

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

1 Einleitung	1
2 Allgemeiner Teil	6
2.1 Bedeutung der α -Ketol-Umlagerung	6
2.1.1 Isomerisierung von α -Hydroxyketonen in biologischen Systemen	6
2.1.2 Isomerisierung durch Basen- und Säurekatalyse	7
2.1.3 Thermische Isomerisierung von α -Hydroxyketonen	9
2.1.4 Isomerisierung durch Molybdat-Ionen	10
2.1.5 Isomerisierung durch Nickelkomplexe	11
2.2 Zielsetzung	12
3 Die Modellsysteme	13
3.1 Enantiomerenanalytik	13
3.1.1 Polarimetrie.....	13
3.1.2 ^1H -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-Acetylcyclobutanol 2a / 2-Hydroxy-2-methylcyclopentanon 2b	19
3.5 Modellsystem 3	20
1-Acetylcyclopentanol 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 [®]) 7b	46
4 Experimenteller Teil.....	51
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-Acetylcyclopentanol 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

Inhaltsverzeichnis	III
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 [®]) 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)-tert-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-tert-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

5 Zusammenfassung..... 116

6 Literaturverzeichnis..... 119

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/wirksames 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“ heißen¹. Beispiele für derlei Pharmaka sind der Protonenpumpenhemmer Omeprazol, das Analgetikum Ibuprofen oder das Kurznarkotikum Ketamin^{®2}. 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^{®3}. 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[®] ist dies nicht möglich (siehe unten).

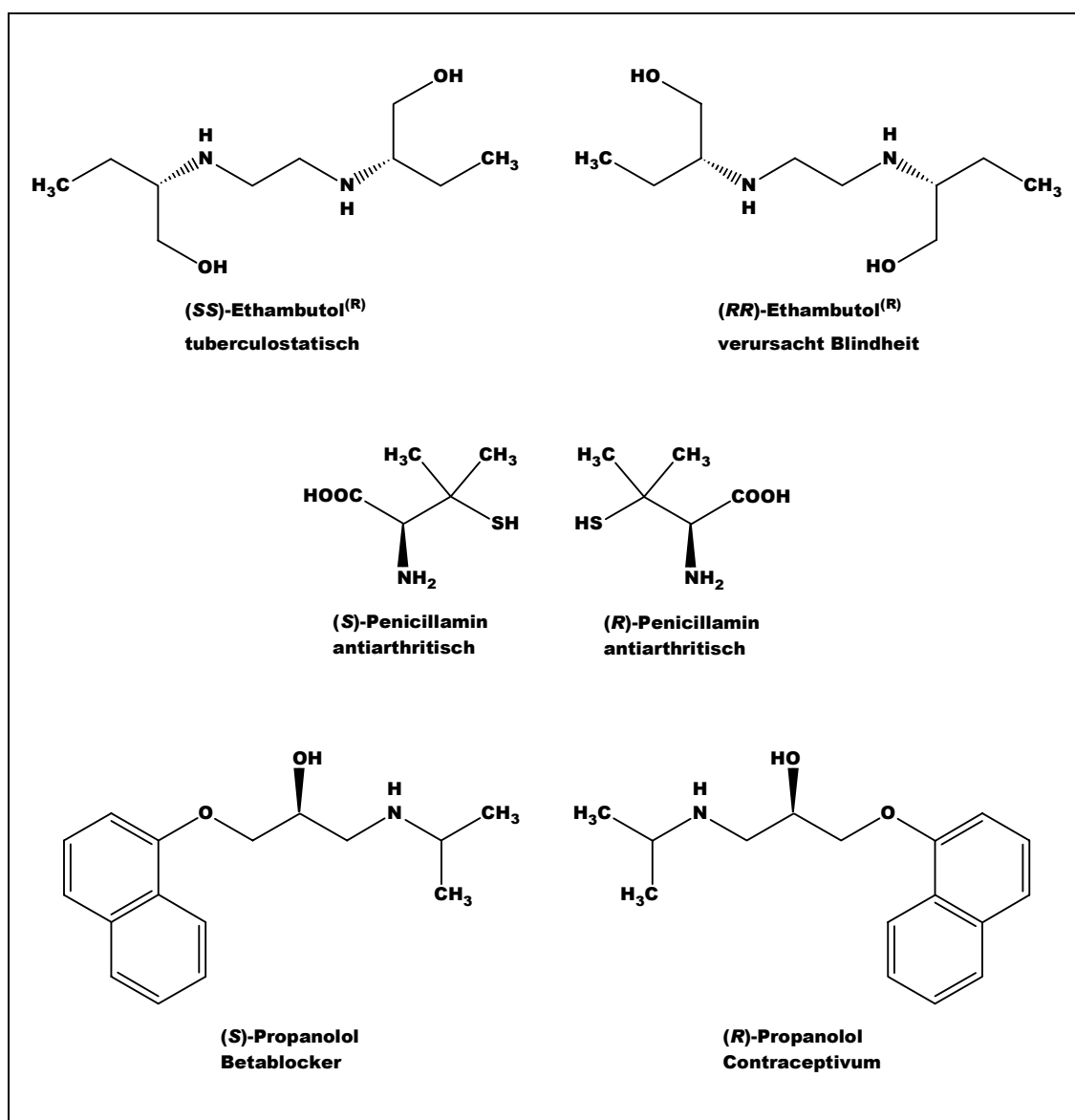


Abb. 1: Beispiele für die unterschiedlichen physiologischen Wirkungen von Enantiomeren⁴

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):

1. chirales Edukt	$\xrightarrow[\text{enantioselektive Isomerisierung}]{\text{chiraler Kat.}}$	chirales Produkt
2. achirales Edukt	$\xrightarrow[\text{enantioselektive Isomerisierung}]{\text{chiraler Kat.}}$	chirales Produkt
3. chirales racemisches Edukt	$\xrightarrow[\text{enantioselektive Isomerisierung}]{\text{chiraler Kat.}}$	chirales Produkt
4. chirales racemisches Edukt	$\xrightarrow[\text{enantioselektive Isomerisierung}]{\text{chiraler Kat.}}$	beliebiges Produkt

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 α -Hydroxyketone, oft auch kurz α -Ketole genannt (Abb. 3).

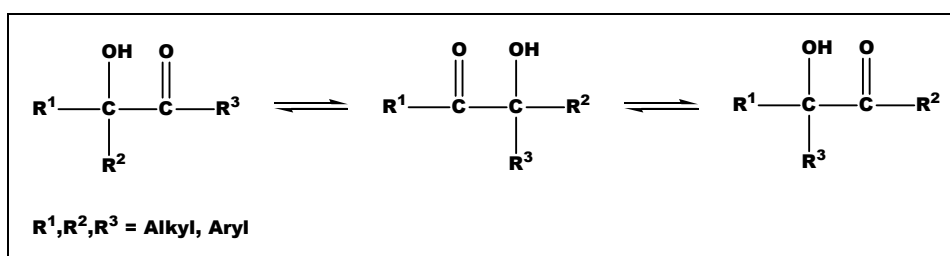


Abb. 3: Isomerisierung von α -Ketolen

Reaktionen dieses Typs sind literaturbekannt, wurden aber meist nicht unter enantioselektiven Bedingungen durchgeführt. Ziel dieser Arbeit ist es, diese α -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[®]) (Abb. 4). Hier bietet sich ebenfalls ein Ansatz für eine enantioselektive Reaktionsführung.

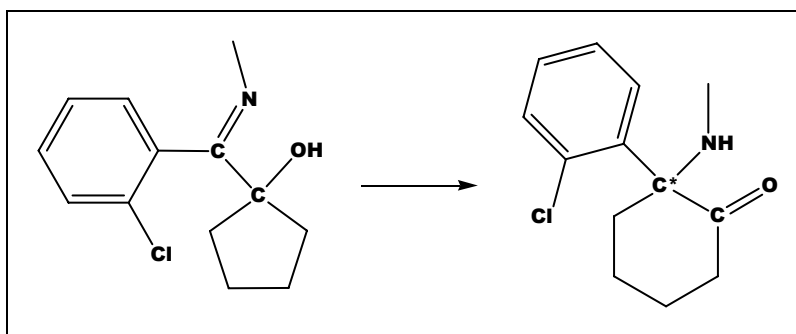


Abb. 4: Umlagerung zu Ketamin[®],
C* bezeichnet das Asymmetriezentrum im Produkt.

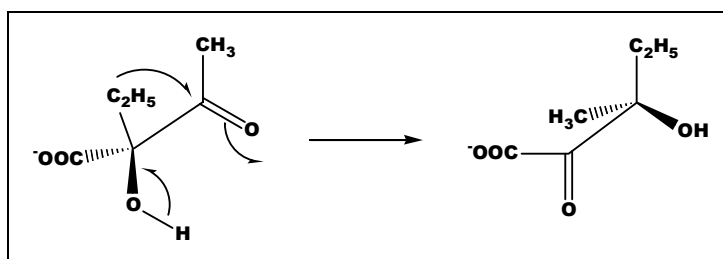
2 Allgemeiner Teil

2.1 Bedeutung von α -Hydroxyketonen

2.1.1 Isomerisierung von α -Hydroxyketonen in biologischen Systemen

Umlagerungen von α -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 α -Ketols unter „den Bedingungen der alkoholischen Gärung“⁵. Er führte diese Umwandlung auf die katalytische Wirkung eines Hefeenzym 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 α -Ketol-Umlagerung von (*S*)-2-Ethyl-2-hydroxy-3-oxobutanoat zu (*R*)-3-Hydroxy-3-methyl-2-oxopentanoat, einer Vorstufe des Isoleucins (Abb. 5)⁶.



**Abb. 5: Durch Ketolsäurereduktoisomerase
induzierte α -Ketol-Umlagerung**

Die Vielgestaltigkeit von enzymkatalysierten α -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)^{7,8}.

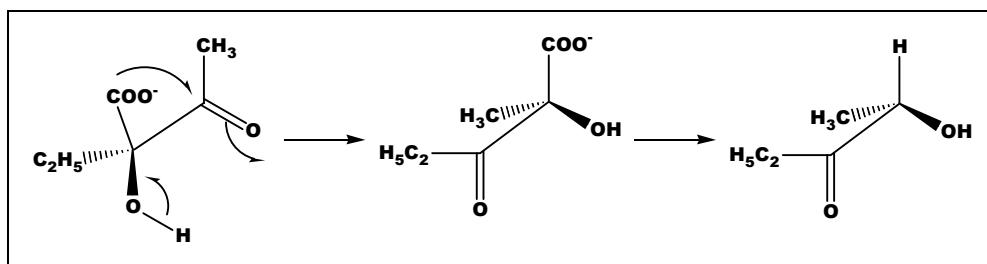


Abb. 6: Umlagerung/Decarboxylierung durch Acetolactat-Decarboxylase

2.1.2 Isomerisierung durch Basen- und Säurekatalyse

Eine der ersten im Labor durchgeführten Isomerisierungen von α -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 epimerisiert⁹. 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).

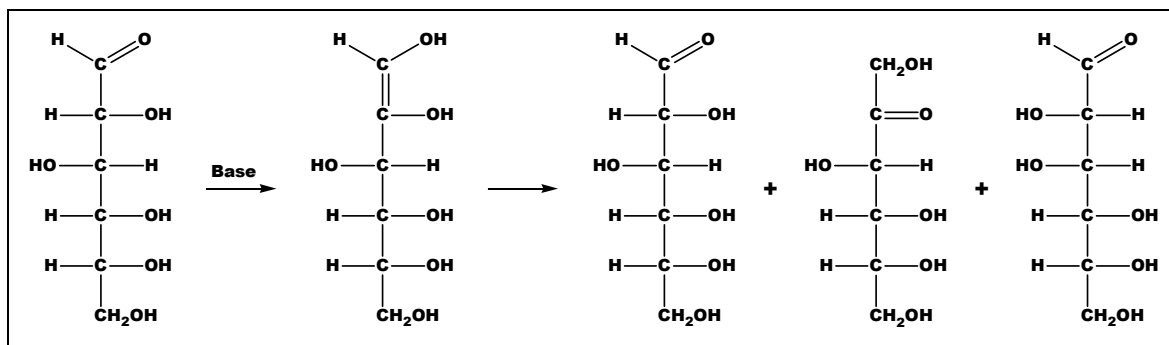


Abb. 7: Isomerisierung von D-Glucose in alkalischer Lösung

Der erste Schritt dieser Umlagerung ist die Bildung des Endiols. Dies wird unter anderem dadurch bestätigt, dass der C2-Wasserstoff in alkalischer D₂O-Lösung durch Deuterium ersetzt wird. Auch verhindert eine Methylgruppe am C2-Kohlenstoff die Bildung des Endiols¹⁰. 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 Dihydroxyaceton¹¹.

Zu Beginn des 20. Jahrhunderts studierte FAVORSKII säurekatalysierte Isomerisierungen^{12,13}. Er fand, dass zahlreiche sekundäre und tertiäre α -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 α -Ketolen unter dem Einfluss von Basen, insbesondere jedoch auch von Lewis-Säuren wie Bortrifluorid und Aluminiumalkoholaten (Abb. 8)^{14,15}.

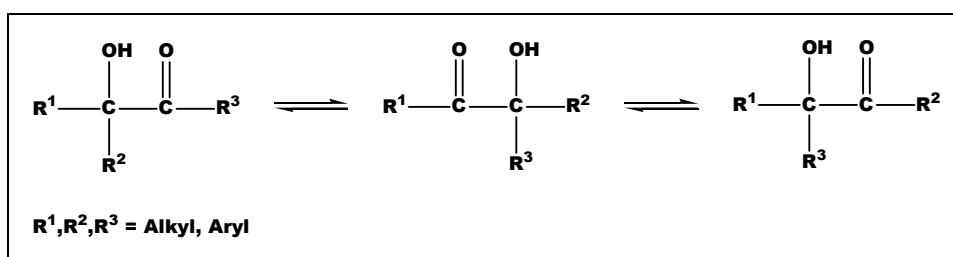


Abb. 8: Isomerisierung von tertiären α -Ketolen

Das Hauptinteresse galt dabei dem Einfluss der Substituenten R¹, R² und R³ 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-Funktion¹⁶.

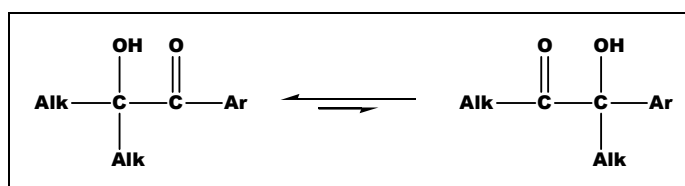


Abb. 9: Gleichgewichtslage der Isomeren

2.1.3 Thermische Isomerisierung von α -Hydroxyketonen

In den EI-Massenspektren von α -Hydroxyketonen treten häufig Fragmente auf, die nur durch α -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).

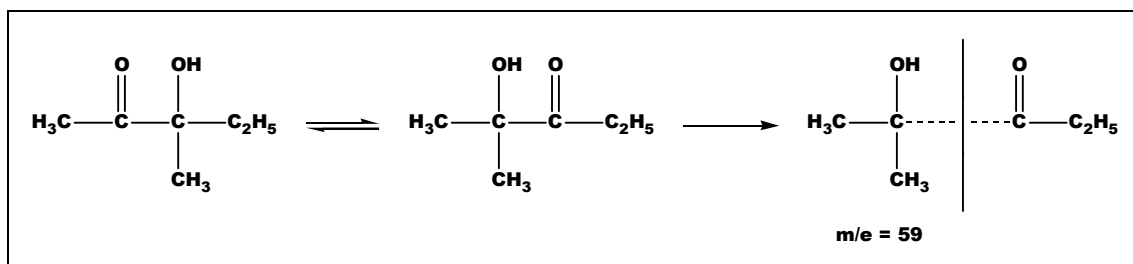


Abb. 10: Umlagerung/Fragmentierung im Massenspektrometer

1970 fand DJERASSI, dass diese Umlagerung wohl auf der Kombination von erhöhter Temperatur und Metall- bzw. Metalloxydoberflächen beruht. α -Ketole lagern bei 160 °C in Gegenwart von Stahlwolle um, Glaswolle bewirkt keine Umlagerung¹⁷.

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 Isomerisierung¹⁸.

2.1.4 Isomerisierung durch Molybdat-Ionen

Eine besondere Form der α -Ketol-Umlagerung ist die 1972 von BILIK beschriebene stereospezifische α -Aldol-Umlagerung von Aldosen¹⁹. 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 ^{13}C - und ^2H -markierten Kohlenhydraten trugen zur Aufklärung des Reaktionsmechanismus bei. Die Epimerisierung von D-[1- ^{13}C , ^2H]Mannose führte dabei ausschließlich zu D-[2- ^{13}C , ^2H]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 ^{13}C schließt eine Umlagerung über das Endiol aus.

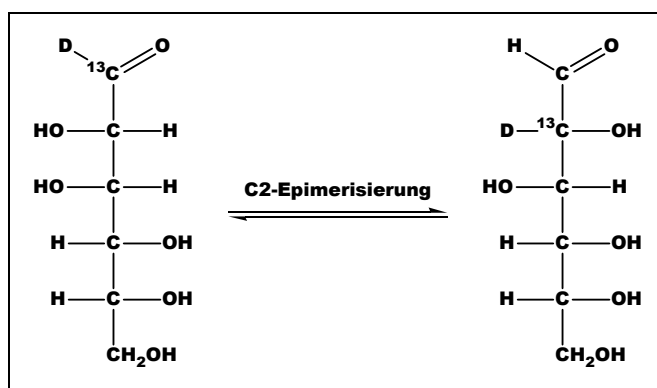


Abb. 11: Epimerisierung von D-[1- ^{13}C , ^2H]Mannose zu D-[2- ^{13}C , ^2H]Glucose

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 Ni^{2+} keine Komplexe isolieren konnte, erhielt er mit Komplexen aus Ni(II) und sekundären Diaminen mit Aldosen stabile Verbindungen^{20,21}. Als YOSHIKAWA einen entsprechenden Komplex mit D-Mannose isoliert hatte²², versuchte er, die Reaktion analog mit D-Glucose zu wiederholen²³. 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 ($t = 3\text{-}4\text{ min}$, $T = 60\text{ °C}$, Methanol als Lösungsmittel, Aldose/Nickel/Diamin = $1/1/2$)²⁴. 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 Ethylendiamine, wie zum Beispiel N,N,N',N'-Tetramethylethylendiamin (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 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 NiCl_2 /Ethylendiamin-Komplex²⁵. Gleichzeitig untersuchte er, ob die Verwendung der chiralen Ethylendiamine (*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 α -Hydroxyketonen^{26,27}. 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^{28,29}. 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 α -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 ^1H -NMR-Analytik erhaltenen Peaks den jeweiligen (+)- bzw. (-)-Enantiomeren zuzuordnen.

3.1.2 ^1H -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 ^1H -NMR-Spektroskopie möglich wird³⁰. Dazu wird die zu untersuchende Probe mit einem definierten Überschuss des Shiftreagenzes (*S*)-(+)-1-(9'-Anthryl)-2,2,2-trifluorethanol (Abb. 12) in Deuteriochloroform gelöst und bei 400 MHz mit TMS als Standard vermessen. 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.

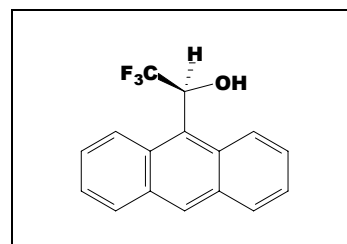


Abb. 12: (*S*)-(+)-1-(9'-Anthryl)-2,2,2-trifluorethanol

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.

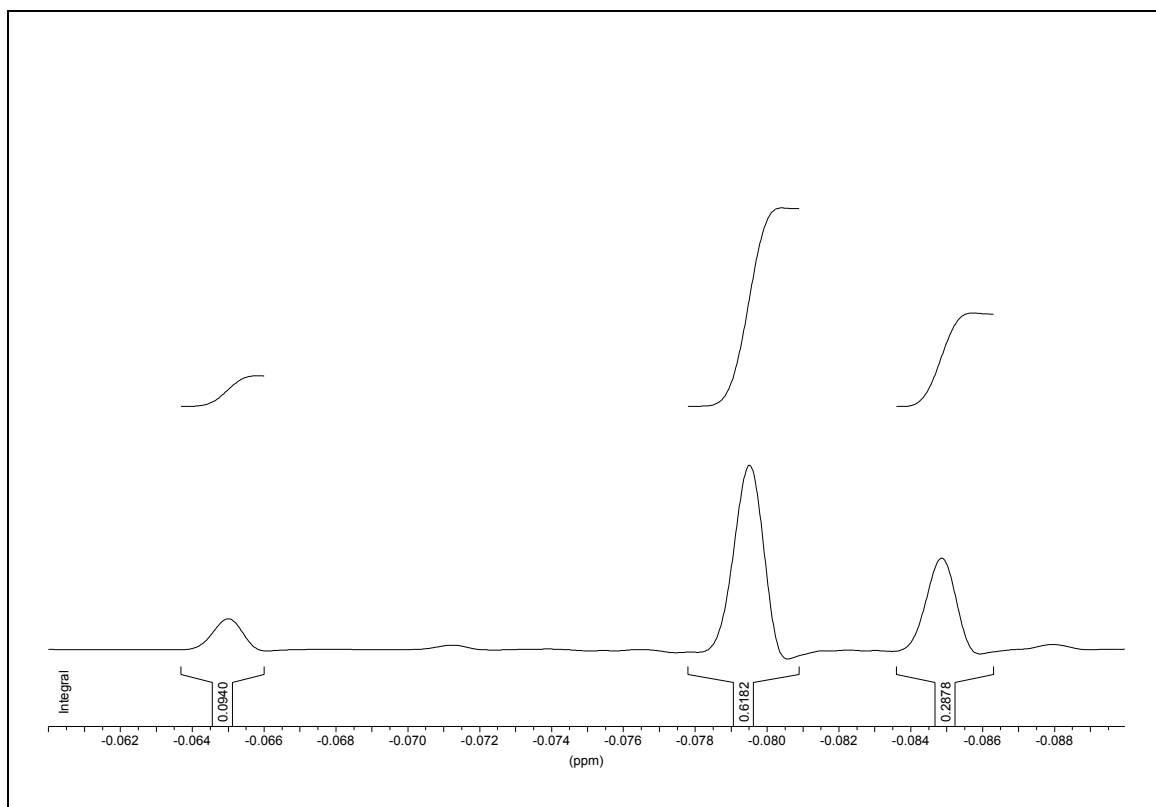


Abb. 13: Aufspaltung der OSiMe_3 -Protonen (Derivat des Modellsystems 5) im ^1H -NMR-Spektrum nach Zugabe von Shiftreagenz: nicht umgesetztes Edukt bei $\delta = -0.065$ ppm, (*R*)-(-)-Enantiomer bei $\delta = -0.079$ ppm, (*S*)-(+)-Enantiomer bei $\delta = -0.085$ ppm

Ein alternatives Verfahren ist die NMR-Spektroskopie diastereomerer Salz-Addukte in Chloroform³¹. 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 Enantiomerenanalytik flüchtiger Verbindungen etabliert. Die Enantiomerenverhältnisse im Produkt wie auch der erreichte Umsatz ergeben sich direkt aus den Peakflächen.

Die erzielten Enantiomerenüberschüsse 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.

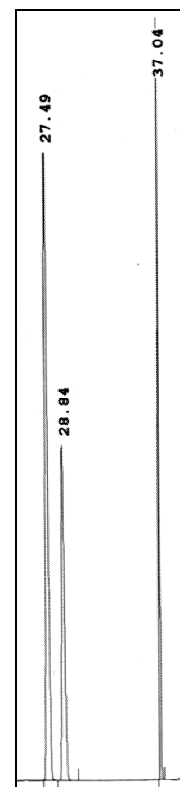


Abb. 14: Modellsystem 5 nach der Katalyse mit einem chiralen Katalysator bei teilweisem Umsatz

3.2 Umlagerung Dreiring- zu Vierring-System

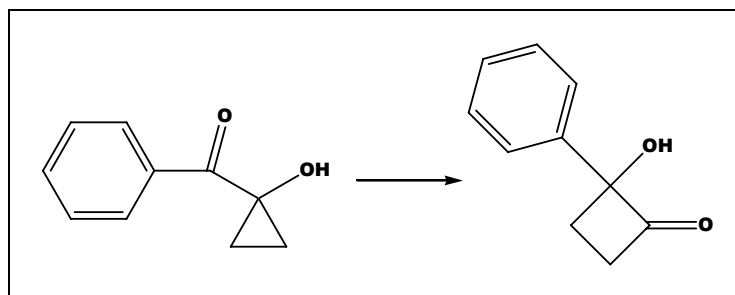


Abb. 15: Umlagerung Dreiring zu Vierring

Zieht man die Verbrennungswärme pro CH_2 -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 α -Stellung zur Ketogruppe zu bromieren und das entstehende α -Bromketon zum α -Hydroxyketon zu hydrolysieren. Der Cyclopropanring wurde jedoch während der Bromierung geöffnet. Die Darstellung des α -Bromketons gelang schließlich in einer dreistufigen Reaktionsfolge aus γ -Butyrolacton. Mit Brom/rotem Phosphor entsteht α,γ -Dibrombutyrylbromid³², welches in einer Friedel-Crafts-Acylierung mit Benzol zu α,γ -Dibrombutyrophenon³³ umgesetzt wurde. Dieses ergab mit Kaliumfluorid als Base in Diethylenglykol α -Bromcyclopropylphenylketon³⁴. Die Hydrolyse des Bromids war jedoch auch unter den für verwandte Verbindungen beschriebenen drastischen Bedingungen nicht möglich³⁵.

3.3 Modellsystem 1

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

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

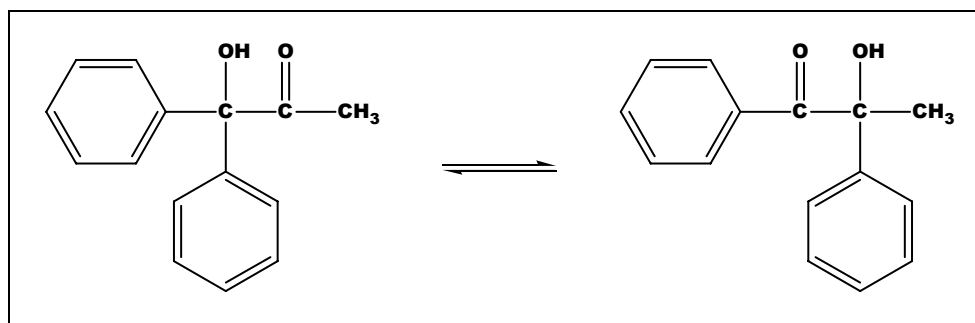


Abb. 16: Umlagerung Modellsystem 1

In früheren Untersuchungen zur Umlagerung von offenkettigen α -Hydroxyketonen zeigte das rein aliphathische 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 zugänglich³⁶.

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 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.

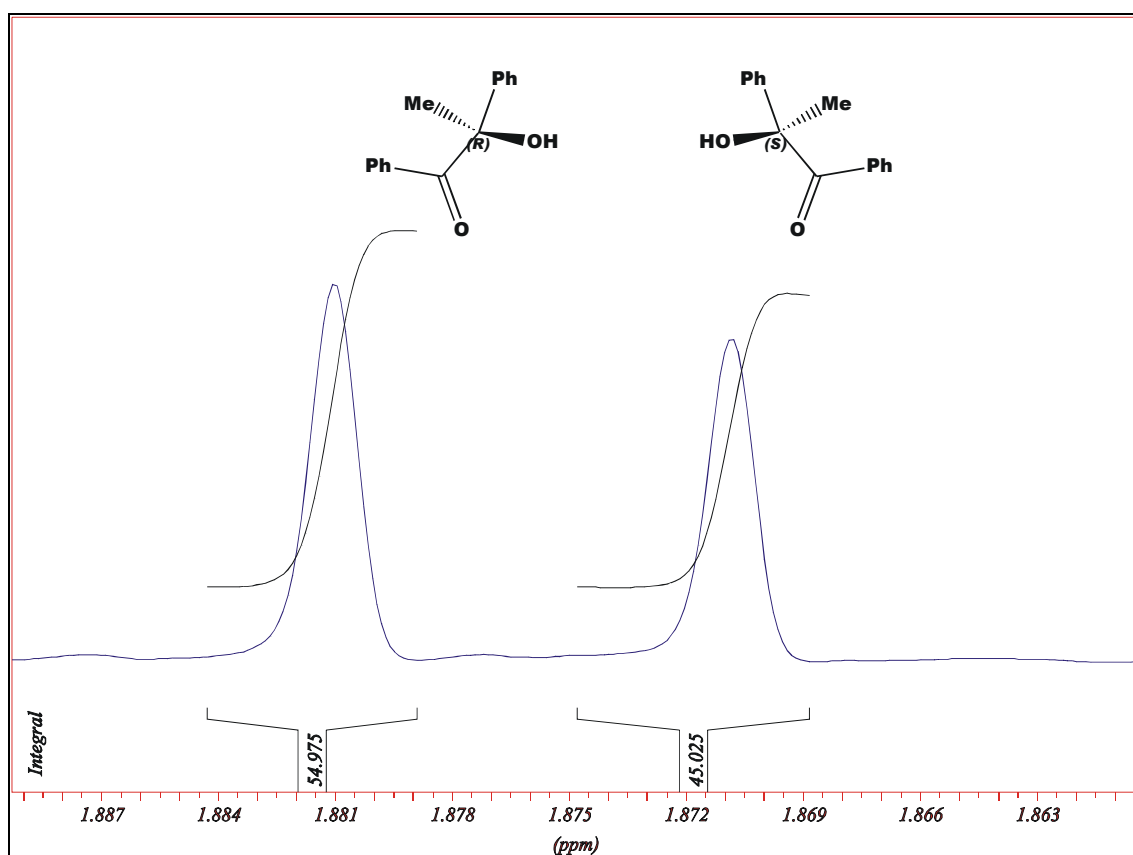


Abb. 17: Enantiomerenanalytik für Modellsystem 1, hier 10 %ee

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]pyridin³⁷ gewählt. Die erzielten Enantiomerenüberschüsse waren mit 10 bzw. 12 %ee an (*R*)-(+)-1,2-Diphenyl-2-hydroxy-propan-1-on (2 parallele Ansätze, nach 16 Stunden, bei jeweils ca. 20 % Umsatz, Zuordnung der Produktpeaks über Drehwerte³⁸) 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-Acetylcyclobutanol 2a / 2-Hydroxy-2-methylcyclopentanon 2b

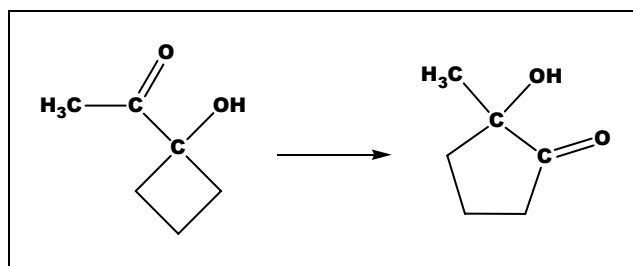


Abb. 18: Umlagerung des Modellsystems 2

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 SmI_2 -vermittelte Kupplungsreaktion³⁹ ausschließlich 2-Hydroxy-2-methylcyclopentanon liefert (Abb. 19). Offenbar lagert zwischenzeitlich entstandenes 1-Acetylcyclobutanol unter den Bedingungen der Kupplungsreaktion sofort um. Begünstigend können dabei eine mögliche katalytische Aktivität der Samariumspezies wie auch die saure Aufarbeitung des Reaktionsansatzes sein.

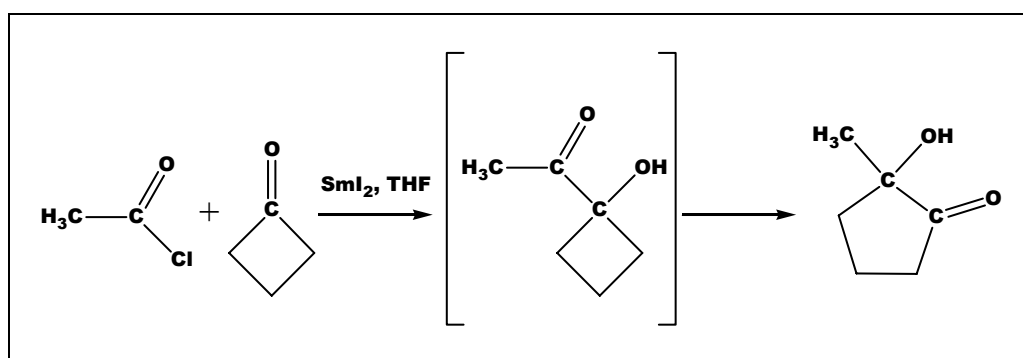


Abb. 19: Umlagerung des Systems 2 bereits während der Eduktsynthese

3.5 Modellsystem 3

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

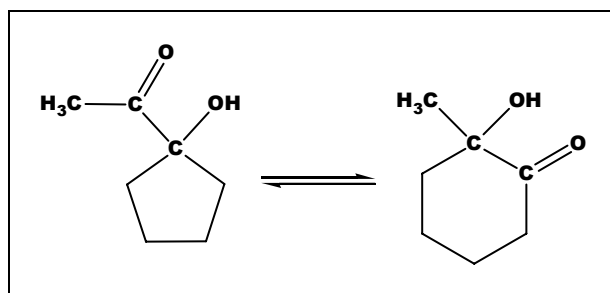


Abb. 20: Umlagerung des Modellsystems 3

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

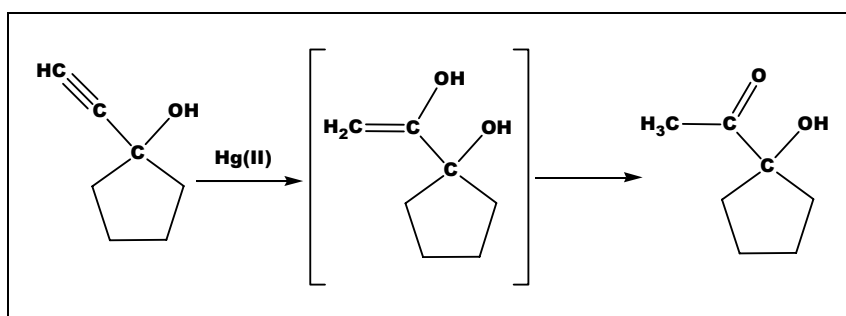


Abb. 21: Synthese des Eduktes von Modellsystem 3

Wie bei Modellsystem 1 wurden auch hier TMEDA und 2,6-Bis[4'-(S)-isopropylloxazolin-2'-yl]pyridin als Referenzliganden gewählt, um Vergleiche mit dem System 1-Benzoylcyclopentanol/2-Hydroxy-2-phenylcyclohexanon (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 zugeordnet⁴¹. 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-10-phenyl-10H-phenanthren-9-on 4b

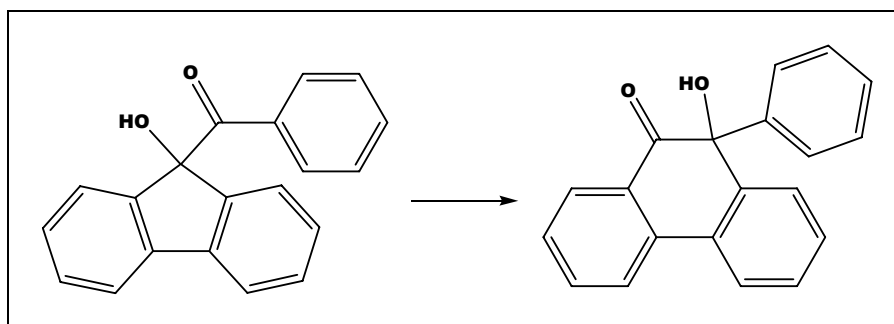


Abb. 22: Modellsystem 4

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.

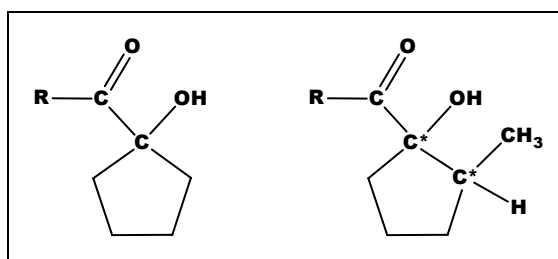


Abb. 23: Stereochemie möglicher Katalyseprodukte

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 Fluorenol 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 °C, ohne Lösungsmittel). Dabei ergibt sich nach einer Reaktionszeit von 240 Stunden und Abtrennung des Katalysators durch Filtrieren mit Methylenchlorid 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 Fluorenol respektive Phenanthrenengerüsts begründet sein. Die Ermittlung des Enantiomerenüberschusses erfolgte dabei mittels HPLC an einer chiralen Säule. Gaschromatographische Trennung ist aufgrund der Schwerflüchtigkeit nicht möglich und das ^1H -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

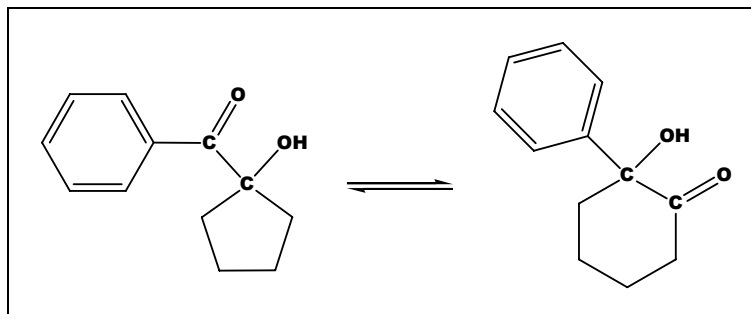


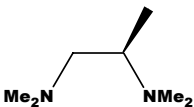
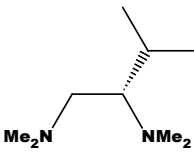
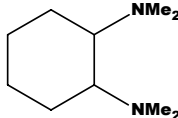
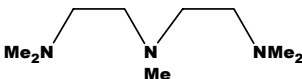
Abb. 24: Modellsystem 5

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 $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ 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 ^1H -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' -Tetramethylethyldiamin-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 zahlreich⁴². Da 1,2-disubstituierte, C_2 -symmetrische Liganden in anderen Katalysesystemen im Vergleich zu TMEDA stark erniedrigte katalytische Aktivität zeigen, wurden hier C_1 -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 % (<i>R</i>)
(<i>R</i>)-(+)-N,N,N',N'-Tetramethyl-1,2-diaminopropan		
	48.2 % 49.1 %	3.2 % (<i>S</i>) 3.3 % (<i>S</i>)
(<i>S</i>)-(+)-N,N,N',N'-Tetramethyl-1,2-diamino-3-methylbutan		
	86.8 %	rac.
rac-N,N,N',N'-Tetramethyl-1,2-diaminocyclohexan		
	93.3 % 94.1 %	rac. 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^{43,44,45}. 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 wird⁴⁶. 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-diaminocyclohexan⁴⁷ (86.8 % Umsatz) und N,N,N',N'',N''-Pentamethyldiethylentriamin (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 Produktenantimere als „Hilfsliganden“ agieren können. Dies könnte dazu führen, dass eines der beiden Produktenantimere seine eigene Bildung begünstigt (Abb. 25).

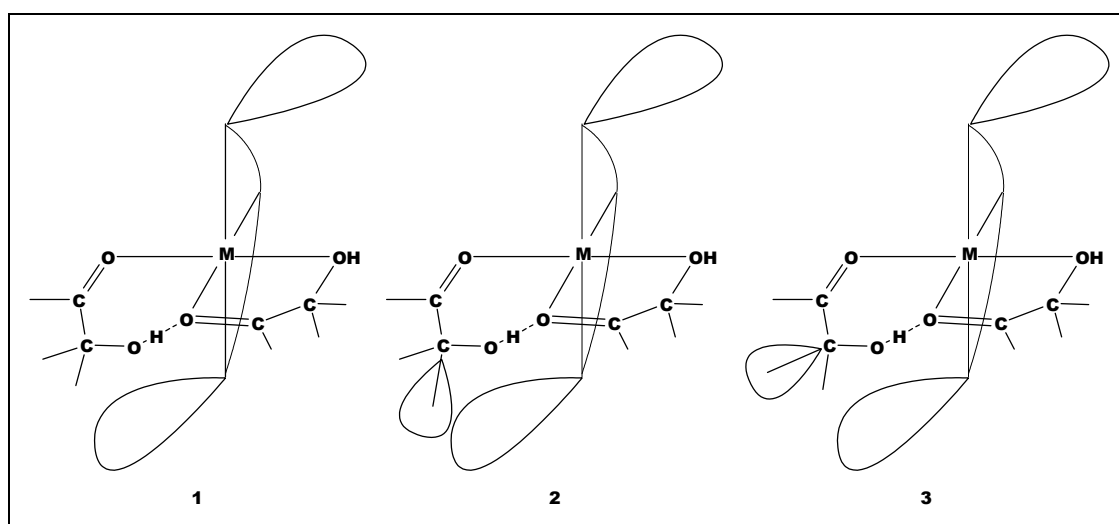


Abb. 25: Situation 1: Zu Beginn der Katalyse agiert Edukt als achiraler Hilfsligand.

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.

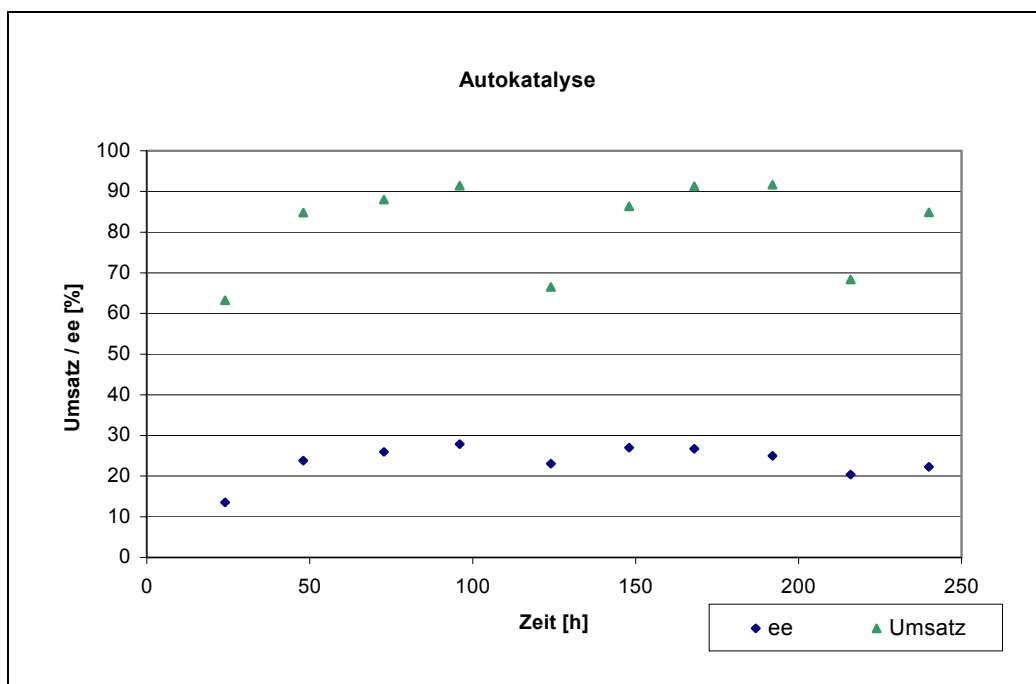


Abb. 26: Verlauf von Umsatz und Enantiomerenüberschuss, nach 96 Stunden und 192 Stunden jeweils Zugabe von weiteren 100 % Edukt bezogen auf noch vorhandenes Edukt/Produktgemisch

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 Enantiomerenüberschüsse²⁷. 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 = Ethyl), natürlich vorkommend (R^1 = Me, R^2 = Ph), durch Reduktion aus den entsprechenden natürlichen Aminosäuren erhältlich (R^1 = *i*-Propyl, 1-(*S*)-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, Benzyl) oder über die in industriellem Maßstab enzymatisch hergestellten Aminosäuren (R^1 = *tert*-Butyl, Phenyl) zugänglich.

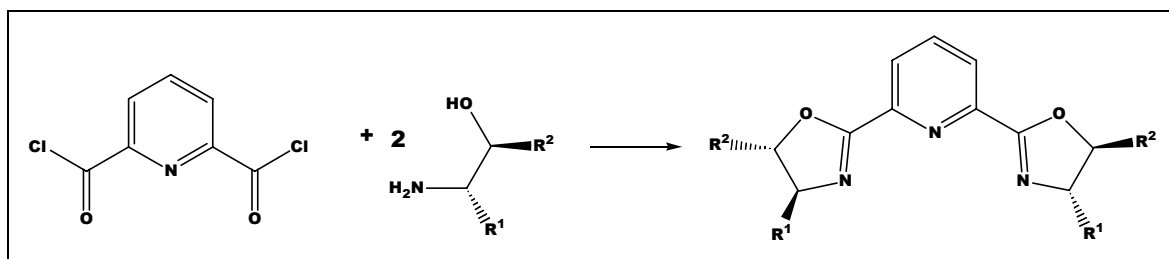
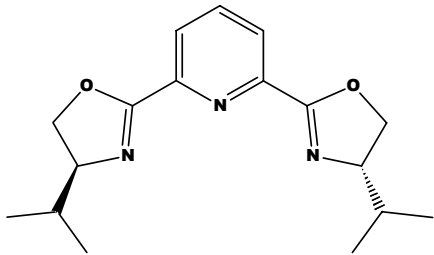
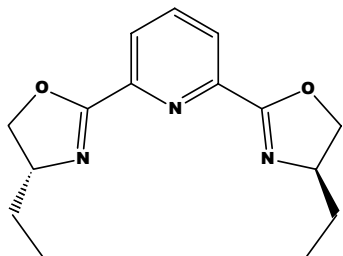
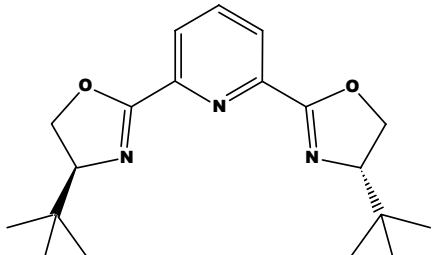
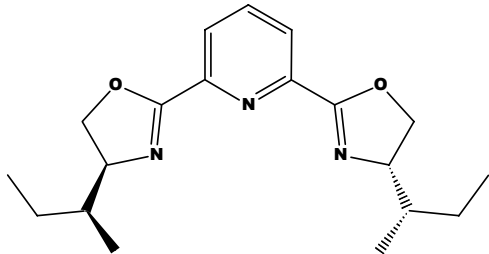


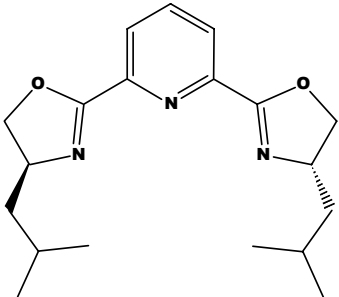
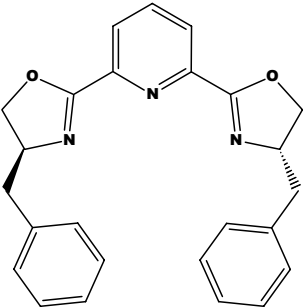
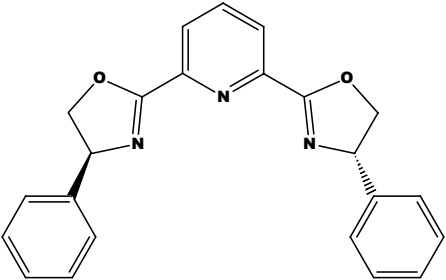
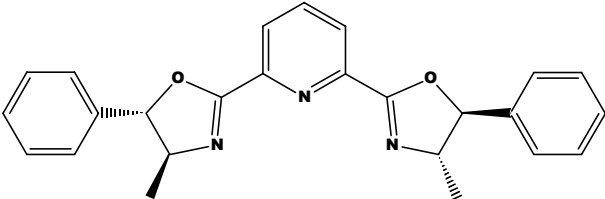
Abb. 27: Synthese der Pyridinbisoxazoline

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 [%]
<hr/>		
	90.5 %	35.2 % (<i>R</i>)
	91.2 %	36.0 % (<i>R</i>)
<hr/>		
2,6-Bis[4'-(<i>S</i>)-isopropylloxazolin-2'-yl]pyridin		
	40.4 %	1.2 % (<i>R</i>)
2,6-Bis[4'-(<i>R</i>)-ethyloxazolin-2'-yl]pyridin		
<hr/>		
	41.7 %	10.1 % (<i>R</i>)
	45.6 %	9.4 % (<i>R</i>)
2,6-Bis[4'-(<i>S</i>)- <i>tert</i> -butyloxazolin-2'-yl]pyridin		
<hr/>		
	78.6 %	35.9 % (<i>R</i>)
	79.1 %	35.3 % (<i>R</i>)
2,6-Bis{4'-(<i>S</i>)-[(<i>S</i>)-1-methylpropyl]oxazolin-2'-yl}pyridin		
<hr/>		

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

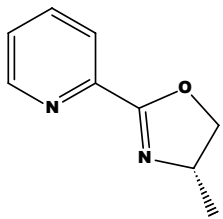
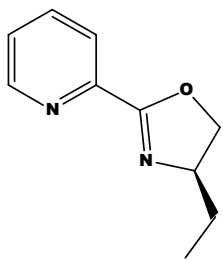
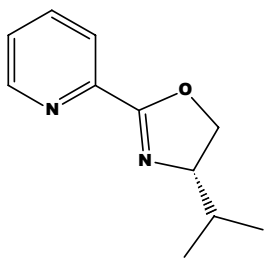
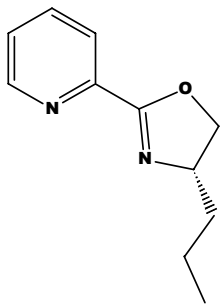
Die Synthese der Monoxazoline geht aus von den jeweiligen 2-Cyanoverbindungen. Der Ringschluss zu den entsprechenden Oxazolinen kann dabei auf zweierlei Art erfolgen, zum einen durch direkte Reaktion der Cyanoverbindung mit dem entsprechenden Aminoalkohol in Chlorbenzol bei 130 °C unter dem katalytischen Einfluss von ZnCl_2 ^{48,49}. 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^{50,51}. Die verwendeten Aminoalkohole sind käuflich oder wurden durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid aus den entsprechenden Aminosäuren hergestellt.

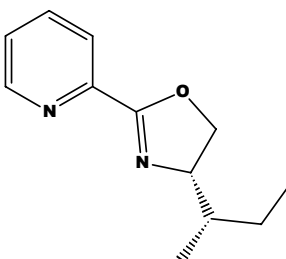
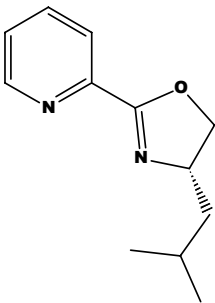
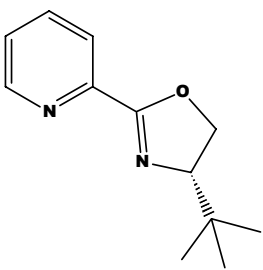
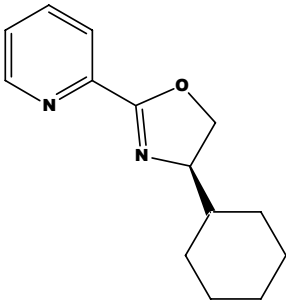
Ergebnisse

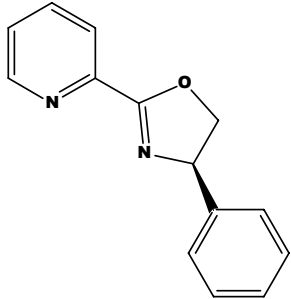
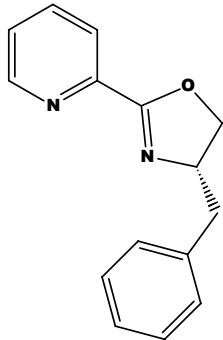
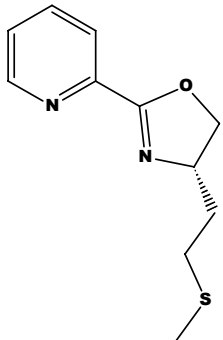
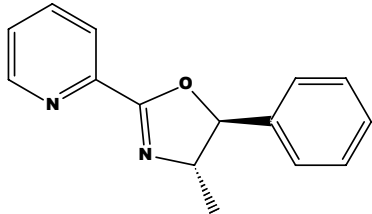
Der zunächst getestete Ligand (*S*)-(-)-4-Isopropyl-2-(2-pyridinyl)-2-oxazolin zeigt nach 120 Stunden Umsätze, die nahe am Gleichgewicht des Systems liegen. Der erreichte Enantiomerenüberschuss entspricht mit 35.6/37.2 %ee dem Betrag nach demjenigen des mit dem entsprechenden Bisoxazolin erreichten,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

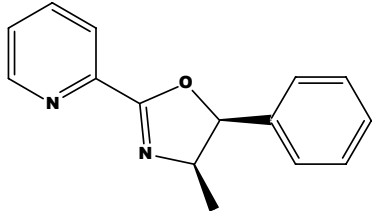
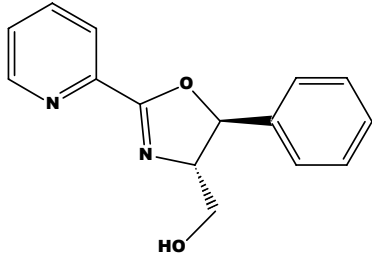
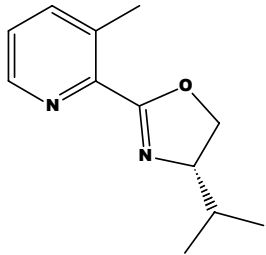
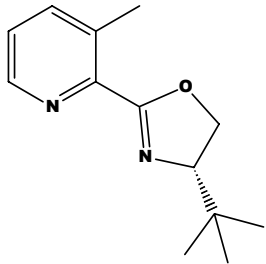
Variation der Substitution am Oxazolingerüst liefert die in Tabelle 3 dargestellten Ergebnisse.

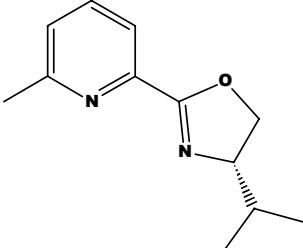
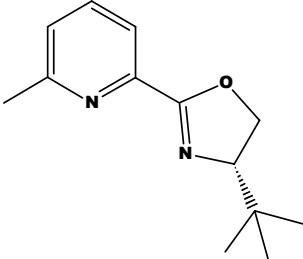
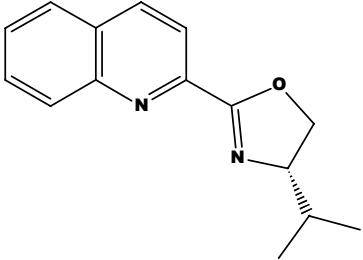
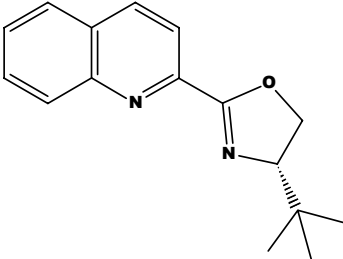
Tabelle 3: Ergebnisse der Katalysen mit Monoxazolinen

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

Ligand	Umsatz [%]	ee [%]
	93.1 %	33.8 % (<i>S</i>)
	93.4 %	33.0 % (<i>S</i>)
	(4 <i>S</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>)
<i>(R)</i> -(+)-4-Phenyl-2-(2-pyridinyl)-2-oxazolin		
	93.7 %	31.6 % (<i>S</i>)
<i>(S)</i> -(-)-4-Benzyl-2-(2-pyridinyl)-2-oxazolin		
	93.7 %	34.6 % (<i>S</i>)
	91.8 %	28.2 % (<i>S</i>)
<i>(S)</i> -(-)-4-[2-Methylthioethyl]-2-(2-pyridinyl)-2-oxazolin		
	39.0 %	12.9 % (<i>R</i>)
<i>(4S,5S)</i> -(+)-4-Methyl-5-phenyl-2-(2-pyridinyl)-2-oxazolin		

Ligand	Umsatz [%]	ee [%]
	46.1 %	34.2 % (<i>S</i>)
(4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-(+)-4-Methyl-5-phenyl-2-(2-pyridinyl)-2-oxazolin		
	16.4 %	0.8 % (<i>R</i>)
(4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-(+)-4-Hydroxymethyl-5-phenyl-2-(2-pyridinyl)-2-oxazolin		
	85.8 %	40.9 % (<i>S</i>)
	86.9 %	42.8 % (<i>S</i>)
(<i>S</i>)-(-)-4-Isopropyl-2-[2-(3-methylpyridinyl)]-2-oxazolin		
	57.8 %	41.9 % (<i>S</i>)
(<i>S</i>)-(-)-4- <i>tert</i> -Butyl-2-[2-(3-methylpyridinyl)]-2-oxazolin		

Ligand	Umsatz [%]	ee [%]
<hr/>		
	94.2 %	24.0 % (<i>S</i>)
	64.6 %	30.0 % (<i>S</i>)
<hr/>		
	93.7 %	13.2 % (<i>S</i>)
<hr/>		
	82.0 %	41.3 % (<i>S</i>)
	91.6 %	47.3 % (<i>S</i>)
<hr/>		
	92.3 %	29.1 % (<i>S</i>)
	89.3 %	32.9 % (<i>S</i>)
<hr/>		

Eine Reihe von Derivaten liefert dabei dem Isopropylderivat 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 Pyridinmonoxazolin in der Palladium-katalysierten Allylierung zeigt, hängt die Selektivität derartiger Liganden in entscheidendem Maße auch von der Substitution am Pyridinring ab⁴⁸. 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 Isopropylderivat 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)^{52,53}.

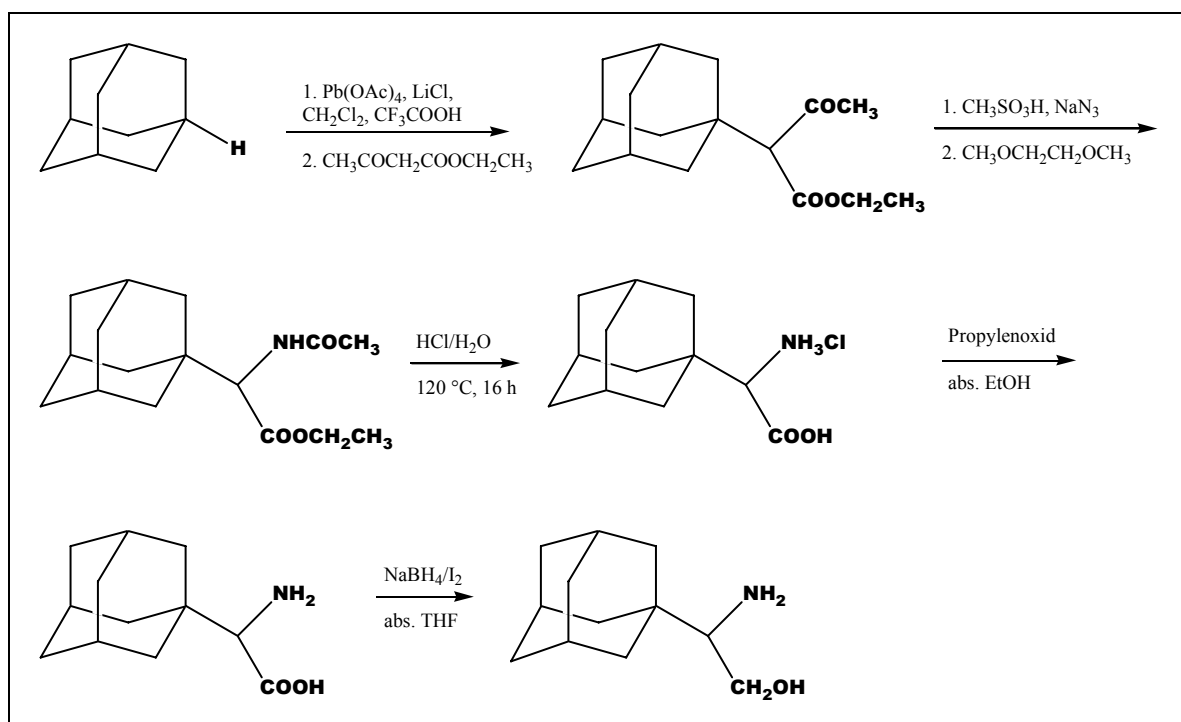


Abb. 28: Synthese von 2-(1-Adamantyl)-2-aminoethanol

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

Es bliebe die Trennung in die Enantiomere auf enzymatischem Weg⁵³. 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 α -Ketol-Umlagerung eingesetzt.

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

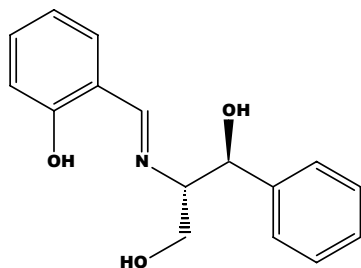
Als weiterer Ligand wurde der den Pyridinbisoxyzolinen strukturell verwandte Ligand 1,3-Bis[4'-(*S*)-isopropylloxazolin-2'-yl]benzol⁵⁴ untersucht. Das H-Atom in 2-Position bedingt dabei, dass der Ligand anders als das dreizählige Pyridinbisoxyzolin nur einfach oder bestenfalls zweifach an das zentrale Nickel-Ion koordiniert. Der erreichte Umsatz von nur 51 % und die mangelnde Enantioselektivität liegen deshalb im Rahmen des Erwarteten.

Ebenfalls eine Variation eines Pyridinbisoxyzolins stellt der Ligand (*S*)-2-[(Diphenylphosphanyl)methyl]-6-(4-isopropylloxazolin-2'-yl)pyridin⁵⁵ dar. In ihm ist eine Oxazolineinheit durch -CH₂-PPh₂ ersetzt. Die Koordination am Metall (über P,N,N) entspricht bei diesem Liganden formal der der Pyridinbisoxyzoline (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 Pyridinbisoxyzoline mit stark raumgreifenden Substituenten am zu großen sterischen Anspruch.

Das axial chirale (*R*)-(-)-*N,N,N',N'*-Tetramethyl-2,2'-diaminobinaphthyl⁵⁶ 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 [%]
--------	------------	--------

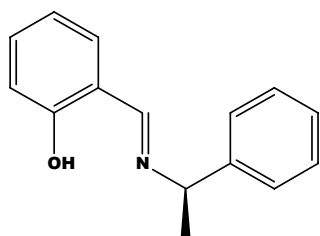


52.1 %

rac.

45.7 %

rac.

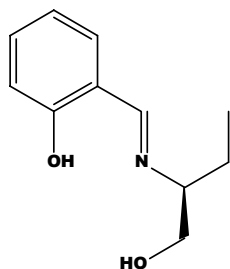
(1*S*,2*S*)-(+)-*N*-Salicyliden-2-amino-1-phenyl-1,3-propandiol

33.6 %

rac.

47.2 %

rac.

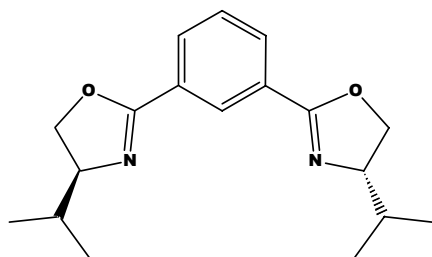
(R)-(-)-1-Phenylethylsalicylaldimin

30.1 %

rac.

47.2 %

rac.

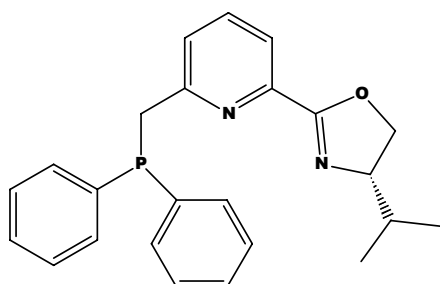
(R)-(+)-*N*-Salicyliden-2-amino-1-butanol

51.2 %

rac.

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

Ligand	Umsatz [%]	ee [%]
--------	------------	--------



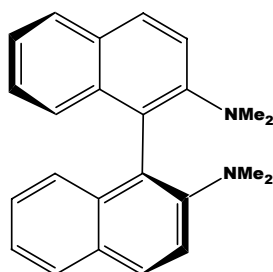
29.9 %

2.7 % (*R*)

23.5 %

4.4 % (*R*)

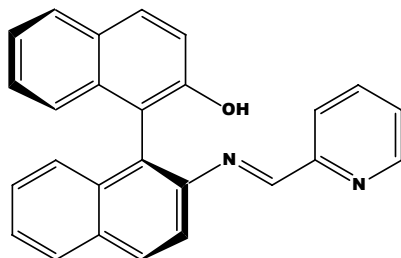
(*S*)-2-[(Diphenylphosphanyl)methyl]-6-(4-isopropylloxazolin-2'-yl)pyridin



73.3 %

rac.

(*R*)-(-)-*N,N,N',N'*-Tetramethyl-2,2'-diaminobinaphthyl



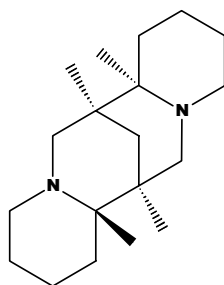
23.2 %

25.2 % (*S*)

32.0 %

17.9 % (*S*)

(*S*)-2-(2-Pyridinylmethylenamino)-2'-hydroxy-1,1'-binaphthyl



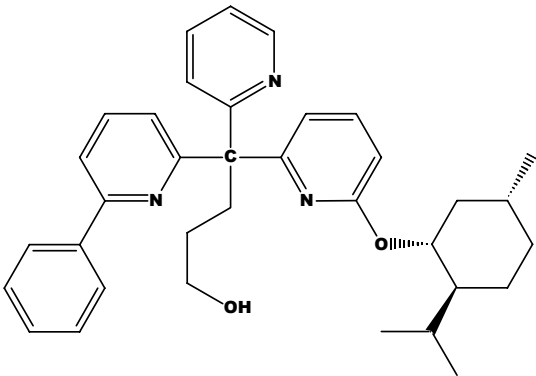
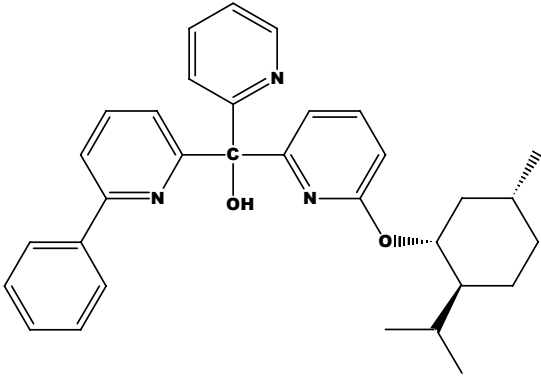
86.2 %

1.8 % (*R*)

78.4 %

0.3 % (*R*)

(7*S*,7*aR*,14*S*,14*aS*)-(-)-Sparteine

Ligand	Umsatz [%]	ee [%]
	34.7 %	0.4 % (<i>S</i>)
	36.8 %	0.3 % (<i>S</i>)
<p>4-{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)-4-pyridin-2-ylbutan-1-ol (18 %de (-))</p>		
	19.1 %	0.2 % (<i>S</i>)
<p>{6-[(1<i>R</i>,2<i>S</i>,5<i>R</i>)-2-Isopropyl-5-methylcyclohexyloxy]pyridin-2-yl}- (6-phenylpyridin-2-yl)pyridin-2-ylmethanol (20 %de (-))</p>		
<p>96.1 % 15.3 % (<i>R</i>)</p>		
<p>Co(acac)₂/2,6-Bis[4'-(<i>S</i>)-isopropylloxazolin-2'-yl]pyridin</p>		
<p>15.1 % 0.4 % (<i>S</i>)</p>		
<p>Pd(acac)₂/2,6-Bis[4'-(<i>S</i>)-isopropylloxazolin-2'-yl]pyridin</p>		
<p>11.3 % 2.6 % (<i>R</i>)</p>		
<p>Pd(COD)Cl₂/2,6-Bis[4'-(<i>S</i>)-isopropylloxazolin-2'-yl]pyridin</p>		

Das ebenfalls axial chirale (*S*)-2-(2-Pyridinylmethylenamino)-2'-hydroxy-1,1'-binaphthyl, erfolgreich eingesetzt in der enantioselektiven Transferhydrierung von Acetophenon⁵⁷, 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*)-(-)-Sparteinein katalysiert die Reaktion (86.2/78.4 % Umsatz), erbringt jedoch nur insignifikante Enantiomerenüberschüsse (1.8/0.3 %ee).

Die diastereomerenangereicherten Tripyridylliganden^{58,59} 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 α -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 Ni²⁺ das geeignetste Zentralatom ist, wurde hier nur die dem Nickel wohl ähnlichsten Metalle Kobalt und Palladium untersucht. Die Verwendung von Co(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 Pd(acac)₂ als auch in Form von Pd(COD)Cl₂ 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-(Methyliminophenylmethyl)cyclopentanol 6a /

2-Methylamino-2-phenylcyclohexanon 6b

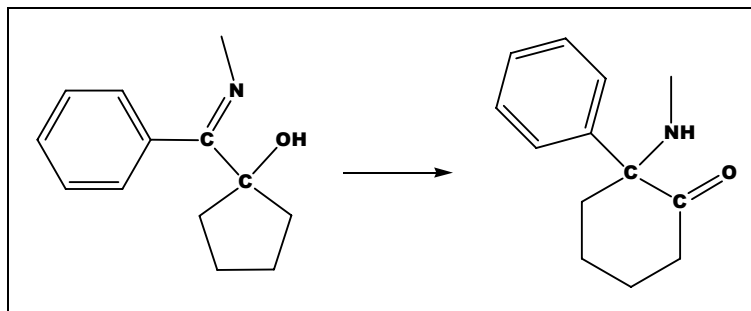


Abb. 29: Modellsystem 6

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

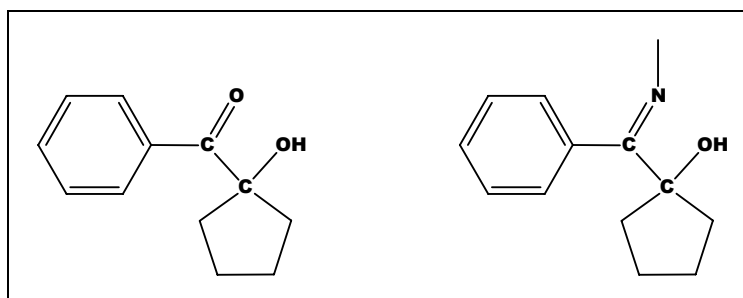


Abb. 30: Analogie Hydroxyketon/Hydroxyimin

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-phenylcyclohexanon wird in der Patentliteratur⁶⁰ 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 Enantiomerenanalytik – wurden die literaturbekannten Bedingungen gewählt⁶⁰. 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 NCH₃-Signal jedoch von einem Multipllett 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[®])

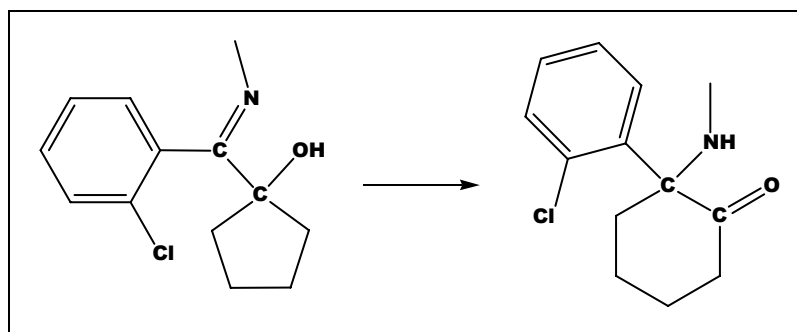


Abb. 31: Modellsystem7

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^{61,62}. 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 geführt⁶³. 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^{64,65}. 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*-Chlorphenylcyclopentylketon⁶⁶ hergestellt. Umsetzung mit elementarem Brom ergibt glatt 1-Bromcyclopentyl-2-chlorphenylketon⁶⁷. Mit wasserfreiem Methylamin (dient als Reaktionspartner, Base und Lösungsmittel gleichermaßen) bei -30 °C entsteht 1-(2-Chlorphenylmethyliminomethyl)cyclopentanol (Abb. 32).

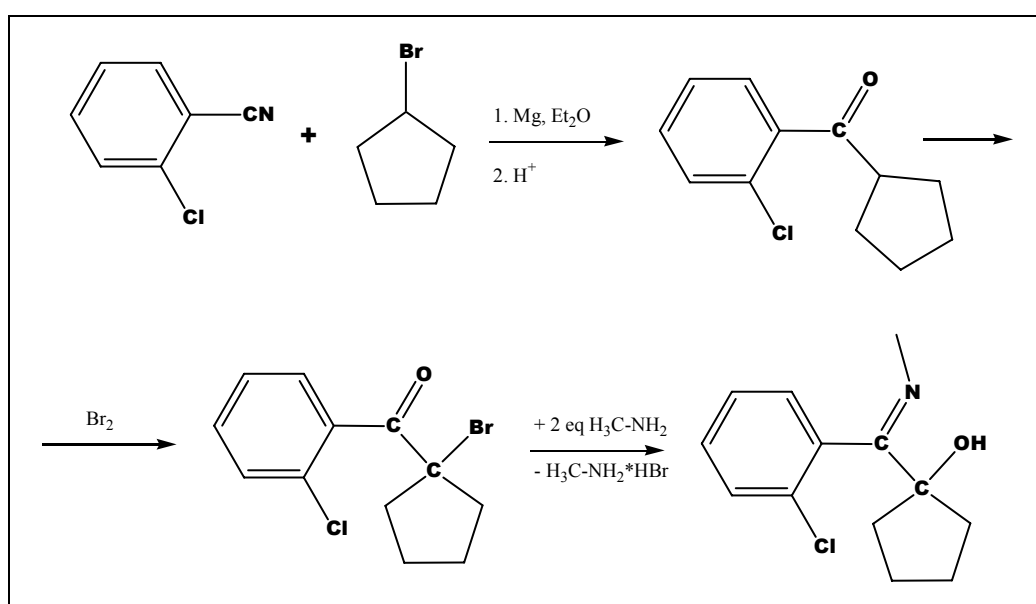


Abb. 32: Eduktsynthese Modellsystem 7

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 Lösungsmittel⁶⁸. 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 α -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 °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 ^1H -NMR-Spektrum des (*R*)-(-)-Mandelsäuresalzes des Produktes (Abb. 33 u. 34). In Deuteriochloroform liegen diastereomere Addukte vor. Das Signal der N-Methylprotonen spaltet auf.

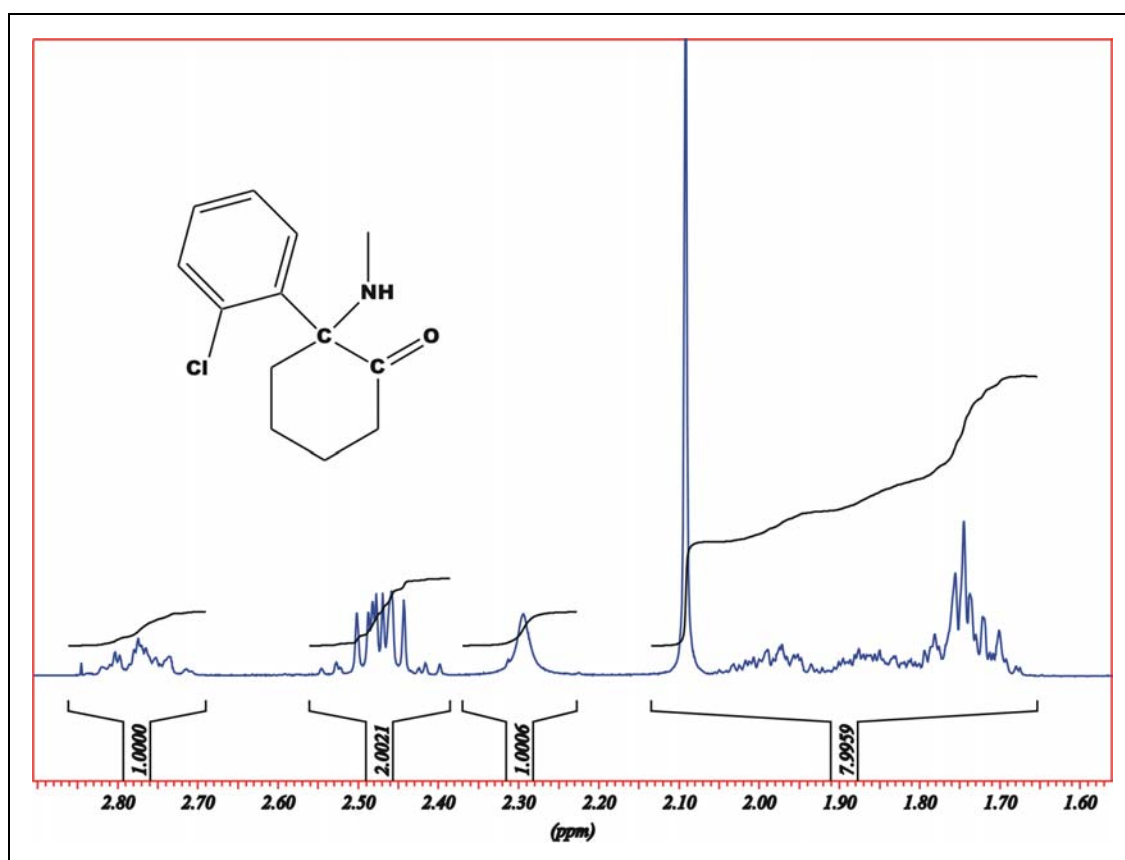


Abb. 33: ^1H -NMR-Spektrum von Ketamin in CDCl_3

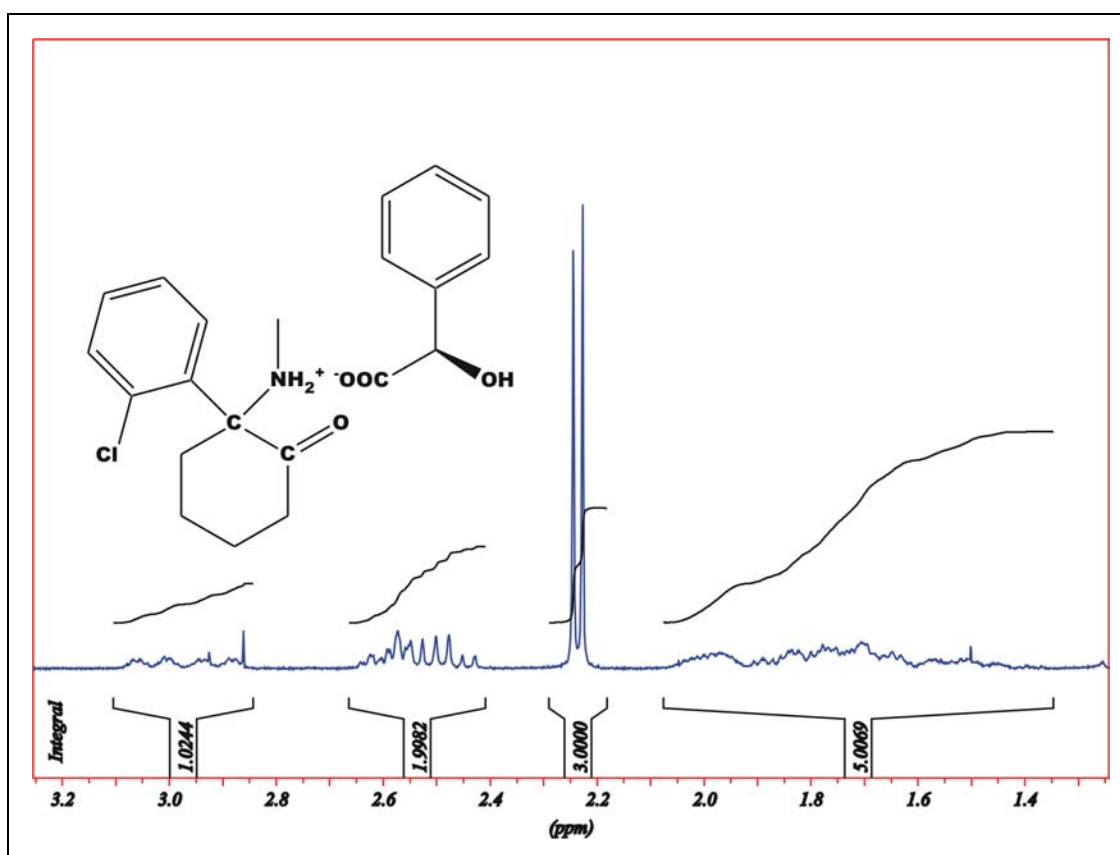


Abb. 34: ¹H-NMR-Spektrum des (R)-(-)-Mandelsäuresalzes von racemischem Ketamin in CDCl₃; Das N-Methylsignal spaltet 1:1 auf.

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 Camphoratoliganden an. Die strukturelle

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

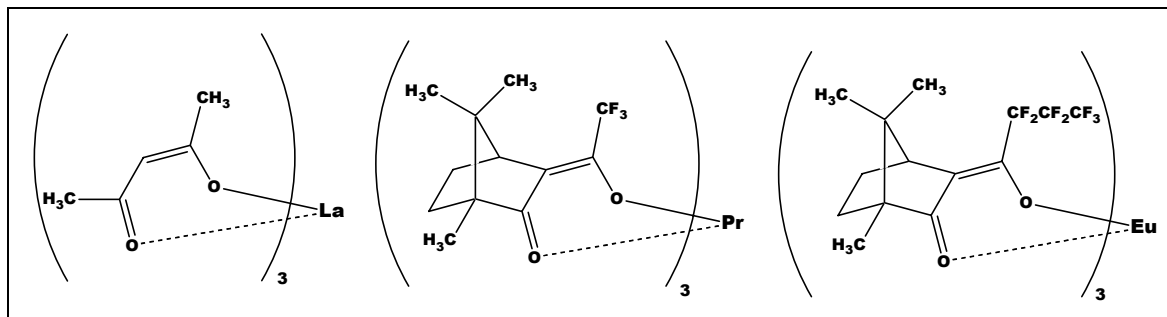


Abb. 35: Strukturelle Verwandtschaft Acetylacetonat/Camphoratoliganden

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	Reaktionstemperatur [°C]	Reaktionszeit [h]	Katalysatorsystem	Umsatz	Enantiomerenüberschuss
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 ₂ oder Na
Methylenchlorid	P ₂ O ₅
Chloroform	P ₂ O ₅

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)

^1H -NMR-Spektren wurden mit den Geräten Bruker AC 250 (250.13 MHz, $T = 24\text{ }^\circ\text{C}$), Bruker ARX 400 (400.13 MHz, $T = 21\text{ }^\circ\text{C}$) und Bruker Avance 300 (300.13 MHz, $T = 27\text{ }^\circ\text{C}$), ^{13}C -NMR-Spektren an den Geräten Bruker AC 250 (62.9 MHz, $T = 24\text{ }^\circ\text{C}$) und Bruker Avance 300 (75.48 MHz, $T = 27\text{ }^\circ\text{C}$) gemessen. Die Spektren wurden in deuterierten Lösungsmitteln aufgenommen. Die Angabe der chemischen Verschiebungen δ 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 = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett, b = breit, sb = breites Singulett. Alle Spektren wurden nach 1. Ordnung ausgewertet. Die Zuordnung der ^{13}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

α,γ -Dibrombutyrylbromid³²

Zu einer Suspension von 11.7 g (0.38 mol) rotem Phosphor in 86.1 g (76.1 ml, 1.00 mol) γ -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 Br₂ mit Stickstoff vertrieben und das Produkt von der gebildeten Phosphorsäure abdekantiert. Reinigung durch Destillation bei 100 °C (5 mm Hg).

Eigenschaften: farbloses Öl

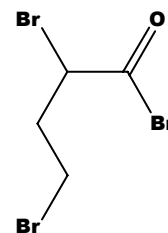
C₄H₅Br₃O (308.8 g/mol)

Sdp.: 100 °C (5 mm Hg)

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

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃):

δ = 2.43-2.58 (m, 1 H, CH₂), 2.61-2.76 (m, 1 H, CH₂), 3.42-3.65 (m, 2 H, CH₂), 4.86 (dd, J = 4.8 Hz, J = 9.1 Hz, 1 H, CHBr)



α,γ -Dibrombutyrophenon³³

Zu einer Suspension von 20.3 g (0.15 mol) wasserfreiem AlCl₃ in absolutem Benzol werden bei 6 °C im Verlauf von 2 h 50.0 g (0.16 mol) α,γ -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

C₁₀H₁₀Br₂O (306.0 g/mol)

Sdp.: 133-135 °C (0.7 mm Hg)

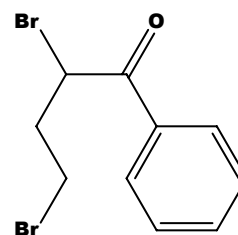
Ausbeute: 35.74 g (117 mmol, 73 % d. Th.)

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃):

δ = 2.53-2.76 (m, 2 H, CH₂), 3.53-3.75 (m, 2 H, CH₂), 5.43-5.52 (m, 1 H, CHBr), 7.46-7.56 (m, 2 H, CH_{arom}), 7.58-7.67 (m, 1 H, CH_{arom}), 8.01-8.08 (m, 2 H, CH_{arom})

MS (CI, NH₃):

104.9 (24.1, PhCO), 322.0 (49.8, MNH₄), 324.0 (100.0, MNH₄), 326.0 (45.2, MNH₄)



1-Bromocyclopropylphenylketon

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) α,γ-Dibrombutyrophenon bei 85 °C so zu, dass das entstehende Produkt abdestilliert. Das Destillat wird über MgSO₄ getrocknet und am Hochvakuum über eine 60-cm-Vigreuxkolonne fraktioniert destilliert, um das Produkt von Diethylenglykol zu befreien.

Eigenschaften: farbloses Öl

C₁₀H₉BrO (225.1 g/mol)

Sdp.: 84-86 °C (1.0 mm Hg)

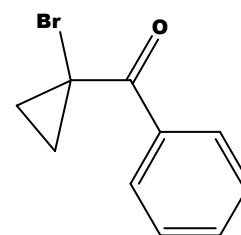
Ausbeute: 9.68 g (43 mmol, 43 % d. Th.)

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃):

δ = 1.40-1.73 (m, 4 H, CH₂), 7.43-7.63 (m, 3 H, CH_{arom}), 7.99-8.11 (m, 2 H, CH_{arom})

MS (CI, NH₃):

147.0 (18.9, MH - Br), 164.0 (100.0, MNH₄ - Br), 242.0 (21.8, MNH₄), 244.0 (21.6, MNH₄)



1,1-Diphenyl-1-hydroxypropan-2-on 1a /1,2-Diphenyl-2-hydroxypropan-1-on 1b**1,1-Diphenyl-1-hydroxypropan-2-on 1a³⁶**

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

C₁₅H₁₄O₂ (226.3 g/mol)

Schmp.: 64-65 °C

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

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃):

δ = 2.27 (s, 3 H, CH₃), 4.84 (s, 1 H, OH), 7.30-7.41 (m, 10 H, CH_{arom})

IR (KBr):

ν(cm⁻¹) = 3300 (sb, νOH), 3080 (m, νCH_{arom}), 3060 (m, νCH_{arom}), 3030 (m, νCH_{arom}), 2920 (w, νCH), 1700 (vs, νC=O)

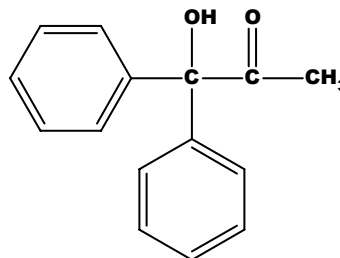
MS (CI, NH₃):

244.2 (100.0, MNH₄)

Elementaranalyse:

ber.: C: 79.62 H: 6.24

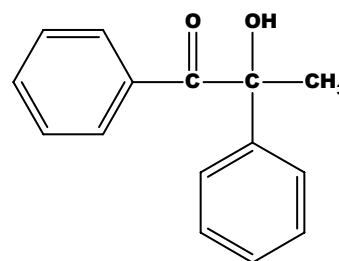
gef.: C: 79.62 H: 6.03



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) 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 CH_2Cl_2 aufgenommen. Metallsalz und Ligand werden über eine 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.

 **^1H -NMR nach Katalyseabbruch (400 MHz, CDCl_3):**

δ = 1.90 (s, ≤ 3 H, CH_3 , 1b), 2.27 (s, ≤ 3 H, CH_3 , 1a), 4.74 (sb, ≤ 1 H, OH, 1b), 4.84 (sb, ≤ 1 H, OH, 1a), 7.27-7.41/7.43-7.48/7.66-7.69 (m, 10 H, CH_{arom} , 1a/1b)

 ^1H -NMR nach Katalyseabbruch (300 MHz, 4 eq. (S)-(+)-1-(9'-Anthryl)-2,2,2-trifluorethanol, CDCl_3):

δ = 1.87 (s, ≤ 3 H, CH_3 , (S)-(-)-1b), 1.88 (s, ≤ 3 H, CH_3 , (R)-(-)-1b), 2.26 (s, ≤ 3 H, 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, CH_{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 μ l, 2.0 mmol) Acetylchlorid und 140 mg (151 μ l, 2.0 mmol) Cyclobutanon in 5 ml THF wird schnell zu 42 ml einer 0.1 mol/l SmI_2 -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_2SO_4 und Abziehen des Lösungsmittels liefert das Rohprodukt. Die Reinigung erfolgte durch Kugelrohrdestillation.

Eigenschaften: farbloses Öl

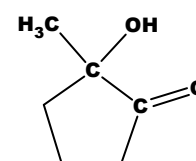
$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_2$ (114.1 g/mol)

Sdp.: 95 °C (5 mm Hg)

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

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

δ = 1.26 (s, 3 H, CH_3), 1.80-2.60 (m, 6 H, CH_2), OH fehlt



1-Acetylcyclopentanol 3a / 2-Hydroxy-2-methylcyclohexanon 3b**1-Acetylcyclopentanol 3a⁴⁰**

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 % K₂CO₃-Lösung. Man schüttelt mit Diethylether aus, trocknet mit Na₂SO₄, engt ein und destilliert im Kugelrohr.

Eigenschaften: farbloses Öl

C₇H₁₂O₂ (128.2 g/mol)

Sdp.: 90 °C (5 mm Hg)

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

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃):

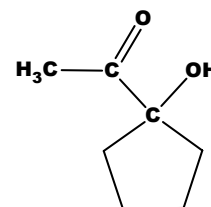
δ = 1.64-2.05 (m, 8 H, CH₂), 2.16 (s, 3 H, CH₃), 3.83 (s, 1 H, OH)

IR (Film):

ν(cm⁻¹) = 3450 (s, νOH), 2970 (s, νCH), 2890 (s, νCH), 1700 (s, νCO)

MS (CI, NH₃):

146.2 (100.0, MNH₄)

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

13.0 mg (0.1 mmol) NiCl₂ und 0.2 mmol Ligand werden in ein Schlenkrohr eingewogen und stickstoffgesättigt. Nach Zugabe des Lösungsmittels (40 ml MeOH) wird am Rückfluss erhitzt, 1-Acetylcyclopentanol 3a, typischerweise 256 mg (2.0 mmol), zugegeben und die Zeitnahme gestartet. Zur Probenahme werden unter N₂-Schutz 10 ml der Lösung entnommen. Die Reaktion wird durch Abschrecken im Eisbad unterbrochen. Das Lösungsmittel wird im Ölpumpenvakuum abgezogen, der Rückstand mit Methylenchlorid 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

C₇H₁₂O₂ (128.2 g/mol)

Sdp.: 90 °C (5 mm Hg)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ = 1.40 (s, 3 H, CH₃), 1.55-2.17 (m, 6 H, CH₂), 2.43-2.60 (m, 2 H, CH₂)

IR (Film):

ν(cm⁻¹) = 3450 (s, νOH), 2950 (s, νCH), 2880 (s, νCH), 1715 (s, νC=O)

MS (EI):

112.1 (100.0, M - CH₃), 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-βDEX cst (30 m Länge, 0.32 mm Innendurchmesser, 0.25 µm Filmdicke) der Firma Restek, Ofentemperatur 80 °C, Trägergas: Wasserstoff, Vordruck 70 kPa, Lösungsmittel: CH₂Cl₂, Konzentration: 15 mg/ml, Einspritzmenge 0.05 µl,

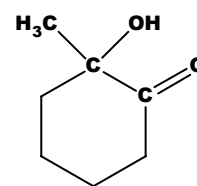
Retentionszeiten:

Edukt, 1-Acetylcyclopentanol 3a: 26.3 min

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

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

Zuordnung der Peaks der Produktenantiomere über Polarimetrie.



9-Benzoylfluoren-9-ol 4a /10-Hydroxy-10-phenyl-10H-phenanthren-9-on 4b⁶⁹**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 Phenyltrimethylsilyloxymethylphosphonsäurediethylester⁷⁰ versetzt. Nach Erwärmen auf -55 °C wird auf -100 °C abgekühlt und mit einer Lösung von 11.96 g (66.4 mmol) 9-Fluorenol 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 MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird abgezogen, der Rückstand mit 150 ml 10⁻³ 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

C₂₀H₁₄O₂ (286.3 g/mol)

Schmp.: 118 °C

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

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

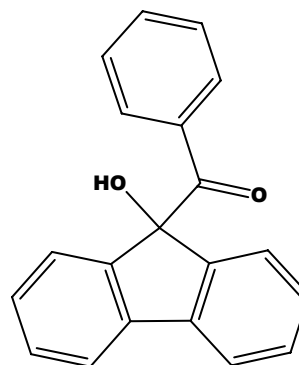
δ = 5.68 (sb, 1 H, OH), 7.05-7.13 (m, 2 H, CH_{arom}),
7.24-7.46 (m, 9 H, CH_{arom}), 7.77 (ddd, J = 7.5 Hz, J =
0.9 Hz, J = 0.9 Hz, 2 H, CH_{arom})

¹³C-NMR (75.48 MHz, CDCl₃):

δ = 86.51 (1 C, COH), 120.88 (2 C, CH_{arom}), 124.49 (2 C, CH_{arom}), 128.28 (2 C, CH_{arom}), 128.72 (2 C, CH_{arom}), 129.21 (2 C, CH_{arom}), 129.91 (2 C, CH_{arom}), 132.94 (1 C, C_{arom}), 133.32 (1 C, CH_{arom}), 141.20 (2 C, C_{arom}), 146.03 (2 C, C_{arom}), 199.73 (1 C, C=O)

IR (KBr):

ν(cm⁻¹) = 3460 (m, νOH), 3070 (w, νCH_{arom}), 1670 (s, νC=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) NiCl₂ 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 CH₂Cl₂ aufgenommen. Metallsalz und Ligand werden über eine SiO₂-gefüllte Pasteurpipette abfiltriert. Nach Abziehen des Lösungsmittels ist die Probe analysenfertig.

Eigenschaften: orangegelbes Pulver

C₂₀H₁₄O₂ (286.3 g/mol)

Schmp.: 108 °C

Ausbeute: > 90 %

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ = 4.93 (s, 1 H, OH), 7.14-7.22 (m, 5 H, CH_{arom}),

7.30-7.36 (m, 1 H, CH_{arom}), 7.42-7.52 (m, 2 H, CH_{arom}), 7.61-7.68 (m, 1 H, CH_{arom}),

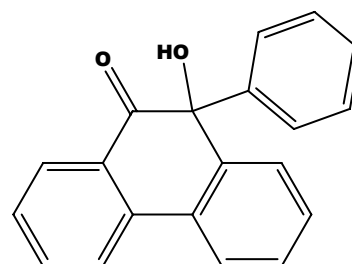
7.76-7.85 (m, 2 H, CH_{arom}), 7.90-7.98 (m, 2 H, CH_{arom})

¹³C-NMR (75.48 MHz, CDCl₃):

δ = 80.37 (1 C, COH), 123.20 (1 C, CH_{arom}), 123.82 (1 C, CH_{arom}), 126.16 (2 C, CH_{arom}), 127.81 (1 C, CH_{arom}), 128.03 (1 C, CH_{arom}), 128.13 (1 C, CH_{arom}), 128.35 (1 C, C_{arom}), 128.51 (3 C, CH_{arom}), 128.76 (1 C, CH_{arom}), 129.69 (1 C, CH_{arom}), 130.19 (1 C, C_{arom}), 135.22 (1 C, CH_{arom}), 137.76 (1 C, C_{arom}), 139.49 (1 C, C_{arom}), 141.38 (1 C, C_{arom}), 201.37 (1 C, C=O)

IR (KBr):

ν(cm⁻¹) = 3470 (m, νOH), 3070 (w, νCH_{arom}), 1695 (s, νC=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/0.46/5µm, Säulentemperatur 15 °C, Injektionsvolumen 5 µl (~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 KHSO₄-Lösung und einmal mit gesättigter NaCl-Lösung ausgeschüttelt. Die etherische Lösung wird mit MgSO₄ 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-trimethylsiloxycyclopentan. 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

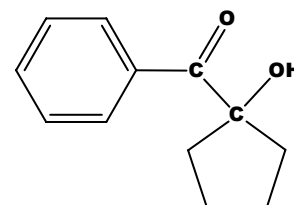
C₁₁H₁₄O₂ (190.2 g/mol)

Sdp.: 115 °C (0.075 mm Hg)

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

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ = 1.85-2.10 (m, 6 H, CH₂), 2.30-2.44 (m, 2 H, CH₂), 3.75 (bs, 1 H, OH), 7.30-7.80 (m, 3 H, CH_{arom}), 7.90-8.20 (m, 2 H, CH_{arom})



^{13}C -NMR (62.9 MHz, CDCl_3):

δ = 25.59 (2 C, CH_2), 40.97 (2 C, CH_2), 87.15 (1 C, q), 128.37 (2 C, CH_{arom}), 129.61 (2 C, CH_{arom}), 132.87 (1 C, CH_{arom}), 133.92 (1 C, C_{arom}), 203.85 (1 C, $\text{C}=\text{O}$)

IR (Film):

$\nu(\text{cm}^{-1})$ = 3450 (sb, νOH), 3080 (m, $\nu\text{CH}_{\text{arom}}$), 2960 (vs, νCH), 2880 (s, νCH), 1675 (vsb, $\nu\text{C}=\text{O}$), 1600 (s, $\nu\text{C}=\text{C}$), 1580 (s, $\nu\text{C}=\text{C}$), 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_2 -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_2 -Schutz 10 ml entnommen. Die Reaktion wird durch Abschrecken im Eisbad unterbrochen. Das Lösungsmittel wird im Ölpumpenvakuum abgezogen, der Rückstand mit Methylenchlorid 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.

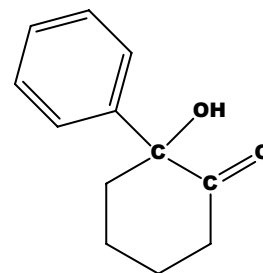
Eigenschaften: farblose Flüssigkeit

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_2$ (190.2 g/mol)

Sdp.: 120 °C (0.075 mm Hg)

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

δ = 1.63-1.92 (m, 4 H, CH_2), 2.00-2.10 (m, 1 H, CH_2), 2.35-2.57 (m, 2 H, CH_2), 2.96-3.04 (m, 1 H, CH_2), 4.50 (sb, 1 H, OH), 7.26-7.43 (m, 5 H, CH_{arom})



^{13}C -NMR (75.48 MHz, CDCl_3):

δ = 23.05 (1 C, CH_2), 28.34 (1 C, CH_2), 38.81 (1 C, CH_2), 38.89 (1 C, CH_2), 126.38 (2 C, CH_{arom}), 128.31 (1 C, CH_{arom}), 129.14 (1 C, CH_{arom}), 139.92 (1 C, C_{arom}), 212.73 (1 C, $\text{C}=\text{O}$)

IR (KBr):

$\nu(\text{cm}^{-1})$ = 3450 (sb, νOH), 3080 (m, $\nu\text{CH}_{\text{arom}}$), 2960 (vs, νCH), 2880 (s, νCH), 1675 (vsb, $\nu\text{C}=\text{O}$), 1600 (s, $\nu\text{C}=\text{C}$), 1580 (s, $\nu\text{C}=\text{C}$), 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- β DEX cst (30 m Länge, 0.32 mm Innendurchmesser, 0.25 μm Filmdicke) der Firma Restek, Ofentemperatur 130 °C, Trägergas: Wasserstoff, Vordruck 70 kPa, Lösungsmittel: CH_2Cl_2 , Konzentration: 15 mg/ml, Einspritzmenge 0.10 μl ,

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 Produktenantimere über Polarimetrie.

Derivatisierung von 5a/5b zum Trimethylsilylether⁷¹

190 mg (1.0 mmol) des erhaltenen Produktgemischs werden in absolutem CH₂Cl₂ 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 NH₄Cl-Lösung von Imidazol befreit. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wird durch Kugelrohrdestillation bei 90 °C (0.05 mm Hg) gereinigt und ist nun zur Enantiomerenanalytik durch ¹H-NMR-Spektroskopie geeignet.

¹H-NMR (5a, 400 MHz, CDCl₃):

δ = -0.07 (s, 9 H, OSiCH₃), 1.60-2.00 (m, 6 H, CH₂), 2.26-2.37 (m, 2 H, CH₂), 7.38-7.54 (m, 3 H, CH_{arom}), 8.12-8.17 (m, 2 H, CH_{arom})

¹H-NMR (5b, 400 MHz, CDCl₃):

δ = -0.08 (s, 9 H, OSiCH₃), 1.60-1.80 (m, 2 H, CH₂), 1.80-1.95 (m, 2 H, CH₂), 2.00-2.08 (m, 1 H, CH₂), 2.31-2.39 (m, 1 H, CH₂), 2.53-2.59 (m, 1 H, CH₂), 2.72-2.78 (m, 1 H, CH₂), 7.25-7.52 (m, 5 H, CH_{arom})

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 δ = -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 δ = -0.079 ppm für das (*R*)-(-)-Enantiomer und bei δ = -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-Benzonitril 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

C₁₂H₁₄O (174.2 g/mol)

Sdp.: 125-130 °C (5 mm Hg)

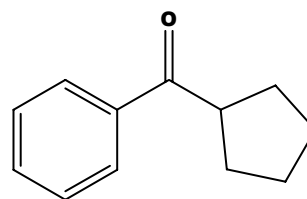
Ausbeute: 99.3 g (0.57 mol, 57 % d. Th.)

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃):

δ = 1.59-1.82 (m, 4 H, CH₂), 1.82-2.03 (m, 4 H, CH₂), 3.72 (quint, J = 7.9 Hz, 1 H, CH), 7.41-7.59 (m, 3 H, CH_{arom}), 7.94-8.02 (m, 2 H, CH_{arom})

IR (Film):

ν(cm⁻¹) = 3050 (w, νCH_{arom}), 2940 (s, νCH), 2860 (s, νCH), 1660 (s, νC=O), 1200 (s), 675 (s)



1-Bromocyclopentylphenylketon⁶⁷

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

C₁₂H₁₃BrO (253.1 g/mol)

Schmp.: ca. 30 °C

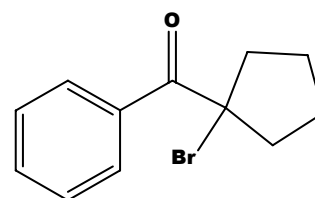
Ausbeute: 144.3g (0.57 mol, 100 % d. Th.)

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃):

δ = 1.71-1.90 (m, 2 H, CH₂), 1.97-2.17 (m, 2 H, CH₂),

2.37-2.59 (m, 4 H, CH₂), 7.40-7.59 (m, 3 H, CH_{arom}),

8.14-8.19 (m, 2 H, CH_{arom})



1-Methyliminophenylmethylcyclopentanol 6a⁶⁰

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

C₁₃H₁₇NO (203.3 g/mol)

Schmp.: 66-68 °C

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

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ = 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)

¹³C-NMR (75.48 MHz, CDCl₃):

δ = 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):

ν(cm⁻¹) = 3300 (s, νOH), 3030 (w, νCH_{arom}), 2970 (s, νCH), 1650 (s, νC=N), 1410 (s), 1395 (s), 995 (s), 770 (s), 705 (s)

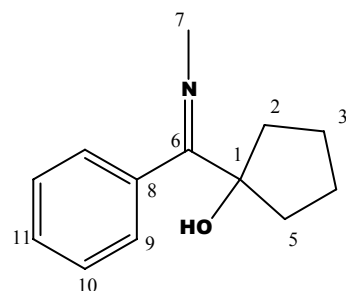
MS (EI):

85.1 (21.0, C₅H₉OH), 118.1 (100.0, Ph-C≡N-CH₃), 146.1 (12.8, M - NHCH₃ - CO/C₂H₄), 175.1 (2.6, M - CO/C₂H₄), 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-Methyliminophenylmethylcyclopentanol 6a werden ohne Zugabe von Lösungsmittel zusammen mit 5 mol% des Katalysatorsystems 24 h auf 130 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wird in CH₂Cl₂ 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

C₁₃H₁₇NO (203.3 g/mol)

Schmp.: Öl, Hydrochlorid > 250 °C

Ausbeute: var.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ = 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)

¹³C-NMR (75.48 MHz, CDCl₃):

δ = 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)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), Hydrochlorid:

δ = 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)

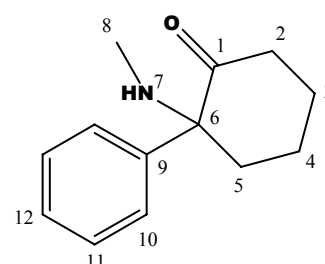
¹³C-NMR (75.48 MHz, CDCl₃), Hydrochlorid:

δ = 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)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

(rac. Amin mit 1 eq. (R)-(-)-Mandelsäure, Aufspaltung des NCH₃-Signals (8), Auswertung des Enantiomerenverhältnisses mit der Funktion Deconvolution des Programms Win-NMR der Firma Bruker)

δ = 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, CHOH), 7.17-7.80 (m, 13 H, NH/OH/COOH/10/11/12/CH_{arom})



IR (KBr):

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

MS (EI):

118.1 (10.6, $\text{Ph-C}\equiv\text{N-CH}_3$), 146.1 (100.0, M - NHCH_3 - $\text{CO/C}_2\text{H}_4$), 175.2 (34.2, M - $\text{CO/C}_2\text{H}_4$), 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_2Cl_2 , 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

C₁₂H₁₃ClO (208.7 g/mol)

Sdp.: 130 °C (5 mm Hg)

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

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃):

δ = 1.53-1.97 (m, 8 H, CH₂), 3.58 (quint, J = 7.9 Hz, 1 H, CH), 7.26-7.40 (m, 4 H, CH_{arom})

IR (Film):

ν(cm⁻¹) = 3060 (w, νCH_{arom}), 2960 (s, νCH), 2870 (m, νCH), 1690 (vs, νC=O), 1590 (s, νC=C), 1435 (s), 1220 (s), 780 (s), 755 (s)

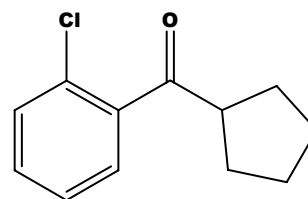
MS (EI):

111.0 (17.2, M - CO - C₅H₉), 139.0 (100.0, M - C₅H₉), 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-chlorphenylketon⁶⁷

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.

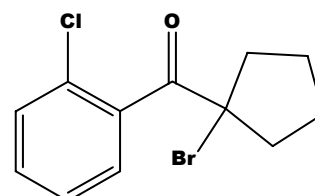
Eigenschaften: leicht bräunliches Öl

C₁₂H₁₂BrClO (287.6 g/mol)

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

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃):

δ = 1.78-2.14 (m, 4 H, CH₂), 2.25-2.47 (m, 4 H, CH₂),
7.26-7.45 (m, 3 H, CH_{arom}), 7.66-7.33 (m, 1 H, CH_{arom})

**1-(2-Chlorphenylmethyliminomethyl)cyclopentanol 7a⁶⁰**

28.8 g (0.1 mol) 1-Bromcyclopentyl-2-chlorphenyl-keton 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

C₁₃H₁₆ClNO (237.7 g/mol)

Schmp.: 62 °C

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

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ = 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)

¹³C-NMR (75.48 MHz, CDCl₃):

δ = 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):

ν(cm⁻¹) = 3520 (vs, νOH), 3070 (m, νCH_{arom}), 2960 (vs, νCH), 1645 (vs, νC=N), 1590 (m, νC=C), 780 (s), 760 (s)

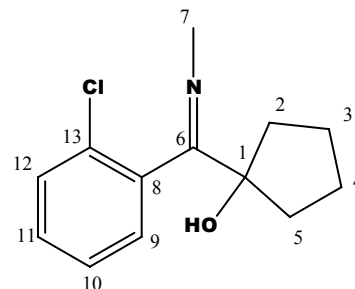
MS (Cl, NH₃):

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 CH₂Cl₂ 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

C₁₃H₁₆ClNO (237.7 g/mol)

Schmp.: 92 °C

Ausbeute: var.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ = 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)

¹³C-NMR (75.48 MHz, CDCl₃):

δ = 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)

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃):

(rac. Ketamin mit 1 eq. (R)-(-)-Mandelsäure, NCH₃-Signal spaltet auf), δ = 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_{arom})

IR (KBr):

ν(cm⁻¹) = 3360 (vs), 3060 (m, νCH_{arom}), 2960 (s, νCH), 2870 (s, νCH), 2820 (m, νCH), 1700 (vs, νC=O), 750 (s), 715 (s)

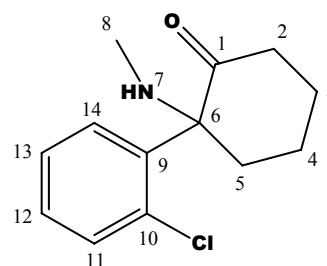
MS (Cl, NH₃):

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-diaminocyclohexan⁴⁷

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 eingengt 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

C₁₀H₂₂N₂ (170.3 g/mol)

Sdp.: 70 °C (5 mm Hg)

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

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

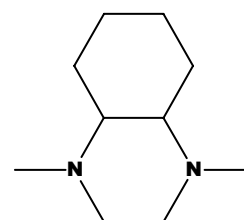
δ = 1.02-1.19 (m, 4 H, CH₂), 1.68-1.76 (m, 2 H, CH₂), 1.79-1.87 (m, 2 H, CH₂), 2.27 (s, 12 H, NCH₃), 2.38-2.45 (m, 2 H, CH)

IR (Film):

ν(cm⁻¹) = 2950 (s, νCH), 2880 (s, νCH), 2840 (s, νCH), 2800 (s, νNCH₃), 1460 (s)

MS (EI):

58.0 (63.1, Me₂N=CH₂), 71.0 (70.2, Me₂N-CH=CH₂), 84.0 (100.0, Me₂N=CH-CH=CH₂), 170.1 (67.9, M)

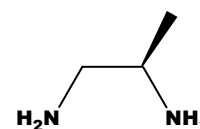


(R)-(-)-1,2-Diaminopropan⁴³

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 racematgespalten. 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-diaminopropan⁴⁵

7.41 g (100.0 mmol) (R)-(-)-1,2-Diaminopropan werden entsprechend der Vorschrift für Diaminocyclohexan methyliert. Die Enantiomerenreinheit wird mittels ¹H-NMR des entsprechenden diastereomeren Salz-Adduktes mit 2 eq. Mandelsäure in CDCl₃ überprüft.

Eigenschaften: farbloses Öl

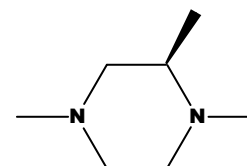
C₇H₁₈N₂ (130.2 g/mol)

Sdp.: 140 °C

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

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ = 0.91 (d, J = 6.6 Hz, 3 H, CH₃), 2.01 (dd, J = 12.2 Hz, J = 7.2 Hz, 1 H, CH₂), 2.19 (s, 6 H, NCH₃), 2.22 (s, 6 H, NCH₃), 2.63-2.75 (m, 1 H, CH)



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

(*rac*-N,N,N',N'-Tetramethyl-1,2-diaminopropan mit 2 eq. (*R*)-(-)-Mandelsäure, Signale spalten unterschiedlich auf), δ = 1.04 (d, J = 6.8 Hz, 1.5 H, CH₃), 1.05 (d, J = 6.8 Hz, 1.5 H, CH₃), 2.31 (2 s, je 3 H, NCH₃), 2.41 (s, 3 H, NCH₃), 2.42 (s, 3 H, NCH₃), 2.50-2.59 (m, 1 H, CH₂), 2.77-2.86 (m, 1 H, CH₂), 3.29-3.39 (m, 1 H, CH), 4.98 (s, 2 H, CHOH), 7.20-7.32 (m, 6 H, CH_{arom}), 7.39-7.45 (m, 4 H, CH_{arom}), 8.35 (sb, 4 H, OH/COOH)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

(*R*)-(+)-N,N,N',N'-Tetramethyl-1,2-diaminopropan mit 2 eq. (*R*)-(-)-Mandelsäure), δ = 1.08 (d, J = 6.7 Hz, 3 H, CH₃), 2.34 (s, 6 H, NCH₃), 2.45 (s, 6 H, NCH₃), 2.53 (dd, J = 13.1 Hz, J = 6.7 Hz, 1 H, CH₂), 2.82 (dd, J = 13.1 Hz, J = 6.6 Hz, 1 H, CH₂), 3.29-3.42 (m, 1 H, CH), 5.00 (s, 2 H, CHOH), 7.22-7.35 (m, 6 H, CH_{arom}), 7.43-7.48 (m, 4 H, CH_{arom}), 8.53 (sb, 4 H, OH/COOH)

IR (Film):

$\nu(\text{cm}^{-1})$ = 3000-2870 (s, νCH), 1480-1450 (s), 1280 (s), 1170 (s), 1050 (s)

Drehwerte (c = 0.85, CHCl₃):

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

MS (CI, NH₃):

102.9 (29.2, MH - 2CH₃), 117.0 (28.0, MH - CH₃), 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-methylbutan⁴⁶

5.00 g (32.8 mmol) (*S*)-Valinamid-Hydrochlorid werden bei -30 °C portionsweise zu einer Suspension von 3.73 g (98.0 mmol) LiAlH₄ 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 rührt 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

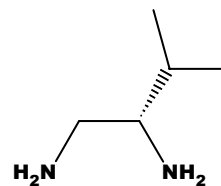
C₅H₁₄N₂ (102.2 g/mol)

Sdp.: 55 °C (5 mm Hg)

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

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ = 0.90 (d, J = 6.8 Hz, 3 H, CH₃), 0.93 (d, J = 6.8 Hz, 3 H, CH₃), 1.30 (s, 4 H, NH₂), 1.67-1.78 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 2.33-2.43 (m, 2 H, CH₂), 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

C₉H₂₂N₂ (158.3 g/mol)

Sdp.: 120 °C (5 mm Hg)

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

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ = 0.87/0.91 (jeweils d, je 3 H, 1a/1b), 1.73-1.85 (m, 1 H, 2), 2.02 (dd, J_{4,4} = 12.8 Hz, J_{4,3} = 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_{4,4} = 12.8 Hz, J_{4,3} = 7.2 Hz, 1 H, 4)

¹³C-NMR (75.48 MHz, CDCl₃):

δ = 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):

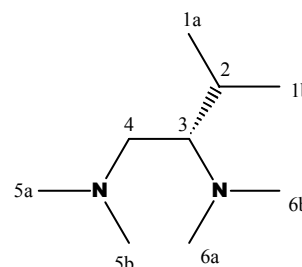
ν(cm⁻¹) = 2980 (s, νCH), 2840 (s, νCH), 2800 (s, νNCH₃), 1685 (m), 1480 (s), 1060 (s), 1045 (s)

Drehwerte (c = 2.61, CHCl₃):

[α]₄₃₆^{RT} = 350 °, [α]₅₄₆^{RT} = 213 °, [α]₅₇₈^{RT} = 189 °, [α]_D^{RT} = 178 °

MS (CI, NH₃):

159.1 (100.0, MH)

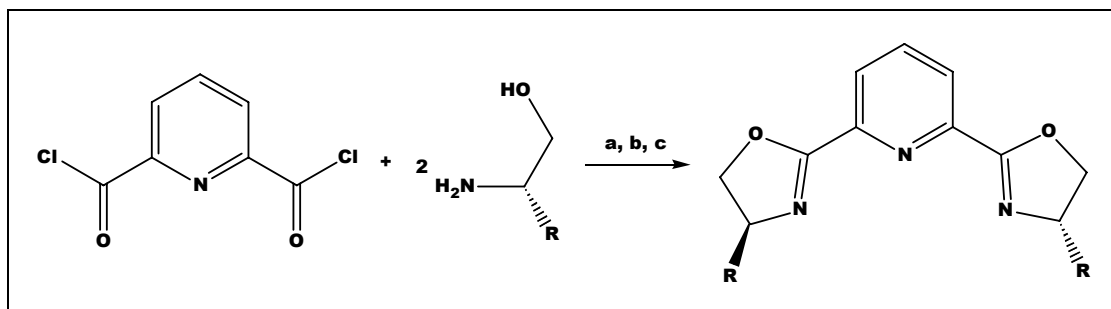


4.4.2 Pyridinbisoxazoline

Darstellung der Aminoalkohole

Die für die Synthese der Liganden benötigten Aminoalkohole wurden aus den entsprechenden Aminosäuren durch Reduktion alternativ mit Lithiumaluminiumhydrid⁷² oder mit Natriumborhydrid/Iod⁷³ hergestellt.

Synthese der Pyridinbisoxazoline



8.4 g (50.0 mmol) Pyridin-2,6-dicarbonsäure werden unter Zusatz katalytischer Mengen Dimethylformamid mit 54 ml SOCl_2 10 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Entfernen von SOCl_2 und DMF bleibt das Säurechlorid als weißer Feststoff. Das Säurechlorid wird in 100 ml CHCl_3 gelöst und bei 0 °C zu einer Lösung von 0.11 mmol des betreffenden Aminoalkohols und 42 ml (0.30 mol) NEt_3 in 200 ml CHCl_3 getropft. Der Ansatz wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Man versetzt mit 37 ml (0.50 mol) SOCl_2 und erhitzt 2 h zum Rückfluss. Nach Abkühlen wird der Ansatz in Eiswasser hydrolysiert. Die organische Phase wird mit gesättigter NaCl -Lösung und 0.1 M K_2CO_3 -Lösung ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wird eingeeengt. Der verbleibende Feststoff wird mit CH_2Cl_2 : Diethylether = 3 : 2 über 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 NaOH in 160 ml H_2O / 340 ml MeOH gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit 550 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Der nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibende Feststoff wird durch Umkristallisation aus Hexan/Ethylacetat gereinigt.

2,6-Bis[4'-(*R*)-ethyloxazolin-2'-yl]pyridin³⁷

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

Eigenschaften: farbloses Pulver

C₁₅H₁₉N₃O₂ (273.3 g/mol)

Schmp.: 85-88 °C

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

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ = 0.97 (t, J = 7.5 Hz, 6 H, 8), 1.50-1.82 (m, 4 H, 7), 4.11 (dd, J_{6,5} = J_{6,6} = 8.1 Hz, 2 H, 6), 4.19-4.30 (m, 2 H, 5), 4.54 (dd, J_{6,6} = 8.1 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)

¹³C-NMR (75.48 MHz, CDCl₃):

δ = 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):

ν(cm⁻¹) = 3060 (w, νCH_{arom}), 2970 (m, νCH), 1630 (s, νC=N), 1460 (m), 1385 (s), 1075 (m)

Drehwerte (c = 2.54, CHCl₃):

[α]₄₃₆^{RT} = 372 °, [α]₅₄₆^{RT} = 188 °, [α]₅₇₈^{RT} = 161 °, [α]_D^{RT} = 154 °

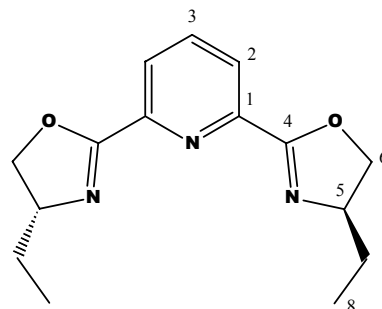
MS (CI, NH₃):

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]pyridin³⁷

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

Eigenschaften: farblose Kristalle

C₁₇H₂₃N₃O₂ (301.4 g/mol)

Schmp.: 152-153 °C

Ausbeute: 4.68 g (15.6 mmol,

31 % d. Th.)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ = 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)

¹³C-NMR (75.48 MHz, CDCl₃):

δ = 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):

ν(cm⁻¹) = 3070 (w, νCH_{arom}), 2980 (s, νCH), 2960 (s, νCH), 1640 (s, νC=N), 1590 (w), 1570 (m), 1380 (s), 1100 (s), 1070 (s)

Drehwerte (c = 2.49, CHCl₃):

[α]₄₃₆^{RT} = -370 °, [α]₅₄₆^{RT} = -187 °, [α]₅₇₈^{RT} = -160 °, [α]_D^{RT} = -152 °

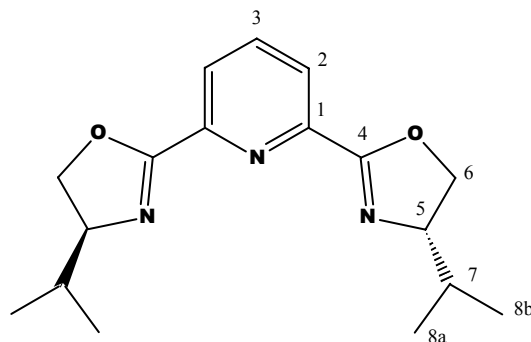
MS (EI):

230.1 (10.8, M - C₃H₇ - CO), 258.1 (100.0, M - C₃H₇), 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}pyridin³⁷

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

Eigenschaften: farbloses Pulver

C₁₉H₂₇N₃O₂ (329.4 g/mol)

Schmp.: 142-144 °C

Ausbeute: 2.66 g (8.1 mmol,

31 % d. Th.)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ = 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)

¹³C-NMR (75.48 MHz, CDCl₃):

δ = 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):

ν(cm⁻¹) = 3065 (w, νCH_{arom}), 2960 (s, νCH), 1630 (s, νC=N), 1390 (s), 1380 (s), 1110 (s), 1080 (s)

Drehwerte (c = 2.62, CHCl₃):

[α]₄₃₆^{RT} = -345 °, [α]₅₄₆^{RT} = -175 °, [α]₅₇₈^{RT} = -150 °, [α]_D^{RT} = -142 °

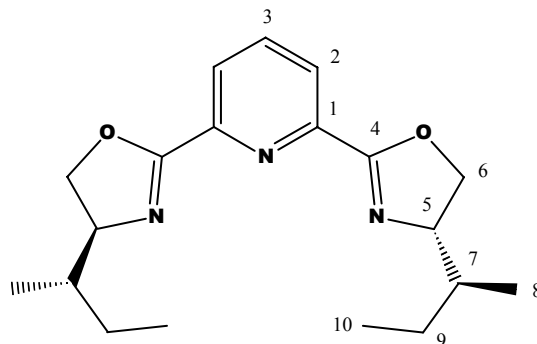
MS (CI, NH₃):

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-methylpropyloxazolin-2'-yl]pyridin³⁷

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

Eigenschaften: farbloses Pulver

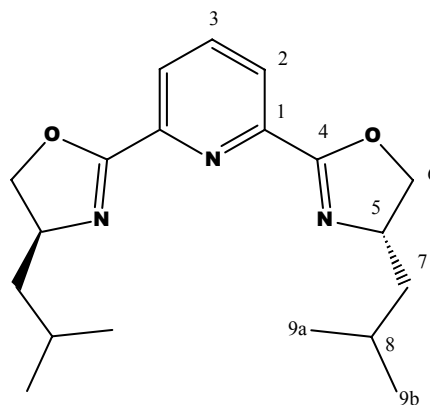
C₁₉H₂₇N₃O₂ (329.4 g/mol)

Schmp.: 110-114 °C

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

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ = 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)



¹³C-NMR (75.48 MHz, CDCl₃):

δ = 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):

ν(cm⁻¹) = 3060 (w, νCH_{arom}), 2960 (s, νCH), 1655 (s, νC=N), 1465 (s), 1000 (s)

Drehwerte (c = 1.32, CHCl₃):

[α]₄₃₆^{RT} = -182 °, [α]₅₄₆^{RT} = -178 °, [α]₅₇₈^{RT} = -153 °, [α]_D^{RT} = -146 °

MS (Cl, NH₃):

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]pyridin³⁷

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

Eigenschaften: farbloses Pulver

C₁₉H₂₇N₃O₂ (329.4 g/mol)

Schmp.: 242-243 °C

Ausbeute: 0.41 g (1.2 mmol,

24 % d. Th.)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ = 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)

¹³C-NMR (75.48 MHz, CDCl₃):

δ = 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):

ν(cm⁻¹) = 3070 (w, νCH_{arom}), 2970 (s, νCH), 1675 (s, νC=N), 1500 (m), 1400 (s), 1390 (s), 1140 (s)

Drehwerte (c = 0.69, CHCl₃):

[α]₄₃₆^{RT} = -371 °, [α]₅₄₆^{RT} = -194 °, [α]₅₇₈^{RT} = -167 °, [α]_D^{RT} = -159 °

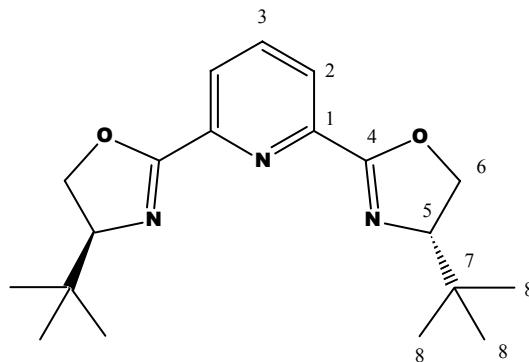
MS (CI, NH₃):

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]pyridin³⁷

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

Eigenschaften: farbloses Pulver

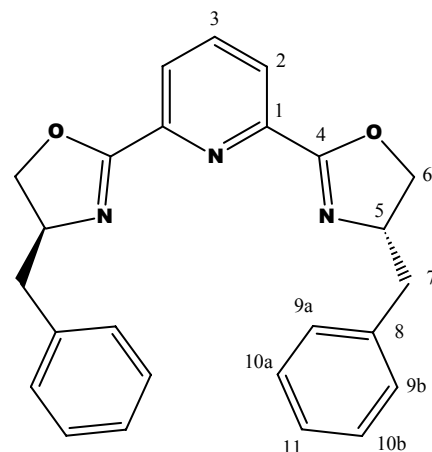
C₂₅H₂₃N₃O₂ (397.5 g/mol)

Schmp.: 151-153 °C

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

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ = 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 (dddd, 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)



¹³C-NMR (75.48 MHz, CDCl₃):

δ = 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):

ν(cm⁻¹) = 3060 (w, νCH_{arom}), 3030 (w, νCH_{arom}), 2960 (w, νCH), 2900 (w, νCH), 1660 (s, νC=N), 1640 (s, νC=C, νC=N), 1460 (s, νC=C, νC=N), 990 (s), 760 (s), 720 (s)

Drehwerte (c = 0.98, CHCl₃):

[α]₄₃₆^{RT} = -90 °, [α]₅₄₆^{RT} = -43 °, [α]₅₇₈^{RT} = -36 °, [α]_D^{RT} = -35 °

MS (CI, NH₃):

398.0 (100.0, MH), 415.0 (30.5, MNH₄)

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-carboximidat⁷⁴

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

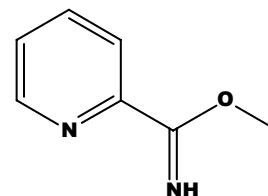
C₇H₈N₂O (136.2 g/mol)

Sdp.: 65-68 °C (5 mm Hg)

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

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ = 4.00 (s, 3 H, OCH₃), 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-H₆), 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-oxazolin⁵⁰

Aminoalkohol: (S)-(+)-2-Amino-1-propanol aus (S)-(+)-Alanin

Eigenschaften: farblose Kristalle,

Umkristallisation aus Diethylether

C₉H₁₁N₂O (162.2 g/mol)

Schmp.: 35 °C

Ausbeute: 1.57 g (9.7 mmol, 60 % d. Th.)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ = 1.33 (d, J = 6.6 Hz, 3 H, 9), 3.99 (dd, J_{8,7} = J_{8,8} = 8.0

Hz, 1 H, 8), 4.32-4.46 (m, 1 H, 7), 4.52 (dd, J_{8,8} = 8.0 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), 7.71 (ddd, J_{3,2} = 7.9 Hz, J_{3,4} = 7.6

Hz, J_{3,5} = 1.8 Hz, 1 H, 3), 7.98 (ddd, J_{2,3} = 7.9 Hz, 1 H, 2), 8.64 (ddd, J_{5,4} = 4.8 Hz, J_{5,3} =

1.8 Hz, J_{5,2} = 0.9 Hz, 1 H, 5)

¹³C-NMR (75.48 MHz, CDCl₃):

δ = 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):

ν(cm⁻¹) = 3070 (w, νCH_{arom}), 2980 (w, νCH), 1645 (s, νC=N), 1475 (s, νC=C, νC=N),

1370 (s)

Drehwerte (c = 1.47, CHCl₃):

[α]₄₃₆^{RT} = -207 °, [α]₅₄₆^{RT} = -105 °, [α]₅₇₈^{RT} = -90 °, [α]_D^{RT} = -85 °

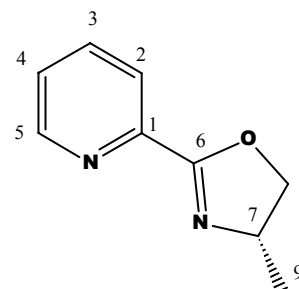
MS (EI):

131.1 (43.8, M - CH₂O - CH₃), 147.0 (100.0, M - CH₃), 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-oxazolin⁵⁰

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

Eigenschaften: farblose Kristalle,

Umkristallisation aus Diethylether

C₁₀H₁₂N₂O (176.2 g/mol)

Schmp.: 40 °C

Ausbeute: 1.84 g (10.4 mmol, 65 % d. Th)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ = 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)

¹³C-NMR (75.48 MHz, CDCl₃):

δ = 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):

ν(cm⁻¹) = 2970 (m, νCH), 1640 (s, νC=N), 1470 (s, νC=C, νC=N), 1370 (s)

Drehwerte (c = 2.65, CHCl₃):

[α]₄₃₆^{RT} = 306 °, [α]₅₄₆^{RT} = 198 °, [α]₅₇₈^{RT} = 182 °, [α]_D^{RT} = 177 °

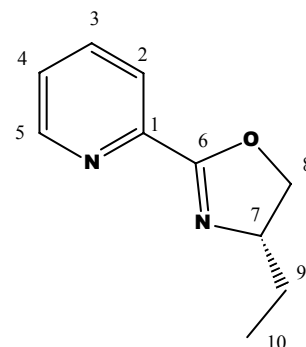
MS (Cl, NH₃):

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

C₁₁H₁₄N₂O (190.2 g/mol)

Sdp.: 120-130 °C (0.075 mm Hg)

Ausbeute: 1.93 g (10.1 mmol, 63 % d. Th.)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ = 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)

¹³C-NMR (75.48 MHz, CDCl₃):

δ = 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):

$\nu(\text{cm}^{-1})$ = 3060 (w, $\nu\text{CH}_{\text{arom}}$), 2970 (m, νCH), 1640 (s, $\nu\text{C}=\text{N}$), 1470 (s, $\nu\text{C}=\text{C}$, $\nu\text{C}=\text{N}$)

Drehwerte (c = 2.58, CHCl₃):

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

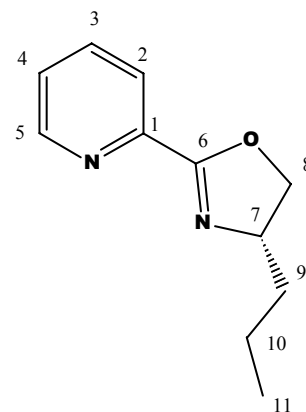
MS (EI):

131.1 (25.2, M - CH₂O - C₂H₅), 147.1 (100.0, M - C₃H₇), 161.0 (9.3, M - C₂H₅), 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-oxazolin⁵⁰

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

Eigenschaften: farblose Kristalle,

Umkristallisation aus Diethylether

C₁₁H₁₄N₂O (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.)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ = 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)

¹³C-NMR (75.48 MHz, CDCl₃):

δ = 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):

ν(cm⁻¹) = 3000 (m, νCH_{arom}), 1660 (s, νC=N), 1380 (s), 1125 (s), 995 (s)

Drehwerte (c = 2.62, CHCl₃):

[α]₄₃₆^{RT} = -383 °, [α]₅₄₆^{RT} = -278 °, [α]₅₇₈^{RT} = -263 °, [α]_D^{RT} = -256 °

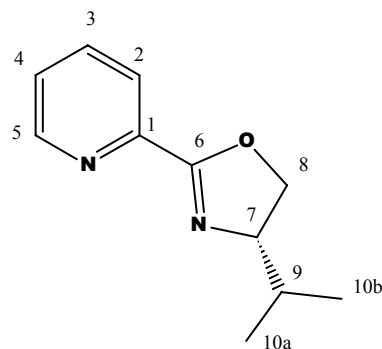
MS (CI, NH₃):

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-oxazolin⁵⁰

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

Eigenschaften: farbloses Öl

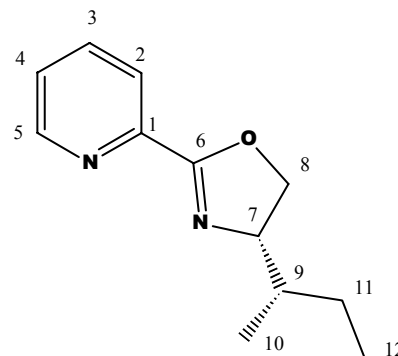
C₁₂H₁₆N₂O (204.3 g/mol)

Sdp.: 160-170 °C (0.075 mm Hg)

Ausbeute: 2.43 g (11.9 mmol, 74 % d. Th.)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ = 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)



¹³C-NMR (75.48 MHz, CDCl₃):

δ = 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):

ν(cm⁻¹) = 3070 (m, νCH_{arom}), 2970 (s, νCH), 1645 (s, νC=N)

Drehwerte (c = 2.52, CHCl₃):

[α]₄₃₆^{RT} = -173 °, [α]₅₄₆^{RT} = -87 °, [α]₅₇₈^{RT} = -74 °, [α]_D^{RT} = -71 °

MS (CI, NH₃):

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-oxazolin⁵⁰

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

Eigenschaften: farbloses Öl

C₁₂H₁₆N₂O (204.3 g/mol)

Sdp.: 160-170 °C (0.075 mm Hg)

Ausbeute: 2.50 g (12.2 mmol, 76 % d. Th.)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ = 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)

¹³C-NMR (75.48 MHz, CDCl₃):

δ = 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):

$\nu(\text{cm}^{-1})$ = 3060 (w, $\nu\text{CH}_{\text{arom}}$), 2970 (s, νCH), 1640 (s, $\nu\text{C}=\text{N}$), 1470 (s, $\nu\text{C}=\text{C}$, $\nu\text{C}=\text{N}$),
1370 (s)

Drehwerte (c = 2.56, CHCl₃):

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

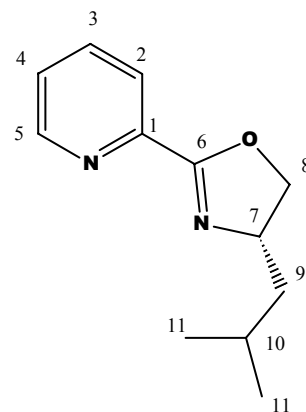
MS (CI, NH₃):

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-oxazolin⁵⁰

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

Eigenschaften: farblose Kristalle,

Umkristallisation aus Hexan

C₁₂H₁₆N₂O (204.3 g/mol)

Schmp.: 69 °C

Ausbeute: 2.27 g (11.1 mmol, 69 % d. Th.)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ = 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)

¹³C-NMR (75.48 MHz, CDCl₃):

δ = 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):

$\nu(\text{cm}^{-1})$ = 3060 (w, $\nu\text{CH}_{\text{arom}}$), 2975 (m, νCH), 1650 (s, $\nu\text{C}=\text{N}$), 1370 (s), 1110 (s)

Drehwerte (c = 2.51, CHCl₃):

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

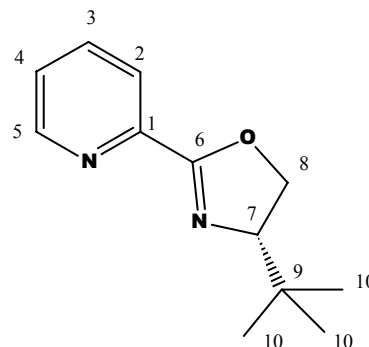
MS (Cl, NH₃):

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-oxazolin⁵⁰

Aminoalkohol: (R)-(-)-2-Amino-2-phenylethanol aus (R)-(-)-Phenylglycin

Eigenschaften: honiggelbes, zähes Öl

C₁₄H₁₂N₂O (224.3 g/mol)

Sdp.: 200°C (0.075 mm Hg)

Ausbeute: 2.02 g (9.0 mmol, 56 % d. Th.)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ = 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)

¹³C-NMR (75.48 MHz, CDCl₃):

δ = 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):

$\nu(\text{cm}^{-1})$ = 3070 (s, $\nu\text{CH}_{\text{arom}}$), 3040 (m, $\nu\text{CH}_{\text{arom}}$), 2920 (m, νCH), 1650 (s, $\nu\text{C}=\text{N}$)

Drehwerte (c = 1.40, CHCl₃):

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

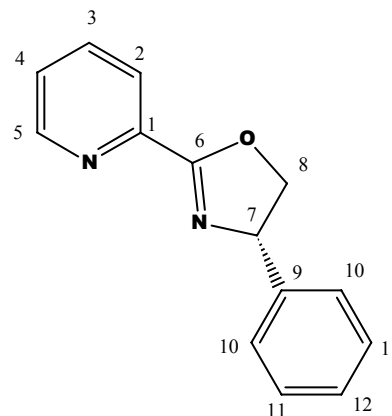
MS (EI):

193.0 (58.1, M - CH₂O - H), 194.1 (100.0, M - CH₂O), 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-oxazolin⁵⁰

Aminoalkohol: (R)-(-)-2-Amino-2-cyclohexylethanol aus (R)-(-)-Cyclohexylglycin, erhalten durch Hydrieren von (R)-(-)-Phenylglycin mit Rh/C bei RT (10 d)^{75,76}

Eigenschaften: hellgelbes Pulver,

Umkristallisation aus Hexan

C₁₄H₁₈N₂O (230.3 g/mol)

Schmp.: 68 °C

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

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ = 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_{8,9} = 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)

¹³C-NMR (75.48 MHz, CDCl₃):

δ = 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):

ν(cm⁻¹) = 2930 (s, νCH), 2860 (s, νCH), 1645 (s, νC=N), 1100 (s)

Drehwerte (c = 0.88, CHCl₃):

[α]₄₃₆^{RT} = 170 °, [α]₅₄₆^{RT} = 86 °, [α]₅₇₈^{RT} = 73 °, [α]_D^{RT} = 53 °

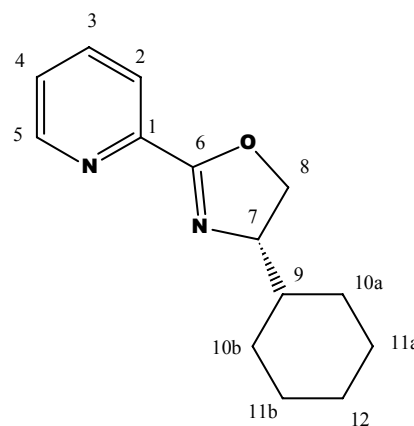
MS (EI):

147.1 (100.0, M - C₆H₁₁), 230.2 (3.74, M)

Elementaranalyse:

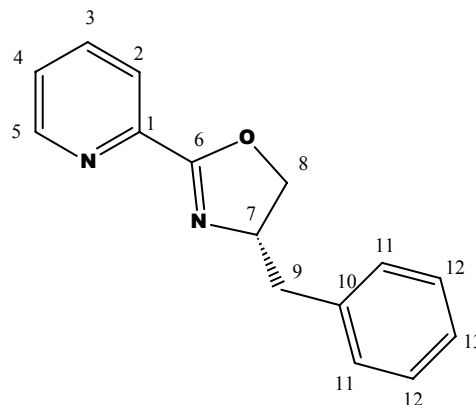
ber.: C: 73.01 H: 7.88 N: 12.16

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



(S)-(-)-4-Benzyl-2-(2-pyridinyl)-2-oxazolin⁵⁰**Aminoalkohol:** (S)-(+)-2-Amino-3-phenyl-1-propanol aus (S)-(+)-Phenylalanin**Eigenschaften:** gelbes, zähes Öl**C₁₅H₁₄N₂O** (238.3 g/mol)**Sdp.:** 210 °C (0.075 mm Hg)**Ausbeute:** 2.46 g (10.3 mmol, 64 % d. Th.)**¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):**

δ = 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 (dddd, $J_{7,8} = 9.4$ 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)

**¹³C-NMR (75.48 MHz, CDCl₃):**

δ = 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):
 $\nu(\text{cm}^{-1}) = 3060$ (m, $\nu\text{CH}_{\text{arom}}$), 3040 (m, $\nu\text{CH}_{\text{arom}}$), 2900 (m, νCH), 1640 (s, $\nu\text{C}=\text{N}$)
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 CHCl₃, keine Drehung des polarisierten Lichtes messbar;**MS (EI):**147.0 (100.0, M - C₇H₇), 207.0 (5.0, M - CH₂O - 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-oxazolin⁵⁰

Aminoalkohol: (S)-(+)-2-Amino-4-methylthio-1-butanol aus (S)-(+)-Methionin

Eigenschaften: braungelbes, zähes Öl

C₁₁H₁₄N₂OS (222.3 g/mol)

Sdp.: 180-190 °C (0.075 mm Hg)

Ausbeute: 1.93 g (8.7 mmol, 54 % d. Th.)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ = 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)

¹³C-NMR (75.48 MHz, CDCl₃):

δ = 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):

$\nu(\text{cm}^{-1})$ = 3070 (m, $\nu\text{CH}_{\text{arom}}$), 2930 (s, νCH), 1650 (s, $\nu\text{C}=\text{N}$), 1480 (s), 1450 (s), 1380 (s), 1115 (s)

Drehwerte (c = 1.74, CHCl₃):

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

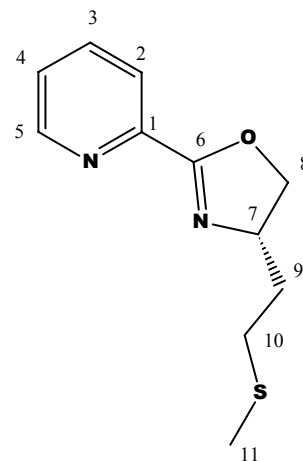
MS (EI):

148.1 (100.0), 161.1 (29.1, M - CH₂SCH₃), 175.0 (17.6, M - SCH₃), 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



(4*R*,5*S*)-(+)-4-Methyl-5-phenyl-2-(2-pyridinyl)-2-oxazolin⁵⁰

Aminoalkohol: (1*R*,2*S*)-Norephedrin

Eigenschaften: farblose Kristalle,

Umkristallisation aus THF

C₁₅H₁₄N₂O (238.3 g/mol)

Schmp.: 130 °C

Ausbeute: 2.31 g (9.7 mmol, 60 % d. Th.)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ = 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)

¹³C-NMR (75.48 MHz, CDCl₃):

δ = 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):

ν(cm⁻¹) = 3060 (w, νCH_{arom}), 2970 (m, νCH), 1660 (s, νC=N)

Drehwerte (c = 2.47, CHCl₃):

[α]₄₃₆^{RT} = -745 °, [α]₅₄₆^{RT} = -396 °, [α]₅₇₈^{RT} = -343 °, [α]_D^{RT} = -326 °

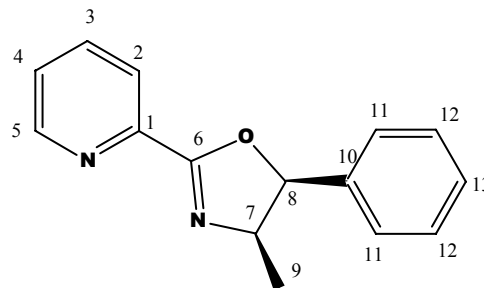
MS (Cl, NH₃):

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



(4*S*,5*S*)-(+)-4-Methyl-5-phenyl-2-(2-pyridinyl)-2-oxazolin⁵⁰

Aminoalkohol: (1*S*,2*S*)-(-)-Norpseudoephedrin, aus dem Hydrochlorid freigesetzt durch Ausschütteln mit Na₂CO₃-Lösung/Ether, Trocknen der organischen Phase mit Na₂SO₄, Abziehen des Lösungsmittels;

Eigenschaften: farbloses Öl

C₁₅H₁₄N₂O (238.3 g/mol)

Sdp.: 150-160 °C (0.075 mm Hg)

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

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ = 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_{3,2} = 7.9 Hz, J_{3,4} = 7.7 Hz, J_{3,5} = 1.8 Hz, 1 H, 3), 8.05 (ddd, J_{2,3} = 7.9 Hz, 1 H, 2), 8.72 (ddd, J_{5,4} = 4.8 Hz, J_{5,3} = 1.8 Hz, J_{5,2} = 0.9 Hz, 1 H, 5)

¹³C-NMR (75.48 MHz, CDCl₃):

δ = 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):

ν(cm⁻¹) = 3070 (w, νCH_{arom}), 2980 (m, νCH), 1650 (s, νC=N)

Drehwerte (c = 0.88, CHCl₃):

[α]₄₃₆^{RT} = -140 °, [α]₅₄₆^{RT} = -70 °, [α]₅₇₈^{RT} = -60 °, [α]_D^{RT} = -57 °

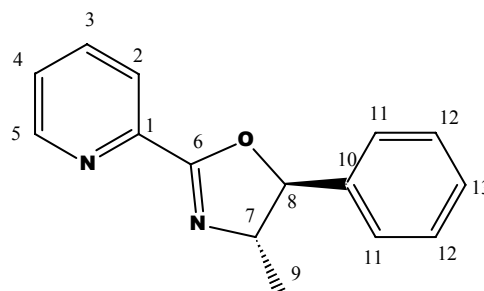
MS (CI, NH₃):

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



(4*S*,5*S*)-(+)-4-Hydroxymethyl-5-phenyl-2-(2-pyridinyl)-2-oxazolin⁵⁰

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

Eigenschaften: farblose Kristalle

C₁₅H₁₄N₂O₂ (254.3 g/mol)

Schmp.: 164 °C

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

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ = 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_{3,2} = 7.9 Hz, J_{3,4} = 7.7 Hz, J_{3,5} = 1.8 Hz, 1 H, 3), 7.91 (ddd, J_{2,3} = 7.9 Hz, 1 H, 2), 8.61 (ddd, J_{5,4} = 4.8 Hz, J_{5,3} = 1.8 Hz, J_{5,2} = 0.9 Hz, 1 H, 5)

¹³C-NMR (75.48 MHz, CDCl₃):

δ = 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):

ν(cm⁻¹) = 3400 (s, νOH), 1645 (vs, νC=N), 1130 (vs)

Drehwerte (c = 2.62, CHCl₃):

[α]₄₃₆^{RT} = 52 °, [α]₅₄₆^{RT} = 17 °, [α]₅₇₈^{RT} = 13 °, [α]_D^{RT} = 11 °

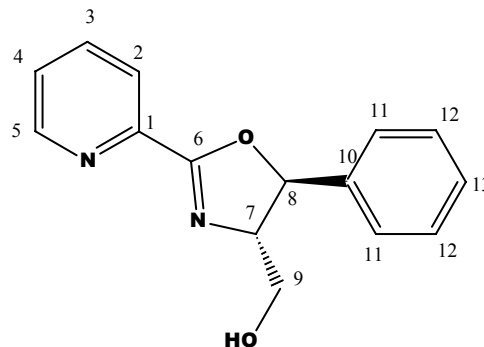
MS (CI, NH₃):

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.⁴⁸

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

Eigenschaften: farblose Kristalle

C₁₂H₁₆N₂O (204.3 g/mol)

Schmp.: 58 °C

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

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ = 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)

¹³C-NMR (75.48 MHz, CDCl₃):

δ = 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):

ν(cm⁻¹) = 3040 (w, νCH_{arom}), 2960 (s, νCH), 1640 (s, νC=N), 1455 (s), 1070 (s)

Drehwerte (c = 0.93, CHCl₃):

[α]₄₃₆^{RT} = -183 °, [α]₅₄₆^{RT} = -99 °, [α]₅₇₈^{RT} = -86 °, [α]_D^{RT} = -82 °

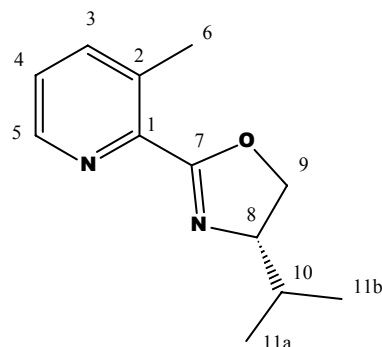
MS (EI):

133.1 (14.6, M - CO - C₃H₇), 161.1 (100.0, M - C₃H₇), 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.⁴⁸

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

Eigenschaften: farblose Kristalle

C₁₃H₁₈N₂O (218.3 g/mol)

Schmp.: 64 °C

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

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ = 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)

¹³C-NMR (75.48 MHz, CDCl₃):

δ = 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):

ν(cm⁻¹) = 3060 (w, νCH_{arom}), 2970 (s, νCH), 1650 (s, νC=N), 1460 (s), 1090 (s)

Drehwerte (c = 2.76, CHCl₃):

[α]₄₃₆^{RT} = -179 °, [α]₅₄₆^{RT} = -99 °, [α]₅₇₈^{RT} = -87 °, [α]_D^{RT} = -83 °

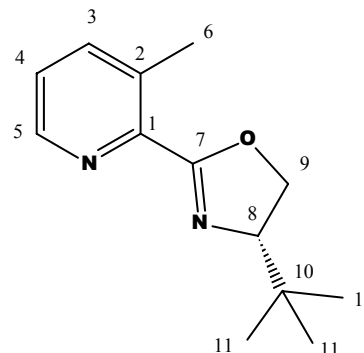
MS (EI):

161.2 (100.0, M - C₄H₉), 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-oxazolin⁴⁸

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

Eigenschaften: farblose Kristalle

C₁₂H₁₆N₂O (204.3 g/mol)

Schmp.: 49 °C

Ausbeute: 1.14 g (5.5 mmol, 55 % d. Th.)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ = 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)

¹³C-NMR (75.48 MHz, CDCl₃):

δ = 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):

ν(cm⁻¹) = 3060 (w, νCH_{arom}), 2975 (m, νCH), 1635 (s, νC=N), 1470 (s)

Drehwerte (c = 0.92, CHCl₃):

[α]₄₃₆^{RT} = -193 °, [α]₅₄₆^{RT} = -98 °, [α]₅₇₈^{RT} = -84 °, [α]_D^{RT} = -80 °

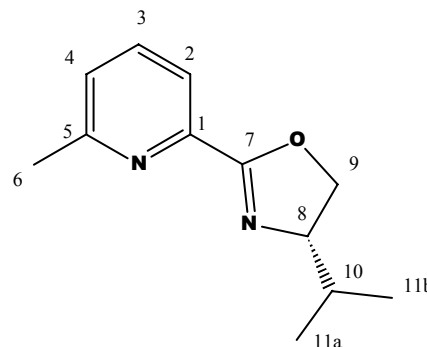
MS (EI):

133.1 (14.9, M - CO - C₃H₇), 161.1 (100.0, M - C₃H₇), 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-oxazolin⁴⁸

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

Eigenschaften: farblose Kristalle

C₁₃H₁₈N₂O (218.3 g/mol)

Schmp.: 48 °C

Ausbeute: 0.97 g (4.4 mmol, 44 % d. Th.)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ = 0.94 (s, 9 H, 11), 2.60 (s, 3 H, 6), 4.08 (dd, J_{9,9} = 10.3 Hz, J_{9,8} = 8.2 Hz, 1 H, 9), 4.29 (dd, J_{8,9} = 8.8 Hz, J_{8,9} = 8.2 Hz, 1 H, 8), 4.42 (dd, J_{9,9} = 10.3 Hz, J_{9,8} = 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)

¹³C-NMR (75.48 MHz, CDCl₃):

δ = 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):

ν(cm⁻¹) = 3060 (w, νCH_{arom}), 2960 (s, νCH), 1645 (s, νC=N), 1470 (s), 1130 (s)

Drehwerte (c = 2.61, CHCl₃):

[α]₄₃₆^{RT} = -227 °, [α]₅₄₆^{RT} = -118 °, [α]₅₇₈^{RT} = -102 °, [α]_D^{RT} = -96 °

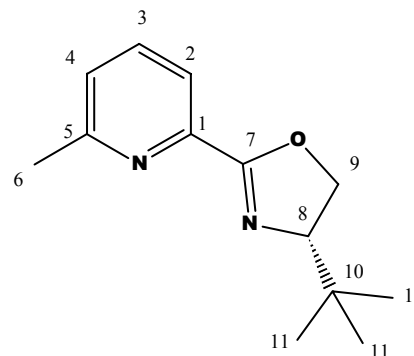
MS (EI):

161.2 (100.0, M - C₄H₉), 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

C₁₁H₁₀N₂O (186.2 g/mol)

Sdp.: 145 °C (5 mm Hg)

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

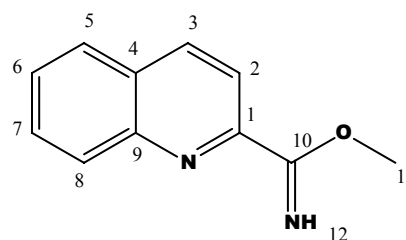
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ = 4.08 (s, 3 H, 11), 7.57-7.63 (m, 1 H, CH_{arom}),

7.73-7.79 (m, 1 H, CH_{arom}), 7.84-7.88 (m, 1 H,

CH_{arom}), 7.93-7.97 (m, 1 H, CH_{arom}), 8.14-8.19 (m, 1 H, CH_{arom}), 8.24-8.28 (m, 1 H,

CH_{arom}), ~9.4 (sb, 1 H, 12)



(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

C₁₅H₁₆N₂O (240.3 g/mol)

Schmp.: 75-76 °C

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

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ = 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_{12,12} = 9.5 Hz, J_{12,11} = 8.1 Hz, 1 H, 12), 7.57 (ddd, J_{6,5} = 8.1 Hz, J_{6,7} = 6.9 Hz, J_{6,8} = 1.2 Hz, 1 H, 6), 7.73 (ddd, J_{7,8} = 8.5 Hz, J_{7,6} = 6.9 Hz, J_{7,5} = 1.5 Hz, 1 H, 7), 7.82 (ddd, J_{5,6} = 8.1 Hz, J_{5,7} = 1.5 Hz, 1 H, 5), 8.20 (s, 2 H, 2/3), 8.26 (d, J_{8,7} = 8.5 Hz, 1 H, 8)

¹³C-NMR (75.48 MHz, CDCl₃):

δ = 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):

ν(cm⁻¹) = 3060 (w, νCH_{arom}), 2960 (m, νCH), 1635 (s, νC=N), 1100 (s)

Drehwerte (c = 1.02, CHCl₃):

[α]₄₃₆^{RT} = -259 °, [α]₅₄₆^{RT} = -128 °, [α]₅₇₈^{RT} = -110 °, [α]_D^{RT} = -104 °

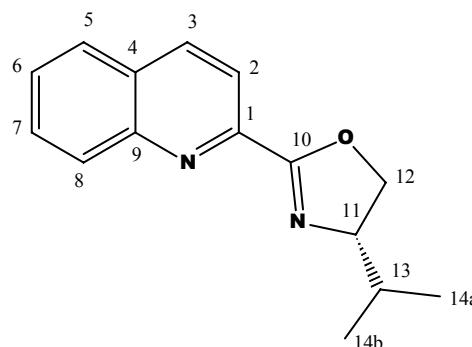
MS (EI):

169.1 (17.0, M - CO - C₃H₇), 197.1 (100.0, M - C₃H₇), 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-oxazolin⁴⁸

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

Eigenschaften: schwach gelblicher,

pulvriger Feststoff

C₁₆H₁₈N₂O (254.3 g/mol)

Schmp.: 87-88 °C

Ausbeute: 1.07 g (4.2 mmol, 65 % d. Th)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ = 0.97 (s, 9 H, 14), 4.16 (dd, J_{12,11} = 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)

¹³C-NMR (75.48 MHz, CDCl₃):

δ = 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):

ν(cm⁻¹) = 3070 (w, νCH_{arom}), 2960 (s, νCH), 1640 (vs, νC=N), 1375 (s), 1370 (s), 1140

(vs), 1105 (vs), 855 (s), 785 (s)

Drehwerte (c = 1.16, CHCl₃):

[α]₄₃₆^{RT} = -273 °, [α]₅₄₆^{RT} = -137 °, [α]₅₇₈^{RT} = -118 °, [α]_D^{RT} = -112 °

MS (EI):

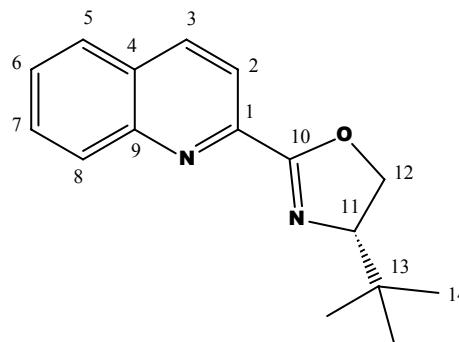
128.0 (90.1, C₉H₆N), 129.1 (46.9, C₉H₇N), 142.1 (58.4, C₁₀H₈N), 197.2 (100.0, M -

C₄H₉), 198.1 (76.0, M - C₄H₈), 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-aminoethanol⁵³**Ethyl-(1-adamantyl)acetoacetat**

Adamantan (6.90 g, 50.7 mmol) wird mit $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (33.35 g, 65.4 mmol) und LiCl (0.69 g, 16.3 mmol) in CH_2Cl_2 (120 ml) und 120 ml Trifluoressigsäure gerührt. Ethylacetoacetat (28 ml, 221.4 mmol) und konzentrierte H_2SO_4 (6.8 ml) werden zugegeben. Nach 4 h Rühren wird der Ansatz in 500 ml CHCl_3 und 500 ml H_2O aufgenommen. Überschüssige Säure wird mit Na_2CO_3 neutralisiert. Die unlöslichen Salze werden abfiltriert und mit CHCl_3 nachgewaschen. Die wässrige Phase wird noch zweimal mit 250 ml CHCl_3 extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand im Kugelrohr destilliert.

Eigenschaften: farbloses Öl

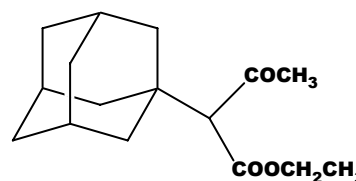
$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_4$ (280.4 g/mol)

Sdp.: 125 °C (0.4 mm Hg)

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

^1H -MNR (250 MHz, CDCl_3):

δ = 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3 H, CH_3), 1.67-1.98 (m, 15 H, Adamantyl-H), 2.23 (s, 3 H, CH_3), 3.18 (s, 1 H, CH), 4.16 (q, J = 7.1 Hz, 2 H, CH_2)

**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_3 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_3 auf pH 8-9 gebracht. Die Reaktionsmischung wird eingeengt und dreimal mit 40 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die organische Phase wird mit H_2O gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird abgezogen. Der verbleibende Rückstand wird aus 200 ml Hexan umkristallisiert.

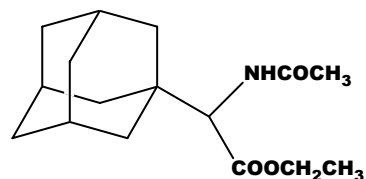
Eigenschaften: farbloser Feststoff

$C_{16}H_{25}NO_3$ (279.4 g/mol)

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

1H -MNR (250 MHz, $CDCl_3$):

δ = 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3 H, CH_3), 1.58-1.73 (m, 12 H, Adamantyl-H), 2.00 (sb, 3 H, Adamantyl-H), 2.05 (s, 3 H, CH_3), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2 H, CH_2), 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)glycin (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.

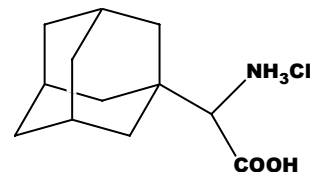
Eigenschaften: farbloser Feststoff

$C_{12}H_{20}ClNO_2$ (245.8 g/mol)

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

1H -MNR (250 MHz, CD_3OD):

δ = 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.

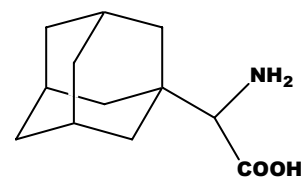
Eigenschaften: farbloser Feststoff

$C_{12}H_{19}NO_2$ (209.3 g/mol)

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

1H -MNR (250 MHz, CD_3OD):

δ = 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 NaBH₄ (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) I₂ 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 rührt 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 CH₂Cl₂ extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibt das Produkt als farbloser Feststoff.

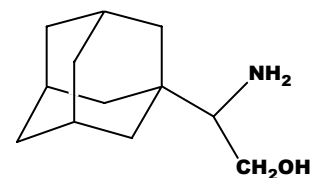
Eigenschaften: farbloser Feststoff

C₁₂H₂₁NO (195.3 g/mol)

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

¹H-MNR (250 MHz, CDCl₃):

δ = 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, CHCH₂), 3.28 (t, J = 10.2 Hz, 1 H, CHCH₂), 3.70 (dd, J = 10.1 Hz, J = 4.0 Hz, 1 H, CHCH₂)

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

Um den Aminoalkohol enantiomerenrein zu erhalten, wurde eine Racematspaltung in H₂O/EtOH 1:1 versucht. Trennung konnte jedoch nicht erreicht werden.

Eigenschaften: farbloser Feststoff

C₂₀H₂₉NO₄ (347.5 g/mol)

Ausbeute: quant.

¹H-MNR (250 MHz, D₂O):

δ = 1.47-1.69 (m, 12 H, Adamantyl-H), 1.90 (sb, 3 H, Adamantyl-H), 2.78-2.86 (m, 1 H, CHCH₂), 3.48-3.59 (m, 1 H, CHCH₂), 3.83-3.91 (m, 1 H, CHCH₂), 4.67 (s, 1 H, CH), 7.25-7.34 (m, 5 H, CH_{arom})

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

Um den Aminoalkohol enantiomerenrein zu erhalten, wurde eine Racematspaltung in H₂O/EtOH 1:1 versucht. Trennung konnte jedoch nicht erreicht werden.

Eigenschaften: farbloser Feststoff

C₄₂H₅₆N₂O₁₀ (748.9 g/mol)

Ausbeute: quant.

¹H-MNR (250 MHz, CD₃OD):

δ = 1.54-1.80 (m, 24 H, Adamantyl-H), 1.98 (sb, 6 H, Adamantyl-H), 2.71-2.78 (m, 2 H, CHCH₂), 3.28-3.32 (m, 2 H, CHCH₂), 3.77-3.86 (m, 2 H, CHCH₂), 5.87 (s, 2 H, CH), 7.40-7.49 (m, 4 H, CH_{arom}), 7.52-7.61 (m, 2 H, CH_{arom}), 8.13-8.20 (m, 4 H, CH_{arom})

4.4.4 Sonstige Liganden

1,3-Bis[4'-(*S*)-isopropyloxazolin-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

C₁₈H₂₄N₂O₂ (300.4 g/mol)

Schmp.: 63 °C

Ausbeute: 2.54 g (8.5 mmol, 85 % d. Th.)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ = 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)

¹³C-NMR (75.48 MHz, CDCl₃):

δ = 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):

ν(cm⁻¹) = 3090 (w, νCH_{arom}), 2990 (m, νCH), 2970 (m, νCH), 1650 (s, νC=N), 1600 (m, νC=C), 1370 (s), 1115 (s), 1080 (s), 990 (s), 760 (w), 725 (w), 715 (w)

Drehwerte (c = 2.61, CHCl₃):

[α]₄₃₆^{RT} = -273 °, [α]₅₄₆^{RT} = -143 °, [α]₅₇₈^{RT} = -124 °, [α]_D^{RT} = -118 °

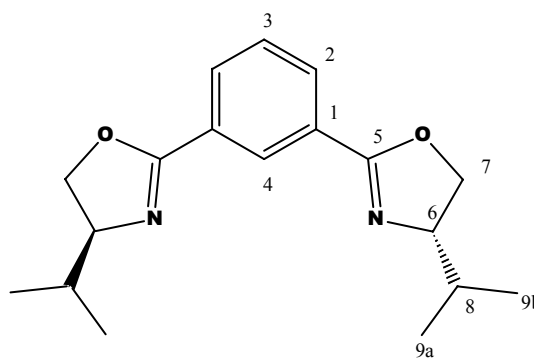
MS (CI, NH₃):

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'-diaminobinaphthyl³¹

Eine Lösung von 285 mg (1.0 mmol) (R)-(+)-2,2'-diaminobinaphthyl in 10 ml THF und 530 mg (14 mmol) festes NaBH₄ werden bei Raumtemperatur im Verlauf von 15 min gleichzeitig langsam zu einer Lösung von 14 mmol Formaldehyd (1.1 ml 35 %ige Lösung in H₂O) und 2 ml 20 % H₂SO₄ in 10 ml THF gegeben. Man rührt 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

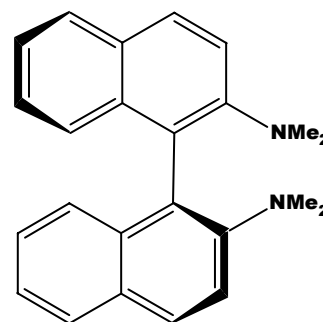
C₂₄H₂₄N₂ (340.5 g/mol)

Schmp.: 214-217 °C

Ausbeute: 76 mg (0.2 mmol, 45 % d. Th.)

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃):

δ = 2.49 (s, 12 H, NCH₃), 7.10-7.20 (m, 4 H, CH_{arom}), 7.25-7.32 (m, 2 H, CH_{arom}), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 2 H, CH_{arom}), 7.81 (d, J = 7.8 Hz, 2 H, CH_{arom}), 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 2 H, CH_{arom})



5 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Metallkomplex-katalysierten α -Ketol-Umlagerung. Durch Wahl geeigneter Katalysatoren – typischerweise NiCl_2 und ein chiraler Ligand – lässt sich die Verteilung der Produktenantimere beeinflussen (Abb. 36).

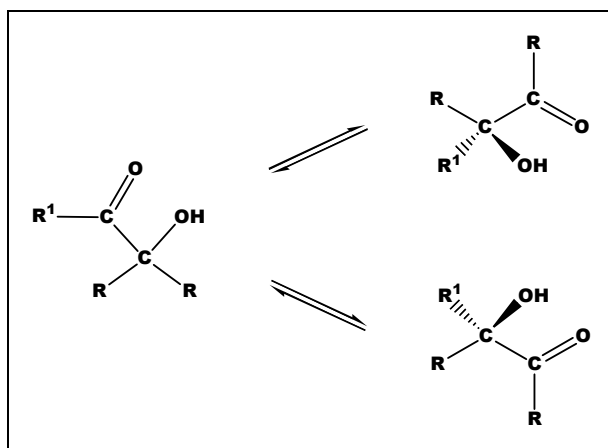


Abb. 36: Mögliche Produkte der Umlagerung

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 $\text{R-R} = \text{Cyclopropyl}$, Cyclobutyl , 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.

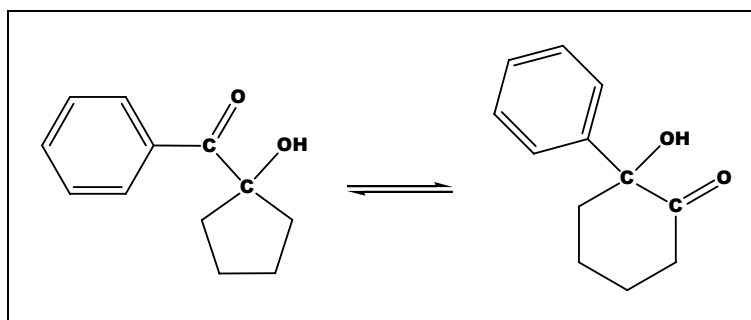
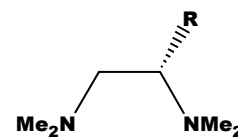


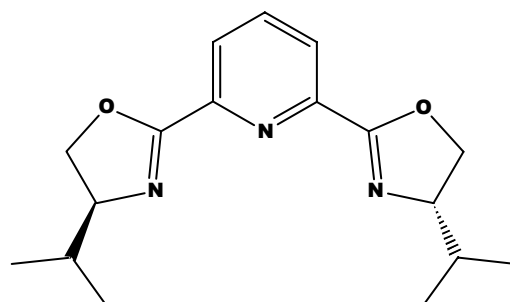
Abb. 37: Katalysesystem 1-Benzoylcyclopentanol/
2-Hydroxy-2-phenylcyclohexanon

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

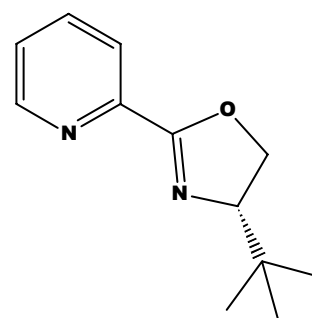


variiert.

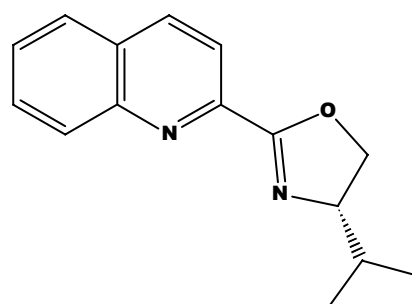
Isopropylsubstitution stellt jedoch bereits das Optimum sowohl hinsichtlich Umsatz

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 α -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

- ¹ G. T. Tucker, *Lancet*, **2000**, 355, 1085.
- ² K.-U. Petersen, *Dt. Ärztebl.*, **2000**, 97, 3089.
- ³ S. C. Stinson, *Chem. Eng. News*, **1995**, 73(41), 44.
- ⁴ H. R. Christen, F. Vögtle, *Organische Chemie*, Otto Salle Verlag, Frankfurt am Main, **1996**.
- ⁵ M. Neuberg, *Biochem. Zeitschrift*, **1922**, 128, 611.
- ⁶ D. Voet, J. G. Voet, *Biochemistry*, Second Edition, John Wiley & Sons, New York, **1995**.
- ⁷ D. H. G. Crout, J. Littlechild, S. M. Morray, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1986**, 105.
- ⁸ D. H. G. Crout, D. L. Rathbone, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1988**, 98.
- ⁹ C. A. Lobry de Bruyn, W. Alberda van Ekenstein, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1895**, 14, 195; **1897**, 16, 256.
- ¹⁰ H. Krauch, W. Kunz, *Reaktionen der organischen Chemie*, 5. Auflage, Dr. Alfred Hüthig Verlag, Heidelberg, **1976**.
- ¹¹ H. S. El Khadem, S. Ennifar, H. S. Isbell, *Carbohydr. Res.*, **1989**, 185, 51.
- ¹² N. A. Domin, *Zh. Obshch. Khim.*, **1960**, 30, 705.
- ¹³ A. Favorskii, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1926**, 216.
- ¹⁴ I. Elpimoff-Felkin, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1956**, 1845.
- ¹⁵ I. Elpimoff-Felkin, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1967**, 1052.
- ¹⁶ I. Elpimoff-Felkin, P. Colard, M. Verrier, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1961**, 516.
- ¹⁷ C. Djerassi, *J. Chem. Soc. (C)*, **1969**, 2550.
- ¹⁸ C. L. Stevens, F. E. Glenn, P. M. Pillai, *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 6301.
- ¹⁹ V. Bilik, *Chem. Zvesti*, **1972**, 26, 187.
- ²⁰ H. Shioi, S. Yano, K. Toriumi, T. Ito, S. Yoshikawa, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1983**, 201.
- ²¹ S. Yano, Y. Sakai, K. Toriumi, T. Ito, S. Yoshikawa, *Inorg. Chem.*, **1985**, 24, 498.

- ²² T. Tanase, K. Kurihara, S. Yano, S. Yoshikawa, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**, 1562.
- ²³ T. Tanase, F. Shimidzu, S. Yano, S. Yoshikawa, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1986**, 1001.
- ²⁴ T. Tanase, F. Shimidzu, M. Kuse, S. Yano, S. Yoshikawa, M. Hidai, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, 659.
- ²⁵ H. Brunner, D. Opitz, *J. Mol. Catal.*, **1997**, 118, 273.
- ²⁶ H. Brunner, F. Stöhr, *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, 2777.
- ²⁷ F. Stöhr, *Dissertation*, Universität Regensburg, **1999**.
- ²⁸ G. Kreutzer, *Diplomarbeit*, Universität Regensburg, **2000**.
- ²⁹ H. Brunner, H. B. Kagan, G. Kreutzer, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, 12, 497.
- ³⁰ D. Parker *Chem. Rev.* **1991**, 91, 1441.
- ³¹ S. C. Benson, P. Cai, M. A. Haiza, M. Tokles, J. K. Snyder, *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 5335.
- ³² H. M. R. Hoffmann, A. Walenta, U. Eggert, D. Scomburg, *Angew. Chem.*, **1985**, 7, 599.
- ³³ R. M. Rodebaugh, N. H. Cromwell, *J. Heterocycl. Chem.*, **1969**, 439.
- ³⁴ L. Fitjer, *Synthesis*, **1977**, 189.
- ³⁵ Ingold, *J. Chem. Soc.*, **1921**, 119, 325.
- ³⁶ J. Honzl, J. Lövy, *Tetrahedron*, **1984**, 40, 1885.
- ³⁷ H. Nishiyama, M. Kondo, T. Nakamura, K. Itoh, *Organometallics*, **1991**, 10, 500.
- ³⁸ K. Morikawa, J. Park, P. G. Andersson, T. Hashiyama, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 8463.
- ³⁹ J. Collin, J.-L. Namy, F. Dallemer, H. B. Kagan, *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 3118.
- ⁴⁰ *Organikum*, Wiley-VCH, Weinheim, 20. Auflage **1999**, 286.
- ⁴¹ T. Yasumitsu, A. Hirokazu, K. Hiroshi, F. Masahiro, Y. Takayuki, F. Hiromichi, *Chem. Pharm. Bull.*, **1987**, 35, 2305.
- ⁴² D. Lucet, T. Le Gall, C. Mioskowski, *Angew. Chem.*, **1998**, 110, 2724.
- ⁴³ F. P. Dwyer, F. L. Garvan, A. Shulman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, 81, 290.
- ⁴⁴ H. T. Clarke, H. B. Gillespie, Z. Weiss Haus, *J. Am. Chem. Soc.*, **1933**, 55, 4571.
- ⁴⁵ A. A. Kurganov, V. A. Davankov, L. YA. Zhuchkova, T. M. Ponomaryova, *Inorg. Chim. Acta*, **1980**, 39, 237.
- ⁴⁶ H. Brunner, M. Schmidt, G. Unger, *Eur. J. Med. Chem. – Chim. Ther.*, **1985**,

20, 509.

- ⁴⁷ J. F. Remenar, B. L. Lucht, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 5567.
- ⁴⁸ G. Chelucci, S. Medici, A. Saba, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, *10*, 543.
- ⁴⁹ C. Bolm, K. Weickhardt, M. Zehnder, T. Ranff, *Chem. Ber.*, **1991**, *124*, 1173.
- ⁵⁰ H. Brunner, U. Obermann, *Chem. Ber.*, **1989**, *122*, 499.
- ⁵¹ U. Obermann, *Dissertation*, Universität Regensburg, 1988.
- ⁵² S. R. Jones, J. M. Mellor, *Synthesis*, **1976**, 33.
- ⁵³ J. Clariana, S. García-Granda, V. Gotor, A. Gutierrez-Fernández, A. Luna, M. Moreno-Mañas, A. Vallribera, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, *11*, 4549.
- ⁵⁴ Y. Motoyama, M. Okano, H. Narusawa, N. Makihara, K. Aoki, H. Nishiyama, *Organometallics*, **2001**, *20*, 1580.
- ⁵⁵ C. Zettler, *Dissertation*, Universität Regensburg, **2002**.
- ⁵⁶ Š. Vyscočil, S. Jaracz, M. Smrčina, M. Štícha, V. Hanuš, M. Polášek, P. Kočovský, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 7727.
- ⁵⁷ H. Brunner, F. Henning, M. Weber, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2002**, *13*, 37.
- ⁵⁸ R. J. Maier, *Dissertation*, Universität Regensburg, **2001**.
- ⁵⁹ H. Brunner, R. J. Maier, M. Zabel, *Synthesis*, **2001**, *16*, 2484.
- ⁶⁰ D. Preiss, Patent Nr.: DE 44 09 671 C1, **1995**.
- ⁶¹ M. Bastigkeit, *Pharmazeutische Zeitung*, **1997**, *142*, 338.
- ⁶² R. Klose, U. Hoppe, *(S)-Ketamin*, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, **2002**.
- ⁶³ T. W. Heinz, *Deutsches Ärzteblatt*, **1999**, *96*, 2724.
- ⁶⁴ K. Steiner, Patent Nr.: WO 97/43244, **1997**.
- ⁶⁵ T. Russo, V. Freire, Patent Nr.: WO 01/98265 A2, **2001**.
- ⁶⁶ C. H. Tilford, M. G. Van Vampen Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, *76*, 2431.
- ⁶⁷ V. Menhart, V. Mitinko, Patent Nr.: CS 277268, **1992**.
- ⁶⁸ M. Menzer, H.-G. Kazmirowski, G. Möller, G. Laban, Patent Nr.: DD 217 511 A1, **1985**.
- ⁶⁹ X. Creary, P. A. Inocencio, T. L. Underiner, R. Kostromin, *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 1932.
- ⁷⁰ R. E. Koenigkramer, H. Zimmer, *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 3994.
- ⁷¹ E. G. Baggolini, J. A. Iacobelli, B. M. Hennessy, A. D. Batcho, J.F. Sereno, M. R. Usković, *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 3098.

- ⁷² O. Vogl, M. Pöhm, *Monatsh. Chem.* **1952**, 83, 541.
- ⁷³ D. A. Evans, G. S. Peterson, J. S. Johnson, D. M. Barnes, K. R. Campos, K. A. Woerpel, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 4541.
- ⁷⁴ F. C. Schaefer, G. A. Peters, *J. Org. Chem.*, **1961**, 26, 412.
- ⁷⁵ T. Hayashi, M. Konishi, M. Fukushima, K. Kanehira, T. Hioki, M. Kumada, *J. Org. Chem.*, **1985**, 48, 2195.
- ⁷⁶ 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 Trennproblemekes 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.

