Untersuchungen zur Synthese eines 3,3-Diarylpropylamin-Wirkstoffs durch Hydroaminomethylierung von 1,1-Diarylethenen

Dissertation

zur
Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)
des Fachbereichs Chemie
der Universität Dortmund

vorgelegt von

Christian Buß
aus Rheda-Wiedenbrück

Dortmund 2000

Referent:	Prof. Dr. P. Eilbracht
Korreferent:	Prof. Dr. N. Krause
Tag der mündlichen Prüfung:	18.08.2000

Meinen Eltern, insbesondere meiner Mutter,

in Erinnerung

Die vorliegende Arbeit wurde unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. P. Eilbracht in der Zeit von August 1997 bis April 2000 am Lehrstuhl Organische Chemie I der Universität Dortmund angefertigt.

Herrn Prof. Dr. P. Eilbracht danke ich herzlich für die Überlassung des interessanten Themas, die wohlwollende Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit sowie für zahlreiche Anregungen und kritische Diskussionen.
Herrn Prof. Dr. N. Krause danke ich für die freundliche Übernahme des Korreferats.
Herrn Dr. M. Donsbach und Herrn Dr. C. O. Meese sage ich Dank für die gute Zusammenarbeit im Rahmen der Kooperation mit der Schwarz Pharma AG. Bei Herrn Dr. M. Fiene und Herrn Prof. Dr. A. Behr möchte ich mich für die gute Zusammenarbeit im Rahmen der Kooperation am Fachbereich Chemietechnik der Universität Dortmund bedanken.
Mein besonderer Dank gilt weiterhin Herrn R. Jawulski, der während seiner Ausbildung eine Vielzahl wertvoller Ausgangsmaterialien hergestellt hat, und Herrn C. Nolde für seine engagierte experimentelle Unterstützung im Rahmen seines Wahlpflichtpraktikums. Frau E. v. Haren danke ich ebenfalls für die Herstellung einer Reihe von Ausgangsverbindungen und die Durchführung weiterführender Umsetzungen.
Für die Ausführung der analytischen und spektroskopischen Arbeiten danke ich Frau A. Bokelmann, Herrn Dr. B. Costisella, Frau A. Danzmann, Herrn C. Hollmann, Herrn M. Hüffner, Herrn D. Köpke, Herrn A. Schmidt und Herrn P. Urschel.
Dank gilt weiterhin der Schwarz Pharma AG und der Degussa AG für die Bereitstellung von Chemikalien und dem Verband der Chemischen Industrie e. V. für die Förderung dieser Arbeit im Rahmen eines Stipendiums.
Mein spezieller Dank für ihre ständige Diskussions- und Hilfsbereitschaft gilt Frau A. Bokelmann, Herrn K. Jakobi, Herrn Dr. C. Mersch, Herrn Dr. K. Schürmann, Herrn Dr. L. Bärfacker, Herrn Dr. C. Hollmann, Frau Dr. B. Kitsos-Rzychon, Frau S. Mazza, Herrn Dr. K. Rickhaus, Herrn Dr. T. Rische, Herrn R. Roggenbuck, Herrn A. Schmidt und Herrn Dr. B. Schmidt.
Besonders erwähnen möchte ich meine Mutter und meine Schwester, ohne deren stetige Unterstützung diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.
Außerdem möchte ich mich bei allen Kolleginnen und Kollegen im Arbeitskreis und im Fachbereich bedanken, die auf vielfältige Art zum Gelingen dieser Arbeit und zum angenehmen Arbeitsklima beigetragen haben.

Abkürzungsverzeichnis

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Abb.	Abbildung
abs.	absolut
Ac	Acetyl
acac	Acetylacetonat
AIBN	Azobisisobutyronitril
Ar	Aryl
arom	aromatisch
ber.	Berechnet
BINAPHOS	2-(Diphenylphosphino)-1,1'-binaphthalen-2'-yl-1,1'-binaphthalen-2,2'-diyl-phosphit
BMI^+	3-*n*-Butyl-1-methylimidazolium
Bn	Benzyl
Boc	*tert*-Butoxycarbonyl
BPPM	(2*S*,4*S*)-(*tert*-Butoxycarbonyl)-4-(diphenylphosphino-2-(diphenyl-phosphino)-methyl-pyrrolidin
br s	breites Singulett (NMR)
Bu	Butyl
CHIRAPHOS	(*S*,*S*)-2,3-Bis(diphenylphosphino)-butan
cod	1,5-Cyclooctadien
Cq	quartäres Kohlenstoffatom (NMR)
d	Tage; Dublett (NMR)
dd	Dublett von Dubletts (NMR)
dba	*trans*, *trans*-Dibenzylidenaceton
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DEAD	Diethylazodicarboxylat
DIBAL	Diisobutylaluminiumhydrid
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DMF	Dimethylformamid
DPPB	1,4-Bis-(diphosphino)-butan
dr	Diastereomerenverhältnis
δ	chemische Verschiebung (NMR)

ee	Enantiomerenüberschuss
Eq	Equivalente
Et	Ethyl
Eu(hfc)$_3$	Tris(3-heptafluorbutyryl-*d*-camphorato)-europium(III)
FID	Flammenionisationsdetektor
Fmoc	9-Fluorenylmethoxycarbonyl
GC	Gaschromatographie
gef.	gefunden
ges.	gesättigt
h	Stunden
HAM	Hydroaminomethylierung
HF	Hydroformylierung
hydr.	hydriert
IR	Infrarotspektroskopie
J	Kopplungskonstante (NMR)
konz.	Konzentriert
L	Ligand
LM	Lösungsmittel
m	mittelstark (IR), Multiplett (NMR)
Me	Methyl
min	Minuten
MS	Massenspektrometrie
MTBE	^{t}Butyl-methylether
MTPA	α-Methoxy-α-(trifluormethyl)-phenylessigsäure
$\tilde{\nu}$	Wellenzahl
nbd	2,5-Norbornadien
NBS	N-Brom-succinimid
n. d.	nicht detektiert
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
o	*ortho*
p	*para*
p	Druck
Ph	Phenyl
1,2-PC	1,2-Propylencarbonat

i-Pr	*iso*-Propyl
py	Pyridin
q	Quartett (NMR)
RF	Rückfluss
RT	Raumtemperatur
s	stark (IR); Singulett (NMR)
Smp.	Schmelzpunkt
T	Temperatur
t	Reaktionszeit; Triplett (NMR)
Tab.	Tabelle
tert	tertiär
Tf	Trifluormethansulfonyl
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
Ts	Tosyl
V	Versuch
vs	sehr stark (IR)
vw	sehr schwach (IR)
w	schwach (IR)

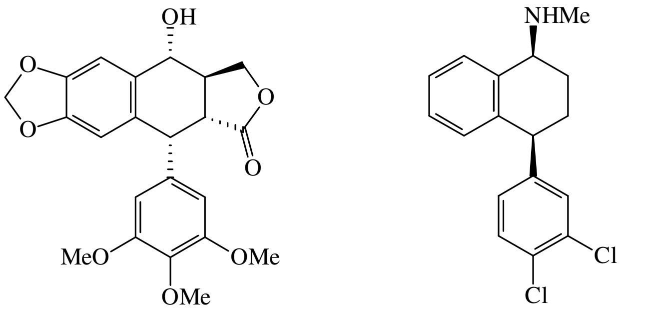
Die im Text hochgestellten Zahlen verweisen auf Literaturzitate. Die Zahlen hinter den Verbindungsnamen beziehen sich auf die Strukturformeln in den Abbildungen. Diese Zahlen werden auch anstelle der Verbindungsnamen im Text verwendet. Die Zuordnung der unterschiedlichen Reste ist, sofern nicht anders angegeben, den Tabellen des theoretischen Teils zu entnehmen.

Inhaltsverzeichnis

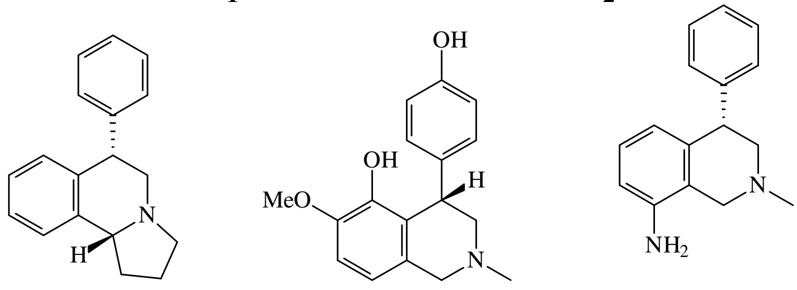
I Einleitung und Problemstellung

1 Einleitung

Eine große Anzahl wichtiger bioaktiver Verbindungen besitzt eine Diarylmethaneinheit als zentralen Baustein. Als Beispiele dieser Substanzklassen können das Antikrebsmittel Podophyllotoxin (**1**)[1,2], die als Antidepressiva wirksamen Sertralin (**2**)[1,3,4] und Hexahydropyrrolo[2,1-*a*]isochinoline (**3**)[5-8] oder die Klasse der 4-Aryltetrahydroisochinoline [9-17], wie z. B. das Latifin (**4**)[15,18] oder das Nomifensin (**5**)[19], die als natürlich vorkommende Alkaloide ebenfalls biologische Aktivität aufzeigen, genannt werden (s. Abb. 1).



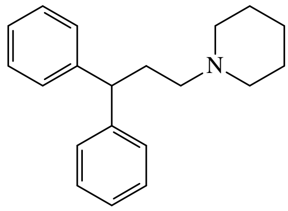
1 **2**



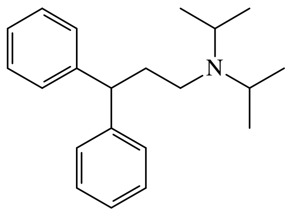
3 **4** **5**

Abb. 1: *Biologisch aktive Substanzen mit einer Diarylmethaneinheit*

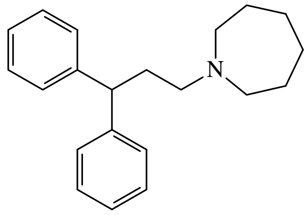
Eine derartige Diarylmethanstruktureinheit tritt darüber hinaus sehr häufig in der synthetischen Wirkstoffklasse der 1-(3,3-Diarylpropyl)-amine auf. Hiervon sind eine Vielzahl aufgrund ihrer hohen pharmakologischen Wirksamkeit als Medikamente im Handel erhältlich. Zu den wichtigsten Vertretern dieser Stoffklasse zählen das Spasmolytikum und Antiallergetikum Fenpipran (**6**)[20-29], die Spasmolytika und Choleretika Diisopromin (**7**)[20,29-42] und Prozapin (**8**)[30,34-36], das Antihistaminikum und Antipuretikum Tolpropamin (**9**)[20,26,28-30,36], der Coronardilator Fendilin (**10**)[30,37-42] sowie das Antihistaminikum Pheniramin (**11**)[27,30,43] (s. Abb. 2).



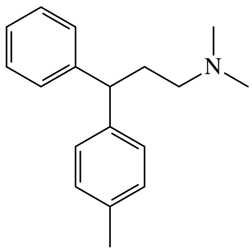
Fenpipran (6)
(Spasmolytikum/Antiallergetikum)



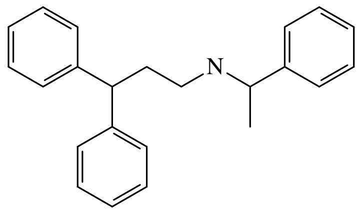
Diisopromin (7)
(Spasmolytikum/Choleretikum)



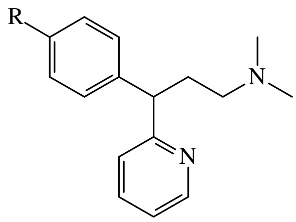
Prozapin (8)
(Spasmolytikum/Choleretikum)



Tolpropamin (9)
(Antihistaminikum/Antipuretikum)



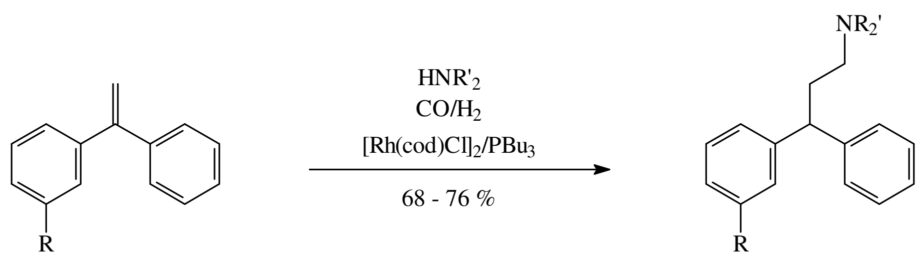
Fendilin (10)
(Coronardilator)



R = H, Cl, Br
Pheniramin (11)
(Antihistaminikum)

Abb. 2: *Pharmakologisch aktive 1-(3,3-Diarylpropyl)-amine*

Die technische Darstellung dieser Verbindungen erfolgt im Allgemeinen über mehrstufige Synthesewege ohne übergangsmetallkatalysierte Teilschritte. Ein deutlich effizienterer Zugang zu dieser Substanzklasse konnte von **Rische** erarbeitet werden. Ausgehend von 1,1-Diarylethenen **12** konnte er mittels rhodiumkatalysierter Hydroaminomethylierung in einem einstufigen Verfahren die Wirkstoffe in hohen Ausbeuten herstellen (s. Abb. 3).[44,45]



R = H, Me
12

13

Abb. 3: *Herstellung der 1-(3,3-Diarylpropyl)-amine* ***13*** *mittels Hydroaminomethylierung*

Die Hydroaminomethylierung gehört zu der Klasse der übergangsmetallkatalysierten Kaskaden- bzw. Dominoreaktionen, in denen aus einfachen Ausgangsverbindungen komplexe Moleküle in einem Eintopfverfahren erhalten werden. Sie hat sich in letzter Zeit als besonders geeignete Methode zur Synthese von Aminen herausgestellt.[46-50] Bei dieser

Reaktionssequenz wird in einem ersten Schritt zunächst ein Olefin übergangsmetallkatalysiert hydroformyliert. Führt man diese Reaktion in Anwesenheit eines primären oder sekundären Amins durch, so reagieren die *in situ* gebildeten Aldehyde unmittelbar zu Iminen bzw. Enaminen, welche im abschließenden Schritt wiederum übergangsmetallkatalysiert zu den entsprechenden Produktaminen hydriert werden (s. Abb. 4).

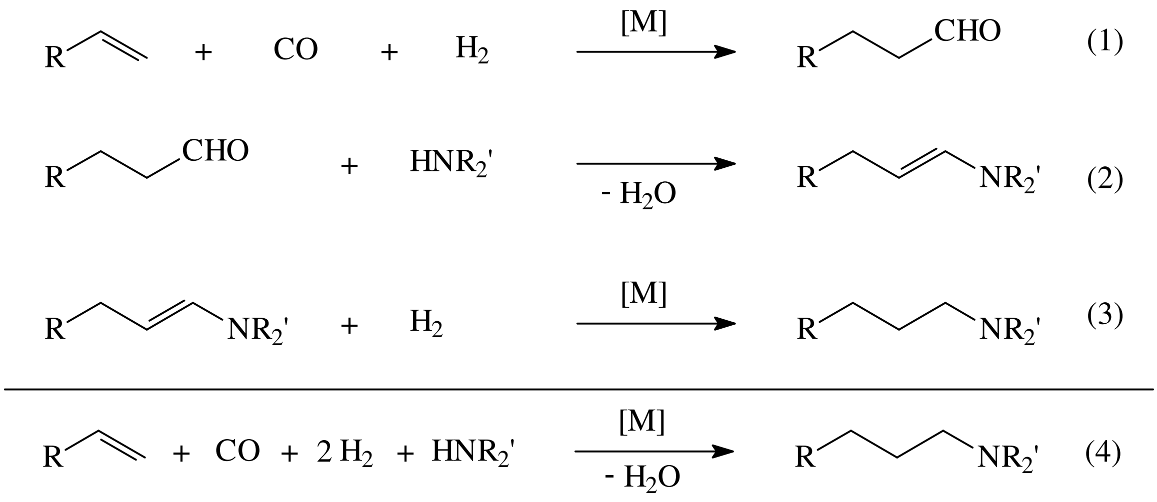
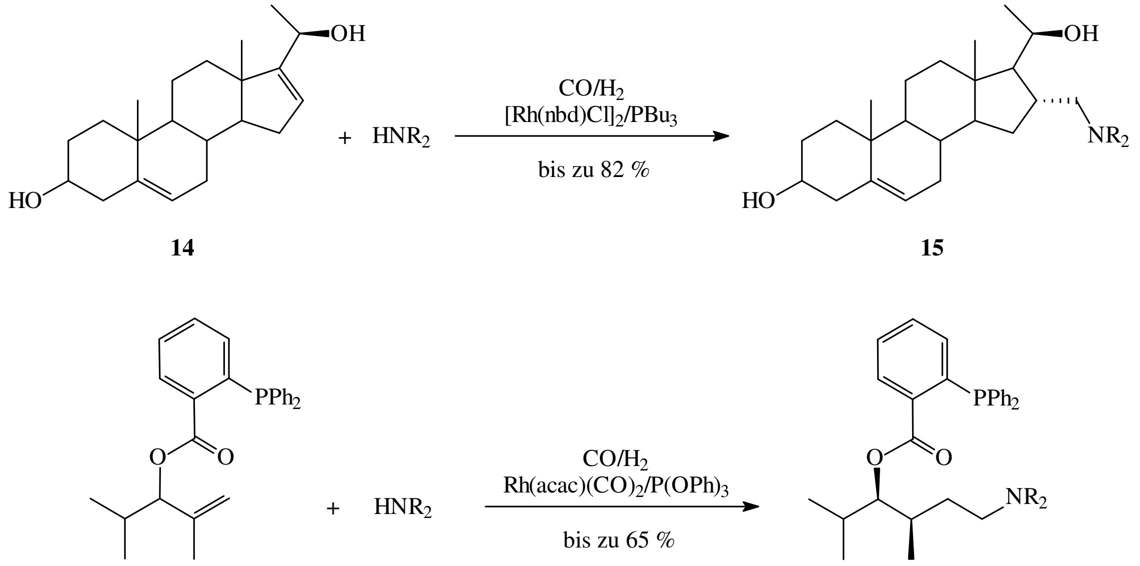


Abb. 4: *Dreistufige Reaktionssequenz der Hydroaminomethylierung*

Die ersten Beispiele für eine Hydroaminomethylierung von Olefinen sind seit den vierziger Jahren bekannt.[51-53] Hierbei wurden zunächst Eisenpentacarbonyle in beinahe stöchiometrischen Mengen als Katalysatoren unter drastischen Bedingungen verwendet.[54-59] Aufgrund der dadurch bedingten geringen Selektivität wurden diese allerdings schon bald durch Cobaltkatalysatoren verdrängt,[60-63] die wiederum durch die bei milderen Bedingungen und niedrigeren Katalysatorkonzentrationen arbeitenden Rhodium-Eisenpentacarbonyl-Mischkatalysatoren[64-67] ersetzt wurden. Eine deutliche Selektivitätssteigerung hinsichtlich der Hydroaminomethylierungsprodukte wurde erst in jüngerer Zeit durch den Einsatz von Ruthenium[68-70] und vor allem Rhodiumkatalysatorvorläufern[44,45,71-106] erzielt. Dadurch wurde auch die Möglichkeit eröffnet, diese Reaktion effizient in der organischen Synthese anzuwenden. So ist es z. B. möglich, die Hydroaminomethylierung diastereoselektiv am Steroidallylalkohol **14**[89] und am *o*-Diphenylphosphinobenzoesäuremethallylester **16**[88] durchzuführen (s. Abb. 5).



14 **15**

16 **17**

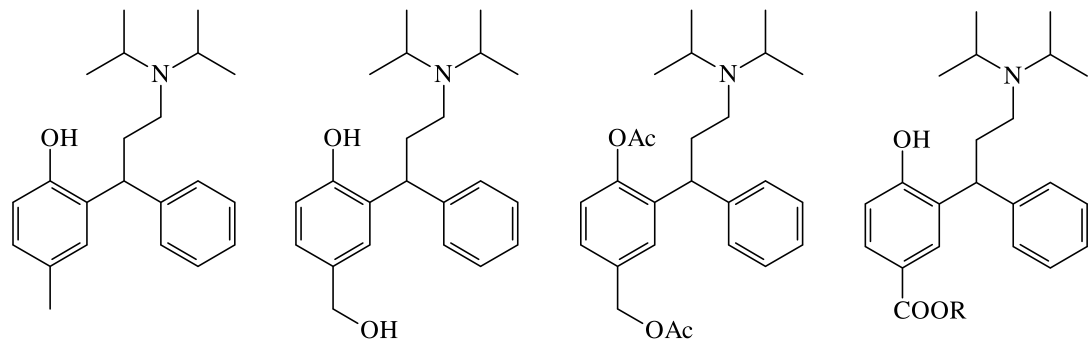
syn/*anti* < 95/5

Abb. 5: *Beispiele für diastereoselektive Hydroaminomethylierungen*

Der diastereoselektive Verlauf der Reaktion des *o*-diphenylphosphinosubstituierten Olefins **16** beruht dabei auf der katalysatordirigierenden Eigenschaft der Phosphingruppe, wodurch der Rhodiumkomplex stereoselektiv an die Doppelbindung addiert wird. Beispiele für ligandgesteuerte enantioselektive Hydroaminomethylierungen sind in der Literatur allerdings noch nicht beschrieben.

Aufgrund der sowohl ökonomisch als auch ökologisch vorteilhaften Einstufigkeit der Methode könnte sich die Hydroaminomethylierung in Zukunft zu einer interessanten industriellen Synthesemethode entwickeln. Forciert werden könnte dieses durch die mittlerweile gelungene Übertragung dieser Reaktion in zweiphasige Lösungsmittelsysteme, die ein für die industrielle homogene Katalyse wichtiges Katalysatorrecycling ermöglichen.[90-92]

Noch nicht Anwendung gefunden hat die Hydroaminomethylierungssequenz zur Synthese des pharmakologisch wirksamen Tolterodins **(18)** (s. Abb. 6).[107-114] Dieses stellt einen muscarinischen Rezeptor-Antagonisten dar und kann aufgrund dessen Acetylcholin-induzierte Blasenkontraktionen verhindern.[108,109] Das wirksame Enantiomer ist in diesem Fall das (*R*)-(+)-Tolterodin. Aufgrund dieser Bioaktivität wird Tolterodin **(18)** zur Behandlung von Harninkontinenz und anderen Symptomen eingesetzt, die auf eine Überaktivität der Blase zurückzuführen sind. Im Unterschied zu anderen hierfür verfügbaren Medikamenten wird bei diesem Wirkstoff ein geringeres Spektrum an Nebenwirkungen beobachtet. Da Tolterodin **(18)** allerdings auch auf andere muscarinische Rezeptoren, wie die der Speicheldrüsen, anspricht, stellt beispielsweise die gleichzeitige Austrocknung der Mundschleimhäute immer noch ein Problem dar. Eine Verbesserung könnten in diesem Zusammenhang Derivate des Tolterodins erzielen, bei denen der *para*-Substituent in einer oxidierten Form vorliegt (s. Abb. 6).[109-111] So stellt z. B. das 5-Hydroxymethyl Derivat **19** einen aktiven Metaboliten des Tolterodins **(18)** dar. *In vitro* und *in vivo* Untersuchungen konnten zeigen, dass diese Substanz ein nahezu identisches pharmakologisches Profil aufweist wie Tolterodin **(18)**.[109,111] Demzufolge erhofft man sich von der direkten Verabreichung dieses aktiven Metaboliten ein geringeres Spektrum an Nebenwirkungen und weniger unerwünschte Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten. Aufgrund der zusätzlichen Hydroxygruppe und der damit verbundenen erhöhten Hydrophilie nimmt die Bioverfügbarkeit im Vergleich zu Tolterodin **(18)** allerdings deutlich ab. Demzufolge müssten sauerstoffgeschützte Vorläufer des Metaboliten **19** eingesetzt werden, die dieses Problem nicht aufweisen. Studien hierzu haben gezeigt, dass das Acetylderivat **20** hinsichtlich der Bildung des aktiven Metaboliten **19** am wirksamsten ist.[110] Eine mögliche Vorstufe für das verbesserte Harninkontinenzmittel **19** stellt die Verbindung **21** dar. Durch Reduktion der Carboxylgruppe gelangt man so unmittelbar zu dem Hydroxymethylderivat **19**.



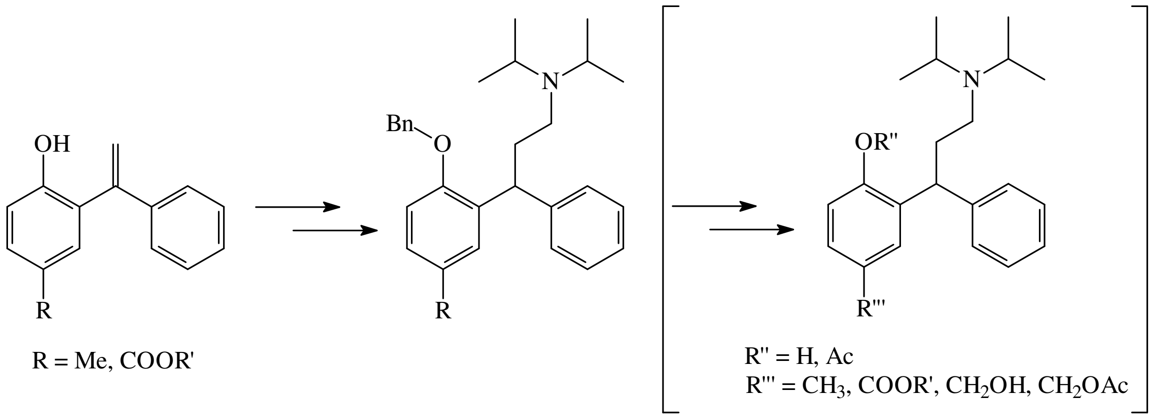
Tolterodin (18) **19** **20** **21**

Abb. 6: *Aktive muscarinische Rezeptor-Antagonisten zur Behandlung von Harninkontinenz*

2 Problemstellung

Aufgabe der hier vorliegenden Arbeit ist es zu erpoben, inwieweit sich die Hydroaminomethylierung als zentraler Syntheseschritt für die Herstellung des Harninkontinenzmittels Tolterodin **(18)** und seiner Analoga **19-21** eignet. Aufgrund der Bedeutung dieser Substanzen soll diese Frage auch unter dem Gesichtspunkt einer möglichen technischen Anwendung beantwortet werden.

Die geplante Syntheseroute geht von den 1,1-Diarylethenen **22** aus. Schützen der Hydroxyfunktion als Benzylether und anschließende Umsetzung mit Diisopropylamin unter Hydroaminomethylierungsbedingungen soll zu den gewünschten Wirkstoffvorstufen **23** führen. Eine reduktive Abspaltung der Benzylgruppe und gegebenfalls Reduktion der Carboxylfunktion zur Hydroxymethylgruppe würde somit einen Zugang zu den Harninkontinenzmitteln **18-21** eröffnen (Abb. 7).



22 **23** **18-21**

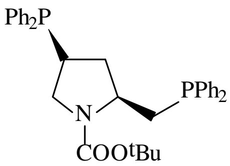
Abb. 7: *Geplante Synthese der Harninkontinenzmittel* ***18-21***

Es ist daher zunächst notwendig, eine effektive Synthese für die *ortho*-sauerstofffunktionalisierten 1,1-Diarylethene **22** zu finden. Die Hydroaminomethylierung dieser Olefine soll anhand der Tolterodinvorstufen optimiert werden und anschließend auf die carboxylsubstituierten Verbindungen übertragen werden. In diesem Zusammenhang ergeben sich darüber hinaus einige bisher nicht geklärte allgemeine Fragen zur Hydroaminomethylierung, die unabhängig von der aufgeführten Problemstellung zunächst beantwortet werden müssen.

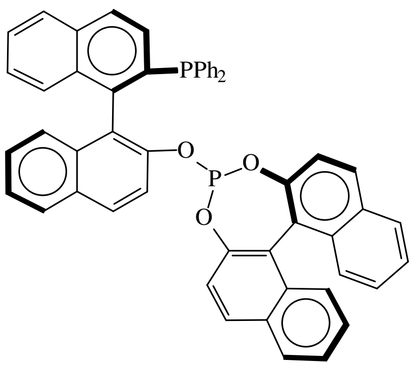
So muss unter anderem die Frage nach der Stabilität von Estergruppen unter Hydroaminomethylierungsbedingungen geklärt werden. Zu diesem Zweck sollen intern ungesättigte

Fettsäureester umgesetzt werden. Diese weisen aufgrund einer Zweifachsubstitution der Doppelbindung eine ähnliche Reaktivität wie die einzusetzenden Substrate auf. Darüber hinaus stellen die sich hieraus ergebenen Produkte ihrerseits eine interessante Substanzklasse dar.

Aufgrund der Wirksamkeit nur eines der Enantiomere der beschriebenen Wirkstoffe soll desweiteren versucht werden, ob die Synthese auch in einer asymmetrischen Variante durchzuführen ist. Hierbei sollen die Prinzipien der ligandgesteuerten enantioselektiven und der substratgesteuerten diastereoselektiven Hydroaminomethylierung Anwendung finden. Da bisher noch keinerlei Ergebnisse zu einer ligandgesteuerten enantioselektiven Hydroaminomethylierung vorliegen, sind zunächst intensive Voruntersuchungen an einfachen Substraten wie Styrol und α-Methylstyrol notwendig. Als chirale Liganden sollen in diesem Zusammenhang (-)-BPPM **(24)** und (*R*,*S*)-BINAPHOS **(25)** verwendet werden (s. Abb. 8).



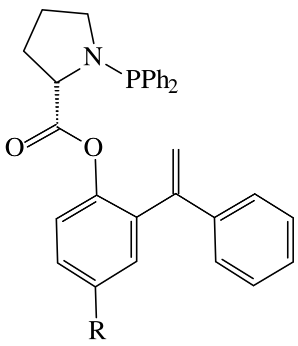
24



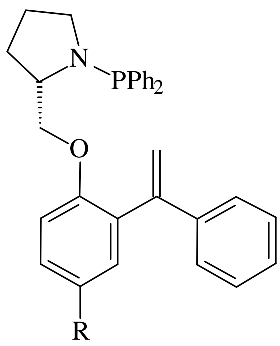
25

Abb. 8: *Chirale Liganden (-)-BPPM* ***(24)*** *und (R,S)-BINAPHOS* ***(25)***

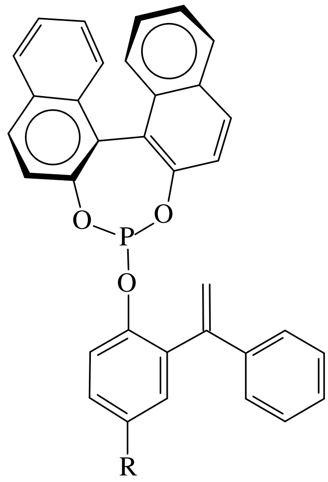
Die Durchführung der substratgesteuerten diastereoselektiven Hydroaminomethylierung soll in Anlehnung an Arbeiten von **Breit** erfolgen (vgl. Abb. 5)[88,115-122], d. h. in das Substrat soll ein chirales Auxiliar mit einer katalysatordirigierenden Gruppe eingeführt werden. Hierbei sollen ein Aminophosphan auf (*S*)-Prolinbasis und ein Phosphit auf (*S*)-Binaphtholbasis eingesetzt werden. Im Falle des (*S*)-Prolins kann die Anbindung über eine Ester- oder eine Etherfunktionalität erfolgen (s. Abb. 9).



26



27



28

Abb. 9: *Chiral abgewandelte 1,1-Diarylethene*

Da chirale 1,2-Aminoalkohole bisher noch nicht im Rahmen von Hydroamino-methylierungsreaktionen verwendet wurden, soll das Verhalten dieser Substanzklasse zunächst anhand von Umsetzungen mit einfachen Olefinen untersucht werden.

Im Hinblick auf eine mögliche Anwendung der Hydroaminomethylierung im Rahmen einer technischen Synthese ist darüber hinaus die Entwicklung eines Verfahrens zum Katalysatorrecycling angestrebt. Hierzu soll die Reaktion in einem zweiphasigen Lösungsmittelgemisch durchgeführt werden. Im Rahmen dieser Untersuchungen soll insbesondere die Eignung von 1,2-Propylencarbonat[123-131] als polare Komponente in einem solchen zweiphasigen Lösungsmittelsystem für die Hydroaminomethylierung getestet werden.

Die aufgeführten Gesichtspunkte führen somit zu folgenden Problemstellungen:

- Überprüfung der Stabilität von Esterfunktionalitäten unter Hydroaminomethylierungsbedingungen anhand von ungesättigten Fettsäureestern
- achirale Synthese der 1-(3,3-Diarylpropyl)-amine
- Vorversuche zum Verhalten von chiralen 1,2-Aminoalkoholen unter Hydroaminomethylierungsbedingungen
- Untersuchungen zur ligandgesteuerten enantioselektiven Hydroaminomethylierung
- asymmetrische Synthese der 1-(3,3-Diarylpropyl)-amine
- Überführung der Hydroaminomethylierung der 1,1-Diarylethene in zweiphasige Lösungsmittelsysteme

II Theoretischer Teil

1 Hydroaminomethylierung von ungesättigten Fettsäureestern

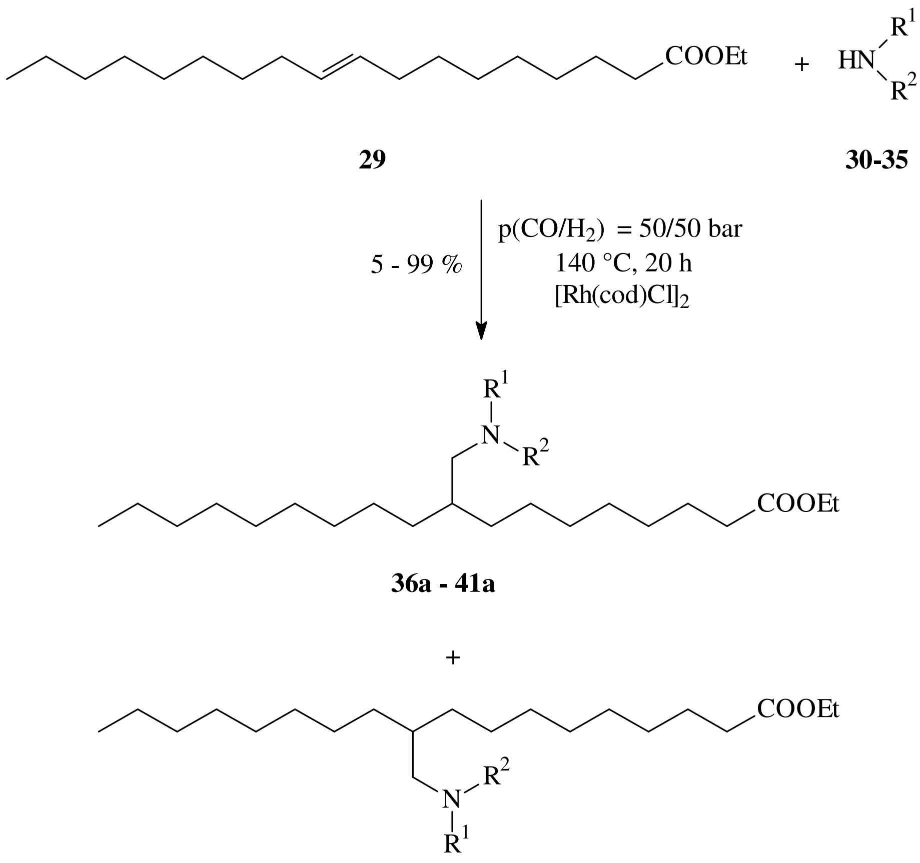
1.1 Allgemeines

In Anbetracht der formulierten Problemstellungen soll in ersten Versuchen zunächst getestet werden, ob Esterfunktionalitäten unter drastischen Hydroaminomethylierungsbedingungen stabil sind oder beispielsweise Spaltung durch eine Aminolyse erfolgt. Aufgrund der vorgegebenen Substitution der Doppelbindung und der damit geringen Reaktivität sind drastische Reaktionsbedingungen, d. h. in erster Linie hohe Temperaturen, bei der Umsetzung der 1,1-Diarylethene notwendig. Als Testsubstrate werden daher intern ungesättigte Fettsäureester verwendet.

Fettsäuren und deren Derivate sind darüber hinaus wichtige Ausgangsstoffe für die Herstellung von Seifen, Tensiden, Schmierstoffen, Epoxid- und Alkylharzen, Anstrichmitteln, Weichmachern, Pharmazeutika, Insektiziden, Kunststoffen, Gleit- und Textilhilfsmitteln und stellen für die chemische Industrie in zunehmendem Maße als Ersatz für Erdöl eine wichtige, nachwachsende Rohstoffquelle dar.[132-134] Trotz dieser großen Anwendungsbreite ist das Bemühen, über C,C-Verknüpfungsreaktionen an der Doppelbindung verzweigtkettige Fettsäurederivate herzustellen, bisher vergleichsweise gering.[135-141] So ist auch die Hydroaminomethylierung noch nicht auf diese Substratklasse angewandt worden. Die hieraus resultierenden Produkte könnten interessante Vorläufer für kationische, anionische oder amphotere Tenside darstellen.

1.2 Hydroaminomethylierung von Ethyloleat (29)

Als Modellsubstrat für die folgenden Versuche dient Ethyloleat (**29**). Die Umsetzungen werden mit verschiedenen primären und sekundären Aminen durchgeführt. Aufgrund der Zweifachsubstitution der Doppelbindung und der damit verbundenen geringen Reaktivität wird eine hohe Reaktionstemperatur von 140 °C gewählt. Der Synthesegasdruck beträgt jeweils p_{ges} = 100 bar (CO/H_2 = 1/1) und die Reaktionszeit 20 h (s. Abb. 10). Die Ergebnisse sind in Tab. 1 zusammengefasst.



29 30-35 36a - 41a 36b - 41b

Abb. 10: *Hydroaminomethylierung von Ethyloleat* ***(29)***

Als primäre Amine werden zum einen die nicht funktionalisierten *n*-Hexylamin **(30)** und Benzylamin **(31)** und zum anderen die funktionalisierten Asparaginsäurediethylester **(32)** und Valinol **(33)** verwendet (V 1 - V 4). Auf den Einsatz von α-Aminosäureestern und 1,2-Aminoalkoholen in Hydroaminomethylierungsreaktionen wird in Kap. 3 näher eingegangen. Alle Umsetzungen verlaufen in guten bis sehr guten Ausbeuten bezüglich der gewünschten Monohydroaminomethylierungsprodukte. Im Falle des Asparaginsäurediethylesters **(32)** und des Valinols **(33)** muss aufgrund der hohen Polarität der Substrate zur Erreichung einer höheren Reaktionsgeschwindigkeit lediglich Dioxan anstelle von Toluol als Lösungsmittel verwendet werden. Die Produkte fallen hierbei als Gemische von Regioisomeren an, die allerdings nicht weiter aufgetrennt werden.
Entscheidend im Hinblick auf den Einsatz der esterfunktionalisierten 1,1-Diarylethene in einer Hydroaminomethylierungsreaktion ist allerdings die zu beobachtende vollständige Stabilität der Esterfunktion unter den drastischen Reaktionsbedingungen. Es werden keine Produkte registriert, die auf eine Spaltung dieser Gruppe durch beispielsweise Aminolyse hindeuten.

Verwendet man anstelle der primären Amine nun sekundäre, so resultieren im Falle des Morpholins **(34)** die gewünschten Produkte **40a**,**b** in 99 %-iger Ausbeute (V 5). Bei Einsatz des Diisopropylamins **(35)** wird das gewünschte Hydroaminomethylierungsprodukt **41** allerdings in einer Ausbeute von lediglich < 5 % detektiert (basierend auf GC-MS Daten) (V 6). Hauptprodukte mit einer Ausbeute von 95 % sind hierbei die durch Reduktion der Hydroformylierungsprodukte gebildeten Alkohole **42a**,**b**.

Tab. 1: *Hydroaminomethylierung von Ethyloleat* ***(29)***

Nr.		Amin	Lösungsmittel	Produkt	Ausbeute [%]
V 1	**30**	*n*-Hexylamin	Toluol	**36a**,**b**	97
V 2	**31**	Benzylamin	Toluol	**37a**,**b**	91
V 3	**32**	Asparaginsäurediethylester	Dioxan	**38a**,**b**	68
V 4	**33**	Valinol	Dioxan	**39a**,**b**	95
V 5	**34**	Morpholin	Toluol	**40a**,**b**	99
V 6*	**35**	Diisopropylamin	Toluol	**41a**,**b**	< 5
V 7**	**30**	*n*-Hexylamin	Toluol	**43a**,**b**,**c**	74

*: Hauptprodukte sind die durch Reduktion der Hydroformylierungsprodukte gebildeten isomeren Alkohole **42a**,**b** (Ausbeute 95 %)

: Verwendung eines zweifachen Überschusses von Ethyloleat **(29)

Ursache für die schlecht ablaufende Hydroaminomethylierung ist die sterische Beanspruchung des Diisopropylamins **(35)** und der zweifachsubstituierten Doppelbindung des Ethyloleats **(29)**. Dadurch tritt die Reduktion des *in situ* generierten Aldehyds in Konkurrenz zur Kondensationsreaktion mit dem Amin und verläuft in diesem Fall offensichtlich deutlich schneller. Derartige Probleme sind bei Verwendung dieses Amins im Rahmen von Untersuchungen zur Hydroaminomethylierung schon öfter beobachtet worden.[90] Ein geringerer H_2-Partialdruck und eine längere Reaktionszeit könnten hier eine Verbesserung der Ausbeute hinsichtlich der Hydroaminomethylierung ergeben. Eine derartige Optimierung der Reaktionsbedingungen soll allerdings an dieser Stelle nicht durchgeführt werden. Diese Problematik wird erst in Verbindung mit der Synthese der 1-(3,3-Diarylpropyl)-amine wieder aufgegriffen (s. Kap. 2).

In einem weiteren Versuch soll abschließend noch getestet werden, ob bei Einsatz des primären Amins *n*-Hexylamin **(30)** auch eine zweifache N-Alkylierung gelingt. Verwendet man einen zweifachen Überschuss der Olefinkomponente, so resultiert bei gleichen Reaktionsbedingungen wie zuvor das gewünschte 2:1-Addukt **43** in 74 %-iger Ausbeute (s. Abb. 11, V 7).

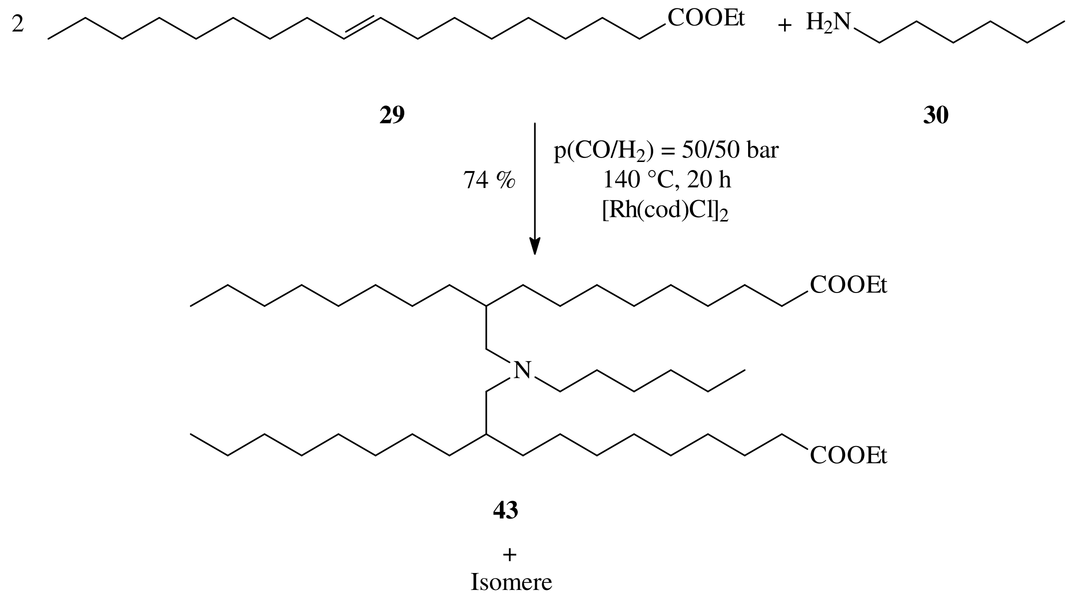


Abb. 11:** Bishydroaminomethylierung von Ethyloleat **(29)** mit n-Hexylamin **(30)

Im Hinblick auf die mögliche technische Bedeutung dieser Umsetzungen ist darüber hinaus eine Reaktionsführung mit der Möglichkeit des Katalysatorrecyclings sinnvoll. Auf diesen Punkt wird in Kap. 6.4 eingegangen.

Weitere Untersuchungen hinsichtlich einer breiteren Anwendung der Hydroaminomethylierung von Fettsäuren und deren Derivaten werden von **Koç** im Rahmen einer Diplomarbeit unternommen.[142]

2 Achirale Synthese von 1-(3,3-Diarylpropyl)-aminen

2.1 Allgemeines

Die effiziente Anwendung der Hydroaminomethylierung zur Synthese pharmazeutisch wichtiger 1-(3,3-Diarylpropyl)-amine ist erstmals **Rische** gelungen.[44,45] Entscheidende Verbesserungen konnten hierbei durch den Einsatz eines Rh/PBu_3-Katalysatorsystems erzielt werden. Die starke Tendenz der 1,1-Diarylethene zur Substrathydrierung machte eine einstufige Reaktionsführung zuvor nicht möglich. Lediglich in einer zweistufigen Variante, bestehend aus Hydroformylierung und anschließender reduktiver Aminierung, konnten die gewünschten Amine ausgehend von 1,1-Diarylethenen erhalten werden.[29] Durch die Zusätze des σ-Donor-Liganden PBu_3 konnte die Hydrierfähigkeit des Katalysators soweit gesenkt werden, dass damit auch eine vorteilhafte einstufige Hydroaminomethylierung möglich wurde. Dieses Verfahren erwies sich als deutlich effektiver als die bis dahin beschriebenen mehrstufigen Synthesewege.

Wie bereits erwähnt, ist diese Reaktionssequenz bisher nicht zur Synthese des Wirkstoffs Tolterodin **(18)** verwendet worden. Die industrielle Synthese dieser Substanz ist in Abb. 12 aufgezeigt.[112]

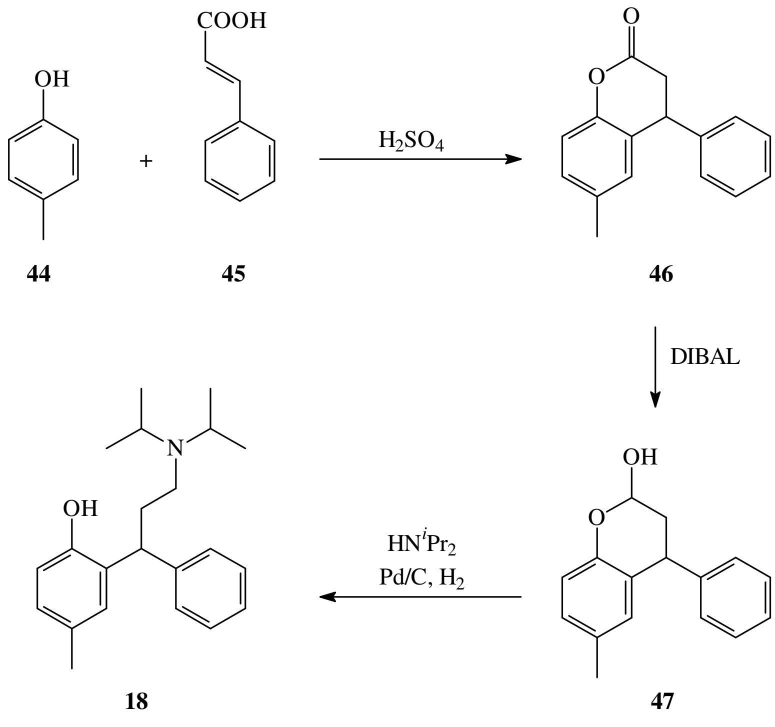
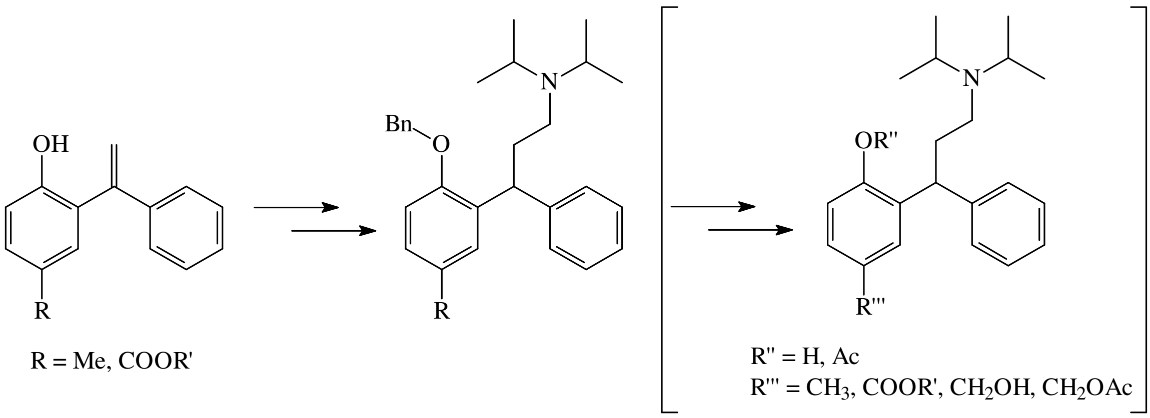


***Abb. 12:** Technische Synthese von Tolterodin **(18)** [112]*

Ausgehend von *p*-Kresol **(44)** und Zimtsäure **(45)** wird zunächst das Lacton **46** erhalten, welches anschließend mit DIBAL zum Lactol **47** reduziert wird. Eine reduktive Aminierung mit Diisopropylamin **(35)** liefert dann Tolterodin **(18)**. Das wirksame (*R*)-Enantiomer wird abschließend durch klassische Racematspaltung gewonnen.
Eine Übertragung dieser effizienten Reaktionsroute auf die Synthese der Tolterodinanaloga **19-21** ist allerdings problematisch. Insbesondere die Möglichkeit zur Ausbildung chinoider Systeme im Falle des 5-Hydroxymethylderivats **19** und der damit verbundenen Säure-empfindlichkeit schließt eine Anwendung dieser Syntheseroute für diese Verbindungen aus. Auch der Einsatz eines estersubstituierten Substrats würde Schwierigkeiten ergeben. Sowohl die H_2SO_4-induzierte Umsetzung mit Zimtsäure **(45)** als auch die selektive Reduktion mit DIBAL könnten aufgrund der Anwesenheit der Esterfunktion Probleme bereiten.
Daher soll im Folgenden untersucht werden, inwieweit die Hydroaminomethylierung eine Alternative zur Synthese des Tolterodins **(18)** und seiner Analoga **19-21** im Sinne von Abb. 13 darstellt. Vorteil dieser Methode im Vergleich zur gerade aufgezeigten ist zum einen die Akzeptanz von Donor- und Akzeptorsubstituenten in der *para*-Position und zum anderen die Möglichkeit einer asymmetrischen Reaktionsführung. Auf letzteren Punkt wird in Kap. 5 näher eingegangen.



22 **23** **18-21**

Abb. 13: *Synthese der Harninkontinenzmittel* ***18-21*** *mittels Hydroaminomethylierung*

Dieses Verfahren soll im ersten Schritt an den entsprechenden Tolterodinvorstufen getestet werden und im zweiten dann auf die esterfunktionalisierten Substrate übertragen werden. Daher muss zunächst ein effektiver Zugang zu *ortho*-alkenylierten Phenolen gefunden werden. Hierbei ist insbesondere darauf zu achten, dass sowohl Donor- als auch Akzeptor-

substituenten in der *para*-Position tolerierbar sind. Nach Schützen der Hydroxyfunktion als Methyl- bzw. Benzylether sollen die so hergestellten Olefine im Sinne einer Hydroaminomethylierungsreaktion zu den gewünschten Aminen umgesetzt werden. Wie orientierende Versuche bereits gezeigt haben, ist der Einsatz der ungeschützten Substrate aufgrund möglicher Nebenreaktionen nicht sinnvoll.[143]
Wichtige Faktoren bei diesen Umsetzungen sind der Einfluss der *ortho*-Sauerstofffunktion auf die Selektivität der Reaktion und die Stabilität eines Benzylethers unter den Reaktionsbedingungen.

2.2 Synthese der *para*-methylsubstituierten Olefine

Die erste Syntheseroute für die *p*-methylsubstituierten Olefine geht vom kommerziell erhältlichen 2-Hydroxy-5-methyl-benzophenon **(49)** aus (Abb. 14). Hierbei wird zunächst die Hydroxyfunktion in 71 bzw. 96 %-iger Ausbeute als Methyl- **50** bzw. Benzylether **51** geschützt. Anschließende Wittig-Olefinierung liefert die gewünschten Substrate **52** und **53** in 83 bzw. 88 %-iger Ausbeute (V 8 - V 11).
Aufgrund der schlechten Verfügbarkeit der *o*-hydroxysubstituierten Benzophenone ist dieser effiziente Syntheseweg allerdings auf das *p*-methylsubstituierte System limitiert. Weitere Benzophenone müssten vorab erst aufwendig synthetisiert werden.

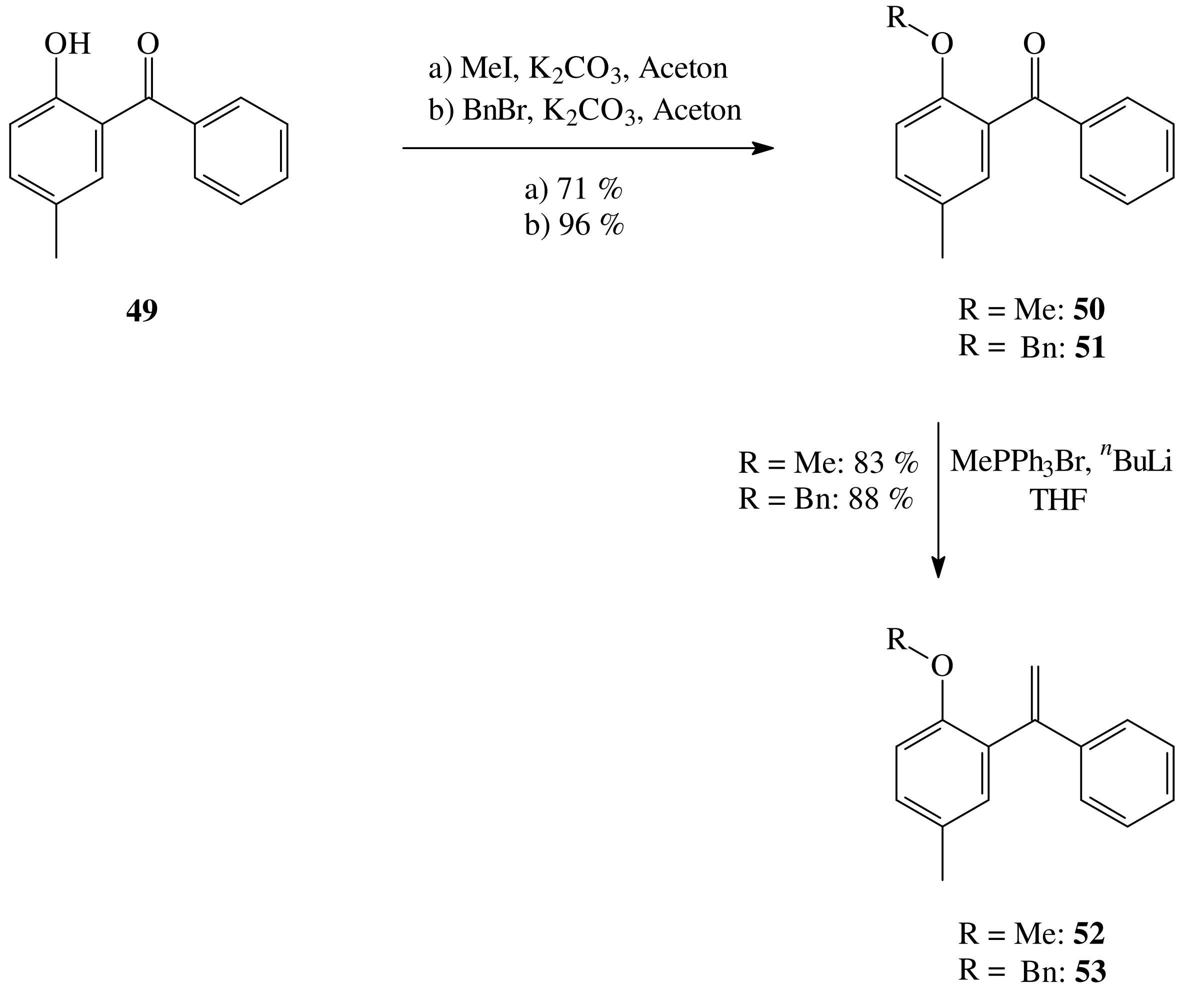
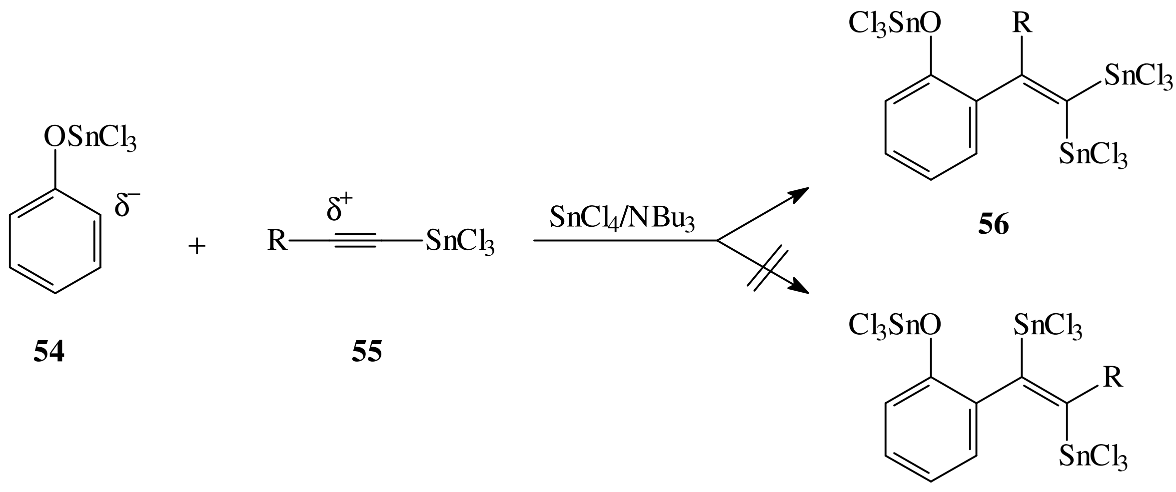


Abb. 14: *Synthese der p-methylsubstituierten Olefine* ***52, 53*** *mittels Veretherung und Wittig-Olefinierung*

Daher soll im Folgenden eine breiter anwendbare Synthesemethode Verwendung finden. Diese basiert auf eine von **Yamaguchi et al.** entwickelte *ortho*-Vinylierung bzw. Alkenylierung von leicht zugänglichen Phenolen mit Alkinen.[144,145] Diese wurde im eigenen Arbeitskreis von **Schmidt** zur Vinylierung von Phenolen mit Acetylen bereits erfolgreich genutzt.[143] Werden bei einer solchen Umsetzung monosubstituierte Alkine eingesetzt, so erfolgt die Reaktion ausschließlich am internen Kohlenstoffatom des Alkins und es resultieren die gewünschten *exo*-Olefine. Die Ursache für diese Regioselektivität liegt im elektronischen Charakter der generierten Zinnreagenzien: Die Carbostannylierung kann als Reaktion zwischen einem nucleophilen Phenoxyzinnderivat **54** und einem elektrophilen stannylierten Alkin **55** aufgefasst werden (Abb. 15).[144,145]



54 **55** **56** **57**

Abb. 15: *Regioselektivität der ortho-Alkenylierung*

Die so gebildeten β,β-bisstannylierten Olefine **56** werden durch basische Hydrolyse in die entsprechenden *exo*-Olefine umgewandelt. Vorteil dieser Methode ist neben der schon beschriebenen Regioselektivität und der guten Verfügbarkeit der Edukte, die Anwendbarkeit auf sowohl donor- als auch akzeptorsubstituierte Phenole (vgl. Kap. 2.4). Darüber hinaus werden unmittelbar die Olefine mit der freien *ortho*-Hydroxygruppe generiert. Dieses ist im Hinblick auf die später durchzuführende chirale Abwandlung der Substrate über eben diese Hydroxyfunktion von Bedeutung (vgl. Kap. 5.3).

Zur Synthese des 4-Methyl-2-(1-phenylvinyl)-phenols **(59)** geht man von *p*-Kresol **(44)** und Phenylacetylen **(58)** aus. Nach Carbostannylierung mit $SnCl_4$/NBu_3 und basischer Hydrolyse mit NaOH/H_2O resultiert das gewünschte Olefin **59** in 53 %-iger Ausbeute (Abb. 16). Außer dem Monoalkenylierungsprodukt wird noch *o,o'*-Bisalkenylierungsprodukt und Edukt **44** isoliert. Eine Optimierung dieser Reaktion hinsichtlich selektiver Monoalkenylierung ist Gegenstand weiterer Arbeiten.[143] Anschließende Benzylierung des Phenols **59** ergibt den gewünschten Benzylether **53** in 96 %-iger Ausbeute.

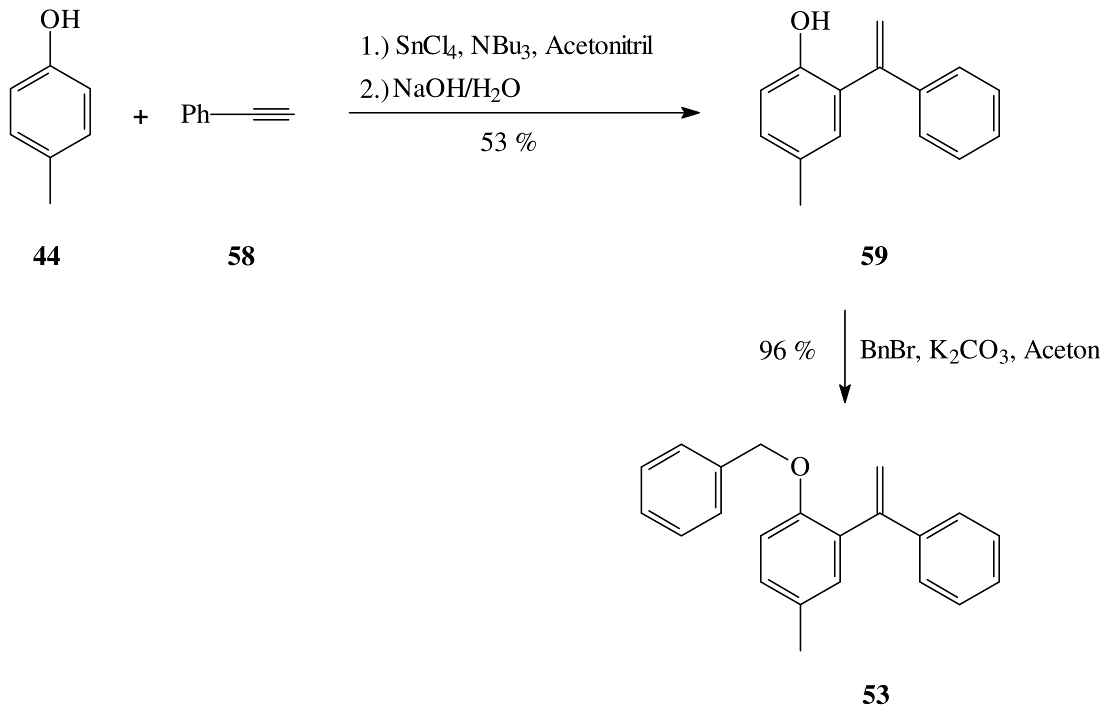
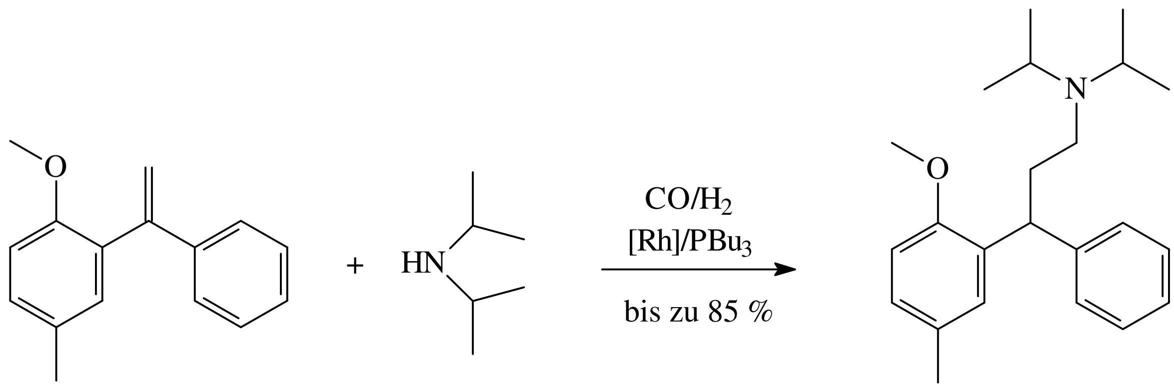


Abb. 16: *Synthese von 1-Benzyloxy-4-methyl-2-(1-phenylvinyl)-benzol* ***(53)*** *mittels Alkenylierung/Benzylierung*

2.3 Umsetzung der *para*-methylsubstituierten Olefine

Zur Optimierung der Reaktionsbedingungen wird in den ersten Versuchen der Methylether **52** mit Diisopropylamin **(35)** unter Hydroaminomethylierungsbedingungen umgesetzt (Abb. 17). In Anlehnung an den von **Rische** durchgeführten Untersuchungen zur Hydroaminomethylierung von 1,1-Diarylethenen wird zunächst zur Unterdrückung einer Edukthydrierung ein $[Rh(cod)Cl]_2/PBu_3$-Katalysatorsystem (PBu_3/Rh = 25/1) und ein hohes CO/H_2-Verhältnis gewählt (Tab. 2, V 14).[44,45] Unter diesen Bedingungen lässt sich allerdings keinerlei Umsatz feststellen. Erst bei einem vergleichsweise niedrigen PBu_3/Rh-Verhältnis von 6/1 und unter Verwendung sehr drastischer Reaktionsbedingungen ist eine nennenswerte Ausbeute am gewünschten Amin **60** zu erzielen (V 15, V 16).



52 **35** **60**

Abb. 17: *Hydroaminomethylierung von 1-Methoxy-4-methyl-2-(1-phenylvinyl)-benzol* ***(52)***

Offensichtlich ist eine Übertragung der Reaktionsbedingungen von unsubstituierten 1,1-Diarylethenen auf die hier umzusetzenden Substrate nicht ohne weiteres möglich. Daher wird für weitere Versuche das Katalysatorsystem Rh(acac)$(CO)_2/PBu_3$ verwendet (Tab. 2, V 17 - V 19). Hiermit gelingt es, unter optimierten Bedingungen, d. h. einem PBu_3/Rh-Verhältnis von 8/1, einer Reaktionstemperatur von 130 °C, einer Reaktionszeit von 3 d und einem CO/H_2-Verhältnis von 9/1, die Tolterodinvorstufe **60** in einer sehr guten Ausbeute von 85 % zu erhalten. Eine Hydrierung des Eduktes wird lediglich in einem Anteil von 6 % beobachtet. Aufgrund der vergleichsweise geringen Tendenz zur Doppelbindungshydrierung wird in einem weiteren Versuch die Reaktion ohne Zusatz des PBu_3-Liganden bei ansonsten identischen Reaktionsbedingungen durchgeführt (V 19). In diesem Fall resultiert das Hydroaminomethylierungsprodukt **60** in 70 %-iger Ausbeute und der Anteil an Hydrierungsprodukt beträgt 11 %. Somit ist bei diesem Substrat sogar eine Reaktionsführung ohne jeglichen Zusatz eines hydrierungshemmenden Phosphinliganden möglich. Dieses ist im Hinblick auf eine Übertragung der Reaktion in ein zweiphasiges Lösungsmittelgemisch von besonderer Bedeutung, da in den für die Hydroaminomethylierung in Frage kommenden Zweiphasensystemen auf die Verwendung zusätzlicher Liganden verzichtet werden muss (vgl. Kap. 6).

Tab. 2: *Hydroaminomethylierung von 1-Methoxy-4-methyl-2-(1-phenylvinyl)-benzol **(52)***

Nr.	PBu_3/Rh	T [°C]	p(CO/H_2) [bar]	t [d]	Edukt [%]*	hydr. Edukt [%]*	Produkt **60** [%]*
V 14**	25/1	115	80/20	4	100	-	-
V 15**	6/1	135	90/10	4	54	1	38 (22)
V 16**	6/1	140	90/10	5	20	11	49 (37)
V 17***	16/1	110	90/10	3	85	2	12
V 18***	8/1	130	90/10	3	5	6	85
V 19***	-	130	90/10	3	3	11	70

* : GC-Anteile (Werte in Klammern entsprechen isolierten Ausbeuten)

** : $[Rh(cod)Cl]_2$ (0.5 mol-% bezogen auf Olefin)

*** : $Rh(acac)(CO)_2$ (1 mol-% bezogen auf Olefin)

Vergleicht man nun diese Ergebnisse mit denen der unsubstituierten 1,1-Diarylethene, so fällt die geringe Tendenz zur Doppelbindungshydrierung auf. Im Falle des 1,2-Diphenylethylens wird z. B. unter Hydroaminomethylierungsbedingungen in Abwesenheit von PBu_3 das entsprechende Hydrierungsprodukt in 88 %-iger Ausbeute isoliert.[44,45] Erklärt werden kann dieses unterschiedliche Reaktionsverhalten mit dem Einfluss der *ortho*-Methoxygruppe. Diese ist aufgrund der Nähe zum Reaktionszentrum in der Lage, an den Katalysatorkomplex zu koordinieren (Abb. 18).

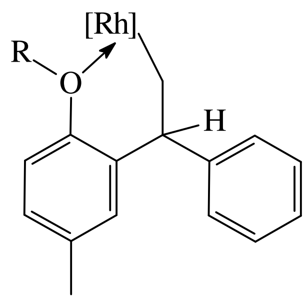
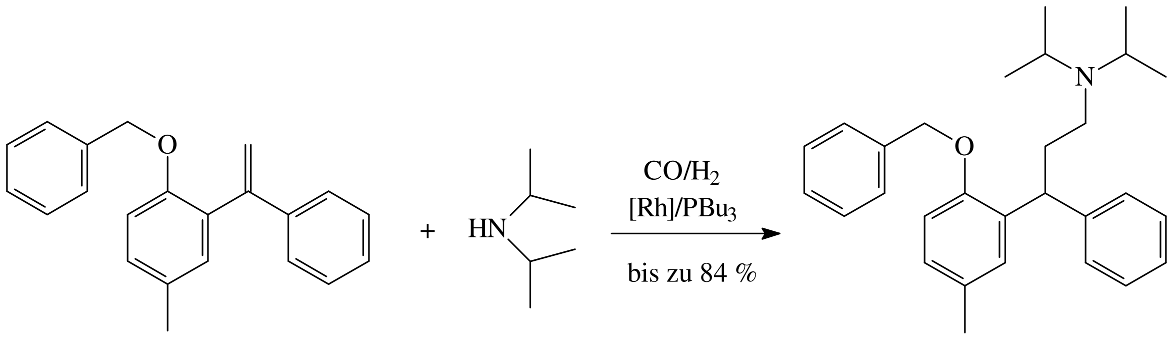


Abb. 18: *Komplexierung des Rhodiumkomplexes durch ortho-Sauerstofffunktionalität*

Der Sauerstoffsubstituent übernimmt als intramolekularer σ-Donor-Ligand somit partiell die Aufgabe des Phosphinliganden. Geht man davon aus, dass in der aktiven Katalysatorspezies in Anwesenheit von PBu_3 wie üblich zwei Phosphorliganden am Rhodium koordiniert sind, so ist zu vermuten, dass bei Verwendung dieses Substrats eine dieser Positionen von der Methoxygruppe eingenommen wird. Sie hat damit einen ähnlichen Einfluss auf die Reaktivität des Katalysators bezüglich der Hydriertendenz wie der zugesetzte Phosphinligand. Dadurch kann die Umsetzung dieses funktionalisierten 1,1-Diarylethens im Vergleich zu den unsubstituierten bei deutlich niedrigeren PBu_3/Rh-Verhältnissen erfolgen. Derartige Beeinflussungen von Reaktivitäten durch intramolekulare Präkoordination von vorhandenen Donorsubstituenten an den Katalysatorkomplex sind in der Literatur mehrfach beschrieben.[85,88,101,146,147]

Nachdem anhand des Methylethers **52** Reaktionsbedingungen gefunden wurden, die eine selektive Durchführung der Hydroaminomethylierung ermöglichen, soll nun der entsprechende Benzylether **53** mit Diisopropylamin **(35)** im Sinne einer Hydroaminomethylierungsreaktion umgesetzt werden (Abb. 19).



53 **35** **61**

Abb. 19: *Hydroaminomethylierung von 1-Benzyloxy-4-methyl-2-(1-phenylvinyl)-benzol **(53)***

Unter den optimierten Bedingungen von V 18 erhält man das gewünschte Amin **61** in 84 %-iger Ausbeute (GC-Anteil) (Tab. 3, V 20). Die Benzyletherfunktion zeigt unter den angewandten Reaktionsbedingungen vollständige Stabilität. Produkte, die auf eine partielle Abspaltung dieser Gruppierung zurückzuführen sind, werden nicht beobachtet. Im Vergleich zum Methylether ist somit durch reduktive Spaltung ein sehr leichtes und schonendes Entfernen der Schutzgruppe möglich, was im Hinblick auf eine mögliche technische Anwendung der Syntheseroute von Vorteil ist.

Versucht man die Reaktion bei einem niedrigeren P/Rh-Verhältnis unter milderen Bedingungen durchzuführen, so resultiert das Produkt **61** in lediglich 4 %-iger Ausbeute

(V 21). Analog zum Methylether **52** ist auch hier eine Reaktionsführung ohne Phosphinzusatz möglich (V 22, V 23). Die Ausbeute beträgt hierbei bis zu 76 %.

Tab. 3: *Hydroaminomethylierung von 1-Benzyloxy-4-methyl-2-(1-phenylvinyl)-benzol* ***(53)***

Nr.	PBu_3/Rh	T [°C]	p(CO/H_2) [bar]	t [d]	Edukt/hydr. Edukt [%]*	Produkt **61** [%]*
V 20**	8/1	130	90/10	3	6	84 (79)
V 21**	2/1	100	90/10	3	86	4
V 22**	-	130	90/10	1	44	49
V 23**	-	130	90/10	3	3	76

* : GC-Anteile (Werte in Klammern entsprechen isolierten Ausbeuten)

** : Rh(acac)$(CO)_2$ (1 mol-% bezogen auf Olefin)

V 20: zusätzlich 8 % Hydroformylierungszwischenprodukt

V 23: zusätzlich 1 % Hydroformylierungszwischenprodukt + Nebenprodukte

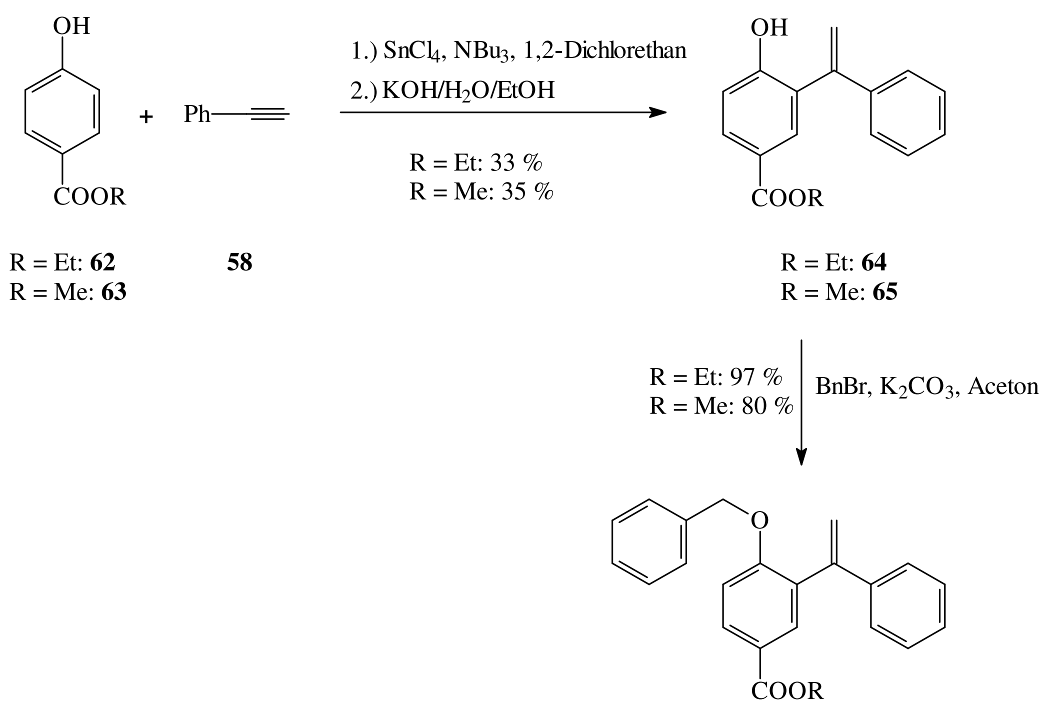
Zu erwähnen ist in diesem Zusammenhang, dass die Reaktion bei Phosphinzusatz eine höhere Chemoselektivität aufweist. Während bei Anwesenheit von PBu_3 zusätzlich noch 8 % Hydroformylierungszwischenprodukt registriert werden, die gegebenfalls durch einen größeren Aminüberschuss noch zum gewünschten Produktamin umgesetzt werden könnten, liegt dieser Anteil bei Abwesenheit des Liganden bei lediglich 1 %. Zusätzlich werden hier weitere unerwünschte Nebenprodukte gebildet.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Hydroaminomethylierung einen effizienten Zugang zu den Tolterodinvorstufen **60** und **61** bietet. Dieses Verfahren soll im Folgenden nun auf die esterfunktionalisierten Substrate übertragen werden.

2.4 Synthese der *para*-estersubstituierten Olefine

Wie oben bereits erwähnt, liegt der Vorteil der *ortho*-Alkenylierung in der Möglichkeit, auch Substrate mit Akzeptorsubstituenten einzusetzen. Verwendet man anstelle des *p*-Kresols **(44)** die *p*-Hydroxybenzoesäureester **62** und **63**, so erhält man die *o*-Alkenylierungsprodukte **64** und **65** in 33 bzw. 35 %-iger Ausbeute (Abb. 20). Bisalkenylierungsprodukte wie im Falle des *p*-Kresols **(44)** werden hier nicht beobachtet. Isoliert werden neben den gewünschten Produkten **64**, **65** lediglich die nicht umgesetzten Edukte **62** und **63**. Die niedrigeren Ausbeuten sind auf die Anwesenheit der elektronenziehenden Estergruppierung zurückzuführen. Entsprechend den elektronischen Voraussetzungen bei der Carbostannylierung ist dadurch der nucleophile Charakter des Phenoxyzinnderivats gemindert (vgl. Kap. 2.2). Untersuchungen zur Optimierung dieser Reaktion und Ausdehnung auf weitere Substrate werden von **Schmidt** im Rahmen einer Dissertation vorgenommen.[143]

Anschließende Benzylierung der Hydroxyfunktion liefert die gewünschten Olefine **66** und **67** in 97 bzw. 80 %-iger Ausbeute (Abb. 20).

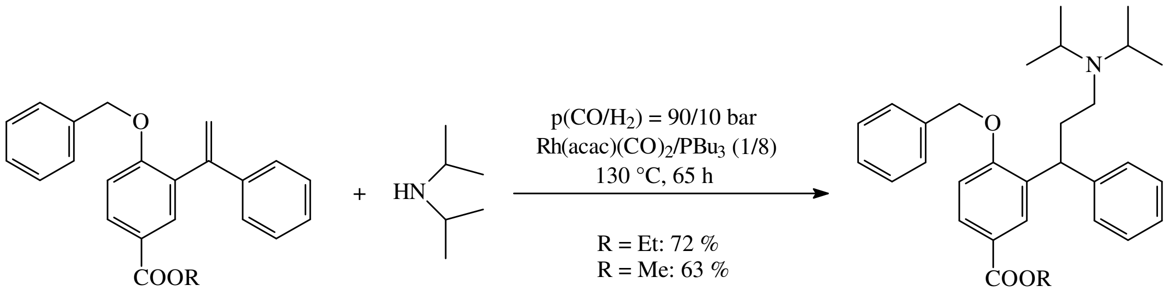


R = Et: **66**
R = Me: **67**

Abb. 20: *Synthese der p-estersubstituierten Olefine **66**, **67** mittels Alkenylierung/Benzylierung*

2.5 Umsetzung der *para*-estersubstituierten Olefine

Die Umsetzungen der Olefine **66** und **67** mit Diisopropylamin (**35**) im Sinne einer Hydroaminomethylierung werden unter den optimierten Bedingungen von V 18 durchgeführt. Auf diesem Wege sind die entsprechenden Amine **68** und **69** in guten Ausbeuten von 72 bzw. 63 % zugänglich (Abb. 21).



R = Et: **66**
R = Me: **67**

35

R = Et: **68**
R = Me: **69**

Abb. 21: *Hydroaminomethylierung der para-estersubstituierten Olefine* ***66, 67***

Somit ist es gelungen, die anvisierte Synthesesequenz auch auf die esterfunktionalisierten Substrate zu übertragen. Reduktive Abspaltung der Benzylgruppe und gegebenfalls Reduktion der Esterfunktionalität und anschließende O-Acylierung bieten einen unmittelbaren Zugang zu den Tolterodinanaloga **19-21**.

Fasst man die gesamte Syntheseroute zusammen, so ergibt sich ein maximal fünfstufiges Verfahren, welches von leicht verfügbaren Edukten ausgeht. Zu optimieren ist hierbei in erster Linie die Synthese der benötigten Olefine durch Carbostannylierung. Da bei den entsprechenden Versuchen allerdings noch große Mengen an Edukten isoliert wurden, besteht hier noch Potential für eine Verbesserung. Darüber hinaus sollte aus wirtschaftlichen Gründen eine Wiederverwendbarkeit des teuren Edelmetallkatalysators angestrebt werden. Auf diesen Punkt wird in Kap. 6 weiter eingegangen

2.6 Zusammenfassung

Es konnte gezeigt werden, dass sich die Hydroaminomethylierung als zentraler Schritt im Rahmen einer achiralen Synthese der gewünschten Wirkstoffe sehr gut eignet.

Die benötigten Olefinkomponenten können durch eine Carbostannylierungsreaktion von substituierten Phenolen mit Phenylacetylen **(58)** hergestellt werden. Auf diesem Wege sind sowohl donor- als auch akzeptorsubstituierte *o*-Alkoxy- bzw. *o*-Benzyloxy-1,1-Diarylethene zugänglich. Die Hydroaminomethylierungen dieser Substrate mit Diisopropylamin **(35)** zeigen bei Verwendung des $Rh(acac)(CO)_2/PBu_3$-Katalysatorsystems eine hohe Selektivität. Die Ergebnisse deuten auf eine Beeinflussung der Katalysatoraktivität durch die *ortho*-Sauerstofffunktionalität hin. Während im Falle der unsubstituierten 1,1-Diarylethene bei Abwesenheit des Liganden PBu_3 hauptsächlich die Hydrierungsprodukte gebildet werden, ist bei den hier verwendeten Substraten eine selektive Reaktionsführung auch ohne PBu_3 möglich.

Somit bietet sich die Hydroaminomethylierung als zentraler Syntheseschritt in einem technischen Verfahren an.

3 Hydroaminomethylierung mit chiralen 1,2-Aminoalkoholen

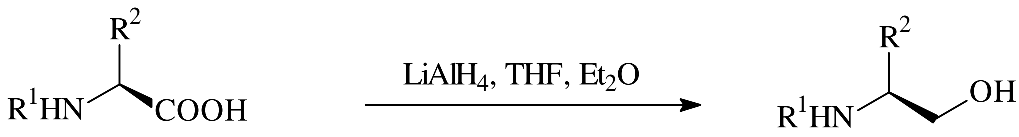
Nachdem im vorherigen Kapitel gezeigt werden konnte, dass sich die Hydroaminomethylierung als zentraler Schritt im Rahmen einer Synthese des Tolterodins und seiner Analoga **18-21** eignet, soll im weiteren Verlauf nun untersucht werden, inwieweit diese Reaktion auch in asymmetrischen Varianten durchführbar ist. Wie in der Problemstellung beschrieben, stellt eine substratdirigierte diastereoselektive Hydroaminomethylierung hierfür einen potentiellen Lösungsansatz dar. In diesem Zusammenhang sollen unter anderem chirale α-Aminosäuren bzw. 1,2-Aminoalkohole als Auxiliare verwendet werden.

Auf das Verhalten von α-Aminosäuren bzw. α-Aminosäureestern unter Hydroaminomethylierungsbedingungen ist bereits im Rahmen der Diplomarbeit ausführlich eingegangen worden.[148] 1,2-Aminoalkohole sind diesbezüglich von **Drent et al.** und **Törös et al.** untersucht worden.[68,99] Beim Einsatz derartiger Substrate als Aminkomponente in einer Hydroaminomethylierungsreaktion wurden die gewünschten N-alkylierten Amine in Ausbeuten von maximal 92 % erhalten. Allerdings wurden in einer Reihe von Beispielen Hydrierungsprodukte des Eduktes und Imine/Enamine als Nebenprodukte beobachtet. Chirale, aus α-Aminosäuren zugängliche 1,2-Aminoalkohole fanden trotz ihrer Bedeutung im Rahmen dieser Untersuchungen keine Verwendung. Diese sind ein wichtiges Strukturelement in einer Reihe von Naturstoffen[149-152] und biologisch aktiven Verbindungen [153-159] und werden außerdem als chirale Bausteine in organischen Synthesen[160,161] verwendet. Auch unter diesem Gesichtspunkt stellt der Einsatz dieser Substrate in der Hydroaminomethylierungssequenz eine interessante Option dar.

In diesem Kapitel sollen nun verschiedene Olefine mit chiralen 1,2-Aminoalkoholen im Sinne einer Hydroaminomethylierung umgesetzt werden. Hierbei ist in erster Linie zu überprüfen, ob unter den angewandten Reaktionsbedingungen eine Racemisierung im Aminoalkoholbaustein auftritt und inwieweit eine Diastereoselektivität im Falle einer *iso*-Hydroaminomethylierung zu beobachten ist.

3.1 Synthese chiraler 1,2-Aminoalkohole

Für die Untersuchungen zur Hydroaminomethylierung sollen sowohl primäre als auch sekundäre 1,2-Aminoalkohole eingesetzt werden. Die Synthese erfolgt durch Reduktion der entsprechenden chiralen α-Aminosäuren (*S*)-Prolin **(70)** und (*S*)-Valin **(71)** mit $LiAlH_4$ nach einer allgemeinen Literaturvorschrift.[162] Auf diesem Wege sind das sekundäre (*S*)-Prolinol **(72)** und das primäre (*S*)-Valinol **(33)** in 88 bzw. 90 %-iger Ausbeute zu erhalten (V 30, V 31; Abb. 22).



R^1-R^2 = $(CH_2)_3$: **70**
R^1 = H, R^2 = *i*-Pr : **71**

72 : 88 %
33 : 90 %

Abb. 22: *Synthese der chiralen 1,2-Aminoalkohole* ***33*** *und* ***72***

3.2 Hydroaminomethylierung verschiedener Olefine mit chiralen 1,2-Aminoalkoholen

Als Modellolefine für die folgenden Versuche werden Styrol **(73)** und 1-Tetradecen **(74)** verwendet. Die Umsetzungen werden unter einem Synthesegasdruck von p_{ges} = 100 bar (CO/H_2 = 1/1) bei einer Reaktionszeit von 20 h durchgeführt (s. Abb. 23). Je nach eingesetztem Aminoalkohol wird als Reaktionstemperatur 100 bzw. 120 °C gewählt. Die Ergebnisse sind in Tab. 4 zusammengefasst.

Unter den gewählten Reaktionsbedingungen werden die Hydroaminomethylierungsprodukte **75-78** in guten bis sehr guten Ausbeuten erhalten. Nebenprodukte wie Imine/Enamine oder hydrierte Edukte werden in keinem Fall beobachtet. Auffällig sind allerdings die *iso*/*n*-Verhältnisse. Im Vergleich zu Umsetzungen mit nichtfunktionalisierten Aminen, bei denen die beiden Isomere im Allgemeinen im Verhältnis von ca. 1/1 gebildet werden, kann man hier eine erhöhte *iso*-Selektivität feststellen. Derartige Ergebnisse wurden bereits bei der Verwendung von α-Aminosäureestern in Hydroaminomethylierungsreaktionen erhalten und konnten auf eine Komplexierung der aktiven Katalysatorspezies durch das funktionalisierte Amin zurückgeführt werden.[148] Offensichtlich koordinieren die verwendeten 1,2-Aminoalkohole ebenfalls an den Katalysator und bewirken so eine Veränderung der Regioselektivität. Da diese bereits auf der Stufe der Hydroformylierung festgelegt wird, kann die Beeinflussung nur durch einen ligandgesteuerten Effekt hervorgerufen werden. Die beobachteten hohen *iso*-Selektivitäten für das Styrol **(73)** sind substrattypisch und können auf elektronische Eigenschaften zurückgeführt werden.[163-166]

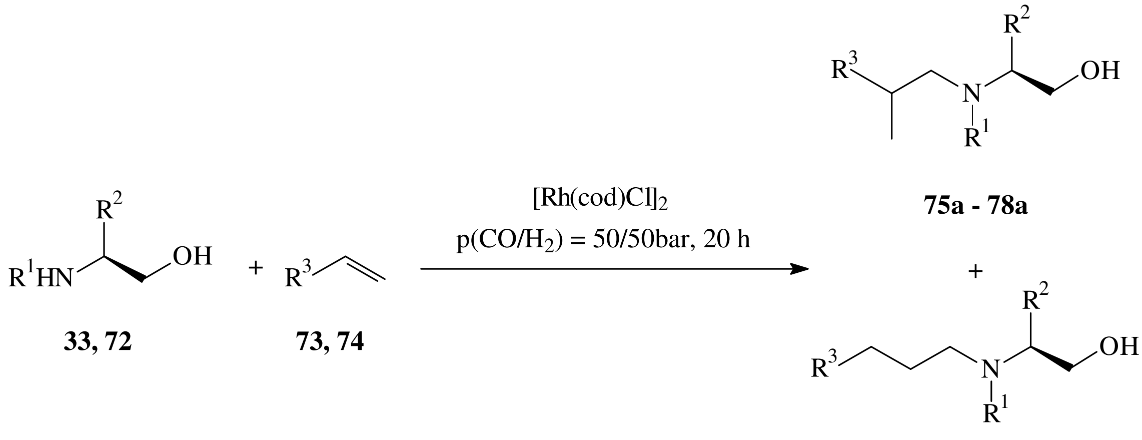


Abb. 23: *Hydroaminomethylierung mit chiralen 1,2-Aminoalkoholen*

Tab. 4: *Hydroaminomethylierung mit chiralen 1,2-Aminoalkoholen*

Nr.	Amin	R^1	R^2	Olefin	R^3	Produkt *iso*/*n*	Ausbeute [%]	*iso*/*n*	dr bei *iso*
V 32*	**72**	-$(CH_2)_3$-		**73**	Ph	**75a/75b**	90	8.1/1	1.5/1
V 33*	**72**	-$(CH_2)_3$-		**74**	*n*-$C_{12}H_{25}$	**76a/76b**	98	1.2/1	1.1/1
V 34**	**33**	H	*i*-Pr	**73**	Ph	**77a/77b**	85	42/1	1.2/1
V 35**	**33**	H	*i*-Pr	**74**	*n*-$C_{12}H_{25}$	**78a/78b**	71	2.2/1	1.3/1

*: T = 100 °C; **: T = 120 °C

Anders liegt der Fall bei der Frage der Diastereoselektivität. Aufgrund der Aminkondensation im Anschluss an die Hydroformylierung kommt es bei Verwendung des sekundären (*S*)-Prolinols **(72)** zur Planarisierung des zuvor generierten Stereozentrums. Demzufolge wird die beobachtete Diastereoselektivität erst bei der abschließenden Hydrierung festgelegt. Durch die Anwesenheit des chiralen Aminoalkohols im Molekül tritt neben der

Ligandsteuerung dann auch noch eine Substratsteuerung auf. Man hat es daher mit einer doppelten Stereodifferenzierung zu tun. Beim Einsatz des primären (*S*)-Valinols **(33)** kommt es durch die Kondensationsreaktion nicht zu einer unmittelbaren Planarisierung des Stereozentrums. Aufgrund einer möglichen Imin-Enamin-Tautomerie ist allerdings auch hier eine vergleichbare Steuerung der Stereochemie möglich. Aus welchem der beiden Tautomere heraus die Hydrierung erfolgt, kann nicht gesagt werden (s. Abb. 24).

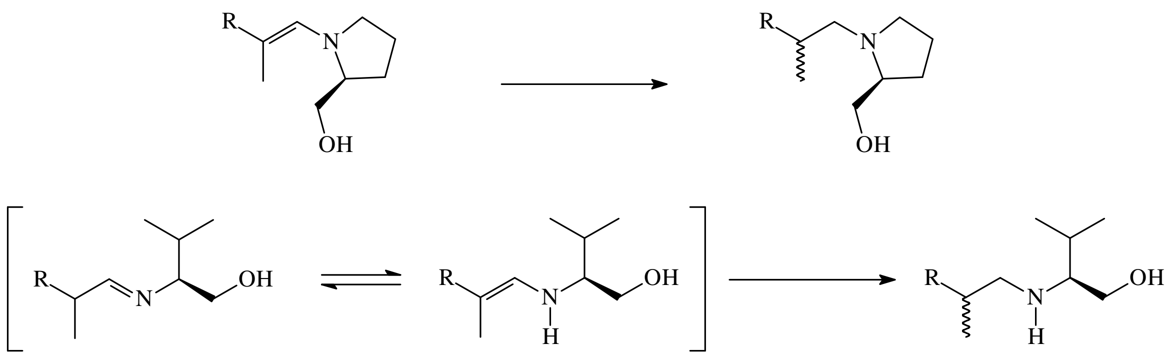


Abb. 24: *Möglichkeiten der diastereoselektiven Hydrierung im Laufe der Hydroaminomethylierung*

Der größte Diastereomerenüberschuss kann für die Kombination (*S*)-Prolinol **(72)**/Styrol **(73)** festgestellt werden. Trotz der nur geringen Stereoselektivitäten ist ein Einfluss der chiralen Aminoalkohole eindeutig festzustellen. Aufgrund der doppelten Stereodifferenzierung ist es allerdings schwierig eine Aussage zu treffen, inwieweit welcher der beiden in Frage kommenden Faktoren verantwortlich für die beobachteten Diastereoselektivitäten ist.

Als weitere Olefinkomponente soll abschließend noch das Diolefin 1,7-Octadien **(79)** mit (*S*)-Prolinol **(72)** umgesetzt werden, so dass man auf diesem Wege zu α,ω-difunktionalisierten Produkten gelangt. Die Reaktionsbedingungen werden analog V 32 gewählt. In diesem Fall erhält man die gewünschten Amine **80a-c** in einer Ausbeute von 84 % (V 36, Abb. 25). Das *iso*/*iso*, *iso*/*n*, *n*/*n*-Verhältnis beträgt 1.2/2.6/1.0. Somit ist auch hier eine bevorzugte Bildung des *iso*-Produkts zu beobachten.

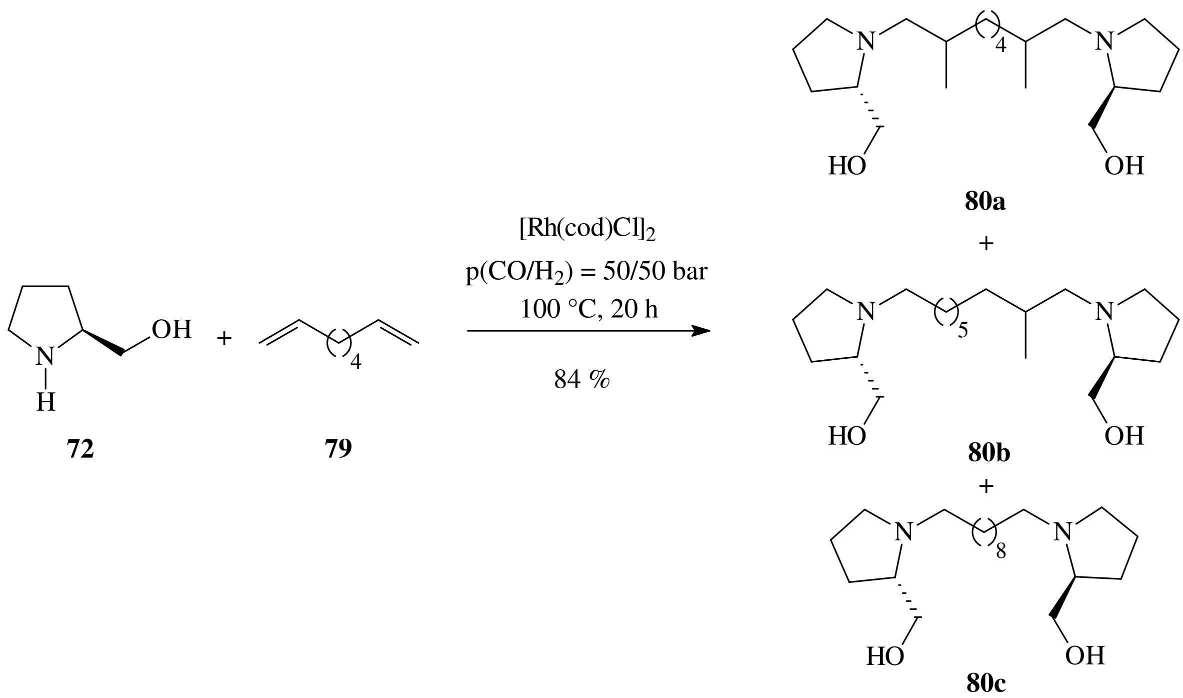


Abb. 25: *Hydroaminomethylierung von 1,7-Octadien **(79)** mit (S)-Prolinol **(72)***

3.3 Derivatisierung mit (*R*)-MTPA

Es bleibt abschließend noch zu klären, ob unter den angewandten Reaktionsbedingungen eine Racemisierung eintritt. Hierzu wird in einem weiteren Versuch das Hydroaminomethylierungsprodukt N-Pentadecyl-(*S*)-valinol **(78a)** mit dem chiralen Derivatisierungsreagenz (*R*)-MTPA **(81)** umgesetzt (s. Abb. 26).

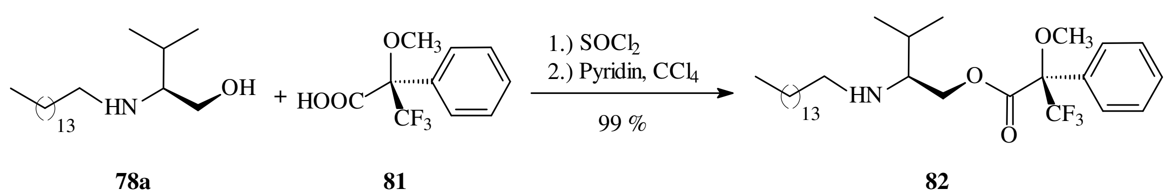


Abb. 26: *Umsetzung von N-Pentadecyl-(S)-valinol **(78a)** mit (R)-MTPA **(81)***

Der hierbei quantitativ erhaltene Ester **82** zeigt im ^{19}F-NMR-Spektrum lediglich ein Signal, so dass man davon ausgehen kann, dass die chiralen 1,2-Aminoalkohole unter den Hydroaminomethylierungsbedingungen nicht racemisieren.

Damit ist die Voraussetzung für einen späteren Einsatz dieser chiralen Bausteine in einer substratgesteuerten diastereoselektiven Hydroaminomethylierung gegeben (vgl. Kap. 5.3).

Zusammenfassend lässt sich somit feststellen, dass chirale 1,2-Aminoalkohole mit hoher Selektivität im Sinne einer Hydroaminomethylierung umgesetzt werden können. Da diese Substanzen wichtige Bausteine in einer Vielzahl von bioaktiven Verbindungen sind, stellt die aufgezeigte Reaktionsmöglichkeit eine interessante Option im Rahmen von Synthesen dar.

4 Versuche zur ligandgesteuerten enantioselektiven Hydroaminomethylierung

Wie in der Problemstellung beschrieben, besteht neben der Möglichkeit der substratgesteuerten diastereoselektiven Hydroaminomethylierung auch die Option der ligandgesteuerten enantioselektiven Reaktionsführung. Diese Variante hat vor allem den Vorteil, dass ein stöchiometrischer Einbau und ein Entfernen eines chiralen Auxiliars nicht notwendig ist, so dass ein wesentlich geringerer Arbeitsaufwand zu betreiben ist. Im Hinblick auf industrielle Anwendungen ist dieses ein wichtiger Gesichtspunkt. Bisher sind allerdings noch keinerlei Versuche zu einer ligandgesteuerten enantioselektiven Hydroaminomethylierung unternommen worden. Bevor dieses Prinzip Anwendung in der Synthese der 1-(3,3-Diarylpropyl)-amine findet, müssen daher zunächst grundlegende Vorversuche an einfachen Modellsubstraten wie Styrol und α-Methylstyrol durchgeführt werden.

Um einen Lösungsansatz für eine derartige asymmetrische Reaktionsführung zu finden, muss beachtet werden, dass die Hydroaminomethylierung zum einen aus einer übergangsmetallkatalysierten Hydroformylierung und zum anderen aus einer übergangsmetallkatalysierten Hydrierung besteht. Die sich daraus ergebenden unterschiedlichen Möglichkeiten der Stereodifferenzierung sind in Abb. 27 dargestellt.

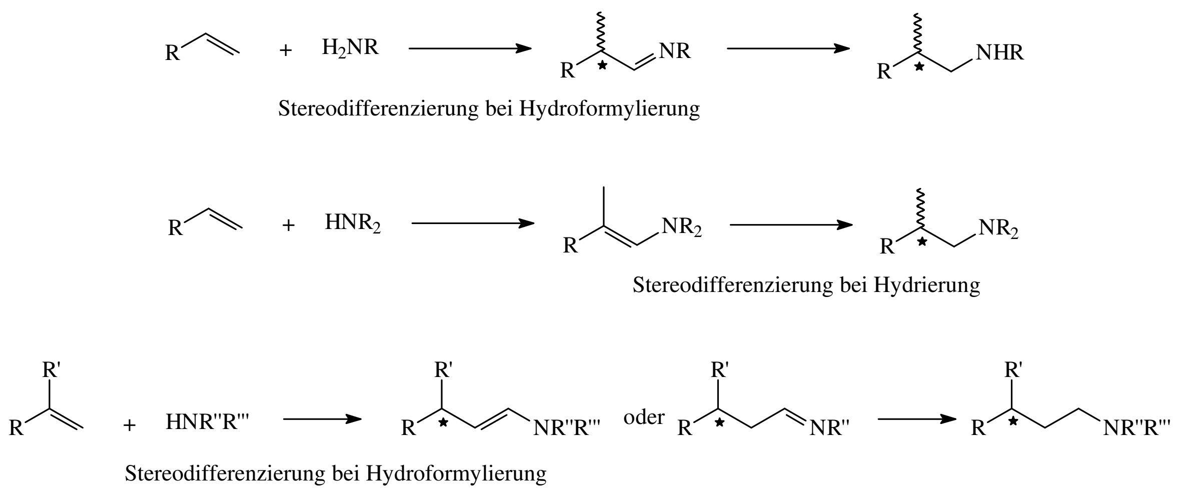


***Abb. 27:** Möglichkeiten der Stereodifferenzierung bei der Hydroaminomethylierung*

Im Falle eines endständigen, monosubstituierten Olefins ergibt ausschließlich eine *iso*-Hydroformylierung ein chirales Produkt (α-Induktion). Daher kann in Abhängigkeit vom eingesetzten Amin eine Planarisierung des zunächst generierten Stereozentrums eintreten und der stereodifferenzierende Schritt ist dann die abschließende Hydrierung. Wird hingegen ein unsymmetrisches 1,1-disubstituiertes Olefin verwendet, so erfolgt die C-C-Verknüpfung bevorzugt am endständigen Kohlenstoffatom. Das auf diese Weise gebildete Stereozentrum (β-Induktion) unterliegt bei den nachfolgenden Reaktionsschritten keiner Planarisierung. Die Stereochemie wird somit ausschließlich durch die Hydroformylierung bestimmt.

Die beiden Teilreaktionen der Hydroaminomethylierung sind in einer asymmetrischen Variante sehr gut untersucht und in einer Vielzahl von Übersichtsartikeln zusammengefasst.[167-182] Es stehen somit eine Reihe von chiralen Liganden zur Verfügung, mit denen die jeweilige Reaktion z. T. hochenantioselektiv durchgeführt werden kann. In Verbindung mit dem für die Hydroaminomethylierung am besten geeigneten Katalysatormetall Rhodium haben sich hierbei für die Hydrierung insbesondere chirale Diphosphinliganden und für die Hydroformylierung gemischte Phosphin-Phosphitliganden auf Binaphtholbasis durchgesetzt. Aus diesen Gründen soll in den folgenden Kapiteln nun untersucht werden, inwieweit durch Verwendung derartiger Liganden auch bei der Hydroaminomethylierung eine enantioselektive Reaktionsführung möglich ist.

4.2 Chirale Diphosphinliganden

Chirale Diphosphinliganden stellen eine sehr große und wichtige Klasse chiraler Liganden dar.[183] Insbesondere im Bereich der asymmetrischen Hydrierungen konnten auf diesem Wege eine Vielzahl von Substanzen enantiomerenrein erhalten werden. Häufig stellt die Wahl des Substrates allerdings in diesem Zusammenhang einen limitierenden Faktor dar. Im Allgemeinen eignen sich lediglich Olefine mit polaren Substituenten, die an das Metallzentrum des Katalysators koordinieren und auf diese Weise die benötigte Stereodifferenzierung herbeiführen können.[175-182] Derartige Substituentenabhängigkeiten treten bei Hydrierungen von Iminen nicht auf. In diesen Fällen sind auch Substrate mit ausschließlich unpolaren Gruppen hochenantioselektiv zu hydrieren.[177,184-187]

Im Bereich der Hydroformylierungen konnten derartig gute Ergebnisse mit Diphosphinliganden allerdings nicht erzielt werden. Rhodiumkatalysiert werden trotz guter Chemoselektivitäten oftmals nur Enantiomerenüberschüsse von 20 - 40 % erreicht. Bessere Stereoselektivitäten sind in Verbindung mit diesem Ligandtypen bei Verwendung von Platin als Katalysatormetall möglich. Es können so z. T. Enantiomerenüberschüsse von über 90 % beobachtet werden. Hierbei treten allerdings einige ungünstige Faktoren in den Vordergrund, die diese Ergebnisse schmälern: So werden eine hohe Tendenz zur Edukthydrierung, schlechte *iso*/*n*-Verhältnisse und schnelle *in situ* Racemisierung beobachtet. Letzterer Punkt kann lediglich durch eine *in situ* Acetalisierung der generierten Aldehyde umgangen werden.[167-174]

Darüber hinaus ist es mittels palladiumkatalysierter Cyclocarbonylierung möglich, Lactone ausgehend von ungesättigten Alkoholen mit Enantiomerenüberschüssen von über 80 % zu erhalten.[188]

Ein in diesen Zusammenhängen sehr häufig benutzter chiraler Ligand ist das (-)-BPPM **(24)**, das auf sehr einfache Weise ausgehend von der α-Aminosäure *trans*-4-Hydroxy-(*S*)-prolin **(83)** hergestellt werden kann.[189] Verwendet wurde dieser Ligand in rhodiumkatalysierten Hydrierungsreaktionen von Olefinen[189-198] und Iminen[180,184], platinkatalysierten Hydroformylierungen von Olefinen[199-208] und palladiumkatalysierten Cyclocarbonylierungen von Allylalkoholen. [188]

Im Folgenden soll untersucht werden, inwieweit sich (-)-BPPM **(24)** auch zur Durchführung einer asymmetrischen Hydroaminomethylierung nutzen lässt.

4.2.1 Synthese von (-)-BPPM (24)

Die Synthese von (-)-BPPM **(24)** erfolgt entsprechend der in der Literatur beschriebenen Syntheseroute (s. Abb. 28).[189] Ausgehend von *trans*-4-Hydroxy-(*S*)-prolin **(83)** wird nach Veresterung zunächst der N-Boc-geschützte α-Aminosäureester **85** synthetisiert (V 38, V 39). Dieser wird durch Reduktion mit $LiAlH_4$ in den Dialkohol **86** überführt (V 40), welcher nach Tosylierung und Umsetzung mit $Na/ClPPh_2$ den gewünschten Diphosphinliganden (-)-BPPM **(24)** liefert (V 41, V 42).

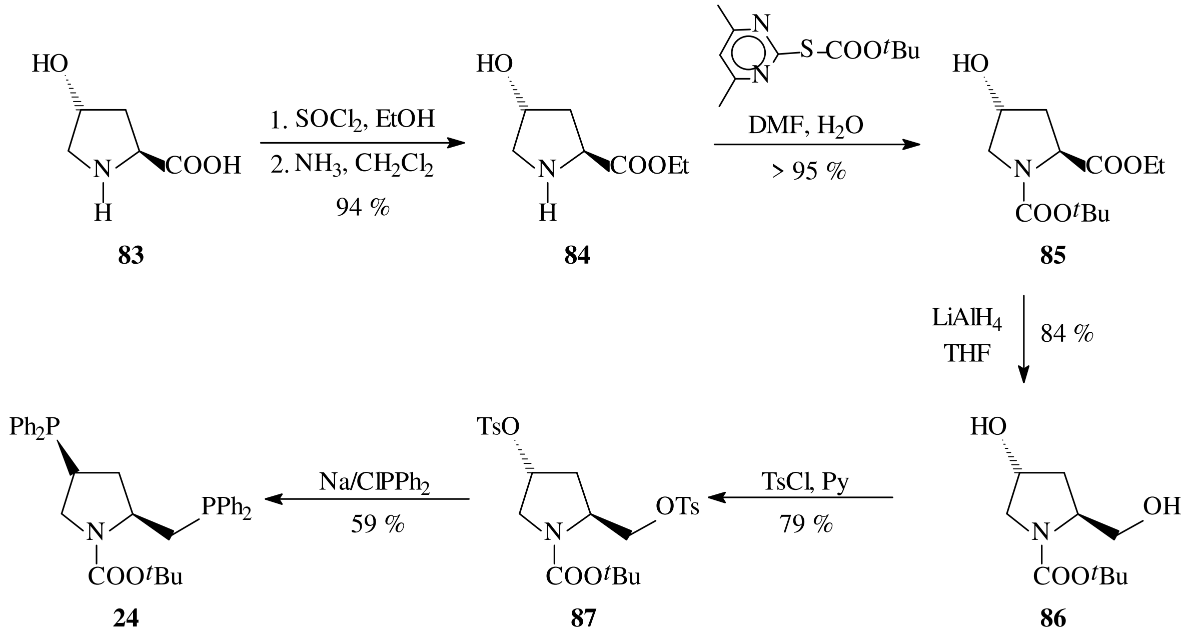


Abb. 28: *Synthese von (-)-BPPM* ***(24)***

4.2.2 Hydroaminomethylierung von Styrol (73) mit Morpholin (34) in Gegenwart von (-)-BPPM (24)

Zur Durchführung erster orientierender Versuche hinsichtlich einer asymmetrischen Hydroaminomethylierung wird Styrol **(73)** als Olefin- und Morpholin **(34)** als Aminkomponente verwendet. Da Styrol **(73)** bevorzugt *iso*-hydroformyliert wird, sollte das chirale *iso*-Isomer als Hauptprodukt auftreten. Aufgrund der Kondensationsreaktion des Aldehyds mit dem sekundären Amin wird das im Zuge der Hydroformylierung zunächst generierte Stereozentrum wieder planarisiert. Der stereodifferenzierende Schritt ist in diesem Fall die Hydrierung der Doppelbindung des intermediär gebildeten Enamins **88** (s. Abb. 29). Die Ergebnisse der Versuche sind in Tab. 5 zusammengefasst.

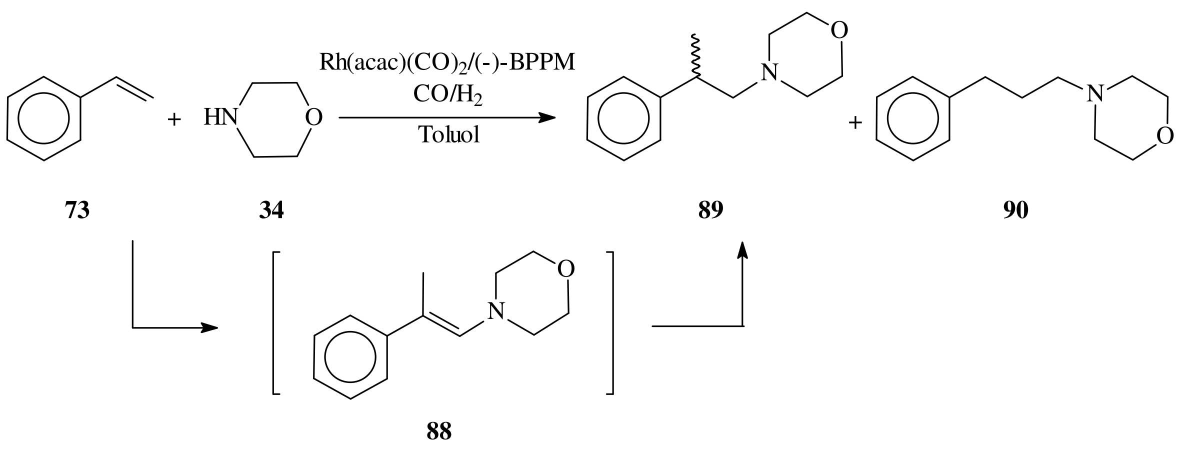


Abb. 29: Hydroaminomethylierung von Styrol ***(73)*** *mit Morpholin* ***(34)*** *in Gegenwart von (-)-BPPM* ***(24)***

Die Hydroaminomethylierung ist in Gegenwart von (-)-BPPM **(24)** problemlos durchzuführen. Die Ausbeuten an den gewünschten Aminen **89**, **90** betragen je nach Reaktionsbedingungen bis zu 94 % (V 43). Nebenprodukte werden nicht beobachtet. Das *iso*-Isomer **89** wird erwartungsgemäß bevorzugt gebildet. Entscheidend ist allerdings, dass eine nennenswerte asymmetrische Induktion während des abschließenden Hydrierungsschrittes nicht erfolgt. NMR-Shift-Messungen mit (*R*)-MTPA zeigen, dass die Enantiomerenüberschüsse selbst bei moderaten Reaktionsbedingungen (V 44, V 45) oder bei Verwendung eines Ligandüberschusses (V 46) unter 2 % liegen.

Als mögliche Gründe für die ausgebliebene Stereodifferenzierung können folgende angeführt werden: Wie oben bereits erwähnt, sind polare, koordinierende Gruppen im Allgemeinen notwendig, um rhodiumkatalysiert Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindungen enantioselektiv zu hydrieren. Da in diesem Beispiel derartige Funktionalitäten nicht anwesend sind, könnte so das racemische Auftreten der Produkte begründet werden. Eine weitere wichtige Rolle spielt möglicherweise das Kohlenmonoxid. Bei den beschriebenen asymmetrischen Hydrierungen ist ausschließlich eine Wasserstoffatmosphäre vorhanden und es werden sehr milde Reaktionsbedingungen angewandt - i. A. Raumtemperatur und 1 bar Wasserstoffdruck. Bei diesen Umsetzungen ist allerdings der sehr gute Ligand CO präsent. Dieser ist in der Lage, den chiralen Diphosphinliganden **24** vom Katalysator zu verdrängen. Außerdem müssen vergleichsweise drastische Reaktionsbedingungen verwendet werden. Aufgrund dieser Faktoren ist eine stabile Konfiguration des Rhodium/BPPM-Komplexes nicht gewährleistet und es liegen unter Umständen verschiedene aktive Katalysatorkomplexe vor. Diese können in unterschiedlicher Art und Weise die Reaktion steuern und somit die Selektivität mindern. Dass derartige Einflüsse eine entscheidende negative Rolle für den stereoselektiven Verlauf einer Reaktionen spielen können, ist aus der Literatur bekannt. [209-211]

Eine weitere mögliche Ursache für die ausbleibende Enantioselektivität bei der ligand-gesteuerten Hydroaminomethylierung wird in Kap. 4.3 diskutiert.

Tab. 5: *Hydroaminomethylierung von Styrol* ***(73)*** *mit Morpholin* ***(34)*** *in Gegenwart von (-)-BPPM* ***(24)***

Nr.	L/Rh	$p(CO/H_2)$ [bar]	T [°C]	Amine **89,90** [%]	*iso*/*n* **89,90**	ee* [%]
V 43	1/1	20/20	70	94	10.0/1	< 2
V 44	1/1	10/30	50	70	3.9/1	< 2
V 45	1/1	10/30	40	58	1.7/1	< 2
V 46	2/1	20/20	70	86	6.3/1	< 2

Allgemeine Reaktionsbedingungen: t = 20 h

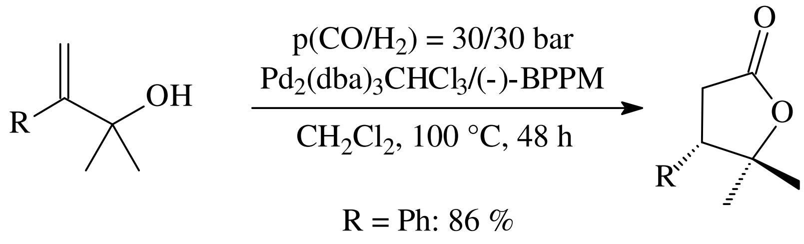
*: bestimmt mittels NMR-Shift-Messungen mit (*R*)-MTPA

4.2.3 Versuche zur Pd-katalysierten Hydroaminomethylierung

4.2.3.1 Allgemeines

Da eine asymmetrische Hydroaminomethylierung durch Verwendung eines Rh/(-)-BPPM-Katalysators nicht gelungen ist, soll nun als weiteres Katalysatormetall Palladium erprobt werden.

Der mögliche Einsatz von Palladium/Diphosphinligand-Katalysatorkomplexen für asymmetrische Carbonylierungsreaktionen konnte von **Alper et al.** aufgezeigt werden[188,212]. So wurden durch Verwendung des Katalysatorsystems $Pd_2(dba)_3CHCl_3$/ (-)-BPPM verschiedene Allylalkohole **91** mit guter Enantioselektivität in die entsprechenden γ-Lactone **92** umgewandelt (s. Abb. 30).

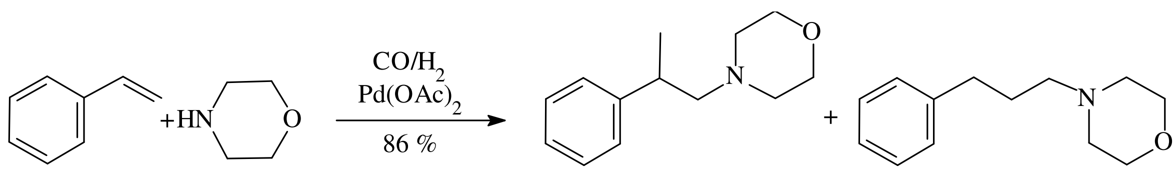


91 **92**

81 % ee

Abb. 30: *Pd-katalysierte Cyclocarbonylierung von Allylalkoholen* ***91***

Darüber hinaus sind auch palladiumkatalysierte Hydroaminomethylierungen möglich. **Rische** erhielt auf diese Art und Weise bei der Reaktion von Styrol **(73)** mit Morpholin **(34)** in 86 %-iger Ausbeute die entsprechenden Amine **89**, **90** (s. Abb. 31).[44]



73 **34** **89** **90**

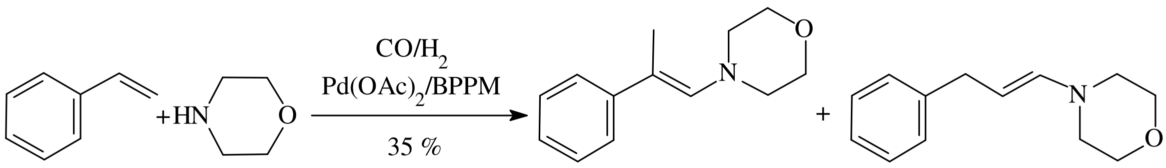
iso/n = 15/1

Abb. 31: *Pd-katalysierte Hydroaminomethylierung von Styrol* ***(73)***

Aufgrund dieser Ergebnisse soll im Folgenden getestet werden, ob ein $Pd(OAc)_2$/(-)-BPPM-Katalysatorsystem geeignet ist, um die Hydroaminomethylierung asymmetrisch durchzuführen.

*4.2.3.2 Pd-katalysierte Umsetzung von Styrol **(73)***

Für erste orientierende Untersuchungen wird entsprechend dem obigen Beispiel Styrol **(73)** mit Morpholin **(34)** umgesetzt. In diesem Fall gelangt man bei 100 °C und unter einer Synthesegasatmosphäre von $p(CO/H_2)$ = 30/30 bar nach 20 h Reaktionszeit in 35 %-iger Ausbeute zu den isomeren Enaminen **93** und **94** (V 47, s. Abb. 32). Offensichtlich wird durch die Anwesenheit des Diphosphinliganden die Hydrierfähigkeit im Vergleich zum unmodifizierten Katalysator derart gehemmt, dass die Reaktion auf der Stufe der ungesättigten Enamine stehen bleibt.

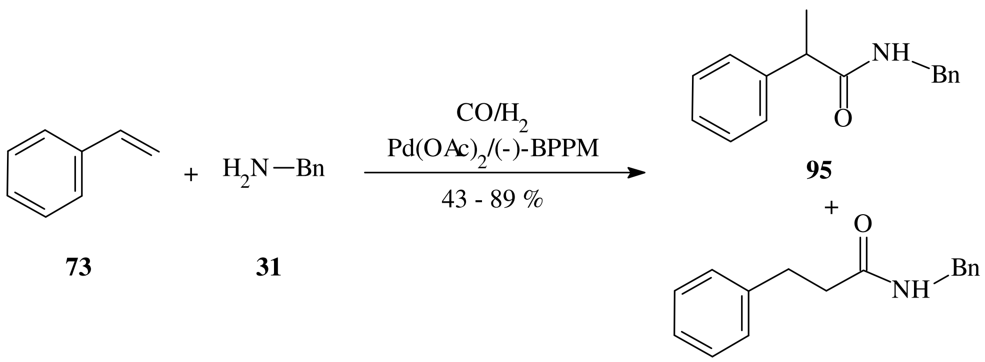


73 **34** **93** **94**

iso/n = 34/1

Abb. 32: *Pd-katalysierte Umsetzung von Styrol* ***(73)*** *mit Morpholin* ***(34)***

Auch bei Verwendung des primären Amins Benzylamin **(31)** werden nicht die gewünschten Hydroaminomethylierungsprodukte beobachtet. Unter verschiedenen Reaktionsbedingungen (s. Tab. 6) erhält man in diesem Fall in bis zu 89 %-iger Ausbeute die Amide **95** und **96** (s. Abb. 33).



73 **31** **95** **96**

Abb. 33: *Pd-katalysierte Umsetzung von Styrol* ***(73)*** *mit Benzylamin* ***(31)***

Tab. 6: *Pd-katalysierte Umsetzung von Styrol* ***(73)*** *mit Benzylamin* ***(31)***

Versuch	L/Pd	LM	T [°C]	t [h]	Ausbeute **95**,**96** [%]	*iso**/*n* **95/96**
V 48	1.2/1	Dioxan	110	65	68	5.0 / 1
V 49	2/1	Dioxan	90	65	43	1.8 / 1
V 50	2/1	Dioxan	110	20	89	13.9 / 1
V 51	3/1	CH_2Cl_2	100	18	66	9.5 /1

Allgemeine Reaktionsbedingungen: p(CO/H_2) = 30/30 bar

*: Drehwerte $[\alpha]_D^{20} = 0$

Die Ursache für die Generierung der Amide liegt im unterschiedlichen Reaktionsverhalten der im Katalysecyclus zu durchlaufenden Palladiumacylspezies **97**. Während bei der Hydroformylierung durch Hydrogenolyse die entsprechenden Aldehyde **98** freigesetzt werden, erfolgt in diesem Fall im Sinne einer Hydrocarboxylierungsreaktion eine nucleophile Substitution durch das Benzylamin **(31)** (s. Abb. 34). Dieser Reaktionstyp wird bei Pd-katalysierten Carbonylierungen sehr häufig beobachtet.[213] Offensichtlich ist das primäre Amin zu einer solchen Substitution eher in der Lage als das sekundäre Amin Morpholin **(34)**.

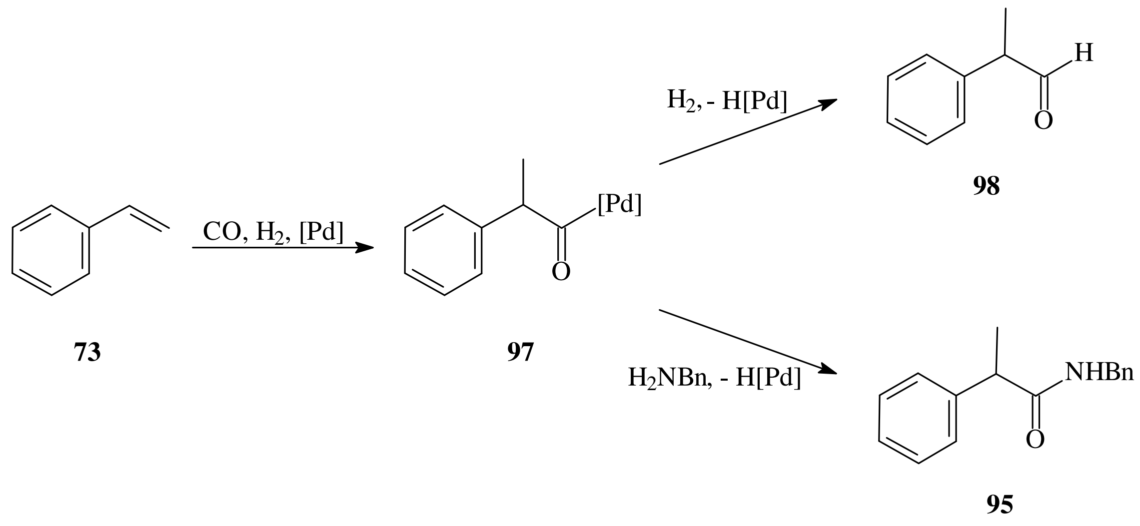


Abb. 34: *Unterschiedliche Reaktionswege der Palladiumacylspezies* ***97***

Entscheidend im Hinblick auf eine asymmetrische Reaktionsführung der Hydroaminomethylierung ist allerdings das Ergebnis, dass das gebildete chirale *iso*-Amid **95** in jedem Versuch in racemischer Form auftritt. Im Unterschied zu dem aufgezeigten Beispiel der Cyclocarbonylierung von Allylalkoholen, erfolgt in diesem Fall keine asymmetrische Induktion im Laufe der Reaktion. Eine mögliche Begründung für dieses unterschiedliche Verhalten kann in dem von Alper postulierten Mechanismus liegen. Hierbei wird davon ausgegangen, dass die beiden diastereomeren Palladiumacylkomplexe zunächst in nahezu gleichen Anteilen gebildet werden und eine Stereodifferenzierung erst durch eine Präkoordination der Alkoholfunktion an das Palladium während des Cyclisierungsschrittes eintritt. Hierdurch treten der Rest R des Allylalkohols und die Phenylringe des Liganden in sterische Wechselwirkung. Dadurch wird die beobachtete Reaktionsroute begünstigt, in der diese Wechselwirkung minimiert ist (s. Abb. 35).[188]

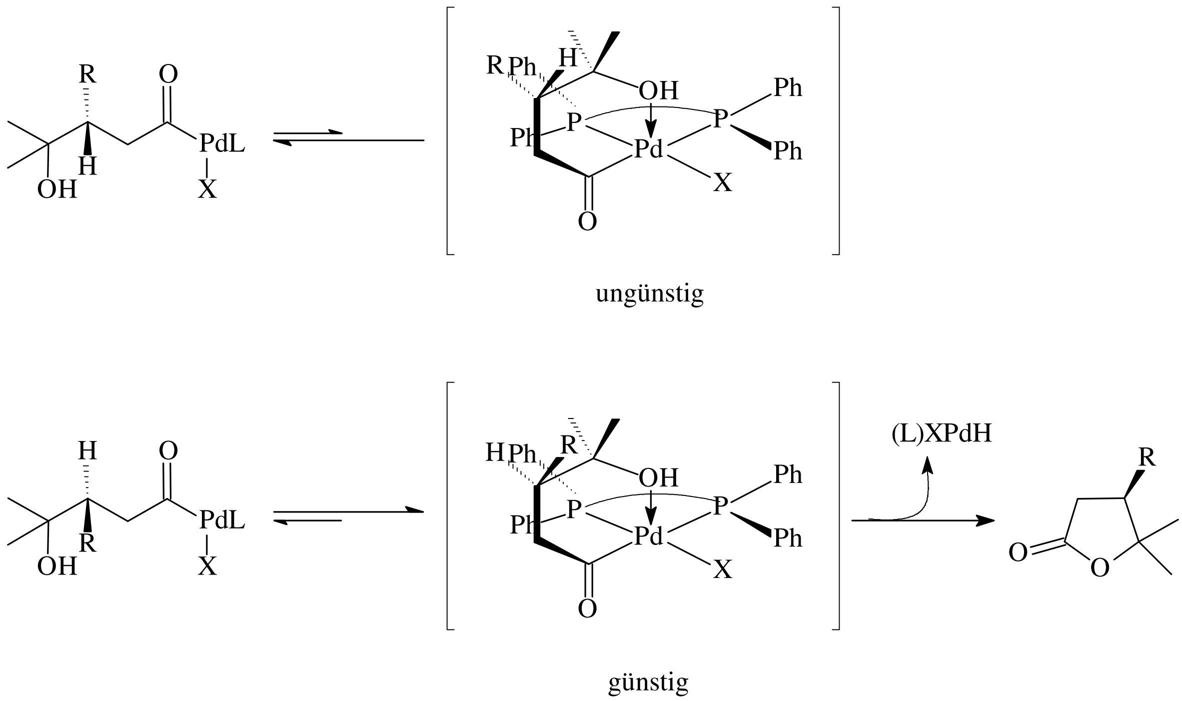
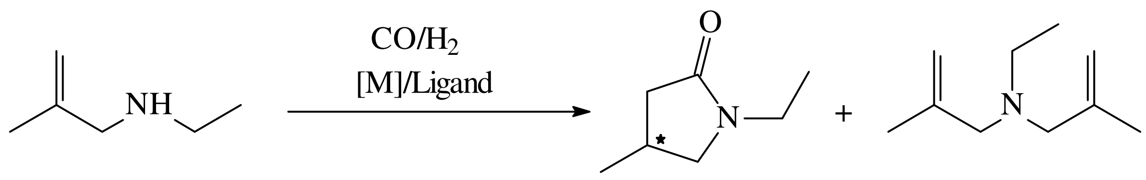


Abb. 35: *Postulierter Übergangszustand der asymmetrischen Cyclocarbonylierung von Allylalkoholen*

Aufgrund des intermolekularen Charakters der durchgeführten Reaktionen kann eine derartige differenzierende Wechselwirkung nicht auftreten, wodurch die racemische Bildung des Amids **95** erklärt werden kann. Demzufolge soll im Weiteren getestet werden, ob eine intramolekulare Variante zu optisch aktiven Produkten führt.

4.2.4 Versuche zur asymmetrischen intramolekularen Hydroaminomethylierung in Gegenwart von Diphosphinliganden

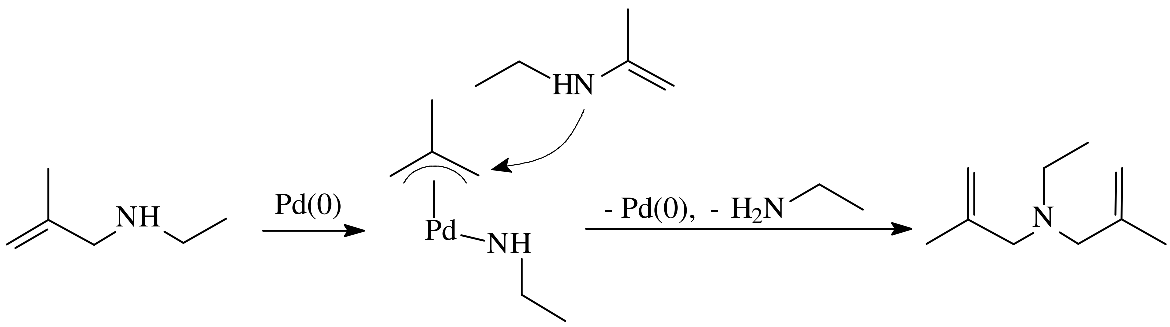
Als erstes Modellsubstrat für die Untersuchungen zur asymmetrischen intramolekularen Hydroaminomethylierung wird das N-Ethyl-methallylamin **(99)** verwendet. Dieses ist in Arbeiten von **Rische** bereits unter achiraler Rh-Katalyse in einer Carboxylierungsreaktion in 93 %-iger Ausbeute zu dem γ-Lactam **100** umgesetzt worden (Abb. 36).[100] Daher wird in den ersten beiden Versuchen (V 52, V 53) zunächst überprüft, ob eine asymmetrische Reaktionsführung mit Rhodium als Katalysatormetall möglich ist. Dass präkoordinative Effekte auch in rhodiumkatalysierten Carbonylierungen einen Einfluss auf das Ergebnis nehmen können, ist aus der Literatur bekannt.[85,88,101,146,147]



99 **100** **101**

Abb. 36: *Umsetzung von N-Ethyl-methallylamin **(99)***

Die Ergebnisse zeigen, dass das Lactam **100** auch bei Verwendung des Diphosphinliganden (-)-BPPM **(24)** in bis zu 53 %-iger Ausbeute gebildet wird (s. Tab. 7). Allerdings kann auch in diesem Fall keine optische Aktivität im Produkt festgestellt werden.
Demzufolge soll nun getestet werden, ob diese Reaktion auch palladiumkatalysiert durchzuführen ist. Auf diese Weise soll eine Stereodifferenzierung in Analogie zu dem im letzten Kapitel beschriebenen Beispiel ermöglicht werden. Um die Chemoselektivität der Reaktion zu untersuchen, werden zunächst Versuche mit dem achiralen Liganden Bis-(diphenylphosphino)-butan (DPPB) unternommen, bei dem die Phosphorsubstituenten wie im Falle des (-)-BPPM-Liganden **(24)** in 1,4-Position zueinander stehen. Wie aus Tab. 7 zu entnehmen ist, wird unter verschiedenen Reaktionsbedingungen das Lactam **100** nicht bzw. nur als geringfügiges Nebenprodukt gebildet. Stattdessen beobachtet man als Hauptprodukt das Bismethallylamin **101** in bis zu 61 %-iger Ausbeute (V 55). Erklärt werden kann das Auftreten dieses Produktes durch eine palladiumkatalysierte Substitutionsreaktion, die über einen π-Allylpalladiumkomplex **102** verläuft (s. Abb. 37). Derartige palladiumkatalysierte Substitutionsreaktionen sind in der Literatur vielfach beschrieben.[213]



99 **102** **101**

Abb. 37: *Pd-katalysierte allylische Substitution am Allylamin **99***

Tab. 7:** Umsetzung von N-Ethyl-methallylamin **(99)

Nr.	Katalysator/Ligand M/L = 1/1	$p(CO/H_2)$ [bar]	T [°C]	t [h]	**100** [%]	**101** [%]
V 52*	$Rh(acac)(CO)_2$/BPPM (1 mol%)	40/40	85	65	53***	-
V 53*	$Rh(acac)(CO)_2$/BPPM (1 mol%)	40/40	120	21	51***	-
V 54*	$Pd(OAc)_2$/DPPB (1 mol%)	30/30	110	18	Edukt	
V 55**	$Pd(OAc)_2$/DPPB (1 mol%)	30/30	110	19	-	61
V 56**	$Pd(OAc)_2$/DPPB (1 mol%)	30/30	110	65	-	15
V 57**	$Pd(OAc)_2$/DPPB (1 mol%)	30/30	130	18	4	27
V 58**	$Pd(OAc)_2$/DPPB (4 mol%)	30/30	110	19	-	-
V 59**	$Pd(OAc)_2$/DPPB (4 mol%)	50/20	120	18	-	-

*: LM: Dioxan; ** LM: CH_2Cl_2

***: Drehwerte $[\alpha]_D^{20} = 0$

Diese Ergebnisse zeigen, dass die anvisierte Übertragung der Cyclocarbonylierung von Allylalkoholen auf entsprechende Allylamine nicht gelingt.

Da im Falle der Rhodiumkatalyse die gewünschte Chemoselektivität vorhanden war, soll in diesem Zusammenhang noch ein weiteres Substrat getestet werden. Wie oben beschrieben, ist bei der asymmetrischen Lactonisierung die sterische Wechselwirkung zwischen dem vinylischen Substituenten der Allylkomponente und den Phenylringen des chiralen Liganden für eine Stereodifferenzierung verantwortlich. Demzufolge könnte das racemische Auftreten des gebildeten Lactams **100** auf eine nicht ausreichende sterische Wechselwirkung zwischen der kleinen Methylgruppe und den Phenylringen des Liganden zurückzuführen sein. Daher wird im Weiteren nun untersucht, ob bei Anwesenheit einer Phenylgruppe im Substrat eine Verbesserung des Ergebnisses zu erzielen ist.
Die Synthese des N-Benzyl-(2-phenyl-allyl)-amins **(105)** erfolgt ausgehend von α-Methylstyrol **(103)** (Abb. 38). Die Bromierung in Allylstellung mittels NBS in Anlehnung an eine Literaturvorschrift liefert das Allylbromid **104** in 37 %-iger Ausbeute (V 60).[214] Anschließende Substitutionsreaktion mit Benzylamin **(31)** ergibt das gewünschte phenylsubstituierte Allylamin **105** (V 61).

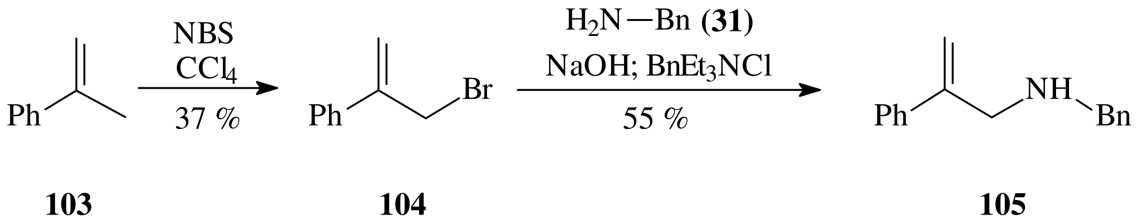


Abb. 38: *Synthese von N-Benzyl-(2-phenyl-allyl)-amin* ***(105)***

Die Reaktionsbedingungen für die rhodiumkatalysierte Umsetzung des N-Benzyl-(2-phenyl-allyl)-amins **(105)** werden zunächst entsprechend der Umsetzung des Methallyl-amins **99** gewählt (vgl. V 52). In diesem Fall wird das gewünschte Lactam **106** nicht beobachtet (Abb. 39). Man erhält neben nicht umgesetztem Edukt lediglich ein komplexes Produktgemisch (Tab. 8, V 62). Ein weiterer Versuch bei höherer Temperatur und unter Verwendung des $[Rh(cod)Cl]_2$-Katalysatorvorläufers bringt zwar einen höheren Umsatz, ansonsten allerdings keine Verbesserung des Ergebnisses. Offensichtlich geht aufgrund des Wechsels des Substituenten im Substrat die Chemoselektivität im Vergleich zum Meth-allylamin **99** verloren. Aussagen, ob eine Stereodifferenzierung durch den anwesenden Phenylsubstituenten erfolgt, können somit nicht getroffen werden.

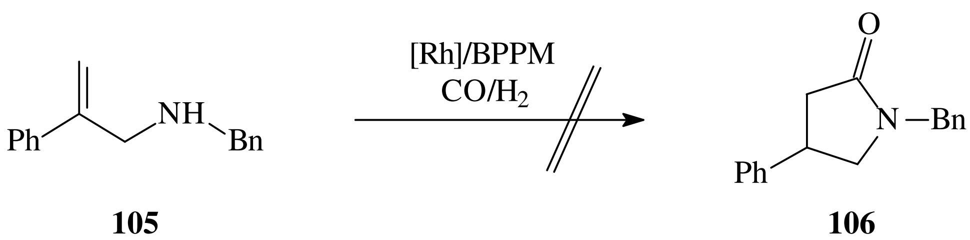


Abb. 39: *Umsetzung von N-Benzyl-(2-phenyl-allyl)-amin* ***(105)***

Tab. 8: *Umsetzung von N-Benzyl-(2-phenyl-allyl)-amin* ***(105)***

Nr.	Katalysator/Ligand M/L = 1/1	LM	$p(CO/H_2)$ [bar]	T [°C]	t [h]	**106** [%]
V 62	$Rh(acac)(CO)_2$/BPPM	Dioxan	40/40	85	65	-*
V 63	$[Rh(cod)Cl]_2$/BPPM	Dioxan	40/40	120	19	-*

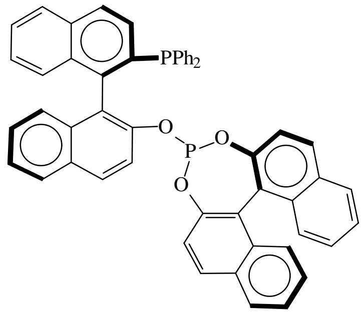
*: komplexe Produktgemische

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass eine Übertragung der asymmetrischen Cyclocarbonylierung von Allylalkoholen auf Allylamine in erster Linie an einer fehlenden Chemoselektivität scheitert. Zwar lässt sich das Methallylamin **99** rhodiumkatalysiert zum entsprechenden Lactam **100** umsetzen, eine Stereoselektivität lässt sich hierbei allerdings nicht beobachten. In allen anderen Fällen findet keine Lactambildung statt. Aussagen über asymmetrische Induktionen können daher nicht getroffen werden.

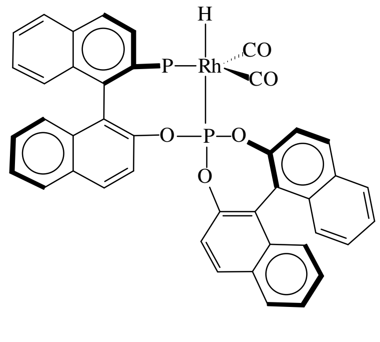
4.3 Chirale, zweizähnige Phosphin-Phosphitliganden

4.3.1 Allgemeines

Um die oben beschriebenen Nachteile von chiralen Diphosphinliganden in Verbindung mit verschiedenen Katalysatoren zu umgehen, wird für weitere Versuche nun ein anderer Ligandtyp verwendet. Dieser soll in Verbindung mit dem für die Hydroaminomethylierung am besten geeigneten Katalysatormetall Rhodium auch Carbonylierungsbedingungen, d. h. in erster Linie die Anwesenheit von Kohlenmonoxid, tolerieren.
In Anbetracht der unbefriedigenden Ergebnisse zur asymmetrischen Hydroformylierung mit chiralen Diphosphinliganden entwickelten **Nozaki et al.** 1993 chirale, zweizähnige Phosphin-Phosphitliganden.[215] Erster Vertreter dieser neuen Ligandklasse war der auf (*R*)- und (*S*)-Binaphthol basierende BINAPHOS-Ligand **(25)** (Abb. 40). Mit diesem neuartigen Liganden war es erstmals möglich, rhodiumkatalysiert hochenantioselektiv Olefine unterschiedlichsten Substitutionsmusters zu hydroformylieren. Die zuvor auftretenden unvorteilhaften Begleiterscheinungen wie geringe Reaktionsraten, Substrathydrierungen, schlechte *iso*/*n*-Verhältnisse und *in situ* Racemisierung der generierten Aldehyde bei Verwendung von Pt-Katalysatoren bzw. niedrige Enantioselektivitäten in Verbindung mit Rh-Katalysatoren konnten mit diesem Liganden weitestgehend ausgeschaltet werden.



25



107

Abb. 40: *(R,S)-BINAPHOS* ***(25)*** *und Rh-BINAPHOS-Katalysatorkomplex* ***107***

Beispiele für enantioselektive Hydroformylierungen sind in Abb. 41 gegeben.[215-231] So konnte z. B. Styrol **(73)** mit hoher *iso*-Selektivität in nahezu optischer Reinheit quantitativ in den entsprechenden Aldehyd **108a** überführt werden. Zu beachten ist, dass lediglich die gemischt konfigurierten (*R*,*S*)- und (*S*,*R*)-Isomere des Liganden hohe Enantioselektivitäten liefern. Neben arylsubstituierten Olefinen lassen sich auch alkylsubstituierte und interne Doppelbindungen hoch stereoselektiv hydroformylieren.

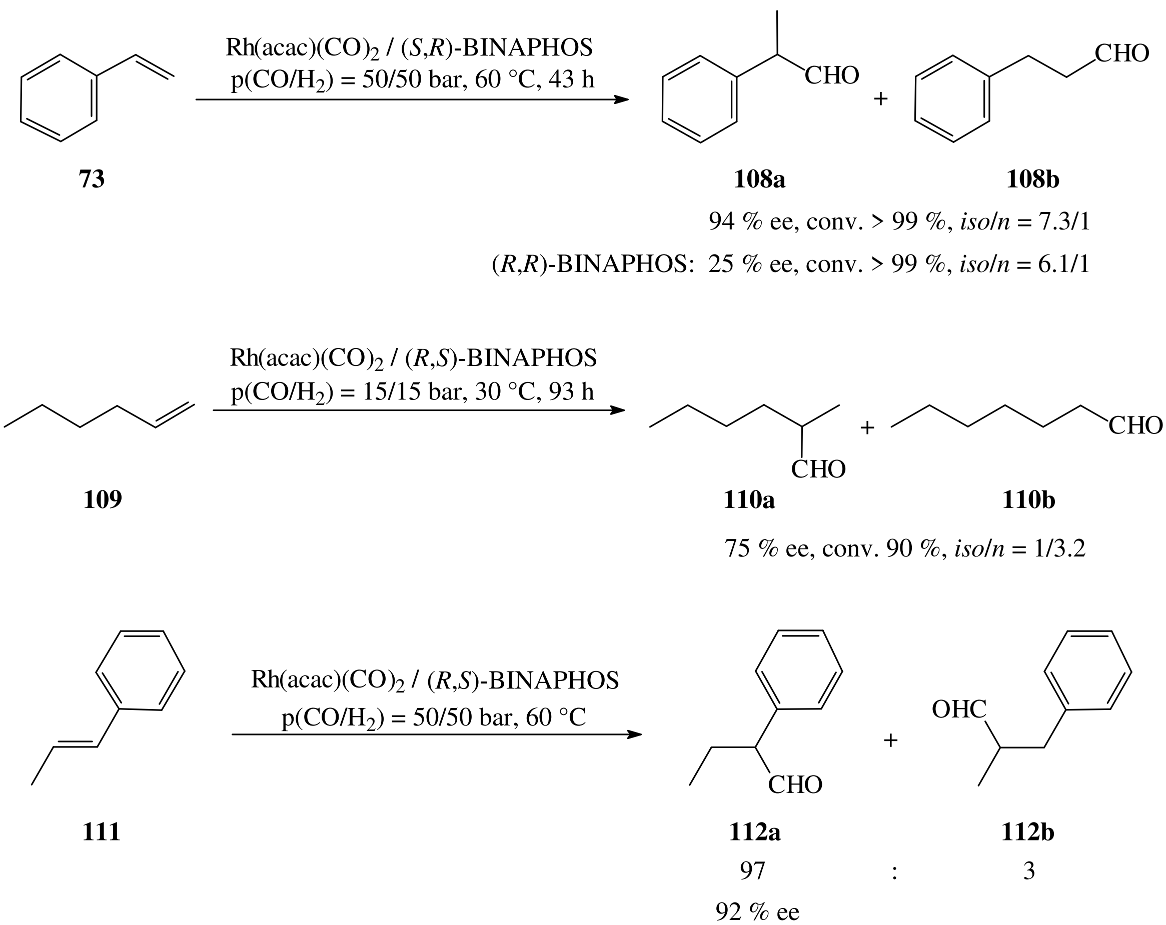


Abb. 41: *Beispiele für enantioselektive Hydroformylierungen mit BINAPHOS*

Darüber hinaus wurde BINAPHOS auch erfolgreich in einer Hydroformylierungs-Tandemreaktion eingesetzt (Abb. 42).[219] Bei Verwendung des Allylalkohols **113** wird durch intramolekulare Addition der Alkoholgruppe an die *in situ* generierte Aldehydfunktion das Lactol **114** gebildet, welches nach Oxidation das Lacton **115** mit einem Enantiomerenüberschuss von 88 % liefert. Die Anwesenheit der Alkoholgruppe stört somit den selektiven Ablauf der Hydroformylierung nicht.

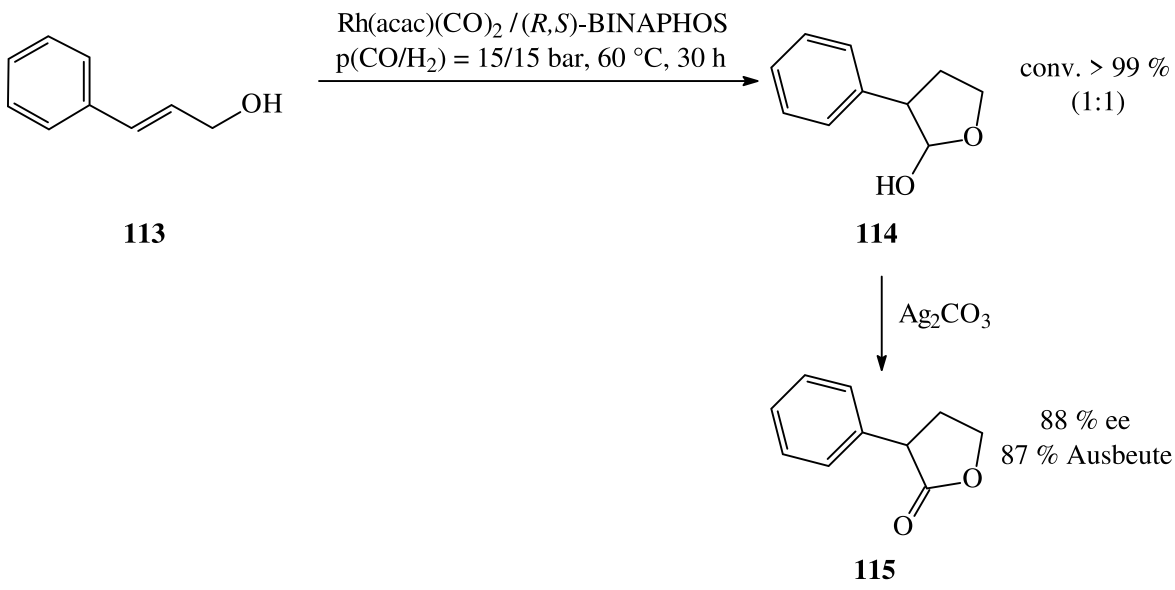


Abb. 42: *Hydroformylierung-Lactolisierung-Tandemreaktion in Gegenwart von BINAPHOS*

Bei den bisher in der Literatur beschriebenen Umsetzungen erfolgt die Ausbildung des Stereozentrums stets in α-Position zur Aldehydfunktion. Beispiele, in denen das Stereozentrum β-positioniert ist zum Aldehyd, sind bisher nur sehr eingeschränkt beschrieben. In Kap. 4.3.4 wird hierauf näher eingegangen.

Nach Untersuchungen von **Nozaki et al.** ist für den stereoselektiven Ablauf der Hydroformylierung bei Verwendung eines Phosphin-Phosphitliganden die stabile Konfiguration des Rh-Komplexes **107** entscheidend zu sein (Abb. 40). Während man bei Rh/Diphosphinligand-Katalysatorkomplexen Pseudorotationen nachweisen konnte, in deren Verlauf die zwei Phosphorgruppierungen ihre Positionen am Zentralatom wechseln[209-211], konnten derartige Pseudorotationen und Positionswechsel der Liganden im Falle des BINAPHOS nicht beobachtet werden.[216] Somit liegt hier lediglich eine definierte Katalysatorspezies vor, womit eine wichtige Voraussetzung für einen selektiven Reaktionsablauf gegeben ist.[232]

Im folgenden Kapitel soll nun wiederum anhand einfacher Modellsubstrate untersucht werden, inwieweit es möglich ist, die aufgezeigten Ergebnisse der Hydroformylierung auf die Hydroaminomethylierung zu übertragen. Abhängig vom eingesetzten Amin und Olefin, erfolgt die Stereodifferenzierung hierbei z. T. nicht bei der Hydroformylierung, sondern erst bei der abschließenden Hydrierung.

4.3.2 Synthese von (R,S)-BINAPHOS (25)

Die Synthese von (*R*,*S*)-BINAPHOS **(25)** wird in Anlehnung an der in der Literatur beschriebenen Syntheseroute entsprechend Abb. 43 durchgeführt.[215,216] Hierbei werden zunächst zwei chirale (*R*)- und (*S*)-Bausteine **119**, **121** hergestellt, die im abschließenden Schritt in 84 %-iger Ausbeute zum gewünschten (*R*,*S*)-BINAPHOS **(25)** umgesetzt werden (V 69). Die Synthese des (*R*)-konfigurierten Phosphins **119** erfolgt hierbei ausgehend von (*R*)-Binaphthol **(116)** durch Triflierung und anschließender Umsetzung des Triflats **117** mit Diphenylphosphinoxid in einer Pd-katalysierten Kupplungsreaktion zum Phosphinoxid **118** (V 64, V 65).[233] Abschließende Hydrolyse der Triflateinheit mit LiOH und Reduktion des Phosphinoxids mit $HSiCl_3/NEt_3$ liefert den gewünschten (*R*)-Baustein **119** (V 66, V 67).[233,234] Durch Umsetzung von (*S*)-Binaphthol **(120)** mit PCl_3 in Gegenwart von Pyridin erhält man den (*S*)-Baustein **121** in 99 %-iger Ausbeute (V 68).[235]

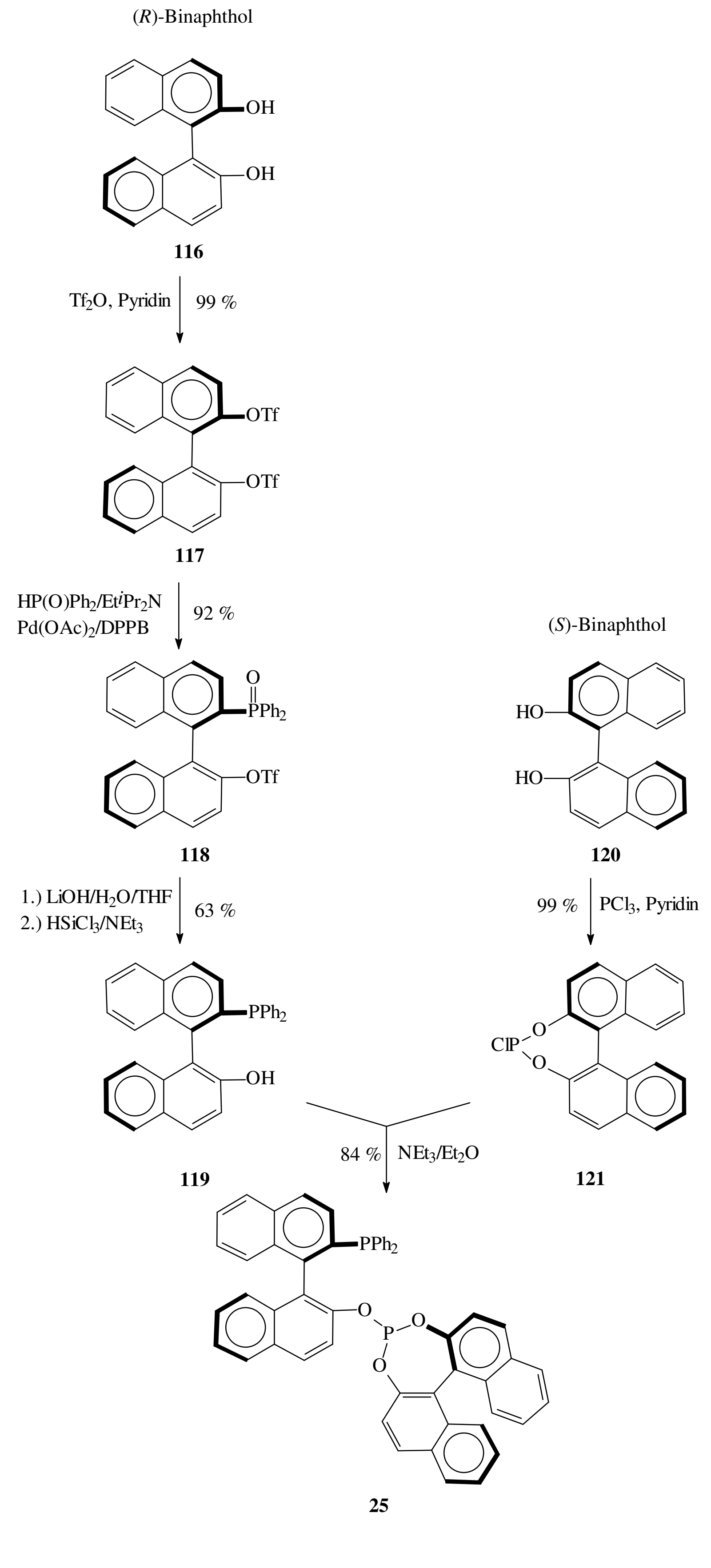
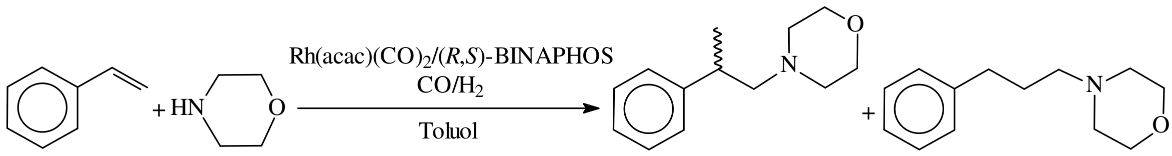


Abb. 43:** Synthese von (R,S)-BINAPHOS **(25)

4.3.3 Einstufige Hydroaminomethylierung von Styrol (73) in Gegenwart von (R,S)-BINAPHOS (25)

In Analogie zu den Hydroaminomethylierungen in Gegenwart von (-)-BPPM **(24)** wird für die ersten orientierenden Versuche wiederum das System Styrol **(73)**/Morpholin **(34)** eingesetzt (s. Abb. 44). Hierbei ist zunächst zu klären, ob diese Reaktion in Anwesenheit des Liganden (*R*,*S*)-BINAPHOS **(25)** überhaupt durchzuführen ist. Der stereodifferenzierende Schritt stellt in diesem Fall die Hydrierung des Enamins dar.



73 **34** **89** **90**

Abb. 44: *Hydroaminomethylierung von Styrol* ***(73)*** *mit Morpholin* ***(34)*** *in Gegenwart von (R,S)-BINAPHOS* ***(25)***

Die Bedingungen für diese Umsetzung werden zunächst in Anlehnung an Literaturbedingungen gewählt, unter denen es gelungen ist, Styrol **(73)** mit einem Enantiomerenüberschuss von 89 % zu hydroformylieren.[215,216] Um zu gewährleisten, dass ausschließlich komplexierte Katalysatorspezies vorliegt, wird hierbei ein Überschuss an Ligand eingesetzt. Führt man die Reaktion nun in Anwesenheit von Morpholin **(34)** durch, so resultieren die Hydroaminomethylierungsprodukte **89**, **90** in 71 %-iger Ausbeute (Tab. 9, V 70). Bei Verwendung einer höheren Katalysatorkonzentration verläuft die Reaktion praktisch quantitativ (V 71). Der zu detektierende Enantiomerenüberschuss liegt allerdings wie im Falle des Diphosphinliganden (-)-BPPM **(24)** unter 2 %. Eine weitere Variation der Reaktionsbedingungen bringt diesbezüglich keine Verbesserung (V 72).

Diese Ergebnisse zeigen, dass eine Hydroaminomethylierung in Gegenwart von BINAPHOS **(25)** problemlos durchzuführen ist. Sowohl die Ausbeuten als auch die *iso*/*n*-Verhältnisse sind mit denen der Umsetzung ohne Ligandzusatz vergleichbar.[71] Eine Übertragung der Stereoselektivität von der Hydroformylierung auf die Hydroaminomethylierung gelingt allerdings nicht. Ursache für diesen unselektiven Verlauf könnte eine nicht vorhandene Eignung des BINAPHOS-Liganden **(25)** zur enantioselektiven Hydrierung sein.

Tab. 9: *Hydroaminomethylierung von Styrol **(73)** mit Morpholin **(34)** in Gegenwart von (R,S)-BINAPHOS **(25)***

Nr.	L/Rh	Kat.konz. [mol-%]	T [°C]	t [h]	Ausbeute [%]	*iso/n* **89/90**	ee* [%]
V 70	4/1	0.05	80	20	71	5.5/1	< 2
V 71	4/1	0.2	80	20	97	8.4/1	< 2
V 72	8/1	0.2	100	20	83	15.6/1	< 2

Allgemeine Reaktionsbedingungen: $p(CO/H_2) = 50/50$ bar

*: bestimmt mittels NMR-Shift-Messungen mit (*R*)-MTPA

Demzufolge soll in einem weiteren Versuch ein primäres Amin eingesetzt werden. Der Unterschied liegt hierbei in der zu durchlaufenden Zwischenstufe: Im Gegensatz zum sekundären Amin kann in diesem Fall ein Imin generiert werden. Dieses hat zur Folge, dass das zunächst durch Hydroformylierung gebildete Stereozentrum erhalten bleibt. Als primäres Amin wird für diesen Versuch Benzylamin **(31)** verwendet. Führt man die Reaktion bei ähnlichen Bedingungen wie zuvor durch, so erhält man die gewünschten Monohydroaminomethylierungsprodukte **123**, **124** in einer Ausbeute von 88 % und einem *iso/n*-Verhältnis von 28/1 (s. Abb. 45) (V 73). Der zu detektierende Enantiomerenüberschuss liegt allerdings wie bei den Umsetzungen mit Morpholin **(34)** bei unter 2 %.

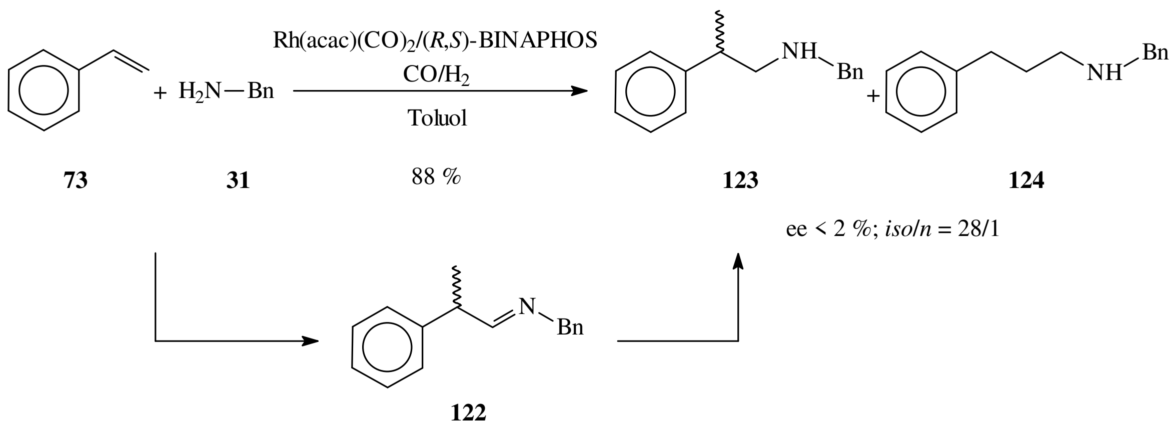


Abb. 45: *Hydroaminomethylierung von Styrol **(73)** mit Benzylamin **(31)** in Gegenwart von (R,S)-BINAPHOS **(25)***

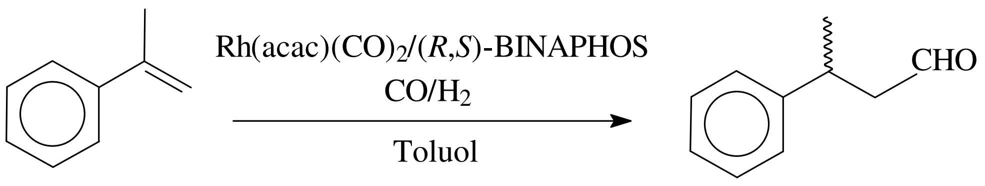
Eine Stereoselektivität kann somit auch bei Verwendung eines primären Amins nicht beobachtet werden. Verantwortlich hierfür könnte eine Imin-Enamin-Tautomerie sein, durch die aufgrund zwischenzeitlicher Planarisierung des Stereozentrums eine zunächst vorhandene optische Information verloren geht. Genauere Aussagen hierzu sollen die Untersuchungen in den folgenden Kapiteln ermöglichen.

Daher werden als nächstes Versuche mit α-Methylstyrol vorgenommen. In diesem Fall erfolgt die Generierung des Stereozentrums entsprechend der Regel von **Keulemans**[236] in β-Position zum Aldehyd. Diese Regel besagt, dass die Formylgruppe nicht an dem C-Atom der Doppelbindung eingebaut wird, an dem die Verzweigung vorhanden ist. Dadurch sollten die Probleme der Racemisierung des Stereozentrums nicht auftreten.

4.3.4 Hydroformylierung von α-Methylstyrol (103) in Gegenwart von (R,S)-BINAPHOS (25)

Wie bereits erwähnt, sind Hydroformylierungen von 1,1-disubstituierten Olefinen, in denen das Stereozentrum in β-Position zum Aldehyd generiert wird, in Gegenwart von BINAPHOS (**25**) bisher nur sehr eingeschränkt beschrieben. Lediglich von einer Umsetzung des 2,3-Dimethyl-1-buten wird berichtet. Erhalten wurde hierbei allerdings nur racemisches 3,4-Dimethylpentanal.[216] Die folgenden Untersuchungen sind auch im Hinblick auf die angestrebte asymmetrische Reaktionsführung bei der Synthese der 1-(3,3-Diarylpropyl)-amine ausgehend von 1,1-Diarylethenen von großer Bedeutung (s. Kap. 5.2).

Um einen anschließenden Vergleich mit der Hydroaminomethylierung vornehmen zu können, werden in diesem Kapitel zunächst Hydroformylierungsversuche mit α-Methylstyrol (**103**) in Gegenwart von (*R*,*S*)-BINAPHOS (**25**) vorgenommen (s. Abb. 46). Die Reaktionsbedingungen werden entsprechend denen des letzten Kapitels gewählt: p(CO/H_2) = 50/50 bar, Ligand/Rh = 4/1. Die Ergebnisse sind in Tab. 10 zusammengefasst.



103 **125**

Abb. 46: *Hydroformylierung von α-Methylstyrol* ***(103)*** *in Gegenwart von (R,S)-BINAPHOS* ***(25)***

Es zeigt sich, dass sowohl die Ausbeuten als auch die Enantioselektivitäten deutlich hinter denen des Styrols **(73)** zurückbleiben. Während für Styrol **(73)** unter vergleichbaren Reaktionsbedingungen vollständige Umsätze und Enantiomerenüberschüsse um die 60 % erreicht werden können (vgl. Kap. 4.3.6), liegt die hier erzielte Ausbeute bei maximal 37 % (V 75) und der Enantiomerenüberschuss bei maximal 21 % (V 76). Dieses ist vergleichbar mit dem bisher besten erzielten Ergebnis für die asymmetrische Hydroformylierung von α-Methylstyrol **(103)**: Bei Verwendung des chiralen Diphosphinliganden (*S*,*S*)-Chiraphos konnten **Consiglio et al.** rhodiumkatalysiert ebenfalls einen Enantiomerenüberschuss von 21 % bei einer Ausbeute von 30 % erzielen.[237] Für einen späteren Vergleich mit der Hydroaminomethylierung (vgl. Kap. 4.3.5) sind für V 75 die turn-over-number (TON) und die turn-over-frequency (TOF) angegeben.

Tab. 10: *Hydroformylierung von α-Methylstyrol* ***(103)*** *in Gegenwart von (R,S)-BINAPHOS* ***(25)***

Nr.	Kat.konz. [mol-%]	T [°C]	t [h]	Umsatz [%]	Aldehyd [%]	$[\alpha]_D^{25*}$	ee [%]	Konfig.
V 74	0.05	80	65	25	24	+ 4.6	12	*S*
V 75**	0.4	80	65	38	37	+ 5.3	14	*S*
V 76	0.4	100	20	26	22	+ 8.1	21	*S*

Allgemeine Reaktionsbedingungen: p(CO/H_2) = 50/50 bar; Ligand/Rh = 4/1

*: c = 0.2, Et_2O (Lit.[238]: $[\alpha]_D^{25}$ = + 38.0 (c = 0.2, Et_2O))

**: TON = 84 mmol Produkt/mmol Katalysator; TOF = TON/t = 1.3 h^{-1}

Verantwortlich für die niedrigen Umsätze im Vergleich zum Styrol **(73)** ist die geringe Reaktivität des α-Methylstyrols **(103)** aufgrund der sterischen Hinderung der Doppelbindung durch die zweifache Substitution.
Die Ursache für die schlechten Enantioselektivitäten liegt in der Orientierung des Olefins bei der Koordination am Katalysatorkomplex. Dieses ist in Abb. 47 verdeutlicht. Während für eine *iso*-Hydroformylierung, wie im Falle des Styrols **(73)**, der linke Katalysezyklus durchlaufen wird, folgt eine *n*-Hydroformylierung, wie im Falle des α-Methylstyrols **(103)**, entsprechend dem rechten Katalysezyklus. Der stereodifferenzierende Schritt der Hydroformylierung ist die Olefininsertion in die Rh-H-Bindung unter Ausbildung der Alkylrhodiumspezies. Um das Ausmaß der für die asymmetrische Induktion verantwortlichen sterischen Wechselwirkungen zwischen Ligand und Substrat zu verdeutlichen, kann das Modell von **Consiglio** und **Pino** für den Übergangszustand der Olefininsertion zu Grunde gelegt werden (Abb. 48)[167]. Hierbei repräsentieren L, S und Z einen großen, einen kleinen und einen axialen Liganden des Katalysatorkomplexes. Entsprechend den Untersuchungen von **Nozaki et al.** ergibt sich für den BINAPHOS-Liganden **(25)** die in Abb. 48 aufgezeigte Anordnung.[216] Im Falle der *iso*-Hydroformylierung von Styrol **(73)** muss die Komplexierung des Olefins am Katalysator entsprechend dem linken Katalysezyklus in der Art erfolgen, dass der Substituent die Quadranten Q_3 oder Q_4 (R_1 oder R_2 = Ph; R_3, R_4 = H) besetzt. Auf diese Weise kann es zu einer optimalen sterischen Wechselwirkung mit dem chiralen Liganden im Laufe der Olefininsertion kommen. Bei der *n*-Hydroformylierung des α-Methylstyrols **(103)** müssen die Substituenten hingegen die Quadranten Q_1 und Q_2 besetzen (R_1, R_2 = H; R_3, R_4 = Me, Ph). Das hat zur Folge, dass die sterischen Wechselwirkungen im Vergleich zur *iso*-Hydroformylierung des Styrols **(73)** geringer sind und somit kleinere Enantioselektivitäten beobachtet werden.

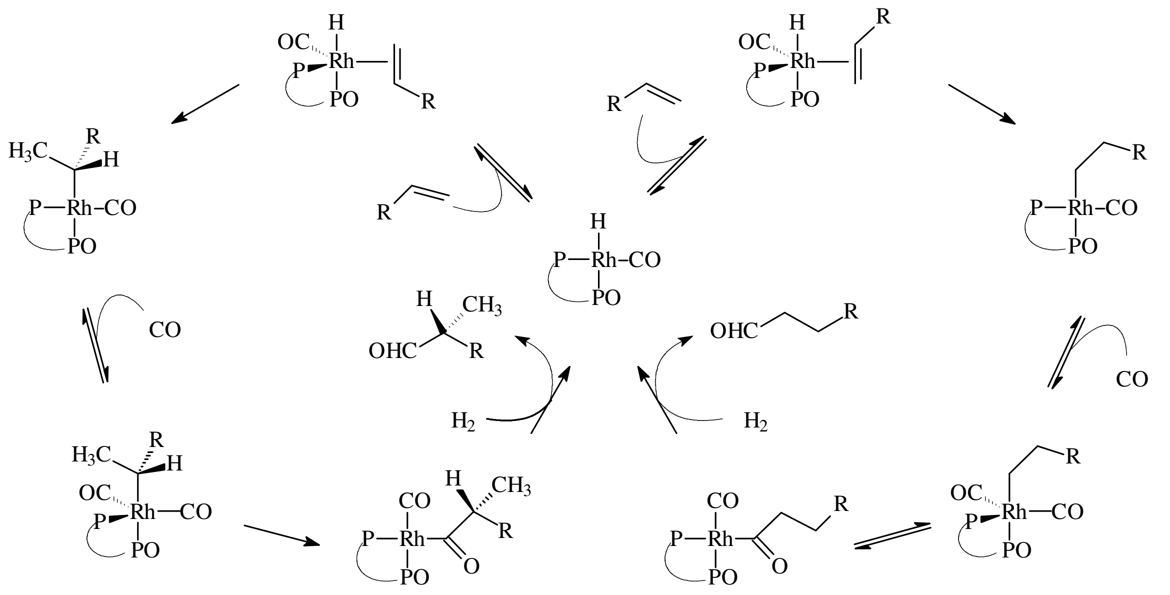


Abb. 47:** Postulierter Katalysezyklus der Hydroformylierung mit BINAPHOS* ***(25)

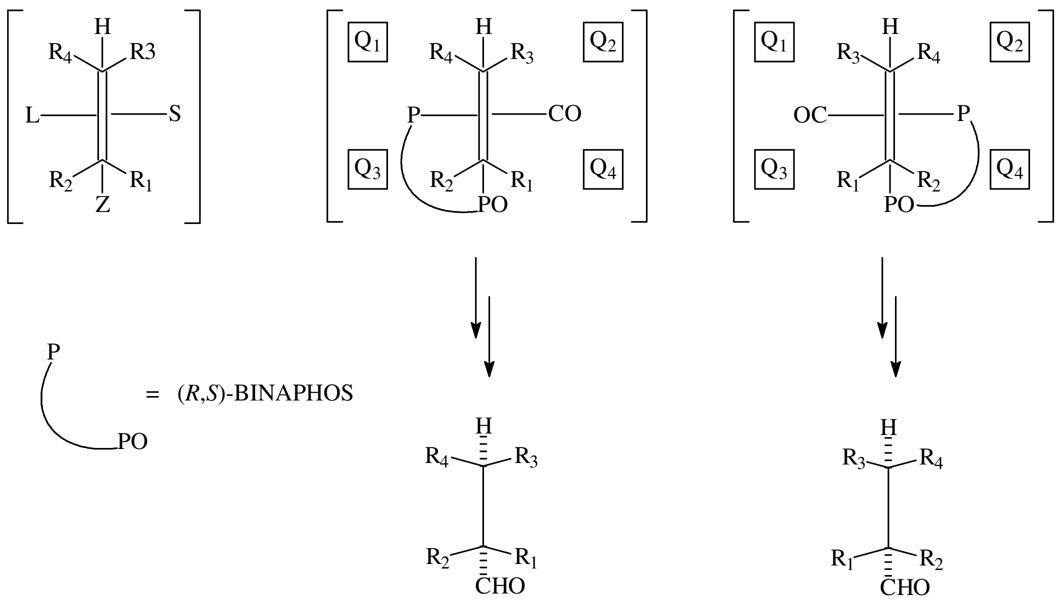
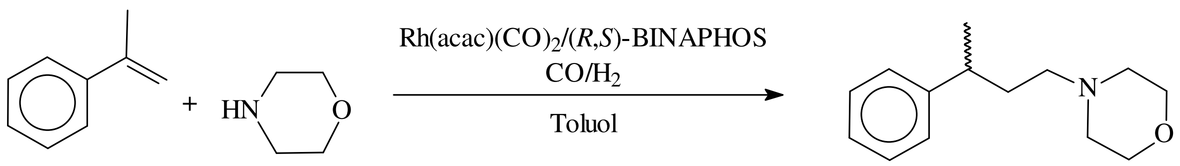


***Abb. 48:** Modell für den Übergangszustand des stereodifferenzierenden Schrittes der Hydroformylierung*

4.3.5 Einstufige Hydroaminomethylierung von α-Methylstyrol (103) mit Morpholin (34) in Gegenwart von (*R,S*)-BINAPHOS (25)

Da sich im letzten Kapitel gezeigt hat, dass die rhodiumkatalysierte Hydroformylierung von α-Methylstyrol **(103)** mit (*R*,*S*)-BINAPHOS **(25)** zu einem optisch aktiven Produkt führt, soll nun untersucht werden, ob dieses Ergebnis auch auf die Hydroaminomethylierung zu übertragen ist. Als Aminkomponente wird hierzu wiederum Morpholin **(34)** ausgewählt. Die intermediär zu durchlaufende Enaminzwischenstufe planarisiert in diesem Fall das Chiralitätszentrum nicht, so dass die durch die Hydroformylierung erzeugte optische Information erhalten bleibt. Die Reaktionsbedingungen werden hierbei analog denen von V 75 gewählt (s. Abb. 49, V 77).



103 **34** **126**

ee < 2 %

Abb. 49: *Hydroaminomethylierung von α-Methylstyrol **(103)** mit Morpholin **(34)** in Gegenwart von (R,S)-BINAPHOS **(25)***

Bei dieser Umsetzung resultiert das gewünschte Amin **126** in 57 %-iger Ausbeute. Zusätzlich werden noch 5 % Hydroformylierungsprodukt **125** isoliert. Der Enantiomerenüberschuss liegt allerdings wie in den anderen Beispielen bei unter 2 %. Bestimmt man für diese Reaktion nun ebenfalls die turn-over-number und die turn-over-frequency, jeweils bezogen auf die Hydroformylierung, so ergeben sich folgende Werte: TON = 290, TOF = 4.5 h^{-1}. Ein Vergleich dieser Werte mit denen aus V 75 (TON = 84, TOF = 1.3 h^{-1}; s. Tab. 10) ergibt, dass die Aktivität des Katalysators in Anwesenheit des Amins um das 3.5-fache höher liegt. Dieses Ergebnis deutet daraufhin, dass durch das Amin eine maßgebliche Beeinflussung des Rhodiumkatalysators stattfindet, d. h. es koordiniert offensichtlich an das Metall. Bedingt durch die hohe Konzentration an Amin wird der chirale Ligand zumindest teilweise vom Katalysator verdrängt. Die auf diesem Wege generierte achirale Katalysatorspezies weist zudem anscheinend eine höhere Aktivität hinsichtlich der

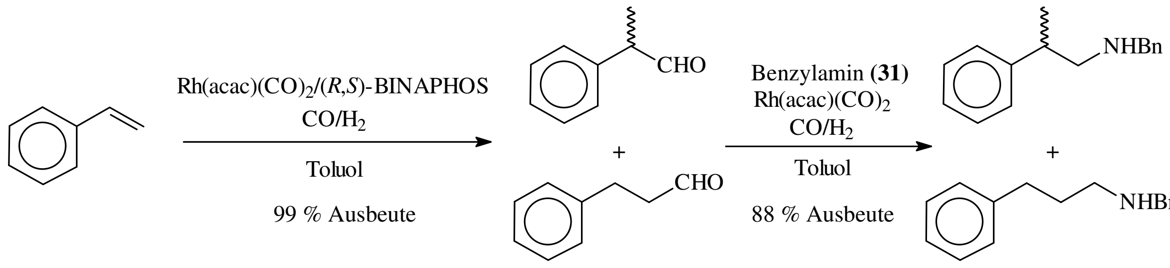
Hydroformylierung auf und ist somit wahrscheinlich für das racemische Auftreten der Hydroaminomethylierungsprodukte verantwortlich.

Somit kann festgestellt werden, dass die Ursache für die bisher nicht beobachteten Enantioselektivitäten bei der Hydroaminomethylierung wohl in erster Linie in der Anwesenheit des Amins und der damit verbundenen Generierung einer achiralen Katalysatorspezies liegt. Demzufolge könnten unter Umständen chirale Amine eine Ligandklasse darstellen, die für diese Problemstellung geeignet ist. Versuche hierzu sind allerdings nicht Gegenstand dieser Arbeit.

4.3.6 Zweistufige Hydroaminomethylierung in Gegenwart von (R,S)-BINAPHOS (25)

Nach den Ergebnissen der vorangegangenen Kapitel konnte durch rhodiumkatalysierte Hydroformylierung bzw. Hydroaminomethylierung mit BINAPHOS **(25)** in Anwesenheit eines Amins keine asymmetrische Induktion erreicht werden. Um diese Problematik zu umgehen, soll im Folgenden eine zweistufige Variante der Hydroaminomethylierung getestet werden. Hierbei wird die Hydroformylierung zunächst in Abwesenheit des Amins durchgeführt, welches erst anschließend zu der Reaktionslösung gegeben wird. Dieses soll dann im Sinne einer reduktiven Aminierung mit dem generierten Aldehyd das Hydroaminomethylierungsprodukt liefern. Hierbei ist darauf zu achten, dass beim Hydroformylierungsschritt ein vollständiger Umsatz erzielt wird. Ansonsten wird nach Zugabe des Amins das verbliebene Olefin durch die dann vorliegende aktivere, achirale Katalysatorspezies hydroformyliert. Geeignet für eine derartige zweistufige Reaktionsführung sind im Falle von monosubstituierten Olefinen ausschließlich primäre Amine, da bei Verwendung von sekundären Aminen durch die Enaminbildung eine Planarisierung des Stereozentrums eintreten würde.

Für die Durchführung einer zweistufigen Umsetzung werden daher Styrol **(73)** und Benzylamin **(31)** ausgewählt. Zur Analyse der optischen Reinheit werden in diesem Fall die Aldehyde **108a** und **108b** zuerst isoliert und anschließend mit Benzylamin **(31)** umgesetzt. Die Reaktionsbedingungen werden entsprechend den vorangegangenen Kapiteln gewählt (Abb. 50, V 78).



73 **108a**, **108b** *iso*/*n* = 6.0/1 ee = 57 % **123**, **124** *iso*/*n* = 22.4/1 ee = 3.4 %

Abb. 50: *Zweistufige Hydroaminomethylierung von Styrol* ***(73)*** *mit Benzylamin* ***(31)*** *in Gegenwart von (R,S)-BINAPHOS* ***(25)***

Die Hydroformylierung des Styrols **(73)** liefert die entsprechenden Aldehyde **108a** und **108b** in 99 %-iger Ausbeute. Die optische Reinheit des *iso*-Aldehyds **108a** beträgt nach Isolierung 57 %. Der im Vergleich zur Literatur (ee = 89 %)[216] niedrigere Enantiomerenüberschuss begründet sich mit der notwendigen Isolierung der Aldehyde und der damit verbundenen Racemisierung. Die Literaturdaten ergeben sich durch Bestimmung der optischen Reinheit der entsprechenden Säuren, welche in einem geringeren Maße einer Racemisierung unterliegen. Setzt man nun das erhaltene Isomerengemisch unter gleichen Reaktionsbedingungen mit Benzylamin **(31)** um, so resultieren die gewünschten Amine **123** und **124** in 88 %-iger Ausbeute. Der Enantiomerenüberschuss des *iso*-Amins **123** beträgt allerdings nur 3.4 %. Somit ist der eingesetzte optisch angereicherte Aldehyd offensichtlich im Laufe der reduktiven Aminierung racemisiert. Der Grund hierfür könnte zum einen eine baseninduzierte Enolisierung aufgrund des aciden α-Wasserstoffatoms oder zum anderen eine Planarisierung des Stereozentrums über eine Imin-Enamin-Tautomerie sein. Auffällig ist darüber hinaus die Änderung der *iso*/*n*-Verhältnisse von 6.0/1.0 bei den Aldehyden **108a**, **108b** auf 22.4/1.0 bei den Aminen **123**, **124**. Da diese Regioselektivität bereits auf der Stufe der Hydroformylierung festgelegt wird, ist dieses Ergebnis nur mit der Reversibilität der Hydroformylierung zu erklären. Diese Rückreaktion kann wahrscheinlich aufgrund einer nicht schnell genug ablaufenden Kondensationsreaktion und anschließenden Hydrierung eine entscheidende Rolle spielen.

Um diesbezüglich eine genauere Aussage treffen zu können, soll im Weiteren nun α-Methylstyrol **(103)** in einer zweistufigen Hydroaminomethylierung eingesetzt werden. Wie oben bereits beschrieben, tritt in diesem Fall keine Planarisierung des Stereozentrums durch Enolisierung oder Imin-Enamin-Tautomerie auf. Es bleibt demnach die Frage zu klären, ob die durch Hydroformylierung erzielte optische Information auch in das Produktamin zu übertragen ist. Setzt man daher den durch Hydroformylierung in einer optischen Reinheit von 17 % und mit einer Ausbeute von 28 % erhaltenen Aldehyd **125** mit Morpholin **(34)** unter Hydroaminomethylierungsbedingungen um, so erhält man das gewünschte Amin **126** in 98 %-iger Ausbeute mit einer optischen Reinheit von weniger als 3 % (s. Abb. 51, V 79).

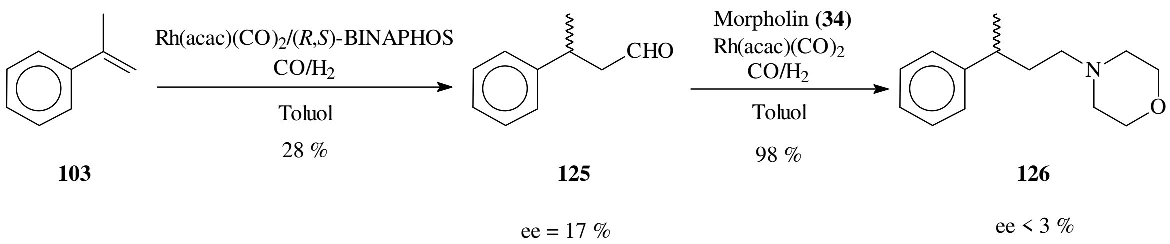


Abb. 51:** Zweistufige Hydroaminomethylierung von α-Methylstyrol **(103)** mit Morpholin **(34)** in Gegenwart von (R,S)-BINAPHOS **(25)

Somit geht auch in diesem Beispiel im Zuge der reduktiven Aminierung die vorhandene optische Information verloren. Damit wird die Vermutung gestützt, dass die Reversibilität der Hydroformylierung eine wichtige Rolle bei der Racemisierung der optisch angereicherten Aldehyde spielt.

Um zu optisch aktiven Hydroaminomethylierungsprodukten zu gelangen, müsste demzufolge die reduktive Aminierung unter klassischen Bedingungen, d. h. in Abwesenheit von Kohlenmonoxid, durchgeführt werden. Dieses ist im Hinblick auf die asymmetrische Hydroaminomethylierung der 1,1-Diarylethene von besonderem Interesse (vgl. Kap. 5.2).

4.4 Zusammenfassung

Es zeigt sich, dass die ligandgesteuerte enantioselektive Hydroaminomethylierung mit einer Vielzahl von Problemen verbunden ist. Eine Verwendung von sich auf dem Gebiet der asymmetrischen Hydrierung und Hydroformylierung bewährten Katalysator/Ligand-Systemen hat bei der Hydroaminomethylierung nicht zu einer asymmetrischen Induktion geführt.

Beim Einsatz des chiralen Diphosphinliganden (-)-BPPM **(24)** in Verbindung mit Rhodium als Katalysatormetall, ein System, das sich für asymmetrische Hydrierungen schon vielfach bewährt hat, ist die Chemoselektivität mit der der ligandfreien Umsetzung vergleichbar. Eine optische Information in dem erhaltenen Hydroaminomethylierungsprodukt kann aber nicht festgestellt werden. Hierbei wirken sich wahrscheinlich zwei Faktoren negativ aus: Zum einen fehlt in dem zu hydrierenden Enamin eine polare Gruppe, die zu einer Präkoordination an das Katalysatormetall fähig ist. Um eine Kohlenstoff-Kohlenstoff Doppelbindung enantioselektiv hydrieren zu können, ist eine solche Funktion allerdings notwendig. Zum anderen spielt das Kohlenmonoxid möglicherweise eine entscheidende Rolle. Aufgrund dessen guter Ligandeigenschaft ist es in der Lage, den chiralen Liganden vom Rhodiumkatalysator zu verdrängen.

Trotz literaturbekannter, palladiumkatalysierter asymmetrischer Carbonylierungsreaktionen in Verbindung mit chiralen Diphosphinliganden gelingt auch mit diesem Katalysatormetall keine asymmetrische Hydroaminomethylierung. Hierbei liegen die Probleme allerdings eher im Bereich der Chemoselektivität. So tritt bei Verwendung des N-Ethylmethallylamins **(99)** eine Pd-katalysierte allylische Substitution als Hauptreaktion in den Vordergrund.

Bei Verwendung eines Rh/BINAPHOS-Katalysatorsystems lassen sich die gewünschten Hydroaminomethylierungsprodukte mit sehr guter Chemoselektivität erhalten. Eine asymmetrische Induktion, wie sie bei der Hydroformylierung mit diesem System erzielt werden kann, wird allerdings auch in diesem Fall nicht beobachtet. Verantwortlich für das racemische Auftreten der Produkte scheint hierbei in erster Linie das anwesende Amin zu sein. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass dieses an den Katalysator koordiniert und so eine achirale Katalysatorspezies generiert wird.

Auch eine zweistufige Variante der Hydroaminomethylierung, bei der erst nach erfolgter Hydroformylierung ein Amin zum Reaktionsgemisch gegeben wird, ergibt bei den erhaltenen Produkten keinen erkennbaren Enantiomerenüberschuss. Dass die optische Information der zuvor generierten Aldehyde im Zuge der reduktiven Aminierung verloren geht, ist vermutlich auf die Reversibilität der Hydroformylierung zurückzuführen.

Fasst man diese Ergebnisse zusammen, so lässt sich vermuten, dass chirale Aminliganden möglicherweise geeignet sind, um die Hydroaminomethylierung in einer asymmetrischen Variante zu realisieren. Versuche hierzu konnten allerdings im Rahmen dieser Arbeit nicht durchgeführt werden.

5 Versuche zur enantio- und diastereoselektiven Synthese von 1-(3,3-Diarylpropyl)-aminen

5.1 Allgemeines

Obwohl die Wirksamkeit des Tolterodins **(18)** nur auf dem *R*-konfigurierten Enantiomer beruht, erfolgt die technische Synthese in achiraler Form mit anschließender Racematspaltung.[112] Ein stereoselektiver Zugang wurde von **Andersson et al.** erarbeitet. Schlüsselschritt in der in Abb. 52 dargestellten Synthese ist eine diastereoselektive Cuprataddition an die chiral modifizierte Zimtsäure **127**. Nach Abspaltung des chiralen Auxiliars und Einführung der Diisopropylgruppe konnte das Tolterodin **(18)** in einer optischen Reinheit von 98 % erhalten werden.

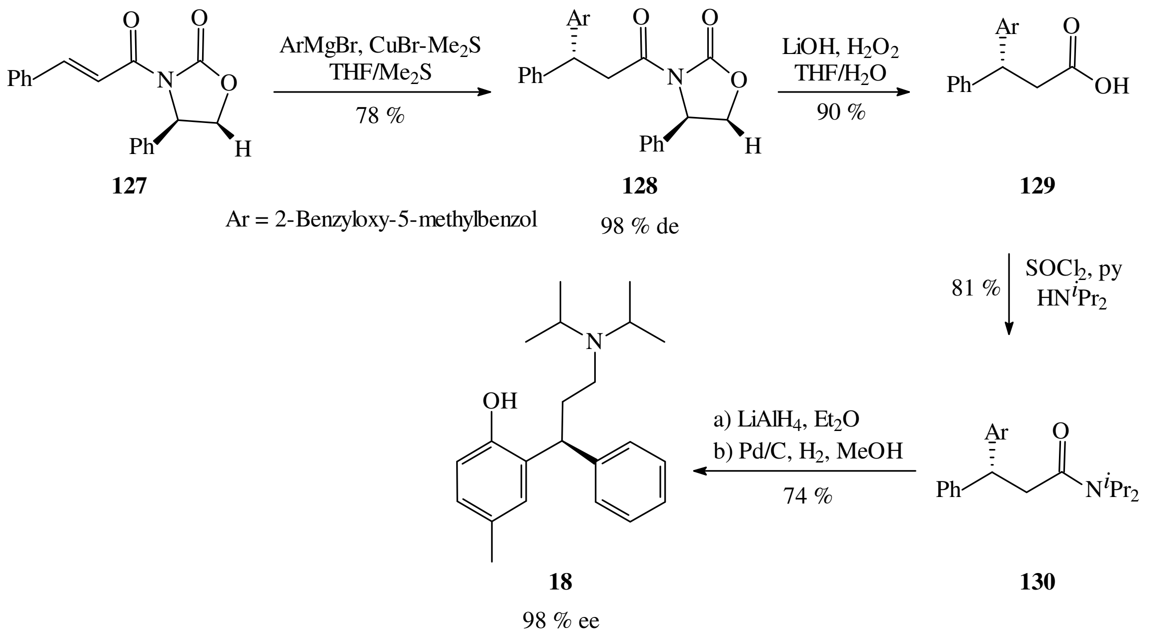


Abb. 52: *Totalsynthese von (R)-(+)-Tolterodin* ***(18)***

Diese Synthese ist aufgrund der Tieftemperatur-Cuprataddition allerdings für eine Übertragung in ein technisches Verfahren nicht geeignet. Unter diesem Gesichtspunkt stellt die auch industriell anwendbare Hydroaminomethylierung einen möglichen Ausweg dar.

Demzufolge soll nach der erfolgreichen achiralen Synthese der 1-(3,3-Diarylpropyl)-amine durch Hyroaminomethylierung (vgl. Kap. 2) im Weiteren nun untersucht werden, ob diese Methode auch einen Zugang zu optisch aktiven Produkten bietet. Verfolgt werden dabei zunächst zwei Konzepte:

a) ligandgesteuerte enantioselektive Hydroformylierung

b) substratgesteuerte diastereoselektive Hydroaminomethylierung

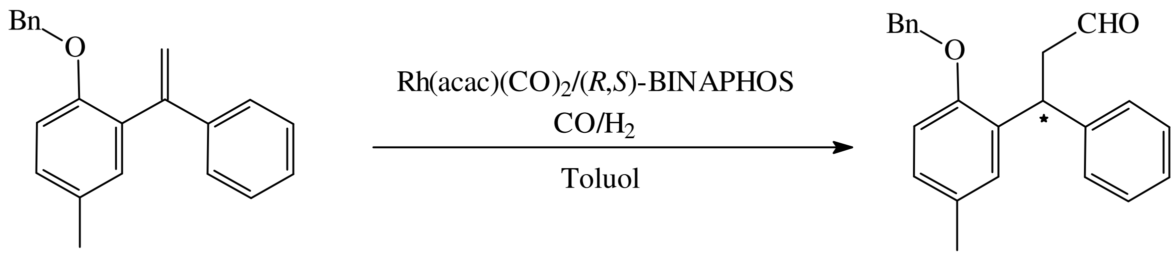
Alle Untersuchungen zur asymmetrischen Synthese werden mit den *p*-methylsubstituierten Olefinen durchgeführt.

5.2 Versuche zur ligandgesteuerten enantioselektiven Hydroformylierung in Gegenwart von (*R*,*S*)-BINAPHOS (25)

Wie die Versuche zur asymmetrischen Hydroaminomethylierung in Kap. 4 gezeigt haben, ist eine ligandgesteuerte enantioselektive Hydroaminomethylierung mit vielen Problemen behaftet. Da bei der Hydroformylierung von α-Methylstyrol **(103)** in Gegenwart von (*R*,*S*)-BINAPHOS **(25)** allerdings eine asymmetrische Induktion beobachtet wird, soll daher im Folgenden versucht werden, ob bei Verwendung der 1,1-Diarylethene ebenfalls ein optisch aktives Produkt erhalten werden kann. Eine anschließende reduktive Aminierung würde die gewünschten 1-(3,3-Diarylpropyl)-amine dann in optisch angereicherter Form liefern.

Im Vergleich zum α-Methylstyrol **(103)** kann sich bei diesem Substrat unter Umständen ein zusätzlicher Effekt positiv auswirken: Wie die Ergebnisse in Kap. 2.3 gezeigt haben, kann es durch die *ortho*-Sauerstofffunktion zu einer Präkoordination an den Katalysator kommen. Damit würden ähnliche Verhältnisse wie bei den in Kap. 4.2.3 beschriebenen Pd-katalysierten Cyclocarbonylierungen vorliegen. Dieses könnte möglicherweise eine verbesserte Stereodifferenzierung bewirken.

Die Bedingungen für die Hydroformylierung von **53** in Gegenwart von (*R*,*S*)-BINAPHOS **(25)** werden entsprechend Kap. 4.3 gewählt, d. h. ein Synthesegasdruck von p_{ges} = 100 bar (CO/H_2 = 1/1) und ein Überschuss an Ligand (Abb. 53, Tab. 11, V 80 – V 82).



53 **131**

Abb. 53: *Hydroformylierung von 1-Benzyloxy-4-methyl-2-(1-phenylvinyl)-benzol* ***(53)*** *in Gegenwart von (R,S)-BINAPHOS* ***(25)***

Hierbei zeigt sich, dass selbst bei einer Reaktionstemperatur von 130 °C so gut wie kein Umsatz festzustellen ist. Die bereits beim α-Methylstyrol **(103)** beobachtete deutliche Aktivitätsminderung des Katalysators bei Verwendung von Überschüssen an BINAPHOS **(25)** bewirkt bei diesem noch weniger reaktiven Olefin eine fast vollständige Unterdrückung der Hydroformylierung.

Tab. 11: *Hydroformylierung von 1-Benzyloxy-4-methyl-2-(1-phenylvinyl)-benzol* ***(53)*** *in Gegenwart von (R,S)-BINAPHOS* ***(25)***

Nr.	L/Rh	T [°C]	t [h]	Aldehyd **131** [%]	$[\alpha]_D^{20\,*}$	ee** [%]
V 80	6/1	130	20	1	n.d.	-
V 81	4/1	100	65	1	n.d.	-
V 82	3/1	110	40	1	n.d.	-
V 83	1/1	130	20	59	+ 1.35	< 2
V 84	1.5/1	100	65	70	+ 1.53	< 2
V 85	1.5/1	100	20	18	+ 1.89	< 2

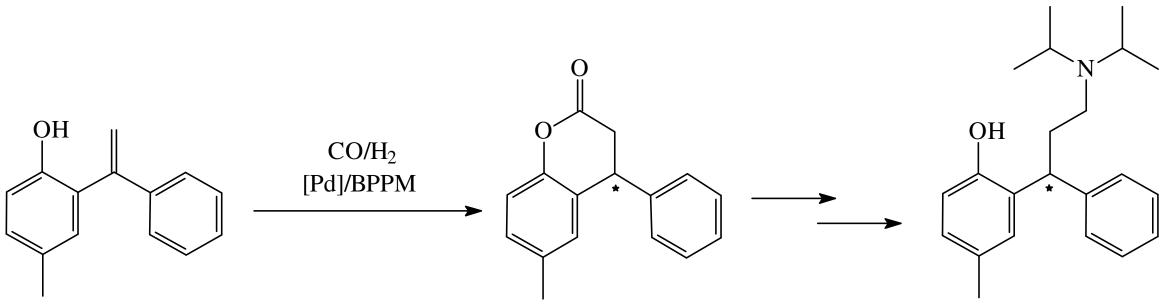
*: c = 0.60, Et_2O

**: bestimmt mittels NMR-Shift-Messung mit $Eu(hfc)_3$

Erst bei einem Ligand/Rh-Verhältnis von 1.5/1 bzw. 1/1 kann ein nennenswerter Umsatz erzielt werden (V 83 - V 85). Bei einer Temperatur von 100 °C und einer Reaktionszeit von 65 h gelangt man so in 70 %-iger Ausbeute zum gewünschten Aldehyd **131** (V 84). Wie NMR-Shift-Messungen mit $Eu(hfc)_3$ zeigen, liegt der Enantiomerenüberschuss allerdings bei unter 2 %. Auch eine Verkürzung der Reaktionszeit auf 20 h bringt diesbezüglich keinen nennenswerten Vorteil (V 85). Als mögliche Erklärungen für die nicht vorhandene Enantioselektivität können hier folgende aufgeführt werden: Zum einen ist durch den geringen Ligandüberschuss nicht gewährleistet, dass ausschließlich komplexierter Katalysator vorliegt. Dadurch wird unter Umständen ein Großteil der Aldehyde durch die deutlich reaktivere unkomplexierte und damit achirale Katalysatorspezies gebildet. Zum anderen besteht die Möglichkeit, dass die beiden Arylsubstituenten an der Doppelbindung keine ausreichende Stereodifferenzierung im Übergangszustand bewirken und somit beide Enantiomere in nahezu gleichen Anteilen gebildet werden.

Da bereits die Hydroformylierung des 1-Benzyloxy-4-methyl-2-(1-phenylvinyl)-benzols **(53)** in Gegenwart von (*R*,*S*)-BINAPHOS **(25)** keine Stereoselektivität zeigt, wird auf weitere Versuche zu einer ligandgesteuerten enantioselektiven Hydroaminomethylierung dieses Substrats verzichtet.

Eine mögliche asymmetrische und technisch anwendbare Synthesesequenz für Tolterodin **(18)** basierend auf der in Kap. 4.2.3 beschriebenen Pd-katalysierten Cyclocarbonylierung wird von **Schmidt** im Rahmen seiner Dissertation bearbeitet (Abb. 54).[143]



59 **46** **18**

Abb. 54: *Pd-katalysierte Cyclocarbonylierung von* ***59***

5.3 Versuche zur substratgesteuerten diastereoselektiven Hydroaminomethylierung

Nachdem die Versuche zur ligandgesteuerten enantioselektiven Hydroformylierung bzw. Hydroaminomethylierung keinen Erfolg gebracht haben, wird in diesem Kapitel nun ein weiteres Konzept verfolgt, das unter Umständen einen Zugang zu optisch aktiven 1-(3,3-Diarylpropyl)-aminen eröffnet. Hierbei soll über die *ortho*-Hydroxyfunktion des 1,1-Diarylethens ein chirales Auxiliar an das Substrat gebunden werden, das einen steuernden Effekt auf die Hydroformylierung ausübt. Um eine verbesserte Stereodifferenzierung durch Präkoordination zu ermöglichen, soll eine Gruppierung in diesem Auxiliar vorhanden sein, die in der Lage ist, an den Katalysator zu koordinieren.

Dieses Prinzip der substratgesteuerten diastereoselektiven Reaktion ist bereits mehrfach erfolgreich für Hydroformylierungen bzw. Hydroaminomethylierungen angewandt[239,240] und insbesondere von **Breit et al.** in letzter Zeit sehr erfolgreich ausgebaut worden. [88,115-122]

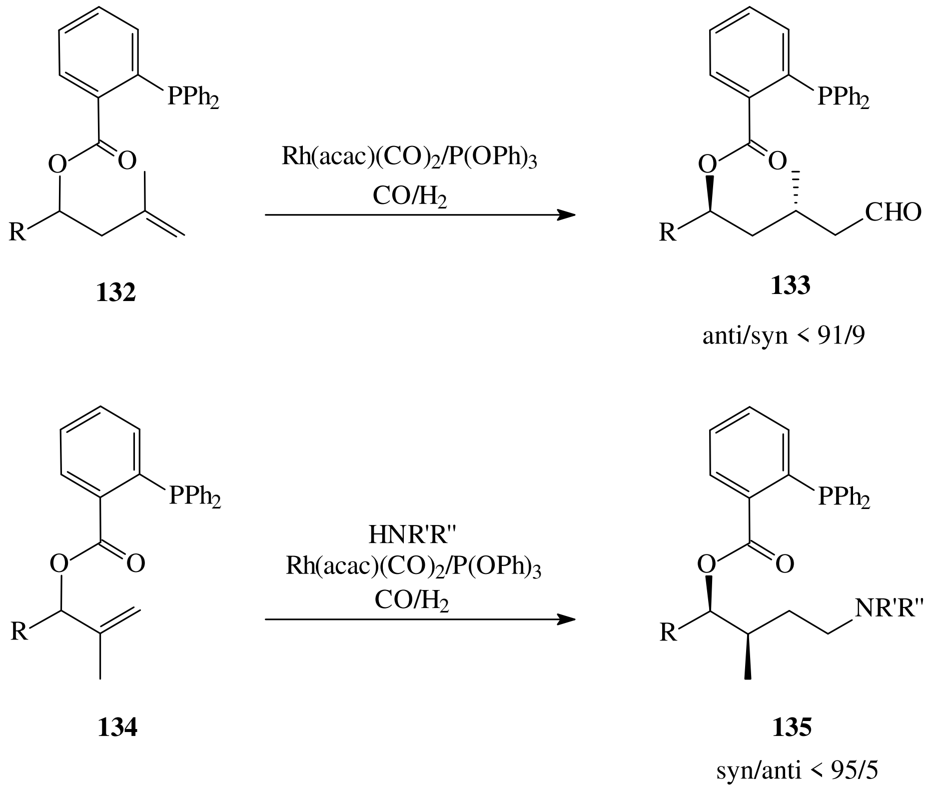


Abb. 55: *Beispiele für substratgesteuerte diastereoselektive Hydroformylierung/Hydroaminomethylierung*

Hierbei wurden chirale Methallyl- bzw. Homomethallylalkohole mit einer *ortho*-Diphenylphosphinobenzoatgruppe modifiziert, die aufgrund der Phosphinfunktion in der Lage ist, den Katalysator stereoselektiv an die Doppelbindung zu addieren. Auf diese Art und Weise konnten Diastereomerenverhältnisse von maximal 95/5 erzielt werden (s. Abb. 55). Das Ausdehnen dieser Methodik auf Hydroformylierungs-Tandemreaktionen wie die Hydroaminomethylierung ist ebenfalls möglich (s. Abb. 55).

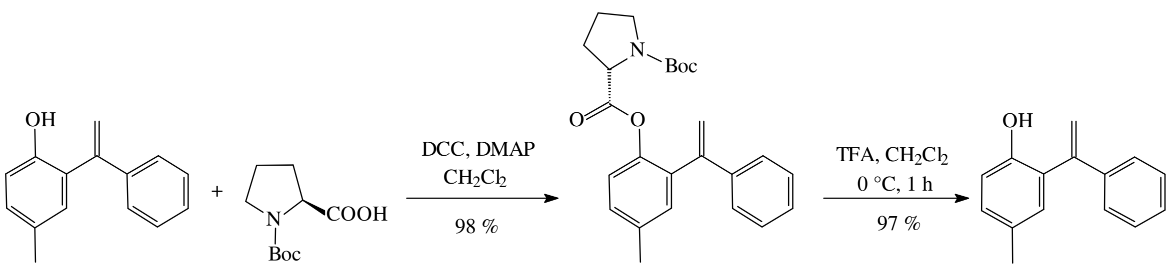
Als chirale Auxiliare sollen für die hier vorliegende Problematik zum einen die α-Aminosäure (*S*)-Prolin **(70)** und zum anderen (*S*)-Binaphthol **(120)** Verwendung finden.

In Analogie zu den aufgezeigten Beispielen sollen diese Gruppen jeweils noch mit einem P-Donor-Liganden modifiziert werden. Ein entscheidender Faktor könnte in diesem Zusammenhang der Abstand der katalysatordirigierenden Gruppe von dem Reaktionszentrum darstellen. Darüber hinaus muss gewährleistet sein, dass das Auxiliar im Anschluss an die Reaktion mit einem möglichst kleinen Aufwand entfernt werden kann. Eingesetzt werden daher ein Aminophosphan auf (*S*)-Prolinbasis und ein Phosphitsystem auf (*S*)-Binaphtholbasis.

5.3.1 (S)-Prolin (70) als chirales Auxiliar

Die Anbindung eines chiralen Auxiliars auf Prolinbasis an das phenolische Substrat ist prinzipiell durch Veresterung mit (*S*)-Prolin **(70)** oder Veretherung mit (*S*)-Prolinol **(72)** möglich. Im Hinblick auf eine möglichst einfache Abspaltung der Hilfsgruppe nach der Reaktion ist die erste Variante von Vorteil. Allerdings kann diese Esterfunktionalität unter Umständen auch zu Problemen führen. So ist bei Anwendung drastischer Reaktionsbedingungen eine partielle Racemisierung des Prolinsystems nicht auszuschließen und die vollständige Stabilität des Phenolesters unter den Reaktionsbedingungen ist ebenfalls nicht gewährleistet.

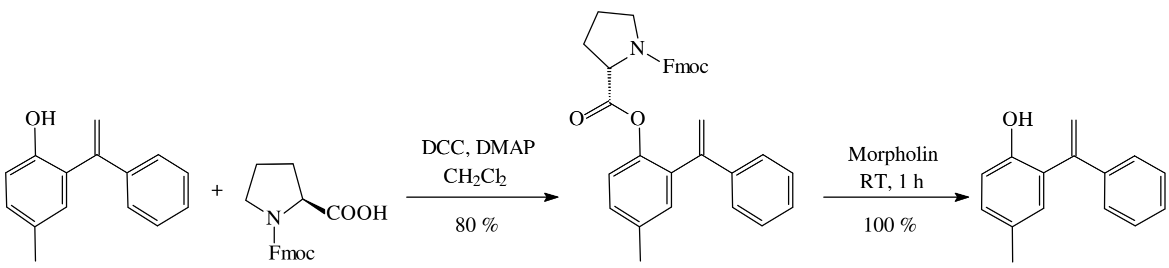
Trotz dieser möglichen Nachteile soll zunächst die Anbindung des Auxiliars über eine Veresterung vorgenommen werden. Setzt man N-Boc-(*S*)-Prolin **(136)** mit 1-Hydroxy-4-methyl-2-(1-phenylvinyl)-benzol **(59)** in Gegenwart von DCC/DMAP um, so resultiert der Ester **137** in 98 %-iger Ausbeute (V 86). Beim anschließenden Entschützen der Aminfunktion mit TFA in CH_2Cl_2 beobachtet man allerdings eine quantitative Spaltung der Phenolesterfunktion (s. Abb. 56, V 87).



59 **136** **137** **59**

Abb. 56: *Veresterung mit N-Boc-(S)-Prolin* ***(136)*** *und anschließendes Entschützen*

Aufgrund der Labilität des Phenolesters gegenüber sauren Reaktionsbedingungen wird im Weiteren die Fmoc-Schutzgruppe verwendet, die unter basischen Bedingungen abspaltbar ist. Die DCC-induzierte Veresterung verläuft in diesem Fall mit 80 %-iger Ausbeute (V 88). Anschließendes Entschützen der Aminfunktion mit Morpholin liefert allerdings auch in diesem Fall eine quantitative Spaltung der Estergruppe (s. Abb. 57) (V 89).



59 **138** **139** **59**

Abb. 57: *Veresterung mit N-Fmoc-(S)-Prolin* ***(138)*** *und anschließendes Entschützen*

Dieses Ergebnis zeigt, dass die Anbindung des Prolinsystems über eine Veresterung für die geplanten Umsetzungen nicht geeignet ist. Die basischen Bedingungen und hohen Reaktionstemperaturen bei der Hydroaminomethylierung machen eine zumindest partielle Abspaltung des Auxiliars im Laufe der Reaktion wahrscheinlich. Aus diesem Grunde werden keine weiteren Versuche unternommen, um Bedingungen für eine selektive Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe zu finden.

Im Folgenden wird daher versucht, über eine Veretherung das Prolinol an das Substrat anzubinden (s. Abb. 58). Hierzu wird zunächst das N-Boc-(*S*)-prolin **(136)** mit $LiAlH_4$ zum N-Boc-(*S*)-prolinol **(140)** reduziert (V 90). Veretherung unter Mitsunobu-Bedingungen und Entschützen der Aminfunktion mit TFA in CH_2Cl_2 liefert den Phenylether **142** in einer

Ausbeute von 80 % über zwei Stufen (V 91, V 92). Abschließende Umsetzung mit $ClPPh_2$ ergibt das Aminophosphan **143** in 61 %-iger Ausbeute (V 93).

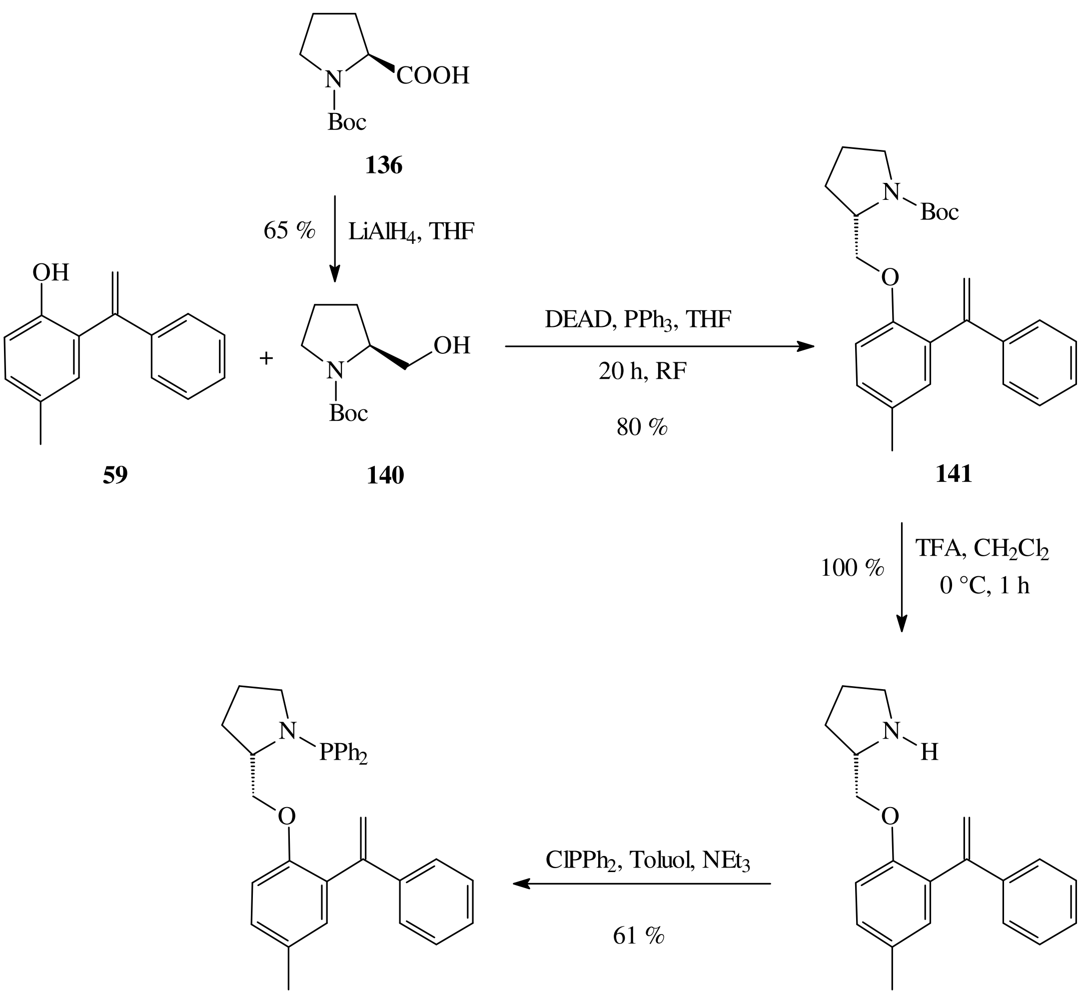
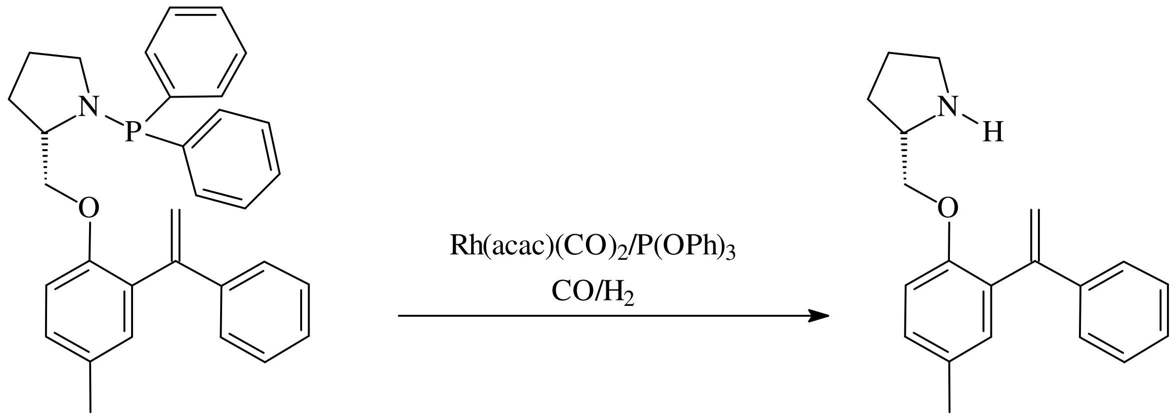


Abb. 58: *Synthese des Aminophosphans **143***

Somit steht nun ein chiral modifiziertes 1,1-Diarylethen zur Verfügung, das zusätzlich auch über eine katalysatordirigierende Phosphineinheit verfügt. Vergleicht man dieses Modellsubstrat mit den Homomethallylsystemen von **Breit**[118], so fällt der identische Abstand der dirigierenden Gruppen zur Doppelbindung auf (vgl. Abb. 55).

In den ersten Versuchen zur Umsetzung dieses Olefins wird zunächst die Hydroformylierung untersucht. Die Reaktionsbedingungen werden hierbei in Anlehnung an **Breit** gewählt: 90 °C, p_{ges} = 20 bar (CO/H_2 = 1/1), 20 h. Darüber hinaus wird zusätzlich zum P-Donor-Liganden des Auxiliars noch ein weiterer monodentater Coligand eingesetzt. Hierdurch soll sichergestellt werden, dass in der katalytisch aktiven Spezies wie üblich neben dem Olefin zwei P-Donor Liganden an das Rhodium koordiniert sind. Als idealer Coligand hat sich hierfür Triphenylphosphit herausgestellt.[116]



143 **142**

Abb. 59: *Umsetzung des Aminophosphans **143** unter Hydroformylierungsbedingungen*

Unter diesen Bedingungen kann lediglich eine Spaltung der N-P-Bindung registriert werden (Abb. 59, Tab. 13, V 94). Der Phenylether **142** wird hierbei in 55 %-iger Ausbeute isoliert. Außerdem erhält man ein nicht aufzutrennendes komplexes Produktgemisch, in dem noch ein erheblicher Anteil an Edukt zu identifizieren ist. Hydroformylierungsprodukte des Aminophosphans **143** oder des Phenylethers **142** werden nicht beobachtet. Dieses Ergebnis ändert sich auch nicht maßgeblich, wenn die Reaktionsbedingungen drastischer gestaltet werden (V 95). In diesem Fall steigt lediglich die Ausbeute am Spaltungsprodukt **142** auf 75 %. Da unter den von **Breit** verwendeten Bedingungen keinerlei Hydroformylierung festzustellen ist, werden in einem weiteren Versuch die in der achiralen Synthese optimierten Reaktionsbedingungen gewählt (vgl. Kap. 2.3) (V 96). Eine Hydroformylierungsreaktion kann allerdings auch jetzt nicht registriert werden. Wiederum wird der Phenylether **142** in 63 %-iger Ausbeute und zusätzlich ein komplexes Produktgemisch erhalten.

Im Hinblick auf die gewünschte Hydroaminomethylierung wird darüber hinaus eine weitere Umsetzung in Gegenwart von Diisopropylamin **(35)** durchgeführt (V 97). Allerdings beeinflusst auch dieser Faktor das Ergebnis nicht positiv.

Tab. 12: *Umsetzungen des Aminophosphans* ***143*** *unter Hydroformylierungsbedingungen*

Nr.	$P(OPh)_3$/Rh	$p(CO/H_2)$ [bar]	T [°C]	t [h]	**142*** [%]
V 94	4/1	10/10	90	20	55
V 95	4/1	20/20	110	20	75
V 96	-	90/10	130	48	63
V 97**	4/1	1.) 10/10	90	20	71
		2.) 40/40	120	20	

*: Hydroformylierungsprodukt von **142** wird in keinem Fall detektiert; zusätzlich wird ein komplexes Produktgemisch erhalten, in dem ebenfalls keine Hydroformylierungsprodukte zu detektieren sind.

: + 1.5 eq. Diisopropylamin **(35)

Offensichtlich ist die Reaktivität der chiral abgewandelten Substrate **143/142** im Vergleich zu den unmodifizierten Olefinen **52**, **53** deutlich herabgesetzt. Erklärt werden kann dieses durch die mögliche Präkoordination der polaren Gruppen an den Rhodiumkatalysator und der damit verbundenen Beeinflussung der Katalysatoraktivität. Da weder Hydroformylierungsprodukte des Aminophosphans **143** noch des Phenolethers **142** beobachtet werden, ist zu einer solchen Komplexierung anscheinend sowohl die Diphenylphosphingruppe als auch die sekundäre Aminfunktion des Prolinols in der Lage. Dieses steht in Einklang mit den bereits zuvor erhaltenen Ergebnissen zum Einfluss von Aminen auf die Reaktivität bei Hydroformylierungs- bzw. Hydroaminomethylierungsreaktionen (vgl. Kap. 3 und 4).
Da das Aminophosphan **143** nicht den gewünschten Erfolg gebracht hat, soll im Folgenden ein anderes chirales Auxiliar auf (*S*)-Binaphtholbasis Anwendung finden.

5.3.2 (S)-Binaphthol (120) als chirales Auxiliar

Setzt man den bereits im Rahmen der Synthese von (*R*,*S*)-BINAPHOS **(25)** verwendeten Baustein **121** in Gegenwart von NEt_3 mit 1-Hydroxy-4-methyl-2-(1-phenylvinyl)-benzol **59** um, so resultiert das (*S*)-Binaphtholphosphit **144** in 59 %-iger Ausbeute (Abb. 60) (V 98). Im Vergleich zum Aminophosphan **143** variieren hierbei sowohl die elektronischen Eigenschaften der katalysatordirigierenden Gruppe als auch deren Abstand zum

Reaktionszentrum. Beide Faktoren können möglicherweise eine entscheidende Rolle bei der Frage der Reaktivität spielen.

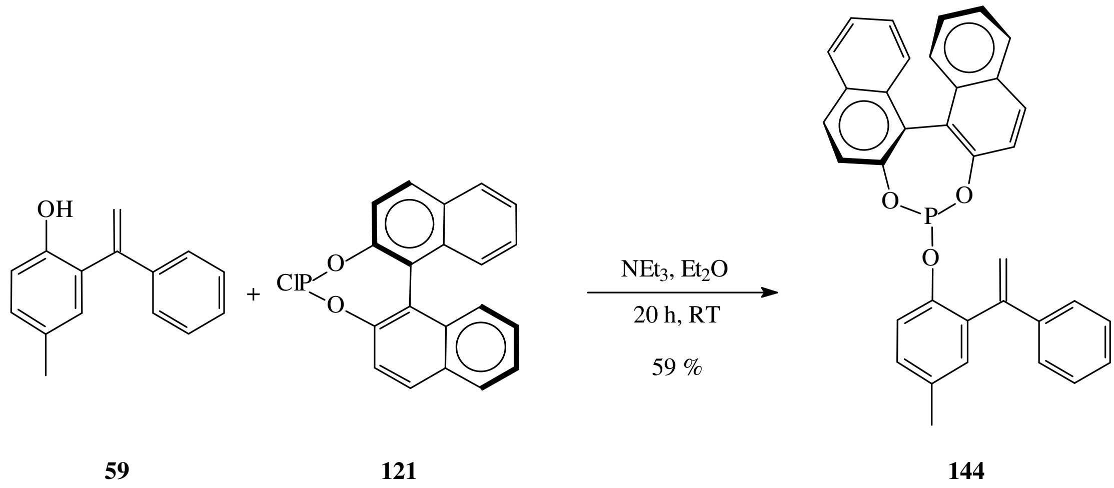


Abb. 60: *Synthese des (S)-Binaphtholphosphits **144***

Setzt man nun dieses chiral modifizierte 1,1-Diarylethen **144** unter den optimierten Reaktionsbedingungen aus Kap. 2.3 (p_{ges} = 100 bar (CO/H_2 = 9/1), T = 130 °C, t = 65 h) mit Diisopropylamin **(35)** um, so wird das gewünschte Produkt **145** allerdings nicht beobachtet (Abb. 61) (V 99). Stattdessen wird ein komplexes, teils polymeres Produktgemisch erhalten, in dem wiederum keine Hydroformylierungsprodukte zu registrieren sind.

Somit bringt auch dieses chirale Auxiliar mit der veränderten katalysatordirigierenden Gruppe nicht die gewünschte Verbesserung.

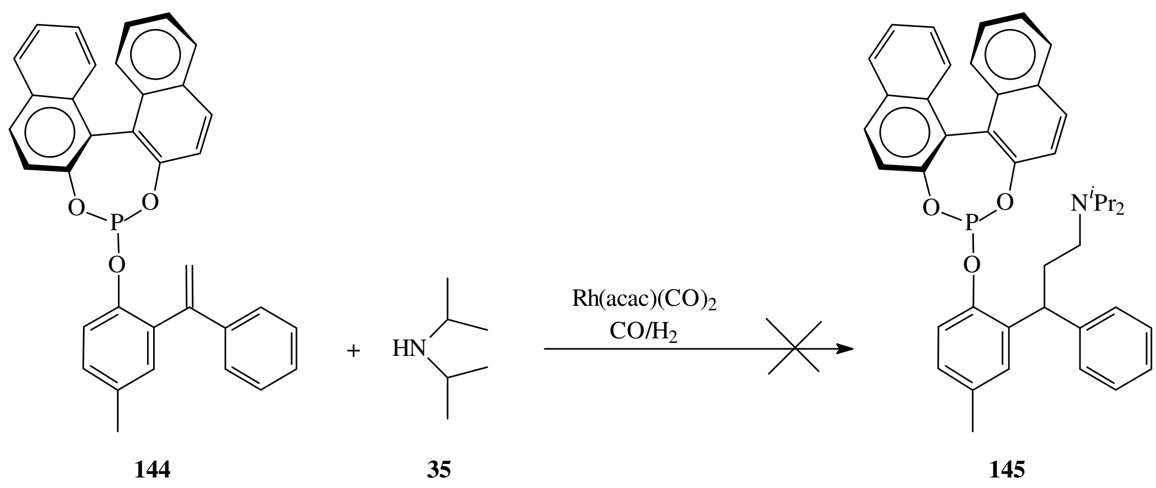


Abb. 61: *Umsetzung des (S)-Binaphtholphosphits **144** unter Hydroaminomethylierungsbedingungen*

Verantwortlich für die nicht erfolgreiche Anwendung der substratgesteuerten diastereoselektiven Hydroformylierung/Hydroaminomethylierung beim vorgegebenen Substrat ist vermutlich die geringe Reaktivität der Doppelbindung. Darüber hinaus scheinen die im Molekül anwesenden P-Donor- bzw. N-Donor-Liganden durch intramolekulare Koordination an den Rhodiumkatalysator einen zusätzlichen negativen Einfluss auf die Reaktivität auszuüben. Aufgrund dieser zwei Faktoren gelingt eine Hydroformylierung bzw. Hydroaminomethylierung selbst unter drastischen Reaktionsbedingungen nicht. Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang, dass die im Rahmen der achiralen Synthese postulierte Präkoordination der *ortho*-Sauerstofffunktion (vgl. Kap. 2.3) einen derartigen negativen Einfluss nicht aufweist.

Um das Anwendungsspektrum dieser Methode genauer zu untersuchen, müssten detaillierte Tests an anderen, reaktiveren Doppelbindungssystemen in Verbindung mit O-, N- und P-Donor-Liganden vorgenommen werden. Dieses ist Gegenstand weiterführender Arbeiten im Arbeitskreis.

5.4 Versuche zur Deracemisierung von Diisopropyl-[3-(2-methoxy-5-methylphenyl)-3-phenyl-propyl]-amin (60)

Die vorangegangenen Kapitel haben gezeigt, dass der Zugang zu optisch aktiven 1-(3,3-Diarylpropyl)-aminen über eine asymmetrische Reaktionsführung nicht gelungen ist. Daher soll im Folgenden als Alternative eine Deracemisierungsvariante getestet werden.

Von Substanzen mit einer Diarylmethanstruktur ist bekannt, dass sie mit starken Basen an dieser Methaneinheit zu deprotonieren sind.[19] Werden derartige Deprotonierungen mit chiral modifizierten Basen durchgeführt, wie z. B. Organolithium-(-)-Spartein Komplexe, so ist es nach Reprotonierung möglich, die entsprechenden Substanzen mit z. T. hohen Enantiomerenüberschüssen zu gewinnen.[241-247] Dieses Verfahren ist von **Prat et al.** an verschiedenen Diarylmethanen erfolgreich angewandt worden (Abb. 62).[19] Auf diese Weise konnten die racemischen Verbindungen **146** und **147** in die entsprechenden optisch aktiven **148** und **149** mit bis zu 88 % ee überführt werden.

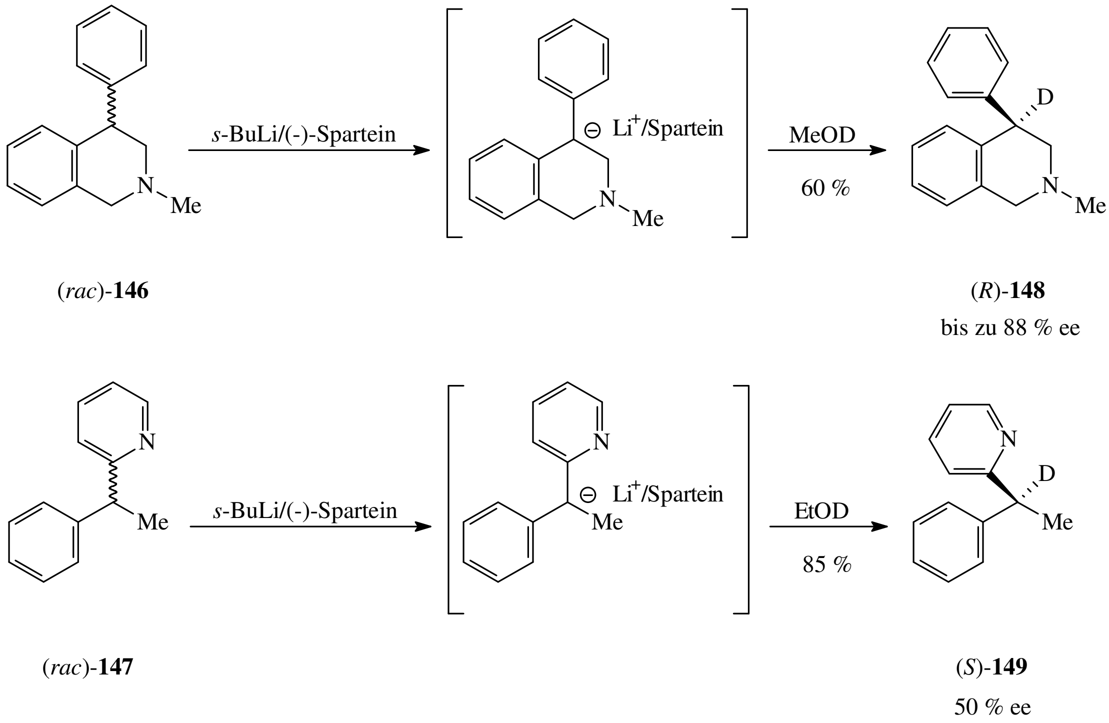
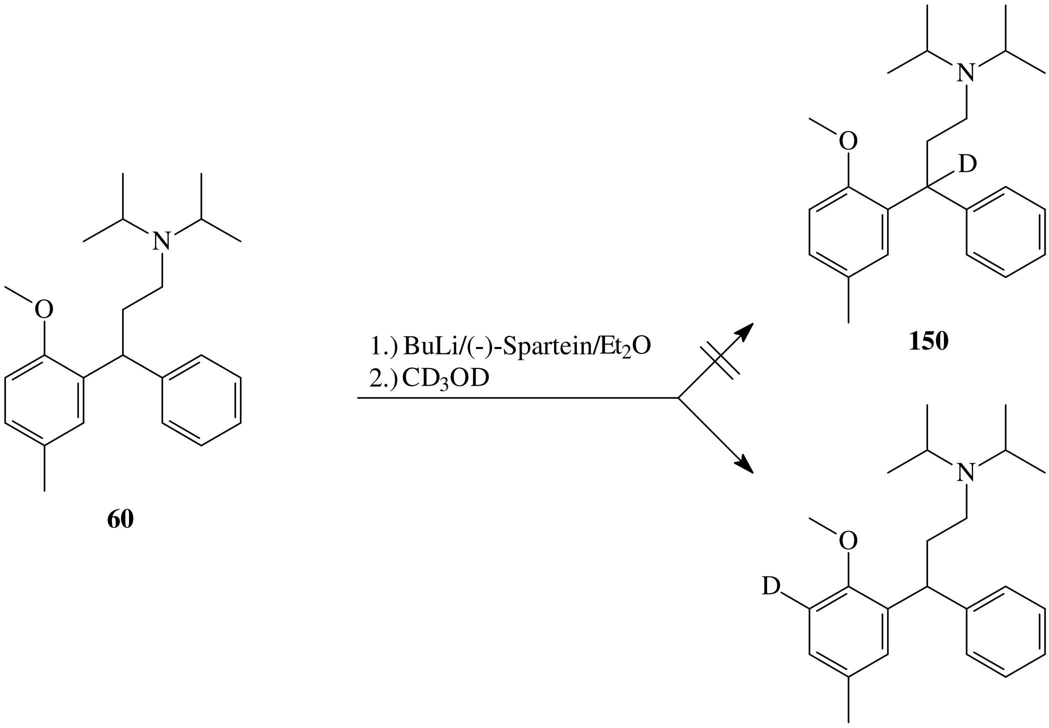


***Abb. 62:** Deracemisierung von Diarylmethanen mit s-BuLi/(-)-Spartein*

Für die Durchführung der Deprotonierung/Reprotonierungs-Sequenz wird das Amin Diisopropyl-[3-(2-methoxy-5-methyl-phenyl)-3-phenyl-propyl]-amin **(60)** verwendet. Die Bedingungen für die Reaktion werden zunächst in Anlehnung an die Literaturbedingungen gewählt, d. h. vier Äquivalente *s*-BuLi/(-)-Spartein, - 45 °C und 20 h Reaktionszeit. Nach Deuterolyse mit CD_3OD erhält man allerdings nicht das gewünschte Deuterierungsprodukt **150**, sondern das durch *ortho*-Lithiierung entstandene Produkt **151** (Abb. 63, Tab. 13, V 100). NMR-spektroskopisch lässt sich keinerlei Deprotonierung an der Diarylmethaneinheit nachweisen. Auch eine Erhöhung der *s*-BuLi/(-)-Spartein-Äquivalente und der Reaktionstemperatur bewirken keinerlei Deprotonierung in der gewünschten Position (V 101, V 102). Da unter Umständen auch sterische Effekte die Deprotonierung an der Diarylmethaneinheit benachteiligen können, wird darüber hinaus in einem weiteren Versuch die sterisch weniger anspruchsvolle Base *n*-BuLi eingesetzt. Nach einer Reaktionszeit von 120 h bei Raumtemperatur wird bei Verwendung von sechs Äquivalenten *n*-BuLi/(-)-Spartein wiederum die ausschließliche Bildung des *ortho*-Lithiierungsproduktes **151** registriert (V 103).



60 **150** **151**

Abb. 63: *Umsetzung von Diisopropyl-[3-(2-methoxy-5-methyl-phenyl)-3-phenyl-propyl]-amin **(60)** mit BuLi/(-)-Spartein*

Tab. 13: *Versuche zur Deracemisierung von Diisopropyl-[3-(2-methoxy-5-methyl-phenyl)-3-phenyl-propyl]-amin **(60)***

Nr.	Base Eq	Spartein Eq	T [°C]	t [h]	**150** [%]	**151** [%]	Deuterierungsgrad **151** [%]
V 100	*s*-BuLi (4)	4	- 45	20	-	100	92
V 101	*s*-BuLi (6)	6	- 45	20	-	97	91
V 102	*s*-BuLi (10)	10	RT	20	-	100	92
V 103	*n*-BuLi (6)	6	RT	120	-	67	90

Verantwortlich für die nicht erfolgte Deprotonierung an der Diarylmethaneinheit ist vermutlich die anwesende Methoxygruppe. Der positive mesomere Effekt dieses Substituenten wirkt der notwendigen mesomeren Stabilisierung des Carbanions entgegen. Gleichzeitig dirigiert diese Methoxygruppe die Lithiumbase in die *ortho*-Position, wo dann eine

Deprotonierung stattfindet. Die dadurch vermehrte negative Ladung verhindert dann eine zweite Deprotonierung an der Diarylmethangruppe. Darüber hinaus kann sich auch die sterische Abschirmung dieser benzylischen Position durch die Methoxygruppe negativ auswirken.

5.5 Zusammenfassung

Eine asymmetrische Synthese der 1-(3,3-Diarylpropyl)-amine ist nicht gelungen. Die beiden anvisierten Konzepte zur Übertragung einer chiralen Information im Laufe der Hydroformylierung bzw. Hydroaminomethylierung scheitern in erster Linie an der geringen Reaktivität bzw. der Substitution der Doppelbindung in den eingesetzten 1,1-Diarylethenen.

Bei der ligandgesteuerten Hydroformylierung in Gegenwart von (*R*,*S*)-BINAPHOS **(25)** sind so drastische Reaktionsbedingungen notwendig, dass eine Stereodifferenzierung nicht mehr zu beobachten ist.

Das Problem der geringen Reaktivität zeigt sich auch bei der substratgesteuerten diastereoselektiven Hydroformylierung bzw. Hydroaminomethylierung. Die Umsetzungen chiral modifizierter 1,1-Diarylethene liefern z. T. lediglich komplexe Produktgemische, in denen keine Hydroformylierungs- bzw. Hydroaminomethylierungsprodukte identifiziert werden können. Einen entscheidenden negativen Einfluss haben hierbei katalysatordirigierende Gruppen im Molekül. Durch eine intramolekulare Präkoordination an den Rhodiumkatalysator verändern sie die Reaktivität maßgeblich, so dass die gewünschte selektive Reaktionsführung nicht gelingt.

Bei dem Versuch, die 1-(3,3-Diarylpropyl)-amine durch Deprotonierung mit BuLi/(-)-Spartein und anschließender Reprotonierung an der Diarylmethaneinheit optisch aktiv zu erhalten, wird lediglich eine *ortho*-Lithiierung beobachtet. Eine Deprotonierung in der gewünschten Position wird nicht registriert.

6 Hydroaminomethylierung in 1,2-Propylencarbonat

6.1 Allgemeines

Ein wichtiger Faktor für den Einsatz homogenkatalysierter Reaktionen in der technischen Anwendung ist die Wiederverwendbarkeit des teuren Metallkatalysators.[248] Die traditionellen Verfahren zur Abtrennung des Katalysators von Produkten und Edukten beruhen zumeist auf Verfahrensschritte wie Destillation, Zersetzung, Umwandlung und Rektifikation. Hiermit verbunden sind im Allgemeinen unvorteilhafte thermische Belastungen des Katalysators und der Produkte, was wiederum den gewünschten langen Standzeiten des Katalysators entgegenwirkt.[249] Diese Probleme haben eine breite Anwendung der homogenen Katalyse in der Industrie verhindert.[250]

Ein neuer Lösungsansatz hierfür stellt die Zweiphasenkatalyse dar[249,251-255]. Hierbei werden zwei nicht miteinander mischbare Lösungsmittelphasen verwendet, wobei die eine Träger der Edukte und Produkte ist und die andere die katalysatortragende Phase darstellt. Die Reaktion findet hierbei an der Phasengrenze bzw. in der Katalysatorphase statt, was eine Mindestlöslichkeit der Edukte in diesem Lösungsmittel notwendig macht. Die Abtrennung der Produkte vom Katalysator erfolgt am Ende der Reaktion durch einfache Phasentrennung. Die katalysatortragende Phase kann anschließend unverändert mit neuen Edukten bestückt werden und so für einen neuen Reaktionszyklus genutzt werden. Die notwendige Löslichkeit des Katalysators in der Katalysatorphase und die Unlöslichkeit in der Produktphase wird hierbei durch den Einsatz geeigneter Liganden erreicht.

Realisierung gefunden hat ein solches Zweiphasenprinzip im Ruhrchemie-Rhône-Poulenc-Verfahren zur Hydroformylierung von Propen.[256] Als katalysatortragende Phase wird das umweltverträgliche Wasser verwendet. Die Löslichkeit des Katalysators wird bei diesem Prozess duch die Zugabe von sulfonierten Phosphinliganden gewährleistet.[257-280] Der damit in der organischen Produktphase unlösliche hydrophile Katalysatorkomplex wird am Ende der Reaktion durch Phasentrennung vom Produkt abgetrennt und wiederverwendet. Das Prinzip der wässrigen Zweiphasenkatalyse ist mittlerweile auf eine Vielzahl homogenkatalysierter Reaktionen übertragen worden.[253]

Der Einsatz von Wasser als katalysatortragende Phase führt allerdings auch zu verschiedenen Problemen. Aufgrund der hohen Polarität des Wassers ist dieses Zweiphasenprinzip nicht ohne Modifizierungen auf stark hydrophobe Substrate anwendbar. Da diese keine ausreichende Löslichkeit in der wässrigen Phase besitzen, können somit keine befriedigenden Reaktionsgeschwindigkeiten erzielt werden.[281] Darüber hinaus ist Wasser aufgrund der Empfindlichkeit verschiedener Reagenzien oder Intermediate als Reaktionsmedium für eine Vielzahl organischer Reaktionen ungeeignet.[282]

Diese Einschränkungen haben zu einer Weiterentwicklung des Zweiphasenkatalyseprinzips geführt.[283] So wird in neuerer Zeit insbesondere versucht, polare organische Lösungsmittel anstelle des Wassers als katalysatortragende Phase zu verwenden. Als geeignet hierfür haben sich u. a. ionische Flüssigkeiten (ionic liquids) herausgestellt. Hierunter versteht man bei Raumtemperatur geschmolzene Salze. Sie besitzen niedrige Viskositäten, hohe thermische und Luftstabilität, gute elektrische Leitfähigkeit, niedrigen Dampfdruck und haben die Fähigkeit, Reagenzien und Katalysatoren zu lösen. Außerdem sind sie über einen großen Temperaturbereich flüssig und erlauben eine gute kinetische Kontrolle von Reaktionen. Aufgrund dieser Eigenschaften stellen sie vielseitig verwendbare Lösungsmittel dar.[284] Die Strukturen dieser ionic liquids sind in Abb. 64 dargestellt. Die gebräuchlichsten Vertreter bestehen aus einem Kation auf Pyridin- oder Imidazolbasis und einem nichtkoordinierenden Anion wie $AlCl_4^-$, BF_4^- oder PF_6^-. Hergestellt werden die ionic liquids in einer zweistufigen Synthese bestehend aus einer N-Alkylierung und anschließendem Ionenaustausch.[285-296]

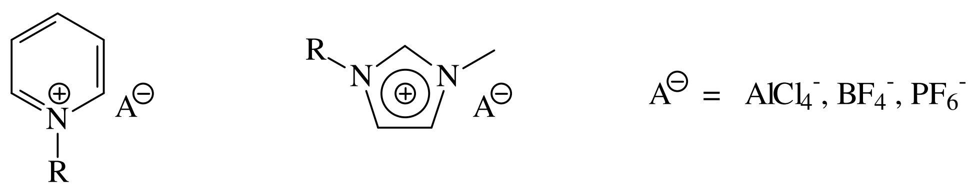


Abb. 64: *Strukturen typischer ionic liquids*

Erfolgreich eingesetzt wurden derartige ionic liquids als Katalysatorphase in übergangsmetallkatalysierten Hydrierungen[290,291,297], Dimerisierungen[294-296], Hydroformylierungen[290] und Hydroaminomethylierungen[90,91]. Der Vorteil dieses Lösungsmittelsystems hat sich insbesondere bei der zweiphasigen Hydroaminomethylierung gezeigt. Während bei Verwendung von Wasser als katalysatortragende Phase die Hydroaminomethylierung lediglich an wenigen Beispielen erfolgreich durchgeführt werden konnte[90,92], ist es **Mersch** mit den ionic liquids erstmals gelungen, diese Reaktion unter zweiphasigen Bedingungen auf eine breite Palette von Olefinen und Aminen anzuwenden.[90,91]. Allerdings zeigt auch dieses Zweiphasensystem Grenzen für die Hydroaminomethylierung auf. So ist eine selektive Monohydroaminomethylierung mit primären Aminen ausschließlich bei Verwendung eines Ir-Cokatalysators möglich. Außerdem gelingt die Umsetzung des sterisch anspruchsvollen und somit unreaktiven 1,1-disubstituierten Olefins α-Methylstyrol **(103)** in lediglich 11 %-iger Ausbeute. Beide Reaktionen verlaufen im entsprechenden einphasigen Verfahren mit hoher Selektivität.[71]

Ein bisher nur wenig untersuchtes Lösungsmittel in der Zweiphasenkatalyse stellt das 1,2-Propylencarbonat (1,2-PC) dar (s. Abb. 65).

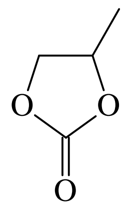


Abb. 65: *1,2-Propylencarbonat (1,2-PC)*

Es findet als Spezziallösungsmittel in der Faser- und Textilindustrie sowie zur Entfernung saurer Verunreinigungen aus Erdgas oder Synthesegas Verwendung. Technisch wird das 1,2-Propylencarbonat aus Propylenoxid und CO_2 hergestellt und steht im Unterschied zu den ionic liquids somit in großen Mengen zur Verfügung.[123,124] Aufgrund der hohen Polarität bildet 1,2-PC in Verbindung mit unpolaren organischen Lösungsmitteln Zweiphasensysteme aus.

Untersuchungen zur Eignung dieses Lösungsmittels als katalysatortragende Phase in einem Zweiphasensystem wurden von **Behr et al.** unternommen.[125-131] Im Rahmen von Versuchen zur Hydrosilylierung von 10-Undecensäuremethylester mit $H_2PtCl_6 \cdot H_2O$ wurde unter anderem ein zweiphasiges 1,2-PC/*n*-Hexan Lösungsmittelgemisch eingesetzt. Nach beendeter Reaktion konnte festgestellt werden, dass sich nicht umgesetzte Edukte und Produkte in der unpolaren *n*-Hexan-Phase befanden, der Katalysator allerdings in der polaren 1,2-PC-Phase gehalten wurde. Damit sind die Voraussetzungen für ein Katalysatorrecycling in diesem Zweiphasensystem gegeben. Darüber hinaus wurde dieses Lösungsmittel in zweiphasigen Hydrierungen verwendet, bei denen das als Katalysator fungierende kolloidale Palladium durch das 1,2-Propylencarbonat stabilisiert wird.[127-131] Ein großer Vorteil liegt in der Möglichkeit, thermoregulierte Zweiphasensysteme durch Zusatz unterschiedlicher organischer Lösungsmittel zu konstruieren.[125,126] Hierunter versteht man allgemein Lösungsmittelsysteme, die in Abhängigkeit von der Temperatur Mischungslücken aufweisen.[298] Damit bietet sich die Chance, Reaktionen unter einphasigen Bedingungen ablaufen zu lassen, den großen Vorteil des Katalysatorrecyclings durch ein zweiphasiges

System aber trotzdem nutzen zu können. Dadurch können Reaktionsbedingungen erzielt werden, die denen in klassischen organischen Lösungsmitteln ähnlich sind. Dieses ermöglicht unter Umständen eine Durchführung von Reaktionen, die in anderen Zweiphasensystemen nicht mit befriedigenden Ausbeuten und Selektivitäten ablaufen.

Im Folgenden soll nun untersucht werden, ob sich ein Zweiphasensystem auf der Basis von 1,2-Propylencarbonat für die Hydroaminomethylierung eignet. Insbesondere unter Berücksichtigung der unbefriedigend ablaufenden Umsetzung eines 1,1-disubstituierten Olefins in ionic liquids soll somit ein alternatives Lösungsmittelsystem für ein Katalysatorrecycling erarbeitet werden. Dieses spielt im Hinblick auf die angestrebte Übertragung der Hydroaminomethylierung der 1,1-Diarylethene in ein zweiphasiges Lösungsmittelgemisch eine wichtige Rolle. In Anbetracht der möglichen Einbindung dieses Reaktionsschrittes in eine technische Synthese ist dieses von besonderer Bedeutung.

6.2 Hydroaminomethylierung von 1-Alkenen mit Morpholin (34)

Um die prinzipielle Eignung des 1,2-Propylencarbonats als Lösungsmittel für die Hydroaminomethylierung zu erproben, werden als erstes 1-Dodecen **(152)** als Olefinkomponente und Morpholin **(34)** als Aminkomponente eingesetzt, welche bereits für die Hydroaminomethylierung im Zweiphasensystem Toluol/$BMI^+PF_6^-$ (BMI^+ = 3-*n*-Butyl-1-methylimidazolium) verwendet wurden[90,91]. Hierbei wurden die entsprechenden Amine **153a**,**b** in 90 %-iger Ausbeute mit einem *n*/*iso*-Verhältnis von 1/1 erhalten. Da von organischen Carbonaten bekannt ist, dass sie mit Aminen Urethane oder Carbamide bilden können[123,124,301,302], muss zunächst ausgeschlossen werden, dass diese Reaktionen unter den angewandten Bedingungen ablaufen.

Für die Umsetzung wird als Katalysatorvorläufer $[Rh(cod)Cl]_2$ gewählt und das Amin/Olefin-Verhältnis beträgt 1/1. Ein organisches Lösungsmittel als zweite Phase wird nicht eingesetzt, so dass die Substrate die unpolare Gegenphase darstellen. Unter diesen Bedingungen werden bei einer Reaktionszeit von 20 h, einer Temperatur von 110 °C und einem Synthesegasdruck von p_{ges} = 70 bar (CO/H_2 = 1/1) nach einmaliger Extraktion der 1,2-PC-Phase mit *n*-Hexan die Hydroaminomethylierungsprodukte **153a**,**b** in einer Ausbeute von 75 % bei einem *n*/*iso*-Verhältnis von 2/1 erhalten. Zusätzlich beobachtet man die Aldehyde **154a**,**b** in 23 %-iger Ausbeute bei einem *n*/*iso*-Verhältnis von 1.0/2.4

(Tab. 14, V 104, Abb. 66). Die voneinander abweichenden *n*/*iso*-Verhältnisse bei den erhaltenen Aminen und Aldehyden resultieren aus der unterschiedlichen Kondensations- bzw. Hydrierungsgeschwindigkeit der isomeren Aldehyde bzw. Enamine. Aufgrund der sterischen Hinderung reagiert das *iso*-Isomer langsamer, wodurch das erhöhte *n*/*iso*-Verhältnis bei den Hydroaminomethylierungsprodukten erklärt werden kann.

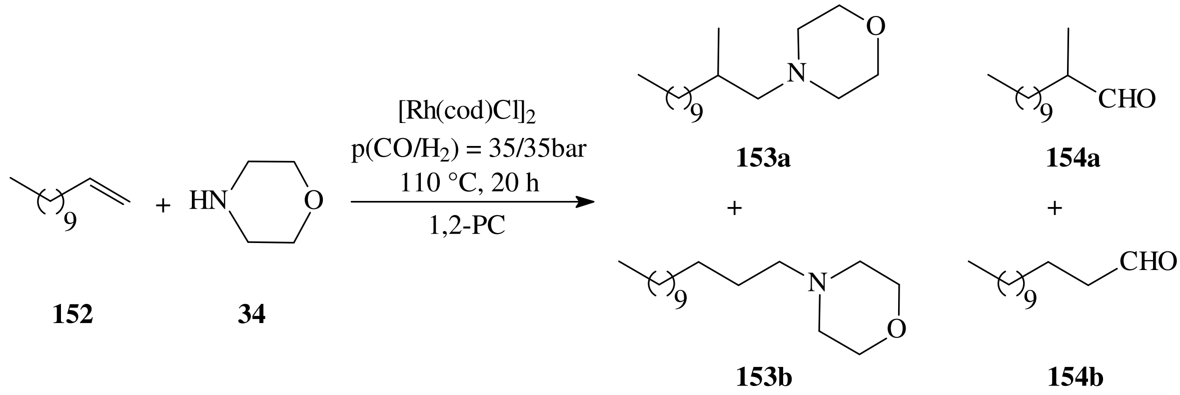


Abb. 66: *Hydroaminomethylierung von 1-Dodecen* ***(152)*** *mit Morpholin* ***(34)*** *in 1,2-PC*

Produkte resultierend aus einer Reaktion des Propylencarbonats mit Morpholin **(34)** werden weder in der 1,2-PC- noch in der *n*-Hexan-Phase gefunden.

Dieses Ergebnis zeigt zunächst einmal, dass 1,2-Propylencarbonat als Lösungsmittel für die Hydroaminomethylierung geeignet ist. Entscheidend im Hinblick auf die Verwendung als katalysatortragende Phase in einem Zweiphasensystem ist allerdings die Beobachtung, dass der Katalysator nach erfolgter Reaktion und Extraktion in der polaren 1,2-PC-Phase verbleibt.

Um zu überprüfen, ob somit auch ein Katalysatorrecycling möglich ist, werden in einem zweiten Zyklus die gleichen Mengen an Edukten in der katalysatortragenden 1,2-PC-Phase aus V 104 umgesetzt (V 105). Hierbei resultieren die Hydroaminomethylierungsprodukte **153a**,**b** in 71 %-iger und die Hydroformylierungsprodukte **154a**,**b** in 27 %-iger Ausbeute. In einem weiteren Zyklus verschiebt sich das Verhältnis nochmals weiter in Richtung der Aldehyde: Es werden jetzt in 60 %-iger Ausbeute die Amine und in 35 %-iger Ausbeute die Aldehyde gebildet (V 106).

Tab. 14: *Hydroaminomethylierung von 1-Dodecen* ***(152)*** *mit Morpholin* ***(34)*** *in 1,2-PC*

Nr.	Olefin/Amin	Amine [%]	*iso/n* **153a/153b**	Aldehyde [%]	*iso/n* **154a/154b**	HAM + HF [%]
V 104	1/1	75	1/2.0	23	2.4/1	98
V 105	1/1	71	1/1.8	27	2.7/1	98
V 106	1/1	60	1/1.9	35	1.9/1	95

HAM: Hydroaminomethylierungsprodukte; HF: Hydroformylierungsprodukte

Die Versuche zeigen, dass ein Recycling des Katalysators über die Propylencarbonatphase problemlos möglich ist. Man beobachtet mit zunehmender Zyklenzahl allerdings eine Abnahme der Katalysatoraktivität bei der abschließenden Hydrierungsreaktion in der Hydroaminomethylierungssequenz. Hinsichtlich der Summe aus Hydroaminomethylierung und Hydroformylierung ist die Aktivität dagegen nahezu gleichbleibend.

Da unter den gewählten Reaktionsbedingungen bereits im ersten Zyklus kein vollständiger Umsatz der generierten Aldehyde zu den Aminen erzielt wurde, soll in einem weiteren Versuch das System 1-Octen **(155)**/Morpholin **(34)** unter Hydroaminomethylierungsbedingungen in 1,2-PC umgesetzt werden (Abb. 67). Auch in diesem Fall ist eine entsprechende Reaktion in der ionic liquid $BMI^+PF_6^-$ bereits durchgeführt worden[90,91]. Die Hydroaminomethylierungsprodukte **156a**,**b** wurden hierbei in 88 - 95 %-iger Ausbeute bei einem *n*/*iso*-Verhältnis von 1/1 erhalten. Im Vergleich zu den vorangegangenen Reaktionen wird nun allerdings ein Amin/Olefin-Verhältnis von 2/1, ein Synthesegasdruck von p_{ges} = 100 bar (CO/H_2 = 1/1) und eine Temperatur von 120 °C gewählt. Unter diesen Bedingungen werden die Amine **156a**,**b** in 93 %-iger und die Aldehyde **157a**,**b** in 4 %-iger Ausbeute registriert (Abb. 67, V 107, Tab. 15).

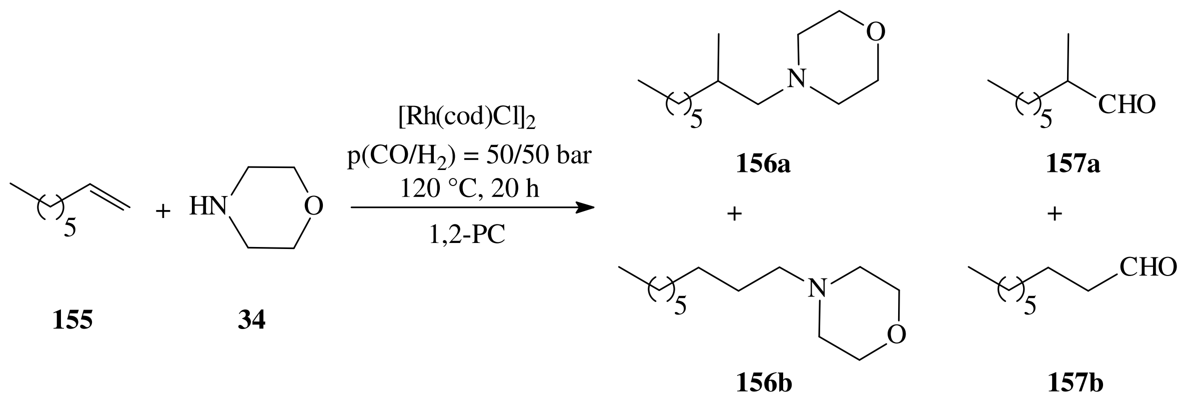


Abb. 67: *Hydroaminomethylierung von 1-Octen* ***(155)*** *mit Morpholin* ***(34)*** *in 1,2-PC*

Tab. 15: *Hydroaminomethylierung von 1-Octen* ***(155)*** *mit Morpholin* ***(34)*** *in 1,2-PC*

Nr.	Olefin/Amin	Amine [%]	*iso/n* **156a/156b**	Aldehyde [%]	*iso/n* **157a/157b**	HAM + HF [%]
V 107	1/2	93	1/1.4	4	> 95	97
V 108	1/2	91	1/1.5	6	> 95	97
V 109	1/2	81	1/1.9	15	> 95	96

HAM: Hydroaminomethylierungsprodukte; HF: Hydroformylierungsprodukte

Die etwas drastischeren Reaktionsbedingungen und das höhere Amin/Olefin-Verhältnis bewirken somit in der Tat die fast ausschließliche Bildung der gewünschten Amine **156a/156b**. Produkte resultierend aus einer Reaktion des 1,2-Propylencarbonats mit Morpholin **(34)** werden wiederum nicht beobachtet. Setzt man die katalysatortragende Phase in zwei weiteren Zyklen ein (V 108, V 109, Tab. 15), so beobachtet man auch hier eine Abnahme der Katalysatoraktivität bei der Hydrierung. Im dritten Zyklus resultiert daher eine Ausbeute von 81 % an Aminen und 15 % an Aldehyden.

Vergleicht man nun diese Ergebnisse mit denen in ionic liquids, so wird deutlich, dass in beiden Systemen die Hydroaminomethylierung mit Katalysatorrecycling in sehr guten Ausbeuten durchzuführen ist. Unterschiede finden sich in den *n*/*iso*-Verhältnissen. Während im $BMI^+PF_6^-$-System die beiden Isomere in einem Verhältnis von nahezu 1/1 gebildet werden, kann im 1,2-Propylencarbonat eine erhöhte *n*-Selektivität festgestellt werden. Entscheidender für die Beurteilung der beiden Zweiphasensysteme ist allerdings die Beobachtung, dass in 1,2-Propylencarbonat mit zunehmender Zyklenzahl die Selekti-

vität für die gewünschten Amine abnimmt und die Aldehyde als Zwischenprodukte der Hydroaminomethylierung vermehrt auftreten. Eine derartige Katalysatoraktivitätsabnahme wird in den ionic liquids nicht registriert. In diesen Fällen konnte der Katalysator über sechs Zyklen ohne merklichen Verlust an Aktivität recyclisiert werden[90,91], so dass dieses Zweiphasensystem diesbezüglich Vorteile aufweist.
Inwieweit 1,2-Propylencarbonat dafür in anderen Bereichen Vorteile im Vergleich zu den ionic liquids aufweist, soll Gegenstand der Untersuchungen des nächsten Kapitels sein.

6.3 Hydroaminomethylierung in thermoregulierten Zweiphasensystemen

6.3.1 Umsetzung von 1-Octen (155) mit Benzylamin (31)

Wie bereits erwähnt, ist eine rhodiumkatalysierte Umsetzung von Olefinen mit primären Aminen im Sinne einer Monohydroaminomethylierung in ionic liquids nicht problemlos möglich. Als Hauptprodukte werden hierbei zumeist Imine und höhersiedende Produkte erhalten, die wahrscheinlich aus einer Bishydroaminomethylierung oder einer Amidbildung resultieren können. Eine selektive Reaktionsführung kann hierbei nur durch Verwendung eines Ir-Cokatalysators erreicht werden.[90,91] Daher soll im Folgenden untersucht werden, ob sich Zweiphasensysteme auf Basis von 1,2-Propylencarbonat eignen, um eine derartige Reaktion unter zweiphasigen Bedingungen ohne Cokatalysator durchzuführen. Als Substrate für diese Tests werden 1-Octen **(155)** und Benzylamin **(31)** verwendet (Abb. 68).

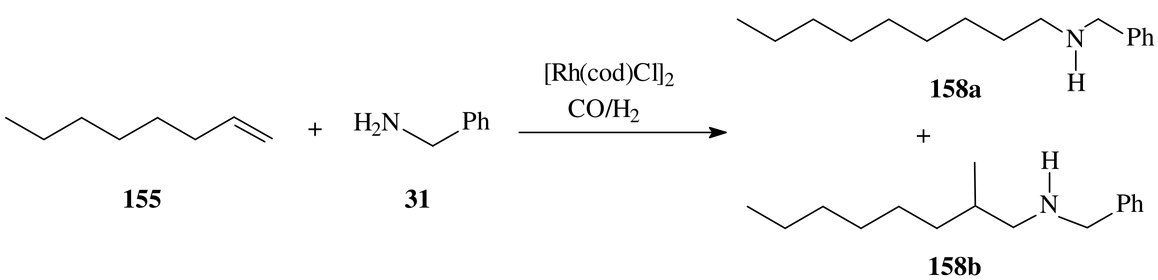


Abb. 68: *Hydroaminomethylierung von 1-Octen **(155)** mit Benzylamin **(31)** in 1,2-PC und thermoregulierten Zweiphasensystemen*

In den ersten beiden Versuchen wird zunächst in Analogie zum vorangegangenen Kapitel ausschließlich 1,2-Propylencarbonat als Lösungsmittel eingesetzt (Tab. 17, V 110, V 111).

Hierbei stellt sich heraus, dass die in ionic liquids beobachtete Problematik auch im 1,2-PC-Zweiphasensystem auftritt. Wählt man für die Reaktion einen Synthesegasdruck von p_{ges} = 100 bar (CO/H_2 = 1/1), so resultieren die sekundären Amine **158a**,**b** lediglich in Spuren (V 110). Hauptprodukte sind auch in diesem Fall komplexe Gemische aus Höhersiedern. Verringert man den Synthesegasdruck auf p_{ges} = 70 bar und das CO/H_2-Verhältnis auf 2/5, so werden die gewünschten Hydroaminomethylierungsprodukte **158a**,**b** in 19 %-iger Ausbeute erhalten (V 111). Offensichtlich ist eine selektive Monohydroaminomethylierung auch in diesem Lösungsmittel nicht ohne Modifizierungen durchzuführen.

Hier bietet das 1,2-Propylencarbonat folgenden Ausweg: Wie oben bereits erwähnt, können bei Verwendung bestimmter Lösungsmittelkombinationen thermoregulierte Zweiphasensysteme konstruiert werden. Das Prinzip der thermoregulierten Phasentransferkatalyse hat im Bereich der homogenen Katalyse erst in letzter Zeit Anwendung gefunden. Die wenigen bisher durchgeführten Untersuchungen beschränken sich auf wässrige Zweiphasensysteme.[298,301-304] Das temperaturabhängige Phasenverhalten wird hierbei durch nichtionische, wasserlösliche Phosphinliganden erzielt. Diese auf Polyoxyethylenketten basierenden Ligandsysteme weisen bei Raumtemperatur Wasserlöslichkeit auf, werden oberhalb einer bestimmten Temperatur allerdings wasserunlöslich und in organischen Lösungsmitteln löslich. Dieses hat zur Folge, dass ein mit diesen Liganden modifizierter Katalysator oberhalb dieser Temperatur in die organische Phase übergeht und hier die gewünschte Reaktion durchführt. Nach Abkühlen der Reaktionslösung auf Raumtemperatur ist der Katalysator wieder wasserlöslich und kann so von nicht umgesetzten Edukten und Produkten abgetrennt werden. Während der gesamten Reaktions- und Aufarbeitungsprozedur bleibt somit der zweiphasige Charakter des Lösungsmittelsystems erhalten. Durch Verwendung solcher Systeme ist es möglich, auch hoch unpolare Substrate in einem wässrigen Zweiphasengemisch umzusetzen, da in diesem Fall der hemmende Transport der Edukte in die wässrige Katalysatorphase nicht mehr notwendig ist. Anwendung gefunden hat diese Methodik bisher lediglich in der Hydroformylierung.[298,301-304]

Im Unterschied zu solchen Systemen ist es beim Einsatz des 1,2-Propylencarbonats nicht notwendig, speziell modifizierte Liganden zu verwenden. In diesem Fall reicht es aus, zu der katalysatortragenden polaren 1,2-PC-Phase und der unpolaren *n*-Hexan-Phase ein phasenvermittelndes drittes Lösungsmittel zu geben. Diese Lösungsmittelgemische sind bei Raumtemperatur zweiphasig, werden oberhalb einer bestimmten Temperatur allerdings einphasig. Für das 1,2-Propylencarbonat bieten sich die von **Behr et al.** entwickelten und in Tab. 16 aufgeführten Lösungsmittelkombinationen an.[125] Wie aus den Daten zu ersehen ist, liegen die Grenzen für das sich ändernde Phasenverhalten in einem Temperaturbereich, der gewährleistet, dass man die Hydroaminomethylierungsreaktion unter einphasigen Bedingungen führen kann.

Tab. 16: *Lösungsmittelkombinationen für thermoregulierte Zweiphasensysteme*

Lösungsmittel	Volumenverhältnis	einphasig ab
1,2-PC/*n*-Hexan/Methanol	1:1:1.6	50 °C
1,2-PC/*n*-Hexan/THF	1:1:1	50 °C
1,2-PC/*n*-Hexan/Anisol	1:1:1	60 °C
1,2-PC/*n*-Hexan/MTBE	1:1:3	60 °C
1,2-PC/*n*-Hexan/Dioxan	1:1:1.5	60 °C

Während in den typischen zweiphasigen Systemen die Reaktionen an der Phasengrenze bzw. in der polaren Katalysatorphase ablaufen und somit z. T. ungewollte Nebenreaktionen eintreten, findet die Umsetzung in diesen Fällen in einer homogenen Lösungsmittelphase statt, die den klassischen organischen Lösungsmitteln ähnelt. Dadurch gelingt es möglicherweise, das Reaktionsverhalten dem unter klassischen einphasigen Bedingungen anzunähern.

Als erstes thermoreguliertes Zweiphasensystem wird für die beschriebene Reaktion von 1-Octen **(155)** mit Benzylamin **(31)** die Kombination 1,2-PC/*n*-Hexan/Dioxan gewählt. Nach erfolgter Umsetzung kann beobachtet werden, dass sich der Katalysator in der 1,2-PC/Dioxan-Phase aufhält und sich das *n*-Hexan als zweite Phase absetzt. Um eine vollständige Isolierung der Produkte aus der Katalysatorphase zu gewährleisten, wird diese nach Phasentrennung noch zweimal mit *n*-Hexan extrahiert. Unter den Bedingungen von V 111 resultieren in diesem Fall die gewünschten Amine **158a**,**b** in 86 %-iger Ausbeute (Tab. 17, V 112). Verlängert man die Reaktionszeit und erhöht gleichzeitig das Amin/Olefin-Verhältnis, so kann die Ausbeute auf 90 % gesteigert werden (V 113). Damit kann in diesem Lösungsmittelgemisch ohne Zusatz eines Cokatalysators eine ähnlich gute Ausbeute erzielt werden, wie im $BMI^+PF_6^-$/Toluol-Zweiphasensystem, in dem ausschließlich bei Verwendung eines Ir-Cokatalysators eine Ausbeute von 92 % erhalten werden konnte.[90,91]

***Tab. 17:** Hydroaminomethylierung von 1-Octen **(155)** mit Benzylamin **(31)** in 1,2-PC und thermoregulierten Zweiphasensystemen*

Nr.	Olefin/Amin	Lösungsmittel	$p(CO/H_2)$ [bar]	T [°C]	t [h]	Ausbeute **158a**,**b** [%]	*n*/*iso*
V 110	1/1.5	PC	50/50	125	20	< 5*	-
V 111	1/1.5	PC	20/50	110	20	19*	1.5/1
V 112	1/1.5	PC/Hexan/Dioxan**	20/50	110	20	86	1.2/1
V 113	1/2.0	PC/Hexan/Dioxan**	20/50	110	65	90	1.1/1
V 114	1/1.5	PC/Hexan/THF***	20/50	110	20	71	1.1/1
V 115	1/1.5	PC/Hexan/MTBE****	20/50	110	20	87	1.2/1

*: Hauptprodukte sind komplexe Gemische aus Höhersiedern

**: Volumenverhältnis PC/*n*-Hexan/Dioxan = 1/1/1.5

***: Volumenverhältnis PC/*n*-Hexan/THF = 1/1/1

****: Volumenverhältnis PC/*n*-Hexan/MTBE = 1/1/3

Neben der Lösungsmittelkombination 1,2-PC/*n*-Hexan/Dioxan werden in zwei weiteren Versuchen Zweiphasensysteme mit THF (V 114) und MTBE (V 115) als phasenvermittelnde dritte Komponente eingesetzt. Es zeigt sich, dass mit MTBE gleichgute Ergebnisse erzielt werden können wie mit Dioxan, bei Verwendung von THF die Amine **158a**,**b** allerdings nur in 71 %-iger Ausbeute gebildet werden.

Abschließend bleibt noch die Frage des Katalysatorrecyclings zu klären. Aufgrund des Einsatzes eines dritten phasenvermittelnden Lösungsmittels besteht die Gefahr, dass ein Austrag des Propylencarbonats und somit auch des Katalysators in die organische Phase erfolgt. Ob dieses zu einem Aktivitätsverlust führt, sollen die folgenden Versuche zeigen.
Als Lösungsmittelgemisch wird für diese Untersuchungen 1,2-PC/*n*-Hexan/Dioxan verwendet. Die Reaktionsbedingungen werden analog V 112 gewählt. Im Unterschied zu den oben durchgeführten Reaktionen wird in diesen Fällen auf eine nachträgliche Extraktion der katalysatortragenden 1,2-PC/Dioxan-Phase mit *n*-Hexan verzichtet, um den Austrag an 1,2-PC/Dioxan und damit verbunden an Katalysator zu minimieren. Nach einfacher Phasentrennung gelangt man so in 58 %-iger Ausbeute zu den Aminen **158a**,**b** (Tab. 18, V 116).

Tab. 18: *Katalysatorrecycling im thermoregulierten Zweiphasensystem 1,2-PC/n-Hexan/ Dioxan*

Nr.	Ausbeute [%]	*n/iso* **158a/158b**
V 116	58	1.0/1.0
V 117	87	0.9/1.0
V 118	85	1.0/1.0
V 119	83	1.0/1.1

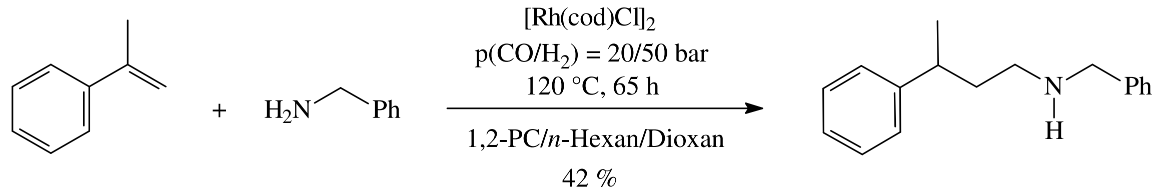
Allgemeine Reaktionsbedingungen: p(CO/H_2) = 20/50 bar, 110 °C, 20 h

Für die Durchführung des nächsten Zyklus wird die Katalysatorphase nur mit dem entsprechenden Anteil an *n*-Hexan und den definierten Mengen an Edukten versetzt. Nach erfolgter Reaktion werden die Phasen wiederum getrennt und man erhält die Hydroaminomethylierungsprodukte nun in 87 %-iger Ausbeute (V 117). Die im Vergleich zum ersten Zyklus deutlich erhöhte Ausbeute ist mit der nicht durchgeführten Extraktion der 1,2-PC/Dioxan-Phase zu erklären, wodurch im ersten Zyklus zunächst eine Sättigung der Katalysatorphase an Produkten erfolgt. Setzt man die Katalysatorphase in zwei weiteren Versuchen ein, so werden die Amine **158a**,**b** in Ausbeuten von 85 bzw. 83 % gebildet (V 118, V 119). Ein Verlust an Katalysatoraktivität kann nur minimal beobachtet werden.
Somit ist die wichtigste Anforderung an ein zweiphasiges Lösungsmittelsystem, nämlich die des möglichen Katalysatorrecyclings, auch erfüllt.

6.3.2 Umsetzung von α-Methylstyrol (103) mit Benzylamin (31)

Nachdem im letzten Kapitel gezeigt werden konnte, dass in thermoregulierten Zweiphasensystemen ein Reaktionsverhalten ähnlich dem in klassischen organischen Lösungsmitteln beobachtet werden kann, soll im Folgenden eine weitere Umsetzung in einem solchen Lösungsmittelgemisch durchgeführt werden, die in ionic liquids nur mit einer sehr unbefriedigenden Ausbeute abläuft. Hierbei handelt es sich um die Hydroaminomethylierung des 1,1-disubstituierten Olefins α-Methylstyrol (**103**) mit Benzylamin (**31**). Im Zweiphasensystem $BMI^+PF_6^-$/Toluol wird das entsprechende Monohydroaminomethylierungsprodukt **159** lediglich mit einer Ausbeute von 11 % gebildet[90], wohingegen in Dioxan die

Reaktion in 71 %-iger Ausbeute abläuft[71]. Wie oben bereits erwähnt, ist die Durchführung dieses Versuchs im Hinblick auf die angestrebte Übertragung der Hydroaminomethylierung der 1,1-Diarylethene in ein zweiphasiges Lösungsmittelsystem von besonderer Bedeutung.



103 **31** **159**

Abb. 69: *Hydroaminomethylierung von α-Methylstyrol **(103)** mit Benzylamin **(31)** im thermoregulierten Zweiphasensystem*

Setzt man α-Methylstyrol **(103)** mit Benzylamin **(31)** im thermoregulierten 1,2-PC/*n*-Hexan/Dioxan-Zweiphasensystem unter einer CO/H_2-Atmosphäre ($p(CO/H_2)$ = 20/50 bar) bei einer Temperatur von 120 °C um, so resultiert nach 65 h Reaktionszeit das Monohydroaminomethylierungsprodukt **159** in 42 %-iger Ausbeute (Abb. 69, V 120). Damit kann im Vergleich zu den ionic liquids fast eine Vervierfachung der Ausbeute erzielt werden. Es eröffnet sich somit die Möglichkeit, auch die Synthese der 1-(3,3-Diarylpropyl)-amine in einem solchen Zweiphasensystem durchzuführen.

6.4 Umsetzung von Ethyloleat (29) mit Morpholin (34) in Zweiphasensystemen

Die in Kapitel 1 aufgezeigten Hydroaminomethylierungen von Fettsäureestern sind bisher noch nicht in zweiphasigen Lösungsmittelsystemen durchgeführt worden. Daher soll in diesem Kapitel untersucht werden, ob diese hoch unpolaren Substanzen in denen für diese Reaktion bewährten ionic liquid- und 1,2-Propylencarbonat-Zweiphasensystemen umgesetzt werden können. Als Substrate werden Ethyloleat **(29)** und Morpholin **(34)** verwendet.

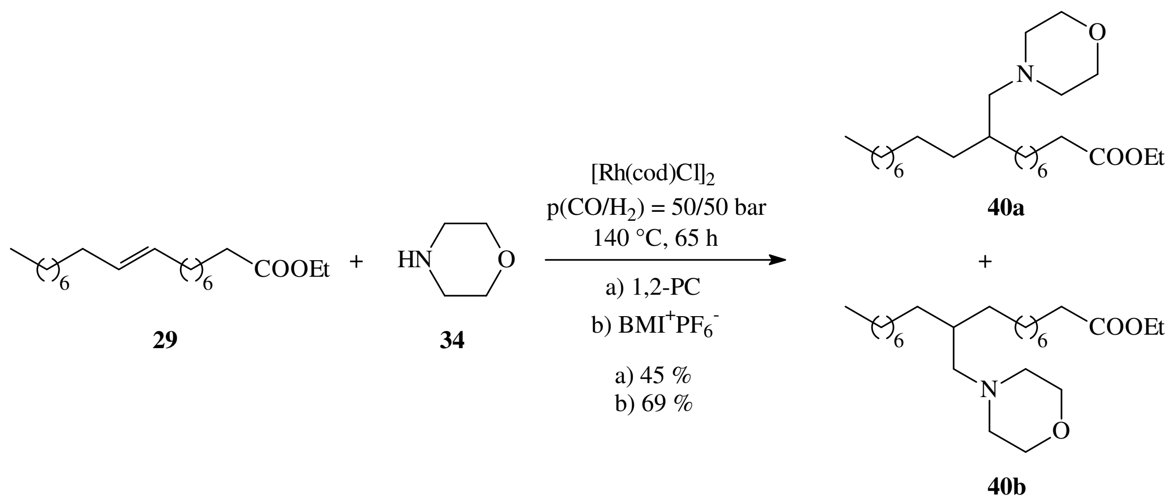


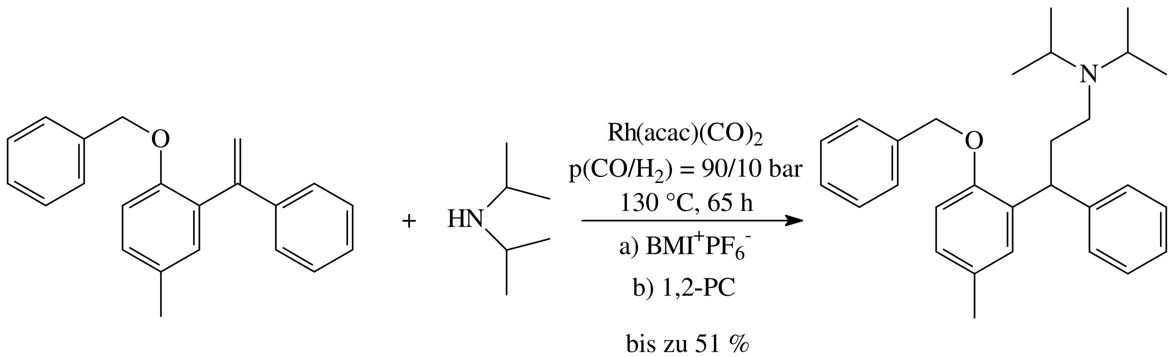
Abb. 70: *Hydroaminomethylierung von Ethyloleat* ***(29)*** *mit Morpholin* ***(34)*** *in Zweiphasensystemen*

Führt man die Reaktion unter den Bedingungen aus Kapitel 1 durch, so resultieren die gewünschten Hydroaminomethylierungsprodukte **40a**,**b** in 1,2-Propylencarbonat in 45 %-iger und in der ionic liquid $BMI^+PF_6^-$ in 69 %-iger Ausbeute (Abb. 70). Wie bereits bei den Umsetzungen von 1-Dodecen **(152)** und 1-Octen **(155)** mit Morpholin **(34)** festgestellt wurde, liefert das Zweiphasensystem auf ionic liquid-Basis das etwas bessere Ergebnis. Die im Vergleich zur einphasigen Reaktionsführung niedrigeren Ausbeuten lassen sich mit der sehr hohen Hydrophobie des Ethyloleats **(29)** und dem damit verbundenen langsameren Transport in die polare Katalysatorphase begründen. Die Ausbeuten an den Aminen **40a**,**b** ließen sich durch Anwendung längerer Reaktionszeiten oder des thermoregulierten Zweiphasensystems sicherlich noch steigern. Da die prinzipielle Durchführbarkeit dieser Reaktion in einem zweiphasigen Lösungsmittelgemisch allerdings ausreichend aufgezeigt wurde, wird auf weitere Optimierungsversuche in diesem Zusammenhang verzichtet.

6.5 Versuche zur Hydroaminomethylierung von 1-Benzyloxy-4-methyl-2-(1-phenylvinyl)-benzol (53) in zweiphasigen Lösungsmittelsystemen

Nachdem in Kapitel 2 die achirale Synthese der Wirkstoffvorstufen **23** optimiert wurde, soll nun ein Verfahren gefunden werden, mit dem die beschriebenen Hydroaminomethylierungen der 1,1-Diarylethene auch unter zweiphasigen Bedingungen durchzuführen sind. Im Hinblick auf eine mögliche technische Anwendung der Syntheseroute ist dieser Punkt aus den oben beschriebenen Gründen von großer Bedeutung.

Für eine Realisierung kommen die zuvor beschriebenen Zweiphasensysteme auf ionic liquid- und 1,2-Propylencarbonatbasis in Frage. Um einen Austrag des Katalysators aus der polaren Phase in die Produktphase zu verhindern, muss auf einen Einsatz des Liganden Tributylphosphin verzichtet werden. Da in Kap. 2.3 bereits gezeigt wurde, dass die gewünschte Reaktion auch ohne diesen Ligandzusatz durchzuführen ist, sind die Voraussetzungen für eine Übertragung in zweiphasige Lösungsmittelsysteme gegeben. Als Substrat für die Umsetzungen wird das 1-Benzyloxy-4-methyl-2-(1-phenylvinyl)-benzol **(53)** verwendet (Abb. 71).



53 **35** **61**

Abb. 71: *Hydroaminomethylierung von 1-Benzyloxy-4-methyl-2-(1-phenylvinyl)-benzol **(53)** in zweiphasigen Lösungsmittelsystemen*

In einem ersten Versuch wird zunächst das Zweiphasensystem BMI$^+$PF$_6^-$/Toluol eingesetzt. Unter den optimierten Bedingungen aus Kap. 2.3 kann das gewünschte Hydroaminomethylierungsprodukt **(61)** lediglich in einem Anteil von 5 % detektiert werden (Tab. 19, V 123). Neben 34 % an Edukt/hydriertem Edukt wird darüber hinaus ein komplexes Produktgemisch erhalten. Auch in diesem Fall bestätigt sich offensichtlich, dass eine Hydroaminomethylierung von 1,1-disubstituierten Olefinen in ionic liquids nicht problemlos möglich ist. Demzufolge wird im Weiteren auf ein 1,2-Propylencarbonat-Zweiphasensystem übergegangen.

Verwendet man entsprechend den Umsetzungen in Kap. 6.2 ausschließlich 1,2-PC, so resultiert das Amin **61** in 30 %-iger Ausbeute (GC-Anteil) (V 124). Wird die Reaktion hingegen in dem oben beschriebenen thermoregulierten Zweiphasensystem 1,2-PC/*n*-Hexan/Dioxan durchgeführt, so kann die Ausbeute bei einem Amin/Olefin-Verhältnis von 1.5/1.0 auf 42 % (V 125) und bei einer Erhöhung dieses Verhältnisses auf 2.0/1.0 auf

sogar 51 % gesteigert werden (V 126). Darüber hinaus erhält man ein Gemisch aus Edukt und hydriertem Edukt in 19 %-iger Ausbeute.
Der Übergang von einem reinen Zweiphasensystem in ein thermoreguliertes Zweiphasensystem bietet somit auch bei diesem Substrat entscheidende Vorteile.

Tab. 19: *Hydroaminomethylierung von 1-Benzyloxy-4-methyl-2-(1-phenylvinyl)-benzol* ***(53)*** *in zweiphasigen Lösungsmittelsystemen*

Nr.	Lösungsmittel	Edukt/hydr. Edukt [%] *	Amin **61** [%] *
V 123**	$BMI^+PF_6^-$/Toluol	34	5
V 124***	1,2-Propylencarbonat	23	30 (25)
V 125**	1,2-Propylencarbonat/*n*-Hexan/Dioxan	27	42 (39)
V 126***	1,2-Propylencarbonat/*n*-Hexan/Dioxan	19	51 (50)

Allgemeine Reaktionsbedingungen: $p(CO/H_2)$ = 90/10 bar, 130 °C, 65 h
*: GC-Anteile (in Klammern: isolierte Ausbeute)
: Amin/Olefin-Verhältnis: 1.5/1.0; *: Amin/Olefin-Verhältnis: 2.0/1.0

Es ist damit gelungen, den zentralen Schritt der angestrebten Syntheseroute für das Tolterodin **(18)** und dessen Analoga **19**-**20** auch in einem Zweiphasensystem mit befriedigenden Ausbeuten durchzuführen. Demzufolge besteht die Möglichkeit, den teuren Edelmetallkatalysator zu recyclisieren, was neben der Kürze der aufgezeigten Syntheseroute einen weiteren wichtigen Faktor in der Beurteilung darstellt.

6.6 Zusammenfassung

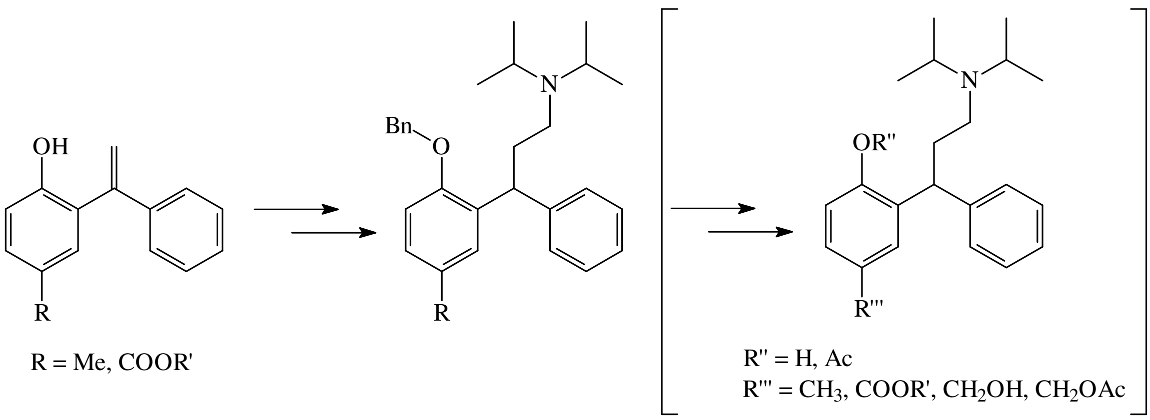
Ein zweiphasiges Lösungsmittelsystem auf Basis von 1,2-Propylencarbonat ist für die Hydroaminomethylierung und ein damit verbundenes Katalysatorrecycling geeignet. Es stellt somit eine Alternative zu den ionic liquids dar, in denen zuvor als einziges Lösungsmittelsystem die Hydroaminomethylierung in einer großen Anwendungsbreite unter zweiphasigen Bedingungen durchgeführt werden konnte. Das im Unterschied zu den ionic liquids als technisches Produkt in großen Mengen zur Verfügung stehende 1,2-PC ermöglicht das Recyclisieren des Katalysators ohne Einsatz von zusätzlichen Liganden, die diesen in der polaren Phase halten sollen. Eine Abnahme der Katalysatoraktivität beim Recyclisieren wird nur für den Teilschritt der Hydrierung beobachtet, bezüglich der Summe aus Hydroaminomethylierung und Hydroformylierung kann so gut wie kein Aktivitätsverlust registriert werden. Die erzielten Ausbeuten sind denen in ionic liquids vergleichbar. Auch stark hydrophobe Substrate wie Fettsäureester können in derartigen Zweiphasensystemen zufriedenstellend hydroaminomethyliert werden.

Der größte Vorteil des 1,2-Propylencarbonats liegt allerdings in der Möglichkeit, thermoregulierte Zweiphasensysteme zu konstruieren. Aufgrund der Einphasigkeit bei Reaktionstemperatur und den damit verbundenen Bedingungen, die denen in klassischen organischen Lösungsmitteln ähnlich sind, können Reaktionen realisiert werden, die in anderen zweiphasigen Systemen bisher nicht ohne Probleme abliefen. So können in einem derartigen Lösungsmittelgemisch z. B. primäre Amine erstmals selektiv ohne Verwendung eines Cokatalysators im Sinne einer Monohydroaminomethylierung umgesetzt werden. Die Recyclisierung des Katalysators gelingt in diesem System mit einem lediglich geringen Aktivitätsverlust. Ebenso ist eine deutliche Ausbeutesteigerung im Fall der Hydroaminomethylierung von 1,1-disubstituierten Olefinen zu erreichen. Während in ionic liquids die Reaktion von α-Methylstyrol **(103)** mit Benzylamin **(31)** in nur 11%-iger Ausbeute abläuft, ist sie in dem verwendeten thermoregulierten Zweiphasensystem mit einer Ausbeute von 42 % zu realisieren.

In diesem Lösungsmittelgemisch gelingt darüber hinaus die angestrebte Übertragung der Hydroaminomethylierung der 1,1-Diarylethene in ein Zweiphasensystem. Damit ist ein Verfahren erarbeitet worden, das ein für die technische Anwendung wichtiges Katalysatorrecycling bei der Synthese der aufgezeigten Wirkstoffe ermöglicht.

III Zusammenfassung und Ausblick

Ziel der vorliegenden Arbeit war es aufzuzeigen, inwieweit sich die Hydroaminomethylierung von 1,1-Diarylethenen als zentraler Schritt für die Herstellung des Harninkontinenzmittels Tolterodin und seiner Analoga **18-21** eignet (Abb. 72). Aufgrund der Bedeutung der Substanzen sollte die Beantwortung dieser Frage auch im Hinblick auf eine mögliche technische Anwendung erfolgen.



22 **23** **18-21**

Abb. 72: *Geplante Syntheseroute für Tolterodin und seine Analoga* ***18-21*** *mit Hydroaminomethylierung als zentraler Syntheseschritt*

In Verbindung mit dieser Problemstellung mussten darüber hinaus diverse allgemeine Fragen zur Hydroaminomethylierung geklärt werden. So galt es unter anderem zu untersuchen, ob Estergruppen unter den anzuwendenden Reaktionsbedingungen stabil sind und inwieweit eine asymmetrische Reaktionsführung möglich ist.

Um das Verhalten von Esterfunktionen zu überprüfen wurden intern ungesättigte Fettsäureester verwendet. Setzt man Ethyloleat **(29)** mit unterschiedlichen Aminen unter drastischen Reaktionsbedingungen – d. h. bei einer Reaktionstemperatur von 140 °C - um, so resultieren die Hydroaminomethylierungsprodukte **36** - **40** in guten bis sehr guten Ausbeuten (Abb. 73). Hierbei weist die Estergruppe vollständige Stabilität auf. Nebenprodukte, die auf eine Spaltung des Esters durch z. B. Aminolyse hindeuten, werden nicht beobachtet. Die auf diesem Wege erhaltenen Verbindungen stellen darüber hinaus eine sehr interessante Substanzklasse für eine Vielzahl von industriellen Anwendungen dar.

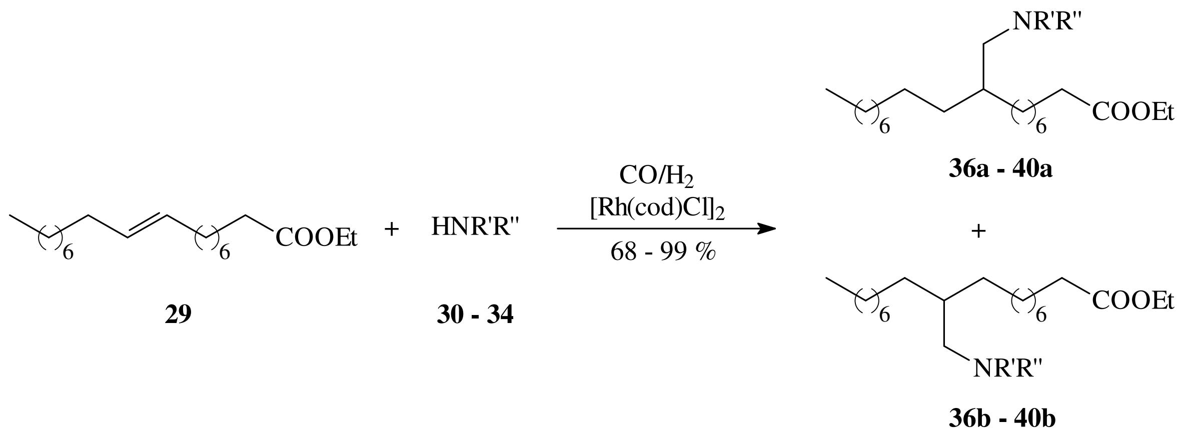


*Abb. 73: Hydroaminomethylierung von Ethyloleat **(29)***

Für die Synthese der benötigten *ortho*-sauerstofffunktionalisierten 1,1-Diarylethene wird eine Carbostannylierungsreaktion benutzt. Bei dieser breit anwendbaren und von günstigen Edukten ausgehenden Methode werden durch Umsetzung von *p*-substituierten Phenolen mit Phenylacetylen in Gegenwart von $SnCl_4$/NBu_3 unmittelbar die gewünschten *o*-alkenylierten Phenole erhalten. Die Ausbeuten liegen abhängig vom *p*-Substituenten zwischen 33 und 53 % (Abb. 74). Insbesondere beim Einsatz der *p*-Hydroxybenzoesäureester **62**, **63** sind weitere Optimierungen notwendig und werden in weiterführenden Arbeiten im Arbeitskreis vorgenommen. Abschließende Veretherung liefert die benötigten Substrate in sehr guten Ausbeuten.

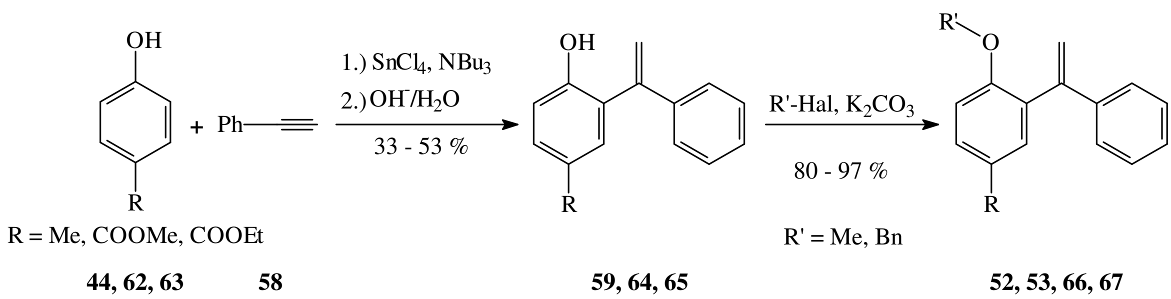
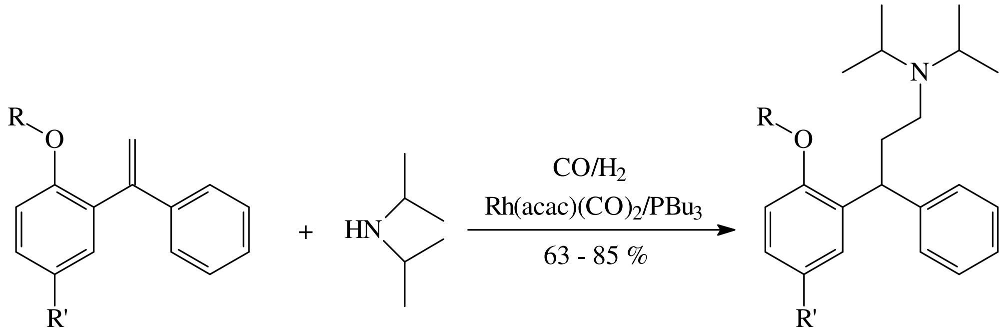


Abb. 74: Synthese der 1,1-Diarylethene

Setzt man die auf diesem Wege hergestellten Olefine mit Diisopropylamin **(35)** unter Hydroaminomethylierungsbedingungen um, so erhält man die gewünschten Wirkstoffvorstufen in 63 – 85 %-iger Ausbeute (Abb. 75). Aufgrund der Tendenz der 1,1-Diarylethene zur Substrathydrierung wird hierbei ein Rhodium/Tributylphosphin-

Katalysatorsystem verwendet. Durch den Phosphinliganden kann die Hydrierfähigkeit des Katalysators herabgesetzt werden und man ermöglicht so eine selektive Reaktionsführung.



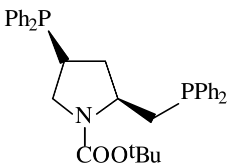
R = Me, Bn
R' = CH_3, COOR''

52, 53, 66, 67 **35** **60, 61, 68, 69**

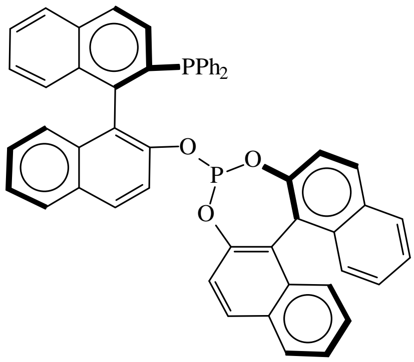
Abb. 75: *Hydroaminomethylierung von 1,1-Diarylethenen mit Diisopropylamin* ***(35)***

Somit eignet sich die Hydroaminomethylierung sehr gut, um die gewünschten Wirkstoff-vorstufen herzustellen. Durch reduktive Abspaltung der Benzylgruppe und gegebenfalls Reduktion der Estergruppe könnten so die Harninkontinenzmittel **18**-**21** erhalten werden. Da die Wirksamkeit des Tolterodins auf das *R*-konfigurierte Enantiomer zurückgeführt werden kann, würde sich an die achirale Synthese noch eine klassische Racematspaltung anschließen. Demzufolge wurde darüber hinaus untersucht, inwieweit eine asymmetrische Reaktionsführung bei der Hydroaminomethylierung möglich ist.

Ein Lösungsansatz stellte die ligandgesteuerte enantioselektive Hydroaminomethylierung dar. Da hierzu noch keinerlei Ergebnisse vorlagen, wurden zunächst Voruntersuchungen an den Modellsubstraten Styrol **(73)** und α-Methylstyrol **(103)** vorgenommen. Verwendet wurden in diesem Zusammenhang die chiralen Liganden (*R*,*S*)-BINAPHOS **(25)** und (-)-BPPM **(24)**, von denen bekannt ist, dass mit ihnen die Teilreaktionen der Hydroamino-methylierung, die Hydroformylierung und die Hydrierung, enantioselektiv zu gestalten sind (Abb. 76).



24



25

Abb. 76:** Chirale Liganden (-)-BPPM **(24)** und (R,S)-BINAPHOS **(25)

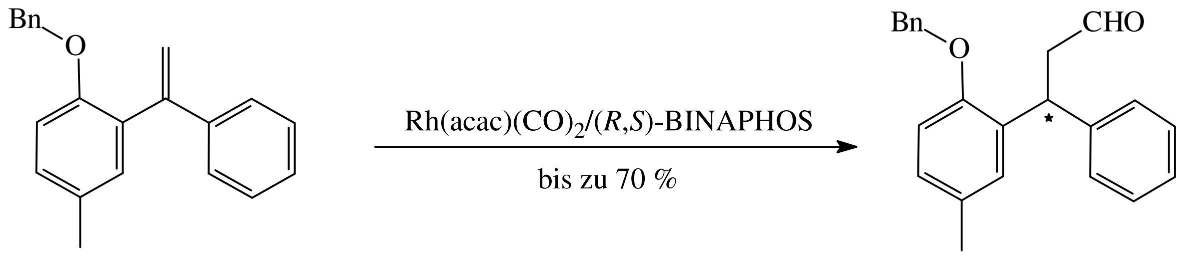
Eine Übertragung der Ergebnisse der enantioselektiven Hydrierungen und Hydroformylierungen auf die Hydroaminomethylierung gelang allerdings nicht.

Wird die rhodiumkatalysierte Hydroaminomethylierung von Styrol **(73)** mit Morpholin **(34)** in Gegenwart des chiralen Diphosphinliganden (-)-BPPM **(24)** durchgeführt, so kann keine optische Aktivität in dem erhaltenen Hydroaminomethylierungsprodukt festgestellt werden. Beim stereodifferenzierenden Hydrierungsschritt sind wahrscheinlich zwei Faktoren für die fehlende Enantioselektivität verantwortlich: Zum einen fehlt in dem zu hydrierenden Enamin eine polare Gruppe, die zu einer Präkoordination an das Katalysatormetall fähig ist. Um eine Kohlenstoff-Kohlenstoff Doppelbindung mit Hilfe von chiralen Diphosphinliganden enantioselektiv hydrieren zu können, ist eine solche Funktion allerdings notwendig. Zum anderen wirkt sich das anwesende Kohlenmonoxid möglicherweise nachteilig aus, da dieses den chiralen Liganden vom Rhodiumkatalysator verdrängen kann.

Auch eine Verwendung von Palladium als Katalysatormetall bringt diesbezüglich keine Verbesserung. Trotz literaturbekannter asymmetrischer Carbonylierungsreaktionen mit einem Pd/(-)-BPPM-Katalysatorsystem zeigen die durchgeführten Umsetzungen zur asymmetrischen Hydroaminomethylierung keine Stereoselektivität.

Eine andere Problematik ergibt sich bei Verwendung des Liganden (*R*,*S*)-BINAPHOS **(25)**, mit dem im Rahmen von rhodiumkatalysierten Hydroformylierungen Enantiomerenüberschüsse von z. T. mehr als 90 % erzielt werden können. Wie verschiedene Versuche mit Styrol **(73)** und α-Methylstyrol **(103)** zeigen, ist in diesem Fall die Anwesenheit des Amins entscheidend dafür verantwortlich, dass die Hydroaminomethylierungsprodukte in racemischer Form erhalten werden. Offensichtlich koordiniert das Amin anstelle des chiralen Liganden an den Rhodiumkomplex, so dass eine achirale Katalysatorspezies vorliegt und diese einen unselektiven Reaktionsverlauf bewirkt. Demzufolge könnten chirale Amine eine Ligandklasse darstellen, die für eine asymmetrische Hydroaminomethylierung geeignet ist. Dieses wurde im Rahmen der Arbeit allerdings nicht überprüft.

Für eine asymmetrische Synthese der 1-(3,3-Diarylpropyl)-amine konnte somit auf eine ligandgesteuerte enantioselektive Hydroaminomethylierung nicht zurückgegriffen werden. Da bei der Hydroformylierung von α-Methylstyrol **(103)** in Gegenwart von (*R*,*S*)-BINAPHOS **(25)** allerdings ein Enantiomerenüberschuss von 21 % erzielt werden kann, wurde untersucht, ob auch die Hydroformylierung der 1,1-Diarylethene eine Enantioselektivität aufweist. Hierbei erfordert die geringe Reaktivität dieses Substrats allerdings so drastische Reaktionsbedingungen, dass keine Stereodifferenzierung erkennbar ist (Abb. 77).



53 **131**

ee < 2 %

Abb. 77: *Hydroformylierung von 1-Benzyloxy-4-methyl-2-(1-phenylvinyl)-benzol* ***(53)*** *in Gegenwart von (R,S)-BINAPHOS* ***(25)***

Im Rahmen eines zweiten Konzepts zur asymmetrischen Hydroaminomethylierung wurde die substratgesteuerte diastereoselektive Hydroaminomethylierung untersucht. Hierbei soll durch die Einführung eines chiralen Auxiliars in das Substrat eine entsprechende Induktion beim stereodifferenzierenden Schritt erreicht werden.

Führt man die Hydroaminomethylierung alkyl- oder arylsubstituierter Olefine **73**, **74** in Anwesenheit chiraler 1,2-Aminoalkohole **33**, **72** durch, so resultieren chiral modifizierte Enamine/Imine. Bei der abschließenden stereodifferenzierenden Hydrierung kann daher eine substratgesteuerte asymmetrische Induktion erfolgen. Die gewünschten Produkte **75** - **78** werden hierbei in guten bis sehr guten Ausbeuten (Abb. 78) erhalten. Im Falle der *iso*-Produkte **75a** - **78a** liegen die beobachteten Diastereomerenverhältnisse bei maximal 1.5/1. Somit ist ein Einfluss der chiralen Aminoalkohole auf den stereochemischen

Reaktionsverlauf deutlich festzustellen. Durch Derivatisierung mit (*R*)-MTPA kann der racemisierungsfreie Verlauf der Reaktionen nachgewiesen werden.

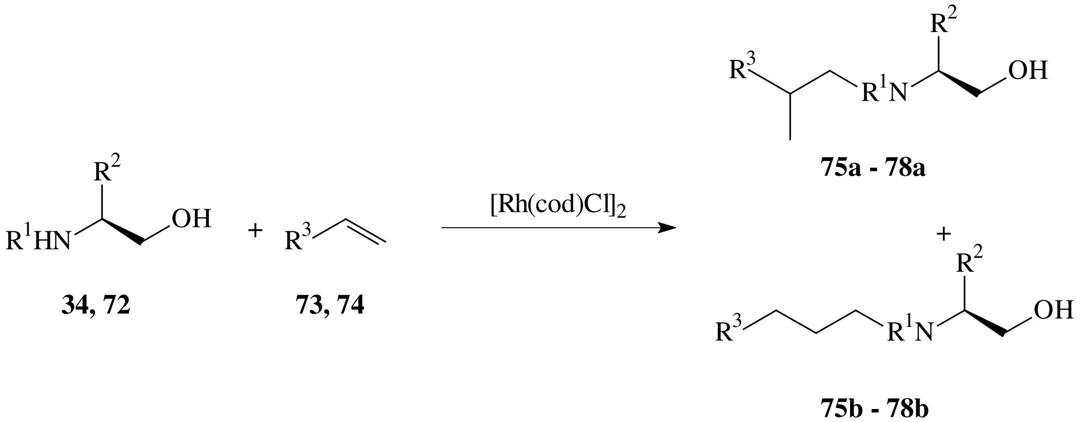
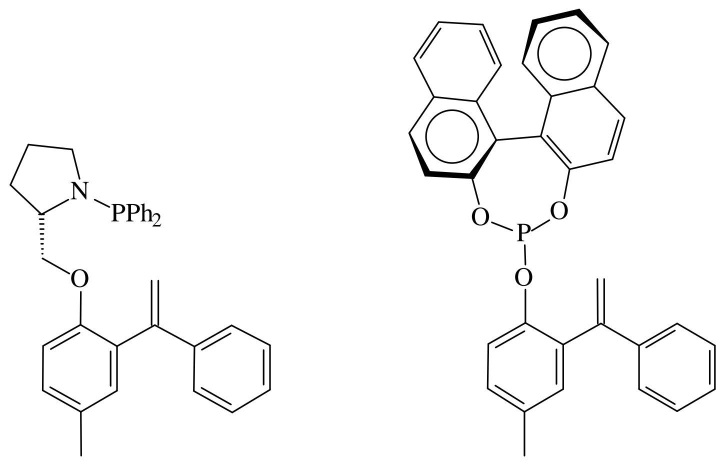


Abb. 78: *Hydroaminomethylierung mit chiralen 1,2-Aminoalkoholen*

Da chirale 1,2-Aminoalkohole wichtige Bausteine in einer Vielzahl von bioaktiven Verbindungen sind, stellt die aufgezeigte Reaktionsmöglichkeit eine interessante Option im Rahmen von Synthesen dar.

Zur diastereoselektiven Hydroaminomethylierung der 1,1-Diarylethene wurden chirale Auxiliare auf (*S*)-Prolin- und (*S*)-Binaphtholbasis über die *ortho*-Hydroxygruppe in das Substrat eingefügt (Abb. 79). Um eine verbesserte Stereodifferenzierung zu erzielen, wurden zusätzlich katalysatordirigierende Ligandeinheiten in das Auxiliar integriert.



143 **144**

Abb. 79: *Chiral abgewandelte 1,1-Diarylethene*

Bei der Umsetzung der chiral modifizierten Substrate **143**, **144** unter Hydroformylierungsbedingungen zeigt sich allerdings, dass die Reaktivität der Doppelbindung aufgrund des Substitutionsmusters zu gering ist. So wird bei Verwendung des Aminophosphans **143** lediglich eine Abspaltung der Phosphingruppe festgestellt. Hydroformylierungsprodukte hingegen werden nicht registriert. Eine ähnliche Problematik weist auch das Phosphitsystem **144** auf. Die Reaktion mit Diisopropylamin (**35**) liefert ein komplexes Produktgemisch, in dem wiederum keine Hydroformylierungs- oder Hydroaminomethylierungsprodukte beobachtet werden. Offensichtlich wird durch die Anwesenheit der Ligandeinheiten im Substrat die Reaktivität im Vergleich zu den unmodifizierten 1,1-Diarylethenen deutlich herabgesetzt bzw. verändert, wodurch eine selektive Reaktionsführung nicht gelingt.
Um das Anwendungsspektrum der substratgesteuerten diastereoselektiven Hydroaminomethylierung auszutesten, wären Untersuchungen an reaktiveren Modellsubstraten notwendig. Hierzu würden sich monosubstituierte bzw. alkylsubstituierte Olefine anbieten, die in einem entsprechenden Abstand zur Doppelbindung über eine zur Anbindung des chiralen Auxiliars geeignete Funktionalität verfügen. Darüber hinaus müssten verschiedene katalysatordirigierende Gruppen überprüft werden. Neben den hier eingesetzten Phosphorsubstituenten würden sich aufgrund der im Rahmen dieser Arbeit gesammelten Erkenntnisse unter Umständen auch N- und O-Ligandeinheiten anbieten.

Im Hinblick auf eine mögliche technische Anwendung der beschriebenen Syntheseroute wurde darüber hinaus die Wiederverwendbarkeit des teuren Edelmetallkatalysators durch den Einsatz eines zweiphasigen Lösungsmittelsystems angestrebt. Hierzu wurde mit 1,2-Propylencarbonat ein für die Hydroaminomethylierung neues Lösungsmittel getestet.
Wie anhand von einfachen Modellsystemen gezeigt werden konnte, erlaubt dieses Lösungsmittel eine selektive Reaktionsführung der Hydroaminomethylierung. Der Katalysator bleibt nach beendeter Reaktion in der polaren Propylencarbonat-Phase und die erhaltenen unpolaren Produkte können durch einfache Extraktion mit *n*-Hexan isoliert werden. Eine Recyclisierung des Katalysators gelingt über mehrere Zyklen.
Ein großer Vorteil dieses Lösungsmittels liegt in der Möglichkeit, thermoregulierte Zweiphasensysteme zu konstruieren. Durch Zusatz von Dioxan zum zweiphasigen Lösungsmittelgemisch erreicht man, dass unter den angewandten Reaktionstemperaturen einphasige Bedingungen vorliegen, bei Raumtemperatur hingegen der zweiphasige Charakter erhalten bleibt. Dadurch können Reaktionsbedingungen erhalten werden, die denen in klassischen organischen Lösungsmitteln ähnlich sind. Dieses ermöglicht wiederum eine

Durchführung von Reaktionen in zweiphasigen Lösungsmittelgemischen, die zuvor mit Problemen verbunden waren. So können z. B. primäre Amine erstmals ohne Verwendung eines Cokatalysators selektiv im Sinne einer Monohydroaminomethylierung in einem Zweiphasengemisch umgesetzt werden. Der Katalysator kann hierbei über mehrere Zyklen ohne maßgeblichen Verlust an Aktivität recyclisiert werden.
Durch Verwendung eines derartigen thermoregulierten Zweiphasensystems gelingt es darüber hinaus, den wichtigen Aspekt des Katalysatorrecyclings in der angestrebten Syntheseroute für die Harninkontinenzmittel **18**-**21** zu integrieren. Die Hydroaminomethylierung der 1,1-Diarylethene liefert die gewünschten Wirkstoffvorstufen hierbei in Ausbeuten von bis zu 51 %.

In einem zusammenfassenden Resümee lässt sich feststellen, dass die Hydroaminomethylierung als zentraler Syntheseschritt einen effektiven Zugang zu den Harninkontinenzmitteln **18**-**21** bietet. Ein wichtiger Gesichtspunkt im Hinblick auf eine mögliche technische Anwendung stellt hierbei die erarbeitete Methode zum Katalysatorrecycling dar. Die Überführung der Reaktion in eine asymmetrische Variante hingegen ist nicht gelungen.
Darüber hinaus fanden im Rahmen dieser Arbeit zum erstenmal die für verschiedene Anwendungen interessanten Substanzklassen der ungesättigten Fettsäureester und der chiralen 1,2-Aminoalkohole für eine Hydroaminomethylierung Verwendung.

IV Experimenteller Teil

1 Erläuterungen

1.1 Spektroskopische und analytische Methoden

Kernresonanzspektren werden auf einem DRX 400 oder DRX 500 Gerät der Firma Bruker aufgenommen. Sofern nicht anders erwähnt, werden die Proben in $CDCl_3$ bei Raumtemperatur mit Tetramethylsilan (TMS) als internem Standard vermessen. Zur Zuordnung der Kohlenstoffatome werden DEPT-Spektren aufgenommen. Bei nicht eindeutiger Zuordnung werden ^{1}H, ^{1}H- und ^{1}H, ^{13}C-Korrelationsspektren verwendet.
Messungen von ^{31}P-Spektren werden mit H_3PO_4 als externem Standard durchgeführt.
Messungen von ^{19}F-Spektren werden mit $CFCl_3$ als externem Standard durchgeführt.
Bei Diastereomerengemischen werden die zu demselben Kohlenstoffatom unterschiedlicher Diastereomere gehörenden ^{13}C-Signale hintereinander aufgeführt und zusammen zugeordnet. Die ^{1}H-Signale gleicher Protonen unterschiedlicher Diastereomere werden separiert aufgeführt. Der Integrationswert wird entsprechend der Anzahl der Diastereomere unterteilt aufgeführt.
Entspricht die beobachtete Multiplizität eines Signals im ^{1}H-NMR-Spektrum nicht den Erwartungen für ein Spektrum erster Ordnung, wird es mit einem Asterisk „*” gekennzeichnet.
Bei Shift-Messungen zur Bestimmung eines Enantiomerenüberschusses werden zunächst Messungen mit dem entsprechenden Racemat durchgeführt. Hierzu werden 5 - 10 mg der Probe in 0.7 ml $CDCl_3$ gelöst und sukzessive mit definierten Mengen an Shift-Reagenz versetzt, so lange, bis eine Grundlinientrennung der Signale der beiden Antipoden erreicht ist. Unter diesen definierten Bedingungen wird eine entsprechend optisch aktive Probe vermessen.

Zur Aufnahme von **Infrarot-Spektren** wird ein Nicolet-Impact 400D FT-IR-Spektrometer verwendet. Feststoffe werden als KBr-Preßling, Flüssigkeiten als Film zwischen zwei KBr- oder NaCl-Platten vermessen.

Massenspektren werden auf einem Finnigan (MS 8200) Massenspektrometer aufgenommen (Electron Impact, 70 eV).

Elementaranalysen werden mittels eines CHNS-932-Gerätes der Firma Leco durchgeführt.

Zur **GC-MS-Kopplung** wird ein ION-TRAP (Mod. 800) der Firma Finnigan (Electron Impact, 70 eV) in Verbindung mit einem Aerograph 3700 (CP Sil-5CB 25 m) eingesetzt.

Schmelzpunkte fester Substanzen werden mit Hilfe einer Tortelli-Schmelzapparatur der Fa. Büchi bestimmt und sind nicht korrigiert.

Drehwerte optisch aktiver Verbindungen werden mit Hilfe eines Polarimeters 341 der Firma Perkin Elmer bestimmt. Die Messung wird in einer 1 ml Küvette (Schichtdicke = 1 dm) durchgeführt.

1.2 Chromatographische Methoden

Zur gaschromatographischen Analyse werden ein GC 9130 der Firma Fisons Instruments (CP-19 CB 15 m, Detektor: FID) und ein GC 8130 der Firma Fisons Instruments (Cp Sil-5 CB 30 m, Detektor: FID) verwendet. Die Signale der Substanzgemische werden durch die Aufnahme von Vergleichschromatogrammen der Edukte beziehungsweise der isolierten Produkte zugeordnet.

Zur Anfertigung analytischer Dünnschichtchromatogramme werden DC-Aluminium-Fertigplatten Aluminiumoxid 60 F_{254} neutral, beziehungsweise Kieselgel 60 (0.063 – 0.2 mm) der Firma E. Merck, Darmstadt, eingesetzt. Für säulenchromatographische Trennungen und Filtrationen werden Aluminiumoxid N (Aktivität III) bzw. Aluminiumoxid B (Aktivität II – III) der Firma ICN Biochemicals, Eschwege, oder Kieselgel 60 (0.063 – 0.2 mm) der Firma Machery & Nagel eingesetzt.

1.3 Allgemeine Arbeitsweisen

Die in dieser Arbeit beschriebenen Reaktionen werden in handelsüblichen Normschliff-Glasapparaturen durchgeführt. Für Umsetzungen, die eine inerte Atmosphäre erforderlich machen, wird Schweissargon 4.6 als Schutzgas eingesetzt. Zur Erzeugung der Schutzgasatmosphäre wird die Apparatur evakuiert, mit der entleuchteten Bunsenbrennerflamme ausgeheizt und anschließend mit Argon belüftet.
Druckreaktionen erfolgen in Labordruckbehältern des Typs A der Firma Berghof (250 ml mit PTFE-Einsatz und Magnetrührer) oder in Druckbehältern, die in der Werkstatt der Universität Dortmund hergestellt wurden (100 ml ohne Einsatz). Alle angegebenen Temperaturen werden in der Heizkalotte bestimmt. Im Inneren des Druckbehälters kann die Temperatur geringer sein. Die angegebenen Reaktionszeiten sind als Zeiten zwischen dem Ein- und Ausschalten der Heizkalotte zu verstehen. Die angegebenen Drücke sind die direkt nach dem Aufpressen bei Raumtemperatur abgelesenen, während der Reaktion sind sie aufgrund der ansteigenden Temperatur höher.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für Druckreaktionen:
Vor dem Aufpressen der Gase wird der mit der Reaktionsmischung befüllte Druckbehälter zweimal mit Argon gespült. Anschließend werden nacheinander die bei den jeweiligen Versuchen angegebenen Partialdrücke an Kohlenmonoxid (Reinheit Standard) und Wasserstoff (Reinheit 3.0) aufgepresst und die Heizkalotte auf die gewünschte Temperatur aufgeheizt. Nachdem die Reaktion beendet und der Druckbehälter abgekühlt ist, wird dessen Inhalt in einen Glaskolben überführt und am Rotationsverdampfer eingeengt. Die Reinigung des Reaktionsgemisches erfolgt säulenchromatographisch oder per Kugelrohrdestillation.

1.4 Reagenzien

Die verwendeten Lösungsmittel werden nach den üblichen Methoden getrocknet und in Steilbrustflaschen unter einer Argon-Schutzgasatmosphäre aufbewahrt.[305,306]
Alle anderen Verbindungen wurden im Handel erworben und ohne weitere Reinigungsoperationen direkt eingesetzt.

Die als Katalysatorvorläufer eingesetzte Rhodiumverbindung $[Rh(cod)Cl]_2$ wird nach einer Vorschrift von **Crabtree et al.** aus $RhCl_3 \cdot 3H_2O$ und 1,5-Cyclooctadien dargestellt.[307] Der Katalysatorvorläufer $[Ir(cod)Cl]_2$ wurde von Herrn C. Mersch nach einer Vorschrift von **Herde et al.** synthetisiert[308] und dankenswerterweise zur Verfügung gestellt.

2 Hydroaminomethylierung von Fettsäureestern

<u>*Allgemeine Arbeitsvorschrift I (**AAV I**):*</u>

6.0 mmol des umzusetzenden Olefins, eine definierte Menge des betreffenden Amins, 15 mg (0.03 mmol) $[Rh(cod)Cl]_2$ und 10 ml Lösungsmittel werden in einem Druckbehälter unter den angegebenen Bedingungen gerührt. Nach Abkühlen und Entspannen des Druckbehälters wird die Reaktionslösung über Aluminiumoxid (Aktivität II - III, basisch) absorptiv filtriert (Elutionsmittel: MTBE). Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt nach Entfernen des Lösungsmittels säulenchromatographisch.

2.1 Synthese von 10-Hexylamino-9-nonyl-decansäureethylester (36a) und 11-Hexylamino-10-octyl-undecansäureethylester (36b) (V 1)

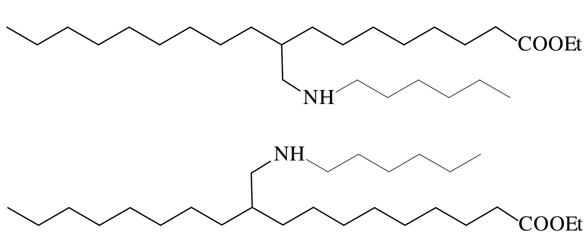
<u>*Ansatz:*</u>	1.863 g (6.0 mmol)	Ethyloleat **(29)**
	0.911 g (9.0 mmol)	*n*-Hexylamin **(30)**
	15 mg (0.03 mmol)	$[Rh(cod)Cl]_2$
	10 ml	abs. Toluol

<u>*Reaktionsbedingungen:*</u> $p(CO/H_2)$ = 50/50 bar, 140 °C, 20 h

<u>*Durchführung:*</u> analog **AAV I**; die Reinigung des Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch an Aluminiumoxid B (II - III) mit Cyclohexan/MTBE (Volumenverhältnis = 5/1) als Elutionsmittel.

<u>*Ausbeute:*</u> 2.478 g (5.8 mmol, 97 %) 10-Hexylamino-9-nonyl-decansäureethylester **(36a)** und 11-Hexylamino-10-octyl-undecansäureethylester **(36b)** (1:1 Gemisch von Regioisomeren).

<u>*Spektroskopische Daten:*</u> 10-Hexylamino-9-nonyl-decansäureethylester **(36a)** und 11-Hexylamino-10-octyl-undecansäureethylester **(36b)** (1:1 Regioisomerengemisch).



^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 0.88 (m, 6 H, 2 x CH_2CH_3), 1.18 – 1.27 (m, 35 H, 16 x CH_2, OCH_2CH_3), 1.48 (m, 4 H, CH, NCH_2CH_2, NH), 1.62 (quintett, ^3J = 7.3 Hz, 2 H, CH_2CH_2COOEt), 2.28 (t, ^3J = 7.3 Hz, 2 H, CH_2COOEt), 2.47 (d, ^3J = 6.3 Hz, 2 H, NCH_2CH), 2.57 (t, ^3J = 7.3 Hz, 2 H, NCH_2CH_2), 4.12 (q, ^3J = 7.2 Hz, 2 H, OCH_2CH_3).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 13.9 (CH_3), 14.0 (CH_3), 14.1 (OCH_2CH_3), 22.5 (CH_2), 22.6 (CH_2), 24.9 (CH_2CH_2COOEt), 26.6 (CH_2), 26.6 (CH_2), 27.0 (CH_2), 29.0 (CH_2), 29.2 (CH_2), 29.2 (CH_2), 29.4 (CH_2), 29.5 (CH_2), 29.6 (CH_2), 29.8 (CH_2), 30.0 (2 x CH_2), 31.7 (CH_2), 31.8 (CH_2), 32.1 (CH_2), 34.2 (CH_2COOEt), 37.9 (CH), 50.3 (NCH_2CH_2), 53.7 (NCH_2CH) 60.0 (OCH_2), 173.7 (COOEt).

IR (NaCl, Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3343 (vw), 2955 (s), 2925 (vs), 2854 (vs), 2811 (w), 1740 (s), 1465 (m), 1374 (w), 1246 (w), 1179 (m), 1121 (w), 1035 (w).

MS (EI, 70 eV): m/z [%] = 425 (M^+-1, 4), 424 (9), 380 (51), 354 (100), 352 (15), 340 (9).

CHN: $C_{27}H_{55}NO_2$ (425.7): ber. C, 76.2; H, 13.0; N, 3.3. gef. C, 76.0; H, 12.7; N, 3.4.

2.2 Synthese von 10-Benzylamino-9-nonyl-decansäureethylester (37a) und 11-Benzylamino-10-octyl-undecansäureethylester (37b) (V 2)

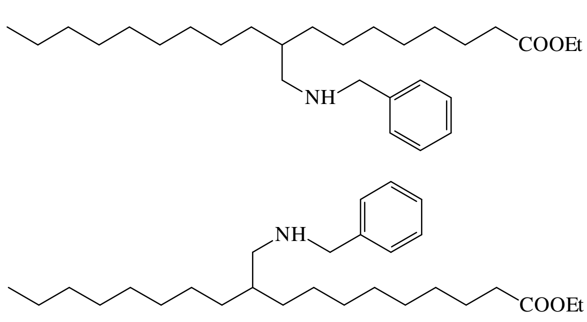
Ansatz:	1.863 g (6.0 mmol)	Ethyloleat **(29)**
	0.964 g (9.0 mmol)	Benzylamin **(31)**
	15 mg (0.03 mmol)	$[Rh(cod)Cl]_2$
	10 ml	abs. Toluol

Reaktionsbedingungen: $p(CO/H_2)$ = 50/50 bar, 140 °C, 20 h

Durchführung: analog **AAV I**; die Reinigung des Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch an Aluminiumoxid B (II - III) mit Cyclohexan/MTBE (Volumenverhältnis = 5/1) als Elutionsmittel.

Ausbeute: 2.357 g (5.5 mmol, 91 %) 10-Benzylamino-9-nonyl-decansäureethylester **(37a)** und 11-Benzylamino-10-octyl-undecansäureethylester **(37b)** (1:1 Gemisch von Regioisomeren).

Spektroskopische Daten: 10-Benzylamino-9-nonyl-decansäureethylester **(37a)** und 11-Benzylamino-10-octyl-undecansäureethylester **(37b)** (1:1 Regioisomerengemisch).



^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 0.88 (t, ^3J = 6.6, 3 H, CH_2CH_3), 1.18 – 1.28 (m, 29 H, 13 x CH_2, OCH_2CH_3), 1.47 (m, 1 H, CH), 1.61 (quintett, ^3J = 7.3 Hz, 2 H, CH_2CH_2COOEt), 2.28 (t, ^3J = 7.3 Hz, 2 H, CH_2COOEt), 2.50 (d, ^3J = 6.0 Hz, 2 H, NCH_2), 3.77 (s, 2 H, NCH_2Ph), 4.11 (q, ^3J = 7.2 Hz, 2 H, OCH_2CH_3), 7.23 (m, 1 H, PhH), 7.31 (m, 4 H, PhH).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 14.0 (CH_3), 14.2 (OCH_2CH_3), 22.6 (CH_2), 24.9 (CH_2CH_2COOEt), 26.6 (CH_2), 26.8 (CH_2), 29.1 (CH_2), 29.2 (CH_2), 29.3 (CH_2), 29.4 (CH_2), 29.5 (CH_2), 29.6 (CH_2), 29.6 (CH_2), 30.0 (CH_2), 31.8 (CH_2), 32.1 (CH_2), 34.3 (CH_2COOEt), 38.0 (CH), 52.9 (NCH_2Ph), 54.2 (NCH_2), 60.0 (OCH_2), 126.7 (2 x CH_{arom}), 127.9 (2 x CH_{arom}), 128.2 (CH_{arom}), 140.7 (Cq_{arom}), 173.7 (COOEt).

IR (NaCl, Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3347 (vw), 3086 (vw), 3063 (vw), 3027 (w), 2925 (vs), 2854 (s), 1737 (s), 1465 (m), 1455 (m), 1373 (w), 1247 (w), 1180 (m), 1116 (w), 1030 (w).

MS (EI, 70 eV): m/z [%] = 431 (M^+-1, 8), 430 (11), 386 (46), 358 (4), 354 (1), 340 (100).

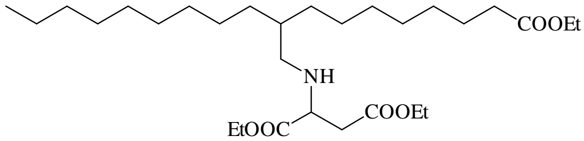
CHN: $C_{28}H_{49}NO_2$ (431.7): ber. C, 77.9; H, 11.4; N, 3.2. gef. C, 77.9; H, 11.5; N, 3.3.

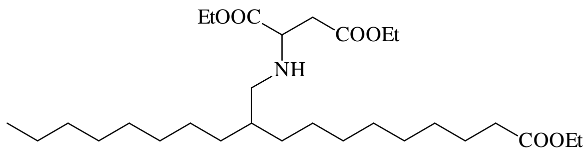
2.3 Synthese von 2-(9-Ethoxycarbonyl-2-nonyl-nonylamino)-bernsteinsäurediethylester (38a) und 2-(10-Ethoxycarbonyl-2-octyl-decylamino)-bernsteinsäurediethylester (38b) (V 3)

<u>Ansatz:</u>	1.863 g (6.0 mmol)	Ethyloleat **(29)**
	2.240 g (12.0 mmol)	Asparaginsäurediethylester **(32)**
	15 mg (0.03 mmol)	$[Rh(cod)Cl]_2$
	10 ml	abs. Dioxan
<u>Reaktionsbedingungen:</u>	$p(CO/H_2)$ = 50/50 bar, 140 °C, 20 h	
<u>Durchführung:</u>	analog **AAV I**; die Reinigung des Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch an Aluminiumoxid B (II - III) mit Cyclohexan/MTBE (Volumenverhältnis = 5/1) als Elutionsmittel.	

<u>*Ausbeute:*</u> 2.096 g (4.1 mmol, 68 %) 2-(9-Ethoxycarbonyl-2-nonyl-nonylamino)-bernsteinsäurediethylester **(38a)** und 2-(10-Ethoxy-carbonyl-2-octyl-decylamino)-bernsteinsäurediethyl-ester **(38b)** (Gemisch von Isomeren).

<u>*Spektroskopische Daten:*</u> 2-(9-Ethoxycarbonyl-2-nonyl-nonylamino)-bernsteinsäurediethylester **(38a)** und 2-(10-Ethoxycarbonyl-2-octyl-decylamino)-bernsteinsäurediethylester **(38b)** (Isomerengemisch)





^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 0.88 (t, ^3J = 6.0, 3 H, CH_2CH_3), 1.24 – 1.34 (m, 35 H, 13 x CH_2, 3 x OCH_2CH_3), 1.39 (m, 1 H, CH), 1.61 (quintett, ^3J = 7.0 Hz, 2 H, CH_2CH_2COOEt), 1.67 (br s, 1 H, NH), 2.28 (t, ^3J = 7.0 Hz, 2 H, CH_2COOEt), 2.37 (dd, ^2J = 11.1 Hz, ^3J = 5.5 Hz, 1 H, NCH_2), 2.53 – 2.62 (m, 2 H, NCH_2, $NCHCH_2$), 2.70 (dd, ^2J = 15.6 Hz, ^3J = 6.3 Hz, 1 H, $NCHCH_2$), 3.59 (t, ^3J = 6.3 Hz, 1 H, NCH), 4.09 – 4.27 (m, 6 H, 3 x OCH_2CH_3).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 13.9 (CH_3), 14.0 (CH_3), 14.1 (2 x CH_3), 22.5 (CH_2), 24.8 (CH_2CH_2COOEt), 26.5 (CH_2), 29.0 (CH_2), 29.1 (CH_2), 29.2 (CH_2), 29.3 (CH_2), 29.5 (CH_2), 29.5 (CH_2), 29.9 (CH_2), 29.9 (CH_2), 31.8 (CH_2), 31.8 (CH_2), 31.9 (CH_2), 34.2 (CH_2CH_2COOEt), 38.0 ($CHCH_2COOEt$), 38.1 (CH), 51.3 (NCH_2), 58.1 (NCH), 59.9 (OCH_2), 60.4 (OCH_2), 60.7 (OCH_2), 170.8 (COOEt), 173.7 (2 x COOEt).

IR (NaCl, Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3342 (vw), 2980 (s), 2926 (vs), 2855 (vs), 1740 (vs), 1466 (s), 1371 (s), 1297 (s), 1258 (s), 1178 (vs), 1116 (m), 1097 (m), 1032 (s).

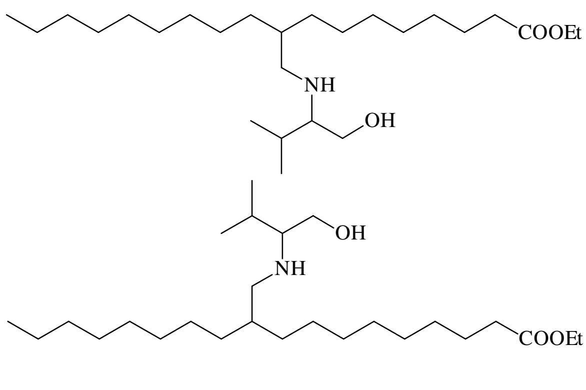
MS (EI, 70 eV): m/z [%] = 513 (M^+-1, 7), 468 (19), 440 (86), 394 (32), 312 (100).

CHN: $C_{29}H_{55}NO_6$ (513.8): ber. C, 67.8; H, 10.8; N, 2.7. gef. C, 67.6; H, 10.9; N, 3.0.

2.4 Synthese von 10-(1-Hydroxymethyl-2-methyl-propylamino)-9-nonyl-decansäureethylester (39a) und 11-(1-Hydroxymethyl-2-methyl-propyl-amino)-10-octyl-undecansäureethylester (39b) (V 4)

<u>Ansatz:</u>	1.863 g (6.0 mmol)	Ethyloleat **(29)**
	0.929 g (9.0 mmol)	*(S)*-Valinol **(33)**
	15 mg (0.03 mmol)	$[Rh(cod)Cl]_2$
	10 ml	abs. Dioxan
<u>Reaktionsbedingungen:</u>	$p(CO/H_2)$ = 50/50 bar, 140 °C, 20 h	
<u>Durchführung:</u>	analog **AAV I**; die Reinigung des Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/MTBE/HN^iPr_2 (Volumenverhältnis = 7/7/1) als Elutionsmittel.	
<u>Ausbeute:</u>	2.438 g (5.7 mmol, 95 %) 10-(1-Hydroxymethyl-2-methyl-propylamino)-9-nonyl-decansäureethylester **(39a)** und 11-(1-Hydroxymethyl-2-methyl-propylamino)-10-octyl-undecansäure-ethylester **(39b)** (Gemisch von Isomeren).	

<u>Spektroskopische Daten:</u> 10-(1-Hydroxymethyl-2-methyl-propylamino)-9-nonyl-decan-säureethylester **(39a)** und 11-(1-Hydroxymethyl-2-methyl-propylamino)-10-octyl-un-decansäureethylester **(39b)** (Isomerengemisch).



^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl$_3$): δ [ppm] = 0.88 (m, 6 H, $CHCH_3$, CH_2CH_3), 0.95 (m, 3H, $CHCH_3$), 1.23 – 1.26 (m, 29 H, 13 x CH_2, OCH_2CH_3), 1.40 (m, 1 H, $CH(CH_2)_n$), 1.61 (quintett, ^3J = 6.5 Hz, 2 H, CH_2CH_2COOEt), 1.80 (sept, ^3J = 6.5 Hz, 1 H, $CHMe_2$), 2.26 - 2.33 (m, 3 H, CH_2COOEt, NCH), 2.42 (dd, ^2J = 11.2 Hz, ^3J = 5.6 Hz, 1 H, NCH_2), 2.57 (dd, ^2J = 11.2 Hz, ^3J = 4.9 Hz, 1 H, NCH_2), 3.28 (m, 1 H, OCH_2), 3.57 (dd, ^2J = 9.4 Hz, ^3J = 3.4 Hz, 1 H, OCH_2), 4.12 (m, 2 H, OCH_2CH_3).

^{13}C-NMR (100 MHz, CDCl$_3$): δ [ppm] = 14.0 (CH_3CH_2), 14.1 (OCH_2CH_3), 18.3 (CH_3CH), 19.5 (CH_3CH), 22.6 (CH_2), 24.9 (CH_2CH_2COOEt), 26.6 (CH_2), 26.7 (CH_2), 28.8 ($CHMe_2$), 29.0 (CH_2), 29.1 (CH_2), 29.2 (CH_2), 29.3 (CH_2), 29.5 (CH_2), 29.5 (CH_2), 29.6 (CH_2), 30.0

(CH_2), 31.8 (CH_2), 32.0 (CH_2), 34.2 (*C*H_2COOEt), 38.6 (*C*H(CH_2)$_n$), 50.3 (NCH_2), 60.0 (OCH_2), 60.2 (OCH_2), 64.5 (NCH), 173.7 (COOEt).

IR (NaCl, Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3436 (w, b), 2955 (s), 2925 (vs), 2854 (vs), 1739 (s), 1466 (s), 1419 (vw), 1372 (m), 1350 (vw), 1302 (w), 1259 (w), 1180 (m), 1113 (m), 1047 (m).

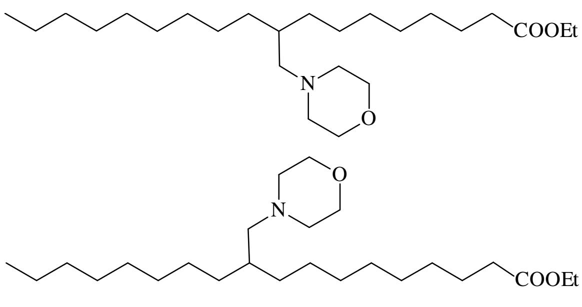
MS (EI, 70 eV): m/z [%] = 427 (M^+-1, 0.2), 412 (0.4), 397 (28), 396 (100), 384 (36), 382 (9), 354 (0.8).

CHN: $C_{26}H_{53}NO_3$ (427.7): ber. C, 73.0; H, 12.5; N, 3.3. gef. C, 73.0; H, 12.5; N, 3.2.

2.5 Synthese von 10-Morpholin-4-yl-9-nonyl-decansäureethylester (40a) und 11-Morpholin-4-yl-10-octyl-undecansäureethylester (40b) (V 5)

<u>Ansatz:</u>	1.863 g (6.0 mmol)	Ethyloleat **(29)**
	0.784 g (9.0 mmol)	Morpholin **(34)**
	15 mg (0.03 mmol)	$[Rh(cod)Cl]_2$
	10 ml	abs. Toluol
<u>Reaktionsbedingungen:</u>	$p(CO/H_2)$ = 50/50 bar, 140 °C, 20 h	
<u>Durchführung:</u>	analog **AAV I**; die Reinigung des Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch an Aluminiumoxid B (II - III) mit Cyclohexan/MTBE (Volumenverhältnis = 5/1) als Elutionsmittel.	
<u>Ausbeute:</u>	2.445 g (5.9 mmol, 99 %) 10-Morpholin-4-yl-9-nonyl-decansäureethylester **(40a)** und 11-Morpholin-4-yl-10-octyl-undecansäureethylester **(40b)** (1:1 Gemisch von Regioisomeren).	

<u>Spektroskopische Daten:</u> 10-Morpholin-4-yl-9-nonyl-decansäureethylester **(40a)** und 11-Morpholin-4-yl-10-octyl-undecansäureethylester **(40b)** (1:1 Regioisomerengemisch).



^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 0.88 (t, ^3J = 6.8, 3 H, CH_2CH_3), 1.20 – 1.29 (m, 29 H, 13 x CH_2, OCH_2CH_3), 1.50 (m, 1 H, CH), 1.62 (quintett, ^3J = 7.3 Hz, 2 H, C*H_2*CH_2COOEt), 2.13 (d, ^3J = 7.0 Hz, 2 H, NCH_2), 2.29 (t, ^3J = 7.3 Hz, 2 H, CH_2COOEt), 2.37 (m, 4 H, 2 x NCH_2), 3.69 (t, ^3J = 4.5 Hz, 4 H, 2 x OCH_2), 4.12 (q, ^3J = 7.1 Hz, 2 H, OC*H_2*CH_3).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 14.1 (CH_3), 14.2 (OCH_2CH_3), 22.7 (CH_2), 25.0 (CH_2CH_2COOEt), 26.5 (CH_2), 26.6 (CH_2), 29.1 (CH_2), 29.3 (CH_2), 29.3 (CH_2), 29.4 (CH_2), 29.6 (CH_2), 29.7 (CH_2), 30.1 (CH_2), 31.9 (CH_2), 32.3 (2 x CH_2), 34.4 (CH_2COOEt), 34.4 (CH), 54.2 (2 x NCH_2), 60.1 (OCH_2), 63.9 (NCH_2), 67.1 (2 x OCH_2), 173.9 (COOEt).

IR (NaCl, Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2926 (vs), 2854 (s), 2807 (m), 2768 (w), 1738 (s), 1457 (m), 1372 (w), 1300 (w), 1272 (w), 1249 (w), 1180 (m), 1120 (m), 1035 (w).

MS (EI, 70 eV): m/z [%] = 411 (M^+-1, 7), 396 (2), 366 (100), 338 (2), 325 (2).

CHN: $C_{25}H_{49}NO_3$ (411.7): ber. C, 72.9; H, 12.0; N, 3.4. gef. C, 73.2; H, 12.1; N, 3.3.

2.6 Synthese von 10-Hydroxy-9-nonyl-decansäureethylester (42a) und 11-Hydroxy-10-octyl-undecansäureethylester (42b) (V 6)

Ansatz:	1.863 g (6.0 mmol)	Ethyloleat **(29)**
	0.911 g (9.0 mmol)	Diisopropylamin **(35)**
	15 mg (0.03 mmol)	$[Rh(cod)Cl]_2$
	10 ml	abs. Toluol

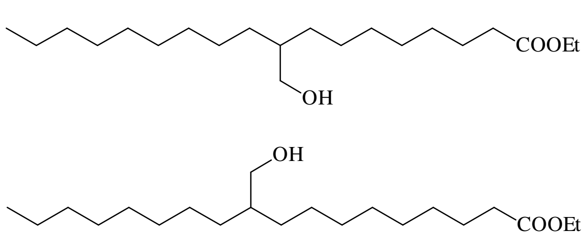
Reaktionsbedingungen: $p(CO/H_2)$ = 50/50 bar, 140 °C, 20 h

Durchführung: analog **AAV I**; die Reinigung des Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch an Aluminiumoxid B (II - III) mit Cyclohexan/MTBE (Volumenverhältnis = 5/1) als Elutionsmittel.

Ausbeute: 1.953 g (5.7 mmol, 95 %) 10-Hydroxy-9-nonyl-decansäureethylester **(42a)** and 11-Hydroxy-10-octyl-undecansäureethylester **(42b)** (1:1 Gemisch von Regioisomeren). Mittels GC-MS können die Hydroaminomethylierungsprodukte **41a**,**b** in einem Anteil von < 5 % detektiert werden.

Spektroskopische Daten: 10-Hydroxy-9-nonyl-decansäureethylester **(42a)** und 11-Hydroxy-10-octyl-undecansäureethylester **(42b)** (1:1 Regioisomerengemisch).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 0.85 (t, ^3J = 6.8, 3 H, CH_2CH_3), 1.20 – 1.24 (m, 29 H, 13 x CH_2, OCH_2CH_3), 1.42 (m, 1 H, CH), 1.58 (quintett, ^3J = 7.4 Hz, 2 H, CH_2CH_2COOEt), 1.62 (br s, 1 H, OH), 2.25 (t, ^3J = 7.4 Hz,



2 H, CH_2COOEt), 3.49 (d, ^3J = 5.3 Hz, 2 H, OCH_2), 4.09 (q, ^3J = 7.2 Hz, 2 H, OCH_2CH_3).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 14.0 (CH_3), 14.2 (OCH_2CH_3), 22.6 (CH_2), 24.9 (CH_2CH_2COOEt), 26.8 (CH_2), 29.0 (CH_2), 29.1 (CH_2), 29.2 (CH_2), 29.2 (CH_2), 29.3 (CH_2), 29.5 (CH_2), 29.6 (CH_2), 29.6 (CH_2), 29.6 (CH_2), 30.9 (CH_2), 31.8 (CH_2), 34.3 (CH_2COOEt), 40.5 (CH), 60.1 (OCH_2), 65.5 (OCH_2), 173.9 (COOEt).

IR (NaCl, Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3460 (w, b), 2926 (vs), 2854 (vs), 1739 (vs), 1465 (s), 1420 (w), 1374 (m), 1349 (w), 1302 (m), 1248 (m), 1180 (s), 1115 (m), 1098 (w).

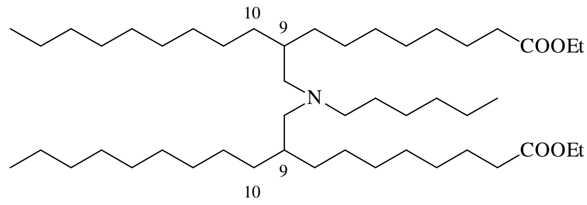
MS (EI, 70 eV): m/z [%] = 325 (M^+-OH, 0.1), 313 (22), 312 (100), 279 (4), 269 (22).

CHN: $C_{21}H_{42}O_3$ (342.6): ber. C, 73.6; H, 12.4. gef. C, 73.5; H, 12.4.

2.7 Synthese von {[2-(7-Ethoxycarbonyl-heptyl)-undecyl]-hexylamino}-9-nonyl-decansäureethylester (43a) und [(10-Ethoxycarbonyl-2-octyl-decyl)-hexylamino]-10-octyl-undecansäureethylester (43b) und [(10-Ethoxycarbonyl-2-octyl-decyl)-hexylamino]-9-nonyldecansäureethyl-ester (43c) (V 7)

Ansatz:	1.863 g (6.0 mmol)	Ethyloleat **(29)**
	0.304 g (3.0 mmol)	*n*-Hexylamin **(30)**
	15 mg (0.03 mmol)	$[Rh(cod)Cl]_2$
	10 ml	abs. Toluol
Reaktionsbedingungen:	$p(CO/H_2)$ = 50/50 bar, 140 °C, 20 h	
Durchführung:	analog **AAV I**; die Reinigung des Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch an Aluminiumoxid B (II - III) mit Cyclohexan/MTBE (Volumenverhältnis = 5/1) als Elutionsmittel.	
Ausbeute:	1.670 g (2.2 mmol, 74 %) {[2-(7-Ethoxycarbonyl-heptyl)-undecyl]-hexylamino}-9-nonyl-decansäureethylester **(43a)** und [(10-Ethoxycarbonyl-2-octyl-decyl)-hexylamino]-10-octyl-undecansäureethylester **(43b)** und [(10-Ethoxycarbonyl-2-octyl-decyl)-hexylamino]-9-nonyldecansäureethylester **(43c)** (Gemisch von Isomeren).	

<u>*Spektroskopische Daten:*</u> {[2-(7-Ethoxycarbonyl-heptyl)-undecyl]-hexylamino}-9-nonyl-decansäureethylester **(43a)** und [(10-Ethoxycarbonyl-2-octyl-decyl)-hexylamino]-10-octyl-undecansäureethylester **(43b)** und [(10-Ethoxycarbonyl-2-octyl-decyl)-hexylamino]-9-nonyldecansäureethylester **(43c)** (Isomerengemisch).



+ 9/10 - Isomer und 10/10 - Isomer

^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl$_3$): δ [ppm] = 0.88 (t, ^3J = 6.6 Hz, 9 H, 3 x CH$_2$C*H$_3$*), 1.23 – 1.41 (m, 68 H, 30 x CH$_2$, 2 x OCH$_2$C*H$_3$*, 2 x CH), 1.62 (quintett, ^3J = 7.1 Hz, 4 H, C*H$_2$*CH$_2$COOEt), 2.06 (d, ^3J = 6.8 Hz, 4 H, 2 x NC*H$_2$*CH), 2.23 - 2.30 (m, 6 H, NC*H$_2$*CH$_2$, 2 x CH$_2$COOEt), 4.12 (q, ^3J = 7.1 Hz, 4 H, 2 x OC*H$_2$*CH$_3$).

^{13}C-NMR (100 MHz, CDCl$_3$): δ [ppm] = 14.1 (3 x CH$_3$), 14.2 (2 x OCH$_2$*C*H$_3$), 22.7 (2 x CH$_2$), 22.7 (CH$_2$), 22.7 (CH$_2$), 24.9 (*C*H$_2$CH$_2$COOEt), 25.0 (*C*H$_2$CH$_2$COOEt), 26.7 (2 x CH$_2$), 27.3 (CH$_2$), 29.1 (2 x CH$_2$), 29.2 (CH$_2$), 29.2 (CH$_2$), 29.3 (2 x CH$_2$), 29.4 (CH$_2$), 29.4 (CH$_2$), 29.6 (2 x CH$_2$), 29.7 (3 x CH$_2$), 29.7 (2 x CH$_2$), 29.7 (CH$_2$), 30.3 (2 x CH$_2$), 31.9 (2 x CH$_2$), 31.9 (2 x CH$_2$), 32.2 (CH$_2$), 34.3 (2 x *C*H$_2$COOEt), 36.2 (2 x CH), 54.8 (N*C*H$_2$CH$_2$), 55.1 (2 x N*C*H$_2$CH), 60.1 (2 x OCH$_2$), 173.8 (2 x COOEt).

IR (NaCl, Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3460 (vw), 2924 (vs), 2853 (vs), 2802 (m), 1740 (vs), 1465 (s), 1420 (w), 1373 (m), 1349 (w), 1301 (m), 1245 (m), 1178 (s), 1115 (m), 1097 (m).

MS (FAB): m/z [%] = 751 (M$^+$ + 1, 100), 736 (13), 706 (13), 665 (24), 660 (4), 604 (6).

CHN: $C_{48}H_{95}NO_4$ (750.3): ber. C, 76.8; H, 12.8; N, 1.9. gef. C, 76.8; H, 12.7; N, 1.9.

3 Achirale Synthese von 1-(3,3-Diarylpropyl)-aminen

3.1 Synthese von 2-Methoxy-5-methyl-benzophenon (50) (V 8)

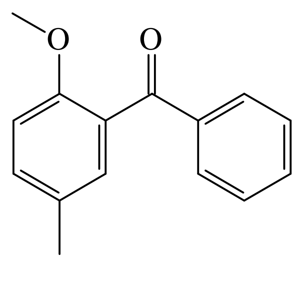
<u>Ansatz:</u>	5.00 g (23.5 mmol)	2-Hydroxy-5-methyl-benzophenon **(49)**
	6.67 g (47.1 mmol)	Methyliodod
	4.50 g (32.6 mmol)	Kaliumcarbonat
	50 ml	abs. Aceton

<u>*Durchführung:*</u>

Zu einer Lösung von 5.00 g (23.5 mmol) 2-Hydroxy-5-methyl-benzophenon **(49)** und 6.67 g (47.1 mmol) Methyliodid in 50 ml abs. Aceton werden 4.50 g (32.6 mmol) Kaliumcarbonat gegeben. Das Reaktionsgemisch erhitzt man anschließend 5 h unter Rückfluss. Nach Abkühlen werden zu der Suspension 50 ml Wasser und 50 ml Petrolether (30/60) gegeben. Man trennt die organische Phase ab, extrahiert die wässrige Phase zweimal mit 75 ml Petrolether (30/60) und wäscht die vereinigten organischen Phasen zweimal mit 50 ml 10 %iger NaOH-Lösung. Die organische Phase wird anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird entfernt. Man erhält 3.80 g (16.8 mmol, 71 %) 2-Methoxy-5-methyl-benzophenon **(50)**.

<u>*Ausbeute:*</u> 3.80 g (16.8 mmol, 71 %) 2-Methoxy-5-methyl-benzophenon **(50)**

<u>*Spektroskopische Daten:*</u> 2-Methoxy-5-methyl-benzophenon **(50)**



^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 2.21 (s, 3 H, CH_3), 3.56 (s, 3 H, OCH_3), 6.77 (d, ^3J = 8.4 Hz, 1 H, PhH), 7.06 (d, ^4J = 1.9 Hz, 1 H, PhH), 7.15 (m, 1 H, PhH), 7.31 (t, ^3J = 7.7 Hz, 2 H, PhH), 7.43 (m, 1 H, PhH), 7.71 (dd, ^3J = 8.3 Hz, ^4J = 1.2 Hz, 2 H, PhH).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 20.3 (CH_3), 55.6 (OCH_3), 111.4 (CH_{arom}), 128.1 (2 x CH_{arom}), 128.5 (Cq_{arom}), 129.7 (2 x CH_{arom}), 129.8 (Cq_{arom}), 129.9 (CH_{arom}), 132.2 (CH_{arom}), 132.8 (CH_{arom}), 137.8 (Cq_{arom}), 155.2 (Cq_{arom}), 196.6 (C=O).

Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein[309].

3.2 Synthese von 2-Benzyloxy-5-methyl-benzophenon (51) (V 9)

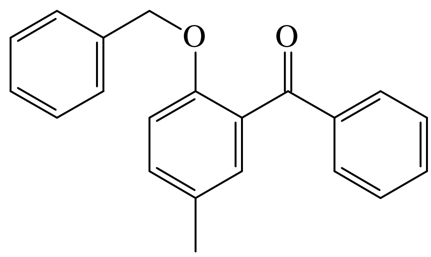
Ansatz:	2.00 g (9.4 mmol)	2-Hydroxy-5-methyl-benzophenon **(49)**
	1.66 g (9.7 mmol)	Benzylbromid
	1.73 g (12.5 mmol)	Kaliumcarbonat
	12 ml	abs. Aceton

Durchführung:

Zu einer Lösung von 2.00 g (9.4 mmol) 2-Hydroxy-5-methyl-benzophenon **(49)** und 1.66 g (9.7 mmol) Benzylbromid in 12 ml abs. Aceton werden 1.73 g (12.5 mmol) Kaliumcarbonat gegeben. Das Reaktionsgemisch erhitzt man anschließend 16 h unter Rückfluss. Nach Abkühlen der Suspension wird diese filtriert und der Rückstand mit 50 ml Diethylether gewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhält man 2.74 g (9.1 mmol, 96 %) 2-Benzyloxy-5-methyl-benzophenon **(51)**.

Ausbeute: 2.74 g (9.1 mmol, 96 %) 2-Benzyloxy-5-methyl-benzophenon **(51)**.

Spektroskopische Daten: 2-Benzyloxy-5-methyl-benzophenon **(51)**



^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 2.31 (s, 3 H, CH_3), 4.94 (s, 2 H, OCH_2), 6.92 (m, 3 H, PhH), 7.17 (m, 3 H, PhH), 7.23 (m, 2 H, PhH), 7.41 (t, ^3J = 7.6 Hz, 2 H, PhH), 7.53 (m, 1 H, PhH), 7.81 (m, 2 H, PhH).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 20.3 (CH_3), 70.1 (OCH_2), 112.8 (CH_{arom}), 126.5 (2 x CH_{arom}), 127.4 (CH_{arom}), 128.2 (4 x CH_{arom}), 129.1 (Cq_{arom}), 129.6 (2 x CH_{arom}), 130.1 (CH_{arom}), 130.4 (Cq_{arom}), 132.4 (CH_{arom}), 132.6 (CH_{arom}), 136.5 (Cq_{arom}), 138.3 (Cq_{arom}), 154.3 (Cq_{arom}), 196.9 (C=O).

IR (NaCl, Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3074 (w), 3060 (w), 3036 (w), 3027 (w), 2940 (w), 2914 (w), 2903 (w), 2858 (w), 1658 (vs), 1612 (m), 1600 (m), 1581 (m), 1495 (s), 1449 (s), 1262 (s).

MS (EI, 70 eV): m/z [%] = 302 (M^+, 47), 284 (7), 224 (4), 211 (11), 197 (6), 181 (4), 168 (4), 135 (12), 91 (100).

CHN: $C_{21}H_{18}O_2$ (302.13): ber. C, 83.4; H, 6.0. gef. C, 83.2; H, 5.8.

Smp.: 78 °C

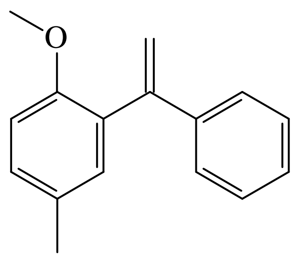
3.3 Synthese von 1-Methoxy-4-methyl-2-(1-phenylvinyl)-benzol (52) (V 10)

<u>Ansatz:</u>	3.70 g (16.3 mmol)	2-Methoxy-5-methyl-benzophenon **(50)**
	7.58 g (21.2 mmol)	Methyltriphenylphosphoniumbromid
	17.0 ml (21.2 mmol)	*n*-Butyllithium (1.25 M in *n*-Hexan)
	20 ml	abs. THF

<u>Durchführung:</u>
Zu einer Suspension von 7.58 g (21.2 mmol) Methyltriphenylphosphoniumbromid in 15 ml abs. THF werden bei Raumtemperatur innerhalb von 10 min 17.0 ml (21.2) *n*-Butyllithium (1.25 M in *n*-Hexan) zugetropft. Die erhaltene rötliche Lösung kühlt man auf -78 °C und gibt anschließend innerhalb von 15 min eine Lösung aus 3.70 g (16.3 mmol) 2-Methoxy-5-methyl-benzophenon **(50)** in 5 ml abs. THF hinzu. Es wird zunächst 20 min bei -78 °C und weitere 8 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend gibt man zu dem Reaktionsgemisch 80 ml Wasser und extrahiert zweimal mit je 50 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird entfernt. Die Reinigung des erhaltenen Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Toluol als Elutionsmittel. Man erhält 3.03 g (13.5 mmol, 83 %) 1-Methoxy-4-methyl-2-(1-phenylvinyl)-benzol **(52)**.

<u>Ausbeute:</u> 3.03 g (13.5 mmol, 83 %) 1-Methoxy-4-methyl-2-(1-phenylvinyl)-benzol **(52)**.

<u>Spektroskopische Daten:</u> 1-Methoxy-4-methyl-2-(1-phenylvinyl)-benzol **(52)**



^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 2.22 (s, 3 H, CH_3), 3.51 (s, 3 H, OCH_3), 5.22 (s, 1 H, $=CH_2$), 5.63 (s, 1 H, $=CH_2$), 6.71 (d, ^{3}J = 8.1 Hz, 1 H, PhH), 6.97 (s, 1 H, PhH), 7.01 (d, ^{3}J = 8.1 Hz, 1 H, PhH), 7.16 (m, 5 H, PhH).
^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 20.4 (CH_3), 55.8 (OCH_3), 111.3 (CH_{arom}), 115.2 ($=CH_2$), 126.3 (2 x CH_{arom}), 127.2 (CH_{arom}), 128.0 (2 x CH_{arom}), 129.2 (CH_{arom}), 129.8 (Cq_{arom}), 130.8 (Cq_{arom}), 131.8 (CH_{arom}), 141.0 (Cq_{arom}), 147.0 (Cq_{olefin}), 155.0 (Cq_{arom}).

IR (NaCl, Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3077 (m), 3055 (m), 3023 (m), 2955 (m), 2867 (w), 2833 (w), 1607 (w), 1591 (w), 1574 (w), 1495 (s), 1462 (m), 1437 (s), 1412 (w), 1309 (w), 1291 (m), 1272 (m), 1243 (s), 1198 (s), 1159 (m), 1119 (s), 1096 (w), 1082 (w), 1069 (m), 1028 (m).

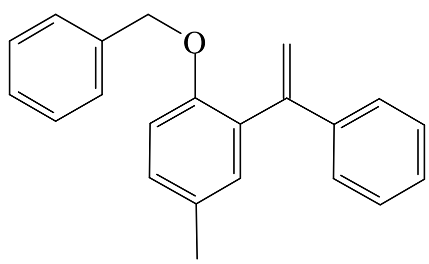
MS (EI, 70 eV): m/z [%] = 224 (M^+, 73), 209 (100), 194 (8), 181 (93), 165 (78), 152 (14), 139 (7), 115 (16), 105 (11), 89 (229), 77 (25).

CHN: $C_{16}H_{16}O$ (224.12): ber. C, 85.7; H, 7.2. gef. C, 85.7; H, 7.2.

3.4 Synthese von 1-Benzyloxy-4-methyl-2-(1-phenylvinyl)-benzol (53) (V 11)

Ansatz:	1.41 g (4.7 mmol)	2-Benzyloxy-5-methyl-benzophenon **(51)**
	2.16 g (6.1 mmol)	Methyltriphenylphosphoniumbromid
	4.9 ml (6.1 mmol)	*n*-Butyllithium (1.25M in *n*-Hexan)
	17 ml	abs. THF
Durchführung:	analog **3.3**	
Ausbeute:	1.23 g (4.1 mmol, 88 %) 1-Benzyloxy-4-methyl-2-(1-phenylvinyl)-benzol **(53)**.	

Spektroskopische Daten: 1-Benzyloxy-4-methyl-2-(1-phenylvinyl)-benzol **(53)**.



^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 2.32 (s, 3 H, CH_3), 4.84 (s, 2 H, OCH_2), 5.32 (d, ^2J = 1.4 Hz, 1 H, =CH_2), 5.65 (d, ^2J = 1.4 Hz, 1 H, =CH_2), 6.83 (m, 3 H, PhH), 7.07 – 7.37 (m, 10 H, PhH).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 20.5 (CH_3), 70.1 (OCH_2), 112.5 (CH_{arom}), 115.5 (=CH_2), 126.5 (2 x CH_{arom}), 126.8 (2 x CH_{arom}), 127.2 (CH_{arom}), 127.3 (CH_{arom}), 128.1 (4 x CH_{arom}), 129.3 (CH_{arom}), 130.1 (Cq_{arom}), 131.3 (Cq_{arom}), 132.1 (CH_{arom}), 137.1 (Cq_{arom}), 141.6 (Cq_{arom}), 147.6 (Cq_{olefin}), 153.9 (Cq_{arom}).

IR (NaCl, Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3081 (w), 3059 (w), 3028 (w), 2954 (w), 2922 (w), 2860 (w), 1609 (w), 1495 (s), 1453 (m), 1446 (m), 1412 (w), 1380 (m), 1311 (w), 1288 (m), 1273 (m), 1239 (s), 1155 (w), 1119 (m), 1083 (w), 1069 (w), 1026 (m).

MS (EI, 70 eV): m/z [%] = 300 (M^+, 39), 285 (11), 262 (6), 251 (9), 209 (100), 200 (9), 195 (20), 181 (20), 165 (19), 115 (3), 91 (95), 65 (9).

CHN: $C_{22}H_{20}O$ (300.15): ber. C, 88.0; H, 6.7. gef. C, 87.6; H, 6.7 .

3.5 Synthese von 1-Hydroxy-4-methyl-2-(1-phenylvinyl)-benzol (59) (V 12)

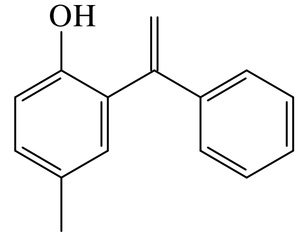
<u>Ansatz:</u>	7.57 g (70 mmol)	*p*-Kresol **(44)**
	6.13 g (60 mmol)	Phenylacetylen **(58)**
	52.1 g (200 mmol)	Zinntetrachlorid
	37.1 g (200 mmol)	Tributylamin
	200 ml	abs. Acetonitril

<u>Durchführung:</u>

Unter einer Argonatmosphäre wird eine Lösung von 7.57 g (70 mmol) *p*-Kresol **(44)**, 6.13 g (60 mmol) Phenylacetylen **(58)**, 52.1 g (200 mmol) Zinntetrachlorid und 37.1 g (200 mmol) Tributylamin in 200 ml abs. Acetonitril 7 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend gibt man zu dem Reaktionsgemisch 500 ml 4 M NaOH und erhitzt 1 h unter Rückfluss. Nach Abkühlen wird die Lösung mit konz. HCl angesäuert und zweimal mit je 700 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen trocknet man über $MgSO_4$ und entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Der verbleibende Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Toluol als Elutionsmittel gereinigt. Man erhält 6.72 g (32 mmol, 53 %) 1-Hydroxy-4-methyl-2-(1-phenylvinyl)-benzol **(59)**.

<u>Ausbeute:</u> 6.72 g (32 mmol, 53 %) 1-Hydroxy-4-methyl-2-(1-phenylvinyl)-benzol **(59)**.

<u>Spektroskopische Daten:</u> 1-Hydroxy-4-methyl-2-(1-phenylvinyl)-benzol **(59)**



^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 2.25 (s, 3 H, CH_3), 5.03 (s, 1 H, OH), 5.37 (d, ^2J = 1.2 Hz, 1 H, =CH_2), 5.81 (d, ^2J = 1.2 Hz, 1 H, =CH_2), 6.83 (d, ^3J = 8.3 Hz, 1 H, PhH), 6.92 (d, ^4J = 2.0 Hz, 1 H, PhH), 7.03 (dd, ^3J = 8.3 Hz, ^4J = 2.0 Hz, 1 H, PhH), 7.16 - 7.35 (m, 5 H, PhH).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 20.4 (CH_3), 115.6 (CH_{arom}), 116.5 (=CH_2), 127.0 (2 x CH_{arom}), 127.3 (Cq_{arom}), 128.5 (CH_{arom}), 128.6 (2 x CH_{arom}), 129.5 (Cq_{arom}), 129.9 (CH_{arom}), 130.7 (CH_{arom}), 139.5 (Cq_{arom}), 145.4 (Cq_{olefin}), 150.8 (Cq_{arom}).

Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein[320].

3.6 Synthese von 1-Benzyloxy-4-methyl-2-(1-phenylvinyl)-benzol (53) (V 13)

<u>Ansatz:</u>	3.00 g (14.3 mmol)	1-Hydroxy-4-methyl-2-(1-phenylvinyl)-benzol **(59)**
	2.55 g (14.9 mmol)	Benzylbromid
	2.98 g (21.5 mmol)	Kaliumcarbonat
	12 ml	abs. Aceton

<u>Durchführung:</u> analog **3.2**; die Reinigung des Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether (30/60)/MTBE (Volumenverhältnis = 8/1) als Elutionsmittel.

<u>Ausbeute:</u> 4.13 g (13.7 mmol, 96 %) 1-Benzyloxy-4-methyl-2-(1-phenylvinyl)-benzol (**53**).

<u>Analytik:</u> Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus Kap. **3.4** überein.

3.7 Synthese von Diisopropyl-[3-(2-methoxy-5-methyl-phenyl)-3-phenyl-propyl]-amin (60) (V 14 - V 19)

<u>Ansatz:</u>	0.700 g (3.1 mmol)	1-Methoxy-4-methyl-2-(1-phenylvinyl)-benzol **(52)**
	0.354 g (3.5 mmol)	Diisopropylamin **(35)**
	s. Tab. 20	Katalysatorvorläufer
	s. Tab. 20	Tributylphosphin
	10 ml	abs. Dioxan

<u>Reaktionsbedingungen:</u> s. Tab. 20

<u>Durchführung:</u>

0.700 g (3.1 mmol) 1-Methoxy-4-methyl-2-(1-phenylvinyl)-benzol (**52**), 0.354 g (3.5 mmol) Diisopropylamin (**35**), eine definierte Menge Katalysatorvorläufer (s. Tab. 20) und 10 ml abs. Dioxan werden in einem Druckbehälter unter den in Tab. 20 angegebenen Bedingungen gerührt. Nach Abkühlen und Entspannen des Druckbehälters wird die Reaktionslösung über Aluminiumoxid (Aktivität II - III, basisch) absorptiv filtriert (Elutionsmittel: MTBE). Nach Entfernen des Lösungsmittels erfolgt die Reinigung des Rohproduktes säulenchromatographisch an Aluminiumoxid (Aktivität II-III, neutral) mit Petrolether (30/60) / MTBE (Volumenverhältnis = 5/1) als Elutionsmittel.

<u>Ausbeute:</u> s. Tab. 20

Tab. 20: *Hydroaminomethylierung von 1-Methoxy-4-methyl-2-(1-phenylvinyl)-benzol **(52)***

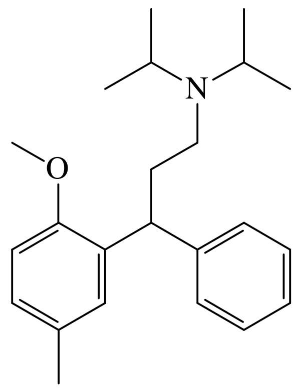
Nr.	PBu_3/Rh	T [°C]	p(CO/H_2) [bar]	t [d]	Edukt [%]*	hydr.Edukt [%]*	Ausbeute **60** [%]*
V 14**	25/1	115	80/20	4	100	-	-
V 15**	6/1	135	90/10	4	54	1	38 (22)
V 16**	6/1	140	90/10	5	20	11	49 (37)
V 17***	16/1	110	90/10	3	85	2	12
V 18***	8/1	130	90/10	3	5	6	85
V 19***	-	130	90/10	3	3	11	70

* : GC-Anteile (Werte in Klammern entsprechen isolierten Ausbeuten)

** : $[Rh(cod)Cl]_2$ (0.5 mol-% bezogen auf Olefin)

*** : $Rh(acac)(CO)_2$ (1 mol-% bezogen auf Olefin)

<u>Spektroskopische Daten:</u> Diisopropyl-[3-(2-methoxy-5-methyl-phenyl)-3-phenyl-propyl]-amin **(60)**



^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 0.92 (d, ^3J = 6.5 Hz, 6 H, 2 x $CHCH_3$), 0.92 (d, ^3J = 6.5 Hz, 6 H, 2 x $CHCH_3$), 2.12 (m, 2 H, $CHCH_2$), 2.25 (s, 3 H, $PhCH_3$), 2.33 (m, 2 H, NCH_2), 2.96 (sept, ^3J = 6.5 Hz, 2 H, 2 x $CHMe_2$), 3.72 (s, 3 H, OCH_3), 4.34 (t, ^3J = 7.6 Hz, 1 H, $CHPh_2$), 6.69 (d, ^3J = 8.2 Hz, 1 H, PhH), 6.92 (dd, ^3J = 8.2 Hz, ^4J = 1.9 Hz, 1 H, PhH), 7.05 (d, ^4J = 1.9 Hz, 1 H, PhH), 7.12 (t, ^3J = 7.0 Hz, 1 H, PhH), 7.13 - 7.24 (m, 4 H, PhH).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 20.5 (2 x $CHCH_3$), 20.7 (2 x $CHCH_3$), 20.7 ($PhCH_3$), 37.0 ($CHCH_2$), 41.3 (PhCH), 44.1 (NCH_2), 48.7 (2 x NCH), 55.5 (OCH_3), 110.6 (CH_{arom}), 125.6 (CH_{arom}), 127.1 (CH_{arom}), 128.0 (2 x CH_{arom}), 128.2 (2 x CH_{arom}), 128.3 (CH_{arom}), 129.5 (Cq_{arom}), 133.4 (Cq_{arom}), 145.1 (Cq_{arom}), 154.9 (Cq_{arom}).

IR (NaCl, Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3084 (w), 3060 (w), 3026 (w), 2963 (s), 2930 (m), 2869 (m), 2833 (w), 1601 (w), 1499 (s), 1464 (m), 1453 (m), 1385 (w), 1360 (w), 1326 (w), 1308 (w), 1288 (w), 1241 (s), 1204 (w), 1180 (w), 1162 (w), 1115 (m), 1036 (m).

GC-MS (EI, 70 eV): m/z [%] = 340 (M^{+}+1, 45), 324 (6), 296 (1), 211 (3), 126 (3), 114 (100), 100 (20), 91 (7), 72 (13).

CHN: $C_{23}H_{33}NO$ (339.26): ber. C, 81.4; H, 9.8; N, 4.1. gef. C, 80.9; H, 9.4; N, 4.3.

3.8 Synthese von [3-(2-Benzyloxy-5-methyl-phenyl)-3-phenyl-propyl]-diisopropylamin (61) (V 20 - V 21)

Ansatz:	0.601 g (2.00 mmol)	1-Benzyloxy-4-methyl-2-(1-phenyl-vinyl)-benzol **(53)**
	0.229 g (2.26 mmol)	Diisopropylamin **(35)**
	5.2 mg (0.02 mmol)	$Rh(acac)(CO)_2$
	s. Tab. 21	Tributylphosphin
	10 ml	abs. Dioxan
Reaktionsbedingungen:	s. Tab. 21	
Durchführung:	analog **3.7**; die Reinigung des Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch an Aluminiumoxid (Aktivität II-III, neutral) mit Petrolether (30/60) / MTBE (Volumenverhältnis = 5/1) als Elutionsmittel.	
Ausbeute:	s. Tab. 21	

Tab. 21: *Hydroaminomethylierung von 1-Benzyloxy-4-methyl-2-(1-phenylvinyl)-benzol* ***(53)***

Nr.	PBu_3/Rh	T [°C]	p(CO/H_2) [bar]	t [d]	Edukt/hydr. Edukt [%]*	Ausbeute **61** [%]*
V 20**	8/1	130	90/10	3	6	84 (79)
V 21**	2/1	100	90/10	3	86	4
V 22**	-	130	90/10	1	44	49
V 23**	-	130	90/10	3	3	76

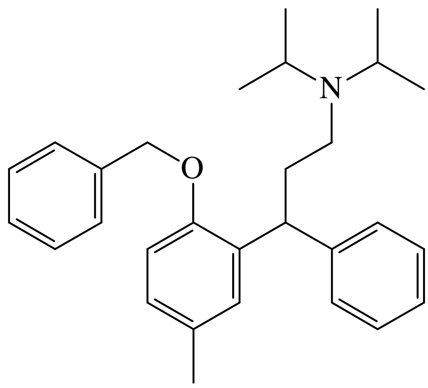
* : GC-Anteile (Wert in Klammern entspricht isolierter Ausbeute)

** : Katalysatorvorläufer: Rh(acac)$(CO)_2$ (1 mol-% bezogen auf Olefin)

V 20: zusätzlich 8 % Hydroformylierungszwischenprodukt

V 23: zusätzlich 1 % Hydroformylierungszwischenprodukt + Nebenprodukte

<u>Spektroskopische Daten:</u> [3-(2-Benzyloxy-5-methylphenyl)-3-phenyl-propyl]-diisopropyl-amin **(61)**



^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 0.90 (d, ^3J = 6.5 Hz, 12 H, 4 x $CHCH_3$), 2.13 (m, 2 H, $CHCH_2$), 2.26 (s, 3 H, $PhCH_3$), 2.33 (m, 2 H, NCH_2), 2.94 (sept, ^3J = 6.5 Hz, 2 H, 2 x $CHMe_2$), 4.39 (t, ^3J = 7.7 Hz, 1 H, $CHPh_2$), 4.94 (d, ^2J = 15.5 Hz , 1 H, OCH_2), 4.97 (d, ^2J = 15.5 Hz , 1 H, OCH_2), 6.73 (d, ^3J = 8.2 Hz, 1 H, PhH), 6.91 (dd, ^3J = 8.2 Hz, ^4J = 1.7 Hz, 1 H, PhH), 7.10 - 7.36 (m, 11 H, PhH).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 20.5 (2 x $CHCH_3$), 20.6 (2 x $CHCH_3$), 20.7 ($PhCH_3$), 37.0 ($CHCH_2$), 41.5 (PhCH), 44.1 (NCH_2), 48.8 (2 x NCH), 70.1 (OCH_2), 111.7 (CH_{arom}), 125.6 (CH_{arom}), 127.1 (CH_{arom}), 127.3 (2 x CH_{arom}), 127.6 (CH_{arom}), 128.0 (2 x CH_{arom}), 128.3 (2 x CH_{arom}), 128.3 (2 x CH_{arom}), 128.4 (CH_{arom}), 129.8 (Cq_{arom}), 133.6 (Cq_{arom}), 137.5 (Cq_{arom}), 145.1 (Cq_{arom}), 153.9 (Cq_{arom}).

IR (NaCl, Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3084 (w), 3062 (w), 3028 (m), 2964 (s), 2930 (m), 2868 (m), 2810 (w), 1601 (w), 1498 (s), 1453 (m), 1382 (m), 1360 (m), 1326 (w), 1310 (w), 1289 (w), 1238 (s), 1162 (m), 1115 (m), 1078 (w), 1067 (w), 1026 (m).

MS (EI, 70 eV): m/z [%] = 415 (M^+, 23), 400 (25), 339 (4), 324 (6), 287 (1), 223 (3), 197 (3), 165 (1), 114 (100), 99 (4), 91 (18), 72 (11).

CHN: $C_{29}H_{37}NO$ (415.29): ber. C, 83.8; H, 9.0; N, 3.4. gef. C, 84.0; H, 9.0; N, 3.4.

3.9 Synthese von 4-Hydroxy-3-(1-phenylvinyl)-benzoesäureethylester (64) (V 24)

Ansatz:	4.98 g (30 mmol)	*p*-Hydroxybenzoesäureethylester **(62)**
	3.06 g (30 mmol)	Phenylacetylen **(58)**
	31.26 g (120 mmol)	Zinntetrachlorid
	22.24 g (120 mmol)	Tributylamin
	150 ml	1,2-Dichlorethan

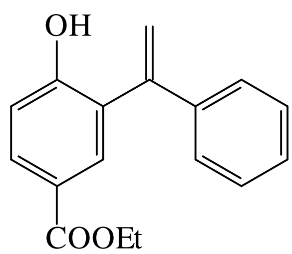
Durchführung:

Unter einer Argonatmosphäre wird eine Lösung von 4.98 g (30 mmol) *p*-Hydroxy-benzoesäureethylester **(62)**, 3.06 g (30 mmol) Phenylacetylen **(58)**, 31.26 g (120 mmol) Zinntetrachlorid und 22.24 g (120 mmol) Tributylamin in 150 ml 1,2-Dichlorethan 1 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend gibt man zu dem Reaktionsgemisch 60 ml 4 M KOH und 30 ml Ethanol und erhitzt 1 h unter Rückfluss. Nach Abkühlen wird die Lösung mit 4 M HCl angesäuert und zweimal mit je 150 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen trocknet man über $MgSO_4$ und entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Der verbleibende Rückstand wird absorptiv filtriert (Kieselgel, MTBE) und das so erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Toluol/MTBE (Volumenverhältnis = 8/1) als Elutionsmittel gereinigt. Man erhält 2.63 g (9.8 mmol, 33 %) 4-Hydroxy-3-(1-phenylvinyl)-benzoesäureethylester **(64)**.

Ausbeute:	2.63 g (9.8 mmol, 33 %) 4-Hydroxy-3-(1-phenylvinyl)-benzoesäureethylester **(64)**.

Spektroskopische Daten: 4-Hydroxy-3-(1-phenylvinyl)-benzoesäureethylester **(64)**

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.36 (t, ^3J = 7.1 Hz, 3 H, CH_3), 4.33 (q, ^3J = 7.1 Hz, 2 H, OCH_2), 5.44 (d, ^2J = 0.9 Hz, 1 H, $=CH_2$), 5.91 (d, ^2J = 0.9 Hz, 1 H, $=CH_2$), 6.97 (d, ^3J = 8.5 Hz, 1 H, PhH), 7.34 (m, 5 H, PhH), 7.89 (d, ^4J = 2.1 Hz, 1 H, PhH), 7.96 (dd, ^3J = 8.5 Hz, ^4J = 2.1 Hz, 1 H, PhH).



¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 14.3 (CH_3), 60.8 (OCH_2), 115.8 (CH_{arom}), 117.5 ($=CH_2$), 122.9 (Cq_{arom}), 126.9

(2 x CH_{arom}), 127.5 (Cq_{arom}), 128.8 (3 x CH_{arom}), 131.3 (CH_{arom}), 132.3 (CH_{arom}), 138.7 (Cq_{arom}), 144.3 (Cq_{olefin}), 157.1 (Cq_{arom}), 166.3 (COOEt).

IR (NaCl, Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3337 (s), 3083 (m), 3058 (m), 3029 (m), 2975 (vs), 2953 (s), 1716 (vs), 1690 (vs), 1602 (vs), 1580 (m), 1506 (m), 1494 (s), 1439 (vs), 1424 (s), 1389 (m), 1366 (s), 1324 (vs), 1309 (vs), 1285 (vs), 1260 (vs), 1196 (vs).

MS (EI, 70 eV): m/z [%] = 268 (M^+, 98), 267 (100), 253 (35), 239 (32), 225 (13), 223 (24), 194 (6), 165 (20), 152 (12), 115 (5), 111 (6), 104 (7).

3.10 Synthese von 4-Benzyloxy-3-(1-phenylvinyl)-benzoesäureethylester (66) (V 25)

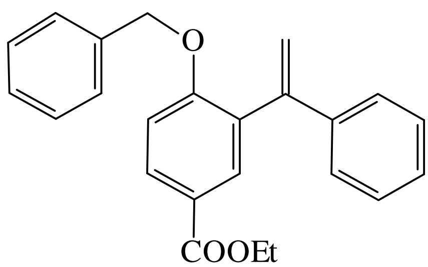
<u>Ansatz:</u>	0.990 g (3.7 mmol)	4-Hydroxy-3-(1-phenylvinyl)-benzoesäureethylester **(64)**
	0.652 g (3.8 mmol)	Benzylbromid
	0.680 g (4.9 mmol)	Kaliumcarbonat
	7 ml	abs. Aceton

<u>Durchführung:</u>

Zu einer Lösung von 0.990 g (3.7 mmol) 4-Hydroxy-3-(1-phenylvinyl)-benzoesäureethylester **(64)** und 0.652 g (3.8 mmol) Benzylbromid in 7 ml abs. Aceton werden 0.680 g (4.9 mmol) Kaliumcarbonat gegeben. Das Reaktionsgemisch erhitzt man anschließend 4 h unter Rückfluss. Nach Abkühlen der Suspension wird diese filtriert und der Rückstand mit 50 ml Diethylether gewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhält man 1.280 g (3.6 mmol, 97 %) 4-Benzyloxy-3-(1-phenylvinyl)-benzoesäureethylester **(66)** als farbloses Öl.

<u>Ausbeute:</u> 1.280 g (3.6 mmol, 97 %) 4-Benzyloxy-3-(1-phenylvinyl)-benzoesäureethylester **(66)**.

<u>Spektroskopische Daten:</u> 4-Benzyloxy-3-(1-phenylvinyl)-benzoesäureethylester **(66)**



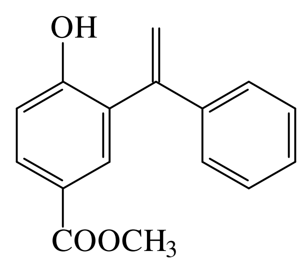
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.38 (t, ^3J = 7.1 Hz, 3 H, CH_3), 4.36 (q, ^3J = 7.1 Hz, 2 H, OCH_2CH_3), 4.93 (s, 2 H, OCH_2Ph), 5.36 (d, ^2J = 1.2 Hz, 1 H, $=CH_2$), 5.70 (d, ^2J = 1.2 Hz, 1 H, $=CH_2$), 6.80 (dd, ^3J = 7.6 Hz, ^4J = 1.6 Hz, 2 H, PhH), 6.94 (d,

^3J = 9.3 Hz, 1 H, PhH), 7.18 (m, 3 H, PhH), 7.29 (m, 5 H, PhH), 8.03 (m, 2 H, PhH).
^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 14.4 (CH_3), 60.7 (OCH_2CH_3), 69.9 (OCH_2Ph), 111.4 (CH_{arom}), 116.3 ($=CH_2$), 123.0 (Cq_{arom}), 126.4 (2 x CH_{arom}), 126.7 (2 x CH_{arom}), 127.4 (CH_{arom}), 127.6 (CH_{arom}), 128.2 (4 x CH_{arom}), 131.2 (CH_{arom}), 131.3 (Cq_{arom}), 132.8 (CH_{arom}), 136.0 (Cq_{arom}), 141.0 (Cq_{arom}), 146.8 (Cq_{olefin}), 159.6 (Cq_{arom}), 166.3 (COOEt).
IR (NaCl, Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3065 (vw), 3029 (vw), 2951 (vw), 2929 (vw), 1716 (s), 1685 (w), 1676 (w), 1670 (w), 1663 (w), 1602 (m), 1577 (m), 1560 (m), 1501 (m), 1457 (m), 1439 (m), 1414 (m), 1386 (m), 1324 (s), 1317 (s), 1262 (vs), 1237 (s), 1127 (s).
MS (EI, 70 eV): m/z [%] = 358 (M^+, 37), 343 (9), 329 (6), 313 (10), 285 (13), 267 (95), 253 (11), 239 (6), 207 (3), 194 (12), 165 (14), 139 (2), 105 (3), 91 (100), 65 (10).

3.11 Synthese von 4-Hydroxy-3-(1-phenylvinyl)-benzoesäuremethylester (65) (V 26)

Ansatz:	4.56 g (30 mmol)	*p*-Hydroxybenzoesäuremethylester **(63)**
	6.13 g (60 mmol)	Phenylacetylen **(58)**
	31.26 g (120 mmol)	Zinntetrachlorid
	22.24 g (120 mmol)	Tributylamin
	150 ml	1,2-Dichlorethan
Durchführung:	analog **3.9**	
Ausbeute:	2.67 g (10.5 mmol, 35 %)	4-Hydroxy-3-(1-phenylvinyl)-benzoesäuremethylester **(65)**.

Spektroskopische Daten: 4-Hydroxy-3-(1-phenylvinyl)-benzoesäuremethylester **(65)**



^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 3.84 (s, 3 H, CH_3), 5.42 (d, ^2J = 1.0 Hz, 1 H, $=CH_2$), 5.88 (d, ^2J = 1.0 Hz, 1 H, $=CH_2$), 6.97 (d, ^3J = 8.5 Hz, 1 H, PhH), 7.32 (m, 5 H, PhH), 7.88 (d, ^4J = 2.3 Hz, 1 H, PhH), 7.94 (dd, ^3J = 8.5 Hz, ^4J = 2.3 Hz, 1 H, PhH).
^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 51.9 (CH_3), 115.8 (CH_{arom}), 117.4 ($=CH_2$), 122.4 (Cq_{arom}), 126.8 (2 x CH_{arom}), 127.6 (Cq_{arom}), 128.7 (CH_{arom}), 128.7 (2 x CH_{arom}), 131.3 (CH_{arom}), 132.4 (CH_{arom}), 138.8 (Cq_{arom}), 144.3 (Cq_{olefin}), 157.3 (Cq_{arom}), 166.8 (COOMe).

IR (NaCl, Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3350 (m), 3083 (w), 3058 (w), 3028 (w), 2975 (s), 2953 (m), 1717 (vs), 1689 (s), 1602 (s), 1580 (m), 1506 (w), 1494 (m), 1439 (s), 1424 (m), 1389 (w), 1366 (m), 1324 (s), 1309 (s), 1285 (vs), 1264 (vs), 1196 (s).
MS (EI, 70 eV): m/z [%] = 254 (M^+, 5), 253 (7), 239 (3), 223 (1), 165 (1), 152 (1), 131 (1), 120 (22), 105 (44), 91 (100), 77 (37), 65 (13), 59 (16), 51 (20), 45 (17).

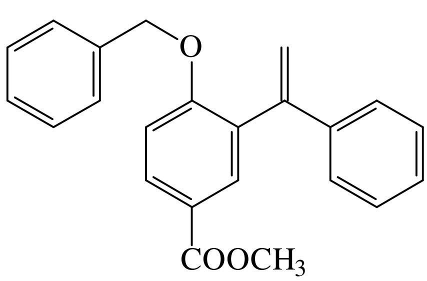
3.12 Synthese von 4-Benzyloxy-3-(1-phenylvinyl)-benzoesäuremethylester (67) (V 27)

<u>Ansatz:</u>	1.50 g (5.9 mmol)	4-Hydroxy-3-(1-phenylvinyl)-benzoesäuremethylester **(65)**
	1.04 g (6.1 mmol)	Benzylbromid
	1.24 g (8.9 mmol)	Kaliumcarbonat
	10 ml	abs. Aceton

<u>Durchführung:</u>
Zu einer Lösung von 1.50 g (5.9 mmol) 4-Hydroxy-3-(1-phenylvinyl)-benzoesäuremethylester **(65)** und 1.04 g (6.1 mmol) Benzylbromid in 10 ml abs. Aceton werden 1.24 g (8.9 mmol) Kaliumcarbonat gegeben. Das Reaktionsgemisch erhitzt man anschließend 4 h unter Rückfluss. Nach Abkühlen der Suspension wird diese filtriert und der Rückstand mit 50 ml Diethylether gewaschen. Das Lösungsmittel wird entfernt und das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether (30/60)/MTBE (Volumenverhältnis = 5/1) als Elutionsmittel gereinigt. Man erhält 1.62 g (4.7 mmol, 80 %) 4-Benzyloxy-3-(1-phenylvinyl)-benzoesäuremethylester **(67)**.

<u>Ausbeute:</u> 1.62 g (4.7 mmol, 80 %) 4-Benzyloxy-3-(1-phenylvinyl)-benzoesäuremethylester **(67)**.

<u>Spektroskopische Daten:</u> 4-Benzyloxy-3-(1-phenylvinyl)-benzoesäuremethylester **(67)**
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 3.89 (s, 3 H, CH_3), 4.93 (s, 2 H, OCH_2), 5.36 (d, ^2J = 1.1 Hz, 1 H, =CH_2), 5.70 (d, ^2J = 1.1 Hz, 1 H, =CH_2), 6.80 (dd, ^3J = 7.6 Hz, ^4J = 1.6 Hz, 2 H, PhH), 6.95 (d, ^3J = 9.0 Hz, 1 H, PhH), 7.18 (m, 3 H, PhH), 7.29 (m, 5 H, PhH), 8.04 (m, 2 H, PhH).



^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 51.9 (CH_3), 69.9 (OCH_2), 111.5 (CH_{arom}), 116.3 ($=CH_2$), 122.7 (Cq_{arom}), 126.4 (2 x CH_{arom}), 126.7 (2 x CH_{arom}), 127.4 (CH_{arom}), 127.6 (CH_{arom}), 128.2 (4 x CH_{arom}), 131.3 (CH_{arom}, Cq_{arom}), 132.8 (CH_{arom}), 136.0 (Cq_{arom}), 141.0 (Cq_{arom}), 146.7 (Cq_{olefin}), 159.7 (Cq_{arom}), 166.8 (COOMe).

IR (KBr, Pressling): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] =3082 (vw), 3064 (w), 3046 (vw), 3035 (vw), 3029 (w), 3008 (vw), 2951 (w), 2922 (vw), 1716 (vs), 1602 (s), 1578 (m), 1560 (vw), 1501 (s), 1461 (m), 1455 (m), 1440 (s), 1415 (m), 1324 (s), 1317 (s), 1262 (vs), 1238 (s), 1128 (vs).

MS (EI, 70 eV): m/z [%] = 344 (M^+, 24), 330 (9), 285 (7), 253 (100), 239 (9), 194 (10), 165 (16), 139 (2), 91 (69).

Smp.: 77-78 °C

3.13 Synthese von 4-Benzyloxy-3-(3-diisopropylamino-1-phenyl-propyl)-benzoesäureethylester (68) (V 28)

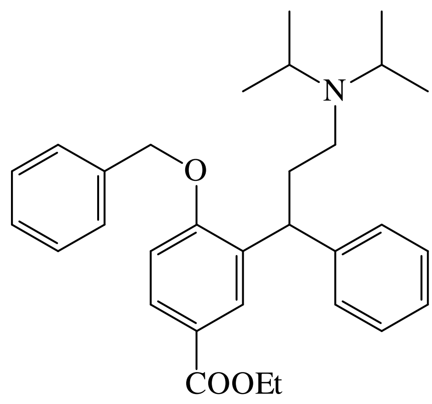
Ansatz:	1.222 g (3.41 mmol)	4-Benzyloxy-3-(1-phenylvinyl)-benzoesäureethylester **(66)**
	0.390 g (3.85 mmol)	Diisopropylamin **(35)**
	8.8 mg (0.03 mmol)	$Rh(acac)(CO)_2$
	68 µl (0.27 mmol)	Tributylphosphin
	15 ml	abs. Dioxan

Reaktionsbedingungen: $p(CO/H_2)$ = 90/10 bar, 130 °C, 65 h

Durchführung: analog **3.7**; die Reinigung des Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/MTBE/NEt_3 als Elutionsmittel (Lösungsmittelgemisch mit steigender Polarität; PE/MTBE = 1/1 → PE/MTBE/NEt_3 = 5/5/1).

Ausbeute: 1.155 g (2.4 mmol, 72 %) 4-Benzyloxy-3-(3-diisopropylamino-1-phenyl-propyl)-benzoesäureethylester **(68)**.

Spektroskopische Daten: 4-Benzyloxy-3-(3-diisopropylamino-1-phenyl-propyl)-benzoesäureethylester **(68)**



^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 0.90 (*t, ^{3}J = 6.3 Hz, 12 H, 4 x $CHCH_3$), 1.37 (t, ^{3}J = 7.1 Hz, 3 H, CH_2CH_3), 2.17 (m, 2 H, $CHCH_2$), 2.33 (m, 2 H, NCH_2), 2.95 (sept, ^{3}J = 6.3 Hz, 2 H, 2 x $CHMe_2$), 4.36 (m, 3 H, $CHPh_2$, CH_2CH_3), 5.02 (d, ^{2}J = 15.3 Hz, 1 H, OCH_2Ph), 5.05 (d, ^{2}J = 15.3 Hz, 1 H, OCH_2Ph), 6.85 (d, ^{3}J = 8.6 Hz, 1 H, PhH), 7.16 (m, 1 H, PhH), 7.20 - 7.25 (m, 6 H, PhH), 7.32 (m, 3 H, PhH), 7.87 (dd, ^{3}J = 8.6 Hz, ^{4}J = 2.1 Hz, 1 H, PhH), 8.09 (d, ^{4}J = 2.1 Hz, 1 H, PhH).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 14.4 (CH_2CH_3) 20.5 (2 x $CHCH_3$), 20.6 (2 x $CHCH_3$), 36.6 ($CHCH_2$), 41.7 (PhCH), 43.9 (NCH_2), 48.6 (2 x NCH), 60.6 (CH_2CH_3), 70.0 (OCH_2Ph), 111.0 (CH_{arom}), 122.7 (Cq_{arom}), 125.8 (CH_{arom}), 127.4 (2 x CH_{arom}), 127.9 (CH_{arom}), 128.0 (2 x CH_{arom}), 128.2 (2 x CH_{arom}), 128.4 (2 x CH_{arom}), 129.1 (CH_{arom}), 129.3 (CH_{arom}), 133.5 (Cq_{arom}), 136.3 (Cq_{arom}), 144.5 (Cq_{arom}), 159.7 (Cq_{arom}), 166.6 (COOEt).

IR (NaCl, Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3084 (w), 3063 (w), 3028 (w), 2964 (s), 2929 (s), 2870 (m), 2813 (w), 1714 (vs), 1604 (s), 1495 (m), 1463 (m), 1453 (m), 1426 (w), 1387 (m), 1366 (m), 1294 (m), 1259 (vs), 1234 (m), 1205 (m), 1175 (m), 1124 (m).

MS (EI, 70 eV): m/z [%] = 473 (M^+, 15), 458 (23), 428 (2), 360 (3), 345 (2), 267 (4), 165 (2), 114 (100), 91 (41), 72 (90).

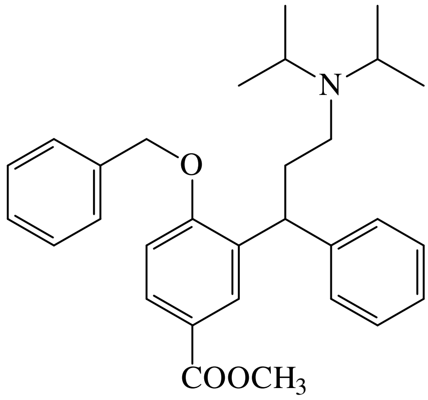
3.14 Synthese von 4-Benzyloxy-3-(3-diisopropylamino-1-phenyl-propyl)-benzoesäuremethylester (69) (V 29)

<u>Ansatz:</u>	1.50 g (4.3 mmol)	4-Benzyloxy-3-(1-phenylvinyl)-benzoesäuremethylester **(67)**
	0.45 g (4.9 mmol)	Diisopropylamin **(35)**
	11.2 mg (0.04 mmol)	$Rh(acac)(CO)_2$
	86 µl (0.34 mmol)	Tributylphosphin
	15 ml	abs. Dioxan
<u>Reaktionsbedingungen:</u>	$p(CO/H_2)$ = 90/10 bar, 130 °C, 65 h	

<u>Durchführung:</u> analog **3.7**; die Reinigung des Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/MTBE/NEt_3 als Elutionsmittel (Lösungsmittelgemisch mit steigender Polarität; PE/MTBE = 1/1 → PE/MTBE/NEt_3 = 5/5/1).

<u>Ausbeute:</u> 1.262 g (2.75 mmol, 63 %) 4-Benzyloxy-3-(3-diisopropylamino-1-phenyl-propyl)-benzoesäuremethylester **(69)**.

<u>Spektroskopische Daten:</u> 4-Benzyloxy-3-(3-diisopropylamino-1-phenyl-propyl)-benzoesäuremethylester **(69)**



^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 0.89 (d, ^3J = 6.5 Hz, 6 H, 2 x CHCH_3), 0.90 (d, ^3J = 6.5 Hz, 6 H, 2 x CHCH_3), 2.17 (m, 2 H, CHCH_2), 2.33 (m, 2 H, NCH_2), 2.95 (sept, ^3J = 6.5 Hz, 2 H, 2 x $CHMe_2$), 3.87 (s, 3 H, OCH_3), 4.39 (t, ^3J = 7.6 Hz, 1 H, $CHPh_2$), 5.02 (d, ^2J = 15.6 Hz, 1 H, OCH_2Ph), 5.05 (d, ^2J = 15.6 Hz, 1 H, OCH_2Ph), 6.85 (d, ^3J = 8.5 Hz, 1 H, PhH), 7.14 (m, 1 H, PhH), 7.20 - 7.25 (m, 6 H, PhH), 7.32 (m, 3 H, PhH), 7.86 (dd, ^3J = 8.5 Hz, ^4J = 2.1 Hz, 1 H, PhH), 8.09 (d, ^4J = 2.1 Hz, 1 H, PhH).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 20.5 (2 x CH*C*H_3), 20.6 (2 x CH*C*H_3), 36.6 (CH*C*H_2), 41.6 (PhCH), 43.8 (NCH_2), 48.6 (2 x NCH), 51.8 (OCH_3), 70.0 (OCH_2Ph), 111.0 (CH_{arom}), 122.3 (Cq_{arom}), 125.8 (CH_{arom}), 127.4 (2 x CH_{arom}), 127.9 (CH_{arom}), 128.0 (2 x CH_{arom}), 128.3 (2 x CH_{arom}), 128.4 (2 x CH_{arom}), 129.1 (CH_{arom}), 129.4 (CH_{arom}), 133.6 (Cq_{arom}), 136.3 (Cq_{arom}), 144.4 (Cq_{arom}), 159.8 (Cq_{arom}), 167.0 (COOMe).

IR (NaCl, Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3084 (w), 3062 (w), 3028 (w), 2964 (s), 2870 (m), 2840 (w), 2811 (w), 1718 (vs), 1604 (s), 1498 (s), 1453 (m), 1436 (s), 1421 (w), 1384 (m), 1360 (m), 1297 (s), 1261 (vs), 1236 (s), 1194 (m), 1171 (m), 1125 (s).

MS (EI, 70 eV): m/z [%] = 459 (M^+, 32), 444 (49), 428 (3), 416 (1), 267 (2), 241(2), 209 (2), 165 (2), 114 (100), 91 (28), 72 (18), 57 (7).

CHN: $C_{30}H_{37}NO_3$ (459.28): ber. C, 78.4; H, 8.1; N, 3.0. gef. C, 78.4; H, 7.8; N, 2.9.

Smp.: 84 °C.

4 Hydroaminomethylierung mit chiralen 1,2-Aminoalkoholen

*Allgemeine Arbeitsvorschrift II (**AAV II**):*

6.0 mmol des umzusetzenden Olefins, 6.0 mmol des betreffenden Aminoalkohols, 15 mg (0.03 mmo) $[Rh(cod)Cl]_2$ und 15 ml abs. Dioxan werden in einem Druckbehälter unter den angegebenen Bedingungen gerührt. Nach Abkühlen und Entspannen des Druckbehälters wird die Reaktionslösung über Aluminiumoxid (Aktivität II - III, basisch) absorptiv filtriert (Elutionsmittel: MTBE). Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt nach Entfernen des Lösungsmittels säulenchromatographisch oder mittels Kugelrohrdestillation.

4.1 Synthese von (*S*)-Prolinol (72) (V 30)

Durchführung:

Zu einem Gemisch von 6.60 g (174 mmol) $LiAlH_4$ in 100 ml abs. Diethylether wird bei 0 °C innerhalb von 30 min eine Suspension von 10.00 g (87 mmol) (*S*)-Prolin **(70)** in 100 ml abs. THF gegeben. Das Reaktionsgemisch rührt man 20 h bei RT. Anschließend wird die Suspension bei 0 °C nacheinander mit 7 ml Wasser, 7 ml 15 %-iger NaOH und 21 ml Wasser versetzt. Man filtriert von festen Bestandteilen ab und wäscht den Rückstand mit insgesamt 100 ml THF. Die vereinigten organischen Filtrate werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Man erhält 7.70 g (76 mmol, 88 %) (*S*)-Prolinol **(72)** als gelbes Öl, welches ohne weitere Reinigung für die folgenden Umsetzungen verwendet werden kann.

Ausbeute: 7.70 g (76 mmol, 88 %) (*S*)-Prolinol **(72)**.

Analytik: Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein[310].

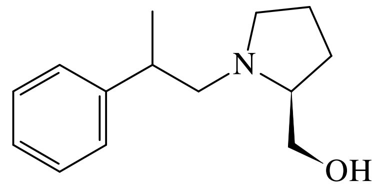
4.2 Synthese von (*S*)-Valinol (33) (V 31)

<u>*Ansatz:*</u>	20.00 g (171 mmol)	*(S)*-Valin **(71)**
	12.98 g (342 mmol)	$LiAlH_4$
	200 ml	abs. Diethylether
	200 ml	abs. THF
<u>*Durchführung:*</u>	analog **4.1**	
<u>*Ausbeute:*</u>	15.84 g (154 mmol, 90 %) (*S*)-Valinol (**33**).	
<u>*Analytik:*</u>	Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein[310].	

4.3 Synthese von N-(2-Phenylpropyl)-*(S)*-prolinol (75a) (V 32)

<u>*Ansatz:*</u>	0.607 g (6.0 mmol)	*(S)*-Prolinol **(72)**
	0.625 g (6.0 mmol)	Styrol **(73)**
	15 mg (0.03 mmol)	$[Rh(cod)Cl]_2$
	15 ml	abs. Dioxan
<u>*Reaktionsbedingungen:*</u>	$p(CO/H_2)$ = 50/50 bar, 100 °C, 20 h	
<u>*Durchführung:*</u>	analog **AAV II**; die Reinigung des Rohproduktes erfolgt mittels Kugelrohrdestillation (120 °C, 0.1 mbar).	
<u>*Ausbeute:*</u>	1.187 g (5.4 mmol, 90 %) N-(2-Phenylpropyl)-*(S)*-Prolinol **(75a)** (1.5/1 Diastereomerengemisch). Enthält *n*-Produkt **75b** (*iso*/*n*-Verhältnis = 8.1/1).	

<u>*Spektroskopische Daten:*</u> N-(2-Phenylpropyl)-*(S)*-Prolinol **(75a)** (1.5/1 Diastereomerengemisch)



^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.22 (d, ^3J = 6.8 Hz, 1.8 H, CH_3), 1.29 (d, ^3J = 6.8 Hz, 1.2 H, CH_3), 1.73 (m, 5 H, 2 x CH_2, OH), 2.24 (m, 1 H, NCH_2), 2.49 (m, 2 H, CHMe, NCH_2), 2.80 (m, 2 H, NCH, NCH_2), 3.16 (m, 1.8 H, NCH_2, OCH_2), 3.38 (m, 1 H, OCH_2), 3.61 (dd, ^2J = 10.5 Hz, ^3J = 3.5 Hz, 0.2 H, OCH_2), 7.18 (m, 3 H, PhH), 7.28 (m, 2 H, PhH).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 19.0 und 20.1 (CH_3), 23.5 und 23.6 (CH_2), 27.2 und 27.3 (CH_2), 39.2 und 39.3 (CHMe), 53.9 und 54.0 (NCH_2), 61.2 und 61.4 (NCH_2),

61.9 und 62.3 (OCH_2), 64.4 und 64.8 (NCH), 126.1 (CH_{arom}), 126.6 und 126.9 (2 x CH_{arom}), 128.2 und 128.2 (2 x CH_{arom}), 145.8 (Cq_{arom}).

IR (NaCl, Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3445 (m, b), 3084 (w), 3061 (w), 3027 (m), 2959 (vs), 2871 (s), 2798 (s), 1603 (vw), 1494 (m), 1452 (s), 1401 (m), 1384 (w), 1360 (w).

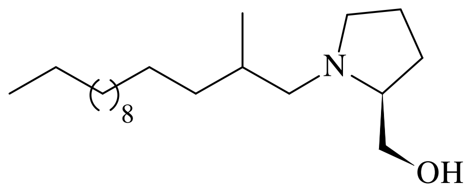
GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 220 (M^+-1, 63), 202 (3), 188 (8), 114 (100), 115 (5), 91 (2), 84 (3), 70 (3), 55 (2).

CHN: $C_{14}H_{23}NO$ (221.4): ber. C, 76.7; H, 9.6; N, 6.4. gef. C, 76.4; H, 9.6; N, 6.7.

4.4 Synthese von N-(2-Methyl-tetradecyl)-*(S)*-prolinol (76a) und N-Pentadecyl-*(S)*-prolinol (76b) (V 33)

Ansatz:	0.607 g (6.0 mmol)	*(S)*-Prolinol **(72)**
	1.178 g (6.0 mmol)	1-Tetradecen **(74)**
	15 mg (0.03 mmol)	$[Rh(cod)Cl]_2$
	15 ml	abs. Dioxan
Reaktionsbedingungen:	$p(CO/H_2)$ = 50/50 bar, 100 °C, 20 h	
Durchführung:	analog **AAV II**; die Reinigung des Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether (30/60)/MTBE/ NEt_3 (Volumenverhältnis = 20/10/3) als Elutionsmittel.	
Ausbeute:	0.999 g (3.2 mmol, 53 %) N-(2-Methyl-tetradecyl)-*(S)*-prolinol **(76a)** (1.1/1 Diastereomerengemisch) und 0.833 g (2.7 mmol, 45 %) N-Pentadecyl-*(S)*-prolinol **(76b)**.	

Spektroskopische Daten: N-(2-Methyl-tetradecyl)-*(S)*-prolinol **(76a)** (1.1/1 Diastereomerengemisch)



^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 0.89 (m, 6 H, 2 x CH_3), 1.10 (m, 1 H, CH_3CHCH_2), 1.26 (m, 21 H, CH_3CHCH_2, 10 x CH_2), 1.59 (m, 1 H, CH_3CH), 1.78 (m, 4 H, NCH_2CH_2, $NCHCH_2$), 2.16 (m, 2 H, NCH_2), 2.31 (m, 0.5 H, NCH_2), 2.44 (dd, ^2J = 11.8 Hz, ^3J = 9.9 Hz, 0.5 H, NCH_2), 2.53 (m, 1 H, NCH_2), 2.88 (br s, 1 H, OH), 3.14 (m, 1 H, NCH), 3.36 (m, 1 H, OCH_2), 3.61 (m, 1 H, OCH_2).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 14.1 (CH_3), 18.0 und 18.4 ($CHCH_3$), 22.7 (CH_2), 23.6 und 23.7 (NCH_2CH_2), 26.7 und 27.1 (CH_2), 27.5 und 27.5 (CH_2), 29.3 ($NCHCH_2$),

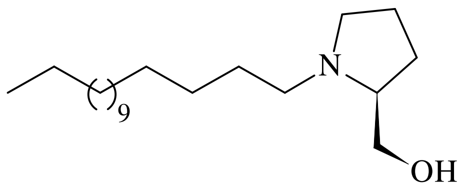
29.6 (2 x CH_2), 29.7 (2 x CH_2), 29.7 (CH_2), 29.9 und 30.0 (CH_2), 31.9 (CH_2), 32.3 und 32.4 (*C*HCH_3), 34.1 und 35.8 (CH*C*H_2), 54.0 und 54.5 (N*C*H_2CH_2), 61.2 und 61.4 (N*C*H_2CH), 61.5 und 61.8 (OCH_2), 64.9 und 65.1 (NCH).

IR (NaCl, Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3457 (m, br), 2956 (s), 2924 (s), 2853 (s), 2797 (m), 1464 (m), 1401 (w), 1378 (w), 1355 (w), 1307 (w), 1199 (w), 1158 (w), 1111(w), 1076 (m), 1044 (m).

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 312 (M^++1, 21), 280 (100), 124 (4), 114 (91), 84 (15), 70 (15), 55 (10).

CHN: $C_{20}H_{41}NO$ (311.3): ber. C, 77.1; H, 13.3; N, 4.5. gef. C, 77.0; H, 13.3; N, 4.8.

<u>*Spektroskopische Daten:*</u> N-Pentadecyl-*(S)*-prolinol **(76b)**



^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 0.88 (t, ^3J = 6.8 Hz, 3 H, C*H_3*), 1.26 (m, 24 H, 12 x C*H_2*), 1.49 (m, 2 H, NCH_2C*H_2*), 1.79 (m, 4 H, NCH_2C*H_2*, NCHC*H_2*), 2.22 (m, 2 H, NCH_2), 2.59 (m, 1 H, NCH_2), 2.65 (m, 1 H, NCH_2), 2.93 (br s, 1 H, OH), 3.13 (m, 1 H, NCH), 3.34 (m, 1 H, OCH_2), 3.57 (dd, ^2J = 10.6 Hz, ^3J = 3.7 Hz, 1 H, OCH_2).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 14.1 (CH_3), 22.6 (CH_2), 23.5 ($NCHCH_2$*C*H_2), 27.4 (CH_2), 27.7 (CH_2), 29.0 (CH_2), 29.3 (NCH*C*H_2), 29.6 (CH_2), 29.6 (3 x CH_2), 29.7 (4 x CH_2), 31.9 (CH_2), 54.1 (NCH_2), 54.5 (NCH_2), 61.8 (OCH_2), 64.7 (NCH).

IR (NaCl, Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3431 (m, br), 2930 (s), 2853 (s), 2799 (m), 1465 (m), 1457 (m), 1402 (w), 1378 (w), 1354 (w), 1306 (w), 1242 (w), 1201 (w), 1144 (w), 1078 (m), 1047 (m).

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 312 (M^+ + 1, 17), 280 (100), 114 (28), 84 (31), 70 (18), 55 (11).

CHN: $C_{20}H_{41}NO$ (311.3): ber. C, 77.1; H, 13.3; N, 4.5. gef. C, 76.9; H, 13.2; N, 4.7.

Spezifische Drehung: $[\alpha]_D^{20}$ = -29.5 (c =1.02, CH_2Cl_2).

4.5 Synthese von N-(2-Phenylpropyl)-(*S*)-valinol (77a) (V 34)

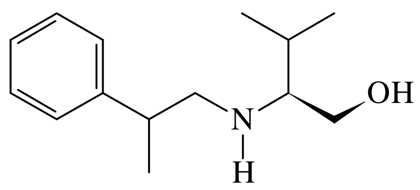
<u>*Ansatz:*</u>	0.619 g (6.0 mmol)	(*S*)-Valinol **(33)**
	0.625 g (6.0 mmol)	Styrol **(73)**
	15 mg (0.03 mmol)	$[Rh(cod)Cl]_2$
	15 ml	abs. Dioxan

<u>*Reaktionsbedingungen:*</u> $p(CO/H_2)$ = 50/50 bar, 120 °C, 20 h

<u>*Durchführung:*</u> analog **AAV II**; die Reinigung des Rohproduktes erfolgt mittels Kugelrohrdestillation (120 °C, 0.1 mbar).

<u>*Ausbeute:*</u> 1.126 g (5.1 mmol, 85 %) N-(2-Phenylpropyl)-(*S*)-valinol **(77a)** (1.2/1 Diastereomerengemisch). Enthält *n*-Produkt **77b** (*iso*/*n*-Verhältnis = 42/1).

<u>*Spektroskopische Daten:*</u> N-(2-Phenylpropyl)-(*S*)-valinol **(77a)** (1.2/1 Diastereomerengemisch)



^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 0.79 (m, 6 H, 2 x CH_3), 1.27 (m, 3 H, CH_3), 1.70 (m, 1 H, $CHMe_2$), 2.30 (m, 1 H, NCH_2), 2.70 (m, 1 H, NCH_2), 2.84 (m, 2 H, NCH, CHMe), 3.21 (m, 1 H, OCH_2), 3.53 (m, 1 H, OCH_2), 3.69 (s, 2 H, NH, OH), 7.21 (m, 3 H, PhH), 7.29 (m, 2 H, PhH).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 18.2 und 18.5 (CH_3), 19.3 und 19.4 (CH_3), 19.6 und 20.1 (CH_3), 28.7 ($CHMe_2$), 40.6 und 40.7 (MeCH), 53.4 und 54.7 (NCH_2), 60.3 und 60.3 (OCH_2), 67.0 (NCH), 126.3 und 126.4 (CH_{arom}), 127.1 und 127.1 (2 x CH_{arom}), 128.4 und 128.5 (2 x CH_{arom}), 145.0 und 145.2 (Cq_{arom}).

IR (NaCl, Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3416 (m), 3084 (m), 3061 (m), 3027 (m), 2958 (vs), 2929 (s), 2872 (s), 1494 (m), 1466 (s), 1453 (s), 1412 (w), 1386 (m), 1368 (m), 1254 (w), 1122 (m), 1107 (m), 1083 (m), 1047 (m), 1015 (m).

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 222 (M^++1, 100), 190 (6), 116 (22), 105 (3), 91 (28), 72 (10), 55 (9).

CHN: $C_{14}H_{23}NO$ (221.4): ber. C, 76.0; H, 10.5; N, 6.3. gef. C, 75.4; H, 10.5; N, 6.4.

4.6 Synthese von N-(2-Methyl-tetradecyl)-*(S)*-valinol (78a) und N-Pentadecyl-*(S)*-valinol (78b) (V 35)

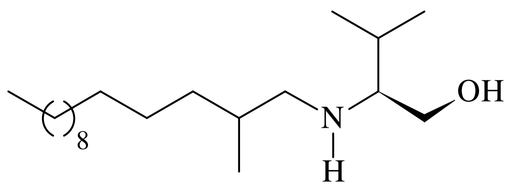
Ansatz:	0.619 g (6.0 mmol)	*(S)*-Valinol **(33)**
	1.178 g (6.0 mmol)	1-Tetradecen **(74)**
	15 mg (0.03 mmol)	$[Rh(cod)Cl]_2$
	15 ml	abs. Dioxan

Reaktionsbedingungen: $p(CO/H_2)$ = 50/50 bar, 120 °C, 20 h

Durchführung: analog **AAV II**; die Reinigung des Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether (30/60)/MTBE/ NEt_3 (Volumenverhältnis = 20/10/3) als Elutionsmittel.

Ausbeute: 0.918 g (2.9 mmol, 48 %) N-(2-Methyl-tetradecyl)-*(S)*-valinol **(78a)** (1.3/1 Diastereomerengemisch) und 0.418 (1.4 mmol, 23 %) N-Pentadecyl-*(S)*-valinol **(78b)**.

Spektroskopische Daten: N-(2-Methyl-tetradecyl)-*(S)*-valinol **(78a)** (1.3/1 Diastereomerengemisch)



^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 0.91 (m, 12 H, 4 x CH_3), 1.11 (m, 1 H, CH_3CHCH_2), 1.26 (m, 21 H, 10 x CH_2, CH_3CHCH_2), 1.53 (m, 1 H, $CHCH_3$), 1.79 (m, 1 H, $CHMe_2$), 2.33 (m, 1.6 H, NCH, NCH_2), 2.45 (m, 1 H, NCH_2), 2.58 (dd, ^2J = 11.4 Hz, ^3J = 5.6 Hz, 0.4 H, NCH_2), 3.28 (m, 1 H, OCH_2), 3.58 (m, 1 H, OCH_2).

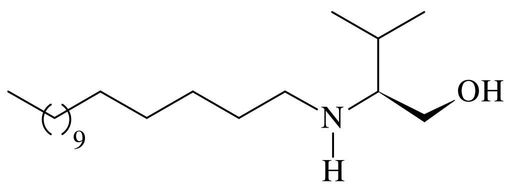
^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 14.1 (CH_3), 18.1 ($CHCH_3$), 18.4 und 18.4 ($CHCH_3$), 19.6 und 19.6 ($CHCH_3$), 22.6 (CH_2), 26.9 und 27.0 (CH_2), 28.9 und 28.9 ($CHMe_2$), 29.3 (2 x CH_2), 29.6 (4 x CH_2), 29.9 (CH_2), 31.9 (CH_2), 33.9 (CHMe), 34.8 und 34.8 ($CHCH_2$), 53.3 und 53.5 (NCH_2), 60.2 und 60.3 (OCH_2), 64.4 und 64.5 (NCH).

IR (NaCl, Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3435 (m, br), 2956 (s), 2925 (vs), 2871 (s), 2854 (s), 1466 (m), 1379 (w), 1369 (w), 1106 (w), 1045 (w).

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 314 (M^++1, 100), 282 (88), 270 (19), 116 (22), 86 (5), 72 (41), 55 (32).

CHN: $C_{20}H_{43}NO$ (313.3): ber. C, 76.6; H, 13.8; N, 4.5. gef. C, 77.0; H, 13.8; N, 4.5. (Vermessen aus Isomerengemisch)

<u>Spektroskopische Daten:</u> N-Pentadecyl-*(S)*-valinol **(78b)**



^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 0.88 (m, 6 H, 2 x CH_3), 0.95 (d, ^3J = 6.8 Hz, 3 H, CH_3CH), 1.26 (m, 24 H, 12 x CH_2), 1.46 (m, 2 H, NCH_2CH_2), 1.78 (m, 1 H, $CHMe_2$), 2.35 (m, 1 H, NCH), 2.53 (m, 1 H, NCH_2), 2.65 (m, 1 H, NCH_2), 3.29 (dd, ^2J = 10.4 Hz, ^3J = 7.3 Hz, 1 H, OCH_2), 3.58 (dd, ^2J = 10.4 Hz, ^3J = 4.4 Hz, 1 H, OCH_2).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 14.1 (CH_3), 18.4 (CHCH_3), 19.6 (CHCH_3), 22.6 (CH_2), 27.3 (CH_2), 28.9 ($CHMe_2$), 29.3 (CH_2), 29.5 (CH_2), 29.6 (2 x CH_2), 29.6 (2 x CH_2), 29.7 (3 x CH_2), 30.7 (CH_2), 31.9 (CH_2), 47.1 (NCH_2), 60.4 (OCH_2), 64.3 (NCH).

IR (NaCl, Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3397 (m, br), 2956 (vs), 2924 (vs), 2853 (vs), 1466 (s), 1413 (w), 1379 (m), 1368 (m), 1305 (w), 1261 (w), 1227 (w), 1108 (m), 1049 (m).

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 314 (M^+ + 1, 100), 282 (73), 270 (28), 86 (10), 72 (21), 55 (32).

CHN: $C_{20}H_{43}NO$ (313.3): ber. C, 76.6; H, 13.8; N, 4.5. gef. C, 77.0; H, 13.8; N, 4.5.
(Vermessen aus Isomerengemisch)

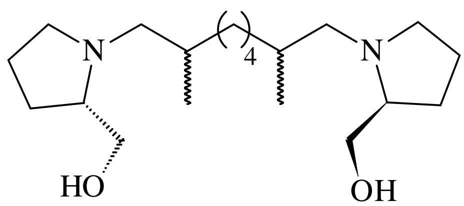
Spezifische Drehung: $[\alpha]_D^{20}$ = +11.8 (c = 1.06, CH_2Cl_2).

4.7 Synthese von 1,8-Di-((2*S*)-Hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-2,7-dimethyl-octan (80a), 1,9-Di-((2*S*)-Hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-2-methyl-nonan (80b) und 1,10-Di-((2*S*)-Hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-decan (80c) (V 36)

<u>Ansatz:</u>	1.214 g (12.0 mmol)	(*S*)-Prolinol **(72)**
	0.661 g (6.0 mmol)	1,7-Octadien **(79)**
	15 mg (0.03 mmol)	$[Rh(cod)Cl]_2$
	15 ml	abs. Dioxan
<u>Reaktionsbedingungen:</u>	p(CO/H_2) = 50/50 bar, 100 °C, 20 h	
<u>Durchführung:</u>	analog **AAV II**; die Reinigung des Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether (30/60)/ MTBE/NEt_3 (Volumenverhältnis = 20/10/3) als Elutionsmittel.	

<u>Ausbeute:</u> 0.446 g (1.3 mmol, 22 %) 1,8-Di-((2*S*)-Hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-2,7-dimethyl-octan **(80a)**, 0.926 g (2.7 mmol, 45 %) 1,9-Di-((2*S*)-Hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-2-methyl-nonan **(80b)** und 0.343 g (1.0 mmol, 17 %) 1,10-Di-((2*S*)-Hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-decan **(80c)**.

<u>Spektroskopische Daten:</u> 1,8-Di-((2*S*)-Hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-2,7-dimethyl-octan **(80a)**



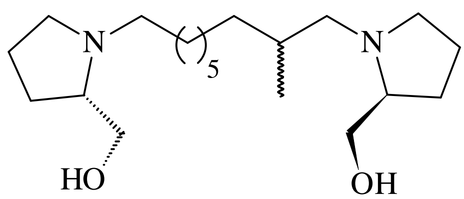
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 0.88 (d, ^3J = 6.6 Hz, 6 H, 2 x $CHC\mathit{H_3}$), 1.06 (m, 2 H, $CH\mathit{CH_2}CH_2$), 1.29 (m, 7 H, $CH\mathit{CH_2}CH_2$, 2 x $CHCH_2\mathit{CH_2}$, $NCH_2\mathit{CH_2}$), 1.58 (m, 3 H, 2 x $\mathit{CH}CH_3$, $NCH_2\mathit{CH_2}$), 1.68 (m, 7 H, 2 x $NCH\mathit{CH_2}$, $NCH_2\mathit{CH_2}$, $N\mathit{CH_2}CH$), 2.19 (m, 3 H, $N\mathit{CH_2}CH_2$, $N\mathit{CH_2}CH$), 2.32 (t*, J = 11.2 Hz, 1 H, $N\mathit{CH_2}CH$), 2.44 (dd, ^2J = 11.8 Hz, ^3J = 10.0 Hz, 1 H, $N\mathit{CH_2}CH$), 2.53 (m, 2 H, 2 x NCH), 2.93 (br s, 2 H, 2 x OH), 3.14 (m, 2 H, $N\mathit{CH_2}CH_2$), 3.36 (dd, ^2J = 10.8 Hz, ^3J = 1.2 Hz, 2 H, $O\mathit{CH_2}$), 3.58 (m, 2 H, $O\mathit{CH_2}$).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 16.5 und 17.9 und 18.0 und 18.3 (2 x CH_3), 23.5 und 23.6 (CH_2), 26.9 und 26.9 und 27.4 und 27.4 (CH_2), 32.2 und 32.3 und 32.3 (2 x CH), 33.0 und 34.0 und 34.0 (CH_2), 35.6 und 35.6 und 35.7 (CH_2), 53.9 und 54.4 und 54.4 (2 x NCH_2), 61.2 und 61.4 (2 x NCH_2), 61.7 und 61.8 (2 x OCH_2), 64.8 und 65.0 und 65.0 (2 x NCH).

IR (NaCl, Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3386 (m, br), 2951 (vs), 2926 (vs), 2871 (s), 2855 (s), 2797 (m), 1460 (m), 1077 (m), 1040 (m).

MS (EI, 70 eV): m/z [%] = 340 (M^+, 1), 309 (12), 280 (3), 226 (100), 114 (82), 84 (15), 70 (37), 55 (11).

<u>Spektroskopische Daten:</u> 1,9-Di-((2*S*)-Hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-2-methyl-nonan **(80b)**



^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 0.88 (d, ^3J = 6.7 Hz, 3 H, $CHC\mathit{H_3}$), 1.08 (m, 1 H, $CH\mathit{CH_2}CH_2$), 1.28 (m, 9.5 H, $CH\mathit{CH_2}CH_2$, 4 x CH_2, $NCH_2\mathit{CH_2}$), 1.52 (m, 3.5 H, $NCH_2\mathit{CH_2}$, $NCHCH_2\mathit{CH_2}$, $\mathit{CH}CH_3$), 1.73 (m, 4.5 H, $NCH\mathit{CH_2}$, $NCHCH_2\mathit{CH_2}$), 1.85 (m, 1.5 H, $\mathit{CH}CH_3$, $NCHCH_2\mathit{CH_2}$), 2.18 (m, 4 H, NCH_2, $N\mathit{CH_2}CH$), 2.31 (t*, J = 11.6 Hz, 0.5 H,

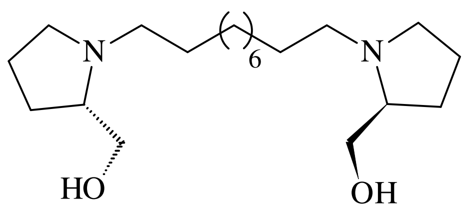
NCH_2CH), 2.44 (dd, ^2J = 11.8 Hz. ^3J = 9.8 Hz, 0.5 H, NCH_2CH), 2.52 (m, 2 H, NCH), 2.68 (td, ^2J = 12.0 Hz, ^3J = 8.1 Hz, 1 H, NCH_2CH_2), 3.13 (m, 4 H, NCH_2, 2 x OH), 3.38 (m, 2 H, OCH_2), 3.58 (m, 2 H, OCH_2).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 18.3 und 17.9 (CH_3), 23.5 und 23.4 (NCH_2CH_2), 23.6 (NCH_2CH_2), 26.5 (CH_2), 27.0 (CH_2), 27.5 und 27.3 (CH_2), 28.8 und 27.6 (CH_2), 29.5 (CH_2), 29.8 (CH_2), 32.1 (CH) und 32.3 (CH), 34.0 (CH_2), 35.7 (CH_2), 53.9 (NCH_2), 54.0 (NCH_2), 54.4 (NCH_2), 54.5 (NCH_2), 61.5 und 61.3 (OCH_2), 61.9 und 61.7 (OCH_2), 64.8 (NCH), 64.9 (NCH).

IR (NaCl, Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3406 (m, br), 2926 (vs), 2854 (s), 2803 (m), 1461 (m), 1403 (w), 1383 (w), 1077 (m), 1043 (m).

MS (EI, 70 eV): m/z [%] = 340 (M^+, 1), 339 (1.4), 309 (100), 292 (6), 280 (20), 226 (8), 210 (7), 139 (13), 114 (32), 84 (93), 70 (18), 55 (10).

<u>*Spektroskopische Daten:*</u> 1,10-Di-((2*S*)-Hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-decan **(80c)**



^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.27 (m, 12 H, 6 x CH_2), 1.48 (m, 4 H, 2 x NCH_2CH_2), 1.72 (m, 6 H, 2 x $NCHCH_2$, $NCHCH_2CH_2$), 1.88 (m, 2 H, $NCHCH_2CH_2$), 2.21 (m, 4 H, 2 x NCH_2), 2.53 (m, 2 H, 2 x NCH), 2.70 (dt, ^2J = 11.8 Hz, ^3J = 8.1 Hz, 2 H, NCH_2), 3.13 (m, 4 H, NCH_2, 2 x OH), 3.38 (dd, ^2J = 10.5 Hz, ^3J = 2.3 Hz, 2 H, OCH_2), 3.59 (dd, ^2J = 10.5 Hz, ^3J = 3.8 Hz, 2 H, OCH_2).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 23.4 (CH_2), 27.3 (CH_2), 27.6 (CH_2), 28.9 (CH_2), 29.4 (CH_2), 29.5 (CH_2), 54.0 (NCH_2), 54.5 (NCH_2), 61.8 (OCH_2), 64.7 (NCH).

IR (NaCl, Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3406 (s, br), 2927 (vs), 2854 (s), 2801 (m), 1463 (m), 1403 (w), 1355 (w), 1080 (m), 1045 (m).

MS (EI, 70EV): m/z [%] = 340 (M^+, 1), 309 (12), 280 (4), 226 (100), 196 (5), 139 (13), 114 (14), 84 (15), 70 (26), 55 (18).

Spezifische Drehung: $[\alpha]_D^{20}$ = - 44.1 (c = 1.7, Ethanol).

4.8 Umsetzung von N-Pentadecyl-*(S)*-valinol (78a) mit (*R*)-α-Methoxy-α-(trifluormethyl)-phenylessigsäure (81) (V 37)

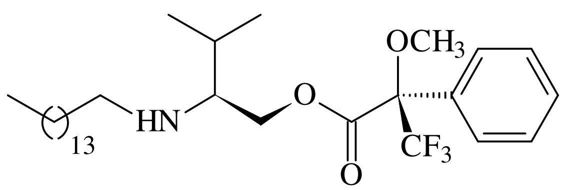
<u>*Ansatz:*</u>	0.092 g (0.29 mmol)	N-Pentadecyl-(*S*)-valinol **(78a)**
	0.169 g (0.72 mmol)	(*R*)-α-Methoxy-α-(trifluormethyl)-phenylessigsäure **(81)**
	5 ml	Thionylchlorid (frisch destilliert)
	0.7 ml	abs. Pyridin
	1 ml	Tetrachlormethan

<u>*Durchführung:*</u>

0.169 g (0.72 mmol) (*R*)-α-Methoxy-α-(trifluormethyl)-phenylessigsäure **(81)** werden in 5 ml Thionylchlorid gelöst und 5 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend entfernt man überschüssiges Thionylchlorid bei 40 °C im Membranpumpenvakuum. Den so erhaltenen Rückstand nimmt man in 1 ml CCl_4 auf, fügt 0.7 ml Pyridin und 0.092 g (0.29 mmol) N-Pentadecyl-(*S*)-valinol **(78a)** hinzu und erhitzt die Reaktionslösung 90 min unter Rückfluss. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches verdünnt man dieses mit 10 ml CH_2Cl_2 und extrahiert mit 10 ml konz. Ammoniakwasser. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Reinigung des so erhaltenen Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/MTBE (Volumenverhältnis = 2/1) als Elutionsmittel. Man erhält 0.154 g (0.29 mmol, 99 %) (2*R*,2‘*S*)-3,3,3-Trifluoro-2-methoxy-2-phenyl-propionsäure-3‘-methyl-2‘-pentadecyl-aminobutylester **(82)**.

<u>*Ausbeute:*</u> 0.154 g (0.29 mmol, 99 %) (2*R*,2‘*S*)-3,3,3-Trifluoro-2-methoxy-2-phenyl-propionsäure-3‘-methyl-2‘-pentadecylamino-butylester **(82)**.

<u>*Spektroskopische Daten:*</u> (2*R*,2‘*S*)-3,3,3-Trifluoro-2-methoxy-2-phenyl-propionsäure-3‘-methyl-2‘-pentadecylamino-butylester **(82)**



[1]H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 0.91 (m, 9 H, 3 x CH_3), 1.26 (m, 24 H, 12 x CH_2), 1.74 (m, 2 H, NCH_2CH_2), 1.93 (m, 1 H, $CHMe_2$), 2.55 (m, 2 H, NCH_2), 2.89 (m, 1 H, NCH), 3.55 (s,

3 H, OCH_3), 4.25 (dd, ^2J = 11.1 Hz, ^3J = 6.0 Hz, 1 H, OCH_2), 4.37 (dd, ^2J = 11.1 Hz, ^3J = 4.5 Hz, 1 H, OCH_2), 7.39 (m, 2 H, PhH), 7.54 (m, 2 H, PhH).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 14.1 (CH_3), 18.4 (CHCH_3), 18.7 (CHCH_3), 22.7 (CH_2), 27.2 (CH_2), 29.3 ($CHMe_2$), 29.5 (CH_2), 29.6 (CH_2), 29.6 (CH_2), 29.6 (3 x CH_2), 29.7 (3 x CH_2), 30.4 (CH_2), 31.9 (CH_2), 47.8 (NCH_2), 61.5 (NCH), 63.5 (OCH_3), 66.3 (OCH_2), 123.3 (CF_3, $^1J_{C\text{-}F}$ = 288 Hz), 127.3 (CH_{arom}), 128.3 (2 x CH_{arom}), 129.5 (2 x CH_{arom}), 132.3 (Cq_{arom}), 166.6 (COO), n.d. (C_q).

^{19}F-NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = - 72.0.

IR (KBr, Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3073 (vw), 3038 (vw), 2959 (s), 2925 (vs), 2854 (s), 1751 (s), 1658 (w), 1466 (m), 1453 (m), 1261 (s), 1183 (s), 1169 (s), 1122 (s), 1108 (m), 1081 (m).

5 Versuche zur ligandgesteuerten enantioselektiven Hydroaminomethylierung

5.1 Synthese von (2*S*,4*S*)-(*tert*-Butoxycarbonyl)-4-(diphenylphosphino)-2-[(diphenylphosphino)-methyl]-pyrrolidin (24) ((-)-BPPM)

5.1.1 Synthese von trans-4-Hydroxy-(S)-prolinethylester[311] (84) (V 38)

<u>Durchführung:</u>

Zu einer Suspension aus 20.00 g (153 mmol) *trans*-4-Hydroxy-(*S*)-prolin **(83)** in 200 ml Ethanol werden innerhalb von 45 min 22.00 g (185 mmol) Thionylchlorid getropft und anschließend wird das Reaktionsgemisch 5 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen gibt man zu der erhaltenen Lösung 200 ml Diethylether und filtriert den entstandenen Niederschlag ab. Dieser wird mit 200 ml Diethylether gewaschen und im Ölpumpenvakuum getrocknet. Anschließend versetzt man den erhaltenen farblosen Feststoff mit 500 ml CH_2Cl_2 und leitet bei 0 °C 1 h Ammoniak durch die Lösung. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, mit 250 ml CH_2Cl_2 gewaschen und das gesammelte Filtrat einrotiert. Man erhält 22.92 g (144 mmol, 94 %) *trans*-4-Hydroxy-(*S*)-prolinethylester **(84)**.

Ausbeute:	22.92 g (144 mmol, 94 %) *trans*-4-Hydroxy-(*S*)-prolinethylester **(84)**.
Analytik:	Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein [311].

5.1.2 Synthese von trans-N-(tert-Butoxycarbonyl)-4-hydroxy-(S)-prolin-ethylester[189] (85) (V 39)

Durchführung:

Eine Mischung aus 21.30 (134 mmol) *trans*-4-Hydroxy-(*S*)-prolinethylester **(84)**, 36.00 g (150 mmol) *tert*-Butyl-(S)-4,6-dimethylpyrimidin-2-thiocarbonat in 80 ml DMF und 53 ml Wasser wird 20 h bei RT und 2 h bei 50 °C gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels nimmt man den Rückstand in 50 ml Wasser auf und extrahiert die wässrige Phase dreimal mit je 50 ml Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmitel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Es verbleiben 34.75 g (134 mmol, 100 %) *trans*-N-(*tert*-Butoxycarbonyl)-4-hydroxy-(*S*)-prolinethylester **(85)** als oranges Öl, welches ohne weitere Aufreinigungen für die folgende Umsetzung verwendet wird.

Ausbeute:	34.75 g (134 mmol, 100 %) *trans*-N-(*tert*-Butoxycarbonyl)-4-hydroxy-(*S*)-prolinethylester **(85)**.
Analytik:	Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein [189].

5.1.3 Synthese von (2S,4S)-N-(tert-Butoxycarbonyl)-4-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-pyrrolidin[189] (86) (V 40)

Durchführung:

Man dispergiert 5.66 g (149 mmol) $LiAlH_4$ in 270 ml abs. THF und tropft bei 0 °C innerhalb 1 h 34.75 g (134 mmol) *trans*-N-(*tert*-Butoxycarbonyl)-4-hydroxy-(*S*)-prolinethylester **(85)** gelöst in 110 ml abs. THF zu. Das erhaltene Reaktionsgemisch wird 20 h bei RT gerührt und 3 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend versetzt man die Suspension bei 0 °C mit 160 ml Wasser und 270 ml Ethylacetat. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 150 ml Ethylacetat extrahiert. Man trocknet die vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$ und entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Es verbleiben 24.46 g (113 mmo, 84 %) (2*S*,4*S*)-N-(*tert*-Butoxycarbonyl)-4-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-pyrrolidin **(86)** als gelbes Öl, welches ohne weitere Reinigung für den folgenden Versuch eingesetzt wird.

Ausbeute:	24.46 g (113 mmo, 84 %) (2*S*,4*S*)-N-(*tert*-Butoxycarbonyl)-4-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-pyrrolidin **(86)**.
Analytik:	Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein [189].

5.1.4 Synthese von (2S,4S)-N-(tert-Butoxycarbonyl)-4-(p-toluolsulfonyl-oxy)-2-[(p-toluolsulfonyloxy)-methyl]-pyrrolidin[189] (87) (V 41)

Durchführung:

Zu einer Lösung von 23.30 g (107 mmol) (2*S*,4*S*)-N-(*tert*-Butoxycarbonyl)-4-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-pyrrolidin **(86)** in 170 ml abs. Pyridin werden bei 0 °C innerhalb von 30 min 61.80 g (323 mmol) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid gegeben. Entstehendes Pyridinhydrochlorid beginnt innerhalb 30 min auszufallen und die so erhaltene Suspension wird 20 h bei 0 °C gerührt. Anschließend fügt man bei 0 °C 280 ml Eiswasser hinzu, wobei das Ditosylat ausfällt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und zur Reinigung anschließend aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält 44.4 g (84 mmol, 79 %) (2*S*,4*S*)-N-(*tert*-Butoxycarbonyl)-4-(*p*-toluolsulfonyloxy)-2-[(*p*-toluolsulfonyloxy)-methyl]-pyrrolidin **(87)** als weißen Feststoff.

Ausbeute:	44.40 g (84 mmol, 79 %) (2*S*,4*S*)-N-(*tert*-Butoxycarbonyl)-4-(*p*-toluolsulfonyloxy)-2-[(*p*-toluolsulfonyloxy)-methyl]-pyrrolidin **(87)**.
Analytik:	Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.[189]

5.1.5 (2S,4S)-(tert-Butoxycarbonyl)-4-(diphenylphosphino-2-(diphenylphosphino)-methyl-pyrrolidin ((-)-BPPM)[189] (24) (V 42)

<u>*Durchführung:*</u>

Eine Mischung von 22.92 g (1.000 mol) Natrium und 52.09 g (236 mmol) P-Chlordiphenylphosphin in 210 ml abs. Dioxan werden 20 h unter Rückfluss erhitzt. Zu der erhaltenen gelbgrünen Suspension gibt man bei RT 41.67 g (79 mmol) (2*S*,4*S*)-N-(*tert*-Butoxycarbonyl)-4-(*p*-toluolsulfonyloxy)-2-[(*p*-toluolsulfonyloxy)-methyl]-pyrrolidin **(87)** gelöst in 250 ml abs. THF und rührt das Reaktionsgemisch 20 h bei RT. Anschließend wird die Suspension über Kieselgel abfiltriert, mit Toluol nachgewaschen und die vereinigten Filtrate werden am Rotationsverdampfer eingeengt. Die Reinigung des erhaltenen Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Toluol als Elutionsmittel. Man erhält 25.80 g (47 mmol, 59%) (2*S*,4*S*)-(*tert*-Butoxycarbonyl)-4-(diphenylphosphino)-2-[(diphenylphosphino)-methyl]-pyrrolidin **(24)**.

<u>*Ausbeute:*</u> 25.80 g (47 mmol, 59 %) (2*S*,4*S*)-(*tert*-Butoxycarbonyl)-4-(diphenylphosphino)-2-[(diphenylphosphino)-methyl]-pyrrolidin ((-)-BPPM) **(24)**.

<u>*Analytik:*</u> Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein [189].

^{31}P-NMR (202 Mhz, $CDCl_3$): δ [ppm] = - 7.3, - 21.9.

$[\alpha]_D^{20}$ = -39.4 (c = 0.62, Toluol) (Lit.: $[\alpha]_D^{23}$ = - 40.4 (c = 0.60, Benzol)[189].

5.2 Hydroaminomethylierung von Styrol (73) mit Morpholin (34) in Gegenwart von (-)-BPPM (24) (V 43 - V 46)

<u>*Ansatz:*</u>	0.417 g (4.0 mmol)	Styrol **(73)**
	0.348 g (4.0 mmol)	Morpholin **(34)**
	5 mg (0.02 mmol)	$Rh(acac)(CO)_2$
	s. Tab. 22	(-)-BPPM **(24)**
	5 ml	abs. Toluol

Durchführung:

0.417 g (4.0 mmol) Styrol **(73)**, 0.348 g (4.0 mmol) Morpholin **(34)**, 5 mg (0.02 mmol) Rh(acac)$(CO)_2$, eine definierte Menge (-)-BPPM **(24)** (s. Tab. 22) und 5 ml abs. Toluol werden in einem Druckbehälter 20 h unter den angegebenen Bedingungen (s. Tab. 22) gerührt. Nach Abkühlen und Entspannen des Druckbehälters wird das Lösungsmittel entfernt und das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch an Aluminiumoxid (Aktivität II - III, basisch) mit Cyclohexan/MTBE (Volumenverhältnis = 5/1) als Elutionsmittel getrennt.

Ausbeute: s. Tab. 22

Analytik: Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein[71].

Tab. 22: *Hydroaminomethylierung von Styrol **(73)** mit Morpholin **(34)** in Gegenwart von (-)-BPPM **(24)***

Nr.	BPPM/Rh	$p(CO/H_2)$ [bar]	T [°C]	Ausbeute [%]	*iso*/*n* **89**, **90**	$[\alpha]_D^{20*}$	ee** [%]
V 43	1/1	20/20	70	94	10.0/1.0	+ 0.25	< 2
V 44	1/1	10/30	50	70	3.9/1.0	+ 0.32	< 2
V 45	1/1	10/30	40	58	1.7/1.0	+ 0.42	< 2
V 46	2/1	20/20	70	86	6.3/1.0	+ 0.37	< 2

*: c = 3.0, Toluol

**: bestimmt mittels NMR-Shift Messungen mit (*R*)-MTPA

5.3 Versuche zur Pd-katalysierten Hydroaminomethylierung

5.3.1 Umsetzung von Styrol (73) mit Morpholin (34) (V 47)

Ansatz:	0.312 g (3.0 mmol)	Styrol **(73)**
	0.261 g (3.0 mmol)	Morpholin **(34)**
	7 mg (0.03 mmol)	$Pd(OAc)_2$
	33 mg (0.06 mmol)	(-)-BPPM **(24)**
	10 ml	abs. Dioxan

Durchführung:

0.312 g (3.0 mmol) Styrol **(73)**, 0.261 g (3.0 mmol) Morpholin **(34)**, 7 mg (0.03 mmol) $Pd(OAc)_2$, 33 mg (0.06 mmol) (-)-BPPM **(24)** und 10 ml abs. Dioxan werden in einem Druckbehälter unter einer Synthesegasatmosphäre ($p(CO/H_2)$ = 30/30 bar) 20 h bei 100 °C gerührt. Nach Abkühlen und Entspannen des Druckbehälters wird das Lösungsmittel entfernt und das erhaltene Rohprodukt mittels Kugelrohrdestillation (0.1 mbar, 160 °C) gereinigt.

Ausbeute:	0.213 g (1.0 mmol, 35 %) (*E*)-4-(2-phenyl-propenyl)-morpholin **(93)** (*iso*-Isomer) und (*E*)-4-(3-phenyl-propenyl)-morpholin **(94)** (*n*-Isomer) (Isomerengemisch *iso*/*n* = 34/1).
Analytik:	Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.[313]

5.3.2 Umsetzung von Styrol (73) mit Benzylamin (31) (V 48 - V 51)

Ansatz:	0.521 g (5.0 mmol)	Styrol **(73)**
	0.536 g (5.0 mmol)	Benzylamin **(31)**
	11 mg (0.05 mmol)	$Pd(OAc)_2$
	s. Tab. 23	(-)-BPPM **(24)**
	10 ml	Lösungsmittel s. Tab. 23
Reaktionsbedingungen:	s. Tab. 23	
Durchführung:	analog **5.3.1**; die Reinigung des erhaltenen Rohproduktes erfolgt mittels Kugelrohrdestillation (0.1 mbar, 200 °C).	
Ausbeute:	s. Tab. 23	
Analytik:	Die erhaltenen spektroskopischen Daten des N-Benzyl-2-phenyl-propionamids **(95)** stimmen mit denen der Literatur überein[314].	

Tab. 23:** Pd-katalysierte Umsetzung von Styrol **(73)** mit Benzylamin **(31)

Nr.	L/Pd	LM	T [°C]	t [h]	Ausbeute [%]	*iso**/*n* **95/96**
V 48	1.2/1	Dioxan	110	65	68	5.0 / 1
V 49	2/1	Dioxan	90	65	43	1.8 / 1
V 50	2/1	Dioxan	110	20	89	13.9 / 1
V 51	3/1	CH_2Cl_2	100	18	66	9.5 /1

Allgemeine Reaktionsbedingungen: p(CO/H_2) = 30/30 bar

*: Drehwerte $[\alpha]_D^{20} = 0$ (c = 4.5, CH_2Cl_2)

5.4 Versuche zur asymmetrischen intramolekularen Hydroaminomethylierung in Gegenwart von Diphosphinliganden

5.4.1 Umsetzung von N-Ethyl-(2-methyl-allyl)-amin (99) (V 52 - V 59)

Ansatz:	0.397 g (4.0 mmol)	N-Ethyl-(2-methyl-allyl)-amin **(99)**
	s. Tab. 24	$Rh(acac)(CO)_2$ oder $Pd(OAc)_2$
	s. Tab. 24	(-)-BPPM oder DPPB
	10 ml	Lösungsmittel s. Tab. 24

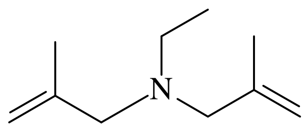
Reaktionsbedingungen: s. Tab. 24

Durchführung: analog **5.3.1**; die Reingung des erhaltenen Rohproduktes erfolgt mittels Kugelrohrdestillation (V 52, V 53; 0.1 mbar, 90 °C) bzw. säulenchromatographisch an Aluminiumoxid N (II - III) mit MTBE/EtOH (Lösungsmittelgemisch mit steigender Polarität während der Elution) als Elutionsmittel.

Ausbeute: s. Tab. 24

Analytik: Die erhaltenen spektroskopischen Daten des 1-Ethyl-4-methylpyrrolidin-2-ons **(100)** stimmen mit denen der Literatur überein[100].

<u>Spektroskopische Daten:</u> N-Ethyl-bis-(2-methyl-ally)-amin **(101)**



^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 0.96 (t, ^3J = 7.1 Hz, 3 H, CH_2CH_3), 1.71 (s, 6 H, 2 x CH_3C=), 2.36 (q, ^3J = 7.1 Hz, 2 H, CH_2CH_3), 2.83 (s, 4 H, 2 x CH_2C=), 4.78 (d, ^2J = 0.8 Hz, 2 H, 2 x CH_2=), 0.73 (d, ^2J = 0.8 Hz, 2 H, 2 x CH_2=).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 11.7 (CH_2CH_3), 20.7 (2 x CH_3C=), 47.0 (CH_2CH_3), 60.4 (2 x CH_2C=), 111.9 (2 x CH_2=), 144.6 (2 x Cq).

IR (NaCl, Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3074 (w), 2969 (vs), 2934 (s), 2916 (s), 2871 (m), 2817 (s), 1653 (w), 1450 (s), 1373 (w), 1261 (w), 1126 (s), 1111 (m), 1026 (w).

GC-MS (EI, 70 eV): m/z [%] = 154 (M^++1, 53), 138 (67), 123 (5), 112 (100), 97 (19).

Tab. 24: *Pd-katalysierte Umsetzung von N-Ethyl-(2-methyl-allyl)-amin* ***(99)***

Nr.	Katalysator/Ligand M/L = 1/1	$p(CO/H_2)$ [bar]	T [°C]	t [h]	**100** [%]	**101** [%]
V 52*	$Rh(acac)(CO)_2$/BPPM (1 mol%)	40/40	85	65	53***	-
V 53*	$Rh(acac)(CO)_2$/BPPM (1 mol%)	40/40	120	21	51***	-
V 54*	$Pd(OAc)_2$/DPPB (1 mol%)	30/30	110	18	Edukt	
V 55**	$Pd(OAc)_2$/DPPB (1 mol%)	30/30	110	19	-	61
V 56**	$Pd(OAc)_2$/DPPB (1 mol%)	30/30	110	65	-	15
V 57**	$Pd(OAc)_2$/DPPB (1 mol%)	30/30	130	18	4	27
V 58**	$Pd(OAc)_2$/DPPB (4 mol%)	30/30	110	19	-	-
V 59**	$Pd(OAc)_2$/DPPB (4 mol%)	50/20	120	18	-	-

*: LM: Dioxan; ** LM: CH_2Cl_2

***: Drehwerte $[\alpha]_D^{20}$ = 0 (c = 3.5, CH_2Cl_2)

5.4.2 Synthese von 3-Brom-2-phenyl-1-propen[214] (104) (V 60)

<u>Durchführung:</u>

Zu einer Lösung von 40.34 g (227 mmol) N-Bromsuccinimid (über P_2O_5 getrocknet) und 91.8 g (777 mmol) α-Methylstyrol **(103)** in 20 ml Tetrachlormethan werden 0.15 g (9 mmol) AIBN gegeben. Die Reaktionslösung kocht man 1 h unter Rückfluss, kühlt sie anschließend auf 0 °C ab und fügt 50 ml *n*-Pentan hinzu. Der entstehende Niederschlag wird abfiltriert und nicht umgesetztes α-Methylstyrol **(103)** wird im Membranpumpenvakuum abdestilliert. Zu dem erhaltenen Rückstand gibt man nochmals 50 ml *n*-Pentan hinzu und filtriert den entstandenen Niederschlag ab. Die Reinigung des so erhaltenen Rohproduktes erfolgt destillativ im Ölpumpenvakuum ($1.3 \cdot 10^{-2}$ mbar, 60 °C). Man erhält 16.53 g (84 mmol, 37 %) 3-Brom-2-phenyl-1-propen **(104)**.

Ausbeute:	16.53 g (84 mmol, 37 %) 3-Brom-2-phenyl-1-propen **(104)**.
Analytik:	Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein[214].

5.4.3 Synthese von N-Benzyl-(2-phenyl-allyl)-amin (105) (V 61)

Durchführung:

Zu einer Lösung von 6.45 g (162 mmol) NaOH, 0.38 g (1.6 mmol) Benzyltriethylammoniumchlorid und 4.29 g (40 mmol) Benzylamin **(31)** in 8 ml Wasser werden 5.91 g (30 mmol) 3-Brom-2-phenyl-1-propen **(104)** getropft. Die Reaktionslösung wird 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen fügt man 30 ml Wasser und 30 ml Diethylether hinzu und trennt die organische Phase ab. Die wässrige Phase wird noch zweimal mit je 10 ml Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittel am Rotationsverdampfer erfolgt die Reinigung des Rohproduktes mittels Kugelrohrdestillation (0.1 mbar, 170 °C). Man erhält 3.70 g (17 mmol, 55 %) N-Benzyl-(2-phenyl-allyl)-amin **(105)**.

Ausbeute:	3.70 g (17 mmol, 55 %), N-Benzyl-(2-phenyl-allyl)-amin **(105)**.
Analytik:	Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein[316].

5.4.4 Umsetzung von N-Benzyl-(2-phenyl-allyl)-amin (105) (V 62, V 63)

Ansatz:	0.671 g (3.0 mmol)	N-Benzyl-(2-phenyl-allyl)-amin **(105)**
	0.03 mmol	$Rh(acac)(CO)_2$ oder $[Rh(cod)Cl]_2$
	33 mg (0.03 mmol)	(-)-BPPM **(24)**
	10 ml	abs. Dioxan
Reaktionsbedingungen:	s. Tab. 25	

<u>Durchführung:</u> analog **5.3.1**; eine Auftrennung des komplexen Produktgemisches gelingt weder mittels Kugelrohrdestillation, noch mittels Säulenchromatographie. Eine Isolierung eines definierten Produktes gelingt nicht.

<u>Ausbeute:</u> s. Tab. 25

Tab. 25: *Umsetzung von N-Benzyl-(2-phenyl-allyl)-amin* ***(105)***

Nr.	Katalysator	LM	$p(CO/H_2)$ [bar]	T [°C]	t [h]	**106** [%]
V 62	$Rh(acac)(CO)_2$	Dioxan	40/40	85	65	-*
V 63	$[Rh(cod)Cl]_2$	Dioxan	40/40	120	19	-*

*: Komplexe Produktgemische

5.5 Synthese von *(R,S)*-BINAPHOS (25)

5.5.1 Synthese von (R)-2,2'-Bis(trifluoromethansulfonyloxy)-1,1'-binaphthyl[233] (117) (V 64)

<u>Durchführung:</u>

Zu einer Lösung von 7.16 g (25 mmol) *(R)*-Binaphthol **(116)** und 5.85 g (74 mmol, 6 ml) Pyridin in 50 ml CH_2Cl_2 werden bei 0 °C 16.75 g (59 mmol, 10 ml) Trifluormethansulfonsäureanhydrid gegeben. Das erhaltene Reaktionsgemisch lässt man 6 h bei RT rühren. Anschließend wird das Lösungsmittel entfernt, der erhaltene Rückstand in 100 ml Ethylacetat aufgenommen und nacheinander mit je 50 ml 5 %-iger HCl, ges. $NaHCO_3$-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Man trocknet die organische Phase über $MgSO_4$ und entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit CH_2Cl_2 als Elutionsmittel. Man erhält 13.62 g (24.7 mmol, 99 %) *(R)*-2,2'-Bis(trifluoromethansulfonyloxy)-1,1'-binaphthyl **(117)** als weißen Feststoff.

<u>Ausbeute:</u> 13.62 g (24.7 mmol, 99 %) *(R)*-2,2'-Bis(trifluoromethansulfonyloxy)-1,1'-binaphthyl **(117)**.

Analytik: Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.[233]

5.5.2 Synthese von (*R*)-2-(Diphenylphosphinyl)-2'-(trifluormethansulfonyl-oxy)-1,1'-binaphthyl[233] (118) (V 65)

Durchführung:

Zu einer Lösung von 2.14 g (3.9 mmol) *(R)*-2,2'-Bis(trifluoromethansulfonyloxy)-1,1'-binaphthyl **(117)**, 1.57 g (7.8 mmol) Diphenylphosphinoxid, 88 mg (0.4 mol) Palladium-(II)-acetat und 166 mg (0.4 mmol) 1,4-Bis(diphenylphosphino)-butan in 17 ml Dimethylsulfoxid werden 4.00 g (31.0 mmol, 5.4 ml) Ethyldiisopropylamin gegeben. Man erhitzt anschließend für 18 h auf 100 °C. Nach Abkühlen der Reaktionslösung werden 190 ml Diethylether und 110 ml Wasser hinzugefügt. Man trennt die organische Phase ab und extrahiert die wässrige Phase mit 100 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat/Cyclohexan (Volumenverhältnis = 1/1) gereinigt. Man erhält 2.14 g (3.6 mmol, 92 %) *(R)*-2-(Diphenylphosphinyl)-2'-(trifluormethan-sulfonyloxy)-1,1'-binaphthyl **(118)** als weißen Feststoff.

Ausbeute: 2.14 g (3.6 mmol, 92 %) *(R)*-2-(Diphenylphosphinyl)-2'-(trifluormethansulfonyloxy)-1,1'-binaphthyl **(118)**.

Analtik: Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein[233].

5.5.3 Synthese von (*R*)-(2-(Diphenylphosphinyl)-2'-hydroxybinaphthyl[234] (V 66)

Durchführung:

Zu einer Lösung von 1.85 g (3.1 mmol) *(R)*-2-(Diphenylphosphinyl)-2'-(trifluormethansulfonyloxy)-1,1'-binaphthyl **(118)** in 33 ml THF gibt man 1.52 g (36.3 mmol) LiOH gelöst in 11 ml Wasser und rührt 18 h bei RT. Anschließend wird die Lösung mit 10 %-iger HCl angesäuert und mit 100 ml Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Man erhält

1.44 g (3.1 mmol, 100 %) Rohprodukt, welches ohne weitere Reinigung für den folgenden Versuch eingesetzt wird.

<u>Ausbeute:</u>	1.44 g (3.1 mmol, 100 %) *(R)*-(2-(Diphenylphosphinyl)-2'-hydroxybinaphthyl
<u>Analytik:</u>	Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.[233]

5.5.4 Synthese von (*R*)-2-(Diphenylphosphino)-2'-hydroxy-1,1'-binaphthyl[233] (119) (V 67)

<u>Durchführung:</u>

Zu einer Lösung von 1.44 g (3.1 mmol) *(R)*-(2-(Diphenylphosphinyl)-2'-hydroxybinaphthyl und 2.24 g (22.1 mmol) Triethylamin in 30 ml Toluol werden bei 0 °C 2.07 g (15.3 mmol) Trichlorsilan gegeben. Man erhitzt für 18 h auf 100 °C. Nach Abkühlen verdünnt man das Reaktionsgemisch mit 60 ml Diethylether und quencht mit 30 ml ges. $NaHCO_3$-Lösung. Die erhaltene Suspension wird über Celite filtriert und der Rückstand mit Diethylether gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen trocknet man über $MgSO_4$ und enfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat (Volumenverhältnis = 3/1) als Elutionsmittel. Man erhält 0.89 g (2.0 mmol, 63 %) *(R)*-2-(Diphenylphosphino)-2'-hydroxy-1,1'-binaphthyl **(119)** als weißen Feststoff.

<u>Ausbeute:</u>	0.89 g (2.0 mmol, 63 %) *(R)*-2-(Diphenylphosphino)-2'-hydroxy-1,1'-binaphthyl **(119)**.
<u>Analytik:</u>	Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.[233]

5.5.5 Synthese von (*S*)-(1,1'-Binaphthalen-2,2'-dioxy)-chlorophosphin[235] (121) (V 68)

<u>Durchführung:</u>

Bei 0 °C werden zu einer Lösung von 3.13 g (22.8 mmol) PCl_3 in 20 ml THF 3.90 g (38.5 mmol) Triethylamin gegeben. Anschließend tropft man innerhalb von 30 min zu diesem Gemisch eine Lösung von 5.00 g (17.5 mmol) *(S)*-Binaphthol **(120)** in 50 ml THF. Die erhaltene Suspension rührt man 1 h bei RT. Entstehendes Triethylammoniumchlorid wird durch Filtrieren über eine Fritte abgetrennt. Der Rückstand wird mit Diethylether gewaschen und die vereinigten organischen Phasen engt man am Rotationsverdampfer ein. Das erhaltene Öl wird bei Raumtemperatur im Ölpumpenvakum getrocknet. Man erhält 6.13 g (17.5 mmol, 100 %) *(S)*-(1,1'-Binaphthalen-2,2'-dioxy)-chlorophosphin **(121)** als weißen Feststoff.

<u>Ausbeute:</u> 6.13 g (17.5 mmol, 100 %) *(S)*-(1,1'-Binaphthalen-2,2'-dioxy)-chlorophosphin **(121)**.

<u>Analytik:</u> Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.[235]

5.5.6 Synthese von (*R*)-2-(Diphenylphosphino)-1,1'-binaphthalen-2'-yl-(*S*)-1,1'-binaphthalen-2,2'-diyl-phosphit [(*R*,*S*)-BINAPHOS][216] (25) (V 69)

<u>Durchführung:</u>

Zu einer Lösung von 0.89 g (2.0 mmol) *(R)*-2-(Diphenylphosphino)-2'-hydroxy-1,1'-binaphthyl **(119)** und 1.19 g (3.4 mmol) *(S)*-(1,1'-Binaphthalen-2,2'-dioxy)-chlorophosphin **(121)** in 45 ml Diethylether werden bei 0 °C 0.37 g (3.6 mmol) Triethylamin in 10 ml Diethylether zugegeben. Die so erhaltene Suspension rührt man 18 h bei RT und quencht anschliessend mit 50 ml ges. NaCl-Lösung. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen trocknet man über $MgSO_4$ und entfernt das Lösungsmittel anschließend am Rotationsverdampfer. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/Dichlormethan (Volumenverhältnis = 2/1) als Elutionsmittel. Man erhält 1.29 g (1.7 mmol, 84 %) *(R)*-2-(Diphenylphosphino)-1,1'-binaphthalen-2'-yl-*(S)*-1,1'-binaphthalen-2,2'-diyl-phosphit **(25)** als weissen Feststoff.

<u>Ausbeute:</u> 1.29 g (1.7 mmol, 84 %) *(R)*-2-(Diphenylphosphino)-1,1'-binaphthalen-2'-yl-*(S)*-1,1'-binaphthalen-2,2'-diyl-phosphit [*(R,S)*-BINAPHOS] **(25)**.

Analytik:	Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein[216].
	^{31}P-NMR (202 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = - 12.7, 146.8 ($^{6}J_{P\text{-}P}$ = 29.5 Hz).
	$[\alpha]_D^{20}$ = + 327 (c = 1.3, Toluol) (Lit.: $[\alpha]_D^{23}$ = + 339 (c = 1.3, Toluol).[216]

5.6 Einstufige Hydroaminomethylierung von Styrol (73) mit Morpholin (34) in Gegenwart von (*R*,*S*)-BINAPHOS (25) (V 70 - V 72)

Ansatz:		0.521 g (5.0 mmol)	Styrol **(73)**
		0.436 g (5.0 mmol)	Morpholin **(34)**
	V 70:	2.083 g (20.0 mmol)	Styrol **(73)**
	V 70:	1.742 g (20.0 mmol)	Morpholin **(34)**
		s. Tab. 26	Rh(acac)$(CO)_2$
		s. Tab. 26	(*R*,*S*)-BINAPHOS **(25)**
	V 70:	1 ml	abs. Toluol
	V 71/V 72:	5 ml	abs. Toluol
Reaktionsbedingungen:		s. Tab. 26, p(CO/H_2) = 50/50 bar	
Durchführung:		analog **5.2**	
Ausbeute:		s. Tab. 26	
Analytik:		Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein[71].	

Tab. 26: *Hydroaminomethylierung von Styrol **(73)** mit Morpholin **(34)** in Gegenwart von BINAPHOS **(25)***

Nr.	Rh/L	Kat.konz. [mol-%]	T [°C]	t [h]	Ausbeute [%]	*Iso/n* **89/90**	ee* [%]
V 70	1/4	0.05	80	20	71	5.5/1	< 2
V 71	1/4	0.2	80	20	97	8.4/1	< 2
V 72	1/8	0.2	100	20	83	15.6/1	< 2

Allgemeine Raektionsbedingungen: p(CO/H_2) = 50/50 bar

*: bestimmt mittels NMR-Shift Messungen mit (*R*)-MTPA

5.7 Einstufige Hydroaminomethylierung von Styrol (73) mit Benzylamin (31) in Gegenwart von (*R*,*S*)-BINAPHOS (25) (V 73)

Ansatz:	0.521 g (5.0 mmol)	Styrol **(73)**
	0.536 g (5.0 mmol)	Benzylamin **(31)**
	2.5 mg (0.01 mmol)	Rh(acac)$(CO)_2$
	30 mg (0.04 mmol)	(*R*,*S*)-BINAPHOS **(25)**
	5 ml	abs. Toluol

Reaktionsbedingungen: p(CO/H_2) = 50/50 bar, 80 °C, 20 h

Durchführung: analog **5.2**; die Renigung des Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/MTBE (Volumenverhältnis = 1/2) als Elutionsmittel.

Ausbeute: 0.956 g (4.3 mmol, 85 %) Benzyl-(2-phenylpropyl)amin **(89)** und 0.034 g (0.1 mmol, 3 %) Benzyl-(3-phenylpropyl)amin **(90)** (Isomerengemisch: *iso*/*n* = 28/1).

Analytik: Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein[71].

$[\alpha]_D^{20}$ = + 0.17 (c = 5.25, Toluol); ee < 2 % (bestimmt mittels NMR-Shift Messungen mit (*R*)-MTPA).

5.8 Hydroformylierung von α-Methylstyrol (103) in Gegenwart von (*R*,*S*)-BINAPHOS (25) (V 74 - V 76)

<u>*Ansatz:*</u>		0.591 g (5 mmol)	α-Methylstyrol **(103)**
	V 74:	2.360 g (20 mmol)	α-Methylstyrol **(103)**
		s. Tab. 27	Rh(acac)$(CO)_2$
		Rh/Ligand = 1/4	(*R*,*S*)-BINAPHOS **(25)**
		5 ml	Toluol

<u>*Reaktionsbedingungen:*</u> s. Tab. 27

<u>*Durchführung:*</u> analog **5.2**; die Reinigung des Rohproduktes erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/MTBE (Volumenverhältnis = 5/1) als Elutionsmittel und nachfolgender Kugelrohrdestillation (0.1 mbar, 90 °C).

<u>*Ausbeute:*</u> s. Tab. 27

<u>*Analytik:*</u> Die erhaltenen spektroskopischen Daten des 3-Phenyl-butanals **(125)** stimmen mit denen der Literatur überein[238].

Tab. 27: *Hydroformylierung von α-Methylstyrol* ***(103)*** *in Gegenwart von (R,S)-BINAPHOS* ***(25)***

Nr.	Kat.konz. [mol-%]	T [°C]	t [h]	Umsatz [%]	Aldehyd [%]	$[\alpha]_D^{25*}$	ee [%]	Konfig.
V 74	0.05	80	65	25	24	+ 4.6	12	*S*
V 75**	0.4	80	65	38	37	+ 5.3	14	*S*
V 76	0.4	100	20	26	22	+ 8.1	21	*S*

Allgemeine Reaktionsbedingungen: p(CO/H_2) = 50/50 bar; Ligand/Rh = 4/1

*: c = 0.2, Et_2O (Lit.[238]: $[\alpha]_D^{25}$ = + 38.0 (c = 0.2, Et_2O))

**: TON = 84 mmol Produkt/mmol Katalysator; TOF = TON/t = 1.29 h^{-1}

5.9 Einstufige Hydroaminomethylierung von α-Methylstyrol (103) mit Morpholin (34) in Gegenwart von *(R,S)*-BINAPHOS (25) (V 77)

<u>*Ansatz:*</u>	0.591 g (5 mmol)	α-Methylstyrol **(103)**
	0.436 g (5 mmol)	Morpholin **(34)**
	2.8 mg (0.01 mmol)	Rh(acac)$(CO)_2$
	33.0 mg (0.04 mmol)	(*R*,*S*)-BINAPHOS **(25)**
	5 ml	abs. Toluol

<u>*Reaktionsbedingungen:*</u> $p(CO/H_2)$ = 50/50 bar, 80 °C, 65 h

<u>*Durchführung:*</u> analog **5.2**; die Reinigung des Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch an Aluminiumoxid (Aktivität II - III, basisch) mit Cyclohexan/MTBE (Volumenverhältnis = 5/1) als Elutionsmittel.

<u>*Ausbeute:*</u> 0.628 g (2.9 mmol, 57 %) 4-(3-Phenylbutyl)-morpholin **(126)**.

<u>*Analytik:*</u> Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein[71].

$[\alpha]_D^{20}$ = + 0.17 (c = 4.7, Toluol), ee < 2 % (bestimmt mittels NMR-Shift Messungen mit (*R*)-MTPA).

5.10 Zweistufige Hydroaminomethylierung von Styrol (73) mit Benzylamin (31) in Gegenwart von *(R,S)*-BINAPHOS (25) (V 78)

<u>*Ansatz:*</u>	0.521 g (5.0 mmol)	Styrol **(73)**
	0.536 g (5.0 mmol)	Benzylamin **(31)**
	2 x 2.5 mg (0.01 mmol)	Rh(acac)$(CO)_2$
	30 mg (0.04 mmol)	(*R*,*S*)-BINAPHOS **(25)**
	6 ml	abs. Toluol

<u>*Durchführung:*</u>

0.521 g (5.0 mmol) Styrol **(73)**, 2.5 mg (0.01 mmol) Rh(acac)$(CO)_2$, 30 mg (0.04 mmol) (*R*,*S*)-BINAPHOS **(25)** und 5 ml abs. Toluol werden in einem Druckbehälter 20 h unter einer Synthesegasatmosphäre ($p(CO/H_2)$ = 50/50 bar) bei 80 °C gerührt. Nach Abkühlen und Entspannen des Druckbehälters wird die Reaktionslösung am Rotationsverdampfer eingeengt und anschließend mittels Kugelrohrdestillation (0.1 mbar, 90 °C) gereinigt. Man erhält 0.664 g (4.9 mmol, 99 %) 2-Phenyl-propanal **(108a)** und 3-Phenyl-propanal **(108b)**

(Isomerengemisch: *iso*/*n* = 6.0/1). Zu den so erhaltenen Aldehyden gibt man 0.536 g (5.0 mmol) Benzylamin (**31**), 2.5 mg (0.01 mmol) $Rh(acac)(CO)_2$ und 1 ml Toluol und es wird nochmals 20 h unter einer Synthesegasatmosphäre ($p(CO/H_2)$ = 50/50 bar) bei 80 °C gerührt. Anschließend lässt man den Druckbehälter abkühlen und nach Entspannen wird das Lösungsmittel entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/MTBE (Volumenverhältnis = 1/2) als Elutionsmittel getrennt.

Ausbeute:	1. Hydroformylierung:	0.664 g (4.9 mmol, 99 %) 2-Phenyl-propanal **(108a)** und 3-Phenyl-propanal **(108b)** (Isomerengemisch: *iso*/*n* = 6.0/1).
	2. Reduktive Aminierung:	0.939 g (4.3 mmol, 85 %) Benzyl-(2-phenylpropyl)-amin **(123)** und 0.043 g (0.2 mmol, 3 %) Benzyl-(3-phenyl-propyl)-amin **(124)** (Isomerenge-misch: *iso*/*n* = 22/1).

Analytik: Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein[317,71].

$[\alpha]_D^{22}$ (2-Phenyl-propanal (**108a**)) = - 130.5 (c = 0.68, Diethylether; Lit[317]: - 229 (c = 0.68, Diethylether)); ee = 57 %

$[\alpha]_D^{20}$ (Benzyl-(2-phenylpropyl)-amin (**123**)) = + 0.76 (c = 5.1, Toluol); ee = 3.4 % (bestimmt mittels NMR-Shift Messungen mit (*R*)-MTPA)

5.11 Zweistufige Hydroaminomethylierung von α-Methylstyrol (103) mit Morpholin (34) in Gegenwart von *(R,S)*-BINAPHOS (25) (V 79)

Ansatz:		1.773 g (15.0 mmol)	α-Methylstyrol **(103)**
		0.235 g (2.7 mmol)	Morpholin **(34)**
	1.	16 mg (0.06 mmol)	$Rh(acac)(CO)_2$
	2.	7 mg (0.03 mmol)	$Rh(acac)(CO)_2$
		185 mg (0.24 mmol)	(*R*,*S*)-BINAPHOS **(25)**
		15 ml + 5 ml	abs. Toluol

Durchführung:

1.773 g (15.0 mmol) α-Methylstyrol **(103)**, 16 mg (0.06 mmol) $Rh(acac)(CO)_2$, 185 mg (0.24 mmol) (*R*,*S*)-BINAPHOS **(25)** und 15 ml abs. Toluol werden in einem Druckbehälter 40 h unter einer Synthesegasatmosphäre ($p(CO/H_2)$ = 50/50 bar) bei 100 °C gerührt. Nach Abkühlen und Entspannen des Druckbehälters wird die Reaktionslösung am Rotationsverdampfer eingeengt und anschließend mittels Kugelrohrdestillation (0.1 mbar, 90 °C) gereinigt. Man erhält 0.622 g (4.2 mmol, 28 %) 3-Phenyl-butanal **(125)**. Zu 0.400 g (2.7 mmol) des so erhaltenen Aldehyds gibt man 0.235 g (2.7 mmol) Morpholin **(34)**, 7 mg (0.03 mmol) $Rh(acac)(CO)_2$ und 5 ml Toluol und es wird nochmals 20 h unter einer Synthesegasatmosphäre ($p(CO/H_2)$ = 50/50 bar) bei 80 °C gerührt. Anschließend lässt man den Druckbehälter abkühlen und nach Entspannen wird das Lösungsmittel entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/MTBE (Volumenverhältnis = 1/2) als Elutionsmittel getrennt.

Ausbeute:	1. Hydroformylierung:	0.622 g (4.2 mmol, 28 %) 3-Phenyl-butanal **(125)**.
	2. Reduktive Aminierung:	0.580 g (2.6 mmol, 98 %) 4-(3-Phenylbutyl)-morpholin **(126)**.

Analytik:

Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein[238,71].

$[\alpha]_D^{25}$ (3-Phenylbutanal **(125)**) = + 6.4 (c = 0.22, Diethylether; Lit[238]: + 38.0 (c = 0.2, Diethylether)); ee = 17 %

$[\alpha]_D^{20}$ (4-(3-Phenylbutyl)-morpholin **(126)**) = + 1.54 (c = 4.7, Toluol); ee < 3 % (bestimmt mittels chiraler HPLC: Säule Daicel Chiralpak AD, 250x4.6 mm; *n*-Heptan/Ethanol/TFA (Volumenverhältnis = 97.5/2.5/0.1); Durchflussgeschwindigkeit 1.0 ml/min, 40 °C, 5 µl Injektionsvolumen; Probenkonzentration 1000 ppm (EtOH)).

6 Versuche zur enantio- und diastereoselektiven Synthese von 1-(3,3-Diarylpropyl)-aminen

6.1 Hydroformylierung von 1-Benzyloxy-4-methyl-2-(1-phenylvinyl)-benzol (53) in Gegenwart von (*R*,*S*)-BINAPHOS (25) (V 80 - V 85)

Ansatz:	0.250 g (0.83 mmol)	1-Benzyloxy-4-methyl-2-(1-phenylvinyl)-benzol (**53**)
	2.1 mg (0.008 mmol)	$Rh(acac)(CO)_2$
	s. Tab. 28	(*R*,*S*)-BINAPHOS (**25**)
	2 ml	abs. Toluol
Reaktionsbedingungen:	s. Tab. 28; $p(CO/H_2) = 50/50$ bar	
Durchführung:	analog **5.2**; die Reinigung des Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/MTBE (Volumenverhältnis = 8/1) als Elutionsmittel.	
Ausbeute:	s. Tab. 28	

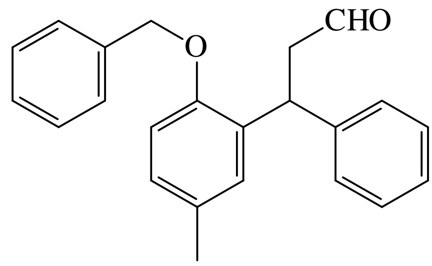
Tab. 28: *Hydroformylierung von 1-Benzyloxy-4-methyl-2-(1-phenylvinyl)-benzol **(53)** in Gegenwart von (R,S)-BINAPHOS **(25)***

Nr.	L/Rh	T [°C]	t [h]	Aldehyd **131** [%]	$[\alpha]_D^{20}$ *	ee** [%]
V 80	6/1	130	20	1	n.d.	-
V 81	4/1	100	65	1	n.d.	-
V 82	3/1	110	40	1	n.d.	-
V 83	1/1	130	20	59	+ 1.35	< 2
V 84	1.5/1	100	65	70	+ 1.53	< 2
V 85	1.5/1	100	20	18	+ 1.89	< 2

*: c = 0.60, Et_2O

**: bestimmt mittels NMR-Shift Messung mit $Eu(hfc)_3$

Spektroskopische Daten: 3-(2-Benzyloxy-5-methyl-phenyl)-3-phenyl-propionaldehyd **(106)**



^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 2.24 (s, 3 H, CH_3), 3.09 (m, 2 H, $CHCH_2$), 5.02 (m, 3 H, OCH_2, CH), 6.79 (d, ^3J = 8.03, 1 H, PhH), 6.95 (m, 2 H, PhH), 7.18 - 7.36 (m, 10 H, PhH), 9.66 (t, ^3J = 2.1 Hz, 1 H, CHO).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 20.7 (CH_3), 38.5 (CH), 48.4 ($CHCH_2$), 70.2 (OCH_2), 112.0 (CH_{arom}), 126.3 (CH_{arom}), 127.4 (2 x CH_{arom}), 127.8 (CH_{arom}), 128.0 (2 x CH_{arom}), 128.1 (CH_{arom}), 128.4 (2 x CH_{arom}), 128.4 (2 x CH_{arom}), 128.8 (CH_{arom}), 130.1 (Cq_{arom}), 131.4 (Cq_{arom}), 137.0 (Cq_{arom}), 142.9 (Cq_{arom}), 153.6 (Cq_{arom}), 201.8 (CHO).

IR (NaCl, Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3086 (vw), 3061 (w), 3029 (w), 2921 (w), 2863 (w), 1724 (vs), 1601 (vw), 1499 (vs), 1453 (m), 1382 (w), 1292 (w), 1240 (s), 1127 (w), 1025 (m).

GC-MS (EI, 70 eV): m/z [%] = 330 (M^+, 18), 313 (39), 287 (20), 239 (13), 223 (31), 195 (6), 135 (12), 91 (100).

CHN: $C_{23}H_{22}O_2$ (330.16): ber. C, 83.6; H, 6.7. gef. C, 83.4 ; H, 6.9.

6.2 Synthese von Pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-*tert*-butylester-2-[4-methyl-2-(1-phenylvinyl)-phenyl]-ester (137) (V 86)

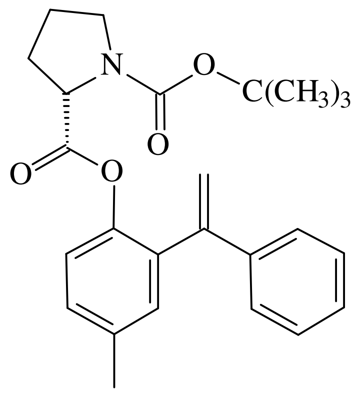
Ansatz:	0.30 g (1.4 mmol)	1-Hydroxy-4-methyl-2-(1-phenyl-vinyl)-benzol **(59)**
	0.31 g (1.4 mmol)	N-Boc-*(S)*-prolin **(136)**
	0.38 g (1.9 mmol)	Dicyclohexylcarbodiimid
	0.03 g (0.3 mmol)	4-(Dimethylamino)-pyridin
	8 ml	abs. CH_2Cl_2

Durchführung:

Zu einer Lösung von 0.30 g (1.4 mmol) 1-Hydroxy-4-methyl-2-(1-phenylvinyl)-benzol **(59)**, 0.31 g (1.4 mmol) N-Boc-(*S*)-prolin **(136)** und 0.03 g (0.3 mmol) DMAP in 8 ml CH_2Cl_2 werden bei 0 °C 0.38 g (1.9 mmol) DCC gegeben. Die erhaltene Lösung rührt man zunächst 10 min bei 0 °C und weitere 18 h bei RT. Anschließend wird das Reaktionsgemisch eingeengt, der Rückstand in Diethylether aufgenommen und von festen Bestandteilen abfiltriert. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/MTBE (Volumenverhältnis = 1/1) als Elutionsmittel. Man erhält 0.57 g (1.4 mmol, 98 %) Pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-*tert*-butylester-2-[4-methyl-2-(1-phenylvinyl)-phenyl]-ester **(137)** als weißen Feststoff.

<u>Ausbeute:</u> 0.57 g (1.4 mmol, 98 %) Pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-*tert*-butylester-2-[4-methyl-2-(1-phenylvinyl)-phenyl]-ester **(137)**

<u>Spektroskopische Daten:</u> Pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-*tert*-butylester-2-[4-methyl-2-(1-phenylvinyl)-phenyl]-ester **(137)** (2.3/1 Diastereomerengemisch)



^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.43 (s, 9 H, $C(CH_3)_3$), 1.62 (m, 3 H, CH_2), 1.90 (m, 1 H, CH_2), 2.33 (s, 0.9 H, CH_3), 2.35 (s, 2.1 H, CH_3), 3.23 - 3.35 (m, 2 H, NCH_2), 4.20 (dd, ^3J = 4.0 Hz, ^3J = 8.8 Hz, 0.7 H, NCH), 4.26 (dd, ^3J = 3.9 Hz, ^3J = 8.7 Hz, 0.3 H, NCH), 5.27 (s, 1 H, $=CH_2$), 5.74 (s, 0.3 H, $=CH_2$), 5.76 (s, 0.7 H, $=CH_2$), 6.99 (d, ^3J = 8.0 Hz, 1 H, PhH), 7.08 (d, ^3J = 8.0 Hz, 1 H, PhH), 7.17 (m, 1H, PhH), 7.23 - 7.31 (m, 5 H, PhH).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 20.8 (CH_3), 23.3 und 24.2 (CH_2), 28.3 (3 x $C(CH_3)_3$), 29.0 und 29.6 (CH_2), 46.1 und 46.3 (NCH_2), 58.8 (NCH), 79.6 und 79.9 (*C*Me_3), 116.0 ($=CH_2$), 121.9 und 122.6 (CH_{arom}), 126.4 (2 x CH_{arom}), 127.8 und 128.2 (CH_{arom}), 128.2 (2 x CH_{arom}), 129.3 und 129.4 (CH_{arom}), 131.6 und 132.0 (CH_{arom}), 134.1 (Cq_{arom}), 135.7 (Cq_{arom}), 139.6 (Cq_{arom}), 145.1 (Cq_{olefin}), 145.7 (Cq_{arom}), 153.6 ($NCOO^tBu$), 171.1 (COOPh).

6.3 Entschützen von Pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-*tert*-butylester-2-[4-methyl-2-(1-phenylvinyl)-phenyl]-ester (137) (V 87)

<u>Ansatz:</u>	0.57 g (1.4 mmol)	Pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-*tert*-butylester-2-[4-methyl-2-(1-phenylvinyl)-phenyl]-ester **(137)**
	3.9 ml	Trifluoressigsäure
	5 ml	abs. CH_2Cl_2

Durchführung:

Zu einer Lösung von 0.57 g (1.4 mmol) Pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-*tert*-butylester-2-[4-methyl-2-(1-phenylvinyl)-phenyl]-ester **(137)** in 5 ml abs. CH_2Cl_2 werden bei 0 °C 3.9 ml Trifluoressigsäure gegeben und man rührt die Reaktionslösung 1 h bei derselben Temperatur. Anschließend versetzt man das Reaktionsgemisch mit 5 ml konzentrierter Ammoniaklösung und trennt die organische Phase ab. Diese wird über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Man erhält 0.29 g (1.4 mmol, 97 %) 1-Hydroxy-4-methyl-2-(1-phenylvinyl)-benzol **(59)**.

Ausbeute:	0.29 g (1.4 mmol, 97 %) 1-Hydroxy-4-methyl-2-(1-phenylvinyl)-benzol **(59)**.

6.4 Synthese von Pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-(9*H*-fluoren-9-yl-methyl)-ester-2-[4-methyl-2-(1-phenylvinyl)-phenyl]-ester (139) (V 88)

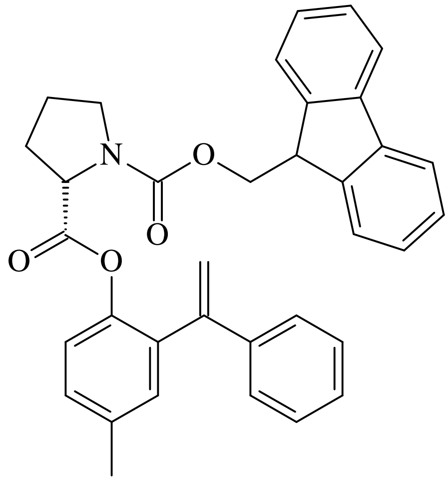
Ansatz:	0.30 g (1.4 mmol)	1-Hydroxy-4-methyl-2-(1-phenylvinyl)-benzol **(59)**
	0.48 g (1.4 mmol)	N-Fmoc-*(S)*-prolin **(138)**
	0.38 g (1.9 mmol)	Dicyclohexylcarbodiimid
	0.03 g (0.3 mmol)	4-(Dimethylamino)-pyridin
	8 ml	abs. CH_2Cl_2

Durchführung:

Zu einer Lösung von 0.30 g (1.4 mmol) 1-Hydroxy-4-methyl-2-(1-phenylvinyl)-benzol **(59)**, 0.48 g (1.4 mmol) N-Fmoc-(*S*)-prolin **(138)** und 0.03 g (0.3 mmol) DMAP in 8 ml CH_2Cl_2 werden bei 0 °C 0.38 g (1.9 mmol) DCC gegeben. Die erhaltene Lösung rührt man zunächst 10 min bei 0 °C und weitere 18 h bei RT. Anschließend wird das Reaktionsgemisch eingeengt, der Rückstand in Diethylether aufgenommen und von festen Bestandteilen abfiltriert. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/MTBE (Volumenverhältnis = 1/1) als Elutionsmittel. Man erhält 0.60 g (1.1 mmol, 80 %) Pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-(9*H*-fluoren-9-yl-methyl)-ester-2-[4-methyl-2-(1-phenylvinyl)-phenyl]-ester **(139)** (1.5/1 Diastereomerengemisch) als weißen Feststoff.

<u>Ausbeute:</u> 0.60 g (1.1 mmol, 80 %) Pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-(9*H*-fluoren-9-yl-methyl)-ester-2-[4-methyl-2-(1-phenylvinyl)-phenyl]-ester **(139)**.

<u>Spektroskopische Daten:</u> Pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-(9*H*-fluoren-9-yl-methyl)-ester-2-[4-methyl-2-(1-phenylvinyl)-phenyl]-ester **(139)** (1.5/1 Diastereomerengemisch)



^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.53 - 1.76 (m, 3 H, NCH_2CH_2, $NCHCH_2$), 1.84 - 2.01 (m, 1 H, $NCHCH_2$), 2.31 (s, 1.2 H, CH_3), 2.32 (s, 1.8 H, CH_3), 3.41 (m, 2 H, NCH_2), 4.16 - 4.43 (m, 4 H, NCH, OCH_2CH, OCH_2), 5.26 (d, ^3J = 10.3 Hz, 1 H, $=CH_2$), 5.73 (d, ^3J = 10.3 Hz, 1 H, $=CH_2$), 6.80 (d, ^3J = 8.8 Hz, 0.4 H, PhH), 7.08 (m, 2 H, PhH), 7.14 (d, ^3J = 8.3 Hz, 0.6 H, PhH), 7.20 - 7.39 (m, 9 H, PhH), 7.53 - 7.62 (m, 2 H, PhH), 7.73 (d, ^3J = 7.5 Hz, 2 H, PhH).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 20.7 (CH_3), 23.2 und 24.2 (CH_2), 29.0 und 30.2 (CH_2), 46.3 und 46.8 (NCH_2), 47.1 und 47.2 (OCH_2CH), 58.7 und 59.1 (NCH), 67.3 und 67.6 (OCH_2), 115.9 und 116.0 ($=CH_2$), 119.8 (2 x CH_{arom}), 122.1 und 122.5 (CH_{arom}), 125.0 und 125.1 (2 x CH_{arom}), 126.4 und 126.5 (2 x CH_{arom}), 126.9 und 126.9 (2 x CH_{arom}), 127.0 und 127.0 (CH_{arom}), 127.6 und 127.7 (2 x CH_{arom}), 128.2 und 128.2 (2 x CH_{arom}), 129.3 und 129.4 (CH_{arom}), 131.6 und 131.8 (CH_{arom}), 133.7 und 133.9 (Cq_{arom}), 135.6 und 135.7 (2 x Cq_{arom}), 139.6 und 139.8 (Cq_{arom}), 141.1 und 141.2 (2 x Cq_{arom}), 144.0 und 144.0 (Cq_{arom}), 145.0 und 145.3 (Cq_{olefin}), 145.5 und 145.8 (Cq_{arom}), 154.2 und 154.6 (NCOO), 170.7 (COOPh).

6.5 Entschützen von Pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-(9*H*-fluoren-9-yl-methyl)-ester-2-[4-methyl-2-(1-phenylvinyl)-phenyl]-ester (139) (V 89)

<u>Ansatz:</u>	0.12 g (0.23 mmol)	Pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-(9*H*-fluoren-9-yl-methyl)-ester-2-[4-methyl-2-(1-phenylvinyl)-phenyl]-ester **(139)**
	4 ml	Morpholin

Durchführung:

0.12 g (0.23 mmol) Pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-(9*H*-fluoren-9-yl-methyl)-ester-2-[4-methyl-2-(1-phenylvinyl)-phenyl]-ester werden in 4 ml Morpholin gelöst und 1 h bei RT gerührt. Anschließend gibt man zu der Lösung 10 ml Wasser und extrahiert die wässrige Phase zweimal mit je 10 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch an Aluminiumoxid B (Aktivität II - III) mit Cyclohexan /MTBE (Volumenverhältnis 2/1) als Elutionsmittel. Man erhält 59 mg (0.23 mmol, 100 %) N-(9-Fluorenylmethyl)-morpholin[318] und 48 mg (0.23 mmol, 100 %) 1-Hydroxy-4-methyl-2-(1-phenylvinyl)-benzol **(59)**.

Ausbeute:	59 mg (0.23 mmol, 100 %) N-(9-Fluorenylmethyl)-morpholin[318], 48 mg (0.23 mmol, 100 %) 1-Hydroxy-4-methyl-2-(1-phenylvinyl)-benzol **(59)**.

6.6 Synthese von N-Boc-(*S*)-prolinol (140)[319] (V 90)

Durchführung:

Man dispergiert 1.98 g (52 mmol) $LiAlH_4$ in 70 ml abs. THF und tropft bei 0 °C innerhalb von 1 h 10.00 g (46 mmol) N-Boc-(*S*)-prolin **(136)** gelöst in 70 ml abs. THF zu. Das erhaltene Reaktionsgemisch wird 20 h bei RT gerührt und 2 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend versetzt man die Suspension bei 0 °C mit 50 ml Wasser, filtriert den entstandenen Feststoff ab und wäscht den Rückstand mit insgesamt 150 ml Ethylacetat. Man trocknet die vereinigten Filtrate über $MgSO_4$ und entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Es verbleiben 6.10 g (30 mmol, 65 %) N-Boc-(*S*)-prolinol **(140)** als gelbes Öl.

Ausbeute:	6.10 g (30 mmol, 65 %) N-Boc-(*S*)-prolinol **(140)**.
Analytik:	Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein [319].

6.7 Synthese von 2-[4-Methyl-2-(1-phenylvinyl)-phenoxymethyl]-pyrrolidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester (141) (V 91)

<u>*Ansatz:*</u>	2.09 g (9.9 mmol)	1-Hydroxy-4-methyl-2-(1-phenyl-vinyl)-benzol **(59)**
	2.00 g (9.9 mmol)	N-Boc-*(S)*-prolinol **(140)**
	1.90 g (10.9 mmol)	Diethylazodicarboxylat
	2.86 g (10.9 mmol)	Triphenylphosphin
	50 ml	abs. THF

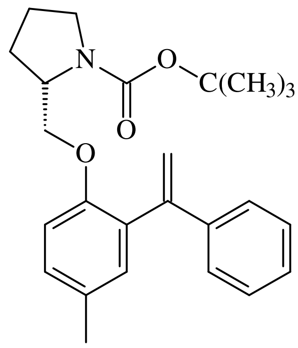
<u>*Durchführung:*</u>

Zu einer Lösung von 2.09 g (9.9 mmol) 1-Hydroxy-4-methyl-2-(1-phenylvinyl)-benzol **(59)**, 2.00 g (9.9 mmol) N-Boc-(*S*)-prolinol **(140)** und 2.86 g (10.9 mmol) Triphenylphosphin in 50 ml THF werden 1.90 g (10.9 mmol) Diethylazodicarboxylat getropft. Das Reaktionsgemisch wird 20 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend entfernt man das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer, nimmt den Rückstand in Dichlormethan auf und filtriert die Lösung durch Aluminiumoxid (basisch, Aktivität II - III). Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das so erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Toluol/MTBE (Volumenverhältnis = 20/1) als Elutionsmittel gereinigt. Man erhält 3.13 g (7.9 mmol, 80 %) 2-[4-Methyl-2-(1-phenylvinyl)-phenoxymethyl]-pyrrolidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester **(141)**.

<u>*Ausbeute:*</u>	3.13 g (7.9 mmol, 80 %) 2-[4-Methyl-2-(1-phenylvinyl)-phenoxymethyl]-pyrrolidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester **(141)**

<u>*Spektroskopische Daten:*</u> 2-[4-Methyl-2-(1-phenylvinyl)-phenoxymethyl]-pyrrolidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester **(141)** (1.5/1 Diastereomerengemisch)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.26 (m, 1.4 H $NCH_2C\mathit{H_2}$), 1.43 (s, 9 H, $C(C\mathit{H_3})_3$), 1.54 (m, 2.6 H, $NCH_2C\mathit{H_2}$, $NCHC\mathit{H_2}$), 2.30 und 2.31 (2 x s, 3 H, CH_3), 3.02 - 3.25 (m, 2 H, NCH_2), 3.54 (t*, ^3J = 8.5 Hz, 0.6 H, OCH_2), 3.70 - 3.94 (m, 2.4 H, OCH_2, NCH), 5.27 (d, ^2J = 4.3 Hz, 1 H, $=CH_2$), 5.66 (s*, 1 H, $=CH_2$), 6.87 (m, 1 H, PhH), 6.96 - 7.29 (m, 7 H, PhH).



^{13}C-NMR (100 MHz, CDCl$_3$): δ [ppm] = 20.4 (CH_3), 22.6 und 23.7 (CH_2), 27.3 und 28.0 (CH_2), 28.5 (3 x C(*C*H_3)$_3$), 46.4 und 46.8 (NCH_2), 55.7 und 55.9 (NCH), 68.0 und 68.3 (OCH_2), 79.0 und 79.4 (*C*Me$_3$), 111.9 (CH_{arom}), 114.9 und 115.2 (=CH_2), 125.7 und 126.0 (CH_{arom}), 126.3 (2 x CH_{arom}), 128.0 (2 x CH_{arom}), 128.2 und 128.9 (CH_{arom}), 130.0 und 130.7 (Cq_{arom}), 131.8 und 132.0 (CH_{arom}), 137.7 (Cq_{arom}), 141.4 (Cq_{arom}), 147.5 (Cq_{olefin}), 154.0 (Cq_{arom}), 154.4 und 154.5 (NCOO^{t}Bu).

IR (NaCl, Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3082 (vw), 3057 (vw), 3024 (w), 2974 (s), 2926 (vs), 2873 (s), 2851 (s), 1697 (vs), 1611 (w), 1496 (s), 1478 (m), 1449 (s), 1392 (vs), 1366 (s).

MS (EI, 70 eV): m/z [%] = 393 (M^+, 15), 337 (4), 320 (5), 293 (33), 278 (2), 226 (4), 209 (44), 195 (16), 165 (19), 128 (42), 114 (62), 70 (87), 57 (100).

CHN: $C_{25}H_{31}NO_3$ (393.23): ber. C, 76.3; H, 7.9; N, 3.6 gef. C, 76.0; H, 8.0; N, 3.5.

Spezifische Drehung: $[\alpha]_D^{20}$ = - 45.5 (c = 0.89, Diethylether).

6.8 Synthese von 2-[4-Methyl-2-(1-phenylvinyl)-phenoxymethyl]-pyrrolidin (142) (V 92)

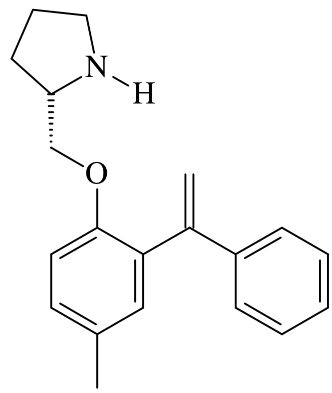
Ansatz:	1.76 g (4.5 mmol)	2-[4-Methyl-2-(1-phenylvinyl)-phenoxy-methyl]-pyrrolidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester **(141)**
	5.4 ml	Trifluoressigsäure
	22 ml	abs. CH_2Cl_2

Durchführung:

Zu einer Lösung von 1.76 g (4.5 mmol) 2-[4-Methyl-2-(1-phenylvinyl)-phenoxymethyl]-pyrrolidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester **(141)** in 22 ml abs. CH_2Cl_2 werden bei 0 °C 5.4 ml Trifluoressigsäure gegeben und man rührt die Reaktionslösung 1 h bei derselben Temperatur. Anschließend engt man das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer ein und nimmt den Rückstand in 20 ml Dichlormethan auf. Die Lösung wird mit 20 ml konzentrierter Ammoniaklösung versetzt und man trennt die organische Phase ab. Die wässrige Phase wird zweimal mit je 10 ml Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel entfernt man am Rotationsverdampfer und das so erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit MTBE/Cyclohexan/Ethanol/Diisopropylamin (Volumenverhältnis = 3/1/1 + 10 Vol.-%) als Elutionsmittel gereinigt. Man erhält 1.31 g (4.5 mmol, 100 %) 2-[4-Methyl-2-(1-phenyl-vinyl)-phenoxymethyl]-pyrrolidin **(142)**.

<u>Ausbeute:</u> 1.31 g (4.5 mmol, 100 %) 2-[4-Methyl-2-(1-phenylvinyl)-phenoxymethyl]-pyrrolidin **(142)**.

<u>Spektroskopische Daten:</u> 2-[4-Methyl-2-(1-phenylvinyl)-phenoxymethyl]-pyrrolidin **(142)**.



^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.18 (m, 1 H NCH_2CH_2), 1.56 (m, 3 H, NCH_2CH_2, $NCHCH_2$), 1.85 (br s, 1 H, NH), 2.33 (s, 3 H, CH_3), 2.57 (m, 1 H, NCH_2), 2.65 (m, 1 H, NCH_2), 3.00 (m, 1 H, NCH), 3.64 (dd, ^2J = 8.9 Hz, ^3J = 6.3 Hz, 1 H, OCH_2), 3.77 (dd, ^2J = 8.9 Hz, ^3J = 4.0 Hz, 1 H, OCH_2), 5.30 (d, ^2J = 1.0 Hz, 1H, $=CH_2$), 5.60 (d, ^2J = 1.0 Hz, 1 H, $=CH_2$), 6.73 (d, ^3J = 8.3 Hz, 1 H, PhH), 7.08 - 7.14 (m, 2 H, PhH), 7.24 - 7.30 (m, 5 H, PhH).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 20.4 (CH_3), 24.8 (CH_2), 26.9 (CH_2), 46.2 (NCH_2), 57.4 (NCH), 69.7 (OCH_2), 111.4 (CH_{arom}), 115.4 ($=CH_2$), 126.2 (2 x CH_{arom}), 127.2 (CH_{arom}), 128.1 (2 x CH_{arom}), 129.4 (CH_{arom}), 129.8 (Cq_{arom}), 130.6 (Cq_{arom}), 131.9 (CH_{arom}), 141.8 (Cq_{arom}), 147.9 (Cq_{olefin}), 153.8 (Cq_{arom}).

IR (NaCl, Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3350 (vw), 3081 (vw), 3055 (vw), 3024 (w), 2963 (vs), 2922 (m), 2869 (m), 1610 (vw), 1495 (s), 1458 (w), 1446 (w), 1412 (w), 1265 (vs), 1242 (vs).

MS (EI, 70 eV): m/z [%] = 293 (M^+, 15), 211 (4), 209 (4), 195 (1), 178 (3), 165 (6), 152 (2), 70 (100).

CHN: $C_{20}H_{23}NO$ (293.2): ber. C, 81.9; H, 7.9; N, 4.8 gef. C, 81.3; H, 7.9; N, 4.5.

Spezifische Drehung: $[\alpha]_D^{20}$ = + 15.3 (c = 1.00, Diethylether).

6.9 Synthese von Diphenylphosphanyl-[4-methyl-2-(1-phenylvinyl)-phenoxymethyl]-pyrrolidin (143) (V 93)

<u>Ansatz:</u>	1.31 g (4.5 mmol)	2-[4-Methyl-2-(1-phenylvinyl)-phenoxy-methyl]-pyrrolidin **(142)**
	1.00 g (4.6 mmol)	P-Chlordiphenylphosphin
	1.13 g (11.2 mmol)	Triethylamin
	15 ml	abs. Toluol

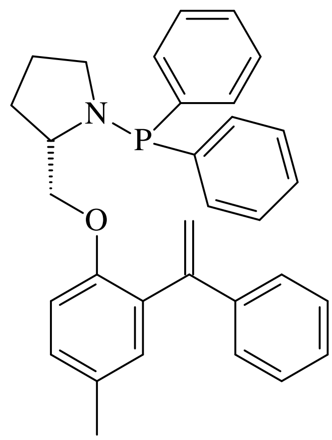
<u>Durchführung:</u>

Zu einer Lösung von 1.31 g (4.5 mmol) 2-[4-Methyl-2-(1-phenylvinyl)-phenoxymethyl]-pyrrolidin **(142)** und 1.13 g (11.2 mmol) Triethylamin in 12 ml abs. Toluol werden bei

0 °C innerhalb 30 min 1.00 g (4.6 mml) P-Chlordiphenylphosphin in 3 ml abs. Toluol getropft. Die Reaktionslösung lässt man 20 h bei RT rühren. Anschließend wird von entstandenem Triethylammoniumchlorid abfiltriert, der Rückstand mit 20 ml Toluol nachgewaschen und die Filtrate am Rotionsverdampfer eingeengt. Die Reinigung des erhaltenen Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit MTBE/Cyclohexan/Diisopropylamin (Volumenverhältnis = 5/1 + 10 Vol-%) als Elutionsmittel. Man erhält 1.31 g (2.7 mmol, 61 %) Diphenylphosphanyl-[4-methyl-2-(1-phenylvinyl)-phenoxymethyl]-pyrrolidin (**143**).

<u>Ausbeute:</u> 1.31 g (2.7 mmol, 61 %) Diphenylphosphanyl-[4-methyl-2-(1-phenylvinyl)-phenoxymethyl]-pyrrolidin (**143**).

<u>Spektroskopische Daten:</u> Diphenylphosphanyl-[4-methyl-2-(1-phenylvinyl)-phenoxymethyl]-pyrrolidin (**143**)



^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.26 (m, 1 H $NCH_2C\mathit{H_2}$), 1.44 (m, 3 H, $NCH_2C\mathit{H_2}$, $NCHC\mathit{H_2}$), 2.31 (s, 3 H, CH_3), 2.53 (m, 1 H, NCH_2), 2.80 (m, 1 H, NCH_2), 3.48 (m, 1 H, NCH), 3.62 (m, 1 H, OCH_2), 3.92 (m, 1 H, OCH_2), 5.29 (d, ^2J = 1.5 Hz, 1H, $=CH_2$), 5.64 (d, ^2J = 1.5 Hz, 1 H, $=CH_2$), 6.78 (d, ^3J = 8.5 Hz, 1 H, PhH), 7.07 (m, 2 H, PhH), 7.19 - 7.34 (m, 15 H, PhH).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 20.4 (CH_3), 25.1 ($NCH_2C\mathit{H_2}$), 28.9 ($NCHC\mathit{H}_2$, $^3J_{C\text{-}P}$ = 5.8 Hz), 47.0 (NCH_2, $^2J_{C\text{-}P}$ = 8.7 Hz), 61.4 (NCH, $^2J_{C\text{-}P}$ = 29.2 Hz), 70.8 (OCH_2, $^3J_{C\text{-}P}$ = 5.8 Hz), 112.0 (CH_{arom}), 115.1 ($=CH_2$), 126.4 (3 x CH_{arom}), 127.1 (CH_{arom}), 127.8 (CH_{arom}), 127.9 (3 x CH_{arom}), 128.0 (2 x CH_{arom}), 128.9 (2 x CH_{arom}), 129.6 (Cq_{arom}), 130.8 (Cq_{arom}), 131.2 (2 x CH_{arom}), 131.9 (CH_{arom}), 132.7 (2 x CH_{arom}), 138.5 (P-Cq_{arom}, $^1J_{P\text{-}C}$ = 16.5 Hz), 139.5 (P-Cq_{arom}, $^1J_{P\text{-}C}$ = 6.8 Hz), 141.6 (Cq_{arom}), 147.7 (Cq_{olefin}), 154.1 (Cq_{arom}).

^{31}P-NMR (202 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 46.2.

IR (NaCl, Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3068 (w), 3054 (w), 3026 (w), 300 (vw), 2963 (s), 2923 (m), 2861 (m), 1609 (vw), 1495 (vs), 1479 (m), 1464 (w), 1457 (m), 1446 (m), 1434 (m), 1287 (m), 1261 (s), 1240 (vs).

MS (EI, 70 eV): m/z [%] = 477 (M^+, 15), 395 (37), 379 (15), 317 (1), 292 (6), 280 (5), 267 (11), 254 (54), 185 (100), 152 (10), 91 (9).

6.10 Hydroformylierung von Diphenylphosphanyl-[4-methyl-2-(1-phenylvinyl)-phenoxymethyl]-pyrrolidin (143) (V 94 - V 97)

<u>*Ansatz:*</u>		0.150 g (0.31 mmol)	Diphenylphosphanyl-[4-methyl-2-(1-phenylvinyl)-phenoxymethyl]-pyrrolidin **(143)**
		s. Tab. 29	$P(OPh)_3$
	V 97:	0.048 g (0.47 mmol)	Diisopropylamin **(35)**
		0.82 mg (0.003 mmol)	$Rh(acac)(CO)_2$
		4 ml	abs. Toluol

<u>*Reaktionsbedingungen:*</u> s. Tab. 29

<u>*Durchführung:*</u> analog **5.2**; die Reinigung des Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/MTBE/EtOH/Diisopropylamin (Volumenverhältnis = 1/3/1 + 10 Vol-%) als Elutionsmittel.

<u>*Ausbeute:*</u> s. Tab. 29

Tab. 29: *Umsetzungen von Diphenyl-[4-methyl-2-(1-phenylvinyl)-phenoxymethyl]-pyrrolidin **(143)** unter Hydroformylierungsbedingungen*

Nr.	$P(OPh)_3/Rh$	$p(CO/H_2)$ [bar]	T [°C]	t [h]	**142*** [%]
V 94	4/1	10/10	90	20	55
V 95	4/1	20/20	110	20	75
V 96	-	90/10	130	48	63
V 97**	4/1	1.) 10/10	90	20	71
		2.) 40/40	120	20	

*: Hydroformylierungsprodukt von **142** wird in keinem Fall detektiert; zusätzlich wird ein komplexes Produktgemisch erhalten, in dem ebenfalls keine Hydroformylierungsprodukte zu detektieren sind.

: + 1.5 eq. Diisopropylamin **(35)

6.11 Synthese von 4-[4-Methyl-2-(1-phenylvinyl)-phenoxy]-3,5-dioxa-4-phosphacyclohepta[2,1-*a*-3,4-*a'*]dinaphthalin (144) (V 98)

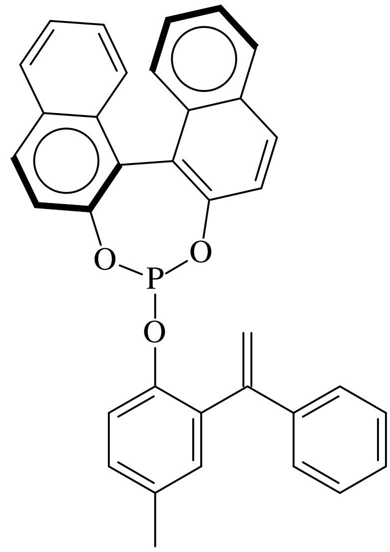
Ansatz:	0.50 g (2.4 mmol)	1-Hydroxy-4-methyl-2-(1-phenylvinyl)-benzol **(59)**
	1.05 g (3.0 mmol)	*(S)*-(1,1'-Binaphthalin-2,2'-dioxy)-chlorophosphin **(121)**
	0.33 g (3.3 mmol)	Triethylamin
	55 ml	Diethylether

Durchführung:

Zu einer Lösung von 0.50 g (2.4 mmol) 1-Hydroxy-4-methyl-2-(1-phenylvinyl)-benzol **(59)** und 1.05 g (3.0 mmol) *(S)*-(1,1-Binaphthalin-2,2'-dioxy)-chlorophosphin **(121)** in 45 ml Diethylether werden bei 0 °C 0.33 g (3.3 mmol) Triethylamin in 10 ml Diethylether zugegeben. Die so erhaltene Suspension rührt man 18 h bei RT und quencht anschließend mit 50 ml ges. NaCl-Lösung. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen trocknet man über $MgSO_4$ und entfernt das Lösungsmittel anschließend am Rotationsverdampfer. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat (Volumenverhältnis = 2/1) als Elutionsmittel. Man erhält 0.73 g (1.4 mmol, 59 %) 4-[4-Methyl-2-(1-phenylvinyl)-phenoxy]-3,5-dioxa-4-phospha-cyclohepta[2,1-*a*-3,4-*a*']dinaphthalin **(144)** als weissen Feststoff.

Ausbeute: 0.73 g (1.4 mmol, 59 %) 4-[4-Methyl-2-(1-phenylvinyl)-phenoxy]-3,5-dioxa-4-phospha-cyclohepta[2,1-*a*-3,4-*a*']dinaphthalin **(144)**.

<u>*Spektroskopische Daten:*</u> 4-[4-Methyl-2-(1-phenylvinyl)-phenoxy]-3,5-dioxa-4-phospha-cyclohepta[2,1-*a*-3,4-*a'*]dinaphthalin **(144)**



^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl$_3$): δ [ppm] = 2.33 (s, 3 H, CH_3), 5.35 (d, ^{2}J = 1.0 Hz, 1 H, =CH_2), 5.79 (d, ^{2}J = 1.0 Hz, 1 H, =CH_2), 7.02 (d, ^{3}J = 8.8 Hz, 1 H, PhH), 7.13 (m, 3 H, PhH), 7.20 (m, 2 H, PhH), 7.28 - 7.38 (m, 10 H, PhH), 7.75 (d, ^{3}J = 8.8 Hz, 1 H, PhH), 7.87 (m, 3 H, PhH).

^{13}C-NMR (100 MHz, CDCl$_3$): δ [ppm] = 20.7 (CH_3), 116.9 (=CH_2), 121.1 (2 x CH_{arom}), 121.8 (CH_{arom}), 124.8 (CH_{arom}), 126.1 (2 x CH_{arom}), 126.8 (2 x CH_{arom}), 126.9 (2 x CH_{arom}), 127.7 (CH_{arom}), 128.2 (2 x CH_{arom}), 128.4 (2 x CH_{arom}), 129.6 (2 x CH_{arom}), 130.2 (CH_{arom}), 131.3 (2 x Cq_{arom}), 132.2 (2 x CH_{arom}), 132.6 (2 x Cq_{arom}), 134.1 (Cq_{arom}), 134.2 (Cq_{arom}), 140.5 (Cq_{arom}), 146.1 (2 x Cq_{arom}), 146.7 (Cq_{arom}, $^{2}J_{P\text{-}C}$ = 7.8 Hz), 147.0 (Cq_{olefin}), 147.7 (2 x Cq_{arom}, $^{2}J_{P\text{-}C}$ = 4.9 Hz).

^{31}P-NMR (202 MHz, CDCl$_3$): δ [ppm] = 158.6.

IR (KBr, Pressling): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3065 (w), 3019 (w), 2918 (vw), 2866 (vw), 1619 (m), 1589 (s), 1507 (s), 1488 (vs), 1463 (vs), 1446 (m), 1431 (w), 1326 (m), 1233 (m), 1217 (vs), 1202 (vs), 1189 (vs).

MS (EI, 70 eV): m/z [%] = 524 (M^+, 100), 447 (13), 315 (13), 268 (59), 239 (42), 209 (7), 105 (5), 77 (2).

Smp.: 95 °C.

6.12 Umsetzung von 4-[4-Methyl-2-(1-phenylvinyl)-phenoxy]-3,5-dioxa-4-phospha-cyclohepta[2,1-*a*-3,4-*a'*]dinaphthalin (144) (V 99)

<u>*Ansatz:*</u>	0.300 g (0.6 mmol)	4-[4-Methyl-2-(1-phenylvinyl)-phenoxy]-3,5-dioxa-4-phospha-cyclohepta[2,1-*a*-3,4-*a'*]dinaphthalin **(144)**
	0.076 g (0.7 mmol)	Diisopropylamin **(35)**
	1.5 mg (0.006 mmol)	Rh(acac)$(CO)_2$
	2 ml	Toluol

Reaktionsbedingungen:	p(CO/H_2) = 90/10 bar, 130 °C, 65 h
Durchführung:	analog **5.2**; Dünnschichtchromatographisch lässt sich vollständiger Umsatz feststellen; eine Auftrennung des erhaltenen Rohproduktes mittels Säulenchromatographie gelingt nicht. Ein definiertes Produkt ist nicht zu isolieren.

6.13 Versuche zur Deracemisierung von Diisopropyl-[3-(2-methoxy-5-methyl-phenyl)-3-phenyl-propyl]-amin (60) (V 100 - V 103)

Ansatz:	0.150 g (0.44 mmol)	Diisopropyl-[3-(2-methoxy-5-methyl-phenyl)-3-phenyl-propyl]-amin **(60)**
	s. Tab. 30	(-)-Spartein
	s. Tab. 30	BuLi
	5 ml	abs. Et_2O
	0.45 ml	CD_3OD
Reaktionsbedingungen:	s. Tab. 30	

Durchführung:

Zu einer definierten Menge (-)-Spartein in 3.5 ml abs. Diethylether wird bei der gewünschten Reaktionstempertatur eine definierte BuLi in Cyclohexan getropft (s. Tab. 30) und die erhaltene Lösung wird 1 h bei derselben Temperatur gerührt. Diese Lösung wird anschließend bei einer definierten Temperatur (s. Tab. 30) innerhalb von 15 min zu einer Lösung aus 0.150 g (0.44 mmol) Diisopropyl-[3-(2-methoxy-5-methyl-phenyl)-3-phenyl-propyl]-amin **(60)** in 1.5 ml abs. Diethylether gegeben und man lässt das Reaktionsgemisch bei derselben Temperatur eine definierte Zeit rühren (s. Tab. 30). Anschließend wird die Lösung innerhalb von 5 min mit 0.45 ml CD_3OD gequenscht und 20 min gerührt. Nach Zugabe von 15 ml ges. NH_4Cl-Lösung erwärmt man das Reaktionsgemisch auf RT (V 100, V 101), trennt die organische Phase ab und extrahiert die wässrige Phase zweimal mit je 10 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet. Die Reinigung des so erhaltenen Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch an Aluminiumoxid N (II-III) mit Cyclohexan/MTBE (Volumenverhältnis = 5/1) als Elutionsmittel.

Ausbeute: s. Tab. 30

Tab. 30: *Versuche zur Deracemisierung von Diisopropyl-[3-(2-methoxy-5-methyl-phenyl)-3-phenyl-propyl]-amin* ***(60)***

Nr.	Base Eq	Spartein Eq	T [°C]	t [h]	**150** [%]	**151** [%]	Deuterierungsgrad **151** [%]
V 100	*s*-BuLi (4)	4	- 45	20	-	100	92
V 101	*s*-BuLi (6)	6	- 45	20	-	97	91
V 102	*s*-BuLi (10)	10	RT	20	-	100	92
V 103	*n*-BuLi (6)	6	RT	120	-	67	90

7. Hydroaminomethylierung in 1,2-Propylencarbonat

7.1 Hydroaminomethylierung von 1-Dodecen (152) mit Morpholin (34) in 1,2-PC (V 104 - V 106)

<u>Ansatz:</u>	0.842 g (5.0 mmol)	1-Dodecen **(152)**
	0.436 g (5.0 mmol)	Morpholin **(34)**
	25 mg (0.05 mmol)	$[Rh(cod)Cl]_2$
	10 ml	1,2-PC

<u>Durchführung:</u>

0.842 g (5.0 mmol) 1-Dodecen **(152)**, 0.436 g (5.0 mmol) Morpholin **(34)**, 25 mg (0.05 mmol) $[Rh(cod)Cl]_2$ und 10 ml 1,2-PC werden in einem Druckbehälter unter einer Synthesegasatmosphäre ($p(CO/H_2)$ = 35/35 bar) 20 h bei einer Temperatur von 110 °C gerührt. Nach Abkühlen und Entspannen des Druckbehälters werden der Reaktionslösung 10 ml *n*-Hexan zugefügt und die Phasen werden getrennt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt der *n*-Hexan-Phase mittels GC analysiert. Die katalysatortragende 1,2-PC- Phase wird nach Zugabe gleicher Mengen Edukte unverändert für den nächsten Reaktionszyklus verwendet.

<u>Ausbeute:</u> s. Tab. 31

Analytik: Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein[71].

***Tab. 31**: Hydroaminomethylierung von 1-Dodecen **(152)** mit Morpholin **(34)** in 1,2-PC*

Nr.	Amine **153** [%]	*iso*/*n* **153a/153b**	Aldehyde **154** [%]	*iso*/*n* **154a/154b**
V 104	75	1.0/2.0	23	2.4/1.0
V 105	71	1.0/1.8	27	2.7/1.0
V 106	60	1.0/1.9	35	1.9/1.0

7.2 Hydroaminomethylierung von 1-Octen (155) mit Morpholin (34) in 1,2-PC (V 107 - V 109)

Ansatz:	0.561 g (5.0 mmol)	1-Octen **(155)**
	0.871 g (10.0 mmol)	Morpholin **(34)**
	25 mg (0.05 mmol)	$[Rh(cod)Cl]_2$
	10 ml	1,2-PC

Durchführung: analog **7.1**

Ausbeute: s. Tab. 32

Analytik: Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein[71].

***Tab. 32:** Hydroaminomethylierung von 1-Octen **(155)** mit Morpholin **(34)** in 1,2-PC*

Nr.	Amine **156** [%]	*iso*/*n* **156a/156b**	Aldehyde **157** [%]	*iso*/*n* **157a/157b**
V 107	93	1.0/1.4	4	> 95
V 108	91	1.0/1.5	6	> 95
V 109	81	1.0/1.9	15	> 95

7.3 Hydroaminomethylierung von 1-Octen (155) mit Benzylamin (31) in 1,2-PC und thermoregulierten Zweiphasensystemen (V 110 - V 115)

Ansatz:	0.673 g (6.0 mmol)	1-Octen **(155)**
	s. Tab. 33	Benzylamin **(31)**
	30 mg (0.06 mmol)	$[Rh(cod)Cl]_2$
	V 110/V 111:	10 ml 1,2-Propylencarbonat
	V 112/V 113:	4 ml 1,2-PC/4 ml *n*-Hexan/6 ml Dioxan
	V 114:	4 ml 1,2-PC/4 ml *n*-Hexan/4 ml THF
	V 115:	4 ml 1,2-PC/4 ml *n*-Hexan/12 ml MTBE

Durchführung:

0.673 g (6.0 mmol) 1-Octen **(155)**, eine definierte Menge Benzylamin **(31)**, 30 mg (0.06 mmol) $[Rh(cod)Cl]_2$ und eine definierte Menge Lösungsmittel werden in einem Druckbehälter unter definierten Bedingungen (s. Tab. 33) gerührt. Nach Abkühlen und Entspannen des Druckbehälters werden nach Zugabe von 10 ml *n*-Hexan die Phasen der Reaktionslösung getrennt. Im Fall von V 112 - V 115 wird die 1,2-PC-Phase anschließend noch zweimal mit je 10 ml *n*-Hexan extrahiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels der vereinigten *n*-Hexan-Phasen wird das Rohprodukt mittels GC analysiert.

Ausbeute:	s. Tab. 33
Analytik:	Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein[90].

Tab. 33: *Hydroaminomethylierung von 1-Octen **(155)** mit Benzylamin **(31)** in 1,2-PC und thermoregulierten Zweiphasensystemen*

Nr.	Olefin/Amin	Lösungsmittel	$p(CO/H_2)$ [bar]	T [°C]	t [h]	Ausbeute **158a**,**b** [%]	*n*/*iso*
V 110	1/1.5	PC	50/50	125	20	< 5*	-
V 111	1/1.5	PC	20/50	110	20	19*	1.5/1
V 112	1/1.5	PC/Hexan/Dioxan**	20/50	110	20	86	1.2/1
V 113	1/2.0	PC/Hexan/Dioxan**	20/50	110	65	90	1.1/1
V 114	1/1.5	PC/Hexan/THF***	20/50	110	20	71	1.1/1
V 115	1/1.5	PC/Hexan/MTBE****	20/50	110	20	87	1.2/1

*: Hauptprodukte sind komplexe Gemische an Höhersiedern

**: Volumenverhältnis PC/*n*-Hexan/Dioxan = 1/1/1.5

***: Volumenverhältnis PC/*n*-Hexan/THF = 1/1/1

****: Volumenverhältnis PC/*n*-Hexan/MTBE = 1/1/3

7.4 Versuche zum Katalysatorrecycling im thermoregulierten 1,2-PC/*n*-Hexan/Dioxan Zweiphasensystem (V 116 - V 119)

<u>*Ansatz:*</u>	0.673 g (6.0 mmol)	1-Octen **(155)**
	0.964 g (9.0 mmol)	Benzylamin **(31)**
	30 mg (0.06 mmol)	$[Rh(cod)Cl]_2$
	4 ml	1,2-Propylencarbonat
	4 ml	*n*-Hexan
	6 ml	abs. Dioxan

<u>*Durchführung:*</u>

0.673 g (6.0 mmol) 1-Octen **(155)**, 0.964 g (9.0 mmol) Benzylamin **(31)**, 30 mg (0.06 mmol) $[Rh(cod)Cl]_2$ und eine definierte Menge Lösungsmittel werden in einem Druckbehälter unter definierten Bedingungen ($p(CO/H_2)$ = 20/50 bar, 110 °C, 20 h) gerührt. Nach Abkühlen und Entspannen des Druckbehälters wird die *n*-Hexan-Phase abgetrennt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt mittels GC analysiert. Zum Ansetzen des nächsten Zyklus wird die abgetrennte 1,2-PC/Dioxan-Phase wiederum mit 0.673 g (6.0 mmol) 1-Octen **(155)**, 0.964 g (9.0 mmol) Benzylamin **(31)** und 4 ml *n*-Hexan versetzt und unter gleichen Reaktionsbedingungen umgesetzt.

Ausbeute:	s. Tab. 34
Analytik:	Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein[90].

Tab. 34: *Katalysatorrecyling im thermoregulierten 1,2-PC/n-Hexan/Dioxan Zweiphasensystem*

Nr.	Amine **158a,b** [%]	*n/iso* **158a/158b**
V 116	58	1.0/1.0
V 117	87	0.9/1.0
V 118	85	1.0/1.0
V 119	83	1.0/1.1

7.5 Hydroaminomethylierung von α-Methylstyrol (103) mit Benzylamin (31) im thermoregulierten Zweiphasensystem 1,2-PC/*n*-Hexan/Dioxan (V 120)

Ansatz:	0.354 g (3.0 mmol)	α-Methylstyrol **(103)**
	0.482 g (4.5 mmol)	Benzylamin **(31)**
	15 mg (0.03 mmol)	$[Rh(cod)Cl]_2$
	2 ml	1,2-Propylencarbonat
	2 ml	*n*-Hexan
	3 ml	abs. Dioxan
Reaktionsbedingungen:	$p(CO/H_2)$ = 20/50 bar, 120 °C, 65 h	
Durchführung:	analog V 112; die Reinigung des Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/MTBE (Volumenverhältnis = 1/2) als Elutionsmittel.	
Ausbeute:	0.603 g (2.52 mmol, 42 %) 3-Phenylbutyl-benzylamin **(159)**.	
Anakytik:	Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein[71].	

7.6 Hydroaminomethylierung von Ethyloleat (29) mit Morpholin (34) in 1,2-PC (V 121)

Ansatz:	0.932 g (3.0 mmol)	Ethyloleat **(29)**
	0.261 g (3.0 mmol)	Morpholin **(34)**
	8 mg (0.03 mmol)	$Rh(acac)(CO)_2$
	5 ml	1,2-PC

Reaktionsbedingungen: $p(CO/H_2)$ = 50/50 bar, 140 °C, 20 h

Durchführung: analog **7.1**; die Reinigung des Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch an Aluminiumoxid B (II - III) mit Cyclohexan/MTBE (Volumenverhältnis = 5/1) als Elutionsmittel.

Ausbeute: 0.560 g (1.4 mmol, 45 %) 10-Morpholin-4-yl-9-nonyl-decansäureethylester **(40a)** und 11-Morpholin-4-yl-10-octyl-undecansäureethylester **(40b)** (1:1 Gemisch von Regioisomeren).

Analytik: Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus **2.5** überein.

7.7 Hydroaminomethylierung von Ethyloleat (29) mit Morpholin (34) in ionic liquids (V 122)

Ansatz:	1.863 g (6.0 mmol)	Ethyloleat **(29)**
	0.521 g (6.0 mmol)	Morpholin **(34)**
	15 mg (0.06 mmol)	$Rh(acac)(CO)_2$
	10 ml	abs. Toluol
	10 ml	$BMI^+PF_6^-$

Durchführung:

1.863 g (6.0 mmol) Ethyloleat **(29)**, 0.521 g (6.0 mmol) Morpholin **(34)**, 15 mg (0.06 mmol) $Rh(acac)(CO)_2$, 10 ml Toluol und 10 ml $BMI^+PF_6^-$ werden in einem Druckbehälter unter einer Synthesegasatmosphäre ($p(CO/H_2)$ = 50/50 bar) 20 h bei 140 °C gerührt. Nach Abkühlen und Entspannen des Druckbehälters wird die Reaktionslösung in einen Scheidetrichter überführt und die Toluolphase abgetrennt. Nach Entfernen des Lösungsmittels erfolgt die Reinigung des Rohproduktes säulenchromatographisch an Aluminiumoxid B (II - III) mit Cyclohexan/MTBE (Volumenverhältnis = 5/1) als Elutionsmittel.

<u>Ausbeute:</u>	1.690 g (4.1 mmol, 69 %) 10-Morpholin-4-yl-9-nonyl-decansäureethylester **(40a)** und 11-Morpholin-4-yl-10-octyl-undecansäureethylester **(40b)** (1:1 Gemisch von Regioisomeren).
<u>Analytik:</u>	Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus **2.5** überein.

7.8 Versuche zur Hydroaminomethylierung von 1-Benzyloxy-4-methyl-2-(1-phenylvinyl)-benzol (53) in zweiphasigen Lösungsmittelsystemen (V 123 - V 126)

<u>Ansatz:</u>	0.250 g (0.83 mmol)	1-Benzyloxy-4-methyl-2-(1-phenylvinyl)-benzol **(53)**
	s. Tab. 35	Diisopropylamin **(35)**
	4.3 mg (0.02 mmol)	Rh(acac)$(CO)_2$
V 123:	5 ml/5ml	$BMI^+PF_6^-$/Toluol
V 124:	5 ml	1,2-Propylencarbonat
V 125/V 126:	2 ml/2 ml/3 ml	1,2-Propylencarbonat/*n*-Hexan/abs. Dioxan

<u>Durchführung:</u>

0.250 g (3.1 mmol) 1-Benzyloxy-4-methyl-2-(1-phenylvinyl)-benzol **(53)**, eine definierte Menge (s. Tab. 35) Diisopropylamin **(35)**, 4.3 mg (0.02 mmol) Rh(acac)$(CO)_2$ und eine definierte Menge Lösungsmittel werden in einem Druckbehälter unter einer Synthesegasatmosphäre (p(CO/H_2) = 90/10 bar) 65 h bei einer Temperatur von 130 °C gerührt. Nach Abkühlen und Entspannen des Druckbehälters werden die Phasen der Reaktionslösung getrennt (V 124: nach Zugabe von 5 ml *n*-Hexan; V 125/V 126: nach Phasentrennunng noch zweimalige Extraktion mit je 5 ml *n*-Hexan). Nach Entfernen des Lösungsmittels erfolgt die Reinigung des Rohproduktes säulenchromatographisch an Aluminiumoxid (Aktivität II-III, neutral) mit Cyclohexan/MTBE (Volumenverhältnis = 5/1) als Elutionsmittel.

<u>Ausbeute:</u> s. Tab. 35

<u>Analytik:</u> Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus Kap. **3.8** überein.

Tab. 35: *Hydroaminomethylierung von 1-Benzyloxy-4-methyl-2-(1-phenyl-vinyl)-benzol **(53)** in zweiphasigen Systemen*

Nr.	Lösungsmittel	Edukt/hydr. Edukt [%]*	Produkt **61** [%]*
V 123**	$BMI^{+}PF_6^{-}$/Toluol	34	5
V 124***	1,2-Propylencarbonat	23	30 (25)
V 125**	1,2-Propylencarbonat/Hexan/Dioxan	27	42 (39)
V 126***	1,2-Propylencarbonat/Hexan/Dioxan	19	51 (50)

*: GC-Anteile (in Klammern: isolierte Ausbeute)

**: Amin/Olefin-Verhältnis: 1.5/1

***: Amin/Olefin-Verhältnis: 2.0/1

V Literaturverzeichnis

[1] M. Lautens, T. Rovis *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5246-5247.

[2] A. Kamal, N. L. Gayatri *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3359-3362.

[3] G. J. Quallich, T. M. Woodall *Tetrahedron* **1992**, *48*, 10239-10247.

[4] E. J. Corey, T. G. Gant *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5373-5376.

[5] B. E. Maryanoff, D. F. McComsey *J. Heterocyclic. Chem.* **1985**, *22*, 911-914.

[6] B. E. Maryanoff, D. F. McComsey, J. F. Gardocki, R. P. Shank, M. J. Costanzo, S. O. Nortey, C. R. Schneider, P. E. Setler *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1433-1454.

[7] B. E. Maryanoff, J. L. Vaught, R. P. Shank, D. F. McComsey, M. J. Costanzo, S. O. Nortey *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2793-2797.

[8] B. E. Maryanoff, D. F. McComsey, M. J. Costanzo, P. E. Setler, J. F. Gardocki, R. P. Shank, C. R. Schneier *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 943.

[9] P. A. Dandrige, C. Kaiser, M. Brenner, D. Gaitanopoulos, L. D. Davis, R. L. Webb, J. J. Foley, H. M. Sarau *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 28-35.

[10] V. Toome, J. F. Blount, G. Grethe, M. Uskokovic *Tetrahedron Lett.* **1970**, 49-52.

[11] C. Cherpillod, L. M. O. Omer *J. Int. Med. Chem.* **1981**, *9*, 324-329.

[12] M. Kihra, M. Ikeuchi, S. Adachi, Y. Nago, H. Moritoki, M. Yamaguchi, Z. Taira *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 1543-1546.

[13] J. Guillon, P. Dallemagne, H. Leveque, R. Duval, S. Rault *Pharmaceutical Sciences* **1997**, 325-327.

[14] D. M. Mondeshka, I. G. Angelova, C. N. Tancheva, C. B. Ivanov, L. D. Daleva, N. S. Ivanova *Il Farmaco* **1994**, *49*, 475-480.

[15] S. Takano, M. Akiyama, K. Ogasawara *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1985**, 2447-2453.

[16] A. P. Venkov, D. M. Vodenicharov *Synthesis* **1990**, 253-255.

[17] R. M. Riggs, D. E. Nichols, M. M. Foreman, L. L. Truex *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1887-1891.

[18] S. Kobayashi, T. Tokumoto, Z. Taira *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1043-1044.

[19] L. Prat, L. Mojovic, V. Levacher, G. Dupas, G. Quéguiner, J. Bourguignon *Tetra-dedron: Asymm.* **1998**, *9*, 2509-2516.

[20] M. Bockmühl, G. Ehrhart, O. Eisleb, L. Stein (Wintrop-Starns Inc.) *U. S. Pat.* 2,446,522, **1941**; *Chem. Abstr.* **1949**, *43*, 1810e.

[21] M. Bockmühl, G. Ehrhart, O. Eisleb, L. Stein (I. G. Farben A. G.) *Ger. Pat.* 766,207, **1940**; *Chem. Abstr.* **1958**, *52*, 7356b.

[22] E. Walton, P. Ofner, R. H. Thorp *J. Chem. Soc.* **1949**, 648-655.

[23] M. Bockmühl, G. Ehrhart (Hoechst A. G.) *Ger. Pat.* 908,136, **1940**; *Chem. Abstr.* **1958**, *52*, 16305h.

[24] M. Bockmühl, G. Ehrhart *Liebigs Ann. Chem.* **1949**, *561*, 52-85.

[25] P. J. Adamson *J. Chem. Soc.* **1949**, *144*, 153-158.

[26] U. Azzena, G. Melloni, E. Fenude, E. Fina, M. Marchetti, B. Sechi *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 591-599.

[27] J. Elks, G. R. Ganellin *Dictionary of Drugs*, Chapman Hall, London, **1990**.

[28] M. Bockmühl, L. Stein (Hoechst A. G.) *Ger. Pat.* 925,468, **1941**; *Chem. Abstr.* **1958**, *52*, 3869a.

[29] a) C. Botteghi, L. Cazzolato, M. Marchetti, S. Paganelli *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6612-6615; b) F. Ungváry *Coord. Chem. Rev.* **1997**, *167*, 233-268; c) C. Botteghi, M. Marchetti, S. Paganelli in *Transition Metals for Organic Synthesis Vol. I* (Hrsg. M. Beller, C. Bolm), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, 23-40.

[30] A. Kleemann, J. Engel *Pharmazeutische Wirkstoffe*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1987**.

[31] W. Daniewski, A. Daniewski (Zaklady Farmaceutyczne Motor) *PL Pat* 44893, **1960**; *Chem. Abstr.* **1963**, *58*, 3353a.

[32] K. Harsanyi, K. Takacs, D. Korbonits, L. Tardos, G. Leszkovszky, I. Erdelyi (Chinoin Gyog. Veg. Term. Gyara Rt.) *HU* 151259, **1962**; *Chem. Abstr.* **1963**, *60*, 14432a.

[33] Ind. and Lab. Pharm. C. Janssen *Brit. Pat.* 808,158, **1959**; *Chem. Abstr.* **1959**, *53*, 17972i.

[34] P. A. J. Janssen, D. K. de Jongh (N. V. Nederl. Combinatie. Chem. Ind.) *U. S. Pat.* 2881165, **1957**; *Chem. Abstr.* **1959**, *53*, 15984h.

[35] H. L. Dryden, R. A. Erickson (Searle & Co) *Ger. Pat.* 2,650,961, **1977**; *Chem. Abstr.* **1977**, *87*, 134996.

[36] J. Klosa *J. Prakt. Chem.* **1966**, *34*, 312-334.

[37] K. Harsanyi *J. Med. Chem.* **1964**, *7*, 623.

[38] H. Certa, G. Blaschke *Arch. Pharm.* **1990**, *323*, 744.

[39] H. M. Piper, J. F. Hütler, P. G. Spieckerman *Arzneim. Forsch.* **1985**, *35*, 1495.

[40] R. Weyhenmeyer, E. Fenzl, M. Apecechea, K. D. Rehm, C. J. Dyde *Arzneim. Forsch.* **1987**, *37*, 58-63.

[41] Chinoin Gyog. Veg. Term. Gyara Rt. *Brit. Pat.* 9,545,735, **1961**; *Chem. Abstr.* **1964**, *61*, 10626f.

[42] Chinoin Gyog. Veg. Term. Gyara Rt. *Belg. Pat.* 621,300, **1962**; *Chem. Abstr.* **1963**, *59*, 3832d.

[43] C. Botteghi, G. Chelucci, G. Del Ponte, M. Marchetti, S. Paganelli *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7125-7127.

[44] T. Rische *Dissertation*, Universität Dortmund, **1999**.

[45] T. Rische, P. Eilbracht *Tetrahedron* **1999**, *55*, 1915-1920.

[46] P. Eilbracht, L. Bärfacker, C. Buss, C. Hollmann, B. E. Kitsos-Rzychon, C. L. Kranemann, T. Rische, R. Roggenbuck, A. Schmidt *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 3329-3365.

[47] O. Reiser *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1996**, *44*, 996-1001.

[48] M. Beller, B. Cornils, C. D. Frohning, C. W. Kohlpaintner *J. Mol. Catal.* **1995**, *104*, 17-85.

[49] F. Ungváry *Coord. Chem. Rev.* **1998**, *170*, 245-281.

[50] D. Steinborn, R. Taube *Z. Chem.* **1986**, *26*, 349-359.

[51] W. Reppe (IG Farben) *DRP. A. I.* 74,946, **1943**.

[52] W. Reppe *Experientia* **1949**, *5*, 93-100.

[53] J. F. Olin, T. E. Deger (Sharpless Chemicals Inc.) *U.S. Pat.* 2,422,631, **1947**; *Chem. Abstr.* **1947**, *41*, 5892a.

[54] W. Reppe, H. Vetter *Liebigs Ann. Chem.* **1953**, *582*, 133-161.

[55] W. Reppe (BASF) *Ger. Pat.* 839,800 **1952**; *Chem. Abstr.* **1958**, *52*, 1216f.

[56] W. Reppe, N. v. Kutepow, M. Heintzeler (BASF) *Ger. Pat.* 909,937, **1954**; *Chem. Abstr.* **1958**, *52*, 10146b.

[57] W. Reppe, N. v. Kutepow, M. Heintzeler (BASF) *Ger. Pat.* 931,948, **1955**; *Chem. Abstr.* **1958**, *52*, 16198h.

[58] W. Reppe (BASF) *Br. Pat.* 803,778, **1958**; *Chem. Abstr.* **1959**, *52*, 1216f.

[59] J. J. Brunet, D. Neibecker, F. Agbossou, R. S. Srivastava *J. Mol. Catal.* **1994**, *87*, 223-230.

[60] A. T. Larson (E. I. du Pont de Nemours & Company) *U.S. Pat.* 2,497,310, **1950**; *Chem. Abstr.* **1950**, *44*, 4489h.

[61] H. V. Finch, R. E. Mecker (Shell Oil Co.) *U.S. Pat.* 3,234,283, **1966**; *Chem. Abstr.* **1965**, *62*, 14500b.

[62] K. Murata, A. Matsuda, T. Matsuda *J. Mol. Catal.* **1984**, *23*, 121-123.

[63] J. F. Knifton, J. J. Lin *J. Mol. Catal.* **1993**, *81*, 1-36.

[64] A. F. M. Iqbal *Helv. Chim. Acta* **1971**, *45*, 1440-1445.

[65] A. F. M. Iqbal (Monsanto Co.) *U.S. Pat.* 3,947,458, **1976**.

[66] R. M. Laine *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3370-3372.

[67] R. M. Laine (SRI International) *U.S. Pat.* 4,292,242, **1981**; *Chem. Abstr.* **1981**, *94*, 15198k.

[68] E. Drent, A. J. M. Breed (Shell Int. Research Maatschappij B. V.) *E.U. Pat.* 457,386, **1992**; *Chem. Abstr.* **1992**, *116*, 83212h.

[69] G. Diekhaus, D. Kampmann, C. Kniep, T. Müller, J. Walter, J. Weber (Hoechst AG) *Ger. Pat.* 4,334,809, **1993**; *Chem. Abstr.* **1995**, *122*, 314160g.

[70] H. Schaffrath, W. Keim *J. Mol. Catal. A* **1999**, *140*, 107-113.

[71] T. Rische, P. Eilbracht *Synthesis* **1997**, 1331-1337.

[72] M. D. Jones *J. Organomet. Chem.* **1989**, *366*, 403-408.

[73] G. Biale (Union Oil Co.) *U.S. Pat.* 3,513,200 **1970**; *Chem. Abstr.* **1970**, *73*, 34776a.

[74] J. Berthoux, Y. Chevallier, J.-P. Martinaud (Rhone-Progil) *Ger. Pat.* 2,363,324, **1974**; *Chem. Abstr.* **1975**, *82*, 124718c.

[75] J. Berthoux, Y. Chevallier, F. Meiller, J.-P. Martinaud (Rhone-Poulenc Ind.) *U.S. Pat.* 4,107,079, **1978**.

[76] T. Baig, J. Molinier, P. Kalck *J. Organomet. Chem.* **1993**, *454*, 219-224.

[77] L. Markó, J. Bakos *J. Organomet. Chem.* **1974**, *81*, 411-414.

[78] T. Baig, P. Kalck *Chem. Commun.* **1992**, 1373-1374.

[79] F. Jachimowicz, J. W. Raksis *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 445-447.

[80] F. Jachimowicz (W.R.Grace & Co.) *Belg. Pat.* 887,630, **1981**; *Chem. Abstr.* **1981**, *95*, 152491k.

[81] T. Imai (Uop. Inc.) *U.S. Pat.* 4,220,764, **1978**; *Chem. Abstr.* **1980**, *93*, 239429d.

[82] Y. Yanagi, K. Yoneyama, H. Omori (Mitsubishi Petrochemical Co., Ltd.) *U.S. Pat.* 4,448,996, **1984**; *Chem. Abstr.* **1983**, *99*, 157812h.

[83] A. L. Lapidus, L. Y. Brezhnev, M. M. Vartanyan, T. Y. Solov'eva, E. Y. Vol'f *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1989**, 1198-1199.

[84] A. L. Lapidus, P. Rodin, L. Y. Brezhnev, I. G. Pruidze, B. I. Ugark *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1990**, 1448-1449.

[85] L. Bärfacker, T. Rische, P. Eilbracht *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7177-7190.

[86] A. Jegorov, T. Trnka, F. Turecek, V. Hanus *Catal. Lett.* **1993**, *18*, 261-264.

[87] C. L. Kranemann, P. Eilbracht *Synthesis* **1998**, 71-77.

[88] B. Breit *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5163-5166.

[89] S. Törös, I. Gémes-Pécsi, B. Heil, S. Mahó, Z. Tuba *Chem. Commun.* **1992**, 858-859.

[90] C. Mersch *Dissertation*, Universität Dortmund, **2000**.

[91] H. Greiving, P. Eilbracht, C. Mersch *Ger. Pat*, eingereicht.

[92] a) B. Zimmermann, J. Herwig, M. Beller *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2515-2518, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 2372-2375. b) J. Herwig, R. W. Walter, H. Alexander, B. Zimmermann, M. Beller (Hoechst Research & Technology Deutschland GmbH & Co. KG) *E. U. Pat.* 900.779 A2, **1999**; *Chem. Abstr.* **1999**, *130*, 211049p.

[93] F. Jachimowicz (W. R. Grace & Co.) *Ger. Pat.* 3,106,108, **1982**; *U. S. Pat.* 4,317,932, **1982**; *Chem. Abstr.* **1981**, *95*, 186715b.

[94] E. Ucciani, A. Bonfand *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 82-83.

[95] C. Crotti, S. Cenini, B. Rindone, S. Tollari, F. Denartin *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 784-786.

[96] T. Rische, P. Eilbracht *Tetrahedron* **1998**, *54*, 8441-8450.

[97] T. Rische, B. Kitsos-Rzychon, P. Eilbracht *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2723-2742.

[98] T. Rische, P. Eilbracht *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3917-3922.

[99] E. Nagy, B. Heil, S. Törös *J. Organomet, Chem.* **1999**, *586*, 101-105.

[100] T. Rische, L. Bärfacker, P. Eilbracht *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, *3*, 653-660.

[101] P. Eilbracht, C. L. Kranemann, L. Bärfacker *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1907-1914.

[102] T. Rische, P. Eilbracht *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7841-7846.

[103] C. L. Kranemann, B. E. Kitsos-Rzychon **1999**, *55*, 4721-4732.

[104] T. Rische, K.-S. Müller, P. Eilbracht *Tetrahedron* **1999**, *55*, 9801-9816.

[105] C. L. Kranemann *Dissertation*, Universität Dortmund, **1999**.

[106] C. L. Kranemann, B. Costisella, P. Eilbracht *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7773-7776.

[107] P. G. Andersson, H. E. Schink, K. Österlund *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8067-8070.

[108] L. Nilvebrant, K.-E. Andersson, P.-G. Gillberg, M. Stahl, B. Sparf *Eur. J. Pharm.* **1997**, *327*, 195-207.

[109] L. Nilvebrandt, B. Hallen, G. Larsson *Life Sciences* **1997**, *60*, 1129-1136.

[110] B. Sparf, C. O. Meese (Schwarz Pharma AG) *Eur. Pat.* 0,957,073 A1, **1999**; *Chem Abstr.* **1999**, *131*, 336818r.

[111] R. A. Johansson, P. Moses, L. Nilvebrant, B. Sparf (Kabi Pharmacia AB) *Int. Pat.* WO 94/11337, **1994**; *Chem. Abstr.* **1994**, *121*, 108197a.

[112] J. R. Gage, J. E. Cabaj (Pharmacia & Upjohn Company) *Int. Pat.* WO 98/29402, **1998**; *Chem. Abstr.* **1998**, *129*, 95317c.

[113] N. Jönsson, B. Sparf, L. Mikiver, P. Moses, L. Nilvebrant (Kabivitrum AB) *Int. Pat.* WO 89/06644; **1989**; *Chem. Abstr.* **1989**, *112*, 55211f.

[114] R. Johansson, M. Haraldsson, E. Ringberg, J. Vagberg, K. Beierlein, R. Emond, B. Sjöberg (Pharmacia & Upjohn AB) *Int. Pat.* WO 98/43942, **1998**; *Chem. Abstr.* **1998**, *129*, 316029q.

[115] B. Breit *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 3021-3023; *Angew. Chem Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2835-2837.

[116] B. Breit *Liebigs Ann.* **1997**, 1841-1851.

[117] B. Breit *Chem. Commun.* **1997**, 591-592.

[118] B. Breit *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1123-1134.

[119] B. Breit, S. K. Zahn *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1901-1904,

[120] B. Breit, M. Dauber, K. Harms *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2819-2827.

[121] B. Breit *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 535-538; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 525-527.

[122] B. Breit, S. K. Zahn *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1022-1024; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 969-971.

[123] A.-A. G. Shaikh *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 951-976.

[124] H.-J. Buysch in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, *A5*, 197-202.

[125] M. Fiene, F. Naendrup *persönliche Mitteilung*.

[126] A. Behr, N. Toslu *Chem. Eng. Technol.* **2000**, *23*, 122-125.

[127] A. Behr, N. Döring, C. Kozik, H. Schmidke, S. Durowicz (Henkel KGaA) *Ger. Pat.* 4,012,873,3, **1990**; *Chem Abstr.* **1992**, *116*, 8215k.

[128] A. Behr, C. Lohr, B. Ellenberg (Henkel KGaA) *Ger. Pat.* 4,109,246,5, **1991**; *Chem Abstr.* **1993**, *117*, 236275d.

[129] A. Behr, C. Lohr, B. Ellenberg (Henkel KGaA) *E.U. Pat.* 0,576,477,B1, **1992**.

[130] A. Behr, C. Lohr, B. Ellenberg (Henkel KGaA) *U.S. Pat.* 5,354,877, **1994**.

[131] A. Behr, N. Döring, S. Durowicz-Heil, B. Ellenberg, C. Kozik, C. Lohr, H. Schmidke *Fat. Sci. Technol.* **1993**, *95*, 2-12.

[132] H. Baumann, M. Bühler, H. Fochem, F. Hirsinger, H. Zoebelein, J. Falbe *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 41-62; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 42-64.

[133] G. Spiteller *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1987**, *35*, 1240-1243.

[134] R. Brockmann, G. Demmering, U. Kreutzer, M. Lindemann, J. Plachenka, U. Steinberner in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, *A10*, 245-276.

[135] J. O. Metzger, U. Biermann, R. Mahler in *Perspektiven nachwachsender Rohstoffe in der Chemie* (Hrsg. H. Eierdanz), VCH, Weinheim, **1996**, 255-258.

[136] R. Maletz, L. Hinkamp, M. Zobel, M. aus dem Kamen, H. J. Schäfer in *Perspektiven nachwachsender Rohstoffe in der Chemie* (Hrsg. H. Eierdanz), VCH, Weinheim, **1996**, 259-262.

[137] A. Behr *Fat. Sci. Technol.* **1990**, *92*, 375-388.

[138] A. Behr, A. Laufenberg *Fat. Sci. Technol.* **1991**, *93*, 20-24.

[139] A. Behr, M. Fiene F*ett/Lipid* **1999**, *101*, 199-202.

[140] A. Behr, M. Fiene *Eur. J. Lipid Sc. Technol.*, in Druck.

[141] A. Behr, M. Fiene *Eur. J. Lipid Sc. Technol.*, zur Veröffentlichung eingereicht.

[142] F. Koç *Diplomarbeit*, Universität Dortmund, in Vorbereitung.

[143] A. Schmidt *Dissertation*, Universität Dortmund, in Vorbereitung.

[144] M. Yamaguchi, A. Hayashi, M. Hirama *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1151-1152.

[145] M. Yamaguchi, M. Arisawa, K. Omata, K. Kabuto, M. Hirama, T. Uchimaru *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7298-7305.

[146] I. Ojima, Z. Zhang *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4422-4425.

[147] I. Ojima, A. Korda, W. R. Shay *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2024-2068.

[148] C. Buß *Diplomarbeit*, Universität Dortmund, **1997**.

[149] A. Casapullo, A. Fontana, G. Cimino *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7415-7419.

[150] F. Kong, D. Faulkner *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 970-971.

[151] N. K. Gulavita, P. J. Scheuer *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 366-369.

[152] T. N. Makarieva, V. A. Denisenko, V. A. Stonik, Y. M. Milgrom, Y. V. Rashkes *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6581-6584.

[153] M. Kiuchi, K. Adachi, T. Kohara, K. Teshima, Y. Masubuchi, T. Mishina, T. Fujita *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 101-106.

[154] R. Hirose, N. Hamamichi, Y. Kitao, T. Matsuzaki, K. Chiba, T. Fujita *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 2647-2650.

[155] C. Y. Cho, C. W. Liu, D. E. Wemmer, P. G. Schultz *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 1171-1179.

[156] A. Momotake, H. Togo, M. Yokoyama *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1999**, 1193-1200.

[157] T. Fujita, M. Yoneta, R. Hirose, S. Sasaki, K. Inoue, M. Kiuchi, S. Hirase, K. Adachi, M. Arita, K. Chiba *BioMed. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 847-852.

[158] K. Adachi, T. Kohara, N. Nakao, M. Arita, K. Chiba, T. Mishina, S. Sasaki, T. Fujita *BioMed. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 853-856.

[159] T. Fujita, R. Hirose, N. Hamamichi, Y. Kitao, S. Sasaki, M. Yoneta, K. Chiba *Bio-Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 1857-1860.

[160] A. Monsees, S. Laschat, I. Dix *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 10018-10021.

[161] P. Page, M. Bradley *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 794-799.

[162] F. R. Kinder, M. A. Jarosinski, W. K. Anderson *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6475-6477.

[163] P. Adkins, A. Krsek *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 3051-3053.

[164] L. Kollar, J. Bakos, I. Tóth, B. Heil *J. Organomet. Chem.* **1989**, *350*, 277-284.

[165] C. Bergounhou, D. Neibecker, R. Reau *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, *20*, 1370-1371.

[166] C. Abu-Gnim, I. Amer *J. Organomet. Chem.* **1996**, *516*, 235-243.

[167] G. Consiglio, P. Pino *Top. Curr. Chem.* **1982**, 105, 77-123.

[168] G. Consiglio in *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg. I. Ojima), VCH, Weinheim, **1993**, 273-302.

[169] C. Botteghi, S. Paganelli, A. Schionato, M. Marchetti *Chirality* **1991**, *3*, 355-369.

[170] M. Nogradi *Stereoselective Synthesis*, VCH, Weinheim, **1995**, 229-230.

[171] S. Gladiali, J. C. Bayon, C. Claver *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1453-1474.

[172] P. Eilbracht in *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl) Vol. E 21 c: Stereoselctive Synthesis* (Hrsg. G. Helmchen, R. W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schaumann), Thieme, Stuttgart, **1995**, 2488-2558.

[173] F. Agbossou, J.-F. Carpentier, A. Mortreux *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2485-2506.

[174] R. Noyori *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1994**, 162-167.

[175] M. Nogradi *Stereoselective Synthesis*, VCH, Weinheim, **1995**, 45-70.

[176] H. Takaya, T. Ohta, R. Noyori in *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg. I. Ojima), VCH, Weinheim, **1993**, 1-39.

[177] R. Noyori *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1994**, 16-94.

[178] A. Pfaltz, J. M. Brown in *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl) Vol. E 21 c: Stereoselctive Synthesis* (Hrsg. G. Helmchen, R. W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schaumann), Thieme, Stuttgart, **1995**, 4334-4359.

[179] K. Inoguchi, S. Sakraba, K. Achiwa *Synlett* **1992**, 169-178.

[180] M. A. Yurovskaya, A. V. Karchava *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3331-3352.

[181] R. Noyori *Acta Chemica Scandinavica* **1996**, *50*, 380-390.

[182] R. Schmid, E. A. Broger, M. Cereghetti, Y. Crameri, J. Foricher, M. Lalonde, R. K. Müller, M. Scalone, G. Schoettel, U. Zutter *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 131-138.

[183] R. Noyori *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1994**.

[184] K. Sato, M. Inenaga, K. Kanai *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2657-2662.

[185] J. M. Buriak, J. A. Osborn *Organometallics* **1996**, *15*, 3161-3169.

[186] J. Bakos, I. Tóth, B. Heil, L. Markó *J. Organomet. Chem.* **1985**, *279*, 23-29.

[187] G.-J. Kang, W. R. Cullen, M. D. Fryzuk, B. R. James, J. P. Kutney *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 1466-1467.

[188] W.-Y. Yu, C. Bensimon, H. Alper *Chem Eur. J.* **1997**, *3*, 417-423.

[189] I. Ojima, T. Kogure, N. Yoda *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4728-4739.

[190] K. Achiwa *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 8256-8266.

[191] G. L. Baker, S. J. Fritschel, J. R. Stille, J. K. Stille *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2954-2960.

[192] I. Ojima, T. Kogure, Y. Yoda *Chem. Lett.* **1979**, 495-498.

[193] K. Achiwa *Chem. Lett.* **1978**, 561-562.

[194] I. Ojima, T. Kogure *Chem. Lett.* **1978**, 567-568.

[195] T. H. Johnson, G. Rangarajan *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 62-65.

[196] K. Achiwa *Tetrahedron Lett.* **1978**, 2583-2584.

[197] K. Achiwa, T. Soga *Tetrahedron Lett.* **1978**, 1119-1120.

[198] K. E. Koenig, G. L. Bachmann, B. D. Vineyard *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2362-2365.

[199] G. Parrinello, J. K. Stille *J. Mol. Catal.* **1983**, *21*, 203-210.

[200] J. K. Stille, H. Su, P. Brechot, G. Parrinello, L. S. Hegedus *Organometallics* **1991**, *10*, 1183-1189.

[201] L. Kollar, T. Wada, M. Lautens *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1011-1014.

[202] G. Parrinello, J. K. Stille *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7122-7127.

[203] J. K. Stille, G. Parrinello *J. Mol. Catal.* **1983**, *21*, 203-210.

[204] G. L. Baker, S. J. Fritschel, J. K. Stille *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2960-2965.

[205] Y. Becker, A. Eisenstadt, J. K. Stille *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2145-2151.

[206] G. Consiglio, S. C. A. Nefkens *Tetrahedron* **1990***, 1*, 417-420.

[207] M. M. Doyle, W. R. Jackson, P. Perlmutter *Tetrahedron Lett.* **1989***, 30*, 5357-5360.

[208] G. Parrinello, R. Deschenaux, J. K. Stille *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4189-4195.

[209] C. P. Casey, G. T. Whiteker, M. G. Melville, L. M. Petrovich, J. A. Gavney jr., D. R. Powell *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5535-5543.

[210] G. J. H. Buisman, M. E. Martin, E. J. Vos, A. Klootwijik, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 719-738.

[211] G. J. H. Buisman, E. J. Vos, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1995**, 409-417.

[212] M. Brunner, H. Alper *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7565-7568.

[213] J. Tsuji *Palladium Reagents and Catalysts*, Wiley, Chichester, England, **1995**.

[214] J. M. Brown, D. Parker *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2722-2730.

[215] N. Sakai, S. Mano, K. Nozaki, H. Takaya *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7033-7034.

[216] K. Nozaki, N. Sakai. T. Nanno, T. Higashijima, S. Mano, T. Horiuchi, H. Takaya *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4413-4423.

[217] K. Nozaki, T. Nanno, H. Takaya *J. Organomet. Chem.* **1997***, 527*, 103-108.

[218] T. Higashizima, N. Sakai, K. Nozaki, H. Takaya *Tetrahedron Lett.* **1994***, 35*, 2023-2026.

[219] K. Nozaki, W. Li, T. Horiuchi, H. Takaya *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4611-4614.

[220] T. Horiuchi, E. Shirakawa, K. Nozaki, H. Takaya *Organometallics* **1997***, 16*, 2981-2986.

[221] N. Sakai, K. Nozaki, H. Takaya *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 395-396.

[222] T. Horiuchi, T. Ohta, K. Nozaki, H. Takaya *Chem. Commun.* **1996**, 155-156.

[223] T. Horiuchi, T. Ohta, E. Shirakawa, K. Nozaki, H. Takaya *Tetrahedron* **1997**, *53*, 7795-7804.

[224] K. Nozaki, H. Takaya, T. Hiyama *Topics in Catalysis* **1997**, *4*, 175-185.

[225] K. Nozaki, W. Li, T. Horiuchi, H. Takaya, T. Saito, A. Yoshida, K. Matsumura, Y. Kato, T. Imai, T. Miura, H. Kumobayashi. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7658-7659.

[226] T. Horiuchi, T. Ohta, E. Shirakawa, K. Nozaki, H. Takaya *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4285-4292.

[227] T. Nanno, N. Sakai, K. Nozaki, H. Takaya *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2583-2591.

[228] K. Nozaki, F. Shibahara, Y. Itoi, E. Shirakawa, T. Ohta, H. Takaya, T. Hiyama *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, *72*, 1911-1918.

[229] K. Nozaki, Y. Itoi, F. Shibahara, E. Shirakawa, T. Ohta, H. Takaya, T. Hiyama *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4051-4052.

[230] S. Kainz, W. Leitner *Catal. Lett.* **1998**, *55*, 223-225.

[231] G. Francio, W. Leitner *Chem. Commun.* **1999**, 1663-1664.

[232] R. Noyori, H. Takaya *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 345-350.

[233] Y. Uozumi, A. Tanahashi, S.-Y. Lee, T. Hayashi *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1945-1948.

[234] L. Kurz, G. Lee, D. Morgan jr., M. J. Waldyke, T. Ward *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6321-6324.

[235] J. Scherer, G. Huttner, M. Büchner, J. Bakos *J. Organomet, Chem.* **1996**, *520*, 45-58.

[236] A. J. M. Keulemans, A. Kwantes, T. van Bavel *Rec. Trav. Chim.* **1948**, *67*, 298-309.

[237] G. Consiglio, F. Morandini, M. Scalone, P. Pino *J. Organomet. Chem.* **1985**, *279*, 193-202.

[238] T. Lee, B. Jones *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 502-508.

[239] S. D. Burke, J. E. Cobb *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4237-4240.

[240] W. R. Jackson, P. Perlmutter, E. E. Tasdelen *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 763-764.

[241] D. Hoppe, T. Hense *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2376-2410; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2282-2316.

[242] P. Beak, A. Basu, D. J. Gallagher, Y. Sun Park, S. Thayumanavan *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 552-560.

[243] P. Beak, A. Basu *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1575-1576.

[244] S. Thayumanavan, A. Basu, P. Beak *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8209-8216.

[245] G. P. Lutz, H. Du, D. J. Gallagher, P. Beak *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4542-4554.

[246] Y. Sun Park, M. Boys, P. Beak *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3757-3758.

[247] S. Wu, S. Lee, P. Beak *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 715-721.

[248] B. Cornils, W. A. Herrmann in *Aqueous-Phase Organometallic Catalysis - Concepts and Applications* (Hrsg. B. Cornils, W. A. Herrman), Wiley VCH Verlag GmbH, Weinheim, **1998**, 1-16.

[249] W. A. Herrman, C. W. Kohlpaintner *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1588-1609, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1524-1545.

[250] N. Karodia, S. Guise, C. Newlands, J.-A. Andersen *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1998**, 2341-2342.

[251] B. Cornils, W. A. Herrmann *J. Mol. Catal.* **1997**, *116*, 27-33.

[252] F. Joó, Á. Kathó *J. Mol. Catal.* **1997**, *116*, 3-26.

[253] B. Cornils, W. A. Herrmann *Aqueous-Phase Organometallic Catalysis - Concepts and Applications*, Wiley VCH Verlag GmbH, Weinheim, **1998**.

[254] B. Drießen-Hölscher, P. Wasserscheid, W. Keim *CatTech*, **1998**, 47-52.

[255] A. Behr *Chem.-Ing.-Tech.* **1998**, *70*, 685-695.

[256] E. G. Kuntz (Rhône-Poulenc Recherches) *Fr. Pat.* 2,314,910, **1975**.

[257] S. Ahrland, J. Chatt, N. R. Davies, A. A. Williams *J. Chem. Soc.* **1958**, 276-288.

[258] S. Ahrland, J. Chatt, N. R. Davies, A. A. Williams *Nature* **1957**, *179*, 1187-1188.

[259] D. Morel, J. Jenck (Rhône-Poulenc Recherches) *Fr. Pat.* 2,550,202, **1983**; *Chem. Abstr.* **1985**, *103*, 6511j.

[260] C. Varre, M. Desbois, J. Nouvel (Rhône-Poulenc Recherches) *Fr. Pat.* 2,561,650, **1984**; *Chem. Abstr.* **1986**, *105*, 134131p.

[261] J. L. Sabot (Rhône-Poulenc Chimie de base) *Eur. Pat.* 0,104,967, **1982**; *Chem. Abstr.* **1984**, *101*, 38654h.

[262] H. Schindlbauer *Monatsh. Chem.* **1965**, *96*, 2051.

[263] L. Lecomte, J. Triolet, D. Sinou, J. Bakos, B. Heil *J. Chromatogr.* **1987**, *408*, 416-419.

[264] L. Lecomte, D. Sinou *J. Chromatogr.* **1990**, *514*, 91-96.

[265] L. Lecomte, D. Sinou *Phosporous, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **1990**, *53*, 239-251.

[266] F. Alario, Y. Amrani, Y. Colleuille, T. P. Dang, J. Jenck, D. Morel, D. Sinou *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 202-203.

[267] Y. Amrani, L. Lecomte, D. Sinou, J. Bakos, I. Tóth, B. Heil *Organometallics* **1989**, *8*, 542-547.

[268] M. Laghmari, D. Sinou *J. Mol. Catal.* **1991**, *66*, L15-L18.

[269] R. B. Manetsberger *Diplomarbeit*, Technische Universität München, **1991**.

[270] G. Papadogianakis, B. Fell, H. Bahrmann (Hoechst AG) *Eur. Pat.* B-489,330, **1992**; *Chem. Abstr.* **1992**, *117*, 131385m.

[271] T. Bartik, B. Bartik, B. E. Hanson, I. Guo, I. Tóth *Organometallics* **1993**, *12*, 164-170.

[272] O. Herd, K. P. Langhans, O. Stelzer, N. Weferling, W. S. Sheldrick *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1097-1099, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1058-1059.

[273] K. P. Langhans, N. Weferling, O. Stelzer (Hoechst AG) *Ger. Pat.* A 4,141,299, **1993**; *Chem. Abstr.* **1993**, *119*, 160566.

[274] B. Fell, G. Papadogianakis, W. Konkol, J. Weber, H. Bahrmann *J. Prakt. Chem.* **1993**, *335*, 75-82.

[275] E. G. Kuntz *ChemTech* **1987**, *17*, 570-575.

[276] T. Bartik, B. Bartik, B. E. Hanson, T. Glass, W. Bebout *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 2667-2670.

[277] R. Gärtner, B. Cornils, H. Springer, P. Lappe (Ruhrchemie AG) *Ger. Pat.* B 3,235,030, **1982**; *Chem. Abstr.* **1984**, *101*, 55331t.

[278] L. Bexten, B. Cornils, D. Kupies (Ruhrchemie AG) *Ger. Pat.* B 3,431,643, **1984**; *Chem. Abstr.* **1986**, *105*, 185989m.

[279] W. A. Herrmann, G. P. Albanese, R. B. Manetsberger, P. Lappe, H. Bahrmann *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 893-895, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 811-813.

[280] G. Albanese, R. Manetsberger, W. A. Herrmann, C. Schwer (Hoechst AG) *Eur. Pat.* 704,451, **1996**; *Chem. Abstr.* **1996**, *125*, 11135.

[281] W. A. Herrmann, C. W. Kohlpaintner, H. Bahrmann, W. Konkol *J. Mol. Catal.* **1992**, *73*, 191-201.

[282] A. Lubineau, J. Augé in *Aqueous-Phase Organometallic Catalysis - Concepts and Applications* (Hrsg. B. Cornils, W. A. Herrman), Wiley VCH Verlag GmbH, Weinheim, **1998**, 19-55.

[283] D. Vogt, I. T. Horváth, H. Oliver, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, M. Beller, J. G. E. Krauter in *Aqueous-Phase Organometallic Catalysis - Concepts and Applications* (Hrsg. B. Cornils, W. A. Herrman), Wiley VCH Verlag GmbH, Weinheim, **1998**, 539-581.

[284] K. R. Seddon, Ionic Liquids review at http://www.ch.qub.ac.uk/.

[285] H. L. Chum, V. R. Koch, L. L. Miller, R. A. Osteryoung, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3264-3265.

[286] R. A. Carpio, L. A. King, R. E. Lindstrom, J. C. Nardi, C. L. Hussey *J. Electrochem. Soc.* **1979**, *126*, 1644-1650.

[287] C. L. Hussey, L. A. King, R. A. Carpio *J. Elektrochem. Soc.* **1979**, *126*, 1029-1034.

[288] C. L. Hussey, L. A. King, J. S. Wilkes, *J. Electroanal. Chem. Interfacial Electrochem.* **1979**, *102*, 321.

[289] J. S. Wilkes, J. A. Levisky, R. A. Wilson, C. L. Hussey *Inorg. Chem.* **1982**, *21*, 1263-1264.

[290] Y. Chauvin, L. Mußmann, H. Olivier *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2941-2943, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2698-2700.

[291] P. A. Z. Suarez, J. E. L. Dullius, S. Einloft, R. F. de Souza, J. Dupont *Polyhedron* **1996**, *15*, 1217-1219.

[292] J. Fuller, R. T. Carlin, H. C. De Long, D. Haworth *J. Chem Soc., Chem. Commun.* **1994**, 299-300.

[293] Y. Chauvin, H. Oliver, L. Mußmann (Institut Francais du Petrole) *U. S. Pat.* 5,874,638, **1999**.

[294] L. C. Simon, J. Dupont, R. F. de Souza *App. Cat. A: General* **1998**, *175*, 215-220.

[295] Y. Chauvin, B. Gilbert, I. Guilbard *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1715-1716.

[296] J. E. L. Dullius, P. A. Z. Suarez, S. Einloft, R. F. de Souza, J. Dupont *Organometallics* **1998**, *17*, 815-819.

[297] S. Steins, P. Wasserscheid, B. Drießen-Hölscher *J. Prakt. Chem.* **2000**, *342*, 348-354.

[298] Z. Jin, X. Zheng in *Aqueous-Phase Organometallic Catalysis - Concepts and Applications* (Hrsg. B. Cornils, W. A. Herrman), Wiley VCH Verlag GmbH, Weinheim, **1998**, 233-240.

[299] N. Yamazaki, T. Iguchi, F. Higashi *J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed.* **1979**, *17*, 835-841.

[300] G. Hamprecht, K. Fischer, O. Woerz (BASF) *Eur. Pat.* A,2,526, **1977**; *Chem. Abstr.* **1979**, *91*, 74220x.

[301] Y. Yan, X. Zheng, B. Fell *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1997**, *116*, 55-58.

[302] Z. Jin, Y. Yan, H. Zuo, B. Fell *J. Prakt. Chem.* **1996**, *338*, 124-128.

[303] R. Chen, J. Jiang, Y. Wang, Z. Jin *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1999**, *149*, 113-117.

[304] R. F. Chen, X. Z. Liu, Z. L. Jin *J. Organomet. Chem.***1998**, *571*, 201-204.

[305] Autorenkollektiv, *Organikum*, 19. Auflage, D. Verlag der Wissenschaften, Leipzig, **1993**.

[306] D. D. Perrin, W. L. F. Amarengo, D. R. Perrin *Purification of Laboratory Chemicals*, 2. Auflage, Pergamon, London, **1980**.

[307] G. Giordano, R. Crabtree *Inorg. Synth.* **1979**, *19*, 218-219.

[308] J. J. Herde, J. C. Lambert, C. V. Senoff *Inorg. Synth.* **1974**, *15*, 18-20.

[309] M. Prashad, B. Mahavir *Indian J. Chem. Sect. B* **1980**, *19*, 1074-1075.

[310] V. Schuring, K. Hintzer, K. Legrer, C. Mark, P. Pitchen, H. B. Kagon *J. Organomet. Chem.* **1989**, *370*, 81-96.

[311] K. S. Tanaka, H. Sawanishi *Tetrahedron: Asymetry* **1995**, *6*, 1641-1656.

[312] T. Kappe, S. Ajili, W. Stadlbauer *J. Heterocycl. Chem.* **1988**, *25*, 463-468.

[313] K. Blau, I. Burgemeister, I. Grasnick, V. Voerckel *J. Prakt. Chem.* **1991**, *333*, 455-466.

[314] Y. Tsuji, T. Ohsumi, T. Kondo, Y. Watanabe *J. Organomet. Chem.* **1986**, *309*, 333-334.

[315] J. M. Brown, D. Parker *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2722-2730.

[316] A. G. Anderson, R. A. Jewell *Gazz. Chim. Ital.* **1989**, *119*, 81-86.

[317] C. Botuha, M. Haddad, M. Larcheveque *Tetrahedron Asymmetry* **1998**, *9*, 1929-1932.

[318] L. A. Carpino, G. Y. Han *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3404-3409.

[319] R. L. Elliott, H. Kopecka, D. E. Gunn, N.-H. Lin, D. S. Garvey, K. B. Ryther, M. W. Holladay, D. J. Anderson, J. E. Campell, J. P. Sullivan, M. J. Buckley, K. L. Gunther, A. B. O'Neill, M. W. Decker, S. P. Arneric´ *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 2283-2288.

[320] G. Casiraghi, G. Casnati, G. Puglia, G. Sartori, G. Terenghi *Synthesis*, **1977**, 122-124.

Lebenslauf

Name:	Christian Buß
Geburtsdatum:	03.09.1972
Geburtsort:	Rheda-Wiedenbrück
Familienstand:	ledig
Staatsangehörigkeit:	deutsch

Schulbildung

08/1979 - 07/1983	Postdammgrundschule in Rheda-Wiedenbrück
08/1983 - 06/1992	Ratsgymnasium in Wiedenbrück

Studium

10/1992 - 07/1997	Studium der Chemie an der Universität Dortmund
10/1994	Diplom-Vorprüfung
11/1996	Diplom-Hauptprüfung
01/1997 - 07/1997	Diplomarbeit am Lehrstuhl für Organische Chemie I der Universität Dortmund unter Leitung von Prof. Dr. P. Eilbracht
08/1997 - 08/2000	Promotion am Lehrstuhl für Organische Chemie I unter Leitung von Prof. Dr. P. Eilbracht

Assistententätigkeit

08/1997 - 12/1997	wissenschaftliche Hilfskraft der Universität Dortmund
01/2000 - 09/2000	wissenschaftlicher Angestellter der Universität Dortmund