

# **Tris(2-pyridyl)methan-Derivate mit chiralem Brückenatom**

**Liganden, Komplexe, Katalysen**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

Doktor der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)

der Naturwissenschaftlichen Fakultät IV – Chemie und Pharmazie

der Universität Regensburg



vorgelegt von

**Reinhard J. Maier**

aus Griesbach i. R.

2001

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

Promotionsgesuch eingereicht am: 26.04.2001

Tag der mündlichen Prüfung: 16.05.2001

Vorsitzender: Prof. Dr. M. Liefländer

Prüfungsausschuss: Prof. Dr. H. Brunner

Prof. Dr. J. Sauer

Prof. Dr. B. König

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von Januar 1999 bis April 2001 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 herzlich für die ausgezeichneten Arbeitsbedingungen und sein großes Interesse am Fortgang dieser Arbeit.



*Für Sonja*



# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung und Zielsetzung</b> .....	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Ergebnisse und Diskussion</b> .....	<b>11</b>
2.1	Racemische Tris(2-pyridyl)methan-Derivate .....	11
2.1.1	Synthesen .....	11
2.1.2	Versuche zur Racematspaltung über diastereomere Salze .....	16
2.1.3	Versuche zur Racematspaltung über diastereomere Verbindungen.....	17
2.1.3.1	Diastereomere Ester.....	17
2.1.3.2	Versuche zur Darstellung diastereomerer Ether .....	21
2.1.3.3	Versuche zur Darstellung von Diastereomeren über C–C-Verknüpfungen.....	21
2.1.4	Zusammenfassung .....	24
2.2	Diastereomere Tris(2-pyridyl)methan-Derivate .....	25
2.2.1	Synthese von {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 <b>41</b> .....	25
2.2.2	Derivatisierung von Tris(2-pyridyl)methanol <b>41</b> .....	29
2.2.2.1	Einleitung.....	29
2.2.2.2	Veretherung von <b>41</b> .....	29
2.2.2.3	Darstellung von Brom{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-ylmethan <b>43</b> .....	30
2.2.2.4	Darstellung von {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-ylmethan <b>44</b> .....	31
2.2.2.5	Darstellung von 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 <b>47</b> .....	31
2.2.3	Zusammenfassung .....	34
2.3	Metallkomplexe.....	34
2.3.1	Dichloro[(6-methoxypyridin-2-yl)(6-phenylpyridin-2-yl- $\kappa$ N)(pyridin-2-yl- $\kappa$ N)methan]kupfer(II) <b>48</b> .....	34
2.3.1.1	Einleitung.....	34
2.3.1.2	Darstellung.....	35
2.3.1.3	Kristallstruktur.....	36

---

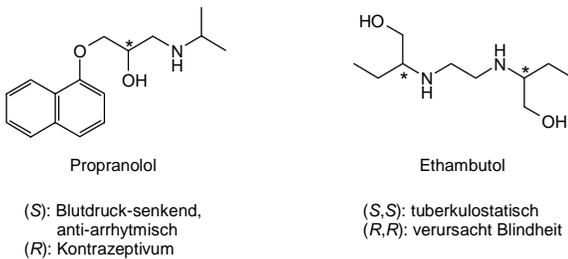
2.3.2	(A <sub>Rh</sub> )-Dichloro[ <i>(4S)</i> -4-{6-[( <i>1R,2S,5R</i> )-2-isopropyl-5-methylcyclohexyloxy]-pyridin-2-yl- $\kappa\text{N}$ }-4-[6-(2-phenyl- $\kappa\text{C}^1$ )]pyridin-2-yl- $\kappa\text{N}$ ]-4-(pyridin-2-yl- $\kappa\text{N}$ )-butan-1-ol]rhodium(III) <b>50</b> .....	38
2.3.2.1	Einleitung .....	38
2.3.2.2	Darstellung .....	39
2.3.2.3	Kristallstruktur .....	44
2.3.2.4	NMR-Spektroskopie .....	49
2.3.3	Zusammenfassung .....	53
2.4	Katalysen .....	53
2.4.1	Enantioselektive $\alpha$ -Keto-Umlagerung .....	53
2.4.1.1	Allgemeines .....	53
2.4.1.2	Ergebnisse und Diskussion .....	54
2.4.2	Enantioselektive Transferhydrierung von Acetophenon .....	56
2.4.2.1	Allgemeines .....	56
2.4.2.2	Ergebnisse und Diskussion .....	56
2.4.3	Hydrosilylierung von Acetophenon .....	58
2.4.3.1	Allgemeines .....	58
2.4.3.2	Ergebnisse und Diskussion .....	59
2.4.4	Asymmetrische Hydrierung von Ketopantolacton .....	60
2.4.4.1	Allgemeines .....	60
2.4.4.2	Ergebnisse und Diskussion .....	60
2.4.5	Isomerisierung von 2- <i>n</i> -Butyl-4,7-dihydro-1,3-dioxepin .....	61
2.4.6	Diskussion .....	62
<b>3</b>	<b>Experimenteller Teil</b> .....	<b>65</b>
3.1	Allgemeines .....	65
3.1.1	Arbeitsbedingungen .....	65
3.1.2	Analytik .....	66
3.2	Synthesen .....	68
3.2.1	Vorstufen .....	68
3.2.1.1	2-Brom-6-methoxypyridin <b>16</b> .....	68
3.2.1.2	2-Phenylpyridin <b>17</b> .....	69
3.2.1.3	2-Amino-6-phenylpyridin <b>18</b> .....	70
3.2.1.4	2-Brom-6-phenylpyridin <b>19</b> .....	71
3.2.1.5	2-Brom-6-[( <i>1R,2S,5R</i> )-2-isopropyl-5-methylcyclohexyloxy]pyridin <b>39</b> .....	72

3.2.1.6	[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-2-Isopropyl-5-methylcyclohexyloxy]essigsäure <b>24</b> .....	74
3.2.1.7	[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-1,7,7-Trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy]essigsäure <b>26</b> .....	75
3.2.1.8	(6-Phenylpyridin-2-yl)pyridin-2-ylketon <b>21</b> .....	76
3.2.2	Racemische Liganden.....	77
3.2.2.1	(6-Methoxypyridin-2-yl)(6-phenylpyridin-2-yl)pyridin-2-ylmethanol <b>22</b> .....	77
3.2.2.2	Brom(6-methoxypyridin-2-yl)(6-phenylpyridin-2-yl)pyridin-2-ylmethan <b>28</b> .....	79
3.2.2.3	2-(6-Methoxypyridin-2-yl)-2-(6-phenylpyridin-2-yl)-2-pyridin-2-ylethanol <b>29</b> .....	80
3.2.2.4	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure[2-(6-methoxypyridin-2-yl)-2-(6-phenylpyridin-2-yl)- 2-pyridin-2-ylethyl]ester <b>33</b> .....	81
3.2.2.5	(6-Methoxypyridin-2-yl)(6-phenylpyridin-2-yl)pyridin-2-ylmethan <b>31</b> .....	82
3.2.2.6	1-Brom-2-(6-methoxypyridin-2-yl)-2-(6-phenylpyridin-2-yl)-2-pyridin- 2-ylethan <b>35</b> .....	83
3.2.3	Diastereomere Liganden.....	84
3.2.3.1	[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-2-Isopropyl-5-methylcyclohexyloxy]essigsäure[(6-methoxy- pyridin-2-yl)(6-phenylpyridin-2-yl)pyridin-2-ylmethyl]ester <b>25</b> .....	84
3.2.3.2	[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-1,7,7-Trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy]essigsäure[(6-methoxy- pyridin-2-yl)(6-phenylpyridin-2-yl)pyridin-2-ylmethyl]ester <b>27</b> .....	86
3.2.3.3	{6-[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-2-Isopropyl-5-methylcyclohexyloxy]pyridin-2-yl}(6-phenyl- pyridin-2-yl)pyridin-2-ylmethanol <b>41</b> .....	88
3.2.3.4	{6-[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-2-Isopropyl-5-methylcyclohexyloxy]pyridin-2-yl}methoxy- (6-phenylpyridin-2-yl)pyridin-2-ylmethan <b>42</b> .....	91
3.2.3.5	Brom{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-ylmethan <b>43</b> .....	93
3.2.3.6	{6-[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-2-Isopropyl-5-methylcyclohexyloxy]pyridin-2-yl}(6-phenyl- pyridin-2-yl)pyridin-2-ylmethan <b>44</b> .....	94
3.2.3.7	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 <b>47</b> .....	96
3.2.4	Metallkomplexe.....	99
3.2.4.1	Dichloro[(6-methoxypyridin-2-yl)(6-phenylpyridin-2-yl- $\kappa$ N)(pyridin-2-yl- $\kappa$ N)methan]kupfer(II) <b>48</b> .....	99
3.2.4.2	( $\Lambda_{Rh}$ )-Dichloro[(4 <i>S</i> )-4-{6-[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-2-isopropyl-5-methylcyclohexyloxy]- pyridin-2-yl- $\kappa$ N}-4-[6-(2-phenyl- $\kappa$ C <sup>1</sup> )pyridin-2-yl- $\kappa$ N]-4-(pyridin-2-yl- $\kappa$ N)- butan-1-ol]rhodium(III) <b>50</b> .....	100
3.3	Katalysen.....	103
3.3.1	Enantioselektive $\alpha$ -Ketol-Umlagerung.....	103
3.3.2	Enantioselektive Transferhydrierung von Acetophenon.....	104
3.3.3	Hydrosilylierung von Acetophenon.....	105
3.3.4	Asymmetrische Hydrierung von Ketopantolacton.....	105

<b>4</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>107</b>
<b>5</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>111</b>
5.1	Kristallographische Daten .....	111
5.1.1	Kristallstrukturdaten von <b>48</b> .....	111
5.1.2	Kristallstrukturdaten von <b>50</b> .....	112
5.2	Verwendete Abkürzungen .....	112
5.3	Formeltafel .....	114
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>117</b>

# 1 Einleitung und Zielsetzung

Bereits vor fast 100 Jahren zeigte CUSHNY, dass optische Isomere unterschiedliche pharmakologische Aktivität besitzen.<sup>1</sup> Die Wirkunterschiede der Enantiomeren pharmakologisch aktiver Verbindungen können teilweise gravierend sein (Abb. 1). Beispielsweise wirkt das (*S*)-Enantiomer von Propranolol Blutdruck-senkend und anti-arrhythmisch, während die (*R*)-Form kontrazeptive Eigenschaften aufweist. Die Verbindung (*S,S*)-Ethambutol wird als Tuberkulostatikum eingesetzt, das (*R,R*)-Isomer verursacht Blindheit.<sup>2</sup> Allein diese beiden Beispiele unterstreichen die Bedeutung von optisch reinen Arzneistoffen. Häufig werden allerdings die Wirkstoffe noch in racemischer Form verabreicht, sodass Patienten mit mehr oder weniger starken Nebenwirkungen zu kämpfen haben. Die pharmazeutische Industrie verwendet aber nach und nach immer mehr optisch reine Verbindungen in Medikamenten. Der Anteil der isomerenreinen Medikamente an der Gesamtzahl der verkauften Präparate stieg von drei Prozent im Jahre 1980 auf neun Prozent im Jahre 1990 und erreichte 1999 32 Prozent.<sup>3</sup>



**Abb. 1.** Beispiele für Wirkunterschiede enantiomerer Verbindungen.

Neben der pharmakologischen Notwendigkeit gibt es noch andere Gründe, optisch reine Arzneimittel zu produzieren. Sowohl aus ökologischer als auch aus ökonomischer Sicht ist es sinnvoll, die Wirkstoffe in enantiomerenreiner und nicht in racemischer Form darzustellen. Bei der Produktion von racemischen Verbindungen werden Rohstoffe verschwendet, denn mit dem gewünschten Produkt

erhält man genauso viel "Nebenprodukt". Dieses muss abgetrennt und anschließend entsorgt werden. Die Entsorgung wird aufgrund der steigenden Umweltauflagen immer kostspieliger und energieintensiver. Ein weiterer Aspekt, der Pharmafirmen veranlasst die Produktion auf optisch reine Verbindungen umzustellen, ist die Patentsituation. Viele der seit Jahren eingesetzten Medikamente sind nur in racemischer Form patentiert. Wird nun der Arzneistoff optisch rein eingesetzt, so kann ein neues Produkt auf den Markt gebracht werden. Dadurch ist es möglich, einen neuen Patentschutz zu erlangen. Beispielsweise hat die Fa. AstraZeneca Omeprazole<sup>®</sup>, ein Medikament, das die Sekretion von Magensäure hemmt, jahrelang mit racemischem Wirkstoff vertrieben. Im Juli 2000 wurde in Europa Esomeprazole<sup>®</sup> zugelassen, das nur noch das (*S*)-Enantiomer des Wirkstoffs von Omeprazole<sup>®</sup> enthält.<sup>3,4</sup>

Die oben genannten Gründe führen dazu, dass immer mehr Arzneistoffe in optisch reiner Form angeboten werden. An den Umsatzzahlen, die weltweit mit isomerenreinen Medikamenten erzielt werden, ist dieser Trend gut abzulesen. Im Jahr 1998 wurden für 99 Milliarden US-Dollar und im darauffolgenden Jahr für 115 Milliarden US-Dollar optisch reine Arzneimittel verkauft. Die jährliche Steigerungsrate wird auf etwa acht Prozent geschätzt, sodass im Jahr 2003 ein weltweiter Umsatz von 146 Milliarden US-Dollar erreicht werden könnte.<sup>3</sup> Die Zahlen unterstreichen die Bedeutung von optisch reinen Arzneimitteln.

Um chirale Verbindungen zu synthetisieren, stehen mehrere Wege zur Verfügung. Man kann zum Beispiel eine Substanz in racemischer Form darstellen und anschließend versuchen, das gewünschte Isomer abzutrennen. Aus ökonomischen und ökologischen Gründen ist das im industriellen Maßstab äußerst ungünstig. Des Weiteren können Verbindungen, die bereits die gewünschte Chiralität besitzen, in das Zielmolekül eingeführt werden. Entweder verbleibt dieser Baustein in diesem Molekül oder es wird nur seine dirigierende Wirkung ausgenutzt und das chirale Fragment wird später wieder abgespalten. Für diese Methode stehen allerdings in vielen Fällen keine passenden, chiralen Bausteine zur Verfügung, sodass oft synthetische Umwege in Kauf genommen werden müssen. Im Hinblick auf ressourcenschonendes Arbeiten ist diese Vorgehensweise deshalb nicht besonders vorteilhaft. Als elegante Möglichkeit zur Darstellung enantiomerenreiner Verbindungen kann die asymmetrischen Katalyse verwendet werden. Im optimalen Fall können mit minimalen Mengen eines chiralen Katalysators große Mengen des gewünschten Stereoisomers hergestellt werden. Das große Vorbild sind dabei die

Enzyme, die makromolekularen Katalysatoren der Natur. Enzyme bestechen durch ihre hohe Selektivität und ihre hohe katalytische Wirksamkeit. Ein Nachteil von Enzymen ist die Tatsache, dass die Substratmoleküle ganz bestimmte Struktureigenschaften aufweisen müssen, damit sie durch die Enzyme umgesetzt werden können.<sup>5</sup> Eine Alternative zu den Enzymen stellen Übergangsmetallkomplexe mit chiralen Liganden dar.

In enantioselektiven Katalysen mit Übergangsmetallen werden die unterschiedlichsten Liganden angewandt. Eine mögliche Einteilung der Komplexliganden kann aufgrund der Anzahl ihrer Komplexbindungsstellen erfolgen. Man unterscheidet zwischen einzähnigen und mehrzähnigen Liganden, wobei letztere Gruppe noch weiter unterteilt werden kann. Im Folgenden wird nun ein kurzer Überblick über verschiedene chirale Liganden anhand einiger ausgewählter Beispiele gegeben.

### Einzähnige, chirale Liganden

Bei einzähnigen Liganden gibt es zwei prinzipielle Unterscheidungen: Entweder ist das koordinierende Atom chiral oder ein Substituent am Donoratom (Abb. 2). Ein Beispiel mit chiralem Donoratom ist das trigonal-pyramidal gebaute HORNER-Phosphin **1**, mit dem in Gegenwart einer Rhodium(I)-Verbindung prochirale Styrol-derivate katalytisch hydriert wurden. Die Enantioselektivitäten beliefen sich dabei auf bis zu 8 %.<sup>6</sup> Für den zweiten Fall sei der Ligand (*R*)-2-Diphenylphosphino-1,1'-binaphthyl **2**, der auch als (*R*)-H-MOP bezeichnet wird, erwähnt. In der asymmetrischen Hydrosilylierung von Styrol mit Trichlorsilan und einer Palladium-Verbindung wurde mit (*R*)-H-MOP einen Enantiomerenüberschuss (*ee*) von 93 % bei annähernd vollständigem Umsatz erreicht.<sup>7</sup>

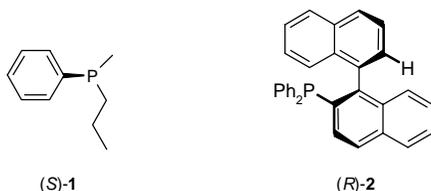
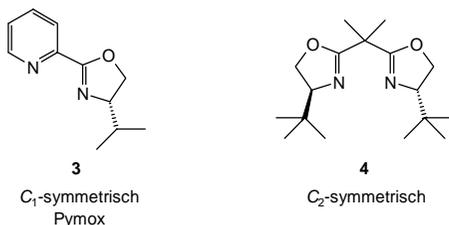


Abb. 2. Beispiele für chirale, einzähnige Liganden.

### Zweizählige, chirale Liganden

Aufgrund ihrer Symmetrie sind zwei Typen von Verbindungen zu unterscheiden.  $C_1$ -symmetrische Liganden weisen abgesehen von der Translationssymmetrie keine Symmetrie auf.  $C_2$ -symmetrische Liganden besitzen eine zweizählige Drehachse. In Abb. 3 sind Beispiele für  $C_1$ - und  $C_2$ -symmetrische, chirale, zweizählige Liganden abgebildet. Der unsymmetrische Ligand Pymox<sup>8</sup> **3** und zahlreiche Derivate davon kamen in verschiedenen Katalysesystemen mit guten Enantioselektivitäten zum Einsatz. Darunter befinden sich die Hydrosilylierung von Acetophenon mit Diphenylsilan,<sup>9</sup> die Palladium-katalysierte Substitution von Allylverbindungen mit Malonsäuredimethylester<sup>10</sup> und die Palladium-katalysierte Dien-Cyclisierung/Hydrosilylierung von Diallylmalonsäuredimethylester in Gegenwart von Triethylsilan.<sup>11</sup> Das Bisoxazolin **4** wurde z.B. in der Kupfer-katalysierten Cyclopropanierung von Styrol mit Diazoessigsäureethylester eingesetzt, wobei sehr gute *ee*-Werte von 98 % erzielt wurden.<sup>12</sup>

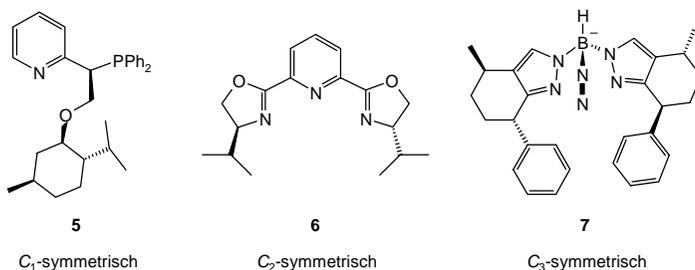


**Abb. 3.** Beispiele für  $C_1$ - und  $C_2$ -symmetrische, zweizählige Liganden.

### Dreizählige, chirale Liganden

Dieser Typ von Liganden kann entweder  $C_1$ -,  $C_2$ - oder  $C_3$ -Symmetrie aufweisen. Abb. 4 zeigt jeweils ein Beispiel für die verschiedenen Typen von chiralen, dreizähligen Liganden, die in verschiedenen Katalysesystemen untersucht wurden. Der PNO-Ligand **5** wurde als Ruthenium(II)-Komplex in der enantioselektiven Transferhydrierung von Acetophenon eingesetzt. Der *ee*-Wert des dabei gebildeten 1-Phenylethanol betrug 60 %.<sup>13</sup> NISHIYAMA entwickelte den  $C_2$ -symmetrischen Liganden Pybox **6**, der im Komplex mit Rhodium(III)-chlorid in der enantioselektiven Hydrosilylierung 83 % *ee* liefert.<sup>14</sup> Eine besonderes Merkmal von Pybox-

Liganden ist, dass die drei Donoratome in einer Ebene liegen und dadurch der Ligand im oktaedrischen Komplex nur meridional binden kann.

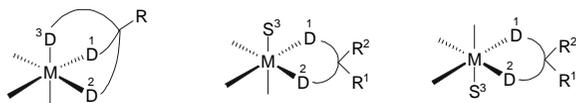


**Abb. 4.** Beispiele für *C*<sub>1</sub>-, *C*<sub>2</sub>- und *C*<sub>3</sub>-symmetrische, chirale, dreizählige Liganden (bei **7** ist der dritte identische Pyrazolyl-Arm der Übersichtlichkeit halber nur angedeutet).

Ein wesentlicher Unterschied ergibt sich mit Dreibein-Liganden. Das chirale, *C*<sub>3</sub>-symmetrische Trispyrazolylborat-Derivat **7** besetzt im Oktaeder eine Dreiecksfläche. Durch die faciale Koordination findet das Substrat immer dieselbe Umgebung vor, egal an welche der drei verbleibenden Koordinationsstellen es bindet. Alle drei für die Katalyse benötigten Koordinationsstellen stehen *cis* zueinander. Ligand **7** wurde im Kupfer(I)-Komplex in der Cyclopropanierung von Styrol mit Diazoessigsäureethylester getestet. Dabei konnten *ee*-Werte von bis zu 85 % bei einem Umsatz von 45 % erreicht werden.<sup>15</sup> Nach diesem kurzen, exemplarischen Überblick, sollen im Folgenden die Vorteile von Dreibein-Liganden herausgearbeitet werden.

Die Koordinationszahlen der Metallzentren bewegen sich in Katalysezyklen häufig zwischen vier und sechs. Dabei treten tetraedrische, quadratisch planare und oktaedrische Komplexgeometrien auf.<sup>16</sup> In Katalysezyklen finden oxidative Additionen, die mit einer Erhöhung der Oxidations- und Koordinationszahl des Metalls einhergehen, statt. Das Metall schiebt sich in die  $\sigma$ -Bindungen von Verbindungen des Typs X–Y ein. Es werden zwei neue Bindungen (X–M–Y) geknüpft, wobei der Reaktand X–Y u.a. H–H, H–OR, H–NR<sub>2</sub>, H–SiR<sub>3</sub> sein kann. Des Weiteren besteht die Möglichkeit, dass das Metall in eine  $\pi$ -Bindung insertiert und damit einen Dreiring (MXY) bildet. Als Reaktanden X=Y kommen hier

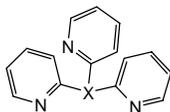
Verbindungen wie  $O=O$ ,  $RR'C=CH_2$ ,  $RC\equiv CR'$  in Frage. Neben dem Reaktanden muss auch das Substrat an das Katalysezentrum koordinieren. Das heißt, im Laufe des Katalysezyklus werden insgesamt drei Koordinationsstellen benötigt. Geht man von oktaedrischen Intermediaten aus, so verbleiben drei Bindungsstellen für den dirigierenden Liganden. Handelt es sich um einen dreizähligen Liganden, dann werden alle verbleibenden Bindungsstellen belegt und es sind weniger Isomere möglich als mit zweizähligen Liganden, weil in diesem Fall noch ein zusätzlicher einzähliger Ligand (z.B. Solvensmolekül) benötigt wird. Durch die Verwendung unsymmetrischer Dreibein-Liganden wird das Metallzentrum selbst chiral und die Chiralität befindet sich nicht irgendwo in der Peripherie, sondern direkt am reaktiven Zentrum. Wird nur ein Enantiomer des konfigurationsstabilen Liganden eingesetzt, so hat das Metall eine definierte Konfiguration, die auch im Laufe des Katalysezyklus bestehen bleibt. Mit zweizähligen Liganden ist die Konfiguration am Metall nicht stabil, weil die dritte koordinative Bindung (z.B. durch ein Solvensmolekül) nach jedem Katalyseschritt neu gebildet wird. Obwohl sich die Konfiguration am zweizähligen Liganden nicht ändert, erhält man am Metall bei facialer Koordination zwei unterschiedliche Konfigurationen, je nachdem ob der einzählige Ligand von oben oder von unten koordiniert (Abb. 5). Aus diesem Grund sollten Dreibein-Liganden den zweizähligen Liganden überlegen sein.



**Abb. 5.** Metallchiralität – Vergleich zwischen Dreibein-Liganden und einer Kombination aus einem zweizähligen und einem einzähligen Liganden (z.B. Solvens S).

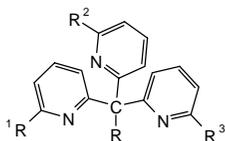
Strukturell nahe verwandt zu den bereits erwähnten Trispyrazolylboraten sind Tris(2-pyridyl)-Dreibein-Liganden (Abb. 6).<sup>17</sup> Allerdings bestehen drei grundsätzliche Unterschiede zwischen den beiden Ligandenklassen, die kurz herausgestellt werden sollen. Erstens sind die Trispyridyle Neutralliganden, wohingegen die Borate einfach negativ geladen sind. Zweitens ist Pyridin ( $pK_S = 5.3$ ) stärker basisch als Pyrazol ( $pK_S = 2.5$ ),<sup>18</sup> sodass die Trispyridyl-Derivate bessere  $\sigma$ -Donoren sind und drittens zeigen Pyridine stärkere  $\pi$ -Rückbindungseigenschaften

als Pyrazole.<sup>19</sup> Deshalb kann für die Trispyridyl-Liganden ein besseres Komplexe-  
rungsvermögen angenommen werden.



**Abb. 6.** Allgemeine Formel für Tris(2-pyridyl)-Dreibein-Liganden  
(X = N, P, P=O, CR, ...).

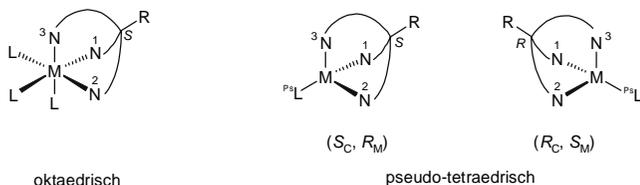
Sollen konfigurationsstabile, unsymmetrische Tris(2-pyridyl)-Derivate syntheti-  
siert werden, so scheidet Stickstoff als Brückenkopfatom \* X in Abb. 6 aus. Die  
Substituenten am Stickstoff schwingen nach dem sogenannten Regenschirm-  
mechanismus durch, wobei sich die Konfiguration am Stickstoff umkehrt. Wird  
Phosphor als Brückenkopf eingesetzt, so kann dieser aufgrund seines freien  
Elektronenpaares selbst koordinieren. Dadurch entstehen kleine, gespannte Ringe,  
welche die Koordination der Pyridine aus sterischen Gründen beeinträchtigen  
könnten. Die beste Wahl für das Brückenatom ist wohl Kohlenstoff, weil dieser  
konfigurationsstabil ist, selbst nicht koordiniert und der Ligand am Brückenkopf  
derivatisierbar ist. So ist es z.B. möglich, den Liganden an eine Festphase zu  
binden, ohne dass dadurch die Komplexeigenschaften stark verändert  
werden dürften, weil der vierte Substituent am Brückenkopfatom nach hinten  
gerichtet ist. Für heterogene Katalysen ist dies ein entscheidender Vorteil. In Abb. 7  
ist ein allgemeines Formelbild für Tris(2-pyridyl)methan-Derivate abgebildet. Die  
Substitution in 6-Position der Pyridinringe ist im Hinblick auf die Katalyse günstig,  
weil dadurch bei der Annäherung des Substrats an den Metallkomplex schon eine  
Vororientierung angenommen werden kann.



**Abb. 7.** Allgemeine Formel für unsymmetrische Tris(2-  
pyridyl)methan-Derivate.

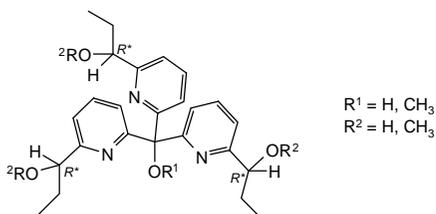
\* Der Begriff Brückenkopfatom wird der Einfachheit halber auch für den freien Liganden verwendet, obwohl erst durch die dreizählige Koordination eines Metallatoms ein bicyclisches System entsteht.

Wird ein Tris(2-pyridyl)methan-Derivat mit nur einer Konfiguration am Brückenatom für die Komplexbildung eingesetzt, so ist dadurch auch die Metallkonfiguration festgelegt. Nimmt man für den oktaedrischen Komplex eine pseudo-tetraedrische Koordination an, das heißt, die drei Liganden L werden zu einem Pseudo-Liganden  $^{\text{Ps}}\text{L}$  zusammengefasst, dann kann für diesen Komplex die CIP-Nomenklatur angewendet werden. Legt man dann die Priorität des Pseudo-Liganden  $^{\text{Ps}}\text{L}$  als am kleinsten fest, so hat das Metall stets die entgegengesetzte Konfiguration wie der Ligand. Besitzt der Ligand beispielsweise (*S*)-Konfiguration, dann ist das Metall (*R*)-konfiguriert und umgekehrt (Abb. 8). Mit der Angabe der Konfiguration des Liganden ist also die Konfiguration am Metallatom eindeutig festgelegt. Deshalb wird später nur noch die Stereochemie am Brückenkopfatom angegeben.



**Abb. 8.** Abhängigkeit der Metallkonfiguration von der Ligandenkonfiguration (Priorität:  $\text{N}^1 > \text{N}^2 > \text{N}^3 > ^{\text{Ps}}\text{L}$ ).

Die wenigen bisher beschriebenen chiralen Tris(2-pyridyl)-Derivate wurden von MOBERG *et al.* synthetisiert.<sup>20</sup> Allerdings sind die Liganden ausschließlich  $C_3$ -symmetrisch und besitzen damit drei identisch substituierte Pyridinringe (Abb. 9).



**Abb. 9.** Chirale,  $C_3$ -symmetrische Tris(2-pyridyl)methanol-Derivate.

## *Zielsetzung*

Ziel dieser Arbeit ist es unsymmetrische, chirale Tris(2-pyridyl)methan-Derivate herzustellen, das heißt, alle drei Pyridinringe müssen unterschiedlich substituiert sein. Die Substitution soll dabei in 6-Position mit sterisch anspruchsvollen Gruppen erfolgen. Dadurch könnte das Substrat bei der Annäherung an das Katalysezentrum vororientiert werden. Nach der Synthese werden die Liganden, oder Komplexe davon, durch Racematspaltung in ihre Antipoden getrennt. Schließlich soll die Eignung der chiralen Tris(2-pyridyl)-Derivate in verschiedenen Katalysesystemen getestet werden.



## 2 Ergebnisse und Diskussion

### 2.1 Racemische Tris(2-pyridyl)methan-Derivate

#### 2.1.1 Synthesen

Zur Synthese von Tris(2-pyridyl)methanol **11** stehen mehrere Möglichkeiten zur Verfügung.<sup>21,22</sup> Es können zum Beispiel drei Äquivalente Lithiopyridin in Gegenwart von Carbonyldiimidazol **8** umgesetzt werden oder es können zwei Äquivalente Lithiopyridin an ein Pyridincarbonsäurechlorid **9** angelagert werden. Daneben besteht auch die Möglichkeit, ein Äquivalent Lithiopyridin an ein Dipyridylketon **10** zu addieren (Abb. 10). Soll das Trispyridyl drei verschiedenen substituierte Pyridinringe aufweisen, so scheiden die ersten beiden Methoden aus, weil drei bzw. zwei gleiche 2-Lithiopyridine in das Produkt eingehen. Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein 2-Lithiopyridin-Derivat **12** an ein unsymmetrisches Dipyridylketon **13** addiert. Dabei erhält man das Racemat des Alkohols **14** (Abb. 11).

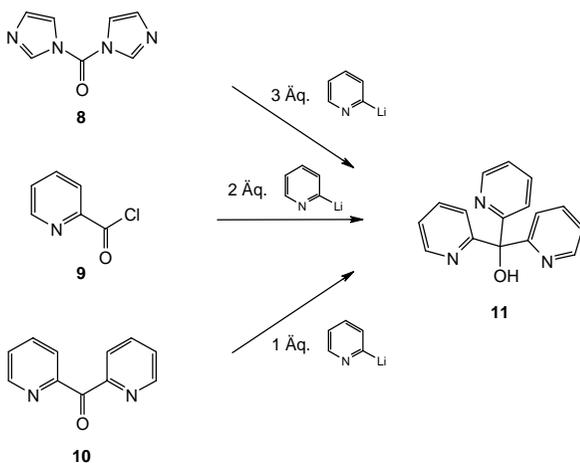
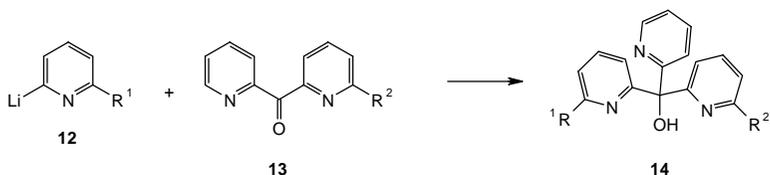
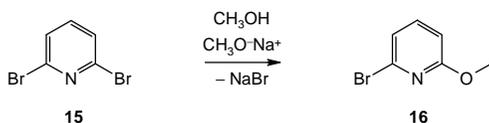


Abb. 10. Syntheserouten für Tris(pyridin-2-yl)methanol **11**.



**Abb. 11.** Allgemeines Syntheseschema für Tris(2-pyridyl)methanole **14** mit chiraalem Brückenatom.

Als Edukt für eine metallorganische Verbindung des Typs **12** wurde 2-Brom-6-methoxypyridin **16** verwendet, welches durch eine S<sub>N</sub>2<sub>Ar</sub>-Reaktion von 2,6-Dibrompyridin **15** mit methanolischer Natriummethylat-Lösung dargestellt werden kann (Abb. 12).<sup>23</sup>



**Abb. 12.** Darstellung von 2-Brom-6-methoxypyridin **16**.

Die zweite Komponente für die Darstellung von C<sub>1</sub>-symmetrischen Trispyridyl-methanol-Derivaten **14** ist ein substituiertes Dipyridylketon **13**. Dazu wurde (6-Phenylpyridin-2-yl)pyridin-2-ylketon **21** dargestellt (Abb. 13).

Ketone können durch Addition metallorganischer Verbindungen an Nitrile oder Carbonsäureester dargestellt werden. Die Addition lithierter Pyridinderivate an Pyridincarbonsäureester oder an Pyridincarbonitrile ist in der Literatur beschrieben.<sup>22</sup> Ähnliche Ketone entstehen in höheren Ausbeuten, wenn ein Nitril verwendet wird. Deshalb wurde in dieser Arbeit 2-Lithio-6-phenylpyridin **20** an das kommerziell erhältliche Pyridin-2-carbonitril addiert. Nach der Hydrolyse fällt das unsymmetrisch substituierte Dipyridylketon **21** in mittleren Ausbeuten an (Abb. 13). 2-Lithio-6-phenylpyridin **20** ist durch Halogen-Metall-Austausch aus dem entsprechenden Bromid **19** zugänglich. Das Bromid **19** kann wie folgt dargestellt werden: Pyridin wird nach ZIEGLER in 2-Phenylpyridin<sup>24</sup> **17** überführt und anschlie-

ßend nach TSCHITSCHIBABIN in 2-Amino-6-phenylpyridin<sup>25</sup> **18** umgewandelt. Nun muss nur noch in Gegenwart von Brom und Bromwasserstoffsäure diazotiert werden, um 2-Brom-6-phenylpyridin<sup>25</sup> **19** zu erhalten.

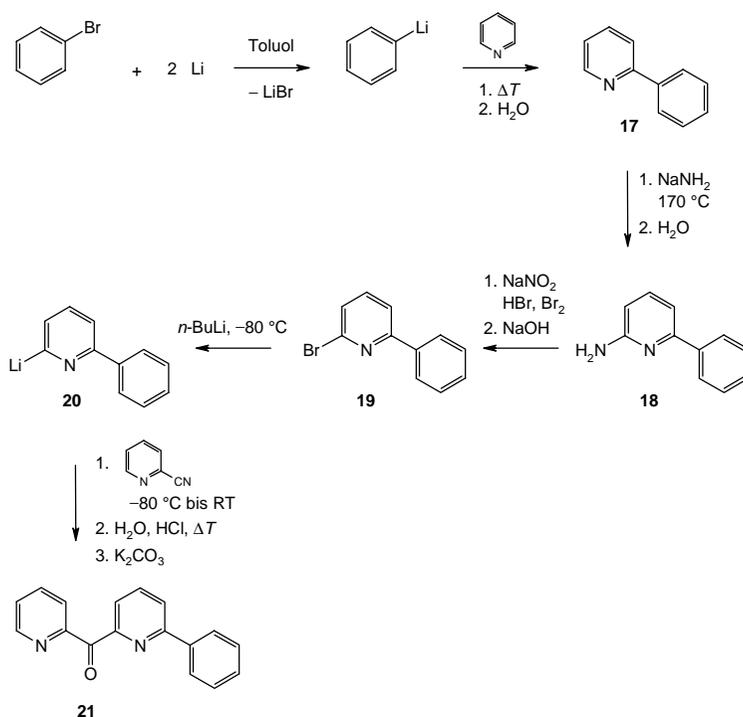
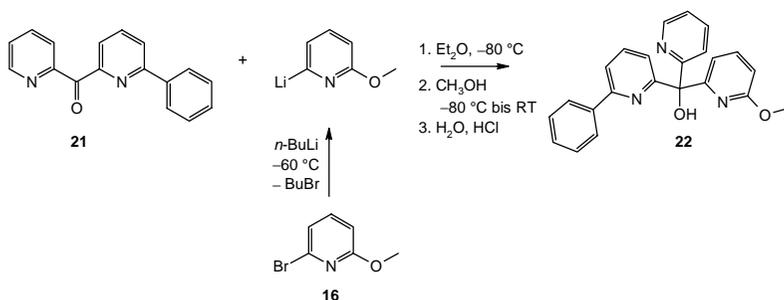


Abb. 13. Darstellung von (6-Phenylpyridin-2-yl)pyridin-2-ylketon **21**.

Der letzte Schritt zur Darstellung des  $C_1$ -symmetrischen Trispyridylmethanols **22** ist die bereits erwähnte nucleophile Addition von 2-Lithio-6-methoxypyridin, das aus dem Bromid **16** erhalten werden kann, an das Keton **21** (Abb. 14).

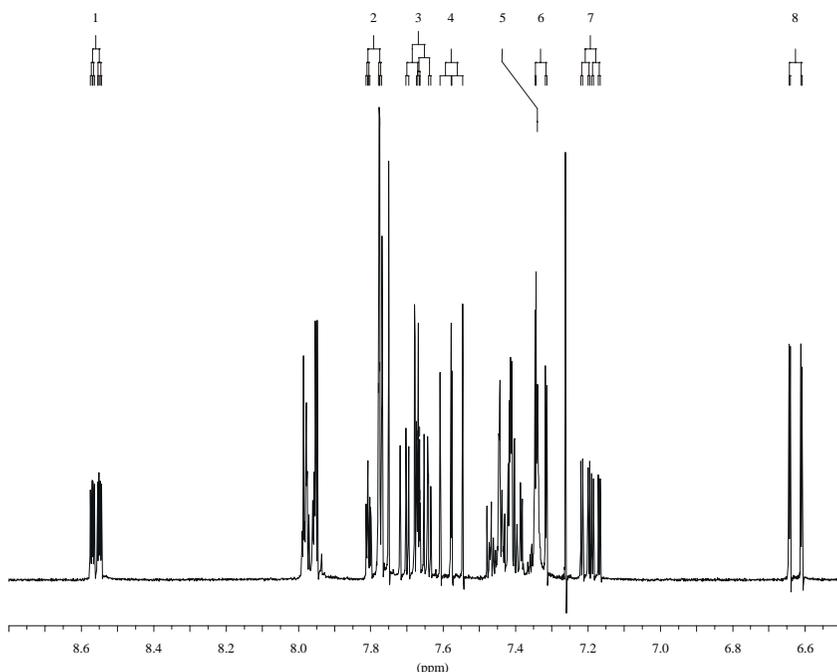


**Abb. 14.** Darstellung von (6-Methoxypyridin-2-yl)(6-phenylpyridin-2-yl)pyridin-2-ylmethanol **22**.

### Spektroskopische Charakterisierung von **22**

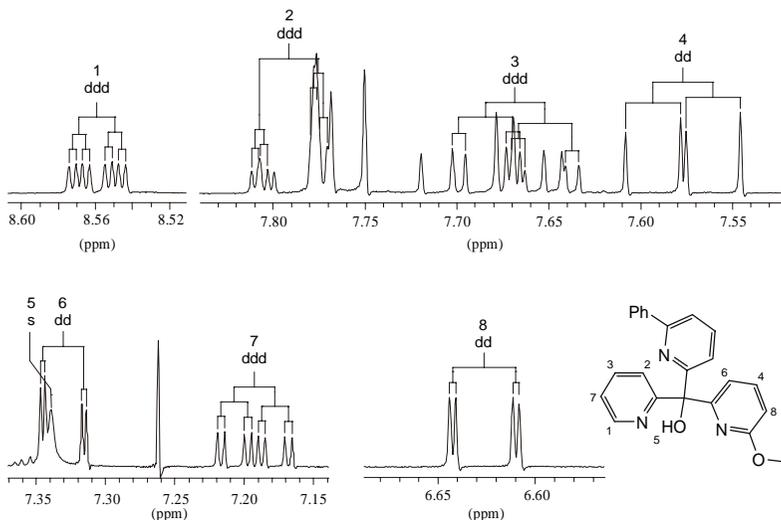
Im aliphatischen Bereich des  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums befindet sich bei 3.74 ppm nur ein Singulett, das laut Integration drei Protonen entspricht. Die Integration der Signale zwischen 6.5 und 8.6 ppm zeigt, dass hier 16 Protonen vorhanden sind, somit fällt neben den 15 aromatischen Protonen auch noch das Proton des tertiären Alkohols in diesen Bereich.

Der aromatische Bereich des  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums von **22** ist in Abb. 15 dargestellt. Die Signalgruppen 1 bis 8 konnten zugeordnet werden und sind in Abb. 16 vergrößert wiedergegeben. Die Signale 1, 2, 3 und 7 bestehen jeweils aus acht Linien, wobei sich bei Signal 2 mehrere Linien überschneiden. Hierbei handelt es sich also jeweils um ein Dublett vom Dublett vom Dublett, das heißt, jedes der Protonen koppelt mit drei verschiedenen Protonen und das kann nur im monosubstituierten Pyridinring der Fall sein. Das am stärksten tieffeldverschobene Signal 1 ist charakteristisch für das  $\text{H}^6$ -Proton von 2-Pyridyl-Derivaten. Die Gruppe bei 7.67 ppm (3) weist eine mittlere und zwei große Kopplungskonstanten auf. Es entspricht daher dem  $\text{H}^4$ -Proton. Mit Hilfe der Kopplungskonstanten können nun auch die anderen beiden Protonen zugeordnet werden.  $\text{H}^3$  zeigt eine chemische Verschiebung von 7.79 ppm (2) und  $\text{H}^5$  von 7.18 ppm (7).



**Abb. 15.** Ausschnitt aus dem  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) des racemischen Trispyridyl-methanol-Derivats **22**.

Die Signale 4, 6 und 8 gehören zu einem 2,6-disubstituierten Pyridin, wobei es sich um drei Dubletts vom Dublett handelt. Mit Hilfe des Inkrement-Systems können chemische Verschiebungen abgeschätzt werden, wodurch eine Zuordnung der Signale möglich ist.<sup>26</sup> Ein Phenylring am Aromaten führt zur Tieffeldverschiebung um 0.30 ppm für das Signal der *ortho*-ständigen Protonen, während bei einer *ortho*-ständigen Methoxy-Gruppe das Signal um 0.48 ppm hochfeldverschoben ist. Demzufolge ist das Signal 8 bei 6.63 ppm dem Proton  $\text{H}^3$  des methoxy-substituierten Pyridinrings zuzuordnen. Aufgrund der Kopplungskonstanten gehört dann Proton  $\text{H}^4$  zu Signal 4 und Proton  $\text{H}^5$  zu Signal 6. Das OH-Proton 5 weist eine chemische Verschiebung von 7.34 ppm auf und erscheint als breites Singulett im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum. Alle anderen aromatischen Protonen ergeben ein sehr komplexes Kopplungsmuster und wurden nicht weiter zugeordnet.



**Abb. 16.** Vergrößerung der Multipletts aus Abb. 15 (s = Singulett, dd = Dublett vom Dublett, ddd = Dublett vom Dublett vom Dublett).

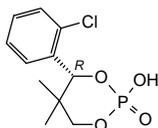
### 2.1.2 Versuche zur Racematspaltung über diastereomere Salze

Eine Möglichkeit zur Racematspaltung von basischen Verbindungen ist, Salze mit enantiomerenreinen Säuren zu bilden. Die beiden diastereomeren Salze sollten dann aufgrund ihrer unterschiedlichen Löslichkeiten durch fraktionierte Kristallisation zu trennen sein.

Mit den Säuren (1*S*)-(+)-Camphersulfonsäure, (2*R*,3*R*)-(+)-Weinsäure, (2*R*,3*R*)-(-)-Dibenzoylweinsäure, (*R*)-(-)-Mandelsäure und (*S*)-(-)-Äpfelsäure wurde versucht, die schwach basischen Pyridinstickstoffatome des Liganden **22** zu protonieren und somit diastereomere Salze zu erzeugen.

Mit keiner der genannten Säuren war ein Salz zu erhalten, das zum Umkristallisieren geeignet war. Variationen der Lösungsmittel beim Umkristallisieren und Versuche zur Extraktion im zweiphasigen System mit einem Unterschuss an

chiraler Säure, führten nicht zur Anreicherung eines der beiden Enantiomere. Dieser Befund lässt vermuten, dass die Säuren zu schwach sind, um stabile Salze mit dem Pyridinderivat **22** zu bilden. Deshalb wurde versucht, das stärker saure, chirale (*R*)-(+)-4-(2-Chlorphenyl)-2-hydroxy-5,5-dimethyl-1,3,2-dioxophosphoran-2-oxid **23** zu verwenden (Abb. 17).<sup>27</sup> Aber auch mit **23** konnte keine Racematspaltung erreicht werden. Ein anderer Grund für das Scheitern könnte sein, dass es zwar zur Protonierung kommt, aber nur an einem Pyridinring. Da die drei Pyridinringe ähnliche Basizitäten besitzen, erhält man eine Mischung aus mehreren Diastereomeren. Solche Mischungen bereiten oft Schwierigkeiten beim Kristallisieren.

**23**

**Abb. 17.** Stark saures Reagenz zur Racematspaltung von Aminen und Aminosäuren.

Diese fehlgeschlagenen Versuche zur Racematspaltung über diastereomere Salze legen den Schluss nahe, dass diese Methode zur Racematspaltung des Tris(2-pyridyl)methanols **22** und anderer Derivate nicht geeignet ist.

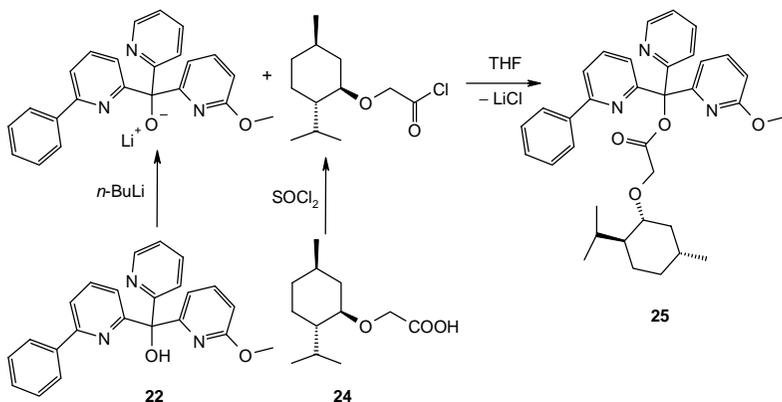
## 2.1.3 Versuche zur Racematspaltung über diastereomere Verbindungen

### 2.1.3.1 Diastereomere Ester

Ein Methode zur Bildung von Diastereomeren ist die Veresterung von racemischen Alkoholen mit optisch reinen Carbonsäuren. Wie Vorversuche zeigten, sind die Ausbeuten bei der Umsetzung von Carbonsäurechloriden mit Trispyridylmethanol **22** nicht gut, sodass das Säurechlorid mit dem Alkoholat von **22** umgesetzt wurden.

### Menthoxyessigsäureester **25**

Zur Darstellung von [(1*R*,2*S*,5*R*)-2-Isopropyl-5-methylcyclohexyloxy]essigsäure-[(6-methoxypyridin-2-yl)(6-phenylpyridin-2-yl)pyridin-2-ylmethyl]ester **25** wird der tertiäre Alkohol **22** zuerst mittels *n*-Butyllithium deprotoniert und anschließend mit Menthoxyessigsäurechlorid<sup>28</sup> zur Reaktion gebracht. Das Essigsäurechlorid ist aus Menthoxyessigsäure<sup>28a</sup> **24** durch die Umsetzung mit Thionylchlorid zugänglich (Abb. 18).



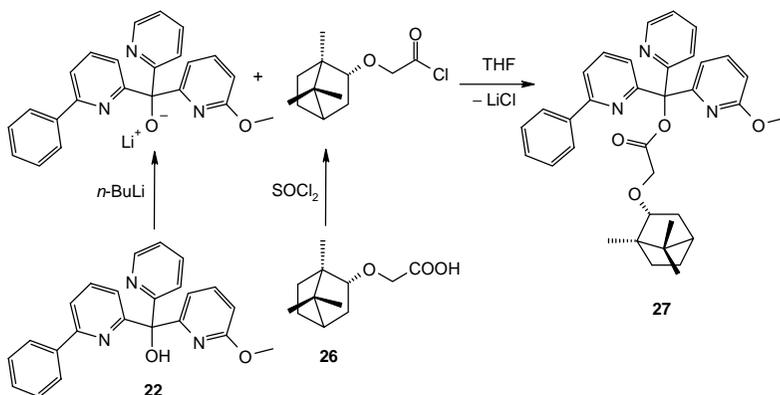
**Abb. 18.** Darstellung von [(1*R*,2*S*,5*R*)-2-Isopropyl-5-methylcyclohexyloxy]essigsäure[(6-methoxy-pyridin-2-yl)(6-phenylpyridin-2-yl)pyridin-2-ylmethyl]ester **25**.

### Borneoxyessigsäureester **27**

Die Synthese des [(1*S*,2*R*,4*S*)-1,7,7-Trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy]essigsäureesters **27** geht vom Alkohol **22** und Borneoxyessigsäure<sup>29</sup> **26** aus und verläuft analog der Synthese des Menthoxyessigsäureesters **25** (Abb. 19).

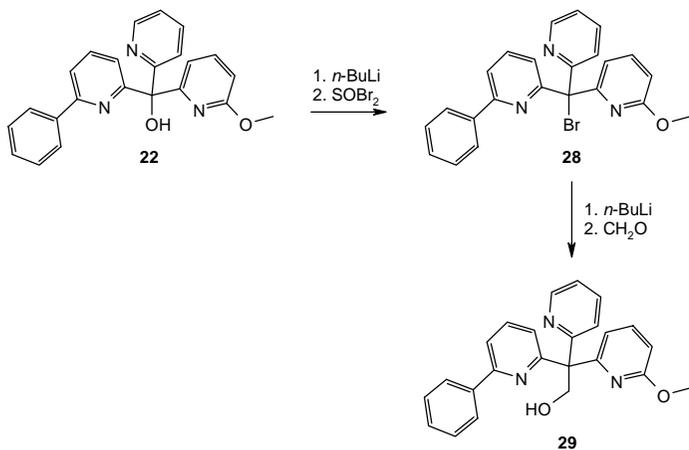
Die Ester **25** und **27** sind beide gut kristallisierende Feststoffe. Sie können aus sehr unpolaren Lösungsmitteln wie Petrolether oder Pentan umkristallisiert werden. Allerdings konnte laut <sup>1</sup>H-NMR-Messungen auch durch mehrmaliges Umkristallisieren keine Anreicherung eines der beiden Diastereomeren erhalten werden. Abgesehen davon besteht bei der säurekatalysierten Verseifung der getrennten Ester **25** und **27** die Gefahr, dass der Alkohol **22** in racemischer Form erhalten wird. So tritt bei der sauren Esterspaltung von *tert*-Butylestern das *tert*-Butyl-Carbokation

auf.<sup>30</sup> Entsteht das Trispyridylmethyl-Kation bei der Verseifung von **25** und **27** intermediär, so geht die chirale Information verloren, da die Carbeniumionen planar gebaut sind.<sup>31</sup>



**Abb. 19.** Darstellung von [(1*S*,2*R*,4*S*)-1,7,7-Trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy]essigsäure[(6-methoxy-pyridin-2-yl)(6-phenylpyridin-2-yl)pyridin-2-ylmethyl]ester **27**.

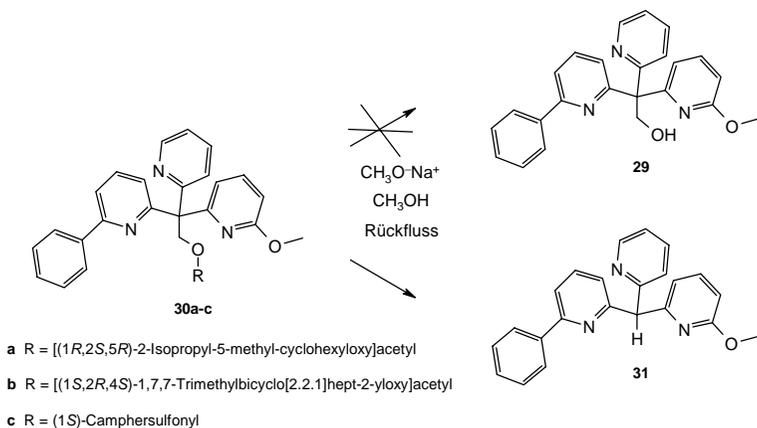
Um die mögliche Racemisierung bei der Verseifung des Esters zu unterbinden, wird das Methanolderivat **22** zuerst in das Bromid **28** überführt und dieses anschließend einem Halogen-Metall-Austausch unterworfen. Die metallorganische Verbindung setzt man mit Paraformaldehyd um, wobei das 2,2,2-Trispyridyl-ethanol-Derivat **29** (Abb. 20) erhalten wird. Verbindung **29** wurde mit drei chiralen Säurechloriden zu den entsprechenden Estern **30a-c** umgesetzt. Dabei kamen die Säurechloride der [(1*R*,2*S*,5*R*)-(-)-2-Isopropyl-5-methylcyclohexyloxy]essigsäure **24**, [(1*S*,2*R*,4*S*)-(-)-1,7,7-Trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy]essigsäure **26** und (1*S*)-(+)-Camphersulfonsäure zum Einsatz. Die Ester **30a-c** fielen als hochviskose Öle an, die nicht zur Kristallisation gebracht werden konnten. Laut  $^1\text{H-NMR}$ -Messungen lagen die diastereomeren Ester **30a-c** stets als 1:1-Gemische vor.



**Abb. 20.** Darstellung von 2-(6-Methoxypyridin-2-yl)-2-(6-phenylpyridin-2-yl)-2-pyridin-2-ylethanol **29**.

Nachteilig ist auch, dass bei der Esterspaltung der Verbindungen **30a-c** im stark alkalischen Medium kein Alkohol **29** zurückgewonnen werden konnte. Statt dessen wurde in hohen Ausbeuten von 80 % das racemische Trispyridylmethan-Derivat **31** erhalten (Abb. 21). Dieser Befund kann folgendermaßen erklärt werden: Der Ester wird durch den nucleophilen Angriff des Methylat-Anions am Carbonylkohlenstoffatom gespalten. Dabei entsteht das Alkoholat von **29**, welches unter Formaldehyd-Abspaltung ein Trispyridylmethyl-Anion bildet. Dieses Anion wird bei der wässrigen Aufarbeitung protoniert und man erhält das Tris(2-pyridyl)methan-Derivat **31**. Auch 2,2,2-Triphenylethanol bildet in der Hitze<sup>32</sup> oder im alkalischen Milieu<sup>33</sup> das zu Verbindung **31** analoge Triphenylmethan. Ansonsten konnten keine Analogien zwischen diesen beiden Triarylmethan-Derivaten festgestellt werden.

Nach den Vorversuchen zur Trennung der diastereomeren Tris(2-pyridyl)ethylester **30a-c** wurden keine weiteren Anstrengungen unternommen, das Racemat von **29** über diastereomere Ester zu spalten.



**Abb. 21.** Esterspaltung von Trispyridylethylestern **30a-c** mit Natriummethylat-Lösung.

### 2.1.3.2 Versuche zur Darstellung diastereomerer Ether

Ein anderer Gedanke war es, diastereomere Ether zu synthetisieren, diese zu trennen und anschließend die Ether wieder zu spalten. Da die Etherspaltung von tertiären Ethern über planare Carbeniumionen verläuft und somit die chirale Information verloren gehen würde, sollte vom Ethanolderivat **29** ausgegangen werden.

Zur Darstellung der Ether wurden zwei unterschiedliche Strategien verfolgt. Einerseits wurde versucht, das Alkoholat von **29** mit Homomenthyltosylat<sup>34</sup> **32** umzusetzen und andererseits sollte das Tosylat **33**, das durch Umsetzung des Alkohols **29** mit Tosylchlorid in Pyridin zu erhalten ist, mit Natriummentholat **34** zur Reaktion gebracht werden (Abb. 22). Die beiden Ansätze führten in guten Ausbeuten zum Methanderivat **31** und nicht zu den gewünschten Ethern.

### 2.1.3.3 Versuche zur Darstellung von Diastereomeren über C–C-Verknüpfungen

Um primäre und sekundäre Alkylderivate zu verknüpfen, bieten sich nicht sehr viele Alternativen. Im Falle von aktivierten C–H-Bindungen ( $\alpha$ -ständig zu elektronenziehenden Gruppen) kann mit Basen eine Deprotonierung erreicht werden. Das dabei gebildete Carbanion kann nucleophil Alkylhalogenide angreifen und das

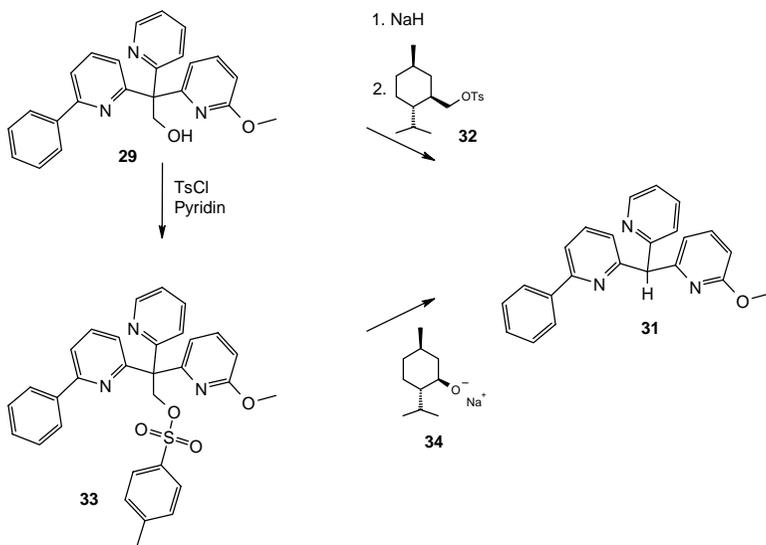


Abb. 22. Versuche zur Darstellung von diastereomeren Ethern.

Halogenid substituieren. Eine gängige Methode zur C–C-Verknüpfung ist die Umsetzung einer Grignard-Verbindung mit einem Alkyltosylat.<sup>35</sup> Eine andere Möglichkeit ist die Verwendung von Lithium-Cupraten. Dabei wird zuerst ein primäres Halogenid mit Butyllithium und einem halben Äquivalent eines Kupfer(I)-Salzes (z.B. CuCN) zum Lithium-Cyanocuprat  $R_2Cu(CN)Li_2$  umgesetzt. Anschließend bringt man das Cuprat mit einem primären Alkylhalogenid oder Alkyltosylat zur Reaktion.<sup>36</sup>

In dieser Arbeit sollte versucht werden, ein Trispyridylethyl- mit einem Menthyl-derivat zu koppeln. Um die Verknüpfung zu erreichen, kann man entweder das Trispyridyl- oder das Menthylderivat in eine metallorganische Verbindung überführen (Abb. 23).

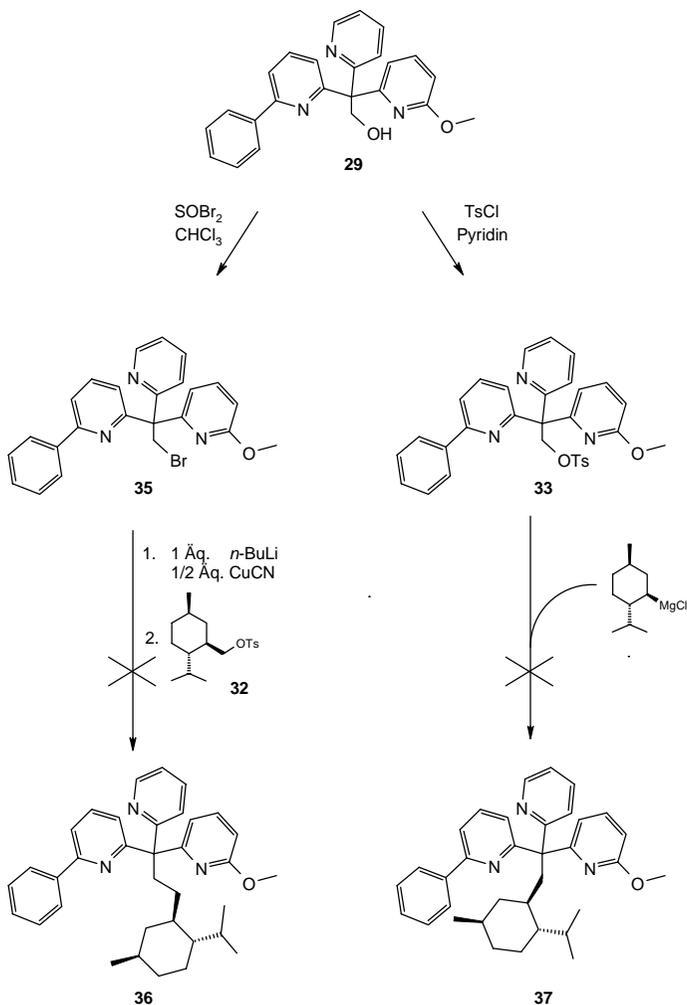


Abb. 23. Versuche zur Darstellung von Diastereomeren über C–C-Verknüpfungen.

Das Trispyridylethylbromid **35** ist durch Umsetzung des Alkohols **29** mit Thionylbromid in Chloroform zu erhalten. Anschließend wird **35** mit einem Äquivalent  $n$ -Butyllithium und einem halben Äquivalent Kupfer(I)-cyanid umgesetzt, wobei sich ein Lithium-Cuprat bilden sollte. Diese metallorganische Verbindung

müsste mit Homomenthyltosylat<sup>34</sup> **32** zum Alkan **36** reagieren. Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der aufgearbeiteten Reaktionsmischung waren aber keine Hinweise auf das Produkt zu erkennen. Vermutlich verhindert der große sterische Anspruch des Trispyridyl-Derivats die Bildung des Cuprats. Bei der zweiten Variante überführt man zuerst den Alkohol **29** mit Tosylchlorid in das Tosylat **33** und setzt dieses mit Menthylmagnesiumchlorid<sup>37</sup> um. Laut <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopischen Untersuchungen war es nicht zur Produktbildung gekommen. Möglicherweise führt auch hier der sterische Anspruch der Reaktionspartner zum Scheitern der Umsetzung.

#### 2.1.4 Zusammenfassung

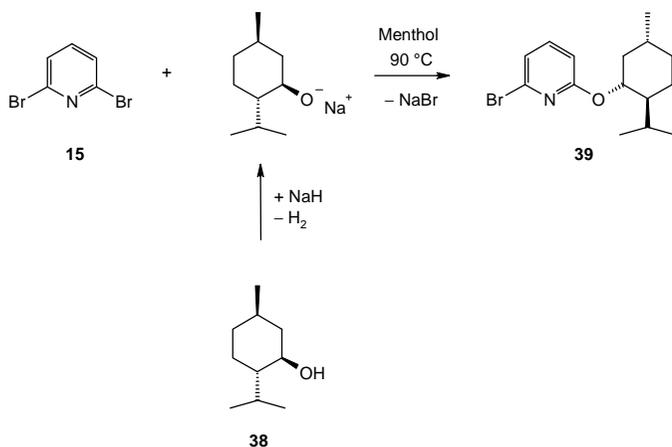
Die Synthese des C<sub>1</sub>-symmetrischen, racemischen Tris(2-pyridyl)methanols **22** war unproblematisch (Kap. 2.1.1). Allerdings konnte die Racematspaltung von **22** nicht mit Erfolg durchgeführt werden. Für die Bildung von diastereomeren Salzen (Kap. 2.1.2) sind die Pyridine wohl nicht basisch genug oder es entstehen Mischungen aus mehreren Diastereomeren, sodass eine Trennung auf diesem Wege unmöglich ist. Bei den Versuchen zur Etherbildung (Kap. 2.1.3.2) müsste man anders vorgehen und versuchen, das stark basische Milieu zu vermeiden. Für die Alkanderivate (Kap. 2.1.3.3) ist wohl der sterische Anspruch der drei Pyridinringe zu groß, um einen Rückseitenangriff am sp<sup>3</sup>-Kohlenstoff zu erlauben. Die nicht ganz auszuschließende Komplexbildung des Kupfer(I)-cyanids durch den Liganden **29** könnte für die Bildung des Lithium-Cuprats ein zusätzliches Problem darstellen. Darüber hinaus ist nicht abzusehen, ob mit den diastereomeren Ethern oder Alkanen eine einfache Trennung möglich wäre.

Um die Schwierigkeiten bei der Synthese der Diastereomeren zu umgehen, sollte nun ein Pyridinring in 6-Position mit einer enantiomerenreinen Verbindung substituiert werden.

## 2.2 Diastereomere Tris(2-pyridyl)methan-Derivate

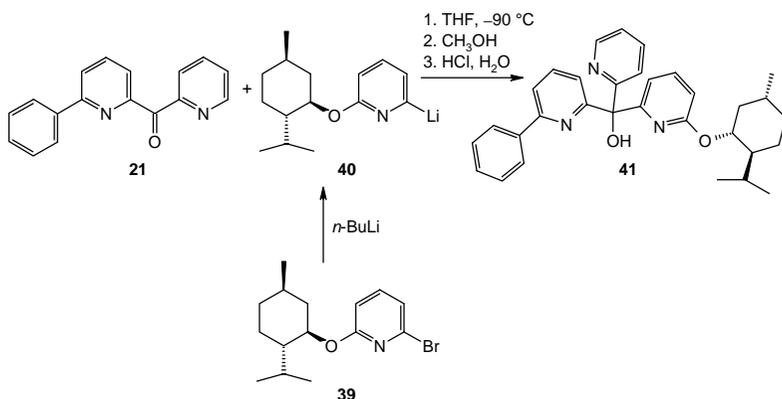
### 2.2.1 Synthese von {6-[(1*R*,2*S*,5*R*)-2-Isopropyl-5-methylcyclohexyloxy]pyridin-2-yl}(6-phenylpyridin-2-yl)pyridin-2-ylmethanol **41**

Zum Aufbau von diastereomeren  $C_1$ -symmetrischen Trispyridyl-Derivaten kann gemäß Abb. 11 vorgegangen werden. Am naheliegendsten ist es, wenn man in Anlehnung an die Reaktion in Abb. 12 mit einer chiralen Verbindung eine nucleophile aromatische Substitution mit 2,6-Dibrompyridin **15** durchführt. Als optisch aktive Verbindung, die sowohl eine hohe thermische als auch chemische Stabilität aufweist, wurde *L*-(-)-Menthol ausgewählt. Menthol wird mit Natriumhydrid in Natriummentholat überführt und anschließend in geschmolzenem Menthol mit 2,6-Dibrompyridin weiter umgesetzt (Abb. 24). Die Ausbeuten des Menthylpyridins **39** bezogen auf Dibrompyridin **15** liegen bei über 80 % und das überschüssige Menthol **38** kann nach der Aufarbeitung größtenteils zurückgewonnen werden.



**Abb. 24.** Darstellung von 2-Brom-6-[(1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropyl-5-methylcyclohexyloxy]pyridin **39**.

Mit dem Brompyridin **39** und *n*-Butyllithium kann nun ein Lithium-Halogen-Austausch durchgeführt werden. Die daraus resultierende metallorganische Verbindung **40** addiert sich an das unsymmetrisch substituierte Dipyridylketon **21** (Abb. 25). Die Ausbeute liegt bei dieser Reaktion im Bereich von 60 %.

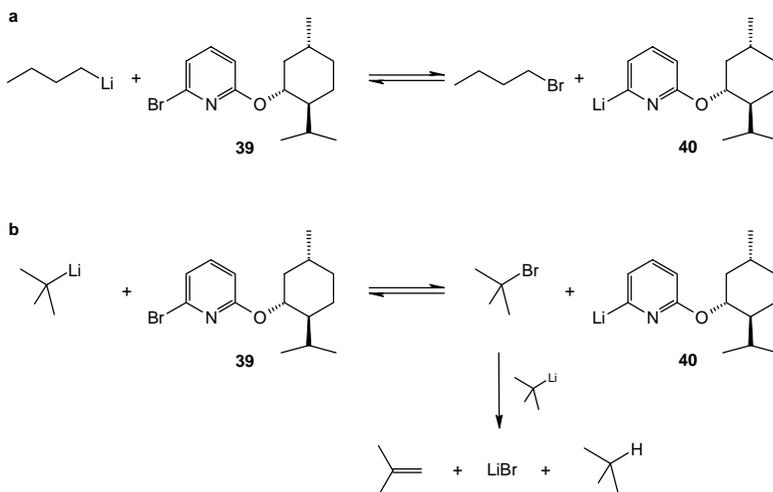


**Abb. 25.** Darstellung von {6-[(1*R*,2*S*,5*R*)-2-Isopropyl-5-methylcyclohexyloxy]pyridin-2-yl}(6-phenylpyridin-2-yl)pyridin-2-ylmethanol **41**.

Obwohl das Keton **21** im Unterschuss eingesetzt wird, können etwa 20 % der eingesetzten Menge zurückgewonnen werden. Darüber hinaus ist am Ende der Reaktion noch nicht umgesetztes Brompyridin **39** und 2-[(1*R*,2*S*,5*R*)-2-Isopropyl-5-methylcyclohexyloxy]pyridin, das durch Hydrolyse von **40** entsteht, vorhanden. Um die Ausbeute zu erhöhen, wurde versucht, statt einem Äquivalent *n*-Butyllithium die doppelte Menge an *tert*-Butyllithium zu verwenden. Damit wird das gebildete *tert*-Brombutan dem Gleichgewicht entzogen (Abb. 26).<sup>38</sup> Allerdings ging die Ausbeute an **41** zurück, sodass man auf die Verwendung von *tert*-Butyllithium verzichten sollte.

Möglicherweise wird das Gleichgewicht **a** in Abb. 26, das eigentlich weit auf der rechten Seite liegen sollte, durch die Zugabe des Dipyridylketons **21** nach links verschoben. Dies könnte auf die komplexierenden Eigenschaften von **21** zurückzuführen sein. Im Fall **b** kann die Rückreaktion nicht stattfinden, weil das

*tert*-Butylbromid dem Gleichgewicht sehr rasch entzogen wird. Vielleicht tritt aber bei **b** eine Nebenreaktion auf, die die Ausbeute sinken lässt.



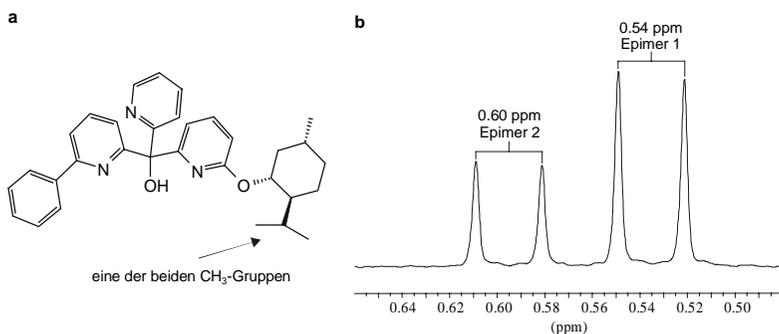
**Abb. 26.** Umsetzung von **39** mit Butyllithium: **a** mit einem Äq. *n*-BuLi; **b** mit zwei Äq. *tert*-BuLi.

Die Diastereomeren des Alkohols **41** fallen als hochviskose Substanzen in einem 1:1-Gemisch an. Alle Versuche zur Anreicherung eines der Diastereomeren durch Kristallisation scheiterten an der guten Löslichkeit von **41** in den gängigen organischen Lösungsmitteln. Die Trennung der Diastereomeren wurde mittels Chromatographie an Kieselgel durchgeführt. Allerdings sind die  $R_f$ -Werte der Epimere sehr ähnlich, sodass dünnschichtchromatographisch keine Trennung zu erkennen ist. Zur Anreicherung wurden maximal 400 mg des Alkohols **41** langsam (1 Tropfen/s) über eine Kieselgelsäule (85 cm × 2.5 cm Ø) chromatographiert. Als Eluens wurde ein 2:1-Gemisch aus Petrolether 40/60 und Diethylether verwendet. Da eine Chromatographie etwa 18 Stunden dauerte, wurden die Fraktionen unter Verwendung eines automatischen Probensammlers aufgefangen. Produktfraktionen mit ähnlichen Anreicherungen wurden vereinigt, wodurch in der Regel fünf Hauptfraktionen mit unterschiedlicher Diastereomerenreinheit erhalten wurden. Es wurde mit wenig angereicherter Substanz so oft

chromatographiert, bis die Menge an vereinigten Hauptfraktionen groß genug war, dass es sich lohnte, diese erneut zu chromatographieren. Die dabei erhaltenen Produktfraktionen wurden wiederum zu fünf Hauptfraktionen vereinigt. Betrachtet man nur die jeweils erste Hauptfraktion, so steigt die Anreicherung von ungefähr 50 auf 80 und dann auf 95 % *de*. Das heißt, es sind etwa 25 Durchläufe nötig, um 300 mg fast diastereomerenreines Produkt zu erhalten.

Der Diastereomerenüberschuss kann durch Integration charakteristischer Signale im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ermittelt werden. Am besten geeignet sind die Dubletts bei 0.60 und 0.54 ppm, die jeweils zu einer Methylgruppe des Isopropylrests der beiden Epimere gehören (Abb. 27).

Mit Alkohol **41** wurden Versuche zur Epimerisierungsstabilität gemacht. Eine angereicherte Probe wurde zum einen mit Natriumhydroxid, gelöst in einem Gemisch aus Isopropanol und Wasser, und zum anderen mit einem Gemisch aus Salzsäure und Isopropanol 12 Stunden bei 50 °C gerührt. Anhand der  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren kann unter diesen Bedingungen eine Epimerisierung ausgeschlossen werden.



**Abb. 27.** Bestimmung des Diastereomerenüberschusses von **41** mittels  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie: **a** Methylgruppe, die für die Bestimmung verwendet wird; **b** Ausschnitt aus dem  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

## 2.2.2 Derivatisierung von Tris(2-pyridyl)methanol **41**

### 2.2.2.1 Einleitung

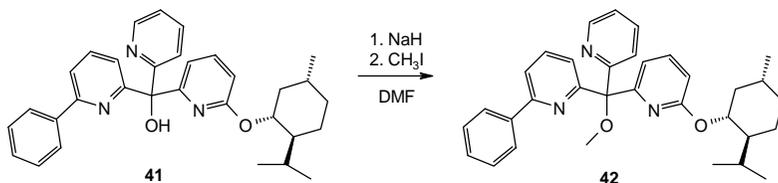
Bei der Komplexbildung von Metallzentren mit Trispyridylmethanol-Derivaten (wie z.B. **41**) bestehen bei dreifacher Koordination grundsätzlich zwei unterschiedliche Bindungsarten. Zum einen kann der Ligand über alle drei Stickstoffatome der Pyridine koordinieren (*N,N,N'*-Koordinat) und zum anderen besteht die Möglichkeit, dass das Alkohol-Sauerstoffatom und zwei Stickstoffatome binden (*N,N,O*-Koordinat).<sup>39</sup> Im ersten Fall ergeben sich durch die Diastereomerenbeziehung zwei Isomere Komplexe. Dagegen können sich bei der zweiten Variante der Komplexbildung bei drei verschiedenen Pyridinen sechs Isomere bilden, nämlich drei Zweier-Kombinationen der Pyridine und das jeweils zugehörige Epimer. Durch die *N,N,O*-Koordinat an Übergangsmetalle, wie z.B. Mangan und Eisen, wird die Acidität des OH-Protons stark erhöht.<sup>39</sup> Diese Erhöhung der Acidität kann in gewissen Katalysesystemen problematisch sein. Die Veretherung des Alkohols beseitigt diesen Nachteil und verringert die Tendenz zur Koordination über den Sauerstoff.<sup>21</sup>

Es wird im Weiteren versucht, Derivate von **41** darzustellen, welche vielleicht durch Kristallisation bzw. durch weniger hohen chromatographischen Aufwand getrennt werden können.

### 2.2.2.2 Veretherung von **41**

Um die Acidität der OH-Funktion des Liganden zu reduzieren, wurde der Alkohol **41** in den Methylether überführt. Dazu wurde **41** in *N,N*-Dimethylformamid mit Natriumhydrid deprotoniert und anschließend mit Methyljodid in 80 %iger Ausbeute zum Ether **42** umgesetzt (Abb. 28).

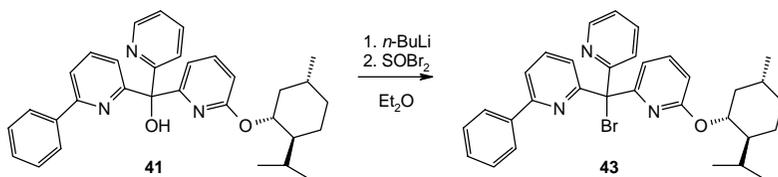
Wird das Trispyridylmethanol-Derivat **41** in angereicherter Form eingesetzt, so weist das Produkt **42** ähnliche Diastereomerenreinheit auf. Es findet also bei der Umsetzung des Alkohols mit Natriumhydrid keine Epimerisierung statt, da das O-Atom am chiralen Kohlenstoffatom gebunden bleibt.



**Abb. 28.** Darstellung von {6-[(1*R*,2*S*,5*R*)-2-Isopropyl-5-methylcyclohexyloxy]pyridin-2-yl}-methoxy(6-phenylpyridin-2-yl)pyridin-2-ylmethan **42**.

### 2.2.2.3 Darstellung von Brom{6-[(1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropyl-5-methylcyclohexyloxy]pyridin-2-yl}(6-phenylpyridin-2-yl)pyridin-2-ylmethan **43**

Zur Entfernung des Sauerstoffs am Brückenkopf-Kohlenstoff im Liganden **41** kann der Alkohol mit Thionylbromid in das Bromid **43** überführt werden (Abb. 29). Das Bromid wurde gewählt, weil zur weiteren Umsetzung ein Metall-Halogen-Austausch durchgeführt werden soll und in dieser Reaktion Bromide bessere Ergebnisse liefern als Chloride.<sup>40,41</sup>



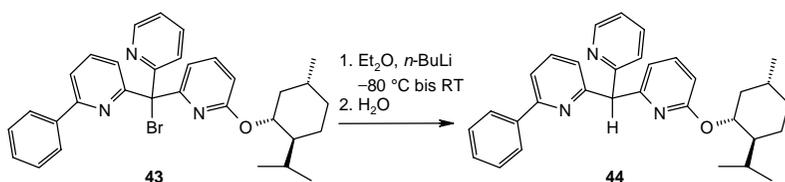
**Abb. 29.** Darstellung von Brom{6-[(1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropyl-5-methylcyclohexyloxy]pyridin-2-yl}(6-phenylpyridin-2-yl)pyridin-2-ylmethan **43**.

Auch hier wurde der Alkohol in angereicherter Form eingesetzt, aber der Diastereomenüberschuss ging bei der Bromierung fast völlig verloren. Die Bromierung verläuft also nicht über einen  $S_Ni$ -Mechanismus, der aufgrund der Analogie zu Reaktionen mit Thionylchlorid zu erwarten wäre. Entweder handelt es sich um einen  $S_N1$ -Mechanismus, in dem das intermediär gebildete Alkylbromsulfid  $ROSOBr$  unter  $SO_2$ -Abspaltung in ein Carbenium-Ion und ein Bromid zerfällt, oder

um einen radikalischen Mechanismus. Der radikalische Mechanismus könnte mit Licht durch die homolytische Spaltung von Brom, das immer in Spuren in Thionylbromid vorhanden ist, gestartet werden.

#### 2.2.2.4 Darstellung von {6-[(1*R*,2*S*,5*R*)-2-Isopropyl-5-methylcyclohexoxy]pyridin-2-yl}(6-phenylpyridin-2-yl)pyridin-2-ylmethan **44**

Zur Defunktionalisierung des Bromids **43** führt man mit *n*-Butyllithium einen Metall-Halogen-Austausch durch. Anschließend wird die metallorganische Verbindung mit Wasser hydrolysiert, wobei das Trispyridylmethan-Derivat **44** entsteht (Abb. 30). Die beiden Epimere des Produkts fallen im Verhältnis 1:1 als hochviskoses Öl an. Wie Vorversuche gezeigt haben, ist eine Anreicherung durch Chromatographie mit einem Gemisch von Methylenchlorid und Ethylacetat (10:1) an Kieselgel möglich. Allerdings wurde keine Trennung durchgeführt, weil mit starken Basen eine Deprotonierung am Brückenatom stattfindet, und somit eine Epimerisierung von **44** eintritt.



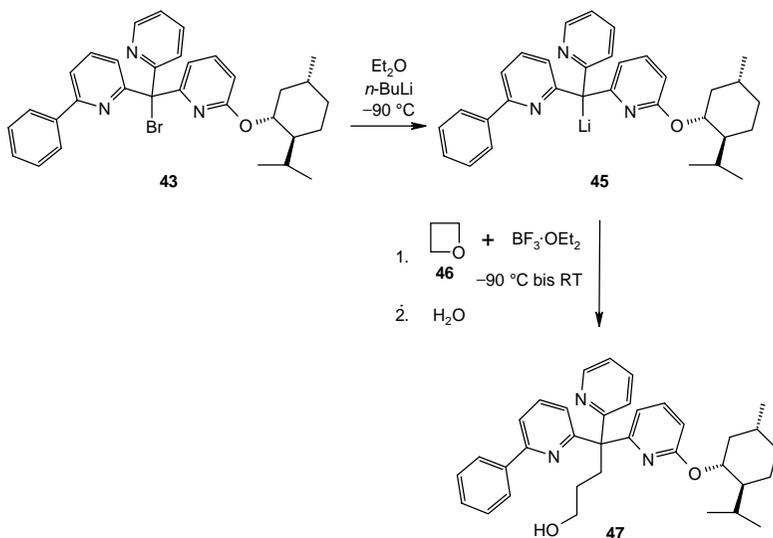
**Abb. 30.** Darstellung von {6-[(1*R*,2*S*,5*R*)-2-Isopropyl-5-methylcyclohexoxy]pyridin-2-yl}(6-phenylpyridin-2-yl)pyridin-2-ylmethan **44**.

#### 2.2.2.5 Darstellung von 4-{6-[(1*R*,2*S*,5*R*)-2-Isopropyl-5-methylcyclohexoxy]pyridin-2-yl}-4-(6-phenylpyridin-2-yl)-4-pyridin-2-ylbutan-1-ol **47**

Nach der Überführung des Bromids **43** in die entsprechende lithiumorganische Verbindung **45** durch Halogen-Metall-Austausch mit *n*-Butyllithium, kann diese weiter umgesetzt werden.\* Durch die Reaktion von **45** mit Paraformaldehyd erhält

\* Für die Darstellung von **45** kann statt **43** auch das Methanderivat **44** verwendet werden.

man ein Trispyridylethanol-Derivat (vgl. Kap. 2.1.3.1). Das ist aber ungünstig, weil dieses im stark basischen Milieu nicht stabil ist und Formaldehyd abspaltet. Eine andere Möglichkeit zur Verlängerung einer Kohlenstoffkette ist die Addition der lithiumorganischen Verbindung **45** an Ethylenoxid. Da Ethylenoxid gasförmig und damit schlecht handhabbar ist, wurde auf das nächst höhere Homologe (Oxetan **46**) zurückgegriffen. Dabei muss die C–O-Bindung durch Zugabe von stöchiometrischen Mengen einer starken Lewis-Säure geschwächt werden, um eine Addition von **45** an Oxetan **46** unter gleichzeitiger Ringöffnung zu erreichen. Nach Hydrolyse erhält man das 4,4,4-Tris(2-pyridyl)butan-1-ol-Derivat **47** (Abb. 31).



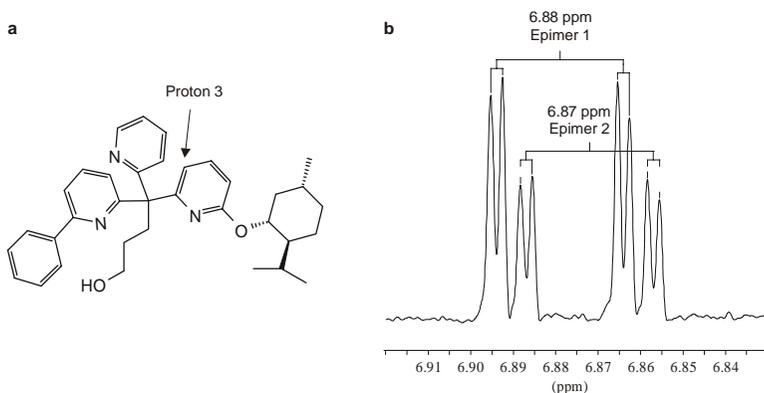
**Abb. 31.** Darstellung von 4-{6-[(1*R*,2*S*,5*R*)-2-Isopropyl-5-methylcyclohexyloxy]pyridin-2-yl}-4-(6-phenylpyridin-2-yl)-4-pyridin-2-ylbutan-1-ol **47**.

Durch Chromatographie von **47** gelang es, das Epimer, das geringfügig schneller eluiert, anzureichern. Dabei werden ca. 400 mg auf eine Kieselsäule ( $85\text{ cm} \times 2.5\text{ cm } \varnothing$ ) aufgetragen und mit etwa einem Tropfen pro Sekunde chromatographiert, sodass ein Durchlauf etwa 24 Stunden dauert. Als Eluens kommt ein Gemisch von Methylenechlorid und Diethylether (1,4:1) zum Einsatz. Im Weiteren wird so verfahren, wie in Kap. 2.2.1 beschrieben. Geht man von einem

1:1-Gemisch der Epimere aus und betrachtet nur die jeweils erste Hauptfraktion, so steigt die Anreicherung sukzessive von ungefähr 40, auf 60, 75, 85 und schließlich 90 % *de*. Es sind also etwa 25 Durchläufe nötig, um 150 mg fast diastereomerenreines Produkt zu erhalten.

Die Trennung der Epimere über Mitteldruckchromatographie ist ungünstig, weil die Substanzmenge, die pro Durchlauf aufgetragen werden kann, noch erheblich geringer ist als bei herkömmlichen Chromatographien. Ein weiterer Nachteil ist der hohe Lösungsmittelverbrauch. Um eine Anreicherung der Diastereomeren zu erzielen, darf nur sehr langsam eluiert werden. Demzufolge benötigt man mehrere Liter Lösungsmittel für eine Chromatographie.

Die Diastereomerenanreicherung kann wiederum aus dem  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum bestimmt werden. Allerdings können hier nicht die gleichen Signale verwendet werden wie bei Verbindung **41**, da sich die beide Epimere von **47** darin nicht unterscheiden. Bei genauer Betrachtung des Spektrums von **47** findet man aber Signale, die doppelt auftreten und an denen man durch Integration den Diastereomerenüberschuss ablesen kann (Abb. 32). Proton 3 des 6-Menthyloxy-2-pyridyl-Rests bildet ein Dublett vom Dublett und ist für die Bestimmung der



**Abb. 32.** Bestimmung der Anreicherung von **47** mittels  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie: **a** Proton, das für die Bestimmung verwendet wurde; **b** Ausschnitt aus dem  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

Diastereomerenanreicherung geeignet. Jeweils vier Linien gehören zu einem Proton eines Epimers, während beim Alkohol **41** zwei Linien zu drei Protonen gehören. Infolgedessen ist das Signal-Rausch-Verhältnis bei Verbindung **47** etwas schlechter und der Fehler des *de*-Wertes geringfügig größer.

### 2.2.3 Zusammenfassung

Es wurden die Diastereomere des Tris(2-pyridyl)methanol-Derivats **41** dargestellt und eines der beiden Epimere mittels Säulenchromatographie abgetrennt. Da die Trennung recht zeitaufwendig war, wurden Derivate von **41** synthetisiert, die sich deutlicher unterscheiden sollten. Vom Butanolderivat **47** konnte ebenfalls durch Chromatographie ein Epimer erhalten werden. Allerdings ist dies mit noch mehr Zeitaufwand verbunden. Die Chromatographie ist daher nicht die Methode der Wahl, um eine größere Menge der Liganden zu trennen.

Ein erstrebenswertes Ziel wäre, die Trennung der Liganden durch Kristallisation zu erreichen, da diese auch im größeren Maßstab durchführbar ist. Um ölartige Liganden in kristallisierende Verbindungen zu überführen, wurde versucht, Metallkomplexe mit den Liganden zu bilden.

## 2.3 Metallkomplexe

### 2.3.1 Dichloro[(6-methoxypyridin-2-yl)(6-phenylpyridin-2-yl- $\kappa N$ )(pyridin-2-yl- $\kappa N$ )methan]kupfer(II) **48**

#### 2.3.1.1 Einleitung

Es sollte versucht werden, mit dem racemischen Tris(2-pyridyl)methan-Liganden **31** und Kupfer(II)-chlorid einen Komplex darzustellen. Für diesen Komplex sind mehrere Bindungsarten denkbar (Abb. 33). In der nachfolgenden Diskussion der Bindungsarten soll der Einfachheit halber nicht darauf eingegangen werden, dass alle Stickstoffatome zu unterschiedlich substituierten Pyridinringen gehören. Der dreizählige Ligand kann entweder einmal (**48a** und **b**) oder zweimal (**48c** und **d**) an

das Kupferatom binden. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, dass **31** das Cu-Atom nur zweizählig koordiniert (**48a** und **c**). Die Fälle, in denen das Zentralatom von vier oder sechs einzählig bindenden Liganden umgeben ist, können aus sterischen und entropischen Gründen ausgeschlossen werden. Das verwendete Kupfersalz besitzt  $d^9$  Elektronenkonfiguration und neigt deshalb zur Jahn-Teller-Verzerrung. Dabei nähern sich die vier äquatorialen Liganden an das Zentralatom an, während die beiden axialen Bindungen aufgeweitet werden. Der Übergang von einer aufgeweiteten Bindung zu einem Abstand, bei dem man nicht mehr von einer Bindung sprechen kann, ist dabei fließend. Folglich sind auch Strukturen, die zwischen **48a** und **b** bzw. **48c** und **d** liegen, denkbar.

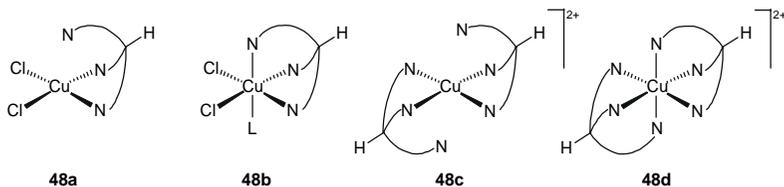
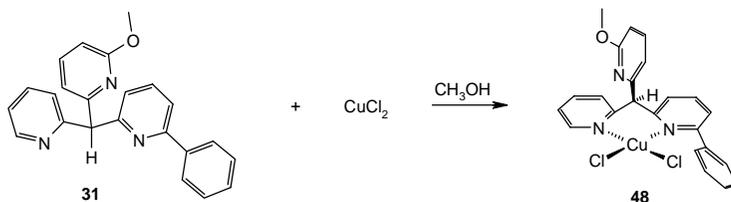


Abb. 33. Schematische Darstellung einiger Bindungsarten des Liganden **31** an  $\text{CuCl}_2$ .

### 2.3.1.2 Darstellung

Zur Darstellung des Komplexes **48** aus wasserfreiem Kupfer(II)-chlorid und dem Trispyridylmethan-Derivat **31** werden beide Komponenten in äquimolaren Mengen eingesetzt (Abb. 34). Die racemische Mischung des Liganden wird in absolutem, stickstoffgesättigtem Methanol gelöst und unter Stickstoff zum festen Kupferchlorid gegeben. Beim Lösen des Salzes entsteht zunächst eine hellblaue Farbe, die wenige Sekunden später nach hellgrün umschlägt. Die grüne Lösung wird mit absolutem, stickstoffgesättigtem Diethylether überschichtet und bei Raumtemperatur stehen gelassen. Es ist auf Luftausschluss zu achten, weil bei Anwesenheit von Sauerstoff in Gegenwart von Kupfer(II)-halogeniden die Gefahr besteht, dass der Ligand in methanolischer Lösung am Brückenkopf zum Methanol- oder Methyletherderivat oxidiert wird.<sup>42</sup> Innerhalb weniger Tage bilden sich dunkelgrüne Kristalle. Das Lösungsmittel wird abdekantiert. Die Kristalle werden mehrmals mit absolutem Diethylether gewaschen und im Stickstoffstrom getrocknet. Bei einigen Kristallen

war die Qualität gut genug, um eine Röntgenstrukturanalyse durchzuführen. Die Ausbeute des dunkelgrünen, luftstabilen Komplexes belief sich auf etwa 70 %.

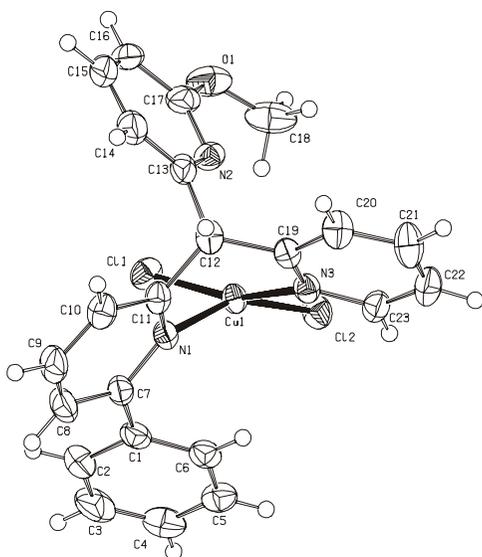


**Abb. 34.** Umsetzung des Liganden **31** mit Kupfer(II)-chlorid.

### 2.3.1.3 Kristallstruktur

In Abb. 35 ist das Ergebnis der Kristallstrukturanalyse dargestellt. Der Ligand bindet zweizählig an das Kupferatom. Es liegt also der Komplex **48a** vor, welcher im Folgenden als **48** bezeichnet wird. In einer Elementarzelle befinden sich von beiden Enantiomeren jeweils zwei Moleküle. Somit kristallisiert Verbindung **48** als Racemat.

Tab. 1 zeigt ausgewählte Bindungslängen und -winkel des Komplexes **48**. Das zentrale Kupferatom Cu1 ist durch zwei Chloratome (Cl1, Cl2) und durch zwei Stickstoffatome (N1, N3) vierfach koordiniert. Die Bindungslängen betragen 2.24 bzw. 2.27 Å für die Chlor-Kupfer-Bindungen und 2.03 Å für die Stickstoff-Kupfer-Bindungen und sind von vergleichbarer Größe wie im Komplex aus Kupfer(II)-chlorid und (6-Methylpyridin-2-yl)pyridin-2-ylmethan.<sup>43</sup> Über der Fläche, die durch die vier Donoratome aufgespannt wird, befindet sich der methoxysubstituierte Pyridinring. Der Abstand des Stickstoffatoms N2 zu Cu1 beträgt 2.86 Å und ist für eine Bindung zu groß. Außerdem ist die Ringebene, und damit das freie Elektronenpaar von N2, um etwa 28° aus der Ebene, die durch die Atome Cu1, Cl2 und Cl3 festgelegt wird, gedreht. Das freie Elektronenpaar zeigt also nicht in Richtung des Kupfers. Für eine Wechselwirkung mit Cu1 könnte auch das Proton H18a in Frage kommen, denn das Proton liegt exakt über der Cu1-Cl2-Bindung. Allerdings ist der Cu1-H18a-Abstand mit 2.83 Å schon ziemlich groß. Unterhalb des Kupferatoms befindet sich das 2.60 Å entfernte *ortho*-ständige Phenylproton H6. Vielleicht



**Abb. 35.** Struktur des Komplexes **48** (ORTEP-Darstellung mit 50 %iger Aufenthaltswahrscheinlichkeit).

besteht eine geringe agostische Wechselwirkung mit Cu1. Die Abstände oberhalb und unterhalb des Kupferatoms sind also relativ groß, was auf den Jahn-Teller-

**Tab. 1.** Bindungslängen und -winkel ausgewählter Bindungen im Komplex **48**.

Bindung	Abstand [ $\text{\AA}$ ]	Bindung	Winkel [ $^\circ$ ]
Cu1-Cl1	2.2397(8)	Cl1-Cu1-Cl2	93.64(3)
Cu1-Cl2	2.2695(8)	Cl1-Cu1-N1	92.71(6)
Cu1-N1	2.034(2)	Cl1-Cu1-N3	161.35(7)
Cu1-N3	2.025(2)	Cl2-Cu1-N1	154.60(7)
Cu1...N2	2.857	Cl2-Cu1-N3	94.79(6)
Cu1...H18a <sup>a</sup>	2.834	N1-Cu1-N3	86.75(8)
Cu1...H6	2.596		

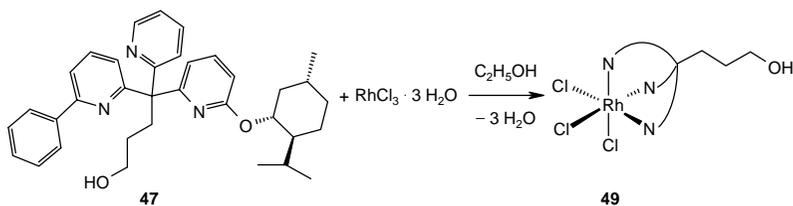
<sup>a</sup> H18a ist das Proton von C18, das Cu1 zugewandt ist.

Effekt hindeutet. Für  $d^9$ -Verbindungen wird dieser Effekt häufig beobachtet. Die Bindungswinkel der jeweils benachbarten Donoren liegen alle im Bereich von  $90^\circ$ . Bei sich gegenüberliegenden Donoren findet man Bindungswinkel, die sich um  $160^\circ$  bewegen. Man kann daher von einer verzerrt quadratisch planaren Anordnung sprechen.

### 2.3.2 $(\Lambda_{\text{Rh}})$ -Dichloro[(4*S*)-4-{6-[(1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropyl-5-methylcyclohexyloxy]pyridin-2-yl- $\kappa\text{N}$ }-4-[6-(2-phenyl- $\kappa\text{C}^1$ )pyridin-2-yl- $\kappa\text{N}$ ]-4-(pyridin-2-yl- $\kappa\text{N}$ )butan-1-ol]-rhodium(III) **50**

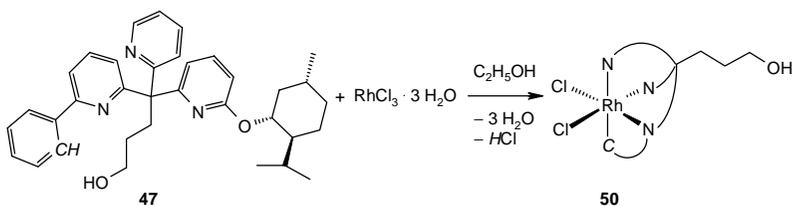
#### 2.3.2.1 Einleitung

Da die Trennung der Enantiomere über den Kupfer(II)-Komplex (Kap. 2.3.1) nicht möglich war, wurde versucht, diastereomere Komplexe zu bilden. Als Metallkomponente wurde in Analogie zum Pybox-RhCl<sub>3</sub>-Komplex,<sup>14</sup> der in der enantioselektiven Hydrosilylierung gute Dienste leistet, Rhodium(III)-chlorid gewählt. Rhodium(III) besitzt  $d^6$ -Elektronenkonfiguration und bildet deshalb sehr stabile oktaedrische Komplexe. Der Ligand muss aufgrund seiner Struktur im Komplex eine Dreiecksfläche besetzen. Durch die faciale Bindung wird dem Metall eine Chiralität aufgezwungen, die auch im Laufe der Katalysezyklen erhalten bleibt (Abb. 36). Mit dem so erhaltenen Komplex sollte dann versucht werden, eine Trennung der Diastereomeren durchzuführen.



**Abb. 36.** Synthesepfad für den Rhodium(III)-Komplex **49** (der Ligand ist im Komplex der Übersichtlichkeit halber nur angedeutet).

Wie sich später herausstellte, ist das Produkt der Umsetzung des Liganden **47** mit Rhodium(III)-chlorid nicht der Komplex **49**, sondern **50** (Abb. 37). Die Kristallstrukturanalyse eines Einkristalls zeigt, dass eine *ortho*-Metallierung des Phenylrings unter Abspaltung von HCl stattfindet und somit das Rhodium vierfach durch den Liganden koordiniert wird. *Ortho*-metallierte Verbindungen des 2-Phenylpyridins mit Rhodium sind bekannt.<sup>44</sup> Kürzlich wurde der quadratische planare Komplex Hydridotris(3-*p*-anisylpyrazol-1-yl)borat-Rh(CO)<sub>2</sub> beschrieben, der unter Bestrahlung mit UV-Licht ein CO-Molekül abspaltet. Dabei insertiert das Rhodiumatom in eine *ortho*-C–H-Bindung eines der drei *p*-Anisylsubstituenten.<sup>45</sup> Im Gegensatz dazu bildet sich das *ortho*-metallierte Produkt **50** durch einfaches Rühren bei Raumtemperatur.



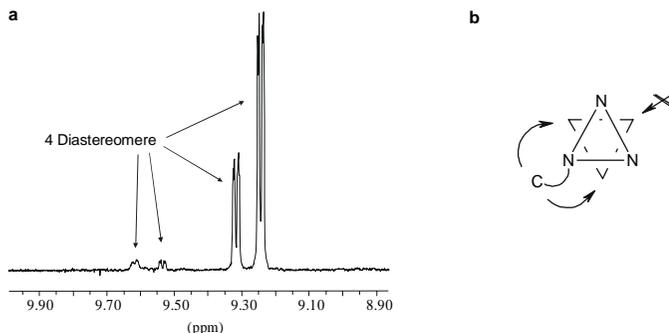
**Abb. 37.** Darstellung des Rhodium-Komplexes **50** unter *ortho*-Metallierung des Phenylrings (der Ligand ist im Komplex der Übersichtlichkeit halber nur angedeutet).

### 2.3.2.2 Darstellung

Zur Darstellung des Komplexes **50** werden die beiden Edukte Rhodium(III)-chlorid-Trihydrat und das Tris(2-pyridyl)butanol-Derivat **47** jeweils in absolutem Ethanol unter Stickstoff gelöst und die Lösungen vereinigt. Durch kräftiges Rühren erhält man langsam ein feinkristallines Pulver, das am nächsten Tag abfiltriert werden kann. Die Zugabe von Diethylether zur Mutterlauge führt zur weiteren Kristallisation, sodass eine zweite Fraktion erhalten werden kann. Nach dem Einengen der Mutterlauge auf etwa ein Fünftel des ursprünglichen Volumens kann schließlich noch eine dritte Fraktion erhalten werden. Alle drei Fraktionen weisen ähnliche Diastereomerenverteilungen auf, die annähernd der des eingesetzten Liganden **47** entsprechen. Der gebildete Rhodiumkomplex **50** ist luft- und hydrolysestabil.

Bei der Synthese des Komplexes **50** wurde der Überschuss des Liganden **47** zwischen 5 und 15 % variiert. Die Ausbeute von **50** war vom Überschuss unabhängig und belief sich in allen Versuchen auf etwa 75 %.

Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigt nicht die erwartete Verdoppelung der Signale (aufgrund der Bildung von zwei Diastereomeren), sondern vier Signale, wobei zwei davon eine geringere Intensität besitzen. Daraus kann geschlossen werden, dass in Lösung vier Diastereomere vorhanden sind. Setzt man für die Komplexbildung z.B. das Butanolderivat **47** mit einem Verhältnis von etwa 65:35\* ein, so sieht das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Produktgemisches wie in Abb. 38a dargestellt aus.



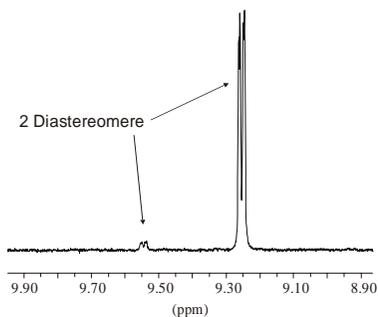
**Abb. 38.** **a** Ausschnitt aus dem  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) des Komplexes **50** (die Signale stammen vom  $\text{H}^6$  des monosubstituierten Pyridinrings); **b** Schematische Darstellung eines oktaedrischen Komplexes mit angedeuteter Koordination durch den Trispyridyl-Liganden **47**; für die vierte Koordination stehen nur zwei Positionen zur Verfügung.

Geht man bei **50** von einem oktaedrischen Komplex aus, so bleiben nach der Koordination durch die drei Pyridin-Stickstoffatome noch drei Koordinationsstellen übrig. Wird das Oktaeder auf die Dreiecksfläche gestellt, die keine Stickstoffatome enthält und der Blick von oben auf diese Fläche gerichtet, so ist zu erkennen, dass für die *ortho*-Metallierung nur zwei der drei Positionen in Frage kommen (Abb. 38b). Somit erhält man für beide epimeren Liganden jeweils zwei unterschiedliche Komplexe, insgesamt also vier Diastereomere.

\* 65 % von Epimer 1 (dd bei 6.88 ppm) und 35 % von Epimer 2 (dd bei 6.87 ppm), vgl. Abb. 32.

*Versuche zur Trennung der Diastereomere*

Die Abtrennung des Haupt-Diastereomers, das zum Signal bei 9.25 ppm in Abb. 38a gehört, gelingt durch fraktionierende Kristallisation des Gemisches aus Dimethylsulfoxid. Dabei löst man das Diastereomergemisch des Komplexes **50** in DMSO und destilliert anschließend bei etwa  $10^{-3}$  mbar und maximal  $45\text{ }^{\circ}\text{C}$  das Lösungsmittel wieder ab, bis erste Kristalle erscheinen. Die Temperatur darf nicht zu hoch gewählt werden, denn bei etwa  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$  tritt vermutlich eine Reaktion mit dem Lösungsmittel ein.\* Anschließend lässt man die Lösung mit den Kristallen mehrere Tage bei Raumtemperatur stehen und filtriert den Feststoff ab. Dieser wird zuerst mit wenig Ethanol und dann mit Diethylether gewaschen. Für ein  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum werden nach dem Trocknen ca. 5 mg des Komplexes **50** unter Stickstoff in einem Milliliter DMSO- $d_6$  gelöst. Abb. 39 zeigt einen Ausschnitt aus dem NMR-Spektrum. Es sind nur noch zwei der vier Diastereomere vorhanden, wobei eines der beiden zu 97 % angereichert ist.



**Abb. 39.** Ausschnitt aus dem  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) von **50** nach dem Umkristallisieren aus DMSO (die Signale stammen von  $\text{H}^6$  des monosubstituierten Pyridinrings).

In einem anderen Experiment wurden 70 mg eines Diastereomergemisches von Komplex **50** (54:39:2:5) im 5 ml DMSO gelöst und mit 1 ml Wasser versetzt. Aus dieser Mischung kristallisierte bei Raumtemperatur langsam ein gelber Feststoff

\* Beim Versuch ein Hochtemperatur- $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum einer Mischung der Diastereomeren von **50** in DMSO- $d_6$  zu messen, trat bei etwa  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$  eine schnelle, irreversible Veränderung des Spektrums ein.

aus, der nach zwei Monaten abfiltriert und wie üblich gewaschen wurde. Die NMR-spektroskopische Untersuchung des Feststoffs ergab, dass der Komplex nahezu die gleiche Diastereomerenverteilung aufwies wie vor dem Umkristallisieren. Dieser Befund ist etwas verwunderlich, denn aus einer DMSO-Lösung einer derartigen Diastereomerenmischung bildet sich innerhalb von ein bis zwei Wochen nur eine Sorte von Einkristallen, wenn man die Lösung offen stehen lässt. Dabei ist die Kristallisation weniger auf das Verdunsten des Dimethylsulfoxids als auf die Verminderung der Löslichkeit durch die Wasseraufnahme des Lösungsmittels zurückzuführen. Diese unterschiedlichen Ergebnisse können zwei Ursachen besitzen. Zum einen könnte das DMSO-Wasser-Gemisch (5:1) für die fraktionierende Kristallisation ungeeignet sein. Zum anderen ist denkbar, dass die Kristallisation frühzeitig abgebrochen werden müsste, um eine bevorzugte Abscheidung eines Diastereomers zu erreichen.

### *Isomerisierung*

$^1\text{H}$ -NMR-Messungen in  $\text{DMF-}d_7$  einer Probe von **50**, die aus DMSO umkristallisiert wurde und bei Raumtemperatur ein Isomerisierungsverhältnis von 96.8:3.2 aufweist, ergeben bei Erhöhung der Temperatur auf 50 °C eine geringfügige Veränderung der Diastereomerenverteilung auf 96.4:3.6. Eine weitere Erhöhung der Temperatur auf 80 °C führt dann zu einer reversiblen Verbreiterungen der beiden Signale für  $\text{H}^6$  (Abb. 39). Dieser Befund deutet auf ein Gleichgewicht zwischen den beiden Diastereomeren hin. Die Integrationen sind nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wie vorher. Folglich befindet sich **50** bei einem Verhältnis 97:3 im Gleichgewicht. Allerdings tritt beim Erwärmen an manchen Stellen im Spektrum eine irreversible Veränderung auf. Dies kann auf eine Reaktion mit dem Lösungsmittel zurückzuführen sein.

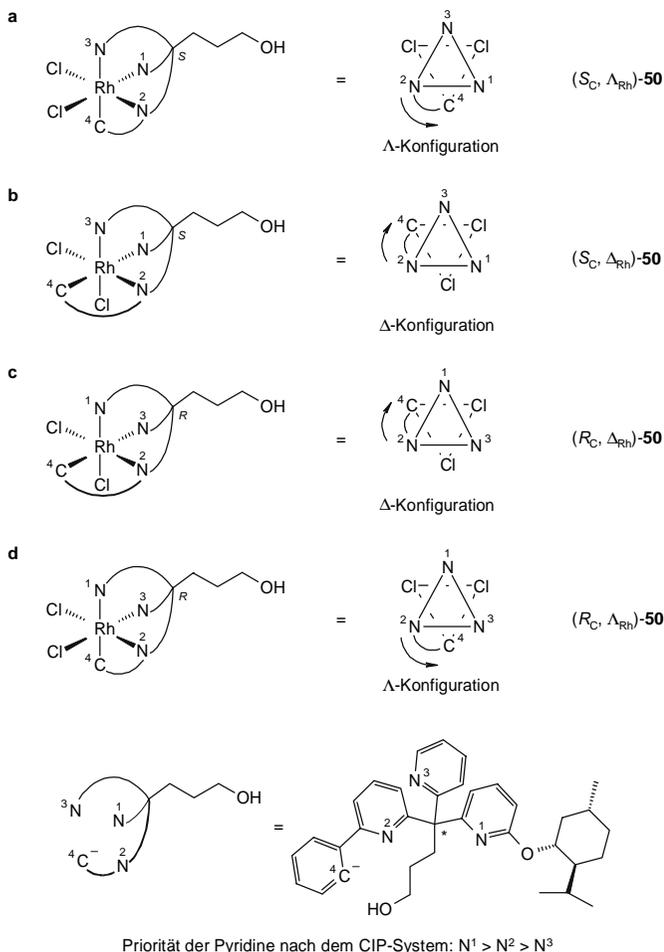
Eine Probe, mit der gleichen Isomerenverteilung wie oben, wurde bei einer Temperatur von -25 °C in  $\text{DMF-}d_7$  gelöst und  $^1\text{H}$ -NMR-spektroskopisch bei dieser Temperatur untersucht. Das ermittelte Diastereomerenverhältnis betrug 98.4:1.6. Nach Erhöhung der Temperatur auf 0 °C belief sich das Verhältnis auf 97.8:2.2. Bei 21 °C stellte sich schließlich eine Verteilung von 96.8:3.2 ein. Nach dem erneuten Abkühlen der Probe auf -25 °C sank der Anteil des zweiten Diastereomers wiederum auf 1.6 %. Somit liegt ein temperaturabhängiges Gleichgewicht der beiden Diastereomere vor, das sich schnell einstellt. Um die Isomerisierung auszufrieren müsste man die Temperatur noch weiter absenken. Dies würde aber zum einen die Viskosität der Lösung erhöhen und damit die Auflösung des NMR-

Spektrums negativ beeinflussen. Zum anderen sinkt mit der Temperatur auch die Löslichkeit des Komplexes, sodass die Spuren des zweiten Diastereomers kaum noch nachgewiesen werden könnten.

Ein möglicher intramolekularer Mechanismus für die Umlagerung ist der Bailar-Twist, in dem eine Dreiecksfläche des Oktaeders um  $120^\circ$  gegen die andere verdreht wird. Daneben sind auch Mechanismen, die assoziative oder dissoziative Prozesse beinhalten, möglich, denn sowohl DMSO als auch DMF können an Metallzentren koordinieren und ionische Spezies stabilisieren.

#### *Bezeichnung der Stereoisomere*

Zur eindeutigen Kennzeichnung der Konfiguration des Komplexes **50** reicht die Festlegung der Konfiguration des Liganden **47**, wie in der Einleitung beschrieben, nicht aus. Die Chiralität, die durch die *ortho*-Metallierung entsteht, kann durch die Konvention der windschiefen Geraden beschrieben werden. Durch zwei windschiefe Geraden wird eine Helix definiert. Eine der Geraden verläuft parallel der Achse und die andere stellt eine Tangente an die Helix dar. Der Drehsinn wird bestimmt, indem man der Helix vom Beobachter weg folgt. Ist die Bewegung im Uhrzeigersinn, so handelt es sich um die  $\Delta$ -Konfiguration. Erhält man eine Drehung gegen den Uhrzeigersinn, so spricht man von  $\Lambda$ -Konfiguration (Abb. 40).<sup>46</sup>

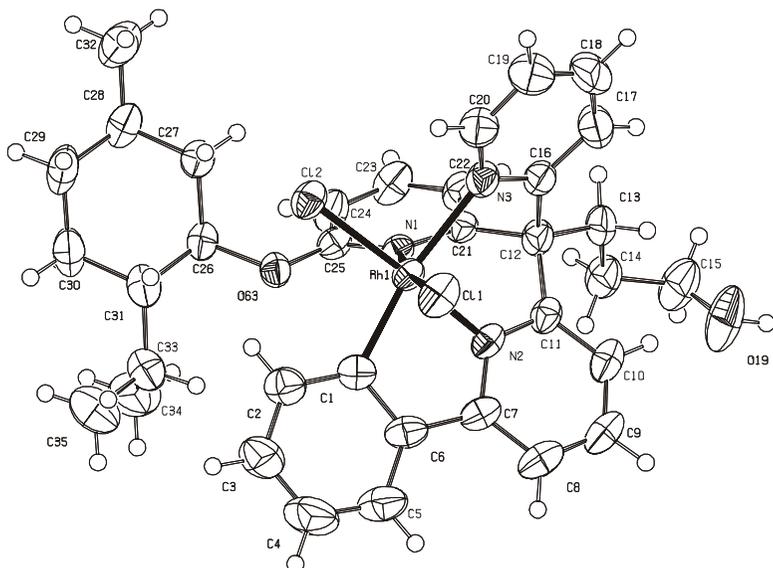


**Abb. 40.** Schematische Darstellung der vier Diastereomere von **50**.

### 2.3.2.3 Kristallstruktur

Um Einkristalle zu erhalten, löst man den nahezu diastereomerenreinen Komplex **50** in möglichst wenig Dimethylsulfoxid und lässt offen stehen. Durch die hygroskopische Wirkung des Dimethylsulfoxids wird die Löslichkeit von **50** langsam herabgesetzt und es wachsen innerhalb von ein bis zwei Wochen Einkristalle, die für die Röntgenkristallstruktur-Bestimmung geeignet sind. Das

Ergebnis der Strukturbestimmung ist in Abb. 41 dargestellt. Alle Einkristalle zeigten den gleichen Habitus und drei vermessene Kristalle hatten ( $S_C, \Lambda_{Rh}$ )-Konfiguration (vgl. Abb. 40a). Aus diesem Grund wird das NMR-Signal bei 9.25 ppm in Abb. 39 dem ( $S_C, \Lambda_{Rh}$ )-Diastereomer zugeordnet. Die Linien bei 9.55 ppm müssen wegen der Möglichkeit zur Isomerisierung zur ( $S_C, \Delta_{Rh}$ )-Form gehören. Da das Verhältnis der beiden großen Signale in Abb. 38 ungefähr dem des eingesetzten Liganden entspricht, stammen die Linien mit einer chemischen Verschiebung von 9.32 ppm vermutlich von ( $R_C, \Delta_{Rh}$ )-**50**, denn dieser Komplex ist bezüglich ( $S_C, \Lambda_{Rh}$ )-**50**, abgesehen vom Menthylrest, spiegelbildlich gebaut. Folglich muss dem Isomer bei 9.62 ppm die ( $R_C, \Lambda_{Rh}$ )-Konfiguration zugeschrieben werden.



**Abb. 41.** Struktur von ( $S_C, \Lambda_{Rh}$ )-**50** (ORTEP-Darstellung mit 50 %iger Aufenthaltswahrscheinlichkeit).

In Tab. 2 sind ausgewählte Bindungslängen angegeben. Die Rhodium-Chlor-Bindungen bewegen sich zwischen 2.35 und 2.36 Å und liegen damit im Bereich der Literaturwerte. Auch die Rh-C-Bindungslänge mit 2.00 Å weicht kaum von den Werten ab, die in der Literatur für derartige Bindungen angegeben werden.<sup>47</sup> Dagegen unterscheiden sich die drei Rhodium-Stickstoff-Bindungen mit 1.98, 2.08

und 2.19 Å erheblich voneinander. Im  $C_3$ -symmetrischen Tris(2-pyridyl)methanol-RhCl<sub>3</sub>-Komplex sind die drei Rh-N-Bindungen zwischen 2.03 bis 2.05 Å lang.<sup>47a</sup> Aus dem Vergleich dieser Abstände mit denen in **50** ist ersichtlich, dass die vierte Koordination einen starken Einfluss auch die Bindungslängen in **50** besitzt. Die Rh1-N2-Bindung ist verkürzt, während die Bindungen Rh1-N1 und Rh1-N3 zum Teil beträchtlich aufgeweitet sind. Die Verkürzung der Bindung Rh1-N2 ist auf den engen fünfgliedrigen Chelat-Ring, der durch die Koordination von N2 und C1 an das Rhodium entsteht, zurückzuführen. Die Rh1-N2-Bindung ist kürzer als der Rhodium-Kohlenstoff-Abstand. Dieser Befund ist ungewöhnlich, da in der Regel die Rh-C-Bindung kürzer ist.<sup>47b</sup> Die Aufweitung der Rh1-N3-Bindung ist auf den starken *trans*-Effekt des *ortho*-metallierten Phenylrings zurückzuführen. Primär wird dabei die Rh1-N3-Bindung auf 2.19 Å verlängert, aber da die Pyridinringe alle miteinander verbunden sind, erfährt auch die Rh1-N1-Bindung eine geringe Aufweitung. Diese gegenseitige Beeinflussung ist auch daran zu erkennen, dass der *trans*-Effekt in **50** geringer ausfällt als in der Verbindung *trans*-[RhCl<sub>2</sub>(Pym)( $\eta^1$ -Ph)(Py)<sub>2</sub>] (Pym = 4-Methylpyrimidin, Py = Pyridin, Ph = Phenyl), in der die Ringe nicht miteinander verbunden sind. Die Rh-N-Bindungslänge beträgt für den Pyrimidin-Stickstoff, der *trans* zum  $\eta^1$ -Phenylring steht, 2.25 Å.<sup>47c</sup>

**Tab. 2.** Ausgewählte Bindungslängen im Komplex ( $S_{C_3}, \Lambda_{Rh}$ )-**50**.

Bindung	Abstand [Å]	Bindung	Abstand [Å]
Rh1-Cl1	2.3499(12)	Rh1-N1	2.083(3)
Rh1-Cl2	2.3648(10)	Rh1-N2	1.984(3)
Rh1-C1	2.003(4)	Rh1-N3	2.189(3)

Tab. 3 zeigt ausgewählte Bindungswinkel im Komplex ( $S_{C_3}, \Lambda_{Rh}$ )-**50**. Die Bindungswinkel um das zentrale Rhodium-Atom weichen durch die faciale Koordination des Trispyridyl-Liganden **47** mehr oder weniger von den erwarteten 90 bzw. 180° für ein reguläres Oktaeder ab. Im Folgenden werden nur die Winkel mit größeren Abweichungen vom Sollwert angesprochen. Die Bindungswinkel Cl1-Rh1-C1, N2-Rh1-N1, N2-Rh1-C1 und N3-Rh1-N1 liegen alle im Bereich zwischen 80.5 und 84.6°. Durch die vier Chelatringe, die alle miteinander verbunden sind,

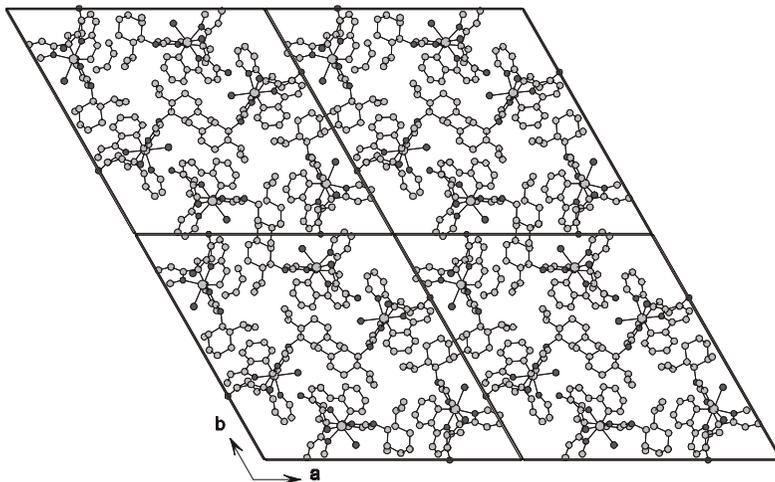
wird das Oktaeder deformiert. Die Verkleinerung des Cl1-Rh1-C1-Winkels ist durch die Verzerrung aufgrund der *ortho*-Metallierung des Phenylrings zu erklären (vgl. Abb. 38 b). Diese Verzerrung bewirkt dann auf der gegenüberliegenden Seite eine Aufweitungen der Bindungswinkel, sodass diese im Fall von Cl2-Rh1-C1 96.7° und im Fall von N1-Rh1-C1 103.4° betragen. Die Rigidität des Liganden verursacht auch die Abweichungen der Bindungswinkel für Cl1-Rh1-N1 (170.8°) und N3-Rh1-C1 (168.0°) vom Wert für das ideale Oktaeder.

**Tab. 3.** Ausgewählte Bindungswinkel im Komplex ( $S_C$ ,  $\Lambda_{Rh}$ )-**50**.

Bindung	Winkel [°]	Bindung	Winkel [°]
Cl1-Rh1-Cl2	88.58(4)	Cl2-Rh1-C1	96.74(12)
Cl1-Rh1-N2	91.73(10)	N1-Rh1-C1	103.38(13)
Cl1-Rh1-N3	87.56(9)	N2-Rh1-N3	91.71(12)
Cl1-Rh1-N1	170.75(9)	N2-Rh1-N1	83.60(12)
Cl1-Rh1-C1	83.62(11)	N2-Rh1-C1	80.53(14)
Cl2-Rh1-N1	96.47(8)	N3-Rh1-N1	84.61(11)
Cl2-Rh1-N2	177.20(10)	N3-Rh1-C1	168.04(16)
Cl2-Rh1-N3	91.09(9)		

Die Elementarzelle enthält sechs Moleküle des Komplexes und gehört dem hexagonalen Kristallsystem an. Die Raumgruppe der Struktur ist  $P6_1$ , folglich handelt es sich um ein primitives Gitter mit sechszähliger Schraubenachse. Abb. 42 zeigt vier Elementarzellen in Richtung der *c*-Achse. Dabei fällt auf, dass sich in Richtung dieser Achse Kanäle ausbilden. Beim Lösen der Struktur stellte das Computerprogramm PLATON<sup>48</sup> eine Lücke in der Struktur fest. Mit Hilfe des Programms SQUEEZE<sup>49</sup> konnte die Lücke hinsichtlich Lage, Größe und Anzahl der Elektronen verfeinert werden. Diese Lücke mit 29 Elektronen ist 533 Å<sup>3</sup> groß und liegt im Kanal entlang der *c*-Achse. Diese Achse stellt eine sechszählige Schraubenachse dar. Da kein Lösungsmittelmolekül in Frage kommt, das dieser

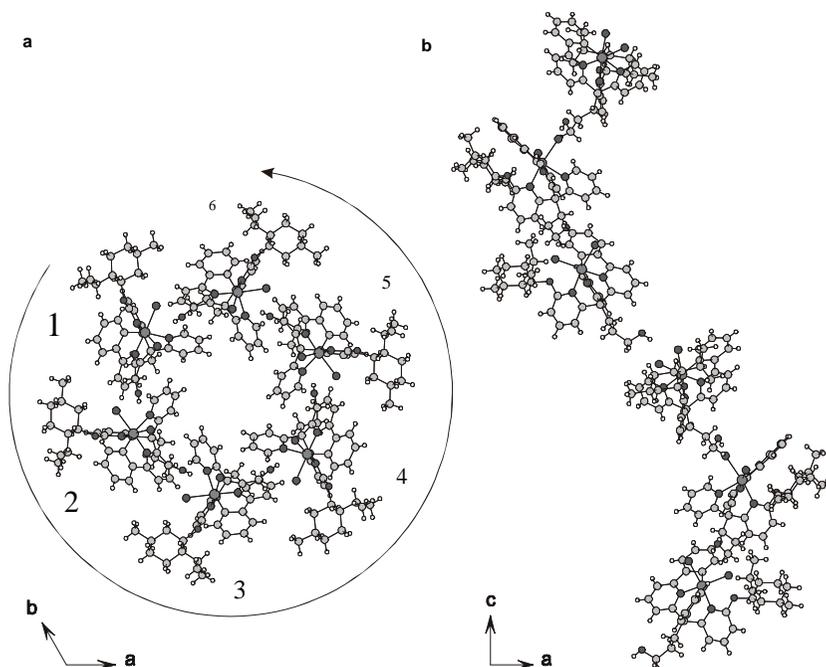
Symmetrie folgen kann, muss das Lösungsmittel fehlgeordnet in diesem Kanal vorliegen.\*



**Abb. 42.** Darstellung von vier Elementarzellen des Komplexes ( $S_C, A_{Rh}$ )-50 (entlang der  $c$ -Achse betrachtet). Die Struktur weist parallel der  $c$ -Achse (Ecken der Elementarzellen) Kanäle auf.

Betrachtet man die Moleküle, die schraubenförmig um die  $c$ -Achse angeordnet sind genauer, so kann ein Drehsinn festgestellt werden. In Abb. 43a und b sind zweimal sechs Moleküle dargestellt, die für eine vollständige Drehung benötigt werden. In Bild a ist die Blickrichtung entlang der Schraubenachse ( $c$ -Achse) und in b blickt man in Richtung der  $b$ -Achse, also seitlich auf die Helix. Die Moleküle in Abb. 43a sind mit Nummern von 1 bis 6, entsprechend der Entfernung vom Betrachter, versehen, damit der Drehsinn leichter zu erkennen ist. Es handelt sich um eine Drehung gegen den Uhrzeigersinn, also um eine linkshändige Helix.

\* Mitteilung von Herrn Dr. M. Zabel (Zentrale Analytik Universität Regensburg).



**Abb. 43.** Detailansicht der gemeinsamen  $c$ -Achse von vier Elementarzellen der Verbindung ( $S_C, \Lambda_{Rh}$ )-**50**: **a** Blickrichtung entlang der  $c$ -Achse; **b** Blickrichtung entlang der  $b$ -Achse. Die Moleküle, die um die  $c$ -Achse angeordnet sind, bilden eine linkshändige Helix.

#### 2.3.2.4 NMR-Spektroskopie

Aufgrund der besseren Löslichkeit des Komplexes, wurden die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Messungen in  $\text{DMF-}d_7$  und nicht wie vorher in  $\text{DMSO-}d_6$  durchgeführt, sodass eine Abweichung der chemischen Verschiebungen in Vergleich zu vorherigen Abbildungen auftritt. Durch Korrelationen der  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren ist eine fast vollständige Zuordnung der NMR-Signale möglich. Abb. 44 zeigt sowohl den aliphatischen als auch den aromatischen Bereich des  $^1\text{H}$ -Korrelationsspektrums (400 MHz,  $\text{DMF-}d_7$ ).



Es sind die Komplexe ( $S_C, \Delta_{Rh}$ )- und ( $S_C, \Lambda_{Rh}$ )-**50** vorhanden, wobei der zweite nur zu drei Prozent anwesend ist. Zwischen den Protonen der beiden Diastereomere treten keine Kreuzkopplungen auf, was am Fehlen von Kreuzpeaks auf den gestrichelten Linien zu erkennen ist. Es handelt sich also um zwei unterschiedliche Verbindungen.

Die Integration der Signale im Bereich zwischen 6.5 und 10 ppm ergibt eine Anzahl von 14 Protonen. Aufgrund einer Überlagerung mit einem Lösungsmittelpeak entspricht die Integration des Multipletts bei 8.0 ppm 3.9 statt der theoretisch erwarteten 3 Protonen. Nachfolgend werden nur die Signale zugeordnet, die zum ( $S_C, \Lambda_{Rh}$ )-Isomer gehören. Der aromatische Bereich des Spektrums (Abb. 44 unten) weist in Bezug auf das Kopplungsmuster der Pyridinringe teilweise gute Übereinstimmungen mit dem in Abb. 15 gezeigten Ausschnitt des  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrums der racemischen Verbindung **16** auf. Das *ortho*-ständige Proton im monosubstituiertem Pyridin ( $\text{H}^{21}$ ) ist auch hier wieder am stärksten tieffeldverschoben und besteht aus acht Linien (Dublett vom Dublett vom Dublett). Die chemische Verschiebung beträgt 9.50 ppm. Durch Vergleich der Kopplungskonstanten des Protons  $\text{H}^{21}$  können dann auch die Protonen 18, 19 und 20 zugeordnet werden (siehe Abb. 44). Das Pyridinproton  $\text{H}^{12}$  neben der Menthylxygruppe muss vier Linien aufweisen und am unteren Ende des aromatischen Bereichs erscheinen (vgl. Zuordnung der Protonen in Verbindung **16**, S. 15). Das Signal bei 7.25 ppm gehört somit zu  $\text{H}^{12}$ . Die anderen beiden H-Atome des menthylxysubstituierten Rings ( $\text{H}^{13}$  und  $\text{H}^{14}$ ) können aufgrund der Kopplungskonstanten und Aufspaltungsmuster zugeordnet werden. In einer Vergrößerung des  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrums sind keine weiteren Dubletts von Dubletts für den zweiten disubstituierten Pyridinring zu erkennen. Somit muss man annehmen, dass die Signale der Protonen 23, 24, 25 und ein Signal des Lösungsmittels das Multiplett bei 8.0 ppm bilden. Nun verbleiben im aromatischen Bereich nur noch die vier Protonen des *ortho*-metallierten Phenylrings. Durch Vergleich mit Literaturdaten kann dem Phenylproton 28 die chemische Verschiebung 8.96 ppm zugeordnet werden.<sup>50</sup> Aus dem Korrelationspektrum und den Kopplungskonstanten können schließlich auch die Protonen 29, 30 und 31 gemäß Abb. 44 mit den entsprechenden Signalen verknüpft werden.

Im Bereich zwischen 0 und 5.5 ppm befinden sich neben der Lösungsmittelsignale und dem Wassersignal noch weitere 26 Protonensignale. In der oberen Hälfte von Abb. 44 ist die aliphatische Region des  $^1\text{H}$ -Korrelationspektrums

abgebildet. Die Zuordnung der Menthyltoxysignale wurde durch Vergleich mit Literaturdaten<sup>51</sup> und durch Auswertung der eigenen Spektren durchgeführt. Mit Hilfe von <sup>13</sup>C-DEPT135-Experimenten kann eine Aussage über die Natur des C-Atoms, an dem die Wasserstoffatome gebunden sind, gemacht werden, das heißt, ob es sich einerseits um Methylen-Kohlenstoffatome oder andererseits um Methylen- bzw. Methin-Kohlenstoffatome handelt. Im Folgenden werden nur ausgewählte Signale beschrieben. Die vollständige Zuordnung kann Abb. 44 entnommen werden. Das Proton der OH-Gruppe weist eine chemische Verschiebung von 5.05 ppm auf und koppelt mit den Protonen der benachbarten Methylengruppe H<sup>35a,b</sup>. Im Multiplett bei ca. 1.7 ppm fallen vier Protonen zusammen, und zwar die zwei an C<sup>34</sup> und jeweils eins an C<sup>5</sup> und C<sup>6</sup>. Die fehlenden zweiten Protonen von C<sup>5</sup> und C<sup>6</sup> bilden ein Multiplett bei etwa 1.05 ppm. Die zwei Protonen von H<sup>33a,b</sup> sind diastereotop und weisen Multipletts mit einer chemischen Verschiebung von ca. 3.69 und 3.42 ppm auf. Um die beiden unterschiedlichen Methylgruppen des Isopropylrests exakt zuordnen zu können, reichen die vorhandenen Daten nicht aus. Deshalb wurde im Spektrum bei 0.60 und bei 0.26 ppm jeweils 9/10 eingetragen.

Die Methyl-, Methylen- und Methin-Kohlenstoffatome können aufgrund der <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C-Korrelationspektren bis auf C<sup>9</sup> und C<sup>10</sup> eindeutig zugeordnet werden. Bei den quartären C-Atomen ist das nur bei zwei von acht Signalen definitiv möglich. Das eine ist C<sup>32</sup> bei 171.6 ppm, weil es eine Kopplungskonstante von 25.7 Hz mit Rhodium zeigt, das andere ist das Brückenkopfatom C<sup>16</sup> bei 63.6 ppm, weil es das einzige quartäre Kohlenstoffatom im aliphatischen Bereich ist. Dann verbleiben noch drei verschiedene Gruppen von quartären C-Atomen. Da nur noch ein C-Atom vorhanden ist, das nicht einem Heterocyclus angehört, stammt das Signal bei 147.2 ppm von C<sup>27</sup>. Des Weiteren gibt es eine Dreiergruppe mit den chemischen Verschiebungen von 155.4, 156.7 und 159.3 ppm, die zu den Pyridin-C-Atomen am Brückenkopfatom gehört. Die restlichen zwei tieffeldverschobenen Linien mit 168.8 und 169.4 ppm sind den Atomen C<sup>11</sup> und C<sup>26</sup> zuzuordnen.

Interessant ist die Beobachtung, dass drei Kohlenstoffatome im Protonen-Breitband-entkoppelten <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum eine kleine Aufspaltung zeigen. Hier muss eine Fernkopplung mit dem Rhodiumatom vorliegen. Das Brückenkopfatom C<sup>16</sup> bei 63.6 ppm weist eine Kopplungskonstante von 2.1 Hz auf. Zwei der drei Signale, die zu den Pyridinkohlenstoffatomen am Brückenkopf gehören (155.4 und 156.7 ppm), spalten mit etwa einem Hz auf.

### 2.3.3 Zusammenfassung

Es wurden zwei Komplexe synthetisiert und charakterisiert. In beiden Fällen kamen Isomerenmischungen der Liganden **31** und **47** zum Einsatz. Mit dem racemischen Methanderivat **31** wurde mit Kupfer(II)-chlorid der Komplex **48** erhalten, in dem das Metall durch zwei Chloride und zwei Pyridin-Stickstoffatome vierfach koordiniert ist. Die Struktur kann als verzerrt quadratisch planar angesehen werden. In der Elementarzelle befinden sich zwei Enantiomerenpaare. Der zweite Komplex wurde mit Mischungen der Diastereomeren des Liganden **47** und Rhodium(III)-chlorid dargestellt. Nach der Abspaltung eines Chlorids bindet der Ligand über drei Stickstoffatome und über den Phenylring, der in *ortho*-Stellung deprotoniert ist. Der Rhodiumkomplex **50** besitzt eine verzerrt oktaedrische Struktur. Aufgrund der zusätzlichen Bindung über den Phenylring werden vier diastereomere Komplexe erhalten. Durch Kristallisation kann eines dieser vier Stereoisomere rein abgetrennt werden. Somit erhält man einen Komplex mit definierter, konfigurationsstabiler Metallchiralität.

## 2.4 Katalysen

In der Formeltafel (Kap. 5.3) sind die nachfolgend verwendeten Verbindungen mit den zugehörigen Nummern aufgeführt.

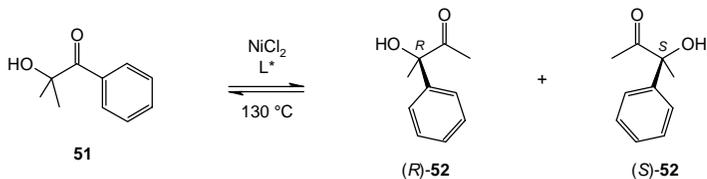
### 2.4.1 Enantioselektive $\alpha$ -Keto-Umlagerung

#### 2.4.1.1 Allgemeines<sup>52</sup>

Bei der Umlagerung von  $\alpha$ -Hydroxyketonen wandert ein Rest R vom  $sp^3$ -Kohlenstoffatom zum Carbonylkohlenstoff. Ein Beispiel für eine derartige Umlagerung ist die von 2-Hydroxy-2-methyl-1-phenylpropan-1-on **51** zu 3-Hydroxy-3-phenylbutan-2-on **52** (Abb. 45).

Das Gleichgewicht liegt bei 130 °C bei einem Edukt **51**/Produkt **52** Verhältnis von 12.5 : 87.5. Lässt man die Katalyse bis zum Gleichgewichtszustand laufen, so geht eine zwischenzeitlich erzielte Enantiomerenanreicherung wieder verloren und man erhält ein racemisches Gemisch an **52**. Deshalb muss die Reaktion vor dem

Erreichen des Gleichgewichts abgebrochen werden. Typische Reaktionszeiten belaufen sich auf bis zu 72 Stunden.



**Abb. 45.**  $\alpha$ -Ketol-Umlagerung von 2-Hydroxy-2-methyl-1-phenylpropan-1-on **51**.

Die Katalysen werden folgendermaßen durchgeführt. Man wiegt das wasserfreie Nickel(II)-chlorid und den Liganden in ein Schlenkrohr ein. Dazu gibt man Substrat **51** und setzt unter Stickstoff. Nach kurzem Rühren bei Raumtemperatur wird das Schlenkrohr in ein  $130\text{ }^\circ\text{C}$  heißes Ölbad abgesenkt. In bestimmten Zeitabständen werden Proben genommen. Zur Analytik wird die Probe mit Chloroform verdünnt, über eine kurze Kieselsäule filtriert, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand im Vakuum kugelrohrdestilliert. Enantiomerenüberschuss und Umsatz werden mittels Gaschromatographie bestimmt.

#### 2.4.1.2 Ergebnisse und Diskussion

Die Ergebnisse der *in situ*-Katalysen sind in Tab. 4 zusammengestellt. Auffällig sind die schlechten Umsätze der Versuche 1 und 3. In beiden Fällen handelte es sich um Methanolderivate, die wie in Kap. 2.2.1 erläutert auch über den Sauerstoff koordinieren können, was anscheinend die Katalyse stört. In den Versuchen 2, 4 und 5 ist am Brückenatom kein Sauerstoffatom vorhanden und es sind höhere Umsätze zu beobachten. Mit den Methanderivaten **31** und **44** ergeben sich beträchtliche Unterschiede im Isomerisierungsgrad (80 % und 40 % nach 72 h). Dies könnte auf den großen sterischen Anspruch des Menthylrestes im Liganden **44** zurückzuführen sein, denn dadurch wird der Zutritt des Substrates an das komplexierte Nickel erschwert. Der Enantiomerenüberschuss in Versuch 4 mit 3 % ist nur knapp über dem Messfehler, der bei etwa einem Prozent liegt, sodass es nicht sinnvoll ist, aus diesem Ergebnis zu viele Schlüsse zu ziehen. Der Ansatz mit dem

Butanolderivat **47** brachte Umsätze von annähernd 60 %. Entweder sind die Butanolderivate im Allgemeinen aktiver oder das etwas angereicherte Diastereomer weist eine höhere Reaktionsgeschwindigkeit auf. Enantiomerenüberschüsse sind aber im Produkt **52** trotzdem nicht festzustellen. Zum Vergleich sind die Katalyseergebnisse, die mit dem Liganden *i*-Pr-Pybox erzielt wurden, aufgeführt (Nr. 6).

**Tab. 4.** Katalyseergebnisse der  $\alpha$ -Keton-Umlagerung von 2-Hydroxy-2-methyl-1-phenylpropan-1-on **51** zu 3-Hydroxy-3-phenylbutan-2-on **52** nach unterschiedlichen Reaktionszeiten.<sup>a</sup>

Nr.	Ligand	24 h		48 h		72 h	
		<b>52</b>	% <i>ee</i>	<b>52</b>	% <i>ee</i>	<b>52</b>	% <i>ee</i>
1	<i>rac</i> - <b>22</b>			4 %	–		
2	<i>rac</i> - <b>31</b>					80 %	–
3	<b>42</b> (50 % <i>de</i> )			12 %	< 1		
4	<b>44</b> (0 % <i>de</i> )	21 %	3	30 %	3	40 %	3
5	<b>47</b> (16 % <i>de</i> )					59 %	< 1
6 <sup>b</sup>	<i>i</i> -Pr-Pybox	37 %	18.3			55 %	17.9

<sup>a</sup> NiCl<sub>2</sub>/Ligand/**51** = 1/1/100; *T* = 130 °C; <sup>b</sup> *i*-Pr-Pybox = 2,6-Bis[(*S*)-4-isopropoxyloxolin-2-yl]-pyridin; NiCl<sub>2</sub>/Ligand/**51** = 0.5/1/100<sup>52</sup>

Zusammenfassend kann man sagen, dass die untersuchten Tris(2-pyridyl)-Liganden, die kein Sauerstoffatom am Brückenkopf tragen, katalytische Aktivität in der  $\alpha$ -Keton-Umlagerung zeigen. Allerdings sind die optischen Ausbeuten zu vernachlässigen, sodass wohl noch größere Anstrengungen (Derivatisierung der Liganden, Wechsel der Metallkomponente, Veränderung der Reaktionsbedingungen) nötig sind, um bessere *ee*-Werte zu erhalten.



wirksam ist. Es werden 4.2 % racemisches 1-Phenylethanol **54** gebildet, was verglichen mit 1.2 und 1.3 % in den Katalysen 3 und 4 relativ viel ist. Aufgrund des gesunkenen Umsatzes mit dem Liganden muss eine Wechselwirkung mit dem Metall angenommen werden, die für die Katalyse hinderlich ist. Die Versuche 5 bis 7 wurden mit dem Trispyridylbutanol-Derivat **47** durchgeführt, wobei Proben unterschiedlicher optischer Anreicherung eingesetzt wurden. Es besteht eine Abhängigkeit der Umsätze von der Metallkomponente. Mit den Komplexen  $[\text{Ru}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}_2]$  bzw.  $[\text{Ru}(p\text{-Cymol})\text{Cl}_2]_2$  wurden 5 bzw. 11 % Umsatz erzielt. Das beste Ergebnis lieferte Ligand **47** mit der Rhodium(I)-Verbindung  $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ , wobei 15 % Umsatz erreicht werden konnten. In allen durchgeführten Katalysen lagen die Enantiomerenüberschüsse unterhalb der Fehlergrenze. Zum Vergleich wurde Katalyse 8 mit einem von NOYORI *et al.* entwickelten Komplex durchgeführt.

**Tab. 5.** Ergebnisse der Transferhydrierung von Acetophenon **53** mit Isopropanol zu 1-Phenylethanol **54**.<sup>a</sup>

Nr.	Ligand	Metallkomponente	Base	1-Phenylethanol	
				Ausbeute	% <i>ee</i>
1	<b>41</b> (0 % <i>de</i> )	$[\text{Ru}(p\text{-Cymol})\text{Cl}_2]_2$	$\text{NEt}_3$	0 %	–
2	–	$[\text{Ru}(p\text{-Cymol})\text{Cl}_2]_2$	KOH	4.2 %	< 1
3	<b>41</b> (0 % <i>de</i> )	$[\text{Ru}(p\text{-Cymol})\text{Cl}_2]_2$	KOH	1.2 %	< 1
4	<b>41</b> (0 % <i>de</i> )	$[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$	KOH	1.3 %	< 1
5	<b>47</b> (20 % <i>de</i> )	$[\text{Ru}(p\text{-Cymol})\text{Cl}_2]_2$	KOH	10.8 %	< 1
6	<b>47</b> (54 % <i>de</i> )	$[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$	KOH	15.3 %	< 1
7	<b>47</b> (54 % <i>de</i> )	$[\text{Ru}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}_2]$	KOH	5.2 %	< 1
8 <sup>b</sup>	$[(p\text{-Cymol})\text{Ru}(\text{TsDPEN})\text{Cl}]^{53,54}$		KOH	95.0 %	94 ( <i>S</i> )

<sup>a</sup> COD = 1,5-Cyclooctadien, TsDPEN = (*S,S*)-*N*-Tosyl-1,2-diphenylethylendiamin; Ligand/Metall/Base/**53** = 1.1/1/2/200, *t* = 15 h, *T* = 28 °C; <sup>b</sup> Komplex/Base/**53** = 1/2/200

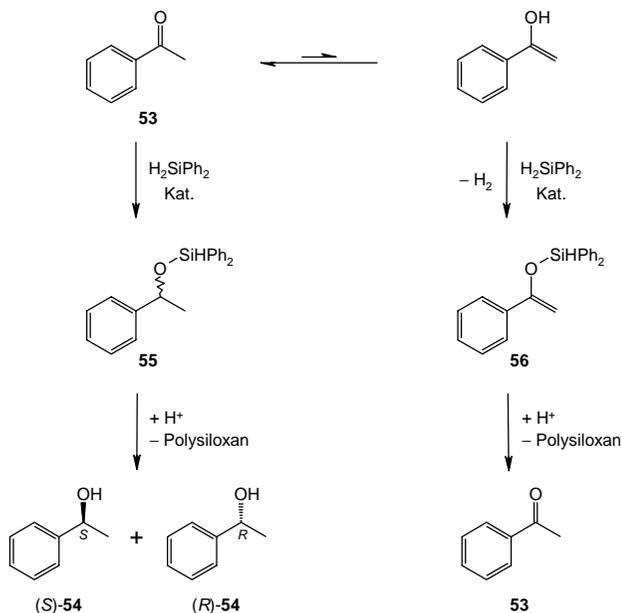
In den *in situ*-Ansätzen wurde eine geringe katalytische Aktivität der Trispyridyl-Liganden festgestellt. Mit dem isolierten Komplex **50** konnte kein Umsatz erzielt werden. Das heißt, unter den vorliegenden Katalysebedingungen sind die Liganden

**41** und **47** für die enantioselektive Transferhydrierung von Acetophenon nicht geeignet.

## 2.4.3 Hydrosilylierung von Acetophenon

### 2.4.3.1 Allgemeines<sup>14,55</sup>

Acetophenon wird mit Diphenylsilan in Gegenwart eines chiralen Katalysators umgesetzt (Abb. 47). Dabei mischt man bei 0 °C die Edukte und lässt anschließend langsam auf Raumtemperatur erwärmen. Zur Umsatzkontrolle werden aus dem Ansatz direkt Proben entnommen und <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch untersucht. Der Enantiomerenüberschuss wird nach der Hydrolyse mit *p*-Toluolsulfonsäure und Methanol und anschließender Kugelrohrdestillation gaschromatographisch an einer chiralen Säule ermittelt.



**Abb. 47.** Hydrosilylierung von Acetophenon **53** mit Diphenylsilan zu (*R*)- und (*S*)-1-Phenylethanol **54**.

## 2.4.3.2 Ergebnisse und Diskussion

Tab. 6 zeigt die Ergebnisse der durchgeführten Versuche. Es wurden drei *in situ*-Katalysen (Nr. 1 - 3) und eine Katalyse (Nr. 4) mit dem Rhodium(III)-Komplex **50** durchgeführt. In keinem Ansatz zeigte das Produkt **54** einen Enantiomerenüberschuss. Deutliche Unterschiede ergeben sich aber im Hinblick auf den Silylenolether-Gehalt. Während in den *in situ*-Katalysen bis zu 46 % Enolether **56** entstehen, bewegt sich der Gehalt von **56** in der Katalyse mit dem isolierten Komplex **50** im Bereich von einem Prozent. Daraus kann geschlossen werden, dass unterschiedliche Katalysemechanismen vorliegen. Für Vergleichszwecke wurde der von NISHIYAMA *et al.* entwickelte Komplex  $[\text{Rh}(i\text{-Pr-Pybox})\text{Cl}_3]$  getestet (Nr. 5). Die Literaturergebnisse konnten annähernd reproduziert werden.<sup>14</sup>

**Tab. 6.** Katalyseergebnisse der Hydrosilylierung von Acetophenon **53** mit Diphenylsilan.<sup>a</sup>

Nr.	Ligand	Metallkomponente	HS <sup>b</sup>	EE <sup>b</sup>	1-Phenylethanol <sup>b</sup>	
					Ausbeute	% <i>ee</i>
1 <sup>c</sup>	<b>47</b> (10 % <i>de</i> )	$[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}_2]$	97.2 %	44.8 %	52.4 %	< 1
2 <sup>c</sup>	<b>47</b> (54 % <i>de</i> )	$[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}_2]$	98.8 %	44.7 %	54.1 %	< 1
3 <sup>d</sup>	<b>47</b> (54 % <i>de</i> )	$\text{RhCl}_3 \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$	86.4 %	45.6 %	40.8 %	< 1
4 <sup>e</sup>	<b>50</b> (28 % <i>de</i> ) <sup>f</sup>		71.9 %	1.4 %	70.5 %	< 1
5 <sup>g</sup>	$[\text{Rh}(i\text{-Pr-Pybox})\text{Cl}_3]$		86.4 %	< 1 %	85.4 %	76.9 ( <i>S</i> )

<sup>a</sup> Edukte bei 0 °C vereinigen und auf RT erwärmen lassen, HS = Hydrosilylierungsgrad (**55** + **56**), EE = Enolethergehalt (**56**), COD = 1,5-Cyclooctadien, *i*-Pr-Pybox = 2,6-Bis[(*S*)-4-isopropylloxazolin-2-yl]pyridin,  $\text{Ph}_2\text{SiH}_2$  = Diphenylsilan; <sup>b</sup> Mittelwerte aus zwei Katalysen; <sup>c</sup> **53**/ $\text{Ph}_2\text{SiH}_2$ /**Rh/47** = 200/320/1/5,  $t = 24$  h; <sup>d</sup> **53**/ $\text{Ph}_2\text{SiH}_2$ /**Rh/47**/ $\text{AgBF}_4$  = 200/240/1/5/2,  $t = 90$  h; <sup>e</sup> **53**/ $\text{Ph}_2\text{SiH}_2$ /**50**/ $\text{AgBF}_4$  = 100/160/1/2,  $t = 24$  h; <sup>f</sup>  $(S_{\text{C}}, \Lambda_{\text{Rh}})/(R_{\text{C}}, \Delta_{\text{Rh}})/(S_{\text{C}}, \Delta_{\text{Rh}})/(R_{\text{C}}, \Lambda_{\text{Rh}}) = 64/29/3/4$ ; <sup>g</sup> **53**/ $\text{Ph}_2\text{SiH}_2$ / $[\text{Rh}(i\text{-Pr-Pybox})\text{Cl}_3]$ / $\text{AgBF}_4$  = 100/160/1/2,  $t = 6$  h,  $T = 0$  °C

In Anlehnung an die Literatur (Katalyse Nr. 5) wurde zwei Ansätzen Silbertetrafluorborat zugesetzt (Nr. 3 und 4), um die Komplexe für die Katalyse zu aktivieren.<sup>14</sup> Der Zusatz der Silberkomponente scheint, so weit man das mit diesen Daten sagen kann, in den *in situ*-Katalysen keinen großen Effekt zu haben.

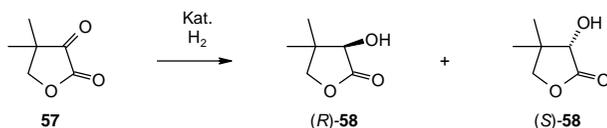
Die untersuchten Liganden zeigten katalytische Aktivität in der Hydrosilylierung von Acetophenon, allerdings war die Selektivität für die Bildung des Silylethers **55**

gering. Anders war es mit dem Komplex **50**, der eine hohe Selektivität für die Silylether-Bildung zeigt. Ein Übertragung der chiralen Information vom Katalysator auf das Substrat findet aber nicht statt.

## 2.4.4 Asymmetrische Hydrierung von Ketopantolacton

### 2.4.4.1 Allgemeines<sup>56</sup>

Die Hydrierung von Ketopantolacton ist ein Testsystem für die enantioselektive Katalyse. Dabei wird die Ketogruppe des Ketopantolactons **57** hydriert und es entsteht der optisch aktive Alkohol Pantolacton **58** (Abb. 48).



**Abb. 48.** Katalytische Hydrierung von Ketopantolacton **57** zu Pantolacton **58**.

Nach dem Einwiegen des Katalysators wird dieser in THF gelöst und Ketopantolacton zugesetzt. Die THF-Lösung überführt man in einen Glaseinsatz für den Autoklaven. Dabei muss unter Argon gearbeitet werden, um Luftzutritt zu verhindern. Die Reaktionsmischung wird 40 Stunden im Stahlautoklaven bei 50 °C und einem Wasserstoffdruck von 50 bar gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand einer Kugelrohrdestillation unterworfen. Die Analytik erfolgt mittels Gaschromatographie an einer chiralen Säule.

### 2.4.4.2 Ergebnisse und Diskussion

Die Ergebnisse der durchgeführten Katalysen sind in Tab. 7 zusammengefasst. Es wurde ausschließlich Komplex **50** untersucht. Dieser zeigte katalytische Aktivität, wobei die Enantioselektivitäten mit 2.2 bis 3.1 % gering sind. Durch den Zusatz von zwei Äquivalenten Silber tetrafluorborat sollte Komplex **50** aktiviert werden. Allerdings wird dadurch die Umsetzung verhindert, denn in der Reaktionsmischung war nach 40 Stunden nur das Substrat vorhanden. In Nr. 4 wurde ein

Komplex eingesetzt, in dem das ( $R_C, \Delta_{Rh}$ )-Isomer überwiegt. Mit dieser Diastereomerenmischung geht sowohl die chemische als auch die optische Ausbeute zurück. Katalyse 5 zeigt zum Vergleich die Ergebnisse, die mit einem Rh-DIOP-Komplex erzielt wurden.

**Tab. 7.** Katalytische Hydrierung von Ketopantolacton **57**.<sup>a</sup>

Nr.	Katalysator	AgBF <sub>4</sub>	Pantolacton <b>58</b>	
			Ausbeute <sup>b</sup> [%]	% <i>ee</i> <sup>b</sup>
1	<b>50</b> (29 % <i>de</i> ) <sup>c</sup>	–	16.5	2.2
2	<b>50</b> (94 % <i>de</i> ) <sup>d</sup>	–	14.5	3.1
3	<b>50</b> (94 % <i>de</i> ) <sup>d</sup>	2 Äq.	0	–
4	<b>50</b> (44 % <i>de</i> ) <sup>e</sup>	–	4.1	< 1
5 <sup>57</sup>	[Rh(DIOP)PPh <sub>3</sub> Cl]	–	99.2	57.0

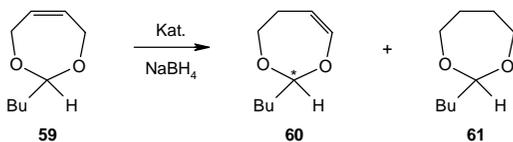
<sup>a</sup> Rh/**57** = 1/200, THF, 50 °C, 40 h, 50 bar H<sub>2</sub>, DIOP = (4*R*,5*R*)-(-)-Bis(diphenylphosphino-methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan; <sup>b</sup> Mittelwert aus zwei Katalysen; <sup>c</sup> ( $S_C, \Delta_{Rh}$ )/( $R_C, \Delta_{Rh}$ )/( $S_C, \Delta_{Rh}$ )/( $R_C, \Delta_{Rh}$ ) = 64/29/3/4; <sup>d</sup> ( $S_C, \Delta_{Rh}$ )/( $S_C, \Delta_{Rh}$ ) = 97/3; <sup>e</sup> ( $S_C, \Delta_{Rh}$ )/( $R_C, \Delta_{Rh}$ )/( $R_C, \Delta_{Rh}$ ) = 18/72/10.

Unter den vorliegenden Reaktionsbedingungen ist Komplex **50** für die enantioselektive Hydrierung von Ketopantolacton nicht geeignet.

### 2.4.5 Isomerisierung von 2-*n*-Butyl-4,7-dihydro-1,3-dioxepin

Mit dem Rhodiumkomplex **50** wurden Vorversuche zur Isomerisierung von 2-*n*-Butyl-4,7-dihydro-1,3-dioxepin **59** durchgeführt (Abb. 49).<sup>58,59</sup> Hier wird das achirale Edukt **59** durch Valenzisomerisierung zum optisch aktiven 2-*n*-Butyl-4,7-dihydro-1,3-dioxepin **60** umgesetzt. Geringe Mengen von 2-*n*-Butyl-1,3-dioxepan **61** sind durch die Reduktion von **59** mit Wasserstoff zu erklären. Der Wasserstoff stammt aus der Reaktion von NaBH<sub>4</sub> mit dem Lösungsmittelzusatz Methanol. Die Ausbeute an **60** lag in einem Gemisch aus DMF und Methanol (2:1) im Bereich von 80 %, dabei war aber keine Enantioselektivität zu beobachten. Das hydrierte

Produkt **61** war zu etwa 10 % vorhanden. Die Reaktion ist stark abhängig vom verwendeten Lösungsmittelgemisch,<sup>59a</sup> denn auch der etablierte Katalysator [ $(\eta^6\text{-}p\text{-Cymol})\text{Ru}(\text{pesa})\text{Cl}$ ] ( $\text{pesa} = (S)\text{-PhMeCH-N=CH-}o\text{-C}_6\text{H}_4\text{O}^-$ ) liefert in diesem Lösungsmittelgemisch nur racemisches Produkt **60**. Allerdings schränkt die schlechte Löslichkeit von **50** die Auswahl der Lösungsmittel erheblich ein, sodass die Isomerisierung nicht im Standard-Lösungsmittelgemisch (THF:Methanol = 2:1) durchgeführt werden konnte.



**Abb. 49.** Valenzisomerisierung von 2-*n*-Butyl-4,7-dihydro-1,3-dioxepin **59**.

## 2.4.6 Diskussion

Der Leitgedanke dieser Arbeit war es, chirale Tris(2-pyridyl)methan-Liganden für die enantioselektive Katalyse zu synthetisieren. In der  $\alpha$ -Keto-Umlagerung von 2-Hydroxy-2-methyl-1-phenylpropan-1-on, der Hydrosilylierung von Acetophenon und der Isomerisierung von 2-*n*-Butyl-4,7-dihydro-1,3-dioxepin konnten mittlere bis gute chemische Ausbeuten erreicht werden. Dagegen ließen sich in der Transferhydrierung von Acetophenon und in der Hydrierung von Ketopantolacton nur mäßige Umsätze erzielen. Teilweise waren geringfügige Enantioselektivitäten festzustellen. In der  $\alpha$ -Keto-Umlagerung und bei der Hydrierung von Ketopantolacton zeigten die Katalyseprodukte eine maximale Enantiomerenanreicherung von 3 %.

In *in situ*-Katalysen liegen abgesehen von der Metallkomponente noch der Ligand, das Substrat und der Reaktand nebeneinander vor. Unter diesen Bedingungen muss ein Trispyridyl-Ligand nicht zwangsläufig dreifach koordinieren, zumal das Substrat und der Reaktand im hohen Überschuss vorhanden sind und diese selbst koordinieren können. Die chiralen Trispyridylmethan-Derivate besitzen zwar drei unterschiedlich substituierten Pyridinringe, aber die Donoratome sind jeweils Stickstoffatome des Pyridins, sodass die Donoreigenschaften ähnlich sein werden. Demzufolge sind alle drei Zweier-Kombinationen der komplexierenden

Pyridine in etwa gleich wahrscheinlich und es sind allein bei zweizählig gebundenen Liganden drei diastereomere Komplexe vorstellbar. Für das Erreichen von guten *ee*-Werten ist es aber nötig, die Anzahl der katalytisch aktiven Spezies zu minimieren.

Der luft- und hydrolyse stabile Komplex **50** ist möglicherweise zu stabil, um gute katalytische Aktivität zu zeigen. Durch die vierfache Koordination des Metalls in **50** ist das Zentralatom fast komplett abgeschirmt. Folglich wird der Zutritt von Substrat und Reaktand zum reaktiven Zentrum behindert, zumal zuerst die Chloratome verdrängt werden müssen. Deshalb wäre es sinnvoll entweder die Cl-Atome in **50** zu substituieren oder von einer anderen Metallvorstufe auszugehen. Die hohen chemischen Umsätze, die **50** in der Isomerisierung von 2-*n*-Butyl-4,7-dihydro-1,3-dioxepin liefert, könnten ein Hinweis auf die Umwandlung des Katalysators sein. Die Isomerisierung läuft unter Zusatz von Natriumborhydrid, wodurch einem Chlor-Wasserstoff-Austausch stattfinden könnte. Derartige Austauschreaktionen sind für verschiedene Rhodiumkomplexe beschrieben. So wird z.B. im Komplex  $[(C_5Me_5)Rh(PR_3)_3PhBr]$  (R = Ph, Me) mit Hilfe von  $Li[HB(s-Bu)_3]$  das Bromid gegen ein Hydrid substituiert.<sup>60</sup>

Kürzlich wurde von SANTA MARÍA *et al.* der Komplex  $[(Tp^{pAn})Rh(CO)_2]$  ( $Tp^{pAn}$  = Hydridotris(3-*p*-anisylpyrazol-1-yl)borat) synthetisiert.<sup>45</sup> Im quadratisch planaren Komplex ist  $Tp^{pAn}$   $\eta^2$ -gebunden. Durch Bestrahlung kann aus dem Rh(I)-Komplex ein Molekül CO abgespalten werden, wobei das Rhodiumatom in die *ortho*-ständige C–H-Bindung eines Anisylrings inseriert. Dabei entsteht der oktaedrisch koordinierte Rh(III)-Komplex **62**, der strukturelle Analogie zu Verbindung **50** aufweist (Abb. 50). Aufgrund des starken *trans*-Effektes des *ortho*-metallierten Aromaten wird die gegenüberliegende Rh-N-Bindung in **62** geschwächt und es entsteht ein Gleichgewicht zwischen dem  $\eta^4$ - und  $\eta^3$ -gebundenen Liganden. Die freie Koordinationsstelle wird mit einem Lösungsmittelmolekül abgesättigt.<sup>45</sup> Im Komplex  $[Ir(COD)(Tp^{Me2})]$  (COD = 1,5-Cyclooctadien,  $Tp^{Me2}$  = Hydridotris(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)borat) liegen ebenso Gleichgewichte zwischen  $\eta^2$ - und  $\eta^3$ -gebundenen  $Tp^{Me2}$ -Liganden vor.<sup>61</sup> Da in allen Katalysemechanismen dissoziative und assoziative Prozesse eine zentrale Rolle spielen, ist leicht ersichtlich, welches Potenzial hinsichtlich der enantioselektiven Katalyse in den Komplexen mit den Tris(2-pyridyl)-Liganden steckt.

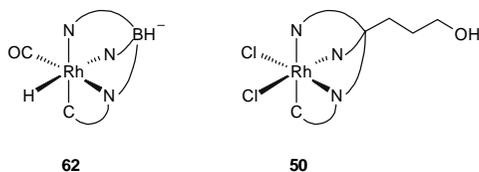


Abb. 50. Schematische Darstellung der Komplexe **62** und **50**.

Ein anderer Aspekt, der die Bedeutung der Trispyridylmethan-Liganden unterstreicht, ist die Möglichkeit zur Derivatisierung. So ist es ein Leichtes, die Tris(2-pyridyl)-Alkohole zu verestern und dadurch z.B. an eine Festphase zu binden. Eine andere Variante wäre die Einführung eines Polyethylenglykol-Restes, denn auf diese Weise könnte Wasserlöslichkeit erreicht werden.<sup>62</sup> Da die Pyridinringe an der Bindung nicht beteiligt sind, dürfte sich an der Neigung, Metallkomplexe zu bilden, nichts ändern.

Um die in manchen Fällen störende *ortho*-Metallierung zu verhindern, können die Tris(2-pyridyl)-Liganden mit 2,6-disubstituiertem Phenylring aufgebaut werden. Dadurch erhält man Liganden, die maximal drei Koordinationsstellen besetzen können. Aufgrund der sterisch anspruchsvollen Substituenten ist es unwahrscheinlich, dass zwei Liganden an ein Metall binden. Demzufolge bleiben im oktaedrischen Komplex drei Bindungsstellen für das Substrat und den Reaktanden frei.

Die Stammverbindungen Tris(2-pyridyl)methan und -methanol bilden mit einer Vielzahl von Übergangsmetallen ( $d^6$  bis  $d^{10}$ ) Komplexe.<sup>17</sup> Diese guten Komplexierungseigenschaften können auch für die hier beschriebenen chiralen Tris(2-pyridyl)methan-Derivate angenommen werden. Das heißt, es stehen eine Menge an Reaktionen zur Verfügung, in denen Komplexe der neuen, chiralen Liganden getestet werden können. FALLER entwickelte die Verbindungen  $[M(\text{tpm})(\text{CO})(\text{NO})_2](\text{SbF}_6)_2$  ( $M = \text{Mo}$  oder  $\text{W}$ ,  $\text{tpm} = \text{Tris}(2\text{-pyridyl})\text{methan}$ ), die starke Lewis-Säuren darstellen, nachdem sie CO abgespalten haben. Diese Lewis-Säuren katalysieren unter anderem die Diels-Alder-Reaktion zwischen Methylvinylketon und 1,3-Butadien und die Addition von Trimethylsilylcyanid an Carbonylverbindungen.<sup>63</sup> Interessant wäre der Einfluss der chiralen Tris(2-pyridyl)methan-Derivate auf diese Katalysesysteme, die allerdings erst etabliert werden müssten.

## 3 Experimenteller Teil

### 3.1 Allgemeines

#### 3.1.1 Arbeitsbedingungen

Alle Arbeiten, bei denen die Verwendung von Stickstoffschutzgas erwähnt ist, wurden unter Anwendung der Schlenk-Technik mit nachgereinigtem und getrocknetem Stickstoff durchgeführt. Geschlossene Apparaturen wurden über Quecksilberrückschlagventile mit Abgasleitungen verbunden. Für Kugelrohrdestillationen kam ein Gerät der Fa. BÜCHI des Typs GKR-50 zum Einsatz. Für die Chromatographien wurde ein automatischer Fraktionsammler der Fa. LKB vom Typ 2070 Ultrac<sup>®</sup> II verwendet. Sind bei Vakuumangaben keine genauen Werte vorhanden, so gelten folgende Richtwerte:

Ölpumpenvakuum (ÖV) 0.5 mbar

Hochvakuum (HV)  $10^{-3}$  mbar

Für die Dünnschichtchromatographie wurde mit Kieselgel 60 F<sub>254</sub> beschichteten DC-Aluminiumfolien (0.2 mm Schichtdicke) der Fa. MERCK gearbeitet. Bei Säulenchromatographien kam Kieselgel der Fa. MERCK vom Typ Geduran<sup>®</sup> Si 60 0.063 – 0.200 mm zum Einsatz. Wasserfreie und stickstoffgesättigte Lösungsmittel wurden nach üblichen Methoden<sup>64</sup> durch mehrtägiges Rückflusskochen in Umlaufapparaturen unter Stickstoffatmosphäre hergestellt. Die verwendeten Trockenmittel sind in Tab. 8 aufgeführt. Die Trocknung von DMSO erfolgte nicht in einer Umlaufapparatur, sondern durch fraktionierende Destillation des Lösungsmittels, nachdem dieses mehrere Tage über Calciumsulfat-Semihydrat vorge-trocknet worden war. Durch mehrstündiges Durchleiten von Stickstoff wurde das DMSO mit Inertgas gesättigt.

Chemikalien und Reagenzien wurden von den Firmen MERCK, ALDIRCH, ACROS und DEUTERO bezogen und im Allgemeinen ohne weitere Reinigung eingesetzt.

**Tab. 8.** Zusammenstellung der Trockenmittel für das Absolutieren der Lösungsmittel.

Lösungsmittel	Trockenmittel
Methanol, Ethanol	Magnesium
Diethylether, Pentan, Hexan	Natrium-Kalium-Legierung
THF	Natrium-Kalium-Legierung, anschließend LiAlH <sub>4</sub>
Toluol	Natrium
Methylenchlorid, Chloroform	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> (Sicapent <sup>®</sup> der Fa. MERCK)
Pyridin	Natriumhydrid (60 % in Paraffinöl)

### 3.1.2 Analytik

*Schmelzpunkte* SMP 20 (Fa. BÜCHI)

Die Schmelzpunkte wurden in einseitig offenen Kapillaren gemessen und sind unkorrigiert.

*IR-Spektroskopie* Acculab 2 und 3 (Fa. BECKMAN)

Folgende Abkürzungen wurden verwendet.

w = schwach, m = mittel, s = stark, br = breit, oop = out-of-plane

*Polarimetrie* Polarimeter 241 (Fa. PERKIN ELMER)

Alle Messungen wurden bei Raumtemperatur (ca. 25 °C) in Quarzküvetten der Länge 1.000 dm durchgeführt. Die Konzentration *c* wird in Gramm pro 100 ml Lösung angegeben.

*Massenspektrometrie* MAT 95, MAT 311A, (beide Fa. FINNIGAN)

TSQ 7000 (Fa. THERMOQUEST)

Die Intensitäten der Signale wurden relativ zum stärksten Signal in Klammern angegeben. Der Molekülpeak ist mit M gekennzeichnet.

*Elementaranalysen*

Die Durchführung der Elementaranalysen erfolgte im mikroanalytischen Labor der Universität Regensburg.

### *NMR-Spektroskopie*

$^1\text{H}$ -NMR: BRUKER AC 250 (250 MHz)  
BRUKER ARX 400 (400 MHz)  
 $^{13}\text{C}$ -NMR: BRUKER ARX 400 (101 MHz)

Routine- $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren wurden standardmäßig Protonen-Breitband-entkoppelt, was an der Bezeichnung  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR zu erkennen ist. Die chemischen Verschiebungen  $\delta$  sind in ppm relativ zum Tetramethylsilan-Signal angegeben. Für die Nachbearbeitung der NMR-Spektren wurden die Programme Win-NMR 6.0 und 2D Win-NMR 6.04 der Fa. BRUKER eingesetzt. Die Auswertung erfolgte so weit wie möglich nach erster Ordnung. Die chemischen Verschiebungen der Protonen von AB-Spektren wurden nach bekannten Formeln berechnet.<sup>65</sup>

Die Notation der  $^1\text{H}$ -NMR-Signale geschieht nach folgendem Schema:

Chemische Verschiebung  $\delta$  (ppm) (Multiplizität, ggf. Kopplungskonstanten  $^nJ$ , Anzahl der Protonen, Zuordnung)

Verwendete Abkürzungen:

s = Singulett, d = Dublett, dd = Dublett vom Dublett, ddd = Dublett vom Dublett vom Dublett, t = Triplett, dt = Dublett vom Triplett, m = Multipllett

In den Kopplungskonstanten  $^nJ$  stellt  $n$  die Anzahl der Bindungen zwischen den Kernen dar.

### *Gaschromatographie*

$\alpha$ -Keton-Umlagerung

GC: HEWLETT PACKARD 5890 II und 5890 A  
Integrator: SPECTRA-PHYSICS SP 4270

Transferhydrierung, Hydrosilylierung, Hydrierung

GC: FISONS 8130  
Integrator: VARIAN 4290

### *Röntgenstrukturanalyse*

Die Strukturbestimmungen wurden von Dr. M. Zabel (Zentrale Analytik, Universität Regensburg) mit einem STOE-IPDS Diffraktometer durchgeführt.

## 3.2 Synthesen

### 3.2.1 Vorstufen

#### 3.2.1.1 2-Brom-6-methoxypyridin<sup>23</sup> **16**

In einem 250-ml-Rundkolben mit Hahn, Rückflusskühler und Quecksilber-Rückschlagventil werden 26.1 g (110 mmol) 2,6-Dibrompyridin vorgelegt und in 75 ml absolutem Methanol gelöst. Nach der Zugabe von 34.5 ml (33.5 g, 186 mmol) Natriummethylat-Lösung (30 %ig in Methanol) wird 16 h unter Rühren zum Rückfluss erhitzt. Die abgekühlte Reaktionsmischung gießt man in 75 ml einer 5 %igen Natriumhydrogencarbonat-Lösung und extrahiert die wässrige Lösung dreimal mit 80 ml Diethylether. Die vereinigten etherische Extrakte werden am Rotationsverdampfer eingengt bis sich ein zweiphasiges System bildet. Nun gibt man 50 ml Diethylether zu und schüttelt zweimal mit je 30 ml einer 20 %igen Natriumchlorid-Lösung aus. Die verbleibende etherische Lösung wird über Kaliumcarbonat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wird über eine Vigreux-Kolonnen (15 cm) bei 22 mbar destilliert.

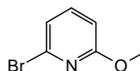
Ausbeute: 14.9 g (79.2 mmol, 72 % d. Th.)

farblose Flüssigkeit

$C_6H_6BrNO$  188.02 g/mol

Sdp.: 100 - 100.5 °C/22 mbar

(Lit.<sup>23</sup>: Kugelrohr 85 - 95 °C/20 mbar)



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

$\delta$  = 7.40 (dd, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 1 H, Py-H<sup>4</sup>), 7.05 (dd, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, <sup>4</sup>J = 0.6 Hz, 1 H, Py-H<sup>3</sup>), 6.68 (dd, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, <sup>4</sup>J = 0.6 Hz, 1 H, Py-H<sup>5</sup>), 3.93 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

IR (Film)

$\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3080w, 3010w (arom. C-H); 2930w, 2950m, 2900w (aliph. C-H); 1590s, 1580s, 1550s (C=C, C=N); 1460s, 1400s (C-H); 1290s; 1140s; 1110s; 1010s; 840s; 770s (C-H oop).

3.2.1.2 2-Phenylpyridin<sup>24</sup> 17

In einem 2-l-Dreihalskolben mit Magnetrührer, Innenthermometer, Tropftrichter, Intensivkühler mit Quecksilber-Rückschlagventil und Stickstoffanschluss werden 13.9 g (2.00 mol) Lithium-Granulat vorgelegt und mit 100 ml absolutem Diethylether überschichtet. Dazu tropft man innerhalb von 3 h eine Lösung aus 105 ml (157 g, 1.00 mol) Brombenzol und 700 ml absolutem Diethylether. Zu Beginn werden ca. 10 ml der Brombenzol-Lösung auf einmal zugegeben, um die Reaktion in Gang zu setzen. Das Anspringen der Reaktion ist am siedenden Ether zu erkennen. Anschließend wird eine Lösung aus 161 ml (158 g, 2.00 mol) absolutem Pyridin und 400 ml absolutem Toluol innerhalb von 60 min zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird unter Stickstoff eine Destillationsbrücke aufgesetzt. Es wird bis zu einer Innentemperatur von 110 °C aufgeheizt, wobei der Ether abdestilliert. Anschließend wird die Destillationsbrücke durch einen Rückflusskühler ersetzt und die Mischung 10 h bei 110 °C gerührt. Nach dem Erkalten der Lösung (kaltes Wasserbad) werden unter kräftigem Rühren 50 ml Wasser zugegeben (Wasserstoffentwicklung!). Es entsteht eine dickflüssige Suspension, die bei weiterer Zugabe von 450 ml Wasser wieder dünnflüssig wird. Die so erhaltene Suspension wird langsam zum Rückfluss erhitzt und 30 min bei dieser Temperatur gerührt, damit nicht abreagiertes Lithium in Lösung geht. Man filtriert nach dem Erkalten, um eine bessere Phasentrennung zu erreichen. Die organische Phase wird über 60 g KOH-Pulver getrocknet und das LM des Filtrats am Rotationsverdampfer abgezogen. Der Rückstand wird zweimal über eine verspiegelte Vigreux-Kolonne (40 cm) fraktionierend destilliert.

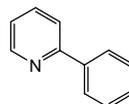
Ausbeute: 76.0 g (489 mmol, 49 % d. Th.)

farblose Flüssigkeit

C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>N 155.10 g/mol

Sdp.: 78 - 82 °C/0.4 mbar

(Lit.<sup>24</sup>: 140 °C/15 mbar)



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

$\delta = 8.72 - 8.68$  (m, 1 H, Py- $H^6$ ),  $8.02 - 7.96$  (m, 2 H, Ph),  $7.79 - 7.70$  (m, 2 H, Py),  $7.52 - 7.39$  (m, 3 H, Ph),  $7.25 - 7.19$  (m, 1 H, Py).

IR (Film)

$\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3070m, 3050m, 3000m (arom. C-H); 2920m; 1570s, 1550s (C=C, C=N); 1455s; 1435s; 1410s; 1280m; 1140m; 1060m; 1000m; 970m; 780m; 715s, 670s (C-H oop).

### 3.2.1.3 2-Amino-6-phenylpyridin<sup>25</sup> **18**

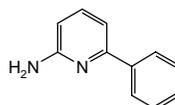
In einem 500-ml-Dreihalskolben mit KPG-Rührer (kein PTFE-Rührblatt, weil dieses stark angegriffen wird), Stickstoffanschluss und Rückflusskühler mit Quecksilber-Rückschlagventil werden 21.4 g (520 mmol) Natriumamid (95 %ig) unter Feuchtigkeitsausschluss vorgelegt. Nun gibt man 220 ml (210 g, 1.73 mol) *N,N*-Dimethylanilin und 64.0 ml (69.5 g, 448 mmol) 2-Phenylpyridin **17** zu. Anschließend wird die Mischung langsam auf ca. 170 °C erhitzt und bis zum Erliegen der Gasentwicklung bei dieser Temperatur gerührt (8 h). Nach dem Abkühlen werden unter kräftigem Rühren vorsichtig 100 ml Wasser zugetropft und zur Vervollständigung der Hydrolyse wird über Nacht stehengelassen. Am nächsten Tag werden die Phasen getrennt, die organische Phase wird zweimal mit je 30 ml Wasser gewaschen und über Kaliumcarbonat getrocknet. Nach der Filtration wird das Lösungsmittel (Sdp. ca. 25 °C/1 mbar) über eine Destillationsbrücke im ÖV abdestilliert, wobei der Siedepunkt allmählich ansteigt. Die Fraktion mit einem Siedepunkt bis 100 °C wird verworfen. Aus dem Rückstand wird im ÖV das Rohprodukt abdestilliert und anschließend aus ca. 4.5 l PE 40/60 umkristallisiert.

Ausbeute: 48.9 g (287 mmol, 65 % d. Th.)

farblose Schuppen

$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2$  170.22 g/mol

Schmp.: 64 - 66 °C (Lit.<sup>25</sup>: 71 - 72 °C)



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

$\delta = 7.96 - 7.89$  (m, 2 H, Ph), 7.49 (dd,  $^3J = 8.0$  Hz,  $^3J = 7.6$  Hz, 1 H, Py- $H^4$ ), 7.35 - 7.32 (m, 3 H, Ph), 7.09 (dd,  $^3J = 7.6$  Hz,  $^4J = 0.7$  Hz, 1 H, Py- $H^5$ ), 6.45 (dd,  $^3J = 8.0$  Hz,  $^4J = 0.7$  Hz, 1 H, Py- $H^3$ ), 4.50 (s breit, 2 H,  $\text{NH}_2$ ).

IR (KBr)

$\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3470w, 3370w, 3300w, 3180w (N-H); 3080w, 3050w (arom. C-H); 1625s (N-H); 1605s, 1560s (C=C, C=N); 1460s; 1440s; 1340m; 790m, 750s, 690s (C-H oop).

#### 3.2.1.4 2-Brom-6-phenylpyridin<sup>25</sup> **19**

In einem 1-l-Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Innenthermometer und Tropftrichter werden 46.1 g (271 mmol) 2-Amino-6-phenylpyridin **18** vorgelegt und unter Rühren in 220 ml (330 g, 1.90 mol) 47 %iger Bromwasserstoffsäure gelöst. Nun wird der Reaktionskolben im Eisbad gekühlt. Nachdem sich die Lösung unter kräftigem Rühren auf ca. 0 °C abgekühlt hat, gibt man langsam 39 ml (121 g, 0.76 mol) Brom zu (exotherme Reaktion), wobei eine dickflüssige Suspension entsteht. Sobald die Temperatur wieder auf etwa 0 °C gefallen ist, wird eine Lösung aus 46.8 g (678 mmol) Natriumnitrit und 75 ml Wasser so zugetropft, dass die Temperatur 5 °C nicht überschreitet. Nach der Zugabe von ungefähr 2/3 der Lösung ist ein kurzer Temperaturanstieg festzustellen und es entsteht eine sehr dickflüssige Masse, die allmählich wieder dünnflüssiger wird. Anschließend tropft man vorsichtig eine Lösung von 121 g (3.00 mol) Natriumhydroxid und 330 ml Wasser zu. Bei dieser exothermen Reaktion sollte die Temperatur 20 °C nicht überschreiten. Im Laufe der Neutralisation flockt das Produkt als oranger Feststoff aus. Dieser wird durch Zugabe von 100 ml Diethylether größtenteils gelöst. Nach der Phasentrennung extrahiert man die wässrige Lösung noch dreimal mit je 75 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Extrakte werden zweimal mit je 50 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Der schwarze Rückstand wird im ÖV über eine beheizbare Verbindung zwischen Destillationskolben und Vorlage destilliert. Das so erhaltene Rohprodukt wird in ca. 500 ml PE 40/60 gelöst und über Celite<sup>®</sup> filtriert. Anschließend wird eingeeignet und aus PE 40/60 umkristallisiert.

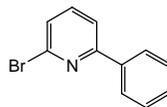
Ausbeute: 38.0 g (162 mmol, 60 % d. Th.)

farblose, feine Kristallnadeln

$C_{11}H_8BrN$  234.10 g/mol

Schmp.: 46 - 48 °C

(Lit.<sup>25</sup>: 51 - 52 °C)



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

$\delta$  = 8.02 - 7.95 (m, 2 H, Ph), 7.68 (dd,  $^3J = 7.7$  Hz,  $^4J = 1.0$  Hz, 1 H, Py- $H^{3/5}$ ), 7.59 (dd,  $^3J = 7.7$  Hz,  $^3J = 7.7$  Hz, 1 H, Py- $H^4$ ), 7.51 - 7.38 (m, 3 H, Ph), 7.41 (dd,  $^3J = 7.7$  Hz,  $^4J = 1.0$  Hz, 1 H, py- $H^{3/5}$ ).

IR (KBr)

$\tilde{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) = 3040w (arom. C-H); 1570s, 1545s (C=C, C=N); 1430s; 1390m; 1125s; 1050s; 750s, 685m (C-H oop).

### 3.2.1.5 2-Brom-6-[(1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropyl-5-methylcyclohexyloxy]pyridin **39**

In einem 1-l-Rundkolben mit Magnetrührer, Quecksilber-Rückschlagventil und Stickstoffanschluss werden 3.96 g (176 mmol) Natriumhydrid-Pulver (gewaschen mit Toluol und PE 40/60 und getrocknet) und 115 g (730 mmol) *L*-(-)-Menthol unter Stickstoff vorgelegt. Diese Mischung wird nun langsam auf 60 °C erwärmt, wobei das Menthol schmilzt und eine Suspension entsteht. Wenn die Gasentwicklung größtenteils abgeklungen ist, wird die Temperatur auf 90 °C erhöht und es wird noch 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Es entsteht eine klare Lösung, die man auf 50 °C abkühlen lässt. Anschließend gibt man 33.4 g (141 mmol) 2,6-Dibrompyridin portionsweise zu. Es wird wieder auf 90 °C erwärmt und 20 h gerührt. Nach dem Abkühlen auf RT wird mit 100 ml Ether verdünnt und unter Kühlung im kalten Wasserbad vorsichtig mit 30 ml Wasser hydrolysiert. Die abgetrennte wässrige Phase schüttelt man noch zweimal mit je 20 ml Ether aus. Die vereinigten organischen Extrakte werden am Rotationsverdampfer vom Ether befreit. Das Wasser wird azeotrop durch mehrmalige Zugabe von wenig Ethanol abdestilliert. Aus dem Rückstand wird das überschüssige Menthol über eine 10-cm-Vigreux-Kolonne abdestilliert (bis 95 °C/0.2 mbar). Das rückgewonnene Menthol

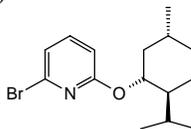
kann erneut eingesetzt werden. Der verbleibende Rückstand wird im HV fraktionierend destilliert.

Ausbeute: 36.4 g (117 mmol, 83 % d. Th.)

farblose, viskose Flüssigkeit

$C_{15}H_{22}BrNO$  312.25 g/mol

Sdp.: 86 - 93 °C/0.0001 mbar



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

$\delta$  = 7.36 (dd,  $^3J$  = 8.1 Hz,  $^3J$  = 7.5 Hz, 1 H, Py- $H^4$ ), 6.98 (dd,  $^3J$  = 7.5 Hz,  $^4J$  = 0.7 Hz, 1 H, Py- $H^3$ ), 6.60 (dd,  $^2J$  = 8.1 Hz,  $^3J$  = 0.7 Hz, 1 H, Py- $H^5$ ), 4.97 (dt,  $^3J$  = 10.7 Hz,  $^3J$  = 4.4 Hz, 1 H, OCH), 2.20 - 2.11 (m, 1 H), 1.97 (dsept,  $^3J$  = 2.7 Hz,  $^3J$  = 7.0 Hz, 1 H,  $CH(CH_3)_2$ ), 1.76 - 1.41 (m, 4 H), 1.23 - 0.72 (m, 3 H), 0.92 (dd,  $^3J$  = 6.4 Hz, 3 H,  $CH_3$ ), 0.89 (dd,  $^3J$  = 6.9 Hz, 3 H,  $CH_3$ ), 0.78 (dd,  $^3J$  = 6.9 Hz, 3 H,  $CH_3$ ).

IR (Film)

$\tilde{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) = 2970s, 2960s, 2930s (aliph. C-H); 1570s, 1540s (C=C, C=N); 1420s (C-H); 1280m; 1140m; 880m; 770m (C-H oop).

Elementaranalyse

	C	H	N
ber.	57.70 %	7.10 %	4.49 %
gef.	57.73 %	7.06 %	4.59 %

MS (PI - EI MS, 70 eV)

$m/z$  (Zuordnung, rel. Intensität %): 313 (M, 8), 311 (M, 9), 176 (M -  $C_{10}H_{17}$ , 97), 174 (M -  $C_{10}H_{17}$ , 100), 95 (M - Br -  $C_{10}H_{17}$ , 71).

Drehwert ( $c$  = 2.2, Chloroform)

$[\alpha]_D^{RT} = -85.1^\circ$ ;  $[\alpha]_{578}^{RT} = -89.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{546}^{RT} = -101.7^\circ$ ;  $[\alpha]_{436}^{RT} = -179.1^\circ$ ;  $[\alpha]_{365}^{RT} = -303.9^\circ$

3.2.1.6 [(1*R*,2*S*,5*R*)-2-Isopropyl-5-methylcyclohexyloxy]essigsäure<sup>28</sup> **24**

In einem 1-l-Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Tropftrichter, Rückflusskühler mit Quecksilber-Rückschlagventil und Stickstoffanschluss werden 8.00 g (333 mmol) Natriumhydrid-Pulver (gewaschen mit Toluol und PE 40/60 und getrocknet) unter Stickstoff vorgelegt. Nun gibt man ein Lösung aus 19.5 g (125 mmol) *L*-(-)-Menthol und 250 ml DMF (abs., N<sub>2</sub>) zu, wobei eine sofortige Wasserstoffentwicklung einsetzt. Nach 1 h Rühren bei RT ist die Gasentwicklung beendet und es wird innerhalb von 2.5 h eine Lösung aus 12.6 g (133 mmol) Chloressigsäure und 150 ml DMF (abs., N<sub>2</sub>) zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird die dickflüssige Reaktionsmischung 7 h bei RT und anschließend noch 12 h bei 100 °C gerührt. Die erkaltete Reaktionsmischung wird mit 100 ml H<sub>2</sub>O vorsichtig hydrolysiert und das LM im ÖV größtenteils abgezogen. Die weißliche Suspension löst man in 300 ml Wasser, extrahiert zweimal mit je 30 ml Benzol (Extrakte verwerfen) und säuert die verbleibende wässrige Phase mit 30 ml 37 %iger Salzsäure an. Die saure Lösung wird viermal mit je 50 ml Benzol extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden zweimal mit je 40 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird mit der Kugelrohrdestille im ÖV destilliert.

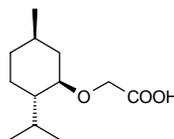
Ausbeute: 13.6 g (63.4 mmol, 51 % d. Th.)

klare, viskose Flüssigkeit

C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub> 214.31 g/mol

Sdp.: ~130 °C/1 mbar

(Lit.<sup>28</sup>: 134 - 137 °C/2.7 mbar)



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

δ = 4.19 (AB, <sup>2</sup>J = 16.4 Hz, 1 H, OCH<sup>A</sup>H<sup>B</sup>), 4.06 (AB, <sup>2</sup>J = 16.4 Hz, 1 H, OCH<sup>A</sup>H<sup>B</sup>), 3.24 (dt, <sup>3</sup>J = 10.7 Hz, <sup>3</sup>J = 4.2 Hz, 1 H, CHO), 2.17 (m, 1 H, CHCH<sub>3</sub>), 2.10 - 2.00 (m, 1 H), 1.72 - 1.62 (m, 2 H), 1.47 - 1.28 (m, 2 H), 1.07 - 0.74 (m, 3 H), 0.94 (d, <sup>3</sup>J = 3.7 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 0.91 (d, <sup>3</sup>J = 4.2 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 0.79 (d, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), (Säureproton durch Austauschreaktionen mit dem LM sehr breit und daher nicht zu erkennen).

IR (Film)

$\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3600 - 2200s (COOH); 2950m, 2930m, 2910m (aliph. C-H); 2600w; 2520w; 1720s (C=O); 1440s (C-H); 1100s (C-O); 890w.

Drehwert ( $c = 2.05$ , Ethanol)

$[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = -89.8^\circ$ ;  $[\alpha]_{578}^{\text{RT}} = -93.6^\circ$ ;  $[\alpha]_{546}^{\text{RT}} = -106.1^\circ$ ;  $[\alpha]_{436}^{\text{RT}} = -176.3^\circ$ ;  $[\alpha]_{365}^{\text{RT}} = -268.9^\circ$   
Lit.<sup>28</sup>:  $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = -94.6^\circ$

### 3.2.1.7 [(1*S*,2*R*,4*S*)-1,7,7-Trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy]essigsäure<sup>29</sup> **26**

In einem 500-ml-Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Tropftrichter, Rückflusskühler mit Quecksilber-Rückschlagventil und Stickstoffanschluss werden 3.96 g (165 mmol) Natriumhydrid-Pulver (gewaschen mit Toluol und PE 40/60 und getrocknet) vorgelegt und es wird eine Lösung von 8.48 g (55.0 mmol) [(1*S*)-*endo*]-(-)-Borneol in 50 ml DMF (abs., N<sub>2</sub>) innerhalb von 30 min zugetropft. Nach beendeter Zugabe tropft man zu der erhaltenen weißen Suspension eine Lösung von 6.65 g (70.0 mmol) Chloressigsäure in 30 ml DMF (abs., N<sub>2</sub>) binnen 45 min zu. Anschließend wird 12 h bei RT und zuletzt noch 6 h bei 100 °C gerührt. Die erkaltete, dickflüssige Suspension wird vorsichtig mit 25 ml Wasser versetzt. Nach Beendigung der Gasentwicklung (über Nacht) wird das Lösungsmittel im ÖV größtenteils entfernt. Den Rückstand löst man in 150 ml Wasser, wäscht dreimal mit je 20 ml Benzol, säuert die wässrige Phase mit 37 %iger HCl an und extrahiert die saure Lösung viermal mit je 30 ml Benzol. Die vereinigten organischen Extrakte werden zweimal mit je 30 ml Wasser gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und vom Lösungsmittel befreit.

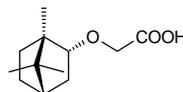
Ausbeute: 6.12 g (28.8 mmol, 52 % d. Th.)

gelbliche, wachsartige Substanz

C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub> 212.29 g/mol

Schmp.: 45 °C

(Lit.<sup>29</sup>: 72 - 73 °C)



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

$\delta = 4.13$  (AB,  $^2J = 16.5$  Hz, 1 H,  $\text{OCH}^A\text{H}^B$ ), 4.06 (AB,  $^2J = 16.5$  Hz, 1 H,  $\text{OCH}^A\text{H}^B$ ), 3.77 - 3.70 (m, 1 H), 2.24 - 2.09 (m, 1 H), 2.03 - 1.87 (m, 1 H), 1.82 - 1.62 (m, 2 H), 1.35 - 1.16 (m, 2 H), 1.12 - 1.03 (m, 1 H), 0.92 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 0.86 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 0.85 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), (Säureproton durch Austauschreaktionen mit dem LM sehr breit und daher nicht zu erkennen).

IR (KBr)

$\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3500 - 2400m (COOH); 1710s, 1685m (C=O); 1430w, 1410w (C-H); 1230s; 1120s (C-O); 900w; 665w.

Drehwert ( $c = 1.0$ , Ethanol)

$[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = -53.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = -54.6^\circ$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = -62.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = -104.6^\circ$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = -162.3^\circ$

Lit.<sup>29</sup>:  $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = -53.1^\circ$

### 3.2.1.8 (6-Phenylpyridin-2-yl)pyridin-2-ylketon **21**

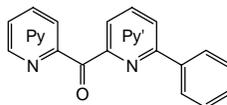
In einem 1-l-Dreihalskolben mit Innenthermometer, Tropftrichter, Stickstoffhahn und Quecksilber-Rückschlagventil werden 25.2 g (107 mmol) 2-Brom-6-phenylpyridin **19** unter Stickstoff vorgelegt und in 500 ml Diethylether (abs.,  $\text{N}_2$ ) gelöst. Beim Abkühlen auf  $-75^\circ\text{C}$  entsteht eine Suspension. Bei dieser Temperatur tropft man innerhalb von 1 h 72 ml (115 mmol) *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan) zu. Nach beendeter Zugabe lässt man langsam erwärmen, bis eine orange Lösung entsteht (ca.  $-55^\circ\text{C}$ ). Nun wird wieder auf  $-75^\circ\text{C}$  abgekühlt und eine Lösung von 11.66 g (112 mmol) Pyridin-2-carbonitril in 150 ml Diethylether (abs.,  $\text{N}_2$ ) innerhalb von 45 min zugetropft. Anschließend lässt man langsam auf RT erwärmen, gießt die Reaktionslösung in 500 ml Eiswasser, fügt 150 ml 2 M Salzsäure hinzu und rührt kräftig. Nach der Phasentrennung wird die organische Phase noch dreimal mit je 100 ml 2 M Salzsäure extrahiert. Die vereinigten wässrigen Extrakte werden 2 h zum Rückfluss erhitzt, um die Hydrolyse des Imins zu vervollständigen. Zur erkalteten Lösung gibt man solange vorsichtig festes Kaliumcarbonat, bis diese alkalisch reagiert. Dabei scheidet sich ein Feststoff ab. Diese Suspension wird fünfmal mit je 50 ml Methylenchlorid kräftig ausgeschüttelt, wobei der Feststoff in Lösung geht. Die vereinigten organischen Extrakte werden dreimal mit je 50 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird über Kieselgel (6 cm  $\times$  6 cm  $\varnothing$ ) mit

Methylenchlorid-Diethylether (1:1) filtriert und anschließend aus PE 40/60-Aceton (10:1) umkristallisiert. Zur Steigerung der Ausbeute wird die Mutterlauge eingengt und erneut umkristallisiert.

Ausbeute: 11.3 g (43.4 mmol, 41 % d. Th.)  
 farblose bis apricotfarbene, lange Kristallnadeln

$C_{17}H_{12}N_2O$  260.30 g/mol

Schmp.: 90 - 92 °C



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

$\delta$  = 8.80 (ddd,  $^3J$  = 4.8 Hz,  $^4J$  = 1.8 Hz,  $^5J$  = 0.9 Hz, 1 H, Py- $H^6$ ), 8.17 (ddd,  $^3J$  = 7.8 Hz,  $^4J$  = 1.2 Hz,  $^5J$  = 1.0 Hz, 1 H, Py- $H^3$ ), 8.10 - 7.91 (m, 5 H), 7.89 (ddd,  $^3J$  = 7.8 Hz,  $^3J$  = 7.6 Hz,  $^4J$  = 1.8 Hz, 1 H, Py- $H^4$ ), 7.50 (ddd,  $^3J$  = 7.6 Hz,  $^3J$  = 4.8 Hz,  $^4J$  = 1.2 Hz, 1 H, Py- $H^5$ ), 7.48 - 7.37 (m, 3 H, Ph).

IR (KBr)

$\tilde{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) = 3050w (arom. C-H); 1660s (C=O); 1565s, 1545s (C=C, C=N); 1440m; 1425m; 1410s; 1310s; 1215m; 965m; 930s; 810m; 740s; 720s; 695m; 670s; 635m.

Elementaranalyse

	C	H	N
ber.	78.44 %	4.65 %	10.76 %
gef.	78.39 %	4.70 %	10.76 %

MS (PI - EI MS, 70 eV)

$m/z$  (Zuordnung, rel. Intensität %): 260 (M, 100), 232 (M - CO, 38), 231 (M - CO - H, 85), 154 (M - Py-CO, 36), 127 (M - Py-CO - HCN, 34), 78 ( $C_5H_4N$ , 41), 51 ( $C_4H_3$ , 12).

## 3.2.2 Racemische Liganden

### 3.2.2.1 (6-Methoxypyridin-2-yl)(6-phenylpyridin-2-yl)pyridin-2-ylmethanol **22**

In einem 500-ml-Dreihalskolben mit Magnetrührer, Innenthermometer, Tropftrichter, Stickstoffanschluss und Quecksilber-Rückschlagventil werden 8.22 g

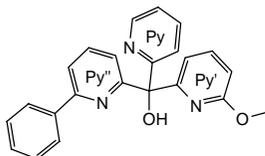
(43.0 mmol) 2-Brom-6-methoxypyridin **16** unter Stickstoff vorgelegt und in 50 ml THF (abs., N<sub>2</sub>) gelöst. Nach dem Abkühlen auf  $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$  werden innerhalb von 30 min 29 ml (46 mmol) *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan) zugetropft. Nun kühlt man auf  $-85\text{ }^{\circ}\text{C}$  ab und tropft binnen 2 h eine Lösung von 10.4 g (40.0 mmol) (6-Phenylpyridin-2-yl)pyridin-2-ylketon **21** in 90 ml THF (abs., N<sub>2</sub>) zu. Nach weiteren 15 min Rühren bei  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  werden in der Kälte tropfenweise 55 ml (43 g, 1.3 mol) Methanol (abs., N<sub>2</sub>) zugegeben. Daraufhin lässt man auf RT erwärmen, fügt 110 ml Wasser und 110 ml 10 %ige Salzsäure hinzu und zieht im ÖV die organischen Lösungsmittel ab. Die verbleibende Lösung wird mit 6 M Natronlauge unter Kühlung auf etwa pH 8 eingestellt und viermal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden zweimal mit je 50 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird aus Diethylether umkristallisiert.

Ausbeute: 9.32 g (25.2 mmol, 63 % d. Th.)

farbloses, kristallines Produkt

C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 369.43 g/mol

Schmp.: 92 - 94 °C



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

$\delta$  = 8.55 (ddd, <sup>3</sup>*J* = 4.9 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.8 Hz, <sup>5</sup>*J* = 1.0 Hz, 1 H, Py-*H*<sup>6</sup>), 7.98 - 7.92 (m, 2 H, Ph), 7.78 (ddd, <sup>3</sup>*J* = 8.0 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.2 Hz, <sup>5</sup>*J* = 1.0 Hz, 1 H, Py-*H*<sup>3</sup>), 7.79 - 7.62 (m, 3 H, Py''), 7.66 (ddd, <sup>3</sup>*J* = 8.0 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.4 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.8 Hz, 1 H, Py-*H*<sup>4</sup>), 7.57 (dd, <sup>3</sup>*J* = 8.2 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.4 Hz, 1 H, Py'-*H*<sup>4</sup>), 7.47 - 7.34 (m, 3 H, Ph), 7.33 (s breit, 1 H, OH), 7.32 (dd, <sup>3</sup>*J* = 7.4 Hz, <sup>4</sup>*J* = 0.8 Hz, 1 H, Py'-*H*<sup>3</sup>), 7.18 (ddd, <sup>3</sup>*J* = 7.4 Hz, <sup>3</sup>*J* = 4.9 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.3 Hz, 1 H, Py-*H*<sup>5</sup>), 6.62 (dd, <sup>3</sup>*J* = 8.2 Hz, <sup>4</sup>*J* = 0.8 Hz, 1 H, Py'-*H*<sup>5</sup>), 3.74 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>).

IR (KBr)

$\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3360m br (O-H); 3050w (arom. C-H); 2980w, 2960w, 2930w (aliph. C-H); 1580s, 1565s (C=C, C=N); 1455m; 1435s; 1425s; 1400s; 1290s; 1250s; 1020s; 750s, 675m (C-H oop).

## Elementaranalyse

	C	H	N
ber.	74.78 %	5.18 %	11.37 %
gef.	74.66 %	5.19 %	11.31 %

MS (PI - EI MS 70, eV)

$m/z$  (Zuordnung, rel. Intensität %): 369 (M, 71), 291 (M - C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N, 41), 261 (M - C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>N-OCH<sub>3</sub>, 100), 215 (M - C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>N-Ph, 59), 154 (C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>N-Ph, 31), 108 (C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>N-OCH<sub>3</sub>, 12), 78 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N, 35).

### 3.2.2.2 Brom(6-methoxypyridin-2-yl)(6-phenylpyridin-2-yl)pyridin-2-ylmethan 28

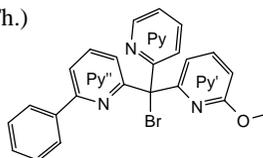
In einem 250-ml-Dreihalskolben mit Magnetrührer, Septum, Quecksilber-Rückschlagventil, Innenthermometer und Stickstoffanschluss werden 8.05 g (21.8 mmol) Methanolderivat **22** unter Stickstoff vorgelegt und in 50 ml THF (abs., N<sub>2</sub>) gelöst. Nun werden innerhalb von 10 min 15 ml (24 mmol) *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan) zugegeben. Anschließend wird auf -70 °C abgekühlt. Bei dieser Temperatur wird eine Lösung aus 2.0 ml (5.4 g, 26 mmol) Thionylbromid und 30 ml THF (abs., N<sub>2</sub>) binnen 30 min zugetropft. Nach beendeter Zugabe lässt man langsam im Kältebad auf RT erwärmen und rührt noch weitere 12 h bei RT. Anschließend werden vorsichtig 25 ml gesättigte NaHCO<sub>3</sub>-Lösung hinzugegossen, die organischen Lösungsmittel im ÖV abgezogen und der wässrige Rückstand dreimal mit je 20 ml eines Gemisches aus Diethylether und Methylchlorid (5:1) extrahiert. Man wäscht die vereinigten organischen Extrakte zweimal mit je 20 ml gesättigter NaCl-Lösung, trocknet über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und zieht das LM im ÖV ab. Der rotbraune Rückstand wird über Kieselgel (8 cm × 5 cm Ø) mit Diethylether-Methylchlorid (5:1) als Lösungsmittel filtriert ( $R_f = 0.80$ , SiO<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 5:1).

Ausbeute: 7.48 g (17.3 mmol, 79 % d. Th.)

gelbes, sehr viskoses Öl

C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>BrN<sub>3</sub>O

432.32 g/mol



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

$\delta$  = 8.63 (ddd,  $^3J$  = 4.8 Hz,  $^4J$  = 1.9 Hz,  $^5J$  = 0.9 Hz, 1 H, Py- $H^6$ ), 7.86 - 7.80 (m, 2 H, Ph), 7.77 - 7.62 (m, 2 H, Py''), 7.62 (ddd,  $^3J$  = 8.1 Hz,  $^3J$  = 7.5 Hz,  $^4J$  = 1.9 Hz, 1 H, Py- $H^4$ ), 7.55 (dd,  $^3J$  = 8.2 Hz,  $^3J$  = 7.5 Hz, 1 H, Py'- $H^4$ ), 7.53 (dd,  $^3J$  = 7.7 Hz,  $^4J$  = 1.0 Hz, 1 H, Py''- $H^{3/5}$ ), 7.41 (ddd,  $^3J$  = 8.1 Hz,  $^4J$  = 1.1 Hz,  $^5J$  = 0.9 Hz, 1 H, Py- $H^3$ ), 7.39 - 7.29 (m, 3 H, Ph), 7.18 (ddd,  $^3J$  = 7.5 Hz,  $^3J$  = 4.8 Hz,  $^4J$  = 1.1 Hz, 1 H, Py- $H^5$ ), 7.13 (dd,  $^3J$  = 7.5 Hz,  $^4J$  = 0.7 Hz, 1 H, Py'- $H^3$ ), 6.63 (dd,  $^3J$  = 8.2 Hz,  $^4J$  = 0.7 Hz, 1 H, Py'- $H^5$ ), 3.74 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ).

IR (Film)

$\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3030w, 3000w (arom. C-H); 2960s, 2940w, 2840w (aliph. C-H); 1580s, 1565s (C=C, C=N); 1455s; 1430s; 1420s; 1400m; 1300m; 1255m; 1015m; 975m; 785m, 740s, 675 (C-H oop).

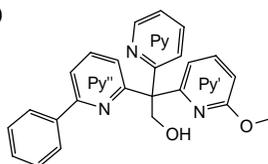
### 3.2.2.3 2-(6-Methoxypyridin-2-yl)-2-(6-phenylpyridin-2-yl)-2-pyridin-2-ylethanol **29**

In einem 250-ml-Dreihalskolben mit Magnetrührer, Septum, Innenthermometer, Quecksilber-Rückschlagventil und Stickstoffanschluss werden 8.20 g (19.0 mmol) Brommethan-Derivat **28** unter Stickstoff vorgelegt und mit 150 ml Diethylether (abs.,  $\text{N}_2$ ) versetzt. Die Mischung wird auf  $-90^\circ\text{C}$  abgekühlt und bei dieser Temperatur werden innerhalb von 20 min 13 ml (21 mmol) *n*-BuLi (1.6 M in Hexan) zugegeben. Nach weiteren 10 min fügt man 0.68 g (23 mmol) Paraformaldehyd in einer Portion hinzu und lässt über Nacht auf RT erwärmen. Am nächsten Tag werden 25 ml Wasser zugegeben und die Phasen getrennt. Die organische Phase wird noch viermal mit je 20 ml Wasser gewaschen. Die über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknete etherische Lösung wird im ÖV vom Lösungsmittel befreit. Den Rückstand filtriert man über Kieselgel (8 cm  $\times$  5 cm  $\varnothing$ ) mit einem 1:1-Gemisch aus Diethylether und Methylenchlorid. Das so erhaltene Produkt wird ohne weitere Reinigung für die folgenden Umsetzungen verwendet ( $R_f$  = 0.56,  $\text{SiO}_2$ ,  $\text{Et}_2\text{O}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$  = 1:1).

Ausbeute: 5.79 g (15.1 mmol, 79 % d. Th.)

hellbraunes, sehr viskoses Öl

$\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$  383.45 g/mol



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

$\delta = 8.59$  (ddd,  $^3J = 4.8$  Hz,  $^4J = 1.9$  Hz,  $^5J = 0.9$  Hz, 1 H,  $\text{Py-H}^6$ ), 7.92 - 7.86 (m, 2 H, Ph), 7.71 - 7.61 (m, 2 H,  $\text{Py}''$ ), 7.60 (ddd,  $^3J = 8.0$  Hz,  $^3J = 7.5$  Hz,  $^4J = 1.9$  Hz, 1 H,  $\text{Py-H}^4$ ), 7.50 (dd,  $^3J = 8.3$  Hz,  $^3J = 7.4$  Hz, 1 H,  $\text{Py}'\text{-H}^4$ ), 7.46 - 7.33 (m, 3 H, Ph), 7.18 (ddd,  $^3J = 7.5$  Hz,  $^4J = 4.8$  Hz,  $^5J = 1.1$  Hz, 1 H,  $\text{Py-H}^5$ ), 6.99 (ddd,  $^3J = 8.0$  Hz,  $^4J = 1.1$  Hz,  $^5J = 0.9$  Hz, 1 H,  $\text{Py-H}^3$ ), 6.92 (dd,  $^3J = 6.9$  Hz,  $^4J = 1.9$  Hz, 1 H,  $\text{Py}''\text{-H}^{3/5}$ ), 6.64 (dd,  $^3J = 8.3$  Hz,  $^4J = 0.7$  Hz, 1 H,  $\text{Py}'\text{-H}^{3/5}$ ), 6.58 (dd,  $^3J = 7.4$  Hz,  $^4J = 0.7$  Hz, 1 H,  $\text{Py}'\text{-H}^{3/5}$ ), 6.3 (s breit, 1H, OH), 4.98 (AB,  $^2J = 11.2$  Hz, 1 H,  $\text{CH}^A\text{H}^B\text{OH}$ ), 4.96 (AB,  $^2J = 11.2$  Hz, 1 H,  $\text{CH}^A\text{H}^B\text{OH}$ ), 3.74 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ).

### 3.2.2.4 *p*-Toluolsulfonsäure[2-(6-methoxypyridin-2-yl)-2-(6-phenylpyridin-2-yl)-2-pyridin-2-ylethyl]ester **33**

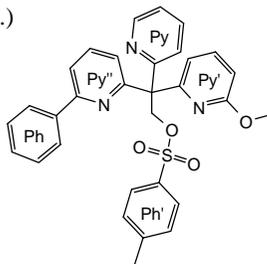
In einem 100-ml-Zweihalskolben mit Magnetrührer, Quecksilber-Rückschlagventil und Stickstoffanschluss werden 2.20 g (5.80 mmol) 2-(6-Methoxypyridin-2-yl)-2-(6-phenylpyridin-2-yl)-2-(2-pyridyl)ethanol **29** unter Stickstoff vorgelegt und in 40 ml (39 g, 0.50 mol) Pyridin (abs.,  $\text{N}_2$ ) gelöst. Dazu gibt man 2.36 g (12.0 mmol) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid und rührt 60 h bei RT. Nach der Zugabe von 50 ml Eiswasser und 10 ml 5 %iger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung wird die entstandene Emulsion viermal mit je 15 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wäscht man dreimal mit je 10 ml 5 %iger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und zweimal mit je 10 ml Wasser, trocknet über Natriumsulfat und zieht das Lösungsmittel im ÖV ab. Der rotbraune, harzige Rückstand wird mit 50 ml Diethylether versetzt und kräftig gerührt. Dabei entsteht ein beiges Pulver, das abgesaugt und mit wenig Diethylether gewaschen wird.

Ausbeute: 2.15 g, (4.0 mmol, 69 % d. Th.)

beiges Pulver

$\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$  537.64 g/mol

Schmp.: 127 - 129 °C



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

$\delta = 8.41$  (ddd,  $^3J = 4.8$  Hz,  $^4J = 1.9$  Hz,  $^5J = 0.9$  Hz, 1 H, Py- $H^6$ ), 7.88 - 7.80 (m, 2 H, Ph), 7.66 - 7.55 (m, 2 H), 7.56 (ddd,  $^3J = 8.1$  Hz,  $^3J = 7.5$  Hz,  $^4J = 1.9$  Hz, 1 H, Py- $H^4$ ), 7.49 (dd,  $^3J = 8.2$  Hz,  $^3J = 7.5$  Hz, 1 H, Py'- $H^4$ ), 7.44 - 7.34 (m, 5 H), 7.27 (ddd,  $^3J = 8.1$  Hz,  $^4J = 1.2$  Hz,  $^5J = 0.9$  Hz, 1 H, Py- $H^3$ ), 7.17 (dd,  $^3J = 7.3$  Hz,  $^4J = 1.4$  Hz, 1 H, Py''- $H^{3/5}$ ), 7.09 (ddd,  $^3J = 7.5$  Hz,  $^4J = 4.8$  Hz,  $^5J = 1.1$  Hz, 1 H, Py- $H^5$ ), 7.09 - 7.04 (m, 2 H, Ph), 6.92 (dd,  $^3J = 7.5$  Hz,  $^4J = 0.7$  Hz, 1 H, Py'- $H^3$ ), 6.57 (dd,  $^3J = 8.2$  Hz,  $^4J = 0.7$  Hz, 1 H, Py'- $H^5$ ), 5.49 (AB,  $^2J = 9.4$  Hz, 1 H,  $\text{CH}^A\text{H}^B$ ), 5.49 (AB,  $^2J = 9.4$  Hz, 1 H,  $\text{CH}^A\text{H}^B$ ), 3.60 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.29 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ).

IR (KBr)

$\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3060w (arom. C-H); 2950m, 2930m, 2910m (aliph. C-H); 1595s, 1580s, 1570s (C=C, C=N); 1470s (C-H); 1360s, 1180s ( $\text{SO}_2$ ); 1310m; 1030m; 990m; 950m.

Elementaranalyse

	C	H	N
ber.	69.26 %	5.06 %	7.82 %
gef.	69.16 %	5.15 %	7.76 %

MS (PI - EI MS, 70 eV)

$m/z$  (Zuordnung, rel. Intensität %): 537 (M, 0.2), 366 (M - TsO, 4), 351 (M - TsO -  $\text{CH}_3$ , 100), 322 (M - TsO -  $\text{CH}_3$  -  $\text{CH}_2\text{O}$ , 15).

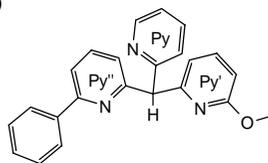
### 3.2.2.5 (6-Methoxypyridin-2-yl)(6-phenylpyridin-2-yl)pyridin-2-ylmethan **31**

In einem 50-ml-Rundkolben mit Magnetrührer und Rückflusskühler mit Quecksilber-Rückschlagventil werden 512 mg (0.95 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure[2-(6-methoxypyridin-2-yl)-2-(6-phenylpyridin-2-yl)-2-pyridin-2-ylethyl]ester **33** in 10 ml Natriummethylat-Lösung (10 % in Methanol) gelöst und 14 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird vorsichtig mit 10 %iger Salzsäure angesäuert, mit Wasser auf 100 ml verdünnt und dreimal mit je 10 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wäscht man zweimal mit je 10 ml 1 M  $\text{K}_2\text{CO}_3$ -Lösung, zweimal mit je 10 ml Wasser, trocknet über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und zieht das Lösungsmittel im ÖV ab. Der Rückstand wird über Kieselgel (15 cm  $\times$  2.5 cm  $\varnothing$ ) mit Diethylether als Eluens chromatographiert ( $R_f = 0.53$ ,  $\text{SiO}_2$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ).

Ausbeute: 281 mg (0.80 mmol, 84 % d. Th.)

gelbliches, sehr dickflüssiges Öl

$C_{23}H_{19}N_3O$  353.43 g/mol



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

$\delta$  = 8.57 (ddd,  $^3J$  = 4.9 Hz,  $^4J$  = 1.9 Hz,  $^5J$  = 0.9 Hz, 1 H, Py- $H^6$ ), 7.99 - 7.93 (m, 2 H, Ph), 7.71 - 7.57 (m, 2 H), 7.62 (ddd,  $^3J$  = 7.9 Hz,  $^3J$  = 7.4 Hz,  $^4J$  = 1.9 Hz, 1 H, Py- $H^4$ ), 7.50 (dd,  $^3J$  = 8.2 Hz,  $^3J$  = 7.3 Hz, 1 H, Py'- $H^4$ ), 7.49 - 7.30 (m, 5 H), 7.14 (ddd,  $^3J$  = 7.4 Hz,  $^3J$  = 4.9 Hz,  $^4J$  = 1.3 Hz, 1 H, Py- $H^5$ ), 6.92 (dd,  $^3J$  = 7.3 Hz,  $^4J$  = 0.7 Hz, 1 H, Py'- $H^3$ ), 6.59 (dd,  $^3J$  = 8.2 Hz,  $^4J$  = 0.8 Hz, 1 H, Py'- $H^5$ ), 5.98 (s, 1 H, PyPy'Py"CH), 3.80 (s, 3 H,  $CH_3$ ).

IR (Film)

$\tilde{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) = 3040m (arom. C-H); 2980m, 2920m, 2830w (aliph. C-H); 1700w; 1570s, 1555s, 1545s (C=C, C=N); 1450s; 1440s; 1435s; 1425s; 1415s; 1395s; 1130m; 1020m; 960m; 780w, 730w, 670w (C-H oop).

Elementaranalyse

	C	H	N
ber.	78.17 %	5.42 %	11.89 %
gef.	77.34 %	5.52 %	11.75 %

MS (PI - EI MS, 70 eV)

$m/z$  (Zuordnung, rel. Intensität %): 353 (M, 100), 352 (M - H, 71), 338 (M -  $CH_3$ , 43), 337 (M - H -  $CH_3$ , 19), 275 (M -  $C_5H_4N$ , 16), 245 (M -  $C_5H_3N-OCH_3$ , 63), 199 (M -  $C_5H_3-Ph$ , 51).

### 3.2.2.6 1-Brom-2-(6-methoxypyridin-2-yl)-2-(6-phenylpyridin-2-yl)-2-pyridin-2-ylethan **35**

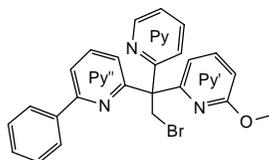
In einem 250-ml-Rundkolben mit Magnetrührer und Rückflusskühler mit Quecksilber-Rückschlagventil werden 5.18 g (13.5 mmol) 2-(6-Methoxypyridin-2-yl)-2-(6-phenylpyridin-2-yl)-2-pyridin-2-ylethan **29** in 100 ml Chloroform (abs.) gelöst und im Eisbad auf 0 °C abgekühlt. Nun gibt man 1.16 ml (3.12 g, 15 mmol) Thionylbromid zu und lässt auf RT erwärmen. Anschließend wird langsam zum Rückfluss erhitzt und 2 h gerührt. Nach dem Abkühlen setzt man vorsichtig 50 ml

gesättigte  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und 50 ml Wasser zu, rührt kräftig und trennt die Phasen. Die wässrige Phase wird noch zweimal mit je 20 ml  $\text{CHCl}_3$  ausgeschüttelt. Nach dem Vereinigen der organischen Extrakte wäscht man diese dreimal mit je 20 ml Wasser, trocknet über Natriumsulfat und befreit vom Lösungsmittel. Der Rückstand wird mit einer Mischung aus 50 ml PE 40/60 und 5 ml Aceton kurz am Rückfluss gekocht und vom Nichtgelösten in der Hitze abdekantiert. Die Lösung wird eingengt und der Rückstand über Kieselgel (11 cm  $\times$  6 cm  $\varnothing$ ) mit Diethylether als Laufmittel chromatographiert ( $R_f = 0.73$ ,  $\text{SiO}_2$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ).

Ausbeute: 4.27 g (9.57 mmol, 71 % d. Th.)

orange-gelbe, glasartige Substanz

$\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{BrN}_3\text{O}$  446.35 g/mol



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

$\delta = 8.58$  (ddd,  $^3J = 4.8$  Hz,  $^4J = 1.9$  Hz,  $^5J = 0.9$  Hz, 1 H,  $\text{Py-H}^6$ ), 8.00 - 7.95 (m, 2 H, Ph), 7.68 - 7.57 (m, 2 H), 7.60 (ddd,  $^3J = 8.1$  Hz,  $^3J = 7.5$  Hz,  $^4J = 1.9$  Hz, 1 H,  $\text{Py-H}^4$ ), 7.52 (dd,  $^3J = 8.2$  Hz,  $^3J = 7.5$  Hz, 1 H,  $\text{Py-H}^4$ ), 7.46 - 7.36 (m, 4 H), 7.28 (dd,  $^3J = 7.3$  Hz,  $^4J = 1.4$  Hz, 1 H,  $\text{Py}''\text{-H}^{3/5}$ ), 7.15 (ddd,  $^3J = 7.5$  Hz,  $^3J = 4.8$  Hz,  $^4J = 1.2$  Hz, 1 H,  $\text{Py-H}^5$ ), 7.03 (dd,  $^3J = 7.5$  Hz,  $^4J = 0.7$  Hz, 1 H,  $\text{Py-H}^3$ ), 6.59 (dd,  $^3J = 8.2$  Hz,  $^4J = 0.7$  Hz, 1 H,  $\text{Py-H}^5$ ), 5.04 (AB,  $^2J = 10.2$  Hz, 1 H,  $\text{CH}^A\text{H}^B$ ), 5.01 (AB,  $^2J = 10.2$  Hz, 1 H,  $\text{CH}^A\text{H}^B$ ), 3.77 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ).

IR (Film)

$\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3070w (arom. C-H); 2980s, 2960w, 2930w, 2860w (aliph. C-H); 1730w, 1590m, 1580s, 1570m (C=C, C=N); 1475s; 1450s; 1440s; 1420m; 1270m; 1035m; 1000w; 810w; 755m, 695w (C-H oop).

### 3.2.3 Diastereomere Liganden

#### 3.2.3.1 [(1*R*,2*S*,5*R*)-2-Isopropyl-5-methylcyclohexyloxy]essigsäure[(6-methoxypyridin-2-yl)(6-phenylpyridin-2-yl)pyridin-2-ylmethyl]ester **25**

Säurechlorid<sup>28b</sup>

In einem 50-ml-Rundkolben mit Magnetrührer und Rückflusskühler mit Quecksilber-Rückschlagventil werden 5.36 g (25.0 mmol) (1*R*,2*S*,5*R*)-2-Isopropyl-

5-methylcyclohexyloxyessigsäure **24** vorgelegt. Nun gibt man unter Kühlung mit Eiswasser 8.7 ml (14 g, 0.12 mol) Thionylchlorid zu und setzt sofort den Rückflusskühler auf. Anschließend wird langsam zum Rückfluss erhitzt und weitere 5 h in der Siedehitze gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung mit einer Kugelrohrdestille im ÖV destilliert (Sdp. Säurechlorid ca. 100 °C/1 mbar) und das Säurechlorid unter Stickstoff aufbewahrt.

#### Ester

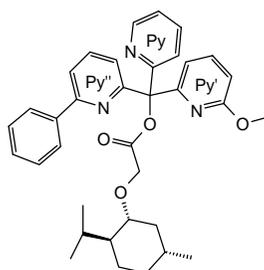
In einem 250-ml-Dreihalskolben mit Magnetrührer, Septum, Rückflusskühler mit Quecksilber-Rückschlagventil und Stickstoffanschluss werden 7.39 g (20.0 mmol) Methanolderivat **22** unter Stickstoff in 40 ml THF (abs., N<sub>2</sub>) gelöst. Unter Kühlung im kalten Wasserbad werden innerhalb von 15 min 12.5 ml (20.0 mmol) *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan) zugegeben. Der erste überschüssige Tropfen Butyllithium ist daran zu erkennen, dass die dunkelgrüne Lösung nach violett umschlägt. Nach beendeter Zugabe lässt man noch weitere 15 min rühren, tropft dann eine Lösung aus dem Säurechlorid (s. o.) in 25 ml THF (abs., N<sub>2</sub>) binnen 20 min zu und rührt noch weitere 24 h bei 40 °C. Die erhaltene Lösung wird mit 2 ml Wasser versetzt, dreimal mit je 20 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im ÖV vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird aus Diisopropylether bzw. Pentan umkristallisiert. Laut <sup>1</sup>H-NMR (z.B. Signale bei 0.69 und 0.70 ppm) ist aber dadurch keine Anreicherung eines der beiden Diastereomeren möglich.

Ausbeute: 9.62 g (17.0 mmol, 81 % d. Th.)

farbloser, kristalliner Feststoff

C<sub>35</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 565.72 g/mol

Schmp.: 65 - 68 °C



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

Die Diastereomeren liegen im Verhältnis 1:1 vor. Nicht alle Signale spalten auf. Eine Zuordnung der Signale zu den einzelnen Diastereomeren ist nicht möglich.

$\delta$  = 8.53 (ddd, <sup>3</sup>J = 4.8 Hz, <sup>4</sup>J = 1.8 Hz, <sup>5</sup>J = 0.9 Hz, 1 H, Py-H<sup>6</sup>), 8.53 (ddd, <sup>3</sup>J = 4.8 Hz, <sup>4</sup>J = 1.8 Hz, <sup>5</sup>J = 0.9 Hz, 1 H, Py-H<sup>6</sup>), 7.88 - 7.77 (m, 8 H), 7.72 (dd, <sup>3</sup>J = 7.8 Hz, <sup>3</sup>J = 7.7 Hz, 1 H, Py''-H<sup>d</sup>), 7.72 (dd, <sup>3</sup>J = 7.8 Hz, <sup>3</sup>J = 7.7 Hz, 1 H, Py''-H<sup>d</sup>),

7.64 (ddd,  $^3J = 8.1$  Hz,  $^3J = 7.4$  Hz,  $^4J = 1.8$  Hz, 1 H, Py- $H^d$ ), 7.64 (ddd,  $^3J = 8.1$  Hz,  $^3J = 7.4$  Hz,  $^4J = 1.8$  Hz, 1 H, Py''- $H^d$ ), 7.60 (dd,  $^3J = 7.6$  Hz,  $^4J = 1.2$  Hz, 1 H, Py''- $H^{3/5}$ ), 7.60 (dd,  $^3J = 7.6$  Hz,  $^4J = 1.2$  Hz, 1 H, Py''- $H^{3/5}$ ), 7.55 (dd,  $^3J = 8.1$  Hz,  $^3J = 7.5$  Hz, 2 H, Py'- $H^d$ ), 7.43 - 7.30 (m, 8 H), 7.15 (ddd,  $^3J = 7.4$  Hz,  $^4J = 4.8$  Hz,  $^5J = 1.2$  Hz, 2 H, Py- $H^5$ ), 6.60 (dd,  $^3J = 8.1$  Hz,  $^4J = 0.8$  Hz, 2 H, Py- $H^5$ ), 4.51 (AB,  $^2J = 16.2$  Hz, 1 H, OCH<sup>A</sup>H<sup>B</sup>), 4.50 (AB,  $^2J = 16.2$  Hz, 1 H, OCH<sup>A</sup>H<sup>B</sup>), 4.45 (AB,  $^2J = 16.2$  Hz, 1 H, OCH<sup>A</sup>H<sup>B</sup>), 4.45 (AB,  $^2J = 16.2$  Hz, 1 H, OCH<sup>A</sup>H<sup>B</sup>), 3.71 (s, 6 H, OCH<sub>3</sub>), 3.18 (dt,  $^3J = 10.5$  Hz,  $^3J = 2.1$  Hz, 1 H, OCH), 3.17 (dt,  $^3J = 10.5$  Hz,  $^3J = 2.2$  Hz, 1 H, OCH), 2.37 - 2.24 (m, 2 H), 2.15 - 2.04 (m, 2 H), 1.67 - 1.55 (m, 4 H), 1.34 - 1.15 (m, 4 H), 1.03 - 0.73 (m, 6 H), 0.87 (d,  $^3J = 6.5$  Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 0.86 (d,  $^3J = 6.5$  Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 0.85 (d,  $^3J = 7.1$  Hz, 6 H, CH<sub>3</sub>), 0.70 (d,  $^3J = 6.9$  Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 0.69 (d,  $^3J = 6.9$  Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>).

IR (KBr)

$\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3060w, 3000w (arom. C-H); 2950s, 2920s, 2860s (aliph. C-H); 1775s (C=O); 1590s, 1580s (C=C, C=N); 1470s, 1450s, 1430s (C-H); 1130s; 1030s; 810m, 740s, 695s (C-H oop).

Elementaranalyse

	C	H	N
ber.	74.31 %	6.95 %	7.43 %
gef.	74.03 %	6.96 %	7.36 %

MS (PI - EI MS, 70 eV)

*m/z* (Zuordnung, rel. Intensität %): 565 (M, 0.6), 368 (M - MenOCH<sub>2</sub>CO, 11), 352 (M - MenOCH<sub>2</sub>COO, 100), 337 (M - MenOCH<sub>2</sub>CO - OCH<sub>3</sub>, 6), 245 (M - MenOCH<sub>2</sub>COO - C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>N-OCH<sub>3</sub> + H, 7).

Drehwert (*c* = 0.5, *n*-Hexan, < 2 % *de*)

$[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = -40.1^\circ$ ;  $[\alpha]_{578}^{\text{RT}} = -41.9^\circ$ ;  $[\alpha]_{546}^{\text{RT}} = -47.7^\circ$ ;  $[\alpha]_{436}^{\text{RT}} = -80.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{365}^{\text{RT}} = -125^\circ$

3.2.3.2 [(1*S*,2*R*,4*S*)-1,7,7-Trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy]essigsäure[(6-methoxy-pyridin-2-yl)(6-phenylpyridin-2-yl)pyridin-2-ylmethyl]ester **27**

Säurechlorid<sup>29</sup>

In einem 25-ml-Rundkolben mit Magnetrührer und Rückflusskühler mit Quecksilber-Rückschlagventil werden 1.33 g (6.25 mmol) [(1*S*,2*R*,4*S*)-1,7,7-Trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy]essigsäure **26** vorgelegt und unter Kühlung im

kalten Wasserbad 2.10 ml (3.50 g, 29.0 mmol) Thionylchlorid zugegeben. Sofort nach der Zugabe wird der Rückflusskühler aufgesetzt und die Reaktionslösung langsam zum Rückfluss erhitzt. Nach fünfstündigem Rühren bei der Siedetemperatur, lässt man abkühlen und destilliert die Reaktionsmischung im ÖV mit einer Kugelrohrdestille (Sdp. Säurechlorid ca. 90 °C/1 mbar). Das Produkt wird unter Stickstoff aufbewahrt (0.78 g, 3.40 mmol, 54 % d. Th.).

#### Ester

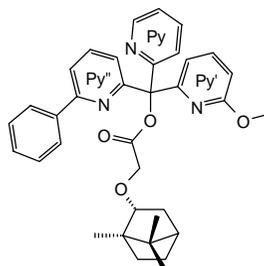
In einem 100-ml-Dreihalskolben mit Magnetrührer, Septum, Rückflusskühler mit Quecksilber-Rückschlagventil und Stickstoffanschluss werden 1.26 g (3.4 mmol) Methanol-Derivat **22** unter Stickstoff vorgelegt und mit 10 ml THF (abs., N<sub>2</sub>) gelöst. Nun werden unter Kühlung im kalten Wasserbad 2.1 ml (3.4 mmol) *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan) binnen 10 min zugetropft. Der erste überschüssige Tropfen *n*-Butyllithium ist daran zu erkennen, dass die dunkelgrüne Lösung nach violett umschlägt. Nach beendeter Zugabe lässt man noch 15 min rühren und tropft dann eine Lösung des Säurechlorids (s. o.) in 8 ml THF (abs., N<sub>2</sub>) innerhalb von 10 min zu. Danach wird auf 40 °C erwärmt und 22 h bei dieser Temperatur gerührt. Die kalte Reaktionslösung wird mit 0.5 ml Wasser versetzt, dreimal mit je 20 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im ÖV vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird mit 50 ml Pentan am Rückfluss gekocht und vom Ungelösten dekantiert. Nach Einengen der Lösung erhält man ein fast sauberes Produkt, das zur weiteren Reinigung nochmals aus Pentan umkristallisiert wird. NMR-Messungen (z.B. Signale bei 0.76 und 0.74 ppm) zeigen, dass dabei keine Anreicherung eines der beiden Diastereomeren eintritt.

Ausbeute: 1.03 g (1.83 mmol, 54 % d. Th.)

farblose, kristalline Substanz

C<sub>35</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 563.70 g/mol

Schmp.: 104 - 109 °C



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

Die Diastereomere liegen im Verhältnis 1:1 vor. Nicht alle Signale spalten auf. Eine Zuordnung der Signale zu den einzelnen Diastereomeren ist nicht möglich.

$\delta = 8.53$  (ddd,  $^3J = 4.8$  Hz,  $^4J = 1.9$  Hz,  $^5J = 0.9$  Hz, 1 H, Py- $H^6$ ),  $8.53$  (ddd,  $^3J = 4.8$  Hz,  $^4J = 1.9$  Hz,  $^5J = 0.9$  Hz, 1 H, Py- $H^6$ ),  $7.88 - 7.79$  (m, 8 H),  $7.72$  (dd,  $^3J = 7.9$  Hz,  $^3J = 7.6$  Hz, 2 H, Py''- $H^d$ ),  $7.65$  (ddd,  $^3J = 8.1$  Hz,  $^3J = 7.4$  Hz,  $^4J = 1.9$  Hz, 2 H, Py- $H^d$ ),  $7.59$  (dd,  $^3J = 7.7$  Hz,  $^4J = 1.1$  Hz, 2 H, Py''- $H^{3/5}$ ),  $7.54$  (dd,  $^3J = 8.1$  Hz,  $^3J = 7.5$  Hz, 2 H, Py'- $H^d$ ),  $7.43 - 7.31$  (m, 8 H),  $7.14$  (ddd,  $^3J = 7.4$  Hz,  $^3J = 4.8$  Hz,  $^4J = 1.2$  Hz, 2 H, Py- $H^5$ ),  $6.59$  (dd,  $^3J = 8.1$  Hz,  $^4J = 0.7$  Hz, 2 H, Py'- $H^5$ ),  $4.43$  (AB,  $^2J = 16.4$  Hz, 2 H, OCH<sup>A</sup>H<sup>B</sup>),  $4.41$  (AB,  $^2J = 16.4$  Hz, 2 H, OCH<sup>A</sup>H<sup>B</sup>),  $3.77 - 3.68$  (m, 2 H),  $3.71$  (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>),  $3.71$  (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>),  $2.17 - 2.00$  (m, 4 H),  $1.74 - 1.58$  (m, 4 H),  $1.29 - 1.06$  (m, 6 H),  $0.88$  (s, 3 H, CH<sub>3</sub>),  $0.88$  (s, 3 H, CH<sub>3</sub>),  $0.82$  (s, 3 H, CH<sub>3</sub>),  $0.82$  (s, 3 H, CH<sub>3</sub>),  $0.76$  (s, 3 H, CH<sub>3</sub>),  $0.74$  (s, 3 H, CH<sub>3</sub>).

IR (KBr)

$\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3070m (arom. C-H); 2980m, 2970s, 2880m (aliph. C-H); 1780s (C=O); 1590s, 1580s (C=C, C=N); 1470s, 1450s, 1435s, 1420s (C-H); 1130s; 810m, 760s, 695m (C-H oop).

Elementaranalyse

	C	H	N
ber.	74.58 %	6.62 %	7.45 %
gef.	74.72 %	6.77 %	7.17 %

MS (PI - EI MS, 70 eV)

$m/z$  (Zuordnung, rel. Intensität %): 563 (M, 0.7), 368 (M - BornOCH<sub>2</sub>CO, 10), 352 (M - BornOCH<sub>2</sub>COO, 100), 337 (M - BornOCH<sub>2</sub>CO - OCH<sub>3</sub>, 7), 245 (M - BornOCH<sub>2</sub>COO - C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>N-OCH<sub>3</sub> + H, 7).

Drehwert ( $c = 0.54$ , Methylenechlorid, < 2 % *de*)

$[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = -27.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{578}^{\text{RT}} = -27.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{546}^{\text{RT}} = -32.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{436}^{\text{RT}} = -58.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{365}^{\text{RT}} = -101.0^\circ$

### 3.2.3.3 {6-[(1*R*,2*S*,5*R*)-2-Isopropyl-5-methylcyclohexyloxy]pyridin-2-yl}(6-phenylpyridin-2-yl)pyridin-2-ylmethanol **41**

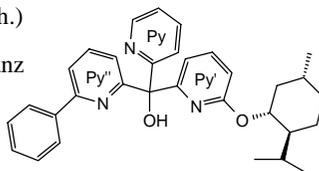
In einem 250-ml-Dreihalskolben mit Magnetrührer, Innenthermometer, Tropftrichter, Quecksilber-Rückschlagventil und Stickstoffanschluss werden 8.43 g (27.0 mmol) 2-Brom-6-[(1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropyl-5-methylcyclohexyloxy]pyridin **39** in 40 ml THF (abs., N<sub>2</sub>) gelöst und auf -80 °C abgekühlt. Nun werden 16 ml (26 mmol) *n*-Butyllithium innerhalb von 30 min zugetropft. Anschließend wird

noch 30 min bei  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Danach wird auf  $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$  abgekühlt und eine Lösung aus 6.51 g (25.0 mmol) (6-Phenylpyridin-2-yl)pyridin-2-ylketon **21** in 50 ml THF (abs.,  $\text{N}_2$ ) binnen 60 min zugegeben. Man rührt noch 1 h bei dieser Temperatur und tropft dann in einem Zeitraum von 30 min 25 ml (20 g, 0.62 mol) Methanol (abs.,  $\text{N}_2$ ) zu. Nachdem sich die Reaktionsmischung auf RT erwärmt hat, werden 10 ml Wasser und 15 ml 2 M HCl zugegeben und die organischen Lösungsmittel im ÖV abgezogen. Nun gibt man 20 ml Methylenchlorid zu, trennt die Phasen und versetzt die wässrige Lösung mit festem  $\text{K}_2\text{CO}_3$  bis zur alkalischen Reaktion. Die  $\text{H}_2\text{O}$ -Phase extrahiert man zweimal mit je 20 ml Methylenchlorid. Man vereinigt die organischen Extrakte, wäscht zweimal mit je 40 ml 1 M  $\text{K}_2\text{CO}_3$ -Lösung und zweimal mit je 20 ml Wasser. Dann trocknet man über Natriumsulfat und zieht das Lösungsmittel im ÖV ab. Der Rückstand wird mit 200 ml PE 40/60 kräftig gerührt, wobei das nicht umgesetzte Keton **21** ausfällt und rückgewonnen werden kann. Die Petrolether-Lösung wird nach der Filtration eingeeengt und im HV bis  $120\text{ }^{\circ}\text{C}$  erwärmt, um die flüchtigen Bestandteile abzutrennen. Der Rückstand wird über Kieselgel (11 cm  $\times$  6 cm  $\varnothing$ ) mit einem PE 40/60-Ether-Gemisch (3:1) chromatographiert ( $R_f = 0.27$ ,  $\text{SiO}_2$ , PE 40/60:Et $_2$ O = 3:1).

Ausbeute: 6.93 g (14.0 mmol, 56 % d. Th.)

gelbliche, hochviskose Substanz

$\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_2$  493.65 g/mol



Die beiden Epimere **41** fallen im Verhältnis 1:1 an. Die Abtrennung des schneller eluierenden Epimers geschieht durch Chromatographie über eine Kieselgelsäule (85 cm  $\times$  2.5 cm  $\varnothing$ ). Als Laufmittel wird ein 2:1-Gemisch aus PE 40/60 und Diethylether verwendet. Es werden ca. 400 mg aufgetragen und es wird so eluiert, dass das schnellere Epimer nach etwa 12 h von der Säule läuft (ca. 1 Tropfen/s). Bis die Produktfraktionen eluiert sind, vergehen 18 h. Das erste Fünftel der automatisch gesammelten Produktfraktionen wird wieder vereinigt und erneut chromatographiert. Nach dreimaliger Wiederholung der Chromatographie mit jeweils dem ersten Fünftel der Fraktionen erhält man laut  $^1\text{H-NMR}$  (z.B. Signale bei 0.54 und 0.60 ppm) ein Epimer nahezu diastereomerenrein ( $> 96\text{ } \%$  *de*).

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

1:1-Verhältnis der Diastereomere. Nicht alle Signale spalten auf.

$\delta = 8.55$  (ddd,  $^3J = 4.9$  Hz,  $^4J = 1.9$  Hz,  $^5J = 1.0$  Hz, 1 H, Py- $H^6$ ),  $8.54$  (ddd,  $^3J = 4.9$  Hz,  $^4J = 1.9$  Hz,  $^5J = 1.0$  Hz, 1 H, Py- $H^6$ ),  $8.00 - 7.93$  (m, 4 H, Ph),  $7.86$  (ddd,  $^3J = 8.1$  Hz,  $^4J = 1.2$  Hz,  $^5J = 1.0$  Hz, 1 H, Py- $H^3$ ),  $7.77 - 7.60$  (m, 9 H),  $7.54$  (dd,  $^3J = 8.2$  Hz,  $^3J = 7.4$  Hz, 1 H, Py- $H^4$ ),  $7.54$  (dd,  $^3J = 8.2$  Hz,  $^3J = 7.4$  Hz, 1 H, Py- $H^4$ ),  $7.47 - 7.33$  (m, 6 H, Ph),  $7.35$  (s breit, 2 H, OH),  $7.30$  (dd,  $^3J = 7.4$  Hz,  $^4J = 0.8$  Hz, 1 H, Py- $H^3$ ),  $7.28$  (dd,  $^3J = 7.4$  Hz,  $^4J = 0.8$  Hz, 1 H, Py- $H^3$ ),  $7.19$  (ddd,  $^3J = 7.4$  Hz,  $^3J = 4.9$  Hz,  $^4J = 1.2$  Hz, 1 H, Py- $H^5$ ),  $7.18$  (ddd,  $^3J = 7.3$  Hz,  $^3J = 4.9$  Hz,  $^4J = 1.3$  Hz, 1 H, Py- $H^5$ ),  $6.53$  (dd,  $^3J = 8.2$  Hz,  $^4J = 0.8$  Hz, 1 H, Py- $H^5$ ),  $6.52$  (dd,  $^3J = 8.2$  Hz,  $^4J = 0.8$  Hz, 1 H, Py- $H^5$ ),  $4.71$  (dt,  $^3J = 10.7$  Hz,  $^3J = 4.3$  Hz, 2 H, OCH),  $2.07 - 1.77$  (m, 4 H),  $1.67 - 0.72$  (m, 14 H),  $0.83$  (d,  $^3J = 7.0$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ ),  $0.81$  (d,  $^3J = 7.1$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ ),  $0.80$  (d,  $^3J = 6.5$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ ),  $0.76$  (d,  $^3J = 6.5$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ ),  $0.59$  (d,  $^3J = 7.0$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ ),  $0.53$  (d,  $^3J = 7.0$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ ).

Diastereomere im Verhältnis 98:2.

$\delta = 8.57$  (ddd,  $^3J = 4.9$  Hz,  $^4J = 1.8$  Hz,  $^5J = 1.0$  Hz, 1 H, Py- $H^6$ ),  $7.98 - 7.92$  (m, 2 H, Ph),  $7.90$  (ddd,  $^3J = 8.0$  Hz,  $^4J = 1.2$  Hz,  $^5J = 0.9$  Hz, 1 H, Py- $H^3$ ),  $7.77 - 7.60$  (m, 3 H),  $7.68$  (ddd,  $^3J = 8.0$  Hz,  $^3J = 7.4$  Hz,  $^4J = 1.8$  Hz, 1 H, Py- $H^4$ ),  $7.56$  (dd,  $^3J = 8.2$  Hz,  $^3J = 7.4$  Hz, 1 H, Py- $H^4$ ),  $7.45 - 7.33$  (m, 3 H, Ph),  $7.35$  (s breit, 1 H, OH),  $7.33$  (dd,  $^3J = 7.4$  Hz,  $^4J = 0.8$  Hz, 1 H, Py- $H^3$ ),  $7.21$  (ddd,  $^3J = 7.4$  Hz,  $^3J = 4.9$  Hz,  $^4J = 1.2$  Hz, 1 H, Py- $H^5$ ),  $6.55$  (dd,  $^3J = 8.2$  Hz,  $^4J = 0.8$  Hz, 1 H, Py- $H^5$ ),  $4.75$  (dt,  $^3J = 10.7$  Hz,  $^3J = 4.3$  Hz, 1 H, OCH),  $2.07 - 1.80$  (m, 2 H),  $1.67 - 0.72$  (m, 7 H),  $0.81$  (d,  $^3J = 7.1$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ ),  $0.80$  (d,  $^3J = 6.5$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ ),  $0.54$  (d,  $^3J = 7.0$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ ).

 $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

Diastereomere im Verhältnis 98:2.

$\delta = 162.7$  ( $\text{C}^q$ ),  $162.1$  ( $\text{C}^q$ ),  $161.9$  ( $\text{C}^q$ ),  $161.5$  ( $\text{C}^q$ ),  $154.4$  ( $\text{C}^q$ ),  $147.2$  (CH),  $139.2$  (CH),  $139.1$  ( $\text{C}^q$ ),  $136.8$  (CH),  $135.7$  (CH),  $128.9$  (CH),  $128.6$  (2 CH),  $126.8$  (2 CH),  $123.9$  (CH),  $122.2$  (CH),  $122.0$  (CH),  $118.7$  (CH),  $113.8$  (CH),  $109.5$  (CH),  $81.1$  ( $\text{C}^q$ ),  $74.4$  (CH),  $47.1$  (CH),  $40.5$  ( $\text{CH}_2$ ),  $34.5$  ( $\text{CH}_2$ ),  $31.4$  (CH),  $26.3$  (CH),  $23.8$  ( $\text{CH}_2$ ),  $22.2$  ( $\text{CH}_3$ ),  $20.6$  ( $\text{CH}_3$ ),  $16.5$  ( $\text{CH}_3$ ).

IR (Film)

$\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3300w br (O-H), 3040w (arom. C-H); 2930m, 2900m, 2840m (aliph. C-H); 1575m, 1555m (C=C, C=N); 1430s (C-H), 1285m; 1245m; 990w; 970w; 780w, 730m, 665w (C-H oop).

Elementaranalyse

	C	H	N
ber.	77.86 %	7.15 %	8.51 %
gef.	77.57 %	7.46 %	8.13 %

MS (PI - DCIMS)

*m/z* (Zuordnung, rel. Intensität %): 494 (MH, 100).

Drehwert (*c* = 1.7, Methylenchlorid, > 96 % *de*)

$[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = -85.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{578}^{\text{RT}} = -89.4^\circ$ ;  $[\alpha]_{546}^{\text{RT}} = -103^\circ$ ;  $[\alpha]_{436}^{\text{RT}} = -195^\circ$ ;  $[\alpha]_{365}^{\text{RT}} = -372^\circ$

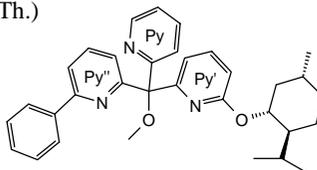
### 3.2.3.4 {6-[(1*R*,2*S*,5*R*)-2-Isopropyl-5-methylcyclohexyloxy]pyridin-2-yl}methoxy(6-phenylpyridin-2-yl)pyridin-2-ylmethan **42**

In einem 50-ml-Rundkolben mit Magnetrührer, Quecksilber-Rückschlagventil und Stickstoffanschluss werden 1.48 g (3.00 mmol) Methanolderivat **41** unter Feuchtigkeitsausschluss vorgelegt. Dazu gibt man 105 mg (3.50 mmol) Natriumhydrid-Suspension (80 % in Toluol) und 10 ml DMF (abs.). Nach zwei-stündigem Rühren bei RT ist eine Lösung entstanden, die mit einer Lösung aus 0.47 g (3.3 mmol) Methyljodid in 1 ml DMF (abs.) versetzt wird und weitere 12 h bei RT gerührt wird. Anschließend werden 25 ml 2 M Ammoniak hinzugefügt. Die entstandene Emulsion wird kräftig gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit 2 M HCl angesäuert und fünfmal mit je 15 ml Methylenchlorid extrahiert. Man vereinigt die organischen Extrakte und wäscht diese nacheinander zweimal mit je 10 ml 2 M HCl, 1 M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung und Wasser. Es wird über Natriumsulfat getrocknet, vom LM befreit und über Kieselgel (14 cm × 2 cm Ø) mit einem 15:1-Gemisch aus Methylenchlorid und Diethylether chromatographiert (*R<sub>f</sub>* = 0.48, SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:Et<sub>2</sub>O = 15:1).

Ausbeute: 1.18 g (2.32 mmol, 77 % d. Th.)

gelbliches, sehr zähes Öl

$C_{33}H_{37}N_3O_2$  507.68 g/mol



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

Die Diastereomere liegen im Verhältnis 1:1 vor. Nicht alle Signale spalten auf. Eine Zuordnung der Signale zu den einzelnen Diastereomeren ist nicht möglich.

$\delta$  = 8.62 (ddd,  $^3J$  = 4.8 Hz,  $^4J$  = 1.8 Hz,  $^5J$  = 1.0 Hz, 1 H, Py- $H^6$ ), 8.62 (ddd,  $^3J$  = 4.9 Hz,  $^4J$  = 1.8 Hz,  $^5J$  = 0.9 Hz, 1 H, Py- $H^6$ ), 7.96 - 7.90 (m, 4 H, Ph), 7.76 - 7.51 (m, 11 H), 7.46 (dd,  $^3J$  = 7.3 Hz,  $^4J$  = 1.5 Hz, 1 H, Py'- $H^{3/5}$ ), 7.43 - 7.31 (m, 6 H, Ph), 7.28 (dd,  $^3J$  = 7.5 Hz,  $^4J$  = 0.8 Hz, 1 H, Py'- $H^3$ ), 7.21 (dd,  $^3J$  = 7.5 Hz,  $^4J$  = 0.8 Hz, 1 H, Py'- $H^3$ ), 7.16 (ddd,  $^3J$  = 7.3 Hz,  $^3J$  = 4.8 Hz,  $^4J$  = 1.3 Hz, 1 H, Py- $H^5$ ), 7.15 (ddd,  $^3J$  = 7.3 Hz,  $^3J$  = 4.8 Hz,  $^4J$  = 1.3 Hz, 1 H, Py- $H^5$ ), 6.52 (dd,  $^3J$  = 8.2 Hz,  $^4J$  = 0.8 Hz, 1 H, Py'- $H^5$ ), 6.51 (dd,  $^3J$  = 8.2 Hz,  $^4J$  = 0.8 Hz, 1 H, Py'- $H^5$ ), 4.65 (dt,  $^3J$  = 10.7 Hz,  $^3J$  = 4.3 Hz, 1 H, OCH), 4.63 (dt,  $^3J$  = 10.7 Hz,  $^3J$  = 4.3 Hz, 1 H, OCH), 3.41 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.41 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.04 - 1.69 (m, 4 H), 1.65 - 1.34 (m, 6 H), 1.27 - 0.69 (m, 8 H), 0.81 (d,  $^3J$  = 7.1 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 0.80 (d,  $^3J$  = 7.1 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 0.76 (d,  $^3J$  = 6.5 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 0.75 (d,  $^3J$  = 6.4 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 0.53 (d,  $^3J$  = 7.0 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 0.51 (d,  $^3J$  = 7.0 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>).

IR (Film)

$\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3040w (arom. C-H); 2930m, 2900m, 2850m (aliph. C-H); 1580m, 1560m, 1550m (C=C, C=N); 1450m, 1440m, 1430m, 1420m, 1410m (C-H); 1290m; 1250m; 790s, 780w, 740m, 670m (C-H oop).

Elementaranalyse

	C	H	N
ber.	78.07 %	7.35 %	8.28 %
gef.	77.50 %	7.36 %	8.09 %

MS (PI - EI MS, 70 eV)

$m/z$  (Zuordnung, rel. Intensität %): 507 (M, 14), 492 (M - CH<sub>3</sub>, 22), 477 (M - CH<sub>2</sub>O, 26), 339 (M - OCH<sub>3</sub> - C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>, 100).

Drehwert ( $c = 1.1$ , Methylenchlorid,  $< 2\%$  *de*)

$$[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = -57.7^\circ; [\alpha]_{578}^{\text{RT}} = -60.0^\circ; [\alpha]_{546}^{\text{RT}} = -68.1^\circ; [\alpha]_{436}^{\text{RT}} = -116^\circ; [\alpha]_{365}^{\text{RT}} = -180^\circ$$

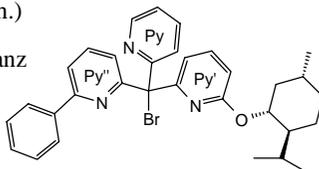
### 3.2.3.5 Brom{6-[(1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropyl-5-methylcyclohexyloxy]pyridin-2-yl}(6-phenylpyridin-2-yl)pyridin-2-ylmethan **43**

In einem 500-ml-Dreihalskolben mit Magnetrührer, Innenthermometer, Septum, Tropftrichter, Quecksilber-Rückschlagventil und Stickstoffanschluss werden 8.75 g (17.7 mmol) Methanolderivat **41** in 80 ml Diethylether (abs., N<sub>2</sub>) gelöst und auf  $-80^\circ\text{C}$  abgekühlt. Bei dieser Temperatur gibt man langsam 11 ml (18 mmol) *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan) zu und rührt weitere 15 min in der Kälte. Nun wird bei  $-80^\circ\text{C}$  eine Lösung aus 1.62 ml (4.37 g, 21.0 mmol) Thionylbromid in 25 ml Diethylether (abs., N<sub>2</sub>) binnen 30 min zugetropft. Anschließend lässt man langsam auf RT erwärmen und rührt noch 12 h bei dieser Temperatur. Durch die vorsichtige Zugabe von 50 ml gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung wird die Reaktion beendet. Es werden 10 ml Methylenchlorid hinzugefügt und die organische Phase abgetrennt. Diese wird zuerst dreimal mit je 30 ml gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und dann dreimal mit je 30 ml halbgesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Nach der Trocknung über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel im ÖV abgezogen. Der Rückstand wird mit wenig Diethylether aufgenommen und über Kieselgel (8 cm × 5 cm Ø) mit Ether als Lösungsmittel filtriert. Das so erhaltene Produkt fällt laut NMR (z.B. Signale bei 0.51 ppm) als 1:1-Mischung der Diastereomeren an, wird aber ohne weitere Reinigung für die nachfolgenden Umsetzungen verwendet ( $R_f = 0.85$ , SiO<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O).

Ausbeute: 8.79 g (15.8 mmol, 89 % d. Th.)

orangefelbe, glasartige Substanz

C<sub>32</sub>H<sub>34</sub>BrN<sub>3</sub>O 556.55 g/mol



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

Die Diastereomere liegen im Verhältnis 1:1 vor. Nicht alle Signale spalten auf. Eine Zuordnung der Signale zu den einzelnen Diastereomeren ist nicht möglich.

$\delta = 8.66$  (ddd, <sup>3</sup>*J* = 4.8 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.8 Hz, <sup>5</sup>*J* = 1.0 Hz, 1 H, Py-*H*<sup>6</sup>),  $8.65$  (ddd, <sup>3</sup>*J* = 4.8 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.9 Hz, <sup>5</sup>*J* = 1.0 Hz, 1 H, Py-*H*<sup>6</sup>),  $7.89 - 7.82$  (m, 4 H, Ph),  $7.73 - 7.61$

(m, 4 H), 7.60 (ddd,  $^3J = 8.1$  Hz,  $^3J = 7.5$  Hz,  $^4J = 1.9$  Hz, 2 H, Py- $H^d$ ), 7.56 (dd,  $^3J = 8.2$  Hz,  $^3J = 7.5$  Hz, 1 H, Py'- $H^d$ ), 7.55 (dd,  $^3J = 8.2$  Hz,  $^3J = 7.5$  Hz, 1 H, Py'- $H^d$ ), 7.46 (dd,  $^3J = 7.5$  Hz,  $^4J = 1.2$  Hz, 1 H, Py'- $H^3$ ), 7.45 (dd,  $^3J = 7.5$  Hz,  $^4J = 1.3$  Hz, 1 H, Py'- $H^3$ ), 7.40 - 7.23 (m, 10 H), 7.19 (ddd,  $^3J = 7.5$  Hz,  $^3J = 4.8$  Hz,  $^4J = 1.1$  Hz, 1 H, Py- $H^5$ ), 7.18 (ddd,  $^3J = 7.5$  Hz,  $^3J = 4.8$  Hz,  $^4J = 1.0$  Hz, 1 H, Py- $H^5$ ), 6.55 (dd,  $^3J = 8.2$  Hz,  $^4J = 0.7$  Hz, 2 H, Py'- $H^5$ ), 4.54 (dt,  $^3J = 10.8$  Hz,  $^3J = 4.3$  Hz, 1 H, OCH), 4.51 (dt,  $^3J = 10.8$  Hz,  $^3J = 4.3$  Hz, 1 H, OCH), 2.05 - 1.66 (m, 4 H), 1.60 - 1.47 (m, 4 H), 1.43 - 1.20 (m, 4 H), 1.12 - 0.66 (m, 6 H), 0.80 (d,  $^3J = 7.0$  Hz, 3 H,  $CH_3$ ), 0.79 (d,  $^3J = 7.0$  Hz, 3 H,  $CH_3$ ), 0.73 (d,  $^3J = 6.5$  Hz, 3 H,  $CH_3$ ), 0.69 (d,  $^3J = 6.5$  Hz, 3 H,  $CH_3$ ), 0.51 (d,  $^3J = 7.0$  Hz, 3 H,  $CH_3$ ), 0.51 (d,  $^3J = 7.0$  Hz, 3 H,  $CH_3$ ).

IR (Film)

$\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3050m (arom. C-H); 2940s, 2900s, 2850s (aliph. C-H); 1575s, 1560s, 1550s (C=C, C=N); 1450s, 1440s, 1430s, 1420s (C-H); 1300m; 1250m; 780m, 730m, 670m (C-H oop).

MS (PI-DCIMS (NH<sub>3</sub>))

*m/z* (Zuordnung, rel. Intensität %): 558 (MH, 57), 556 (MH, 54), 478 (MH - Br, 100).

Drehwert (*c* = 1.3, Methylenchlorid, < 2 % *de*)

$[\alpha]_D^{RT} = -69.6^\circ$ ;  $[\alpha]_{578}^{RT} = -72.8^\circ$ ;  $[\alpha]_{346}^{RT} = -83.4^\circ$

### 3.2.3.6 {6-[(1*R*,2*S*,5*R*)-2-Isopropyl-5-methylcyclohexyloxy]pyridin-2-yl}(6-phenylpyridin-2-yl)pyridin-2-ylmethan **44**

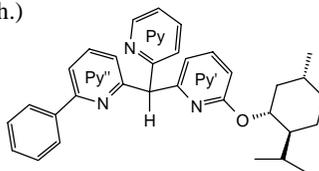
In einem 100-ml-Dreihalskolben mit Magnetrührer, Innenthermometer, Septum, Quecksilber-Rückschlagventil und Stickstoffanschluss werden 1.11 g (2.00 mmol) Brommethan **43** unter Stickstoff vorgelegt, in 40 ml Diethylether (abs., N<sub>2</sub>) gelöst und auf -90 °C abgekühlt. Nun gibt man innerhalb von 30 min 1.50 ml (2.40 mmol) *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan) zu und lässt über Nacht auf RT erwärmen. Am nächsten Morgen werden vorsichtig 10 ml Wasser zugesetzt, wobei der ausgefallene, braune Feststoff in Lösung geht. Nach der Zugabe von 2 ml 2 M HCl werden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird noch dreimal mit je 5 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wäscht man dreimal mit gesättigter K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung, trocknet über Natriumsulfat und befreit vom LM. Der Rückstand wird über Kieselgel (20 cm × 1.5 cm Ø) mit einem Gemisch

aus Methylenchlorid und Diethylether (10:1) chromatographiert ( $R_f = 0.40$ ,  $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{Et}_2\text{O} = 10:1$ ).

Ausbeute: 0.78 g (1.46 mmol, 73 % d. Th.)

gelbliches, dickflüssiges Öl

$\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}$  477.65 g/mol



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

Die Diastereomere liegen im Verhältnis 1:1 vor. Nicht alle Signale spalten auf. Eine Zuordnung der Signale zu den einzelnen Diastereomeren ist nicht möglich.

$\delta = 8.56$  (ddd,  $^3J = 4.9$  Hz,  $^4J = 1.9$  Hz,  $^5J = 0.9$  Hz, 1 H, Py- $H^6$ ),  $8.56$  (ddd,  $^3J = 4.9$  Hz,  $^4J = 1.8$  Hz,  $^5J = 0.9$  Hz, 1 H, Py- $H^6$ ),  $8.00 - 7.94$  (m, 4 H, Ph),  $7.70 - 7.56$  (m, 4 H),  $7.64$  (dd,  $^3J = 7.6$  Hz,  $^3J = 7.2$  Hz, 2 H, Py''- $H^4$ ),  $7.51$  (ddd,  $^3J = 8.0$  Hz,  $^4J = 1.3$  Hz,  $^5J = 0.9$  Hz, 1 H, Py- $H^4$ ),  $7.47$  (dd,  $^3J = 8.2$  Hz,  $^3J = 7.3$  Hz, 2 H, Py''- $H^4$ ),  $7.46 - 7.33$  (m, 7 H),  $7.31$  (dd,  $^3J = 7.4$  Hz,  $^4J = 1.2$  Hz, 1 H, Py''- $H^{3/5}$ ),  $7.30$  (dd,  $^3J = 7.5$  Hz,  $^4J = 1.2$  Hz, 1 H, Py''- $H^{3/5}$ ),  $7.13$  (ddd,  $^3J = 7.4$  Hz,  $^3J = 4.9$  Hz,  $^4J = 1.3$  Hz, 2 H, Py- $H^5$ ),  $6.85$  (dd,  $^3J = 7.2$  Hz,  $^4J = 0.8$  Hz, 1 H, Py''- $H^{3/5}$ ),  $6.83$  (dd,  $^3J = 7.3$  Hz,  $^4J = 0.8$  Hz, 1 H, Py''- $H^{3/5}$ ),  $6.50$  (dd,  $^3J = 8.2$  Hz,  $^4J = 0.7$  Hz, 2 H, Py'- $H^5$ ),  $5.94$  (s, 2 H, PyPy'Py''CH),  $4.85$  (dt,  $^3J = 10.8$  Hz,  $^3J = 4.3$  Hz, 1 H, OCH),  $4.84$  (dt,  $^3J = 10.8$  Hz,  $^3J = 4.3$  Hz, 1 H, OCH),  $2.06 - 1.83$  (m, 4 H),  $1.68 - 1.57$  (m, 4 H),  $1.52 - 1.14$  (m, 4 H),  $1.06 - 0.74$  (m, 6 H),  $0.86$  (d,  $^3J = 6.6$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ ),  $0.84$  (d,  $^3J = 7.0$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ ),  $0.80$  (d,  $^3J = 6.9$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ ),  $0.78$  (d,  $^3J = 6.5$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ ),  $0.61$  (d,  $^3J = 6.9$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ ),  $0.57$  (d,  $^3J = 6.9$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ ).

IR (Film)

$\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3050w (arom. C-H); 2940m, 2910m, 2860m (aliph. C-H); 1580s, 1560s (C=C, C=N); 1435s (C-H); 1300m; 1260m; 1000m; 740m, 670m (C-H oop).

Elementaranalyse

	C	H	N
ber.	80.46 %	7.38 %	8.80 %
gef.	80.28 %	7.26 %	8.67 %

MS (PI - EI MS, 70 eV)

$m/z$  (Zuordnung, rel. Intensität %): 477 (M, 34), 434 (M - C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, 21), 340 (M - C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>, 58), 339 (M - C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>, 100), 338 (M - H - C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>, 78), 246 (M + H - C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>NOMen, 30), 245 (M - C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>NOC<sub>10</sub>H<sub>19</sub>, 45).

Drehwert ( $c = 2.9$ , Methylenchlorid,  $< 2\%$  *de*)

$[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = -82.2^\circ$ ;  $[\alpha]_{578}^{\text{RT}} = -85.6^\circ$ ;  $[\alpha]_{446}^{\text{RT}} = -97.7^\circ$ ;  $[\alpha]_{436}^{\text{RT}} = -170^\circ$

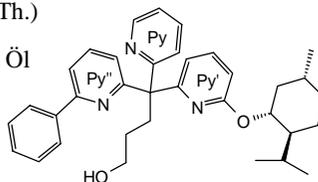
### 3.2.3.7 4-{6-[(1*R*,2*S*,5*R*)-2-Isopropyl-5-methylcyclohexyloxy]pyridin-2-yl}-4-(6-phenylpyridin-2-yl)-4-pyridin-2-ylbutan-1-ol **47**

In einem 250-ml-Dreihalskolben mit Magnetrührer, Innenthermometer, Septum, Quecksilber-Rückschlagventil und Stickstoffanschluss werden 4.41 g (7.90 mmol) Brommethan **43** unter Stickstoff vorgelegt in 100 ml Diethylether (abs., N<sub>2</sub>) gelöst und auf -90 °C abgekühlt. Innerhalb von 15 min werden 6.3 ml (10 mmol) *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan) zugegeben. Anschließend wird 30 min bei -90 °C gerührt. Nun gibt man nacheinander 0.82 ml (0.73 g, 13 mmol) Oxetan und 1.6 ml (1.8 g, 13 mmol) Bortrifluorid-Diethylether-Komplex zu. Die Reaktionsmischung lässt man innerhalb von 4 h auf RT erwärmen und rührt noch 1 h bei RT. Nun werden 20 ml Wasser und 10 ml 2 M HCl zugegeben und es wird kräftig gerührt. Man gibt so viel Methylenchlorid zu, bis sich das dunkle Öl löst. Es werden 20 ml gesättigte K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung beigefügt und die Phasen getrennt. Die wässrige Lösung wird noch dreimal mit je 15 ml eines 1:2-Gemisches aus CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden zweimal mit gesättigter K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung (20 ml) und zweimal mit gesättigter NaCl-Lösung (20 ml) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und vom LM befreit. Der rotbraune Rückstand wird in möglichst wenig Methylenchlorid gelöst und über Kieselgel (10 cm × 6 cm Ø) chromatographiert. Zu Beginn eluiert man mit reinem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (Produkt bleibt am Säulenkopf zurück). Sobald die Verunreinigungen abgetrennt sich, wird der Diethylether-Anteil sukzessive erhöht (10:1, 5:1, 1:1), bis schließlich mit reinem Diethylether eluiert wird ( $R_f = 0.41$ , SiO<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O).

Ausbeute: 2.36 g (4.40 mmol, 56 % d. Th.)

gelbliches, sehr zähflüssiges Öl

$C_{35}H_{41}N_3O_2$  535.74 g/mol



Die beiden Diastereomere fallen als 1:1-Gemisch an. Durch Chromatographie über Kieselgel (85 cm  $\times$  2.5 cm  $\varnothing$ ) mit Methylenchlorid-Diethylether (1.4:1) kann das Epimer, das schneller eluiert, angereichert werden. Dazu werden ca. 400 mg auf die Säule aufgetragen und es wird so eluiert, dass das schnellere Epimer nach etwa 18 h beginnt, von der Säule zu laufen (ca. 1 Tropfen/s). Bis die Produktfraktionen vollständig eluiert sind vergehen 24 h. Das erste Fünftel der automatisch gesammelten Produktfraktionen wird wieder vereinigt und erneut chromatographiert. Nach fünfmaliger Wiederholung der Chromatographie mit jeweils dem ersten Fünftel der Fraktionen erhält man laut  $^1H$ -NMR ein Epimer mit etwa 90 % *de*. Die Anreicherung wird anhand der Signale bei 6.88 und 6.87 ppm bestimmt.

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )

(*S*)-**47**:(*R*)-**47** = 1:1. Nicht alle Signale Spalten auf.

$\delta$  = 8.56 (ddd,  $^3J$  = 4.9 Hz,  $^4J$  = 1.9 Hz,  $^5J$  = 0.9 Hz, 1 H, Py- $H^6$ ), 8.55 (ddd,  $^3J$  = 4.9 Hz,  $^4J$  = 1.9 Hz,  $^5J$  = 0.9 Hz, 1 H, Py- $H^6$ ), 7.96 - 7.92 (m, 4 H, Ph), 7.65 - 7.51 (m, 6 H), 7.47 (dd,  $^3J$  = 8.2 Hz,  $^3J$  = 7.5 Hz, 2 H, Py'- $H^4$ ), 7.45 - 7.31 (m, 8 H), 7.23 (dd,  $^3J$  = 6.8 Hz,  $^4J$  = 2.0 Hz, 1 H, Py''- $H^{3/5}$ ), 7.21 (dd,  $^3J$  = 7.0 Hz,  $^4J$  = 1.8 Hz, 1 H, Py''- $H^{3/5}$ ), 7.11 (ddd,  $^3J$  = 7.3 Hz,  $^3J$  = 4.9 Hz,  $^4J$  = 1.1 Hz, 1 H, Py- $H^5$ ), 7.11 (ddd,  $^3J$  = 7.3 Hz,  $^3J$  = 4.9 Hz,  $^4J$  = 1.2 Hz, 1 H, Py- $H^5$ ), 6.89 (dd,  $^3J$  = 7.5 Hz,  $^4J$  = 0.7 Hz, 1 H, Py'- $H^3$ ), 6.89 (dd,  $^3J$  = 7.5 Hz,  $^4J$  = 0.7 Hz, 1 H, Py'- $H^3$ ), 6.49 (dd,  $^3J$  = 8.2 Hz,  $^4J$  = 0.6 Hz, 2 H, Py'- $H^5$ ), 4.70 (dt,  $^3J$  = 10.8 Hz,  $^3J$  = 4.3 Hz, 1 H, OCH), 4.70 (dt,  $^3J$  = 10.7 Hz,  $^3J$  = 4.1 Hz, 1 H, OCH), 3.63 (t,  $^3J$  = 6.1 Hz, 4 H,  $CH_2OH$ ), 3.15 - 2.94 (m, 4 H), 2.10 - 1.94 (m, 2 H), 1.90 - 1.80 (m, 2 H), 1.68 - 0.74 (m, 18 H), 0.84 (d,  $^3J$  = 7.0 Hz, 6 H,  $CH_3$ ), 0.80 (d,  $^3J$  = 6.5 Hz, 6 H,  $CH_3$ ), 0.60 (d,  $^3J$  = 7.0 Hz, 6 H,  $CH_3$ ), OH-Protonen bei ca. 3 ppm durch Austauschprozesse mit dem LM sehr breit.

(*S*)-**47**:(*R*)-**47** = 95:5. Die Angaben beziehen sich auf das (*S*)-Epimer.

$\delta$  = 8.55 (ddd,  $^3J = 4.9$  Hz,  $^4J = 1.9$  Hz,  $^5J = 0.9$  Hz, 1 H, Py- $H^6$ ), 7.96 - 7.92 (m, 2 H, Ph), 7.63 - 7.56 (m, 2 H), 7.54 (ddd,  $^3J = 8.1$  Hz,  $^3J = 7.4$  Hz,  $^4J = 1.9$  Hz, 1 H, Py- $H^4$ ), 7.47 (dd,  $^3J = 8.2$  Hz,  $^3J = 7.5$  Hz, 1 H, Py'- $H^4$ ), 7.44 - 7.33 (m, 4 H), 7.21 (dd,  $^3J = 7.6$  Hz,  $^4J = 1.2$  Hz, 1 H, Py''- $H^{3/5}$ ), 7.12 (ddd,  $^3J = 7.4$  Hz,  $^3J = 4.9$  Hz,  $^4J = 1.1$  Hz, 1 H, Py- $H^5$ ), 6.88 (dd,  $^3J = 7.5$  Hz,  $^4J = 0.7$  Hz, 1 H, Py'- $H^3$ ), 6.48 (dd,  $^3J = 8.2$  Hz,  $^4J = 0.7$  Hz, 1 H, Py'- $H^5$ ), 4.67 (dt,  $^3J = 10.8$  Hz,  $^3J = 4.2$  Hz, 1 H, OCH), 3.62 (t,  $^3J = 6.1$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>OH), 3.10 - 2.97 (m, 2 H), 2.04 - 1.93 (m, 1 H), 1.86 - 1.79 (m, 1 H), 1.66 - 0.76 (m, 9 H), 0.83 (d,  $^3J = 7.0$  Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 0.78 (d,  $^3J = 6.5$  Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 0.58 (d,  $^3J = 7.0$  Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), OH-Proton bei ca. 3 ppm durch Austauschprozesse mit dem LM sehr breit.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

(*S*)-**47**:(*R*)-**47** = 95:5. Die Angaben beziehen sich auf das (*S*)-Epimer.

$\delta$  = 164.6 (C<sup>q</sup>), 164.2 (C<sup>q</sup>), 162.4 (C<sup>q</sup>), 162.1 (C<sup>q</sup>), 155.0 (C<sup>q</sup>), 147.6 (CH), 139.4 (C<sup>q</sup>), 138.6 (CH), 136.0 (CH), 135.1 (CH), 128.6 (CH), 128.5 (2 CH), 126.6 (2 CH), 126.0 (CH), 123.2 (CH), 121.0 (CH), 117.2 (CH), 115.3 (CH), 108.6 (CH), 74.1 (CH), 63.1 (C<sup>q</sup>), 62.9 (CH<sub>2</sub>), 47.0 (CH), 40.5 (CH<sub>2</sub>), 34.4 (CH<sub>2</sub>), 33.6 (CH<sub>2</sub>), 31.2 (CH), 28.7 (CH<sub>2</sub>), 26.2 (CH), 23.7 (CH<sub>2</sub>), 22.1 (CH<sub>3</sub>), 20.5 (CH<sub>3</sub>), 16.4 (CH<sub>3</sub>).

IR (Film)

$\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3400m br (O-H); 3060m (arom. C-H); 2940s, 2900s, 2840s (aliph. C-H); 1580s, 1560s (C=C, C=N); 1460s, 1440s, 1420s (C-H); 1300m; 1250m; 1000m; 970m; 790m, 740m, 680m (C-H oop).

Elementaranalyse

	C	H	N
ber.	78.47 %	7.71 %	7.84 %
gef.	77.68 %	7.95 %	7.30 %

MS (PI - DCIMS)

$m/z$  (Zuordnung, rel. Intensität %): 536 (MH, 100).

Drehwert ( $c = 1.2$ , Methylenchlorid, 90 % *de*)

$[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = -46.3^\circ$ ;  $[\alpha]_{578}^{\text{RT}} = -48.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{546}^{\text{RT}} = -54.4^\circ$ ;  $[\alpha]_{436}^{\text{RT}} = -90.6^\circ$ ;  $[\alpha]_{365}^{\text{RT}} = -129^\circ$

Drehwert ( $c = 0.4$ , Methylenchlorid, 0 % *de*)

$[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = -66.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{578}^{\text{RT}} = -69.5^\circ$ ;  $[\alpha]_{546}^{\text{RT}} = -79.5^\circ$ ;  $[\alpha]_{436}^{\text{RT}} = -143^\circ$ ;  $[\alpha]_{365}^{\text{RT}} = -251^\circ$

### 3.2.4 Metallkomplexe

#### 3.2.4.1 Dichloro[(6-methoxypyridin-2-yl)(6-phenylpyridin-2-yl- $\kappa$ N')(pyridin-2-yl- $\kappa$ N)methan]kupfer(II) **48**

In einem 20-ml-Schlenkrohr werden unter Stickstoff 28.0 mg (0.21 mmol) CuCl<sub>2</sub> vorgelegt. Dazu gibt man unter Schutzgasatmosphäre eine Lösung aus 73.0 mg (0.21 mmol) (6-Methoxypyridin-2-yl)(6-phenylpyridin-2-yl)pyridin-2-ylmethan **31** und 1 ml Methanol (abs., N<sub>2</sub>). Die Reste des gelösten Liganden werden dreimal mit je 0.5 ml Methanol (abs., N<sub>2</sub>) nachgespült. Das Kupfer(II)-chlorid löst sich rasch auf, wobei sich die Lösung zuerst bläulich färbt. Wenige Sekunden später ändert sich die Farbe nach hellgrün. Diese Lösung überschichtet man vorsichtig mit 5 ml Diethylether (abs., N<sub>2</sub>) und lässt bei RT stehen. Nach ein bis zwei Tagen erhält man verwachsene, grüne Kristalle. Das Lösungsmittel wird vorsichtig mit einer Pasteurpipette entfernt und der kristalline Feststoff mehrmals mit wenig Diethylether (abs., N<sub>2</sub>) gewaschen. Der Komplex wird im Stickstoffstrom getrocknet.

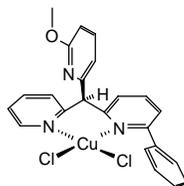
Ausbeute: 72.0 mg (0.13 mmol, 72 % d. Th.)

grüne, luftstabile Kristalle

in Methanol löslich

C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>CuN<sub>3</sub>O 478.88 g/mol

Schmp.: 185 °C (Zersetzung)



<sup>1</sup>H-NMR\*

IR (KBr)

$\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3100w, 3060w, 3020w (arom. C-H); 2990w, 2940w (aliph. C-H); 1600s, 1575s, 1560s (C=C, C=N); 1470s; 1445s; 1410s; 1310s; 1280s; 1040s; 800m, 760s (C-H oop).

\* Aufgrund der paramagnetischen Eigenschaften des Komplexes ist kein zufriedenstellendes <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum möglich.

## Elementaranalyse

	C	H	N
ber.	56.62 %	3.93 %	8.61 %
gef.	56.28 %	4.09 %	8.37 %

## MS (PI - ESI)

*m/z* (Zuordnung, rel. Intensität %): 451 (M – Cl, 43), 415 (M – Cl – HCl, 100), 354 (MH – CuCl<sub>2</sub>, 25).

3.2.4.2 (A<sub>Rh</sub>)-Dichloro[(4*S*)-4-{6-[(1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropyl-5-methylcyclohexyloxy]pyridin-2-yl-κ*N*]-4-[6-(2-phenyl-κ*C*<sup>1</sup>)pyridin-2-yl-κ*N*]-4-(pyridin-2-yl-κ*N*)butan-1-ol]rhodium(III) **50**

In einem 200-ml-Schlenkrohr werden unter Stickstoff 1.50 g (2.80 mmol) Tris(2-pyridyl)butanol-Derivat **47** vorgelegt und in 120 ml Ethanol (abs., N<sub>2</sub>) gelöst. Dazu gibt man 645 mg (2.45 mmol) Rhodium(III)-chlorid-Trihydrat, wobei die Reste der Rhodiumverbindung durch dreimaliges Spülen mit jeweils 10 ml Ethanol (abs., N<sub>2</sub>) überführt werden. Nach wenigen Minuten beginnt ein Feststoff auszuflocken. Nach 12 h kräftigem Rühren wird das feinkristalline Produkt über ein Membranfilter abfiltriert, viermal mit je 5 ml Ethanol (abs.) und anschließend viermal mit je 5 ml Diethylether (abs.) gewaschen. Die Mutterlauge versetzt man mit 30 ml Diethylether (abs.) und 20 ml PE 40/60 und rührt über Nacht. Das ausgefallene feinkristalline Produkt wird wie oben filtriert und gewaschen. Die zweite Mutterlauge wird bis auf etwa 25 ml eingeengt, über Nacht gerührt und dann das Produkt abfiltriert und gewaschen. Alle Produktfraktionen besitzen ähnliche Diastereomerenverteilungen.

Ausbeute: 1.35 g (1.90 mmol, 78 % d. Th.)

gelbes, feinkristallines Produkt

luft- und hydrolysestabil

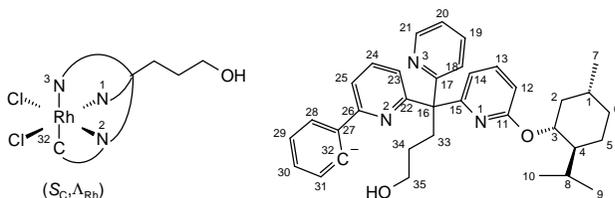
C<sub>35</sub>H<sub>40</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Rh 708.54 g/mol

Schmp.: > 250 °C

## Löslichkeiten

gut	Pyridin, DMF
mäßig	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> :Methanol (1:1), DMSO, Acetonitril
schwerlöslich	Diethylether, Methanol, Toluol, Aceton, THF, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , Ethylacetat

Von den vier Diastereomeren kann eines folgendermaßen abgetrennt werden: Es werden 300 mg in etwa 25 ml DMSO (abs.) unter Erwärmen auf etwa 45 °C (nicht zu hoch, sonst Reaktion mit dem LM) gelöst. In der Kugelrohrdestille wird das LM im HV (Temp. < 50 °C) wieder abdestilliert, bis erste Kristalle zu sehen sind. Dann wird belüftet und mehrere Tage bei RT stehengelassen. Das feinkristalline Produkt wird über ein Membranfilter abgesaugt, viermal mit je 3 ml Ethanol (abs.) und viermal mit je 3 ml Diethylether (abs.) gewaschen und im HV getrocknet. So können 90 mg fast diastereomerenreines Produkt (ca. 94 % *de*) erhalten werden. Die Anreicherung wird aus den <sup>1</sup>H-NMR-Spektren (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) erhalten. Dabei werden die Integrationen der Signale bei 9.62, 9.53, 9.32 und 9.24 ppm, die dem Proton H<sup>21</sup> der vier Diastereomeren zuzuordnen ist, betrachtet.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMF-*d*<sub>7</sub>)

$\delta = 9.50$  (ddd, <sup>3</sup>*J* = 5.4 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.8 Hz, <sup>5</sup>*J* = 0.6 Hz, 1 H, C<sup>21</sup>H), 8.96 (ddd, <sup>3</sup>*J* = 7.7 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.3 Hz, <sup>5</sup>*J* = 0.4 Hz, 1 H, C<sup>28</sup>H), 8.20 (ddd, <sup>3</sup>*J* = 8.2 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.3 Hz, <sup>5</sup>*J* = 0.8 Hz, 1 H, C<sup>18</sup>H), 8.15 (ddd, <sup>3</sup>*J* = 8.1 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.2 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.8 Hz, 1 H, C<sup>19</sup>H), 8.03 - 7.95 (m, 3 H, C<sup>23</sup>H, C<sup>24</sup>H, C<sup>25</sup>H), 7.89 (dd, <sup>3</sup>*J* = 8.4 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.9 Hz, 1 H, C<sup>13</sup>H), 7.79 (ddd, <sup>3</sup>*J* = 7.7 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.3 Hz, <sup>5</sup>*J* = 0.3 Hz, 1 H, C<sup>31</sup>H), 7.64 (dd, <sup>3</sup>*J* = 7.9 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.0 Hz, 1 H, C<sup>14</sup>H), 7.47 (ddd, <sup>3</sup>*J* = 7.2 Hz, <sup>4</sup>*J* = 5.4 Hz, <sup>5</sup>*J* = 1.4 Hz, 1 H, C<sup>20</sup>H), 7.28 (ddd, <sup>3</sup>*J* = 7.7 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.2 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.5 Hz, 1 H, C<sup>29/30</sup>H), 7.25 (dd, <sup>3</sup>*J*

= 8.5 Hz,  $^4J = 1.0$  Hz, 1 H,  $C^{12}H$ ), 7.03 (ddd,  $^3J = 7.6$  Hz,  $^3J = 7.3$  Hz,  $^4J = 1.2$  Hz, 1 H,  $C^{29/30}H$ ), 5.05 (s, 1 H, OH), 4.44 (dt,  $^3J = 10.5$  Hz,  $^3J = 4.7$  Hz, 1 H,  $C^3H$ ), 3.92 (m, 2 H,  $C^{35}H_2$ ), 3.74 - 3.64 (m, 1 H,  $C^{33}H^A H^B$ ), 3.47 - 3.37 (m, 1 H,  $C^{33}H^A H^B$ ), 2.13 - 1.97 (m, 3 H,  $C^2H_2 + C^4H$ ), 1.80 - 1.64 (m, 4 H,  $C^{34}H_2 + C^5HH + C^6HH$ ), 1.64 - 1.54 (m, 1 H,  $C^1H$ ), 1.25 - 1.15 (m, 1 H,  $C^8H$ ), 1.12 - 0.98 (m, 2 H,  $C^5HH + C^6HH$ ), 0.96 (d,  $^3J = 6.6$  Hz, 3 H,  $C^7H_3$ ), 0.60 (d,  $^3J = 6.9$  Hz, 3 H,  $C^{9/10}H_3$ ), 0.26 (d,  $^3J = 7.0$  Hz, 3 H,  $C^{9/10}H_3$ ).

$^{13}C\{^1H\}$ -NMR (101 MHz, DMF- $d_7$ )

$\delta = 171.6$  (d,  $^1J = 25.7$  Hz,  $C^q$ -Rh), 169.4 ( $C^q$ ), 168.8 ( $C^q$ ), 159.3 ( $C^q$ ), 156.7 ( $C^q$ ,  $J = 1.0$  Hz, evtl.  $C^{26}$  oder  $C^{27}$ ), 155.4 ( $C^q$ ,  $J = 1.4$  Hz, evtl.  $C^{26}$  oder  $C^{27}$ ), 155.0 ( $C^{21}H$ ), 147.2 ( $C^q$ ), 142.0 ( $C^{13}H$ ), 140.7 ( $C^{28}H$ ), 140.0 ( $C^{19}H$ ), 138.8 ( $C^{24}H$ ), 128.6 ( $C^{29/30}H$ ), 123.8 ( $C^{31}H$ ), 123.5 ( $C^{20}H$ ), 122.2 ( $C^{29/30}H$ ), 122.1 ( $C^{23}H$ ), 120.8 ( $C^{18}H$ ), 118.5 ( $C^{14}H$ ), 117.7 ( $C^{25}H$ ), 107.5 ( $C^{12}H$ ), 79.9 ( $C^3H$ ), 63.6 ( $C^q$ ,  $J = 2.1$  Hz,  $C^{16}$ ), 61.7 ( $C^{35}H_2$ ), 46.1 ( $C^4H$ ), 39.7 ( $C^2H_2$ ), 34.9 ( $C^6H_2$ ), 31.8 ( $C^1H$ ), 30.4 ( $C^{33}H_2$ ), 29.0 ( $C^{34}H_2$ ), 25.2 ( $C^8H$ ), 23.0 ( $C^5H_2$ ), 22.4 ( $C^7H_3$ ), 21.1 ( $C^{9/10}H_3$ ), 15.3 ( $C^{9/10}H_3$ ).

IR (KBr)

$\tilde{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) = 3440m br (O-H); 3100w, 3050w (arom. C-H); 2950s, 2920m, 2860m (aliph. C-H); 1600s, 1580m (C=C, C=N); 1455s, 1430m (C-H); 1300s; 1025m; 760s.

Elementaranalyse

	C	H	N
ber.	59.33 %	5.69 %	5.93 %
gef.	58.90 %	5.79 %	5.83 %

MS (PI - ESI)

$m/z$  (Zuordnung, rel. Intensität %): 1455 ( $M_2 + K$ , 4), 1439 ( $M_2 + Na$ , 19), 746 ( $M + K$ , 31), 730 ( $M + Na$ , 100), 672 ( $M - Cl$ , 27), 536 ( $M - RhCl_2 + 2H$ , 16).

Drehwert ( $c = 0.26$ , DMSO, 94 % *de*)

$[\alpha]_D^{RT} = -58.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{578}^{RT} = -50.2^\circ$ ;  $[\alpha]_{546}^{RT} = -17.0^\circ$

## 3.3 Katalysen

### 3.3.1 Enantioselektive $\alpha$ -Ketol-Umlagerung\*

In einem großen Schlenkrohr werden 0.1 mmol Ligand und 13.0 mg (0.10 mmol) wasserfreies  $\text{NiCl}_2$  eingewogen, unter Stickstoff gesetzt und 1.52 ml (1.64 g, 10.0 mmol) 2-Hydroxy-2-methyl-1-phenylpropan-1-on **51** zugegeben. Nach 10 min Rühren bei RT wird das Schlenkrohr in ein auf 130 °C vorgeheiztes Ölbad abgesenkt und bei dieser Temperatur bis zum Abbruch der Reaktion gerührt. Typische Reaktionszeiten bewegen sich zwischen 24 und 72 h. Die Reaktion wird abgebrochen, indem man auf RT abkühlt und die Reaktionsmischung aufarbeitet.

Zur Aufarbeitung werden 0.5 ml der Reaktionsmischung über eine Kieselgelsäule (10 cm  $\times$  0.5 cm  $\varnothing$ ) mit Chloroform chromatographiert. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand im HV bei 60 °C kugelrohrdestilliert. Für die gaschromatographische Analyse werden ca. 10 mg des Destillates mit 5 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  verdünnt und 0.05  $\mu\text{l}$  injiziert. Die Messbedingungen und Retentionszeiten sind in Tab. 9 zusammengestellt. Für die Bestimmung der Ausbeute und der *ee*-Werte werden die Peakflächen ohne Korrelationsfaktoren verwendet.

**Tab. 9.** Messbedingungen und Retentionszeiten.<sup>a</sup>

Messbedingungen	Retentionszeiten
Säule: Rt- $\beta$ DEX cst (30m, 0.32 Innendurchmesser, 0.25 $\mu\text{m}$ Filmdicke) Fa. RESTEK	(S)-(-)- <b>52</b> : 18.3 min (R)-(+)- <b>52</b> : 18.9 min
Injektor: Split, 250 °C	<b>51</b> : 24.9 min
Detektor: FID, 260 °C	
Ofentemperatur: 110 °C	
Trägergas: Wasserstoff, Vordruck: 0.7 bar	

<sup>a</sup> **51** = 2-Hydroxy-2-methyl-1-phenylpropan-1-on, **52** = 3-Hydroxy-3-phenylbutan-2-on

\* Ich bedanke mich bei Herrn G. Kreutzer für die Durchführung der Katalysen.

### 3.3.2 Enantioselektive Transferhydrierung von Acetophenon \*

9.43  $\mu\text{mol}$  des Liganden (aus einer isopropanolischen Stammlösung) und 8.58  $\mu\text{mol}$  der Metallkomponente (4.29  $\mu\text{mol}$  bei Dimeren) werden unter Stickstoff mit absolutem, stickstoffgesättigtem Isopropanol auf 16.3 ml aufgefüllt. Dazu gibt man 0.857 ml (17.1  $\mu\text{mol}$ ) einer 0.02 M Lösung der Base (KOH oder  $\text{NEt}_3$ ) in Isopropanol (abs.,  $\text{N}_2$ ) und rührt 10 min bei der späteren Katalysertemperatur von 28 °C. Durch die Zugabe von 0.200 ml (1.71 mmol) Acetophenon wird der Ansatz gestartet. Nach 15 h bei 28 °C bricht man die Katalyse ab, indem man 0.2 ml einer 0.1 M Lösung von Eisessig in Isopropanol zugibt. Anschließend wird das Lösungsmittel in der Kugelrohrdestille abgezogen und der Rückstand bei 60 bis 80 °C und 5 mbar destilliert. Das Destillat wird gewogen und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  quantitativ in einen 10-ml-Messkolben überführt. Als internen Standard verwendet man 20 mg Biphenyl, das in 1 ml der Destillat-Stammlösung und 1 ml Methylchlorid gelöst wird. Die Analytik erfolgt gaschromatographisch. In Tab. 10 sind die Messbedingungen und Retentionszeiten zusammengestellt.

**Tab. 10.** Messbedingungen und Retentionszeiten.<sup>a</sup>

Messbedingungen	Retentionszeiten
Säule: CP Chirasil - DEX - CB (25 m, 0.25 mm Innendurchmesser) Fa. CHROMPACK	<b>53:</b> 3.8 min <i>(R)</i> - <b>54:</b> 7.3 min
Injektor: Split, 250 °C	<i>(S)</i> - <b>54:</b> 7.9 min
Detektor: FID, 250 °C	Biphenyl: 17.3 min
Ofentemperatur: 113 °C	
Trärgas: Helium, Vordruck: 0.7 bar	

<sup>a</sup> **53** = Acetophenon, **54** = 1-Phenylethanol

\* Ich bedanke mich bei Frau F. Henning für die Durchführung der Katalysen.

### 3.3.3 Hydrosilylierung von Acetophenon\*

In den *in situ*-Katalysen werden 125  $\mu\text{mol}$  Ligand, 12.5  $\mu\text{mol}$   $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$  bzw. 25  $\mu\text{mol}$   $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ , 5.0 mmol Acetophenon und gegebenenfalls 50  $\mu\text{mol}$   $\text{AgBF}_4$  unter Argon vorgelegt. Diese Mischung wird unter Rühren auf 0 °C abgekühlt und die Katalyse durch die Zugabe von 6.0 bzw. 8.0 mmol Diphenylsilan gestartet. Die Reaktionsmischung lässt man im Eisbad auf RT erwärmen. Bei den Ansätzen mit **50** werden 50  $\mu\text{mol}$  des Rhodiumkomplexes, 100  $\mu\text{mol}$   $\text{AgBF}_4$ , 5.0 mmol Acetophenon und 8.0 mmol Diphenylsilan verwendet. Die chemischen Ausbeuten des Silylenolethers und des Silylethers von 1-Phenylethanol werden aus den Integralen des  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrums einer filtrierten Probe vor der Hydrolyse bestimmt (2 Tropfen in  $\text{CDCl}_3$ ). Nach 24 h bzw. 90 h werden die Versuche abgebrochen, indem 1 h mit 10 ml Methanol und einer Spatelspitze *p*-Toluolsulfonsäure gerührt wird. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand im ÖV kugelrohrdestilliert. Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses erfolgt gaschromatographisch. Dabei werden 0.1  $\mu\text{l}$  einer Lösung aus 3 Tropfen des Destillats in 1 ml Methylenchlorid injiziert.

Die Messbedingungen und Retentionszeiten sind mit denen der Transferhydrierung von Acetophenon (Kap. 3.3.2) identisch und können Tab. 10 entnommen werden. Bei der Hydrosilylierung kann allerdings auf den internen Standard bei der GC-Messung verzichtet werden, weil der Umsatz mittels  $^1\text{H}$ -NMR ermittelt wird.

### 3.3.4 Asymmetrische Hydrierung von Ketopantolacton<sup>†</sup>

Die Hydrierung von Ketopantolacton wird in einem 100-ml-Stahlautoklaven der Fa. ROTH mit Manometer und Glaseinsatz durchgeführt. 10  $\mu\text{mol}$  des Komplexes **50** werden unter Argon in 8 ml THF vorgelegt. Nach kurzem Rühren wird das unter Stickstoff gesetzte Ketopantolacton (2.00 mmol) zugegeben. Nachdem die Edukte vollständig gelöst sind, wird die Katalysemischung unter Luftausschluss in den Glaseinsatz des Autoklaven überführt, mehrmals mit  $\text{H}_2$  gespült und unter einen Druck von 50 bar Wasserstoff gesetzt. Die Reaktion wird nach 40 h bei 50 °C

---

\* Ich bedanke mich bei Herrn M. Weber für die Durchführung der Katalysen.

† Ich bedanke mich bei Herrn C. Zettler für die Durchführung der Katalysen.

beendet. Nach dem Abkühlen des Autoklaven wird der Wasserstoffüberdruck abgelassen, die Reaktionsmischung vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand im ÖV bei 120 °C kugelrohrdestilliert. Die Ermittlung des Umsatzes und des *ee*-Wertes erfolgt gaschromatographisch an einer chiralen Säule. Für die Messung werden 10 mg des festen Produkts in 1 ml Methylenchlorid gelöst und 0.25 µl davon injiziert. In Tab. 11 sind die Retentionszeiten und die Messbedingungen der gaschromatographischen Messung zusammengefasst. Aus früheren Versuchen ist bekannt, dass die Korrelationsfaktoren für **57** und **58** annähernd gleich sind, sodass im Rahmen der hier geforderten Genauigkeit auf ihre Verwendung verzichtet werden kann.

**Tab. 11.** Messbedingungen und Retentionszeiten.<sup>a</sup>

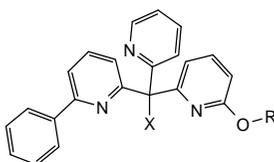
Messbedingungen	Retentionszeiten
Säule: CP Chirasil - DEX – CB (25 m, 0.25 mm Innendurchmesser) Fa. CHROMPACK	<b>57</b> : 3.1 min ( <i>S</i> )- <b>58</b> : 6.1 min
Injektor: Split, 250 °C	( <i>R</i> )- <b>58</b> : 6.6 min
Detektor: FID, 230 °C	
Ofentemperatur: 125 °C	
Trärgas: Helium, Vordruck: 1.2 bar	

<sup>a</sup> **57** = Ketopantolacton, **58** = Pantolacton

## 4 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, Tris(2-pyridyl)methan-Derivate mit chiralem Brückenatom zu synthetisieren und bezüglich der Konfiguration am verbrückenden Atom zu trennen. Mit den Liganden sollten dann Komplexe dargestellt werden, die am Metallzentrum konfigurationsstabil sind.

Es wurden zwei unterschiedliche Reihen von unsymmetrischen Tris(2-pyridyl)methan-Derivaten entwickelt zum einen die racemischen Liganden mit drei verschiedenen, achiralen Pyridinen und zum anderen die diastereomeren Liganden, in denen ein Pyridinring mit dem optisch aktiven Menthylrest substituiert ist (Abb. 51).

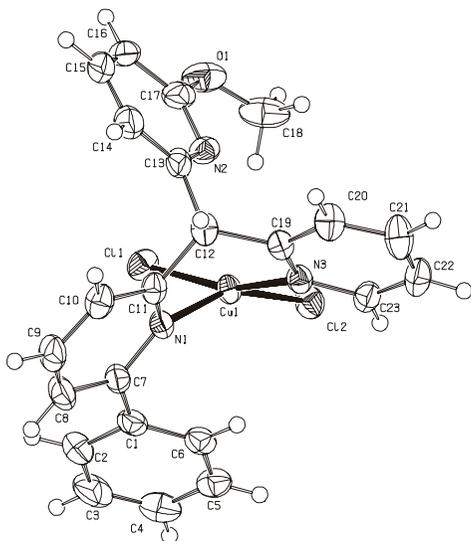


X	OH	H	Br	CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> Br	CH <sub>2</sub> OTs	OOCR*	OCH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OH
R = CH <sub>3</sub>	<b>22</b>	<b>31</b>	<b>28</b>	<b>29</b>	<b>35</b>	<b>33</b>	<b>25, 27</b>		
R = Menthyl	<b>41</b>	<b>44</b>	<b>43</b>					<b>42</b>	<b>47</b>

**Abb. 51.** Racemische und diastereomere Tris(2-pyridyl)methan-Derivate.

In beiden Fällen wurde zuerst das Tris(2-pyridyl)methanol-Derivat (**22** und **41**), durch Addition eines Lithiopyridins an das unsymmetrische Dipyridylketon (6-Phenylpyridin-2-yl)pyridin-2-ylketon dargestellt. Zur Racematspaltung des Liganden **22** wurde versucht, mit optisch aktiven Säuren diastereomere Salze zu bilden. Die Säuren (1*S*)-(+)-Camphersulfonsäure, (2*R*,3*R*)-(+)-Weinsäure, (2*R*,3*R*)-(-)-Dibenzoylweinsäure, (i>R)-(-)-Mandelsäure, (i>S)-(-)-Äpfelsäure und (i>R)-(+)-4-(2-Chlorphenyl)-2-hydroxy-5,5-dimethyl-1,3,2-dioxophosphoran-2-oxid kamen zum Einsatz. Es konnte aber keine Anreicherung erzielt werden. Die Darstellung von diastereomeren Estern (X = OOCR\*) mit Menthoxyessigsäure bzw. Borneoxy-

essigsäure führte zwar zu den gut kristallisierenden Verbindungen **25** und **27**, eine Trennung war jedoch nicht möglich. Vom racemischen Liganden **31** konnten mit Kupfer(II)-chlorid Röntgenkristallstruktur-taugliche Kristalle erhalten werden. Dieser Kupferkomplex **48** kristallisiert als Racemat mit zwei Enantiomerenpaaren pro Elementarzelle.

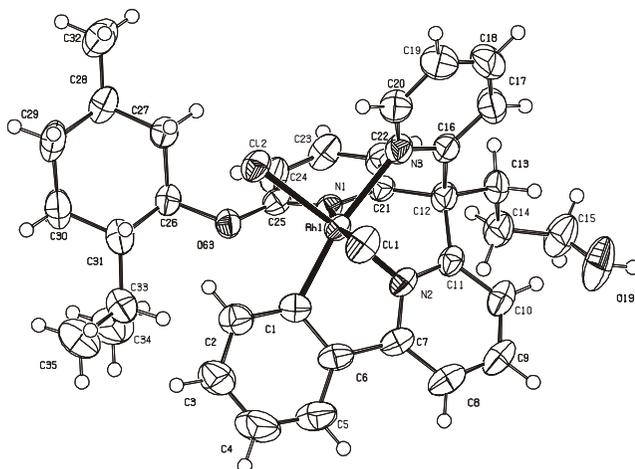


**Abb. 52.** Struktur von **48** (ORTEP-Darstellung mit 50 %iger Aufenthaltswahrscheinlichkeit).

Die zweite Reihe von Tris(2-pyridyl)methan-Liganden enthält einen menthyl-substituierten Pyridinring. Das Methanolderivat **41** fällt als 1:1-Gemisch der beiden Epimere an. Durch Säulenchromatographie war es möglich, eines der beiden Diastereomere von **41** abzutrennen. Angereicherte Proben von **41** konnten nach der Deprotonierung mit Methyljodid zum Methylether **42** umgesetzt werden, ohne dass eine Epimerisierung eintrat. Mit Thionylbromid gelang es, **41** in das Trispyridylbrommethan-Derivat **43** zu überführen. Dieses konnte nach einem Halogen-Metall-Austausch mit *n*-BuLi durch Reaktion mit Oxetan zu den beiden diastereomeren Butanolderivaten **47** umgesetzt werden. Durch Chromatographie von **47** war eine Diastereomerenanreicherung zu erreichen.

Mit dem Butanolderivat **47** und Rhodium(III)-chlorid konnte der Rh(III)-Komplex **50** synthetisiert werden, der vierzählig über drei Pyridinringe und über

den in *ortho*-Position deprotonierten Phenylring koordiniert ist. Setzt man eine Epimerenmischung des Liganden **47** ein, so erhält man vier Diastereomere, von denen das mit ( $S_C, \Lambda_{Rh}$ )-Konfiguration durch Kristallisation aus DMSO abgetrennt werden kann. Das Ergebnis der Röntgenstrukturanalyse von ( $S_C, \Lambda_{Rh}$ )-**50** ist in Abb. 53 dargestellt. Der Komplex ist bezüglich der Konfiguration am Kohlenstoffatom des Liganden stabil. Dagegen besteht in Lösung zwischen der  $\Lambda$ - und der  $\Delta$ -Konfiguration des Metallatoms ein Gleichgewicht, das sich schnell einstellt.



**Abb. 53.** Struktur von ( $S_C, \Lambda_{Rh}$ )-**50** (ORTEP-Darstellung mit 50 %iger Aufenthaltswahrscheinlichkeit).

Etliche Liganden und der Komplex **50** wurden in unterschiedlichen enantioselectiven Katalysesystemen getestet. In der  $\alpha$ -Keto-Umlagerung von 2-Hydroxy-2-methyl-1-phenylpropan-1-on, der Hydrosilylierung von Acetophenon und in der Isomerisierung von 2-*n*-Butyl-4,7-dihydro-1,3-dioxepin wurden mittlere bis gute chemische Ausbeuten erreicht, während in der Transferhydrierung von Acetophenon und in der Hydrierung von Ketopantolacton nur geringfügige Umsätze erzielt werden konnten. Lediglich bei der  $\alpha$ -Keto-Umlagerung und bei der Hydrierung von Ketopantolacton zeigten die Katalyseprodukte eine geringe optische Anreicherung.



# 5 Anhang

## 5.1 Kristallographische Daten

Die Röntgenstrukturdaten wurden mit einem STOE-IPDS-Diffraktometer ermittelt, wobei Mo-K $_{\alpha}$ -Strahlung ( $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ) und ein Graphit-Monochromator verwendet wurden. Die Strukturen wurden mit den Computerprogrammen SIR-97<sup>66</sup> und SHELXL97<sup>67</sup> gelöst. Die Lokalisierung der Wasserstoffatome erfolgte geometrisch.

### 5.1.1 Kristallstrukturdaten von **48**

Summenformel	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>2</sub> CuN <sub>3</sub> O
Molmasse [g mol <sup>-1</sup> ]	487.86
Farbe und Habitus	grüne Prismen
Kristallgröße [mm × mm × mm]	0.21 × 0.15 × 0.11
Kristallsystem, Raumgruppe	monoklin, <i>P</i> 2 <sub>1</sub> /n
Gitterkonstanten <i>a</i> , <i>b</i> , <i>c</i> [Å]	9.3622(8), 14.6885(9), 15.8021(14)
$\alpha$ , $\beta$ , $\gamma$ [°]	90, 105.084(10), 90
<i>Z</i> , <i>V</i> [Å <sup>3</sup> ], <i>d</i> <sub>ber.</sub> [g cm <sup>-3</sup> ]	4, 2098.2(3), 1.544
Absorptionskoeffizient $\mu$ [mm <sup>-1</sup> ]	1.32
<i>F</i> (000)	996
Messtemperatur	173(1) K
Messbereich $\Theta$ [°]	2.30 - 26.78
Gemessene Reflexe, unabhängig	27241, 4451
Zahl der LS-Parameter	271
Restelektronendichte [e Å <sup>3</sup> ]	min. -0.259, max. 0.799
<i>R</i> <sub>1</sub> , <i>wR</i> <sub>2</sub> [ <i>I</i> > 2 $\sigma$ ( <i>I</i> )]	0.0342, 0.0723

### 5.1.2 Kristallstrukturdaten von **50**

Summenformel	$C_{35}H_{40}Cl_2N_3O_2Rh$
Molmasse [ $g\ mol^{-1}$ ]	708.51
Farbe und Habitus	gelbe Prismen
Kristallgröße [ $mm \times mm \times mm$ ]	$0.14 \times 0.10 \times 0.08$
Kristallsystem, Raumgruppe	hexagonal, $P\ 6_1$
Gitterkonstanten	$a, b, c$ [ $\text{\AA}$ ] 24.5147(11), 24.5147(11), 9.8658(5)
	$\alpha, \beta, \gamma$ [ $^\circ$ ] 90, 90, 120
$Z, V$ [ $\text{\AA}^3$ ], $d_{\text{ber.}}$ [ $g\ cm^{-3}$ ]	6, 5134.7(4), 1.375
Absorptionskoeffizient $\mu$ [ $mm^{-1}$ ]	0.689
$F(000)$	2196
Messtemperatur	293(2) K
Messbereich $\Theta$ [ $^\circ$ ]	2.82 - 25.90
Gemessene Reflexe, unabhängig	69461, 6627
Zahl der LS-Parameter	388
Restelektronendichte [ $e\ \text{\AA}^3$ ]	min. $-0.263$ , max. $0.710$
Flack-Parameter <sup>68</sup>	$-0.02(2)$
$R_1, wR_2$ [ $I > 2\sigma(I)$ ]	0.0312, 0.0727

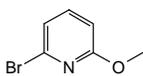
## 5.2 Verwendete Abkürzungen

abs.	absolut
abs., $N_2$	absolut und $N_2$ -gesättigt
ber.	berechnet
BuLi	Butyllithium
d. Th.	der Theorie, prozentuale Ausbeute bezogen auf das im Unterschuss eingesetzte Edukt
DC	Dünnschichtchromatographie

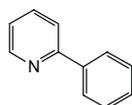
---

DCI	Direct Chemical Ionisation (Mass Spectroscopy)
<i>de</i>	diastereomeric excess (Diastereomerenüberschuss)
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
<i>ee</i>	enantiomeric excess (Enantiomerenüberschuss)
EI	Electron Impact (Mass Spectroscopy)
ESI	Electron Spray Ion (Mass Spectroscopy)
Et <sub>2</sub> O, Ether	Diethylether
gef.	gefunden
h	Stunden
IR	Infrarot-Spektroskopie
Me	Methyl
min	Minuten
MS	Massenspektrometrie
NEt <sub>3</sub>	Triethylamin
PE 40/60	Petrolether (Siedebereich 40 bis 60 °C)
Ph	Phenyl
PI	Positive Ion
Pr	Propyl
RT	Raumtemperatur
Schmp.	Schmelzpunkt
Sdp.	Siedepunkt
<i>t</i>	Zeit
<i>T</i>	Temperatur
THF	Tetrahydrofuran

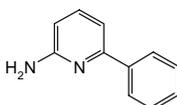
## 5.3 Formeltafel



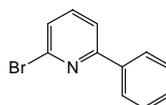
16



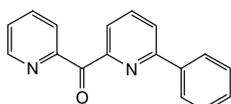
17



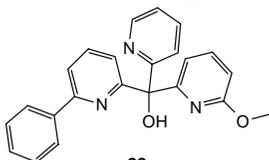
18



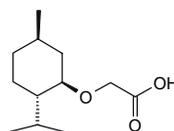
19



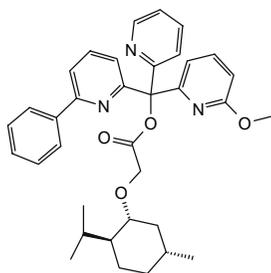
21



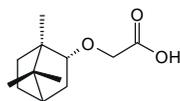
22



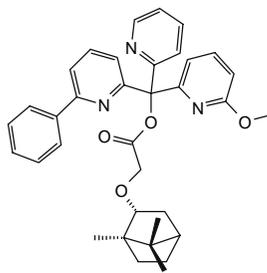
24



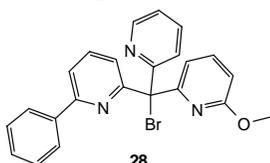
25



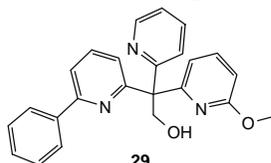
26



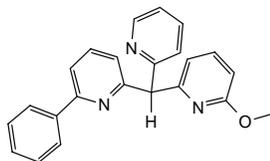
27



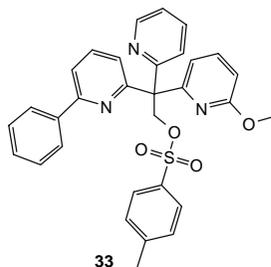
28



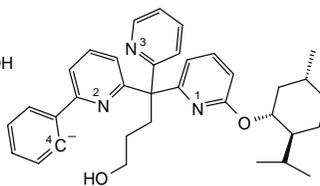
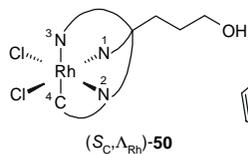
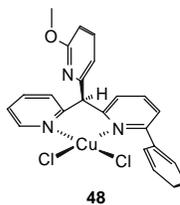
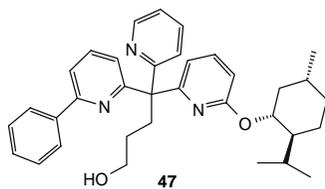
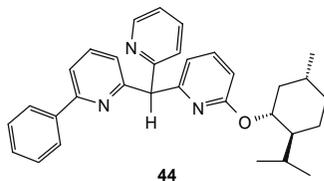
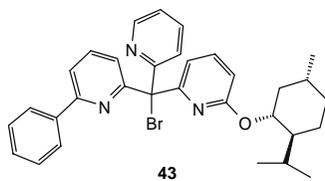
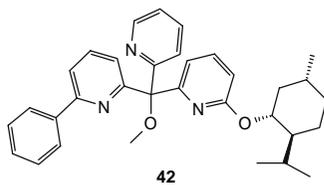
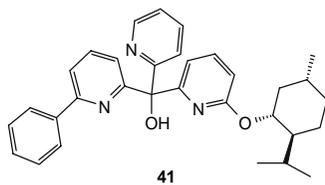
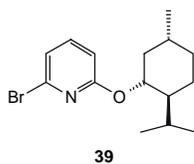
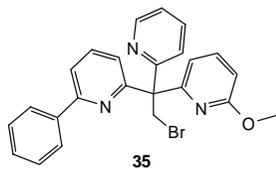
29



31



33





## 6 Literaturverzeichnis

- <sup>1</sup> A. R. Cushny, *J. Physiol.* **1904**, 30, 193
- <sup>2</sup> (a) J. Crosby, *Tetrahedron* **1991**, 47, 4789; (b) A. N. Collins, G. N. Sheldrake, J. Crosby (Eds.), *Chirality in Industry: The Commercial Manufacture and Application of Optically Active Compounds*, J. Wiley & Sons, Chichester, **1992**
- <sup>3</sup> (a) S. C. Stinson, *Chemical & Engineering News* **2000**, 78(43), 55; (b) S. C. Stinson, *Chemical & Engineering News* **1995**, 73(41), 44
- <sup>4</sup> H. Brunner, *Rechts oder links – in der Natur und anderswo*, Weinheim, Wiley-VCH, **1999**, S. 137
- <sup>5</sup> H.-J. Federsel, *Chem. unserer Zeit* **1993**, 27, 78
- <sup>6</sup> L. Horner, H. Siegel, H. Büthe, *Angew. Chem.* **1968**, 80, 1034
- <sup>7</sup> T. Hayashi, S. Hirate, K. Kitayama, H. Tsuji, A. Torii, Y. Uozumi, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1441
- <sup>8</sup> H. Brunner, U. Obermann, P. Wimmer, *J. Organomet. Chem.* **1986**, 316, C1
- <sup>9</sup> H. Brunner, U. Obermann, *Chem. Ber.* **1989**, 122, 499
- <sup>10</sup> G. Chelucci, S. Medici, A. Saba, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 19, 3183
- <sup>11</sup> N. S. Perch, T. Pei, R. A. Widenhoefer, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 3836
- <sup>12</sup> D. A. Evans, K. A. Woerpel, M. J. Scott, *Angew. Chem.* **1992**, 104, 439; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 430
- <sup>13</sup> H. Yang, M. Alvarez-Gressier, M. Lugan, R. Mathieu, *Organometallics* **1997**, 16, 1401
- <sup>14</sup> H. Nishiyama, M. Kondo, T. Nakamura, K. Itoh, *Organometallics* **1991**, 10, 500
- <sup>15</sup> M. C. Keyes, B. M. Chamberlain, S. A. Caltagirone, J. A. Halfen, W. B. Tolman, *Organometallics* **1998**, 17, 1984
- <sup>16</sup> E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto (Eds.), *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Springer, Heidelberg, **1999**
- <sup>17</sup> Übersichtsartikel über Tris(2-pyridyl)-Liganden: L. F. Szczepura, L. M. Witman, K. J. Takeuchi, *Coord. Chem. Rev.* **1998**, 174, 5

- <sup>18</sup> D. D. Perrin, *Dissociation Constants of Organic Bases in Aqueous Solution: Supplement 1972*, Butterworths, London, **1972**
- <sup>19</sup> D. L. Jameson, J. K. Blaho, K. T. Kruger, K. A. Goldsby, *Inorg. Chem.* **1989**, 28, 4314
- <sup>20</sup> H. Adolfsson, K. Wärnmark, C. Moberg, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1054
- <sup>21</sup> R. T. Jonas, T. D. P. Stack, *Inorg. Chem.* **1998**, 37, 6615
- <sup>22</sup> J. P. Wibaut, A. P. de Jonge, H. G. P. van der Voort, P. Ph. H. L. Otto, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **1951**, 70, 1054
- <sup>23</sup> C. L. Comins, M. O. Killpack, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 69
- <sup>24</sup> (a) K. Ziegler, H. Zeiser, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1930**, 63, 1847; (b) J. C. W. Evans, C. F. H. Allen, *Org. Synth. Coll. Vol. II*, **1943**, S. 517
- <sup>25</sup> F. H. Case, T. J. Kasper, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 5842
- <sup>26</sup> M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, Thieme, Stuttgart **1995**, 5. Aufl., S. 123
- <sup>27</sup> W. ten Hoeve, H. Wynberg, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 4508
- <sup>28</sup> (a) P. F. Newton, G. H. Whiteham, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 3072; (b) M. T. Leffler, A. E. Calkins, *Org. Synth. Coll. Vol. III*, **1955**, 547
- <sup>29</sup> J. Clark, J. Read, *J. Chem. Soc.* **1934**, 1773
- <sup>30</sup> (a) C. A. Bunton, J. L. Wood, *J. Chem. Soc.* **1955**, 1522; (b) K. Yates, *Acc. Chem. Res.* **1971**, 4, 136
- <sup>31</sup> G. A. Olah, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 808
- <sup>32</sup> W. Schlenk, R. Ochs, *Chem. Ber.* **1916**, 49, 608
- <sup>33</sup> G. A. Artamkina, A. G. Grinfel'd, I. P. Beletskaya, *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci. (Engl. Transl.)* **1986**, 35, 349
- <sup>34</sup> T. Marx, E. Breitmaier, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 183
- <sup>35</sup> H. Gilman, L. L. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1928**, 50, 2223
- <sup>36</sup> (a) B. H. Lipshutz, D. Parker, J. A. Kozlowski, R. D. Miller, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 3334; (b) R. A. Pilli, L. C. Dias, A. O. Maldaner, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 717; (c) G. Solladié, C. Ziani-Chérif, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2181

- <sup>37</sup> (a) J. G. Smith, G. F. Wright, *J. Org. Chem.* **1952**, *17*, 1116; (b) H. Brunner, J. Ziegler, *J. Organomet. Chem.* **1990**, *397*, C25
- <sup>38</sup> N. Krause, *Metallorganische Chemie*, Spektrum Akad. Verlag, Heidelberg, **1996**, S. 9
- <sup>39</sup> R. K. Boggess, A. H. Lamson, S. York, *Polyhedron* **1991**, *10*, 2791
- <sup>40</sup> D. L. White, J. W. Faller, *Inorg. Chem.* **1982**, *21*, 3119
- <sup>41</sup> M. Schlosser, *Organometallics in Synthesis – A Manual*, Wiley, Chichester, **1994**
- <sup>42</sup> M. Kodera, Y. Tachi, T. Kita, H. Kobushi, Y. Sumi, K. Kano, M. Shiro, M. Koikawa, T. Tokii, M. Ohba, H. Okawa, *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 226
- <sup>43</sup> A. M. Garcia, J. Manzur, E. Spodine, R. F. Baggio, M. T. Garland, *Acta Crystallogr., Sect. C* **1994**, *C50*, 1882
- <sup>44</sup> (a) M. Nonoyama, *J. Organomet. Chem.* **1975**, *92*, 89; (b) U. Maeder, A. von Zelewsky, H. Stoeckli-Evans, *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 1320
- <sup>45</sup> M. D. Santa María, R. M. Claramunt, J. A. Campo, M. Cano, R. Criado, J. V. Heras, P. Ovejero, E. Pinilla, M. R. Torres, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *605*, 117
- <sup>46</sup> W. Liebscher, E. Fluck, *Die systematische Nomenklatur der anorganischen Chemie*, Springer, Berlin **1999**
- <sup>47</sup> (a) A. Ertan, H. Adolfsson, C. Moberg, *Acta Cryst., Sect. C*, **1995**, *51*, 1761; (b) J. L. Kisko, J. K. Barton, *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 4942; (c) R. Cini, G. Giorgi, L. Pasquini, *Inorg. Chim. Acta* **1992**, *196*, 7; (d) A. Cavaglioni, R. Cini, *Polyhedron* **1997**, *16*, 4045; (e) R. Cini, A. Cavaglioni, E. Tiezzi, *Polyhedron* **1999**, *18*, 669
- <sup>48</sup> A. L. Spek, *Acta Cryst., Sect. A* **1990**, *46*, C34
- <sup>49</sup> P. v. d. Sluis, A. L. Spek, *Acta Cryst., Sect. A* **1990**, *46*, 194
- <sup>50</sup> F. O. Garces, R. J. Watts, *Magn. Reson. Chem.* **1993**, *31*, 529
- <sup>51</sup> D. R. Muhandiram, T. T. Nakashima, R. E. D. McClung, *J. Magn. Reson.* **1990**, *87*, 56
- <sup>52</sup> H. Brunner, F. Stöhr, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2777
- <sup>53</sup> K. J. Haack, S. Hashiguchi, A. Fuji, T. Ikariya, R. Noyori, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 297; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 285
- <sup>54</sup> F. Henning, *Diplomarbeit*, Universität Regensburg, **2000**
- <sup>55</sup> H. Nishiyama, H. Sakaguchi, T. Nakamura, M. Horihata, M. Kondo, K. Itoh, *Organometallics* **1989**, *8*, 846

- <sup>56</sup> (a) H. B. Kagan, M. Tahar, J.-C. Fiaud, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5959; (b) H. Brunner, M. Janura, *Synthesis* **1998**, 45; (c) H. Brunner, D. Mijolovic, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 577, 346
- <sup>57</sup> C. Zettler, *Diplomarbeit*, Universität Regensburg **1999**
- <sup>58</sup> H. Frauenrath, T. Philipps, *Angew. Chem.* **1986**, 98, 261; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 274
- <sup>59</sup> (a) H. Brunner, M. Prommesberger, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 3231; (b) T. Zwack, *Diplomarbeit*, Universität Regensburg **1999**
- <sup>60</sup> (a) W. D. Jones, F. J. Feher, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 1650; (b) W. D. Jones, F. J. Feher, *Acc. Chem. Res.* **1989**, 22, 91; (c) W. D. Jones, V. L. Kuykendall, *Inorg. Chem.* **1991**, 30, 2615
- <sup>61</sup> A. Ferrari, M. Merlin, S. Sostero, O. Traverso, H. Rüegger, L. M. Venanzi, *Helv. Chim. Acta* **1998**, 81, 2127
- <sup>62</sup> M. J. Hannon, P. C. Mayers, P. C. Taylor, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2000**, 1881
- <sup>63</sup> (a) J. W. Faller, Y. Ma, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 1579; (b) J. W. Faller, L.-L. Gundersen, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2275
- <sup>64</sup> (a) Autorenkollektiv, *Organikum*, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin, **1988**, 17. Aufl.; (b) S. Hünig, G. Märkl, J. Sauer, *Einführung in die apparativen Methoden der organischen Chemie*, Regensburg, **1994**, 2. Ausg.
- <sup>65</sup> M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, Thieme, Stuttgart **1995**, 5. Aufl., S. 79
- <sup>66</sup> A. Altomare, G. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, *J. Appl. Cryst.* **1993**, 26, 343
- <sup>67</sup> G. M. Sheldrick, SHELXS97, Universität Göttingen **1997**
- <sup>68</sup> H. D. Flack, *Acta Cryst., Sect. A* **1983**, 39, 876

# Dank

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Mitarbeitern des Lehrstuhls für das angenehme Arbeitsklima und ihre stete Hilfsbereitschaft bedanken.

Mein besonderer Dank gilt:

Meinen Mitstreitern Herrn Jürgen Klankermayer, Herrn Matthias Weber und Herrn Thomas Zwack für die zahlreichen privaten und fachlichen Gespräche.

Frau E. Ederer und Frau N. White für die Mitarbeit bei den Synthesen.

Frau F. Henning, Herrn G. Kreutzer, Herrn M. Weber, Herrn C. Zettler und Herrn T. Zwack für die Durchführung der Katalysen.

Herrn Dr. T. Burgemeister, Herrn F. Kastner, Frau R. Brunner-Ploss, Frau N. Pustet, Frau A. Schramm und Frau G. Stühler für die Aufnahme zahlreicher NMR-Spektren und für die nützlichen Tipps bezüglich der Auswertung einiger Spektren.

Herrn Dr. M. Zabel und Herrn A. Dietrich für die Durchführung der Röntgenstrukturanalysen.

Herrn Dr. K. K. Mayer, Herrn, J. Kiermeier und Herrn W. Söllner für die Aufnahme der Massenspektren.

Herrn G. Wandinger und Herrn H. Schüller für die Durchführung der Elementaranalysen.

Meinen Eltern für die Unterstützung und den Rückhalt in all den Jahren meiner Ausbildung.