

# **Übergangsmetallkomplex-katalysierte enantioselektive α-Ketol-Umlagerung**

**Neue Katalysatoren – Neue Substrate**

Dissertation zur Erlangung  
des Doktorgrades der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)  
der Naturwissenschaftlichen Fakultät IV – Chemie und Pharmazie  
der Universität Regensburg



vorgelegt von

Georg Kreutzer  
aus Lobsing  
2003

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

Promotionsgesuch eingereicht am:

Tag des wissenschaftlichen Kolloquiums:

Vorsitzender:

Prüfungsausschuss: Prof. Dr. H. Brunner

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von Oktober 2000 bis März 2003 am  
Lehrstuhl Prof. Dr. H. Brunner, Institut für Anorganische Chemie der Universität  
Regensburg.

Meinem hochgeschätzten Lehrer

Herrn Prof. Dr. Henri Brunner

danke ich an dieser Stelle für die ausgezeichneten Arbeitsbedingungen,  
die interessante Themenstellung, für großzügige Freiheiten in der Planung  
und für das mir entgegengebrachte Vertrauen

Für meine Eltern

<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>2 Allgemeiner Teil .....</b>	<b>6</b>
2.1 Bedeutung der $\alpha$ -Ketol-Umlagerung .....	6
2.1.1 Isomerisierung von $\alpha$ -Hydroxyketonen in biologischen Systemen .....	6
2.1.2 Isomerisierung durch Basen- und Säurekatalyse .....	7
2.1.3 Thermische Isomerisierung von $\alpha$ -Hydroxyketonen .....	9
2.1.4 Isomerisierung durch Molybdat-Ionen .....	10
2.1.5 Isomerisierung durch Nickelkomplexe .....	11
2.2 Zielsetzung .....	12
<b>3 Die Modellsysteme.....</b>	<b>13</b>
3.1 Enantiomerenanalytik .....	13
3.1.1 Polarimetrie.....	13
3.1.2 $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie.....	13
3.1.3 Gaschromatographie .....	15
3.2 Umlagerung Dreiring- zu Vierring-System .....	16
3.3 Modellsystem 1 .....	17
1,1-Diphenyl-1-hydroxypropan-2-on 1a / 1,2-Diphenyl-2-hydroxypropan-1-on 1b.....	17
3.4 Modellsystem 2 .....	19
1-Acetylcyclbutanol 2a / 2-Hydroxy-2-methylcyclopentanon 2b .....	19
3.5 Modellsystem 3 .....	20
1-Acetylcyclpentanol 3a / 2-Hydroxy-2-methylcyclohexanon 3b .....	20

3.6 Modellsystem 4 .....	21
9-Benzoylfluorenol 4a / 10-Hydroxy-10-phenyl-10H-phenanthren-9-on 4b .....	21
3.7 Modellsystem 5	
1-Benzoylcyclopentanol 5a / 2-Hydroxy-2-phenylcyclohexanon 5b .....	23
3.7.1 TMEDA-Derivate .....	23
3.7.2 Pyridinbisoxazoline .....	28
3.7.3 Pyridinmonoxazoline .....	31
3.7.4 Weitere Liganden.....	39
3.8 Modellsystem 6 .....	44
1-(Methyliminophenylmethyl)cyclopentanol 6a /	
2-Methylamino-2-phenylcyclohexanon 6b.....	44
3.9 Modellsystem 7 .....	46
1-(2-Chlorphenylmethyliminomethyl)cyclopentanol 7a /	
2-Chlorphenyl-2-methylaminocyclohexanon (Ketamin <sup>®</sup> ) 7b .....	46
<b>4 Experimenteller Teil.....</b>	<b>51</b>
4.1 Allgemeines.....	51
4.2 Analytik.....	52
4.4 Katalysesysteme .....	54
4.4.1 Hydroxyketone.....	54
1-Hydroxycyclopropylphenylketon .....	54
1,1-Diphenyl-1-hydroxypropan-2-on 1a / 1,2-Diphenyl-2-hydroxypropan-1-on 1b..	56
2-Hydroxy-2-methylcyclopentanon 2b .....	58
1-Acetylcylopentanol 3a / 2-Hydroxy-2-methylcyclohexanon 3b.....	59
9-Benzoylfluoren-9-ol 4a / 10-Hydroxy-10-phenyl-10H-phenanthren-9-on 4b .....	61
1-Benzoylcyclopentanol 5a / 2-Hydroxy-2-phenylcyclohexanon 5b .....	64

---

4.4.2 Hydroxyimine .....	68
1-(Methyliminophenylmethyl)cyclopentanol 6a /	
2-Methylamino-2-phenylcyclohexanon 6b .....	68
1-(2-Chlorphenylmethyliminomethyl)cyclopentanol 7a /	
2-Chlorphenyl-2-methylaminocyclohexanon (Ketamin <sup>®</sup> ) 7b .....	73
 4.4 Darstellung der Liganden .....	77
 4.4.1 TMEDA-Derivate .....	77
N,N,N',N'-Tetramethyl-1,2-diaminocyclohexan .....	77
(R)-(-)-1,2-Diaminopropan .....	78
(R)-(+)-N,N,N',N'-Tetramethyl-1,2-diaminopropan .....	78
(S)-(+)-1,2-Diamino-3-methylbutan .....	79
(S)-(+)-N,N,N',N'-Tetramethyl-1,2-diamino-3-methylbutan .....	80
4.4.2 Pyridinbisoxazoline .....	81
Darstellung der Aminoalkohole .....	81
Synthese der Pyridinbisoxazoline .....	81
2,6-Bis[4'-(R)-ethyloxazolin-2'-yl]pyridin .....	82
2,6-Bis[4'-(S)-isopropyloxazolin-2'-yl]pyridin .....	83
2,6-Bis{4'-(S)-[(S)-1-methylpropyl]oxazolin-2'-yl}pyridin .....	84
2,6-Bis[4'-(S)-2-methylpropyloxazolin-2'-yl]pyridin .....	85
2,6-Bis[4'-(S)- <i>tert</i> -butyloxazolin-2'-yl]pyridin .....	86
2,6-Bis[4'-(S)-benzyloxazolin-2'-yl]pyridin .....	87
4.4.3 Monoxazoline .....	88
O-Methylpyridin-2-carboximidat .....	88
Synthese der Pyridinyloxazoline .....	88
(S)-(-)-4-Methyl-2-(2-pyridinyl)-2-oxazolin .....	89
(R)-(+)-4-Ethyl-2-(2-pyridinyl)-2-oxazolin .....	90
(S)-(-)-4-Propyl-2-(2-pyridinyl)-2-oxazolin .....	91
(S)-(-)-4-Isopropyl-2-(2-pyridinyl)-2-oxazolin .....	92
(4S)-4-[(S)-1-Methylpropyl]-2-(2-pyridinyl)-2-oxazolin .....	93
(S)-(-)-4-(2-Methylpropyl)-2-(2-pyridinyl)-2-oxazolin .....	94
(S)-(-)-4- <i>tert</i> -Butyl-2-(2-pyridinyl)-2-oxazolin .....	95

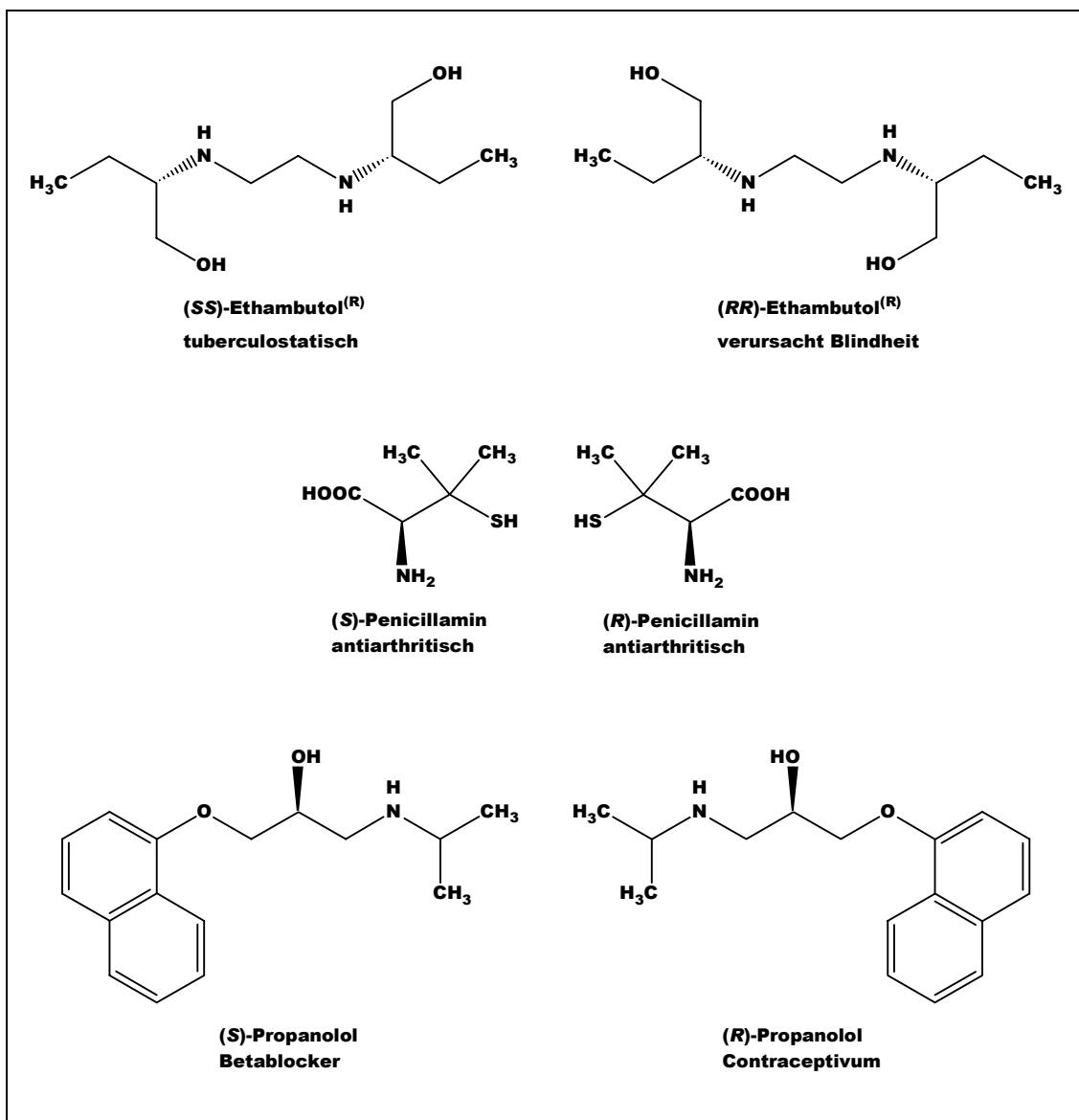
( <i>R</i> )-(+)-4-Phenyl-2-(2-pyridinyl)-2-oxazolin.....	96
( <i>R</i> )-(+)-4-Cyclohexyl-2-(2-pyridinyl)-2-oxazolin .....	97
( <i>S</i> )-(-)-4-Benzyl-2-(2-pyridinyl)-2-oxazolin.....	98
( <i>S</i> )-(-)-4-[2-Methylthioethyl]-2-(2-pyridinyl)-2-oxazolin .....	99
(4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-(+)-4-Methyl-5-phenyl-2-(2-pyridinyl)-2-oxazolin.....	100
(4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-(+)-4-Methyl-5-phenyl-2-(2-pyridinyl)-2-oxazolin .....	101
(4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-(+)-4-Hydroxymethyl-5-phenyl-2-(2-pyridinyl)-2-oxazolin .....	102
( <i>S</i> )-(-)-4-Isopropyl-2-[2-(3-methylpyridinyl)]-2-oxazolin.....	103
( <i>S</i> )-(-)-4- <i>tert</i> -Butyl-2-[2-(3-methylpyridinyl)]-2-oxazolin .....	104
( <i>S</i> )-(-)-4-Isopropyl-2-[2-(6-methylpyridinyl)]-2-oxazolin.....	105
( <i>S</i> )-(-)-4- <i>tert</i> -Butyl-2-[2-(6-methylpyridinyl)]-2-oxazolin .....	106
O-Methylchinolin-2-carboximidat.....	107
( <i>S</i> )-(-)-4-Isopropyl-2-(2-chinolinyl)-2-oxazolin .....	108
( <i>S</i> )-(-)-4- <i>tert</i> -Butyl-2-(2-chinolinyl)-2-oxazolin.....	109
2-(1-Adamantyl)-2-aminoethanol.....	110
4.4.4 Sonstige Liganden.....	114
( <i>R</i> )-(-)-N,N,N',N'-Tetramethyl-2,2'-diaminobinaphthyl .....	114
1,3-Bis[4'-( <i>S</i> )-isopropylloxazolin-2'-yl]benzol.....	115
<b>5 Zusammenfassung .....</b>	<b>116</b>
<b>6 Literaturverzeichnis .....</b>	<b>119</b>

## **1 Einleitung**

Vor dem Hintergrund von Fortschritten in der chemischen Synthese und Analytik unterzieht sich der Pharmamarkt eines bedeutenden Wandels. Zahlreiche als Racemat verwendete Medikamente wurden oder werden in Kürze durch ihr jeweils besser verträgliches/wirksameres Enantiomer ersetzt. Diese im Englischen elegant „chiral switch“ genannte Umstellung müsste bei uns wohl etwas holprig „Chiralitätswechsel“ oder „Umstellung vom Racemat auf ein optisches Isomer“ heißen<sup>1</sup>. Beispiele für derlei Pharmaka sind der Protonenpumpenhemmer Omeprazol, das Analgetikum Ibuprofen oder das Kurznarkotikum Ketamin<sup>®2</sup>. Das Bestreben geht eindeutig dahin, in Zukunft nur noch enantiomerenreine Verbindungen auf den Markt zu bringen. Dies ist neben wirtschaftlichen Interessen deswegen unerlässlich, da oft nur eines der beiden Stereoisomeren – das Eutomer („good guy“) – die erwünschten Wirkungen zeigt, das andere – das Distomer („bad guy“) – jedoch bestenfalls weniger bzw. nicht wirksam ist. Oft zeigt es jedoch schädliche Nebenwirkungen. In jedem Falle ist es eine dem Patienten unnötig verabreichte Chemikalie, die transportiert und metabolisiert werden muss (Abb. 1).

Um die gewünschten enantiomerenreinen Verbindungen zu erhalten, stehen verschiedene Wege offen, die alle ihre spezifischen Eigenheiten aufweisen.

Eine Möglichkeit ist die Synthese des Racemats und dessen Überführung in Diastereomere, welche dann aufgrund ihrer unterschiedlichen physikalischen Eigenschaften, beispielsweise verschiedener Löslichkeiten, getrennt werden können. Bislang wird noch ein großer Teil der enantiomerenreinen Pharmazeutika auf diese Weise gewonnen – so beispielsweise auch das Kurznarkotikum Ketamin<sup>®3</sup>. Nachteil dieser Methode ist, dass hierbei 50 % unerwünschtes Enantiomer als Nebenprodukt anfällt. Nur wenn auch diese 50 % verwendet werden können oder Racemisierung möglich ist (so genannte Racematspaltung mit Rückführung), kann dieses Verfahren als effizient angesehen werden. Bei Ketamin<sup>®</sup> ist dies nicht möglich (siehe unten).



**Abb. 1: Beispiele für die unterschiedlichen physiologischen Wirkungen von Enantiomeren<sup>4</sup>**

Die kinetische Racematspaltung zur Trennung eines Racemats macht sich Prozesse zunutze, bei denen ein Enantiomer schneller in ein Produkt umgewandelt wird als das andere. Im Optimalfall reagiert ein Enantiomer sehr viel schneller, so dass bei 50 % Umsatz z. B. das (S)-Enantiomer vollständig abreagiert hat, während das (R)-Enantiomer unverändert zurückbleibt. Der Nachteil der kinetische Racematspaltung liegt darin, dass bei einer Abweichung vom Idealfall – und das ist leider die Regel – ein Kompromiss zwischen Umsatz und erreichtem Enantiomerenüberschuss gefunden werden muss.

---

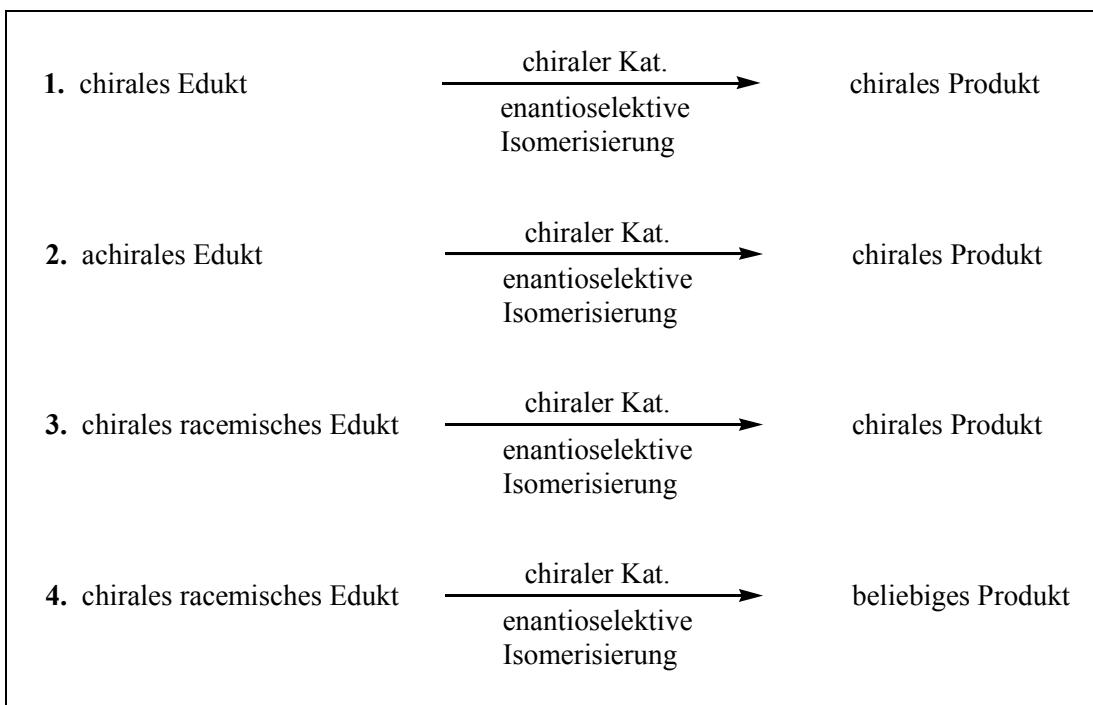
Ein weiterer Ansatz, um zu enantiomerenreinen Verbindungen zu gelangen, ist es, die zahlreichen in der Natur vorkommenden chiralen Verbindungen, wie beispielsweise Aminosäuren, Kohlenhydrate und Terpene, den so genannten *chiral pool*, als Synthesebausteine zu verwenden. Häufig ergeben sich jedoch Probleme bei der Isolierung aus den Naturprodukten. Die verfügbaren Mengen sind begrenzt. Der chiral pool ist daher insbesondere interessant, um chirale Hilfsverbindungen für nachfolgend beschriebene Methoden zu erhalten.

Etabliert sind die Verwendung von chiral modifizierten Substraten oder Reagenzien und die anschließende Abspaltung der Hilfsgruppen (Auxiliare). Ein Nachteil hierbei ist die benötigte Menge an den stöchiometrisch eingesetzten Auxiliaren.

Eine wesentlich elegantere Methode zur Übertragung chiraler Information ist die asymmetrische Katalyse. Sie perfektioniert letztgenanntes Verfahren dahingehend, dass das Auxiliar, der Katalysator, seine Information nicht nur einmal auf die gewünschte Reaktion übertragen kann, sondern vielfach. Sie ermöglicht es, mit nur wenigen Molprozenten eines optisch aktiven Katalysators chirale Produkte zu synthetisieren. Sie stellt den Königsweg zum reinen Enantiomer dar.

Gegenstand derartiger Reaktionen ist vielfach die Einführung einer funktionellen Gruppe oder deren Veränderung. Typisch sind zum Beispiel Hydrierungen und Oxidationsreaktionen wie Epoxidierungen. Eine andere Gruppe von Reaktionen beschäftigt sich mit dem enantioselektiven Aufbau von Kohlenstoffgerüsten. Ein gegebenes Molekül wird dabei um typischerweise ein, zwei oder drei Kohlenstoffatome erweitert – beispielsweise durch Hydroformylierung, Olefininsertion oder Allylierung.

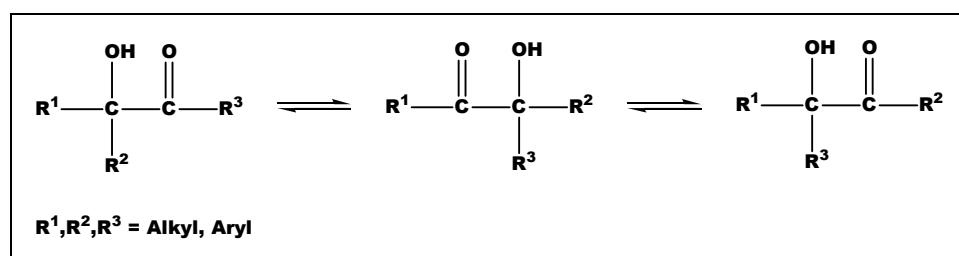
Idealerweise können nun Isomerisierungen enantioselektiv, auch durch Katalyse, durchgeführt werden. Anders als bei den oben genannten Reaktionen sind nur Edukt und Katalysator für die Reaktion erforderlich. Es werden keine weiteren Reagenzien benötigt und es entstehen keinerlei Neben- oder Abfallprodukte. Je nach Art der Edukte/Produkte ergeben sich verschiedene Situationen (Abb. 2):



**Abb. 2: Möglichkeiten der enantioselektiven Isomerisierung**

Im ersten Fall ist die chirale Information schon im Molekül vorhanden und bleibt bei der Isomerisierung 'nur' erhalten. Die Fälle drei und vier stellen eine kinetische Racematspaltung bezüglich des Eduktes dar, sind also mit den oben genannten Problemen belastet. Sehr interessant ist jedoch der Fall zwei, in dem die genannten Nachteile nicht zum Tragen kommen.

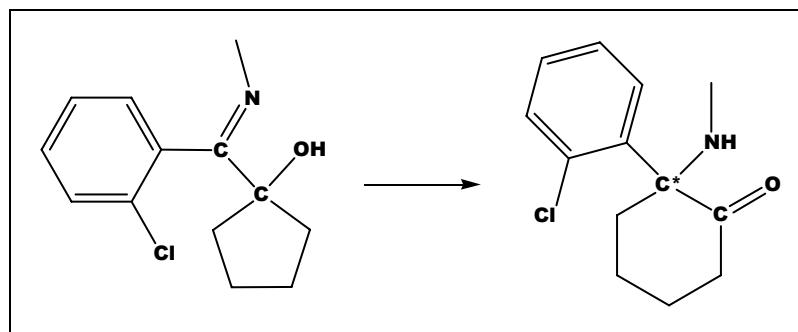
Eine Klasse von Verbindungen, die als Edukte für solche Umlagerungen in Frage kommen, sind die tertiären  $\alpha$ -Hydroxyketone, oft auch kurz  $\alpha$ -Ketole genannt (Abb. 3).



**Abb. 3: Isomerisierung von  $\alpha$ -Ketolen**

Reaktionen dieses Typs sind literaturbekannt, wurden aber meist nicht unter enantioselektiven Bedingungen durchgeführt. Ziel dieser Arbeit ist es, diese  $\alpha$ -Ketol-Umlagerungen enantioselektiv zu steuern.

Ebenfalls interessant als Edukte für eine dergestaltige Umlagerung sind auch Hydroxyimine. So führt die Umlagerung von 1-(2-Chlorphenylmethylimino-methyl)cyclopentanol zu 2-Chlorphenyl-2-methylaminocyclohexanon (Ketamin<sup>®</sup>) (Abb. 4). Hier bietet sich ebenfalls ein Ansatz für eine enantioselektive Reaktionsführung.



**Abb. 4: Umlagerung zu Ketamin<sup>®</sup>,**  
**C\* bezeichnet das Asymmetriezentrum im Produkt.**

## 2 Allgemeiner Teil

### 2.1 Bedeutung von $\alpha$ -Hydroxyketonen

#### 2.1.1 Isomerisierung von $\alpha$ -Hydroxyketonen in biologischen Systemen

Umlagerungen von  $\alpha$ -Ketolen spielen im Metabolismus aller Lebewesen eine große Rolle. Die Umlagerungsreaktionen werden dabei durch Enzyme katalysiert, welche meist eine sehr hohe Regio- und Stereoselektivität aufweisen. Diese Biokatalysatoren beschleunigen dabei Reaktionen zum Teil auf das Millionenfache. Schon 1922 beschrieb NEUBERG die Umlagerung eines sekundären  $\alpha$ -Ketols unter „den Bedingungen der alkoholischen Gärung“<sup>5</sup>. Er führte diese Umwandlung auf die katalytische Wirkung eines Hefeenzyms zurück, welches er Transformase nannte.

Heute ist eine große Anzahl von Enzymen bekannt, die solche Umlagerungen katalysieren. So ist etwa das Enzym Ketolsäurereduktoisomerase entscheidend an der Biosynthese der für den Menschen essenziellen, kettenverzweigten Aminosäuren Valin, Leucin und Isoleucin beteiligt. Es katalysiert beispielsweise selektiv die  $\alpha$ -Ketol-Umlagerung von (S)-2-Ethyl-2-hydroxy-3-oxobutanoat zu (R)-3-Hydroxy-3-methyl-2-oxopentanoat, einer Vorstufe des Isoleucins (Abb. 5)<sup>6</sup>.

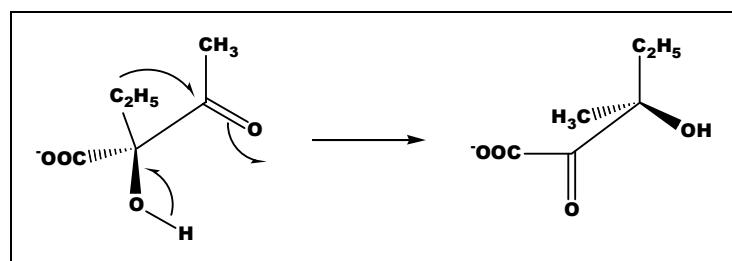


Abb. 5: Durch Ketolsäurereduktoisomerase  
induzierte  $\alpha$ -Ketol-Umlagerung

Die Vielgestaltigkeit von enzymkatalysierten  $\alpha$ -Ketol-Umlagerungen zeigt die durch das Enzym Acetolactat-Decarboxylase eingeleitete Reaktion. Das Enzym induziert eine Umlagerung von (*R*)-2-Ethyl-2-hydroxy-3-oxobutanoat, bei der die Carboxylatgruppe wandert, gefolgt von einer Decarboxylierung (Abb. 6)<sup>7,8</sup>.

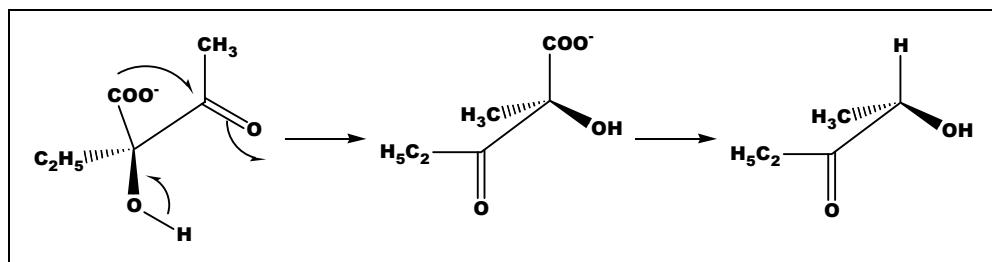


Abb. 6: Umlagerung/Decarboxylierung durch Acetolactat-Decarboxylase

### 2.1.2 Isomerisierung durch Basen- und Säurekatalyse

Eine der ersten im Labor durchgeföhrten Isomerisierungen von  $\alpha$ -Hydroxyketonen war die basische Epimerisierung von Aldosen. Schon Ende des 19. Jahrhunderts beobachteten LOBRY DE BRUYN und ALBERDA VAN EKENSTEIN, dass D-Glucose in wässrigen alkalischen Lösungen epimerisiert<sup>9</sup>. Nach 100 Stunden bei 35 °C ergibt D-Glucose in 0.035 %iger Natriumhydroxid-Lösung neben zahlreichen Nebenprodukten eine Mischung aus D-Glucose (57 %), D-Fructose (28 %) und D-Mannose (3 %) (Abb. 7).

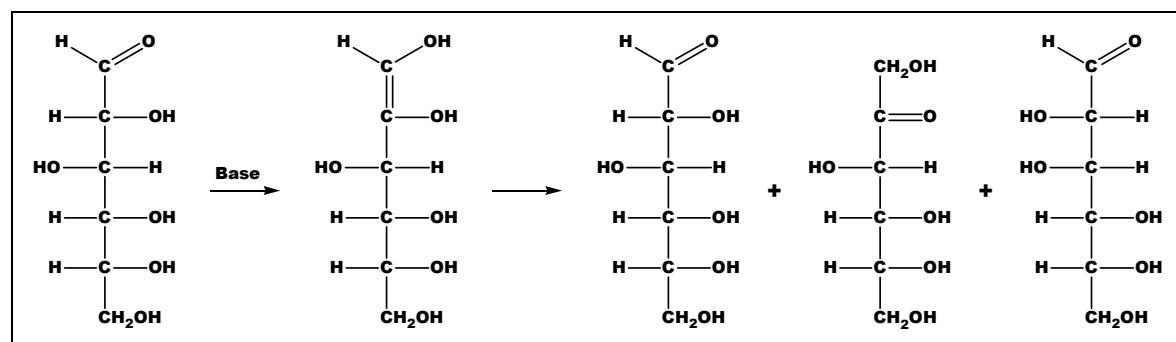


Abb. 7: Isomerisierung von D-Glucose in alkalischer Lösung

Der erste Schritt dieser Umlagerung ist die Bildung des Endiols. Dies wird unter anderem dadurch bestätigt, dass der C2-Wasserstoff in alkalischer D<sub>2</sub>O-Lösung durch Deuterium ersetzt wird. Auch verhindert eine Methylgruppe am C2-Kohlenstoff die Bildung des Endiols<sup>10</sup>. Die technische Anwendung dieser Reaktion scheitert an den zahlreichen Nebenprodukten. Eine Erhöhung der Basenkonzentration führt zur Spaltung des Moleküls in kleinere Bruchstücke, typischerweise Glycerinaldehyd und Dihydroxyaceton<sup>11</sup>.

Zu Beginn des 20. Jahrhunderts studierte FAVORSKII säurekatalysierte Isomerisierungen<sup>12,13</sup>. Er fand, dass zahlreiche sekundäre und tertiäre  $\alpha$ -Hydroxyketone in alkoholischer Lösung in Gegenwart von konzentrierter Schwefelsäure bei einer Temperatur von 130 °C Umlagerungen unterliegen.

ELPIMOFF-FELKIN untersuchte in den 50er und 60er Jahren die Isomerisierung von tertiären  $\alpha$ -Ketolen unter dem Einfluss von Basen, insbesondere jedoch auch von Lewis-Säuren wie Bortrifluorid und Aluminiumalkoholaten (Abb. 8)<sup>14,15</sup>.

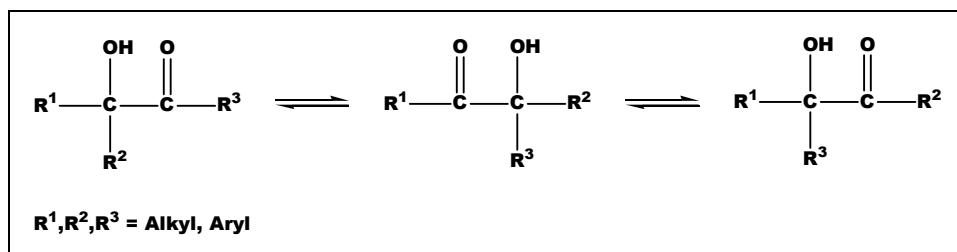


Abb. 8: Isomerisierung von tertiären  $\alpha$ -Ketolen

Das Hauptinteresse galt dabei dem Einfluss der Substituenten R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> auf die Verteilung der Isomeren im Gleichgewichtszustand (Abb. 9). Dieser wurde erreicht durch Erhitzen der betreffenden Ketole in Toluol auf 80 °C mit 10 Mol% Aluminiumtertiärbutylat als Katalysator. Überraschenderweise liegt das Gleichgewicht dabei meist auf der Seite der Ketole mit Alkyl-CO-Funktion<sup>16</sup>.

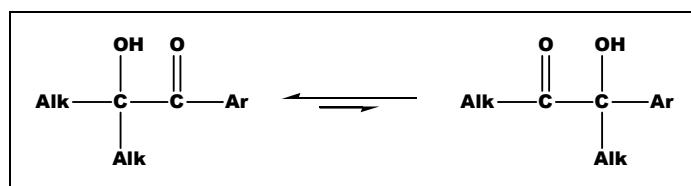


Abb. 9: Gleichgewichtslage der Isomeren

### 2.1.3 Thermische Isomerisierung von $\alpha$ -Hydroxyketonen

In den EI-Massenspektren von  $\alpha$ -Hydroxyketonen treten häufig Fragmente auf, die nur durch  $\alpha$ -Ketol-Umlagerungen erklärt werden können. So zeigt 3-Hydroxy-3-methylpentan-2-on als Hauptfragment einen Peak bei  $m/e = 59$ . Dieser entsteht durch Fragmentierung eines Umlagerungsprodukts (Abb. 10).

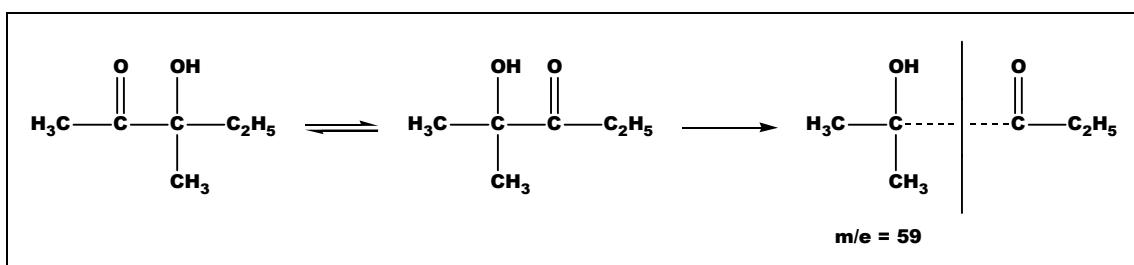


Abb. 10: Umlagerung/Fragmentierung im Massenspektrometer

1970 fand DJERASSI, dass diese Umlagerung wohl auf der Kombination von erhöhter Temperatur und Metall- bzw. Metalloxidoberflächen beruht.  $\alpha$ -Ketole lagern bei 160 °C in Gegenwart von Stahlwolle um, Glaswolle bewirkt keine Umlagerung<sup>17</sup>.

STEVENS führte 1973 erstmals eine rein thermische Umlagerung durch. Mit dem System 2-Hydroxy-2-methyl-1-phenylpropan-1-on/3-Hydroxy-3-phenylbutan-2-on erreichte er in Biphenyl bei 252 °C Isomerisierung<sup>18</sup>.

### 2.1.4 Isomerisierung durch Molybdat-Ionen

Eine besondere Form der  $\alpha$ -'Ketol'-Umlagerung ist die 1972 von BILIK beschriebene stereospezifische  $\alpha$ -Aldol-Umlagerung von Aldosen<sup>19</sup>. Er untersuchte deren Wechselwirkungen mit Molybdat-Ionen in schwach sauren Lösungen. Bei einer Konzentration an Aldose von 0.01 mol/l, an Molybdänsäure von 5 mmol/l fand er, dass sich nach einigen Stunden bei 90 °C ein Gleichgewicht von 2.5 : 1 zwischen D-Glucose und D-Mannose einstellte, unabhängig davon, von welcher der beiden Aldosen er ausging. Diese stereospezifische Umlagerung ist eine Epimerisierung am C2-Kohlenstoff. Grundsätzlich überwiegt im Gleichgewicht das thermodynamisch stabilere Epimer, d.h. in der Regel der Zucker mit *trans*-Stellung der Hydroxylgruppen an C2 und C3. Da kaum Ketosen und Spaltungsprodukte entstehen, ist das Verfahren gut geeignet, um seltene Zucker aus ihren C2-Epimeren zu gewinnen.

Experimente mit <sup>13</sup>C- und <sup>2</sup>H-markierten Kohlenhydraten trugen zur Aufklärung des Reaktionsmechanismus bei. Die Epimerisierung von D-[1-<sup>13</sup>C, <sup>2</sup>H]Mannose führte dabei ausschließlich zu D-[2-<sup>13</sup>C, <sup>2</sup>H]Glucose (Abb. 11). Dies belegt, dass die Epimerisierung auf einer 1,2-Umlagerung mit daraus resultierender Konfigurationsumkehr an C2 beruhen muss. Das Verbleiben des isotopensubstituierten Wasserstoffs an <sup>13</sup>C schließt eine Umlagerung über das Endiol aus.

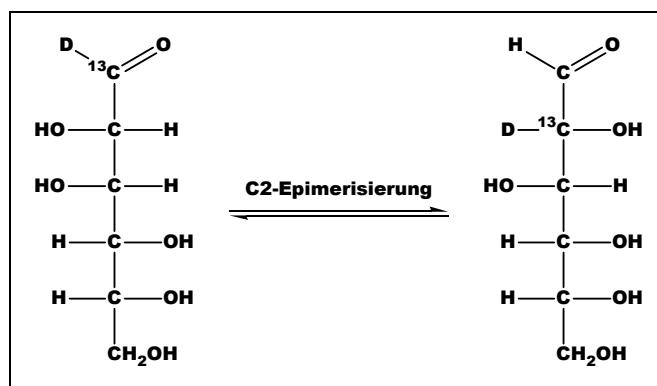


Abb. 11: Epimerisierung von D-[1-<sup>13</sup>C, <sup>2</sup>H]Mannose zu D-[2-<sup>13</sup>C, <sup>2</sup>H]Glucose

Weitere Markierungsexperimente, etwa die Epimerisierung in deuterierten Lösungsmitteln zeigen, dass bei der Reaktion keine C-H-Bindungen gebrochen werden und dass keine weiteren Umlagerungen im Kohlenstoffgerüst stattfinden.

### 2.1.5 Isomerisierungen durch Nickelkomplexe

1985 arbeitete YOSHIKAWA an der Darstellung von Nickel(II)-Kohlenhydratkomplexen. Während er mit  $\text{Ni}^{2+}$  keine Komplexe isolieren konnte, erhielt er mit Komplexen aus Ni(II) und sekundären Diaminen mit Aldosen stabile Verbindungen<sup>20,21</sup>. Als YOSHIKAWA einen entsprechenden Komplex mit D-Mannose isoliert hatte<sup>22</sup>, versuchte er, die Reaktion analog mit D-Glucose zu wiederholen<sup>23</sup>. Anstatt des Glucose-Komplexes erhielt er jedoch auch in diesem Experiment die Mannose-Verbindung. Die Aldose musste also umgelagert haben. Die Wiederholung mit anderen natürlich vorkommenden Aldosen bestätigte diese Beobachtung. Auch hier zeigte sich bereits nach kurzer Zeit unter milden Bedingungen eine Epimerisierung ( $t = 3\text{-}4 \text{ min}$ ,  $T = 60 \text{ }^\circ\text{C}$ , Methanol als Lösungsmittel, Aldose/Nickel/Diamin = 1/1/2)<sup>24</sup>. Die mannoseartigen Zucker (cis-Anordnung der Hydroxylgruppen an C2 und C3) bilden nach N-Glycosidbildung stabile Ni-Komplexe. Dies begünstigt zwar die Gleichgewichtslage positiv, doch treten unerwünschte Nebenreaktionen auf. Deshalb ersetzte YOSHIKAWA das sekundäre Amin durch tertiäre Ethylen diamine, wie zum Beispiel N,N,N',N'-Tetramethylethylen diamin (TMEDA), welche keine N-Glycoside bilden können. Auch mit diesen erreichte er unter den oben genannten Bedingungen Epimerisierung. Bereits nach 5 Minuten stellte sich – ausgehend sowohl von D-Mannose als auch von D-Glucose – der Gleichgewichtszustand Glucose/Mannose von 44/56 ein. Auch wenn YOSHIKAWA noch mit stöchiometrischen Mengen an  $\text{NiCl}_2$ /TMEDA arbeitete, deutete sich bereits die Möglichkeit an, solche Umlagerungen unter Verwendung nur katalytischer Mengen des Komplexes durchzuführen. Die Aminkomponente wird nicht länger unter N-Glycosidbildung verbraucht.

OPITZ erforschte 1997 folgerichtig die Möglichkeit des Einsatzes substöchiometrischer Mengen an  $\text{NiCl}_2$ /Ethylen diamin-Komplex<sup>25</sup>. Gleichzeitig untersuchte er, ob die Verwendung der chiralen Ethylen diamine (*R,R*)- bzw. (*S,S*)-N,N,N',N'-Tetramethyl-1,2-diamino-1,2-diphenylethan an Stelle von TMEDA Einfluss auf die Epimerenverteilung hat.

STÖHR übertrug die Ni(II)-Diamin-katalysierte Epimerisierung von Kohlenhydraten auf die Isomerisierung von  $\alpha$ -Hydroxyketonen<sup>26,27</sup>. Er setzte dazu unter anderem 2-Hydroxy-2-methyl-1-phenylpropan-1-on unter den von YOSHIKAWA verwendeten Standardbedingungen ein. Eine Isomerisierung wurde jedoch nicht erreicht. Erst die

Durchführung der Reaktion bei 130 °C ohne Lösungsmittel ermöglichte eine Umlagerung zu 3-Hydroxy-3-phenylbutan-2-on. Durch den Einsatz von Nickelkomplexen mit chiralen N-Basen als Liganden konnte er optische Induktionen von bis zu 37.1 %ee erhalten.

In einem nächsten Schritt wurde die Isomerisierungsreaktion mit den Edukten 1-Benzoylcyclobutanol und 1-Benzoylcyclopentanol durchgeführt<sup>28,29</sup>. Vorteilhaft ist dabei, dass sich das Reaktionsgleichgewicht bedingt durch die im Edukt vorhandene Ringspannung auf der Produktseite befindet. Die erzielten Enantiomerenüberschüsse von bis 34 %ee bleiben so auch bei fortgeschrittenem Umsatz erhalten.

## 2.2 Zielsetzung

Ein Ziel der vorliegenden Arbeit war es, neue Katalysatoren auf ihre Eignung für die Übergangsmetallkomplex-katalysierte Umlagerung von  $\alpha$ -Hydroxyketonen zu testen. Insbesondere sollten Pyridinbisoxazoline und ihnen strukturell verwandte Liganden synthetisiert und auf ihre katalytische Aktivität hin untersucht werden.

Ferner war es ein Ziel, die Isomerisierungsreaktion auf andere Modellsysteme – insbesondere auf Hydroxyimin/Aminoketonsysteme – zu übertragen und Reaktionsparameter für die Katalysereaktionen mit diesen Systemen zu finden.

### **3 Die Modellsysteme**

#### **3.1 Enantiomerenanalytik**

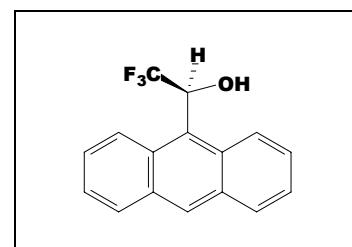
##### **3.1.1 Polarimetrie**

Eine polarimetrische Bestimmung der Enantiomerenverteilung ist für die verwendeten Modellsysteme ungeeignet. Zum einen ist die erreichbare Genauigkeit bei geringen Probenmengen unzureichend, zum anderen ist das Vorhandensein eines achiralen Isomeren in unbekannter Menge in den Proben ein prinzipielles Problem.

Nichtsdestotrotz kann die Polarimetrie verwendet werden, um die in der GC- und  $^1\text{H}$ -NMR-Analytik erhaltenen Peaks den jeweiligen (+)- bzw. (-)-Enantiomeren zuzuordnen.

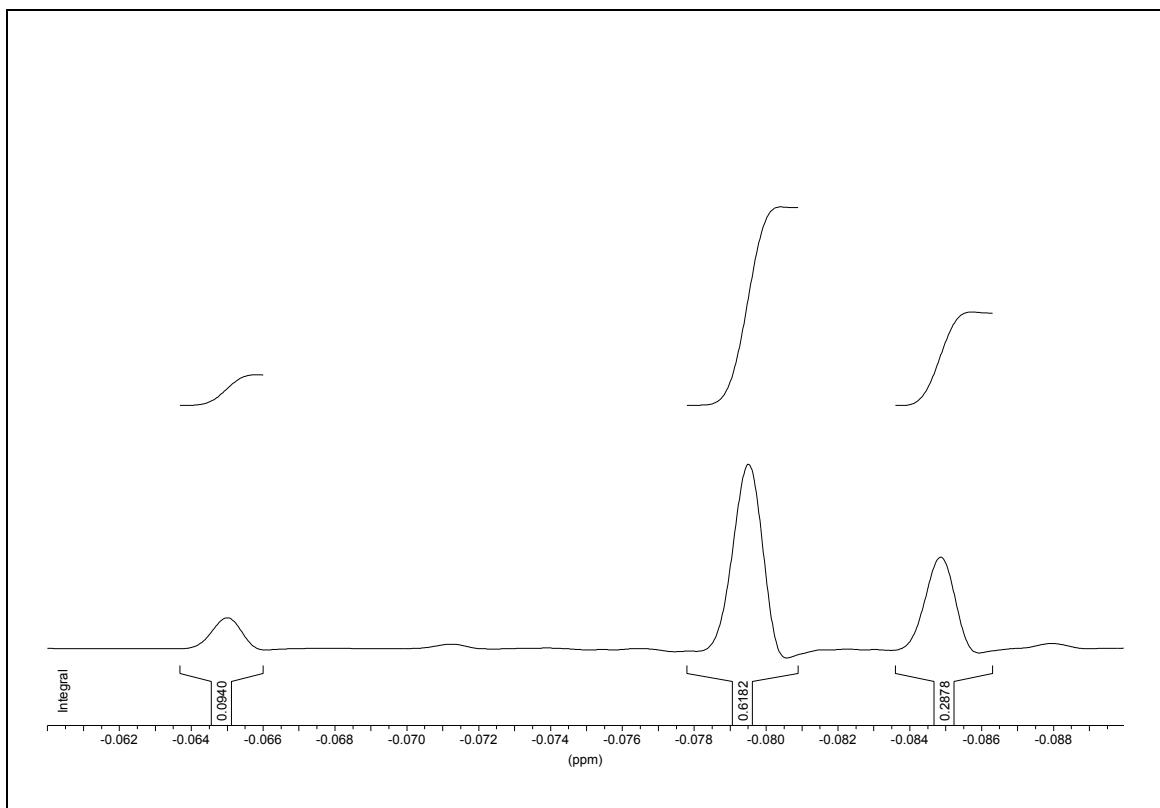
##### **3.1.2 $^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie**

Enantiomere liefern identische NMR-Spektren. Deshalb ist eine Enantiomerenanalytik nicht ohne weiteres möglich. Optisch aktive Shiftreagenzien können Signale von Protonen enantiomerer Verbindungen durch Bildung diastereomerer Addukte jedoch aufspalten, sodass eine Enantiomerenanalytik auch durch  $^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie möglich wird<sup>30</sup>. Dazu wird die zu untersuchende Probe mit einem definierten Überschuss des Shiftreagenzes (S)-(+)-1-(9'-Anthryl)-2,2,2-trifluorethanol (Abb. 12) in Deuterochloroform gelöst und bei 400 MHz mit TMS als Standard vermesssen. Mit Hilfe der Integrationsfunktion des Programms WIN-NMR der Firma Bruker ist dann – wenn die Signale der Enantiomeren ausreichend aufspalten – eine genaue Bestimmung der Enantiomerenverteilung möglich (Abb. 13). Aufgrund der vergleichsweise hohen Kosten ist dieses Verfahren bei großem Probenaufkommen der GC-Analytik mit chiralen Säulen unterlegen, zumal in vielen Modellsystemen ein zur Integration geeignetes NMR-Signal fehlt.



**Abb. 12: (S)-(+)-1-(9'-Anthryl)-2,2,2-trifluorethanol**

Dennoch ist das Verfahren wertvoll, da es eine bequeme Möglichkeit bietet, die Ergebnisse der Gaschromatographie zu überprüfen. Dies ist vor dem Hintergrund möglicherweise auftretender thermischer Umlagerungen im Injektorblock und auf der GC-Säule auch dringend notwendig, um Artefakte auszuschließen.



**Abb. 13: Aufspaltung der OSiMe<sub>3</sub>-Protonen (Derivat des Modellsystems 5) im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum nach Zugabe von Shiftreagenz: nicht umgesetztes Edukt bei  $\delta = -0.065$  ppm, (R)-(-)-Enantiomer bei  $\delta = -0.079$  ppm, (S)-(+)-Enantiomer bei  $\delta = -0.085$  ppm**

Ein alternatives Verfahren ist die NMR-Spektroskopie diastereomerer Salz-Addukte in Chloroform<sup>31</sup>. Dieses Verfahren ist beschränkt auf Verbindungen mit Säure/Base-funktionalität und daher für Hydroxyketone ungeeignet. Sehr wohl ist jedoch die Analytik von Aminoketonen möglich. Für die Modellsystem 6 und 7 gelingt dies mit der sehr preiswerten, natürlich vorkommenden (R)-(-)-Mandelsäure.

### 3.1.3 Gaschromatographie

Die Gaschromatographie mit chiral belegten Säulen ist als einfaches, schnelles und kostengünstiges Verfahren zur Enantiomeranalytik flüchtiger Verbindungen etabliert. Die Enantiomerenverhältnisse im Produkt wie auch der erreichte Umsatz ergeben sich direkt aus den Peakflächen.

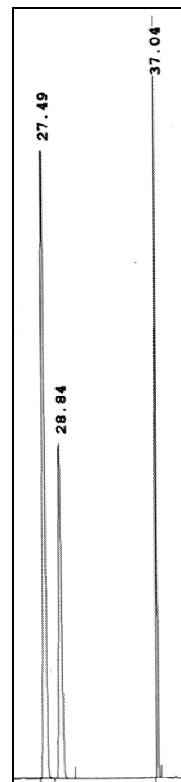
Die erzielten Enantiomerüberschüsse werden dabei nach der Formel

$$ee[\%] = 100 \times \frac{|F_R - F_S|}{F_R + F_S}$$

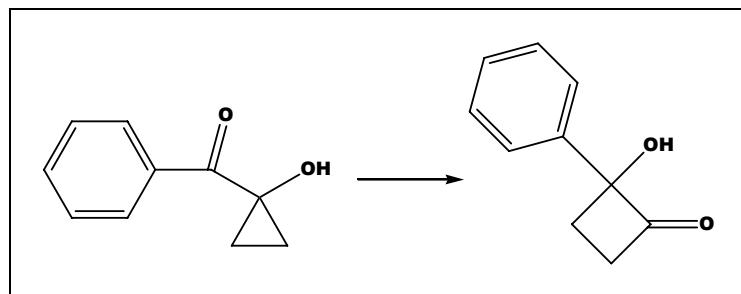
berechnet, wobei  $F_R$  und  $F_S$  die Peakflächen der Produktisomere sind.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Gaschromatographie vor allem für Modellsystem 5 routinemäßig angewandt. Das Modellsystem 5 ist stabil gegenüber thermischer Belastung, sodass hier eine Bestimmung des Umsatzes und damit eine Verfolgung des zeitlichen Verlaufes der Reaktion möglich wird (Abb. 14). (*R*)-(-)-2-Hydroxy-2-phenylcyclohexanon erscheint nach einer Retentionszeit von 27.5 Minuten, (*S*)-(+)-2-Hydroxy-2-phenylcyclohexanon nach 28.8 Minuten. Das schwerer flüchtige Edukt wird nach 37.0 Minuten detektiert.

**Abb. 14: Modellsystem 5 nach der Katalyse mit einem chiralen Katalysator bei teilweisem Umsatz**



### 3.2 Umlagerung Dreiring- zu Vierring-System



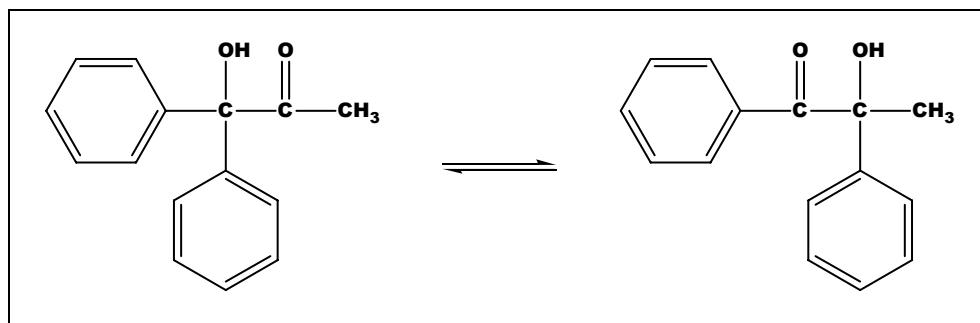
**Abb. 15: Umlagerung Dreiring zu Vierring**

Zieht man die Verbrennungswärme pro CH<sub>2</sub>-Einheit der entsprechenden Cycloalkane als Indiz heran, so ist die Umlagerung von Dreiringsystemen zu Vierringsystemen allein aus energetischer Sicht betrachtet denkbar (Abb. 15). Die dabei entstehenden Vierringe sind synthetisch nur schwer zugänglich. Zur Darstellung des Edukts 1-Benzoylcyclopropanol wurde zunächst versucht, Cyclopropylphenylketon in  $\alpha$ -Stellung zur Ketogruppe zu bromieren und das entstehende  $\alpha$ -Bromketon zum  $\alpha$ -Hydroxyketon zu hydrolysieren. Der Cyclopropanring wurde jedoch während der Bromierung geöffnet. Die Darstellung des  $\alpha$ -Bromketons gelang schließlich in einer dreistufigen Reaktionsfolge aus  $\gamma$ -Butyrolacton. Mit Brom/rotem Phosphor entsteht  $\alpha,\gamma$ -Dibrombutyrylbromid<sup>32</sup>, welches in einer Friedel-Crafts-Acylierung mit Benzol zu  $\alpha,\gamma$ -Dibrombutyrophenon<sup>33</sup> umgesetzt wurde. Dieses ergab mit Kaliumfluorid als Base in Diethylenglykol  $\alpha$ -Bromcyclopropylphenylketon<sup>34</sup>. Die Hydrolyse des Bromids war jedoch auch unter den für verwandte Verbindungen beschriebenen drastischen Bedingungen nicht möglich<sup>35</sup>.

### 3.3 Modellsystem 1

#### 1,1-Diphenyl-1-hydroxypropan-2-on 1a /

#### 1,2-Diphenyl-2-hydroxypropan-1-on 1b



**Abb. 16: Umlagerung Modellsystem 1**

In früheren Untersuchungen zur Umlagerung von offenkettigen  $\alpha$ -Hydroxyketonen zeigte das rein aliphatische System, 2-Hydroxy-2-methylpentan-3-on/3-Hydroxy-3-methylpentan-2-on, durchweg bessere Enantiomerenüberschüsse als das System 2-Hydroxy-2-methyl-1-phenylpropan-1-on/3-Hydroxy-3-phenylbutan-2-on. Um diesen Trend abfallender ee-Werte bei Vorhandensein von Phenylgruppen im Molekül zu bestätigen, wurde zum Vergleich mit bisherigen Ergebnissen das System 1,1-Diphenyl-1-hydroxypropan-2-on/1,2-Diphenyl-2-hydroxypropan-1-on untersucht (Abb. 16). Das Edukt 1,1-Diphenyl-1-hydroxypropan-2-on ist durch Reaktion des Dinatriumsalzes von Benzophenon mit Essigsäureethylester in Tetrahydrofuran zugänglich<sup>36</sup>.

Die Katalysereaktion wurde, um Vergleichbarkeit zu gewährleisten, unter den für die Referenzsysteme etablierten Bedingungen durchgeführt. Dazu werden 10.0 mmol des Eduktes mit 0.1 mol  $\text{NiCl}_2$  und 0.2 mol des jeweiligen Liganden in ein Schlenkrohr eingewogen und unter Inertgas in einem Ölbad auf 130 °C thermostatisiert. Zum Abbruch der Reaktion kühlt man auf Raumtemperatur ab, nimmt den Reaktionsansatz in wenig Methylenchlorid auf und trennt den Katalysator durch Filtration über eine kurze Kieselgelsäule ab. Nach Abziehen des Lösungsmittels ist die Katalyseprobe bereit zur Analytik.

Umsatz- und Enantiomerenanalytik erfolgte in diesem System durch Kernresonanzspektroskopie. Sonde hierzu ist das Methylsingulett von Edukt und Produkt. Der Umsatz kann direkt durch Integration ermittelt werden. Die Bestimmung der

ee-Werte wird durch Zugabe eines vierfachen molaren Überschusses des Shiftreagenzes (*S*)-(+)-1-(9'-Anthryl)-2,2,2-trifluorethanol, welches eine Aufspaltung der Methylsingulets der Produktisomere bewirkt, ermöglicht (Abb. 17). Die Zuordnung der absoluten Konfiguration erfolgte durch Polarimetrie.

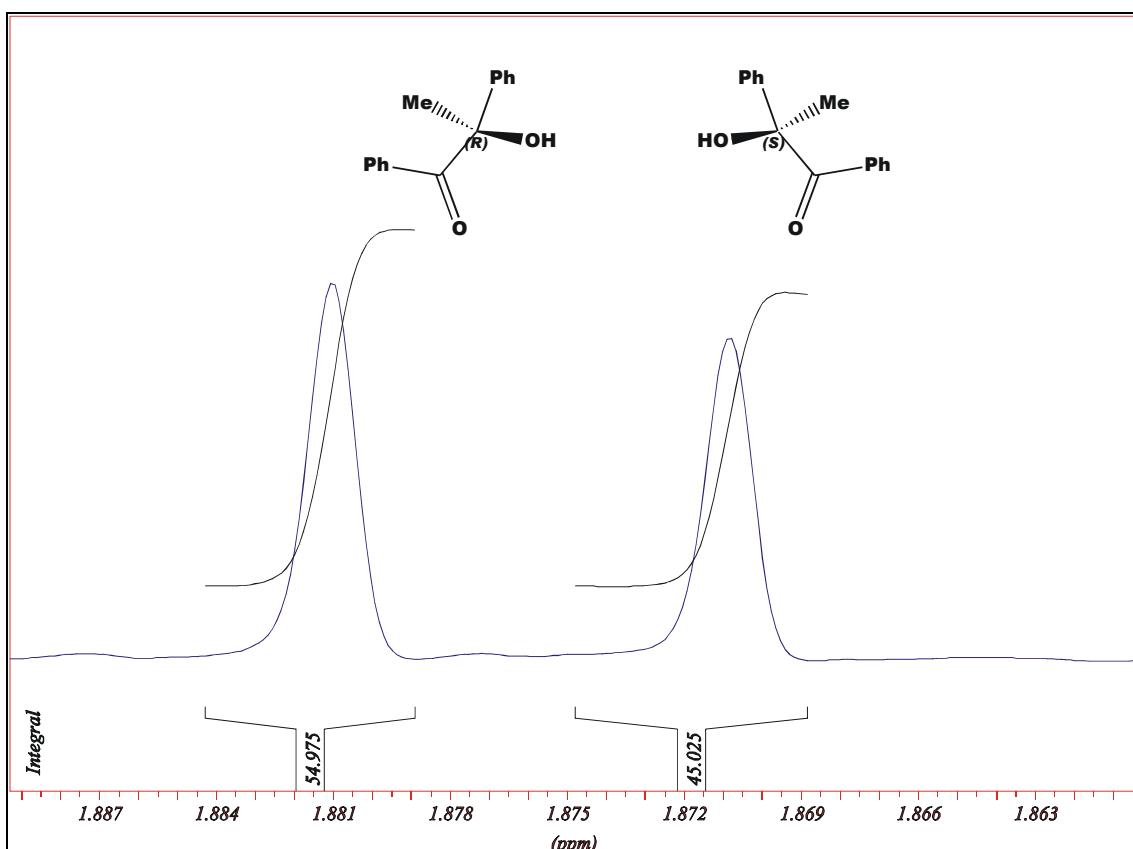


Abb. 17: Enantiomeranalytik für Modellsystem 1, hier 10 %ee

Als Katalysatorligand wurde zunächst das achirale TMEDA verwendet, mit dem die Gleichgewichtslage des Systems bei 78 % Produkt bestimmt wurde. Die erhaltene racemische Probe diente der Ausarbeitung von Bedingungen für die NMR-Signaltrennung (siehe oben). Als Referenzligand zum Vergleich mit den von STÖHR untersuchten Systemen wurde der in diesen Systemen bislang erfolgreichste Ligand 2,6-Bis[4'-(*S*)-isopropylloxazolin-2'-yl]pyridin<sup>37</sup> gewählt. Die erzielten Enantiomerüberschüsse waren mit 10 bzw. 12 %ee an (*R*)-(+)-1,2-Diphenyl-2-hydroxypropan-1-on (2 parallele Ansätze, nach 16 Stunden, bei jeweils ca. 20 % Umsatz, Zuordnung der Produktpeaks über Drehwerte<sup>38</sup>) wie erwartet niedriger als in den Vergleichssystemen. Die Gleichgewichtslage ist nach 120 Stunden erreicht. Es liegt dann eine racemische Produktverteilung vor.

### 3.4 Modellsystem 2

#### 1-Acetylcyclbutanol 2a / 2-Hydroxy-2-methylcyclopentanon 2b

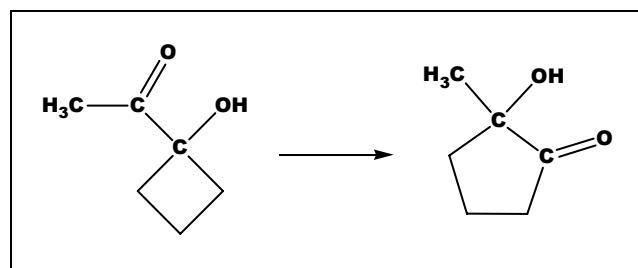


Abb. 18: Umlagerung des Modellsystems 2

Ähnlich dem System 1-Benzoylcyclobutanol/2-Hydroxy-2-phenylcyclopentanon ist dieses Modellsystem von besonderem Interesse, da das Gleichgewicht der in Abb. 18 dargestellten Reaktion vollständig auf der Produktseite liegt. Die Ringspannung des Vierrings ist Triebfeder der Reaktion. Dieser Sachverhalt erklärt, wieso der Versuch der Darstellung des Eduktes aus Cyclobutanon und Acetylchlorid durch eine  $\text{SmI}_2$ -vermittelte Kupplungsreaktion<sup>39</sup> ausschließlich 2-Hydroxy-2-methylcyclopentanone liefert (Abb. 19). Offenbar lagert zwischenzeitlich entstandenes 1-Acetylcyclbutanol unter den Bedingungen der Kupplungsreaktion sofort um. Begünstigend können dabei eine mögliche katalytische Aktivität der Samariumspezies wie auch die saure Aufarbeitung des Reaktionsansatzes sein.

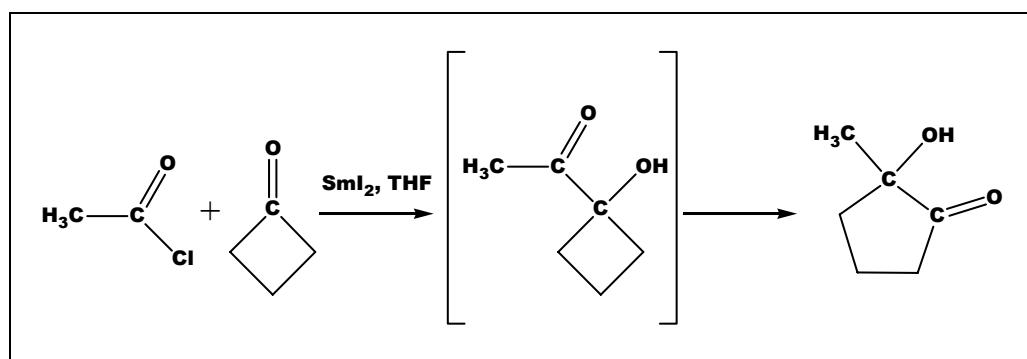


Abb. 19: Umlagerung des Systems 2 bereits während der Eduktsynthese

### 3.5 Modellsystem 3

#### 1-Acetylcyclopentanol 3a / 2-Hydroxy-2-methylcyclohexanon 3b

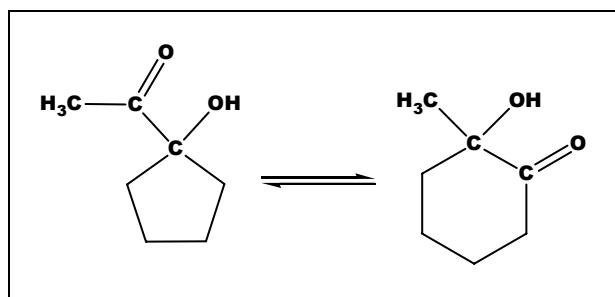


Abb. 20: Umlagerung des Modellsystems 3

Als weiteres Modellsystem wurde die Umlagerung von 1-Acetylcyclopentanol 3a zu 2-Hydroxy-2-methylcyclohexanone 3b untersucht (Abb. 20). Die Synthese des Eduktes ist durch Hg(II)-katalysierte Addition von Wasser an 1-Ethynylcyclopentanol möglich (Abb. 21)<sup>40</sup>.

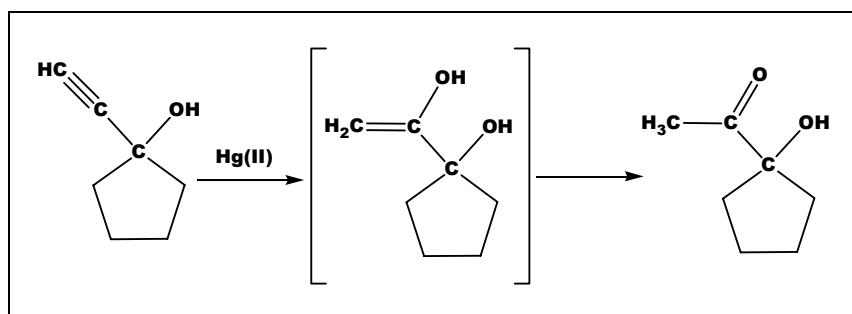


Abb. 21: Synthese des Eduktes von Modellsystem 3

Wie bei Modellsystem 1 wurden auch hier TMEDA und 2,6-Bis[4'-(S)-isopropylloxazolin-2'-yl]pyridin als Refenzliganden gewählt, um Vergleiche mit dem System 1-Benzoylcyclopentanol/2-Hydroxy-2-phenylcyclohexanone (Modellsystem 5, siehe unten) zu ermöglichen. Entsprechend wurden auch die Reaktionsbedingungen für die Durchführung der Umlagerungsreaktion von Modellsystem 5 übernommen. Die Bestimmung von Umsatz und Enantiomerenüberschuss war für das System 3a/3b mittels Gaschromatographie an einer chiral belegten Säule möglich. Die Peaks wurden den Produktenantiomeren über den Drehwert des nach der Katalyse erhaltenen Produktgemisches zugeordnet<sup>41</sup>. Nach 120 Stunden ergibt sich dabei sowohl mit TMEDA als auch 2,6-Bis[4'-(S)-isopropylloxazolin-2'-yl]pyridin das Gleichgewicht von

95 % Produkt. Die Gleichgewichtslage des Systems korreliert damit sehr gut mit derjenigen von Modellsystem 5. Die erzielten Enantiomerenüberschüsse mit dem chiralen Vergleichsliganden fallen jedoch mit 10.1/13.7 %ee (*S*)-(-)-2-Hydroxy-2-methylcyclohexanon hinter die Ergebnisse mit Modellsystem 5 zurück.

### 3.6 Modellsystem 4

#### 9-Benzoylfluorenol 4a / 10-Hydroxy-10H-phenanthren-9-on 4b

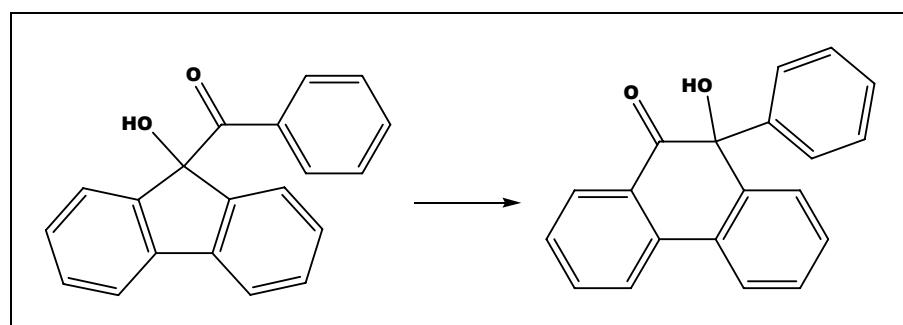


Abb. 22: Modellsystem 4

Weitere mögliche Modellsysteme mit Fünfringsystem im Edukt ergeben sich neben der Verwendung unterschiedlicher Ketonreste (Acetyl, Benzoyl) auch durch Substitution am Ring. Dies hat jedoch im Falle z. B. der Einführung einer Methylgruppe in 2-Position zur Alkoholfunktion zur Folge, dass bereits im Edukt zwei Stereozentren vorhanden sind (Abb. 23) und ein Isomerengemisch vorliegt. Wird dieses als Edukt für die Umlagerung verwendet, ist die Reaktion mit den eingangs erwähnten Problemen der kinetischen Racematspaltung belastet.

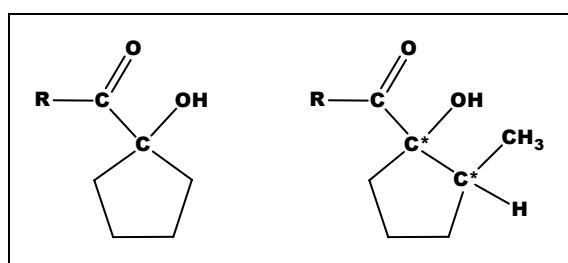
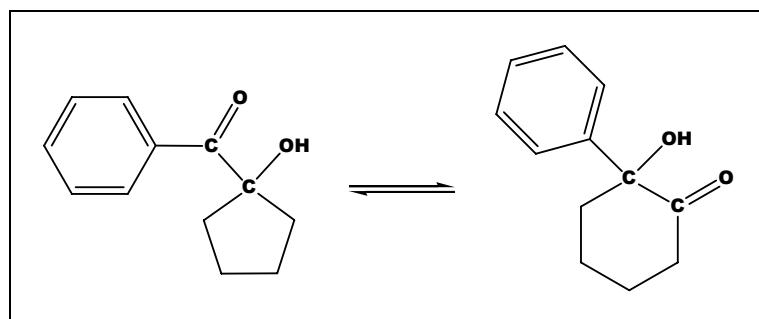


Abb. 23: Stereochemie möglicher Katalyseedukte

Eine Möglichkeit der Variation am Ring unter Beibehaltung eines achiralen Eduktes ist das Katalysesystem 9-Benzoylfluorenol 4a / 10-Hydroxy-10-phenyl-10H-phenanthren-9-on 4b (Abb. 22). Das Edukt ist aus Fluorenon in mittleren Ausbeuten zugänglich. Wie bei oben genannten Systemen wurde zunächst mit  $\text{NiCl}_2/\text{TMEDA}$  als Katalysator versucht, eine racemische Produktprobe darzustellen. Dies gelang jedoch nicht unter den bei den anderen Fünfringsystemen etablierten Bedingungen, sondern erst unter den für die offenkettigen Modellsysteme bekannten Reaktionsbedingungen ( $130\text{ }^\circ\text{C}$ , ohne Lösungsmittel). Dabei ergibt sich nach einer Reaktionszeit von 240 Stunden und Abtrennung des Katalysators durch Filtrieren mit Methylenechlorid über Kieselgel eine Probe, die nur noch Spuren an Edukt enthält. Wiederholung des Experiments mit 2,6-Bis[4'-(S)-isopropylloxazolin-2'-yl]pyridin erbrachte einen nur geringen Enantiomerenüberschuss von max. 3 %ee. Dies erscheint selbst in Anbetracht der harschen Reaktionsbedingungen gering – andere Systeme liefern weit höhere ee-Werte – und dürfte in der Rigidität des Fluorenon respektive Phenanthrengerüstes begründet sein. Die Ermittlung des Enantiomerenüberschusses erfolgte dabei mittels HPLC an einer chiralen Säule. Gaschromatographische Trennung ist aufgrund der Schwerflüchtigkeit nicht möglich und das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigt kein integrierbares Signal. Auch Derivate wie der Trimethylsilylether lieferten keine geeigneten Kernresonanzspektren. Eine Zuordnung der Enantiomere zu den Produktpeaks ist aufgrund des geringen Enantiomerenüberschusses und fehlenden Literaturvergleichs nicht möglich.

### 3.7 Modellsystem 5

#### 1-Benzoylcyclopentanol 5a / 2-Hydroxy-2-phenylcyclohexanon 5b



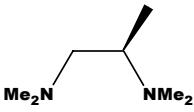
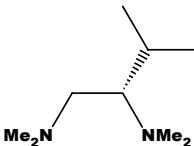
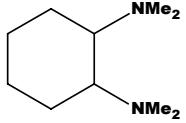
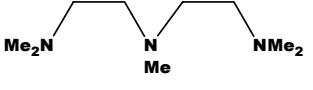
**Abb. 24: Modellsystem 5**

Das Modellsystem 1-Benzoylcyclopentanol 5a / 2-Hydroxy-2-phenylcyclohexanon 5b (Abb. 24) wurde bereits in der vorangegangenen Diplomarbeit untersucht. Im Vergleich mit anderen Modellsystemen erweist es sich dabei in der Summe seiner Eigenschaften als das bislang am besten geeignete Modellsystem. Das Edukt ist gut verfügbar und bei -30 °C lagerbeständig. Das Gleichgewicht der Reaktion liegt bei 96 % Produkt, ein Abfallen der ee-Werte wie bei offenkettigen Systemen im Verlauf der Katalysereaktion wurde nicht beobachtet. Die Bedingungen für Umsatz- und Enantiomerenanalytik (siehe auch Abb. 13 und 14) mittels Gaschromatographie und <sup>1</sup>H-NMR sind ausgearbeitet. Neue Katalysatorsysteme wurden daher an diesem Modellsystem getestet.

#### 3.7.1 TMEDA-Derivate

YOSHIKAWA postulierte als katalytisch aktive Spezies für die Umlagerungsreaktion einen Nickel/N,N,N',N'-Tetramethylethylendiamin-Komplex mit einem Nickel/Ligand-Verhältnis von 1 : 2. Die Ethylenbrücke des Liganden bietet sich an, chirale Information in den Komplex einzuführen, um so Enantioselektivität zu erreichen. Die Möglichkeit hierzu sind zahlreich<sup>42</sup>. Da 1,2-disubstituierte, C<sub>2</sub>-symmetrische Liganden in anderen Katalysesystemen im Vergleich zu TMEDA stark erniedrigte katalytische Aktivität zeigen, wurden hier C<sub>1</sub>-symmetrische Derivate untersucht. Die erzielten Ergebnisse sind in Tabelle 1 dargestellt und werden im Folgenden näher erläutert.

**Tabelle 1: Ergebnisse der Katalysen mit Diaminen**

Ligand	Umsatz [%]	ee [%]
	94.3 %	4.4 % (R)
(R)-(+)-N,N,N',N'-Tetramethyl-1,2-diaminopropan		
	48.2 %	3.2 % (S)
	49.1 %	3.3 % (S)
(S)-(+)-N,N,N',N'-Tetramethyl-1,2-diamino-3-methylbutan		
	86.8 %	rac.
rac-N,N,N',N'-Tetramethyl-1,2-diaminocyclohexan		
	93.3 %	rac.
	94.1 %	rac.
N,N,N',N'',N''-Pentamethyldiethylentriamin		

Einfachstes Derivat ist (R)-(+)-N,N,N',N'-Tetramethyl-1,2-Diaminopropan, gewonnen durch Racematspaltung aus racemischem 1,2-Diaminopropan und anschließende Eschweiler-Clarke-Methylierung<sup>43,44,45</sup>. Der Umsatz nach 120 Stunden Reaktionszeit (MeOH, 65 °C, 5 mol% Kat.) entspricht mit diesem Liganden demjenigen der Stammverbindung, der erreichte Enantiomerenüberschuss ist mit 4.4 %ee gering.

Im nächsten Schritt wurde der Ligand (S)-(+)-N,N,N',N'-Tetramethyl-1,2-diamino-3-methylbutan synthetisiert. Ausgehend von der Aminosäure Valin erhält man über das Aminosäureamid durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid das entsprechende

Diamin, welches analog wie oben methyliert wird<sup>46</sup>. Da die Katalyse nur mittleren Umsatz (48.2/49.1 %) und geringen Enantiomerenüberschuss (3.2/3.3 %ee) ergab, wurden keine weiteren chiralen TMEDA-Derivate dargestellt.

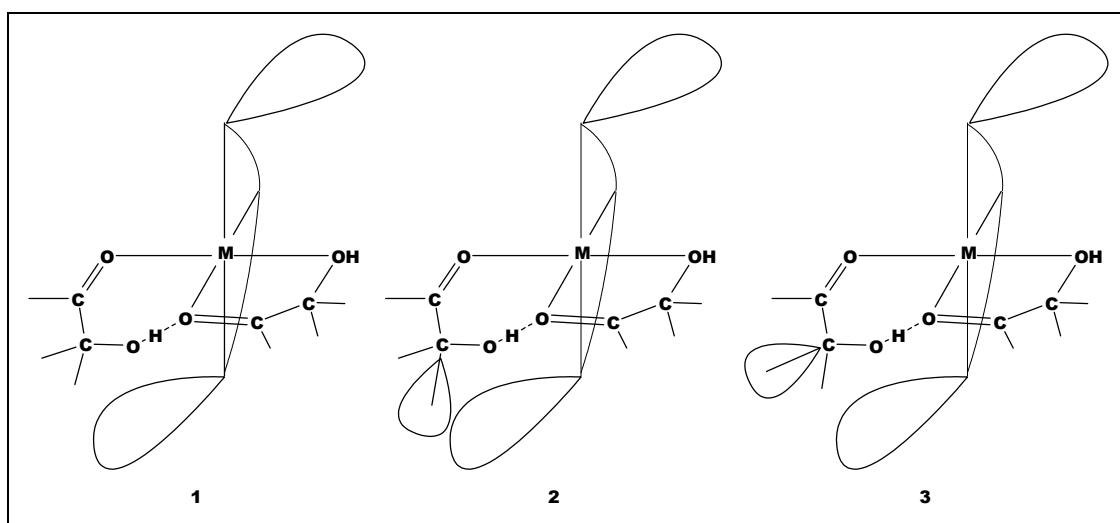
Da TMEDA aufgrund seiner Hygroskopizität nur schwer zu trocknen ist und damit eine Dosierung problematisch ist, und TMEDA unter den Reaktionsbedingungen bereits merklich flüchtig ist, wurden mit racemischem N,N,N',N'-Tetramethyl-1,2-diaminocyclohexan<sup>47</sup> (86.8 % Umsatz) und N,N,N',N'',N''-Pentamethyldiethylenetriamin (94.1/93.3 % Umsatz) zwei achirale Alternativen getestet.

### 3.7.2 Pyridinbisoxazoline

#### 2,6-Bis[4'-(S)-isopropylloxazolin-2'-yl]pyridin

Das Pyridinbisoxazolin 2,6-Bis[4'-(S)-isopropylloxazolin-2'-yl]pyridin erwies sich in bislang getesteten Modellsystemen als derjenige Ligand, mit dem die höchsten Enantioselektivitäten erzielt werden konnten. Auffallend war dabei der Anstieg der Enantioselektivität im Verlauf der Reaktion.

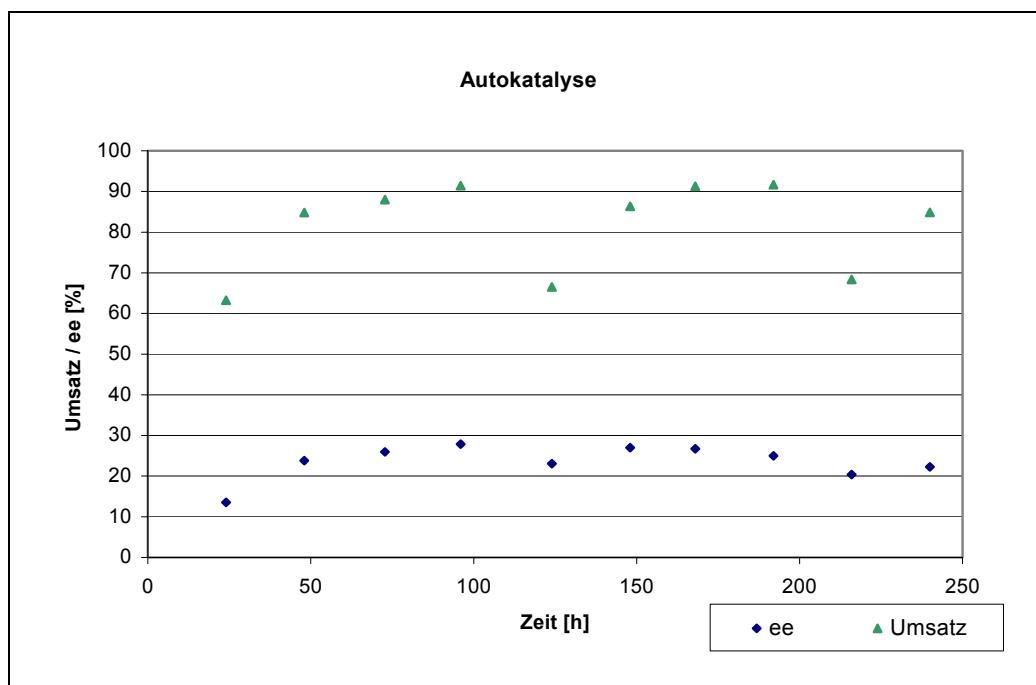
Eine mögliche Erklärung für diese Beobachtung liegt darin, dass Edukt und/oder Produktenantiomere als „Hilfsliganden“ agieren können. Dies könnte dazu führen, dass eines der beiden Produktenantiomere seine eigene Bildung begünstigt (Abb. 25).



**Abb. 25: Situation 1: Zu Beginn der Katalyse agiert Edukt als achiraler Hilfsligand. Situation 2, 3: Bei fortgeschrittener Reaktion agiert ein Enantiomer (3) bevorzugt als Hilfsligand und begünstigt seine eigene Bildung.**

Um die Beobachtung ansteigender Enantioselektivität zu untersuchen, wurde die Katalysereaktion gegenüber der Standardprozedur modifiziert. Aus einem vergrößerten Ansatz wurden alle 24 Stunden Proben entnommen und Umsatz sowie Enantiomerenüberschuss verfolgt. Nach 96 Stunden wurde erneut Edukt zugegeben (Abb. 26). Das im Ansatz noch vorhandene, enantiomerenangereicherte Produkt sollte nun eine höhere Enantioselektivität ermöglichen. Zu Bedenken ist jedoch, dass das Katalysatorsystem möglicherweise bereits am Ende des ersten Katalysezyklusses seine maximale Selektivität erreicht hat, und dass das Katalysator/Substratverhältnis durch

Zugabe weiteren Edukts stark verfälscht wird. Deshalb wurde das Experiment dahingehend wiederholt, dass nach 96 Stunden sowohl Edukt als auch nochmals das ursprüngliche Katalysatorsystem zugegeben wurden.



**Abb. 26: Verlauf von Umsatz und Enantiomerenüberschuss, nach 96 Stunden und 192 Stunden jeweils Zugabe von weiteren 100 % Edukt bezogen auf noch vorhandenes Edukt/Produktgemisch**

Tatsächlich zeigt das System wie schon früher beobachtet ansteigende ee-Werte. Diese fallen bei Zugabe von Edukt wieder ab (mehr Edukt als Hilfsligand), um dann wieder auf die Werte des ersten Katalysezyklusses anzusteigen. Auch bei erneuter Zugabe von Edukt und Katalysator wurden keine erhöhten ee-Werte bestimmt. Da die beobachteten Effekte gering sind, ist dies allenfalls als Indiz, nicht jedoch als Beweis für die vorgeschlagene Erklärung zu werten.

## Pyridinbisoxazolin-Liganden

2,6-Bis[4'-(*S*)-isopropyloxazolin-2'-yl]pyridin zeigt im Vergleich zu methylen- und isopropylidenverbrückten Bisoxazolinliganden weit bessere Enantiomerenüberschüsse<sup>27</sup>. Deshalb wurde die Pyridinbisoxazolin-Leitstruktur bei der Synthese weiterer Liganden beibehalten.

Eine Variation der Substituenten an den Oxazolinringen erfolgt dabei durch Verwendung verschiedener Aminoalkohole in der Synthese (Abb. 27). Diese sind in optisch reiner Form kommerziell erhältlich ( $R^1 = \text{Ethyl}$ ), natürlich vorkommend ( $R^1 = \text{Me}$ ,  $R^2 = \text{Ph}$ ), durch Reduktion aus den entsprechenden natürlichen Aminosäuren erhältlich ( $R^1 = \text{i-Propyl}$ , 1-(*S*)-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, Benzyl) oder über die in industriiellem Maßstab enzymatisch hergestellten Aminosäuren ( $R^1 = \text{tert-Butyl}$ , Phenyl) zugänglich.

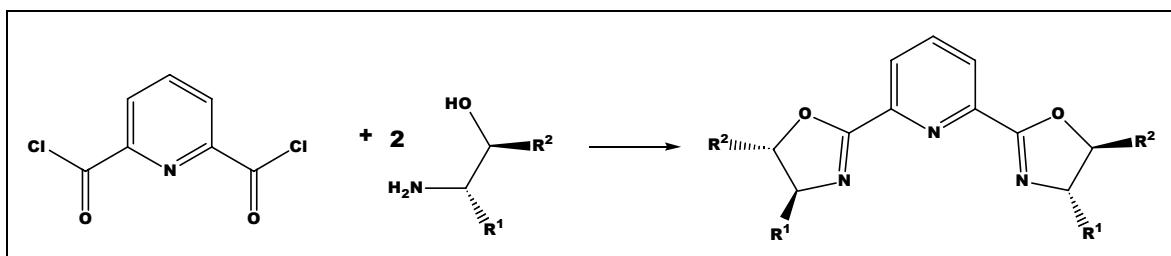
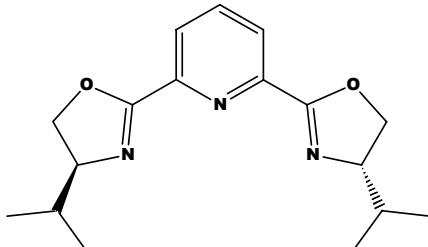
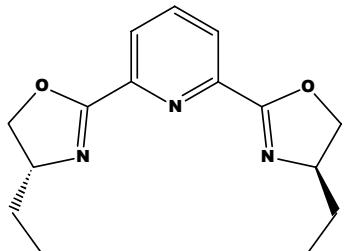
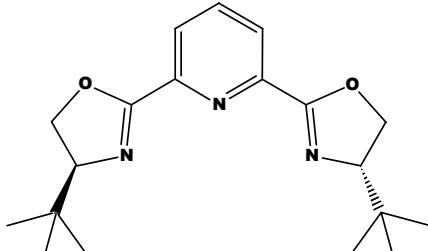
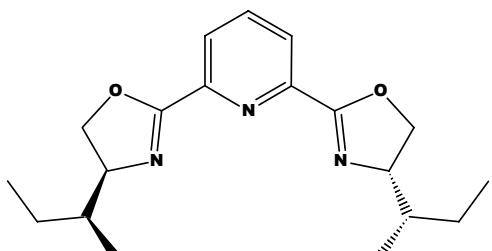


Abb. 27: Synthese der Pyridinbisoxazoline

Die Synthese der Liganden geht dabei aus von Pyridin-2,6-dicarbonsäure. Unter dem Einfluss katalytischer Mengen Dimethylformamid entsteht mit Thionylchlorid das Säurechlorid. Die weitere Synthese erfolgt wie in Abb. 27 dargestellt.

Wie aus Tabelle 2 hervorgeht, erbringen jedoch sowohl die Liganden mit im Vergleich zum Referenzliganden 2,6-Bis[4'-(*S*)-isopropyloxazolin-2'-yl]pyridin raumgreifenderen Resten – wie *tert*-Butyl – als auch die Liganden mit sterisch weniger anspruchsvollen Substituenten – wie Ethyl – in der Katalyse nur vergleichsweise geringe Enantiomerenüberschüsse. Auch die Umsätze fallen zurück. Allein der 1-(*S*)-Methylpropyl substituierte Ligand – der dem Isopropyl-Liganden wohl ähnlichste Ligand – zeigt Enantiomerenüberschüsse im erwarteten Bereich, bei nur gering erniedrigtem Umsatz.

**Tabelle 2: Ergebnisse der Katalysen mit Pyridinbisoxazolinen**

Ligand	Umsatz [%]	ee [%]
	90.5 %	35.2 % (R)
2,6-Bis[4'-(S)-isopropoxyoxazolin-2'-yl]pyridin	91.2 %	36.0 % (R)
	40.4 %	1.2 % (R)
2,6-Bis[4'-(R)-ethyloxazolin-2'-yl]pyridin		
	41.7 %	10.1 % (R)
2,6-Bis[4'-(S)-tert-butyloxazolin-2'-yl]pyridin	45.6 %	9.4 % (R)
	78.6 %	35.9 % (R)
2,6-Bis{4'-(S)-[(S)-1-methylpropyl]oxazolin-2'-yl}pyridin	79.1 %	35.3 % (R)

Ligand	Umsatz [%]	ee [%]
	32.5 %	10.5 % ( <i>S</i> )
2,6-Bis[4'-(S)-2-methylpropyloxazolin-2'-yl]pyridin	34.6 %	10.0 % ( <i>S</i> )
	86.7 %	5.0 % ( <i>R</i> )
2,6-Bis[4'-(S)-benzyloxazolin-2'-yl]pyridin	39.2 %	1.1 % ( <i>S</i> )
	37.9 %	rac.
2,6-Bis[4'-(S)-phenyloxazolin-2'-yl]pyridin	16.9 %	0.4 % ( <i>R</i> )
	13.6 %	1.6 % ( <i>S</i> )
2,6-Bis[(4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-(4-methyl-5-phenyloxazolin-2'-yl)]pyridin		

### 3.7.3 Monoxazoline

Wie die vorangegangene Versuchsreihe mit Pyridinbisoxazolinen zeigt, nehmen sowohl Umsatz als auch Enantiomerenüberschuss bei sterisch stark anspruchsvoller Substitution an den Oxazolinringen ab. Dies ist sehr wahrscheinlich auf eine dann erschwerete Koordination der Liganden am Metallzentrum zurückzuführen. Um dies zu überprüfen, wurden zum Vergleich entsprechende Monoxazoline des Pyridins, des Chinolins, des 3-Methylpyridins und des 6-Methylpyridins untersucht.

### **Synthese**

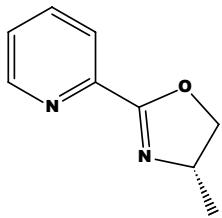
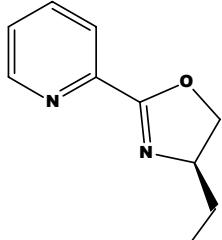
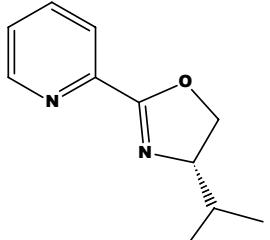
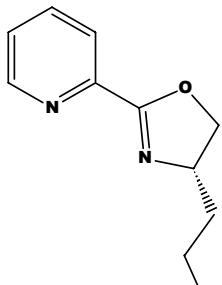
Die Synthese der Monoxazoline geht aus von den jeweiligen 2-Cyanoverbindungen. Der Ringschluss zu den entsprechenden Oxazolinen kann dabei auf zweierlei Art erfolgen, zum einen durch direkte Reaktion der Cyanoverbindung mit dem entsprechenden Aminoalkohol in Chlorbenzol bei 130 °C unter dem katalytischen Einfluss von  $ZnCl_2$ <sup>48,49</sup>. Alternativ kann basenkatalysiert mit Methanol das entsprechende Carboximidat hergestellt werden, welches dann unter Einfluss eines sauren Katalysators unter Freisetzung von Methanol und Ammoniak mit den entsprechenden Aminoalkoholen reagiert<sup>50,51</sup>. Die verwendeten Aminoalkohole sind käuflich oder wurden durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid aus den entsprechenden Aminosäuren hergestellt.

### **Ergebnisse**

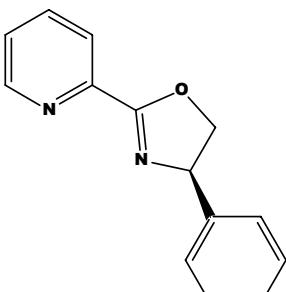
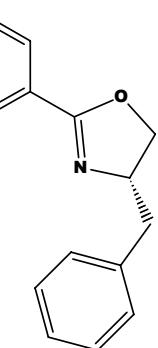
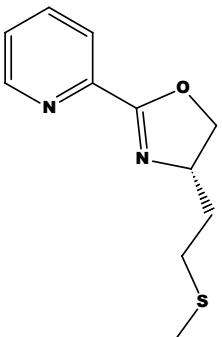
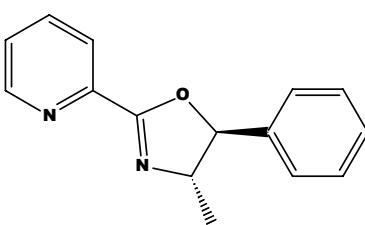
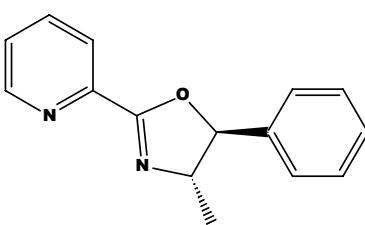
Der zunächst getestete Ligand (*S*)-(-)-4-Isopropyl-2-(2-pyridinyl)-2-oxazolin zeigt nach 120 Stunden Umsätze, die nahe am Gleichgewicht des Systems liegen. Der erreichte Enantiomerenüberschuss entspricht mit 35.6/37.2 %ee dem Betrag nach demjenigen des mit dem entsprechenden Bisoxazolin erreichten, jedoch wird hier bevorzugt das (*S*)-Enantiomer gebildet.

Variation der Substitution am Oxazolingerüst liefert die in Tabelle 3 dargestellten Ergebnisse.

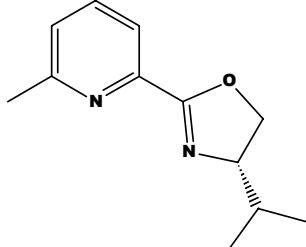
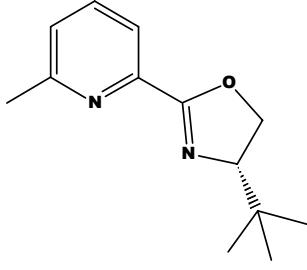
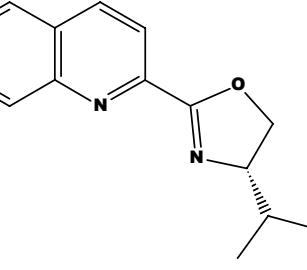
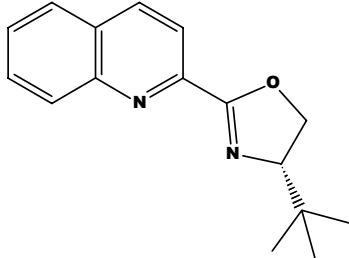
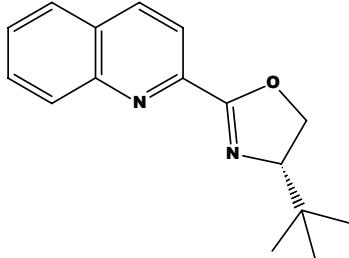
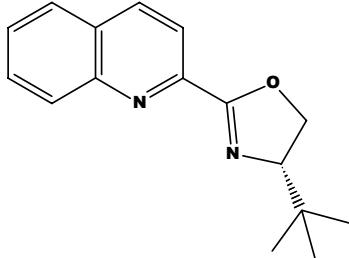
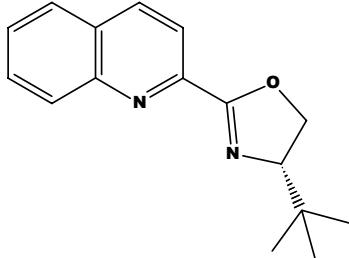
**Tabelle 3: Ergebnisse der Katalysen mit Monoxazolinen**

Ligand	Umsatz [%]	ee [%]
	31.5 %	26.5 % (S)
	40.2 %	22.0 % (S)
(S)-(-)-4-Methyl-2-(2-pyridinyl)-2-oxazolin		
	93.1 %	36.8 % (R)
	80.4 %	38.7 % (R)
(R)-(+)-4-Ethyl-2-(2-pyridinyl)-2-oxazolin		
	87.9 %	35.6 % (S)
	87.6 %	37.2 % (S)
(S)-(-)-4-Isopropyl-2-(2-pyridinyl)-2-oxazolin		
	23.5 %	22.1 % (S)
	27.1 %	21.2 % (S)
(S)-(-)-4-Propyl-2-(2-pyridinyl)-2-oxazolin		

Ligand	Umsatz [%]	ee [%]
	93.1 %	33.8 % ( <i>S</i> )
	93.4 %	33.0 % ( <i>S</i> )
( <i>4S</i> )-4-[( <i>S</i> )-1-Methylpropyl]-2-(2-pyridinyl)-2-oxazolin		
	91.1 %	40.2 % ( <i>S</i> )
	79.4 %	40.9 % ( <i>S</i> )
( <i>S</i> )-(-)-4-(2-Methylpropyl)-2-(2-pyridinyl)-2-oxazolin		
	91.2 %	45.9 % ( <i>S</i> )
	89.5 %	45.8 % ( <i>S</i> )
20 mol % Kat, 96 h:	87.0 %	45.2 % ( <i>S</i> )
( <i>S</i> )-(-)-4- <i>tert</i> -Butyl-2-(2-pyridinyl)-2-oxazolin		
	25.6 %	15.5 % ( <i>R</i> )
( <i>R</i> )-(+)-4-Cyclohexyl-2-(2-pyridinyl)-2-oxazolin		

Ligand	Umsatz [%]	ee [%]
	23.0 %	2.4 % ( <i>R</i> )
	17.1 %	2.2 % ( <i>R</i> )
	93.7 %	31.6 % ( <i>S</i> )
	93.7 %	34.6 % ( <i>S</i> )
	91.8 %	28.2 % ( <i>S</i> )
	39.0 %	12.9 % ( <i>R</i> )
<i>(4S,5S)-(+)-4-Methyl-5-phenyl-2-(2-pyridinyl)-2-oxazolin</i>		

Ligand	Umsatz [%]	ee [%]
	46.1 %	34.2 % ( <i>S</i> )
<i>(4R,5S)-(+)-4-Methyl-5-phenyl-2-(2-pyridinyl)-2-oxazolin</i>		
	16.4 %	0.8 % ( <i>R</i> )
<i>(4S,5S)-(+)-4-Hydroxymethyl-5-phenyl-2-(2-pyridinyl)-2-oxazolin</i>		
	85.8 %	40.9 % ( <i>S</i> )
<i>(S)-(-)-4-Isopropyl-2-[2-(3-methylpyridinyl)]-2-oxazolin</i>		
	57.8 %	41.9 % ( <i>S</i> )
<i>(S)-(-)-4-tert-Butyl-2-[2-(3-methylpyridinyl)]-2-oxazolin</i>		

Ligand	Umsatz [%]	ee [%]
	94.2 %	24.0 % (S)
	64.6 %	30.0 % (S)
<i>(S)</i> -(-)-4-Isopropyl-2-[2-(6-methylpyridinyl)]-2-oxazolin		
	93.7 %	13.2 % (S)
<i>(S)</i> -(-)-4- <i>tert</i> -Butyl-2-[2-(6-methylpyridinyl)]-2-oxazolin		
	82.0 %	41.3 % (S)
	91.6 %	47.3 % (S)
<i>(S)</i> -(-)-4-Isopropyl-2-(2-chinolinyl)-2-oxazolin		
	92.3 %	29.1 % (S)
	89.3 %	32.9 % (S)
<i>(S)</i> -(-)-4- <i>tert</i> -Butyl-2-(2-chinolinyl)-2-oxazolin		

Eine Reihe von Derivaten liefert dabei dem Isopropyllderivat vergleichbare Ergebnisse. Die in 4-Position monosubstituierten Derivate ergeben unabhängig vom jeweiligen Ligandengrundkörper im Falle von (S)-Konfiguration einen Überschuss an (S)-Enantiomer im Katalyseprodukt. Mit (R)-konfigurierten Liganden wird bevorzugt (R)-5b gebildet.

Klare Trends hinsichtlich einer Korrelation sterischer Anspruch/Enantiomerenüberschuss und Umsatz ergeben sich jedoch nicht. Auffallend ist der starke Einbruch in Umsatz und Enantiomerenüberschuss für R = Methyl, Propyl, Phenyl, Cyclohexyl, sowie für die am Oxazolinring disubstituierten Derivate.

Das beste Ergebnis wurde mit dem *tert*-Butyl-substituierte Derivat erzielt. Bei Umsätzen von 91.2/89.5 % ergab sich ein Enantiomerenüberschuss von 45.9/45.8 %ee. Eine Wiederholung der Katalyse mit 20 mol% Katalysator erbrachte nach 96 Stunden 87.0 % Umsatz. Die Enantioselektivität steigt jedoch nicht mehr an (45.2 %ee).

Wie der Einsatz von Pyridinmonoxazolinen in der Palladium-katalysierten Allylierung zeigt, hängt die Selektivität derartiger Liganden in entscheidendem Maße auch von der Substitution am Pyridinring ab<sup>48</sup>. Daher wurden zum Vergleich jeweils die Isopropyl- und *tert*-Butyl-substituierten Oxazoline von 3-Methylpyridin, 6-Methylpyridin und Chinolin dargestellt und getestet. Für die 3-Methylpyridinderivate ergeben sich im Falle der Isopropylsubstitution leicht ansteigende ee-Werte (40.9/42.8 %ee). Bei *tert*-Butylsubstitution fällt der Enantiomerenüberschuss (40.9 %ee). Der Umsatz geht mit dem *tert*-Butylderivat im Vergleich zur entsprechenden nicht methylsubstituierten Verbindung ebenfalls leicht zurück (57.8 %). 6-Methylpyridinliganden erzielen bei Isopropylsubstitution niedrigere Selektivität (24.0/30.0 %ee), im Falle von *tert*-Butylsubstitution sogar dramatisch niedrigere (13.2 %ee). Mit Chinolin als Grundgerüst erbringt das Isopropyllderivat ansteigende ee-Werte (41.3/47.3 %ee), das *tert*-Butylderivat jedoch abfallende ee-Werte (34.6/28.2 %ee) gegenüber den Pyridinderivaten.

Die Ergebnisse zeigen, dass für die Isopropylreihe durch gezielte Variation am „Pyridin“ – z. B. Benzo[h]chinolin oder Phenanthrolin – noch Raum für Optimierung bleibt. Hingegen scheint das *tert*-Butylpyridinmonoxazolin bereits das Optimum der Reihe darzustellen. Weitere Erhöhung des sterischen Anspruchs am Pyridingerüst führt zu wieder abfallender Enantioselektivität. Diese schlägt eine Brücke zu den nur

geringen Enantiomerenüberschüssen die mit 2,6-Bis[4'-(*S*)-*tert*-butyloxazolin-2'-yl]pyridin erhalten wurden. Dieser Ligand kann ebenfalls als ein Monoxazolin mit sperrig substituiertem Pyridingrundkörper aufgefasst werden.

Ungeachtet dessen ist die Frage interessant, wie sich die Selektivität der Liganden bei noch raumerfüllenderen Substituenten am Oxazolinring verändert. Hierzu wurde der zur Synthese des entsprechenden adamantylsubstituierten Liganden benötigte Aminoalkohol in racemischer Form synthetisiert (Abb. 28)<sup>52,53</sup>.

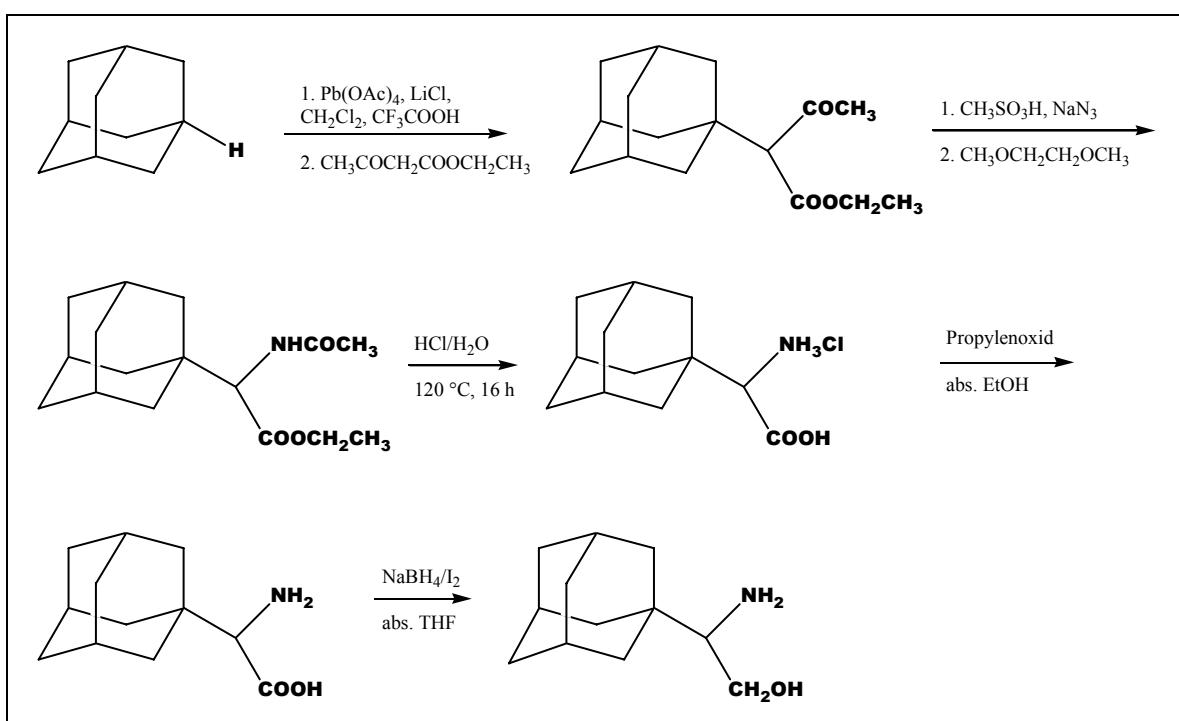


Abb. 28: Synthese von 2-(1-Adamantyl)-2-aminoethanol

Eine Spaltung in die Enantiomere auf dem Wege einer klassischen Racematspaltung gelang jedoch weder über das Salz der (*R*)-(-)-Mandelsäure noch über das (*2R,3R*)-(-)-Dibenzoylweinsäuresalz.

Es bliebe die Trennung in die Enantiomere auf enzymatischem Weg<sup>53</sup>. Der Aminoalkohol wird dabei mit Benzylchlorformiat geschützt und unter dem katalytischen Einfluss der Lipase aus *Pseudomonas cepacia* mit Vinylacetat umgesetzt: Nur das (*S*)-Enantiomer wird verestert, das (*R*)-Enantiomer bleibt unverändert. Trennung ist durch Chromatographie möglich. Da das dazu benötigte Enzym jedoch unverhältnismäßig teuer ist, wurde dieser Ansatz nicht weiter verfolgt.

### 3.7.4 Weitere Liganden

Neben der systematischen Synthese und Erprobung der obig beschriebenen Liganden wurden in einem Screening auch weitere Liganden in der enantioselektiven  $\alpha$ -Ketol-Umlagerung eingesetzt.

Untersucht wurden dabei zunächst drei typische Salicylaldimine: (1*S*,2*S*)-(+)-N-Salicylidien-2-amino-1-phenyl-1,3-propandiol, (*R*)-(-)-1-Phenylethylsalicylalmin und (*R*)-(+)-N-Salicylidien-2-amino-1-butanol. Alle drei Liganden erbrachten jedoch nur mäßige Umsätze und racemische Produktverteilung (siehe Tabelle 4).

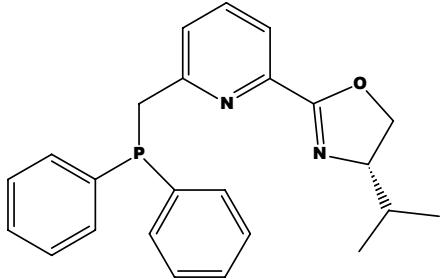
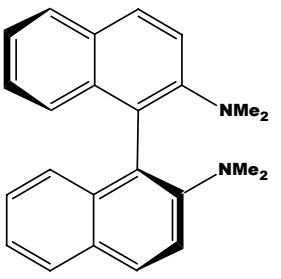
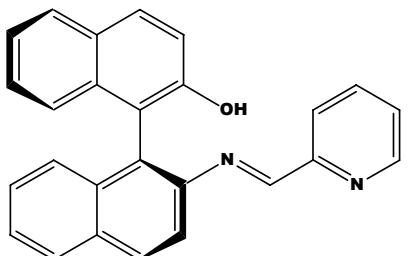
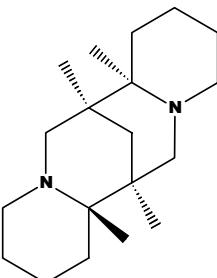
Als weiterer Ligand wurde der den Pyridinbisoxazolinen strukturell verwandte Ligand 1,3-Bis[4'-(*S*)-isopropylloxazolin-2'-yl]benzol<sup>54</sup> untersucht. Das H-Atom in 2-Position bedingt dabei, dass der Ligand anders als das dreizähnige Pyridinbisoxazolin nur einfach oder bestenfalls zweifach an das zentrale Nickel-Ion koordiniert. Der erreichte Umsatz von nur 51 % und die mangelnde Enantioselektivität liegen deshalb im Rahmen des Erwarteten.

Ebenfalls eine Variation eines Pyridinbisoxazolins stellt der Ligand (*S*)-2-[(Diphenylphosphanyl)methyl]-6-(4-isopropylloxazolin-2'-yl)pyridin<sup>55</sup> dar. In ihm ist eine Oxazolineinheit durch -CH<sub>2</sub>-PPh<sub>2</sub> ersetzt. Die Koordination am Metall (über P,N,N) entspricht bei diesem Liganden formal der der Pyridinbisoxazoline (N,N,N). Der erzielte Umsatz (29.9/23.5 %) und Enantiomerenüberschuss (2.7/4.4 %ee) sind jedoch gering. Dies liegt wohl wie im Falle der Pyridinbisoxazoline mit stark raumgreifenden Substituenten am zu großen sterischen Anspruch.

Das axial chirale (*R*)-(-)-N,N,N',N'-Tetramethyl-2,2'-diaminobinaphthyl<sup>56</sup> liefert in der Katalyse zwar brauchbare Umsätze (73 %), jedoch nur Racemate. Die Ursache hierfür ist darin zu suchen, dass das Binaphthylderivat anders als die oben beschriebenen TMEDA-Derivate bei Koordination an das Metallatom über beide Stickstoffatome kein Fünfring-Chelat, sondern einen wesentlich ungünstigeren Siebenring ausbildet. Dies bedingt zum einen die Tendenz eine Koordination aufzugeben, zum anderen ist die chirale Information weiter vom reaktiven Zentrum entfernt.

**Tabelle 4: Ergebnisse der Katalysen mit weiteren Liganden**

Ligand	Umsatz [%]	ee [%]
	52.1 %	rac.
	45.7 %	rac.
(1S,2S)-(+)-N-Salicylidene-2-amino-1-phenyl-1,3-propandiol		
	33.6 %	rac.
	47.2 %	rac.
(R)-(-)-1-Phenylethylsalicylaldimin		
	30.1 %	rac.
	47.2 %	rac.
(R)-(+)-N-Salicylidene-2-amino-1-butanol		
	51.2 %	rac.
1,3-Bis[4'-(S)-isopropylloxazolin-2'-yl]benzol		

Ligand	Umsatz [%]	ee [%]
	29.9 %	2.7 % ( <i>R</i> )
	23.5 %	4.4 % ( <i>R</i> )
<i>(S)</i> -2-[(Diphenylphosphanyl)methyl]-6-(4-isopropylloxazolin-2'-yl)pyridin		
	73.3 %	rac.
<i>(R)</i> -(-)-N,N,N',N'-Tetramethyl-2,2'-diaminobinaphthyl		
	23.2 %	25.2 % ( <i>S</i> )
	32.0 %	17.9 % ( <i>S</i> )
<i>(S)</i> -2-(2-Pyridinylmethyleneamino)-2'-hydroxy-1,1'-binaphthyl		
	86.2 %	1.8 % ( <i>R</i> )
	78.4 %	0.3 % ( <i>R</i> )
<i>(7S,7aR,14S,14aS)-(-)-Sparteine</i>		

Ligand	Umsatz [%]	ee [%]
	34.7 %	0.4 % ( <i>S</i> )
4-{{(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-2-Isopropyl-5-methylcyclohexyloxy}pyridin-2-yl}-4-(6-phenylpyridin-2-yl)butan-1-ol (18 %de (-))	36.8 %	0.3 % ( <i>S</i> )
	19.1 %	0.2 % ( <i>S</i> )
{6-[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-2-Isopropyl-5-methylcyclohexyloxy]pyridin-2-yl}-4-(6-phenylpyridin-2-yl)pyridin-2-ylmethanol (20 %de (-))		
Co(acac) <sub>2</sub> /2,6-Bis[4'-( <i>S</i> )-isopropylloxazolin-2'-yl]pyridin	96.1 %	15.3 % ( <i>R</i> )
Pd(acac) <sub>2</sub> /2,6-Bis[4'-( <i>S</i> )-isopropylloxazolin-2'-yl]pyridin	15.1 %	0.4 % ( <i>S</i> )
Pd(COD)Cl <sub>2</sub> /2,6-Bis[4'-( <i>S</i> )-isopropylloxazolin-2'-yl]pyridin	11.3 %	2.6 % ( <i>R</i> )

Das ebenfalls axial chirale (S)-2-(2-Pyridinylmethylenamino)-2'-hydroxy-1,1'-binaphthyl, erfolgreich eingesetzt in der enantioselektiven Transferhydrierung von Acetophenon<sup>57</sup>, liefert bei geringem Umsatz mäßige ee-Werte (17.9/25.2 %ee). Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass der Ligand ähnlich den Pyridinmonoxazolinliganden N,N koordiniert, der gesamte Binaphthylrest hingegen nur als raumfüllender, chiraler Substituent zu begreifen ist.

Das natürlich vorkommende tertiäre Amin (7*S*,7*aR*,14*S*,1*aS*)-(-)-Spartein katalysiert die Reaktion (86.2/78.4 % Umsatz), erbringt jedoch nur insignifikante Enantiomerenüberschüsse (1.8/0.3 %ee).

Die diastereomerenangereicherten Tripyridylliganden<sup>58,59</sup> 4-{6-[(1*R*,2*S*,5*R*)-2-Isopropyl-5-methylcyclohexyloxy]pyridin-2-yl}-4-(6-phenylpyridin-2-yl)-4-pyridin-2-ylbutan-1-ol (18 %de (-)) und {6-[(1*R*,2*S*,5*R*)-2-Isopropyl-5-methylcyclohexyloxy]-pyridin-2-yl}(6-phenylpyridin-2-yl)pyridin-2-ylmethanol (20 %de (-)) liefern beide nur geringe Umsätze und Enantiomerenüberschüsse unter 1 %, wobei das Butanolderivat wie im Falle offenkettiger  $\alpha$ -Hydroxyketone geringfügig bessere Umsätze erzielt.

In weiteren Katalysen wurde neben den Liganden auch das Zentralmetall variiert. Da frühere diesbezügliche Untersuchungen am offenkettigen System 2-Hydroxy-2-methyl-1-phenylpropan-1-on/3-Hydroxy-3-phenylbutan-2-on ergaben, dass  $\text{Ni}^{2+}$  das geeignetste Zentralatom ist, wurde hier nur die dem Nickel wohl ähnlichen Metalle Kobalt und Palladium untersucht. Die Verwendung von  $\text{Co}(\text{acac})_2$  führt dabei nach 120 Stunden zum Gleichgewicht bei 96 % Umsatz, die Enantioselektivität fällt im Vergleich zur Ni-katalysierten Reaktion ab (15.3 %ee). Die Verwendung von Pd sowohl in Form von  $\text{Pd}(\text{acac})_2$  als auch in Form von  $\text{Pd}(\text{COD})\text{Cl}_2$  ergibt nur zu äußerst geringe Umsätze mit vernachlässigbar geringen ee-Werten. Die Palladiumkomplexe werden während der Katalyse zum Metall reduziert.

### 3.8 Modellsystem 6

#### 1-(Methyliniminophenylmethyl)cyclopentanol 6a / 2-Methylamino-2-phenylcyclohexanone 6b

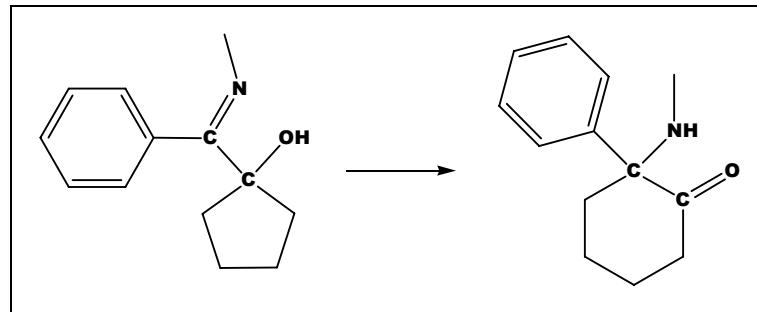


Abb. 29: Modellsystem 6

Ersetzt man im Edukt des eben vorgestellten Modellsystem 5 den Sauerstoff der Carbonylfunktion durch =N-Me, so erhält man ein Hydroxyimin (Abb. 30).

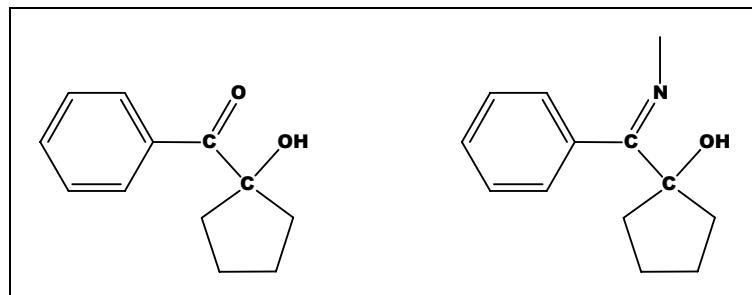


Abb. 30: Analogie Hydroxyketon/Hydroxyimin

Die allein schon aus formaler Analogie nahe liegende Reaktion zum entsprechenden Aminoketon ist als rein thermische Umlagerung bekannt (Abb. 29). Hingegen ist eine Reaktionsführung unter enantiodiskriminierenden Bedingungen bislang nicht untersucht.

2-Methylamino-2-phenylcyclohexanone wird in der Patentliteratur<sup>60</sup> zur Behandlung von Bakterien-, Pilz-, Virus- und Protozoeninfektionen beschrieben, ist jedoch gegenwärtig nicht im Handel. Eine unterschiedliche Wirksamkeit der Enantiomere wurde dabei nicht untersucht, ist jedoch sehr wohl wahrscheinlich.

Das Edukt der Katalyse wurde analog der bei Modellsystem 7 beschriebenen Vorgehensweise ausgehend von Benzonitril dargestellt. Zur Darstellung einer racemischen Produktprobe – notwendig für die Erarbeitung von Bedingungen für die Enantiomeranalytik – wurden die literaturbekannten Bedingungen gewählt<sup>60</sup>. Die Trennung der Enantiomere mittels GC gelingt, doch sind die Retentionszeiten sehr lang. Ebenfalls möglich ist eine Auswertung des Enantiomerenverhältnisses über das diastereomere Salz-Addukt mit (*R*)-(-)-Mandelsäure. Da das dafür allein in Frage kommende NCH<sub>3</sub>-Signal jedoch von einem Multiplett überlagert wird, ist eine Integration nur über die Deconvolution-Funktion des Programms Win-NMR der Firma Bruker möglich. Da dies die ohnehin geringe NMR-Genauigkeit weiter beeinträchtigt, wurde das System zugunsten des Modellsystems 7 zurückgestellt.

### 3.9 Modellsystem 7

#### 1-(2-Chlorphenylmethyliminomethyl)cyclopentanol 7a / 2-Chlorphenyl-2-methylaminocyclohexanon (Ketamin®)

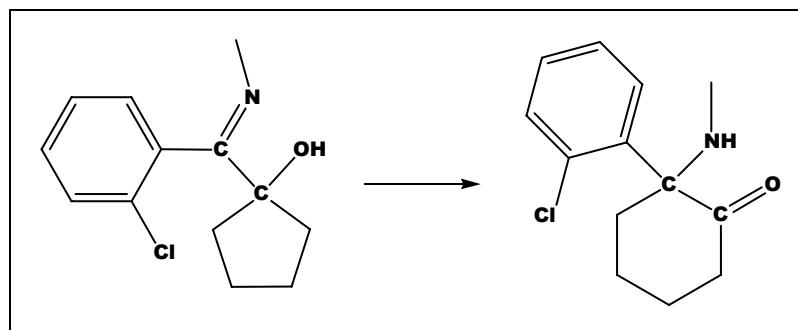


Abb. 31: Modellsystem 7

2-Chlorphenyl-2-methylaminocyclohexanon ist in racemischer Form bereits seit 1963 bekannt. Unter dem Handelsnamen Ketamin® in Form des Hydrochlorids vertrieben, findet es primär in der Notfallmedizin als Analgetikum, Narkotikum und in der Behandlung des Status asthmaticus Verwendung. Sein Wirkprofil ist dabei mit keinem anderen Narkotikum zu vergleichen<sup>61,62</sup>. Positiv für die Verwendung als Narkotikum ist dabei, dass protektive Reflexe wie der Hustenreflex und die Spontanatmung erhalten bleiben. Negativ ist, dass sich in der Aufwachphase aus der Narkose intensive Wahrnehmungsverzerrungen und optische Halluzinationen einstellen können. Diese Nebenwirkung hat zum Missbrauch von Ketamin als Halluzinogen geführt<sup>63</sup>. Auf so genannten Flatliner-Parties suchen Konsumenten dabei bewusst eine durch Ketamin – in der Drogenszene als Special-K, Kate, oder Vitamin K bekannt – induzierte Nah-Tod-Erfahrung. Zwar können diese Nebenwirkungen durch entsprechende Begleitmedikation zurückgedrängt werden, da jedoch die Nebenwirkungen allein auf das (R)-(-)-Enantiomer beschränkt sind, und zudem (S)-(+)-Ketamin viermal stärker analgetisch (anästhetisch) wirksam ist als die (R)-Form, ist die Verwendung von enantiomerenreinem (S)-(+)-Ketamin geboten. Diesem Sachverhalt wurde durch die Einführung des enantiomerenreinen Wirkstoffs unter dem Namen Ketanest S® in den Markt Rechnung getragen.

Derzeit wird der enantiomerenreine Wirkstoff durch Racematspaltung des Tartratsalzes gewonnen<sup>64,65</sup>. Das Verfahren wurde in jüngster Zeit hinsichtlich der verwendeten Lösungsmittel und des Verhältnisses eingesetzter Base/Weinsäure optimiert, krankt jedoch an einem prinzipiellen Problem: Das unerwünschte (*R*)-Enantiomer das zwangsläufig mit anfällt, kann nicht wieder in den Prozess zurückgeführt werden. Eine Racematspaltung mit Rückführung ist also nicht möglich. Dadurch gehen 50 % des eingesetzten Produktes ungenutzt verloren und müssen entsorgt werden. Daher ist es wünschenswert, bereits in der Synthese nur ein Enantiomer zu erhalten.

Um dieses Ziel zu erreichen, wurde wie für die industrielle Synthese von Ketamin etabliert aus o-Chlorbenzonitril durch Grignard-Reaktion mit Bromcyclopentan o-Chlorphenylcyclopentylketon<sup>66</sup> hergestellt. Umsetzung mit elementarem Brom ergibt glatt 1-Bromcyclopentyl-2-chlorphenylketon<sup>67</sup>. Mit wasserfreiem Methylamin (dient als Reaktionspartner, Base und Lösungsmittel gleichermaßen) bei -30 °C entsteht 1-(2-Chlorphenylmethyliminomethyl)cyclopentanol (Abb. 32).

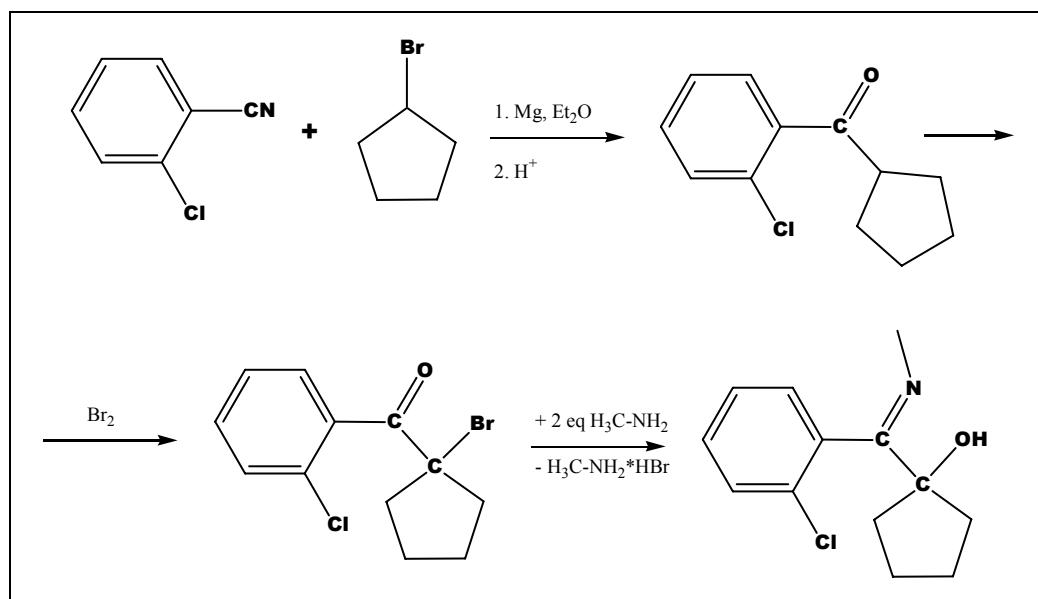


Abb. 32: Eduktsynthese Modellsystem 7

Im nächsten, in Abb. 31 beschriebenen Reaktionsschritt entsteht das Stereozentrum im Reaktionsprodukt. In der Patentliteratur sind für diese Umlagerung eine Reihe möglicher Reaktionsbedingungen angegeben. Variiert werden dabei Temperatur (130 °C bis über 200 °C) und Lösungsmittel<sup>68</sup>. Bedeutend erscheint jedoch vor allem die Beobachtung, dass Mineralsäuresalze des Eduktes sehr viel bereitwilliger umlagern

als die freien Imine. Dies legt die Vermutung nahe, dass die Reaktion durch Säure katalysiert wird.

Eine Katalyse der Reaktion sollte analog den  $\alpha$ -Hydroxyketonen auch durch Metallkomplexe möglich sein. Durch Verwendung von Metallkomplexen mit chiralen Liganden beinhaltet dies einen Ansatz, um die Reaktion enantioselektiv zu steuern.

Um hierzu eine geeignete Enantiomerenanalytik zu etablieren, wurde zunächst gemäß dem industriellen Vorgehen das Hydroxyimin in siedendem Dekalin ( $190\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) zum Racemat umgesetzt. Der Versuch, das entstandene Racemat mittels Gaschromatographie zu trennen, gelang mit den im Haus vorhandenen chiralen Säulen nicht. Auch eine Derivatisierung mit Trifluoressigsäureanhydrid brachte keinen Erfolg. Eine Grundlinientrennung der Enantiomere war nicht möglich. Eine Unterscheidung der Enantiomere gelang schließlich im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des (*R*)-(-)-Mandelsäuresalzes des Produktes (Abb. 33 u. 34). In Deuterochloroform liegen diastereomere Addukte vor. Das Signal der N-Methylprotonen spaltet auf.

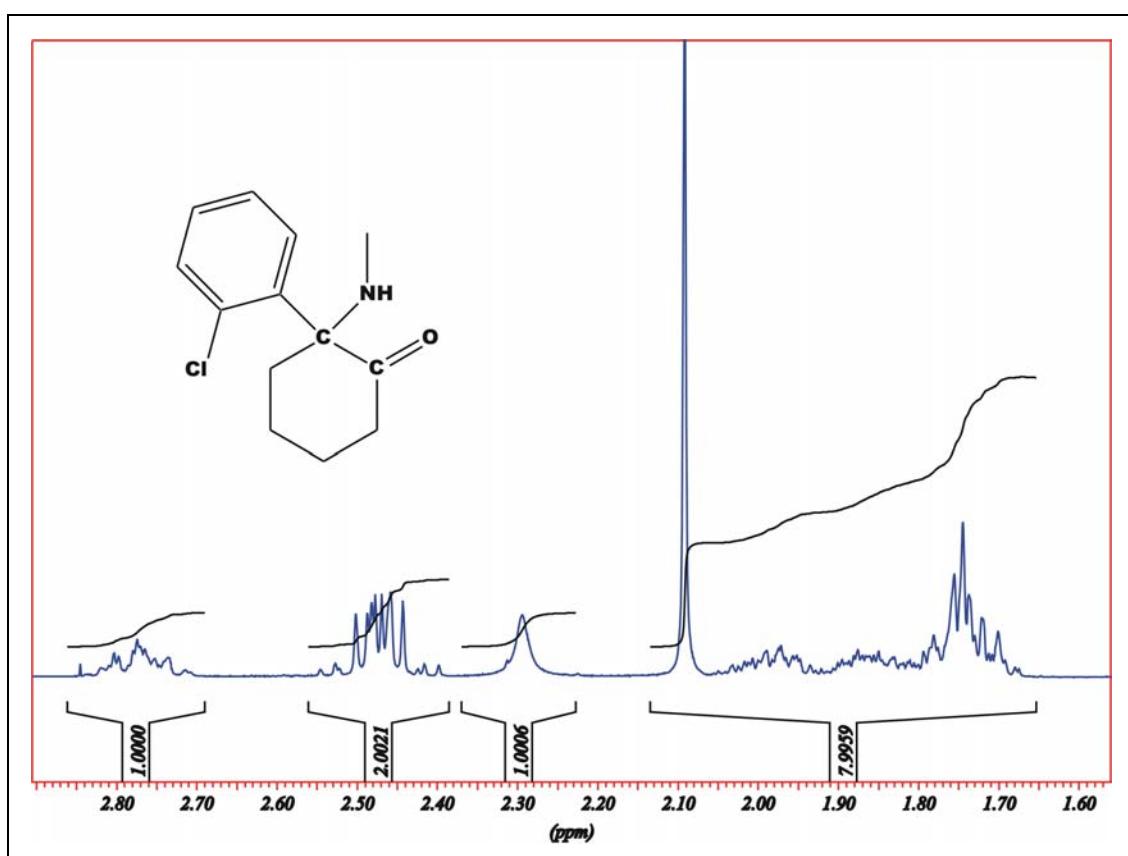


Abb. 33:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Ketamin in  $\text{CDCl}_3$

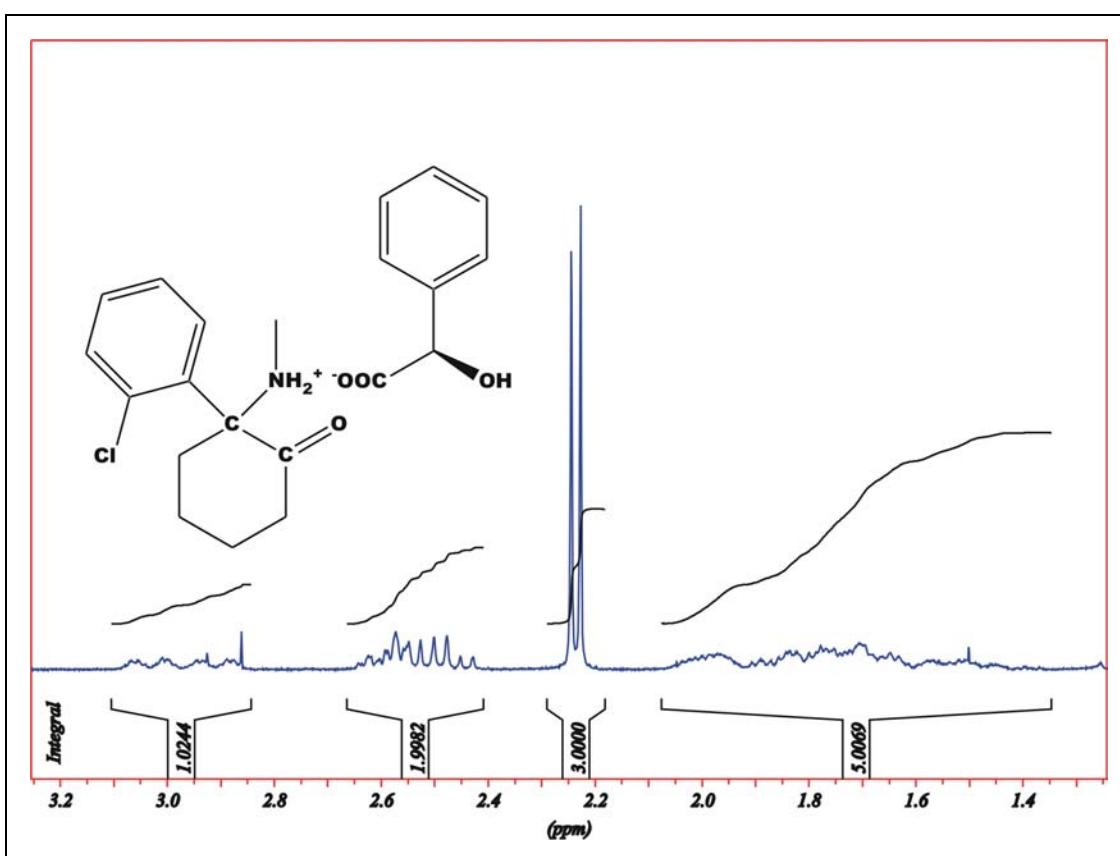
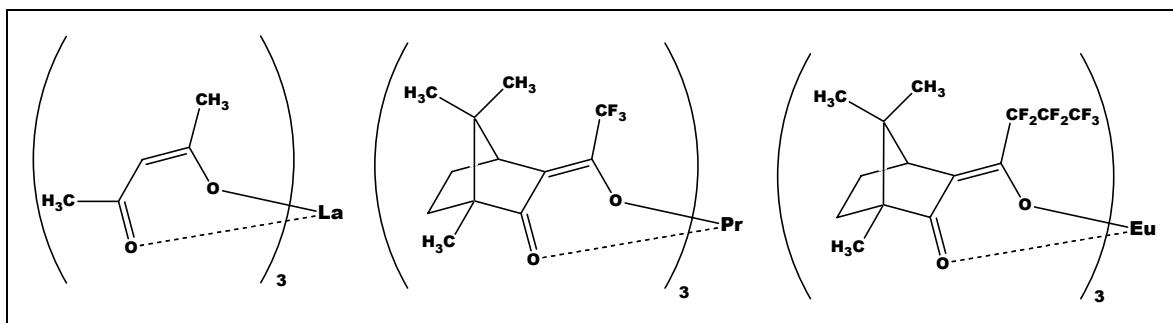


Abb. 34:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des (R)-(-)-Mandelsäuresalzes von racemischem Ketamin in  $\text{CDCl}_3$ : Das N-Methylsignal spaltet 1:1 auf.

Als Reaktionsbedingungen für die enantioselektive Katalyse mit Metallkomplexen wurden zunächst die für das Fünfringhydroxyketon-System verwendeten Bedingungen (65 °C, MeOH, 5 mol% Ni/pybox) erprobt. Da sich jedoch auch nach 96 Stunden nur Edukt isolieren ließ, wurde die Reaktionstemperatur unter Verwendung zunehmend höher siedender Alkohole sukzessive gesteigert (siehe Tabelle 5). Es ergibt sich dabei ab 130 °C Umsatz. Da sich wie auch in der Literatur berichtet bei der Verwendung von Alkoholen als Lösungsmittel vermehrt Nebenprodukte bilden – Alkohol ist chemisch nicht inert und kann z.B. als Wasserstoffquelle im Sinne einer Transferhydrierung dienen – wurde der Alkohol zunächst durch p-Xylol ersetzt, die Reaktion schließlich ohne Lösungsmittel durchgeführt. Die Reaktionsbedingungen entsprechen damit denjenigen für offenkettige Hydroxyketone. Unter diesen Bedingungen wurden nun verschiedene Katalysatorsysteme getestet. Gute Umsätze lieferten dabei Seltenerdmetallsalze als Katalysatoren, Lanthan(III)-acetylacetonat ist bereits für sich allein katalytisch aktiv. Als chirale Variante bot sich hier die Verwendung von optisch aktiven NMR-Shiftreagenzien mit Camphoratliganden an. Die strukturelle

Verwandtschaft der Liganden/Komplexe ist aus Abb. 35 ersichtlich. Die Zentralmetalle sind sich chemisch sehr ähnlich.



**Abb. 35: Strukturelle Verwandtschaft Acetylacetonat/Camphoratoliganden**

Wie aus Tabelle 5 ersichtlich konnte, jedoch weder mit diesen chiralen Komplexen noch mit der Kombination  $\text{La}(\text{acac})_3/\text{pybox}$  eine Einflussnahme auf die Enantiomerenverteilung erreicht werden.

**Tabelle 5: Katalyseergebnisse Ketamin**

Reaktionsmedium	Reaktions-temperatur [°C]	Reaktionszeit [h]	Katalysator-system	Umsatz	Enantiomeren-überschuss
MeOH	65	96	$\text{NiCl}_2/\text{TMEDA}$	-	-
EtOH	78	48	$\text{NiCl}_2/\text{TMEDA}$	-	-
1-BuOH	110	24	$\text{NiCl}_2/\text{TMEDA}$	-	-
1-BuOH	130	24	$\text{NiCl}_2/\text{pybox}$	32%	rac
1-Octanol	150	24	$\text{NiCl}_2/\text{TMPDA}$	100%	rac.
1-Octanol	150	24	$\text{NiCl}_2/\text{pybox}$	100%	rac.
p-Xylol	130	24	$\text{NiCl}_2/\text{pybox}$	32%	rac.
NEAT	130	24	$\text{NiCl}_2/\text{pybox}$	23%	rac.
NEAT	130	24	$\text{NiCl}_2/\text{pybox}/\text{K}_2\text{CO}_3$	23%	rac
NEAT	130	96	$\text{La}(\text{acac})_3$	100%	rac.
NEAT	130	24	$\text{La}(\text{acac})_3/\text{pybox}$	89%	rac.
NEAT	130	24	$\text{LaCl}_3/\text{pybox}$	85%	rac.
NEAT	130	24	$\text{Pr}(\text{tfc})_3$	100%	rac.
NEAT	130	24	$\text{Eu}(\text{hfc})_3$	100%	rac.

## **Experimenteller Teil**

### **4.1 Allgemeines**

Alle Arbeiten wurden, soweit nicht ausdrücklich anders angegeben, mittels Schlenkrohrtechnik unter Inertgasatmosphäre durchgeführt. Als Schutzgas diente nachgereinigter und getrockneter Stickstoff. Um geschlossene Systeme zu vermeiden, wurden Reaktionsapparaturen über Quecksilberrückschlagventile an eine Abgasleitung angeschlossen.

Kugelrohrdestillationen wurden mit einem Gerät des Typs Büchi GKR-50 durchgeführt. Die angegebenen Siedepunkte beziehen sich auf die Temperatur des Luftbades.

Flüssige Edukte wurden, mit Ausnahme frisch geöffneter Verpackungen, vor der Umsetzung destilliert. Feste Edukte wurden direkt eingesetzt.

Lösungsmittel wurden durch mehrtägiges Rückflusskochen über den angegebenen Trockenmitteln absolutiert und in Umlaufapparaturen stickstoffgesättigt:

Diethylether	Na/K-Legierung
Tetrahydrofuran	Na/K-Legierung
Methanol	Mg/I <sub>2</sub> oder Na
Methylenchlorid	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>
Chloroform	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>

## 4.2 Analytik

### **Schmelzpunkte**

Die Schmelzpunkte wurden in einseitig offenen Kapillaren mit einem Schmelzpunktbestimmungsapparat Büchi SMP 20 bestimmt. Die angegebenen Werte sind nicht korrigiert.

### **Polarimetrie**

Die Messung der Drehwerte erfolgte falls nicht gesondert angegeben an einem Perkin-Elmer Polarimeter 241 in nicht thermostatisierten 10-cm-Quarzglasküvetten bei Raumtemperatur.

### **IR-Spektroskopie**

Die IR-Spektren wurden an Acculab-3-Geräten der Firma Beckman angefertigt. Die Intensitätsangaben sind wie folgt abgekürzt: vs = sehr stark, s = stark, m = mittel, w = schwach, b = breit.

### **Kernresonanzspektroskopie (NMR)**

$^1\text{H}$ -NMR-Spektren wurden mit den Geräten Bruker AC 250 (250.13 MHz, T = 24 °C), Bruker ARX 400 (400.13 MHz, T = 21 °C) und Bruker Avance 300 (300.13 MHz, T = 27 °C),  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren an den Geräten Bruker AC 250 (62.9 MHz, T = 24 °C) und Bruker Avance 300 (75.48 MHz, T = 27 °C) gemessen. Die Spektren wurden in deuterierten Lösungsmitteln aufgenommen. Die Angabe der chemischen Verschiebungen  $\delta$  erfolgt in ppm, relativ zum internen bzw. externen Standard Tetramethylsilan. Die Kopplungskonstanten werden in Hz angegeben. Multiplizitäten werden wie folgt abgekürzt: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplet, q = Quartett, m = Multiplett, b = breit, sb = breites Singulett. Alle Spektren wurden nach 1. Ordnung ausgewertet. Die Zuordnung der  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren wurde durch eine Kombination aus Inkrementabschätzung und Dept 90 / Dept 135-Experimenten ermöglicht. Die im Folgenden angegebenen Nummerierungen an Strukturformeln sind willkürlich und dienen lediglich der Zuordnung von NMR-Signalen.

**Gaschromatographie (GC)**

Für die gaschromatographischen Untersuchungen wurden Geräte des Typs HP-5890 A der Firma Hewlett-Packard und 8160 der Firma Fisons verwendet. Die genauen Bedingungen sind bei der Beschreibung der Katalysesysteme angegeben.

**UV-Spektroskopie**

Angegebene UV-Absorptionen wurden aus der UV-Detektion der HPLC-Analytik erhalten.

**Massenspektroskopie (MS)**

Die Aufnahme der Massenspektren erfolgte an den Geräten Varian MAT 311 A, Finnigan MAT 95 und ThermoQuest SSQ 710 A. Der Angabemodus ist wie folgt: Masse M (Intensität des Peaks prozentual zum stärksten Peak, Molekülfragment);

**Elementaranalysen**

Die Elementaranalysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium der Universität Regensburg an dem Gerät Vario EL III durchgeführt.

## 4.3 Katalysesysteme

### 4.3.1 Hydroxyketone

#### 1-Hydroxycyclopropylphenylketon

##### $\alpha,\gamma$ -Dibrombutyrylbromid<sup>32</sup>

Zu einer Suspension von 11.7 g (0.38 mol) rotem Phosphor in 86.1 g (76.1 ml, 1.00 mol)  $\gamma$ -Butyrolacton werden langsam 333.2 g (106.8 ml, 2.08 mol) Brom getropft. Die Mischung wird 12 h auf 60 °C erhitzt. Nach Abkühlen wird überschüssiges Br<sub>2</sub> mit Stickstoff vertrieben und das Produkt von der gebildeten Phosphorsäure abdekantiert. Reinigung durch Destillation bei 100 °C (5 mm Hg).

**Eigenschaften:** farbloses Öl

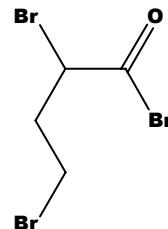
**C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>Br<sub>3</sub>O** (308.8 g/mol)

**Sdp.:** 100 °C (5 mm Hg)

**Ausbeute:** 255.2 g (0.83 mol, 83 % d. Th.)

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

$\delta$  = 2.43-2.58 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 2.61-2.76 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 3.42-3.65 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 4.86 (dd, J = 4.8 Hz, J = 9.1 Hz, 1 H, CHBr)



##### $\alpha,\gamma$ -Dibrombutyrophonen<sup>33</sup>

Zu einer Suspension von 20.3 g (0.15 mol) wasserfreiem AlCl<sub>3</sub> in absolutem Benzol werden bei 6 °C im Verlauf von 2 h 50.0 g (0.16 mol)  $\alpha,\gamma$ -Dibrombutyrylbromid getropft. Der Ansatz wird mit Eis/konz. HCl hydrolysiert und das Produkt mit Diethylether extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phase wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand am Hochvakuum destilliert.

**Eigenschaften:** farbloses Öl

**C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>Br<sub>2</sub>O** (306.0 g/mol)

**Sdp.:** 133-135 °C (0.7 mm Hg)

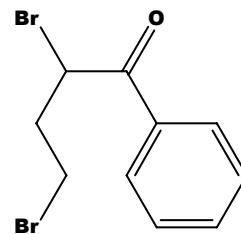
**Ausbeute:** 35.74 g (117 mmol, 73 % d. Th.)

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

$\delta$  = 2.53-2.76 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.53-3.75 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 5.43-5.52 (m, 1 H, CHBr), 7.46-7.56 (m, 2 H, CH<sub>arom</sub>), 7.58-7.67 (m, 1 H, CH<sub>arom</sub>), 8.01-8.08 (m, 2 H, CH<sub>arom</sub>)

**MS (Cl, NH<sub>3</sub>):**

104.9 (24.1, PhCO), 322.0 (49.8, MNH<sub>4</sub>), 324.0 (100.0, MNH<sub>4</sub>), 326.0 (45.2, MNH<sub>4</sub>)



### 1-Bromcyclopropylphenylketon

In einem mit Magnetrührer, Tropftrichter und Destillationsbrücke ausgestattetem Zweihalskolben werden 11.62 g (0.2 mol) trockenes KF in 100 ml Diethylenglykol vorgelegt. Man tropft 30.6 g (0.1 mol)  $\alpha,\gamma$ -Dibrombutyrophenon bei 85 °C so zu, dass das entstehende Produkt abdestilliert. Das Destillat wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und am Hochvakuum über eine 60-cm-Vigreuxkolonne fraktioniert destilliert, um das Produkt von Diethylenglykol zu befreien.

**Eigenschaften:** farbloses Öl

**C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>BrO** (225.1 g/mol)

**Sdp.:** 84-86 °C (1.0 mm Hg)

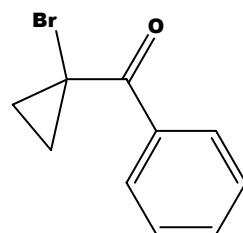
**Ausbeute:** 9.68 g (43 mmol, 43 % d. Th.)

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

$\delta$  = 1.40-1.73 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>), 7.43-7.63 (m, 3 H, CH<sub>arom</sub>), 7.99-8.11 (m, 2 H, CH<sub>arom</sub>)

**MS (Cl, NH<sub>3</sub>):**

147.0 (18.9, MH - Br), 164.0 (100.0, MNH<sub>4</sub> - Br), 242.0 (21.8, MNH<sub>4</sub>), 244.0 (21.6, MNH<sub>4</sub>)



1,1-Diphenyl-1-hydroxypropan-2-on 1a /  
1,2-Diphenyl-2-hydroxypropan-1-on 1b

**1,1-Diphenyl-1-hydroxypropan-2-on 1a<sup>36</sup>**

Eine Lösung von 17.6 mmol Dinatrium-Benzophenon in THF wird unter Rühren zu einer Lösung von 2.82 g (3.13 ml, 32 mmol) Essigsäureethylester in 20 ml THF getropft. Nach 2 h Rühren wird das THF abgezogen und der Rückstand vorsichtig mit Wasser behandelt. Das Produkt wird durch Chromatographie über Kieselgel (Eluens Petrolether 40/60 : Diethylether = 9 : 1) und durch Umkristallisation aus Hexan gereinigt.

**Eigenschaften:** farblose Kristalle

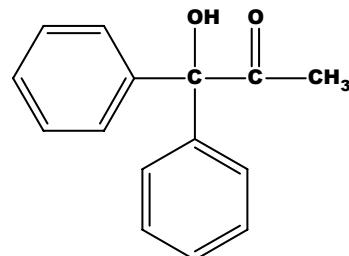
**C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>** (226.3 g/mol)

**Schmp.:** 64-65 °C

**Ausbeute:** 2.55 g (11.3 mmol, 64 % d. Th.)

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

$\delta$  = 2.27 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 4.84 (s, 1 H, OH), 7.30-7.41 (m, 10 H, CH<sub>arom</sub>)



**IR (KBr):**

$\nu$ (cm<sup>-1</sup>) = 3300 (sb,  $\nu$ OH), 3080 (m,  $\nu$ CH<sub>arom</sub>), 3060 (m,  $\nu$ CH<sub>arom</sub>), 3030 (m,  $\nu$ CH<sub>arom</sub>), 2920 (w,  $\nu$ CH), 1700 (vs,  $\nu$ C=O)

**MS (Cl, NH<sub>3</sub>):**

244.2 (100.0, MNH<sub>4</sub>)

**Elementaranalyse:**

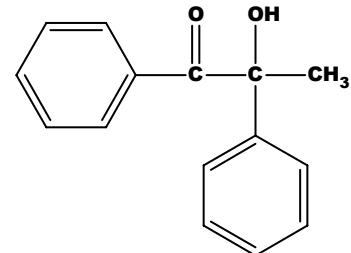
ber.: C: 79.62 H: 6.24

gef.: C: 79.62 H: 6.03

**Durchführung der Katalyse: Bildung von 1,2-Diphenyl-2-hydroxypropan-1-on 1b**

2.26 g (10.0 mmol) 1,1-Diphenyl-1-hydroxypropan-2-on 1a werden mit 13.0 mg (0.1 mmol)  $\text{NiCl}_2$  und 0.2 mmol des betreffenden Liganden in ein Schlenkrohr eingewogen und in einem thermostatisierten Ölbad auf 130 °C erhitzt. Zur Probenahme wird mit einer Fortunapipette eine entsprechende Menge aus dem Katalyseansatz entnommen. Nach Abkühlen auf RT wird in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  aufgenommen. Metallsalz und Ligand werden über eine  $\text{SiO}_2$ -gefüllte Pasteurpipette abfiltriert. Nach Abziehen des Lösungsmittels ist die Probe analysenfertig. Die Aufarbeitung nach Katalyseabbruch erfolgt analog.

Nach der Katalyse liegt je nach Isomerisierungsgrad (max. 78 % 1b) ein Gemisch wechselnder Mengen von 1a und 1b vor.



**$^1\text{H-NMR}$  nach Katalyseabbruch (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta$  = 1.90 (s,  $\leq 3$  H,  $\text{CH}_3$ , 1b), 2.27 (s,  $\leq 3$  H,  $\text{CH}_3$ , 1a), 4.74 (sb,  $\leq 1$  H, OH, 1b), 4.84 (sb,  $\leq 1$  H, OH, 1a), 7.27-7.41/7.43-7.48/7.66-7.69 (m, 10 H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ , 1a/1b)

**$^1\text{H-NMR}$  nach Katalyseabbruch (300 MHz, 4 eq. (S)-(+)-1-(9'-Anthryl)-2,2,2-trifluorethanol,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta$  = 1.87 (s,  $\leq 3$  H,  $\text{CH}_3$ , (S)-(-)-1b), 1.88 (s,  $\leq 3$  H,  $\text{CH}_3$ , (R)-(-)-1b), 2.26 (s,  $\leq 3$  H,  $\text{CH}_3$ , 1a), 3.06 (sb, 4 H, Anthryl-OH), 4.90 (sb, 1 H, OH, 1a/1b), 6.62 (dd,  $J$  = 16.0 Hz,  $J$  = 8.0 Hz, 4 H, Anthrylalk.), 7.28-7.68 (m, 26 H, Anthryl-H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ , 1a/1b), 8.00-8.20 (m, 12 H, Anthryl-H), 8.53 (s, 4 H, Anthryl-H), 8.97 (sb, 4 H, Anthryl-H)

### 2-Hydroxy-2-methylcyclopentanon 2b

Eine Mischung von 157 mg (143 µl, 2.0 mmol) Acetylchlorid und 140 mg (151 µl, 2.0 mmol) Cyclobutanon in 5 ml THF wird schnell zu 42 ml einer 0.1 mol/l SmI<sub>2</sub>-Lösung in THF getropft. Die Lösung wird mit 0.1 mol/l HCl behandelt. Der Ansatz wird mit Diethylether extrahiert und die organische Phase mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Abziehen des Lösungsmittels liefert das Rohprodukt. Die Reinigung erfolgte durch Kugelrohrdestillation.

**Eigenschaften:** farbloses Öl

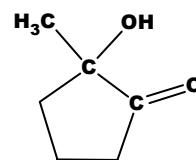
**C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>** (114.1 g/mol)

**Sdp.:** 95 °C (5 mm Hg)

**Ausbeute:** 56 mg (0.49 mmol, 25 % d. Th.)

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

$\delta$  = 1.26 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.80-2.60 (m, 6 H, CH<sub>2</sub>), OH fehlt



### 1-Acetylcylopentanol 3a / 2-Hydroxy-2-methylcyclohexanon 3b

#### **1-Acetylcylopentanol 3a<sup>40</sup>**

Aus 100 mg rotem Quecksilberoxid, 10 mg Trichloressigsäure, 0.25 ml Methanol und 0.15 ml Bortrifluorid-etherat wird zunächst der Additionskatalysator hergestellt, indem man 1 min auf 50 bis 60 °C erwärmt. 1.00 g (9.1 mmol) käufliches 1-Ethynylcyclopentanol wird in 3 ml MeOH gelöst, mit der Katalysatorlösung versetzt und 30 min auf 50 bis 60 °C erwärmt. Man verseift das entstehende Acetal durch Zugabe von 3 ml 10 % K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung. Man schüttelt mit Diethylether aus, trocknet mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, engt ein und destilliert im Kugelrohr.

**Eigenschaften:** farbloses Öl

**C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>** (128.2 g/mol)

**Sdp.:** 90 °C (5 mm Hg)

**Ausbeute:** 0.74 g (5.8 mmol, 64 % d. Th.)

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

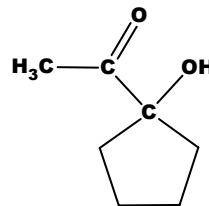
$\delta$  = 1.64-2.05 (m, 8 H, CH<sub>2</sub>), 2.16 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3.83 (s, 1 H, OH)

**IR (Film):**

$\nu$ (cm<sup>-1</sup>) = 3450 (s, vOH), 2970 (s, vCH), 2890 (s, vCH), 1700 (s, vCO)

**MS (Cl, NH<sub>3</sub>):**

146.2 (100.0, MNH<sub>4</sub>)



#### **Durchführung der Katalyse: Bildung von 2-Hydroxy-2-methylcyclohexanon 3b**

13.0 mg (0.1 mmol) NiCl<sub>2</sub> und 0.2 mmol Ligand werden in ein Schlenkrohr eingewogen und stickstoffgesättigt. Nach Zugabe des Lösungsmittels (40 ml MeOH) wird am Rückfluss erhitzt, 1-Acetylcylopentanol 3a, typischerweise 256 mg (2.0 mmol), zugegeben und die Zeitnahme gestartet. Zur Probenahme werden unter N<sub>2</sub>-Schutz 10 ml der Lösung entnommen. Die Reaktion wird durch Abschrecken im Eisbad unterbrochen. Das Lösungsmittel wird im Ölpumpenvakuum abgezogen, der Rückstand mit Methylenechlorid aufgenommen und der Katalysator durch Chromatographie über eine kurze Kieselgelsäule abgetrennt. Abziehen des Lösungsmittels und Reinigung durch Kugelrohrdestillation bei 90 °C (5 mm Hg) ergeben die analysefertige Probe. Die Aufarbeitung bei Abbruch der Katalyse erfolgt analog.

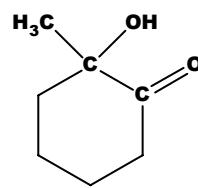
**Eigenschaften:** farbloses Öl

$C_7H_{12}O_2$  (128.2 g/mol)

**Sdp.:** 90 °C (5 mm Hg)

**$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):**

$\delta$  = 1.40 (s, 3 H,  $CH_3$ ), 1.55-2.17 (m, 6 H,  $CH_2$ ), 2.43-2.60 (m, 2 H,  $CH_2$ )



**IR (Film):**

$\nu(cm^{-1})$  = 3450 (s, vOH), 2950 (s, vCH), 2880 (s, vCH), 1715 (s, vC=O)

**MS (EI):**

112.1 (100.0, M -  $CH_3$ ), 127.1 (11.1, M - H), 128.1 (9.4, M), 129.1 (9.4, MH)

**GC (Enantiomerenanalytik /Umsatzbestimmung):**

Gaschromatograph: Hewlett-Packard 5890 A, Injektor: Split, Injektortemperatur: 260 °C, Detektor: Flammenionisationsdetektor, Detektortemperatur 260 °C, Integrator: Spectra-Physics SP 4270, Chromatographiesäule: Rt- $\beta$ DEX cst (30 m Länge, 0.32 mm Innendurchmesser, 0.25  $\mu$ m Filmdicke) der Firma Restek, Ofentemperatur 80 °C, Trägergas: Wasserstoff, Vordruck 70 kPa, Lösungsmittel:  $CH_2Cl_2$ , Konzentration: 15 mg/ml, Einspritzmenge 0.05  $\mu$ l,

Retentionszeiten:

Edukt, 1-Acetyl-cyclopentanol 3a: 26.3 min

Produkt, (S)-(-)-2-Methyl-2-hydroxycyclohexanone 3b: 31.2 min

Produkt, (R)-(+)-2-Methyl-2-hydroxycyclohexanone 3b: 33.7 min

Zuordnung der Peaks der Produktenantiomere über Polarimetrie.

9-Benzoylfluoren-9-ol 4a /10-Hydroxy-10-phenyl-10H-phenanthren-9-on 4b<sup>69</sup>**9-Benzoylfluoren-9-ol 4a**

Eine Lösung von Lithiumdiisopropylamid, hergestellt durch Zugabe einer Lösung (15 %) von n-Butyllithium (40 ml, 64.0 mmol) in Hexan zu 9.87 ml (69.8 mmol) Diisopropylamin in 120 ml absolutem THF bei -40 °C, wird auf -78 °C abgekühlt und tropfenweise mit 21 ml Phenyltrimethylsilyloxymethylphosphonsäurediethylester<sup>70</sup> versetzt. Nach Erwärmen auf -55 °C wird auf -100°C abgekühlt und mit einer Lösung von 11.96 g (66.4 mmol) 9-Fluoren in THF versetzt. Nachdem sich der Ansatz auf 0 °C erwärmt hat, wird mit 150 ml Wasser hydrolysiert. Der Ansatz wird dreimal mit 100 ml Diethylether ausgeschüttelt. Die etherischen Phasen werden je zweimal mit 50 ml 2 mol/l HCl und 50 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wird abgezogen, der Rückstand mit 150 ml 10<sup>-3</sup> mol/l Trifluoressigsäure in Methanol behandelt und über Kieselgel chromatographiert (Laufmittel Hexan : Ethylacetat = 3 : 2). Die Hauptfraktion wird aus Methanol/Wasser umkristallisiert.

**Eigenschaften:** orangegelbes Pulver

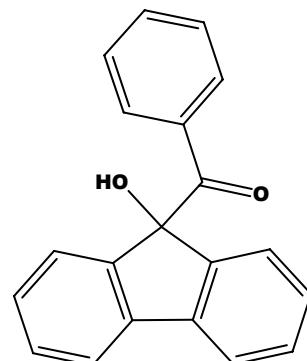
**C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>** (286.3 g/mol)

**Schmp.:** 118 °C

**Ausbeute:** 7.03 g (24.6 mmol, 37 % d. Th.)

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 5.68 (sb, 1 H, OH), 7.05-7.13 (m, 2 H, CH<sub>arom</sub>), 7.24-7.46 (m, 9 H, CH<sub>arom</sub>), 7.77 (ddd, J = 7.5 Hz, J = 0.9 Hz, J = 0.9 Hz, 2 H, CH<sub>arom</sub>)



**<sup>13</sup>C-NMR (75.48 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 86.51 (1 C, COH), 120.88 (2 C, CH<sub>arom</sub>), 124.49 (2 C, CH<sub>arom</sub>), 128.28 (2 C, CH<sub>arom</sub>), 128.72 (2 C, CH<sub>arom</sub>), 129.21 (2 C, CH<sub>arom</sub>), 129.91 (2 C, CH<sub>arom</sub>), 132.94 (1 C, C<sub>arom</sub>), 133.32 (1 C, CH<sub>arom</sub>), 141.20 (2 C, C<sub>arom</sub>), 146.03 (2 C, C<sub>arom</sub>), 199.73 (1 C, C=O)

**IR (KBr):**

$\nu$ (cm<sup>-1</sup>) = 3460 (m, vOH), 3070 (w, vCH<sub>arom</sub>), 1670 (s, vC=O), 790 (s), 765 (s), 750 (s)

**MS (EI):**

105.1 (58.2, PhCO), 181.2 (100.0, M - PhCO), 286.2 (4.0, M)

**Elementaranalyse:**

ber.: C: 83.90 H: 4.93

gef.: C: 83.79 H: 4.95

**Durchführung der Katalyse: Bildung von 10-Hydroxy-10-phenyl-10H-phenanthren-9-on 4b**

2.86 g (10.0 mmol) 9-Benzoylfluoren-9-ol 4a werden mit 13.0 mg (0.1 mmol)  $\text{NiCl}_2$  und 0.2 mmol des betreffenden Liganden in ein Schlenkrohr eingewogen und in einem thermostatisierten Ölbad 240 h auf 130 °C erhitzt. Zur Aufarbeitung wird Katalyseansatz nach Abkühlen auf RT in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  aufgenommen. Metallsalz und Ligand werden über eine  $\text{SiO}_2$ -gefüllte Pasteurpipette abfiltriert. Nach Abziehen des Lösungsmittels ist die Probe analysenfertig.

**Eigenschaften:** orangegelbes Pulver

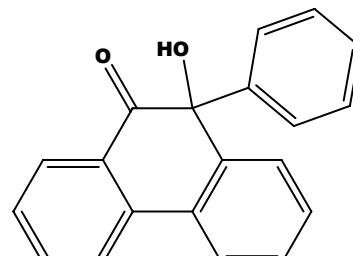
$\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{O}_2$  (286.3 g/mol)

**Schmp.:** 108 °C

**Ausbeute:** > 90 %

**$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta$  = 4.93 (s, 1 H, OH), 7.14-7.22 (m, 5 H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ),  
 7.30-7.36 (m, 1 H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.42-7.52 (m, 2 H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.61-7.68 (m, 1 H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ),  
 7.76-7.85 (m, 2 H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.90-7.98 (m, 2 H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ )



**$^{13}\text{C-NMR}$  (75.48 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta$  = 80.37 (1 C, COH), 123.20 (1 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 123.82 (1 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 126.16 (2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 127.81 (1 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.03 (1 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.13 (1 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.35 (1 C,  $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.51 (3 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.76 (1 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 129.69 (1 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 130.19 (1 C,  $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 135.22 (1 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 137.76 (1 C,  $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 139.49 (1 C,  $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 141.38 (1 C,  $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 201.37 (1 C, C=O)

**IR (KBr):**

$\nu(\text{cm}^{-1})$  = 3470 (m, vOH), 3070 (w, v $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 1695 (s, vC=O), 1465 (s), 1020 (s), 780 (s), 765 (s), 755 (s), 725 (s)

**MS (EI):**

105.1 (40.4, PhCO), 181.2 (100.0, M - PhCO), 286.2 (18.2, M)

**UV:**

330 nm, 280 nm, 240 nm, 210 nm

**HPLC (Enantiomerenanalytik/ Umsatzbestimmung):**

LC-System: Hewlett-Packard 1090 M, Chromatographiesäule: Daicel Chiracel OD-H Cellulose, 250 mm/0.46/5 $\mu$ m, Säulentemperatur 15 °C, Injektionsvolumen 5  $\mu$ l (~3.5 mg/ml Lösungsmittel = Laufmittel), Laufmittel n-Hexan/2-Propanol 9 : 1, Flussrate 0.800 ml/min;

Retentionszeiten:

Produkt 4b: 22.5 min, 24.9 min. Zuordnung zu den absoluten Konfigurationen der Enantiomere via Polarimetrie ist aufgrund des erzielten Enantiomerenüberschusses von max. 3 % nicht möglich. Edukt 4a: 51.0 min.

**Elementaranalyse:**

ber.: C: 83.90 H: 4.93

gef.: C: 83.72 H: 4.92

## 1-Benzoylcyclopentanol 5a / 2-Hydroxy-2-phenylcyclohexanon 5b

### **1-Benzoylcyclopentanol 5a**

Eine Lösung von 71.0 mmol Lithiumdiisopropylamid, hergestellt durch Zugabe von 44.50 ml (1.6 mol/l, 71.0 mmol) n-Butyllithium in Hexan zu einer Lösung von 10.0 ml (7.20 g, 71.0 mmol) trockenem Diisopropylamin in 140 ml trockenem Tetrahydrofuran bei -40 °C, wird auf -78 °C abgekühlt und tropfenweise mit 23.46 ml (22.46 g, 71.0 mmol) Phenyltrimethylsilyloxymethylphosphonsäurediethylester versetzt. Nach Vervollständigung der Reaktion bei -55 °C wird der Ansatz auf -100 °C abgekühlt und eine Lösung von 6.28 ml (5.98 g, 71.0 mmol) Cyclopentanon in 50 ml Tetrahydrofuran zugetropft. Nachdem sich der Ansatz auf 0 °C erwärmt hat, wird mit Eiswasser hydrolysiert und das Produkt mit Diethylether extrahiert. Um in die organische Phase gelangtes Diisopropylamin abzutrennen, wird die organische Phase zweimal mit gesättigter  $\text{KHSO}_4$ -Lösung und einmal mit gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung ausgeschüttelt. Die etherische Lösung wird mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Solvens abgezogen. Der Rückstand wird im Kugelrohr bei 90 °C (0.075 mm Hg) destilliert. Er liefert 15.2 g (62 %) 1-Benzoyl-1-trimethylsiloxy-cyclopentan. Das so erhaltene Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung mit  $10^{-3}$  mol/l Trifluoressigsäure in Methanol hydrolysiert (4 h, 25 °C). Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand bei 115 °C (0.075 mm Hg) im Kugelrohr destilliert. Das Rohprodukt kann durch Chromatographie über Kieselgel mit Diethylether als Laufmittel gereinigt werden, wobei das Produkt als champagnerfarbene Bande läuft. Nach Einengen und erneuter Kugelrohrdestillation bei 115 °C (0.075 mm Hg) wird das Produkt als farbloses Öl erhalten. Für den Einsatz in den Katalysereaktionen wird stickstoffgesättigt und bei -35 °C aufbewahrt.

**Eigenschaften:** farblose Flüssigkeit

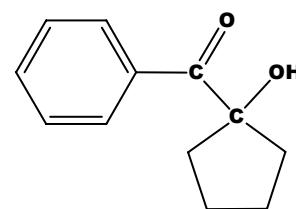
**$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2$**  (190.2 g/mol)

**Sdp.:** 115 °C (0.075 mm Hg)

**Ausbeute:** 7.28 g (38 mmol, 54 % d. Th.)

**$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta$  = 1.85-2.10 (m, 6 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.30-2.44 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.75 (bs, 1 H, OH), 7.30-7.80 (m, 3 H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.90-8.20 (m, 2 H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ )



**<sup>13</sup>C-NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 25.59 (2 C, CH<sub>2</sub>), 40.97 (2 C, CH<sub>2</sub>), 87.15 (1 C, q), 128.37 (2 C, CH<sub>arom</sub>), 129.61 (2 C, CH<sub>arom</sub>), 132.87 (1 C, CH<sub>arom</sub>), 133.92 (1 C, C<sub>arom</sub>), 203.85 (1 C, C=O)

**IR (Film):**

$\nu$ (cm<sup>-1</sup>) = 3450 (sb, vOH), 3080 (m, vCH<sub>arom</sub>), 2960 (vs, vCH), 2880 (s, vCH), 1675 (vsb, vC=O), 1600 (s, vC=C), 1580 (s, vC=C), 1450 (s)

**MS (EI):**

190.1 (100.0, M)

**Elementaranalyse:**

ber.: C: 75.76 H: 7.42

gef.: C: 74.92 H: 7.08

**Durchführung der Katalyse: Bildung von 2-Hydroxy-2-phenylcyclohexanon 5b**

0.1 mmol Metallsalz und 0.2 mmol Ligand werden in einen Kolben mit N<sub>2</sub>-Hahn eingewogen und stickstoffgesättigt. Nach Zugabe des Lösungsmittels (100 ml) wird am Rückfluss erhitzt, 1-Benzoylcyclopentanol 5a, typischerweise 10.0 mmol (1.90 g), zugegeben und die Zeitnahme gestartet. Zur Probenahme werden unter N<sub>2</sub>-Schutz 10 ml entnommen. Die Reaktion wird durch Abschrecken im Eisbad unterbrochen. Das Lösungsmittel wird im Ölpumpenvakuum abgezogen, der Rückstand mit Methylenechlorid aufgenommen und der Katalysator durch Chromatographie über eine kurze Kieselgelsäule abgetrennt. Abziehen des Lösungsmittels und Reinigung durch Kugelrohrdestillation bei 120 °C (0.075 mm Hg) ergeben die analysefertige Probe. Die Aufarbeitung bei Abbruch der Katalyse erfolgt analog.

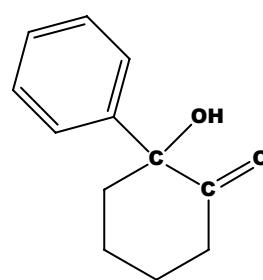
**Eigenschaften:** farblose Flüssigkeit

C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub> (190.2 g/mol)

Sdp.: 120 °C (0.075 mm Hg)

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 1.63-1.92 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>), 2.00-2.10 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 2.35-2.57 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.96-3.04 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 4.50 (sb, 1 H, OH), 7.26-7.43 (m, 5 H, CH<sub>arom</sub>)



**<sup>13</sup>C-NMR (75.48 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 23.05 (1 C, CH<sub>2</sub>), 28.34 (1 C, CH<sub>2</sub>), 38.81 (1 C, CH<sub>2</sub>), 38.89 (1 C, CH<sub>2</sub>), 126.38 (2 C, CH<sub>arom</sub>), 128.31 (1 C, CH<sub>arom</sub>), 129.14 (1 C, CH<sub>arom</sub>), 139.92 (1 C, C<sub>arom</sub>), 212.73 (1 C, C=O)

**IR (KBr):**

$\nu$ (cm<sup>-1</sup>) = 3450 (sb, vOH), 3080 (m, vCH<sub>arom</sub>), 2960 (vs, vCH), 2880 (s, vCH), 1675 (vsb, vC=O), 1600 (s, vC=C), 1580 (s, vC=C), 1450 (s)

**MS (EI):**

190.1 (100.0, M)

**Elementaranalyse:**

ber.: C: 75.76 H: 7.42

gef.: C: 75.74 H: 7.17

**GC (Enantiomerenanalytik /Umsatzbestimmung):**

Gaschromatograph: Hewlett-Packard 5890 A, Injektor: Split, Injektortemperatur: 230 °C, Detektor: Flammenionisationsdetektor, Detektortemperatur 260 °C, Integrator: Spectra-Physics SP 4270, Chromatographiesäule: Rt- $\beta$ DEX cst (30 m Länge, 0.32 mm Innendurchmesser, 0.25  $\mu$ m Filmdicke) der Firma Restek, Ofentemperatur 130 °C, Trägergas: Wasserstoff, Vordruck 70 kPa, Lösungsmittel: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Konzentration: 15 mg/ml, Einspritzmenge 0.10  $\mu$ l,

Retentionszeiten:

Edukt, 1-Benzoylcyclopentanol 5a: 37.0 min

Produkt, (R)-(-)-2-Hydroxy-2-phenylcyclohexanon 5b: 27.5 min

Produkt, (S)-(+)-2-Hydroxy-2-phenylcyclohexanon 5b: 28.8 min

Zuordnung der Peaks der Produktenantiomere über Polarimetrie.

**Derivatisierung von 5a/5b zum Trimethylsilylether<sup>71</sup>**

190 mg (1.0 mmol) des erhaltenen Produktgemischs werden in absolutem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und mit 420 mg (3.0 mmol) N-Trimethylsilylimidazol versetzt. Nach 18 h Rühren bei Raumtemperatur wird mit Wasser hydrolysiert und die Methylenchloridphase durch zweimaliges Ausschütteln mit gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung von Imidazol befreit. Die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wird durch Kugelrohrdestillation bei 90 °C (0.05 mm Hg) gereinigt und ist nun zur Enantiomerenanalytik durch <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie geeignet.

**<sup>1</sup>H-NMR (5a, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = -0.07 (s, 9 H, OSiCH<sub>3</sub>), 1.60-2.00 (m, 6 H, CH<sub>2</sub>), 2.26-2.37 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 7.38-7.54 (m, 3 H, CH<sub>arom</sub>), 8.12-8.17 (m, 2 H, CH<sub>arom</sub>)

**<sup>1</sup>H-NMR (5b, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = -0.08 (s, 9 H, OSiCH<sub>3</sub>), 1.60-1.80 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.80-1.95 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.00-2.08 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 2.31-2.39 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 2.53-2.59 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 2.72-2.78 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 7.25-7.52 (m, 5 H, CH<sub>arom</sub>)

In einem Spektrum, wie es typischerweise mit einer Probe aus einer Katalyse erhalten wird, können nur die Signale der Trimethylsilylprotonen eindeutig zugeordnet werden. Diese erlauben die Bestimmung von Umsatz und Enantiomerenüberschuss. Die Protonen des nicht umgesetzten Edukts 5a liefern ein Signal bei  $\delta$  = -0.065 ppm, das Produkt 5b bei -0.082 ppm. Der Produktpeak spaltet bei Zugabe des vierfachen Überschusses an (S)-(+)-1-(9'-Anthryl)-2,2,2-trifluorethanol auf und zeigt Signale bei  $\delta$  = -0.079 ppm für das (R)-(-)-Enantiomer und bei  $\delta$  = -0.085 ppm für das (S)-(+)-Enantiomer.

### 4.3.2 Hydroxyimine

#### 1-Methyliminophenylmethylcyclopentanol 6a /

#### 2-Methylamino-2-phenylcyclohexanon 6b

##### **Cyclopentylphenylketon**

Zu einer Lösung von Cyclopentylmagnesiumbromid, hergestellt aus 24.3 g (1.0 mol) Mg und 149.0 g (107.2 ml, 1.0 mol) Cyclopentylbromid in 1 l absolutem Diethylether, tropft man bei Raumtemperatur unter Kühlung eine Lösung von 103.1 g (103.1 ml, 1.0 mol) 2-Bazonitril in 500 ml absolutem Toluol. Nach 48 h am Rückfluss wird der Ether abdestilliert und der entstandene Iminkomplex durch Zugabe von 500 ml 4 mol/l HCl und 24 h Rückflusskochen zerstört. Das freie Keton wird durch Destillation bei 125-130 °C (5 mm Hg) erhalten.

**Eigenschaften:** farbloses Öl

**C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O** (174.2 g/mol)

**Sdp.:** 125-130 °C (5 mm Hg)

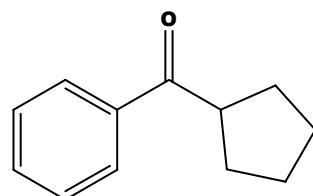
**Ausbeute:** 99.3 g (0.57 mol, 57 % d. Th.)

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

$\delta$  = 1.59-1.82 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>), 1.82-2.03 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>), 3.72 (quint,  $J$  = 7.9 Hz, 1 H, CH), 7.41-7.59 (m, 3 H, CH<sub>arom</sub>), 7.94-8.02 (m, 2 H, CH<sub>arom</sub>)

**IR (Film):**

$\nu$ (cm<sup>-1</sup>) = 3050 (w, vCH<sub>arom</sub>), 2940 (s, vCH), 2860 (s, vCH), 1660 (s, vC=O), 1200 (s), 675 (s)



**1-Bromcyclopentylphenylketon<sup>67</sup>**

99.3 g (0.57 mol) Cyclopentylphenylketon werden ohne Lösungsmittel vorgelegt. Unter Kühlung wird bei Raumtemperatur eine stöchiometrische Menge elementaren Broms zugetropft. Die Zugabe wird beendet, sobald das zugetropfte Brom nicht mehr entfärbt wird. Nach 30 min Rühren bei Raumtemperatur wird überschüssiges Brom und in der Reaktionsmischung gelöst enthaltenes HBr bei 50 °C im Hochvakuum entfernt. Das Produkt ist sehr aggressiv/unbeständig und wird ohne weitere Reinigung sofort weiter umgesetzt.

**Eigenschaften:** farblose, schnell braun werdende Kristalle

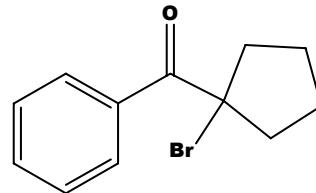
**C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>BrO** (253.1 g/mol)

**Schmp.:** ca. 30 °C

**Ausbeute:** 144.3g (0.57 mol, 100 % d. Th.)

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

$\delta$  = 1.71-1.90 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.97-2.17 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>),  
2.37-2.59 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>), 7.40-7.59 (m, 3 H, CH<sub>arom</sub>),  
8.14-8.19 (m, 2 H, CH<sub>arom</sub>)



**1-Methyliminophenylmethylcyclopentanol 6a<sup>60</sup>**

25.3 g (0.1 mol) 1-Bromcyclopentylphenylketon werden bei -40 °C mit einem Überschuss (~30 ml, ~21 g, ~0.68 mol) an flüssigem, wasserfreiem Methylamin, erhalten durch Einkondensieren aus einer Druckgaspackung, behandelt. Man lässt auf -6 °C kommen und kondensiert entweichendes Methylamin zur Wiederverwendung in ein auf -40 °C gekühltes Schlenkrohr. Das im Reaktionsgefäß zurückbleibende Gemisch aus 1-(2-Chlorphenylmethyliminomethyl)cyclopentanol und Methylammoniumbromid wird in Diethylether aufgenommen. Das unlösliche Ammoniumsalz wird durch Filtration über Celite abgetrennt. Nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibt das gewünschte Produkt. Die Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus Hexan.

**Eigenschaften:** farbloser, kristalliner Feststoff

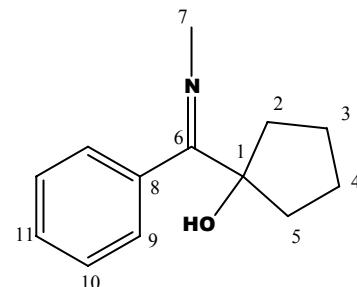
**C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO** (203.3 g/mol)

**Schmp.:** 66-68 °C

**Ausbeute:** 6.51 g (32.0 mmol, 32 % d. Th.)

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 1.48-1.70 (m, 4 H, 2/3/4/5), 1.76-1.96 (m, 4 H, 2/3/4/5), 2.96 (s, 3 H, 7), 5.63 (sb, 1 H, OH), 7.00-7.05 (m 2 H, 9/10/11), 7.33-7.45 (m, 3 H, 9/10/11)



**<sup>13</sup>C-NMR (75.48 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 23.83 (2 C, 3/4), 38.11 (2 C, 2/5), 39.45 (1 C, 7), 87.07 (1 C, 1), 127.32 (2 C, 9/10), 128.25 (1 C, 11), 128.42 (2 C, 9/10), 135.02 (1 C, 8), 176.33 (1 C, 6)

**IR (KBr):**

$\nu$ (cm<sup>-1</sup>) = 3300 (s, vOH), 3030 (w, vCH<sub>arom</sub>), 2970 (s, vCH), 1650 (s, vC=N), 1410 (s), 1395 (s), 995 (s), 770 (s), 705 (s)

**MS (EI):**

85.1 (21.0, C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>OH), 118.1 (100.0, Ph-C≡N-CH<sub>3</sub>), 146.1 (12.8, M - NHCH<sub>3</sub> - CO/C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>), 175.1 (2.6, M - CO/C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>), 203.1 (1.4, M)

**Elementaranalyse:**

ber.: C: 76.81 H: 8.43 N: 6.89

gef.: C: 76.35 H: 8.32 N: 6.63

**Durchführung der Katalyse: Bildung von 2-Methylamino-2-phenylcyclohexanon 6b**

406 mg (2.0 mmol) 1-Methyliminophenylmethyleclopentanol 6a werden ohne Zugabe von Lösungsmittel zusammen mit 5 mol% des Katalysatorsystems 24 h auf 130 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wird in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  aufgenommen und der Katalysator durch Filtration über eine kurze Kieselgelsäule abgetrennt. Das Rohprodukt wird durch Abziehen des Lösungsmittels erhalten. Weitere Reinigung ist durch Umkristallisation des Hydrochlorids (Zugabe von etherischer HCl) aus Isopropanol/Diethylether möglich.

**Eigenschaften:** farbloses, nachdunkelndes Öl

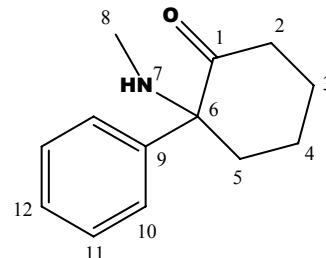
$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}$  (203.3 g/mol)

**Schmp.:** Öl, Hydrochlorid > 250 °C

**Ausbeute:** var.

**$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta$  = 1.61-2.04 (m, 8 H, 2/3/4/5/8), 2.23-2.45 (m, 2 H, 2/3/4/5), 2.46-2.95 (m, 2 H, 2/3/4/5/7), 7.19-7.41 (m, 5 H, 10/11/12)



**$^{13}\text{C-NMR}$  (75.48 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta$  = 22.26 (1 C, 4), 27.77 (1 C, 3), 28.87 (1 C, 8), 35.32 (1 C, 2), 39.80 (1 C, 5), 69.91 (1 C, 6), 127.16 (2 C, 10/11), 127.56 (1 C, 12), 128.84 (2 C, 10/11), 138.61 (1 C, 9), 211.38 (1 C, 1)

**$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), Hydrochlorid:**

$\delta$  = 1.60-2.03 (m, 4 H, 2/3/4/5), 2.27-2.70 (m, 6 H, 2/3/4/5/8), 3.09-3.20 (m, 1 H, 2/3/4/5), 7.36-7.55 (m, 5 H, 10/11/12), 9.70-10.3 (m 2 H, 7)

**$^{13}\text{C-NMR}$  (75.48 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), Hydrochlorid:**

$\delta$  = 21.73 (1 C, 4), 27.15 (1 C, 3), 27.44 (1 C, 8), 32.84 (1 C, 2), 39.30 (1 C, 5), 71.96 (1 C, 6), 128.61 (2 C, 10/11), 129.84 (2 C, 10/11), 130.17 (1 C, 9), 130.19 (1 C, 12), 204.63 (1 C, 1)

**$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

(rac. Amin mit 1 eq. (*R*)-(–)-Mandelsäure, Aufspaltung des  $\text{NCH}_3$ -Signals (8), Auswertung des Enantiomerenverhältnisses mit der Funktion Deconvolution des Programms Win-NMR der Firma Bruker)

$\delta$  = 1.49-1.97 (m, 4 H, 2/3/4/5), 1.98-2.20 (m, 1 H, 2/3/4/5), 2.17 (2x s, 3 H, 8), 2.23-2.47 (m, 2 H, 2/3/4/5), 2.77-2.89 (m, 1 H, 2/3/4/5), 4.91 (s, 1 H,  $\text{CHOH}$ ), 7.17-7.80 (m, 13 H,  $\text{NH}/\text{OH}/\text{COOH}/10/11/12/\text{CH}_{\text{arom}}$ )

**IR (KBr):**

$\nu(\text{cm}^{-1}) = 3340$  (s), 1710 (vs,  $\nu\text{C=O}$ )

**MS (EI):**

118.1 (10.6, Ph-C≡N-CH<sub>3</sub>), 146.1 (100.0, M - NHCH<sub>3</sub> - CO/C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>), 175.2 (34.2, M - CO/C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>), 203.1 (4.7, M)

**Elementaranalyse:**

ber.: C: 76.81 H: 8.43 N: 6.89

gef.: C: 76.11 H: 8.37 N: 6.20

**GC (Enantiomerenanalytik/Umsatzbestimmung):**

Gaschromatograph: Fisons 8160, Injektor: Split, Injektortemperatur: 250 °C, Detektor: Flammenionisationsdetektor, Detektortemperatur: 240 °C, Integrator: Spectra-Physics SP 4270, Chromatographiesäule: Lipodex E (50 m Länge, 0.25 mm Innendurchmesser, 0.25 µm Filmdicke) der Firma Macherey-Nagel (Düren), Ofentemperatur: 50 °C für 5 min, Rate 15 °C /min auf 140 °C (200 min), Trägergas: Helium, Vordruck 280 kPa, Lösungsmittel: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Konzentration: 15 mg/ml, Einspritzmenge: 0.80 µl,

Retentionszeiten:

Edukt, 1-Methyliminophenylmethylcyclopentanol 6a: 23.1 min

Produkt, 2-Methylamino-2-phenylcyclohexanon 6b: 117.5/121.9 min

1-(2-Chlorphenylmethyliminomethyl)cyclopentanol 7a /  
2-Chlorphenyl-2-methylaminocyclohexanon (Ketamin®) 7b

**2-Chlorphenylcyclopentylketon**

Zu einer Lösung von Cyclopentylmagnesiumbromid, hergestellt aus 24.3 g (1.0 mol) Mg und 149.0 g (107.2 ml, 1.0 mol) Cyclopentylbromid in 1 l absolutem Diethylether, tropft man bei Raumtemperatur unter Kühlung eine Lösung von 137.6 g (1.0 mol) 2-Chlorbenzonitril in 500 ml absolutem Toluol. Nach 48 h am Rückfluss wird der Ether abdestilliert und der entstandene Iminkomplex durch Zugabe von 500 ml 4 mol/l HCl und 24 h Rückflusskochen zerstört. Das freie Keton wird durch Destillation bei 130 °C (5 mm Hg) erhalten.

**Eigenschaften:** farblose, leichtbewegliche Flüssigkeit

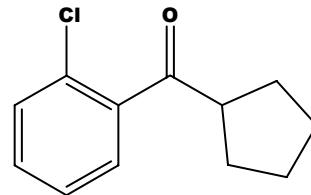
**C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>ClO** (208.7 g/mol)

**Sdp.:** 130 °C (5 mm Hg)

**Ausbeute:** 87.3 g (0.42 mol, 42 % d. Th.)

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

$\delta$  = 1.53-1.97 (m, 8 H, CH<sub>2</sub>), 3.58 (quint, J = 7.9 Hz, 1 H, CH), 7.26-7.40 (m, 4 H, CH<sub>arom</sub>)



**IR (Film):**

$\nu$ (cm<sup>-1</sup>) = 3060 (w,  $\nu$ CH<sub>arom</sub>), 2960 (s,  $\nu$ CH), 2870 (m,  $\nu$ CH), 1690 (vs,  $\nu$ C=O), 1590 (s,  $\nu$ C=C), 1435 (s), 1220 (s), 780 (s), 755 (s)

**MS (EI):**

111.0 (17.2, M - CO - C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>), 139.0 (100.0, M - C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>), 208.1 (9.0, M)

**Elementaranalyse:**

ber.: C: 69.07 H: 6.28 Cl: 16.99

gef.: C: 69.02 H: 6.44 Cl: 17.15

**1-Bromcyclopentyl-2-chlorphenylketon<sup>67</sup>**

87.3 g (0.42 mol) 2-Chlorphenylcyclopentylketon werden ohne Lösungsmittel vorgelegt. Unter Kühlung wird bei Raumtemperatur eine stöchiometrische Menge elementaren Broms zugetropft. Die Zugabe wird beendet, sobald das zugetropfte Brom nicht mehr entfärbt wird. Nach 30 min Rühren bei Raumtemperatur wird überschüssiges Brom und in der Reaktionsmischung gelöst enthaltenes HBr bei 50 °C im Hochvakuum entfernt. Das Produkt ist sehr aggressiv/unbeständig und wird ohne weitere Reinigung sofort weiter umgesetzt.

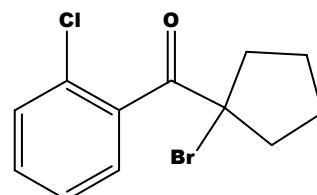
**Eigenschaften:** leicht bräunliches Öl

**C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>BrClO** (287.6 g/mol)

**Ausbeute:** 120.3 g (0.42 mol, 100 % d. Th.)

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

$\delta$  = 1.78-2.14 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>), 2.25-2.47 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>),  
7.26-7.45 (m, 3 H, CH<sub>arom</sub>), 7.66-7.33 (m, 1 H, CH<sub>arom</sub>)

**1-(2-Chlorphenylmethyliminomethyl)cyclopentanol 7a<sup>60</sup>**

28.8 g (0.1 mol) 1-Bromcyclopentyl-2-chlorphenylketon werden bei – 40 °C mit einem Überschuss (~30 ml, ~21 g, ~0.68 mol) an flüssigem, wasserfreiem Methylamin, erhalten durch Einkondensieren aus einer Druckgaspackung, behandelt. Man lässt auf -6°C kommen und kondensiert entweichendes Methylamin zur Wiederverwendung in ein auf -40 °C gekühltes Schlenkrohr. Das im Reaktionsgefäß zurückbleibende Gemisch aus 1-(2-Chlorphenylmethyliminomethyl)-cyclopentanol und Methylammoniumbromid wird in Diethylether aufgenommen. Das unlösliche Ammoniumsalz wird durch Filtration über Celite abgetrennt. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird das Produkt erhalten. Die Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus Hexan.

**Eigenschaften:** gelblicher, kristalliner Feststoff

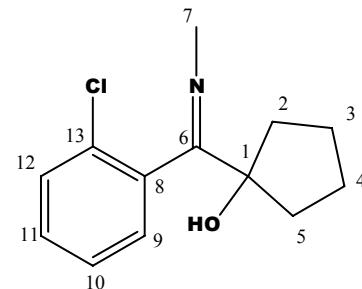
**C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>ClNO** (237.7 g/mol)

**Schmp.:** 62 °C

**Ausbeute:** 8.74 g (36.8 mmol, 37 % d. Th.)

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 1.50-2.00 (m, 8 H, 2/3/4/5), 3.00 (s, 3 H, 7), 5.50 (sb, 1 H, OH), 7.02-7.10 (m 1 H, 9/10/11/12), 7.28-7.37 (m, 2 H, 9/10/11/12), 7.40-7.48 (m, 1 H, 9/10/11/12)



**<sup>13</sup>C-NMR (75.48 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 23.37/23.53 (je 1 C, 3/4, diastereotope C), 37.90/38.21 (je 1 C, 2/5, diastereotope C), 39.31 (1 C, 7), 84.28 (1 C, 1), 126.61/128.92/129.81/129.91 (je 1 C, 9/10/11/12), 132.06/133.92 (je 1 C, 8/13), 173.10 (1 C, 6)

**IR (KBr):**

$\nu$ (cm<sup>-1</sup>) = 3520 (vs, vOH), 3070 (m, vCH<sub>arom</sub>), 2960 (vs, vCH), 1645 (vs, vC=N), 1590 (m, vC=C), 780 (s), 760 (s)

**MS (Cl, NH<sub>3</sub>):**

237.9 (100.0, MH), 239.0 (14.1), 239.9 (34.0)

**Elementaranalyse:**

ber.: C: 65.68 H: 6.78 N: 5.89 Cl: 14.91

gef.: C: 65.73 H: 6.76 N: 5.85 Cl: 14.88

**Durchführung der Katalyse: Bildung von 2-Chlorphenyl-2-methylamino-cyclohexanon (Ketamin®) 7b**

475 mg (2.0 mmol) 1-(2-Chlorphenylmethyliminomethyl)cyclopentanol 7a werden ohne Lösungsmittel in Gegenwart von 5 mol% Katalysator 24 h auf 130 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wird in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen und der Katalysator durch Filtration über eine kurze Kieselgelsäule abgetrennt. Das Rohprodukt wird durch Abziehen des Lösungsmittels erhalten. Reinigung ist durch Umkristallisation aus Hexan möglich.

**Eigenschaften:** farbloser, kristalliner Feststoff

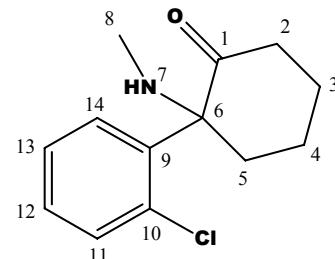
**C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>ClNO** (237.7 g/mol)

**Schmp.:** 92 °C

**Ausbeute:** var.

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 1.66-2.06 (m, 5 H, 2/3/4/5), 2.09 (s, 3 H, 8), 2.29 (sb, 1 H, 7), 2.39-2.55 (m, 2 H, 2/3/4/5), 2.70-2.84 (m, 1 H, 2/3/4/5), 7.19-7.38 (m, 3 H, 12/13/14), 7.54 (dd,  $J_{11,12}$  = 7.8 Hz,  $J_{11,13}$  = 1.8 Hz, 1 H, 11)



**<sup>13</sup>C-NMR (75.48 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 21.84 (1 C, 4), 28.09 (1 C, 3), 29.13 (1 C, 8), 38.62 (1 C, 2), 39.53 (1 C, 5), 70.14 (1 C, 6), 126.63 (1 C, 13), 128.70 (1 C, 12), 129.39 (1 C, 11), 131.23 (1 C, 14), 133.76 (1 C, 10), 137.78 (1 C, 9) 209.18 (1 C, 1)

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

(rac. Ketamin mit 1 eq. (R)-(-)-Mandelsäure, NCH<sub>3</sub>-Signal spaltet auf),  $\delta$  = 1.37-2.10 (m, 5 H, 2/3/4/5), 2.23/2.25 (jeweils s, je 1.5 H, 8), 2.42-2.66 (m, 2 H, 2/3/4/5), 2.86-3.06 (m, 1 H, 2/3/4/5), 5.00 (s, 1 H, CHOH), 6.10 (sb, 3 H, NH/OH/COOH), 7.20-7.51 (m, 9 H, 11/12/13/14, CH<sub>arom</sub>)

**IR (KBr):**

$\nu$ (cm<sup>-1</sup>) = 3360 (vs), 3060 (m, vCH<sub>arom</sub>), 2960 (s, vCH), 2870 (s, vCH), 2820 (m, vCH), 1700 (vs, vC=O), 750 (s), 715 (s)

**MS (Cl, NH<sub>3</sub>):**

202.1 (51.2, MH - Cl), 238.1 (100.0, MH)

**Elementaranalyse:**

ber.: C: 65.68 H: 6.78 N: 5.89 Cl: 14.91

gef.: C: 65.46 H: 6.48 N: 5.63 Cl: 14.86

## 4.4 Darstellung der Liganden

### 4.4.1 TMEDA-Derivate

#### N,N,N',N'-Tetramethyl-1,2-diaminocyclohexan<sup>47</sup>

9.50 g (10.0 ml, 83 mmol) 1,2-Diaminocyclohexan (Gemisch der cis/trans-Isomere) werden in einem 250-ml-Kolben vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Unter Rühren werden tropfenweise 30 ml (580 mmol, 1.7 eq.) 88 %ige wässrige Ameisensäure und anschließend 36 ml (440 mmol, 1.4 eq.) 37 %ige wässrige Formaldehydlösung zugetropft. Nach vorsichtigem Erhitzen auf 60 °C setzt Gasentwicklung ein. Nach dem Abklingen der Gasentwicklung wird noch 24 h auf 80 °C erhitzt. Man lässt die Reaktionsmischung erkalten, säuert mit 20 % HCl an und extrahiert dreimal mit 25 ml Diethylether. Die wässrige Lösung wird eingeengt und das zurückbleibende Hydrochlorid am Hochvakuum getrocknet. Das freie Amin wird durch Erhitzen des trockenen Hydrochlorids mit KOH-Pellets erhalten, wobei man das entweichende Amin in eine Kühlfalle kondensiert. Weitere Reinigung (insbesondere Trocknung) erfolgt durch Destillation über Natrium.

**Eigenschaften:** farbloses Öl

**C<sub>10</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>** (170.3 g/mol)

**Sdp.:** 70 °C (5 mm Hg)

**Ausbeute:** 6.70 g (39 mmol, 48 % d. Th.)

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 1.02-1.19 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>), 1.68-1.76 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.79-

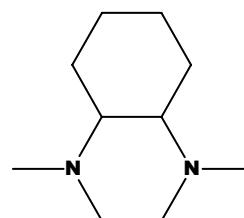
1.87 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.27 (s, 12 H, NCH<sub>3</sub>), 2.38-2.45 (m, 2 H, CH)

**IR (Film):**

$\nu$ (cm<sup>-1</sup>) = 2950 (s, vCH), 2880 (s, vCH), 2840 (s, vCH), 2800 (s, vNCH<sub>3</sub>), 1460 (s)

**MS (EI):**

58.0 (63.1, Me<sub>2</sub>N=CH<sub>2</sub>), 71.0 (70.2, Me<sub>2</sub>N-CH=CH<sub>2</sub>), 84.0 (100.0, Me<sub>2</sub>N=CH-CH=CH<sub>2</sub>), 170.1 (67.9, M)

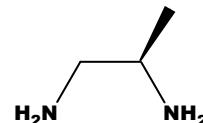


(R)-(-)-1,2-Diaminopropan<sup>43</sup>

260 g (325 ml) Diaminopropan werden unter Kühlung zu einer Lösung von 700 g (2*R*,3*R*)-Weinsäure in 750 ml kalten Wasser getropft. Die heiße Lösung wird bei 5 °C zur Kristallisation gebracht. Das entstandene Gemisch diastereomerer Salze wird durch wiederholte fraktionierte Kristallisation aus Wasser/Essigsäure racematisiert. Der Vorgang wird mit geringer werdenden Lösungsmittelmengen wiederholt, bis der Drehwert des Kristallisats einen konstanten Wert annimmt. Dies ist nach ca. 10 Umkristallisationen der Fall.

**Drehwert (c = 1.20, Benzol):**

$$[\alpha]_D^{RT} = -34^\circ$$

(R)-(+)-N,N,N',N'-Tetramethyl-1,2-diaminopropan<sup>45</sup>

7.41 g (100.0 mmol) (R)-(-)-1,2-Diaminopropan werden entsprechend der Vorschrift für Diaminocyclohexan methyliert. Die Enantiomerenreinheit wird mittels <sup>1</sup>H-NMR des entsprechenden diastereomeren Salz-Adduktes mit 2 eq. Mandelsäure in CDCl<sub>3</sub> überprüft.

**Eigenschaften:** farbloses Öl

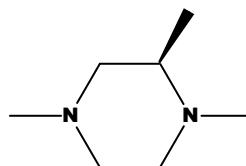
**C<sub>7</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>** (130.2 g/mol)

**Sdp.:** 140 °C

**Ausbeute:** 6.38 g (4.9 mmol, 49 % d. Th.)

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

δ = 0.91 (d, J = 6.6 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.01 (dd, J = 12.2 Hz, J = 7.2 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>), 2.19 (s, 6 H, NCH<sub>3</sub>), 2.22 (s, 6 H, NCH<sub>3</sub>), 2.63-2.75 (m, 1 H, CH)



**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

(*rac*-N,N,N',N'-Tetramethyl-1,2-diaminopropan mit 2 eq. (*R*)-(-)-Mandelsäure, Signale spalten unterschiedlich auf),  $\delta$  = 1.04 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 1.5 H, CH<sub>3</sub>), 1.05 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 1.5 H, CH<sub>3</sub>), 2.31 (2 s, je 3 H, NCH<sub>3</sub>), 2.41 (s, 3 H, NCH<sub>3</sub>), 2.42 (s, 3 H, NCH<sub>3</sub>), 2.50-2.59 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 2.77-2.86 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 3.29-3.39 (m, 1 H, CH), 4.98 (s, 2 H, CHOH), 7.20-7.32 (m, 6 H, CH<sub>arom</sub>), 7.39-7.45 (m, 4 H, CH<sub>arom</sub>), 8.35 (sb, 4 H, OH/COOH)

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

(*R*)-(+)-N,N,N',N'-Tetramethyl-1,2-diaminopropan mit 2 eq. (*R*)-(-)-Mandelsäure),  $\delta$  = 1.08 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.34 (s, 6 H, NCH<sub>3</sub>), 2.45 (s, 6 H, NCH<sub>3</sub>), 2.53 (dd,  $J$  = 13.1 Hz,  $J$  = 6.7 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>), 2.82 (dd,  $J$  = 13.1 Hz,  $J$  = 6.6 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>), 3.29-3.42 (m, 1 H, CH), 5.00 (s, 2 H, CHOH), 7.22-7.35 (m, 6 H, CH<sub>arom</sub>), 7.43-7.48 (m, 4 H, CH<sub>arom</sub>), 8.53 (sb, 4 H, OH/COOH)

**IR (Film):**

$\nu$ (cm<sup>-1</sup>) = 3000-2870 (s, vCH), 1480-1450 (s), 1280 (s), 1170 (s), 1050 (s)

**Drehwerte (c = 0.85, CHCl<sub>3</sub>):**

$[\alpha]_{436}^{RT} = 34^\circ$ ,  $[\alpha]_{546}^{RT} = 18^\circ$ ,  $[\alpha]_{578}^{RT} = 15^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{RT} = 15^\circ$

**MS (Cl, NH<sub>3</sub>):**

102.9 (29.2, MH - 2CH<sub>3</sub>), 117.0 (28.0, MH - CH<sub>3</sub>), 131.1 (100.0, MH)

**Elementaranalyse:**

ber.: C: 64.56 H: 13.93 N: 21.51

gef.: C: 64.36 H: 13.71 N: 21.44

**(S)-(+)-1,2-Diamino-3-methylbutan<sup>46</sup>**

5.00 g (32.8 mmol) (*S*)-Valinamid-Hydrochlorid werden bei -30 °C portionsweise zu einer Suspension von 3.73 g (98.0 mmol) LiAlH<sub>4</sub> in 300 ml absolutem THF gegeben. Man lässt den Ansatz auf RT kommen und erhitzt noch 24 h am Rückfluss. Nach Abkühlen auf RT wird überschüssiges Reduktionsmittel durch Zutropfen von 10 ml 5 % NaOH zerstört. Man röhrt noch 1 h, filtert Feststoffe ab und wäscht mit THF aus. Das Rohprodukt wird nach Abziehen des Lösungsmittels erhalten durch Kugelrohrdestillation gereinigt.

**Eigenschaften:** farbloses Öl

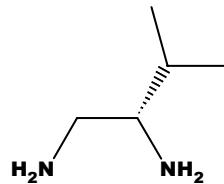
**C<sub>5</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>** (102.2 g/mol)

**Sdp.:** 55 °C (5 mm Hg)

**Ausbeute:** 1.13 g (11.1 mmol, 34 % d. Th.)

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 0.90 (d, J = 6.8 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 0.93 (d, J = 6.8 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.30 (s, 4 H, NH<sub>2</sub>), 1.67-1.78 (m, 1 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.33-2.43 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.66-2.77 (m, 1 H, CH)



### (S)-(+)-N,N,N',N'-Tetramethyl-1,2-diamino-3-methylbutan

1.13 g (11.1 mmol) (S)-(+)-1,2-Diamino-3-methylbutan werden entsprechend der Vorschrift für Diaminocyclohexan methyliert.

**Eigenschaften:** farblose, leichtbewegliche Flüssigkeit

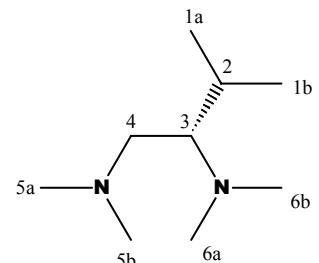
**C<sub>9</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>** (158.3 g/mol)

**Sdp.:** 120 °C (5 mm Hg)

**Ausbeute:** 0.28 g (1.8 mmol, 15 % d. Th.)

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 0.87/0.91 (jeweils d, je 3 H, 1a/1b), 1.73-1.85 (m, 1 H, 2), 2.02 (dd, J<sub>4,4</sub> = 12.8 Hz, J<sub>4,3</sub> = 4.2 Hz, 1 H, 4), 2.14-2.22 (m, 1 H, 3), 2.17 (s, 6 H, 5/6), 2.23 (s, 6 H, 5/6), 2.39 (dd, J<sub>4,4</sub> = 12.8 Hz, J<sub>4,3</sub> = 7.2 Hz, 1 H, 4)



**<sup>13</sup>C-NMR (75.48 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 19.32/21.43 (je 1 C, 1a/1b, diastereotope C), 28.53 (1 C, 2), 41.69 (2 C, 6a/6b), 45.94 (2 C, 5a/5b), 58.00 (1 C, 4), 66.46 (1 C, 3)

**IR (Film):**

$\nu$ (cm<sup>-1</sup>) = 2980 (s, vCH), 2840 (s, vCH), 2800 (s, vNCH<sub>3</sub>), 1685 (m), 1480 (s), 1060 (s), 1045 (s)

**Drehwerte (c = 2.61, CHCl<sub>3</sub>):**

$[\alpha]_{436}^{RT} = 350^\circ$ ,  $[\alpha]_{546}^{RT} = 213^\circ$ ,  $[\alpha]_{578}^{RT} = 189^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{RT} = 178^\circ$

**MS (Cl, NH<sub>3</sub>):**

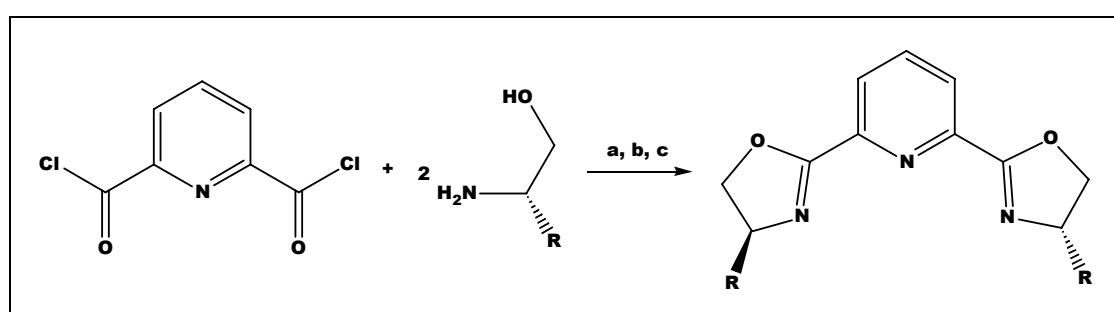
159.1 (100.0, MH)

#### 4.4.2 Pyridinbisoazoline

##### Darstellung der Aminoalkohole

Die für die Synthese der Liganden benötigten Aminoalkohole wurden aus den entsprechenden Aminosäuren durch Reduktion alternativ mit Lithiumaluminiumhydrid<sup>72</sup> oder mit Natriumborhydrid/Iod<sup>73</sup> hergestellt.

##### Synthese der Pyridinbisoazoline



8.4 g (50.0 mmol) Pyridin-2,6-dicarbonsäure werden unter Zusatz katalytischer Mengen Dimethylformamid mit 54 ml  $\text{SOCl}_2$  10 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Entfernen von  $\text{SOCl}_2$  und DMF bleibt das Säurechlorid als weißer Feststoff. Das Säurechlorid wird in 100 ml  $\text{CHCl}_3$  gelöst und bei 0 °C zu einer Lösung von 0.11 mmol des betreffenden Aminoalkohols und 42 ml (0.30 mol)  $\text{NEt}_3$  in 200 ml  $\text{CHCl}_3$  getropft. Der Ansatz wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Man versetzt mit 37 ml (0.50 mol)  $\text{SOCl}_2$  und erhitzt 2 h zum Rückfluss. Nach Abkühlen wird der Ansatz in Eiswasser hydrolysiert. Die organische Phase wird mit gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung und 0.1 M  $\text{K}_2\text{CO}_3$ -Lösung ausgeschüttelt. Nach Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  wird eingeengt. Der verbleibende Feststoff wird mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : Diethylether = 3 : 2 über  $\text{SiO}_2$  chromatographiert, wobei Verunreinigungen als brauner Rückstand auf der Säule verbleiben. Der nach Abziehen des Laufmittels verbleibende Feststoff wird 3 d in einer Lösung von 12 g  $\text{NaOH}$  in 160 ml  $\text{H}_2\text{O}$  / 340 ml  $\text{MeOH}$  gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit 550 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Der nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibende Feststoff wird durch Umkristallisation aus Hexan/Ethylacetat gereinigt.

## 2,6-Bis[4'-(R)-ethyloxazolin-2'-yl]pyridin<sup>37</sup>

**Aminoalkohol:** (R)-(-)-2-Amino-1-butanol, Merck

**Eigenschaften:** farbloses Pulver

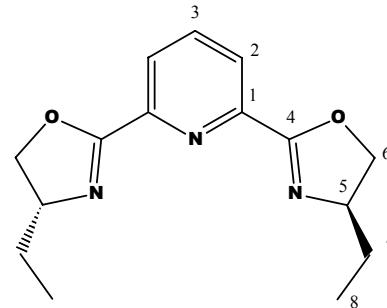
**C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>** (273.3 g/mol)

**Schmp.:** 85-88 °C

**Ausbeute:** 1.62 g (5.9 mmol, 59 % d. Th.)

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 0.97 (t, J = 7.5 Hz, 6 H, 8), 1.50-1.82 (m, 4 H, 7), 4.11 (dd, J<sub>6,5</sub> = J<sub>6,6</sub> = 8.1 Hz, 2 H, 6), 4.19-4.30 (m, 2 H, 5), 4.54 (dd, J<sub>6,6</sub> = 8.1 Hz, J<sub>6,5</sub> = 9.5 Hz, 2 H, 6), 7.82 (t, J<sub>3,2</sub> = 7.8 Hz, 1 H, 3), 8.15 (d, J<sub>2,3</sub> = 7.8 Hz, 2 H, 2)



**<sup>13</sup>C-NMR (75.48 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 10.14 (2 C, 8), 28.57 (2 C, 7), 68.24 (2 C, 5), 72.86 (2 C, 6), 125.65 (2 C, 2), 137.22 (1 C, 3), 146.86 (2 C, 1), 162.25 (2 C, 4)

**IR (KBr):**

$\nu$ (cm<sup>-1</sup>) = 3060 (w, vCH<sub>arom</sub>), 2970 (m, vCH), 1630 (s, vC=N), 1460 (m), 1385 (s), 1075 (m)

**Drehwerte (c = 2.54, CHCl<sub>3</sub>):**

$[\alpha]_{436}^{RT} = 372^\circ$ ,  $[\alpha]_{546}^{RT} = 188^\circ$ ,  $[\alpha]_{578}^{RT} = 161^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{RT} = 154^\circ$

**MS (Cl, NH<sub>3</sub>):**

274.1 (MH)

**Elementaranalyse:**

ber.: C: 65.91 H: 7.01 N: 15.37

gef.: C: 65.98 H: 6.96 N: 15.20

## 2,6-Bis[4'-(*S*)-isopropylloxazolin-2'-yl]pyridin<sup>37</sup>

**Aminoalkohol:** (*S*)-(+)-2-Amino-3-methyl-1-butanol aus (*S*)-(+)-Valin

**Eigenschaften:** farblose Kristalle

**C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>** (301.4 g/mol)

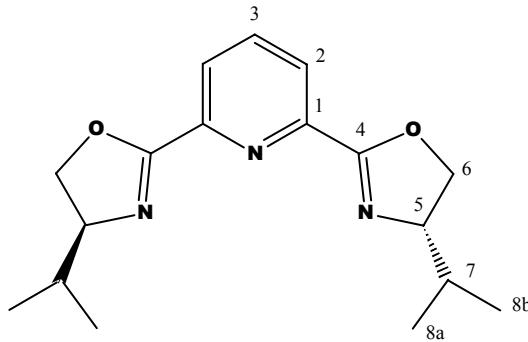
**Schmp.:** 152-153 °C

**Ausbeute:** 4.68 g (15.6 mmol,

31 % d. Th.)

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 0.90 (d,  $J_{8,7}$  = 6.8 Hz, 6 H, 8a/8b),  
1.01 (d,  $J_{8,7}$  = 6.8 Hz, 6 H, 8a/8b), 1.75-  
1.92 (m, 2 H, 7), 4.06-4.23 (m, 4 H,  
5/6), 4.50 (dd,  $J_{6,6}$  = 8.2 Hz,  $J_{6,5}$  = 9.5 Hz, 2 H, 6), 7.82 (t,  $J_{3,2}$  = 7.8 Hz, 1 H, 3), 8.18 (d,  
 $J_{2,3}$  = 7.8 Hz, 2 H, 2)



**<sup>13</sup>C-NMR (75.48 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 18.26/19.05 (je 2 C, 8a/8b, diastereotope C), 32.82 (2 C, 7), 70.94 (2 C, 6), 72.85 (2 C, 5), 125.72 (2 C, 2), 137.17 (1 C, 3), 146.85 (2 C, 1), 162.20 (2 C, 4)

**IR (KBr):**

$\nu$ (cm<sup>-1</sup>) = 3070 (w, vCH<sub>arom</sub>), 2980 (s, vCH), 2960 (s, vCH), 1640 (s, vC=N), 1590 (w),  
1570 (m), 1380 (s), 1100 (s), 1070 (s)

**Drehwerte (c = 2.49, CHCl<sub>3</sub>):**

$[\alpha]_{436}^{RT} = -370^\circ$ ,  $[\alpha]_{546}^{RT} = -187^\circ$ ,  $[\alpha]_{578}^{RT} = -160^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{RT} = -152^\circ$

**MS (EI):**

230.1 (10.8, M - C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> - CO), 258.1 (100.0, M - C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>), 301.1 (3.5, M)

**Elementaranalyse:**

ber.: C: 67.75 H: 7.69 N: 13.94

gef.: C: 67.01 H: 7.58 N: 13.64

## 2,6-Bis{4'-(S)-[(S)-1-methylpropyl]oxazolin-2'-yl}pyridin<sup>37</sup>

**Aminoalkohol:** (2S,3S)-(+)-2-Amino-3-methyl-1-pentanol aus (2S,3S)-(+)-Isoleucin

**Eigenschaften:** farbloses Pulver

**C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>** (329.4 g/mol)

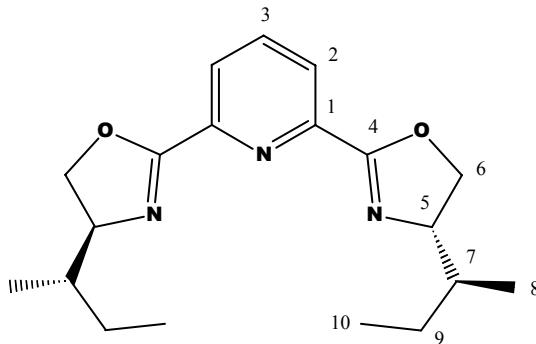
**Schmp.:** 142-144 °C

**Ausbeute:** 2.66 g (8.1 mmol,

31 % d. Th.)

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 0.84 (d,  $J_{8,7}$  = 6.8 Hz, 6 H, 8), 0.92 (t,  $J_{10,9}$  = 7.4 Hz, 6 H, 10), 1.13-1.29 (m, 2 H, 7/9), 1.54-1.77 (m, 4 H, 7/9), 4.16-4.28 (m, 4 H, 5/6), 4.42-4.54 (m, 2 H, 6), 7.82 (t,  $J_{3,2}$  = 7.8 Hz, 1 H, 3), 8.18 (d,  $J_{2,3}$  = 7.8 Hz, 2 H, 2)



**<sup>13</sup>C-NMR (75.48 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 11.51 (2 C, 10), 14.44 (2 C, 8), 26.14 (2 C, 9), 39.10 (2 C, 7), 70.44 (2 C, 6), 71.42 (2 C, 5), 125.69 (2 C, 2), 137.14 (1 C, 3), 146.88 (2 C, 1), 162.13 (2 C, 4)

**IR (KBr):**

$\nu$ (cm<sup>-1</sup>) = 3065 (w, vCH<sub>arom</sub>), 2960 (s, vCH), 1630 (s, vC=N), 1390 (s), 1380 (s), 1110 (s), 1080 (s)

**Drehwerte (c = 2.62, CHCl<sub>3</sub>):**

$[\alpha]_{436}^{RT}$  = -345 °,  $[\alpha]_{546}^{RT}$  = -175 °,  $[\alpha]_{578}^{RT}$  = -150 °,  $[\alpha]_D^{RT}$  = -142 °

**MS (Cl, NH<sub>3</sub>):**

330.4 (100.0, MH)

**Elementaranalyse:**

ber.: C: 69.27 H: 8.26 N: 12.76

gef.: C: 69.21 H: 8.35 N: 12.67

## 2,6-Bis[4'-(*S*)-2-methylpropyl]oxazolin-2'-yl]pyridin<sup>37</sup>

**Aminoalkohol:** (*S*)-(+)-2-Amino-4-methyl-1-pentanol aus (*S*)-(+)-Leucin

**Eigenschaften:** farbloses Pulver

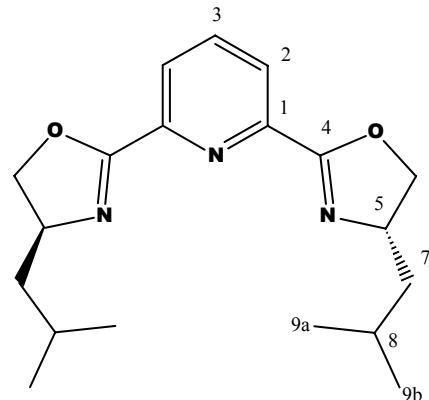
**C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>** (329.4 g/mol)

**Schmp.:** 110-114 °C

**Ausbeute:** 1.98 g (6.0 mmol, 24 % d. Th.)

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 0.93 (d,  $J_{9,8}$  = 6.5 Hz, 6 H, 9a/9b), 0.95 (d,  $J_{9,8}$  = 6.5 Hz, 6 H, 9a/9b), 1.31-1.41 (m, 2 H, 7/8), 1.64-1.88 (m, 4 H, 7/8), 4.02 (dd,  $J_{6,5}$  =  $J_{6,6}$  = 8.2 Hz, 2 H, 6), 4.29-4.41 (m, 2 H, 5), 4.55 (dd,  $J_{6,6}$  = 8.2 Hz,  $J_{6,5}$  = 9.5 Hz, 2 H, 6), 7.82 (t,  $J_{3,2}$  = 7.8 Hz, 1 H, 3), 8.15 (d,  $J_{2,3}$  = 7.8 Hz, 2 H, 2)



**<sup>13</sup>C-NMR (75.48 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 22.69/22.76 (je 2 C, 9a/9b, diastereotope C), 25.41 (2 C, 8), 45.46 (2 C, 7), 65.33 (2 C, 5), 73.78 (2 C, 6), 125.60 (2 C, 2), 137.22 (1 C, 3), 146.90 (2 C, 1), 162.09 (2 C, 4)

**IR (KBr):**

$\nu$ (cm<sup>-1</sup>) = 3060 (w,  $\nu$ CH<sub>arom</sub>), 2960 (s,  $\nu$ CH), 1655 (s,  $\nu$ C=N), 1465 (s), 1000 (s)

**Drehwerte (c = 1.32, CHCl<sub>3</sub>):**

$[\alpha]_{436}^{RT}$  = -182 °,  $[\alpha]_{546}^{RT}$  = -178 °,  $[\alpha]_{578}^{RT}$  = -153 °,  $[\alpha]_D^{RT}$  = -146 °

**MS (Cl, NH<sub>3</sub>):**

330.4 (100.0, MH)

**Elementaranalyse:**

ber.: C: 69.27 H: 8.26 N: 12.76

gef.: C: 68.40 H: 8.35 N: 12.50

## 2,6-Bis[4'-(S)-*tert*-butyloxazolin-2'-yl]pyridin<sup>37</sup>

**Aminoalkohol:** (S)-(+)-2-Amino-3,3-dimethyl-1-butanol aus (S)-(+)-*tert*-Leucin

**Eigenschaften:** farbloses Pulver

**C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>** (329.4 g/mol)

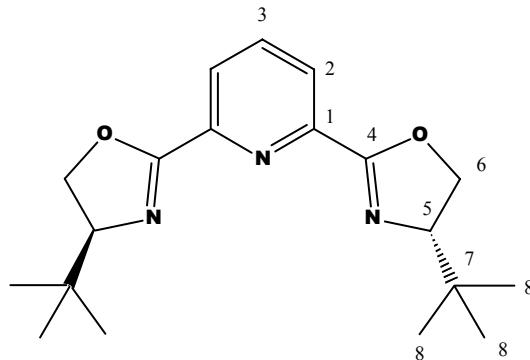
**Schmp.:** 242-243 °C

**Ausbeute:** 0.41 g (1.2 mmol,

24 % d. Th.)

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 0.94 (s, 18 H, 8), 4.08 (dd,  $J_{6,6}$  = 10.3 Hz,  $J_{6,5}$  = 8.2 Hz, 2 H, 6), 4.29 (dd,  $J_{5,6}$  = 8.8 Hz,  $J_{5,6}$  = 8.2 Hz, 2 H, 5), 4.42 (dd,  $J_{6,6}$  = 10.3 Hz,  $J_{6,5}$  = 8.2 Hz, 2 H, 6), 7.82 (t,  $J_{3,2}$  = 7.8 Hz, 1 H, 3), 8.15 (d,  $J_{2,3}$  = 7.8 Hz, 2 H, 2)



**<sup>13</sup>C-NMR (75.48 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 25.93 (6 C, 8), 33.96 (2 C, 7), 69.48 (2 C, 6), 76.32 (2 C, 5), 125.82 (2 C, 2), 137.11 (1 C, 3), 146.83 (2 C, 1), 162.17 (2 C, 4)

**IR (KBr):**

$\nu$ (cm<sup>-1</sup>) = 3070 (w, vCH<sub>arom</sub>), 2970 (s, vCH), 1675 (s, vC=N), 1500 (m), 1400 (s), 1390 (s), 1140 (s)

**Drehwerte (c = 0.69, CHCl<sub>3</sub>):**

$[\alpha]_{436}^{RT} = -371^\circ$ ,  $[\alpha]_{546}^{RT} = -194^\circ$ ,  $[\alpha]_{578}^{RT} = -167^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{RT} = -159^\circ$

**MS (Cl, NH<sub>3</sub>):**

330.3 (100.0, MH)

**Elementaranalyse:**

ber.: C: 69.27 H: 8.26 N: 12.76

gef.: C: 69.01 H: 7.97 N: 12.50

## 2,6-Bis[4'-(S)-benzyloxazolin-2'-yl]pyridin<sup>37</sup>

**Aminoalkohol:** (S)-(+)-2-Amino-3-phenyl-1-propanol aus (S)-(+)-Phenylalanin

**Eigenschaften:** farbloses Pulver

**C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>** (397.5 g/mol)

**Schmp.:** 151-153 °C

**Ausbeute:** 1.49 g (3.7 mmol, 37 % d. Th.)

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 2.73 (dd,  $J_{7,7}$  = 13.7 Hz,  $J_{7,5}$  = 9.0 Hz, 2 H, 7), 3.26 (dd,  $J_{7,7}$  = 13.7 Hz,  $J_{7,5}$  = 5.1 Hz, 2 H, 7), 4.25 (dd,  $J_{6,6}$  = 8.6 Hz,  $J_{6,5}$  = 7.6 Hz, 2 H, 6), 4.45 (dd,  $J_{6,6}$  = 8.6 Hz,  $J_{6,5}$  = 9.4 Hz, 2 H, 6), 4.64 (dd,  $J_{5,6}$  = 9.4 Hz,  $J_{5,6}$  = 7.6 Hz,  $J_{5,7}$  = 9.0 Hz,  $J_{5,7}$  = 5.1 Hz, 2 H, 5), 7.19-7.34 (m, 10 H, 9/10/11), 7.88 (t,  $J_{3,2}$  = 7.9 Hz, 1 H, 3), 8.21 (d,  $J_{2,3}$  = 7.9 Hz, 2 H, 2)

**<sup>13</sup>C-NMR (75.48 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 41.71 (2 C, 7), 68.12 (2 C, 5), 72.59 (2 C, 6), 125.83 (2 C, 11), 126.62 (2 C, 2), 128.63 (4 C, 9), 129.23 (4 C, 10), 137.39 (1 C, 3), 137.72 (2 C, 8), 146.86 (2 C, 1), 162.25 (2 C, 4)

**IR (KBr):**

$\nu$ (cm<sup>-1</sup>) = 3060 (w, vCH<sub>arom</sub>), 3030 (w, vCH<sub>arom</sub>), 2960 (w, vCH), 2900 (w, vCH), 1660 (s, vC=N), 1640 (s, vC=C, vC=N), 1460 (s, vC=C, vC=N), 990 (s), 760 (s), 720 (s)

**Drehwerte (c = 0.98, CHCl<sub>3</sub>):**

$[\alpha]_{436}^{RT}$  = -90 °,  $[\alpha]_{546}^{RT}$  = -43 °,  $[\alpha]_{578}^{RT}$  = -36 °,  $[\alpha]_D^{RT}$  = -35 °

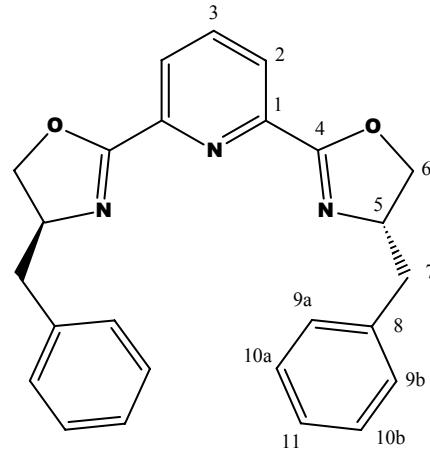
**MS (Cl, NH<sub>3</sub>):**

398.0 (100.0, MH), 415.0 (30.5, MNH<sub>4</sub>)

**Elementaranalyse:**

ber.: C: 75.54 H: 5.83 N: 10.57

gef.: C: 74.60 H: 5.65 N: 10.48



#### 4.4.3 Monoxazoline

##### O-Methylpyridin-2-carboximidat<sup>74</sup>

Eine Lösung von 1.15 g (0.05 mol) Natrium in 450 ml absolutem Methanol wird mit 52.06 g (0.50 mol) 2-Cyanpyridin versetzt und 48 h bei RT gerührt. Durch Zugabe von 3.0 ml (0.05 mol) 100 % Essigsäure wird das katalytisch wirksame Natriummethanolat zersetzt. Das Lösungsmittel wird abgezogen. Die zurückbleibende Mischung aus Rohprodukt und Natriumacetat wird in 400 ml Diethylether aufgenommen und zur Entfernung des Natriumacetats zweimal mit 50 ml Wasser ausgeschüttelt. Nach Trocknung der etherischen Phase und Abzug des Lösungsmittels erfolgt Reinigung durch Destillation im Ölpumpenvakuum.

**Eigenschaften:** farblose Flüssigkeit,

unter Schutzgas bei -30 °C haltbar

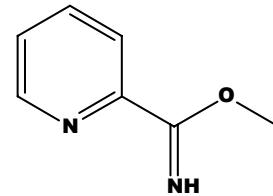
**C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O** (136.2 g/mol)

**Sdp.:** 65-68 °C (5 mm Hg)

**Ausbeute:** 62.8 g (0.46 mol, 92 % d. Th.)

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 4.00 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 7.33-7.39 (m, 1 H, py-H), 7.74-7.86 (m, 2 H, py-H), 8.62-8.66 (m, 1 H, py-H<sub>6</sub>), C=NH fehlt



##### Synthese der Pyridinyloxazoline

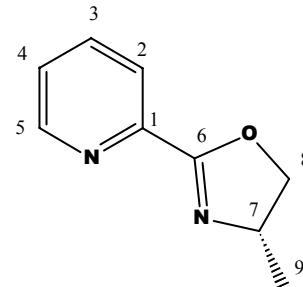
2.18 g (16.1 mmol) O-Methylpyridin-2-carboximidat und (16.1 mmol) Aminoalkohol werden unter Zusatz von 1 Tropfen konz. Salzsäure als saurem Katalysator 16 h bei 60 °C gerührt. Durch einen konstanten Stickstoffstrom werden bei der Reaktion entstehende flüchtige Produkte (Ammoniak, Methanol) aus dem Ansatz entfernt. Dadurch wird das Reaktionsgleichgewicht auf die Produktseite verlagert. Das Rohprodukt wird nach Kugelrohrdestillation am Hochvakuum erhalten. Bedingungen und ggf. weitere Reinigung sind bei den einzelnen Liganden beschrieben.

(S)-(-)-4-Methyl-2-(2-pyridinyl)-2-oxazolin<sup>50</sup>**Aminoalkohol:** (S)-(+)-2-Amino-1-propanol aus (S)-(+)-Alanin**Eigenschaften:** farblose Kristalle,

Umkristallisation aus Diethylether

**C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O** (162.2 g/mol)**Schmp.:** 35 °C**Ausbeute:** 1.57 g (9.7 mmol, 60 % d. Th.)**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 1.33 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3 H, 9), 3.99 (dd,  $J$ <sub>8,7</sub> =  $J$ <sub>8,8</sub> = 8.0 Hz, 1 H, 8), 4.32-4.46 (m, 1 H, 7), 4.52 (dd,  $J$ <sub>8,8</sub> = 8.0 Hz,  $J$ <sub>8,7</sub> = 9.5 Hz, 1 H, 8), 7.33 (ddd,  $J$ <sub>4,5</sub> = 4.8 Hz,  $J$ <sub>4,3</sub> = 7.6 Hz,  $J$ <sub>4,2</sub> = 1.2 Hz, 1 H, 4), 7.71 (ddd,  $J$ <sub>3,2</sub> = 7.9 Hz,  $J$ <sub>3,4</sub> = 7.6 Hz,  $J$ <sub>3,5</sub> = 1.8 Hz, 1 H, 3), 7.98 (ddd,  $J$ <sub>2,3</sub> = 7.9 Hz, 1 H, 2), 8.64 (ddd,  $J$ <sub>5,4</sub> = 4.8 Hz,  $J$ <sub>5,3</sub> = 1.8 Hz,  $J$ <sub>5,2</sub> = 0.9 Hz, 1 H, 5)

**<sup>13</sup>C-NMR (75.48 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 21.30 (1 C, 9), 62.24 (1 C, 7), 74.57 (1 C, 8), 123.76 (1 C, 2), 125.47 (1 C, 4), 136.59 (1 C, 3), 146.76 (1 C, 1), 149.69 (1 C, 5), 162.54 (1 C, 6)

**IR (KBr):**

$\nu$ (cm<sup>-1</sup>) = 3070 (w, vCH<sub>arom</sub>), 2980 (w, vCH), 1645 (s, vC=N), 1475 (s, vC=C, vC=N), 1370 (s)

**Drehwerte (c = 1.47, CHCl<sub>3</sub>):**

$[\alpha]_{436}^{RT} = -207^\circ$ ,  $[\alpha]_{546}^{RT} = -105^\circ$ ,  $[\alpha]_{578}^{RT} = -90^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{RT} = -85^\circ$

**MS (EI):**

131.1 (43.8, M - CH<sub>2</sub>O - CH<sub>3</sub>), 147.0 (100.0, M - CH<sub>3</sub>), 162.1 (58.6, M)

**Elementaranalyse:**

ber.: C: 66.65 H: 6.21 N: 17.27

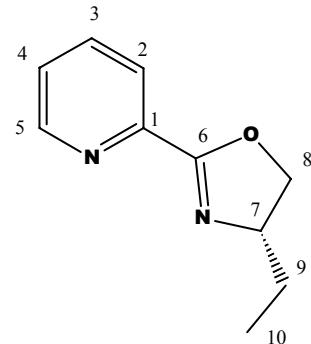
gef.: C: 65.76 H: 5.97 N: 17.07

(R)-(+)-4-Ethyl-2-(2-pyridinyl)-2-oxazolin<sup>50</sup>**Aminoalkohol:** (R)-(-)-2-Amino-1-butanol, Merck**Eigenschaften:** farblose Kristalle,

Umkristallisation aus Diethylether

**C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O** (176.2 g/mol)**Schmp.:** 40 °C**Ausbeute:** 1.84 g (10.4 mmol, 65 % d. Th)**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 0.98 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3 H, 10), 1.52-1.83 (m, 2 H, 9), 4.08 (dd,  $J_{8,7} = J_{8,8}$  = 8.1 Hz, 1 H, 8), 4.20-4.31 (m, 1 H, 7), 4.52 (dd,  $J_{8,8}$  = 8.1 Hz,  $J_{8,7}$  = 9.5 Hz 1 H, 8), 7.33 (ddd,  $J_{4,5}$  = 4.8 Hz,  $J_{4,3}$  = 7.6 Hz,  $J_{4,2}$  = 1.2 Hz, 1 H, 4), 7.72 (ddd,  $J_{3,2}$  = 7.9 Hz,  $J_{3,4}$  = 7.6 Hz, 1 H, 3), 7.99 (ddd,  $J_{2,3}$  = 7.9 Hz, 1 H, 2), 8.65 (ddd,  $J_{5,4}$  = 4.8 Hz,  $J_{5,3}$  = 1.8 Hz,  $J_{5,2}$  = 0.9 Hz, 1 H, 5)

**<sup>13</sup>C-NMR (75.48 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 10.07 (1 C, 10), 28.49 (1 C, 9), 68.27 (1 C, 7), 72.70 (1 C, 8), 123.80 (1 C, 2), 125.42 (1 C, 4), 136.55 (1 C, 3), 146.82 (1 C, 1), 149.68 (1 C, 5), 162.57 (1 C, 6)

**IR (KBr):**

$\nu$ (cm<sup>-1</sup>) = 2970 (m, vCH), 1640 (s, vC=N), 1470 (s, vC=C, vC=N), 1370 (s)

**Drehwerte (c = 2.65, CHCl<sub>3</sub>):**

$[\alpha]_{436}^{RT}$  = 306 °,  $[\alpha]_{546}^{RT}$  = 198 °,  $[\alpha]_{578}^{RT}$  = 182 °,  $[\alpha]_D^{RT}$  = 177 °

**MS (Cl, NH<sub>3</sub>):**

122.2 (9.7), 177.2 (100.0, MH), 178.2 (11.5)

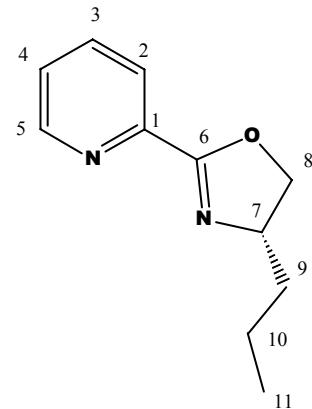
**Elementaranalyse:**

ber.: C: 68.16 H: 6.86 N: 15.90

gef.: C: 67.90 H: 7.23 N: 16.18

(S)-(-)-4-Propyl-2-(2-pyridinyl)-2-oxazolin**Aminoalkohol:** (S)-(+)-2-Amino-1-pentanol, aus (S)-(+)-Norvalin**Eigenschaften:** farbloses Öl**C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O** (190.2 g/mol)**Sdp.:** 120-130 °C (0.075 mm Hg)**Ausbeute:** 1.93 g (10.1 mmol, 63 % d. Th.)**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 0.92 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3 H, 11), 1.30-1.59 (m, 3 H, 9/10),  
 1.61-1.80 (m, 1 H, 9/10), 4.06 (dd,  $J_{8,7} = J_{8,8}$  = 8.1 Hz, 1 H, 8),  
 4.25-4.35 (m, 1 H, 7), 4.53 (dd,  $J_{8,8}$  = 8.1 Hz,  $J_{8,7}$  = 9.5 Hz, 1 H,  
 8), 7.33 (ddd,  $J_{4,5}$  = 4.8 Hz,  $J_{4,3}$  = 7.6 Hz,  $J_{4,2}$  = 1.2 Hz, 1 H, 4), 7.72 (ddd,  $J_{3,2}$  = 7.9 Hz,  
 $J_{3,4}$  = 7.7 Hz, 1 H, 3), 7.99 (ddd,  $J_{2,3}$  = 7.9 Hz, 1 H, 2), 8.65 (ddd,  $J_{5,4}$  = 4.8 Hz,  $J_{5,3}$  = 1.8  
 Hz,  $J_{5,2}$  = 1.0 Hz, 1 H, 5)

**<sup>13</sup>C-NMR (75.48 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 14.02 (1 C, 11), 19.15 (1 C, 10), 37.95 (1 C, 9), 66.82 (1 C, 7), 73.12 (1 C, 8),  
 123.80 (1 C, 2), 125.42 (1 C, 4), 136.56 (1 C, 3), 146.84 (1 C, 1), 149.68 (1 C, 5),  
 162.50 (1 C, 6)

**IR (Film):**

$\nu$ (cm<sup>-1</sup>) = 3060 (w, vCH<sub>arom</sub>), 2970 (m, vCH), 1640 (s, vC=N), 1470 (s, vC=C, vC=N)

**Drehwerte (c = 2.58, CHCl<sub>3</sub>):**

$[\alpha]_{436}^{RT} = -197^\circ$ ,  $[\alpha]_{546}^{RT} = -100^\circ$ ,  $[\alpha]_{578}^{RT} = -86^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{RT} = -81^\circ$

**MS (EI):**

131.1 (25.2, M - CH<sub>2</sub>O - C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 147.1 (100.0, M - C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>), 161.0 (9.3, M - C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 191.2 (3.2, MH)

**Elementaranalyse:**

ber.: C: 69.45 H: 7.42 N: 14.73

gef.: C: 67.73 H: 7.33 N: 15.37

(S)-(-)-4-Isopropyl-2-(2-pyridinyl)-2-oxazolin<sup>50</sup>

**Aminoalkohol:** (S)-(+)-2-Amino-3-methyl-1-butanol aus (S)-(+)-Valin

**Eigenschaften:** farblose Kristalle,

## Umkristallisation aus Diethylether

**C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O** (190.2 g/mol)

Schmp.: 53 °C

**Sdp.:** 110-120 °C (0.075 mm Hg)

**Ausbeute:** 1.87 g (9.8 mmol, 61 % d. Th.)

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta = 0.90$  (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H, 10a/10b), 1.01 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H, 10a/10b), 1.80-1.91 (m, 1 H, 9), 4.08-4.20 (m, 2 H, 7,8), 4.40-4.54 (m, 1 H, 8), 7.31-7.36 (ddd,  $J_{4,5} = 4.8$  Hz,  $J_{4,3} = 7.6$  Hz,  $J_{4,2} = 1.2$  Hz, 1 H, 4), 7.69-7.75 (ddd,  $J_{3,2} = 7.9$  Hz,  $J_{3,4} = 7.6$  Hz, 1 H, 3), 7.99-8.03 (ddd,  $J_{2,3} = 7.9$  Hz, 1 H, 2), 8.66 (ddd,  $J_{5,4} = 4.8$  Hz,  $J_{5,3} = 1.8$  Hz,  $J_{5,2} = 0.9$  Hz, 1 H, 5)

<sup>13</sup>C-NMR (75.48 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta = 18.16/19.02$  (je 1 C, 10a/10b, diastereotope C), 32.72 (1 C, 9), 70.71 (1 C, 8), 72.91 (1 C, 7), 123.86 (1 C, 2), 125.41 (1 C, 4), 136.54 (1 C, 3), 146.85 (1 C, 1), 149.67 (1 C, 5), 162.49 (1 C, 6)

### IR (KBr):

$\nu(\text{cm}^{-1}) = 3000$  (m,  $\nu\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 1660 (s,  $\nu\text{C}=\text{N}$ ), 1380 (s), 1125 (s), 995 (s)

### Drehwerte ( $c = 2.62$ , $\text{CHCl}_3$ ):

$$[\alpha]_{436}^{RT} = -383^\circ, [\alpha]_{546}^{RT} = -278^\circ, [\alpha]_{578}^{RT} = -263^\circ, [\alpha]_D^{RT} = -256^\circ$$

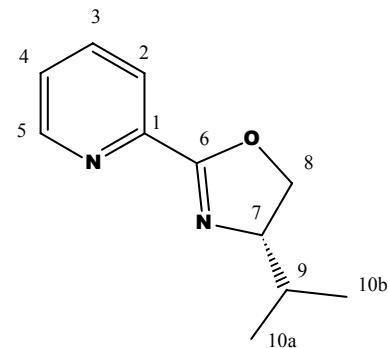
### MS (Cl, NH<sub>3</sub>):

191.2 (100.0, MH), 192.2 (15.6)

## Elementaranalyse:

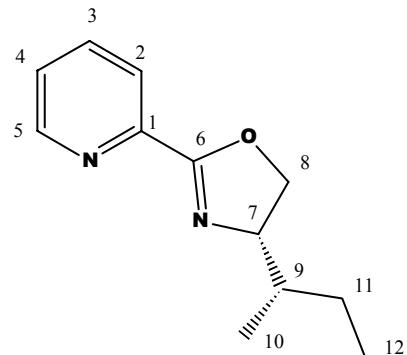
ber.: C: 69.45 H: 7.42 N: 14.73

gef.: C: 69.35 H: 7.52 N: 14.52



(4S)-4-[(S)-1-Methylpropyl]-2-(2-pyridinyl)-2-oxazolin<sup>50</sup>**Aminoalkohol:** (2S,3S)-(+)-2-Amino-3-methyl-1-pentanol aus (2S,3S)-(+)-Isoleucin**Eigenschaften:** farbloses Öl**C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O** (204.3 g/mol)**Sdp.:** 160-170 °C (0.075 mm Hg)**Ausbeute:** 2.43 g (11.9 mmol, 74 % d. Th.)**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 0.84 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3 H, 10), 0.91 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3 H, 12), 1.14-1.29 (m, 1 H, 9/11), 1.54-1.78 (m, 2 H, 9/11), 4.14-4.27 (m, 2 H, 7/8), 4.41-4.47 (m, 1 H, 8), 7.33 (ddd,  $J_{4,5}$  = 4.8 Hz,  $J_{4,3}$  = 7.6 Hz,  $J_{4,2}$  = 1.2 Hz, 1 H, 4), 7.72 (ddd,  $J_{3,2}$  = 7.9 Hz,  $J_{3,4}$  = 7.7 Hz, 1 H, 3), 8.00 (ddd,  $J_{2,3}$  = 7.9 Hz, 1 H, 2), 8.65 (ddd,  $J_{5,4}$  = 4.8 Hz,  $J_{5,3}$  = 1.8 Hz,  $J_{5,2}$  = 0.9 Hz, 1 H, 5)

**<sup>13</sup>C-NMR (75.48 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 11.51 (1 C, 12), 14.35 (1 C, 10), 26.11 (1 C, 11), 39.01 (1 C, 9), 70.23 (1 C, 8), 71.48 (1 C, 7), 123.84 (1 C, 2), 125.39 (1 C, 4), 136.54 (1 C, 3), 146.87 (1 C, 1), 149.67 (1 C, 5), 162.42 (1 C, 6)

**IR (Film):**

$\nu$ (cm<sup>-1</sup>) = 3070 (m, vCH<sub>arom</sub>), 2970 (s, vCH), 1645 (s, vC=N)

**Drehwerte (c = 2.52, CHCl<sub>3</sub>):**

$[\alpha]_{436}^{RT}$  = -173 °,  $[\alpha]_{546}^{RT}$  = -87 °,  $[\alpha]_{578}^{RT}$  = -74 °,  $[\alpha]_D^{RT}$  = -71 °

**MS (Cl, NH<sub>3</sub>):**

205.2 (100.0, MH), 206.2 (14.0)

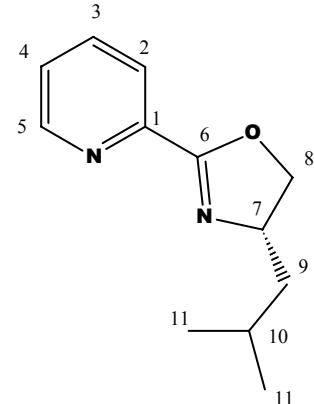
**Elementaranalyse:**

ber.: C: 70.56 H: 7.89 N: 13.71

gef.: C: 69.92 H: 8.30 N: 14.10

(S)-(-)-4-(2-Methylpropyl)-2-(2-pyridinyl)-2-oxazolin<sup>50</sup>**Aminoalkohol:** (S)-(+)-2-Amino-4-methyl-1-pentanol aus (S)-(+)-Leucin**Eigenschaften:** farbloses Öl**C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O** (204.3 g/mol)**Sdp.:** 160-170 °C (0.075 mm Hg)**Ausbeute:** 2.50 g (12.2 mmol, 76 % d. Th.)**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 0.93 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 6 H, 11), 1.31-1.41 (m, 1 H, 9/10),  
 1.66-1.90 (m, 2 H, 9/10), 4.02 (dd,  $J_{7,8}$  =  $J_{8,8}$  = 8.2 Hz, 1 H, 8),  
 4.29-4.41 (m, 1 H, 7), 4.55 (dd,  $J_{8,8}$  = 8.2 Hz,  $J_{7,8}$  = 9.5 Hz, 1 H, 7), 7.33 (ddd,  $J_{4,5}$  = 4.8 Hz,  $J_{4,3}$  = 7.7 Hz,  $J_{4,2}$  = 1.2 Hz, 1 H, 4), 7.72 (ddd,  $J_{3,2}$  = 7.9 Hz,  $J_{3,4}$  = 7.7 Hz,  $J_{3,5}$  = 1.8 Hz, 1 H, 3), 7.99 (ddd,  $J_{2,3}$  = 7.9 Hz, 1 H, 2), 8.65 (ddd,  $J_{5,4}$  = 4.8 Hz,  $J_{5,3}$  = 1.8 Hz,  $J_{5,2}$  = 0.9 Hz, 1 H, 5)

**<sup>13</sup>C-NMR (75.48 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 22.71 (2 C, 11), 25.37 (1 C, 10), 45.43 (1 C, 9), 65.36 (1 C, 7), 73.65 (1 C, 8), 123.80 (1 C, 2), 125.40 (1 C, 4), 136.55 (1 C, 3), 146.88 (1 C, 1), 149.68 (1 C, 5), 162.40 (1 C, 6)

**IR (Film):**

$\nu$ (cm<sup>-1</sup>) = 3060 (w, vCH<sub>arom</sub>), 2970 (s, vCH), 1640 (s, vC=N), 1470 (s, vC=C, vC=N), 1370 (s)

**Drehwerte (c = 2.56, CHCl<sub>3</sub>):**

$[\alpha]_{436}^{RT}$  = -206 °,  $[\alpha]_{546}^{RT}$  = -105 °,  $[\alpha]_{578}^{RT}$  = -90 °,  $[\alpha]_D^{RT}$  = -87 °

**MS (Cl, NH<sub>3</sub>):**

205.2 (100.0, MH), 206.2 (22.5)

**Elementaranalyse:**

ber.: C: 70.56 H: 7.89 N: 13.71

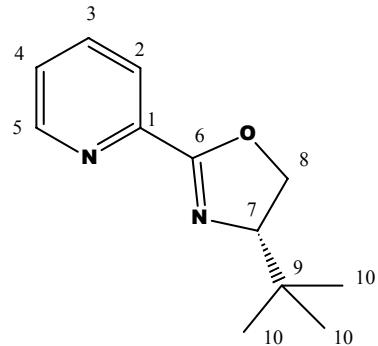
gef.: C: 69.74 H: 8.32 N: 13.78

(S)-(-)-4-*tert*-Butyl-2-(2-pyridinyl)-2-oxazolin<sup>50</sup>**Aminoalkohol:** (S)-(+)-2-Amino-3,3-dimethyl-1-butanol aus (S)-(+)-*tert*-Leucin**Eigenschaften:** farblose Kristalle,

Umkristallisation aus Hexan

**C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O** (204.3 g/mol)**Schmp.:** 69 °C**Ausbeute:** 2.27 g (11.1 mmol, 69 % d. Th.)**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 0.94 (s, 9 H, 10), 4.09 (dd,  $J_{8,8}$  = 10.3 Hz,  $J_{8,7}$  = 8.3 Hz, 8), 4.27 (dd,  $J_{7,8}$  = 8.6 Hz,  $J_{7,8}$  = 8.3 Hz, 7), 4.41 (dd,  $J_{8,8}$  = 10.3 Hz,  $J_{8,7}$  = 8.6 Hz, 8), 7.34 (ddd,  $J_{4,5}$  = 4.8 Hz,  $J_{4,3}$  = 7.6 Hz,  $J_{4,2}$  = 1.2 Hz, 1 H, 4), 7.72 (ddd,  $J_{3,2}$  = 7.9 Hz,  $J_{3,4}$  = 7.6 Hz, 1 H, 3), 8.05 (ddd,  $J_{2,3}$  = 7.9 Hz, 1 H, 2), 8.67 (ddd,  $J_{5,4}$  = 4.8 Hz,  $J_{5,3}$  = 1.8 Hz,  $J_{5,2}$  = 0.9 Hz, 1 H, 5)

**<sup>13</sup>C-NMR (75.48 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 25.92 (3 C, 10), 33.94 (1 C, 9), 69.25 (1 C, 8), 76.48 (1 C, 7), 123.93 (1 C, 2), 125.40 (1 C, 4), 136.53 (1 C, 3), 146.91 (1 C, 1), 149.65 (1 C, 5), 162.40 (1 C, 6)

**IR (KBr):**

$\nu$ (cm<sup>-1</sup>) = 3060 (w, vCH<sub>arom</sub>), 2975 (m, vCH), 1650 (s, vC=N), 1370 (s), 1110 (s)

**Drehwerte (c = 2.51, CHCl<sub>3</sub>):**

$[\alpha]_{436}^{RT}$  = -214 °,  $[\alpha]_{546}^{RT}$  = -110 °,  $[\alpha]_{578}^{RT}$  = -94 °,  $[\alpha]_D^{RT}$  = -89 °

**MS (Cl, NH<sub>3</sub>):**

205.2 (100.0, MH)

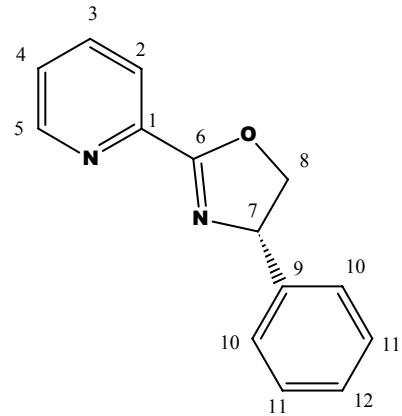
**Elementaranalyse:**

ber.: C: 70.56 H: 7.89 N: 13.71

gef.: C: 70.31 H: 8.09 N: 13.20

(R)-(+)-4-Phenyl-2-(2-pyridinyl)-2-oxazolin<sup>50</sup>**Aminoalkohol:** (R)-(-)-2-Amino-2-phenylethanol aus (R)-(-)-Phenylglycin**Eigenschaften:** honiggelbes, zähes Öl**C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O** (224.3 g/mol)**Sdp.:** 200°C (0.075 mm Hg)**Ausbeute:** 2.02 g (9.0 mmol, 56 % d. Th.)**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 4.37 (dd,  $J_{7,8} = J_{8,8} = 8.5$  Hz, 7/8), 4.88 (dd,  $J_{8,8} = 8.5$  Hz,  $J_{7,8} = 10.3$  Hz 1 H, 7/8), 4.55 (dd,  $J_{8,8} = 8.5$  Hz,  $J_{7,8} = 10.3$  Hz 1 H, 7/8), 7.22-7.38 (m, 5 H, 10/11/12), 7.40 (ddd,  $J_{4,5} = 4.8$  Hz,  $J_{4,3} = 7.6$  Hz,  $J_{4,2} = 1.2$  Hz, 1 H, 4), 7.78 (ddd,  $J_{3,2} = 7.9$  Hz,  $J_{3,4} = 7.6$  Hz,  $J_{3,5} = 1.8$  Hz, 1 H, 3), 8.15 (ddd,  $J_{2,3} = 7.9$  Hz, 1 H, 2), 8.65 (ddd,  $J_{5,4} = 4.8$  Hz,  $J_{5,3} = 1.8$  Hz,  $J_{5,2} = 0.9$  Hz, 1 H, 5)

**<sup>13</sup>C-NMR (75.48 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 70.33 (1 C, 7), 75.30 (1 C, 8), 124.23 (1 C, 2), 125.76 (1 C, 4), 126.80 (2 C, 10), 127.73 (1 C, 12), 128.78 (2 C, 11), 141.79 (1 C, 9), 146.65 (1 C, 1), 149.76 (1 C, 5), 163.84 (1 C, 6)

**IR (Film):**

$\nu$ (cm<sup>-1</sup>) = 3070 (s, vCH<sub>arom</sub>), 3040 (m, vCH<sub>arom</sub>), 2920 (m, vCH), 1650 (s, vC=N)

**Drehwerte (c = 1.40, CHCl<sub>3</sub>):**

$[\alpha]_{436}^{RT} = 148^\circ$ ,  $[\alpha]_{546}^{RT} = 66^\circ$ ,  $[\alpha]_{578}^{RT} = 55^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{RT} = 52^\circ$

**MS (EI):**

193.0 (58.1, M - CH<sub>2</sub>O - H), 194.1 (100.0, M - CH<sub>2</sub>O), 224.1 (51.7 M)

**Elementaranalyse:**

ber.: C: 74.98 H: 5.39 N: 12.49

gef.: C: 73.54 H: 5.42 N: 13.76

(R)-(+)-4-Cyclohexyl-2-(2-pyridinyl)-2-oxazolin<sup>50</sup>

**Aminoalkohol:** (R)-(-)-2-Amino-2-cyclohexylethanol aus (R)-(-)-Cyclohexylglycin, erhalten durch Hydrieren von (R)-(-)-Phenylglycin mit Rh/C bei RT (10 d)<sup>75,76</sup>

**Eigenschaften:** hellgelbes Pulver,

Umkristallisation aus Hexan

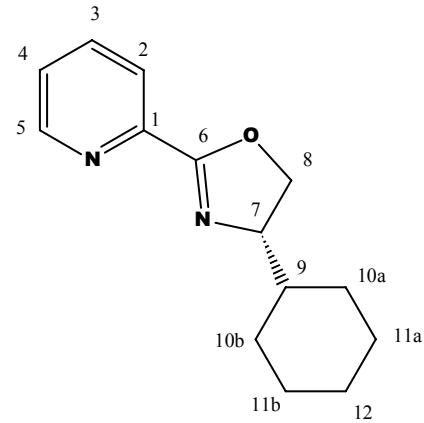
**C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O** (230.3 g/mol)

**Schmp.:** 68 °C

**Ausbeute:** 2.41 g (10.5 mmol, 65 % d. Th.)

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 0.96-1.31 (m, 5 H, 10/11/12), 1.46-1.79 (m, 5 H, 10/11/12), 1.93-2.02 (m, 1 H, 9), 4.07-4.24 (m, 2 H, 7/8), 4.47 (dd,  $J_{8,7}$  = 8.0 Hz,  $J_{8,8}$  = 9.4 Hz, 1 H, 8), 7.34 (ddd,  $J_{4,5}$  = 4.8 Hz,  $J_{4,3}$  = 7.6 Hz,  $J_{4,2}$  = 1.2 Hz, 1 H, 4), 7.73 (ddd,  $J_{3,2}$  = 7.9 Hz,  $J_{3,4}$  = 7.6 Hz,  $J_{3,5}$  = 1.8 Hz, 1 H, 3), 8.02 (ddd,  $J_{2,3}$  = 7.9 Hz, 1 H, 2), 8.67 (ddd,  $J_{5,4}$  = 4.8 Hz,  $J_{5,3}$  = 1.8 Hz,  $J_{5,2}$  = 0.9 Hz, 1 H, 5)



**<sup>13</sup>C-NMR (75.48 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 25.98/26.00 (2 C, 11a/11b, diastereotope C), 26.46 (1 C, 12), 28.80/29.63 (je 1 C, 10a/10b, diastereotope C), 42.70 (1 C, 9), 70.94 (1 C, 8), 72.09 (1 C, 7), 123.84 (1 C, 2), 125.40 (1 C, 4), 136.54 (1 C, 3), 146.88 (1 C, 1), 149.70 (1 C, 5), 162.38 (1 C, 6)

**IR (KBr):**

$\nu$ (cm<sup>-1</sup>) = 2930 (s, vCH), 2860 (s, vCH), 1645 (s, vC=N), 1100 (s)

**Drehwerte (c = 0.88, CHCl<sub>3</sub>):**

$[\alpha]_{436}^{RT}$  = 170 °,  $[\alpha]_{546}^{RT}$  = 86 °,  $[\alpha]_{578}^{RT}$  = 73 °,  $[\alpha]_D^{RT}$  = 53 °

**MS (EI):**

147.1 (100.0, M - C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>), 230.2 (3.74, M)

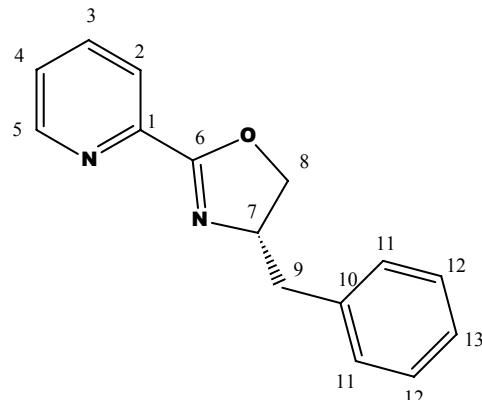
**Elementaranalyse:**

ber.: C: 73.01 H: 7.88 N: 12.16

gef.: C: 71.62 H: 7.57 N: 14.63

(S)-(-)-4-Benzyl-2-(2-pyridinyl)-2-oxazolin<sup>50</sup>**Aminoalkohol:** (S)-(+)-2-Amino-3-phenyl-1-propanol aus (S)-(+)-Phenylalanin**Eigenschaften:** gelbes, zähes Öl**C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O** (238.3 g/mol)**Sdp.:** 210 °C (0.075 mm Hg)**Ausbeute:** 2.46 g (10.3 mmol, 64 % d. Th.)**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 2.74 (dd,  $J_{9,9}$  = 13.7 Hz,  $J_{9,7}$  = 9.0 Hz, 1 H, 9), 3.28 (dd,  $J_{9,9}$  = 13.7 Hz,  $J_{9,7}$  = 5.1 Hz, 1 H, 9), 4.20 (dd,  $J_{8,8}$  = 8.6 Hz,  $J_{8,7}$  = 7.7 Hz, 1 H, 8), 4.42 (dd,  $J_{8,8}$  = 8.6 Hz,  $J_{8,7}$  = 9.4 Hz, 1 H, 8), 4.64 (dd,  $J_{7,8}$  = 9.4 Hz,  $J_{7,8}$  = 7.7 Hz,  $J_{7,9}$  = 9.0 Hz,  $J_{7,9}$  = 5.1 Hz, 1 H, 7), 7.17-7.32 (m, 5 H, 11/12/13), 7.36 (ddd,  $J_{4,5}$  = 4.8 Hz,  $J_{4,3}$  = 7.6 Hz,  $J_{4,2}$  = 1.2 Hz, 1 H, 4), 7.75 (ddd,  $J_{3,2}$  = 7.9 Hz,  $J_{3,4}$  = 7.6 Hz,  $J_{3,5}$  = 1.8 Hz, 1 H, 3), 8.03 (ddd,  $J_{2,3}$  = 7.9 Hz, 1 H, 2), 8.69 (ddd,  $J_{5,4}$  = 4.8 Hz,  $J_{5,3}$  = 1.8 Hz,  $J_{5,2}$  = 1.0 Hz, 1 H, 5)

**<sup>13</sup>C-NMR (75.48 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 41.68 (1 C, 9), 68.11 (1 C, 7), 72.48 (1 C, 8), 123.92 (1 C, 2), 125.58 (1 C, 4), 126.57 (1 C, 13), 128.59 (2 C, 11), 129.21 (2 C, 12), 136.62 (1 C, 3), 137.77 (1 C, 10), 146.74 (1 C, 1), 149.74 (1 C, 5), 163.11 (1 C, 6)

**IR (Film):**

$\nu$ (cm<sup>-1</sup>) = 3060 (m, vCH<sub>arom</sub>), 3040 (m, vCH<sub>arom</sub>), 2900 (m, vCH), 1640 (s, vC=N)

**Drehwerte (c = 2.16, Toluol):**

$[\alpha]_{436}^{RT} = -135^\circ$ ,  $[\alpha]_{546}^{RT} = -70^\circ$ ,  $[\alpha]_{578}^{RT} = -59^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{RT} = -57^\circ$

in CHCl<sub>3</sub>, keine Drehung des polarisierten Lichtes messbar;

**MS (EI):**

147.0 (100.0, M - C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>), 207.0 (5.0, M - CH<sub>2</sub>O - H), 238.0 (5.1, M)

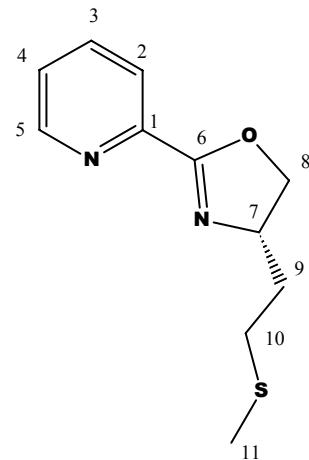
**Elementaranalyse:**

ber.: C: 75.61 H: 5.92 N: 11.76

gef.: C: 74.50 H: 6.11 N: 12.25

(S)-(-)-4-[2-Methylthioethyl]-2-(2-pyridinyl)-2-oxazolin<sup>50</sup>**Aminoalkohol:** (S)-(+)-2-Amino-4-methylthio-1-butanol aus (S)-(+)-Methionin**Eigenschaften:** braungelbes, zähes Öl**C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>OS** (222.3 g/mol)**Sdp.:** 180-190 °C (0.075 mm Hg)**Ausbeute:** 1.93 g (8.7 mmol, 54 % d. Th.)**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 1.79-2.09 (m, 2 H, 9/10), 2.08 (s, 3 H, 11), 2.55-2.74 (m, 2 H, 9/10), 4.09 (dd,  $J_{8,7} = J_{8,8} = 8.1$  Hz, 1 H, 8), 4.38-4.50 (m, 1 H, 7), 4.58 (dd,  $J_{8,8} = 8.1$  Hz,  $J_{8,7} = 9.6$  Hz 1 H, 8), 7.35 (ddd,  $J_{4,5} = 4.8$  Hz,  $J_{4,3} = 7.6$  Hz,  $J_{4,2} = 1.2$  Hz, 1 H, 4), 7.73 (ddd,  $J_{3,2} = 7.9$  Hz,  $J_{3,4} = 7.7$  Hz, 1 H, 3), 7.98 (ddd,  $J_{2,3} = 7.9$  Hz, 1 H, 2), 8.66 (ddd,  $J_{5,4} = 4.8$  Hz,  $J_{5,3} = 1.8$  Hz,  $J_{5,2} = 0.9$  Hz, 1 H, 5)

**<sup>13</sup>C-NMR (75.48 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 15.52 (1 C, 11), 30.72 (1 C, 10), 35.25 (1 C, 9), 66.00 (1 C, 7), 72.94 (1 C, 8), 123.89 (1 C, 2), 125.57 (1 C, 4), 136.63 (1 C, 3), 142.62 (1 C, 1), 149.76 (1 C, 5), 162.86 (1 C, 6)

**IR (Film):**

$\nu$ (cm<sup>-1</sup>) = 3070 (m, vCH<sub>arom</sub>), 2930 (s, vCH), 1650 (s, vC=N), 1480 (s), 1450 (s), 1380 (s), 1115 (s)

**Drehwerte (c = 1.74, CHCl<sub>3</sub>):**

$[\alpha]_{436}^{RT} = -221$  °,  $[\alpha]_{546}^{RT} = -116$  °,  $[\alpha]_{578}^{RT} = -100$  °,  $[\alpha]_D^{RT} = -95$  °

**MS (EI):**

148.1 (100.0), 161.1 (29.1, M - CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>), 175.0 (17.6, M - SCH<sub>3</sub>), 222.0 (7.9, M)

**Elementaranalyse:**

ber.: C: 57.11 H: 6.71 N: 13.32

gef.: C: 58.72 H: 6.41 N: 13.23

(4R,5S)-(+)-4-Methyl-5-phenyl-2-(2-pyridinyl)-2-oxazolin<sup>50</sup>**Aminoalkohol:** (1*R*,2*S*)-Norephedrin**Eigenschaften:** farblose Kristalle,

Umkristallisation aus THF

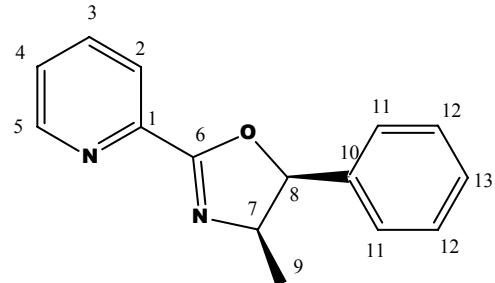
**C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O** (238.3 g/mol)**Schmp.:** 130 °C**Ausbeute:** 2.31 g (9.7 mmol, 60 % d. Th.)**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** $\delta = 0.90$  (d,  $J = 7.1$  Hz, 3 H, 9), 4.66-4.77 (m, 1 $H, 7)$ , 5.83 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1 H, 8), 7.22-7.42 (m, 5 H, 11/12/13), 7.40 (ddd,  $J_{4,3} = 7.7$  Hz,  $J_{4,5} = 4.8$  Hz,  $J_{4,2} = 1.2$  Hz, 1 H, 4), 7.78 (ddd,  $J_{3,2} = 7.9$  Hz,  $J_{3,4} = 7.7$  Hz,  $J_{3,5} = 1.8$  Hz, 1 H, 3), 8.06 (ddd,  $J_{2,3} = 7.9$  Hz, 1 H, 2), 8.75 (ddd,  $J_{5,4} = 4.8$  Hz,  $J_{5,3} = 1.8$  Hz,  $J_{5,2} = 0.9$  Hz, 1 H, 5)**<sup>13</sup>C-NMR (75.48 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** $\delta = 17.69$  (1 C, 9), 65.72 (1 C, 7/8), 84.77 (1 C, 7/8), 123.87 (1 C, 2), 125.68 (1 C, 4/13), 126.21 (2 C, 11/12), 127.92 (1 C, 4/13), 128.26 (2 C, 11/12), 136.63 (1 C, 10), 136.73 (1 C, 3), 146.60 (1 C, 1), 150.03 (1 C, 5), 162.19 (1 C, 6)**IR (KBr):** $\nu(\text{cm}^{-1}) = 3060$  (w,  $\nu\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 2970 (m,  $\nu\text{CH}$ ), 1660 (s,  $\nu\text{C}=\text{N}$ )**Drehwerte (c = 2.47, CHCl<sub>3</sub>):** $[\alpha]_{436}^{RT} = -745^\circ$ ,  $[\alpha]_{546}^{RT} = -396^\circ$ ,  $[\alpha]_{578}^{RT} = -343^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{RT} = -326^\circ$ **MS (Cl, NH<sub>3</sub>):**

239.3 (100.0, MH)

**Elementaranalyse:**

ber.: C: 75.61 H: 5.92 N: 11.76

gef.: C: 74.10 H: 5.82 N: 11.58



(4S,5S)-(+)-4-Methyl-5-phenyl-2-(2-pyridinyl)-2-oxazolin<sup>50</sup>

**Aminoalkohol:** (1*S*,2*S*)-(-)-Norpseudoephedrin, aus dem Hydrochlorid freigesetzt durch Ausschütteln mit Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung/Ether, Trocknen der organischen Phase mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, Abziehen des Lösungsmittels;

**Eigenschaften:** farbloses Öl

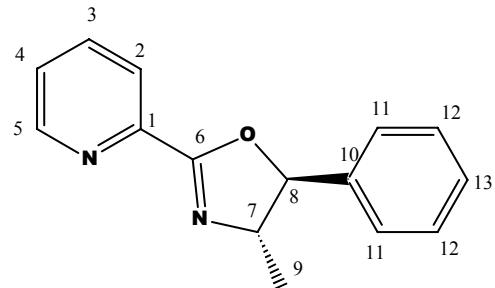
C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O (238.3 g/mol)

Sdp.: 150-160 °C (0.075 mm Hg)

**Ausbeute:** 2.49 g (10.5 mmol, 65 % d. Th.)

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 1.50 (d, J = 6.7 Hz, 3 H, 9), 4.28 (m, 1 H, 7),  
 5.16 (d, J = 8.2 Hz, 1 H, 8), 7.26-7.40 (m, 6 H, 4/11/12/13), 7.76 (ddd, J<sub>3,2</sub> = 7.9 Hz, J<sub>3,4</sub> = 7.7 Hz, J<sub>3,5</sub> = 1.8 Hz, 1 H, 3), 8.05 (ddd, J<sub>2,3</sub> = 7.9 Hz, 1 H, 2), 8.72 (ddd, J<sub>5,4</sub> = 4.8 Hz, J<sub>5,3</sub> = 1.8 Hz, J<sub>5,2</sub> = 0.9 Hz, 1 H, 5)



**<sup>13</sup>C-NMR (75.48 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 21.23 (1 C, 9), 71.07 (1 C, 7/8), 88.98 (1 C, 7/8), 123.88 (1 C, 2), 125.60 (1 C 4/13), 125.85 (2 C, 11/12), 128.40 (1 C, 4/13), 128.75 (2 C, 11/12), 136.66 (1 C, 3), 139.96 (1 C, 10), 146.69 (1 C, 1), 149.95 (1 C, 5), 161.84 (1 C, 6)

**IR (Film):**

$\nu$ (cm<sup>-1</sup>) = 3070 (w, vCH<sub>arom</sub>), 2980 (m, vCH), 1650 (s, vC=N)

**Drehwerte (c = 0.88, CHCl<sub>3</sub>):**

$[\alpha]_{436}^{RT} = -140^\circ$ ,  $[\alpha]_{546}^{RT} = -70^\circ$ ,  $[\alpha]_{578}^{RT} = -60^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{RT} = -57^\circ$

**MS (Cl, NH<sub>3</sub>):**

239.2 (100.0, MH)

**Elementaranalyse:**

ber.: C: 75.61 H: 5.92 N: 11.76

gef.: C: 74.89 H: 5.51 N: 12.88

(4S,5S)-(+)-4-Hydroxymethyl-5-phenyl-2-(2-pyridinyl)-2-oxazolin<sup>50</sup>

**Aminoalkohol:** (1*S*,2*S*)-(+)-2-Amino-1-phenyl-1,3-propandiol, Merck

**Eigenschaften:** farblose Kristalle

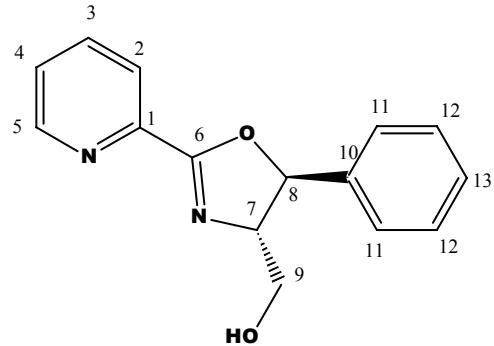
**C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>** (254.3 g/mol)

**Schmp.:** 164 °C

**Ausbeute:** 3.19 g (12.6 mmol, 78 % d. Th.)

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 3.81 (db, 1 H, OH), 4.14-4.36 (m, 2 H, 7/8),  
 5.70 (d, J = 8.0 Hz, 2 H, 9), 7.27-7.37 (m, 6 H,  
 4/11/12/13), 7.68 (ddd, J<sub>3,2</sub> = 7.9 Hz, J<sub>3,4</sub> = 7.7 Hz, J<sub>3,5</sub> = 1.8 Hz, 1 H, 3), 7.91 (ddd, J<sub>2,3</sub>  
 = 7.9 Hz, 1 H, 2), 8.61 (ddd, J<sub>5,4</sub> = 4.8 Hz, J<sub>5,3</sub> = 1.8 Hz, J<sub>5,2</sub> = 0.9 Hz, 1 H, 5)



**<sup>13</sup>C-NMR (75.48 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 63.32 (1 C, 9), 76.99 (1 C, 7/8), 83.42 (1 C, 7/8), 123.88 (1 C, 2), 125.78 (1 C,  
 4/13), 125.99 (2 C, 11/12), 128.47 (1 C, 4/13), 128.82 (2 C, 11/12), 136.68 (1 C, 3),  
 140.12 (1 C, 10), 145.82 (1 C, 1), 149.79 (1 C, 5), 163.48 (1 C, 6)

**IR (KBr):**

$\nu$ (cm<sup>-1</sup>) = 3400 (s, vOH), 1645 (vs, vC=N), 1130 (vs)

**Drehwerte (c = 2.62, CHCl<sub>3</sub>):**

$[\alpha]_{436}^{RT} = 52^\circ$ ,  $[\alpha]_{546}^{RT} = 17^\circ$ ,  $[\alpha]_{578}^{RT} = 13^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{RT} = 11^\circ$

**MS (Cl, NH<sub>3</sub>):**

255.3 (100.0, MH)

**Elementaranalyse:**

ber.: C: 70.85 H: 5.55 N: 11.02

gef.: C: 70.19 H: 5.41 N: 11.04

(S)-(-)-4-Isopropyl-2-[2-(3-methylpyridinyl)]-2-oxazolin

Die Synthese erfolgte aus 2-Cyano-3-methylpyridin gemäß Literatur.<sup>48</sup>

**Aminoalkohol:** (S)-(+)-2-Amino-3-methyl-1-butanol aus (S)-(+)-Valin

**Eigenschaften:** farblose Kristalle

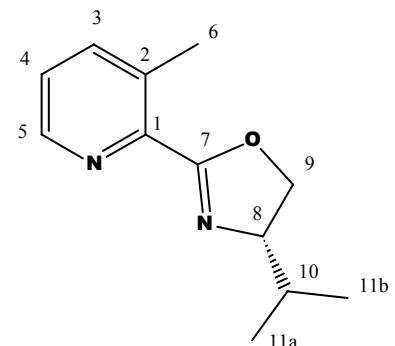
**C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O** (204.3 g/mol)

**Schmp.:** 58 °C

**Ausbeute:** 1.07 g (5.2 mmol, 52 % d. Th.)

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 0.94 (d, J = 6.8 Hz, 3 H, 11a/11b), 1.03 (d, J = 6.8 Hz, 3 H, 11a/11b), 1.76-1.90 (m, 1 H, 10), 2.59 (s, 3 H, 6), 4.08-4.21 (m, 2 H, 8/9), 4.35-4.49 (m, 1 H, 8/9), 7.22 (dd, J = 7.8 Hz, J = 4.7 Hz, 4), 7.53-7.57 (m, 1 H, 3), 8.47-8.51 (m, 1 H, 5)



**<sup>13</sup>C-NMR (75.48 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 18.42/18.95 (je 1 C, 11a/11b, diastereotope C), 20.52 (1 C, 6), 32.92 (1 C, 10), 69.75 (1 C, 9), 73.54 (1 C, 8), 124.64 (1 C, 4), 134.93 (1 C, 2), 139.18 (1 C, 3), 145.82 (1 C, 1), 146.78 (1 C, 5), 162.20 (1 C, 7)

**IR (KBr):**

$\nu$ (cm<sup>-1</sup>) = 3040 (w, vCH<sub>arom</sub>), 2960 (s, vCH), 1640 (s, vC=N), 1455 (s), 1070 (s)

**Drehwerte (c = 0.93, CHCl<sub>3</sub>):**

$[\alpha]_{436}^{RT} = -183^\circ$ ,  $[\alpha]_{546}^{RT} = -99^\circ$ ,  $[\alpha]_{578}^{RT} = -86^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{RT} = -82^\circ$

**MS (EI):**

133.1 (14.6, M - CO - C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>), 161.1 (100.0, M - C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>), 204.1 (51.4, M)

**Elementaranalyse:**

ber.: C: 70.56 H: 7.90 N: 13.71

gef.: C: 70.49 H: 8.79 N: 13.76

**(S)-(-)-4-*tert*-Butyl-2-[2-(3-methylpyridinyl)]-2-oxazolin**

Die Synthese erfolgte aus 2-Cyano-3-methylpyridin gemäß Literatur.<sup>48</sup>

**Aminoalkohol:** (S)-(+)-2-Amino-3,3-dimethyl-1-butanol aus (S)-(+)-*tert*-Leucin

**Eigenschaften:** farblose Kristalle

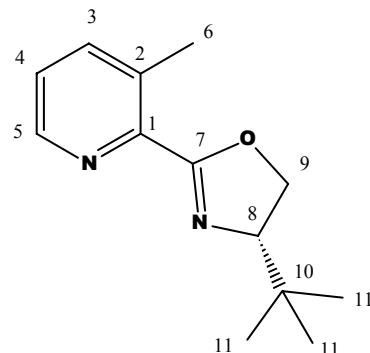
**C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O** (218.3 g/mol)

**Schmp.:** 64 °C

**Ausbeute:** 1.03 g (4.7 mmol, 47 % d. Th.)

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 0.95 (s, 9 H, 11), 2.60 (s, 3 H, 6), 4.09-4.23 (m, 2 H, 8/9), 4.37 (dd,  $J_{9,9}$  = 9.7 Hz,  $J_{9,8}$  = 8.0 Hz, 1 H, 9), 7.19-7.24 (m, 1 H, 4), 7.52-7.57 (m, 1 H, 3), 8.47-8.51 (m, 1 H, 5)



**<sup>13</sup>C-NMR (75.48 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 20.61 (1 C, 6), 25.96 (3 C, 11), 33.82 (1 C, 10), 68.11 (1 C, 9), 77.18 (1 C, 8), 124.60 (1 C, 4), 135.00 (1 C, 2), 139.17 (1 C, 3), 145.83 (1 C, 1), 146.76 (1 C, 5), 162.10 (1 C, 7)

**IR (KBr):**

$\nu$ (cm<sup>-1</sup>) = 3060 (w,  $\nu$ CH<sub>arom</sub>), 2970 (s,  $\nu$ CH), 1650 (s,  $\nu$ C=N), 1460 (s), 1090 (s)

**Drehwerte (c = 2.76, CHCl<sub>3</sub>):**

$[\alpha]_{436}^{RT} = -179$  °,  $[\alpha]_{546}^{RT} = -99$  °,  $[\alpha]_{578}^{RT} = -87$  °,  $[\alpha]_D^{RT} = -83$  °

**MS (EI):**

161.2 (100.0, M - C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>), 218.1 (50.2, M)

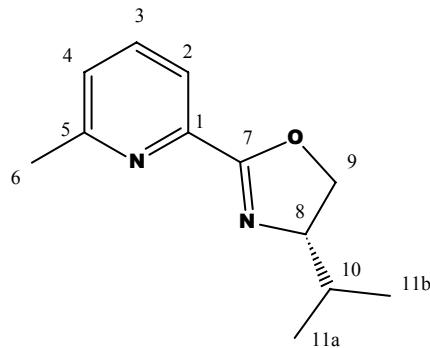
**Elementaranalyse:**

ber.: C: 71.53 H: 8.31 N: 12.83

gef.: C: 71.50 H: 8.24 N: 12.84

(S)-(-)-4-Isopropyl-2-[2-(6-methylpyridinyl)]-2-oxazolin<sup>48</sup>**Aminoalkohol:** (S)-(+)-2-Amino-3-methyl-1-butanol aus (S)-(+)-Valin**Eigenschaften:** farblose Kristalle**C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O** (204.3 g/mol)**Schmp.:** 49 °C**Ausbeute:** 1.14 g (5.5 mmol, 55 % d. Th.)**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 0.90 (d, J = 6.8 Hz, 3 H, 11a/11b), 1.02 (d, J = 6.8 Hz, 3 H, 11a/11b), 1.79-1.95 (m, 1 H, 10), 2.60 (s, 3 H, 6), 4.06-4.21 (m, 2 H, 9), 4.43-4.50 (m, 1 H, 8), 7.19-7.23 (m, 1 H, 4), 7.58-7.64 (m, 1 H, 2), 7.84-7.88 (m, 1 H, 3)

**<sup>13</sup>C-NMR (75.48 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 18.08/19.13 (je 1 C, 11a/11b, diastereotope C), 24.65 (1 C, 6), 32.70 (1 C, 10), 70.69 (1 C, 9), 72.80 (1 C, 8), 121.14 (1 C, 2), 125.25 (1 C, 4), 136.68 (1 C, 3), 146.32 (1 C, 1), 158.69 (1 C, 5), 162.69 (1 C, 7)

**IR (KBr):**

$\nu$ (cm<sup>-1</sup>) = 3060 (w, vCH<sub>arom</sub>), 2975 (m, vCH), 1635 (s, vC=N), 1470 (s)

**Drehwerte (c = 0.92, CHCl<sub>3</sub>):**

$[\alpha]_{436}^{RT} = -193^\circ$ ,  $[\alpha]_{546}^{RT} = -98^\circ$ ,  $[\alpha]_{578}^{RT} = -84^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{RT} = -80^\circ$

**MS (EI):**

133.1 (14.9, M - CO - C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>), 161.1 (100.0, M - C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>), 204.1 (4.7, M)

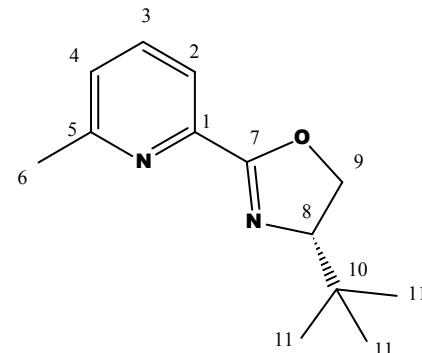
**Elementaranalyse:**

ber.: C: 70.56 H: 7.89 N: 13.71

gef.: C: 70.54 H: 8.73 N: 13.86

(S)-(-)-4-tert-Butyl-2-[2-(6-methylpyridinyl)]-2-oxazolin<sup>48</sup>**Aminoalkohol:** (S)-(+)-2-Amino-3,3-dimethyl-1-butanol aus (S)-(+)-*tert*-Leucin**Eigenschaften:** farblose Kristalle**C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O** (218.3 g/mol)**Schmp.:** 48 °C**Ausbeute:** 0.97 g (4.4 mmol, 44 % d. Th.)**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 0.94 (s, 9 H, 11), 2.60 (s, 3 H, 6), 4.08 (dd, J<sub>9,9</sub> = 10.3 Hz, J<sub>9,8</sub> = 8.2 Hz, 1 H, 9), 4.29 (dd, J<sub>8,9</sub> = 8.8 Hz, J<sub>8,9</sub> = 8.2 Hz, 1 H, 8), 4.42 (dd, J<sub>9,9</sub> = 10.3 Hz, J<sub>9,8</sub> = 8.2 Hz, 1 H, 9), 7.19-7.23 (m, 1 H, 4), 7.59-7.64 (m, 1 H, 2), 7.89-7.93 (m, 1 H, 3)

**<sup>13</sup>C-NMR (75.48 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 24.66 (1 C, 6), 25.92 (3 C, 11), 69.33 (1 C, 9), 76.31 (1 C, 8), 121.26 (1 C, 2), 125.20 (1 C, 4), 136.64 (1 C, 3), 146.44 (1 C, 1/5), 158.57 (1 C, 1/5), 162.62 (1 C, 7)

**IR (KBr):**

$\nu$ (cm<sup>-1</sup>) = 3060 (w, vCH<sub>arom</sub>), 2960 (s, vCH), 1645 (s, vC=N), 1470 (s), 1130 (s)

**Drehwerte (c = 2.61, CHCl<sub>3</sub>):**

$[\alpha]_{436}^{RT} = -227^\circ$ ,  $[\alpha]_{546}^{RT} = -118^\circ$ ,  $[\alpha]_{578}^{RT} = -102^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{RT} = -96^\circ$

**MS (EI):**

161.2 (100.0, M - C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>), 218.1 (4.3, M)

**Elementaranalyse:**

ber.: C: 71.53 H: 8.31 N: 12.83

gef.: C: 71.39 H: 8.45 N: 12.76

## O-Methylchinolin-2-carboximidat

Eine Lösung von 135 mg (5.9 mmol) Natrium in 25 ml absolutem Methanol wird mit 1.00 g (6.5 mmol) 2-Cyanchinolin versetzt und 48 h bei RT gerührt. Durch Zugabe von 150 µl 100 % Essigsäure wird das katalytisch wirksame Natriummethanolat zersetzt. Das Lösungsmittel wird abgezogen. Die zurückbleibende Mischung aus Rohprodukt und Natriumacetat wird in 40 ml Diethylether aufgenommen und zur Entfernung des Natriumacetats zweimal mit 10 ml Wasser ausgeschüttelt. Nach Trocknung der etherischen Phase und Abzug des Lösungsmittels erfolgt Reinigung durch Destillation im Ölpumpenvakuum.

## **Eigenschaften:** farblose Kristalle

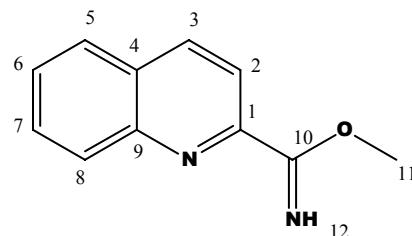
**C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O** (186.2 g/mol)

**Sdp.:** 145 °C (5 mm Hg)

**Ausbeute** 1.15 g (6.18 mmol, 95 % d. Th)

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta = 4.08$  (s, 3 H, 11), 7.57-7.63 (m, 1 H, CH<sub>arom</sub>), 7.73-7.79 (m, 1 H, CH<sub>arom</sub>), 7.84-7.88 (m, 1 H, CH<sub>arom</sub>), 7.93-7.97 (m, 1 H, CH<sub>arom</sub>), 8.14-8.19 (m, 1 H, CH<sub>arom</sub>), 8.24-8.28 (m, 1 H, CH<sub>arom</sub>), ~9.4 (sb, 1 H, 12) <sup>11</sup>NH<sub>12</sub>



(S)-(-)-4-Isopropyl-2-(2-chinolinyl)-2-oxazolin

Die Synthese erfolgte aus O-Methylchinolin-2-carboximidat wie bei Pyridinmonoxazolinen beschrieben.

**Aminoalkohol:** (S)-(+)-2-Amino-3-methyl-1-butanol aus (S)-(+)-Valin

**Eigenschaften:** farblose Kristalle

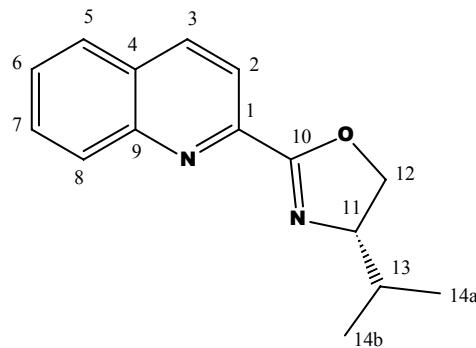
**C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O** (240.3 g/mol)

**Schmp.:** 75-76 °C

**Ausbeute:** 0.89 g (9.7 mmol, 60 % d. Th.)

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 0.96 (d, J = 6.8 Hz, 3 H, 14a/14b), 1.07 (d, J = 6.8 Hz, 3 H, 14a/14b), 1.84-2.01 (m, 1 H, 13), 4.16-4.32 (m, 2 H, 11/12), 4.58 (dd, J<sub>12,12</sub> = 9.5 Hz, J<sub>12,11</sub> = 8.1 Hz, 1 H, 12), 7.57 (ddd, J<sub>6,5</sub> = 8.1 Hz, J<sub>6,7</sub> = 6.9 Hz, J<sub>6,8</sub> = 1.2 Hz, 1 H, 6), 7.73 (ddd, J<sub>7,8</sub> = 8.5 Hz, J<sub>7,6</sub> = 6.9 Hz, J<sub>7,5</sub> = 1.5 Hz, 1 H, 7), 7.82 (ddd, J<sub>5,6</sub> = 8.1 Hz, J<sub>5,7</sub> = 1.5 Hz, 1 H, 5), 8.20 (s, 2 H, 2/3), 8.26 (d, J<sub>8,7</sub> = 8.5 Hz, 1 H, 8)



**<sup>13</sup>C-NMR (75.48 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 18.08/19.13 (je 1 C, 14a/14b, diastereotope C), 32.82 (1 C, 13), 71.01 (1 C, 12), 72.99 (1 C, 11), 120.87 (1 C, 2), 127.50 (1 C, 5/6), 127.85 (1 C, 5/6), 128.72 (1 C, 4), 129.97 (1 C, 7/8), 130.37 (1 C, 7/8), 136.64 (1 C, 3), 146.96 (1 C, 1/9), 147.57 (1 C, 1/9), 162.83 (1 C, 10)

**IR (KBr):**

$\nu$ (cm<sup>-1</sup>) = 3060 (w, vCH<sub>arom</sub>), 2960 (m, vCH), 1635 (s, vC=N), 1100 (s)

**Drehwerte (c = 1.02, CHCl<sub>3</sub>):**

$[\alpha]_{436}^{RT} = -259^\circ$ ,  $[\alpha]_{546}^{RT} = -128^\circ$ ,  $[\alpha]_{578}^{RT} = -110^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{RT} = -104^\circ$

**MS (EI):**

169.1 (17.0, M - CO - C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>), 197.1 (100.0, M - C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>), 240.1 (11.3, M)

**Elementaranalyse:**

ber.: C: 74.97 H: 6.71 N: 11.66

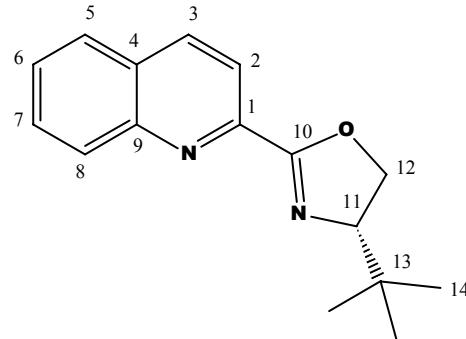
gef.: C: 74.43 H: 7.22 N: 11.54

(S)-(-)-4-*tert*-Butyl-2-(2-chinolinyl)-2-oxazolin<sup>48</sup>**Aminoalkohol:** (S)-(+)-2-Amino-3,3-dimethyl-1-butanol aus (S)-(+)-*tert*-Leucin**Eigenschaften:** schwach gelblicher,

pulvriger Feststoff

**C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O** (254.3 g/mol)**Schmp.:** 87-88 °C**Ausbeute:** 1.07 g (4.2 mmol, 65 % d. Th)**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 0.97 (s, 9 H, 14), 4.16 (dd,  $J_{12,12}$  = 10.3 Hz,  $J_{11,12}$  = 8.3 Hz, 1 H, 12), 4.37 (dd,  $J_{11,12}$  = 8.3 Hz,  $J_{11,12}$  = 8.7 Hz, 1 H, 11), 4.58 (dd,  $J_{12,12}$  = 10.3 Hz,  $J_{12,11}$  = 8.7 Hz, 1 H, 12), 7.56 (ddd,  $J_{6,5}$  = 8.1 Hz,  $J_{6,7}$  = 6.9 Hz,  $J_{6,8}$  = 1.2 Hz, 1 H, 6), 7.71 (ddd,  $J_{7,8}$  = 8.5 Hz,  $J_{7,6}$  = 6.9 Hz,  $J_{7,5}$  = 1.5 Hz, 1 H, 7), 7.78-7.83 (m, 1 H, 5), 8.16-8.26 (m, 3 H, 2/3/8)



$\delta$  = 25.95 (3 C, 14), 34.06 (1 C, 13), 69.59 (1 C, 12), 76.51 (1 C, 11), 120.97 (1 C, 2), 127.49 (1 C, 5/6), 127.82 (1 C, 5/6), 128.71 (1 C, 4), 129.95 (1 C, 7/8), 130.33 (1 C, 7/8), 136.58 (1 C, 3), 147.01 (1 C, 1/9), 147.51 (1 C, 1/9), 162.73 (1 C, 10)

**IR(KBr):**

$\nu$ (cm<sup>-1</sup>) = 3070 (w, vCH<sub>arom</sub>), 2960 (s, vCH), 1640 (vs, vC=N), 1375 (s), 1370 (s), 1140 (vs), 1105 (vs), 855 (s), 785 (s)

**Drehwerte (c = 1.16, CHCl<sub>3</sub>):**

$[\alpha]_{436}^{RT}$  = -273 °,  $[\alpha]_{546}^{RT}$  = -137 °,  $[\alpha]_{578}^{RT}$  = -118 °,  $[\alpha]_D^{RT}$  = -112 °

**MS (EI):**

128.0 (90.1, C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>N), 129.1 (46.9, C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>N), 142.1 (58.4, C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>N), 197.2 (100.0, M - C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>), 198.1 (76.0, M - C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>), 254.2 (9.9, M)

**Elementaranalyse:**

ber.: C: 75.56 H: 7.13 N: 11.01

gef.: C: 75.31 H: 7.09 N: 11.09

## 2-(1-Adamantyl)-2-aminoethanol<sup>53</sup>

### **Ethyl-(1-adamantyl)acetoacetat**

Adamantan (6.90 g, 50.7 mmol) wird mit Pb(OAc)<sub>4</sub> (33.35 g, 65.4 mmol) und LiCl (0.69 g, 16.3 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (120 ml) und 120 ml Trifluoressigsäure gerührt. Ethylacetoacetat (28 ml, 221.4 mmol) und konzentrierte H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (6.8 ml) werden zugegeben. Nach 4 h Rühren wird der Ansatz in 500 ml CHCl<sub>3</sub> und 500 ml H<sub>2</sub>O aufgenommen. Überschüssige Säure wird mit Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> neutralisiert. Die unlöslichen Salze werden abfiltriert und mit CHCl<sub>3</sub> nachgewaschen. Die wässrige Phase wird noch zweimal mit 250 ml CHCl<sub>3</sub> extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand im Kugelrohr destilliert.

**Eigenschaften:** farbloses Öl

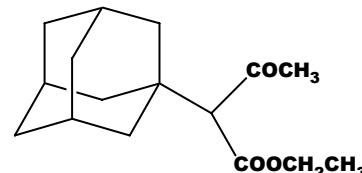
**C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>** (280.4 g/mol)

**Sdp.:** 125 °C (0.4 mm Hg)

**Ausbeute:** 7.20 g (27.2 mmol, 54 % d. Th.)

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

$\delta$  = 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.67-1.98 (m, 15 H, Adamantyl-H), 2.23 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3.18 (s, 1 H, CH), 4.16 (q, J = 7.1 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>)



### **Ethyl-N-acetyl-2-(1-adamantyl)glycin**

Methansulfonsäure (33 ml, 50.9 mmol) wird bei -40 °C zu einer Lösung von Ethyl-1-adamantylacetoacetat (7.20 g, 27.2 mmol) in Dimethoxyethan (40 ml) gegeben. Nach 5 min werden 5.52 g (84.9 mmol) NaN<sub>3</sub> zugegeben. Die Mischung wird 15 min bei -30 °C gerührt. Dann lässt man im Verlauf von 15 h auf RT kommen. Nach Zugabe von weiteren 10 ml Dimethoxyethan wird mit 32 % NH<sub>3</sub> auf pH 8-9 gebracht. Die Reaktionsmischung wird eingeengt und dreimal mit 40 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die organische Phase wird mit H<sub>2</sub>O gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wird abgezogen. Der verbleibende Rückstand wird aus 200 ml Hexan umkristallisiert.

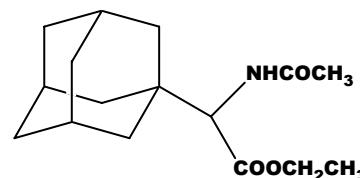
**Eigenschaften:** farbloser Feststoff

**C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>** (279.4 g/mol)

**Ausbeute:** 4.98 g (17.9 mol, 66 % d. Th.)

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

$\delta$  = 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.58-1.73 (m, 12 H, Adamantyl-H), 2.00 (sb, 3 H, Adamantyl-H), 2.05 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 4.34 (d, J = 9.6 Hz, 1 H, CH), 5.97 (db, J = 9.5 Hz, 1 H, NH)



### rac-2-(1-Adamantyl)glycin-hydrochlorid

Ethyl-N-acetyl-2-(1-adamantyl)glycine (4.98 g, 17.9 mmol) wird mit HCl (7 mol/l, 140 ml) 16 h am Rückfluss erhitzt. Man lässt auf RT erkalten und filtriert ab. Der Rückstand wird mit kalter 7 mol/l HCl und Diethylether gewaschen.

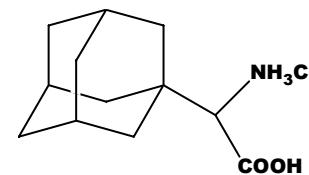
**Eigenschaften:** farbloser Feststoff

**C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>ClNO<sub>2</sub>** (245.8 g/mol)

**Ausbeute:** 4.07 g (16.6 mol, 93 % d. Th.)

**<sup>1</sup>H-MNR (250 MHz, CD<sub>3</sub>OD):**

$\delta$  = 1.62-1.84 (m, 12 H, Adamantyl-H), 2.06 (sb, 3 H, Adamantyl-H), 3.52 (s, 1 H, CH)



### rac-2-(1-Adamantyl)glycin

Propylenoxid (60 ml, 85.6 mmol) wird zu einer Lösung von 4.07 g (16.6 mmol) rac-2-(1-Adamantyl)glycin-hydrochlorid in 180 ml absolutem EtOH gegeben. Die Mischung wird 48 h bei RT gerührt, der anfallende Feststoff abgesaugt, mit absolutem EtOH nachgewaschen und getrocknet.

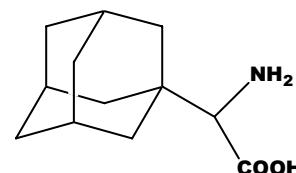
**Eigenschaften:** farbloser Feststoff

**C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>** (209.3 g/mol)

**Ausbeute:** 2.90 g (14.1 mol, 84 % d. Th.)

**<sup>1</sup>H-MNR (250 MHz, CD<sub>3</sub>OD):**

$\delta$  = 1.64-1.81 (m, 12 H, Adamantyl-H), 2.02 (sb, 3 H, Adamantyl-H), 3.09 (s, 1 H, CH)



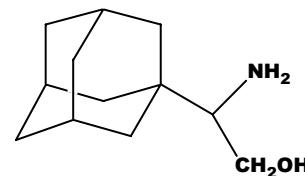
**rac-2-(1-Adamantyl)-2-aminoethanol**

2.90 g (14.1 mmol) rac-2-(1-Adamantyl)glycin werden zu einer Suspension von NaBH<sub>4</sub> (1.61 g, 42.3 mmol) in 35 ml absolutem THF gegeben. Unter Rühren wird bei 0 °C eine Lösung von 3.98 g (16.0 mmol) I<sub>2</sub> in 40 ml absolutem THF zugetropft. Nach Ende der Gasentwicklung wird 16 h zum Rückfluss erhitzt. Man lässt erkalten, gibt MeOH zu, bis der Ansatz klar wird, und röhrt noch 30 min. Die Lösungsmittel werden abgezogen, der Rückstand wird in 100 ml wässriger NaOH (20 %) aufgenommen. Nach 4 h Rühren wird viermal mit 40 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibt das Produkt als farbloser Feststoff.

**Eigenschaften:** farbloser Feststoff

**C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>NO** (195.3 g/mol)

**Ausbeute:** 2.35 g (12.0 mmol, 85 % d. Th.)



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

$\delta$  = 1.47-1.75 (m, 12 H, Adamantyl-H), 1.99 (sb, 3 H, Adamantyl-H), 2.32 (dd,  $J$  = 10.2 Hz,  $J$  = 4.0 Hz, 1 H, CHCH<sub>2</sub>), 3.28 (t,  $J$  = 10.2 Hz, 1 H, CHCH<sub>2</sub>), 3.70 (dd,  $J$  = 10.1 Hz,  $J$  = 4.0 Hz, 1 H, CHCH<sub>2</sub>)

**rac-2-(1-Adamantyl)-2-aminoethanol · (R)-(-) Mandelsäure**

Um den Aminoalkohol enantiomerenrein zu erhalten, wurde eine Racematspaltung in H<sub>2</sub>O/EtOH 1:1 versucht. Trennung konnte jedoch nicht erreicht werden.

**Eigenschaften:** farbloser Feststoff

**C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>4</sub>** (347.5 g/mol)

**Ausbeute:** quant.

**<sup>1</sup>H-MNR (250 MHz, D<sub>2</sub>O):**

$\delta$  = 1.47-1.69 (m, 12 H, Adamantyl-H), 1.90 (sb, 3 H, Adamantyl-H), 2.78-2.86 (m, 1 H, CHCH<sub>2</sub>), 3.48-3.59 (m, 1 H, CHCH<sub>2</sub>), 3.83-3.91 (m, 1 H, CHCH<sub>2</sub>), 4.67 (s, 1 H, CH), 7.25-7.34 (m, 5 H, CH<sub>arom</sub>)

**[rac-2-(1-Adamantyl)-2-aminoethanol]<sub>2</sub> · (2*R*,3*R*)-(-)-Dibenzoylweinsäure**

Um den Aminoalkohol enantiomerenrein zu erhalten, wurde eine Racematspaltung in H<sub>2</sub>O/EtOH 1:1 versucht. Trennung konnte jedoch nicht erreicht werden.

**Eigenschaften:** farbloser Feststoff

**C<sub>42</sub>H<sub>56</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>** (748.9 g/mol)

**Ausbeute:** quant.

**<sup>1</sup>H-MNR (250 MHz, CD<sub>3</sub>OD):**

$\delta$  = 1.54-1.80 (m, 24 H, Adamantyl-H), 1.98 (sb, 6 H, Adamantyl-H), 2.71-2.78 (m, 2 H, CHCH<sub>2</sub>), 3.28-3.32 (m, 2 H, CHCH<sub>2</sub>), 3.77-3.86 (m, 2 H, CHCH<sub>2</sub>), 5.87 (s, 2 H, CH), 7.40-7.49 (m, 4 H, CH<sub>arom</sub>), 7.52-7.61 (m, 2 H, CH<sub>arom</sub>), 8.13-8.20 (m, 4 H, CH<sub>arom</sub>)

#### 4.4.4 Sonstige Liganden

##### 1,3-Bis[4'-(*S*)-isopropylloxazolin-2'-yl]benzol

Die Synthese erfolgte analog zu den Pyridinbisoxazolinen, mit Isophthalsäure als Edukt.

**Aminoalkohol:** (*S*)-(+)-2-Amino-3-methyl-1-butanol aus (*S*)-(+)-Valin

**Eigenschaften:** farbloses Pulver

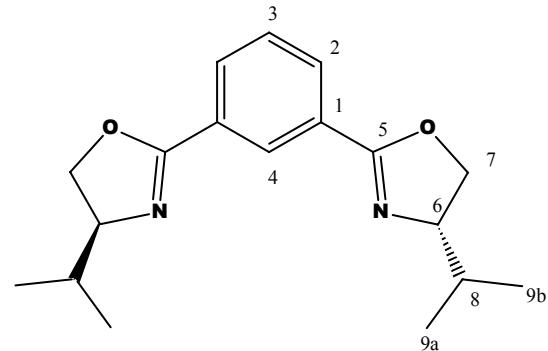
$C_{18}H_{24}N_2O_2$  (300.4 g/mol)

**Schmp.:** 63 °C

**Ausbeute:** 2.54 g (8.5 mmol, 85 % d. Th.)

**$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):**

$\delta$  = 0.91 (d,  $J_{9,8}$  = 6.8 Hz, 6 H, 9a/9b), 1.01 (d,  $J_{9,8}$  = 6.8 Hz, 6 H, 9a/9b), 1.76-1.92 (m, 2 H, 8), 4.05- 4.16 (m, 4 H, 6/7), 4.34-4.45 (m, 2 H, 7), 7.43 (td,  $J_{3,2}$  = 7.8 Hz,  $J_{3,4}$  = 0.6 Hz, 1 H, 3), 8.05 (d,  $J_{2,3}$  = 7.8 Hz,  $J_{2,4}$  = 1.7 Hz, 2 H, 2), 8.49 (td,  $J_{4,3}$  = 0.6 Hz,  $J_{4,2}$  = 1.7 Hz, 1 H, 4)



**$^{13}C$ -NMR (75.48 MHz,  $CDCl_3$ ):**

$\delta$  = 18.08/18.91 (je 2 C, 9a/9b, diastereotope C), 24.65 (2 C, 8), 70.18 (1 C, 7), 72.67 (1 C, 6), 128.03 (1 C, 3/4), 128.18 (2 C, 1), 128.31 (1 C, 3/4), 130.82 (2 C, 2), 162.72 (1 C, 5)

**IR (KBr):**

$\nu(cm^{-1})$  = 3090 (w,  $\nu CH_{arom}$ ), 2990 (m,  $\nu CH$ ), 2970 (m,  $\nu CH$ ), 1650 (s,  $\nu C=N$ ), 1600 (m,  $\nu C=C$ ), 1370 (s), 1115 (s), 1080 (s), 990 (s), 760 (w), 725 (w), 715 (w)

**Drehwerte (c = 2.61,  $CHCl_3$ ):**

$[\alpha]_{436}^{RT} = -273^\circ$ ,  $[\alpha]_{546}^{RT} = -143^\circ$ ,  $[\alpha]_{578}^{RT} = -124^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{RT} = -118^\circ$

**MS (Cl,  $NH_3$ ):**

301.1 (100.0,  $MH^+$ )

**Elementaranalyse:**

ber.: C: 71.97 H: 8.05 N: 9.33

gef.: C: 71.55 H: 8.09 N: 9.19

(R)-(-)-N,N,N',N'-Tetramethyl-2,2'-diaminobinaphthyl<sup>31</sup>

Eine Lösung von 285 mg (1.0 mmol) (R)-(+)-2,2'-diaminobinaphthyl in 10 ml THF und 530 mg (14 mmol) festes NaBH<sub>4</sub> werden bei Raumtemperatur im Verlauf von 15 min gleichzeitig langsam zu einer Lösung von 14 mmol Formaldehyd (1.1 ml 35 %ige Lösung in H<sub>2</sub>O) und 2 ml 20 % H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> in 10 ml THF gegeben. Man röhrt noch weitere 15 min und gießt dann in 100 ml 4 % KOH-Lösung. Die entstehende Suspension wird dreimal mit 20 ml Ethylacetat extrahiert. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird das Produkt als schwach bräunlicher Feststoff erhalten.

**Eigenschaften:** schwach bräunlicher Feststoff

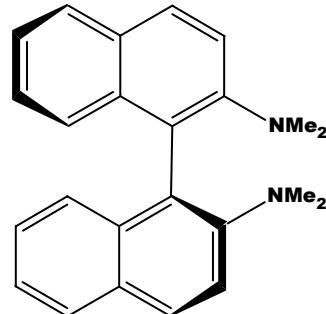
C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub> (340.5 g/mol)

**Schmp.:** 214-217 °C

**Ausbeute:** 76 mg (0.2 mmol, 45 % d. Th.)

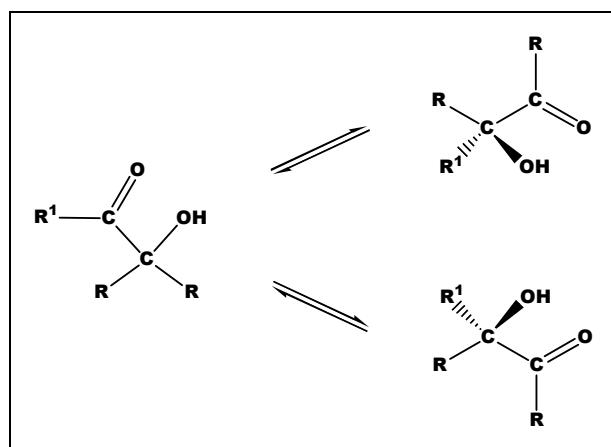
**<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

δ = 2.49 (s, 12 H, NCH<sub>3</sub>), 7.10-7.20 (m, 4 H, CH<sub>arom</sub>), 7.25-7.32 (m, 2 H, CH<sub>arom</sub>), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 2 H, CH<sub>arom</sub>), 7.81 (d, J = 7.8 Hz, 2 H, CH<sub>arom</sub>), 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 2 H, CH<sub>arom</sub>)



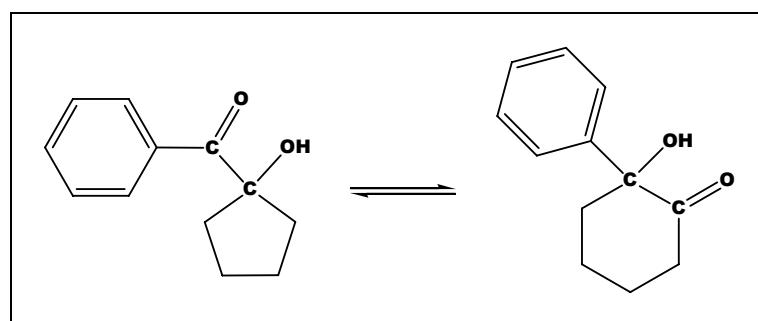
## 5 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Metallkomplex-katalysierten  $\alpha$ -Ketol-Umlagerung. Durch Wahl geeigneter Katalysatoren – typischerweise  $\text{NiCl}_2$  und ein chiraler Ligand – lässt sich die Verteilung der Produktenantiomere beeinflussen (Abb. 36).



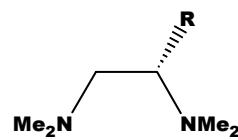
**Abb. 36: Mögliche Produkte der Umlagerung**

Ein Teil der Arbeit beschreibt die Synthese und Erprobung neuer Modellsysteme in der Katalyse. Insgesamt wurden sieben neue Katalysesysteme etabliert. Besonderes Interesse galt dabei Systemen mit  $\text{R}-\text{R} = \text{Cyclopropyl}$ ,  $\text{Cyclobutyl}$ ,  $\text{Cyclopentyl}$ , da die Reaktion – im Regelfall eine Gleichgewichtsreaktion – dann durch die im Edukt vorhandene Ringspannung auf die Produktseite getrieben wird. Die besten Resultate wurden mit dem Katalysesystem 1-Benzoylcyclopentanol/2-Hydroxy-2-phenylcyclohexanon erzielt.

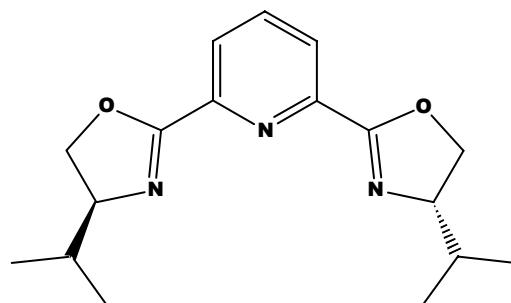


**Abb. 37: Katalysesystem 1-Benzoylcyclopentanol/  
2-Hydroxy-2-phenylcyclohexanon**

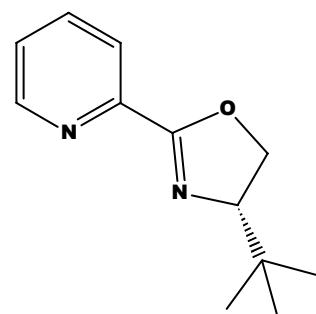
Weitere Untersuchungen, insbesondere die Erprobung neuer Liganden, wurden daher an dem System 1-Benzoylcyclopentanol/2-Hydroxy-2-phenyl-cyclohexanon vorgenommen. Untersuchte Liganden waren dabei zunächst Derivate des N,N,N',N'-Tetramethylethylendiamins. Diese lieferten jedoch nur geringe Enantioselektivitäten.



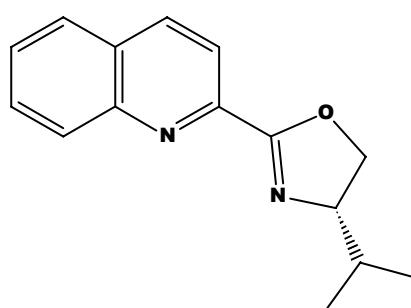
In einer nächsten Versuchsreihe wurde versucht die Struktur des bislang besten Liganden 2,6-Bis[4'-(S)-isopropyl-oxazolin-2'-yl]pyridin zu optimieren. Dazu wurde die Substitution am Oxazolingerüst variiert. Isopropylsubstitution stellt jedoch bereits das Optimum sowohl hinsichtlich Umsatz als auch Enantioselektivität dar. Sowohl die Liganden mit sterisch weniger anspruchsvollen Substituenten, wie Ethyl, wie auch diejenigen mit raumgreifenderen Resten, wie *tert*-Butyl, bewirken wieder abfallende ee-Werte und Umsätze.



Als weitere Ligandenklasse wurden die in ihren chemischen Eigenschaften nahe verwandten Pyridinmonoxazoline in der Katalyse verwendet. Aus einer Reihe hierzu synthetisierter Liganden mit verschiedenen Substitutionsmustern am Oxazolinring lieferte (S)-(-)-4-*tert*-Butyl-2-(2-pyridinyl)-2-oxazolin mit 46 %ee das beste Ergebnis.



Variation des Ligandengrundmusters am Pyridinring – jeweils für Isopropyl- und *tert*-Butylsubstitution am Oxazolinring – erbrachte in der Katalyse Enantiomerenüberschüsse von bis zu 47 %ee für den Liganden (S)-(-)-4-Isopropyl-2-(2-chinolinyl)-2-oxazolin.



Neben diesen gezielten Variationen von Leitstrukturen wurden in einem Screening auch andere Katalysatorliganden auf ihre katalytische Aktivität in der enantioselektiven  $\alpha$ -Ketol-Umlagerung untersucht.

Ebenfalls untersucht wurde die Übertragbarkeit der Reaktion von Hydroxyketonen auf Hydroxyimine. Es zeigt sich, dass Lanthanoidkomplexe die Reaktion katalysieren, ohne dass Enantiomerenüberschüsse erzielt werden konnten.

## **6 Literaturverzeichnis**

- <sup>1</sup> G. T. Tucker, *Lancet*, **2000**, 355, 1085.
- <sup>2</sup> K.-U. Petersen, *Dt. Ärtzebl.*, **2000**, 97, 3089.
- <sup>3</sup> S. C. Stinson, *Chem. Eng. News*, **1995**, 73(41), 44.
- <sup>4</sup> H. R. Christen, F. Vögtle, *Organische Chemie*, Otto Salle Verlag, Frankfurt am Main, **1996**.
- <sup>5</sup> M Neuberg, *Biochem. Zeitschrift*, **1922**, 128, 611.
- <sup>6</sup> D. Voet, J. G. Voet, *Biochemistry*, Second Edition, John Wiley & Sons, New York, **1995**.
- <sup>7</sup> D. H. G. Crout, J. Littlechild, S. M. Morray, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1986**, 105.
- <sup>8</sup> D. H. G. Crout, D. L. Rathbone, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1988**, 98.
- <sup>9</sup> C. A. Lobry de Bruyn, W. Alberda van Ekenstein, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1895**, 14, 195; **1897**, 16, 256.
- <sup>10</sup> H. Krauch, W. Kunz, *Reaktionen der organischen Chemie*, 5. Auflage, Dr. Alfred Hüthig Verlag, Heidelberg, **1976**.
- <sup>11</sup> H. S. El Khadem, S. Ennifar, H. S. Isbell, *Carbohydr. Res.*, **1989**, 185, 51.
- <sup>12</sup> N. A. Domin, *Zh. Obshch. Khim.*, **1960**, 30, 705.
- <sup>13</sup> A. Favorskii, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1926**, 216.
- <sup>14</sup> I. Elpimoff-Felkin, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1956**, 1845.
- <sup>15</sup> I. Elpimoff-Felkin, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1967**, 1052.
- <sup>16</sup> I. Elpimoff-Felkin, P. Colard, M. Verrier, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1961**, 516.
- <sup>17</sup> C. Djerassi, *J. Chem. Soc. (C)*, **1969**, 2550.
- <sup>18</sup> C. L. Stevens, F. E. Glenn, P. M. Pillai, *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 6301.
- <sup>19</sup> V. Bilik, *Chem. Zvesti*, **1972**, 26, 187.
- <sup>20</sup> H. Shioi, S. Yano, K. Toriumi, T. Ito, S. Yoshikawa, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1983**, 201.
- <sup>21</sup> S. Yano, Y. Sakai, K. Toriumi, T. Ito, S. Yoshikawa, *Inorg. Chem.*, **1985**, 24, 498.

- <sup>22</sup> T. Tanase, K. Kurihara, S. Yano, S. Yoshikawa, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**, 1562.
- <sup>23</sup> T. Tanase, F. Shimidzu, S. Yano, S. Yoshikawa, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1986**, 1001.
- <sup>24</sup> T. Tanase, F. Shimidzu, M. Kuse, S. Yano, S. Yoshikawa, M. Hidai, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, 659.
- <sup>25</sup> H. Brunner, D. Opitz, *J. Mol. Catal.*, **1997**, 118, 273.
- <sup>26</sup> H. Brunner, F. Stöhr, *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, 2777.
- <sup>27</sup> F. Stöhr, *Dissertation*, Universität Regensburg, **1999**.
- <sup>28</sup> G. Kreutzer, *Diplomarbeit*, Universität Regensburg, **2000**.
- <sup>29</sup> H. Brunner, H. B. Kagan, G. Kreutzer, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, 12, 497.
- <sup>30</sup> D. Parker *Chem. Rev.*, **1991**, 91, 1441.
- <sup>31</sup> S. C. Benson, P. Cai, M. A. Haiza, M. Tokles, J. K. Snyder, *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 5335
- <sup>32</sup> H. M. R. Hoffmann, A. Walenta, U. Eggert, D. Scomburg, *Angew. Chem.*, **1985**, 7, 599.
- <sup>33</sup> R. M. Rodebaugh, N. H. Cromwell, *J. Heterocycl. Chem.*, **1969**, 439.
- <sup>34</sup> L. Fitjer, *Synthesis*, **1977**, 189.
- <sup>35</sup> Ingold, *J. Chem. Soc.*, **1921**, 119, 325.
- <sup>36</sup> J. Honzl, J. Lövy, *Tetrahedron*, **1984**, 40, 1885.
- <sup>37</sup> H. Nishiyama, M. Kondo, T. Nakamura, K. Itoh, *Organometallics*, **1991**, 10, 500.
- <sup>38</sup> K. Morikawa, J. Park, P. G. Andersson, T. Hashiyama, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 8463.
- <sup>39</sup> J. Collin, J.-L. Namy, F. Dallemer, H. B. Kagan, *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 3118.
- <sup>40</sup> *Organikum*, Wiley-VCH, Weinheim, 20. Auflage **1999**, 286.
- <sup>41</sup> T. Yasumitsu, A. Hirokazu, K. Hiroshi, F. Masahiro, Y. Takayuki, F. Hiromichi, *Chem. Pharm. Bull.*, **1987**, 35, 2305.
- <sup>42</sup> D. Lucet, T. Le Gall, C. Mioskowski, *Angew. Chem.*, **1998**, 110, 2724.
- <sup>43</sup> F. P. Dwyer, F. L. Garvan, A. Shulman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, 81, 290.
- <sup>44</sup> H. T. Clarke, H. B. Gillespie, Z. Weiss Haus, *J. Am. Chem. Soc.*, **1933**, 55, 4571.
- <sup>45</sup> A. A. Kurganov, V. A. Davankov, L. YA. Zhuchkova, T. M. Ponomaryova, *Inorg. Chim. Acta*, **1980**, 39, 237.
- <sup>46</sup> H. Brunner, M. Schmidt, G. Unger, *Eur. J. Med. Chem. – Chim. Ther.*, **1985**,

- 20, 509.
- <sup>47</sup> J. F. Remenar, B. L. Lucht, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 5567.
- <sup>48</sup> G. Chelucci, S. Medici, A. Saba, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, *10*, 543.
- <sup>49</sup> C. Bolm, K. Weickhardt, M. Zehnder, T. Ranff, *Chem. Ber.*, **1991**, *124*, 1173.
- <sup>50</sup> H. Brunner, U. Obermann, *Chem. Ber.*, **1989**, *122*, 499.
- <sup>51</sup> U. Obermann, *Dissertation*, Universität Regensburg, 1988.
- <sup>52</sup> S. R. Jones, J. M. Mellor, *Synthesis*, **1976**, 33.
- <sup>53</sup> J. Clariana, S. García-Granda, V. Gotor, A. Gutierrez-Fernández, A. Luna, M. Moreno-Mañas, A. Vallribera, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, *11*, 4549.
- <sup>54</sup> Y. Motoyama, M. Okano, H. Narusawa, N. Makihara, K. Aoki, H. Nishiyama, *Organometallics*, **2001**, *20*, 1580.
- <sup>55</sup> C. Zettler, *Dissertation*, Universität Regensburg, **2002**.
- <sup>56</sup> Š. Vyscočil, S. Jaracz, M. Smrčina, M. Štícha, V. Hanuš, M. Polášek, P. Kočovský, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 7727.
- <sup>57</sup> H. Brunner, F. Henning, M. Weber, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2002**, *13*, 37.
- <sup>58</sup> R. J. Maier, *Dissertation*, Universität Regensburg, **2001**.
- <sup>59</sup> H. Brunner, R. J. Maier, M. Zabel, *Synthesis*, **2001**, *16*, 2484.
- <sup>60</sup> D. Preiss, Patent Nr.: DE 44 09 671 C1, **1995**.
- <sup>61</sup> M. Bastigkeit, *Pharmazeutische Zeitung*, **1997**, *142*, 338.
- <sup>62</sup> R. Klose, U. Hoppe, *(S)-Ketamin*, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, **2002**.
- <sup>63</sup> T. W. Heinz, *Deutsches Ärzteblatt*, **1999**, *96*, 2724.
- <sup>64</sup> K. Steiner, Patent Nr.: WO 97/43244, **1997**.
- <sup>65</sup> T. Russo, V. Freire, Patent Nr.: WO 01/98265 A2, **2001**.
- <sup>66</sup> C. H. Tilford, M. G. Van Vampen Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, *76*, 2431.
- <sup>67</sup> V. Menhart, V. Mitinko, Patent Nr.: CS 277268, **1992**.
- <sup>68</sup> M. Menzer, H.-G. Kazmirowski, G. Möller, G. Laban, Patent Nr.: DD 217 511 A1, **1985**.
- <sup>69</sup> X. Creary, P. A. Inocencio, T. L. Underiner, R. Kostromin, *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 1932.
- <sup>70</sup> R. E. Koenigkramer, H. Zimmer, *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 3994.
- <sup>71</sup> E. G. Baggioolini, J. A. Iacobelli, B. M. Hennessy, A. D. Batcho, J. F. Sereno, M. R. Usković, *J. Org. Chem.*, **1986**, *51* 3098.

- <sup>72</sup> O. Vogl, M. Pöhm, *Monatsh. Chem.* **1952**, 83, 541.
- <sup>73</sup> D. A. Evans, G. S. Peterson, J. S. Johnson, D. M. Barnes, K. R. Campos, K. A. Woerpel, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 4541.
- <sup>74</sup> F. C. Schaefer, G. A. Peters, *J. Org. Chem.*, **1961**, 26, 412.
- <sup>75</sup> T. Hayashi, M. Konishi, M. Fukushima, K. Kanehira, T. Hioki, M. Kumada, *J. Org. Chem.*, **1985**, 48, 2195.
- <sup>76</sup> A. J. Minnaard, W. H. J. Boesten, H. J. M. Zeegers, *Synth. Comm.*, **1999**, 29, 4327.

## **Dank**

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Mitarbeitern des Lehrstuhls für das angenehme Arbeitsklima und ihre stete Hilfsbereitschaft bedanken.

Weiterhin danke ich allen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben:

Frau Petra Lugauer für die engagierte Mitarbeit bei der Synthese der Liganden und deren Testung in der Katalyse,

meinen Laborkollegen Dr. Stephan Dormeier und Markus Baur für das angenehme Laborklima und die stete Bereitschaft zu fachlichen und privaten Gesprächen,

Herrn Dr. E. Eibler und E. Ederer für die Unterstützung bei der Lösung von Trennproblemen und die Durchführung der zahlreichen gaschromatographischen Analysen,

Herrn Dr. R. Vasold für die Lösung eines Trennproblems mittels HPLC,

Herrn Dr. T. Burgemeister, Herrn F. Kastner, Frau N. Kastner-Pustet, Frau A. Schramm und Frau G. Stühler für die Unterstützung bei zahlreichen NMR-Experimenten,

Herrn Dr. K. K. Mayer, Herrn J. Kiermeier und Herrn W. Söllner für die Aufnahme der Massenspektren,

Herrn H. Schüller, Frau E. Bogner, Frau W. Krutina und Frau S. Stempfhuber für die Durchführung der Elementaranalysen,

Herrn Dr. Matthias Weber, Herrn Dr. Christian Zettler und Herrn Dr. Markus Niemetz für die Überlassung von Katalysatorliganden,

Herrn Dr. Stephan Dormeier, Herrn Dr. Christian Zettler und Herrn Thomas Schmidt für die erfolgreiche und reibungslose Zusammenarbeit bei der Vorbereitung der Experimentalvorlesung.

Besonderer Dank gilt meiner Familie, ohne deren stete Unterstützung die Durchführung meines Studiums und dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.





