

# Chelatliganden mit 1-(Pyridin-2-yl)ethylamin als chiralem Baustein

Ein allgemeines Verfahren zur Synthese  
dreizähliger chiraler Meridional- und Facialliganden  
für die enantioselektive Katalyse

Dissertation  
zur Erlangung des Grades  
*Doktor der Naturwissenschaften*  
der Naturwissenschaftlichen Fakultät Chemie und Pharmazie  
der Universität Regensburg



vorgelegt von  
**Markus Niemetz**  
aus Waldmünchen

2001

Diese Arbeit wurde angeleitet von Prof. Dr. H. Brunner.

Das Promotionsgesuch wurde am 22. Juni 2001 eingereicht.

Das Promotionskolloquium fand am 25. Juli 2001 statt.

Prüfungsausschuss: Prof. Dr. M. Liefländer (Vorsitzender)  
Prof. Dr. H. Brunner (Erstgutachter)  
Prof. Dr. J. Sauer (Zweitgutachter)  
Prof. Dr. N. Korber (Prüfer)

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von Dezember 1998 bis Mai 2001 am Lehrstuhl Prof. Dr. H. Brunner, Institut für Anorganische Chemie der Naturwissenschaftlichen Fakultät Chemie und Pharmazie der Universität Regensburg.

Meinem hochgeschätzten Lehrer

*Herrn Prof. Dr. H. Brunner*

danke ich an dieser Stelle für die Einführung in das interessante Forschungsgebiet, die gute Zusammenarbeit und seine stete Bereitschaft zur Diskussion.



*für Tanja und meine Eltern*



# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Chirale Verbindungen . . . . .	3
1.2	Enantioselektive Katalyse . . . . .	5
<b>2</b>	<b>Chirale Aminvorstufe und Ligandensynthese</b>	<b>9</b>
2.1	Chirale Aminvorstufe . . . . .	9
2.1.1	Enantioselektive Synthesemethoden . . . . .	10
2.1.2	Klassische Synthesemethoden mit Racematspaltung . . . . .	12
2.1.3	Beschreibung der Durchführung . . . . .	13
2.1.4	Analytische Betrachtungen . . . . .	17
2.2	Syntheseverfahren dreizähliger Liganden . . . . .	18
2.2.1	Theoretische Überlegungen . . . . .	19
2.2.2	Synthesewege und Produktpalette . . . . .	21
2.3	Liganden vom Imin-Typ . . . . .	23
2.3.1	Synthese und Aufarbeitung . . . . .	23
2.3.2	Analytische Betrachtung . . . . .	25
2.4	3-[1-(Pyridin-2-yl)ethylaminomethylen]campher – ein „Zwitterligand“	30
2.4.1	Die Camphervorstufe . . . . .	30
2.4.2	Darstellung der Verbindungen . . . . .	31
2.4.3	Analytik und Besonderheiten . . . . .	33
2.5	Liganden vom Amin-Typ . . . . .	44
2.5.1	Synthese und Aufarbeitung . . . . .	45
2.5.2	Analytische Betrachtung . . . . .	48
<b>3</b>	<b>Enantioselektive Katalyse: Transferhydrierung</b>	<b>55</b>
3.1	Grundlagen der Transferhydrierung . . . . .	55

---

3.2	Mechanistische Überlegungen . . . . .	57
3.3	Interpretation der Katalyseergebnisse . . . . .	61
<b>4</b>	<b>Experimenteller Teil</b>	<b>69</b>
4.1	Allgemeine Arbeitsweise . . . . .	69
4.2	Analytik . . . . .	70
4.3	Vorstufen . . . . .	71
4.3.1	(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-(+)-3-(Hydroxymethylen)campher . . . . .	71
4.3.2	(Pyridin-2-yl)methylketoxim . . . . .	72
4.3.3	1-(Pyridin-2-yl)ethylamin . . . . .	73
4.3.4	( <i>S</i> )-(-)-1-(Pyridin-2-yl)ethylamin . . . . .	75
4.3.5	( <i>R</i> )-(+)-1-(Pyridin-2-yl)ethylamin . . . . .	76
4.4	Imin-Liganden . . . . .	77
4.4.1	( <i>S</i> )-(+)-2-[1-(Pyridin-2-yl)ethylimino]methylpyridin . . . . .	77
4.4.2	( <i>R</i> )-(-)-2-[1-(Pyridin-2-yl)ethylimino]methylpyridin . . . . .	78
4.4.3	( <i>S</i> )-(-)-2-[1-(Pyridin-2-yl)ethylimino]methylchinolin . . . . .	79
4.4.4	( <i>R</i> )-(+)-2-[1-(Pyridin-2-yl)ethylimino]methylchinolin . . . . .	80
4.4.5	( <i>S</i> )-(+)-2-[1-(Pyridin-2-yl)ethylimino]methylphenol . . . . .	81
4.4.6	( <i>R</i> )-(-)-2-[1-(Pyridin-2-yl)ethylimino]methylphenol . . . . .	82
4.4.7	( <i>S</i> )-(+)-2,4-Di- <i>tert</i> -butyl-6-[1-(pyridin-2-yl)ethylimino]- methylphenol . . . . .	83
4.4.8	( <i>R</i> )-(-)-2,4-Di- <i>tert</i> -butyl-6-[1-(pyridin-2-yl)ethylimino]- methylphenol . . . . .	85
4.5	Amin-Liganden . . . . .	86
4.5.1	( <i>S</i> , <i>R</i> )-(+)-3-[1-(Pyridin-2-yl)ethylaminomethylen]campher . . . . .	86
4.5.2	( <i>S</i> )-(-)-Isobutyl[1-(pyridin-2-yl)ethyl]amin . . . . .	88
4.5.3	( <i>R</i> )-(+)-Isobutyl[1-(pyridin-2-yl)ethyl]amin . . . . .	89
4.5.4	( <i>S</i> )-(-)-Benzyl[1-(pyridin-2-yl)ethyl]amin . . . . .	90
4.5.5	( <i>R</i> )-(+)-Benzyl[1-(pyridin-2-yl)ethyl]amin . . . . .	91
4.5.6	( <i>S</i> )-(-)-(Naphthalin-2-yl)methyl[1-(pyridin-2-yl)ethyl]amin . . . . .	92
4.5.7	( <i>R</i> )-(+)-(Naphthalin-2-yl)methyl[1-(pyridin-2-yl)ethyl]amin . . . . .	93
4.5.8	( <i>S</i> )-(-)-[1-(Pyridin-2-yl)ethyl](pyridin-2-yl)methylamin . . . . .	94
4.5.9	( <i>R</i> )-(+)-[1-(Pyridin-2-yl)ethyl](pyridin-2-yl)methylamin . . . . .	95
4.5.10	( <i>S</i> )-(-)-[1-(Pyridin-2-yl)ethyl](chinolin-2-yl)methylamin . . . . .	96

---

4.5.11	( <i>R</i> )-(+)-[1-(Pyridin-2-yl)ethyl](chinolin-2-yl)methylamin . . . . .	97
4.5.12	( <i>S</i> )-(-)-2-[1-(Pyridin-2-yl)ethylamino]methylphenol . . . . .	98
4.5.13	( <i>R</i> )-(+)-2-[1-(Pyridin-2-yl)ethylamino]methylphenol . . . . .	99
4.5.14	( <i>S</i> )-(-)-2,4-Di- <i>tert</i> -butyl-6-[1-(pyridin-2-yl)ethylamino]- methylphenol . . . . .	100
4.5.15	( <i>R</i> )-(+)-2,6-Di- <i>tert</i> -butyl-6-[1-(pyridin-2-yl)ethylamino]- methylphenol . . . . .	101
4.6	Transferhydrierung . . . . .	102
<b>Zusammenfassung</b>		<b>103</b>
<b>Anhang</b>		<b>107</b>
<b>A Kristallstrukturdaten</b>		<b>107</b>
<b>B Daten zur GC-Analytik</b>		<b>109</b>
<b>Literaturverzeichnis</b>		<b>111</b>
<b>Dank</b>		<b>119</b>



# Kapitel 1

## Einleitung

Händigkeit, die Unterscheidung zwischen rechten und linken Formen (Abb. 1.1, links), ist ein weit verbreitetes Phänomen. Die größten bekannten Strukturen sind die Spiralgalaxien (Abb. 1.1, rechts), die durch unsymmetrische Verteilung ihrer Masse chiral werden [1].



Abbildung 1.1: links: Bild und Spiegelbild – linke und rechte Hand; rechts: in Blickrichtung rechtshändige Spiralgalaxie NGC4414.

Auch die mikroskopisch kleinsten Teilchen weisen Chiralität auf. Neutrino und Antineutrino beispielsweise unterscheiden sich durch ihren Spin und stellen somit Bild und Spiegelbild dar [2]. Stellt man sich den Spin als Rotation vor und blickt der Flugbahn eines Neutrinos hinterher, dann beschreibt ein Punkt auf der Oberfläche eine Linksschraube. Beim Antineutrino entspricht die Bewegung einer Rechtsschraube

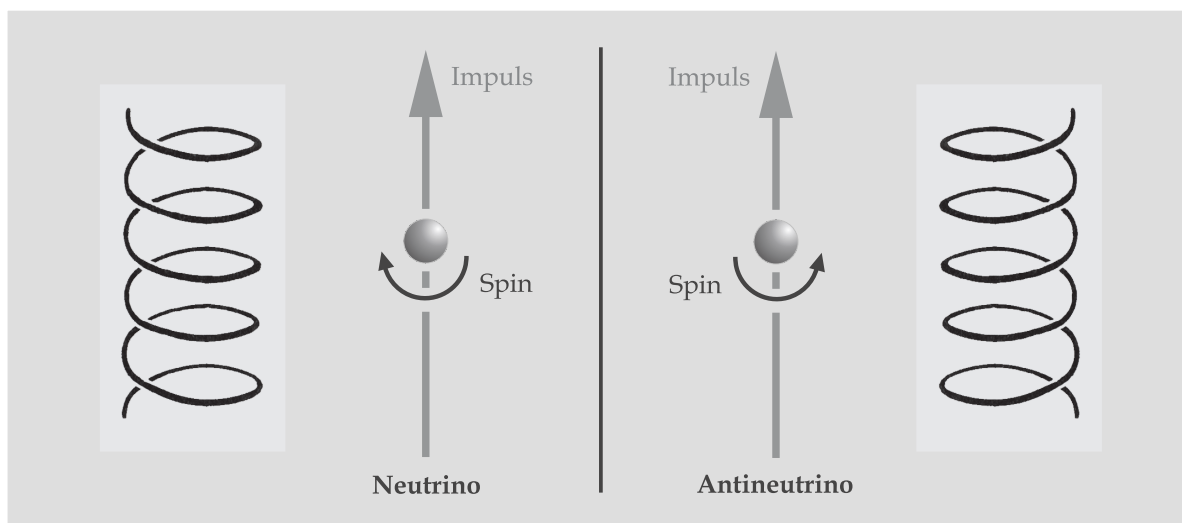


Abbildung 1.2: Bild und Spiegelbild – Neutrino und Antineutrino. Folgt man der Bewegung der Oberfläche, so beschreibt das Neutrino eine Linksschraube, das Antineutrino eine Rechtsschraube.

(Abb. 1.2).

Auch für das Leben auf unserem Planeten ist Händigkeit von unschätzbbarer Bedeutung. In der belebten und unbelebten Natur spielt sie eine große Rolle [3]. Die Ursache dafür ist die Konfiguration der Stereozentren der wichtigsten molekularen Bausteine. Die Erklärung, weshalb diese fast ausschließlich Elemente mit gleichem Chiralitätssinn enthalten, kann bisher nur über zwei Modelle erfolgen [4]. Seit Mitte der 50iger Jahre weiß man, dass die beim  $\beta$ -Zerfall von  $^{60}\text{Co}$  emittierten Elektronen mehr linkshändig polarisiert sind als rechtshändig [5]. Dieser Effekt ist neben einer minimalen chiralen Induktion auch für den Energieunterschied zwischen enantiomeren Formen verantwortlich. Neben einer solchen energetisch-deterministischen Beschreibung ist auch eine Betrachtung nach dem Zufallsprinzip möglich. Weder die eine noch die andere Theorie kann allein die Selektion der Evolution auf z.B. *L*-Aminosäuren und *D*-Zucker erklären.

Letztlich ist es die Tatsache, dass Enantiomere unterschieden werden können, die es der Chemie eröffnet, zahllose enantiomerenreine Produkte zu synthetisieren.

## 1.1 Chirale Verbindungen

Bei seinen Untersuchungen an Tartratkristallen im Jahre 1848 gelang Pasteur aufgrund spiegelbildlicher Kristallformen die erste Trennung einer optisch aktiven Substanz in die Enantiomere [6]. 1874 schließlich entdeckten zeitgleich van't Hoff und Le Bel die Chiralität am vierfach unterschiedlich substituierten Kohlenstoffatom [7].

Seit jener Zeit hat sich die Stereochemie rasant entwickelt. Heute kennt man viele Wege zu optisch aktiven Substanzen [8]. Die klassischen Methoden sind die Racematspaltung mit optischen reinen Reagenzien und die Verwendung von Edukten aus dem „chiral pool“ der Natur. Ein aktuelles Verfahren ist die homogene enantio-selektive Katalyse, die erstmals 1966 beschrieben wurde [9]. Dabei kann die chirale Komponente in katalytischen Mengen verwendet werden. Forschung und chemische Industrie haben die Bedeutung schnell erkannt und bis Anfang der 90iger Jahre über 13.000 Katalysesysteme untersucht [10, 11].

Noch am Anfang steht die von Sharpless populär gemachte chirale Aktivierung [12]. Dabei wird – vereinfacht dargestellt – ein racemischer Katalysator mit einem chiralen Aktivator bzw. Desaktivator zu einem hoch aktiven Katalysesystem umgesetzt, das dann mit einem racemischen Substrat selektiv reagieren kann [13]. Diese Methode ist die Steigerung aller vorher genannten, da hier sowohl Edukt als auch Katalysator als in der Regel leicht zu synthetisierende Racemate Verwendung finden.

Alle Verfahren dienen letztlich zur billigen und effizienten Synthese wirksamer Verbindungen. Zu den vielfältigen Einsatzgebieten zählen z.B. Zusätze zu Nahrungsmitteln. Die wohl bedeutendsten Substanzen auf diesem Sektor sind die Ascorbinsäure und das Aspartam (Abb. 1.3). Erstere wird in Lebensmitteln neben ihrer Funktion als essentielles Vitamin C gleichzeitig als Antioxidans verwendet. Die zweite ist als künstlicher Süßstoff von Interesse, der ca. 200 mal süßer wirkt als die klassische Saccharose [14]. Auch im Pflanzenschutz verwendet man chirale Wirkstoffe [15]. Bei Fungiziden erfolgt der Einsatz normalerweise racemisch [16], bei Herbiziden [17] und Insektiziden

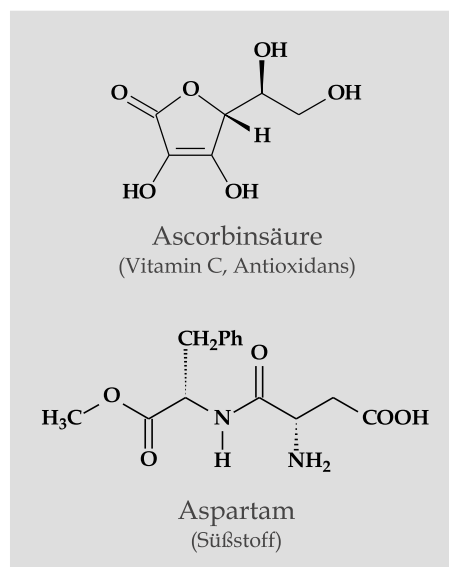


Abbildung 1.3: Auswahl chiraler Lebensmittelzusatzstoffe.

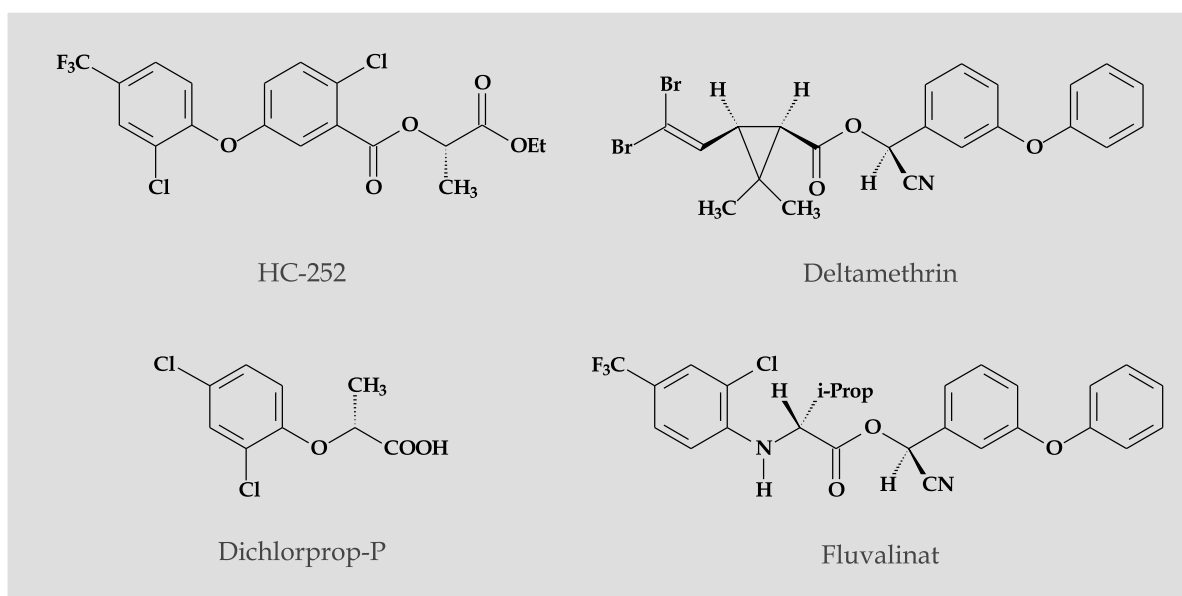


Abbildung 1.4: Auswahl chiraler Herbizide (links) und Insektizide (rechts).

[18] aber existiert ein breites Spektrum optisch aktiver Wirkstoffe (Abb. 1.4).

Der weltweit größte und am schnellsten wachsende Markt für enantiomerenreine Reagenzien ist der Pharmabereich. Bereits 1994 wurden ca. 50 Mrd. US\$ mit solchen Arzneimitteln umgesetzt. Belief sich ihr Anteil am Markt 1990 noch auf 9 %, so waren es im Jahr 2000 schätzungsweise schon 34 % [19]. In den letzten Jahren wurden und werden anstatt der Racemate immer mehr enantiomerenreine Wirkstoffe eingesetzt bzw. patentiert (Abb. 1.5). Im Allgemeinen besitzen sie deutlich bessere pharmakologische Eigenschaften. Beispielsweise zeigt das Anästhetikum Levobupivacaine im Gegensatz zum Racemat Bupivacaine keine Nebenwirkungen bei nahezu gleicher Wirksamkeit [20]. Beim bekannten Medikament Ibuprofen ist das (*S*)-Enantiomer das wirksamere [21]. Auch hier treten im Gegensatz zum Racemat keine Nebenwirkungen beim Menschen auf [22].

Trotz der offensichtlichen Nützlichkeit relativiert sich oftmals der Einsatz optisch reiner Pharmaka. Zahlreiche Enantiomere wandeln sich nämlich unter physiologischen Bedingungen ineinander um. Nur selten ist dies so vorteilhaft wie beim eben erwähnten Ibuprofen; *in vivo* erfolgt eine Inversion der (*R*)-Form in das (*S*)-Enantiomer – eine Umwandlung des Distomers in das Eutomer [23]!

Viele Syntheserouten verlaufen heute über chirale Zwischenstufen. Neben den immer interessanter werdenden enzymatisch katalysierten Wegen bedient man sich

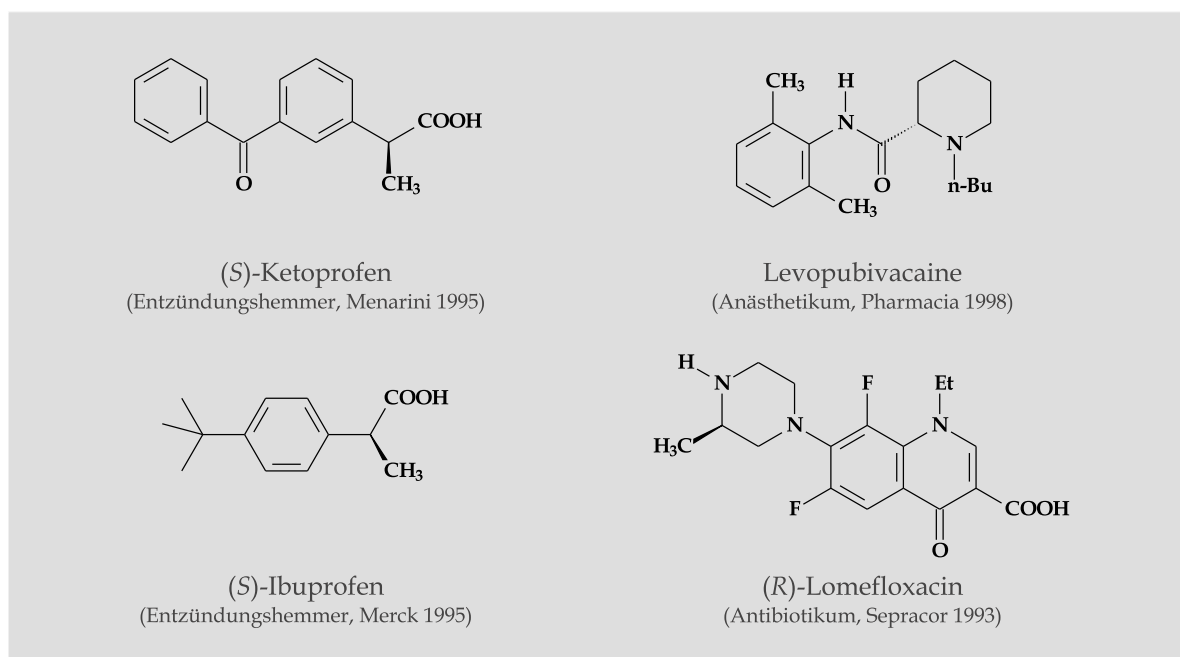


Abbildung 1.5: Auswahl neuer enantiomerenreiner Arzneistoffe der letzten Jahre.

meistens metallkatalysierter Reaktionen. Daher stellen die dafür erforderlichen optisch aktiven Liganden eine bedeutende Gruppe händiger Moleküle dar.

## 1.2 Enantioselektive Katalyse

Die enantioselektive Katalyse ist ein vielseitig einsetzbares Syntheseinstrument der organischen Chemie. Ihr Anwendungsgebiet reicht von Hydrierungen über Oxidationen und C-C-verknüpfenden Reaktionen bis hin zu Isomerisierungen [24].

Schematisch betrachtet wird über einen chiralen Katalysator ein Substrat zu einem optisch aktiven Produkt umgesetzt. Ziel ist die Bildung einer möglichst enantiomerenreinen Verbindung in hohen Ausbeuten. Der Katalysezyklus besteht im wesentlichen aus drei Schritten [25] (Abb. 1.6).

Zunächst lagert sich das Substrat an den Katalysator an und bildet ein Zwischenprodukt aus. Damit setzt sich das Reagens um und erzeugt ein neues chirales Zentrum im Edukt. In der letzten Stufe erfolgt die Trennung von Produkt und Katalysator. Der zweite Schritt kann durchaus aus mehreren Einzelprozessen aufgebaut sein.

Durch den Einsatz organometallischer Katalysatoren erleichtert sich die Kontrolle von Stabilität und Reaktivität der Reaktionspartner. So lassen sich ansonsten reakti-

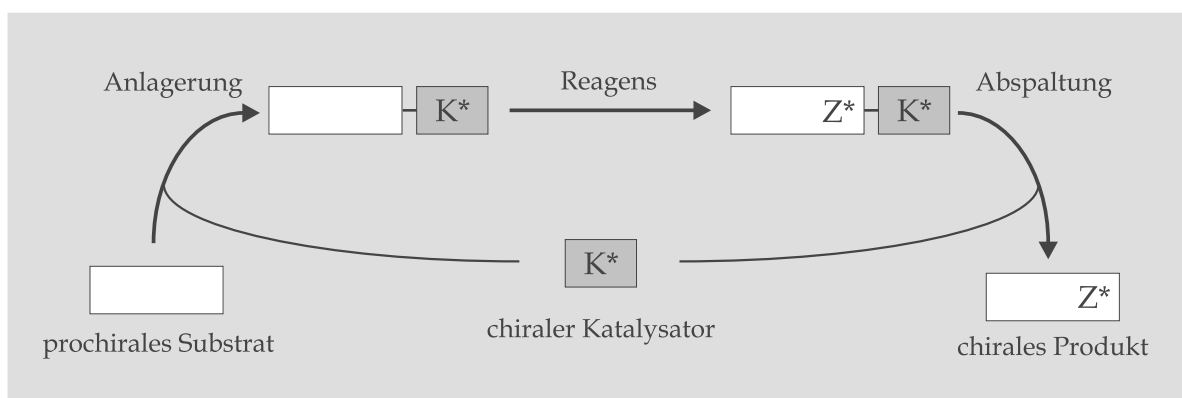


Abbildung 1.6: Allgemeines Reaktionsschema der metallkatalysierten enantioselektiven Katalyse. Das prochirale Substrat lagert sich an den chiralen Katalysator an und wird mit einem Reagens umgesetzt, wobei sich ein neues chirales Zentrum  $Z^*$  bildet. Eine Abspaltung des Produkts liefert den Katalysator zurück.

onsträge Substanzen wie  $H_2$ ,  $O_2$  und  $CO$  zu Reagenzien aktivieren.

Für eine hohe Selektivität und Ausbeute sind viele Faktoren verantwortlich. Unter anderem spielt eine große Wiederholungsrate – chirale Multiplikation – des Katalysezyklus eine bedeutende Rolle [11]. Die Geometrie von tatsächlich katalytisch aktiver Spezies und des Übergangszustandes beeinflusst durch sterische und elektronische Effekte die Wechselwirkung zwischen Substrat und Reagens bzw. Katalysator. Neben dem Zentralmetall bestimmt der chirale Ligand die Eigenschaften. Durch gezielte Synthese und Auswahl von Typ, Funktionalität und Flexibilität der Struktur kann ein hochselektiver Übergangszustand geschaffen werden, der ein hochangereichertes Produkt liefern kann.

Die überwiegende Zahl der Katalysatoren enthält zweizählige Liganden mit Phosphor als Donoratomen. Bedeutende Vertreter dieser Gruppe sind *Binap* [26], *Diop* [27] und *Norphos* [28]. Ersetzt man ein Phosphoratom durch andere Donore wie Stickstoff oder Sauerstoff, so gelangt man zu gemischten Spezies [29]. Der Nachteil phosphorhaltiger Substanzen liegt in der Empfindlichkeit gegenüber  $O_2$  und der damit verbundenen Bildung von Oxiden.

Reine Stickstoff-Liganden bzw. N,O-Liganden besitzen diesen Nachteil nicht. Daher haben sich dafür schon zahlreiche Anwendungsgebiete gefunden [30]. Bedeutende stickstoffhaltige Liganden sind mittlerweile in der Katalyse nicht mehr wegzudenken (Abb. 1.7) [31, 32, 33].

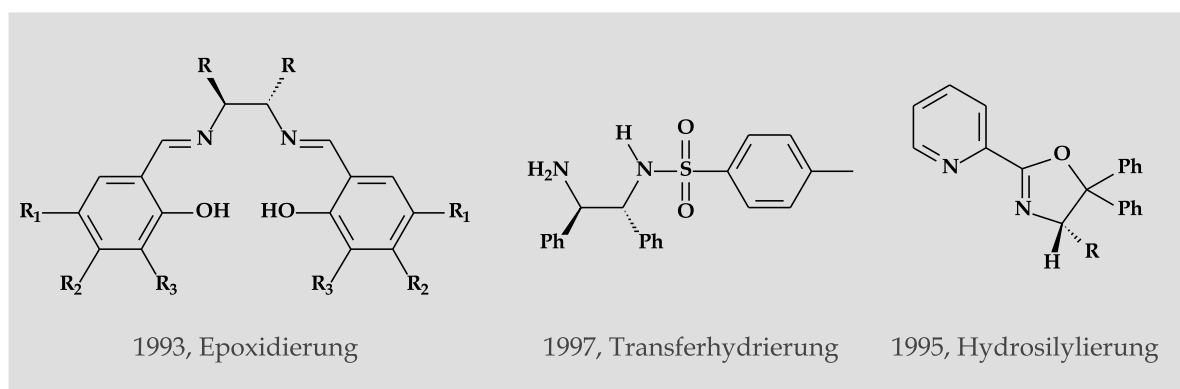


Abbildung 1.7: N-haltige chirale Liganden für die enantioselektive Katalyse. Neben dem Jahr der Einführung ist die wichtigste katalysierte Reaktion angegeben.

Chirale N-haltige Liganden werden neuerdings immer wichtiger [34]. Auffälligerweise sind darunter dreizählige Formen sehr selten. Nur Bisoxazoline vom *Pybox*-Typ (Abb. 1.8) sind bis heute eine feste Größe in der Katalyse [35].

Aus diesen Befunden ergibt sich die Grundidee der vorliegenden Arbeit. Durch die Kombination einer chiralen Aminkomponente mit geeigneten Stoffklassen sollten Verbindungen mit drei Koordinationsstellen synthetisiert werden. Die chirale Information wird mit 1-(Pyridin-2-yl)ethylamin **1** (Abb. 1.9) in die Zielmoleküle übertragen. Sie

ist strukturell analog zum oft verwendeten 1-Phenylethylamin **2** [36]. Aufgrund seiner Struktur bildet dieses vorrangig zweizählige Systeme [37]. Ersetzt man in solchen Liganden formal **2** durch **1**, so erhält man eine dritte koordinierbare Gruppe, die durch das Pyridin desamins zur Verfügung gestellt wird. Verbindungen dieser Art sind nur wenige bekannt und nur begrenzt auf Katalyseeigenschaften hin untersucht [38].

Durch den Amin-Stickstoff ist ein vielfältiges Reaktionsspektrum auf das Startmolekül **1** anwendbar. In einer klassischen Reaktion setzt man mit Aldehyden zu Iminen um (Abb. 1.9). Enthält der Reaktionspartner ein geeignetes Heteroatom, so entstehen dreizählige Liganden. Aufgrund der relativ starren Struktur am neu er-

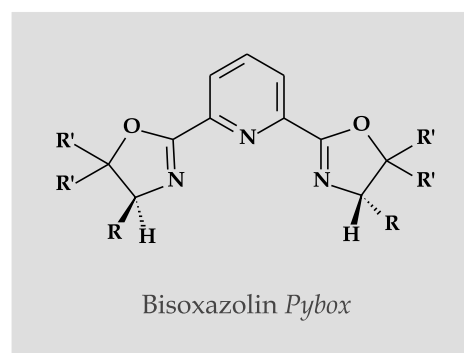


Abbildung 1.8: Der Ligand *Pybox*. Ein bedeutender dreizähliger Ligand für die enantioselektive Katalyse. Durch die Variabilität der Reste ist ein vielseitiger Einsatz möglich.

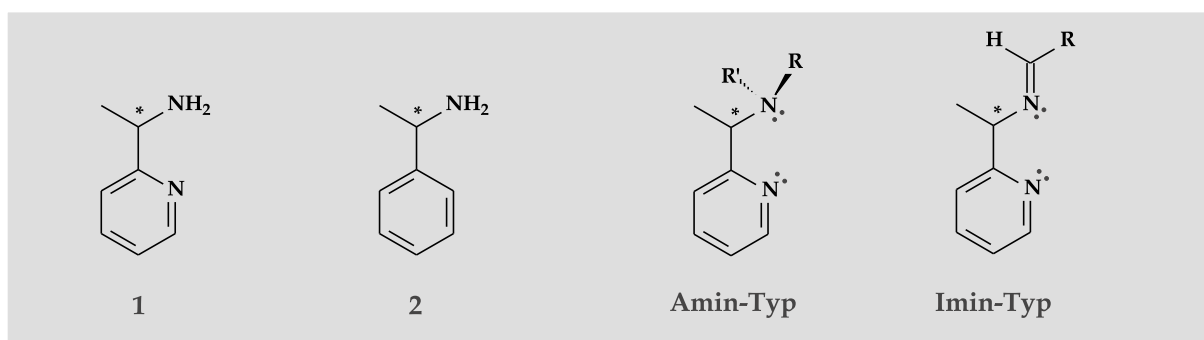


Abbildung 1.9: Die aromatisch substituierten chiralen Amine **1** und **2**. Durch Umsetzung von **1** mit entsprechenden Verbindungen lassen sich Liganden vom Imin- und Amin-Typ erzeugen.

zeugten Imin-Stickstoff koordinieren solche Formen bevorzugt meridional.

Werden am Stickstoff ein oder zwei H-Atome durch andere Reste ersetzt, bilden sich sekundäre bzw. tertiäre Amine (Abb. 1.9). Die tetraedrische Umgebung lässt hier eher auf faciale Koordination an ein Zentralmetall schließen.

Ausgehend vom Molekül **1** sollte ein allgemeines und variabel einsetzbares Verfahren entwickelt werden, um meridional und facial koordinierende dreizählige, chirale Liganden zu erhalten.

Neben der Darstellung neuer Liganden vom Imin- und Amin-Typ sollte die Synthese einiger bekannter Verbindungen optimiert werden. Zudem ist das bisherige Verfahren zur Gewinnung größerer Mengen des (*R*)-Enantiomers untauglich. Um dies zu verbessern, ist eine grundlegende Optimierung der Darstellung erforderlich.

Abschließend bietet sich eine erste Untersuchung der Katalyseeigenschaften der dreizähligen Liganden an.

# Kapitel 2

## Chirale Aminvorstufe und Ligandensynthese

Neben der Bildung der angestrebten Zielmoleküle stellt die Darstellung der chiralen Vorstufe die bedeutendste Aufgabe dar. Deshalb soll zunächst detailliert auf die dafür erforderlichen Überlegungen eingegangen werden, ehe sich die Entwicklung des Syntheseverfahrens und seine Anwendung auf Liganden anschließt.

### 2.1 Chirale Aminvorstufe

Primäre Amine können über zahlreiche Standardmethoden hergestellt werden [39]. Der Aufbau substituierter Pyridine erfolgt aus acyclischen Vorstufen. Die *Synthese nach Hantzsch* und ihr verwandte Reaktionen stellen die bekanntesten Verfahren dar [40]. Mittlerweile kann die Bildung des Heterozyklus aus Nitrilen über eine cobaltkatalysierte Cocyclotrimerisierungsreaktion mit Acetylen erfolgen [41].

Zur Darstellung des angestrebten 1-(Pyridin-2-yl)ethylamins bieten sich zwei Vorgehensweisen an. Zum einen ist dies die Umsetzung einer achiralen Komponente zum Racemat mit anschließender Spaltung in die beiden Enantiomere. Zum anderen lassen sich die chiralen Zielmoleküle über enantioselektive Wege erreichen.

### 2.1.1 Enantioselektive Synthesemethoden

In der Literatur sind zwei mögliche Routen zur Verbindung **1** beschrieben. Bei beiden erfolgt der Aufbau ausgehend von einer acyclischen chiralen Komponente mit Bildung des Heterozyklus über Cocyclotrimerisierung.

Die erste geht aus vom (*S*)-2-Hydroxypropionsäuremethylester (Abb. 2.1) [42]. Der an der OH-Funktion geschützte Aldehyd [43] wird zum Nitril umgesetzt und dieses mittels der Cyclisierungsreaktion zum entsprechenden Pyridin umgewandelt. Ein Entschützungsschritt liefert die Hydroxylverbindung in 60 % Ausbeute und 100 % ee. Um das Amin zu erhalten, wird zunächst das Azid gebildet. Dieses wird mit H<sub>2</sub> an Pd/C reduziert und man erhält **1b** in 71 % Ausbeute (bzgl. des Zwischenprodukts) mit 66 % ee. Bei dieser Reaktionsfolge tritt Inversion der Konfiguration am chiralen C-Atom auf.

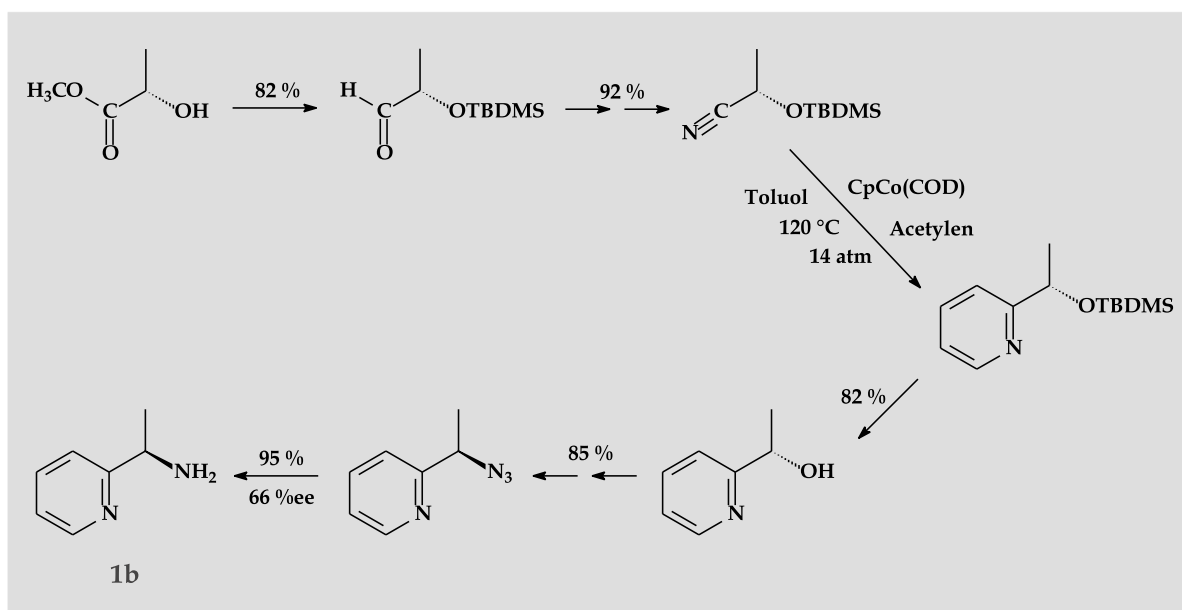


Abbildung 2.1: Schema der enantioselektiven Synthese von **1b** über dessen Hydroxylverbindung ausgehend vom acyclischen (*S*)-2-Hydroxypropionsäuremethylester.

Die zweite enantioselektive Route wurde nicht für das Molekül **1**, sondern für **A** (Abb. 2.2) durchgeführt [44]. Zunächst schützt man die Aminofunktion mit Phthal säureanhydrid [45] und setzt die Carbonsäuregruppe über das Amid zum Nitril um. Eine anschließende cobaltkatalysierte Cocyclotrimerisierung und Entschützen liefern das gewünschte Amin. Im beschriebenen Fall bildet sich das Produkt mit einer Aus-

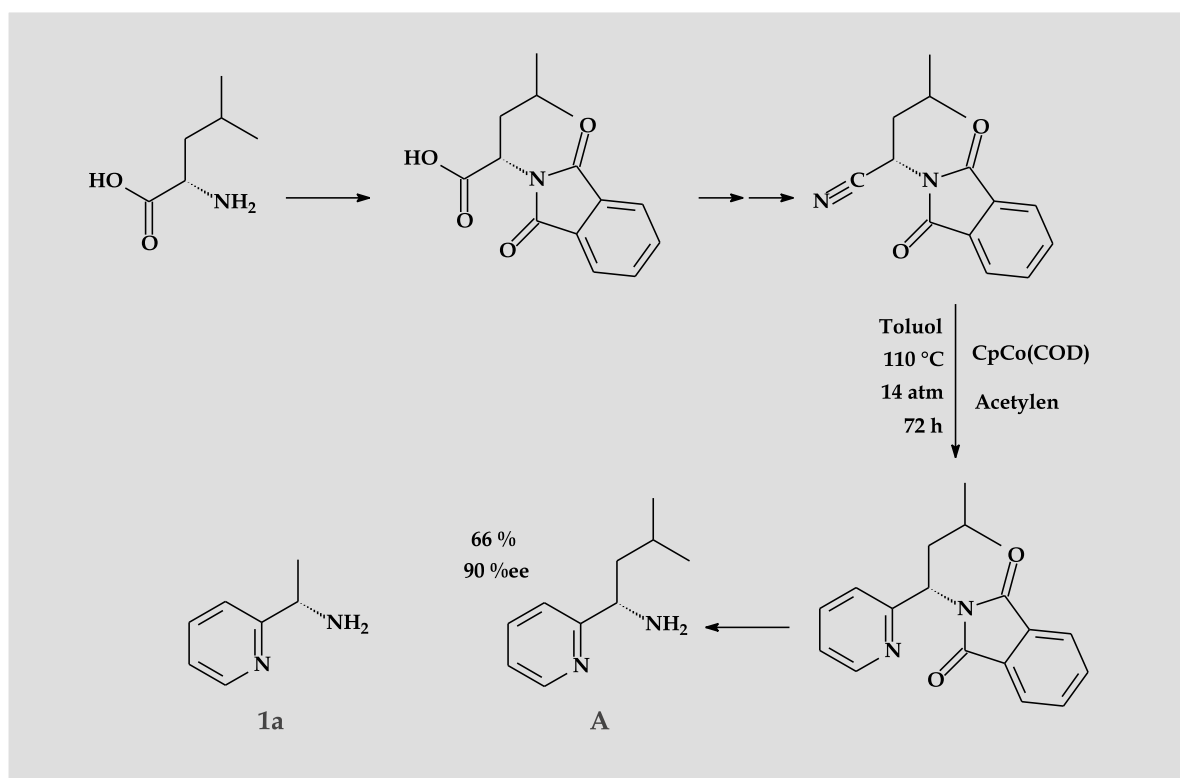


Abbildung 2.2: Schema der enantioselektiven Synthese von **A** ausgehend von der Aminosäure *L*-Leucin. Mit *L*-Alanin als Edukt könnte die Sequenz zu **1a** führen.

beute von 66 % und 90 %ee. Würde man von *L*-Alanin ausgehen, so könnte auf entsprechendem Weg **1a** entstehen.

Der Vorteil der enantioselektiven Synthesefolgen liegt in der Ersparnis einer Racematspaltung. Nachteilig sind die vielen erforderlichen Stufen, die einen hohen Zeitaufwand und entsprechenden Substanzverlust bedeuten. Ferner ist die Cyclotrimerisierungsreaktion problematisch bezüglich der Reaktionsbedingungen, der Gefahr der teilweisen Racemisierung des Zwischenprodukts und der Synthese des Cobaltkatalysators [47]. Außerdem lassen sich die Verfahren jeweils nur für das beschriebene Enantiomer kostengünstig durchführen. Eine andere Schwierigkeit ist die Kontrolle der Enantiomerenreinheit des Amins. Sie wird gesteuert durch die Qualität des Edukts einerseits und den Reaktionsverlauf andererseits. Eine Vorstufe mit 97 %ee liefert nur in besonderen Fällen ein reineres Produkt. Hydrierungen wie in der ersten Route beschrieben führen immer das Risiko der Racemisierung mit sich. Ein Ergebnis mit 66 %ee (vgl. erste Methode) ist für weitere Umsetzungen zu chiralen Liganden für die Katalyse ineffektiv und somit nicht tragbar.

### 2.1.2 Klassische Synthesemethoden mit Racematspaltung

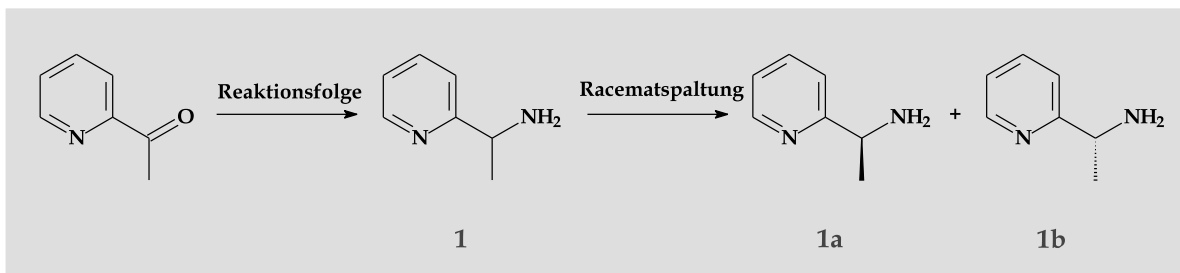


Abbildung 2.3: Schema der Synthese von **1** und dessen Enantiomere ausgehend von der Vorstufe 2-Acetylpyridin über Racematspaltung.

Als geeignetes Edukt für Synthesen von substituierten Pyridinen hat sich 2-Acetylpyridin erwiesen. Zwei erfolgversprechende Reaktionsfolgen (vgl. Abb. 2.3) auf dem Weg zu **1** wurden untersucht.

Die erste Variante ist eine reduktive Aminierung. Dabei wird ein Keton oder Aldehyd mit Formamid nach einer *Leuckart-Wallach-Reaktion* unter drastischen Bedingungen (180-190 °C) umgesetzt. Bei der Aufarbeitung wird die wässrige Phase durch Basenzugabe alkalisch gemacht und die organischen Bestandteile werden durch Extraktion abgetrennt [48]. Zur Isolierung und Reinigung wird das Produkt abschließend destilliert.

Eine Anwendung dieser Methode auf die angestrebte Verbindung **1** scheidet aus. Die extrem hohen Temperaturen führen zu vielen Zersetzungsprodukten. Zudem ist eine Abtrennung von Produkt und Edukt aus dem Reaktionsgemisch durch Extraktion nur schwer möglich, da beide Substanzen hervorragend wasserlöslich sind (z.B. das Keton mit 170 g/l). Schließlich scheidet die destillative Isolierung des Produkts, weil sich die Siedepunkte der beiden Pyridine nur um wenige Grad unterscheiden.

Die zweite Route ist schon länger bekannt und vielfach in Synthesen angewendet worden [49, 50, 51]. Auch für andere primäre Amine wird die Sequenz seit Anfang des letzten Jahrhunderts verwendet [52]. In einem ersten Schritt wird das Keton zum Oxim umgesetzt [53, 54, 55]. Dieser Reaktion schließt sich eine Reduktion mittels Zink/Essigsäure an (Abb. 2.4). Versetzt man das racemische Produkt mit *L*-(+)-Weinsäure, kristallisiert das diastereomerenreine Tartrat aus. Dabei lässt sich das (*S*)-Enantiomer (**1a**) isolieren [54, 55, 56, 57]. Die absolute Konfiguration des Amins

wurde durch Röntgenstrukturanalysen von Ruthenium(II)-Komplexen bewiesen [56]. Racematspaltung wurde auch auf biologischem Weg erreicht. Dazu geeignet ist die *Candida antarctica B Lipase* [58]. Eine zweifellos elegante Möglichkeit, die in präparativen Mengen aber kaum zu vernünftigen Kosten durchführbar ist.

Nachteilig in der letztgenannten Synthesefolge sind die Unberechenbarkeit des Reduktionsschritts (stark schwankende Ausbeuten) und die fehlende Möglichkeit, das (*R*)-Enantiomer (**1b**) in größeren Mengen zu erhalten. Vorteile sind die niedrigen Kosten und die gut dokumentierte Racematspaltung für das (*S*)-Enantiomer. Somit stützt sich die im Folgenden angewendete Synthese auf diese Variante.

### 2.1.3 Beschreibung der Durchführung

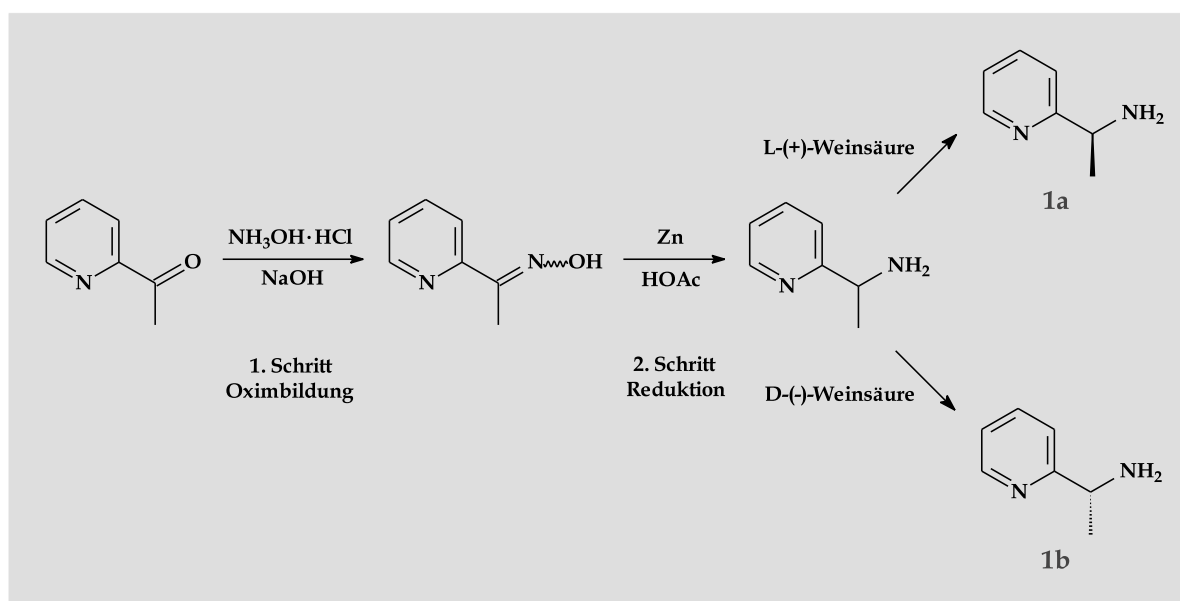


Abbildung 2.4: Syntheseweg zur Herstellung von **1a** und **1b** ausgehend von 2-Acetylpyridin.

Die Darstellung erfolgt größtenteils nach bekannten Vorschriften [54, 55]. An einigen Stellen sind wesentliche Veränderungen durchgeführt worden, sodass die Synthese im Detail beschrieben wird.

Im ersten Schritt der Sequenz wird das Oxim gebildet (Abb. 2.4). Dazu wird 2-Acetylpyridin zusammen mit Hydroxylammoniumchlorid  $\text{NH}_3\text{OH}\cdot\text{HCl}$  in wässrigem Ethanol gelöst. Zu dieser Lösung gibt man einen Überschuss an  $\text{NaOH}$  zu, um das in situ erzeugte Immoniumsalz zum Produkt zu deprotonieren (Abb. 2.5). Vervollständigung der Reaktion erfolgt durch kurzes Aufkochen.

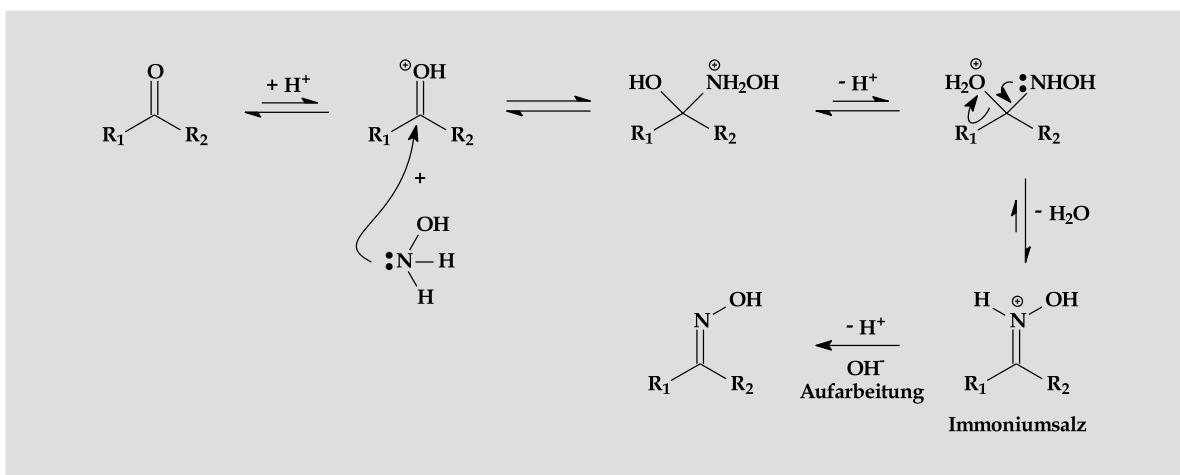


Abbildung 2.5: Schematischer Mechanismus der Bildung von Oximen aus Ketonen und Aldehyden.

Nach der Umsetzung wird der heiße Ansatz langsam in mit Eis gekühlte konzentrierte Salzsäure gegossen. Dabei scheidet sich das farblose Hydrochlorid ab. Mit einer entsprechenden Menge an Wasser löst man dieses wieder auf. Der Lösungsvorgang ist erforderlich, weil nur so die anschließende Neutralisation nicht außer Kontrolle gerät. Unter Rühren setzt man der Lösung portionsweise eine 50%ige  $K_2CO_3$ -Lösung zu. Bei pH 4-6 fällt das Oxim als flockiger Niederschlag aus. Das Rohprodukt wird gesammelt und mit der Lösung der Abscheidungsvorgang durch Zugabe der  $K_2CO_3$ -Lösung wiederholt, bis sich kein Feststoff mehr bildet. Aus der Mutterlauge der letzten Fällung kann durch Kristallisation bei  $+4\text{ }^\circ\text{C}$  weiteres Rohprodukt gewonnen werden.

Zur Umkristallisation bieten sich drei Lösungsmittel an, die alle getestet wurden. Diethylether besitzt den großen Nachteil, dass es mit Wasser ein Zweiphasengemisch bildet. Die überwiegende Aufgabe des Reinigungsschritts besteht in der Abtrennung des aus der Reaktion verbliebenen Wassers. Somit ist Ether eher ungeeignet. Besser ist Benzol und dieses wurde auch mehrmals erfolgreich verwendet. Als beste und weniger toxische Alternative hat sich Ethanol erwiesen. Bei ähnlich guten Lösungseigenschaften ist nur 30% mehr Solvens erforderlich.

Das Produkt entsteht am Ende mit 90% Ausbeute, wobei sich die Verluste fast ausschließlich auf die Umkristallisation zurückführen lassen.

Im zweiten Schritt wird das Oxim zum racemischen Amin reduziert (Abb. 2.4). Dazu wird das Edukt in wässrigem Ethanol aufgelöst und man gibt über mehrere Stunden abwechselnd portionsweise Zink und Essigsäure zu. Mit diesen

Reagenzien wird in Lösung naszierender Wasserstoff erzeugt, der in situ das Edukt zum Hydroxylamin und anschließend zum Amin reduziert. Die langsame Zugabe ist deshalb notwendig, weil die Reduktionsschritte stark exotherm verlaufen. Dabei erhitzt sich das Lösungsmittel zum Sieden und treibt den entstehenden Wasserstoff verstärkt aus der Flüssigkeit aus. Für einen effektiven Verlauf der Umsetzung ist daher eine mittlere Temperatur empfehlenswert.

Nach der Zugabe lässt man weitere 3 Tage bei Raumtemperatur rühren. Schaltet man den Rührer während dieser Zeit aus, so sieht man Gasblasen von entstehendem Wasserstoff aufsteigen. Dies rührt von der Passivierung des Zinks her, welches erst nach und nach – wenn überhaupt – zur Reaktion kommt. Mit der Zugabe katalytischer Mengen an  $\text{Cu}(\text{acetat})_2$  kann diesem Effekt entgegen gewirkt werden. Nach der Reaktionszeit wird vom verbliebenen Zink und entstandenem Zink(II)-acetat über eine Glasfritte abgesaugt. Eine Filtration ist ungeeignet, weil der schleimige Rückstand die Poren verstopft. Der Feststoff in der Fritte wird mit viel Ethanol nachgewaschen, um alle organischen Bestandteile aus dem Filterkuchen herauszulösen. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Zum öligen Rückstand gibt man ein paar Tropfen konzentrierte Salzsäure. Dadurch macht man sich die Tatsache zu Nutze, dass die stärkere Säure die schwächere aus ihren Salzen vertreibt. Auf diese Weise wird die gesamte Essigsäure freigesetzt und durch wiederholtes Zusetzen von Wasser und Abdestillieren azeotrop entfernt.

Das verbleibende gelbe, ölige Konzentrat wird mit 50%iger KOH-Lösung stark alkalisch gemacht. Dabei wird das Amin in Freiheit gesetzt und teilweise als Tröpfchen an der Oberfläche abgeschieden. Man extrahiert die wässrige Phase fünfmal mit Diethylether. Aufgrund der guten Löslichkeit des Produkts in Wasser ist eine standardmäßige Anzahl von drei Ausschüttelvorgängen nicht ausreichend. Die organischen Phasen werden vereinigt und 12 Stunden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet.

Nach dem Abziehen des Solvens im Vakuum verbleibt ein gelbliches Öl. Dieses wird zur Reinigung bei 3 torr destilliert, wobei bei  $55\text{ }^\circ\text{C}$  die Hauptfraktion als schwach grünlich gefärbte Flüssigkeit übergeht. Zur längerfristigen Lagerung der Verbindung empfiehlt sich sowohl Licht- und Sauerstoffausschluss als auch Kälte. Auf diese Art lässt sich die – ansonsten rasche – Zersetzung unterbinden. Die Substanz kann bei  $-16\text{ }^\circ\text{C}$  über mehrere Wochen problemlos aufbewahrt werden.

Trotz der Verbesserungen im Detail ist es nicht möglich, konstant hohe Ausbeuten zu erhalten. Prozentual schwanken die Ergebnisse zwischen 80 und 95%. Ursachen dafür liegen in der Reduktion und der schwer kontrollierbaren Extraktion.

Im letzten Schritt erfolgt die Spaltung des Racemats in seine Enantiomere. Normalerweise wird in der Literatur darunter nur die Isolierung der (*S*)-Form verstanden. Lediglich einmal wurde die Gewinnung des (*R*)-Enantiomers explizit erwähnt [55]. In der Praxis hat sich die dort beschriebene Vorgehensweise aber als unpraktikabel erwiesen. Daher wurde ein neues Verfahren zur Isolierung beider Enantiomere aus einem Spaltungszyklus entwickelt.

Zunächst löst man racemisches Amin zusammen mit einer äquimolaren Menge an *L*-(+)-Weinsäure in Wasser unter Erhitzen auf. Das Wasservolumen muss dabei richtig gewählt werden. Zu viel Solvens lässt das schwerer lösliche Diastereomer nicht kristallisieren, zu wenig liefert eine pulvrige Mischung der beiden Diastereomere.

Zu der heißen Lösung wird das ca. 3.5-fache Volumen an Ethanol zugegeben und kurz heftig gerührt. Man lässt das Reaktionsgemisch sehr langsam abkühlen. Nach etwa 4 Stunden beginnt sich ein erster farbloser Niederschlag abzuscheiden. Bleibt dieser aus, so kühlt man mit Eis. Der Feststoff wird über einen Büchnertrichter abgesaugt und mit Ethanol und Diethylether gewaschen. Durch die Zugabe des Ethers scheidet sich aus der Mutterlauge weiteres farbloses Pulver ab, das getrennt gesammelt wird.

Von der ersten Fraktion wird der Drehwert bestimmt. Diese Charge wird so oft aus einer Mischung aus Wasser/Ethanol nach obigem Verfahren umkristallisiert, bis ein konstanter Drehwert von ca.  $+5^\circ$  erreicht ist. Der ungenaue Wert bezieht sich auf die Angaben in der Literatur. Nach eigenen Erfahrungen schwankt der Winkel je nach den äußeren Bedingungen zwischen  $+4.7^\circ$  und  $+5.1^\circ$ . Die letzte, reine Fraktion lässt sich oftmals auch schon daran erkennen, dass sie nicht mikrokristallin, sondern in Form großer, durchscheinender Nadeln auskristallisiert. Das diastereomerenreine Salz des (*S*)-Enantiomers wird in 50 %iger KOH aufgelöst und das Amin analog zum Racemat isoliert und gereinigt.

Zur Gewinnung der (*R*)-Form wird aus der Mutterlauge der vorstehenden Spaltung das Ethanol destillativ entfernt. Die Lösung vereinigt man mit den restlichen Fraktionen (durch die Fällung mit Ether gewonnen) und setzt das teilweise getrennte Amin mit einer KOH-Lösung in Freiheit. Nach Extraktion und Reinigung wird die verbliebene Menge Edukt wie vorher beschrieben mit *D*-(-)-Weinsäure umgesetzt.

Aus einem solchen Zyklus lassen sich bis zu 56 % des (*S*)-Enantiomers und 50 % des (*R*)-Enantiomers gewinnen. Effektiv liegt die Ausbeute höher, da die restliche Menge an Edukt durch Freisetzen aus der Mutterlauge einer weiteren Spaltung unterworfen werden kann.

Für die Lagerung der reinen Enantiomere gelten die Bemerkungen zum racemischen Amin entsprechend.

### 2.1.4 Analytische Betrachtungen

(Pyridin-2-yl)methylketoxim ist schon seit Jahrzehnten bekannt und daher analytisch wenig interessant. Für 1-(Pyridin-2-yl)ethylamin gilt Ähnliches. Allerdings zeigt das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum alle später bei den Liganden charakteristischen Elemente des chiralen Rests in überschaubarer Form (Abb. 2.7).

Die Nummerierung der Peaks erfolgt nach der Lage der entsprechenden H-Atome in **1** (Abb. 2.6). Deutlich sind im Spektrum die sieben unterschiedlichen Protonengruppen sichtbar. *Peak 6* ist mit einer Integration von zwei Protonen der  $\text{NH}_2$ -Funktion zuzuordnen. *Peak 7* entspricht dem Methylsignal. Das Dublett rührt von der Kopplung mit dem benachbarten H-Atom her. Letzteres spaltet zum Quartett auf (*Peak 5*). Die Kopplungskonstante beträgt 6.7 Hz. Dieser Wert ist bis auf wenige Abweichungen auch bei den Liganden unverändert. Interessant ist das Aufspaltungsmuster der aromatischen H-Atome. Das zum N-Atom des Pyridins ortho-ständige Proton ist von den anderen deutlich tief-

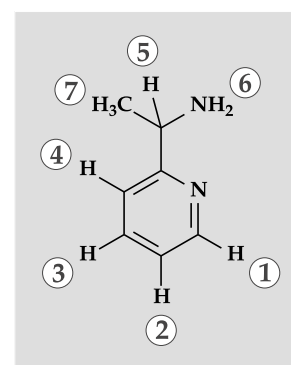


Abbildung 2.6: Zuordnung der einzelnen Protonen von **1** zu den entsprechenden Peaks in Abb. 2.7.

feldverschoben – eine charakteristische Eigenschaft dieser Position im Ring. Bei allen Signalen ist die Aufspaltung in acht Linien erkennbar. Dieses *Dublett von Dubletts von Dubletts* entsteht durch Kopplung des jeweiligen Protons mit jedem anderen im Ring. Die Linienmuster sind charakteristisch und bis auf wenige zehntel Hertz in Größe und Form bei den meisten Liganden reproduzierbar.

Zur Kontrolle der Enantiomerenreinheit wird der Drehwert bestimmt. Für das (*S*)-Enantiomer sind die Drehwertangaben in der Literatur ziemlich konstant bei  $-28^\circ$  bis  $-29^\circ$  in Ethanol [54, 59]. Im selben Solvens liegt der selbst bestimmte Wert bei  $-22^\circ$ . Dies deckt sich mit anderen Befunden [60]. Betrachtungen an später folgenden diastereomeren Liganden lassen keinen Schluss auf unvollständige Spaltung zu. Gründe für die Abweichung sind schwerlich anzugeben. Die Messmethode besitzt

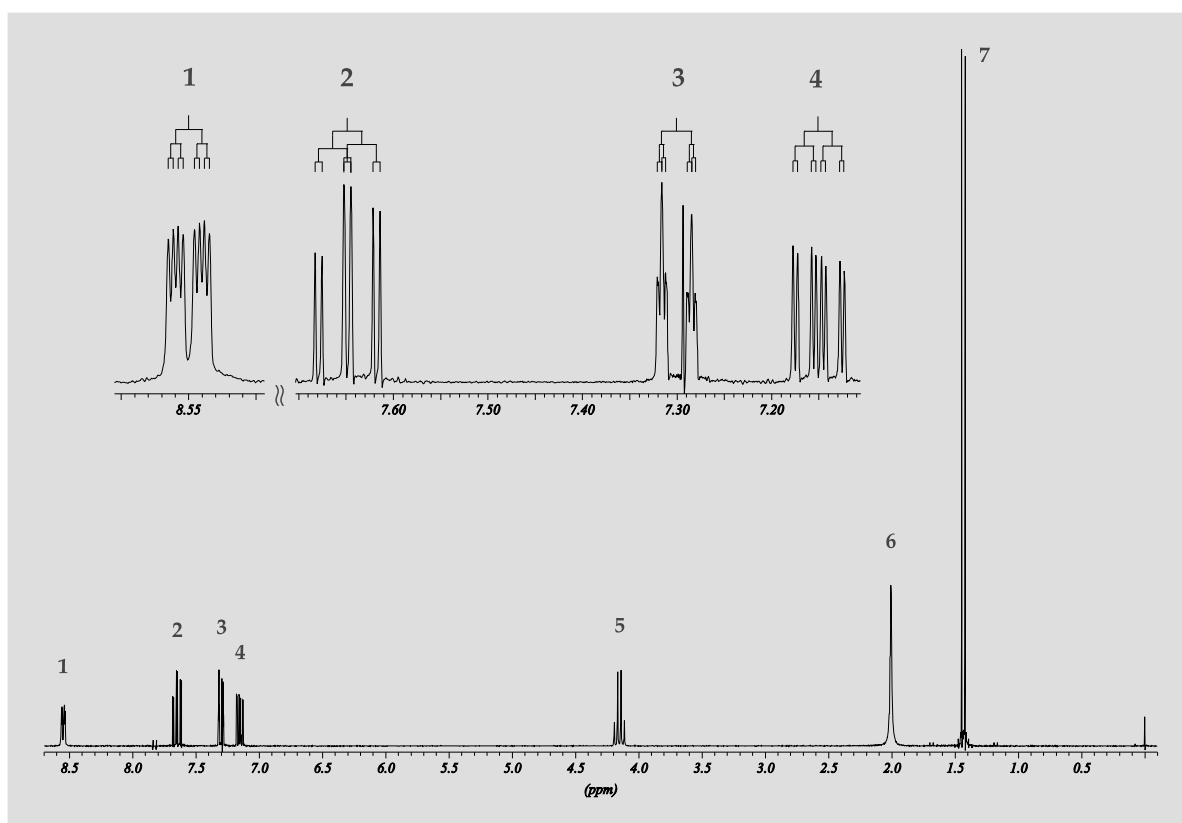


Abbildung 2.7:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von **1** bei 250 MHz in  $\text{CDCl}_3$ . Zur besseren Übersicht ist die Multipllettstruktur der Aromatensignale vergrößert dargestellt.

zu viele Fehlerquellen und Variable (wie z.B. äußere Einflüsse).

Für **1b** existiert bisher in der Literatur kein Wert für eine Drehwinkelmessung. Mit  $+20^\circ$  ist der Betrag im Bereich der tolerierbaren Fehlergrenzen. Die unterschiedlichen Ergebnisse können von vielen Faktoren verursacht werden.

## 2.2 Syntheseverfahren dreizähliger Liganden

Wie bereits erwähnt sind die meisten Liganden in der enantioselektiven Katalyse zweizählige. Der Sinn der Darstellung von Substanzen mit drei Koordinationsstellen ist in ihrer Bindungsfähigkeit an das Zentralmetall begründet. Durch die zusätzliche Belegung einer Position am Metall kann ein solcher Ligand in den Übergangszuständen entscheidenden Einfluss nehmen.

### 2.2.1 Theoretische Überlegungen

Auf dem Weg zu dreizählig koordinierenden Strukturen sind zunächst die möglichen Bindungsverhältnisse im Komplex zu untersuchen. Übergangszustände werden hauptsächlich mit oktaedrischer Umgebung um das Zentralmetall postuliert. An diese Geometrie kann die Anlagerung grundsätzlich meridional (über zwei Kanten einer quadratischen Fläche) oder facial (über eine Seitenfläche) erfolgen (Abb. 2.8). Letztere lässt sich weiter untergliedern unter Verwendung offenkettiger (Typ I) oder verzweigt offenkettiger Podanden (Typ II).

Eine meridionale Koordination ist nur für lineare Verbindungen möglich. Der klassische Vertreter dieser Gattung ist das bereits früher erwähnte *Pybox* (Abb. 1.8). Durch seine rigide Struktur kann sich der Ligand vom *Pincer-Typ* [61] ausschließlich planar anlagern. Die Gewinnung solch definiert planarer Systeme ist relativ schwierig. Im allgemeinen wird der sterischen Hinderung, die eine solche Anordnung mit sich bringt, durch Drehung der Reste entgegengewirkt. Für eine meridionale Bindung an das Metall sind im Wesentlichen zwei Voraussetzungen entscheidend. Zum einen ist dies die notwendige Stabilität der dreifachen gegenüber einer zweifachen Koordination. Zum zweiten darf für den Liganden keine andere Möglichkeit der Anlagerung bestehen.

Noch problematischer ist die faciale Koordination offenkettiger Liganden. Sie kann nur dann erfolgen, wenn die Strukturen um das Brückenkopfatom X ausreichend

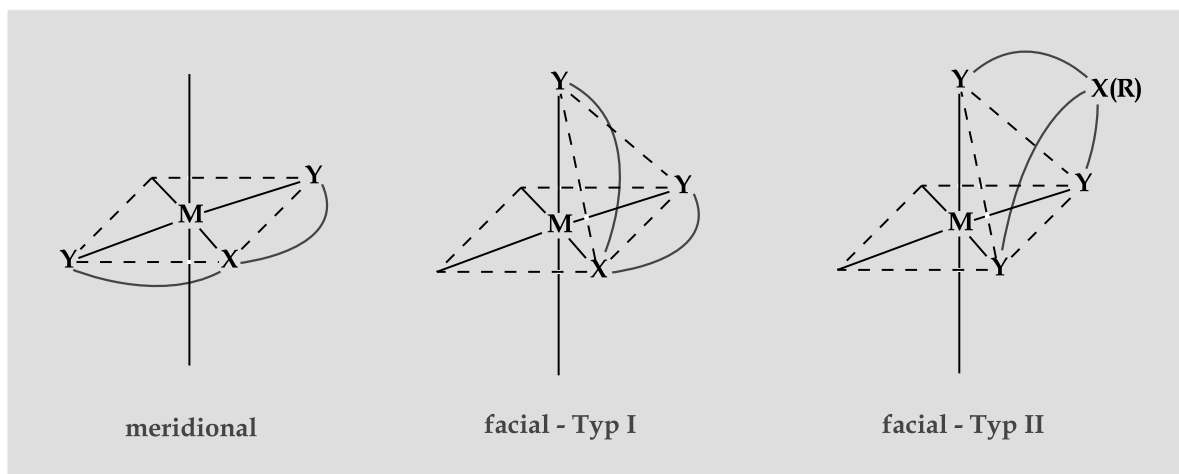


Abbildung 2.8: Mögliche Bindungsverhältnisse dreizähliger Liganden in oktaedrischer Umgebung um ein Zentralmetall. Y sind Liganden- und X Brückenkopfatom.

flexibel sind. Prinzipiell bietet sich die tetraedrische Umgebung an. Zwei Substituenten binden über Y an das Metall, ein Rest steht vom Komplex weg.

Verzweigt offenkettige Liganden sind die einzigen, die dreizählig definiert facial koordinieren müssen. Bei geeigneter Wahl des Zentralatoms und des Brückenkopfelements ist sogar vierzählige Bindung möglich [62]. Der Vorteil der verzweigt offenkettigen Geometrie liegt darin begründet, dass bei drei unterschiedlichen Ligandenarmen das Metall selbst chiral wird. Sollte bei der Katalyse ein quadratisch-planarer Übergangszustand durchlaufen werden, so kann sich der abgelöste Ligandenarm nur wieder an die gleiche Position anlagern. Der katalysierende Komplex ändert also seine Konfiguration im Verlauf des Zyklus nicht.

Trispyrazolylborate gehören zu den ältesten Vertretern dieser Gruppe (Abb. 2.9) [63]. Durch deren drei äußeren Stickstoffatome kann dreifache Anlagerung an ein Metall erfolgen. Von zunehmendem Interesse sind Liganden mit einem C-Atom in der Brückenposition (Abb. 2.9). Solche Typen, die zudem in der Verteilerposition optisch aktiv sind, können aber nur auf extrem aufwendigen Wegen erzeugt und in die Enantiomere getrennt werden (mittlerer Ligand in Abb. 2.9) [64]. Der Trispyridylmethanol-Ligand kann nur in Form von Diastereomeren rein isoliert werden [65]. Diese Strukturen sind sehr komplex. Möglicherweise sind ähnliche Effekte durch leichter zugängliche Verbindungen machbar. Bei 1-(Pyridin-2-yl)ethylamin **1** beispielsweise legt man die Brückenkopfposition X auf das N-Atom einer Amingruppe und ein Ligandatome Y auf das N-Atom des Pyridins fest. Alle weiteren Positionen Y sind variabel. Durch die Wahl geeigneter Reaktionspartner lassen sich vielfältige Strukturen herstellen.

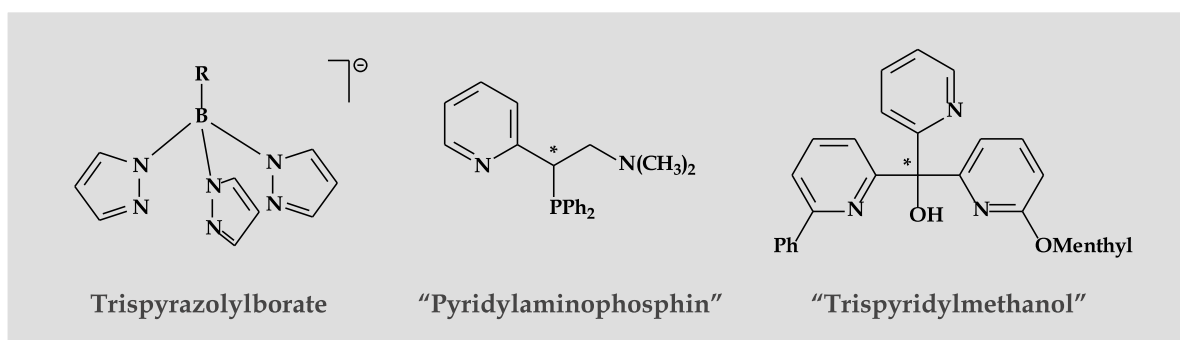


Abbildung 2.9: Verzweigt offenkettige Liganden für die faciale, dreizählige Koordination. Die beiden rechten Verbindungen besitzen ein chirales Brückenkopf-C-Atom. Auf eine räumliche Darstellung wurde zugunsten der Übersichtlichkeit verzichtet.

## 2.2.2 Synthesewege und Produktpalette

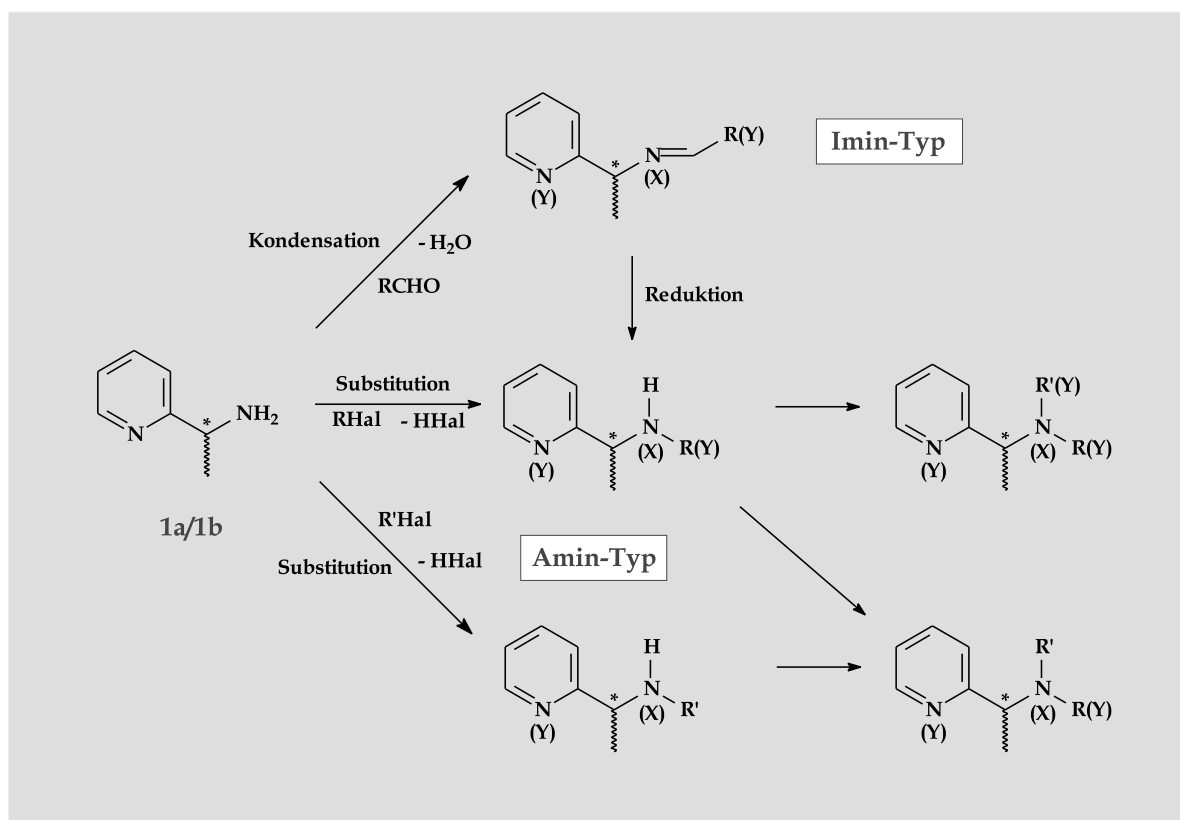


Abbildung 2.10: Syntheschema eines allgemeinen Verfahrens zur Darstellung dreizähliger Liganden ausgehend von **1a** bzw. **1b**. Die Zuordnung von X und Y ergibt sich nach der Nomenklatur der Abb. 2.8.

Das gewählte Edukt 1-(Pyridin-2-yl)ethylamin besitzt als relevante funktionelle Gruppe den Aminrest. Theoretisch ließe sich auch der Pyridinstickstoff substituieren. Dies wirkt aber dem Ziel entgegen, dreizählige Strukturen zu erzeugen. Setzt man nur die Aminfunktion um, so bleiben beide Stickstoffatome des Startmoleküls als potenzielle Koordinationsstellen erhalten. Somit muss über geeignete Reaktionspartner nur noch ein Donoratom eingebracht werden. Entscheidend für die Auswahl geeigneter Darstellungswege ist einerseits ihre variable Anwendbarkeit auf ganze Substanzklassen. Zudem müssen die Reaktionspartner entweder in größerer Zahl vorhanden oder leicht herstellbar sein. Andererseits ist wichtig, dass die Reaktion selbst einfach, schnell und möglichst ohne Nebenprodukte zum gewünschten Ziel führt. Aus dem großen Fundus organischer Synthesemethoden bleiben im Wesentlichen zwei übrig, mit denen eine Umsetzung der funktionellen Gruppe nach diesen Kriterien erfolgen kann.

Die erste, schon sehr lange bekannte Möglichkeit ist die Umsetzung mit Aldehyden oder Ketonen unter Kondensation (Abb. 2.10). Dabei entstehen Imine, die in der Regel gut zugänglich sind. Im Wesentlichen besitzt diese Substanzklasse zwei Nachteile. Zum einen liegt im Bereich des Iminstickstoffs eine starre Struktur vor und zum anderen lassen sich negativ geladene Liganden nur über entsprechende Edukte gewinnen. Trotzdem ist diese Vorgehensweise brauchbar, zumal mit der Verbindung **1** bisher nur wenige derartige Umsetzungen durchgeführt worden sind. Die zweite Reaktion ist eine Substitution durch z.B. Halogenverbindungen. Ebenfalls bekannt und einfach birgt sie doch schlecht kontrollierbare Probleme. Je mehr Wasserstoffatome ersetzt werden, um so mehr ist eine weitere Substitution begünstigt. Theoretisch führt die Umsetzung einesamins mit einer halogenierten Substanz zum quartären Ammoniumsalz. Die Reaktion lässt sich dann auf der Stufe eines tertiärenamins anhalten, wenn das Reaktionsmedium alkalisch ist. Noch schwieriger ist die Erzeugung einer sekundären Spezies. Dies kann nur gelingen, wenn das chirale Amin im großen Überschuss vorliegt. Bei einem gewöhnlichen Edukt sind solche Mengen kein Problem. Eine vorher allerdings aufwendig hergestellte Ausgangsverbindung kann beispielsweise nicht zu 75 % verworfen werden. Letztlich ist aber das angestrebte sekundäre Stickstoffatom sehr wichtig. Das verbleibende Wasserstoffatom lässt sich leicht abspalten, was eine weitere Substitution ermöglicht. Zu den gewünschten sekundären Verbindungen kommt man sinnvoll nur auf indirektem Weg.

Zunächst wird mit einer geeigneten Substanz mittels selektiver Reduktion der C-N-Doppelbindung das Amin erzeugt. Es stellt sich nur noch die Frage nach einem geeigneten Reduktionsmittel. Wasserstoff selbst ist ungeeignet, weil die extremen Reaktionsbedingungen zu teilweiser oder vollständiger Racemisierung des optisch aktiven Zentrums führen. Lithiumalanat ist in dieser Hinsicht besser geeignet. Allerdings ist das Reagens so aggressiv, dass der Heterozyklus angegriffen wird. Es entsteht ein Produktgemisch, welches eine angestrebte Substanz nur in geringen Mengen enthält. Als Mittel der Wahl hat sich Natriumborhydrid  $\text{NaBH}_4$  erwiesen. Die Bedingungen sind milde, die Reaktion verläuft schnell, selektiv und ohne Racemisierung. Nicht herstellen kann man auf diesem Weg jedoch das methylsubstituierte sekundäre Amin. Dazu muss das Edukt zunächst in Ameisensäure formyliert werden [66]. Eine Reduktion führt dann zum Methylrest. Durchführbar ist dieser Schritt nur mit Lithiumalanat, was im Gegensatz zu **2** [67] zu den genannten Problemen führt.

Durch sinnvolle Kombination der erläuterten Vorgehensweisen sind nahezu beliebige neutral und negativ koordinierbare Strukturen darstellbar. Limitierend ist die Verfügbarkeit mancher Substrate. Im Folgenden soll die allgemeine Anwendbarkeit des Syntheseverfahrens durch die Darstellung einiger interessanter Liganden dargelegt werden.

## 2.3 Liganden vom Imin-Typ

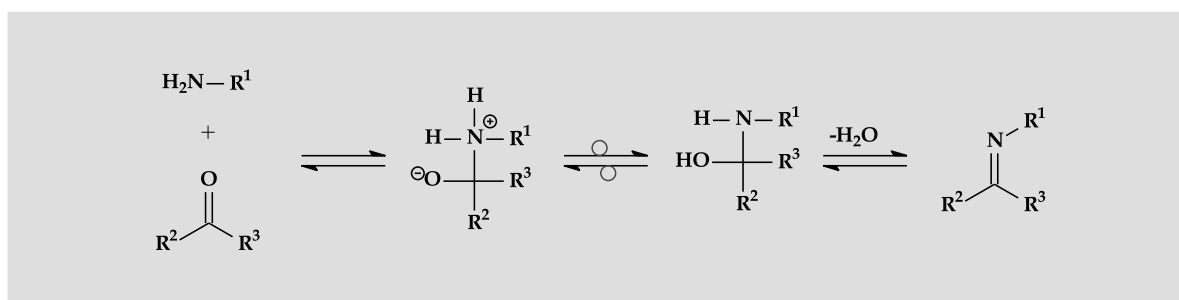


Abbildung 2.11: Schematischer Mechanismus der Kondensationsreaktion einesamins mit einem Aldehyd bzw. Keton.

Die Umsetzung einesamins mit einem Aldehyd / Keton unterliegt einem Gleichgewicht. Mechanistisch wird zuerst das Amin nukleophil addiert (Abb. 2.11). Das Intermediat lagert sich spontan zur Hydroxyilverbindung um. Diese Zwischenstufe lässt sich nur in Ausnahmefällen isolieren [68]. Sie spaltet im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt spontan ein Wassermolekül ab und liefert das Produkt. Um das Imin quantitativ zu erhalten, muss die Hinreaktion entweder begünstigt oder die Rückreaktion unterdrückt werden. In dem vorliegenden Fall erfüllt das Trockenmittel Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> durch Entfernen des Wassers die Aufgabe. Ein Produkt wird dem Gleichgewicht entzogen und somit die Bildungsreaktion stark bevorzugt.

### 2.3.1 Synthese und Aufarbeitung

Im Wesentlichen läuft die Darstellung bei den verschiedenen Liganden identisch ab. Unterschiede bestehen in einzelnen Bedingungen und der Isolierung des Produkts. Ausgehend von den chiralen Aminen (*S*)-1-(Pyridin-2-yl)ethylamin **1a** und (*R*)-1-(Pyridin-2-yl)ethylamin **1b** werden die entsprechenden Imine (**a**-Verbindungen: (*S*)-konfiguriert; **b**-Verbindungen: (*R*)-konfiguriert) hergestellt.

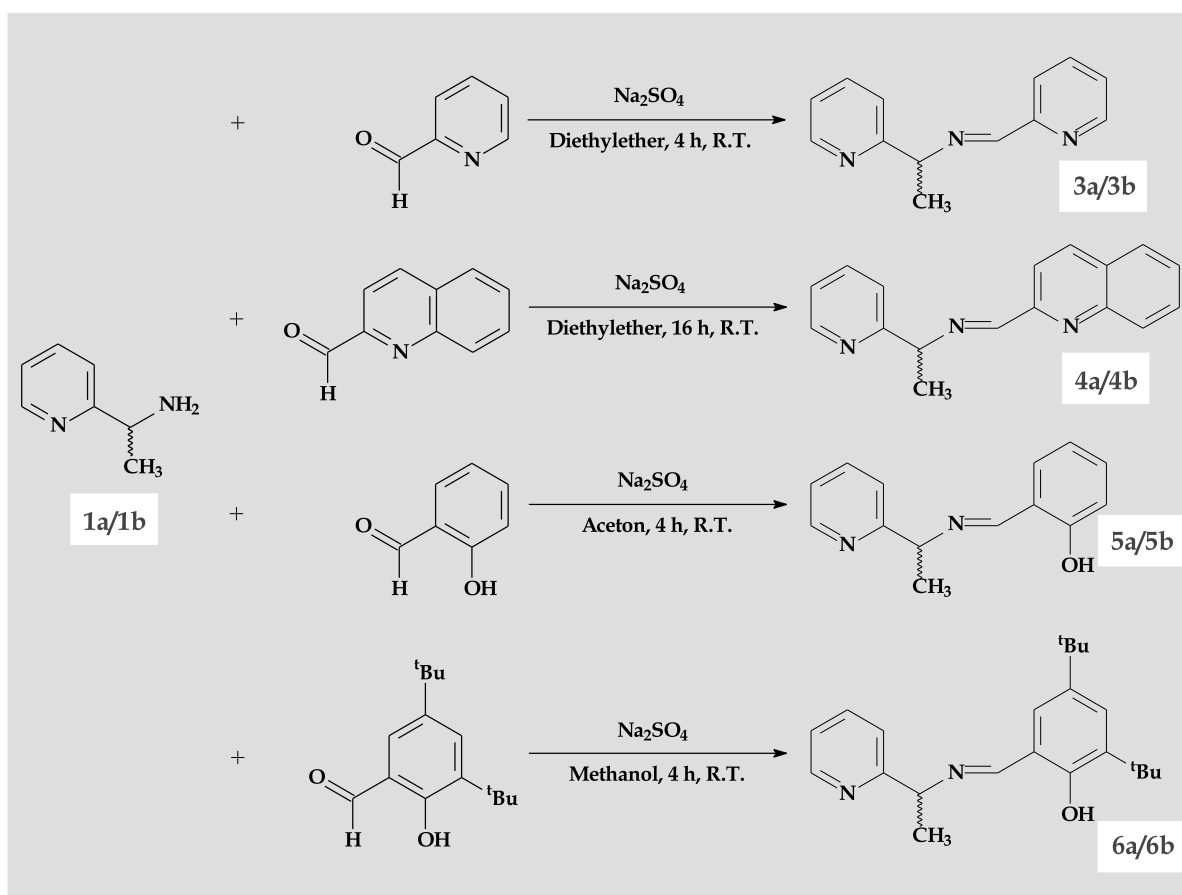


Abbildung 2.12: Synthesebedingungen und Strukturen der dargestellten chiralen Liganden vom Imin-Typ.

Zunächst werden die entsprechenden Edukte in einem geeigneten Solvens aufgelöst. Es empfiehlt sich zur Unterstützung der Gleichgewichtsverschiebung, die flüchtigere Komponente im leichten Überschuss zuzugeben. Dazu gibt man eine ausreichende Menge an  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und lässt bei Raumtemperatur reagieren. Zur Vermeidung der Bildung unnötig vieler Zersetzungsprodukte arbeitet man unter Licht- und Luftausschluss. Nach Abschluss der Umsetzung wird vom Trockenmittel abfiltriert und gründlich nachgewaschen. Das Lösungsmittel wird entfernt und der in der Regel ölige Rückstand individuell aufgearbeitet.

Zur Synthese von **3a/3b** ist Diethylether das geeignetste Solvens. Normalerweise verwendetes Methanol ist weniger brauchbar, weil darin die Zersetzung der Edukte schneller verläuft. Die Reinigung des gelben Rohprodukts erweist sich als schwierig. Eine Kugelrohrdestillation im Hochvakuum bei über 150 °C liefert zwar das gewünschte Produkt. Der reinigende Effekt durch Destillation wird aber durch die thermische Zerstörung des Imins weit übertroffen.

Die Darstellung der Imine **4a** und **4b** verläuft nach demselben Grundschemata. Aufgrund des weniger reaktiven Aldehyds ist eine längere Reaktionszeit von 16 Stunden erforderlich. Nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibt ein gelbes Öl. Dieses wird zur Reinigung mit Pentan fünfmal extrahiert. Normalerweise wäscht man mit diesem Solvens Verunreinigungen heraus. In diesem Fall bleiben sie zurück und das Produkt löst sich auf. Die Lösung wird getrocknet und der flüssige Anteil abgezogen. Den auf diese Weise erhaltenen gelben Feststoff trocknet man im Hochvakuum.

Neben dem Lösungsmittel Aceton ist bei der Herstellung von **5a/5b** die Aufarbeitung interessant. Nach einem Waschschrift mit Petrolether nimmt man den öligen Rückstand der Reaktion in Ether auf und gibt gerade so viel Petrolether hinzu, bis eine leichte Trübung eintritt. Bei  $-16\text{ }^{\circ}\text{C}$  kristallisiert das reine Produkt über Nacht in orangen Kristalligeln aus.

Die Imine **6a/6b** werden zur Reinigung in einer Mischung aus Petrolether und Essigester (2:1) gelöst. Bei anschließender Chromatographie an Kieselgel wird die gelbe Fraktion gesammelt. Sie enthält nur noch die gewünschte Verbindung. Am Ende verbleibt ein zähflüssiges, gelbes Öl. Trotz der Anwendung zahlreicher Methoden ist es nicht möglich, das Produkt zu verfestigen.

### 2.3.2 Analytische Betrachtung

Die Substanz mit dem Chinolinrest unterscheidet sich im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von der mit dem Pyridinrest nur durch zusätzliche Signale aromatischer H-Atome. Deshalb wird im Folgenden Verbindung **4** zusammen mit **3** diskutiert. Die Nummerierung der Peaks erfolgt so weit möglich entsprechend dem Amin **1** (Abb. 2.6).

Für die Signale aus dem Aldehyd Pyridin-2-carbaldehyd erfolgt die Zuordnung nach Abb. 2.14. Im Vergleich zum freien Amin (vgl. Abb. 2.13) sind die Aromatensignale kaum verschoben. Besonders auffällig ist das Verschwinden des breiten Aminpeaks. Das Signal der Methylgruppe (*Peak 6*) sowie das des Methinprotons (*Peak 5*) tauchen bei tieferem Feld auf. Diese Molekülfragmente liegen näher an der veränderten Gruppe und zeigen somit eine deutliche Verschiebung. *Peak 7* entspricht dem H-Atom an der neu gebildeten C-N-Doppelbindung. Das Singulett bei ca. 8.53 ppm ist ein charakteristisches Element der Imine. Die Pyridinsignale liefern ein ebenfalls bemerkenswertes Linienmuster.

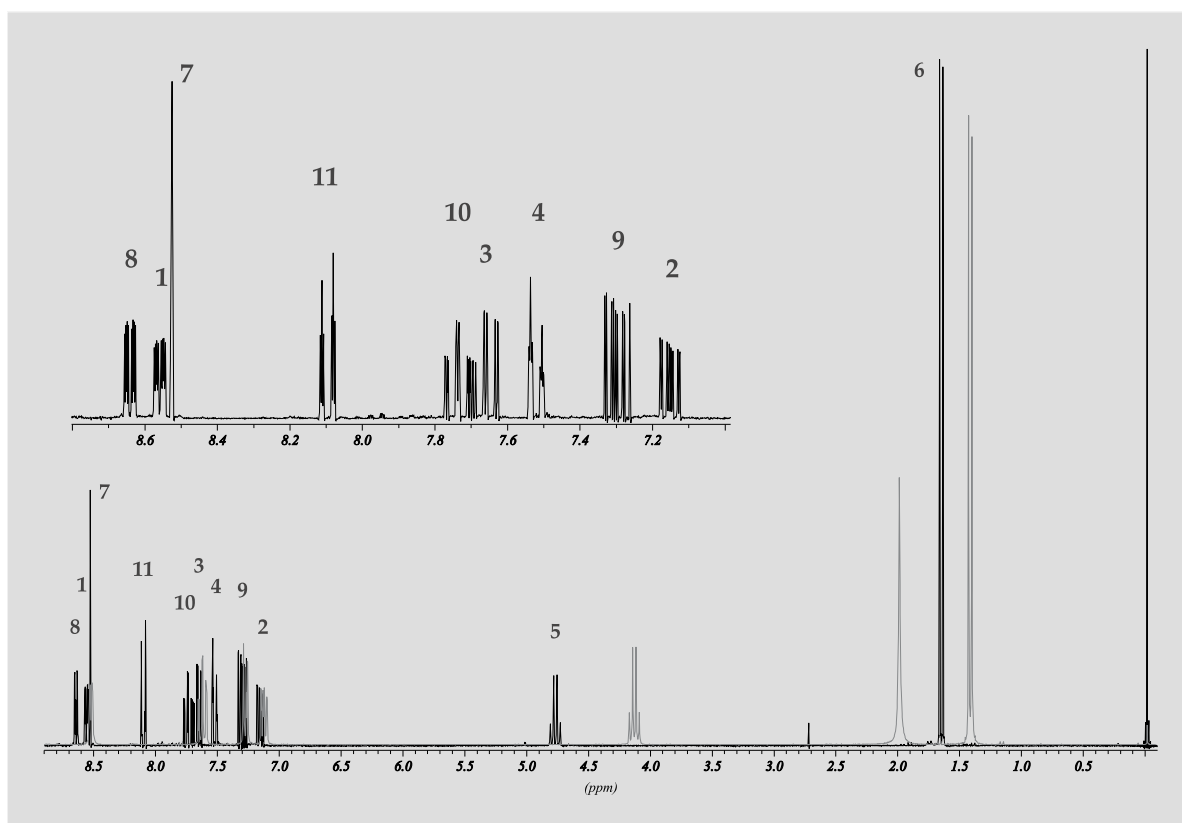


Abbildung 2.13:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Imins **3** in  $\text{CDCl}_3$  bei 250 MHz. Zur besseren Übersicht ist der Aromatenbereich vergrößert dargestellt. Zum Vergleich ist exemplarisch das Spektrum des freien Aminedukts **1** mit abgebildet (graue Signale).

Auf die Kopplungen wird an dieser Stelle nicht mehr eingegangen. Sie wurden bereits bei der Aminvorstufe diskutiert. Da das Molekül zwei identische Heterozyklen trägt, unterscheiden sich die einzelnen analogen Wasserstoffe ausschließlich in der Lage der Signale. Die zum Teil deutliche Differenz beruht darauf, dass die Ringe unterschiedlich an den Iminstickstoff gebunden sind. Aufgrund dieser Tatsache liegen die Peaks des am Stereozentrum liegenden Pyridins grundsätzlich tiefer als die entsprechenden des anderen Aromaten. Wird die Doppel- durch eine Einfachbindung ersetzt, so fallen die Signale aufeinander (vgl. Verbindung **11**).

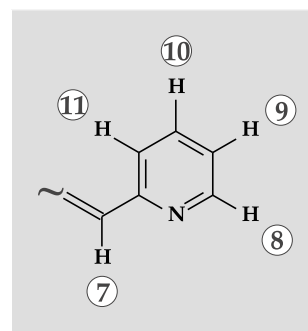


Abbildung 2.14: Zuordnung der Protonen aus dem Aldehydteil von **3** zu den entsprechenden Peaks in Abb. 2.13.

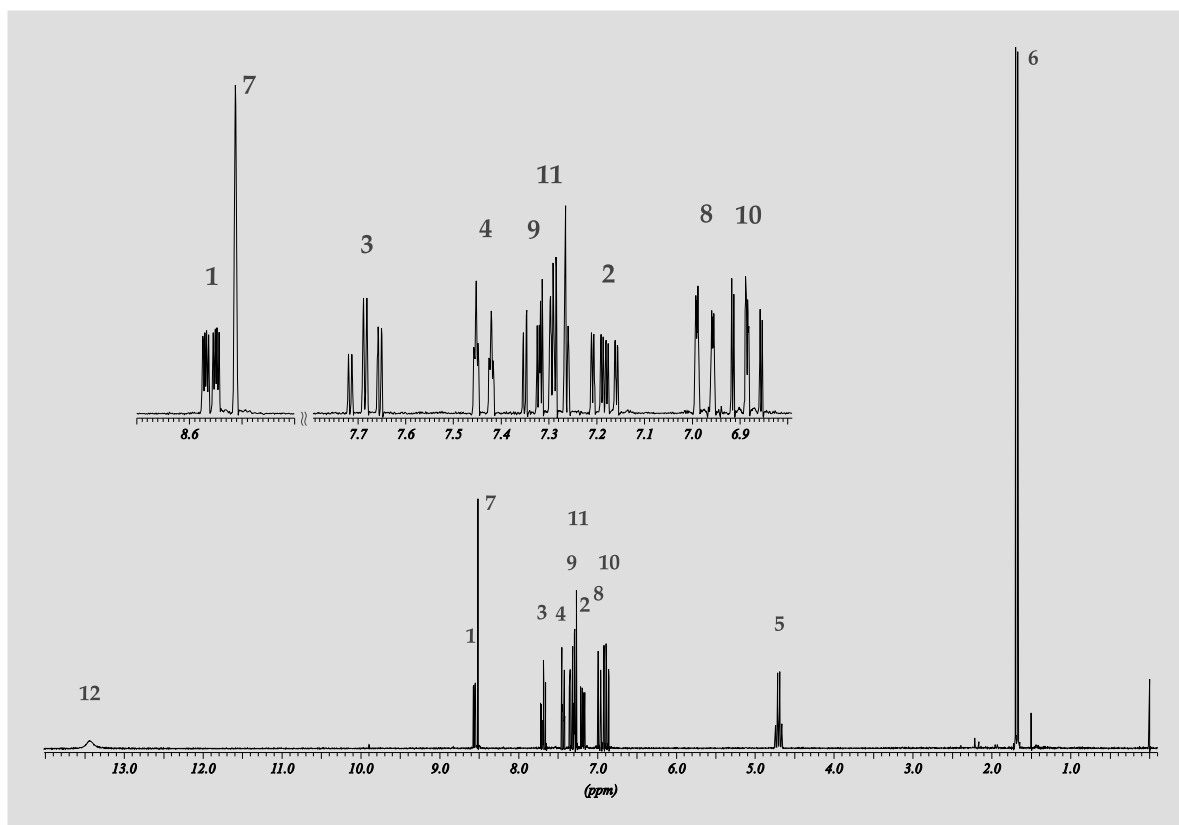


Abbildung 2.15:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Imins **5** in  $\text{CDCl}_3$  bei 250 MHz. Zur besseren Übersicht ist der Aromatenbereich vergrößert dargestellt.

Bei der Substanz **5** liegen die Verhältnisse etwas anders (Abb. 2.15). Für die Signale aus dem Edukt Benzaldehyd wird nebenstehende Zuordnung getroffen (Abb. 2.16). Die Peaks aus dem chiralen Amin verhalten sich nahezu identisch zum vorhergehenden Molekül. Auffällig ist das extrem breite Singulett bei 13.5 ppm (*Peak 12*). Die mangelnde Schärfe beruht auf einem Protonenaustausch der Hydroxylgruppe mit anderen H-Atomen. Zwischen den üblichen Peaks der Pyridingruppe verteilen sich diejenigen des Phenolrests. Das Proton am nächsten zur OH-Funktion (*Peak 11*) ist hier nicht am stärksten tieffeldverschoben. Den größten Effekt übt diese Gruppe auf das dazu para-ständige H-Atom (*Peak 9*) aus. Im Vergleich zum Edukt Salicylaldehyd sind die beiden anderen Signale (*Peak 8*, *Peak 10*) deutlich hochfeldverschoben.

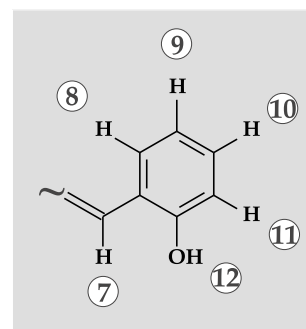


Abbildung 2.16: Zuordnung der Protonen aus dem Aldehydteil von **5** zu den entsprechenden Peaks in Abb. 2.15.

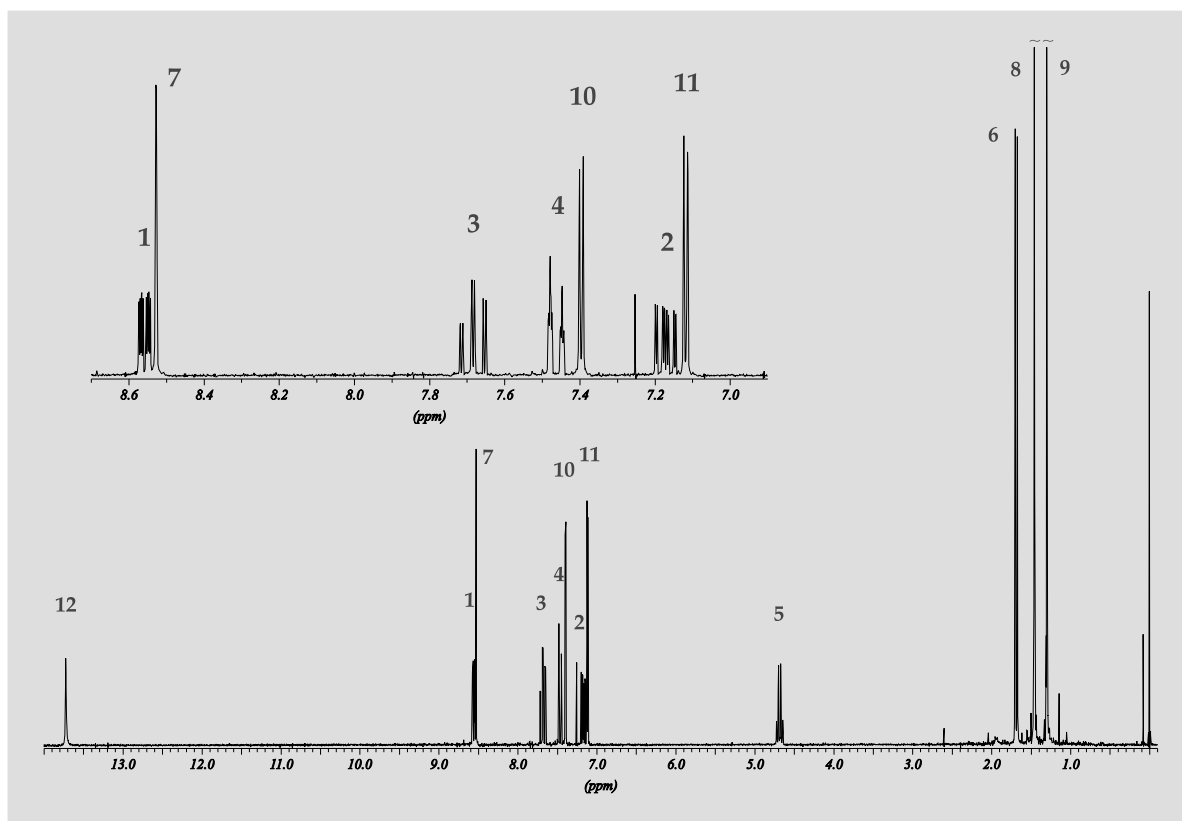


Abbildung 2.17:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Imins **6** in  $\text{CDCl}_3$  bei 250 MHz. Zur besseren Übersicht ist der Aromatenbereich vergrößert dargestellt. Die beiden Signale der Tertiärbutylgruppen sind abgeschnitten.

Die Imine **6a** und **6b** liefern ähnliche Befunde. Für die Signale aus dem Eduktaldehyd wird nebenstehende Zuordnung getroffen (Abb. 2.18). Neue Elemente bringt nur der Aldehyd in die Substanzen ein (Abb. 2.17). Das Signal der Hydroxylgruppe (Peak 12) liegt als auffällig scharfes Singulett bei 13.7 ppm. Im Gegensatz zur vorstehenden Verbindung ist hier der Austausch von H-Atomen erschwert. Bei den Aromaten tritt eine deutliche Verbesserung der Übersichtlichkeit im Vergleich zum vorhergehenden Molekül auf. Durch die insgesamt vierfache Substitution des Benzolrings verbleiben nur zwei zueinander ortho-ständige Protonen. Mit einer Kopplung von 2.4 Hz bilden sie zwei Dublettsignale (Peak 10, Peak 11). Der zu tieferem Feld hin verschobene Peak entspricht

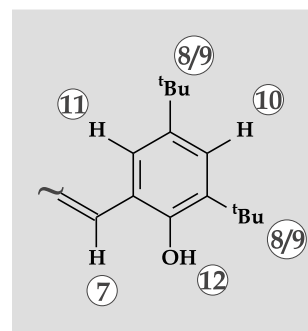


Abbildung 2.18: Zuordnung der Protonen aus dem Aldehydteil von **6** zu den entsprechenden Peaks in Abb. 2.17.

der ortho-Position zur Verknüpfungsstelle zum restlichen Teil der Verbindung. Bei 1.46 ppm und 1.30 ppm liegen zwei getrennte Singulets mit einer Integration von je 9 Protonen (*Peak 8, Peak 9*). Aufgrund der Höhe der Signale müssen diese Peaks zur Darstellung abgeschnitten und der Rest des Spektrums muss in der Höhe gestreckt werden, um überhaupt vernünftig andere Protonensignale erkennen zu können. Die Dehnung in der Intensität führt auch dazu, dass die normalerweise zu kleinen Lösungsmittel- und Verunreinigungspeaks zu sehen sind.

Eine EI-Massenanalyse liefert die erwarteten Molekülpeaks. Die Drehwerte der (*S*)- und (*R*)-Enantiomere haben im Rahmen der Messgenauigkeit im Betrag die gleichen Werte. Interessanterweise ändert sich beim Übergang vom freien Amin zum Imin der Drehsinn. Nur bei Verbindung **4** bleibt die Drehrichtung gleich. Die Neutralliganden **3** und **4** haben mit ca. 40° einen deutlich niedrigeren Wert als **5** und **6**. Allerdings sind für eine quantitative Aussage die verwendeten Lösungsmittel zu unterschiedlich. Bei in etwa identischen Parametern und Ethanol als Solvens liefert **5** einen um 50 % höheren Wert als **6**.

## 2.4 3-[1-(Pyridin-2-yl)ethylaminomethylen]campher – ein „Zwitterligand“

Neben den im vorstehenden Abschnitt erwähnten einfachen können für die Umsetzung auch komplexere Aldehyde Anwendung finden. Einer davon ist der optisch aktive 3-(Hydroxymethylen)campher.

### 2.4.1 Die Camphervorstufe

Das Campherderivat 3-(Hydroxymethylen)campher ist bereits 1894 entdeckt [69] und in der Folgezeit untersucht worden [70]. Damals war die Bestimmung der Struktur eine große Herausforderung. Sie gelang durch zahlreiche Derivatisierungsreaktionen. Die Anordnung der funktionellen Gruppen entspricht einem  $\beta$ -Ketoaldehyd, ähnlich dem Acetylaceton. Theoretisch kann die Verbindung in zwei tautomeren Formen vorliegen (Abb. 2.19). Untersuchungen in den 60iger Jahren erbrachten, dass das Tautomer **A** stabiler sein muss als **B**. Die Erklärung dafür liegt in einer ungünstigen Spannung in der Doppelbindung im Bizeyklus [71].

Sieht man sich das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Substanz an, so existieren in Deuteriochloroform beide Strukturen nebeneinander mit einem Verhältnis von **B** zu **A** von ungefähr 2:1. Dies ist deshalb der Fall, weil sich in Lösung ein Gleichgewicht zwischen der kinetisch bevorzugten und der thermodynamisch stabileren Spezies einstellt. Da gelöst immer auch **B** vorliegt, kann 3-(Hydroxymethylen)campher

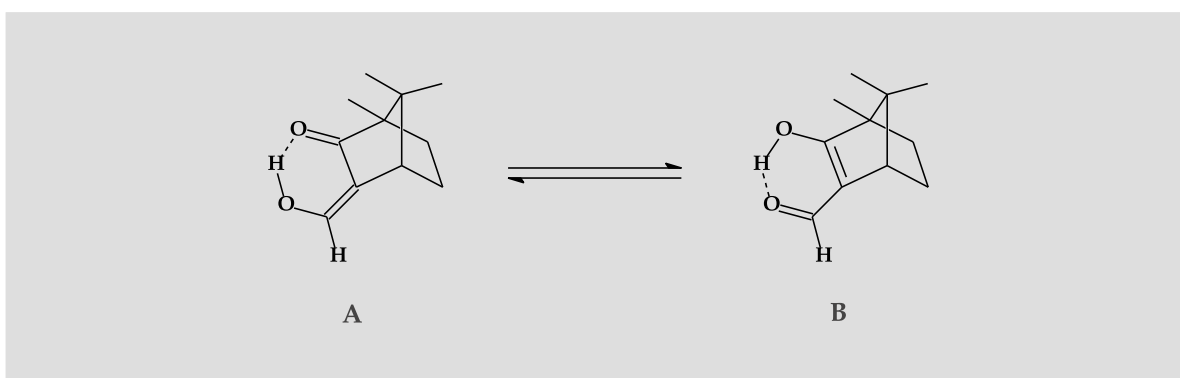


Abbildung 2.19: Die beiden Tautomere des Campherderivats (1*R*,4*S*)-3-(Hydroxymethylen)campher. Zwischen ihnen herrscht ein Gleichgewicht vor.

wie ein gewöhnlicher Aldehyd mit Aminen zu Iminen reagieren. Zahlreiche Untersuchungen an unverbrückten und über Diamine verbrückten Systemen sind durchgeführt worden [72]. Die erhaltenen Imine sind in ihrer Zusammensetzung komplex. Es können sowohl Strukturisomere und Tautomere als auch Konfigurationsisomere zwischen den Diastereomeren (bei chiralen Reaktionspartnern) auftreten [73]. Wirksam ist das Tautomer **B** und somit die Aldehydfunktion. Durch die Umsetzung wird diese Form dem Gemisch entzogen und das Gleichgewicht auf die rechte Seite (vgl. Abb 2.19) verschoben. Alle bekannten Befunde lassen den Schluss zu, dass mit dem Amin **1** eine analoge Reaktion erfolgen kann.

Die Darstellung des Campherderivats geht aus vom (+)-Campher [74], dessen absolute Konfiguration als (*1R,4R*) bestimmt worden ist [75]. In der Summe handelt es sich um eine Formylierungsreaktion. Zu Beginn wird mit elementarem Natrium das Edukt deprotoniert. Dieses reagiert unter Acylierung mit dem Ameisensäureisopentylester. Wässrige Aufarbeitung und Ansäuern der Lösung liefern den freien Aldehyd in guten Ausbeuten. Zur Reinigung wird das Rohprodukt im Hochvakuum von restlichem Solvens befreit. In der Kälte und unter Schutzgas kann die Substanz über lange Zeit aufbewahrt werden.

### 2.4.2 Darstellung der Verbindungen

Die Synthese der Liganden kann auf zwei verschiedene Arten erfolgen (Abb. 2.20). Ihr Unterschied liegt in der Form der Aufarbeitung. Da das Campherderivat wie ein normaler Aldehyd reagieren kann, wird die Umsetzung mit dem Amin **1a** analog einer Kondensation durchgeführt. Dazu wird das Aminedukt in Ethanol vorgelegt und der (*1R*)-3-(Hydroxymethylen)campher (wobei sich die Konfigurationsangabe auf das Brückenkopfatom mit der Methylgruppe bezieht), im gleichen Solvens gelöst, zugegeben. Um vollständigen Umsatz der nichtflüchtigen Komponente zu gewährleisten, empfiehlt sich dabei ein geringer Aminüberschuss. Zudem muss sorgfältig unter Licht- und Sauerstoffausschluss gearbeitet werden. Nach 2 Stunden gibt man zur Lösung Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> hinzu und lässt weitere 24 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Am nächsten Tag erfolgt die Aufarbeitung der mittlerweile gelb gefärbten Reaktionsmischung. Das Trockenmittel wird über eine Glasfritte abgesaugt. Eine einfache Filtration ist sinnlos, weil das Lösungsmittel mit dem Salz eine zähe

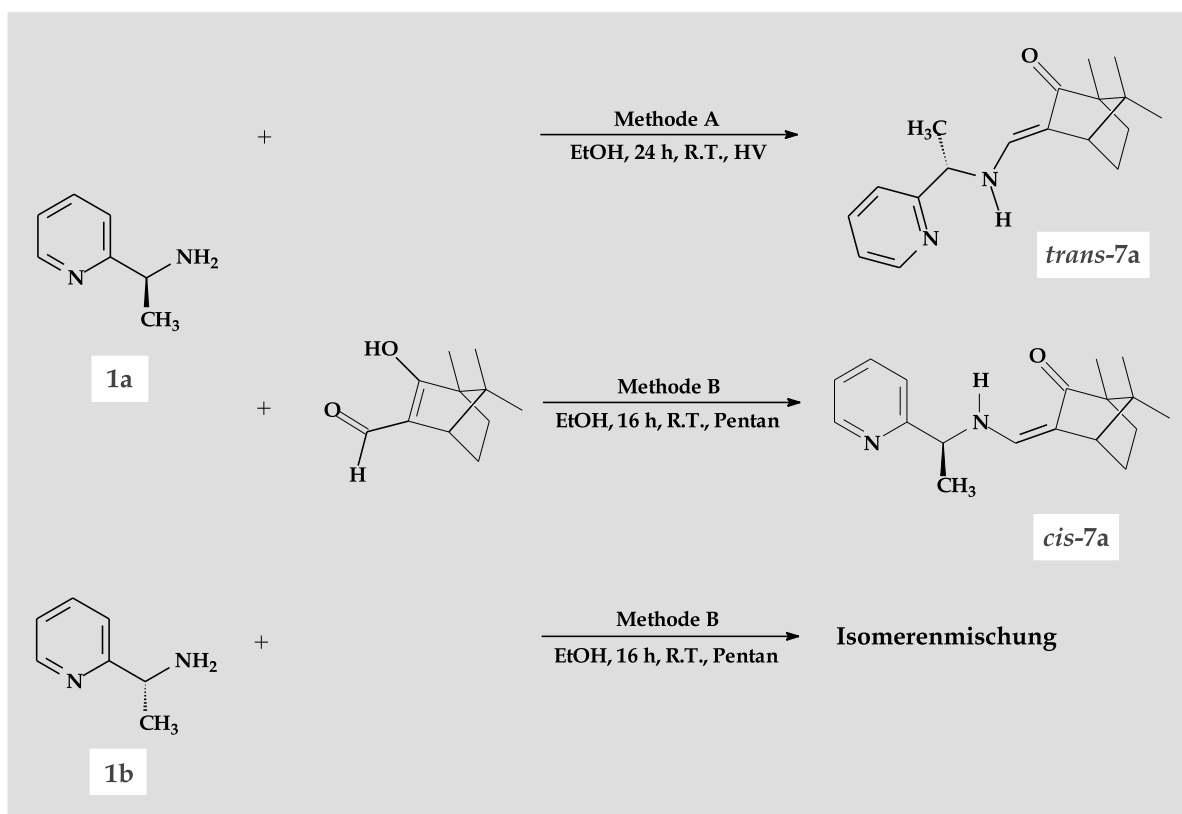


Abbildung 2.20: *Synthesebedingungen und Strukturen bei der Umsetzung von 1a bzw. 1b mit dem Campherderivat 3-(Hydroxymethylen)campher. Bei verschiedenen Aufarbeitungsarten entstehen unterschiedliche Produkte.*

Masse bildet, die alle Poren eines Filterpapiers sofort verklebt. Das Ethanol wird im Vakuum abgezogen. Es verbleibt ein zäher, brauner, öliges Rückstand.

Bei der *Methode A* wird das Rohprodukt mehrere Wochen im Hochvakuum von den flüchtigen Bestandteilen befreit. Den erhaltenen bräunlichen Feststoff löst man erneut in Ethanol auf und zieht das Solvens ab. Trocknung im Vakuum liefert ein analysenreines gelbliches Pulver. Für die *Methode B* wird das Rohprodukt mehrmals längere Zeit mit Pentan gerührt. Am Ende verbleibt ein farbloses, analysenreiner Feststoff.

Erstere Variante ergibt ein definiertes Produkt in nahezu quantitativer Ausbeute. Die zweite Route führt nur zu 36 % an **7**. Zudem liegt keine reine Substanz, sondern eine Isomerenmischung vor.

Die Reaktion von **1b** nach *Methode B* läuft in eine ganz andere Richtung. Es entstehen vier Verbindungen mit insgesamt nur 17% Ausbeute. Über Gründe und mögliche Strukturen der einzelnen erhaltenen Substanzen wird im Folgenden diskutiert.

### 2.4.3 Analytik und Besonderheiten

Sieht man sich das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des nach *Methode A* erhaltenen Produkts an, so sind einige bemerkenswerte Befunde festzuhalten (Abb. 2.22).

Geht man von der Vermutung aus, es handle sich um eine gewöhnliche Reaktion im Sinne einer Schiff-Basen-Kondensation, so müssten einige charakteristische Peaks auftreten. Dies sind das OH- und das =CH-Signal. Ersteres ist normalerweise ein sehr weit tieffeldverschobenes Singulett. Das zweite muss aufgrund seiner mangelnden Kopplungsumgebung als Singulett vorliegen. Wie im vorstehenden Kapitel besprochen, befindet sich ein solches Proton in der Regel jenseits von 8 ppm. Beide H-Atome sind jedoch nicht zu finden.

Die bekannten Signale im Spektrum sind die der vier Pyridinprotonen (*Peak 1 - Peak 4*) und das der Methylgruppe (*Peak 6*, vgl. Abb. 2.21), welches aufgrund seiner Dublettstruktur leicht zuzuordnen ist. Bei 4.5 ppm kann nur das H-Atom des chiralen C-Atoms liegen (*Peak 5*). Seine Quintettstruktur ergibt sich daraus, dass die Kopplungen sowohl zum Wasserstoff eines benachbartenamins als auch zu denen der  $\text{CH}_3$ -Gruppe identisch sind. Wenn eine

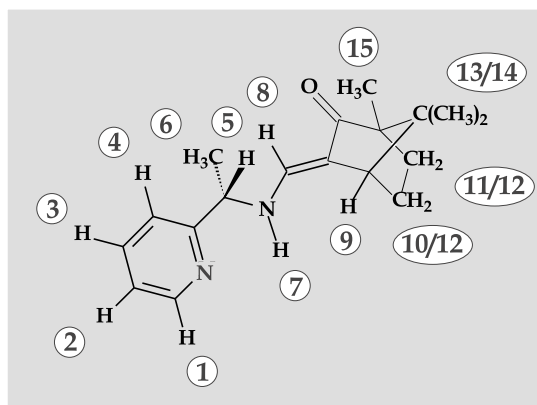


Abbildung 2.21: Zuordnung der Protonen von *trans-7a* zu den entsprechenden Peaks in Abb. 2.22.

Kopplung zu einem Aminproton existiert, muss diese auch an anderer Stelle im Spektrum auftreten. Der entsprechende Peak liegt bei 5.3 ppm (*Peak 7*). Das relativ breite *Dublett-von-Dubletts*-Signal zeigt neben der genannten auch eine Kopplung von 13.3 Hz. Die Größe dieses Wertes lässt auf benachbarte Positionen schließen. Daher liegt die Vermutung nahe, dass es sich um das bereits angedeutete NH-Proton handelt. Gestützt wird die These durch einen H/D-Austausch mit  $\text{D}_2\text{O}$ , was zum fast vollständigen Verschwinden dieses Peaks führt. Eine Aminstruktur erklärt auch das fehlende Singulett des Wasserstoffs der Doppelbindung. Das entsprechende Signal hat seine Lage bei ca. 7.1 ppm und ist ein Dublett mit einer Kopplungskonstante von 13.3 Hz (*Peak 8*)! All diese Befunde führen zu dem Schluss, dass 7 ein Enamin und kein Imin ist. Letztlich ist es das Dublett von *Peak 8* und die Kombination aller übr-

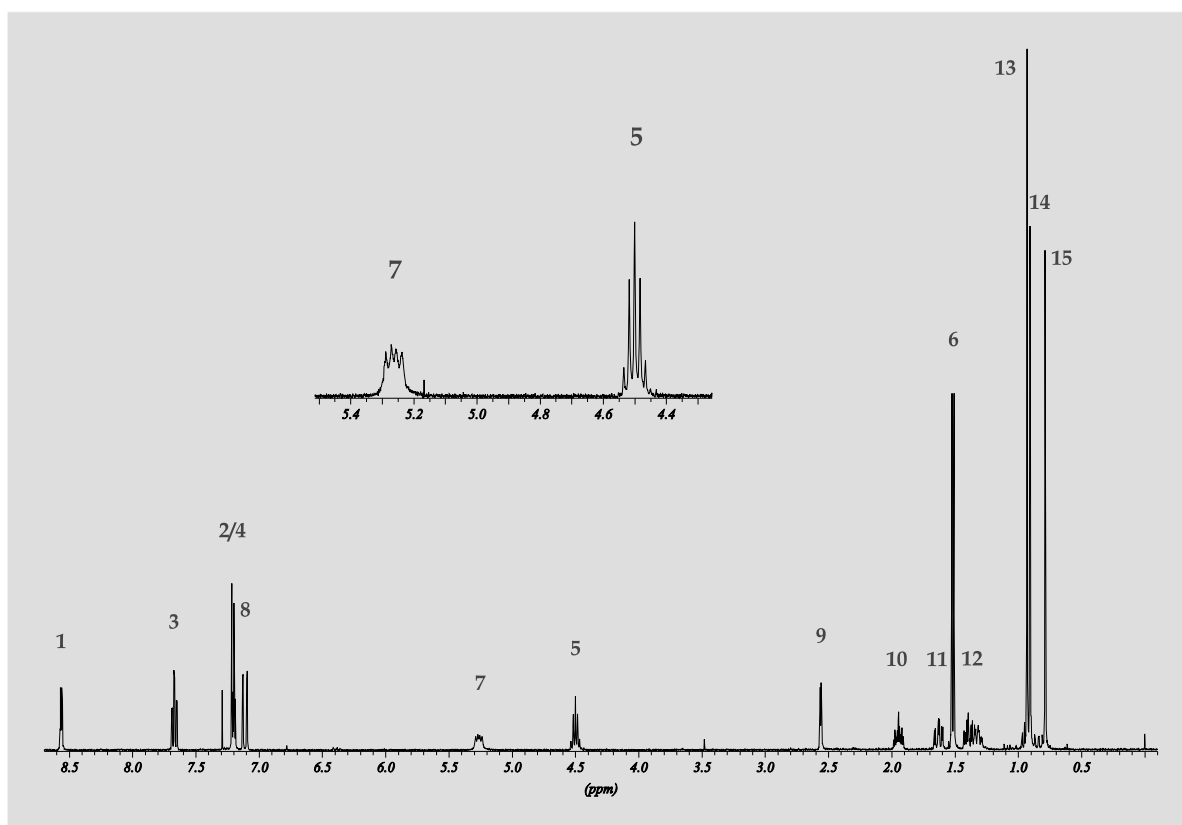


Abbildung 2.22:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von *trans*-7a bei 400 MHz in  $\text{CDCl}_3$ . Zur besseren Übersicht sind die wichtigen Signale des Amin- (Peak 7) und des Methinprotons (Peak 5) herausvergrößert.

gen Ergebnisse, die keine andere Interpretation erlauben.

Eine Zuordnung der verbliebenen Peaks gelingt nur für wenige der übrigen Wasserstoffatome. Peak 9 zeigt eine Dublettstruktur. Aufgrund der großen Halbwertsbreite ist die Annahme berechtigt, dass es sich um zwei genau aufeinander fallende Dubletts handelt. Somit entspricht diese Anordnung dem Wasserstoffatom der Brückenkopfposition. Durch die Form des Bicyklus und der Stereozentren im Molekül sind die angrenzenden Methylenprotonen nicht äquivalent und liefern kein Triplet, sondern jeweils ein Dublett. Ihre chemische wie magnetische Unterschiedlichkeit ist auch verantwortlich für die Aufspaltung in insgesamt drei Multipletts (Peak 10, Peak 11, Peak 12). Beim Rechten der drei fallen jeweils ein Proton einer jeden Gruppe zusammen. Sieht man sich Peak 10 und Peak 11 genauer an, so lässt sich ihr zunächst unverständliches Linienmuster erklären (Abb. 2.23).

Ein H-Atom der Methylengruppe benachbart zum methylierten Brückenkopf besitzt

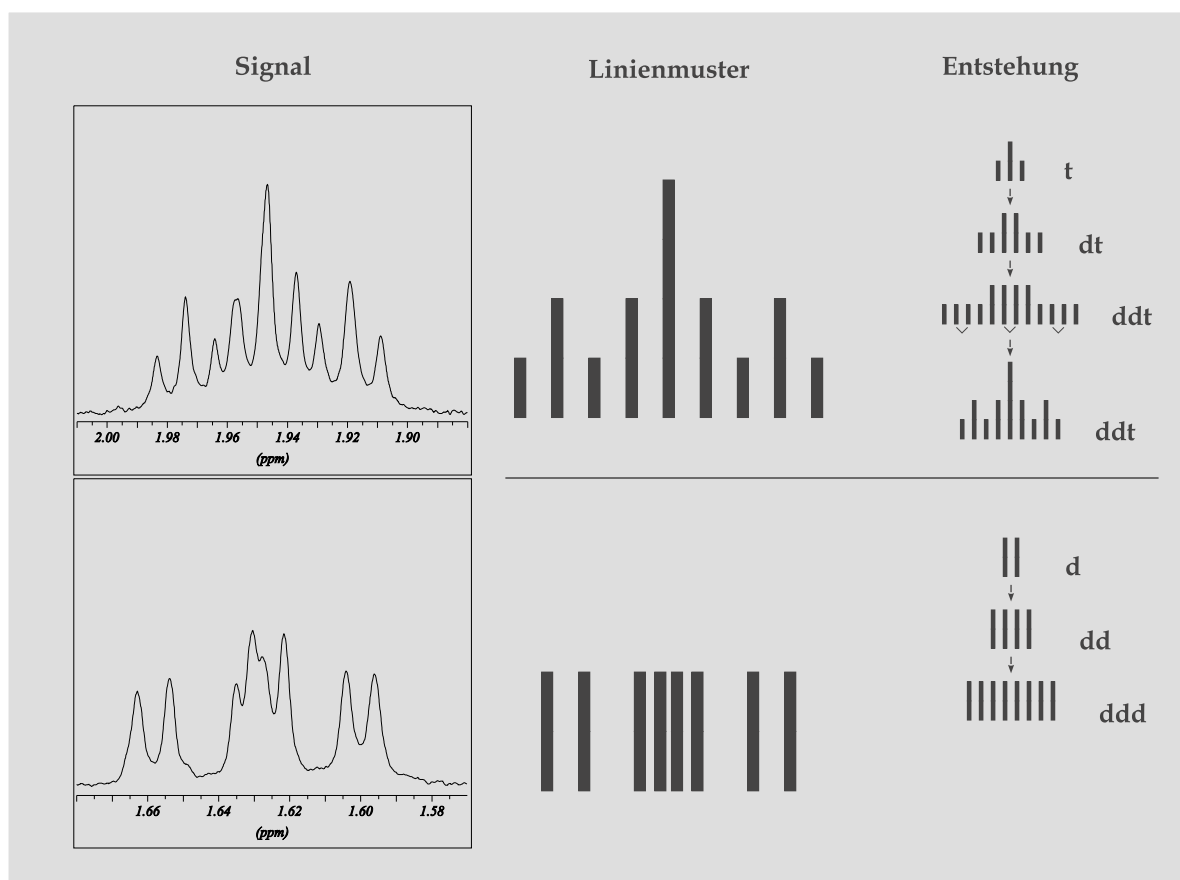


Abbildung 2.23: Zwei Signale (oben: Peak 10; unten: Peak 11) der CH<sub>2</sub>-Gruppen des Campherrests des Liganden *trans*-7a. Jedes Signal entspricht einem H-Atom einer Gruppe. Neben dem Linienmuster des Spektrums ist seine theoretische Form und seine Herleitung dargestellt.

unter Berücksichtigung der *exo*- und *endo*-Stellungen drei verschiedene benachbarte Protonen. Jedes von ihnen spaltet zum Dublett auf. Somit ergibt sich ein *Dublett von Dubletts von Dubletts* (Peak 11). Bei der anderen Gruppe ist zusätzlich noch die Brückenkopfposition angrenzend und es müssten daher 16 Linien zu sehen sein. Tatsächlich sind es nur 9. Nimmt man an, dass die H-Atome der benachbarten CH<sub>2</sub>-Gruppe nicht unterschieden werden können und ein Triplet bilden, so ergibt sich eine *ddt*-Struktur mit 12 Linien. Fallen davon jeweils die mittleren zusammen, dann entsteht das erkennbare Muster (vgl. Abb. 2.23).

Betrachtet man das Spektrum der bei *Methode B* erhaltenen Substanz, so gelangt man zu anderen Ergebnissen (Abb. 2.24). Die ursprünglich erwarteten Signale wie bei *Methode A* sind nur noch in kleinen Anteilen vorhanden (Peak 13, Peak 14, Peak 15). An anderen Stellen bilden sich dafür neue Peaks aus (Peak 8, Peak 7, Peak 9).

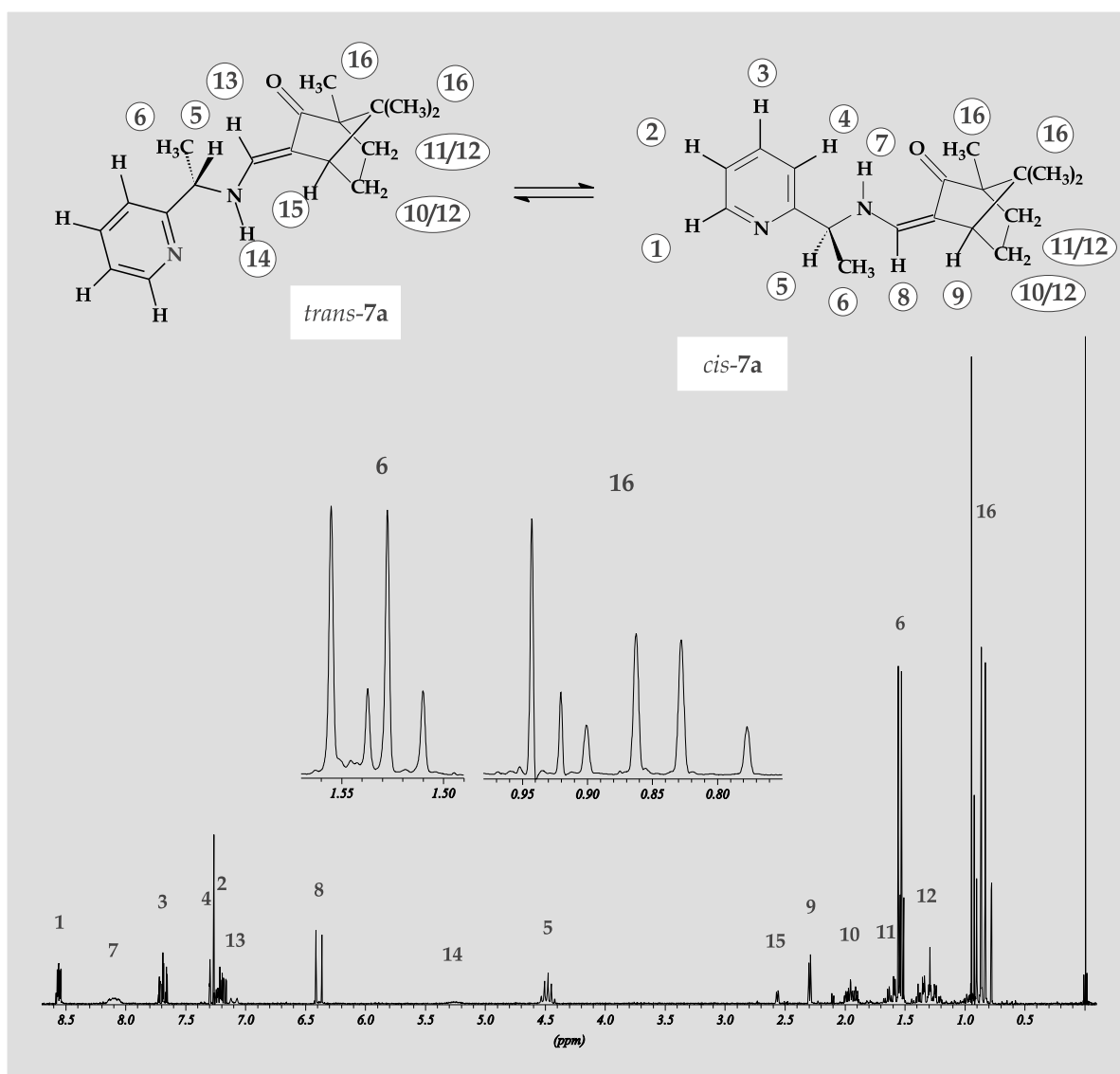


Abbildung 2.24:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von *cis-7a* bei 250 MHz in  $\text{CDCl}_3$ . Zur besseren Übersicht sind die diskutierten Signale der Methylprotonen (Peak 6, Peak 16) herausvergrößert und die Moleküle abgebildet. Das Isomer ist mit 4 : 1 angereichert.

Die Ursache dafür kann nur in einem anderen Isomer liegen. Da die Kopplungsmuster identisch bleiben, liegt die Schlussfolgerung auf der Hand, dass es sich um eine Umlagerung an der Doppelbindung handelt. Eine Tautomerie zur Iminform kann ausgeschlossen werden, da in diesem Fall Peak 8 als Singulett erscheinen müsste. Die Richtungen der Verschiebung der Peaks lässt auch eine Identifizierung zu. Beim *cis*-Isomer liegt das Aminproton im Einflussbereich des Sauerstoffatoms, während das H-Atom der Doppelbindung davon wegzeigt. Somit wird Peak 7 deutlich mehr

in Richtung tieferen Feldes verschoben, *Peak 8* mehr zu höherem Feld. Bei *Methode A* entsteht also nur das *trans*-Molekül, bei *Methode B* vor allem die *cis*-Form.

Wie aus dem Spektrum in Abb. 2.24 ersichtlich ist, liegt in Lösung nicht das reine Isomer *cis-7a* vor. Daher existieren jeweils zwei Signale für alle Methylgruppen (*Peak 6*, *Peak 16*). Die schwächeren Peaks entsprechen dem *trans*-Anteil. Eine quantitative Betrachtung der Isomerenverteilung erfolgt im Anschluss.

Bei der Umsetzung von **1b** nach *Methode B* ergibt sich ein komplexes Substanzgemisch (Abb. 2.25). Bei näherer Betrachtung von *Peak 6* erkennt man, dass insgesamt

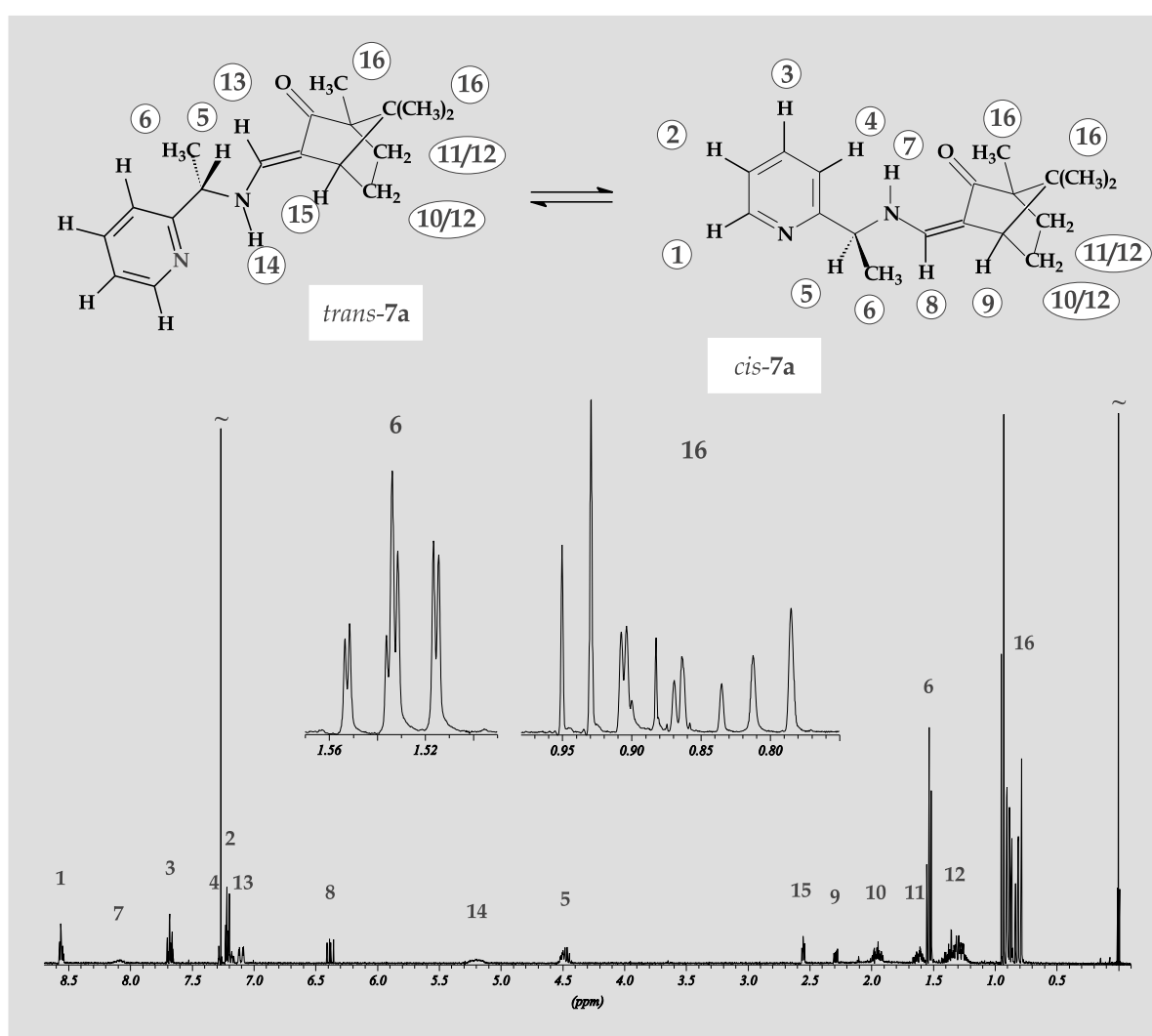


Abbildung 2.25: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Produktgemisches bei der Umsetzung von **1b** bei 250 MHz in CDCl<sub>3</sub>. Zur besseren Übersicht sind die diskutierten Signale der Methylprotonen (*Peak 6*, *Peak 16*) herausvergrößert und die Isomere (für **7a**) abgebildet.

vier verschiedene Verbindungen vorliegen. Im Gegensatz zur vorher diskutierten Isomerenmischung ist hier eine Zuordnung der anderen Methylsignale unmöglich (Peak 16). Alle auftretenden Substanzen zeigen paarweise identische Aufspaltungsmuster bzw. chemische Verschiebungen. Es handelt sich somit um einander entsprechende Isomere. Die einzige plausible Erklärung für diesen Befund ist das Vorliegen des (*S,R*)- und (*R,R*)-Diastereomers (wobei die erste Konfigurationsangabe für den Aminrest und die zweite für die 1-Position des Campherrests steht) in *cis*- und *trans*-Form nebeneinander. Die Annahme wird dadurch gestützt, dass ein Teil der Peaks exakt die Lage derer von *trans-7a* sowie *cis-7a* besetzt. Entstehung und Zusammensetzung dieser Mischung sind schwierig zu begründen. Die einzige Möglichkeit ist eine Konfigurationsänderung am chiralen C-Atom des Aminrests. Es ist denkbar, dass aufgrund der räumlichen oder elektronischen Struktur des (*R,R*)-Diastereomers eine solche Konversion begünstigt wird.

Zur Analyse der Produktverteilung bieten sich die Signale des Protons an der Doppelbindung an. Bei Methode A ist die Auswertung überschaubar (Abb. 2.26, links). Das Dublett A entspricht dem Hauptprodukt *trans-7a*. Die erkennbare kleine Aufspaltung der Peaks von ca. 0.5 Hz beruht wahrscheinlich auf einer 1,5-Kopplung zur

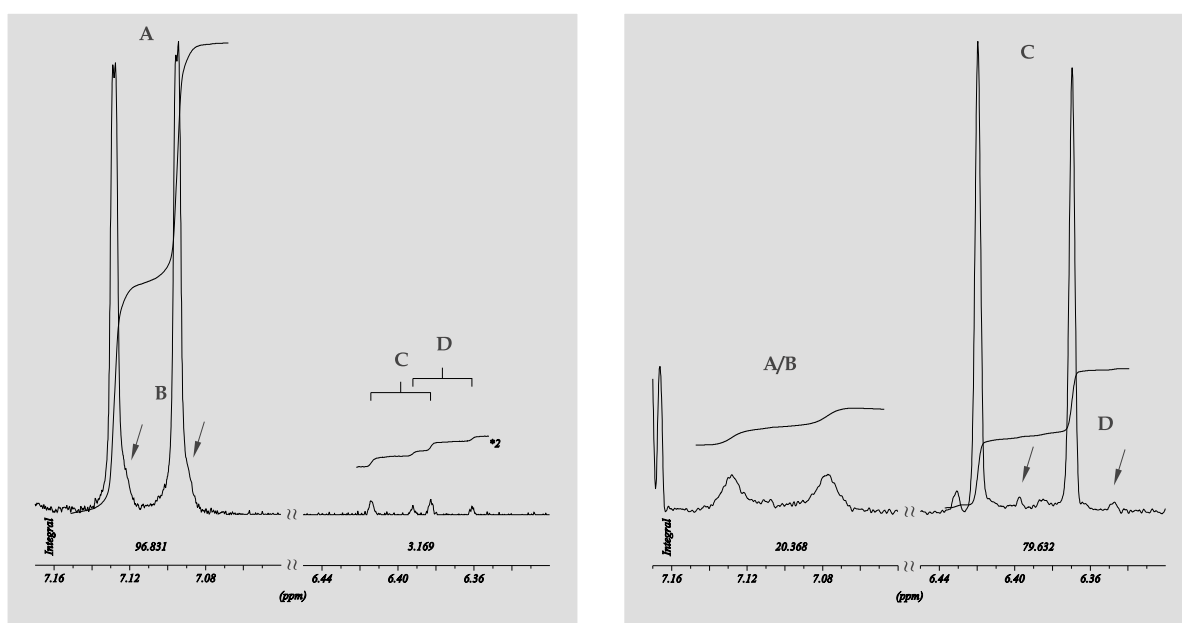


Abbildung 2.26: Isomerenverteilung von *trans-7a* (A) und *cis-7a* (C) bei Synthese über Methode A (links) und Methode B (rechts). Die kleinen Peaks entsprechen dem jeweils anderen (*R,R*)-Diastereomer.

CH-Position des chiralen Zentrums des Aminteils. Eine exakte Zuordnung ist nicht möglich. **C** ist der Anteil des *cis*-**7a**. Da die Messung erst 30 Minuten nach dem Auflösen begonnen wurde, kann nicht ausgeschlossen werden, dass am Anfang 100 % *trans*-Produkt vorgelegen hat. **B** und **D** entsprechen der Verunreinigung durch das (*R,R*)-Diastereomer. Wegen der Überlagerung der linken Dublettsignale kann ein genauer Anteil nicht bestimmt werden. Trotzdem kann man ermitteln, dass das *trans*-Isomer zu fast 97 % in der Lösung enthalten ist. Die Anteile an *cis*-Isomer und dem anderen Diastereomer sind bemerkenswert niedrig. Über die *Methode B* (Abb. 2.26, rechts) gelangt man zum umgekehrten Fall. Hier herrscht hauptsächlich mit ca. 80 % die *cis*-Form vor. Der Anteil des anderen Diastereomers ist vernachlässigbar gering.

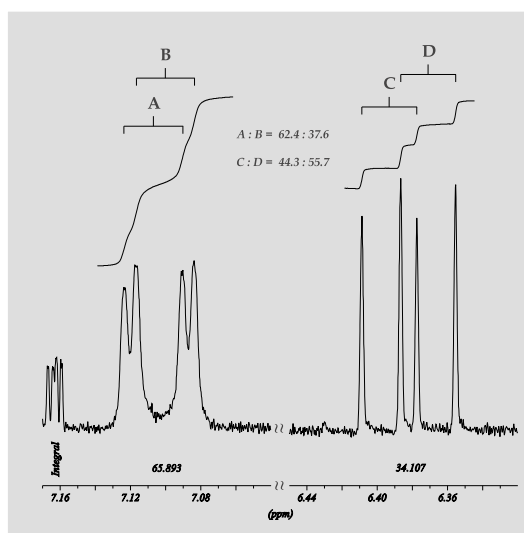


Abbildung 2.27: Gemessene Isomerenverteilung bei der Umsetzung von **1b** nach *Methode B*.

Noch bemerkenswerter ist die Isomerenverteilung der Umsetzung von **1b** (Abb. 2.27). Hier treten alle vier möglichen Formen nebeneinander auf. Die *trans*-Formen überwiegen mit etwa 66 % Anteil. Des Weiteren ist auf dieser Seite das (*S,R*)-Diastereomer mit 63 % begünstigt. Auf der Seite der *cis*-Isomere überwiegt hingegen das (*R,R*)-Diastereomer mit 56 %. Wie es zu dieser Verteilung kommt, kann nur unzureichend erklärt werden, da über Stabilitäten der einzelnen Isomere und Bildungsmechanismen nichts bekannt ist. Durch das mehrmalige mehrstündige Rühren mit Pentan ist wohl eine

Position auf dem Weg zum Gleichgewicht erreicht worden.

Ausgehend von der Verbindung *trans*-**7a** kann man den Gleichgewichtszustand ermitteln. Als Solvens für dieses Experiment bietet sich  $d_6$ -Benzol an. In diesem Lösungsmittel sind alle Peaks so weit voneinander getrennt, dass die Änderung über die Zeit bei nahezu jedem Signal nachvollzogen werden kann (Abb. 2.28). Die bereits angesprochene Tieffeld- bzw. Hochfeldverschiebung der wichtigen Signale ist hier noch extremer ausgeprägt als in Deuteriochloroform. Geht man beim Start der Messung von ca. 100 % *trans*-**7a** aus, dann lassen sich die Veränderungen gut verfolgen. Der Amin-Peak (*Peak 5*) wird langsam kleiner, während bei 8.6 ppm ein neuer auftaucht (*Peak 1*). Das Dublett des Protons der Doppelbindung liegt bei 7.3 ppm (*Peak*

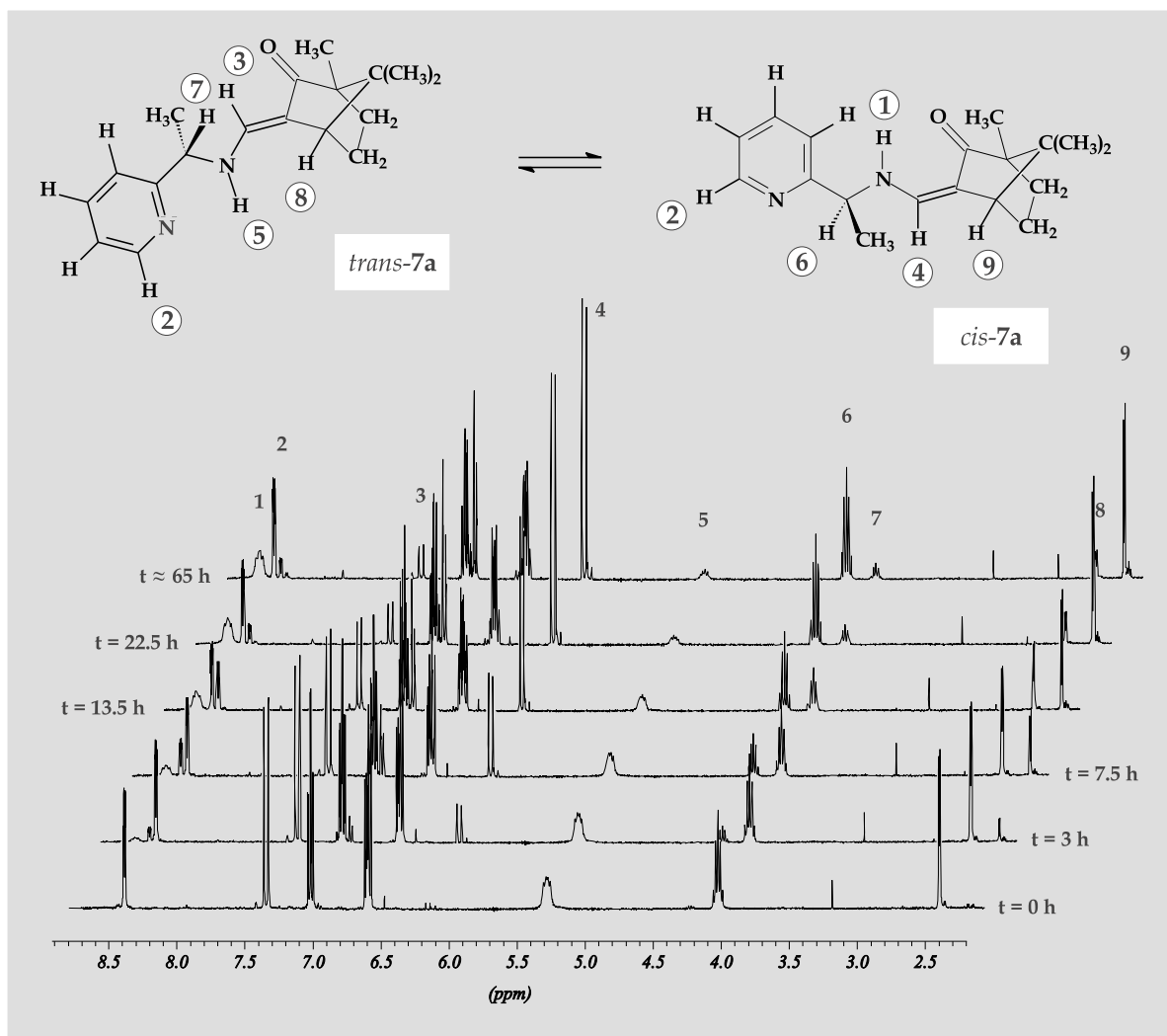


Abbildung 2.28: Kinetische Messung der Umwandlung von *trans*-7a bei 400 MHz in *cis*-7a in Benzol- $d_6$ . Nach ca. 65 Stunden ist der Gleichgewichtszustand erreicht.

3). Neu gebildet wird das bei 6.2 ppm (Peak 4). Bemerkenswerterweise ist die Aufspaltung der beiden Strukturisomere so groß, dass sogar beim H-Atom des chiralen Zentrums (Peak 6, Peak 7) und dem äußersten Wasserstoff des Pyridinrings (Peak 2) die Konversion beobachtet werden kann. Besonders an letzterer Stelle fällt ein weiteres, drittes Signal ins Auge. Rechts neben dem Peak 4 existiert ebenfalls ein im gleichen Maße anwachsendes kleines Dublett. Mit den bisherigen Erklärungsansätzen kann es sich dabei nur um eine Konfigurationsänderung am chiralen C-Atom

zum anderen Diastereomer hin handeln. Wenn diese Reaktion in Lösung – wenn auch langsam – stattfinden kann, so ist es durchaus möglich, dass sich das (*R,R*)-Diastereomer bei der Synthese in die (*S,R*)-Form umlagert.

Die Anteile der einzelnen Verbindungen ändern sich am Anfang annähernd linear. Nach 7.5 Stunden liegt ein Verhältnis von *trans* zu *cis* von 68:32 vor. Bei einer Reaktionszeit von 13.5 Stunden hat sich die Verteilung mit 58:42 bereits zugunsten der *cis*-Form verschoben. Im Gleichgewicht schließlich ist in benzolischer Lösung ein Anteil von 16% *trans*-Isomer vorhanden. Zwei Schlussfolgerungen können daraus gezogen werden. Zum einen muss das *trans*-Isomer kinetisch begünstigt sein, während die *cis*-Form thermodynamisch stabiler ist. Würde man bei der Darstellung den Ansatz aufkochen, so müsste sich theoretisch das *cis*-Isomer bevorzugt bilden. Die zweite Erkenntnis besteht darin, dass bei *Methode B* eine Mischung entsteht, die sich in der Nähe des Gleichgewichts befindet. Durch das mehrstündige Rühren mit Pentan erfolgt bereits eine Umwandlung der Isomere ineinander.

Die entscheidende Frage der Zuordnung der Produkte zur *trans*- bzw. *cis*-Form wurde bisher nur über NMR-Signale beantwortet. Eine Kristallstruktur könnte sowohl Aufschluss über die genauen Bindungsverhältnisse als auch über die Verteilung der Protonen geben. Tatsächlich kann sie das jedoch nur zum Teil.

Erhalten wurde ein Einkristall aus der Lösung eines Syntheseansatzes mit racemischem **1** nach *Methode A*. Die Kristallisation gelang über Nacht bei  $-16\text{ }^{\circ}\text{C}$  aus Methylenechlorid/Petrolether. Dabei konnte nur ein relativ kleiner Kristall gewonnen werden, weshalb die Strukturanalyse eine weniger gute Qualität besitzt. Zudem ist mit einer Mo-Strahlungsquelle die absolute Konfiguration der chiralen C-Atome nicht exakt bestimmbar (vgl. Anhang A). Durch die Verwendung des definierten (*1R,4S*)-3-(Hydroxymethylen)camphers ist dessen Stereochemie aber festgelegt. Relativ dazu lassen sich die Konfigurationen der anderen chiralen Zentren dennoch bestimmen. In der Elementarzelle liegt ein (*S,R*)- neben einem (*R,R*)-Molekül vor. Da sich bei den beiden Diastereomeren die einzelnen Werte nur minimal unterscheiden, erfolgt die Diskussion nur am (*S,R*)-Diastereomer (Abb. 2.29).

Eine wichtige Erkenntnis ist die Tatsache, dass das Produkt der *Methode A* *trans*-verknüpft vorliegt. Eine Aussage darüber, ob das Proton am Stickstoff oder Sauerstoff gebunden ist, ist schwieriger zu treffen. Die relevante Frage ist die Lage der Doppelbindungen. Zwischen C4 und N1 herrscht ein Abstand von  $1.466\text{ \AA}$

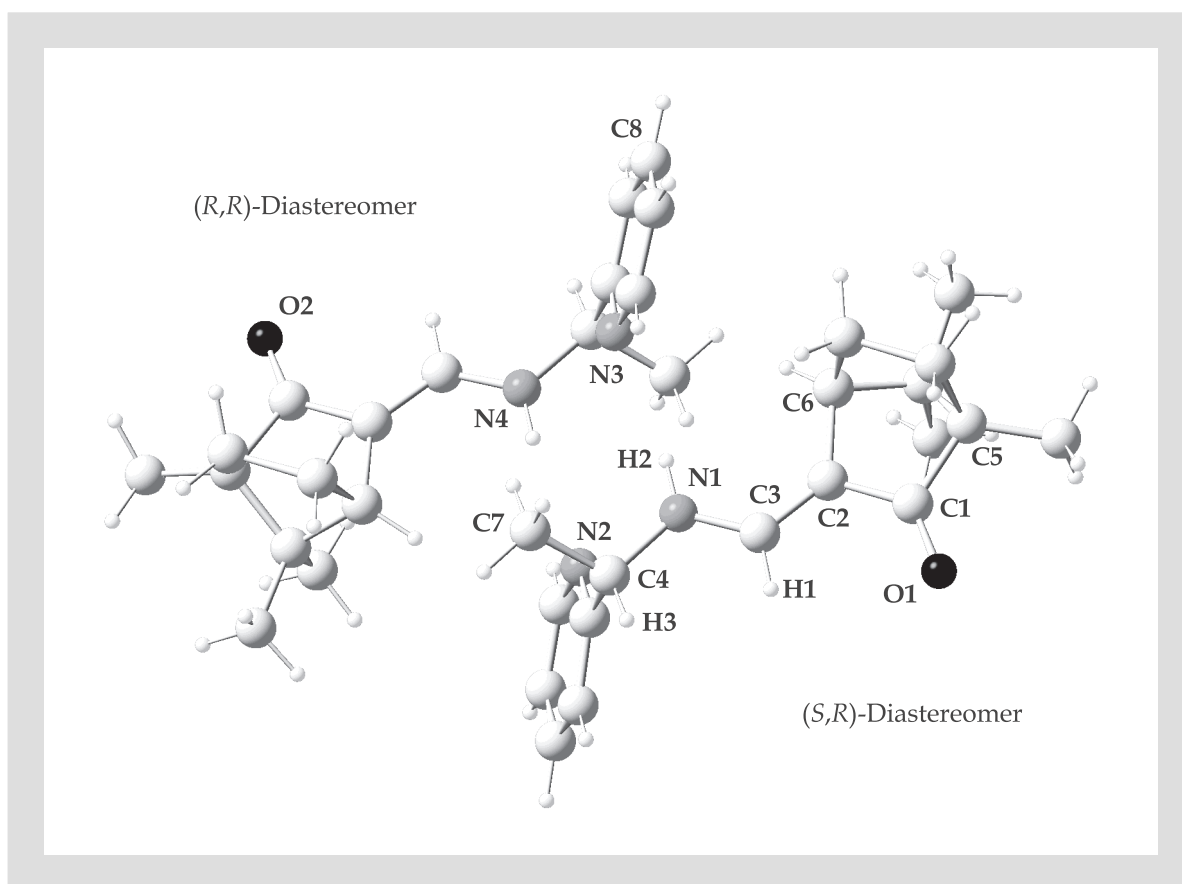


Abbildung 2.29: Kristallstruktur einer Diastereomerenmischung. Das rechte Molekül ist (S,R)-, das linke (R,R)-konfiguriert. Durch die räumliche Ausrichtung der Methylgruppen ordnen sie sich im Kristall derart an, das ein Fast-Inversionszentrum in der Mitte der vier Stickstoffatome entsteht. Ausgewählte Abstände und Winkel: O1-C1 = 1.233 Å; C1-C2 = 1.445 Å; C2-C3 = 1.356 Å; C3-N1 = 1.345 Å; N1-C4 = 1.466 Å; N1-N2 = 2.886(20) Å; N2-N4 = 3.021(9) Å; N3-N4 = 2.824(21) Å; N1-N3 = 3.093(9) Å; N1-N2-N4 = 92.98°; N2-N4-N3 = 88.4°; N4-N3-N1 = 92.7°; N3-N1-N2 = 85.91°.

und zwischen C3 und N1 von 1.345 Å vor. Im Vergleich zu einer normalen C-N-Einfachbindung ist erstere von normaler Länge, während die zweite deutlich verkürzt ist. Eine C-N-Doppelbindung ist gewöhnlich noch etwas kürzer. Die Entfernung zwischen C3 und C2 beträgt 1.356 Å, ein Wert im Bereich einer Zweifachbindung. Auch die Bindung zwischen O1 und C1 zeigt mit 1.233 Å deutlich Doppelbindungscharakter. Die zwischen diesen beiden liegende C-C-Verknüpfung besitzt einen Abstand von 1.445 Å, in der Größenordnung zwischen einer Einfach- und einer Doppelbindung. Solch eine Verkürzung ist nicht ungewöhnlich, da die Einfachbindungen in konjugierten Systemen stark verkürzt sind. Die Winkel um

die einzelnen Atome entsprechen den zu erwartenden Werten. Auffällig groß mit  $130.76(1)^\circ$  ist derjenige zwischen C3-C2-C6. Im Gegenzug ist der Winkel C6-C2-C1 mit  $105.25(1)^\circ$  sehr klein. Analoges gilt um die Position C1. Vergleicht man diese Werte mit anderen Winkeln aus dem Campherrest, so sind sie nicht ungewöhnlich. O1, C1, C2, C3 (und H1) befinden sich in einer Ebene. Das Stickstoffatom neigt sich um ca.  $5.4^\circ$  daraus heraus. All diese Befunde lassen den Schluss zu, dass die postulierte Aminstruktur korrekt ist.

Die Molekülstruktur zeigt noch andere interessante Feinheiten. Um das Atom C4 herrscht ein nahezu perfekter Tetraeder vor. Nur der Winkel zwischen N1 und C8 ist mit  $112.85(1)^\circ$  relativ hoch. Sieht man sich die Lage der beiden Diastereomere zueinander an, so könnte man vermuten, dass zwischen dem freien Elektronenpaar des Pyridinstickstoffs und dem Proton der Aminfunktion des Nachbarmoleküls eine stabilisierende Wechselwirkung besteht. Der Abstand von H2 und N3 beträgt  $2.222(7) \text{ \AA}$ , der Winkel N1-H2-N3  $170.12(1)^\circ$  und der Winkel N1-N3-C8  $149.4^\circ$ . Aus diesen Parametern lässt sich durchaus eine Wechselwirkung ableiten, zumal die Position des H-Atoms nur berechnet ist. Die Wasserstoffbrückenbindung ist mit etwa  $30^\circ$  gewinkelt. Dieser stabilisierende Einfluss hat seine Auswirkungen auf das gesamte Molekül. Er dürfte mit dafür verantwortlich sein, dass sich die Doppel- und Einfachbindungen der Atomfolge O1 bis N1, wie beobachtet, angleichen.

Bisher ist es nicht gelungen, ein reines Diastereomer zu kristallisieren. Dies legt die Vermutung nahe, dass die Bildung eines Kristalls aus einer 1:1-Mischung der Diastereomere begünstigt ist. Durch die unterschiedliche Konfiguration an den Stereozentren des Aminteils der Diastereomere stehen die Methylgruppen in genau entgegengesetzte Richtung. Daher ergibt sich für das Molekülpaar ein Fast-Inversionszentrum in der Mitte der vier Stickstoffatome. Da es sich um zwei Diastereomere handelt, kann kein echtes Inversionszentrum entstehen. Der Campherteil der Moleküle ist nicht invertiert. Bemerkenswert ist die Lage der vier N-Atome. Sie befinden sich alle genau in einer Ebene. Die potenziellen Bindungswinkel eines gedachten Rechtecks zwischen N1, N2, N3 und N4 sind gegenüberliegend annähernd gleich (Abb. 2.29). Ihre Werte verteilen sich um  $90^\circ$ . Ebenso sind die Abstände paarweise fast identisch. Somit spannen die Stickstoffatome eine leicht verzerrte Struktur auf, die angenähert als Rechteck bezeichnet werden kann. In der Mitte dieser Fläche befindet sich das Fast-Inversionszentrum.

Zum Schluss dieses Kapitels soll die provokante Bezeichnung „Zwitterligand“ in der Überschrift erläutert werden. Aufgrund seiner Struktur ist der Ligand in der Lage, je nach den Bedingungen unterschiedlich an ein Metallzentrum zu koordinieren. In der *trans*-Form kann die Anlagerung ausschließlich zweizählig erfolgen. Der Sauerstoff am Campherrest ist zu weit von einer Koordinationsstelle entfernt. Das *cis*-Isomer hingegen kann sowohl zweifach als auch dreifach koordinieren. Da sich beide Formen in Lösung ineinander umwandeln ist die Komplexbildung von vielen Faktoren abhängig. Dazu gehören Art des Solvens, des Zentralmetalls und Stabilität der dreifachen Koordination, um nur einige zu nennen. Wie die Substanz in einer Katalyse letztlich an ein Metall koordiniert, ist selbst durch Komplexierungsversuche kaum vorherzusagen. Mit großer Wahrscheinlichkeit liegen Mischungen aller denkbaren Formen vor.

## 2.5 Liganden vom Amin-Typ

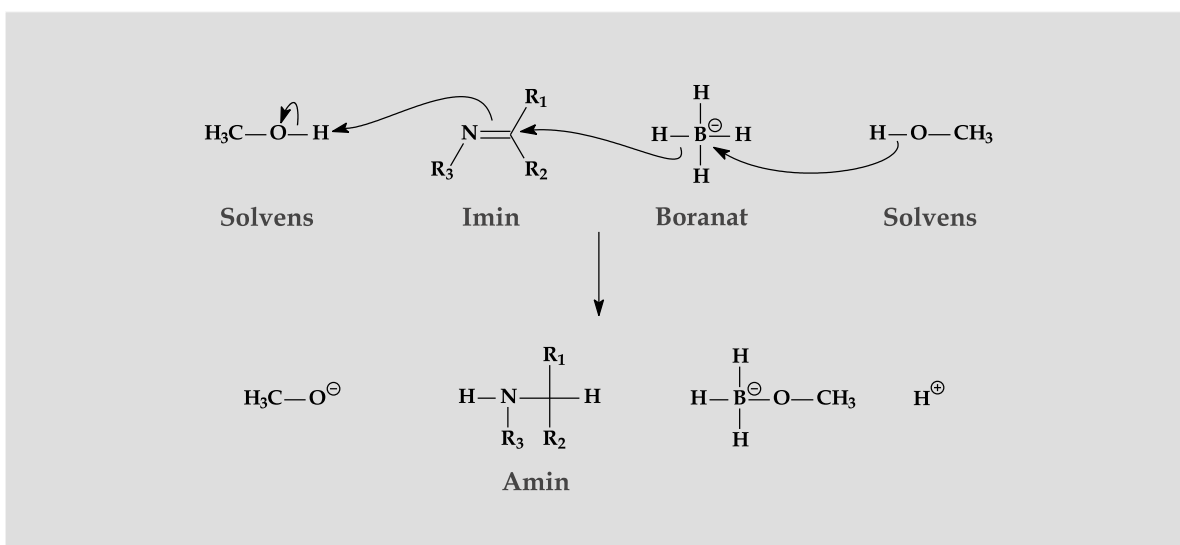


Abbildung 2.30: Schematischer Mechanismus der Reduktion eines Imins mit  $\text{NaBH}_4$  in Methanol.

Metallhydride wie  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{LiAlH}_4$  und deren verwandte Verbindungen wirken bei Reduktionsreaktionen als Hydridüberträger. Im Gegensatz zum Alanat ist das Boranat weniger reaktiv. Dadurch ist es in der Lage, auch in polar protischen Solvenzien

wie Alkoholen vernünftig zu reagieren. Zudem ist für die vorliegenden Verbindungen Lithiumaluminiumhydrid ungeeignet. Durch seine große Reduktionskraft würde es nicht nur die freie C-N-Doppelbindung, sondern auch die des Pyridinrings angreifen. Natriumborhydrid dagegen reagiert regioselektiv an der Iminbindung. Mechanistisch betrachtet erfolgt eine nukleophile Addition eines Hydrids an das elektrophile C-Atom der Doppelbindung (Abb. 2.30) [39]. Ist ein protisches Lösungsmittel anwesend, wird davon zusätzlich ein  $H^+$  übertragen. Dieser Schritt kann pro Borhydrid maximal viermal stattfinden. Die entstandenen Methoxyborate und das überschüssige Reduktionsmittel hydrolysieren durch abschließende  $H_2O$ -Zugabe.

### 2.5.1 Synthese und Aufarbeitung

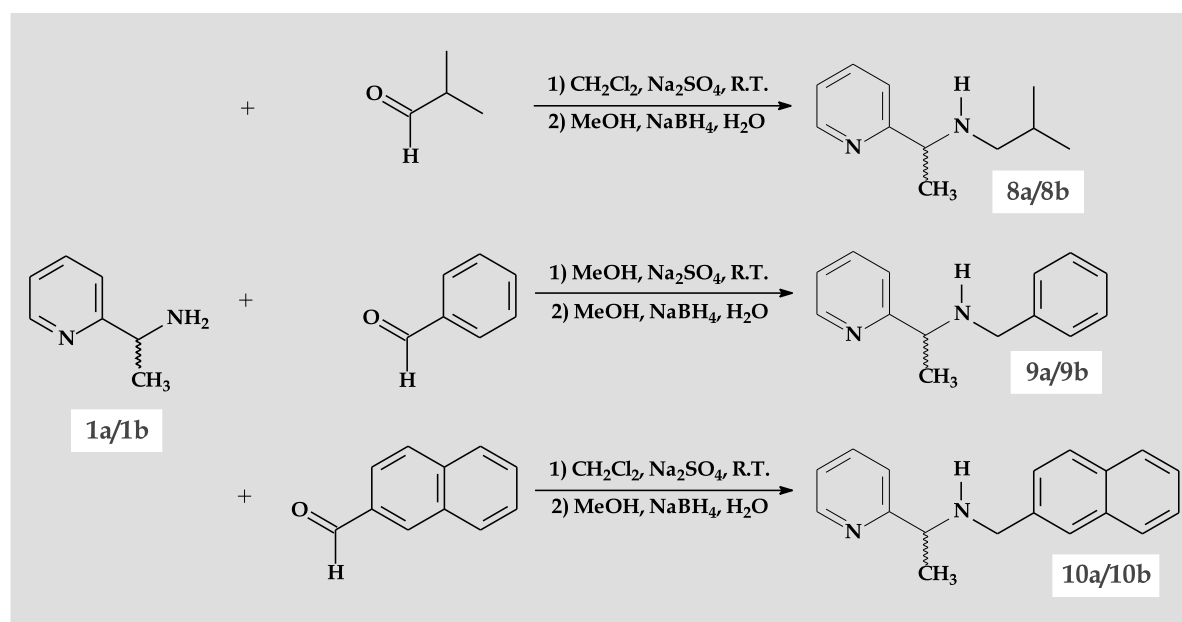


Abbildung 2.31: Synthesebedingungen und Strukturen der dargestellten chiralen zweizähligen Liganden vom Amin-Typ.

Im Großen und Ganzen unterscheiden sich die Synthesen aller dargestellten Amine nur in Details. Vorweg wird die allgemeine Vorgehensweise beschrieben, ehe sich eine genaue Darlegung der einzelnen Liganden anschließt. Zunächst wird auf die zweizähligen Strukturen eingegangen (Abb. 2.31).

In einer ersten Stufe werden, wie bereits erwähnt, die Imine der entsprechenden

Verbindungen hergestellt. Das Amin **1a** bzw. **1b** wird dazu in einem polaren Lösungsmittel gelöst, der Aldehyd und das Trockenmittel werden zugegeben. Die flüchtigere Komponente setzt man im Überschuss zu. Nach 24 Stunden Reaktionszeit bei Raumtemperatur wird vom  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  abfiltriert. Anschließend reduziert man in Methanol mit einem großen Überschuss an  $\text{NaBH}_4$  durch portionsweise Zugabe. Nach einer Stunde wird das Solvens entfernt und der Rückstand mit 50 ml Wasser hydrolysiert. Man macht mit wenig starker Base alkalisch und extrahiert dreimal mit Diethylether. Aus der organischen Fraktion wird ein Rohprodukt gewonnen, das man durch Kugelrohrdestillation reinigt.

Als Lösungsmittel der Reduktion ist unbedingt ein Alkohol erforderlich (vgl. Abb. 2.30). Ist im vorhergehenden Schritt ein anderes Solvens notwendig, so wird dieses vorher entfernt. Nach der Hydrolyse ist der Ansatz bereits leicht basisch. Da es sich bei den drei Substanzen **8** bis **10** um – in den Resten um die Aminfunktion – neutrale Moleküle handelt, kann durch Basenzugabe die sichere Freisetzung desamins garantiert werden. Im Säuren wäre eine Extraktion des dort vorliegenden Ammoniumsalzes unmöglich.

Bei der Darstellung von **8a** und **8b** wird zunächst Methylenchlorid als Lösungsmittel verwendet. Um einen vollständigen Umsatz zu gewährleisten, erhitzt man nach der Reaktion bei Raumtemperatur eine Stunde zum Rückfluss. Zur Reduktion wird der Einfachheit halber zur Lösung etwas Methanol zugesetzt. Die Isolierung erfolgt durch Destillation bei 90-100 °C bei 3 torr Druck. Die Ausbeuten der farblosen Flüssigkeit sind mit 50 bis 60 % akzeptabel.

Bei den Verbindungen **9** wird Methanol als Solvens eingesetzt. Eine Kugelrohrdestillation liefert bei 90-100 °C eine gelbgrüne Flüssigkeit. Allerdings sind hier Hochvakuumbedingungen erforderlich.

Zur Synthese von **10a** und **10b** muss  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  verwendet werden. Das Aldehydedukt ist in Methanol unlöslich. Destillativ kann das reine, hochviskose Produkt erhalten werden. Trotz der extremen Bedingungen von 160-170 °C im HV sind die Ausbeuten mit 63-75 % beachtlich hoch.

Neben diesen zweizähligen Liganden wurden auch dreizählige auf analogem Weg hergestellt (Abb. 2.32). Der erste Teil der Synthese bis zum Zwischenprodukt erfolgt analog der Darstellung der entsprechenden Iminliganden. Im Reduktionsschritt werden im vorher beschriebenen allgemeinen Vorgehen individuell Details verändert.

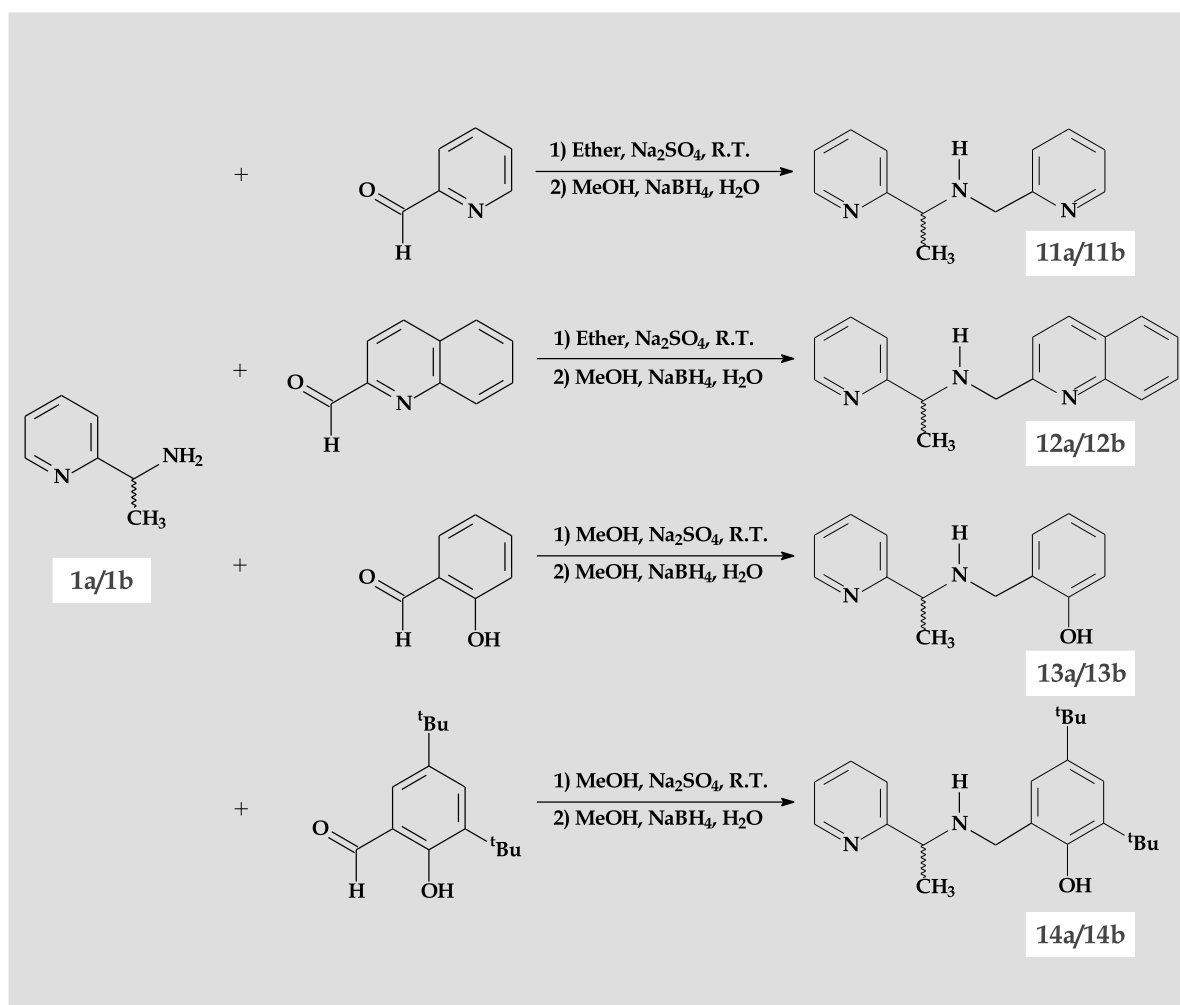


Abbildung 2.32: Synthesebedingungen und Strukturen der dargestellten dreizähligen chiralen Aminliganden.

Bei der Darstellung von **11a** bis **12b** lässt man nach Zugabe des Reduktionsmittels 12 Stunden rühren. Es hat sich gezeigt, dass dieser Schritt langsam verläuft und eine gewisse Reaktionszeit benötigt. Eine Destillation ist hier – wie bei den folgenden Aminen – nicht empfehlenswert. Durch die hohen erforderlichen Temperaturen ist die Zersetzung größer als ein potenzieller reinigender Effekt.

Zur Synthese der Verbindungen **13** muss nach der Hydrolyse anders verfahren werden. Wegen der phenolischen OH-Funktion darf die Mischung nicht alkalisch sein, weil diese ansonsten deprotoniert vorliegt. Man wirkt dieser Problematik entgegen, indem man vorsichtig mit Essigsäure bis auf  $\text{pH} = 7$  neutralisiert. Danach wird die Lösung mit Methylenechlorid extrahiert. Nach Abziehen des Solvens wird dreimal mit n-Hexan und n-Pentan gewaschen, um restliches  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  zu entfernen. Nach der

Trocknung im HV verbleibt eine farblose, viskose Flüssigkeit. Die Ausbeuten dieser Verbindungen sind mit bis zu 95 % deutlich höher als die der zweizähligen. Mögliche Gründe sind die fehlende Destillation, die immer auch ein wenig thermisches Zersetzungsprodukt bewirkt und die Extraktion mit Methylenchlorid.

Bei den Substanzen **14a** und **14b** wird ähnlich zu den vorhergehenden verfahren. Spätestens beim Abziehen des Pentans entsteht kein Öl, sondern ein farbloser Feststoff. Nach der Trocknung im Hochvakuum liegt ein analysenreines Produkt mit ca. 80 % Ausbeute vor.

Zur Lagerung all dieser Amine gelten die Bemerkungen zur Aminvorstufe analog.

## 2.5.2 Analytische Betrachtung

Die Verbindungen mit dem Naphthalin- bzw. Chinolinrest unterscheiden sich im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von den jeweiligen niedrigeren Homologen nur durch zusätzliche aromatische Protonen. Deshalb kann die Diskussion von **9** und **11** analog auf **10** bzw. **12** übertragen werden.

Bei den Verbindungen **8** kommen im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum nur wenige neue Peaks gegenüber **1** hinzu (Abb. 2.33). Die Signale der Wasserstoffatome des Heterozyklus verschieben sich erwartungsgemäß kaum. Hingegen wird der Peak des Protons am chiralen C-Atom deutlich hochfeldverschoben (*Peak 5*). Bei den Iminliganden war der genau umgekehrte Effekt zu beobachten. Die  $\text{CH}_3$ -Gruppe ändert ihre Lage nur geringfügig (*Peak 6*). Alle anderen Peaks rühren vom ankondensierten Aldehyd her. Das breite Singulett bei ca. 1.8 ppm entspricht dem H-Atom des sekundären Stickstoffs (*Peak 7*). Den beiden Methylgruppen des Isopropylrests können die Dubletts bei 0.9 ppm zugeordnet werden. Das H-Atom an der Verzweigungsposition im Rest besitzt pro Methylgruppe drei und von der Methylengruppe zwei benachbarte Protonen. Geht man von einer gleichen Kopplungskonstante aller 8 Wasserstoffatome aus, so bildet sich das mit dem breiten Singulett überlagerte Nonett (*Peak 9*). Interessant ist auch die Aufspaltung der  $\text{CH}_2$ -Gruppe. Durch das Stereozentrum im Molekül sind die beiden Wasserstoffatome chemisch und magnetisch nicht mehr äquivalent. Daher tritt jedes der beiden getrennt auf. Das eine liegt bei 2.37 ppm, das andere leicht hochfeldverschoben bei 2.18 ppm (*Peak 8*). Die Trennung der beiden Peaks ist vergleichsweise deutlich. Jedes Proton besitzt im anderen der Methylengruppe und dem benachbarten des tertiären C-Atoms zwei

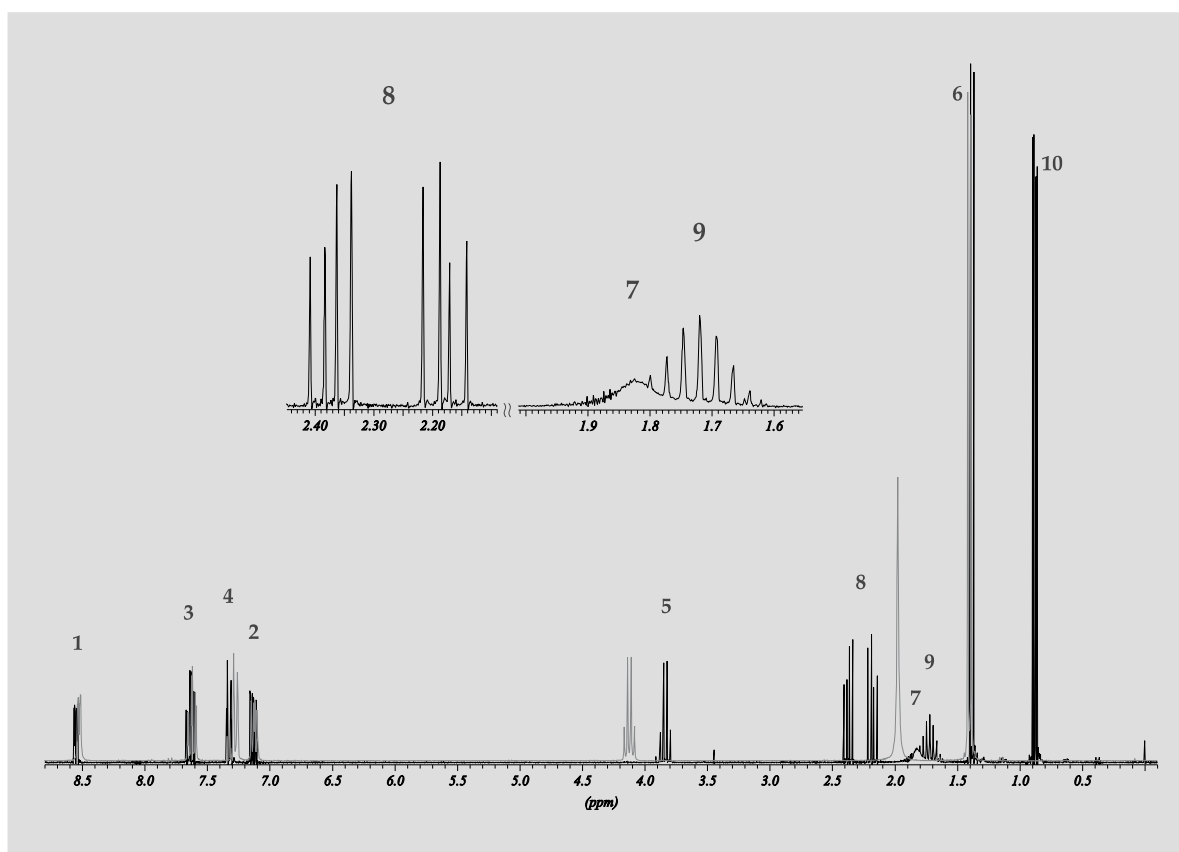


Abbildung 2.33:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Amins **8** in  $\text{CDCl}_3$  bei 250 MHz. Zur besseren Übersicht sind die wichtigen Signale vergrößert dargestellt. Zum Vergleich ist das Spektrum des Edukts **1** exemplarisch mit abgebildet (graue Signale).

unterschiedliche Nachbarn. Es ergibt sich eine Aufspaltung in zwei *Dublett* von *Dubletts* (vgl. Peak 8, Abb. 2.33). Die Kopplung zum diastereotopen Partner beträgt dabei 11.3 Hz.

Für die Verbindungen **9a**, **9b**, **10a** und **10b** gilt im Wesentlichen Entsprechendes (Abb. 2.34). Die Lage des NH-Signals von **9** (Peak 8) ist bei einem deutlich tieferen ppm-Wert, ein nicht ungewöhnlicher Befund, da die Position von externen Einflüssen wie  $\text{H}_2\text{O}$ -Gehalt und nichtdeutertem Lösungsmittelanteil abhängt. Die Protonen des phenylischen Aromaten tauchen als Multiplett im Bereich von 7.32 bis 7.19 ppm auf. Auch bei diesem Molekül bilden die Wasserstoffatome der  $\text{CH}_2$ -Gruppe kein Singulett, sondern spalten in zwei *Dubletts* mit großem Dacheffekt auf (Peak 7). Die Kopplungskonstante beträgt 13.1 Hz. Im Vergleich zur vorhergehenden Substanz fällt auf, dass die Peaks weiter tieffeldverschoben sind und weniger weit voneinander entfernt liegen. Ein Grund dafür ist der benachbarte Aromat. Im Gegensatz zu Alkylresten verringert dieser eher die Elektronendichte am benachbarten C-Atom

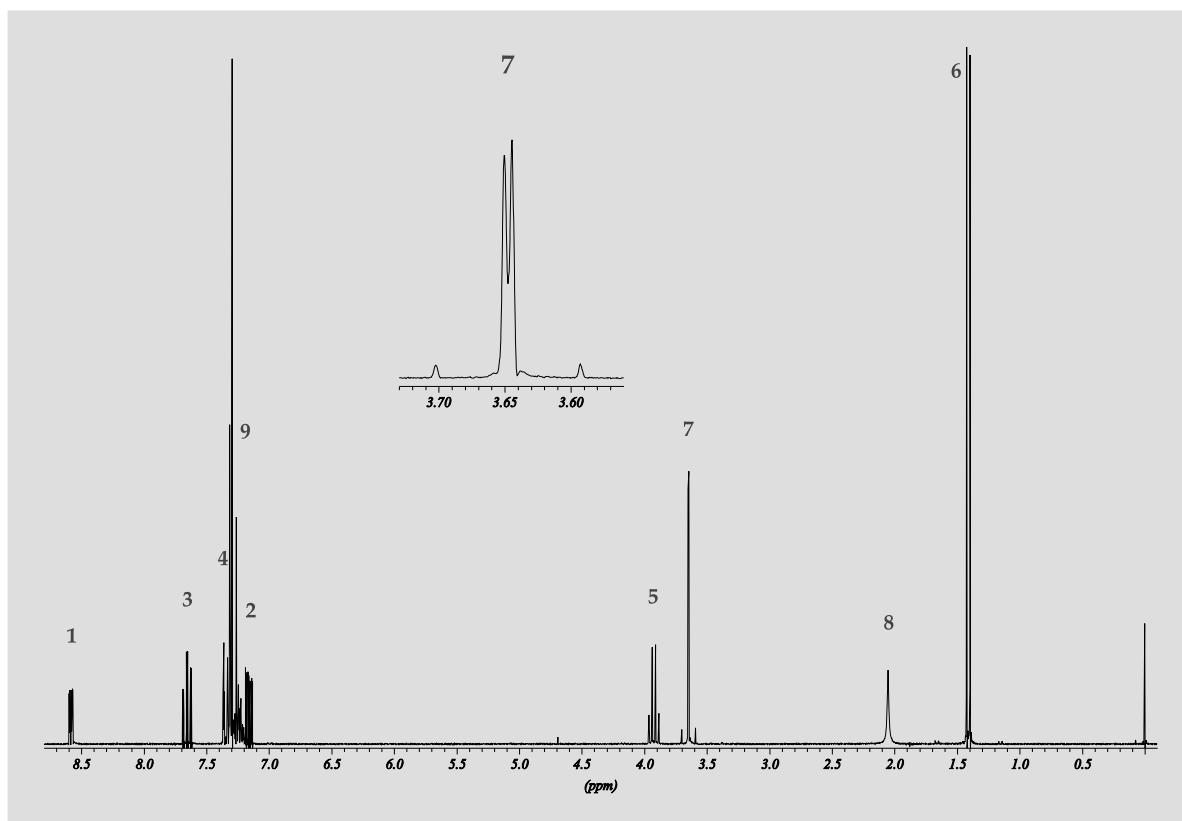


Abbildung 2.34:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum desamins **9** in  $\text{CDCl}_3$  bei 250 MHz. Zur besseren Übersicht ist das Signal der  $\text{CH}_2$ -Gruppe vergrößert dargestellt.

und verursacht die beobachtbare Verschiebung.

Das Spektrum der Verbindungen **11** (Abb. 2.35) liefert ähnliche Ergebnisse wie das der vorhergehenden. Der Unterschied liegt nur in einem Pyridin- anstatt einem Phenylring. Sowohl die Lage als auch Verteilung der Peaks entsprechen sich im Wesentlichen. Nur die Kopplungskonstante der H-Atome der  $\text{CH}_2$ -Gruppe ist mit 14.1 Hz erneut höher. Am Auffälligsten ist der Aromatenbereich. Bei der entsprechenden Iminverbindung **3** waren die ähnlichen Protonen relativ weit voneinander entfernt. Bei **11** liegen die Signale fast aufeinander. Geht man vom Aminstickstoff aus, so sind beide Heterozyklen in unterschiedlichen Armen angeordnet. Deren Differenz beläuft sich allerdings nur auf die eine Methylgruppe des chiralen Zentrums. Beide Seiten sind chemisch wie magnetisch annähernd identisch und spektroskopisch daher kaum unterscheidbar. Im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum können die Aromatensignale nicht mehr unterschieden werden.

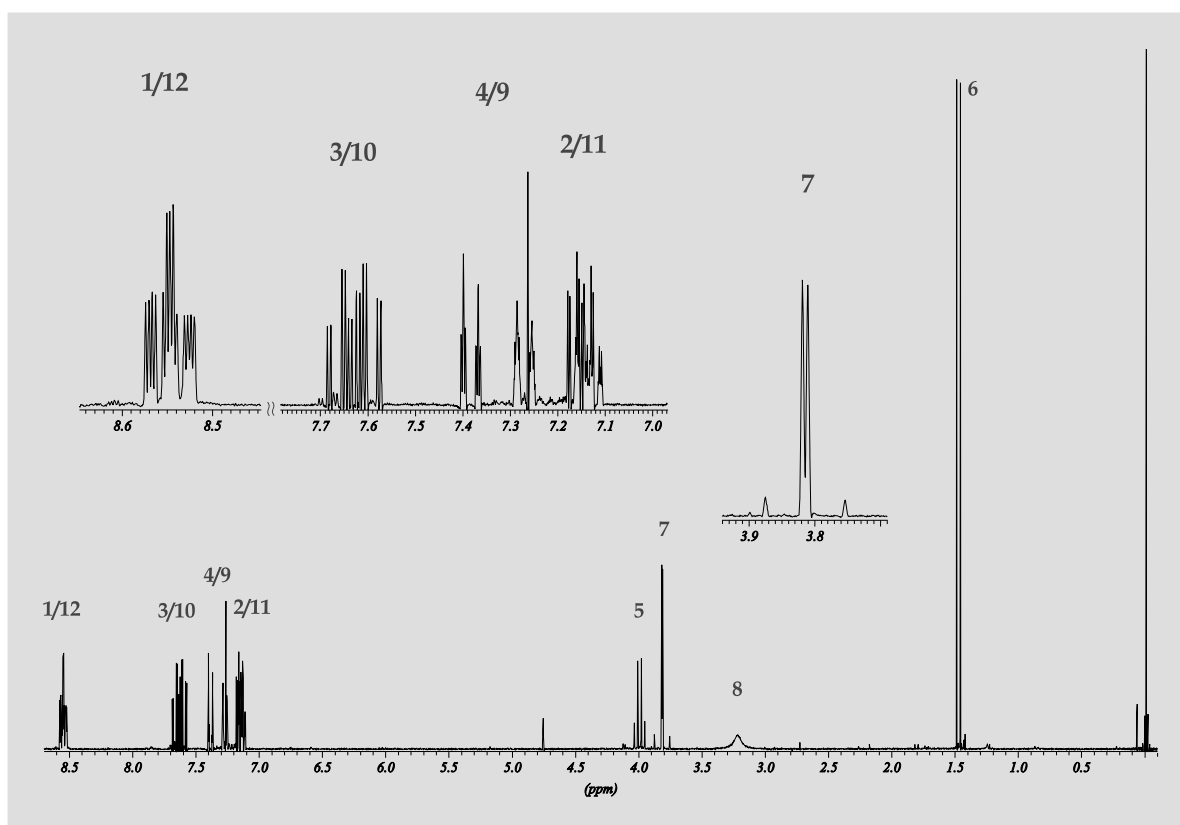


Abbildung 2.35:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Amins **11** in  $\text{CDCl}_3$  bei 250 MHz. Zur besseren Übersicht sind der Aromatenbereich und das Signal der  $\text{CH}_2$ -Gruppe vergrößert dargestellt.

Bei der Substanz **13a** bzw. **13b** liegen die Verhältnisse leicht anders (Abb. 2.37). Eine Zuordnung der Peaks erfolgt nach nebenstehender Abbildung (Abb. 2.36). Die diastereotopen Protonen der  $\text{CH}_2$ -Gruppe liegen weiter voneinander entfernt (Peak 8), wobei sich eines mit dem Quartett des CH-Signals (Peak 5) überlagert. Mit 13.9 Hz entspricht die Kopplungskonstante der zu erwartenden Größenordnung. Auffallend ist der fehlende Aminpeak im üblichen Bereich von 3.8 ppm bis 1.7 ppm. Ebenso ist die OH-Funktion nicht zu finden. Führt man eine starke Streckung der Intensität des Spektrums durch, so erkennt man ein extrem breites Singulett mit dem Maximum bei ca. 6.5 ppm (Peak 7). Dieses Signal entspricht dem Amin-H und mit großer Wahrscheinlichkeit auch dem phenolischen H-Atom. Durch den stark begünstigten Austausch der beiden Protonen tritt Koaleszenz auf und es entsteht ein sehr flaches und breites Singulett.

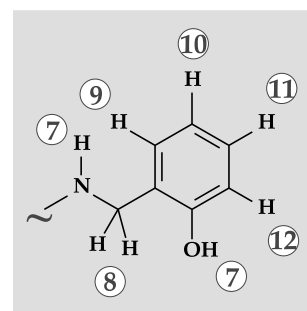


Abbildung 2.36: Zuordnung der Protonen aus dem Aldehydteil von **13** zu den entsprechenden Peaks in Abb. 2.37.

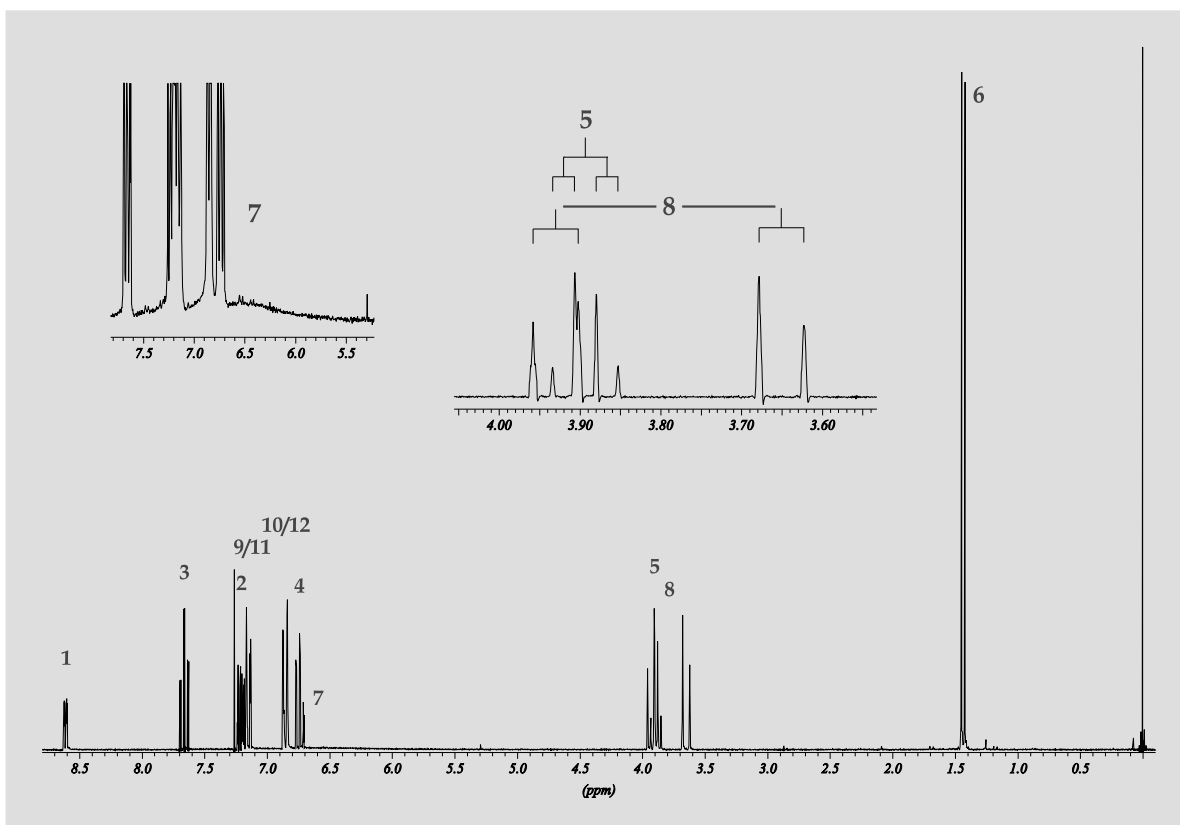


Abbildung 2.37:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum desamins **13** in  $\text{CDCl}_3$  bei 250 MHz. Zur besseren Übersicht sind die wichtigen Signale vergrößert dargestellt.

Die Spektren der Substanzen **14a** und **14b** ähneln stark denen der Verbindungen **13**. Durch die geringere Zahl an aromatischen Wasserstoffatomen wird dieser Bereich einfacher. Im Gegensatz zur Iminstruktur **6** sind die beiden Peaks hochfeldverschoben. Für das H-Atom in ortho-Position zur Verknüpfungsstelle (Peak 9) ist der Effekt verschwindend gering, während das andere um 0.41 zu niedrigeren ppm-Werten wandert (Peak 8). Es gilt für diese Moleküle das Gleiche wie für die entsprechenden Imine. Die Signale der *tert*-Butylgruppen sind so hoch, dass durch die erforderliche Streckung des Spektrums in der Intensität die kleinen, normalerweise kaum erkennbaren Lösungsmittel- und Verunreinigungspeaks sichtbar werden (im Bereich von 1.0 ppm bis 1.7 ppm).

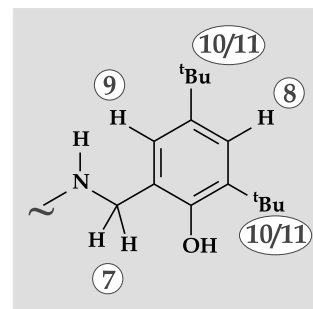


Abbildung 2.38: Zuordnung der Protonen aus dem Aldehydteil von **14** zu den entsprechenden Peaks in Abb. 2.39.

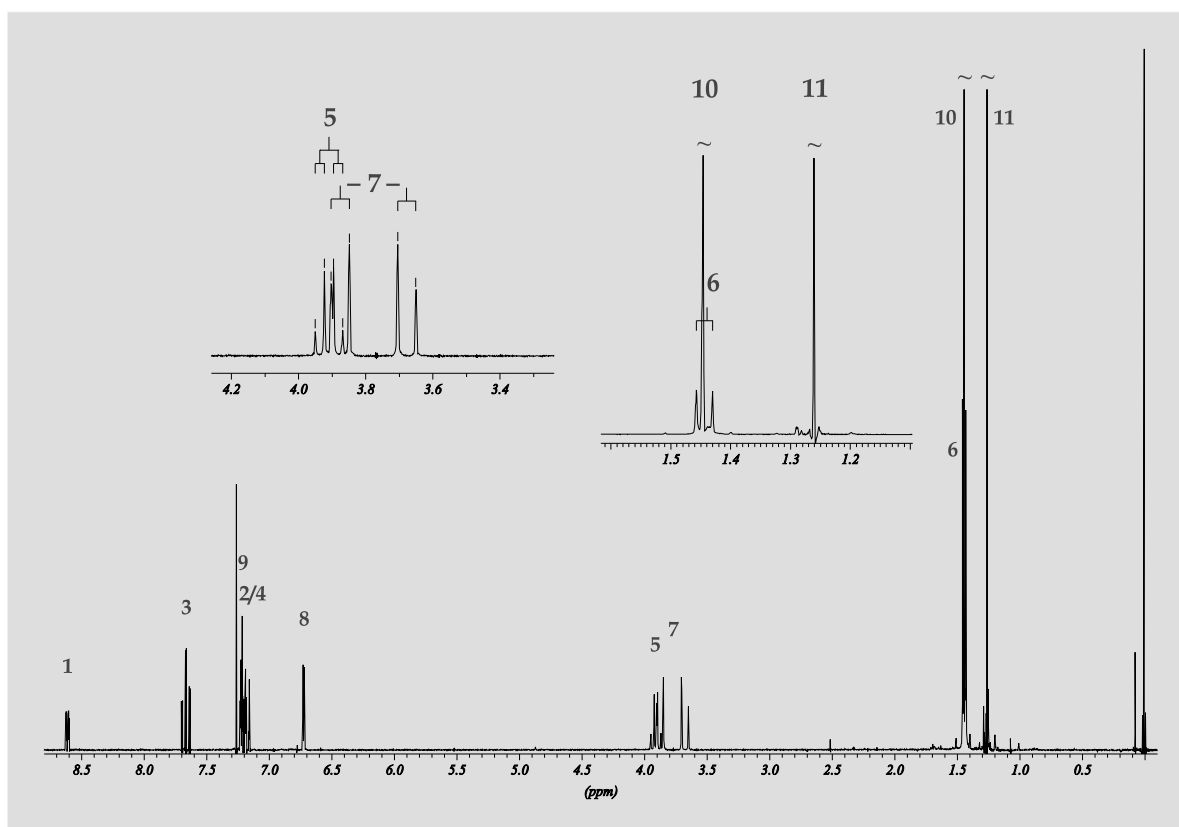


Abbildung 2.39:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Amins **14** in  $\text{CDCl}_3$  bei 250 MHz. Zur besseren Übersicht sind die wichtigen überlagerten Signale vergrößert dargestellt. Die Nummerierung erfolgt gemäß Abb. 2.38.

Zur Massenanalyse der Amine ist das ansonsten übliche EI-Verfahren nicht geeignet. Die Bindungen in den Molekülen sind so labil, dass eine vollständige Fragmentierung eintritt. Ein Molekülpeak ist nicht detektierbar. Bei der CI-Methode erfolgt die Ionisation auf chemischen Weg durch Protonierung. Dieser Weg ist mild und liefert fast ausschließlich das erwartete Signal  $\text{MH}^+$ . Aufgrund unterschiedlicher Lösungsmittel lassen sich die Ergebnisse der Drehwertmessungen mit denen der Imine nur schwer vergleichen. Trotzdem kann man qualitativ erkennen, dass die Werte der Amine niedriger liegen. Zudem erfolgt erneut eine Umpolung des Drehsinns von Plus nach Minus (ausgenommen von **4** auf **12**). Bei den vergleichbaren Strukturen **5/13** bzw. **6/14** erfolgt eine Verringerung des Betrags um mehr als die Hälfte. Auch bei den reduzierten Spezies zeigen die phenolischen Liganden einen deutlich höheren Drehwinkel als alle anderen.



# Kapitel 3

## Enantioselektive Katalyse: Transferhydrierung

Um eine erste Abschätzung der Katalysiefähigkeiten der synthetisierten chiralen Liganden treffen zu können, bieten sich zahllose Reaktionen an. Iminstrukturen werden beispielsweise erfolgreich in *asymmetrischen Strecker-Reaktionen* eingesetzt [76]. Amine jeglicher Form haben sich in der Transferhydrierung bewährt. Um die katalytische Aktivität von Liganden zu testen, sind Hydrierungsreaktionen generell ideal, weil es kaum besser standardisierte Abläufe gibt und viele Stoffklassen auf sie angewendet werden können.

### 3.1 Grundlagen der Transferhydrierung

Enantioselektive Hydrierungen sind von großer wirtschaftlicher Bedeutung. Eine der ersten Reaktionen dieser Art war der *Monsanto-Aminosäure-Prozess*. Durch Addition von  $H_2$  an ein Derivat der  $\alpha$ -Acetamidozimtsäure wird ein Zwischenprodukt auf dem Weg zu L-Dopa gewonnen, einem Medikament zur Behandlung der Parkinson-Krankheit [77]. Auf analogem Weg kann mittels Bisphosphinchelatliganden ein Edukt für die Aspartam-Synthese (vgl. Abb. 1.3) erhalten werden [78, 28]. Ein anderes bekanntes Medikament, das auf ähnliche Weise hergestellt wird, ist das (*S*)-Ketoprofen (vgl. Abb. 1.5). Die Doppelbindung der Ausgangssubstanz wird mit einem Ruthenium-Katalysator mit hohen Enantiomerenüberschüssen hydriert (Abb. 3.1) [79]. Verwendet man anstatt molekularem Wasserstoff andere Hydridendonoren,

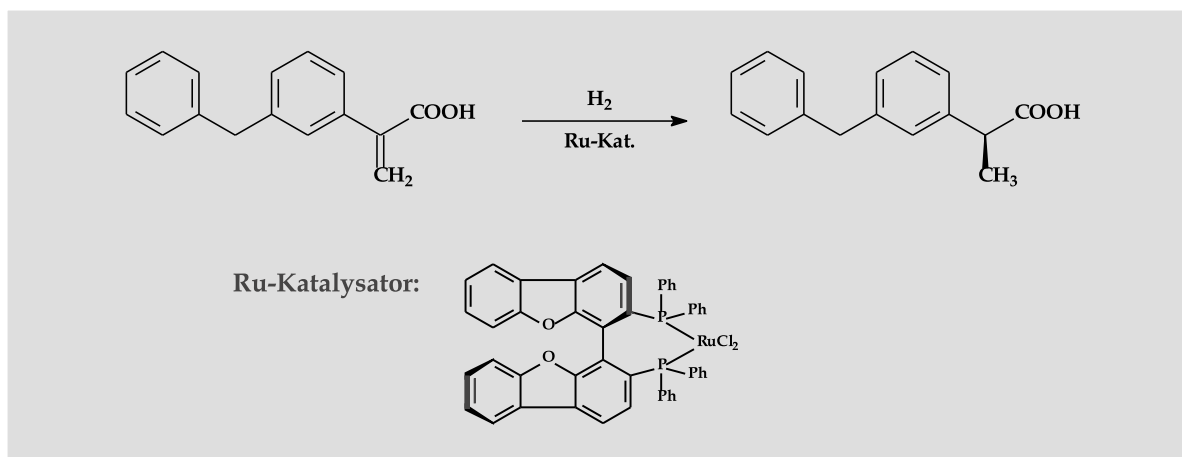


Abbildung 3.1: Enantioselektiver Hydrierungsschritt auf dem Weg zum Medikament (S)-Ketoprofen.

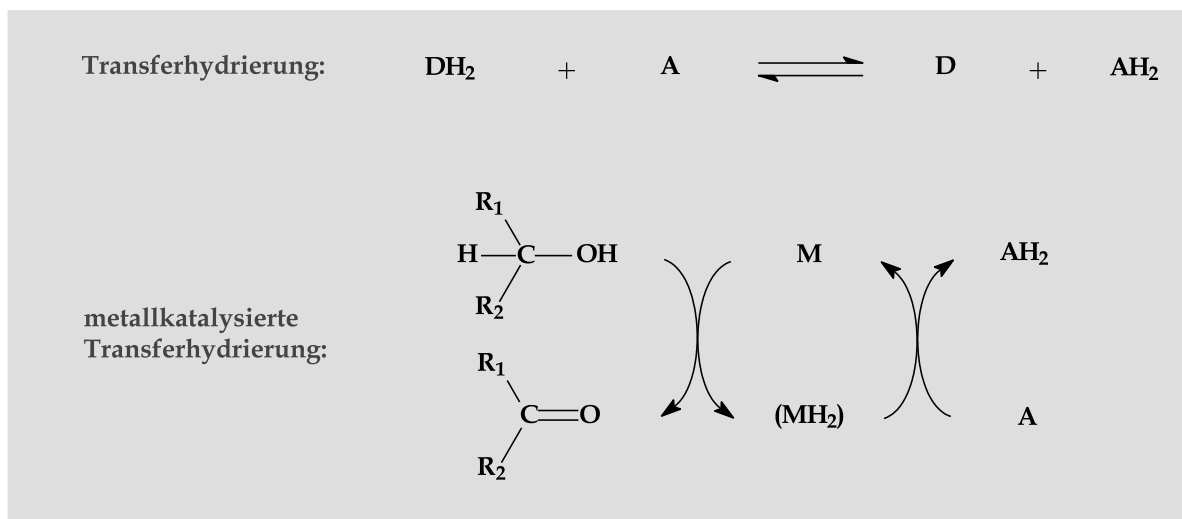


Abbildung 3.2: Prinzipielle Vorgänge der Wasserstoffübertragung bei der Transferhydrierung ohne (oben) und mit Metallkatalyse (unten). D: Donor; A: Akzeptor; M: Metallkatalysator, unter Umständen chiral.

so gelangt man zur Transferhydrierung, einem Forschungsgebiet von aktuellem Interesse [80]. Für ihre Anwendung spricht die kostengünstige und technisch einfache Umsetzung bei milden Reaktionsbedingungen [81, 82]. Das Grundprinzip besteht aus einer Übertragung von zwei H-Atomen vom Donor, wobei dieser selbst dehydriert wird (Abb. 3.2, oben). Dies allein bewirkt noch keine chirale Induktion. Verwendet man als Vermittler Metallkatalysatoren mit optisch aktiven Liganden, so kann ein enantiomerenangereichertes Produkt gebildet werden. Dazu erfolgt

die Hydridübertragung nicht direkt auf ein Akzeptormolekül **A**, sondern über Metallspezies (Abb. 3.2, unten) [83].

Als Substrat **A** können verschiedene Stoffgruppen wie Olefine, Aldehyde, Ketone, Imine, etc. benutzt werden [84]. Für das Zentralmetall eignet sich Ruthenium(II) wegen seines niedrigen Redoxpotenzials und seiner hohen Affinität zu heteroatomaren Substanzen besonders gut [85]. Andere Donoren als Alkohole wären Ameisensäure oder deren 5:2-Gemisch mit Triethylamin [86]. Damit sind die Reaktionen aber irreversibel, da die Bildung des Hydridkomplexes über die Eliminierung von CO<sub>2</sub> verläuft.

Als chirale Komponenten wurden historisch bedingt zunächst zweizählige Phosphorliganden eingesetzt [87, 88, 89], wobei sich *Binap* als einer der geeignetsten erwies [90]. Später war die Einführung von N-Atomen ein neuer Schub für die Weiterentwicklung. Zahlreiche stickstoffhaltige Stoffe, darunter reine Amine [32, 91] haben ihre Tauglichkeit unter Beweis gestellt [84].

Als Modellsubstrat zur Testung unterschiedlicher Komplexe und Liganden hat sich Acetophenon etabliert. Ebenso verwendet man als Donoren heute besser sekundäre Alkohole, weil sie ein höheres Reduktionspotenzial besitzen. Das entstehende Aceton ist aber ein stärkeres Oxidationsmittel als Acetophenon [92] und somit wird die umgekehrte Reaktion der eigentlich angestrebten bevorzugt. Trotzdem gelingt die Transferhydrierung mit Rutheniumkomplexen, erstmals 1995 veröffentlicht [93]. Diese erschwerten Bedingungen des Systems sind ein Gradmesser für die katalytische Brauchbarkeit von chiralen Liganden.

## 3.2 Mechanistische Überlegungen

Einer der bedeutendsten Punkte bei der Klärung des Verlaufs der katalysierten Hydrierung ist der exakte Ablauf im Übertragungsschritt. Bei Carbonylverbindungen ist dies nicht ganz einfach. Elektrophile Metallkationen neigen eher dazu, mit ihnen  $\sigma$ - anstatt  $\pi$ -Komplexe auszubilden [94]. Dabei wird der Transfer eines Hydrids aus der Koordinationssphäre des Metalls aus sterischen Gründen erschwert (Abb. 3.3, links).

Eine erwünschte  $\pi$ -Komplexierung in den Zwischenstufen kann durch elektropositive Übergangsmetalle und mit solchen Carbonylen erreicht werden, die eine

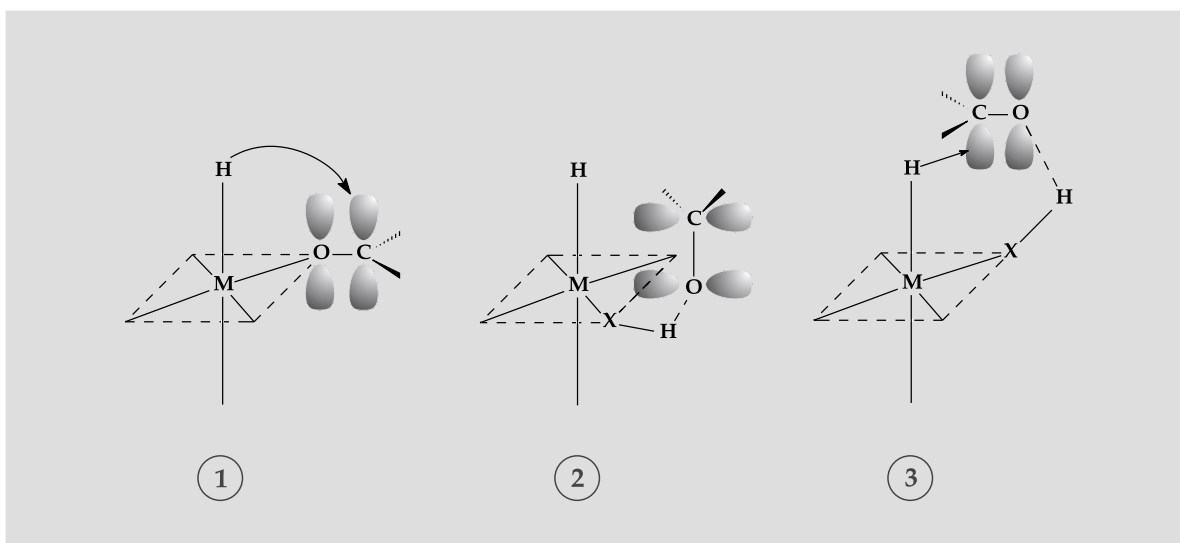


Abbildung 3.3: Mögliche Arten der Hydridübertragung bei  $\sigma$ - und  $\pi$ -Metall-Carbonyl-Komplexen (2, 3). Beim  $\sigma$ -Komplex 1 ist die Reaktion erschwert. Bei 2 erfolgt eine „inner sphere-Reaktion“, bei 3 eine „outer sphere-Reaktion“. Die Position X ist Teil eines Liganden und trägt ein protisches H-Atom.

Rückbindung erleichtern [95]. Trotzdem muss die Übertragung an das Substrat über zwei Schritte erfolgen, was die Gefahr einer  $\beta$ -Hydrideliminierung am zwischenzeitlich gebildeten Metallalkoxid in sich birgt (Abb. 3.4) [96]. Geht man davon aus, dass ein koordinierendes Atom eines Liganden ein protisches Wasserstoffatom trägt, so kann der Transfer eines Hydrids über Wasserstoffbrückenbindungen stattfinden (Abb. 3.3, mitte u. rechts). Der Prozess verläuft dann über einen Schritt und ohne die Gefahr von Nebenreaktionen. Überträgt man diese Theorien auf die synthetisierten Imin- und Aminstrukturen, so lassen sich erste Vermutungen aufstellen. Die erste Gruppe an Molekülen sollte schlechtere Katalyseergebnisse liefern als die zweite, weil dort der Hydridtransfer über eine Metall-Sauerstoff-Bindung laufen kann.

Die exakten mechanistischen Abläufe für beide Reaktionswege – mit protischen Wasserstoffatomen am Ligand und ohne – unter Anwendung von 2-Propanol sind von Noyori kürzlich postuliert worden [97].

Der allgemein gültige Mechanismus der übergangsmetallkatalysierten Transferhydrierung geht von einem Metallkomplex  $M-X$  aus, der als Katalysatorstufe fungiert (Abb. 3.5) [98, 82]. Zunächst wird  $X^-$  (in der Regel ein Halogenid) durch das Isopropylat aus dem Komplex abgespalten. Dabei bildet sich eine Metall-Sauerstoff-

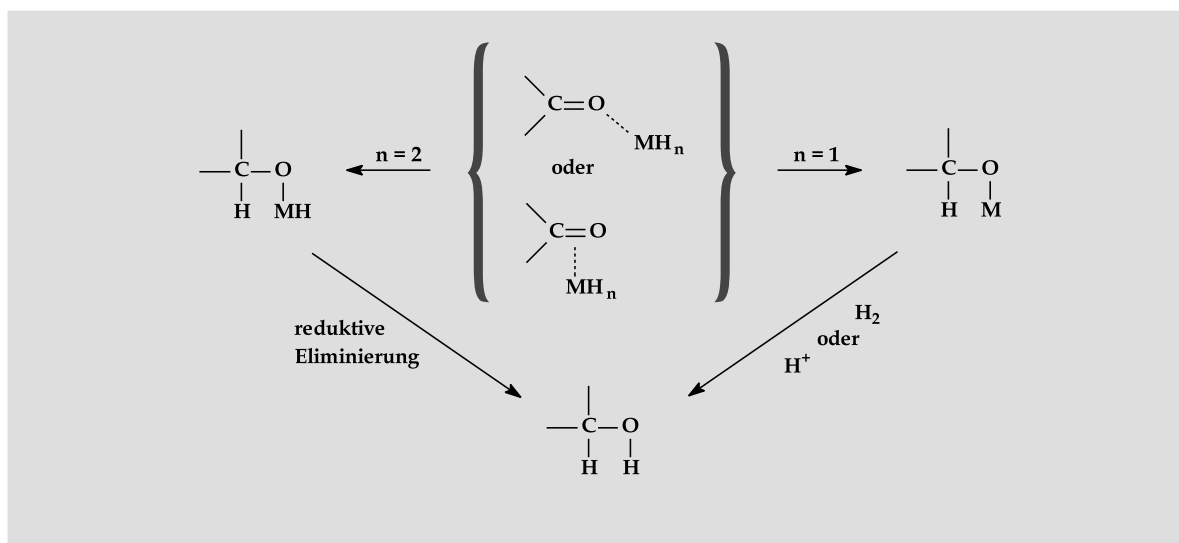


Abbildung 3.4: Die möglichen Wege der Hydridübertragung einer homogenen Hydrierung. Am Metall liegt kein Ligand mit protischen Wasserstoffatomen vor.

Bindung aus (I) [99, 100]. Nach einer Hydridübertragung auf das Metall (II) wird Aceton eliminiert [100, 101]. Das entstandene Übergangsmetallhydrid (III) kann nun das Keton aufnehmen (IV), das in die M-H-Bindung inseriert. Das neue Alkoxid (V) wird über Ligandenaustausch [102] mit 2-Propanol unter Abspaltung des neu gebildeten Alkohols wieder zu (I) umgesetzt.

Liegen protische Wasserstoffatome am Liganden vor, dann kann eine sogenannte Metall-Ligand-bifunktionelle Katalyse angenommen werden (Abb. 3.6). Im Verlauf des hypothetischen Zyklus existieren zwei isolierbare Grundzustände. Ausgehend von der Katalysevorstufe wird durch Eliminierung von HX mittels einer starken Base der  $16e^-$ -Zustand gebildet (VI). Zwischen diesem und der  $18e^-$ -Spezies (VII) herrscht ein ständiger Wechsel vor [103]. Die katalytisch entscheidende Rolle spielen der Amidstickstoff einerseits und das NH-Proton andererseits. Der Sauerstoff der Carbonylverbindungen ist zu keiner Zeit direkt an das Metallzentrum gebunden. Ein Transfer der H-Atome kann nur erfolgen, wenn eine Wechselwirkung zwischen der OH-Funktion des Isopropanols und dem N-Atom sowie zwischen dem Metall und der CH-Gruppe stattfindet. Die Reduktion verläuft wohl über einen 6-gliedrigen Übergangszustand (VIII). Eine Insertion der C-O-Doppelbindung in die M-H-Bindung ist unwahrscheinlich. Von essentieller Notwendigkeit für den Ablauf dieses Mechanismus ist ein Wasserstoffatom am koordinierenden Aminstickstoff. Ist



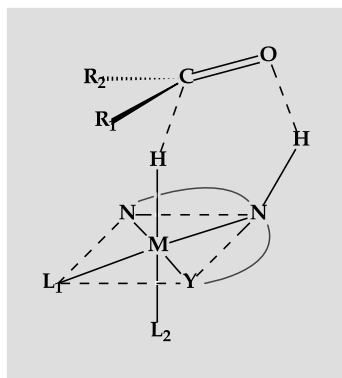


Abbildung 3.7: Schematische Darstellung des 6-gliedrigen Übergangszustands bei Metall-Ligand-bifunktionaler Katalyse mit dreizähligen Stickstoff-Liganden. Die Anlagerung des prochiralen Ketons kann durch die Geometrie des Liganden bzw. durch Chiralitätszentren beeinflusst werden. Für die in dieser Arbeit beschriebenen Strukturen ist Y ein N- oder O-Atom.

die Position anderweitig substituiert, gehen die Enantiomerenüberschüsse und Ausbeuten deutlich zurück [104]. Durch einige frühere Forschungsergebnisse wird dieser Befund bestätigt [105].

Der zuletzt beschriebene Zyklus ist auch auf die synthetisierten dreizähligen Aminliganden übertragbar (Abb. 3.7). Im postulierten Übergangszustand kann die Anlagerung des Substrates beeinflusst werden. Setzt man an die beiden äußeren Positionen (Y bzw. N) geeignete sperrige Reste, so kann aus sterischen Gründen ein *re*- oder *si*-Seitenangriff bevorzugt stattfinden.

Eine exakte Vorhersage und gezielte Synthese ist bei diesen Strukturen selbst durch Komplexierungsversuche nicht möglich, da sich durch unterschiedliche Verteilungen der einzähligen Liganden mehrere diastereomere Komplexe ausbilden.

### 3.3 Interpretation der Katalyseergebnisse

Um die besten Liganden und Reaktionsbedingungen zu ermitteln, wurden zahlreiche Tests durchgeführt. Das Verhältnis des Prokatalysators zum Substrat beträgt in allen Fällen 1 : 200. Soweit nicht anders erwähnt wurden Ru(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub> als Vorstufe, Kalium-*tert*-butanolat als Base, 0.2 ml Acetophenon als Substrat und 17.15 ml Isopropanol als Lösungsmittel eingesetzt. Zur Darstellung des Katalysators rührt man die Metallvorstufe mit dem Liganden eine Stunde bei Raumtemperatur. Die Reaktion läuft 16 Stunden unter Schutzgas (N<sub>2</sub>) mit absoluten Reagenzien bei 28 °C. Nach Abbruch der Katalyse wird der Ansatz kugelrohrdestilliert. Die Ausbeuten und Enantiomerenverhältnisse werden GC-analytisch bestimmt (vgl. Anhang B).

Bei einer *in situ*-Katalyse tritt vor allem bei den Ausbeuten eine deutlich höhere Streuung (ca. ±10 %) der Ergebnisse auf als bei solchen, in denen der Katalysator

in Substanz zugegeben wird. Grund dafür ist die nicht genau kontrollierbare Zusammensetzung des Katalysegemisches. Trotzdem sind die im Folgenden diskutierten Werte unterschiedlich genug, um zumindest Tendenzen festlegen zu können. Die angegebenen Enantiomerenüberschüsse sind Mittelwerte aus zwei parallel durchgeführten Bestimmungen, die im Rahmen der Messgenauigkeit gute Übereinstimmung zeigten.

Zunächst wurden die sekundären Amine **8** - **10** untersucht (Tab. 3.1). Als Katalysevorstufe dienten sowohl  $\text{Ru}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}_2$  als auch  $[(p\text{-Cymol})\text{RuCl}_2]_2$ . Bei den Versuchen mit der zweiten Verbindung (*Versuch 3*, *Versuch 6*) ist eine deutliche Verringerung der Ausbeute bei racemischer Produktbildung erkennbar. Man kann annehmen, dass die verbliebene Aktivität ausschließlich auf den Precursor zurückzuführen ist. Somit wird im Folgenden nur noch die phosphinhaltige Spezies benutzt. Die Experimente *Versuch 1* und *Versuch 4* sind unter Standardbedingungen durchgeführt. Ligand **8a** zeigt mäßige Ausbeuten bei 22.5 %ee an (*R*)-1-Phenylethanol. Bei **9a** sind die Ergebnisse noch niedriger. Verwendet man die doppelte Menge an chiraler Komponente und ein Ligand-Basen-Verhältnis von 1 : 1, so steigt die Produktbildung bei **8a** deutlich an (*Versuch 2*). Ein höherer Ligandenanteil wirkt sich also auf den Umsatz beschleunigend aus. Die zweizähligen Aminliganden sind aber so unspezifisch, dass kaum Enantiomerenüberschüsse erreicht werden können. Es bleiben zu viele mögliche Koordinationsstellen am Ruthenium für eine Substratanlagerung übrig, die nicht zwangsläufig im Bereich des Aminprotons liegen müssen.

Nr.	Ligand	Precursor	L	Ausbeute [%]	%ee	Enantiomer
1	<b>8a</b>	$\text{Ru}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}_2$	1.1	16.6	22.5	( <i>R</i> )
2	<b>8a</b>	$\text{Ru}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}_2$	2.2	47.3	26.8	( <i>R</i> )
3	<b>8a</b>	$[(p\text{-Cymol})\text{RuCl}_2]_2$	1.1	6.6	0	
4	<b>9a</b>	$\text{Ru}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}_2$	1.1	8.9	16.4	( <i>R</i> )
5	<b>9a</b>	$\text{Ru}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}_2$	2.2	6.1	6.8	( <i>R</i> )
6	<b>9a</b>	$[(p\text{-Cymol})\text{RuCl}_2]_2$	1.1	3.9	0	

Tabelle 3.1: Katalyseergebnisse der Aminliganden **8a** und **9a**. *L* ist der Anteil des Liganden im Verhältnis zum Precursor.

Die Iminliganden **3a** bis **6a** liefern unerwartete Ergebnisse (Tab. 3.2). Die pyridinsubstituierte Verbindung zeigt keine Reaktivität (*Versuch 7*). Der minimale Umsatz kann auf die Komplexvorstufe zurückgeführt werden. Dagegen liefert die chinolinhaltige Substanz eine bemerkenswerte Produktbildung (*Versuch 8*). Anscheinend ist für

die katalytische Aktivität ein großer Rest erforderlich. Gestützt wird diese These dadurch, dass mit dem Liganden **6a** mit 80.2 % ein deutlich höherer Umsatz erzielt wird als mit **5a** (*Versuch 9, Versuch 10*). Die zusätzlichen *tert*-Butylgruppen sind wohl für diesen Effekt verantwortlich. Zudem zeigen die phenolischen Substanzen eine Anreicherung des (*S*)-Enantiomers. Offenbar liegt in den entscheidenden Übergangszuständen eine andere Koordination vor als bei **3a** oder **4a**.

Nr.	Ligand	Precursor	L	Ausbeute [%]	%ee	Enantiomer
7	<b>3a</b>	Ru(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub>	1.1	5.6	0	
8	<b>4a</b>	Ru(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub>	1.1	55.0	0	
9	<b>5a</b>	Ru(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub>	1.1	57.9	14.9	( <i>S</i> )
10	<b>6a</b>	Ru(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub>	1.1	80.2	25.2	( <i>S</i> )

Tabelle 3.2: Katalyseergebnisse der Iminliganden **3a** bis **6a** unter Standardbedingungen. *L* ist der Anteil des Liganden im Verhältnis zum Precursor.

Für **5a** wurde die Ligandenmenge variiert (Tab. 3.3). Liegt am Metall nur zweizählige Koordination vor, dann müsste ein doppelter Anteil an Ligand einen Effekt ähnlich dem der Amine (vgl. Tab. 3.1) zeigen. Sowohl die Ausbeute als auch der Enantiomerenüberschuss fallen jedoch stark ab (*Versuch 12*). Überraschend ist die Tatsache, dass die stöchiometrisch halbe Menge einen höheren Umsatz bei gleichbleibendem ee-Wert liefert (*Versuch 11*). Möglicherweise ist dies ein Hinweis auf in der Literatur diskutierte Vermutungen, dass am Übergangszustand zwei Metallzentren beteiligt sind [106].

Nr.	Ligand	L	B	Ausbeute [%]	%ee	Enantiomer
11	<b>5a</b>	0.55	2	86.8	15.5	( <i>S</i> )
9	<b>5a</b>	1.1	2	57.9	14.9	( <i>S</i> )
12	<b>5a</b>	2.2	2	7.2	5.6	( <i>R</i> )

Tabelle 3.3: Katalyseergebnisse des Iminliganden **5a** unter Standardbedingungen bzw. bei verschiedenen Ligandenmengen. *L* ist der Anteil des Liganden, *B* der Anteil der Base im Verhältnis zum Precursor.

Auch das Campherderivat **7a** wurde auf seine katalytischen Fähigkeiten hin untersucht (Tab. 3.4). Ein Versuch mit der Cymol-Vorstufe zeigt, dass sie als Precursor nicht tauglich ist (*Versuch 13*). Mit Ru(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub> hingegen schnellte die Ausbeute auf über 98 % (*Versuch 14*). Die Enantiomerenanreicherung bleibt allerdings vernachlässigbar. Verändert man den Anteil an Base, so steigert sich die Anreicherung auf 12.7 %ee

Nr.	Precursor	L	B	Ausbeute [%]	%ee	Enantiomer
13	[(p-Cymol)RuCl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>	1.1	2	38.2	3.0	(S)
14	Ru(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub>	1.1	2	98.4	3.2	(R)
15	Ru(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub>	1.1	1	82.3	12.7	(R)
16	Ru(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub>	2.2	2	85.0	4.4	(R)

Tabelle 3.4: Verschiedene Katalyseergebnisse des Liganden **7a**. L ist der Anteil des Liganden im Verhältnis zum Precursor, B ist die entsprechende Basenmenge.

an (R)-Enantiomer (Versuch 15). Wird die doppelte Menge an Ligand eingesetzt, so bleibt der Umsatz in etwa konstant, die Enantiomerenüberschüsse gehen jedoch wieder zurück (Versuch 16). Der Ligand weist an sich eine hohe Aktivität auf. Es muss wohl die dreizählig koordinierende Spezies für die Enantiomerenanreicherung verantwortlich sein, da ansonsten die doppelte Menge eine Erhöhung und keine Erniedrigung bewirken sollte. Interessanterweise wird das (R)-Isomer bevorzugt, was sonst nur bei den zweizählig koordinierenden Aminliganden zu beobachten ist (vgl. Tab. 3.1).

Um zu sehen, wie der zu **7a** diastereomere Ligand **7b** wirkt, wurde die aus der Synthese erhaltene Isomerenmischung aus den vier Diastereomeren *trans*- (41%), *cis*-**7a** (15%) sowie *trans*- (25%), *cis*-**7b** (19%) (Mengenanteile vgl. Abb. 2.27) in der Transferhydrierung getestet (Tab. 3.5). Im Vergleich zum reinen **7a** liegen die Umsätze in ähnlichen Größenordnungen, während die Enantiomerenüberschüsse deutlich ansteigen (Versuch 17, Versuch 22). Erhöht man die Basenmenge, so geht die Enantiomerenanreicherung drastisch zurück, während der Umsatz nur leicht sinkt (Versuch 18, Versuch 19). Anscheinend wird der Katalysator durch die extremen Be-

Nr.	L	B	Ausbeute [%]	%ee	Enantiomer
17	1.1	1	90.0	29.0	(R)
18	1.1	5	90.0	7.8	(R)
19	1.1	10	84.4	2.0	(R)
20	0.55	2	88.9	1.6	(R)
21	1.1	2	87.3	7.8	(R)
22	2.2	2	94.1	20.7	(R)
23	3.3	2	94.0	28.0	(R)

Tabelle 3.5: Katalyseergebnisse der Isomerenmischung aus *cis*- (15%), *trans*-**7a** (41%) und *cis*- (19%), *trans*-**7b** (25%). L ist der Anteil des Liganden im Verhältnis zum Precursor, B ist die entsprechende Basenmenge.

dingungen zerstört. Das System an sich muss aber hoch aktiv sein, da sonst auch die Produktbildung stärker zurück gehen müsste. Verwendet man größere Mengen der Ligandenmischung, dann steigen die Enantiomerenüberschüsse signifikant an (*Versuch 22, Versuch 23*). Es sind allerdings keine höheren Werte erreichbar als bei einem Ligand-Basen-Verhältnis von 1:1 (*Versuch 17*). Das Mehr an chiraler Komponente bewirkt also keine weitere Verbesserung. Unabhängig von den gewählten Bedingungen ist der Umsatz sehr hoch. Trotz der Isomerenmischung steigt der Anteil an (*R*)-Enantiomer erkennbar an. Reines **7b** könnte somit noch bessere Ergebnisse liefern. Schließlich wurden die aus den Iminen erhaltenen vier Amine **11a** bis **14a** auf ihre Tauglichkeit hin untersucht. Zu erwarten sind bessere Resultate als bei den oxidierten Formen, da bei ihnen der Mechanismus der Metall-Ligand-bifunktionellen Katalyse angenommen werden kann. Die Ergebnisse unter Anwendung der Standardbedingungen sind jedoch ernüchternd (Tab. 3.6). Sie sind nahezu mit denen der Imine identisch (vgl. Tab. 3.2). Man kann annehmen, dass ähnliche Bindungsverhältnisse zum Zentralmetall vorliegen. Offenbar ist die Menge an Base so groß, dass das Proton am Aminstickstoff abgespalten und der Vorteil dieser Position wieder aufgehoben wird.

Nr.	Ligand	L	B	Ausbeute [%]	%ee	Enantiomer
24	<b>11a</b>	1.1	2	5.8	0	
25	<b>12a</b>	1.1	2	50.0	0	
26	<b>13a</b>	1.1	2	20.2	30.0	( <i>S</i> )
27	<b>14a</b>	1.1	2	80.1	22.9	( <i>S</i> )

Tabelle 3.6: Katalyseergebnisse der Aminliganden **11a** bis **14a** unter Standardbedingungen. *L* ist der Anteil des Liganden im Verhältnis zum Precursor, *B* ist die entsprechende Basenmenge.

Um diesen Befund zu untersuchen, wurde Ligand **13a** mit unterschiedlichen Ligand-Basen-Verhältnissen eingesetzt (Tab. 3.7). Wie aus den Experimenten ersichtlich ist, spielt es in diesem Fall keine Rolle, ob mehr Base vorhanden ist (*Versuch 26*) oder die Ligandenmenge erhöht wird. Experiment 28 enthält somit die limitierende Größe. Dieser Ligand ist einfach aus sterischen Gründen zu einem besseren Umsatz nicht in der Lage. Damit wird auch klar, warum **11a** und **12a** keine Enantiomerenüberschüsse bei mäßigen Ausbeuten liefern (*Versuch 24, Versuch 25*). Die beiden Reste um den Aminstickstoff sind räumlich fast identisch und können keine Selektion bewirken.

Nr.	L	B	Ausbeute [%]	%ee	Enantiomer
28	1.1	1	19.3	27.0	(S)
29	2.2	2	15.6	24.8	(S)

Tabelle 3.7: Katalyseergebnisse des Aminliganden **13a** bei variiertem Ligand-Basen-Verhältnis. *L* ist der Anteil des Liganden im Verhältnis zum Precursor, *B* die entsprechende Basenmenge.

Da von den Aminstrukturen **14a** die besten Ergebnisse unter Standardbedingungen liefert, wurde **14a** für genauere Untersuchungen der Reaktionsbedingungen eingesetzt. Zunächst wurde die Menge an verwendetem Ligand variiert (Tab. 3.8). Dabei fällt sofort auf, dass bei der Hälfte die Werte ansteigen (*Versuch 30*), ein ähnlicher Befund wie beim Iminliganden **5a** (*Versuch 11*). Bei einem Verhältnis von 2:2 erhöhen sich sowohl der Umsatz als auch der Enantiomerenüberschuss, letzterer sogar auf etwa den doppelten Wert (*Versuch 31*). Bei noch höherer Menge der chiralen Komponente bleibt der ee-Wert auf konstant hohem Level, während die Produktbildung nachlässt. Dies ist nicht verwunderlich, da der Ligand mit dem Substrat um die freien Positionen am Metall konkurriert und die Umsetzung verlangsamt.

Da das Verhältnis von Ligand zu Base offenbar eine wichtige Rolle spielt, wurde auch die Basenmenge verändert (Tab. 3.8). Wie zu erwarten steigt der ee-Wert bei einem Verhältnis von 1:1 deutlich an (*Versuch 33*). Bei ungünstigeren Werten fallen sowohl der Enantiomerenüberschuss als auch – in geringerem Maß – die Produktbildung ab (*Versuch 34*, *Versuch 35*). Durch das Mehr an Base wird die Zersetzung des Katalysators beschleunigt.

Nr.	L	B	Ausbeute [%]	%ee	Enantiomer
30	0.55	2	96.3	32.3	(S)
27	1.1	2	80.1	22.9	(S)
31	2.2	2	90.0	42.4	(S)
32	5.5	2	79.4	43.5	(S)
33	1.1	1	76.0	46.6	(S)
34	1.1	5	87.9	9.5	(S)
35	1.1	10	59.2	7.1	(S)

Tabelle 3.8: Katalyseergebnisse des Aminliganden **14a** bei unterschiedlichen Liganden- bzw. Basenmengen. *L* ist der Anteil des Liganden im Verhältnis zum Precursor, *B* die entsprechende Basenmenge.

Die einzige Variable im System ist die Zeitspanne zwischen Basen- und Substratzugabe. Um zu bestimmen, ob sie einen Einfluss auf die Ergebnisse ausübt, wurde unterschiedlich lange mit der Substratzugabe gewartet (Tab. 3.9). Die ee-Werte bleiben nahezu konstant. Bei gleichzeitiger Zugabe ist der Umsatz etwas niedriger (*Versuch 36*), während nach 15 minütiger Wartezeit fast quantitative Produktbildung eintritt (*Versuch 37*). Bei noch längerer Differenz gehen die Ausbeuten wieder leicht zurück. Die Schwankungen sind relativ klein und liegen im Fehlerbereich von in situ-Ansätzen. Die Zeitspanne bis zur Substratzugabe spielt anscheinend keine entscheidende Rolle. Trotzdem ist der fast quantitative Umsatz bei *Versuch 37* bemerkenswert.

Nr.	L	B	Zeit B↔S [min]	Ausbeute [%]	%ee	Enantiomer
36	1.1	1	0	88.9	44.3	(S)
37	1.1	1	15	98.2	46.9	(S)
38	1.1	1	60	85.2	45.7	(S)

Tabelle 3.9: Katalyseergebnisse des Aminliganden **14a** bei variabler Zeitspanne zwischen Basen- und Substratzugabe (B↔S). L ist der Anteil des Liganden im Verhältnis zum Precursor, B die entsprechende Basenmenge.

In einer Veröffentlichung mit Bisoxazolin-Liganden wurden weitere Experimente durchgeführt, die die optische Ausbeute erhöhen können [104]. Zum einen wurde die Synthese des Katalysators nicht bei Raumtemperatur, sondern am Rückfluss durchgeführt. Zum anderen wurde das bei der Bildung frei werdende Triphenylphosphin durch Extraktion mit Ether entfernt. Mit diesen Methoden konnten bis zu 97% ee erreicht werden. Bei **14a** ist dies nicht der Fall. Erhitzt man bei der Katalysatorbildung zum Rückfluss, so ändern sich die Resultate kaum. Eine Verbesserung wäre nur dann möglich, wenn das thermodynamisch stabilere Diastereomer ein besserer Katalysator wäre als die anderen. Die Abtrennung des PPh<sub>3</sub> kann nicht mit Ether erfolgen, weil sich darin der in Lösung grüne Metallkomplex zu gut löst. Pentan ist besser geeignet, jedoch ist auch diese Lösung nach der Extraktion leicht grünlich gefärbt. Der Umsatz des verbliebenen Katalysators bleibt mit ca. 93% hoch, jedoch entsteht nur racemisches Produkt. Anscheinend entfernt man durch das Pentan genau die Rutheniumverbindung, die für die Enantiomerenanreicherung verantwortlich ist. Aufgrund der konstant hohen Umsatzzahlen ist aber auch eine andere Interpretation denkbar. Das extrahierte Triphenylphosphin ist ein entscheidender Reaktionspartner zur Gewinnung von Enantiomerenüberschüssen. Dass dies so sein kann, wurde mit Ferrocenoxazolin-Liganden gezeigt [107].

Zum Vergleich ist bei optimierten Bedingungen auch **14b** in die Transferhydrierung eingesetzt worden (Tab. 3.10). Die Ursache für die leicht reduzierten Werte liegt wohl in der großen Schwankungsbreite der in situ-Katalysen.

Als abschließendes Fazit kann man festhalten, dass diese neuen Strukturen durchaus ein brauchbares Potenzial für die Katalyse besitzen, welches noch nicht voll ausgeschöpft ist. Dies zeigt auch der Vergleich mit anderen erfolgreich in der Transferhydrierung eingesetzten Liganden (Abb. 3.8 und Tab. 3.10).

Ligand	Metall	Zeit [h]	Temp. [°C]	Ausbeute [%]	%ee	Enantiomer
<b>14a</b>	Ru(II)	16	28	98	47	(S)
A [89]	Ru(II)	111	120	35	4	(S)
B [104]	Ru(II)	0.17	82	91	97	(S)
C [88]	Ru(II)	8	82	89	28	(S)
D [93]	Ru(II)	15	28	95	97	(S)
<b>14b</b>	Ru(II)	16	28	90	37	(R)
E [87]	Ru(II)	24	28	91	35	(R)
F [108]	Ru(II)	1	45	60	60	(R)

Tabelle 3.10: Katalyseergebnisse des Aminliganden **14a** bzw. **14b** im Vergleich zu anderen erfolgreich in der Transferhydrierung angewandten Liganden (Zuordnung vgl. Abb. 3.8).

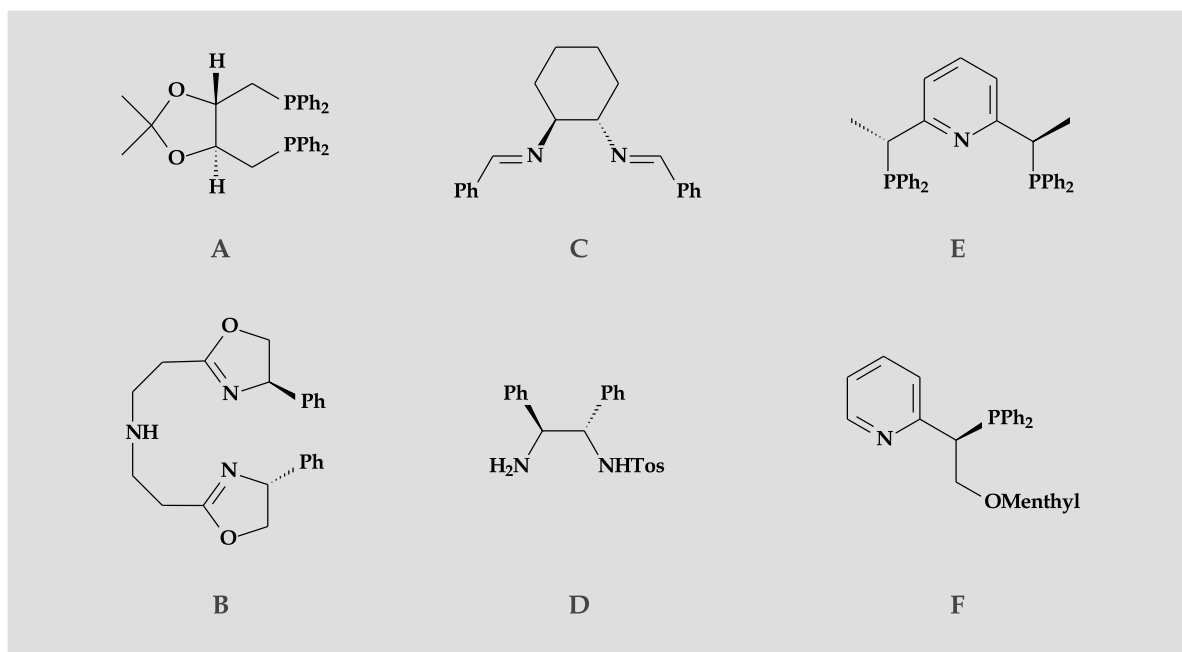


Abbildung 3.8: Einige ausgewählte Liganden für den Einsatz in der Transferhydrierung mit Ru(II) (vgl. Tab. 3.10).

# Kapitel 4

## Experimenteller Teil

### 4.1 Allgemeine Arbeitsweise

Die Ligandensynthese erfolgte größtenteils unter Luftausschluss mittels Schlenktechnik. Als Inertgas wurde nachgereinigter und getrockneter Stickstoff verwendet. Geschlossene Apparaturen wurden über Quecksilberrückschlagventile an die Abgasleitung angeschlossen.

Käuflich erhältliche feste Edukte wurden ohne weitere Reinigung eingesetzt. Flüssige Ausgangsverbindungen wurden vor dem Gebrauch destilliert.

Die verwendeten Lösungsmittel wurden über den unten angegebenen Trockenmitteln in Umlaufapparaturen durch mehrtägiges Rückflusskochen absolutiert.

Methanol, Ethanol:	aktiviertes Magnesium
Dichlormethan:	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> (Sicapent <sup>®</sup> der Firma Merck) Vortrocknung über CaCl <sub>2</sub>
Aceton:	Sikkon <sup>®</sup> Fluka Universal Trockenmittel
Essigsäureethylester:	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> (Sicapent <sup>®</sup> der Firma Merck)
Diethylether:	Na/K-Legierung Vortrocknung über KOH
Pentan, Hexan, Petrolether:	Na/K-Legierung
Tetrahydrofuran:	Na/K-Legierung, LiAlH <sub>4</sub> Vortrocknung über KOH

## 4.2 Analytik

Schmelzpunktbestimmung: BÜCHI SMP-20

Die Schmelzpunkte sind in offenen Kapillaren gemessen und nicht korrigiert.

Massenspektroskopie (PI-DCI): FINNIGAN MAT 95

Massenspektroskopie (EI): FINNIGAN MAT 311A

Elementaranalysen:

Die Elementaranalysen wurden im mikroanalytischen Labor der Universität Regensburg durchgeführt.

Polarimetrie: PERKIN ELMER Polarimeter 241

Die Drehwinkel wurden in thermostatisierbaren Quarzküvetten mit 0.1 dm Länge mit absolutierten Lösungsmitteln bestimmt. Bei den Drehwertangaben ist in Klammern die Konzentration in g pro 100 ml Lösung und das Solvens angegeben.

$^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie (250 MHz): BRUKER AC 250

$^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie (400 MHz): BRUKER ARX 400

$^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie (63 MHz): BRUKER AC 250

$^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie (101 MHz): BRUKER ARX 400

Als Standard diente internes TMS. Chemische Verschiebungen  $\delta$  werden in *ppm* angegeben. Die Auswertung der Spektren erfolgt nach 1. Ordnung. Wo keine Emperie- oder Vergleichsdaten herangezogen werden können, wird die Zuordnung der Signale über Inkrementabschätzung durchgeführt. Multiplizitäten sind in der Form s = Singulett, bs = breites Singulett, d = Dublett, q = Quartett, dq = Dublett von Quartetts, m = Multiplett, bm = breites Multiplett, dd = Dublett von Dubletts, ddd = Dublett von Dubletts von Dubletts abgekürzt.

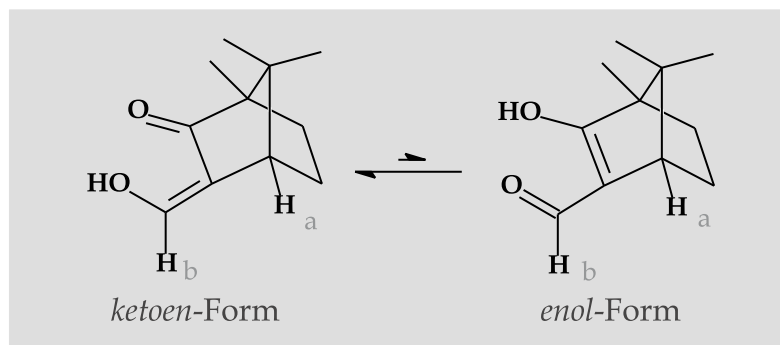
Zur Kugelrohrdestillation wurde eine Apparatur BÜCHI GKR-50 verwendet.

## 4.3 Vorstufen

### 4.3.1 (1R,4S)-(+)-3-(Hydroxymethylen)campher

$C_{11}H_{16}O_2$

MG = 180.24



9.3 g Natrium (0.4 mol) werden fein geschnitten in 100 ml abs. Diethylether vorgelegt. Dazu tropft man unter heftigem Rühren mit einem KPG-Rührer eine Lösung aus 60.0 g (+)-Campher (0.4 mol) in 225 ml abs. Ether binnen 35-40 min zu. Die entstandene gelbe Lösung wird über 1 h mit einer Lösung von 60 ml Ameisensäureisopentylester (0.45 mol) in 100 ml abs. Ether versetzt. Nach wenigen Minuten scheidet sich ein farbloser Niederschlag ab.

Nach weiteren 3 h Reaktionszeit wird das bräunliche Gemisch durch Zugabe von 300 ml Eiswasser in zwei gelbe Phasen aufgetrennt. Die Etherphase wird verworfen und die wässrige 3x mit 100 ml Ether extrahiert. Anschließend versetzt man die Wasserphase unter Kühlung mit ca. 100 ml Eisessig und lässt über Nacht bei +4 °C stehen.

Das gebildete weiße Pulver wird über einen Büchnertrichter abgesaugt, gepresst und 3x mit 50 ml eiskaltem Petrolether gewaschen. Nach mehrtägiger Trocknung im Hochvakuum ist das Produkt analysenrein.

Ausbeute: 22.3 g (124 mmol, 31 %) farbloser, kristalliner Feststoff

Schmp.: 74-76 °C

EI-MS: 180 ( $M^{\bullet+}$ )

Drehwert:  $[\alpha]_D^{24} = +80^\circ$  (c = 1.00; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

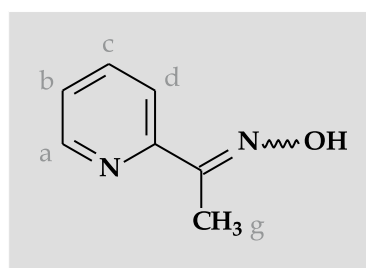
Elementaranalyse: ber. 73.30 % C, 8.95 % H, 17.75 % O

gef. 72.37 % C, 8.75 % H, 18.88 % O

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

9.77 (s, 1H, H-b *enol*-Form); 9.72 (s, 1H, OH *ketoen*-Form); 6.78 (s, 1H, H-b *ketoen*-Form); 2.79 (s, 1H, OH *enol*-Form); 2.68 (m, 1H, H-a *enol*-Form); 2.44 (m, 1H, H-a *ketoen*-Form); 2.20-1.34 (m, 8H, CH<sub>2</sub>); 1.04-0.60 (m, 18H, CH<sub>3</sub>). Isomerenverteilung: *ketoen* : *enol* = 2 : 1.

### 4.3.2 (Pyridin-2-yl)methylketoxim



C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O

MG = 136.15

23 ml 2-Acetylpyridin (0.2 mol, 25 g) und 21.7 g Hydroxylammoniumchlorid NH<sub>3</sub>OH · HCl (0.3 mol) werden in einer Mischung aus 75 ml Ethanol und 15 ml H<sub>2</sub>O gelöst. Dazu gibt man in kleinen Portionen 41.5 g NaOH (ca. 1 mol). Dabei bildet sich unter starker Erwärmung ein farbloser Niederschlag.

Anschließend wird 5 min zum Rückfluß erhitzt und die Mischung vorsichtig (!) unter Kühlung in 130 ml konz. HCl gegossen. Mit ca. 250 ml H<sub>2</sub>O löst man das gebildete Hydrochlorid auf. Durch tropfenweise Zugabe einer 50 %igen K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung scheidet sich bei pH 4-6 das Rohprodukt ab, das abgesaugt wird. Der Vorgang wird solange wiederholt, bis sich kein Niederschlag mehr bildet. Durch Kristallisation aus der Mutterlauge können weitere 2 g Produkt gewonnen werden.

Zur Reinigung erfolgt eine Umkristallisation aus Ethanol (3 ml/g Rohprodukt) und anschließende Trocknung im Vakuum.

Ausbeute: 24.5 g (180 mmol, 90%) farblose, kristalline Nadeln

Schmp.: 118.5 °C

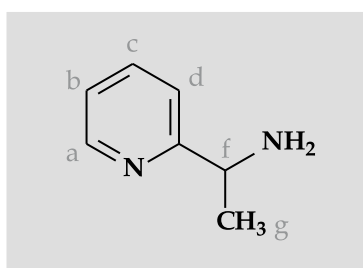
EI-MS: 136 (M<sup>•+</sup>)

Elementaranalyse: ber. 61.75 % C, 5.92 % H, 20.58 % N, 11.75 % O  
gef. 61.82 % C, 6.05 % H, 20.04 % N, 12.09 % O

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

9.19 (bs, 1H, OH); 8.66 (ddd, 1H, *J*(H-a/H-b) = 4.9 Hz, *J*(H-a/H-c) = 1.8 Hz, *J*(H-a/H-d) = 1.0 Hz, H-a); 7.85 (ddd, 1H, *J*(H-d/H-a) = 1.0 Hz, *J*(H-d/H-b) = 1.2 Hz, *J*(H-d/H-c) = 8.0 Hz, H-d); 7.70 (ddd, 1H, *J*(H-c/H-a) = 1.8 Hz, *J*(H-c/H-b) = 7.4 Hz, *J*(H-c/H-d) = 8.0 Hz, H-c); 7.28 (ddd, 1H, *J*(H-b/H-a) = 4.9 Hz, *J*(H-b/H-c) = 7.4 Hz, *J*(H-b/H-d) = 1.2 Hz, H-b); 2.42 (s, 3H, H-g).

### 4.3.3 1-(Pyridin-2-yl)ethylamin



C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>

MG = 122.17

10 g (Pyridin-2-yl)methylketoxim (73 mmol) werden in einer Mischung aus 135 ml Ethanol und 15 ml H<sub>2</sub>O gelöst. Dazu gibt man abwechselnd portionsweise 80 g Zink und 80 g Eisessig über einen Zeitraum von 6 h zu.

Nach weiteren 3 d Rühren bei R.T. wird von festen Bestandteilen abfiltriert und gründlich mit Ethanol nachgewaschen. Das Lösungsmittel entfernt man am Rotationsverdampfer und versetzt den Rückstand mit wenig konz. HCl. Anschließend

wird mehrmals H<sub>2</sub>O (100 ml) zugegeben und erneut eingeeengt. Dies wird so oft wiederholt, bis die Essigsäure aus dem Ansatz entfernt ist.

Das verbleibende ölige Konzentrat macht man mit 50 %iger KOH-Lösung stark alkalisch und extrahiert 5x mit Diethylether. Die organischen Phasen werden vereinigt und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Anschließend wird das Solvens im Vakuum abgezogen.

Zur Reinigung kann das Rohprodukt im Ölpumpenvakuum destilliert werden.

Ausbeute: 7.1-8.5 g (58-69 mmol, 80-95 %) schwach grünliche Flüssigkeit

Sdp.: 77 °C / 12 torr

EI-MS: 122 (M<sup>•+</sup>)

Elementaranalyse: ber. 68.82 % C, 8.25 % H, 22.93 % N  
gef. 68.63 % C, 8.45 % H, 22.92 % N

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

8.55 (ddd, 1H,  $J(\text{H-a}/\text{H-b}) = 4.9 \text{ Hz}$ ,  $J(\text{H-a}/\text{H-c}) = 1.9 \text{ Hz}$ ,  $J(\text{H-a}/\text{H-d}) = 1.0 \text{ Hz}$ , H-a);

7.64 (ddd, 1H,  $J(\text{H-c}/\text{H-a}) = 1.9 \text{ Hz}$ ,  $J(\text{H-c}/\text{H-b}) = 7.7 \text{ Hz}$ ,  $J(\text{H-c}/\text{H-d}) = 7.8 \text{ Hz}$ , H-c);

7.30 (ddd, 1H,  $J(\text{H-d}/\text{H-a}) = 1.0 \text{ Hz}$ ,  $J(\text{H-d}/\text{H-b}) = 1.2 \text{ Hz}$ ,  $J(\text{H-d}/\text{H-c}) = 7.8 \text{ Hz}$ , H-d);

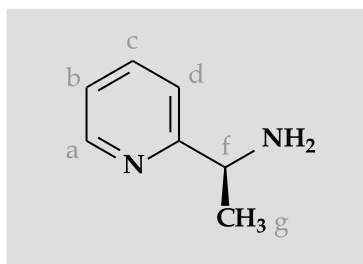
7.14 (ddd, 1H,  $J(\text{H-b}/\text{H-a}) = 4.9 \text{ Hz}$ ,  $J(\text{H-b}/\text{H-c}) = 7.7 \text{ Hz}$ ,  $J(\text{H-b}/\text{H-d}) = 1.2 \text{ Hz}$ , H-b);

4.15 (q, 1H,  $J(\text{H-f}/\text{H-g}) = 6.7 \text{ Hz}$ , H-f); 1.75 (s, 2H, N-H); 1.43 (d, 3H,  $J(\text{H-g}/\text{H-f}) = 6.7 \text{ Hz}$ , H-g).

## 4.3.4 (S)-(-)-1-(Pyridin-2-yl)ethylamin

 $C_7H_{10}N_2$ 

MG = 122.17



20.0 g racemisches 1-(Pyridin-2-yl)ethylamin (164 mmol) werden zusammen mit 24.6 g *L*-(+)-Weinsäure (164 mmol) in 28 ml H<sub>2</sub>O unter Erwärmen gelöst. Zur heißen Lösung gibt man 100 ml Ethanol und lässt langsam auf R.T. abkühlen.

Nach 4 h wird der farblose Niederschlag über einen Büchnertrichter abgesaugt und mit Ethanol und Diethylether gewaschen. Diese angereicherte Fraktion wird aus H<sub>2</sub>O / Ethanol umkristallisiert bis ein konstanter Drehwert von ca. +5° erreicht wird. Das Salz des reinen Enantiomers wird in 50 %iger KOH-Lösung aufgelöst und 5x mit Diethylether extrahiert. Die organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Anschließend zieht man das Lösungsmittel im Vakuum ab und lagert das Produkt in der Kühltruhe.

Ausbeute: 5.6 g (46 mmol, 56 % Enantiomer) schwach grünliche Flüssigkeit

Sdp.: 77 °C / 12 torr

EI-MS: 122 (M<sup>•+</sup>)

Drehwert:  $[\alpha]_D^{23} = -21.9^\circ$ ;  $[\alpha]_{578}^{23} = -23.1^\circ$ ;  $[\alpha]_{546}^{23} = -25.5^\circ$  (c = 1.7; Ethanol)

Elementaranalyse: ber. 68.82 % C, 8.25 % H, 22.93 % N

gef. 68.49 % C, 8.91 % H, 22.59 % N

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

8.52 (ddd, 1H,  $J(\text{H-a}/\text{H-b}) = 4.9 \text{ Hz}$ ,  $J(\text{H-a}/\text{H-c}) = 1.8 \text{ Hz}$ ,  $J(\text{H-a}/\text{H-d}) = 1.0 \text{ Hz}$ , H-a);

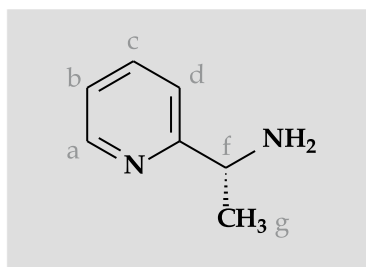
7.62 (ddd, 1H,  $J(\text{H-c}/\text{H-a}) = 1.8 \text{ Hz}$ ,  $J(\text{H-c}/\text{H-b}) = 7.7 \text{ Hz}$ ,  $J(\text{H-c}/\text{H-d}) = 7.8 \text{ Hz}$ , H-c);

7.28 (ddd, 1H,  $J(\text{H-d}/\text{H-a}) = 1.0 \text{ Hz}$ ,  $J(\text{H-d}/\text{H-b}) = 1.1 \text{ Hz}$ ,  $J(\text{H-d}/\text{H-c}) = 7.8 \text{ Hz}$ ,  $\underline{\text{H-d}}$ );  
 7.12 (ddd, 1H,  $J(\text{H-b}/\text{H-a}) = 4.9 \text{ Hz}$ ,  $J(\text{H-b}/\text{H-c}) = 7.7 \text{ Hz}$ ,  $J(\text{H-b}/\text{H-d}) = 1.1 \text{ Hz}$ ,  $\underline{\text{H-b}}$ );  
 4.13 (q, 1H,  $J(\text{H-f}/\text{H-g}) = 6.7 \text{ Hz}$ ,  $\underline{\text{H-f}}$ ); 1.92 (s, 2H, N-H); 1.41 (d, 3H,  $J(\text{H-g}/\text{H-f}) = 6.7 \text{ Hz}$ ,  $\underline{\text{H-g}}$ ).

#### 4.3.5 (R)-(+)-1-(Pyridin-2-yl)ethylamin

$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2$

MG = 122.17



Aus den Mutterlaugen der unter 4.3.4 beschriebenen Racematspaltung lässt sich durch Freisetzen mit KOH das verbliebene Amin isolieren und mit Diethylether extrahieren. Dabei werden 14.0 g Amin rückgewonnen (97%).

14.0 g Amin (115 mmol) werden mit 17.2 g *D*-(-)-Weinsäure (115 mmol) in 20 ml  $\text{H}_2\text{O}$  unter Erwärmen gelöst und entsprechend der Vorschrift beim (*S*)-Enantiomer behandelt.

Ausbeute: 5.0 g (41 mmol, 50% Enantiomer) schwach grünliche Flüssigkeit

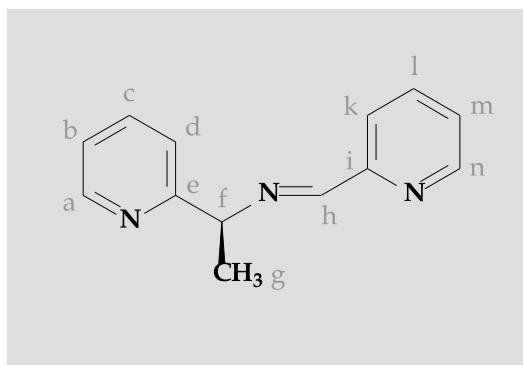
Sdp.: 77 °C / 12 torr

Drehwert:  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +20.2^\circ$ ;  $[\alpha]_{578}^{23} = +21.7^\circ$ ;  $[\alpha]_{546}^{23} = +23.3^\circ$  (c = 1.8; Ethanol)

Elementaranalyse: ber. 68.82 % C, 8.25 % H, 22.93 % N  
 gef. 67.48 % C, 9.08 % H, 23.43 % N

## 4.4 Imin-Liganden

### 4.4.1 (S)-(+)-2-[1-(Pyridin-2-yl)ethylimino]methylpyridin



$C_{13}H_{13}N_3$

MG = 211.26

500 mg (S)-1-(Pyridin-2-yl)ethylamin (4.1 mmol) werden zusammen mit 0.39 ml Pyridin-2-carbaldehyd (439 mg, 4.1 mmol) in 30 ml abs. Diethylether gelöst. Nach der Zugabe von  $Na_2SO_4$  lässt man 4 h bei R.T. rühren.

Anschließend wird vom Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das verbliebene Öl versetzt man mit Pentan und gibt soviel Ether zu, bis sich die Phasen vermischen. Die Lösung wird vom Rückstand getrennt und das Solvens abgezogen. Das gelbe Produkt befreit man im HV von Lösungsmittelresten.

Ausbeute: 823 mg (3.9 mmol, 95 %) gelbe Flüssigkeit

EI-MS: 211 ( $M^+$ )

Drehwert:  $[\alpha]_D^{22} = +39.9^\circ$ ;  $[\alpha]_{578}^{22} = +42.4^\circ$ ;  $[\alpha]_{546}^{22} = +49.5^\circ$  (c = 2.4; Methanol)

Elementaranalyse: ber. 73.91 % C, 6.20 % H, 19.89 % N

gef. 73.99 % C, 6.22 % H, 19.78 % N

$^1H$ -NMR (250 MHz,  $CDCl_3$ ):

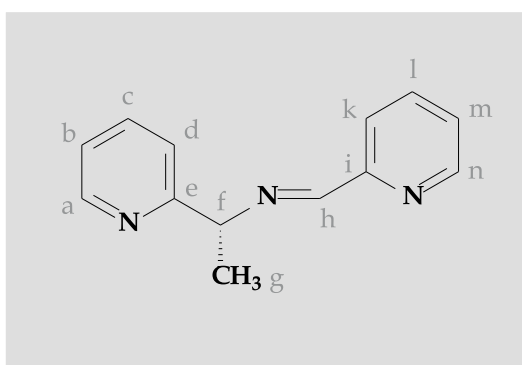
8.66 (ddd, 1H,  $J(H-n/H-k) = 1.0$  Hz,  $J(H-n/H-l) = 1.7$  Hz,  $J(H-n/H-m) = 4.9$  Hz, H-n); 8.58 (ddd, 1H,  $J(H-a/H-b) = 4.9$  Hz,  $J(H-a/H-c) = 1.8$  Hz,  $J(H-a/H-d) = 1.0$  Hz,

H-a); 8.54 (s, 1H, H-h); 8.11 (ddd, 1H,  $J(\text{H-k}/\text{H-l}) = 7.9 \text{ Hz}$ ,  $J(\text{H-k}/\text{H-m}) = 1.2 \text{ Hz}$ ,  $J(\text{H-k}/\text{H-n}) = 1.0 \text{ Hz}$ , H-k); 7.76 (ddd, 1H,  $J(\text{H-l}/\text{H-k}) = 7.9 \text{ Hz}$ ,  $J(\text{H-l}/\text{H-m}) = 7.9 \text{ Hz}$ ,  $J(\text{H-l}/\text{H-n}) = 1.7 \text{ Hz}$ , H-l); 7.68 (ddd, 1H,  $J(\text{H-c}/\text{H-a}) = 1.8 \text{ Hz}$ ,  $J(\text{H-c}/\text{H-b}) = 7.7 \text{ Hz}$ ,  $J(\text{H-c}/\text{H-d}) = 7.9 \text{ Hz}$ , H-c); 7.54 (ddd, 1H,  $J(\text{H-d}/\text{H-a}) = 1.0 \text{ Hz}$ ,  $J(\text{H-d}/\text{H-b}) = 1.2 \text{ Hz}$ ,  $J(\text{H-d}/\text{H-c}) = 7.9 \text{ Hz}$ , H-d); 7.32 (ddd, 1H,  $J(\text{H-m}/\text{H-k}) = 1.2 \text{ Hz}$ ,  $J(\text{H-m}/\text{H-l}) = 7.9 \text{ Hz}$ ,  $J(\text{H-m}/\text{H-n}) = 4.9 \text{ Hz}$ , H-m); 7.17 (ddd, 1H,  $J(\text{H-b}/\text{H-a}) = 4.9 \text{ Hz}$ ,  $J(\text{H-b}/\text{H-c}) = 7.7 \text{ Hz}$ ,  $J(\text{H-b}/\text{H-d}) = 1.2 \text{ Hz}$ , H-b); 4.78 (q, 1H,  $J(\text{H-f}/\text{H-g}) = 6.7 \text{ Hz}$ , H-f); 1.66 (d, 3H,  $J(\text{H-g}/\text{H-f}) = 6.7 \text{ Hz}$ , H-g).

$^{13}\text{C}$ -NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

163.4 (C-e); 161.5 (C-h); 154.6 (C-i); 149.4, 149.1 (C-a, C-n); 136.6, 136.5 (C-c, C-l); 124.8 (C-m); 122.1 (C-k); 121.6 (C-d); 121.2 (C-b); 71.2 (C-f); 23.4 (C-g).

#### 4.4.2 (R)-(-)-2-[1-(Pyridin-2-yl)ethylimino]methylpyridin



$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3$

MG = 211.26

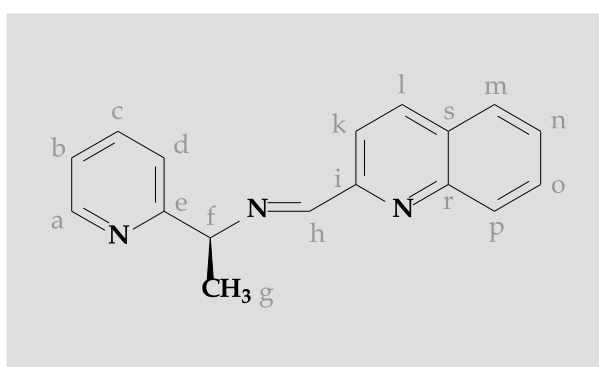
Die Synthese erfolgt wie beim (S)-Enantiomer beschrieben. Als Aminedukt wird (R)-1-(Pyridin-2-yl)ethylamin verwendet.

Ausbeute: 832 mg (3.9 mmol, 96 %) gelbe Flüssigkeit

Drehwert:  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -45.8^\circ$ ;  $[\alpha]_{578}^{23} = -48.2^\circ$ ;  $[\alpha]_{546}^{23} = -57.6^\circ$  (c = 0.85; THF)

Elementaranalyse: ber. 73.91 % C, 6.20 % H, 19.89 % N  
 gef. 73.75 % C, 6.34 % H, 19.90 % N

#### 4.4.3 (S)-(-)-2-[1-(Pyridin-2-yl)ethylimino]methylchinolin



$C_{17}H_{15}N_3$

MG = 261.32

1.0 g (S)-1-(Pyridin-2-yl)ethylamin (8.2 mmol) und 1.27 g Chinolin-2-carbaldehyd (8.1 mmol) werden in 40 ml abs. Diethylether gelöst. Zur gelben Lösung gibt man  $Na_2SO_4$  und lässt 16 h bei R.T. rühren. Nach Abfiltrieren des Trockenmittels und Abziehen des Solvens verbleibt ein gelb-braunes Öl.

Der Rückstand wird 5x mit Pentan extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Es verbleibt ein gelbes Produkt, das im HV getrocknet wird.

Ausbeute: 1.88 g (7.2 mmol, 89 %) gelber Feststoff

Schmp.: 58-60 °C

EI-MS: 261 ( $M^+$ )

Drehwert:  $[\alpha]_D^{23} = -40.1^\circ$ ;  $[\alpha]_{578}^{23} = -42.1^\circ$ ;  $[\alpha]_{546}^{23} = -50.1^\circ$  (c = 1.0;  $CH_2Cl_2$ )

Elementaranalyse: ber. 78.13 % C, 5.79 % H, 16.08 % N

gef. 78.13 % C, 6.05 % H, 15.00 % N

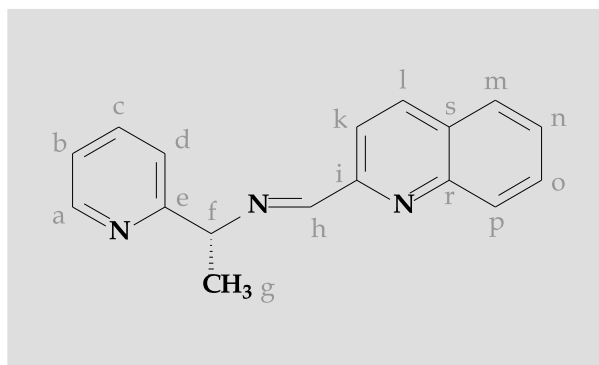
$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

8.71 (s, 1H, H-h); 8.60 (ddd, 1H,  $J(\text{H-a}/\text{H-b}) = 4.9 \text{ Hz}$ ,  $J(\text{H-a}/\text{H-c}) = 1.8 \text{ Hz}$ ,  $J(\text{H-a}/\text{H-d}) = 1.0 \text{ Hz}$ , H-a); 8.29 (d, 1H,  $J(\text{H-l}/\text{H-k}) = 8.5 \text{ Hz}$ , H-l); 8.19 (d, 1H,  $J(\text{H-k}/\text{H-l}) = 8.5 \text{ Hz}$ , H-k); 8.13 (m, 1H, H-p); 7.75-7.52 (m, 5H, H-c, H-d, H-m, H-n, H-o); 7.16 (ddd, 1H,  $J(\text{H-b}/\text{H-a}) = 4.9 \text{ Hz}$ ,  $J(\text{H-b}/\text{H-c}) = 7.4 \text{ Hz}$ ,  $J(\text{H-b}/\text{H-d}) = 1.4 \text{ Hz}$ , H-b); 4.86 (q, 1H,  $J(\text{H-f}/\text{H-g}) = 6.7 \text{ Hz}$ , H-f); 1.70 (d, 3H,  $J(\text{H-g}/\text{H-f}) = 6.7 \text{ Hz}$ , H-g).

$^{13}\text{C-NMR}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

163.4 (C-e); 162.1 (C-h); 154.9 (C-i); 149.1 (C-a); 147.8 (C-r); 136.7, 136.5 (C-c, C-l); 129.8, 129.7 (C-o, C-p); 128.8 (C-s); 127.7, 127.5 (C-m, C-n); 122.1, 121.2 (C-d, C-k); 118.6 (C-b); 71.2 (C-f); 23.6 (C-g).

#### 4.4.4 (R)-(+)-2-[1-(Pyridin-2-yl)ethylimino]methylchinolin



$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3$

MG = 261.32

Die Synthese erfolgt wie beim (S)-Enantiomer beschrieben. Als Aminedukt wird (R)-1-(Pyridin-2-yl)ethylamin verwendet.

Ausbeute: 1.84 g (7.0 mmol, 87%) gelber Feststoff

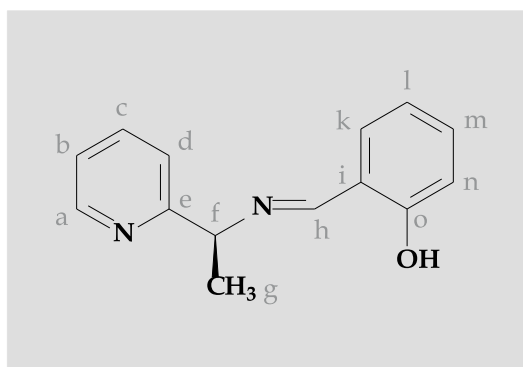
Schmp.: 59-61 °C

Drehwert:  $[\alpha]_D^{22} = +36.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{578}^{22} = +40.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{546}^{22} = +44.0^\circ$  (c = 0.5; THF)

Elementaranalyse: ber. 78.13 % C, 5.79 % H, 16.08 % N

gef. 78.23 % C, 5.64 % H, 15.94 % N

#### 4.4.5 (S)-(+)-2-[1-(Pyridin-2-yl)ethyliminol]methylphenol



$C_{14}H_{14}N_2O$

MG = 226.27

0.73 g (S)-1-(Pyridin-2-yl)ethylamin (6.0 mmol) werden in 30 ml abs. Aceton gelöst und  $Na_2SO_4$  wird als Trockenmittel zugegeben. Dazu tropft man 0.7 ml Salicylaldehyd (6.5 mmol, 0.8 g) und lässt 4 h bei R.T. rühren.

Die gelbe Lösung wird vom Trockenmittel abfiltriert und das Solvens im Vakuum entfernt. Der ölige Rückstand wird 1x mit Petrolether gewaschen, in 5 ml Diethylether aufgenommen und mit soviel Petrolether versetzt, bis eine leichte Trübung entsteht. Nach mehrstündiger Kristallisation bei  $-16^\circ C$  saugt man die entstandenen orangen Kristalle ab und wäscht gründlich mit Petrolether nach.

Das Produkt wird mehrere Tage im HV getrocknet.

Ausbeute: 815 mg (3.6 mmol, 60%) orange Kristalle

Schmp.: 60-62 °C

EI-MS: 226 ( $M^{\bullet+}$ )

Drehwert:  $[\alpha]_D^{23} = +142.6^\circ$ ;  $[\alpha]_{578}^{23} = +155.4^\circ$ ;  $[\alpha]_{546}^{23} = +190.6^\circ$  ( $c = 0.62$ ; Ethanol)

Elementaranalyse: ber. 74.31 % C, 6.24 % H, 12.38 % N, 7.07 % O

gef. 74.23 % C, 6.30 % H, 11.83 % N, 7.64 % O

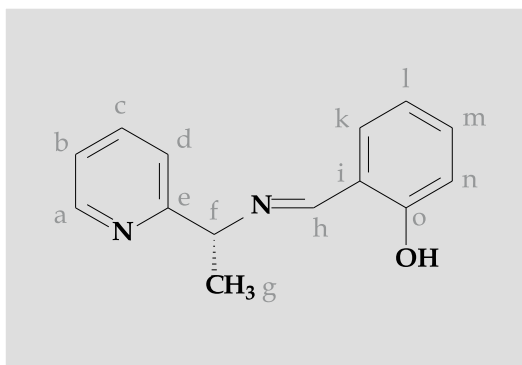
$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

13.40 (bs, 1H, OH); 8.56 (ddd, 1H,  $J(\text{H-a}/\text{H-b}) = 4.9 \text{ Hz}$ ,  $J(\text{H-a}/\text{H-c}) = 1.8 \text{ Hz}$ ,  $J(\text{H-a}/\text{H-d}) = 1.0 \text{ Hz}$ ,  $\underline{\text{H-a}}$ ); 8.52 (s, 1H,  $\underline{\text{H-h}}$ ); 7.70 (ddd, 1H,  $J(\text{H-c}/\text{H-a}) = 1.8 \text{ Hz}$ ,  $J(\text{H-c}/\text{H-b}) = 7.5 \text{ Hz}$ ,  $J(\text{H-c}/\text{H-d}) = 7.9 \text{ Hz}$ ,  $\underline{\text{H-c}}$ ); 7.44 (ddd, 1H,  $J(\text{H-d}/\text{H-a}) = 1.0 \text{ Hz}$ ,  $J(\text{H-d}/\text{H-b}) = 1.3 \text{ Hz}$ ,  $J(\text{H-d}/\text{H-c}) = 7.9 \text{ Hz}$ ,  $\underline{\text{H-d}}$ ); 7.32 (ddd, 1H,  $J(\text{H-l}/\text{H-k}) = 8.3 \text{ Hz}$ ,  $J(\text{H-l}/\text{H-m}) = 7.2 \text{ Hz}$ ,  $J(\text{H-l}/\text{H-n}) = 1.7 \text{ Hz}$ ,  $\underline{\text{H-l}}$ ); 7.28 (ddd, 1H,  $J(\text{H-n}/\text{H-k}) = 0.4 \text{ Hz}$ ,  $J(\text{H-n}/\text{H-l}) = 1.7 \text{ Hz}$ ,  $J(\text{H-n}/\text{H-m}) = 7.7 \text{ Hz}$ ,  $\underline{\text{H-n}}$ ); 7.19 (ddd, 1H,  $J(\text{H-b}/\text{H-a}) = 4.9 \text{ Hz}$ ,  $J(\text{H-b}/\text{H-c}) = 7.5 \text{ Hz}$ ,  $J(\text{H-b}/\text{H-d}) = 1.3 \text{ Hz}$ ,  $\underline{\text{H-b}}$ ); 6.97 (ddd, 1H,  $J(\text{H-k}/\text{H-l}) = 8.3 \text{ Hz}$ ,  $J(\text{H-k}/\text{H-m}) = 1.1 \text{ Hz}$ ,  $J(\text{H-k}/\text{H-n}) = 0.4 \text{ Hz}$ ,  $\underline{\text{H-k}}$ ); 6.89 (ddd, 1H,  $J(\text{H-m}/\text{H-k}) = 1.1 \text{ Hz}$ ,  $J(\text{H-m}/\text{H-l}) = 7.2 \text{ Hz}$ ,  $J(\text{H-m}/\text{H-n}) = 7.7 \text{ Hz}$ ,  $\underline{\text{H-m}}$ ); 4.71 (q, 1H,  $J(\text{H-f}/\text{H-g}) = 6.7 \text{ Hz}$ ,  $\underline{\text{H-f}}$ ); 1.69 (d, 3H,  $J(\text{H-g}/\text{H-f}) = 6.7 \text{ Hz}$ ,  $\underline{\text{H-g}}$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

164.6 ( $\underline{\text{C-h}}$ ); 162.5 ( $\underline{\text{C-e}}$ ); 161.0 ( $\underline{\text{C-o}}$ ); 149.1 ( $\underline{\text{C-a}}$ ); 137.0 ( $\underline{\text{C-c}}$ ); 132.5 ( $\underline{\text{C-m}}$ ); 131.6 ( $\underline{\text{C-k}}$ ); 122.4 ( $\underline{\text{C-d}}$ ); 120.7 ( $\underline{\text{C-l}}$ ); 118.9 ( $\underline{\text{C-i}}$ ); 118.8 ( $\underline{\text{C-b}}$ ); 117.0 ( $\underline{\text{C-n}}$ ); 70.3 ( $\underline{\text{C-f}}$ ); 23.5 ( $\underline{\text{C-g}}$ ).

#### 4.4.6 (R)-(-)-2-[1-(Pyridin-2-yl)ethylimino]methylphenol



$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$

MG = 226.27

Die Synthese erfolgt wie beim (*S*)-Enantiomer beschrieben. Als Aminedukt wird (*R*)-1-(Pyridin-2-yl)ethylamin verwendet.

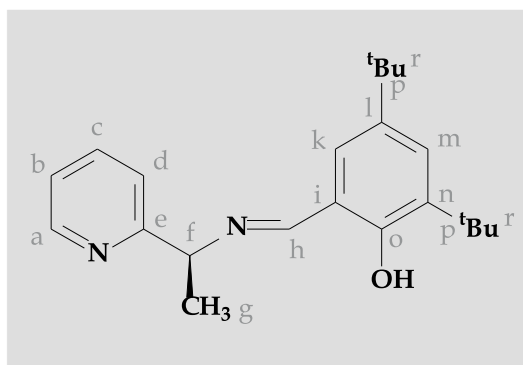
Ausbeute: 790 mg (3.5 mmol, 58 %) orange Kristalle

Schmp.: 61-63 °C

Drehwert:  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -153.1^\circ$ ;  $[\alpha]_{578}^{23} = -160.4^\circ$ ;  $[\alpha]_{546}^{23} = -196.6^\circ$  (c = 0.68; Ethanol)

Elementaranalyse: ber. 74.31 % C, 6.24 % H, 12.38 % N, 7.07 % O  
gef. 74.22 % C, 6.37 % H, 12.06 % N, 7.35 % O

#### 4.4.7 (*S*)-(+)-2,4-Di-*tert*-butyl-6-[1-(pyridin-2-yl)ethylimino]-methylphenol



$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}$

MG = 338.49

555 mg (*S*)-1-(Pyridin-2-yl)ethylamin (4.5 mmol) werden in 25 ml abs. Methanol gelöst. Als Trockenmittel wird  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  zugegeben. Dazu gibt man 1.03 g 3,5-Di-*tert*-butyl-2-hydroxybenzaldehyd (4.4 mmol) und lässt 4 h bei R.T. rühren.

Die tiefgelbe Lösung wird vom Trockenmittel abfiltriert und das Solvens im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in wenig Essigester/Petrolether (1:2) aufgenommen und an Kieselgel chromatographiert. Die gelbe Fraktion wird gesammelt, getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen.

Das Produkt wird mehrere Tage im HV getrocknet.

Ausbeute: 952 mg (2.8 mmol, 64 %) gelbes Harz

EI-MS: 338 ( $M^{\bullet+}$ )

Drehwert:  $[\alpha]_D^{22} = +90.8^\circ$ ;  $[\alpha]_{578}^{22} = +96.3^\circ$ ;  $[\alpha]_{546}^{22} = +121.7^\circ$  (c = 0.55; Ethanol)

Elementaranalyse: ber. 78.06 % C, 8.93 % H, 8.28 % N, 4.73 % O

gef. 77.77 % C, 8.95 % H, 8.00 % N, 5.28 % O

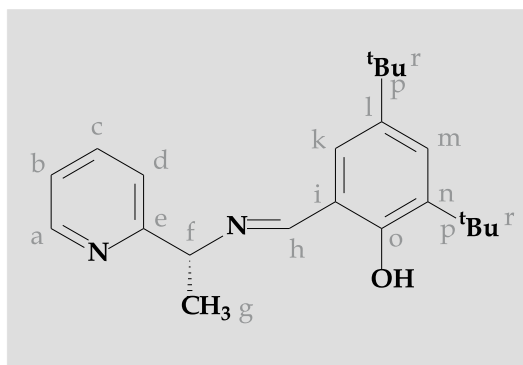
$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

13.71 (bs, 1H, OH); 8.55(ddd, 1H,  $J(\text{H-a}/\text{H-b})=4.9\text{ Hz}$ ,  $J(\text{H-a}/\text{H-c})=1.8\text{ Hz}$ ,  $J(\text{H-a}/\text{H-d})=1.1\text{ Hz}$ ,  $\underline{\text{H-a}}$ ); 8.53 (s, 1H,  $\underline{\text{H-h}}$ ); 7.69 (ddd, 1H,  $J(\text{H-c}/\text{H-a})=1.8\text{ Hz}$ ,  $J(\text{H-c}/\text{H-b})=7.6\text{ Hz}$ ,  $J(\text{H-c}/\text{H-d})=7.8\text{ Hz}$ ,  $\underline{\text{H-c}}$ ); 7.47 (ddd, 1H,  $J(\text{H-d}/\text{H-a})=1.1\text{ Hz}$ ,  $J(\text{H-d}/\text{H-b})=1.2\text{ Hz}$ ,  $J(\text{H-d}/\text{H-c})=7.8\text{ Hz}$ ,  $\underline{\text{H-d}}$ ); 7.39 (d, 1H,  $J(\text{H-k}/\text{H-m})=2.4\text{ Hz}$ ,  $\underline{\text{H-k}}$ ); 7.18 (ddd, 1H,  $J(\text{H-b}/\text{H-a})=4.9\text{ Hz}$ ,  $J(\text{H-b}/\text{H-c})=7.6\text{ Hz}$ ,  $J(\text{H-b}/\text{H-d})=1.2\text{ Hz}$ ,  $\underline{\text{H-b}}$ ); 7.12 (d, 1H,  $J(\text{H-m}/\text{H-k})=2.4\text{ Hz}$ ,  $\underline{\text{H-m}}$ ); 4.70 (q, 1H,  $J(\text{H-f}/\text{H-g})=6.7\text{ Hz}$ ,  $\underline{\text{H-f}}$ ); 1.69 (d, 3H,  $J(\text{H-g}/\text{H-f})=6.7\text{ Hz}$ ,  $\underline{\text{H-g}}$ ); 1.46 (s, 9H,  $\underline{\text{H-r}}$ ); 1.30 (s, 9H,  $\underline{\text{H-r}}$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

165.7 ( $\underline{\text{C-h}}$ ); 162.9 ( $\underline{\text{C-e}}$ ); 158.0 ( $\underline{\text{C-o}}$ ); 149.0 ( $\underline{\text{C-a}}$ ); 140.3 ( $\underline{\text{C-l}}$ ); 137.0 ( $\underline{\text{C-c}}$ ); 136.7 ( $\underline{\text{C-n}}$ ); 127.2 ( $\underline{\text{C-m}}$ ); 126.2 ( $\underline{\text{C-k}}$ ); 121.2 ( $\underline{\text{C-d}}$ ); 120.8 ( $\underline{\text{C-b}}$ ); 118.0 ( $\underline{\text{C-i}}$ ); 70.4 ( $\underline{\text{C-f}}$ ); 35.1, 34.2 ( $\underline{\text{C-p}}$ ); 31.5, 29.5 ( $\underline{\text{C-r}}$ ); 23.6 ( $\underline{\text{C-g}}$ ).

#### 4.4.8 (R)-(-)-2,4-Di-*tert*-butyl-6-[1-(pyridin-2-yl)ethyliminol]-methylphenol



$C_{22}H_{30}N_2O$

MG = 338.49

Die Synthese erfolgt wie beim (*S*)-Enantiomer beschrieben. Als Aminedukt wird (*R*)-1-(Pyridin-2-yl)ethylamin verwendet.

Ausbeute: 983 mg (2.9 mmol, 66 %) gelbes Harz

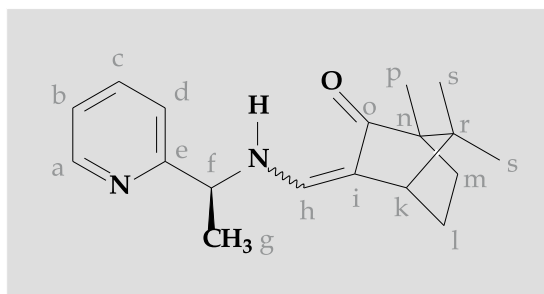
Drehwert:  $[\alpha]_D^{22} = -88.3^\circ$ ;  $[\alpha]_{578}^{22} = -94.1^\circ$ ;  $[\alpha]_{546}^{22} = -114.4^\circ$  (c = 0.69; Ethanol)

Elementaranalyse: ber. 78.06 % C, 8.93 % H, 8.28 % N, 4.73 % O  
gef. 77.95 % C, 9.08 % H, 7.85 % N, 5.12 % O

## 4.5 Amin-Liganden

### 4.5.1 (*S,R*)-(+)-3-[1-(Pyridin-2-yl)ethylaminomethylen]campher

$C_{18}H_{24}N_2O$   
 MG = 284.40



Methode A:

560 mg (*S*)-1-(Pyridin-2-yl)ethylamin (4.6 mmol) werden in 10 ml abs. Ethanol gelöst und eine Lösung von 721 mg (*R*)-3-(Hydroxymethylen)campher (4.0 mmol) in 10 ml Ethanol wird zugegeben. Die hellgelbe Lösung rührt man 2 h unter Luft- und Lichtausschluss und gibt  $Na_2SO_4$  als Trockenmittel zu. Nach weiteren 24 h bei R.T. wird der Feststoffanteil über eine Glasfritte abgesaugt und gründlich mit Ethanol gewaschen. Das Lösungsmittel zieht man im Vakuum ab und trocknet das verbliebene gelbe Öl mehrere Tage im HV.

Der gelbliche Feststoff wird erneut in Ethanol aufgenommen und das Solvens im Vakuum entfernt.

Methode B:

927 mg (*S*)-1-(Pyridin-2-yl)ethylamin (7.6 mmol) werden in 30 ml abs. Ethanol gelöst und 1.26 g (*R*)-3-(Hydroxymethylen)campher (7.0 mmol) zugegeben. Nach 4 h gibt man  $Na_2SO_4$  zu und lässt 16 h bei R.T. rühren.

Anschließend wird filtriert und das Solvens im Vakuum entfernt. Den öligen, braunen Rückstand wäscht man mehrmals mit Pentan. Der farblose Feststoff wird gesammelt und im HV getrocknet.

Ausbeute:	1.13 g	(4.0 mmol, 99 %)	gelbliches Pulver, Methode A
Ausbeute:	717 mg	(2.5 mmol, 36 %)	farbloses Pulver, Methode B

Schmp.: 105-107 °C  
EI-MS: 284 (M<sup>•+</sup>)  
Drehwert:  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +227^\circ$ ;  $[\alpha]_{578}^{25} = +238^\circ$ ;  $[\alpha]_{546}^{25} = +282^\circ$  (c = 1.1; Ethanol)

Elementaranalyse: ber. 76.02 % C, 8.51 % H, 9.85 % N, 5.63 % O  
gef. 75.79 % C, 8.56 % H, 9.61 % N, 6.03 % O

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Methode A (*trans*)

8.56 (ddd, 1H,  $J(\text{H-a}/\text{H-b}) = 4.1$  Hz,  $J(\text{H-a}/\text{H-c}) = 1.8$  Hz,  $J(\text{H-a}/\text{H-d}) = 1.6$  Hz, H-a);  
7.67 (ddd, 1H,  $J(\text{H-c}/\text{H-a}) = 1.8$  Hz,  $J(\text{H-c}/\text{H-b}) = 7.7$  Hz,  $J(\text{H-c}/\text{H-d}) = 7.7$  Hz, H-c);  
7.21-7.18 (m, 2H, H-d, H-b); 7.11 (d, 1H,  $J(\text{H-h}/\text{H-NH}) = 13.3$  Hz, H-h); 5.26 (dd, 1H,  $J(\text{H-NH}/\text{H-h}) = 13.3$  Hz,  $J(\text{H-NH}/\text{H-f}) = 6.8$  Hz, N-H); 4.50 (dq, 1H,  $J(\text{H-f}/\text{H-NH}) = 6.8$  Hz,  $J(\text{H-f}/\text{H-g}) = 6.8$  Hz, H-f); 2.56 (d, 1H,  $J(\text{H-k}/\text{H-l}) = 3.8$  Hz, H-k); 1.95 (m, 1H, H-l); 1.63 (m, 1H, H-m); 1.51 (d, 3H,  $J(\text{H-g}/\text{H-f}) = 6.8$  Hz, H-g); 1.40 (m, 1H, H-m); 1.31 (m, 1H, H-l); 0.93 (s, 3H, H-s); 0.91 (s, 3H, H-s); 0.79 (s, 3H, H-p);

Isomerenverteilung *trans* : *cis* = 31.2 : 1.

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Methode B (*cis*)

8.56 (ddd, 1H,  $J(\text{H-a}/\text{H-b}) = 4.8$  Hz,  $J(\text{H-a}/\text{H-c}) = 1.8$  Hz,  $J(\text{H-a}/\text{H-d}) = 1.1$  Hz, H-a); 8.10 (bm, 1H, OH); 7.67 (ddd, 1H,  $J(\text{H-c}/\text{H-a}) = 1.8$  Hz,  $J(\text{H-c}/\text{H-b}) = 7.7$  Hz,  $J(\text{H-c}/\text{H-d}) = 7.7$  Hz, H-c); 7.29 (m, 1H, H-d); 7.19 (ddd, 1H,  $J(\text{H-b}/\text{H-a}) = 4.8$  Hz,  $J(\text{H-b}/\text{H-c}) = 7.7$  Hz,  $J(\text{H-b}/\text{H-d}) = 1.2$  Hz, H-b); 6.39 (d, 1H,  $J(\text{H-h}/\text{H-NH}) = 12.5$  Hz, H-h); 4.48 (m, 1H, H-f); 2.30 (d, 1H,  $J(\text{H-k}/\text{H-l}) = 3.5$  Hz, H-k); 1.95 (m, 1H, H-l); 1.63 (m, 1H, H-m); 1.55 (d, 3H,  $J(\text{H-g}/\text{H-f}) = 7.0$  Hz, H-g); 1.45-1.22 (m, 2H, H-m, H-l); 0.95 (s, 3H, H-p); 0.87 (s, 3H, H-s); 0.84 (s, 3H, H-s);

sowie Peaks der *trans*-Form (Methode A): 7.10, 5.26, 2.57, 1.51, 0.93, 0.91, 0.78;

Isomerenverteilung *trans* : *cis* = 1 : 3.9.

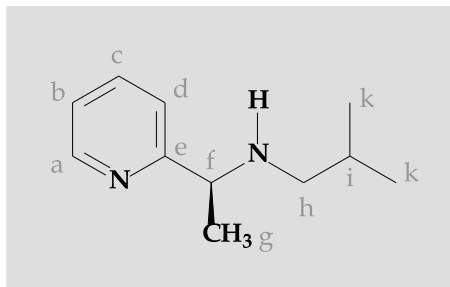
<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Methode A

206.5 (C-o); 161.5 (C-e); 149.2 (C-a); 136.9 (C-c); 135.6 (C-h); 122.4 (C-d); 120.7 (C-b); 114.0 (C-i); 57.5 (C-n); 57.2 (C-f); 47.9 (C-r); 46.2 (C-k); 31.4 (C-m), 26.7 (C-l); 23.7 (C-g); 20.2, 18.8 (C-s); 9.4 (C-p).

## 4.5.2 (S)-(-)-Isobutyl[1-(pyridin-2-yl)ethyl]amin

 $C_{11}H_{18}N_2$ 

MG = 178.27



1.0 g (S)-1-(Pyridin-2-yl)ethylamin (8.2 mmol) werden in 25 ml  $CH_2Cl_2$  gelöst. Dazu gibt man 0.76 ml Isobutyraldehyd (8.3 mmol, 0.6 g) und  $Na_2SO_4$ . Nach 24 h Rühren bei R.T. wird 1 h zum Rückfluss erhitzt und nach dem Abkühlen das Trockenmittel abfiltriert.

Zur Lösung gibt man 5 ml Methanol, reduziert portionsweise mit 0.65 g  $NaBH_4$  (ca. 2 Äq.) und lässt 1 h rühren. Anschließend zieht man das Lösungsmittel im Vakuum ab und hydrolysiert mit 30 ml  $H_2O$ . Mit wenig 50%iger KOH-Lösung wird alkalisch gemacht und 3x mit Diethylether extrahiert. Die organischen Phasen werden getrocknet und das Solvens wird entfernt.

Das Rohprodukt wird bei 90-100 °C an der Ölpumpe kugelrohrdestilliert.

Ausbeute: 702 mg (3.9 mmol, 48 %) farblose Flüssigkeit

Sdp.: 95 °C / 3 torr

DCI-MS: 179 ( $MH^+$ )

Drehwert:  $[\alpha]_D^{22} = -49.3^\circ$ ;  $[\alpha]_{578}^{22} = -54.2^\circ$ ;  $[\alpha]_{546}^{22} = -62.1^\circ$  (c = 1.0; Methanol)

Elementaranalyse: ber. 74.11 % C, 10.18 % H, 15.71 % N

gef. 73.98 % C, 10.08 % H, 15.93 % N

$^1H$ -NMR (250 MHz,  $CDCl_3$ ):

8.55 (ddd, 1H,  $J(H-a/H-b) = 4.9$  Hz,  $J(H-a/H-c) = 1.8$  Hz,  $J(H-a/H-d) = 1.2$  Hz,  $\underline{H-a}$ );

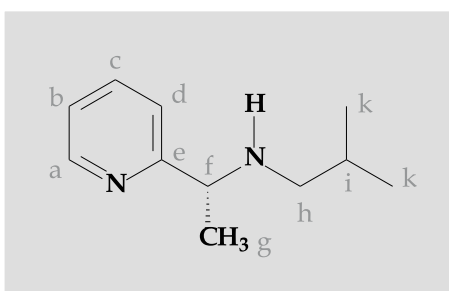
7.64 (ddd, 1H,  $J(H-c/H-a) = 1.8$  Hz,  $J(H-c/H-b) = 7.6$  Hz,  $J(H-c/H-d) = 7.8$  Hz,  $\underline{H-c}$ );

7.33 (ddd, 1H,  $J(\text{H-d}/\text{H-a}) = 1.2 \text{ Hz}$ ,  $J(\text{H-d}/\text{H-b}) = 1.3 \text{ Hz}$ ,  $J(\text{H-d}/\text{H-c}) = 7.8 \text{ Hz}$ ,  $\underline{\text{H-d}}$ );  
 7.14 (ddd, 1H,  $J(\text{H-b}/\text{H-a}) = 4.9 \text{ Hz}$ ,  $J(\text{H-b}/\text{H-c}) = 7.6 \text{ Hz}$ ,  $J(\text{H-b}/\text{H-d}) = 1.3 \text{ Hz}$ ,  $\underline{\text{H-b}}$ );  
 3.84 (q, 1H,  $J(\text{H-f}/\text{H-g}) = 6.7 \text{ Hz}$ ,  $\underline{\text{H-f}}$ ); 2.37 (dd, 1H,  $J(\text{H-h}/\text{H-h}) = 11.3 \text{ Hz}$ ,  $J(\text{H-h}/\text{H-i}) = 6.3 \text{ Hz}$ ,  $\underline{\text{H-h}}$ ); 2.18 (dd, 1H,  $J(\text{H-h}/\text{H-h}) = 11.3 \text{ Hz}$ ,  $J(\text{H-h}/\text{H-i}) = 6.3 \text{ Hz}$ ,  $\underline{\text{H-h}}$ ); 1.82 (bs, 1H, N-H); 1.72 (m, 1H,  $\underline{\text{H-i}}$ ); 1.38 (d, 3H,  $J(\text{H-g}/\text{H-f}) = 6.7 \text{ Hz}$ ,  $\underline{\text{H-g}}$ ); 0.89 (d, 3H,  $J(\text{H-k}/\text{H-i}) = 6.7 \text{ Hz}$ ,  $\underline{\text{H-k}}$ ); 0.88 (d, 3H,  $J(\text{H-k}/\text{H-i}) = 6.7 \text{ Hz}$ ,  $\underline{\text{H-k}}$ ).

$^{13}\text{C}$ -NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

165.1 ( $\underline{\text{C-e}}$ ); 149.2 ( $\underline{\text{C-a}}$ ); 136.4 ( $\underline{\text{C-c}}$ ), 121.7 ( $\underline{\text{C-d}}$ ); 120.9 ( $\underline{\text{C-b}}$ ); 59.6 ( $\underline{\text{C-f}}$ ); 55.9 ( $\underline{\text{C-h}}$ ); 28.6 ( $\underline{\text{C-i}}$ ); 22.9 ( $\underline{\text{C-g}}$ ); 20.8, 20.6 ( $\underline{\text{C-k}}$ ).

### 4.5.3 (R)-(+)-Isobutyl[1-(pyridin-2-yl)ethyl]amin



$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_2$

MG = 178.27

Die Synthese erfolgt wie beim (S)-Enantiomer beschrieben. Als Aminedukt wird (R)-1-(Pyridin-2-yl)ethylamin verwendet.

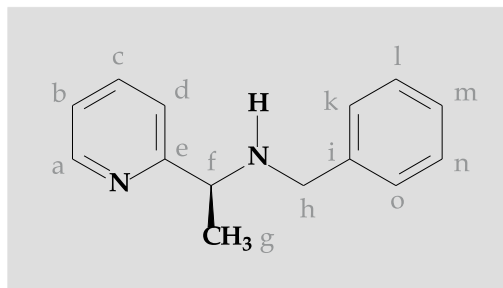
Ausbeute: 833 mg (4.7 mmol, 57%) farblose Flüssigkeit

Sdp.: 95 °C / 3 torr

Drehwert:  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +29.8^\circ$ ;  $[\alpha]_{578}^{25} = +32.2^\circ$ ;  $[\alpha]_{546}^{25} = +35.2^\circ$  (c = 1.3;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

Elementaranalyse: ber. 74.11 % C, 10.18 % H, 15.71 % N  
 gef. 73.84 % C, 10.24 % H, 15.92 % N

## 4.5.4 (S)-(-)-Benzyl[1-(pyridin-2-yl)ethyl]amin


 $C_{14}H_{16}N_2$ 

MG = 212.29

2.15 g (S)-1-(Pyridin-2-yl)ethylamin (17.6 mmol) werden in 50 ml abs. Methanol gelöst. Dazu gibt man 1.7 ml Benzaldehyd (17.1 mmol, 1.8 g) und  $Na_2SO_4$  als Trockenmittel. Binnen 24 h ändert sich die Farbe der Lösung von gelb nach rot.

Der Feststoffanteil wird abfiltriert und die verbleibende Flüssigkeit mit 1.3 g  $NaBH_4$  (ca. 2 Äq.) portionsweise reduziert. Nach 2 h Rühren wird das Solvens entfernt und der Rückstand in 50 ml  $H_2O$  aufgenommen. Man macht mit wenig 50%iger KOH-Lösung alkalisch und extrahiert 3x mit Diethylether. Die organischen Phasen werden getrocknet und das Lösungsmittel wird entfernt.

Das Rohprodukt wird bei 90-100 °C im HV Kugelrohrdestilliert.

Ausbeute: 2.18 g (10.3 mmol, 60%) gelbgrüne Flüssigkeit

Sdp.: 90 °C / 0.02 torr

DCI-MS: 213 ( $MH^+$ )

Drehwert:  $[\alpha]_D^{25} = -27.5^\circ$ ;  $[\alpha]_{578}^{25} = -29.3^\circ$ ;  $[\alpha]_{546}^{25} = -34.6^\circ$  (c = 0.75; Ethanol)

Elementaranalyse: ber. 79.21 % C, 7.60 % H, 13.20 % N

gef. 79.15 % C, 7.63 % H, 13.23 % N

$^1H$ -NMR (250 MHz,  $CDCl_3$ ):

8.58 (ddd, 1H,  $J(H-a/H-b) = 5.1$  Hz,  $J(H-a/H-c) = 2.0$  Hz,  $J(H-a/H-d) = 1.2$  Hz, H-a);

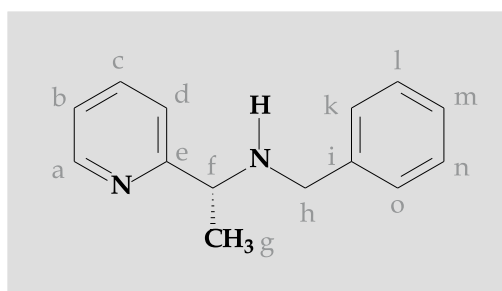
7.64 (ddd, 1H,  $J(H-c/H-a) = 2.0$  Hz,  $J(H-c/H-b) = 7.5$  Hz,  $J(H-c/H-d) = 7.8$  Hz, H-c);

7.33 (ddd, 1H,  $J(\text{H-d}/\text{H-a}) = 1.2 \text{ Hz}$ ,  $J(\text{H-d}/\text{H-b}) = 1.2 \text{ Hz}$ ,  $J(\text{H-d}/\text{H-c}) = 7.8 \text{ Hz}$ , H-d);  
 7.35-7.25 (m, 5H, H-k, H-l, H-m, H-n, H-o); 7.15 (ddd, 1H,  $J(\text{H-b}/\text{H-a}) = 5.1 \text{ Hz}$ ,  
 $J(\text{H-b}/\text{H-c}) = 7.5 \text{ Hz}$ ,  $J(\text{H-b}/\text{H-d}) = 1.2 \text{ Hz}$ , H-b); 3.92 (q, 1H,  $J(\text{H-f}/\text{H-g}) = 6.7 \text{ Hz}$ , H-f);  
 3.68 (d, 1H,  $J(\text{H-h}/\text{H-h}) = 13.1 \text{ Hz}$ , H-h); 3.62 (d, 1H,  $J(\text{H-h}/\text{H-h}) = 13.1 \text{ Hz}$ , H-h); 2.22  
 (bs, 1H, N-H); 1.40 (d, 3H,  $J(\text{H-g}/\text{H-f}) = 6.7 \text{ Hz}$ , H-g).

$^{13}\text{C}$ -NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

164.6 (C-e); 149.4 (C-a); 140.5 (C-i); 136.5 (C-c); 128.4 (C-l, C-n); 128.2 (C-k, C-o); 126.9  
 (C-m); 121.9 (C-d); 121.3 (C-b); 58.7 (C-f); 51.8 (C-h); 22.9 (C-g).

#### 4.5.5 (R)-(+)-Benzyl[1-(pyridin-2-yl)ethyl]amin



$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2$

MG = 212.29

Die Synthese erfolgt wie beim (S)-Enantiomer beschrieben. Als Aminedukt wird (R)-1-(Pyridin-2-yl)ethylamin verwendet.

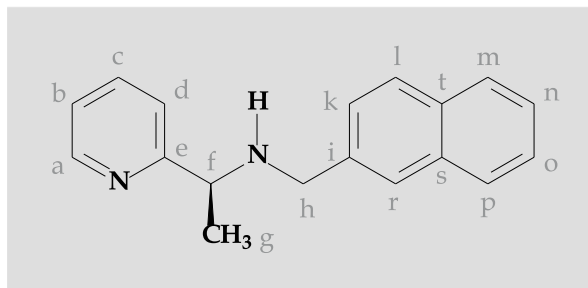
Ausbeute: 2.36 g (11.1 mmol, 65 %) gelbgrüne Flüssigkeit

Sdp.: 90 °C / 0.02 torr

Drehwert:  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +43.2^\circ$ ;  $[\alpha]_{578}^{25} = +44.3^\circ$ ;  $[\alpha]_{546}^{25} = +50.2^\circ$  (c = 1.9; Methanol)

Elementaranalyse: ber. 79.21 % C, 7.60 % H, 13.20 % N  
 gef. 79.14 % C, 7.50 % H, 13.24 % N

## 4.5.6 (S)-(-)-(Naphthalin-2-yl)methyl[1-(pyridin-2-yl)ethyl]amin



$C_{18}H_{18}N_2$

MG = 262.35

1.84 g (S)-1-(Pyridin-2-yl)ethylamin (15 mmol) werden in 50 ml abs.  $CH_2Cl_2$  gelöst. Dazu gibt man 2.3 g Naphthalin-2-carbaldehyd (14.9 mmol) und  $Na_2SO_4$  als Trockenmittel.

Nach 24 h wird vom Feststoffanteil abfiltriert und das Lösungsmittel abgezogen. Zum Rückstand gibt man 25 ml Methanol und soviel  $CH_2Cl_2$ , bis alles gelöst ist. Anschließend wird mit 1.13 g  $NaBH_4$  (ca. 2 Äq.) portionsweise reduziert. Die weitere Aufarbeitung erfolgt wie vorher beschrieben.

Das Rohprodukt wird bei 160-170 °C im HV Kugelrohrdestilliert.

Ausbeute: 2.46 g (9.4 mmol, 63 %) gelbgrünes Öl

Sdp.: 160-170 °C / 0.03 torr

DCI-MS: 263 ( $MH^+$ )

Drehwert:  $[\alpha]_D^{24} = -31.5^\circ$ ;  $[\alpha]_{578}^{24} = -39.2^\circ$ ;  $[\alpha]_{546}^{24} = -43.8^\circ$  (c = 1.3;  $CH_2Cl_2$ )

Elementaranalyse: ber. 82.41 % C, 6.92 % H, 10.68 % N

gef. 82.26 % C, 7.01 % H, 10.72 % N

$^1H$ -NMR (250 MHz,  $CDCl_3$ ):

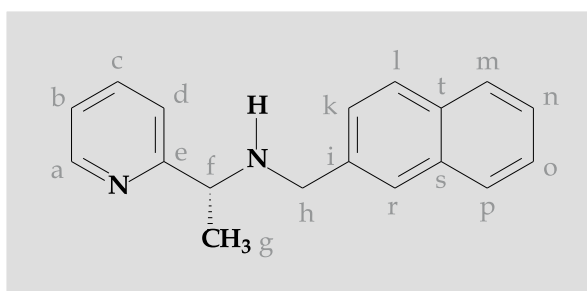
8.59 (ddd, 1H,  $J(H-a/H-b) = 4.9$  Hz,  $J(H-a/H-c) = 1.8$  Hz,  $J(H-a/H-d) = 1.1$  Hz,  $\underline{H-a}$ );  
 7.82-7.75 (m, 4H,  $\underline{H-l}$ ,  $\underline{H-m}$ ,  $\underline{H-p}$ ,  $\underline{H-r}$ ); 7.63 (ddd, 1H,  $J(H-c/H-a) = 1.8$  Hz,  $J(H-c/H-b) = 7.6$  Hz,  $J(H-c/H-d) = 7.8$  Hz,  $\underline{H-c}$ ); 7.48-7.38 (m, 3H,  $\underline{H-k}$ ,  $\underline{H-n}$ ,  $\underline{H-o}$ ); 7.33 (ddd,

1H,  $J(\text{H-d}/\text{H-a}) = 1.1 \text{ Hz}$ ,  $J(\text{H-d}/\text{H-b}) = 1.2 \text{ Hz}$ ,  $J(\text{H-d}/\text{H-c}) = 7.8 \text{ Hz}$ ,  $\underline{\text{H-d}}$ ; 7.14 (ddd, 1H,  $J(\text{H-b}/\text{H-a}) = 4.9 \text{ Hz}$ ,  $J(\text{H-b}/\text{H-c}) = 7.6 \text{ Hz}$ ,  $J(\text{H-b}/\text{H-d}) = 1.2 \text{ Hz}$ ,  $\underline{\text{H-b}}$ ); 3.96 (q, 1H,  $J(\text{H-f}/\text{H-g}) = 6.7 \text{ Hz}$ ,  $\underline{\text{H-f}}$ ); 3.83 (d, 1H,  $J(\text{H-h}/\text{H-h}) = 13.5 \text{ Hz}$ ,  $\underline{\text{H-h}}$ ); 3.77 (d, 1H,  $J(\text{H-h}/\text{H-h}) = 13.5 \text{ Hz}$ ,  $\underline{\text{H-h}}$ ); 2.22 (bs, 1H, N-H); 1.43 (d, 3H,  $J(\text{H-g}/\text{H-f}) = 6.7 \text{ Hz}$ ,  $\underline{\text{H-g}}$ ).

$^{13}\text{C}$ -NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

164.6 ( $\underline{\text{C-e}}$ ); 149.4 ( $\underline{\text{C-a}}$ ); 138.0 ( $\underline{\text{C-i}}$ ); 136.5 ( $\underline{\text{C-c}}$ ); 133.5 ( $\underline{\text{C-s}}$ ); 132.7 ( $\underline{\text{C-t}}$ ); 128.0, 127.8, 127.7, 126.7, 126.4, 125.9, 125.5 ( $\underline{\text{C-k}}$ ,  $\underline{\text{C-l}}$ ,  $\underline{\text{C-m}}$ ,  $\underline{\text{C-n}}$ ,  $\underline{\text{C-o}}$ ,  $\underline{\text{C-p}}$ ,  $\underline{\text{C-r}}$ ); 122.0 ( $\underline{\text{C-d}}$ ); 121.4 ( $\underline{\text{C-b}}$ ); 58.8 ( $\underline{\text{C-f}}$ ); 51.9 ( $\underline{\text{C-h}}$ ); 23.0 ( $\underline{\text{C-g}}$ ).

#### 4.5.7 (R)-(+)-(Naphthalin-2-yl)methyl[1-(pyridin-2-yl)ethyl]amin



$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2$

MG = 262.35

Die Synthese erfolgt wie beim (S)-Enantiomer beschrieben. Als Aminedukt wird (R)-1-(Pyridin-2-yl)ethylamin verwendet.

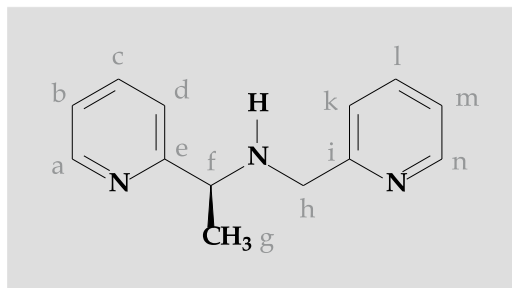
Ausbeute: 2.93 g (11.2 mmol, 75 %) gelbgrünes Öl

Sdp.: 140-150 °C / 0.01 torr

Drehwert:  $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +24.9^\circ$ ;  $[\alpha]_{578}^{24} = +27.2^\circ$ ;  $[\alpha]_{546}^{24} = +29.6^\circ$  (c = 0.84;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

Elementaranalyse: ber. 82.41 % C, 6.92 % H, 10.68 % N  
gef. 82.21 % C, 7.13 % H, 10.66 % N

## 4.5.8 (S)-(-)-[1-(Pyridin-2-yl)ethyl](pyridin-2-yl)methylamin



$C_{13}H_{15}N_3$

MG = 213.28

502 mg (S)-1-(Pyridin-2-yl)ethylamin (4.1 mmol) und 0.4 ml Pyridin-2-carbaldehyd (4.1 mmol, 440 mg) werden in 25 ml Diethylether gelöst und zusammen mit  $Na_2SO_4$  4 h bei R.T. gerührt.

Man filtriert das Trockenmittel ab und entfernt das Lösungsmittel. Der Rückstand wird in 20 ml Methanol aufgenommen und 220 mg  $NaBH_4$  (5.8 mmol) werden portionsweise zugegeben. Nach 12 h Rühren erfolgt die weitere Aufarbeitung bis auf die Destillation wie unter 4.5.2 beschrieben.

Ausbeute: 760 mg (3.6 mmol, 87 %) gelbe Flüssigkeit

DCI-MS: 214 ( $MH^+$ )

Drehwert:  $[\alpha]_D^{23} = -42.9^\circ$ ;  $[\alpha]_{578}^{23} = -43.9^\circ$ ;  $[\alpha]_{546}^{23} = -49.5^\circ$  (c = 1.1; Ethanol)

Elementaranalyse: ber. 73.21 % C, 7.09 % H, 19.70 % N  
gef. 73.27 % C, 7.20 % H, 19.52 % N

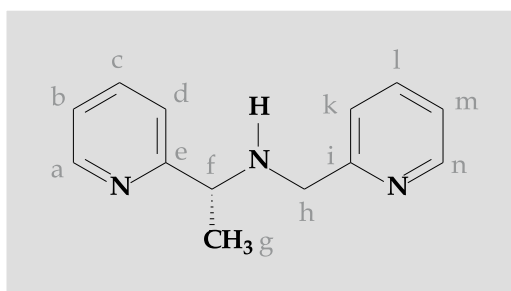
$^1H$ -NMR (250 MHz,  $CDCl_3$ ):

8.56 (m, 2H, H-a, H-n); 7.67-7.58 (m, 2H, H-c, H-l); 7.39, 7.28 (m, 2H, H-d, H-k); 7.19-7.12 (m, 2H, H-b, H-m); 4.00 (q, 1H,  $J(H-f/H-g) = 6.7$  Hz, H-f); 3.86 (d, 1H,  $J(H-h/H-h) = 14.1$  Hz, H-h); 3.79 (d, 1H,  $J(H-h/H-h) = 14.1$  Hz, H-h); 3.23 (bs, 1H, N-H); 1.48 (d, 3H,  $J(H-g/H-f) = 6.7$  Hz, H-g).

$^{13}\text{C}$ -NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

164.5 (C-e); 158.9 (C-i); 149.3, 149.2 (C-a, C-n); 136.5, 136.3 (C-c, C-l); 122.2 (C-k);  
121.9, 121.8 (C-d, C-m); 121.0 (C-b); 59.2 (C-f); 53.2 (C-h); 22.9 (C-g).

#### 4.5.9 (*R*)-(+)-[1-(Pyridin-2-yl)ethyl](pyridin-2-yl)methylamin



$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3$

MG = 213.28

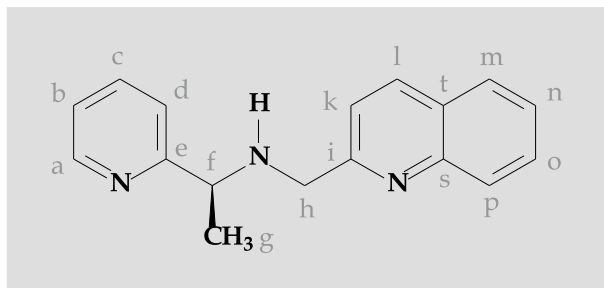
Die Synthese erfolgt wie beim (*S*)-Enantiomer beschrieben. Als Aminedukt wird (*R*)-1-(Pyridin-2-yl)ethylamin verwendet.

Ausbeute: 726 mg (3.4 mmol, 83 %) gelbe Flüssigkeit

Drehwert:  $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +43.5^\circ$ ;  $[\alpha]_{578}^{21} = +44.6^\circ$ ;  $[\alpha]_{546}^{21} = +52.2^\circ$  (c = 0.92; Ethanol)

Elementaranalyse: ber. 73.21 % C, 7.09 % H, 19.70 % N  
gef. 73.23 % C, 7.16 % H, 19.60 % N

## 4.5.10 (S)-(-)-[1-(Pyridin-2-yl)ethyl](chinolin-2-yl)methylamin



$C_{17}H_{17}N_3$

MG = 263.34

445 mg (S)-1-(Pyridin-2-yl)ethylamin (3.6 mmol) und 550 mg Chinolin-2-carbaldehyd (3.5 mmol) werden in 25 ml Diethylether gelöst und zusammen mit  $Na_2SO_4$  16 h bei R.T. gerührt.

Man filtriert das Trockenmittel ab und entfernt das Lösungsmittel. Der Rückstand wird 5x mit Pentan extrahiert, die organischen Phasen werden vereinigt und das Solvens wird abgezogen. Anschließend nimmt man in 30 ml Methanol auf und reduziert mit 264 mg  $NaBH_4$  (7.0 mmol). Die weitere Aufarbeitung erfolgt bis auf die Destillation wie unter 4.5.2 beschrieben.

Ausbeute: 755 mg (2.9 mmol, 82%) gelb-braunes Öl

DCI-MS: 264 ( $MH^+$ )

Drehwert:  $[\alpha]_D^{23} = -27.2^\circ$ ;  $[\alpha]_{578}^{23} = -27.9^\circ$ ;  $[\alpha]_{546}^{23} = -30.8^\circ$  (c = 1.4; Ethanol)

Elementaranalyse: ber. 77.54 % C, 6.51 % H, 15.96 % N  
gef. 77.70 % C, 6.75 % H, 15.30 % N

$^1H$ -NMR (250 MHz,  $CDCl_3$ ):

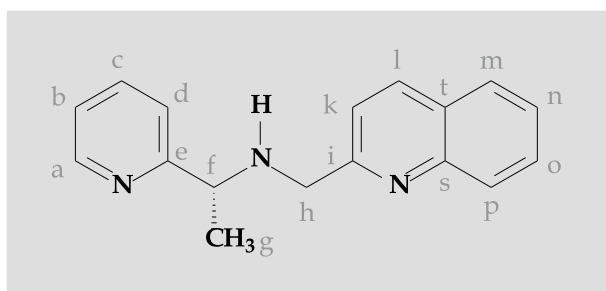
8.58 (ddd, 1H,  $J(H-a/H-b) = 4.9$  Hz,  $J(H-a/H-c) = 1.7$  Hz,  $J(H-a/H-d) = 1.0$  Hz,  $\underline{H-a}$ ); 8.10-8.04 (m, 2H,  $\underline{H-p}$ ,  $\underline{H-l}$ ); 7.78 (ddd, 1H,  $J(H-c/H-a) = 1.7$  Hz,  $J(H-c/H-b) = 7.5$  Hz,  $J(H-c/H-d) = 7.6$  Hz,  $\underline{H-c}$ ); 7.72-7.63 (m, 2H,  $\underline{H-m}$ ,  $\underline{H-o}$ ); 7.50 (ddd, 1H,  $J(H-d/H-a) = 1.0$  Hz,  $J(H-d/H-b) = 1.2$  Hz,  $J(H-d/H-c) = 7.6$  Hz,  $\underline{H-d}$ ); 7.43 (m, 1H,

$\underline{\text{H-n}}$ ); 7.41 (m, 1H,  $\underline{\text{H-k}}$ ); 7.16 (ddd, 1H,  $J(\text{H-b}/\text{H-a}) = 4.9 \text{ Hz}$ ,  $J(\text{H-b}/\text{H-c}) = 7.5 \text{ Hz}$ ,  $J(\text{H-b}/\text{H-d}) = 1.2 \text{ Hz}$ ,  $\underline{\text{H-b}}$ ); 4.08 (q, 1H,  $J(\text{H-f}/\text{H-g}) = 6.7 \text{ Hz}$ ,  $\underline{\text{H-f}}$ ); 4.07 (d, 1H,  $J(\text{H-h}/\text{H-h}) = 14.7 \text{ Hz}$ ,  $\underline{\text{H-h}}$ ); 4.00 (d, 1H,  $J(\text{H-h}/\text{H-h}) = 14.7 \text{ Hz}$ ,  $\underline{\text{H-h}}$ ); 3.53 (bs, 1H, N-H); 1.53 (d, 3H,  $J(\text{H-g}/\text{H-f}) = 6.7 \text{ Hz}$ ,  $\underline{\text{H-g}}$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

164.6 ( $\underline{\text{C-e}}$ ); 160.3 ( $\underline{\text{C-i}}$ ); 149.3 ( $\underline{\text{C-a}}$ ); 147.7 ( $\underline{\text{C-s}}$ ); 136.6, 136.3 ( $\underline{\text{C-c}}$ ,  $\underline{\text{C-l}}$ ); 129.3, 129.1 ( $\underline{\text{C-o}}$ ,  $\underline{\text{C-p}}$ ); 127.5 ( $\underline{\text{C-m}}$ ); 127.3 ( $\underline{\text{C-t}}$ ); 126.0 ( $\underline{\text{C-n}}$ ); 121.9 ( $\underline{\text{C-k}}$ ); 121.2 ( $\underline{\text{C-d}}$ ); 120.6 ( $\underline{\text{C-b}}$ ); 59.5 ( $\underline{\text{C-f}}$ ); 53.8 ( $\underline{\text{C-h}}$ ); 23.0 ( $\underline{\text{C-g}}$ ).

#### 4.5.11 (R)-(+)-[1-(Pyridin-2-yl)ethyl](chinolin-2-yl)methylamin



$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3$

MG = 263.34

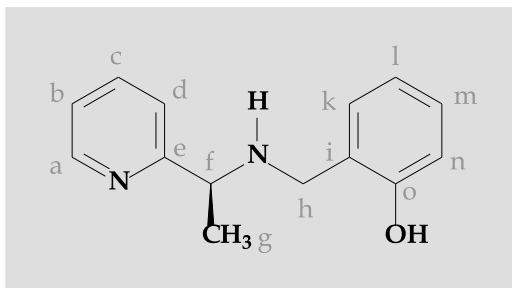
Die Synthese erfolgt wie beim (S)-Enantiomer beschrieben. Als Aminedukt wird (R)-1-(Pyridin-2-yl)ethylamin verwendet.

Ausbeute: 728 mg (2.8 mmol, 79 %) gelb-braunes Öl

Drehwert:  $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +27.3^\circ$ ;  $[\alpha]_{578}^{21} = +28.7^\circ$ ;  $[\alpha]_{546}^{21} = +31.6^\circ$  (c = 0.70; Ethanol)

Elementaranalyse: ber. 77.54 % C, 6.51 % H, 15.96 % N  
gef. 77.37 % C, 6.91 % H, 15.71 % N

## 4.5.12 (S)-(-)-2-[1-(Pyridin-2-yl)ethylamino]methylphenol



$C_{14}H_{16}N_2O$

MG = 228.29

528 mg (S)-1-(Pyridin-2-yl)ethylamin (4.3 mmol) und 0.45 ml Salicylaldehyd (4.3 mmol, 528 mg) werden in 30 ml abs. Methanol gelöst und zusammen mit  $Na_2SO_4$  2 h bei R.T. gerührt.

Man filtriert das Trockenmittel ab und gibt 190 mg  $NaBH_4$  (5.0 mmol) portionsweise zu. Nach 1 h wird das Solvens abgezogen und der Rückstand mit 30 ml  $H_2O$  hydrolysiert. Dann neutralisiert man vorsichtig mit Essigsäure und extrahiert 3x mit  $CH_2Cl_2$ . Die organischen Phasen werden vereinigt, getrocknet und anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das verbleibende Öl wird je 3x mit n-Hexan und n-Pentan gewaschen und im HV getrocknet.

Ausbeute: 874 mg (3.8 mmol, 89 %) farblose, ölige Flüssigkeit

Sdp.: 170-180 °C / 0.9 torr (Zers.)

DCI-MS: 229 ( $MH^+$ )

Drehwert:  $[\alpha]_D^{22} = -61.2^\circ$ ;  $[\alpha]_{578}^{22} = -63.2^\circ$ ;  $[\alpha]_{546}^{22} = -71.4^\circ$  (c = 0.5; Ethanol)

Elementaranalyse: ber. 73.66 % C, 7.06 % H, 12.27 % N, 7.01 % O

gef. 73.57 % C, 7.08 % H, 12.24 % N, 7.11 % O

$^1H$ -NMR (250 MHz,  $CDCl_3$ ):

8.61 (ddd, 1H,  $J(H-a/H-b) = 4.8$  Hz,  $J(H-a/H-c) = 1.7$  Hz,  $J(H-a/H-d) = 1.0$  Hz, H-a);

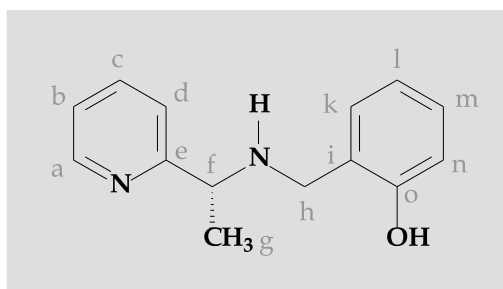
7.66 (ddd, 1H,  $J(H-c/H-a) = 1.7$  Hz,  $J(H-c/H-b) = 7.6$  Hz,  $J(H-c/H-d) = 7.5$  Hz, H-c);

7.21 (ddd, 1H,  $J(\text{H-b}/\text{H-a}) = 4.8 \text{ Hz}$ ,  $J(\text{H-b}/\text{H-c}) = 7.6 \text{ Hz}$ ,  $J(\text{H-b}/\text{H-d}) = 1.2 \text{ Hz}$ , H-b);  
 7.16, 7.13 (m, 2H, H-k, H-m); 6.87, 6.84 (m, 2H, H-l, H-n); 6.74 (ddd, 1H,  $J(\text{H-d}/\text{H-a}) = 1.0 \text{ Hz}$ ,  $J(\text{H-d}/\text{H-b}) = 1.2 \text{ Hz}$ ,  $J(\text{H-d}/\text{H-c}) = 7.6 \text{ Hz}$ , H-d); 6.25 (bs, N-H, OH); 3.93 (d, 1H,  $J(\text{H-h}/\text{H-h}) = 13.9 \text{ Hz}$ , H-h); 3.89 (q, 1H,  $J(\text{H-f}/\text{H-g}) = 6.7 \text{ Hz}$ , H-f); 3.65 (d, 1H,  $J(\text{H-h}/\text{H-h}) = 13.9 \text{ Hz}$ , H-h); 1.43 (d, 3H,  $J(\text{H-g}/\text{H-f}) = 6.7 \text{ Hz}$ , H-g).

$^{13}\text{C}$ -NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

162.2 (C-e); 158.4 (C-o); 149.7 (C-a); 136.7 (C-c); 128.7, 128.5 (C-k, C-m); 122.7 (C-i);  
 122.4, 122.2 (C-d, C-l); 119.0 (C-b); 116.4 (C-n); 57.2 (C-f); 50.3 (C-h); 22.6 (C-g).

#### 4.5.13 (R)-(+)-2-[1-(Pyridin-2-yl)ethylamino]methylphenol



$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$

MG = 228.29

Die Synthese erfolgt wie beim (S)-Enantiomer beschrieben. Als Aminedukt wird (R)-1-(Pyridin-2-yl)ethylamin verwendet.

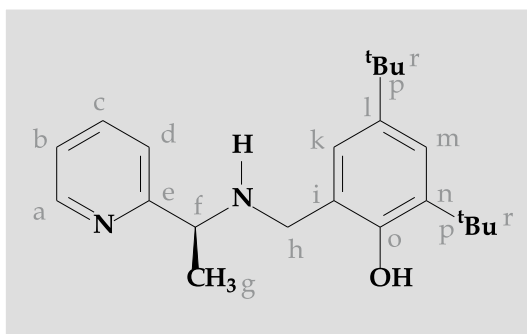
Ausbeute: 942 mg (4.1 mmol, 96 %) farblose, ölige Flüssigkeit

Sdp.: 170-180 °C / 0.9 torr (Zers.)

Drehwert:  $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +67.7^\circ$ ;  $[\alpha]_{578}^{26} = +69.6^\circ$ ;  $[\alpha]_{546}^{26} = +79.8^\circ$  (c = 1.1; Ethanol)

Elementaranalyse: ber. 73.66 % C, 7.06 % H, 12.27 % N, 7.01 % O  
 gef. 73.80 % C, 6.99 % H, 12.03 % N, 7.18 % O

#### 4.5.14 (S)-(-)-2,4-Di-*tert*-butyl-6-[1-(pyridin-2-yl)ethylamino]-methylphenol



$C_{22}H_{32}N_2O$

MG = 340.50

912 mg (S)-1-(Pyridin-2-yl)ethylamin (7.5 mmol) und 1.69 g 3,5-Di-*tert*-butyl-2-hydroxybenzaldehyd (7.2 mmol) werden in 30 ml abs. Methanol gelöst und zusammen mit  $Na_2SO_4$  4 h bei R.T. gerührt.

Man filtriert das Trockenmittel ab und gibt 420 mg  $NaBH_4$  (11 mmol) portionsweise zu. Nach 16 h wird das Solvens abgezogen und der Rückstand mit 30 ml  $H_2O$  hydrolysiert. Dann neutralisiert man vorsichtig mit Essigsäure und extrahiert 3x mit  $CH_2Cl_2$ . Die organischen Phasen werden vereinigt, getrocknet und anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das verbleibende Öl wird je 3x mit n-Hexan und n-Pentan gewaschen und im HV getrocknet.

Ausbeute: 1.84 g (5.4 mmol, 75 %) farbloses Pulver

Schmp.: 78-80 °C

DCI-MS: 341 ( $MH^+$ )

Drehwert:  $[\alpha]_D^{22} = -43.2^\circ$ ;  $[\alpha]_{578}^{22} = -48.5^\circ$ ;  $[\alpha]_{546}^{22} = -51.3^\circ$  (c = 0.3; Ethanol)

Elementaranalyse: ber. 77.60 % C, 9.47 % H, 8.23 % N, 4.70 % O  
gef. 77.43 % C, 9.55 % H, 7.79 % N, 5.23 % O

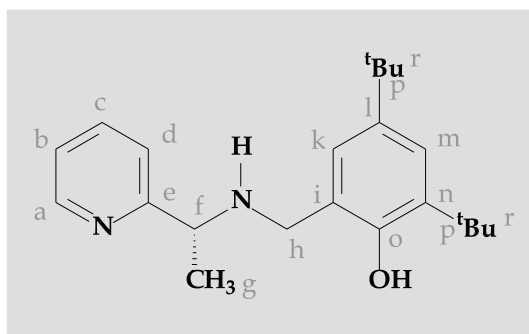
$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

8.60 (ddd, 1H,  $J(\text{H-a}/\text{H-b}) = 4.8 \text{ Hz}$ ,  $J(\text{H-a}/\text{H-c}) = 1.8 \text{ Hz}$ ,  $J(\text{H-a}/\text{H-d}) = 1.0 \text{ Hz}$ ,  $\underline{\text{H-a}}$ );  
 7.66 (ddd, 1H,  $J(\text{H-c}/\text{H-a}) = 1.8 \text{ Hz}$ ,  $J(\text{H-c}/\text{H-b}) = 7.6 \text{ Hz}$ ,  $J(\text{H-c}/\text{H-d}) = 7.6 \text{ Hz}$ ,  $\underline{\text{H-c}}$ );  
 7.23-7.15 (m, 2H,  $\underline{\text{H-b}}$ ,  $\underline{\text{H-d}}$ ); 7.21 (d, 1H,  $J(\text{H-k}/\text{H-m}) = 2.5 \text{ Hz}$ ,  $\underline{\text{H-k}}$ ); 6.71 (d, 1H,  $J(\text{H-m}/\text{H-k}) = 2.5 \text{ Hz}$ ,  $\underline{\text{H-m}}$ ); 3.90 (q, 1H,  $J(\text{H-f}/\text{H-g}) = 6.7 \text{ Hz}$ ,  $\underline{\text{H-f}}$ ); 3.87 (d, 1H,  $J(\text{H-h}/\text{H-h}) = 13.5 \text{ Hz}$ ,  $\underline{\text{H-h}}$ ); 3.66 (d, 1H,  $J(\text{H-h}/\text{H-h}) = 13.5 \text{ Hz}$ ,  $\underline{\text{H-h}}$ ); 1.44 (s, 9H,  $\underline{\text{H-r}}$ );  
 1.43 (d, 3H,  $J(\text{H-g}/\text{H-f}) = 6.7 \text{ Hz}$ ,  $\underline{\text{H-g}}$ ); 1.25 (s, 9H,  $\underline{\text{H-r}}$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

162.5 ( $\underline{\text{C-e}}$ ); 154.8 ( $\underline{\text{C-o}}$ ); 149.7 ( $\underline{\text{C-a}}$ ); 140.3 ( $\underline{\text{C-l}}$ ); 136.6 ( $\underline{\text{C-c}}$ ); 135.9 ( $\underline{\text{C-n}}$ ); 123.4 ( $\underline{\text{C-k}}$ );  
 122.1 ( $\underline{\text{C-i}}$ ); 122.9, 122.3, 122.0 ( $\underline{\text{C-d}}$ ,  $\underline{\text{C-m}}$ ,  $\underline{\text{C-b}}$ ); 57.4 ( $\underline{\text{C-f}}$ ); 51.3 ( $\underline{\text{C-h}}$ ); 35.0, 34.1 ( $\underline{\text{C-p}}$ );  
 31.7, 29.7 ( $\underline{\text{C-r}}$ ); 22.5 ( $\underline{\text{C-g}}$ ).

#### 4.5.15 (R)-(+)-2,6-Di-*tert*-butyl-6-[1-(pyridin-2-yl)ethylamino]-methylphenol



$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}$

MG = 340.50

Die Synthese erfolgt wie beim (S)-Enantiomer beschrieben. Als Aminedukt wird (R)-1-(Pyridin-2-yl)ethylamin verwendet.

Ausbeute: 2.0 g (5.9 mmol, 84 %) farbloses Pulver

Schmp.: 79-81 °C

Drehwert:  $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +47.9^\circ$ ;  $[\alpha]_{578}^{26} = +49.4^\circ$ ;  $[\alpha]_{546}^{26} = +58.7^\circ$  (c = 0.65; Ethanol)

Elementaranalyse: ber. 77.60 % C, 9.47 % H, 8.23 % N, 4.70 % O

gef. 77.48 % C, 9.49 % H, 8.02 % N, 5.01 % O

## 4.6 Transferhydrierung

Man wiegt 8.2 mg  $\text{Ru}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}_2$  (8.6  $\mu\text{mol}$ ) und 9.4  $\mu\text{mol}$  des Liganden ein. Die Substanzen werden in einem Kolben evakuiert und mit Stickstoff gespült. Man löst in absolutem Isopropanol auf und spült mit soviel Lösungsmittel nach, bis 17.15 ml Gesamtvolumen erreicht sind. Dazu werden zunächst 1.9 mg Kalium-*tert*-butylat (17.1  $\mu\text{mol}$ ) gegeben und anschließend 0.2 ml Acetophenon (1.7 mmol) hinzu pipettiert.

Nach der Reaktionszeit von 16 h gibt man 0.2 ml einer 0.1 mol/l Essigsäure in Isopropanol zu. Zunächst wird das Solvens in einer Kugelrohr-Apparatur bei 4 torr abdestilliert, ehe dann das Produktgemisch bei einer Temperatur von 50-60 °C bei 4 torr übergeht. Das farblose Destillat wird gewogen, mit Methylenchlorid in einen Messkolben (10 ml) gespült und mittels Gaschromatographie analysiert (vgl. Anhang B). Ist der Ligand an Luft instabil oder zu viskos für eine genaue Einwaage, dann kann mit einer Verdünnungslösung in absolutem Isopropanol gearbeitet werden. Hierzu wird eine ausreichende Menge des Liganden in einen tarierten Schlenkkolben übernommen, gewogen und in einer genau definierten Menge Solvens gelöst. Das erforderliche Volumen dieser Lösung wird dann mit einer Eppendorf-Pipette in den Katalyseansatz pipettiert.

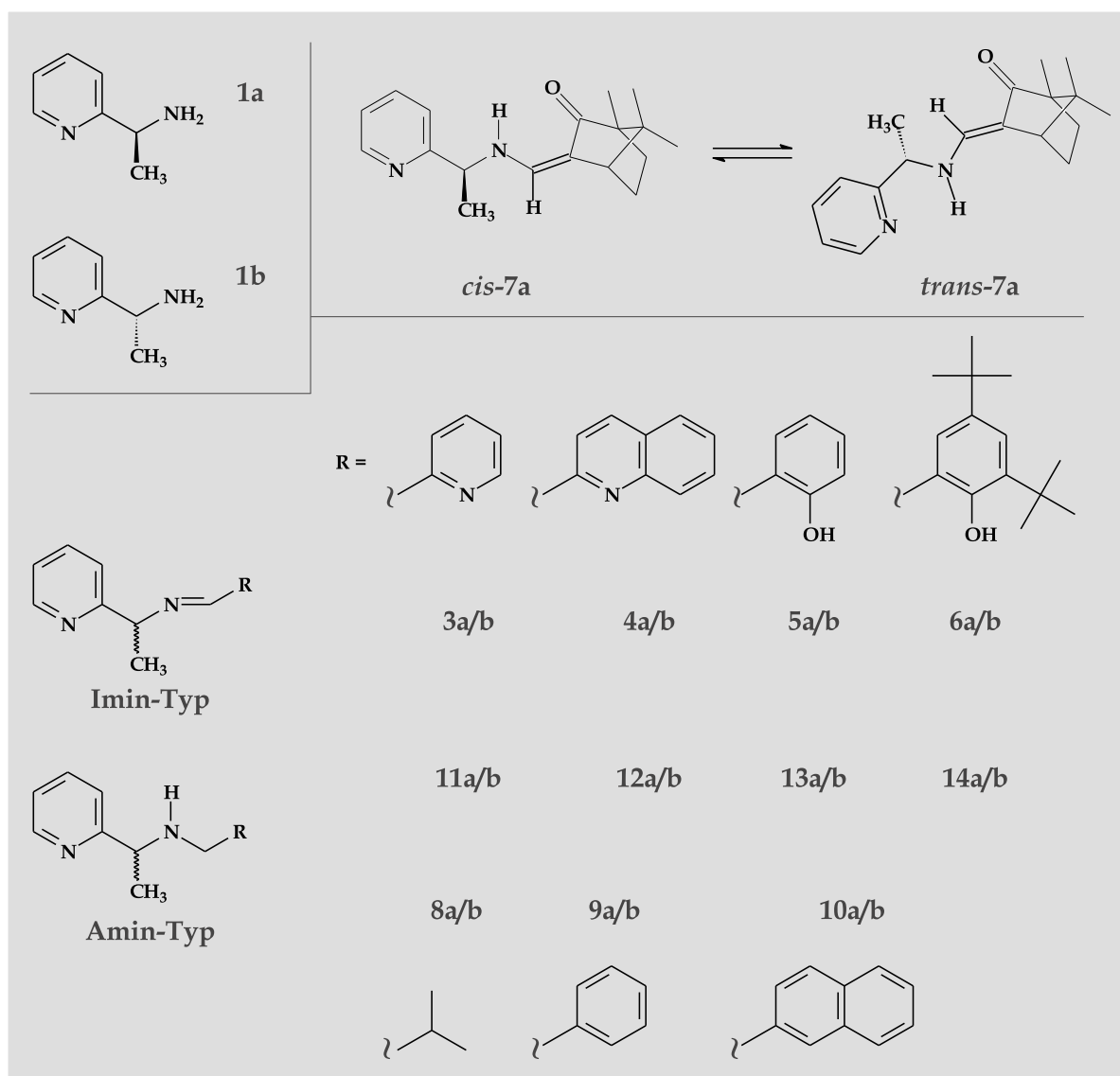
# Zusammenfassung

Ausgehend von den reinen Enantiomeren der Ausgangsverbindung 1-(Pyridin-2-yl)ethylamin **1** ist ein neues, allgemeines Verfahren zur Synthese dreizähliger, chiraler Chelatliganden ausgearbeitet worden.

Dazu war zunächst die Optimierung der Darstellung des Startmoleküls erforderlich. Dadurch gelang es erstmals, neben der (*S*)-Form **1a** auch das (*R*)-Enantiomer **1b** in präparativen Mengen zu gewinnen. Das Edukt 2-Acetylpyridin wird in einem ersten Schritt mit hohen Ausbeuten zum entsprechenden Oxim umgesetzt. Im zweiten Schritt erfolgt dessen Reduktion mittels Zink/Essigsäure zu **1**. Das Produkt entsteht mit 80-95 % Ausbeute. Aus der racemischen Substanz erhält man durch Racematspaltung mit *L*-(-)-Weinsäure die (*S*)-Form **1a** mit bis zu 56 % Ausbeute. Eine daran anschließende analoge Umsetzung mit *D*-(+)-Weinsäure liefert **1b** mit bis zu 50 % Ausbeute. Das restliche Edukt kann nahezu quantitativ zurück gewonnen werden und steht für weitere Spaltungen zur Verfügung.

Das neue Darstellungsverfahren chiraler Chelatliganden beruht auf gut reproduzierbaren und allgemein anwendbaren Reaktionen. Dadurch kann gewährleistet werden, dass eine große Bandbreite an Verbindungen erzeugt werden kann. Deshalb eignet sich die Methode auch hervorragend für die Darstellung von Substraten für Screening-Verfahren. Die Aminvorstufe wird mit Aldehyden – oder Ketonen – zu den entsprechenden Iminen umgesetzt. Diese erste Gruppe von Liganden zeichnet sich durch ihre Rigidität an der Iminstickstoff-Position und der damit verbundenen überwiegend meridionalen Koordination an Metalle aus. Bekannte Strukturen wurden auf diese Weise synthetisch verbessert (**3a**, **5a**) und neue exemplarisch hergestellt (**4a**, **6a**, **3b** - **6b**).

Die zweite Gruppe chiraler Chelatliganden sind sekundäre und tertiäre Amine. Ausgehend von den zugehörigen Iminverbindungen lassen sich durch Reduktion mit Natriumborhydrid die sekundären Amine gewinnen. Durch geeignete Sub-



stitution mit z.B. halogenierten Substanzen bilden sich tertiäre Amine. Aus den synthetisierten Iminen wurden die sekundären Amine **11a/b** bis **14a/b** erhalten. Auf analogem Weg konnten die bekannten zweizähligen Liganden **8a** und **9a** sowie die entsprechenden Verbindungen **10a** und **8b** bis **10b** dargestellt werden. Alle neuen Substanzen sind detailliert in Synthese und Analytik beschrieben. Die Anwendungsbreite des Verfahrens ergibt sich aus den zahlreichen Variationsmöglichkeiten der Aldehyde, wobei man zwei-, drei-, vierzählige, neutrale oder anionische Imine bzw. sekundäre oder tertiäre Amine bilden kann.

Bei der Umsetzung von **1a** mit dem chiralen Aldehyd (*1R,4S*)-(+)-3-(Hydroxymethylen)campher in Ethanol bildet sich ein Amin- und kein Iminligand. Erfolgt die

Trocknung des Rohprodukts im Hochvakuum, dann entsteht nur *trans*-**7a**, das sich in Lösung in *cis*-**7a** umwandelt. Das Gleichgewicht enthält etwa 20% *trans*-Anteil. Erfolgt die Isolierung durch mehrmaliges, mehrstündiges Rühren mit n-Pentan, so bildet sich eine Isomerenmischung. NMR-Untersuchungen und die Analyse eines Einkristalls einer Diastereomerenmischung bestätigten die Ergebnisse. Es liegt das Enamin und nicht das tautomere Imin vor. Die Umsetzung von **1b** mit (1*R*,4*S*)-(+)-3-(Hydroxymethylen)campher liefert eine Isomerenmischung.

Zur Überprüfung der katalytischen Aktivität der neuen Verbindungen wurde die Transferhydrierung von Acetophenon mit Isopropanol gewählt. Als geeignete Katalysatorvorstufe hat sich Ru(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub> erwiesen. Die besten Werte bei den Iminstrukturen erbrachte **6a** mit 25.2%ee (*S*)-Enantiomer bei 80.2% Ausbeute. Die sekundären Amine lieferten niedrigere Ergebnisse, während die dreizähligen auf ähnliche Resultate wie ihre entsprechenden Imine kamen. Eine Optimierung der Katalyseparameter führte schließlich zu einer Verbesserung. Bei einem Ligand-Basen-Verhältnis von 1:1 ist die Aminverbindung **14a** die beste aller getesteten Substanzen. Sie ergibt mit 98.2% nahezu quantitativen Umsatz mit einer beachtlichen Anreicherung von 46.9%ee an (*S*)-Enantiomer.



# Anhang A

## Kristallstrukturdaten

Die Röntgenstrukturanalyse wurde auf einem *STOE-IPDS Diffraktometer* der *STOE&CIE GmbH* in der Zentralen Analytik der Universität Regensburg durchgeführt. Zur Messung diente  $\text{Mo-K}_\alpha$ -Strahlung ( $0.71073 \text{ \AA}$ ) und ein Graphit-Monochromator. Die Temperatur lag bei  $173(1) \text{ K}$ . Die Lösung der Struktur erfolgte mit den Programmen *SHELXS-97* und *SIR-97*. Die Abbildungen wurden mit dem Programm *SCHAKAL-97* erstellt.

Die Lage der H-Atome wurde berechnet. Da der untersuchte Kristalle relativ klein war, besitzt die Strukturanalyse keine gute Qualität. An den Heteroatomen ist daher eine einwandfreie Zuordnung der Wasserstoffatome nicht möglich. Eine Gewichtung der Bindungslängen deutet auf eine Bindung an das Stickstoffatom hin. Die Konfiguration des chiralen C-Atoms ist ebenfalls nicht zweifelsfrei bestimmbar. Dafür ist die anomale Dispersion bei der zur Verfügung stehenden Strahlungsquelle zu gering. In der folgenden Tabelle sind die relevanten Parameter der Strukturanalyse aufgeführt.

Beschreibung	Kristalldaten
Summenformel	$C_{28}H_{24}N_2O$
Molekulargewicht	284.39
Kristallsystem; Raumgruppe	monoklin; P21
Kristallfarbe, -form	gelb, stäbchenförmig
Kristallgröße [mm <sup>3</sup> ]	0.32 × 0.04 × 0.04
Gitterkonstanten a, b, c [Å]	12.5522(17), 11.2079(9), 13.1677(17)
Winkel $\alpha, \beta, \gamma$ [°]	90, 115.779(15), 90
Z, V [Å <sup>3</sup> ]	4, 1.668.1(4)
Dichte [g·cm <sup>-3</sup> ]	1.132
F(000)	616
Absorptionskoeffizient $\mu$ [mm <sup>-1</sup> ]	0.07
2 $\theta$ -Bereich [°]; Scan	1.87 < $\sigma$ < 25.88; Rotation
h,k,l-Bereiche	-15 ≤ h ≤ 15; -13 ≤ k ≤ 12; -16 ≤ l ≤ 16
Zahl der Reflexe	13171
Zahl der unabhängigen Reflexe	6061
Zahl der beobachteten Reflexe	2019
mit $I > 2\sigma_i$	
H-Atome	berechnet
Absorptionskorrektur	keine
LS-Parameter	379
$\Delta\rho_{\min}, \Delta\rho_{\max}$ [e·Å <sup>-3</sup> ]	-0.126; 0.120
R <sup>1</sup> für alle unabh. Reflexe	0.0420
wR2 für alle unabh. Reflexe	0.0539
Qualität des Fits	0.614

# Anhang B

## Daten zur GC-Analytik

Durchführung:

Das aus dem Katalyseansatz erhaltene Destillat wird mit Methylenchlorid quantitativ in einen 10-ml-Messkolben überführt. Eine 1:1-Mischung dieser Lösung mit Methylenchlorid wird dann zusammen mit 20 mg des internen Standards *Biphenyl* vermessen. Der Enantiomerenüberschuss berechnet sich nach folgender Formel:

$$ee(\%) = \frac{Peak_R - Peak_S}{Peak_R + Peak_S} \cdot 100$$

Messparameter:

Gerät:	HP GC 8130, MFC 800
Integrator:	Varian 4290
Detektor:	FID, 250 °C, H <sub>2</sub> (69 kPa), synth. Luft (80 kPa)
Injektor:	250 °C, He (124 kPa), Split = 10.9:1
Säule:	CP-Chirasil-Dex-CB (25 m × 0.25 mm ø)
Ofentemperatur:	113 °C
Trägergas:	He (123 kPa)
Fluss:	2.56 ml/min (20 °C)
Retentionszeiten:	3.8 min Acetophenon 7.3 min ( <i>R</i> )-1-Phenylethanol 7.9 min ( <i>S</i> )-1-Phenylethanol 17.3 min Biphenyl (interner Standard)



# Literaturverzeichnis

- [1] H. Buschmann, R. Tede, D. Heller, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4197; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4033.
- [2] L. Tarassow, *Symmetrie, Symmetrie!*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, **1993**.
- [3] H. Brunner, *Rechts oder links – In der Natur und anderswo*, Wiley-VCH, Weinheim, **1999**.
- [4] B.L. Feringa, R.A. van Delden, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3624; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3418; J. Podlech, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 501; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 477; S.F. Mason, *Nature* **1984**, *311*, 19.
- [5] C.S. Wu, E. Ambler, R.W. Hayward, D.D. Hoppes, R.P. Hudson, *Phys. Rev.* **1957**, *105*, 1413; L.S. Rodberg, V.F. Weisskopf, *Science* **1957**, *125*, 627; T.D. Lee, C.N. Yang, *Phys. Rev.* **1956**, *104*, 254.
- [6] L. Pasteur, *Ann. Chim. Phys. III* **1848**, *24*, 442.
- [7] J.H. van't Hoff, *Arch. Neerl. Sci. Exactes Nat.* **1874**, *9*, 445; J.A. Le Bel, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1874**, *22*, 337.
- [8] *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, A18, VCH, Weinheim, **1991**.
- [9] H. Nozaki, S. Moriuti, H. Takaya, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 5239.
- [10] E.N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, *Comprehensive Asymmetric Catalysis Vol. 1–3*, Springer, Berlin, **1999**; H. Brunner, W. Zettlmeier, *Handbook of Enantioselective Catalysis Vol. I&II*, VCH, Weinheim, **1993**; H.B. Kagan, *Comprehensive Organic Chemistry Vol. 8*, Pergamon Press, Oxford, **1992**.

- [11] R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Chemistry*, Wiley, New York, **1994**.
- [12] D.J. Berrisford, C. Bolm, K.B. Sharpless, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1159; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1059.
- [13] K. Mikami, M. Terada, T. Korenaga, Y. Matsumoto, M. Ueki, R. Angelaud, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3676; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3532.
- [14] T.E. Furia, *CRC Handbook of Food Additives*, 2nd Ed., Vol. I&II, CRC Press, Cleveland, **1980**.
- [15] J. Stetter, F. Lieb, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1793; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1724.
- [16] *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, A12, VCH, Weinheim, **1989**.
- [17] F. Müller (Ed.), *Agrochemicals*, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**.
- [18] *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, A14, VCH, Weinheim, **1989**; *Farm Chemical Handbook*, 72nd Ed., Meister, Willoughby, **1986**.
- [19] S.C. Stinson, *Chemical & Engineering News* **1995**, *9.10*, 44.
- [20] R.H. Foster, A. Markham, *Drugs* **2000**, *59*, 551; B. Gennery, L.E. Mather, G. Strichartz, *Semin. Anesth., Perioper. Pain* **2000**, *19*, 132.
- [21] J.M. Mayer, B. Testa, *Drugs Future* **1997**, *22*, 1347.
- [22] A. Zohmann, R. Hawel, G. Klein, W. Kullich, G. Lotsch, *Inflammopharmacology* **1998**, *6*, 75.
- [23] R.A. Sheldon, *Chirotechnology*, Marcel Dekker, New York, **1993**; R.D. Knihinicki, R.O. Day, K.M. Williams, *Biochem. Pharmacol.* **1991**, *42*, 1905.
- [24] R. Noyori, *Science* **1990**, *248*, 1194; R. Noyori, M. Kitamura, *Mod. Synth. Methods* **1989**, *5*, 116; J.M. Brown, S.G. Davies, *Nature* **1989**, *342*, 631; H. Brunner, *Synthesis* **1988**, 645; H. Brunner, *Top. Stereochem.* **1988**, *18*, 129.
- [25] J. Seyden-Penne, *Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*, Wiley, New York, **1995**.

- [26] R. Noyori, H. Takaya, *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 345.
- [27] H.B. Kagan, T.-P. Dang, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6429.
- [28] H. Brunner, W. Pieronczyk, B. Schönhammer, K. Streng, I. Bernal, J. Korp, *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 1137.
- [29] K.N. Gavrilov, A.I. Poloshukin, *Russ. Chem. Rev.* **2000**, *69*, 661.
- [30] E.N. Jacobsen, L. Deng, Y. Furokawa, E. Martinez, *Pure Appl. Chem.* **1994**, *50*, 4323; A. Pfaltz, *Mod. Synth. Methods* **1989**, *5*, 199; T. Aratani, *Pure Appl. Chem.* **1985**, *57*, 1839.
- [31] E.N. Jacobsen, I. Ojima (Ed.), *Catalytic Asymmetric Synthesis*, VCH, New York, **1993**.
- [32] R. Noyori, S. Hashiguchi, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 97.
- [33] H. Brunner, C. Henrichs, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 653.
- [34] F. Fache, E. Schulz, M.L. Tommasino, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2159.
- [35] P. Braunstein, M.D. Fryzuk, F. Naud, S.J. Rettig, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1999**, 589; H. Nishiyama, M. Kondo, T. Nakamura, K. Itoh, *Organometallics* **1991**, *10*, 500.
- [36] C. Schmidt, E.F. Paulus, W. Bohmer, W. Vogt, *New J. Chem.* **2001**, *25*, 374; L. Somogyi, E. Samu, P. Huszthy, A. Lazar, J.G. Angyun, P.R. Surgan, M. Hollosi, *Chirality* **2001**, *13*, 109.
- [37] U. Klement, H. Brunner, A.F.M.M. Rahman, *Z. Kristallogr.* **1995**, *210*, 695; H. Brunner, B. Reiter, G. Riepl, *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 1330; H. Brunner, W. Miehling, *Monatsh. Chem.* **1984**, *115*, 1237; H. Brunner, A.F.M.M. Rahman, *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 710.
- [38] H. Brunner, H. Fisch, *Monatsh. Chem.* **1988**, *119*, 525; H. Brunner, H. Fisch, *J. Organomet. Chem.* **1987**, *335*, 15; H. Brunner, H. Fisch, *J. Organomet. Chem.* **1987**, *335*, 1.
- [39] J. March, *Advanced Organic Chemistry*, Wiley, New York, **1992**.

- [40] A. Sausins, G. Duburs, *Heterocycles* **1988**, 27, 269.
- [41] H. Bönemann, W. Brijoux, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1990**, 48, 177.
- [42] G. Chelucci, M.A. Cabras, A. Saba, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 1973.
- [43] S.K. Massad, L.D. Hawkins, D.C. Baker, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 5180.
- [44] M. Falorni, G. Chelucci, S. Conti, G. Giacomelli, *Synthesis* **1992**, 20, 972.
- [45] G.H.L. Nefkens, C.I. Tessen, J.F. Nivard, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1960**, 79, 688.
- [46] H. Bönemann, *Angew. Chem.* **1985**, 97, 264; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, 24, 248.
- [47] H. Bönemann, B. Bogdanovic, R. Brinkmann, D. He, B. Spliethoff, *Angew. Chem.* **1983**, 95, 749; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, 22, 728.
- [48] F.F. Blicke, J.H. Burckhalter, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 477.
- [49] J.D. Bower, G.R. Ramage, *J. Chem. Soc.* **1955**, 2834.
- [50] H.G. Kolloff, J.H. Hunter, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, 63, 490.
- [51] L.C. Craig, R.M. Hixon, *J. Am. Chem. Soc.* **1931**, 53, 4367.
- [52] F.B. LaForge, *J. Am. Chem. Soc.* **1928**, 40, 2477.
- [53] A. Pinner, *Chem. Ber.* **1901**, 34, 4234.
- [54] O. Cervinka, O. Belovsky, P. Rejmanova, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1973**, 38, 1358.
- [55] K. Michelsen, *Acta Chem. Scand. A* **1974**, 28, 428.
- [56] F.R. Keene, M.J. Ridd, M.R. Snow, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 7075.
- [57] H.E. Smith, L.J. Schaad, R.B. Banks, C.J. Wiant, C.F. Jordan, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 811.
- [58] L.E. Iglesias, V.M. Sanchez, F. Rebolledo, V. Gotor, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 2675.
- [59] G. Alvaro, G. Martelli, D. Savoia, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1998**, 4, 775.
- [60] H. Fisch, *Dissertation* **1986**, Universität Regensburg.

- [61] C. Gemel, K. Folting, K.G. Caulton, *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 1593; A.J. Canty, G. van Koten, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *39*, 406.
- [62] S. Zahn, J.W. Canary, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 321; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 305; J.W. Canary, C.S. Allen, J.M. Castagnetto, Y.-H. Chiu, P.J. Toscano, Y. Wang, *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 6255; J.W. Canary, C.S. Allen, J.M. Castagnetto, Y. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8484.
- [63] W.H. Armstrong, S.J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4837.
- [64] D. Mijolovic, *Dissertation* **2001**, Universität Regensburg.
- [65] H. Brunner, R. Maier, *Synthesis*, in press; R. Maier, *Dissertation* **2001**, Universität Regensburg.
- [66] H.E. Smith, V. Rajevsky, *J. Heterocycl. Chem.* **1968**, *5*, 715.
- [67] K. Chantrapromma, W.D. Ollis, I.O. Sutherland, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1983**, 1049.
- [68] A. Todescu, M. Farlani, *J. Chem. Res.* **1984**, 126.
- [69] A.W. Bishop, L. Claisen, W. Sinclair, *Liebigs Ann. Chem.* **1894**, *281*, 314.
- [70] I. Lifschitz, *Z. phys. Chem.* **1923**, *105*, 27; I. Lifschitz, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* **1922**, *41*, 627.
- [71] E.W. Garbisch, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1696.
- [72] J.-H. Liao, K.-Y. Cheng, J.-M. Fang, M.-C. Cheng, Y. Wang, *J. Chin. Chem. Soc.* **1995**, *42*, 847; M. Gullotti, A. Pasini, *Gazz. Chim. Ital.* **1982**, *112*, 19; L. Casella, M. Gullotti, A. Pasini, A. Rockenbauer, *Inorg. Chem.* **1979**, *18*, 2825; J.H. Dunlop, R.D. Gillard, R. Ugo, *J. Chem. Soc. A* **1966**, 1540.
- [73] M. Gullotti, A. Pasini, P. Fantucci, R. Ugo, R.D. Gillard, *Gazz. Chim. Ital.* **1972**, *102*, 855.
- [74] R.L. Lintvedt, A.M. Fatta, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2489.
- [75] F.H. Allen, D. Rogers, *J. Chem. Soc. (B)* **1971**, 632.

- [76] L. Yet, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 900; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 875.
- [77] W.S. Knowles, *J. Chem. Educ.* **1986**, *63*, 222.
- [78] M. Fiorini, G.M. Giongo, *Eur. Pat.* 77099, **1983**.
- [79] C. Laue, G. Schröder, D. Arlt (Bayer AG), *Eur. Pat.* 529444, **1993**.
- [80] M. Wills, M. Palmer, A. Smith, J. Kenny, T. Walsgrove, *Molecules* **2000**, *5*, 4.
- [81] M. Palmer, M. Wills, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2045.
- [82] G. Zassinovich, G. Mestroni, S. Gladiali, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1051.
- [83] P.A. Chaloner, M.A. Esteruelas, F. Joo, L.A. Oro, *Homogeneous Hydrogenation*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, **1994**; G. Brieger, T. Nestrick, *Chem. Rev.* **1974**, *74*, 567.
- [84] T. Naota, H. Takaya, S.-I. Murahashi, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2599.
- [85] M.A. Bennett, T.W. Matheson, *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Pergamon Press, Oxford, **1982**.
- [86] K. Nanjo, M. Sekiya, *Chem. Pharm. Bull.* **1979**, *27*, 198; M.E. Volpin, V.P. Kukolev, V.O. Chernyshev, I.S. Kolomnikov, *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 4435.
- [87] Q. Jiang, D. van Plew, S. Murtuza, X. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 797.
- [88] P. Krasik, H. Alper, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4347.
- [89] M. Bianchi, U. Matteoli, G. Menchi, P. Frediani, S. Pratesi, F. Piacenti, G. Botteghi, *J. Organomet. Chem.* **1980**, *198*, 73.
- [90] J.M. Brown, H. Brunner, W. Leitner, M. Rose, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 331.
- [91] P. Gamez, F. Fache, M. Lemaire, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 705.
- [92] H. Adkins, R.M. Eloffson, A.G. Rossow, C.C. Robinson, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 3622.
- [93] S. Hashiguchi, A. Fuji, J. Takehara, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7562.

- [94] H. Yamamoto (Hrsg.), *Lewis Acid Reagents: A Practical Approach*, Oxford University Press, Oxford, **1999**; S. Shambayati, W.E. Crowe, S.L. Schreiber, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 273; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 256.
- [95] J.A. Gladysz, B.J. Boone, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 566; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 550.
- [96] R.H. Crabtree, *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*, Wiley, New York, **1994**.
- [97] M. Yamakawa, H. Ito, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1466.
- [98] M.L.S. Almeida, M. Beller, G.-Z. Wang, J.-E. Bäckvall, *Eur. J. Chem.* **1996**, *2*, 1533; C.F. de Graauw, J.A. Peters, H. van Bekkum, J. Huskens, *Synthesis* **1994**, 1007.
- [99] H.E. Bryndza, W. Tam, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 1163.
- [100] O. Blum, D. Milstein, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 210; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 229.
- [101] K. Osakada, K. Ohshiro, A. Yamamoto, *Organometallics* **1991**, *10*, 404.
- [102] Y.-J. Kim, K. Osakada, A. Takenaka, A. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1096.
- [103] K.G. Caulton, *New J. Chem.* **1994**, *18*, 25.
- [104] Y. Jiang, Q. Jiang, X. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3817.
- [105] M. Bernard, V. Guiral, F. Delbecq, F. Fache, P. Sautet, M. Lemaire, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1441; J. Gao, T. Ikariya, R. Noyori, *Organometallics* **1996**, *15*, 1087.
- [106] E.J. Corey, C.J. Helal, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2092; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1986; M. Yamakawa, R. Noyori, *Organometallics* **1999**, *18*, 128; H. Steinhagen, G. Helmchen, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2489; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2339.
- [107] T. Sammakia, E.L. Stangeland, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6104.
- [108] H. Yang, M. Alvarez-Gressier, N. Lugan, R. Mathieu, *Organometallics* **1997**, *16*, 1401.



## Dank

An dieser Stelle möchte ich mich bei den Mitgliedern des Lehrstuhls für das ausgezeichnete Arbeitsklima und die stete Hilfsbereitschaft in allen Fragen bedanken.

Mein besonderer Dank gilt

- meinen Eltern und meinem Bruder, ohne deren Unterstützung und Hilfsbereitschaft so manche schwierige Situation nicht zu meistern gewesen wäre,
- meinen Kollegen A. Köllnberger und S. Dormeier für das sehr gute Labor- bzw. Arbeitsklima und die zahlreichen fachlichen Diskussionen,
- den Schwerpunktpraktikanten F. Henning und T. Schmidt für ihre engagierte Mitarbeit,
- Frau Dipl.-Chem. F. Henning und Herrn R. Čmelik für die Durchführung der Katalysen, sowie Frau E. Ederer für die GC-Messungen,
- Herrn Dr. T. Burgemeister, Herrn F. Kastner, Frau N. Pustet, Frau A. Schramm, Frau G. Stühler und Frau R. Brunner-Ploss für die Aufnahme der NMR-Spektren,
- Herrn Dr. K.K. Mayer, Herrn J. Kiermeier und Herrn W. Söllner für die Aufnahme der Massenspektren,
- Herrn G. Wandinger, Herrn H. Schüller sowie Frau S. Stempfhuber für die Durchführung der Elementaranalysen,
- Herrn M. Zabel sowie Herrn A. Dietrich für die Röntgenstrukturanalyse.

Zum Schluss gilt der Dank meiner Verlobten Tanja, die mir mit ihrer Liebe und Unterstützung fortwährende Kraft für diese Arbeit gegeben hat.