



Stereoselektive Organische Synthese mit *N*-Chloraminen und mit Bispyrrolidin-Liganden

**Dissertation
zur Erlangung des Grades
„Doktor der Naturwissenschaften“
des Fachbereiches Biologie und Chemie
der Justus Liebig Universität Gießen**

**vorgelegt von
Magdalene Maruszczyk
aus Myslenice**

2008

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Juli 2004 bis Mai 2005 am Organisch Chemischen Institut der Westfälischen Wilhelms-Universität in Münster und in der Zeit von Juni 2005 bis April 2008 am Institut für Organische Chemie der Justus-Liebig-Universität in Gießen unter der Leitung von Prof. Dr. R. Göttlich angefertigt.

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbstständig ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

Erster Gutachter: Prof. Dr. R. Göttlich
Zweiter Gutachter: Prof. Dr. S. Schindler
Tag der mündlichen Prüfung:.....

Time is like a bullet from behind

COVENANT

Für Carsten

Inhaltsverzeichnis

I	<u>VORWORT</u>	1
II	<u>STEREOSELEKTIVE LACTONISIERUNG MIT N-CHLORAMINEN</u>	3
1	Einleitung	3
1.1	Übersicht	3
1.2	Halolactonisierungen	7
1.2.1	Mechanismus	8
1.2.2	Halogenelektrophile	12
1.3	Chlorlactonisierungen	16
1.3.1	Bekannte Chloroniumionenquellen	16
1.3.2	N-Chloramine als neuartige Chloroniumionenquellen	17
1.4	Aufgabenstellung	19
2	Synthese von δ-Lactonen mit N-Chloraminen	20
2.1	Darstellung und Cyclisierung δ - ϵ -ungesättigter Carbonsäuren	20
2.1.1	Hex-5-ensäure	20
2.1.2	2-(Prop-2-enyl)benzoesäure	25
2.1.3	3,3-Dimethylhex-5-ensäure	29
3	Chlorolactonisierungsreaktionen mit chiralen N-Chloraminen	33
3.1	Auswahl der Modellreaktion	36
3.2	Synthese chiraler N-Chloramine	39
3.3	Cyclisierungsreaktionen	44
4	Zusammenfassung und Ausblick	49
III	<u>Synthese und Einsatz von Bispyrrolidin-Liganden</u>	55
1	Einleitung	55
1.1	Historische Entwicklung der homogenen Katalyse	55
1.2	Historische Entwicklung C ₂ -symmetrischer Stickstoffliganden	62
1.3	Aufgabenstellung	66
2	Synthese der Bispyrrolidin-Liganden	69
2.1	Syntheseplanung	69
2.1.1	Zugang über die asymmetrische Synthese	71
2.1.2	„Chiral pool“-Zugang / L-Prolin-Derivate als Elektrophile	77
2.1.3	Racemische Darstellung mit anschließender Trennung	92

3	EINSATZ DER BISPYRROLIDIN-LIGANDEN IN CYCLOPROPANIERUNGSREAKTIONEN	112
3.1	MECHANISMUS DER CYCLOPROPANIERUNGSREAKTION	113
3.2	CYCLOPROPANIERUNGEN	115
4	ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK	121
IV	<u>EXPERIMENTELLER TEIL</u>	129
1	ALLGEMEINES	129
1.1	LÖSUNGSMITTEL	129
1.2	CHROMATOGRAPHIE	129
1.3	ELEMENTARANALYSEN	130
1.4	MASSENSPEKTROMETRIE	130
1.5	NMR-SPEKTROSKOPIE	130
1.6	KRISTALLSTRUKTURANALYSE	131
2	VORSCHRIFTEN ZU KAPITEL II	132
2.1	DARSTELLUNG DER UNGESÄTTIGTEN CARBONSÄUREN	132
2.2	CYCLISIERUNG DER UNGESÄTTIGTEN CARBONSÄUREN	145
2.3	DARSTELLUNG DER <i>N</i> -CHLORAMINE	149
3	VERSUCHVORSCHRIFTEN ZU KAPITEL III	159
3.1	EDUKTDARSTELLUNG ZUR LIGANDENSYNTHESE AUSGEHEND VON PROLIN	159
3.2	DARSTELLUNG DER LIGANDEN AUSGEHEND VON PYRROLDERIVATEN	176
3.3	CU(I) KATALYSIERTE CYCLOPROPANIERUNG VON STYROL MIT ETHYLDIAZOACETAT	188
V	<u>ANHANG: KRISTALLSTRUKTUREN</u>	190
VI	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	203

Abkürzungsverzeichnis

acac	Acetylacetonat
EE	Ethylacetat
DMAP	<i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
Ether/DEE	Diethylether
DME	Dimethoxyethan
TFA	Trifluoressigsäure
Ac ₂ O	Essigsäureanhydrid
DCM	Dichlormethan
NCS	<i>N</i> -Chlorsuccinimid
TMEDA	Tetramethylethylendiamin
NMM	<i>N</i> -Methylmorpholin
TCT	Cyanurchlorid
TFT	Cyanurfluorid
DMF	Dimethylformamid
LTMP	Lithiumtetramethylpiperidin
HMTAB	Hexamethylen-tetraamin-Brom-Komplex
AlO _x	Aluminiumoxid
MTBE	Methyl- <i>tert</i> -Butylether
PE	Petrolether
DMSO	Dimethylsulfoxid
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
THF	Tetrahydrofuran
Sp	Spartein
Me	Methyl
Et	Ethyl
Ac	Acetat
<i>n</i> Bu	<i>n</i> -Butyl
Ar	aryl
R	allgemeiner Kohlenwasserstoff-Rest
Fc	Ferrocenyl
X	Halogenatom
triflat	Trifluormethansulfonat

LS	Lewis-Säure
i-Pr	Isopropyl
Tos	Toluolsulfonyl
Ph	Phenyl
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
Fmoc	Fluorenylmethoxycarbonyl
E	Elektrophil
Nu	Nucleophil
L	Ligand(en)
[M]	Metall mit Ligandenumgebung
RT	Raumtemperatur
de	Diastereomerenüberschuss
ee	Enantiomerenüberschuss
h	Stunde(n)
d	Tag(e)
min	Minute(n)
gem	geminal
trig	trigonal
tet	tetraedrisch
*	chiral
Red.	Reduktion
eq.	Äquivalente
ÖPV	Ölpumpenvakuum
t _R	Retentionszeit
R _f	Retentionsfaktor

I Vorwort

„Was machst du eigentlich und wofür braucht man das?“

Eine Frage, die man als organischer Chemiker, der sich mit Grundlagenforschung oder Methodenentwicklung beschäftigt, einem Nicht-Chemiker schwer beantworten kann. Wenn man sagt man forscht, erwarten die meisten Menschen von einem, dass man am Siegeszug gegen Krebs oder die gemeine Diarrhöe mitwirkt oder wenigstens irgendeinen Stoff aus seltenen Pflanzen oder Tieren extrahiert und nachsynthetisiert. Die Entwicklung einer neuen Methode, ohne dabei direkt eine konkrete lebensnahe Anwendung im Auge zu haben, erscheint den meisten nicht plausibel.

Dabei ist die Grundlagenforschung und Methodenentwicklung sozusagen das Gewürzregal der Chemie. Die neu entwickelten Synthesemethoden lassen sich in bereits bestehende Synthesen einbauen, um mit ihnen bessere Ausbeuten zu erlangen oder einfachere Zugangswege zu den meist komplizierten Natur- oder Arzneistoffen zu beschreiten. Auch wenn manche Entwicklungen zunächst unbedeutend erscheinen, können sie später einen maßgeblichen Teil zu einer Entdeckung beitragen, die dann in aller Munde ist. Wie sonst kann man sich als Laie die Verleihung von Ehrungen wie den Nobel-Preis an Wissenschaftler erklären, deren Forschungsarbeiten Titel tragen, bei denen man nur „Bahnhof“ versteht? Und dennoch, sie sind so wertvoll, dass sie, ob man will oder nicht, jedermanns Leben beeinflussen.

Die Inspiration für die Entwicklung einer neuen Methode kann aus verschiedenen Quellen kommen. Eine Vorgehensweise ist die, Lücken im Stand der Technik zu erkennen und zu versuchen, sie durch gezielte Anwendung des bestehenden Wissens mit Möglichkeiten zu füllen. Dabei kann man z.B. untersuchen, ob bestehende Methoden, die sich in anderen Bereichen bewährt haben, so modifizieren lassen, dass sie auf bestimmte andere Problemstellungen anwendbar sind.

Eine solche Vorgehensweise wurde im ersten Teil der hier vorliegenden Arbeit angewendet. Die *N*-Chloramine, die in ihrer Funktion als Chloroniumionenquellen bereits für die Synthese von α -Chlor-Alkoxy-Verbindungen ausgehend von Olefinen angewendet wurden, konnten hier als Haloniumionenquellen für die Halolactonisierung eingeführt werden. Dabei wurde die Frage nach der grundsätzlichen Eignung dieser Methode zur Synthese von 6-gliedrigen Lactonen beleuchtet.

Im zweiten Teil des ersten Abschnittes wurden versucht, die Grenzen dieser Methode abzustecken, indem versucht wurde, durch den Einfluss der Konformation des Chlorüberträgers die Stereochemie im Produkt zu beeinflussen. Eine Methode, die bei anderen Reagenzien durchaus zum Erfolg führte und so zu diesen Untersuchungen anregte.

Die Inspiration durch bestehende und bewährte Systeme ist ein weiterer Weg zu neuen Anregungen. So entstand die Idee zu den im zweiten Teil der Arbeit beschriebenen Bispyrrolidin-Liganden, die auf ihre Ähnlichkeit zu den bekannten Bisoxazolinen beruht. Nicht zuletzt standen bei beiden Substanzen in der Natur vorkommendn Systeme wie zum Beispiel Porphyrine am Anfang der Gedankengänge. Der Verlauf von der Idee zu einem Bispyrrolidin-Liganden über die Syntheseplanung und deren Durchführung bis hin zu ersten Anwendungen dieses Ligandensystems ist hier beschrieben.

Und dennoch, die Frage am Anfang steht immer noch im Raum, und lässt sich eigentlich nur durch die Worte eines weisen Mannes beantworten:

„Wenn wir wüssten was wir tun, würden wir es nicht Forschung nennen!“

A. EINSTEIN

II Stereoselektive Lactonisierung mit *N*-Chloraminen

1 Einleitung

1.1 Übersicht

Die elektrophile Addition an olefinische Mehrfachbindungen stellt eine der wichtigsten und am weitesten verbreiteten Reaktionen in der organischen Synthese dar. Eine intramolekulare Abwandlung dieser Reaktion ist die elektrophile Lactonisierung. Hierbei wird eine sich im Molekül befindende Doppelbindung durch ein Elektrophil angegriffen. Diese aktive Zwischenstufe wird vom Carboxylsauerstoff in einer nucleophilen Substitution abgefangen (Abbildung II-1).

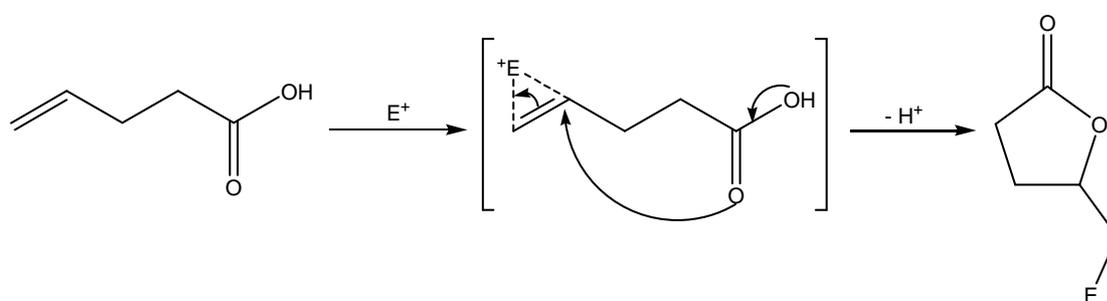


Abbildung II-1: Schematische Darstellung der Lactonisierung

Durch die große Auswahl an Elektrophilen bietet diese Reaktion eine große Bandbreite an Zugangsmöglichkeiten zu Sauerstoffheterocyclen.

Das denkbar einfachste Elektrophil, ein Proton, findet in der Chemie der Lactonbildung nur sehr geringe Anwendung^[1]. Das liegt in erster Linie an den notwendigerweise stark sauren Reaktionsbedingungen. Daraus ergeben sich Umlagerungen und Gleichgewichtsbildungen bei den Produkten, sowie Probleme bei der Kontrolle der Stereochemie.

In einer Reihe von Reaktionen erfolgt die Lactonbildung als der letzte Teil einer polyolefinischen Cyclisierung. Hierbei ist das an die Doppelbindung addierende Elektrophil ein Carbokation. Der Verlauf einer solchen Reaktion ist bei der Cyclisierung der homo-Geraniolsäure (Abbildung II-2) zu beobachten^[2,3].

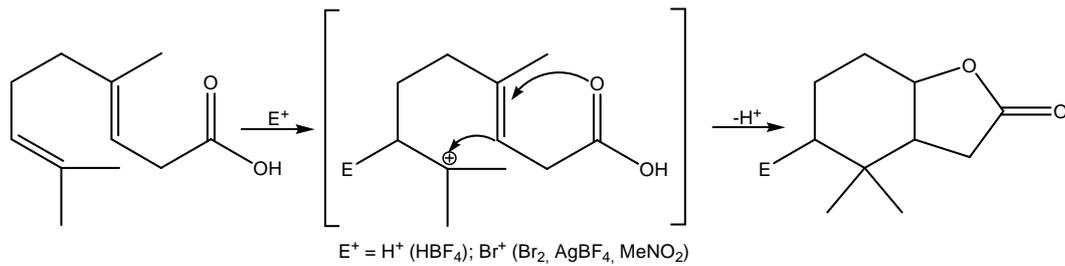


Abbildung II-2: Cyclisierung der homo-Geraniolsäure

Eine weitere Variante der Lactonisierungsreaktion ist die Metall-Kation-induzierte Cyclisierung. Hierbei werden häufig Quecksilber-Reagenzien eingesetzt. Zwei Anwendungsbeispiele sind in Abbildung II-3 zu sehen.

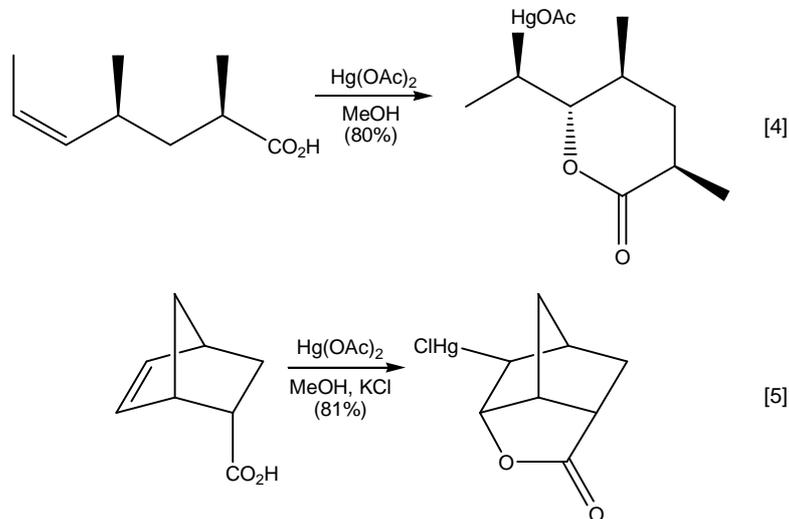


Abbildung II-3: Beispiele der quecksilberinduzierten Lactonisierung

Die Grenzen der synthetischen Anwendbarkeit ergeben sich allerdings sowohl aus der hohen Toxizität der eingesetzten Reagenzien, als auch aus den Problemen, die bei der reduktiven Demercurierung der resultierenden Lactone mit Natriumborhydrid auftreten. Isomerisierungen an den Stereozentren^[6] des Produktes, sowie reduktive Eliminierungen^[7] tragen dazu bei, dass diese Variante der Reaktion keine breite Anwendung findet.

Als weitere bei der Lactonisierung verwendete Metalle wurden Palladium, Thallium und Blei untersucht. Bei den meisten dieser Metalle ist die in dem ersten Schritt der Reaktion gebildete Organometall-Spezies nicht stabil. Daraus resultieren zahlreiche Nebenreaktionen wie Eliminierungen, Substitutionen, Carbonylierungen oder Oxidationen.

Es gibt allerdings auch synthetisch interessante und erfolgreiche Reaktionen, wie z.B. die Lactonisierung nach MORIATY^[8] oder die von COREY^[9] durchgeführte Synthese von Dilactonen (Abbildung II-4).

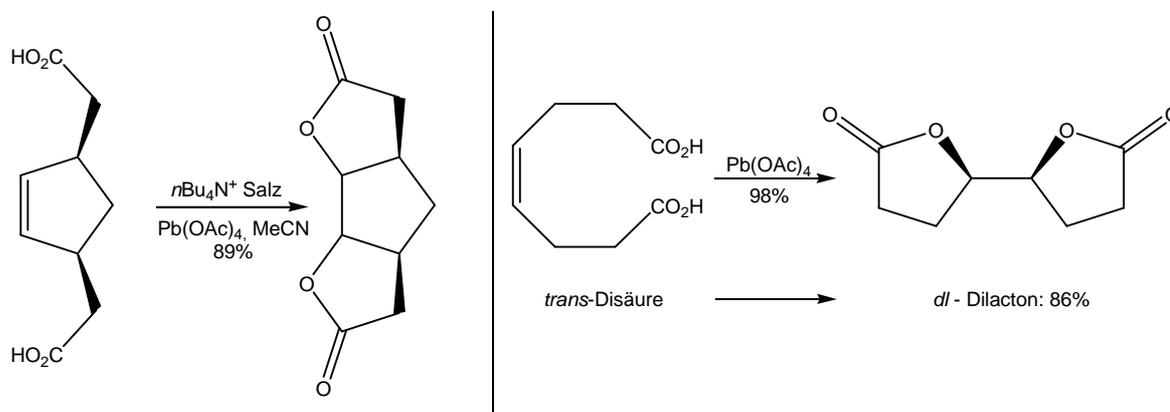


Abbildung II-4: Synthese von Dilactonen nach E. J. COREY

Von den beiden Chalkogen-Induzierten Varianten der Lactonisierung, der Phenylsulfocyclisierung^[10-13] und der Phenylselenocyclisierung^[11,14-17] erhält die letztere mehr Beachtung. Beide Reaktionsvarianten sind synthetisch interessant, da sich die resultierenden Sulfide bzw. Selenide hervorragend weiter umsetzen lassen^[18,19] und somit einen Zugang zu komplexeren Verbindungen ermöglichen.

Ein weiterer äußerst interessanter Aspekt der Selenocyclisierung ist der Einsatz chiraler Aryl-, Organometall- oder campherwandter Selenreagentien. Man erhält mit diesen Methoden Produkte in sehr guten Ausbeuten bei denen nicht nur die Regioselektivität, die sich mit der Größe des Elektrophiles erklären lässt, überzeugt, sondern auch die erzielten Stereoselektivitäten (Abbildung II-5).

Hierbei ist zu beobachten, dass ein Heteroatom am chrialen Zentrum des elektrophilen Selenreagenzes eine konformative Stabilisierung des cyclischen Seleniumiones bewirkt, und sich somit positiv auf den Chiralitätstransfer im anschließenden Cyclisierungsschritt auswirkt.

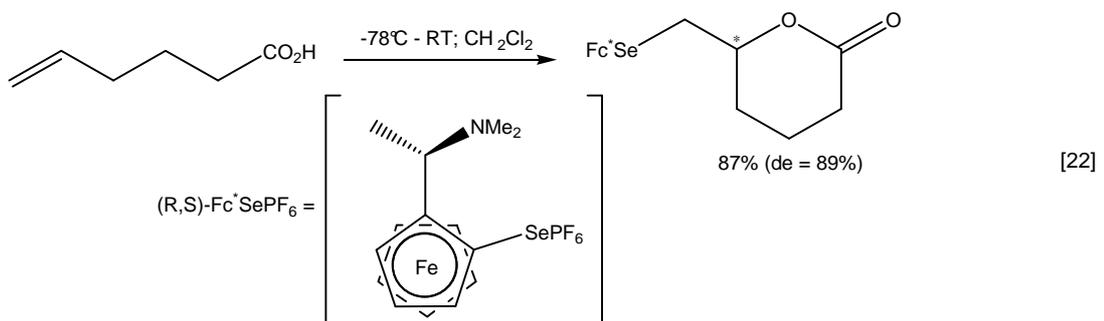
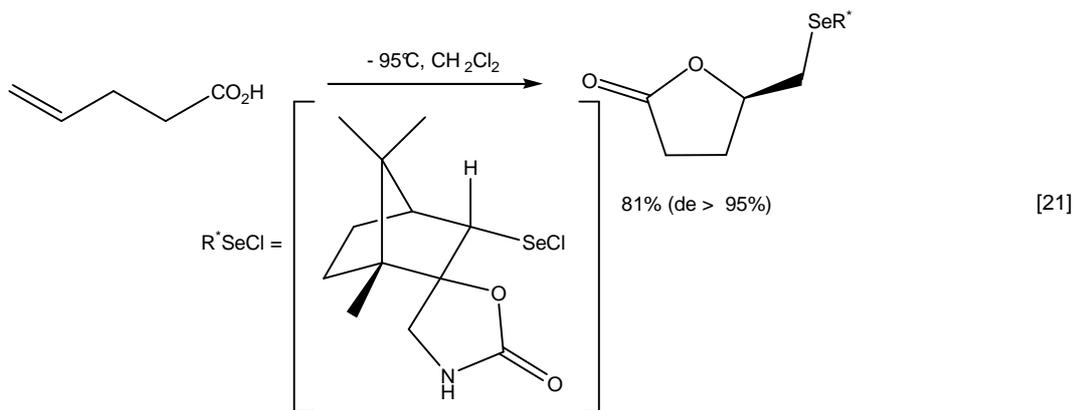
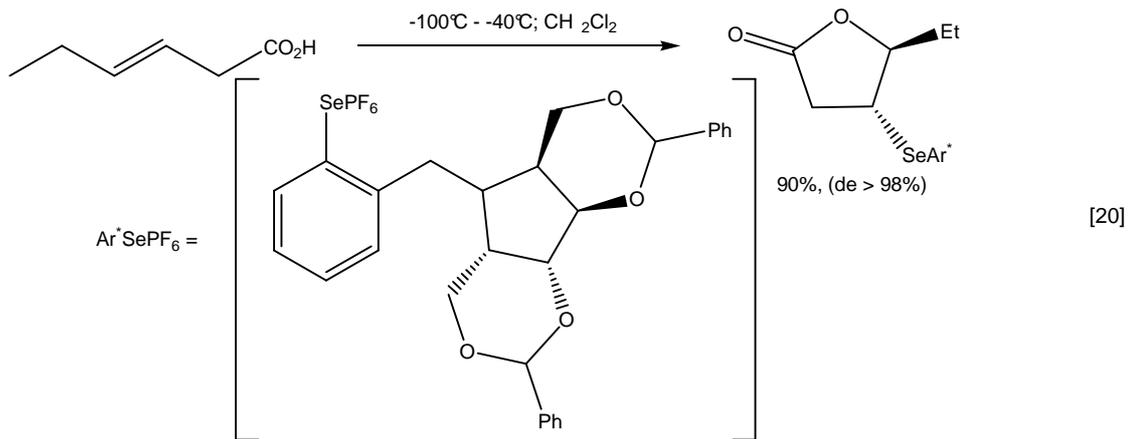


Abbildung II-5: Beispiele für Lactonisierungen unter Verwendung chiraler Selen-Reagenzien

Zu den weiteren Vorzügen dieser Reaktion gehört die hohe Toleranz beinahe aller gängigen Schutzgruppen, sowie die milden ($-78^{\circ}\text{C} - \text{RT}$), nicht oxidativen Reaktionsbedingungen.

Ein deutlicher Nachteil bei diesen Reaktionen sind jedoch die hohen Kosten, die die Selen-Reagenzien mit sich bringen. Durch die hohe Toxizität von Selen kann die Reaktion zudem bei der Herstellung therapeutisch verwendeter Verbindungen nicht angewendet werden.

1.2 Halolactonisierungen

Die bisher am intensivsten untersuchte und am häufigsten verwendete Methode, um Lactone aus ungesättigten Carbonylverbindungen herzustellen ist, die Halolactonisierung.

Die Geschichte der Halolactonisierung reicht bis an die Wende des vorletzten Jahrhunderts, wo sie zum ersten Mal von FITTIG, STOBBE und BOUGAULT erwähnt wird.

BOUGAULT^[23-27] untersuchte das Verhalten von β,γ - sowie γ,δ -ungesättigten Carbonsäuren, indem er diese in wässriger Natriumcarbonat-Lösung vorlegte, sie mit einer wässrigen Lösung aus Iod und Kaliumiodid versetzte und das Lacton als einen Feststoff erhielt. Er beobachtete, dass die Reaktion nicht stattfand, wenn die Doppelbindung weiter von der Carboxylfunktion der ungesättigten Säuren entfernt war. Dabei nahm er fälschlicherweise an, dass Iod in wässriger Natriumcarbonat-Lösung zur Bildung von Hypoiodsäure führt, welche anschließend an die Doppelbindung addiert. Das entstandene Iodhydrin reagierte seiner Meinung nach in einem weiteren Reaktionsschritt zum Lacton.

Ähnliche Verfahren benutzten FITTIG^[28-30] und STOBBE^[31,32] um das Brom-Analogon dieser Reaktion, die Bromlactonisierung, zu untersuchen.

Sie synthetischen Möglichkeiten die ein Halolacton als ein Zwischenprodukt in der synthetischen Chemie bietet, sind vielfältig. Aus der Reaktion, die BOUGAULT ursprünglich dazu benutzte, Gemische aus α - β - und β - γ -ungesättigten Carbonsäuren zu trennen, entwickelten sich mit der Zeit Methoden für einen synthetischer Zugang zu ungesättigten Lactonen, dehalogenierten Lactonen und weiteren Produkten, deren Darstellung durch Substitutionen des sich im Produkt befindenden Halogens möglich wird.

COREY erkannte die breite Anwendbarkeit der Halolactonisierung in der Naturstoffsynthese und benutzte sie als Schlüsselschritt in seinen Synthesen von Prostglandinen^[33,34] und komplizierteren Strukturen wie Thromboxan B₂^[35] oder Erythronolid B^[36,37].

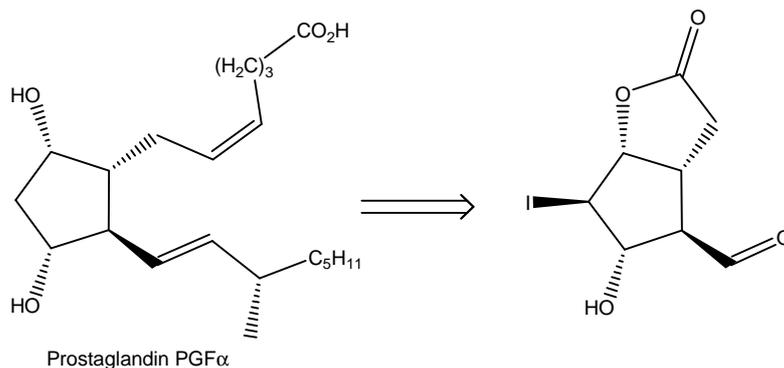


Abbildung II-6: Prostaglandin PGF α mit Lacton-Intermediat

Von den Erfolgen von COREY und seinen Mitarbeitern angespornt wendeten auch andere Gruppen das Prinzip der Halolactonisierung an, um bei der Synthese von komplexen Molekülstrukturen Stereozentren einzuführen. Die Synthese von racemischem Vernomenin von DANISHEFSKY^[38] ist eines dieser Beispiele (Abbildung II-7).

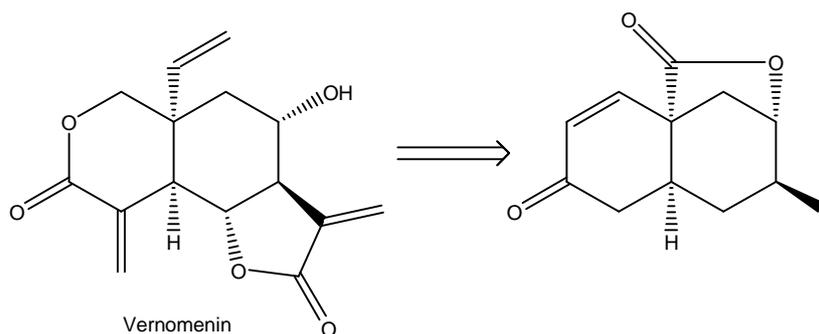


Abbildung II-7: Vernomenin mit Lacton-Intermediat

Die Voraussetzung dazu, die Halolactonisierung gezielt in solchen komplexen Synthesen anwenden zu können, ist detailliertes Wissen über ihren Mechanismus, welches über Jahrzehnte angesammelt wurde.

1.2.1 Mechanismus

Die anfängliche Annahme von FITTIG, STOBBE und BOUGAULT, dass mit Hilfe der Halolactonisierung nur fünf- und sechs-gliedrige Ringe dargestellt werden können, wurde durch weitere Fortschritte in der Forschung widerlegt. BARNETT^[39,40] zeigte, dass bei Einhaltung bestimmter Reaktionsbedingungen und struktureller Voraussetzungen des Eduktes die Bromlactonisierung zu β -Bromlactonen führt wohingegen die Iodlactonisierung unter Standardbedingungen das γ -Iodlacton liefert. Diese unterschiedlichen Ergebnisse werden aber eher den unterschiedlichen

Reaktionsbedingungen als der unterschiedlichen Reaktivität der Halogene zugeschrieben.

Nach den ersten mechanistischen Untersuchungen Anfang des letzten Jahrhunderts wurde es lange still um die Halolactonisierung. In den 50er Jahren postulierte VAN TAMELEN gestützt durch neue analytische Möglichkeiten und das große Interesse an der Untersuchung mechanistischer Prozesse, und nach Vorarbeiten von LINSTED und MAY^[41] sowie TARBELL UND BARTLETT^[42] den bis heute als gültig anerkannten Reaktionsmechanismus^[43]. Nach diesem greift im ersten Schritt der Reaktion ein positives Halogenatom elektrophil an der elektronenreichen Doppelbindung an, wobei intermediär ein cyclisches Haloniumion gebildet wird. Dieses wird anschließend durch den Angriff des Carboxylsauerstoffatoms geöffnet, wobei die C-O-Bindungsbildung erfolgt.

Die experimentelle Basis für diese Theorie boten Untersuchungen zu der geringen Reaktivität der Vinylessigsäure. Die mesomere Grenzstruktur, die zum erwarteten γ -Lacton führen würde, wäre die, an der sich die positive Ladung an einem primären Kohlenstoffatom befindet (Abbildung II-8). Primäre Carbeniumionen sind aber auf Grund der fehlenden Hyperkonjugation nicht stabil. Die beobachtete Bildung des γ -Lactons stützt also die Theorie des cyclischen Haloniumions, da dieses Intermediat die beobachtete Regioselektivität erklärt.

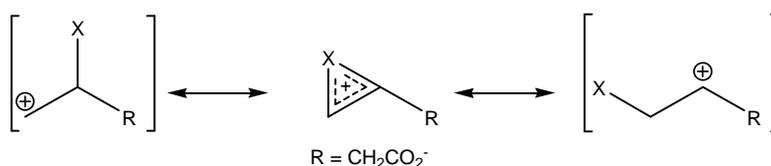


Abbildung II-8: Mesomere Grenzstrukturen des Haloniumions der Vinylessigsäure

Nach dem heutigen Stand des Wissens unterscheidet sich der Mechanismus der Halolactonisierung im wässrigen, basischen Medium von dem in aprotischen Lösungsmitteln ohne Baseneinfluss.

Wie bereits erwähnt, wird im wässrigen Medium das cyclische Haloniumion, welches durch den elektrophilen Angriff des elektrophilen Halogenatoms an die Doppelbindung entsteht, in einem zweiten Schritt durch den Angriff des Carboxylat-Anions geöffnet (Abbildung II-9). Damit verläuft die Reaktion nach einem S_N2-artigen Mechanismus ab.

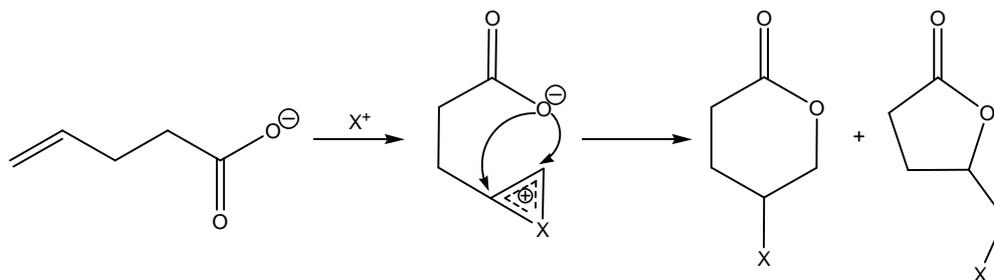


Abbildung II-9: Mechanismus der Halolactonisierung

In aprotischen Lösungsmitteln, wie z.B. Ether oder Acetonitril, geht man jedoch von einem konzertierten Verlauf der Reaktion aus (Abbildung II-10).

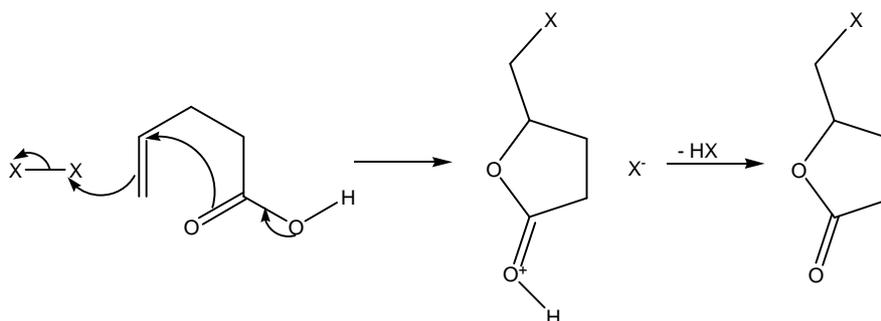


Abbildung II-10: Reaktionsverlauf in aprotischen Lösungsmitteln ohne Base

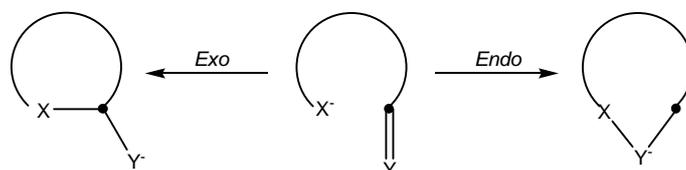
Das Carboxylsauerstoffatom und das elektrophile Halogenatom addieren gleichzeitig an die Doppelbindung wobei ein Oxoniumion entsteht. Dieses deprotoniert anschließend zum Lacton ^[44,45].

Die Anwendbarkeit der Halolactonisierung auf ein bestimmtes Syntheseproblem entscheidet sich unter anderem auch an den Fragen der Stereo- und Regioselektivität der Reaktion.

Wie in Abbildung II-9 bereits angedeutet, stellt sich z.B. im Fall einer γ - δ -ungesättigten Carbonsäure die Frage, ob ein γ - oder ein δ -Lacton gebildet wird. BARNETT^[46] zeigte, dass die Regiochemie der kinetisch kontrollierten Halolactonisierung den *Markovnikov*-Regeln gehorcht. Bei unsymmetrisch substituierten Doppelbindungen addiert das Sauerstoffatom während der Ringschlussreaktion an das höher substituierte, das Halogenatom an das geringer substituierte Kohlenstoffatom.

Ein weiterer Ansatz, den Reaktionsverlauf zu erklären und vorherzusagen, ist die von BALDWIN^[47,48] aufgestellte Regel für Cyclisierungsreaktionen, die er auf der Basis von empirischen Untersuchungen postuliert hat. Er unterteilt hierbei die möglichen

Produkte in *Exo*-Produkte, also die, bei denen die frühere Doppelbindung sich nach der Reaktion außerhalb des neu gebildete Ringes befindet, und *Endo*-Produkte, bei denen die frühere Doppelbindung vollständig zum neuen Ringkörper gehört.



Zusätzlich betrachtet er die Geometrie des Kohlenstoffatoms, an dem die neue Ringbindung geknüpft wird. Diese ist im Falle der ungesättigten Carbonsäuren trigonal (*trig*). Der letzte Teil der von BALDWIN aufgestellten Regeln ist die Ringgröße, die er mit einem Zahlen-Präfix angibt.

Nach dieser Regel sind 3- bis 7-*Exo-trig* Reaktionen bevorzugt, 3- bis 5-*Endo-trig* Reaktionen nicht bevorzugt, 6- bis 7-*Endo-trig* Reaktionen hingegen aber wieder erlaubt. Hiernach wären beide Produkte der Lactonisierung der γ - δ -ungesättigten Carbonsäure möglich. BALDWIN spezifiziert allerdings, dass Reaktionen, in denen die angegriffene Bindung zu einem Dreiring gehört, was im Falle eines cyclischen Haloniumions der Fall wäre, sich weder eindeutig wie ein trigonales noch wie ein tetraedrisches System verhalten. Auf Grund seiner Experimente postuliert er, dass in solchen Systemen das *Exo*-Produkt bevorzugt gebildet wird.

Die Regeln von BALDWIN stellen eine große Hilfe bei der Vorhersage von Verläufen der Cyclisierungsreaktionen dar. Dazu muss man aber bedenken, dass es sich hierbei nur um Leitlinien handelt. In manchen Fällen sind die Regeln von BALDWIN nicht mit der *Markovnikov*-Regel vereinbar, oder die Ringspannung des entstehenden Systems wäre ungünstig. In solchen Fällen ist das hauptsächlich gebildete Produkt das *Endo*-Lacton.

Im Bereich der Stereochemie von Lactonisierungs-Reaktionen stellen sich mehrere voneinander unabhängige Fragen:

Die erste, nämlich wie sich die beiden neu gebildeten Bindungen relativ zueinander verhalten, ist sehr leicht zu beantworten. Die relative Anordnung ergibt sich beinahe ausnahmslos aus dem Rückseitenangriff des Carboxylsauerstoffatoms auf das cyclische Haloniumion: die beiden neuen Substituenten stehen so *trans* zueinander^[1,49,50].

Die zweite Fragestellung bezieht sich ausschließlich auf Lactonisierungen, bei denen das Edukt ein ungesättigtes cyclisches System beinhaltet, an welches der neue Sauerstoffheterocyclus geknüpft wird. Diese Knüpfung erfolgt ausschließlich in *cis*-Selektivität. Diese Eigenschaft wird häufig benutzt um Sauerstofffunktionalitäten stereoselektiv in cyclische Systeme einzuführen (Beispiel siehe Abbildung II-11)^[51].

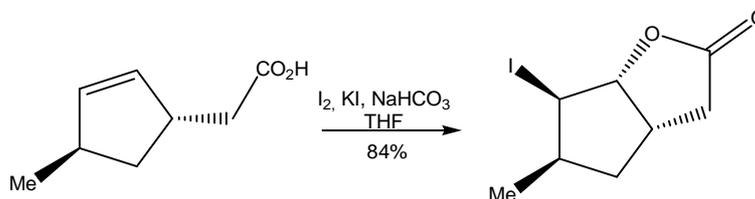


Abbildung II-11: Beispiel für die *cis*-Knüpfung eines Bicyclus

Die dritte, interessantere Fragestellung ist die, wie sich die neu gebildeten Stereozentren relativ zu den bereits im Molekül vorhandenen Stereozentren verhalten, also in was für einem Ausmaß die Reaktion der chiralen Induktion aus dem Molekül heraus unterliegt. Diese lässt sich nicht mit Sicherheit voraussagen, was einen Nachteil sowohl der Halolactonisierung im speziellen, als auch der Lactonisierung im Allgemeinen für ihre Anwendbarkeit in der organischen Synthese darstellt.

1.2.2 Halogenelektrophile

Ein Aspekt, der hier bisher noch nicht besprochen wurde, ist das Halogenelektrophil, also der Überträger des positiven Halogenatoms auf die olefinische Doppelbindung.

Einwertige Halogen-Kationen konnten bisher weder in Lösung noch im festen Zustand nachgewiesen werden. Für elektrophile Halogenierungsreaktionen kommen deshalb nur Verbindungen in Frage bei denen das Halogen durch eine kovalente Bindung an ein ebenfalls elektronegatives Element, wie z.B. ein weiteres Halogen, Sauerstoff oder Stickstoff, gebunden ist. Man erhält so eine Bindungspolarisierung und damit die gewünschte polare Partiaalladung am Halogenatom. Eine weitere Eigenschaft, die der Bindungspartner des Halogens mitbringen sollte, ist die einer guten Abgangsgruppe. Zu solchen für die Halolactonisierung anwendbaren Verbindungen gehören z.B. Interhalogenverbindungen, Halogennitrate, -fluorosulfate, -triflate, sowie Halogenhypoalogenide. Auch Kohlenstoff-Halogen-Verbindungen,

bei denen elektronenziehende Substituenten die gewünschte Polarisierung der C-X-Bindung bewirken, können als Halogenelektrophile eingesetzt werden.

Obwohl eine große Vielfalt an Quellen für elektrophile Halogenspezies zu Verfügung steht^[52] werden nur wenige für die Halolactonisierung benutzt.

Für die klassische Variante der Iodlactonsierungen ist elementares Iod in wässriger Natriumcarbonat- oder Natriumhydrogencarbonat-Lösung mit Kaliumiodid die Haloniumionenquelle. Diese Kombination aus Iod und Kaliumiodid oder das elementare Iod alleine, lassen sich auch in nicht wässrigen Medien wie Acetonitril^[53,54], THF^[55-57], Ether^[58], Chloroform^[59,60], Dichlormethan^[61,62] oder Methanol^[63] verwenden. Oft werden in organischen Lösungsmitteln Hilfsbasen wie Pyridin^[64,65] oder Diisopropylamin^[66] verwendet. Zu den etwas exotischeren Iodoniumionenquellen gehören Iodcyan^[44], *N*-Iodsuccinimid^[67,68] oder Iodcollidin-Salze^[69-71] (Abbildung II-12).

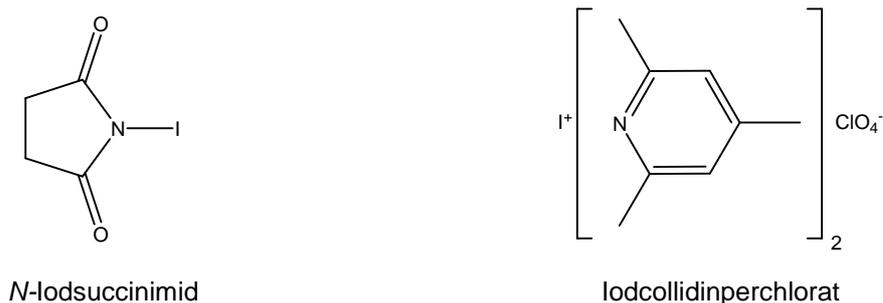


Abbildung II-12: Iodoniumionenquellen

Durch die Variation der Iodoniumionenquelle und der dazugehörigen Reaktionsbedingungen lässt sich für beinahe alle Syntheseansprüche die richtige Kombination finden.

Ähnlich verhält es sich bei den Reagenzien, die für Bromlactonisierungen verwendet werden. Brom in wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung^[72] oder die Kombination von elementarem Brom und Natriumhydrogencarbonat in organischen Lösungsmitteln wie Tetrachlorkohlenstoff^[73] oder Dichlormethan^[39] sind gängige Varianten dieser Reaktion. Für den Einsatz von *N*-Bromsuccinimid haben sich wesentlich mehr Methoden etabliert als für den Einsatz von *N*-Iodsuccinimid. Dabei kann nicht nur das Lösungsmittel variiert werden (wässriges THF^[62], Aceton^[74], Dichlormethan^[54], DME^[75] oder Essigsäure/THF^[76,77]), sondern auch durch die

zusätzliche Zugabe einer Base, wie z.B. Kaliumhydrogencarbonat^[54] oder Ammoniumhexafluorophosphat^[78] ein gewisses Maß an Kontrolle über die Verteilung der Produkte gewonnen werden. Zwei weitere interessante Bromoniumionenquellen sind 3-Bromo-5,5-dimethylhydantoin^[79] und *N*-Bromophthalimid (Phth-N-Br)^[80] (Abbildung II-13). Sie werden ähnlich dem *N*-Bromsuccinimid verwendet.



Abbildung II-13: Bromoniumionenquellen

Generell fällt bei der Vielzahl der beschriebenen Halolactonisierungsreaktionen auf, dass die Iodlactonisierung der Bromlactonisierung in ihrer Anwendungsanzahl stark überlegen ist.

Einer der ausschlaggebenden Punkte in diesem Zusammenhang ist die Leichtigkeit, mit der die Iodlactone in weiteren Syntheseschritten umgesetzt werden können. Das führt als Folge dazu, dass, wie schon oben erwähnt, für die Iodlactonisierungen eine enorme Vielfalt an Reaktionsbedingungen erprobt und beschrieben worden ist.

Der eindeutige Nachteil der Iodvariante gegenüber der Brom- oder sogar der Chlorlactonisierung sind deren lange Reaktionszeiten. Bei nicht stabilen ungesättigten Edukten wäre eine der letzten beiden Reaktionen somit von großem Vorteil. Wie man in Abbildung II-14 sieht, bilden sich bei dem Einsatz der unterschiedlichen Methoden am gleichen Substrat unterschiedliche Produkte: bei der Bromlactonisierung bleibt der Cyclobutylgrundkörper des Eduktes bestehen. Durch die lange Reaktionszeit der Iodlactonisierung kommt es während dieser Reaktion zu einer Öffnung bzw. Umlagerung im Edukt. Damit entstehen bei den beiden Lactonisierungsreaktionen unterschiedliche Produkte.

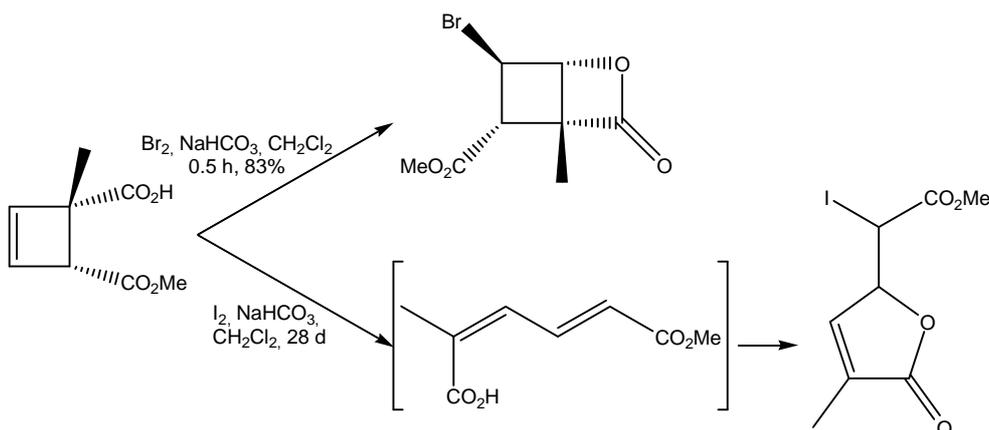


Abbildung II-14: Halolactonisierung von (1*S*,4*R*)-4-(Methoxycarbonyl)-1-methylcyclobut-2-ensäure^[81]

Bromoniumion-Zwischenstufen zeigen in manchen Reaktionen allerdings ebenfalls die Neigung zu Umlagerungen, was die Bildung des angestrebten Produktes erschwert oder zum Teil sogar unmöglich macht (Abbildung II-15).

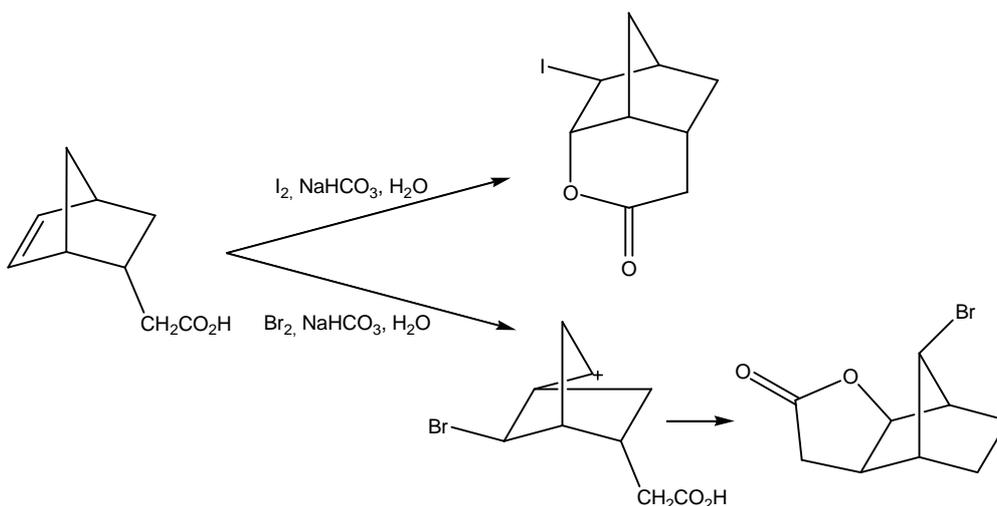


Abbildung II-15: Halolactonisierung von 2-(Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl)essigsäure^[82]

So stellt sich bei der Halolactonisierung die Auswahl der zum Edukt und den gewünschten Produkten passenden Haloniumionenquelle sowie den dazugehörigen Reaktionsbedingungen als ein schwieriges Unterfangen dar. Die Möglichkeit einer synthetisch breit anwendbaren Chlorlactonisierungsreaktion würde das Spektrum um eine weitere interessante Alternative erweitern. Der limitierende Faktor bei der Umsetzung dieser Reaktion war bisher das Fehlen einer einfach anwendbaren Chloroniumionenquelle.

1.3 Chlorlactonisierungen

Die bisherigen Versuche die Chlorlactonisierung synthetisch anzuwenden sind nicht von besonderem Erfolg gekrönt gewesen. Einer der Gründe hierfür ist die als Konkurrenzreaktion ablaufende Dichlorierung^[83] der olefinischen Doppelbindung.

1.3.1 Bekannte Chloroniumionenquellen

Nicht zuletzt lag es auch an den bisher verwendeten Quellen für das elektrophile Chloratom. Zwar berichtete BERTI bereits 1951 von der Umsetzung von 2-Stilben-carbonsäure unter Einwirkung von Chlor in Chloroform zum entsprechenden Lacton^[84] und untersuchte diese Reaktion in seiner späteren Forschungsarbeit weiter^[85], doch fand diese Methode nicht oft synthetische Anwendung^[86]. Die Nachteile, die die Handhabung von elementarem Chlor gegenüber der Verwendung von Brom oder Iod mit sich bringt, sind hierfür ausschlaggebend.

Auch die von SOLAS verwendete Methode mit Calciumhypochlorid als Haloniumionenquelle^[87] fand keine große Beachtung.

Die bisher erfolgreichste Quelle für elektrophile Chloratome ist Chloramin-T. Von DAMIN entdeckt, wurde es zunächst als Mittel zu Chloroxycarboxylierung von olefinischen Doppelbindungen verwendet^[88]. Dabei wurde neben dem gewünschten Produkt allerdings das β -Chlorsulfonamid in Ausbeuten von bis zu 15% als Nebenprodukt isoliert (Abbildung II-16).

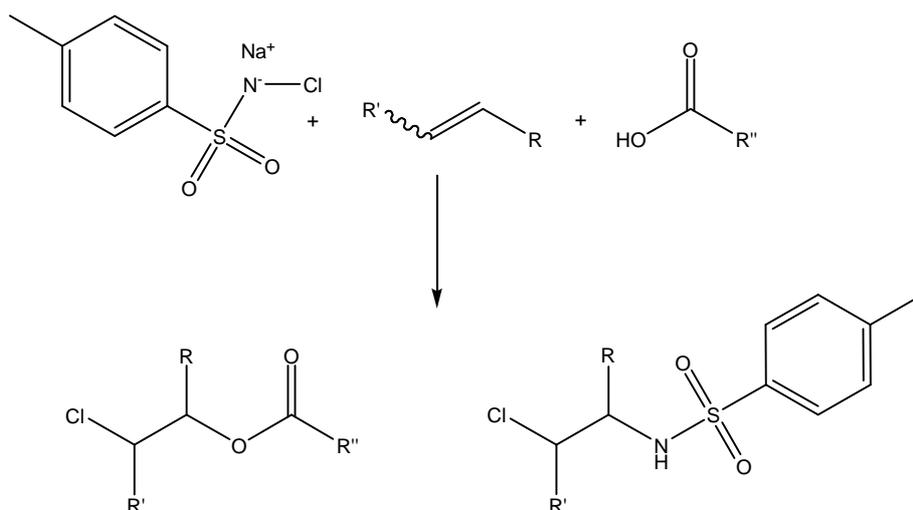


Abbildung II-16: Reaktion von Carbonsäuren und Olefinen mit Chloramin-T

Die für die Lactonisierung optimierten Bedingungen der Anwendung von Chloramin-T und die ihm verwandten Alkalimetall-*N*-chlor-sulfonsäureamide ließen sich DAMIN und seine Mitarbeiter 1982 durch ein Patent schützen^[89]. Dabei schließt man die Bildung des unerwünschten Produktes durch die Zugabe einer starken Säure aus. Diese reagiert mit der aktiven Spezies, die zur Bildung des Nebenproduktes führt, und verhindert so dessen Bildung.

1.3.2 *N*-Chloramine als neuartige Chloroniumionenquellen

Eine neuartige Substanzklasse, die über die Eigenschaften einer Chloroniumionenquelle verfügt, sind die in unserem Arbeitskreis untersuchten *N*-Chloramine.

N-Chloramine fanden ihre erste Anwendung bereits Ende der 70er Jahre bei der von STURZUR und STELLA entwickelten Darstellung von Stickstoffheterocyclen^[90,91]. Diese verläuft über einen intramolekularen, elektrophilen Angriff eines mit einer Protonen- oder Lewis-Säure aktivierten *N*-Chloramins auf eine Doppelbindung (Abbildung II-17, hier mit anschließender Substitution des Chlorids durch ein Acetat).

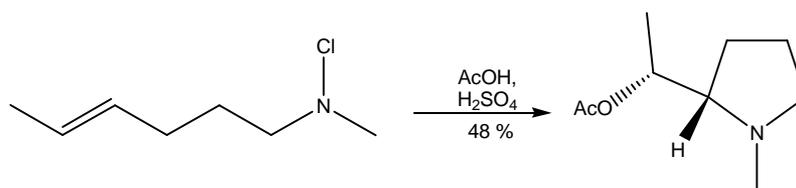


Abbildung II-17: Säureaktivierte Cyclisierung eines *N*-Chloramins^[90]

Dabei lagert sich die Säure an das freie Elektronenpaar des Amins an und verstärkt somit zusätzlich die Polarität der Stickstoff-Chlor-Bindung. Das Chloratom ist nun partiell positiv geladen und kann an die Doppelbindung angreifen.

Durch die Auswahl der entsprechenden Reaktionsbedingungen kann die Reaktion auch stereoselektiv durchgeführt werden (Abbildung II-18).

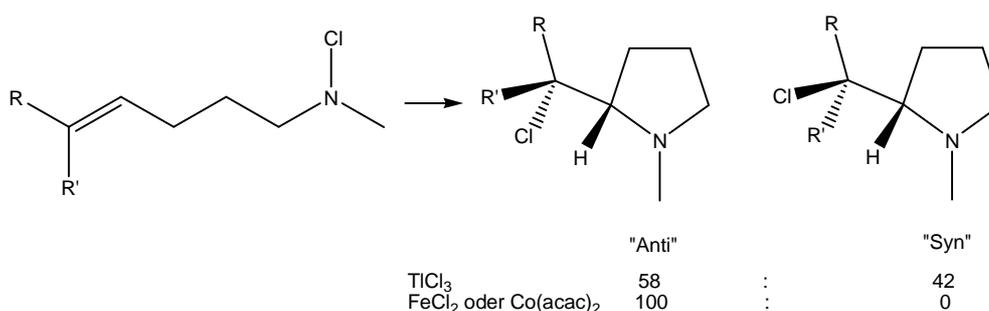
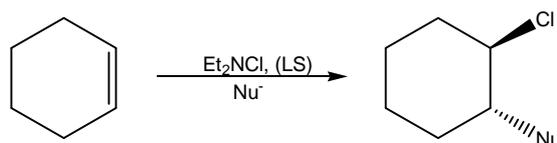


Abbildung II-18: Beispiele für die stereoselektive Cyclisierungen von *N*-Chloraminen^[91]

In unserem Arbeitskreis wurde die Anwendbarkeit der durch Protonen-Säuren oder Lewis-Säuren aktivierten *N*-Chloramine als Chloroniumionenquelle in weiteren Reaktionen untersucht. Dabei fand man heraus, dass dieses System für eine Vielzahl inter- und intramolekularer Reaktionen sehr erfolgreich angewendet werden kann.

In intermolekularen Additionen verhalten sich aktivierte *N*-Chloramine ähnlich dem Chloramin-T. Das durch die Säure aktivierte Chloramin überträgt das partiell positiv geladene Chloratom unter Ausbildung eines cyclischen Chloroniumions auf die Doppelbindung. Das Chloroniumion wird anschließend durch den Angriff eines Nucleophils zum Produkt geöffnet. Als Nucleophile eignen sich hier Alkohole, die in den Reaktionen als Lösungsmittel verwendet werden können. Auch Carbonsäuren wie Essig- oder Ameisensäure können mit dieser Methode an Doppelbindungen addiert werden. In diesen Fällen kann man auf eine Aktivierung durch eine Lewis-Säure verzichten, da das Chloramin durch die im Überschuss vorliegende Säure aktiviert wird^[92].



Nu / LS	Ausbeute
Methanol / HBF ₄	82%
Ethanol / HBF ₄	90%
Essigsäure / -	79%

Tabelle 1: Beispiele für die intermolekulare Anwendung der *N*-Chloramine

Der Vorteil dieser Methode gegenüber Chloramin-T ist, dass keine Nebenreaktionen zu beobachten sind. Dichlorierte Nebenprodukte werden nur dann erhalten, wenn chlorhaltige Lewis-Säuren wie z.B. Titan(IV)chlorid verwendet werden. Benutzt man jedoch Bortrifluorid-Etherat oder Tetrafluoroborsäure zur Aktivierung, wird die Entstehung der Nebenprodukte vermieden. Außerdem erzielt man mit diesen beiden Säuren auch die besten Ausbeuten.

In intermolekularen Cyclisierungsreaktionen wurden *N*-Chloramine zur Darstellung cyclischer Ether ausgehend von ungesättigten Alkoholen erfolgreich eingesetzt (Abbildung II-19).

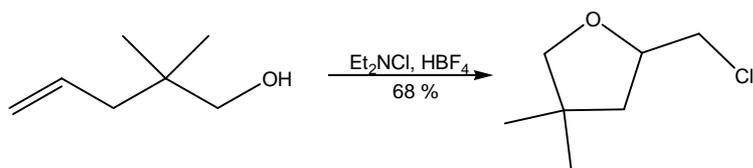


Abbildung II-19: Darstellung eines Furans durch Halocyclisierung^[93]

Im Rahmen seiner Examensarbeit untersuchte ZANDER in wie fern sich *N*-Chloramine in Lactonisierungsreaktionen einsetzen lassen. Dabei benutzte er zur Cyclisierung verschiedene mit Bortrifluorid-Etherat aktivierte Chloramine und erhielt bei einer Auswahl an unterschiedlich substituierten Pent-4-ensäuren gute bis sehr gute Ausbeuten (Abbildung II-20).^[93]

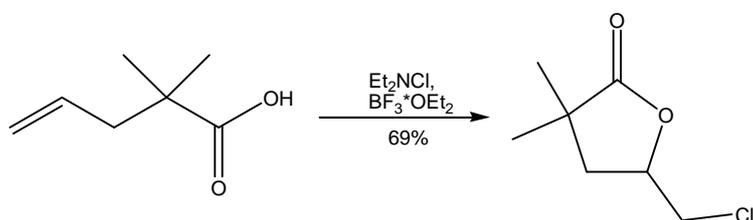


Abbildung II-20: Chlorlactonisierung von 2,2-Dimethyl-pent-4-ensäure

Interessant hierbei ist, dass sowohl bei der Lactonisierung der γ - δ -ungesättigten Säuren sowie bei der Cyclisierung der entsprechenden ungesättigten Alkohole ausschließlich γ -verknüpfte Produkte erhalten wurden, d.h. die Reaktionen streng die BALDWIN-Regeln befolgt.

1.4 Aufgabenstellung

Die Anwendbarkeit der *N*-Chloramine in Lactonisierungsreaktionen zur Darstellung von δ -Lactonen wurde bisher noch nicht untersucht. Dabei drängt sich die Frage auf, wie sich ein Substrat bei der Chlorlactonisierung verhält, bei dem nur ein δ -Lacton oder ein ε -Lacton die möglichen Produkte sind. Beide Produkte sind nach den BALDWIN-Regeln erlaubt. Würde diese Regel ebenso streng befolgt werden wie im Fall der γ - δ -ungesättigten Substrate? Ist also der generelle Einsatz von *N*-Chloraminen zur Halolactonisierung von δ - ε -ungesättigten Carbonsäuren überhaupt möglich?

Eine weitere Interessante Frage ist die, ob sich die Struktur des *N*-Chloramins auf die Stereoselektivität des entstehenden Lactons auswirkt. Kann man durch den Einsatz

chiraler *N*-Chloramine Einfluss auf die Konfiguration der entstehenden Produkte nehmen? Wie müsste ein solches *N*-Chloramin beschaffen sein?

2 Synthese von δ -Lactonen mit *N*-Chloraminen

Um die Frage zu klären, ob sich Lewis-Säure-aktivierte *N*-Chloramine auch zu Cyclisierungen von δ - ϵ -ungesättigten Carbonsäuren eignen, müssen zunächst geeignete Ausgangsverbindungen synthetisiert werden.

2.1 Darstellung und Cyclisierung δ - ϵ -ungesättigter Carbonsäuren

2.1.1 Hex-5-ensäure

Die einfachste denkbare δ , ϵ -ungesättigte Carbonsäure ist die Hex-5-ensäure. Durch die Ergebnisse zur Cyclisierung dieser Säure erhalte man eine Aussage darüber, ob und wie gut die Reaktion an einem Substrat ohne Substituenten-Einflüsse funktioniert.

2.1.1.1 Darstellung der Hex-5-ensäure

Zur Darstellung der Säure bieten sich zwei denkbare Synthesewege an (Abbildung II-21): Die Oxidation von Hex-5-enol mit dem Jones-Reagenz und eine oxidative Spaltung von Cyclohexanon nach DE LA MARE^[94].

Zwar scheint die Oxidation von Hex-5-enol zunächst die bequemere Lösung zu sein, da diese Variante eine einstufige Synthese ist, durch die Verwendung von Chromsalzen wird dieser Vorteil durch die aufwendige Aufarbeitung und Entsorgung allerdings wieder aufgewogen.

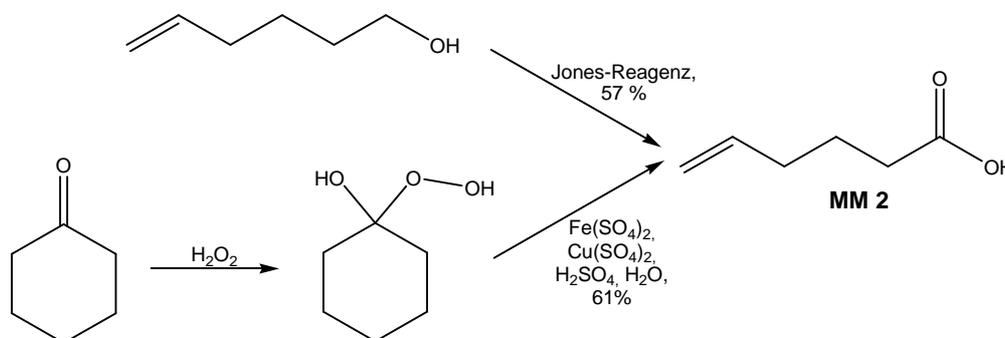


Abbildung II-21: Darstellung von Hex-5-ensäure

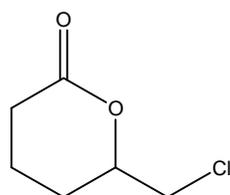
Die zweistufige Synthese von DE LA MARE wird ohne Isolierung des durch die Reaktion von Wasserstoffperoxid mit Cyclohexanon entstehenden Peroxides

durchgeführt. Dieses cyclische Zwischenprodukt wird durch die Radikalreaktion mit dem Eisen(II)-Salz zu einem linearen Radikal unter Bildung einer $\text{Fe}(\text{OH})^{2+}$ -Spezies gespalten. Das Radikal reagiert anschließend mit dem Kupfer(II) unter H^+ -Abspaltung zu dem gewünschten ungesättigten Produkt.

Die in der Durchführung recht unproblematische Reaktion liefert im Vergleich mit der Jones-Oxidation die bessere Ausbeute. Einen weiteren Vorteil stellt das billige Edukt dar.

2.1.1.2 Cyclisierung der Hex-5-ensäure

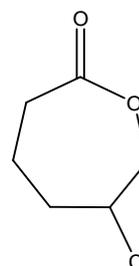
Die Chlorlactonisierung der Hex-5-ensäure kann rein theoretisch zwei Produkte liefern: das sechsgliedrige δ -Lacton und das siebengliedrige ϵ -Lacton. Dabei würde das δ -Lacton nach der BALDWIN-Regel über einen 6-*Exo-trig*-Übergangszustand gebildet werden, das ϵ -Lacton über einen 7-*Endo-trig*-Übergangszustand. Beide gehören zu den „erlaubten“ Übergangszuständen, müssten also gleichermaßen gut gebildet werden. Wie allerdings bereits in der Einleitung beschrieben, spezifizierte BALDWIN die Reaktionen, in denen ein dreigliedriger Cyclus reagiert, als eine Reaktionsspezies, für die weder die *trig*- noch die *tet*-Regel eindeutig anwendbar ist. Nach der *tet*-Regel sind *Endo-tet*-Produkte mit einer Ringgröße größer 5 nicht erlaubt. Wie wirkt sich das Intermediat also hier auf die Produktverteilung aus?



δ -Lacton

6-*Exo-trig* = erlaubt

6-*Exo-tet* = erlaubt



ϵ -Lacton

7-*Endo-trig* = erlaubt

7-*Endo-tet* = verboten

Zur Cyclisierung der Hex-5-ensäure wurden die von ZANDER als optimal ermittelten Bedingungen gewählt: Hierbei wird als *N*-Chloramin Diethyl-*N*-chloramin **MM 1** verwendet, welches einfach durch die Reaktion von Diethylamin mit einem Überschuss 13%iger Natriumhypochlorit-Lösung quantitativ hergestellt werden kann. Als besonders geeignete Lewis-Säuren haben sich in den Lactonisierungsreaktionen Bortrifluorid-Etherat, sowie Tetrafluoroborsäure erwiesen.

Das Chloramin wurde in Diethylether vorgelegt und unter Eiskühlung mit jeweils 3.5 Äquivalenten der jeweiligen Lewis-Säure versetzt. 0.2 Äquivalente der Carbonsäure wurden hinzugegeben und die Reaktionsmischung über Nacht gerührt. Nach der anschließenden wässrigen Aufarbeitung konnte jedoch in keinem der beiden Fälle eines der gewünschten Produkte isoliert werden.

Da vermutet wurde, dass unter den gewählten Bedingungen Nebenreaktionen stattgefunden haben, die eine Cyclisierung verhinderten, wurde die gleiche Reaktionssequenz noch einmal bei tieferer Temperatur durchgeführt. Allerdings führte auch diese Reaktion bei -40°C nicht zum gewünschten Produkt.

Aufgrund der strukturellen Verwandtschaft der verwendeten *N*-Chloramine mit dem auf ähnliche Reaktionen bereits angewendeten Chloramin-T, beschloss man, die Reaktionsbedingungen denen der Reaktion des Chloramin-T, anzupassen. Die Chloramin-T Reaktionen zur Cyclisierung von Hex-5-ensäure wurden in siedendem Benzol durchgeführt^[95].

Während der Zugabe der Lewis-Säure zum gelösten Chloramin fiel ein Feststoff aus. Da vermutet wurde dass es sich hierbei um den Komplex zwischen *N*-Chloramin und Lewis-Säure handelte, wurden nur 1.4 Äquivalente Lewis-Säure zugesetzt. Der Niederschlag löste sich im Fall des Bortrifluorid-Etherates während des Erhitzens wieder auf, fiel jedoch beim Abkühlen erneut aus. Im Fall der Tetrafluoroborsäure blieb der Niederschlag auch beim Erhitzen bestehen. Auch hier konnte in keinem der beiden Versuche eines der Produkte isoliert oder nachgewiesen werden.

Da die vorherigen Versuche darauf schließen ließen, dass nicht die Reaktionsbedingungen wie Temperatur oder Lösungsmittel für den Misserfolg verantwortlich sind, wurde beschlossen die Lewis-Säure zu modifizieren.

Lewis-Säure	Äquivalente	Lösungsmittel	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
BF ₃ *OEt ₂	3.5	Diethylether	0°C	-
HBF ₄ *OEt ₂	3.5	Diethylether	0°C	-
BF ₃ *OEt ₂	3.5	Diethylether	-40°C	-
HBF ₄ *OEt ₂	3.5	Diethylether	-40°C	-
BF ₃ *OEt ₂	1.4	Benzol	Erhitzen	-
HBF ₄ *OEt ₂	1.4	Benzol	Erhitzen	-
TiCl ₄	1.5	Diethylether	0°C	-
TiCl ₄	1.5	Benzol	Erhitzen	-

Tabelle 2: Versuche zur Cyclisierung von Hex-5-ensäure

In den Versuchen zur intermolekularen Anwendung von *N*-Chloraminen war eine weitere Lewis-Säure als besonders „aktiv“ beschrieben worden: Titan(IV)chlorid. Diese Säure reagierte auf Grund ihrer Elektrophilie heftig mit den Chloraminen, bot aber in der weiteren Umsetzung des Komplexes gute Ausbeuten. Der Nachteil bestand allerdings darin, dass in den Reaktionen mit Titan(tetrachlorid) immer dichlorierte Nebenprodukte zu beobachten waren.

Angesichts der nicht stattfindenden Cyclisierung der Hex-5-ensäure mit den beiden chlorfreien Lewis-Säuren wurde beschlossen, die Reaktion mit Titan(IV)chlorid durchzuführen. Um auch hierbei die Lösungsmittel und Temperatureffekte den anderen Versuchen gegenüber anzugleichen, wurde die Reaktion einmal mit der bisher in unserem Arbeitskreis durchgeführten Methode in Diethylether unter Eiskühlung mit anschließendem Rühren bei Raumtemperatur durchgeführt. Ein weiterer Reaktionsansatz wurde, analog der Vorschrift für Chloramin-T und den vorhergehenden Versuchen in dieser Reihe, in refluxierendem Benzol durchgeführt. Nach der Aufarbeitung konnten allerdings auch hier keine Produkte isoliert werden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Versuchsreihe werfen Fragen zur Anwendbarkeit der *N*-Chloramin-Lewis-Säure-Methode auf die Halolactonisierung von δ - ϵ -ungesättigten Carbonsäuren auf. Woran scheitert die Umsetzung? Liegt es an der Methode? Ist das Lewis-Säure-aktivierte *N*-Chloramin nicht elektrophil genug, um die Doppelbindung der Carbonsäure anzugreifen?

Dass sich die Methode für Cyclisierungsreaktionen grundsätzlich eignet, wurde, wie bereits erwähnt, durch die Cyclisierungen von γ - δ -ungesättigten Alkoholen und Carbonsäuren bewiesen. Die Reaktivität des aktivierten Chloramins kann also nicht der einschränkende Faktor sein.

Da es DAMIN und seinen Mitarbeitern allerdings bereits gelungen war die Hex-5-ensäure erfolgreich einer Chlorlactonisierung mit Chloramin-T zu unterziehen^[95], schließt das auch aus, dass das Substrat grundsätzlich ungeeignet für Cyclisierungen ist. Dieses wäre der Fall wenn die räumliche Anordnung der Doppelbindung und der Carboxyl-Gruppe so ungünstig wäre, dass eine Annäherung der beiden Reaktionszentren, und damit auch die Bindungsbildung, unmöglich würde. Dies ist bei dem linearen Ausgangsmolekül durchaus denkbar. Man sollte allerdings bedenken, dass die Reaktion mit Chloramin-T in siedendem Benzol durchgeführt wird. Durch die Wärme wird dem Molekül Energie zugeführt, die es möglich macht, Rotationsbarrieren zu überwinden und so auch konformativ bei tieferen Temperaturen ungünstigere Anordnungen anzunehmen. Nur bei solchen Anordnungen, bei denen sich Carboxylgruppe und aktivierte Doppelbindung nahe kommen, ist die Reaktion zum Lacton möglich, was die von DAMIN erzielten Ergebnisse erklärt.

Die Beobachtung, dass von uns durchgeführte Reaktionen keine Cyclisierungsprodukte lieferte, lässt auf die Stabilität des Komplexes aus Lewis-Säure und Chloramin schließen. Ist dieser bei hohen Temperaturen nicht beständig, so wird die Doppelbindung nicht aktiviert, kann es also auch bei der günstigen Anordnung der Substituenten nicht zu einer Cyclisierungsreaktion kommen.

Zusammenfassend lässt sich als annehmen, dass zwei Faktoren für den Erfolg der Reaktion notwendig sind:

- a) die günstige konformative Anordnung der Reaktionszentren, und
- b) das Vorhandensein des Komplexes aus Lewis-Säure und *N*-Chloramin

Beide Bedingungen müssen gleichzeitig erfüllt werden. Die Richtigkeit dieser Annahme galt es nun zu überprüfen.

Da wir durch die bisher erfolgreichen Reaktionen voraussetzen können, dass der aktivierte Komplex bei Raumtemperatur bis 0°C hinreichend stabil ist, muss ein Weg gefunden werden, die konformative Anordnung der Reaktionszentren im Eduktmolekül so zu beeinflussen, dass eine Reaktion theoretisch einfacher möglich ist, als mit der unsubstituierten Hex-5-ensäure.

2.1.2 2-(Prop-2-enyl)benzoesäure

Eine Säure, bei der diese räumlichen Bedingungen hinreichend erfüllt sein müssten, ist die 2-(Prop-2-enyl)benzoesäure. Da sich bei dieser Säure die Allyl-Funktionalität in ortho-Stellung zu der Carboxyl-Funktion an einem Arylring befindet, liegen diese beiden Gruppen in räumlicher Nähe zueinander. Somit ist die Wahrscheinlichkeit, dass sich die durch den *N*-Chloramin-Lewis-Säure-Komplex aktivierte Doppelbindung und das Carboxylsauerstoffatom bei Raumtemperatur einander nähern, wesentlich größer als bei der Hex-5-ensäure mit mehr Rotationsfreiheitsgraden.

2.1.2.1 Darstellung der 2-(Prop-2-enyl)benzoesäure

Zur Darstellung der 2-(Prop-2-enyl)benzoesäure bot sich zunächst der von OZAKI^[96] vorgeschlagene Syntheseweg (Abbildung II-22) an. Hierbei geht man vom kommerziell erhältlichem 4,4-Dimethyl-2-phenyl-2-oxazolin aus, welches im ersten Schritt mit *n*-Butyllithium an 2-Position deprotoniert und durch Zugabe von Kupfer(I)bromid in die entsprechende Kupfer-Spezies überführt wird. Mit Allylbromid reagiert diese zum 4,4-Dimethyl-2-(2-(prop-2-enyl))-phenyl-2-oxazolin. Dieses lässt sich in guten Ausbeuten (75%) als Zwischenprodukt isolieren.

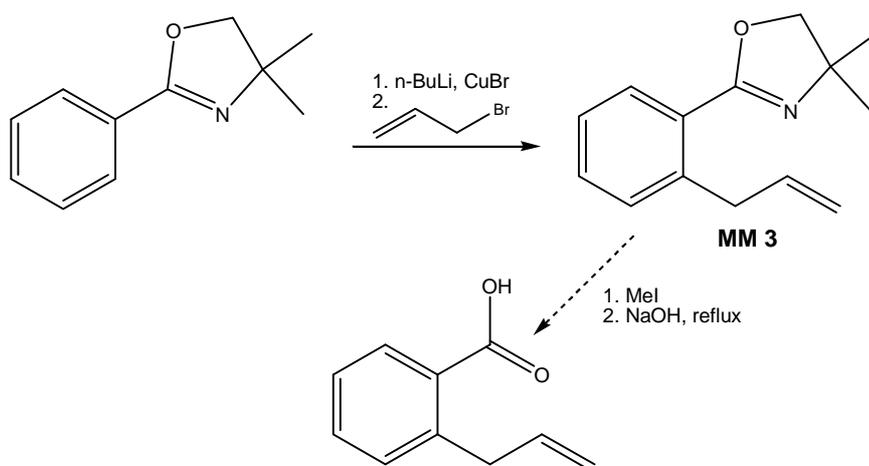


Abbildung II-22: Geplante Synthese von 2-(Prop-2-enyl)benzoesäure nach OZAKI

Im zweiten Schritt der Reaktionssequenz soll das Oxazolin, welches als Schutzgruppe für die Carboxylfunktion fungiert hat, entfernt werden.

OZAKI schlägt hierfür die Einwirkung von Methyljodid auf die Ausgangssubstanz in Dimethylsulfoxid vor. Hierdurch soll das Oxazolin in das entsprechende Oxazolinmethiodid-Salz überführt werden. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels soll dieses durch Erhitzen in 2N Natronlauge zur entsprechenden Säure gespalten werden.

Leider ist es nicht gelungen diese Reaktion erfolgreich zu reproduzieren. Möglicherweise haben die basischen Bedingungen und die hohe Reaktionstemperatur zu Nebenreaktionen geführt, die dazu führten. Das gewünschte Produkt konnte nicht erhalten werden.

Da Oxazoline jedoch in der Synthese als Schutzgruppen relativ häufig zu finden sind, wurde beschlossen, nach einer weiteren Möglichkeit zu suchen, die Säurefunktion frei zu setzen.

MEYER und seine Mitarbeiter untersuchten die Eigenschaften der Oxazoline als Schutzgruppe und Hilfsfunktionalität in der organischen Synthese in den 70er Jahren des vergangenen Jahrhunderts^[97-100]. Dabei fanden sie heraus, dass sich Oxazoline auf vielfältige Weise entschützen bzw. in die Ester der Carbonsäure überführen lassen. Dabei schlugen sie vor, die Oxazoline mit alkoholischer Schwefelsäure zu erhitzen. Diese Methode ist allerdings für unser Substrat nicht geeignet. In seinen späteren Untersuchungen hat MEYER beobachtet, dass aromatische Oxazoline bei der Anwendung dieses Verfahrens nur „geöffnet“ werden. Der so entstehende β -Aminoalkohol zerfällt nicht wie gewünscht weiter zur Carbonsäure.

Außerdem würde diese den stark sauren Bedingungen möglicherweise direkt cyclisieren.

Eine weitere Möglichkeit bietet die von NELSON bei der Synthese von Ellagitanin^[101] durchgeführte Entschützung aromatischer Oxazoline (Abbildung II-23).

Hierbei geht er in zwei Schritten vor: Zunächst wird das Oxazolin durch die Umsetzung mit Trifluoressigsäure zum Ester geöffnet und das so entstehende freie Amin mit Essigsäureanhydrid abgefangen. Diese Reaktion erfolgt, im Gegensatz zu den vorher genannten Vorgehensweisen, bei Raumtemperatur. Die darauffolgende

Verseifung des Esters nach GASSMAN^[102] mit Kalium-*tert*-butanolat in THF liefert die gewünschte Dicarbonsäure.

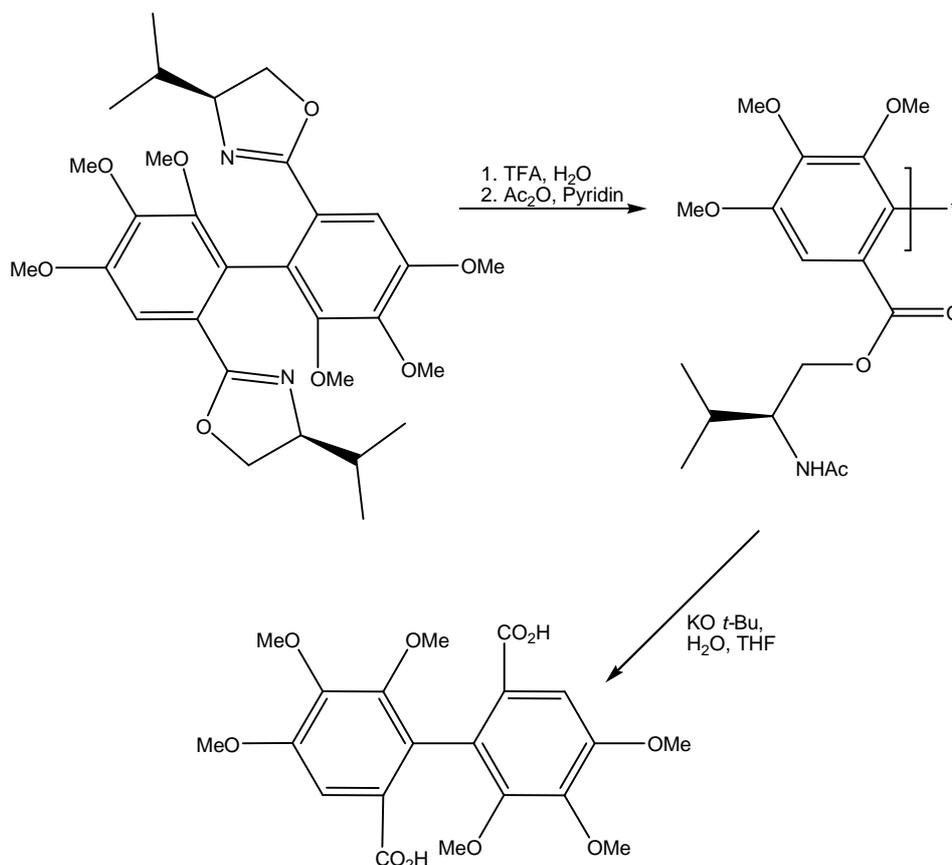


Abbildung II-23: Oxazolinentschützung in der Synthese von Ellagitanin

Als diese Reaktionsvorschrift auf das zu entschützende 4,4-Dimethyl-2-(2-(prop-2-enyl))-phenyl-2-oxazolin angewendet wurde, musste leider festgestellt werden, dass auch diese Synthese nicht zu dem gewünschten Produkt führte. Es wurde ein komplexes Produktgemisch erhalten, welches es unmöglich machte herauszufinden, an welchem Reaktionsschritt die Reaktion scheitert.

Man entschied sich deshalb, die 2-(Prop-2-enyl)benzoesäure auf einem alternativen Weg herzustellen (Abbildung II-24). 2-Iodbenzoesäure kann nach einer Vorschrift von QUEROLLE^[103] zunächst in den Ethylester **MM 4** überführt und anschließend durch Reaktion mit Isopropylmagnesiumchlorid und Allylbromid über das Cuprat in den 2-Allylbenzoesäureester **MM 5** überführt werden. Dieser muss dann im letzten Schritt nur noch verseift werden.

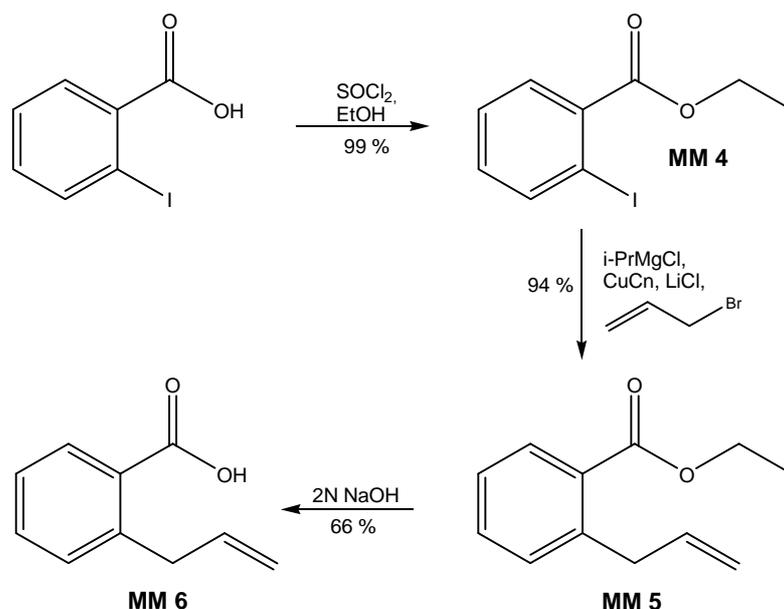


Abbildung II-24: Darstellung von 2-(Prop-2-enyl)benzoesäure nach QUEROLLE

Durch die Anwendung dieser Synthese ist es gelungen die gewünschte Carbonsäure schnell und in guten Ausbeuten zu synthetisieren.

2.1.2.2 Cyclisierung der 2-(Prop-2-enyl)benzoesäure

Nun galt es also zu überprüfen, ob die konformativen Eigenschaften des Eduktes über den Erfolg oder Misserfolg einer Chlorlactonisierung mit *N*-Chloraminen entscheiden. Ist das der Fall, müsste die 2-(Prop-2-enyl)benzoesäure unter den milden Bedingungen, die bisher zur Cyclisierung führten, zu dem gewünschten Lacton reagieren. Im Fall einer Reaktion ist nach wie vor die Frage interessant, ob sich nur das δ -Lacton bildet, oder ob es vielleicht auch zur Bildung des ε -Lactons kommt.

Die Reaktion wurde mit 4 Äquivalenten *N*-Chloramin und 2 Äquivalenten Bortrifluorid-Etherat in Diethylether durchgeführt.

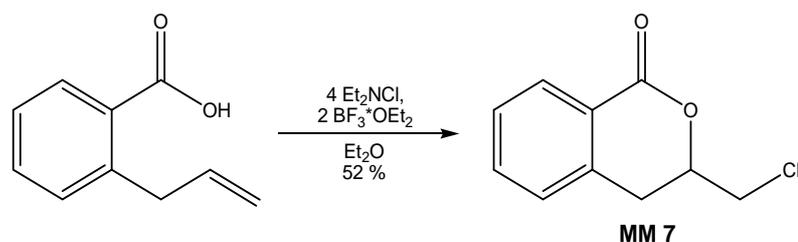


Abbildung II-25: Cyclisierung der 2-(Prop-2-enyl)benzoesäure

Die Analyse der Produkte ergab, dass sich nach einer Reaktionszeit von 16 Stunden ausschließlich das 6-gliedrige Lacton in 52% Ausbeute gebildet hatte.

Dieses erste Ergebnis bestätigte die Annahme, dass der Erfolg der Chlorlactonisierungsreaktion stark von der Konformation des Eduktes abhängig ist.

Um diesen Rückschluss zu untermauern, wurde beschlossen eine weitere δ - ε -ungesättigte Carbonsäure zu synthetisieren, die eine für die Ringschlussreaktion günstige Konformation bereitwillig annehmen kann.

2.1.3 3,3-Dimethylhex-5-ensäure

Diese Voraussetzung erfüllt die 3,3-Dimethylhex-5-ensäure. Zwar handelt es sich hierbei, wie bei der Hex-5-ensäure, um eine offenkettige Carbonsäure, doch wird die Annäherung der beiden Kettenenden durch den *Thorpe-Ingold*-Effekt sowie den *gem*-Dialkyleffekt begünstigt.

Der *Thorpe-Ingold*-Effekt wurde zum ersten Mal von BEESLEY, INGOLD und THORPE 1915 beschrieben^[104]. Sie haben herausgefunden dass der innere Winkel eines quartären Kohlenstoffatoms durch die Anwesenheit der Substituenten auf $109^{\circ}28'$ verkleinert ist (Tetraederwinkel an einem sekundären Kohlenstoffatom $112^{\circ}30'$). An einem der Kohlenstoffatome muss bei einer Cyclisierung der Winkel nicht mehr komprimiert werden. Dadurch ist der Energiewert der zur Cyclisierung aufgebracht werden muss, verkleinert.

Obwohl diese Deformation des Winkels mit einem Wert von nur 3° sehr klein zu sein scheint, sind die empirischen Beweise für diesen Effekt, vor allen bei der Bildung von kleinen Ringen, überzeugend^[105].

Der *gem*-Dialkyleffekt, der für unser System auch von großer Bedeutung ist, leitet sich aus dem *Thorpe-Ingold*-Effekt ab. Erklärt der letztere die höhere Reaktivität von dialkylsubstituierten Verbindungen bei Cyclisierungen durch den verkleinerten Winkel, der die Reaktionszentren näher zusammen bringt, argumentiert man beim *gem*-Dialkyleffekt mit der größeren Anzahl der energetisch möglichen *gauche*-Konformere gegenüber den *anti*-Konformeren. Dadurch kann das Molekül statistisch mehr Anordnungen annehmen, die zu einer räumlicher Annäherung der reaktiven Kettenenden führen^[106-109] (Abbildung II-26).

In einem linearen, unsubstituierten Substrat ist die *anti*-Konformation **I** die stabilste. Zur Cyclisierung muss das Molekül allerdings in die ungünstige *gauche*-Konformation **II** übergehen, was mit Energieaufnahme verbunden ist.

In einem *gem*-disubstituierten Molekül gibt es zwar formell eine *anti*-Stellung **IV**, in der die langen Molekülketten mit den Reaktionszentren alternierend zueinander stehen. Generell gesehen, handelt es sich bei dieser Konformation aber auch nur um ein weiteres *gauche*-Konformer, da sich zwei weitere Substituenten an einem der Kettenkohlenstoffatome befinden. Diese Konformere (**IV** und **V**) sind somit energetisch gleichwertig. Damit ist die Wahrscheinlichkeit, dass das Molekül eine für die Cyclisierung günstige Konformation **V** annimmt, wesentlich größer als bei einem unsubstituierten Molekül.

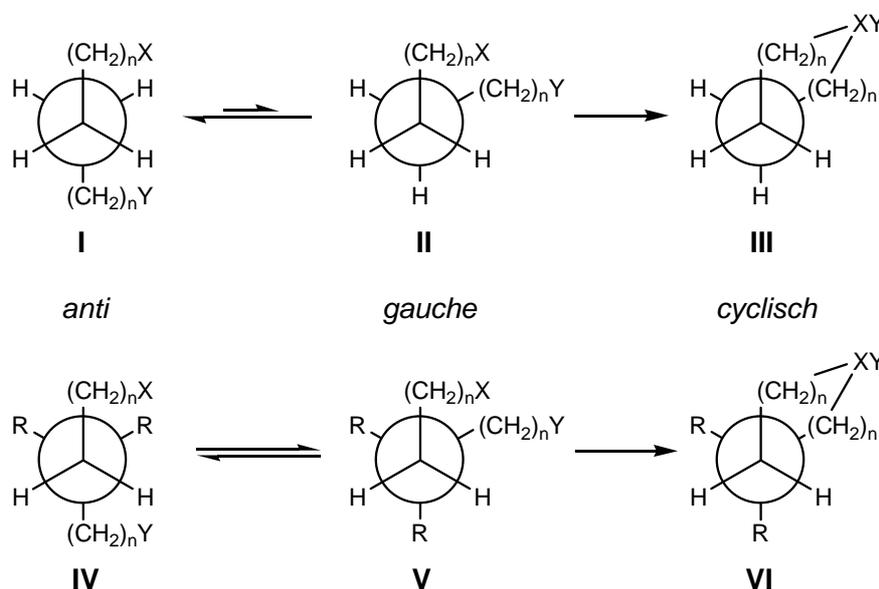


Abbildung II-26: *gem*-Dialkyleffekt

Die Cyclisierung eines Substrates wie der 3,3-Dimethylhex-5-ensäure würde einen weiteren Beweis dafür liefern, dass die Chlorlactonisierung von δ - ε -ungesättigten Carbonsäuren bei günstigen konformativen Eigenschaften des Eduktes möglich ist.

2.1.3.1 Darstellung der 3,3-Dimethylhex-5-ensäure

Zur Darstellung der 3,3-Dimethylhex-5-ensäure wurde eine sechsstufige Synthese gewählt (Abbildung II-27).

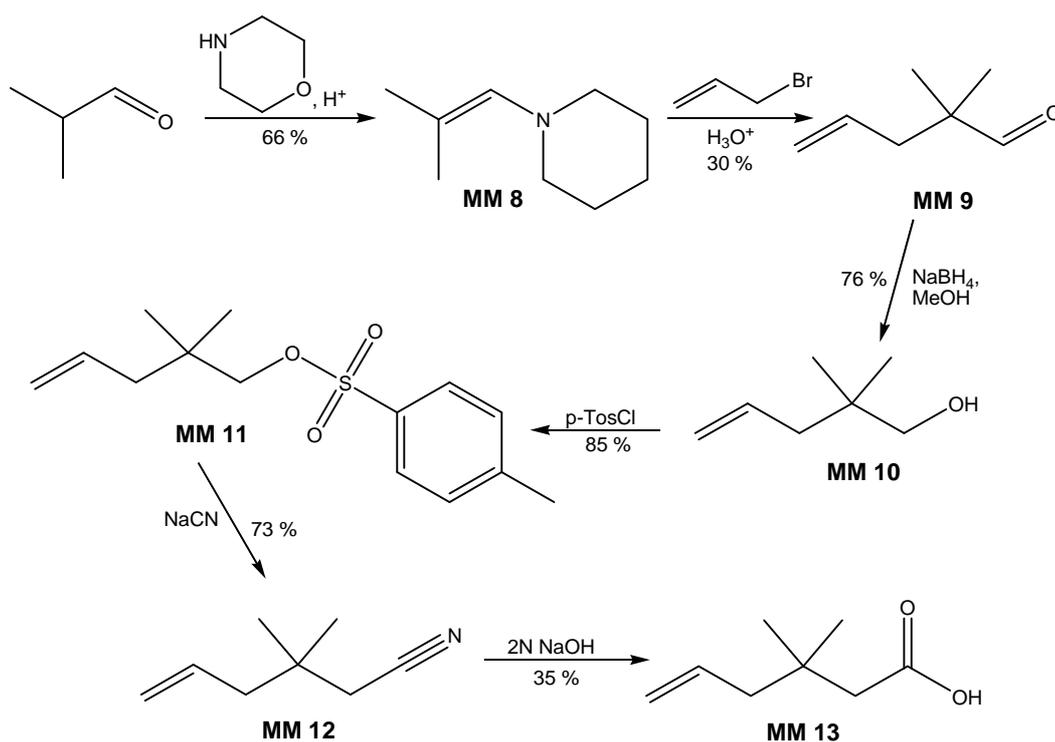


Abbildung II-27: Darstellung von 3,3-Dimethylhex-5-ensäure

Zunächst wurde in einer Kondensationsreaktion^[110] aus Morpholin und Isobutyraldehyd das 2-Methyl-1-morpholino-propen **MM 8** hergestellt. Dieses Produkt wurde in der anschließenden Reaktion mit Allylbromid in 4-(2,2-Dimethylpent-4-enyliden)-morpholiniumbromid überführt. Aus diesem Salz wurde durch saure Aufarbeitung das 2,2-Dimethylpent-4-enal **MM 9** freigesetzt.

Durch Reduktion mit Natriumborhydrid erhielt man den entsprechenden Alkohol **MM 10** in guten Ausbeuten. Dieser wurde im anschließenden Syntheseschritt in das 2,2-Dimethyl-1-tosyloxy-pent-4-en **MM 11** überführt. Die nun vorhandene gute Abgangsgruppe konnte in einer S_N2 -Reaktion gegen eine Nitril-Funktionalität ausgetauscht werden. Damit hat man die bisher fünf Kohlenstoffatome lange Kette um das gewünschte weitere Kohlenstoffatom verlängert.

Der letzte Schritt der Synthese ist eine basische Hydrolyse. Diese überführt das Nitril **V** in die gewünschte Carbonsäure **MM 13**.

2.1.3.2 Cyclisierung der 3,3-Dimethylhex-5-ensäure

Die so erhaltene 3,3-Dimethylhex-5-ensäure sollte nun mit dem Lewis-Säure aktivierten *N*-Chloramin cyclisiert werden.

Um die Vergleichbarkeit mit den vorhergehenden Experimenten, also der Cyclisierung der 2-(Prop-2-enyl)-benzoesäure, zu gewährleisten, wurden bei dieser

Cyclisierung die gleichen Bedingungen gewählt: Unter Kühlung wurde das Diethyl-*N*-chloramin in Diethylether mit Bortrifluorid-Etherat versetzt und die Carbonsäure zur Reaktionslösung getropft. Nach 16 Stunden Reaktionszeit bei Raumtemperatur wurde die Lösung basisch aufgearbeitet.

Als Produkt wurde in 35% Ausbeute ausschließlich das δ -Lacton erhalten.

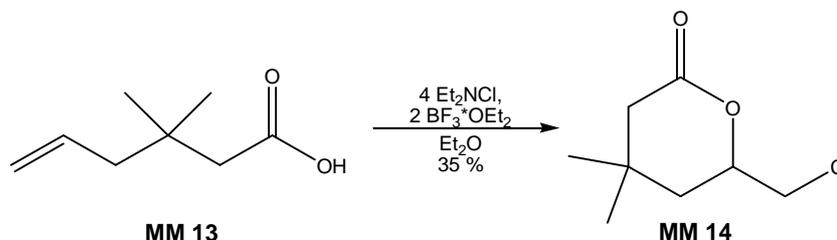


Abbildung II-28: Cyclisierung der 3,3-Dimethylhex-5-ensäure

Nachdem bereits bei der 2-(Prop-2-enyl)-benzoesäure das δ -Lacton das einzige Produkt darstellte, war das Ergebnis dieser Cyclisierung nicht überraschend. Genau wie bei den von ZANDER cyclisierten γ - δ -ungesättigten Carbonsäuren ist auch hier das kleinere der beiden Lactone sowohl nach der *trig*- als auch nach der *tet*-Regel erlaubt, das größere würde gegen die *tet*-Regel verstoßen. In beiden Fällen, also bei den ungesättigten Penten- und den ungesättigten Hexensäuren, wird ausschließlich das Produkt gebildet, welches beiden Regeln folgt.

Zu beobachten ist allerdings die vom aromatischen zum linearen Edukt abnehmende Ausbeute. Konnte bei der Cyclisierung des Benzoesäurederivates das Lacton **MM 7** in 52% Ausbeute isoliert werden, so sind es bei dem Lacton **MM 14** der 3,3-Dimethylhex-5-ensäure nur 35%.

Dieses Ergebnis ist bei näherer Betrachtung eine logisch Folge der Annahme, dass die Reaktivität der Edukte in der Cyclisierung mit der Konformation zusammenhängt. In der linearen Carbonsäure wirken nur die beiden benannten Effekte, also der *gem*-Dialkyleffekt und der *Thorpe-Ingold*-Effekt auf die Bildung des reaktiven Konformers ein. Bei der Benzoesäure hingegen sind die reaktiven Zentren durch das Substitutionsmuster am Aromaten in einer die Cyclisierung begünstigenden Anordnung fixiert. Damit ist die Anzahl der Freiheitsgrade, mit denen sich die beiden Enden wieder von einander entfernen können, um ein vielfaches reduziert. Das hat natürlich zur Folge, dass eine günstige Konformation zum Zeitpunkt der Aktivierung des Systems viel häufiger vorkommt und damit die Reaktionsrate auch höher ist.

Grundsätzlich wurde also herausgefunden, dass sich mit der hier entwickelten Methode δ - ε -ungesättigten Carbonsäuren selektiv in das entsprechende δ -Lacton überführen lassen. Dies ist allerdings nur dann möglich wenn das Substrat durch seine konformativen Eigenschaften eine Cyclisierung bei milden Temperaturen begünstigt.

Wie aber wirkt sich die Struktur des Chloramins auf den Reaktionsverlauf einer Chlorlactonisierungsreaktion aus?

3 Chlorlactonisierungsreaktionen mit chiralen *N*-Chloraminen

Die bisher beschriebenen Ansätze, die Enantioselektivität einer Halolactonisierungsreaktion zu beeinflussen, waren noch nicht zufriedenstellend. Dabei war die Variation der Haloniumionenquelle als offensichtlichster Faktor immer das Ziel der Untersuchungen. Zwar wurden Enantiomerenüberschüsse bei der Verwendung von chiralen Komplexen aus Iod und Dihydrochinidin^[111] oder chiralen Pyridinen^[112,113] erhalten, diese waren aber mit ees < 10% eher gering. (E)-5-Arylpent-4-ensäure wurde erfolgreich mit Enantiomerenüberschüssen bis zu 42% unter Verwendung von Iod und katalytischen Mengen (30%) Chinchonidin-Derivaten cyclisiert^[114]. Auch der Einsatz von chiralen Titan-Reagenzien zur Cyclisierung von α -Hydroxy-Carbonsäuren wurde bereits beschrieben^[115].

Diese bisherigen Untersuchungen anderer Arbeitskreise ermutigten uns, unser System auf seine Anwendbarkeit in der enantioselektiven Synthese zu überprüfen.

Die Annahme, dass man durch die Struktur des *N*-Chloramins Einfluss auf den Reaktionsverlauf und damit auch auf die Stereochemie des Produktes nehmen kann, gründet zudem auf die bisher in unserem Arbeitskreis durchgeführten Versuche^[116].

Durch NMR-Messungen und theoretische Rechnungen in Zusammenarbeit mit dem Arbeitskreis von Prof. GRIMME fanden wir heraus, dass das aktivierte Chloramin als aktive Spezies bis zur Öffnung des cyclischen Chloroniumions durch einen nukleophilen Angriff, mit dem Chlor verbunden bleibt (Abbildung II-29).

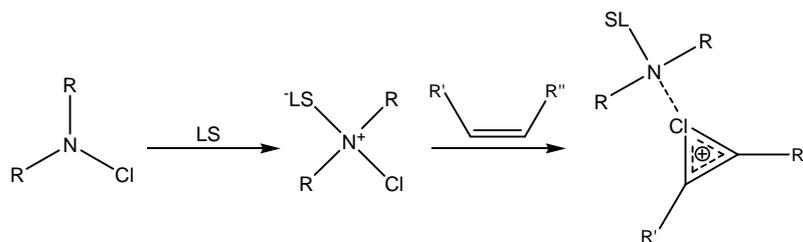


Abbildung II-29: Bildung des aktiven Komplexes

Bei der Reaktion eines unsymmetrisch substituierten Olefins mit einem Lewis-Säure-aktiviertem *N*-Chloramin und einem Nucleophil sind theoretisch zwei regioisomere Produkte möglich (Abbildung II-30).

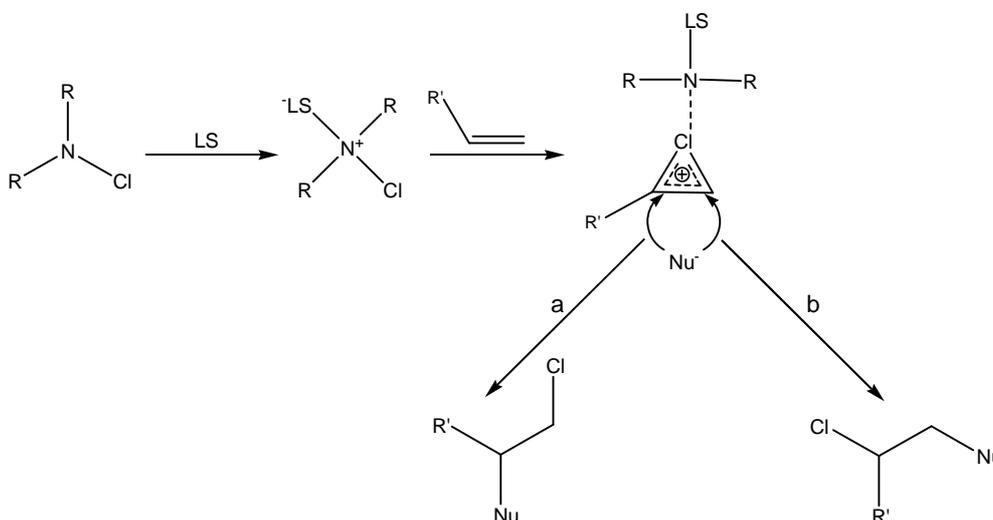


Abbildung II-30: Regioisomerenbildung bei der Reaktion eines *N*-Chloramins mit einem terminalen Olefin

Bleibt, wie die Rechnungen voraussagen, ein Komplex aus Chloramin, Carbonsäure und Olefin während des nucleophilen Angriffs bestehen, muss sich die Größe der Substituenten am Stickstoffatom erheblich auf die Regioselektivität auswirken.

Ein voluminöses, sterisch anspruchsvolles *N*-Chloramin würde durch seine Größe die höher substituierte Seite der Doppelbindung meiden, die großen Reste würden stattdessen die weniger substituierte Seite des Alkens abschirmen. Damit würde das höher substituierte Kohlenstoffatom durch ein Nucleophil bevorzugt angegriffen (Reaktionsweg a), da er weniger stark durch die Substituenten des *N*-Chloramins abgeschirmt wäre.

Diese Annahmen wurden auch experimentell gestützt. Wir verglichen die Verteilung der erhaltenen Produkte bei der Verwendung von unterschiedlich großen

N-Chloraminen. Dabei fiel auf, dass die terminal chlosubstituierten Produkte die Hauptfraktionen bildeten und das Verhältnis Haupt- zu Minderisomer bei der Verwendung großer *N*-Chloramine deutlicher ausfiel. Als Beispiel hierfür sind die Ergebnisse für die Reaktion von 1-Octen mit Ethanol als Nucleophil in Tabelle 3 zusammengefasst.

Diese entsprechen den Erwartungen und bestätigen die Vermutung, dass kein freies Chloroniumion durchlaufen wird, sondern der nucleophile Angriff an einen Komplex aus Chloramin und Alken erfolgt

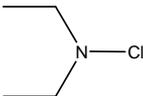
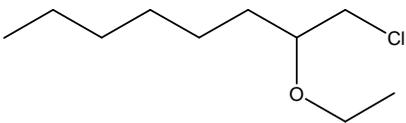
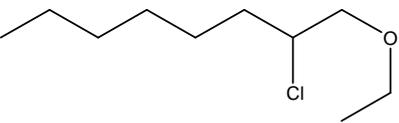
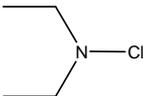
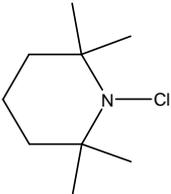
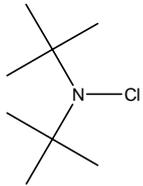
Chloramin	Hauptisomer	Minderisomer
		
Diethyl- <i>N</i> -chloramin 	65%	3%
<i>N</i> -Chlor-2,2,6,6-tetramethylpiperidin 	72%	28%
Di- <i>tert.</i> -butyl- <i>N</i> -chloramin 	73%	27%

Tabelle 3: Untersuchungen zur Produktverteilung in Abhängigkeit von der Größe des *N*-Chloramins

Da sich die Größe des *N*-Chloramins auf die Regioselektivität der Produktbildung auswirkt, sollte nun untersucht werden, ob sich auch die Struktur des *N*-Chloramins auf die Stereochemie im Produkt auswirken würde.

3.1 Auswahl der Modellreaktion

Um diese Fragestellung erfolgreich untersuchen zu können, muss zunächst eine geeignete Modellreaktion ausgewählt werden. Hierbei fiel die Entscheidung auf die Cyclisierung der (*E*)-4-Phenylpent-3-ensäure. Diese Reaktion wurde bereits von GARNIER^[117] verwendet, um den Einfluss chiraler Iod-Amin-Komplexe auf die Stereochemie der Cyclisierungsprodukte zu untersuchen. Dabei verzeichneten sie bei der Verwendung von Iodobis(*N*-methylephedrin)hexafluoroantimonat als Haloniumionenquelle gute Ergebnisse mit Enantiomerenüberschüssen bis zu 45%.

Ein Vorteil dieser Reaktion, der sich u.a. in den Versuchen von GARNIER beobachten lässt, ist, dass bei der Cyclisierung die relative Orientierung des neu eingeführten Halogenatoms und der im Ausgangsmolekül *Z*-orientierten Methylgruppe immer *cis* ist. Das heißt, unabhängig von der verwendeten Haloniumionenquelle erhält man ein racemisches Gemisch von nur zwei Produkten (Abbildung II-31).

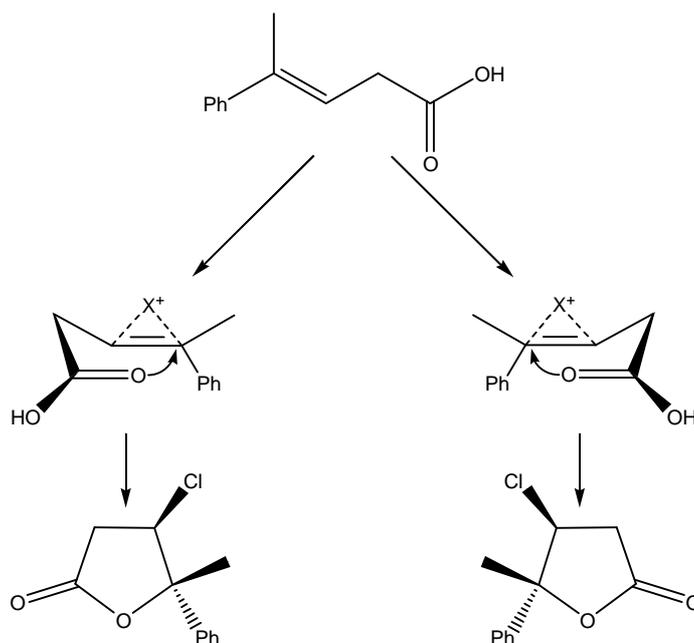


Abbildung II-31: Schematischer Verlauf der Cyclisierung der (*E*)-4-Phenylpent-3-ensäure

Diese Produktverteilung ist ein weiterer Beweis für die Existenz eines cyclischen Haloniumions und schließt die Existenz eines freien Carbokations aus. Durch die freie Drehbarkeit um die ehemalige Doppelbindung, würde dieses zu einer Isomerisierung am C-4-Kohlenstoffatom führen, wodurch man 4 isomere Cyclisierungsprodukte erhalten würde. Das ist aber nicht der Fall.

Die (E)-4-Phenylpent-3-ensäure lässt sich in einer einstufigen Synthese herstellen. Man setzt hierzu 2-Phenylpropanal in Anwesenheit eines Überschusses Triethylamin mit Malonsäure, um^[118] (Abbildung II-32). Bei dieser Reaktion können theoretisch zwei Produkte entstehen. Diese unterscheiden sich in der Position der Doppelbindungen. Da die Konjugation der Doppelbindung mit der Phenylgruppe günstiger ist als die mit der Carboxylgruppe, werden mit dieser Methode ausschließlich β - γ -ungesättigte Carbonsäuren erhalten.

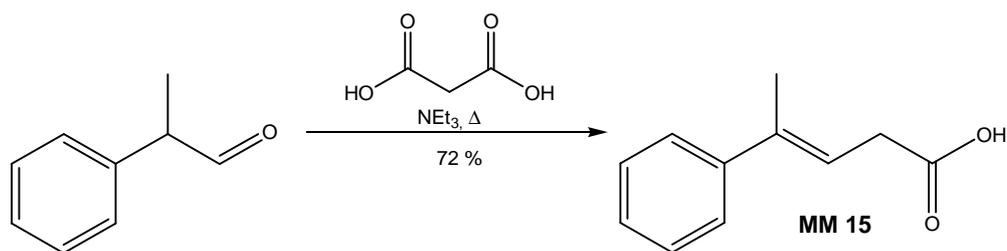


Abbildung II-32: Darstellung der (E)-4-Phenylpent-3-ensäure

Die Carbonsäure wurde zunächst mit dem achiralen Diethyl-*N*-chloramin cyclisiert, um zu überprüfen, ob und wie gut diese Reaktion mit dem Chloramin-Lewis-Säure-Komplex verläuft.

Man entschied sich dafür, Diethylether als Lösungsmittel zu verwenden, und mit 5 Äquivalenten *N*-Chloramin und 2 Äquivalenten Bortrifluorid-Etherat zu arbeiten. Der ersten Versuch wurde analog der bisher in unserem Arbeitskreis verwendeten Vorschrift durchgeführt: Das Chloramin wurde in Diethylether vorgelegt und unter Eiskühlung mit der Lewis-Säure versetzt. Nach 15 Minuten wurde die Säure in wenig Lösungsmittel gelöst und unter Kühlung zur Reaktionsmischung gegeben. Nach einer Reaktionszeit von 16 Stunden bei Raumtemperatur wurde die Mischung basisch aufgearbeitet und säulenchromatographisch gereinigt.

Dabei wurde bereits nach der ersten Versuchsdurchführung festgestellt, dass man nicht wie erwartet das 4-Chloro-dihydro-5-methyl-5-phenylfuran-2(3H)-on erhalten hatten, sondern ausschließlich das 5-methyl-5-phenylfuran-2(5H)-on.

Die Reaktion wurde wiederholt, diesmal allerdings bei -78°C. Dabei verkürzte man die Reaktionszeit bei dieser Temperatur auf 2 Stunden und arbeitete die

Reaktionsmischung sofort nachdem sie auf Raumtemperatur aufgetaut war, auf. Man erhielt bei dieser Durchführung das gewünschte Chlorlacton **MM 16**. Das Produkt setzte sich aber bei Raumtemperatur unter Eliminierung von Salzsäure in das im ersten Versuch erhaltene 5-Methyl-5-phenylfuran-2(5H)-on **MM 17** um.

Bei der Umwandlung handelt es sich also lediglich um eine Weiterreaktion des 4-Chloro-dihydro-5-methyl-5-phenylfuran-2(3H)-ons **MM 16** zum Eliminierungsprodukt. Dieses ist durch die Konjugation der neu entstandenen Doppelbindung mit der benachbarten Carbonylgruppe stabilisiert.

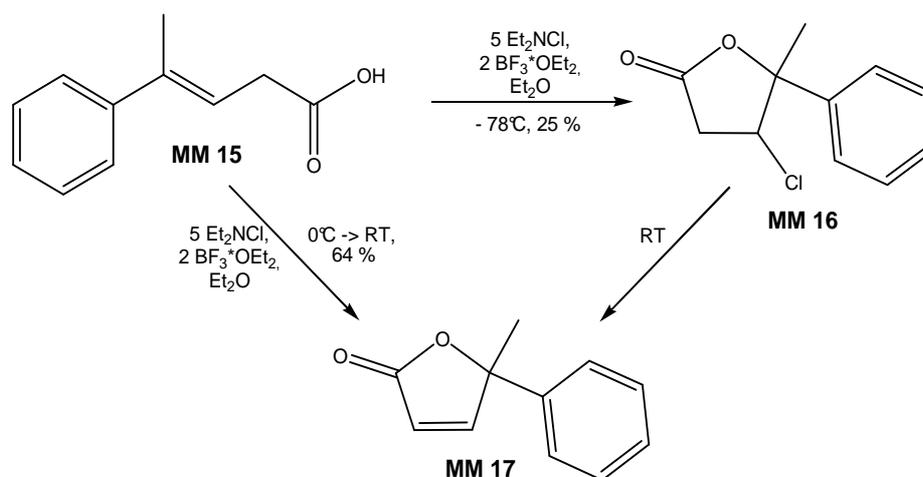


Abbildung II-33: Reaktion der (E)-4-Phenylpent-3-ensäure unter unterschiedlichen Reaktionsbedingungen

Diese Eliminierungsreaktion verläuft bei beiden enantiomeren Produkten gleichermaßen und nimmt keinen Einfluss auf das verbleibende Stereozentrum. Es wurde deshalb beschlossen die Untersuchungen mit dieser Reaktion fortzusetzen.

Zusätzlich zu der Fragestellung über den Einfluss der chiralen *N*-Chloramine drängte sich eine weitere Frage auf: Ist die Zugabe einer Lewis-Säure zur Cyclisierung von Carbonsäuren unbedingt notwendig? Diese Frage gründete in der Beobachtung die bei der Arbeit mit Carbonsäuren als Nucleophilen bei intermolekularen Reaktionen gemacht worden ist (Tabelle 1). Bei diesen Reaktionen war die Zugabe einer Lewis-Säure zur Aktivierung des *N*-Chloramins nicht notwendig, da diese Funktion durch die Protonen der gleichzeitig als Nucleophil fungierenden Carbonsäure übernommen wurde.

Um zu untersuchen, ob die Säurestärke der (*E*)-4-Phenylpent-3-ensäure in Diethylether als Lösungsmittel ausreicht um das *N*-Chloramin zu aktivieren, setzte man die Säure entsprechend der bisher verwendeten Vorschrift ohne Zugabe von Lewis-Säure um. Dabei entschied man sich, bei 0°C und Raumtemperatur zu arbeiten, da bei dieser Reaktion die Ausbeute durch die längere Reaktionszeit und höhere Temperatur besser als bei der Reaktion bei -78°C war.

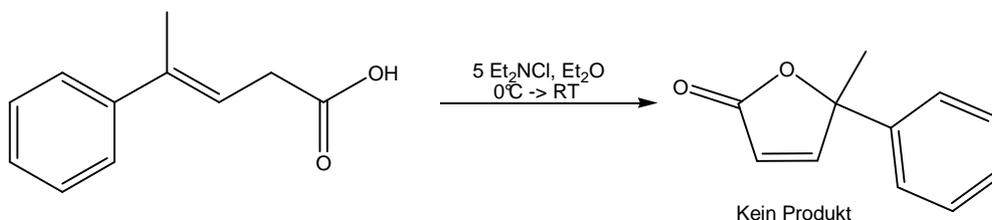


Abbildung II-34: Reaktion der (*E*)-4-Phenyl-pent-3-ensäure ohne Zugabe einer Lewis-Säure

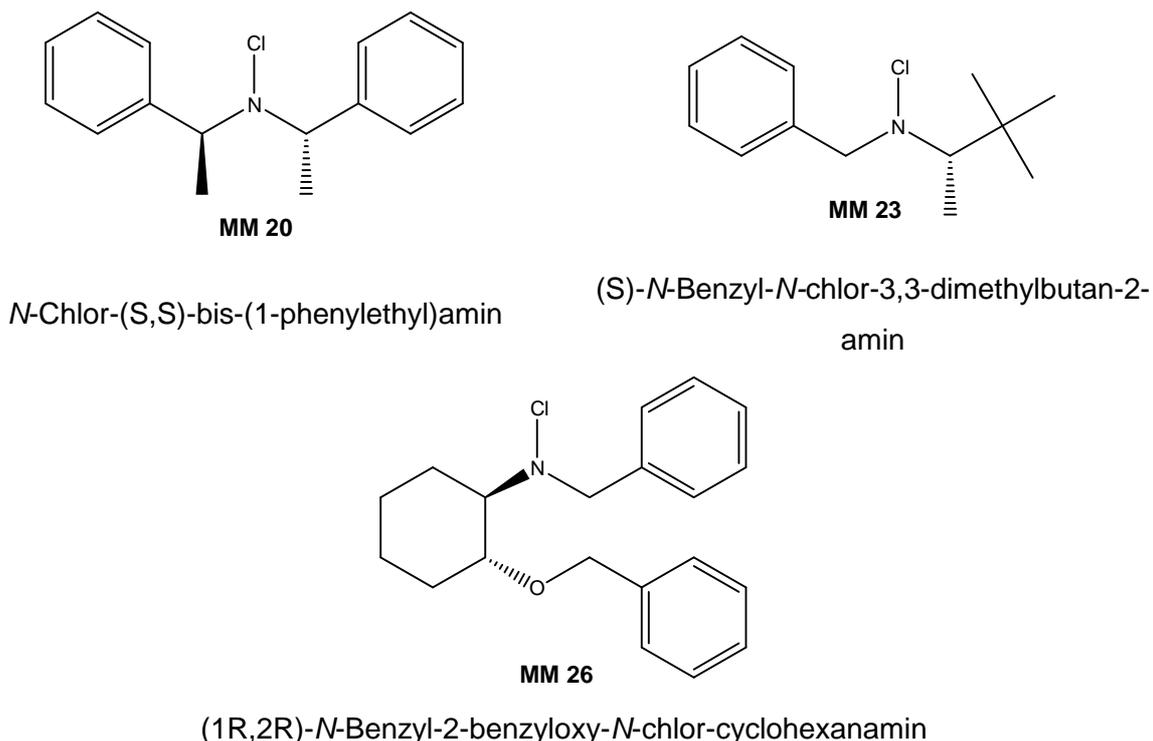
Die Auswertung der Reaktionsergebnisse zeigte jedoch, dass im Verlauf der Reaktion keine Cyclisierung stattgefunden hatte. Die ungesättigte Carbonsäure ist in etherischer Lösung wahrscheinlich nicht zu einem für die Aktivierung des *N*-Chloramins notwendigen Grad dissoziiert. Bei den intermolekularen Reaktionen wurde das Nucleophil, also die Säure, im Überschuss eingesetzt da es auch als Lösungsmittel verwendet wurde. So ist die statistische Wahrscheinlichkeit, dass ein Proton abgespalten wird und mit einem *N*-Chloramin reagiert größer, als bei einer im Unterschuss in organischer Lösung vorliegenden Säure. Auf die Zugabe einer Lewis-Säure kann also bei der intramolekularen Cyclisierung von ungesättigten Carbonsäuren nicht verzichtet werden.

3.2 Synthese chiraler *N*-Chloramine

Die bisher in unserem Arbeitskreis in intermolekularen Reaktionen verwendeten *N*-Chloramine waren symmetrisch, achiral und unfunctionalisiert.

Der nächste Schritt in Richtung der angestrebten Untersuchungen zum Einfluss der Struktur von *N*-Chloraminen auf die Stereochemie der Produkte von Cyclisierungsreaktionen war also die Synthese entsprechend substituierter *N*-Chloramine.

Für weitere Untersuchungen wählten wir drei *N*-Chloramine die sich in ihren strukturellen Eigenschaften voneinander unterscheiden.



So ist das *N*-Chlor-(*S,S*)-bis-(1-phenylethyl)amin **MM 20** zwar wie die bisher verwendeten *N*-Chloramine symmetrisch, durch die Stereozentren an den Substituenten aber chiral. Es kann durch eine dreistufige Synthese enantiomerenrein hergestellt werden (Abbildung II-35).

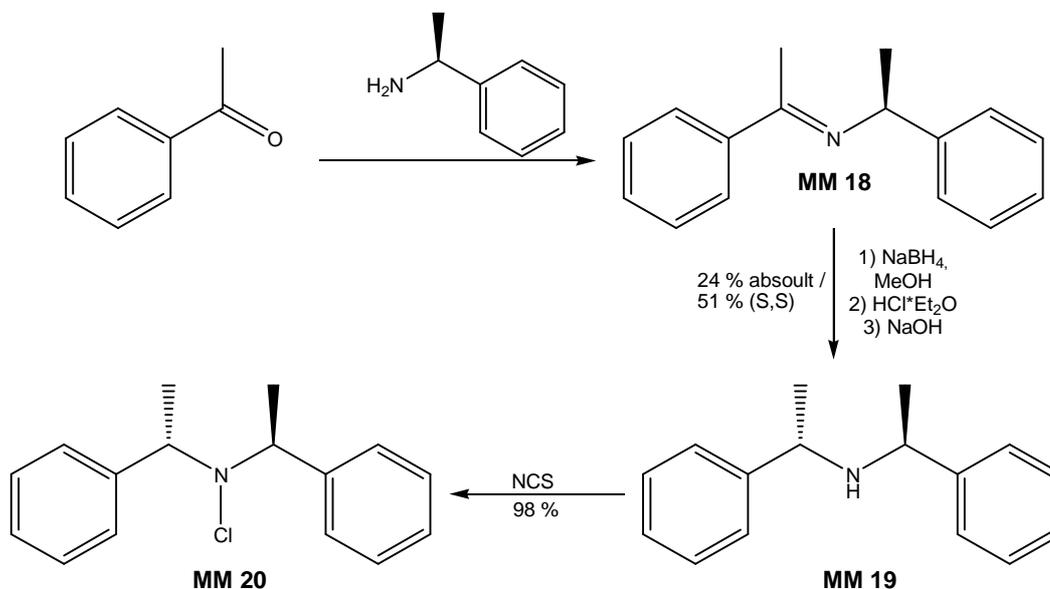


Abbildung II-35: Darstellung des *N*-Chlor-(*S,S*)-bis-(1-phenylethyl)amins

Im ersten Schritt erfolgt eine säurekatalysierte Kondensation von Acetophenon und enantiomerenreinem (*S*)-1-Phenylethylamin zum (*S*)-1-phenyl-*N*-(1-phenylethyliden)-ethylamin **MM 18**. Dieses wird anschließend ohne weitere Reinigung mit

Natriumborhydrid zum entsprechenden Amin reduziert. Da die Reduktion mit Natriumborhydrid nicht stereoselektiv verläuft, erhält man hierbei allerdings ein Gemisch aus (*S,S*)-Bis-2-Phenylethylamin und dem (*R,S*)-Isomer. Die beiden Produkte sind diastereomer zueinander. Das erleichtert ihre Trennung, da sie bei der Fällung als Hydrochloride unterschiedliche Löslichkeiten bzw. Kristallisationseigenschaften zeigen und so voneinander getrennt werden können. In dem darauf folgenden Syntheseschritt kann das so erhaltene enantiomerenreine Amin **MM 19** durch Reaktion mit *N*-Chlorsuccinimid nahezu quantitativ in sein *N*-Chloramin **MM 20** überführt werden.

Das (*S*)-*N*-Benzyl-*N*-chlor-3,3-dimethylbutan-2-amin **MM 23** ist das erste nicht symmetrische *N*-Chloramin, welches in unserem Arbeitskreis hergestellt wurde. Es trägt an nur einem der Substituenten einen chiralen Rest.

Die Synthese verläuft ähnlich der des *N*-Chlor-(*S,S*)-bis-(1-phenylethyl)amins **MM 20** in drei Schritten (Abbildung II-36).

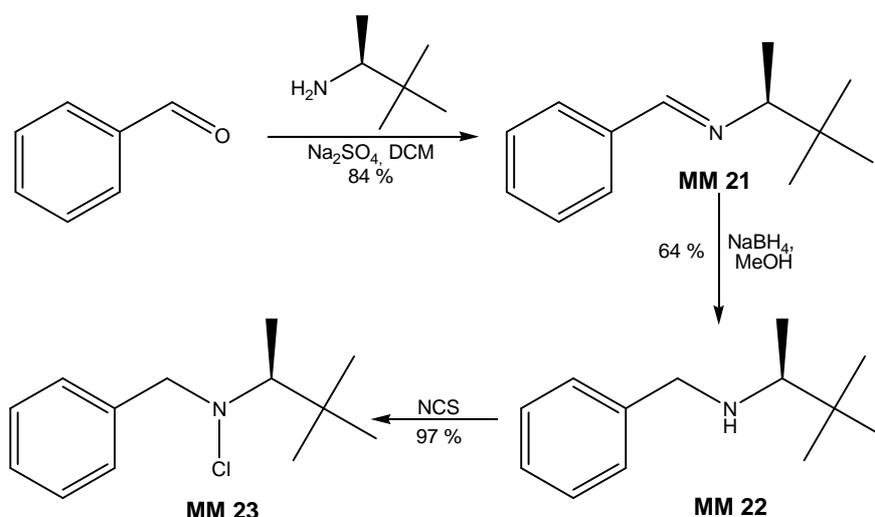


Abbildung II-36: Darstellung des (*S*)-*N*-Benzyl-*N*-chlor-3,3-dimethylbutan-2-amins **MM 23**

Der erste Schritt, die Kondensation von Benzaldehyd und enantiomerenreinem (*S*)-3,3-Dimethyl-2-aminobutan kann unter mildereren Bedingungen als bei der vorherigen Synthese durchgeführt werden. Aufgrund der größeren Reaktivität des Aldehydes kann hier auf das Erhitzen am Wasserabscheider verzichtet werden. Die Zugabe eines Trocknungsmittels zum Entziehen des bei der Reaktion entstehenden Wassers reicht aus, um das Gleichgewicht der Reaktion auf die Seite des Produktes zu verschieben. Das entstandene (*S*)-*N*-Benzyliden-3,3-dimethylbutan-2-amin **MM 21** wird mit Natriumborhydrid in Methanol reduziert. Da bei diesem Edukt kein weiteres

Stereozentrum entsteht, erhält man das Amin **MM 22** als ein einzelnes Stereoisomer. Die Reaktion von Amin und *N*-Chlorsuccinimid zur Darstellung des *N*-Chloramins **MM 23** bewährt sich auch in dieser Synthese.

Das strukturell aufwendigste *N*-Chloramin ist das (1*R*,2*R*)-*N*-Benzyl-2-benzyloxy-*N*-chlor-cyclohexanamin **MM 26**. Dieses Molekül verfügt nicht nur über zwei chirale Zentren, sondern mit der Etherfunktionalität über ein weiteres Heteroatom. Trotz des scheinbar komplizierteren Aufbaus erfolgt die Synthese ähnlich den vorherigen (Abbildung II-37). Das liegt nicht zuletzt daran, dass uns das enantiomerenreine 1-(*R*)-*trans*-2-benzyloxy-cyclohexanamin als Synthesebaustein bereits zu Verfügung stand.

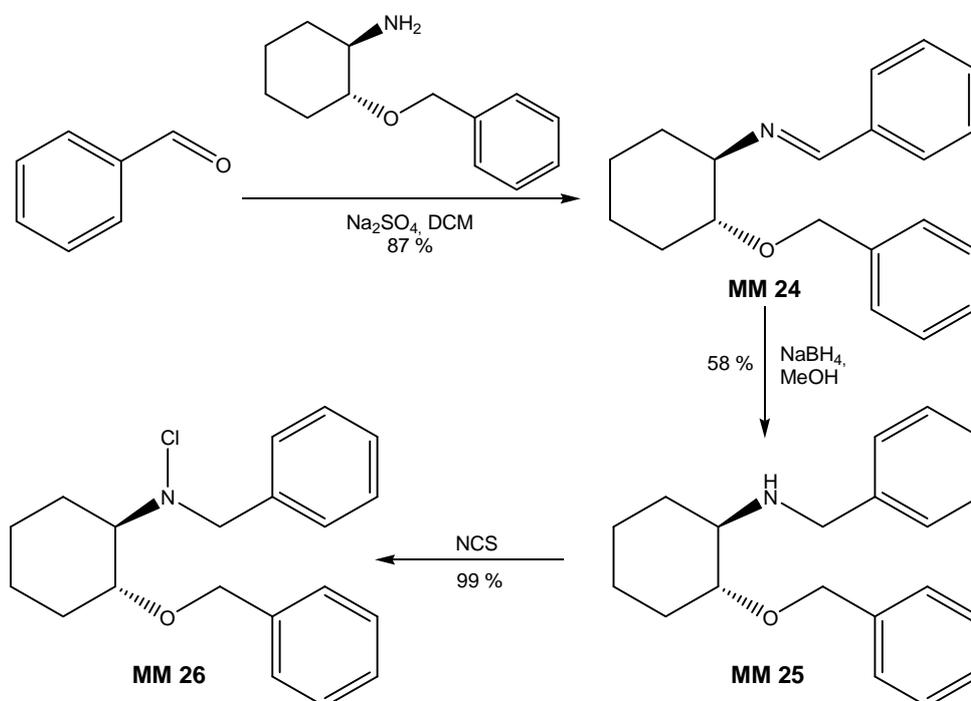


Abbildung II-37: Darstellung von (1*R*,2*R*)-*N*-Benzyl-2-benzyloxy-*N*-chlor-cyclohexanamin **MM 26**

Auch in diesem Fall kann im ersten Schritt der Synthese auf das Erhitzen am Wasserabscheider verzichtet werden. Die Kondensation verläuft bei Raumtemperatur mit Natriumsulfat als wasserentziehendem Mittel in guten Ausbeuten. Bei der anschließenden Reduktion erhält man eine enantiomerenreine Substanz **MM 25**, die anschließend in das *N*-Chloramin **MM 26** überführt wird.

Durch die Auswahl dieser drei *N*-Chloramine hoffte man herauszufinden, welche Eigenschaften ein Chloramin haben muss, um die Halolactonisierung hinsichtlich der Stereochemie ihrer Produkte zu beeinflussen.

Man nahm an, dass nicht nur die räumliche Anordnung der Substituenten eine Rolle spielen würde, sondern auch ihre chemische Beschaffenheit. Durch diese könnte das Chloramin mit dem Eduktmolekül in Wechselwirkung treten und damit auf den Reaktionsverlauf Einfluss nehmen.

So verfügen alle drei Chloramine über einen Phenylring. Die im aromatischen System delokalisierten π -Elektronen könnten durch das so genannte „ π -stacking“ mit den π -Elektronen der Phenylgruppe der (E)-4-Phenylpent-3-ensäure **MM 15** wechselwirken. Würde ein solcher Effekt auftreten, müsste er entweder bei der Verwendung von *N*-Chlor-(S,S)-bis-(1-phenylethyl)amin **MM 20** oder (1R,2R)-*N*-Benzyl-2-benzyloxy-*N*-chlor-cyclohexanamin **MM 26** besonders auffallen, da diese Substanzen über jeweils zwei Phenylreste verfügen.

Der Abstand zwischen dem aktiven Zentrum, also dem Chloratom, und der Phenylgruppe könnte möglicherweise ausschlaggebend für die Fähigkeit sein, eine solche π -Wechselwirkung mit dem Substrat auszubilden. Hier müsste man einen Unterschied zwischen (1R,2R)-*N*-Benzyl-2-benzyloxy-*N*-chlor-cyclohexanamin **MM 26** und den beiden anderen Chloraminen beobachten können. Ersteres hat nicht nur das direkt mit dem Amin verknüpfte benzyliche System, sondern auch die in 2-Position am Cyclohexylring geknüpfte Benzyloxy-Gruppe. Durch diesen Abstand im Molekül wäre es bei diesem Chloramin möglich mit dem π -System dieser Benzyloxygruppe an weiter entfernte π -Systeme der Reaktionspartner zu koordinieren.

Die Benzoyl-Gruppe könnte aber noch einen weiteren Effekt auf die reaktive Zwischenstufe und damit auf den Reaktionsverlauf haben. Durch das Sauerstoffatom enthält das Molekül ein zweites elektronenreiches Heteroatom. Damit ist ein weiteres Reaktionszentrum vorhanden, welches über Donor-Eigenschaften verfügt. So könnte es den Reaktionsverlauf durch die Ausbildung von Wasserstoffbrücken zur Carboxylgruppe der ungesättigten Verbindung beeinflussen. Würde ein solcher Komplex nur einen der möglichen Übergangszustände stabilisieren oder begünstigen, würde das einen Einfluss auf die Stereochemie des Produktes haben. Dieser Effekt wäre bei der Reaktion der beiden anderen *N*-Chloramine nicht zu

beobachten, da ihre Substituenten reinen aromatischen bzw. aliphatischen Charakters sind.

3.3 Cyclisierungsreaktionen

Als erstes zu untersuchendes *N*-Chloramin wurde das (*S*)-*N*-Benzyl-*N*-chlor-3,3-dimethylbutan-2-amin **MM 23** gewählt. Es ist das strukturell einfachste und sterisch am wenigsten anspruchsvolle Chloramin.

Da die Reaktion der (*E*)-4-Phenylpent-3-ensäure bei 0°C mit anschließendem Aufwärmen auf Raumtemperatur die besseren Ausbeuten lieferte, entschied man sich dazu die Reaktion zunächst unter diesen Bedingungen durchzuführen. Wie bereits beschrieben, erhält man bei der so durchgeführten Reaktion nicht wie zunächst erwartet das 4-Chloro-dihydro-5-methyl-5-phenylfuran-2(3H)-on, sondern das entsprechende Eliminierungsprodukt. Da die Eliminierungsreaktion keinen Einfluss auf die Stereochemie des Produktes nimmt (Abbildung II-38), stellt sie kein Hindernis für unsere Untersuchungen dar.

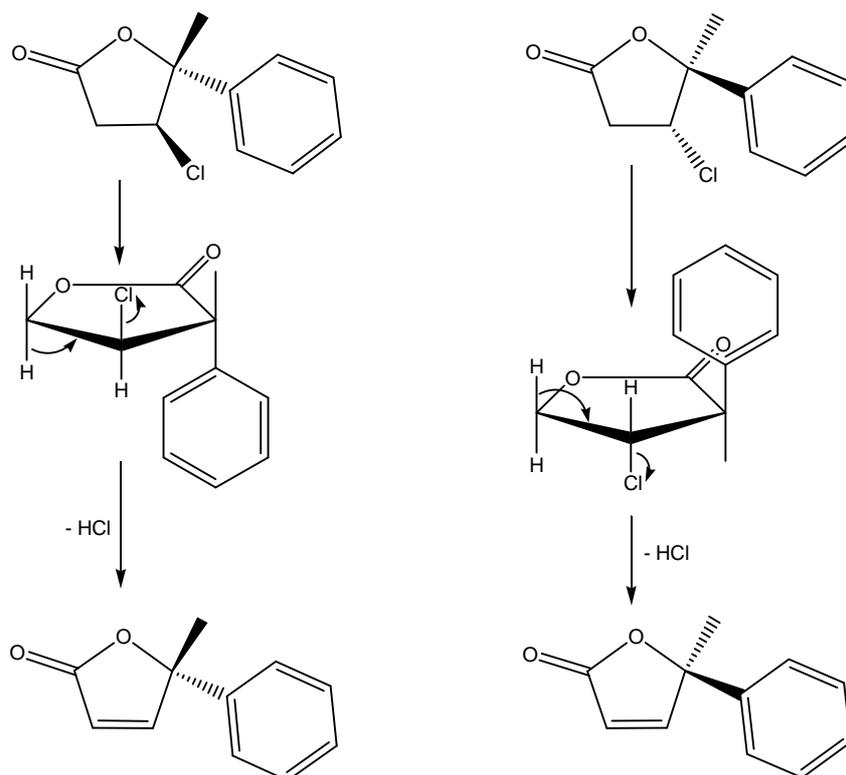


Abbildung II-38: Mechanismus der Eliminierung von HCl in beiden Enantiomeren des 4-Chloro-dihydro-5-methyl-5-phenylfuran-2(3H)-ons

Die nach der Aufreinigung des Rohproduktes festgestellte Ausbeute von 72% war zufriedenstellend. Das Produkt wurde anschließend gaschromatographisch unter Verwendung einer Säule mit chiralem Trägermaterial untersucht. Dabei sollte

festgestellt werden, ob eines der beiden enantiomeren Produkte vermehrt entstanden ist.

Es musste allerdings festgestellt werden, dass es sich bei dem erhaltenen 5-Methyl-5-phenylfuran-2(5H)-on um ein racemisches Gemisch handelt. Das bedeutet, dass die strukturellen Eigenschaften des *N*-Chloramins keinen Einfluss auf die Produktbildung hatten.

Dieses Ergebnis lässt aber die Frage offen, ob es durch die möglicherweise ungeeignete Struktur des *N*-Chloramins **MM 23** verursacht wurde, oder ob es sich die Reaktionsbedingungen ungünstig auf den Reaktionsverlauf auswirken. So wäre es durchaus denkbar, dass der Übergangszustand aus aktiviertem *N*-Chloramin und ungesättigter Carbonsäure bei den bisher verwendeten milden Temperaturen konformativ nicht stabil genug ist. Damit wäre keine der beiden möglichen Angriffsrouten für den nucleophilen Angriff bevorzugt, was wiederum zur Bildung des Racemates führte.

Durch die Durchführung der Reaktion bei tiefen Temperaturen sollte dieser Fragestellung nachgegangen werden. Da die Ausbeute der Reaktion bei Verwendung von Diethyl-*N*-chloramin **MM 1** bei -78°C sehr gering war, beschloss man, die Reaktionszeit zu verlängern. Das Reaktionsgemisch wurde vor der Aufarbeitung 16 Stunden lang bei -78°C gerührt, anschließend ließ man auf Raumtemperatur kommen und arbeitete die Lösung wie gewohnt basisch auf.

Die unter diesen Bedingungen erzielte Ausbeute war mit 60% zufriedenstellend. Die nähere Untersuchung des Produktes hinsichtlich eines möglichen Enantiomerenüberschusses zeigte allerdings, dass wieder das Racemat entstanden war.

Um zu untersuchen, ob die strukturellen Eigenschaften des bisher verwendeten *N*-Chloramins den fehlenden Enantiomerenüberschuss erklärt, wurde die Reaktion noch mal mit *N*-Chlor-(*S,S*)-bis-(1-phenylethyl)amin **MM 20** durchgeführt. Dieses Chloramin ist im Gegensatz zu **MM 23** symmetrisch und sterisch anspruchsvoller.

Die Reaktion lieferte bei -78°C das Racemat in 58% Ausbeute. Die Wiederholung der Reaktion bei Raumtemperatur lieferte ebenfalls das Racemat in 64% Ausbeute.

Zuletzt wurde die Reaktion noch einmal mit dem strukturell aufwendigsten Chloramin durchgeführt. Eine Stabilisierung des Übergangszustandes durch die Ausbildung von Wasserstoffbrücken-Bindungen zwischen dem Sauerstoffatom des (1*R*,2*R*)-*N*-Benzyl-2-benzyloxy-*N*-chlor-cyclohexanamins **MM 26** und der Carboxylgruppe der zu cyclisierenden Säure könnte einen der Angriffswege der Carboxylgruppe begünstigen. Damit wäre eine Enantiomerenanreicherung im Produktgemisch möglich.

Die Ausbeute dieser Reaktion fiel mit 19% wesentlich geringer aus, als bei den beiden anderen Chloraminen. Unverändert blieb allerdings das Ergebnis hinsichtlich der Verteilung der beiden enantiomeren Produkte: auch bei dieser Reaktion bestand das Produkt aus einer racemischen Mischung.

Die Reaktion wurde noch mal bei Raumtemperatur durchgeführt. Hierbei verbesserte sich aber erwartungsgemäß nur die Ausbeute auf 30%.

Die Ergebnisse der von uns durchgeführten Untersuchungen sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

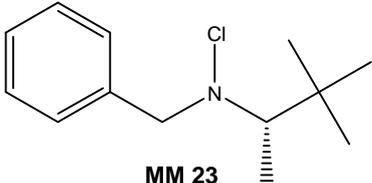
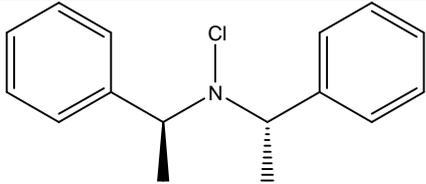
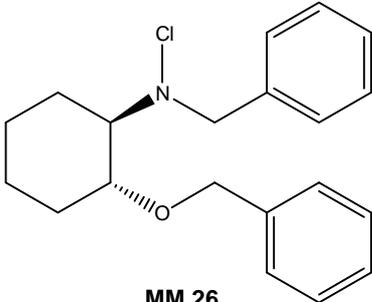
Chloramin	Ausbeute / ee (RT)	Ausbeute / ee (-78°C)
 <p>MM 23</p>	72% / 0	60% / 0
 <p>MM 20</p>	64% / 0	58% / 0
 <p>MM 26</p>	30% / 0	19% / 0

Tabelle 4: Ergebnisse der Cyclisierungsreaktionen

Wie man erkennen kann, wirkt sich die Größe des Chloramins sowohl bei Raumtemperatur als auch unter Kühlung auf -78°C auf die Ausbeute aus. Je größer und damit sterisch anspruchsvoller die Chloroniumionenquelle, desto schwerer ist anscheinend die Annäherung an die Doppelbindung der Carbonsäure. Diese räumliche Nähe ist aber zur Ausbildung des Komplexes aus Olefin, *N*-Chloramin und Lewis-Säure und damit auch zur Weiterreaktion notwendig.

Warum aber hat die Stereochemie des *N*-Chloramins keinen Einfluss auf die der Lactonsierungsprodukte?

Man könnte zunächst so argumentieren, dass sich die Stereoinformation im *N*-Chloramin nicht am Reaktionszentrum befindet. Bei allen hier verwendeten Chloraminen befindet sich das Chiralitätszentrum am α -Kohlenstoff der Aminsubstituenten, also an der nächstmöglichen Position.

Das Argument der Entfernung wird zudem von anderen erfolgreicheren chiralen Halolactonisierungsreagenzien entkräftet. WANG^[114] konnte bei der *exo*-Cyclisierung von ungesättigten Carbonsäuren eine Chiralitätsübertragung durch ein quartäres Ammoniumsalz beobachten, bei dem sich das chirale Zentrum ebenfalls am α -Kohlenstoff relativ zum Stickstoffatom befindet.

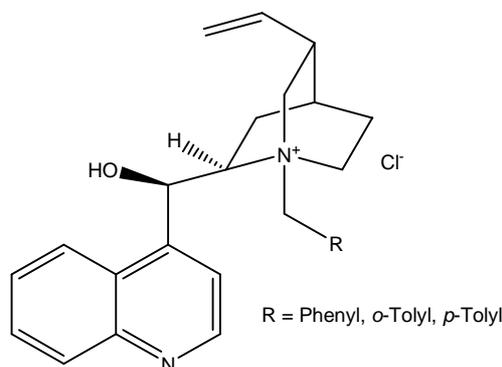


Abbildung II-39: Chirale Chloroniumionenquelle nach WANG^[114]

Man könnte in diesem Fall allerdings auch bemerken, dass das Stickstoffatom des quartären Ammoniumsalzes durch die vier unterschiedlichen Reste chiral ist und dies damit der Grund für den geringen, aber messbaren Enantiomerenüberschuss ist ($ee < 18\%$). Da WANG in seiner Vorschrift unter basischen Bedingungen arbeitet, ist es außerdem wahrscheinlich, dass die Chiralitätsübertragung durch die Anlagerung des quartären Ammoniumions an die deprotonierte Carboxylgruppe stattfindet. Man

beeinflusst hier den Reaktionsverlauf, anders als in unserem Fall, über die Einflussnahme an der Carboxylgruppe, nicht an der Doppelbindung.

Ein weiteres Argument ist die wahrscheinlich lineare Anordnung des Komplexes aus Olefin, *N*-Chloramin und Lewis-Säure. Damit befinden sich die chiralen Substituenten zu weit vom Reaktionszentrum entfernt.

Betrachtet man zudem den Komplex aus einem unsymmetrischen *N*-Chloramin und einer Lewis-Säure, so bilden sich im Moment der Anlagerung der Lewis-Säure zwei enantiomere quartäre Stickstoffverbindungen (Abbildung II-40). Ist einer der Substituenten R oder R' zudem chiral, verhalten sich die beiden enantiomeren Verbindungen diastereomer zueinander. Wäre also die Chiralität am Stickstoff der ausschlaggebende Faktor, wäre dies die Erklärung für das Entstehen der racemischen Gemische bei den von uns durchgeführten Reaktionen.

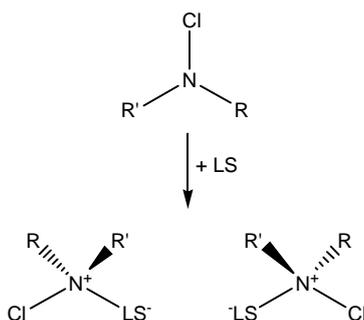


Abbildung II-40: Bildung von zwei enantiomeren bzw. diastereomeren Chloramin-Lewis-Säure Komplexen

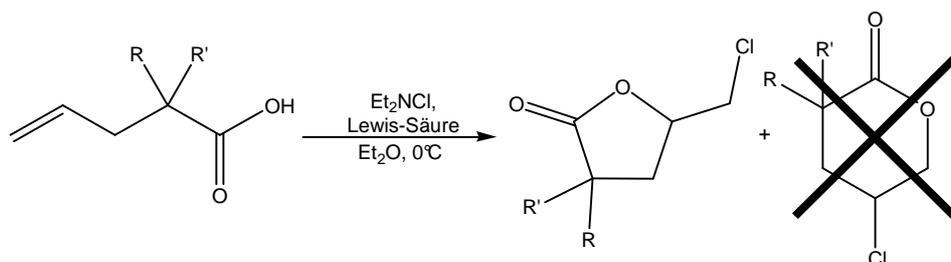
Im Fall eines oder zweier chiraler Substituenten am Stickstoffatom, und der damit verbundenen Diastereomerenbildung, ist somit eine Chiralitätsübertragung per se erschwert, da das Verhältnis der so entstandenen Diastereomere der Komplexe unbekannt ist.

Ein weiteres Argument, welches als Erklärung für die von uns beobachteten Ergebnisse plausibel erscheint, ist die fehlende Rigidität des Systems. Im reaktiven Komplex ist die Bindung zwischen dem Stickstoff- und dem Chloratom des *N*-Chloramins durch die Aktivierung mit der Lewis-Säure und die Anlagerung an die olefinische Doppelbindung stark geschwächt. Nicht nur diese, sondern auch alle anderen Einfachbindungen im Chloraminmolekül sind frei drehbar. Damit können die beiden Stickstoffsubstituenten beliebig viele räumliche Anordnungen annehmen.

4 Zusammenfassung und Ausblick

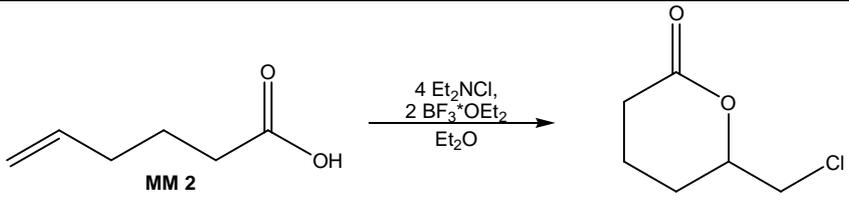
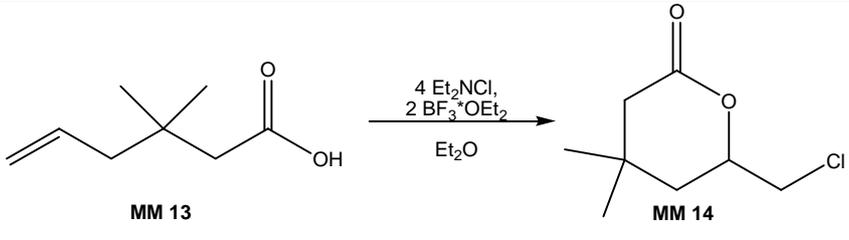
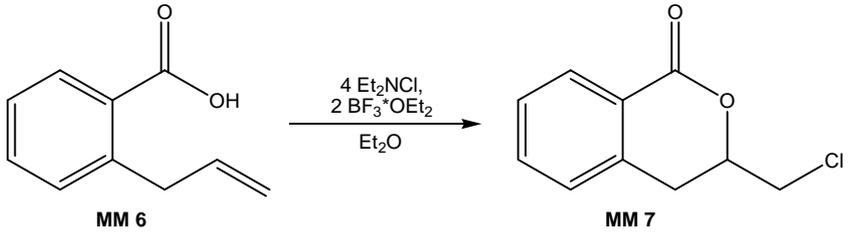
Im Rahmen der hier beschriebenen Forschungsarbeit sind große Fortschritte im Bereich der *N*-Chloramine als neuartige Chloroniumionenquellen gemacht worden. Dabei wurden zwei Fragestellungen untersucht:

Zum einen wurde die Anwendbarkeit der *N*-Chloramine in Chlorlactonisierungsreaktionen von δ - ε -ungesättigten Carbonsäuren untersucht. Dabei ging man von der in unserem Arbeitskreis bereits untersuchten Cyclisierung von γ - δ -ungesättigten Carbonsäuren aus. Bei den Umsetzungen dieser Substanzklasse mit Lewis-Säure-aktivierten *N*-Chloraminen wurden ausschließlich 5-gliedrige Heterocyclen gebildet, bei denen sich die neu gebildete Chlor-Kohlenstoff-Bindung außerhalb des Ringsystems befindet. Die Bildung der theoretisch ebenfalls möglichen 6-gliedrigen Lactone wurde nicht beobachtet.



Damit befolgt die Reaktion die von BALDWIN aufgestellten Regeln, die zur Vorhersage von Produktverteilungen in Cyclisierungsreaktionen herangezogen werden.

Auch bei den Cyclisierungs-Reaktionen von δ - ε -ungesättigten Carbonsäuren wurden Produkte gefunden, die auf eine strenge Befolgung dieser Regel hinweisen. Allerdings gibt es bei diesen Edukten eine notwendige Bedingung, die zur Bildung eines Lactons bei der Umsetzung mit Lewis-Säure-aktivierten *N*-Chloraminen erfüllt werden muss: Die Struktur des Eduktes muss eine Konformation begünstigen, bei der sich die reaktiven Zentren, also die olefinische Doppelbindung und die Carboxylgruppe, räumlich nahe sind. Dieses wird deutlich, wenn man die Lactonisierungsergebnisse der drei untersuchten Säuren vergleicht.

Reaktion	Ausbeute
 <p>Reaction of MM 2 (4-penten-1-ol) to MM 14 (6-chloro-2,3-dimethyl-1,3-dioxane-6-carboxylic acid derivative) using 4 Et₂NCl, 2 BF₃⁺OEt₂ in Et₂O. The yield is 0%.</p>	0%
 <p>Reaction of MM 13 (2,2-dimethyl-4-penten-1-ol) to MM 14 (6-chloro-2,3-dimethyl-1,3-dioxane-6-carboxylic acid derivative) using 4 Et₂NCl, 2 BF₃⁺OEt₂ in Et₂O. The yield is 35%.</p>	35%
 <p>Reaction of MM 6 (2-allylbenzoic acid) to MM 7 (6-chloro-2-allyl-1,3-dioxane-6-carboxylic acid derivative) using 4 Et₂NCl, 2 BF₃⁺OEt₂ in Et₂O. The yield is 52%.</p>	52%

Je größer die räumliche Nähe der C-C-Doppelbindung und der Carboxylgruppe, desto höher ist die Ausbeute des entsprechenden 6-*Exo*-Lactons. Dieses ist nach den Regeln von BALDWIN sowohl für einen trigonalen als auch für einen tetraedrischen Übergangszustand erlaubt. Die Betrachtung beider Regeln ist in diesem Fall deshalb so wichtig, weil man bei der Reaktion von einem cyclischen Haloniumion als Intermediat ausgeht. Nach BALDWIN sind über dreigliedrige Übergangszustände ablaufende Reaktionen weder eindeutig der *tet*-Regel noch der *trig*-Regel zuzuordnen, sondern müssen beide erfüllen. Das theoretisch denkbare 7-gliedrige *Endo*-Produkt wäre hierbei zwar nach der *trig*-Regel erlaubt, nach der *tet*-Regel aber verboten, und wird deshalb nicht gebildet.

Mit diesem Wissen kann die Bildung 6-gliedriger Lactone durch Umsetzung γ - δ -ungesättigter Carbonsäuren mit Lewis-Säure-aktivierten *N*-Chloraminen in komplexeren Synthesen eingesetzt werden. Sowohl 5- als auch 6-gliedrige Lactone bilden Schlüsselstrukturen in einer Vielzahl biologisch aktiver Substanzen, bei deren Darstellung sich die erarbeitete Methode als hilfreich erweisen könnte.

Dabei liegt der große Vorteil der *N*-Chloramine gegenüber anderen, bisher bekannten Chloroniumionenquellen, in dem raschen Zugang zu dieser

Substanzklasse. Ausgehend von sekundären Aminen erreicht man durch Umsetzung mit *N*-Chlorsuccinimid oder Natriumhypochlorid in kürzester Zeit sehr gute Ausbeuten ohne aufwändige Reinigungsschritte. Die so hergestellten *N*-Chloramine sind unter Kühlung lagerbar und unter den hier beschriebenen, sehr milden Bedingungen einsetzbar.

Mögliche Zielstrukturen mit 6-Ring-Lactonen sind in Abbildung II-41 dargestellt.

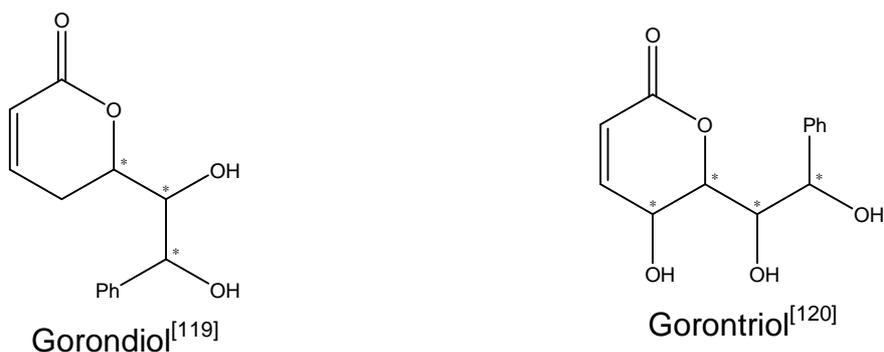


Abbildung II-41: Synthetisch interessante 6-Ring-Lactone

Sowohl das Gorondiol als auch das Gorontriol und ihre Derivate sind biologisch aktiv. Diese Produkte sind durch die vielseitigen Substitutionsmöglichkeiten, die das Halogenatom im Chlorlacton liefert, zugänglich und von dort aus weiter derivatisierbar.

Die Synthese solcher hexoseähnlicher Strukturen könnte im Hinblick auf die beschriebenen Effekte der Substituenten hinsichtlich der Produktausbeute neue Erkenntnisse bezüglich des Reaktionsverlaufs und des Reaktionsmechanismus liefern.

Im Bereich der 5-gliedrigen Lacton-Strukturen wäre z.B. ein alternativer Zugang dem Muricatacin und seinen Derivaten interessant. Muricatacin und verwandte Verbindungen zeigen in Zellversuchen eine hohe Cytotoxizität gegenüber Humankarzinomzelllinien, was es zu einem viel beachteten Synthesziel macht^[121-123].

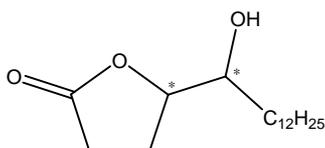
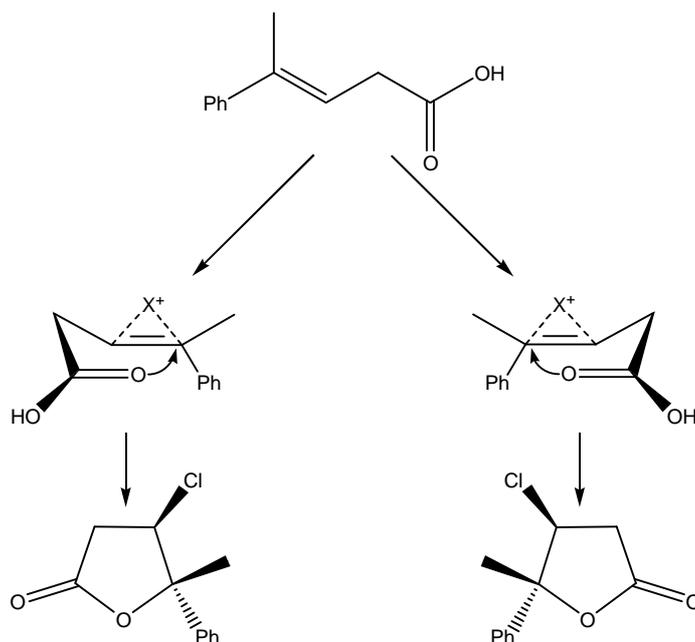


Abbildung II-42: Grundstruktur des Muricatacins

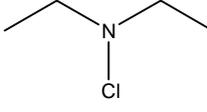
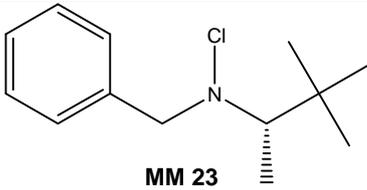
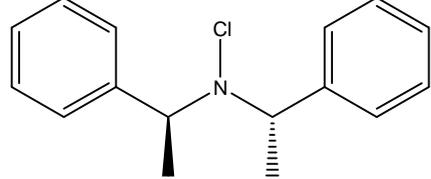
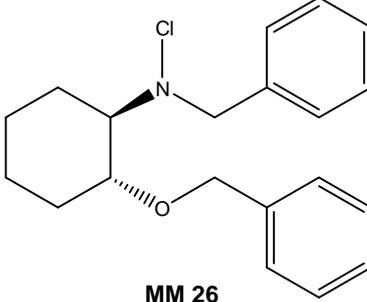
Die zweite Fragestellung, die im Rahmen der Untersuchung der *N*-Chloramine behandelt wurde, ist die nach dem Einfluss der Struktur der Chloroniumionenquelle auf die Stereochemie des entstehenden Lactons.

Hierzu wurden drei enantiomerenreine *N*-Chloramine synthetisiert. Diese sollten durch ihre strukturellen Eigenschaften unterschiedliche Einflüsse auf das zu cyclisierende Edukt ausüben. Bei den Chloraminen handelte es sich um *N*-Chlor-(*S,S*)-bis-(1-phenylethyl)amin **MM 20**, (*S*)-*N*-Benzyl-*N*-chlor-3,3-dimethylbutan-2-amin **MM 23** und (1*R*,2*R*)-*N*-Benzyl-2-benzyloxy-*N*-chlor-cyclohexanamin **MM 26**.

Als Modellreaktion wurde die Cyclisierung von (*E*)-4-Phenylpent-3-ensäure **MM 15** zum 5-*endo*-Lacton gewählt. Auf Grund des Reaktionsmechanismus können bei dieser Umsetzung nur zwei enantiomere Strukturen entstehen, was durch eine Probereaktion mit Diethyl-*N*-chloramin **MM 1** bestätigt wurde.



Die Reaktionen mit den einzelnen *N*-Chloraminen wurden sowohl bei Raumtemperatur als auch bei -78°C durchgeführt. Es musste allerdings festgestellt werden, dass mit keiner der vorliegenden Chloroniumionenquelle eines der beiden möglichen Enantiomere bevorzugt gebildet wurde.

Chloramin	Ausbeute / ee (RT)	Ausbeute / ee (-78°C)
 MM 1	64%* / 0	25%* / 0
 MM 23	72% / 0	60% / 0
 MM 20	64% / 0	58% / 0
 MM 26	30% / 0	19% / 0

* Reaktionszeit kürzer als bei den Reaktionen mit den chiralen *N*-Chloraminen

Bei dieser Untersuchung konnte beobachtet werden, dass das entstandene Chlorlacton während der Lagerung bei Raumtemperatur unter Eliminierung von Salzsäure zum ungesättigten Analogon reagierte. Die absolute Stereochemie der Produkte wurde dabei aber nicht verändert.

Zudem wurde deutlich, dass sich die Größe des *N*-Chloramins negativ auf die Ausbeute auswirkt. Dieses lässt sich wahrscheinlich auf die geringere Stabilität des Übergangszustands aus dem Lewis-Säure-aktivierten *N*-Chloramin und der olefinischen Doppelbindung zurückführen, was aus dem sterischen Anspruch und der Vielzahl von Freiheitsgraden dieser Strukturen resultiert.

Ein denkbarer Grund für die Ausbildung racemischer Produkte unter Verwendung enantiomerenreiner *N*-Chloramine ist die fehlende Rigidität der Chloraminstrukturen.

Die chiralen Reste des Chlorüberträgers orientieren sich aus sterischen Gründen vom Reaktionszentrum weg. Über diese Entfernung können sie folglich keinen eindeutigen Einfluss mehr auf die Stereochemie während der Produktbildung nehmen.

Um diese These zu verifizieren, müsste ein strukturell starrereres Chloramin entwickelt werden, bei dem die chiralen Reste durch die Grundstruktur so fixiert sind, dass sie sich während der Reaktion nicht wegorientieren können. Eine denkbare Struktur ist in Abbildung II-43 dargestellt.

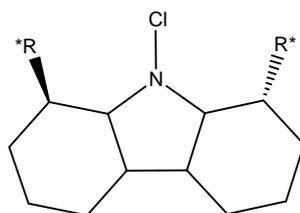


Abbildung II-43: Denkbare Struktur eines starrereren *N*-Chloramins

Fraglich ist jedoch, ob ein *N*-Chloramin, dessen Halogenatom durch die benachbarten Gruppen so stark abgeschirmt wird, noch in der Lage ist, eine Doppelbindung in ausreichender Weise zu aktivieren.

Mit einer Substanz, die über die oben genannten strukturellen Eigenschaften verfügt, könnte man auch die Fragestellung untersuchen, ob sich die Struktur des Lewis-Säure-aktivierten *N*-Chloramins auf die Stereochemie der Produktbildung auswirkt.

III Synthese und Einsatz von Bispyrrolidin-Liganden

1 Einleitung

1.1 Historischen Entwicklung der homogenen Katalyse

Der Begriff „Katalyse“ leitet sich von dem altgriechischen Wort **καταλήγω** (kataligo) für Auflösung, Zerstörung oder Ende ab. Er wurde von BERZELIUS 1835 eingeführt, der das Wort im Zusammenhang mit seinen Untersuchungen zur Verbrennung benutzte. Aus dem Blickwinkel der Zeit ist diese Wahl sehr unglücklich, da die Katalyse eigentlich genau das Gegenteil seiner ursprünglichen Begriffsbedeutung darstellt.

Die Definition eines Katalysators wie wir sie heute kennen, als einen Stoff der auf das Gleichgewicht einer Reaktion Einfluss nimmt ohne dabei selbst zerstört oder verändert zu werden, wurde von den Arbeiten von OSTWALD und SABATIER geprägt.

Wann die Geschichte einer so bedeutenden synthetischen Methode wie der homogenen Katalyse mit Metallkomplexen beginnt, lässt sich nur schwer bestimmen. Die Fähigkeit von Metallkomplexen, chemische Reaktionen zu beschleunigen, wurde bereits 1877 von FRIEDEL und CRAFTS beobachtet. Sie beschrieben damals den heute allseits bekannten Einfluss von Aluminium(III)chlorid auf die Alkylierung und Acylierung von aromatischen Verbindungen^[124,125]. 1881 entdeckte KUCHEROV, dass man Acetaldehyd aus Acetylen in Anwesenheit einer schwefelsauren Lösung von Quecksilbersalzen herstellen konnte. Wenige Jahre später untersuchte FENTON sowohl die Oxidation der Hydroxylgruppen von α -Oxysäuren und α -Glycolen als auch die Hydroxylierung von aromatischen Verbindungen durch die Mischung aus Eisensulfat und Wasserstoffperoxid^[126].

Über die Jahre wuchs das Interesse an der homogenen Katalyse. Ihre Vorteile gegenüber der heterogenen Katalyse (siehe Tabelle III-1), die man sich auch in industriellen Prozessen zu Nutze machte, führten zu einer stetigen Weiterentwicklung. So sind heutzutage weite Felder der industriellen organischen Chemie, wie z.B. die Darstellung von Essigsäure, die Fermentation von

Kohlenwasserstoffen bis hin zu modernen Darstellungsverfahren für Methanol und seinen Homologa, fest in der Hand der homogenen Katalyse.

Eigenschaften	Homogene Katalyse	Heterogene Katalyse
- Aktivität pro eingesetzte Metallmenge	hoch	Von Reaktionsbedingungen anhängig
- Substratselektivität	hoch	Von Reaktionsbedingungen anhängig
- Zeitrahmen für die synthetischen Einsetzbarkeit	von Reaktionsbedingungen anhängig	lang
- Empfindlichkeit gegenüber Katalysatorgiften	gering	hoch
- Diffusionsprobleme	keine	können auftreten
- Rückgewinnung d. Kats.	schwierig	leicht
- Möglichkeiten zu Veränderung sterischer und elektronischer Eigenschaften d. Kats.	gegeben	keine
Aussagen zum Reaktionsmechanismus	möglich	Selten möglich, außer bei Modellreaktionen

Tabelle III-1: Vor- und Nachteile der homogenen und heterogenen Katalyse^[127]

Metallkomplexe mit chiralen Liganden und ihr Einsatz in der homogenen Katalyse eröffneten einen neuen Weg im Bereich der asymmetrischen Synthese.

Dabei wurden die ersten Untersuchungen zur enantioselektiven Katalyse in den späten 50er Jahren des letzten Jahrhunderts von IZUMI und AKABORI in Japan durchgeführt. Sie versuchten zunächst einen heterogen katalysierten Weg zu enantioselektiven Hydrierung von Dehydroaminosäuren zu finden^[128]. Als Chiralitätsüberträger sollte hierbei Seide fungieren, die mit Palladiumchlorid imprägniert wurde. Dieses wurde anschließend durch Wasserstoff reduziert, wodurch feinstes kolloidales Palladium auf der Seide vorlag. Die dabei erzielten Enantiomerenüberschüsse von bis zu 25% konnten allerdings nicht reproduziert werden.

Später entwickelte IZUMI ein besser reproduzierbares System zur homogenen, enantioselektiven Hydrierung, wobei er durch Weinsäure modifiziertes Raney-Nickel einsetzte^[129]. Er konnte damit Methylacetoacetat zum β -Hydroxybutyrat in Enantiomerenüberschüssen von bis zu 80% hydrieren. Allerdings war dieses System nur auf wenige Substrate anwendbar.

In Europa wurden in den frühen 60er Jahren bedeutende Entdeckungen zu enantioselektiven Polymerisationen von NATTA gemacht. Die Beobachtung, dass der Katalysator, der bei der Reaktion von Phenylalanin mit Aluminiumchlorid entsteht, bei der Einwirkung auf Benzofuran ein optisch aktives Polymer liefert, scheint das erste Beispiel einer erfolgreichen enantioselektiven homogenen Katalyse zu sein^[130] (Abbildung III-1).

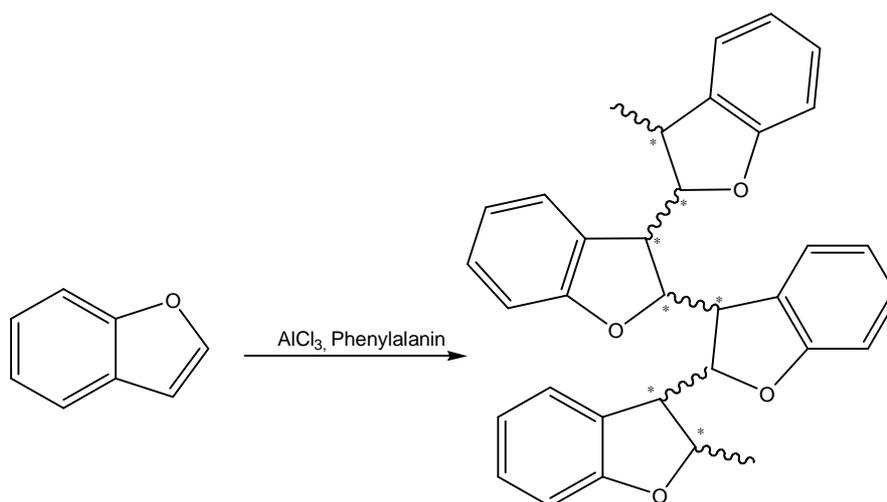


Abbildung III-1: Polymerisation von Benzofuran nach NATTA

Auch die asymmetrische Polymerisation von 1,3-Pentadien mit einer Kombination aus Titan-tetramenthoxid und Aluminiumtrichlorid wurde von NATTA erfolgreich durchgeführt^[131] (Abbildung III-2).

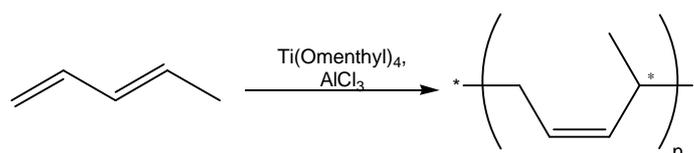


Abbildung III-2: Polymerisation von 1,3-Pentadien nach NATTA

1966 zerstörte eine Veröffentlichung von WILKINSON das bis dahin bestehende Dogma, dass der Transfer von Wasserstoff auf Alkene nur über eine Metalloberfläche erfolgen kann. Darin berichtete er von der homogen katalysierten Hydrierung von Alkenen mit $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ als löslichem Katalysatorvorläufer. Die Abhängigkeit der Reaktionsraten vom sterischen Anspruch des Substrates verleiteten viele Gruppen dazu, den Einfluss von chiralen Liganden auf dieses System zu untersuchen. KNOWLES und HORNER entwickelten 1968 unabhängig von einander chirale Phosphinliganden mit denen sie Enantiomerenüberschüsse von zwar nur bis zu 15% erreichten, damit aber bewiesen, dass man über das Metall-

Ligand-System Einfluss auf die Stereoselektivität der Reaktion nehmen kann (Abbildung III-3).

Mit diesen Ergebnissen begann ein immer noch andauernder Wettlauf um die Effektivität von Ligandensystemen in homogen katalysierten Reaktionen.

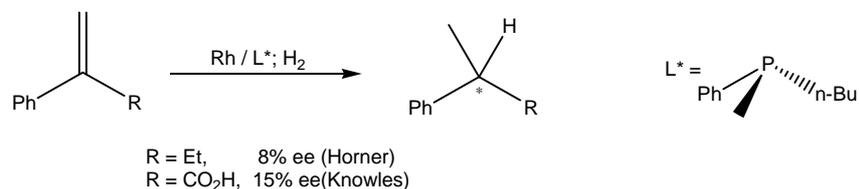
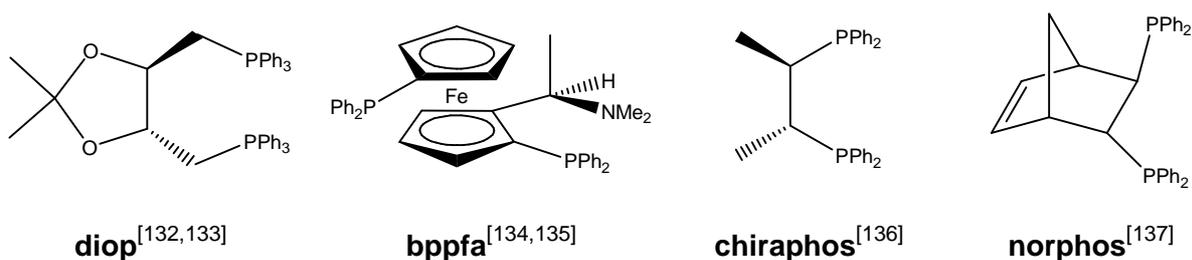
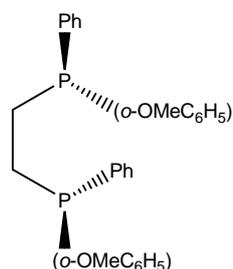


Abbildung III-3: Asymmetrische Hydrierung mit einem chiralen Phosphinliganden

Die Untersuchungen beschränkten sich zunächst auf Rhodium als Metall und über Phosphor koordinierende Liganden. Anfang der 70er Jahre führte KAGAN mit dem diop-Liganden das erste C₂-symmetrische Ligandensystem erfolgreich ein. Es folgte eine Vielzahl von erfolgreichen symmetrischen, sowie nicht-symmetrischen Phosphinliganden.



Als einer der Meilensteine der asymmetrischen Synthese gilt der dipamp-Ligand, der 1975 von KNOWLES bei Monsanto entwickelt wurde. Diese Struktur vereint die Eigenschaften eines C₂-symmetrischen chelatisierenden Liganden, mit der Anwesenheit zweier asymmetrisch substituierter Phosphorzentren.



dipamp

Bei der Hydrierung von Dehydroaminosäuren erzielte man mit diesem Liganden in Kombination mit Rhodiumsalzen Enantiomerenüberschüsse bis zu 95%. Der Einsatz dieser Methode bei der industriellen Herstellung von L-DOPA war die erste großtechnische Anwendung der homogen katalysierten asymmetrischen Synthese.

Durch die Variation sowohl der Liganden als auch des Metallzentrums wurden mit der Zeit immer mehr Systeme auf ihre katalytischen Eigenschaften hin untersucht. Dabei richtete man das Augenmerk nicht nur auf Hydrierungsreaktionen, sondern immer mehr auch auf andere organische Umsetzungen.

In den späten 70er Jahren wurde diop als Ligand in Verbindung mit Palladium in den Anfängen der asymmetrischen allylischen Substitution eingesetzt^[138,139] (Abbildung III-4).

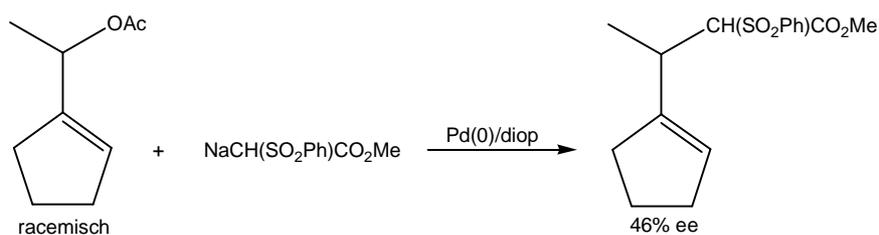


Abbildung III-4: Asymmetrische Allylische Substitution^[138]

bpffa und seine Analoga fanden Anwendung in asymmetrischen C-C-Kupplungsreaktionen zwischen Grignard-Reagenzien und Vinylhalogeniden. Als Metall kam hierbei Nickel zum Einsatz^[140].

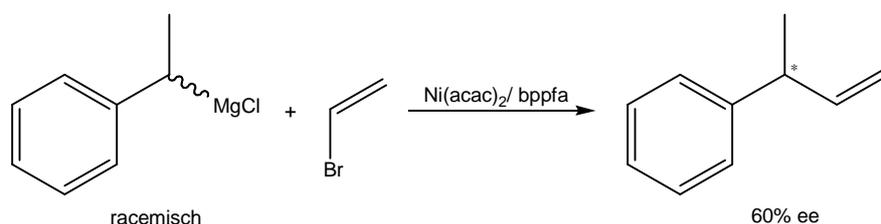


Abbildung III-5: C-C-Kupplung mit Grignard-Reagenzien^[140]

Die enantioselektive Cyclopropanierung wurde durch die Versuche von NOZAKI und NOYORI auf ihren Erfolgsweg gebracht. Ähnlich der Entwicklung in der enantioselektiven Hydrierung waren die ersten Versuche mit einem salen-Kupfer-Komplex mit einem ee von 6% nur mäßig erfolgreich. Sie motivierten allerdings andere Arbeitsgruppen dazu, weiter an ähnlichen Katalysatorsystemen zu forschen. So entwickelte ARATANI bei Sumitomo einen an die Arbeit von NOYORI angelehnten Kupfer-Komplex mit dem 2,2-Dimethylcyclopropansäure in Enantiomerenüberschüssen bis zu 92% hergestellt werden konnte^[141]. Damit war ein wichtiger Schritt in der technischen Darstellung von Cilastatin getan (Abbildung III-6).

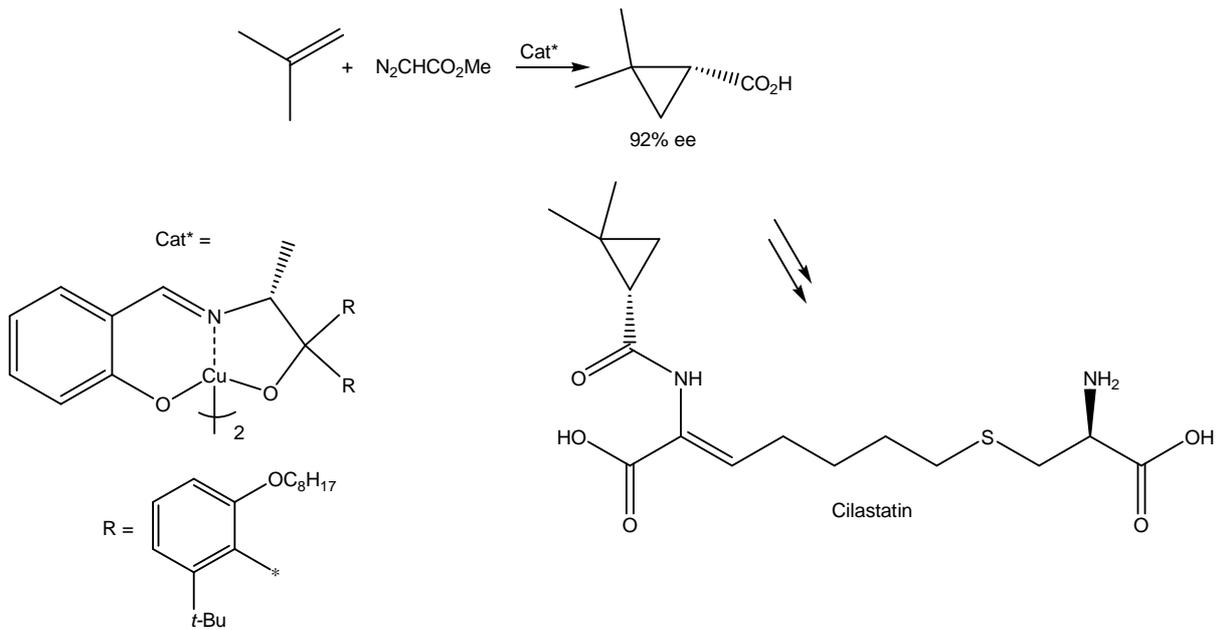


Abbildung III-6: Enantioselektive Cyclopropanierung nach ARATANI in der Cilastatinsynthese

In den 80er Jahren wurden weitere bedeutenden Synthesemethoden im Bereich der asymmetrischen Katalyse aus der Taufe gehoben.

1980 ging mit der Veröffentlichung von SHARPLESS und KATSUKI die enantioselektive Epoxidierung von allylischen Alkoholen mit einem Komplex aus Weinsäure und Titan(IV)isopropoxid in die Geschichte ein^[142,143].

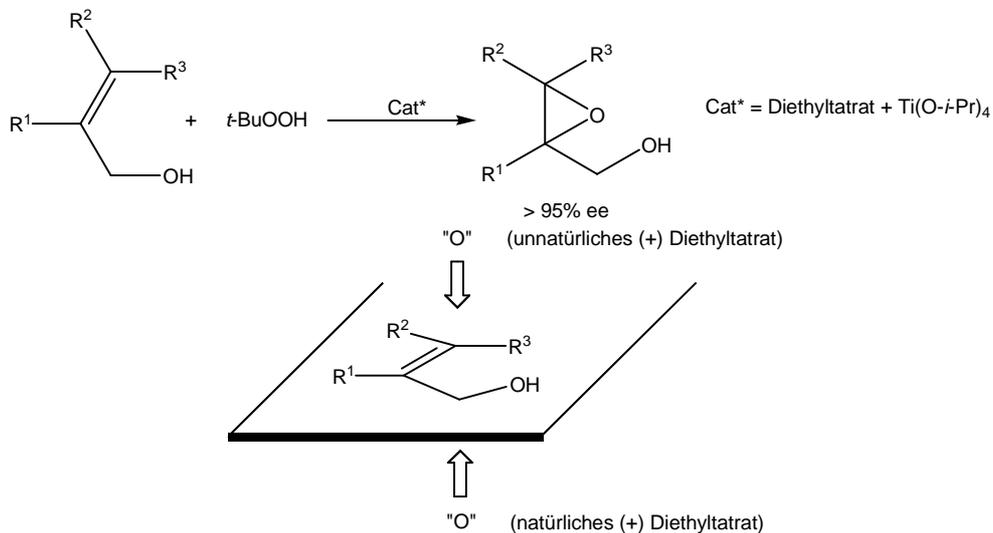


Abbildung III-7: SHARPLESS-Epoxidierung von Allylalkoholen

Ein weiterer Meilenstein der auch in diesem Jahr das Licht der Welt erblickte, war der von NOYORI synthetisierte BINAP-Ligand^[144] (Abbildung III-8).

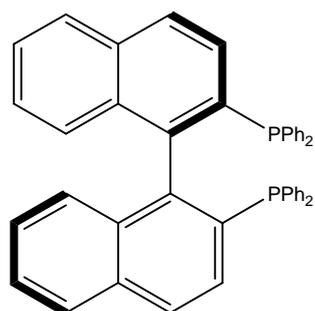


Abbildung III-8: (*R*)-BINAP von NOYORI et al.

Dieser Phosphin-Ligand zeigte bei Hydrierungsreaktionen nicht nur in Verbindung mit Rhodium hervorragende Eigenschaften. Auch die Kombination mit Ruthenium eignete sich sehr gut für die Hydrierung und konnte auch für die Isomerisierungsreaktionen von Allylaminen verwendet werden^[145]. Dieser Syntheseschritt wird bei der großtechnischen Darstellung von (-)-Menthol verwendet (Abbildung III-9).

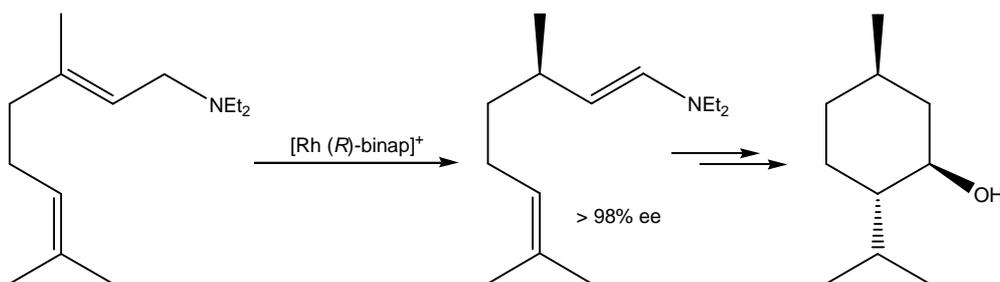


Abbildung III-9: Anwendung der enantioselektiven Isomerisierung mit BINAP bei der Mentholherstellung

1988 gelang SHARPLESS die enantioselektive Bishydroxylierung von isolierten Doppelbindungen. Dazu benutzte er einen Komplex aus Osmiumtetroxid und einem am Sauerstoffatom geschützten Dihydrochinidin oder Dihydrochinin in einem Zweiphasensystem aus Wasser und einem organischen Lösungsmittel^[146]. Die von ihm erreichten Enantioselektivitäten bei disubstituierten Olefinen motivierten zu weiteren Modifikationen des Katalysatorsystems. Heutzutage sind für beinahe alle Substratklassen die richtigen Reagenzien verfügbar. Diese Weiterentwicklungen machten die Reaktion von SHARPLESS zu einer der technisch bedeutendsten Reaktionen in der organischen Synthese. Zusammen mit NOYORI und KNOWLES wurde SHARPLESS 2001 für die Entdeckung und Entwicklung enantioselektiver Katalysen mit dem Nobelpreis in Chemie gewürdigt.

Die rasante Entwicklung in der homogenen metallorganischen Katalyse machte in den 90er Jahren keinen Halt. Durch die Weiterentwicklung der bestehenden Methoden können mittlerweile Enantiomerenüberschüsse von 99% und mehr erreicht werden. In dieser Zeit wurden aber auch neue Reaktionen entwickelt, wie z.B. die Aminohydroxylierung^[147], die Aziridinierung^[148,149] und die Olefinmetathese^[150].

Die Einführung und Entwicklung von chiralen Lewis-Säuren ebnete den Zugang zu enantiomerenreinen Produkten über viele weitere Reaktionen wie z.B. der Diels-Alder-Reaktion^[151].

Das stetige Interesse von Seiten universitärer Forschungsgruppen und der Industrie garantiert dem Zeitalter der homogenen Katalyse ein langes Bestehen.

1.2 Historische Entwicklung C₂-symmetrischer Stickstoffliganden

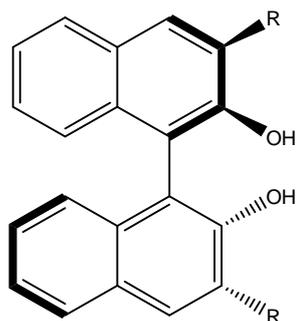
Der zentrale Punkt der Modifikationen in der Optimierung der Reaktionssysteme waren in den meisten Fällen die organischen Liganden. Offensichtlich ist die Auswahl des geeigneten Liganden der ausschlaggebende Punkt der erfolgreichen Entwicklung eines neuen Katalysatorsystems für die enantioselektive Katalyse.

KAGAN fasste die Eigenschaften, die ein effektiver Ligand mit sich bringen sollte, zusammen^[152]: Die Synthese eines solchen Liganden sollte relativ einfach sein und Zugang zu beiden Enantiomeren bieten. Eine Möglichkeit zu strukturellen Variationen ist von Vorteil. Der Ligand muss in dem die Enantioselektivität bestimmenden Schritt an das Metallzentrum koordiniert bleiben. Die katalytische Aktivität des Metalls darf von dem Liganden nicht negativ beeinflusst werden. Im Idealfall sollte der Ligand diese Eigenschaft sogar verstärken (ligand-accelerated catalysis^[146]). Desweiteren muss die Konformationsstabilität des organischen Systems beachtet werden. Das Metall soll in geeigneter Weise koordiniert werden und die eingenommene Konformation über den gesamten Zeitraum der Reaktion beibehalten. Bei sehr flexiblen Ligandensystemen läuft man Gefahr, dass es mehrere Möglichkeiten zur Koordination an das Metallzentrum gibt. Dies könnte der Enantioselektivität der Reaktion entgegenwirken oder diese im schlimmsten Fall sogar aufheben.

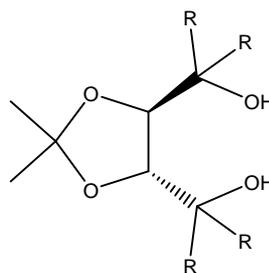
Wie bereits beschrieben, wurde das Feld der homogenen enantioselektiven metallorganischen Katalyse in den ersten Jahren von Phosphinliganden dominiert, die KAGANS Regeln entsprachen. Mittlerweile gibt es eine große Anzahl an mono-, bi-

und polydentaten Liganden, die auch über Stickstoff-, Sauerstoff- oder andere Heteroatome an das Metallzentrum koordinieren.

Die in der enantioselektiven Katalyse breit einsetzbaren Liganden beschränken sich jedoch auf relativ wenige Strukturfamilien. Dazu gehört z.B. die Familie der der Binaphthyl- oder Biarylliganden wie BINOL oder BINAP, die von Weinsäure abstammenden TADDOL-Liganden, sowie die zur Familie der bidentaten Stickstoffliganden zählenden Semicorrin- und Bisoxazolin-Derivate.

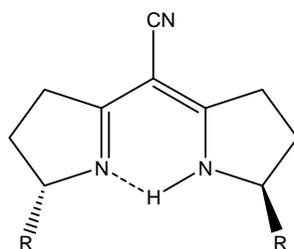


BINOL



TADDOL

Bei der Entwicklung von C_2 -symmetrischen Semicorrinen wurde PFALZ durch die zwei in natürlichen Katalysesystemen vorkommenden Liganden inspiriert: den Corrinen und den Porphyrinen.



Semicorrin

Die bidentaten Semicorrine bilden mit ihrem vinylogem Amidinsystem stabile Chelatkomplexe mit Metallionen wie Co(II), Rh(I), Ni(II), Pd(II) und Cu(II)^[153]. Dabei werden, abhängig vom Metallzentrum, Mono- oder Bisemicorrin-Komplexe gebildet. Die Rigidität und C_2 -Symmetrie des Liganden beschränkt die Anzahl an möglichen Komplex-Konformeren und hat damit einen positiven Einfluss auf die Enantioselektivität der Reaktion. Zusätzlich befinden sich die chiralen Zentren in direkter Nachbarschaft der Koordinationssphäre des Metalls und schirmen dieses von zwei gegenüberliegenden Seiten ab. Damit haben sie einen großen Einfluss auf die Stereoselektivität der jeweiligen Katalyse.

Ihren ersten erfolgreichen Einsatz fanden die chiralen Semicorrin-Komplexe in Kombination mit Kupfer in Cyclopropanierungsreaktionen an terminalen Doppelbindungen. Dabei wurden Enantiomerenüberschüsse bis zu 92% erreicht. Der eingesetzte Kupfer(I)-Komplex kann auf zwei Wegen hergestellt werden: Entweder wird ein Kupfer(II)-Komplex *in situ* reduziert, oder der Ligand wird direkt mit einem Kupfer(I)-Salz wie z.B. Kupfer(I)*tert*-butanolat umgesetzt.

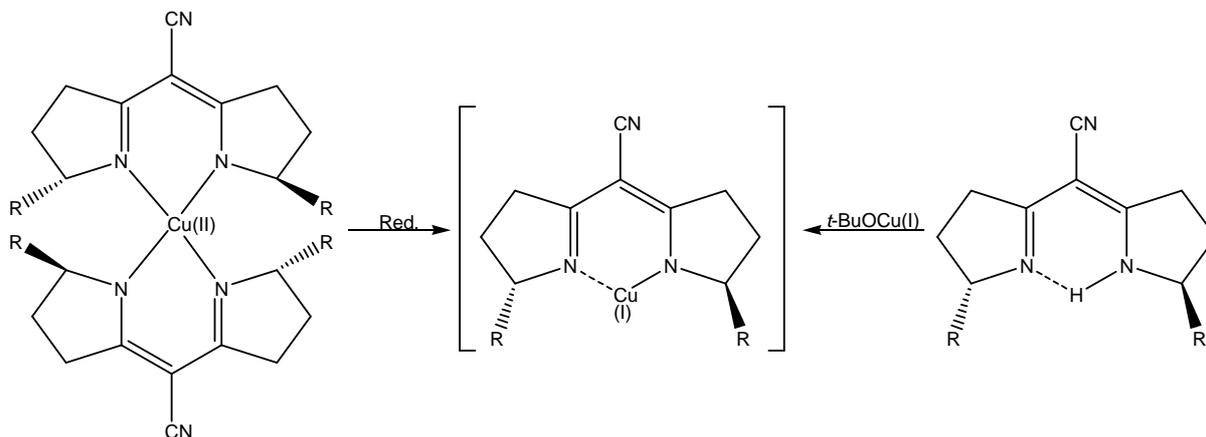
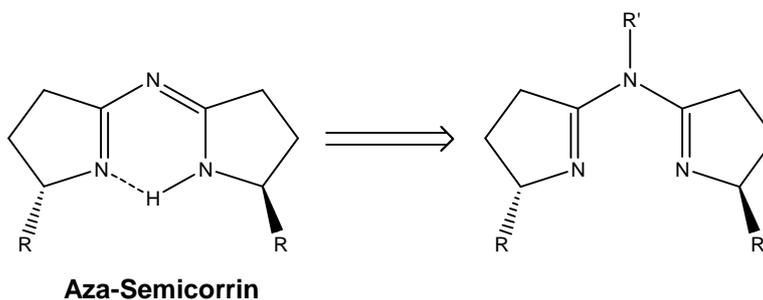


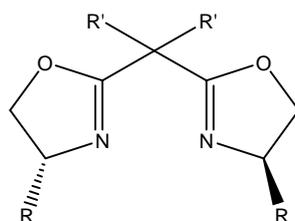
Abbildung III-10: Darstellung des katalytisch aktiven Cu(I)-Semicorrin-Komplexes

Durch das vinyloge Amidin-System und die negative Ladung in diesen Komplexen wirken die Semicorrin-Liganden als σ - und π -Elektronen-Donatoren. Diese Eigenschaft vermindert allerdings die Elektrophilie des koordinierten Metalls, was für viele Anwendungen ungünstig ist.

Aus diesem Grund entwickelte PFALZ das Aza-Semicorrin, einen mit dem Semicorrin strukturell verwandten Liganden, der sich durch Substitution am Brückenstickstoffatom in sein neutrales Analogon überführen lässt.



Die heutzutage am weitesten verbreitete Gruppe der über Stickstoffatome koordinierenden, bidentaten Liganden sind die Bisoxazoline.



Bisoxazolin

Sie wurden in mehreren Arbeitsgruppen gleichzeitig entdeckt, darunter auch von PFALZ. Er untersuchte sie als eine Weiterentwicklung der Semicorrine und Aza-Semicorrine.

Das große Interesse und die weite Verbreitung dieser Ligandenklasse gründen nicht zuletzt in dem einfachen Zugang zu den enantiomerenreinen Substanzen. Sie können auf unterschiedliche Weisen aus α -Aminoalkoholen und Malonsäurederivaten synthetisiert werden (Beispiel siehe Abbildung III-11).

Enantiomerenreine α -Aminoalkohole sind in großer Zahl käuflich zu erwerben oder können einfach durch Reduktion von enantiomerenreinen Aminosäuren erhalten werden.

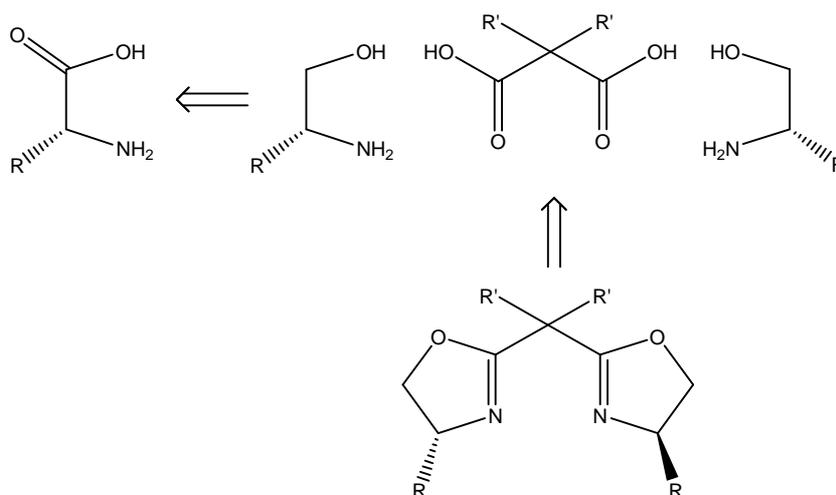


Abbildung III-11: Beispiel für einen synthetischen Zugang zu Bisoxazolin

Der Ligand lässt sich durch Deprotonierung an der verbrückenden Methylen-Einheit bequem in die anionische Spezies überführen, und bietet so bei Bedarf einen Ersatz für seinen Vorgänger, das Semicorrin (Abbildung III-12).

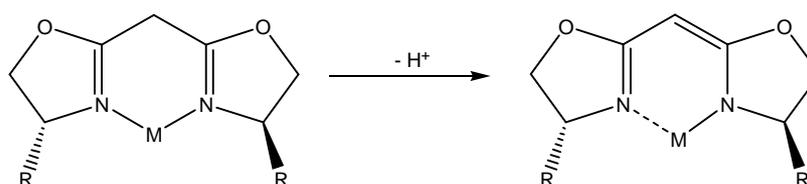


Abbildung III-12: Bisoxazoline als „Ersatz“ für Semicorrine

Der kationische Kupfer(I)-Komplex aus Bis(*tert*-butyloxazolin), (R = *tert*-Butyl) und Kupfer(I)triflat ist bis heute der effektivste Katalysator für die enantioselektive Cyclopropanierung von mono- und disubstituierten Olefinen mit Diazoacetaten. Dabei sind Enantiomerenüberschüsse über 99% und ein mögliches Substrat/Katalysator-Verhältnis von bis zu 1000:1 keine Seltenheit.

Im Laufe der Jahre wurden die Bisoxazolinliganden auf ihre Anwendbarkeit in vielen organischen Katalysereaktionen untersucht^[154]. Darunter befinden sich asymmetrische allylische Substitutionen^[155], allylische Oxidationen^[156,157], Aziridinerungen von Olefinen^[148] und Iminen^[158], Diels-Alder-^[159-169] und Hetero-Diels-Alder-Reaktionen^[170-172], Additionen von freien Radikalen^[173-175], Mukayama Aldol-Reaktionen^[176,177] sowie nucleophile Additionen an Aldehyde^[178] und Imine^[179]. Als Metallzentrum wurde hierbei nicht nur das weit verbreitete Kupfer verwendet, sondern auch Palladium, Titan, Nickel, Kobalt, Ruthenium, Eisen, Mangan sowie Zink.

Die nächste Generation der C₂-symmetrischen Bisoxazolinliganden variiert nicht nur in der Substitution der Oxazolin-Ringe, sondern auch in der Gestaltung der die beiden Heterocyclen verbrückenden Einheit. Durch das Einbauen größerer Gruppen kann man den Abstand zwischen den chelatisierenden Stickstoffatomen verändern, die Konformation der Liganden beeinflussen oder zusätzliche koordinierende Funktionalitäten einführen. Zwei Beispiele hierfür sind in Abbildung III-13 abgebildet.

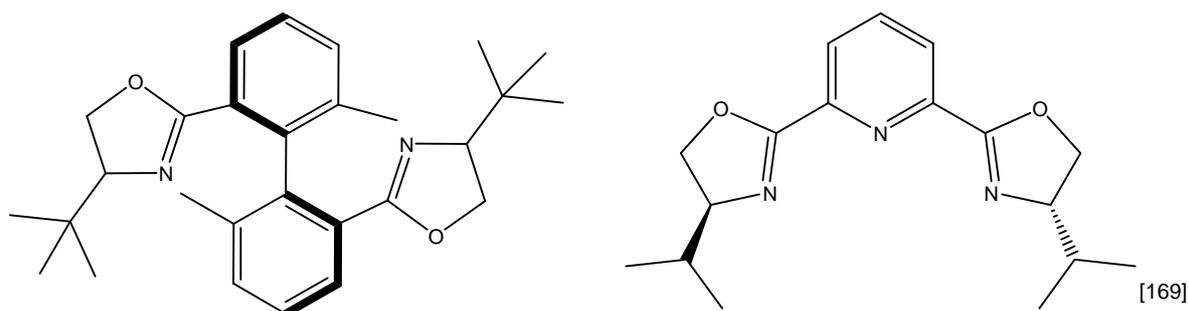


Abbildung III-13: Modifikationen des klassischen Bisoxazolin-Liganden

1.3 Aufgabenstellung

In den letzten dreißig Jahren wurden auf dem Gebiet der homogenen Katalyse große Entdeckungen und Fortschritte gemacht und eine Fülle an Liganden synthetisiert. Dennoch ist zu beobachten, dass sich für bestimmte Reaktionen die Modifikation der

Ligandenstruktur oder des katalytischen Systems immer noch enorme Verbesserungen in den Ausbeuten oder Enantioselektivitäten mit sich bringen.

Die Suche nach neuen, breit anwendbaren Liganden bleibt also ein herausforderndes und perspektivenreiches Feld.

Vor diesem Hintergrund und inspiriert durch die Erfolge der bisherigen über Stickstoffatome koordinierenden Liganden erwuchs in unserem Arbeitskreis das Interesse an methylenverbrückten Bispyrrolidinen.

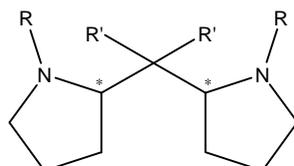
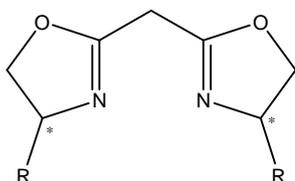
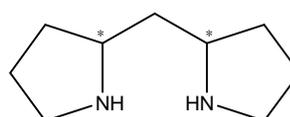


Abbildung III-14: Grundstruktur der methylenverbrückten Bispyrrolidine

Die Struktur eines methylenverbrückten Bispyrrolidins zeigt auf den ersten Blick eine hohe Ähnlichkeit mit der bekannten Bisoxazolin-Struktur. Bei der näheren Betrachtung ist diese allerdings auf die Fünfring-Struktur, die verbrückenden Methyleneinheit und die spätere Koordination über die Stickstoffatome beschränkt. Auch die C_2 -Symmetrie, die sich als großer Vorteil bei bidentaten Liganden in der homogenen Katalyse erwiesen hat, ist ein gemeinsames Charakteristikum der beiden Strukturen.



Bisoxazolin

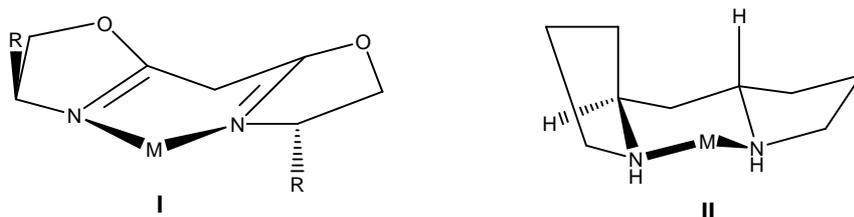


Bispyrrolidin

Im Bispyrrolidin fehlt das Sauerstoffatom als zweites Heteroatom innerhalb der Fünfringe und das Stickstoffatom ist sp^3 -hybridisiert. Diese beiden Eigenschaften führen zu Unterschieden in der Nucleophilie oder Basizität der beiden Ligandenstrukturen, was sich auf die Koordination und Beeinflussung des Metallzentrums auswirkt. So könnten sich die basischeren, aber dennoch neutralen Bispyrrolidin-Liganden für bestimmte Reaktionstypen besser eignen als die Bisoxazolinliganden.

Ein weiterer auffälliger Unterschied ist die Struktur der Liganden. Das Bisoxazolin verfügt über Chiralitätszentren am α -Kohlenstoffatom relativ zum Stickstoffatom. Im Bispyrrolidin befinden sich die Chiralitätszentren ebenfalls am α -Kohlenstoffatom,

jedoch an dem, welches die verbrückende Methyleneinheit trägt. Damit ergeben sich Unterschiede in der voraussichtlichen Struktur der Metallkomplexe.



Kommt die Abschirmung der Räume um das Metall bei den Bisoxazolin-Komplexen **I** durch ihre relativ flache Struktur lediglich durch die Substituenten R zustande, so wird das Metall bei Koordination durch die Bispyrrolidin-Liganden **II** aktiv von einer Seite durch den Pyrrolidin-Heterocyclus abgeschirmt. Ein am Stickstoff zunächst nicht substituierter Bispyrrolidin-Ligand bietet durch die Möglichkeit der Substitution einen Zugang zu einer Vielzahl von weiteren Liganden. Durch die räumliche Nähe der Substituenten zum Metallzentrum wäre hierdurch möglicherweise eine direkte Beeinflussung der Stereoselektivität von Katalysereaktionen möglich. Durch das Einführen von chiralen Substituenten könnte so z.B. auch der Einfluss auf die Enantioselektivität der Reaktion weiter verbessert werden.

Der zunächst wegen der C_2 -symmetrischen Struktur sinnvoll scheinende Zugang zu den am Stickstoff unsubstituierten Analoga wurde bereits auf seine synthetische Anwendbarkeit überprüft (Abbildung III-15). Dabei sollte Malonsäuredichlorid in einer Zinkvermittelten-Kupplungsreaktion mit einem Propyldihalogenid zu dem entsprechenden Diketon umgesetzt werden. Dieses könnte in einer anschließenden Reaktion analog der Pall-Knorr-Synthese mit Ammoniak zum methylenverbrückten Diimin kondensiert werden, welches sich, möglicherweise enantioselektiv, zum gewünschten Bispyrrolidin reduzieren ließe.

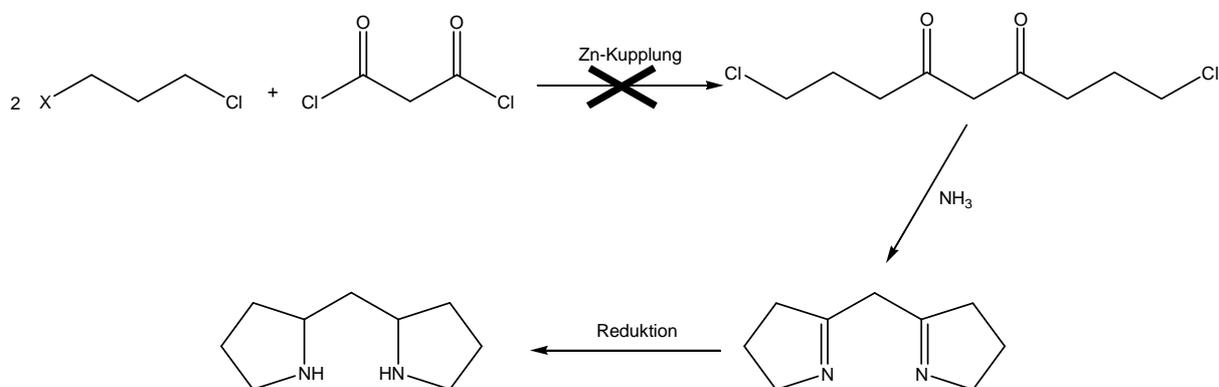


Abbildung III-15: Theoretischer bidirektionaler Zugang zu Bispyrrolidin-Liganden

Diese Synthesesequenz scheiterte in der Praxis allerdings an ihrer ersten Stufe, der Zinkvermittelten-Kupplung.

Erfolgreicher war hingegen die Synthese des *N*-methylierten methylenverbrückten Bispyrrolidins. Diese Synthese verlief über das aromatische Analogon als Zwischenstufe mit anschließender Hydrierung^[180].

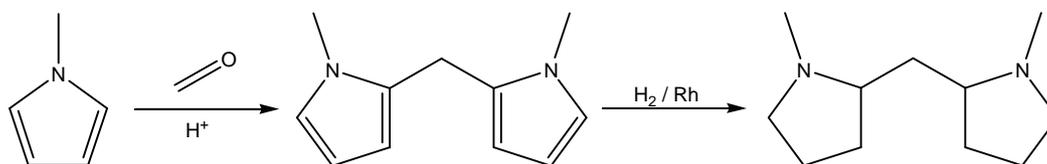


Abbildung III-16: Schematische Darstellung des Synthesezugangs über eine aromatisches Vorläufersystem

Die Aufgabe bestand nun darin, einen anderen praktikablen Zugang zu den Bispyrrolidin-Liganden zu finden. Dieser sollte nach Möglichkeit die Liganden enantiomerenrein liefern.

Da die Struktur des bisher hergestellten *N,N'*-Dimethylbispyrrolidins die Option zur Modifikation nicht offen hält, sollte bei der Syntheseplanung ein besonderes Augenmerk auf Strukturen mit dieser Möglichkeit gelegt werden.

Nicht zuletzt sollten die Liganden in ersten Katalysereaktionen auf ihr Einsetzbarkeit und Effektivität hin überprüft werden.

2 Synthese der Bispyrrolidin-Liganden

Wie man erkennen kann, bieten die Bispyrrolidine durch ihre interessante Struktur und die damit verbundenen Eigenschaften ein großes Potenzial als Liganden in der homogenen metallorganischen Katalyse.

Zunächst muss allerdings ein weiteres der von KAGAN aufgestellten Charakteristika für gute Liganden erfüllt werden: es muss ein einfacher Zugang zu der Ligandenklasse gefunden werden.

2.1 Syntheseplanung

Bei der Synthese einer chiralen Verbindung hat man drei Möglichkeiten diese in enantiomerenreiner Form zu erhalten:

- asymmetrische Synthese
- Zugang über den „*chiral pool*“
- racemische Synthese mit anschließender Trennung.

Bei der asymmetrischen Synthese bedient man sich eines in stöchiometrischer, substöchiometrischer oder katalytischer Menge zugegebenen Auxiliars als Reaktionszusatz. Diese Komponente beeinflusst den Verlauf der Reaktion im Hinblick auf die Stereochemie der entstehenden Produkte.

Als der „*chiral pool*“ wird die „Bibliothek“ der natürlichen enantiomerenreinen Substanzen bezeichnet. Zu ihnen gehören Zucker und ihre Derivate, Aminosäuren und α -Hydroxysäuren, Terpene und Alkaloide.

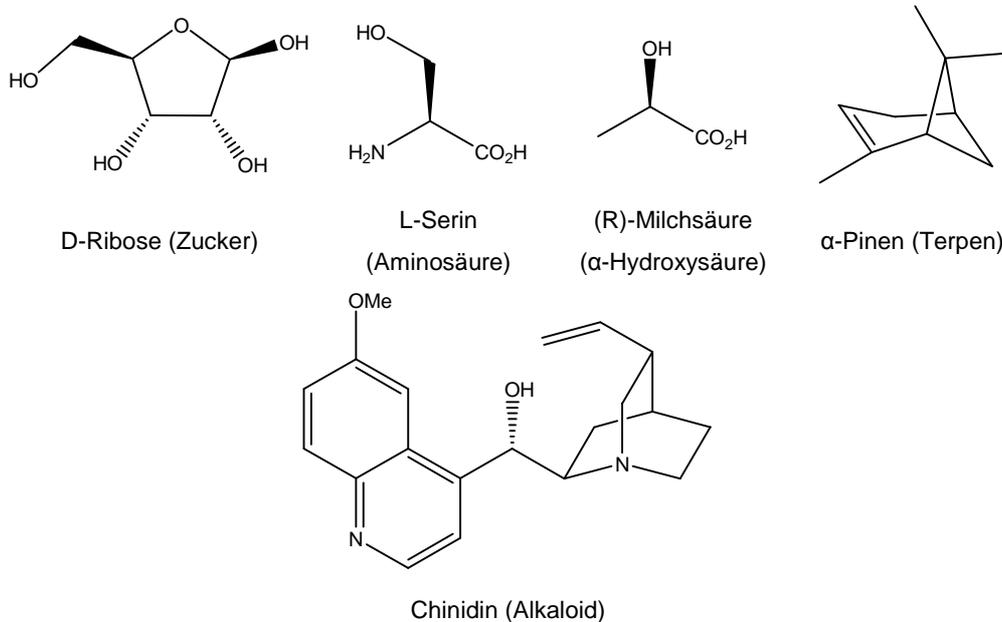


Abbildung III-17: Beispiele für chirale in der Natur vorkommende Stoffe

Diese Substanzen können bei geschickter Planung als Bausteine in eine Synthese eingebaut werden. Dadurch bringt man ein oder mehrere Stereozentren enantiomerenrein in die zu synthetisierende Substanz ein.

Die Trennung racemisch synthetisierter Komponenten ist die älteste Methode um zu einem enantiomerenreinen Stoff zu gelangen. Zur Trennung müssen die Enantiomere, die über identische physikalische Eigenschaften verfügen, in Diastereomere überführt werden. Dazu müssen sie mit enantiomerenreinen Substanzen in einer einfach umkehrbaren Reaktion umgesetzt werden. Die Bildung von diastereomeren

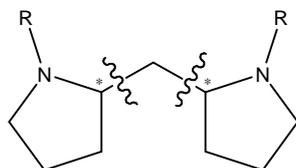
Salzen oder die Bildung von diastereomeren Komplexen ist in den meisten Fällen die Methode der Wahl. In beiden Fällen unterscheiden sich die resultierenden Diastereomere in ihren Löslichkeiten, Siedepunkten, Schmelzpunkten etc. was ihre Trennung ermöglicht. Dabei ist die Kristallisation aus übersättigten Lösungen eine der beliebtesten Vorgehensweisen.

Als chirale Substanzen bei der Überführung in Diastereomere werden am häufigsten Reagenzien wie Alkaloide, synthetische Amine, Alkohole sowie Carbonsäuren verwendet.

Zur Darstellung der Bispyrrolidin-Liganden wurden Synthesewege aller drei Methodengruppen entworfen und auf ihre Anwendbarkeit hin überprüft. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen werden in den folgenden Abschnitten beschrieben.

2.1.1 Zugang über die asymmetrische Synthese

Bei der Syntheseplanung im Bereich der asymmetrischen Synthese wäre es von Vorteil, wenn man sich die Symmetrie des Bispyrrolidin-Moleküls zu Nutze machte.



Könnte man hierbei die beiden Pyrrolidin-Einheiten durch den Einsatz eines chiralen Auxiliars unter Ausbildung derselben Stereochemie an die Methylenbrücke knüpfen, hätte man einen einfachen aber effizienten Zugang zum enantiomerenreinen Zielmolekül gefunden.

Einen Zugang zu enantiomerenangereicherten α -substituierten Pyrrolidinen bietet eine von BEAK entwickelte Methode^[181,182]. Hierbei geht man von Boc-geschützten Pyrrolidinen aus und führt den Substituenten in α -Position ein. BEAK bedient sich des (-)-Sparteins als Chiralitätsüberträger bei der Deprotonierung des Eduktes mit *sec*-Butyllithium. Hierbei wird nur das *pro-S*-Proton entfernt und so eine enantiomerenangereicherte Lithiumspezies generiert. Diese wird in der darauffolgenden Reaktion durch ein Elektrophil angegriffen und unter Retention der Konfiguration zum α -alkylierten *N*-Boc-Pyrrolidin umgewandelt.

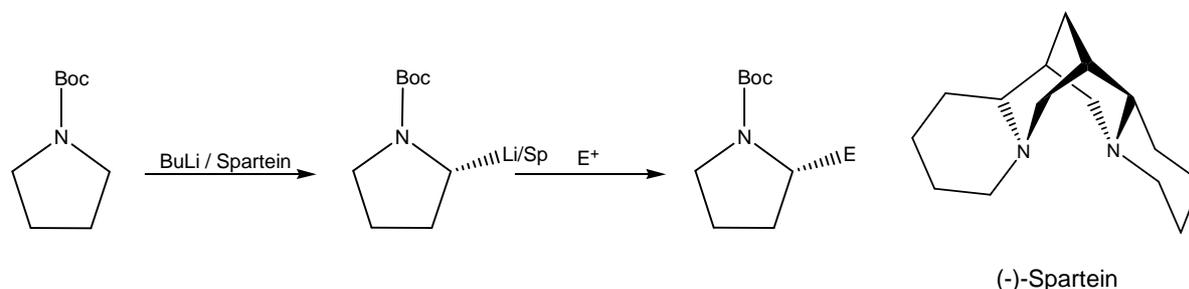


Abbildung III-18: α -Substitution von *N*-Boc-Pyrrolidin nach BEAK

BEAK erreicht bei diesen Reaktionen Enantiomerenüberschüsse von bis zu 94%. Könnte man bei dieser Reaktion pro Äquivalent des enantioselektiv deprotonierten Pyrrolidins ein halbes Äquivalent Methandihalogenid einsetzen und somit die Reaktion von zwei Lithiumspezies mit einem „Biselektrophil“ erzielen, hätte man einen Darstellungsweg zu methylenverbrückten (S,S)-Bispyrrolidinen gefunden (Abbildung III-19). Die Boc-geschützte Spezies würde sich sauer entschützen lassen und das so hergestellte Di-((S)-pyrrolidin-2-yl)-methan als den gewünschten Liganden zugänglich machen.

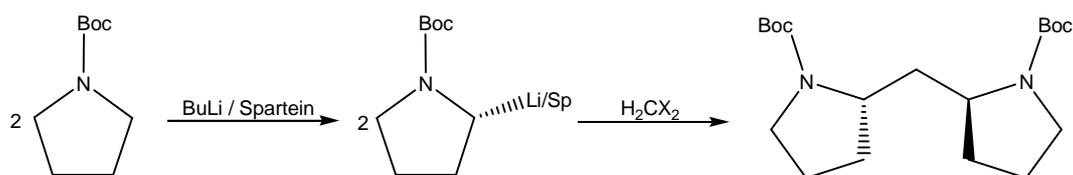


Abbildung III-19: Mögliche Umsetzung der Methode von BEAK zu Darstellung von

Bispyrrolidinen

BEAK benutzte bei seinen Reaktionen allerdings keine Halogenalkane. Meistens wählte er Trimethylsilylchlorid, Benzophenon, Kohlendioxid oder zur Methylierung Dimethylsulfat als Elektrophil.

Aus diesem Grund sollte zunächst überprüft werden ob die Reaktion mit Halogenalkanen grundsätzlich möglich ist. Da BEAK für seine Reaktionen immer nur *sec*-Butyllithium einsetzte, war interessant, wie sich die Variation des Lithiumreagenzes auf die Reaktion auswirkt.

Hierfür wurde das Boc-geschützte Pyrrolidin **MM 27** sowohl mit *sec*-Butyllithium als auch mit *tert*-Butyllithium deprotoniert. Als Hilfsbase benutzte man für diese Versuche aus ökonomischen Gründen nicht das teure (-)-Sparteine, sondern Tetramethylethylendiamin (TMEDA). BEAK hat bei seinen Reaktionen ebenfalls TMEDA als Referenzbase benutzt, um Ergebnisse der Deprotonierung mit Sparteine

zu vergleichen. Dabei ist eine racemische Deprotonierung zu erwarten, was allerdings bei dieser grundsätzlichen Untersuchung nicht von Nachteil ist. Als Elektrophil fungierte in beiden Reaktionen Methyljodid.

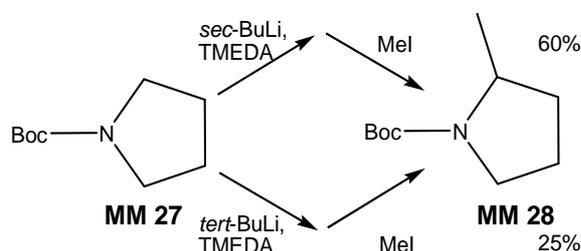


Abbildung III-20: Methyljodid als Elektrophil bei der Reaktion nach BEAK

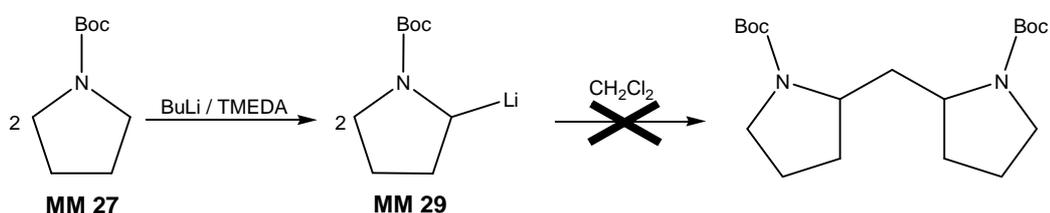
Bei beiden Reaktionen wurde das gewünschte 2-Methyl-*N*-Boc-pyrrolidin **MM 28** erhalten. Sowohl die höhere isolierte Ausbeute, als auch die geringere Anzahl der per Kontroll-DC festgestellten Nebenprodukte sprach für das von BEAK benutzte *sec*-Butyllithium.

Das mit beiden Lithierungsmitteln das gewünschte Produkt erhalten wurde, ist ein eindeutiger Hinweis darauf, dass sich Halogenalkane grundsätzlich als Elektrophile für diese Art von Reaktion eignen.

Diese Ergebnisse ermutigten dazu, die Grundidee der Umsetzung von lithiiertem *N*-Boc-Pyrrolidin mit einem Dihalogenmethan zu verfolgen.

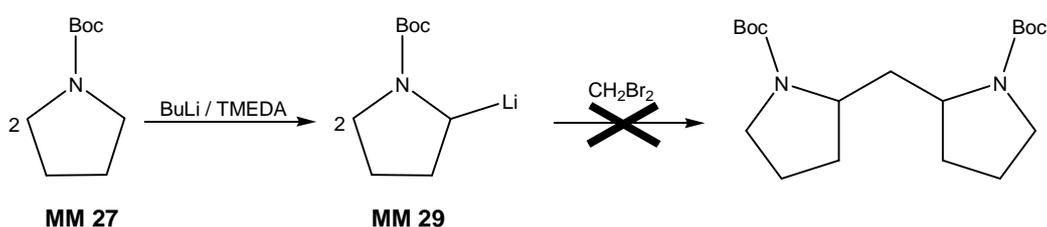
Um zunächst zu überprüfen, ob mit dieser Reaktion grundsätzlich das gewünschte Produkt darstellbar ist, entschied man sich dazu, die Versuche weiter mit dem günstigeren TMEDA als Hilfsbase durchzuführen.

Hierbei wurde das *N*-Boc-Pyrrolidin bei -60°C zu einer Mischung aus *sec*-Butyllithium und TMEDA hinzugegeben. Nach 2 Stunden Reaktionszeit wurde unter Kühlung ein halbes Äquivalent Dichlormethan zugetropft. Man ließ über 16 Stunden langsam auf Raumtemperatur auftauen und arbeitete die Reaktionsmischung wässrig auf. Es konnte allerdings kein Produkt isoliert werden.



Als Alternative für das in dieser Reaktion benutzte Dichlormethan kam das Dibrommethan in Frage. Dabei schien es interessant, in wie fern sich die Art des Halogenides auf die Reaktion auswirkt.

Beim Zutropfen des Elektrophils zur vorher generierten Lithiumspezies, war zwar eine heftigere Reaktion als beim Dichlormethan zu beobachten, nach der Aufarbeitung der Reaktionsmischung erhielten man allerdings auch hier kein Produkt. Vermutlich ist das Elektrophil zu acide, so dass eine Deprotonierung durch die vorhandene Lithiumspezies rascher abläuft als die Substitution.



Auf Grund der Ergebnisse wendete man sich der Suche nach weiteren möglicherweise geeigneten Elektrophilen zu.

BEAK benutzte bei seinen Versuchen häufig Reagenzien, die Heteroatome am elektrophilen Kohlenstoffatom tragen. Besonders häufig handelt es sich bei diesem Heteroatom um Sauerstoff, wie z.B. bei der Reaktion des lithiierten *N*-Boc-Pyrrolidins mit Aceton zum *N*-Boc-2-(Pyrrolidin-2-yl)propan-2-ol^[181] (Abbildung III-21).

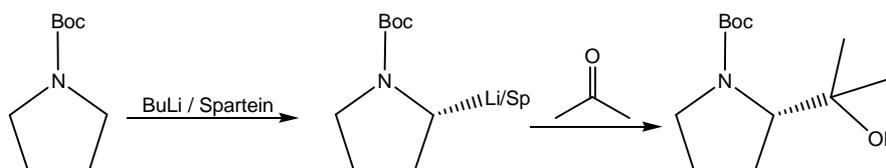


Abbildung III-21: Reaktion von lithiiertem *N*-Boc-Pyrrolidin mit Aceton

Analog dazu bietet sich für die beabsichtigte Synthese Phosgen als Dielektrophil an. Das Kohlenstoffatom des Phosgens ist extrem elektronenarm, die daran geknüpften Chloratome bieten die Möglichkeit zu einem zweifachen nucleophilen Angriff. Der große Nachteil von Phosgen ist seine hohe Toxizität. Zudem ist Phosgen unter Raumbedingungen gasförmig was ein beträchtliches Gefährdungspotential darstellt.

Eine alternative Lösung bietet die Verwendung von Thiophosgen, dem Schwefelanalogon des Phosgens. Dieses Reagenz ist weniger giftig und unter Standardbedingungen flüssig, wodurch es in der Handhabung wesentlich sicherer ist. Man entschloss sich die Reaktion nach BEAK unter Verwendung von Thiophosgen als Elektrophil zu wiederholen.

Um auszuschließen, dass die bisherigen Versuche auf Grund der Verwendung von TMEDA misslingen, benutzten wir diesmal Spartein als Base.

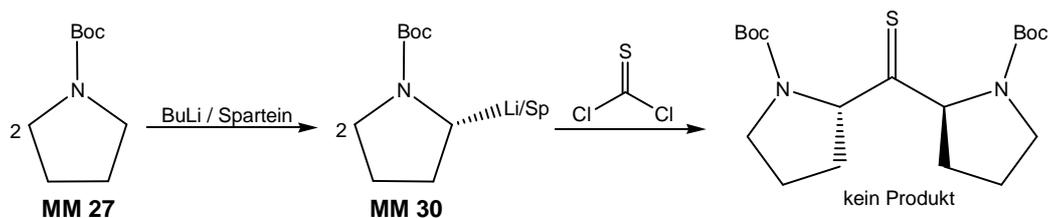


Abbildung III-22: Geplante Umsetzung des lithiierten *N*-Boc-Pyrrolidins mit Thiophosgen

Diese Reaktion würde nicht direkt zu dem Boc-geschützten Liganden führen, sondern zunächst das Di((*S*)-pyrrolidin-2-yl)methanthion liefern. Dieses Thioketon müsste aber in einem weiteren Syntheseschritt reduzierbar sein, und so das gewünschte Produkt liefern.

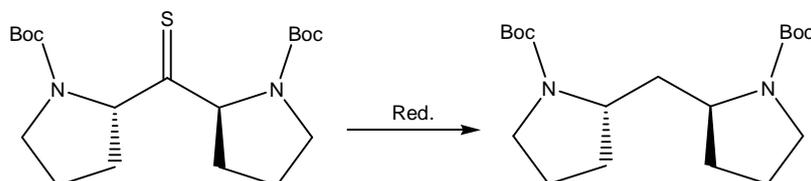


Abbildung III-23: Geplante Reduktion des Thioketons zum gewünschten Ligandenvorläufer

Bei der Durchführung des Versuchs wurde zunächst analog zu den Versuchen mit den Dihalogenmethanen verfahren: Zu der Mischung aus Spartein und *sec*-Butyllithium in Diethylether wurde bei -60°C das *N*-Boc-Pyrrolidin getropft. Nach zwei Stunden wurde das Thiophosgen zugegeben und die Lösung nach weiteren zwei Stunden bei -60°C langsam auf Raumtemperatur aufgetaut.

Nach der wässrigen Aufarbeitung der Reaktionsmischung konnte allerdings auch hier kein Produkt erhalten werden.

Als weitere Alternative auf dem Gebiet der asymmetrischen Synthese, entschloss man sich, das lithiierte *N*-Boc-Pyrrolidin in das entsprechende *Gilman*-Cuprat zu überführen. Nach einer Vorschrift von DIETER wurde die Lithium-Spartein-*N*-Boc-Pyrrolidin-Spezies mit $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ in ihr Kupfer-Analogon überführt^[183]. Ob dabei die

durch das Spartein übertragene Stereoinformation erhalten bleibt ist nicht bekannt, kann aber nach der Reaktion mit einem Elektrophil geklärt werden.

Ein halbes Äquivalent Thiophosgen wurde zu dem nach dem oben beschriebenen Prinzip generierten Nucleophil zugegeben, wodurch die gewünschte Kupplung von zwei Cupraten an das Elektrophil erfolgen sollte.

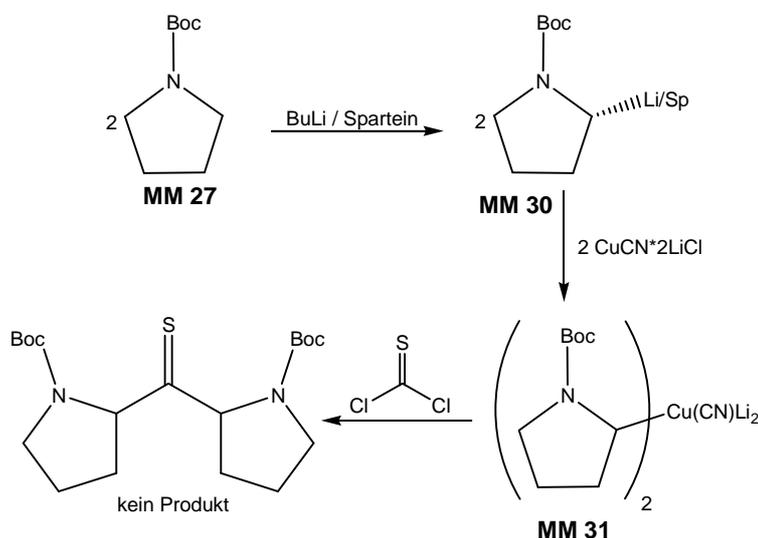


Abbildung III-24: Geplante Knüpfung des Ligandenvorläufers mit Thiophosgen und einem *Gilman*-Cuprat

Bei der Aufarbeitung stellte sich allerdings heraus, dass auch dieser Reaktionsansatz nicht zum gewünschten Produkt führte.

Aus diesem Grund wurde dieser Reaktionspfad verlassen und man wendete sich anderen möglichen Synthesewegen zu.

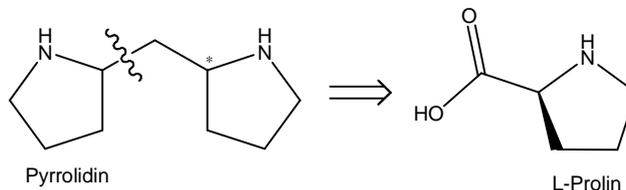
Woran es allerdings lag, dass die Reaktion zwischen dem α -lithiierten *N*-Boc-Pyrrolidin und den hier verwendeten Elektrophilen ausbleibt, konnte nicht geklärt werden.

Möglicherweise ist eine Reaktion zweier nucleophiler Reaktionspartner an so kleinen Elektrophilen, wie den von uns verwendeten, nicht möglich. Ob dabei sterische oder elektronische Aspekte die Hauptrolle spielen muss in weiteren Versuchen geklärt werden.

Man wendete sich nun dem Zugang über den so genannten „*chiral pool*“ zu.

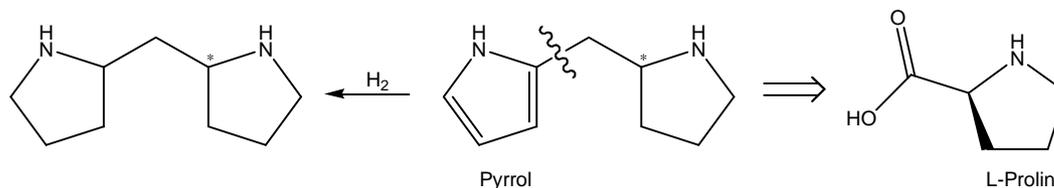
2.1.2 „Chiral pool“-Zugang / L-Prolin-Derivate als Elektrophile

Zerlegt man in einem retrosynthetischen Gedankengang die Bispyrrolidin-Struktur in geschickter Weise, so erkennt man, dass einer der beiden Bausteine dem natürlichen L-Prolin ähnlich ist.



Könnte man, ausgehend vom L-Prolin einen Synthesebaustein entwickeln, mit dem sich eine Bindungsknüpfung an der gekennzeichneten Stelle bewerkstelligen ließe, würde man ein Stereozentrum enantiomerenrein in die Struktur einbringen. Dabei würde an dem Kohlenstoffatom des Pyrrolidins die Verknüpfung sowohl zu R- als auch zu S-Konfiguration führen. Durch das enantiomerenreine Stereozentrum des Prolins würde es sich bei dem Gemisch allerdings nicht um ein Racemat, sondern um ein Diastereomergemisch handeln. Dieses ließe sich z.B. durch Kristallisation trennen.

Eine weitere Möglichkeit ist die Knüpfung einer entsprechenden vom Prolin abstammenden Substanz mit Pyrrol.



Die anschließende Hydrierung könnte möglicherweise durch die Anwesenheit des bereits bestehenden chiralen Zentrums zu Gunsten eines der Diastereomere beeinflusst werden. Das entstandene Diastereomergemisch könnte anschließend wieder getrennt werden.

Um diese Synthesewege beschreiten zu können, müssen zunächst geeignete vom L-Prolin abstammende Synthesebausteine hergestellt werden, um anschließend in den entsprechenden Reaktionen umgesetzt zu werden.

2.1.2.1 Knüpfung mit einer Pyrrolidin-Untereinheit

Bei der Planung dieser Reaktionswege und der Synthese der benötigten Elektrophile muss zunächst beachtet werden dass das jeweilige Stickstoffatom des Elektrophils in geeigneter Weise geschützt wird, um auf diesem Wege mögliche Nebenreaktionen auszuschließen.

Die bereits in vorhergehenden Versuchen verwendete Boc-Schutzgruppe ist unter den verwendeten Reaktionsbedingungen stabil. Zudem könnte man nach erfolgter Kupplung beide Schutzgruppen gleichzeitig abspalten und somit zum freien Bispyrrolidin gelangen, da das verwendete Pyrrolidin-Derivat ebenfalls Boc-geschützt ist.

Des Weiteren ist die Art des Elektrophils bzw. der daran geknüpften Abgangsgruppe eine Variable.

Die Benutzung eines Aminosäurehalogenides scheint zunächst eine interessante Möglichkeit zu sein, da, wie bereits im vorherigen Abschnitt erwähnt, die viele von BEAK erfolgreich eingesetzten Elektrophile aktivierte Säurederivate sind.

Säurechloride carboalkoxy-geschützter Aminosäuren im allgemeinen, und Boc-geschützter Aminosäuren im speziellen, zeichnen sich allerdings durch ihre extrem geringe Stabilität und damit verbundene kurze Lebensdauer aus^[184]. Sie reagieren schon bei Temperaturen um 0°C unter Bildung der entsprechenden *Leuchs-Anhydride* (Aminosäure-*N*-Carboxyanhydrid) unter Abspaltung eines Alkylhalogenides (Abbildung III-25).

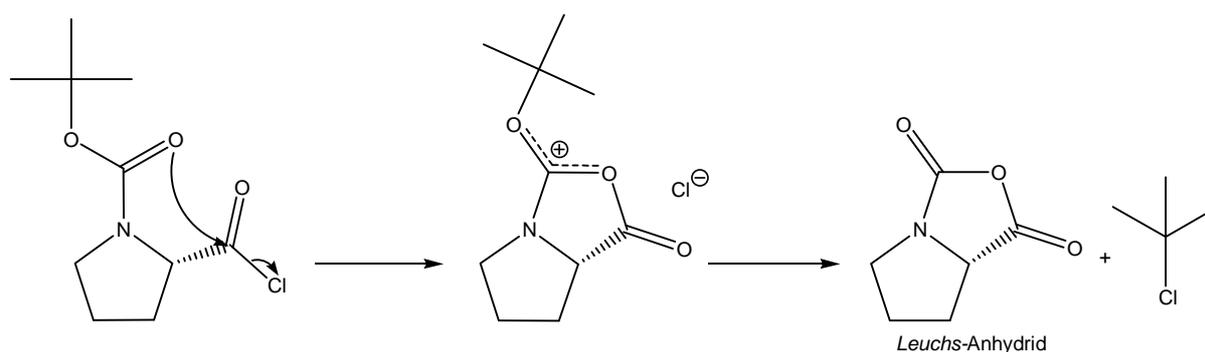
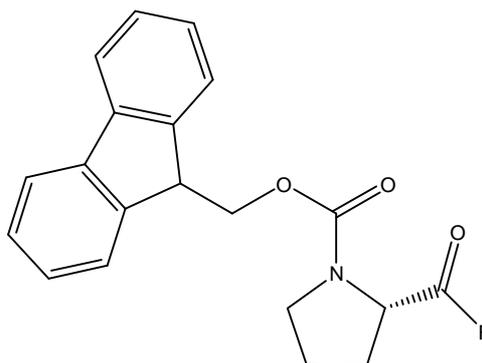


Abbildung III-25: Eliminierung Boc-geschützter Aminosäurechloride am Beispiel von Prolin

Folglich gibt es nur wenige synthetische Anwendungen von Aminosäurechloriden bei denen sie bei Temperaturen unter -20°C hergestellt und *in situ* verwendet werden. Diese Bedingungen der Darstellung machen allerdings eine effektive Reinigung der

Elektrophils wie es für den weiteren Verlauf der geplanten Reaktion notwendig wäre, unmöglich.

Einen weiteren Zugang zu Aminosäurehalogeniden bieten die Fluor-Derivate. Besonders die Fmoc-geschützten Aminosäurefluoride wurden bereits im Zusammenhang mit der Peptidsynthese ausgiebig untersucht und dort auch eingesetzt^[184].



Fmoc-Prolin-Fluorid

CARPINIO und seine Mitarbeiter haben sich nicht nur mit den Fmoc-Aminosäurefluoriden beschäftigt, sondern auch mit den für uns interessanteren Boc-geschützten Derivaten. Dabei fanden sie heraus, dass die Boc-geschützten Fluoride im Allgemeinen nicht so stabil wie ihre Fmoc-Analoga sind. Sie sind aber von den meisten Aminosäuren isolierbar und in einer sich rasch anschließenden Synthese verwendbar^[184].

Viele Aminosäurefluoride können nach einer Umsetzung der geschützten Aminosäure in Dichlormethan bei -20°C – -10°C mit einem Äquivalent Pyridin und fünf Äquivalenten Cyanurfluorid (TFT) und der sich anschließenden wässrigen Aufarbeitung als kristalline Feststoffe isoliert werden^[185].

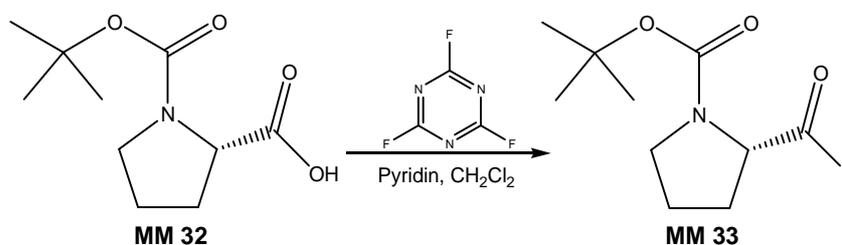


Abbildung III-26: Darstellung von *N*-Boc-Prolynylfluorid nach CARPINIO^[185]

Im Falle der Umsetzung des *N*-Boc-Prolins berichtete CARPINIO allerdings von dem Produkt als „ölige Substanz“. Damit ist eine Reinigung durch Umkristallisation, wie bei den anderen Aminosäuren, nicht möglich.

Bei der Anwendung dieser Vorschrift konnte zusätzlich keine vollständige Umsetzung der Säure zum Fluorid erreicht werden. Auch die Erhöhung der eingesetzten Menge an Cyanurfluorid konnte die Ausbeute nicht verbessern. Die anschließende Reinigung des Produktgemisches gestaltete sich schwierig, so dass es unmöglich war, das benötigte reine Aminosäurefluorid zu erhalten.

Bei der weiteren Betrachtung dieser angestrebten Reaktion, die zunächst so viel versprechend erscheint, stellt sich die Frage ob die durch das Aminosäurechlorid ins Zielmolekül mitgebrachte Stereoinformation erhalten bliebe. Die Möglichkeit zu Keto-Enol-Tautomerie würde möglicherweise zu einer Isomerisierung des Stereozentrums führen.

Damit hätte man einen Zugang zu den Vorläufern der interessanten methylenverbrückten Bispyrrolidine geschaffen, auf dem Weg dorthin die Information aus dem „*chiral pool*“ allerdings verloren. Aus diesen Gründen wäre es nicht sinnvoll, eine Umsetzung eines Aminosäurehalogenids mit den lithiierten *N*-Boc-Pyrrolidin durchzuführen.

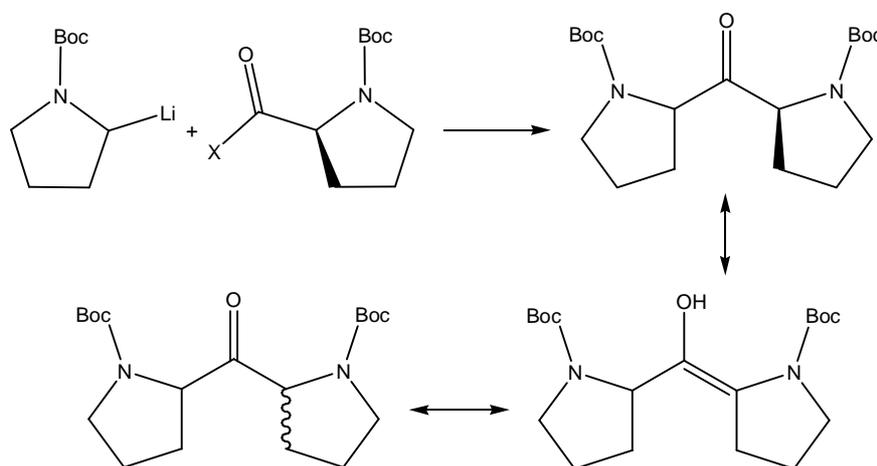
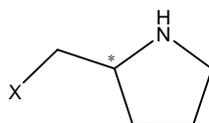


Abbildung III-27: Mögliche Isomerisierung des Stereozentrums bei der Verwendung von Aminosäurehalogeniden

Elektrophile, die strukturell vom L-Prolin abstammen und bei denen keine Isomerisierung möglich ist sind die 2-Halogenmethylpyrrolidine.



Diese lassen sich in enantiomerenreiner Form aus L-Prolinol herstellen, welches durch Reduktion von L-Prolin erhältlich ist. Boc-geschützte 2-Halogenmethylpyrrolidine sind auch hier das Mittel der Wahl.

Bei der Darstellung dieses Elektrophils ist vor dem Hintergrund der später angestrebten Reaktion die Funktionalität am Stickstoffatom von Bedeutung. Es erscheint zwar verlockend, das Substitutionsmuster des späteren Liganden möglicherweise bereits an dieser Stelle variieren zu können doch ist dieses bei näherer Betrachtung nicht möglich. Würde man am Stickstoffatom des Prolins einen Alkylsubstituenten einführen und dieses dann weiter zum entsprechenden 2-Halogen-pyrrolidin umsetzen, würde dieses rasch zum 2-Halogenpiperidin umlagern^[186,187].

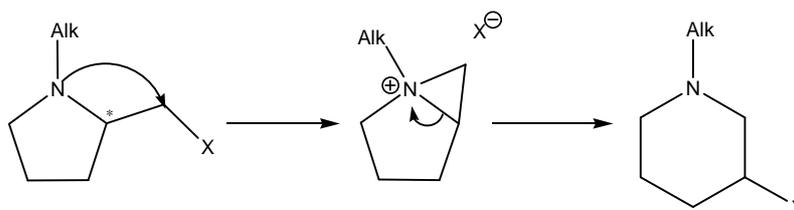


Abbildung III-28: Umlagerung eines N-Alkylsubstituierten 2-Halogenmethylpyrrolidins^[187]

Diese unerwünschte Reaktion kann nur vermieden werden, wenn das Stickstoffatom eine elektronenziehende Gruppe trägt. Man entschied sich aus diesem Grund erneut für die Boc-Schutzgruppe.

Das für die Herstellung der 2-Halogenmethylpyrrolidine benötigte enantiomerenreine Boc-geschützte Prolinol lässt sich in zwei Schritten aus dem natürlichen L-Prolin herstellen. Diese beiden Schritte, also die Reduktion der Säure zum Alkohol und die Einführung der Schutzgruppe lassen sich in zwei Reihenfolgen durchführen (Abbildung III-29).

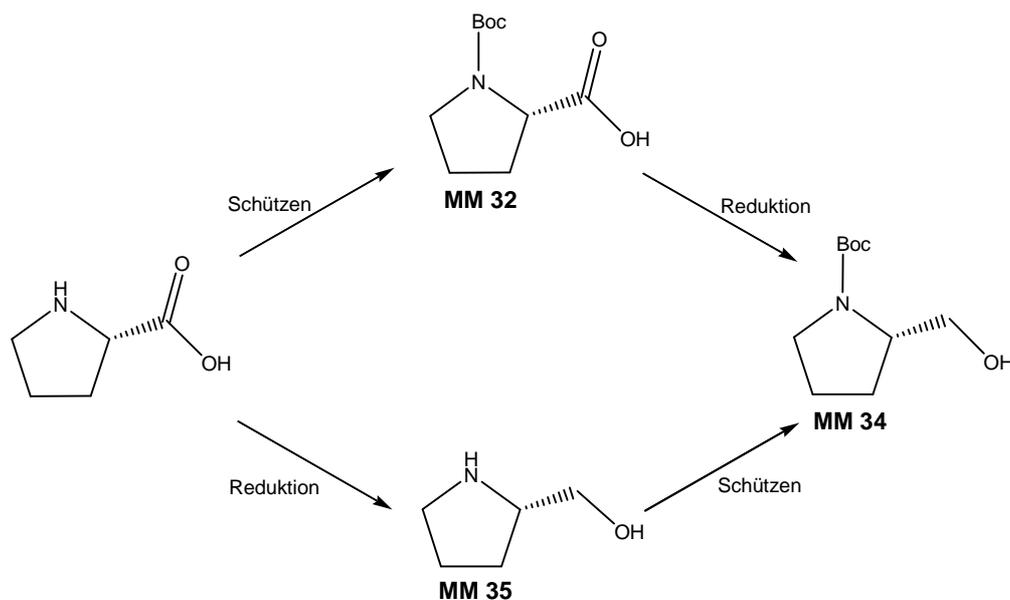


Abbildung III-29: Schematische Darstellung der beiden Zugangsmöglichkeiten zu Boc-Prolinol

So kann man zunächst das L-Prolin durch Reaktion mit Boc-Anhydrid und Triethylamin in Dichlormethan am Stickstoffatom schützen. Das resultierende *N*-Boc-Prolin **MM 32** muss nun zum Alkohol reduziert werden. Hierzu gibt es mehrere Möglichkeiten:

In der von KATZENELLENBOGEN und seinen Mitarbeitern entwickelten Methode erfolgt die Reduktion in THF mit einem Boran-Dimethylsulfid-Komplex^[188]. Man erhält das gewünschte Produkt **MM 34** in einer Ausbeute von 61%.

Eine weitere Möglichkeit der Reduktion ist eine von FALORNI entwickelte Reaktionssequenz^[189]. Hierbei wird die Carbonsäure zunächst durch eine Mischung aus Cyanurchlorid, Dimethylmorpholin und Dimethoxyethan in den entsprechenden Triazinester überführt und somit aktiviert. Dieser wird in einer anschließenden Reduktion mit Natriumborhydrid in Wasser in das entsprechende *N*-Boc-Prolinol **MM 34** überführt. Diese Methode ist besonders mild und toleriert sehr viele funktionelle Gruppen. In unserem Fall wurden für das Boc-Prolinol Ausbeuten von lediglich 50% erreicht.

Die Reduktion der Säure mit einem Überschuss an Boran-THF-Komplex in THF lieferte die besten Ergebnisse. Das gewünschte Produkt **MM 34** konnte in 96% Ausbeute ohne aufwendige Reinigung als weißer Feststoff isoliert werden.

Es ist allerdings auch möglich, das L-Prolin zuerst durch Reduktion in das ungeschützte Prolinol **MM 35** zu überführen. In einer einfachen Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in THF erreicht man Umsetzungen bis zu 90%.

Das anschließende Schützen der Aminfunktionalität durch Reaktion mit Boc-Anhydrid in Essigester verläuft in guten Ausbeuten bis zu 86%.

Eine zweite Option für eine weit verbreitete Schutzgruppe, die sich in der Synthese bewährt hat, ist die Fmoc-Schutzgruppe. Wie bereits beschrieben, sind bei der Verwendung dieser Schutzgruppe reaktive Derivate von Aminosäuren isolierbar und auch lagerbar. Durch die Darstellung eines Fmoc-geschützten Prolinols wollte man sich die Option freihalten, diesen zur Darstellung der Chlor- oder Fluorderivate zu benutzen, falls eine Synthese ausgehend von Boc-Prolinol an einer geringeren Stabilität scheitern sollte.

Hierzu wurde das kommerziell erhältliche Fmoc-Prolin nach einer Vorschrift von RODRIGUEZ^[190] reduziert (Abbildung III-30).

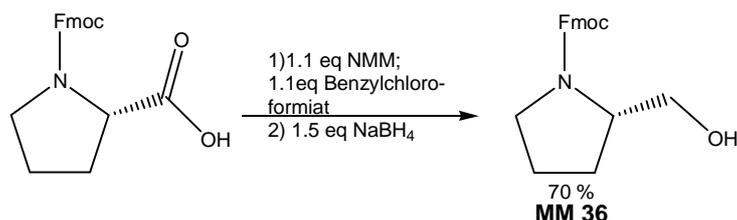


Abbildung III-30: Reduktion von Fmoc-Pro-OH zu Fmoc-Prolinol MM 36

Die Aminosäure wurde durch Reaktion mit *N*-Methylmorpholin und Benzylchloroformiat in Dimethoxyethan in einen Aktivester überführt. Dieser wird in einer anschließenden wässrigen Reduktion mit Natriumborhydrid in den Alkohol überführt. Das Produkt **MM 36** kann nach einer flashchromatographischen Reinigung in 70% Ausbeute isoliert werden.

Bei den Versuchen zur Darstellung der methylenverbrückten Bispyrrolidin-Liganden mit der asymmetrischen Synthese nach BEAK fanden wir heraus, dass es nicht möglich ist, zwei lithiierte *N*-Boc-Pyrrolidine an ein Dihalogenmethyl-Elektrophil zu knüpfen.

Würde also eine Reaktion eines *N*-Boc-Pyrrolidin-Nucleophils mit einem vom Prolin abstammenden Elektrophil überhaupt ablaufen? Mit den Untersuchungen einer solchen Reaktion könnte man auch klären, ob die Verknüpfung zweier so großer Einheiten wie der *N*-Boc-geschützten Pyrrolidine an ein Kohlenstoffatom überhaupt möglich ist. Damit wäre ein Teil der Fragen, die im letzten Abschnitt aufgeworfen wurden, beantwortet, nämlich der, nach der Rolle des sterischen Anspruchs der Reaktionspartner.

Zuerst sollte die Kupplungsreaktion zwischen dem lithiierten *N*-Boc-Pyrrolidin mit den *N*-Boc-geschützten 2-Halogenmethyl-pyrrolidinen untersucht werden. Hierzu entschied man sich zunächst, das *N*-Boc-2-Iodmethyl-pyrrolidin herzustellen.

Das Prolinol wurde mit einer Mischung aus Imidazol, Triphenylphosphin, und Iod in Diethylether umgesetzt (Abbildung III-31). Die Reinigung des Rohproduktes lieferte das gewünschte 2-Iodmethylpyrrolidin **MM 37** in einer Ausbeute von 58%.

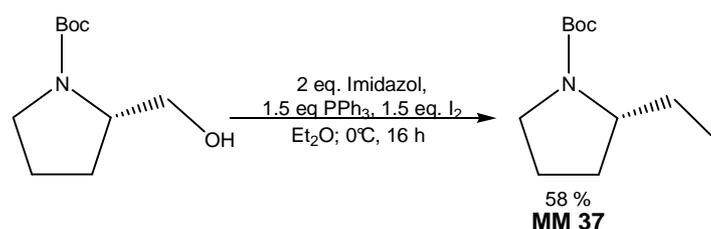


Abbildung III-31: Darstellung von *N*-Boc-2-Iodmethyl-pyrrolidin

Produktverluste traten hierbei wahrscheinlich durch das ausfallende Triphenylphosphinoxid auf, welches die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erschwerte.

Das so erhaltene Iodid sollte nun in einer Reaktion mit *N*-Boc-Pyrrolidin nach BEAK zum gewünschten Boc-geschützten Bispyrrolidin umgesetzt werden. Bei dem Einsatz von (-)-Sparteïn als Hilfsbase bei der Deprotonierung des Boc-Pyrrolidins würde man gemäß Abbildung III-18 zum *S,S*-Bispyrrolidin als Produkt gelangen. Bei der Verwendung von TMEDA erhielt man das Diastereomeregemisch aus dem *S,S*-Isomer und dem *S,R*-Isomer des Produktes (Abbildung III-32). Interessant hierbei wäre, ob sich die Verwendung des enantiomerenreinen 2-Halogenmethyl-Pyrrolidins auf das Bildungsverhältnis der beiden Diastereomere auswirkt.

Man führte zunächst einen Versuch mit Spartein als Ligand durch. Nach der Deprotonierung des *N*-Boc-Pyrrolidins bei -60°C wurde das *N*-Boc-2-Iodmethylpyrrolidin hinzugefügt und die Reaktionsmischung über Nacht langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach der anschließenden Aufarbeitung zeigte die dünnschichtchromatographische Kontrolle, dass eine Vielzahl von Substanzen entstanden war. Nach einer flashchromatographischen Trennung konnte man allerdings keine der isolierten Fraktionen eindeutig als das gewünschte Produkt identifizieren. Weder die GC-MS- noch die ESI-Untersuchungen wiesen auf die Masse des gewünschten Produktes hin, NMR-spektroskopisch wäre das Produkt durch die große Anzahl der Methylgruppen der Schutzgruppen schwer zu identifizieren. Die von der Menge her größte Fraktion konnte allerdings als das Edukt *N*-Boc-Pyrrolidin identifiziert werden.

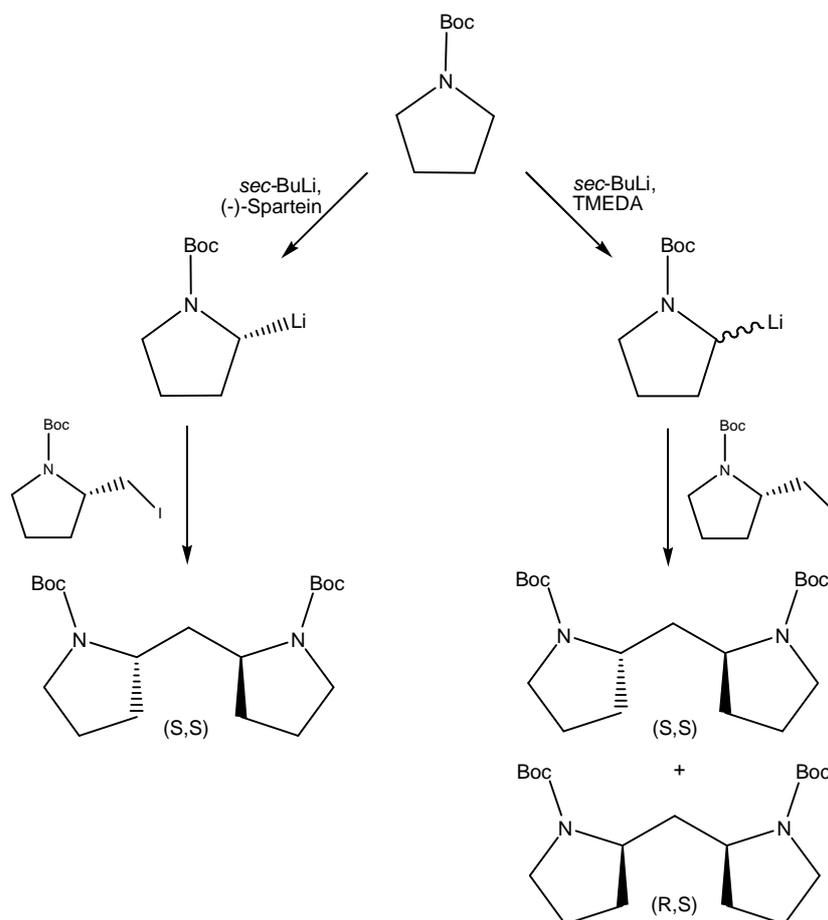


Abbildung III-32: Schematische Darstellung der Produktbildung bei unterschiedlichen Deprotonierungsmethoden

Der Versuch wurde noch ein Mal unter Verwendung von TMEDA als Hilfsbase wiederholt. Die Ergebnisse waren jedoch ähnlich denen mit Spartein erhaltenen. Auch hier stellte das Edukt die größte isolierte Fraktion dar.

Wie bereits im vorhergehenden Abschnitt beschrieben stellt die Transmetallierung des Lithiumreagenzes mit Kupfer zu einem *Gilman*-Cuprat den Zugang zu einem Kupfernucleophil des *N*-Boc-Pyrrolidins dar. Da eine solche Kupplungsreaktion bereits durchgeführt und die Ergebnisse als viel versprechend beschrieben wurden^[180], sollte eine solche Reaktion im Rahmen dieser Untersuchungen wiederholt werden.

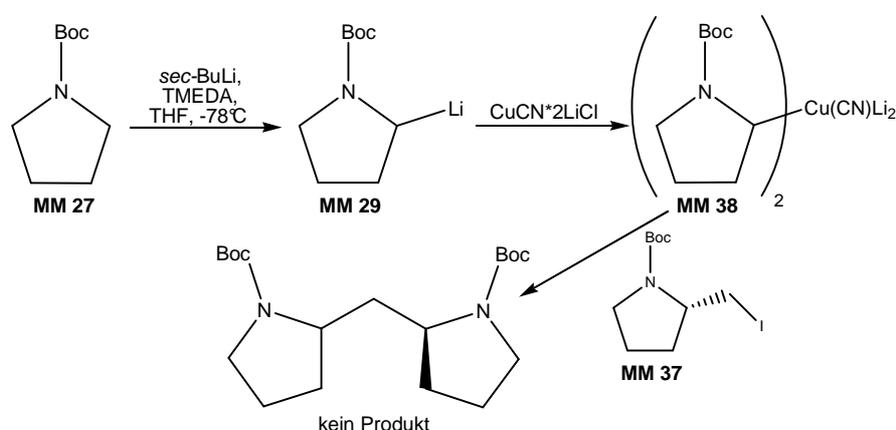


Abbildung III-33: Geplante Darstellung des methylenverbrückten Bis-*N*-Boc-Pyrrolidins über das *Gilman*-Cuprat

Das *N*-Boc-Pyrrolidin wurde wie gewohnt mit *sec*-Butyllithium und TMEDA deprotoniert und anschließend durch Zugabe einer Lösung aus Kupfercyanid und Lithiumchlorid in THF in das entsprechende *Gilman*-Cuprat überführt. Zu der Reaktionsmischung wurde nach kurzer Rührzeit das Boc-geschützte 2-Iodmethylpyrrolidin gegeben und die Lösung über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt.

Die Aufarbeitung und chromatographische Reinigung zeigte allerdings die gleichen Ergebnisse wie die der vorhergehenden Reaktionen. Die größte Fraktion bestand aus *N*-Boc-Pyrrolidin. Die nächstgrößere Fraktion hatte einen ähnlichen Retentionsfaktor und ein sehr ähnliches NMR-Spektrum wie die als Produkt vermutete Substanz in den vorhergehenden Versuchen. Die Masse des Produktes konnte aber weder im Rahmen der ESI- noch HRMS-Untersuchungen gefunden werden. Da die Struktur des Moleküls eine Reihe von Fragmentierungs- und Umlagerungsreaktionen zulässt, die die Ergebnisse von Untersuchungen dieser Art

verfälschen könnten, entschloss man sich dazu, die Substanz mit Trifluoressigsäure (TFA) in Dichlormethan zu behandeln. Würde es sich bei der Substanz tatsächlich um das methylenverbrückte Bis-*N*-Boc-pyrrolidin handeln, würden unter diesen Bedingungen die beiden Schutzgruppen entfernt werden. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels und aller flüchtiger Bestandteile im Vakuum, würde das Ditriflat-Salz des ungeschützten Liganden zurückbleiben. Dieser könnte anschließend durch Behandlung mit Natronlauge wieder freigesetzt werden (Abbildung III-34).

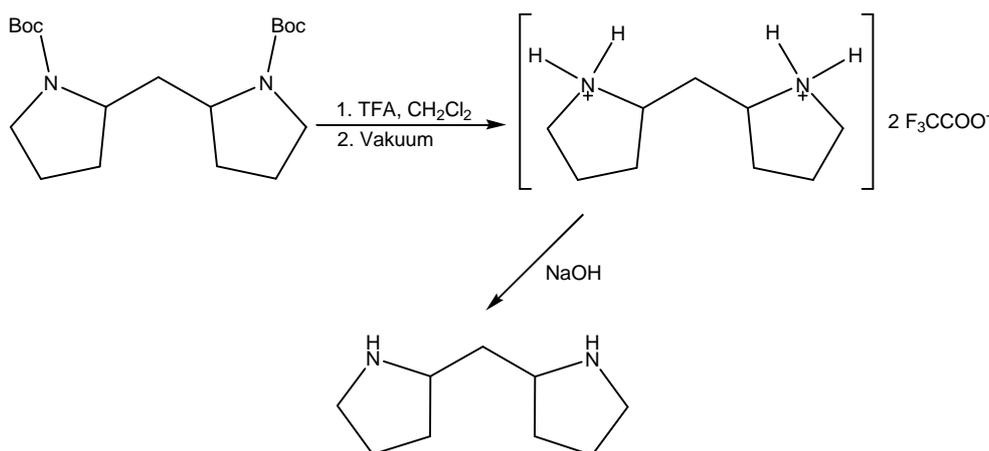


Abbildung III-34: Entschützung des Boc-geschützten Liganden durch TFA

Diese Verbindung müsste deutlich einfacher mit NMR-spektroskopischen oder massenspektrometrischen Methoden erkennbar sein. Würde man so zu dem gewünschten Bispyrrolidin gelangen, wäre es auch ein Beweis für die Existenz des Boc-geschützten Zwischenproduktes.

Bei der Durchführung der geplanten Reaktionssequenz blieb nach dem Entfernen der flüchtigen Bestandteile allerdings nicht wie erwartet ein Feststoff zurück, sondern ein dunkles Öl. Die nach der Behandlung mit Natronlauge und Extraktion erhaltene Substanz ließ sich nicht als das gewünschte Bispyrrolidin identifizieren.

Es ist also davon auszugehen, dass die Substanz, die für das Boc-geschützte Zwischenprodukt gehalten wurde, eine andere, unbekannte Substanz war.

Um zu überprüfen, ob mit diesem Halogenid bessere Ergebnisse erzielt werden können sollte das 2-Brommethyl-pyrrolidin ausgehend vom Prolinol synthetisiert werden.

Das 2-Brommethyl-pyrrolidin wurde durch eine Umsetzung des Alkohols mit Triphenylphosphin und Tetrabromkohlenstoff als Bromquelle dargestellt.

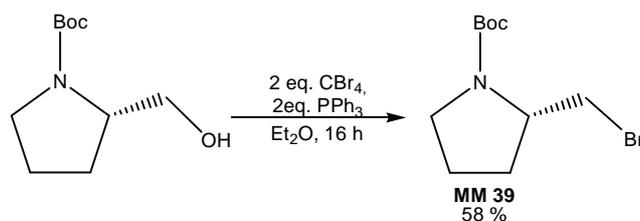


Abbildung III-35: Darstellung des 2-Brommethyl-pyrrolidins

Auch hier gestaltete sich die chromatographische Reinigung des Produktes aufgrund des gebildeten Triphenylphosphinoxids schwierig.

Bei der Kupplung des 2-Brommethyl-pyrrolidins an das lithiierte *N*-Boc-Pyrrolidin entschied man sich aus ökonomischen Gründen dazu, die Reaktion diesmal nur mit TMEDA als Ligand bei der Deprotonierung durchzuführen.

Bei der Aufreinigung der Reaktionsmischung konnte auch hierbei keine der Fraktionen als das gewünschte Produkt identifiziert werden.

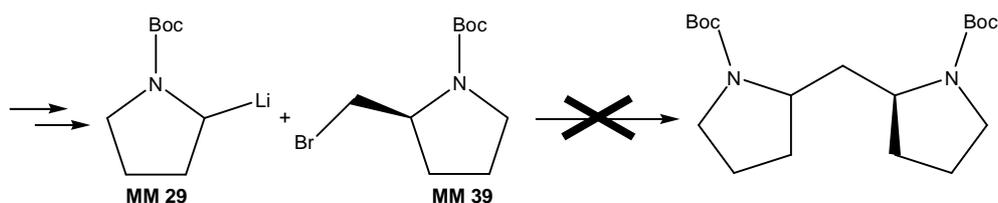


Abbildung III-36: Reaktion der 2-Brommethyl-pyrrolidins mit dem lithiierten *N*-Boc-Pyrrol

Auch die anschließende Reaktion des Bromids mit der Lithiumspezies des *N*-Boc-Pyrrols, die zum Cuprat transmetalliert wurde, führte nicht zum gewünschten methylenverbrückten Bis-*N*-Boc-pyrrolidin.

Man entschloss sich dazu, auch die beiden verbleibenden 2-Halogenmethyl-pyrrolidine herzustellen und in den Reaktionen mit dem lithiierten *N*-Boc-Pyrrolidin bzw. dem entsprechenden Cuprat durchzuführen.

DE LUCA stellte Cyanurchlorid (TCT) als ein mildes und effektives Reagenz zur Umwandlung von Aminoalkoholen in die entsprechenden Chloride vor^[191]. Dabei wird zunächst ein Komplex aus Cyanurchlorid und Dimethylformamid (DMF) hergestellt und dieser anschließend mit dem Alkohol in Dichlormethan umgesetzt. Bei der Anwendung dieser Methode ist es gelungen, das *N*-Boc-2-Chlormethyl-pyrrolidin in beinahe quantitativer Ausbeute herzustellen.

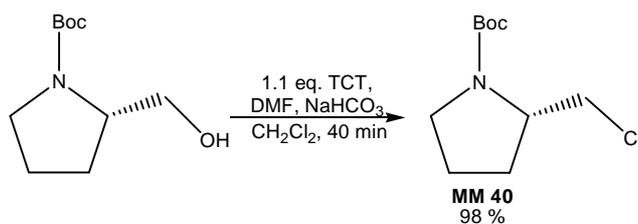


Abbildung III-37: Darstellung von *N*-Boc-2-Chlormethyl-pyrrolidin

Zur Darstellung des Boc-geschützten 2-Fluormethyl-pyrrolidins wurde analog der Darstellung des Chlorides zu verfahren. Als Fluorquelle verwendete man hier das Cyanurfluorid (2,4,6-Trifluor-[1,3,5]-triazin/TFT). Anders als beim Einsatz des Cyanurchlorids bildete sich bei der Reaktion mit Dimethylformamid kein Niederschlag. Nach dem Verdünnen mit Dichlormethan und Zugabe von Natriumhydrogencarbonat wurde das *N*-Boc-Prolinol zugegeben. Hier wich die Reaktion von der mit Cyanurchlorid erneut ab: nach wenigen Sekunden war eine heftige Gasentwicklung zu beobachten. Nach einer Reaktionszeit von 1.5 Stunden wurde wässrig aufgearbeitet. Auch hier wurde das gewünschte Produkt in beinahe quantitativer Ausbeute erhalten. Es war jedoch laut NMR leicht mit DMF verunreinigt.



Abbildung III-38: Darstellung des *N*-Boc-2-fluormethyl-pyrrolidins

Die beiden so hergestellten *N*-Boc-geschützten 2-Halogenmethyl-pyrrolidine müssten durch die große Elektronegativität von Chlor bzw. Fluor elektrophiler sein als ihre Brom- und Iod-Analoga. Sie wurden nun wie gewohnt mit dem lithiierten *N*-Boc-Pyrrolidin mit dem Ziel umgesetzt, dass diese hohe Elektrophilie zur gewünschten Knüpfung der beiden Pyrrolidin-Einheiten führt. Die Ergebnisse der beiden Reaktionen unterschieden sich jedoch nicht von denen der Reaktionen mit den der höheren Halogen-Derivaten: In keiner wurde das gewünschte Produkt gebildet.

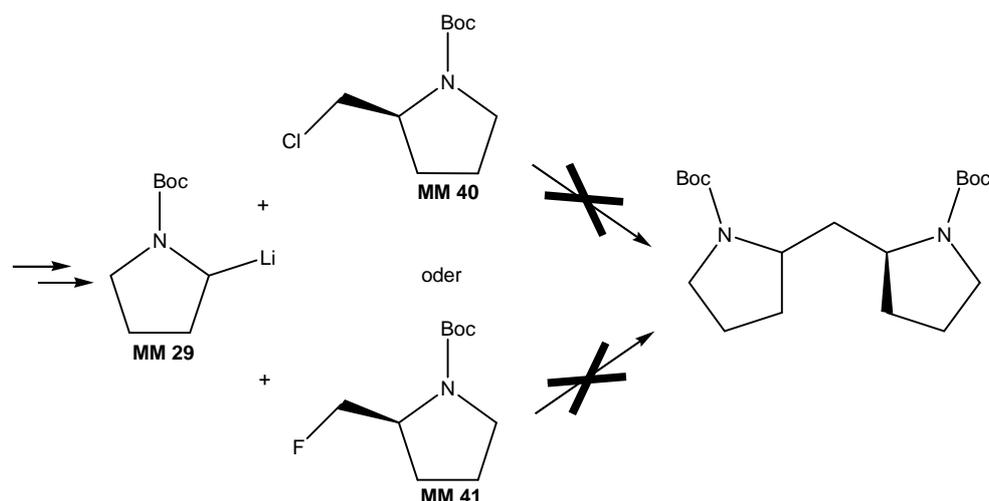


Abbildung III-39: Reaktion der Fluormethyl- und Chlormethyl-pyrrolidine mit dem lithiierten *N*-Boc-Pyrrolidin

Auch die Umsetzung des *N*-Boc-2-Chlormethyl-pyrrolidins mit dem *Gilman*-Cuprat der *N*-Boc-pyrrolidins brachte nicht das erwünschte Ergebnis.

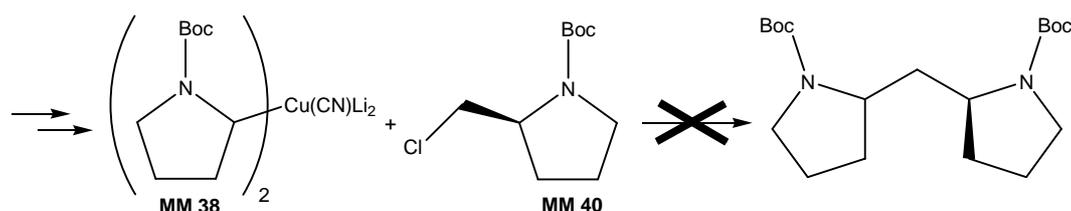


Abbildung III-40: Umsetzung des 2-Chlormethyl-pyrrolidind mit dem *Gilman*-Cuprat

So wurden nun alle vier Boc-geschützten 2-Halogenmethyl-pyrrolidine in Kupplungsversuchen mit dem α -lithiierten *N*-Boc-Pyrrolidin umgesetzt, ohne das das methylenverbrückte Bis-*N*-Boc-Pyrrolidin erhalten werden konnte. Ob dieses aus elektronischen oder eher sterischen Gründen der Fall war, wollte man anhand weiterer Versuche feststellen.

2.1.2.2 Knüpfung mit einer Pyrrol-Untereinheit

Das Ausbleiben der Kupplung zwischen dem lithiierten *N*-Boc-Pyrrolidin und den 2-Halogenmethyl-pyrrolidin kann mehrere Gründe haben. Ein wichtiger Aspekt ist das große räumliche Volumen der beiden Reaktionspartner. Durch den sterischen Anspruch der Boc-Schutzgruppen kann es durchaus sein, dass das Elektrophil und das Nucleophil sich nicht nah genug kommen um miteinander reagieren zu können.

Da die gesamte zu Verfügung stehende Bandbreite der 2-Methylhalogen-pyrrolidine ausgeschöpft wurde, ist nicht davon auszugehen, dass die mangelnde Elektrophilie dieses Reaktanden der begrenzende Faktor der Reaktion ist.

N-Boc-Pyrrol, ein elektronenreicher Aromat, liefert durch die Deprotonierung und Lithiierung an der α -Position ein stark nucleophiles Lithiumreagenz mit gewissem sterischen Anspruch. Diese Lithiumspezies könnte man durch deren Reaktion mit einem 2-Halogenmethyl-pyrrolidin mit den bisher verwendeten Lithiumreagenzien vergleichen und somit feststellen ob die Nucleophilie dieser, der begrenzende Faktor der Reaktion ist.

Das α -lithiierten *N*-Boc-Pyrrolidin hat zwar während der Probereaktionen mit Iodmethan reagiert, reicht seine Reaktivität jedoch für die 2-Halogenmethyl-derivate?

Die α -Lithiierung von *N*-Boc-Pyrrol mit anschließender Substitution wurde bereits von HASAN untersucht^[192]. Auffallend ist allerdings, dass auch hier nur Carboxyl-Elektrophile verwendet wurden. Zur Lithiierung des Boc-Pyrrols wird im Gegensatz zum Boc-Pyrrolidin Lithiumtetramethylpiperidin (LTMP) verwendet. Dieses lässt sich herstellen indem man *n*-Butyllithium mit 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin reagieren lässt.

Der erste Versuch mit dem lithiierten *N*-Boc-Pyrrol wurde unter Verwendung des *N*-Boc-geschützten 2-Chlormethyl-pyrrolidins als Elektrophil durchgeführt (Abbildung III-41). Das resultierende Produkt würde zwar das ungesättigte System des Pyrrols beinhalten, dieses ließe sich aber hydrieren wodurch man zu einem Diastereomerenmisch des gewünschten methylenverbrückten Bis-*N*-Boc-Pyrrolidins gelangen würde. Die Kupplungsreaktion lieferte allerdings kein Produkt.

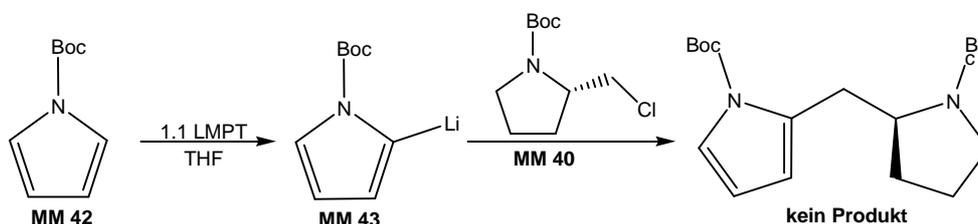


Abbildung III-41: Kupplungsreaktion des lithiierten *N*-Boc-Pyrrols mit 2-Chlormethyl-pyrrolidin

So wurden beide Möglichkeiten der Kupplung über lithiierte Pyrrol- oder Pyrrolidin-spezies mit mehreren möglichen 2-Halogenmethyl-pyrrolidin-Derivaten als Elektrophilen untersucht. Keine der Reaktionen führte zu den gewünschten Produkten. Da die beiden verwendeten Nucleophile unterschiedliche elektronische

Eigenschaften aufwiesen und in der Reaktion mit *N*-Boc-Pyrrolidin die gesamte Bandbreite der 2-Halogenmethyl-pyrrolidine als elektrophile Reaktionspartner eingesetzt wurden, ist nicht davon auszugehen dass die Reaktion aus elektronischen Gründen ausbleibt.

Vielmehr ist davon auszugehen, dass die Reaktion aus sterischen Gründen nicht ablaufen kann. Diese Erklärung wird auch durch die Beobachtungen gestützt, die bei den Versuchen zur Kupplung zweier Äquivalente α -lithiierten Pyrrolidins mit Dihalogenmethan gemacht worden sind. Auch wenn ein Pyrrolidin-Nucleophil mit dem Dihalogenmethan reagiert hat, ist es diesem Reaktand, der nun ein 2-Halogenmethyl-pyrrolidin-Elektrophil darstellt, sterisch nicht möglich mit einem zweiten *N*-Boc-Pyrrolidin zu reagieren.

2.1.3 Racemische Darstellung mit anschließender Trennung

Streng genommen handelt es sich bereits bei der Knüpfung eines *N*-Boc-2-Halogenmethyl-pyrrolidins an ein mit Hilfe von *sec*-Butyllithium und TMEDA deprotoniertes *N*-Boc-Pyrrolidin um die Darstellung eines Gemisches. Das gleiche gilt für die Knüpfung zwischen *N*-Boc-2-Halogenmethyl-pyrrolidin und α -lithiiertem *N*-Boc-Pyrrol mit anschließender Hydrierung. Obwohl beide Synthesewege nicht zum Ziel geführt haben, hätten sie beim Gelingen zu Diastereomergemischen geführt. Diese haben gegenüber den racemischen Gemischen den Vorteil, durch unterschiedliche physikalische Eigenschaften trennbar zu sein.

Durch die zwei im methylenverbrückten Bispyrrolidinmolekül vorhandenen Stereozentren entstehen bei einer Synthese ohne Weitergabe einer vorhandenen Stereoinformation durch einen der Reaktionspartner vier Isomere Produkte (Abbildung III-42).

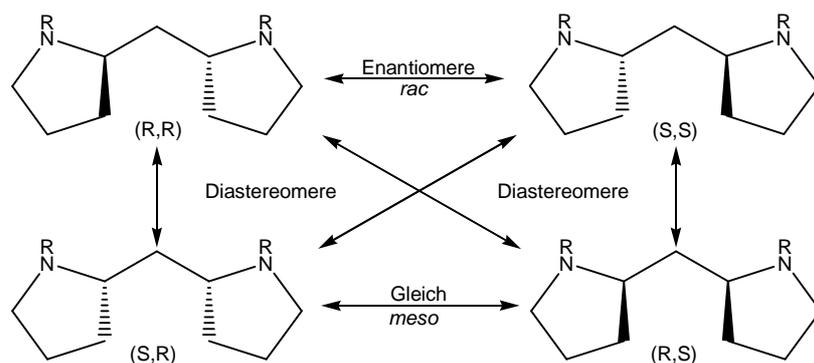


Abbildung III-42: Vier möglichen Isomere des methylenverbrückten Bispyrrolidins

Handelt es sich bei den Resten R an den Stickstoffatomen der Pyrrolidin-Ringe um gleiche Substituenten, so sind die beiden unteren Strukturen, also die *meso*-Form der Verbindung, durch die C_2 -Symmetrie identisch. Die *meso*- und die *rac*-Formen der Liganden verhalten sich diastereomer zu einander, können also einfach getrennt werden.

Grundsätzlich sind *meso*-Formen C_2 -symmetrischer Liganden achirale Verbindungen. Bei Synthesestrategien bei denen diese Form der Substanz entsteht, fällt die *meso*-Form als eigentlich unerwünschtes Nebenprodukt an. Dies ist ein großer reaktionsökonomischer Nachteil solcher Synthesewege gegenüber Reaktionen aus den Bereichen der asymmetrischen Synthese oder der Synthese über den „*chiral pool*“.

Da die von uns beschrittenen Reaktionspfade in diesen Bereichen nicht zu den gewünschten Produkten führten, sollte nun die nicht stereospezifische Darstellung des Zielmoleküls angangen werden.

2.1.3.1 Aromatische Substitution

Da es sich bei Pyrrol um einen elektronenreichen Aromaten handelt, wollte man Versuchen, die Bindung zwischen den beiden cyclischen Einheiten zunächst mit den Methoden der aromatischen Substitution zu knüpfen. Dabei sollte zunächst unter Verwendung einer Methylpyrrolidin-Einheit und einer Pyrrol-Einheit ein gemischtes Vorläufermolekül hergestellt werden und dieses dann in weiteren Reduktions- und Hydrierungsschritten in das gewünschte Bispyrrolidin überführt werden (Abbildung III-43).

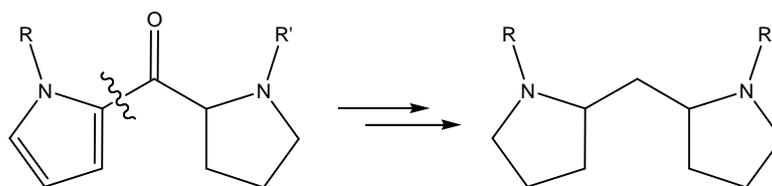


Abbildung III-43: Geplante Synthese über ein gemischtes Pyrrolidin-Pyrrol-System

Der Nachteil dieses Syntheseweges ist die mögliche Mehrfachalkylierungen des Pyrrols oder eine unerwünschte Alkylierungen an der 3-Position, welche besonders bei sterisch anspruchsvollen Substituenten am Stickstoffatom auftritt.

Bei der Darstellung des Methylpyrrolidin-Bausteines kann man zwar von enantiomerenreinem L-Prolin ausgehen, eine effektive und dauerhafte Übertragung des Stereozentrums auf das Produktmolekül ist jedoch nicht wahrscheinlich. Dies liegt daran, dass es sich bei den Reagenzien zur aromatischen Substitution meist um Carbonsäurederivate handelt. Die im Zielmolekül zunächst entstehenden Ketofunktion würde mit ihrer Enolform im Gleichgewicht stehen, was zum Verlust der Stereoinformation führt (Abbildung III-44).

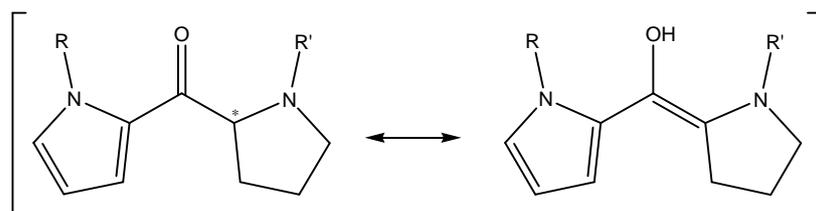


Abbildung III-44: Keto-Enol-Tautomerie eines Pyrrol-2-yl-pyrrolidin-2-yl-methanons

Es ist also nicht davon auszugehen dass die Stereochemie des Bausteines während dieses Schrittes erhalten bleibt und über die anschließenden Reaktionen in das Bispyrrolidinmolekül eingebracht werden kann.

Eine Friedels-Crafts-Acylierung, eine Möglichkeit zur Substituion aromatischer Systeme, ist aus mehreren Gründen nicht durchführbar. Der Hauptgrund ist die bereits erwähnte mangelnde Stabilität *N*-geschützter Aminosäurechloride. Ein Säurechlorid ist für diese Reaktion von essentieller Bedeutung. Würde man ein Säurechlorid des am Stickstoffatom ungeschützten L-Prolins herstellen, würde dieses im Verlauf der Reaktion vermutlich unter Bildung eines Polyprolin-Peptids reagieren.

Eine weitere Möglichkeit der Funktionalisierung von aromatischen Systemen ist die Vilsmeier-Reaktion. Mit dieser Reaktion kann ungeschütztes Pyrrol unter

Verwendung von *N,N*-Dimethylformamid und Phosphorylchlorid in das 2-Acylpyrrol überführt werden^[193].

Das Prinzip dieser Reaktion sollte auf die Darstellung des gewünschten Systems angewendet werden. Dazu wurde Prolin-dimethylamid benötigt. Dieses kann nach einer Vorschrift von AMEDJKOUH in einer zweistufigen Synthese ausgehend vom Prolin hergestellt werden^[194] (Abbildung III-45). Dabei wird im ersten Reaktionsschritt das Prolin in einer Reaktion mit Chloral in das (2*R*,5*S*)-2-Trichlormethyl-1-aza-3-oxabicyclo-[3.3.0]-octa-4-on **MM 44** überführt welches als weißer kristalliner Feststoff isoliert werden kann. Dieser Bicyclus wird in einer Reaktion mit Dimethylamin in das gewünschte Prolin-dimethylamid **MM 45** überführt.

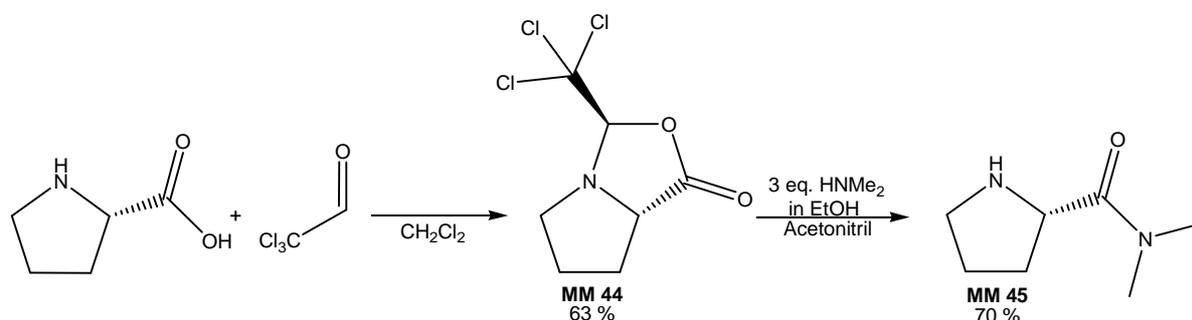


Abbildung III-45: Darstellung des L-Prolin-dimethylamides nach AMEDJKOUH

Nun sollte das so erhaltene Amid in einer Vilsmeier-Reaktion an das Pyrrol geknüpft werden. In ersten Versuchen fiel auf, dass die Aktivierung des Amides mit Phosphorylchlorid sogar bei 0°C extrem exotherm verlief. Bei einer Wiederholung unter Kühlung auf -20°C und einer sehr langsamen Zugabe des Phosphorylchlorides bildete sich eine gelbliche Suspension. Zu dieser wurde über Nacht das in Toluol gelöste Pyrrol mittels einer Spritzenpumpe gegeben und die resultierende Reaktionsmischung 24 Stunden gerührt und anschließend aufgearbeitet.

Das gewünschte (1*H*-pyrrol-2-yl)(pyrrolidin-2-yl)methanon konnte in dem komplexen Produktgemisch nicht nachgewiesen werden.

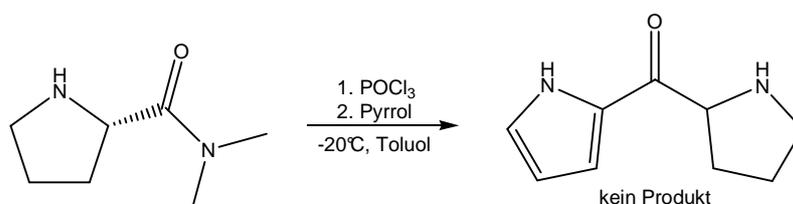


Abbildung III-46: Reaktion des Prolinamides mit Pyrrol in einer Vilsmeier-Reaktion

Möglicherweise reagiert das aktivierte Amid nicht wie beabsichtigt mit dem Pyrrol, sondern mit sich selbst. Dieses könnte man untersuchen, indem man das Amid am

Stickstoffatom substituiert und die Reaktion erneut durchführt. Da das Augenmerk auf zunächst unsubstituierte Bispyrrolidine gerichtet wurde, wurde diese Untersuchung nicht durchgeführt.

2.1.3.2 Zugang über Bispyrrole mit anschließender Hydrierung

Ein weiterer Weg zur Darstellung von Bispyrrolidin-Liganden ist die Synthese von Bispyrrolen und deren anschließende Hydrierung zu den von uns gewünschten Strukturen.

Bispyrrole sind heutzutage als Vorläufer bzw. Zwischenstufen in der Porphyrin-Synthese bekannt. Selten werden sie isoliert. Die Darstellung erfolgt oft durch Reaktion von Pyrrol mit Aldehyden unter stark sauren Bedingungen. Dieses Vorgehen führt oft zur Bildung von Polymeren oder zur direkten Darstellung von je nach verwendeten Carbonylderivaten unterschiedlich substituierten Porphyrin-Systemen.

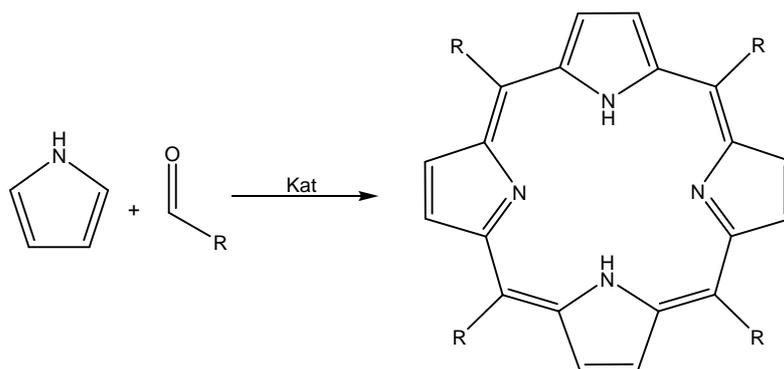


Abbildung III-47: Darstellung eines Porphyrin-Systems aus Aldehyd und Pyrrol

Eine dieser Vorgehensweisen wurde in unserem Arbeitskreis bereits zur Darstellung von Bis-*N*-Methylpyrrol angewendet. Dabei ließ man einen Überschuss an *N*-Methylpyrrol mit Paraformaldehyd in Anwesenheit von Trifluoressigsäure reagieren. Das Produkt wurde über Rhodium auf Kohle hydriert und so das gewünschte methylenverbrückte Bis-*N*-Methylpyrrolidin erhalten^[180].

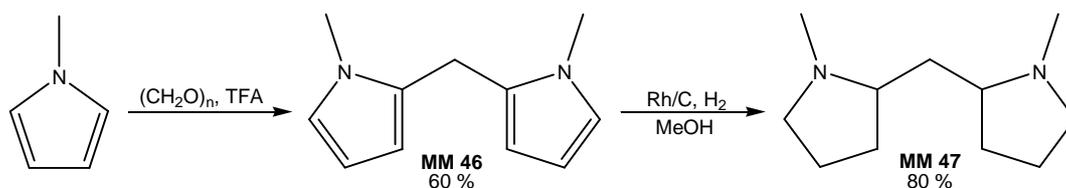
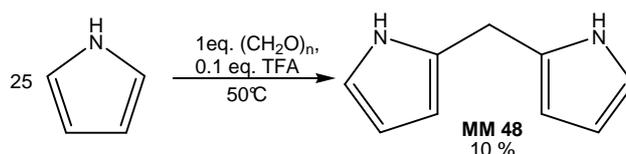


Abbildung III-48: Darstellung des Bis-*N*-Methylpyrrolidins

In diesem Verfahren bildeten sich im ersten Schritt erwartungsgemäß auch oligomere Nebenprodukte, die die Ausbeute verringerten. Im Hydrierungsschritt entstand ein 1:1 Gemisch aus der *meso*- und der *rac*-Form, die sich jedoch durch mehrmaliges Fällen als Hydrochlorid voneinander trennen ließen.

Mit der Synthese dieses Moleküls hat man zwar einen großen Schritt in Richtung des gewünschten Ligandensystems gemacht, seine Struktur ist jedoch nicht modifizierbar. Hieran wird nochmal deutlich, wie wichtig die Synthese eines an den Stickstoffatomen unsubstituierten Liganden für seine späteren Untersuchungen und Einsätze ist. Man wollte nun also die bekannten Methoden auf die Darstellung eines solchen Liganden bzw. seines Bispyrrolvorläufers anwenden.

Es lag am nächsten, die bereits verwendete Methode der säurevermittelten Verknüpfung auszuprobieren. Diese lehnte sich an die Vorschrift von LITTLER an^[195]. Nach ihr wurde ein Äquivalent Paraformaldehyd in 25 Äquivalenten frisch destilliertem Pyrrol suspendiert und zunächst auf 50°C erhitzt. Die warme Lösung wurde mit 0.1 Äquivalent Trifluoressigsäure versetzt, was zu einer heftigen, exothermen Reaktion führte. Eine Aufarbeitung der Reaktionsmischung nach 10 Minuten Reaktionszeit und die Reinigung durch Destillation im Ölpumpenvakuum lieferten die gewünschte Substanz in 10% Ausbeute als sandfarbenen Feststoff. Dieser zersetzte sich bei Lagerung bei Raumtemperatur jedoch zu einer schwarzen, breiartigen Masse.



unterschiedlichen Aldehyden und Ketonen zu methylenverbrückten Bispyrrolen bzw. Bisindolen unter Verwendung eines Hexamethylentetraamin-Brom-Komplexes (HMTAB). Dabei sollten bei der Kupplung von Pyrrol mit Paraformaldehyd und einer Reaktionszeit von 15 Minuten Ausbeuten von bis zu 91% entstehen.

Um diese Reaktionssequenz zu wiederholen, musste zunächst das HMTAB synthetisiert werden. Dabei wurde nach einer Vorschrift von TEIMOURI verfahren^[197]. Ein Äquivalent Urotropin (Hexamethylentetraamin) wurde in Chloroform gelöst und mit der äquimolaren Menge Brom versetzt. Nach einer Reaktionszeit von einer Stunde bildete sich der gewünschte Komplex als ein feiner gelblicher Niederschlag welcher abgesaugt und im Vakuum getrocknet werden konnte.

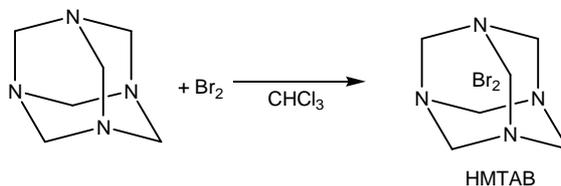


Abbildung III-50: Darstellung von HMTAB nach TEIMOURI

Bei der Durchführung der Kupplungsreaktion traten allerdings schon zu Beginn deutliche Abweichungen von der von BANDGAR beschriebenen Reaktion auf. Das in Acetonitril gelöste HMTAB sollte zu einer Suspension aus Paraformaldehyd in Pyrrol gegeben werden. Das HMTAB löste sich allerdings kaum in Acetonitril, es bildete sich eine Suspension. Als diese denn zu der Pyrrol-Paraformaldehyd-Mischung gegeben wurde, schwärzte sich das Reaktionsgemisch schlagartig. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels blieb ein schwarzer, polymerer Feststoff zurück. Die säulenchromatographische Reinigung lieferte keine identifizierbare Substanz. Auch eine Wiederholung der Reaktion mit größeren Lösungsmittelmengen lieferte kein Produkt.

TEIMOURI benutzte das von BANDGAR beschriebene Verfahren in abgewandelter Form zur Verbrückung von Indolderivaten mit Aldehyden und Ketonen zu Bisindolen. Dabei setzte er 2 Äquivalente Indol mit einem Äquivalent Keton und 0.1 Äquivalenten HMTAB in Wasser um und erhitzte die Reaktionslösung auf 75°C . Allerdings brachte auch diese Reaktionsvariante nicht den erhofften Erfolg bei der Synthese der Bispyrrole.

Vermutlich wich das von uns hergestellte HMTAB in seinen Eigenschaften von dem in den Versuchen von BANDGAR und TEIMOURI verwendeten ab. Da für den Komplex keine analytischen Daten, sowie eine nur grobe Darstellungsvorschrift vorlagen, war es nicht möglich zu ermitteln, ob das hergestellte HMTAB tatsächlich der Grund für das Misslingen der Reaktion war.

Da die erste durchgeführte Reaktion das Produkt lieferte, die Ausbeute allerdings gering war, beschloss man dieses Verfahren zu modifizieren.

Zunächst veränderte man die Modifikation des Formaldehydes, indem statt Paraformaldehyd eine 37%ige wässrige Formaldehyd-Lösung verwendet wurde. Die Mischung aus dieser und einem Überschuss Pyrrol wurden zunächst 5 min unter Argon gerührt und anschließend tropfenweise unter leichter Kühlung mit 0.1 Äquivalent Trifluoressigsäure versetzt. Dabei bildete sich eine viskose, leicht bräunliche Lösung die nach 10 min wässrig aufgearbeitet wurde. Bei dieser Variation der Reaktion wurde das gewünschte Produkt nach der Reinigung durch Umkondensation in 16% Ausbeute erhalten.

Der nächste Optimierungsversuch lehnten sich an die Synthese von WANG an^[198]. Bei dieser Synthese arbeitet man unter etwas weniger sauren Bedingungen da man anstatt der Trifluoressigsäure mit einer methanolischen Essigsäure-Lösung arbeitet. Im Gegensatz zu den vorhergehenden Vorschriften liegen die Reaktanden in größerer Verdünnung vor. Auch die Reaktionszeit fällt mit 20 Stunden wesentlich länger aus. Mit dieser Vorgehensweise können aber zufriedenstellende Produktausbeuten bis zu 49% erreicht werden.

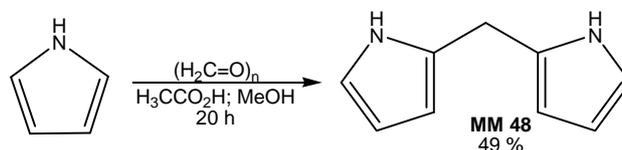


Abbildung III-51: Darstellung des methylenverbrückten Bispyrrols in Anlehnung an WANG

Nach dieser erfolgreichen Darstellung des methylenverbrückten Bispyrrols war der nächste Schritt die Hydrierung zum methylenverbrückten Bispyrrolidin. Die Hydrierung des aromatischen Vorläufers wurde im Fall des Bis-*N*-Methylpyrrolidins in Methanol unter Verwendung von Rhodium auf Aktivkohle bei einem

Wasserstoffüberdruck von 100 bar durchgeführt (Abbildung III-48) und das Produkt so in 85%iger Ausbeute erhalten.

Die Anwendung dieses Verfahrens auf das an den Stickstoffatomen unsubstituierte Bispyrrol lieferte allerdings nur minimale Ausbeuten. Dabei schien die Substanz am Katalysator zu haften, da weder das hydrierte Produkt vollständig isoliert, noch das aromatische Edukt wiedergewonnen werden konnte. Die langen Reaktionszeiten sowohl des ersten Syntheseschrittes als auch der Hydrierung begrenzten außerdem die Freiheit zu Optimierung der Reaktion.

Ein weiterer Nachteil dieses Systems liegt in der schwierigen Analysierbarkeit des entstehenden gesättigten Systems. Wie bereits beschrieben entsteht bei dieser unspezifischen Hydrierung ein 1:1 Diastereomergemisch aus der unerwünschten *meso*-Form und dem racemischen Gemisch des Liganden. Vor der Trennung des Racemates muss die *meso*-Form abgetrennt werden. Dies geschah bei dem Bis-*N*-Methylpyrrolidin über mehrmalige Fällung als Hydrochlorid. Dabei ließ sich der Fortschritt der Trennung NMR-spektroskopisch überwachen. Die Methylgruppen der *meso*- und der *rac*-Form zeigen unterschiedliche Verschiebungen, die aus ihrer relativen Anordnung zu den Stereozentren an den verbrückenden Kohlenstoffatomen resultieren. Diese zunächst experimentelle Beobachtung wurde in späteren Kristallisationsexperimenten bestätigt.

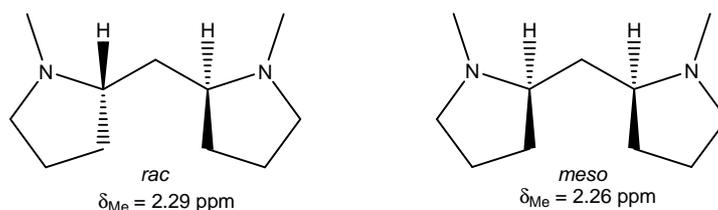


Abbildung III-52: Unterschiede bei der chemischen Verschiebung der *N*-Methyl-Substituenten bei methylenverbückten Bispyrrolidinen

Die NMR-spektroskopischen Signale des an Stickstoff unsubstituierten Bispyrrolidins bietet diese Möglichkeit der Überwachung des Trennungsfortschrittes nicht. Die Kristallisationsfraktionen müssten nach jedem Schritt mittels Gaschromatographie untersucht werden.

Wie bereits beschrieben, war die Reaktion zwischen dem ungeschützten Pyrrol und Paraformaldehyd mit Trifluoressigsäure unter den gleichen Bedingungen wesentlich exothermer als die zwischen *N*-Methylpyrrol und Paraformaldehyd. Die geringere Ausbeute lässt sich auf die sich in dieser exothermen Reaktion bildenden polymeren Nebenprodukte zurückführen. Dieser Unterschied ist eindeutig auf die Substituenten am Stickstoffatom des Pyrrols zurückzuführen. Das bestehende Ziel lag aber darin einen unsubstituierten Liganden zu synthetisieren. Eine Abhilfe durch das Anbringen von Schutzgruppen scheitert an zwei Punkten. Zunächst wären viele der gängigen Schutzgruppen für Amine unter den stark sauren Bedingungen der Reaktion nicht stabil. Zudem reagieren Pyrrole mit Substituenten am Stickstoffatom, die größer sind als die Methylgruppe in Substitutionsreaktionen nicht wie von uns benötigt an der 2-Position, sondern zunehmend an 3-Position.

Die Methylgruppe wird vereinzelt auch als Schutzgruppe für Amine verwendet. Würde es gelingen die Methylgruppen mittels gängiger Methoden zu entfernen, hätte man einen bequemen Weg gefunden zu den ungeschützten Liganden zu gelangen. Da eine solche Entschützung auch nach der Trennung des Produktgemisches erfolgen könnte, wäre sie als letzte Stufe der Ligandensynthese denkbar.

Eine der Entschützungsmethoden ist das Überführen der sich am Stickstoffatom befindenden Methylgruppe in das entsprechende Dithiocarbamat mittels Reaktion mit Schwefelkohlenstoff und Methyljodid in THF^[199]. Dieses kann in dem darauf folgenden Schritt abgespalten werden

Die Reaktion des methylenverbrüchten Bis-*N*-Methylpyrrols nach der Vorschrift von PUJOL lieferte allerdings nicht das gewünschte Bis-Dithiocarbamat, weshalb diese Reaktionssequenz als eine Möglichkeit zur Entschützung entfiel.

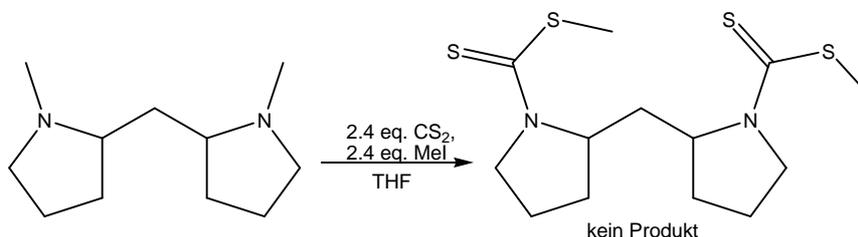


Abbildung III-53: Reaktion des Bis-*N*-Methylpyrrolidins mit Schwefelkohlenstoff und Methyljodid

Da die zu Verfügung stehende Methode zur Entfernung der Methylgruppen am Stickstoff nicht zu den erwünschten Ergebnissen führte, wurde beschlossen, nach

einem anderen, leichter herzustellenden ungeschützten Bispyrrolidin-System zu suchen.

Als einfachstes Homologon des Paraformaldehydes bot sich Aceton als Reaktionspartner zur Verknüpfung des Pyrrols an.

Bei diesem Keton erwies sich die Reaktion mit Trifluoressigsäure als der effektivste Reaktionsweg. Nach einigen Optimierungsversuchen ließ sich der Überschuss an Pyrrol gegenüber dem Aceton verringern, und dieser auch durch Abdestillieren aus der Rohproduktmischung zum größten Teil wiedergewinnen.

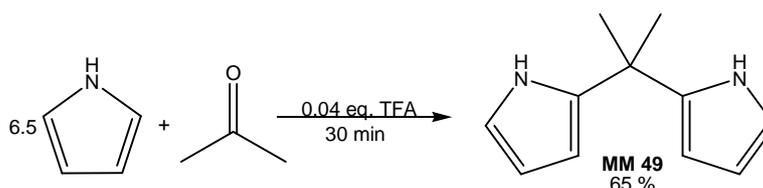


Abbildung III-54: Darstellung von 5,5-Dimethyl-dipyrromethan

Durch die gute Ausbeute von 65%, die in einer sehr kurzen Reaktionszeit von nur 30 min erreicht werden kann, und dem ökonomischen Vorteil der Rückgewinnung des unverbrauchten Pyrrols, bot uns diese Synthese die Möglichkeit zu Optimierung der Reaktionsbedingungen für die folgende Hydrierung. Zudem lag die Substanz als kristalliner Feststoff vor, der sich als wesentlich lagerungsstabiler erwies, als das unsubstituierte Analogon. Von den Produktkristallen konnte eine röntgenstrukturanalytische Untersuchung durchgeführt werden.

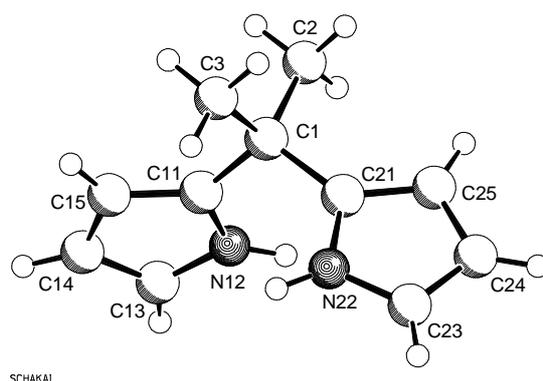


Abbildung III-55: Kristallstruktur der isopropylenverbrückten Bispyrrols

Bemerkenswert an der ermittelten Kristallstruktur ist, dass sich die Stickstoffatome der beiden heterocyclischen Ringe in räumlicher Nähe befinden. Interessant daran ist, dass man auf Grund der hohen elektronischen Dichte an diesen Atomen erwarten

könnte, dass sie durch die elektrostatische Abstoßung gleicher Ladungen es bevorzugen würden, eine Anordnung anzunehmen bei der sie so weit wie möglich von einander entfernt sind. Dies ist aber, wie in Abbildung III-55 zu sehen, zumindest in Kristall nicht der Fall.

Da die Hydrierungsergebnisse des an den Stickstoffatomen unsubstituierten methylenverbrückten Bispyrrols wesentlich schlechter ausfielen als die des methylenverbrückten Bis-*N*-Methylpyrrols lag die Vermutung nahe, dass die Substitution an den Stickstoffatomen dafür verantwortlich ist. Die Einführung einer Schutzgruppe die den Hydrierungsvorgang unbeschadet überstehen würden, würde einen Ausweg aus dieser Problematik bieten. Die Entscheidung fiel hierbei abermals auf die bereits wohl bekannte Boc-Schutzgruppe. Diese wurde in einer für die Schützung von Pyrrolen typischer Reaktionssequenz an das Bispyrrol angebracht.

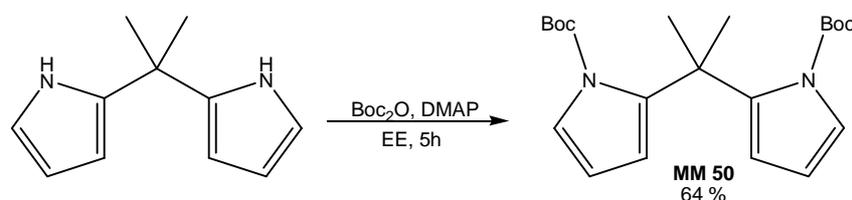


Abbildung III-56: Darstellung des Boc-geschützten isopropylenverbrückten Bispyrrolidins

Das so erhaltene zweifach geschützte Amin sollte nun hydriert werden. Zunächst wurde vermutet, dass die hohe Adsorptionsfähigkeit der Aktivkohle, die als Trägermaterial für das als Katalysator benutzte Rhodium fungiert, für die sehr geringen Ausbeute bei der Hydrierung des methylenverbrückten Bispyrrols verantwortlich war. Aluminiumoxid (AlOx) ist ein weiteres inertes Substrat auf dem feinstes Rhodium zur Verwendung in katalytischen Reaktionen aufgebracht wird. Wir wählten dieses Katalysatorsystem für die sich anschließende Hydrierung in Methanol als Lösungsmittel. Nach 16 Stunden bei 100 bar Wasserstoffdruck wurde das Reaktionsgemisch aufgearbeitet und gereinigt. Die Hauptfraktion der säulenchromatographischen Reinigung kristallisierte in farblosen Prismen aus. Die NMR-spektroskopische Untersuchung der Substanz warf allerdings Fragen auf. Die auffälligste Abweichung von einem theoretisch zu erwartenden Spektrum war die völlige Abwesenheit des recht markanten Signals der Methylgruppen der Boc-Schutzgruppe. Da keine Signale ungesättigter Verbindungen mehr zu sehen waren, hätte man vermuten können, dass die Schutzgruppe während der Reaktion entfernt wurde. Dagegen sprachen allerdings die fehlenden Signale der Amin-

Protonen. Auch bei der näheren Betrachtung des ^{13}C -Spektrums der Verbindung fiel ein Signal bei 154 ppm auf, welches auf die Anwesenheit einer Carbonylverbindung schießen ließ. Die endgültige Aufklärung wurde durch die röntgenspektroskopische Untersuchung der entstandenen Produktkristalle erreicht: Bei dem Produkt handelte es sich um (7R,8S)-Decahydro-3,4-diaza-8,8-dimethyl-indacen-4(4H)-on **MM 51**, ein formell tricyclisches Harnstoff-Derivat.

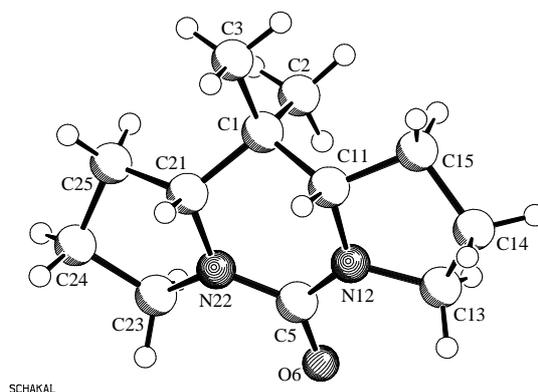


Abbildung III-57: Kristallstruktur von (7R,8S)-Decahydro-3,4-diaza-8,8-dimethyl-indacen-4(4H)-on MM 51

Betrachtet man diese Struktur näher, so erkennt man, dass hier bei der Hydrierung ausschließlich das *meso*-Produkt erhalten wurde. Das heißt, der Wasserstoff wurde ausschließlich von einer Molekülseite übertragen, ein Hinweis darauf dass die Ringschlussreaktion vor der Hydrierung statt fand, und das so wesentlich starrere System sich durch die Einschränkung seiner Freiheitsgrade während der Übertragung der Wasserstoffatome nicht vom Katalysator löste.

Diese Synthese führt also nicht wie erwartet zum hydrierten, Boc-geschütztem isopropylenverbrückten Bis-Pyrrolidin und bietet somit auch nicht den gewünschten Zugang zu der für uns interessanten Ligandengruppe. Trotzdem bietet die durch Zufall erhaltene Struktur eine Vielzahl synthetischer Möglichkeiten. So könnte man sie durch geeignete Reduktionsreaktionen in Carbene überführen, die durch die beiden benachbarten Stickstoffatome in besonderer Weise stabilisiert wären. Diese Reaktionen sollen aber Thema weiterer Untersuchungen sein und wurden im Rahmen dieser Arbeit nicht betrachtet.

Der Ansatz den Boc-geschützten Pyrrolvorläufer zu hydrieren um zum gewünschten Liganden zu gelangen, schlug also fehl. Die Ausbeute des unerwarteter Weise entstandenen Produktes die mit 87% relativ hoch war, lässt darauf schließen, dass

der Substitutionsgrad der Aminstruktur einen großen Einfluss auf das Reaktionsergebnis hat. Es sollte untersucht werden, ob eine Protonierung des Diamins ausreichen würde um dieses positiv zu beeinflussen. Als Lösungsmittel wurde aus diesem Grund Eisessig gewählt, als Katalysator diente Rhodium auf Aluminiumoxid. Damit sollte eine größere Löslichkeit der protonierten Base im wässrigen Lösungsmittel und damit eine geringere Anhaftung am Hydrierkatalysator erreicht werden. Nach einer Reaktionszeit von 24 Stunden bei einem Druck von 100 bar wurde der Katalysator durch Filtration und das Lösungsmittel anschließend im Vakuum entfernt, der Rückstand wurde wässrig aufgearbeitet. Die Reinigung des Rohproduktes lieferte das gewünschte Isopropylenverbrückte Bispyrrol in 61% Ausbeute.

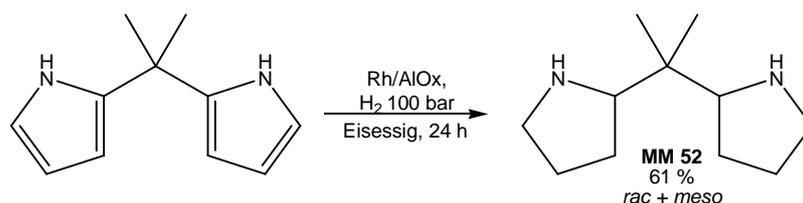


Abbildung III-58: Hydrierung des isopropylenverbrückten Bispyrrols über Rhodium auf AlOx

Bei der NMR-spektroskopischen Auswertung des Produktes wurde ein weiterer Vorteil der vorliegenden Struktur deutlich: Die neu entstandenen Stereozentren bewirken eine unterschiedliche chemische Verschiebung der *meso*- und *rac*-Formen der Verbindung.

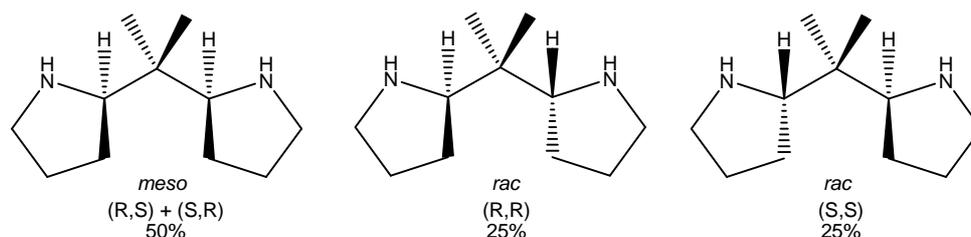


Abbildung III-59: Relative Konfiguration der *meso*- und der *rac*-Form der Hydrierungsprodukte

In der *meso*-Form des Produktes ist eine der beiden Methylgruppen *cis* zu den beiden sich an den benachbarten Kohlenstoffatomen befindenden Wasserstoffatomen angeordnet, die andere befindet sich in *trans*-Stellung. Damit sind die Umgebungen dieser beiden Methylgruppen chemisch nicht Äquivalent, und ihre chemischen Verschiebungen im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum damit auch nicht gleich. Dieser Effekt tritt bei den beiden *rac*-Formen des Produktes nicht auf. Hier befindet sich je ein Wasserstoffatom in *cis*- und eines in *trans*-Stellung zu den Methylgruppen,

wodurch ein einziges Signal resultiert. Abbildung III-60 zeigt den entsprechenden Bereich des ^1H -Spektrums der Produktmischung: das Signal bei einer Verschiebung von $\delta = 0.82$ ppm ist das der *rac*-Form, die beiden Signale bei $\delta = 0.76$ und 0.72 ppm sind den beiden Methylgruppen der *meso*-Form zuzuordnen.

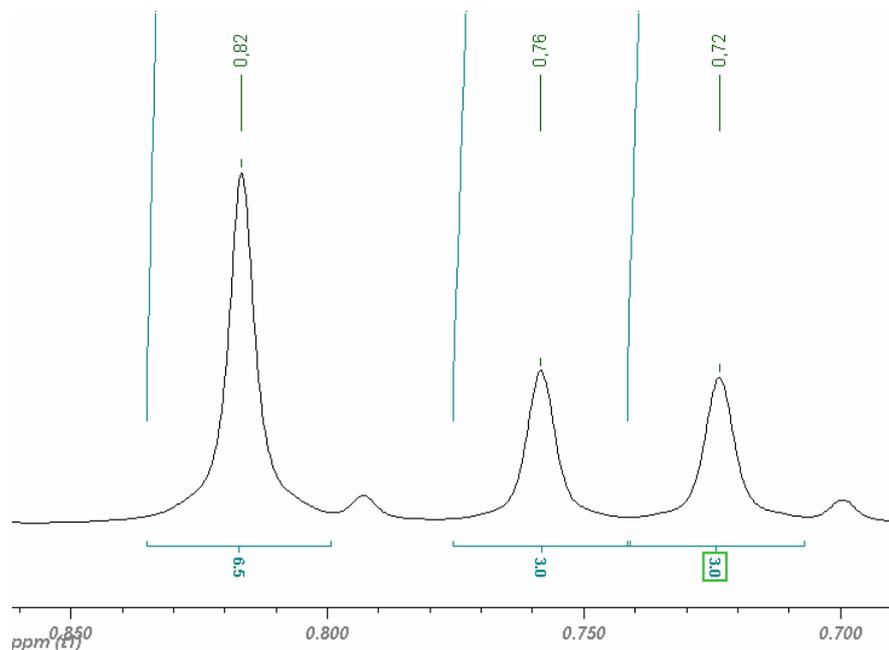


Abbildung III-60: Ausschnitt aus dem ^1H -NMR-Spektrum von Bis(pyrrolidin-2-yl)-2-propan
MM 52

Da *meso*- und *rac*-Form während der Hydrierung in gleichem Umfang entstehen (zwei äquivalente Methylgruppen der *rac*-Form: zwei unterschiedliche Methylgruppen der *meso*-Form), verhalten sich die Intergrale dieser Signale im Verhältnis 2:1:1.

Dieser Effekt ist auch bei dem als Hydrierungsprodukt des Boc-geschützten isopropylenverbrückten Bispyrrols entstandenem (7-*R*,8-*S*)-Decahydro-3,4-diaza-8,8-dimethyl-indacen-4(4*H*)-on **MM 51** zu sehen. Wie bereits beschrieben, ist in dieser Reaktion ausschließlich das *meso*-Produkt entstanden, was mittels Kristallstrukturanalyse ermittelt wurde. Aber auch NMR-Spektroskopisch ist diese Konfiguration beobachtbar, da nur die beiden vom Integral her gleich großen Signale der *meso*-Form zu detektieren sind (Singulett bei 0.62 ppm und Singulett bei 0.91 ppm).

Da mit Rhodium auf Aluminiumoxid und Essigsäure gute Ergebnisse in der Hydrierung des Di-*N*-Boc-2-(2-(1H-pyrrol-2-yl)propan-2-yl)-1H-pyrrols erzielt worden

waren, wurde beschlossen auszuprobieren ob die Reaktionsbedingungen für eine Hydrierung mit Rhodium auf Kohle optimiert werden können.

Dabei wurde herausgefunden, dass mit einer Mischung aus Eisessig und Methanol im Verhältnis 1:1 als Lösungsmittel hervorragende Ausbeuten von bis zu 99% erreicht werden können (Abbildung III-61).

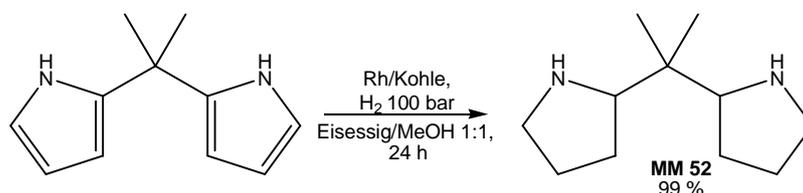


Abbildung III-61: Hydrierung des Isopropylenverbrückten Bispyrrolidins unter optimierten Bedingungen

Die Übertragung dieser Reaktionsbedingungen auf die Hydrierung des methylenverbrückten Analogons zeigte, dass auch dort bessere Ergebnisse erzielt werden können.

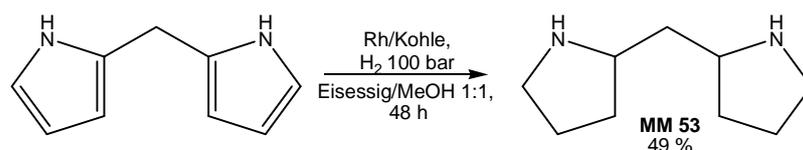


Abbildung III-62: Optimierte Hydrierung des methylenverbrückten Bispyrrolids

Nach einer Reaktionszeit von 48 Stunden konnten mit diesem Katalysatorsystem Ausbeuten von bis zu 48% isoliert werden (Abbildung III-62). Da die Ausbeute allerdings nicht wie bei dem 2-(2-(Pyrrolidin-2-yl)propan-2-yl)pyrrolidin **MM 52** beinahe quantitativ waren, ist davon auszugehen das ein wesentlicher Punkt der zu Produktverlusten führt, der sterische Anspruch der zu hydrierenden Substanz ist. Wahrscheinlich verhindern die beiden Methylgruppen der isopropylenverbückten Substanz eine Anhaftung an die Katalysatoroberfläche und tragen so zur besseren Isolierbarkeit des Produktes bei.

Somit ist es gelungen, einen einfachen Zugangsweg zu am Stickstoff unsubstituierten Bispyrrolidin-Liganden zu finden. Allerdings liefert der beschrittene Reaktionsweg nur eine Mischung aus *meso*-Form und *rac*-Form der gewünschten Produkte im Verhältnis 1:1. Die im Hinblick auf einen mögliche Anwendung als Ligand in stereoselektiven Umsetzungen einzig interessanten Substanzen sind die

beiden Enantiomere der *rac*-Form. Um diese erfolgreich von einander trennen zu können muss zunächst die *meso*-Form aus dem Produktgemisch abgetrennt werden. Wie bereits beschrieben ist dieses bei dem Bis-(*N*-methyl-pyrrolidin-2-yl)-methan durch mehrfache Fällung als Hydrochlorid gelungen.

Dieser Ansatz war auch im Falle des 2-(2-(Pyrrolidin-2-yl)propan-2-yl)pyrrolidins erfolgreich. Allerdings konnte bei den Fällungen keine Regelmäßigkeit hinsichtlich der Verteilung der beiden Substanzformen festgestellt werden. Da man also keine verlässliche Aussage darüber treffen konnte, bei welchen Bedingungen sich jeweils welche Form in der Lösung bzw. in der Salzform anreichern würde, musste die Zusammensetzung nach jedem Trennungsschritt überprüft werden. Die bereits beschriebenen Vorteile von 2-(2-(Pyrrolidin-2-yl)propan-2-yl)pyrrolidin und Bis-(*N*-methyl-pyrrolidin-2-yl)-methan hinsichtlich der NMR-spektroskopischen Unterscheidbarkeit der beiden Produktformen sind dabei sehr hilfreich. So konnten die beiden Substanzen in wenigen Trennschritten in reiner *rac*-Form isoliert werden.

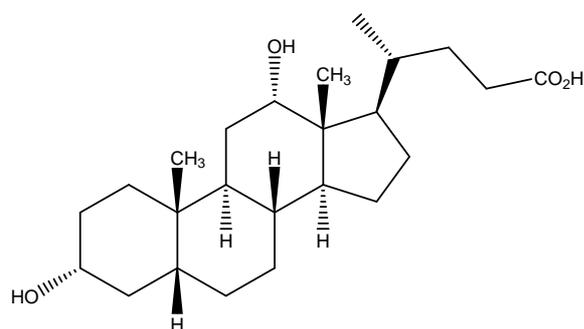
2.1.3.2.1 Trennung der Enantiomere durch Kristallisation

Bei der Trennung eines racemischen Gemisches durch Kristallisation macht man sich die unterschiedlichen physikalischen Eigenschaften von Diastereomeren zu Nutze. Das geschieht indem man die Enantiomere mit einer zur Salzbildung geeigneten enantiomerenreinen Substanz versetzt. Die entstehenden Salze verhalten sich diastereomer zueinander und können so auf Grund ihrer unterschiedlichen Löslichkeiten, Schmelzpunkte oder Kristallformen voneinander getrennt werden.

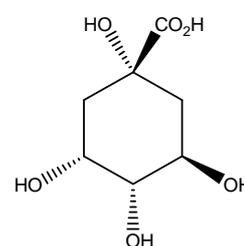
Bei der Trennung racemischer Gemische von Aminen sind enantiomerenreine Carbonsäuren das Mittel der Wahl. Die Natur stellt aus dem „*chiral pool*“ eine Vielzahl enantiomerenreiner Säuren zu Verfügung. Aber nicht nur die Wahl der Säure entscheidet über Erfolg und Misserfolg der Trennung, sondern auch die Wahl des Lösungsmittels bzw. des Lösungsmittelgemisches, der Temperatur und der Konzentration der Reaktionspartner. Damit ergibt sich eine beinahe unendliche Anzahl an Variationen die zur erfolgreichen Trennung verwendet werden können.

Um an diese Vielfalt strukturiert herangehen zu können bieten sich heutzutage käufliche Sets an, die durch systematische Kombinationen aus Lösungsmittelgemischen und Trennungsreagenzien die Auswahl der richtigen Bedingungen vereinfachen.

Wir wählten zu diesem Zweck das ChiroSolv® Resolving Acid Kit A2 von Aldrich. Es handelt sich hierbei um ein gebrauchsfertiges Set aus 96 Kombinationen von acht chiralen Säuren in 12 Lösungsmittelgemischen. Dabei wurden die chiralen Säuren unter ökonomischer Betrachtungsweise ausgewählt: sie sind käuflich zu erschwinglichen Preisen zu erwerben, so dass eine spätere Trennung im großen Maßstab ohne enormen finanziellen Aufwand durchführbar ist. Bei den Säuren handelt es sich um: (+)-Desoxycholsäure (A), (-)-Chinasäure (B), (+)-Camphersäure (C), (-)-Dibenzoylweinsäure (D), (-)-*N*-Boc-Alanin (E), (-)-Weinsäure (F), 2,3,4,6-Diisopropyliden-2-keto-glutansäure (G) sowie (-)-Mandelsäure (H).



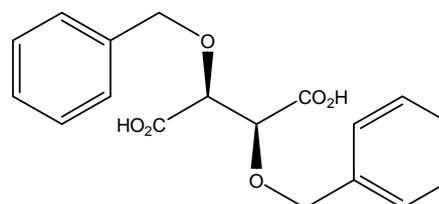
Desoxycholsäure (A)



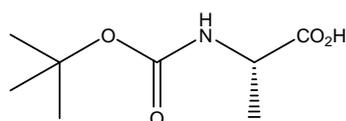
Chinasäure (B)



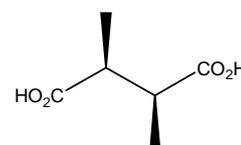
Camphersäure (C)



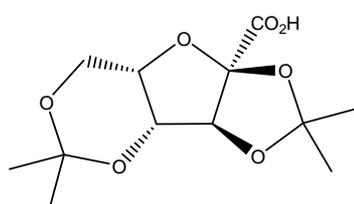
Dibenzoylweinsäure (D)



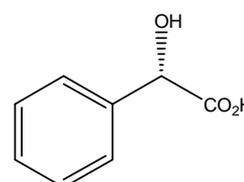
N-Boc-Alanin (E)



Weinsäure (F)



2,3,4,6-Diisopropyliden-2-keto-glutansäure (G)



Mandelsäure (H)

Diese lagen gelöst in folgenden Lösungsmitteln vor: 75%ige wässrige *n*-Butanol-Lösung (1), Ethanol (2), 95%ige wässrige Ethanol-Lösung (3), Methanol (4), Isopropanol (5), 90%ige wässrige Isopropanol-Lösung (6), *iso*-Butanol (7), 80%ige

wässrige Methanol-Lösung (8), Wasser (9), 75%ige wässrige Ethylenglycol-Lösung (10), *n*-Propanol (11) und 85%ige wässrige *n*-Propanol-Lösung (12).

Man entschied sich, das Bis-*N*-methyl-pyrrolidin als zu trennendes racemisches Gemisch einzusetzen. Da es sich dabei um ein Diamin handelt, wurde pro Äquivalent Säure nur ein halbes Äquivalent der racemischen Mischung eingewogen. Die so hergestellten Lösungen wurden auf 80°C erwärmt und anschließend wieder langsam auf Raumtemperatur abgekühlt. Dabei war vor allem auffällig, dass sich die Mischung aus der Desoxycholsäure und dem Diamin in kaum einem der Lösungsmittel löste. In manchen Lösungsmitteln wie z.B. Isopropanol löste sich das Gemisch beim Erwärmen zunächst, bei Raumtemperatur bildete sich allerdings kein Salz, sondern eine ölige, flüssige Phase. Da sich bei Raumtemperatur in keinem der 96 Vials ein Niederschlag abschied, wurde das Rack auf 0°C abgekühlt und für einige Tage bei dieser Temperatur gehalten. Nur in wenigen schied sich ein geringfügiger Niederschlag ab. Als sich auch nach längerer Kühlzeit kein weiterer Niederschlag abschied, kühlten wir die Lösungen auf -25°C ab und lagerten sie bei dieser Temperatur für ca. 14 Tage. Erst nach dieser langen Zeit war in wenigen der Vials ein weißer Niederschlag zu sehen. Dabei handelte es sich um die Kombinationen aus Camphersäure in *iso*-Propanol (C-11), Mandelsäure in 80%iger wässriger Methanol-Lösung (H-8), Weinsäure in *iso*-Butanol (F-7) und Dibenzoylweinsäure in 80%iger wässriger Methanol-Lösung (D-8). Um zu überprüfen, ob es bei der Kristallisation zu der Anreicherung eines der beiden Enantiomere gekommen ist, musste das Amin zunächst aus dem entstandenen Salz freigesetzt werden. Das geschah durch Filtration und anschließende Behandlung mit Natronlauge. Die so präparierten Lösungen wurden mittels Gaschromatographie über eine chirale Säule des Typs „Hydrodex β -6-TBDM“ untersucht. Diese Säule hatte sich bereits in Vorversuchen bei der Trennung des Gemisches aus *meso*- und *rac*-Form bewährt.

Die Auswertungen zeigten allerdings, dass in keiner der analysierten Fraktionen eine Anreicherung eines Enantiomers stattgefunden hatte. Die Ergebnisse waren homogen, da in allen Proben sowohl im Filtrat, als auch in den freigesetzten Salzen nur das Racemat gefunden werden konnte.

Man muss beachten, dass man die Bispyrrolidine bezüglich ihres Kristallisationsverhaltes als sehr schwierig bezeichnen kann. Wie schon beschrieben,

konnte während der Abtrennung der *meso*-Form aus dem Produktgemisch auch bei der genauesten Einhaltung der vorhergehenden Reaktionsbedingungen keine treffende Aussage über Verhältnisse des *meso-rac*-Gehaltes der Salze getroffen werden. Auch die Beschaffenheit des Niederschlags und Menge der zugegebenen Säure bei der die Kristallisation begann, ließen keine Regelmäßigkeit erkennen. Es ist also davon auszugehen, dass die Bildung der Salze dieser Diamine stark von anderen Einflüssen abhängig ist. Sehr wahrscheinlich wirken sich diese in so geringen Konzentrationen wie den in dem ChiroSolv®-Experiment eingesetzten besonders auf die Löslichkeit aus ($1.6 \cdot 10^{-4}$ mmol Diamin pro $3.2 \cdot 10^{-4}$ mmol Säure in je 1 mL Lösung).

Da das ChiroSolv®-Rec mit dem Racemat des methylenverbrückten Bis-*N*-Methylpyrrolidins bestückt wurde, war es nicht bekannt, ob sich das isopropylenverbrückte, an den Stickstoffatomen ungeschützte Diamin hinsichtlich der Kristallisation ähnlich schwierig verhalten würde. Um dieser Fragestellung zumindest ansatzweise beantworten zu können wurden zwei Kristallisationsversuche im geringfügig größeren Maßstab mit diesem Diamin durchgeführt. Als Lösungsmittel wählten wir 80%ige wässrige Methanol-Lösung, als chirale Säuren wurden die aus der ChiroSolv®-Auswahl bereits bekannten (-)-Mandelsäure und *N*-Boc-Alanin gewählt. Mit diesen beiden Kristallisationsansätzen wurde analog der ChiroSolv®-Vorschrift verfahren: nach dem Vereinigen der Kristallisationspartner wurden die Lösungen auf 80°C gebracht und anschließend langsam abgekühlt. Da in keinem der beiden Ansätze Niederschlagsbildung zu beobachten war, wurde auf 0°C abgekühlt. Bei dieser Temperatur schieden sich auch nach einer Kühlzeit von einer Woche keine Kristalle ab. Weder versetzen mit geringen Mengen von Diethylether, noch die Erhöhung der Menge der gelösten Säure brachten den erhofften Erfolg. Auch dieses Diamin verhielt sich also wie sein Vorgänger.

Es ist uns also in keinem der beiden Fälle gelungen, eine Kombination aus chiraler Säure, Lösungsmittel und den geeigneten Bedingungen zu finden, die eine Trennung der racemischen Gemische durch Kristallisation ermöglichen. Da keine weiteren Trennungsmöglichkeiten zu Verfügung standen, wurde überprüft, ob sich die Liganden auch in ihrer racemischen Form als katalytisch wirksam erweisen.

3 Einsatz der Bispyrrolidin-Liganden in Cyclopropanierungsreaktionen

Um die katalytischen Eigenschaften der in unserem Arbeitskreis entwickelten neuartigen Liganden in Kombination mit Metallsalzen zu untersuchen, schien die Cyclopropanierung von Styrol mit Ethyldiazoacetat die geeignete Reaktion zu sein. Diese Reaktion wurde häufig angewendet, um neuartige Ligandensysteme auf ihre Wirksamkeit hin zu überprüfen. Damit wird auch eine gewisse Transparenz im Vergleich der Liganden untereinander geschaffen, da man das neu entwickelte System mit denen anderer vergleichen kann. Man sollte allerdings nicht vergessen, dass in diesen Cu(I)katalysierten Reaktionen unter Verwendung des neutralen, isopropylenverbrückten 2-Isopropyliden-Bisoxazolin-Liganden Diastereoselektivitäten von bis zu 95:6 (*trans:cis*) und Enantioselektivitäten von über 99% erreicht wurden^[200]. Die Reaktion ist somit nur ein Einstieg in das weite Feld der durch Bisoxazolin-Cu(I)-Komplexe katalysierten Reaktionen, die man auf andere über zwei Stickstoffatome koordinierende Systeme übertragen kann.

Cyclopropane ansich stellen ein wichtiges Strukturelement in der organischen Synthese dar. Durch die Ringspannung der cyclischen, dreigliedrigen Systeme verfügen sie über eine hohe Reaktivität. Die Öffnung dieser kann man sich bei der Darstellung komplexer Moleküle zu Nutze machen^[201,202].

Dreigliedrige Ringe wurden auch in einer Vielzahl von pflanzlichen und bakteriellen Naturstoffen entdeckt^[203-206], die interessante physiologische Eigenschaften zeigen^[207-209]. Darunter fällt z.B. die Klasse der Pyrethroide, die eine hohe insektizide Wirkung zeigen, für Säugetiere allerdings unbedenklich sind.

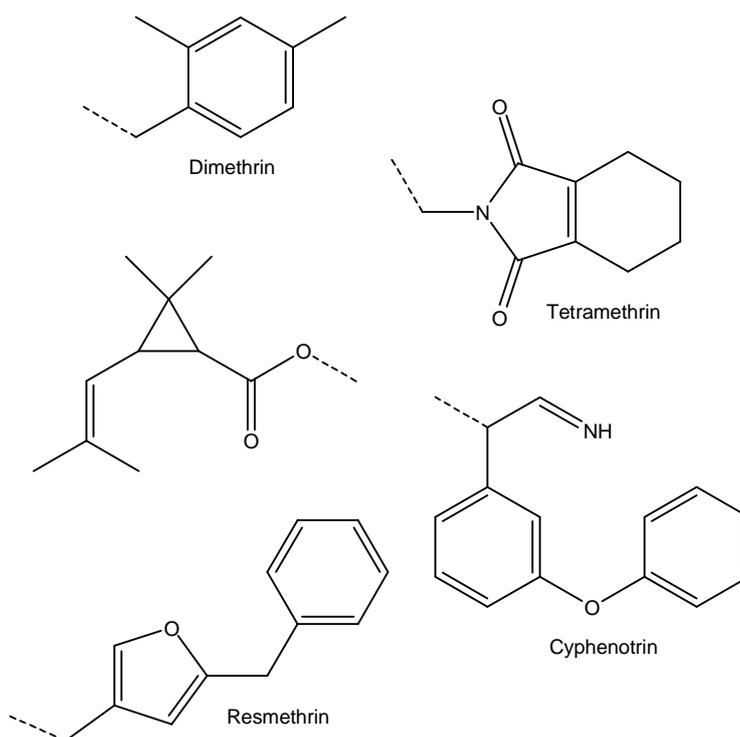


Abbildung III-63: Beispiele für Pyrethroide

Die Entdeckung solcher Substanzen und die Motivation sie in großen Mengen herzustellen, trieben die Entwicklung neuer asymmetrischer Synthesemethoden an. Neben der racemischen Darstellung mit anschließender Trennung spielt bei der Synthese von chiralen Cyclopropanen die asymmetrische Variante der Simmons-Smiths-Reaktion und Yild-vermittelte Cyclopropanierungen eine große Rolle.

3.1 Mechanismus der Cyclopropanierungsreaktion

Die kupferkatalysierte Cyclopropanierung von Olefinen mit Diazoverbindungen ist eine weitere Variante des synthetischen Zugangs zu Dreiringsystemen.

Der Mechanismus ist noch nicht im Detail geklärt. Es besteht aber eine grundlegende Übereinstimmung, dass nach einer Übergangsmetallvermittelten Abspaltung eines Stickstoffmoleküls aus der Diazoverbindung ein Metall-Carben-Komplex gebildet wird^[210-214]. Diese reaktive Spezies kann nicht nur in den Cyclopropanierungsreaktionen verwendet werden, sondern ist auch in Cyclopropanierungsreaktionen, Insertionsreaktionen in C-H- oder andere Y-H-Bindungen oder bei der Yildformation mit ihren Folgereaktionen einsetzbar.

Der für diese Art von Reaktionen postulierte Komplex aus Carben und Übergangsmetall ist eine elektrophile Verbindung. Eine α -Carbonyl-Gruppe, wie die

im Diazoessigester, verstärkt diesen Effekt noch einmal. Damit ist eine Cyclopropanierungsreaktion von elektronenreichen Alkenen besonders günstig.

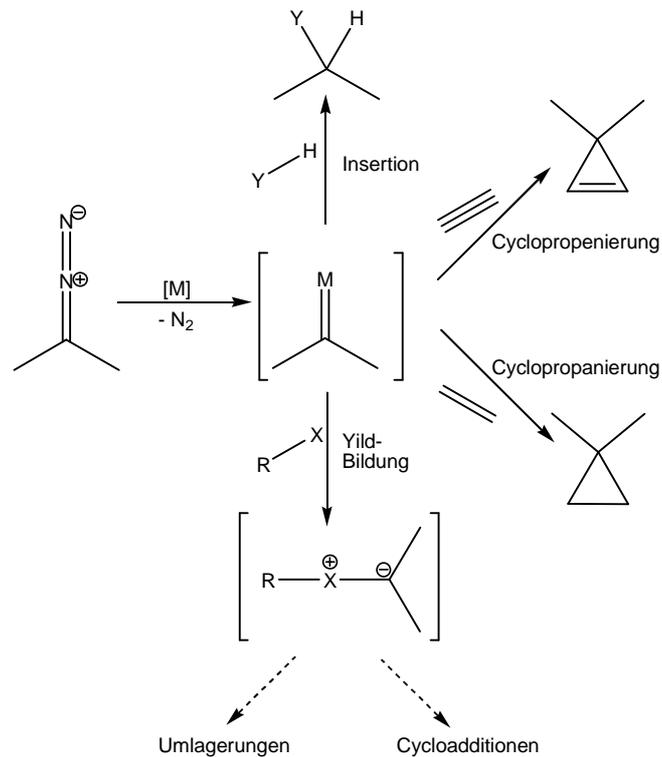


Abbildung III-64: Reaktionsspektrum der Metallcarbenkomplexen ausgehend von Diazoverbindungen

Dabei gibt es zwei mögliche Wege, auf denen der Komplex mit der olefinischen Doppelbindung wechselwirken kann (Abbildung III-65).

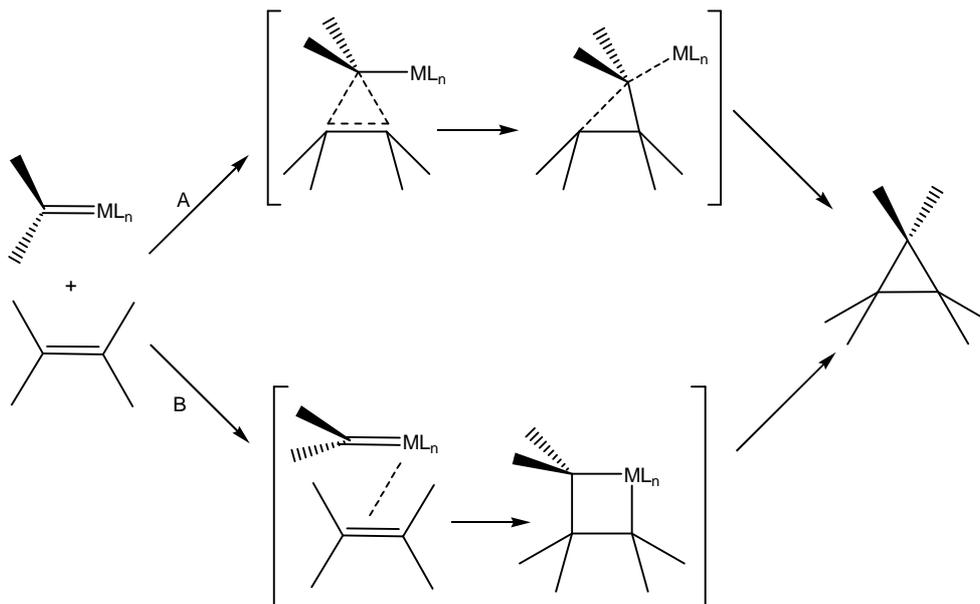


Abbildung III-65: Denkbare Reaktionswege der Cyclopropanierung

Reaktionsweg A verläuft in konzertierter Weise und ähnelt dem der Reaktion freier Carbene mit C-C-Doppelbindungen. Dabei erfolgt die Bindungsbildung durch Wechselwirkung des Carbenoid-Kohlenstoffatoms mit dem elektronenreichen π -System der Doppelbindung. Reaktionsweg B hingegen ist ein Zwei-Stufen-Prozess. Dieser beginnt mit der Koordination des Olefins an das Metallzentrum. Anschließend bildet sich ein Metallcyclobutan, welches anschließend durch reduktive Eliminierung in das Cyclopropan übergeht. Beide Mechanismen werden in der Literatur teils kontrovers diskutiert. Für den Fall der kupferkatalysierten Cyclopropanierung mit sterisch anspruchsvollen Liganden ist allerdings der zweite Weg aus sterischen Gründen weniger wahrscheinlich.

Die Oxidationsstufe des Kupfers in Cyclopropanierungsreaktionen wurde in der Literatur oft diskutiert^[211,215-217]. Es wurde beobachtet, dass beim Einsatz eines Cu(II)-Salzes in einer Reaktion mit einer Diazoverbindung, diese die Cu-Spezies durch Reduktion in die entsprechende Cu(I)-Form überführt hat. Dieses führte zu der Annahme, dass die aktive Spezies unabhängig von der Oxidationsstufe des eingesetzten Salzes die Oxidationsstufe +1 hatte. Dies ist zwar noch nicht für alle Komplexe eindeutig geklärt, zweifelsfrei bleibt allerdings, dass die Cyclopropanierungsreaktion durch Cu(I)-Komplexe katalysiert wird.

3.2 Cyclopropanierungen mit Bispyrrolidin-Liganden

Wie bereits erwähnt, sollte anhand einer Modellreaktion überprüft werden, ob die von uns entwickelten Liganden in Verbindung mit Kupfer die Cyclopropanierung von Alkenen katalysieren. Die Cyclopropanierungsreaktion von Styrol als elektronenreiches Olefin mit Ethyldiazoacetat erschien hierbei die geeignete Reaktion zu sein. Sie wurde bereits von einigen Gruppen^[218-221] als Modellreaktion zu Überprüfung neuartiger Ligandensysteme eingesetzt und im Hinblick darauf optimiert.

In den meisten Fällen wurden als Kupferquelle Kupfer(I)-Salze eingesetzt. Die hier beschriebenen Versuche wurden mit dem Tetraacetonitril-Kupfer(I)Hexafluorophosphat-Komplex durchgeführt. Da dies ein direkter Cu(I)-Lieferant ist, mussten die Reaktionen unter Schutzgas und unter Verwendung trockener Lösungsmittel durchgeführt werden. Als Lösungsmittel wurden dabei Dichlormethan und Essigester verwendet. Die Menge des eingesetzten

katalsierenden Komplexes aus Kupfer(I)-Salz und Ligand lag bei 2 mol% zur Menge des eingesetzten Ethyldiazoacetates, welches mit einem zehnfachen Styrolüberschuss umgesetzt wurde.

Bei dieser Reaktion können prinzipiell zwei Produkte entstehen: ein Cyclopropan mit *cis*-Anordnung der Substituenten und eines bei dem die Substituenten am Ring in *trans*-Stellung zueinander angeordnet sind.

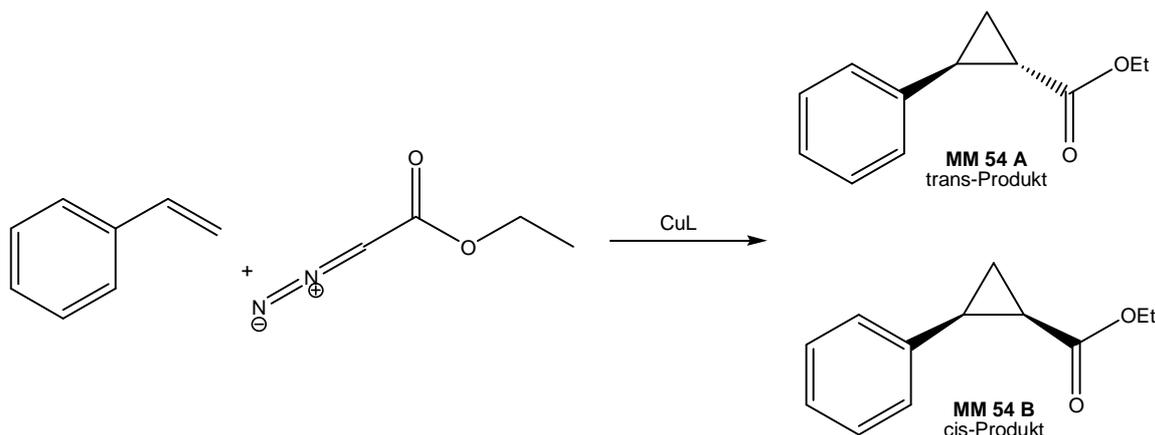
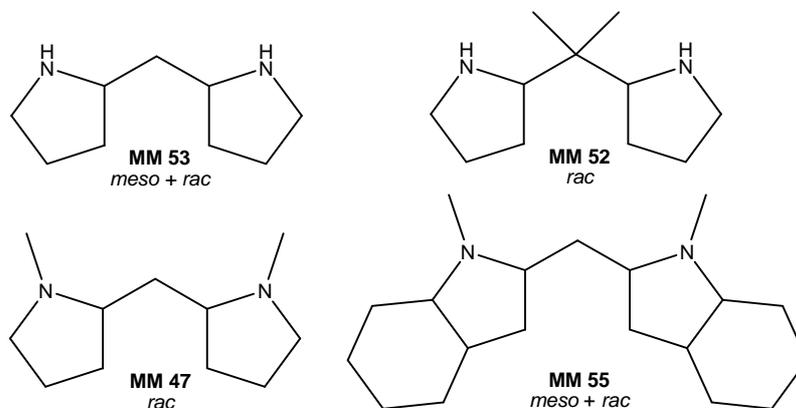


Abbildung III-66: Diastereomere Produkte der Cu-katalysierte Cyclopropanierung von Styrol mit Ethyldiazoacetat

Die jeweilige absolute Konfiguration kann durch enantiomerenreine Liganden-Metall-Systeme zusätzlich gesteuert werden. Bei den neu synthetisierten Liganden ist es allerdings bisher nicht gelungen diese enantiomerenrein zu erhalten. Es sollte daher lediglich überprüft werden, wie sich Größe und Struktur der racemischen Mischungen auf die Ausbeute und das *cis/trans*-Verhältnis der entstehenden Produkte auswirkt. Es standen vier unterschiedliche Liganden zu Verfügung:



Dabei lagen die Liganden **MM 52** und **MM 47** als racemische Gemische vor, bei den Liganden **MM 53** und **MM 55ⁱ** handelte es sich aufgrund der Schwierigkeiten bei der Trennung der Diastereomere um Gemische aus der *meso*- und der *rac*-Form.

Zur Reaktion wurde zunächst das Cu(I)-Salz in dem jeweiligen Lösungsmittel unter Schutzgas vorgelegt und mit den Liganden versetzt. Der so entstandene Komplex wurde nun mit Styrol versetzt und anschließend, unter Zuhilfenahme einer Spritzenpumpe, das mit wenig Lösungsmittel vermisches Ethyldiazoacetat über einen Zeitraum von vier Stunden hinzuge tropft. Das Reaktionsgemisch wurde 12 Stunden lang gerührt und das Rohprodukt flashchromatographisch gereinigt.

Das *cis/trans*-Verhältnis des isolierten 2-Phenyl-cyclopropansäureethylesters ließ sich bequem mittels Gaschromatographie ermitteln. Die Zuordnung der GC-Signale zu der jeweiligen Produktfraktion erfolgte durch den Vergleich mit der NMR-spektroskopischen Analyse. Dabei wurde bei der ersten Untersuchung das Verhältnis der Produktintegrale auf die Übereinstimmung mit den Integralen isolierter, aussagekräftiger Protonensignale der Cyclopropanstruktur verglichen. Dadurch war es möglich festzustellen, welches der beiden Produkte als Hauptprodukt vorlag (NMR) und welches GC-MS-Signal zu diesem Hauptprodukt gehörte.

Die Ergebnisse der durchgeführten Versuche sind in Tabelle III-1 zusammengefasst. Dabei sind die isolierten Ausbeuten sowie die prozentualen Verhältnisse des *cis*-Produktes zum jeweiligen *trans*-Produkt angegeben.

	Dichlormethan (isolierte Gesamtausbeute cis : trans)	Essigester (isolierte Gesamtausbeute cis : trans)
Ligand MM 53	52% 26 : 74	9% 28 : 72

ⁱ Ligand **MM 55** wurde in früheren Versuchen analog der Darstellung des methylenverbrückten Bis-N-Methylpyrrolidins hergestellt. Dieser Ligand ließ sich allerdings nicht wie seine Pyrrolidinanaloga als Hydrochlorid fällen. Das machte eine Trennung der *rac*-Form von der *meso*-Form unmöglich.

Ligand MM 52	56%	21%
	25 : 75	44 : 56
Ligand MM 47	58%	19%
	30 : 70	38 : 62
Ligand MM 55	13%	-
	31 : 69	-

Tabelle III-2: Ergebnisse der Cu-Pyrrolidin-Komplex-katalysierten Cyclopropanierungsreaktionen

Wie man erkennen kann, wurden bei der Verwendung von Dichlormethan als Lösungsmittel wesentlich bessere Ausbeuten erzielt als bei der Verwendung von Essigester. Nur im Falle von Ligand **MM 55** lag die Ausbeute des in Dichlormethan erhaltenen Produktgemisches unter 50%. Da die Produktausbeuten bei der Verwendung von Essigester als Lösungsmittel wesentlich schlechter ausfielen, wurde auf einen weiteren Einsatz des Liganden **MM 55** in Essigester verzichtet. Die Unterschiede in der erhaltenen Ausbeute lassen darauf schließen, dass sich die Stabilität der Ligand-Metall-Systeme in den beiden Lösungsmitteln unterscheiden. Ebenso deuten die stark variierenden *cis/trans*-Verhältnisse der Reaktionsprodukte aus den Reaktionen in Ethylacetat auf Unterschiede in der Komplexstabilität hin.

Die *cis/trans*-Verhältnisse bei Reaktionen mit den literaturbekannten Bisoxazolin-Liganden liegen im Bereich 70:30 zu Gunsten des *trans*-Produktes. Dabei wurde bisher angenommen^[221,222], dass dieses Verhältnis nur vom Estersubstituenten abhängig ist. Nach dieser Annahme, ordnen sich die größten Substituenten der beiden reagierenden Komponenten aus sterischen Gründen in maximaler Entfernung zu einander an, wodurch das *trans*-Produkt bevorzugt gebildet wird.

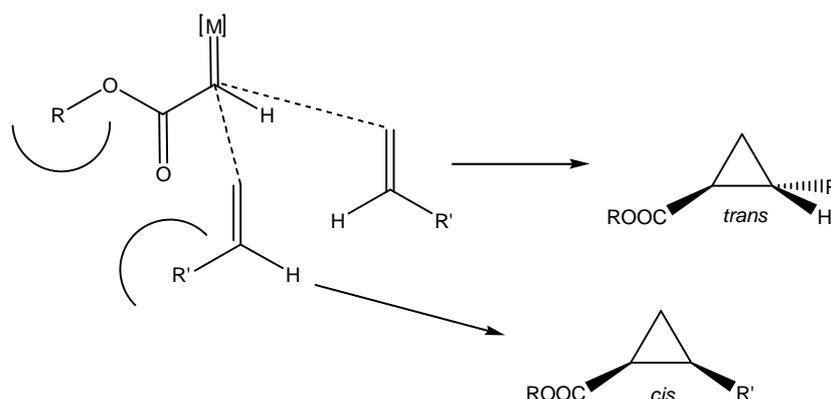


Abbildung III-67: Schematische Darstellung der möglichen Molekülanordnungen bei der Cyclopropanierungsreaktion

Ist dies tatsächlich der Fall, müsste sich das Produktverhältnis auch bei Cu-katalysierten Reaktionen ohne Ligand in diesem Bereich bewegen. Eine Cyclopropanierungsreaktion ohne den Zusatz eines Liganden unter Verwendung des Tetraacetonitril-Kupfer(I)Hexafluorophosphat-Salzes ist bisher nicht beschrieben worden. Dabei würde eine solche Reaktion nicht nur Auskunft zu dem Verhältnis der Produkte liefern, sondern auch eine Aussage über den generellen Einfluss der Liganden auf die Produktbildung ermöglichen. Dass die Ergebnisse dieser Fragestellung bisher nicht beschrieben worden sind, kann mehrere Gründe haben. Die am nächsten liegende Begründung wäre die, dass die Reaktion ohne Zusatz eines Liganden von dem Kupfersalz alleine nicht katalysiert wird und damit auch nicht abläuft. Ob dies wirklich der Fall ist, sollte in einem Versuch untersucht werden, welcher analog dem, zur Untersuchung der Liganden durchgeführt wurde. Die Aufarbeitung der Rohprodukte lieferte überraschende Ergebnisse die in Tabelle III-3 zusammengefasst sind:

	Dichlormethan (isolierte Gesamtausbeute cis : trans)	Essigester (isolierte Gesamtausbeute cis : trans)
Ohne Ligand	48% 52 : 48	7% 53 : 47

Tabelle III-3: Ergebnisse der Cu(I)-katalysierten Cyclopropanierung ohne Ligandenzusatz

Erstaunlicherweise konnte bei Reaktionen in beiden Lösungsmitteln Produkt in Mengen erhalten werden, die mit denen mit den Liganden erzielten vergleichbar waren. Dies wirft nun die Frage auf, ob damit Ligandensysteme, die bei beispielsweise gleicher Versuchsdurchführung in Dichlormethan Ausbeuten deutlich unter 50% erzielt haben, eine gegenteilige Wirkung auf die katalytischen Eigenschaften des Kupfersalzes haben, indem sie es z.B. blockieren oder einen sterisch so großen Einfluss haben, dass eine Annäherung an die olefinische Doppelbindung nicht mehr effektiv stattfinden kann. Diese Fragestellung muss in weiteren Experimenten untersucht werden.

Ein zweiter interessanter Aspekt der ohne Liganden erzielten Ergebnisse ist das *cis/trans*-Verhältnis der Produkte. Wie man der Tabelle entnehmen kann, verhält sich dieses in beiden Fällen nämlich beinahe gleichmäßig, die Tendenz geht sogar minimal zum *cis*-Produkt. Diese Ergebnisse widersprechen der Annahme, dass das *cis/trans*-Verhältnis der Produkte allein durch die Wechselwirkung der Alkoxyeinheit des Esters mit den Olefinresten bestimmt wird. Es ist eindeutig zu erkennen, dass sich die Anwesenheit eines Liganden positiv auf die Bildung des *trans*-Produktes auswirkt. Dabei ist zudem erkennbar, dass das Substitutionsmuster an den Stickstoffatomen einen Einfluss auf eben dieses Produktbildungsverhältnis nimmt. Die am Stickstoff unsubstituierten Bispyrrolidin-Liganden liefern Produktverhältnisse von ca. 1:3 zu Gunsten des *trans*-Produktes, bei den am Stickstoffatom methylsubstituierten Liganden liegt dieses Verhältnis bei ca. 3:7. Geht man davon aus, dass die Methylgruppen an den koordinierenden Atomen des Liganden sterischen Einfluss ausüben, und der Ligand-Metall-Abstand damit größer ist als in Systemen mit unsubstituierten Liganden, liefert dieser Zusammenhang eine Erklärung des beobachteten Phänomens. Der unsubstituierte Ligand wäre damit näher am Reaktionszentrum und würde damit durch seine konformativen Eigenschaften einen größeren Einfluss auf den Reaktionsverlauf nehmen. Diese Annahme muss in weiteren Versuchen mit unterschiedlichen Substituenten an den Stickstoffatomen der Liganden verifiziert werden. Optimal für die Aufklärung dieser Fragestellung würden sich Kristallstrukturen der Kupfer-Ligand-Komplexe eignen, bei denen man den Metall-Stickstoff-Abstand vergleichen könnte. Alle Versuche Einkristalle solcher Komplexe zu erhalten schlugen allerdings fehl, was mit den bereits bekannten Schwierigkeiten bei der Kristallisation der Bispyrrolidine einhergeht.

Die hier vorgestellten Ergebnisse zeigen das große Potential der Bispyrrolidin-Liganden. Die isolierten Ausbeuten sowie die *cis/trans*-Verhältnisse stehen denen anderer vergleichbarer Liganden in nichts, nach^[221,223]. Die Tatsache dass die Bispyrrolidin-Liganden bisher nur in racemischer Form, oder in Form eines Gemisches aus dem *meso*- und dem *rac*-Diastereoisomeren eingesetzt wurden, ermöglicht weitere Forschungsansätze zum Einfluss enantiomerenreiner Liganden auf die Stereochemie der in den katalytischen Prozessen hergestellter Produkte.

4 Zusammenfassung und Ausblick

Der Schwerpunkt der hier beschriebenen Arbeiten auf dem Gebiet der Bispyrrolidin-Liganden lag auf der Entwicklung eines einfachen Zugangsweges zu einem in weiteren Schritten modifizierbaren Ligandensystem, welches in der stereoselektiven Synthese eingesetzt werden kann.

Zur Synthese des Ligandensystems wurden mehrere alternative Wege beschrieben, jedoch waren einige auf den ersten Blick mögliche Synteserouten nicht erfolgreich und konnten als Alternativen ausgeschlossen werden. Darunter fiel der symmetrische Ansatz unter Verwendung von (-)-Sparteïn als asymmetrisches Auxiliar nach BEAK.

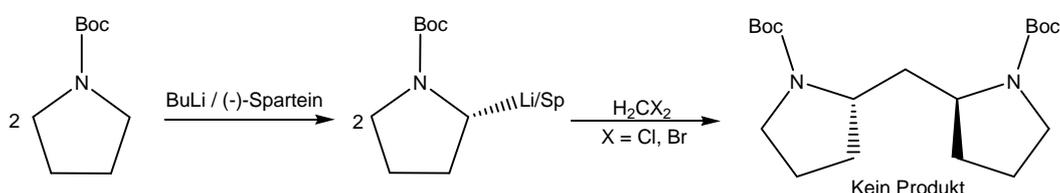


Abbildung III-68: Syntheseansatz in Anlehnung an BEAK

Hierbei sollten zwei Äquivalente des Boc-geschützte Pyrrolidins mit einer Mischung aus Butyllithium und (-)-Sparteïn enantioselectiv deprotoniert und mit einem Dihalogensmethan zu dem geschützten methylenverbrückten Bispyrrolidin umgesetzt werden. Dabei wurde aber weder mit Dichlormethan noch mit Dibrommethan das gewünschte Produkt erhalten.

Die Synthese mit den dem „*chiral pool*“ entstammenden 2-Halogenmethylpyrrolidinen, die ausgehend von enantiomerenreinem L-Prolin hergestellt wurden, führte ebenfalls nicht zum Erfolg. Hierbei sollte ein α -lithiiertes N-Boc-Pyrrolidin mit den jeweiligen 2-Halogenmethylpyrrolidinen zur Reaktion gebracht werden. Obwohl alle vier möglichen Halogenderivate umgesetzt wurden, konnte man in keiner der Reaktionen das gewünschte Produkt isolieren. Auch eine Variation dieser Reaktion, in der die zunächst hergestellte Lithiumspezies in das *Gilman-Cuprat* überführt wurde, um anschließend mit dem 2-Halogenmethylpyrrolidin umgesetzt zu werden, führte nicht zum gewünschten Erfolg.

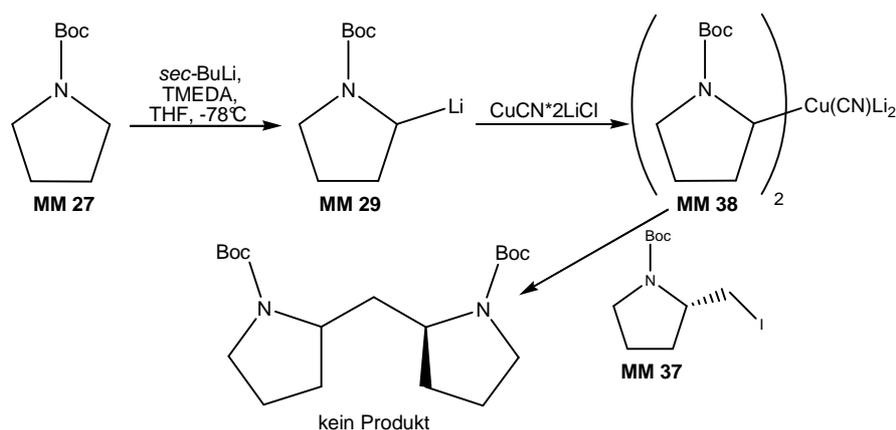


Abbildung III-69: Geplante Darstellung des methylenverbrückten Bis-N-Boc-Pyrrolidins über das Gilman-Cuprat

Auch Versuche, eine Vorstufe des gewünschten Bispyrrolidins durch aromatische Substitution an Pyrrol zu erhalten, führten nicht zum Ziel.

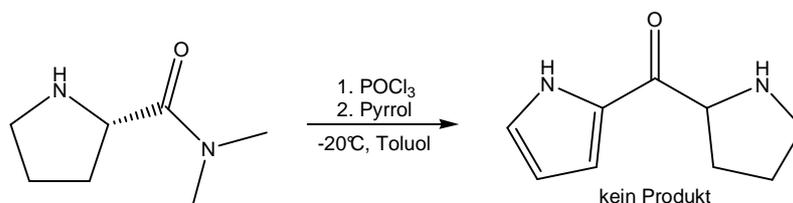


Abbildung III-70: Reaktion des Prolinamides mit Pyrrol in einer Vilsmeier-Reaktion

Als erfolgreiche Synthesemethode konnte schließlich eine Methode der Pyrrol-Verknüpfung gefunden werden, bei der als Primärprodukt ein methylenverbrücktes Bispyrrol entsteht. Dieses muss anschließend noch hydriert werden. Für beide Syntheseschritte wurden die Reaktionsbedingungen optimiert.

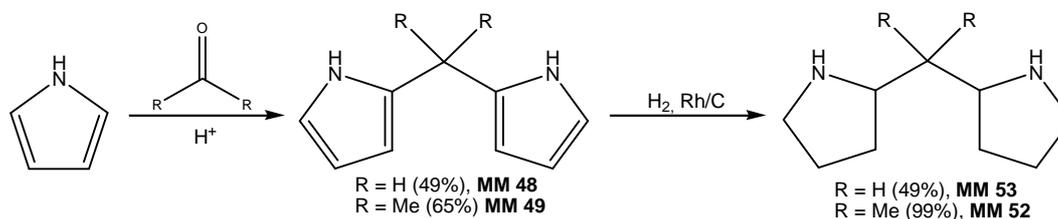
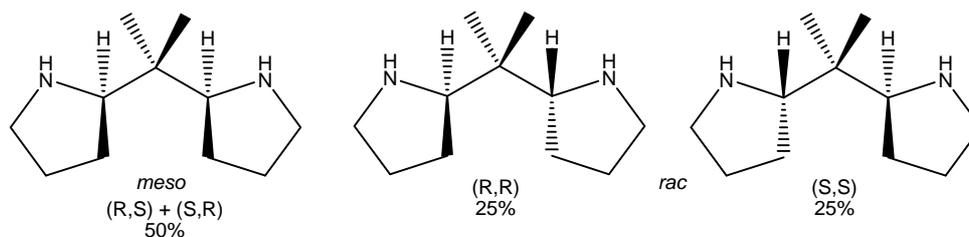


Abbildung III-71: Synthetischer Zugang zu Bispyrrolidinen

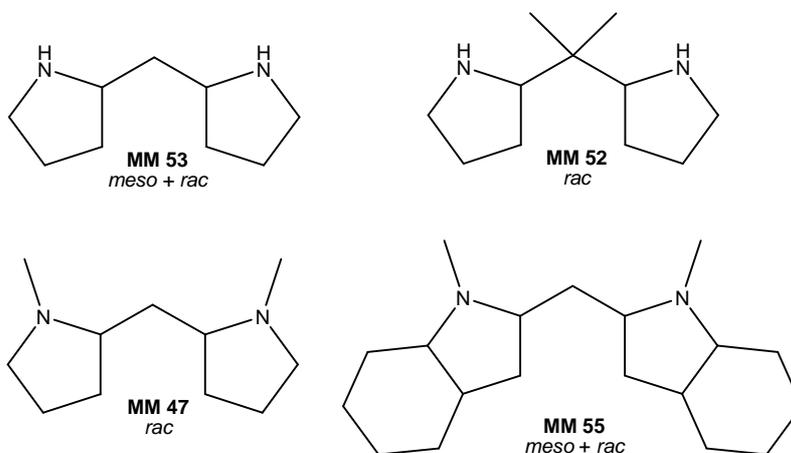
Ein wesentlicher Nachteil dieser Synthesestrategie ist das als Stereoisomerengemisch vorliegende Produkt.



Dabei wird neben dem gewünschten Produkt, welches als Racemat erhalten wird, die achirale *meso*-Form des Bispyrrolidin in 50%iger Ausbeute erhalten. Diese muss vor der Trennung des Racemates abgetrennt werden, was erfolgreich durch Fällung als Hydrochlorid geschah.

Die Racemantspaltung erwies sich hingegen als äußerst schwierig. Die Kristallisationsansätze mit einer Vielzahl enantiomerenreiner Carbonsäuren in unterschiedlichen Lösungsmittelsystemen blieben ohne Erfolg.

Aus diesem Grunde wurden die Untersuchungen zum Einfluss der vier hergestellten, unten abgebildeten Liganden mit ihren racemischen Gemischen in katalytischen Reaktionen durchgeführt.



Als Modellreaktion diente hierbei die zu diesem Zwecke bereits oft benutzte Kupfer-katalysierte Cyclopropanierungsreaktion von Styrol und Ethyldiazoacetat.

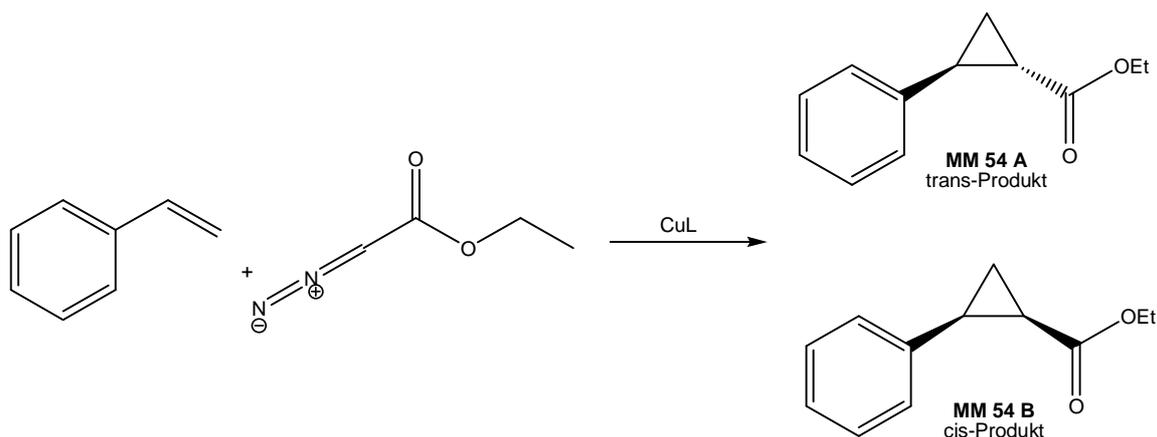


Abbildung III-72: Diastereomere Produkte der Cu-katalysierte Cyclopropanierung von Styrol mit Ethyldiazoacetat

Bei dieser Reaktion werden unter Verwendung von achiralen Liganden zwei konformationsisomere Produkte in Form ihrer racemischen Gemische gebildet. Durch die Verwendung der vier unterschiedlichen Bispyrrolidin-Liganden sollte überprüft werden, wie sich die Ligandenstruktur auf die Ausbeute und das *cis*-/*trans*-Verhältnis der entstehenden Produkte auswirkt.

Bei der Reaktionsserie wurde Tetraacetonitril-Kupfer(I)Hexafluorophosphat-Salz als Metallspezies benutzt und die Reaktionen jeweils ein Mal in Dichlormethan und Essigester durchgeführt. Zur Überprüfung des Effektes wurde die Reaktion in beiden Lösungsmitteln auch ohne Ligand durchgeführt.

Die erzielten Ergebnisse sind bei allen Reaktionen in Essigester deutlich schlechter als die in Dichlormethan.

	Dichlormethan (isolierte Gesamtausbeute cis : trans)	Essigester (isolierte Gesamtausbeute cis : trans)
Ligand I	52% 26 : 74	9% 28 : 72
Ligand II	56% 25 : 75	21% 44 : 56
Ligand III	58% 30 : 70	19% 38 : 62
Ligand IV	13% 31 : 69	-
Kein Ligand	48% 52 : 48	7% 53 : 47

Es fällt auf, dass bei Abwesenheit eines Liganden keine eindeutige Bevorzugung eines der beiden Produkte erkennbar ist. Das widerlegt die bisherige Annahme, dass das *cis/trans*-Verhältnis allein von der Wechselwirkung der Esterfunktionalität der Diazospezies mit den Resten des Olefins abhängt. Bei der Verwendung eines Liganden ist in allen Reaktionen das *trans*-Cyclopropan das Hauptprodukt. Die Produktverhältnisse sind vergleichbar mit denen, die kürzlich mit 6,6'-Bis(oxazolinyll)-1,1'-biphenyl-Liganden^[218] (z.B.: Ausbeute 45%, *cis/trans*-Verhältnis 44:56) oder Arylid-Box-Liganden^[221] (z.B.: Ausbeute 30%, *cis/trans*-Verhältnis 35:65) erzielt wurden.

Wesentlich überraschender, da bisher nicht in der Literatur beschrieben, ist die Erkenntnis, dass die Reaktion auch ohne Zugabe eines Liganden mit akzeptablen Ausbeuten abläuft.

Die Ergebnisse geben große Hoffnung darauf, dass mit enantiomerenreinen Bispyrrolidin-Liganden stereoselektive Katalysereaktionen möglich sind. Dazu muss jedoch zunächst eine Lösung des Problems der Enantiomerentrennung erarbeitet werden.

Der bisher einzige erfolgreiche Zugangsweg, der über die Darstellung des methylenverbrückte Bispyrrols und seine anschließenden Hydrierung verläuft, führt zwar zum gewünschten Produkt, reaktionsökonomische Aspekte müssen aber nachgebessert werden. Das größte Problem liegt in der Bildung der achiralen *meso*-Form des Bispyrrolidins während der Hydrierung. Diese entsteht auf Grund der statistischen Anordnung und Verteilung der Edukte an dem Katalysator in einem Anteil von 50%, was einem Produktverlust von 50% gleichkommt.

Da es sich bei Hydrierungsreaktionen um einen katalytischen Prozess handelt und chirale Katalysatoren heutzutage zum Alltag in der organochemischen Praxis gehören, käme auch hierfür ein entsprechender Katalysator als Problemlösung in Betracht.

Die Arbeitsgruppe um KUWANO hat sich mit der Synthese einer Ligandenklasse beschäftigt, die zur enantioselektiven Hydrierung von Pyrrolen und Indolen benutzt werden kann. Dabei wurden PhTRAP-Ruthenium-Komplexe entwickelt, die aus geeigneten Ruthenium-Salzen in Verbindung mit chiralen *trans*-Chelat-Bisphosphin-PhTRAP-Liganden hergestellt werden.

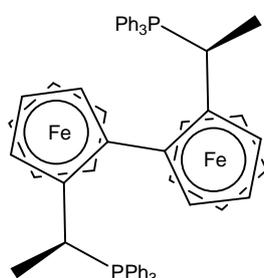


Abbildung III-73: (S,S)(R,R)-PhTRAP-Ligand

Diese wurden erfolgreich bei Hydrierungen von Boc-geschützten Indolen^[224-226] eingesetzt, wobei nur die Aromatizität des Fünfrings aufgehoben wurde.

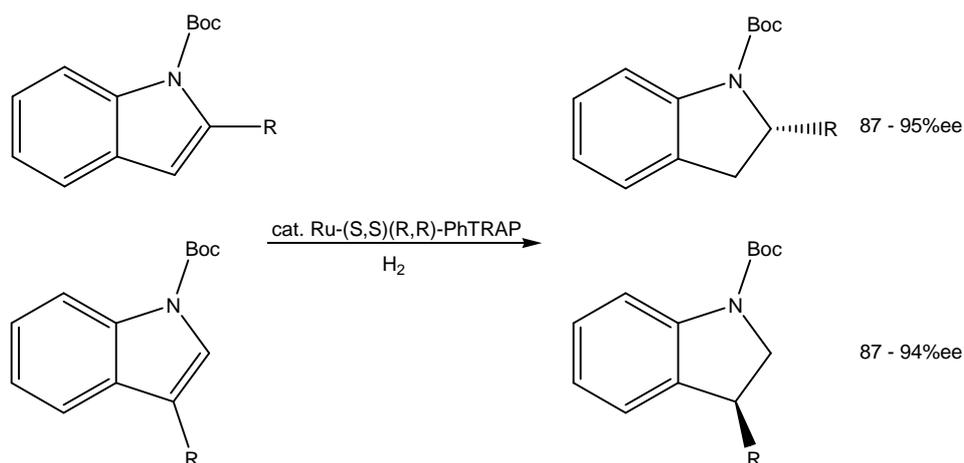


Abbildung III-74: Hydrierung von Boc-Indolen nach KUWANO

Könnte man diese Methodik auf die Hydrierung der methylenverbrückten Bispyrrole übertragen, hätte man einen Zugangsweg zu den enantiomerenreinen Produkten gefunden.

Die größte Hürde zur Anwendung stellt die komplizierte Synthese des Ph-TRAP-Liganden, die kostspieligen, enantiomerenreinen Aminen ausgeht^[224,227,228]. Die mehrstufige Synthese eines Liganden, der wiederum in der Synthese eines weiteren Liganden eingesetzt werden soll, scheint hierbei nicht sinnvoll. Natürlich ist die Fragestellung, ob man über die katalytische, stereoselektive Hydrierung zu enantiomerenreinen methylenverbrückten Bispyrrolidinen gelangen kann von großem Interesse, diese beschränkt sich in diesem Fall auf die rein wissenschaftliche Fragestellung, da die Anwendung ökonomisch nicht nachzuvollziehen ist.

Behält man den Zugangsweg über die racemische Darstellung der Bispyrrolidine als weiteren Fokus bei, so muss man neue Wege erarbeiten das entstehende racemische Produktgemisch erfolgreich zu trennen.

Obwohl sich die bicyclischen Fünfring-Substanzen als schwer zu kristallisieren erwiesen, bietet der Trennungszugang über „Familien“ chiraler Phosphonsäuren eine interessante Möglichkeit. Dabei wird die Kristallisation nicht, wie gewohnt, mit einem enantiomerenreinem Substrat durchgeführt, sondern mit einer Kombination sich ähnelnder Substanzen, die sich in ihrer Wirkung bezüglich Kristallisation und Trennung verstärken sollen. Dieser zunächst theoretische Ansatz rückt durch den neuerdings kommerziellen Zugang zu dieser Substanzklasse in greifbare Nähe.

Nicht unbeachtet bleiben sollte der chemisch weniger elegante, allerdings bewährte Weg über die chromatographischen Methoden. Unter Verwendung einer präparativen HPLC, die mit einer geeigneten chiralen Säule bestückt ist, würden sich nicht nur die Enantiomere trennen lassen, auch die arbeitsaufwändigen Schritte zur Abtrennung der *meso*-Form könnten in diesem Arbeitsgang erledigt werden. So hätte man auch auf diesem Wege eine Zugangsmöglichkeit zu den enantiomerenreinen Liganden entwickelt und könnte somit ihre Wirkung in der enantioselektiven Katalyse untersuchen.

Dabei sollte im Blick behalten werden, dass der erfolgreiche Einsatz in der Cyclopropanierung nur der erste Schritt aus dem weiten Gebiet der organometall-katalysierten Reaktionen darstellt, in denen der hier vorgestellte Ligand Anwendung finden könnte.

IV Experimenteller Teil

1 Allgemeines

In Versuchen, bei denen unter Schutzgasatmosphäre gearbeitet wurde, wurden die Reaktionen grundsätzlich in ausgeheizten Reaktionsgefäßen unter Argon durchgeführt. Hierbei wurde Argon 4.8 der Firmen Air Liquide (JLU - Giessen) und Messer - Griesheim (WWU - Münster) verwendet.

1.1 Lösungsmittel

Pentan, *tert.*-Butylmethylether, Diethylether, Tetrahydrofuran und Dichlormethan wurden mittels einfacher Destillation gereinigt. Alle anderen Lösungsmittel wurden ohne weitere Aufreinigung eingesetzt.

Die luft- und feuchtigkeitsfreien Lösungsmittel wurden durch Erhitzen unter Rückfluss in Gegenwart eines geeigneten Trocknungsmittels und anschließender Destillation unter Argon-Atmosphäre erhalten. Folgende Lösungs- und Trocknungsmittel wurden verwendet:

Diethylether:	Lithiumaluminiumhydrid
Tetrahydrofuran:	Lithiumaluminiumhydrid / Kalium
Dichlormethan:	Calciumhydrid
Toluol:	Lithiumaluminiumhydrid

1.2 Chromatographie

Zur säulenchromatographischen Aufreinigung von Substanzen wurde Kieselgel 60, Korngröße 0.040-0.065 mm der Firma Merck verwendet.

Bei dünnschichtchromatographischen Untersuchungen wurden DC-Platten Kieselgel 60 F₂₅₄ der Firma Merck genutzt. Die Detektion erfolgte hierbei mittels UV - Licht ($\lambda = 254/366$ nm) oder der Anfärbreagenzien:

- Permanganat - Lösung (KMnO_4 und K_2CO_3 in H_2O)
- Molybdätophosphorsäure - Lösung ($\text{MoO}_3 \cdot \text{H}_3\text{PO}_4$ in Ethanol)
- Vanillin - Lösung (Vanillin und konz. H_2SO_4 in Ethanol)
- Ninhydrin - Lösung (Lösung von Ninhydrin in Ethanol)

1.3 Elementaranalysen

Die Elementaranalysen wurden im Organisch-Chemischen Institut der JLU-Giessen mittels eines Carlo-Erba 1106 CHN durch Herrn R. Meurer ausgeführt, am Organisch-Chemischen Institut der WWU Münster durch Frau Wingbermhühle an einem Foss-Heraeus CHN-O-Rapid.

1.4 Massenspektrometrie

Alle hochaufgelösten massenspektrometrischen Untersuchungen erfolgten an einem Finnigan MAT95 Sektorfeld Spektrometer durch Herrn Dr. P. Reisenauer und Herrn Dr. E. Röcker, alle Electron-Spray-Ionisation-Messungen an einem Finnigan LCQDuo an der JLU Giessen. Im Organisch-Chemischen Institut der WWU Münster wurden die massenspektrometrischen Untersuchungen durch Herrn Dr. H. Luftmann und Frau B. Wippich an einem Quadrupolmassenspektrometer Quattro LC der Firma Micromass vorgenommen

Massenspektren mit GC-Einlass und Elektronenstoßionisation wurden an einem Gaschromatographen Hewlett Packard 6890, verbunden mit einem HP MSD5973, durchgeführt. Die dabei verwendete Säule „Zebron ZB 5“ hat die Maße 30 m * 250 μm * 0.25 μm .

1.5 NMR-Spektroskopie

An der JLU Giessen wurden sämtliche Kernmagnetresonanz-Spektren mit den Geräten AV200 und AV400 der Firma Bruker durch Frau A. Pospiech und Frau G. Stammler bzw. auf einem AV600 durch Frau Dr. H. Hausmann aufgenommen.

Die an der WWU Münster durchgeführten Messungen erfolgten an den Geräten AC200, AV300, AV400 der Firma Bruker bzw. auf einem UNITY plus 600 der Firma Varian durch Frau K. Voß, Herrn I. Gutowski, Herrn Dr. K. Bergander oder selbständig.

Die Angaben der chemischen Verschiebung (δ - Skala) erfolgt in ppm. Als interne Referenz dienten bei der ^1H -NMR-Spektroskopie die Signale der Restprotonen der eingesetzten deuterierten Lösungsmittel.

[D₁]-Chloroform: $\delta = 7.23$ ppm

Bei den ^{13}C -NMR-Spektren beziehen sich die Verschiebungen auf die Resonanzlage der Kohlenstoffatome der deuterierten Lösungsmittel.

$[\text{D}_1]$ -Chloroform: $\delta = 77.0 \text{ ppm}$

Die Spektren wurden bei einer Temperatur von 298 K aufgenommen. Die Auswertung der Spektren erfolgte mit Hilfe des Programms MestReC 4.9.9.9, wobei die Signale für die Protonenspektren in der Reihenfolge: Wert der chemischen Verschiebung (Multiplicität, gegebenenfalls die Kopplungskonstante(n) in Hertz, Integral, Zuordnung) angegeben werden. Die Beschreibung der Signalformen erfolgt mit den üblichen Abkürzungen (s: Singulett, d: Dublett, t: Triplett, q: Quartett und m: Multiplett) und deren Kombinationen. Weiterhin wird das Aussehen der Signale gegebenenfalls durch ein Präfix b (breit) beschrieben. Die Verhältnisse von Diastereomergemischen werden anhand der Integration der ^1H -NMR-Spektren angegeben. Bei der Interpretation der Spektren und insbesondere der Integrale wird so verfahren, als lägen die Isomere im Verhältnis 1:1 vor.

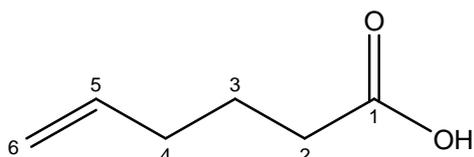
1.6 Kristallstrukturanalyse

Die Röntgenstrukturanalysen der dargestellten kristallinen Feststoffe wurden teilweise durch Herrn Dr. R. Fröhlich und Frau Bärbel Wippich an einem Nonius Kappa CCD Diffraktometer im Organisch-Chemischen Institut der WWU Münster durchgeführt. Zur Auswertung der Daten wurden die folgenden Programme herangezogen: Datenerfassung mit COLLECT; Datenreduktion mit Denzo-SMN; Absorptionskorrektur mit SORTAV und Denzo; Strukturlösung mit SHELXS-97; Strukturverfeinerung mit SHELXL-97; Grafik mit SCHAKAL.

2 Vorschriften zu Kapitel II

2.1 Darstellung der ungesättigten Carbonsäuren

Darstellung von Hex-5-ensäure (MM 2)



Methode A:

Eine Lösung aus 1.0 g (10.0 mmol) Hex-5-en-1-ol in 5 mL Aceton wird unter Eiskühlung tropfenweise mit 8 mL Jones-Reagenz (2.5 M) versetzt. Man lässt über Nacht bei RT rühren und zerstört anschließend das überschüssige Chrom(VI)oxid durch vorsichtige Zugabe von ca. 4 mL Isopropanol. Man lässt eine Stunde nachrühren, verdünnt die Lösung mit 30 mL Wasser und extrahiert mit MTBE. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird durch Destillation im Ölpumpenvakuum gereinigt (Sdp. 60°C).

Ausbeute: 57% (650 mg; 5.7 mmol) als farblose Flüssigkeit.

Methode B ^[229]:

Man legt 20.7 mL (19.6 g; 0.2 mol) Cyclohexenon vor und tropft unter starkem Rühren 11 mL (0.1 mol) einer 30%igen Wasserstoffperoxid-Lösung so hinzu, dass die Temperatur der Reaktionsmischung nicht über 35°C ansteigt. Die entstandene Suspension wird weitere 60 Minuten gerührt, auf 0°C abgekühlt und tropfenweise mit einer Lösung aus 55.6 g (0.2 mol) Eisensulfat Heptahydrat und 31.9 g (0.2 mol) Kupfersulfat in 11 mL konzentrierter Schwefelsäure und 200 mL Wasser versetzt. Hierbei soll die Temperatur der Lösung nicht über 30 °C steigen. Man lässt die entstandene Lösung auf Raumtemperatur kommen und rührt weitere 1.5 Stunden.

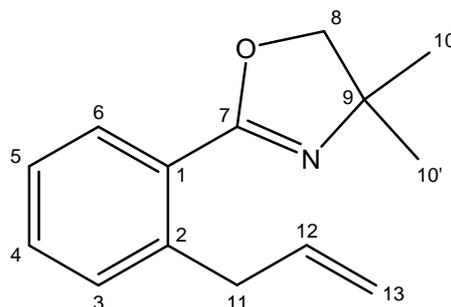
Anschließend extrahiert man die Reaktionsmischung mit Chloroform, trocknet die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat und entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Das Rohprodukt wird durch Destillation im ÖPV gereinigt (Sdp: 60 °C).

Ausbeute: 61% (6.95 g; 0.06 mol).

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 1.67 – 1.80 (m, 2H, H-3); 2.11 (dd, J = 7.1, 14.3 Hz, 2H, H-4); 2.36 (t, J = 7.5 Hz, 2H, H-2); 4.92-5.10 (m, 2H, H-6); 5.77 (tdd, J = 6.7, 10.2, 16.9 Hz, 1H, H-5); 11.12 (bs, 1H, OH) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 23.7 (C-3); 32.9 (C-4); 33.3 (C-2); 115.5 (C-6); 137.4 (C-5); 179.9 (C-1) ppm.

Die ermittelten spektroskopischen Daten stimmen mit denen in der Literatur^[229] überein.

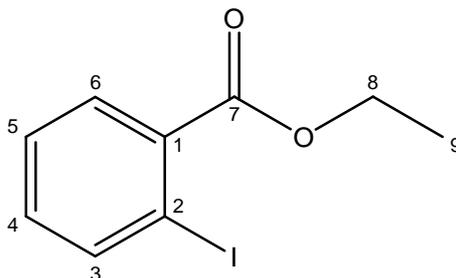
Darstellung von 2-(2-allylphenyl)-4,5-dihydro-4,4-dimethyloxazol (MM 3)^[96, 230]

In Anlehnung an die Vorschrift von OZAKI ET. AL.^[96] UND ELLEFSON ET. AL.^[230] werden 5.26 g (30 mmol) 4,4-Dimethyl-2-phenyl-2-oxazolin unter Schutzgas in 100 mL trockenem THF vorgelegt und auf 0°C abgekühlt. Man gibt 22.5 mL (36 mmol) einer 1.6 molaren n-Butyllithium-Lösung in Hexan tropfenweise hinzu. Die rotbraune Lösung wird unter Kühlung 2.5 Stunden gerührt. Man gibt eine Suspension aus 4.3 g Kupfer(I)bromid in 25 mL THF hinzu und rührt eine weitere Stunde. Anschließend werden 3.6 g (30 mmol) Allylbromid hinzugegropft und man lässt über Nacht auf Raumtemperatur kommen. Die Reaktion wird durch Zugabe von 30 mL Wasser abgebrochen und die wässrige Phase durch Zugabe von 25%iger wässriger Ammoniak-Lösung alkalisch gemacht. Man trennt die Phasen, wäscht die organische noch zwei Mal mit verdünnter Ammoniaklösung und mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung. Die organische Lösung wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Die grün-bräunliche Flüssigkeit wird flashchromatographisch gereinigt (PE: MTBE 10:1; R_f: 0.39; Anfärben: KMnO₄-Lsg.)

Ausbeute: 74% (4.9 g; 22.3 mmol) als gelbliche Flüssigkeit

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 1.37 (s, 6H, H-10, H-10'); 3.77 (bd, J = 6.5 Hz, 2H, H-11); 4.04 (s, 2H, H-8); 4.98 – 5.07 (m, 2H, H-13); 5.91 – 6.03 (m, 1H, H-12); 7.18 – 7.27 (m, 2H), 7.31 – 7.38 (m, 1H) und 7.71 – 7.76 (m, 1H) (H-3, H-4, H-5, H-6) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 28.3 (C-10, C-10'); 38.2 (C-11); 67.7 (C-9); 78.6 (C-8); 115.3 (C-13); 125.9 (C-5); 127.5 (C-1), 129.9 (C-4); 130.1 (C-6 oder C-3); 130.4 (C-6 oder C-3); 137.4 (C-12); 140.0 (C-2); 162.4 (C-7) ppm.

Darstellung von 2-Iodbenzoesäureethylester (MM 4) ^[231]

5.20 g (21 mmol) 2-Iodbenzoesäure werden in 50 mL Ethanol vorgelegt und tropfenweise mit 2.93 g (40 mmol) Thionylchlorid versetzt. Man rührt die Reaktionsmischung über Nacht bei 60°C und eng ansch ließend im Vakuum ein. Der Rückstand wird mit ca. 30 mL Wasser aufgenommen und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zwei Mal mit gesättigter Natriumcarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und in Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird mittels Flashchromatographie (PE: MTBE 3:1) gereinigt.

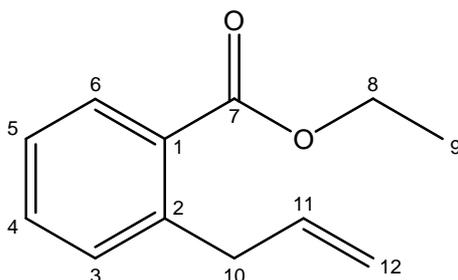
Ausbeute: 99.8% (5.80 g; 21 mmol) als farblose Flüssigkeit

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 1.41 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H-9); 4.40 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H-8); 7.13 (dt; *J* = 1.6, 7.8 Hz, 1H, H-5); 7.39 (t, *J* = 7.6 Hz; 1H, H-4); 7.78 (dd, *J* = 1.5, 7.8 Hz, 1H, H-6); 7.97 (d, *J* = 7.9 Hz; 1H, H-3) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 14.1 (C-9); 61.6 (C-8); 93.9 (C-2); 127.8 (C-5); 130.7 und 132.4 (C-6 + C-4); 135.4 (C-1); 141.1 (C-3); 166.5 (C-7) ppm.

Die ermittelten spektroskopischen Daten Stimmen mit denen in der Literatur^[231] überein

Darstellung von 2-Allylbenzoesäureethylester (MM 5)



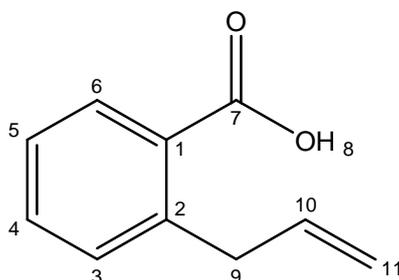
5.80 g (21 mmol) 2-Iodbenzoesäureethylester werden in 100 mL trockenem THF unter Argon vorgelegt und auf -40°C abgekühlt. Man versetzt die Lösung bei dieser Temperatur tropfenweise mit 15 mL (30 mmol) einer 2 N Lösung von Isopropylmagnesiumchlorid in THF. Anschließend tropft man eine frisch zubereitete Lösung aus 1.80 g (20 mmol) Kupfer(I)cyanid und 1.70 g (40 mmol) Lithiumchlorid in 30 mL trockenem THF hinzu und rührt 15 min. Unter Kühlung wird die Mischung mit 9.68 g (80 mmol) Allylbromid versetzt und weitere 60 min bei -40°C gerührt. Man lässt auf Raumtemperatur kommen und quencht die Reaktion durch Zugabe einer 9:1 Mischung aus gesättigter, wässriger Ammoniumchlorid-Lösung und konzentrierter Ammoniak-Lösung. Es wird mit Wasser verdünnt und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird flashchromatographisch gereinigt (PE: MTBE 3:1).

Ausbeute: 94% (3.57 g; 18.7 mmol) als gelbe Flüssigkeit.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ = 1.38 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H-9); 3.76 (d, J = 6.4 Hz, 2H, H-10); 4.35 (q, J = 7.1 Hz, 2H, H-8); 5.00 (dq, J = 11.6, 1.7 Hz, 1H, H-12); 5.04 (m, 1H, H-12); 6.01 (tdd, J = 6.4, 10.3, 16.8 Hz, 1H, H-11), 7.30 (m, 2H, H-3, H-5); 7.42 (dt, J = 1.5, 7.6 Hz, 1H, H-4); 7.9 (dd, J = 1.5, 8.1 Hz, 1H, H-6) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz; CDCl_3): δ = 14.2 (C-9), 38.3 (C-10); 60.8 (C-8); 115.5 (C-12); 126.1 (C-5); 130.1 (C-1); 130.4 und 130.8 (C-3 + C-6); 131.8 (C-4); 137.4 (C-11); 141.3 (C-2); 167.7 (C-7) ppm.

Die ermittelten Daten stimmen mit denen in der Literatur^[232] überein.

Darstellung von 2-Allylbenzoesäure (MM 6)

3.57 g (18.7 mmol) 2-Allylbenzoesäureethylester werden in 150 mL 2 N Natronlauge über Nacht bei 60°C gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe eines Überschusses konzentrierter Salzsäure abgebrochen und die Lösung anschließend mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (DCM:DEE 97:3).

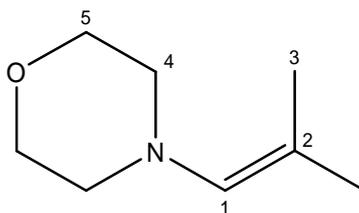
Ausbeute: 66% (2.01 g; 12.4 mmol) als beiger, übelriechender Feststoff.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 3.84 (d, *J* = 6.5 Hz; 2H, H-9); 5.03 (dq, *J* = 7.8, 1.5 Hz; 1H, H-11); 5.07 (t, *J* = 1.37 Hz; 1H, H-11); 6.05 (dddd, *J* = 6.5, 8.7, 11.0, 13.0 Hz, 1H, H-10); 7.32 (m, 2H, H-3; H-5); 7.49 (dd, *J* = 1.2, 7.6 Hz, 1H, H-6); 8.07 (dd, *J* = 1.4, 8.1 Hz, 1H, H-3), 11.53 (bs, 1H, H-8) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 38.6 (C-9); 115.7 (C-11); 126.3 (C-5); 128.2 (C-1); 131.2 und 131.6 (C-6 + C-3); 133.1 (C-4); 137.3 (C-10); 142.8 (C-2); 173.3 (C-7) ppm.

Die ermittelten Daten stimmen mit denen in der Literatur^[103] überein.

Darstellung von 2-Methyl-1-morpholino-propen (MM 8) ^[110]



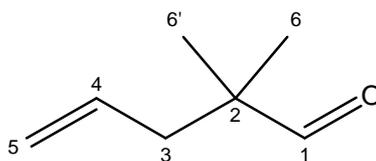
72.1 g (1.0 mol) Isobutyraldehyd werden in 500 mL Dichlormethan gelöst und bei 0°C mit 87.1 g (1.1 mol) Morpholin und einer Spatelspitze p-Toluolsulfonsäure versetzt. Die Reaktionsmischung wird über Nacht an einem inversen Wasserabscheider erhitzt, nach dem Abkühlen drei Mal mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt mittels Destillation im ÖPV gereinigt (Sdp.85°C).

Ausbeute: 66% (93.5 g; 0.66 mol) als farblose Flüssigkeit.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 1.58 (s mit Feinaufspaltung, 3H, H-3 oder H-3'); 1.64 (s mit Feinaufspaltung, 3H, H-3 oder H-3'); 2.55 (m, 4H, H-4); 3.69 (m, 4H, H-5); 5.29 (septett, J = 1.5 Hz, 1H, H-1) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 17.3 (C-3 oder C-3'); 22.1 (C-3 oder C-3'); 52.9 (C-4); 66.8 (C-5); 123.3 (C-2); 135.1 (C-1) ppm.

Die ermittelten spektroskopischen Daten stimmen mit denen in der Literatur^[110] überein.

Darstellung von 2,2-Dimethyl-pent-4-enal (MM 9) [110]

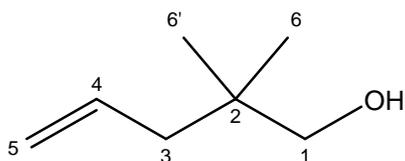
62.3 g (0.44 mol) 2-Methyl-1-morpholino-propen werden in 150 mL Acetonitril gelöst und bei 0°C langsam mit 58.5 g (0.48 mol) Allylbromid versetzt. Anschließend wird über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Das entstandene Salz wird mit 100 mL verdünnter Salzsäure hydrolysiert und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Man engt am Rotationsverdampfer ein und destilliert den Rückstand im Vakuum (Sdp.58°C/90 mb ar).

Ausbeute: 31% (15.3 g; 0.14 mol) als farblose Flüssigkeit.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 1.06 (s, 6H, H-6, H-6'); 2.22 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, H-3); 5.02 – 5.13 (m, 2H, H-5); 5.64 – 5.78 (m, 1H, H-4), 9.49 (s, 1H, H-1) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 21.1 (C-6, C-6'); 41.4 (C-3), 45.6 (C-2); 118.3 (C-5); 133.1 (C-4); 205.7 (C-1) ppm.

Die ermittelten spektroskopischen Daten stimmen mit denen in der Literatur^[110] überein.

Darstellung von 2,2-Dimethyl-pent-4-enol (MM 10)

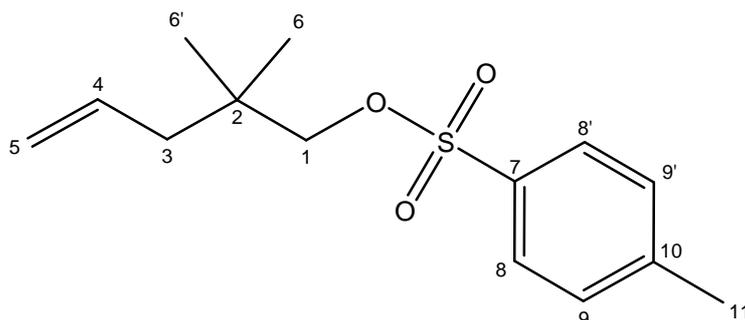
16.7 g (0.15 mol) 2,2-Dimethyl-pent-4-enal werden in 150 mL Methanol vorgelegt und auf 0°C gekühlt. Die Lösung wird portionsweise mit 5.6 g (0.15 mol) Natriumborhydrid versetzt und anschließend auf Raumtemperatur erwärmt. Man rührte eine Stunde bei RT nach, hydrolysiert dann durch die Zugabe von 30 mL Wasser und extrahiert anschließend mit Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel anschließend am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt muss nicht mehr gereinigt werden.

Ausbeute: 76% (13.2 g; 0.12 mmol) als farblose Flüssigkeit.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 0.85 (s, 3H, H-6, H-6'); 1.99 (dt, *J* = 1.2, 7.6 Hz, 2H, H-3); 2.09 (bs, 1H, OH); 3.28 (s, 2H, H-1); 4.97 – 5.06 (m, 2H, H-5); 5.75 – 5.87 (m, 1H, H-4) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 23.7 (C-6, C-6'); 35.4 (C-2); 43.3 (C-3); 71.5 (C-1); 117.0 (C-5); 135.2 (C-4) ppm.

Darstellung von 2,2-Dimethyl-1-tosyloxy-pent-4-en (MM 11)



66.1 g (557 mmol) p-Toluolsulfonsäurechlorid werden in 300 mL Dichlormethan vorgelegt und mit 45 mL (44.1 g; 557 mmol) Pyridin versetzt. Die Mischung wird auf 0°C abgekühlt und tropfenweise mit 6.8 g (60 mmol) 2,2-Dimethyl-pent-4-enol versetzt. Man rührt 48 Stunden bei Raumtemperatur und gießt die Reaktionsmischung anschließend auf Eiswasser. Man trennt die Phasen und extrahiert die wässrige zweimal mit MTBE. Die vereinigten organischen Phasen werden mit verdünnter Salzsäure und 2 N Natronlauge gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die Lösungsmittel werden am Rotationsverdampfer abgetrennt und das überschüssige p-Toluolsulfonsäurechlorid mittels Umkondensation im Vakuum entfernt.

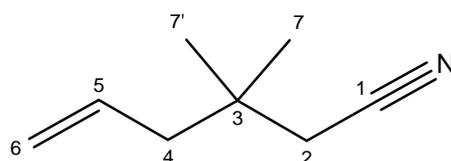
Ausbeute: 85% (13.8 g; 51 mmol) als braune Flüssigkeit.

¹H-NMR (300 MHz; CDCl₃): δ = 0.87 (s, 6H, H-6, H-6'); 1.98 (bd, *J* = 7.5 Hz, 2H, H-3); 2.45 (s, 3H, H-11); 3.68 (s, 2H, H-1); 4.93 – 5.05 (m, 2H, H-5); 5.59 – 5.75 (m, 1H, H-4); 7.34 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H-9, H-9'), 7.78 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H-8, H-8') ppm.

¹³C-NMR (75 MHz; CDCl₃): δ = 21.6 (C-11); 23.7 (C-6, C-6'); 34.3 (C-2); 42.8 (C-3); 77.5 (C-1); 118.2 (C-5); 127.8 (C-8, C-8'); 129.7 (C-9, C-9'), 133.0 (C-7), 133.5 (C-4), 144.6 (C-10) ppm.

Elementaranalyse: berechnet: C 62.66, H 7.51, gefunden: C 62.37, H 7.59.

Die ermittelten Daten stimmen mit denen in der Literatur^[233] überein.

Darstellung von 3,3-Dimethyl-hex-5-enitril (MM 12)

12.8 g (51 mmol) 2,2-Dimethyl-1-tosyloxy-pent-4-en werden unter Argon in 50 mL trockenem DMSO vorgelegt und mit 3.0 g (61 mmol) wasserfreiem Natriumcyanid versetzt. Die Reaktionsmischung wird 6 Stunden unter Rückfluss erhitzt und nach dem Abkühlen vorsichtig auf Wasser gegossen. Man extrahiert mehrmals mit MTBE und trocknet die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt im Ölpumpenvakuum destilliert (Sdp. 26 °C).

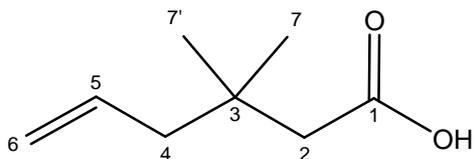
Ausbeute: 73% (4.6 g; 37.4 mmol) als klare, farblose Flüssigkeit.

¹H-NMR (300 MHz; CDCl₃): δ = 1.05 (s, 6H, H-7, H-7'); 2.09 (bd, *J* = 7.4 Hz, 2H, H-4); 2.18 (s, 2H, H-2); 5.05 – 5.16 (m, 2H, H-6); 5.67 – 5.84 (m, 1H, H-5) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz; CDCl₃): δ = 26.5 (C-7, C-7'); 29.8 (C-2); 33.2 (C-3); 45.5 (C-4); 118.8 (C-6); 133.3 (C-5), 194.7 (C-1) ppm.

Elementaranalyse: berechnet C 77.99, H 10.64, N 11.37; gefunden C 77.66, H 11.07, N 11.21.

Die ermittelten spektroskopischen Daten stimmen mit denen in der Literatur^[234] überein.

Darstellung von 3,3-Dimethylhex-5-ensäure (MM 13)

2.9 g (23.5 mmol) 3,3-dimethyl-hex-5-enylnitril werden in 50 mL Methanol gelöst und mit 50 ml einer 25%igen Natronlauge versetzt. Unter starkem Rühren wird die Reaktionsmischung 36 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend stellt man unter Kühlung durch Zugabe konzentrierter Salzsäure pH 2-3 ein und extrahiert die Lösung mit Essigester. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, am Rotationsverdampfer eingeeengt und anschließend säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 34% (1.18 g; 8.0 mmol) als klare, farblose Flüssigkeit.

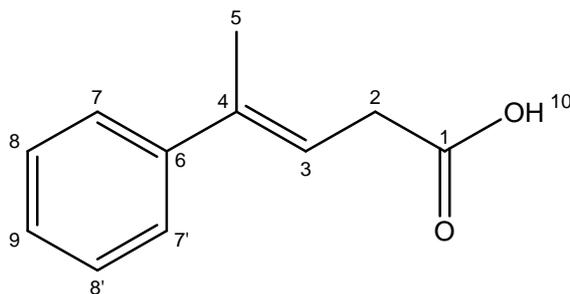
¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 1.04 (s, 6H, H-7, H-7'); 2.11 (bd, J = 7.5 Hz, 2 H, H-4); 2.23, (s, 2H, H-2); 4.96 - 5.16 (m, 2H, H-6); 5.72 – 5.93 (m, 1H, H-5); 10.72 (s, 1H, OH) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 26.9 (C-7, C-7'); 33.2 (C-3); 45.4 (C-4); 46.4 (C-2); 117.8 (C-6); 134.6 (C-5), 178.2 (C-1) ppm.

HRMS (EI): m/z = 142.0986 (M^+ , berechnet 142.0994 für C₈H₁₄O₂)

LC-MS: t_R = 8.74 min (M = 142)

Elementaranalyse: berechnet C 67.57, H 9.92; gefunden C 67.10, H 10.33

Darstellung von (E)-4-Phenylpent-3-ensäure (MM 15)^[118]

6.71 g (50 mmol) 2-Phenylpropanal, 5.21 g Malonsäure (50 mmol) und 7.60 g (75 mmol) Triethylamin werden 20 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend verdünnt man die Reaktionsmischung mit MTBE und säuert mit 2 N Salzsäure an (pH 1). Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige noch zweimal mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden so oft mit kleinen Portionen 2 N Natronlauge gewaschen, bis sich der pH-Wert der wässrigen Phase nicht mehr ändert. Die vereinigten wässrigen Phasen dieses Extraktionsschrittes werden unter Kühlung mit halbkonzentrierter Salzsäure auf pH 1 gebracht. Anschließend wird die Lösung mit MTBE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Man erhält das Rohprodukt als gelblichen, amorphen Feststoff der Säulenchromatographisch mit DCM:DEE 23:2 gereinigt wird.

Ausbeute: 71% (6.29 g; 35 mmol) als gelblicher, kristalliner Feststoff.

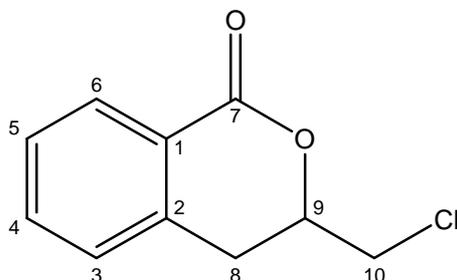
¹H-NMR (200 MHz; CDCl₃): δ = 2.07 (d, J = 1.3 Hz, 3H, H-5); 3.31 (dd, J = 0.9, 7.14 Hz, 2H, H-2); 5.93 (qt, J = 1.3, 7.1 Hz, 1H, H-3); 7.23 – 7.45 (m, 5H, H-7, H-7', H-8, H-8', H-9); 10.6 (b, 1H, H-10) ppm.

¹³C-NMR (50 MHz; CDCl₃): δ = 16.2 (C-5); 34.1 (C-2); 118.4 (C-3); 125.8, 127.2 und 128.2 (C-7, C-8, C-9); 138.7 (C-4); 142.9 (C-6); 178.1 (C-1) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur^[118] aufgeführten überein.

2.2 Cyclisierung der ungesättigten Carbonsäuren

Cyclisierung von 2-Allylbenzoesäure (MM 6) zum 3-(Chlormethyl)isochroman-1-on (MM 7)



1.08 g (10 mmol) Diethyl-*N*-chloramin werden unter Argon in 10 mL trockenem Diethylether vorgelegt und auf 0°C gekühlt und tropfenweise mit 0.6 mL (5 mmol) Bortrifluorid-Etherat versetzt. Anschließend gibt man 0.405 g der 2-Allylbenzoesäure hinzu und lässt die Reaktionsmischung über Nacht auf Raumtemperatur kommen. Die gelb-weiße Suspension wird auf 30 mL 2 N Natronlauge gegossen und die organische Phase abgetrennt. Man extrahiert die wässrige Phase noch 2-mal mit Dichlormethan, trocknet die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (PE:MTBE 3:1, 1:1).

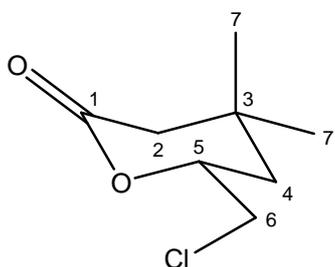
Ausbeute: 52% (0.255 g; 1.3 mmol) als farblose Flüssigkeit.

¹H-NMR (600 MHz; CDCl₃): δ = 3.11 (dd, *J*=16.26, 3.40 Hz, 1 H, H-8), 3.20 (dd, *J*=16.24, 11.16 Hz, 1 H, H-8), 3.77 (dd, *J*=11.59, 6.40 Hz, 1 H, H-10), 3.84 (dd, *J*=11.58, 4.59 Hz, 1 H, H-10), 4.76 (m, 1 H, H-9), 7.30 (d, *J*=7.61 Hz, 1 H, H-3), 7.42 (t, *J*=7.61, 7.61 Hz, 1 H, H-5), 7.58 (t, *J*=7.51, 7.51 Hz, 1 H, H-4), 8.09 (d, *J*=7.77 Hz, 1 H, H-6) ppm.

¹³C-NMR (150 MHz; CDCl₃): δ = 30.5 (C-10); 44.7 (C-8); 76.9 (C-3); 124.5 (C-1); 127.6 (C-3); 127.9 (C-5); 130.3 (C-6); 134.1 (C-4); 137.8 (C-2); 164.2 (C-7) ppm.

HRMS (EI): *m/z* = 196.02876 (M⁺, berechnet = 196.0291 für C₁₀H₉ClO₂)

Cyclisierung von 3,3-Dimethylhex-5-ensäure (MM 13) zum 6-(chloromethyl)-tetrahydro-4,4-dimethylpyran-2-on (MM 14)



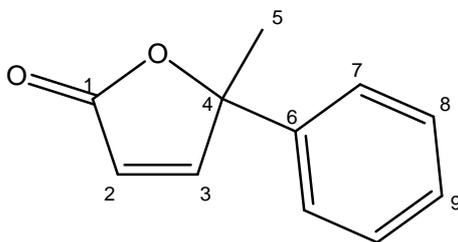
Unter Schutzgas werden 670 mg (5 mmol) 3,3-Dimethylhex-5-ensäure in 5 mL Diethylether vorgelegt und auf 0°C abgekühlt. Anschließend tropft man 2.7 g (25 mmol) Diethyl-*N*-chloramin zu, gefolgt von 1.17 mL (10 mmol) Bortrifluorid-Etherat. Man lässt über Nacht auf Raumtemperatur kommen und gießt die Lösung auf wenig Eiswasser. Durch Zugabe 20%iger Natronlauge wird das Gemisch auf einen basischen pH gebracht und anschließend mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird flashchromatographisch gereinigt (PE: MTBE 3:1).

Ausbeute: 35% (307 mg; 1.75 mmol) als farblose Flüssigkeit.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 1.11 (s, 3H, H-7 oder H-7'); 1.12 (s, 3H; H-7 oder H-7'); 1.66 (dd, *J* = 11.9, 13.8 Hz, 1H, H-4_{eq}); 1.81 (ddd, *J* = 2.0, 3.4, 13.8 Hz, 1H, H-4_{ax}); 2.26 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H, H-2_{eq}); 2.40 (dd, *J* = 2.0, 16.8 Hz, 1H, H-2_{ax}); 3.68 (dd, *J* = 2.0, 4.9 Hz, 2H, H-6); 4.62 (tdd, *J* = 4.9, 8.9, 11.9 Hz, 1H, H-5) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 26.7 und 29.6 (C-7, C-7'); 30.6 (C-3); 38.9 (C-4); 43.6 (C-5); 46.1 (C-6); 76.0 (C-2); 170.4 (C-1) ppm.

HRMS (EI): *m/z* = 176.0604 (M⁺ berechnet 176.0604 für C₈H₁₃ClO₂)

Cyclisierung der Phenylpent-3-ensäure (MM 15) zum 5-Methyl-5-phenylfuran-2(5H)-on (MM 17)

In einem ausgeheizten Schlenk-Kolben werden 1.34 g (12.5 mmol) Diethyl-*N*-chloramin in 5 mL Diethylether unter Argon vorgelegt und mit einem Eis-Wasser-Bad auf 0°C gekühlt. Es werden 0.6 mL (5 mmol) Bortrifluorid-Etherat zugetropft. Anschließend wird eine Lösung aus 440 mg (2.5 mmol) 4-Phenylpent-3-ensäure in 3 mL trockenem Diethylether zugetropft. Man lässt über Nacht auf Raumtemperatur kommen.

Die Reaktionsmischung wird auf 15 mL 1 N Natronlauge gegossen und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand flashchromatographisch gereinigt (PE:MTBE 3:1). Man erhält 5-methyl-5-phenylfuran-2-(5H)-on als Eliminierungsprodukt des gewünschten 4-chloro-dihydro-5-methyl-5-phenylfuran-2-(3H)-ons.

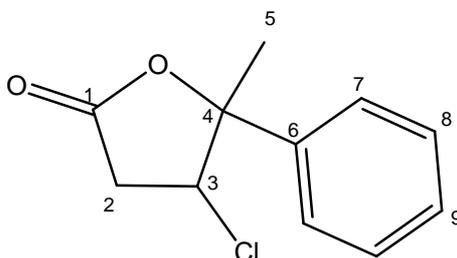
Ausbeute: 64% (279 mg; 1.6 mmol) als klare, leicht gelbe Flüssigkeit.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.82 (s, 3H, H-5); 6.05 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, H-3), 7.30-7.44 (m, 5H, H-7, H-8, H-9); 7.65 (d, 5.6 Hz, 1H, H-2).

¹³C-NMR (50 MHz; CDCl₃): δ = 26.2 (C-5); 88.8 (C-4); 119.2 (C-2); 124.7, 128.2 und 128.7 (C-7, C-8, C-9); 139.1 (C-6); 160.4 (C-3); 172.3 (C-1) ppm.

GC-MS: t_R = 12.03 min (M = 174)

GC (ChiralDEX G-TA): t_R = 19.07 + 19.94 min (je 50%).

Cyclisierung der Phenylpent-3-ensäure (MM 15) zum 4-Chloro-dihydro-5-methyl-5-phenylfuran-2(3H)-on (MM 16)

In einem ausgeheizten Schlenk-Kolben werden unter Argonatmosphäre bei -78°C 1.34 g (12.5 mmol) Diethyl-*N*-chloramin und 0.61 mL (5 mmol) Bortrifluorid-Etherat in 5 mL trockenem Diethylether vorgelegt und 15 min gerührt. Anschließend wird bei dieser Temperatur eine Lösung aus 440 mg (2.5 mmol) Phenylpen-3-ensäure in 5 mL Diethylether zugetropft und die Reaktionsmischung weitere 2 h bei -78°C gerührt. Man lässt auf Raumtemperatur kommen, gießt die Lösung auf Wasser, versetzt mit 1 N NaOH bis zur basischen Reaktion und extrahiert mit MTBE. Das Rohprodukt wird auf Kieselgel einrotiert und flashchromatographisch gereinigt (PE:MTBE 10:1 \rightarrow 5:1 \rightarrow 3:1 \rightarrow 1:1). Man erhält das gewünschte Produkt ($R_f(3:1) = 0.49$) als farblose Flüssigkeit. Bei Lagerung bei Raumtemperatur eliminiert dieses zum 5-Methyl-5-phenylfuran-2-(5H)-on, welches auch als Nebenprodukt bei der chromatographischen Reinigung erhalten wird ($R_f(3:1) = 0.2$).

Ausbeute: 25% (119 mg; 0.6 mmol) als farblose Flüssigkeit.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): $\delta = 1.83$ (s, 3H, H-5); 2.78 (dd, $J = 3.4, 18.0$ Hz, 1H, H-2); 2.97 (dd, $J = 6.5, 18.0$ Hz, 1H, H-2); 4.70 (dd, $J = 3.4, 6.5$ Hz, 1H, H-3); 7.32-7.44 (m, 5H, H-7, H-8, H-9) ppm.

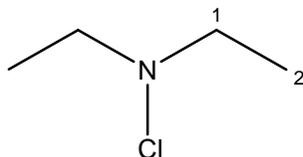
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz; CDCl_3): $\delta = 25.5$ (C-5); 39.4 (C-2); 62.2 (C-3); 88.9 (C-4); 124.1, 128.5 und 129.0 (C-7, C-8, C-9); 141.9 (C-6); 172.8 (C-1) ppm.

GC-MS: $t_R = 13.05$ min ($M = 210 + 212$)

GC (Chiraldex G-TA): $t_R = 21.44 + 22.2$ min (je 50%)

2.3 Darstellung der *N*-Chloramine

Darstellung von Diethyl-*N*-chloramin (MM 1)

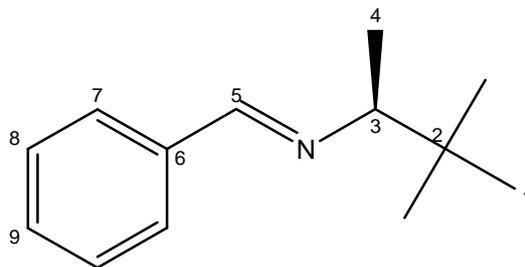


15 mL (146 mmol) Diethylamin werden bei 0°C tropfenweise mit 85 mL 13%iger Natriumhypochlorid-Lösung versetzt und zunächst 15 min bei 0°C und anschließend eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Man trennt die Phasen und trocknet die organische über möglichst wenig Magnesiumsulfat. Das Trockenmittel wird abfiltriert. Man erhält das Produkt als gelbe, intensiv riechende Flüssigkeit in nahezu quantitativer Ausbeute.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 1.20 (t, *J* = 6.9 Hz, 6H, H-2), 2.94 (q, *J* = 6.9 Hz, 4H, H-1) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 13.0 (C-2); 58.0 (C-1) ppm.

Darstellung von (S)-N-Benzyliden-3,3-dimethylbutan-2-amin (MM 21)

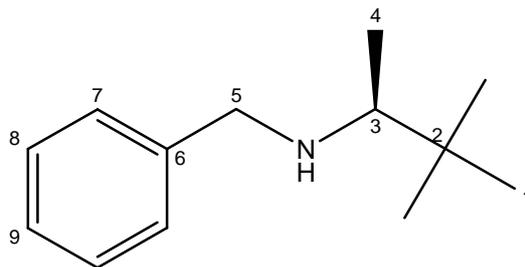


2.90 g (27.3 mmol) frisch destilliertes Benzaldehyd werden in 25 ml Dichlormethan vorgelegt und mit 3.04 g (30 mmol) (S)-3,3 Dimethyl-2-aminobutan versetzt. Zu der Lösung werden mehrere Gramm Natriumsulfat gegeben und die Suspension über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Man filtriert das Trockenmittel ab und entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Das Rohprodukt wird säulen-chromatographisch gereinigt (PE:MTBE 10:1).

Ausbeute: 84% (4.35 g; 23.0 mmol) als farblose Flüssigkeit.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 0.92 (s, 9H, H-1); 1.56 (d, *J* = 6.5 Hz; 3H, H-4); 2.96 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H, H-3); 7.35 – 7.43 (m, 3H, H-Ar); 7.70 – 7.78 (m, 2H, H-Ar); 8.23 (s, 1H, H-5).

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 17.4 (C-4); 26.7 (C-1); 34.3 (C-2); 75.5 (C-3); 128.0, 128.4 und 130.1 (C-7, C-8, C-9); 136.8 (C-6); 158.3 (C-5) ppm.

Darstellung von (S)-N-Benzyl-3,3-dimethylbutan-2-amin (MM 22)

4.35 g (23.0 mmol) (S)-N-Benzyliden-3,3-dimethylbutan-2-amin werden in 20 mL Methanol vorgelegt und auf 0°C gekühlt. Portionsweise werden 1.13 g (30 mmol) Natriumborhydrid zugegeben und die Reaktionsmischung 6 Stunden lang gerührt. Man hydrolysiert durch die Zugabe von 10 mL 2 N Natronlauge, trennt die Phasen und extrahiert die wässrige noch einmal mit Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels erhält man das Produkt in ausreichender Reinheit.

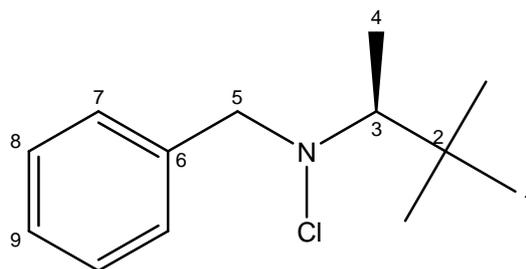
Ausbeute: 64% (2.80 g; 14.7 mmol) als schwach gelbliche Flüssigkeit.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 0.88 (s, 9H, H-1); 1.01 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, H-4); 2.28 (q, *J* = 6.4, 1H, H-3); 3.65 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, H-5); 3.93 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, H-5); 7.19 – 7.39 (m, 5H, H-7, H-8, H-9) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 14.6 (C-4); 26.5 (C-1); 34.4 (C-2); 52.6 (C-3); 61.2 (C-5); 126.7, 128.1 und 128.2 (C-7, C-8, C-9); 141.3 (C-6) ppm.

HRMS (EI): *m/z* = 191.1675 (M⁺ berechnet 191.1674 für C₁₃H₂₁N)

Darstellung von (S)-N-Benzyl-N-chlor-3,3-dimethylbutan-2-amin (MM 23)



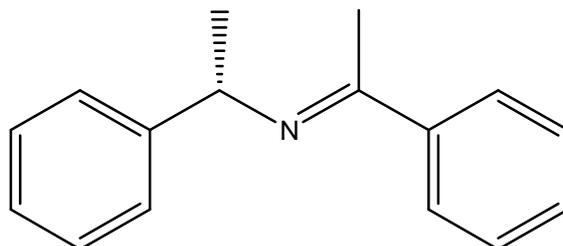
1.9 g (10 mmol) (S)-N-Benzyl-3,3-dimethylbutan-2-amin werden in 25 mL Dichlormethan vorgelegt und auf 0°C gekühlt. Man versetzt die Lösung mit 1.4 g (11 mmol) N-Chlorsuccinimid und rührt 4 Stunden bei RT. Die Reaktionsmischung wird am Rotationsverdampfer eingengt und in Pentan aufgenommen. Die ausgefallenen Feststoffe werden mittels Filtration entfernt und das Filtrat anschließend wieder eingengt.

Ausbeute: 97% (2.2 g; 9.7 mmol) als gelbliche Flüssigkeit.

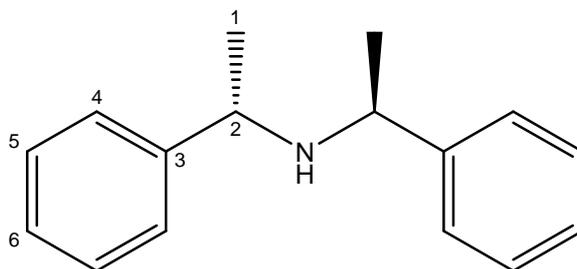
¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 0.88 (s, 9H, H-1); 1.14 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H-4); 2.65 (q, J = 6.6, 1H, H-3); 3.92 (d, J = 13.6 Hz, 1 H, H-5); 4.08 (d, J = 13.6 Hz, 1H, H-5); 7.16 – 7.33 (m, 5 H, H-7, H-8, H-9) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 8.6 (C-4); 27.6 (C-1); 35.7 (C-2); 66.6 (C-3); 70.8 (C-5); 127.5, 128.2 und 128.8 (C-7, C-8, C-9); 138.1 (C-6) ppm.

HRMS (EI): m/z = 225.1304 (M⁺ berechnet 225.1284 für C₁₃H₂₁NCl)

Darstellung von (S)-1-phenyl-N-(1-phenylethyliden)ethylamin (MM 18)

In 300 mL Toluol werden 23.4 mL (0.2 mol) Acetophenon und 24.2 mL (0.2 mol) (S)-1-Phenylethylamin gelöst und mit einer Spatelspitze *p*-Toluolsulfonsäure versetzt. Man erhitzt über Nacht am Wasserabscheider und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Bei dem Rückstand handelt es sich um das Produkt, welches ohne weitere Aufreinigung im nächsten Schritt verwendet wird.

Darstellung von (S,S)-bis-(1-Phenylethyl)amin (MM 19)

Das (S)-1-Phenyl-N-(1-phenylethyliden)ethylamin wird in 300 mL Methanol aufgenommen und auf 0°C gekühlt. Portionsweise werden 3.8 g (0.1 mol) Natriumborhydrid zugegeben und die Lösung über Nacht gerührt. Die Reaktion wird durch vorsichtige Zugabe von 90 mL 25%iger Natronlauge hydrolysiert und zwei Stunden nachgerührt. Anschließend trennt man die Phasen, extrahiert die wässrige noch zwei Mal mit MTBE und trocknet die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat. Nach dem Entfernen des Lösungsmittel erhält man das Rohprodukt als eine 1:1 Mischung aus dem gewünschten (S,S)-bis-(1-Phenylethyl)amin und dem (S,R)-Diastereomer.

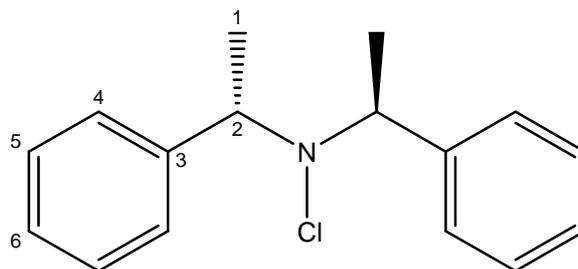
Um die Diastereomere von einander zu trennen, wird das Produktgemisch in 150 mL Diethylether aufgenommen und unter Kühlung mit einem Wasserbad langsam mit

50 mL 2 N etherischer Salzsäure-Lösung versetzt wobei das gewünschte Produkt als Hydrochlorid ausfällt. Nach Filtration und Trocknen im Vakuum kann dieses durch versetzen mit 25%iger Natronlauge, Extraktion mit MTBE und Trocknen über Natriumsulfat, freigesetzt werden.

Ausbeute: 26% absolut / 51% (S,S)-Isomer (11.6 g; 0.05 mol) als leicht gelbes Öl.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 1.26 (d, J = 6.7 Hz, 6H, H-1); 1.59 (bs, 2H, H-2); 3.49 (q, J = 6.7 Hz, 2H, H-2); 7.18 – 7.37 (m, 10H, H-4; H-5, H-6) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 25.0 (C-1); 55.0 (C-2); 126.6 (C-6); 126.7 (C-5); 128.3 (C-5); 145.8 (C-3) ppm.

Darstellung von *N*-Chlor-(*S,S*)-bis-(1-Phenylethyl)amin (MM 20)

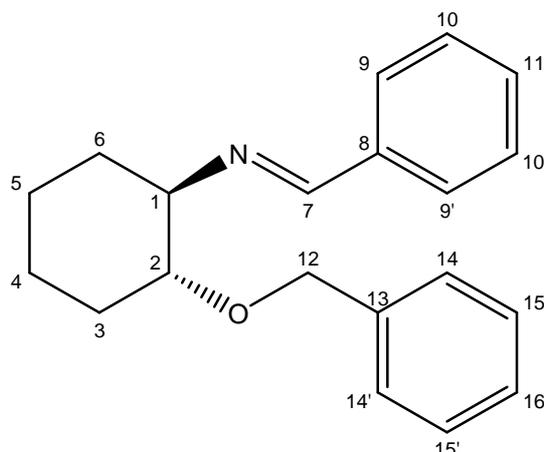
1.9 g (8.5 mmol) Di-(1*R*-phenylethyl)amin werden in 25 mL Dichlormethan vorgelegt und auf 0°C gekühlt. Man versetzt die Lösung mit 1.2 g (9.2 mmol) *N*-Chlorsuccinimid und rührt 4 Stunden. Die Reaktionsmischung wird am Rotationsverdampfer eingeeengt und mit Pentan aufgenommen. Die ausgefallenen Feststoffe werden mittels Filtration entfernt und das Filtrat anschließend wieder eingeeengt.

Ausbeute: 96.8% (2.14 g; 8.2 mmol) als gelbliche Flüssigkeit.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 1.51 (d, *J* = 6.6 Hz; 6H, H-1); 4.11 (q, *J* = 6.6 Hz, 2H, H-2); 7.24 – 7.40 (m, 10H, H-4, H-5, H-6) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 20.5 (C-1); 64.4 (C-2); 127.4; 128.0; 128.1, 142.0 (C-3) ppm.

HRMS (EI): *m/z* = 259.11526 (*M*⁺ berechnet 259.11278 für C₁₆H₁₈ClN)

Darstellung von (1R,2R)-*N*-Benzyliden-2-benzyloxy-cyclohexanamin (MM 24)

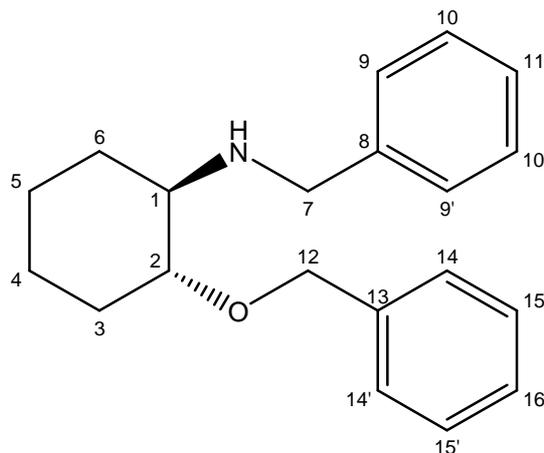
2.9 g (27.3 mmol) Benzaldehyd werden in 30 mL Dichlormethan vorgelegt und unter Rühren mit 6.2 g (30 mmol) 1-(R)-*trans*-2-Benzyloxy-cyclohexanamin versetzt. Man setzt der Reaktionsmischung ca. 5 g Natriumsulfat hinzu und rührt 24 Stunden bei Raumtemperatur. Das Trockenmittel wird anschließend abfiltriert und die Lösung am Rotationsverdampfer eingeeengt.

Ausbeute: 87% (7.05 g, 23.8 mmol) als farblose Flüssigkeit.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 1.25 – 1.45 (m, 3H), 1.59 – 1.84 (m, 4H) und 2.08 – 2.23 (m, 1H), (H-3, H-4, H-5, H-6); 3.13 – 3.28 (m, 1H, H-2); 3.51 (ddd, J = 4.3, 9.9, 10.0 Hz; 1H, H-1); 4.48, 4.55 (AB, J = 11.8 Hz, je 1H, H-12); 7.12 – 7.26 (m, 5H), 7.37 – 7.46 (m, 3H) und 7.68 – 7.84 (m, 2H), (H-9, H-9', H-10, H-10', H-11, H-14, H-14', H-15, H-15', H-16); 8.34 (s, 1H, H-7) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 24.1, 24.5, 30.9 und 32.9 (C-3, C-4, C-5, C-6); 71.6 (C-1); 75.4 (C-12); 80.8 (C-2); 127.2, 127.6, 128.0, 128.1, 128.4 und 130.3 (C-9, C-9', C-10, C-10', C-11, C-14, C-14', C-15, C-15', C-16); 136.5 (C-13); 138.9 (C-8); 160.6 (C-7) ppm.

HRMS (EI): m/z = 293.17362 (M^+ berechnet 293.17796 für C₂₀H₂₃NO)

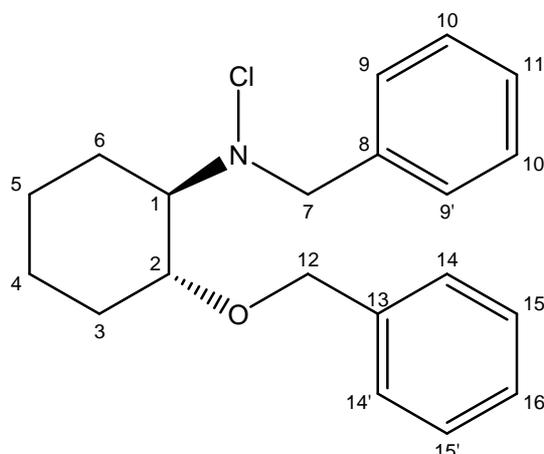
Darstellung von (1R,2R)-*N*-Benzyl-2-benzyloxy-cyclohexanamin (MM 25)

7.0 g (23.8 mmol) (1R,2R)-*N*-Benzyliden-2-benzyloxy-cyclohexanamin werden in 20 mL Methanol gelöst, auf 0°C abgekühlt und portionsweise mit 1.1 g (28.6 mmol) Natriumborhydrid versetzt. Man lässt die Reaktionsmischung über Nacht auf Raumtemperatur kommen und hydrolysiert durch Zugabe von 10 mL 2 N Natronlauge. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die erhaltene Substanz muss nicht gereinigt werden.

Ausbeute: 58% (4.1 g; 13.7 mmol) als schwach gelbliche Flüssigkeit.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 1.06 – 1.34 (m, 4H), 1.59 – 1.84 (m, 2H) und 2.00 – 2.55 (m, 2H), (H-3, H-4, H-5, H-6); 2.58 (ddd, *J* = 4.1, 9.7, 9.9 Hz, 1H, H-1); 2.66 (b, 1H, NH); 3.28 (ddd, *J* = 4.4, 9.3, 9.4 Hz, 1H, H-2); 3.68, 3.86 (AB, *J* = 13.1, je 1H, H-7); 4.43, 4.64 (AB, *J* = 11.5 Hz, je 1H, H-12); 7.18 – 7.44 (m, 10H, H-9, H-9', H-10, H-10', H-11, H-14, H-14', H-15, H-15', H-16) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 24.1, 24.3, 29.9, und 30.2 (C-3, C-4, C-5, C-6); 51.0 (C-7); 61.1 (C-1); 70.6 (C-12); 81.9 (C-2); 126.7, 127.5, 127.6, 127.9 und 128.3 (C-9, C-9', C-10, C-10', C-11, C-14, C-14', C-15, C-15', C-16); 138.8 (C-13); 140.6 (C-8) ppm.

Darstellung von (1R,2R)-N-Benzyl-2-benzyloxy-N-chlor-cyclohexanamin (MM 26)

3.4 g (11.5 mmol) (1R,2R)-N-Benzyl-2-benzyloxy-cyclohexanamin werden in 25 mL Dichlormethan vorgelegt und auf 0°C gekühlt. Man setzt 1.5 g N-Chlorsuccinimid hinzu, rührt weitere 60 min unter Eiskühlung und anschließend noch 2 Stunden bei Raumtemperatur. Die Reaktionsmischung wird am Rotationsverdampfer eingengt und in Pentan aufgenommen. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und mit Pentan gewaschen. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer erneut eingengt. Man erhält das gewünschte Produkt in quantitativer Ausbeute als eine leicht gelbliche Flüssigkeit.

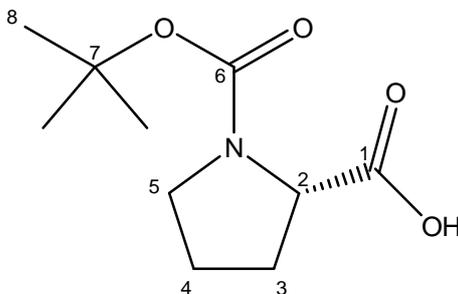
¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 1.17 – 1.38 (m, 3H), 1.56 – 1.82 (m, 3H) und 2.01 – 2.19 (m, 2H), (H-3, H-4, H-5, H-6); 2.93 (ddd, *J* = 4.0, 8.9, 11.3 Hz, 1H, H-1); 3.62 – 3.71 (m, 1H, H-2); 4.24, 4.29 (AB, *J* = 13.9 Hz, je 1H, H-7); 4.71, 4.81 (AB, *J* = 11.5, je 1H H-12); 7.25 – 7.48 (m, 10H, H-9, H-9', H-10, H-10', H-11, H-14, H-14', H-15, H-15', H-16) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 24.2; 24.5; 31.9; 65.1; 71.8; 72.0; 78.2; 127.4; 127.5; 127.9; 128.2; 128.7; 138.1; 139.2 ppm.

3 Versuchsvorschriften zu Kapitel III

3.1 Eduktdarstellung zur Ligandensynthese ausgehend vom Prolin

Darstellung von Boc-L-Prolin (MM 32)



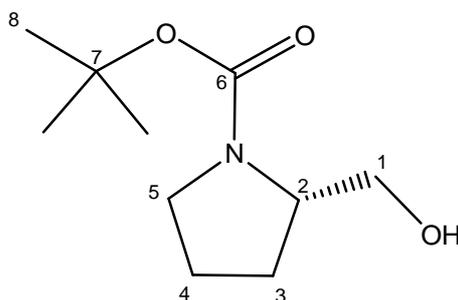
11.5 g (0.1 mol) L-Prolin werden in 200 mL Dichlormethan suspendiert und auf 0°C abgekühlt. Man versetzt mit 15.2 g (0.15 mol) Triethylamin und tropft anschließend eine Lösung von 30.5 g (0.14 mol) Boc-Anhydrid in 10 mL Dichlormethan innerhalb von 10 min hinzu. Man rührt die klare Lösung über Nacht bei Raumtemperatur. Die Reaktion wird durch die Zugabe von 50 mL gesättigter Zitronensäurelösung abgebrochen, die Phasen getrennt, die organische zweimal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und anschließend über Natriumsulfat getrocknet. Nach entfernen des Lösungsmittels erhält man das Rohprodukt, welches durch Umkristallisation aus Essigester/Pentan gereinigt wird.

Ausbeute: 56% (12.3 g; 56.0 mmol) als weißer Feststoff.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 1.41 und 1.47 (je s, 9H, H-8); 1.80 – 2.17 (m, 3H, H-4; H-3); 2.17 – 3.15 (m, 1H, H-3); 3.29 – 3.61 (m, 2H, H-5); 4.29 (ddd, *J* = 3.4, 8.3, 12.6 Hz; 1H, H-2); 11.59 (s, 1H, OH) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 23.6 und 24.3 (C-4); 28.2 und 28.3 (C-8); 28.7 und 30.8 (C-3); 46.3 und 46.9 (C-5); 58.9 und 59.0 (C-2); 80.3 und 81.2 (C-7); 153.8 und 156.2 (C-6); 175.6 und 179.0 (C-1) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen in der Literatur^[10] überein. Der doppelte Signalsatz im ¹³C-NMR Spektrum sowie bei dem Signal der Methylgruppen der Boc-Schutzgruppe im ¹H-NMR Spektrum resultieren aus dem Doppelbindungscharakter der Amidbindung der Schutzgruppe und den daraus entstehenden Isomeren.

Darstellung von L-Boc-Prolinol (MM 34)**Methode A: Durch Reduktion von L-Boc-Prolin (MM 32) mit Boran-Dimethylsulfid-Komplex**

Nach einer Vorschrift von KATZENELLENBOGEN^[188] werden 11.7 g (54 mmol) Boc-L-Prolin unter Argonatmosphäre in 200 mL trockenem THF vorgelegt und auf 0°C gekühlt. Über einen Zeitraum von 45 Minuten werden 5.37 g (70 mmol) einer 94%igen Boran-Dimethylsulfid-Komplex-Lösung zugegeben, wobei eine heftige Gasentwicklung zu beobachten ist. Man lässt die Reaktionsmischung über Nacht auf Raumtemperatur kommen und erhitzt anschließend noch eine Stunde unter Rückfluss. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand auf Eis gegossen. Man extrahiert mit Dichlormethan, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung und trocknet über Magnesiumsulfat. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute: 61% (8.8 g; 43.3 mmol) als weißer Feststoff.

¹H-NMR (200 MHz; CDCl₃): δ = 1.45 (s, 9H, H-8); 1.61 – 2.12 (m, 4H, H-3, H-4); 3.10 – 3.66 (m, 4H, H-1, H-5); 3.93 (bs, 1H, OH); 4.71 (bs, 1H, H-2) ppm.

¹³C-NMR (50 MHz; CDCl₃): δ = 24.0 (C-4); 28.4 (C-8); 28.7 (C-3); 47.5 (C-5); 60.1 (C-2); 67.6 (C-1); 80.1 (C-7); 157.2 (C-6) ppm.

Die ermittelten spektroskopischen Daten stimmen mit denen in der Literatur ^[188] aufgeführten überein.

Methode B: Durch Reduktion von L-Boc-Prolin (MM 32) mit Cyanurfluorid und Natriumborhydrid

In Anlehnung an eine Vorschrift von M. FALORNI^[189] werden 3.1 g (16.5 mmol) Cyanurchlorid im 40 mL Dimethoxyethan gelöst und bei Raumtemperatur mit 1.65 g (16.5 mmol) *N*-Methylmorpholin versetzt wobei sich ein feiner weißer Feststoff abscheidet. Die Suspension wird mit einer Lösung aus 3.5 g (16.5 mmol) L-Boc-Prolin in 7 mL DME versetzt und diese Mischung 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man filtriert den entstandenen Feststoff ab und kühlt das Filtrat auf 0°C ab. Dieses wird mit einer Suspension aus 0.94 g (16.5 mmol) Natriumborhydrid in 5 mL Wasser versetzt und 10 min bei 0°C gerührt. Man gibt 10 ml Diethylether hinzu und säuert die Lösung durch Zugabe von halbkonzentrierter Salzsäure an. Anschließend werden die Phasen getrennt, die wässrige noch mal mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 10%iger Natriumcarbonat-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels erhält man das Produkt in ausreichender Reinheit.

Ausbeute: 50% (7.6 mmol; 1.52 g) als weißer Feststoff.

Die Spektroskopischen Daten stimmen mit den oben angegebenen überein.

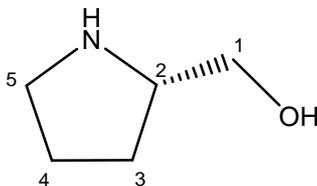
Methode C: Durch Reduktion von L-Boc-Prolin (MM 32) mit Boran-THF-Koplex

11.96 g (9 mmol) L-Boc-Prolin werden in trockenem THF vorgelegt und auf 0°C gekühlt. Tropfenweise werden 11 mL (10.9 mmol) einer 1 M Lösung einer $BH_3 \cdot THF$ Lösung zugegeben und die Reaktionsmischung zunächst 1 Stunde unter Eiskühlung und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird auf Eis gegossen und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zunächst mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung dann mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem entfernen des Lösungsmittels erhält man das Produkt in ausreichender Reinheit.

Experimenteller Teil

Ausbeute: 96% (1.74 g; 8.6 mmol) als weißer Feststoff.

Die Spektroskopischen Daten stimmen mit denen oben angegebenen überein.

Darstellung von L-Prolinol (MM 35)

11.5 g (0.1 mol) L-Prolin werden portionsweise zu einer Suspension aus 5.9 g (0.16 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 100 mL trockenem THF bei 0°C gegeben. Die Reaktionsmischung wird 10 Stunden unter Rückfluss erhitzt und anschließend durch die Zugabe von 28 g Kaliumhydroxid in 15 ml Wasser über 3 Stunden hydrolysiert. Die entstandene Suspension wird noch mal aufgekocht und die Feststoffe abfiltriert. Der Filterkuchen wird mit THF ausgekocht und die Filtrate vereinigt. Man entfernt das Lösungsmittel und reinigt das Rohprodukt durch Destillation im ÖPV (Sdp.: 50°C).

Ausbeute: 60% (5.5 g; 0.6 mmol) als farblose Flüssigkeit.

¹H-NMR (200 MHz; CDCl₃): δ = 1.25 – 1.44 (m, 1H) und 1.55 – 1.88 (m, 3H), (H-3,H-4); 2.85 (m, 2H, NH, OH); 3.12 – 3.36 (m, 2H, H-5); 3.41 – 3.57 (m, 3H, H-1, H-2) ppm

¹³C-NMR (50 MHz; CDCl₃): δ = 25.7 (C-2); 27.4 (C-3); 46.2 (C-5); 59.7 (C-2); 64.2 (C-1) ppm.

Die ermittelten spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur aufgeführten überein.

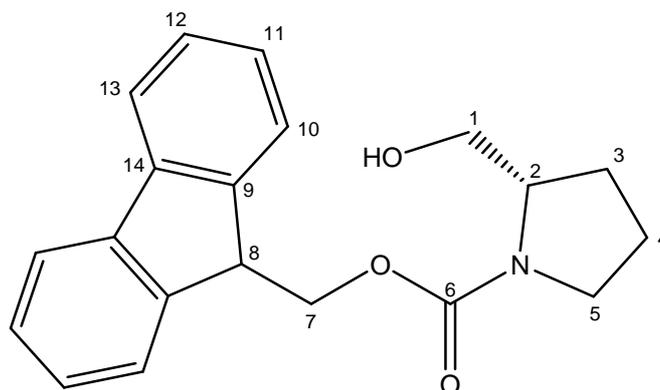
Darstellung von L-Boc-Prolinol (MM 34) aus L-Prolinol (MM 35)

5.24 g (52 mmol) L-Prolinol werden in 40 mL Ethylacetat vorgelegt und auf 0°C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden 15.8 g (72 mmol) Boc-Anhydrid zugegeben und die entstandene Reaktionsmischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Man wäscht mit 2 N Salzsäure und gesättigter Natriumchlorid-Lösung, trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (PE: MTBE 10:1, 5:1, 3:1).

Ausbeute: 86% (9.01 g; 44.7 mmol) als weißer Feststoff.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den oben angegebenen überein.

Darstellung von L-Fmoc-Prolinol (MM 36)



Nach einer Vorschrift von J. MARTINEZ^[190] werden 2 g (5.9 mmol) Fmoc-Pro-OH in 10 mL Dimethoxyethan vorgelegt und auf -15°C gekühlt. Man tropft 0.6 g (6 mmol) *N*-Methylmorpholin hinzu, gefolgt von 1.06 g (6 mmol) Benzylchloroformiat wobei sich ein weißer Niederschlag bildet. Man rührt eine Stunde und filtriert die entstandenen Feststoffe ab. Das Filtrat wird wieder auf -15°C gekühlt und mit einer Suspension aus 0.335 g (8.9 mmol) Natriumborhydrid in 3 mL Wasser versetzt. Die Reaktionsmischung wird sofort mit 125 mL Wasser verdünnt und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Man extrahiert die Reaktionsmischung mehrmals mit Dichlormethan, wäscht die vereinigten organischen Phasen zunächst mit Wasser und anschließend mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung. Man trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Das ölige Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (PE: MTBE 1:1; MTBE pur).

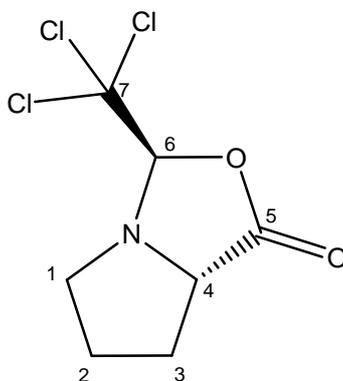
Ausbeute: 67% (1.28 g; 3.9 mmol) als weißer Feststoff.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 1.62 (dt, J = 6.7; 12.9 Hz; 1H), 1.72 – 1.98 (m, 2H) und 2.03 (dt, J = 7.1, 14.1 Hz, 1H), (H-3, H-4); 3.34 – 3.44 (m, 1H) und 3.46 – 3.75 (m, 3H) (H-5, H-1); 3.94 – 4.06 (m, 1H, H-2); 4.25 (t, J = 6.9 Hz, 1H, OH); 4.30 (dd, J = 2.8, 7.6 Hz, 1H, H-8), 4.43 (dq, J = 7.2, 10.5 Hz, 2H, H-7); 7.32 (dt, J = 0.9, 7.4 Hz, 2 H, H-11); 7.41 (t, J = 7.3 Hz, 2H, H-12); 7.60 (d, J = 7.4 Hz, 2H, H-10); 7.78 (d, J = 7.5 Hz, 2H, H-13) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz; CDCl_3): δ = 24.0 (C-3); 28.5 (C-4); 47.1 (C-8); 47.4 (C-5); 60.7 (C-2); 66.9 (C-1); 67.5 (C-7); 119.9, 124.9, 126.9, 127.7 (C-11, C-12, C-13, C-14); 141.3, 143.8 (C-9, C-14) ppm.

HRMS (EI): m/z = 323.14994 (M^+ berechnet 323.1521 für $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_3$)

Die ermittelten Daten stimmen mit denen aus der Literatur^[236] überein.

**Darstellung von (2R, 3S)-2-Trichlormethyl-1-aza-3-oxabicyclo-[3.3.0]-octa-4-on
(MM 44)**

Nach einer Vorschrift von M. AMEDJKOUGH^[194] werden 11.5 g (0.10 mol) L-Prolin in 150 mL Chloroform suspendiert und bei 20°C mit 22 g (0.15 mol) wasserfreiem Chloral versetzt. Die Reaktionsmischung wird 3 Stunden am inversen Wasserabscheider erhitzt. Nach dem Abkühlen wäscht man zweimal mit 50 mL Wasser, die vereinigten wässrigen Phasen werden zweimal mit je 25 mL Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wird der zurückgebliebene Feststoff aus Ethanol umkristallisiert.

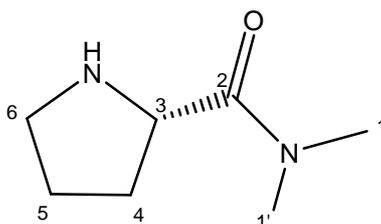
Ausbeute: 63% (15.5 g; 0.06 mmol) als weiße Nadeln.

¹H-NMR (200 MHz; CDCl₃): δ = 1.58 – 2.37 (m, 4H, H-2, H-3); 3.03 – 3.21 (m, 1H, H-1); 3.33 – 3.50 (ddd, J = 5.9, 7.8, 10.9 Hz, 1H, H-1); 4.05 – 4.17 (dd, J = 4.9, 8.6 Hz, 1H, H-4); 5.12 – 5.19 (s, 1H, H-6) ppm.

¹³C-NMR (50 MHz; CDCl₃): δ = 25.3 (C-2); 29.9 (C-3); 57.9 (C-1); 62.4 (C-4); 100.6 (C-7); 103.6 (C-1); 175.4 (C-5) ppm.

Die ermittelten spektroskopischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.

Darstellung von L-Prolin-dimethylamid (MM 45)^[194]



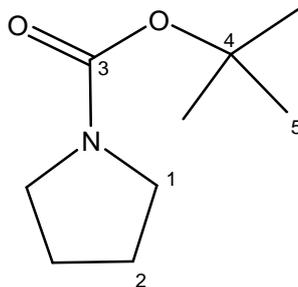
15.5 g (63 mmol) (2R,5S)-2-Trichlormethyl-1-aza-3-oxabicyclo[3.3.0]-octa-4-on werden in 150 mL Acetonitril gelöst und tropfenweise mit 34 mL (190 mmol) einer 33%igen Dimethylamin-Lösung in Ethanol versetzt. Die Reaktionsmischung wird 20 min gerührt und die Lösungsmittel anschließend im Vakuum entfernt. Die verbleibende gelbe Flüssigkeit wird im Ölpumpenvakuum destilliert (Sdp. 74 °C).

Ausbeute: 70% (44 mmol, 6.3 g) als farblose Flüssigkeit

¹H-NMR (200 MHz; CDCl₃): δ = 1.49-1.94 (m, 3H, H-5,H-4(1)); 1.95-2.24 (m, 1H, H-4(1)); 2.69 (s, 1H, NH); 2.74-2.89, m, 1H, H-5); 3.00 (dd, *J* = 4.2, 11.9 Hz, 6H, H-1, H-1'); 3.08-3.29 (m, 1H, H-5); 3.78-3.89 (dd, *J* = 5.32, 7.96 Hz, 1H, H-3) ppm.

¹³C-NMR (50 MHz; CDCl₃): δ = 26.3 (C-5); 30.4 (C-4); 34.5 + 36.2(C-1,C-1'); 47.5 (C-6); 57.9 (C-3); 173.9 (C-2) ppm.

Die ermittelten spektroskopischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.

Darstellung von Boc-Pyrrolidin (MM 27)

8.5 g (120 mmol) Pyrrolidin werden in 100 mL Dichlormethan vorgelegt und auf 0°C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden 26.2 g (120 mmol) Boc-Anhydrid in wenig Dichlormethan zugetropft wobei eine stark Gasentwicklung zu beobachten ist. Die Lösung wird über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wird entfernt und das Rohprodukt durch Destillation im Ölpumpenvakuum (Sdp. 67°C) gereinigt.

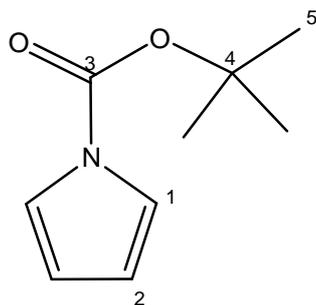
Ausbeute: 94% (113 mmol, 19.3 g) als klare, farblose Flüssigkeit.

¹H-NMR (200 MHz; CDCl₃): δ = 1.46 (s, 9H, H-5); 1.76-1.91 (m, 4H, H-1); 3.31 (ddd, J = 2.6, 4.4, 6.7 Hz, 4H, H-2) ppm.

¹³C-NMR (50 MHz; CDCl₃): δ = 25.2 (C-2); 28.4 (C-5); 45.6 (C-1); 78.7(C-4); 154.5 (C-3) ppm.

GC-MS: RT = 9:03 min (M = 171)

Darstellung von Boc-Pyrrol (MM 42)

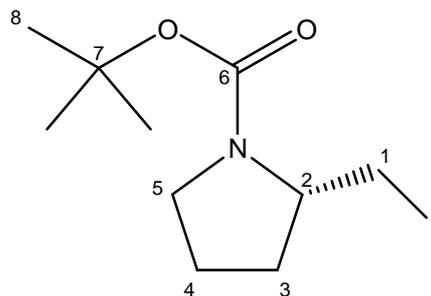


Nach einer Vorschrift von H. SALMAN^[237] werden 4.0 g (60 mmol) Pyrrol in 50 mL Acetonitril unter Schutzgas vorgelegt und unter Kühlung auf 0°C mit 15.6 g (71.5 mmol) Boc-Anhydrid und 1.1 g (9 mmol) Dimethylaminopyridin versetzt. Die Reaktionsmischung wird über Nacht gerührt und das Lösungsmittel so weit wie möglich am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird durch Destillation gereinigt (Sdp.: 92°C (26 mbar))

Ausbeute: 55.4% (33.3 mmol, 5.6 g) als farblose Flüssigkeit.

¹H-NMR (200 MHz; CDCl₃): δ = 1.59 (s, 9H, H-5); 6.15 - 6.27 (m, 2H, H-2); 7.17 – 7.30 (m, 2H, H-3) ppm.

¹³C-NMR (50 MHz; CDCl₃): δ = 27.9 (C-5); 83.5 (C-4); 111.8 (C-2); 119.9 (C-1); 149.8 (C-3) ppm.

Darstellung von *N*-Boc-(2*R*)-iodmethyl-pyrrolidin (MM 37)

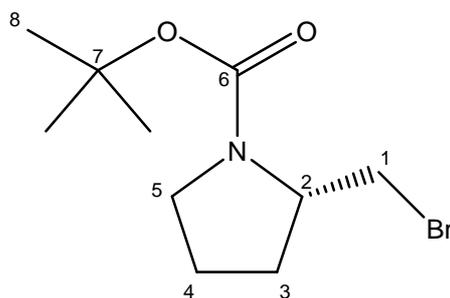
.8 g (26.1 mmol) Imidazol und 5.2 g (19.6 mmol) Triphenylphosphin werden in 30 mL trockenem Diethylether vorgelegt und auf 0°C gekühlt. In drei Portionen werden 4.98 g (19.6 mmol) Iod über einen Zeitraum von 30 min zugegeben wobei sich ein brauner Niederschlag bildet. Anschließend werden 2.6 g (13.1 mmol) *N*-Boc-2*R*-Prolinol gelöst in 20 mL trockenem Diethylether zugetropft und die Suspension über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wird anschließend mit Dichlormethan verdünnt und auf Flashgel einrotiert. Man erhält das Produkt nach flashchromatographischer Reinigung (CH:MTBE 25:1, 10:1, 3:1), R_f (PE:MTBE 10:1) = 0.21.

Ausbeute: 58% (2.35 g; 7.5 mmol) als weißer Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ = 1.48 (s, 9H, H-8); 1.74 – 2.15 (m, 4H, H-3, H-4); 3.08 – 3.63 (m, 4H, H-5, H-1); 3.78 – 3.98 (m, 1H, H-2) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz; CDCl_3): δ = 10.7 und 10.9 (C-1), 22.7 und 23.4 (C-4); 28.4 (C-8); 31.0 und 31.5 (C-3); 47.0 und 47.4 (C-2); 57.8 und 58.1 (C-5); 79.5 und 79.8 (schwach, C-6); 133.5 und 133.7 (C-6) ppm (Doppelter Signalsatz wegen eingeschränkter Rotation der Boc-Schutzgruppe).

Darstellung von *N*-Boc-(2*R*)-brommethyl-pyrrolidin (MM 39)



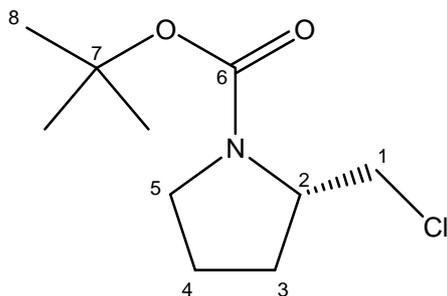
2.01 g (10 mmol) *N*-Boc-2*R*-prolinol werden in 100 mL Diethylether vorgelegt und mit 6.6 g (20 mmol) Tetrabromkohlenstoff versetzt. Portionsweise werden 5.2 g (20 mmol) Triphenylphosphin zugegeben und die Reaktionsmischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die entstandene gelbliche Suspension wird filtriert und das Filtrat eingengt. Man reinigt das Rohprodukt flashchromatographisch (CH₂Cl₂ pur, CH₂Cl₂:MTBE 3:1), R_f (3:1) = 0.58.

Ausbeute: 58% (1.53 g; 5.8 mmol) als farblose Flüssigkeit.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 1.46 (s, 9H, H-8); 1.73 – 2.12 (m, 4H, H-3, H-4); 3.21 – 3.49 (m, 3H, H-5, H-1); 3.49 – 3.71 (m, 1H, H-1); 3.89 (m, 1H, H-2) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 22.7 und 23.5 (C-4); 28.4 (C-8), 29.3 und 30.1 (C-3); 34.8 (C-1); 46.8 und 47.3 (C-5); 57.7 und 57.9 (C-2); 79.5 und 79.9 (C-7) ppm, (C-6 fehlt).

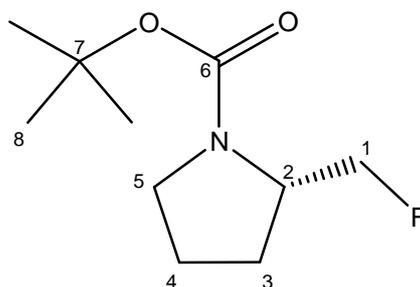
GC-MS: t_R = 11.46 min (M = 208 + 210 (M^{H+}_{Prod} – t-Bu))

Darstellung von *N*-Boc-(2*R*)-chlormethyl-pyrrolidin (MM 40)

Nach einer Vorschrift von L. DE LUCA^[191] werden bei Raumtemperatur 3.65 g (20.8 mmol) Cyanurchlorid zu 4 mL Dimethylformamid gegeben und 30 min gerührt. Dabei entsteht ein weißer Niederschlag in einer gelblichen Lösung. Diese Suspension wird durch Zugabe von 20 mL Dichlormethan verdünnt und mit 6.68 g (79.6 mmol) Natriumhydrogencarbonat versetzt. Diese Mischung wird portionsweise mit Boc-2-prolinol versetzt und 40 min gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von Wasser abgebrochen. Die Phasen werden getrennt, die organische Phase mit gesättigter Natriumcarbonat-Lösung, 1 N Salzsäure und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen der Lösungsmittel und Trocknen im ÖPV erhält man das Produkt quantitativ in ausreichender Reinheit.

¹H-NMR (200 MHz; CDCl₃): δ = 1.44 (s, 9H, H-8); 1.71 – 2.11 (m, 4H, H-3, H-4); 3.25 – 3.47 (m, 2H, H-5); 3.85 – 4.63 (m, 3H, H-1, H.2) ppm.

¹³C-NMR (50 MHz; CDCl₃): δ = 19.9 (C-1); 28.4 (C-8); 36.4 (C-4); 46.5 (C-3); 55.4 (C-5); 64.1 (C-2); 79.6 (C-7); 160.7 (C-6) ppm

Darstellung von *N*-Boc-(2*R*)-fluormethyl-pyrrolidin (MM 41)

Analog der Vorschrift zur Darstellung des entsprechenden Aminosäurechlorids von L. DE LUCA^[191] werden 0.86 mL (1.35 g; 10 mmol) Cyanurfluorid in 2 mL DMF vorgelegt und 20 min gerührt. Anders als beim Cyanurchlorid entsteht kein weißer Niederschlag. Man verdünnt mit 25 mL Dichlormethan und gibt 3.2 g (38 mmol) Natriumhydrogencarbonat hinzu. Zu dieser Suspension werden 1.9 g (9.5 mmol) Boc-2-prolinol gegeben wobei nach wenigen Sekunden eine heftige Gasentwicklung zu beobachten ist. Die Reaktionsmischung wird 1.5 Stunden gerührt. Man erhält eine weiße Suspension. Die Reaktion wird durch vorsichtige Zugabe von wenigen Millilitern Wasser abgebrochen und die Phasen anschließend getrennt. Die organische Phase wird zunächst mit gesättigter Natriumcarbonat-Lösung, dann mit 1 N Salzsäure und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat werden die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man trocknet im Vakuum und erhält das leicht mit DMF verunreinigte Produkt in quantitativer Ausbeute.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 1.44 (s, 9H, H-8); 1.72 – 2.13 (m, 4H, H-3, H-4); 3.32 – 3.49 (m, 2H, H-5); 4.15 (d, J = 31.8 Hz; 1H, H-2); 4.55 (m, 2H; H-1) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 22.9 und 23.8 (C-4); 28.4 (C-8); 28.6 (C-3); 46.4 und 46.8 (C-5); 55.1 (C-2); 70.5 (C-1); 79.7 und 80.1 (C-7); 173.4 und 173.6 (C-6) ppm.

Allgemeine Vorschrift zu Umsetzung eines lithiierten *N*-Boc-Pyrrolidins mit einem Nucleophil

In einem ausgeheizten Schlenk-Kolben wird ein Äquivalent des *N*-Boc-Pyrrolidins in trockenem Diethylether oder THF vorgelegt und auf -78°C gekühlt. Bei dieser Tempertur werden 1.2 Equivalete der Ligandenbase (TMEDA oder (-)-Sparteinein) zugetropft und die Lösung 15 min gerührt. Anschließend werden 1.2 Äquivalente des Butyllithiums (*sec*-Butyllithium oder *tert*-Butyllithium) tropfenweise zugegeben. Man rührt die Lösung 1 Stunde bei -78°C und gibt bei dieser Temperatur das ggf. in trockenem Lösungsmittel gelöste Nucleophil tropfenweise hinzu. Man lässt die Reaktionsmischung über Nacht auf Raumtemperatur kommen und arbeitet wässrig auf.

Allgemeine Vorschrift zu Umsetzung eines lithiierten *N*-Boc-Pyrrols mit einem Nucleophil

Man verfährt analog der oben beschriebenen Vorschrift. Als Lösungsmittel wird immer THF und als Amin-Butyllithium-Kombination immer die Verbindung von TMEDA mit *sec*-Butyllithium verwendet.

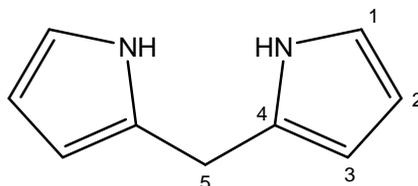
Allgemeine Vorschrift zu Umsetzung eines lithiierten *N*-Boc-Pyrrolidins mit einem Nucleophil über das *Gilman*-Cuprat

In einem ausgeheizten Schlenk-Kolben wird ein Äquivalent des *N*-Boc-Pyrrolidins in trockenem Diethylether oder THF vorgelegt und auf -78°C gekühlt. Bei dieser Tempertur werden 1.2 Equivalete der Ligandenbase (TMEDA oder (-)-Sparteinein) zugetropft und die Lösung 15 min gerührt. Man gibt eine Lösung aus 0.5 Äquivalenten Kupfer(I)cyanid und 1 Äquivalent Lithiumchlorid in THF und nach 15 min 1.2 Äquivalente des *sec*-Butyllithium tropfenweise hinzu. Man rührt die Lösung 1 Stunde bei -78°C und gibt bei dieser Temperatur das ggf. in trockenem Lösungsmittel gelöste Nucleophil tropfenweise hinzu. Man lässt die Reaktionsmischung über Nacht auf Raumtemperatur kommen und arbeitet wässrig auf.

Entsprechend wurde mit *N*-Boc-Pyrrol als Cuprat-Vorläufer verfahren.

3.2 Darstellung der Liganden ausgehend von Pyrrolderivaten

Darstellung von Di-2-pyrromethan (MM 42)



Methode A:

Nach der Vorschrift von B. J. LITTER^[195] werden 604 mg (20 mmol) Paraformaldehyd in 35 mL (500 mmol) frisch destilliertem Pyrrol suspendiert und auf 50°C gebracht. Die Heizquelle wird entfernt und die Lösung sofort mit 0.15 mL (2 mmol) Trifluoressigsäure versetzt. Hierbei ist ein Temperaturanstieg auf 70 °C zu beobachten, die Lösung wird zunehmend dunkler. Nach fünf Minuten wird die Reaktion durch Zugabe von 0.1 N Natronlauge gequentscht. Die Phasen werden getrennt, die wässrige mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem entfernen des Lösungsmittels bleibt ein braunes Öl zurück welches im ÖPV destilliert wird (Sdp. 100-110 °C). Das Produkt ist eine farblose Flüssigkeit, die nach abkühlen auskristallisiert.

Ausbeute: 10% (291 mg; 2 mmol) als weiße bis leicht beige Kristalle die sich bei stehen lassen bei Raumtemperatur und Luft zersetzen.

Methode B:

Eine Lösung aus 10.5 mL (0.15 mol) frisch destilliertem Pyrrol und 2.34 mL (0.03 mmol) einer 37%igen Formaldehyd-Lösung wird 5 min lang unter Argon gerührt. Unter Kühlung mit einem Wasserbad werden vorsichtig tropfenweise 0.22 mL Trifluoressigsäure hinzu gegeben und die Reaktionsmischung 10 min lang bei Raumtemperatur gerührt. Die viskose, teefarbige Lösung wird auf 2N Natronlauge gegossen und die Phasen getrennt. Man extrahiert die wässrige Phase noch mal mit Dichlormethan, trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel am

Rotationsverdampfer. Das überschüssige Pyrrol wird im ÖPV entfernt und das Produkt durch Abkühlen auf -30°C auskristallisiert. Wenn notwendig, kann das Rohprodukt durch Umkondensation im ÖPV gereinigt werden.

Ausbeute: 16% (718 mg; 0.005 mmol) als weiße bis hell beige Kristalle.

Methode C:

In Anlehnung an eine Vorschrift von Q. M. WANG ET AL^[198] werden 216 mg (7.2 mmol) Paraformaldehyd in 20 mL (288 mmol) frisch destilliertem Pyrrol unter Argon vorgelegt und nach 5 min Rühren mit einer Mischung aus 30 mL Eisessig und 10 mL Methanol vermischt. Die Reaktionslösung wird 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 75 ml Dichlormethan verdünnt. Man wäscht mit Wasser und zwei Mal mit 0.1 N Kalilauge, trocknet über Magnesiumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Das Überschüssige Pyrrol wird mittels Destillation entfernt. Der Rückstand kann je nach Menge durch Umkondensation im ÖPV oder säulenchromatographisch (DCM+ 5% TEA) gereinigt werden.

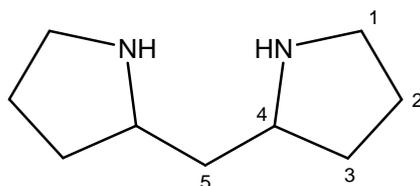
Ausbeute: 49% (516 mg; 3.5 mmol) als weiße Kristalle.

¹H-NMR (200 MHz; CDCl₃): δ = 3.94 (s, 2H, H-5); 6.02 – 6.09 (m, 2H, H-3); 6.17 (dd, J = 2.8, 5.8 Hz, 2H, H-2); 6.64 (dt, J = 1.7, 2.6 Hz; 2H, H-1), 7.68 (bs, 2H, HN) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 26.3 (C-5); 106.4 (C-3); 108.3 (C-2); 117.3 (C-1); 129.0 (C-4) ppm.

HRMS (EI): m/z = 146.08346 (M^+ , berechnet = 146.0844 für C₉H₁₀N₂)

Die ermittelten Daten stimmen mit denen in der Literatur^[195] überein.

Darstellung von Di(pyrrolidin-2-yl)methan (MM 53)

Eine Lösung aus 1 g (7 mmol) Di(pyrrol-2-yl)methan und 200 mg Rhodium auf Aktivkohle in 30 mL Methanol/Eisessig 1:1 wird in einem Hydrierautoklaven 48 Stunden lang bei 100 bar Wasserstoffdruck gerührt. Anschließend wird der Katalysator durch Filtration über eine mit Celite beschichtete Glasfritte entfernt und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit 2 N Natronlauge aufgenommen und mit Dichlormethan extrahiert. Man trocknet über Magnesiumsulfat und entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Man erhält das 1:1 Gemisch der *meso*- und der *rac*-Form des Produktes (siehe ^{13}C -Signale).

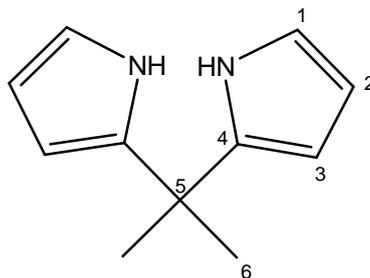
Ausbeute: 49% (3.4 mmol, 530 mg) als leicht gelbes Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ = 1.09 – 1.98 (m, 10H, H-2, H-3, H-5); 2.49 – 3.29 (m, 8H, H-1, H-4, NH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz; CDCl_3): δ = 25.0 und 25.2 (C-2); 32.0 und 32.2 (C-3); 41.5 und 41.6 (C-5); 46.1 und 46.2 (C-1), 57.2 und 58.2 (C-4) ppm.

HRMS (EI): m/z = 154.14642 (M^+ , berechnet = 154.14700 für $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{N}_2$)

Darstellung von 5,5-Dimethyl-dipyrromethan (MM 48)



15 mL (216 mmol) frisch destilliertes Pyrrol werden unter Argon mit 2.5 mL (33 mmol) Aceton versetzt und 5 min gerührt. Anschließend gibt man langsam 0.1 mL (1.4 mmol) Trifluoressigsäure hinzu, wobei ein Temperaturanstieg der Reaktionslösung zu beobachten ist. Man rührt 30 min, verdünnt die Mischung mit ca. 25 mL Dichlormethan und wäscht mit 2 N Natronlauge. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Man entfernt das überschüssige Pyrrol durch Destillation im Vakuum und kondensiert den Rückstand im ÖPV um.

Ausbeute: 65% (3.8 g, 21.5 mmol) als farblose Kristalle deren Struktur mittels Röntgenstrukturanalyse ermittelt werden konnte (siehe Anhang).

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 1.57 (s, 6H, H-6); 6.04 – 6.09 (m, 2H, H-2); 6.10 (dd; *J* = 2.6, 5.9 Hz, 2H, H-3), 6.49 (dt, *J* = 2.6, 1.6 Hz, 2H, H-1), 7.44 (b, 2H, NH) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 29.2 (C-6); 35.2 (C-5); 103.7 (C-2); 107.5 (C-3); 117.1 (C-1); 139.1 (C-4) ppm.

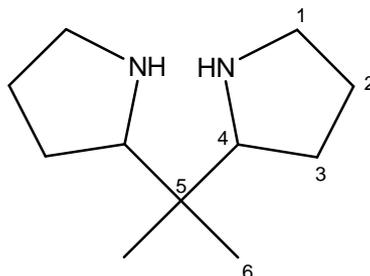
GC-MS: t_R = 11:72 min (M = 174)

HRMS (EI): m/z = 174.11608 (M⁺, berechnet = 174.1157 für C₁₁H₁₄N₂)

Elementaranalyse: berechnet C 75.82, H 8.1, N 16.08; gefunden C 75.94, H 8.10, N 16.41.

Die ermittelten Daten stimmen mit denen in der Literatur^[195] angegebenen überein.

Darstellung von Bis-(pyrrolidin-2-yl)-2-propan (MM 52)



Methode A:

2.5 g (14.5 mmol) 2-(2-(1H-Pyrrol-2-yl)propan-2-yl)-1H-pyrrol werden in 30 mL Eisessig gelöst und mit 200 mg Rhodium auf AlO_x (5%) versetzt. Die Mischung wird unter Rühren 24 Stunden bei 100 bar Wasserstoffdruck hydriert. Der Katalysator wird durch Filtration über Celite abgetrennt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man nimmt den Rückstand mit 2 N Natronlauge auf und extrahiert mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und einrotiert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (PE:MTBE 10:1 + 5% TEA). Man erhält ein 1:1 Gemisch der *meso*- und der *rac*-Form.

Ausbeute: 61% (1.6 g; 8.8 mmol) als leicht gelbliche Flüssigkeit.

Methode B:

4.43 g (25.4 mmol) 2-(2-(1H-Pyrrol-2-yl)propan-2-yl)-1H-pyrrol werden in 40 mL einer 1:1 Mischung aus Eisessig und Methanol gelöst. Man gibt 500 mg Rhodium auf Aktivkohle (5%) hinzu und hydriert die Mischung 24 Stunden bei 100 bar Wasserstoffdruck. Der Katalysator wird durch Filtration über Celite abgetrennt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man nimmt den Rückstand mit 2 N Natronlauge auf und extrahiert mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und einrotiert. Man erhält das Produkt in ausreichender Reinheit als ein 1:1 Gemisch der *meso*- und der *rac*-Form.

Ausbeute: 99% (4.6 g; 25.2 mmol) als gelbe Flüssigkeit.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz; CDCl_3): δ = 0.72 und 0.76 (je s, je 3H, H-6, *meso*); 0.82 (s, 6H, H-6, *rac*); 1.281.83 (m, 16H, H-2, H-3, *meso+rac*); 2.66 – 2.96 (m, 8H, H-1, *meso+rac*); 2.96 – 3.22 (m, 4H, H-4, *meso+rac*); 4.63 (b, 4H, NH, *meso+rac*) ppm.

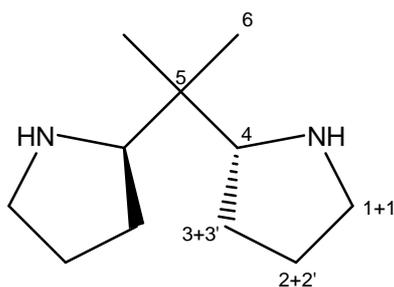
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz; CDCl_3): δ = 20.9 und 21.4 (C-6); 25.5 und 25.6 (C-2); 26.1 und 26.4 (C-3); 36.9 und 37.9 (C-5); 46.2 und 46.8 (C-1), 65.7 und 67.0 (C-4) ppm.

Trennung der Diastereomere durch Fälln als Hydrochlorid

5.2 g (27.6 mmol) des Diastereomeregemisches aus *meso*- und *rac*-2-(2-(Pyrrolidin-2-yl)propan-2-yl)pyrrolidin werden in 10 mL Ethanol aufgenommen und mit 15 mL 2 N etherischer Salzsäure versetzt. Falls direkt eine Trübung oder Niederschlag zu beobachten ist, wird wenig Ethanol zugegeben und die Lösung über Nacht stehengelassen. Die sich abscheidenden Kristalle werden abfiltriert und sowohl das im Filtrat als auch im Feststoff beinhaltete Amin durch ausschütteln mit 25%iger Natronlauge und anschließende Extraktion mit MTBE freigesetzt.

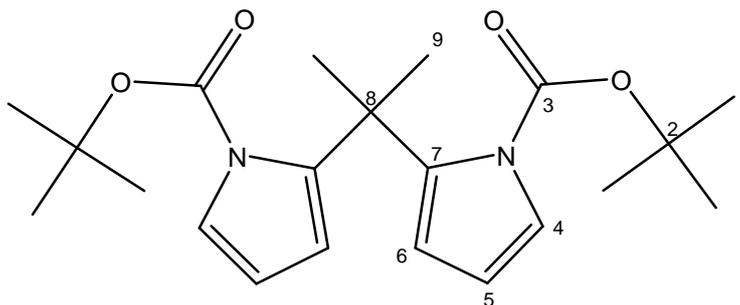
Da bei den Versuchen keine Regelmäßigkeit bei der Verteilung der Formen auf Filtrat und Feststoff zu beobachten war, muss durch NMR-Untersuchungen von Fall zu Fall entschieden werden mit welcher Fraktion das Verfahren wiederholt werden muss.

NMR-Daten des reinen *rac*-2-(2-(Pyrrolidin-2-yl)propan-2-yl)pyrrolidins



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ = 0.79 (s, 6H, H-6); 1.33 – 1.47 (m, 2H, H-3 oder H-3'); 1.54 – 1.69 (m, 6H, H-2, H-2', H-3 oder H-3'); 2.42 (bs, 2H, HN); 2.71 – 2.81 (m, 2H, H-1 oder H-1'); 2.84 – 2.92 (m, 2H, H-1 oder H-1'), 2.95 (dd, J = 6.7, 8.8 Hz, 2H, H-4) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 20.4 (C-6); 25.6 (C-2); 26.2 (C-3); 37.7 (C-5); 46.7 (C-1); 65.8 (C-4) ppm.

Darstellung von 5,5-Dimethyl-di-*N*-Boc-pyrromethan (MM 60)

Zu einer Lösung aus 2.6 g (15 mmol) 2-(2-(1H-Pyrrol-2-yl)propan-2-yl)-1H-pyrrol in 15 mL Ethylacetat werden bei Raumtemperatur 8.5 g (40 mmol) Boc-Anhydrid in 20 mL Ethylacetat getropft. Die Mischung wird anschließend mit zwei Spatelspitzen Dimethylaminopyridin versetzt und fünf Stunden bei RT gerührt. Man wäscht die braune Lösung zweimal mit 2 N Salzsäure und einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung, trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (PE:MTBE 20:1, 10:1, 5:1, 3:1).

Ausbeute: 64% (3.36 g; 9.6 mmol) als farblose Flüssigkeit.

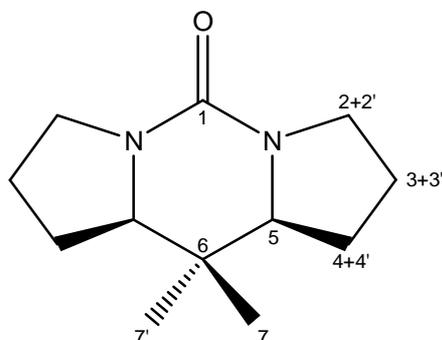
¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 1.53 (s, 18H, H-1); 1.61 (s, 6H, H-9); 6.18 (dd, *J* = 3.3, 1.6 Hz, 2H, H-6); 6.33 (t, *J* = 3.3 Hz; 2H, H-5); 7.43 (dd, *J* = 3.3, 1.6 Hz, 2H, H-4) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 27.3 (C-1); 32.9 (C-9); 33.1 (C-8); 85.0 (C-2); 107.7 (C-6); 113.1 (C-5); 117.1 (C-4); 139.1 (C-7); 146.6 (C-3) ppm.

Hydrierung von 5,5-Dimethyl-di-N-Boc-pyrromethan (MM 60)

3.38 g (9.0 mmol) des Di-N-Boc-2-(2-(1H-pyrrol-2-yl)propan-2-yl)-1H-pyrrols werden in 20 mL Methanol gelöst und mit 200 mg Rhodium auf AlOx versetzt. Die Lösung wird bei 100 bar Wasserstoffdruck 16 Stunden hydriert. Man entfernt den Katalysator durch Filtration über Celite und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (DCM:MeOH 95:5). Bei der Hauptfraktion ($R_f = 0.46$), die in großen Prismen auskristallisiert, handelt es sich um (7R,8S)-Decahydro-3,4-diaza-8,8-dimethyl-s-indacen-4(4H)-on.

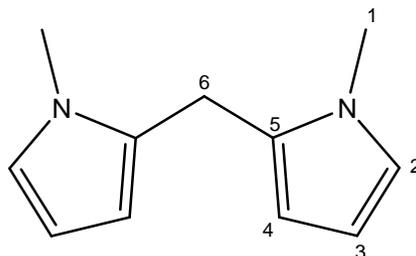
Ausbeute: 87% (1.64 g, 7.9 mmol) als farblose Prismen.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): $\delta = 0.62$ (s, 3H, H-7 oder H-7'); 0.91 (s, 3H, H-7 oder H-7'); 1.54 – 1.67 (m, 2H, H-4 oder H-4'); 1.70 – 1.79 (m, 2H, H-3 oder H-3'); 1.80 – 1.93 (m, 4H, H-4 oder H-4', H-3 oder H-3'); 3.29 (m, 2H, H-5); 3.37 – 3.49 (m, 4H, H-2 und H-2') ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz; CDCl_3): $\delta = 12.7$ (C-7 oder C-7'); 23.3 (C-7 oder C-7'); 23.8 (C-4); 26.8 (C-3); 32.9 (C-6); 45.7 (C-2); 66.6 (C-5); 154.4 (C-1) ppm.

HRMS (EI): $m/z = 208.1566$ (M^+ , berechnet = 208.1576 für $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$).

Darstellung von Bis-(*N*-methyl-pyrro-2-yl)methan (MM 46)

In Anlehnung an die Vorschrift von J. LITTER ET AL.^[195] 40.6 mL (0.5 mol) einer 37%igen Formaldehydlösung in Methanol/Wasser zusammen mit 223 mL (2.5 mol) frisch destillierten *N*-Methylpyrrols 5 min unter Argon gerührt und anschließend tropfenweise mit 3.9 mL (0.05 mol) Trifluoressigsäure versetzt. Die Lösung wird 10 min bei Raumtemperatur gerührt und die Reaktion durch vorsichtige Zugabe von 15 mL einer 2 N Natronlauge abgebrochen. Man extrahiert mit Dichlormethan, trocknet die organischen Phasen über Magnesiumsulfat und filtriert über eine mit Kieselgel beschichtete Glasfritte. Die Lösungsmittel werden am Rotationsverdampfer entfernt und das überschüssige *N*-Methylpyrrol abdestilliert. Das Rohprodukt wird durch Umkristallisation aus Ethanol gereinigt.

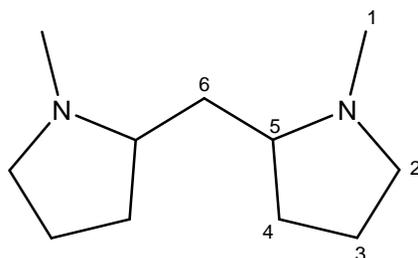
Ausbeute: 60% (52.3 g; 0.3 mol) als sandfarbener Feststoff.

¹H-NMR (300 MHz; CDCl₃): δ = 3.49 (s, 6H, H-1); 3.84 (s, 2H, H-6); 5.80 (d, J = 3.3 Hz, 2H, H-4); 6.01 (d, J = 3.3 Hz, 2H, H-3), 6.52 (bs, 2H, H-2) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz; CDCl₃): δ = 24.5 (C-6); 33.6 (C-1); 106.5 (C-3); 107.7 (C-4); 121.6 (C-2), 129.7 (C-5) ppm.

Die ermittelten Daten stimmen mit denen in der Literatur angegebenen überein.

Darstellung von Bis-(*N*-methyl-pyrrolidin-2-yl)-methan (MM 47)



3.9 g (22.3 mmol) Bis-(*N*-methyl-pyrro-2-yl)methan werden in 50 mL Methanol gelöst und mit 200 mg Rhodium auf Aktivkohle versetzt. Die Mischung wird vier Tage lang in einem Hydrierautoklaven bei 100 bar Wasserstoffdruck hydriert. Mittels Säulenchromatographie werden eventuelle Reste des Eduktes entfernt und das Rohprodukt mittels Destillation gereinigt. Man erhält ein 1:1 Gemisch der *meso*- und der *rac*-Form des Produktes.

Ausbeute: 85% (3.5 g; 18.9 mmol) als schwach gelbe Flüssigkeit.

Ausbeute: 85% (3.5 g; 18.9 mmol) als schwach gelbe Flüssigkeit.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 1.31 – 1.46 (m, 4H, H-6, *meso* + *rac*); 1.52 (m, 4H, *meso* + *rac*); 1.58 – 1.81 (m, 8H, *meso*+ *rac*); 1.83 – 1.95 (m, 8 H, *meso* + *rac*); 2.0 – 2.13 (m, 4H, *meso*+*rac*); 2.26 (s, 6H, H-1, *meso*); 2.29 (s, 6H, H-1, *rac*); 2.96 – 3.08 (m, 4H, H-2 oder H-2', *meso*+*rac*) ppm.

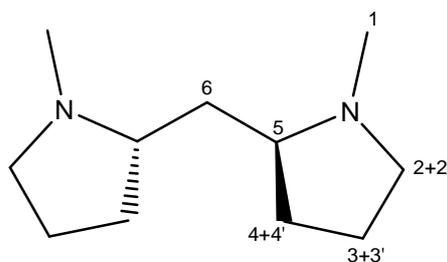
¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 21.7 und 21.9 (C-3); 30.9 und 32.1 (C-4); 38.7 und 38.8 (C-6); 40.1 und 40.7 (C-1); 56.9 und 57.1 (C-2); 64.1 und 64.7 (C-5) ppm.

GC (Hydrodex β-6-TBDM): RT = *meso* 17.52 min (50%); *rac* 18.12 min + 18.73 min (je 25%).

Trennung der Diastereomere durch Fällern als Hydrochlorid

5 g (25 mmol) des Diastereomergemisches des Bis-(*N*-methyl-pyrrolidin-2-yl)-methans werden in 20 mL Ethanol gelöst und mit 17.5 mL (35 mmol) einer 2N etherischen Salzsäure versetzt. Die trübe Lösung wird unter Rückfluss erhitzt und so lange mit kleinen Portionen Ethanol versetzt bis sie klar bleibt. Man lässt abkühlen und trennt anschließend den ausgefallenen Feststoff ab. Nach dem Freisetzen des Amins durch Auflösen mit 25%iger Natronlauge und ausschütteln mit *tert*-Butylmethylether wird NMR-spektroskopisch überprüft, in welcher Phase sich die *rac*-Form angereichert hat. Der Vorgang wird anschließend wiederholt.

NMR-Daten des reinen *rac*-Bis-(*N*-methyl-pyrrolidin-2-yl)-methans



¹H-NMR (200 MHz; CDCl₃): δ = 1.28 – 1.44 (m, 2H, H-6); 1.47 – 1.79 (m, 6H) und 1.80 – 1.94 (m, 4H), (H-4, H-4', H-3, H-3', H-2 oder H-2'); 1.98 – 2.10 (dd, J = 9.1, 18.0 Hz, H-2 oder H-2'); 2.24 (s, 6H, H-1); 2.99 (t, J = 9.1 Hz, J = 7.9 Hz, 2H, H-5) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 21.7 (C-3); 30.9 (C-4); 38.7 (C-6); 40.1 (C-1); 56.9 (C-2); 64.1 (C-5) ppm

3.3 Cu(I) katalysierte Cyclopropanierung von Styrol mit Ethyldiazoacetat

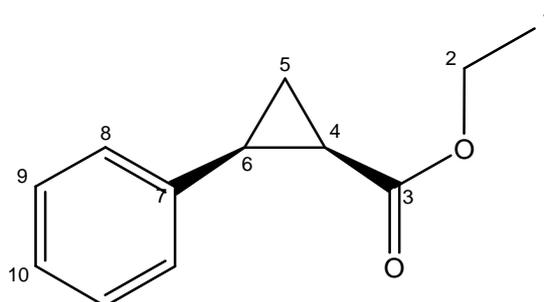
Allgemeine Vorschrift:

In einem ausgeheizten Schlenk-Kolben werden unter Schutzgas 5.2 mg (0.014 mmol) Hexafluorophosphat-Kupfer(I)tetraacetonitril-Komplex $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$ in 2 mL trockenem Lösungsmittel vorgelegt und mit 0.016 mmol Ligand versetzt. Nach Zugabe von 1.6 mL (14 mmol) trockenem Styrol wird das Gemisch 1.5 Stunden gerührt. Anschließend wird mit Hilfe einer Spritzenpumpe über vier Stunden eine Lösung aus 0.16 g (1.4 mmol) Ethyldiazoacetat in 2mL trockenem Lösungsmittel zugetropft und die Reaktionsmischung anschließend über Nacht gerührt.

Um die Kupferkomplexe zu entfernen wird über eine mit Kieselgel beschichtete Fritte filtriert und mit Dichlormethan nachgespült. Man rotiert ein und reinigt das Produkt flashchromatographisch. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand flashchromatographisch gereinigt (PE:MTBE 20:1; 10:1). Das Produkt wird als Gemisch der *cis*- und *trans*-Form erhalten. Das Verhältnis der beiden Produktisomere wird gaschromatographisch ermittelt.

HRMS (EI): $m/z = 190.09795$ (M^+ , berechnet = 190.0994 für $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_2$)

cis-2-Phenyl-cyclopropansäureethylester (MM 54 B)

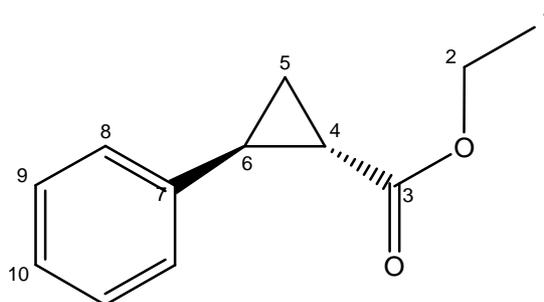


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): $\delta = 0.88$ (t, $J = 7.13$ Hz, 3H, H-1); 1.21 – 1.25 (m, 1H, H-5); 1.63 (dt, $J = 5.4, 7.5$ Hz, 1H, H-5); 1.99 (ddd, $J = 5.6, 7.8, 9.3$ Hz, 1H, H-4); 2.48 (dt, $J = 7.8, 8.9$ Hz, 1H, H-6); 3.78 (q, $J = 7.13$ Hz, 2H, H-2), 6.98 – 7.22 (m, 5H, H-8, H-9, H-10) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz; CDCl_3): δ = 11.0 (C-5); 13.9 (C-1); 21.7 (C-4); 25.4 (C-6); 60.0 (C-2); 136.5 (C-7); 126.5, 127.8 und 129.2 (C-8, C-9, C-10); 170.8 (C-3) ppm.

GC-MS: t_R = 11:10 min (M = 190).

***trans*-2-Phenyl-cyclopropansäureethylester (MM 54 A)**



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ = 1.19 (t, J = 7.15 Hz, 3H, H-1); 1.21 – 1.25 (m, 1H, H-5); 1.48 – 1.54 (m, 1H, H-5); 1.82 (ddd, J = 4.2, 5.3, 8.5 Hz, 1H, H-4); 2.43 (ddd, J = 4.2, 6.5, 9.3 Hz, 1H, H-6); 4.08 (q, J = 7.15 Hz, 2H, H-2); 6.98 – 7.22 (m, 5H, H-8, H-9, H-10) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz; CDCl_3): δ = 14.2 (C-1), 17.0 (C-5); 24.1 (C-4); 26.1 (C-6); 60.6 (C-2); 140.0 (C-7); 126.0 + 126.4 + 128.4 (C-8, C-9, C-10); 173.3 (C-3) ppm.

GC-MS: RT = 11:36 min (M = 190)

V Anhang: Kristallstrukturen

Table 1. Crystal Data and Details of Data Collection

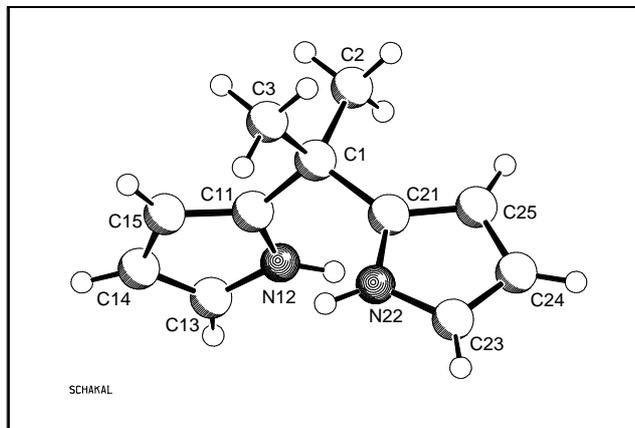
Name of the Compound

4303.GOT [MAR 272F3]

Structure solved by

Roland Fröhlich

Structural Formula



Chemical Formula

$C_{11}H_{14}N_2$

Cell Constants with Standard Deviations

a [Å] = 8.4796(2)
 b [Å] = 9.2306(2)
 c [Å] = 13.2654(3)
 α [°] = 99.806(1)
 β [°] = 95.440(1)
 γ [°] = 97.402(1)
 V [Å³] = 1007.34(4)
 T [°C] = -50.

Molecular Weight

$M_r = 174.24 \text{ gmol}^{-1}$

Crystal Colour

colourless

Crystal Size

0.55 x 0.25 x 0.15 mm

Molecules per Unit Cell

$Z = 4$

Calculated Density

$D_{\text{calcd}} = 1.149 \text{ gcm}^{-3}$

$F(000) = 376 \text{ e}$

Crystal System

triclinic

Space Group

P1bar (No. 2)

Reflections Used for Cell Param.

CCD data collection

Wavelength

$\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$

Monochromator/Filter

graphite

$[(\sin\Theta)/\lambda]_{\text{max}} = 0.66 \text{ \AA}^{-1}$

Absorption Coefficient

$\mu = 0.69 \text{ cm}^{-1}$

Method of Absorption Correction

SORTAV

Absorption Correction

min: 96.3 % max: 99.0 %

Total No. of Reflections Collected

10415

Data Measured

$\pm h \quad \pm k \quad \pm l$

No. of Independent Reflections

4755

Internal Consistency

$R_{\text{av}} = 0.056$

No. of Observed Reflections

3203

No. of Refined Parameters

239

$R = 0.054$

$R_w^2 = 0.131$

Error of Fit

1.029

Final Maximum Shift/Error

0.000

Final Difference Fourier

$\rho = 0.18 (-0.25) \text{ e\AA}^{-3}$

Enantiopol Parameter

Isotropic Extinction Coefficient

Remarks

Enthält zwei Moleküle in der asymm. Einheit

Table 1. Crystal data and structure refinement for GOT4303.

Identification code	GOT4303
Empirical formula	C ₁₁ H ₁₄ N ₂
Formula weight	174.24
Temperature	223(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	triclinic, P-1 (No.2)
Unit cell dimensions	a = 8.4796(2) Å α = 99.806(1)°. b = 9.2306(2) Å β = 95.440(1)°. c = 13.2654(3) Å γ = 97.402(1)°.
Volume	1007.34(4) Å ³
Z, Calculated density	4, 1.149 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.069 mm ⁻¹
F(000)	376
Crystal size	0.55 x 0.25 x 0.15 mm
Theta range for data collection	2.26 to 27.85°.
Limiting indices	-10<=h<=11, -12<=k<=12, -17<=l<=16
Reflections collected / unique	10415 / 4755 [R(int) = 0.0564]
Completeness to theta = 27.85	99.2%
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9897 and 0.9629
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	4755 / 0 / 239
Goodness-of-fit on F ²	1.029
Final R indices [I>2σ(I)]	R1 = 0.0542, wR ² = 0.1310
R indices (all data)	R1 = 0.0904, wR ² = 0.1524
Largest diff. peak and hole	0.184 and -0.248 eÅ ⁻³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for GOT4303. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
C(1A)	8677(2)	237(2)	1986(1)	40(1)
C(2A)	8295(3)	1275(2)	1232(2)	68(1)
C(3A)	10409(2)	720(2)	2503(2)	67(1)
C(11A)	7547(2)	375(2)	2802(1)	34(1)
N(12A)	5952(2)	-177(1)	2582(1)	36(1)
C(13A)	5184(2)	166(2)	3431(1)	45(1)
C(14A)	6282(2)	949(2)	4199(1)	51(1)
C(15A)	7772(2)	1089(2)	3808(1)	44(1)
C(21A)	8509(2)	-1335(2)	1397(1)	34(1)
N(22A)	8784(2)	-2502(1)	1872(1)	36(1)
C(23A)	8628(2)	-3784(2)	1154(1)	45(1)
C(24A)	8253(2)	-3449(2)	217(1)	50(1)
C(25A)	8170(2)	-1913(2)	365(1)	45(1)
C(1B)	4765(2)	5023(2)	2890(1)	37(1)
C(2B)	4871(3)	3488(2)	2257(1)	55(1)
C(3B)	3610(2)	4819(2)	3703(1)	55(1)
C(11B)	4119(2)	5991(2)	2183(1)	32(1)
N(12B)	4859(1)	6275(1)	1345(1)	34(1)
C(13B)	4004(2)	7116(2)	810(1)	39(1)
C(14B)	2707(2)	7382(2)	1299(1)	44(1)
C(15B)	2780(2)	6678(2)	2166(1)	40(1)
C(21B)	6409(2)	5711(2)	3426(1)	33(1)
N(22B)	6731(2)	7178(1)	3895(1)	37(1)
C(23B)	8271(2)	7516(2)	4359(1)	44(1)
C(24B)	8958(2)	6254(2)	4198(1)	48(1)
C(25B)	7781(2)	5116(2)	3613(1)	44(1)

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [°] for GOT4303.

C(1A)-C(21A)	1.509(2)
C(1A)-C(11A)	1.512(2)
C(1A)-C(3A)	1.537(2)
C(1A)-C(2A)	1.539(2)
C(11A)-C(15A)	1.368(2)
C(11A)-N(12A)	1.3678(19)
N(12A)-C(13A)	1.365(2)
C(13A)-C(14A)	1.350(3)
C(14A)-C(15A)	1.410(3)
C(21A)-N(22A)	1.3709(18)
C(21A)-C(25A)	1.371(2)
N(22A)-C(23A)	1.369(2)
C(23A)-C(24A)	1.351(2)
C(24A)-C(25A)	1.410(3)
C(1B)-C(21B)	1.510(2)
C(1B)-C(11B)	1.515(2)
C(1B)-C(2B)	1.537(2)
C(1B)-C(3B)	1.542(2)
C(11B)-C(15B)	1.370(2)
C(11B)-N(12B)	1.3738(18)
N(12B)-C(13B)	1.3660(19)
C(13B)-C(14B)	1.356(2)
C(14B)-C(15B)	1.414(2)
C(21B)-C(25B)	1.369(2)
C(21B)-N(22B)	1.3715(18)
N(22B)-C(23B)	1.363(2)
C(23B)-C(24B)	1.362(2)
C(24B)-C(25B)	1.417(2)
C(21A)-C(1A)-C(11A)	111.66(12)
C(21A)-C(1A)-C(3A)	109.16(14)
C(11A)-C(1A)-C(3A)	109.19(14)
C(21A)-C(1A)-C(2A)	109.18(14)
C(11A)-C(1A)-C(2A)	108.55(13)
C(3A)-C(1A)-C(2A)	109.07(16)
C(15A)-C(11A)-N(12A)	106.49(14)
C(15A)-C(11A)-C(1A)	131.61(15)
N(12A)-C(11A)-C(1A)	121.74(13)
C(13A)-N(12A)-C(11A)	110.16(14)
C(14A)-C(13A)-N(12A)	107.77(16)
C(13A)-C(14A)-C(15A)	107.52(15)
C(11A)-C(15A)-C(14A)	108.06(15)
N(22A)-C(21A)-C(25A)	106.20(14)
N(22A)-C(21A)-C(1A)	122.17(13)
C(25A)-C(21A)-C(1A)	131.56(14)
C(23A)-N(22A)-C(21A)	110.04(13)
C(24A)-C(23A)-N(22A)	108.03(15)
C(23A)-C(24A)-C(25A)	107.24(15)
C(21A)-C(25A)-C(24A)	108.49(15)
C(21B)-C(1B)-C(11B)	111.15(12)
C(21B)-C(1B)-C(2B)	109.02(13)
C(11B)-C(1B)-C(2B)	109.34(12)
C(21B)-C(1B)-C(3B)	109.43(12)
C(11B)-C(1B)-C(3B)	109.22(13)
C(2B)-C(1B)-C(3B)	108.64(14)
C(15B)-C(11B)-N(12B)	106.45(13)
C(15B)-C(11B)-C(1B)	131.96(14)
N(12B)-C(11B)-C(1B)	121.53(13)
C(13B)-N(12B)-C(11B)	110.02(13)
C(14B)-C(13B)-N(12B)	108.08(13)
C(13B)-C(14B)-C(15B)	107.14(14)
C(11B)-C(15B)-C(14B)	108.31(14)
C(25B)-C(21B)-N(22B)	106.38(13)
C(25B)-C(21B)-C(1B)	131.94(14)
N(22B)-C(21B)-C(1B)	121.58(13)
C(23B)-N(22B)-C(21B)	110.52(13)

C(24B)-C(23B)-N(22B)	107.68(14)
C(23B)-C(24B)-C(25B)	107.13(15)
C(21B)-C(25B)-C(24B)	108.29(14)

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for GOT4303. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C(1A)	40(1)	35(1)	47(1)	9(1)	15(1)	4(1)
C(2A)	98(2)	52(1)	73(1)	32(1)	49(1)	27(1)
C(3A)	44(1)	54(1)	91(2)	-13(1)	18(1)	-10(1)
C(11A)	37(1)	27(1)	37(1)	7(1)	7(1)	5(1)
N(12A)	36(1)	34(1)	37(1)	5(1)	7(1)	5(1)
C(13A)	48(1)	38(1)	58(1)	15(1)	26(1)	14(1)
C(14A)	79(1)	39(1)	41(1)	5(1)	26(1)	16(1)
C(15A)	56(1)	33(1)	39(1)	3(1)	3(1)	4(1)
C(21A)	29(1)	38(1)	36(1)	7(1)	9(1)	6(1)
N(22A)	34(1)	38(1)	36(1)	5(1)	4(1)	7(1)
C(23A)	33(1)	37(1)	61(1)	-3(1)	10(1)	6(1)
C(24A)	40(1)	57(1)	44(1)	-13(1)	11(1)	-1(1)
C(25A)	39(1)	59(1)	36(1)	9(1)	9(1)	5(1)
C(1B)	40(1)	33(1)	35(1)	8(1)	0(1)	0(1)
C(2B)	73(1)	33(1)	51(1)	4(1)	-14(1)	4(1)
C(3B)	51(1)	67(1)	47(1)	23(1)	5(1)	-7(1)
C(11B)	29(1)	33(1)	31(1)	3(1)	2(1)	0(1)
N(12B)	28(1)	40(1)	34(1)	8(1)	4(1)	7(1)
C(13B)	39(1)	43(1)	36(1)	12(1)	-2(1)	3(1)
C(14B)	35(1)	47(1)	51(1)	12(1)	-2(1)	10(1)
C(15B)	33(1)	46(1)	42(1)	6(1)	8(1)	7(1)
C(21B)	41(1)	30(1)	28(1)	6(1)	1(1)	5(1)
N(22B)	40(1)	32(1)	37(1)	5(1)	-1(1)	8(1)
C(23B)	48(1)	40(1)	40(1)	7(1)	-9(1)	-1(1)
C(24B)	42(1)	51(1)	50(1)	15(1)	-8(1)	9(1)
C(25B)	52(1)	36(1)	45(1)	8(1)	-1(1)	15(1)

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for GOT4303.

	x	y	z	U(eq)
H(2A1)	9036	1224	717	102
H(2A2)	8402	2287	1607	102
H(2A3)	7208	967	896	102
H(3A1)	10650	82	2990	100
H(3A2)	10533	1742	2863	100
H(3A3)	11139	640	1982	100
H(12A)	5493	-675	1988	43
H(13A)	4087	-96	3474	54
H(14A)	6088	1332	4872	61
H(15A)	8750	1586	4174	52
H(22A)	9022	-2438	2532	43
H(23A)	8759	-4730	1290	54
H(24A)	8080	-4116	-417	60
H(25A)	7924	-1376	-156	53
H(2B1)	5614	3599	1752	82
H(2B2)	3821	3043	1906	82
H(2B3)	5246	2854	2712	82
H(3B1)	3996	4165	4139	82
H(3B2)	2552	4387	3359	82
H(3B3)	3557	5778	4122	82
H(12B)	5742	5964	1179	41
H(13B)	4268	7452	209	47
H(14B)	1911	7931	1099	53
H(15B)	2036	6681	2649	48
H(22B)	6048	7805	3896	44
H(23B)	8769	8452	4723	53
H(24B)	10014	6157	4431	57
H(25B)	7919	4122	3391	53

Table 1. Crystal Data and Details of Data Collection

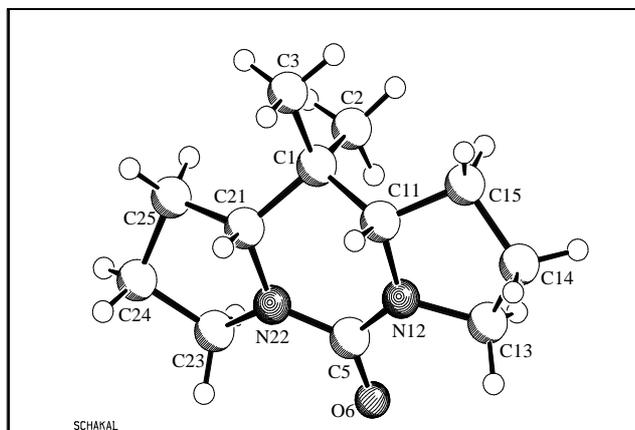
Name of the Compound

4304.GOT [MAR 278F2]

Structure solved by

Roland Fröhlich

Structural Formula



Chemical Formula

$C_{12}H_{20}N_2O$

Cell Constants with Standard Deviations

a [Å] = 6.2294(2)
 b [Å] = 10.3074(3)
 c [Å] = 17.7588(7)
 α [°] = 90.000
 β [°] = 92.018(1)
 γ [°] = 90.000
 V [Å³] = 1139.57(7)
 T [°C] = -50.

Molecular Weight

$M_r = 208.30 \text{ g mol}^{-1}$

Crystal Colour

colourless

Crystal Size

0.55 x 0.35 x 0.03 mm

Molecules per Unit Cell

$Z = 4$

Calculated Density

$D_{\text{calcd}} = 1.214 \text{ g cm}^{-3}$

$F(000) = 456 \text{ e}$

Crystal System

monoclinic

Space Group

$P2_1/n$ (No. 14)

Reflections Used for Cell Param.

CCD data collection

Wavelength

$\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$

Monochromator/Filter

graphite

$[(\sin\Theta)/\lambda]_{\text{max}} = 0.66 \text{ \AA}^{-1}$

Absorption Coefficient

$\mu = 0.78 \text{ cm}^{-1}$

Method of Absorption Correction

SORTAV

Absorption Correction

min: 95.8 % max: 99.8 %

Total No. of Reflections Collected

6328

Data Measured

$\pm h \quad \pm k \quad \pm l$

No. of Independent Reflections

2696

Internal Consistency

$R_{\text{av}} = 0.054$

No. of Observed Reflections

1431

No. of Refined Parameters

138

$R = 0.058$

$R_w^2 = 0.121$

Error of Fit

1.007

Final Maximum Shift/Error

0.000

Final Difference Fourier

$\rho = 0.20 (-0.19) \text{ e \AA}^{-3}$

Enantiopol Parameter

Isotropic Extinction Coefficient

Remarks

Table 1. Crystal data and structure refinement for GOT4304.

Identification code	GOT4304
Empirical formula	C ₁₂ H ₂₀ N ₂ O
Formula weight	208.30
Temperature	223(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	monoclinic, P2 ₁ /n (No.14)
Unit cell dimensions	a = 6.2294(2) Å b = 10.3074(3) Å β = 92.018(1)°. c = 17.7588(7) Å
Volume	1139.57(7) Å ³
Z, Calculated density	4, 1.214 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.078 mm ⁻¹
F(000)	456
Crystal size	0.55 x 0.35 x 0.03 mm
Theta range for data collection	2.28 to 27.88°.
Limiting indices	-8<=h<=8, -13<=k<=13, -16<=l<=23
Reflections collected / unique	6328 / 2696 [R(int) = 0.0540]
Completeness to theta = 27.88	99.5%
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9977 and 0.9584
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	2696 / 0 / 138
Goodness-of-fit on F ²	1.007
Final R indices [I>2σ(I)]	R1 = 0.0584, wR ² = 0.1214
R indices (all data)	R1 = 0.1281, wR ² = 0.1474
Largest diff. peak and hole	0.204 and -0.186 eÅ ⁻³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for GOT4304. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
C(1)	7418(3)	5784(2)	3407(1)	36(1)
C(2)	5779(3)	4750(2)	3602(1)	48(1)
C(3)	9694(3)	5246(2)	3513(1)	50(1)
C(5)	4021(3)	7589(2)	3055(1)	36(1)
O(6)	2224(2)	8084(1)	2963(1)	50(1)
C(11)	7210(3)	7015(2)	3890(1)	37(1)
N(12)	5140(2)	7653(1)	3724(1)	39(1)
C(13)	4207(3)	8213(2)	4388(1)	55(1)
C(14)	6006(4)	8098(2)	4983(1)	59(1)
C(15)	7246(3)	6904(2)	4743(1)	52(1)
C(21)	7092(3)	6285(2)	2597(1)	38(1)
N(22)	5022(2)	6956(1)	2497(1)	39(1)
C(23)	3893(3)	6633(2)	1786(1)	49(1)
C(24)	5639(3)	5984(2)	1345(1)	56(1)
C(25)	7011(3)	5309(2)	1952(1)	51(1)

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [°] for GOT4304.

C(1)-C(2)	1.525(2)
C(1)-C(3)	1.527(2)
C(1)-C(21)	1.535(2)
C(1)-C(11)	1.541(2)
C(5)-O(6)	1.236(2)
C(5)-N(22)	1.356(2)
C(5)-N(12)	1.358(2)
C(11)-N(12)	1.468(2)
C(11)-C(15)	1.519(3)
N(12)-C(13)	1.452(2)
C(13)-C(14)	1.518(3)
C(14)-C(15)	1.522(3)
C(21)-N(22)	1.468(2)
C(21)-C(25)	1.524(2)
N(22)-C(23)	1.462(2)
C(23)-C(24)	1.519(3)
C(24)-C(25)	1.521(3)
<hr/>	
C(2)-C(1)-C(3)	110.15(14)
C(2)-C(1)-C(21)	112.41(15)
C(3)-C(1)-C(21)	109.25(14)
C(2)-C(1)-C(11)	112.23(14)
C(3)-C(1)-C(11)	109.03(15)
C(21)-C(1)-C(11)	103.54(13)
O(6)-C(5)-N(22)	122.67(17)
O(6)-C(5)-N(12)	122.03(17)
N(22)-C(5)-N(12)	115.29(15)
N(12)-C(11)-C(15)	102.49(14)
N(12)-C(11)-C(1)	110.34(14)
C(15)-C(11)-C(1)	119.72(15)
C(5)-N(12)-C(13)	121.43(15)
C(5)-N(12)-C(11)	125.06(15)
C(13)-N(12)-C(11)	112.89(15)
N(12)-C(13)-C(14)	103.15(15)
C(13)-C(14)-C(15)	103.76(17)
C(11)-C(15)-C(14)	103.21(16)
N(22)-C(21)-C(25)	102.41(14)
N(22)-C(21)-C(1)	110.99(14)
C(25)-C(21)-C(1)	118.79(15)
C(5)-N(22)-C(23)	121.37(15)
C(5)-N(22)-C(21)	124.27(15)
C(23)-N(22)-C(21)	113.01(14)
N(22)-C(23)-C(24)	102.41(15)
C(23)-C(24)-C(25)	103.33(16)
C(24)-C(25)-C(21)	103.51(15)

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for GOT4304.
The anisotropic displacement factor exponent takes the form:
 $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C(1)	31(1)	32(1)	45(1)	5(1)	1(1)	2(1)
C(2)	47(1)	38(1)	60(1)	6(1)	6(1)	-3(1)
C(3)	41(1)	48(1)	61(1)	7(1)	2(1)	10(1)
C(5)	33(1)	32(1)	42(1)	3(1)	-2(1)	2(1)
O(6)	39(1)	51(1)	61(1)	4(1)	-4(1)	12(1)
C(11)	35(1)	35(1)	40(1)	3(1)	-2(1)	1(1)
N(12)	38(1)	40(1)	38(1)	-4(1)	0(1)	9(1)
C(13)	56(1)	62(1)	46(1)	-11(1)	6(1)	13(1)
C(14)	66(2)	68(1)	44(1)	-10(1)	0(1)	3(1)
C(15)	56(1)	58(1)	40(1)	3(1)	-4(1)	2(1)
C(21)	34(1)	35(1)	44(1)	-2(1)	4(1)	0(1)
N(22)	40(1)	40(1)	36(1)	-4(1)	-5(1)	5(1)
C(23)	48(1)	54(1)	43(1)	-3(1)	-10(1)	-4(1)
C(24)	65(1)	63(1)	41(1)	-11(1)	0(1)	-8(1)
C(25)	54(1)	50(1)	49(1)	-11(1)	7(1)	3(1)

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for GOT4304.

	x	y	z	U(eq)
H(2A)	4348	5122	3573	72
H(2B)	6088	4434	4109	72
H(2C)	5858	4035	3249	72
H(3A)	9873	4514	3178	75
H(3B)	9929	4967	4031	75
H(3C)	10724	5917	3397	75
H(11)	8364	7622	3753	44
H(13A)	2935	7727	4533	65
H(13B)	3808	9122	4302	65
H(14A)	5430	7978	5485	71
H(14B)	6923	8871	4988	71
H(15A)	8722	6918	4954	62
H(15B)	6539	6106	4903	62
H(21)	8247	6917	2501	45
H(23A)	3351	7415	1529	58
H(23B)	2693	6040	1866	58
H(24A)	6479	6626	1074	68
H(24B)	5025	5356	982	68
H(25A)	8454	5128	1775	61
H(25B)	6349	4493	2106	61

VI Literaturverzeichnis

- [1] V. I. Staninets, E. A. Shilov, *Russian Chemical Reviews* **1971**, 272.
- [2] T. R. Hoye, M. J. Kurth, *Journal of Organic Chemistry* **1978**, 43, 3693.
- [3] T. R. Hoye, M. J. Kurth, *Journal of Organic Chemistry* **1979**, 44, 3461.
- [4] P. A. Bartlett, D. P. Richardson, J. Myerson, *Tetrahedron* **1984**, 40, 2317.
- [5] H. B. Henbest, B. Nicholls, *Journal of the Chemical Society* **1959**, 227.
- [6] M. Vincens, C. Dumont, M. Vidal, *Canadian Journal of Chemistry* **1979**, 57, 2314.
- [7] T. Hosokawa, M. Hirata, S.-I. Murahashi, A. Sonoda, *Tetrahedron Letters* **1976**, 17, 1821.
- [8] R. M. Moriarty, H. G. Walsh, H. Gopal, *Tetrahedron Letters* **1966**, 7, 4363.
- [9] E. J. Corey, A. W. Gross, *Tetrahedron Letters* **1980**, 21, 1819.
- [10] R. N. Young, W. Coombs, Y. Guindon, J. Rokach, D. Ethier, R. Hall, *Tetrahedron Letters* **1981**, 22, 4933.
- [11] K. C. Nicolaou, S. P. Seitz, W. J. Sipio, J. F. Blount, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 3884.
- [12] M. d. M. Campos, *Journal of the American Chemical Society* **1954**, 76, 4480.
- [13] K. C. Nicolaou, Z. Lysenko, *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1977**, 293.
- [14] S. Ranganathan, K. M. Muraleedharan, N. K. Vaish, N. Jayaraman, *Tetrahedron* **2004**, 60, 5273.
- [15] S. W. Rollinson, R. A. Amos, J. A. Katzenellenbogen, *Journal of the American Chemical Society* **1981**, 103, 4114.
- [16] D. L. J. Clive, G. Chittattu, N. J. Curtis, W. A. Kiel, C. K. Wong, *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1977**, 725.
- [17] K. C. Nicolaou, W. E. Barnette, *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1977**, 331.
- [18] C. Paulmier, *Selenium Reagents and Intermediates in Organic Synthesis*, Pergamon, Oxford, **1986**.
- [19] K. C. Nicolaou, N. A. Petasis, *Selenium in Natural Products Synthesis*, CIS, Philadelphia, **1981**.
- [20] K.-i. Fujita, K. Murata, M. Iwaoka, S. Tomoda, *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1995**, 1641.
- [21] T. G. Back, B. P. Dyck, *Chemical Communications* **1996**, 2567.
- [22] H. Takada, Y. Nishibayashi, S. Uemura, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry* **1999**, 1511.
- [23] J. Bougault, *Comptes Rendus Hebdomadaires des Seances de l'Academie des Sciences* **1904**, 139, 864.
- [24] J. Bougault, *Compt. rend.* **1908**, 146, 411.
- [25] J. Bougault, *Journal de Pharmacie et de Chimie* **1908**, 28, 145.
- [26] J. Bougault, *Annales de Chimie et de Physique* **1909**, 15, 296.
- [27] J. Bougault, *Annales de Chimie et de Physique* **1911**, 22, 125.
- [28] R. Fittig, *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1904**, 330, 292.
- [29] R. Fittig, *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1904**, 331, 88.
- [30] R. Fittig, *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1904**, 334, 68.
- [31] H. Stobbe, *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1899**, 308, 67.
- [32] H. Stobbe, A. Strigel, C. Meyer, *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1902**, 321, 105.

- [33] E. J. Corey, N. M. Weinshenker, T. K. Schaaf, W. Huber, *Journal of the American Chemical Society* **1969**, 91, 5675.
- [34] E. J. Corey, R. Noyori, *Tetrahedron Letters* **1970**, 311.
- [35] E. J. Corey, M. Shibasaki, J. Knolle, *Tetrahedron Letters* **1977**, 1625.
- [36] E. J. Corey, E. J. Trybulski, L. S. Melvin, Jr., K. C. Nicolaou, J. A. Secrist, R. Lett, P. W. Sheldrake, J. R. Falck, D. J. Brunelle, et al., *Journal of the American Chemical Society* **1978**, 100, 4618.
- [37] E. J. Corey, S. Kim, S.-E. Yoo, K. C. Nicolaou, L. S. Melvin, Jr., D. J. Brunelle, J. R. Falck, E. J. Trybulski, R. Lett, P. W. Sheldrake, *Journal of the American Chemical Society* **1978**, 100, 4620.
- [38] S. Danishefsky, P. F. Schuda, T. Kitahara, S. J. Etheredge, *Journal of the American Chemical Society* **1977**, 99, 6066.
- [39] W. E. Barnett, J. C. McKenna, *Tetrahedron Letters* **1971**, 2595.
- [40] W. E. Barnett, L. L. Needham, *Journal of Organic Chemistry* **1975**, 40, 2843.
- [41] R. P. Linstead, C. J. May, *Journal of the Chemical Society* **1927**, 2565.
- [42] D. S. Tarbell, P. D. Bartlett, *Journal of the American Chemical Society* **1937**, 59, 407.
- [43] E. E. van Tamelen, M. Shamma, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 2315.
- [44] R. T. Arnold, K. L. Lindsay, *Journal of the American Chemical Society* **1953**, 75, 1048.
- [45] L. Do Amaral, S. C. Melo, *Journal of Organic Chemistry* **1973**, 38, 800.
- [46] W. E. Barnett, W. H. Sohn, *Tetrahedron Letters* **1972**, 1777.
- [47] J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun. FIELD Full Journal Title: Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1976**, 734.
- [48] J. E. Baldwin, J. Cutting, W. Dupont, L. Kruse, L. Silberman, R. C. Thomas, *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1976**, 736.
- [49] M. D. Dowle, D. I. Davies, *Chemical Society Reviews* **1979**, 8, 171.
- [50] G. Berti, *Tetrahedron* **1958**, 4, 393.
- [51] D. P. Curran, M. H. Chen, D. Leszczweski, R. L. Elliott, D. M. Rakiewicz, *Journal of Organic Chemistry* **1986**, 51, 1612.
- [52] P. B. D. de la Mare, *Electrophilic Halogenation*, Cambridge University Press, Cambridge, **1976**.
- [53] B. Simonot, G. Rousseau, *Journal of Organic Chemistry* **1994**, 59, 5912.
- [54] S. Tsuboi, H. Wada, S. Mimura, A. Takeda, *Chemistry Letters* **1987**, 937.
- [55] K. R. Lawson, B. P. McDonald, O. S. Mills, R. W. Steele, J. K. Sutherland, T. J. Wear, A. Brewster, P. R. Marsham, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry* **1988**, 663.
- [56] P. Knochel, J. F. Normant, *Tetrahedron Letters* **1984**, 25, 1475.
- [57] P. Knochel, J. F. Normant, *Journal of Organometallic Chemistry* **1986**, 309, 1.
- [58] A. R. Chamberlin, M. Dezube, P. Dussault, *Tetrahedron Letters* **1981**, 22, 4611.
- [59] R. T. Brown, D. M. Duckworth, C. A. M. Santos, *Tetrahedron Letters* **1991**, 32, 1987.
- [60] R. Antonioletti, F. Bonadies, A. Scettri, *Tetrahedron Letters* **1988**, 29, 4987.
- [61] M. J. Kurth, E. G. Brown, *Journal of the American Chemical Society* **1987**, 109, 6844.
- [62] Y. Ofune, K. Hori, M. Sakaitani, *Tetrahedron Letters* **1986**, 27, 6079.
- [63] E. J. Corey, T. Hase, *Tetrahedron Letters* **1979**, 335.
- [64] J. D. Martin, C. Perez, J. L. Ravelo, *Journal of the American Chemical Society* **1985**, 107, 516.

- [65] J. D. Martin, C. Perez, J. L. Ravelo, *Journal of the American Chemical Society* **1986**, *108*, 7801.
- [66] S. Labidalle, Z. Y. Min, A. Reynet, H. Moskowitz, J. M. Vierfond, M. Miocque, R. Bucourt, C. Thal, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 1159.
- [67] G. A. Krafft, J. A. Katzenellenbogen, *Journal of the American Chemical Society* **1981**, *103*, 5459.
- [68] A. G. M. Barrett, T. E. Barta, J. A. Flygare, M. Sabat, C. D. Spilling, *Journal of Organic Chemistry* **1990**, *55*, 2409.
- [69] R. D. Evans, J. W. Magee, J. H. Schauble, *Synthesis* **1988**, 862.
- [70] T. Yokomatsu, H. Iwasawa, S. Shibuya, *Tetrahedron Letters* **1992**, *33*, 6999.
- [71] T. Yokomatsu, H. Iwasawa, S. Shibuya, *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1992**, 728.
- [72] C. Iwata, A. Tanaka, H. Mizuno, K. Miyashita, *Heterocycles* **1990**, *31*, 987.
- [73] W. E. Barnett, J. C. McKenna, *Journal of the Chemical Society D: Chemical Communications* **1971**, 551.
- [74] Y. Ohfune, N. Kurokawa, *Tetrahedron Letters* **1985**, *26*, 5307.
- [75] T. Kato, T. Hirukawa, K. Namiki, *Tetrahedron Letters* **1992**, *33*, 1475.
- [76] M. E. Jung, W. D. Vaccaro, K. R. Buszek, *Tetrahedron Letters* **1989**, *30*, 1893.
- [77] H. J. Guenther, E. Guntrum, V. Jaeger, *Liebigs Annalen der Chemie* **1984**, 15.
- [78] J. P. Michael, N. F. Blom, J. C. A. Boeyens, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 1739.
- [79] C. H. Cook, Y. S. Chung, *Arch. Pharmacol Res.* **1981**, *4*, 133.
- [80] C. H. Cook, E. K. Kang, *Arch. Pharmacol Res.* **1981**, *4*, 137.
- [81] R. Askani, U. Keller, *Liebigs Annalen der Chemie* **1988**, 61.
- [82] D. I. Davies, M. D. Dowle, R. F. Kenyon, *Synthesis* **1979**, 990.
- [83] W. Reppe, O. Schichting, K. Klager, T. Toepel, *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1948**, *560*, 1.
- [84] G. Berti, *Gazzetta Chimica Italiana* **1951**, *81*, 305.
- [85] G. Berti, *Tetrahedron* **1958**, *4*, 393.
- [86] R. Wen, J. Y. Laronze, J. Levy, *Heterocycles* **1984**, *22*, 1061.
- [87] D. Solas, J. Wolinsky, *Synthetic Communications* **1981**, *11*, 609.
- [88] B. Damin, J. Garapon, B. Sillion, *Tetrahedron Letters* **1980**, *21*, 1709.
- [89] B. Damin, A. Forestiere, B. Sillion, (Institut Francais du Petrole, Fr.). Application: GB, **1982**, p. 6 pp.
- [90] J. M. Surzur, L. Stella, *Bulletin de la Societe Chimique de France* **1977**, 255.
- [91] J. L. Bougeois, L. Stella, J. M. Surzur, *Tetrahedron Letters* **1981**, *22*, 61.
- [92] P. Knoop, Examensarbeit thesis, Westfälische Wilhelms-Universität (Münster), **2002**.
- [93] M. Zander, Examensarbeit thesis, Westfälische Wilhelms-Universität (Münster), **2002**.
- [94] H. E. De la Mare, J. K. Kochi, F. F. Rust, *Journal of the American Chemical Society* **1963**, *85*, 1437.
- [95] B. Damin, A. Forestiere, J. Garapon, B. Sillion, *Journal of Organic Chemistry* **1981**, *46*, 3552.
- [96] S. Ozaki, M. Adachi, S. Sekiya, R. Kamikawa, *Journal of Organic Chemistry* **2003**, *68*, 4586.
- [97] A. I. Meyers, D. L. Temple, Jr., *Journal of the American Chemical Society* **1970**, *92*, 6646.
- [98] A. I. Meyers, D. L. Temple, Jr., *Journal of the American Chemical Society* **1970**, *92*, 6644.

- [99] A. I. Meyers, D. L. Temple, R. L. Nolen, E. D. Mihelich, *Journal of Organic Chemistry* **1974**, 39, 2778.
- [100] A. I. Meyers, E. D. Mihelich, R. L. Nolen, *Journal of Organic Chemistry* **1974**, 39, 2783.
- [101] T. D. Nelson, A. I. Meyers, *Journal of Organic Chemistry* **1994**, 59, 2577.
- [102] P. G. Gassman, W. N. Schenk, *Journal of Organic Chemistry* **1977**, 42, 918.
- [103] O. Querolle, J. Dubois, S. Thoret, F. Roussi, F. Gueritte, D. Guenard, *Journal of Medicinal Chemistry* **2004**, 47, 5937.
- [104] R. M. Beesley, C. K. Ingold, J. F. Thorpe, *Journal of the Chemical Society, Transactions* **1915**, 107, 1080.
- [105] J. Kaneti, A. J. Kirby, A. H. Koedjikov, I. G. Pojarlieff, *Organic & Biomolecular Chemistry* **2004**, 2, 1098.
- [106] M. E. Jung, *Synlett* **1990**, 186.
- [107] M. E. Jung, J. Gervay, *Journal of the American Chemical Society* **1991**, 113, 224.
- [108] M. E. Jung, *Synlett* **1999**, 843.
- [109] S. M. Bachrach, *J. Org. Chem.* **2008**, ASAR.
- [110] M. Noack, R. Gottlich, *European Journal of Organic Chemistry* **2002**, 3171.
- [111] R. B. Grossman, R. J. Trupp, *Canadian Journal of Chemistry* **1998**, 76, 1233.
- [112] X.-L. Cui, R. S. Brown, *Journal of Organic Chemistry* **2000**, 65, 5653.
- [113] J. Haas, S. Piguel, T. Wirth, *Organic Letters* **2002**, 4, 297.
- [114] M. Wang, L. X. Gao, W. P. Mai, A. X. Xia, F. Wang, S. B. Zhang, *Journal of Organic Chemistry* **2004**, 69, 2874.
- [115] O. Kitagawa, T. Hanano, K. Tanabe, M. Shiro, T. Taguchi, *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1992**, 1005.
- [116] M. Maruszczczyk, Diplom thesis, Westfälische Wilhelms-Universität (Münster), **2004**.
- [117] J. M. Garnier, S. Robin, G. Rousseau, *European Journal of Organic Chemistry* **2007**, 3281.
- [118] P. Bulugahapitiya, Y. Landais, L. Parra-Rapado, D. Planchenault, V. Weber, *Journal of Organic Chemistry* **1997**, 62, 1630.
- [119] K. Nakashima, N. Kikuchi, D. Shirayama, T. Miki, K. Ando, M. Sono, S. Suzuki, M. Kawase, M. Kondoh, M. Sato, M. Tori, *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **2007**, 80, 387.
- [120] K. R. Prasad, S. L. Gholap, *Journal of Organic Chemistry* **2008**, 73, 2.
- [121] V. Popsavin, B. Sreco, I. Krstic, M. Popsavin, V. Kojic, G. Bogdanovic, *European Journal of Medicinal Chemistry* **2006**, 41, 1217.
- [122] L. Ferrie, S. Reymond, P. Capdevielle, J. Cossy, *Synlett* **2007**, 2891.
- [123] T. Yoshimitsu, T. Makino, H. Nagaoka, *Journal of Organic Chemistry* **2004**, 69, 1993.
- [124] C. Friedel, J. M. Crafts, *Bulletin de la Societe Chimique de France*, XLI, 322.
- [125] C. Friedel, J. N. Crafts, *Comptes Rendus Hebdomadaires des Seances de l'Academie des Sciences*, 100, 692.
- [126] H. J. H. Fenton, H. O. Jones, *Journal of the Chemical Society, Transactions* **1900**, 77, 69.
- [127] I. I. Moiseev, *Kinetics and Catalysis (Translation of Kinetika i Kataliz)* **2001**, 42, 1.
- [128] S. Akabori, S. Sakurai, Y. Izumi, Y. Fujii, *Nature (London, United Kingdom)* **1956**, 178, 323.
- [129] Y. Izumi, *Advances in Catalysis* **1983**, 32, 215.
- [130] G. Natta, M. Farina, M. Donati, *Makromolekulare Chemie* **1961**, 43, 251.

- [131] G. Natta, L. Porri, S. Valenti, *Makromolekulare Chemie* **1963**, 67, 225.
- [132] H. B. Kagan, T. P. Dang, *Journal of the Chemical Society D: Chemical Communications* **1971**, 481.
- [133] H. B. Kagan, P. Dang Tuan, *Journal of the American Chemical Society* **1972**, 94, 6429.
- [134] T. Hayashi, K. Yamamoto, M. Kumada, *Tetrahedron Letters* **1974**, 4405.
- [135] T. Hayashi, T. Mise, S. Mitachi, K. Yamamoto, M. Kumada, *Tetrahedron Letters* **1976**, 1133.
- [136] M. D. Fryzuk, B. Bosnich, *Journal of the American Chemical Society* **1977**, 99, 6262.
- [137] H. Brunner, W. Pieronczyk, *Angewandte Chemie* **1979**, 91, 655.
- [138] B. M. Trost, P. E. Strege, *Journal of the American Chemical Society* **1977**, 99, 1649.
- [139] J. C. Fiaud, A. H. de Gournay, M. Larcheveque, H. B. Kagan, *Journal of Organometallic Chemistry* **1978**, 154, 175.
- [140] T. Hayashi, M. Tajika, K. Tamao, M. Kumada, *Journal of the American Chemical Society* **1976**, 98, 3718.
- [141] T. Aratani, Y. Yoneyoshi, T. Nagase, *Tetrahedron Letters* **1975**, 1707.
- [142] T. Katsuki, K. B. Sharpless, *Journal of the American Chemical Society* **1980**, 102, 5974.
- [143] R. M. Hanson, K. B. Sharpless, *Journal of Organic Chemistry* **1986**, 51, 1922.
- [144] A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, *Journal of the American Chemical Society* **1980**, 102, 7932.
- [145] K. Tani, T. Yamagata, S. Akutagawa, H. Kumobayashi, T. Taketomi, H. Takaya, A. Miyashita, R. Noyori, S. Otsuka, *Journal of the American Chemical Society* **1984**, 106, 5208.
- [146] E. N. Jacobsen, I. Marko, W. S. Mungall, G. Schroeder, K. B. Sharpless, *Journal of the American Chemical Society* **1988**, 110, 1968.
- [147] G. Li, H.-T. Chang, K. B. Sharpless, *Angewandte Chemie, International Edition in English* **1996**, 35, 451.
- [148] D. A. Evans, M. M. Faul, M. T. Bilodeau, B. A. Anderson, D. M. Barnes, *Journal of the American Chemical Society* **1993**, 115, 5328.
- [149] Z. Li, K. R. Conser, E. N. Jacobsen, *Journal of the American Chemical Society* **1993**, 115, 5326.
- [150] D. S. La, J. B. Alexander, D. R. Cefalo, D. D. Graf, A. H. Hoveyda, R. R. Schrock, *Journal of the American Chemical Society* **1998**, 120, 9720.
- [151] H. B. Kagan, O. Riant, *Chemical Reviews* **1992**, 92, 1007.
- [152] H. B. Kagan, *Chiral ligands for asymmetric catalysis, Vol. 5*, **1985**.
- [153] A. P. Johnson, P. Wehrli, R. Fletcher, A. Eschenmoser, *Angewandte Chemie, International Edition in English* **1968**, 7, 623.
- [154] A. K. Ghosh, P. Mathivanan, J. Cappiello, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 1.
- [155] P. Von Matt, G. C. Lloyd-Jones, A. B. E. Minidis, A. Pfaltz, L. Macko, M. Neuburger, M. Zehnder, H. Rügger, P. S. Pregosin, *Helvetica Chimica Acta* **1995**, 78, 265.
- [156] A. S. Gokhale, A. B. E. Minidis, A. Pfaltz, *Tetrahedron Letters* **1995**, 36, 1831.
- [157] M. B. Andrus, A. B. Argade, X. Chen, M. G. Pamment, *Tetrahedron Letters* **1995**, 36, 2945.
- [158] K. B. Hansen, N. S. Finney, E. N. Jacobsen, *Angewandte Chemie International Edition in English* **1995**, 34, 676.
- [159] E. J. Corey, N. Imai, H. Y. Zhang, *Journal of the American Chemical Society* **1991**, 113, 728.

- [160] E. J. Corey, K. Ishihara, *Tetrahedron Letters* **1992**, 33, 6807.
- [161] A. K. Ghosh, P. Mathivanan, J. Cappiello, *Tetrahedron Letters* **1996**, 37, 3815.
- [162] D. A. Evans, M. C. Kozlowski, J. S. Tedrow, *Tetrahedron Letters* **1996**, 37, 7481.
- [163] D. A. Evans, J. A. Murry, P. von Matt, R. D. Norcross, S. J. Miller, *Angewandte Chemie International Edition in English* **1995**, 34, 798.
- [164] D. A. Evans, S. J. Miller, T. Lectka, *Journal of the American Chemical Society* **1993**, 115, 6460.
- [165] I. W. Davies, C. H. Senanayake, R. D. Larsen, T. R. Verhoeven, P. J. Reider, *Tetrahedron Letters* **1996**, 37, 1725.
- [166] I. W. Davies, L. Gerena, D. Cai, R. D. Larsen, T. R. Verhoeven, P. J. Reider, *Tetrahedron Letters* **1997**, 38, 1145.
- [167] I. W. Davies, L. Gerena, L. Castonguay, C. H. Senanayake, R. D. Larsen, T. R. Verhoeven, P. J. Reider, *Chemical Communications* **1996**, 1753.
- [168] G. Desimoni, G. Faita, P. P. Righetti, *Tetrahedron Letters* **1996**, 37, 3027.
- [169] S. Kanemasa, Y. Oderaotoshi, H. Yamamoto, J. Tanaka, E. Wada, D. P. Curran, *Journal of Organic Chemistry* **1997**, 62, 6454.
- [170] M. Johannsen, K. A. Joergensen, *Journal of Organic Chemistry* **1995**, 60, 5757.
- [171] A. K. Ghosh, P. Mathivanan, J. Cappiello, *Tetrahedron Letters* **1997**, 38, 2427.
- [172] A. K. Ghosh, P. Mathivanan, J. Cappiello, K. Krishnan, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 2165.
- [173] J. H. Wu, R. Radinov, N. A. Porter, *Journal of the American Chemical Society* **1995**, 117, 11029.
- [174] M. P. Sibi, J. Ji, *Journal of Organic Chemistry* **1997**, 62, 3800.
- [175] M. P. Sibi, J. Ji, J. H. Wu, S. Gurtler, N. A. Porter, *Journal of the American Chemical Society* **1996**, 118, 9200.
- [176] D. A. Evans, J. A. Murry, M. C. Kozlowski, *Journal of the American Chemical Society* **1996**, 118, 5814.
- [177] D. A. Evans, M. C. Kozlowski, C. S. Burgey, D. W. C. MacMillan, *Journal of the American Chemical Society* **1997**, 119, 7893.
- [178] E. J. Corey, W. Zhe, *Tetrahedron Letters* **1993**, 34, 4001.
- [179] S. E. Denmark, N. Nakajima, O. J. C. Nicaise, *Journal of the American Chemical Society* **1994**, 116, 8797.
- [180] G. Heuger, Doktorarbeit thesis, Westfälische Wilhelms Universität (Münster), **2005**.
- [181] P. Beak, S. T. Kerrick, S. Wu, J. Chu, *Journal of the American Chemical Society* **1994**, 116, 3231.
- [182] P. Beak, A. Basu, D. J. Gallagher, Y. S. Park, S. Thayumanavan, *Accounts of Chemical Research* **1996**, 29, 552.
- [183] R. K. Dieter, R. R. Sharma, *Tetrahedron Letters* **1997**, 38, 5937.
- [184] L. A. Carpino, M. Beyermann, H. Wenschuh, a. M. Bienert, *Accounts of Chemical Research* **1996**, 29, 268.
- [185] L. A. Carpino, E.-S. M. E. Mansour, D. Sadat-Aalae, *Journal of Organic Chemistry* **1991**, 56, 2611.
- [186] R. C. Fuson, C. L. Zirkle, *Journal of the American Chemical Society* **1948**, 70, 2760.
- [187] C. F. Hammer, J. D. Weber, *Tetrahedron* **1981**, 37, 2173.
- [188] P. E. Reed, J. A. Katzenellenbogen, *Journal of Organic Chemistry* **1991**, 56, 2624.
- [189] M. Falorni, A. Porcheddu, M. Taddei, *Tetrahedron Letters* **1999**, 40, 4395.

- [190] M. Rodriguez, M. Linares, S. Doulut, A. Heitz, J. Martinez, *Tetrahedron Letters* **1991**, 32, 923.
- [191] L. De Luca, G. Giacomelli, A. Porcheddu, *Organic Letters* **2002**, 4, 553.
- [192] I. Hasan, E. R. Marinelli, L.-C. C. Lin, F. W. Fowler, A. B. Levy, *Journal of Organic Chemistry* **1981**, 46, 157.
- [193] D. O. A. Garrido, G. Buldain, B. Frydman, *Journal of Organic Chemistry* **1984**, 49, 2619.
- [194] M. Amedjkouh, P. Ahlberg, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 2229.
- [195] B. J. Littler, M. A. Miller, C.-H. Hung, R. W. Wagner, D. F. O'Shea, P. D. Boyle, J. S. Lindsey, *Journal of Organic Chemistry* **1999**, 64, 1391.
- [196] B. P. Bandgar, S. V. Bettigeri, N. S. Joshi, *Monatshefte fuer Chemie* **2004**, 135, 1265.
- [197] M. B. Teimouri, H. Mivehchi, *Synthetic Communications* **2005**, 35, 1835.
- [198] Q. M. Wang, D. W. Bruce, *Synlett* **1995**, 1267.
- [199] M. D. Pujol, G. Guillaumet, *Synthetic Communications* **1992**, 22, 1231.
- [200] D. A. Evans, K. A. Woerpel, M. M. Hinman, M. M. Faul, *Journal of the American Chemical Society* **1991**, 113, 726.
- [201] H. N. C. Wong, M. Y. Hon, C. W. Tse, Y. C. Yip, J. Tanko, T. Hudlicky, *Chemical Reviews* **1989**, 89, 165.
- [202] Z. Rappoport, Editor, *The Chemistry of the Cyclopropyl Group, Volume 2*, **1995**.
- [203] H.-U. Reissig, *Angewandte Chemie, International Edition in English* **1996**, 35, 971.
- [204] S. E. Denmark, B. L. Christenson, S. P. O'Connor, N. Murase, *Pure and Applied Chemistry* **1996**, 68, 23.
- [205] Doyle, in *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Ed.: I. Ojima), **1993**, p. 476 pp.
- [206] J. Salaun, *Chemical Reviews* **1989**, 89, 1247.
- [207] Liu, in *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Ed.: I. Ojima), **1993**, p. 476 pp.
- [208] C. J. Suckling, *Angewandte Chemie* **1988**, 100, 555.
- [209] J. P. Leahey, *The pyrethroid insecticides*, Taylor and Francis, London (UK), **1985**.
- [210] G. Maas, *Topics in Current Chemistry* **1987**, 137, 75.
- [211] M. Brookhart, W. B. Studabaker, *Chemical Reviews* **1987**, 87, 411.
- [212] M. C. Pirrung, A. T. Morehead, Jr., *Journal of the American Chemical Society* **1996**, 118, 8162.
- [213] D. W. Bartley, T. Kodadek, *Journal of the American Chemical Society* **1993**, 115, 1656.
- [214] S.-B. Park, N. Sakata, H. Nishiyama, *Chemistry--A European Journal* **1996**, 2, 303.
- [215] M. P. Doyle, *Chemical Reviews* **1986**, 86, 919.
- [216] G. Wittig, K. Schwarzenbach, *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1961**, 650, 1.
- [217] R. G. Salomon, J. K. Kochi, *Journal of the American Chemical Society* **1973**, 95, 3300.
- [218] K. Khanbabaee, S. Basceken, U. Floerke, *European Journal of Organic Chemistry* **2007**, 831.
- [219] G. Lesma, C. Cattenati, T. Pilati, A. Sacchetti, A. Silvani, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18, 659.
- [220] C. Ricardo, T. Pintauer, *Journal of Organometallic Chemistry* **2007**, 692, 5165.

- [221] A. J. Burke, E. d. P. Carreiro, S. Chercheja, N. M. M. Moura, J. P. Prates Ramalho, A. I. Rodrigues, C. I. M. dos Santos, *Journal of Organometallic Chemistry* **2007**, 692, 4863.
- [222] T. Aratani, *Pure and Applied Chemistry* **1985**, 57, 1839.
- [223] J. M. Fraile, J. I. Garcia, A. Gissibl, J. A. Mayoral, E. Pires, O. Reiser, M. Roldan, I. Villalba, *Chemistry--A European Journal* **2007**, 13, 8830.
- [224] R. Kuwano, M. Kashiwabara, *Organic Letters* **2006**, 8, 2653.
- [225] R. Kuwano, M. Kashiwabara, K. Sato, T. Ito, K. Kaneda, Y. Ito, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 521.
- [226] R. Kuwano, K. Sato, T. Kurokawa, D. Karube, Y. Ito, *Journal of the American Chemical Society* **2000**, 122, 7614.
- [227] D. Marquarding, H. Klusacek, G. Gokel, P. Hoffmann, I. Ugi, *Journal of the American Chemical Society* **1970**, 92, 5389.
- [228] M. Sawamura, H. Hamashima, M. Sugawara, R. Kuwano, Y. Ito, *Organometallics* **1995**, 14, 4549.
- [229] S. Horvat, P. Karallas, J. M. White, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2: Physical Organic Chemistry* **1998**, 2151.
- [230] C. R. Ellefson, *Journal of Organic Chemistry* **1979**, 44, 1533.
- [231] M. Penhoat, V. Levacher, G. Dupas, *Journal of Organic Chemistry* **2003**, 68, 9517.
- [232] P. H. Lee, S.-y. Sung, K. Lee, *Organic Letters* **2001**, 3, 3201.
- [233] G. Pattenden, S. J. Teague, *Tetrahedron* **1987**, 43, 5637.
- [234] G. A. Russell, P. Chen, *Journal of Physical Organic Chemistry* **1998**, 11, 715.
- [235] G. R. Pettit, S. B. Singh, D. L. Herald, P. Lloyd-Williams, D. Kantoci, D. D. Burkett, J. Barkoczy, F. Hogan, T. R. Wardlaw, *Journal of Organic Chemistry* **1994**, 59, 6287.
- [236] A. Boeijen, J. van Ameijde, R. M. J. Liskamp, *Journal of Organic Chemistry* **2001**, 66, 8454.
- [237] H. Salman, Y. Abraham, S. Tal, S. Meltzman, M. Kapon, N. Tessler, S. Speiser, Y. Eichen, *European Journal of Organic Chemistry* **2005**, 2207.

Danke!

Das erste „Danke“ geht an Prof. Dr. R. Göttlich für die interessanten Themen und die Freiheit mich auf zwei Forschungsgebieten versuchen zu dürfen. Das zweite „Danke“ geht (weil's so schön ist) auch an R. Göttlich, dafür dass er mir den „Zwischenstop“ in Schweden ermöglicht hat, und an Dr. Per I. Arvidsson, der mich eben dort an seinen Peptiden hat pfuschen lassen. Tack Per!

Es gäbe nichts Schlimmeres als in dem Freudentaumel, dass die Arbeit nun fertig ist, zu vergessen, dass es sehr viele Menschen gibt, die auf der gesamten „Versuchsverlaufslänge“ daran beteiligt waren, dass sie nun so weit ist. Den Herren H. Hellenkamp (WWU) und V. Erb (JLU) möchte ich für die rasche Versorgung mit Chemikaliennachschub und die netten Pläuschchen in den jeweiligen Chemikalienkammern danken. Dem Team um Herrn Dr. H. Luftmann, gilt mein Dank für die Erledigung der zahlreichen Variationen der MS-Messungen meiner Substanzen in Münster. Diese Aufgabe wurde in Gießen von Herrn Dr. E. Röcker und Herrn. Dr. H. P. Reisenauer übernommen, wofür ich mich auch bei ihnen bedanken möchte. Frau B. Toth danke ich ganz herzlich für die schnellen GC-Messungen meiner Liganden und die Aufmunterungen wenn die beiden Peaks mal wieder gleich waren, und Herrn R. Schmidt für seine Versuche, meine Sorgenkinder HPL-chromatographisch zu trennen.

Ein großer Dank geht auch an die beiden NMR-Teams der WWU und JLU. In Münster verhalfen Frau K. Voss, Herr Dr. K. Bergander und I. Gutowski meinen NMR-Spektren auf die Welt. In Gießen waren es Frau Dr. H. Hausmann, Frau A. Pospiech und Frau G. Stammler. Für die Durchführung der CHN-Messungen danke ich Frau D. Wingbermhühle + Team (WWU) und Herrn R. Meurer (JLU). An Dr. R. Fröhlich („Ach, die Gießener kommen...“) und Frau B. Wibbeling geht ein ganz besonderer Dank. Auch wenn es nur zwei meiner Gebilde zum „Kristall“ geschafft haben, haben sie sich mit wesentlich mehr „Input“ geduldig beschäftigt.

Danke auch an die „Hilfe! Es tut nicht“-Abteilungen um Herrn W. Beineke (Münster) und M. Schardt (Gießen) und die „Bürokraten“-Teams der jeweiligen Institute.

Wenn ich das alles aufschreiben würde wofür ich meiner „AK-Familie“ danken möchte, würde dieses „Werk“ leicht in mehreren Bänden erscheinen können, deswegen hier nur die Inhaltsangabe: Kai (unser α -Männchen), Rolf (das Küken), Udo (die gute Fee), Samuel (*Klirr*), Max (Wiki sagt...), Gawas (This?), Steffen (ihr seid so sch*#\$§), Meikel (der Anschleicher): Ihr seid nicht nur Laborkollegen, ihr kriegt von mir auch den Schein als Seelenklempner, Agressionsbewältigungstrainer, Flaschenaufdreher, Freizeitaktivisten, Pausenclovn, Suppenkasper und Galgenhumoristen: IHR SEID SUPER!!! Ohne euch wäre vieles weniger „einfach“ gewesen ;)

AK Maison: bessere Nachbarn kann man nicht haben! ;o)

Dr. Franka, die beste Dr.-Freudin von Welt: Danke dass du da bist! Auch wenn jetzt ein bissi weiter weg!

Zusätzlicher Dank geht an all die Leute, mit denen ich die Zeit außerhalb der Uni verschönern durfte. Darunter besonders an Steffi, Holger und Dr. Anna (swedish friends – sooo great!).

Meinen Eltern möchte dafür danken, dass Sie immer an mich glauben, auch wenn ich es zwischenzeitig nicht mehr tue, und Martin dafür, dass er so lange auf mich einreden kann, bis ich es wieder tue.

Carsten, für das was du für mich tust und bist kann ich dir gar nicht danken weil es dafür keine Worte gibt. Ich hoffe du weißt es trotzdem.