet. Bei dem Einsatz als chirale Alkoholate bei der Iminisomerisierung (Kap. 4.1.4.1) und als chirale Aktivatoren bei der Titan-katalysierten Carbonyl-En-Reaktion (Kap. 4.1.4.2) konnten keine verwertbaren Ergebnisse erzielt werden. Bei der Ruthenium-katalysierten Transferhydrierung wurde mit dem dreizähligen Aminoalkohol **111** bei moderaten Umsätzen eine mäßige Selektivität erreicht (Schema 85). Dahingegen lagen die Ausbeuten mit den C₂-symmetrischen Aminoalkoholen sehr hoch, ohne dabei jedoch einen Enantiomerenüberschuß zu erzielen.



Schema 85: Asymmetrische Ruthenium-katalysierte Transferhydrierung von Acetophenon **97**.

Erfolgreicher gestaltete sich der Einsatz als Liganden bei der asymmetrischen Nickel-katalysierten konjugierten Addition von Diethylzink an Chalcon **113** (Schema 86). Mit den dreizähligen Aminoalkoholen **111**, **112** und **123** wurden bei guten bis sehr guten Ausbeuten gute Enantioselektivitäten erzielt. Auch in diesem Fall konnten mit den C_2 -symmetrischen Aminoalkoholen keine ee-Werte erreicht werden. Anhand einer mechanistischen Betrachtung der Reaktion ließ sich zum einen die beobachtete Selektivität begründen, zum anderen aber auch die unspezifische Reaktion der C_2 -symmetrischen Liganden erklären.

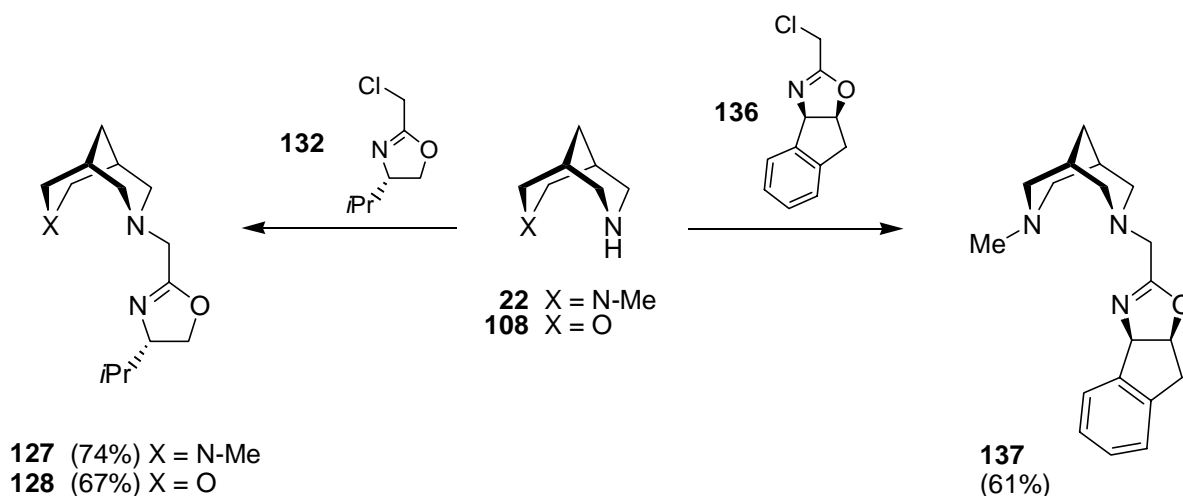


Schema 86: Asymmetrische Nickel-katalysierte konjugierte Addition von Diethylzink an Chalcon **113**.

Die bisherigen Ergebnisse legten den Schluß nahe, daß beim Einsatz der vierzähligen Liganden entweder zu viele Koordinationsstellen am Metall besetzt werden, so daß keine

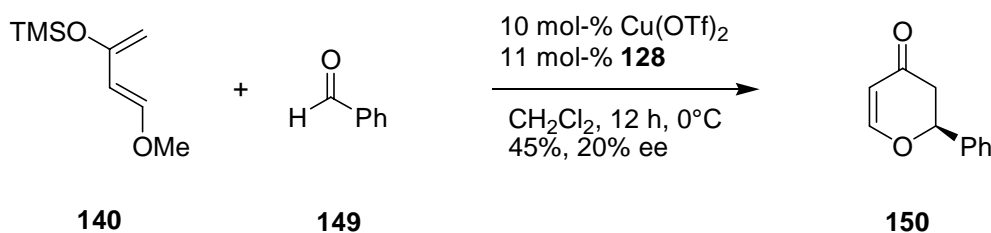
Katalyse möglich ist, oder der sterische Anspruch der Liganden ist so hoch, daß keine vollständige Chelatisierung stattfindet, und eine mögliche stereodirigierende Wirkung verloren geht. Aus diesen Gründen sollten dreizählige Liganden mit bicyclischem Grundgerüst generell besser als Liganden für die Übergangsmetall-Katalyse geeignet sein.

Mit der konvergenten Synthese der dreizähligen Oxazolin-Liganden, die sich von *N*-Methylbispidin **22** und Oxobispidin **108** ableiten, konnte gezeigt werden, daß sich dieses Synthese-Prinzip auch für labilere funktionelle Gruppen eignet (Schema 87).



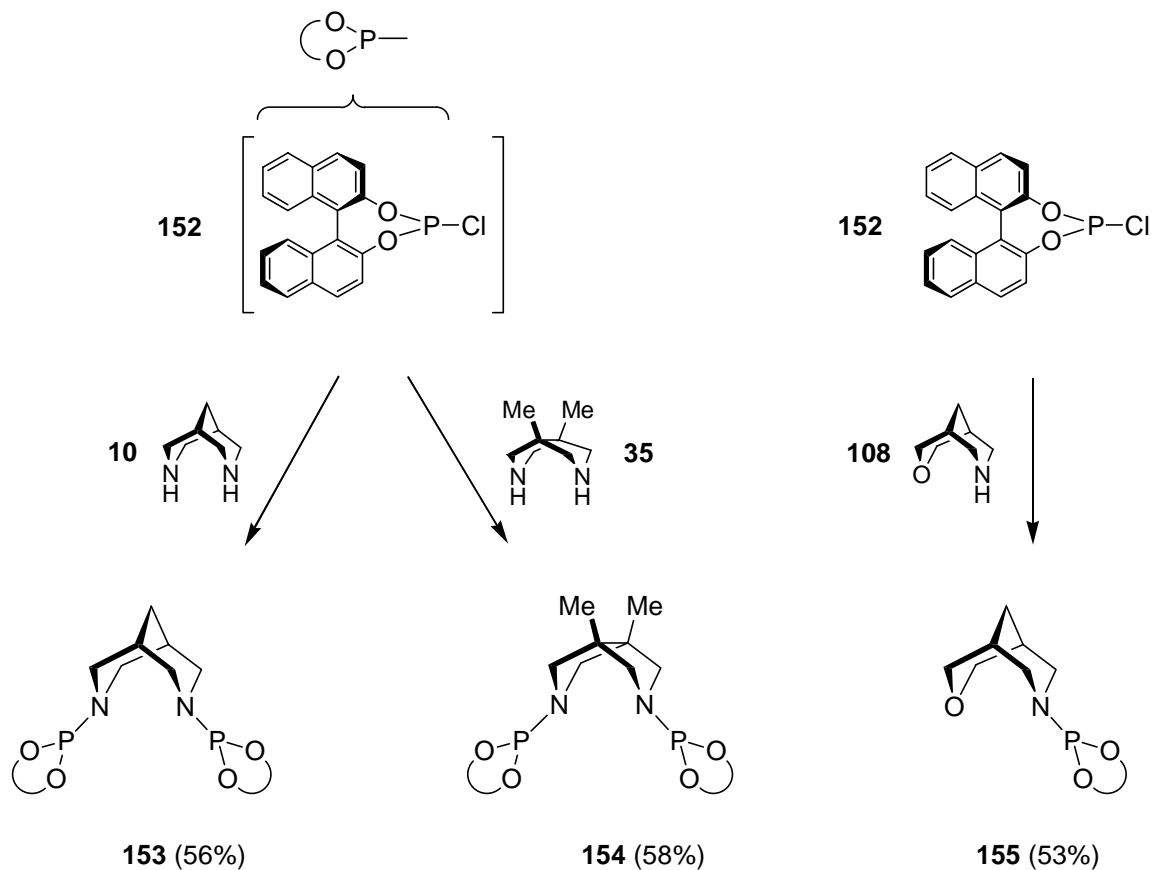
Schema 87: Konvergente Synthese dreizähliger Oxazolin-Liganden

Die Versuche zur asymmetrischen Transferhydrierung mit Iridium-, Rhodium- oder Ruthenium-Katalysatoren waren erfolglos (Kap. 4.4.2). Bei dem Einsatz als Liganden für die Kupfer-katalysierte Oxa-Diels-Alder-Reaktion (Schema 88) stellte sich heraus, daß das Kupfer durch die gute Komplexierung sterisch vollständig abgeschirmt war, womit die Katalyse verhindert wurde. Lediglich mit dem vom Oxobispidin **108** abgeleiteten Oxazolin-Liganden **128** ließ sich eine mäßige Selektivität beobachten.



Schema 88: Asymmetrische Kupfer-katalysierte Oxa-Diels-Alder-Reaktion.

Die Umsetzung der Bicyclen **10**, **35** und **108** mit dem chiralen Phosphinit **152** ermöglichte die Darstellung einer neuen Generation chiraler Phosphoramidit-Liganden (Schema 89). Während bei der Synthese der C_2 -symmetrischen Phosphoramidite **153** und **154** das Kupplungsreagenz **152** in situ erzeugt wurde, mußte es für die Reaktion mit dem Oxobispidin **108** in isolierter Form eingesetzt werden. Alle drei Liganden wurden in guten Ausbeuten erhalten.

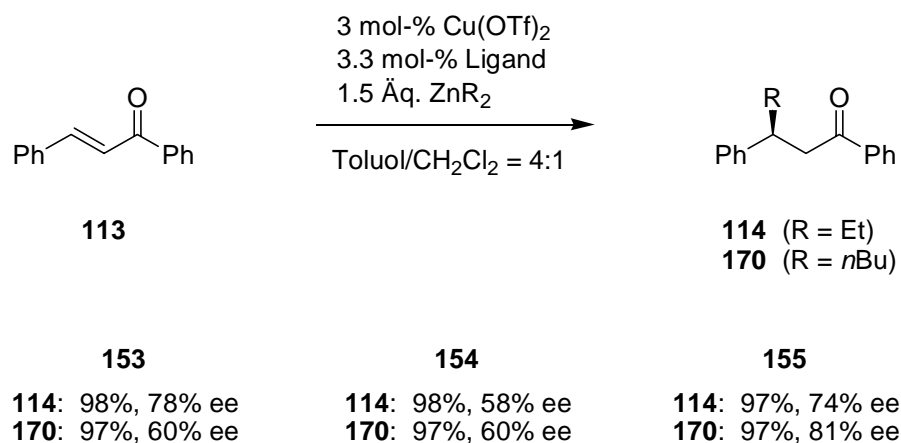


Schema 89: Konvergente Synthese der Phosphoramidit-Liganden.

Die Synthese des vom *N*-Methylbispidin abgeleiteten Phosphoramidit-Liganden scheiterte letztendlich an der Isolierung der Verbindung. Allerdings konnte das Produkt durch ^1H - und ^{31}P -NMR nachgewiesen werden.

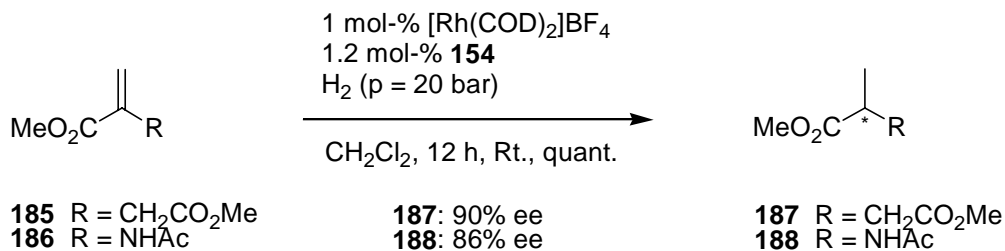
Das große Potential dieses Ligandentyps konnte in zwei unterschiedlichen asymmetrischen Reaktionen demonstriert werden. Dabei zeigte sich, daß hauptsächlich das bicyclische Grundgerüst für die Chelateigenschaften der Liganden gegenüber einem Metall verantwortlich ist.

Bei der Kupfer-katalysierten konjugierten Addition von Dialkylzink-Reagenzien an Chalcon **113** (Schema 90) konnten mit den beiden Phosphoramiditen **153** und **155** die besten Resultate erzielt werden. Dagegen erwies sich der Ligand **154** mit einem [3.3.0]-bicyclischem Grundgerüst als weniger effizient. Erstaunlicherweise wurden in der Summe nicht mit dem C₂-symmetrischen Liganden **153** die besseren Ergebnisse erreicht, sondern mit dem nicht symmetrischen Phosphoramidit **155**. Dies bedeutet, daß für eine effektive Katalyse eigentlich nur eine Phosphor-Funktion vorhanden sein muß, falls ein weiterer Donor zugegen ist. Andere Substrate wie Benzalaceton und *trans*-Nitrostyrol ließen sich nur in moderaten bzw. niedrigen Enantioselektivitäten umsetzen.



Schema 90: Asymmetrische Kupfer-katalysierte konjugierte Addition von Dialkylzink-Reagenzien an acyclische Enone.

Ein umgekehrtes Verhalten war bei der asymmetrischen Rhodium-katalysierten Hydrierung der Olefine **185** und **186** zu beobachten (Schema 91). In diesem Fall überzeugte das C₂-symmetrische Phosphoramidit **154** mit sehr hohen Enantiomerenüberschüssen bei quantitativen Umsätzen. Mit den beiden anderen Liganden ließen sich entweder nur moderate ee-Werte (**153**) oder minimale Ausbeuten (**155**) erreichen. Die Chelatisierung des Rhodiums wird also in Gegenwart des [3.3.0]-bicyclischen Grundgerüsts begünstigt. Dem Einsatz von Substraten, die keine zusätzlich koordinierende Funktionalität trugen, folgte ein drastischer Verlust an Ausbeute und Selektivität.



Schema 91: Asymmetrische Rhodium-katalysierte Hydrierung von Olefinen.

Die Ergebnisse dieser Arbeit können als Grundstein für die Entwicklung eines neuen Ligandensystems angesehen werden, das sich durch eine hohe Flexibilität hinsichtlich der Modifizierungs- und Einsatzmöglichkeiten auszeichnet. Durch die beiden sich ergänzenden Syntheserouten sollte eine Vielzahl unterschiedlicher Substitutionsmuster am bicyclischen Grundgerüst zugänglich sein. Das Potential wurde am Beispiel der Nickel- und der Kupferkatalysierten konjugierten Addition von Dialkylzink-Reagenzien sowie der Rhodiumkatalysierten Hydrierung demonstriert. Gerade die Phosphoramidite bieten noch reichlich Spielraum für weitere Optimierungen. So ist der Einsatz substituierter Binaphthole genauso denkbar wie Modifikationen am bicyclischen Grundgerüst oder eine Kombination mit anderen funktionellen Gruppen. Um dieses Liganden-Screening zu beschleunigen und um bisher unzugängliche Liganden darzustellen, sollten die bisherigen Synthesen auf Festphasensysteme übertragen werden.

6. Experimenteller Teil

6.1 Meßgeräte und Hilfsmittel

NMR-Spektroskopie

Für die Aufnahme der NMR-Spektren standen folgende Geräte zur Verfügung:

Bruker AC 250	250 MHz ^1H -NMR
Bruker AM 400	400 MHz ^1H -NMR, 100.6 MHz ^{13}C -NMR
Bruker DRX 500	500 MHz ^1H -NMR, 125.8 MHz ^{13}C -NMR, 202.5 MHz ^{31}P -NMR

Die chemischen Verschiebungen sind in ppm angegeben und beziehen sich auf Tetramethylsilan (TMS, $\delta = 0$ ppm) oder CHCl_3 ($\delta = 7.24$ ppm) als internen Standard. Die Kopplungskonstanten J sind in Hertz (Hz) angegeben und die Signalmultiplizitäten werden wie folgt abgekürzt: s = Singulett, d = Dublett, dd = Dublett von Dubletts, t = Triplett, q = Quartett, m = Multipllett, b = breites Signal.

Massenspektrometrie

Die 70 eV EI- und die FAB-Massenspektren wurden mit einem Finnigan MAT MS 70 Spektrometer gemessen. Für die Aufnahme der FAB-Massenspektren wurde 3-Nitrobenzylalkohol (3-NBA) als Matrix verwendet.

IR-Spektroskopie

Die IR-Spektren wurden mit einem IFS 88 FT-IR-Spektrometer der Firma Bruker aufgenommen. Die Aufnahmetechniken, Film auf KBr-Platten (KBr) oder diffuse Reflektion (drift), sind vermerkt.

Elementaranalysen

Die Elementaranalysen wurden mit einem Verbrennungsautomaten CHN-Rapid der Firma Heraeus durchgeführt.

Optische Rotation

Die spezifischen Drehwerte $[\alpha]_D^{20}$ wurden mit einem Perkin-Elmer Polarimeter 241 bestimmt und beziehen sich auf die Na-D-Linie. Die Lösungsmittel und Konzentrationen (in g/100ml) sind angegeben.

Schmelzpunkte

Die Schmelzpunkte wurden mit einer Schmelzpunktmeßapparatur 530 der Firma Büchi ermittelt und sind nicht korrigiert.

Chromatographie

Für die analytische Dünnschichtchromatographie (DC) wurden ALUGRAM[®] SIL G/UV₂₅₄ Platten der Firma Macherey-Nagel verwendet. Zur Detektion wurde UV-Licht der Wellenlänge 254 nm und nachfolgende Anfärbereagenzien eingesetzt.

Reagenz A: 2.5 g Molybdätosphorsäure, 1 g Cer-(IV)-Sulfat und 6 ml konz. H₂SO₄ in 94 ml H₂O

Reagenz B: 1 g Kaliumpermanganat in 100 ml H₂O

Reagenz C: 5 g Polymolybdänsäure in 100 ml Ethanol

Die präparative Säulenchromatographie wurde mit Kieselgel (Korngröße 40–64µm) der Firma J. T. Baker bei einem Überdruck von 0.5–0.8 bar durchgeführt. Andere Adsorbentien wie Aluminiumoxid neutral, Aluminiumoxid basisch, Kieselgel 100 CN und Kieselgel C₈ RP wurden von der Firma Fluka bezogen.

Für die gaschromatographische Untersuchungen zur Reaktionskontrolle wurde ein HP 5890-Series II Gaschromatograph mit einem HP 5972-Series Mass Selective Detector der Firma Hewlett-Packard und einer Kapillarsäule Optima-1 (0.2 mm × 25 m) der Firma Macherey-Nagel mit Helium als Trägergas eingesetzt.

Die gaschromatographische Analyse der Enantiomergemische erfolgte mit Hilfe eines HP 5890-Series II Gaschromatographen mit FID der Firma Hewlett-Packard und den Kapillarsäulen FS Cyclodex • -I/P (0.32 mm × 50 m) oder FS Lipodex E (0.25 mm × 50 m) der Firma Macherey-Nagel mit Wasserstoff als Trägergas. Säulentyp und Betriebsweise sind bei den einzelnen Verbindungen vermerkt.

HPLC-Trennungen wurden mit einer Anlage der Firma Merck Hitachi bestehend aus L 6200 Intelligent Pump, L 6000 Pump und L 3000 Multi Channel Photo Detector durchgeführt. Als Säule diente eine Chiracel OD (0.46 cm × 25 cm) der Firma Daicel. Mobile Phase und Flußraten sind bei den einzelnen Verbindungen aufgeführt.

Chemikalien

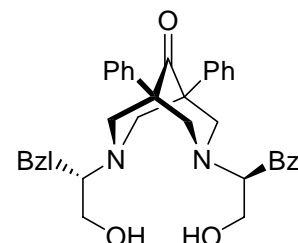
Die enantiomerenreinen Aminosäuren, die davon abgeleiteten Aminoalkohole und der Pd/C-Hydrierkatalysator (10%-ig) stammen aus Schenkungen der Degussa-Hüls AG. Alle Lösungsmittel wurden vor Gebrauch destilliert und bei Bedarf nach Literaturverfahren absolutiert. Für die Versuche unter Wasserstoffatmosphäre werden die Lösungsmittel zusätzlich entgast. Sämtliche Reaktionen wurden, falls nicht anders angegeben, unter Argonatmosphäre durchgeführt.

6.2 Versuche zu Kapitel 4.1.1

Allgemeine Vorschrift zur Synthese der Bispidinone **51a-c** und **60**

Zu einer Suspension von 1 g (4.8 mmol) Dibenzylketon **49** und 0.75 g (25 mmol) Paraformaldehyd in 4 ml Ethanol tropft man bei 80°C innerhalb 1 h eine Lösung von 0.6 ml (10 mmol) Essigsäure und 10 mmol des chiralen Aminoalkohols **54a-c** bzw. **59** in 2 ml Ethanol und erhitzt 12 h unter Rückfluß. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur gekühlt und durch Zugabe von 20 %iger NaOH ein pH-Wert > 10 eingestellt. Anschließend destilliert man das Ethanol bei vermindertem Druck ab und extrahiert die verbleibende wäßrige Phase dreimal mit CH₂Cl₂ (20 ml). Die organische Phase wird über NaSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung der Produkte erfolgt durch Chromatographie an Kieselgel.

1,5-Diphenyl-3,7-bis[(2'S)-1'-hydroxy-3'-phenylprop-2'-yl]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-on (**51a**)



Farbloser kristalliner Feststoff

Ausbeute: 1.2 g (2.1 mmol), 43%

R_f 0.23 (5% MeOH in *n*-Hexan/Essigester = 2:1 (v/v))

Schmp. 82°C

$[\alpha]_D^{20}$ -63.3 (c = 1, CHCl₃)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): • = 7.41–7.19 (m, 20H, arom. CH), 4.50 (bs, 2H, OH), 3.78 (d, ²J = 11 Hz, 2H, NCH_{2äq}), 3.67–3.57 (m, 6H, CH₂OH, NCH_{2äq}), 3.44 (d, ²J = 11 Hz, 2H, NCH_{2ax}), 3.33 (d, ²J = 11 Hz, 2H, NCH_{2ax}), 3.19–3.12 (m, 2H, NCH), 2.92 (dd, ²J = 13.4 Hz, ³J = 5.3 Hz, 2H, CH₂Ph), 2.58 (dd, ²J = 13.3 Hz, ³J = 8.8 Hz, 2H, CH₂Ph).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): • = 209.79 (C=O), 139.43, 138.97 (arom. C), 128.97, 128.68, 128.16, 127.34, 127.24, 126.46 (arom. CH), 67.33 (NCH), 63.47 (CH₂OH), 60.99, 59.47 (NCH₂), 54.87 (CC=O), 32.99 (PhCH₂).

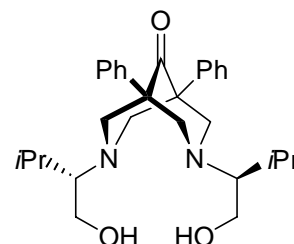
IR (drift): $\tilde{\nu}$ = 3427 (OH), 3026, 2928, 2852 (Bohlmann-Bande),^[95] 1950, 1879, 1810, 1723 (C=O), 1601, 1496, 1031, 699 cm^{-1} .

EIMS (70 eV), m/z (%): 560 (7) [M^+], 470 (22), 469 (69) [M^+ - Bzl], 441 (14) [M^+ - Bzl, - CO], 397 (16) [M^+ - CO, - $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}$], 396 (13) [M^+ - CO, - $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}$], 385 (16), 384 (67) [M^+ - $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NO}$], 383 (53) [M^+ - $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}$], 382 (60) [M^+ - $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NO}$], 306 (15) [M^+ - Bzl, - CO, - $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}$], 294 (12), 292 (11) [M^+ - Bzl, - $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}$], 278 (14) [$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}^+$], 178 (40) [$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NO}^+$], 177 (13) [$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}^+$], 176 (100) [$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NO}^+$], 148 (30), 146 (11), 117 (25), 105 (31) [$\text{C}_7\text{H}_5\text{O}^+$], 104 (12) [C_8H_8^+], 103 (26) [C_8H_7^+], 91 (87) [C_7H_7^+], 88 (25), 86 (24).

HRMS (70 eV): für $\text{C}_{37}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_3$ [M^+] ber.: 560.3039
 gef.: 560.3015

$\text{C}_{37}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_3$ M = 560.74 g/mol

1,5-Diphenyl-3,7-bis[(2'S)-1'-hydroxy-3'-methylbut-2'-yl]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-on (51b)



Farbloser kristalliner Feststoff

Ausbeute: 0.60 g (1.3 mmol), 27%

R_f 0.18 (5% MeOH in *n*-Hexan/Essigester = 2:1 (v/v))

Schmp. 48°C

$[\alpha]_D^{20}$ -10.1 (c = 1, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 7.37–7.34 (m, 4H, arom. CH), 7.29–7.25 (m, 6H, arom. CH), 4.38 (bs, 2H, OH), 3.80–3.75 (m, 6H, CH_2OH , $\text{NCH}_{2\text{aq}}$), 3.64–3.58 (m, 4H, CH_2OH , $\text{NCH}_{2\text{ax}}$), 3.31 (d, 2J = 11.2 Hz, 2H, $\text{NCH}_{2\text{ax}}$), 2.52–2.48 (m, 2H, NCH), 1.95–1.90 (m, 2H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.05 (d, 3J = 6.7 Hz, 6H, CH_3), 0.93 (d, 3J = 6.7 Hz, 6H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125.8 MHz): δ = 210.32 (C=O), 140.17 (arom. C), 128.06, 127.18, 127.10 (arom. CH), 71.61 (NCH), 65.31 (CH_2OH), 59.88, 59.33 (NCH_2), 55.33 (CC=O), 27.85 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 22.45, 19.60 (CH_3).

IR (drift): $\tilde{\nu}$ = 3430 (OH), 3059, 3027, 2957, 2871 (Bohlmann-Bande),^[95] 1946, 1871, 1721 (C=O), 1599, 1497, 1467, 1350, 1071, 1010, 699 cm^{-1} .

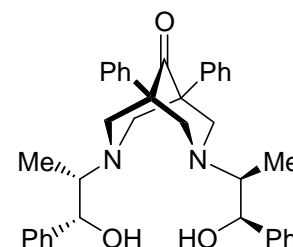
EIMS (70 eV), m/z (%): 464 (15) [M^+], 348 (15), 337 (15) [$M^+ - C_7H_{13}NO$], 336 (85) [$M^+ - C_7H_{14}NO$], 335 (82) [$M^+ - C_7H_{15}NO$], 334 (100) [$M^+ - C_7H_{15}NO, -H$], 324 (14), 306 (15), 248 (10) [$C_{17}H_{14}NO^+$], 130 (51) [$C_7H_{16}NO^+$], 128 (57) [$C_7H_{14}NO^+$], 104 (14), 103 (26), 100 (26), 91 (29) [$C_7H_7^+$].

HRMS (70 eV): für $C_{29}H_{40}N_2O_3$ [M^+] ber.: 464.3039

gef.: 464.3046

$C_{29}H_{40}N_2O_3$ M = 464.65 g/mol

1,5-Diphenyl-3,7-bis[(1*R*,2'*S*)-1'-hydroxy-2'-methyl-1'-phenyleth-2'-yl]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-on (51c)



Farbloser kristalliner Feststoff

Ausbeute: 1.24 g (2.2 mmol), 46%

R_f 0.24 ($CHCl_3/MeOH = 15:1$ (v/v))

Schmp. 74°C

$[\alpha]_D^{20}$ -16.2 (c = 1, $CHCl_3$)

1H -NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): • = 7.38–7.18 (m, 20H, arom. CH), 4.95 (d, $^3J = 4.5$ Hz, 2H, $CHOH$), 3.89 (bs, 2H, OH), 3.60 (d, $^2J = 10.9$ Hz, 2H, $NCH_{2äq}$), 3.55 (d, $^2J = 10.7$ Hz, 2H, $NCH_{2äq}$), 3.30 (d, $^2J = 10.9$ Hz, 2H, NCH_{2ax}), 3.19 (d, $^2J = 10.7$ Hz, 2H, NCH_{2ax}), 2.92–2.90 (m, 2H, NCH), 1.02 (d, $^3J = 6.8$ Hz, 6H, CH_3).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 125.8 MHz): • = 210.31 (C=O), 142.50, 140.76 (arom. C), 128.29, 128.08, 127.29, 127.04, 126.34 (arom. CH), 73.59 ($CHOH$), 64.60 (NCH), 63.34, 61.46 (NCH_2), 54.69 (CC=O), 10.35 (CH_3).

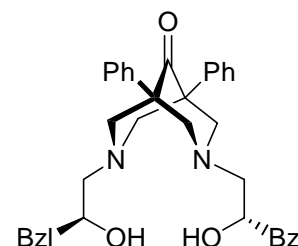
IR (drift): $\tilde{\nu} = 3431$ (OH), 3060, 3027, 2977, 2830 (Bohlmann-Bande),^[95] 1951, 1882, 1810, 1722 (C=O), 1496, 1447, 1222, 1029, 762, 700 cm^{-1} .

EIMS (70 eV), m/z (%): 454 (32) [$M^+ - C_7H_6O$], 453 (100) [$M^+ - C_7H_7O$], 384 (13) [$M^+ - C_{11}H_{14}NO$], 347 (12) [$M^+ - C_{14}H_{13}O_2$], 292 (36) [$M^+ - C_{18}H_{20}O_2$], 278 (41) [$C_{19}H_{20}NO^+$], 276 (18) [$C_{19}H_{18}NO^+$], 176 (50) [$C_{11}H_{14}NO^+$], 146 (38), 117 (19), 115 (12), 107 (11) [$C_7H_7O^+$], 106 (10) [$C_7H_6O^+$], 105 (42) [$C_7H_5O^+$], 104 (17) [$C_8H_8^+$], 103 (37) [$C_8H_7^+$], 91 (33) [$C_7H_7^+$], 79 (11), 77 (23) [$C_6H_5^+$], 72 (83) [$C_4H_{10}N^+$], 57 (14), 56 (28).

HRMS (70 eV): für $C_{30}H_{33}N_2O_2$ [$M^+ - C_7H_7O$] ber.:453.2542
gef.:453.2545

$C_{37}H_{40}N_2O_3$ M = 560.74 g/mol

1,5-Diphenyl-3,7-bis[(2'S)-2'-hydroxy-3'-phenylpropyl]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-on (60)



Farbloser kristalliner Feststoff

Ausbeute: 1.33 g (2.4 mmol), 50%

R_f 0.21 ($CHCl_3/MeOH = 15:1$ (v/v))

Schmp. 46°C

$[\alpha]_D^{20}$ +58.5 (c = 1, $CHCl_3$)

1H -NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): • = 7.38–7.13 (m, 20H, arom. CH), 4.82 (bs, 2H, OH), 4.09–4.04 (m, 2H, CHOH), 3.64 (d, $^2J = 11.3$ Hz, 2H, $NCH_{2äq}$), 3.55 (d, $^2J = 11.2$ Hz, 2H, $NCH_{2äq}$), 3.31 (d, $^2J = 11.2$ Hz, 2H, NCH_{2ax}), 3.00 (d, $^2J = 11.3$ Hz, 2H, NCH_{2ax}), 2.88 (dd, $^2J = 13.6$ Hz, $^3J = 7.0$ Hz, 2H, CH_2Ph), 2.70 (dd, $^2J = 13.6$ Hz, $^3J = 5.8$ Hz, 2H, CH_2Ph), 2.59–2.54 (m, 2H, NCH_2CH), 2.49 (dd, $^2J = 12.8$ Hz, $^3J = 2.7$ Hz, 2H, NCH_2CH).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 125.8 MHz): • = 209.51 (C=O), 138.60, 138.14 (arom. C), 129.42, 128.47, 128.11, 127.36, 127.22, 126.46 (arom. CH), 68.72 (CHOH), 66.97, 64.40 (cycl. NCH_2), 54.64 (CC=O), 41.77 (CH_2Ph).

IR (drift): $\tilde{\nu} = 3425$ (OH), 3060, 3027, 2926, 2824 (Bohlmann-Bande),^[95] 1949, 1880, 1807, 1725 (C=O), 1601, 1497, 1454, 1447, 1082, 751, 699 cm^{-1} .

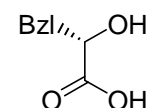
EIMS (70 eV), m/z (%): 560 (8) [M^+], 469 (22) [$M^+ - Bzl$], 453 (15), 439 (21) [$M^+ - C_8H_9O$], 397 (34) [$M^+ - CO, - C_9H_{11}O_1$], 396 (24) [$M^+ - CO, - C_9H_{12}O$], 384 (37) [$M^+ - C_{11}H_{14}NO$], 383 (67) [$M^+ - C_{11}H_{15}NO$], 382 (79) [$M^+ - C_{11}H_{16}NO$], 322 (16) [$C_{21}H_{26}N_2O^+$], 320 (27) [$C_{21}H_{24}N_2O^+$], 276 (20) [$C_{19}H_{18}NO^+$], 264 (37) [$C_{18}H_{18}NO^+$], 262 (21) [$C_{18}H_{16}NO^+$], 248 (20) [$C_{17}H_{14}NO^+$], 234 (16) [$C_{17}H_{14}O^+$], 178 (81) [$C_{11}H_{16}NO^+$], 176 (100) [$C_{11}H_{14}NO^+$], 146 (19), 117 (30), 105 (33) [$C_7H_5O^+$], 104 (16) [$C_8H_8^+$], 103 (37) [$C_8H_7^+$], 91 (52) [$C_7H_7^+$], 72 (23) [$C_4H_{10}N^+$], 58 (49) [$C_3H_8N^+$].

HRMS (70 eV): für C₃₇H₄₀N₂O₃ [M⁺] ber.: 560.3039

gef.: 560.3034

C₃₇H₄₀N₂O₃ M = 560.74 g/mol

(2S)-2-Hydroxy-3-phenylpropanoic acid (56)



Zu einer Lösung von 33 g (0.2 mol) L-Phenylalanin **55** in 300 ml 1M H₂SO₄ wird bei 0°C innerhalb von 5 h eine Lösung von 24.15 g (0.35 mol) NaNO₂ in 100 ml Wasser zugetropft und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Man extrahiert die wäßrige Phase dreimal mit Essigester (100 ml), wäscht die organische Phase dreimal mit ges. NaCl-Lösung, trocknet über NaSO₄ und destilliert das Lösungsmittel unter vermindertem Druck ab. Durch Umkristallisation aus *n*-Hexan/Essigester = 10/1 (v/v) wird ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 21.5 g (0.13 mol), 65%

Schmp.: 121°C, Lit.^[38]: 122–123°C

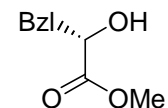
[α]_D²⁰ –21.6 (c = 1, H₂O), Lit.^[38]: –20.7 (c = 1, H₂O)

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): • = 7.32–7.18 (m, 5H, arom. CH), 4.96 (bs, 2H, OH, COOH), 4.33 (dd, ³J = 4.7 Hz, ³J = 8.7 Hz, 1H, CHOH), 3.12 (dd, ²J = 13.4 Hz, ³J = 4.7 Hz, 1H, CH₂Ph), 2.92 (dd, ²J = 13.4 Hz, ³J = 8.7 Hz, 1H, CH₂Ph).

C₉H₁₀O₃ M = 166.18 g/mol

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur^[38,96] angegebenen überein.

(2S)-2-Hydroxy-3-phenylpropanoic acid methyl ester (57)



Zu einer Lösung von 50 ml (0.7 mol) Acetylchlorid in 500 ml Methanol tropft man bei 0°C eine Lösung von 21.05 g (127 mmol) (2S)-2-Hydroxy-3-phenylpropanoic acid **56** in 50 ml Methanol und läßt über Nacht bei Raumtemperatur rühren. Anschließend wird die Reaktionsmischung durch Zugabe von K₂CO₃ neutralisiert,

filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und über Kieselgel (*n*-Hexan/Essigester = 5/1 (v/v)) filtriert. Das Produkt erhält man nach Umkristallisation aus *n*-Hexan als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 21.64 g (0.12 mol), 95%

Schmp.: 43°C, Lit.^[38]: 42–43°C

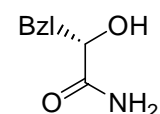
$[\alpha]_D^{20}$ –7.8 (c = 1, CHCl₃), Lit.^[38]: –7.3 (c = 1, CHCl₃)

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): • = 7.35–7.19 (m, 5H, arom. CH), 4.46 (dd, ³J = 4.3 Hz, ³J = 6.4 Hz, 1H, CHOH), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.14 (dd, ²J = 13.6 Hz, ³J = 4.3 Hz, 1H, CH₂Ph), 2.98 (dd, ²J = 13.6 Hz, ³J = 6.4 Hz, 1H, CH₂Ph), 2.58 (bs, 1H, OH).

C₁₀H₁₂O₃ M = 180.20 g/mol

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur^[38] angegebenen überein.

(2*S*)-2-Hydroxy-3-phenylpropioncarbonsäureamid (**58**)



Zu einer in der Kälte gesättigten Lösung von Ammoniak in 400 ml Methanol gibt man bei 0°C eine Lösung von 21.73 g (115 mmol) (2*S*)-2-Hydroxy-3-phenylpropioncarbonsäuremethylester **57** in 40 ml Methanol und läßt über Nacht bei Raumtemperatur rühren. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt durch Umkristallisation aus Benzol gereinigt. Man erhält einen farblosen Feststoff.

Ausbeute: 18.1 g (110 mmol), 96%

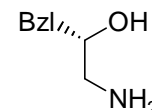
Schmp.: 110°C, Lit.^[97]: 112–113°C

$[\alpha]_D^{20}$ –83.4 (c = 2, EtOH), Lit.^[97]: +81.4 (c = 2.1, EtOH) für *R*-Enantiomer

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): • = 7.48–7.23 (m, 5H, arom. CH), 6.45 (bs, 1H, NH₂), 5.62 (bs, 1H, NH₂), 4.32 (dd, ³J = 3.6 Hz, ³J = 8.6 Hz, 1H, CHOH), 3.26 (dd, ²J = 12.8 Hz, ³J = 3.6 Hz, 1H, CH₂Ph), 2.92 (dd, ²J = 12.8 Hz, ³J = 8.6 Hz, 1H, CH₂Ph), 2.08 (bs, 1H, OH).

C₉H₁₁NO₂ M = 165.19 g/mol

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur^[38,97] angegebenen überein.

(2S)-1-Amino-2-hydroxy-3-phenylpropan (59)

Zu einer Lösung von 17.7 g (107 mmol) (2S)-2-Hydroxy-3-phenylpropan-carbonsäureamid **58** in 60 ml THF werden 16.1 ml einer 10M $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ -Lösung in THF zugegeben und 6 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen der Reaktionsmischung gibt man langsam 50 ml MeOH zu, rührt 1 h und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Das Produkt wird durch Chromatographie an Kieselgel ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 10/1$ (v/v)) als farbloser Feststoff isoliert.

Ausbeute: 9.8 g (65 mmol), 61%

R_f 0.3 ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 10/1$ (v/v))

Schm.: 69°C , Lit.^[98]: $71.7\text{--}72.5^\circ\text{C}$

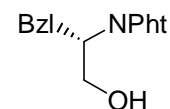
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 7.35\text{--}7.21$ (m, 5H, arom. CH), 3.99–3.90 (m, 1H, CHOH), 3.70 (dd, $^2J = 11.4$ Hz, $^3J = 2.9$ Hz, 1H, CH_2NH_2), 3.52 (dd, $^2J = 11.4$ Hz, $^3J = 6.4$ Hz, 1H, CH_2NH_2), 2.84–2.73 (m, 2H, CH_2Ph), 2.02 (bs, 3H, OH, NH_2).

$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}$ M = 151.21 g/mol

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur^[38,98] angegebenen überein.

6.3 Versuche zu Kapitel 4.1.2

(2S)-3-Phenyl-2-phthaloylaminopropanol (**61**)



Eine Mischung aus 7.56 g (50 mmol) L-Phenylalaninol **54a** und 8.15 g (55 mmol) Phthalsäureanhydrid wird 1 h auf 140°C erhitzt. Nach dem Abkühlen löst man das feste Rohprodukt in CH₂Cl₂ (100 ml), wäscht je zweimal mit 10%-iger K₂CO₃ (50 ml), 1M HCl (50 ml) und Wasser (50 ml), trocknet über Na₂SO₄ und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Der so erhaltene farblose Feststoff muß für die folgende Umsetzung nicht weiter aufgereinigt werden.

Ausbeute: 13.2 g (47 mmol), 94%

Schmp. 102°C, Lit.^[99]: 105–106°C

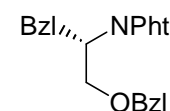
$[\alpha]_D^{20}$ –135 (c = 2, EtOH), Lit.^[100]: –136 (c = 2, EtOH)

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): • = 7.82–7.77 (m, 2H, arom. CH), 7.72–7.69 (m, 2H, arom. CH), 7.23–7.13 (m, 5H, arom. CH), 4.69–4.59 (m, 1H, CHN), 4.08 (dd, ²J = 11.5 Hz, ³J = 8.5 Hz, 1H, CH₂OH), 3.91 (dd, ²J = 11.5 Hz, ³J = 4.0 Hz, 1H, CH₂OH), 3.20 (d, ³J = 8.7 Hz, 2H, CH₂Ph), 2.86 (bs, 1H, OH).

C₁₇H₁₅NO₃ M = 281.31 g(mol)

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur^[99,100] angegebenen überein.

(2S)-3-Phenyl-2-phthaloylaminopropylbenzylether (**62**)



Zu einer Lösung von 8.45 g (30 mmol) (2S)-3-Phenyl-2-phthaloylaminopropanol **61** in 30 ml THF gibt 990 mg (33 mmol) 80%-ige NaH-Dispersion in Petrolether und erhitzt 30 min unter Rückfluß. Anschließend werden 3.9 ml (33 mmol) Benzylbromid zugegeben und weitere 3 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen versetzt man die Reaktionsmischung mit 40 ml Wasser und extrahiert die wäßrige Phase dreimal mit CHCl₃ (50 ml). Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und das

Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Chromatographie an Kieselgel (*n*-Hexan/Essigster = 5/1 (v/v)) erhält man einen farblosen Feststoff.

Ausbeute: 8.56 g (23 mmol), 77%

R_f 0.3

Schmp. 62°C, Lit.^[99]: 62–64°C

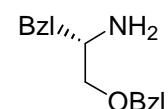
[α]_D²⁰ –77.8° (c = 0.25, MeOH), Lit.^[99]: –78.1° (c = 0.267, MeOH)

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): • = 7.75–7.70 (m, 2H, arom. CH), 7.64–7.61 (m, 2H, arom. CH), 7.24–7.09 (m, 10H, arom. CH), 4.87–4.80 (m, 1H, CHN), 4.58–4.43 (m, 2H, CH₂OCH₂Ph), 4.12–4.04 (m, 1H, OCH₂Ph), 3.77 (dd, ²J = 9.9 Hz, ³J = 5.4 Hz, 1H, OCH₂Ph), 3.29 (dd, ²J = 13.9 Hz, ³J = 10.1 Hz, 1H, PhCH₂CHN), 3.13 (dd, ²J = 13.9 Hz, ³J = 6.1 Hz, 1H, PhCH₂CHN).

C₂₄H₂₁NO₃ M = 371.44 g(mol)

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur^[99] angegebenen überein.

(2*S*)-2-Amino-1-benzyloxy-3-phenylpropan (63a)



Zu einer Lösung von 4.8 g (13 mmol) (2*S*)-3-Phenyl-2-phthaloylaminopropylbenzylether **62** in 25 ml Ethanol gibt man 255 • 1 (52 mmol) Hydrazin-Monohydrat und erhitzt 2 h auf 80°C. Nach dem Erkalten werden 30 ml 2M HCl hinzugefügt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend filtriert man, konzentriert im Vakuum auf und stellt mit 20%-iger KOH einen pH-Wert > 10 ein. Die wäßrige Phase wird dreimal mit Diethylether (30 ml) extrahiert, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Durch Chromatographie an Kieselgel (CHCl₃/MeOH = 15/1 (v/v)) erhält man das Produkt als farbloses Öl.

Ausbeute: 2.75 g (11.4 mmol), 88%

R_f 0.22

[α]_D²⁰ +5.6 (c = 0.6, MeOH), Lit.^[99]: +5.56 (c = 0.626, MeOH)

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): • = 7.36–7.17 (m, 10H, arom.CH), 4.51 (s, 2H, OCH₂Ph), 3.52–3.44, (m, 1H, CHCH₂O), 3.37–3.21 (m, 2H, CHCH₂O, CHN), 2.80 (dd, ²J = 13.6 Hz, ³J

= 6.5 Hz, 1H, CHCH₂Ph), 2.56 (dd, ²J = 13.6 Hz, ³J = 8.6 Hz, 1H, CHCH₂Ph), 1.52 (s, 2H, NH₂).

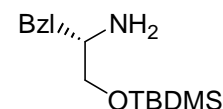
C₁₆H₁₇NO M = 239.32 g(mol)

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur^[99] angegebenen überein.

Allgemeine Vorschrift zur Synthese *O*-silylgeschützter L-Phenylalaninole **63b** und **63c**

Zu einer Lösung von 3.02 g (20 mmol) L-Phenylalaninol **54a**, 3.35 ml (24 mmol) NEt₃ und 122 mg (1 mmol) DMAP in 100 ml CH₂Cl₂ tropft man bei 0°C eine Lösung von 22 mmol des entsprechenden Silylchlorids in 20 ml CH₂Cl₂ und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Die Reaktionsmischung wird filtriert, je dreimal mit Wasser (30 ml), 1M NH₄Cl-Lösung (30 ml) und ges. NaCl-Lösung (30 ml) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck erfolgt die Reinigung der Produkte durch Chromatographie an Kieselgel.

(2*S*)-2-Amino-1-(*tert*-butyldimethylsiloxy)-3-phenylpropan (**63b**)



Farbloses Öl

Ausbeute: 4.71 g (19.8 mmol), 99%

R_f 0.32 (CH₂Cl₂/MeOH = 20:1 (v/v))

[α]_D²⁰ -3.5 (c = 2, CHCl₃)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): • = 7.23–7.11 (m, 5H, arom. CH), 3.51 (dd, ²J = 9.7 Hz, ³J = 4.4 Hz, 1H, CH₂O), 3.38 (dd, ²J = 9.7 Hz, ³J = 6.4 Hz, 1H, CH₂O), 3.05–2.99 (m, 1H, NCH), 2.72 (dd, ²J = 13.3 Hz, ³J = 5.3 Hz, 1H, CH₂Ph), 2.45 (dd, ²J = 13.3 Hz, ³J = 8.3 Hz, 1H, CH₂Ph), 1.57 (bs, 2H, NH₂), 0.88 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.20 (s, 6H, SiCH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): • = 139.08 (arom. C), 129.20, 128.34, 126.13 (arom. CH), 67.34 (CH₂O), 54.28 (NCH), 40.39 (CH₂Ph), 25.90 (C(CH₃)₃), 18.21 (C(CH₃)₃), -5.39 (SiCH₃).

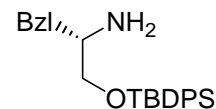
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3383 (NH₂), 3028, 2954, 2928, 2856, 1604, 1257, 1097, 836, 777, 740, 700 cm⁻¹.

EIMS (70 eV), *m/z* (%): 264 (0.1) [M⁺ - H], 208 (52) [M⁺ - *t*Bu], 175 (12), 174 (88) [M⁺ - Bzl], 120 (100) [M⁺ - CH₂OTBDMS], 91 (15) [C₇H₇⁺], 75 (15), 74 (34), 73 (30).

HRMS (70 eV): für C₁₅H₂₆NOSi [M⁺ - H] ber.: 264.1783
gef.: 264.1771

C₁₅H₂₇NOSi M = 265.47 g/mol

(2*S*)-2-Amino-1-(*tert*-butyldiphenylsiloxy)-3-phenylpropan (63c)



Farbloses Öl

Ausbeute: 7.42 g (19.6 mmol), 98%

R_f 0.26 (CH₂Cl₂/MeOH = 20:1 (v/v))

[α]_D²⁰ -5.3 (c = 2, CHCl₃)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): • = 7.69–7.66 (m, 4H, arom. CH), 7.43–7.34 (m, 6H, arom. CH), 7.27–7.25 (m, 5H, arom. CH), 3.63 (dd, ²J = 9.9 Hz, ³J = 4.7 Hz, 1H, CH₂O), 3.54 (dd, ²J = 9.9 Hz, ³J = 6.4 Hz, 1H, CH₂O), 3.18–3.11 (m, 1H, CHNH₂), 2.80 (dd, ²J = 13.4 Hz, ³J = 5.1 Hz, 1H, CH₂Ph), 2.51 (dd, ²J = 13.4 Hz, ³J = 8.5 Hz, 1H, CH₂Ph), 1.38 (bs, 2H, NH₂), 1.09 (s, 9H, CH₃).

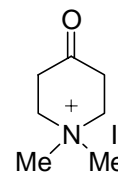
¹³C-NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): • = 139.07 (arom. C), 135.54 (arom. CH), 133.47 (arom. C), 129.65, 129.20, 128.37, 127.67, 126.14 (arom. CH), 68.31 (CH₂O), 54.35 (CHNH₂), 40.40 (CH₂Ph), 26.88 (CH₃), 19.27 (C(CH₃)₃).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3380 (NH₂), 3070, 3026, 2930, 2857, 1916, 1716, 1589, 1428, 1113, 824, 701 cm⁻¹.

EIMS (70 eV), *m/z* (%): 374 (0.6) [M⁺ - CH₃], 332 (100) [M⁺ - *t*Bu], 298 (48) [M⁺ - Bzl], 220 (14) [C₁₂H₁₈NOSi⁺], 199 (26), 198 (52), 135 (14), 120 (60) [M⁺ - CH₂OTBDPS].

HRMS (70 eV): für C₂₅H₃₁NOSi [M⁺ - CH₃] ber.: 374.1940
gef.: 374.1922

C₂₅H₃₁NOSi M = 389.61 g/mol

1,1-Dimethyl-4-oxopiperidiniumiodid (23)

Zu einer Lösung von 5 ml (44 mmol) *N*-Methylpiperidin-4-on **17** in 100 ml Diethylether gibt man bei Raumtemperatur 2.8 ml (44.8 mmol) Methyljodid, rührt 2 h und erhitzt anschließend 20 h unter Rückfluß. Der entstandene Niederschlag wird abgenutscht und bei 50°C im Vakuum getrocknet. Man erhält einen farblosen, pulverigen Feststoff.

Ausbeute: 9.8 g (38.4 mmol), 87%

Schmp. 185–187°C, Lit.^[26]: 186–188°C

¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 250 MHz): • = 3.82–3.77 (m, 2H, NCH₂), 3.33 (s, 6H, NCH₃), 2.75–2.69 (m, 4H, CH₂CO).

C₇H₁₄INO M = 255.10 g/mol

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur^[26,101] angegebenen überein.

Allgemeine Vorschrift zur Synthese der chiral substituierten Piperidinone 64a-c

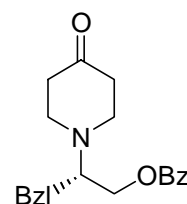
Zu einer Suspension von 4.15 g (30 mmol) K₂CO₃, 10 mmol L-Phenylalaninolderivat **63a-c** und 15 ml Wasser in 40 ml Ethanol tropft man bei 85°C in 1 h eine Lösung von 3.83 g (15 mmol) 1,1-Dimethyl-4-oxopiperidiniumiodid **23** in 25 ml Wasser und erhitzt 4 h unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen der Reaktionsmischung wird das Ethanol unter vermindertem Druck abdestilliert und die wäßrige Phase dreimal mit CH₂Cl₂ (50 ml) extrahiert. Anschließend trocknet man über Na₂SO₄ und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Das Produkt läßt sich durch Chromatographie an Kieselgel isolieren.

***N*-[(2′*S*)-1′-benzyloxy-3′-phenylprop-2′-yl]piperidin-4-on (64a)**

Farbloses Öl

Ausbeute: 1.33 g (4.1 mmol), 41%

R_f 0.13 (2% NEt₃ in *n*-Hexan/Essigester = 5:1 (v/v))



$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -4.9 (c = 2, CHCl₃)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): • = 7.34–7.25 (m, 6H, arom. CH), 7.20–7.17 (m, 4H, arom. CH), 4.47 (d, ²J = 12.0 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.42 (d, ²J = 12.0 Hz, 1H, OCH₂Ph), 3.49–3.46 (m, 2H, CHCH₂O), 3.14–3.10 (m, 1H, NCH), 3.03–2.99 (m, 2H, NCH_{2äq}), 2.92–2.88 (m, 2H, NCH_{2ax}), 2.83 (d, ²J = 12.8 Hz, ³J = 6.4 Hz, 1H, CHCH₂Ph), 2.76 (d, ²J = 12.8 Hz, ³J = 8.1 Hz, 1H, CHCH₂Ph), 2.41–2.34 (m, 4H, CH₂C=O).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125.8 MHz): • = 209.76, (C=O), 139.96, 138.21 (arom. C), 129.10, 128.34, 128.27, 128.16, 127.59, 127.53, 125.99 (arom. CH), 73.43 (OCH₂Ph), 69.50 (CHCH₂O), 65.35 (NCH), 49.27 (NCH₂), 42.32 (CH₂C=O), 34.83 (CHCH₂Ph).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3027, 2957, 2909, 2857, 2815, 1716 (C=O), 1496, 1454, 1348, 1212, 1113, 1080, 738, 700 cm⁻¹.

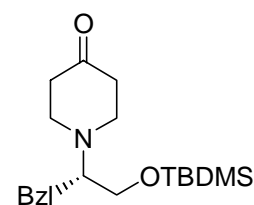
EIMS (70 eV), *m/z* (%): 323 (0.5) [M⁺], 233 (11), 232 (76) [M⁺ - Bzl], 203 (14), 202 (100) [M⁺ - CH₂OBzl], 91 (95) [C₇H₇⁺].

HRMS (70 eV): für C₂₁H₂₅NO₂ [M⁺] ber.: 323.1885

gef.: 323.1872

C₂₁H₂₅NO₂ M = 323.44 g/mol

***N*-[(2′*S*)-1′-(*tert*-butyldimethylsiloxy)-3′-phenylprop-2′-yl]piperidin-4-on (64b)**



Farbloses Öl

Ausbeute: 1.76 g (5.1 mmol), 51%

R_f 0.11 (*n*-Hexan/Essigester = 5:1 (v/v))

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -24.8 (c = 2, CHCl₃)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): • = 7.29–7.18 (m, 5H, arom. CH), 3.68 (dd, ²J = 10.5 Hz, ³J = 3.9 Hz, 1H, CH₂O), 3.62 (dd, ²J = 10.5 Hz, ³J = 5.5 Hz, 1H, CH₂O), 3.08–3.04 (m, 2H, NCH_{2äq}), 2.98–2.90 (m, 3H, NCH und NCH_{2äq}), 2.83 (dd, ²J = 13.5 Hz, ³J = 7.4 Hz, 1H, CH₂Ph), 2.76 (dd, ²J = 13.5 Hz, ³J = 6.8 Hz, 1H, CH₂Ph), 2.39–2.35 (m, 4H, CH₂C=O), 0.90 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.02 (s, 6H, SiCH₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125.8 MHz): δ = 209.55 (C=O), 140.38 (arom. C), 129.20, 128.25, 125.97 (arom. CH), 67.13 (NCH), 62.45 (CH_2O), 49.52 (NCH_2), 42.58 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 34.69 (CH_2Ph), 25.93 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18.18 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), -5.48 (SiCH_3).

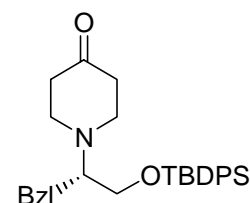
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3456, 3027, 2955, 2929, 2857, 1718 (C=O), 1603, 1496, 1472, 1347, 1253, 1212, 1110, 837, 777, 700, 668 cm^{-1} .

EIMS (70 eV), m/z (%): 347 (0.3) [M^+], 257 (19), 256 (100) [$\text{M}^+ - \text{Bzl}$], 203 (14), 202 (95) [$\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OTBDMS}$].

HRMS (70 eV): für $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{NO}_2\text{Si}$ [M^+] ber.: 347.2281
 gef.: 347.2272

$\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{NO}_2\text{Si}$ $M = 347.57$ g/mol

***N*-[(2'*S*)-1'-(*tert*-butyldiphenylsiloxy)-3'-phenylprop-2'-yl]piperidin-4-on (64c)**



Farbloses Öl

Ausbeute: 2.48 g (5.3 mmol), 53%

R_f 0.16 (*n*-Hexan/Essigester = 5:1 (v/v))

$[\alpha]_D^{20}$ -20.7 ($c = 2$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 7.67–7.65 (m, 4H, arom. CH), 7.47–7.38 (m, 6H, arom. CH), 7.29–7.19 (m, 5H, arom. CH), 3.75 (d, $^3J = 5.2$ Hz, 2H, CH_2O), 3.08–3.03 (m, 3H, NCH und $\text{NCH}_{2\text{äq}}$), 2.92–2.81 (m, 4H, $\text{NCH}_{2\text{ax}}$ und CH_2Ph), 2.40–2.33 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 1.10 (s, 9H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125.8 MHz): δ = 209.87 (C=O), 140.20 (arom. C), 135.63, 135.59 (arom. CH), 133.29 (arom. C), 129.76, 129.10, 128.24, 127.72, 125.95 (arom. CH), 67.13 (NCH), 63.45 (CH_2O), 49.38 (NCH_2), 42.48 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 34.74 (CH_2Ph), 26.93 (CH_3), 19.18 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3442, 3071, 2958, 2931, 2857, 1717 (C=O), 1428, 1112, 740, 701, 612 cm^{-1} .

EIMS (70 eV), m/z (%): 471 (0.03) [M^+], 414 (5) [$\text{M}^+ - t\text{Bu}$], 381 (25), 380 (88) [$\text{M}^+ - \text{Bzl}$], 203 (13), 202 (100) [$\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OTBDPS}$].

HRMS (70 eV): für $C_{26}H_{28}NO_2Si$ [$M^+ - t\text{-Bu}$] ber.: 414.1889

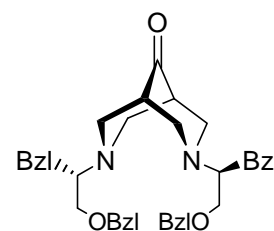
gef.: 414.1877

$C_{30}H_{37}NO_2Si$ $M = 471.71$ g/mol

Allgemeine Vorschrift zur Mannich-Reaktion

Zu einer Suspension von 240 mg (8 mmol) Paraformaldehyd in 8 ml Methanol tropft man bei 65°C innerhalb 1 h eine Lösung von 4 mmol Piperidinon **64a-c**, 4 mmol entsprechend geschütztes Phenylalaninol-Derivat **63a-c** und 0.46 ml (8 mmol) Essigsäure in 8 ml Methanol. Nach 2 h erfolgt die Zugabe von weiteren 120 mg (4 mmol) Paraformaldehyd und die Reaktionsmischung wird noch 4 h bei 65°C gerührt. Anschließend versetzt man mit 30 ml Wasser, stellt mit 10%-iger KOH-Lösung einen pH-Wert > 10 ein, destilliert das Methanol unter vermindertem Druck ab und extrahiert die wäßrige Phase dreimal mit $CHCl_3$ (30 ml). Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Durch Chromatographie an Kieselgel lassen sich die Produkte isolieren.

3,7-Bis-[(2'S)-1'-benzyloxy-3'-phenylprop-2'-yl]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-on (**65a**)



Farbloser Feststoff

Ausbeute: 0.94 g (1.6 mmol), 40%

R_f 0.06 (2% NEt_3 in *n*-Hexan/Essigester = 5:1 (v/v))

Schmp. 72°C

$[\alpha]_D^{20}$ -18.7 (c = 1, $CHCl_3$)

$^1H\text{-NMR}$ ($CDCl_3$, 500 MHz): • = 7.35–7.22 (m, 12H, arom. CH), 7.14–7.11 (m, 8H, arom. CH), 4.41 (d, $^2J = 12.0$ Hz, 2H, OCH_2Ph), 4.38 (d, $^2J = 12.0$ Hz, 2H, OCH_2Ph), 3.44–3.38 (m, 4H, $CHCH_2O$), 3.13–3.07 (m, 6H, NCH_{2ax} und NCH), 3.00–2.95 (m, 4H, NCH_{2ax}), 2.70–2.65 (m, 4H, $CHCH_2Ph$), 2.60–2.56 (m, 2H, NCH_2CH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125.8 MHz): δ = 214.72 (C=O), 140.04, 138.37 (arom. C), 129.11, 128.34, 128.28, 127.50, 125.94 (arom. CH), 73.06 (OCH_2Ph), 69.79 (CHCH_2O), 64.36 (NCH), 55.41, 53.58 (NCH_2), 47.79 ($\text{CHC}=\text{O}$), 34.36 (CHCH_2Ph).

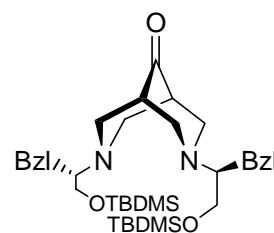
IR (drift): $\tilde{\nu}$ = 3027, 2937, 2853 (Bohlmann-Bande),^[95] 1952, 1877, 1810, 1732 (C=O), 1602, 1496, 1454, 1358, 1111, 1090, 739, 699 cm^{-1} .

EIMS (70 eV), m/z (%): 588 (0.4) [M^+], 498 (18), 497 (55) [$\text{M}^+ - \text{Bzl}$], 467 (15) [$\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OBzl}$], 148 (19) [$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{NO}^+$], 105 (12), 91 (100) [C_7H_7^+].

HRMS (70 eV): für $\text{C}_{39}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_3$ [M^+] ber.: 588.3352
 gef.: 588.3366

$\text{C}_{39}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_3$ $M = 588.79$ g/mol

3,7-Bis-[(2'S)-1'-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-3'-phenylprop-2'-yl]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-on (65b)



Farbloses Öl

Ausbeute: 0.97 g (1.5 mmol), 38%

R_f 0.08 (2% NEt_3 in *n*-Hexan/Essigester = 7:1 (v/v))

$[\alpha]_D^{20}$ -43.3 ($c = 1$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 7.25–7.22 (m, 4H, arom. CH), 7.16–7.10 (m, 6H, arom. CH), 3.58 (dd, $^2J = 10.5$ Hz, $^3J = 4.0$ Hz, 2H, CH_2O), 3.53 (dd, $^2J = 10.5$ Hz, $^3J = 4.7$ Hz, 2H, CH_2O), 3.14 (dd, $^2J = 10.6$ Hz, $^3J = 2.4$ Hz, 2H, $\text{NCH}_{2\text{äq}}$), 3.11–3.06 (m, 4H, NCH und $\text{NCH}_{2\text{äq}}$), 2.99 (dd, $^2J = 10.6$ Hz, $^3J = 6.3$ Hz, 2H, $\text{NCH}_{2\text{ax}}$), 2.81–2.73 (m, 4H, $\text{NCH}_{2\text{ax}}$ und CH_2Ph), 2.64 (dd, $^2J = 13.0$ Hz, $^3J = 6.0$ Hz, 2H, CH_2Ph), 2.56–2.52 (m, 2H, NCH_2CH), 0.87 (s, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), -0.02 (s, 12H, SiCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125.8 MHz): δ = 214.71 (C=O), 140.38 (arom. C), 129.18, 128.22, 125.87 (arom. CH), 66.12 (NCH), 62.45 (CH_2O), 55.67, 53.76 (NCH_2), 48.04 (NCH_2CH), 33.89 (CH_2Ph), 25.92 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18.16 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), -5.48 (SiCH_3).

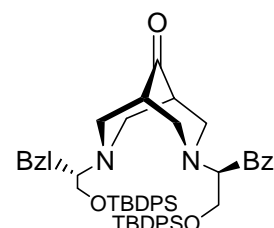
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3027, 2953, 2928, 2895, 2856 (Bohlmann-Bande),^[95] 1736 (C=O), 1471, 1360, 1256, 1109, 1086, 836, 776, 700 cm^{-1} .

EIMS (70 eV), m/z (%): 636 (1) [M^+], 547 (14), 546 (42), 545 (100) [M^+ - Bzl], 492 (18), 491 (51) [M^+ - $CH_2OTBDMS$], 202 (11) [$C_{13}H_{16}NO^+$], 148 (13) [$C_9H_{10}NO^+$], 73 (19).

HRMS (70 eV): für $C_{37}H_{60}N_2O_3Si_2$ [M^+] ber.: 636.4142
 gef.: 636.4119

$C_{37}H_{60}N_2O_3Si_2$ $M = 637.07$ g/mol

**3,7-Bis-[(2'*S*)-1'-(*tert*-butyldiphenylsiloxy)-3'-phenylprop-2'-yl]-
 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-on (65c)**



Farbloser Feststoff

Ausbeute: 1.33 g (1.3 mmol), 32%

R_f 0.09 (2% NEt_3 in *n*-Hexan/Essigester = 7:1 (v/v))

Schmp. 76°C

$[\alpha]_D^{20}$ -36.1 ($c = 1$, $CHCl_3$)

1H -NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): • = 7.61–7.58 (m, 8H, arom. CH), 7.41–7.32 (m, 12H, arom. CH), 7.17–7.14 (m, 4H, arom. CH), 7.10–7.03 (m, 6H, arom. CH), 3.59 (d, $^3J = 4.7$ Hz, 4H, CH_2O), 3.06–3.03 (m, 4H, NCH und $NCH_{2\ddot{a}q}$), 2.99–2.93 (m, 4H, $NCH_{2\ddot{a}q}$ und NCH_{2ax}), 2.85–2.76 (m, 4H, NCH_{2ax} und CH_2Ph), 2.63 (dd, $^2J = 13.5$ Hz, $^3J = 6.8$ Hz, 2H, CH_2Ph), 2.55–2.51 (m, 2H, NCH_2CH), 1.03 (s, 18H, CH_3).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 125.8 MHz): • = 214.30 (C=O), 140.15 (arom. C), 135.63, 135.58 (arom. CH), 133.32 (arom. C), 129.68, 129.08, 128.21, 127.73, 127.69, 125.88 (arom. CH), 65.98 (NCH), 63.53 (CH_2O), 56.03, 53.04 (NCH₂), 47.90 ($CHC=O$), 33.90 (CH_2Ph), 26.90 (CH_3), 19.16 ($C(CH_3)_3$).

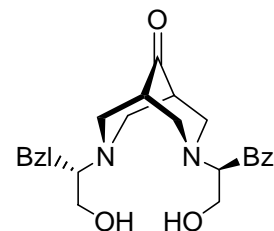
IR (drift): $\tilde{\nu} = 3434, 3070, 3026, 2931, 2857$ (Bohlmann-Bande),^[95] 1960, 1890, 1824, 1734 (C=O), 1589, 1472, 1428, 1113, 823, 741, 702, 615 cm^{-1} .

EIMS (70 eV), m/z (%): 884 (0.3) [M^+], 795 (28), 794 (66) [M^+ - Bzl], 793 (100) [M^+ - H, - Bzl], 616 (22) [M^+ - $CH_2OTBDPS$], 615 (46), 148 (14) [$C_9H_{10}NO^+$], 135 (20).

HRMS (70 eV): für $C_{57}H_{68}N_2O_3Si_2$ [M^+] ber.: 884.4768
 gef.: 884.4727

$C_{57}H_{67}N_2O_3Si_2$ $M = 885.35$ g/mol

3,7-Bis-[(2'S)-1'-hydroxy-3'-phenylprop-2'-yl]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-on (66)



Weg A:

Zu einer Lösung von 1 mmol des Bispidinons **65b** bzw. **65c** in 1 ml THF gibt man 60 • 1 (2.4 mmol) 70%-ige HF-Lösung in Pyridin, rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit 5 ml THF verdünnt, mit ges. NaHCO₃-Lösung neutralisiert und dreimal mit CHCl₃ (30 ml) extrahiert. Die organische Phase wäscht man je dreimal mit Wasser (30 ml) und ges. NaCl-Lösung, trocknet über Na₂SO₄ und destilliert das Lösungsmittel unter vermindertem Druck ab. Nach Chromatographie an Kieselgel (CHCl₃/MeOH = 10:1 (v/v)) erhält man das Produkt als farblosen Feststoff in Ausbeuten von 82% (ausgehend von **65b**) bzw. 73% (ausgehend von **65c**).

Weg B:

Eine Suspension von 0.88 g (1.5 mmol) Bispidinon **65a**, 0.5 g 10%-iges Pd auf Kohle und 0.57 ml (10 mmol) Essigsäure in 10 ml Methanol wird über Nacht bei Raumtemperatur unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Nach Filtration über Celite und Einengen der Reaktionsmischung im Vakuum nimmt man den Rückstand in 10 ml Wasser auf, stellt mit 20%-iger KOH in Wasser einen pH-Wert > 10 ein und extrahiert dreimal mit CHCl₃ (20 ml). Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Nach Chromatographie an Kieselgel (CHCl₃/MeOH = 10:1 (v/v)) erhält man das Produkt als farblosen Feststoff in 68% Ausbeute.

R_f 0.17

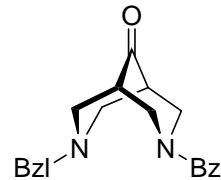
Schmp. 73°C

[α]_D²⁰ -28.3 (c = 1, CHCl₃)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): • = 7.28–7.25 (m, 4H, arom. CH), 7.20–7.14 (m, 6H, arom. CH), 3.57 (dd, ²J = 11.5 Hz, ³J = 4.2 Hz, 2H, CH₂O), 3.46 (dd, ²J = 11.5 Hz, ³J = 8.6 Hz, 2H, CH₂O), 3.40 (d, ²J = 11.2 Hz, 2H, NCH_{2äq}), 3.23 (d, ²J = 11.2 Hz, 2H, NCH_{2äq}), 3.05 (dd, ²J = 11.2 Hz, ³J = 2.8 Hz, 2H, NCH_{2ax}), 2.98–2.93 (m, 4H, NCH_{2ax} und NCH), 2.81 (dd, ²J = 13.5 Hz, ³J = 5.7 Hz, 2H, CH₂Ph), 2.51–2.47 (m, 4H, CH₂Ph und CHC=O).

6.4 Versuche zu Kapitel 4.1.3

3,7-Dibenzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-on (18)



Eine Suspension von 10.9 ml (0.1 mol) Benzylamin, 5.7 ml (0.1 mol) Essigsäure, 4.2 ml (0.05 mol) konzentrierte HCl und 6.3 g (0.21 mol)

Paraformaldehyd in 100 ml Methanol wird 15 min bei 65°C gerührt. Anschließend tropft man innerhalb 1 h eine Lösung von 17.9 ml (0.1 mol) *N*-Benzylpiperidin-4-on **16** und 5.7 ml (0.1 mol) Essigsäure in 100 ml Methanol zu und rührt 10 h bei dieser Temperatur. Man gibt nochmals 6.3 g (0.21 mol) Paraformaldehyd zu und rührt weitere 6 h bei 65°C. Unter vermindertem Druck wird das Methanol abdestilliert und der Rückstand in 50 ml Wasser aufgenommen. Nach zweimaligem Waschen der wäßrigen Phase mit Ether (50 ml) stellt man mit 20%-iger KOH einen pH-Wert > 10 ein, extrahiert viermal mit CH₂Cl₂ (100 ml), trocknet die organische Phase über Na₂SO₄ und destilliert das Lösungsmittel unter vermindertem Druck ab. Das Rohprodukt wird über Kieselgel mit *n*-Hexan/Essigester = 1/1 (v/v) filtriert und aus *n*-Hexan mit wenig Essigester umkristallisiert. Man erhält einen farblosen Feststoff.

Ausbeute: 16.33 g (0.051 mol), 51%

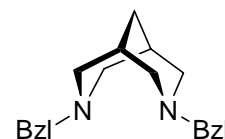
Schmp. 79°C, Lit.^[25]: 80–81°C

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): • = 7.36–7.22 (m, 10H, arom. CH), 3.55 (s, 4H, NCH₂Ph), 3.07–3.01 (m, 4H, cycl. NCH_{2äq}), 2.84–2.77 (m, 4H, cycl. NCH_{2ax}), 2.61–2.52 (m, 2H, CHCO).

C₂₁H₂₄N₂O M = 320,44 g/mol

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur^[25] angegebenen überein.

3,7-Dibenzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-on (20)



Zu einer Lösung von 16.3 g (50.9 mmol) *N,N'*-Dibenzylbispidinon **18**,

12.3 ml (255 mmol) Hydrazin-Monohydrat in 160 ml Diethylenglykol gibt man bei 80°C 17 g

(305 mmol) KOH und rührt 3 h bei 150°C. Anschließend wird das überschüssige Hydrazin und das Reaktionswasser abdestilliert. Nach dem Abkühlen versetzt man die Reaktionsmischung mit 100 ml Wasser, extrahiert fünfmal mit Diethylether (100 ml), trocknet die organische Phase über Na₂SO₄ und entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Das Rohprodukt, ein gelbliches Öl, enthält als Verunreinigung Diethylenglykol, das bei der nachfolgenden Umsetzung nicht stört.

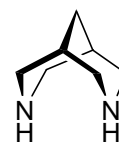
Ausbeute: 47.85 mmol, 94% (aus ¹H-NMR bestimmt)

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): • = 7.47–7.20 (m, 10H, arom. CH), 3.46 (s, 4H, NCH₂Ph), 2.81 (dd, ²J = 11.0 Hz, ³J = 2.0 Hz, 4H, cycl. NCH₂_{äq}), 2.33 (dd, ²J = 11.0 Hz, ³J = 4.0 Hz, cycl. NCH₂_{ax}), 1.92–1.81 (m, 2H, NCH₂CH), 1.58–1.52 (m, 2H, CH₂-Brücke).

C₂₁H₂₆N₂ M = 306.45 g/mol

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur^[23] angegebenen überein.

3,7-Diazabicyclo[3.3.1]nonan (10)



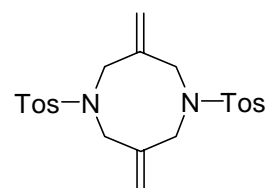
Eine Suspension von 14.6 g (47.6 mmol) *N,N'*-Dibenzylbispidin **20**, 16.8 ml (286 mmol) Essigsäure und 2.5 g 10%-iges Pd auf Kohle in 30 ml Methanol wird über Nacht bei Raumtemperatur unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Nach Filtration über Celite und Einengen der Reaktionsmischung im Vakuum nimmt man den Rückstand in 50 ml Wasser auf und stellt mit 20%-iger KOH in Wasser einen pH-Wert > 10 ein. Die wässrige Phase wird dreimal mit CHCl₃ (50 ml) extrahiert, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die anschließende Kugelrohrdestillation (p = 5 × 10⁻² mbar) liefert ein farbloses Öl, das langsam zu einem wachsartigem Feststoff erstarrt.

Ausbeute: 5.16 g (40.9 mmol), 86%

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): • = 3.20–3.05 (m, 8H, NCH₂), 2.57 (bs, 2H, NH), 1.87–1.82 (m, 2H, CH), 1.59–1.53 (m, 2H, CH₂-Brücke).

C₇H₁₄N₂ M = 126.02 g/mol

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur^[23] angegebenen überein.

1,5-Dimethylen-3,7-di(4-toluolsulfonyl)-3,7-diazacyclooctan (34)

Zu einer Suspension von 8.56 g (50 mmol) 4-Tosylamid und 13.82 g (100 mmol) K_2CO_3 in 75 ml Acetonitril tropft man 5.8 ml (50 mmol) 2-Chlormethylen-3-chlorprop-1-en **33** und erhitzt 5 h unter Rückfluß. Anschließend wird filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand aus Essigester umkristallisiert. Als Produkt erhält man farblose, nadelförmige Kristalle.

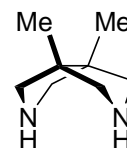
Ausbeute: 8.84 g (19.8 mmol), 79%

Schmp. $193^\circ C$, Lit.^[34b]: $194\text{--}197^\circ C$

1H -NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): δ = 7.67 (d, 3J = 8.6 Hz, 4H, arom. CH), 7.30 (d, 3J = 8.6 Hz, 4H, arom. CH), 5.19 (s, 4H, $C=CH_2$), 3.83 (s, 8H, NCH_2), 2.43 (s, 6H, CH_3).

$C_{22}H_{26}N_2O_4S_2$ $M = 446.59$ g/mol

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur^[34b] angegebenen überein.

1,5-Dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octan (35)

Zu einer Suspension von 1.9 g (50 mmol) $LiAlH_4$ in 50 ml THF gibt man bei $0^\circ C$ eine Lösung von 2.22 g (4.98 mmol) 1,5-Dimethylen-3,7-di(4-toluolsulfonyl)-3,7-diazacyclooctan **34** in 25 ml THF und rührt 48 h bei Raumtemperatur. Die Reaktionsmischung wird unter Eiskühlung mit 4.5 ml 20%-iger NaOH in Wasser hydrolysiert und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Filtration, Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und anschließender Kugelrohrdestillation ($p = 5 \times 10^{-2}$ mbar) fällt das Produkt als farbloser Feststoff an.

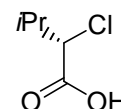
Ausbeute: 505 mg (3.6 mmol), 72%

Schmp. $33^\circ C$, Lit.^[34b]: $\sim 30^\circ C$

1H -NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): δ = 2.94 (d, 2J = 11.4 Hz, 4H, NCH_2), 2.72 (d, 2J = 11.4 Hz, 4H, NCH_2), 2.02 (bs, 2H, NH), 1.01 (s, 6H, CH_3).

$C_8H_{16}N_2$ $M = 140.23$ g/mol

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur^[34b] angegebenen überein.

(2S)-2-Chlor-3-methylbutancarbonsäure (70)

Zu einer Lösung von 46.8 g (0.4 mol) L-Valin **69** in 500 ml 6M HCl wird bei 0°C eine Lösung von 44 g (0.64 mol) NaNO₂ in 80 ml Wasser langsam (1–2 ml/min) getropft und dann 5 h bei 0°C gerührt. Anschließend rührt man 1 h bei Raumtemperatur und extrahiert die Reaktionsmischung viermal mit CHCl₃ (100 ml). Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Nach einer fraktionierenden Destillation im Vakuum erhält man das Produkt als farblose Flüssigkeit.

Ausbeute: 36.6 g (0.268 mol), 67%

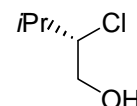
Sdp.: 108°C (p = 18 mbar), Lit.^[40a]: 109°C (p = 16 mm Hg)

$[\alpha]_D^{20}$ -1.46 (in Substanz), Lit.^[40b]: -1.44 (in Substanz)

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): • = 8.60 (bs, 1H, COOH), 4.21 (d, ³J = 7.0 Hz, 1H, CHCl), 2.37 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 1.11 (d, ³J = 6.0 Hz, 3H, CH₃), 1.09 (d, ³J = 6.0 Hz, 3H, CH₃).

C₅H₉ClO₂ M = 136.58 g/mol

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur^[40a,b] angegebenen überein.

(2S)-2-Chlor-3-methylbutanol (71)

Zu einer Suspension von 3.8 g (0.1 mol) LiAlH₄ in 100 ml Diethylether tropft man bei 0°C schnell eine Lösung von 13.6 g (0.1 mol) (2S)-2-Chlor-3-methylbutancarbonsäure **70** und erhitzt 15 min unter Rückfluß. Anschließend werden zu der auf 0°C gekühlten Reaktionsmischung 10 ml Wasser und 1M H₂SO₄ zum Lösen des gebildeten Hydroxidniederschlags gegeben. Danach wird die wäßrige Phase dreimal mit CHCl₃ (50 ml) extrahiert. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Na₂SO₄ destilliert man das Lösungsmittel unter vermindertem Druck ab. Durch fraktionierende Destillation im Vakuum erhält man eine farblose Flüssigkeit als Produkt.

Ausbeute: 8.67 g (0.07 mol), 70%

Sdp.: 70°C (p = 19 mbar), Lit.^[40a]: 72°C (p = 18 mm Hg)

$[\alpha]_D^{20}$ +3.56 (in Substanz), Lit.^[40c]: +3.6 (in Substanz)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): \bullet = 3.97–3.90 (m, 1H, CHCl), 3.86–3.70 (m, 2H, CH_2OH), 2.26 (bs, 1H, CH_2OH), 2.13–2.0 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.04 (d, $^3\text{J} = 7.0$ Hz, 3H, CH_3), 1.02 (d, $^3\text{J} = 7.0$ Hz, 3H, CH_3)

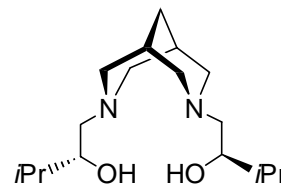
$\text{C}_5\text{H}_{11}\text{ClO}$ $M = 122.55$ g/mol

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur^[40a,c] angegebenen überein.

Allgemeine Vorschrift zur Synthese der C_2 -symmetrischen Aminoalkohole:

Zu einer Lösung von 2.94 g (24 mmol) (2*S*)-2-Chlor-3-methylbutanol **71** in 24 ml Methanol gibt man bei 0°C 5.3 ml (28.8 mmol) einer 30 %igen NaOMe-Lösung in Methanol und rührt 1 h bei Raumtemperatur. Hierzu wird eine Lösung von 8 mmol Bicyclus **10** oder **35** in 4 ml Methanol getropft und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung gibt man in 20 ml 2M HCl, wäscht zweimal mit Diethylether (30 ml) und stellt mit 20%-iger KOH in Wasser einen pH-Wert > 10 ein. Die wäßrige Phase wird dreimal mit Diethylether (30 ml) extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Anschließend erfolgt eine säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel.

(2'*R*)-3,7-Bis(2'-hydroxy-3'-methylbutyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan (**73**)



Farbloser Feststoff

Ausbeute: 1.76 g (5.9 mmol), 74%

R_f 0.16 ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NEt}_3 = 10/1/1$ (v/v/v))

Schmp. 53°C

$[\alpha]_D^{20}$ -67.4 ($c = 1$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): \bullet = 5.46 (bs, 2H, OH), 3.44 (ddd, $^2\text{J} = 9.7$ Hz, $^3\text{J} = 6.3$ Hz, $^3\text{J} = 3.2$ Hz, 2H, CHOH), 3.11 (d, $^2\text{J} = 11.0$ Hz, 2H, cycl. $\text{NCH}_{2\text{äq}}$), 2.91 (d, $^2\text{J} = 10.9$ Hz, 2H, cycl. $\text{NCH}_{2\text{äq}}$), 2.64 (d, $^2\text{J} = 11.1$ Hz, 2H, cycl. $\text{NCH}_{2\text{ax}}$), 2.34–2.25 (m, 6H, cycl. $\text{NCH}_{2\text{ax}}$ und NCH_2), 1.89–1.83 (m, 2H, NCH_2CH), 1.62–1.56 (m, 4H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ und CH_2 -Brücke), 0.96 (d, $^3\text{J} = 6.7$ Hz, 6H, CH_3), 0.87 (d, $^3\text{J} = 6.8$ Hz, 6H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125.8 MHz): \bullet = 71.31 (CHOH), 62.51, 60.16 (cycl. NCH_2), 56.23 (NCH_2), 32.72 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 32.42 (CH_2 -Brücke), 30.54 (cycl. NCH_2CH), 18.58, 18.27 (CH_3).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3509 (OH), 3130, 2918, 2785 (Bohlmann-Bande),^[95] 1463, 1296, 1168, 1003, 738 cm^{-1} .

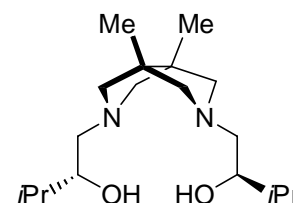
EIMS (70 eV), m/z (%): 298 (2) [M^+], 255 (60) [$M^+ - i\text{Pr}$], 225 (51) [$\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}^+$], 208 (12), 207 (16), 154 (100) [$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{NO}^+$], 153 (25) [$\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}^+$], 151 (12), 130 (42), 124 (8) [$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_2^+$], 97 (10), 58 (60) [$\text{C}_3\text{H}_8\text{N}^+$].

HRMS (70 eV): für $\text{C}_{17}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2$ [M^+] ber.: 298.2620

gef.: 298.2640

$\text{C}_{17}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2$ M = 298.47 g/mol

(2'R)-3,7-Bis(2'-hydroxy-3'-methylbutyl)-1,5-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octan (74)



Farbloses Öl

Ausbeute: 1.97 g (6.3 mmol), 79%

R_f 0.22 (3% NEt_3 in *n*-Hexan/Essigester = 4:1 (v/v))

$[\alpha]_D^{20}$ -78.0 (c = 1, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): \bullet = 3.74 (bs, 2H, OH), 3.32–3.28 (m, 2H, CHOH), 2.81–2.77 (m, 2H, cycl. NCH_2), 2.52–2.47 (m, 6H, cycl. NCH_2), 2.22–2.17 (m, 4H, NCH_2), 1.61–1.54 (m, 2H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.02 (s, 6H, CCH_3), 0.95 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.87 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125.8 MHz): \bullet = 72.31 (CHOH), 68.08, 67.82 (cycl. NCH_2), 58.24 (NCH_2), 49.30 (CCH_3), 32.41 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 21.37 (CCH_3), 18.38, 18.22 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3446 (OH), 2956, 2873, 2795, 1473, 1282, 1139, 1067 cm^{-1} .

EIMS (70 eV), m/z (%): 312 (0.1) [M^+], 269 (51) [$M^+ - i\text{-Pr}$], 239 (33) [$M^+ - \text{C}_4\text{H}_9\text{O}$], 196 (14) [$M^+ - \text{C}_6\text{H}_{14}\text{NO}$], 182 (25) [$M^+ - \text{C}_7\text{H}_{16}\text{NO}$], 168 (83) [$M^+ - \text{C}_8\text{H}_{18}\text{NO}$], 167 [$M^+ - \text{C}_8\text{H}_{19}\text{NO}$], 137 (39), 130 (40) [$\text{C}_7\text{H}_{16}\text{NO}^+$], 124 (35) [$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}^+$], 110 (18) [$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}^+$], 108 (19), 58 (100) [$\text{C}_3\text{H}_8\text{N}^+$].

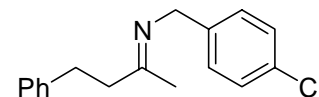
HRMS (70 eV): für $\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2$ [M^+] ber.: 312.2783

gef.: 312.2777

$\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2$ M = 312.50 g/mol

6.5 Versuche zu Kapitel 4.1.4

N-(1-Methyl-4-phenylpropyliden)-4-chlorbenzylamin (**78**)



Zu einer Suspension von 1.22 ml (10 mmol) 4-Chlorbenzylamin

81 und 2.65 g (12 mmol) MgSO₄ in 30 ml CH₂Cl₂ gibt man 1.50 ml (10 mmol) Benzylacetone **82** und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Die Reaktionsmischung wird filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach einer Kugelrohrdestillation ($p = 5 \times 10^{-2}$ mbar) erhält man einen blaß gelben Feststoff.

Ausbeute: 1.87 g (6.9 mmol), 69%

R_f 0.13 (*n*-Hexan/Essigester = 10:1 (v/v))

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): • = 7.31–7.14 (m, 9H, arom. CH), 4.43 (s, 2H, NCH₂), 2.98–2.90 (m, 2H, CH₂CH₂Ph), 2.68–2.62 (m, 2H, CH₂CH₂Ph), 1.92 (s, 3H, CH₃).

C₁₇H₁₈ClN M = 271.79 g/mol

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur^[44] angegebenen überein.

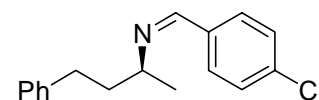
Allgemeine Vorschrift zur Iminisomerisierung

Eine Lösung von 0.12 mmol des chiralen Aminoalkohols und 5 mg (0.12 mmol) KH in 2 ml Toluol rührt man 1 h bei 70°C und kühlt dann auf Raumtemperatur. Anschließend wird eine Lösung von 109 mg (0.4 mmol) Imin **78** in 2 ml Toluol zugegeben und 12 h bei der entsprechenden Temperatur gerührt. Die Reaktionskontrolle erfolgt mittels DC (*n*-Hexan/Essigester = 10:1 (v/v)). Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 (Seite 25) dargestellt. Nur mit *N*-Methylephedrin **83** konnte folgendes Produkt nachgewiesen und isoliert werden.

N-(4-chlorbenzyliden)-4-phenylbutanamin (**79**)

Ausbeute: 68 mg (0.25 mmol), 63%

R_f 0.28



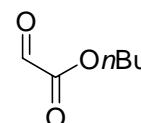
¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): • = 8.14 (s, 1H, NCHPh), 7.62 (d, ³J = 8.6 Hz, 2H, arom. CH), 7.32 (d, ³J = 8.6 Hz, 2H, arom. CH), 7.28–7.07 (m, 5H, arom. CH), 3.33–3.21 (m, 1H,

CHCH_3), 2.61–2.38 (m, 2H, CH_2Ph), 1.99–1.78 (m, 2H, CHCH_2), 1.19 (d, $^3\text{J} = 6.4$ Hz, 3H, CH_3).

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NCl}$ $M = 271.78$ g/mol

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur^[44] angegebenen überein.

Glyoxalsäure-*n*-butylester (**89**)



Zu einer Lösung von 7.87 g (30 mmol) Weinsäuredi-*n*-butylester **91** in 50 ml Diethylether gibt man bei 0°C 6.84 g (30 mmol) Periodsäure und rührt 1 h bei Raumtemperatur. Die Reaktionsmischung wird abdekantiert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt erhält man durch Vakuumdestillation über P_2O_5 als farbloses Öl, daß sofort in der Carbonyl-En-Reaktion umgesetzt werden muß.

Ausbeute: 2.38 g (18.3 mmol), 61%

SDP.: 45°C (p = 6 mbar), Lit.^[102]: 68–69°C (p = 5 mm Hg)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): $\bullet = 9.42$ (s, 1H, CHO), 4.32 (t, $^3\text{J} = 6.4$ Hz, 2H, OCH_2), 1.80–1.68 (m, 2H, OCH_2CH_2), 1.51–1.37 (m, 2H, CH_2CH_3), 0.98 (t, $^3\text{J} = 7.9$ Hz, 3H, CH_3).

$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_3$ $M = 130.14$ g/mol

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur^[102,103] angegebenen überein.

Allgemeine Vorschrift zur Carbonyl-En-Reaktion

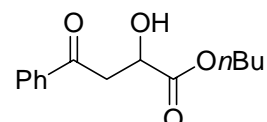
Einer Suspension von 30 \bullet l (0.1 mmol) $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$, 29 mg (0.1 mmol) 1,1'-Binaphth-2,2'-ol und 500 mg aktiviertes gepulvertes Molsieb 4Å in 5 ml Toluol rührt man 20 min bei Raumtemperatur und gibt dann 0.05 mmol des chiralen Aminoalkohols (zur Herstellung der racemischen Referenz 15 mg (0.05 mmol) 1,1'-Binaphth-2,2'-ol) zu. Bei 0°C werden 260 \bullet l (2 mmol) \bullet -Methylstyrol **84** und 130 mg (1 mmol) Glyoxalsäure-*n*-butylester **89** zugegeben und bei 0°C die entsprechende Zeit gerührt. Die Reaktionsmischung gibt man in 20 ml ges. NaHCO_3 -Lösung, filtriert und extrahiert die wäßrige Phase zweimal mit Essigester (20 ml).

Die organische Phase wird zweimal mit ges. NaCl-Lösung (20 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt erhält man nach Chromatographie an Kieselgel (*n*-Hexan/Essigester = 10:1 (v/v)) als farbloses Öl. Nur im Testansatz mit racemischem 1,1'-Binaphth-2,2'-ol anstelle des Aminoalkohols konnte nachfolgendes Produkt isoliert werden.

2-Hydroxy-4-phenylpent-4-encarbonsäure-*n*-butylester (**90**)

Ausbeute: 184 mg (0.74 mmol), 74%

R_f 0.17



¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): • = 7.44–7.24 (m, 5H, arom. CH), 5.40 (s, 1H, C=CH₂), 5.21 (s, 1H, C=CH₂), 4.31–4.23 (m, 1H, CHOH), 4.11–3.88 (m, 2H, OCH₂), 3.05 (dd, ²J = 12.9 Hz, ³J = 5.0 Hz, 1H, CH₂CHOH), 2.87–2.77 (m, 2H, CH₂CHOH, OH), 1.63–1.51 (m, 2H, OCH₂CH₂), 1.42–1.26 (m, 2H, CH₂CH₃), 0.92 (t, ³J = 7.1 Hz, 3H, CH₃).

C₁₅H₂₀O₃ M = 248.32 g/mol

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur^[104] angegebenen überein.

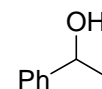
Allgemeine Vorschrift zur Ruthenium-katalysierten Transferhydrierung von **97**

Eine Lösung von 0.05 mmol Aminoalkohol und 24 mg (0.05 mmol) Ru(DMSO)₄Cl₂ **101** oder 15 mg (0.025 mmol) [Ru(p-Cym)Cl₂]₂ **92** in 8 ml *i*-Propanol wird 20 min auf 80°C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur gibt man eine Lösung von 580 • 1 (5 mmol) Acetophenon **97** in 40 ml *i*-Propanol und 1.25 ml 0.1M KOH-Lösung in *i*-Propanol zu und erhitzt auf 80°C. Nach entsprechender Reaktionszeit werden 0.5 ml der Reaktionsmischung entnommen, mit 3 ml Diethylether verdünnt, mit 1M HCl (1 ml) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Die Analyse erfolgt gaschromatographisch an chiraler stationärer Phase. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 (Seite 31) zusammengefasst.

1-Phenylethan-1-ol (**98**)

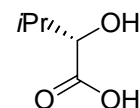
GC: FS Cyclodex • -I/P (0.32 mm × 50 m), 100°C isotherm; t_R (Acetophenon **97**)

= 13.4 min, t_R (*R*-Enantiomer) = 24.2 min, t_R (*S*-Enantiomer) = 26.4 min.



6.6 Versuche zu Kapitel 4.2

(3*S*)-3-Hydroxy-2-methylbutancarbonsäure (**102**)



Zu einer Lösung von 9.36 g (80 mmol) L-Valin **69** in 120 ml 1M H₂SO₄ wird bei 0°C innerhalb von 3 h eine Lösung von 8.28 g (120 mmol) NaNO₂ in 100 ml Wasser zugetropft, weitere 2 h bei 0°C und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Man extrahiert die wäßrige Phase dreimal mit Essigester (100 ml), wäscht die organische Phase dreimal mit ges. NaCl-Lösung (50 ml), trocknet über NaSO₄, und destilliert das Lösungsmittel unter vermindertem Druck ab. Das gelbe Öl wird in wenig warmem Essigester aufgenommen und das Produkt durch Zugabe von *n*-Hexan als farbloser Feststoff gefällt.

Ausbeute: 5.66 g (48 mmol), 48%

Schmp. 66°C, Lit.^[56]: 67–67.5°C

$[\alpha]_D^{20}$ +19.3 (c = 1, CHCl₃), Lit.^[56]: +19 (c = 0.94, CHCl₃)

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): • = 4.18 (d, ³J = 3.6 Hz, 1H, CHOH), 2.23–2.12 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 1.08 (d, ³J = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 0.93 (d, ³J = 7.1 Hz, 3H, CH₃).

C₅H₁₀O₃ M = 118.13 g/mol

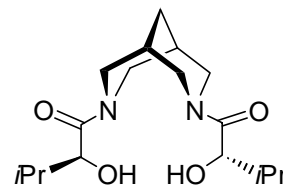
Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur^[56] angegebenen überein.

Allgemeine Vorschrift zur Synthese der C₂-symmetrischen Amid-Liganden **104** und **105**

Zu einer Lösung von 354 mg (3 mmol) (3*S*)-3-Hydroxy-2-methylbutancarbonsäure **102**, 36 mg (0.3 mmol) DMAP und 0.52 ml (6.5 mmol) Pyridin werden bei Raumtemperatur 0.80 ml (6.3 mmol) Trimethylsilylchlorid zugetropft, 4 h gerührt und auf 0°C gekühlt. Zum Reaktionsgemisch gibt man 25 µl (0.3 mmol) DMF und 0.27 ml (3.1 mmol) Oxalylchlorid, rührt 1 h bei 0°C und weitere 30 min bei Raumtemperatur. Bei 0°C wird eine Lösung von 1.0 mmol Bicyclus **10** oder **35** in 0.8 ml Pyridin zugetropft und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe einer Lösung von 0.74 g (3.5 mmol) Zitronensäure in 8 ml Methanol und einstündigem Rühren wäscht man die Reaktionsmischung je zweimal mit 1M HCl (10

ml), ges. NaHCO₃-Lösung (10 ml) und ges. NaCl-Lösung (20 ml), trocknet über Na₂SO₄ und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Die Liganden werden nach Chromatographie an Kieselgel als farblose Feststoffe erhalten.

(2'S)-3,7-Bis(2'-hydroxy-3'-methylbutyryl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan (104)



Ausbeute: 0.11 g (0.34 mmol), 34%

R_f 0.16 (1% MeOH in *n*-Hexan/Essigester = 1:1 (v/v))

Schmp. 91°C

[α]_D²⁰ +83.8 (c = 1, CHCl₃)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): • = 4.76 (d, ²J = 13.6 Hz, 2H, NCH_{2äq}), 4.31–4.26 (m, 2H, CHOH), 3.89 (d, ²J = 13.1 Hz, 2H, NCH_{2äq}), 3.30 (d, ²J = 13.1 Hz, 2H, NCH_{2ax}), 2.88 (d, ²J = 13.6 Hz, 2H, NCH_{2ax}), 2.01–1.96 (m, 4H, NCH₂CH, CH(CH₃)₂), 1.80–1.75 (m, 2H, CH₂-Brücke), 0.96 (d, ³J = 6.8 Hz, 6H, CH₃), 0.69 (d, ³J = 6.8 Hz, 6H, CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125.8 MHz): • = 173.52 (C=O), 71.87 (CHOH), 50.02, 46.57 (NCH₂), 32.17 (CH₂-Brücke), 30.85 (CH(CH₃)₂), 28.34 (NCH₂CH), 19.46, 15.15 (CH₃).

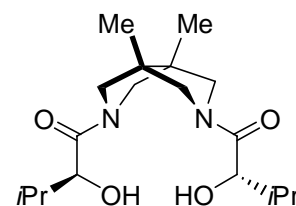
IR (drift): $\tilde{\nu}$ = 3385 (OH), 2964, 2873, 2858 (Bohlmann-Bande),^[95] 2510, 1628 (C=O), 1469, 1404, 1267, 1098, 1024 cm⁻¹.

EIMS (70 eV), *m/z* (%): 326 (1) [M⁺], 283 (33) [M⁺ - *i*-Pr], 255 (56) [M⁺ - C₄H₇O], 254 (100) [M⁺ - C₄H₈O], 227 (54), 226 (68) [M⁺ - C₅H₈O₂], 225 (31) [M⁺ - C₅H₉O₂], 209 (36) [M⁺ - C₅H₉O₃], 208 (22) [M⁺ - C₅H₁₀O₃], 183 (22) [M⁺ - C₇H₁₃NO₂], 153 (37) [C₈H₁₃N₂O⁺], 128 (36) [C₇H₁₆N₂⁺], 127 (88) [C₇H₁₅N₂⁺], 126 (47) [C₇H₁₄N₂⁺], 125 (41) [C₇H₁₃N₂⁺], 96 (20) [C₆H₁₀N⁺], 95 (49) [C₆H₉N⁺], 94 (35) [C₆H₈N⁺], 83 (35) [C₅H₉N⁺], 82 (52) [C₅H₈N⁺], 55 (29) [C₃H₃O⁺], 44 (60), 43 (31).

HRMS (70 eV): für C₁₈H₃₂N₂O₄ [M⁺] ber.: 326.2206

gef.: 326.2191

C₁₇H₃₀N₂O₄ M = 326.44 g/mol

(2'S)-3,7-Bis(2'-hydroxy-3'-methylbutyryl)-1,5-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octan (105)

Ausbeute: 0.12 g (0.35 mmol), 35%

R_f 0.11 (1% MeOH in *n*-Hexan/Essigester = 2:1 (v/v))

Schmp. 84°C

[α]_D²⁰ -10.7 (c = 1, CHCl₃)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): • = 3.98–3.96 (m, 2H, CHOH), 3.59–3.38 (m, 6H, NCH₂), 3.33–3.29 (m, 2H, NCH₂), 1.87–1.76 (m, 2H, CH(CH₃)₂), 1.10–1.06 (m, 6H, CH(CH₃)₂), 1.01–0.98 (m, 6H, CH(CH₃)₂), 0.82–0.76 (m, 6H, CCH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125.8 MHz): • = 173.14 [173.21] (C=O), 73.68 [73.79, 73.75] (CHOH), 55.86, 55.56 [56.96, 56.27, 55.83, 55.27, 54.89, 54.40] (NCH₂), 48.44 [50.73, 48.32, 46.01] (CCH₃), 31.38 [31.32, 31.20, 31.04] (CH(CH₃)₂), 19.50 [19.61] (CCH₃), 18.07 [18.32, 17.92] (CH(CH₃)₂), 15.48 [15.50, 15.45, 15.27] (CH(CH₃)₂).

IR (drift): $\tilde{\nu}$ = 3431 (OH), 2965, 2876, 2245, 1741, 1632 (C=O), 1454, 1389, 1136, 1029, 732 cm⁻¹.

EIMS (70 eV), *m/z* (%): 340 (0.1) [M⁺], 298 (13), 297 (83) [M⁺ - *i*Pr], 268 (53) [M⁺ - C₄H₈O], 241 (42) [M⁺ - C₅H₇O₂], 240 (68) [M⁺ - C₅H₈O₂], 239 (59) [M⁺ - C₅H₉O₂], 223 (11), 198 (23) [M⁺ - C₇H₁₂NO₂], 197 (67) [M⁺ - C₇H₁₃NO₂], 196 (14) [M⁺ - C₇H₁₄NO₂], 167 (36), 141 (10), 139 (47) [C₈H₁₅N₂⁺], 124 (15) [C₈H₁₅N⁺], 123 (20) [C₈H₁₄N⁺], 110 (79) [C₇H₁₂N⁺], 108 (17), 96 (99) [C₆H₁₀N⁺], 95 (20), 86 (59), 84 (100) [C₅H₁₀N⁺], 83 (16), 73 (39) [C₄H₉O⁺], 47 (20), 44 (27) [C₂H₆N⁺], 43 (35) [C₃H₇⁺ und C₂H₅N⁺].

HRMS (70 eV): für C₁₈H₃₂N₂O₄ [M⁺] ber.: 340.2362

gef.: 340.2355

C₁₈H₃₂N₂O₄ M = 340.46 g/mol

Aufgespaltene Signale (eckige Klammern) deuten auf Rotamere hin.

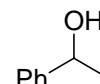
Allgemeine Vorschrift zur Ruthenium-katalysierten Transferhydrierung von 97

Die Ruthenium-katalysierte Transferhydrierung von Acetophenon **97** wird nach der in Kap. 6.5 (Seite 127) beschriebenen Versuchsvorschrift durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 (Seite 36) zusammengefaßt.

1-Phenylethan-1-ol (98)

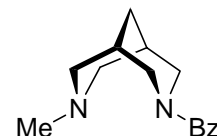
GC: FS Cyclodex • -I/P (0.32 mm × 50 m), 100°C isotherm; t_R (Acetophenon **97**)

= 13.4 min, t_R (*R*-Enantiomer) = 24.2 min, t_R (*S*-Enantiomer) = 26.4 min.



6.7 Versuche zu Kapitel 4.3

3-Benzyl-7-methyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan (21)



Mannich-Reaktion: Zu einer Suspension von 18 g (0.6 mol) Paraformaldehyd und 8 ml (0.1 mol) konzentrierte HCl in 200 ml Methanol wird bei 65°C innerhalb von 2 h eine Lösung von 21.9 ml (0.2 mol) Benzylamin, 24.6 ml (0.2 mol) *N*-Methylpiperidin-4-on **17** und 22.9 ml (0.4 mol) Essigsäure in 200 ml Methanol zugetropft und 4 h bei 65°C gerührt. Anschließend gibt man 3 g (0.1 mol) Paraformaldehyd zu und rührt weitere 2 h bei 65°C. Unter vermindertem Druck wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand in 200 ml Wasser aufgenommen. Mit KOH stellt man einen pH-Wert > 10 ein, extrahiert die wäßrige Phase viermal mit CH₂Cl₂ (100 ml), trocknet die organische Phase über Na₂SO₄ und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Das so erhaltene Rohprodukt (45.7 g) wurde ohne weitere Aufreinigung für die nachfolgende Reaktion verwendet.

Wolff-Kishner-Reduktion: Zu einer Lösung des *Mannich*-Produktes und 45 ml (0.93 mol) Hydrazin-Monohydrat in 400 ml Diethylenglykol gibt man bei 80°C 63 g (1.12 mol) KOH und rührt 3 h bei 140°C. Anschließend wird das überschüssige Hydrazin und Reaktionswasser abdestilliert. Nach dem Abkühlen versetzt man die Reaktionsmischung mit 400 ml Wasser, extrahiert fünfmal mit Diethylether (200 ml), trocknet die organische Phase über Na₂SO₄ und destilliert das Lösungsmittel unter vermindertem Druck ab. Eine Vakuumdestillation liefert ein farbloses Öl.

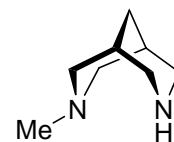
Ausbeute: 25.52 g (111 mmol), 55%

Sdp. 106°C ($p = 5 \times 10^{-1}$ mbar) Lit.^[24b]: Sdp. 107–108°C ($p = 5 \times 10^{-1}$ mm Hg)

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 7.49–7.29 (m, 5H, arom. CH), 3.52 (s, 2H, CH₂Ph), 2.85–2.68 (m, 4H, cycl. NCH_{2äq}), 2.53–2.19 (m, 4H, cycl. NCH_{2ax}), 2.24 (s, 3H, CH₃), 1.97–1.88 (m, 2H, NCH₂CH), 1.55 (dd, ²J = 12.0 Hz, 1H, CH₂-Brücke), 1.42 (dd, ²J = 12.0 Hz, 1H, CH₂-Brücke).

C₁₅H₂₂N₂ M = 230.36 g/mol

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur^[24b,25] angegebenen überein.

3-Methyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan (22)

Zu einer Lösung von 25.5 g (111 mmol) 3-Benzyl-7-methyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan **21** in 50 ml 85%-iger Essigsäure gibt 5 g 10%-iges Pd auf Kohle und rührt die Suspension 6 h bei Raumtemperatur unter einer Wasserstoffatmosphäre. Anschließend wird über Celite filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in 50 ml Wasser aufgenommen. Unter Eiskühlung stellt man mit 20%-iger KOH in Wasser einen pH-Wert > 10 ein und extrahiert die wäßrige Phase viermal mit Diethylether (100 ml). Nach Trocknen über Na₂SO₄ und Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck läßt sich das Produkt durch eine fraktionierende Destillation im Vakuum als farbloses Öl isolieren.

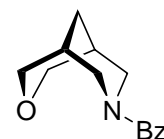
Ausbeute: 13.2 g (94.3 mmol), 85%

Sdp. 95–97°C (p = 36 mbar), Lit.^[24a]: 97–99°C (p = 28 mm Hg)

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): • = 3.08–2.89 (m, 8H, NCH₂), 2.30–2.22 (m, 2H, CH₂-Brücke), 2.09 (s, 3H, CH₃), 1.65–1.57 (m, 3H, CH und NH).

C₈H₁₆N₂ M = 140.23 g/mol

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur^[24a] angegebenen überein.

3-Benzyl-3-aza-7-oxobicyclo[3.3.1]nonan (29)

Mannich-Reaktion: Zu einer Suspension von 5.6 g (186 mmol) Paraformaldehyd, 5.1 ml (89 mmol) Essigsäure und 2 ml (25 mmol) konzentrierte HCl in 80 ml Methanol wird bei 65°C innerhalb von 1 h eine Lösung von 9.7 ml (89 mmol) Benzylamin, 8.3 ml (89 mmol) Tetrahydropyran-4-on **25** und 5.1 ml (89 mmol) Essigsäure in 80 ml Methanol zugetropft und 6 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen der Reaktionsmischung wird das Methanol unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand in 300 ml Wasser aufgenommen. Mit KOH stellt man einen pH-Wert > 10 ein, extrahiert die wäßrige Phase viermal mit Ether (100 ml), trocknet die organische Phase über Na₂SO₄ und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Das so erhaltene Rohprodukt (21.1 g) wird ohne weitere Aufreinigung für die nachfolgende Reaktion verwendet.

Wolff-Kishner-Reduktion: Zu einer Lösung des *Mannich*-Produktes und 21.9 ml (0.45 mol) Hydrazin-Monohydrat in 300 ml Diethylenglykol gibt man bei 65°C 30.3 g (0.54 mol) KOH und rührt 3 h bei 140°C. Anschließend wird das überschüssige Hydrazin und Reaktionswasser abdestilliert. Nach dem Abkühlen versetzt man die Reaktionsmischung mit 300 ml Wasser, extrahiert viermal mit Diethylether (100 ml), trocknet die organische Phase über Na₂SO₄ und destilliert das Lösungsmittel unter vermindertem Druck ab. Eine fraktionierende Destillation im Vakuum liefert ein farbloses Öl.

Ausbeute: 12.95 g (59.6 mmol), 67%

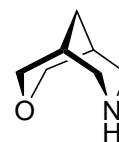
Sdp. 87°C (p = 5 × 10⁻¹ mbar)

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): • = 7.42–7.18 (m, 5H, arom. CH), 3.93 (d, ²J = 10.7 Hz, 2H, OCH_{2äq}), 3.78 (d, ²J = 10.7 Hz, 2H, OCH_{2ax}), 3.51 (s, 2H, CH₂Ph), 2.96 (d, ²J = 11.8 Hz, 2H, NCH_{2äq}), 2.24 (d, ²J = 11.8 Hz, 2H, NCH_{2ax}), 1.84–1.53 (m, 4H, CHCH₂, CH₂-Brücke).

C₁₄H₁₉NO M = 217.31 g/mol

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur^[29] angegebenen überein.

3-Aza-7-oxobicyclo[3.3.1]nonan (108)



Zu einer Lösung von 12.9 g (59.4 mmol) 3-Benzyl-3-aza-7-oxobicyclo[3.3.1]nonan **29** und 17.4 ml (0.3 mol) Essigsäure in 50 ml Methanol gibt 4 g 10%-iges Pd auf Kohle und rührt über Nacht bei Raumtemperatur unter einer Wasserstoffatmosphäre. Anschließend wird über Celite filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in 50 ml Wasser aufgenommen. Unter Eiskühlung gibt man 20%-ige KOH in Wasser zu, bis einen pH-Wert > 10 erreicht ist. Die wässrige Phase wird viermal mit CH₂Cl₂ (50 ml) extrahiert, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Nach einer Kugelrohrdestillation (p = 5 × 10⁻² mbar) erhält man einen farblosen Feststoff.

Ausbeute: 6.86 g (53.9 mmol), 91%

Schmp. 64°C

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): • = 4.03–3.98 (m, 2H, OCH_{2äq}), 3.85–3.82 (m, 2H, OCH_{2ax}), 3.18–3.13 (m, 2H, NCH_{2äq}), 3.04–2.98 (m, 2H, NCH_{2ax}), 2.76 (bs, 1H, NH), 1.97–1.88 (m, 2H, CH₂CH), 1.46–1.44 (m, 2H, CH₂-Brücke).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125.7 MHz): • = 73.29 (OCH₂), 51.69 (NCH₂), 32.00 (CH₂-Brücke), 30.11 (CH).

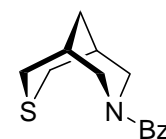
IR (drift): $\tilde{\nu}$ = 3346 (NH), 2903, 2848 (Bohlmann-Bande),^[95] 1559 (NH), 1456, 1415, 1326, 1264, 1198 und 1100 (OCH₂), 853 cm⁻¹.

EIMS (70 eV), m/z (%): 127 (72) [M⁺], 126 (13) [M⁺ - H], 106 (11), 96 (11), 94 (11), 83 (13), 82 (26) [M⁺ - C₂H₅O], 70 (13), 69 (11), 68 (23), 67 (23), 57 (16) [C₃H₇N⁺], 44 (100) [C₂H₆N⁺], 43 (53) [C₂H₅N⁺], 42 (29) [C₂H₄N⁺], 39 (19).

HRMS (70 eV): für C₇H₁₃NO [M⁺] ber.: 127.0997
gef.: 127.0973

C₇H₁₃NO M = 127.19 g/mol

3-Benzyl-3-aza-7-thiobicyclo[3.3.1]nonan (30)



Mannich-Reaktion: Zu einer Suspension von 2.58 g (86 mmol) Paraformaldehyd, in 50 ml Methanol wird bei 65°C innerhalb von 1 h eine Lösung von 4.5 ml (40 mmol) Benzylamin, 4.5 g (39 mmol) Tetrahydrothiopyran-4-on **26** und 2.3 ml (44 mol) Essigsäure in 50 ml Methanol zugetropft, anschließend weitere 2.58 g (86 mmol) Paraformaldehyd zugegeben und 7 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen der Reaktionsmischung wird das Methanol unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand in 200 ml Wasser aufgenommen. Durch Zugabe 20%-iger KOH-Lösung in Wasser stellt man einen pH-Wert > 10 ein, extrahiert die wäßrige Phase viermal mit Ether (100 ml), trocknet die organische Phase über Na₂SO₄ und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Das so erhaltene Rohprodukt (11.3 g) wird ohne weitere Aufreinigung für die nachfolgende Reaktion verwendet.

Wolff-Kishner-Reduktion: Zu einer Lösung des Mannich-Produktes und 9.5 ml (195 mmol) Hydrazin-Monohydrat in 80 ml Diethylenglykol gibt man bei 80°C 13.13 g (234 mmol) KOH und rührt 3 h bei 140°C. Anschließend wird das überschüssige Hydrazin und Wasser abdestilliert. Nach dem Abkühlen versetzt man die Reaktionsmischung mit 300 ml Wasser, extrahiert viermal mit Diethylether (100 ml), trocknet die organische Phase über Na₂SO₄ und destilliert das Lösungsmittel unter vermindertem Druck ab. Der Rückstand wird in 80 ml 1M

HCl aufgenommen und zweimal mit Diethylether (50 ml) gewaschen. Nach Zugabe von 4 ml 20%-iger KOH in Wasser wäscht man nochmals mit Diethylether (50 ml). Im Wechsel folgt nun die Zugabe von je 3 ml 20%-iger KOH in Wasser und die Extraktion mit CHCl_3 (30 ml) bis die wäßrige Phase nur noch schwach sauer ist. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 3.58 g (15.3 mmol), 39%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): δ = 7.50–7.15 (m, 5H, arom. CH), 3.48–3.38 (m, 2H, CH_2Ph), 2.96–2.91 (m, 2H, NCH_2), 2.83–2.77 (m, 2H, SCH_2), 2.61–2.53 (m, 2H, SCH_2), 2.29–2.21 (m, 2H, NCH_2), 2.02–1.98 (m, 2H, CHCH_2), 1.71–1.47 (m, 2H, CH_2 -Brücke).

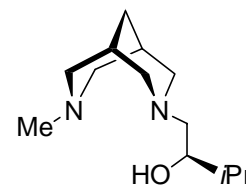
$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NS}$ $M = 233.37 \text{ g/mol}$

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur^[30] angegebenen überein.

Allgemeine Vorschrift zur Synthese der chiralen Aminoalkohole 111 und 112

Zu einer Lösung von 1.84 g (15 mmol) (2*S*)-2-Chlor-3-methylbutanol **71** in 15 ml Methanol gibt man bei 0°C 3.3 ml (18 mmol) einer 30%-igen NaOMe-Lösung in Methanol und rührt 1 h bei Raumtemperatur. Hierzu wird eine Lösung von 10 mmol Bicyclus **22** oder **108** in 5 ml Methanol getropft und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung gibt man in 20 ml 2M HCl, wäscht zweimal mit Diethylether (30 ml) und stellt mit 20%-iger KOH in Wasser einen pH-Wert > 10 ein. Die wäßrige Phase wird dreimal mit Diethylether (30 ml) extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Die anschließende Chromatographie an Kieselgel liefert die Produkte als farblose Öle.

(2*R*)-3-(2'-Hydroxy-3'-methylbutyl)-7-methyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan (**111**)



Ausbeute: 1.66 g (7.3 mmol), 73%

R_f 0.26 ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NEt}_3/\text{H}_2\text{O} = 7/5/2/1$ (v/v/v/v))

$[\alpha]_D^{20}$ -44.5 ($c = 1, \text{CHCl}_3$)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): • = 5.94 (bs, 1H, COH), 3.25 (ddd, ²J = 10.8 Hz, ³J = 7.2 Hz, ³J = 3.6 Hz, 1H, CHOH), 2.91–2.86 (m, 3H, cycl. NCH₂), 2.78–2.73 (m, 2H, cycl. NCH₂), 2.40–2.33 (m, 2H, cycl. NCH₂), 2.10 (s, 3H, NCH₃), 2.16–2.04 (m, 3H, cycl. NCH₂ und NCH₂), 1.75–1.73 (m, 2H, NCH₂CH), 1.53–1.47 (m, 3H, CH(CH₃)₂ und CH₂-Brücke), 0.96 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 0.80 (d, ³J = 6.8 Hz, 3H, CH(CH₃)₂).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125.8 MHz): • = 71.16 (CHOH), 60.71, 60.66, 60.15, 59.68 (cycl. NCH₂), 54.37 (NCH₂), 46.65 (NCH₃), 33.00 (CH(CH₃)₂), 32.21 (CH₂-Brücke), 30.92, 30.10 (cycl. NCH₂CH), 19.52, 18.17 (CH(CH₃)₂).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3249 (OH), 2919, 2776 (Bohlmann-Band),^[95] 1462, 1293, 1268, 1149, 1071, 1005, 753, 737 cm⁻¹.

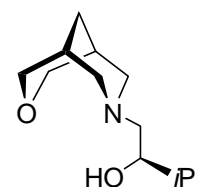
EIMS (70 eV), *m/z* (%): 226 (3) [M⁺], 183 (30) [M⁺ - *i*Pr], 154 (58) [C₉H₁₆NO⁺], 153 (38) [C₉H₁₅NO⁺], 124 (22) [C₇H₁₂N₂⁺], 110 (10), 97 (27), 96 (12), 94 (14), 58 (100) [C₃H₈N⁺].

HRMS (70 eV): für C₁₃H₂₆N₂O [M⁺] ber.: 226.2045
gef.: 226.2057

C₁₃H₂₆N₂O M = 226.36 g/mol

(2′R)-3-(2′-Hydroxy-3′-methylbutyl)-3-aza-7-oxobicyclo[3.3.1]nonan

(112)



Ausbeute: 1.64 g (7.7 mmol), 77%

R_f 0.08 (1% NEt₃ in CHCl₃/MeOH = 15:1 (v/v))

[α]_D²⁰ -56.5 (c = 1, CHCl₃)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): • = 4.61 (bs, 1H, OH), 3.97–3.91 (m, 2H, OCH_{2äq}), 3.75–3.70 (m, 2H, OCH_{2ax}), 3.37–3.32 (m, 1H, CHOH), 3.16–3.12 (m, 1H, NCH_{2äq}), 2.98–2.96 (m, 1H, NCH_{2äq}), 2.80–2.77 (m, 1H, NCH_{2ax}), 2.40–2.27 (m, 3H, NCH_{2ax}, NCH₂CHOH), 1.86–1.82 (m, 1H, NCH₂CHCH₂), 1.69–1.65 (m, 3H, NCH₂CHCH₂, CH₂-Brücke), 1.59–1.52 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 0.98 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, CH₃), 0.85 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125.8 MHz): • = 71.68, 71.61 (OCH₂), 70.44 (CHOH), 61.47, 59.92 (cycl. NCH₂), 55.51 (NCH₂), 32.83 (CH(CH₃)₂), 31.23, 30.71 (cycl. NCH₂CH), 18.94, 18.18 (CH₃).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3361 (OH), 3145, 2943, 2831 (Bohlmann-Bande),^[95] 1461, 1285, 1112, 1066, 857, 758 cm⁻¹.

EIMS (70 eV), m/z (%): 213 (8) [M^+], 170 (29) [$M^+ - iPr$], 168 (11) [$M^+ - C_2H_5O$], 141 (8) [$M^+ - C_4H_8O$], 140 (100) [$M^+ - C_4H_9O$], 127 (5) [$C_7H_{13}NO^+$], 58 (56) [$C_3H_8N^+$], 41 (10).

HRMS (70 eV): für C₁₂H₂₃NO₂ [M^+] ber.: 213.1729
 gef.: 213.1735

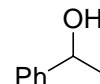
C₁₂H₂₃NO₂ M = 213.32 g/mol

Allgemeine Vorschrift zur Ruthenium-katalysierten Transferhydrierung von **97**

Die Ruthenium-katalysierte Transferhydrierung von Acetophenon **97** wird nach der in Kap. 6.5 (Seite 127) beschriebenen Versuchsvorschrift durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 (Seite 41) zusammen gefaßt.

1-Phenylethan-1-ol (**98**)

GC: FS Cyclodex • -I/P (0.32 mm × 50 m), 100°C isotherm; t_R (Acetophenon **97**) = 13.4 min, t_R (*R*-Enantiomer) = 24.2 min, t_R (*S*-Enantiomer) = 26.4 min.



Nickel-katalysierte, asymmetrische Addition von Diethylzink an Chalcon (**113**)

Variante A: Addition von Diethylzink an Chalcon **113** mit katalytischen Mengen an Ni(acac)₂ und chiralem Aminoalkohol

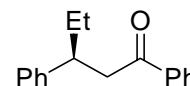
Eine Lösung von 18 mg (0.07 mmol) Ni(acac)₂ und 0.16 mmol des chiralen Aminoalkohols in 2 ml Acetonitril wird 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur gibt man 208 mg (1 mmol) Chalcon **113** zu, rührt 15 min und kühlt auf -35°C. Anschließend werden 1.5 ml (1.5 mmol) 1M ZnEt₂-Lösung in *n*-Hexan zu gegeben und 16 h bei -30°C gerührt. Die Reaktionsmischung gibt man in 20 ml 2M HCl und extrahiert die wäßrige Phase dreimal mit Diethylether (30 ml). Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Durch Chromatographie an Kieselgel

(*n*-Hexan/Essigester = 30/1 (v/v)) wird das Produkt isoliert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 (Seite 45) zusammengefaßt. Die Ergebnisse der Untersuchungen mit unterschiedlichen Metallsalzen und Lösungsmitteln nach dieser Variante sind in Tabelle 7 (Seite 49) aufgelistet.

Variante B: Nickel-katalysierte Addition mit chiralem Aminoalkohol und 2,2'-Bipyridyl als achiralem Hilfsliganden

Eine Lösung von 2 mg (0.008 mmol) Ni(acac)₂ und 0.16 mmol Aminoalkohol in 2 ml Acetonitril wird 30 min unter Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von 1.3 mg (0.008 mmol) 2,2'-Bipyridyl erhitzt man weitere 30 min unter Rückfluß, läßt auf Raumtemperatur abkühlen und gibt 167 mg (0.8 mmol) Chalcon **113** zu. Die Reaktionsmischung wird 15 min bei Raumtemperatur gerührt und auf -35°C gekühlt. Anschließend werden 1.2 ml (1.2 mmol) 1M ZnEt₂-Lösung in *n*-Hexan zu gegeben und 16 h bei -30°C gerührt. Die Aufarbeitung und Isolierung des Produktes verläuft wie unter Variante A beschrieben. Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 (Seite 45) zusammengefaßt.

1,3-Diphenylpentan-1-on (114)



Farbloses Öl (Tabelle 6, Eintrag 9)

Ausbeute: 164 mg (0.69 mmol), 86%

R_f 0.24 (*n*-Hexan/Essigester = 30/1 (v/v))

[α]_D²⁰ +8.9 (c = 2.5, EtOH, 84% ee),

Lit.^[105]: +10.5 (c = 2.5, EtOH) für *S*-Enantiomer

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): • = 7.93–7.87 (m, 2H, arom. CH), 7.55–7.50 (m, 1H, arom. CH), 7.45–7.39 (m, 2H, arom. CH), 7.31–7.15 (m, 5H, arom. CH), 3.28–3.20 (m, 3H, CH₂CO, CHPh), 1.83–1.54 (m, 2H, CH₂CH₃), 0.79 (t, ³J = 7.0 Hz, CH₃).

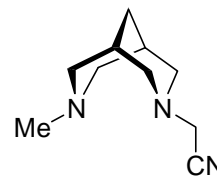
HPLC: Chiracel OD, UV-Detektor (255 nm), *n*-Hexan + 0.2% EtOH, 0.5 ml/min; t_R (*S*-Enantiomer) = 27.4 min, t_R (*R*-Enantiomer) = 31.2 min.

C₆H₁₁NO₃ M = 238.33 g/mol

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur^[60,105] angegebenen überein.

6.8 Versuche zu Kapitel 4.4

3-Cyanomethyl-7-methyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan (129)



Zu einer Suspension von 1.40 g (10 mmol) 3-Methyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan **22** und 2.76 g (20 mmol) K_2CO_3 in 50 ml Aceton tropft man 1.40 ml (11 mmol) Jodacetonitril **131** und rührt 1 h bei 50°C. Anschließend wird filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Den Rückstand nimmt man in $CHCl_3$ (50 ml) auf, wäscht dreimal mit Wasser (30 ml), trocknet über Na_2SO_4 und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Die Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus *n*-Hexan/Essigester = 10:1 (v/v) und man erhält einen farblosen Feststoff.

Ausbeute: 1.60 g (8.9 mmol), 89%

Schmp. 96°C

1H -NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = 3.62 (s, 2H, CH_2CN), 2.97 (d, 2J = 11.2 Hz, 2H, cycl. $NCH_{2äq}$), 2.90 (d, 2J = 10.6 Hz, 2H, $NCH_{2äq}$), 2.70 (dd, 2J = 10.6 Hz, 3J = 2.5 Hz, 2H, cycl. NCH_{2ax}), 2.25–2.18 (m, 5H, cycl. NCH_{2ax} und CH_3), 1.99–1.97 (m, 2H, NCH_2CH), 1.56–1.49 (m, 2H, CH_2 -Brücke).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 125.8 MHz): δ = 114.95 (CN), 60.34, 56.13 (cycl. NCH_2), 47.68 (CH_3), 47.04 (CH_2CN), 30.43 (CH_2 -Brücke), 29.62 (NCH_2CH).

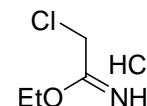
IR (drift): $\tilde{\nu}$ = 2929, 2884, 2798 (Bohlmann-Bande),^[95] 2772, 2684, 2222 (CN), 1460, 1415, 1373, 1309, 1274, 1220, 1195, 1147, 1075, 1056, 999, 910, 853, 808, 728, 646 cm^{-1} .

EIMS (70 eV), m/z (%): 179 (29) [M^+], 139 (68) [$M^+ - CH_2CN$], 96 (16), 94 (12), 58 (100) [$C_3H_8N^+$].

HRMS (70 eV): für $C_{10}H_{17}N_3$ [M^+] ber.: 179.1422

gef.: 179.1431

$C_{10}H_{17}N_3$ M = 179.27 g/mol

2-Chlorethyliminoethylesterhydrochlorid (133)

Zu einer Lösung von 6.4 ml (0.11 mol) Ethanol in 100 ml Diethylether gibt man 6.3 ml (0.1 mol) Chloracetonitril **134** und leitet bei 0°C 15 min HCl-Gas ein. Anschließend wird die Reaktionsmischung drei Tage bei -30°C aufbewahrt. Das Produkt fällt als farblose, nadelförmige Kristalle an.

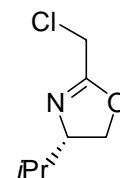
Ausbeute: 15.67 g (9.9 mmol), 99%

Schmp. 88°C, Lit.^[106]: 89°C

¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 250 MHz): • = 4.33 (s, 2H, CH₂Cl), 4.12 (q, ³J = 7.5 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 1.18 (t, ³J = 7.5 Hz, 3H, CH₃).

C₄H₉Cl₂NO M = 158.03 g/mol

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur^[106,107] angegebenen überein.

(4S)-2-Chlormethyl-4-iso-propyl-2-oxazolin (132)

Zu einer Lösung von 3.32 g (21 mmol) 2-Chlorethyliminoethylesterhydrochlorid **133** und 2.06 g (20 mmol) L-Valinol **54b** in 300 ml CH₂Cl₂ gibt man 3.04 ml (22 mmol) NEt₃ und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Nach Filtration wird das Lösungsmittel vorsichtig — das Produkt ist ebenfalls flüchtig — unter vermindertem Druck abdestilliert. Durch fraktionierende Destillation im Vakuum erhält man das Produkt als farblose Flüssigkeit. Aufgrund seiner Flüchtigkeit ließ sich weder eine Elementaranalyse noch eine HRMS bestimmen.

Ausbeute: 2.30 g (14.2 mmol), 71%

Sdp. 84°C (p = 5 mbar)

[α]_D²⁰ -84.8 (c = 2, CHCl₃)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): • = 4.26 (dd, ²J = 9.5 Hz, ³J = 8.5 Hz, 1H, CH₂O), 4.03 (s, 2H, CH₂Cl), 3.97 (dd, ²J = 9.5 Hz, ³J = 8.2 Hz, 1H, CH₂O), 3.91–3.85 (m, 1H, NCH), 1.73–1.65 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 0.88 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, CH₃), 0.80 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, CH₃).

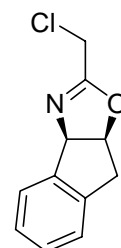
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100.6 MHz): δ = 162.24 (OC=N), 72.32 (NCH), 71.08 (CH_2O), 36.45 (CH_2Cl), 32.38 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 18.56, 18.00 (CH_3).

IR (drift): $\tilde{\nu}$ = 2961, 2907, 2875, 1669 (O=C=N), 1360, 1244, 982, 753, 719 cm^{-1} .

EIMS (70 eV), m/z (%): 161 (5) [M^+], 120 (32), 119 (29), 118 (100) [$\text{M}^+ - i\text{Pr}$], 117 (36), 90 (26), 83 (16) [$\text{C}_4\text{H}_5\text{NO}^+$].

$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{ClNO}$ $M = 161.63 \text{ g/mol}$

(4*R*,5*S*)-2-Chlormethyl-4,5-indan-1',2'-yl-2-oxazolin (135)



Zu einer Lösung von 0.95 g (6 mmol) 2-Chlorethyliminoethylesterhydrochlorid **133** und 0.75 g (5 mmol) (*1*R*,2*S**)-*cis*-1-Aminoindan-2-ol **135** in 80 ml CH_2Cl_2 gibt man 0.83 ml (6 mmol) NEt_3 und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Die Reaktionsmischung wird filtriert, zweimal mit 5 %-iger Na_2CO_3 -Lösung (30 ml) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum liefert die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (3% NEt_3 in *n*-Hexan/Essigeester = 2:1 (v/v)) einen farblosen Feststoff.

Ausbeute: 867 mg (4.2 mmol), 84%

R_f 0.3

Schmp. 106°C

$[\alpha]_D^{20}$ +339.7 ($c = 1.05$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 7.48–7.46 (m, 1H, arom. CH), 7.28–7.25 (m, 3H, arom. CH), 5.59 (d, $^3J = 7.9 \text{ Hz}$, 1H, CHN), 5.44–5.40 (m, 1H, CHO), 4.08 (d, $^2J = 13.0 \text{ Hz}$, 1H, CH_2Cl), 4.02 (d, $^2J = 13.0 \text{ Hz}$, 1H, CH_2Cl), 3.44 (dd, $^2J = 18.0 \text{ Hz}$, $^3J = 7.0 \text{ Hz}$, 1H, CH_2CHO), 3.28 (d, $^2J = 18.0 \text{ Hz}$, 1H, CH_2CHO).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125.8 MHz): δ = 162.88 (OC=N), 141.05, 139.55 (arom. C), 128.73, 127.58, 125.44, 125.34 (arom. CH), 84.33 (NCH), 76.74 (CHO), 39.59 (CH_2Cl), 36.54 (CH_2CHO).

IR (drift): $\tilde{\nu}$ = 3022, 2978, 2846, 2560, 2332, 1959, 1935, 1919, 1667 (OC=N), 1480, 1459, 1354, 1269, 1238, 1152, 1023, 1002, 956, 941, 911, 843, 835, 753, 709, 621 cm^{-1} .

EIMS (70 eV), m/z (%): 209/207 (29/97) [M^+], 172 (15) [$M^+ - Cl$], 144 (33), 132 (75) [$M^+ - ClCH_2CN$], 131 (30), 130 (14) [$M^+ - ClCH_2CO$], 115 (21) [$C_3H_3NO^+$], 104 (100) [$C_8H_8^+$], 103 (29) [$C_8H_7^+$], 78 (10) [$C_6H_6^+$], 77 (20) [$C_6H_5^+$].

HRMS (70 eV): für $C_{11}H_{10}ClNO$ ber.: 207.0451

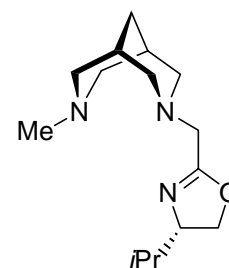
gef.: 207.0462

$C_{11}H_{10}ClNO$ M = 207.66 g/mol

Allgemeine Vorschrift zur Synthese der Oxazolin-Liganden

Zu einer Suspension von 2 mmol Bicyclus **22** oder **108** 0.55 g (4 mmol) K_2CO_3 und 60 mg (0.2 mmol) NaJ in 5 ml Aceton gibt man eine Lösung von 2.1 mmol des Oxazolin-Bausteines **132** bzw. **136** in 3 ml Aceton und erhitzt 2 h unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen wird filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Anschließend reinigt man die Produkte durch Chromatographie an Kieselgel.

(4'S)-3-(4'-*iso*-Propyl-2'-oxazolin-2'-ylmethyl)-7-methyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan (**127**)



Farbloses Öl

Ausbeute: 0.39 g (1.48 mmol), 74%

R_f 0.18 ($CHCl_3/MeOH/NEt_3/H_2O = 7/5/2/1$ (v/v/v/v))

$[\alpha]_D^{20}$ -30.7 ($c = 1.5, CHCl_3$)

1H -NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = 4.19–4.13 (m, 1H, CH_2O), 3.90–3.83 (m, 2H, CH_2O , CHN), 3.23 (s, 2H, NCH_2CO), 2.84–2.79 (m, 4H, cycl. NCH_2), 2.57–2.50 (m, 2H, cycl. NCH_2), 2.20–2.14 (m, 2H, cycl. NCH_2), 2.12 (s, 3H, NCH_3), 1.86–1.81 (m, 2H, NCH_2CH), 1.72–1.65 (m, 1H, $CH(CH_3)_2$), 1.43–1.39 (m, 2H, CH_2 -Brücke), 0.90 (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3H, $CH(CH_3)_2$), 0.83 (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3H, $CH(CH_3)_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125.8 MHz): δ = 164.42 (O-C=N), 71.94 (NCH), 60.06, 56.90, 56.87, 54.98 (cycl. NCH_2), 47.07 (NCH_3), 32.48 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 30.21 (CH_2 -Brücke), 29.63 (NCH_2CH), 18.78, 18.21 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

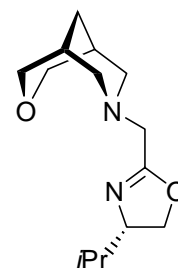
IR (drift): $\tilde{\nu}$ = 2957, 2927, 2778 (Bohlmann-Bande),^[95] 1668 (O-C=N), 1520, 1462, 1275, 1148, 985 cm^{-1} .

EIMS (70 eV), m/z (%): 265 (12) [M^+], 205 (4) [M^+ - *i*Pr, - Me], 139 (100) [M^+ - $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{NO}$], 127 (14).

HRMS (70 eV): für $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}$ [M^+] ber.: 265.2154
gef.: 265.2184

$\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}$ M = 265.40 g/mol

(4'S)-3-(4'-iso-Propyl-2'-oxazolin-2'-ylmethyl)-3-aza-7-oxobicyclo[3.3.1]nonan (128)



Farbloses Öl

Ausbeute: 340 mg (1.34 mmol), 67%

R_f 0.2 (3% NEt_3 in *n*-Hexan/Essigester = 2:1 (v/v))

$[\alpha]_D^{20}$ -47.9 ($c = 1$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 4.04–4.00 (m, 1H, OCH_2), 3.76–3.66 (m, 4H, OCH_2 , NCH, cycl. OCH_2), 3.55–3.50 (m, 2H, cycl. OCH_2), 3.13 (d, $^2\text{J} = 1.3$ Hz, 2H, NCH_2), 2.82–2.76 (m, 2H, cycl. NCH_2), 2.49–2.43 (m, 2H, cycl. NCH_2), 1.62–1.48 (m, 4H, NCH_2CH , CH_2 -Brücke), 1.41–1.37 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.74 (d, $^3\text{J} = 6.8$ Hz, 3H, CH_3), 0.68 (d, $^3\text{J} = 6.8$ Hz, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100.6 MHz): δ = 163.89 (OCN), 71.76 (NCH), 71.07 (cycl. OCH_2), 69.51 (OCH_2), 56.82, 56.80 (NCH_2), 54.80 (NCH_2), 32.35 (NCH_2CH), 30.09 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, CH_2 -Brücke), 18.63, 18.13 (CH_3).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3439, 2955, 2924, 2831 (Bohlmann-Bande),^[95] 1667 (OCN), 1460, 1281, 1204, 1122 (COC), 1069, 995, 976, 859 cm^{-1} .

$C_{19}H_{25}N_3O$ $M = 311.43 \text{ g/mol}$

Allgemeine Vorschrift zur Iridium-katalysierten Transferhydrierung von **97**

Eine Lösung von 17 mg (0.025 mmol) $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ und 0.06 mmol Oxazolin-Ligand in 5 ml *i*-PrOH wird 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend gibt man 580 • 1 (5 mmol) Acetophenon **97** und 2 ml 0.05M KOH-Lösung in *i*-PrOH zu und rührt bei 80°C. Nach entsprechender Reaktionszeit werden 0.1 ml der Reaktionsmischung entnommen, mit 3 ml Diethylether verdünnt, mit 1M HCl (1 ml) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Die Analyse erfolgt gaschromatographisch an chiraler stationärer Phase.

Allgemeine Vorschrift zur Rhodium-katalysierten Transferhydrierung von **97**

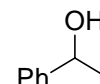
Eine Lösung von 14 mg (0.063 mmol) $[\text{Rh}(\text{C}_6\text{H}_{10})\text{Cl}]_2$, 0.08 mmol Oxazolin-Ligand und 21 mg (0.38 mmol) KOH in 20 ml *i*-PrOH wird 20 min bei 80°C gerührt. Anschließend gibt man eine Lösung von 0.16 ml (1.3 mmol) Acetophenon **97** in 20 ml *i*-PrOH zu und rührt bei 80°C. Nach entsprechender Reaktionszeit werden 0.5 ml der Reaktionsmischung entnommen, mit 3 ml Diethylether verdünnt, mit 1M HCl (1 ml) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Die Analyse erfolgt gaschromatographisch an chiraler stationärer Phase. Die Ergebnisse sind in Tabelle 8 (Seite 56) zusammengefaßt.

Allgemeine Vorschrift zur Ruthenium-katalysierten Transferhydrierung von **97**

Die Ruthenium-katalysierte Transferhydrierung von Acetophenon **97** wird nach der in Kap. 6.5 (Seite 127) beschriebenen Versuchsvorschrift durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 9 (Seite 57) zusammengefaßt.

1-Phenylethan-1-ol (**98**)

GC: FS Cyclodex • -I/P (0.32 mm × 50 m), 100°C isotherm; t_R (Acetophenon **97**) = 13.4 min, t_R (R-Enantiomer) = 24.2 min, t_R (S-Enantiomer) = 26.4 min.



Allgemeine Vorschrift zur Kupfer-katalysierten Oxa-Diels-Alder-Reaktion

Eine Lösung von 22 mg (0.06 mmol) $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ und 0.07 mmol Oxazolin-Ligand in 2 ml CH_2Cl_2 wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend gibt man 60 µl (0.6 mmol) Benzaldehyd **149** zu, kühlt auf -30°C, tropft 145 µl (0.74 mmol) Danishefsky's Dien **140** zu

und rührt über Nacht bei 0°C. Zur Reaktionsmischung gibt man ges. NaHCO₃-Lösung (5 ml), extrahiert die wäßrige Phase dreimal mit Diethylether (10 ml) und trocknet die organische Phase über Na₂SO₄. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand in CH₂Cl₂ (5 ml) aufgenommen und mit 70 µl (90 mmol) Trifluoressigsäure 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Produkt durch Chromatographie an Kieselgel (*n*-Hexan/Essigester = 4/1 (v/v)) als farbloses Öl isoliert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 10 (Seite 60) zusammengefaßt.

2-Phenyl-2,3-dihydro-4*H*-pyran-4-on (150)

(Tabelle 10, Eintrag 4)

Ausbeute: 47 mg (0.27 mmol), 45% (20% ee)

R_f 0.24

[α]_D²⁰ 19.8 (c = 0.9, CHCl₃), Lit.^[108]: -96.3 (c = 0.87, CHCl₃) für *R*-Enantiomer

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): • = 7.49 (d, ³J = 6.4 Hz, 1H, OCH=CH), 7.45–7.39 (m, 5H, arom. CH), 5.46 (d, ³J = 6.4 Hz, 1H, OCH=CH), 5.35 (dd, ³J = 14.3 Hz, ³J = 3.3 Hz, 1H, CHPh), 2.92 (dd, ²J = 17.3 Hz, ³J = 14.3 Hz, 1H, CH₂CHPh), 2.67 (dd, ²J = 17.3 Hz, ³J = 3.3 Hz, 1H, CH₂CHPh).

HPLC: Chiracel OD, UV-Detektor (235 nm), *n*-Hexan/*i*-PrOH = 9:1 (v/v), 1 ml/min: t_R (*S*-Enantiomer) = 11.5 min, t_R (*R*-Enantiomer) = 13.8 min.

C₁₁H₁₀O₂ M = 174.13 g/mol

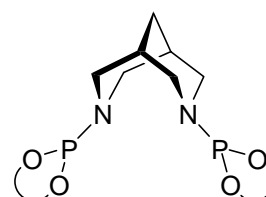
Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur^[78,108] angegebenen überein.

6.9 Versuche zu Kapitel 4.5.1

Allgemeine Vorschrift zur Synthese der C₂-symmetrischen Phosphoramiditliganden

Zu einer Lösung von 390 • 1 (4.5 mmol) PCl₃ und 1.32 (9.5 mmol) NEt₃ in 8 ml Toluol wird bei –60°C innerhalb von 30 min eine Lösung von 1.29 g (4.5 mmol) (*R*)-1,1'-Binaphth-2,2'-ol **151** in 50 ml heißem Toluol zugetropft, 2 h bei –60°C und 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Kühlen auf –40°C gibt man eine Lösung von 2 mmol Bicyclus **10** oder **35** und 0.63 ml (4.5 mmol) NEt₃ in 2 ml Toluol zu und rührt zwei Tage bei Raumtemperatur. Die Reaktionsmischung wird filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Durch Chromatographie an neutralem Aluminiumoxid (2% NEt₃ in *n*-Hexan/CH₂C₂ = 2:1 (v/v)) erhält man die Produkte als farblose Feststoffe.

3,7-Bis[(*R*)-1,1'-binaphthyl-2,2'-dioxaphosphepinyl]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan (**153**)



Ausbeute: 0.85 g (1.12 mmol), 56%

Schmp. 220°C (Zers.)

$[\alpha]_D^{20}$ –698.5 (c = 1, CHCl₃)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): • = 8.01 (d, ³J = 8.8 Hz, 2H, arom. CH), 7.95 (d, ³J = 8.1 Hz, 2H, arom. CH), 7.89–7.81 (m, 4H, arom. CH), 7.78 (d, ³J = 8.8 Hz, 2H, arom. CH), 7.44–7.33 (m, 8H, arom. CH), 7.28–7.17 (m, 6H, arom. CH), 3.58–3.51 (m, 2H, NCH_{2äq}), 3.39 (d, ²J = 12.9 Hz, 2H, NCH_{2äq}), 3.15 (d, ²J = 15.7 Hz, 2H, NCH_{2ax}), 2.45 (d, ²J = 12.7 Hz, 2H, NCH_{2ax}), 1.69–1.67 (m, 2H, NCH_{2CH}), 1.35–1.33 (m, 2H, CH₂-Brücke).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): • = 150.49, 149.92, 132.94, 132.61, 131.30, 130.73 (arom. C), 130.15, 129.97, 128.32, 128.28, 127.03, 126.90, 126.04, 125.99, 124.71, 124.46 (arom. CH), 123.19, 122.37 (arom. C), 122.17 (arom. CH), 49.54, 49.11, 46.38, 46.11 (NCH₂), 32.49 (CH₂-Brücke), 27.27 (NCH_{2CH}).

³¹P-NMR (CDCl₃, 202.5 MHz): • = 148.06.

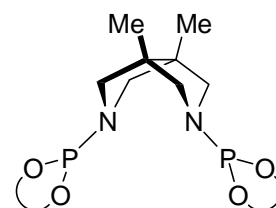
IR (drift): $\tilde{\nu}$ = 3058, 2927, 2838 (Bohlmann-Bande),^[95] 1619, 1590, 1507, 1464, 1330, 1233 (PO), 1216 (PO), 1148, 1064, 978, 949, 824, 752, 696, 680, 617 cm^{-1} .

HRFAB (3-NBA): für $\text{C}_{47}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_4\text{P}_2$ [M^+] ber.: 755.2229

gef.: 755.2203

$\text{C}_{47}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_4\text{P}_2$ M = 754.76 g/mol

3,7-Bis[(R)-1,1'-binaphthyl-2,2'-dioxaphosphepinyl]-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octan (154)



Ausbeute: 0.89 g (1.16 mmol), 58%

Schmp. 168°C

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -459.6 (c = 1, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): \bullet = 8.01 (d, ^3J = 8.8 Hz, 2H, arom. CH), 7.94 (d, ^3J = 8.1 Hz, 2H, arom. CH), 7.82 (d, ^3J = 8.1 Hz, 2H, arom. CH), 7.71 (d, ^3J = 8.8 Hz, 2H, arom. CH), 7.60 (d, ^3J = 8.7 Hz, 2H, arom. CH), 7.46 (d, ^3J = 8.5 Hz, 2H, arom. CH), 7.44–7.40 (m, 6H, arom. CH), 7.37 (d, ^3J = 8.3 Hz, 2H, arom. CH), 7.32–7.23 (m, 4H, arom. CH), 3.27 (dd, ^2J = 10.6 Hz, ^4J = 2.7 Hz, 2H, NCH_2), 3.01 (dd, ^2J = 10.6 Hz, ^4J = 5.2 Hz, 2H, NCH_2), 2.97 (dd, ^2J = 10.5 Hz, ^4J = 3.1 Hz, 2H, NCH_2), 2.69 (dd, ^2J = 10.5 Hz, ^4J = 3.7 Hz, 2H, NCH_2), 0.87 (s, 6H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125.8 MHz): \bullet = 149.88, 149.66, 132.86, 132.58, 131.37, 130.76 (arom. C), 130.29, 129.87, 128.38, 126.99, 126.92, 126.10, 126.08, 124.77, 124.54 (arom. CH), 123.93, 123.83 (arom. C), 122.12, 121.97 (arom. CH), 57.13, 57.03, 56.90, 56.76 (NCH_2), 50.46 (CCH_3), 19.07 (CH_3).

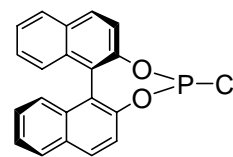
$^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3 , 202.5 MHz): \bullet = 148.63.

IR (drift): $\tilde{\nu}$ = 3055, 2967, 2870, 2410, 2183, 1904, 1619, 1591, 1507, 1464, 1328, 1232 (PO), 1205 (PO), 1066, 949, 824, 751, 697, 628 cm^{-1} .

HRFAB (3-NBA): für $\text{C}_{48}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4\text{P}_2$ [M^+] ber.: 769.2385

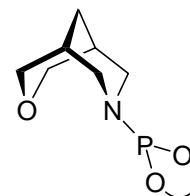
gef.: 769.2351

$\text{C}_{48}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4\text{P}_2$ M = 768.79 g/mol

(R)-1,1'-Binaphthyl-2,2'-dioxaphosphorchloridit (152)^[81]

Zu einer Lösung von 1.14 ml (13 mmol) PCl_3 und 3.07 ml (22 mmol) NEt_3 in 15 ml THF tropft man bei 0°C innerhalb von 20 min eine Lösung von 2.86 g (10 mmol) (R)-1,1'-Binaphth-2,2'-ol **151** in 30 ml THF und rührt 2 h bei Raumtemperatur. Anschließend wird unter Argonatmosphäre filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält ein hydrolyseempfindliches, farbloses Pulver, daß in dieser Form weiter umgesetzt wird.

$\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{P}$ $M = 350.74 \text{ g/mol}$

3-[(R)-1,1'-Binaphthyl-2,2'-dioxaphosphepinyl]-3-aza-7-oxobicyclo[3.3.1]nonan (155)

Zu einer Lösung von 254 mg (2 mmol) 3-Aza-7-oxobicyclo[3.3.1]nonan **108** und 2.8 ml (20 mmol) NEt_3 in 2 ml Toluol tropft man bei Raumtemperatur eine Lösung von 0.77 g (2.2 mmol) (R)-1,1'-Binaphthyl-2,2'-dioxaphosphorchloridit **152** in 2 ml Toluol und rührt über Nacht bei 80°C . Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung filtriert, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt durch Chromatographie an mit NEt_3 desaktiviertem Florisil (2% NEt_3 in *n*-Hexan/ $\text{CH}_2\text{C}_2 = 2:1$ (v/v)) gereinigt. Man erhält einen farblosen Feststoff.

Ausbeute: 0.47 g (1.06 mmol), 53%

Schmp. 249°C (Zers.)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -503.3 ($c = 1$, CH_2Cl_2)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 7.96$ (d, $^3\text{J} = 8.8$ Hz, 1H, arom. CH), 7.92–7.89 (m, 3H, arom. CH), 7.58 (d, $^3\text{J} = 8.8$ Hz, 1H, arom. CH), 7.45–7.39 (m, 4H, arom. CH), 7.35 (d, $^3\text{J} = 8.5$ Hz, 1H, arom. CH), 7.30–7.22 (m, 2H, arom. CH), 3.97 (d, $^2\text{J} = 11.1$ Hz, 1H, $\text{OCH}_{2\text{äq}}$), 3.87 (d, $^2\text{J} = 11.1$ Hz, 1H, $\text{OCH}_{2\text{äq}}$), 3.75 (d, $^2\text{J} = 11.1$ Hz, 1H, $\text{OCH}_{2\text{ax}}$), 3.65 (d, $^2\text{J} = 11.1$ Hz, 1H, $\text{OCH}_{2\text{ax}}$), 3.63–3.58 (m, 1H, $\text{NCH}_{2\text{äq}}$), 3.41 (d, $^2\text{J} = 12.7$ Hz, 1H, $\text{NCH}_{2\text{äq}}$), 3.30 (d, $^2\text{J} = 13.0$ Hz, 1H, $\text{NCH}_{2\text{ax}}$), 2.72–2.66 (m, 1H, $\text{NCH}_{2\text{ax}}$), 1.87 (d, $^2\text{J} = 12.4$ Hz, 1H, CH_2 -Brücke), 1.76 (d, $^2\text{J} = 12.4$ Hz, 1H, CH_2 -Brücke), 1.64–1.61 (m, 1H, OCH_2CH), 1.38–1.35 (m, 1H, OCH_2CH).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125.8 MHz): • = 150.16, 149.79, 132.80, 132.59, 131.32, 130.70 (arom. C), 130.14, 129.81, 128.32, 128.26, 126.97, 125.96, 125.93, 124.65, 124.46 (arom. CH), 123.89, 123.05 (arom. C), 122.41, 122.32 (arom. CH), 71.41, 71.05 (OCH₂), 49.55, 47.18 (NCH₂), 30.88 (CH₂-Brücke), 29.20, 29.07 (OCH₂CH).

³¹P-NMR (CDCl₃, 202.5 MHz): • = 148.41.

IR (drift): $\tilde{\nu}$ = 3059, 2941, 2928, 2842 (Bohlmann-Bande),^[95] 2185, 1921, 1825, 1590, 1504, 1463, 1327, 1233 (PO), 1207 (PO), 1070, 1063, 952, 826, 791, 756 cm⁻¹.

HRFAB (3-NBA): für C₂₇H₂₄NO₃P [M⁺] ber.: 442.1572
 gef.: 442.1588

C₂₇H₂₄NO₃P M = 441.47 g/mol

6.10 Versuche zu Kapitel 4.5.2

Allgemeine Vorschriften zur Kupfer-katalysierten, asymmetrischen Michael-Addition von Dialkylzink-Verbindungen

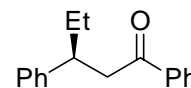
Variante A: Zugabe des Dialkylzink-Reagenzes zur Katalysator/Substrat-Lösung

Eine Lösung von 11 mg (0.03 mmol) Cu(OTf)₂ und 0.033 mmol Phosphoramidit-Ligand in 4 ml Toluol/CH₂Cl₂ = 4/1 (v/v) rührt man 1h bei Raumtemperatur. Nach Zugabe von 1 mmol Substrat wird auf die Reaktionstemperatur gekühlt, innerhalb von 5 min 1.5 mmol der Dialkylzinkreagenz-Lösung zugetropft und 3 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktionsmischung gibt man in 20 ml 2M HCl und extrahiert die wäßrige Phase dreimal mit Diethylether (30 ml). Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Durch Chromatographie an Kieselgel werden die Produkte isoliert. Die Ergebnisse der Optimierungsversuche nach dieser Methode sind in Tabelle 12 (Seite 70) dargestellt, die Untersuchung der Abhängigkeit von dem verwendeten Kupfersalz in Tabelle 13 (Seite 72). Die Ergebnisse der verschiedenen Dialkylreagenzien und Substrate finden sich in den Tabellen 14 (Seite 73), 15 (Seite 75) 16 (Seite 76) und 17 (Seite 78).

Variante B: Zugabe der Substrat-Lösung zur Katalysator/Reagenz-Lösung

Eine Lösung von 11 mg (0.03 mmol) Cu(OTf)₂ und 0.033 mmol Phosphoramidit-Ligand in 4 ml Toluol/CH₂Cl₂ = 4/1 (v/v) wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Kühlen auf Reaktionstemperatur gibt man in 5 min 1.5 mmol der Dialkylzinkreagenz-Lösung zu. Anschließend erfolgt innerhalb 1 h die Zugabe einer Lösung von 1 mmol Substrat in 1 ml Toluol/CH₂Cl₂ = 4/1 (v/v). Die Reaktionsmischung wird nach 3 h Rühren bei der entsprechenden Temperatur wie in Variante A angegeben aufgearbeitet. Die Ergebnisse der verschiedenen Dialkylreagenzien und Substrate finden sich in den Tabellen 14 (Seite 73), 15 (Seite 75), 16 (Seite 76) und 17 (Seite 78).

Die analytischen Daten der Produkte beziehen sich jeweils auf den Versuch mit der höchsten Selektivität.

1,3-Diphenylpentan-1-on (114)

Farbloses Öl (Tabelle 12, Eintrag 3)

Ausbeute: 233 mg (0.98 mmol), 98% (78% ee)

R_f 0.24 (*n*-Hexan/Essigester = 30/1 (v/v))

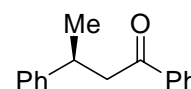
[α]_D²⁰ +7.9 (c = 2.5, EtOH), Lit.^[105]: +10.5 (c = 2.5, EtOH) für *S*-Enantiomer

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): • = 7.93–7.87 (m, 2H, arom. CH), 7.55–7.50 (m, 1H, arom. CH), 7.45–7.39 (m, 2H, arom. CH), 7.31–7.15 (m, 5H, arom. CH), 3.28–3.20 (m, 3H, CH₂CO, CHPh), 1.83–1.54 (m, 2H, CH₂CH₃), 0.79 (t, ³J = 7.0 Hz, CH₃).

HPLC: Chiracel OD, UV-Detektor (255 nm), *n*-Hexan + 0.2% % *i*-PrOH, 1 ml/min: t_R (*S*-Enantiomer) = 19.7 min, t_R (*R*-Enantiomer) = 24.2 min.

C₆H₁₁NO₃ M = 238.33 g/mol

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur^[60,105] angegebenen überein.

1,3-Diphenylbutan-1-on (169)

Farbloser Feststoff (Tabelle 15, Eintrag 5)

Ausbeute: 96 mg (0.43 mmol), 43% (54% ee)

R_f 0.06 (*n*-Hexan/Essigester = 30/1 (v/v))

Schmp. 73°C, Lit.^[109]: 72°C

[α]_D²⁰ +7.5 (c = 1.8, CCl₄)

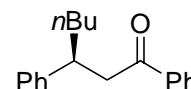
Lit.^[109]: -11.1 (c = 1.801, CCl₄) für *R*-Enantiomer (77% ee)

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): • = 7.93–7.89 (m, 2H, arom. CH), 7.59–7.41 (m, 3H, arom. CH), 7.33–7.18 (m, 5H, arom. CH), 3.59–3.45 (m, 1H, CH), 3.34–3.13 (m, 2H, CH₂), 1.34 (d, ³J = 7.5 Hz, 3H, CH₃).

HPLC: Chiracel OD, UV-Detektor (255 nm), *n*-Hexan + 0.2% *i*-PrOH, 1 ml/min: t_R (*S*-Enantiomer) = 24.3 min, t_R (*R*-Enantiomer) = 28.0 min.

C₁₆H₁₆O M = 224.30 g/mol

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur^[109] angegebenen überein.

1,3-Diphenylheptan-1-on (170)

Farbloser Feststoff (Tabelle 16, Eintrag 7)

Ausbeute: 258 mg (0.97 mmol), 97% (81% ee)

R_f 0.15 (*n*-Hexan/Essigester = 30/1 (v/v))

Schmp. 57°C, Lit.^[109]: 58°C

[α]_D²⁰ +14.8 (c = 2.6, CCl₄),

Lit.^[109]: -2.07 (c = 2.598, CCl₄), für *R*-Enantiomer (11% ee)

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): • = 7.94–7.88 (m, 2H, arom. CH), 7.57–7.39 (m, 3H, arom. CH), 7.34–7.17 (m, 5H, arom. CH), 3.37–3.25 (m, 3H, CH, CHCH₂CO), 1.79–1.60 (m, 2H, CHCH₂CH₂), 1.35–1.08 (m, 4H, CH₂CH₂CH₃), 0.86 (d, ³J = 8.6 Hz, 3H, CH₃).

HPLC: Chiracel OD, UV-Detektor (255 nm), *n*-Hexan + 0.2% *i*-PrOH, 1 ml/min: t_R (*S*-Enantiomer) = 16.9 min, t_R (*R*-Enantiomer) = 20.8 min.

C₁₉H₂₂O M = 266,38 g/mol

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur^[109] angegebenen überein.

4-Phenylhexan-2-on (173)

Farbloses Öl (Tabelle 17, Eintrag 4)

Ausbeute: 171 mg (0.97 mmol), 97% (52% ee)

R_f 0.08 (*n*-Hexan/Essigester = 30/1 (v/v))

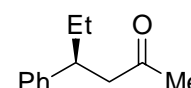
[α]_D²⁰ +16 (c = 2.3, EtOH), Lit.^[105]: +30 (c = 2.3, EtOH) für *S*-Enantiomer

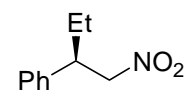
¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): • = 7.32–7.16 (m, 5H, arom. CH), 3.09–2.98 (m, 1H, CHPh), 2.73 (d, ³J = 7.0 Hz, 2H, CH₂CO), 2.02 (s, 3H, C(O)CH₃), 1.77–1.52 (m, 2H, CH₂CH₃), 0.79 (t, ³J = 7.5 Hz, 3H, CH₂CH₃).

GC: FS-Lipodex E (0.25 mm × 50 m), 105°C isotherm, t_R (*S*-Enantiomer) = 48.0 min, t_R (*R*-Enantiomer) = 49.1 min.

C₁₂H₁₆O M = 176.26 g/mol

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur^[60,105] angegebenen überein.



2-Phenyl-1-nitrobutan (174)

Farbloses Öl (Tabelle 17, Eintrag 6)

Ausbeute: 154 mg (0.86 mmol), 68% (14% ee)

R_f 0.14 (*n*-Hexan/Essigester = 30/1 (v/v))

$[\alpha]_D^{20}$ -5.2 (c = 1.1, CHCl₃)

Lit.^[110]: +38.2 (c = 1.1, CHCl₃) für *R*-Enantiomer (97% ee)

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): • = 7.30–7.08 (m, 5H, arom. CH), 4.55–4.44 (m, 2H, CH₂NO₂), 3.35–3.23 (m, 1H, CHPh), 1.73–1.59 (m, 2H, CH₂CH₃), 0.81 (t, ³J = 7.5 Hz, 3H, CH₃).

GC: FS-Lipodex E (0.25 mm × 50 m), 130°C isotherm, t_R (*S*-Enantiomer) = 39.6 min, t_R (*R*-Enantiomer) = 40.7 min.

C₁₀H₁₃NO₂ M = 179.22 g/mol

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur^[110,111] angegebenen überein.

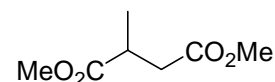
6.11 Versuche zu Kapitel 4.5.3

Allgemeine Vorschrift zur Rhodium-katalysierten asymmetrischen Hydrierung von Olefinen

Eine Lösung von 4 mg (0.01 mmol) Rh(COD)₂BF₄ und 0.012 mmol Phosphoramidit-Ligand in 4 ml CH₂Cl₂ wird 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend gibt man eine Lösung von 1 mmol Substrat in 16 ml CH₂Cl₂ zu, führt einen Gasaustausch durch und rührt 12 h bei Raumtemperatur unter einer Wasserstoffatmosphäre (~1.3 bar). Für die Hochdruck-Hydrierungen wird die Reaktionsmischung in den Autoklav überführt und bei Raumtemperatur bei dem entsprechenden Druck 12 h gerührt. Um die analytischen Daten zu ermitteln, werden die Produkte nach dem Entfernen des Lösungsmittels durch Chromatographie an Kieselgel isoliert.

Die analytischen Daten der Produkte beziehen sich jeweils auf den Versuch mit der höchsten Selektivität.

2-Methylbutan-1,4-dicarbonsäuredimethylester (187)



Farbloses Öl (Tabelle 20, Eintrag 3)

Ausbeute: 146 mg (0.99 mmol), 99% (90% ee)

R_f 0.26 (*n*-Hexan/Essigester = 10/1 (v/v))

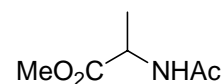
[α]_D²⁰ +4.2 (c = 2.9, CHCl₃), Lit.^[112]: +4.8 (c = 2.9, CHCl₃) für *R*-Enantiomer

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): • = 3.69 (s, 3H, OCH₃), 3.67 (s, 3H, OCH₃), 3.01–2.86 (m, 1H, CH), 2.75 (dd, ²J = 16.5 Hz, ³J = 9.1 Hz, 1H, CH₂), 2.41 (dd, ²J = 16.5 Hz, ³J = 6.4 Hz, 1H, CH₂), 1.21 (d, ³J = 7.5 Hz, 3H, CHCH₃).

GC: FS-Lipodex E (0.25 mm × 50 m), 85°C isotherm, t_R (*S*-Enantiomer) = 22.6 min, t_R (*R*-Enantiomer) = 23.5 min, t_R (Itaconsäuredimethylester **185**) = 35.3 min.

C₆H₁₂O₄ M = 148.16 g/mol

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur^[112] angegebenen überein.

N-Acetylaninmethylester (188)

Farbloses Öl (Tabelle 20, Eintrag 3)

Ausbeute: 141 mg (0.97 mmol), 97% (86% ee)

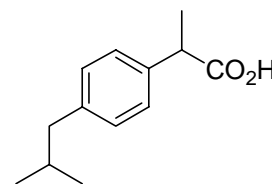
R_f 0.23 (*n*-Hexan/Essigester = 4/1 (v/v))

[α]_D²⁰ +7.8 (c = 1, CHCl₃), Lit.^[113]: -9.1 (c = 1, CHCl₃) für *S*-Enantiomer

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): • = 6.08 (bs, 1H, NH), 4.67–4.54 (m, 1H, CH), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 2.02 (s, 3H, C(O)CH₃), 1.41 (d, ³J = 6.4 Hz, 3H, CHCH₃).

C₆H₁₁NO₃ M = 145.16 g/mol

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur^[113] angegebenen überein.

2-[4-(2-Methylpropyl)phenyl]propansäure (191)

Farbloser Feststoff (Tabelle 21, Eintrag 2)

Ausbeute: 85 mg (0.41 mmol), 41% (rac.)

R_f 0.22 (*n*-Hexan/Essigester = 4:1 (v/v))

Schmp. 50°C, Lit.^[114]: 50–52°C

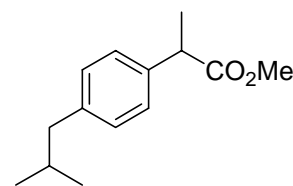
¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): • = 7.19 (d, ³J = 8.6 Hz, 2H, arom. CH), 7.08 (d, ³J = 8.6 Hz, 2H, arom. CH), 3.69 (q, ³J = 7.5 Hz, 1H, CHCOOH), 2.43 (d, ³J = 7.2 Hz, 2H, CH₂CH), 1.92–1.76 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 1.49 (d, ³J = 7.1 Hz, 3H, CH₃CH), 0.89 (d, ³J = 7.5 Hz, 6H, CH(CH₃)₂).

HPLC: Chiracel OD, UV-Detektor (220 nm), 1% TFA in *n*-Hexan/*i*-PrOH = 99:1 (v/v), 1 ml/min: t_R (R-Enantiomer) = 15.0 min, t_R (S-Enantiomer) = 17.8 min.

C₁₃H₁₈O₂ M = 206.29 g/mol

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur^[114,115] angegebenen überein.

2-[4-(2-Methylpropyl)phenyl]propancarbonsäuremethylester (195)



Farbloses Öl (Tabelle 21, Eintrag 3)

Ausbeute: 68 mg (0.31 mmol), 31% (63% ee)

R_f 0.23 (*n*-Hexan/Essigester = 10:1 (v/v))

$[\alpha]_D^{20}$ +39.8 ($c = 1.6$, CHCl_3), Lit.^[116]: +64.6 ($c = 1.6$, CHCl_3) für *S*-Enantiomer

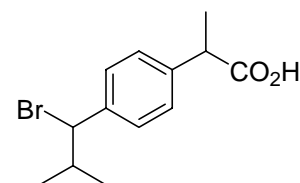
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): δ = 7.19 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 2H, arom. CH), 7.10 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 2H, arom. CH), 3.69 (q, $^3J = 8.1$ Hz, 1H, CHCOOCH_3), 3.66 (s, 3H, OCH_3), 2.42 (d, $^3J = 7.2$ Hz, 2H, CH_2CH), 1.93–1.78 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.50 (d, $^3J = 8.1$ Hz, 3H, CH_3CH), 0.89 (d, $^3J = 7.5$ Hz, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

HPLC: Chiracel OD, UV-Detektor (220 nm), *n*-Hexan + 0.2% *i*-PrOH, 1 ml/min: t_R (*R*-Enantiomer) = 7.9 min, t_R (*S*-Enantiomer) = 10.4 min.

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_2$ $M = 220.31$ g/mol

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur^[116,117] angegebenen überein.

2-[4-(1-Brom-2-methylpropyl)phenyl]propancarbonsäure (192)



Eine Lösung von 2.06 g (10 mmol) Ibuprofen **191** in 25 ml CCl_4 wird 10 min unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur gibt man 1.77 g (10 mmol) *N*-Bromsuccinimid und 80 mg (0.5 mmol) AIBN zu, erhitzt 6 h unter Rückfluß und läßt über Nacht bei Raumtemperatur rühren. Die Reaktionsmischung wird filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Durch Chromatographie an Kieselgel (*n*-Hexan/Essigester = 1/1 (v/v)) erhält man einen farblosen Feststoff als Produkt.

Ausbeute: 2.65 g (9.3 mmol), 93%

R_f 0.48

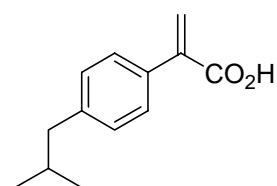
Schmp.: 116°C, Lit.^[93]: 112.5–117.1°C

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): • = 7.32–7.22 (m, 4H, arom. CH), 4.7 (d, ³J = 8.6 Hz, 1H, CHBr), 3.73 (q, ³J = 7.5 Hz, 1H, CHCOOH), 2.36–2.23 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 1.50 (d, ³J = 7.5 Hz, 3H, CH₃CHCOOH), 1.19 (d, ³J = 7.1 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 0.87 (d, ³J = 7.1 Hz, 3H, CH(CH₃)₂).

C₁₃H₁₇BrO₂ M = 285.18 g/mol

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur^[93] angegebenen überein.

2-[4-(2-Methylpropyl)phenyl]prop-2-encarbonsäure (193)



Zu einer Lösung von 2.6 g (9.1 mmol) 2-[4-(1-Brom-2-methylpropyl)phenyl]propancarbonsäure **192** in 50 ml THF gibt man

2.24 g (20 mmol) Kalium-*tert*-butylat und rührt 30 min bei Raumtemperatur. Anschließend wird die Reaktionsmischung bei 0°C in 50 ml 2M HCl gegeben und einmal mit Diethylether (50 ml) extrahiert. Die organische Phase wäscht man zweimal mit Wasser (30 ml) und einmal mit ges. NaCl-Lösung (30 ml), trocknet über Na₂SO₄ und destilliert das Lösungsmittel unter vermindertem Druck ab. Nach Chromatographie an Kieselgel (*n*-Hexan/Essigester = 2/1 (v/v)) fällt das Produkt als farbloser Feststoff an.

Ausbeute: 1.58 g (7.7 mmol), 85%

R_f 0.38

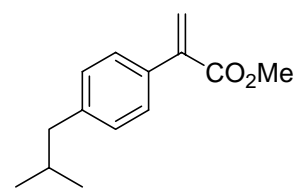
Schmp.: 89°C, Lit.^[93]: 88.5–92.8°C

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): • = 8.78 (bs, 1H, COOH), 7.34 (d, ³J = 8.6 Hz, 2H, arom. CH), 7.13 (d, ³J = 8.6 Hz, 2H, arom. CH), 6.49 (s, 1H, CCH₂), 6.01 (s, 1H, CCH₂), 2.48 (d, ³J = 7.5 Hz, 2H, CHCH₂), 1.96–1.79 (m, 1H, CHCH₃), 0.91 (d, ³J = 6.4 Hz, 6H, CH(CH₃)₂).

C₁₃H₁₆O₂ M = 204.27 g/mol

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur^[93] angegebenen überein.

**2-[4-(2-Methylpropyl)phenyl]prop-2-encarbonsäuremethylester
(194)**



Eine Lösung von 408 mg (2 mmol) 2-[4-(2-Methylpropyl)phenyl]prop-2-encarbonsäure **193** in 15 ml (20 mmol) 1.3M BF₃-Lösung in Methanol wird 3 min auf 65°C erhitzt und anschließend im Vakuum eingengt. Das Produkt erhält man nach Chromatographie an Kieselgel (*n*-Hexan/Essigester = 10:1 (v/v)) als farbloses Öl.

Ausbeute: 0.38 g (1.74 mmol), 87%

R_f 0.27

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): • = 7.33 (d, ³J = 8.2 Hz, 2H, arom. CH), 7.13 (d, ³J = 8.2 Hz, 2H, arom. CH), 6.30 (d, ²J = 1.2 Hz, 1H, C=CH₂), 5.88 (d, ²J = 1.2 Hz, 1H, C=CH₂), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 2.48 (d, ³J = 7.2 Hz, 2H, CHCH₂), 1.92–1.82 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 0.92 (d, ³J = 6.7 Hz, 6H, CH(CH₃)₂).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125.8 MHz): • = 167.52 (C=O), 141.90, 141.20 (arom. C), 134.02 (C=CH₂), 128.89, 127.97 (arom. CH), 126.05 (C=CH₂), 52.15 (OCH₃), 45.16 (CCH₂CH), 30.16 (CH(CH₃)₂), 22.41 (CH(CH₃)₂).

IR (drift): $\tilde{\nu}$ = 2954, 2869, 1727 (C=O), 1614, 1512, 1466, 1436, 1332, 1202 (C–O), 1176, 1093, 849, 812, 803 cm⁻¹.

EIMS (70 eV), *m/z* (%): 218 (51) [M⁺], 177 (18), 176 (31) [M⁺ - C₃H₆], 175 (100) [M⁺ - C₃H₇], 161 (47) [M⁺ - C₄H₉], 121 (15), 117 (14) [C₉H₉⁺], 116 (18) [C₉H₈⁺], 115 (20) [C₉H₇⁺].

HRMS (70 eV): für C₁₄H₁₈O₂ [M⁺] ber.: 218.1307
gef.: 218.1300

C₁₄H₁₈O₂ M = 218.30 g/mol

7. Literaturverzeichnis

- [1] a) D. Enders, R. W. Hoffmann, *Chem. Unserer Zeit* **1985**, *19*, 177–190; b) W. Forth, D. Henschler, W. Rummel, K. Stark, *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 6. Aufl., B. I. Wissenschaftsverlag, Mannheim **1993**.
- [2] S. Kotha, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 3639–3662.
- [3] K. Drauz, H. Waldmann, *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis*, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim **1995**.
- [4] K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis*, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim **1996**.
- [5] S. Hauptmann, G. Mann, *Stereochemie*, Spektrum Akadem. Verlag, Heidelberg **1996**.
- [6] J. D. Morrison, *Asymmetric Synthesis*, Academic Press, New York **1984**.
- [7] a) I. Ojima, *Catalytic Asymmetric Synthesis*, VCH, New York **1993**; b) R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New York **1994**.
- [8] A. Togni, M. Venanzi, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 517–547; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 497–527.
- [9] a) Erste Veröffentlichung: H. Fritsch, U. Leutenegger, A. Pfaltz, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 1028–1029; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 1005–1006; b) Kurzübersicht: A. Pfaltz, *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 339–345.
- [10] A. K. Ghosh, P. Mathivanan, J. Cappiello, *Tetrahedron Asymmetry* **1998**, *9*, 1–45.
- [11] T. G. Gant, A. I. Meyers, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2297–2360.
- [12] H. Nozaki, T. Aratoni, T. Toraya, R. Noyori, *Tetrahedron* **1971**, *27*, 905–913.
- [13] a) Übersicht: D. Hoppe, T. Krämer, J.-R. Schwark, O. Zschage, *Pure Appl. Chem.* **1990**, *62*, 1999–2006; b) O. Zschage, D. Hoppe, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5657–5666.
- [14] A. Togni, G. Rihs, P. S. Pregosin, C. Amman, *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 723–732.
- [15] A. Togni, *Tetrahedron Asymmetry* **1991**, *2*, 683–690.
- [16] J. Kang, W. O. Cho, H. G. Cho, *Tetrahedron Asymmetry* **1994**, *5*, 1347–1352.
- [17] S. E. Denmark, N. Nakajima, O. J.-C. Nicaise, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8797–8798.
- [18] S. Thayumanavan, S. Lee, C. Liu, P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9755–9756.
- [19] D. J. Gallagher, S. Wu, N. A. Nikolic, P. Beak, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8148–8154.

- [20] a) F. Bohlmann, N. Ottawa, R. Keller, *Liebigs Ann. Chem.* **1954**, 586, 162–176; b) F. Bohlmann, N. Ottawa, *Chem. Ber.* **1955**, 88, 1828–1829.
- [21] F. Galinovsky, H. Langer, *Mh. Chem.* **1955**, 86, 449–453.
- [22] a) H. Stetter, H. Hennig, *Chem. Ber.* **1955**, 88, 789–795; b) H. Stetter, R. Merten, *Chem. Ber.* **1957**, 90, 868–875.
- [23] P. C. Ruenitz, E. E. Smisman, *J. Heterocyclic Chem.* **1976**, 13, 1111–1113.
- [24] a) E. E. Swissman, P. C. Ruenitz, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 1593–1597; b) Patent, Knoll; FR 2274300, **1976**; DE 2428792; **1976**; *Chem. Abstr.* **1976**, 84, 150675.
- [25] G. L. Garrison, K. D. Berlin, B. J. Scherlag, R. Lazzara, E. Patterson, S. Sangiah, C.-L. Chen, F. Schubot, J. Siripitayananon, M. B. Hossain, D. van der Helm, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7670–7678.
- [26] M. D. Thompson, E. M. Holt, K. D. Berlin, *J. Chem. Org.* **1985**, 50, 2580–2581.
- [27] a) M. E. Kuehne, R. S. Muth, *J. Chem. Org.* **1991**, 56, 2701–2712; b) M. E. Kuehne, P. A. Matson, W. G. Bornmann, *J. Chem. Org.* **1991**, 56, 513–528.
- [28] M. Rubiralta, A. Diez, C. Vila, J. Castells, I. López, *Heterocycles* **1992**, 34, 643–650.
- [29] P. Arjunan, K. D. Berlin, C. L. Barnes, D. van der Helm, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 3196–3204.
- [30] B. R. Bailey III, K. D. Berlin, E. M. Holt, B. J. Scherlag, R. Lazzara, J. Brachmann, D. van der Helm, D. R. Powell, N. S. Pantaleo, P. C. Ruenitz, *J. Med. Chem.* **1984**, 27, 758–767.
- [31] a) D. S. C. Black, G. B. Deacon, M. Rose, *Tetrahedron* **1995**, 51, 2055–2076; b) D. S. C. Black, M. A. Horsham, M. Rose, *Tetrahedron* **1995**, 51, 4819–4828.
- [32] A. Gogoll, H. Grennberg, A. Axén, *Organometallics* **1997**, 16, 1167–1178.
- [33] Z.-Y. Kyi, W. Wilson, *J. Chem. Soc.* **1951**, 1706–1708.
- [34] a) P. R. Dave, F. Forochar, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8965–8968; b) P. R. Dave, F. Forochar, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8897–8903.
- [35] K.-J. Haack, R. Goddard, K.-R. Pörschke, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 7992–7999.
- [36] J. E. Douglass, T. B. Ratliff, *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 355–359.
- [37] D. S. C. Black, D. C. Craig, M. A. Horsham, M. Rose, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1996**, 2093–2094.
- [38] W. J. Moree, G. A. van der Marel, R. J. Liskamp, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5157–5169.
- [39] S. K. Chaudhary, O. Hernandez, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 99–101.

- [40] a) C. Birk, J. Voss, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12745-12760; b) B. Koppenhoefer, V. Schurig, *Org. Synth.* **1987**, *67*, 151-159; c) B. Koppenhoefer, V. Schurig, *Org. Synth.* **1987**, *67*, 160-172.
- [41] B. Koppenhoefer, U. Trettin, A. Waechter, *Synthesis* **1994**, 1141-1142.
- [42] W. Oppolzer, P. Dudfield, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5037-5040.
- [43] a) D. J. Cram, R. D. Guthrie, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 397-398; b) D. J. Cram, R. D. Guthrie, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 5760-5765.
- [44] J. G. H. Willems, J. G. de Vries, R. J. M. Nolte, B. Zwanenburg, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3917-3920.
- [45] a) K. Mikami, M. Terada, T. Nakai, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3949-3954; b) K. Mikami, M. Terada, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5671-5680.
- [46] K. Mikami, S. Matsukawa, *Nature* **1997**, *385*, 613-615.
- [47] T. R. Kelly, T. E. Schmidt, J. G. Haggerty, *Synthesis* **1972**, 544-545.
- [48] G. Zassinovich, G. Mestroni, S. Gladiali, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1051-1069.
- [49] K.-J. Haack, S. Hashiguchi, A. Fujii, T. Ikariya, R. Noyori, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 297-300; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 285-288.
- [50] a) S. Hashiguchi, A. Fujii, J. Takehara, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7562-7563; b) A. Fujii, S. Hashiguchi, N. Uematsu, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2521-2522.
- [51] N. Uematsu, A. Fujii, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4916-4917.
- [52] J. Takehara, S. Hashiguchi, A. Fujii, S.-I. Inoue, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1996**, 223-234.
- [53] M. Palmer, T. Walsgrove, M. Willis, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5226-5228.
- [54] J.-X. Gao, T. Ikariya, R. Noyori, *Organometallics* **1996**, *15*, 1087-1089.
- [55] S. E. Kelly, T. G. LaCour, *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 859-869.
- [56] P. Koch, Y. Nakatani, B. Luu, G. Ourisson, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1983**, 189-194.
- [57] J. Krapcho, R. C. Millonig, C. F. Turk, B. J. Amrein, *J. Med. Chem.* **1969**, *12*, 164-166.
- [58] K. Soai, T. Hayasaka, S. Ugajin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 516-517.
- [59] K. Soai, S. Yokoyama, T. Hayasaka, K. Ebihara, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4148-4149.
- [60] C. Bolm, M. Ewald, M. Felder, *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 1205-1215.
- [61] A. H. M. de Vries, J. F. G. A. Jansen, B. L. Feringa, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4479-4491.

- [62] A. H. M. de Vries, R. Imbos, B. L. Feringa, *Tetrahedron Asymmetry* **1997**, *8*, 1467–1473.
- [63] F. M. Dayrit, D. E. Gladkowski, J. Schwartz, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3976–3980.
- [64] a) Die Liganden **122** und **123** sind mir für diese Untersuchungen von Herrn Dipl. Chem O. Huttenloch freundlicherweise zur Verfügung gestellt worden; b) Die Synthese wurde beschrieben in: J. Spieler, O. Huttenloch, H. Waldmann, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 391–399.
- [65] A. H. M. de Vries, B. L. Feringa, *Tetrahedron Asymmetry* **1997**, *8*, 1377–1378.
- [66] J. F. G. A. Jansen, B. L. Feringa, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4168–4175.
- [67] H. Witte, W. Seeliger, *Liebigs Ann. Chem.* **1974**, 996–1009.
- [68] P. Breton, C. André-Barrès, Y. Langlois, *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 2543–2554.
- [69] C. Bolm, K. Weickhardt, M. Zehnder, T. Ranff, *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 1173–1180.
- [70] S. M. McElvain, J. W. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 1825–1827.
- [71] D. Müller, G. Umbricht, B. Weber, A. Pfaltz, *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 232–240.
- [72] P. Gamez, F. Fache, M. Lemaire, *Tetrahedron Asymmetry* **1995**, *6*, 705–718.
- [73] A. K. Ghosh, P. Mathivanan, J. Cappiello, K. Krishnan, *Tetrahedron Asymmetry* **1996**, *7*, 2165–2168.
- [74] M. Johannsen, S. Yao, K. A. Jørgensen, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1997**, 2169–2170.
- [75] M. Johannsen, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5757–5762.
- [76] D. A. Evans, E. J. Olhava, J. S. Johnson, J. M. Janey, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3555–3557; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 3372–3375.
- [77] E. J. Corey, C. L. Cywin, T. D. Roper, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6907–6910.
- [78] Q. Gao, K. Ishihara, T. Maruyama, M. Mouri, H. Yamamoto, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 979–988.
- [79] S. E. Schaus, J. Brånalt, E. N. Jacobsen, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 403–405.
- [80] A. H. M. de Vries, A. Meetsma, B. L. Feringa, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2526–2528; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2374–2376.
- [81] J. Scherer, G. Huttner, M. Büchner, J. Bakos, *J. Organomet. Chem.* **1996**, *520*, 45–58.
- [82] N. Krause, *Angew. Chem.* **1998**, *109*, 295–297; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 283–285.
- [83] B. L. Feringa, M. Pineschi, L. A. Arnold, R. Imbos, A. H. M. de Vries, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2733–2736; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2620–2623.

- [84] L. A. Arnold, R. Imbos, A. Mandoli, A. H. M. de Vries, R. Naasz, B. L. Feringa, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2865–2878.
- [85] R. Naasz, L. A. Arnold, M. Pineschi, E. Keller, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1104–1105.
- [86] a) A. K. H. Knöbel, I. H. Escher, A. Pfaltz, *Synlett* **1997**, 1429–1430; b) I. H. Escher, A. Pfaltz, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2879–2888.
- [87] X. Hu, H. Chen, X. Zhang, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3720–3723; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 3495–3497.
- [88] J. K. Whitesell, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1581–1590.
- [89] O. Huttenloch, J. Spieler, H. Waldmann, *Chem. Eur J.* **2001**, *7*, 671–675.
- [90] J. Halpern, *Pure Appl. Chem.* **1983**, *55*, 99–106.
- [91] M. T. Reetz, A. Gosberg, R. Goddard, S.-H. Kyung, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1998**, 2077–2078.
- [92] G. Franciò, F. Faraone, W. Leitner, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1486–1488; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 1428–1430.
- [93] R. R. Kurtz, D. J. Houser, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 202–203.
- [94] W. Krijgsman, C. G. van de Kamp, *J. Chromatogr.* **1977**, *131*, 412–418.
- [95] F. Bohlmann, *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 2157–2167.
- [96] M.-J. Kim, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2959–2964.
- [97] A. McKenzie, G. Martin, H. G. Rule, *J. Chem. Soc.* **1914**, *105*, 1583–1589.
- [98] A. J. Castro, C. R. Noller, *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 203–204.
- [99] C. R. McArthur, P. M. Worster, J.-L. Jiang, C. C. Leznoff, *Can. J. Chem.* **1982**, *60*, 1836–1841.
- [100] R. Neidlein, P. Greulich, W. Kramer, *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 2407–2417.
- [101] B. G. Cox, M. P. De, F. Adamo, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 2* **1984**, 1647–1652.
- [102] M. A. Brimble, M. K. Edmonds, *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 243–251.
- [103] H. C. J. Ottenheijm, R. M. J. Liskamp, S. P. J. M. van Nispen, H. A. Boots, M. W. Tjihuis, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3273–3283.
- [104] M. Chavarot, J. J. Byrne, P. Y. Chavant, J. Pardillos-Guindet, Y. Vallee, *Tetrahedron Asymmetry* **1998**, *9*, 3889–3894.
- [105] M. J. Brienne, C. Ouannes, J. Jacques, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1967**, 613–616.
- [106] M. R. Stillings, A. P. Welbourn, D. S. Walter, *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 2288–2284.
- [107] T. G. Hamill, N. J. Brenner, W. Eng, H. D. Burns, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1998**, *41*, 319–328.

-
- [108] M. Bednarski, S. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7060–7067.
- [109] H. Ahlbrecht, H. Sommer, *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 829–836.
- [110] H. Ohta, N. Kobayashi, K. Ozaki, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1802–1804.
- [111] H. Schäfer, D. Seebach, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2305–2324.
- [112] A. Kubo, H. Kubota, M. Takahashi, K. Nunami, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5830–5837.
- [113] M. J. Burk, J. E. Feaster, W. A. Nugent, R. L. Harlow, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10125–10138.
- [114] D. G. Kaiser, G. J. Vangiessen, R. J. Reische, W. J. Wechter, *J. Pharm. Sci.* **1976**, *65*, 269–275.
- [115] T. Bando, Y. Namba, K. Shisido, *Tetrahedron Asymmetry* **1997**, *8*, 2159–2165.
- [116] V. Gishlandi, A. la Manna, O. Azzolina, D. Vercesi, *Farmaco Ed. Sci.* **1982**, *37*, 81–93.
- [117] H. R. Sonawane, N. S. Bellur, G. M. Nazeruddin, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 11281–11294.

8. Anhang

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

•	Erhitzen unter Rückflußbedingungen
Ac	Acetyl
acac	Acetylacetonat
AcOH	Essigsäure
Äq.	Äquivalent(e)
äq	äquatorial
AIBN	Azobis- <i>iso</i> -butyronitril
arom.	aromatisch
ax	axial
ber.	berechnet
<i>n</i> Bu	<i>n</i> -Butyl
<i>t</i> Bu	<i>tert.</i> -Butyl
Bzl	Benzyl
COD	1,5-Cyclooctadien
cycl.	cyclisch(e)
<i>p</i> -Cym	<i>p</i> -Cymol
d	Tag(e)
DC	Dünnschichtchromatographie
DMAP	<i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
ee	Enantiomerenüberschuß
EIMS	Elektronenstoßionisations-Massenspektroskopie
Essigester	Essigsäureethylester
Et	Ethyl

eV	Elektronenvolt
FS	fused silica
GC	Gaschromatographie
gef.	gefunden
ges.	gesättigt
h	Stunde(n)
HPLC	Hochdruckflüssigkeitschromatographie
HRMS	hochaufgelöstes Massenspektrum
HRFAB	hochaufgelöste Fast Atom Bombardment-Massensektrometrie
IR	Infrarot
Kap.	Kapitel
konz	konzentriert
L	Ligand
L*	chiraler Ligand
M	Molarität oder Molmasse
MS	Massenspektrometrie
MS 4A	Molsieb der Porengröße 4Å
Me	Methyl
min	Minute(n)
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NMR	Kernmagnetische Resonanz
p	Druck
Ph	Phenyl
Pht	Phthaloyl
ppm	parts per million
<i>i</i> Pr	<i>iso</i> -Propyl
Py	Pyridin
quant.	quantitativ
rac.	racemisch
R _f	Retentionsfaktor
RP	Reversed Phase
Rt.	Raumtemperatur
S	Lösungsmittel-Molekül
Schmp.	Schmelzpunkt

Sdp.	Siedepunkt
t	Zeit
TBDMS	<i>tert.</i> -Butyldimethylsilyl
TBDPS	<i>tert.</i> -Butyldiphenylsilyl
Tf	Trifluormethansulfonat
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
Tos	<i>p</i> -Toluolsulfonyl
t _R	Retentionszeit bei GC- oder HPLC-Messungen
Trt	Triphenylmethyl
UV	Ultraviolett
v	Volumen

Danksagung

Zunächst gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. H. Waldmann für die interessante Themenstellung, sowie die vielen Anregungen und hilfreichen Diskussionen während der Anfertigung dieser Arbeit.

Allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe danke ich für die ausgezeichnete Arbeitsatmosphäre. Die zahlreichen Unternehmungen und TGIF-Abende werden unvergesslich bleiben. Als letzter der legendären Königsetage gebe ich die Dankes- und Glückwünsche an meine ehemaligen Weggefährten Marc „*Marco*“ Nazaré, Ulrich „*Schledinsky*“ Schlede, und Kollegin Stefanie „*Brutalo*“ Flohr zurück: Labor 403 ist nun endgültig Geschichte. Ein besonderer Dank geht auch an Petra „*Blume*“ Stahl, Ines „*Dörte*“ Heinemann, Florian „*Pfleiderer*“ Münstermann und Patrick „*Soicherle*“ Deck für das Martyrium der Durchsicht dieser Arbeit. Als kollegialem Mitstreiter und ebenfalls letztem Mohikaner aus Karlsruhe danke ich Frank „*Don bonking Maria Heulsuse Möller Eifele*“ Eisele. Oliver „*Huzi*“ Huttenloch gilt mein Dank für die tolle Zusammenarbeit und seine stete Hilfsbereitschaft während unserer gemeinsamen Schaffenszeit.

Der analytischen Abteilung des Institutes für Organische Chemie der Universität Karlsruhe danke ich für die Durchführung der Analysen, insbesondere Herrn Dr. H. Röttele für seine außergewöhnliche Hilfsbereitschaft und Unterstützung.

Ferner danke ich den Vertiefungspraktikanten Michael Scheck, Samy Al-Rawi und Markus Pfitzenmaier für Ihre engagierte Mitarbeit.

Last but not least möchte ich beim Carmenle, Klausl, Ani und dem Rest der Familie für die willkommene Ablenkung vom Alltag und das Ertragen meiner (so manches Mal schlechten) Launen bedanken.