

**Kombinatorische Entwicklung
chiraler Bispidin-Liganden
für die asymmetrische Katalyse**

Zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
von der Fakultät für Chemie
der Universität Dortmund
angenommene

DISSERTATION

von

Diplom-Chemiker

Oliver Huttenloch

aus Pforzheim

Dekan: Prof. Dr. B. Ralle

1. Gutachter: Prof. Dr. H. Waldmann

2. Gutachter: Prof. Dr. N. Krause

Tag der mündlichen Prüfung: 05.11.2001

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Betreuung von Prof. Dr. Waldmann am Institut für Organische Chemie an der Universität Karlsruhe (TH) und an der Universität Dortmund sowie am Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie, Dortmund in der Zeit vom 01. Februar 1998 bis zum 21. September 2001 angefertigt.

meinen Eltern

und

Petra

Carpe Diem – Nutze den Tag

Horaz

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Allgemeiner Teil	2
2.1	Spartein und Bispidine	2
2.2	Katalytische enantioselektive konjugierte Addition	5
2.3	Kombinatorische Entwicklung von Katalysatoren	9
3	Aufgabenstellung	16
4	Spezieller Teil	18
4.1	Herstellung und Anwendung von Bispidin-Aminoalkoholen	18
4.1.1	Vorüberlegungen.....	18
4.1.2	Synthese der Aminoalkohole 63 , 64 und des Aminoethers 70	18
4.1.3	Addition von Diethylzink an verschiedene Aldehyde	21
4.1.4	Cyclopropanierung und andere Reaktionen.....	24
4.2	Versuche zur Herstellung chiraler Bispidine durch intramolekulare Cyclisierung.	28
4.2.1	Vorüberlegungen.....	28
4.2.2	Modellreaktion für die intramolekulare Cyclisierung.....	29
4.2.3	Ansätze zur Herstellung chiraler β,β' -disubstituierter β,β' -Diaminoketone	31
4.2.4	Ansätze zur Synthese des chiralen Tetramethylbispidin-Derivats 113	33
4.3	Konjugierte Addition mit Bispidin-Phosphoramiditen	35
4.3.1	Voruntersuchungen	35
4.3.2	Vergleichende Bewertung der Liganden 114 , 115 und 116	37
4.3.3	1,4-Addition von Dialkylzink-Reagenzien an verschiedenen Enone	38
4.3.4	Mechanismus der Kupfer-katalysierten konjugierten Addition.....	41
4.4	Kombinatorische Entwicklung chiraler Phosphoramidit-Liganden	43
4.4.1	Vorüberlegungen.....	43
4.4.2	Auffindung eines geeigneten Anbindungssystems	45
4.4.3	Optimierung der Reaktionsbedingungen	52
4.4.4	Ligandenbeschleunigung durch Phosphoramidite	57

4.4.5	Vorbereitungen zur Herstellung einer Ligandenbibliothek	59
4.4.6	Herstellung und Screening einer Ligandenbibliothek.....	60
4.4.7	Validierung der Ergebnisse durch die Herstellung löslicher Liganden	68
5	<i>Zusammenfassung und Ausblick</i>	74
5.1	Zusammenfassung	74
5.2	Ausblick	81
6	<i>Experimenteller Teil</i>	84
6.1	Meßgeräte und Hilfsmittel	84
6.2	Versuche zu Kapitel 4.1	86
6.2.1	Versuche zu Kapitel 4.1.2	86
6.2.2	Versuche zu Kapitel 4.1.3	95
6.2.3	Versuche zu Kapitel 4.1.4.....	97
6.3	Versuche zu Kapitel 4.2	98
6.3.1	Versuche zu Kapitel 4.2.2.....	98
6.3.2	Versuche zu Kapitel 4.2.3.....	103
6.4	Versuche zu Kapitel 4.3	104
6.4.1	Versuche zu Kapitel 4.3.2 und 4.3.3	104
6.5	Versuche zu Kapitel 4.4	110
6.5.1	Versuche zu Kapitel 4.4.2.....	110
6.5.2	Versuche zu den Kapiteln 4.4.3 bis 4.4.6	122
6.5.3	Versuche zu Kapitel 4.4.7.....	128
7	<i>Literaturverzeichnis</i>	137
8	<i>Anhang</i>	141

2 Allgemeiner Teil

2.1 Spartein und Bispidine

Das Lupinen-Alkaloid (–)-Sparteinein **2** (Abb. 2) ist ein spezieller Vertreter der Klasse der Chinolizidin-Alkaloide, welcher sich ohne weitere chemische Modifikation direkt als Ligand in der asymmetrischen Synthese anwenden lässt. Dies konnte in vielfältiger Weise durch Hoppe *et al.*^[4] gezeigt werden, der in Homo-Aldol-Reaktionen hohe Enantioselektivitäten durch (–)-Sparteinein-modifizierte Lithium-Carbanion-Komplexe erzielen und die Methodik breit ausbauen konnte. Auch in katalytischen Reaktionen, wie der Addition von Organolithium-Reagenzien an Imine^[5] und der asymmetrischen, Palladium-katalysierten allylischen Alkylierung von einfachen 1,3-disubstituierten Allylacetaten durch Malonsäureester als Nucleophil^[6] gelang die enantioselektive Steuerung durch (–)-Sparteinein. Die Isolierung und Charakterisierung eines Palladium(II)-Komplexes ($[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)(\text{Sparteinein})]\text{PF}_6$) belegt die für Amine ungewöhnliche Eigenschaft des (–)-Sparteineins, mit späten Übergangsmetallen in niedrigen Oxidationsstufen stabile Verbindungen zu bilden.^[7]

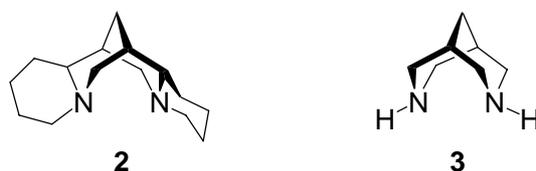
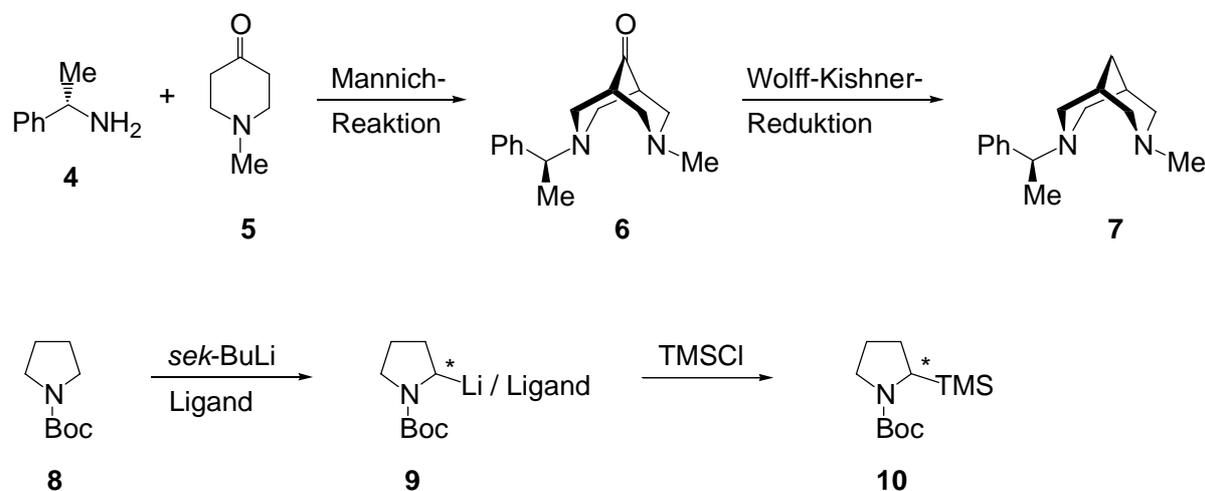


Abbildung 2: (–)-Sparteinein und Bispidinein

Die Reduzierung von Sparteinein auf sein zentrales heterobicyclisches Grundgerüst, das Diazabicyclo[3.3.1]nonan **3** („Bispidinein“ nach C. Mannich^{[8][9]}), wurde erstmals von Beak *et al.*^[10] erwogen, der das System zur Herstellung chiraler Liganden für die asymmetrische Katalyse nutzte. N,N′-Disubstituierte Bispidinein-Verbindungen sind synthetisch leicht zugänglich^{[11][12]} und wurden in Form des Liganden **7** ausgehend von enantiomeren-reinem (S)-(–)-1-Phenylethylamin **4** und 1-Methylpiperidin-4-on **5** dargestellt (Schema 1). Dieser erste chirale Bispidinein-Ligand **7** führte in der asymmetrischen Deprotonierung von N-Boc-Pyrrolidin **8** im Vergleich zu (–)-Sparteinein **2** zu einer Enantioselektivität von 75% anstatt 96% ee (Produkt **10**). Dabei werden konfiguratив labile Kontaktionenpaare aus Lithium-Kation und

Carbanion durch den Zusatz des chiralen Liganden in einer der beiden diastereotopen Formen (angedeutet als Addukt **9**) stabilisiert.



Schema 1: Synthese des chiralen Bispidins **7** und asymmetrische Deprotonierung^[10]

Trotz der niedrigeren Selektivität in der asymmetrischen Deprotonierung stehen die hervorragenden Komplexierungseigenschaften der Bispidine außer Frage. Neben schon von Stetter *et al.*^[13] beschriebenen Kupfer- und anderen Salzen des unsubstituierten Bispidins **3** konnten vor kurzem zwei labile organometallische Spezies in Form von Bispidin-Komplexen isoliert werden. Gogoll *et al.*^[14] gelang die Synthese verschiedener π -Allyl-Palladium-Verbindungen **11**, indem das Metall mit substituierten Diphenylbispidinon-Liganden stabilisiert wurde (Abb. 3). Pörschke *et al.*^[15] berichten im Rahmen der Isolierung von sehr labilen Nickel(0)-Ethylen- und Acetylen-Komplexen **12** davon, dass einzig das N,N'-Dimethylbispidin aus einer ganzen Reihe von Diaminen in der Lage war, eine charakterisierbare, stabile Komplexverbindung zu bilden. Diese Eigenschaft gründet sich auf die ideale Geometrie der Stickstoff-Donoratome in dem heterobicyclischen Grundgerüst.

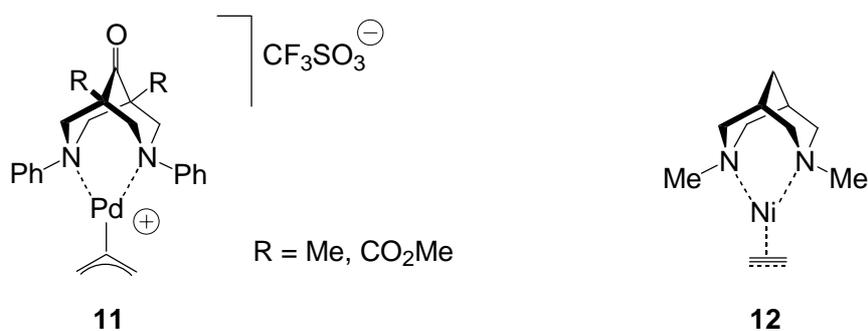
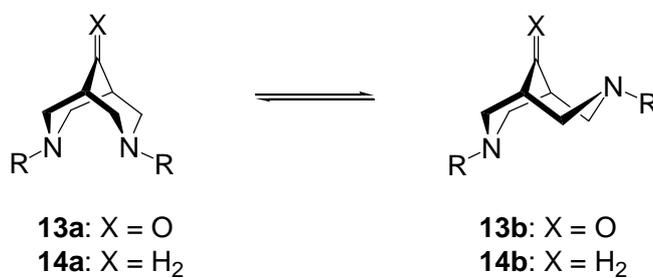


Abbildung 3: Palladium- und Nickel-Komplexe mit Bispidinonen bzw. Bispidinen^{[14][15]}

Die Konformation von Bispidinen ist abhängig von deren Substitutionsmuster. Während Bispidinone sowohl eine Doppel-Sessel- **13a** als auch eine Boot-Sessel-Konformation **13b** einnehmen können, liegen Bispidine normalerweise in einer Doppel-Sessel-Konformation **14a** vor (Schema 2).^{[16][17]} Letztere entspricht nicht der idealen Cyclohexan-Ringgeometrie, sondern ist aufgrund der Abstoßung der freien Elektronenpaare am Stickstoff deutlich weniger ausgeprägt („Flattening“-Effekt^[18]). Sind jedoch sterisch anspruchsvolle Reste R und R' zugegen, so kann auch eine Boot-Sessel-Konformation **14b** im Gleichgewicht auftreten. Diese ist jedoch, z.B. im Falle des (-)-Sparteins **2**, nur wenig energieärmer und wird wieder zurückgedrängt, sobald ein Kation zugegen ist.^{[4][17]} In diesem Fall überwiegt der Energiegewinn durch Chelatkomplex-Bildung deutlich, so dass die Doppel-Sessel-Konformation **14b** als die in Metallkomplexen vorliegende Konformation gelten muss.



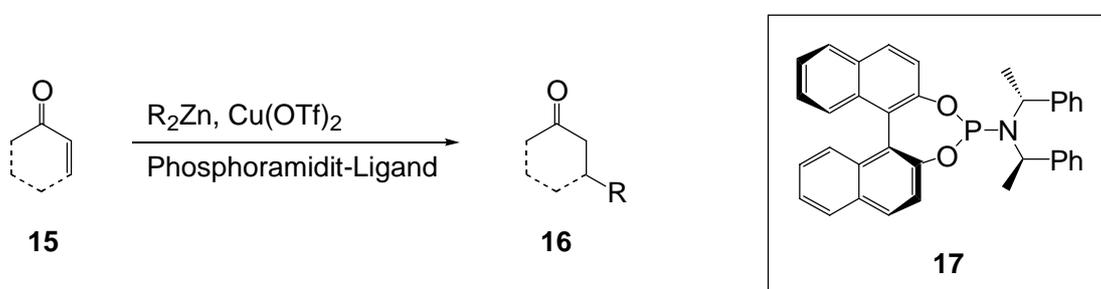
Schema 2: Konformationen von Bispidinonen und Bispidinen

2.2 Katalytische enantioselektive konjugierte Addition

Neben den in der asymmetrischen Katalyse wohletablierten Liganden auf Phosphor(III)-basis^[19] gewinnen in letzter Zeit zunehmend kombinierte Systeme, die neben Phosphor- auch Stickstoff-Funktionalitäten enthalten, an Bedeutung. Dabei sind insbesondere neben Aldimin-Phosphin-Verbindungen^[20] und Amid-Phosphin-Verbindungen^[21] Phosphoramidite von besonderem Interesse. Diese neue Ligandenklasse konnte bereits in der Rhodium-katalysierten Hydrierung^[22] und mit großem Erfolg in der konjugierten Addition verwendet werden.

Eine von Alexakis *et al.*^[23] 1993 eingeführte Methode zur katalytischen asymmetrischen Steuerung von konjugierten Additionen von Dialkylzink-Reagenzien an Enone **15** (Schema 3) konnte von Feringa *et al.*^[24] erheblich weiterentwickelt werden, so dass heute ein hohenantioselektives Ligandensystem für eine Vielzahl von Substraten zur Verfügung steht. Von entscheidender Bedeutung ist in diesem Zusammenhang das Phänomen der Ligandenbeschleunigten Katalyse.^[25] So ist die Gegenwart eines Liganden die notwendige Voraussetzung für die erhebliche Beschleunigung einer sehr langsamen oder überhaupt nicht ablaufenden Reaktion. Genau dieser Fall liegt bei dem Katalysatorsystem für die oben genannte Reaktion bestehend aus Kupfer(II)trifluormethansulfonat und einem Phosphor(III)-Liganden vor.^[26]

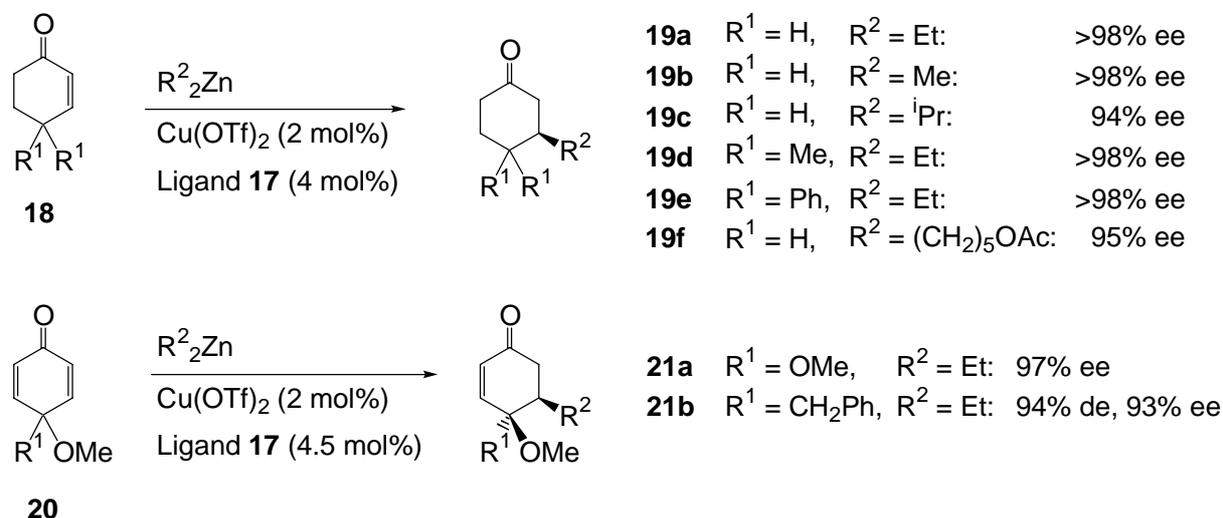
Die für hohe Selektivitäten notwendige Kombination aus 2,2'-Dihydroxybinaphthyl-Einheit (BINOL) und einem Amin, welche durch eine Phosphoramidit-Gruppierung verbunden sind, führt zu einem für sehr viele Substrate und Reaktionstypen geeigneten Liganden **17**^[27] (Schema 3).



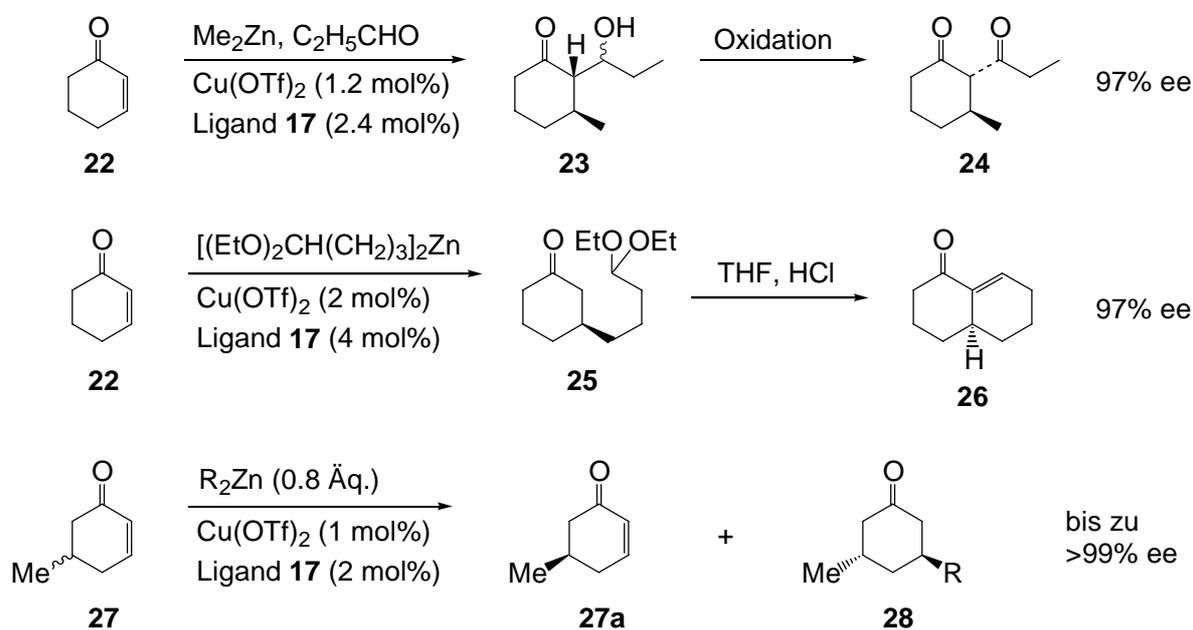
Schema 3: Konjugierte Addition und das von Feringa *et al.* entwickelte Phosphoramidit **17**^[28]

Erst die Einführung des chiralen (R,R) -Bis-(1-phenylethyl)amins in Ligand **17**, welches sich im Gegensatz zu seinem (S,S) -Enantiomer optimal mit dem (S) -BINOL kombiniert („matched

case“), führt zu den besonderen Eigenschaften und Enantioselektivitäten.^[28] So sind solche Phosphoramidite mit aromatischen Alkoholen sehr oxidationsunempfindlich, einfach zugänglich und mit sehr hohen Enantiomerenüberschüssen breit anwendbar (Schema 4).



Schema 4: Addition von Dialkylzink-Reagenzien an Cyclohexenon-Systeme^{[28][29]}

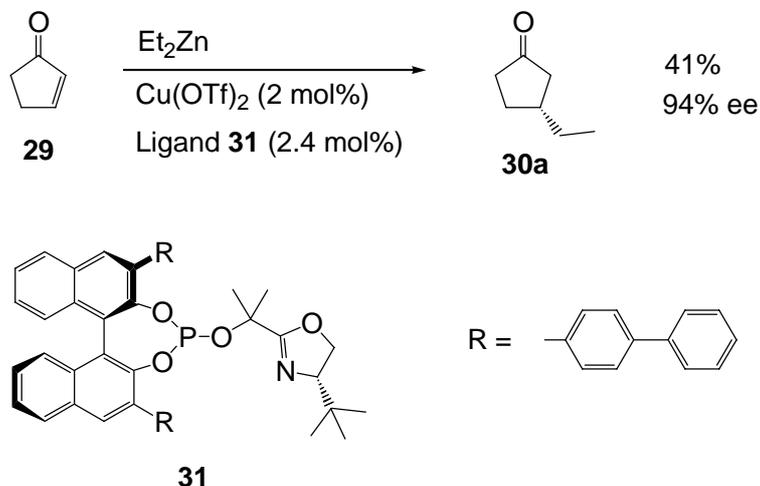


Schema 5: Weitere Reaktionen mit Dialkylzink-Reagenzien und Cycloalkenonen^{[28][30][31]}

Bei Sechsring-Enonen wird überwiegend Stereospezifität (**19a, b, d, e**), bei funktionalisierten Zinkreagenzien (**19f**) werden sehr hohe Enantiomerenüberschüsse beobachtet (Schema 4 oben).^[28] Dasselbe gilt für Cyclohexadienon **20**, bei dem nur eines von vier möglichen Isomeren (**21b**) in hohem Überschuss gebildet wird (Schema 4 unten).^[29]

Eine von vielen Erweiterungen der Methodik stellt die Tandem-Michael-Aldol-Reaktion dar (Produkt **23**), die die Reaktivität des intermediären Zink-Enolats und eines zusätzlichen Elektrophils ausnutzt (Schema 5 oben).^[28] Verwendet man hingegen terminal funktionalisierte Dialkylzink-Reagenzien, so kann man in einer Sechsring-Annelierung zum chiralen Decalon **26** gelangen (Schema 5 Mitte).^[30] Die hohe Spezifität des Katalysatorsystems führt in Verbindung mit racemischen Alkylcyclohexenonen wie **27** nur zur Umsetzung eines der beiden Isomere im Sinne einer kinetischen Racematspaltung (Schema 5 unten).^[31] Dabei kann das nicht reagierte (*R*)-5-Methylcyclohexen-2-on **27a** mit einem Enantiomerenüberschuss von mehr als 99% bei einem Umsatz von 53% isoliert werden. Auch das Cycloalkanon **28** wird mit einer hohen *trans*-Selektivität von größer 95% gebildet.

Ein interessantes Substrat aus der Klasse der Cycloalkanone, das Cyclopenten-2-on **29**, lässt sich jedoch mit dem Feringa-Liganden **17** nicht in befriedigender Selektivität umsetzen. In diesem Fall kann aber ein anderer, von Pfaltz *et al.* eingeführter Phosphor-Stickstoff-Ligand **31** herangezogen werden (Schema 6).^[32] Obwohl die Ausbeute aufgrund der Leichtflüchtigkeit und der Tendenz des Zink-Enolats zur Oligomerisierung relativ niedrig ist, lässt sich das Produkt mit hoher Enantioselektivität isolieren.

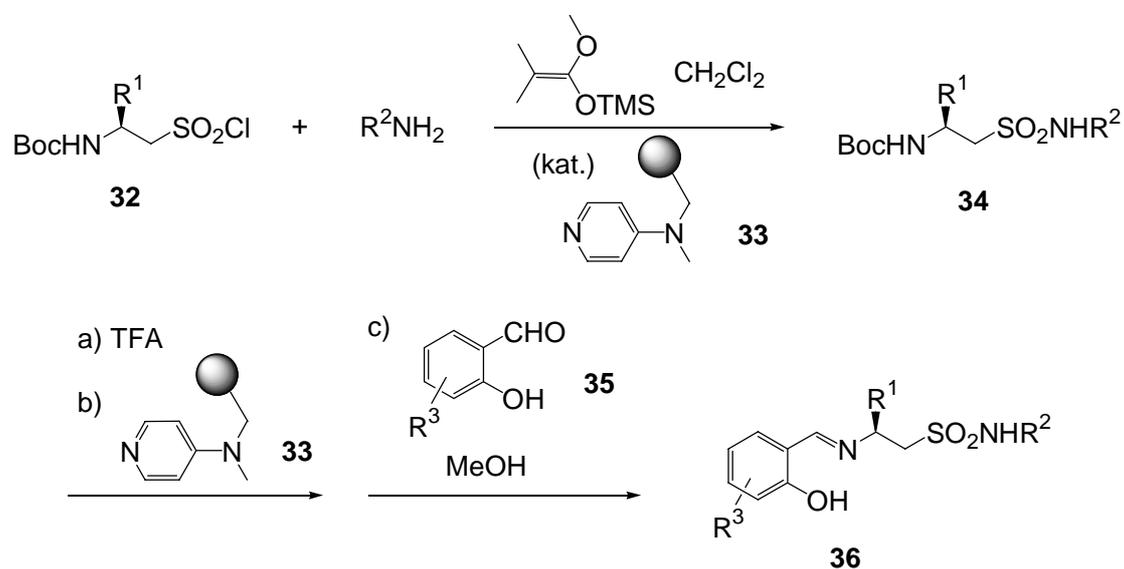


Schema 6: Enantioselektive Addition von Diethylzink an Cyclopentenon^[32]

Auch in diesem Fall erbringt erst die Kombination einer axial-chiralen BINOL-Einheit mit einem Oxazolin-System einen geeigneten Liganden **31**. Dabei spielt die *ortho*-Substitution des BINOLs eine wichtige Rolle, da aus einer Anzahl verschiedener Reste R nur mit dem Biphenyl-Rest (Schema 6) eine so hohe Enantioselektivität erreichbar ist.

Ein völlig anderes Ligandensystem konnte vor kurzem von Gennari *et al.* vorgestellt werden.^[33] Hier wurde die Methodik der Festphasenextraktion (SPE) zur *de novo*-Herstellung

einer Vielzahl von bisher für die konjugierte Addition unbekanntem Salicylaldimin-Sulfonamid-Liganden **36** herangezogen (Schema 7). Der Ansatz bestand zunächst in der Herstellung eines Sulfonamids **34**, welches nach Freisetzung des Amins mit einem Salicylaldehyd **35** zum entsprechenden Imin **36** gekuppelt wurde. Im Einzelnen wurden sowohl im ersten wie auch im zweiten Schritt festphasengebundenes DMAP **33** zum einen als nukleophiler Katalysator, zum anderen als Base verwendet. Die so eingesetzte SPE-Technik erlaubte die parallele Synthese von 125 Schiff-Base-Liganden **36**, die eine so hohe Reinheit aufwiesen, dass sie ohne weitere Reinigungsschritte direkt in den Modellreaktionen, der Kupfer(II)trifluor-methansulfonat-katalysierten Addition von Diethylzink an Cyclohexen- und Cyclohepten-2-on (vgl. Schema 3), getestet werden konnten.



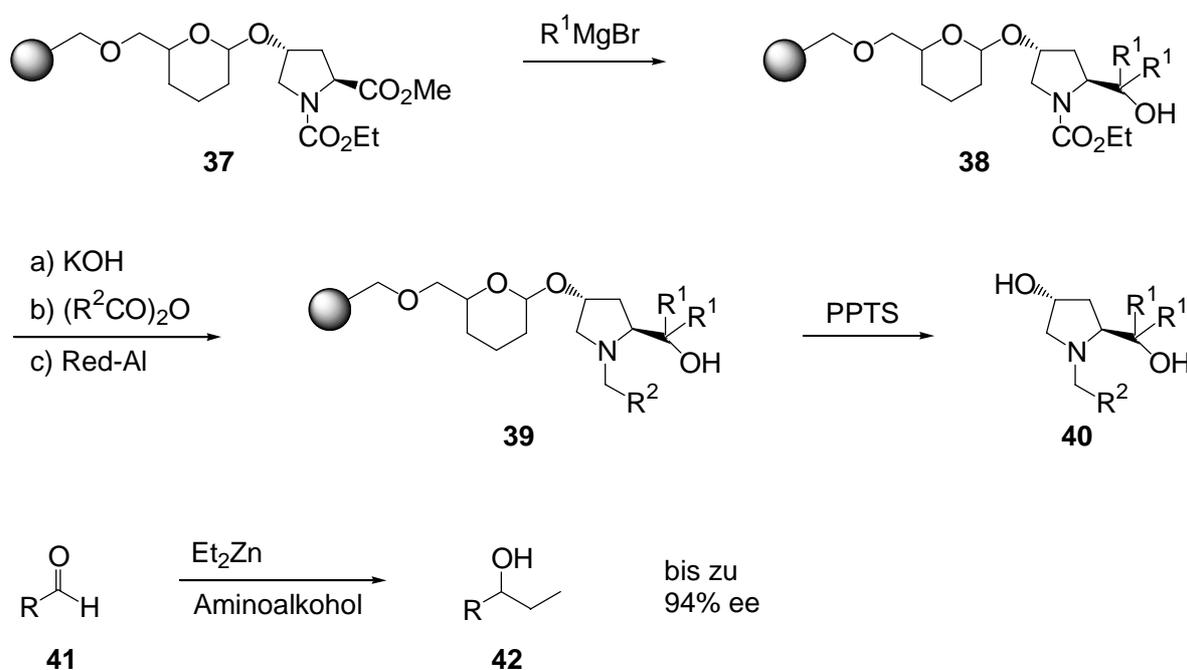
Schema 7: SPE-unterstützte Synthese chiraler Salicylaldimin-Sulfonamide **36**^[33]

Verschiedene so erhaltene Liganden waren in der Lage in den Modellreaktionen die Bildung der chiralen Cycloalkanone mit Enantiomerenüberschüssen von bis zu 82% zu gewährleisten. Das große Potential, welches die kombinatorische Chemie birgt, konnte hier erstmals erfolgreich in der konjugierten Addition angewendet werden. Obwohl die Autoren im Rahmen dieser Arbeit die SPE sehr vorteilhaft nutzen konnten, blieb doch ein erheblicher manueller Aufwand in den einzelnen Reaktionsschritten, da grundsätzlich die Produkte von Nebenprodukten und Lösungsmittel durch Filtration und Destillation getrennt werden mussten. Durch einen Ansatz, der die eigentliche Stärke der kombinatorischen Chemie, die Synthese am polymeren Träger, ausnutzen würde, könnte hier der Arbeitsaufwand erheblich reduziert werden. Verschiedene Arbeiten zur Durchführung eines solchen Vorhaben sollen im nächsten Abschnitt dargestellt werden.

2.3 Kombinatorische Entwicklung von Katalysatoren

Die Übertragung der Prinzipien der kombinatorischen Chemie auf die Entwicklung von Katalysatoren für die asymmetrische Synthese ist erst im Laufe der zurückliegenden sechs Jahre geglückt. Einige richtungsweisende Studien zeigen in eleganter Weise, wie durch kombinatorische Synthese am polymeren Träger neue, z. T. bisher völlig unbekannte enantioselektive Katalysatortypen durch Screening von Liganden-Bibliotheken gefunden werden konnten.^[34]

Den Grundstein in diesem neuen Forschungsgebiet legte 1995 Ellman *et al.*^[35] mit einem Bericht über die Festphasensynthese einer kleinen Bibliothek substituierter 2-Pyrrolidinmethanol-Derivate **40** (Schema 8).

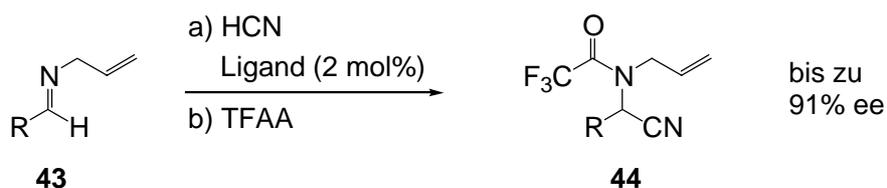


Schema 8: Festphasensynthese einer Gruppe von Aminoalkohol-Liganden

Die Aminoalkohol-Liganden vom Typ **40** wurden ausgehend von dem polymer gebundenem *trans*-4-Hydroxy-(L)-prolinmethylester-Derivat **37** durch Addition verschiedener Grignard-Reagenzien und anschließende Schutzgruppenumwandlungen am Stickstoff hergestellt. Diese Verbindungen wurden zum einen als festphasengebundene Liganden **39** („On-bead“) und auch zum Vergleich nach Abspaltung als lösliche Liganden **40** in der Addition von Diethylzink an verschiedene Aldehyde **41** eingesetzt. Im Allgemeinen war die Selektivität der trägergebundenen Liganden gegenüber den jeweiligen freien Liganden in Lösung niedriger.

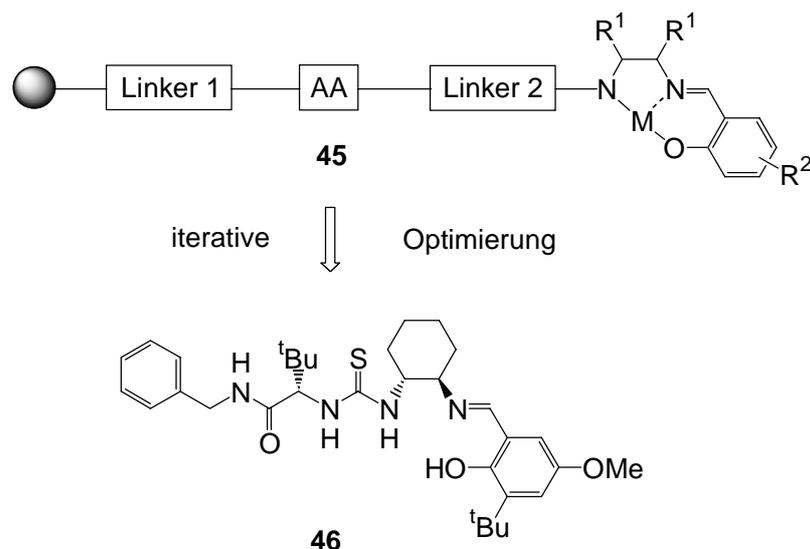
Diese frühen Arbeiten sind von Bedeutung, da hier erstmals durch eine Festphasensynthese-Strategie wirksame Katalysatoren gefunden werden konnten, die bei aromatischen und aliphatischen Aldehyden ee-Werte von bis zu 94 bzw. 85% erzielten.

Neben verschiedenen weiteren Untersuchungen stellen die von Jacobsen *et al.* durchgeführten Studien wichtige Beiträge auf dem Gebiet der kombinatorischen Katalysatorentwicklung dar. Zunächst wurde eine Strategie für die Parallelsynthese einer Klasse von modular aufgebauten Liganden für die katalytische asymmetrische Strecker-Reaktion beschrieben (Schema 9).^[36]



Schema 9: Katalytische asymmetrische Strecker-Reaktion^[36]

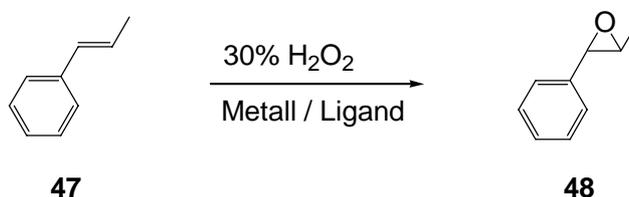
Dreizählige Schiff-Base-Verbindungen, wohlbekannt aus der Klasse der SALEN-Liganden,^[37] bilden auch hier das zentrale Element des Komplexbildners. Die polymer gebundenen Liganden der allgemeinen Struktur Linker1/Aminosäure/Linker2/Komplex **45** (Schema 10) wurden einer iterativen „On-bead“-Optimierung in einem parallelen Format unterzogen. Dabei wurden gleichzeitig mehrere Module optimiert, beispielsweise durch die Kombination verschiedener Diamine mit 6-*tert*-Butyl-substituierten Salicylaldehyden und einigen Aminosäuren. Systematische Permutationszyklen der verwendeten Bausteine (Aminosäure, Linker und Diamin) ergaben nach Synthese von nur drei Ligandengenerationen einen Übergangsmetallfreien Katalysator, der die Reaktion aromatischer und aliphatischer Aldimine mit einem Enantiomerenüberschuss von 70 bzw. 83% ermöglichte. Der beste Katalysator **46** wurde in Lösung erneut synthetisiert und zeigte eine weitere Verbesserung des ee-Wertes auf 91% für ein aromatisches Aldimin.



Schema 10: Optimierung eines Salicylaldimin-Liganden für die Strecker-Reaktion^[36]

Diese Studie demonstriert die effiziente Auffindung eines in dieser Form neuen Ligandentyps durch eine Festphasenoptimierungsstrategie. Dem Ansatz zur iterativen Optimierung der aus Modulen bestehenden Ligandenstruktur liegt die Annahme zugrunde, dass ein additiver Einfluss der einzelnen Bausteine vorherrscht. Diese Theorie wird auch durch andere Arbeiten bestätigt (siehe unten).

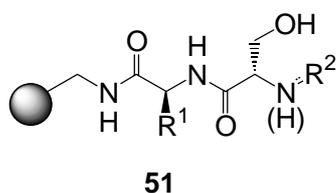
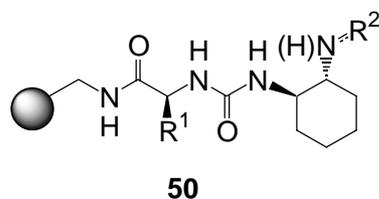
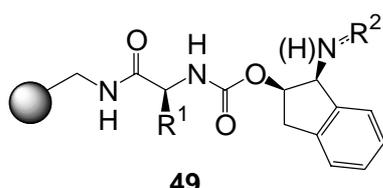
Ein nächster wichtiger konzeptioneller Fortschritt, der die Anwendung kombinatorischer Methoden auf die Entdeckung neuer Typen chiraler Liganden beinhaltet, wurde von denselben Autoren beschrieben. Hier konzentrierten sich die Bemühungen auf die kombinatorische Suche nach einem chiralen Ligand/Metall-System, welches die enantioselektive Epoxidierung von *trans*- β -Methylstyrol **47** durch Wasserstoffperoxid katalysiert (Schema 11).^[38]



Schema 11: Epoxidierung von *trans*- β -Methylstyrol^[38]

Vergleichbar der letzten Studie wurde ein modular aufgebautes Grundgerüst **49**, **50** bzw. **51** aus den Einheiten Aminosäure, Aminoalkohol bzw. Diamin und Imin bzw. Amid gewählt. Zusätzlich sollten 30 verschiedene Metallsalze in Kombination mit letzteren getestet werden, so dass theoretisch 5760 Metall-Ligand-Komplexe entstehen konnten (Abb. 4).

Katalysatorstrukturen

Aminosäuren (R¹)

Asp
Cys
His
Met
Ser

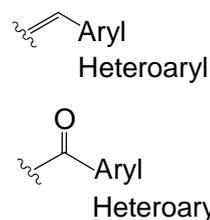
Endgruppen (R²)

Abbildung 4: Ligandenbibliothek für die enantioselektive Epoxidierung^[38]

Für diese große Bibliothek wurde eine spezielle Screeningstrategie entwickelt, die gruppenweise jedes Metallsalz mit einer Mischung aller 192 Liganden, welche am polymeren Träger gebunden sind, in Kombination brachte. Dadurch wurden zwei Salze, VOSO₄ und FeCl₂, identifiziert, die die aktivsten Metallkomplex-Gruppen repräsentierten. Da VOSO₄ bereits ohne Ligand eine hohe katalytische Aktivität zeigte, konzentrierte man sich im Folgenden nur noch auf FeCl₂. Eine der vorhergehenden Studie vergleichbare Strategie führte nach einigen Screening-Durchgängen letztendlich zu den zwei Liganden **52** und **53**, die als FeCl₂-Komplex das Produkt der Epoxidierung **48** mit Selektivitäten von 20% ee lieferten (Abbildung 5).

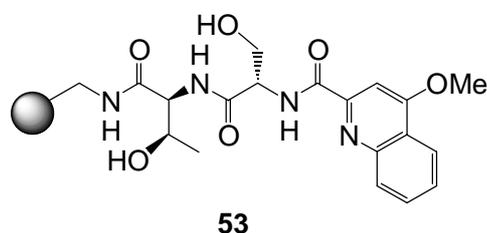
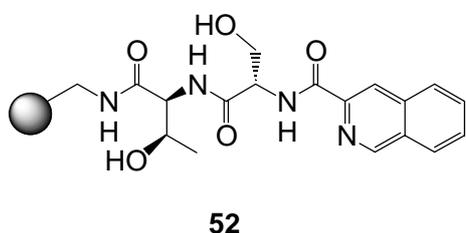


Abbildung 5: Aufgefundene Kandidaten aus der Ligandenbibliothek^[38]

Obwohl die Enantioselektivitäten niedrig sind, wird hier zum ersten Mal deutlich, dass es möglich ist, neue Liganden-Leitstrukturen in Verbindung mit neuen Katalysatormetallen für die Anwendung in der asymmetrischen Katalyse zu entwickeln.

„heterogenen“ **56** und „homogenen“ **58** Liganden (Abb. 6) in der enantioselektiven Ringöffnung verschiedener *meso*-Epoxide (vgl. Schema 12) getestet.

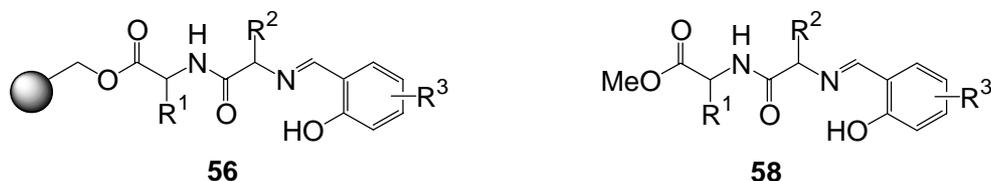
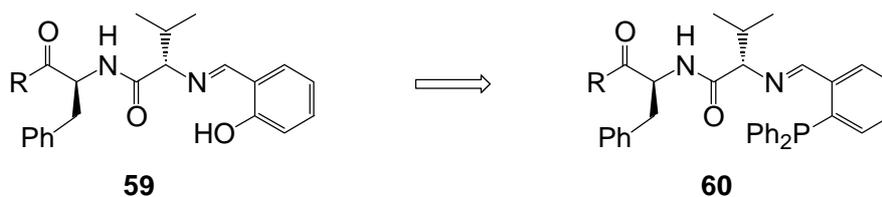


Abbildung 6: Vergleich löslicher und polymer gebundener Liganden^[41]

Die Übereinstimmung der Ergebnisse zwischen den Spezies **56** und **58** war überwiegend gegeben, wobei bei höheren ee-Werten eine sehr gute Korrelierbarkeit vorgefunden wurde. Somit erschien ein sehr viel schneller durchführbares Screening unter den heterogenen Bedingungen möglich. Diese Erkenntnis ist keineswegs offensichtlich, da vielfach eine solche Korrelation von löslichen Liganden mit deren heterogenen Analoga nicht gegeben ist.^{[35][39][42]}

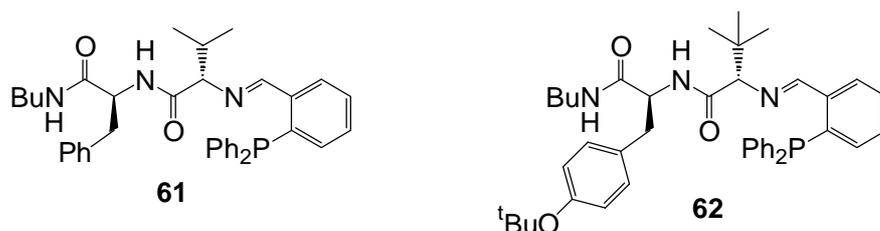
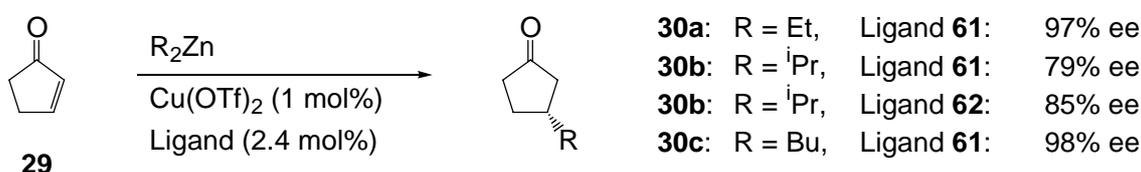
Die im Rahmen dieser Studien von Hoveyda *et al.* neu entwickelte Ligandenklasse ließ sich sehr breit in verschiedenen Reaktionstypen anwenden, wobei das Screening einer parallelen Bibliothek mit Hilfe des „Positional-Scanning“-Verfahrens immer zur Feinoptimierung herangezogen wurde. Dabei wurde aufgrund der nicht restlos auszuschließenden Verfälschung der Ergebnisse in verschiedenen Reaktionen durch trägergebundene Liganden doch den löslichen Vertretern der Vorzug gegeben. Bis heute konnten diese Verbindungen erfolgreich zur asymmetrischen Steuerung verschiedener weiterer Reaktionen, so der Ti-katalysierten Addition von Cyanid an gesättigte^[43] und α,β -ungesättigte^[44] Imine und der Zr-katalysierten Addition von Dialkylzink-Reagenzien an Imine^[45] eingesetzt werden. In der Mehrzahl der Fälle wurden in den einzelnen Reaktionen Enantioselektivitäten von mehr als 90% beobachtet.

Zusammenfassend erwiesen sich die zuletzt vorgestellten Salicylaldimin-Peptid-Liganden **56** als sehr geeignet in Reaktionen, in denen frühe Übergangsmetalle Verwendung finden. Die Anpassung der Liganden an Reaktionen, die durch späte Übergangsmetalle katalysiert werden, und daher weiche, Phosphin-basierte Liganden bevorzugen, konnte durch den einfachen Austausch der phenolischen Hydroxygruppe in **59** gegen eine Diphenylphosphin-Einheit erreicht werden (Ligandentyp **60**, Schema 13).^[46]



Schema 13: Modifizierung des Liganden **59** mit einer Diphenylphosphin-Gruppierung^[46]

Die Verbindung **61** und einige verwandte Phosphin-Peptid-Liganden katalysieren die Addition von Dialkylzink-Reagenzien an Cyclopenten-2-one, welche typischerweise sehr problematische Substrate darstellen,^[24b] mit sehr guten Resultaten (Schema 14).



Schema 14: Addition von Dialkylzink-Reagenzien an Cyclopenten-2-on^[46]

Falls die ee-Werte hinter den Erwartungen zurückblieben (Reaktion mit Diisopropylzink, Produkt **30b**) wurde die „Positional Scanning“-Strategie angewendet um so spezifisch für einzelne Substrate zu besseren Katalysatoren, wie **62**, zu gelangen. In der Tat führte die Variation der Aminosäuren zu einer leichten Verbesserung der Ergebnisse (85% ee im Vergleich zu 79% ee) für solche problematische Reagenzien.

Somit konnte hier ausgehend von einem kombinatorischen Ansatz zur Herstellung chiraler Liganden für die enantioselektive Katalyse eine sehr erfolgversprechende, neue Ligandenklasse entwickelt werden. Dieses Beispiel der Auffindung und breiten Anwendung einer Liganden-Leitstruktur kann als richtungsweisend für das große Potential gelten, das die Anwendung der Methodik der kombinatorischen Chemie auf die asymmetrische Katalyse birgt.

3 Aufgabenstellung

Trotz der Anzahl an prominenten, katalytischen enantioselektiven Reaktionen, die mit großem Erfolg bei verschiedenen Syntheseproblemen Anwendung finden, ist die Ausarbeitung asymmetrischer Varianten von bekannten Transformationen ein Schwerpunkt der aktuellen chemischen Forschung. Dabei stehen insbesondere solche Systeme im Mittelpunkt, für die noch keine generelle stereospezifische Methodik etabliert ist.

Die Entwicklung von neuen enantioselektiven Katalysatoren auf der Basis des „Bispidins“ (3,7-Diazabicyclo[3.3.1]nonan **3**, Abb. 7) ist Ziel dieser Arbeit.

Ausgehend von Bispidinen, die vielversprechende Eigenschaften als Komplexliganden zeigen (siehe Kapitel 2.1), sollten zunächst chirale Bispidin-Liganden mit Alkohol-Seitenketten **63** und **64** im Vordergrund stehen (Abb. 7).

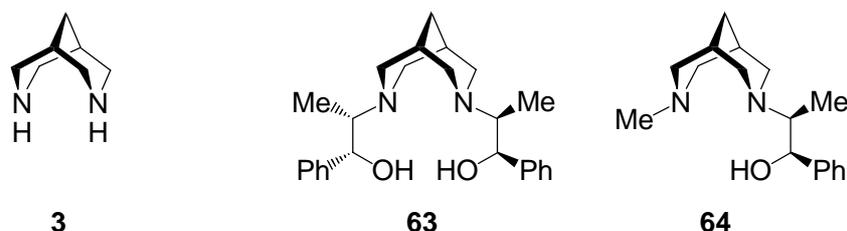
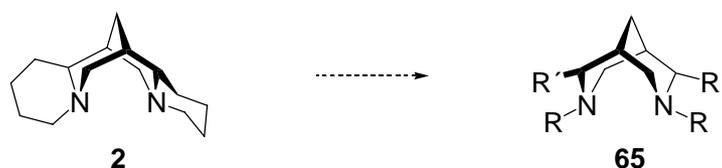


Abbildung 7: Bispidin und davon abgeleitete Aminoalkohol-Liganden

Es war vorgesehen, solche Aminoalkohole in einigen wohletablierten Transformationen (Addition an Aldehyde, Cyclopropanierung) dazu heranzuziehen, die Leistungsfähigkeit dieses neuen Ligandensystems einzuordnen.

Die Einbeziehung von Substituenten R' in das Bispidin-Grundgerüst würde zu chiralen Liganden **65** führen, die prinzipiell von (–)-Sparteïn **2** abgeleitet werden können (Schema 15).

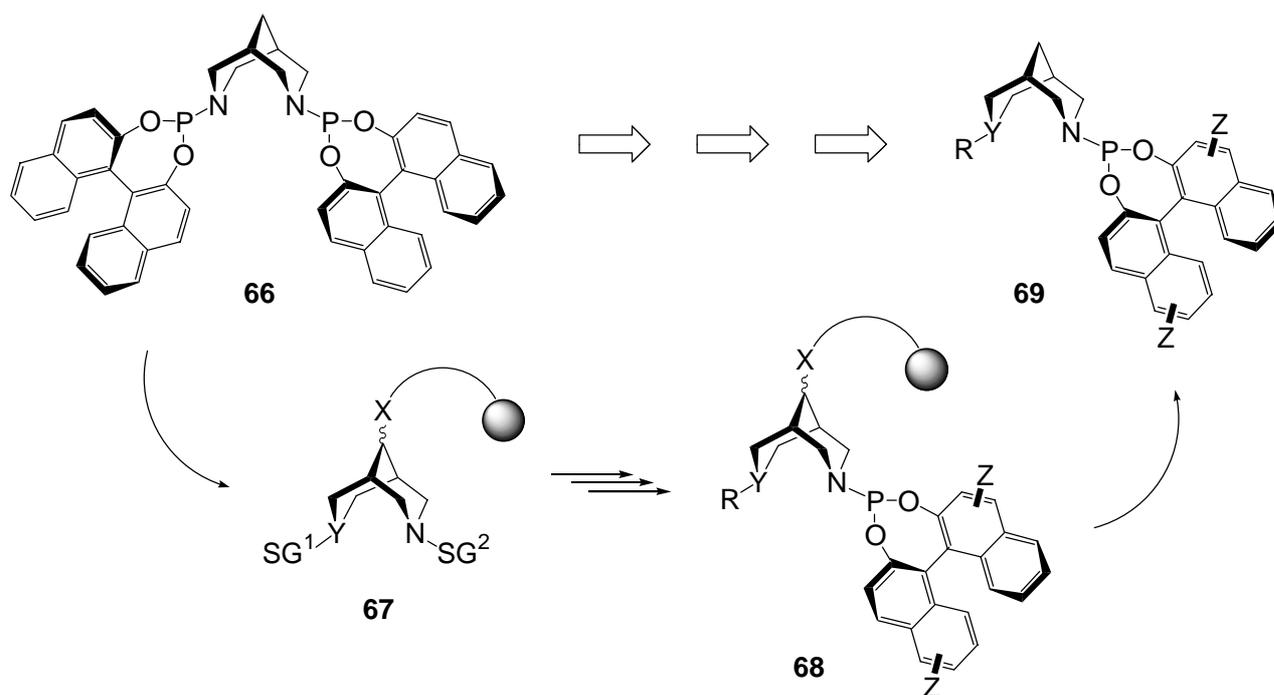


Schema 15: (–)-Sparteïn **2** und chirale Bispidine **65**

Im Gegensatz zu (–)-Sparteïn **2** könnten bei diesen C_2 -symmetrischen Systemen **65** jedoch die Substituenten R und R' breit variiert werden, was die potentielle Anwendbarkeit auf diverse

asymmetrische Transformationen mit verschiedenen Metall-Katalysatoren ermöglichen würde.

Die kombinatorische Entwicklung von Katalysatorsystemen auf Bispidin-Basis an der festen Phase stellt einen Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit dar. Es war geplant, diese Vorgehensweise anhand der Ligandenklasse der Phosphoramidite zu demonstrieren (Schema 16), welche sich in der asymmetrischen Michael-Addition (siehe Schema 3) gut bewährt hat.



Schema 16: Bispidin-Phosphoramidite für die enantioselektive Michael-Addition.

Dazu war vorgesehen, ausgehend von dem löslichen, chiralen Bispidin-Phosphoramidit **66** neue, verwandte Systeme **69** durch das Screening von Katalysator-Bibliotheken **68** zu finden, welche am polymeren Träger aufgebaut werden. Zunächst musste eine Strategie entwickelt werden, die zum einen die Anbindung des Ligandensystems an eine Polymer-Matrix ermöglicht (Verbindung **67**) und zum anderen die Synthese festphasengebundener Phosphoramidite ausgehend von dem Vorläufersystem **67** erlaubt. Es war geplant, die eigentliche Untersuchung der Liganden ebenso in der immobilisierten Form **68** durchzuführen. Die Korrelierbarkeit der Ergebnisse der Liganden am polymeren Träger **68** mit denen der analogen freien Liganden in Lösung **69** ist eine notwendige Voraussetzung für den Erfolg der Strategie und sollte intensiv untersucht werden.

Es war vorgesehen, dadurch die schnelle Optimierung der „Leitstruktur“ der Bispidin-Phosphoramidite zu erreichen. Die Resultate dieses Screenings sollten dann zur Synthese erfolgversprechender analoger Liganden **69** in Lösung herangezogen werden.

4 Spezieller Teil

4.1 Herstellung und Anwendung von Bispidin-Aminoalkoholen

4.1.1 Vorüberlegungen

Die Fähigkeit von Bispidinen zur Ausbildung stabiler Übergangsmetall-Komplexe (vgl. Kapitel 2.1) lässt solche Systeme als attraktive Katalysator-Kandidaten für die enantioselektive Katalyse erscheinen.

Daher wurden Aminoalkohole als interessante und breit anwendbare Liganden anvisiert. Das Bispidin-System sollte dabei als Rückgrat dienen, an welchem Hydroxyalkyl-Gruppen mit stereogenen Zentren angebracht werden. Die Zielstrukturen **63**, **64** und **70** sind in Abb. 8 dargestellt.

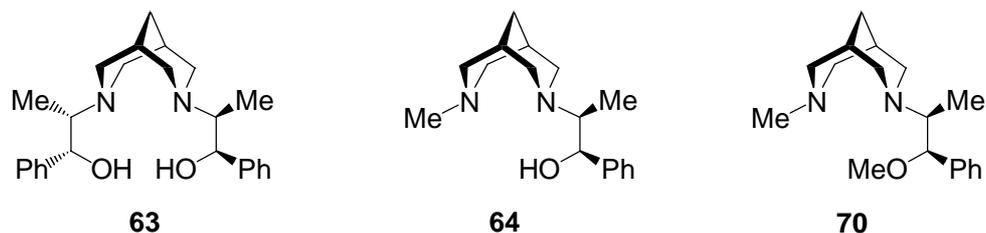


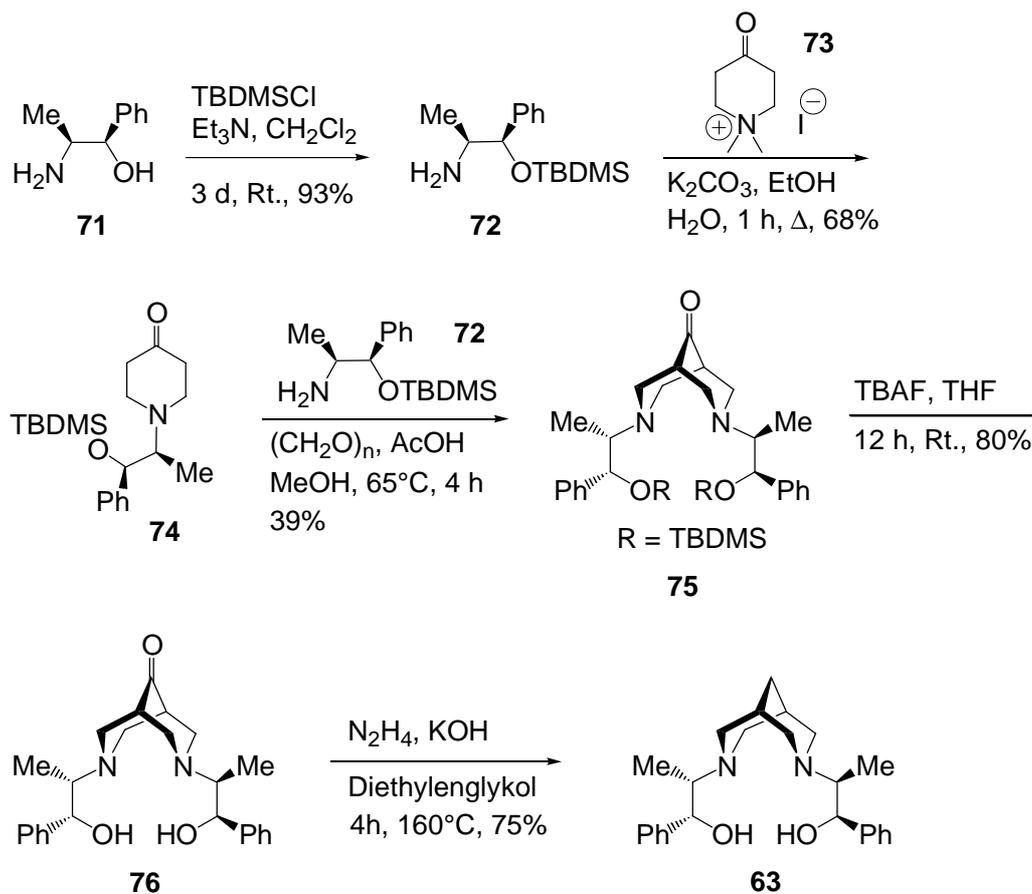
Abbildung 8: Bispidin-Aminoalkohole

Parallel zu dem Aminoalkohol **63**^[47] sollte der analoge dreizählige Ligand **64** sowie der entsprechende Aminoether **70**, welche beide keine C_2 -Symmetrie mehr aufweisen, vergleichend in asymmetrischen Transformationen getestet werden.

4.1.2 Synthese der Aminoalkohole **63**, **64** und des Aminoethers **70**

4.1.2.1 Verbesserte Herstellung des Aminoalkohols **63**

Die Synthese des bereits im Rahmen der Diplomarbeit^[47] bearbeiteten Liganden **63** konnte verbessert werden, so dass der Ligand nun in einer Gesamtausbeute von 15% aus L(-)-Norephedrin **71** zugänglich ist (Schema 17).

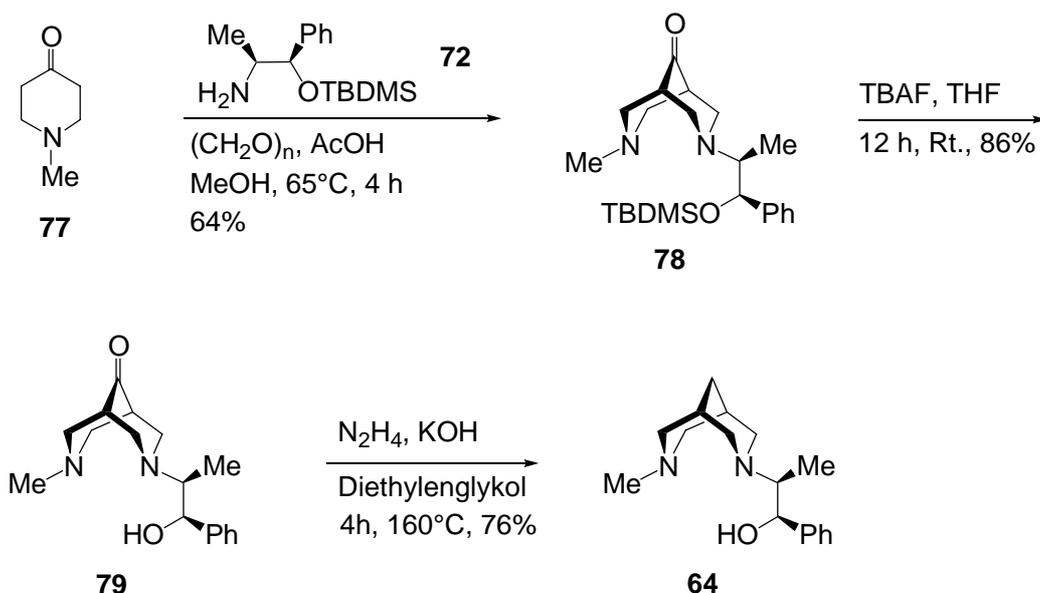


Schema 17: Verbesserte Synthese des Bispidin-Aminoalkohols **63**

In allen Schritten gelang die leichte Erhöhung der Einzelausbeuten durch die Optimierung der Reaktionsbedingungen. Dennoch verläuft die Mannich-Reaktion zur Herstellung des Bispidinons **75** nach wie vor nur mit der unbefriedigenden Ausbeute von 39%. Es erwies sich dabei als wichtig, dass die Reaktanden gleichzeitig und langsam zu einer Suspension von grobkörnigem Paraformaldehyd unter starkem Rühren zugegeben werden. Dieses Vorgehen garantiert eine relativ geringe Konzentration an freiem Formaldehyd und darausfolgend an Iminiumionen. So kann deren Tendenz zur Polymerisation wirkungsvoll unterdrückt und die Ausbeute an Produkt erhöht werden.

4.1.2.2 Herstellung des Aminoalkohols **64**

Es lag an dieser Stelle nahe, anstelle des substituierten Piperidin-4-ons **74** das einfache N-methylierte Piperidin-4-on **77** in derselben Synthesesequenz zu verwenden (Schema 18).^[48] Dadurch würde ein Hydroxyalkyl-Substituent am Bispidin gegen eine Methylgruppe ausgetauscht.



Schema 18: Synthese des Bispidin-Aminoalkohols **64**

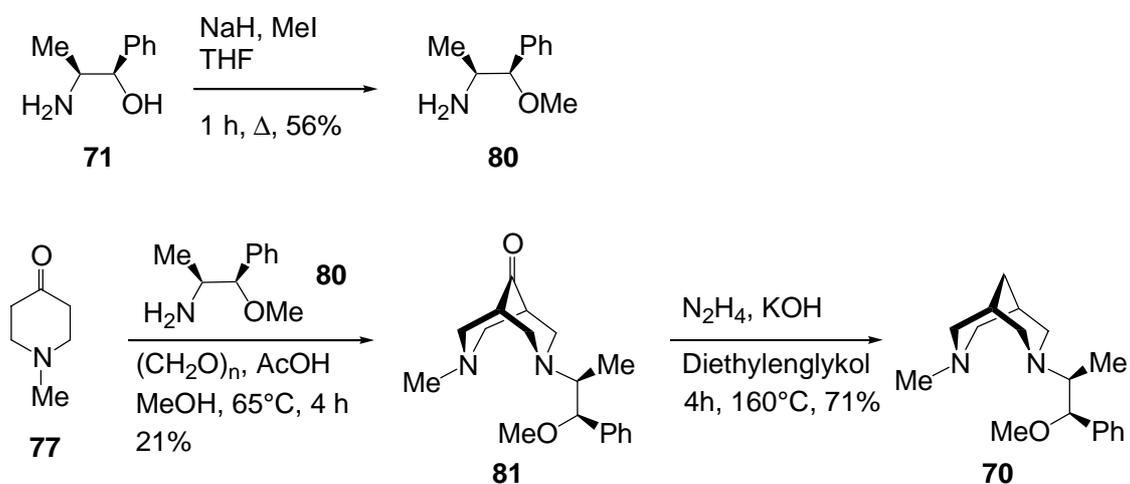
Die Synthese gelang auf der etablierten Route problemlos. Ausgehend von N-Methylpiperidin-4-on **77** konnte in einem Schritt das entsprechende Bispidinon **78** mit dem geschützten Aminoalkohol **72** in deutlich höherer Ausbeute von 64% hergestellt werden. Auch in diesem Fall war es notwendig, die Hydroxyfunktion des L-(–)-Norephedrins **71** zu maskieren, um einen reibungslosen Ablauf der Mannich-Reaktion zu gewährleisten. Die Vermutung liegt nahe, dass hier der geringere sterische Anspruch ausschlaggebend für den besseren Ausgang der Reaktion ist. Diese Aussage kann jedoch nicht verallgemeinert werden (siehe unten). Die Abspaltung der TBDMS-Schutzgruppe von **78** mit Tetra-*n*-butylammoniumfluorid sowie die abschließende Wolff-Kishner-Reduktion von **79** verliefen in hohen Ausbeuten von 86 bzw. 76%.

4.1.2.3 Herstellung des Aminoethers **70**

Die Maskierung der Hydroxyfunktion des L-(–)-Norephedrins **71** konnte alternativ auch durch einen Methylether erfolgen. Dieser wird im Gegensatz zu der zuletzt verwendeten Silylschutzgruppe nicht abgespalten, um so die Funktion der freien Hydroxygruppe in Ligand **64** zu evaluieren.

Die O-Methylierung des Aminoalkohols **71** war durch irreversible Deprotonierung mit Natriumhydrid und anschließende Behandlung mit Methyljodid möglich.^[49] Dabei entstehen neben dem gewünschten O-methylierten Produkt **80** auch gewisse Mengen an N-mono-, N,N-

di- und N,O-dimethylierter Spezies, welche durch Destillation weitgehend abgetrennt werden konnten (Schema 19).



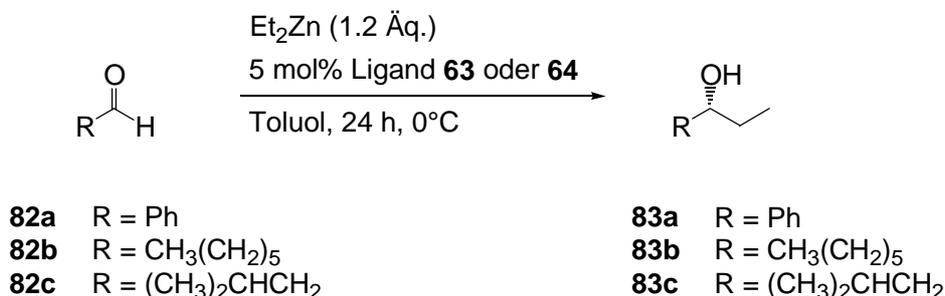
Schema 19: Herstellung des O-methylierten Bispidin-Liganden **70**

Die Mannich-Reaktion mit dem Aminoether **80** verlief in diesem Fall mit sehr niedriger Ausbeute, obwohl anstatt der TBDMS- eine sterisch sehr viel weniger anspruchsvolle Methylgruppe vorhanden war. Die genauen Gründe für dieses Verhalten sehr ähnlicher Verbindungen in der Mannich-Reaktion mit Piperidin-4-onen bleiben daher unklar. Die abschließende Wolff-Kishner-Reduktion von Bispidinon **81** verlief mit der erwarteten Ausbeute ohne merkliche Verluste durch Methylether-Spaltung unter den basischen Reaktionsbedingungen.

4.1.3 Addition von Diethylzink an verschiedene Aldehyde

Die synthetisierten Bispidin-Aminoalkohole **63** und **64** sollten sich gut zur enantioselektiven Steuerung der Addition von Dialkylzink-Reagenzien an Aldehyde eignen. Eine große Anzahl verschiedenster Aminoalkohol-Liganden wurde bereits für diesen Reaktionstyp getestet.^[50] Dabei konnten für aliphatische Aldehyde hochselektive Katalysatoren wie das N,N-Dibutylnorephedrin^[51] sowie Katalysatoren mit sehr ausgeprägten nicht-linearen Effekten (z. B. DAIB^[52]) gefunden werden. Zur Untersuchung und Einordnung der Leistungsfähigkeit der neu hergestellten Bispidin-Aminoalkohole sollten sie ebenfalls in dieser Transformation untersucht werden.

Neben der Standard-Modellreaktion, der Addition von Diethylzink an Benzaldehyd **82a**, sollten verschiedene andere aliphatische Aldehyde getestet werden, die typischerweise schlechtere Resultate liefern (Schema 20). Die Ergebnisse sind Tabelle 1 dargestellt.



Schema 20: Addition von Diethylzink an Aldehyde mit den Liganden **63** und **64**.

Eintrag	Substrat	Ligand	Ausbeute [%]	ee [%]	ee-Wert-Bestimmung
1	82a	63	72	85	unmodifiziert
2	82a	64	96	98	unmodifiziert
3	82b	63	63	68	als Acetat
4	82b	64	95	85	als Acetat
5	82c	63	56	52	als Trifluoracetat
6	82c	64	94	83	als Trifluoracetat

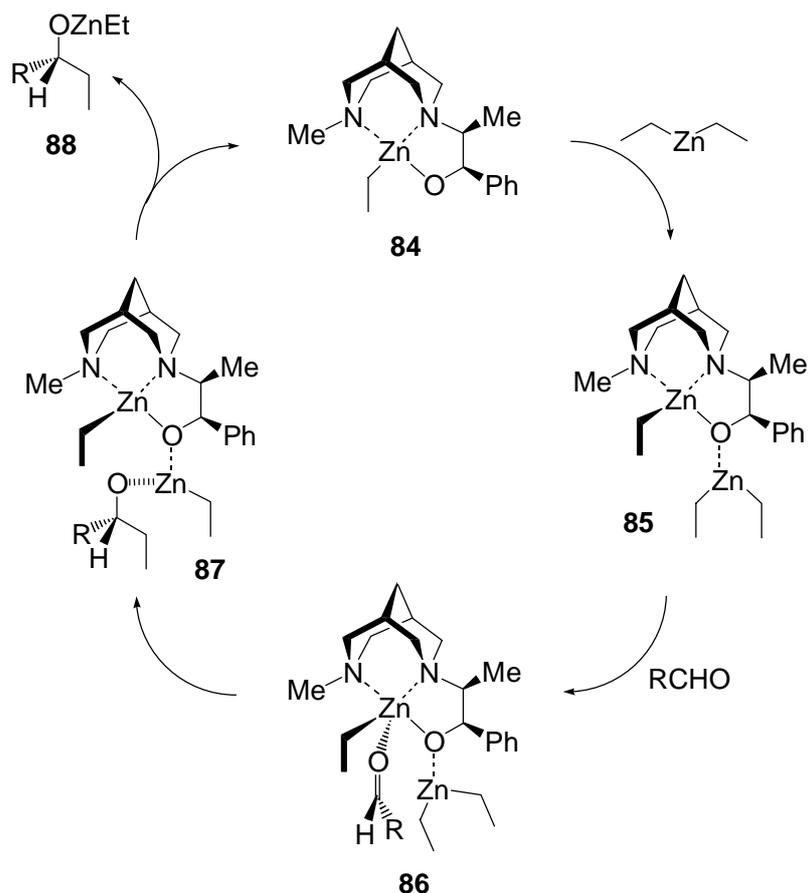
Tabelle 1: Ergebnisse der enantioselektiven Addition von Diethylzink an Aldehyde

Die Bestimmung des ee-Wertes der jeweiligen Produkte erfolgte gaschromatographisch, wobei im Falle des Heptanals **82b** (Eintrag 3 und 4) das Produkt in das entsprechende Acetat, im Falle des Isovaleraldehyds **82c** (Eintrag 5 und 6) in das entsprechende Trifluoracetat überführt wurde. Die Addition von Diethylzink wurde in Toluol gemäß einer Standardvorschrift durchgeführt. In diesem Lösungsmittel kommt die Reaktion erst in Gang, sobald ein geeigneter Ligand zugegen ist.^[50] Die Addition der organometallischen Verbindung an Benzaldehyd **82a** verlief mit dem vierzähligen Ligand **63** mit respektabler, mit dem analogen dreizähligen Liganden **64** hingegen mit dem herausragendem Ergebnis von 98% ee bei fast quantitativer Ausbeute (Einträge 1 und 2). Vergleichbare N,N-

dialkylsubstituierte Norephedrin-Liganden weisen in dieser Reaktion etwas niedrigere ee-Werte auf.^{[51][53]} Diese Resultate deuten auf einen positiven Einfluss des Bispidin-Gerüsts auf die Stereoselektivität hin, wobei der zweite N-Alkylsubstituent (Methyl) eine wichtige Rolle zu spielen scheint. Derselbe Trend wurde ebenso bei den beiden aliphatischen Aldehyden **82b** und **82c** beobachtet. Aminoalkohol **64** führte zu ee-Werten von 85 bzw. 83% bei hoher Ausbeute (Einträge 4 und 6), im Gegensatz zu Ligand **63** mit deutlich niedrigeren Werten (Einträge 3 und 5).

Bei allen Produkten dominierte das (*R*)-Enantiomer des sekundären Alkohols. Dieses führt zu der Vermutung, dass der stereochemische Verlauf der Transformation für die beiden Bispidin-Liganden **63** und **64** zumindest recht ähnlich ist. In Analogie zu etablierten Modellen für die enantioselektive, katalytische Addition von Dialkylzink-Reagenzien an Aldehyde in Gegenwart von Aminoalkoholen kann diese Tatsache erklärt werden (Schema 21).^{[50][54]}

Dazu würden Diethylzink und Aminoalkohol **64** zunächst einen Komplex **84** bilden, der als Templat für die Koordination eines zweiten Zinkalkyls an der Position gegenüber der Methyl- bzw. Phenyl-Gruppe dient (Komplex **85**). Der Aldehyd würden dann ebenfalls *anti* zu den Substituenten des Aminoalkohols koordinieren (**86**), wobei der sterisch anspruchsvollere Rest R sich in den freien Raum weg vom Komplex orientiert. Die Übertragung der Ethyl-Gruppe erfolgte dann von der *Re*-Seite auf die C=O-Gruppe. Dabei würde ein fünfgliedriger Übergangszustand am Zentralmetall hin zu Komplex **87** durchlaufen. Abschließend würde das Produkt als Ethylzink-Salz **88** unter Rückbildung des Ausgangskomplexes **84** freigesetzt. Dieses Modell setzt voraus, dass im Falle des vierzähligen Liganden **63** nur eine der beiden Aminoalkohol-Substituenten an der Bildung des Katalysators teil hat. Diese Vermutung wird durch Beobachtungen von Bolm *et al.*^[54] unterstützt, der bei C₂-symmetrischen Bipyridyl-Liganden ebenfalls nur die Teilnahme einer Aminoalkohol-Einheit an der asymmetrischen Transformation beschreibt. Die Tatsache, dass mit dem vierzähligen Bispidin-Liganden **63** deutlich niedrigere Enantioselektivitäten im Vergleich zu Ligand **64** beobachtet werden, deutet zudem darauf hin, dass in diesem Fall zusätzliche Komplexe vorliegen, durch die die Stereodifferenzierung deutlich geringer ausfällt.

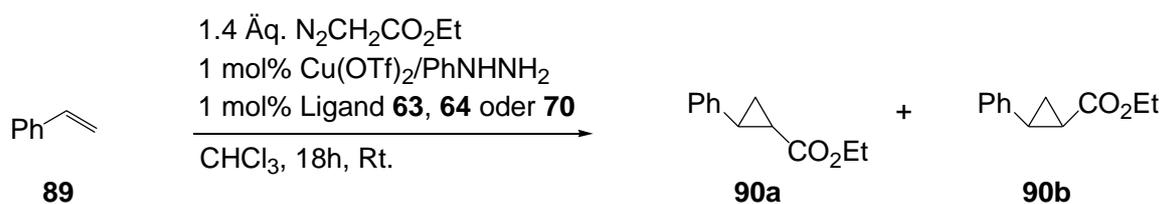


Schema 21: Möglicher Mechanismus der Katalyse durch Ligand **64**

4.1.4 Cyclopropanierung und andere Reaktionen

4.1.4.1 Cyclopropanierung

Die Umsetzung eines Alkens mit einer geeigneten Diazoester-Verbindung verläuft übergangsmetallkatalysiert unter Ausbildung eines Cyclopropanrings durch Carben-Übertragung auf die Doppelbindung.^[55] Diese Transformation kann mit einem Kupfer-Katalysator und Aminoalkoholen enantioselectiv gesteuert werden (Schema 22).



Schema 22: Cyclopropanierung von Styrol.

Bei der Cyclopropanierung von Styrol **89** können vier Produkte auftreten. Das *trans*- und das *cis*-Isomer **90a** bzw. **90b** können jeweils in Form beider Enantiomere gebildet werden. Das dominierende Produkt ist das *trans*-Produkt, welches typischerweise auch mit dem höheren Enantiomerenüberschuss vorgefunden wird.

Bei den im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Reaktionen wurde wiederum eine Standard-Vorschrift angewendet, bei der der Diazoessigsäureester über 15 h langsam zugetropft wurde. Der aktive Kupfer(I)-Katalysator wurde *in situ* aus Kupfer(II)trifluormethansulfonat durch Reduktion mit Phenylhydrazin generiert.^[56] Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 aufgezeigt.

Eintrag	Ligand	Additiv	<i>trans</i> -Produkt 90a Ausbeute (ee) [%]	<i>cis</i> -Produkt 90b Ausbeute (ee) [%]
1	63	1% MeOH	39% (12% ee)	27% (19% ee)
2	64	1% MeOH	56% (25% ee)	28% (14% ee)
3	70	1% MeOH	34% (14% ee)	39% (14% ee)
4	70	--	50% (4% ee)	26% (2% ee)

Tabelle 2: Ergebnisse der Cyclopropanierung von Styrol

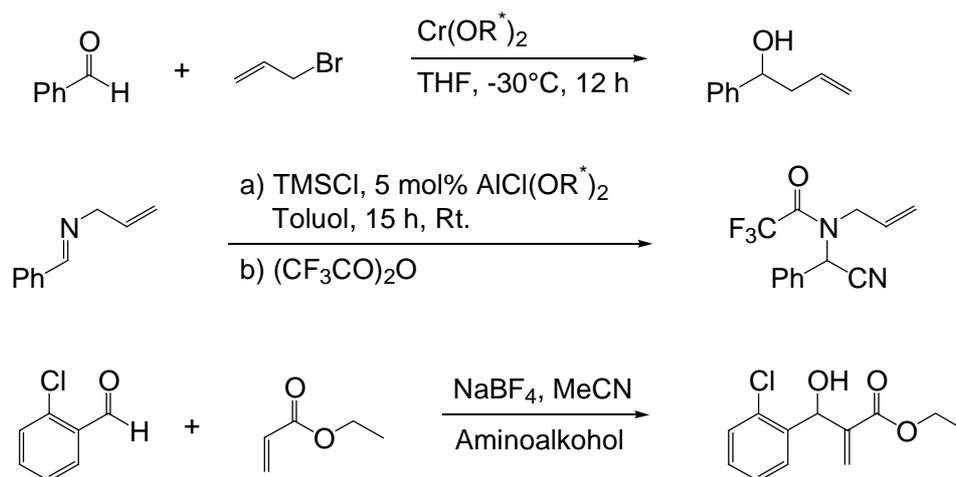
Obwohl die Reaktion generell nur mit relativ geringen Enantioselektivitäten verlief, konnten einige interessante Trends beobachtet werden. So war die Diastereoselektivität für den dreizähligen Aminoalkohol **64** (Eintrag 2) mit 2:1 deutlich höher als in anderen Fällen. Auch der ee-Wert von 25% für das *trans*-Isomer war der höchste, der im Rahmen dieser Studie auftrat. Ebenso wie oben war auch hier der Ligand **64** seinem vierzähligen Analogon **63** deutlich überlegen, mit der Ausnahme, dass dieser Ligand für das *cis*-Isomer **90b** einen recht hohen ee-Wert von 19% bei allerdings niedriger Diastereoselektivität lieferte (Eintrag 1). Ein direkter Vergleich zwischen dem O-Methyl-substituierten Liganden **70** (Eintrag 3) und dem entsprechenden Aminoalkohol **64** (Eintrag 2) zeigte interessanterweise eine Umkehrung der Diastereoselektivität zugunsten des *cis*-Isomers **90b** bei gleichbleibender Enantioselektivität. Die Resultate für das *trans*-Isomer **90a** waren jedoch deutlich schlechter. Offensichtlich hat die Blockierung der Hydroxyfunktion Auswirkungen auf das Katalysatorsystem, die zu einer deutlichen Änderung der Diastereoselektivität führte. Die Enantioselektivität war davon nur im Falle eines Isomers (**90a**) betroffen. Zudem stellte sich anhand des Liganden **70** (Einträge

3 und 4) heraus, dass sich der Zusatz von 1% Methanol vorteilhaft auf Ausbeute und ee-Wert auswirkt. Dieser Zusatz wurde in allen anderen Fällen (Einträge 1 und 2) ebenfalls beibehalten. Offensichtlich hat die verbesserte Löslichkeit des Katalysators in diesem Lösungsmittelsystem positive Auswirkungen auf die Katalyse.

Eine Erklärung für die auftretenden Phänomene ist nicht einfach zu geben. Die niedrigen ee-Werte weisen darauf hin, dass die Hintergrundreaktion nicht vollständig unterdrückt werden kann. Dieses heißt auf der anderen Seite, dass die Komplexbildungseigenschaften der verwendeten Aminoalkohole nicht optimal dazu geeignet sind, Kupfer in Form eines Komplexes fest an sich zu binden. So können entweder verschiedenartige Komplexe oder aber freies Kupfersalz zur unselektiven Produktbildung führen. Vergleicht man die hier verwendeten Liganden mit beispielsweise dem für eine solche Reaktion gut geeigneten Komplex, welcher von Aratani beschrieben wurde,^[57] so fällt dort die Präsenz einer phenolischen Hydroxygruppe sowie die eines Imins auf. Diese Struktur motive sind offenbar optimal geeignet und finden sich in einer Vielzahl von hochselektiven Liganden für die asymmetrische Katalyse (z. B. SALEN-Liganden^[58]). Somit lässt sich schlussfolgern, dass die hier verwendeten Liganden aufgrund der fehlenden Struktur motive ungeeignet für die Kupferkatalysierte Cyclopropanierung sind.

4.1.4.2 Weitere Reaktionen

Es wurden im Folgenden weitere, für Aminoalkohole geeignete Reaktionen untersucht. Die Liganden wurden in der Nozaki-Hiyama-Allylierung von Aldehyden in Form eines Chrom-Komplexes^[59], in der Strecker-Reaktion zwischen einem Imin und Trimethylsilylcyanid in Form eines Aluminium-Komplexes^[60] und in der Baylis-Hillman-Reaktion zwischen einem aromatischen Aldehyd und Acrylsäureethylester^[61] eingesetzt (Übersicht in Schema 23).



Schema 23: Übersicht über Reaktionen, in denen die Liganden **63** und **64** getestet wurden

In allen Fällen war keine oder eine nur sehr geringe Enantioselektivität (kleiner 10 % ee) zu beobachten. Die Ausbeuten waren bei der Strecker-Reaktion hoch zugunsten eines racemischen Produktes. Bei der Allylierung wurden nur sehr geringe Ausbeuten vorgefunden, während bei der Baylis-Hillman-Reaktion kein Umsatz auftrat. Durch Variation verschiedener Reaktionsparameter konnten keine entscheidenden Verbesserungen erreicht werden, weswegen die Versuche nicht weiter fortgeführt wurden.

4.2 Versuche zur Herstellung chiraler Bispidine durch intramolekulare Cyclisierung

4.2.1 Vorüberlegungen

Vor dem Hintergrund der einzigartigen Eigenschaften von (-)-Sparteïn wären verwandte, chirale Bispidine **65** mit asymmetrisch substituierten Kohlenstoffatomen im Gerüst sehr vielversprechende Liganden für die enantioselektive Katalyse (Abb. 9).

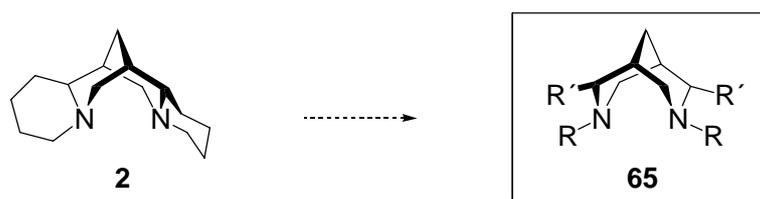
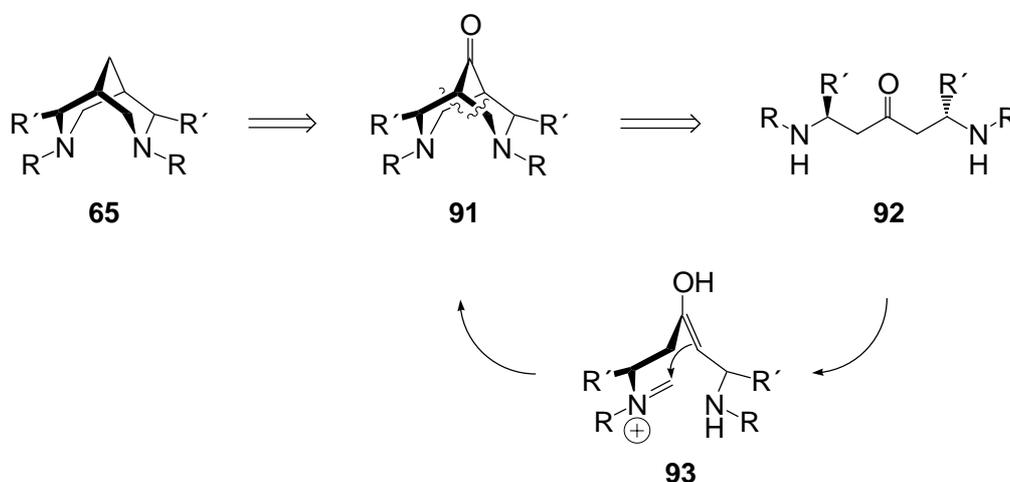


Abbildung 9: Von (-)-Sparteïn **2** abgeleitetes Bispidin **65** mit chiraalem Grundgerüst

Von Vorteil wäre die Tatsache, dass solche Liganden aufgrund der intrinsischen Chiralität des Grundgerüsts **65** die breite Variation der Substituenten R und R' erlauben würde.

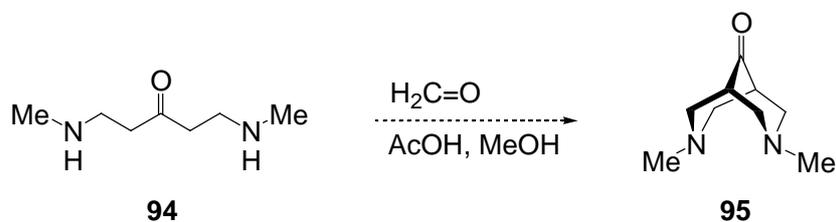
Für den Zugang zu solchen neuen, C₂-symmetrischen Bispidinen **65** bietet sich hier wiederum die Mannich-Reaktion an. Da asymmetrische Varianten der Mannich-Reaktion zwar bekannt,^[62] aber in diesem Fall nicht anwendbar sind, soll im Folgenden eine andere Strategie entwickelt werden. Die bisher typischerweise durchgeführte, doppelte *intermolekulare* Mannich-Reaktion zwischen einem Piperidinon und einem Amin sollte ebenso *intramolekular* möglich sein. (Schema 24).



Schema 24: Prinzip der intramolekularen Mannich-Cyclisierung zum Bispidinon **91**

Die doppelte intramolekulare Mannich-Reaktion eines β,β' -disubstituierten β,β' -Diaminoketons **92** mit Formaldehyd sollte in einem Schritt das Bispidinon **91** liefern, welches wiederum durch Wolff-Kishner-Reduktion in den Bispidin-Liganden **65** überführbar sein sollte. Bei der entscheidenden intramolekularen Cyclisierung würde es sich um den zweifachen Angriff eines Enols auf ein Iminiumion (Intermediat **93**) unter Ausbildung eines Sechsrings, also einer *6-endo-trig*-Cyclisierung, handeln, welche nach den Baldwin-Regeln^[63] bevorzugt sein sollte.

Zur Überprüfung dieser Annahme sollte zunächst anhand eines Modellsystems die Cyclisierung untersucht werden. Die doppelte intramolekulare Mannich-Reaktion des einfachsten β,β' -Diaminoketons, N,N'-Dimethyl-1,5-diaminopentan-3-on **94**, würde so das N,N'-Dimethylbispidinon **95**^[64] liefern (Schema 25).



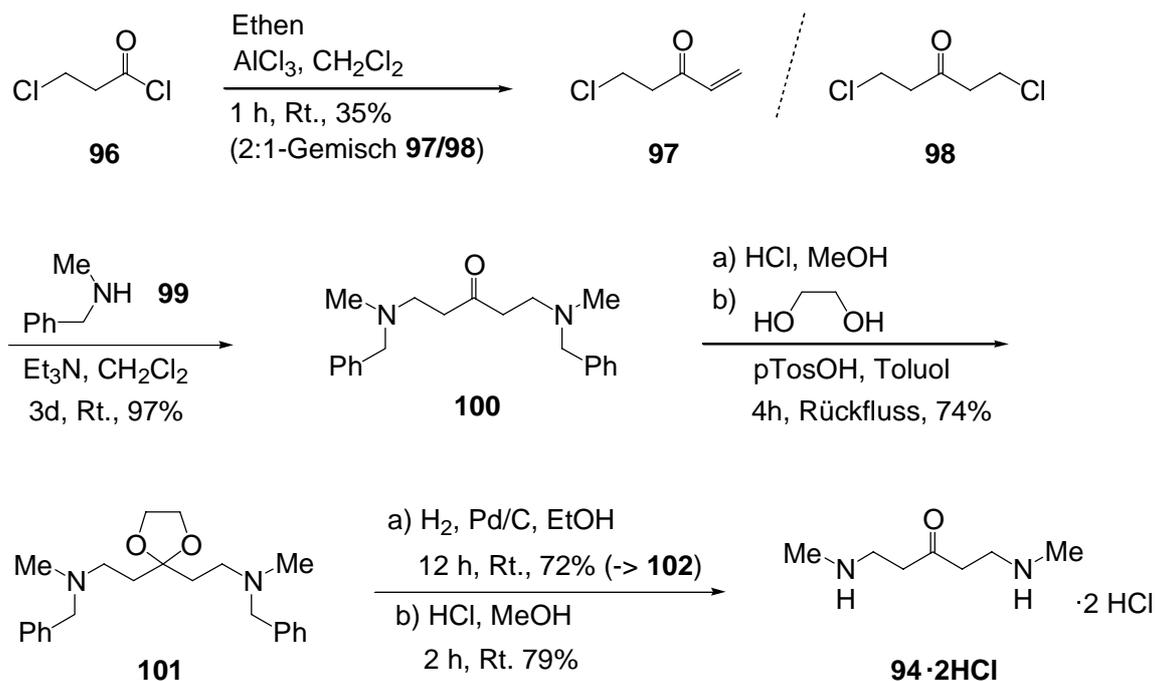
Schema 25: Doppelte intramolekulare Mannich-Reaktion anhand des Modellsystems **94**

4.2.2 Modellreaktion für die intramolekulare Cyclisierung

4.2.2.1 Herstellung des Diaminoketons **94**

Die Synthese des Diaminoketons **94** für die oben aufgezeigte Modell-Cyclisierung ist im Folgenden beschrieben (Schema 26).

Ausgehend von 3-Chlorpropionsäurechlorid **96** und Ethen konnte durch eine Friedel-Crafts-artige Reaktion ein Gemisch aus dem β,β' -Dichlorketon **98** und dem Eliminierungsprodukt **97** als 1:2-Gemisch erhalten werden.^{[65][66]} Durch einen Substitutions- bzw. Eliminierungs/Additions-Prozess kann aus diesem Gemisch in einfacher Weise das Diaminoketon **100** erhalten werden. Die direkte Synthese der Zielverbindung **94** aus dem Chlorketon-Gemisch **98/97** und Methylamin gelang hingegen nicht, da die zweifache Addition des primären Amins an Chlorketon-Moleküle sowie die konkurrierende Iminbildung störend wirkten.

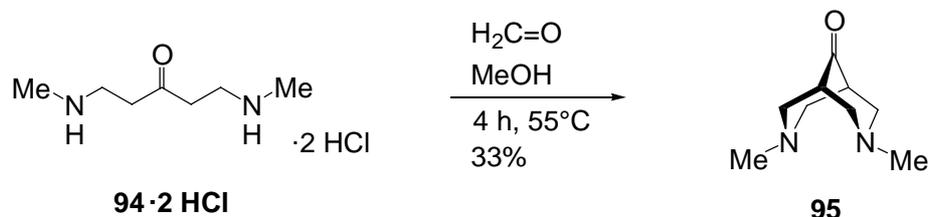


Schema 26: Herstellung des Modellsystems **94·2HCl**

Deshalb wurde ein Umweg über ein geschütztes Methylamin, das N-Benzylmethylamin **99**, gewählt. Dieses konnte in hoher Ausbeute mit dem Chlorketon-Gemisch **98/97** zur Reaktion gebracht werden ohne dass eine Retro-Mannich-Reaktion bei dem β -Aminoketon **100** beobachtet wurde. Die direkte Hydrierung der Verbindung **100** mittels Palladium auf Aktivkohle lieferte jedoch nicht die gewünschte Abspaltung der Benzyl-Schutzgruppen, es wurde vielmehr die Bindung zwischen dem Stickstoff und dem β -Kohlenstoffatom des Ketons gebrochen. Zudem wurde eine langsame Reduktion der Keto-Gruppe beobachtet. Deshalb wurde zunächst das Keton **100** in sein Ethylenglykolacetal **101** überführt, wofür das Diamin erst in das entsprechende Hydrochlorid **100·2HCl** umgewandelt werden musste. Die Ketalisierung der freien Base selbst unter Verwendung von überstöchiometrischen Mengen einer Sulfonsäure gelang nicht. Die Abspaltung der Benzyl-Gruppen von Acetal **101** war hingegen problemlos. Die abschließende Acetal-Spaltung erfolgte unter wasserfreien Bedingungen durch Behandlung mit HCl in Methanol und anschließende Extraktion des entstandenen Nebenproduktes (1,2-Dimethoxyethan) in Chloroform. Das so erhaltene doppelte Hydrochlorid **94·2HCl** erwies sich als lagerstabil, d. h. es trat keine Retro-Michael-Reaktion oder Iminiumion-Bildung auf.

4.2.2.2 Cyclisierung des Diaminoketon-Hydrochlorids **94·2HCl**

Das Hydrochlorid **94·2HCl** wurde den Bedingungen der intramolekularen Mannich-Reaktion durch Behandlung mit Paraformaldehyd in Methanol unterworfen (Schema 27).



Schema 27: Cyclisierung des Diaminoketons **94·2HCl** zum Dimethylbispidinon **95**

Die erwartete intramolekulare Mannich-Reaktion zum Dimethylbispidinon **95** trat tatsächlich ein, was gaschromatographisch (GCMS) nachgewiesen werden konnte. Das Reaktionsprodukt **95** zeigte die gleiche Retentionszeit und das gleiche Zerfallsmuster im Massenspektrometer wie ein unabhängig aus N-Methylpiperidin-4-on **77** und Methylamin hergestelltes^[64] Dimethylbispidinon **95**. Die recht niedrige Ausbeute weist auf potentielle Schwierigkeiten bei dieser Reaktion hin. Zum einen mussten die Bedingungen erst optimiert werden, um überhaupt eine Cyclisierung einzuleiten. Sicherlich kann die Retro-Michael-Reaktion sowie die Iminbildung in methanolischer Lösung eine Rolle spielen. Zum anderen darf keine überschüssige HCl anwesend sein, da die Reaktion offensichtlich gestört wird.

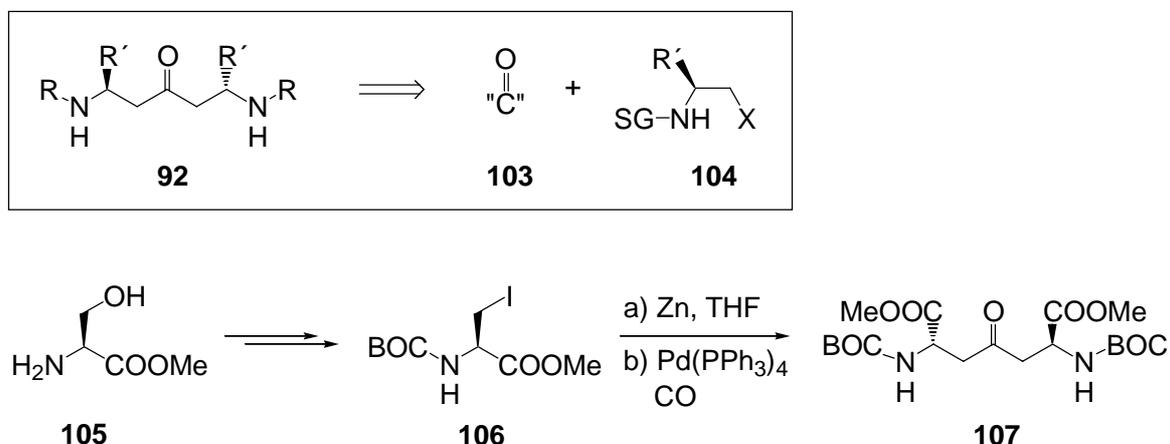
Die erfolgreiche Cyclisierungsreaktion und damit die Gangbarkeit der Synthesestrategie konnte nichtsdestoweniger eindeutig gezeigt werden.

4.2.3 Ansätze zur Herstellung chiraler β,β' -disubstituierter β,β' -Diaminoketone

4.2.3.1 Entwicklung und Erprobung einer Synthesestrategie

Die Synthese von chiralen Diaminoketonen vom Typ **92** gestaltete sich schwierig. In der Literatur war nur ein solches, chirales Diaminoketon **107** bekannt,^[67] welches aus einem Serinderivat **106** zugänglich ist. Die Synthese beruht auf dem Konzept der Verwendung eines C₁-Synthons **103**, welches zweifach mit N-geschützten chiralen Verbindungen **104**

(Elektrophilen bzw. metallorganischen Reagenzien) zu dem β,β' -Diaminoketon **92** gekuppelt wird (Schema 28).

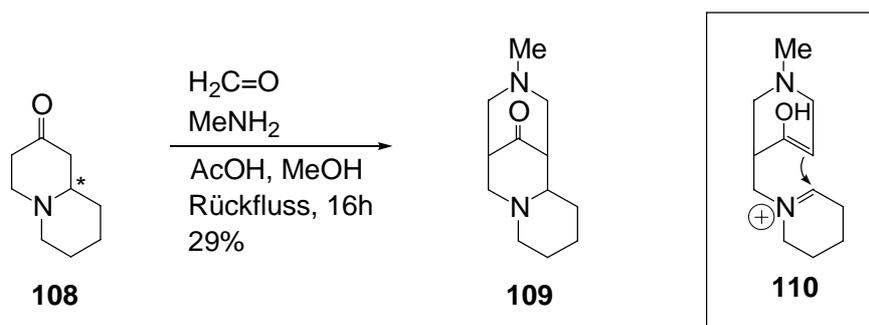


Schema 28: Synthese chiraler β,β' -Diaminoketone nach Williams *et al.*^[67]

Die Herstellung solcher β,β' -Diaminoketone **92** mittels der in Schema 28 gezeigten Methode gelang nicht. Weder Verbindung **106** noch vergleichbare iodierter Stickstoffverbindungen konnten in die entsprechenden β,β' -Diaminoketone überführt werden. Diese Methodik erscheint somit weder gemäß der Literatur reproduzierbar, noch allgemein anwendbar zu sein. Alternativ wurden verschiedene Umpolungsreagenzien (1,3-Dithian^[68] und Benzotriazol-Carbazol-Derivate^[69]) als C1-Synthone **103** getestet. In allen Fällen waren die Kupplungsreaktionen zwischen verschiedenen geschützten chiralen Elektrophilen **104** und den Umpolungs-Reagenzien **103** von niedrigen Ausbeuten gekennzeichnet. Teilweise trat überhaupt keine Reaktion ein. Aus einer Vielzahl von Experimenten wurde der Schluss gezogen, dass solche chiralen β,β' -Diaminoketone vom Typ **92** mit den bisher synthetisch etablierten Methoden nicht zugänglich sind.

4.2.3.2 Racemisierung während der Mannich-Reaktion

Eine Veröffentlichung, in welcher eine dem Spartein **2** verwandte Verbindungsklasse beschrieben wird,^[70] erbrachte dann Hinweise, dass die anvisierte Synthesestrategie, die Cyclisierung von chiralen β,β' -Diaminoketonen **92**, ein intrinsisches Problem bergen würde. O'Brien *et al.* beschreiben bei der Mannich-Reaktion zwischen dem chiralen Piperidin-Derivat **108** und Methylamin, dass während der Reaktion die optische Aktivität der Verbindung vollständig verloren geht und ein racemisches Produkt **109** entsteht (Schema 29).



Schema 29: Mannich-Reaktion mit dem chiralen Piperidin-Derivat **108**

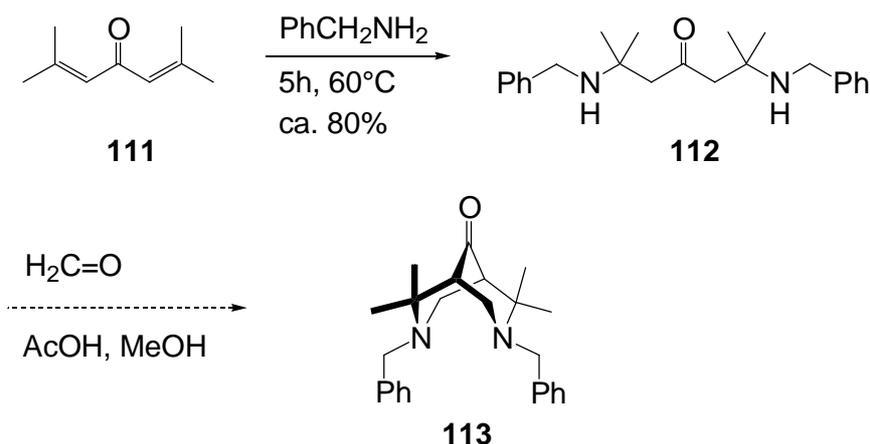
Dieses Resultat muss der Tatsache zugeschrieben werden, dass unter den Bedingungen der Mannich-Reaktion es nicht nur zur Ausbildung neuer C-C-Bindungen kommt, sondern ebenso C-C-Bindungen gebrochen und wieder geknüpft werden können. Die Reversibilität der Gleichgewichte zwischen den Intermediaten bei der Mannich-Reaktion (Iminiumionen, Enolen) ist allgemein bekannt. Diese führt offensichtlich in diesem Fall dazu, dass nach einer Retro-Mannich-Reaktion ein Piperidinium-Intermediat **110** durchlaufen wird, wobei der Angriff des Enols auf das Iminiumion dann ohne Spezifität unter Verlust der chiralen Information erfolgt.

Die Bedeutsamkeit dieser Beobachtung hinsichtlich der Mannich-Cyclisierung von chiralen β,β' -Diaminoketonen ist sehr groß. Es ist zu erwarten, dass bei der anvisierten Cyclisierungsreaktion (Schema 24) dasselbe Phänomen auftritt, da der Verbindung **110** sehr ähnliche Intermediate **93** durchlaufen würden. Somit wurden weitere Untersuchungen an dieser Stelle abgebrochen.

4.2.4 Ansätze zur Synthese des chiralen Tetramethylbispidin-Derivats **113**

Aufgrund der zuletzt beschriebenen, prinzipiellen Schwierigkeiten sollte eine andere Strategie zur Herstellung von chiralen substituierten Bispidinen durch eine intramolekulare Mannich-Reaktion verfolgt werden.

Die Cyclisierung eines tetramethylsubstituierten, achiralen β,β' -Diaminoketons **112**, welches in einem Schritt aus Phoron **111** zugänglich ist, sollte zu dem racemischen Gemisch von Bispidinonen **113** führen (Schema 30). Dieses Gemisch **113** müsste dann einer Racematspaltung unterworfen werden, um zu enantiomerenreinen, chiralen Bispidin- bzw. Bispidinon-Liganden **113** zu kommen.



Schema 30: Ansätze zur Cyclisierung des Phoron-Benzylamin-Addukts **112**

Die Herstellung des 1,4-Additions-Produktes **112** aus Phoron **111** und Benzylamin gelang problemlos. Allerdings war eine Reinigung dieses β,β' -Diaminoketons **112** nicht einfach möglich, da die Retro-Michael-Reaktion unter Rückbildung der Edukte allgegenwärtig war. Jedoch war das Produkt **112** in der ohne Lösungsmittel durchgeführten Reaktion in hohem Anteil von ca. 80% vorhanden.

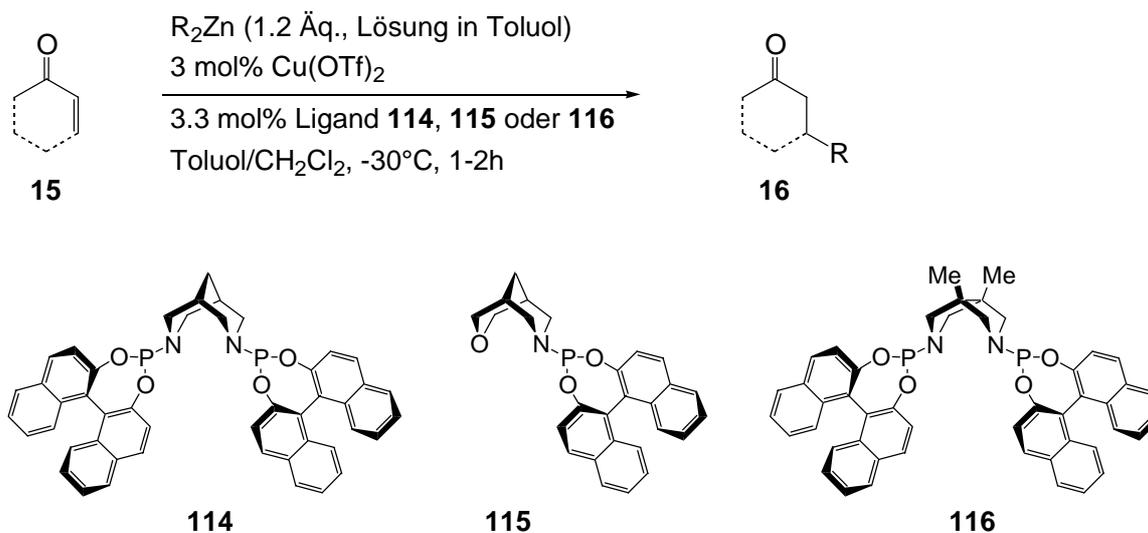
Der entscheidende Schritt, die Cyclisierung mit Paraformaldehyd zu Bispidinon **113**, gelang jedoch nicht. Das Problem hierbei bestand wiederum im verstärkten Auftreten der Retro-Michael-Reaktion. Dieses ist zum einen auf die neutralen Bedingungen der Cyclisierungsreaktion nach Abpufferung mittels Essigsäure zurückzuführen, was die Rückbildung der Edukte Phoron und Benzylamin-Hydrosalz deutlich beschleunigt. Zum anderen ist Phoron **111** aufgrund der vier terminalen Methylgruppen ein doppeltes Enon-System, welches thermodynamisch in einer stabilisierten Form vorliegt.

Aufgrund dieser Resultate muss davon ausgegangen werden, dass trotz der prinzipiellen Durchführbarkeit einer doppelten intramolekularen Mannich-Cyclisierung die Synthese von Bispidinen mit asymmetrisch substituierten Kohlenstoffatomen im Gerüst nicht in einfacher Form realisierbar ist.

4.3 Konjugierte Addition mit Bispidin-Phosphoramiditen

4.3.1 Voruntersuchungen

Eine neue Klasse von Bispidin-Liganden stellen zwei Verbindungen mit Phosphoramidit-Einheiten dar, die kürzlich in der Arbeitsgruppe Waldmann entwickelt wurden.^{[71][72]} Im Rahmen dieser Arbeit sollte deren Leistungsfähigkeit in Verbindung mit cyclischen Enonen getestet werden. Zwei sehr verschiedene Kandidaten, das C₂-symmetrische Bispidin **114** und das Oxa-Bispidin **115** mit zwei bzw. einer Phosphoramidit-Einheit, wurden hergestellt^[71] und als Liganden in der kupferkatalysierten, asymmetrischen 1,4-Addition von Dialkylzinkreagenzien an Enone eingesetzt (Schema 31). Zusätzlich wurde ein verwandtes Ligandensystem **116**, das auf dem 3,7-Diazabicyclo[3.3.0]octan-Grundgerüst basiert,^[71] zu Vergleichszwecken herangezogen.



Schema 31: Michael-Addition an cyclische Enone katalysiert durch Phosphoramidite

Zunächst sollten anhand einer Testreaktion die Reaktionsbedingungen für diese Ligandenklasse optimiert werden. Dazu wurde Cyclohexen-2-on **117** und das C₂-symmetrische Phosphoramidit **114** in Verbindung mit Diethylzink gewählt. Die Reaktion wurde immer in analoger Weise unter leicht variierten Bedingungen durchgeführt, wobei als Grundlage die in Schema 31 gezeigten Parameter gelten (Tabelle 3).

Eintrag	Variation	isol. Ausbeute [%]	ee (GC) [%]
1	Temp. -30°C	96	56
2	Temp. -15°C	89	57
3	Temp. -50°C	57	53
4	2 Äq. Ligand, ohne CH_2Cl_2	46	54
5	in Gegenwart von Molsieb	74	54
6	mit $\text{Cu}(\text{OTf})_2 \cdot (\text{C}_6\text{H}_6)$	57	30

Tabelle 3: Voruntersuchungen zur Optimierung der Reaktionsbedingungen mit Ligand **114** anhand der Reaktion von Diethylzink und Cyclohexen-2-on **117**

In allen untersuchten Fällen mit Ligand **114** wurde das (*R*)-Enantiomer als dominierend vorgefunden. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit den von Feringa^[27] beobachteten Resultaten, wo ebenfalls bei Verwendung des (*S*)-Binaphthyl-Systems die (*S*)-Konfiguration im Reaktionsprodukt vorgefunden wird.

Insgesamt konnten durch die Variation verschiedener Parameter nur kleine Effekte erzielt werden. Im Vergleich zu den Standard-Reaktionsbedingungen (56% ee, Eintrag 1) sinkt bei Erhöhung wie auch bei Erniedrigung der Reaktionstemperatur die Ausbeute, während der ee-Wert fast unverändert bleibt (Einträge 2 und 3). Verwendet man anstatt eines Äquivalentes die doppelte Menge an Ligand (Eintrag 4), so bleibt der ee-Wert ebenfalls annähernd konstant. Durch das gleichzeitige Weglassen des Cosolvens Methylenchlorid fällt die Ausbeute niedriger aus. Offensichtlich spielen kooperativen Effekte ausgelöst durch einen größeren Ligandenüberschuss keine Rolle, was auch für das Oxa-Bispidin-Phosphoramidit **115** bestätigt werden konnte. Der Zusatz von Molsieb zur Gewährleistung absolut wasserfreier Bedingungen bewirkte keine Verbesserung des ee-Wertes (Eintrag 5). Die Ersetzung des Kupfer(II)salzes durch das entsprechende Kupfer(I)salz in der Form des Benzol-Komplexes $[\text{Cu}(\text{OTf})_2 \cdot (\text{C}_6\text{H}_6)]$ (Eintrag 6) führt hingegen zu einer deutlich niedrigeren Enantioselektivität. Die Tatsache, dass die eigentlich katalytisch aktive Kupfer(I)-Spezies am besten *in situ* durch Reduktion von Kupfer(II)trifluormethansulfonat mit dem Dialkylzinkreagenz hergestellt wird, ist bereits mehrfach beschrieben worden.^{[73][74]}

Als Standardbedingungen für die hier im Weiteren durchgeführten Experimente wurde eine Reaktionstemperatur von -30°C in einem Lösungsmittelgemisch aus Toluol und Methylenchlorid (6:1) mit dem Kupfersalz $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ gewählt.

4.3.2 Vergleichende Bewertung der Liganden **114**, **115** und **116**

Ein direkter Vergleich sollte nun mit den drei in Schema 31 dargestellten Phosphoramidit-Liganden **114**, **115** und **116** angestellt werden. Dazu wurde jeder den Standard-Testbedingungen mit Cyclohexen-2-on **117** unterzogen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 gezeigt.

Eintrag	Ligand	isol. Ausbeute [%]	ee (GC) [%]
1	114	96	56
2	116	88	45
3	115	92 (86)	43 (79)

Tabelle 4: Ergebnisse des Ligandenvergleichs zwischen **114**, **116** und **115**

Der Ligand **116** schneidet im direkten Vergleich mit Ligand **114** schlechter ab. Dieses Verhalten kann man mit der Veränderung der Größe der Cavität „unter“ dem Heterobicyclus beim Übergang eines Diazabicyclo[3.3.1]nonan- (**114**) zu einem Diazabicyclo[3.3.0]octan-System (**116**) erklären. Offenbar zeigt sich Kupfer besser geeignet für das Bispidin-Gerüst, wohingegen sich das [3.3.0]-Gerüst gut in der Rhodium-katalysierten Hydrierung von α,β -ungesättigten Estern bewährt hat.^[72]

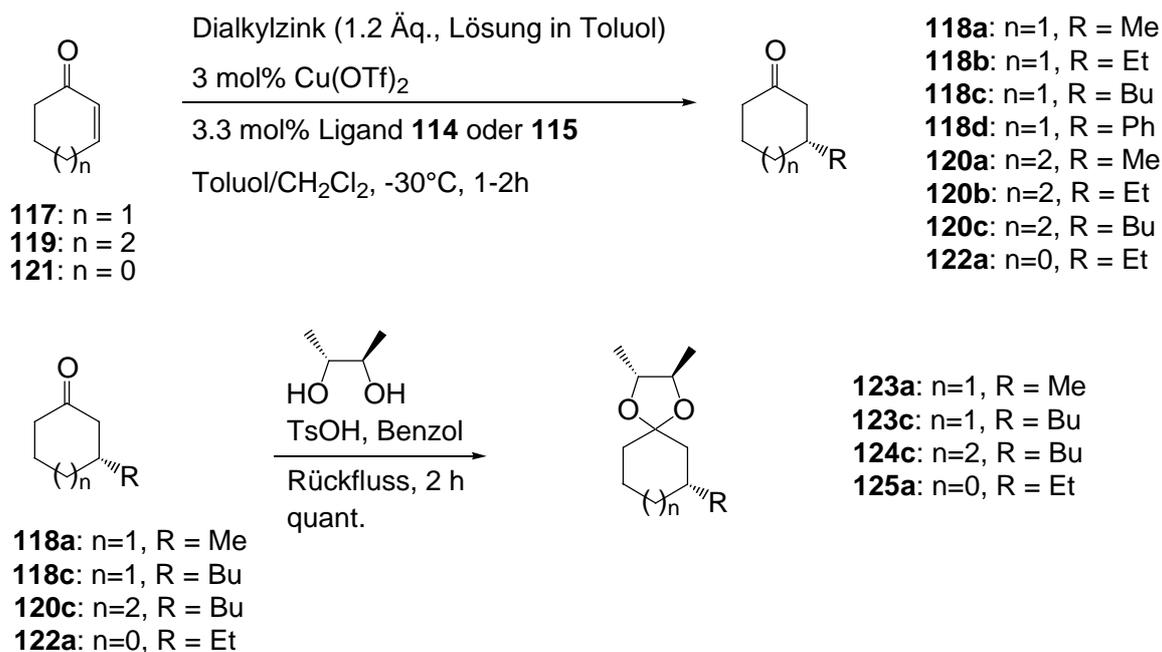
Das Oxa-Bispidin-Phosphoramidit **115** führte in ersten Experimenten zu einer recht hohen Enantioselektivität von 79% ee. Dieses Ergebnis ließ sich später jedoch nicht mehr reproduzieren, so dass der ee-Wert in diesem Fall auf 43% ee korrigiert werden musste.

Eine eingehende Untersuchung des Oxa-Bispidin-Liganden wurde dann angestellt um die Hintergründe für dieses Phänomen zu klären. Die zwei verwendeten Chargen unterschieden sich in mehreren Punkten. Zunächst wurde der ursprünglich verwendete Ligand (**115-I**) nach einem etwas modifizierten Verfahren gereinigt. Die Chromatographie erfolgte an Florisil[®] (Fa. Fluka) mit Methylenchlorid, das 10% Triethylamin enthielt.^[71] Später wurde dann zu

diesem Zweck eine Mischung aus Cyclohexan und Methylenchlorid (2:1) mit 2% Triethylamin verwendet. Dieses optimierte Verfahren erbrachte den Liganden (**115-II**) in deutlich höherer Reinheit, was sich sowohl im Schmelzpunkt und Drehwert, wie auch im Aussehen des Produktes widerspiegelte (siehe Experimenteller Teil). Ligand **115-II** wurde als weißes Pulver erhalten, während der ursprüngliche Ligand **115-I** als bräunliches Pulver anfiel. Diese Tatsache kann als Indikator dafür gewertet werden, dass eine Verunreinigung, welche in geringer Menge neben Ligand **115-I** vorhanden war, als hochenantioselektiver Katalysator fungierte. Es gelang jedoch nicht, diese Verbindung im NMR oder durch die sehr eingeschränkten Chromatographie-Möglichkeiten (ausschließlich an Florisil[®]) zu identifizieren. Es wurde an diesem Punkt die Möglichkeit in Betracht gezogen, dass es sich eventuell um ein Alterungsphänomen (z. B. langsame Oxidation des Liganden zur Phosphor(V)-Verbindung) oder um Verunreinigungen eines anderen Reagenzes handeln könnte. Aber auch die Verwendung einer ganz frisch hergestellten Liganden-Charge (41% ee), von getrocknetem Cu(OTf)₂ (43% ee), eines Liganden, welcher zwei Wochen an Luft gelagert wurde und teilweise oxidiert war (41% ee), sowie der Zusatz von einem Äquivalent Wasser (41% ee) erbrachten keinerlei Verbesserung. Deshalb muss davon ausgegangen werden, dass der niedrigere ee-Wert von 43% den für das Oxa-Bispidin-Phosphoramidit richtigen Wert darstellt. Dieser steht zudem in sehr guter Übereinstimmung mit allen im Rahmen weiterer Studien erhaltenen Enantioselektivitäten von anderen löslichen und festphasengebundenen Liganden (siehe Kapitel 4.4).

4.3.3 1,4-Addition von Dialkylzink-Reagenzien an verschiedenen Enone

Aufbauend auf die bisherigen Ergebnisse wurde im Weiteren die Anzahl der Substrate sowie der Dialkylzinkreagenzien deutlich vergrößert, die entsprechend dem Standardverfahren mit den Liganden **114** und **115** umgesetzt werden sollten. Die Auswahl an Verbindungen umfasst Cyclohexen-2-on **117**, Cyclohepten-2-on **119** und Cyclopenten-2-on **121** sowie Dimethyl-, Diethyl-, Dibutyl- und Diphenylzinkreagenzien (Schema 32). Fast alle Enantioselektivitäten konnten durch Gaschromatographie an einer chiralen stationären Phase bestimmt werden. Dazu war es notwendig einige Produkte in die entsprechenden Acetale mit D-(–)-2,3-Butandiol zu überführen. Diese Verbindungen, die Methode zur Bestimmung des ee-Wertes sowie die erhaltenen Ergebnisse sind ausführlich in Tabelle 5 dargestellt.



Schema 32: Addition von verschiedenen Dialkylzinkreagenzien an cyclische Enone

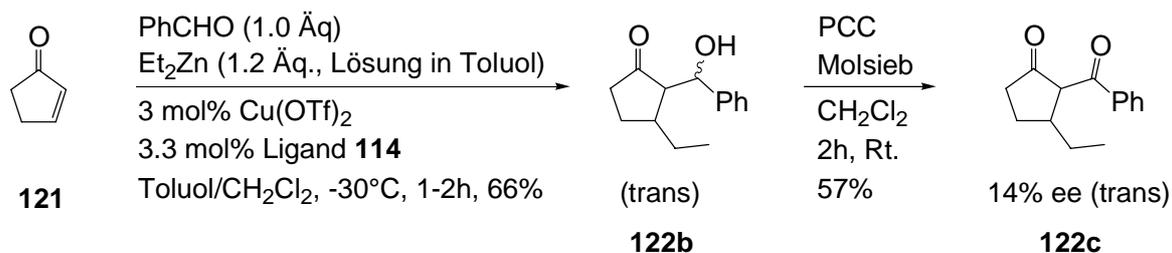
Nr.	Ringgröße	Dialkylzink	Produkt	ee [%] (Ausbeute [%])		Bestimmung des ee-Wertes
				Ligand 114	Ligand 115	
1	6 (n=1)	Me ₂ Zn	118a	81 (91)	47 (67)	GC (Acetal 123a)
2	6 (n=1)	Et ₂ Zn	118b	56 (96)	43 (92)	GC
3	6 (n=1)	Bu ₂ Zn	118c	--	36 (89)	GC (Acetal 123c)
4	6 (n=1)	Ph ₂ Zn	118d	9 (74)	35 (60)	HPLC
5	7 (n=2)	Me ₂ Zn	120a	82 (88)	--	GC
6	7 (n=2)	Et ₂ Zn	120b	52 (89)	42 (92)	GC
7	7 (n=2)	Bu ₂ Zn	120c	--	25 (96)	GC (Acetal 124c)
8	5 (n=0)	Et ₂ Zn	122a	4 (64)	6 (45)	¹³ C-NMR (Acetal 125a)

Tabelle 5: Addition von verschiedenen Dialkylzinkreagenzien an cyclische Enone

Die Resultate aus den nach obiger Standardvorschrift durchgeführten Versuchen sind sehr vielschichtig. Die Reaktionen mit Dimethylzink liefern durchgängig die höchsten Enantioselektivitäten. Insbesondere der C₂-symmetrische Ligand **114** ist dazu geeignet, mit einer Selektivität von 81 bzw. 82% ee die Additionen von Dimethylzink an Cyclohexen-2-on **117** bzw. Cyclohepten-2-on **119** zu steuern (Einträge 1 und 5, **118a** und **120a**). Im Gegensatz dazu war der Oxa-Bispidin-Ligand **115** bei -30°C nicht dazu in der Lage, die Übertragung der Methylgruppe auf das Enon-System **119** zu ermöglichen. Vielmehr bildete die Kombination aus Metall-Ligand-Komplex mit dem Dimethylzink-Reagenz einen schwerlöslichen Niederschlag bei tiefen Temperaturen. Daher wurde diese Reaktion bei 0°C durchgeführt, was zu einem ee-Wert von 47% führt (Eintrag 1, **118a**). Eine Vergleichbarkeit der Selektivitäten sollte aber dennoch gegeben sein, da sich der Temperatureffekt nur schwach bemerkbar macht (vgl. Tabelle 3, Einträge 1 und 2). Die Addition von Diethylzink wurde für das Cyclohexen-2-on **117** schon oben beschrieben (56 bzw. 43% ee, Eintrag 2, **118b**). Für Cyclohepten-2-on **119** spiegelt sich ein recht ähnliches Verhalten wieder. Der Ligand **114** erbringt einen etwas höheren ee-Wert mit 52% im Vergleich zu Ligand **115** mit 42% ee (Eintrag 6, **120b**).

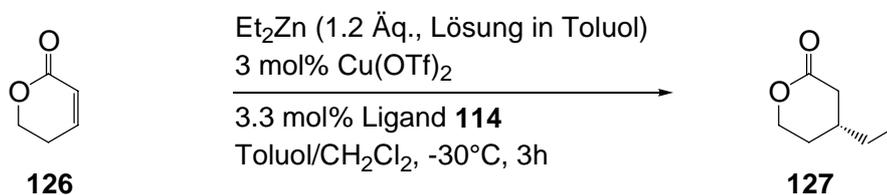
Verwendet man andere Dialkylzink-Reagenzien zusammen mit dem Sechs- und Siebenring-Enon **117** bzw. **119**, so fallen die Resultate deutlich schlechter aus. Eine Butylgruppe lässt sich nur mit Enantioselektivitäten von 36 bzw. 25% ee mit dem Oxa-Bispidin-Liganden **115** übertragen (Einträge 3 und 7, **118c** und **120c**). Auch Diphenylzink zeigt ähnlich niedrige ee-Werte von 36% bzw. nur 9% (Eintrag 4, **120d**).

Die Addition von Diethylzink an Cyclopenten-2-on **121** birgt zusätzliche Schwierigkeiten. Zum einen ist das Produkt **122a** äußerst leichtflüchtig und entsprechend schwer quantitativ zu erhalten. Zudem zeigt das in der konjugierten Addition auftretende Zink-Enolat in diesem Fall die starke Tendenz zur Oligomerisierung unter Bildung von Aldolprodukten. Dieses kann andererseits dazu ausgenutzt werden, das Enolat mit einem weiteren Elektrophil, wie beispielsweise einem Aldehyd, abzufangen und so eine Tandem-Michael-Aldol-Reaktion zu bewerkstelligen (Schema 33). Jedoch verlief diese mit Benzaldehyd (14% ee, Produkt **122c**, nach PCC-Oxidation ein Diastereomer) ebenso wie die einfache Addition (4 und 6% ee, Eintrag 8, **122a**) nur mit unbefriedigenden Selektivitäten. Der Zusatz von Lewis-Säuren zum Abfangen des Enolats, z. B. als Silylenolether, wird durch die Säurelabilität der Phosphoramidite ausgeschlossen.



Schema 33: Tandem Michael-Addition/Aldol-Reaktion mit Cyclopenten-2-on

Als Erweiterung wurde anhand eines Beispiels die 1,4-Addition an ein ungesättigtes Lacton getestet. Dazu wurde Diethylzink, der C₂-symmetrische Ligand **114** und 5,6-Dihydro-2H-pyran-2-on **126** ausgewählt (Schema 34).



Variante A: Lacton zutropfen: 48% ee, 25%

Variante B: Et₂Zn zutropfen: 53% ee, 23%

Schema 34: Addition von Diethylzink an das ungesättigte Lacton **126**

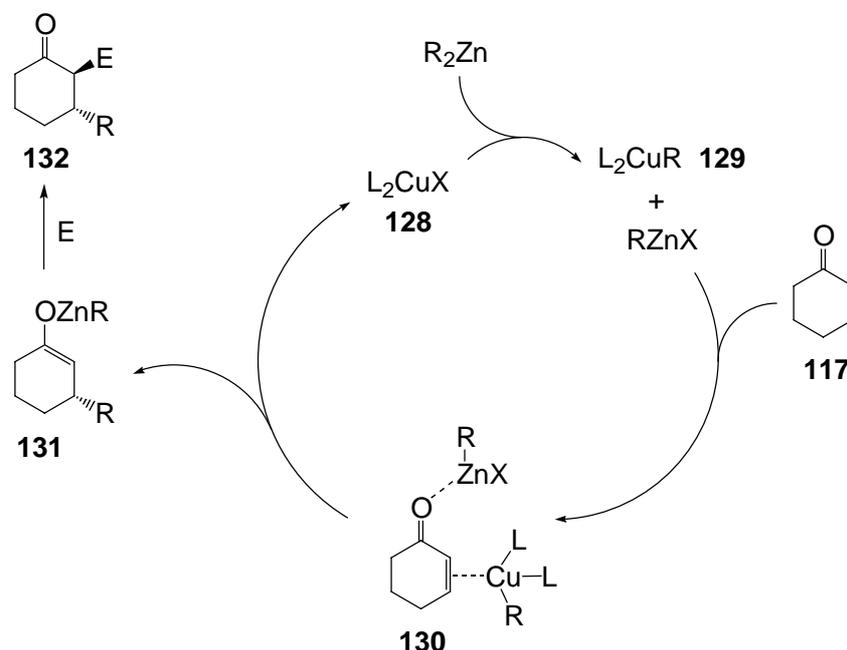
Auch in diesem Fall konnten nur relativ geringe Produktausbeuten erhalten werden. Zur Steigerung derselben wurde jeweils ein Reagenz langsam bei tiefer Temperatur zutropft. Bei Variante A konnte so eine Ausbeute von 25% mit 48% ee erzielt werden, während das Zutropfen von Diethylzink 23% Ausbeute und 53% ee liefert.

Diese Enantioselektivitäten sind im Einklang mit den für 6-Ring-Enone in Tabelle 5 dargestellten Ergebnissen. Die niedrigere Ausbeute ist hier wiederum auf die starke Tendenz zur Oligomerisierung zurückzuführen, die von dem intermediären Esterenolat ausgeht.

4.3.4 Mechanismus der Kupfer-katalysierten konjugierten Addition

Der Angriff des Alkylzink-Reagenzes erfolgt in allen Fällen von der *Re*-Seite auf des Enon-System, soweit die absoluten Konfigurationen der Produkte literaturbekannt sind. Obwohl vermutlich ein für alle Substrat/Reagenz-Kombinationen gültiger Übergangszustand für die Übertragungsreaktion existiert, kann ein solcher hier aufgrund mangelnder Daten nicht

angegeben werden. Der Katalysezyklus für die Kupfer-katalysierte Michael-Addition^[28] soll aber im Folgenden aufgezeigt werden (Schema 35).



Schema 35: Katalysezyklus für die Michael-Addition

Ausgehend von einer Kupfer(I)-Phosphoramidit-Spezies **128** führt die Reaktion mit dem Dialkylzink-Reagenz zur Bildung der Alkylkupfer-Spezies **129**. Das dabei entstehende Alkylzink-Salz $RZnX$ dient im nächsten Schritt zur Aktivierung des Enon-Systems **117** unter gleichzeitiger Ausbildung eines π -Komplexes **130** mit dem Kupfer-Reagenz. Eine konformationell fixierte Form des Enons ist die Voraussetzung für die stereoselektive Übertragung des Alkylrestes auf das Enon. Dies führt zu dem Zinkenolat **131**, welches nach Protonierung ($E = H$) das Endprodukt **132** liefert. Parallel dazu wird durch Rückbildung des Kupfersalzes **127** der Katalysezyklus geschlossen.

Im Falle der hier verwendeten Liganden **114** und **115** reicht ein Äquivalent des Phosphoramidit-Liganden bzgl. Kupfermetall für die Katalyse aus (vgl. Tabelle 3, Eintrag 4). Dies deutet darauf hin, dass die (heteroanalogen) Bispidin-Phosphoramidite **114** und **115** als zweizählige Chelat-Liganden fungieren.

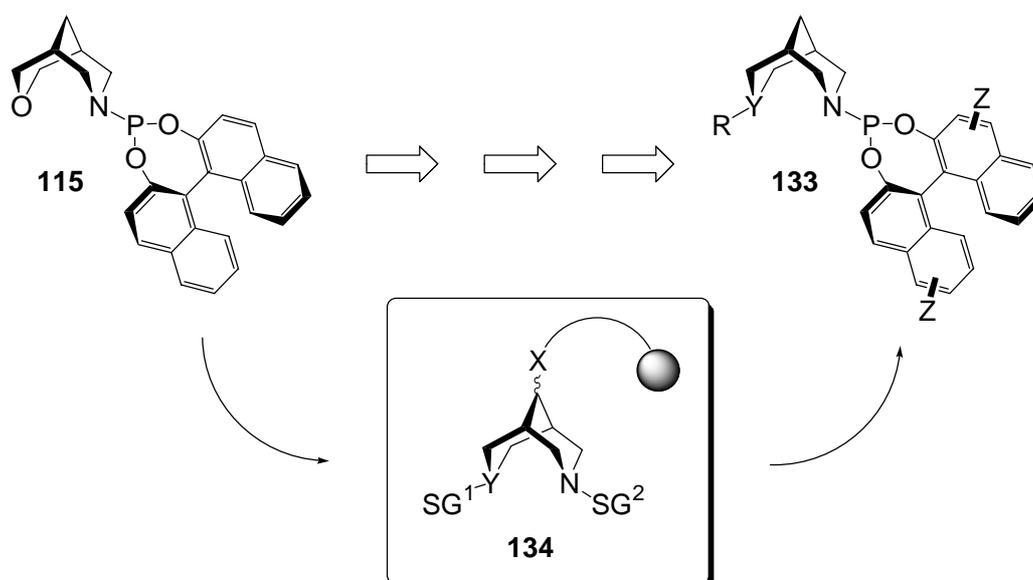
Die im Rahmen dieser Studie erhaltenen Ergebnisse sprechen für die Leistungsfähigkeit von Bispidin-Phosphoramidit-Liganden, die in einzelnen Fällen hochenantioselektiv Michael-Reaktionen zu steuern vermögen.

Ein kombinatorischer Ansatz zur Auffindung neuer, verwandter Liganden mit verbesserten Eigenschaften ist im nächsten Kapitel dargestellt.

4.4 Kombinatorische Entwicklung chiraler Phosphoramidit-Liganden

4.4.1 Vorüberlegungen

Angesichts der im vorigen Kapitel dargestellten Befunde erscheint die Entwicklung von neuen Bispidin-Phosphoramidit-Liganden mit verbesserten Eigenschaften vielversprechend. Dieses Vorhaben soll durch eine Festphasenstrategie ermöglicht werden, bei der der Ligand, gebunden an einen polymeren Träger, direkt als Katalysator in enantioselektiven konjugierten Additionen Einsatz findet. Werden am polymeren Träger vielversprechende Kandidaten (ausgehend von dem Vorläufer **134**) identifiziert, so sollen diese in Lösung nochmals synthetisiert (**133**) und auf ihre Leistungsfähigkeit hin geprüft werden (Schema 36).



Schema 36: Festphasen-Optimierungsstrategie für Bispidin-Phosphoramidite **133**

Ein solches Vorgehen kann die Vorteile der kombinatorischen Festphasensynthese zur Gewährleistung eines effizienten Optimierungsprozesses nutzen.

Zunächst muss jedoch die Übertragbarkeit der Leistungsfähigkeit eines Liganden im Vergleich zu seinem festphasengebundenen Analogon geprüft werden. Nur wenn zumindest eine Korrelation zwischen dem „homogenen“ und dem „heterogenen“ Fall existiert, ist ein Erfolg der Strategie möglich.

Verschiedene Befunde sind hierzu in der Literatur beschrieben. In Abhängigkeit von der zu betrachtenden Transformation erlauben beispielsweise Salicylaldehyd-Liganden nur in

bestimmten Fällen die Übertragung des Verhaltens eines löslichen Liganden auf sein polymer gebundenes Analogon. So gelingt die Optimierungsstrategie mit einem metallfreien Ligandensystem **46**^[36] (Schema 10, Kap. 2.3) ebenso wie mit dem von Hoveyda *et al.* entwickelten Liagandentyp **56/58**^[41] (Abb. 6, Kap. 2.3) nur aufgrund einer gewissen Korrelierbarkeit der Eigenschaften der verschiedenen Spezies. Für festphasengebundene SALEN-Liganden gilt dieser Zusammenhang jedoch nicht.^[75] Die Heterogenisierung eines Bis-Oxazolin-Liganden führt zu sehr ähnlichen Ergebnissen in Vergleich zum homogenen Fall in der Mukaiyama-Aldol-Reaktion,^[76] während bei der Verwendung polymer gebundener Sulfonamide in Verbindung mit Diethylzink nur eine mangelhafte Korrelierbarkeit vorgefunden wird.^[77]

Eine von Schmalz *et al.*^[78] hergestellte Ligandenbibliothek mit strukturell diversen bidentaten P/N, P/P und P/S-Liganden zeigt in der polymer gebundenen Form in der asymmetrischen, Rhodium-katalysierten Hydroborierung keine mit den entsprechenden löslichen Analoga vergleichbaren Enantioselektivitäten. In diesem Fall war der Festphasen-Ligand in Verbindung mit dem Katalysatormetall zwar aktiv, jedoch überhaupt nicht mehr enantioselektiv.

Diese Beispiele verdeutlichen, dass verschiedene Effekte, die von der Anbindung eines Liganden an einen polymeren Träger herrühren, in Betracht gezogen und entsprechend angeglichen werden müssen (Abb.10).

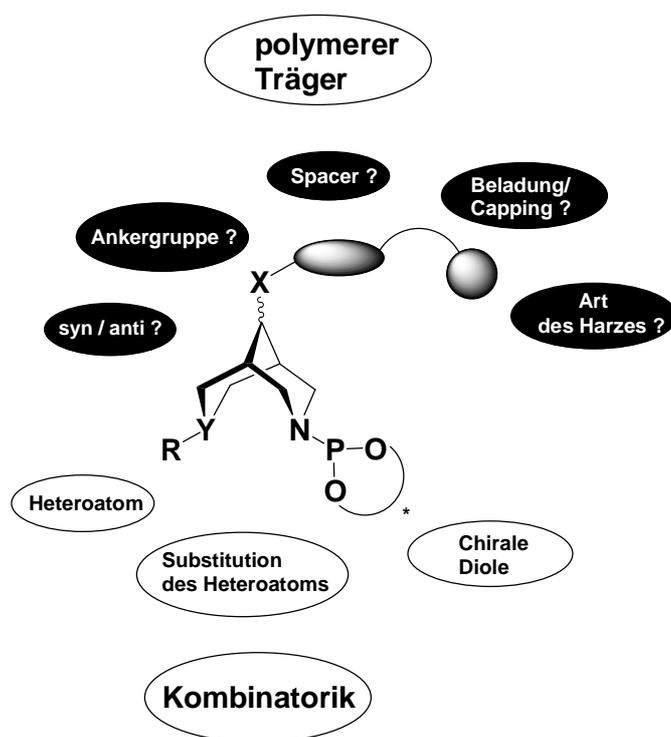


Abbildung 10: Aspekte der Festphasensynthesestrategie

Der polymere Träger ist nicht als ein inaktives, unbedeutendes Element sondern vielmehr als Teil des Lösungsmittels für die durchzuführenden Reaktionen zu sehen. Es erscheint daher sinnvoll eine Polystyrolmatrix als Träger zu wählen, welche weitgehend den Eigenschaften des Lösungsmittels Toluol entspricht und daher geeignet für die Kupfer-katalysierte konjugierte Addition (siehe voriges Kapitel) sein sollte.

Die verschiedenen in Abb. 10 aufgezeigten Aspekte werden im Folgenden angesprochen werden. Dabei wird die Möglichkeit zur Abspaltung der Liganden vom polymeren Träger nicht berücksichtigt werden, da die zu untersuchenden Phosphoramidite zu labil für chemische Umsetzungen mit Abspaltungsreagenzien sind.

Als Modellsystem soll hier zunächst das Oxa-Bispidin-Phosphoramidit **115** herangezogen werden. Das Verhalten dieses Liganden im „homogenen“ Fall in der asymmetrischen konjugierten Addition von Dialkylzink-Reagenzien an Enone ist bekannt und sollte im Idealfall nach der Festphasenanbindung unverändert bleiben.

Sobald ein geeignetes Anbindungssystem für Bispidin-Liganden gefunden wurde, können verschiedene heteroanaloge Bispidine (Y=O, S, C, **133/134**, Schema 36) in Kombination mit substituierten Phosphoramiditen auf Binaphthyl-Basis getestet werden. Ein Hauptaugenmerk soll aber auf den eigentlichen Bispidinen (Y=N, **133/134**, Schema 36) liegen, welche mit verschiedensten Resten vielfach modifizierbar sind. So sollte aus der breiten Palette an theoretisch denkbaren Kombinationen die vielversprechendsten in einem parallelen Format hergestellt und zur Auffindung interessanter löslicher Liganden herangezogen werden.

4.4.2 Auffindung eines geeigneten Anbindungssystems

Zunächst sollte aufbauend auf die schon bekannten Synthesestrategien (Kapitel 4.1) ein Modellsystem auf Basis des Oxa-Bispidins **115** hergestellt werden, welches an einen polymeren Träger angebunden werden kann. Es ist dabei zu berücksichtigen, dass zwei Modifizierungen am Bispidingerüst notwendig werden.

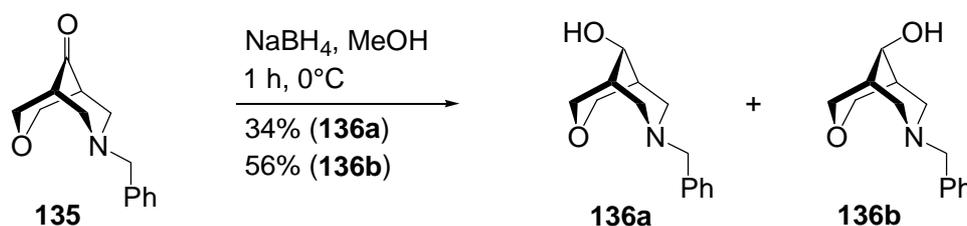
Zum einen müssen mit der Festphasensynthese kompatible Schutzgruppen verwendet werden. Die Boc- und die Fmoc-Schutzgruppe, etabliert auch an fester Phase aus der Peptidchemie, sollten sich hier als geeignet erweisen. Sie erfüllen zudem das Kriterium der Orthogonalität, was für die Verwendung in zweifach zu blockierenden Bispidinen notwendig ist.

Zum anderen muss eine Ankergruppe zur Anbringung des Spacer-Moleküls geschaffen werden. Diese sollte ausschließlich Funktionalitäten enthalten, die nicht mit der katalytischen 1,4-Addition interferieren (Ester, Ether, Doppelbindungen). Hier scheint es sinnvoll, die

Keto-Funktionalität des Bispidinons aus der Mannich-Reaktion heranzuziehen (vgl. Schema 17 oder 18).

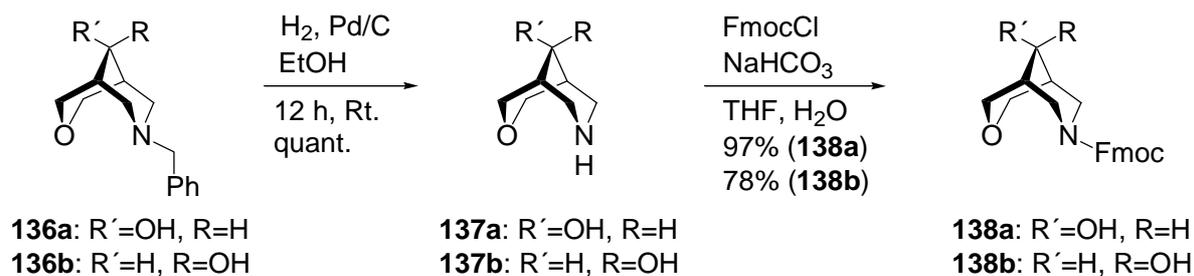
4.4.2.1 Anbindung als Ether/Ester

Die Reduktion der Keto-Gruppe in Bispidinon **135** gelang mit Natriumborhydrid in Methanol. Die beiden entstandenen diastereomeren sekundären Alkohole **136a** und **136b** konnten durch Chromatographie an basischem Aluminiumoxid problemlos getrennt werden (Schema 37).



Schema 37: Reduktion des Oxa-Bispidinons **135**

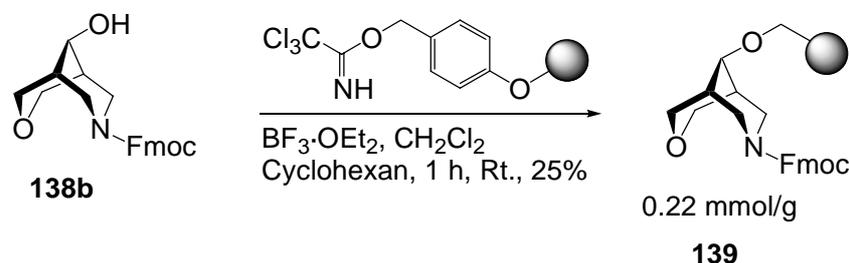
Die beiden Bispidinole **136a** und **136b** wurden separat weiter umgesetzt. Die Benzyl-Gruppe konnte in beiden Fällen durch katalytische Hydrierung entfernt werden. Die anschließende Behandlung mit FmocCl erlaubte die selektive Überführung in die entsprechenden Bispidinole **138a** und **138b** (Schema 38).



Schema 38: Umwandlung der Benzyl- in eine FMOC-Schutzgruppe

Bei den beiden Verbindungen **138a** und **138b** handelt es sich bereits um erste, an die feste Phase kuppelbare, geschützte Liganden-Systeme. Durch Etherbildung mit dem sekundären Alkohol in **138** sollte eine Anbindung möglich sein. Vorversuche mit vergleichbaren Oxa-Bispidinolen zeigten, dass eine Etherbildung unter klassischen Williamson-Bedingungen nur geringe Ausbeuten lieferte. Auch eine Mitsunobu-Reaktion, welche unter Inversion des beteiligten Alkohols verlaufen müsste, erscheint angesichts der sterischen Verhältnisse im

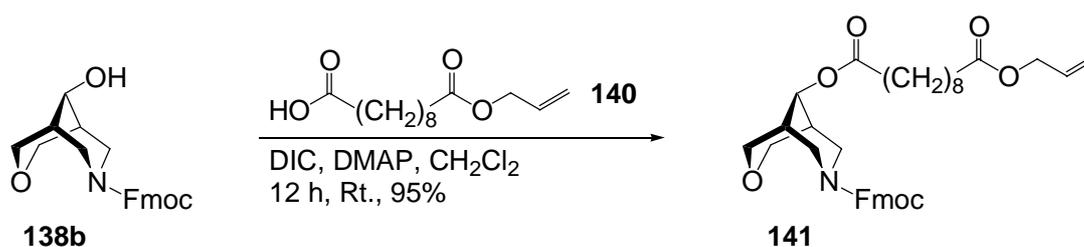
Bispidin wenig erfolgversprechend. Daher wurde hier die im schwach Sauren verlaufende Kupplungsmethode mit einem Trichloracetimidat-Wang-Harz gewählt (Schema 39).



Schema 39: Anbindung des Oxa-Bispidinols **138b** an ein Trichloracetimidat-Harz

Die Beladung wurde anhand der UV-Absorption des Fulven-Piperidin-Addukts nach Abspaltung der Fmoc-Gruppe bestimmt. Die Anbindung an den polymeren Träger verlief allerdings nur in ungenügenden Ausbeuten. Auch in mehreren analogen Versuchen, bei denen eine kurze Spacer-Einheit an das Bispidin angebunden worden war, gelang die Anbindung ebenfalls nur in vergleichsweise geringen Ausbeuten.

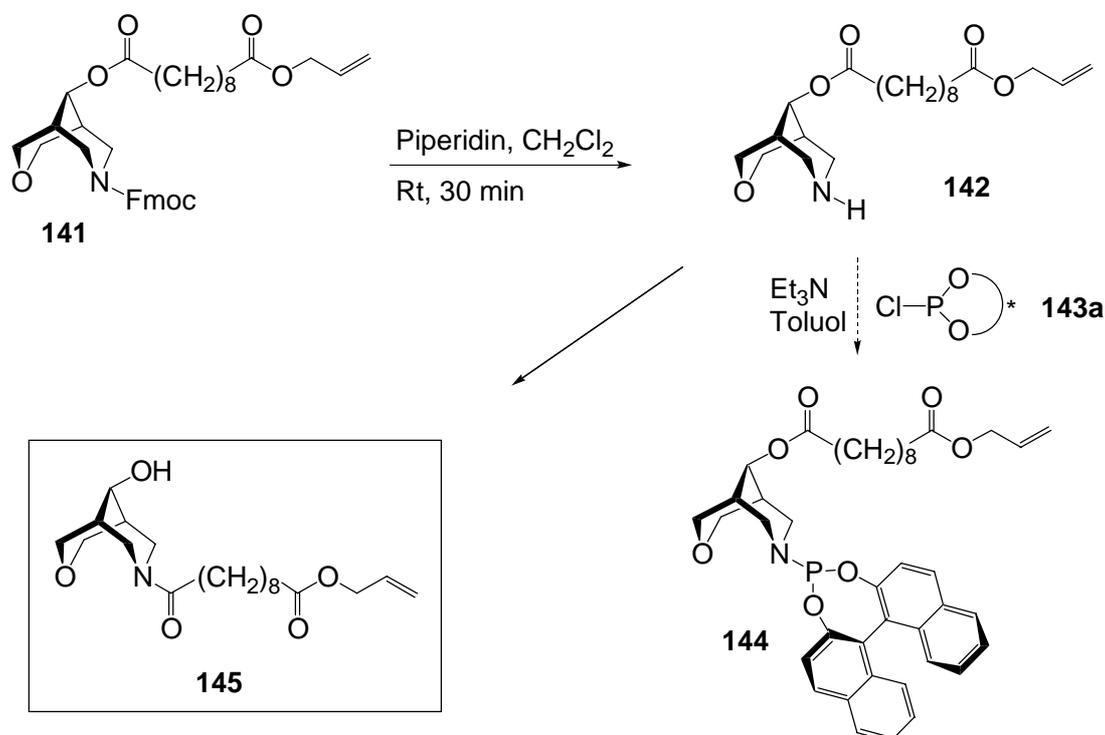
Diese Vorversuche führten zu der Überlegung, dass eine Veresterung des sekundären Alkohols an der 9-Position mittels einer Dicarbonsäure geeigneter sein sollte, das Bispidinsystem an eine Trägermatrix zu binden. Durch den Einsatz der einfach terminal als Allylester blockierten Sebacinsäure **140** konnte die Esterbildung in hoher Ausbeute erzielt werden (Schema 40).



Schema 40: Anbindung des Sebacinsäuremonoallylesters **140**

Die Abspaltung des Allylesters im Diester **141** sollte problemlos mittels palladiumkatalysierter Übertragung auf einen Akzeptor (z. B. Dimethylbarbitursäure) möglich sein, so dass eine kuppelbare freie Carbonsäure entstehen würde. Bevor jedoch die Herstellung von Phosphoramidit-Liganden an fester Phase in Angriff genommen wurde, sollte zunächst der lösliche Oxa-Ligand mit Allyl-geschützter Ankergruppe **141** als direktes Analogon der Spezies an fester Phase geprüft werden. Dazu sollte die Fmoc-Gruppe in **141**

durch Abspaltung mit Piperidin entfernt und das sekundäre Amin **142** anschließend mit dem Chlorphosphit **143a**^[79] zu Produkt **144** umgesetzt werden (Schema 41).



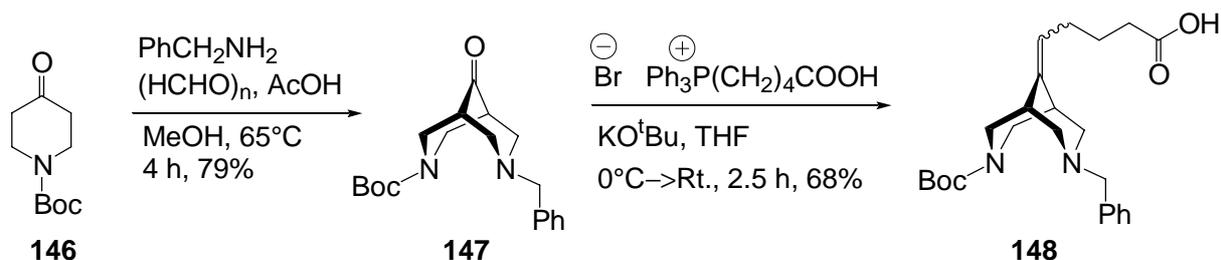
Schema 41: Umlagerung des Bispidins **142** vom Ester zum Amid **145**

Überraschenderweise wurde jedoch eine spontane Isomerisierung des Oxa-Bispidins **142** nach Freisetzung der Aminfunktionalität zum Amid **145** beobachtet. Offenbar liegt in diesem Falle ein optimale Geometrie für einen 6-*exo-trig*-Angriff^[63] des Amins auf die Carbonylgruppe des Esters vor. Das eigentlich zu erwartende Produkt **144** konnte nicht detektiert werden.

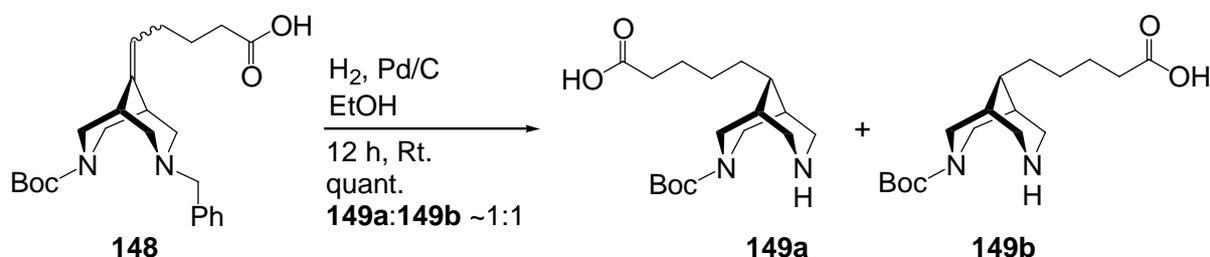
Diese Befunde schließen den Einsatz eines solchen Spacers weitgehend aus. Die Experimente auf dieser Syntheseroute wurden daher abgebrochen.

4.4.2.2 Anbindung als Alken durch Wittig-Reaktion

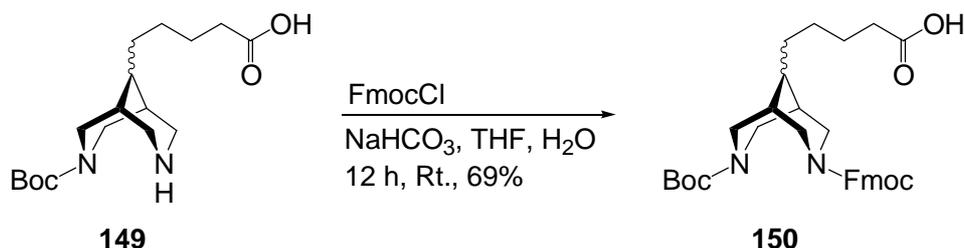
Eine Alternative zu der im vorigen Abschnitt dargestellten Strategie stellt die Wittig-Reaktion zur Bildung einer C-C-Bindung an Stelle des Ketons dar. Obwohl sich in Bispidinen die 9-Keto-Funktionalität als wenig reaktiv zeigte,^[80] gelang die Umsetzung von **147**, seinerseits wiederum durch eine Mannich-Reaktion zwischen N-Boc-Piperidin-4-on **146** und Benzylamin zugänglich, mit einem Alkyl-Wittig-Reagenz mit terminaler Carboxygruppe in relativ hoher Ausbeute (Schema 42).

Schema 42: Wittig-Reaktion mit dem Bispidinon **147**

Auch hier muss die Benzyl-Schutzgruppe ersetzt werden, wofür sich erneut die Fmoc-Schutzgruppe anbietet. Unter den Bedingungen der katalytischen Hydrierung erfolgte bei vollständigem Umsatz des Edukts gleichzeitig die Hydrierung der Doppelbindung (Schema 43).

Schema 43: Katalytische Hydrierung der Verbindung **148**

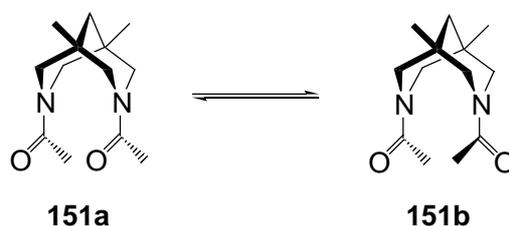
Es bilden sich so zwei diastereomere Verbindungen (**149a**: 9-syn und **149b**: 9-anti, Verhältnis ca. 1:1), die zunächst weiter mit FmocCl umgesetzt wurden (Schema 44).

Schema 44: Fmoc-Schätzung der Verbindung **149**

Auf keiner Stufe konnten die beiden Diastereomeren **149** oder **150** durch Chromatographie getrennt werden. Deshalb wurde Verbindung **150** im Weiteren immer als Gemisch eingesetzt. Eine genauere Analyse der einzelnen Diastereomeren fällt angesichts der Komplexität der NMR-Spektren schwer. Alle Bispidine mit Urethan-Schutzgruppe zeigen eine vollständige Aufspaltung eigentlich magnetisch äquivalenter Wasserstoff- und Kohlenstoff-Kerne (1- und

5-, 2- und 4-, 6- und 8-Position), die durch die scheinbare Spiegelsymmetrie in den Molekülen vorliegen sollten. Offenbar orientieren sich Urethan-Gruppen aber derart, dass sich eine im Rahmen der NMR-Zeitskala asymmetrische Umgebung ausbildet und deshalb eigentlich durch eine Spiegelung ineinander überführbare Wasserstoff- und Kohlenstoff-Kerne verschiedene Verschiebungen zeigen.

Schneider *et al.* beschreiben ein identisches Verhalten von Acetylresten an einem Bispidingerüst **151**, welche sich im parallelen bzw. antiparallelen Sinn anordnen können.^[81] Die Überführung der einen (**151a**) in die andere Form (**151b**) ist durch Veränderung der Polarität des Lösungsmittels sowie durch den Zusatz von Kationen wie LaCl_3 zu erreichen und entspricht einem „chemischen Schaltvorgang“ (Schema 45).

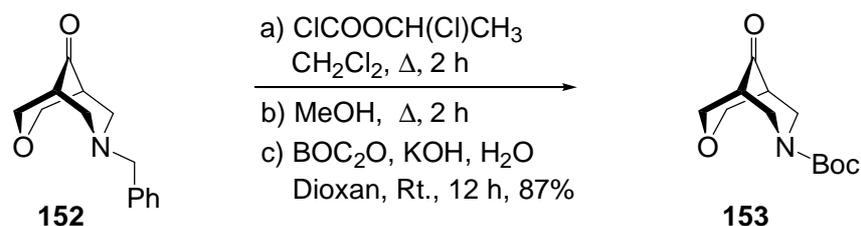


Schema 45: „Schalten“ von Diacetylbispidin **151**^[81]

Vor diesem Hintergrund zeigen Bispidine, die in Form von zwei Diastereomeren vorliegen und zwei verschiedene Urethan-Gruppen besitzen (**150**) eine Vielzahl von Peaks im NMR, was zu überwiegend breiten, sich überlappenden Signalen führt.

4.4.2.3 Studien zur Anbindung anhand eines Oxa-Bispidin-Modellsystems

Bevor Studien an der festen Phase eingeleitet werden, sollte auch hier wieder das Oxa-Bispidin-System als Modellsystem für mit Ankergruppe versehene Bispidin-Phosphoramidite dienen. In diesem Fall wurde anstatt der mit der Wittig-Reaktion inkompatiblen Fmoc-Schutzgruppe die Boc-Gruppe gewählt. Diese konnte unter Beibehaltung der Keto-Funktionalität schon auf einer frühen Stufe eingeführt werden (Schema 46).

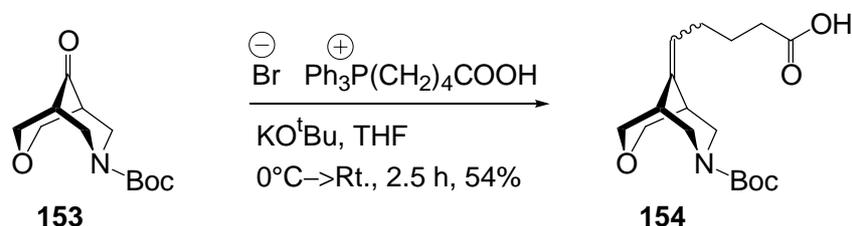


Schema 46: Überführung der Benzyl- in eine Boc-Schutzgruppe

Eine dealkylierende Umsetzung des Bispidinons **152**^[82] mit α -Chlorethylchlorformiat und nachfolgende Verkochung mit Methanol^[83] erbrachte das freie sekundäre Amin als Hydrochlorid-Salz. Dieses lässt sich mit Di-*tert*-butyldicarbonat in die Verbindung **153** überführen.

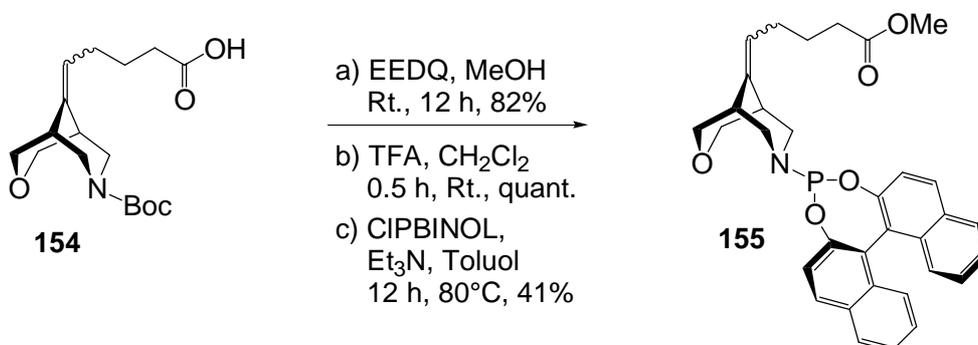
Der Mechanismus der Dealkylierung kann als Angriff des tertiärenamins auf das Chlorformiat begriffen werden, wobei das 1-Chlorethylurethan und Benzylchlorid entstehen. Dieses Urethan fragmentiert in methanolischer Lösung unter Bildung des Reaktionsprodukts. Die dabei entstehende sekundäre Aminogruppe des Bispidinons liegt in der stabilen Hydrochloridform vor und kann so problemlos in das Urethan **153** überführt werden.

Die folgende Wittig-Reaktion mit dem Oxa-Bispidinon **153** verlief problemlos (Schema 47).



Schema 47: Wittig-Reaktion mit dem Oxa-Bispidinon **153**

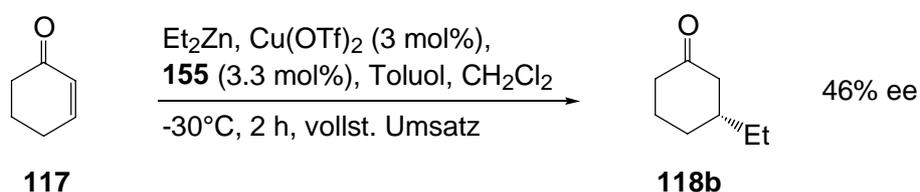
Das Oxa-Bispidinsystem **154** stellt einen weiteren an den polymeren Träger kuppelbaren Ligandenvorläufer dar. Zur Evaluierung der Veränderung an der 9-Position des Bispidins im Vergleich zum unsubstituierten ursprünglichen Liganden **115** sollte zunächst ein diesem System analoges, lösliches Phosphoramidit **155** hergestellt und als Katalysator getestet werden. Der Blockierung der Carboxyfunktion in **154** als Methyl ester sollte die Abspaltung der BOC-Schutzgruppe und die Kupplung zum Phosphoramidit **155** folgen (Schema 48).



Schema 48: Herstellung des Phosphoramidits **155**

Die Herstellung des Phosphoramidit-Liganden **155** verlief unter den für Bispidine etablierten Bedingungen^[72] mit typischer Ausbeute. Zu beachten ist, dass die Verbindung **155** als Diastereomerengemisch vorliegt. Diese Tatsache ist darin begründet, dass es sich bei der Oxa-Bispidin-Säure **154** bereits um ein Gemisch zweier Enantiomere mit einer speziellen Form der axialen Chiralität, vergleichbar der eines Allens, handelt. Stünde die Säurekette der Verbindung **155** nach hinten, so würde es sich bei der in Schema 48 gezeigten Verbindung **155** um das (R_{ax1}, R_{ax2})-Diastereomer handeln.

Dieses Diastereomerengemisch wurde zu Vergleichszwecken in der Standard-Testreaktion, der Addition von Diethylzink an Cyclohexen-2-on (vgl. Kapitel 4.3), getestet (Schema 49).



Schema 49: 1,4-Addition von Diethylzink an Cyclohexen-2-on mit dem Liganden **155**

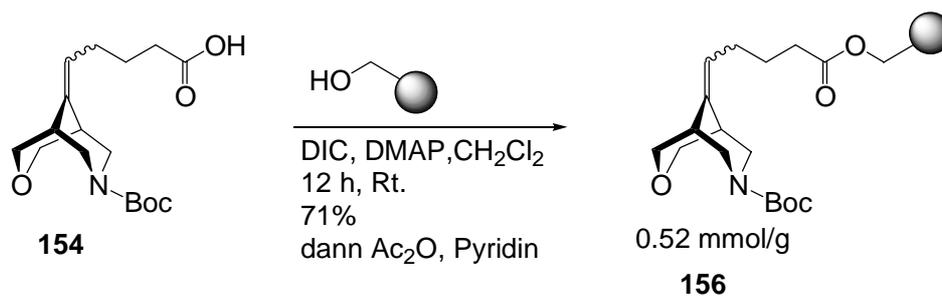
Der Ligand **155** liefert mit 46% ee bei vollständigem Umsatz einen gegenüber dem Stammsystem **115** um 3% höheren ee-Wert. Es ist somit davon auszugehen, dass eine Substitution in 9-Position keinerlei negative Auswirkungen auf die Katalyseaktivität der Bispidin-Phosphoramidite hat.

Es konnte so letztendlich ein Anbindungsmodus gefunden werden, der nicht in die Katalyse eingreift und gleichzeitig eine stabile und inerte Verbindung zum polymeren Träger ermöglicht.

4.4.3 Optimierung der Reaktionsbedingungen

4.4.3.1 Kupplung an den polymeren Träger

Zur Verifizierung der Leistungsfähigkeit von Phosphoramiditen am polymeren Träger sollten als erstes Reaktionen mit der festphasengebundenen Form des Oxa-Bispidin-Liganden **115** durchgeführt werden. Dazu wurde die Verbindung **154** unter Steglich-Bedingungen an Hydroxymethylpolystyrol geknüpft (Schema 50).



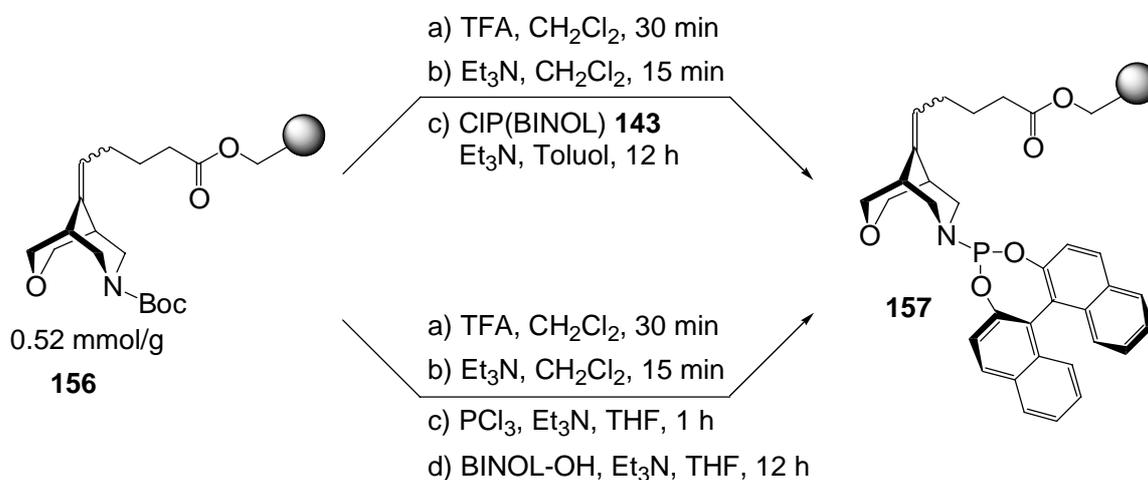
Schema 50: Festphasenanbindung von **154** an Hydroxymethylpolystyrol

Die Ausbeute der Festphasenanbindung wurde aus der Gewichtszunahme des Harzes errechnet. Die erhaltenen Beladungen waren hier im Vergleich zur Trichloracetimidat-Methode deutlich höher. Der Wert von 0.52 mmol/g entspricht einer Ausbeute von 71% und steht im Einklang mit Werten für die Festphasenanbindung von **150** (siehe Kapitel 4.4.3). Eine Capping-Stufe mit Ac_2O /Pyridin wurde angeschlossen, um störende, nicht abreagierte Hydroxygruppen am Harz zu blockieren.

Weitere Harze wurden durch Verringerung bzw. Erhöhung der Menge an Oxa-Bispidin-Säure **154** hergestellt, um den Effekt der Höhe der Beladung auf die Katalyse zu studieren. So konnten relative Beladungen (% der Ankergruppen am Harz, die Produkt tragen) von 27% (0.40 mmol/g), 71% (0.52 mmol/g) und 76% (1.11 mmol/g) mit Harzen einer maximalen Beladungskapazität von 0.87 bzw. 1.46 mmol/g erhalten werden.

4.4.3.2 Herstellung der Phosphoramidite an fester Phase

Der zentrale Syntheseschritt, die Kupplung zum Phosphoramidit, konnte auf zwei Wegen erreicht werden (Schema 51).



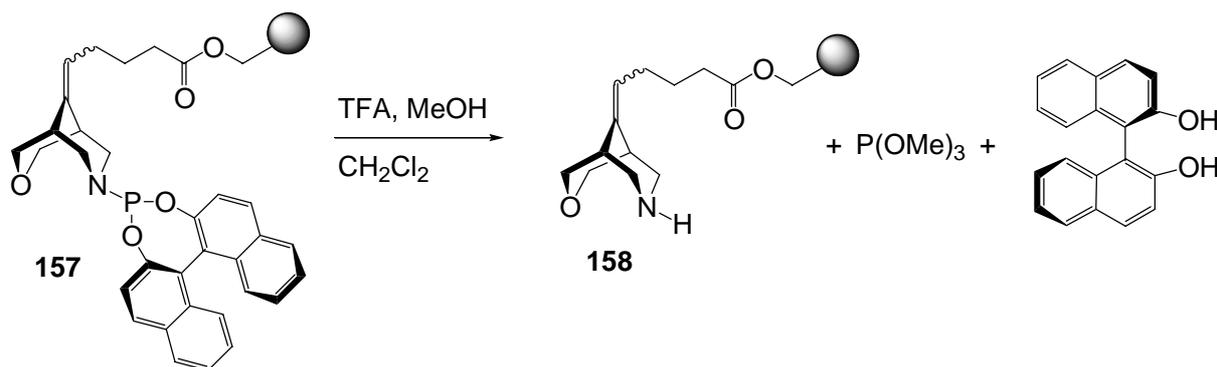
Schema 51: Herstellung des Oxa-Bispidin-Phosphoramidits **157** an der festen Phase

In Analogie zum Verfahren in Lösung erfolgte die Reaktion nach Abspaltung der Boc-Schutzgruppe und Freisetzung der sekundären Amin-Base mit Triethylamin durch Umsetzung mit dem Chlorphosphit-Reagenz **143a** in einer Stufe. Diese Methodik mit einem großen Überschuß an Chlorphosphit (5 Äq.) sollte eine quantitative Umsetzung bei 12 h Reaktionsdauer gewährleisten. Von Vorteil ist nun die Möglichkeit, den Überschuß an Reagenzien sowie Nebenprodukten (Triethylamin-Hydrochlorid) durch mehrfache Waschvorgänge schnell und quantitativ zu entfernen. Dasselbe Prinzip greift auch bei der alternativen Variante, der Umsetzung der freien Base zunächst mit PCl_3 und anschließend mit 2,2'-Dihydroxy-[1,1']binaphthyl (BINOL-OH).

Das letztere Verfahren hat den Vorteil, dass es nicht erforderlich ist, das Chlorphosphit-Reagenz zu isolieren. Da jedoch die praktische Reaktionsführung, insbesondere für ein paralleles Arbeiten, aufwendiger ist, wurde routinemäßig auf erstere Methode zurückgegriffen. Die auf beiden Routen erhaltenen Liganden zeigen ein fast identisches Verhalten, welches in Kapitel 4.4.3.4 dargestellt ist.

4.4.3.3 Nachweis der Phosphoramidite an fester Phase

Der Nachweis der erfolgreichen Herstellung der Phosphoramidite erfolgte durch Abspaltung unter sauren Bedingungen. Dazu wurde eine abgewogene Menge an Harz mit einem Überschuss an Methanol und Trifluoressigsäure in Methylenchlorid behandelt (Schema 52).

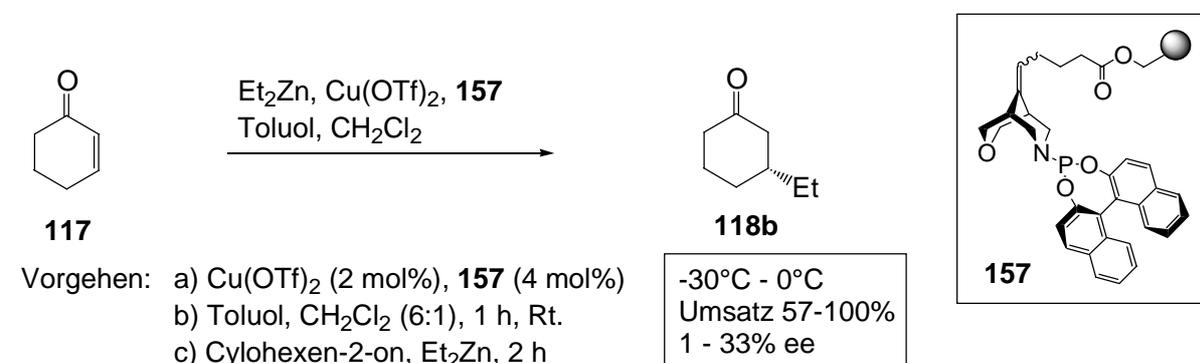


Schema 52: Abspaltung der Phosphoramiditgruppe von der festen Phase

Schon unter schwach sauren Bedingungen werden P^{III} -N-Bindungen gespalten^[84] und bei Verwendung von überschüssigem Alkohol können Umesterungsreaktionen auftreten.^[85] So erhielt man in quantitativer Ausbeute 2,2'-Dihydroxy-[1,1']binaphthyl. Das gebildete Trimethylphosphit war wegen seiner Leichtflüchtigkeit nicht nachweisbar.

4.4.3.4 Anwendung des festphasengebundenen Oxa-Liganden **157** in 1,4-Additionen

Nachdem die Herstellung von Phosphoramidit-Liganden am polymeren Träger etabliert werden konnte, sollte die Anwendbarkeit solcher Systeme in katalytischen enantioselektiven 1,4-Additionen analog zu dem löslichen Liganden **115** geprüft werden. Dazu wurde zunächst wie im Falle der löslichen Liganden vorgegangen, d. h. der polymer gebundene Ligand und das Metallsalz $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ wurden zusammen gegeben und im Lösungsmittelgemisch für eine Stunde langsam gerührt (Schema 53). Aus Gründen der praktischen Reaktionsführung wurde hier eine geringe Menge an Abrieb des Harzes in Kauf genommen. Zudem wurde die Reaktionstemperatur von -30°C auf 0°C angehoben um ein paralleles Vorgehen zu erleichtern.

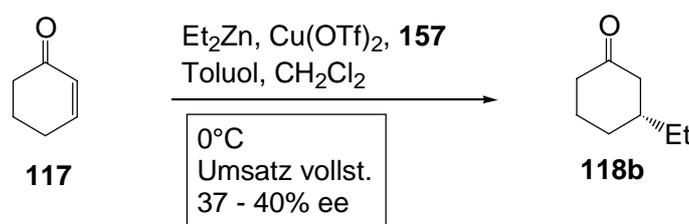


Schema 53: Ergebnisse mit dem Oxa-Bispidin-Festphasenliganden **157**

Die ersten Ergebnisse mit diesem Testsystem zeigten zwar signifikante, aber kaum zu reproduzierende ee-Werte zwischen 33% und 1% bei variablem Umsatz. Der Einfluss der Temperatur sollte nur minimale Auswirkungen haben (siehe Kapitel 4.3) und kann nicht die erheblichen Sprünge in den ee-Werten erklären. Da sich der Ligand in seiner löslichen Form als Methylester **155** mit dem ursprünglichen, löslichen System **115** vergleichbar zeigte, wurde angenommen, dass nicht der Ligand *per se* für diese Ergebnisse verantwortlich ist, sondern vielmehr ein anderer Effekt hier in Erscheinung trat. Im Fall des löslichen Liganden kann sich der Präkatalysator aus Kupfermetall und Ligand einfach dadurch bilden, dass der gelöste Ligand das (unlösliche) Kupfersalz komplexiert. So entstehen 1:1-Komplexe (vgl. Tabelle 3, Eintrag 4), welche nach Reduktion mit dem Dialkylzinkreagenz in die katalytisch aktive Form übergehen. Durch die „Heterogenisierung“ des Liganden ist ein solches Zusammenkommen offenbar nicht mehr ohne Weiteres möglich. Vielmehr scheint die einzige Möglichkeit zur Bildung eines 1:1-Komplexes im Vorhandensein von gelösten Mikropartikeln des

Kupfersalzes zu bestehen, welche mit Phosphoramiditgruppen auf bzw. in dem gequollenen Harz Komplexe bilden. Dieser Vorgang ist ein nicht einfach zu kontrollierender und sicherlich sehr sensibler Prozess, der offensichtlich nicht zu reproduzierbaren Ergebnissen liefert.

Abhilfe konnte durch eine einfache Modifizierung in den Bedingungen der Komplexbildung geschaffen werden, welche sich wiederum die Heterogenität des Liganden zunutze macht. Durch Verwendung eines Lösungsmittelsystems, in dem das Kupfersalz löslich ist, konnte die Belegung der Phosphoramidit-Liganden mit der optimalen Menge an Kupfersalz erreicht werden. Ein Gemisch aus Methylchlorid mit drei Volumenprozent DMF konnte vollständig fünf Äquivalente (bzgl. Menge an Ligand) an Kupfersalz lösen. Nach Behandlung des Harzes mit einer solchen Lösung konnte durch Waschvorgänge im Spritzenreaktor der Überschuss der Reagenzien entfernt werden. Dieses Vorgehen bietet zweierlei Vorteile: Eine vollständige und gleichmäßige Belegung der Liganden mit genau der benötigten Menge Kupfersalz wird sichergestellt und der Lösungsmittelzusatz DMF ist nur ein schwacher Komplexbildner, der sich durch stärkere Komplexbildner wie Phosphoramidite einfach verdrängen lassen sollte. Nach der Komplexbildung wurde das getrocknete Harz in einen Schlenk-Kolben überführt und dort wie gewohnt weiterverarbeitet (Schema 54). Nach der Aufarbeitung kann die erhaltene Lösung ohne weitere Reinigung direkt gaschromatographisch untersucht werden, da sich weder Ligand noch Kupfersalze von Harz lösen.



- Vorgehen:
- a) Cu(OTf)_2 (5 Äq.), **157** (4 mol%)
 - b) CH_2Cl_2 , DMF (3 Vol-%), 1 h
 - c) Waschen (Spritzenreaktor)
 - d) Trocknen (Schlenk-Kolben)
 - e) Toluol, CH_2Cl_2 (6:1), 1 h, Rt.
 - f) Cyclohexen-2-on, Et_2Zn , 2 h, 0°C

Schema 54: Modifizierte Reaktionsführung der 1,4-Addition mit dem Liganden **157**

Die durch dieses Vorgehen erzielten Ergebnisse sind in guter Übereinstimmung mit den zu erwartenden ee-Werten von 43% für den Oxa-Bispidin-Liganden **115**. Zudem erwiesen sie sich als gut reproduzierbar mit einer Schwankungsbreite von 1 bis 2% ee.

Im Rahmen einer ersten Studie wurden verschiedenen Oxa-Bispidin-Festphasenliganden **157** (siehe Kapitel 4.4.3.2) vergleichend getestet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 dargestellt.

Eintrag	Beladung / Ausbeute	Herstellung (Schema 51)	ee (Umsatz)
1	0.52 mmol/g / 71%	CIP(BINOL)	39% (vollst.)
2	0.40 mmol/g / 27%	CIP(BINOL)	37% (vollst.)
3	1.11 mmol/g / 76%	CIP(BINOL)	40% (86%)
4	0.52 mmol/g / 71%	PCl ₃ , BINOL-OH	40% (vollst.)

Tabelle 6: Vergleich von festphasengebundenen Oxa-Bispidin-Liganden **157**

Die Herstellungsmethode des Phosphoramidits spielt offenbar keine Rolle (Einträge 1 und 4). Ein genereller Trend zeigt sich in der (leichten) Abnahme des ee-Wertes mit sinkender Beladung. Dies wird insbesondere bei dem am niedrigsten beladenen Harz (Eintrag 2) deutlich. Eine mögliche Erklärung dieses Phänomens kann im verstärkten Auftreten der Hintergrund-Reaktion bei niedriger Katalysatorbeladung liegen. Da die Effekte aber relativ klein sind, wird im Weiteren das Standard-Harz mit mittlerer Beladung (0.52 mmol/g) benutzt.

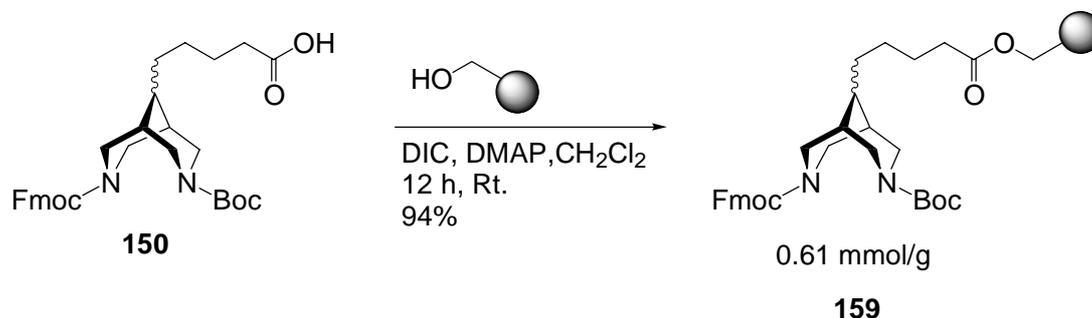
Das hier entwickelte Verfahren dient als Grundlage für das Screening einer größeren Anzahl an Festphasenliganden im Rahmen einer Ligandenbibliothek.

4.4.4 Ligandenbeschleunigung durch Phosphoramidite

Um sicherzustellen, dass wirklich die am Harz gebildeten Phosphoramidite für den Ablauf der Katalyse verantwortlich sind, wurden verschiedene Harze hergestellt und evaluiert.

Die Hintergrundreaktion wurde geprüft, indem Hydroxymethylpolystyrol mit Ac₂O und Pyridin gecapped und anschließend mit der Kupersalzlösung behandelt wurde. Dieses Harz erbrachte nach drei Stunden nur einen minimalen Umsatz von 12%. Die Hintergrundreaktion am Harz ist also deutlich langsamer als die ligandenbeschleunigte Reaktion, welche typischerweise nach weniger als einer Stunde vollständigen Umsatz zeigt.

Für weitere Studien wurde die dem Oxa-Bispidin-System **154** entsprechende Verbindung **150** unter analogen Bedingungen und mit hoher Beladung an das Harz gekuppelt (Schema 55).



Schema 55: Festphasenanbindung der Verbindung **150**

Die polymer gebundene Verbindung **159** stellt die Grundlage für einen Großteil der im Folgenden hergestellten Bibliothek von Festphasenliganden dar.

Der Ligandenvorläufer **159** kann dazu herangezogen werden, die Kupplungsreaktion näher zu untersuchen. Dazu wurde ohne Abspaltung der Schutzgruppen die Verbindung **159** mit dem Chlorphosphit **143a** behandelt. Ziel dabei war, sicherzustellen, dass keine unspezifische Katalyse durch Reste des Kupplungsreagenzes stattfindet. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind in Tabelle 7 dargestellt.

Eintrag	Kupplungsbedingungen	ee (Umsatz)
1	4 Äq. CIP(BINOL), ohne Base	1% (15%)
2	4 Äq. CIP(BINOL), 5 Äq. Pyridin	3% (28%)
3	4 Äq. CIP(BINOL), 5 Äq. Et ₃ N	14% (51%)

Tabelle 7: Hintergrundreaktion nach Behandlung des geschützten Liganden **159** mit dem Chlorphosphit **143a** und verschiedenen Basen

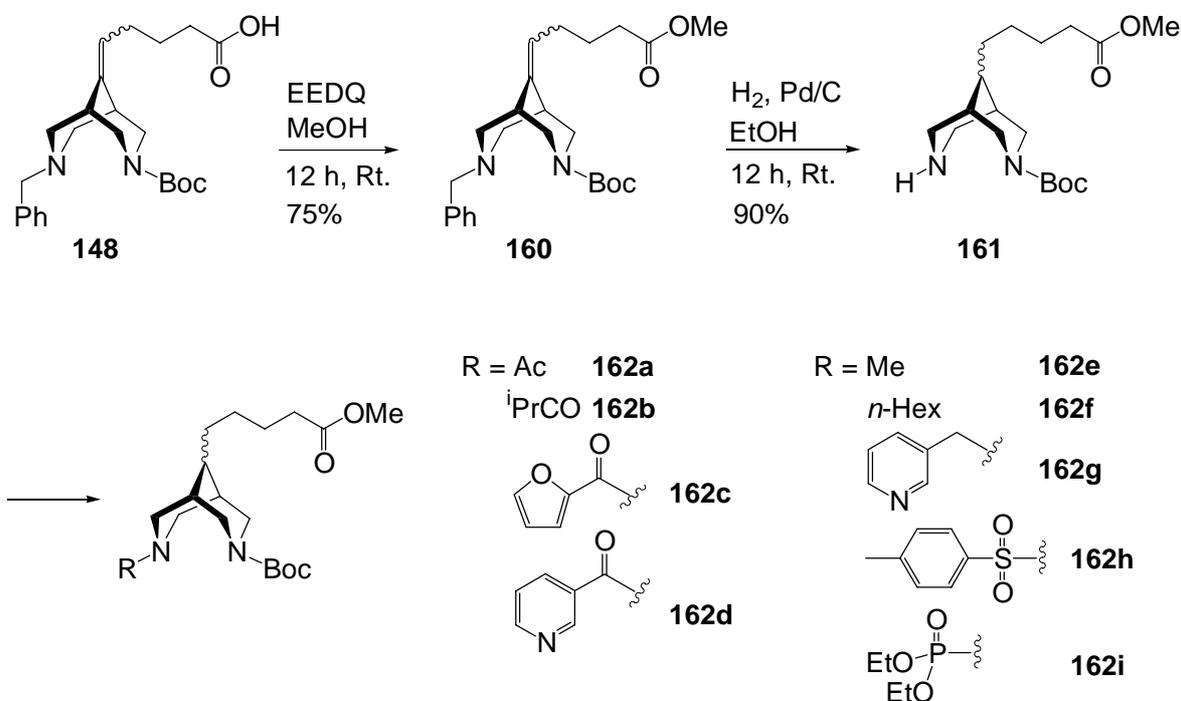
Die Hintergrundreaktion nach Behandlung mit dem Kupplungsreagenz **143a** ohne Base bzw. mit Pyridin (Einträge 1 und 2) ist vernachlässigbar, obwohl der Umsatz etwas ansteigt. Wird Triethylamin als Base verwendet, so findet bei einer Reaktionszeit von zwölf Stunden bereits die Abspaltung von Spuren der Fmoc-Schutzgruppe statt, wodurch eine erheblich höhere Enantioselektivität von 14% resultiert.

Es lässt sich festhalten, dass die beobachteten ee-Werte in Reaktionen mit festphasengebundenen Liganden das Vorhandensein von Phosphoramiditen zeigt. Eine potentielle Hintergrundreaktion tritt nicht merklich in Erscheinung.

4.4.5 Vorbereitungen zur Herstellung einer Ligandenbibliothek

Im Rahmen der Synthese einer Ligandenbibliothek an fester Phase müssen verschiedene Kupplungsreaktionen mit den Amin-Gruppen des Bispidins durchgeführt werden. Da das hier verfolgte Konzept keine Abspaltung von Liganden von der festen Phase umfaßt, sollte wiederum anhand eines Testsystems in Lösung die Durchführbarkeit der einzelnen Reaktionen vorweg überprüft werden.

Die Überführung des Ligandenvorläufers **148** in seinen Methylester **160** und nachfolgende katalytische Hydrierung der Benzylgruppe lieferte ein Modellsystem **161** in Form von zwei Diastereomeren, welches geeignet für Testreaktionen zur Optimierung der Reaktionsbedingungen für verschiedene Transformationen war (Schema 56).



Schema 56: Modellreaktionen an dem Bispidin-System **161**

Die Reaktionsbedingungen mit dem Testsystem **161** wurden so gewählt, dass sie in identischer Form am Harz durchführbar sind. Dies bezieht sich insbesondere auf die Wahl des Lösungsmittelgemisches, was homogen sein und gleichzeitig ein Quellen des Harzes ermöglichen sollte.

Der Nachweis der erfolgreichen Reaktion erfolgte überwiegend anhand von NMR-Spektren. Teilweise wurden MALDI-Massenspektren aufgenommen oder die Dünnschichtchromatographie herangezogen.

Die Acylierung war problemlos mit Carbonsäureanhydriden (**162a**, **162b**), -chloriden (**162c**) und aktivierten Derivaten (HATU/DIPEA, **162d**) möglich. Zur Alkylierung musste auf die Methodik der reduktiven Aminierung zurückgegriffen werden, da mit Alkyliodiden Überalkylierung eintritt. Es konnte so mit Formaldehyd methyliert (**162e**) sowie mit Hexanal (**162f**) oder 3-Pyridincarboxaldehyd (**162g**) alkyliert werden. Auch die Überführung in Sulfon- (**162h**) bzw. Phosphoramide (**162i**) gelang problemlos.

Basierend auf diesen Untersuchungen wurden die Reaktionen an der festen Phase in analoger Weise durchgeführt.

4.4.6 Herstellung und Screening einer Ligandenbibliothek

4.4.6.1 Aufbau der Bibliothek

Nach den umfangreichen Voruntersuchungen zur Etablierung eines verlässlichen Screening-Systems sollte nun eine nach kombinatorischen Prinzipien aufgebaute Bibliothek von Festphasen-Phosphoramidit-Liganden auf ihr Potential in der asymmetrischen 1,4-Addition von Diethylzink an Cyclohexen-2-on hin evaluiert werden.

Methodisch müssen dazu verschiedene Elemente in Form des (Hetero-)Bispidin-Grundgerüsts, eines Stickstoff-Substituenten und eines Chlorphosphits miteinander kombiniert werden. Die verwendeten Substanzgruppen **A**, **B** und **C** sind in Abbildung 11 bis 13 dargestellt.

(Cyclohexanon) hergestellt. Das Piperidinderivat **A5** wurde auf direktem Wege aus N-Boc-Piperidin-4-on **146** synthetisiert.

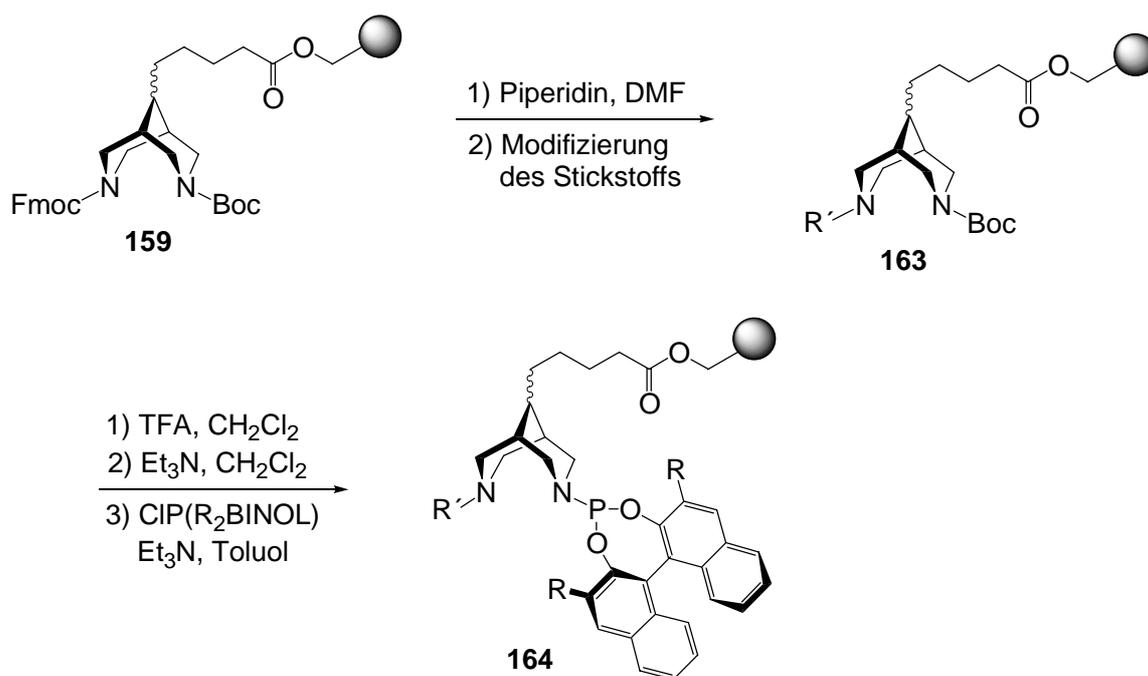
Die Auswahl an Stickstoff-Substituenten beinhaltete die aliphatischen Acylreste **B1** bis **B5** und die aromatischen Acylreste **B6** bis **B11**. Für die durch reduktive Aminierung einzuführende Alkylgruppe wurden die zwei aromatischen Reste **B12** und **B13** sowie die aliphatischen Reste **B14** und **B15** gewählt.

Die Gruppe der Hetero-Substituenten bestand aus einem Toluol-4-sulfonyl- **B16** und zwei Phosphor-Resten **B17** und **B18**. Weiterhin wurde auch das dimethylierte Bispidin **B19** in Betracht gezogen.

Als Phosphoramidite wurden vier verschiedene Binaphthyl-Spezies mit *ortho*-Substitution (**C1** bis **C4**) verwendet. Diese wurden in Form der entsprechenden Chlorphosphite **143**^{[79][73]} in die kombinatorische Synthese eingebracht.

4.4.6.2 Herstellung der Festphasenliganden

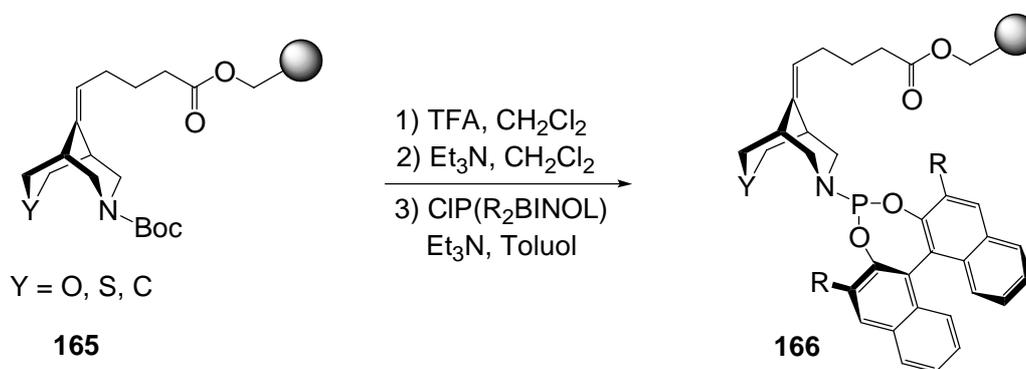
Die Herstellung der einzelnen Kandidaten der Ligandenbibliothek wurde in zwei getrennten Syntheseschritten bewerkstelligt. Für Liganden der Gruppe **A1** wurde nach Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe in **159** zunächst der gewählte Stickstoff-Substituent eingeführt (Verbindung **163**, Schema 58).



Schema 58: Herstellung der festphasengebundenen Liganden **164**

Dann wurde die Boc-Schutzgruppe von **163** unter sauren Bedingungen abgespalten, durch Behandlung mit Triethylamin in die freie Base überführt, und zum Phosphoramidit **164** gekuppelt. Diese Reihenfolge der Vorgehensweise war notwendig, weil die vorherige Abspaltung der Boc-Schutzgruppe nach Freisetzung der Amin-Base automatisch die Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe nach sich zog. Zudem musste aufgrund der hohen Reaktivität der Phosphoramidite unter sauren Bedingungen^[84] deren Herstellung als letzter Schritt erfolgen.

Für die Systeme der Gruppen **A2-A4** mit Heteroatom im Bispidin-Gerüst und in Analogie dem Piperidin-Heterocyclus **A5** war nur die zweite Hälfte der Synthesesequenz, die saure Abspaltung der Boc-Schutzgruppe von **165** sowie die Kupplung zum Phosphoramidit **166**, relevant (Schema 59).



Schema 59: Herstellung der festphasengebundenen Hetero-Liganden **166**

4.4.6.3 Ergebnisse des Screenings der Ligandenbibliothek

Der Aufbau und das Screening der Ligandenbibliothek erfolgte in zwei Durchgängen. In einem ersten Durchgang wurden nur die Liganden der Gruppe **A1** hinsichtlich des optimalen Stickstoff-Substituenten untersucht. Dabei wurde auf das bisher verwendete, unsubstituierte Binaphthyl-System zurückgegriffen. Die vielversprechendsten Kandidaten aus diesem ersten Screening wurden in einem zweiten Schritt in Kombination mit verschiedenen Binaphthyl-Phosphoramidit-Gruppierungen getestet. Diese Verfahrensweise zur Ligandenoptimierung erscheint hier angebracht, da eine Kooperativität zwischen Stickstoff-Substituent und Phosphoramidit im Bispidin-System nahe liegt. Die Untersuchung aller möglicher Kombinationen wurde jedoch im Rahmen dieser exploratorischen Entwicklung einer Optimierungsstrategie nicht in Betracht gezogen.

Die Ergebnisse, die in der Standard-Testreaktion (Schema 54) durch Variation der Stickstoff-Substituenten **B1-B19** unter Beibehaltung des (unsubstituierten) Binaphthyl-Phosphoramidts **C1** erhalten wurden, sind in Abbildung 14 in Form eines Balkendiagramms dargestellt.

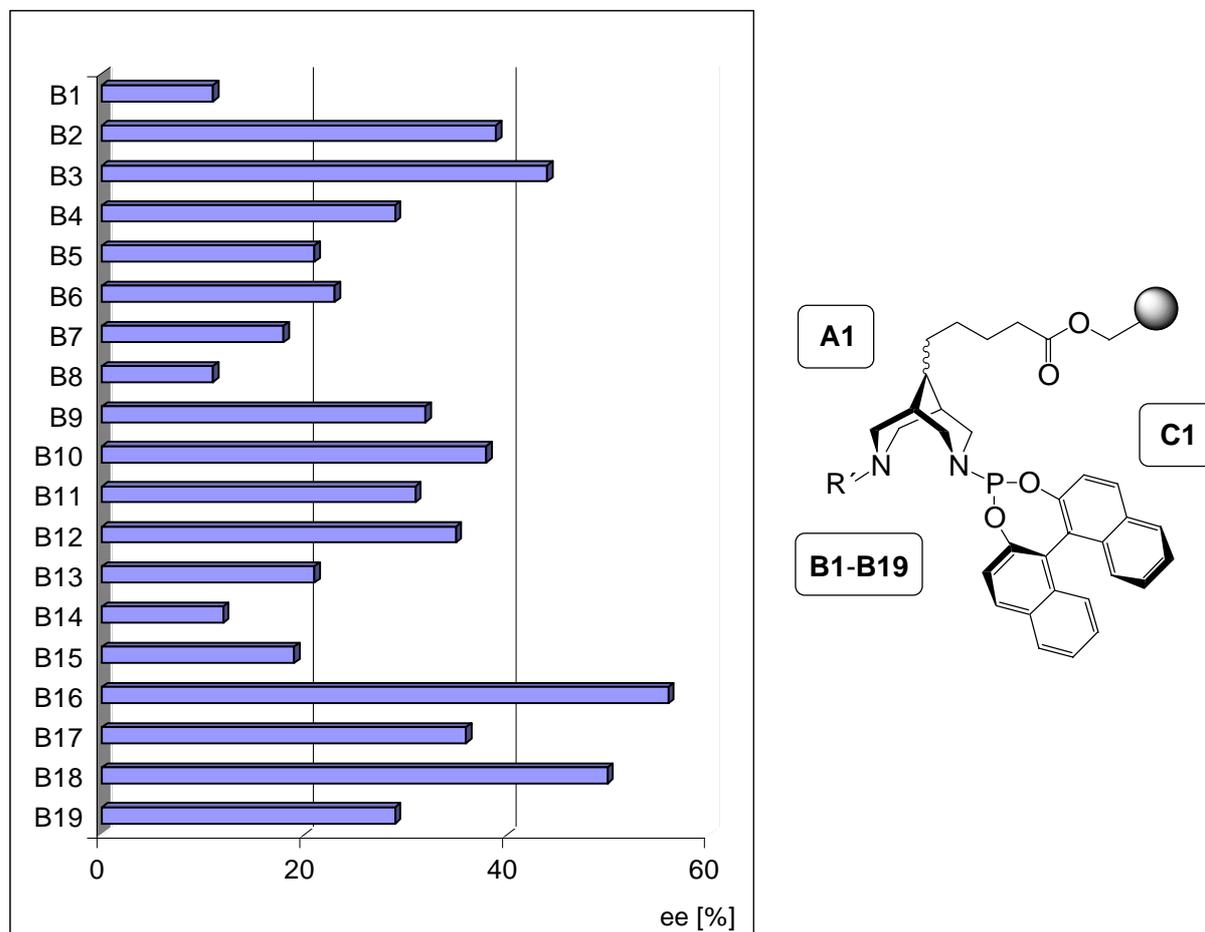


Abbildung 14: ee-Werte, die mit der Ligandenkombination **A1-B(1-19)-C1** erzielt wurden

Im Rahmen dieser ersten Studie konnten einige interessante Kandidaten ermittelt werden. Aus der Gruppe der Acyl-Substituenten traten zwei Verbindungen hervor. Offensichtlich ist eine sterisch anspruchsvolle Gruppe an dieser Position gut geeignet, was sich anhand des iso-Butyryl- (**B2**, 39% ee) und insbesondere anhand des Pivaloyl-Substituenten (**B3**, 44% ee) zeigt. Ein Acetylrest (**B1**, 11% ee) ist ebenso wie eine Boc-Gruppe (**B5**, 29% ee) nicht geeignet. Bei den aromatischen Acyl-Verbindungen zeigte sich ein Trend hin zu Verbindungen ohne Stickstoffatom im aromatischen Ring. So haben insbesondere Pyridin-haltige Heterocyclen (**B7**, **B8**) ein hohes Komplexierungsvermögen gegenüber Kupferionen, welches sich aber offenbar störend auf die Katalyseaktivität auswirkt. Deshalb zeigten aromatische Gruppen mit nur schwachem Donorpotential sich hier als besser geeignet (Thiophenoyl, **B10**, 38% ee). Ein ähnlicher Trend wurde für Alkylgruppen gefunden. Der

Vergleich einer Benzyl- (**B12**, 35% ee) mit einer 3-Pyridylmethyl-Gruppe (**B13**, 21% ee) fällt deutlich zugunsten des schwächer komplexierenden Substituenten aus. Aliphatische Alkylgruppen führen ebenso zu eher niedrigen ee-Werten (**B14**, **B15**). Ein relativ hoher Sprung im ee-Wert wird aber für Substituenten beobachtet, die über ein Heteroatom angebunden sind. So hat das mit Toluol-4-sulfonylchlorid erhaltene Sulfonamid (**B16**, 56% ee) eine herausragende Stellung. Eine Aminophosphin-Verbindung (**B17**, 36% ee) und insbesondere ein Phosphoramid (**B18**, 50% ee) zeigten interessante Eigenschaften. Die Permethylierung mittels Methyljodid (**B19**, 29% ee) hingegen scheint nicht von Vorteil zu sein.

Als Fazit dieses ersten Reihenversuchs sollten einige interessante Verbindungen im Rahmen des zweiten Durchgangs weitergehend optimiert werden. Als solche wurden charakteristische Vertreter der einzelnen Verbindungsklassen ausgewählt: Pivaloyl (**B3**), Thiophenoyl (**B10**), Toluol-4-sulfonyl (**B16**) und Diphenylphosphoryl (**B18**).

Auch Vertreter der Ligandenklassen **A2-A5** wurden nun mitberücksichtigt und zunächst in Kombination mit dem (unsubstituierten) Phosphoramidit-System **C1** getestet. Das Oxa- **A2** sowie das Carba-System **A4** wurden daraufhin weitergehend untersucht.

Die so ausgewählten Systeme wurden mit verschiedenen 3,3'-disubstituierten 2,2'-Dihydroxy-[1,1']binaphthyl-Derivaten (**C1-C4**) zu Phosphoramiditen gekuppelt und in der Standard-Testreaktion eingesetzt.

Die Ergebnisse dieses zweiten, umfangreichen Screenings sind in Abb. 15 wiedergegeben.

Die untersuchten Liganden wurden zu Gruppen zusammengefasst und entsprechend der anfänglich erzielten Resultate in der maximal möglichen Breite mit allen Binaphthyl-Phosphoramiditen **C1-C4** oder nur mit einigen ausgewählten Vertretern zusammengebracht.

Die Verbindungen der Ligandenklasse **A1** zeigten in diesem Durchgang deutliche Sprünge in den Selektivitäten. So war es möglich durch die Einführung von *ortho*-Methylgruppen in das Binaphthyl-Phosphoramidit (**C2**) den ee-Wert für das Pivaloylsystem (**A1-B3**) von 44% auf 67% anzuheben. Dieses ist der höchste der im Rahmen dieser Studie beobachteten ee-Werte. Im Gegensatz dazu fiel die Enantioselektivität in Verbindung mit Bromo- (**C3**) und Phenyl-substituiertem (**C4**) Binaphthyl deutlich ab. Ein sehr ähnliches Verhalten kann man bei dem Thiophenoyl-System (**A1-B10**) beobachten. Zunächst tritt ein Anstieg des ee-Wertes von 38 auf 54% (**A1-B10-C1** im Vergleich zu **A1-B10-C2**) auf, der dann aber für die anderen Kombinationen wiederum etwas absinkt (**C3** und **C4**).

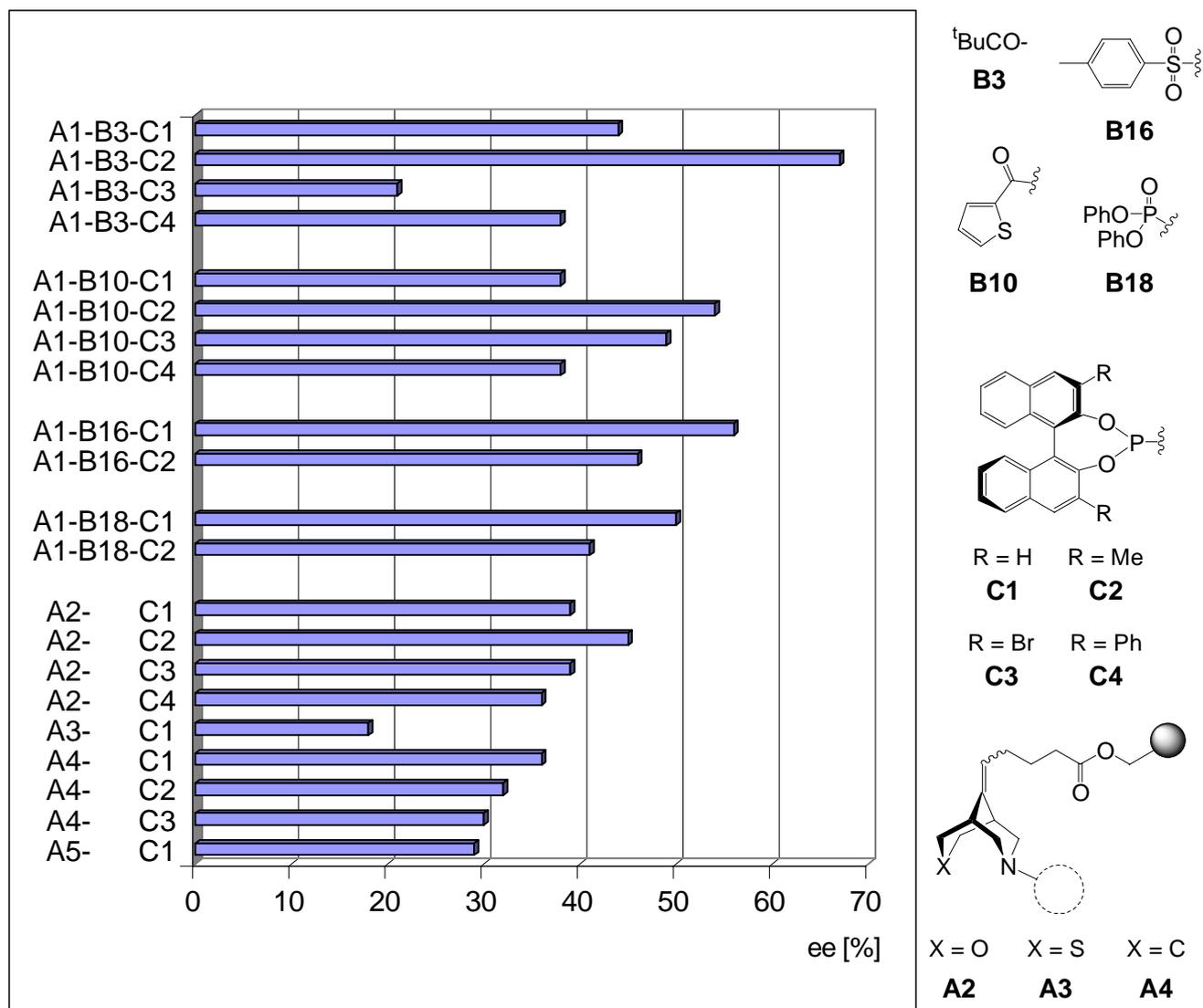


Abbildung 15: ee-Werte, die mit ausgewählten Liganden **A_x-B_x-C(1-4)** erzielt wurden

Eine völlig andere Tendenz zeigte sich bei den beiden Hetero-substituierten Systemen (Toluol-4-sulfonyl, **A1-B16** und Diphenylphosphoryl, **A1-B18**). Hier wurde aufgrund der zuletzt vorgefundenen Trends nur das unsubstituierte (**C1**) und das Methyl-substituierte Binaphthyl (**C2**) untersucht. In beiden Fällen führte diese Modifikation nicht zu einer Erhöhung, sondern zu einer signifikanten Erniedrigung der Selektivität (56 auf 46% ee für **A1-B16** und 50 auf 41% ee für **A1-B18**).

Von den Hetero-Bispidinen der Ligandenklassen **A2-A4** zeigte sich einzig das Carba-System (**A4-C1**) dem Oxa-System (**A2-C1**) als fast ebenbürtig. Weitergehende Untersuchungen beider Ligandengruppen mit substituierten Binaphthyl-Phosphoramiditen ergaben einen positiven Effekt einzig für die Kombination aus Oxa-Bispidin **A2** mit dem Methyl-Binaphthyl-System **C2** von 39 auf 45% ee.

Insbesondere für das Thia-System (**A3-C1**) zeigt sich wieder, dass eine sehr gut komplexierende Einheit (intensiv grün gefärbtes Polymer als Indikator) sich als ungünstig für die Katalyse erweist. Das Piperidinsystem (**A5-C1**), dem die charakteristische Struktureinheit des Bispidins fehlt und das deswegen als „Halbbispidin“ zu Vergleichszwecken herangezogen wurde, zeigt ebenfalls relativ niedrige Enantioselektivitäten.

Die Gründe für die beobachteten Tendenzen sind nicht einfach ans Licht zu bringen. Sicherlich spielen sowohl elektronische wie auch sterische Effekte eine Rolle. Ein gewisses Maß an Kooperativität der beiden Bispidin-Substituenten wird an einigen Stellen deutlich.

In der Reihe der Methyl-, Brom- und Phenyl-substituierten Binaphthyl-Phosphoramidit-Liganden (**C2**, **C3**, **C4**) wird überwiegend eine fallende Tendenz beobachtet. Einzig im Falle des Brom-substituierten Systems **A1-B3-C3** liegt offensichtlich eine „mismatched“-Kombination vor, so dass das entsprechende Phenyl-System (**C4**) deutlich besser abschneidet. Weiterhin erbringt das Methyl-substituierte Binaphthyl-Phosphoramidit **C2** zwar in Verbindung mit der Pivaloyl-Gruppe **A1-B3** eine deutliche Verbesserung der Selektivität, wohingegen in Verbindung mit der Toluol-4-sulfonyl-Gruppe **A1-B16** eine Verringerung (jeweils im Vergleich zur unsubstituierten Binaphthyl-Gruppierung **C1**) beobachtet wird.

Diese Tatsache verdeutlicht, dass die Implementierung zweier *ortho*-Methyl-Gruppen im Binaphthyl-Phosphoramidit nur in Abhängigkeit bestimmter Stickstoff-Substituenten zu einer Verbesserung der Enantioselektivität führt. Die der „Positional-Scanning“-Strategie^[40] (vgl. Kap. 2.3) zugrunde liegende Annahme, dass ein additives, aber nicht kooperatives Verhalten verschiedener Module des Liganden vorherrscht, kann hier nicht bestätigt werden. Vielmehr hätte ein solches Vorgehen bei der hier angewendeten Optimierungsstrategie (Module **A/B**, dann **C**) nicht zu dem besten Liganden **A1-B3-C2**, sondern zu dem System **A1-B16-C1** geführt. Bei umgekehrter Reihenfolge (Modul **C**, dann **A/B**) wäre ebenso in Abhängigkeit des Start-Liganden entweder das System **A1-B3-C2** oder **A1-B16-C1** gefunden worden. Dieses nicht-additive Verhalten könnte mit der Natur des Bispidin-Systems in Verbindung gebracht werden, bei welchem sich die zwei Substituenten in enger Nachbarschaft „unterhalb“ des Heterobicyclus´ befinden. Aufgrund dieser räumlichen Nähe können verschiedene Gruppierungen miteinander in direkte Wechselwirkung treten und sich so kooperativ oder aber aufgrund sterischer oder elektronischer Effekte dem entgegengesetzt verhalten. Generell kann das Verfahren des „Positional-Scannings“^[40] nicht allgemeingültig angewendet werden, da konformationelle Gegebenheiten in nur leicht verschiedenen Ligandensystemen immer zu kooperativen Effekten führen können.

Im Fall der hier untersuchten Liganden lässt sich die grundlegende Tendenz erkennen, dass sich im (Hetero)-Bispidin gegenüber dem Phosphoramidit eine Gruppe mit einer nicht zu kleinen Raumerfüllung und ohne stark komplexierende Heteroatome, aber doch mit schwach bindenden Gruppen wie Ether, Amid, Sulfonamid oder Phosphoramid vorliegen sollte. Diese Beobachtungen geben Hinweise auf weitere, potentiell interessante Liganden mit verbesserter Leistungsfähigkeit, die im Ausblick (Kap. 5.2) diskutiert werden.

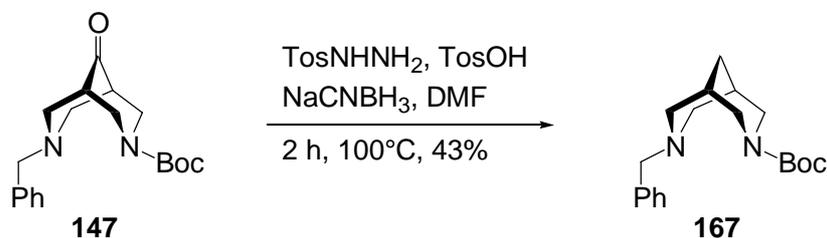
4.4.7 Validierung der Ergebnisse durch die Herstellung löslicher Liganden

4.4.7.1 Synthese der aus dem Screening resultierenden Liganden

Zur Evaluierung der Ergebnisse des Liganden-Screenings ebenso wie der Tragfähigkeit des Konzeptes der Optimierung von Liganden am polymeren Träger wurden ausgewählte Verbindungen aus der oben vorgestellten Studie in Lösung nachsynthetisiert und auf ihre Leistungsfähigkeit bei der Katalyse in homogener Lösung hin untersucht.

Neben dem die höchsten Selektivitäten liefernden Pivaloyl-Methyl-Binaphthyl-System (**A1-B3-C2**) wurde das Toluol-4-sulfonyl-System (**A1-B16**) sowie das Oxa-Bispidin (**A2**) in Kombination mit dem jeweils unsubstituierten sowie dem methylsubstituiertem BINOL herausgegriffen (**A1-B16-C1** vs. **A1-B16-C2** und **A2-C1** vs. **A2-C2**).

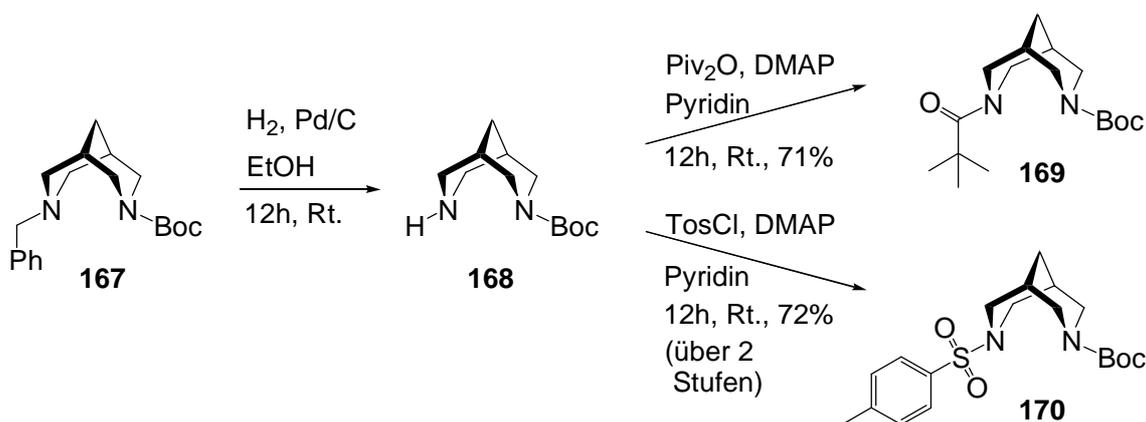
Zur Herstellung von unsymmetrisch substituierten Bispidinen mit Phosphoramidit-Einheit in Lösung wurde zunächst ein Boc- und Benzyl-geschütztes Bispidin **167** ausgehend von dem Bispidinon **147** synthetisiert (Schema 60).



Schema 60: Herstellung des unsymmetrisch substituierten Bispidins **167**

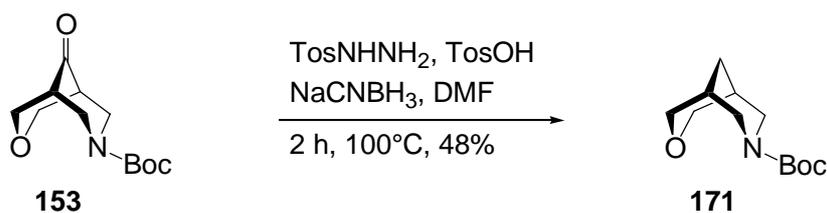
Die relativ niedrige Ausbeute ist typisch für solche Desoxygenierungen mit Natriumcyanoborhydrid mittels eines Toluol-4-sulfonsäurehydrazons.^[86] Um aber einen generellen Zugang zu solchen Systemen zu ermöglichen, wurde dies hingenommen, obwohl

andere Optionen für die Synthese von unsymmetrisch substituierten Bispidinen offen stünden (Wolff-Kishner-Desoxygenierung unter gleichzeitiger Abspaltung der BOC-Schutzgruppe^[87]). Nach Abspaltung der Benzylgruppe durch katalytische Hydrierung wurde Bispidin **168** erhalten, welches sich zur Herstellung der beiden Zwischenprodukte **169** und **170** eignete (Schema 61).



Schema 61: Herstellung der Pivaloyl- und Tosyl-substituierten Bispidine **169** und **170**

Dazu wurde der Ansatz nach der Hydrierung geteilt und ohne Aufreinigung mit Pivalinsäureanhydrid bzw. Toluol-4-sulfonylchlorid umgesetzt, wobei die gewünschten Produkte **169** und **170** in hohen Ausbeuten erhalten wurden. In Analogie zu dieser Strategie wurde auch bei dem Oxa-Bispidin eine Syntheseroute ausgehend von der schon in Kapitel 4.4.2.3 verwendeten Verbindung **153** gewählt (Schema 62).



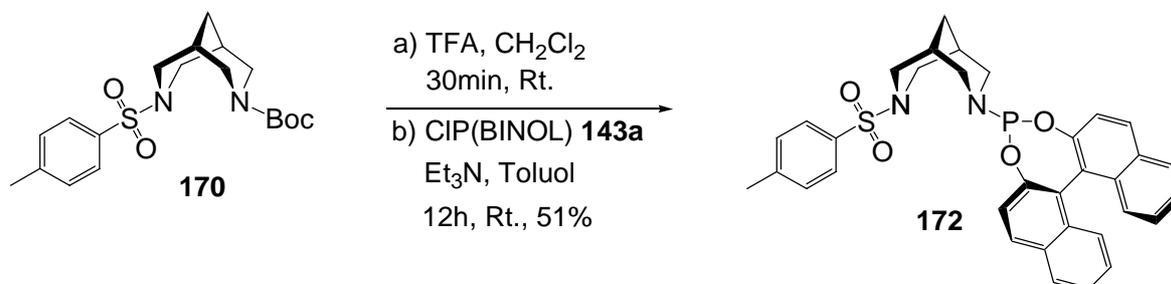
Schema 62: Herstellung des Oxa-Bispidins **171**

Beide zuletzt vorgestellten Syntheserouten bieten den Vorteil, dass das Bispidin (**169**, **170** bzw. **171**) vor der Abspaltung der BOC-Schutzgruppe und Kupplung zum Phosphoramidit einfach chromatographisch zu reinigen, in kleinem Maßstab gut handhabbar und zudem lagerstabil ist (Bispidine mit Benzylgruppe neigen zur langsamen Zersetzung).

Der entscheidende Syntheseschritt bestand nun in der Herstellung einer P-N-Bindung ausgehend von Bispidin und Chlorphosphit. Die für lösliche Hetero-Bispidine ausgearbeitete

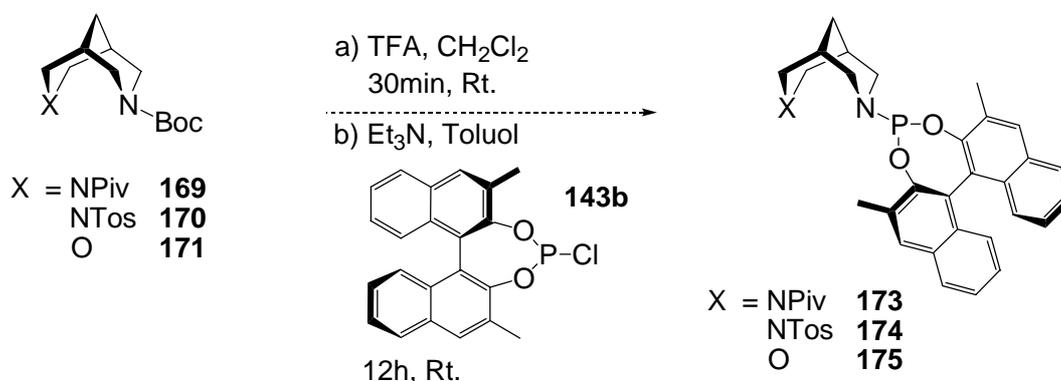
Synthese- und Reinigungsvorschrift^{[71][72]} sollte in diesem zentralen Kupplungsschritt wieder zur Anwendung kommen.

Die Herstellung des Toluol-4-sulfonyl-substituierten Systems mit dem Chlorphosphit **143a** gelang problemlos auf diesem Wege (Schema 63).



Schema 63: Herstellung des Phosphoramidits **172**

Wurde hingegen anstatt des Chlorphosphits **143a** das Methyl-substituierte Derivat **143b** eingesetzt (Schema 64), so konnte in allen drei Fällen nur Spuren des gewünschten Produkts isoliert werden.

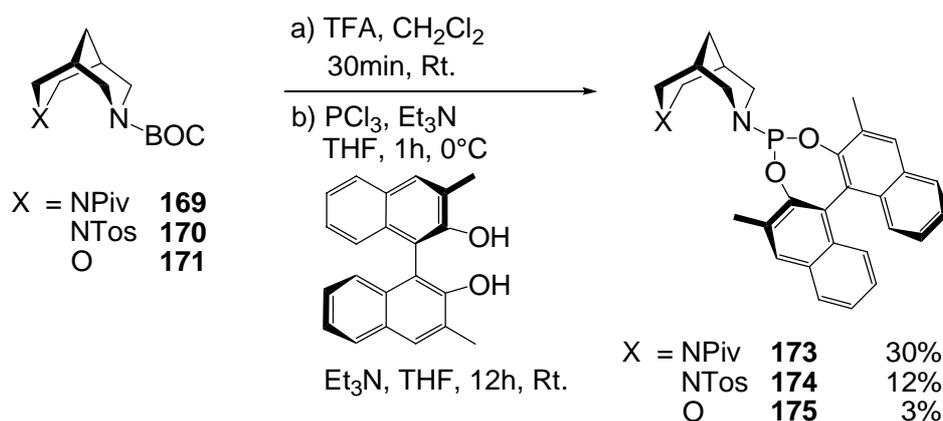


Schema 64: Versuche zur Herstellung der Methyl-substituierten Phosphoramidite **173-175**

Offensichtlich verhindern die *ortho*-Methylgruppen aufgrund ihres sterischen Anspruchs die Kupplung mit dem Chlorphosphit in dem erwarteten Ausmaß. Dieses steht scheinbar nicht im Einklang mit den an der festen Phase erzielten Resultaten, bei denen in all diesen Fällen recht hohe Enantioselektivitäten beobachtet werden. An dieser Stelle müssen aber zwei Tatsachen Berücksichtigung finden. Erstens wurde in diesem Fall nur ein geringer Überschuss an Chlorphosphit (1.5 Äq) verwendet, welcher wegen der Schwierigkeiten bei der Reinigung der Phosphoramidite geboten erscheint. Wird, wie bei den Kupplungen an fester Phase, ein Überschuss von 5 Äq. Chlorphosphit eingesetzt, so findet sich bei der chromatographischen

Reinigung an Florisil zunehmend das entsprechende BINOL-OH im Produkt wieder. Zweitens ist bekannt, dass sich solche enantioselektive 1,4-Additionen auch mit relativ niedrigen Katalysatormengen (0.6 mol-%^[88]) durchführen lassen, was auch auf die hier hergestellten Verbindungen zutrifft (siehe unten). Deshalb kann man davon ausgehen, dass am polymeren Träger durchaus das Phosphoramidit in relativ geringer, aber ausreichender Konzentration zur Steuerung der katalytischen 1,4-Addition vorlag.

Um dennoch präparative Mengen der anvisierten löslichen Liganden **173-175** zu erhalten, wurde ein anderer Syntheseweg gewählt. Dazu wurde das freie Amin nach der Boc-Abspaltung zunächst mit einem kleinen Überschuss Phosphortrichlorid zu dem korrespondierenden Dichlorphosphoramidit umgesetzt und dann erst mit dem Methyl-substituierten Binaphthyl-Alkohol (Me₂BINOL-OH) gekuppelt (Schema 65). Durch diese Vorgehensweise ist eine höhere entropische Triebkraft für die abschließende Reaktion gegeben.



Schema 65: Kupplung mit Methyl-substituiertem Me₂BINOL-OH zu den Liganden **173-175**

Die Ausbeuten der erfolgreichen Kupplungen waren zwar noch immer niedrig, jedoch konnten die Phosphoramidite **173**, **174** und **175** in ausreichender Menge für weitere Untersuchungen isoliert werden. Offensichtlich gelang es auch auf diesem Weg nicht, den Einfluss der unerwünschten sterischen Wechselwirkungen zu umgehen.

4.4.7.2 Vergleich analoger homogener und heterogener Liganden

Nachdem eine Auswahl der im Screening-Prozess gefundenen Verbindungen in löslicher Form hergestellt werden konnte, sollte deren Leistungsfähigkeit in der Standard-Testreaktion untersucht und mit den polymer gebundenen Liganden verglichen werden. Die Ergebnisse dieser entscheidenden Untersuchung sind in Tabelle 8 und Abb. 16 dargestellt.

Eintrag	Ligandengruppe	BINOL-Substituent	heterogen ee [%] (Ligand)	homogen ee [%] (Ligand)
1	Oxa-	H	39 (A2-C1)	43 (115)
2		Me	45 (A2-C2)	47 (175, 1 mol%)
3	Pivaloyl-	H	44 (A1-B3-C1)	nicht bestimmt
4		Me	67 (A1-B3-C2)	64 (173)
5	Toluol-4-sulfonyl-	H	56 (A1-B16-C1)	56 (172)
6		Me	46 (A1-B16-C2)	51 (174)

Tabelle 8: Vergleich von polymer gebundenen mit analogen löslichen Liganden

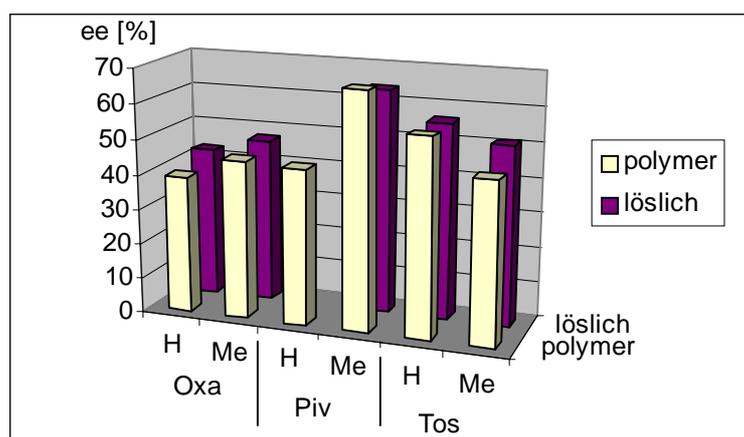


Abbildung 16: Vergleich von polymer gebundenen mit analogen löslichen Liganden

Die Übereinstimmung der Enantioselektivitäten der polymer gebundenen Liganden mit deren korrespondierenden löslichen Analoga ist in allen Fällen sehr hoch.

Bei dem Oxa-Bispidin-System (Einträge 1 und 2) wird der Trend, wie er an der festen Phase beobachtet wurde, in der richtigen Weise wiedergegeben, d.h. eine leichte Steigerung im ee-Wert von 43 auf 47% (löslicher Fall) durch die Methyl-Substitution. Im polymer gebundenem Zustand betrug diese Steigerung 6% ee (von 39 auf 45% ee). Auch der Vergleich zwischen analogen heterogenen und homogenen Liganden bietet ein einheitliches Bild (45% bzw. 47% ee, Eintrag 2). Dabei wurde in dem Ansatz mit dem löslichen, methylsubstituierten Ligand **175** dessen Menge deutlich reduziert auf nur noch 1 Mol-%. Diese Tatsache erhärtet die Vermutung dass auch kleinere Ligandmengen am polymeren Träger dazu in der Lage sein sollten, den richtigen ee-Wert zu erbringen.

Das Pivaloyl-System (Eintrag 4) als bester Ligand des Screenings erweist sich ebenso als herausragendes System im löslichen Fall, wobei der ee-Wert nur wenig niedriger liegt (64% im Vergleich zu 67% ee).

Die Übereinstimmung analoger Liganden ist im Falle der Toluol-4-sulfonyl-Gruppe (Einträge 5 und 6) einerseits für das unsubstituierte BINOL perfekt (jeweils 56% ee), für das Methyl-substituierte BINOL hingegen etwas schlechter (46 im Vergleich zu 51% ee). Jedoch wird auch hier der Trend, dass die Einführung einer Methylgruppe negative Effekte ausübt, exakt wiedergefunden. Die Erniedrigung beträgt 10% im heterogenen bzw. 5% ee im homogenen Fall.

Zusammenfassend kann man feststellen, dass sich in diesem Fall die These der Übertragbarkeit des Verhaltens eines löslichen auf seinen korrespondierenden polymer gebundenen Liganden als richtig erwiesen hat. Die Übereinstimmung ist sehr hoch mit einer maximalen Abweichung von 5% ee zwischen homogenem und heterogenem Fall.

Berücksichtigt man die Schwierigkeiten bei der Herstellung der löslichen Liganden **173**, **174** und **175** und in Verbindung damit die Leistungsfähigkeit der polymer gebundenen Analoga, so ist die Verwendung dieser Liganden an fester Phase mit vielen Vorteilen verbunden. Dies betrifft neben der leichten Herstellbarkeit insbesondere die Isolierung der Phosphoramidite ohne aufwendige Reinigungsprozeduren. Die Wiederverwendbarkeit solcher Liganden im Sinne von immobilisierten Katalysatoren erscheint jedoch nicht aussichtsreich, da sich die polymer gebundene Spezies nach einiger Zeit verändert (Farbvertiefung des aktiven, gelben Kupfer(I)-Ligand-Komplexes nach braun). Das gleiche Verhalten wird auch bei löslichen Liganden beobachtet, wobei in diesem Stadium auch kein Umsatz mehr auftritt.

Der beste im Rahmen dieses Screenings aufgefundene Bispidin-Ligand **173** mit einer Kombination aus Pivaloyl-Gruppe und Methyl-substituiertem Binaphthyl-Phosphoramidit hätte aus der Vielzahl der untersuchten Systemen nicht allein aufgrund theoretischer Überlegungen ausfindig gemacht werden können.

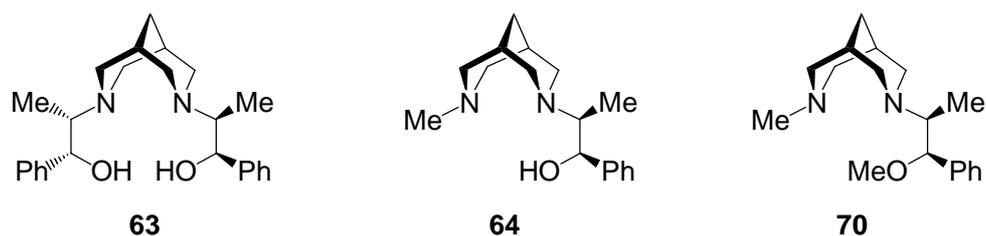
Berücksichtigt man den diesem Screening zugrunde gelegten Ligand **115**, der in der Standard-Testreaktion einen ee-Wert von 43% liefert (39% ee polymer gebunden), so stellt der neu gefundene Ligand **173** mit 64% bzw. 67% ee an der festen Phase (**A1-B3-C2**) eine deutliche Verbesserung dar. Das Konzept der Optimierung eines Liganden für die asymmetrische Synthese durch das Screening von 36 Liganden innerhalb kurzer Zeit an fester Phase hat sich uneingeschränkt bewährt. Die Anbindung an einen polymeren Träger erweist sich dabei keineswegs als Nachteil. Diese ist vielmehr im Rahmen der entwickelten Methodik vorteilhaft und kann zur Heterogenisierung des asymmetrischen Katalysators Verwendung finden.

5 Zusammenfassung und Ausblick

5.1 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit sollten verschiedene Derivate des Bispidins (3,7-Diazabicyclo-[3.3.1]nonan) hergestellt und als Liganden in katalytischen, asymmetrischen Transformationen untersucht werden. Ein Hauptaugenmerk lag dabei auf der Übertragung dieses gesamten Prozesses in ein kombinatorisches Format am polymeren Träger, um so einen effizienten Zugang zu neuen Bispidin-Phosphoramidit-Liganden für die enantioselektive konjugierte Addition von Dialkylzink-Reagenzien an Enone zu schaffen.

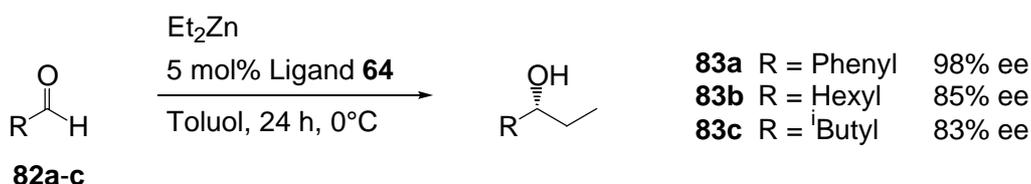
Die Strategie für die Synthese von Aminoalkoholen, die ein Bispidin-Gerüst enthalten,^[47] konnte analog zur Herstellung von **63** auf die neuen, nicht-C₂-symmetrischen Liganden **64** und **70** ausgedehnt werden (Schema 66).



Schema 66: Aminoalkohole mit Bispidin-Gerüst **63**, **64** und **70**

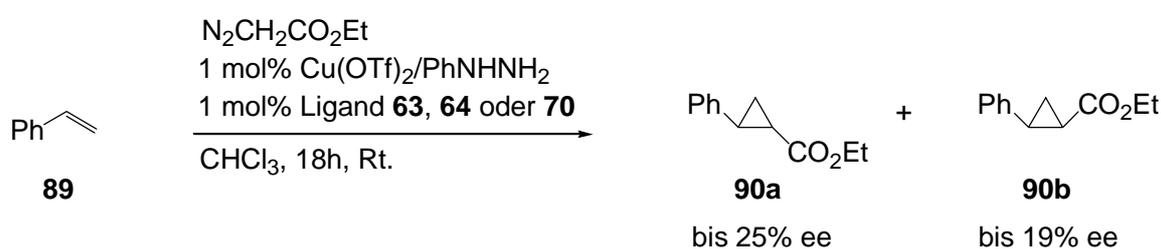
Der zentrale Schritt der Ligandensynthese, die doppelte Mannich-Reaktion zur Herstellung des Bispidinons, bestimmte in entscheidendem Ausmaß die Gesamtausbeute. Diese konnte für **63** leicht auf 15% (5 Stufen) gesteigert werden, während der Ligand **64** in einer sehr viel besseren Ausbeute von 39% (4 Stufen) zugänglich war. Obwohl es sich bei dem O-methylierten Aminoether **70** um ein recht ähnliches System handelte, gelang die Synthese hier nur in sehr geringer Ausbeute von 8% (3 Stufen).

Die Aminoalkohole **63** und **64** wurden zur asymmetrischen Steuerung der Addition von Diethylzink an Aldehyde eingesetzt. Dabei wurde in allen Fällen beobachtet, dass sich der weniger sterisch überfrachtete Ligand **64** am besten für diese Transformation eignet (Schema 67).



Schema 67: Addition von Diethylzink an Aldehyde gesteuert durch Ligand **64**

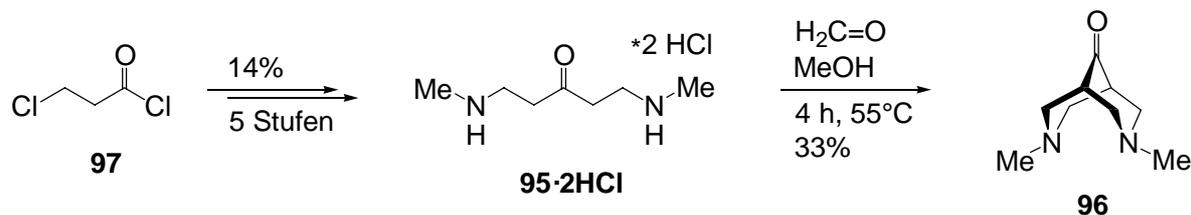
Dieselben Liganden **63**, **64** und **70** wurden auch in der asymmetrischen Cyclopropanierung verwendet. Hier wurden aber nur mäßige Enantioselektivitäten von weniger als 25% beobachtet (Schema 68).



Schema 68: Asymmetrische Cyclopropanierung

Dabei war auch der Aminoether-Ligand **70** in der Lage, Enantioselektivitäten in vergleichbarer Höhe wie **63** und **64** zu erbringen, was die Notwendigkeit der freien Hydroxygruppen der Aminoalkohole für diese Reaktion in Frage stellt.

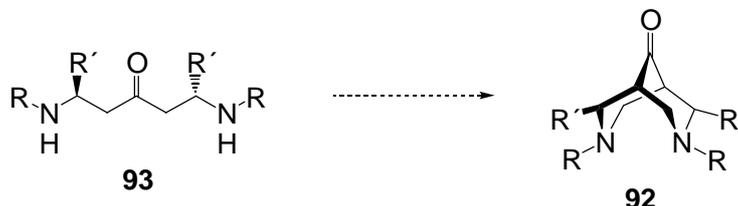
Zur Herstellung von inhärent chiralen Bispidin-Liganden vom Typ **92** wurde zunächst eine neue Syntheseroute anhand eines Modellsystems erarbeitet (Schema 69).



Schema 69: Modell-Cyclisierung des Diaminoketons **95·2HCl**

Ausgehend von 3-Chlorpropionsäurechlorid **97** konnte das Diaminoketon **95** als Hydrochlorid über fünf Stufen mit einer Gesamtausbeute von 14% erhalten werden. Dieses einfachste β,β' -Diaminoketon-Derivat **95** konnte in der Modellreaktion, der doppelten intramolekularen Mannich-Reaktion in Sinne einer zweifachen 6-endo-trig-Cyclisierung, erfolgreich in das Dimethylbispidinon **96** in moderater Ausbeute von 33% überführt werden.

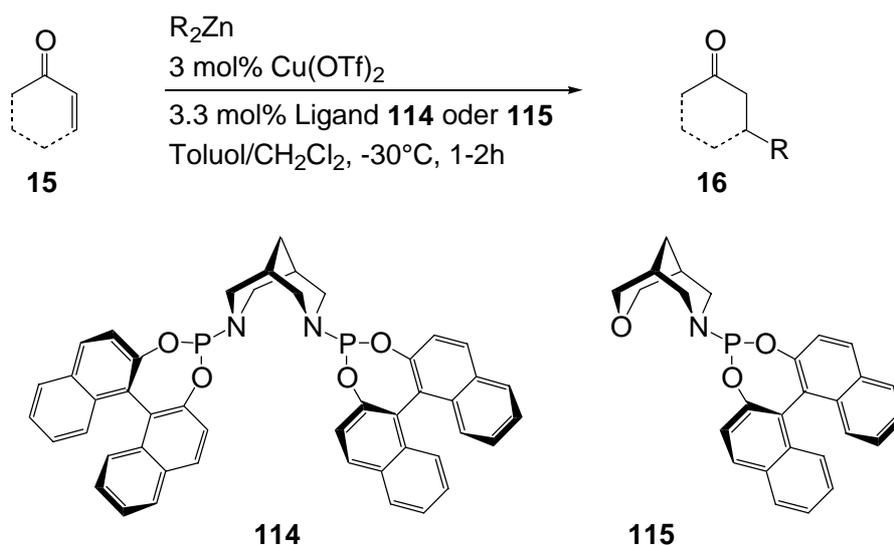
Die Übertragung dieser Synthesestrategie auf chirale, β,β' -alkylsubstituierte β,β' -Diaminoketone vom Typ **93**, die in die chiralen Bispidinone **92** überführbar sein sollten, gelang nicht (Schema 70).



Schema 70: Strategie zur Herstellung inhärent chiraler Bispidinon-Liganden vom Typ **92**

Dieses Vorhaben scheiterte an der Synthese der β,β' -Diaminoketone des Typs **93**, welche sich als kaum zugänglich bzw. in einem Fall als instabil erwiesen. Problematisch war hier insbesondere die Retro-Michael- sowie die Retro-Mannich-Reaktion, die solche Systeme **93** unter Verlust der chiralen Information durchlaufen können.

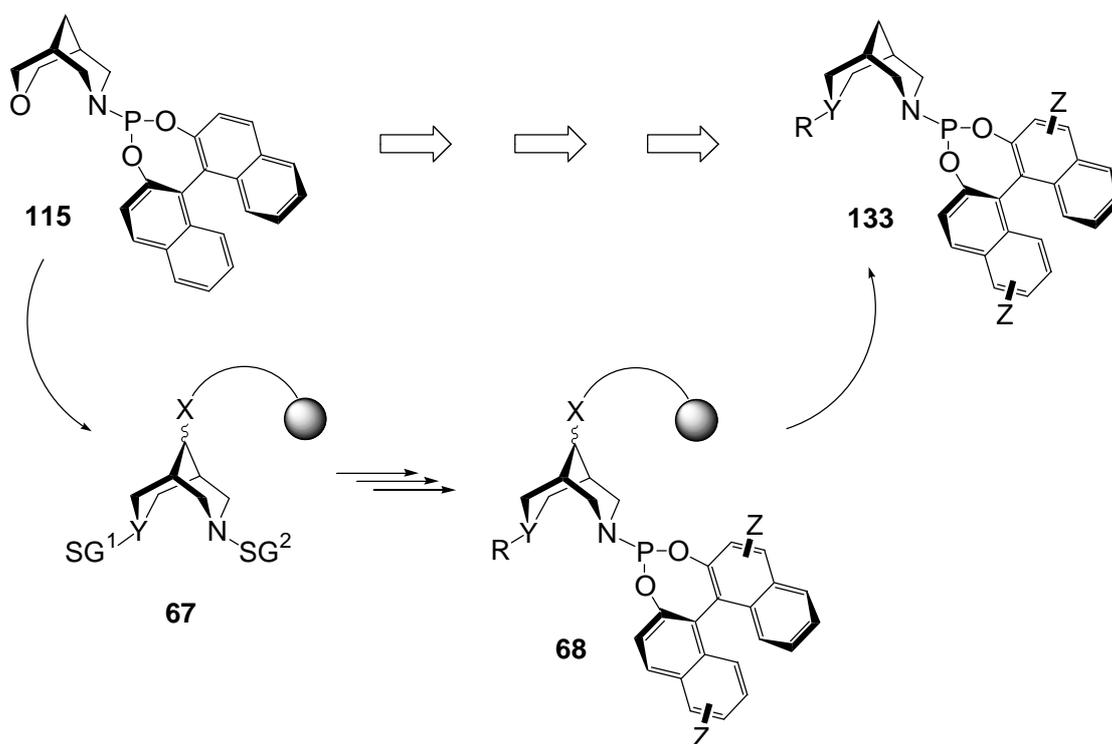
Eine andere Klasse von Liganden, Bispidine mit Phosphoramidit-Gruppierung **114** und **115**,^[71] konnte erfolgreich zur asymmetrischen Steuerung enantioselektiver konjugierter Additionen von Dialkylzink-Reagenzien an cyclische Enone herangezogen werden (Schema 71).



Schema 71: Bispidin-Phosphoramidite **114** und **115** zur Steuerung der asymmetrischen konjugierten Addition

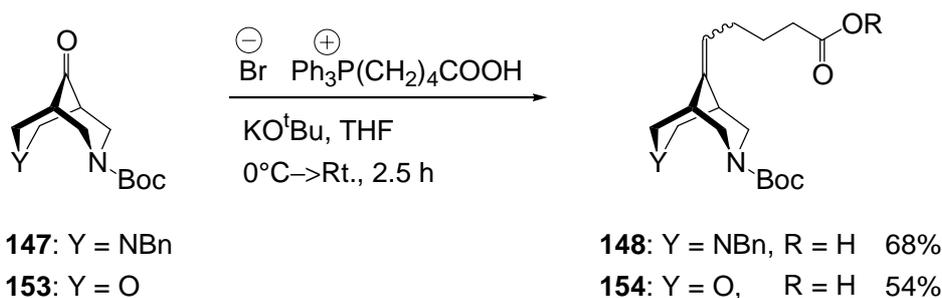
Insbesondere der C_2 -symmetrische Ligand **114** konnte mit Selektivitäten von mehr als 9:1 in Additionen von Dimethylzink an 6- und 7-gliedrige cyclische Enone angewendet werden. Die Reaktionsbedingungen wurden zuvor anhand des Standard-Testsystems, der Addition von Diethylzink an Cyclohexen-2-on, optimiert. Diese verlief jedoch nur mit Enantioselektivitäten von 56% (Ligand **114**) bzw. 43% (Ligand **115**).

Nichtsdestoweniger wurde letzterer Oxa-Bispidin-Ligand **115** dazu herangezogen, eine neue Optimierungsstrategie für Phosphoramidit-Liganden mit Hilfe der Methodik der kombinatorischen Chemie zu entwickeln (Schema 72).



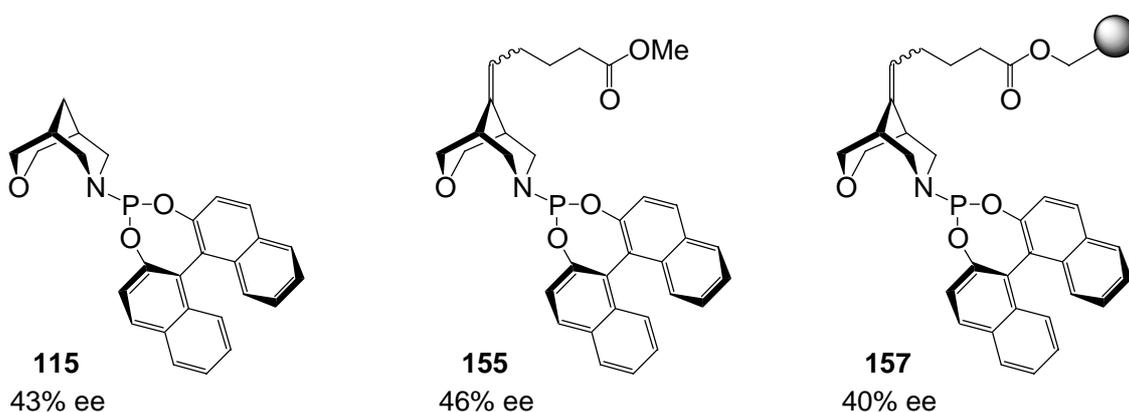
Schema 72: Strategie zur Optimierung von Bispidinen mit Phosphoramidit-Gruppierung

Zentrales Element der Optimierungsstrategie war, dass sowohl die Synthese als auch die Katalyse der Standard-Testreaktion (Cyclohexen-2-on, Diethylzink) in einem polymer gebundenen Zustand stattfinden sollte. Dieses konnte realisiert werden, indem die Bispidinon-Systeme **147** und **153** durch eine Wittig-Reaktion in die entsprechenden Carbonsäuren **148** und **154** ($R = H$) überführt und durch diese später als Ester an einen polymeren Träger ($R =$ Hydroxymethylpolystyrol) gebunden wurden (Schema 73).



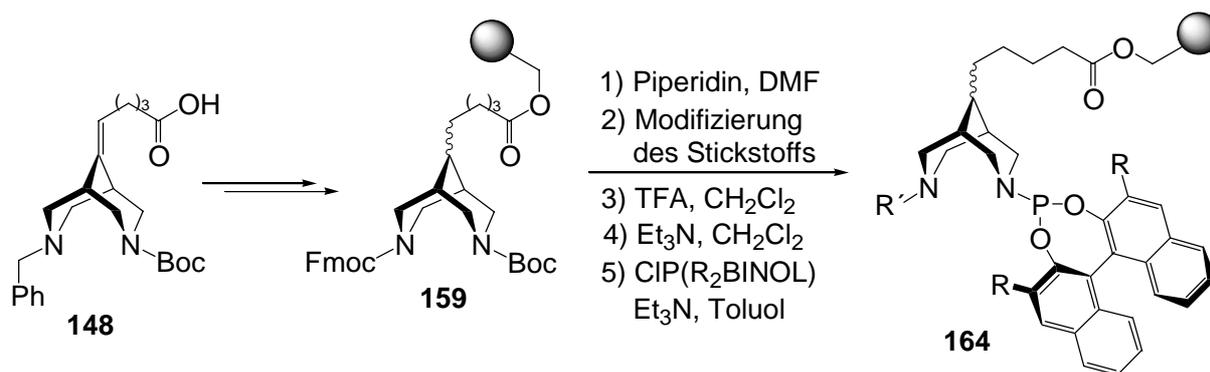
Schema 73: Wittig-Reaktion mit den (heteroanalogen) Bispidinonen **147** bzw. **153**

Der entscheidende Vergleich zwischen den drei analogen Oxa-Bispidin-Phosphoramiditen **115**, **155** und **157** zeigte eine gute Korrelation der Enantioselektivitäten von löslichem Ligand **115**, mit Ankergruppe versehenem Ligand **155** und festphasengebundener Spezies **157**. Dabei diente wiederum das Standard-Testsystem zur Bestimmung der ee-Werte (Schema 74).



Schema 74: Vergleich verschiedener Oxa-Bispidin-Phosphoramidit-Spezies

Verschiedene Faktoren, die in der durch polymer gebundene Liganden katalysierten Reaktion von Wichtigkeit waren, konnten anhand des Katalysatorsystems **157** ausgelotet werden. Für die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse war die Herstellung der Metall-Ligand-Komplexe von entscheidender Bedeutung. Erst durch den Zusatz von wenig DMF zu einem Gemisch aus $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ und Methylchlorid, so dass das Kupfersalz gelöst vorlag, gelang dieser Schritt. Die Voraussetzungen für das Screening einer Ligandenbibliothek konnten so geschaffen werden. Die Festphasensynthese von Bispidin-Phosphoramidit-Liganden **164** beinhaltete neben Schutzgruppenmanipulationen zunächst die Einführung eines Stickstoff-Substituenten gefolgt von der Kupplung mit einem (substituierten) Chlorphosphit (Schema 75).



Schema 75: Synthese der Phosphoramidite an fester Phase

So konnten 19 verschiedene aliphatische und aromatische Gruppen durch Acylierung, reduktive Aminierung, Tosylierung und Phosphorylierung eingeführt werden. Unter Beibehaltung desselben unsubstituierten Binaphthyl-Restes in **164** (R = H) wurde zunächst nur der Stickstoff-Substituent R' variiert. Dabei gelang es, mehrere interessante Liganden-Kandidaten zu identifizieren (Abb. 17).

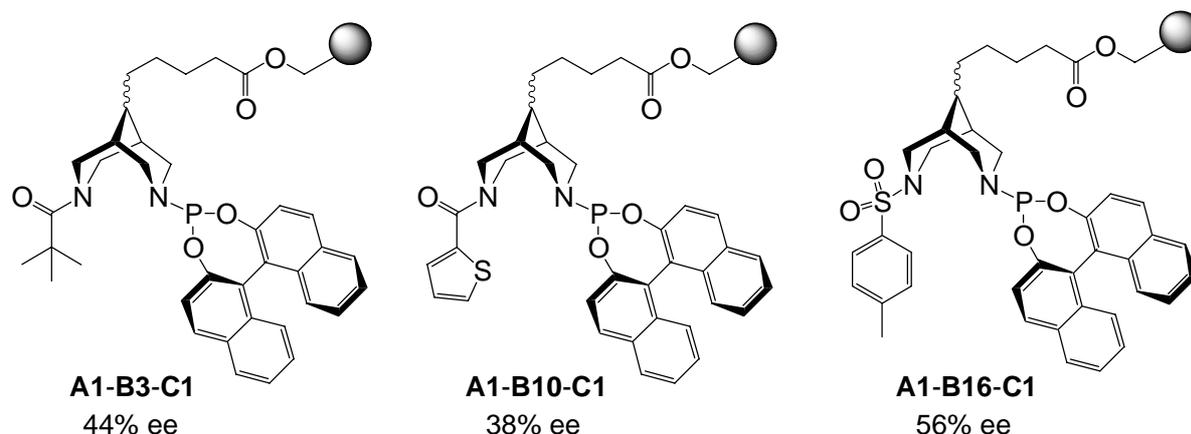


Abbildung 17: Phosphoramidit-Kandidaten aus dem ersten Screening-Durchgang

Diese drei Treffer aus dem ersten Screening wurden in einem zweiten Durchgang mit verschiedenen *ortho*-substituierten (R = Methyl-, Bromo-, Phenyl-) Binaphthyl-Phosphoramiditen kombiniert. Dabei konnte in den meisten Fällen eine weitere Steigerung des ee-Wertes, insbesondere bei Verwendung der *ortho*-Methyl-BINOL-Derivate, beobachtet werden. Die Auswertung dieser zweiten Untersuchung lieferte dann zwei weitere Liganden **A1-B3-C2** und **A1-B16-C2**, die, zusammen mit dem zu Vergleichszwecken herangezogenen Oxa-Bispidin-Phosphoramidit **A2-C2**, als weitere interessante Produkte des Screeningprozesses erkannt wurden (Abb. 18).

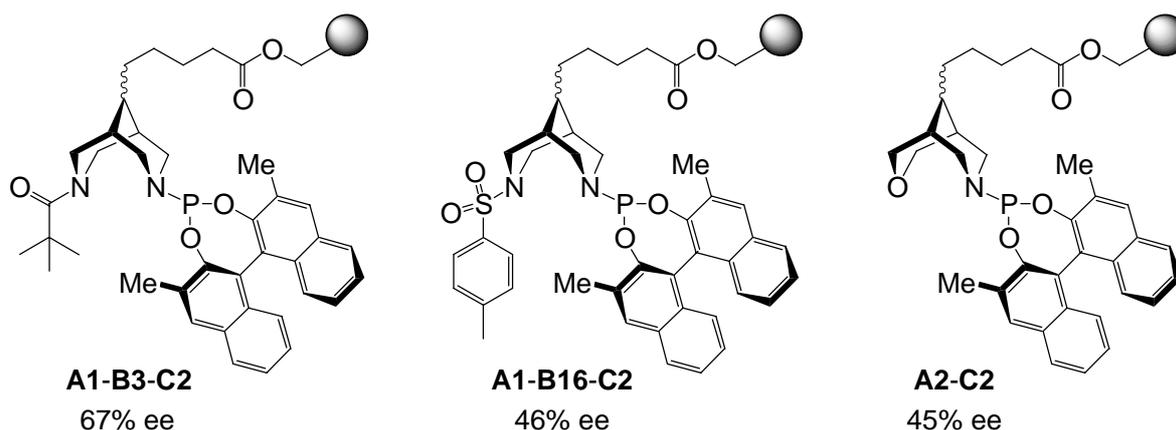


Abbildung 18: Phosphoramidit-Kandidaten aus dem zweiten Screening-Durchgang

Die Bestätigung des Erfolgs der hier verfolgten Strategie wurde abschließend durch die Synthese der drei letztlich aufgefundenen Kandidaten (Abb. 18) in Lösung erbracht. Eine gute Übereinstimmung der erzielten ee-Werte für die festphasengebundenen und die analogen löslichen Liganden bekräftigt tatsächlich die Leistungsfähigkeit der kombinatorischen Ligandenoptimierung am polymeren Träger (Abb. 19).

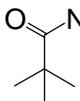
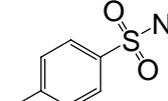
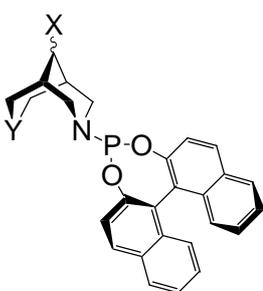
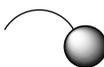
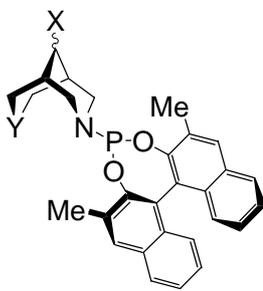
ee-Werte in % für konjugierte Addition	Y =			
		O		
	X = 	39 (A2-C1)	44 (A1-B3-C1)	56 (A1-B16-C1)
	X = H ₂	43 (115)	nicht best.	56 (172)
	X = 	45 (A2-C2)	67 (A1-B3-C2)	46 (A1-B16-C2)
	X = H ₂	47 (175)	64 (173)	51 (174)

Abbildung 19: Vergleich zwischen polymer gebundenen und löslichen Phosphoramiditen in der konjugierten Addition von Diethylzink an Cyclohexen-2-on

Der Vergleich der Ergebnisse zeigt eine sehr gute Übereinstimmung der Enantioselektivitäten mit maximal 5% ee Abweichung in allen Fällen.

Die Oxa-Bispidin-Phosphoramidite (**A2-C1**, **A2-C2** und **115**, **175**) zeigen im löslichen Fall nur wenig höhere Enantioselektivitäten (4 bzw. 2% ee) als die polymer gebundenen. Insbesondere der beste Ligand mit Pivaloyl-Gruppe **A1-B3-C2** mit einem ee-Wert von 67% erbringt in Lösung ebenfalls das fast gleiche Resultat (64% ee, Ligand **173**). Auch die im Falle der Substitution mit einer Toluol-4-sulfonyl-Gruppe (Liganden **A1-B16-C1**, **A1-B16-C2** und **172**, **174**) vorgefundene, ungewöhnliche Tendenz der Verringerung des ee-Wertes bei Einführung der *ortho*-Methylgruppe (56 auf 46% ee) wird ebenso bei den löslichen Liganden beobachtet (56% auf 51% ee).

Auffällig ist die Tatsache, dass in allen hier untersuchten Fällen der lösliche Ligand höchstens marginal bessere Ergebnisse im Vergleich zu seinem polymer gebundenen Analogon erbringt. Dieser Befund belegt offensichtlich die problemlose „Heterogenisierung“ der Phosphoramidite als Katalysatoren für die enantioselektive Addition von Dialkylzink-Reagenzien an Enone.

Somit konnte ausgehend von dem Oxa-Bispidin-Phosphoramidit **115** mit 43% ee in der Standard-Testreaktion durch die Festphasen-Optimierungsstrategie ein neuer, nicht *a priori* vorhersagbarer Ligand **173** mit Pivaloyl-Gruppe und *ortho*-Methyl-Substitution im Binaphthyl-Phosphoramidit gefunden werden, der die konjugierte Addition mit einer deutlich gesteigerten Enantioselektivität von 64% ee steuert.

5.2 Ausblick

Der Erfolg der Strategie zur kombinatorischen Entwicklung von Liganden an fester Phase legt den Grundstein für die weitere Anwendung dieser neuen Methodik. Die hier aufgefundene gute Korrelation der Enantioselektivitäten zwischen dem homogenen und dem heterogenen Fall ist Voraussetzung für die effiziente Auffindung von neuen Liganden.

Dabei ist das Verfahren dazu geeignet, die bisher hergestellte Phosphoramidit-Ligandenbibliothek in vielfältiger Weise zu erweitern. Die beobachteten Tendenzen bei dem Screening der Ligandenbibliothek führen zu neuen vielversprechenden, substituierten Bispidin-Leitstrukturen, die in einer nächsten Ligandengeneration in größerer Breite untersucht werden können. Einige Beispiele solcher verfeinerter Leitstrukturen sind in Abb. 20 dargestellt.

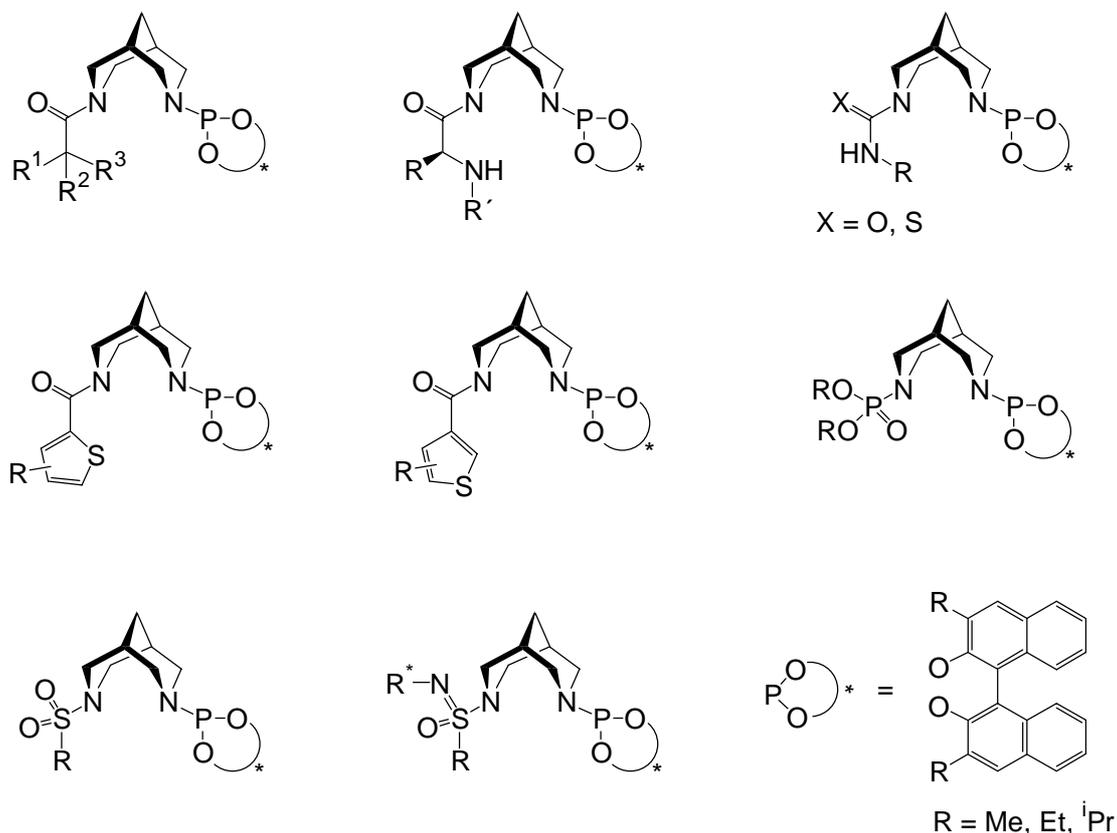
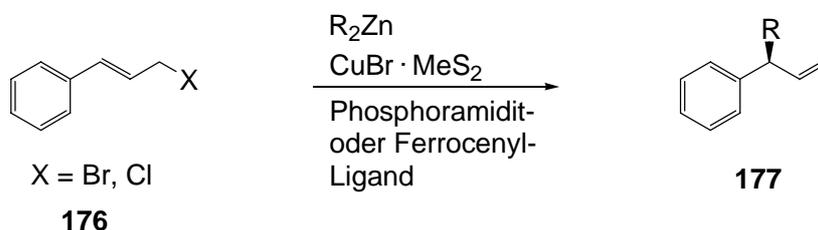
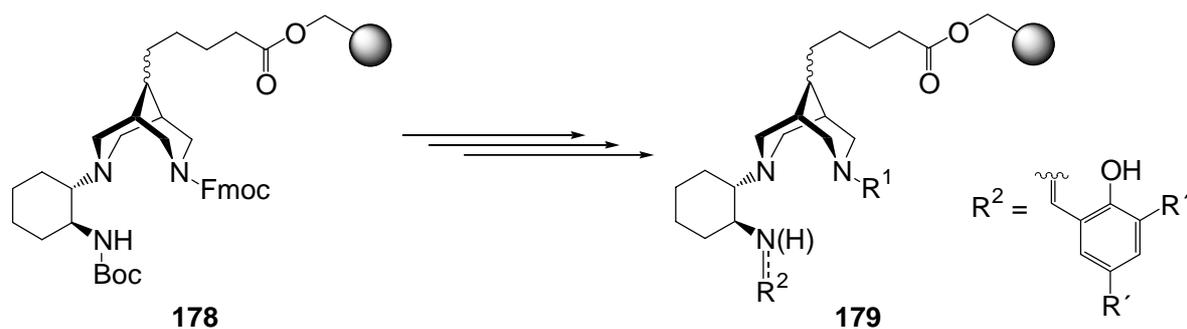


Abbildung 20: Neue vielversprechende Liganden-Leitstrukturen

Solche Systeme könnten neben der asymmetrischen konjugierten Addition auch in anderen, Kupfer-katalysierten Transformationen Anwendung finden. Beispielsweise wäre die S_N2' -Substitution von Allylhalogeniden **176** durch Dialkylzink-Reagenzien eine hierfür geeignete Reaktion (Schema 76), für die noch kein generell anwendbares Ligandensystem existiert.^{[89][90]}

Schema 76: S_N2' -Substitution von Allylhalogeniden

Bleibt man im Bereich der theoretisch vorstellbaren Bispidin-Liganden, so könnte ein inhärent chirales Bispidin-System durch den Einbau einer *trans*-Diaminocyclohexan-Einheit das Rückgrat für eine frei variierbare Ligandenklasse **179** bilden (Schema 77).



Schema 77: Bispidin-Ligand **179** mit Cyclohexandiamin-Einheit

Diese Ligandenklasse **179** könnte mit einer breiten Palette an verschiedensten Stickstoff-Substituenten versehen werden. Dabei wäre insbesondere die Präsenz eines Imins in **179**, beispielsweise in Form eines Salicylaldimins, von großem Interesse (vgl. Kapitel 2.3). Solche Liganden könnten in einer Vielzahl von Transformationen zur Modifizierung von Metall-Katalysatoren dienen.

Eine entsprechende Festphasen-Ligandenbibliothek könnte mit Hilfe des hier vorgestellten Konzeptes auf leistungsfähige Verbindungen hin gescreent werden, um so den Weg zu neuen, vielversprechenden Liganden für die enantioselective Katalyse zu weisen.

6 Experimenteller Teil

6.1 Meßgeräte und Hilfsmittel

Die ^1H -, ^{13}C - und ^{31}P -NMR-Spektren wurden auf folgenden Geräten aufgenommen:

Bruker AC 250 250 MHz ^1H -NMR

Bruker AM 400 400 MHz ^1H -NMR, 100.6 MHz ^{13}C -NMR

Varian Mercury 400 400 MHz ^1H -NMR, 100.6 MHz ^{13}C -NMR, 162.0 MHz ^{31}P -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) 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 = Multiplett, br = breites Signal.

Die 70 eV EI- und die FAB-Massenspektren wurden mit einem Finnigan MAT MS 70 Spektrometer gemessen. Angegeben sind die m/z -Werte sowie die relativen Intensitäten. Die FAB-Spektren wurden in einer 3-Nitrobenzylalkohol- (3-NBA) oder Glycerin-Matrix gemessen.

Die IR-Spektren wurden mit einem IFS 88 FT-IR-Spektrometer (Fa. Bruker) bzw. Vektor 22 FT-IR-Spektrometer (Fa. Bruker) aufgenommen. Die UV-Spektren wurden auf einem Cary 100 UV-Spektrometer der Fa. Varian gemessen.

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

Die spezifischen Drehwerte $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ wurden mit einem Perkin-Elmer Polarimeter 341 oder 241 bestimmt und beziehen sich auf die Na-D-Linie. Die Lösungsmittel und Konzentrationen (in g/100ml) sind bei den jeweiligen Substanzen angegeben.

Die Schmelzpunkte wurden mit einer Schmelzpunktmeßapparatur 530 oder 540 der Fa. Büchi ermittelt und sind nicht korrigiert.

Für die analytische Dünnschichtchromatographie wurden ALUGRAM[®] SIL G/UV₂₅₄-Platten bzw. Alox N/UV₂₅₄-Platten der Fa. Macherey-Nagel verwendet. Zur Detektion wurde UV-Licht der Wellenlänge 254 nm und zur Anfärbung nachfolgende Anfärbereagenzien eingesetzt:

Reagenz A: 12 g Phosphormolybdänsäure in 250 ml Ethanol

Reagenz B: 1 g Kaliumpermanganat in 100 ml H₂O

Reagenz C: 300 mg Ninhydrin, 3 ml Essigsäure, 997 ml Ethanol

Die präparative Säulenchromatographie erfolgte mit Flash-Kieselgel (Korngröße 40–64µm) der Fa. J. T. Baker. Andere Adsorbentien (Aluminiumoxid, basisch und Florisil, 60-100 mesh) wurde von den Firmen ICN bzw. Fluka bezogen.

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

Die gaschromatographische Analyse der Enantiomergemische erfolgte mit Hilfe eines HP 5890-Series II Gaschromatographen mit FID-Detektor der Fa. Hewlett-Packard und den Kapillarsäulen FS Cyclodex • -I/P (0.32 mm × 50 m) der Fa. Chromatographie Service oder FS Lipodex E (0.25 mm × 50 m) der Fa. Macherey-Nagel mit Wasserstoff als Trägergas.

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

Alle Chemikalien wurden bei den Firmen Fluka, Aldrich oder Acros erworben mit Ausnahme des Palladium/Aktivkohle-Hydrierkatalysators (10%, wassernass), der aus Schenkungen der Degussa AG stammt. Die Polymer-Harze wurde von der Fa. Novabiochem bezogen. Alle Lösungsmittel wurden vor Gebrauch nach Standardvorschriften destilliert und bei Bedarf absolutiert. Alle Reaktionen wurden unter Argonatmosphäre durchgeführt.

6.2 Versuche zu Kapitel 4.1

6.2.1 Versuche zu Kapitel 4.1.2

(1*S*,2*R*)-2-*tert*-Butyldimethylsiloxy-1-methyl-2-phenylethylamin **72**

Zu einer Lösung von 15 g L(-)-Norephedrin **71** (99 mmol) in 150 ml Methylenchlorid werden 15 g *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (99 mmol) und 13.8 ml Triethylamin (10.0 g, 99 mmol) gegeben. Das Gemisch wird 3 d bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 20 ml Diethylether wird der Niederschlag abfiltriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol (3%) gereinigt.

Ausbeute: 24.4 g (92.1 mmol, 93%), farbloser, wachsartiger Feststoff.

R_f: 0.22 (CH₂Cl₂/MeOH 3%).

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -52.0^{\circ}$ (c=1.0, CHCl₃) Lit.: $+49.0^{\circ}$ (c=1.0, CHCl₃, für (1*R*,2*S*)-Enantiomer).^[91]

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): $\delta = 7.27\text{--}7.21$ (m, 5H, arom. H), 4.37 (d, J=5 Hz, 1H, CHPh), 3.03–2.93 (m, 1H, CHCH₃), 1.34 (br s, 2H, NH₂), 0.98 (d, J=7 Hz, 3H, CHCH₃), 0.86 (s, 9H, C(CH₃)₃), -0.03 (s, 3H, SiCH₃), -0.22 (s, 3H, SiCH₃).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur^[91] überein.

N-[(1'*S*,2'*R*)-2'-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-1'-methyl-2'-phenylethyl]piperidin-4-on **74**

Zu einem Gemisch aus 6 g Norephedrin-Derivat **72** (22.6 mmol), 15.3 g Kaliumcarbonat (111 mmol), 300 ml Ethanol und 150 ml Wasser wird unter Rückfluss-Bedingungen während 30 min eine Lösung von 14 g 1,1-Dimethyl-4-oxopiperidiniumiodid **73**^[92] (55.3 mmol) in 150 ml Wasser getropft. Das Reaktionsgemisch wird für weitere 30 min am Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel Ethanol wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand wird dreimal mit je 100 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Hexan/Essigester (5:1) gereinigt.

Ausbeute: 5.31 g (15.3 mmol, 68%), gelbliches Öl.

R_f: 0.41 (Hexan/Essigester 5:1).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -10.9^\circ$ (c=1.0, CHCl₃) Lit.: -10.6° (c=1.0, CHCl₃).^[47]

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 7.29\text{--}7.22$ (m, 5 H, arom. H), 4.67 (d, J=6 Hz, 1H, CHPh), 2.94–2.90 (m, 2H, CH_{2äq}N), 2.83–2.82 (m, 1H, CHCH₃), 2.72–2.68 (m, 2H, CH_{2ax}N), 2.31–2.28 (m, 4H, CH₂C=O), 1.08 (d, J=7 Hz, 3H, CHCH₃), 0.89 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.04 (s, 3H, SiCH₃), –0.27 (s, 3H, SiCH₃).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur^[47] überein.

3,7-Bis-[(1'S,2'R)-2'-(tert-butyldimethylsiloxy)-1'-methyl-2'-phenylethyl]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-on 75

Zu einer Suspension von 472 mg grobkörnigem Paraformaldehyd (15.7 mmol) in 12 ml abs. Methanol wird bei 65°C eine Lösung von 1.96 g Norephedrin-Derivat **72**^[91] (7.39 mmol), 2.48 g Piperidinon **74** (7.15 mmol) und 0.83 ml Essigsäure (0.87 g, 14.5 mmol) in 25 ml abs. Methanol während zwei Stunden getropft. Nach beendeter Zugabe werden nochmals 472 mg Paraformaldehyd (15.7 mmol) zugegeben und zwei weitere Stunden bei 65°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit 100 ml Wasser und 20 ml 1N KOH-Lösung versetzt und dreimal mit je 50 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit *n*-Hexan/Essigester 7:1 gereinigt. Ausbeute: 1.77 g (2.78 mmol, 39%), gelbliches Öl.

R_f: 0.32 (Hexan/Essigester/Triethylamin 7:1:0.2).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -12.6^\circ$ (c=1.0, CHCl₃) Lit.: -12.7 (c = 1.42, CHCl₃).^[47]

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 7.30\text{--}7.18$ (m, 10H, arom. H), 4.49 (d, J=6 Hz, 2H, CHPh), 2.94 (dd, J=11 Hz, J = 7 Hz, 2H, NCH_{2äq}), 2.79 (dd, J=10 Hz, J = 2 Hz, 2H, NCH_{2äq}), 2.69–2.64 (m, 6H, NCH_{2ax} und CHCH₃), 2.43–2.39 (m, 2H, CHC=O), 0.95 (d, J=7 Hz, 6H, CHCH₃), 0.86 (s, 18H, C(CH₃)₃), 0.01 (s, 6H, SiCH₃), –0.32 (s, 6H, SiCH₃).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur^[47] überein.

3,7-Bis-[(1'S,2'R)-2'-hydroxy-1'-methyl-2'-phenylethyl]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-nonan-9-on 76

Zu einer Lösung von 1.63 g Bispidinon **75** (2.57 mmol) in 8 ml THF werden 6.3 ml Tetrabutylammoniumfluorid (1M in THF, 6.3 mmol) gegeben. Die Mischung wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck weitgehend abdestilliert und über wenig Kieselgel im Lösungsmittel THF filtriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Chloroform/Methanol 4:1, dann Chloroform/Methanol/Triethylamin 4:1:0.2 gereinigt.

Ausbeute: 836 mg (2.05 mmol, 80%), farbloses Öl.

R_f: 0.23 (Chloroform/Methanol 4:1).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -22.7^\circ$ (c=1.0, CHCl₃) Lit.: -22.4 (c = 1.65, CHCl₃).^[47]

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 7.35\text{--}7.20$ (m, 10H, arom. H), 4.96 (d, J=4 Hz, 2H, CHPh), 4.55 (br s, 2H, OH), 3.32 (d, J=11 Hz, 2H, NCH_{2äq}), 3.20 (d, J=11 Hz, 2H, NCH_{2äq}), 2.95 (dd, J= 11 Hz, J=4 Hz, 2H, NCH_{2ax}), 2.83 (dd, J=11 Hz, J=4 Hz, 2H, NCH_{2ax}), 2.78–2.75 (m, 2H, CHCH₃), 2.44 (m, 2H, CHC=O), 0.91(d, J=7 Hz, 6H, CHCH₃).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur^[47] überein.

3,7-Bis[(1'S,2'R)-2'-hydroxy-1'-methyl-2'-phenylethyl]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-nonan 63

Zu einem Gemisch aus 1.76 g Bispidinon **76** (4.31 mmol), 1.05 ml Hydrazin-Monohydrat (1.08 g, 21.6 mmol) und 20 ml Diethylenglykol werden bei 60°C 1.81 g gepulvertes Kaliumhydroxid (33.3 mmol) zugegeben. Das Gemisch wird für 4 h auf 160°C erhitzt. Dann wird die Temperatur für 45 min auf 210°C erhöht um den Überschuß Hydrazin anzudestillieren. Nach dem Abkühlen werden 30 ml Wasser zugegeben und dreimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum bis auf ein Volumen von 50 ml abdestilliert. Die Lösung wird auf 0°C abgekühlt und bis zur Sättigung mit HCl-Gas durchströmt. Der Niederschlag wird abfiltriert und zu einem Gemisch aus 30 ml 1N KOH und 30 ml Diethylether gegeben. Nachdem sich der Feststoff vollständig gelöst hat werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wird zweimal mit je 30 ml Diethylether extrahiert.

Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das erhaltene Produkt wurde ohne weitere Reinigungsschritte als Ligand verwendet. Eine Probe für analytische Zwecke konnte durch Chromatographie an Kieselgel mit Chloroform/Methanol/Triethylamin/Wasser 6:5:1:2 erhalten werden.

Ausbeute: 1.28 g (3.24 mmol, 75%), farbloser Feststoff.

R_f: 0.37 ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{Et}_3\text{N}/\text{H}_2\text{O}$ 6:5:1:2).

Smp.: 101°C.

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -46^\circ$ (c=1.2, CHCl_3) Lit.: -45.0 (c = 0.86, CHCl_3).^[47]

¹H-NMR (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7.39$ (d, J=8 Hz, 4H, arom. H), 7.31 (t, J=8 Hz, 4H, arom. H), 7.20 (t, J=7 Hz, 2H, arom. H), 6.25 (br s, 2H, OH), 5.14 (d, J=4 Hz, 2H, CHPh), 3.38 (d, J=11 Hz, 2H, $\text{NCH}_{2\text{aq}}$), 3.08 (d, J=11 Hz, 2H, $\text{NCH}_{2\text{aq}}$), 2.66 (d, J=11 Hz, 2H, $\text{NCH}_{2\text{ax}}$), 2.63–2.57 (m, 2H, CHCH_3), 2.42 (d, J=11 Hz, 2H, $\text{NCH}_{2\text{ax}}$), 1.94 (m, 2H, CHCH_2), 1.60 (m, 2H, CH_2 -Brücke), 0.87 (d, J=7 Hz, 6H, CHCH_3).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur^[47] überein.

3-[(1'S,2'R)-2'-tert-Butyldimethylsiloxy-1'-methyl-2'-phenylethyl]-7-methyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-on 78

Zu einer Suspension von 622 mg grobkörnigem Paraformaldehyd (20.7 mmol) in 30 ml abs. Methanol wird bei 65°C eine Lösung von 2.50 g Norephedrin-Derivat **72**^[91] (9.42 mmol), 1.09 ml N-Methylpiperidin-4-on **77** (1.07 g, 9.42 mmol) und 1.08 ml Essigsäure (1.13 g, 18.8 mmol) in 20 ml abs. Methanol während zwei Stunden getropft. Nach beendeter Zugabe werden nochmals 622 mg Paraformaldehyd (20.7 mmol) zugegeben und zwei weitere Stunden bei 65°C gerührt. Nach dem Abkühlen versetzt man das Reaktionsgemisch mit 150 ml Wasser und 30 ml 1N KOH-Lösung und extrahiert dreimal mit je 75 ml Ether. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Chloroform/Methanol 4:1, dann Chloroform/Methanol/Triethylamin 4:1:0.2 gereinigt.

Ausbeute: 2.42 g (6.01 mmol, 64%), farbloses Öl.

R_f: 0.25 ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 4:1), 0.31 ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{Et}_3\text{N}$ 4:1:0.2).

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -20.9^\circ$ (c=0.5, CHCl_3).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.33–7.26 (m, 5H, arom. H), 4.45 (d, J=8 Hz, 1H, CHPh), 2.91–2.75 (m, 6H, NCH₂ und CHCH₃) 2.62 (dd, J=11 Hz, J=3 Hz, 1H, NCH₂), 2.46–2.42 (m, 3H, CHC=O und NCH₂), 2.39 (dd, J=10 Hz, J=3 Hz, 1H, NCH₂), 1.99 (s, 3H, NCH₃) 1.11 (d, J=7 Hz, 3H, CHCH₃), 0.81 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.00 (s, 3 H, SiCH₃), -0.35 (s, 3H, SiCH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ = 214.9 (C=O), 144.1 (arom. C), 128.0, 127.5, 127.4 (arom. CH), 77.5 (CHPh), 64.7 (CHCH₃), 59.3, 59.0, 57.0, 53.5 (NCH₂), 47.2, 46.6 (CHC=O), 44.6 (NCH₃), 25.8 (C(CH₃)₃), 18.0 (C(CH₃)₃), 10.8 (CHCH₃), -4.4, -4.9 (SiCH₃).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2809 (Bohlmann-Bande^[93]), 1739 (C=O) cm⁻¹.

C₂₃H₃₈N₂O₂Si (402.64)

MS (EI, 70 eV): 401 ([M-H]⁺, 0.03), 387 ([M-CH₃]⁺, 0.55), 221 ([C₁₃H₂₁OSi]⁺, 0.74), 181 ([M-C₁₃H₂₁OSi]⁺, 100).

HRMS (eV) C₂₃H₃₇N₂O₂Si [M-H]⁺: ber.: 401.2624
gef.: 401.2640.

3-[(1'S,2'R)-2'-Hydroxy-1'-methyl-2'-phenylethyl]-7-methyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-nonan-9-on 79

Zu einer Lösung von 772 mg Bispidinon **78** (1.92 mmol) in 2 ml THF werden 2.1 ml Tetrabutylammoniumfluorid (1M in THF, 2.1 mmol) gegeben. Die Mischung wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt wird in 30 ml Diethylether aufgenommen. Die Lösung wird auf 0°C abgekühlt und bis zur Sättigung mit HCl-Gas durchströmt. Der Niederschlag wird abfiltriert und zu einem Gemisch aus 20 ml 1N KOH und 20 ml Diethylether gegeben. Nachdem sich der Feststoff vollständig gelöst hat, werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wird zweimal mit je 20 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das erhaltene Produkt war analytisch rein und wurde ohne weitere Reinigungsschritte als Ligand verwendet.

Ausbeute: 475 mg (1.65 mmol, 86%), farbloses Öl.

R_f: 0.20 (CHCl₃/MeOH 4:1).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -20.3^\circ$ (c=0.74, CHCl₃).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.36–7.21 (m, 5H, arom. H), 5.78 (br s, 1H, OH), 4.85 (d, J=5 Hz, 1H, CHPh), 3.40–3.36 (m, 1H, NCH₂), 3.24 (d, J=10 Hz, 2H, NCH₂), 3.15–3.11 (m, 1H, NCH₂), 3.06 (d, J=13 Hz, 1H, NCH₂), 3.03–2.98 (m, 1H, CHCH₃), 2.81 (d, J=11 Hz, 1H, NCH₂), 2.74–2.67 (m, 2H, NCH₂), 2.42–2.40 (m, 1H, CHC=O), 2.33–2.31 (m, 4H, NCH₃ und CHC=O), 0.88 (d, J=7 Hz, 3H, CHCH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ = 214.7 (C=O), 141.9 (arom. C), 128.0, 126.8, 126.2 (arom. CH), 73.2 (CHPh), 61.7 (CHCH₃ und NCH₂), 61.4, 58.1, 53.4 (NCH₂), 48.7, 48.3 (CHC=O), 45.1 (NCH₃), 11.1 (CHCH₃).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3371 (OH), 2793 (Bohlmann-Bande^[93]), 1733 (C=O) cm⁻¹.

C₁₇H₂₄N₂O₂ (288.38)

MS (EI, 70 eV): 288 (M⁺, 0.07), 287 ([M-H]⁺, 0.24), 181 ([M-C₇H₇O]⁺, 100).

HRMS (eV) C₁₇H₂₄N₂O₂ [M]⁺:
ber.: 288.1838
gef.: 288.1850.

3-[(1'S,2'R)-2'-Hydroxy-1'-methyl-2'-phenylethyl]-7-methyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan 64

Zu einem Gemisch aus 475 mg Bispidinon **79** (1.65 mmol), 400 μ l Hydrazin-Monohydrat (413 mg, 8.24 mmol) und 5 ml Diethylenglykol werden bei 60°C 602 mg gepulvertes Kaliumhydroxid (10.7 mmol) zugegeben. Das Gemisch wird für 4 h auf 160°C erhitzt. Dann wird die Temperatur für 45 min auf 210°C erhöht um den Überschuß Hydrazin anzudestillieren. Nach dem Abkühlen werden 30 ml Wasser zugegeben und dreimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum bis auf ein Volumen von 30 ml abdestilliert. Die Lösung wird auf 0°C abgekühlt und bis zur Sättigung mit HCl-Gas durchströmt. Das Produkt fällt dabei als hochviskoses Öl aus. Von diesem Öl wird abdekantiert und einmal mit Diethylether gewaschen. Zu dem Öl wird dann ein Gemisch aus 20 ml 1N KOH und 20 ml Diethylether gegeben. Nachdem sich das Öl vollständig gelöst hat werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wird zweimal mit je 20 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das erhaltene Produkt war analytisch rein und wurde ohne weitere Reinigungsschritte als Ligand verwendet.

Ausbeute: 344 mg (1.25 mmol, 76%), farbloses Öl.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -41.8^\circ$ (c=1.0, CHCl₃).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 7.33\text{--}7.27$ (m, 4H, arom. H), 7.21–7.17 (m, 1H, arom. H), 7.01 (br s, 1H, OH), 4.79 (d, J=5 Hz, 1H, CHPh), 3.10–3.02 (m, 3H, NCH₂), 2.87–2.78 (m, 3H, CHCH₃ und NCH₂), 2.54–2.51 (m, 1H, NCH₂), 2.28–2.12 (m, 2H, NCH₂), 2.26 (s, 3H, NCH₃), 1.84–1.82 (m, 1H, CHCH₂), 1.75–1.73 (m, 1H, CHCH₂), 1.53–1.51 (m, 2H, CH₂-Brücke), 0.77 (d, J=7 Hz, 3H, CHCH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): $\delta = 142.6$ (arom. C), 127.6, 126.2 (arom. CH), 72.9 (CHPh), 62.3 (CHCH₃), 60.8, 60.6, 57.0, 51.7 (NCH₂), 46.8 (NCH₃), 32.8 (CH₂-Brücke), 30.9, 30.6 (CHCH₂), 10.6 (CHCH₃).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3183$ (OH), 2776 (Bohlmann-Bande^[93]) cm⁻¹.

C₁₇H₂₆N₂O (274.40)

MS (EI, 70 eV): 274 (M⁺, 0.02), 273 ([M-H]⁺, 0.1), 167 ([M-OBn]⁺, 100).

HRMS (eV) C₁₇H₂₆N₂O [M]⁺:
ber.: 274.2045
gef.: 274.2019.

(1*S*,2*R*)-2-Methoxy-1-methyl-2-phenylethylamin **80**

Zu einer Suspension von 1.81 g Natriumhydrid (80% in Mineralöl, 60.3 mmol) in 50 ml THF wird bei 0°C eine Lösung von 6.36 g L-(–)-Norephedrin **71** (42.1 mmol) in 15 ml THF langsam getropft. Die Mischung wird 30 min bei Raumtemperatur gerührt, mit 2.78 ml Methyljodid (6.27 g, 44.2 mmol) versetzt und für 1 h am Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen werden 3 ml Methanol langsam zugegeben und die Mischung wird zu 120 ml Wasser gegeben. Die wässrige Phase wird mit NaCl gesättigt und dreimal mit je 100 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird durch Vakuumdestillation gereinigt.

Ausbeute: 5.17 g (3:1-Gemisch Produkt:Nebenprodukte, entspricht 3.88 g, 23.5 mmol, 56%) farblose Flüssigkeit.

Sdp.: 55°C (1.0 mbar)

Lit.: 69-71°C (2 Torr).^[94]

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -92^{\circ}$ (c=2.04, CHCl₃).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 7.40\text{--}7.24$ (m, 5H, arom. H), 3.93 (d, J=6 Hz, 1H, CHPh), 3.25 (s, 3H, CH₃O), 3.12 (dq, J=6 Hz, 1H, CHCH₃), 1.14 (br s, 2H, NH₂), 1.06 (d, J=6 Hz, 3H, CH₃CH).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur^[94] überein.

3-[(1'S,2'R)-2'-Methoxy-1'-methyl-2'-phenylethyl]-7-methyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-nonan-9-on 81

Zu einer Suspension von 733 mg grobkörnigem Paraformaldehyd (24.4 mmol) in 70 ml abs. Methanol wird bei 65°C eine Lösung von 2.43 g Norephedrin-Derivat-Gemisch **80**^[94] (3:1, entspricht 11.0 mmol), 1.28 ml N-Methylpiperidin-4-on **77** (1.26 g, 11.0 mmol) und 1.27 ml Essigsäure (1.33 g, 22.2 mmol) in 30 ml abs. Methanol während zwei Stunden getropft. Nach beendeter Zugabe wird nochmals 733 mg Paraformaldehyd (24.4 mmol) zugegeben und zwei weitere Stunden bei 65°C gerührt. Nach dem Abkühlen versetzt man das Reaktionsgemisch mit 250 ml Wasser und 30 ml 1N KOH-Lösung und extrahiert dreimal mit je 100 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Chloroform/Methanol 4:1, dann Chloroform/Methanol/Triethylamin 4:1:0.2 gereinigt.

Ausbeute: 702 mg (2.32 mmol, 21%), farbloser Feststoff.

R_f: 0.21 (CHCl₃/MeOH/NEt₃ 4:1:0.2).

Smp.: 113°C.

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -31^{\circ}$ (c=1.0, CHCl₃).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 7.31\text{--}7.17$ (m, 5H, arom. H), 3.98 (d, J=7 Hz, 1H, CHPh), 3.08 (s, 3H, CH₃O), 2.90–2.71 (m, 6H, NCH₂ und CHCH₃) 2.60 (dd, J=11 Hz, J=3 Hz, 1H, NCH₂), 2.47–2.37 (m, 3H, CHC=O und NCH₂), 2.31 (dd, J=10 Hz, J=3 Hz, 1H, NCH₂), 1.94 (s, 3H, NCH₃), 1.03 (d, J=7 Hz, 3H, CHCH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ = 214.6 (C=O), 140.7 (arom. C), 128.2, 127.6 (arom. CH), 85.9 (CHPh), 63.0 (CHCH₃), 59.2, 58.9, 56.7 (NCH₂), 56.4 (CH₃O), 53.7 (NCH₂), 47.1, 46.5 (CHC=O), 44.6 (NCH₃), 10.3 (CHCH₃).

IR (DRIFT): $\tilde{\nu}$ = 2799 (Bohlmann-Bande^[93]), 1732 (C=O) cm⁻¹.

Elementaranalyse: ber.: C: 9.26 H: 71.49 N: 8.67
gef.: C: 9.19 H: 71.22 N: 8.41.

3-[(1'S,2'R)-2'-Methoxy-1'-methyl-2'-phenylethyl]-7-methyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan 70

Zu einem Gemisch aus 400 mg Bispidinon **81** (1.32 mmol), 483 μ l Hydrazin-Monohydrat (497 mg, 9.92 mmol) und 5 ml Diethylenglykol werden bei 100°C 557 mg gepulvertes Kaliumhydroxid (9.92 mmol) zugegeben. Das Gemisch wird für 4 h auf 160°C erhitzt. Dann wird die Temperatur für 45 min auf 210°C erhöht um den Überschuss Hydrazin abzudestillieren. Nach dem Abkühlen werden 20 ml Wasser zugegeben und dreimal mit je 30 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Chloroform/Methanol/Wasser/Triethylamin 6:5:1:2 gereinigt.

Ausbeute: 272 mg (0.943 mmol, 71%), farbloser Feststoff.

R_f: 0.15 (CHCl₃/MeOH/H₂O/NEt₃ 6:5:1:2).

Smp.: 57°C.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -41^\circ$ (c=1.0, CHCl₃).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.36–7.03 (m, 5H, arom. H), 4.10 (d, J=7 Hz, 1H, CHPh), 3.18 (s, 3H, CH₃O), 2.75 (dq, J=7 Hz, 1H, CHCH₃), 2.58–2.42 (m, 6H, NCH₂), 1.96 (s, 3H, NCH₃), 1.95–1.87 (m, 4H, CHCH₂N und NCH₂), 1.68, 1.10 (d, J=12 Hz, je 1H, CH₂-Brücke), 1.08 (d, J=7 Hz, 3H, CH₃CH).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ = 141.5 (arom. C), 128.0, 127.7, 127.2 (arom. CH), 85.6 (CHPh), 64.3 (CHCH₃), 57.5, 57.2 (NCH₂), 56.5 (CH₃O), 55.9, 53.0 (NCH₂), 45.2 (NCH₃), 28.3, 28.0 (CHCH₂N), 27.2 (CH₂-Brücke), 9.7 (CHCH₃).

IR (DRIFT): $\tilde{\nu} = 2792$ (Bohlmann-Bande^[93]) cm^{-1} .

Elementaranalyse: ber.: C: 9.71 H: 74.96 N: 9.78
gef.: C: 9.73 H: 75.27 N: 9.56.

6.2.2 Versuche zu Kapitel 4.1.3

Allgemeine Vorschrift für die Addition von Diethylzink an Aldehyde

Zu einer Lösung des Liganden (0.127 mmol, 5 mol%) in 10 ml entgastem Toluol werden 3.0 ml Diethylzink-Lösung (1M in Hexan, 3.0 mmol) gegeben. Die Mischung wird für 15 min bei Raumtemperatur gerührt und dann auf -78°C gekühlt. Der jeweilige Aldehyd (2.53 mmol) wird zugegeben, das Gemisch wird auf 0°C aufgewärmt und bei dieser Temperatur für 24h gerührt. Zu der Reaktionsmischung werden 20 ml gesättigte NH_4Cl -Lösung zugegeben, kräftig gerührt und dreimal mit je 20 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck vorsichtig abdestilliert. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Hexan/Essigester bzw. Pentan/Diethylether wird das Produkt als farblose Flüssigkeit erhalten.

Die auf diese Weise erhaltenen Produkte sind nachfolgend zusammengestellt. Die entsprechenden Ergebnisse finden sich im Speziellen Teil in Tabelle 1. Zur Bestimmung der ee-Werte wurde zunächst das racemische Gemisch beider Enantiomere dazu verwendet, eine Methodik zu etablieren. In allen Fällen konnte eine Grundlinientrennung der beiden Enantiomere (bzw. der Acetat-Derivate, siehe unten) mittels Gaschromatographie erreicht werden.

Die analytischen Daten des Produktes bezieht sich jeweils auf den Versuch mit der höchsten Enantioselektivität.

Überführung der Produkte in die Acetate bzw. Trifluoracetate

Zu dem sekundären Alkohol (3-Nonanol bzw. 5-Methylhexan-3-ol) in wenig Methylenchlorid werden 2 Äq. Acylierungsreagenz (Essigsäure- bzw. Trifluoressigsäureanhydrid), eine Spatelspitze DMAP und 2 Äq. Triethylamin gegeben. Die Mischung wird für 30 min bei Raumtemperatur gerührt, mit Wasser versetzt und dreimal mit Methylenchlorid extrahiert.

Die vereinigten Extrakte werden einmal mit 1N NaHCO₃ gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck vorsichtig abdestilliert und das in nahezu quantitativer Ausbeute erhaltene Rohprodukt wird gaschromatographisch untersucht.

1-Phenyl-1-propanol 83a (Tabelle 1, Eintrag 2)

Ausbeute: 331 mg (2.43 mmol, 96%), 98% ee, (*R*)-Produkt im Überschuss, farblose Flüssigkeit.

R_f: 0.42 (Hexan/Essigester 4:1).

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +47^{\circ}$ (c=5, CHCl₃) Lit.: -47.6° (c = 6.11, CHCl₃, 98% ee für (*S*)-(-)-Enantiomer).^[52]

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): $\delta = 7.36\text{--}7.26$ (m, 5H, arom. H), 4.60 (t, J=7 Hz, 1H, CHOH), 1.89–1.69 (m, 2H, CH₂), 1.83 (br s, 1H, OH), 0.92 (t, J=8 Hz, 3H, CH₃).

GC: Säule CS FS Cyclodex β -I/p, 100°C, isotherm, $t_{\text{R}} = 41.5$ min [(*R*)-Enantiomer], $t_{\text{R}} = 44.8$ min [(*S*)-Enantiomer].

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur^[52] überein.

3-Nonanol 83b (Tabelle 1, Eintrag 4)

Ausbeute: 347 mg (2.41 mmol, 95%), 85% ee, (*R*)-Produkt im Überschuss, farblose Flüssigkeit.

R_f: 0.34 (Hexan/Essigester 10:1).

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -7.9^{\circ}$ (c=1.5, MeOH) Lit.: -8.4° (c=1.5, MeOH) für (*R*)-(-)-Enantiomer).^[95]

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): $\delta = 3.56\text{--}3.50$ (m, 1H, CHOH), 1.49–1.28 (m, 12H, CH₂), 0.94 (t, J=9 Hz, 3H, CH₃), 0.89 (t, J=8 Hz, 3H, CH₃).

GC: Säule CS FS Cyclodex β -I/p, 110°C, isotherm, als Acetat, $t_{\text{R}} = 11.4$ min [(*S*)-Enantiomer], $t_{\text{R}} = 12.0$ min [(*R*)-Enantiomer].

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur^[95] überein.

5-Methylhexan-3-ol 83c (Tabelle 1, Eintrag 6)

Ausbeute: 276 mg (2.38 mmol, 94%), 83% ee, (*R*)-Produkt im Überschuss, farblose Flüssigkeit.

R_f: 0.28 (Pentan/Diethylether 5:1).

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -18.2^{\circ}$ ($c=2.5$, EtOH) Lit.: -20.3° ($c=5.3$, EtOH) für (*R*)-(-)-Enantiomer).^[96]

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): $\delta = 3.64\text{--}3.58$ (m, 1H, CHOH), $1.81\text{--}1.72$ (m, 1H, CH(CH₃)₂), $1.53\text{--}1.18$ (m, 4H, CH₂), $0.98\text{--}0.90$ (m, 9H, CH₃).

GC: Säule CS FS Cyclodex β -I/p, 35°C, isotherm, als Trifluoracetat, $t_{\text{R}} = 18.5$ min [(*R*)-Enantiomer], $t_{\text{R}} = 19.2$ min [(*S*)-Enantiomer].

Die analytischen Daten stimmen mit Literatur^[96] überein.

6.2.3 Versuche zu Kapitel 4.1.4

Asymmetrische Cyclopropanierung von Styrol

Zu einem Gemisch aus 11.4 mg Kupfer(II)trifluormethansulfonat (0.032 mmol) und dem entsprechenden Liganden (0.032 mmol) werden 3 ml abs. Chloroform gegeben. Bei Ansätzen mit Methanol werden 5 Tropfen davon zugegeben. Das Gemisch wird für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 3 μl Phenylhydrazin (3.3 mg, 0.032 mmol, als Stammlösung in Chloroform) zugegeben und für weitere 20 min gerührt. Anschließend werden 355 μl Styrol (323 mg, 3.1 mmol) zugegeben und 483 μl Diazoessigsäureethylester (531 mg, 4.65 mmol) über einen Zeitraum von 18 h langsam zugetropft. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Hexan/Essigester 11:1 gereinigt.

Die entsprechenden Ergebnisse (Ausbeuten, ee-Werte) der einzelnen Ansätze finden sich im Speziellen Teil in Tabelle 2. Zur Bestimmung der ee-Werte wurde zunächst das racemische Gemisch der Cyclopropanierungs-Produkte verwendet, welches gaschromatographisch in alle Isomere aufgetrennt werden konnte. Auf die Bestimmung der absoluten Konfiguration der Produkte wurde aufgrund unvollständiger Trennung der *cis*- und *trans*-Isomere verzichtet.

trans-2-Phenylcyclopropan-carbonsäureethylester 90a

R_f: 0.40 (Hexan/Essigester 11:1).

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): $\delta = 7.32\text{--}7.08$ (m, 5H, arom. H), 4.18 (quart., $J=7$ Hz, 2H, CH₂O), 2.58-2.48 (m, 1H, CHCOO), 1.94-1.87 (m, 1H, CHPh), 1.64-1.55 (m, 1H, CH₂CH), 1.35-1.25 (m, 1H, CH₂CH), 1.29 (t, $J=7$ Hz, 3H, CH₃CH₂).

GC: Säule CS FS Cyclodex β -I/p, 120°C, isotherm, $t_R = 48.3$ min / 49.4 min.

***cis*-2-Phenylcyclopropanecarbonsäureethylester 90b**

R_f: 0.34 (Hexan/Essigester 11:1).

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): $\delta = 7.34$ -7.16 (m, 5H, arom. H), 3.88 (quart., J=7 Hz, 2H, CH₂O), 2.48 (quart., J=8 Hz, 1H, CHCOO), 2.12-2.03 (m, 1H, CHPh), 1.76-1.68 (m, 1H, CH₂CH), 1.37-1.27 (m, 1H, CH₂CH), 0.98 (t, J=7 Hz, 3H, CH₃CH₂).

GC: Kapillarsäule CS FS Cyclodex β -I/p, 120°C, isotherm, $t_R = 40.7$ min / 42.7 min.

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

6.3 Versuche zu Kapitel 4.2

6.3.1 Versuche zu Kapitel 4.2.2

1,5-Dichlorpentan-3-on und 5-Chlorpent-1-en-3-on 98 / 97

Zu einem Gemisch aus 50.4 g wasserfreiem Aluminiumtrichlorid und 150 ml Methylenchlorid werden bei 0°C 30.1 ml 3-Chlorpropionylchlorid **96** (40.0 g, 0.315 mol) getropft. Man rührt für 15 min bei dieser Temperatur und filtriert dann von dem Unlöslichen ab. In das gelbe, klare Filtrat wird unter Eiskühlung für ca. eine Stunde langsam Ethylengas eingeleitet bis keine Aufnahme des Gases mehr stattfindet. Die Reaktionsmischung wird dann auf ein eisgekühltes Gemisch aus 100 ml Methylenchlorid und 200 ml 1N HCl gegeben und extrahiert. Die organische Phase wird abgetrennt, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum vorsichtig entfernt. Das Rohprodukt wird durch Vakuumdestillation gereinigt, wobei ein untrennbares Gemisch aus Dichlorketon und dem etwas leichterflüchtigen Eliminierungsprodukt erhalten wird, welches über einen größeren Temperaturbereich übergeht.

Ausbeute: 14.4 g (0.110 mol, 35%, als 2:1-Gemisch aus Mono-Eliminierungsprodukt **97** und Dichlorketon **98**), farblose Flüssigkeit.

Sdp.: 30-62°C (0.1 mbar)

Lit.: 65-70.5°C (0.2 Torr).^[66]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz):

1,5-Dichlorpentan-3-on : $\delta = 3.77$ (t, $J=9$ Hz, 4H, CH_2Cl), 2.95 (t, $J=9$ Hz, 4H, $\text{CH}_2\text{C=O}$).

5-Chlorpent-1-en-3-on : $\delta = 6.45\text{-}6.24$ (m, 2H, $\text{CH}_2=$ und CH=), 5.93 (d, $J=11$ Hz, 1H, $\text{CH}_2=$), 3.79 (t, $J=8$ Hz, 2H, CH_2Cl), 3.10 (t, $J=8$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{C=O}$).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur^{[65][66]} überein.

1,5-Bis-[N-benzyl-N-methylamino]-pentan-3-on 100

Zu einem Gemisch aus 100 ml Methylenchlorid und 3 g des Chlorketon-Gemisches **97 / 98** (23.0 mmol) werden bei 0°C 6.22 ml Benzyl-N-methylamin **99** (5.84 g, 48.2 mmol) und dann 4.77 ml (3.48 g, 34.4 mmol) Triethylamin langsam zugegeben. Das Gemisch wird für 3 d bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand wird in 100 ml Essigester aufgenommen. Der Niederschlag wird abfiltriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Man erhält ein klares Öl, das ohne Reinigung weiterverwendet wird.

Ausbeute: 7.22 g (22.3 mmol, 97%), farbloses Öl.

R_f : 0.27 (Essigester)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7.32\text{-}7.20$ (m, 10H, arom. H), 3.47 (s, 4H, CH_2Ph), 2.69 (t, $J=7$ Hz, 4H, CH_2N), 2.60 (t, $J=7$ Hz, 4H, $\text{CH}_2\text{C=O}$), 2.16 (s, 6H, CH_3N).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100.6 MHz): $\delta = 209.4$ (C=O), 138.8 (arom. C), 129.0, 128.3, 127.1 (arom. CH), 62.4 (CH_2Ph), 52.0 (CH_2N), 42.1 (CH_3N), 41.1 ($\text{CH}_2\text{C=O}$).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 1711$ (C=O) cm^{-1} .

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$ (324.45)

MS (EI, 70 eV): 324 ($[\text{M}]^+$, 0.02), 323 ($[\text{M-H}]^+$, 0.09), 233 ($[\text{M-CH}_2\text{Ph}]^+$, 5), 134 ($[\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}]^+$, 80), 91 ($[\text{CH}_2\text{Ph}]^+$, 100).

HRMS (eV) $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}]^+$:
ber.: 324.2202
gef.: 324.2187.

2,2-Bis-[2'-(N-benzyl-N-methylamino)ethyl]-[1,3]-dioxolan 101

In ein Gemisch aus 7.1 g Diaminoketon **100** (21.9 mmol) und 100 ml abs. Methanol wird unter Eiskühlung solange gasförmiger Chlorwasserstoff eingeleitet bis die Lösung gesättigt ist. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Der resultierende Rückstand wird mit 100 mg Toluol-4-sulfonsäure (0.53 mmol), 12.2 ml Ethylenglykol (13.6 g, 0.22 mol) und 150 ml Toluol versetzt und für 3 h am Rückfluss mit Wasserabscheider erhitzt. Dann werden nochmals 12.2 ml Ethylenglykol (13.6 g, 0.22 mol) zugegeben und für weitere 3 h erhitzt. Nach dem Abkühlen gibt man 150 ml Wasser und 50 ml 1N KOH-Lösung zu und extrahiert dreimal mit je 100 ml Diethylether. Die vereinigten organische Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert. Das resultierende farblose Öl wird ohne Reinigung weiterverwendet.

Ausbeute: 5.97 g (16.2 mmol, 74%), farbloses Öl.

R_f : 0.41 (Chloroform/Methanol 15:1).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7.32\text{--}7.21$ (m, 10H, arom. H), 3.90 (s, 4H, CH_2O), 3.46 (s, 4H, CH_2Ph), 2.49 (t, $J=8$ Hz, 4H, CH_2N), 2.15 (s, 6H, CH_3N), 1.86 (t, $J=9$ Hz, 4H, CH_2CO).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100.6 MHz): $\delta = 139.0$ (arom. C), 129.1, 128.2, 126.9 (arom. CH), 110.5 (CH_2CO), 64.8 (CH_2O), 62.3 (CH_2Ph), 52.4 (CH_2N), 42.2 (CH_3N), 34.8 (CH_2CO).

$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$ (368.51)

MS (EI, 70 eV): 368 (M^+ , 15), 277 ($[\text{M}-\text{CH}_2\text{Ph}]^+$, 10), 134 ($[\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}]^+$, 100).

HRMS (eV) $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$: ber.: 368.2464
gef.: 368.2451.

2,2-Bis-[2'-(methylamino)ethyl]-[1,3]-dioxolan 102

Zu einem Gemisch aus 5.6 g Diaminoketal **101** (15.2 mmol) und 20 ml Ethanol werden 200 mg Palladium auf Aktivkohle (10%, wassernass) gegeben. Die Mischung wird je dreimal entgast und mit Wasserstoff belüftet. Das Gemisch wird über Nacht unter einer Wasserstoffatmosphäre gerührt. Die Reaktionsmischung wird durch Celite filtriert und das

Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wird durch Vakuumdestillation gereinigt.

Ausbeute: 2.06 g (10.9 mmol, 72%), farblose Flüssigkeit.

Sdp.: 103°C (1.2 mbar).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 3.95 (s, 4H, CH₂O), 2.66 (t, J=7 Hz, 4H, CH₂N), 2.42 (s, 6H, CH₃N), 1.85 (t, J=9 Hz, 4H, CH₂CO).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ = 110.9 (CH₂CO), 64.7 (CH₂O), 47.2 (CH₂N), 36.8 (CH₂CO), 36.6 (CH₃N).

C₉H₂₀N₂O₂ (188.27)

MS (EI, 70 eV): 188 (M⁺, 1), 158 ([M-CH₄N]⁺, 2), 143 ([M-C₂H₇N]⁺, 30), 44 ([C₂H₆N]⁺, 100).

HRMS (eV) C₉H₂₀N₂O₂ [M]⁺: ber.: 188.1525
gef.: 188.1544.

1,5-Bis-methylamino-pentan-3-on-dihydrochlorid 94·2HCl

Zu einem Gemisch aus 900 mg 2,2-Bis-[2'-(methylamino)ethyl]-[1,3]-dioxolan **102** (4.78 mmol) und 10 ml Methanol werden 1.2 ml konzentrierte Salzsäure (37%, 1.42 g, 14.4 mmol) gegeben und die Mischung wird über Nacht bei Rt. gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und am Hochvakuum getrocknet. Der Rückstand wird zweimal mit je 10 ml Chloroform digeriert und anschließend wieder abdekantiert. Das Produkt wird im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 821 mg (3.78 mmol, 79%), farbloser Feststoff.

Smp.: 142°C.

¹H-NMR (d⁴-MeOH, 400 MHz): δ = 3.28 (t, J=6 Hz, 4H, CH₂N), 3.07 (t, J=6 Hz, 4H, CH₂CO), 2.73 (s, 6H, CH₃N).

¹³C-NMR (d⁴-MeOH, 100.6 MHz): δ = 206.5 (C=O), 44.7 (CH₂N), 38.9 (CH₂C=O), 34.0 (CH₃N).

Elementaranalyse: ber.: C: 12.90 H: 38.72 N: 8.36
gef.: C: 12.57 H: 38.37 N: 8.04.

3,7-Dimethyldiazabicyclo[3.3.1]nonan-9-on 95

a) durch intramolekulare Cyclisierung des Diaminoketon-Dihydrochlorids 94·2HCl

Zu einem Gemisch aus 100 mg Diaminoketon-Dihydrochlorid **94·2HCl** (0.46 mmol) und 20 ml Methanol werden 69 mg Paraformaldehyd (2.3 mmol) gegeben und die Mischung wird für 4 h bei 55°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser (20 ml), in dem 500 mg KOH gelöst wurden, versetzt und dreimal mit je 30 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Essigester gereinigt.

Ausbeute: 25.6 mg (0.152 mmol, 33%), farbloses Öl.

b) durch intermolekulare Mannich-Reaktion aus N-Methylpiperidin-4-on 77

Zu einer Suspension von 584 mg Paraformaldehyd (19.4 mmol) in 10 ml Methanol wird bei 55°C während 1 h ein Gemisch aus 1.0 g N-Methylpiperidin-4-on **77** (8.84 mmol), 761 µl wässriger Methylamin-Lösung (40%, 686 mg, 8.84 mmol), 1.01 ml Eisessig (1.06 g, 17.67 mmol) und 10 ml Methanol getropft. Die Reaktion wird eine weitere Stunde bei 55°C gerührt, mit 50 ml Wasser und 15 ml 1N KOH-Lösung versetzt und dreimal mit je 30 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Essigester gereinigt.

Ausbeute: 736 mg (4.37 mmol, 49%), farbloses Öl.

R_f: 0.18 (Essigester).

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 3.10-3.04 (m, 4H, CH_{2aq}N), 2.79-2.72 (m, 4H, CH_{2ax}N), 2.56-2.49 (m, 2H, CH), 2.30 (s, 6H, CH₃).

GCMS (80°C, 3 min, dann 20°/min bis 300°C) : R_t = 8.4 min, MS: 168 [M]⁺, 124 [M-C₂H₆N]⁺, 110 [M-C₃H₈N]⁺, 58 [C₃H₈N]⁺.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur^{[11][12]} überein.

6.3.2 Versuche zu Kapitel 4.2.3

2,6-Bis-benzylamino-2,6-dimethylheptan-4-on **112**

Zu 3 g Phoron **111** (2,6-Dimethyl-2,5-heptadien-4-on, 21.7 mmol) werden 4.74 ml Benzylamin (4.65 g, 43.4 mmol) gegeben und die Mischung wird für 5 h auf 60°C erhitzt. Das Rohprodukt wird ohne Reinigung weiterverwendet.

Ausbeute: 7.65 g (~80% nach NMR, Nebenprodukte: Phoron, Phoron-Benzylamin-Monoaddukt), gelbliches Öl.

R_f: 0.2 (Hexan/Essigester 7:1).

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 7.37-7.19 (m, 10H, arom. H), 3.68 (s, 4H, CH₂Ph), 2.62 (m, 4H, CH₂C=O), 1.22 (s, 12H, CH₃).

Versuche zur Cyclisierung des Diaminoketons **112**

Zu einer Suspension von 188 mg Paraformaldehyd (6.26 mmol) in 50 ml abs. Methanol wird bei 50°C während 2 h ein Gemisch aus 1.0 g Diaminoketon **112** (~80%, 2.27 mmol), 358 µl Eisessig (376 mg, 6.26 mmol) und 25 ml Methanol getropft. Zu der Reaktion wird nochmals 188 mg Paraformaldehyd (6.26 mmol) gegeben und für weitere zwei Stunden bei 50°C gerührt. Die Mischung wird mit 100 ml Wasser und 20 ml 1N KOH-Lösung versetzt und dreimal mit je 30 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird gaschromatographisch und NMR-spektroskopisch untersucht. In allen Fällen trat Phoron neben Benzylamin als Hauptprodukt auf.

6.4 Versuche zu Kapitel 4.3

6.4.1 Versuche zu Kapitel 4.3.2 und 4.3.3

(R)-3-Oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-[binaphthyl-2,2'-diyl]phosphit 115

Die Synthese des Phosphoramidit-Liganden **115**^[71] wurde aufgrund der Probleme, die bei der Reproduzierung der ee-Werte der Michael-Additionen auftraten, wiederholt. Dabei wurde genau der Literaturvorschrift^{[71][72]} gefolgt:

Zu einer Lösung von 127 mg 3-Oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonan (1.00 mmol) und 1.38 ml Triethylamin (1.01 g, 10.0 mmol) in 2 ml Toluol wird bei Raumtemperatur eine Lösung von 386 mg (R)-[Binaphthyl-2,2'-diyl]phosphorigsäurechlorid **143a** (1.10 mmol) in 2 ml Toluol langsam zugegeben. Die Reaktion wird bei 80°C über Nacht gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Gemisch filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Florisil (vorher behandelt mit abs. Triethylamin) mit Cyclohexan/Methylenchlorid 2:1 und 2% Triethylamin gereinigt.

Ausbeute: 48%, farbloser Feststoff (Lit.: 53%^[72]).

R_f: 0.95 (CH₂Cl₂/Et₃N 10:1).

Smp.: 268°C

Lit.: 249°C.^[72]

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -428^\circ$ (c=1.0, CH₂Cl₂) Lit.: -503.3° (c=1, CH₂Cl₂).^[72]

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 7.95$ (d, J=9 Hz, 1 H, arom. H), 7.91-7.87 (m, 3H, arom. H), 7.56 (d, J=10 Hz, 1 H, arom. H), 7.44-7.37 (m, 4H, arom. H), 7.33 (d, J=8 Hz, 1H, arom. H), 7.29-7.20 (m, 2H, arom. H), 3.95 (d, J=11 Hz, 1H, CH₂N), 3.86 (d, J=11 Hz, 1H, CH₂N), 3.74 (d, J=11 Hz, 1H, CH₂N), 3.64 (d, J=11 Hz, 1H, CH₂N), 3.57 (d, J=11 Hz, 1H, CH₂N), 3.40 (d, J=13 Hz, 1H, CH₂N), 3.28 (m, 1H, CH₂N), 2.67 (m, 1H, CH₂N), 1.86 (m, 1H, CHCH₂O), 1.75 (m, 1H, CHCH₂O), 1.61 (s, 1H, CH₂-Brücke), 1.37 (s, 1H, CH₂-Brücke).

Allg. Vorschrift für die konjugierte Addition von Dialkylzink-Reagenzien an cyclische Enone

Zu einer Suspension von 11 mg Kupfer(II)trifluormethansulfonat (0.030 mmol) in einem Gemisch aus Toluol und CH₂Cl₂ (6:1, 3.5 ml) wird der Phosphoramidit-Ligand (0.033 mmol)

gegeben und für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wird auf die Reaktionstemperatur gekühlt und das cyclische Enon (1 mmol) wird zugegeben. Dann wird die Dialkylzinkreagenz-Lösung (i. Allg. 1M in Toluol) langsam zugegeben und bis zur Vollständigkeit der Reaktion oder maximal 3 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach Zugabe von 5 ml 1N HCl und kräftigem Rühren wird das Reaktionsgemisch dreimal mit je 15 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck vorsichtig abdestilliert. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Hexan/Essigester bzw. Pentan/Diethylether wird das Produkt als farblose Flüssigkeit erhalten.

Die auf diese Weise erhaltenen Produkte sind nachfolgend zusammengestellt. Die entsprechenden Ergebnisse finden sich im Speziellen Teil in Tabelle 3, 4 und 5. Zur Bestimmung der ee-Werte wurde zunächst das racemische Gemisch beider Enantiomere dazu verwendet, eine Methodik zu etablieren. In allen Fällen konnte eine Grundlinientrennung der beiden Enantiomere (bzw. in einigen Fällen der Acetal-Derivate, siehe unten) mittels Gaschromatographie bzw. HPLC erreicht werden.

Die analytischen Daten des Produktes bezieht sich jeweils auf den Versuch mit der höchsten Enantioselektivität unter den Standardbedingungen (siehe Spezieller Teil).

Acetalisierung der Produkte mit D-(–)-2,3-Butandiol

Zu dem β -substituierten cyclischen Keton aus der konjugierten Addition (0.35 mmol) in 5 ml Benzol werden eine Spatelspitze Toluol-4-sulfonsäure und 63.6 μ l D-(–)-2,3-Butandiol (63.1 mg, 0.7 mmol) gegeben. Die Mischung wird für zwei Stunden am Wasserabscheider zum Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel mit Hexan/Essigester gereinigt. Man erhält in quantitativer Ausbeute ein farbloses Öl, welches gaschromatographisch untersucht wird.

3-Methylcyclohexanon 118a (Tabelle 5, Eintrag 1)

Ausbeute: 102 mg (0.91 mmol, 91%), 81% ee, (R)-Produkt im Überschuss, farblose Flüssigkeit.

R_f: 0.32 (Pentan/Diethylether 10:1).

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +8.5^{\circ}$ (c = 2.5, CHCl₃, 81% ee) Lit.: +11.7° (CHCl₃, (R)-Isomer).^[97]

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 2.42-2.17 (m, 3H), 2.09-1.80 (m, 4H), 1.76-1.57 (m, 1H), 1.42-1.25 (m, 1H), 1.03 (t, ³J = 7 Hz, 3H, CH₃).

GC: Säule Lipodex E, 90°C, isotherm, als Acetal mit D-(–)-2,3-Butandiol: t_R = 15.6 min [(S)-Diastereomer], t_R = 15.9 min [(R)-Diastereomer].

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur^[97] überein.

3-Ethylcyclohexanon 118b (Tabelle 5, Eintrag 2)

Ausbeute: 121 mg (0.96 mmol, 96%), 56% ee, (R)-Produkt im Überschuss, farblose Flüssigkeit.

R_f: 0.35 (Pentan/Diethylether 7:1).

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +11.5^{\circ}$ (c=1.5, CHCl₃) Lit.: positiv für (R)-Enantiomer.^[98]

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 2.48-2.18 (m, 3H), 2.12-1.85 (m, 3H), 1.76-1.55 (m, 2H), 1.43-1.26 (m, 3H), 0.91 (t, ³J = 9 Hz, 3H, CH₃).

GC: Säule Lipodex E, 100°C, isotherm, t_R = 16.7 min [(R)-Enantiomer], t_R = 17.4 min [(S)-Enantiomer].

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur^[98] überein.

3-Butylcyclohexanon 118c (Tabelle 5, Eintrag 3)

Ausbeute: 137 mg (0.89 mmol, 89%), 36% ee, (R)-Produkt im Überschuss, farblose Flüssigkeit.

R_f: 0.39 (Hexan/Essigester 7:1).

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +6.4^{\circ}$ (c = 1.19, CHCl₃, 36% ee) Lit.: -74.8° (CHCl₃, (S)-Isomer).^[99]

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 2.48-2.19 (m, 3H), 2.10-1.57 (m, 5H), 1.40-1.22 (m, 7H), 0.89 (t, ³J = 9 Hz, 3H, CH₃).

GC: Säule Lipodex E, 120°C, isotherm, als Acetal mit D-(–)-2,3-Butandiol: t_R = 24.1 min [(S)-Diastereomer], t_R = 24.5 min [(R)-Diastereomer].

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

3-Phenylcyclohexanon 118d (Tabelle 5, Eintrag 4)

Ausbeute: 104 mg (0.60 mmol, 60%), 35% ee, (R)-Produkt im Überschuss, farblose Flüssigkeit.

R_f: 0.27 (Hexan/Essigester 7:1).

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +7.3^{\circ}$ (c = 1.08, CHCl₃, 35% ee) Lit.: +20.5° (CHCl₃, (R)-Isomer).^[100]

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 7.35-7.20 (m, 5H, arom. H), 3.08-2.95 (m, 1H, CHPh), 2.66-2.31 (m, 4H), 2.20-2.04 (m, 2H), 1.94-1.72 (m, 2H).

HPLC: Säule Chiracel OD, UV-Detektor (220 nm), *n*-Hexan/0.2% ⁱPrOH, 1 ml/min: t_R = 41.3 min [(*S*)-Enantiomer], t_R = 47.7 min [(*R*)-Enantiomer].

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur^[100] überein.

3-Methylcycloheptanon 120a (Tabelle 5, Eintrag 5)

Ausbeute: 111 mg (0.88 mmol, 88%), 82% ee, (*R*)-Produkt im Überschuss, farblose Flüssigkeit.

R_f: 0.32 (Pentan/Diethylether 10:1).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +60.9$ ($c = 1.13$, CHCl₃, 82% ee) Lit.: +55.2° (MeOH, (*R*)-Isomer).^[101]

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 2.52-2.40 (m, 4H), 1.96-1.82 (m, 4H), 1.70-1.57 (m, 1H), 1.49-1.22 (m, 2H), 1.00 (t, ³*J* = 9 Hz, 3H, CH₃).

GC: Säule Lipodex E, 100°C, isotherm: $t_R = 17.4$ min [(*S*)-Enantiomer], $t_R = 18.1$ min [(*R*)-Enantiomer].

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur^[101] überein.

3-Ethylcycloheptanon 120b (Tabelle 5, Eintrag 6)

Ausbeute: 125 mg (0.89 mmol, 89%), 52% ee, (*R*)-Produkt im Überschuss, farblose Flüssigkeit.

R_f: 0.36 (Pentan/Diethylether 10:1).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +38.9^\circ$ ($c = 1.18$, CHCl₃, 52% ee).

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 2.53-2.34 (m, 4H), 1.97-1.81 (m, 3H), 1.71-1.50 (m, 2H), 1.48-1.22 (m, 4H), 0.90 (t, ³*J* = 9 Hz, 3H, CH₃).

GC: Säule Lipodex E, 100°C, isotherm: $t_R = 26.2$ min [(*S*)-Enantiomer], $t_R = 27.1$ min [(*R*)-Enantiomer].

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur^[102] überein.

3-Butylcycloheptanon 120c (Tabelle 5, Eintrag 7)

Ausbeute: 162 mg (0.96 mmol, 96%), 25% ee, (*R*)-Produkt im Überschuss, farblose Flüssigkeit.

R_f: 0.39 (Pentan/Diethylether 10:1).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +13.5^\circ$ ($c = 1.13$, CHCl₃, 25% ee) Lit.: +37.7° (CHCl₃, (*R*)-Isomer).^[103]

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 2.51-2.33 (m, 4H), 1.96-1.80 (m, 3H), 1.72-1.53 (m, 2H), 1.45-1.20 (m, 8H), 0.89 (t, ³J = 9 Hz, 3H, CH₃).

GC: Lipodex E, 130°C, isotherm, als Acetal mit D-(–)-2,3-Butandiol: t_R = 27.1 min [(R)-Diastereomer], t_R = 27.6 min [(S)-Diastereomer].

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur^[103] überein.

3-Ethylcyclopentanon 122a (Tabelle 5, Eintrag 8)

Ausbeute: 50.5 mg (0.45 mmol, 45%), 6% ee, farblose Flüssigkeit.

R_f: 0.37 (Pentan/Diethylether 5:1).

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 2.46-2.03 (m, 5H), 1.87-1.74 (m, 1H), 1.55-1.41 (m, 3H), 0.96 (t, J=9 Hz, 3H, CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz, Acetal mit D-(–)-2,3-Butandiol): 117.22, 117.20 (CHMe), 78.33, 78.20, 78.15, 78.10 (CH₂), 44.57, 44.26 (CH₂), 39.82, 39.28 (CHCH₂), 38.05, 37.60 (CH₂), 30.17, 29.75 (CH₂), 28.88, 28.64 (CH₂), 17.23, 17.15, 16.98, 16.94 (CH₃CH), 12.58, 12.56 (CH₃CH₂).

ee-Wert: 6% (Integration der CH₂-Signale bei 30.17 und 29.75 der beiden diastereomeren Acetale mit dem (R)- bzw. (S)-3-Ethylcyclopentanon).^[104]

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur^[33b] überein.

trans-3-Ethyl-2-(1'-hydroxy-1'-phenyl-methyl)cyclopentanon 122b

Die Reaktion wird analog zu der allgemeinen Vorschrift für die konjugierte Addition von Dialkylzink-Reagenzien an Enone mit 81 μ l Cyclopenten-2-on **121** (82 mg, 1 mmol) unter Zusatz von 101 μ l Benzaldehyd (106 mg, 1 mmol) durchgeführt.

Ausbeute: 145 mg (0.66 mmol, 66%), farbloses Öl.

R_f: 0.44 (Hexan:Essigester 3:1).

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 7.38-7.27 (m, 5H, arom. H), 4.74 (d, J=10 Hz, 1H, CHOH), 2.49-2.06 (m, 4H, CH und CH₂), 1.87-1.69 (m, 1H, CH), 1.48-1.31 (m, 1H, CH₂), 0.91-0.79 (m, 2H, CH₂), 0.69 (t, J=8 Hz, 3H, CH₃).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur^[102] überein.

trans-2-Benzoyl-3-ethyl-cyclopentanon 122c

Zu einer Lösung von 53 mg Keton **122b** (0.24 mmol) in 4 ml Methylenchlorid werden 200 mg Molsieb und 105 mg PCC (0.46 mmol) gegeben. Die Mischung wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt, mit 10 ml Diethylether versetzt und durch Celite filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Hexan/Essigester 7:1 gereinigt.

Ausbeute: 30.0 mg (0.139 mmol, 57%, ein Diastereomer), farbloses Öl.

R_f: 0.55 (Hexan/Essigester 4:1)

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 7.98 (d, J=9 Hz, 2H, arom. H), 7.63-7.42 (m, 3H, arom. H), 3.96 (d, J=10 Hz, 1H, CHCO), 2.98-2.80 (m, 1H, CH₂CO), 2.54-2.28 (m, 3H, CH₂CO, CH₂ und CH), 1.54-1.42 (m, 3H, CH₂), 0.92 (t, J=9 Hz, 3H, CH₃).

GC: Säule Lipodex E, 160°C, isotherm: t_R = 46.9 min (Hauptprodukt), t_R = 48.0 min (Nebenprodukt).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur^[105] überein.

4-Ethyl-tetrahydropyran-2-on 127

Die Reaktion wird analog zu der allgemeinen Vorschrift für die konjugierte Addition von Dialkylzink-Reagenzien an Enone unter Verwendung von 86 μ l 5,6-Dihydro-2*H*-pyran-2-on **126** (98 mg, 1 mmol) anstatt eines Enons durchgeführt.

Ausbeute: 30.0 mg (0.234 mmol, 23%), 53% ee, (*R*)-Produkt im Überschuss, farblose Flüssigkeit.

R_f: 0.22 (Hexan:Essigester 3:1).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +6.9^\circ$ (c = 1.23, CHCl₃, 53% ee) Lit.: +27.8° (CHCl₃, (*R*)-Isomer).^[106]

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 4.48-4.38 (m, 1H, CH₂O), 4.31-4.20 (m, 1H, CH₂O), 2.77-2.65 (m, 1H, CH₂C=O), 2.20-2.10 (m, 1H, CH₂C=O), 2.03-1.81 (m, 2H, CH₂), 1.59-1.36 (m, 3H, CH und CH₂), 0.96 (t, J=9 Hz, 3H, CH₃).

GC: Säule Lipodex E, 140°C, isotherm: t_R = 30.5 min [(*S*)-Enantiomer], t_R = 31.0 min [(*R*)-Enantiomer].

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur^[106] überein.

6.5 Versuche zu Kapitel 4.4

6.5.1 Versuche zu Kapitel 4.4.2

syn/anti-7-Benzyl-3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-ol **136a/136b**

Zu einem Gemisch aus 5.3 g Oxa-Bispidinon **135** (22.9 mmol) und 100 ml Methanol werden bei 0°C 2.6 g Natriumborhydrid gegeben. Die Reaktion wird für 2 h bei dieser Temperatur und dann für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Es werden 10 ml Aceton und nach weiteren 30 min 500 ml Wasser zugegeben. Die Mischung wird dreimal mit je 200 ml Essigester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an basischem Aluminiumoxid (Aktivitätsstufe II nach Brockmann) gereinigt, wobei die beiden Diastereomere quantitativ getrennt werden können.

Ausbeute: 1.82 g (7.79 mmol, 34%), *syn*-Diastereomer **136a**, farbloser Feststoff.

2.99 g (12.82 mmol, 56%), *anti*-Diastereomer **136b**, farbloser Feststoff.

syn-Diastereomer **136b**

R_f (Aluminiumoxid-DC-Platten): 0.27 (Chloroform/Methanol 0.5%).

Smp.: 132-135°C Lit.: 150-155°C.^[82]

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ= 7.41-7.21 (m, 5H, arom. H), 4.18 (dd, J=11 Hz, J=4 Hz, 2H, CH_{2äq}O), 3.90 (d, J=11 Hz, 2H, CH_{2ax}O), 3.73 (t, J=3 Hz, 1H, CHOH), 3.54 (s, 2H, CH₂Ph), 2.94 (d, J=11 Hz, 2H, CH_{2äq}N), 2.32 (d, J=11 Hz, 2H, CH_{2ax}N), 1.88 (br s, 2H, CHCH₂).

anti-Diastereomer **136a**

R_f (Aluminiumoxid-DC-Platten): 0.46 (Chloroform/Methanol 0.5%).

Smp.: 174-175°C Lit.: 200-201°C.^[82]

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ= 7.38-7.23 (m, 5H, arom. H), 3.73 (d, J=12 Hz, 2H, CH_{2äq}O), 3.66 (t, J=3 Hz, 1H, CHOH), 3.47 (s, 2H, CH₂Ph), 3.44 (d, J=12 Hz, 2H, CH_{2ax}O), 3.12 (t, J=11 Hz, 2H, CH_{2äq}N), 2.49 (d, J=11 Hz, 2H, CH_{2ax}N), 2.22 (br s, 2H, CHCH₂).

Die analytischen Daten stimmen bis auf die Schmelzpunkte mit der Literatur^[82] überein.

***anti*-9-Hydroxy-3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-carbonsäure-9H-fluoren-9-ylmethyl-ester 138b**

Zu einer Lösung von 1.63 g Bispidinol **136b** (6.98 mmol) in 30 ml Ethanol werden 400 mg Palladium auf Aktivkohle (10%) gegeben. Die Suspension wird dreimal entgast und mit Wasserstoff belüftet. Die Mischung wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt, über Celite filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum vollständig entfernt. Das Rohprodukt wird ohne weitere Aufreinigung in einem Gemisch aus 50 ml 1N NaHCO₃ und 25 ml THF aufgenommen und auf 0°C abgekühlt. Zu dieser Suspension wird eine Lösung von 2.71 g Fmoc-Cl (10.5 mmol) in 25 ml THF tropfenweise zugegeben und nach Aufwärmen auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch über Nacht gerührt. Das Gemisch wird viermal mit je 50 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulen-chromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester 1:2, dann Essigester gereinigt. Ausbeute: 1.99 g (5.45 mmol, 78%), farbloser Feststoff.

R_f: 0.15 (Hexan/Essigester 1:2).

Smp.: 135°C (Zers.).

¹H-NMR (d⁶-DMSO, 500 MHz): δ = 7.87 (d, J=7 Hz, 2H, Fmoc-CH), 7.64 (dd, J=8 Hz, J=3 Hz, 2H, Fmoc-CH), 7.40 (t, J=7 Hz, 2H, Fmoc-CH), 7.32 (t, J=8 Hz, 2H, Fmoc-CH), 4.30-4.22 (m, 3H, Fmoc-CH₂ und Fmoc-CHCH₂), 3.93 (d, J=13 Hz, 1H, CH_{2äq}N), 3.86 (d, J=11 Hz, 1H, CH_{2äq}O), 3.83 (t, J=3 Hz, 1H, CHOH), 3.80 (d, J=13 Hz, 1H, CH_{2äq}N), 3.75 (d, J=11 Hz, 1H, CH_{2äq}O), 3.52 (d, J=11 Hz, 2H, CH_{2ax}O), 3.41, 3.30 (d, J=13 Hz, je 1H, CH_{2ax}N), 1.61, 1.55 (br s, je 1H, CHCH₂).

¹³C-NMR (d⁶-DMSO, 125.8 MHz): δ = 154.7 (C=O), 144.1, 144.0, 140.7 (quart., Fmoc), 127.6, 127.1, 125.0, 120.1 (Fmoc-CH), 71.0, (CH₂O), 66.5 (Fmoc-CH₂), 66.1 (CHOH), 46.7 (Fmoc-CH), 42.0, 41.9 (CH₂N), 35.7, 35.5 (CHCH₂).

IR (DRIFT): $\tilde{\nu}$ = 3465 (OH), 2875 (Bohlmann-Bande^[93]), 1675 (C=O) cm⁻¹.

C₂₂H₂₃NO₄ (365.41)

MS (EI, 70 eV): 365 (M⁺, 0.1), 178 (Fluorenylmethyl⁺, 100).

HRMS (FAB, 3-NBA) für C₂₂H₂₄NO₄ [M+H]⁺:
ber.: 366.1705
gef.: 366.1716.

Versuche zur Anbindung von **138b** an ein Trichloracetimidat-Harz

Zu 95 mg Trichloracetimidat-Polystyrol-Harz (Novabiochem, 0.87 mmol/g, 0.083 mmol) in einem Spritzenreaktor wird eine Lösung von 75 mg Bispidinol **138b** (0.205 mmol) in einem Gemisch aus 2 ml CH₂Cl₂ mit 2 ml Cyclohexan gegeben. Zu diesem Gemisch werden 5 µl BF₃-Etherat (0.04 mmol) gegeben und die Mischung wird für 30 min geschüttelt. Es wird zweimal mit DMF, dann dreimal mit CH₂Cl₂ gewaschen. Das Harz wird im Vakuum getrocknet. Die Beladung wird durch Abspaltung der Fmoc-Gruppe UV-spektrometrisch bestimmt.

Beladung: 0.22 mmol/g (entspricht 25% Ausbeute).

Bestimmung der Harz-Beladung durch Abspaltung der Fmoc-Gruppe

Es werden ca. 1.5 mg getrocknetes Harz genau in eine UV-Küvette (1 cm Weglänge) eingewogen. Dazu werden 3 ml eines Gemisches aus DMF/Piperidin 4:1 gegeben und es wird mehrfach kurz geschüttelt. Nach 10 Minuten wird die UV-Extinktion bei 290 nm gemessen und mit dem Extinktionskoeffizienten ($\epsilon = 4950$) auf die Menge an Fulven-Piperidin-Addukt bzw. die Beladung des Harzes zurückgerechnet.

9-[10'-(Carboxyallyl)decanoyloxy]-3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-carbonsäure-9H-fluoren-9-ylmethylester **141**

Zu einem Gemisch aus 445 mg Sebacinsäuremonoallylester **140** (1.84 mmol), 610 mg Bispidinol **138b** (1.67 mmol), 20 mg DMAP (0.16 mmol) und 35 ml CH₂Cl₂ werden 311 µl N,N'-Diisopropylcarbodiimid (253 mg, 2.01 mmol) gegeben. Die Mischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Hexan/Essigester 2:1 gereinigt.

Ausbeute: 935 mg (1.59 mmol, 95%), farbloses Öl.

R_f: 0.42 (Hexan/Essigester 1:1).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 7.76$ (d, J=7 Hz, 2H, Fmoc-CH), 7.61 (dd, J=10 Hz, J=7 Hz, 2H, Fmoc-CH), 7.39 (t, J=7 Hz, 2H, Fmoc-CH), 7.30 (t, J=8 Hz, 2H, Fmoc-CH), 5.96-

5.86 (m, 1H, CH=), 5.33-5.28 (m, 1H, CH₂=), 5.24-5.21 (m, 1H, CH₂=), 5.04 (t, J=4 Hz, 1H, CHOCO), 4.59-4.56 (m, 2H, CH₂CH=), 4.50-4.39 (m, 2H, Fmoc-CH₂), 4.28-4.25 (m, 2H, Fmoc-CHCH₂ und CH_{2äq}N), 4.12 (d, J=12 Hz, 1H, CH_{2äq}O), 4.02 (d, J=13 Hz, 1H, CH_{2äq}N), 3.89 (d, J=12 Hz, 1H, CH_{2äq}O), 3.73 (t, J=11 Hz, 2H, CH_{2ax}N), 3.39, 3.32 (d, J=14 Hz, je 1H, CH_{2ax}O), 2.38-2.30 (m, 4H, CH₂COO), 1.87, 1.81 (br s, je 1H, CHCH₂N), 1.68-1.60 (m, 4H, CH₂CH₂COO), 1.35-1.28 (m, 8H, (CH₂)₈).

9-Hydroxy-3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-carbonsäure-[10'-(carboxiallyl)decyl]-amid **145**

Zu einem Gemisch aus 200 mg Fmoc-Bispidinester **141** (0.34 mmol) und 3 ml Methylenchlorid werden 101 µl Piperidin (86.9 mg, 1.02 mmol) gegeben. Die Mischung wird für 30 min bei Raumtemperatur gerührt und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird mit kaltem Essigester digeriert. Die flüssige Phase wird abgenommen und das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Chloroform/Methanol 20:1 gereinigt.

Ausbeute: 90.0 mg (0.24 mmol, 72%), farbloses Öl.

R_f: 0.26 (Chloroform/Methanol 20:1).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 5.97-5.86 (m, 1H, CH=), 5.33-5.29 (m, 1H, CH₂=), 5.24-5.21 (m, 1H, CH₂=), 4.59-4.56 (m, 2H, CH₂CH=), 4.54 (d, J=14 Hz, 1H, cycl. CH₂), 4.06-4.02 (m, 3H, cycl. CH₂ und CHOH), 3.75 (br s, 2H, cycl. CH₂), 3.69, 3.63 (d, J=12 Hz, je 1H, cycl. CH₂), 3.28 (d, J=14 Hz, 1H, cycl. CH₂), 2.36-2.30 (m, 4H, CH₂COO), 1.80 (br s, 2H, CHCH₂N), 1.69-1.58 (m, 4H, CH₂CH₂COO), 1.38-1.29 (m, 8H, (CH₂)₈).

7-Benzyl-9-oxo-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-carbonsäure-tert-butylester **147**

Zu einer Suspension von 0.66 g grobkörnigem Paraformaldehyd (22.1 mmol) in 40 ml abs. Methanol wird bei 65°C eine Lösung aus 2.00 g 1-Boc-piperidin-4-on **146** (10.0 mmol), 1.13 ml Benzylamin (1.11 g, 10.3 mmol) und 0.57 ml Essigsäure (0.60 g, 10.0 mmol) in 50 ml abs. Methanol während einer Stunde getropft. Nach beendeter Zugabe wird nochmals 0.66 g Paraformaldehyd (22.1 mmol) zugegeben und eine weitere Stunde bei 65°C gerührt. Nach

dem Abkühlen versetzt man das Reaktionsgemisch mit 400 ml Wasser und 20 ml 1N KOH-Lösung und extrahiert dreimal mit je 200 ml Ether. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit *n*-Hexan/Essigester 3:1 gereinigt. Ausbeute: 2.63 g (7.96 mmol, 79%), gelbliches Öl.

R_f: 0.35 (Hexan/Essigester 3:1).

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.35-7.24 (m, 5H, arom. H), 4.58, 4.41 (d, J=13 Hz, je 1H, CH_{2äq}N(3)), 3.54, 3.48 (d, J=13 Hz, je 1H, NCH₂Ph), 3.36, 3.28 (d, J=13 Hz, je 1H, CH_{2ax}N(3)), 3.19, 3.15 (d, J=11 Hz, je 1H, CH_{2äq}N(7)), 2.72, 2.66 (d, J=10 Hz, je 1H, CH_{2ax}N(7)), 2.44 (s, 3H, CHCH₂N), 2.40 (s, 3H, CHCH₂N), 1.54 (s, (CH₃)₃C).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125.8 MHz): δ = 213.5 (CHC=O), 154.7 (C=O Urethan), 137.4 (arom. C), 128.7, 128.3, 127.2 (arom. CH), 80.0 (C(CH₃)₃), 61.8 (CH₂Ph), 59.0, 58.7 (CH₂N(7)), 50.5, 49.8 (CH₂N(3)), 47.6 (CHC=O), 28.6 (CH₃)₃C).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2801 (Bohlmann-Bande^[93]), 1734, 1695 (C=O) cm⁻¹.

C₁₉H₂₆N₂O₃ (330.42)

MS (FAB, 3-NBA): 331 ([M+H]⁺, 65), 329 ([M-H]⁺, 50), 275 ([M-*t*Bu+H]⁺, 35), 273 ([M-*t*Bu-H]⁺, 55), 91 (100).

HRMS (FAB, 3-NBA) für C₁₉H₂₇N₂O₃ (330.42) [M+H]⁺: ber.: 331.2022
gef.: 331.2035.

7-Benzyl-9-(4'-carboxybutyliden)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-carbonsäure-*tert*-butylester 148

Zu einer Suspension von 2.68 g (4-Carboxybutyl)-triphenylphosphoniumbromid (6.05 mmol) in 60 ml THF wird bei 0°C portionsweise 1.36 g Kalium-*tert*-butylat (12.1 mmol) gegeben. Man lässt die Suspension auf Raumtemperatur erwärmen und rührt für 30 Min. Dann wird wieder auf -20°C abgekühlt und eine Lösung von 500 mg Bispidinon **147** (1.51 mmol) in 10 ml THF langsam zugegeben. Das Reaktionsgemisch lässt man langsam auf Raumtemperatur erwärmen und rührt es über Nacht. Die Suspension wird auf gesättigte NH₄Cl-Lösung (150 ml) gegeben und dreimal mit je 50 ml Chloroform extrahiert. Die

vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Chloroform/Methanol 20:1 gereinigt.

Ausbeute: 424 mg (1.02 mmol, 68%), farbloses Öl.

R_f : 0.23 (Chloroform/Methanol 20:1).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7.35-7.21 (m, 5H, arom. H), 5.24 (t, $J=8$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{}$), 4.29-4.19 und 4.12-4.02 (m, je 1H, cycl. NCH_2), 3.53-3.38 (m, 2H, NCH_2Ph), 3.10-2.90 (m, 4H, cycl. NCH_2), 2.74-2.67 (m, 1H, CHCH_2N), 2.40-2.22 (m, 3H CHCH_2N und cycl. NCH_2), 2.33 (t, 2H, $J=9$ Hz, CH_2COOH), 2.09-2.03 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$), 1.70 (dt, 2H, $J=7$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$), 1.50 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100.6 MHz): δ = 178.8 (COOH), 155.3 (C=O Urethan), 139.8 (C=CH), 138.0 (arom. C), 129.1, 128.4, 127.2 (arom. CH), 119.8 (CH=C), 79.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 62.7 (CH_2Ph), 60.0, 59.3 ($\text{CH}_2\text{N}(7)$), 51.0, 50.2, 49.4 ($\text{CH}_2\text{N}(3)$), 40.81 (CHC=), 34.0 (CH_2COOH), 33.5 (CHC=), 22.9 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 26.3 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$), 25.3 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2797 (Bohlmann-Bande^[93]), 1693 (C=O) cm^{-1} .

$\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4$ (414.54)

MS (FAB, Glycerin): 415 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 85), 413 ($[\text{M}-\text{H}]^+$, 15), 359 ($([\text{M}-t\text{Bu}+\text{H}]^+$, 40), 357 ($([\text{M}-t\text{Bu}-\text{H}]^+$, 20), 315 ($[\text{M}-\text{Boc}+\text{H}]^+$, 10), 91 (70).

HRMS (FAB, Glycerin) für $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$:
ber.: 415.2600
gef.: 415.2624.

9-(4'-Carboxybutyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3,7-dicarbonsäure-*tert*-butylester-9H-fluoren-9-ylmethylester 150

Zu einer Lösung von 338 mg Bispidin-Derivat **148** (0.815 mmol) in 7 ml Ethanol werden 150 mg Palladium auf Aktivkohle (10%) gegeben. Die Suspension wird dreimal entgast und mit Wasserstoff belüftet. Man lässt das Gemisch bei Raumtemperatur über Nacht rühren, filtriert dann durch Celite und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum vollständig. Das Rohprodukt wird ohne weitere Aufreinigung in einem Gemisch aus 5 ml 1N NaHCO_3 und 2.5 ml THF aufgenommen und auf 0°C abgekühlt. Zu dieser Suspension wird eine Lösung

von 316 mg Fmoc-Cl (1.22 mmol) in 2.5 ml THF tropfenweise zugegeben und nach Aufwärmen auf Raumtemperatur wird das Gemisch über Nacht gerührt. Mit 1N Salzsäure wird dann der pH auf 3 eingestellt und dreimal mit je 40 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester 3:1 (1% Essigsäure) gereinigt.

Ausbeute: 309 mg (0.563 mmol, 69%), farbloses Öl.

R_f: 0.32 (Cyclohexan/Essigsäure 3:1 + 1% Essigsäure).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, Gemisch von Diastereomeren): δ = 7.75 (d, J=7 Hz, 2H, Fmoc-CH), 7.63 (d, J=7 Hz, 1H, Fmoc-CH), 7.56 (d, J=7 Hz, 1H, Fmoc-CH), 7.38 (t, J=7 Hz, 2H, Fmoc-CH), 7.31 (t, J=7 Hz, 2H, Fmoc-CH), 4.34-3.90 (m, 7H, Fmoc-CH₂, Fmoc-CH, cycl. NCH_{2äq}), 3.28-2.95 (m, 4H, cycl. NCH_{2ax}), 2.36 (t, J=7 Hz, 2H, CH₂COOH), 1.74-1.62 (m, 5H, CHCH (3H), CH₂CH₂COOH), 1.57-1.31 (m, 4H, CH₂(CH₂)₂COOH, CH₂(CH₂)₃COOH), 1.45 (s, 9H, (CH₃)₃C).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100.6 MHz, Gemisch von Diastereomeren): δ = 178.6 (COOH), 155.8, 155.3, 155.0 (C=O Urethan), 144.8, 144.2, 141.6, 141.4 (*quart.*, Fmoc), 127.8, 127.7, 127.3, 125.6, 125.3, 120.1 (Fmoc-CH), 79.9 (C(CH₃)₃), 67.7 (Fmoc-CH₂), 50.9, 50.8 (CH₂NBoc), 47.5 (Fmoc-CH), 43.3, 42.3 (CH₂NFmoc), 38.3 (CHCH₂N), 34.1 (CH₂COOH), 31.8 (CH₂(CH₂)₄COOH), 30.3 (CH₂(CH₂)₃COOH), 28.6 ((CH₃)₃C), 26.5 (CH₂(CH₂)₂COOH), 25.0 (CH₂CH₂COOH).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2866 (Bohlmann-Bande^[93]), 1708 (C=O) cm⁻¹.

C₃₂H₄₀N₂O₆ (548.67)

MS (FAB, Glycerin): 547 ([M-H]⁺, 3), 493 ([M-tBu+H]⁺, 10).

HRMS (FAB, Glycerin) für C₃₂H₄₁N₂O₄ [M+H]⁺:
ber.: 549.2965
gef.: 549.2978.

7-Benzyl-3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-on 152

Zu einer Suspension von 0.66 g Paraformaldehyd (22.1 mmol) in 20 ml abs. Methanol wird bei 65°C eine Lösung aus 0.92 ml Tetrahydro-4H-pyran-4-on (1.00 g, 5.0 mmol), 1.13 ml

Benzylamin (1.11 g, 10.3 mmol) und 0.57 ml Essigsäure (0.60 g, 10.0 g) in 20 ml abs. Methanol während einer Stunde getropft. Nach beendeter Zugabe werden nochmals 0.66 g Paraformaldehyd (22.1 mmol) zugegeben und eine weitere Stunde bei 65°C gerührt. Nach dem Abkühlen versetzt man das Reaktionsgemisch mit 200 ml Wasser und 10 ml 1N KOH-Lösung und extrahiert dreimal mit je 100 ml Ether. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit *n*-Hexan/Essigester 2:1 gereinigt. Ausbeute: 1.74 g (7.52 mmol, 75%), gelbliches Öl.

R_f: 0.37 (Hexan/Essigester 2:1).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.36-7.24 (m, 5H, arom. H), 4.22 (d, J=11 Hz, 2H, CH_{2äq}O), 3.89 (dd, J=11 Hz, J=3 Hz, CH_{2ax}O), 3.57 (s, 2H, CH₂Ph), 3.13 (dd, J=11.5 Hz, J=3 Hz CH_{2äq}N), 2.95 (dd, J=11.5 Hz, J=6 Hz, CH_{2ax}N), 2.53 (br, 2H, CH).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur^[82] überein.

9-Oxo-3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-carbonsäure-*tert*-butylester 153

Zu einer Lösung von 500 mg Bispidinon **152** (2.16 mmol) in 20 ml CH₂Cl₂ werden 306 μ l Chlorameisensäure-1-chlorethylester (402 mg, 2.81 mmol) bei 0°C gegeben. Nach Aufwärmen auf Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung für 2 h am Rückfluß erhitzt. Dann wird das Lösungsmittel und überschüssiges Reagenz im Vakuum entfernt, das resultierende Öl in 20 ml Methanol aufgenommen und erneut für 1 h am Rückfluß erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der resultierende Feststoff in einem Gemisch aus 10 ml 1N KOH-Lösung und 10 ml Dioxan aufgenommen, mit 708 mg Di-*tert*-butyldicarbonat (3.24 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird über Nacht gerührt und dreimal mit je 30 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester 2:1 gereinigt.

Ausbeute: 456 mg (1.89 mmol, 87%), farbloser Feststoff.

R_f: 0.35 (Cyclohexan/Essigester 2:1).

Smp.: 86-87 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 4.83, 4.62 (d, J=14 Hz, je 1H, CH_{2äq}N), 4.41, 4.34 (d, J=11 Hz, je 1H, CH_{2äq}O), 3.93, 3.88 (d, J=11 Hz, je 1H, CH_{2ax}O), 3.35, 3.22 (d, J=14 Hz, je 1H, CH_{2ax}N), 2.39, 2.35 (s, je 1H, CH), 1.50 (s, 9H, (CH₃)₃C).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ = 210.9 (CHC=O), 155.3 (C=O Urethan), 80.5 (C(CH₃)₃), 74.2, 74.2 (CH₂O), 50.7 (CH₂N), 50.6, 50.3 (CH), 49.9 (CH₂N), 28.6 ((CH₃)₃C).

IR (DRIFT): $\tilde{\nu}$ = 2856 (Bohlmann-Bande^[93]), 1738, 1671 (C=O) cm⁻¹.

C₁₂H₁₉NO₄ (241.28)

MS (EI, 70 eV, 70°C): 241 (M⁺, 40), 185 ([M-*t*Bu]⁺, 35), 141 ([M-Boc]⁺, 20).

HRMS (EI, 70 eV) für C₁₂H₁₉NO₄ [M]⁺: ber.: 241.1314
gef.: 241.1314.

9-(4'-Carboxybutyliden)-3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-carbonsäure-*tert*-butylester 154

Zu einer Suspension von 1.65 g (4-Carboxybutyl)-triphenylphosphoniumbromid (3.73 mmol) in 30 ml THF wird bei 0°C portionsweise 837 mg Kalium-*tert*-butylat (7.46 mmol) gegeben. Man lässt die Suspension auf Raumtemperatur erwärmen und rührt für 30 Min. Dann wird wieder auf 0°C abgekühlt und eine Lösung von 300 mg Bispidinon **153** (1.24 mmol) in 10 ml THF wird langsam zugegeben. Das Reaktionsgemisch lässt man langsam auf Raumtemperatur erwärmen und rührt für 2 h. Das Reaktionsgemisch wird auf 100 ml gesättigte NH₄Cl-Lösung gegeben und dreimal mit je 50 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Chloroform/Methanol 1%, dann 2% gereinigt.

Ausbeute: 293 mg (0.90 mmol, 72%), farbloses Öl.

R_f: 0.30 (Chloroform/Methanol 3%).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, Gleichgewicht von Konformeren und daher auch *cis/trans*-Isomerie): δ = 5.27, 5.26 (t, J=7 Hz, 1H (Isomere), CH=), 4.47 (t, J=13 Hz, 1H, CH_{2äq}N), 4.30 (t, J=11 Hz, 1H, CH_{2äq}N), 4.14 (dd, J=10 Hz, J=7 Hz, 1H, CH_{2äq}O), 4.07 (dd, J=10 Hz, J=4 Hz, 1H, CH_{2äq}O), 3.70-3.58 (m, 2H, CH_{2ax}O), 3.09 (m, 1H, CH_{2ax}N), 2.99 (m, 1H, CH_{2ax}N),

2.54 (m, 1H, CHCH₂O), 2.36 (t, J=7 Hz, 2H, CH₂COOH), 2.12-2.06 (m, 3H, CHCH₂O, CH₂CH₂COOH), 1.71 (dt, J=7 Hz, 2H, CH₂CH=), 1.47 (s, 9H, (CH₃)₃C).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100.6 MHz, Gleichgewicht von Konformeren und daher auch *cis/trans*-Isomerie): δ = 178.7, 178.6 (COOH), 155.6, 155.55 (C=O Urethan), 139.6 (C=CH), 118.9 (CH=C), 79.8 (C(CH₃)₃), 74.3, 74.2, 73.5, 73.4 (CH₂O), 51.1, 50.4, 50.1, 49.4 (CH₂N), 42.3, 42.2, 35.6, 35.4 (CHC=), 33.5 (CH₂COOH), 28.7 ((CH₃)₃C), 25.9 (CH₂CH=), 25.2 (CH₂CH₂COOH).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2851 (Bohlmann-Bande^[93]), 1694 (C=O) cm⁻¹.

C₁₇H₂₇NO₅ (325.40)

MS (FAB, Glycerin): 326 ([M+H]⁺, 5), 226 ([M-Boc+H]⁺, 45).

HRMS (FAB, Glycerin) für C₁₇H₂₈NO₅ [M+H]⁺:
ber.: 326.1967
gef.: 326.1951.

9-(4'-Methoxycarbonylbutyliden)-3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-carbonsäure-*tert*-butylester **154a**

Zu einer Lösung von 259 mg Carbonsäure **154** (0.80 mmol) in 8 ml Methanol werden 236 mg EEDQ (0.95 mmol) gegeben und das Gemisch wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand in Essigester (10 ml) aufgenommen, dreimal mit je 5 ml 1N HCl extrahiert und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert und das Produkt durch Chromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester 5:2 gereinigt.

Ausbeute: 221 mg (0.65 mmol, 82%), farbloses Öl.

R_f: 0.38 (mit Cyclohexan/Essigester 5:2).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, Gleichgewicht von Konformeren und daher auch *cis/trans*-Isomerie): δ = 5.26, 5.25 (t, J=7 Hz, 1H (Isomere), CH=), 4.48 (t, J=13 Hz, 1H, CH_{2äq}N), 4.31 (dd, J=13 Hz, J=8 Hz, 1H, CH_{2äq}N), 4.13 (t, J=9 Hz, 1H, CH_{2äq}O), 4.07 (dd, J=11 Hz, J=5 Hz, 1H, CH_{2äq}O), 3.70-3.58 (m, 2H, CH_{2ax}O), 3.67 (s, 3H, CH₃OCO), 3.08 (t, J=13 Hz, 1H, CH_{2ax}N), 2.98 (m, 1H, CH_{2ax}N), 2.53 (m, 1H, CHCH₂O), 2.33 (t, J=7 Hz, 2H, CH₂COO),

2.12-2.03 (m, 3H, $CHCH_2O$, CH_2CH_2COO), 1.71 (dt, $J=8$ Hz, 2H, $CH_2CH=$), 1.47 (s, 9H, $(CH_3)_3C$).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz, Gleichgewicht von Konformeren und daher auch *cis/trans*-Isomerie): δ = 174.1 ($COOCH_3$), 155.5, 155.4 (C=O Urethan), 139.70, 139.67 (C=CH), 118.9, 118.8 (CH=C), 79.5 ($C(CH_3)_3$), 74.31, 74.25, 73.5, 73.4 (CH_2O), 51.7 (CH_3OCO), 51.1, 50.4, 50.2, 49.4 (CH_2N), 42.4, 42.3, 35.6, 35.5 ($CHC=$), 33.5, 33.4 (CH_2COO), 28.7 ($(CH_3)_3C$), 26.0 ($CH_2CH=$), 25.4 (CH_2CH_2COO).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2849 (Bohlmann-Bande^[93]), 1738, 1694 (C=O) cm^{-1} .

$C_{18}H_{29}NO_5$ (339.43)

MS (FAB, 3-NBA): 340 ($[M+H]^+$, 20), 338 ($[M-H]^+$, 15), 240 ($[M-tBu+H]^+$, 100), 238 ($[M-tBu-H]^+$, 45).

HRMS (FAB, 3-NBA) $C_{18}H_{30}NO_5$ $[M+H]^+$:
ber.: 340.2124
gef.: 340.2150.

9-(4'-Methoxycarbonylbutyliden)-3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-[(*R*)-binaphthyl-2,2'-diyl]phosphit 155

Zu einer Lösung von 108 mg Boc-Bispidinderivat **154a** (0.32 mmol) in 1 ml Methylenchlorid wird 1 ml Trifluoressigsäure gegeben und das Gemisch wird bei Raumtemperatur für 30 min gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und zweimaligem Koevaprieren mit Toluol wird der Rückstand in 3 ml abs. Toluol gelöst und mit 400 μ l Triethylamin (292 mg, 2.89 mmol) versetzt. Zu dieser Mischung wird eine Lösung von 150.6 mg (*R*)-[Binaphthyl-2,2'-diyl]phosphorigsäurechlorid **143a** (0.43 mmol) in 1 ml abs. Toluol bei Raumtemperatur getropft und das Gemisch wird bei 80°C über Nacht gerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Florisil (behandelt mit abs. Triethylamin) mit einem Gemisch aus Cyclohexan/Methylenchlorid 2:1 (filtriert über basisches Aluminiumoxid) und 2% Triethylamin gereinigt.

Ausbeute: 72 mg (0.13 mmol, 41%, Gemisch von Diastereomeren), farbloser Feststoff.

R_f: 0.9 (CH_2Cl_2/Et_3N 10:1).

Smp.: 105-106°C.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, ca.1:1-Diastereomerengemisch): δ = 7.96 (d, J=9 Hz, 1H, arom. H), 7.92-7.87 (m, 3H, arom. H), 7.56 (dd, J=9 Hz, J=3 Hz, 1H, arom. H), 7.44-7.33 (m, 5H, arom. H), 7.30-7.22 (m, 2H, arom. H), 5.22, 5.17 (t, J=3 Hz, 1H (Diastereomere), CH=), 4.08 (d, J=10 Hz, 1H, CH_{2äq}O), 3.99 (t, J=10 Hz, 1H, CH_{2äq}O), 3.76-3.45 (m, 5H, CH_{2ax}O, CH_{2N}(3)), 3.67, 3.64 (s, 3H (Diastereomere), CH₃OCO), 3.28-3.19 (m, 1H, CH₂N), 2.57-2.51 (m, 1H, CHCH₂O), 2.33, 2.30 (t, J=8 Hz, 2H (Diastereomere), CH₂COO), 2.11-2.08 (m, 1H, CHCH₂O), 2.05, 1.98 (dt, J=7 Hz, 2H (Diastereomere), CH₂CH₂COO), 1.74-1.63 (m, 2H, CH₂CH=).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100.6 MHz, ca.1:1-Diastereomerengemisch): δ = 174.1 (COOCH₃), 148.4, 148.3, 147.3, 147.2 (arom. C), 138.7 (C=CH), 132.54, 132.47, 132.0, 131.6 (arom. C), 131.4, 131.0, 128.7, 127.5, 127.2, 126.9, 126.8, 125.8, 125.7 (arom. CH), 123.9, 123.5 (arom. C), 121.6, 121.5 (arom. CH), 119.9, 119.8 (CH=C), 73.7, 73.6, 72.9, 72.8 (CH₂O), 52.1 (CH₂N), 51.8 (CH₃OCO), 51.5, 50.8, 50.7 (CH₂N), 42.0, 35.3, 35.2 (CHC=), 33.51, 33.49 (CH₂COO), 26.0 (CH₂CH=), 25.36, 25.32 (CH₂CH₂COO).

³¹P-NMR (CDCl₃, 202.5 MHz): δ = 148.5.

IR (DRIFT): $\tilde{\nu}$ = 2852 (Bohlmann-Bande^[93]), 1736 (C=O) cm⁻¹.

C₃₃H₃₂NO₅P (553.58)

MS (FAB, 3-NBA): 554 ([M+H]⁺, 90), 315 ([PBINOL]⁺, 35), 240 ([M-PBINOL+H]⁺, 10).

HRMS (FAB, 3-NBA) C₃₃H₃₂NO₅P [M+H]⁺:
ber.: 554.2096
gef.: 554.2075.

Allg. Vorschrift zur Herstellung der (3,3'-disubstituierten) (R)-[Binaphthyl-2,2'-diyl]-phosphorigsäurechloride 143a, b, c und d

Zu einer Lösung von 1.3 Äq. Phosphortrichlorid und 2.05 Äq. abs. Triethylamin in THF wird bei 0°C eine Lösung von 1 Äq. (3,3'-disubstituiertem) 2,2'-Dihydroxy-[1,1']binaphthyl^{[107][73]} in THF während 30 min getropft. Das Reaktionsgemisch wird für 1.5 h bei Rt. gerührt. Der Niederschlag wird unter Argonatmosphäre abfiltriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert und der resultierende Rückstand wird in abs. Ether aufgenommen und erneut unter Argonatmosphäre filtriert. Das Lösungsmittel wird wieder im Vakuum entfernt. Der verbleibende schaumartige, voluminöse Feststoff (annähernd quantitative Ausbeute) wird ohne weitere Reinigung in Kupplungsreaktionen mit Bispidinen eingesetzt.

6.5.2 Versuche zu den Kapiteln 4.4.3 bis 4.4.6

Anbindung an den polymeren Träger

a) Festphasengebundenes Boc-Oxa-Bispidin-System 156

Zu 495 mg Hydroxymethylpolystyrol (0.87 mmol/g, 0.431 mmol) in einem Spritzenreaktor wird eine Lösung aus 210 mg Boc-Oxa-Bispidinsäure **154** (0.645 mmol), 133 μ l N,N'-Diisopropylcarbodiimid (108 mg, 0.859 mmol) und 10 mg DMAP (0.082 mmol) in 8 ml CH₂Cl₂ gegeben. Der Reaktor wird über Nacht geschüttelt. Es wird zweimal mit DMF, dann dreimal mit CH₂Cl₂ gewaschen und im Vakuum getrocknet. Die Ausbeute wird aus der Gesamtmasse nach Anbindung bestimmt.

(Für niedriger bzw. höher beladene Harze wird der Überschuss an Boc-Oxa-Bispidinsäure **154** entsprechend erniedrigt bzw. erhöht).

Ausbeute: 590 mg (71%, entspricht 0.52 mmol/g).

b) Festphasengebundenes Boc-Fmoc-Bispidin-System 159

Zu 480 mg Hydroxymethylpolystyrol (0.87 mmol/g, 0.418 mmol) in einem Spritzenreaktor wird eine Lösung aus 395 mg Boc-Fmoc-Bispidinsäure **150** (0.720 mmol), 143 μ l N,N'-Diisopropylcarbodiimid (116 mg, 0.919 mmol) und 10 mg DMAP (0.082 mmol) in 8 ml CH₂Cl₂ gegeben. Der Reaktor wird über Nacht geschüttelt. Es wird zweimal mit DMF, dann dreimal mit CH₂Cl₂ gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 690 mg (Gesamtmasse nach Anbindung, 94%, entspricht 0.61 mmol/g).

Fmoc-Beladungsbestimmung (siehe Kapitel 6.5.1): 0.58 mmol/g.

c) Capping

Das Capping erfolgt zweimal für je 10 min mit einem Gemisch aus Essigsäureanhydrid/Pyridin/CH₂Cl₂ 1:2:2. Dann wird fünfmal mit CH₂Cl₂ gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Herstellung von Phosphoramidit-Liganden am polymeren Träger

Von den folgenden Teilvorschriften werden je nach herzustellendem Ligandentyp die jeweils zutreffenden Abschnitte durchgeführt bzw. in analoger Weise übertragen.

a) Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe

Zu 55 mg Boc-Fmoc-Bispidin-Harz **159** (0.032 mmol) in einem Spritzenreaktor werden 2 ml eines Gemisches aus DMF/Piperidin 4:1 gegeben und für 15 min geschüttelt. Es wird dreimal mit CH₂Cl₂ gewaschen und im Vakuum getrocknet.

b) Acylierung

Zu dem Harz aus der Fmoc-Abspaltung (0.032 mmol) im Spritzenreaktor werden entweder

- i) 5 Äq. Carbonsäureanhydrid (0.16 mmol) mit 0.5 Äq. DMAP (0.016 mmol, 2 mg) in Pyridin/CH₂Cl₂ (1:1, 1.5 ml) oder
- ii) 5 Äq. Carbonsäurechlorid (0.16 mmol) mit 0.5 Äq. DMAP (0.016 mmol, 2 mg) in Pyridin/CH₂Cl₂ (1:1, 2 ml) oder
- iii) 5 Äq. Carbonsäure (0.16 mmol, aktiviert mit 4.5 Äq. HATU (0.144 mmol, 55 mg) und 11 Äq. ⁱPr₂EtN (0.35 mmol, 60 µl) in CH₂Cl₂ (1.5 ml) über 30 min)

gegeben und über Nacht geschüttelt. Anschließend wird zweimal mit DMF und viermal mit CH₂Cl₂ gewaschen.

c) Reduktive Aminierung

Zu dem Harz der Fmoc-Abspaltung (0.032 mmol) im Spritzenreaktor wird eine Lösung aus 10 Äq. Aldehyd und 20 Äq. Natriumcyanoborhydrid (0.64 mmol, 40 mg) in abs. Methanol/CH₂Cl₂ (1.5:1, 2 ml) gegeben und über Nacht geschüttelt. Anschließend wird zweimal mit Methanol, zweimal mit Methanol/CH₂Cl₂ (1:1) und viermal mit CH₂Cl₂ gewaschen.

d) Tosylierung, Phosphorylierung

Zu dem Harz der Fmoc-Abspaltung (0.032 mmol) im Spritzenreaktor wird entweder

- i) eine Lösung aus 5 Äq. Toluol-4-sulfonylchlorid (0.16 mmol, 30.5 mg) oder
- ii) eine Lösung aus 5 Äq. Chlordiphenylphosphin (0.16 mmol, 30 µl) oder
- iii) eine Lösung aus 5 Äq. Phosphorsäurediphenylesterchlorid (0.16 mmol, 33 µl)

zusammen mit 7 Äq. Triethylamin (0.224 mmol, 31 µl) in 1.5 ml CH₂Cl₂ (bzw. für Chlordiphenylphosphin: Toluol) gegeben und über Nacht geschüttelt. Anschließend wird zweimal mit DMF und viermal mit CH₂Cl₂ gewaschen.

e) Abspaltung der Boc-Schutzgruppe

Zu dem Harz der Fmoc-Abspaltung (0.032 mmol) bzw. dem Boc-Oxa-Bispidin-Harz **156** (0.032 mmol) im Spritzenreaktor wird eine Lösung von 1 ml Trifluoressigsäure in 1 ml CH₂Cl₂ gegeben und für 1 h geschüttelt. Es wird fünfmal mit CH₂Cl₂ gewaschen. Dann wird mit einer Lösung von 0.5 ml Triethylamin in 2 ml CH₂Cl₂ für 15 min geschüttelt. Es wird wieder fünfmal mit abs. CH₂Cl₂ gewaschen und im Vakuum getrocknet.

f) Kupplung zum Phosphoramidit mit dem Chlorphosphitreagenz

Zu dem Harz der Boc-Abspaltung (0.032 mmol) im Spritzenreaktor werden 5 Äq (0.16 mmol) des entsprechenden BINOL-Chlorphosphits **143a, b, c** oder **d** als Feststoff zugegeben. Dann wird sofort eine Lösung von 10 Äq Triethylamin (0.32 mmol, 44 µl) in 1.5 ml Toluol zugegeben und die Reaktionsmischung wird über Nacht geschüttelt. Anschließend wird zweimal mit abs. DMF und viermal mit abs. CH₂Cl₂ gewaschen und im Vakuum getrocknet.

g) Kupplung zum Phosphoramidit mit PCl₃ und BINOL-OH

Zu dem Harz der Boc-Abspaltung (0.032 mmol) im Spritzenreaktor wird eine Lösung von 10 Äq. destilliertem PCl₃ (28 µl, 44 mg, 0.32 mmol) in 1 ml THF und eine Lösung von 10 Äq. abs. Triethylamin (44 µl, 32 mg, 0.32 mmol) in 1 ml THF gegeben und für 1 h geschüttelt. Dann wird mit THF zweimal gewaschen. Zu dem Harz wird eine Lösung von 5 Äq. (*R*)-2,2'-Dihydroxy-[1,1']binaphthyl (46 mg, 0.16 mmol) und 10 Äq. abs. Triethylamin (44 µl, 32 mg, 0.32 mmol) in 2 ml THF gegeben und über Nacht geschüttelt. Anschließend wird zweimal mit abs. DMF und viermal mit abs. CH₂Cl₂ gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Nachweis der Phosphoramidite durch Abspaltung vom polymeren Träger

Zu 53 mg Phosphoramidit-Harz **157** (0.52 mmol/g, 0.028 mmol) im Spritzenreaktor wird eine Lösung aus 0.5 ml Methanol und 0.1 ml Trifluoressigsäure in 2 ml CH₂Cl₂ gegeben. Die Reaktion wird für 1 h geschüttelt. Die Lösung wird entnommen und das Harz zweimal mit CH₂Cl₂ nachgespült. Das Lösungsmittel der vereinigten organischen Phasen im Vakuum abdestilliert.

Ausbeute: 7.7 mg (0.027 mmol, 98 %), 2,2'-Dihydroxy-[1,1']binaphthyl, farbloser Feststoff.

Konjugierte Addition mit den polymer gebundenen Liganden: 3-Ethylcyclohexanon

Zu dem Phosporamidit-Harz (0.032 mmol) im Spritzenreaktor wird eine Lösung von 63 mg Kupfer(II)trifluormethansulfonat (0.175 mmol) in 3 ml abs. CH₂Cl₂ und 0.1 ml abs. DMF gegeben und es wird für eine Stunde geschüttelt. Anschließend wird einmal mit der CH₂Cl₂/DMF-Mischung (3:0.1) und fünfmal mit abs. CH₂Cl₂ gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es resultieren schwach braune bis tiefgrün gefärbte Polymerkügelchen.

Zu dem Harz (0.032 mmol) in einem 10 ml Schlenk-Kolben wird eine Mischung aus 2.4 ml abs. Toluol und 0.4 ml abs. CH₂Cl₂ gegeben und bei 0°C für 15 min langsam mit einem Magnetrührstab gerührt. Zu der Mischung werden 77 µl Cyclohexen-2-on (77 mg, 0.80 mmol) und langsam 0.96 ml Diethylzink-Lösung (1M in Toluol, 0.96 mmol) gegeben. Die gelbe, heterogene Reaktionsmischung wird für 2 h bei 0°C gerührt. Dann werden 3 ml 1N HCl zugegeben und es wird für 30 min kräftig gerührt. Das Gemisch wird in einen Schütteltrichter überführt und dreimal mit je 10 ml Ether extrahiert. Das Harz befindet sich dabei an der Phasengrenzfläche und ist leicht abtrennbar. Die vereinigten organischen, klaren Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und ohne weitere Reinigung gaschromatographisch untersucht.

In der folgenden Zusammenstellung sind alle erhaltenen Ergebnisse, die sich ebenfalls in Abb. 14 und 15 wiederfinden, zusammengefasst. Die Codierungen der einzelnen Liganden sind ebenfalls dort angegeben. Die analytischen Daten des Produkts sind in Kapitel 6.4.1 angegeben.

Zusammenstellung der Ergebnisse (die Codierung der Strukturen ist auf der übernächsten Seite erneut angegeben):

	A1-B1-C1	A1-B2-C1	A1-B3-C1	A1-B4-C1	A1-B5-C1
Umsatz [%]	94	vollst.	vollst.	vollst.	vollst.
ee [%]	11	39	44	29	21

	A1-B6-C1	A1-B7-C1	A1-B8-C1	A1-B9-C1	A1-B10-C1
Umsatz [%]	vollst.	vollst.	98	vollst.	vollst.
ee [%]	23	18	11	32	38

	A1-B11-C1	A1-B12-C1	A1-B13-C1	A1-B14-C1	A1-B15-C1
Umsatz [%]	vollst.	98	97	vollst.	vollst.
ee [%]	31	35	21	12	19

	A1-B16-C1	A1-B17-C1	A1-B18-C1	A1-B19-C1
Umsatz [%]	vollst.	vollst.	vollst.	80
ee [%]	56	36	50	29

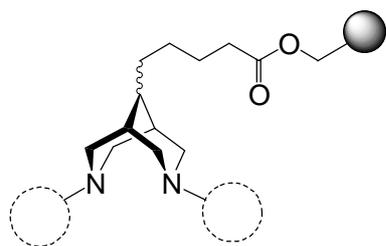
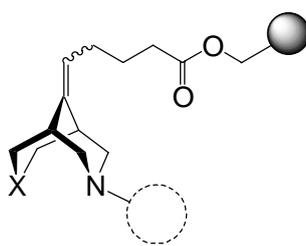
	A2-C1	A2-C2	A2-C3	A2-C4	A3-C1
Umsatz [%]	vollst.	vollst.	vollst.	vollst.	77
ee [%]	39	45	39	36	18

	A4-C1	A4-C2	A4-C3	A5-C1
Umsatz [%]	vollst.	94	vollst.	97
ee [%]	36	32	30	29

	A1-B3-C2	A1-B3-C3	A1-B3-C4	A1-B10-C2	A1-B10-C3
Umsatz [%]	vollst.	82	vollst.	vollst.	vollst.
ee [%]	67	21	38	54	49

	A1-B10-C4	A1-B16-C2	A1-B18-C2
Umsatz [%]	vollst.	vollst.	98
ee [%]	38	46	41

Übersicht über die Codierung der Festphasen-Liganden:

**A1**

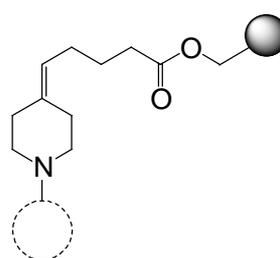
X = O

A2

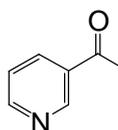
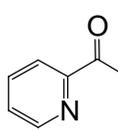
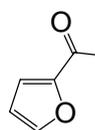
X = S

A3

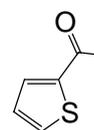
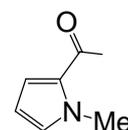
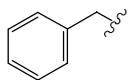
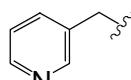
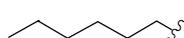
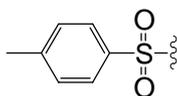
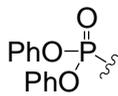
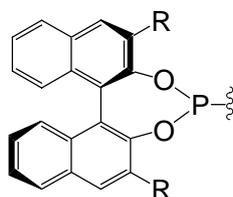
X = C

A4**A5**

MeCO-

B1**B6**ⁱPrCO-**B2****B7**^tBuCO-**B3****B8**Me₂NCH₂CO-**B4****B9**

Boc-

B5**B10****B11****B12****B13****B14****B15****B16**Ph₂P-**B17****B18**
⁺(Me)₂
(dimethyliert)
B19

R = H

C1

R = Me

C2

R = Br

C3

R = Ph

C4

6.5.3 Versuche zu Kapitel 4.4.7

7-Benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-carbonsäure-*tert*-butylester 167

Zu einer Lösung von 740 mg Bispidinon **147** (2.24 mmol) in 12 ml abs. DMF werden 584 mg Toluol-4-sulfonylhydrazid (3.14 mmol) und 64 mg Toluol-4-sulfonsäure (0.34 mmol) gegeben und die Mischung wird für 10 min auf 100°C erhitzt. Man gibt dann 704 mg Natriumcyanoborhydrid (11.2 mmol) zu und erhitzt für weitere 2 h auf 100°C. Nach Abkühlen der Reaktionsmischung gibt man 100 ml Toluol zu, wäscht je einmal mit Wasser (50 ml), 1N NaHCO₃-Lösung (50 ml) und Wasser (50 ml) und trocknet über MgSO₄. Die organische Phase wird im Vakuum eingengt und der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester 4:1 gereinigt.

Ausbeute: 302 mg (0.95 mmol, 43%), farbloses Öl.

R_f: 0.42 (Cyclohexan/Essigester 4:1).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.34-7.18 (m, 5H, arom. H), 4.16, 3.99 (d, J=13 Hz, je 1H, CH_{2äq}N(3)), 3.43, 3.30 (d, J=14 Hz, je 1H, CH₂Ph), 3.09, 3.04 (d, J=13 Hz, je 1H, CH_{2äq}N(3)), 2.98, 2.88 (d, J=11 Hz, je 1H, CH_{2äq}N(7)), 2.21, 2.16 (d, J=11 Hz, je 1H, CH_{2ax}N(7)), 1.86, 1.78 (br s, je 1H, CHCH₂O), 1.68-1.58 (m, 2H, CH₂-Brücke), 1.59 (s, 9H, (CH₃)₃C).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ = 155.3 (C=O), 139.2 (arom. C), 128.8, 128.3, 126.8 (arom. CH), 78.9 (C(CH₃)₃), 63.7 (CH₂Ph), 59.2, 59.0 (CH₂N(7)), 48.6, 47.8 (CH₂N(3)), 31.4 (CH₂-Brücke), 29.2 (CHCH₂N), 28.9 ((CH₃)₃C).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2795 (Bohlmann-Bande^[93]), 1692 (C=O) cm⁻¹.

C₁₉H₂₈N₂O₂ (316.44)

MS (FAB, 3-NBA): 317 ([M+H]⁺, 45), 316 (M⁺, 60), 315 ([M-H]⁺, 35), 261 ([M-*t*Bu+H]⁺, 45), 260 ([M-*t*Bu]⁺, 40), 259 ([M-*t*Bu-H]⁺, 100), 215 ([M-Boc+H]⁺, 15).

HRMS (FAB, 3-NBA) C₁₉H₂₈N₂O₂ [M]⁺: ber.: 316.2151
gef.: 316.2169.

**7-(2',2'-Dimethylpropionyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-carbonsäure-*tert*-butylester
169**

Zu einer Lösung von 241 mg Bispidin **167** (0.76 mmol) in 5 ml Ethanol werden 250 mg Palladium auf Aktivkohle (10%, wassernass) gegeben. Die Atmosphäre wird durch dreimaliges Evakuieren und Belüften mit Wasserstoff ausgetauscht. Die Reaktion wird über Nacht gerührt und dünnschichtchromatographisch auf Vollständigkeit überprüft. Sollte noch Edukt vorhanden sein, so werden weitere 250 mg Palladium auf Aktivkohle zugegeben und wie oben verfahren. Die Mischung wird über Celite filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert.

Der Rückstand wird in 7 ml Pyridin aufgenommen und mit 10 mg DMAP (0.08 mmol) sowie 1.55 ml Pivaloylanhydrid (1.42 g, 7.62 mmol) versetzt und die Lösung wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, und der Rückstand wird in Methylenchlorid (30 ml) aufgenommen. Diese Lösung wird je einmal mit 1N HCl (15 ml), 1N NaHCO₃ (15 ml) und gesättigter NaCl-Lösung (15 ml) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester 2:1 gereinigt.

Ausbeute: 169 mg (0.54 mmol, 71%), farbloses Öl.

R_f: 0.33 (Cyclohexan/Essigester 2:1).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 4.54, 4.34 (d, J=13 Hz, je 1H, CH_{2äq}N(3)), 4.20, 4.07 (d, J=12 Hz, je 1H, CH_{2äq}N(7)), 3.21-2.96 (m, 4H, CH₂N), 1.94 (br s, 2H, CHCH₂N), 1.83-1.74 (m, 2H, CH₂-Brücke), 1.42 (s, 9H, (CH₃)₃C, Boc), 1.27 (s, 9H, (CH₃)₃C, Piv).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ = 177.1 (C=O, Piv), 154.9 (C=O, Boc), 79.6 (C(CH₃)₃, Boc), 50.6, 48.8, 47.4 (CH₂N), 39.1 (C(CH₃)₃, Piv), 31.3 (CH₂-Brücke), 28.9 ((CH₃)₃C, Boc), 28.6 ((CH₃)₃C, Piv), 28.4, 28.2 (CHCH₂N).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2843 (Bohlmann-Bande^[93]), 1676, 1626 (C=O) cm⁻¹.

C₁₇H₃₀N₂O₃ (310.43)

MS (FAB, 3-NBA): 333 ([M+Na]⁺, 7), 311 ([M+H]⁺, 10), 255 ([M-*t*Bu+H]⁺, 100), 209 ([M-Boc]⁺, 40).

HRMS (FAB, 3-NBA) für $C_{17}H_{31}N_2O_3$ $[M+H]^+$: ber.: 311.2335
gef.: 311.2337.

3-(Toluol-*p*-sulfonyl)-diazabicyclo[3.3.1]nonan-7-carbonsäure-*tert*-butylester 170

Zur Abspaltung der Benzylgruppe durch katalytische Hydrierung wurde genau der Vorschrift zur Herstellung des analogen Pivaloyl-Bispidins **169** gefolgt (siehe vorige Vorschrift).

Der Rückstand wird in 7 ml Pyridin aufgenommen und mit 10 mg DMAP (0.08 mmol) sowie 726 mg Toluol-4-sulfonylchlorid (3.81 mmol) versetzt und das Gemisch wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, und der Rückstand wird in Dichlormethan (30 ml) aufgenommen. Diese Lösung wird je einmal mit 1N HCl (15 ml), 1N NaHCO₃ (15 ml) und gesättigter NaCl-Lösung (15 ml) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert und das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester 2:1 gereinigt.

Ausbeute: 210 mg (0.55 mmol, 72%), farbloser Feststoff.

R_f: 0.32 (Cyclohexan/Essigester 2:1).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.60, 7.31 (d, J=8 Hz, je 2H, arom. Tos), 4.30, 4.16 (d, J=13 Hz, je 1H, CH_{2äq}N(7)), 3.81, 3.74 (d, J=11 Hz, je 1H, CH_{2äq}N(3)), 3.12, 3.01 (d, J=13 Hz, je 1H, CH_{2ax}N(7)), 2.55, 2.51 (d, J=11 Hz, je 1H, CH_{2ax}N(3)), 2.42 (s, 3H, CH₃ Tos), 1.91 (br s, 2H, CHCH₂N), 1.70 (m, 1H, CH₂-Brücke), 1.52 (s, 9H, (CH₃)₃C), 1.46 (m, 1H, CH₂-Brücke).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ = 155.5 (C=O), 143.4, 132.6 (arom. C), 129.6, 128.0 (arom. CH), 79.8 (C(CH₃)₃), 50.5, 50.4 0 (CH₂N(3)), 48.2, 47.3 (CH₂N(7)), 30.3 (CH₂-Brücke), 28.7 ((CH₃)₃C), 27.9 (CHCH₂N), 21.7 (CH₃ Tos).

IR (DRIFT): $\tilde{\nu}$ = 2838 (Bohlmann-Bande^[93]), 1698 (C=O) cm⁻¹.

C₁₉H₂₈N₂O₄S (380.50)

MS (FAB, 3-NBA): 403 ($[M+Na]^+$, 5), 381 ($[M+H]^+$, 5).

HRMS (EI, 70 eV) für C₁₉H₂₉N₂O₄S $[M+H]^+$: ber.: 381.1849
gef.: 381.1846.

3-Oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-carbonsäure-*tert*-butylester 171

Zu einer Lösung von 240 mg Bispidinon **153** (0.99 mmol) in 5 ml abs. DMF werden 259 mg Toluol-4-sulfonylhydrazid (1.39 mmol) und 28 mg Toluol-4-sulfonsäure (0.23 mmol) gegeben und die Mischung wird für 10 min auf 100°C erhitzt. Man gibt dann 313 mg Natriumcyanoborhydrid (4.97 mmol) zu und erhitzt für weitere 2 h auf 100°C. Nach Abkühlen der Reaktionsmischung gibt man Toluol (30 ml) zu, wäscht je einmal mit Wasser (15 ml), 1N NaHCO₃-Lösung (15 ml), Wasser (15 ml) und trocknet über MgSO₄. Das Lösungsmittel der organischen Phase wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester 4:1 gereinigt.

Ausbeute: 108 mg (0.47 mmol, 48%), farbloser Feststoff.

R_f: 0.34 (Cyclohexan/Essigester 4:1).

Smp.: 39°C.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 4.34, 4.19 (d, J=13 Hz, je 1H, CH_{2äq}N), 4.01, 3.95 (d, J=11 Hz, je 1H, CH_{2äq}O), 3.73, 3.70 (d, J=11 Hz, je 1H, CH_{2ax}O), 3.14, 3.04 (d, J=13 Hz, je 1H, CH_{2ax}N), 1.95-1.91, 1.82-1.78 (m, je 1H, CHCH₂O), 1.67, 1.47 (br s, je 1H, CH₂-Brücke), 1.47 (s, 9H, (CH₃)₃C).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ = 155.5 (C=O Urethan), 79.3 (C(CH₃)₃), 72.3, 72.2 (CH₂O), 49.0, 48.0 (CH₂N), 31.2 (CH₂-Brücke), 29.7, 29.6 (CHCH₂O), 28.7 ((CH₃)₃C).

IR (DRIFT): $\tilde{\nu}$ = 2863 (Bohlmann-Bande^[93]), 1709 (C=O) cm⁻¹.

C₁₂H₂₁NO₃ (227.30)

MS (EI, 70 eV): 227 ([M]⁺, 30), 171 ([M-*t*Bu]⁺, 50), 127 ([M-Boc]⁺, 35).

HRMS (EI, 70 eV) für C₁₂H₂₁NO₃ [M]⁺:

ber.: 227.1521

gef.: 227.1523.

3-(Toluol-*p*-sulfonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-7-[(*R*)-binaphtyl-2,2'-diyl]phosphit

172

Zu einer Lösung von 70 mg Boc-Bispidin **170** (0.26 mmol) in 0.5 ml Methylenchlorid wird 0.5 ml Trifluoressigsäure gegeben und die Lösung wird bei Raumtemperatur für 30 min gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Koevaprieren mit Toluol wird der Rückstand in 2 ml abs. Toluol aufgenommen und mit 262 μ l Triethylamin (191 mg, 1.89 mmol) versetzt. Zu diesem Gemisch wird eine Lösung von 86 mg des Chlorphosphits **143a** langsam gegeben und für 5 h auf 80°C erhitzt. Der Niederschlag wird abfiltriert und das Filtrat wird im Vakuum zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Florisil (behandelt mit abs. Triethylamin) mit Cyclohexan/Methylenchlorid 2:1 (filtriert über basisches Aluminiumoxid) und 2% Triethylamin gereinigt.

Ausbeute: 50 mg (0.094 mmol, 51%), farbloser Feststoff.

R_f: 0.95 (CH₂Cl₂/Et₃N 10:1).

Smp.: 230-231°C.

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -297^{\circ}$ (c=0.85, CH₂Cl₂).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 7.97$ -7.86 (m, 4H, arom., BINOL), 7.76 (d, J=9 Hz, 1H, arom., BINOL), 7.62 (d, J=8 Hz, 2H, arom., Tos), 7.45-7.20 (m, 9H, arom., BINOL und Tos), 3.74-3.63 (m, 3H, CH₂N), 3.37-3.27 (m, 2H, CH₂N), 2.61-2.48 (m, 3H, CH₂N), 2.43 (s, 3H, CH₃), 1.85 (br s, 1H, CHCH₂N), 1.68-1.59 (m, 2H, CH₂-Brücke), 1.51 (br s, 1H, CHCH₂N).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): $\delta = 150.2$, 150.1 (arom. C, BINOL), 143.2, 132.8 (arom. C, Tos), 132.9, 131.6, 130.9, 123.9, 123.6 (arom. C, BINOL), 130.5, 130.0, 128.6, 128.4, 127.4, 127.1, 126.1, 126.0, 124.7, 124.6 (arom. CH, BINOL), 129.7, 128.0 (arom. CH, Tos), 50.4, 50.0, 49.4, 46.6 (CH₂N), 30.7 (CH₂-Brücke), 27.8, 27.1 (CHCH₂N), 21.7 (CH₃).

³¹P-NMR (CDCl₃, 202.5 MHz): 147.8.

IR (DRIFT): $\tilde{\nu} = 2848$ (Bohlmann-Bande^[93]), 1698 (C=O) cm⁻¹.

C₃₄H₃₁N₂O₄PS (594.66)

MS (FAB, 3-NBA): 595 ([M+H]⁺, 20), 439 ([M-Tos-H]⁺, 15).

HRMS (FAB, 3-NBA) für C₃₄H₃₂N₂O₄PS [M+H]⁺:

ber.: 595.1821

gef.: 595.1835.

7-(2',2'-Dimethylpropionyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-[(R)-(3,3'-dimethyl)-binaphthyl-2,2'-diyl]phosphit 173

Zu einer Lösung von 50.6 mg Boc-Bispidin **169** (0.163 mmol) in 0.5 ml Methylenchlorid werden 0.5 ml Trifluoressigsäure gegeben und die Reaktion wird bei Raumtemperatur für 30 min gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Koevaprieren mit Toluol wird der Rückstand in 5 ml 2N KOH-Lösung aufgenommen und dreimal mit je 10 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird in 1.5 ml THF aufgenommen und bei 0°C langsam zu einem Gemisch aus 20 µl Phosphortrichlorid (31 mg, 0.228 mmol) und 33 µl abs. Triethylamin (24 mg, 0.238 mmol) in 1 ml THF gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 45 min bei 0°C gerührt. Zu dem Gemisch wird dann eine Lösung aus 118 mg (R)-(3,3'-Dimethyl)binaphthyl-2,2'-diol (0.375 mmol) und 66 µl abs. Triethylamin (48 mg, 0.476 mmol) in 2 ml THF bei 0°C getropft. Nach Aufwärmen auf Raumtemperatur wird das Gemisch für 1.5 h gerührt, dann filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Florisil (behandelt mit abs. Triethylamin) mit Cyclohexan/Methylenchlorid 2:1 (filtriert über basisches Aluminiumoxid) und 2% Triethylamin gereinigt.

Ausbeute: 27 mg (0.049 mmol, 30%), farbloser Feststoff.

R_f: 0.95 (CH₂Cl₂/Et₃N 10:1).

Smp.: 153°C.

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -299^{\circ}$ (c=0.69, CH₂Cl₂).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 7.82-7.73$ (m, 4H, arom. H), $7.38-7.10$ (m, 6H, arom. H), $3.98-3.93$ (m, 2H, CH₂N), $3.66-3.61$ (m, 2H, CH₂N), $3.26-3.21$ (m, 3H, CH₂N), 2.58, 2.51 (s, je 3H, CH₃, BINOL), 2.20 (d, J=12 Hz, 1H, CH₂N), 1.97 (br s, 1H, CHCH₂N), 1.65-1.59 (m, 3H, CH₂-Brücke und CHCH₂N), 1.32 (s, 9H, ((CH₃)₃C).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): $\delta = 176.5$ (C=O), 149.1, 148.6, 131.6, 131.5, 131.2, 129.5 (arom. C), 129.6, 129.4, 127.5, 127.4, 127.0, 126.8, 125.1, 125.0, 124.7, 124.5 (arom. CH),

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.82-7.74 (m, 4H, arom., BINOL), 7.58 (d, J=8 Hz, 2H, arom., Tos), 7.38-7.11 (m, 8H, arom., BINOL und Tos), 3.65, 3.56 (d, J=11 Hz, je 1H, CH_{2äq}N(3)), 3.35, 3.24 (d, J=13 Hz, je 1H, CH_{2äq}N(7)), 2.68 (s, 3H, CH₃, BINOL), 2.64-2.23 (m, 4H, CH₂N), 2.50 (s, 3H, CH₃, BINOL) und 2.42 (s, 3H, CH₃, Tos), 1.91 (br s, 1H, CHCH₂N), 1.65-1.55 (m, 3H, CH₂-Brücke und CHCH₂N).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ = 149.4, 149.1 (arom. C, BINOL), 143.2, 132.7 (arom. C, Tos), 131.7, 131.5, 130.9 (arom. C, BINOL), 129.9 (arom. CH, BINOL), 129.7, 128.0 (arom. CH, Tos), 127.7, 127.6, 127.3, 126.9, 125.2, 125.0, 124.7, 124.6 (arom. CH, BINOL), 49.8, 49.5, 45.7 (CH₂N), 27.7 (CHCH₂N), 27.1 (CH₂-Brücke), 27.0 (CHCH₂N), 21.7 (CH₃, Tos), 18.1, 17.8 (CH₃, BINOL).

³¹P-NMR (CDCl₃, 202.5 MHz): 145.2.

IR (DRIFT): $\tilde{\nu}$ = 2833 (Bohlmann-Bande^[93]).

C₃₆H₃₅N₂O₄PS (622.71).

MS (FAB, 3-NBA): 623 ([M+H]⁺, 15), 343 ([Me₂BINOLP]⁺, 10).

HRMS (FAB, 3-NBA) für C₃₆H₃₆N₂O₄PS [M+H]⁺:
ber.: 623.2133
gef.: 623.2143.

3-Oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-[(R)-(3,3'-dimethyl)binaphthyl-2,2'-diyl]phosphit 175

Zu einer Lösung von 70 mg Boc-Oxa-Bispidinderivat **171** (0.308 mmol) in 1 ml Methylenchlorid wird 1 ml Trifluoressigsäure gegeben und die Lösung wird bei Raumtemperatur für 30 min gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Koevaprieren mit Toluol wird der Rückstand in 5 ml 2N KOH-Lösung aufgenommen und sechsmal mit je 10 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der resultierende wachsartige Stoff wird in 1.5 ml THF aufgenommen und bei 0°C zu einem Gemisch aus 27 μ l Phosphortrichlorid (42 mg, 0.31 mmol) und 45 μ l abs. Triethylamin (33 mg, 0.32 mmol) in 1 ml THF getropft. Das Gemisch wird 45 min bei 0°C gerührt. Zu der Reaktion wird dann eine Lösung aus 106 mg (R)-(3,3'-Dimethyl)binaphthyl-2,2'-diol (0.34 mmol) und 94 μ l abs. Triethylamin (68 mg, 0.68 mmol) in 1.5 ml THF bei 0°C langsam zugegeben. Nach Aufwärmen auf Raumtemperatur wird das Gemisch für 1.5 h gerührt, dann filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an

Florisil (behandelt mit abs. Triethylamin) mit Cyclohexan/Methylenchlorid 2:1 (filtriert über basisches Aluminiumoxid) und 2% Triethylamin gereinigt.

Ausbeute: 4 mg (0.009 mmol, 3%), farbloser Feststoff.

R_f: 0.95 (CH₂Cl₂/Et₃N 10:1).

Smp.: 167°C.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.83, 7.74 (m, 4H, arom. H), 7.39-7.33 (m, 3H, arom. H), 7.27-7.24 (m, 1H, arom. H), 7.21-7.13 (m, 2H, arom. H), 3.97, 3.88 (d, J=11 Hz, je 1H, CH_{2äq}O), 3.79 (d, J=11 Hz, 1H, CH_{2ax}O), 3.73 (d, J=14 Hz, 1H, CH₂N), 3.62 (d, J=11 Hz, 1H, CH_{2ax}O), 3.36 (d, J=13 Hz, 1H, CH₂N), 3.32-3.28 (m, 1H, CH₂N), 2.60, 2.50 (s, je 3H, je arom. CH₃), 2.46 (d, J=13 Hz, CH₂N), 1.91-1.87 (m, 1H, CHCH₂O), 1.78-1.74 (m, 1H, CHCH₂O), 1.64, 1.56 (s, je 1H, CH₂-Brücke).

³¹P-NMR (CDCl₃, 202.5 MHz): 145.8.

C₂₉H₂₈NO₃P (469.51)

MS (FAB, 3-NBA): 470 ([M+H]⁺, 10), 469 (M⁺, 8), 343 ([Me₂BINOLP]⁺, 30).

HRMS (FAB, 3-NBA) für C₂₉H₂₉NO₃P [M+H]⁺: ber.: 470.1885
gef.: 470.1877.

Konjugierte Addition von Diethylzink an Cyclohexen-2-on mit dem Liganden **173**

Der Reaktionsvorschrift für die Addition mit dem Bispidin-Ligand **173** aus Kapitel 6.4.1 wird übernommen mit der Änderung, dass die Reaktion bei 0°C durchgeführt wird.

Ausbeute: 97 mg (0.77 mmol, 96%), 64% ee, (*R*)-Produkt im Überschuss, farblose Flüssigkeit.

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +12.5^{\circ}$ (c=1.0, CHCl₃) Kapitel 6.4.1: $+11.5^{\circ}$ (c=1.0, CHCl₃, 56 % ee)

Die übrigen analytischen Daten finden sich in Kapitel 6.4.1.

7 Literaturverzeichnis

- [1] L. Pasteur, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1848**, 26, 535 und 27, 401.
- [2] H.-J. Federsel, *Endeavour* **1994**, 18, 164-171.
- [3] E. Dorey, *Nature Biotechnology* **2000**, 18, 1239-1240.
- [4] D. Hoppe, T. Hense, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2376-2410.
- [5] S. E. Denmark, N. Nakajima, O. J.-C. Nicaise, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 8797-8798.
- [6] (a) A. Togni, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 683-690; (b) A. Togni, G. Rins, P. S. Pregosin, C. Ammann, *Helv. Chim. Acta*, **1990**, 73, 723-732.
- [7] A. Togni, M. Venanzi, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 517-547.
- [8] (a) C. Mannich, P. Mohs, *Chem. Ber.* **1930**, 63, 608-612; (b) C. Mannich, F. Veit, *Chem. Ber.* **1935**, 68, 506-512 .
- [9] Erste Synthese: F. Bohlmann, N. Ottawa, R. Keller, *Liebigs Ann. Chem.* **1954**, 587, 162-176.
- [10] D. J. Gallagher, S. Wu, N. A. Nikolic, P. Beak, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 8148-8154.
- [11] J. E. Douglas, T. B. Ratliff, *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 355-359.
- [12] E. E. Smisman, P. C. Ruenitz, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 1593-1597.
- [13] (a) H. Stetter, J. Schäfer, K. Dieminger, *Chem. Ber.* **1958**, 91, 598-604; (b) H. Stetter, K. Dieminger, *Chem. Ber.* **1959**, 92, 2658-2663.
- [14] A. Gogoll, H. Grennberg, A. Axén, *Organometallics* **1997**, 16, 1167-1178.
- [15] K.-J. Haack, R. Goddard, K.-R. Pörschke, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 7992-7999.
- [16] T. Bruwicki, *J. Mol. Struct.* **1998**, 446, 69-73.
- [17] N. S. Zefirov, V. Palyulin, *Top. Stereochem.* **1991**, 20, 171-230.
- [18] O. I. Levina, K. A. Potekhin, E. N. Kurkutova, Y. T. Struchkov, V. A. Palyulin, N. S. Zefirov, *Dokl. Acad. Nauk SSSR* **1984**, 277, 367-370.
- [19] H. Takaya, T. Ohta, R. Noyori in I. Ojima (Ed.), *Catalytic Asymmetric Synthesis*, VCH, Weinheim, **1993**, 1-39.
- [20] A. C. Humphries, A. Pfaltz in F. Vögtle, J. F. Stoddart, M. Shibasaki (Ed.), *Stimulating Concepts in Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, 89-103.
- [21] H. Fujihara, K. Nagai, K. Tomioka, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 12055-12056.
- [22] F. Giancarlo, F. Faraone, W. Leitner, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 1486-1488.
- [23] A. Alexakis, J. C. Frutos, P. Mangeney, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1993**, 4, 2427-2430.

- [24] Übersicht: (a) B. L. Feringa, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 346-353; (b) N. Krause, A. Hoffmann-Röder, *Synthesis* **2001**, 171-196.
- [25] D. J. Berrisford, C. Bolm, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1159-1170.
- [26] A. Alexakis, J. Vastra, P. Mangeney, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7745-7748.
- [27] A. H. M. de Vries, A. Meetsma, B. L. Feringa, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2526-2528.
- [28] B. L. Feringa, M. Pineschi, L. A. Arnold, R. Imbos, A. H. M. de Vries, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2733-2736.
- [29] R. Imbos, M. H. G. Brilman, M. Pineschi, B. L. Feringa, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 623-625.
- [30] R. Naasz, L. A. Arnold, M. Pineschi, E. Keller, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1104-1105.
- [31] R. Naasz, L. A. Arnold, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 953-956.
- [32] I. H. Escher, A. Pfaltz, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2879-2888.
- [33] (a) I. Chataigner, C. Gennari, U. Piarulli, S. Ceccarelli, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 953-956; (b) I. Chataigner, C. Gennari, S. Ongeri, U. Piarulli, S. Ceccarelli, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 2628-2634.
- [34] Übersicht: (a) M. T. Reetz, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 292-320; (b) B. Jandeleit, D. J. Schäfer, T. S. Powers, H. W. Turner, W. H. Weinberg, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2648-2689.
- [35] G. Liu, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7712-7713.
- [36] M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *110*, 4901-4902.
- [37] E. N. Jacobsen, M. H. Wu in E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto (Ed.), *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Springer, New York, **2000**, 649-677.
- [38] M. B. Francis, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 987-991.
- [39] B. M. Cole, K. D. Shimizu, C. A. Krueger, J. P. A. Harrity, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1776-1779.
- [40] C. T. Dooley, R. A. Houghten, *Life Sciences* **1993**, *52*, 1509-1517.
- [41] K. D. Shimizu, B. M. Cole, C. A. Krueger, K. W. Kuntz, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1782-1785.
- [42] R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Chemistry*, Wiley, New York, **1994**, 346-364.
- [43] C. A. Krueger, K. W. Kuntz, C. D. Dzierba, W. G. Wirschun, J. D. Gleason, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4284-4285.

- [44] J. R. Porter, W. G. Wirschun, K. W. Kuntz, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2657-2658.
- [45] J. R. Porter, J. F. Traverse, A. H. Hoveyda, M. L. Snapper, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 984-985.
- [46] S. J. Degrado, H. Mizutani, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 755-756.
- [47] O. Huttenloch, Diplomarbeit, Karlsruhe 1997.
- [48] J. Spieler, O. Huttenloch, H. Waldmann, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 391-399.
- [49] S. G. Pyne, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 81-87.
- [50] (a) R. Noyori, M. Kitamura, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 34-55; (b) K. Soai, S. Niwa, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 833-856.
- [51] K. Soai, S. Yokohama, K. Ebihara, T. Hayasaka, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 1690-1691.
- [52] M. Kitamura, S. Suga, K. Kawai, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6071-6072.
- [53] (a) P. A. Chaloner, S. A. R. Perera, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3013-3014; (b) K. Soai, M. Nishi, Y. Ito, *Chem. Lett.* **1987**, 2405-2406; (c) P. A. Chaloner, E. Langadrianou, S. A. R. Perera, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1991**, 2731-2736.
- [54] C. Bolm, G. Schlingloff, K. Harms, *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 1191-1203.
- [55] M. P. Doyle in I. Ojima (Ed.), *Catalytic Asymmetric Synthesis*, VCH, Weinheim, **1993**, 63-99.
- [56] H. Fritschi, U. Leutenegger, A. Pfaltz, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 1553-1565.
- [57] T. Aratani, Y. Yoneyoshi, T. Nagase, *Tet. Lett.* **1982**, *23*, 685-688.
- [58] E. N. Jacobsen in I. Ojima (Ed.), *Catalytic Asymmetric Synthesis*, VCH, Weinheim, **1993**, 159-202.
- [59] K. Sugimoto, S. Aoyagi, C. Kibayashi, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2322-2323.
- [60] M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5315-5316.
- [61] A. G. M. Barrett, A. S. Cook, A. Kamimura, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1998**, 2533-2534.
- [62] (a) S. Kobayashi, H. Ishitani, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1069-1094; (b) K. Juhl, N. Gathergood, K. A. Jorgensen, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3083-3085.
- [63] J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc., Chem Commun.* **1976**, 734-736.
- [64] E. E. Smisman, P. C. Ruenitz, J. A. Weis, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 251-252.
- [65] G. A. Baddeley, H. T. Taylor, W. Prickles, *J. Chem. Soc.* **1953**, 124-126.
- [66] G. R. Owen, C. B. Reese, *J. Chem. Soc.* **1970**, 2401-2403.

- [67] R. F. W. Jackson, D. Turner, M. H. Block, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1997**, 865-869.
- [68] Übersicht: P. C. B. Page, M. B. van Niel, J. C. Prodger, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 7643-7677.
- [69] A. R. Katritzky, Z. Yang, J. N. Lam, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6917-6923.
- [70] J. R. Harrison, P. O'Brien, D. W. Porter, N. M. Smith, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1999**, 3623-3631.
- [71] J. Spieler, Dissertation, Dortmund 2000.
- [72] O. Huttenloch, J. Spieler, H. Waldmann, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 671-675.
- [73] L. A. Arnold, R. Imbos, A. Mandoli, A. H. M. de Vries, R. Naasz, B. L. Feringa, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2865-2878.
- [74] A. K. H. Knöbel, I. H. Escher, A. Pfaltz, *Synlett* **1997**, 1429-1431.
- [75] L. Canali, E. Cowan, H. Deluze, C. L. Gibson, D. C. Sherrington, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **2000**, 2055-2066.
- [76] S. Orlandi, A. Mandoli, D. Pini, P. Salvadori, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2587-2589.
- [77] A. J. Brouwer, H. J. van der Linden, R. M. J. Liskamp, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1750-1757.
- [78] (a) R. Kranich, K. Eis, O. Geis, S. Mühle, J. W. Bats, H.-G. Schmalz, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2874-2894; (b) H.-G. Schmalz, Dechema-Fortbildungstag *Kombinatorische Katalyseforschung*; 20.10.1999.
- [79] J. Scherer, G. Huttner, M. Büchner, J. Bakos, *J. Organomet. Chem.* **1996**, *520*, 45-58.
- [80] J. Spieler, Diplomarbeit, Karlsruhe 1996.
- [81] V. A. Palyulin, S. V. Emets, V. A. Chertkov, C. Kasper, H.-J. Schneider, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3479-3482.
- [82] P. Arjunan, K. D. Berlin, C. L. Barnes, D. van der Helm, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3196-3204.
- [83] (a) R. A. Olofson, J. M. Martz, J.-P. Senet, M. Piteau, T. Malfroot, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2081-2082; (b) B. V. Yang, D. O'Rourke, J. Li, *Synlett* **1993**, 195-196.
- [84] M. H. Caruthers, *Science* **1985**, *230*, 281-285.
- [85] M. A. Pudovik, S. A. Terenteva, Y. B. Mikhailov, A. N. Pudovik, *J. Gen. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1982**, *52*, 1144-1148; *Zh. Obshch. Khim.* **1982**, *52*, 1302-1307.
- [86] (a) A. K. McFarlane, T. Gareth, A. Whiting, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1995**, 2803-2810; (b) K. Hattori, H. Yamamoto, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1749-1760.

- [87] T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1999**.
- [88] F. Bertozzi, P. Crotti, B. L. Feringa, F. Macchia, M. Pineschi, *Synthesis* **2001**, 483-486.
- [89] H. Malda, A. W. van Zijl, L. A. Arnold, B. L. Feringa, *Org. Lett.* **2001**, 3, 1169-1171.
- [90] F. Dübner, P. Knochel, *Tet. Lett.* **2000**, 41, 9233-9237.
- [91] E. de Vries, P. Steenwinkel, J. Brussee, C. Kruse, A. van der Gen, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4315-4325.
- [92] M. D. Thompson, E. M. Holt, K. D. Berlin, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2580-2581.
- [93] F. Bohlmann, *Chem. Ber.* **1958**, 91, 2157-2167.
- [94] S.G. Pyne, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 81-87.
- [95] B. Weber, D. Seebach, *Tetrahedron* **1994**, 50, 7473-7484.
- [96] J. L. Coke, R. S. Shue, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 2210-2211.
- [97] C. Djerassi, J. Burakevich, J. W. Chamberlin, D. Elad, T. Toda, G. Stork, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 465-469.
- [98] A. K. H. Knöbel, I. H. Escher, A. Pfaltz, *Synlett* **1997**, 1429-1431.
- [99] Y. Nakagawa, M. Kanai, Y. Nagaoka, K. Tomioka, *Tet. Lett.* **1996**, 37, 7805-7808.
- [100] G. A. Schultz, R. E. Harrington, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 4925-4931.
- [101] D. A. Lightner, E. L. Docks, *Tetrahedron* **1979**, 35, 713-720.
- [102] M. Kitamura, T. Miki, K. Nakano, R. Noyori, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, 999-1014.
- [103] M. Koiwa, G. P. J. Hareau, D. Morizono, F. Sato, *Tet. Lett.* **1999**, 40, 4199-4202.
- [104] A. Alexakis, J. C. Frutos, P. Mangeney, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 2431-2434.
- [105] E. Keller, J. Maurer, r. Naasz, T. Schrader, A. Meetsma, B. L. Feringa, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 2409-2414.
- [106] P. Ashworth, L. S. Shiddappa, S. Casson, A. Marczak, P. Kocienski, *Tetrahedron* **1991**, 47, 9939-9946.
- [107] D. S. Lingenfelter, R. C. Helgeson, D. J. Cram, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 393-406.

8 Anhang

Abkürzungsverzeichnis

AA	Aminosäure
abs.	absolut
Ac	Acetyl
Äq.	Äquivalente
bas.	basisch
ber.	berechnet
Boc	<i>tert.</i> -Butyloxycarbonyl
BINOL	2,2'-Dihydroxy-[1,1']binaphthyl
CIPBINOL	[Binaphthyl-2,2'-diyl]phosphorigsäurechlorid
DAIB	(-)-3- <i>exo</i> -(Dimethylamino)isoborneol
DC	Dünnschichtchromatographie
DIC	N,N'-Diisopropylcarbodiimid
DIPEA	N-Ethyldiisopropylamin
DMAP	4-Dimethylamino-pyridin
DMF	N,N-Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DOPA	3,4-Dihydroxyphenylalanin
DRIFT	Diffuse Reflection Infrared Fourier Transform-Spektrometrie
ee	Enantiomerenüberschuß
EEDQ	2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin
EI	Elektronenstoß-Ionisation
FAB	Fast Atom Bombardment
FID	Flammenionisations-Detektor
Fmoc	9-Fluorenylmethyloxycarbonyl
GC	Gaschromatographie
GCMS	Gaschromatograph-Massenspektrometer
gef.	gefunden
HATU	O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-hexafluorophosphat
HPLC	Hochdruckflüssigchromatographie
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry
IR	Infrarot-Spektrometrie
isol.	isoliert
<i>M</i>	molar

MALDI	Matrix-assisted Laser Desorption/Ionization
3-NBA	3-Nitrobenzylalkohol
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
PCC	Pyridinium-chlorochromat
PPTS	Pyridinium-(toluol-4-sulfonat)
Red-Al	Natrium-bis-[2-methoxyethoxy]aluminiumhydrid
Rt.	Raumtemperatur
Sdp.	Siedepunkt
SG	Schutzgruppe
SPE	Festphasenextraktion
Smp.	Schmelzpunkt
TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid
TBDMS	<i>tert.</i> -Butyldimethylsilyl
TFA	Trifluoressigsäure
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
UV	Ultraviolett-Spektrometrie
Zers.	Zersetzung

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Waldmann für die interessante Themenstellung und für die Betreuung und Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Zusätzlich gilt mein Dank allen neuen, alten und wiedergewonnenen Laborgenossen für ihren hohen Unterhaltungswert und hilfreiche Hinweise. Bei der gesamten Arbeitsgruppe möchte ich mich für die sehr gute Arbeitsatmosphäre, hohe Einsatzbereitschaft während des Umzugs von Karlsruhe nach Dortmund sowie die vielen kleinen und größeren Anlässe für ein gemütliches Beisammensein bedanken.

Bei Jan Spieler bedanke ich mich für die Überlassung verschiedener Liganden in Zuge der gemeinsamen Bearbeitung der asymmetrischen konjugierten Addition.

Jantje Gerdes, Claudia Rosenbaum, Laurent Bialy, Patrick Deck, Florian Münstermann und Michael Thutewohl danke ich für die zügige Durchsicht dieses Manuskripts.

Ebenso möchte ich mich bei allen Mitarbeitern der analytischen Abteilungen für die hilfreiche Unterstützung in Dortmund sowie in Karlsruhe bedanken.

Dem Fonds der chemischen Industrie möchte ich mich für die großzügige finanzielle Unterstützung meiner Promotion danken.

Lebenslauf

Name: Oliver Huttenloch
Geboren: am 25. Oktober 1970 in Pforzheim
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: verheiratet

Schulbildung:

1977 – 1981 Grundschule in Ispringen
1981 – 1990 Lise-Meitner-Gymnasium in Königsbach

Wehrdienst/Zivildienst:

10/1990 – 03/1991 Wehrdienst in Bad Bergzabern, Philippsburg
03/1991 – 12/1991 Zivildienst bei ASB, Pforzheim

Studium:

1992 – 1997 Studium der Chemie an der Universität Karlsruhe
14.04.1994 Vordiplom
09/1995 – 07/1996 Aufenthalt an der University of Manchester – Institute of Science and Technology, England (UMIST)
07/1996 Abschluss: Bachelor of Science
07/1997 – 12/1997 Diplomarbeit unter der Betreuung von Prof. Dr. Waldmann:
„Synthese und Verwendung von C₂-symmetrischen Bispidin-Liganden in enantioselektiven Synthesen“
22.12.1997 Diplom

Dissertation:

02/1998 – 10/2001 Doktorarbeit unter der Betreuung von Prof. Dr. Waldmann an der Universität Karlsruhe, ab 05/2000 an der Universität und am Max-Planck-Institut für Molekulare Physiologie, Dortmund:
„Kombinatorische Entwicklung chiraler Bispidin-Liganden für die asymmetrische Katalyse“

Dortmund, im Oktober 2001