

Neue chirale Ammoniumsalze
als Katalysatoren in der enantioselektiven
Phasentransferkatalyse

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Fakultät für Chemie
an der Universität Bielefeld

vorgelegt von
Dipl.-Chem. Stephanie Düttmann

Bielefeld 2000

Für meine Eltern

Die vorliegende Arbeit entstand von Februar 1998 bis September 2000 unter Leitung von Herrn Prof. Dr. E. V. Dehmlow an der Fakultät für Chemie der Universität Bielefeld.

Herrn Prof. E. V. Dehmlow danke ich sehr herzlich für die Überlassung des Themas, die zahlreichen Anregungen, die wertvollen Diskussionen und die jederzeit gewährte Unterstützung.

Für die Aufnahme der NMR-Spektren danke ich Herrn G. Lipinski und Herrn K.-P. Mester.

Für die Durchführung der Elementaranalysen danke ich Frau B. Michel.

Für die Aufnahmen der MALDI-TOF-Spektren danke ich M. Jost.

Für die Messung der Röntgenstrukturanalyse danke ich Frau B. Neumann und Frau A. Stammler.

Für die engagierte Mitarbeit während des Blockpraktikums danke ich Michael Klaes.

Für die tatkräftige Unterstützung danke ich Carmela Michalek und Anke Kraft.

Für die Anregungen, Diskussionen und die kollegiale Zusammenarbeit danke ich allen Mitgliedern des Arbeitskreises OC III.

Mein besonderer Dank gilt Jens für die vorbehaltlose Unterstützung.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern für ihre jederzeit gewährte Unterstützung und Hilfe.

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
1.1	Optisch aktive Verbindungen	1
1.2	Möglichkeiten zur Bestimmung von Enantiomerenverhältnissen	3
1.2.1	Polarimetrie	3
1.2.2	NMR-Spektroskopie	4
1.2.3	Chromatographische Methoden	5
2	ASYMMETRISCHE PHASENTRANSFER-KATALYSE	6
2.1	Allgemeines	6
2.2	Chirale PT-Katalysatoren	7
2.3	Asymmetrische Phasentransferkatalytische Reaktionen	11
2.3.1	PTC-Alkylierung	11
2.3.2	PTC-Michael-Addition	15
2.3.3	PTC-Darzens-Kondensation	17
2.3.4	PTC-Epoxidierung	19
3	AUFGABENSTELLUNG	21
4	NEUE CHIRALE PHASENTRANSFER-KATALYSATOREN	22
4.1	Chirale Guanidiniumsalze als PT-Katalysatoren	22
4.1.1	Darstellung der chiralen sekundären Amine	23
4.1.1.1	Prolinderivate	23
4.1.1.2	Phenylalanin- und Valinderivate	25
4.1.1.3	2-Azabicyclo[3.3.0]octan-3-carbonsäurebenzylester	27
4.1.1.4	(1R,2S)-(-)-Ephedrin	28
4.1.2	Tetrasubstituierte Harnstoffe	28
4.1.2.1	Darstellung tetrasubstituierter Harnstoffe	28
4.1.2.2	Kommerziell erhältliche tetrasubstituierte Harnstoffe	29

4.1.3	Darstellung der chiralen Guanidiniumsalze	29
4.1.3.1	Darstellung chiraler Guanidiniumsalze aus N,N,N',N'-Tetraethylharnstoff	30
4.1.3.2	Versuch der Darstellung chiraler Guanidiniumsalze aus 1,1'-Carbonyl dipyrrolidin und 1,1'-Carbonyl-(2S)-(+)-2,2'-(dimethoxymethyl)pyrrolidin	31
4.1.3.3	Darstellung der chiralen Guanidiniumsalze aus 1,1'-Carbonyldipiperidin	32
4.1.3.4	Versuche der Darstellungen chiraler Guanidiniumsalze aus N,N'-Dimethyl- N,N'-diphenylharnstoff und 1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon	34
4.2	Lupinin als Synthesebaustein für chirale PT-Katalysatoren	36
4.2.1	Lupinin als chirale Ausgangssubstanz	36
4.2.2	Darstellung der Lupininderivate	37
4.3	Chirale PT-Katalysatoren auf Basis der Chinaalkaloide	40
4.3.1	Darstellung von 9-(Brommethyl)acridin	41
4.3.2	(2R,5R)-2-Hydroxymethyl-5-vinylchinuclidin und (2S,5R)-2-Hydroxymethyl-5- vinylchinuclidin als Synthesebaustein für chirale PT-Katalysatoren	42
4.3.3	Cinchonin und Cinchonidin als Synthesebaustein für chirale PT-Katalysatoren	44
4.3.4	Chinin und Chinidin als Synthesebausteine für chirale PT-Katalysatoren	46
4.4	(2R,5R)-2-Hydroxymethyl-5-vinylchinuclidin- und (2S,5R)-2-Hydroxy-methyl-5- vinylchinuclidinderivate als chirale PT-Katalysatoren	47
4.4.1	Darstellung der Ausgangsverbindungen	48
4.4.1.1	Darstellung von 9-Chloracridin und 9-Bromanthracen	48
4.4.1.2	Darstellung von (2R,5R)-2-Formyl-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan und (2S,5R)-2-Formyl-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan	49
4.4.2	Darstellung der Aminoalkohole durch Aufbausynthesen	49
4.4.2.1	Darstellung von (2R,4S,5R)-(1'S)-2-[1'-Hydroxy-1'-(naphth-1-yl)]methyl- 5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan und (2R,4S,5R)-(1'R)-2-[1'-Hydroxy-1'- (naphth-1-yl)]methyl-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan	50
4.4.2.2	Darstellung von (2R,4S,5R)-(1'S)-2-[1'-Hydroxy-1'-(anthracen-1-yl)]methyl- 5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan und (2R,4S,5R)-(1'R)-2-[1'-Hydroxy-1'- (anthracen-1-yl)]methyl-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan	53
4.4.2.3	Versuch der Darstellung von (2R,4S,5R)-(1'S)-2-[1'-Hydroxy-1'-(acridin- 9-yl)]methyl-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan und (2R,4S,5R)-(1'R)-2-[1'- Hydroxy-1'-(acridin-9-yl)]methyl-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan	54

4.4.2.4	Darstellung von (2S,4S,5R)-(1'S)-2-[1'-Hydroxy-1'-(naphth-1-yl)]methyl-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan und (2S,4S,5R)-(1'R)-2-[1'-Hydroxy-1'-(naphth-1-yl)]methyl-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan	55
4.4.3	Darstellung der chiralen PT-Katalysatoren	56
4.4.3.1	(2R,4S,5R)-(1'S)-2-[1'-Hydroxy-1'-(naphth-1-yl)]methyl-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]-octan und (2R,4S,5R)-(1'R)-2-[1'-Hydroxy-1'-(naphth-1-yl)]methyl-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]-octan als Synthesebausteine für chirale PT-Katalysatoren	56
4.4.3.2	(2S,4S,5R)-(1'S)-2-[1'-Hydroxy-1'-(naphth-1-yl)]methyl-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]-octan als Synthesebaustein für chirale PT-Katalysatoren	58
4.5	Übersicht der Katalysatoren	59
5	ASYMMETRISCHE PHASENTRANSFER-REAKTIONEN	63
5.1	Oxidation prochiraler Ketone	63
5.1.1	Literaturübersicht zur PTC-Oxidation prochiraler Ketone	63
5.1.2	Eigene Untersuchungen und Ergebnisse zur PTC-Oxidation von 2-Ethyl-1-tetralon	66
5.2	Epoxidierung prochiraler Chinone	70
5.2.1	Literaturübersicht zur PTC-Epoxidierung prochiraler 1,4-Naphthochinone	70
5.2.2	Eigene Untersuchungen und Ergebnisse zur PTC-Epoxidierung von 2-Isopropyl-1,4-naphthochinon	73
5.3	Benzylierung von β-Ketoestern	82
5.3.1	Literaturübersicht zur PTC-Benzylierung von 2-(<i>tert.</i> -Butoxycarbonyl)-cyclopentanon	82
5.3.2	Eigene Untersuchungen zur PTC-Benzylierung von 2-(<i>tert.</i> -Butoxycarbonyl)-cyclopentanon	84
5.4	Michael-Addition	89
5.4.1	Eigene Untersuchungen und Ergebnisse zur PTC-Michael-Addition von 2-(Ethoxycarbonyl)-1-tetralon an Acrylsäuremethylester	89
6	EXPERIMENTALTEIL	94

6.1	Synthese der chiralen Guanidiniumsalze und ihrer Vorstufen	97
6.1.1	Synthese von (+)-(S)-2-(Hydroxymethyl)pyrrolidin (Prolinol) 2	97
6.1.2	Synthese von (2S)-(-)-1-Formyl-2-(Hydroxymethyl)pyrrolidin 3	97
6.1.3	Synthese von (2S)-(-)-1-Formyl-2-Methoxymethylpyrrolidin 4	98
6.1.4	Synthese von (S)-(+)-2-Methoxymethylpyrrolidin 5	98
6.1.5	Synthese von (S)-(+)-2-(N-Formylamino)-3-phenylpropansäure 7	98
6.1.6	Synthese von (S)-(+)-2-(N-Methylamino)-3-phenylpropanol 8	99
6.1.7	Synthese von (S)-(+)-2-(N-Formylamino)-3-methylbutansäure 10	99
6.1.8	Synthese von (S)-(+)-2-(N-Methylamino)-3-methylbutanol 11	100
6.1.9	Synthese von (<i>all-R</i>)-2-Azabicyclo[3.3.0]octan-3-carbonsäurebenzylester 12	100
6.1.10	Synthese von (<i>all-R</i>)-3-Hydroxymethyl-2-azabicyclo[3.3.0]octan-hydrochlorid 13-HCl	101
6.1.11	Synthese von (<i>all-R</i>)-3-Hydroxymethyl-2-azabicyclo[3.3.0]octan 13	101
6.1.12	Synthese von 1,1'-Carbonyldipiperidin 17	102
6.1.13	Synthese von 1,1'-Carbonyldipyrrolidin 15	102
6.1.14	Synthese von 1,1'-Carbonyl-(2S, 2'S)-(+)-2,2'-dimethoxymethylpyrrolidin 16	103
6.1.15	Synthese von (2S)-1-(Bisdiethylamino)methylen-2-hydroxymethyl- pyrrolidiniumbromid 21	104
6.1.16	Versuch zur Synthese von (1R, 2S)-N ² -((Bisdiethylamino)methylen)- 1-hydroxy-N ² -methyl-1-phenyl-2-propanaminiumbromid 25	104
6.1.17	Synthese von (2S)-1-(Bis(diethylamino)methylen)-2-methoxymethyl pyrrolidinium-bromid 22	105
6.1.18	Versuch zur Synthese von N ² -(Bis(diethylamino)methylen)-1-hydroxy-N ² -3- dimethyl-2-butanaminiumbromid 24	106
6.1.19	Versuch zur Synthese von (2S)-(+)-N-[Bis(diethylamino)methylen]-2- (hydroxymethyl)-N-methyl-1-benzenethanaminiumbromid 25	106
6.1.20	Synthese von (2S,3aR,6aR)-1-[Bis(diethylamino)methylen]-2-(hydroxymethyl)- octahydrocyclopenta[b]pyrrolidiniumbromid 26	107
6.1.21	Versuch zur Synthese (2S)-1-[(Di-1-pyrrolidinyl)methylen]-2-hydroxymethyl- pyrrolidiniumbromid 27	108
6.1.22	Versuche zur Synthese von A) 1-{Bis[(2S)-2-methoxymethyl]pyrrol-1- yl)methylen}-2-hydroxymethylpyrrolidiniumbromid 29 und B) 1-{Bis-[(2S)-2- (methoxymethyl)pyrrol-1-yl)methylen}pyrrolidiniumbromid 28	108

6.1.23	Allgemeine Synthesevorschrift der chiralen Guanidiniumsalze aus 1,1'- Caronyldipiperidin 17	109
6.1.23.1	(2S)-1-[(Di-1-piperidino)methylen]-2-(hydroxymethyl)pyrrolidinium- bromid 30	109
6.1.23.2	(2S)-1-[(Di-1-piperidino)methylen]-2-(methoxymethyl)pyrrolidinium- bromid 31	110
6.1.23.3	(2S,3aR,6aR)-1-[(Di-1-piperidino)methylen]-2-(hydroxymethyl)- octahydrocyclopenta[b]pyrrolidiniumbromid 32	110
6.1.23.4	(1R,2S)-N ² -[(Di-1-piperidino)methylen]-1-hydroxy-N ² -methyl-1-phenyl-2- propanaminiumbromid 33	111
6.1.24	Versuche zur Synthese chiraler Guanidiniumsalze aus <i>N,N'</i> -Dimethyl- <i>N,N'</i> - diphenylharnstoff 19	111
6.1.25	Versuche zur Synthese chiraler 1,3-Dimethyl-2-imino-imidazolidine	111
6.2	Synthese der PT-Katalysatoren mit dem Lupiningerüst	112
6.2.1	Allgemeine Synthesevorschrift für sieben PT- Katalysatoren dieser Klasse	112
6.2.1.1	N-Benzylupininiumbromid 36a	112
6.2.1.2	Synthese von N-(4-Trifluormethylbenzyl)lupininiumbromid 36b	113
6.2.1.3	N-(4-Brombenzyl)lupininiumbromid 36c	113
6.2.1.4	Synthese von N-(4-Nitrobenzyl)lupininiumbromid 36d	114
6.2.1.5	Synthese von N-(9-Anthracenylmethyl)lupininiumchlorid 36e	114
6.2.1.6	Synthese von N-(4-Chinolinylmethyl)lupininiumbromid 36f	115
6.2.1.7	Synthese von N-(9-Acridinylmethyl)lupininiumbromid 36g	115
6.3	Synthese der PT-Katalysatoren mit 9-(Brommethyl)acridin als Quaternisierungsreagenz	116
6.3.1	Synthese von 9-Methylacridin 40	116
6.3.2	Synthese von 9-(Brommethyl)acridin g	116
6.3.3	Synthese von (2R,4S,5R)-1-(9-Acridinylmethyl)-3-hydroxymethyl-5- vinylchinuclidiniumbromid 37g	117
6.3.4	Synthese von (2S,4S,5R)-1-(9-Acridinylmethyl)-3-hydroxymethyl-5-vinyl- chinuclidiniumbromid 38g	118
6.3.5	Synthese von <i>N</i> -(9-Acridinylmethyl)cinchoniniumbromid 39g	119
6.3.6	Synthese von <i>N</i> -(9-Acridinylmethyl)cinchonidiniumbromid 40g	119
6.3.7	Synthese von <i>N</i> -(9-Acridinylmethyl)chininiumbromid 41g	120

6.3.8	Versuch der Synthese von <i>N</i> -(9-Acridinylmethyl)chinidiniumbromid	121
6.4	Synthese der diastereomerenreinen 2-Hydroxymethyl-5-vinylchinuclidin-Derivate und ihre Vorstufen	121
6.4.1	Synthese von <i>N</i> -Phenylanthranilsäure	44 121
6.4.2	Synthese von 9-Chloracridin	45 121
6.4.3	Synthese von 9-Bromanthracen	46 122
6.4.4	Synthese von (2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2-Formyl-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan	47 123
6.4.5	Synthese von (2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2-Formyl-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan	48 123
6.4.6	Synthese von (2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-(1' <i>S</i>)-2-[1'-Hydroxy-1'-(naphth-1-yl)]methyl-5-vinyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octan 49-(<i>S</i>) und (2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-(1' <i>R</i>)-2-[1'-Hydroxy-1'-(naphth-1-yl)]methyl-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan 49-(<i>R</i>)	124
6.4.7	Synthese von (2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-(1' <i>S</i>)-2-[1'-Hydroxy-1'-(anthracen-1-yl)]methyl-5-vinyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octan 50-(<i>S</i>) und (2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-(1' <i>R</i>)-2-[1'-Hydroxy-1'-(anthracen-1-yl)]methyl-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan 50-(<i>R</i>)	125
6.4.8	Versuch der Synthese von (2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-(1' <i>S</i>)-2-[1'-Hydroxy-1'-(acridin-1-yl)]-methyl-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan 51-(<i>S</i>) und (2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-(1' <i>R</i>)-2-[1'-Hydroxy-1'-(acridin-1-yl)]-methyl-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan 51-(<i>R</i>)	127
6.4.9	Synthese von (2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-(1' <i>S</i>)-2-[1'-Hydroxy-1'-(naphth-1-yl)]methyl-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan 52-(<i>S</i>) und (2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-(1' <i>R</i>)-2-[1'-Hydroxy-1'-(naphth-1-yl)]methyl-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan 52-(<i>R</i>)	127
6.5	Synthese der PT-Katalysatoren aus den diastereomerenreinen 2-Hydroxymethyl-5-vinylchinuclidin-Derivaten	129
6.5.1	Allgemeine Synthesevorschrift für die PT-Katalysatoren mit dem (2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-(1' <i>S</i>)-2-[1'-Hydroxy-1'-(naphth-1-yl)]methyl-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan- und (2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-(1' <i>R</i>)-2-[1'-Hydroxy-1'-(naphth-1-yl)]methyl-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-Gerüst	129
6.5.1.1	(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-(1' <i>S</i>)-2-[1'-Hydroxy-1'-(naphth-1-yl)]methyl-1-benzyl-5-vinyl-chinuclidiniumbromid 49-(<i>S</i>)a	129
6.5.1.2	(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-(1' <i>S</i>)-2-[1'-Hydroxy-1'-(naphth-1-yl)]methyl-1-(4-trifluormethylbenzyl)-5-vinylchinuclidiniumbromid 48-(<i>S</i>)b	130
6.5.1.3	(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-(1' <i>R</i>)-2-[1'-Hydroxy-1'-(naphth-1-yl)]methyl-1-benzyl-5-vinylchinuclidin-iumbromid 49-(<i>R</i>)a	130

6.5.2	Allgemeine Synthesevorschrift für die PT-Katalysatoren mit dem (2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-(1' <i>S</i>)-2-[1'-Hydroxy-1'-(naphth-1-yl)]methyl-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan- und (2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-(1' <i>R</i>)-2-[1'-Hydroxy-1'-(naphth-1-yl)]methyl-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-Gerüst	131
6.6	Asymmetrische PTC-Reaktionen	132
6.6.1	PTC-Oxidation von 2-Ethyl-1-tetralon	132
6.6.2	PTC-Epoxidierung von 2-Isopropyl-1,4-naphthochinon	133
6.6.2.1	Synthese von 2-Isopropyl-1,4-naphthochinon	133
6.6.2.2	PT-katalysierte Epoxydierung von 2-Isopropyl-1,4 naphthochinon	133
6.6.3	PTC-Benzylierung von 2-(<i>tert.</i> -Butoxycarbonyl)cyclopentanon	134
6.6.3.1	Synthese von Adipinsäuredi- <i>tert.</i> -butylester	134
6.6.3.2	Synthese von 2-(<i>tert.</i> -Butoxycarbonyl)cyclopentanon	134
6.6.3.3	PT-katalysierte Benzylierung von 2-(<i>tert.</i> -Butoxycarbonyl)cyclopentanon	135
6.6.4	PTC-Michael- Addition von 2-(Ethoxycarbonyl)-1-tetralon an Acrylsäuremethylester	136
6.6.4.1	Synthese von 2-(Ethoxycarbonyl)-1-tetralon	136
6.6.4.2	PT-katalysierte Michael-Addition von 2-(Ethoxycarbonyl)-1-tetralon an Acrylsäuremethylester	136
7	AUSBLICK	138
8	ZUSAMMENFASSUNG	140
9	LITERATUR	143
10	ANHANG	148

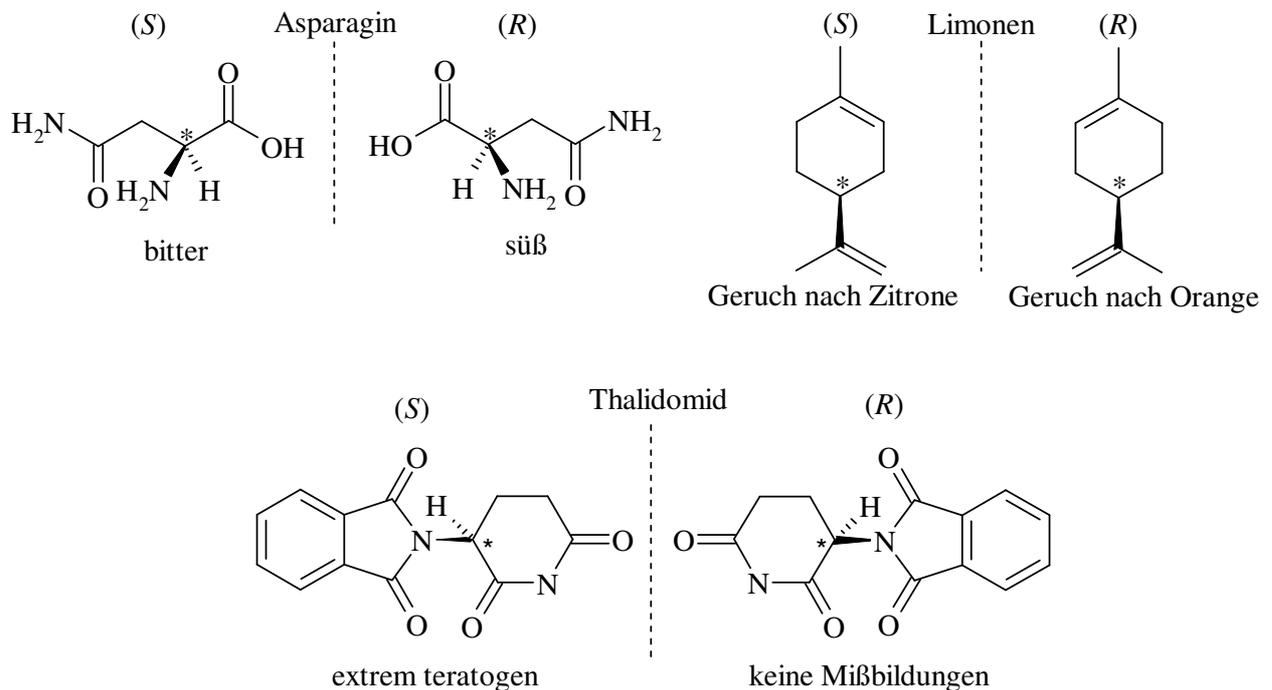
1 Einleitung

1.1 Optisch aktive Verbindungen

Durch die Pionierarbeiten von *Biot*, *Pasteur*, *van't Hoff*, *le Bel* und anderen im letzten Jahrhundert wurde offensichtlich, daß die Natur weitgehend auf chiralen Molekülen basiert. ^{[1],[2],[3]}

[1],[2],[3]

Viele chirale Verbindungen kommen in der Natur nur in Form eines Enantiomers vor und erfüllen als solches bestimmte Aufgaben. Z.B. dienen die L-Aminosäuren zum Aufbau der Proteine und D-Ribose bzw. 2-Desoxy-D-ribose bilden das Zuckerrückgrat der RNA bzw. DNA. Obwohl die physikalischen Eigenschaften von Enantiomeren sich nur wenig unterscheiden, unterscheiden sie sich in ihren physiologischen (pharmakologischen, toxischen) Wirkung, in Reaktionen mit Enzymen und ihren sensorischen Eigenschaften (Geruch, Pheromonenwirkung). Beispielsweise schmeckt (*S*)-Asparagin bitter, (*R*)-Asparagin aber süß, (*S*)-Limonen riecht nach Zitrone, (*R*)-Limonen aber nach Orange und während (*S*)-Thalidomid extrem teratogen ist, ruft (*R*)-Thalidomid keine Mißbildung hervor (siehe Schema 1)



Schema 1

Diese unterschiedlichen Wirkungen machen es wünschenswert, daß Pharmazeutika, Pflanzenschutzmittel, Duft- und Aromastoffe in optisch aktiver Form in den Handel kommen. Deshalb gehört die Synthese enantiomerenreiner Substanzen zu den wichtigsten Bereichen der Organischen Chemie in Industrie und Forschung. ^[4]

Einige moderne Verfahren zur Herstellung enantiomerenreiner Verbindungen werden im Folgenden zusammengefaßt.

- Die symmetrische Synthese, bei der ein racemisches Gemisch beider Enantiomere entsteht, d. h. exakt gleiche Mengen beider Enantiomere. Bei der anschließenden Racematspaltung wird das entstandene Enantiomerengemisch mit Hilfe einer optisch reinen Substanz in ein Diastereomerengemisch überführt. Diastereomere können auf Grund ihrer unterschiedlichen chemischen und physikalischen Eigenschaften getrennt werden und einzeln wieder in die reinen Enantiomere rückgespalten werden. Mit dem unerwünschten Enantiomer kann oftmals eine erneute Racemisierung mit anschließender Racematspaltung durchgeführt werden.
- Der „Chiral Pool“ basiert auf der Verwendung enantiomerenreiner Edukte. Es existiert eine große Anzahl natürlich vorkommender oder davon abgeleiteter Verbindungen (Aminosäuren, Zucker, Terpene, Alkaloide), die in enantiomerenreiner Form zur Verfügung stehen. Sie können als chirale Bausteine und Auxiliare zur Synthese enantiomerenreiner Verbindungen eingesetzt werden.
- Die asymmetrische Synthese ist eine Reaktion, bei der aus einer prochiralen eine chirale Gruppierung so erzeugt wird, daß die stereoisomeren Produkte (Enantiomere oder Diastereomere) in ungleichen Mengen entstehen. Betrachtet man die Übergangszustände mit den Aktivierungsenergien von der prochiralen zur chiralen Verbindung, so muß im Falle der asymmetrischen Synthese die enantiomere Beziehung der Übergangszustände durch eine zusätzliche Chiralitätsinformation aufgehoben werden, d. h. $\Delta\Delta G^\ddagger$ muß ungleich Null sein, damit (*S*)- und (*R*)-Form zu ungleichen Teilen gebildet werden. Das Hauptziel der asymmetrischen Synthese ist die Herstellung des gewünschten Enantiomers in hoher optischer Reinheit und chemischer Ausbeute führen. Das enantiomerenreine Hilfsreagenz, das für die Synthese benötigt wird, sollte einfach, billig und möglichst in Form von beiden Enantiomeren zugänglich sein. Nach der Synthese muß das optisch aktive Produkt vom Hilfsreagenz leicht abtrennbar sein. Falls das Auxiliar nicht billiger als das gewünschte Produkt ist, muß dieses in guter chemischer Ausbeute und unverminderter optischer Reinheit zurückgewonnen werden können. Ein wichtiges Untergebiet ist die katalytische asymmetrische Synthese.^{[5],[6],[7]}

1.2 Möglichkeiten zur Bestimmung von Enantiomerenverhältnissen

Die Effektivität einer asymmetrischen Reaktion, bei der ein enantiomeres Produktgemisch entsteht, läßt sich quantitativ über den Enantiomerenüberschuß (ee) bestimmen. Zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses lassen sich verschiedene Methoden einsetzen, auf die im Folgenden eingegangen werden. Der Enantiomerenüberschuß ist für (R) > (S) definiert als:

$$\% ee = \frac{[R] - [S]}{[R] + [S]} * 100$$

mit [R]: Konzentration der (R)-Form, [S]: Konzentration der (S)-Form

Für den Fall, daß die (S)-Form überwiegt, werden die Konzentrationen im Zähler vertauscht.

1.2.1 Polarimetrie

Die optische Reinheit ist ein indirektes Maß für den Enantiomerenüberschuß. Dem reinen Enantiomeren kommt die Stoffkonstante $[\alpha]_{\lambda}^T$ zu, die spezifische Drehung genannt wird. Sie ist ein Maß dafür, wie stark diese Substanz die Ebene eines linear polarisierten Lichtstrahls zu drehen vermag. Für das andere Enantiomer hat diese Stoffkonstante den gleichen Wert, aber das entgegengesetzte Vorzeichen. Aus der an einer Substanzprobe gemessenen spezifischen Drehung ($[\alpha]_{\lambda}^T \text{ obs.}$) und aus der spezifischen Drehung für das reine Enantiomer ($[\alpha]_{\lambda}^T \text{ max}$) läßt sich die optische Reinheit der Substanzprobe bestimmen.

$$\% \text{ optische Reinheit} = \frac{[\alpha]_{\alpha}^T \text{ obs}}{[\alpha]_{\alpha}^T \text{ max}} * 100$$

Voraussetzung für die Bestimmung der optischen Reinheit ist, daß sich beide Enantiomere bei polarimetrischen Messungen additiv verhalten. Dann gilt:^[8]

$$\% ee = \% \text{ optische Reinheit}$$

Die Polarimetrie weist jedoch in der Praxis einige Nachteile auf. $[\alpha]_{\lambda}^T \text{ max}$ muß zuverlässig bestimmbar sein, ist aber oftmals mit großem Fehler behaftet, da $[\alpha]_{\lambda}^T \text{ max}$ extrapoliert werden muß. Verunreinigungen der Messprobe mit chiralen Substanzen, die hohe spezifische Drehungen aufweisen, täuschen falsche Enantiomerenüberschüsse vor. Zudem ist die spezifische Drehung nur in erster Näherung von der Konzentration unabhängig. Solvations- und Wasserstoffbrücken- oder Assoziationseffekte können dieses idealisierte Verhalten aufheben.

Auf Grund dieser Nachteile sind zur Bestimmung von Enantiomerenüberschüssen andere Methoden der Polarimetrie vorzuziehen.^[9]

1.2.2 NMR-Spektroskopie

Die NMR-Spektren von Enantiomeren sind in optisch inaktiven Lösungsmitteln identisch und lassen keine Feststellung zu, ob ein reines Enantiomeres oder ein Racemat vorliegt. Allerdings gibt es Möglichkeiten, mittels NMR-Spektroskopie, Enantiomere zu unterscheiden. Es werden Diastereomere mit einem chiralen Hilfsreagenz erzeugt, die verschiedene chemische und physikalische Eigenschaften haben und sich damit auch in ihren NMR-Spektren unterscheiden. So entstehen unterschiedliche Signale, deren Intensitäten das ursprüngliche Enantiomerenverhältnis widerspiegeln.

- Die Verwendung von chiralen Verschiebungsreagentien (chirale Lanthanoiden-Shift-Reagents, **LSR**) führt zur Bildung nichtkovalenter Komplexe aus zwei chiralen Molekülen und somit zu einer Änderung des NMR-Spektrums. Die Kationen einiger Lanthanoide bilden mit den Anionen enantiomerenreiner 1,3-Dicarbonylverbindungen Komplexe, die als Lewis-Säuren gegenüber Alkoholen, Ketonen, Estern und anderen Donor-Gruppen fungieren. Dies führt zu diastereomeren Komplexen. Selbst bei kurzer Kontaktzeit mit dem Substrat induzieren die paramagnetischen Kationen eine Verschiebung der NMR-Signale und für beide Enantiomere resultieren getrennte Signalsätze.^{[10],[11]}
- Auch chirale Lösungsmittel (**Chiral Solvating Agents, CSA**) und/oder chirale Reagentien in achiralen Lösungsmitteln zeigen häufig Verschiebungseffekte bei Substraten, wenn sie mit ihnen diastereomere Solvatationskomplexe ausbilden.
Als CSA kommen chirale Säuren, Amine, Alkohole, Sulfoxide und cyclische Verbindungen in Frage. Oft werden auch fluorierte Alkohole verwendet, die sauer sind und deshalb mit basischen Verbindungen wie Aminen Komplexe bilden. Zwei wichtige Vertreter von CSA sind 2,2,2-Trifluor-1-phenylethanol und 1-Phenylethylamin. Dasselbe Phänomen wird häufig in achiralen Lösungsmitteln beobachtet, wenn zum chiralen Substrat ein chirales Reagenz zugegeben wird. Der Verschiebungseffekt ist nur bei den Signalen des Substrates beobachtbar, nicht aber beim chiralen Lösungsmittel. Die Substratmoleküle sind in Lösung frei oder komplexiert, dies führt zu den beobachteten Verschiebungseffekten durch Mittelwertbildung. Die Moleküle des chiralen Lösungsmittels oder des chiralen Reagenzes sind entweder an S(+) oder S(-) gebunden, wodurch sich die Effekte aufheben.^{[10],[12],[13]}
- Ein anderer Weg besteht darin, das betreffende Enantiomergemisch mit einer optisch aktiven Komponente chemisch umzusetzen. *Moshers* Reagenz ((R)- oder (S)- α -Methoxy- α -trifluormethylphenyllessigsäure) wird zum Beispiel häufig zur Derivatisierung von

chiralen Alkoholen und Aminen eingesetzt. Die Anisotropie des aromatischen Rings bewirkt unterscheidbare chemische Verschiebungen der benachbarten Gruppen in den diastereomeren Derivaten.^{[14], [15]}

1.2.3 Chromatographische Methoden

Die Gas- und Flüssigkeitschromatographien an optisch aktiven Adsorbentien stellen weitere Methoden zur Bestimmung von Enantiomerenüberschüsse dar. Durch Einsatz optisch aktiver Adsorbentien bilden die Enantiomere diastereomere Komplexe, deren unterschiedliche Stabilität unterschiedliche Verweilzeiten auf dem Trägermaterial der Enantiomere hervorruft.

Als chirale Adsorbentien eignen sich synthetische Polymere mit optisch aktiven Amid-, Aminosäure- oder Kronenethergruppen, Naturstoffe wie Stärke oder Cellulose sowie mikrokristalline Triacetylcellulose.^[16]

Zu den schnell durchzuführenden Chromatographiearten gehören die **Gaschromatographie (GC)** und **High Pressure Liquid Chromatography (HPLC)** mit chiralen Säulen. Können die Signale der beiden Enantiomeren eindeutig zugeordnet werden, stören auch keine Probenverunreinigungen mit anderen Retentionszeiten. So kann oft auf umfangreiche Reinigungen der Reaktionsgemische verzichtet werden.

Verdampfbare Substanzen können z. B. mit Hilfe der GC-Methode untersucht werden. Es muß darauf geachtet werden, daß bei den erforderlich hohen Temperaturen keine Zersetzung oder Racemisierung der Probensubstanz stattfindet.

Zu analytischen Zwecken kann auf Grund der geringen Substanzmengen sowohl die GC- als auch die HPLC-Methode eingesetzt werden. Auch hier können durch Wechselwirkungen von Substanz mit den chiralen Trägermaterialien Probenveränderungen auftreten (z. B. Racemisierung).^{[9], [17]}

2 Asymmetrische Phasentransfer-Katalyse

2.1 Allgemeines

Die Phasentransfer-Katalyse (Phase Transfer Catalysis, **PTC**) hat sich zu einer modernen und wichtigen Methode für die Organische Chemie entwickelt. Sie hat generell einige Vorteile gegenüber herkömmlichen Reaktionsführungen, zu nennen sind:

- die milden Reaktionsbedingungen, d. h. kurze Reaktionszeiten und niedrige Reaktionstemperaturen
 - die Preisgünstigkeit dieser Methode, d. h. hohe Ausbeuten, wobei auf teure wasserfreie Lösungsmittel und teure organische bzw. anorganische Basen verzichtet werden kann
- der umfangreiche Einsatzbereich.^[18]

Die PTC stellt somit eine besonders geeignete Methode für die asymmetrische Synthese dar. Von Vorteil ist außerdem, daß der chirale Induktor, der oftmals sehr teuer und schwer herzustellen ist, nur in katalytischen Mengen eingesetzt wird.

Eine wichtige Voraussetzung für die Übertragung von Chiralität in der asymmetrischen Synthese ist eine starke Wechselwirkung zwischen Substrat oder Reagenz und dem chiralen Hilfsreagenz.

Bei der PTC verlaufen die Reaktionen über Ionenpaare, deren Wechselwirkung durch die Anziehungskräfte der entgegengesetzten Ladungen sehr groß ist. So kann sich ein „enges Ionenpaar“ ausbilden, das einerseits aus einem chiralen Katalysatorokation (z. B. Ammonium- oder Phosphoniumion) und einem Substratanion oder andererseits aus einem achiralen Kation mit einem chiralen Katalysator (z. B. Kronenether) und einem Substratanion gebildet werden kann.

Eine solche Wechselwirkung wird noch verstärkt, wenn die Reaktion in unpolaren Lösungsmitteln abläuft, wo Kation und Anion kaum solvatisiert werden, so daß beide Ionen geringe Abstände haben. Die Ausbildung solcher fixierten Anordnungen wird zusätzlich durch eine niedrige Reaktionstemperatur gefördert.^{[19],[20]}

Die asymmetrische Phasentransfer-Katalyse wurde erst in den letzten zwei Jahrzehnten eingesetzt, um mit chiralen Katalysatoren enantioselektive Reaktionen durchzuführen. Dabei stellte sich heraus, daß Reaktionen bestimmte Voraussetzungen erfüllen müssen, damit sie erfolgreich unter PTC-Bedingungen durchgeführt werden können.

- Durch den Einsatz eines PT-Katalysators muß die katalysierte Reaktion wesentlich beschleunigt werden, damit die unkatalysierte Umsetzung zum racemischen Produkt unterdrückt wird.^[21]
- Das Katalysator-Kation muß mit dem Substratanion ein Ionenpaar bilden, das möglichst nur in einer bestimmten Konformation vorliegt. Dafür müssen neben der

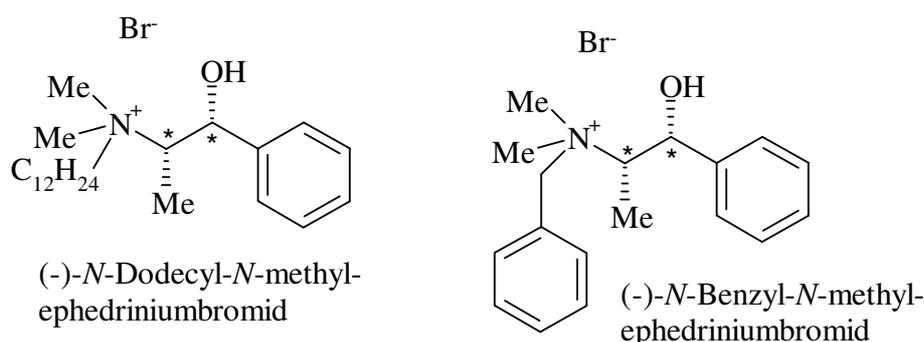
Ionenpaarwechselwirkung noch andere Wechselwirkungen (wie Wasserstoffbrücken, van-der-Waals-Kräfte, elektronische- und $\pi\pi$ -Wechselwirkungen, sowie sterische Einflüsse) für eine feste Anordnung sorgen, aus der dann nur ein Enantiomer gebildet wird. Um eine hohe Enantioselektivität zu erreichen, muß für jedes Substrat ein „passender“ Katalysator gefunden oder entwickelt werden.^{[22],[23]}

- Die Reaktionsparameter (Reaktionstemperatur und -zeit, Lösungsmittel und Lösungsmittelgemische, Edukte, Katalysator, Basen) müssen optimiert werden.^{[24],[25]}
- Die eingesetzten Katalysatoren sollten unter den gegebenen Reaktionsbedingungen stabil und leicht vom Produkt abtrennbar sein.

2.2 Chirale PT-Katalysatoren

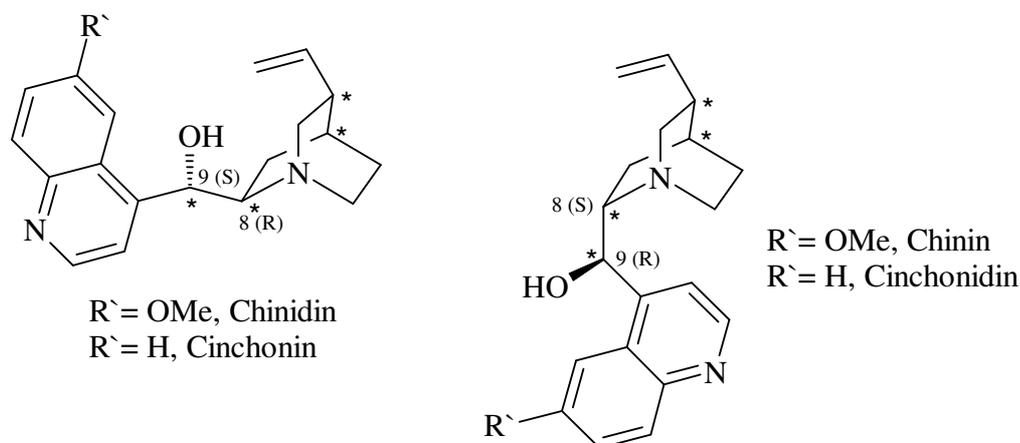
Viele chirale Phasentransfer-Katalysatoren wurden bisher entwickelt und in asymmetrischen Synthesen eingesetzt. Die in der Literatur bekannten und eingesetzten chiralen Katalysatoren lassen sich in drei Hauptgruppen einteilen.

1. Zu den ersten Verbindungen, die als chirale PT-Katalysatoren eingesetzt wurden, gehören die Ephedrinderivate, wie z. B. (-)-*N*-Dodecyl-*N*-methylephedriniumbromid oder (-)-*N*-Benzyl-*N*-methylephedriniumbromid (siehe Schema 2). Jedoch waren die erzielten Enantiomerenüberschüsse so gering, daß diese Ephedrinderivate an Bedeutung für die asymmetrische PTC verloren.^{[26],[27]} Hinzu kommt die leichte Zersetzbarkeit unter Bildung eines *tert.*-Amins und eines Epoxids mit sehr hoher spezifischer Drehung, was mehrfach hohe Enantiomerenüberschüsse im Produkt vortäuschte.^{[28],[29]}



Schema 2: Ephedrinderivate als PT-Katalysatoren

2. Die wichtigste Verbindungsklasse stellen die Derivate der Chinaalkaloide Chinin, Cinchonidin, Chinidin und Cinchonin dar (siehe Schema 3).



Schema 3: Chinaalkaloide

Die Chinaalkaloide können aus der Rinde tropischer Rubiaceae gewonnen werden und wurden früher als Wehen- und Antimalariamittel eingesetzt. Für die chirale PTC sind diese Alkaloide von hohem Wert, da sie preisgünstige Edukte für die Synthese von Katalysatoren darstellen. Die Katalysatoren können daraus durch Quaternisierung erhalten werden und besitzen dann eine Reihe von interessanten Merkmalen.

- Chinin und Chinidin sowie Cinchonidin und Cinchonin stehen in diastereomerer Beziehung, werden aber als „Pseudoenantiomere“ bezeichnet, da sie am C-8- und C-9-Atom spiegelbildlich sind. Höchstwahrscheinlich wird bei diesen Katalysatoren das Edukt in der Nähe der Chiralitätszentren an C-8 und C-9 gebunden, so daß die „pseudoenantiomeren“ Katalysatoren eine spiegelbildliche Stereochemie im Produkt induzieren.
- Sie enthalten ein Azabicyclo[2.2.2]octangerüst, das starr ist und den positiven Stickstoff rückseitig abschirmt, so daß eine Anlagerung des Substratanions durch den starren Bicyclus eingeschränkt ist.
- Neben der starren Umgebung besitzen sie alle einen Aromatenbereich und eine OH-Gruppe, so daß das Substratanion an dieser Stelle durch weitere Wechselwirkungen, wie $\pi\pi$ -Wechselwirkungen und Wasserstoffbrücken fixiert werden kann.

In der Literatur werden die Entwicklungsstufen der quartären Ammoniumsalze auf Basis der Chinaalkaloide in drei Generationen eingeteilt (siehe Schema 4).

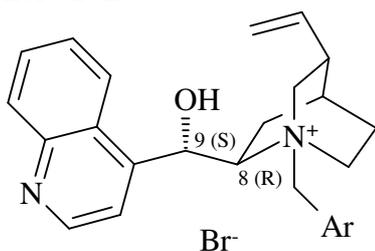
Die erste Generation der quartären Chinaalkaloidderivate wurde von *Dolling* 1984 fortentwickelt. Er vermutet Derivate des Cinchonins und Cinchonidins, die z. B. mit dem 4-(Trifluormethyl)-benzylrest quarternisiert sind (*N*-(4-Trifluormethyl)benzylcinchoninium-bromid bzw. -cinchonindiniumbromid.^[30]

O'Donnell et al. synthetisierten 1994 weitere Katalysatoren auf Basis von Cinchonin und Cinchonidin mit der Benzylgruppe als *N*-Substituent (BCNC bzw. BCDC), wobei die Hydroxygruppe verethert ist. Es entstand die zweite Generation dieser Katalysatoren.^[31]

In neueren Arbeiten von *Lygo und Wainwright*^[32] oder von *Corey*^[33] wird 1997 die dritte Generation der Katalysatorenklasse der Cinchonaalkaloide beschrieben, die mit dem Halogenid 9-Chlormethylantracen quaternisiert wurden (*N*-(9-Anthracenylmethyl)cinchoniniumchlorid bzw. -cinchonindiniumchlorid.

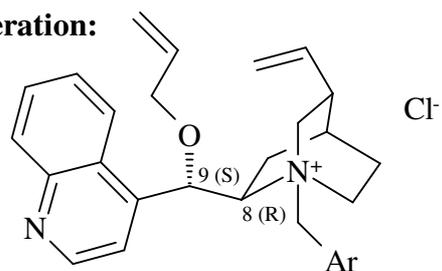
Die Entwicklungsstufen dieser Katalysatorklasse sind am Beispiel des Cinchonins in Schema 4 zusammengefaßt.

1. Generation:



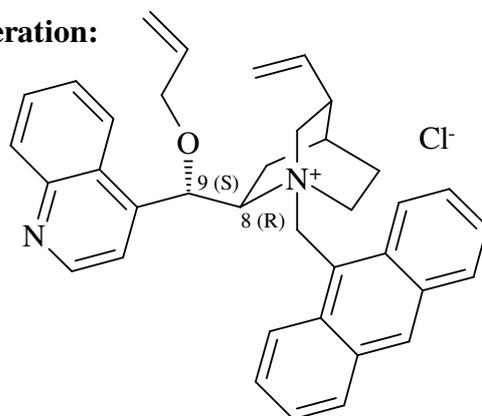
z. B. *N*-(4-Trifluormethyl)benzylcinchoniniumbromid

2. Generation:



z. B. *O*-Allyl-*N*-benzylcinchoniniumchlorid

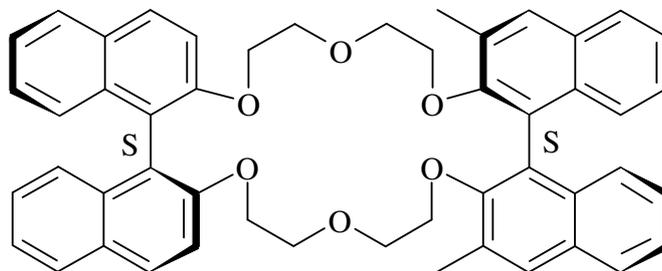
3. Generation:



z. B. *O*-Allyl-*N*-(9-Anthracenylmethyl)cinchoniniumchlorid

Schema 4

3. Eine weitere Verbindungsklasse stellen die chiralen Kronenether dar. Sie wurden äußerst erfolgreich von *Cram et al.* bei asymmetrischen PTC-Michael-Additionen eingesetzt. Jedoch ist zumindestens der Spezifische in Schema 5 veranschaulichte, schwer herzustellen und somit teuer, so daß sein Einsatzbereich eingeschränkt ist.^[34]



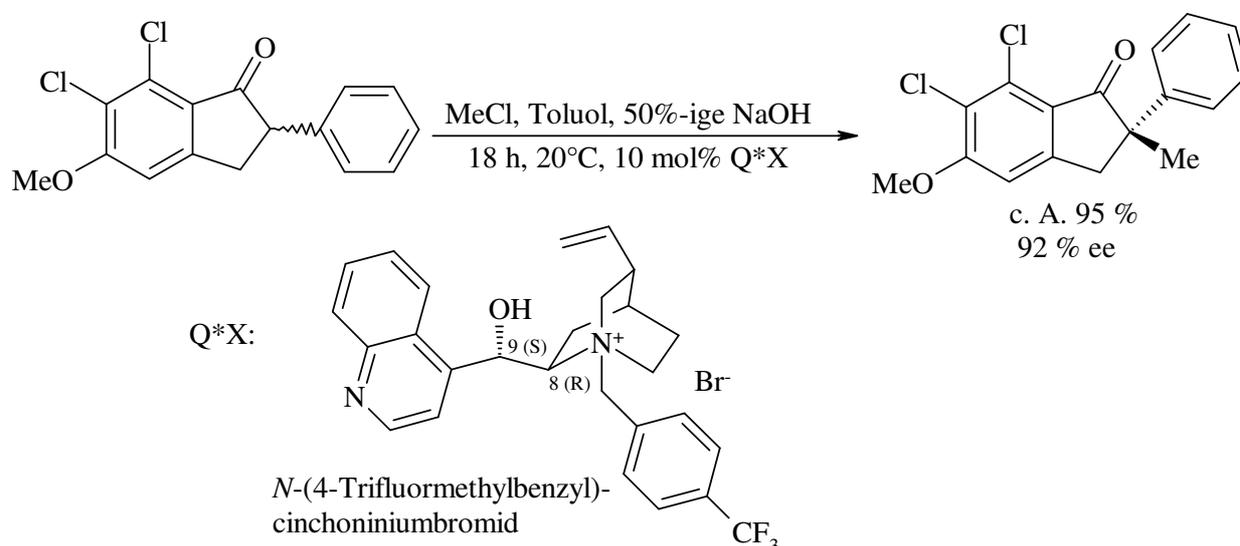
Schema 5: Chiraler Kronenether

2.3 Asymmetrische Phasentransferkatalytische Reaktionen

Im Folgenden werden einige Beispielreaktionen aus den Bereichen asymmetrischer PTC-Alkylierungen, Michael-Additionen, Darzens-Kondensationen und Epoxidierungen, die bemerkenswerte Ergebnisse liefern, vorgestellt.

2.3.1 PTC-Alkylierung

Die ersten hocheffektiven enantioselektiven PTC-Alkylierungen mit chiralen quartären Ammoniumsalzen wurden 1984 von der Merck-Gruppe um *Dolling* durchgeführt. Ihnen gelang die Alkylierung von 6,7-Dichlor-5-methoxy-2-phenyl-1-indanon mit Methylchlorid in nahezu quantitativer Ausbeute und 92 % ee. Als Katalysator diente dabei *N*-(4-Trifluormethylbenzyl)-cinchoniniumbromid (siehe Schema 6).^[30]



Schema 6: PTC-Alkylierung von 6,7-Dichlor-5-methoxy-2-phenyl-1-indanon

Aus Molecular Modelling Studien und der Röntgenstrukturanalyse von *N*-Benzylcinchoniniumbromid schlossen *Dolling et al.*, daß beide aromatischen Ringe des Katalysatorokation coplanar angeordnet sind. So bildet sich eine Art Plattform, auf die sich das nahezu planare 1-Indanonanion frontseitig anlagern kann.

Es zeigt sich, daß elektronenziehende Substituenten in 4-Position am Benzylrest eine erhöhte Enantioselektivität bei der Alkylierung hervorrufen. Folglich geht der elektronenreiche Phenylrest des Substratanions starke $\pi\pi$ -Wechselwirkungen mit dem elektronenarmen Phenylrest des Katalysatorokations ein. Durch die zweite $\pi\pi$ -Wechselwirkung und die Wasserstoffbrücke, ausgehend von der Hydroxygruppe am C-9-Atom, wird das Anion zusätzlich stereoselektiv fixiert, die Vinylgruppe besitzt dabei eine Stützfunktion, die die Hydroxygruppe in Position hält so vermuten die Verfasser. Diese Modellbetrachtung wird in *Abbildung 1* veranschaulicht.^{[30], [35]}

^[36] Spätere Untersuchungen von *O`Donnell* machen jedoch wahrscheinlich, daß die OH-Gruppe *in situ* sofort methyliert wird.

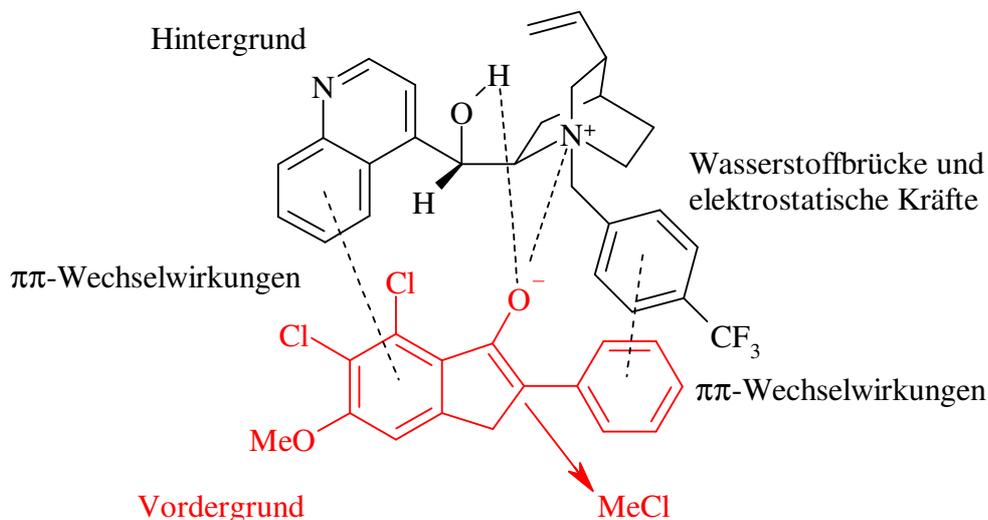
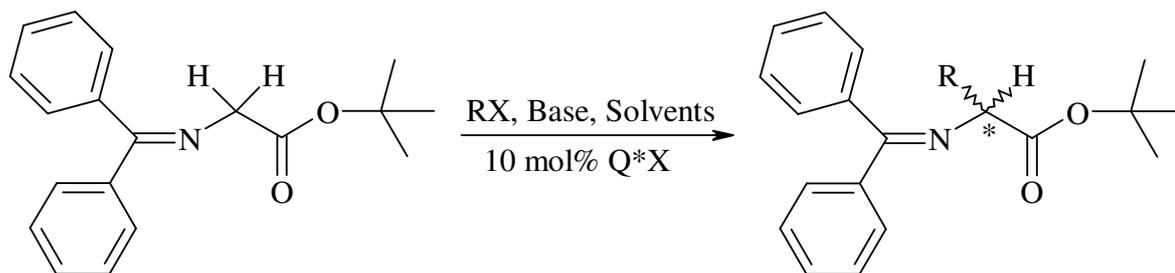


Abbildung 1: Modellbetrachtung zur Ionenpaarbildung

Zu den am besten untersuchten asymmetrischen PTC-Reaktionen gehört die asymmetrische PTC-Alkylierung von Iminoglycinestern. Seit 1978 wird diese Reaktion intensiv von *O`Donnell et al.* untersucht, so daß die Reaktionsparameter äußerst genau entwickelt und optimiert wurden.^[37] Glycin ist als unsubstituierte α -Aminosäure eine geeignete Vorstufe, um durch Alkylierungen höhere Aminosäuren darzustellen. Wird bei der Aminosäure sowohl die Carboxylgruppe, z. B. als Ester, als auch die Aminogruppe, z. B. als Schiff'sche Base geschützt, so läßt sich der entstandene Iminoglycinester unter basischen Bedingungen am einzig verbliebenen CH-aciden Zentrum C-2 nucleophil mit Alkylhalogeniden derivatisieren. Durch anschließende Abspaltung der Schutzgruppen wird die freie Aminosäure erhalten. Als Edukt dient *N*-(Diphenylmethyl)-*tert.*-butylester, der hervorragende Selektivitäten aufweist.

Die PT-Katalysatoren auf Basis der Chinaalkaloide erwiesen sich auch in diesem Falls als hocheffektiv und erzielten beachtliche Enantioselektivitäten. In Tabelle 1 und Schema 7 werden die Ergebnisse einiger Reaktionen zusammengefaßt vorgestellt.

Schema 7: PTC-Alkylierung von *N*-(Diphenylmethylene)-*tert.*-butylester

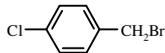
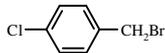
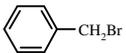
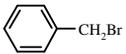
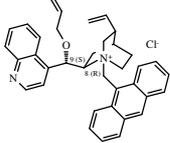
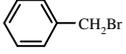
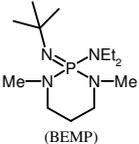
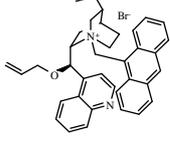
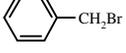
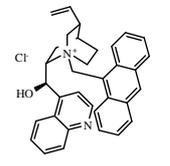
Nr.	RX	Base	Solvent	T	Zeit	c.A. (%)	ee (%)	Q*X [Lit.]
1		50%-ige NaOH	CH ₂ Cl ₂	25°C	12 h	81	64 (R)	BCNC [37]
2		50%-ige NaOH	CH ₂ Cl ₂	25°C	12 h	82	62 (S)	BCDC [37]
3		50%-ige NaOH	CH ₂ Cl ₂	25°C	9.0 h	85	64 (S)	BCDC [37]
4		CsOH* H ₂ O	CH ₂ Cl ₂	-78°C	23 h	87	94 (S)	 [33],[38]
5		 (BEMP)	CH ₂ Cl ₂	-78°C	7.0 h	89	83 (R)	 [38],[39]
6		50%-ige KOH	Toluol	25°C	18 h	63	89 (R)	 [32]

Tabelle 1: Ergebnisse der PTC-Alkylierung von *N*-(Diphenylmethylene)-*tert.*-butylester

Wie aus der Tabelle zu ersehen ist, sind die erzielten Enantiomerenüberschüsse bemerkenswert hoch, jedoch muß beachtet werden, unter welchen Voraussetzungen diese z. T. erreicht werden.

Einige Reaktionsführungen von *O'Donnell* und *Corey* (Versuchsnr. 1-6) benötigen teure Basen, wie Caesiumhydroxid und die *Schwesinger Base* (BEMP). Außerdem werden die Reaktionen bei sehr tiefen Temperaturen, z. T. mit trockenen Lösungsmitteln und unter Schutzgasatmosphäre durchgeführt, so daß die Vorteile, die die PTC-Methode gegenüber einer herkömmlichen Synthesemethode besitzt, aufgewogen werden. *Lygo und Wainwright* (Versuchsnr. 7) dagegen erreichten ähnliche Enantioselektivitäten, aber unter wesentlich preisgünstigeren Reaktionsbedingungen.

Die Daten der Tabelle zeigen, daß die „pseudoenantiomeren“ Katalysatoren die enantiomeren Aminosäurederivate liefern.

O'Donnell et al. schlagen einen katalytischen Mechanismus für die Alkylierung von Iminglycinestern vor, der drei wichtige Schritte beinhaltet:^[31]

- (1) Deprotonierung der aktiven Methylengruppe des Glycins durch die entsprechende Base an der Phasengrenze (flüssig/flüssig oder fest/flüssig)
- (2) Extraktion des Substratanions in die organische Phase durch Ionenpaarbildung mit dem Katalysatorokation. Es bildet sich ein lipophiles Ionenpaar, das extrahiert werden kann.
- (3) Bildung des Produkts durch stereoselektive Alkylierung des Ionenpaares und Regenerierung des Katalysators.

Für diese PTC-Alkylierungsreaktion gibt es ebenfalls Modellvorstellungen zur Ionenpaarbildung zwischen dem prochiralen Iminglycinesteranion und dem chiralen Katalysatorokation. Vor allem *Lipkowitz et al.* haben durch Molecular Modelling Studien eine mögliche Annäherung von Kation und Anion beschrieben, wobei das Iminglycinesteranion frontseitig an das BCNC-Kation gebunden ist. *Abbildung 2* zeigt eine mögliche Ionenpaarbildung.

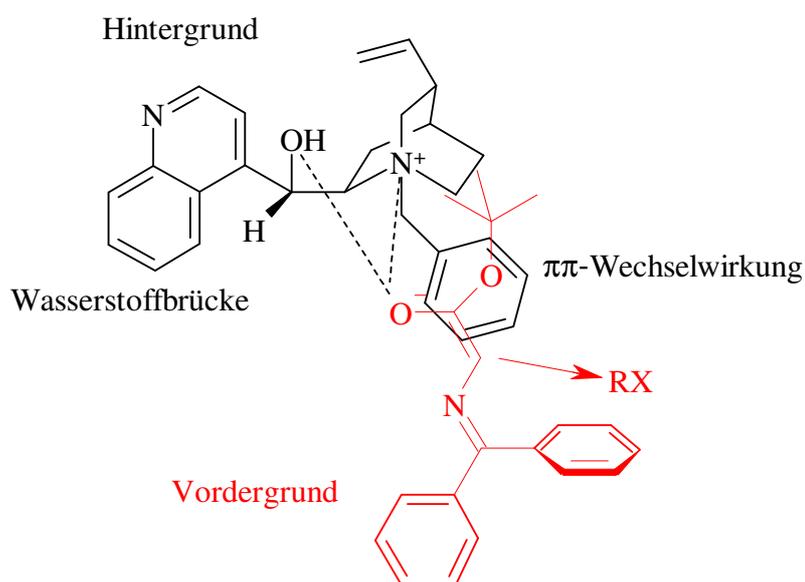


Abbildung 2: Mögliche Ionenpaarbildung *Lipkowitz et al.*

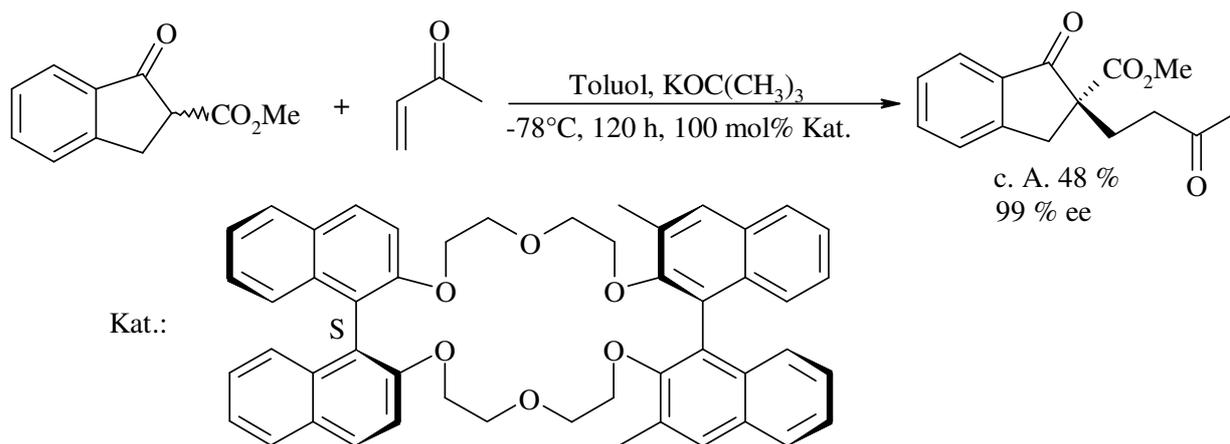
Den Rechnungen zufolge wird die Bindung zwischen Katalysorkation und Substratanion hauptsächlich durch die Benzylgruppe über $\pi\pi$ -Wechselwirkungen, die Hydroxyfunktion über Wasserstoffbrückenbindungen, das Chinuclidingerüst des Kations und die Iminenoloneinheit des Substratanions geknüpft.^[40]

Auch in den jüngeren Arbeiten von *Corey et al.* werden Aussagen über ein mögliches Ionenpaar gemacht. Seine Modellvorstellung basiert auf den Röntgenstrukturanalysen des Katalysators *O*-9-Allyl-*N*-(9-anthracenylmethyl)cinchonidiniumbromid und des entsprechenden 4-Nitrophenolats. *Corey* nimmt ein Modell an, in dem der Chinuclidinstickstoff das Zentrum des Tetraeders besetzt. Die Flächen werden durch das Chinuclidingerüst, den Anthracenylmethylrest und durch die Allylgruppe blockiert, so daß das Anion ausschließlich an der vierten Fläche stereoselektiv angelagert werden kann.^[33]

Auch in unserer Arbeitsgruppe wurde in den letzten Jahren an dieser attraktiven PTC-Reaktion geforscht. Das Hauptaugenmerk lag auf der Benzylierung von *N*-(Diphenylmethyl)glycinethylester unter PTC-Bedingungen. Dieser Ester ist deutlich preisgünstiger und damit wirtschaftlich interessanter als der entsprechende *tert.*-Butylester. *Klauck* untersuchte quartäre Lupininiumsalze als PT-Katalysator und erzielte bis zu 23.0 % ee mit *N*-(2-Naphthylmethyl)lupininiumbromid^[41], während die von *Woelke* eingesetzten Bornyl- und Isobornylammoniumsalze geringe Enantioselektivitäten von bis zu 5.3 % ee induzierten^[42]. Mit neuartigen Katalysatoren auf Basis des 1-Azabicyclo[2.2.2]octans erreichte *Wagner* einen Enantiomerenüberschuß bis zu 22.5 % ee.^[43]

2.3.2 PTC-Michael-Addition

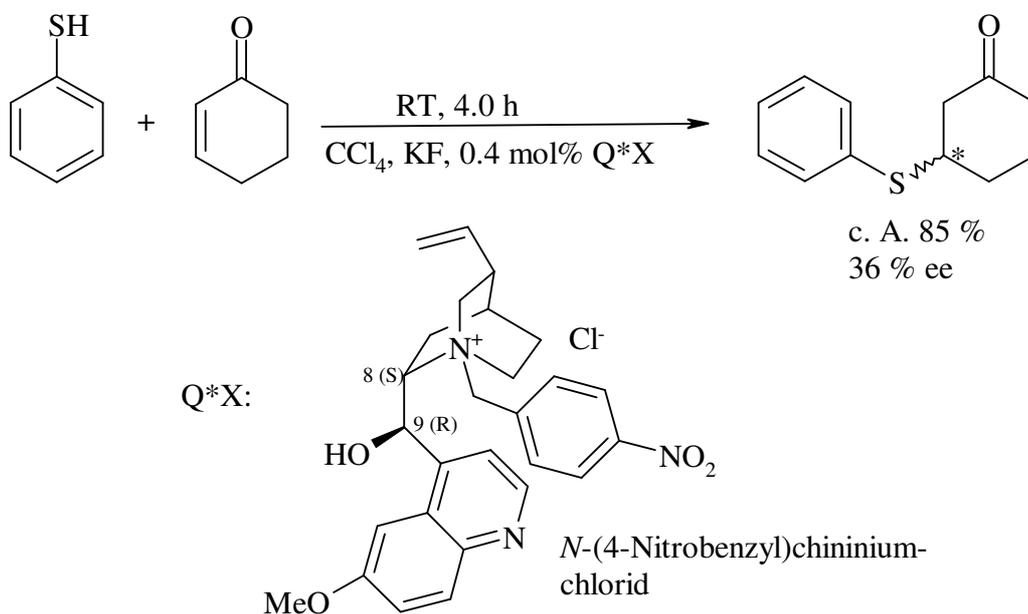
Chirale Kronenether liefern exzellente Enantioselektivitäten bei Michael-Additionen unter PTC-Bedingungen, während offenkettige Polyether oder an Polymere gebundene Chinaalkaloidkatalysatoren deutlich niedrigere Enantiomerenüberschüsse (0.3-27 % ee) erzielen. Dies zeigt sich bei der Michael-Addition von 1-Indanon-2-carbonsäure-methylester an Methylvinylketon. Es wird ein Enantiomerenüberschuß von 99 % mit dem chiralen Kronenether, der in Schema 8 abgebildet ist, erzielt.^[34]



Schema 8: PTC-Michael-Addition von 1-Indanon-2-carbonsäure-methylester an Methylvinylketon

Der Kronenether wird äquimolar zum Edukt eingesetzt. Die chemische Ausbeute ist mit 37 % gering.

Bei der Michael-Addition von Thiophenol an 2-Cyclohexen-1-on mit *N*-(4-Nitrobenzyl)chininiumchlorid werden eine chemische Ausbeute von 85 % und 36 % ee erhalten (Schema 9).^[44]

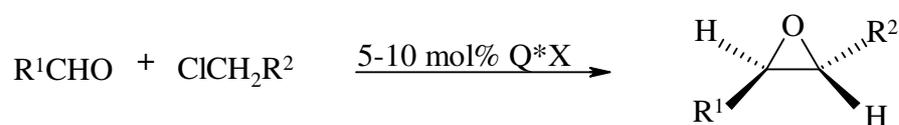


Schema 9: Michael-Addition von Thiophenol an 2-Cyclohexen-1-on

2.3.3 PTC-Darzens-Kondensation

Die asymmetrische Darzens-Kondensation unter PTC-Bedingungen stellt eine gute Methode zur Synthese chiraler Epoxide dar, wobei der Aufbau zweier Stereozentren im günstigsten Fall vollständig kontrolliert werden kann.

In älteren Arbeiten konnte zwar die *cis/trans*-Stereochemie in eine Richtung gelenkt werden, jedoch blieben die erzielten Enantiomerenüberschüsse dabei gering (bis zu 6.3 % ee). In neueren Arbeiten von *Shioiri et al.* ist beschrieben, wie zusätzlich zur *cis/trans*-Stereochemie ebenfalls die Enantioselektivität verbessert werden kann.^[45] In den Beispielen, die im Schema 10 in Tabelle 2 aufgeführt sind, entstehen ausschließlich die *trans*-Epoxide.



Schema 10: PTC-Darzens-Kondensation

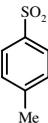
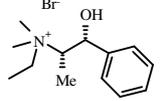
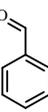
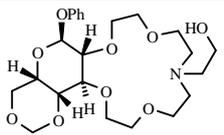
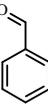
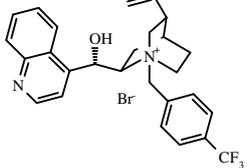
R ¹	R ²	Base	org. Solvent	T	Zeit	c. A. (%)	ee (%)	Q*X
		NaOH	CH ₃ CN	20°C	2.0 h	96	0.0	
		NaOH	Toluol	25°C	k. A.	86	53 (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)	
Et		LiOH	ⁿ Bu ₂ O	4°C	72 h	32	79 (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)	

Tabelle 2: Ergebnisse der PTC-Darzens-Kondensation

Während die Kondensation im ersten Beispiel der Tabelle nur diastereoselektiv verläuft (0.0 % ee)^[46], erhalten *Töke et al.*^[47] und *Shioiri et al.*^[45] sehr beachtliche Enantioselektivitäten (53 % und 79 % ee).

Für diese Reaktion schlagen *Shioiri et al.* auf Grund mechanistischer Untersuchungen vor, daß ein cyclischer Prozeß für die PTC-Kondensation durchlaufen wird. *Abbildung 3* veranschaulicht diesen Prozeß.

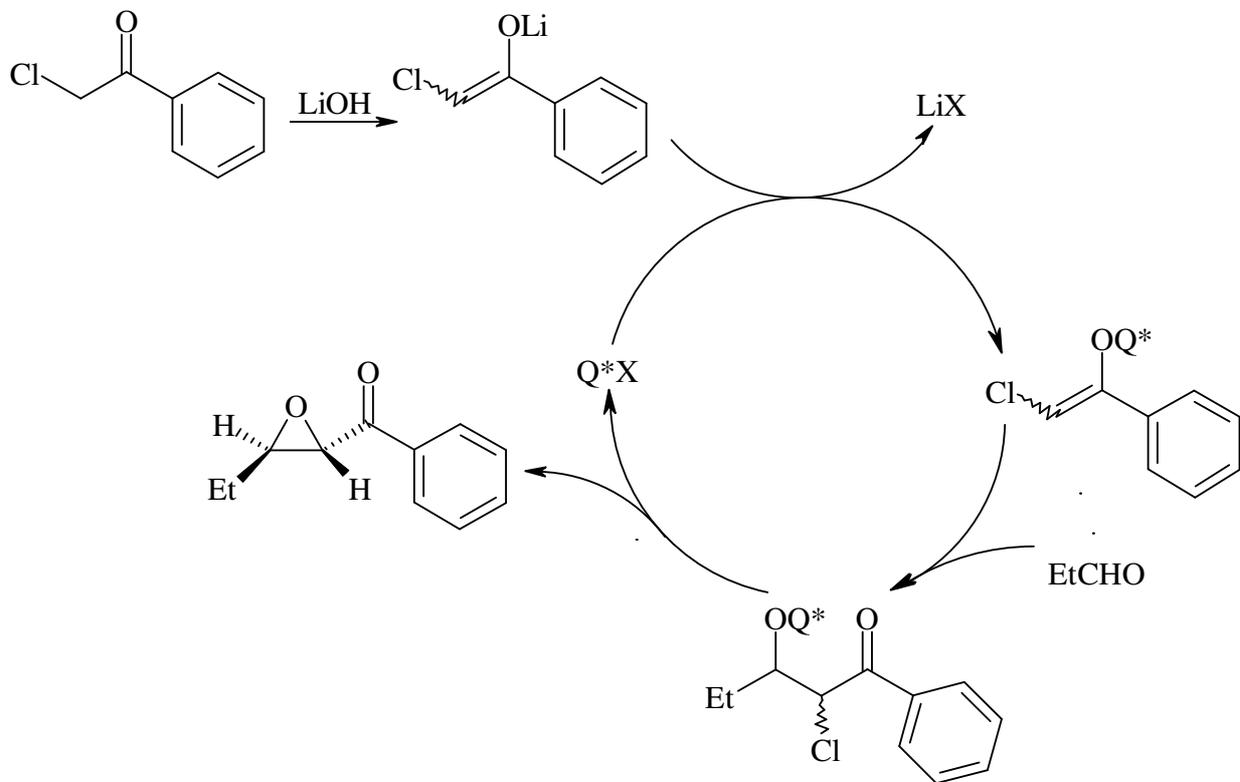


Abbildung 3: Katalytischer Zyklus der PTC-Darzens-Kondensation

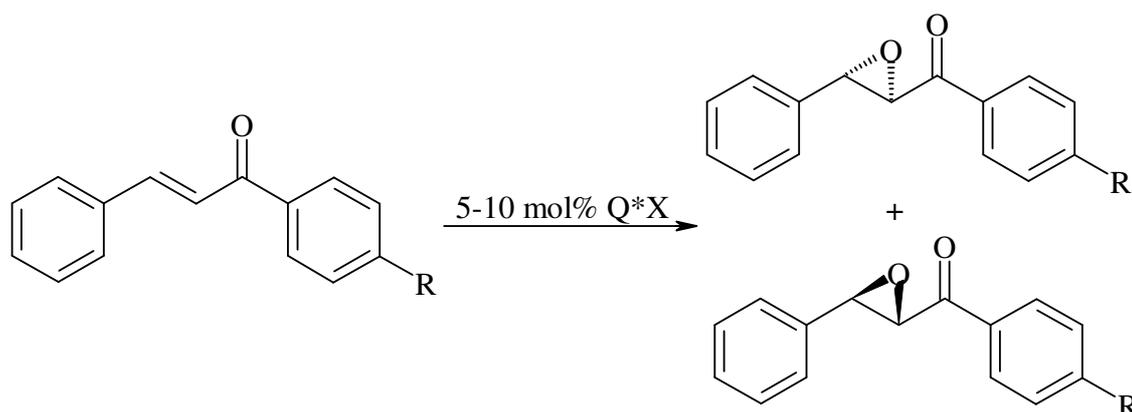
Wie bei der PTC-Alkylierung von Iminglycinstern wird ein dreistufiger Mechanismus vorgeschlagen:

- (1) α -Chloracetophenon wird durch Lithiumhydroxid deprotoniert und das entsprechende Lithiumenolat wird gebildet.
- (2) Das Lithiumenolat wird nach dem Kationenaustausch als Ammoniumenolat in die organische Phase extrahiert.
- (3) Mit Propanal bildet das Enolat unter stereochemischer Kontrolle des chiralen Katalysator-kations intramolekular das Epoxid.

2.3.4 PTC-Epoxidierung

Die asymmetrische Epoxidierung von Alkenen ist eine der meist verwendeten Methoden zur Herstellung von chiralen Epoxiden. Das erste Beispiel für eine asymmetrische Epoxidierung von elektronenarmen Alkenen unter PTC-Bedingungen wurde von *Wynberg et al.* 1976 beschrieben. Sie untersuchten die Epoxidierung von Benzylidenacetophenon (Chalcon) mit H_2O_2 und erzielten bis zu 55 % ee. Als chiraler Katalysator wurde BCNC eingesetzt.^{[48],[49]}

Shioiri et al. und *Lygo und Wainwright* untersuchten in neueren Arbeiten ebenfalls die Epoxidierung von Benzylidenacetophenonderivaten und erzielten beachtliche Enantiomerenüberschüsse. Als Katalysatoren wurden wieder Derivate der Cinchonaalkaloide verwendet, wobei ausschließlich das trans-Epoxid gebildet wird (Schema 11).^{[50],[51]} Einige Beispiele sind in Tabelle 3 zusammengefasst.



Schema 11: PTC-Epoxidierung von Benzylidenacetophenonderivaten

R ¹	R ²	Solvent	Oxidants	T	Zeit	c. A. (%)	ee (%)	Q*X	Lit.
		<i>n</i> -Bu ₂ O	LiOH/ 30%-ige H ₂ O ₂	4°C	74 h	72	1.0 (-)		[50]
		<i>n</i> -Bu ₂ O	LiOH/ 30%-ige H ₂ O ₂	4°C	37 h	97	84 (-)		[50]

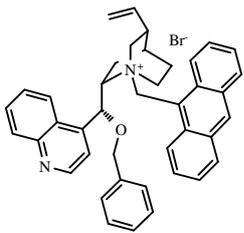
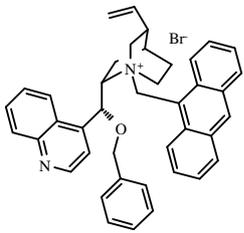
		Toluol	11 %- ige NaOCl	25°C	48 h	90	86 (+)		[52]
		Toluol	KOCl	-40°C	12 h	93	98 (+)		[53]

Tabelle 3: Ergebnisse der PTC-Epoxidierung

Die ersten beiden Einträge zeigen, daß die Art des Substituenten in der 4-Position des Phenylringes des Katalysators einen starken Einfluß auf die Enantioselektivität nimmt, so erzielen die Katalysatoren mit einen Substituenten wie -I Enantiomerenüberschüsse bis zu 84 % ee (Versuchsnr. 1+2). *Corey et al.* erhalten sogar mit der 3. Generation der Chinaalkaloid-Katalysatoren bis zu 98 % ee (Versuchsnr. 3+4).

Die Epoxidierung von Benzylidenacetophenon wurde auch im Arbeitskreis von *Dehmlow* untersucht. Die verwendeten Katalysatoren induzieren jedoch geringe Enantioselektivitäten. *Romero* untersuchte Katalysatoren auf der Basis von (-)-Sparteïn und (-)-Brucin und erzielte bis zu 6.9 % ee (+)^[54], die von *Schrader* eingesetzten Pyrrolidiniumsalze erreichten Enantioselektivitäten von bis zu 10% ee (+).^[55]

3 Aufgabenstellung

Im Rahmen dieser Arbeit sollen neue chirale Ammoniumsalze dargestellt werden, die ähnliche Strukturelemente aufweisen, wie sie die hocheffektiven PT-Katalysatoren auf der Basis der Chinaalkaloide besitzen. Diese neuen chiralen Katalysatoren sollen im weiteren in geeigneten enantioselektiven Testreaktionen auf erzielbare Enantiomerenüberschüsse untersucht werden.

Ein Teil der chiralen Ammoniumsalze besitzt als Grundstruktur ein hexasubstituiertes Guanidingerüst, bei einem anderen Teil stellt das Hauptalkaloid bestimmter Lupinenarten, (-)-Lupinin ein vielversprechendes Basiselement dar.

Des weiteren sollen strukturell verwandte chirale PT-Katalysatoren hergestellt werden, die wie die Chinaalkaloide ein 5-Vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octangerüst besitzen, das verschiedenartig substituiert werden soll.

Ziel der Verwendung des Grundgerüsts der Chinaalkaloide ist, Aussagen darüber machen zu können, inwieweit das Chinaalkaloidgerüst strukturelle Variationen bezüglich der Enantioselektivitäten in einer PTC-Reaktion toleriert, d. h. welche Struktureinheiten besonders wichtig für die Effektivität einer asymmetrischen PTC-Reaktion sind.

4 Neue chirale Phasentransfer-Katalysatoren

4.1 Chirale Guanidiniumsalze als PT-Katalysatoren

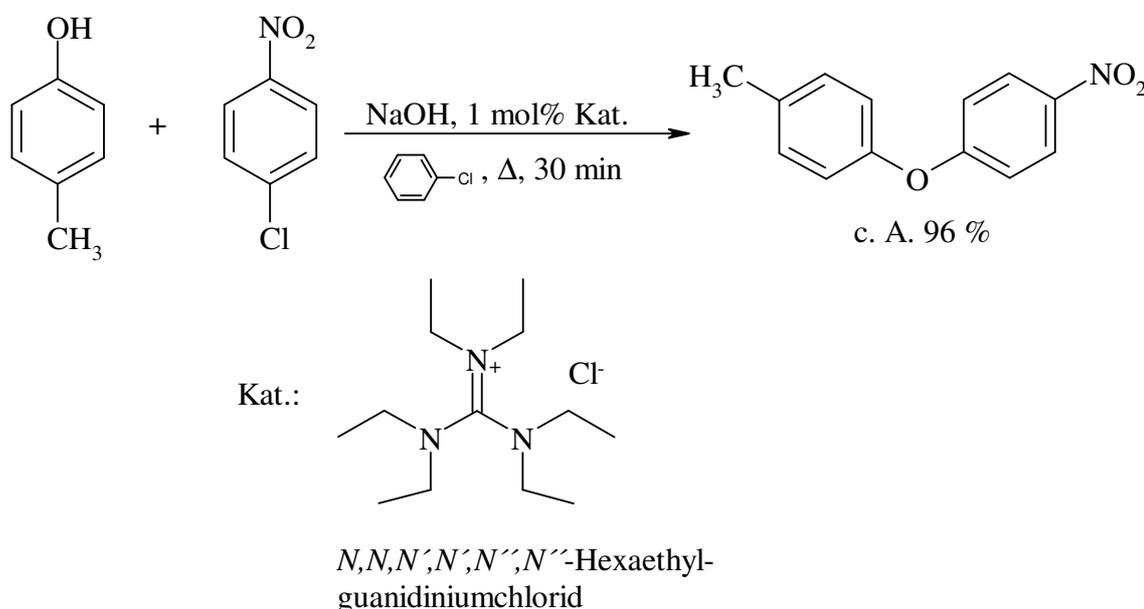
Im folgenden Kapitel soll eine neue Verbindungsklasse chiraler quartärer Ammoniumsalze dargestellt und anschließend als Phasentransfer-Katalysatoren getestet werden. Dabei handelt es sich um chirale hexasubstituierte Guanidiniumsalze.

In den letzten Jahren fanden Guanidiniumsalze in der Organischen Chemie wachsendes Interesse, sie sind in vielen biologisch aktiven Vorgängen beteiligt. Auf Grund ihrer starken Wechselwirkung mit Anionen werden sie für die molekulare Erkennung von Oxyanionen wie Carboxylate und Phosphate eingesetzt.

Dies wurde in den letzten Jahren ausgenutzt, um Guanidiniumsalze bzw. Guanidine darzustellen, die als Katalysatoren in verschiedenen Reaktionen, z. B. Lactondarstellungen^[56] und asymmetrische Nitroaldol-Reaktionen^[57], getestet wurden.

In den Arbeiten von *Brunelle et al.* wurden Hexaalkylguanidiniumsalze erstmals als Phasentransfer-Katalysatoren in der nucleophilen aromatischen Substitutionsreaktion eingesetzt, weil sie thermisch besonders beständig sind.^[58]

Beispielsweise setzten sie in der Reaktion von *p*-Cresol mit 4-Chlornitrobenzol Hexaethylguanidiniumchlorid als PT-Katalysator ein. Das Produkt konnte in 96 %-iger Ausbeute erhalten werden (siehe Schema 12).



Schema 12: Nucleophile aromatische Substitution unter PTC-Bedingungen

Die genannten Erfolge der Guanidiniumsalze als Katalysatoren legen die Vermutung nahe, daß die hexasubstituierten Guanidiniumsalze vielleicht auch für die asymmetrische PTC gut geeignet

sind. Da die neuen chiralen Guanidiniumsalze einfach und in enantiomerenreiner Form zugänglich sein sollen, wird auf den „Chiral Pool“ zurückgegriffen.

Für die Darstellung chiraler Guanidiniumsalze wird von chiralen sekundären Aminen oder/und von chiralen Harnstoffen ausgegangen.

4.1.1 Darstellung der chiralen sekundären Amine

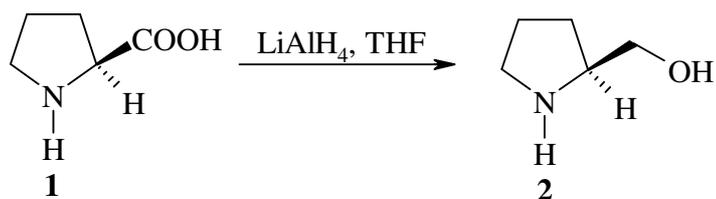
4.1.1.1 Prolinderivate

Chirale sekundäre Amine, die sich für die Synthese von chiralen Guanidiniumsalzen eignen, sind (*S*)-Prolin und seine Derivate, es ist für Synthesezwecke in großen Mengen zugänglich und kommerziell erhältlich.

Es gibt viele Anwendungen von Prolinderivaten als Auxiliare oder Katalysatoren in der enantioselektiven Synthese. Das wohl bekannteste Beispiel ist (*S*)-1-Amino-2-(methoxymethyl)pyrrolidin (SAMP), das bei enantioselektiven Alkylierungen von Ketonen eingesetzt wird.^[59] Zudem wurde (*S*)-Prolin bereits als Vorstufe für die Synthese chiraler Phasentransfer-Katalysatoren von *Schrader* und *Klauck* eingesetzt.^{[55],[60]}

Als Prolinderivate werden im Verlauf der Katalysatorsynthesen (+)-(*S*)-2-(Hydroxymethyl)pyrrolidin ((*S*)-Prolinol) und (+)-(*S*)-2-Methoxymethylpyrrolidin eingesetzt, die Darstellung dieser Amine wird im Folgenden beschrieben.

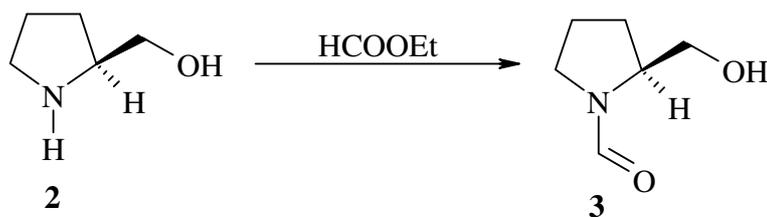
Die Synthese von (+)-(*S*)-2-(Hydroxymethyl)pyrrolidin **2** (Gleichung 1) verläuft in einem Schritt durch Reduktion von (*S*)-Prolin **1** mit Lithiumaluminiumhydrid in siedendem THF in einer Ausbeute von 60 % (Lit.^[59]: 83 %).



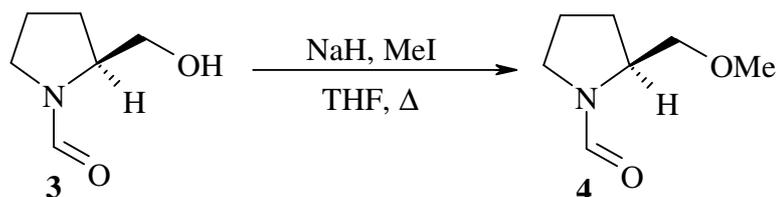
Gleichung 1: Synthese von (*S*)-Prolinol

Ausgehend von (*S*)-Prolinol **2** wird (+)-(*S*)-2-(Methoxymethyl)pyrrolidin **5** in einer dreistufigen Synthese dargestellt.

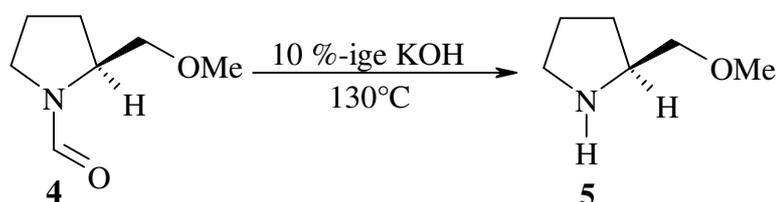
Im ersten Schritt erfolgt eine Formylierung mit Ameisensäureethylester, um eine Schutzgruppe am Stickstoff einzuführen (Gleichung 2). Dabei entsteht (-)-(*2S*)-1-Formyl-2-hydroxymethylpyrrolidin **3** in 80 %-iger Ausbeute (Lit.^[61]: 85 %)

Gleichung 2: Synthese von (-)-(2*S*)-1-Formyl-2-hydroxymethylpyrrolidin

Die Etherbildung von **3** mit Natriumhydrid und Methyljodid liefert im zweiten Schritt (-)-(2*S*)-1-Formyl-2-(methoxymethyl)pyrrolidin **4**. Die Ausbeute beträgt 80 % (Lit.^[61]: 85 %).

Gleichung 3: Synthese von (-)-(2*S*)-1-Formyl-2-(methoxymethyl)pyrrolidin

Im letzten Schritt wird die Formylschutzgruppe durch 10 %-ige KOH-Lösung abgespalten, und das Produkt (+)-(*S*)-2-(Methoxymethyl)pyrrolidin **5** (Gleichung 4) wird in einer Ausbeute von 60 % erhalten. (Lit.^[61]: 63 %).

Gleichung 4: Synthese von (+)-(*S*)-2-(Methoxymethyl)pyrrolidin

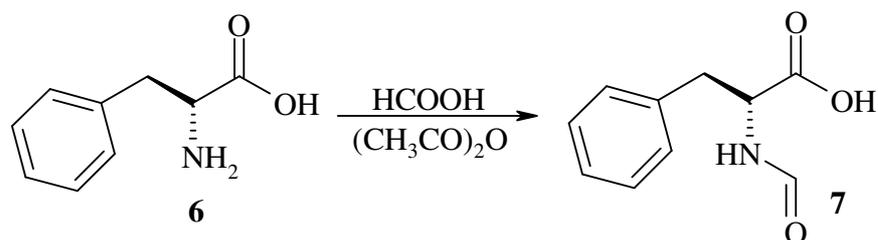
Die erreichten Ausbeuten liegen im Bereich der in der Literatur angegebenen Ausbeuten, eine Ausnahme bildet die Ausbeute von (*S*)-Prolinol **2**. Vermutlich entstehen bei der Aufarbeitung Produktverluste, da nach der Hydrolyse ein gelartiger Niederschlag entsteht, der nicht filterbar ist.

4.1.1.2 Phenylalanin- und Valinderivate

Die anderen, natürlich vorkommenden (*S*)-Aminosäuren (*S*)-Phenylalanin und (*S*)-Valin werden ebenfalls für die Synthese chiraler sekundärer Amine verwendet.

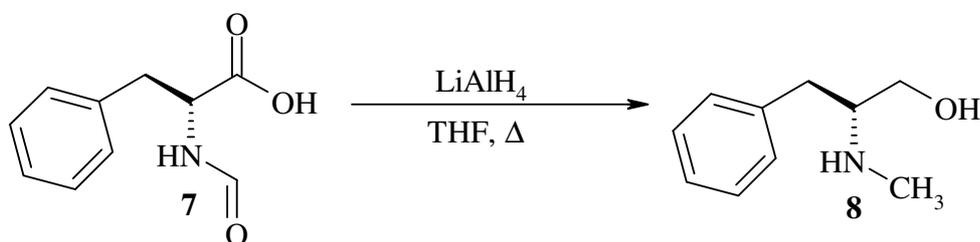
(*S*)-Phenylalanin und (*S*)-Valin sind beides primäre α -Aminosäuren, die prinzipiell in einer zweistufigen Synthese in die entsprechenden sekundären Aminoalkohole überführt werden können.

Dazu wird eine Formylschutzgruppe am Stickstoff von (*S*)-Phenylalanin **6** mit Ameisensäure eingeführt. (*S*)-(+)-2-(1-Formylamino)-3-phenylpropansäure **7** (Gleichung 5) wird in einer Ausbeute von 70 % erhalten (Lit.^[62]: 76 %).



Gleichung 5: Synthese von (*S*)-(+)-2-(1-Formylamino)-3-phenylpropansäure

Die anschließende Reduktion von **7** mit LiAlH₄ in THF liefert dann das Produkt (*S*)-(+)-2-(*N*-Methylamino)-3-phenylpropanol **8** (Gleichung 6) in einer Ausbeute von 63 % (Lit.^[62]: 90 %).

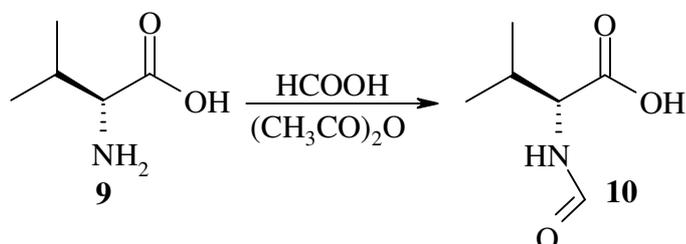


Gleichung 6: Synthese von (*S*)-(+)-2-(*N*-Methylamino)-3-phenylpropanol

Die erreichten Ausbeuten der beschriebenen Synthese von (*S*)-(+)-2-(*N*-Methylamino)-3-phenylpropanol **8** weichen teilweise von den in der Literatur beschriebenen Ausbeuten ab, jedoch ist zu beachten, daß keinerlei Optimierungen bezüglich der Reaktionsbedingungen und Aufarbeitung durchgeführt wurden.

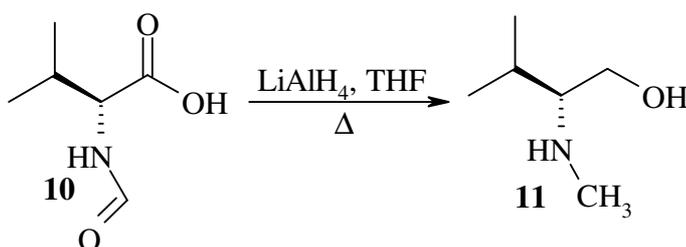
Entsprechend wird (*S*)-(+)-2-(*N*-Methylamino)-3-methylbutanol in zwei Schritten aus (*S*)-Valin **9** dargestellt.

Im ersten Schritt wird wieder der Stickstoff durch Formylierung mit Ameisensäure geschützt, dabei wird (*S*)-(+)-2-(*N*-Formylamino)-3-methylbutansäure **10** (Gleichung 7) in einer Ausbeute von 58 % erhalten (Lit.^[63]: 84 %).



Gleichung 7: Synthese von (*S*)-(+)-2-(*N*-Formylamino)-3-methylbutansäure

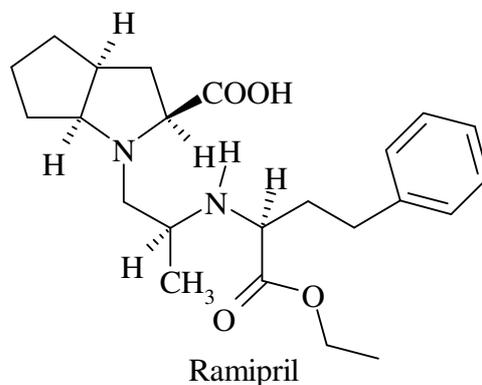
Die nachfolgende Reduktion von **10** mit LiAlH₄ führt zu (*S*)-(+)-2-(*N*-Methylamino)-3-methylbutanol **11** (Gleichung 8). Dieser Schritt verläuft in einer Ausbeute von 74 % und ist in der Literatur ausschließlich für ähnliche Verbindungen beschrieben (Lit. für Analogverbindungen^[62]: 90 %).



Gleichung 8: Synthese von (*S*)-(+)-2-(*N*-Methylamino)-3-methylbutanol

4.1.1.3 2-Azabicyclo[3.3.0]octan-3-carbonsäurebenzylester

Delix ist ein Medikament der *Hoechst AG* gegen Herzinsuffizienz, dessen Wirkstoff Ramipril (Schema 13) ist, das als Inhibitor des Angiotensin-Converting-Enzyms (ACE) wirkt. Bei seiner technischen Synthese fällt (*all-R*)-2-Azabicyclo[3.3.0]octan-3-carbonsäurebenzylester als Abfallprodukt an.



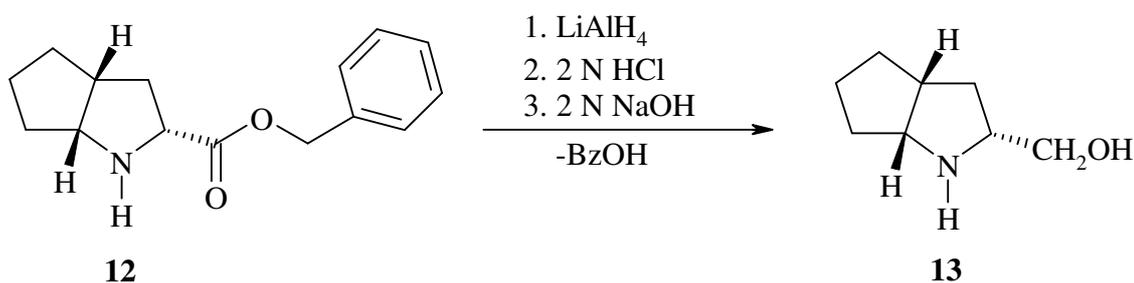
Schema 13

Die Firma *Hoechst AG* stellte (*all-R*)-2-Azabicyclo[3.3.0]octan-3-carbonsäurebenzylesterhydrochlorid **12**-HCl für Synthesezwecke in unserem Arbeitskreis zur Verfügung.

Durch Behandlung mit wässriger NaOH wird (*all-R*)-2-Azabicyclo[3.3.0]octan-3-carbonsäurebenzylesterhydrochlorid **12**-HCl in den freien Aminoester **12** überführt.

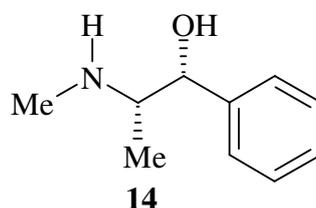
Der Aminoester **12** wird dann mit LiAlH_4 in siedendem THF zum Aminoalkohol **13** reduziert (Gleichung 9).

(*All-R*)-3-Hydroxymethyl-2-azabicyclo[3.3.0]octan **13** wird dabei in einer Ausbeute von 80 % erhalten (Lit. ^[64]: 86 %).

Gleichung 9: Synthese von (*all-R*)-3-Hydroxymethyl-2-azabicyclo[3.3.0]octan

4.1.1.4 (1*R*,2*S*)-(-)-Ephedrin

Für die Synthese chiraler Guanidiniumsalze wird außerdem noch (1*R*,2*S*)-(-)-Ephedrin **14** (Schema 14), das kommerziell erhältlich ist, eingesetzt.



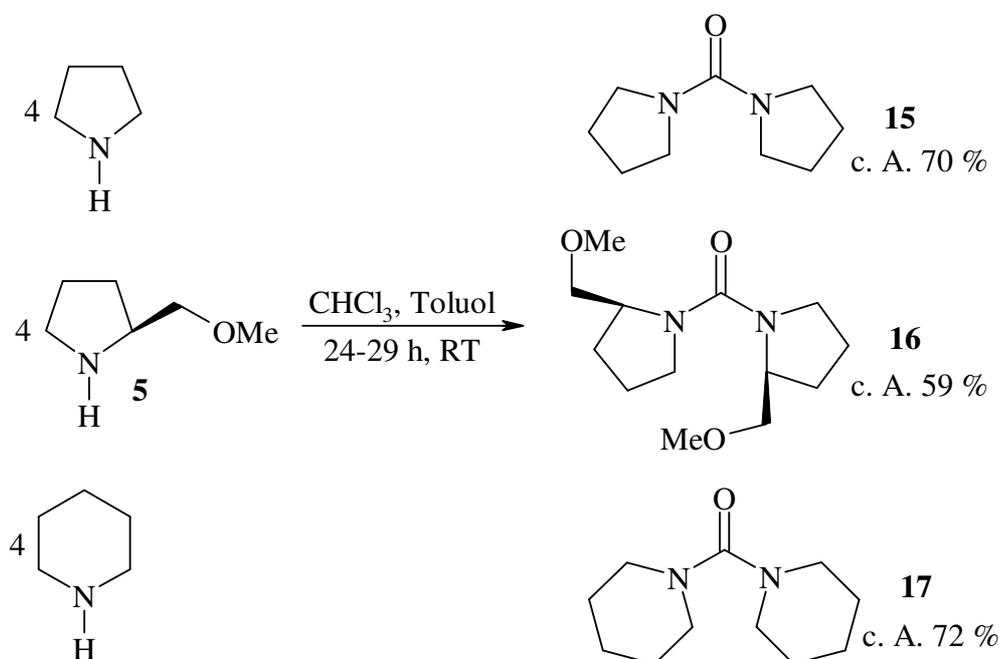
Schema 14: (1*R*,2*S*)-(-)-Ephedrin

4.1.2 Tetrasubstituierte Harnstoffe

4.1.2.1 Darstellung tetrasubstituierter Harnstoffe

Im Folgenden werden die Synthesen der verwendeten tetrasubstituierten Harnstoffe vorgestellt. Dabei handelt es sich um 1,1'-Carbonyldipyrrolidin **15**, 1,1'-Carbonyl-(+)-(2*S*,2'*S*)-2,2'-(dimethoxymethyl)pyrrolidin **16** und 1,1'-Carbonyldipiperidin **17**.

Die gewählte Synthese erfolgt durch Umsetzung von Phosgen in Toluol mit den Aminen Pyrrolidin, (+)-(*S*)-2-(Methoxymethyl)pyrrolidin **5** oder Piperidin in trockenem Chloroform (Gleichung 10).



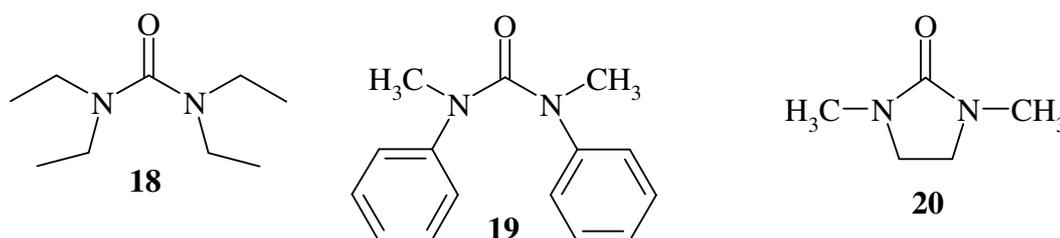
Gleichung 10: Synthese der tetrasubstituierten Harnstoffe **15**, **16** und **17**

Die Darstellung von 1,1'-Carbonyldipiperidin **17** erfolgt in einer Ausbeute von 72 % und ist in der Literatur über diesen Syntheseweg lediglich für 1,1'-Carbonyldipyrrolidin **15** beschrieben.^[65]

Ein neues tetrasubstituiertes Harnstoffderivat stellt 1,1'-Carbonyl-(+)-(2*S*,2'*S*)-2,2'-(dimethoxymethyl)pyrrolidin **16** dar, das ebenfalls in Anlehnung an die Literaturvorschrift für 1,1'-Carbonyldipyrrolidin **15** synthetisiert werden kann.^[65]

4.1.2.2 Kommerziell erhältliche tetrasubstituierte Harnstoffe

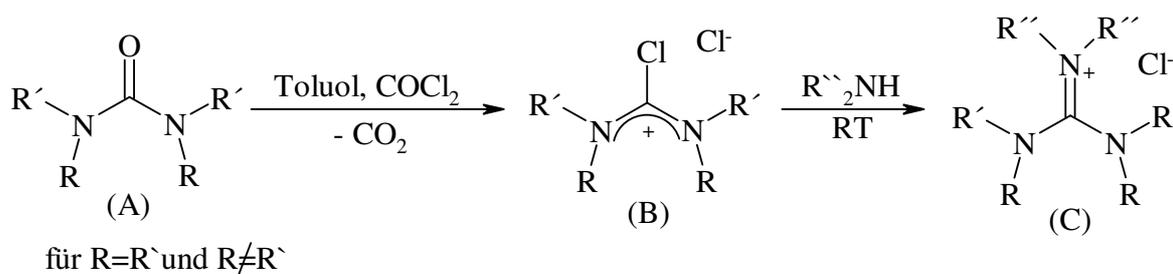
Zusätzlich zu den dargestellten Harnstoffen werden noch die kommerziell erhältlichen Harnstoffe *N,N,N',N'*-Tetraethylharnstoff **18**, *N,N'*-Dimethyl-*N,N'*-diphenylharnstoff **19** und 1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon **20** für die Synthese der chiralen hexasubstituierten Guanidiniumsalze verwendet (Schema 15).



Schema 15: Kommerziell erhältliche Harnstoffe

4.1.3 Darstellung der chiralen Guanidiniumsalze

Nach *Brunelle et al.* können hexasubstituierte Guanidiniumsalze allgemein in einer zweistufigen Eintopf-Synthese dargestellt werden (Gleichung 11).^[58]



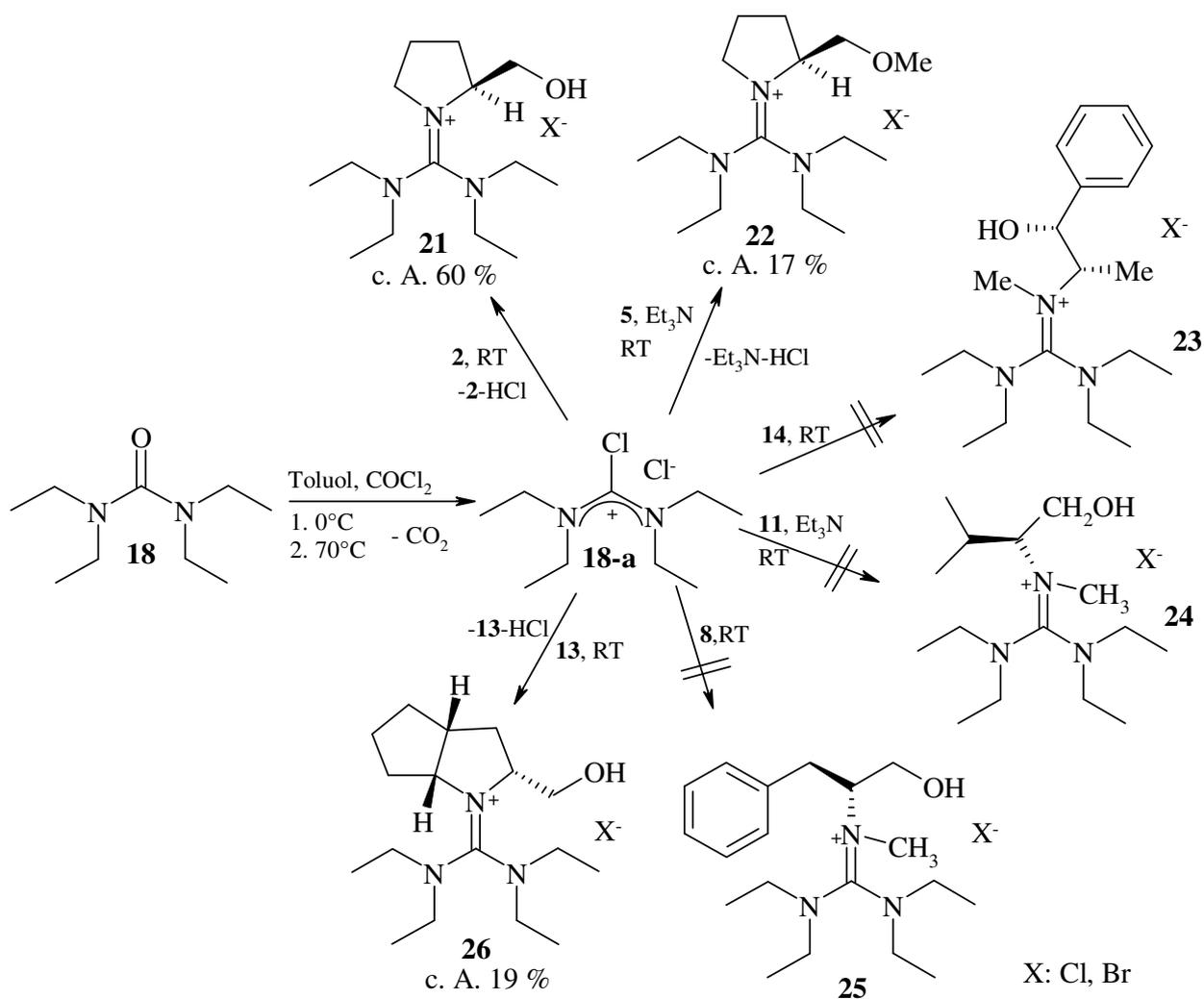
Gleichung 11: Syntheseweg für hexasubstituierte Guanidiniumsalze

Im ersten Schritt wird dabei aus dem tetrasubstituierten Harnstoff (A) durch Umsetzung mit Phosgen in Toluol unter Schutzgasatmosphäre das entsprechende Chlorformamidiniumchlorid (B) dargestellt. Dabei reagiert Phosgen mit dem Harnstoff zu einem *O*-alkylierten Zwischenprodukt, einem Vilsmeier-Addukt, das unter CO_2 -Abspaltung das Chlorformamidiniumchlorid (B) bildet. Dieses Salz wird dann direkt ohne weitere Aufreinigung mit dem sekundären Amin zum hexasubstituierten Guanidiniumsalz (C) umgesetzt.

4.1.3.1 Darstellung chiraler Guanidiniumsalze aus *N,N,N',N'*-Tetraethylharnstoff

Tetraethylharnstoff **18** wird wie vorstehend erwähnt mit den chiralen sekundären Aminen (*S*)-Prolinol **2**, (+)-(*S*)-2-(Methoxymethyl)pyrrolidin **5**, (*S*)-(+)-2-(*N*-Methylamino)-3-phenylpropanol **8**, (*S*)-(+)-2-(*N*-Methylamino)-3-methylbutanol **11**, (*all-R*)-3-Hydroxymethyl-2-azabicyclo[3.3.0]octan **13** und (1*R*,2*S*)-(-)-Ephedrin **14** umgesetzt.

Eine Übersicht der durchgeführten Umsetzungen ist in Schema 15 abgebildet.



Schema 15: Synthese chiraler Guanidiniumsalze aus Tetraethylharnstoff

Im ersten Schritt der zweistufigen Eintopfsynthese fällt Tetraethylchlorformamidiniumchlorid **18-a** als farbloses Salz aus. Es wird direkt mit den chiralen Aminen umgesetzt.

Anschließend können die Guanidiniumsalze **21**, **22** und **26** als die entsprechenden Bromide isoliert werden.

Die Umsetzung von Tetraethylchlorformamidiniumchlorid **18-a** mit (*S*)-Prolinol **2** im zweifachem Überschuß, das selbst als „HCl-Fänger“ dient, liefert das Guanidiniumchlorid, das zur Kristallbildung durch Anionenaustausch in das entsprechende (2*S*)-1-

(Bisdiethylamino)methylen-2-(hydroxymethyl)pyrrolidiniumbromid **21** in einer Ausbeute von 60 % überführt wird.

In analoger Weise wird Tetraethylchlorformamidiniumchlorid **18-a** mit (+)-(*S*)-2-(Methoxymethyl)pyrrolidin **5** umgesetzt. Bei dieser Reaktion wird Triethylamin als „HCl-Fänger“ eingesetzt. Nach Anionenaustausch kristallisiert (2*S*)-1-(Bis(diethylamino)methylen)-2-(methoxymethyl)pyrrolidiniumbromid **22** in einer Ausbeute von 17 % aus.

Offenbar führt der Einsatz von Triethylamin anstelle des chiralen Amins **5** selbst als „HCl-Fänger“ dazu, daß ein Teil des (+)-(*S*)-2-(Methoxymethyl)pyrrolidins **5** ebenfalls als „HCl-Fänger“ dient und zum Hydrochlorid **5-HCl** abreagiert, woraus die niedrige Ausbeute resultiert.

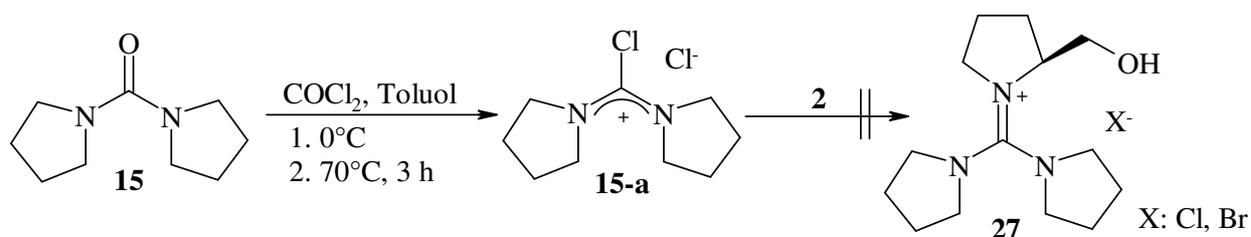
(2*S*, 3*aR*, 6*aR*)-1-[Bis(diethylamino)methylen]-2-(hydroxymethyl)octahydrocyclopenta[*b*]-pyrrolidiniumbromid **26** wird ebenfalls bei der Umsetzung von **18-a** mit (*all-R*)-3-Hydroxymethyl-2-azabicyclo[3.3.0]octan **13** in 19 %-iger Ausbeute erhalten

Obwohl bei dieser Reaktion wieder das Amin **13** selbst als „HCl-Fänger“ eingesetzt wird, kann die Ausbeute nicht erhöht werden.

Bei den Umsetzungen von Tetraethylchlorformamidiniumchlorid **18-a** mit den Aminen (1*R*)-2(*S*)-Ephedrin **14**, (*S*)-(+)-2-(*N*-Methylamino)-3-phenylpropanol **8** und (*S*)-(+)-2-(*N*-Methylamino)-3-methylbutanol **11** können dagegen die gewünschten Produkte **23**, **24** oder **25** nicht erhalten werden. Trotz variiertener Reaktionsbedingungen hinsichtlich der Temperatur, des Lösungsmittels, des „HCl-Fängers“ usw. werden die Amine bzw. Amin-Hydrochloride **14-HCl**, **11-HCl** und **8-HCl** und Tetraethylharnstoff **18** reisoliert.

4.1.3.2 Versuch der Darstellung chiraler Guanidiniumsalze aus 1,1'-Carbonyldipyrrolidin und 1,1'-Carbonyl-(2*S*)-(+)-2,2'-(dimethoxymethyl)pyrrolidin

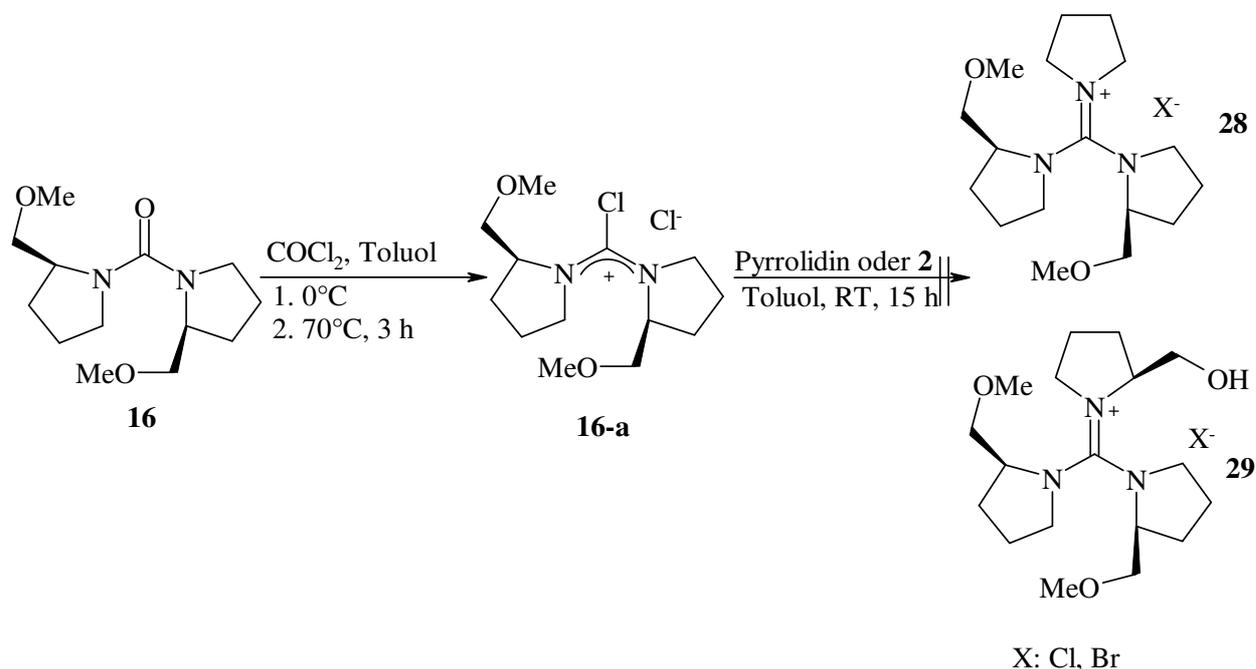
Das Chlorformamidiniumchlorid **15-a**, das aus **15** mit Phosgen in Toluol gebildet wird, kann mit (*S*)-Prolinol **2** nicht zum gewünschten Produkt umgesetzt werden (Gleichung 12). Nach der Hydrolyse können ausschließlich die Edukte **2** und **15** reisoliert werden.



Gleichung 12: Versuch der Darstellung von **27**

Auch nach Variation der Reaktionszeit, des Lösungsmittels und der Reaktionstemperatur kann das gewünschte Produkt nicht erhalten werden. Die Vermutung liegt nahe, daß sich das Chlorformamidiniumchlorid **15-a** nicht vollständig bildet. Es wird zwar beobachtet, daß sich ein Salz bildet und ausfällt, jedoch kann es auf Grund der leichten Hydrolysierbarkeit weder IR-spektroskopisch noch dünnschichtchromatographisch identifiziert werden.

Ein weiterer Syntheseversuch ist die Umsetzung des Harnstoffs **16** mit Phosgen zum Chlorformamidiniumsalz **16-a**, das mit zwei Aminen (*S*)-Prolinol **2** und Pyrrolidin zu den Guanidiniumsalzen **28** und **29** umgesetzt werden soll (Gleichung 13).

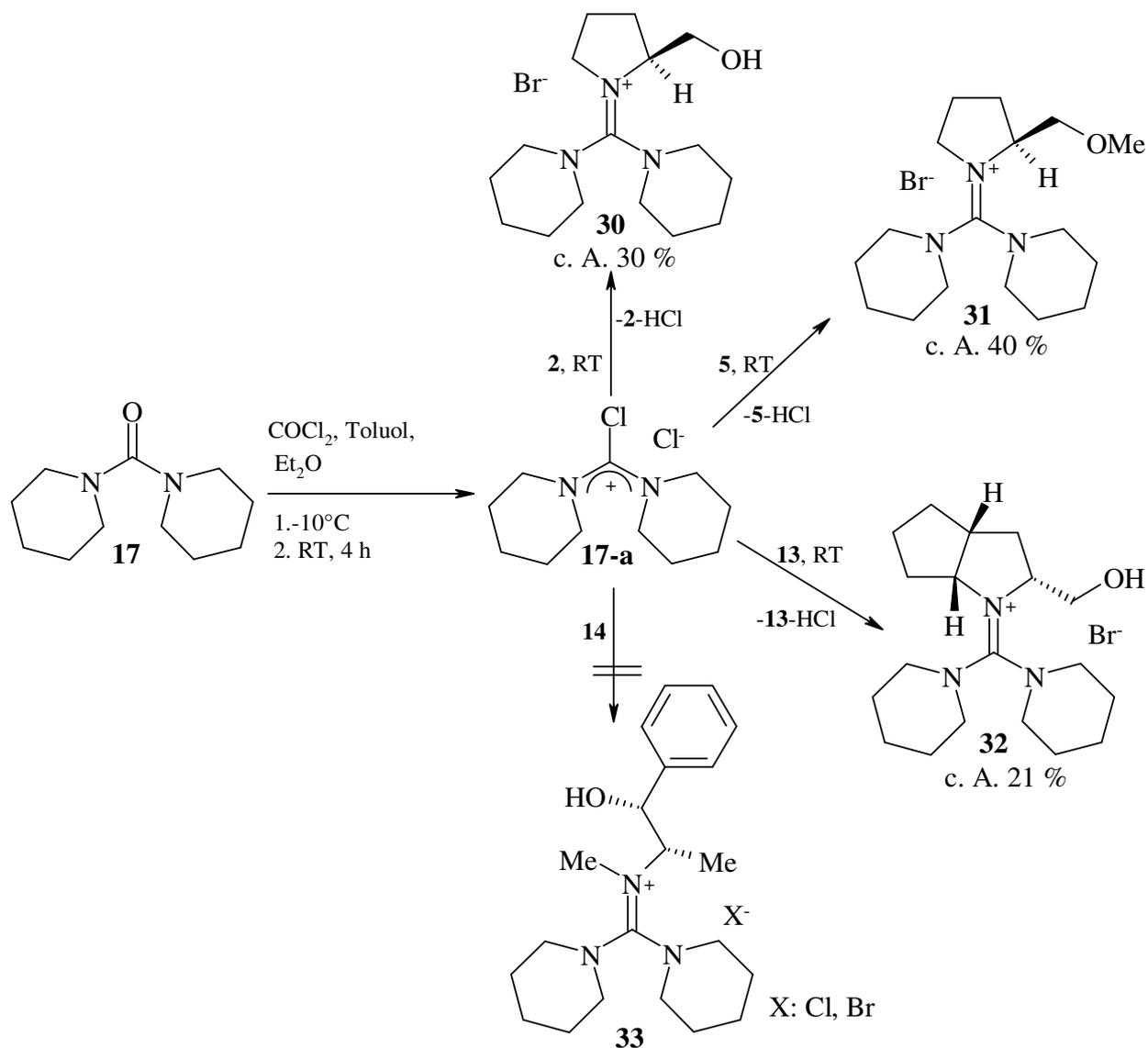


Gleichung 13: Versuche der Darstellung von **28** und **29**

Sowohl bei der Reaktion mit (*S*)-Prolinol **2** als auch mit Pyrrolidin werden keine Guanidiniumsalze gebildet. In diesem Fall könnte der sterische Anspruch der Methoxy-Gruppen des Harnstoffs **16** ein weiterer Grund dafür sein, daß die Reaktion nicht stattfindet. Hierzu muß aber angemerkt werden, daß keine Reaktionsoptimierung erfolgte.

4.1.3.3 Darstellung der chiralen Guanidiniumsalze aus 1,1'-Carbonyldipiperidin

Nach Reaktion 1,1'-Carbonyldipiperidin **17** mit Phosgen in Toluol wird das dabei entstandene *N,N,N',N'*-Bis(pentamethylen)chlorformamidiniumchlorid **17-a** mit vier chiralen Aminen, **2**, **5**, **13** und **14** umgesetzt. Die Reaktionen sind in Schema 16 zusammengefaßt.



Schema 16: Synthese chiraler Guanidiniumsalze aus 1,1'-Carbonyldipiperidin

Bei der Umsetzung des Chlorformamidiniumchlorids **17-a** mit den sekundären Aminen können die Guanidiniumsalze **30**, **31** und **32** durch Anionenaustausch des Guanidiniumchlorids als die entsprechenden Bromide isoliert werden. Die Umsetzung von **17-a** mit (-)-Ephedrin **14** führte auch hier nicht zu dem gewünschten Produkt **33**.

Die erhaltenen Ausbeuten für **30**, **31** und **32** liegen zwischen 20 und 40 %. Die Ausbeuten der Guanidiniumsalze **31** (40 %) und **32** (21 %) konnten im Vergleich zu denen der Guanidiniumsalze **22** (17 %) und **23** (19%) (Kapitel 4.1.4.1) aus Tetraethylharnstoff verdoppelt bzw. erhöht werden.

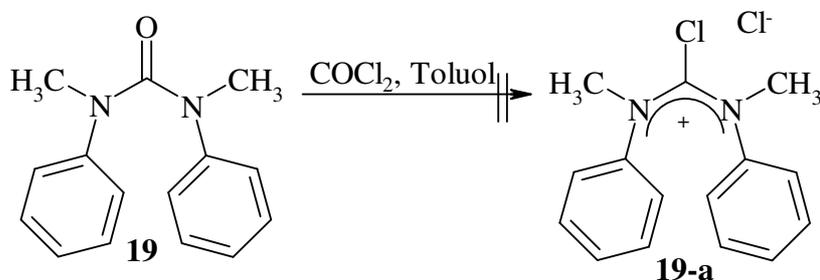
Die Darstellung des Chlorformamidiniumchlorids **17-a** erfolgt bei -10°C . Die Umsetzungen mit den Aminen werden alle bei 0°C durchgeführt, da das Salz **17-a** und das gerade entstandene

Guanidiniumsalz bei Temperaturerhöhung in zunehmendem Maße hydrolysiert, so daß zwar eine längere Reaktionszeit benötigt wird, aber die Ausbeuten auch gesteigert werden.

Als Erkennungsmerkmal für alle dargestellten chiralen hexasubstituierten Guanidiniumsalze kann das ^{13}C -NMR-Signal des quartären C-Atoms des Guanidiniumgerüsts herangezogen werden, das in allen Fällen im Bereich von 160-162 ppm liegt.

4.1.3.4 Versuche der Darstellungen chiraler Guanidiniumsalze aus *N,N'*-Dimethyl-*N,N'*-diphenylharnstoff und 1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon

N,N'-Dimethyl-*N,N'*-diphenylharnstoff **19** hat mit den Phenylringen ein interessantes Katalysatorstrukturelement. Es wird versucht, **19** mit Phosgen in Toluol zum entsprechenden *N,N'*-Dimethyl-*N,N'*-diphenylchlorformamidiniumchlorid **19-a** umzusetzen.

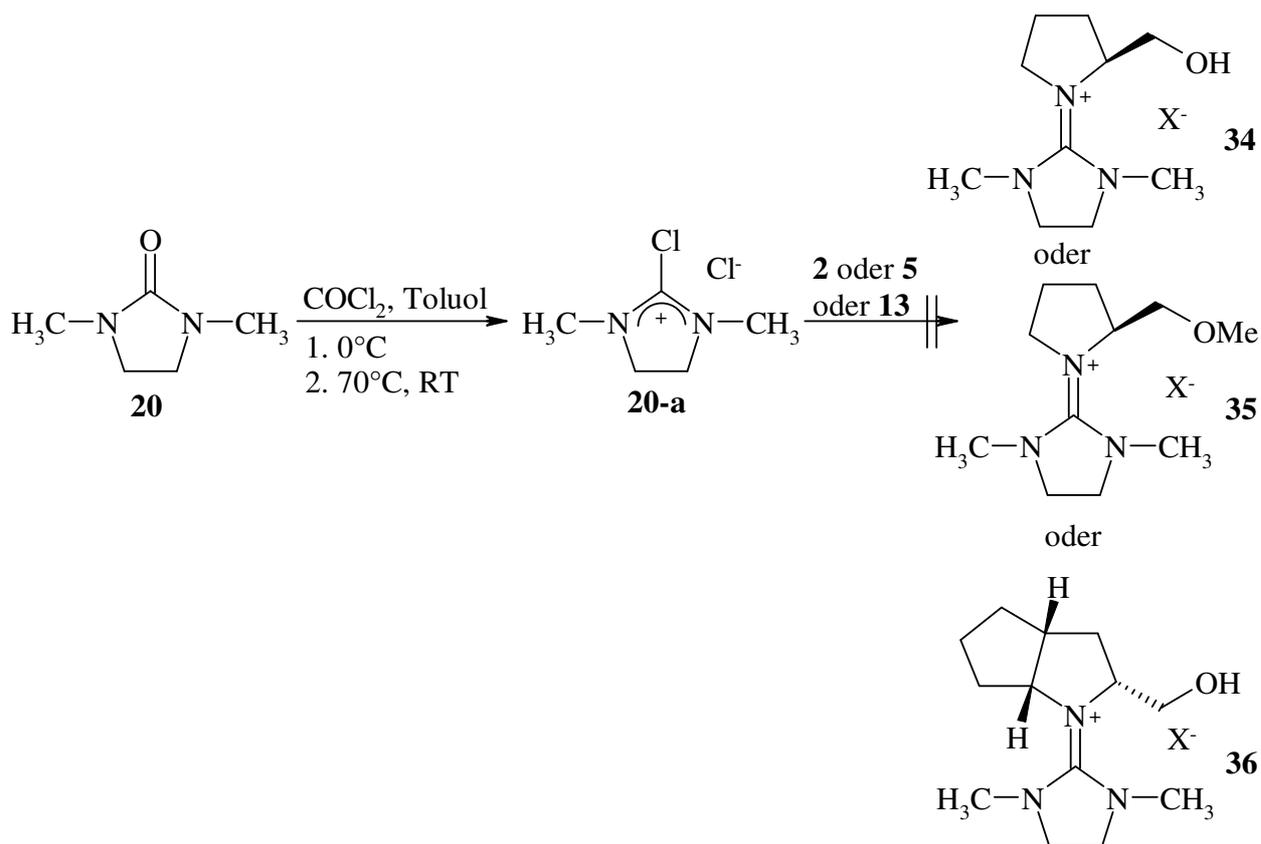


Gleichung 14: Versuch zur Darstellung von **19-a**

Mit den bislang verwendeten Reaktionsparametern ist es jedoch nicht gelungen, das Chlorformamidiniumchlorid **19-a** zu erhalten. Da der Harnstoff **19** in Toluol bei 0°C und auch bei RT nur wenig löslich ist, wird eine Reaktionstemperatur von 70°C gewählt, bei der der Harnstoff **19** in Toluol gelöst vorliegt. Die Bildung des Salzes **19-a**, das aus der Lösung ausfallen sollte, kann jedoch auch nach Zugabe der Phosgenlösung im Überschuß nicht beobachtet werden.

1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon ist ein cyclischer Harnstoff, dessen Derivate schon *Ishikawa et al* für die Synthese von monocyclischen Guanidinen eingesetzt wurde.^[66]

Das 2-Chloro-1,3-dimethylimidazoliniumchlorid **20-a** wird durch Umsetzung von **20** mit Phosgenlösung in Toluol dargestellt und in einer Ausbeute von 45 % isoliert (Lit.^[66]: 41 % für Analogverbindungen) (Gleichung 15).

Gleichung 15: Versuche der Darstellung von Guanidiniumsalze aus **20**

Die weitere Umsetzung von **20-a** mit den Aminen (*S*)-Prolinol **2**, (+)-(*S*)-2-(Methoxymethyl)pyrrolidin **5**, (*all-R*)-3-Hydroxymethyl-2-azabicyclo[3.3.0]octan **13** führt aber nicht zu den chiralen Guanidiniumsalzen **34**, **35** oder **36**.

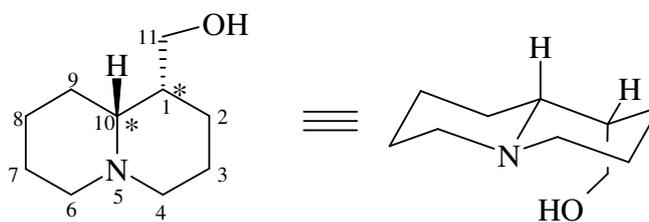
Ishikawa et al beschreiben ausschließlich Umsetzungen mit primären Aminen, die die entsprechenden chiralen Guanidine bilden. Anscheinend läuft die Reaktion des Chlorformamidiniumchlorids **20-a** mit sekundären Aminen sehr langsam oder gar nicht ab.

4.2 Lupinin als Synthesebaustein für chirale PT-Katalysatoren

4.2.1 Lupinin als chirale Ausgangssubstanz

Ein weiteres Amin, das ein interessantes Grundgerüst für chirale PT-Katalysatoren darstellt, ist (-)-Lupinin. Es ist das Hauptalkaloid der gelben Lupinen (*Lupinus luteus*).

(-)-Lupinin leitet sich von der Stammverbindung Octahydrochinolizin (1-Azabicyclo[4.4.0]decan) ab. Bei dem Grundkörper handelt es sich um eine bicyclische Verbindung mit dem Stickstoffatom an einem Brückenkopf, die im Falle des (-)-Lupinins zusätzlich an 1-Position (zählweise nach Literatur^[41]) eine Hydroxymethylgruppe besitzt und somit zwei Chiralitätszentren aufweist.



(-)-Lupinin

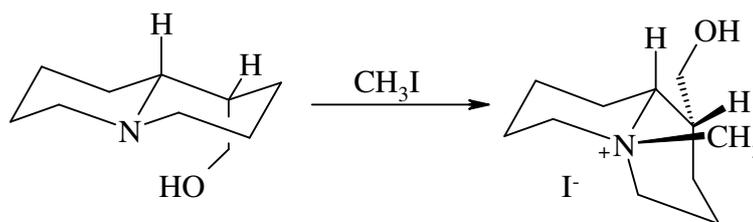
Schema 17: (-)-Lupinin

Erstmals wurde (-)-Lupinin von *Cassola* (1835) aus den Samen der gelben Lupine isoliert.^[67] Die Strukturaufklärung gelang erst Anfang dieses Jahrhunderts.^[68] Dadurch stellte sich die Stereochemie von (-)-Lupinin heraus, wobei (-)-Lupinin die absolute Konfiguration (1*R*,5*R*,10*R*) hat. Das Chinolizidin-System weist eine *trans*-Verknüpfung auf, die Ringe haben Sessel-Konformation, wobei die Hydroxymethylgruppe axial steht und intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen im Kristall vorliegen.^[69]

(-)-Lupinin läßt sich aus der gesamten Pflanze isolieren, die einfachste Methode ist jedoch die Isolierung aus den Samen der gelben oder schwarzen Lupine (*Lupinus niger*). Der Alkaloidanteil besteht im Samen nur aus Lupinin und Spartein, die sich auf Grund ihrer unterschiedlichen Löslichkeiten in Petrolether sehr leicht trennen lassen.

Das eingesetzte (-)-Lupinin wurde in unserer Arbeitsgruppe ebenfalls aus den Samen der gelben Lupine gewonnen, das in Form farbloser Kristalle in einer Ausbeute von 0.46 % (bezogen auf das eingesetzte Pflanzenmaterial) isoliert wird.

In Arbeiten von *Karrer et al.* wird die Alkylierung am Lupinin-Stickstoff mit Iodmethan beschrieben. Anhand der Röntgenstrukturanalyse dieser Verbindung zeigt sich, daß eine Inversion am Stickstoff stattgefunden hat.^[68] Das Chinolizidin-System ist in diesem Fall *cis* verknüpft, die Ringe liegen weiterhin in der Sessel-Konformation vor und die Hydroxymethylgruppe steht äquatorial. Die absolute Konfiguration ist somit (1*R*,5*S*,10*R*).^{[70],[71]}



Schema 18: Alkylierung am Lupinin-Stickstoff

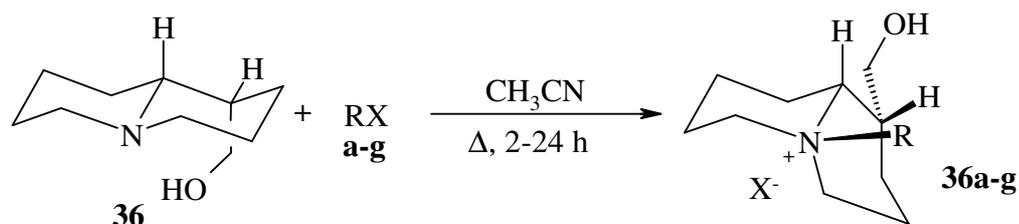
Erste Versuche Lupininderivate als PT-Katalysatoren einzusetzen wurden in unserer Arbeitsgruppe von A. Heese und R. Klauck unternommen.^[41] Anhand der Röntgenstruktur des Katalysators (1*S*,2*R*,5*S*,10*R*)-1-[2-(4-Chinolinyl)-2-hydroxy-ethyl]-*N*-(*p*-trifluormethylbenzyl)-chinolizidiniumbromid wird in der Arbeit von Klauck die Inversion am Stickstoff durch dessen Alkylierung mit 4-(Trifluormethyl)benzylbromid nochmals bestätigt.

Neben Lupininderivaten wurden auch Spartein- und Brucinderivate in unserem Arbeitskreis von Romero hergestellt und als Katalysatoren in PTC-Reaktionen eingesetzt.^[54]

4.2.2 Darstellung der Lupininderivate

Zur Darstellung von Lupininiumsalzen wird (-)-Lupinin **36** mit verschiedenen Arylmethylhalogeniden zu den entsprechenden Ammoniumsalzen umgesetzt. Zur besseren Übersicht erhält jedes Arylmethylhalogenid eine Buchstabenabkürzung, was den Vergleich der Katalysatoreigenschaften in den Folgekapiteln erheblich vereinfacht.

Die *N*-Alkylierung von (-)-Lupinin **36** mit Benzylbromid **a**, 4-Trifluormethylbenzylbromid **b**, Brombenzylbromid **c**, 4-Nitromethylbenzylbromid **d**, 9-Chlormethylantracen **e**, 4-Brommethylchinolin **f**, 9-(Brommethyl)acridin **g** (Synthese siehe Kapitel 4.3.1) wird in Ausbeuten im Bereich von 42-84 % durchgeführt. Eine Ausnahme bildet dabei die Umsetzung mit 9-(Brommethyl)acridin **g**, die in einer Ausbeute von 22 % erfolgt. Die Umsetzungen werden in Gleichung 16 und Tabelle 4 mit deren Ausbeuten, Katalysatornamen- und abkürzungen zusammengefaßt.

Gleichung 16: *N*-Alkylierungen von (-)-Lupinin

RX	Katalysator-Struktur	Katalysator-Name	Ausbeute
a	36a	(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,10 <i>R</i>)- <i>N</i> -Benzyl-lupininiumbromid	82 %
b	36b	(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,10 <i>R</i>)- <i>N</i> -(4-Bromobenzyl)-lupininiumbromid	42 %
c	36c	(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,10 <i>R</i>)- <i>N</i> -(4-Bromobenzyl)-lupininiumbromid	63 %
d	36d	(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,10 <i>R</i>)- <i>N</i> -(4-Nitrobenzyl)-lupininiumbromid	84 %
e	36e	(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,10 <i>R</i>)- <i>N</i> -(9-Anthracenylmethyl)-lupininiumchlorid	69 %

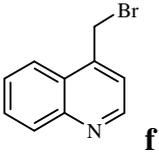
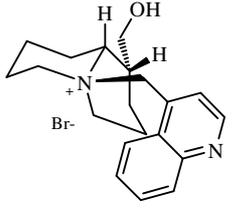
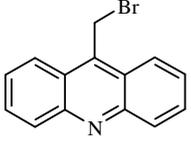
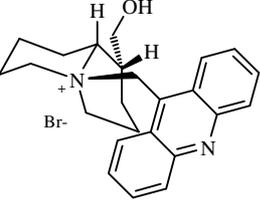
 <p>f</p>	 <p>36f</p>	<p>(1<i>R</i>,5<i>S</i>,10<i>R</i>)-<i>N</i>-(4-Chinolinylmethyl)-lupininiumbromid</p>	<p>55 %</p>
 <p>g</p>	 <p>36g</p>	<p>(1<i>R</i>,5<i>S</i>,10<i>R</i>)-<i>N</i>-(9-Acridinylmethyl)-lupininiumbromid</p>	<p>22 %</p>

Tabelle 4: Ergebnisse der *N*-Alkylierung von (-)-Lupinin

Die Umsetzungen werden alle in Acetonitril unter Rückfluß durchgeführt. Die einzige problematische Reaktion ist die von 9-(Brommethyl)acridin **g** mit (-)-Lupinin **36**. Der Grund dafür ist die schlechte Löslichkeit des Halogenids **g** in Acetonitril, so daß die Umsetzung nur nach einer verlängerten Reaktionszeit von 37 h und einem Überschuß an Bomid **g** erfolgt.

Die so erhaltenen Katalysatoren weisen ganz unterschiedliche *N*-Substituenten auf, die von Benzylresten mit elektronenziehenden Gruppen über Benzylreste mit *para*-substituierten, sterisch anspruchsvollen Halogenen bis hin zu großen planaren konjugierten Systemen reichen. Bei allen hergestellten Verbindungen **36a-g** ist davon auszugehen, daß es wie bei den übrigen Lupininderivaten von *Klauck* bei der Quaternisierung zu einer Inversion am Stickstoffatom kommt und die Verbindungen in den angegebenen Konfigurationen vorliegen.

4.3 Chirale PT-Katalysatoren auf Basis der Chinaalkaloide

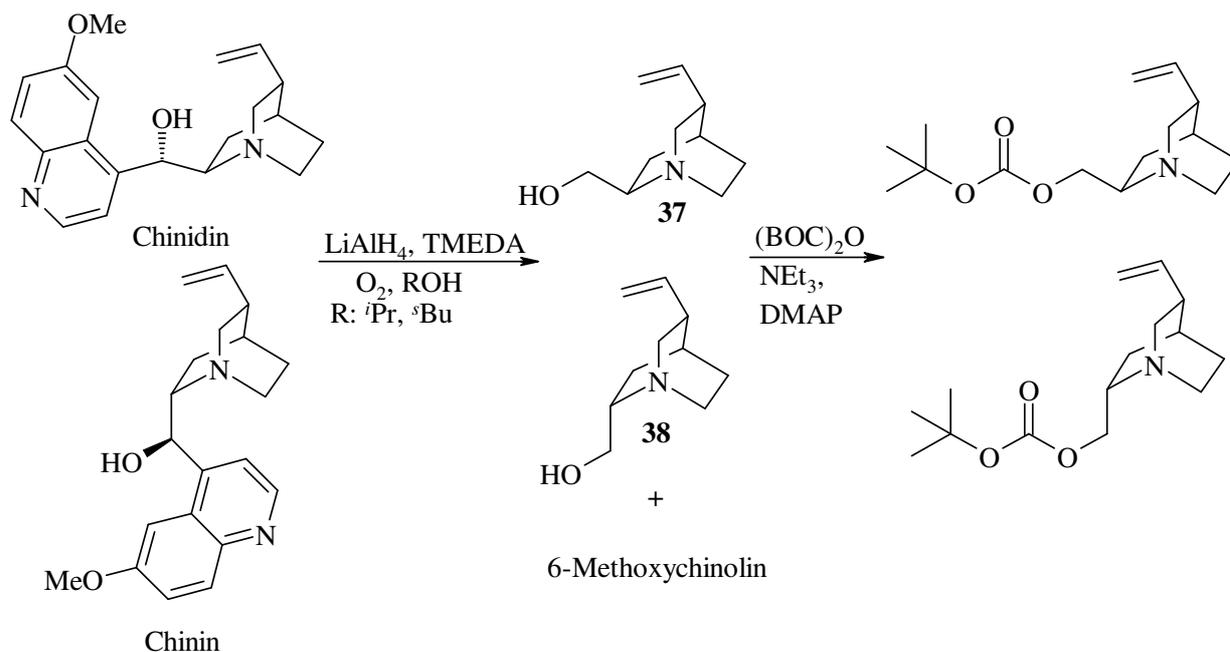
In den meisten literaturbekanntesten PTC-Reaktionen zeigen diejenigen Katalysatoren auf Basis der Chinaalkaloide die höchsten Enantioselektivitäten, die entweder den großen 9-Anthracenylmethylrest oder elektronenarme aromatische Systeme, wie die 4-Trifluormethylbenzyl-, die 4-Nitrobenzyl-, oder die 4-Chinolinylmethylgruppe als *N*-Substituent aufweisen. Beispielsweise liefert der Katalysator *O*-Allyl-*N*-(9-Anthracenylmethyl)cinchonidiniumchlorid eine Selektivität bei der Benzylierung von *N*-(Diphenylethylen)-*tert.*-butylester von 94 % ee.^[33] *Wagner* kann die Beobachtung der hohen Enantioselektivitäten mit dem Katalysator *N*-(9-Anthracenylmethyl)cinchonidiniumchlorid bestätigen. Dieser Katalysator erreicht bei der Benzylierung des *N*-(Diphenylethylen)ethylesters bis zu 70 % ee, den höchsten bisher dokumentierten ee-Wert bei dieser Reaktion.^[43]

In Anlehnung an die Arbeit von *Wagner* werden neue Katalysatoren auf Basis der Chinaalkaloide bearbeitet, bei denen die elektronischen bzw. sterischen Eigenschaften des *N*-Substituenten, die zur Erhöhung der Selektivitäten führen könnten, in noch ausgeprägterer Form vorliegen. Es werden deshalb solche Ammoniumsalze dargestellt und getestet, die einen Acridinrest als aromatische Einheit am *N*-Substituenten besitzen.

Für die Katalysatorsynthesen werden die Chinaalkaloide Chinin, Chinidin, Cinchonidin und Cinchonin verwendet. Daneben kommen die beiden Amine (2*R*,5*R*)-2-Hydroxymethyl-5-vinylchinuclidin **37** und (2*S*,5*R*)-2-Hydroxymethyl-5-vinylchinuclidin **38** zum Einsatz, die Abbauprodukte des Chinidins und Chinins darstellen.

Hoffmann et al. fanden heraus, daß sich Chinidin bzw. Chinin mit Lithiumaluminiumhydrid, dem Chelatliganden *N,N,N',N'*-Tetramethylethylendiamin (TMEDA) und Sauerstoff in die chiralen Aminoalkohole spalten lassen, wobei als zweites Abbauprodukt 6-Methoxychinolin entsteht. Für diese Spaltungsreaktion schlagen sie einen komplizierten Radikalmechanismus vor.

Die gebildeten Alkohole **37** und **38** werden mit Di-*tert.*-butyldicarbonat ((BOC)₂O) unter der Katalyse von 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) verestert und als solche charakterisiert (Schema 19).^[72]



Schema 19: Abbaureaktion von Chinidin und Chinin

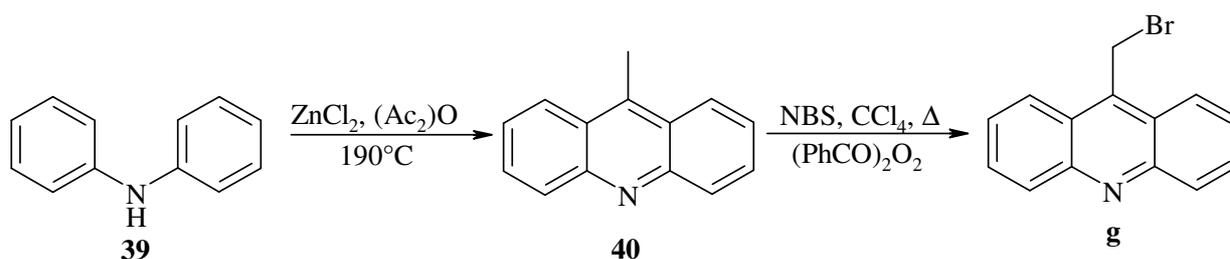
In der Arbeit von *Wagner* konnte diese Reaktion prinzipiell reproduziert werden, allerdings betrug bei der Chininabbaureaktion die Ausbeute des Amins **38** lediglich 11 %. Problematisch erwies sich besonders die Aufreinigung dieses Alkohols **38**. So zersetzt sich bei der Chromatographie und der Kugelrohrdestillation, die zur Reinigung von **38** nötig werden, ein beträchtlicher Teil des Rohproduktes.^[43]

Auf Grund der obigen Probleme hinsichtlich der Aufarbeitung und der Tatsache, daß diese Verbindungen komplexe Systeme darstellen, werden die chiralen Amine **37** und **38** kommerziell zu einem günstigen Hochschultarif bezogen.^[73]

Zur Katalysatorsynthese werden die Chinaalkaloide, **37** und **38** mit 9-(Brommethyl)acridin quaternisiert, dessen Synthese kurz dargestellt ist.

4.3.1 Darstellung von 9-(Brommethyl)acridin

Das Quaternisierungsreagenz 9-(Brommethyl)acridin **g** wird in einer zweistufigen Synthese dargestellt (Gleichung 17).

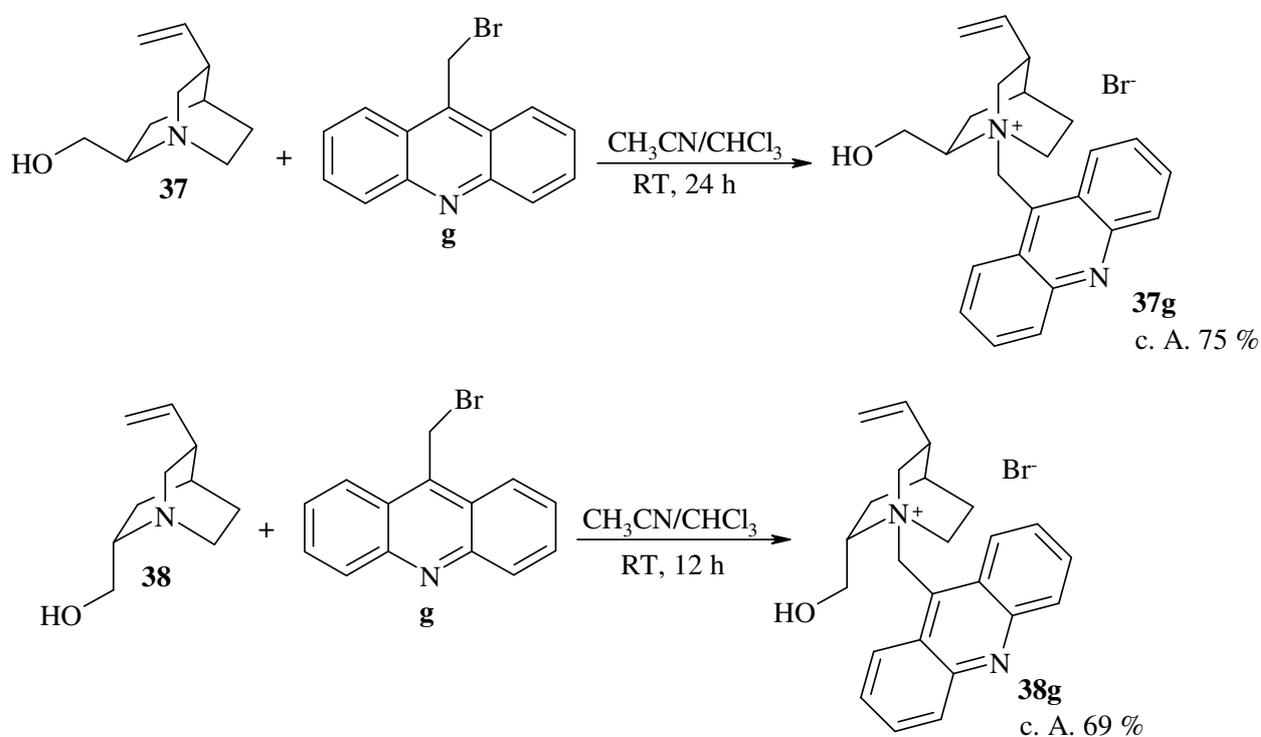


Gleichung 17: Darstellung von 9-(Brommethyl)acridin

Nach der Friedel-Crafts-Acylierung von Diphenylamin **39** und anschließender Cyclisierung wird 9-Methylacridin in einer Ausbeute von 45 % (Lit.^[74]: 70 %) erhalten. Ein Grund für die verminderte Ausbeute ist z. T. in der umständlichen und verlustreichen Aufarbeitung zu suchen. Die anschließende Halogenierung mit *N*-Bromsuccinimid und Benzoylperoxid in Tetrachlorkohlenstoff ergibt das gewünschte Bromid **g**. Die Ausbeute für diese Stufe beträgt 60 % (Lit.^[75]: 65 %).

4.3.2 (2*R*,5*R*)-2-Hydroxymethyl-5-vinylchinuclidin und (2*S*,5*R*)-2-Hydroxymethyl-5-vinylchinuclidin als Synthesebaustein für chirale PT-Katalysatoren

Die beiden Amine **37** und **38** werden mit 9-(Brommethyl)acridin **g** zu den entsprechenden Ammoniumsalzen **37g** und **38g** alkyliert (Gleichung 18).



Gleichung 18: *N*-Alkylierungen von **37** und **38**

Die Abbauprodukte des Chinidins **37** und Chinins **38** lassen sich problemlos in guten Ausbeuten alkylieren. Dabei entstehen **37g** in 75 %-iger Ausbeute und **38g** in einer Ausbeute von 70 %. Die Alkylierungen können bei RT in einem Lösungsmittelgemisch aus CH₃CN/CHCl₃ (8:1) durchgeführt werden. Offenbar sorgt der geringere sterische Anspruch des Hydroxymethylsubstituenten in 2-Position für eine gesteigerte Reaktivität im Vergleich zu mit Aminem, die einen größeren Arylmethylsubstituenten an dieser Stelle des Chinuclidingerüsts tragen und unter anderem bei *Wagner* beschrieben werden.^[43] Zur Aufreinigung genügt es, das

Rohprodukt mehrere Stunden in Diethylether unter Rühren zu suspendieren, abzufiltrieren, mit Ether zu waschen und zu trocknen, um den entsprechenden Katalysator analysenrein zu erhalten. Der Katalysator **37g** wird als Hydrat gewonnen, wie das in DMSO-d₆ aufgenommene ¹H-NMR-Spektrum zeigt. In diesem Spektrum ist das Integral vom Wassersignal verhältnismäßig groß, wie eine zum gleichen Zeitpunkt aufgenommene Blindprobe aus mit Wasser verunreinigtem DMSO-d₆, das zur Probemessung benutzt wurde, zeigt.

Stellvertretend für die noch folgenden 2-Hydroxymethyl-5-vinylchinuclidin-Katalysatoren (siehe auch Kapitel 4.4.3) ist in *Abbildung 4* das ¹H-NMR-Spektrum von **38g** gezeigt. Das in DMSO-d₆ aufgenommene Spektrum enthält neben den Signalen des Katalysators noch Signale für unvollständig deuteriertes DMSO-d₅ und Wasser, das im DMSO enthalten ist.

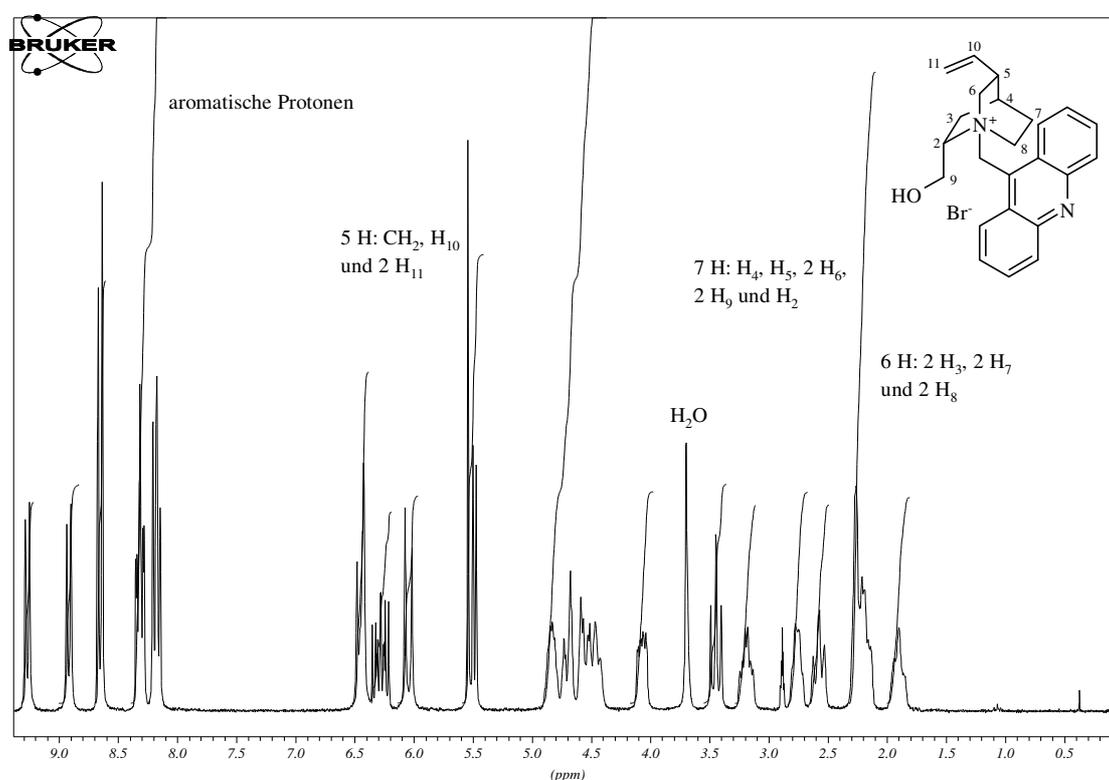


Abbildung 4: ¹H-NMR-Spektrum von **38g** in DMSO-d₆

¹H-NMR-Spektren für Verbindungen dieses Katalysatortyps lassen sich charakteristischerweise in vier Sektoren einteilen (ppm-Skala stimmt nicht mit dem Ausdruck überein).

- Im Hochfeldbereich von ca. 1.50-2.70 ppm befinden sich die sechs Protonen an den Positionen 3, 7 und 8 (2 H₃, 2 H₇, 2 H₈).
- Der sich anschließende Abschnitt von ca. 3.00-4.50 ppm zeigt die übrigen fünf Protonen des Chinuclidinsystems und die beiden Methylenprotonen der Hydroxygruppe (H₄, H₅, 2 H₆, 2 H₉, H₂).

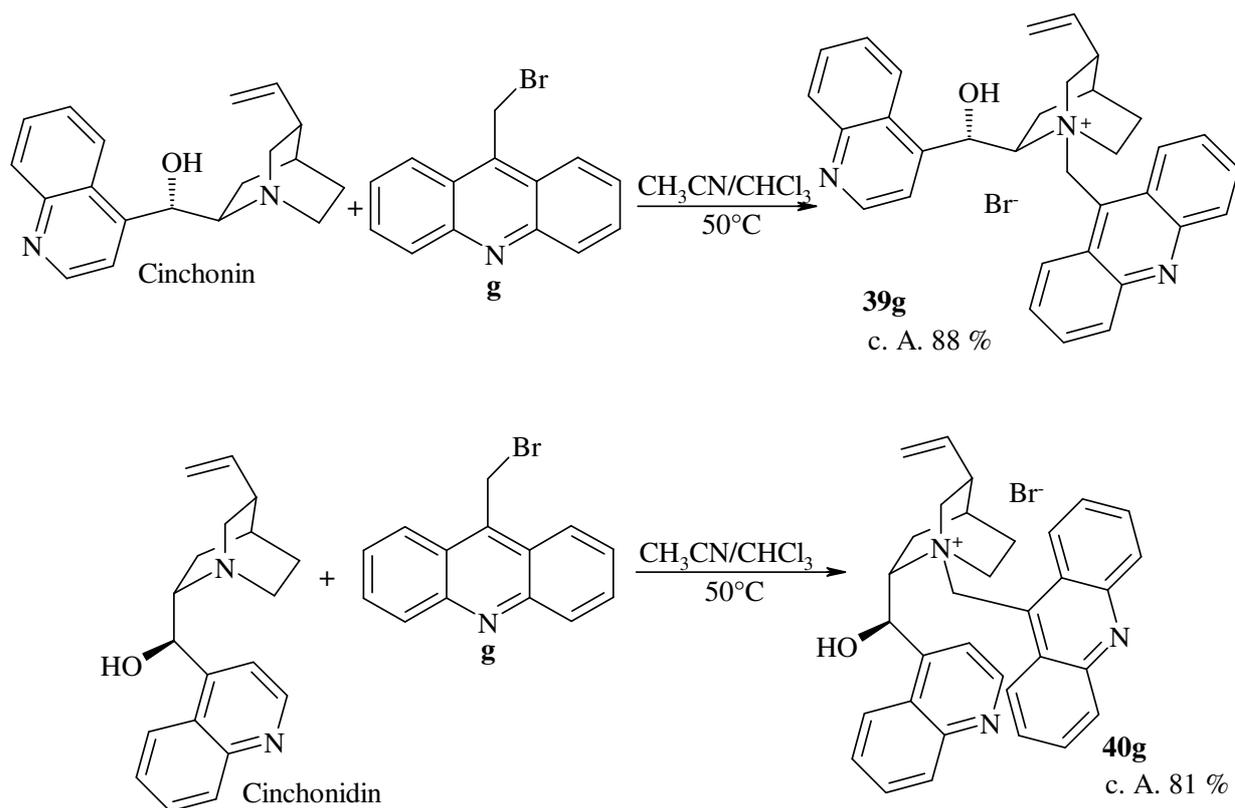
- Der nächste Sektor von ca. 5.00-6.10 ppm ist äußerst charakteristisch für alle Katalysatoren mit dem 5-Vinylchinolidengerüst. Einerseits befinden sich in diesem Bereich die Signale der Vinylprotonen der Positionen 11 (hier 5.08-5.16 ppm) und 10 (hier 5.83-5.96) und in diesem Fall das Proton der Hydroxygruppe. Andererseits treten an dieser Stelle auch die beiden Methylenprotonen des *N*-Substituenten (CH₂) in Resonanz. Diese beiden diastereotopen Protonen bilden jeweils ein Dublett (hier 5.69 und 6.06 ppm).
- Der Tieffeldbereich des Spektrum von ca. 7.70-9.00 ppm ist durch den Acridinrest der Katalysatoren geprägt. In diesem Fall besitzt der Katalysator **38g** keine weiteren aromatischen Strukturelemente, während im Fall der Katalysatoren mit dem Chinaalkaloidgerüst bzw. der Katalysatoren aus Kapitel 4.4.3 in diesem Bereich noch die Protonen des Chinolins bzw. Methoxychinolins und des Naphthalins zu finden sind.

Die ¹H-NMR-Spektren der beiden isomeren Katalysatoren unterscheiden sich im wesentlichen nur durch die chemische Verschiebung der diastereotopen Protonen im eingeführten *N*-Substituenten. Im Ammoniumsalz **38g** ((*2S,5R*)-Derivat) zeigen die beiden Dubletts dieser Protonen einen leichten Tieffeldshift von ca. 0.10 ppm gegenüber denen des Ammoniumsalzes **37g** ((*2R,5R*)-Derivat).

Anhand dieser Katalysatoren **37g** und **38g** kann zum einen der Einfluß des *N*-Substituenten von 9-(Brommethyl)acridin **g** auf die Selektivitäten in asymmetrischen PTC-Reaktionen studiert werden. Zum anderen kann der Verlust des Chinolin-bzw. 6-Methoxychinolinrestes und der damit verbundene Chiralitätsverlust in der Seitenkette untersucht werden, da der Hydroxymethylsubstituent bei **37g** im Gegensatz zu den Katalysatorderivaten der Chinalkaloide kein chirales Zentrum mehr besitzt.

4.3.3 Cinchonin und Cinchonidin als Synthesebaustein für chirale PT-Katalysatoren

Besonders interessant sind die Alkylierungen von Cinchonin und Cinchonidin mit 9-(Brommethyl)acridin **g** (siehe Gleichung 18), da diese einen direkten Vergleich mit den in der Literatur beschriebenen 9-Anthracenylmethylsubstituierten-Cinchonaalkaloiden zulassen.

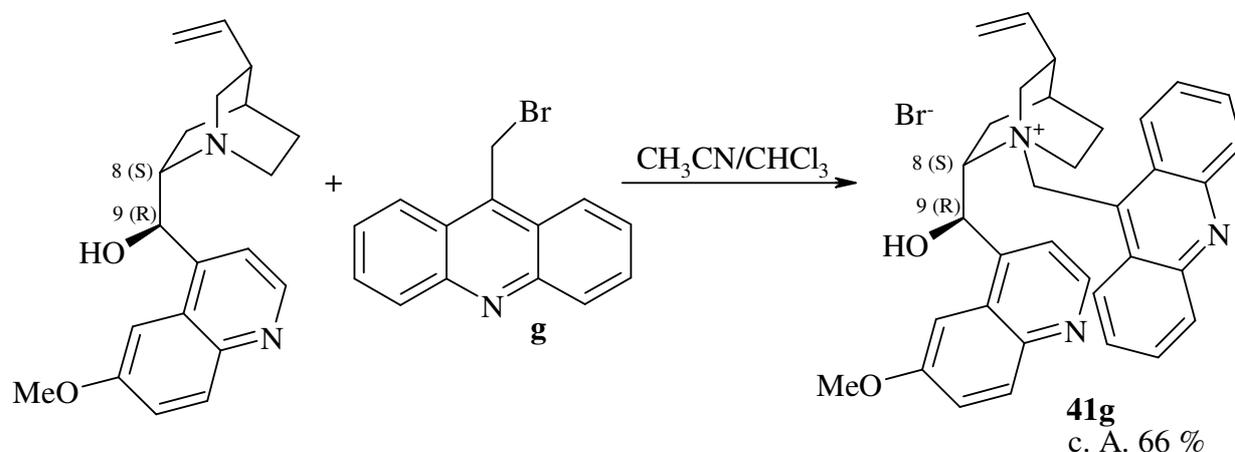
Gleichung 18: *N*-Alkylierungen von Cinchonin und Cinchonidin

Beide Alkylierungen werden in einem Lösungsmittelgemisch aus Acetonitril/Chloroform (5:1) durchgeführt. Die Katalysatoren *N*-(9-Acridinylmethyl)cinchoniniumbromid **39g** und *N*-(9-Acridinylmethyl)cinchonidiniumbromid **40g** konnten beide in sehr guten Ausbeuten von 88 % und 81 % erhalten werden.

Auch hier werden die Katalysatoren **39g** und **40g** als Monohydrate gewonnen, wie die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren und die CHN-Analysen belegen.

4.3.4 Chinin und Chinidin als Synthesebausteine für chirale PT-Katalysatoren

Chinin wird ebenfalls mit 9-(Brommethyl)acridin **g** am Stickstoff des Chinuclidinbicycluses quaternisiert, wie Gleichung 19 zeigt.



Gleichung 19: *N*-Alkylierung von Chinin

Der Katalysator **41g** entsteht in Ausbeute von 66 %. Mit Chinin als Synthesebaustein müssen die Reaktionsbedingungen anders gewählt werden, als die bei den Alkylierungen von Cinchonidin und Cinchonin, d. h. Kochen unter Rückfluß in einem Lösungsmittelgemisch $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CHCl}_3$ (1:1). Unter milderen Bedingungen wird lediglich Edukt wieder isoliert.

Die Aufreinigung des Rohproduktes dieser Quaternisierungsreaktion und gleichzeitig analysenreine Darstellung des Katalysators erfolgt durch Suspendieren in Diethylether und anschließendes mehrstündiges Rühren. Nach Filtration wird der Rückstand getrocknet. Dabei wird der Katalysator **41g** ebenfalls als Monohydrat erhalten.

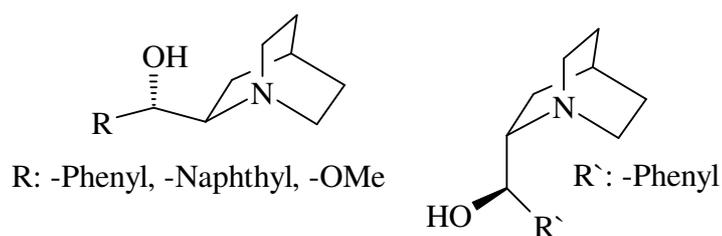
Diese Bedingungen lassen sich nicht auf die Quaternisierung von Chinidin mit **g** übertragen, da dieses Alkaloid völlig veränderte Löslichkeiten aufweist.

4.4 (2*R*,5*R*)-2-Hydroxymethyl-5-vinylchinuclidin- und (2*S*,5*R*)-2-Hydroxymethyl-5-vinylchinuclidinderivate als chirale PT-Katalysatoren

Ein besonders wichtiger und interessanter Aspekt in der asymmetrischen Phasentransfer-Katalyse ist die Entwicklung und Untersuchung neuer chiraler Kontrollelemente für die Katalysatoren.

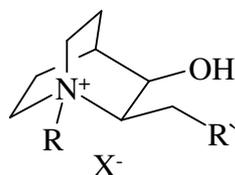
Da die Katalysatoren auf Basis der Chinaalkaloide die wichtigste und effektivste Katalysatorklasse bilden, ist es naheliegend, strukturell verwandte Verbindungen herzustellen und zu untersuchen. Mit den Untersuchungsergebnissen können Aussagen darüber gemacht werden, inwieweit das Chinaalkaloidgerüst, strukturelle Variationen bezüglich der Enantioselektivität in PTC-Reaktionen toleriert, d. h. welche Struktureinheiten besonders wichtig für die Effektivität einer asymmetrischen PTC-Reaktion sind.

In neueren Arbeiten von *Lygo und Wainwright* wurden solche Verbindungen, die mit dem Chinaalkaloidgerüst strukturell verwandt sind, synthetisiert. Ihre Zielverbindungen sind 2-(Hydroxymethyl)chinuclidinderivate (Schema 20), die verschiedene Reste α -ständig zur Hydroxygruppe und keine Vinylgruppe an 5-Position tragen.^[76]



Schema 20: 2-(Hydroxymethyl)chinuclidinderivate

Auch in unserer Arbeitsgruppe wurden von *Wagner* strukturell verwandte Katalysatoren entwickelt und untersucht. Diese Katalysatoren besitzen alle, wie die Chinaalkaloide, ein 1-Azabicyclo[2.2.2]octangerüst (Schema 21), unterscheiden sich aber in dem Substitutionsmuster an diesem Gerüst.^[43]



R': -Phenyl, -Chinolinyl,
- Methoxychinolinyl, -Chinolonyl,

Schema 21: 3-Chinuclidolderivate

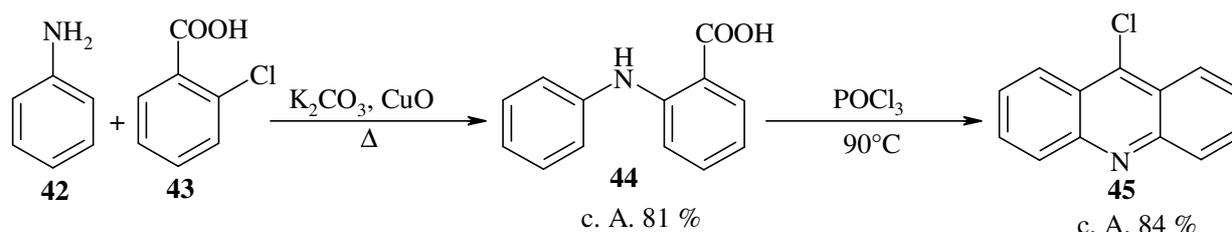
Im Folgenden werden neue strukturell verwandte Katalysatoren dargestellt, die sich in der Seitenkette der Chinaalkaloidderivate unterscheiden. Sie besitzen ebenfalls das 2-Hydroxymethyl-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octangerüst, das aber anstelle der Methoxychinolin- bzw. Chinolingruppe eine Naphthalin-, Anthracen- bzw. Acridingruppe tragen soll.

4.4.1 Darstellung der Ausgangsverbindungen

Zur Synthese der neuen Katalysatoren müssen zuerst die Synthesebausteine mit den entsprechenden Grundstrukturen hergestellt werden. U. a. werden die aromatischen Halogenide 9-Chloracridin und 9-Bromanthracen sowie die Aldehyde aus den Aminoalkoholen **37** und **38** im Verlauf der Katalysatorsynthesen benötigt. Im Folgenden wird die Darstellung dieser Ausgangsverbindungen beschrieben.

4.4.1.1 Darstellung von 9-Chloracridin und 9-Bromanthracen

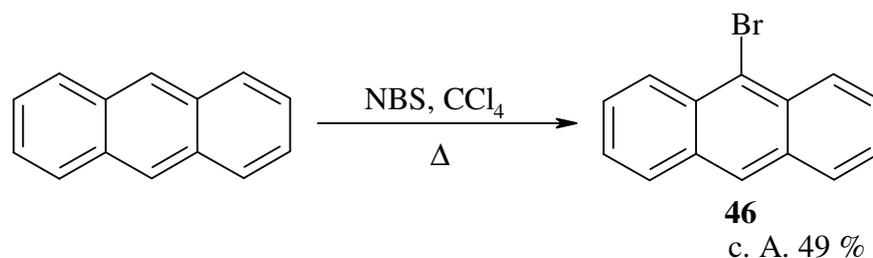
Beide Halogenide werden durch gängige Syntheseverfahren dargestellt (Gleichung 20 und 21).



Gleichung 20: Darstellung von 9-Chloracridin

Nach der Umsetzung von Anilin **42** mit *o*-Chlorbenzoesäure **43** wird *N*-Phenylanthranilsäure **44** in einer Ausbeute von 81 % erhalten (Lit.^[77]: 82 %). Die anschließende Cyclisierung und Halogenierung mit Phosphorylchlorid ergibt dann das gewünschte 9-Chloracridin **45** in einer Ausbeute von 84 % (Lit.^[78]: 95 %).

Zur Synthese von 9-Bromanthracen **46** wird Anthracen mit NBS in CCl_4 zum Bromid halogeniert, das in einer Ausbeute von 49 % erhalten wird (Lit.^[79]: 46 %).



Gleichung 21: Darstellung von 9-Bromanthracen

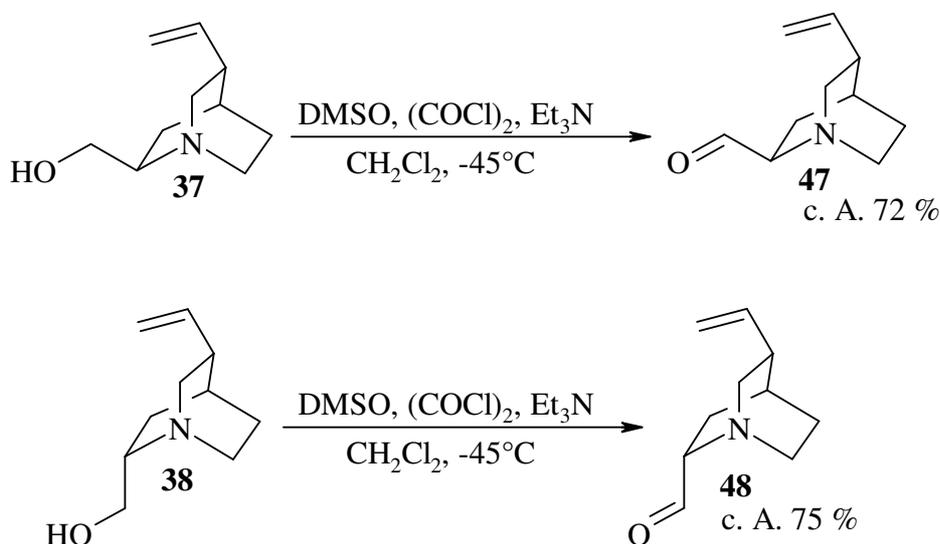
4.4.1.2 Darstellung von (2*R*,5*R*)-2-Formyl-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2.]octan und (2*S*,5*R*)-2-Formyl-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2.]octan

Die im Verlauf der Katalysatorsynthesen benötigten Aldehyde werden durch Oxidation der Abbauprodukte des Chinins und Chinidins, also der Aminoalkohole **37** und **38** dargestellt.

Die Oxidation von **37** und **38** zu den entsprechenden Aldehyden ist bisher noch nicht in der Literatur beschrieben, so daß dieser Schritt neu entwickelt werden muß.

Es gibt prinzipiell verschiedene Methoden Aminoalkohole wie **37** und **38**, zu den entsprechenden Aldehyden zu oxidieren, ohne daß dabei ein Verlust der Stereochemie auftritt. Eine dieser Möglichkeiten, die hier verwendet wird, stellt die Swern-Oxidation dar.^{[80],[81][82]}

Nach der klassischen Vorschrift für die Swern-Oxidation werden **37** bzw. **38** mit DMSO und Oxalylchlorid als Aktivator in Dichlormethan zu den entsprechenden Aldehyden oxidiert (Gleichung 22).



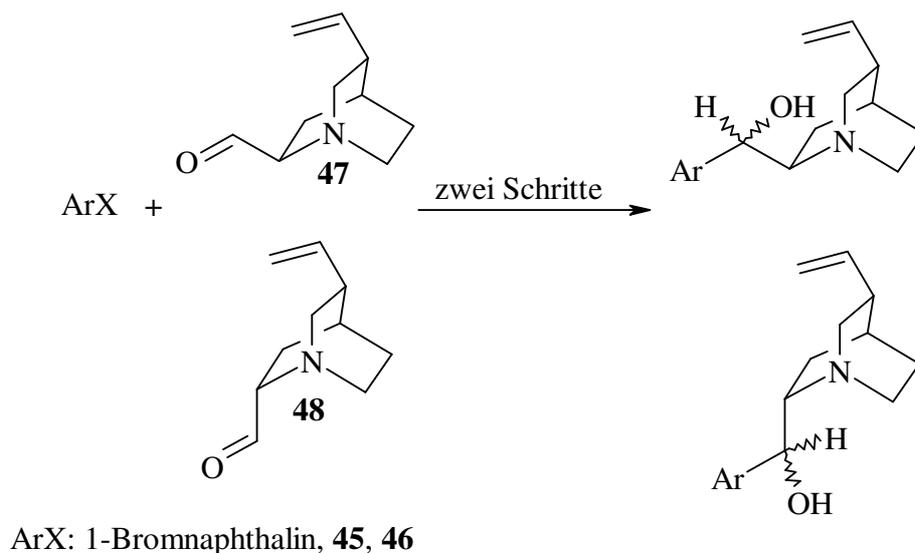
Gleichung 22: Swern-Oxidation von **37** und **38**

Die Produkte **47** und **48** werden in den Ausbeuten von 72 % für **47** und 75 % für **48** erhalten. Zur Abtrennung von überschüssigem DMSO wird die milde Kugelrohrdestillation durchgeführt, so daß **47** und **48** als Rohprodukte in die nächste Reaktion eingesetzt werden.

Im Folgenden werden die Synthesen der neuen Aminoalkohole aus den Aldehyden **47** und **48** getrennt voneinander beschrieben.

4.4.2 Darstellung der Aminoalkohole durch Aufbausynthesen

1-Bromnaphthalin und die zwei dargestellten Halogenide **45** und **46** werden jeweils mit (2*R*,5*R*)-2-Formyl-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2.]octan **47** und (2*S*,5*R*)-2-Formyl-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2.]octan **48** gemäß des Schemas 22 verknüpft.



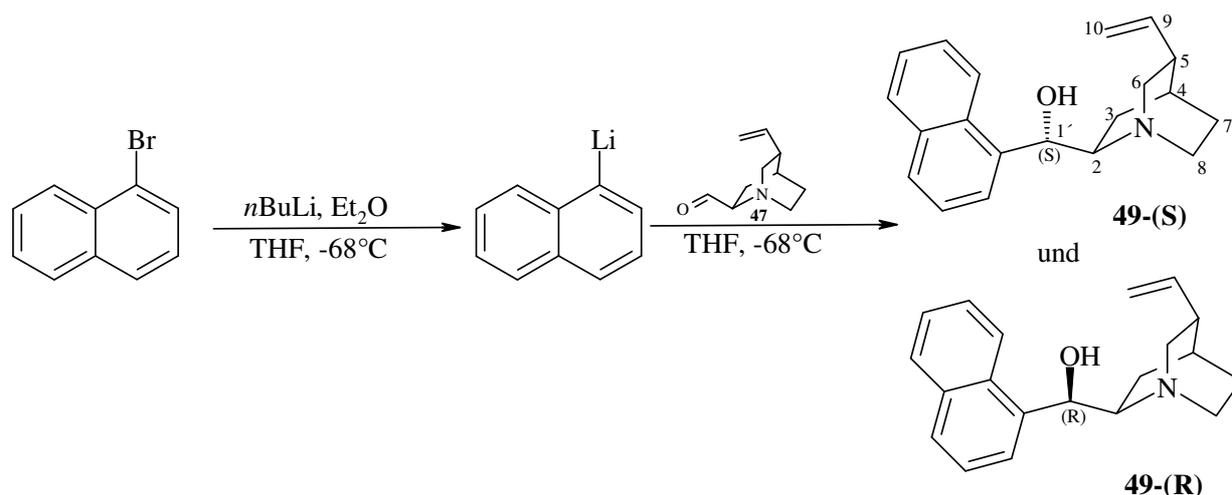
Schema 22: Allgemeine Darstellung der Aminoalkohole

Bei dieser Reaktionssequenz wird ein neues Chiralitätszentrum generiert, so daß zwei Stereoisomere entstehen, die in diesem Fall in diastereomerer Beziehung zueinander stehen.

4.4.2.1 Darstellung von (2*R*,4*S*,5*R*)-(1'*S*)-2-[1'-Hydroxy-1'-(naphth-1-yl)]methyl-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan und (2*R*,4*S*,5*R*)-(1'*R*)-2-[1'-Hydroxy-1'-(naphth-1-yl)]methyl-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan

Die Synthese der diastereomeren Alkohole aus 1-Bromnaphthalin und dem Aldehyd **47** erfolgt analog einer zweistufigen Eintopfsynthese, die *Grethe et al* für die Totalsynthese der Chinaalkaloide Chinin und Chinidin beschrieben haben. Sie erhalten dabei nach chromatographischer Trennung die Diastereomere Chinin bzw. Chinidin in 13 bzw. 15 %-iger Ausbeute.^{[83],[84],[85]}

Im ersten Schritt wird 1-Bromnaphthalin mit *n*-Butyllithium-Lösung bei -68°C in THF in das entsprechende Organolithiumsalz überführt, das dann direkt im zweiten Schritt mit dem Aldehyd **47** verknüpft wird (Gleichung 22). Die Reaktionstemperatur darf dabei nicht über -50°C ansteigen, da sich sonst das Lithiumsalz zersetzt. Neben den beiden diastereomeren Alkoholen, die in einem Verhältnis von ungefähr 2:1 anfallen, können noch 1-Bromnaphthalin und Naphthalin nachgewiesen werden.



Gleichung 22: Darstellung der diastereomeren Aminoalkohole **49-(S)** und **49-(R)**

Die Diastereomere können mittels Säulenchromatographie getrennt werden, wozu sich in einigen Vorversuchen Ethylacetat:Triethylamin im Verhältnis 9:1 als effektives Lösungsmittelgemisch herausstellte.

Die Säulenchromatographie liefert fünf Fraktionen. In der 1. und 2. Fraktion werden 1-Bromnaphthalin und Naphthalin abgetrennt. In der 3. und 5. Fraktion lassen sich die Aminoalkohole **49-(S)** (zuerst 3) und **49-(R)** (zuletzt 5) in diastereomerenreiner Form isolieren. Durch Umkristallisieren werden dann die Aminoalkohole **49-(S)** in einer Ausbeute von 29 % und **49-(R)** in 13 % Ausbeute analysenrein erhalten.

Durch $^1\text{H-NMR}$ -Untersuchungen kann die Diastereomerenreinheit von **49-(S)** und **49-(R)** belegt werden, da sich die Spektren dieser Diastereomere in einigen Signalen deutlich unterscheiden und sich so einige Signale bzw. Signalgruppen im Spektrum der Mischfraktion (Fraktion 4) verdoppeln. Die chemische Verschiebung des Protons an Position-9 ist besonders charakteristisch für die Isomeren (vgl. *Abbildung 5*)

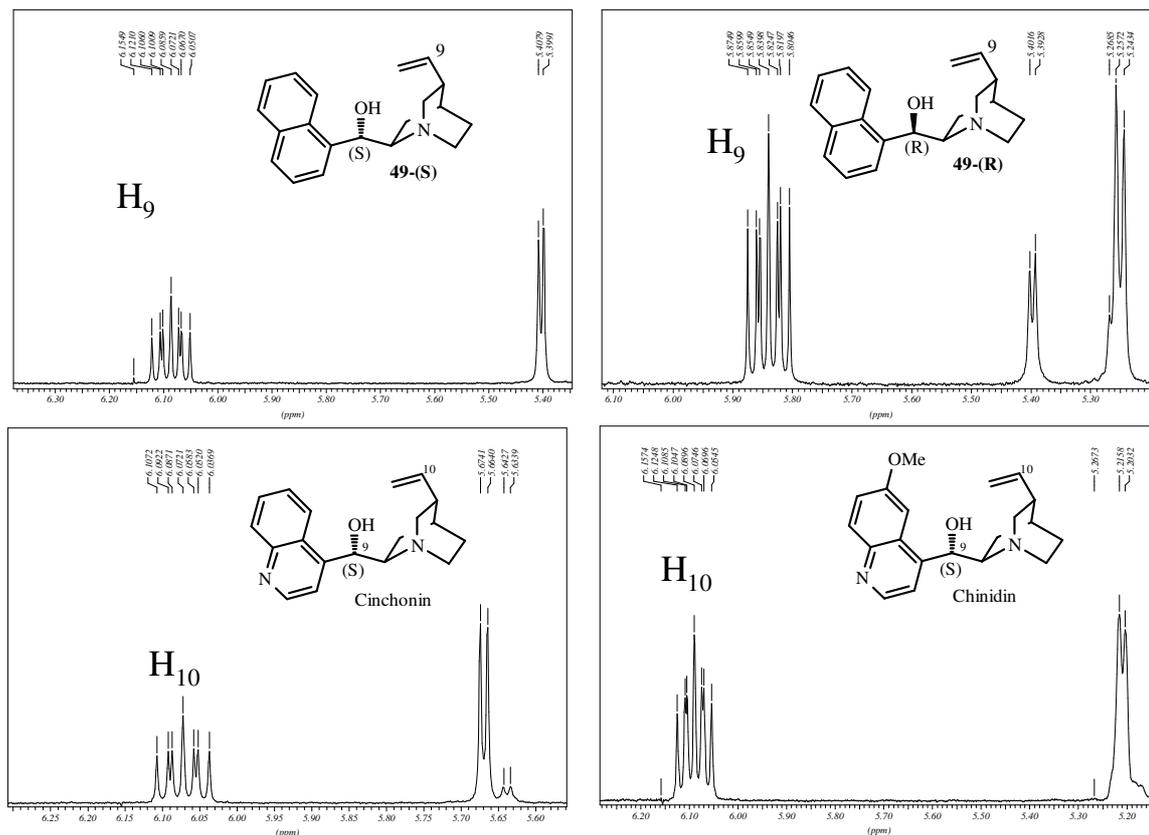


Abbildung 5: NMR-Spektrenausschnitte von **49-(S)**, **49-(R)**, Cinchonin und Chinidin

Das ^1H -NMR-Spektrum des Aminoalkohols **49-(S)** zeigt das Signal (ddd) des Protons an 9-Position bei 6.05-6.16 ppm. Das Signal weist einen Tieffeldshift von ca. 0.27 ppm gegenüber dem Signal für das Proton des Aminoalkohols **49-(R)**, das bei 5.80-5.87 ppm zu sehen ist.

Das Proton an 10-Position des Chinidins oder Cinchonins weist im ^1H -NMR-Spektrum das Signal bei 6.04-6.11 ppm (Cinchonin) oder bei 6.05-6.16 ppm (Chinidin) auf, das jeweils im Vergleich zu der chemischen Verschiebung des Protons im Aminoalkohol **49-(R)** ebenfalls zu tieferem Feld verschoben ist.

Durch Vergleich der chemischen Verschiebungen des Protons an 9-Position der diastereomeren Aminoalkohole **49-(S)** und **49-(R)** mit denen in der entsprechenden 10-Stellung bei Cinchonin und Chinidin läßt sich die relative Stereochemie an C-1' feststellen, woraus dann die absolute Konfiguration als $(2R,4S,5R)$ -(1'S)-**49-(S)** und $(2R,4S,5R)$ -(1'R)-**49-(R)** hervorgeht. (siehe *Abbildung 5*).

Diese abgeleitete absolute Konfiguration des Alkohols **49-(S)** wird durch die Röntgenstrukturanalyse noch untermauert. (*Abbildung 6*)

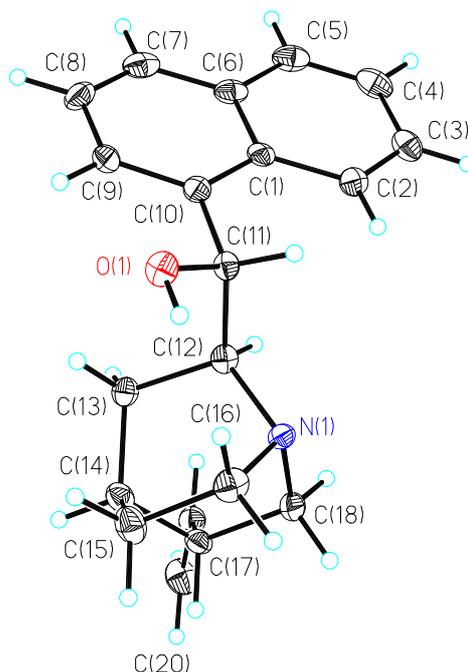
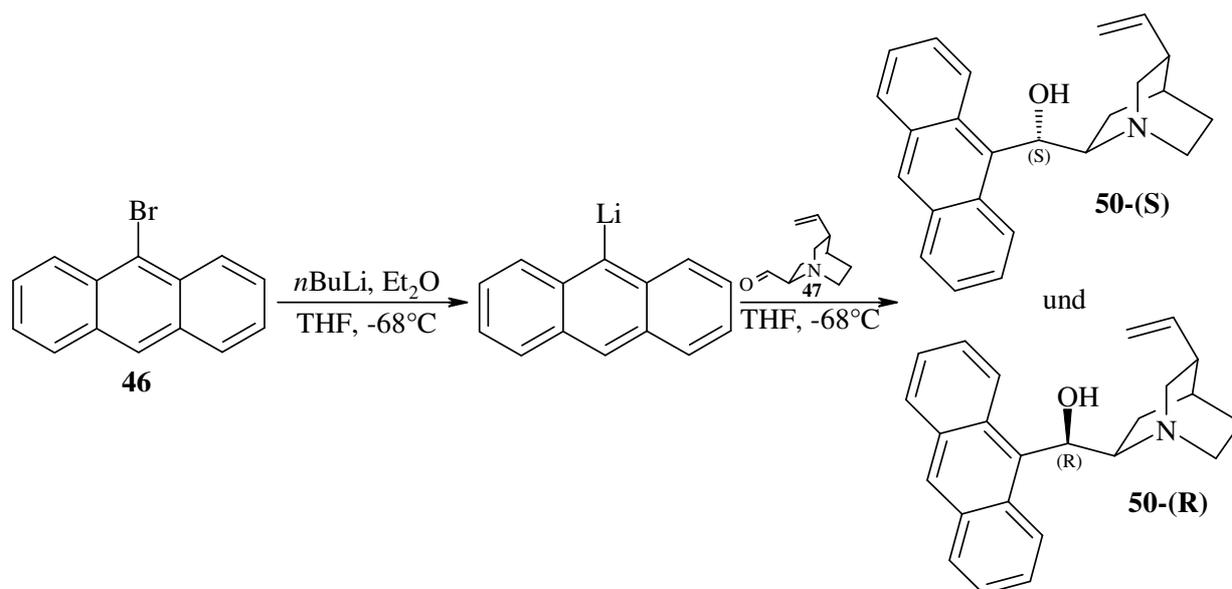


Abbildung 6: Festkörperstruktur von **49-(S)**

4.4.2.2 Darstellung von $(2R,4S,5R)$ - $(1'S)$ -2-[1'-Hydroxy-1'-(anthracen-1-yl)]methyl-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan und $(2R,4S,5R)$ - $(1'R)$ -2-[1'-Hydroxy-1'-(anthracen-1-yl)]methyl-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan

Wie im vorangegangenen Kapitel beschrieben, werden auch die diastereomeren Aminoalkohole **50-(S)** und **50-(R)** über eine zweistufige Eintopfsynthese dargestellt.

Die diastereomeren Aminoalkohole **50-(S)** und **50-(R)** werden durch Umsetzung von 9-Bromanthracen **46** mit *n*-Butyllithium-Lösung und anschließender Reaktion mit dem Aldehyd **47** dargestellt, wobei **50-(S)** in großem Überschuß entsteht (Gleichung 24).



Gleichung 24: Darstellung der diastereomeren Aminoalkohole **50-(S)** und **50-(R)**

Die Aminoalkohole **50-(S)** und **50-(R)** können ebenfalls chromatographisch durch präparative HPLC getrennt werden. Dafür eignet sich auch in diesem Fall das Lösungsmittelgemisch Ethylacetat:Triethylamin im Verhältnis 9:1. Nach Umkristallisieren kann der Aminoalkohol **50-(S)** diastereomerenrein isoliert werden. Das Unterschuß-Isomer **50-(R)** konnte auf Grund hoher Oxidationsempfindlichkeit nicht isoliert werden.

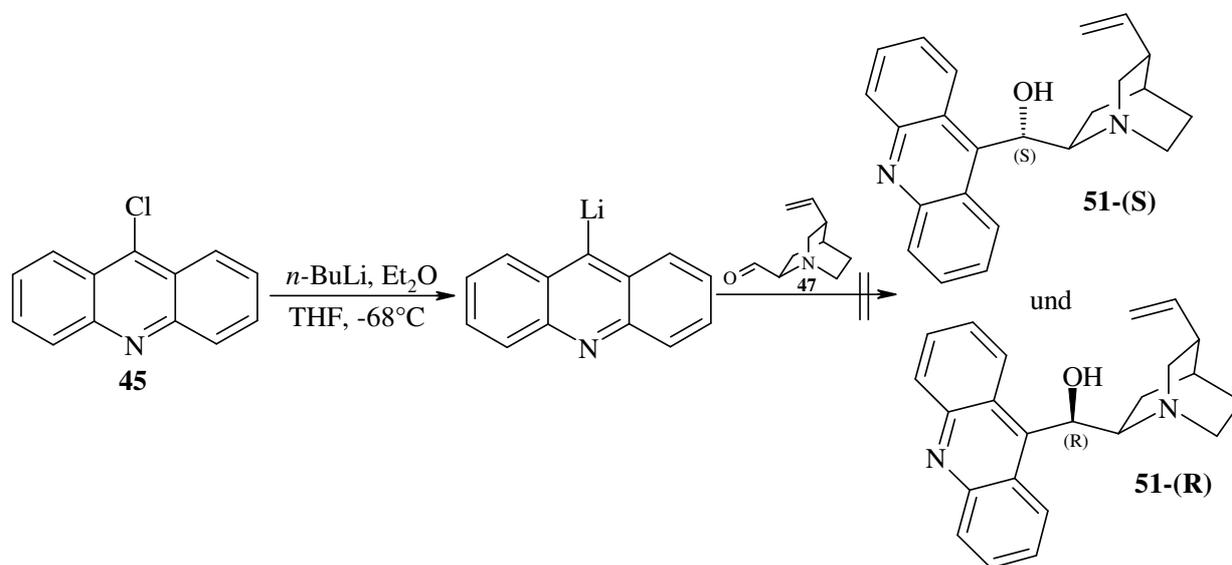
Die absolute Stereochemie des Aminoalkohols kann ebenfalls anhand der chemischen Verschiebung des Protons in 9-Position der $^1\text{H-NMR}$ -Untersuchungen des Aminoalkohols **50-(S)** verglichen mit denen in 10-Position von Chinidin bzw. Cinchonin bestimmt werden. Die $^1\text{H-NMR}$ -Messungen der Aminoalkohole ($1'S$)-**49-(S)** und ($1'R$)-**49-(R)** und die Röntgenstrukturanalyse von **49-(S)** können ebenfalls hinzugezogen werden, um die absolute Konfiguration von **50-(S)** zu belegen.

Der diastereomerenreine Aminoalkohol **50-(S)** wird mit der absoluten Konfiguration ($1'S$)-**50-(S)** in einer Ausbeute von 5.0 % erhalten, so daß ausschließlich analytische Untersuchungen mit diesem Aminoalkohol durchgeführt werden konnten.

4.4.2.3 Versuch der Darstellung von ($2R,4S,5R$)-($1'S$)-2-[1'-Hydroxy-1'-(acridin-9-yl)]methyl-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan und ($2R,4S,5R$)-($1'R$)-2-[1'-Hydroxy-1'-(acridin-9-yl)]methyl-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan

Zwei weitere diastereomere Aminoalkohole, die über diesen Syntheseweg dargestellt werden sollten, sind die diastereomeren Aminoalkohole 2-[1'-Hydroxy-1'-(acridin-9-yl)]methyl-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan. Jedoch konnten die gewünschten Aminoalkohole **51-(S)** und **51-(R)**

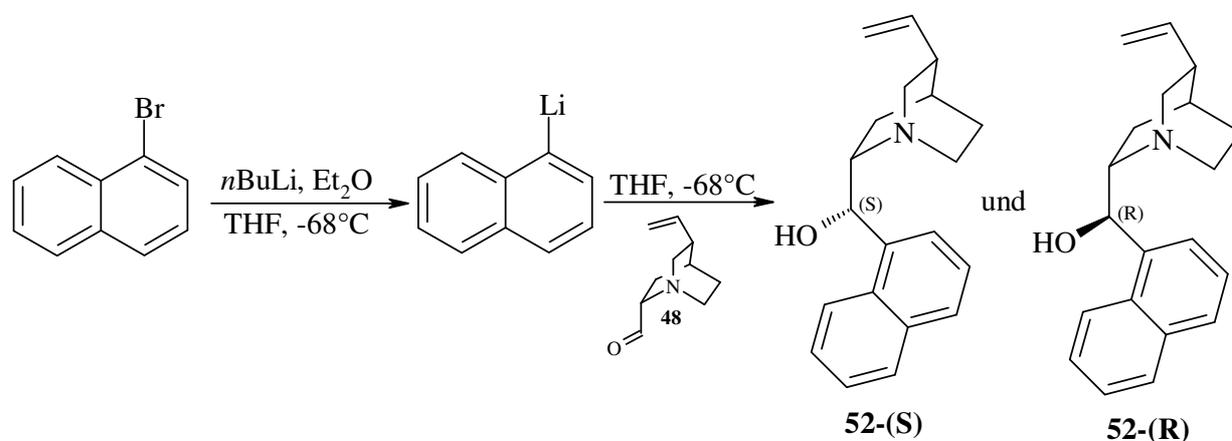
durch Umsetzung von 9-Chloracridin **45** mit *n*-BuLi-Lösung und anschließender Reaktion mit dem Aldehyd **47** auch nach Variationen der Reaktionsbedingungen hinsichtlich der Reaktionstemperatur und-zeit nicht erhalten werden (Gleichung 25).



Gleichung 25: Versuch der Darstellung der Aminoalkohole **51-(S)** und **51-(R)**

4.4.2.4 Darstellung von (2*S*,4*S*,5*R*)-(1'*S*)-2-[1'-Hydroxy-1'-(naphth-1-yl)]methyl-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan und (2*S*,4*S*,5*R*)-(1'*R*)-2-[1'-Hydroxy-1'-(naphth-1-yl)]methyl-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan

Ähnlich wie bereits in Kapitel 4.4.2.1 beschrieben wird 1-Bromnaphthalin mit *n*-BuLi-Lösung in das Lithiumsalz überführt, das anschließend mit dem Aldehyd **48** zu den entsprechenden Aminoalkoholen **52-(S)** und **52-(R)** reagiert (Gleichung 26).



Gleichung 26: Darstellung der Aminoalkohole **52-(S)** und **52-(R)**

Die Trennung der Aminoalkohole **52-(S)** und **52-(R)** erfolgt wieder über die Säulenchromatographie. Als Laufmittel stellt sich ebenfalls das Lösungsmittelgemisch Ethylacetat:Triethylamin im Verhältnis 9:1 als geeignet heraus. Nach der Chromatographie und anschließendem Umkristallisieren werden die beiden Amine **52-(S)** (3. Fraktion) in 9.0 % und **52-(R)** (5. Fraktion) in 4.4 % diastereomeren- und analysenrein isoliert, was durch die ¹H-NMR-Messungen belegt wird, die analoge Ergebnisse wie bei **49-(S)** und **49-(R)** liefern (siehe Kapitel 4.4.2.1):

Die ¹H-NMR-Spektren der Diastereomere unterscheiden sich im wesentlichen wieder durch die chemische Verschiebung des Protons an 9-Position. So zeigt das Proton des Aminoalkohols **52-(S)** ein Signal bei 6.03-6.17 ppm, das einen leichten Tieffeldshift von ca. 0.25 ppm gegenüber der chemischen Verschiebung des Signals im Aminoalkohol **52-(R)** bei 5.78-5.89 ppm aufweist. Als Referenzsubstanzen können diesmal die beiden Chinaalkaloide Chinin und Cinchonidin herangezogen werden. Im Chinin bzw. Cinchonidin weist das jeweilige Proton in 10-Position ein Signal bei 5.82-5.90 ppm auf. So besitzt der Aminoalkohol **52-(S)** die (2*S*,4*S*,5*R*)-(1'*S*)- und **52-(R)** die (2*S*,4*S*,5*R*)-(1'*R*)-Konfiguration.

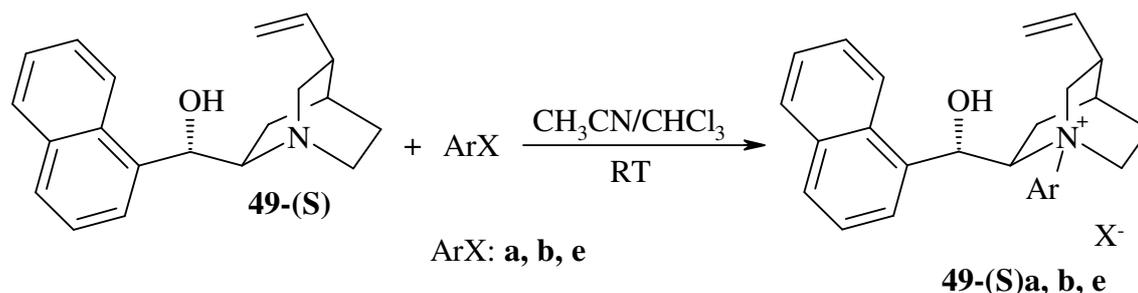
Zusammenfassend sei angemerkt, daß die Aminoalkohole **49-(S)**, **49-(R)**, **52-(S)** und **52-(R)** aus 1-Bromnaphthalin und den Aldehyden **47** bzw. **48** über den beschriebenen Syntheseweg gut darzustellen sind, was sich für die Synthese der Aminoalkohole **50-(S)** und **50-(R)** aber schon als schwierig und für **51-(S)** und **51-(R)** so als nicht darstellbar erweist.

4.4.3 Darstellung der chiralen PT-Katalysatoren

Für die Katalysatorsynthesen stehen die vier in Kapitel 4.4.2 dargestellten diastereomerenreinen Aminoalkohole, nämlich **48-(S)**, **48-(R)**, **52-(S)** und **52-(R)** zur Verfügung. Bei diesen Synthesen werden die Amine mit verschiedenen Arylmethylhalogeniden alkyliert.

4.4.3.1 (2*R*,4*S*,5*R*)-(1'*S*)-2-[1'-Hydroxy-1'-(naphth-1-yl)]methyl-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]-octan und (2*R*,4*S*,5*R*)-(1'*R*)-2-[1'-Hydroxy-1'-(naphth-1-yl)]methyl-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]-octan als Synthesebausteine für chirale PT-Katalysatoren

Das 2-Hydroxymethyl-5-vinylchinuclidinderivat (2*R*,4*S*,5*R*)-(1'*S*)-**49-(S)** wird mit Benzylbromid **a**, 4-Trifluormethylbenzylbromid **b** und 9-(Chlormethyl)anthracen **e** quaternisiert (Gleichung 27). Diese Substituenten sind mit ihren unterscheidlichen sterischen und elektronischen Eigenschaften gebräuchlich für chirale PT-Katalysatoren.

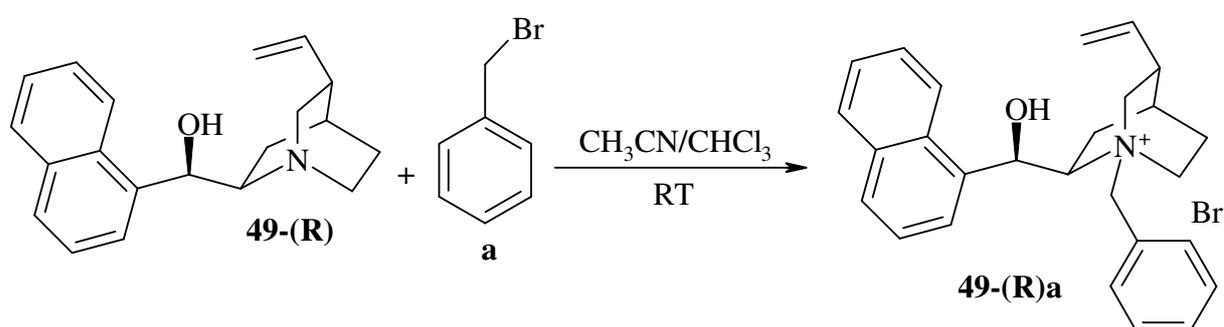
Gleichung 27: Darstellung von PT-Katalysatoren aus **49-(S)**

Bis auf die Alkylierung mit 9-(Chlormethyl)anthracen **e** lässt sich der Aminoalkohol **49-(S)** problemlos und in guten Ausbeuten mit Benzylbromid **a** und 4-(Trifluormethyl)benzylbromid **b** alkylieren. Zur Umsetzung reichen milde Reaktionsbedingungen, so können die Alkylierungen in einem Lösungsmittelgemisch aus Acetonitril/Chloroform schon bei Raumtemperatur durchgeführt werden.

Dabei werden die Katalysatoren **49-(S)a** in einer Ausbeute von 72 % und **49-(S)b** in 87 %-iger Ausbeute erhalten.

Diese Bedingungen lassen sich nicht einfach auf die Quaternisierung von **49-(S)** mit 9-(Chlormethyl)anthracen **e** übertragen, da das Halogenid veränderte Löslichkeiten in Acetonitril/Chloroform aufweisen. Zudem ist es ebenfalls nicht möglich die vergleichbaren Chinaalkaloide Cinchonin und Chinidin mit **e** zu alkylieren^[43].

Der diastereomere Aminoalkohol **49-(R)** wird mit Benzylbromid **a** am Stickstoff alkyliert. Dabei wird **49-(R)a** mit einer Aubeute von 82 % erhalten (Gleichung 28).

Gleichung 28: Darstellung des PT-Katalysators aus **49-(R)**

Wie schon in Kapitel 4.2.2 beschrieben lassen sich die in DMSO-d₆ aufgenommenen ¹H-NMR-Spektren dieser Katalysatoren in vier Sektoren aufteilen. Dabei unterscheiden sich die Spektren der isomeren Katalysatoren **49-(S)a** und **49-(R)a** im wesentlichen durch die chemische Verschiebung des Protons an 9-Position und geringfügig durch die chemische Verschiebung der

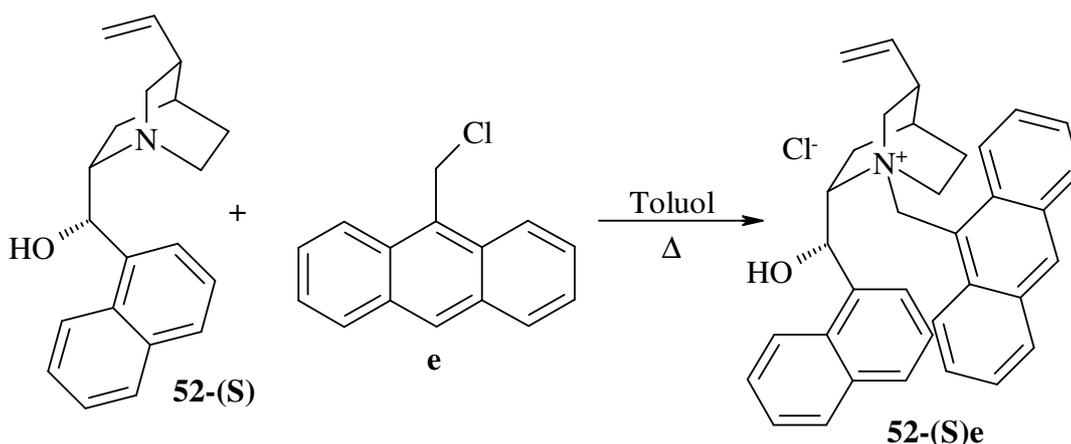
diastereotopen arylischen Protonen im eingeführten Benzylbromid. Dieses Signal zeigt im Ammoniumsalz **49-(S)a** einen Tieffeldshift von ca. 0.32 ppm gegenüber dem von **49-(R)a**.

Die Dubletts der diastereotopen arylischen Protonen in **49-(S)a** weisen dagegen einen leichten Hochfeldshift von ca. 0.09 ppm gegenüber denen des Ammoniumsalzes **49-(R)a** auf.

Die erhaltenen Katalysatoren **49-(S)a** und **49-(R)a** sind strukturell stark mit *N*-Benzylcinchonidiniumchlorid (BCDC) und *N*-Benzylcinchoniniumbromid (BCNC) verwandt, besitzen aber anstelle eines Methylchinolinseitenarms eine Methylnaphthalingruppe.

4.4.3.2 (2*S*,4*S*,5*R*)-(1'*S*)-2-[1'-Hydroxy-1'-(naphth-1-yl)]methyl-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]-octan als Synthesebaustein für chirale PT-Katalysatoren

Der Aminoalkohol **52-(S)** wird lediglich mit 9-(Chlormethyl)anthracen **e** quaternisiert, wobei sich nach Aufreinigung die Verbindung **52-(S)e** isolieren läßt (Gleichung 29). Die Ausbeute beträgt dabei 57 %.



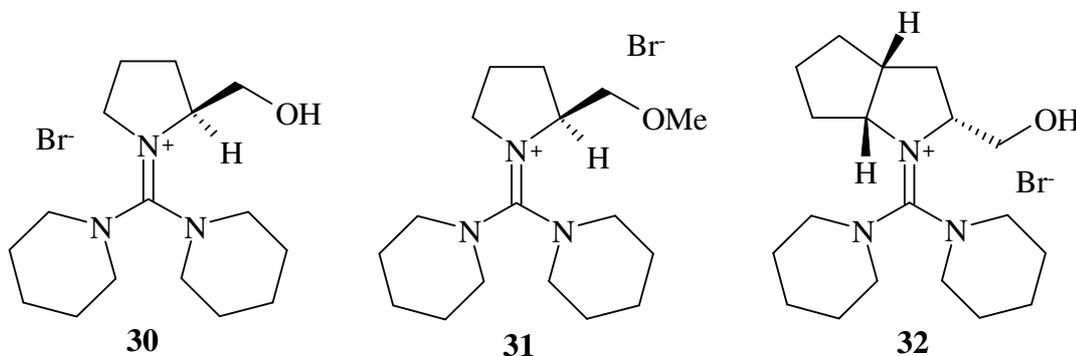
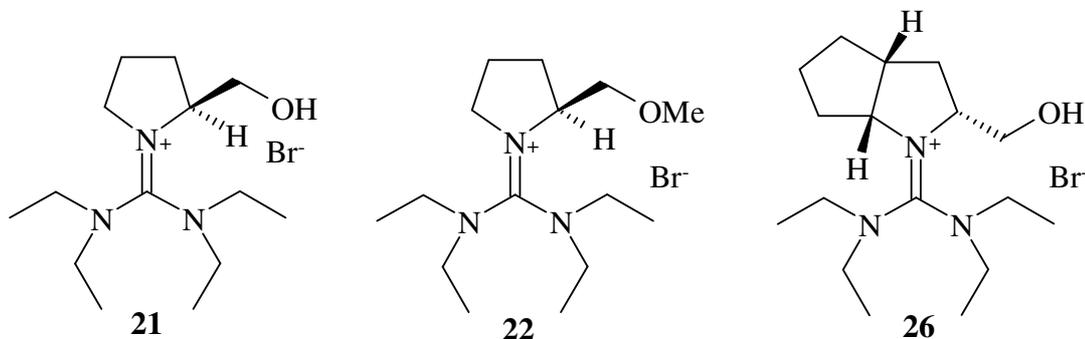
Gleichung 29: Darstellung des PT-Katalysators **52-(S)e**

Bei der Alkylierung mit dem sterisch anspruchsvollen Anthracenderivat **e** müssen die Reaktionsbedingungen optimal getroffen werden, d. h. Rühren unter Rückfluß in Toluol. Unter mildereren Bedingungen oder bei Verwendung anderer Lösungsmittel werden lediglich die Edukte reisoliert, wie das schon in Kapitel 4.4.3.1 bei der Umsetzung von **49-(S)** mit **e** beschreiben wird. Dieser Katalysator **52-(S)e** besitzt anstelle des Chinolinseitenarms die Naphthylgruppe und ähnelt somit strukturell sehr stark dem Katalysator *N*-(9-Anthracenylmethyl)cinchonidiniumchlorid, der bekanntermaßen hervorragende Enantioselektivitäten bei PTC-Reaktionen liefert (siehe Kapitel 2.3.1).

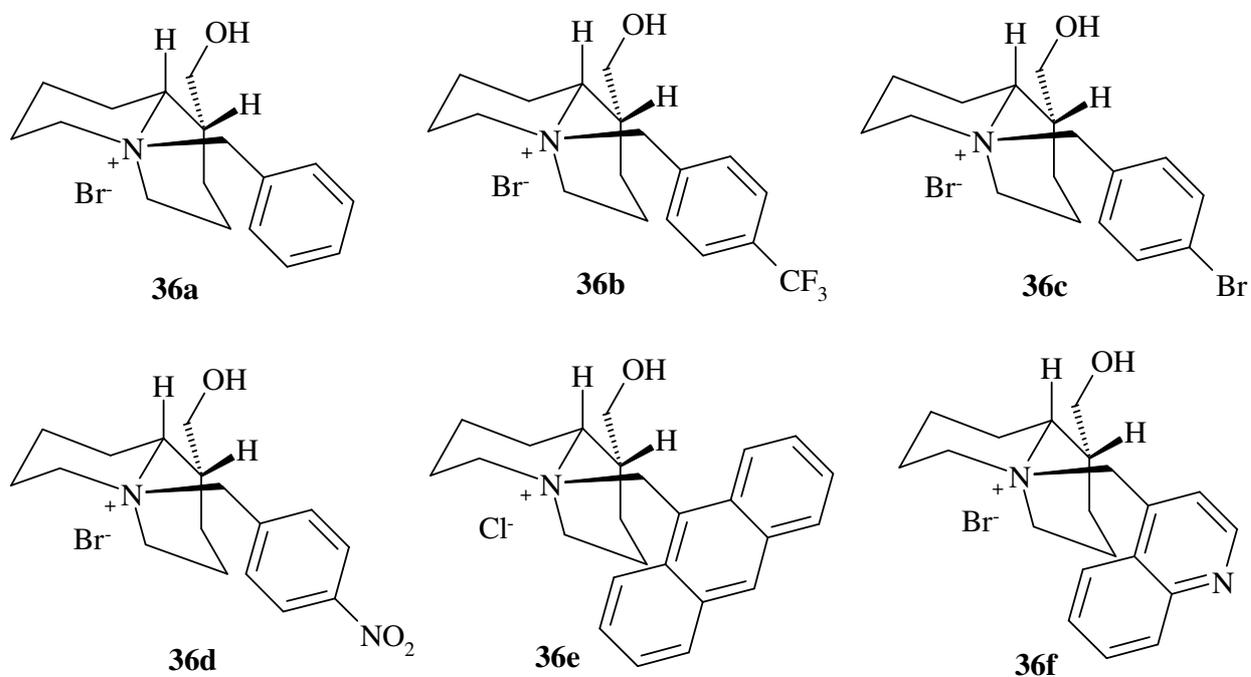
4.5 Übersicht der Katalysatoren

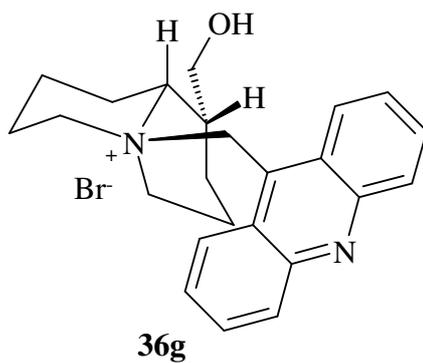
Die in dieser Arbeit dargestellten PT-Katalysatoren werden in *Abbildung 7* übersichtlich zusammengefasst.

Guanidiniumsalze:

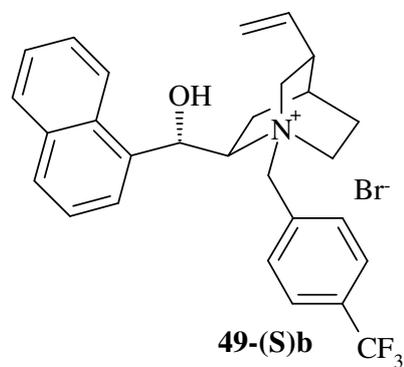
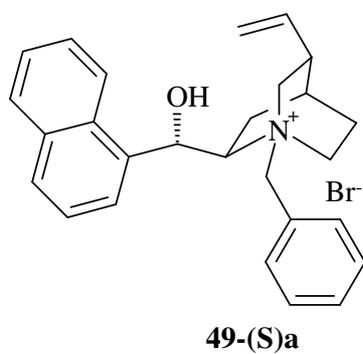
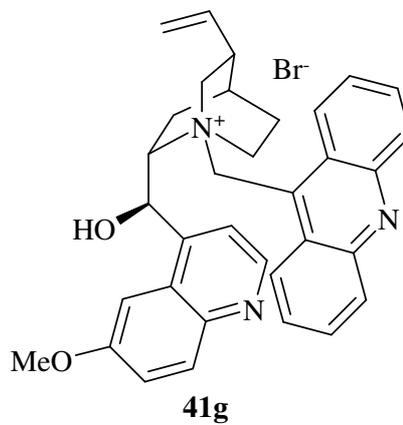
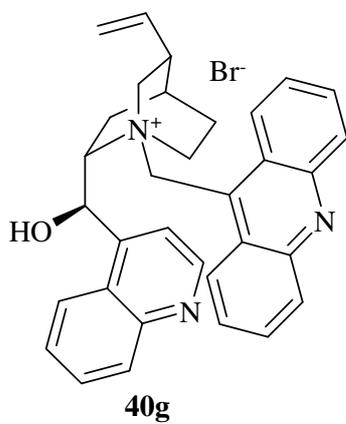
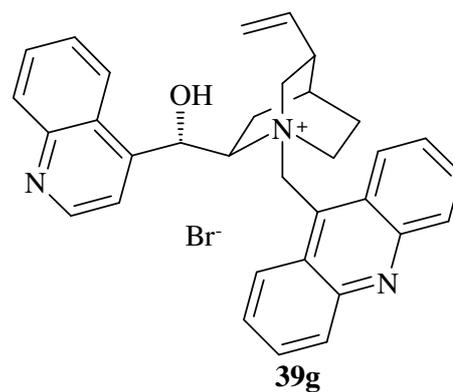
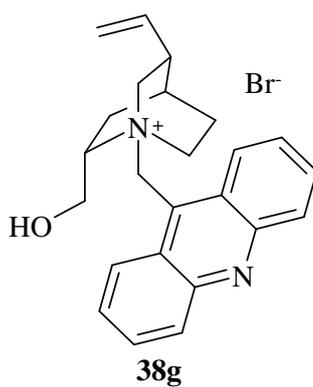
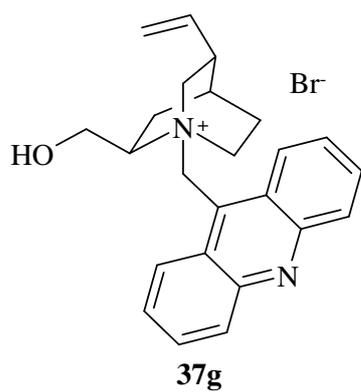


Lupininiumsalze:





2-Hydroxymethyl-5-vinylquinuclidiniumsalze:



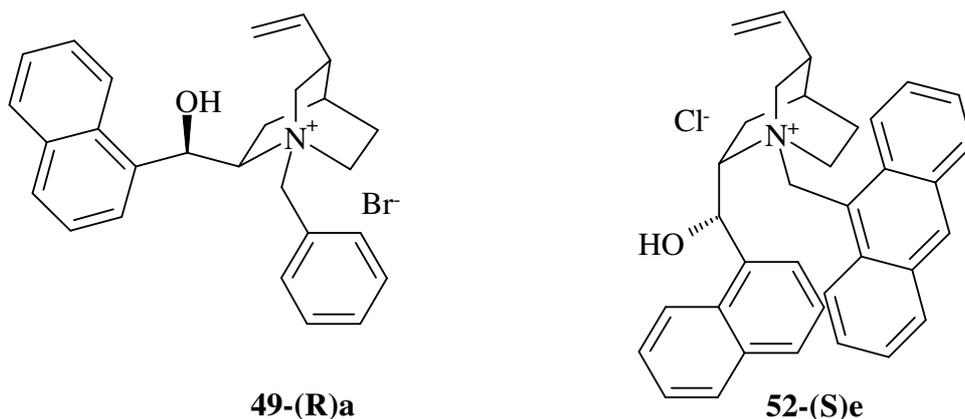


Abbildung 7: Dargestellte PT-Katalysatoren

Zusätzlich zu den im Rahmen dieser Arbeit dargestellten Katalysatoren werden noch die kommerziell erworbenen Katalysatoren BCNC, *N*-(4-Trifluormethylbenzyl)cinchoniniumbromid, BCDC und QUIBEC in Testreaktionen eingesetzt (Abbildung 8).

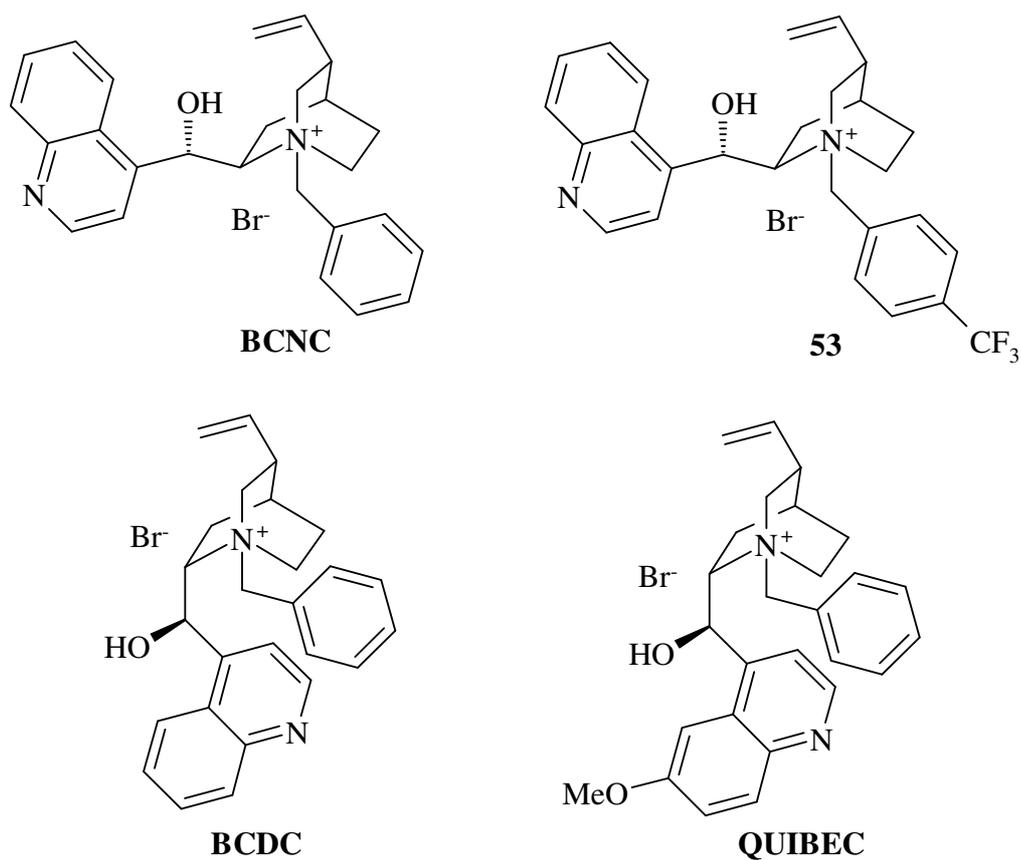


Abbildung 8: Kommerziell erhältliche Katalysatoren

Insgesamt stehen 26 Katalysatoren, 22 neu dargestellte Ammoniumsalze und vier im Handel erhältliche Katalysatoren für die enantioselektiven PTC-Reaktionen zur Verfügung.

Außerdem werden noch Katalysatoren, die von *Klauck*^[41] und *Wagner*^[43] synthetisiert wurden, in die enantioselektiven PTC-Reaktionen, die im Rahmen dieser Arbeit untersucht werden, eingesetzt. Die Ammoniumsalze von *Klauck* werden mit **K** und die von *Wagner* mit **W** abgekürzt (*Abbildung 9*).

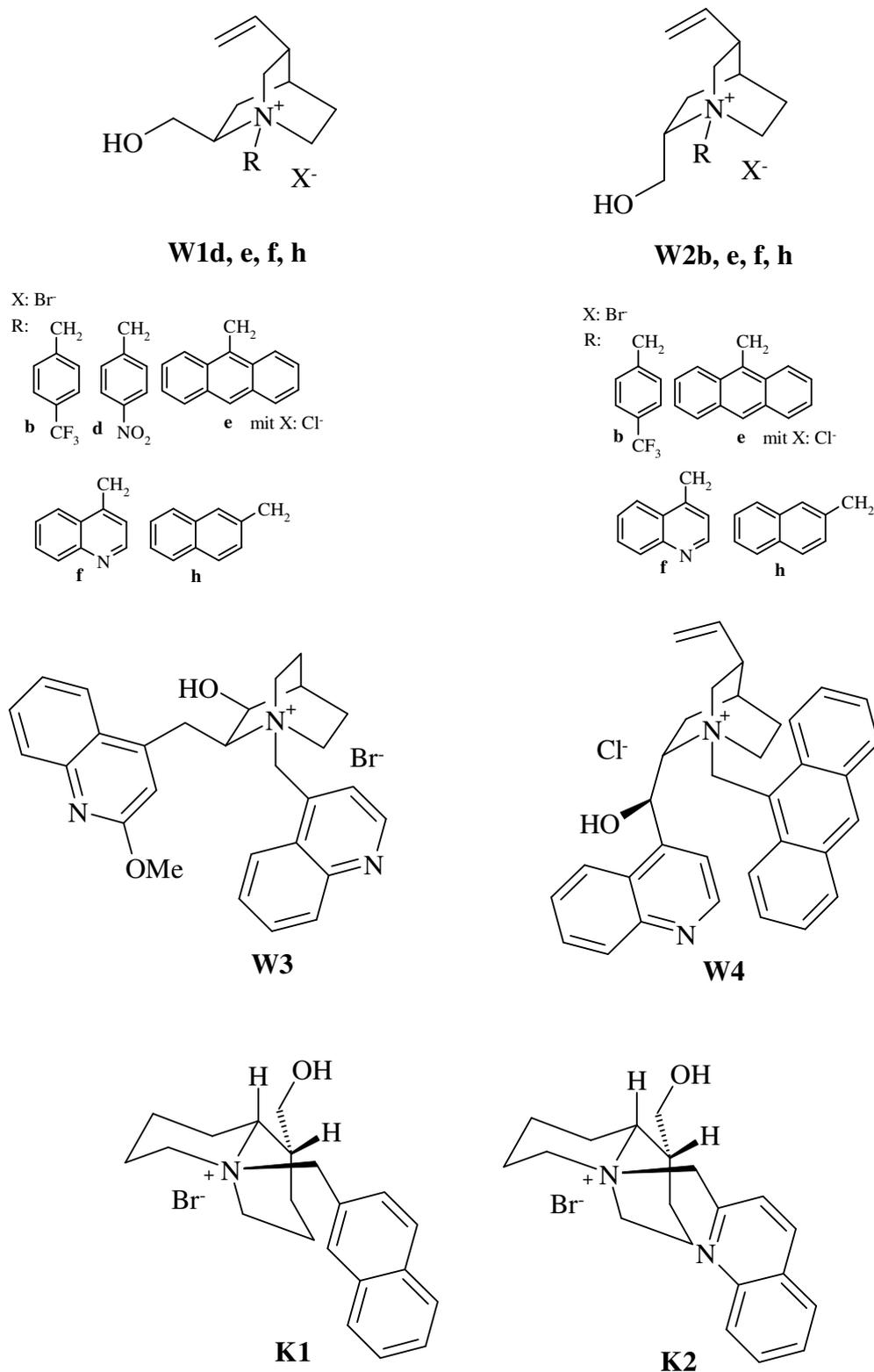


Abbildung 9: Katalysatoren von *Wagner* und *Klauck*

5 Asymmetrische Phasentransfer-Reaktionen

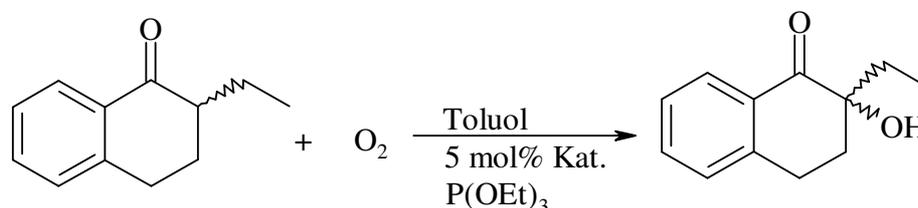
Aus der Vielzahl denkbarer asymmetrischer Umsetzungen werden vier Modellsysteme ausgewählt: Eine oxidative Hydroxylierung, die Epoxidierung eines Chinons, die Alkylierung eines Ketoesters und eine Michael-Addition.

5.1 Oxidation prochiraler Ketone

5.1.1 Literaturübersicht zur PTC-Oxidation prochiraler Ketone

Optisch aktive α -Hydroxycarbonylverbindungen dienen häufig als Ausgangsverbindungen bzw. Bausteine bei der Synthese von Naturstoffen. Besonders erstrebenswert ist daher die Entwicklung kostengünstiger Synthesemöglichkeiten dieser Verbindungsklasse. *Shioiri et al.* fanden 1988, daß sich cyclische Ketone auf der Basis von 1-Indanon oder 1-Tetralon mit molekularem Sauerstoff unter PTC-Bedingungen mit beachtlichen Enantioselektivitäten zu den entsprechenden α -Hydroxyketonen oxidieren lassen.^[86] Dabei bewährten sich besonders Derivate der Chinaalkaloide als PT-Katalysatoren, z. B. der chirale Katalysator *N*-(4-Trifluormethylbenzyl)cinchoniniumbromid **53**, während Ammoniumsalze mit Ephedrin- oder Cyclohexangerüst niedrige Enantioselektivitäten lieferten.

Das zwischenzeitlich gebildete Hydroperoxid wird direkt im Reaktionsansatz mit Triethylphosphit zum korrespondierenden Hydroxyketon reduziert, wobei Triethylphosphat entsteht. Nach 1988 wurde diese Reaktion auch von anderen Forschergruppen, besonders von *Dehmlow et al* eingehender untersucht. Als Katalysatoren wurden chirale Kronenether^[87], Brucinderivate^[54], chirale Aminobutanolverbindungen^[88], achirale Kronenether mit optisch aktiven vicinalen Diolen als Cokatalysatoren^[89], chirale Azakronen^[90] und chirale Chinuclidiniumsalze^[43] bei der Oxidation von 2-Ethyl-1-tetralon eingesetzt. Das Schema 23 und die Tabelle 5 zeigen die Ergebnisse dieser Untersuchungen zusammengefaßt.



Schema 23: Oxidation von 2-Ethyl-1-tetralon

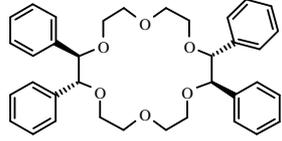
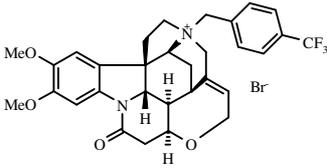
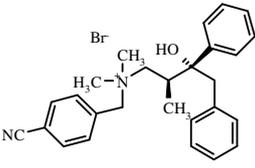
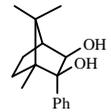
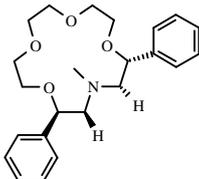
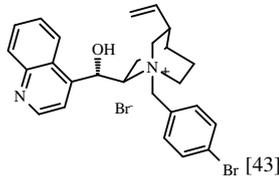
Versuch	Base	T	Zeit	c. A. (%)	ee (%)	Katalysator
1	50 %-ige NaOH	RT	24 h	98	72 (S)	53 ^[86]
2	KO ^t Bu	-78°C	k. A.	k. A.	33	 [87]
3	50 %-ige NaOH	RT	24 h	75	25 (S)	 [54]
4	50 %-ige NaOH	RT	24 h	42	37 (S)	 [88]
5	NaH	RT	37 h	53	3.5 (S)	18-Krone-6 und Cokatalysator:  [89]
6	50 %-ige NaOH	(-20)-6°C	24 h	95	67 (R)	 [90]
7	50 %-ige NaOH	RT	42 h	43	42 (S)	 [43]

Tabelle 5: Ergebnisse der Oxidation von 2-Ethyl-1-tetralon

Shioiri et al. schlagen für die Oxidation ein enges Ionenpaar aus dem Kation von **2b** und dem Enolat vom Tetralon vor. Diese Vorstellung gleicht dem *Dollingschen* Modell (vgl. Kapitel 2.3.1).^[30] Auch in diesem Fall tragen die verschiedenen Wechselwirkungen (elektrostatische

Anziehung, Wasserstoffbrückenbildung und $\pi\pi$ -Wechselwirkungen) zur Fixierung des Anions und damit zur enantioselectiven Oxidation bei. Die Stereochemie des Produktes wird also wieder durch die Konfiguration der chiralen Zentren an C-8 und C-9 im Katalysatorkation gesteuert, d. h. Cinchoninderivate liefern vorrangig (*R*)-Produkt, Cinchoninderivate ergeben vorrangig das (*S*)-Isomer.^{[86],[91]} *Abbildung 10* zeigt dieses Ionenpaar.

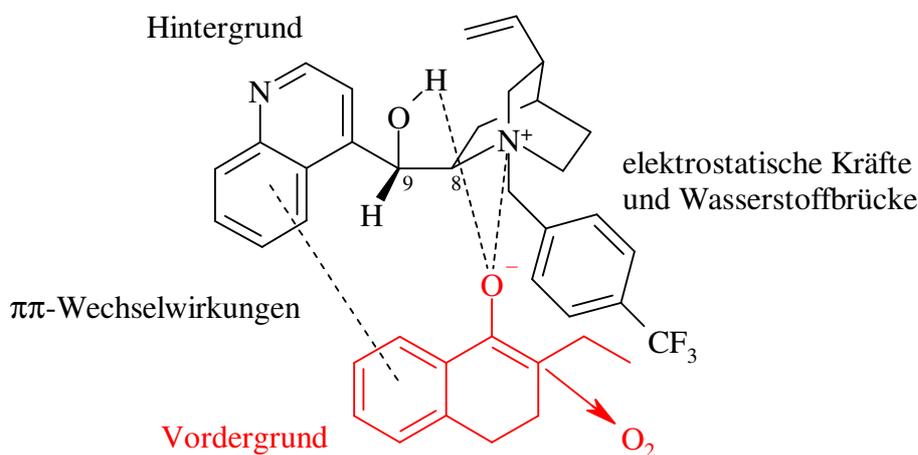


Abbildung 10: Modellbetrachtung von *Shioiri et al.* zur Ionenpaarbildung

Eine anderes Modell für das Ionenpaar bei der Oxidation von 2-Ethyl-1-tetralon schlagen *Brussee et al.* vor, das auf ähnlichen Wechselwirkungen beruht, wobei aber Wasserstoffbrücken keine Rolle spielen. Als PT-Katalysator für die Oxidation wird die chirale Aza-15-krone-5 eingesetzt (Versuch 6 aus Tabelle 5). Die spezifische Orientierung des Enolats wird in diesem Fall vor allem durch die Methylgruppe am Stickstoff bewirkt, da hierdurch bevorzugt nur die in *Abbildung 11* dargestellte Annäherung stattfinden kann.^[90]

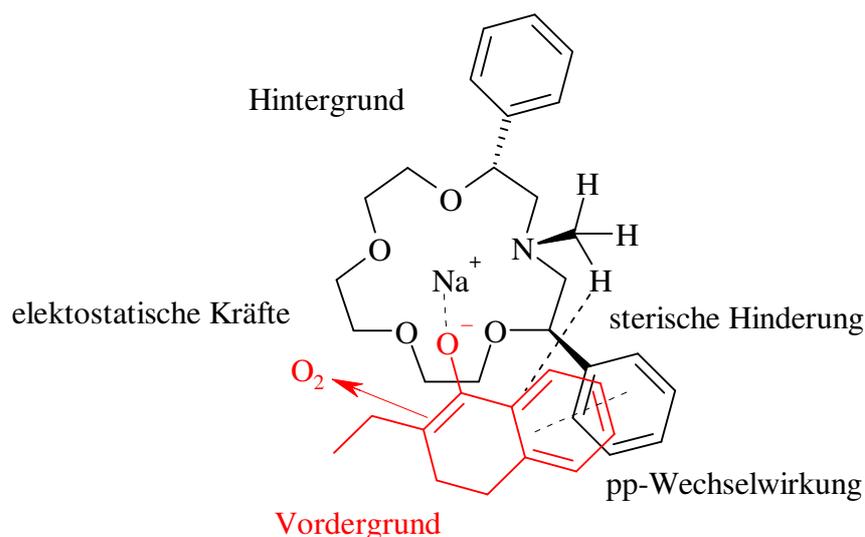


Abbildung 11: Modelbetrachtung von *Brussee et al.* zur Ionenpaarbildung

Das Ionenpaar aus *Abbildung 10* favorisiert die Bildung des (*S*)-Isomers, während mit der chiralen Azakrone in *Abbildung 11* vorrangig (*R*)-2-Ethyl-2-hydroxy-1-tetralon gebildet wird.

5.1.2 Eigene Untersuchungen und Ergebnisse zur PTC-Oxidation von 2-Ethyl-1-tetralon

Die in der Übersicht in Kapitel 4.5 dargestellten Ammoniumsalzen werden als PT-Katalysatoren für die Oxidation von 2-Ethyl-1-tetralon untersucht. Dabei kann auf die Reaktionsbedingungen, unter denen *Wagner*^[43] die Oxidation durchgeführt hat, zurückgegriffen werden.

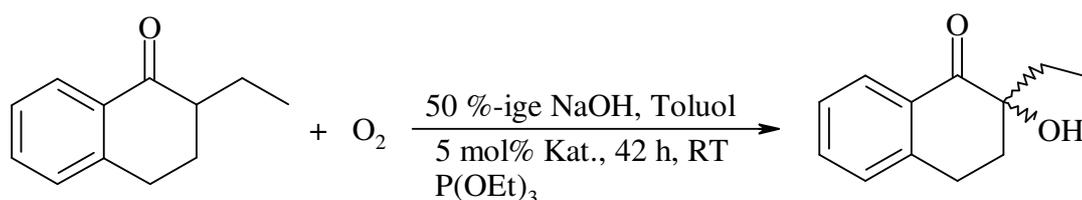
Prinzipiell läßt sich die Reaktion in einer Schüttelapparatur mit aufgesetzten Sauerstoff-Ballon durchführen. Die Durchmischung ist zwar ausreichend, so daß sich das Edukt umsetzt, aber die Reaktionsführung ist unzuverlässig. Durch die kontinuierlichen Schüttelbewegungen über mehrere Stunden löst sich nicht selten der Reaktionskolben und wird dabei zerstört, oder der Ballon zerplatzt bzw. dessen Verbindungsschlauch zur Apparatur wird abgerissen.

Eine andere Möglichkeit zur Versuchsdurchführung bietet eine Reaktionsapparatur, durch die permanent Sauerstoff geleitet wird, wie von *Shioiri et al.* beschrieben^[86]. Diese Methode hat den Nachteil, daß bei den langen Reaktionszeiten großen Sauerstoffmengen verbraucht werden, selbst wenn der Sauerstoffstrom-Strom fein reguliert wird.

Um diese Nachteile zu umgehen, wird die Reaktion in einem geeigneten Reaktionsgefäß durchgeführt. Die Apparatur ist eine Mikrohydrierapparatur mit angeschlossenem O₂-Ballon und ähnelt stark einem Reaktorgefäß, weist aber zusätzlich an der Wandung angebrachte, schräg stehende Glasstreben auf, die nötige Mischung bei dieser PTC-Oxidation sorgen.

In dieser Apparatur werden sämtliche Oxidationen bei Raumtemperatur durchgeführt. Die Reaktion wird gaschromatographisch verfolgt und kann im Regelfall nach 42 h abgebrochen werden. Bei allen Umsetzungen wird 50 %-ige NaOH als Base, Toluol als Lösungsmittel und 5 mol% des jeweiligen Katalysators eingesetzt. Zur Bestimmung der erzielten Enantiomerenüberschüsse eignen sich HPLC-Messungen mit einer chiralen DNBPG-Säule (Silica-Gel mit ionisch gebundenem (*R*)-*N*-(3,5-Dinitrobenzoyl)phenylglycin) bestimmen..

In der Gleichung 30 und der Tabelle 6 sind die Ergebnisse der Oxidation von 2-Ethyl-1-tetralon mit den entsprechenden Reaktionsbedingungen zusammengefaßt.



Gleichung 30: Oxidation von 2-Ethyl-1-tetralon

Versuch	Katalysator	c. A. (%)	ee (%)	Konfiguration
1	BCNC	98	59	(S)
2	53	70	66	(S)
3	49-(S)a	60	50	(S)
4	49-(S)b	71	43	(S)
5	39g	58	9.9	(S)
6	37g	75	2.6	(R)
7	38g	81	1.0	(R)
8	40g	53	9.6	(R)
9	41g	70	7.7	(R)
10	36a	98	10	(S)
11	36b	88	3.9	(S)
12	36c	98	7.2	(S)
13	36d	71	18	(S)
14	K1	73	13	(S)
15	36e	46	28	(S)
16	K2	72	24	(S)
17	36f	90	10	(S)
18	21	-	-	-
19	22	15	1.7	(R)
20	26	10	1.0	(R)
21	30	10	1.9	(S)
22	31	-	-	-
23	32	-	-	-

Tabelle 6: Ergebnisse der Oxidation von 2-Ethyl-1-tetralon (Katalysatorformeln siehe Kapitel 4.5 bzw. Anhang Faltblatt)

Gemäß dem Ionenpaarmodell von *Shioiri* ergibt die katalytische Oxidation von 2-Ethyl-1-tetralon mit den Katalysatoren **49-(S)a** und **49-(S)b** (Versuch 1-4), die bekannterweise die gleiche Stereochemie aufweisen wie die Cinchoninderivate, vorzugsweise das (S)-2-Ethyl-2-hydroxy-1-tetralon, ebenso wie die Cinchoninderivate. Auffällig ist, daß der Katalysator **49-(S)b** sowie der in der Literatur untersuchte Katalysator **53** mit den elektronenarmen

Phenylsubstituenten höhere Enantiomerenüberschüsse (43 bzw. 66 % ee) liefern, als die unsubstituierten **49-(S)a** und BCNC. Aus diesen Ergebnissen kann geschlossen werden, daß das Enolation mit seiner elektronenreichen Doppelbindung eine zusätzliche bindende $\pi\pi$ -Wechselwirkung mit dem elektronenarmen *N*-Benzylrest der *para*-substituierten Katalysatoren eingeht und/oder daß der sterische Anspruch dieses *para*-Restes wie eine Art Klammer wirkt, die das Enolation und das Katalysatorkation im Ionenpaar in eine bestimmte Konformation zueinander zwingt.

Die Katalysatoren (**49-(S)a**, **49-(S)b**), die sich aus dem neuen Aminoalkohol **49-(S)** ergeben, liefern 50 % bzw. 55 % ee und liegen somit im Bereich der Enantiomerenüberschüsse von BCNC und **53** (59 bzw. 66 % ee). Diese Katalysatoren weisen anstelle des Chinolinrestes einen Naphthalinrest auf, der keine stereospezifischen Veränderungen bei der Oxidation bewirkt. Diese Ergebnisse bestätigen die Modellbetrachtung von *Shioiri*^[86] und die Untersuchungen von *Wagner*^[43], daß die Stereochemie des Produktes durch das Zusammenspiel der chiralen Zentren C-8 und C-9 im Cinchoninkatalysator dirigiert wird. Der Chinolinrest bzw. Naphthalinrest sorgen für eine Art Plattform, an die sich das Anion via $\pi\pi$ -Wechselwirkungen binden kann. Die Hydroxygruppe am chiralen C-9 bildet einen „Henkel“ via Wasserstoffbrückenbindung, der das Anion fixiert und so eine stereospezifische Oxidation ermöglicht.

Mit der Modellvorstellung von *Shioiri* lassen sich auch die Ergebnisse der Katalysatoren aus den Abbauprodukten **37g** und **38g** erklären. Sie liefern beide gute Ausbeuten, aber ein nahezu racemisches Produktbild (2.6 % ee für **37g** und 1.0 % ee für **38g**). Auf Grund des fehlenden chiralen Zentrums in der Seitenkette (C-9 im Cinchonin) kann das Substratanion nicht mehr die vorgeschlagene $\pi\pi$ -Wechselwirkung mit dem Chinolin- bzw. Naphthalinrestes eingehen. Die Stereochemie des Produktes muß nach der Modellvorstellung allein durch das Chiralitätszentrum C-2 am Chinuclidingerüst gesteuert werden.

Die Katalysatoren mit dem großen 9-Acridinylmethylrest **39g**, **40g** und **41g** weisen sinkende Enantioselektivitäten auf (9.9 %, 9.6 % und 7.7 % ee), was auch *Wagner* feststellte. Der sterisch anspruchsvolle Rest verhindert die Ausbildung eines engen Ionenpaares, so daß die postulierten Wechselwirkungen entscheidend geschwächt werden und die Enantioselektivität sinkt.

Zusammenfassend läßt sich aussagen, daß die Ergebnisse der Oxidation von 2-Ethyl-1-tetralon mit den PT-Katalysatoren (Versuch 1-9 aus Tabelle 6) das Modell von *Shioiri* bestätigen. Die gegebene Modellbetrachtung bezüglich des Ionenpaares, das in die organische Phase extrahiert wird und dort das Substratanion oxidiert wird. Dabei bestimmt die Stereochemie der Katalysatoren BCNC, **53**, **49-(S)a** und **49-(S)b** an C-8 und C-9 die absolute Stereochemie des Produktes, da durch die Orientierung des Naphthalin- bzw. Chinolinrestes und der

Hydroxygruppe zum Enolat eine Bindung desselben ermöglicht wird. Die Katalysatoren mit dem polaren Chinolinseitenarm weisen hier im Vergleich zu den Katalysatoren mit dem unpolaren Naphthalinseitenarm keine besseren Enantioselektivitäten auf.

Die neuartigen Katalysatoren mit dem Lupiningerüst, **36a-36f**, **K1** und **K2** (Versuch 10-17 der Tabelle 6) liefern chemische Umsetzungen bis zu 98 %, d. h. die neuen Ammoniumsalze weisen bei der Oxidation von 2-Ethyl-1-tetralon eine hohe Katalysatorwirkung auf. Die erhaltenen ee-Werte bei dieser Reaktionen reichen von 3.9-28 % ee, wobei das Lupininiumsalz mit dem großen 9-Anthracenylrest **36e** mit 28 % ee den höchsten Wert für diese neue Katalysatorklasse aufweist. Die Oxidation mit diesen Katalysatoren ergibt vorzugsweise das (*S*)-2-Ethyl-2-hydroxy-1-tetralonderivat.

Sowohl die chemischen Ausbeuten als auch die erzielten Enantioselektivitäten der Lupininiumsalze sind so hoch, daß es sinnvoll erscheint, Optimierungsversuche bezüglich der Oxidation durchzuführen. Mögliche Reaktionsparameter, die variiert werden könnten, stellen die Base, die Temperatur, die Lösungsmittelmengen, die Eduktverhältnisse und die Reihenfolge, in der die Edukte in das Reaktionsgefäß zusammengegeben werden, dar.

So wie die Lupininiumsalze bilden auch die chiralen Guanidiniumsalze **21-32** (Versuch 18-23) eine ganz neue Katalysatorklasse, die im Rahmen dieser Arbeit eingesetzt und auf ihre katalytische Wirkung getestet werden. Die Ammoniumsalze **22**, **26** und **30** zeigen bei der PTC-Oxidation von 2-Ethyl-1-tetralon unter diesen Reaktionsbedingungen nur geringe katalytische Effekte. Die Ausbeute beträgt maximal 15 % und es entstehen nahezu racemische Produktgemische (1.0-1.9 % ee). Die Guanidiniumsalze **21**, **31** und **32** weisen keine katalytischen Aktivitäten auf.

Ein Grund kann die ungenügende Stabilität dieser Guanidiniumsalze sein. Eine ungewöhnliche Farbreaktion, die schon nach kurzer Rührzeit auftritt, weist auf eine oxidative Zersetzung hin. Sie enttäuschen hier sowohl bezüglich der chemischen Ausbeuten als auch der ee-Werte.

5.2 Epoxidierung prochiraler Chinone

5.2.1 Literaturübersicht zur PTC-Epoxidierung prochiraler 1,4-Naphthochinone

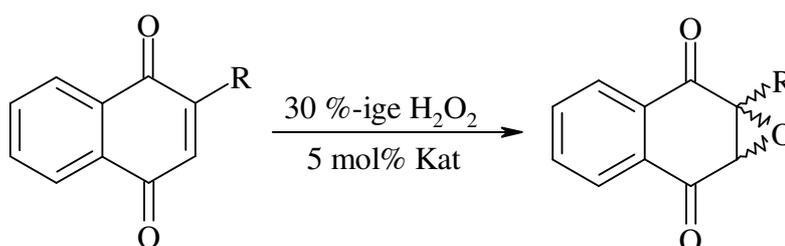
Das vom 1,4-Naphthochinon abgeleitete Vitamin K und dessen Epoxide spielen eine wichtige Rolle in metabolischen Prozessen. Die biologische Funktion des Vitamin K beruht u. a. auf der Steigerung der Biosynthese von Gerinnungsfaktoren des Blutes.^[92]

Seitdem Untersuchungen ergeben haben, daß viele Chinone und die entsprechenden Chinonepoxide anticancerogene Aktivitäten besitzen, ist die Synthese solcher Verbindungen von großer Bedeutung.

Synthesen derartiger Chinonepoxide unter PTC-Bedingungen werden schon seit 1976 untersucht. *Wynberg et al.* gelang es erstmals, die Epoxidierung von 2-Methyl-1,4-naphthochinon mit H_2O_2 und QUIBEC als PT-Katalysator durchzuführen, wobei lediglich ein Enantiomerenüberschuß von 10 % ee (-) erhalten wurde.^[93] In der folgenden Zeit wurden zahlreiche weiterführende Untersuchungen im Arbeitskreis um *Wynberg* auf dem Gebiet der Epoxidierung 2-substituierter 1,4-Naphthochinone durchgeführt und Enantiomerenüberschüsse von bis zu 45 % ee erreicht.^[94]

Shioiri et al. erzielten in neueren Untersuchungen schließlich beachtliche Enantiomerenüberschüsse von bis zu 76 % ee. Hier wurden ebenfalls verschiedene 2-substituierte 1,4-Naphthochinone mit H_2O_2 zu den entsprechenden Epoxiden umgesetzt, wobei als chirale PT-Katalysatoren die hocheffektiven Chinidinderivate eingesetzt wurden.^[95]

In Schema 24 und Tabelle 7 sind einige der Ergebnisse von *Wynberg et al.* und *Shioiri et al.* zusammengefaßt.



Schema 24: Epoxidierung von 1,4-Naphthochinonen

Versuch	R	Base	Org. Solvent	T	Zeit	c. A. (%)	ee (%)	Katalysator
1	CH ₃	NaOH	Toluol	RT	24 h	k. A.	10 (-)	QUIBEC ^[94]
2	C ₃ H ₇	NaOH	Toluol	RT	k. A.	76	14 (-)	QUIBEC ^[94]
3	<i>i</i> -C ₃ H ₇	NaOH	Toluol	RT	k. A.	74	31 (-)	QUIBEC ^[94]
4		NaOH	Toluol	RT	k. A.	85	39 (-)	QUIBEC ^[94]

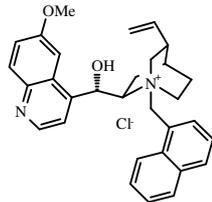
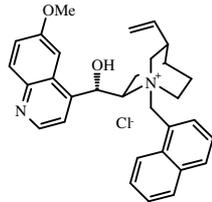
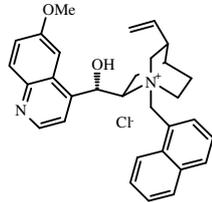
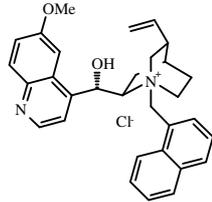
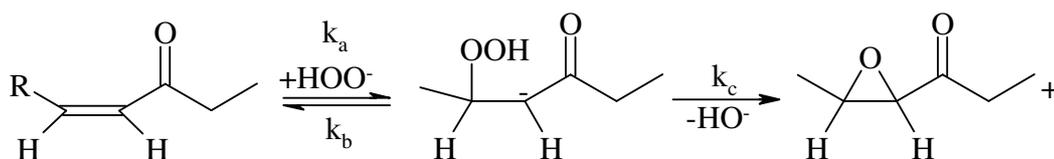
5		NaOH	Toluol	RT	k. A.	92	45 (-)	QUIBEC ^[94]
6	CH ₃	LiOH	CHCl ₃	-10°C	1.0 h	86	34	 [95]
7	C ₂ H ₅	LiOH	CHCl ₃	-10°C	16 h	99	41	 [95]
8	<i>i</i> -C ₃ H ₇	LiOH	CHCl ₃	-10°C	5.0 h	93	69	 [95]
9		LiOH	CHCl ₃	-10°C	23	47	76	 [95]

Tabelle 7: Ergebnisse der Epoxidierung von 1,4-Naphthochinonen

Wie aus der Tabelle zu ersehen ist, erzielen die 1,4-Naphthochinone mit den sterisch anspruchsvolleren 2-Substituenten, wie dem *iso*-Propyl- oder Phenyl-Rest, sowohl in den Arbeiten von Wynberg *et al* (Versuchsnr. 1-4) als auch im Arbeitskreis um Shioiri (Versuch 5-7) höhere Enantioselektivitäten als die 1,4-Naphthochinone mit den kleineren Alkylsubstituenten (Methyl-, Ethyl- oder *n*-Propylrest).

Zu der Epoxidierung von 1,4-Naphthochinonen wird von Wynberg *et al.* ein zweistufiger Mechanismus postuliert, der dem Mechanismus für die Epoxidierung von α,β -ungesättigten Ketonen sehr ähnelt.^[94]

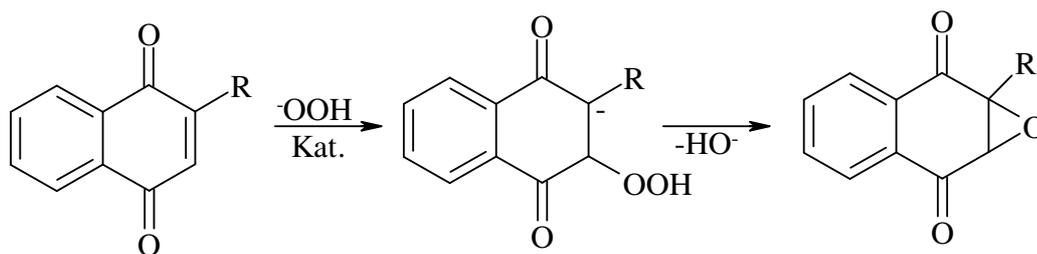
Für die Epoxidierung von α,β -ungesättigten Ketonen wird eine Reaktionskinetik 2. Ordnung angenommen, den reaktionsgeschwindigkeitsbestimmenden Schritt stellt die stereoselektive Michael-Addition des Hydroperoxidanions an die C-C-Doppelbindung darstellt (Schema 25).

Schema 25: Mechanismus für die Epoxidierung von α,β -ungesättigten Ketonen

Der erste Schritt der Epoxidierung von α,β -ungesättigten Ketonen ist die stereoselektive Addition des Hydroperoxidanions an das β -C-Atom der Doppelbindung. Kinetische Untersuchungen haben gezeigt, daß durch sperrige Substituenten am β -C-Atom die Reaktionsgeschwindigkeit abnimmt.

Das entstandene Carbanion wird durch Substituenten am α -C-Atom destabilisiert, so daß eine Umsetzung zum Epoxid erfolgt. Je größer der Substituent am α -C-Atom ist, desto instabiler ist das Carbanion und umso schneller ist die Bildung des Epoxids.

Die mechanistischen Betrachtungen zu der Epoxidierung des 2-substituierten 1,4-Naphthochinons ergeben ähnliche Resultate (Schema 26).



Schema 26: Mechanismus der Epoxidierung von 1,4-Naphthochinonen

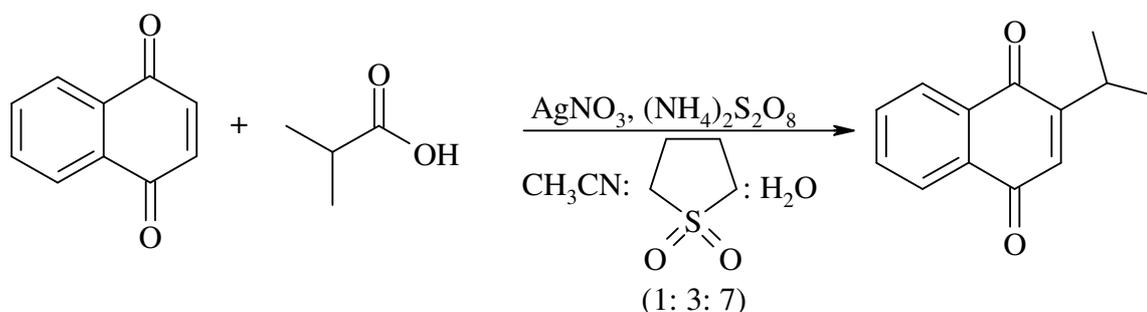
Die Epoxidierung von substituierten 1,4-Naphthochinonen gelingt unter normalen Umständen dann, wenn sich nur ein Substituent an der Doppelbindung befindet.

Daraus kann geschlossen werden, daß die stereoselektive Addition des Hydroperoxidanions an dem sterisch weniger anspruchsvollen C-Atom erfolgen muß. Diese Annahme wird durch die Tatsache gefestigt, daß bei Verzweigung im C-2-Substituenten des 1,4-Naphthochinons die Instabilität des intermediär gebildeten Carbanions steigt und so die Reaktionsgeschwindigkeit zunimmt, während sich die Epoxidierung von 2,3-disubstituierten 1,4-Naphthochinonen als problematisch erweist und langsam verläuft.^[96]

Die mechanistischen Betrachtungen und die Ergebnisse der Epoxidierungen (Tabelle 7) implizieren, daß der Phasentransfer-Katalysator zwei nicht-äquivalente Carbonyl-Gruppen auf Grund des unterschiedlich großen 2-Substituenten erkennt, mit denen Wechselwirkungen stattfinden können, um dann das entsprechende Epoxid mit einer gewissen Enantioselektivität zu bilden.

5.2.2 Eigene Untersuchungen und Ergebnisse zur PTC-Epoxidierung von 2-Isopropyl-1,4-naphthochinon

Im Rahmen dieser Arbeit wird die Epoxidierung von 2-Isopropyl-1,4-naphthochinon unter PTC-Bedingungen untersucht. Dazu wird zunächst das Edukt 2-Isopropyl-1,4-naphthochinon über eine einstufige Synthese dargestellt (Gleichung 31).



Gleichung 31: Darstellung von 2-Isopropyl-1,4-naphthochinon

Die Synthese von 2-Isopropyl-1,4-naphthochinon erfolgt nach der Methode von *Jacobsen und Torssell*^[94]. Hierbei wird Isobuttersäure durch das Ammoniumpersulfat decarboxyliert, wodurch ein Alkylradikal entsteht, daß schließlich mit 1,4 Naphthochinon zum entsprechenden 2-Isopropyl-1,4-naphthochinon reagiert. Die Ausbeute beträgt 63 % (Lit.^[94]: 60%).

Für die eigenen Untersuchungen der PTC-Epoxidierung von 2-Isopropyl-1,4-naphthochinon werden einige Vorversuche durchgeführt.

Zunächst wird ein Blindversuch ohne Katalysator und ein Versuch mit BCDC bei den in der Literatur von *Shioiri et al* angegebenen Reaktionsbedingungen, d. h. mit 30 %-iger H₂O₂, LiOH in CHCl₃ bei -10°C, durchgeführt.^[95]

Außerdem wird zu Vergleichszwecken das racemische Produktgemisch der Epoxide durch Umsetzung des 2-Isopropyl-1,4-naphthochinon mit 30 %-iger H₂O₂-Lösung und K₂CO₃ nach einer Literaturvorschrift unter nicht PTC-Bedingungen dargestellt.^[97]

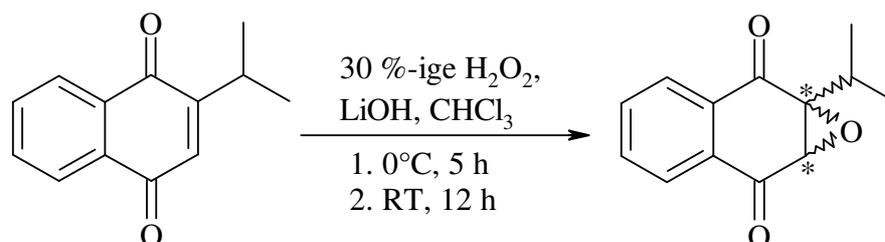
Die zwei Vorversuche werden nach 10-stündiger Reaktionszeit abgebrochen und NMR-spektroskopisch untersucht. Dabei zeigt der Versuch unter diesen PTC-Bedingungen mit BCDC als PT-Katalysator nur geringe Anteile an Produkt, während der Blindversuch ohne Katalysator ausschließlich reisoliertes Edukt aufweist.

Zur Optimierung werden die Reaktionszeit und -temperatur so gewählt, daß alle Reaktionen für 5 h bei 0°C gerührt, anschließend auf RT erwärmt und nach 12 h bei RT abgebrochen werden. Nach den veränderten Reaktionsbedingungen zeigen die ¹H-NMR-Messungen, daß das Edukt

vollständig umgesetzt wurden. Daher werden diese Bedingungen auch auf die zu untersuchenden Ammoniumsalze übertragen.

Die Enantiomerenüberschüsse lassen sich wieder durch HPLC-Messungen bestimmen. Verwendet wird eine Chiracel OD HPLC-Säule, wie sie von *Shioiri et al* benutzt wurde.^[95]

Die Reaktionen und deren Ergebnisse sind in Gleichung 32 und Tabelle 8 zusammengefasst. Die Reaktionsbedingungen sind bis auf die Reaktionszeit und –temperatur identisch mit denen, die von *Shioiri et al.* verwendet wurden.^[95]



Gleichung 32: Epoxidierung von 2-Isopropyl-1,4-naphthochinon

Versuchsnr.	Katalysator	c. A. (%)	ee (%)	Vorzeichen des Drehwertes
1	ohne	-	-	-
2	BCNC	80	42	(-)
3	53	92	55	(-)
4	39g	65	52	(-)
5	49-(S)a	62	50	(-)
6	49-(S)b	58	66	(-)
7	49-(R)a	71	32	(+)
8	W1b	81	9.5	(-)
9	W1d	37 ^{a)}	8.2	(-)
10	W1e	63	20	(-)
11	W1f	99	9.8	(-)
12	W1h	73	3.7	(-)
13	37g	45 ^{a)}	20	(-)
14	BCDC	97	46	(+)
15	QUIBEC	69	39	(+)
16	W4	97	74	(+)
17	40g	55 ^{a)}	71	(+)

18	41g	41 ^{a)}	76	(+)
19	52-(S)e	75	84	(-)
20	W2b	78	4.1	(+)
21	W2e	98	18	(+)
22	W2f	78	4.8	(+)
23	W2h	87	8.7	(+)
24	38g	51	20	(+)
25	36a	78	18	(+)
26	36b	92	37	(+)
37	36c	81	20	(+)
28	36d	36 ^{a)}	8.2	(-)
29	36e	60	41	(+)
30	36f	97	24	(+)
31	K2	83	26	(+)
32	K1	83	10	(+)
33	21	78	4.3	(-)
34	22	88	1.7	(-)
35	26	92	1.3	(-)
36	30	70	5.4	(-)
37	31	85	0.3	(-)
38	32	97	1.3	(-)

a) Katalysatoren mit einer Acridinyl- und Nitrobenzyl-Gruppe zersetzen sich langsam bei der Epoxidierung, worauf eine ungewöhnliche Farbreaktion hinweist.

Tabelle 8: Ergebnisse der Epoxidierung von 2-Isopropyl-1,4-naphthochinon

Größtenteils verlaufen die Epoxidierungen von 2-Isopropyl-1,4-naphthochinon in guten chemischen Ausbeuten (58-99 %).

Ohne PT-Katalysator findet unter den gegebenen Bedingungen keine Epoxidierung von 2-Isopropyl-1,4-naphthochinon statt.

Die getesteten Katalysatoren der Cinchoninreihe (Versuch 2-4) ergeben alle das (-)-Enantiomer mit guten Enantioselektivitäten von 42 bis zu 55 % ee. Die Katalysatoren mit den sterisch anspruchsvollen 4-Trifluormethylbenzyl- und 9-Acridinyl-Resten **53** und **39g** erzielen höhere

Enantiomerenüberschüsse (55 % bzw. 52 %) als BCNC (42 % ee). Die höchste Enantioselektivität mit 55 % ee weist der Katalysator mit der elektronenarmen Benzyleinheit **53** auf.

Diese Tendenzen setzen sich bei den neuen Katalysatoren **49-(S)a** und **49-(S)b**, die anstelle der Chinolineinheit einen Naphthalinseitenarm besitzen (Versuchsnr. 5, 6) fort. **48-(S)a** und **48-(S)b** weisen die gleiche absolute Stereochemie wie BCNC und **53** auf und katalysieren bei der Epoxidierung einen Überschuss an (-)-Enantiomer. Die erzielten Enantioselektivitäten der neuen Katalysatoren **49-(S)a** und **49-(S)b** sind mit 50 % ee und 66 % ee allerdings höher als die von BCNC und **53** (42 % und 55 % ee).

Daraus läßt sich schließen, daß die Enantioselektivitäten der Epoxidierung u. a. durch den aromatischen Seitenarm bestimmt werden, indem der Chinolin- bzw. Naphthalinrest $\pi\pi$ -Wechselwirkungen mit dem 2-Isopropyl-1,4-naphthochinon eingeht. Die Stereochemie wird also auch durch das Chiralitätszentrum am C-9-Atom gesteuert.

Zudem erreicht der Katalysator mit der elektronenziehenden 4-Trifluormethylgruppe **49-(S)b** mit 66 % ee den höchsten Enantiomerenüberschuß in dieser Katalysatorreihe (Versuchsnr. 2-6). Wahrscheinlich geht 2-Isopropyl-1,4-naphthochinon mit seiner Doppelbindung eine zusätzlich bindende $\pi\pi$ -Wechselwirkung mit dem elektronenarmen *N*-(4-Trifluormethylbenzyl)rest des Katalysators ein und/oder der sterische Anspruch dieses *para*-Restes wirkt wie eine Klammer, die das 2-Isopropyl-1,4-naphthochinon, das Hydroperoxidanion und das Katalysatorokation in eine bestimmte Konformation zueinander zwingt, was dann ebenfalls für den acridinylsubstituierten Katalysator **39g** zutrifft.

Der diastereomere Katalysator zu **49-(S)a**, **49-(R)a** (Versuch 7), bildet, das (+)-Enantiomer im Überschuss, wobei **49-(R)a** gegenüber **49-(S)a** eine vergleichsweise verringerte Selektivität bei der Epoxidierung zeigt (32 % ee gegenüber 50 %). Der Unterschied der Katalysatoren **49-(R)a** und **48-(S)a** liegt im Stereozentrum C-9, **49-(R)a** besitzt dort die absolute (*R*)- und **49-(S)a** die (*S*)-Konfiguration. Es scheint, daß die Hydroxygruppe an dieser Position in Katalysator **49-(R)a** die enge Ionenpaarbildung mit dem Hydroperoxidanion bzw. die Annäherung und Fixierung des 2-Isopropyl-1,4-naphthochinons an das Ionenpaar stört und somit die Selektivität der Epoxidierung vermindert.

Weitere wertvolle experimentelle Informationen über Art und Ort der Substratbindung zum Katalysatorokation ergeben sich aus den Epoxidierungen mit den Katalysatoren **W1b-W1h** und **37g**, die sich aus der Quaternisierung des Chinidinabbauproduktes ergeben (Versuch 8-13). Diese

Katalysatoren bilden alle bevorzugt das (-)-Isomer, wie es auch bei der Stammverbindung BCNC der Fall ist, aber die Katalysatoren **W1b**, **W1d**, **W1f** und **W1h** weisen maximal 9.8 % ee reduzierte Selektivitäten auf.

Aus dieser Katalysatorreihe stechen **W1e** und **37g**, die mit sterisch hoch anspruchsvollen Anthracen- bzw. Acridinresten derivatisiert sind, mit Enantiomerenüberschüssen von 19.5% und 20 % hervor. Die Enantiomerenüberschüsse sind wesentlich niedriger als die der Cinchoninderivate und der neuen Katalysatoren (Versuch 2-7).

Diese Katalysatorklasse weist dieselbe absolute Stereochemie wie die Cinchoninderivate auf, besitzt aber in der Seitenkette weder ein chirales Zentrum noch eine Chinolineinheit. D. h. einerseits, daß bei diesen Katalysatoren die Stereochemie des Produktes allein durch die Chiralitätszentren C-2 und dem C-Atom mit dem Vinylrest am Chinuclidingerüst gesteuert werden muß. Andererseits kann das 2-Isopropyl-1,4-naphthochinon nicht mehr die postulierte π -Wechselwirkung mit dem Chinolin- bzw. Naphthalinrest eingehen, um eine Fixierung des Substrats am Katalysator zu ermöglichen.

Die Ergebnisse der Katalysatorklasse der Abbauprodukte unterstreichen die elementare Bedeutung des Chiralitätszentrum und des Chinolin- bzw. des Naphthalinsubstituenten im Seitenarm für die Enantioselektivität der Epoxidierung deutlich.

Auch die Bedeutung der sterischen und elektronischen Eigenschaften des *N*-Substituenten auf die Selektivität wird nochmals bestätigt, was u. a. die Enantiomerenüberschüsse der Katalysatoren mit den sterisch anspruchsvollen *N*-Substituenten **W1e** und **37g** im Vergleich zu den übrigen Katalysatoren ihrer Klasse (**W1b**, **W1d**, **W1f** und **W1h**).

Wird der Katalysator **W1b** mit den Katalysatoren **53** und **49-(S)b**, stellt man trotz gemeinsamen elektronenziehenden Trifluormethylbenzylrest bei **W1b** lediglich einen Enantiomerenüberschuß von 9.5 % fest. Demzufolge muß das Zusammenspiel des aromatischen Seitenarms mit sterisch anspruchsvollen *N*-Substituenten einen beträchtlichen Einfluß auf die Selektivität haben.

Bei den getesteten Katalysatoren der Cinchonidinreihe (Versuch 14-18 bzw. 20-24) wiederholen sich die Beziehungen zwischen Katalysatorstruktur und Selektivität der oben diskutierten Katalysatoren. Infolge der „pseudoenantiomeren“ Beziehung zu den Cinchonin- bzw. neuen Ammoniumsalzen, favorisieren diese Verbindungen (ausgenommen **52-(S)e**) die Bildung des (+)-Enantiomers. Dabei zeigen sowohl BCDC mit 46 % ee als auch QUIBEC mit 39 % ee im Vergleich zum „pseudoenantiomeren“ BCNC mit 42 % ee ähnliche Enantioselektivitäten.

Die Cinchonidin bzw. Chininderivate **W4**, **40g** und **41g**, die mit den anspruchsvollen Anthracenmethyl- bzw. Acridinmethylresten quaternisiert sind, erzielten bei der Epoxidierung

bemerkenswert hohe Enantioselektivitäten von 74 %, 71 % und 76 % ee und liegen weit über den erreichten Enantiomerenüberschüssen der entsprechenden Cinchoninderivate.

Dies ist besonders hervorzuheben, denn die im Rahmen dieser Arbeit erzielten Enantioselektivitäten liegen sogar über dem höchsten Enantiomerenüberschuß, den *Shioiri et al* bei dieser Epoxidierung erhalten haben (70 % ee).^[95]

Die Tatsache der höheren Enantioselektivitäten der Cinchonidinderivate gegenüber denen der Cinchoninderivate kann dadurch erklärt werden, daß die in den Cinchoninderivaten zur Vinylgruppe gerichtete Hydroxygruppe die Bindung bzw. Fixierung des 2-Isopropyl-1,4-naphthochinon zum Ionenpaar durch sterisch und elektronisch bedingte Abstoßung destabilisiert und so die Selektivität vermindert. Bei den Cinchonidin- und Chininkatalysatoren ist die Hydroxygruppe von der Vinylgruppe weg nach vorne gerichtet. So kann das 2-Isopropyl-1,4-naphthochinon durch den aromatischen Seitenarm und zusätzlich durch die Vinylgruppe fixiert und stabilisiert werden.

Ganz besonders hervorzuheben ist der neue Katalysator **52-(S)e**, der einen Enantiomerenüberschuß von 83 % ee erzielt. Das ist der bislang höchste Wert, der bei der Epoxidierung von 2-Isopropyl-1,4-naphthochinon überhaupt erreicht wurde. Dieser Katalysator besitzt anstelle des Chinolinseitenarms so wie **49-(S)a**, **49-(S)b** und **49-(R)a** einen Naphthalinrest und weist im Gegensatz zu Cinchonidin am C-9-Atom die (*R*)-Stereochemie (im Cinchonidin ist es die (*S*)-Konfiguration) auf, so daß die Hydroxygruppe auf Grund ihrer Lage im Katalysatorkation keine abstoßenden Wechselwirkungen mehr ausübt. Dies führt zudem dazu, daß das entsprechende (-)-Enantiomer im Überschuß gebildet wird.

Ähnlich wie die Abbauprodukte des Chinidins liefern auch hier die Katalysatoren aus den Chininabbauprodukten **W2b**, **W2e**, **W2f**, **W2h** und **38g** (Versuch 20-24) geringe Enantioselektivitäten (bis zu 8.7 % ee), wobei wieder die Katalysatoren mit den sterisch anspruchsvollen Anthracen- und Acridinresten **W2e** und **38g** mit 18 % und 20 % ee eine Sonderstellung einnehmen. Auch hier fehlt also ein entscheidender Molekülteil und eine entscheidende Chiralitätsinformation, wie bereits zuvor bei den Katalysatoren **W1b**, **W1d-W1f**, **W1h** und **37g** festgestellt wurde.

Die gewonnenen Erkenntnisse über die Art und den Ort der Bindung des Hydroperoxidations bzw. des 2-Isopropyl-1,4-naphthochinons an das Katalysatorkation, der bis hier beschriebenen Katalysatoren, sind in einer eigenen Modellvorstellung in *Abbildung 12* zusammengefaßt.

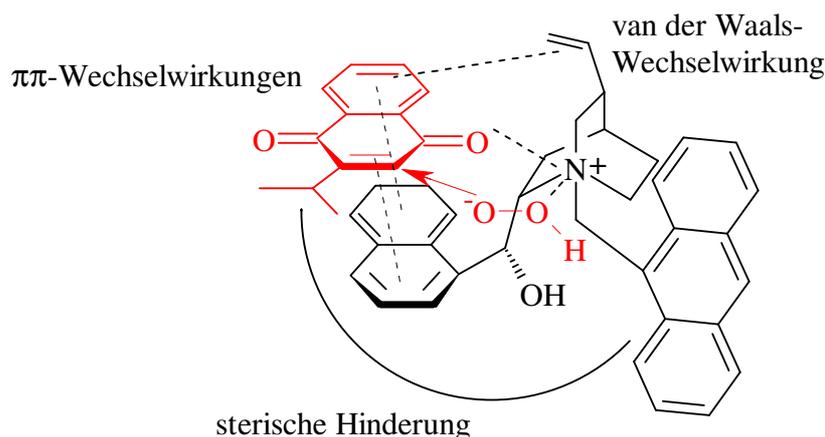


Abbildung 12: Eigene Modellbetrachtung zur enantioselektiven Epoxidierung von 2-Isopropyl-1,4-naphthochinon

Das Modell wird am Beispiel enantioselektive Epoxidierung von 2-Isopropyl-1,4-naphthochinon mit dem neuen Katalysator **52-(S)e**, der mit 84 % ee den höchsten literaturbekannten Enantiomerenüberschuß übertrifft, veranschaulicht.

Der Naphthalinseitenarm bildet eine Art Plattform, auf die sich das nahezu planare 2-Isopropyl-1,4-naphthochinon legen kann. Da sich die sperrige Isopropylgruppe des Naphthochinons und der Anthracensubstituent des Katalysator kations aus sterischen Gründen weitgehend voneinander zu entfernen versuchen, wird das 2-Isopropyl-1,4-naphthochinon in der abgebildeten Position gelenkt und gehalten. Durch weitere attraktive Kräfte, wie die $\pi\pi$ -Wechselwirkungen und die van-der-Waals-Kräfte zwischen Carbonylgruppe und dem positiv geladenen Stickstoff, wird das Naphthochinon stereoselektiv fixiert und dann epoxidiert. Der Vinylgruppe wird eine Stützfunktion zugeschrieben, die die Fixierung des Naphthochinons unterstützt. Auch in diesem Modell wird die Stereochemie des Produktes durch die Konfiguration der chiralen Zentren C-8 (nach der Zählweise der Cinchonaalkaloide) und C-9 im Katalysator kation gesteuert, d. h. Cinchoninderivate liefern somit vorrangig das (-)-Enantiomer, Cinchonidinderivate ergeben vorrangig das (+)-Isomer.

Im Ionenpaar sollte sich das Hydroperoxid anion so ausrichten, daß einerseits der negativ geladene Sauerstoff mit dem β -C-Atom des Naphthochinons wechselwirken kann und andererseits die OH-Gruppe durch den positiv geladenen Stickstoff stabilisiert wird (wie in *Abbildung 12* angedeutet).

Inwieweit das in dieser Arbeit entwickelte Modell erweiterbar ist, müssen weitere Experimente, vorzugsweise mit Katalysatoren auf der Basis der Chinaalkaloide, die u. a. am aromatischen Seitenarm modifiziert sind, zeigen.

Eine andere, neue Katalysatorklasse, die bei der Epoxidierung getestet wird, sind die Lupininiumsalze **36a-36f**, **K1** und **K2** (Versuch 28-35), wobei die Produkte in den meisten Fällen in guten Ausbeuten von 60-97 % isoliert werden können. Bei fast allen Ammoniumsalzen wird die Bildung des (+)-Enantiomers bevorzugt. Die Enantiomerenüberschüsse dieser Katalysatoren liegen im Bereich von 10 % bis 41 %, wobei die Katalysatoren mit dem Trifluormethyl- bzw. Anthracenylrest **36b** und **36e** mit 37 % und 41 % ee die höchsten Selektivitäten ihrer Klasse liefern.

Diese Ergebnisse können mit Hilfe der in *Abbildung 12* beschriebenen Modellvorstellung erklärt werden.

Die Lupininiumsalze besitzen auf Grund der Inversion am Stickstoffatom ein *cis* verknüpftes Chinolizidingerüst, wobei beide Ringe die Sesselkonformation einnehmen, so daß eine definierte Abschirmung des Stickstoffatoms erfolgen kann. Eine weitere Abschirmung des Stickstoffatoms erfolgt durch die Quaternisierung eingeführten *N*-Substituenten, wobei vor allem sterisch anspruchsvolle Substituenten, wie der Anthracenylmethylrest in **36e**, das 2-Isopropyl-1,4-naphthochinons in eine bestimmte stereospezifische Position dirigieren und durch $\pi\pi$ -Wechselwirkungen in dieser Position halten können.

Bei den Lupininkatalysatoren fehlt jedoch ein aromatischer Seitenarm, wie den Chinolin- bzw. Naphthalinseitenarm, der ein wichtiges Strukturelement für die Enantioselektivität der Epoxidierung von 2-Isopropyl-1,4-naphthochinon darstellt. Das hat zum einen zur Folge, daß die Stereochemie durch die hier vorhandenen Chiralitätszentren am C-1, C-10 des Chinolizidingerüsts und am Ammoniumstickstoff gesteuert werden muß, und zum anderen kann das 2-Isopropyl-1,4-naphthochinon nicht mehr die vorgeschlagene $\pi\pi$ -Wechselwirkung mit dem Chinolinrest eingehen.

Wie die Ergebnisse zeigen, scheint die stereospezifische Stabilisierung des Substrat-Ionenpaar-Komplexes hier ausschließlich durch den *N*-Substituenten zu erfolgen, was vor allem bei den Katalysatoren **36b** mit dem elektronenziehenden 4-Trifluormethylbenzylrest und **36e** mit dem sterisch anspruchsvollen Anthracenylmethylrest gegeben ist, die Enantiomerenüberschüsse von 37 % und 41 % ee erzielen.

Somit sorgt in den Lupininiumsalzen ein *N*-Substituent, wie der Anthracenrest für eine Art Plattform, an die sich das 2-Isopropyl-1,4-naphthochinon via $\pi\pi$ -Wechselwirkungen binden kann und durch die sterischen Effekte des Substituenten in die stereospezifische Position dirigiert wird.

In der Reihe Lupininiumsalze nimmt der Katalysator **36d** eine Sonderstellung ein, da er vorrangig das (-)-Enantiomer bildet und zu einem geringeren Enantiomerenüberschuß als die

übrigen Katalysator dieser Klasse (8.2 % ee) führt. Außerdem ist zu beobachten, daß sich der Katalysator bei der Epoxidierung zersetzt, worauf eine ungewöhnliche Farbreaktion hinweist und sich die chemische Ausbeute von 36 % erklären läßt.

Bei den Epoxidierungen mit den Guanidiniumsalzen **21-32** (Versuch 36-41) kann das Produkt in durchweg guten Ausbeuten (70-97 %), aber nur als nahezu racemisches Produktgemisch (0.3-5.4 % ee) isoliert werden. Im Gegensatz zu den Lupiniumsalzen wird die Bildung des (-)-Enantiomers bevorzugt. Die Ergebnisse zeigen, daß die Guanidiniumsalze zwar eine hohe katalytische Wirkung aufweisen, aber keinen Einfluß auf die Selektivität nehmen.

Die Guanidingerüst stellt ein flaches Molekül dar, so daß das quartäre Stickstoffatom nicht abgeschirmt wird, um das 2-Isopropyl-1,4-naphthochinon in eine stereospezifische Lage zu dirigieren und dort zu stabilisieren. Zudem fehlt die für den katalytischen Mechanismus wichtige aromatische Struktureinheit, die das Naphthochinon durch $\pi\pi$ -Wechselwirkung fixieren, so daß eine stereoselektive Epoxidierung nicht erfolgen kann.

Dieses Kapitel abschließend seien noch einmal die geradezu hervorragenden Enantioselektivitäten einiger Katalysatoren (**W4**, 74 % ee; **40g**, 71 % ee; **41g**, 76 % ee; **52-(S)e**, 84 % ee) hervorgehoben, die alle früheren Befunde übertreffen.

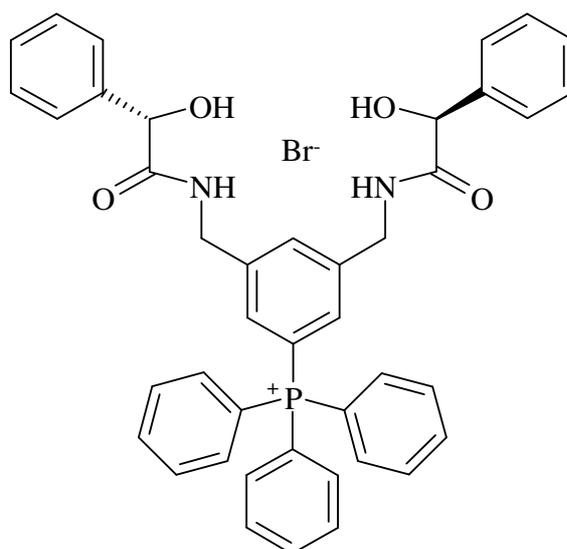
5.3 Benzylierung von β -Ketoestern

5.3.1 Literaturübersicht zur PTC-Benzylierung von 2-(*tert.*-Butoxycarbonyl)-cyclopentanon

β -Ketoester stellen auf Grund des CH-aciden α -C-Atoms eine interessante Ausgangsverbindung für Alkylierungen unter PTC-Bedingungen dar. So wurde im Arbeitskreis um *Manabe* die Benzylierung von 2-Alkoxycarbonylcyclopentanonderivaten unter PTC-Bedingungen untersucht.^[98]

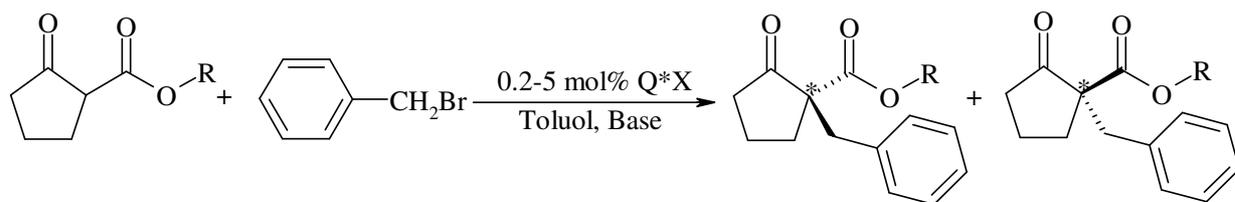
Dabei wurden die Reaktionsbedingungen bezüglich der Lösungsmittel, der Basen, der Temperatur, der Reaktionszeit, der Katalysatormenge und der Edukte variiert. Die eingesetzten Katalysatoren sind in diesem Fall nicht die gängigen Chinaalkaloide sondern chirale Phosphoniumsalze. Derartige Phosphoniumsalze wurden von *Manabe* entwickelt und erstmals als Phasentransfer-Katalysatoren in der Umsetzung von β -Ketoestern eingesetzt.

Ein besonders geeigneter PT-Katalysator stellt das in Schema 27 abgebildete Phosphoniumsalz dar, das die asymmetrische Benzylierung von 2-(*tert.*-Butoxycarbonyl)cyclopentanon mit einer Enantioselektivität von bis zu 50 % ee katalysiert.



Schema 27: Chirales Phosphoniumsalz

Die Tabelle 9 faßt einige Ergebnisse der Untersuchungen von *Manabe* zusammen, wobei ausschließlich das in Schema 27 vorgestellte Phosphoniumsalz (Q*X) als PT-Katalysator eingesetzt wurde.



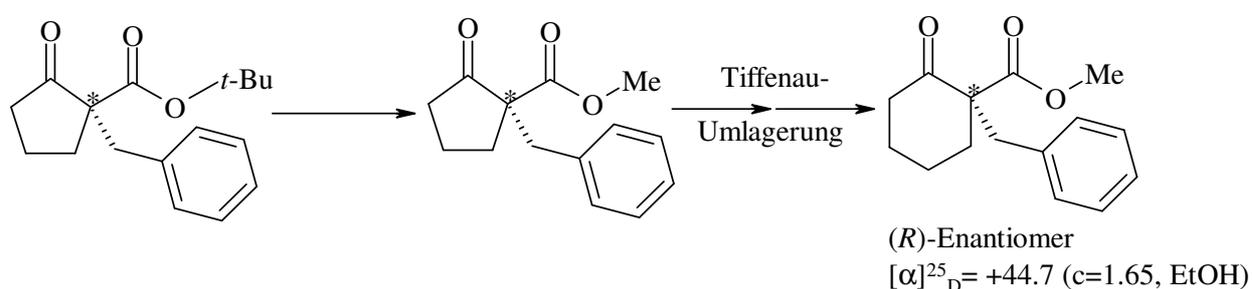
Schema 28: Benzylierung von 2-Alkoxycarbonylcyclopentanon

Versuch	R	Q*X (mol%)	Base	T (°C)	Zeit (h)	c. A. (%)	ee (%)
1	Me	1.0	ges. K ₂ CO ₃	20	24	50	1 (R)
2	Bz	1.0	ges. K ₂ CO ₃	20	24	88	4 (k. A.)
3	<i>t</i> -Bu	1.0	ges. K ₂ CO ₃	20	24	43	39 (R)
4	<i>t</i> -Bu	1.0	10 %-ige NaOH	20	6.0	75	4 (R)
5	<i>t</i> -Bu	1.0	10 %-ige K ₂ CO ₃	20	24	5.0	20 (R)
6	<i>t</i> -Bu	1.0	40 %-ige K ₂ CO ₃	20	24	21	32 (R)
7	<i>t</i> -Bu	1.0	K ₂ CO ₃	20	24	67	1.0 (S)
8	<i>t</i> -Bu	5.0	ges. K ₂ CO ₃	20	24	47	38 (R)
9	<i>t</i> -Bu	0.2	ges. K ₂ CO ₃	20	24	37	40 (R)
10	<i>t</i> -Bu	1.0	ges. K ₂ CO ₃	20	168	80	38 (R)
11	<i>t</i> -Bu	1.0	ges. K ₂ CO ₃	0	168	44	50 (R)

Tabelle 9: Benzylierung von 2-Alkoxycarbonylcyclopentanon

Bei den Benzylierungen mit dem vorgestellten Katalysator wird vorrangig das (*R*)-Enantiomer gebildet. Die intensiven Untersuchungen haben ergeben, daß sich der β -Ketoesters 2-(*tert.*-Butoxycarbonyl)cyclopentanon für diese stereoselektive Benzylierung besonders eignet (20-50 % ee). Dabei wird das Benzylierungsprodukt in Gegenwart des PT-Katalysators, mit gesättigter K_2CO_3 -Lösung als Base in Toluol mit einer Selektivität von bis zu 50 % ee gebildet (Versuch 8-11 Tabelle 9).

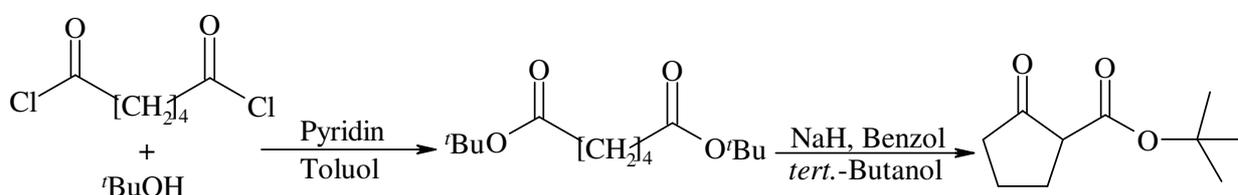
Die absolute Konfiguration des Benzylierungsproduktes 2-(*tert.*-Butoxycarbonyl)-2-benzylcyclopentanon wurde ermittelt, indem das Produkt in den entsprechenden Methylester und anschließend durch Ringerweiterung in das in seiner Drehung bekannte Cyclohexanonderivat überführt wurde (Schema 28).^[98]



Schema 28: Ermittlung der absoluten Konfiguration des Benzylierungsproduktes

5.3.2 Eigene Untersuchungen zur PTC-Benzylierung von 2-(*tert.*-Butoxycarbonyl)-cyclopentanon

Es wird die Benzylierung von 2-(*tert.*-Butoxycarbonyl)cyclopentanon unter PTC-Bedingungen untersucht, wobei die im Rahmen dieser Arbeit dargestellten Katalysatoren eingesetzt werden. Dazu muß zunächst das Edukt 2-(*tert.*-Butoxycarbonyl)cyclopentanon hergestellt werden, was über eine zweistufige Synthese gelingt, die im Folgenden beschrieben wird (Gleichung 33)



Gleichung 33: Darstellung von 2-(*tert.*-Butoxycarbonyl)cyclopentanon

Zunächst wird Adipinsäuredichlorid mit *tert.*-Butanol in einer Ausbeute von 47 % zum Diester umgesetzt. Im zweiten Schritt erfolgt eine intramolekulare Dieckmann-Kondensation, wobei das gewünschte 2-(*tert.*-Butoxycarbonyl)cyclopentanon in 75 %-iger Ausbeute entsteht (Lit.^[99]: 73 %).

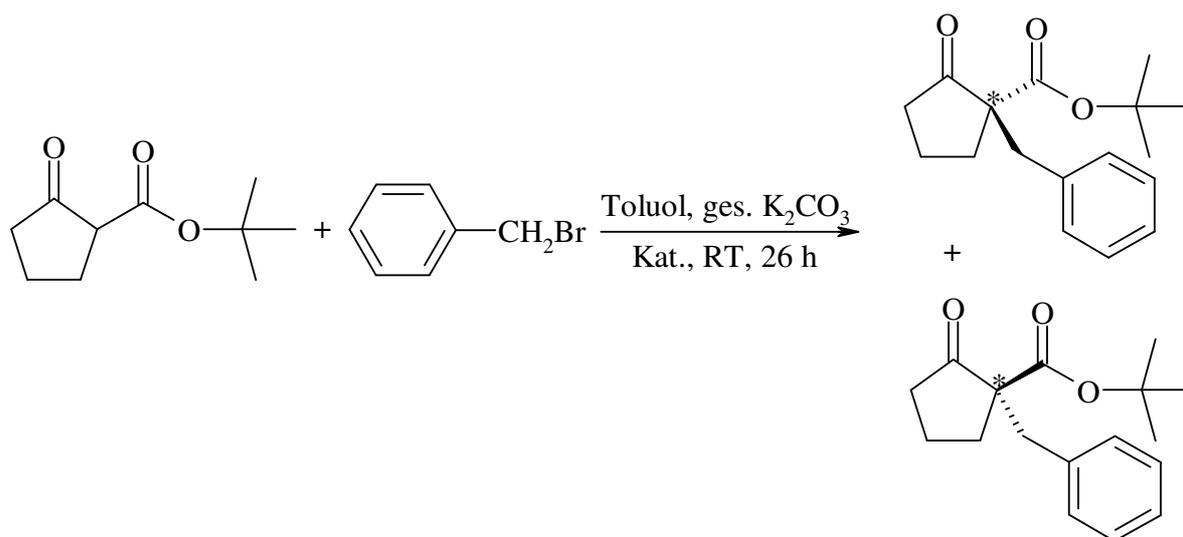
Die nachfolgenden PTC-Benzylierungen von 2-(*tert.*-Butoxycarbonyl)cyclopentanon werden unter den Reaktionsbedingungen durchgeführt, die sich bei den Untersuchungen von *Manabe* schon bewährt haben, d. h. daß die Reaktion in Toluol mit gesättigter K_2CO_3 -Lösung als Base bei RT durchgeführt wird.^[98]

Unter den verwendeten Reaktionsbedingungen läuft die unkatalysierte Reaktion nicht ab.

Ähnlich wie bei den anderen durchgeführten PTC-Reaktionen werden auch hier die Enantiomerenüberschüsse durch HPLC-Messungen bestimmt. Dazu dient wieder die Chiralcel OD HPLC-Säule.

Zu Vergleichszwecken wird zusätzlich noch das racemische Produktgemisch durch Benzylierung von 2-(*tert.*-Butoxycarbonyl)cyclopentanon unter PTC-Bedingungen mit Tetrabutylammoniumchlorid als PT-Katalysator hergestellt.

Die chemischen Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse für die Benzylierung von 2-(*tert.*-Butoxycarbonyl)cyclopentanon (Gleichung 34) sind in Tabelle 10 zusammengefaßt.



Gleichung 34: Benzylierung von 2-(*tert.*-Butoxycarbonyl)cyclopentanon

Versuch	Katalysator	c.A. (%)	Ee (%)
1	ohne	-	-
2	BCNC	97	46 (S)
3	53	96	31 (S)
4	39g	48	39 (S)
5	48-(S)a	21	52 (S)
6	48-(S)b	56	37 (S)
7	37g	83	47 (S)

8	W1d	77	7.5 (R)
9	W1e	84	23 (S)
10	BCDC	99	33 (R)
11	QUIBEC	99	6.9 (R)
12	W4	59	35 (R)
13	40g	72	16 (R)
14	41g	36	30 (R)
15	38g	69	46 (S)
16	W2e	67	35 (S)
17	36a	37	23 (R)
18	36b	37	5.0 (R)
19	36c	66	11 (R)
20	36d	48	11 (S)
21	36e	81	23 (R)
22	36f	52	29 (R)
23	K1	42	26 (R)
24	K2	64	27 (R)
25	22	81	3.0 (R)
26	26	55	1.2 (R)
27	30	31	2.2 (R)
28	31	82	0.3 (R)
29	32	82	0.5 (R)

Tabelle 10: Ergebnisse der Benzylierung von 2-(*tert.*-Butoxycarbonyl)cyclopentanon

Wie auch schon bei der Oxidation von 2-Ethyl-1-tetralon (Kapitel 5.1.2) zu sehen ist, wird auch hier sowohl von den Cinchoninderivaten BCNC und **53** als auch von den neuen Katalysatoren **49-(S)a** und **49-(S)b** das (*S*)-Enantiomer bevorzugt gebildet.

Im Gegensatz zur Oxidation vom Tetralonderivat und zur Epoxidierung vom Naphthochinonderivat erhöhen sich bei der Benzylierung von 2-(*tert.*-Butoxycarbonyl)cyclopentanon die Enantiomerenüberschüsse bei den Cinchoninderivaten einschließlich der neuen Katalysatoren **49-(S)** (Versuchsnr. 2-6) nicht, wenn anstelle der unsubstituierten Benzylderivate BCNC und **49-(S)a** die Ammoniumsalze **53** und **49-(S)b** mit

dem elektronenziehenden *para*-substituierten Trifluormethylbenzylrest eingesetzt werden. Hier weisen die Katalysatoren **53** und **49-(S)b** mit 31 % und 37 % ee deutlich niedrigere Selektivitäten gegenüber BCNC und **49-(S)a** mit 46 % und 52 % ee auf. Dagegen zeigt das Cinchoninderivat **39g** mit seinen sterisch hoch anspruchsvollen Acridinylsubstituenten mit einem Enantiomerenüberschuß von 39 % eine etwas geringere Selektivität als BCNC (46 % ee).

Den Ergebnissen zufolge sind offenbar in diesem Fall vornehmlich sterische Effekte und weniger elektronische Gegebenheiten für die erhöhte Selektivität verantwortlich.

Die während dieser Arbeit entwickelten Ammoniumsalze mit dem veränderten Seitenarm am Chinuclidingerüst **49-(S)a** und **49-(S)b** liefern in etwa dieselben Enantiomerenüberschüsse (52 % und 37 % ee) wie die entsprechenden Cinchoninderivate BCNC und **53** (46 % und 31 % ee).

Auch die Abbauprodukte des Chinidins **37g**, **W1d** und **W1e** (Versuchsnr. 7-9), die zwar dieselbe absolute Stereochemie wie die Cinchoninderivate aufweisen, aber in der Seitenkette weder einen Chinolinseitenarm noch ein weiteres Chiralitätszentrum besitzen, erzielen mit 47 % und 29 % ee für **37g** bzw. **W1e** vergleichbare Selektivitäten wie BCNC, **53**, **49-(S)a** und **49-(S)b** (31, 52 und 37 % ee).

Demzufolge werden die Enantioselektivitäten dieser Benzylierung weniger durch den aromatischen Seitenarm und das Chiralitätszentrum C-9, sondern durch andere Strukturelemente, wie die Hydroxygruppe und den *N*-Substituenten, des Katalysators bestimmt.

Eine Ausnahme bei der Betrachtung der Ergebnisse stellt die Benzylierung von 2-(*tert.*-Butoxycarbonyl)cyclopentanon mit dem Katalysator **W1d** dar, der mit dem 4-Nitrobenzylrest alkyliert ist, dar. Mit einem Enantiomerenüberschuß von 7.5 % (*R*) weist dieser Katalysator nicht nur die geringste Selektivität in dieser Reihe auf, sondern bildet auch bevorzugt das (*R*)-Enantiomer. Dies verfestigt noch die Annahme, daß die Selektivität vornehmlich durch sterische Effekte gesteuert wird.

Die Katalysatoren auf Basis von Cinchonidin und Chinin (Versuch 10-14) zeigen im Vergleich zu den Cinchoninderivaten deutlich reduzierte Selektivitäten, wobei wieder die bevorzugte Bildung des enantiomeren Produktes, also der (*R*)-Form induziert wird. So erzielt BCDC im Vergleich zum „pseudoenantiomeren“ BCNC einen geringeren Enantiomerenüberschuß von mit 33 % (*R*) gegenüber 46 % (*S*). Dieses Verhalten setzt sich bei den anthracenyl- und dem acridinylsubstituierten Katalysatoren **W4**, **40g** und **41g** fort, denn auch sie erzielen mit 35 %, 16 % und 27 % ee deutlich niedrigere Enantioselektivitäten als das entsprechende Cinchoninderivat **39g** (39 % ee).

Daraus wird die elementare Bedeutung der Hydroxy- und der Vinylgruppe für die Bindung des Substratanions an das Katalysatorkation deutlich. Ähnlich wie bei der Oxidation von 2-Ethyl-1-tetralon (Kapitel 5.1.2) kann bei den Cinchoninderivaten, wie bei BCNC, die Vinyleinheit die Hydroxygruppe durch sterisch bedingte Wechselwirkungen in Position zum Enolation halten, was zur Stabilisierung des Ionenpaares führt. Bei den Cinchonidin- und Chininderivaten ist diese Stützfunktion nicht mehr gegeben.

Die Tendenz der Erhöhung der Enantioselektivität mit steigendem sterischem Anspruch des *N*-Substituenten im Ammoniumsalz zeigt sich auch, mit Ausnahme von **39g**, innerhalb dieser Katalysatorreihe (von 33 % ee mit BCDC zu 35 % ee mit **W4**).

Die Katalysatoren der Abbauprodukte von Chinin **38g** und **W2e** (Versuch 15 und 16) untermauern die aufgeführten Annahmen mit den erreichten Enantiomerenüberschüssen von 46 % und 35 %.

Diesen Ergebnissen zufolge sorgt hier von Seiten des Katalysators hauptsächlich die Chinuclidineinheit, die Hydroxygruppe und der *N*-Substituent, weniger der Methoxychinolin-, Chinolin- oder der Naphthalinrest, für die Bindung des Substrats, bei dem hauptsächlich die Enolateinheit für eine enge Wechselwirkung sorgen wird.

Die Aussagen lassen sich ebenfalls auf die neue Katalysatorklasse mit dem Lupiningerüst übertragen (Versuchsnr. 18-24). Mit allen Lupininiumsalzen wird die Synthese des (*R*)-Enantiomers bevorzugt.

Die Lupininiumsalze mit den *para*-substituierten elektronenziehenden Benzylresten **36b-d** erzielen mit Enantiomerenüberschüssen von 5.0 bis 10.8 % auch deutlich reduzierte Selektivitäten gegenüber dem Lupininiumsalze **36a** mit dem unsubstituierten Benzylrest, der 23 % ee liefert.

Es zeigt sich auch hier, daß der steigende sterische Anspruch des *N*-Substituenten von Benzyl- zu Naphthyl- (**K1**), Anthracenyl- (**36e**) oder Chinolinylnrest (**36f**, **K2**) im Katalysator zu höheren Selektivitäten auf bis zu 29 % ee führt.

Die Guanidiniumsalze (Versuch 25-29) weisen auch hier eine hohe katalytische Wirkung auf, wobei aber die Bildung des (*R*)-Enantiomers nur wenig bevorzugt wird. Die Enantiomerenüberschüsse reichen lediglich bis zu 3.0 %, so daß diese Katalysatorklasse auch für die Benzylierung von 2-(*tert.*-Butoxycarbonyl)cyclopentanon als ungeeignet erscheint.

Es muß auch hier darauf hingewiesen werden, daß es zur vollständigen Untersuchung dieser Reaktion zahlreicher zusätzlicher Experimente bedarf, um den Mechanismus aufzuklären. Im

Zuge dieser Zusatzexperimente würde es sich nach den oben erhaltenen Ergebnisse anbieten, weitere Katalysatoren sowohl auf Basis der Chinaalkaloide und deren Abbauprodukte als auch auf Basis von Lupinin zu untersuchen, die z. B. mit elektronisch und sterisch unterschiedlichen *N*-Substituenten alkyliert würden.

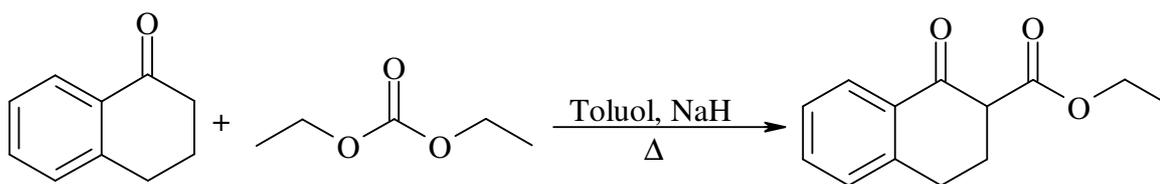
An dieser Stelle muß außerdem darauf aufmerksam gemacht werden, daß keinerlei Optimierungen der Benzylierungen bezüglich der Enantioselektivitäten angestellt wurden. Dies scheint aber äußerst lohnenswert, da die Katalysatoren leicht zugänglich sind. Im Zuge dieser Optimierungen würde es sich nach den oben erhaltenen Ergebnissen anbieten zuerst die Reaktionstemperatur und –zeit zu variieren.

5.4 Michael-Addition

5.4.1 Eigene Untersuchungen und Ergebnisse zur PTC-Michael-Addition von 2-(Ethoxycarbonyl)-1-tetralon an Acrylsäuremethylester

In diesem Kapitel wird eine neuartige Michael-Addition unter PTC-Bedingungen vorgestellt, die im Rahmen dieser Arbeit entwickelt wurde, wobei 2-(Ethoxycarbonyl)-1-tetralon als CH-acide Verbindung dient während Acrylsäuremethylester als Michael-Akzeptor fungiert.

Die Ausgangsverbindung für diese neue Michael-Addition wird vorweg über eine einfache Synthese aus 1-Tetralon durch Umsetzung mit Diethylcarbonat dargestellt (Gleichung 35). Dabei wird das gewünschte 2-(Ethoxycarbonyl)-1-tetralon in 71 %-iger Ausbeute erhalten (Lit.^[100]: 61 %).



Gleichung 35: Darstellung von 2-(Ethoxycarbonyl)-1-tetralon

In zahlreichen Vorversuchen werden zuerst einmal einige Reaktionsparameter ermittelt. Die wichtigsten Ergebnisse dieser einleitenden Experimente werden im Folgenden vorgestellt.

1. Zur Deprotonierung des β -Ketoesters reicht gesättigte Kaliumcarbonat-Lösung aus, um 1.0 mmol des Aldehyds mit einer annehmbaren Umsetzungsgeschwindigkeit bei dieser flüssig-flüssig PTC-Reaktion umzusetzen.

2. Das Acrylat wird in vierfachem Überschuß zum β -Ketoester eingesetzt, da sich bei kleineren Überschüssen die Reaktionszeit wesentlich verlängert.
3. Die Reaktion wird bei Raumtemperatur in dem Lösungsmittel Toluol durchgeführt, um eine effektive Umsetzung zu ermöglichen. Bei Reaktionstemperaturen im Bereich von -10 – 0°C läuft die Michael-Addition sehr langsam bis gar nicht ab. Mit dem unpolaren Toluol kann eine Solvation des Ionenpaares unterbunden werden, so daß die Bildung eines engen Ionenpaares mit hoher fixierter Orientierung von Katalysator-kation und Substratanion gefördert wird.
4. Idealerweise findet unter den beschriebenen Reaktionsbedingungen die unkatalysierte Reaktion nicht statt. So entsteht auch nach 168-stündigem Rühren ohne Katalysator, aber ansonsten gleichen Bedingungen kein Produkt, wie durch DC- und NMR-Untersuchungen gezeigt werden kann.

Alles in allem erfüllen diese gefundenen Reaktionsparameter alle Voraussetzungen, die eine enantioselektive PTC-Reaktion aufweisen sollte.

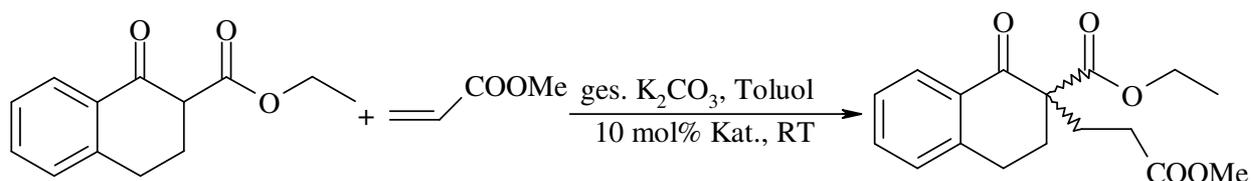
Als nächstes muß eine verlässlichen und schnell durchzuführende Methode zur Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse entwickelt werden. Dazu bietet sich auch hier die HPLC-Methode an. Tatsächlich können beide Enantiomere des entstehenden 2-(3-Methoxy-3-oxopropyl)-2-(ethoxycarbonyl)-1-tetralons an der chiralen Chiralcel OD HPLC-Säule getrennt werden, so daß die Enantiomerenüberschüsse bei den einzelnen Reaktionen bestimmt werden können.

Diese Chiralcel OD HPLC-Säule besitzt Cellulosecarbamate als chirales Adsorbens. Wie bei allen zuvor angewendeten HPLC-Methoden weisen auch bei der Trennung dieser Reaktionansätze die Produktenantimere unterschiedliche Retentionszeiten auf, wobei die Enantiomere über deren UV-Absorptionen detektiert werden können. Um verlässliche Integralflächen der einzelnen Produktenantimere zu erhalten, wird das Rohprodukt flash-chromatographisch aufgereinigt.

Das Produkt 2-(3-Methoxy-3-oxopropyl)-2-(ethoxycarbonyl)-1-tetralon ist weder als Racemat noch in enantiomerenreiner Form bisher in der Literatur beschrieben, so daß die absolute Stereochemie von dem Enantiomer mit positiver spezifischer Drehung bzw. negativer spezifischer Drehung auch nicht bekannt ist. In der folgenden Tabelle, die die Ergebnisse der neuen Michael-Addition mit den eingesetzten Katalysatoren zeigt, sind deshalb ausschließlich die Vorzeichen der Drehwerte des Produktenantimeregemisches angegeben.

Bei dieser Reaktion werden hauptsächlich die im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Katalysatoren eingesetzt, wobei die Reaktionen abgebrochen und aufgearbeitet werden, bei denen gemäß DC-Untersuchungen kein β -Ketoester mehr zu detektieren ist oder spätestens nach

24 h Reaktionszeit. Die Umsetzungen und Ergebnisse sind in Gleichung 36 und Tabelle 11 zusammengefaßt.



Gleichung 36: Michael-Addition von 2-(Ethoxycarbonyl)-1-tetralon an Acrylsäuremethylester

Versuch	Katalysator	Zeit (h)	c. A. (%)	ee (%)	Vorzeichen des Drehwertes
1	BCNC	19.5	76	7.1	(+)
2	53	22	69	6.2	(+)
3	39g	24	21	4.0	(-)
4	37g	4.0	37	5.0	(+)
5	QUIBEC	4.5	58	8.7	(-)
6	41g	19.5	67	22	(-)
7	BCDC	4.5	80	13	(-)
8	W4	24	78	15	(-)
9	40g	24	47	17	(-)
10	38g	4.0	92	5.0	(+)
11	36a	24	37	3.5	(+)
12	36b	24	60	3.3	(+)
13	36c	24	43	2.9	(+)
14	36d	24	80	1.1	(-)
15	36e	24	58	15	(+)
16	36f	24	52	0.8	(+)
17	21	24	93	0.5	(+)
18	26	24	70	1.4	(-)
19	30	24	80	3.7	(+)
20	31	24	89	1.0	(-)

Tabelle 11: Ergebnisse der Michael-Addition

Die Cinchoninderivate (Versuch 1-3) BCNC und **53** bevorzugen die Bildung des (+)-Enantiomer. Dabei liefern BCNC und **53** mit der Trifluormethylbenzylgruppe ee-Werte von 7.1 und 6.2 %, während der Katalysator **39g**, der eine Acridineinheit besitzt, eine Enantioselektivität von lediglich 4.0 % ee aufweist, wobei jedoch das (-)-Enantiomer geringfügig bevorzugt gebildet wird.

Demzufolge ist an dieser Stelle noch kein eindeutiger Trend auszumachen, inwieweit eine elektronenärmere oder sterisch anspruchsvolle Benzyleinheit die Enantioselektivität dieser Reaktion beeinflusst.

Werden die Ergebnisse der Katalysatorklasse, die zu Cinchonin „pseudoenantiomer“ sind und ein Chinin- oder Cinchonidingerüst haben, betrachtet, so können weitere Aussagen gemacht werden, die für die Selektivität bei dieser Reaktion wichtig sind (Versuch 5-9).

Der Anthracen- und Acridinrest sorgen in dieser Reihe für eine Steigerung der Enantioselektivität. So steigt der ee-Wert von 8.7 auf 22 %, wenn der Phenylrest im Chinin durch einen Acridinylrest ausgetauscht wird.

Dies zeigt sich ebenfalls bei den Cinchonidinderivaten, wobei die Enantioselektivität von 13 % auf 17 % ee für BCDC und **40g** steigt. Sowohl die Acridin- als auch die Anthracengruppe müssen also durch den sterischen Anspruch und/oder spezifische $\pi\pi$ -Wechselwirkungen für eine besondere Anlagerung vom Substratanion an das Katalysatorkation sorgen, die dann zur Bildung des entsprechenden Isomers führt.

Die Katalysatoren der Abbauprodukte des Chinidins bzw. Chinins **37g** und **38g** bilden beide vorzugsweise das (+)-Enantiomer mit geringen Selektivitäten von 5.0 % ee. Diese Ammoniumsalze besitzen kein stereochemisches Zentrum und keinen Chinolinheterocyclus im Seitenarm mehr. Offensichtlich beeinflussen auch bei dieser neuartigen Michael-Addition diese beiden Strukturmerkmale der Chinaalkaloide die Selektivitäten entscheidend.

Hier sind natürlich noch einige Untersuchungen notwendig, um diese Ergebnisse näher zu beleuchten. So bieten sich für weitere Experimente z. B. Katalysatoren mit Cinchonidin- und Chiningerüst an, die elektronenarme *N*-Substituenten und eine veretherte Hydroxygruppe besitzen.

Auch weiterführende Untersuchungen mit den Katalysatoren der Abbauprodukte mit unterschiedlichen *N*-Substituenten erscheinen sinnvoll.

Mit den Lupiniuniumsalzen **36a-f** wird etwas die Synthese des (+)-Enantiomers begünstigt (Versuch 11-16), aber die Enantioselektivitäten liegen lediglich um 3.0 %. Das Ammoniumsalz **36e** mit der Anthracengruppe bildet mit einem deutlich höheren Enantiomerenüberschuß von

15.4 % in dieser Katalysatorklasse die Ausnahme. Also trägt auch hier ein sterisch anspruchsvoller N-Substituent durch sterische Effekte im entscheidenden Maße zu der stereospezifischen Fixierung des Substratanion bei. Zudem verfestigt sich weiter, daß die Enantioselektivitäten dieser Michael-Addition hauptsächlich durch den Chinolinseitenarm mit dem Chiralitätszentrum bestimmt werden.

Auch hier bezieht der Katalysator **36d** mit seiner Nitrobenzylgruppe eine Sonderstellung, da dieses Ammoniumsalz die Bildung des (-)-Enantiomers geringfügig beeinflusst.

Die Guanidiniumsalze (Versuch 16-20) liefern in den meisten Fällen bessere Ausbeuten als die übrigen getesteten Katalysatoren, aber ein nahezu racemisches Produktbild (0.5 % ee für **21** bis 3.7 % ee für **30**)

Diese neuartige Michael-Addition unter PTC-Bedingungen stellt kompliziertes System dar, bei dem weitere Untersuchungen zeigen müssen, inwieweit die einzelnen Strukturelemente der jeweiligen Ammoniumsalze die Enantioselektivitäten steuern. Dazu können zusätzliche Experimente mit veränderten Katalysatoren dienen, wie oben schon angedeutet.

Diese Michael-Addition stellt ebenfalls eine optimierungswürdige PTC-Reaktion dar, denn bei vielen PTC-Reaktionen, die durch Derivate der Chinaalkaloide katalysiert werden, wurden zunächst nur kleine ee-Werte erhalten, die dann aber auf beachtliche Enantiomerenüberschüsse von 80-100 % gesteigert werden konnten. Zudem wird hier lediglich ein Reaktionsparameter in beschränktem Maße untersucht. So ist es durchaus sinnvoll, z. B. den Michael-Akzeptor zu verändern, wobei u. U. der Acrylsäure-*tert.*-butylester mit seiner sperrigen Estergruppierung für deutlich erhöhte Enantioselektivitäten sorgen kann. Aber auch die Variation des Base, der Temperatur, der Lösungsmittelmengen und der Eduktverhältnisse usw. sind weitere Ansatzpunkte.

6 Experimentaltteil

Verwendete Geräte

Siedepunkte:	Bei Kugelrohrdestillationen wird die Temperatur des Luftbades angegeben. Bei Vakuumdestillationen erfolgt die Druckangaben in Millibar oder Torr.
Schmelzpunkt:	Büchi 510 Schmelzpunktapparatur nach Dr. Tottoli der Firma Büchi. Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert.
Drehwerte:	Polarimeter DIP-360 der Firma Jasco
IR-Spektren:	Genesis FT-IR der Firma Mattson, Flüssigkeiten wurden in Reinsubstanzen zwischen NaCl-Platten vermessen, Festsubstanzen als KBr-Preßling.
NMR-Spektren:	DRX 500 der Firma Bruker (500 MHz) AC 250-P der Firma Bruker (250 MHz) TMS als interner Standard
Massenspektren:	MALDI-TOF-MS: Voyager-DE der Firma PerSeptive Biosystems. Matrix: 2,5-Dihydroxybenzoesäure (DHB) Laser: Stickstoff-Laser, $\lambda = 337 \text{ nm}$ Delay-Time: 100 ns Accelerating Voltage: 20 000V Grid Voltage: 94 % Guide Wire Voltage: 0.05 %
CHN-Elementaranalysen:	CHNS-932 der Firma Leco
Röntgenstrukturanalysen:	Siemens P2 Diffraktometer Siemens SMART CCD

- Dünnschichtchromatographie:** DC-Alufolie der Firma Merck, Kieselgel 60 F₂₄₂, Schichtdicke: 0.2 mm
- Säulenchromatographie:** Kieselgel 60 (70-230 mesh) der Firma Merck
- Gaschromatographie:** Gaschromatograph: Fractovap Serie 4200, Elektrometer Modell 180 und LT Programmer Modell 400 der Firma Carlo Erba Instruments Säule: OV 17 3% (80/100 mesh) 3 m Carrier: Stickstoff Integrator: CI-10B der Firma LDC/Milton Roy
- HPLC:**
- Analytische HPLC:** Säule 1: Chirasep DNBPG der Firma Merck ((*R*)-*N*-(3,5Dinitrobenzoyl)phenylglycin an χ -Aminopropylsilicagel)
Säule 2: Chiralcel OD der Firma Daicel Chemical Industries LTD. (Cellulosecarbamate auf Kieselgel)
Pumpe: Thermo Separation Products P4000
Probenwechsler: Spectra Series AS100 der Firma Thermo Separation Products
Detektor: Thermo Separation Products UV 6000 LP
- Päparative HPLC:** Säule: Hibar Fertigsäule, RT-75-25, LiChrospher Si 60 (5 μ m) der Firma Merck
Pumpe: HPLC Pump 422 der Firma Kontron Instruments
Detektor: HPLC Detektor der Firma Kontron Instruments
- Sprühreagenzien für DC:** Ketone und Aldehyde: 2,4-Dinitrophenylhydrazin (2,4-DNP) Bereitung des Nachweisreagenzes gemäß der Literatur
- Lösungsmittel:** Wird Petrolether verwendet, dann handelt es sich um

die 30-60°C siedende Fraktion, ansonsten wird der Siedebereich der PE-Fraktion gesondert angegeben. Bei Angabe von Lösungsmittelgemischverhältnissen handelt es sich um Volumenverhältnisse.

6.1 Synthese der chiralen Guanidiniumsalze und ihrer Vorstufen

6.1.1 Synthese von (+)-(S)-2-(Hydroxymethyl)pyrrolidin (Prolinol) 2

25.0 g (0.66 mmol) LiAlH_4 werden in 1.0 l abs. THF suspendiert und zum Sieden erhitzt. Die Heizquelle wird entfernt und 50.0 g (0.43 mmol) (S)-Prolin **1** werden portionsweise so zugegeben, daß das Lösungsmittel siedet. Man erhitzt 4.0 h unter Rückfluß. Nach Entfernen der Heizquelle wird mit 30.0 g einer 10%-igen KOH-Lösung so versetzt, daß die Mischung leicht siedet. Die Hydrolyse wird durch Zugabe von 50.0 ml H_2O und Rühren über Nacht bei RT bis zur Farblosigkeit des Niederschlags vervollständigt. Das Lösungsmittel wird abdekandiert und der Niederschlag wird dreimal mit 400 ml THF ausgekocht. Die vereinigten THF-Fractionen werden eingeeengt und der Rückstand wird in CH_2Cl_2 aufgenommen, über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand wird ins Kugelrohr destilliert. Das Produkt **2** wird in Form eines hellgelben Öls erhalten.

Ausbeute: 26.3 g (0.26 mmol) = 60.0% (Lit.^[59]: 83.0%)

Sdp._{0.27 mbar} 70°C (Lit.^[59]: 98°C_{10 Torr})

spez. Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +35.5$ (c=1.06, C_6H_6) (Lit.^[59]: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +31.6$ (c= 1.00, C_6H_6)).

IR (NaCl): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$: 3309, 2942, 2915, 2869, 1457, 1373, 1184, 1106, 1048-(R).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm})$: 3.91 (s, 2 H, OH, NH), 3.57-3.51 (m, 1 H, CHH-OH), 3.40-3.33 (m, 1 H, CHH-OH), 3.24-3.14 (m, 1 H, H_2), 2.97-2.80 (m, 2 H, 2 H_5), 1.87-1.48 (m, 3 H, 2 H_3 , H_4), 1.46-1.34 (m, 1 H, H_4).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm})$: 48-(R).74 (C_6), 59.90 (C_2), 46.38 (C_5), 27.60 (C_3), 25.85 (C_4).

6.1.2 Synthese von (2S)-(-)-1-Formyl-2-(Hydroxymethyl)pyrrolidin 3

Unter Rühren und Kühlen auf 0°C werden 1.63 g (22.0 mmol) Ameisensäureethylester zu 2.00 g (20.0 mmol) Prolinol **2** gegeben. Nach 1.0 h werden die flüchtigen Anteile am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt **3** wird ins Kugelrohr destilliert.

Ausbeute: 2.06 g (16.0 mmol) = 80.0% (Lit.^[61]: 85.0%)

Sdp._{0.5 mbar} 125°C (Lit.^[61]: 122°C_{0.5 Torr})

IR (NaCl): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$: 3382, 2969, 2877, 1632, 1423, 1388, 1187, 1157, 1052, 1006.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm})$: 8.21, 8.17 (2s, 1 H, CO), 4.87 (s, 1 H, OH), 4.40-3.10 (m, 5 H, CH_2O , H_2 , H_5), 2.20-1.60 (m, 4 H, 2 H_3 , 2 H_4).

6.1.3 Synthese von (2S)-(-)-1-Formyl-2-Methoxymethylpyrrolidin 4

0.52 g (22.0 mmol) NaH werden dreimal mit Petrolether gewaschen, im Vakuum getrocknet und mit 20.0 ml abs. THF versetzt. Danach werden 2.06 g (16.0 mmol) **3** in 30.0 ml abs. THF und 4.26 g (30.0 mmol) Methyljodid nacheinander langsam bei RT zugetropft. Es wird 1.0 h unter Rückfluß erhitzt und dann langsam in 100 ml gesättigte NaCl-Lösung gegeben. Die Lösung wird dreimal mit 50.0 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird abdestilliert. Der Rückstand wird im Vakuum destilliert.

Ausbeute: 1.60 g (11.2 mmol) = 60.0 % (Lit.^[61]: 80.0%)

Sdp. 0.4 mbar 60°C (Lit.^[61]: 67°C_{0.25 Torr})

IR (NaCl): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$: 2973, 2927, 2881, 2831, 1632, 1442, 1415, 1384, 1346, 1195, 1106, 1060.

6.1.4 Synthese von (S)-(+)-2-Methoxymethylpyrrolidin 5

1.60 g (11.2 mmol) **4** werden mit 40 ml 10%-iger KOH-Lösung 4.0 h im Ölbad bei 130°C unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Gemisch viermal mit Diethylether extrahiert. Die Extrakte werden über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird das Produkt **5** ins Kugelrohr destilliert.

Ausbeute: 0.78 g (6.72 mmol) = 60.0% (Lit.^[61]: 63.0%)

Sdp. 20 mbar 60°C (Lit.^[61]: 62°C_{40 Torr})

spez. Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +5.0$ (c=1.47, C₆H₆) (Lit.^[61]: $[\alpha]_{\text{D}} = +3.0$ (c=2.00, C₆H₆))

IR (NaCl): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$: 3297, 2958, 2827, 1442, 1384, 1326, 1199, 1106.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta(\text{ppm})$: 3.36 (s, 3 H, OCH₃), 3.35-3.25 (m, 3 H, H₂, CH₂-O), 2.88 (m, 2 H, 2 H₅), 2.10 (s breit, 1 H, NH), 1.78-1.40 (m, 4 H, 2 H₃, 2 H₄).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta(\text{ppm})$: 76.41 (CH₂O), 58.90 (CH₃), 57.80 (C₂), 46.42 (C₅), 27.96 (C₃), 25.37 (C₄).

6.1.5 Synthese von (S)-(+)-2-(N-Formylamino)-3-phenylpropansäure 7

10.0 g (48.0 mmol) (S)-Phenylalanin **6** werden in 57.0 ml 99%-iger Ameisensäure gelöst und auf 0°C gekühlt. Es werden 42.5 g (416 mmol) Acetanhydrid langsam bei dieser Temperatur zugetropft. Nachdem das Reaktionsgemisch 20 min. bei 0°C und 4.0 h bei RT gerührt worden ist, wird mit 26.0 ml H₂O versetzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand wird aus H₂O umkristallisiert. Das Produkt **7** wird in Form eines farblosen Feststoffes erhalten.

Ausbeute: 8.19 g (42.4 mmol) = 70.0% (Lit.^[62]: 76.0%)

Smp.: 170°C (Lit.^[62]: 168-169°C)

spez. Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +95.7$ ($c=1.00$, THF) (Lit.^[62]: $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +99.5$ ($c=1.00$, THF))

IR (KBr): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$: 3345, 3021, 2940, 2845, 2732, 2376, 1718, 1602, 1521, 1375, 1242, 1086, 875.

¹H-NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta(\text{ppm})$: 12.79 (s breit, 1 H, OH), 8.31 (s, 1 H, HCO), 7.97 (s, 1 H, NH), 7.31-7.17 (m, 5 H, H_{Ph}), 4.57-4.37 (m, 1 H, NCH), 3.05 (dd, ³J=8.90 Hz, ³J=4.90 Hz, 1 H, CHPh), 2.82 (dd, ³J=4.80 Hz, ³J=9.10 Hz, 1 H, CHPh).

¹³C-NMR (62 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta(\text{ppm})$: 172.42 (COOH), 160.84 (CONH), 137.20, 129.02, 128.11, 126.40 (4 C_{Ph}), 51.87 (CH), 36.69 (CH₂).

6.1.6 Synthese von (S)-(+)-2-(N-Methylamino)-3-phenylpropanol **8**

Zu einer Suspension aus 12,8 g (335 mmol) LiAlH₄ in 60.0 ml abs THF werden bei 0°C 8.00 g (41.4 mmol) **7**, gelöst in 180 ml abs. THF, getropft. Es wird 30 min. bei 0°C, 2.5 h bei RT und 9.0 h unter Rückfluß gerührt und dann unter Eiskühlung mit 12.0 ml 15%-iger NaOH-Lösung langsam hydrolysiert. Nach beendeter Zugabe wird 1.0 h zum Rückfluß erhitzt und heiß filtriert. Der Filtrerrückstand wird mit 100 ml THF ausgekocht. Die vereinigten THF-Fractionen werden über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird im Ölpumpenvakuum getrocknet und aus PE umkristallisiert. (S)-(+)-2-(N-Methylamino)-3-phenylpropanol **8** wird als weißer Feststoff erhalten.

Ausbeute: 4.51 g (27.3 mmol) = 66.0% (Lit.^[62]: 90.0%)

Smp.: 71°C (Lit.^[62]: 69-70°C)

spez. Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +36.3$ ($c=1.00$, THF) (Lit.^[62]: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +39.5$ ($c=1.00$, THF))

IR (KBr): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$: 3297, 3050, 2884, 1606, 1380, 1438, 1345, 1095, 1044, 955, 842.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta(\text{ppm})$: 7.33-7.16 (m, 5 H, 5 H_{Ph}), 3.65 (m, 1 H, CH₂O), 3.36 (m, 1 H, CH₂O), 2.79-2.69 (m, 3 H, 2 CH₂Ph, CH), 2.40 (s, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (62 MHz, CDCl₃): $\delta(\text{ppm})$: 138.68, 129.19, 128.59, 126.40 (C_{Ph}), 62.08 (CH), 48.82 (CH₂O), 37.74 (CH₃), 33.62 (CH₂).

6.1.7 Synthese von (S)-(+)-2-(N-Formylamino)-3-methylbutansäure **10**

Zu einer Lösung aus 9.96 g (85.0 mmol) (S)-Valin **9** in 80.0 ml 99%-ige Ameisensäure werden bei 0°C 59.3 g (580 mmol) Acetanhydrid getropft. Es wird 30 min. bei 0°C und 4.0 h bei RT gerührt und danach werden 37.0 ml H₂O zugesetzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Produkt **10** wird in Form eines weißen Feststoffes erhalten.

Ausbeute: 7.10 g (37.9 mmol) = 57.5% (Lit.^[63]: 84.0%)

Smp.: 138°C (Lit.^[63]: 150-151°C)
 spez. Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +12.7$ (c=4.00, EtOH) (Lit.^[63]: $[\alpha]_D^{21} = +11.7$ (c=3.97, EtOH))
¹H-NMR (250 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm): 12.56 (s, 1 H, OH), 8.24 (s, 1 H, CHO), 8.07 (s, 1 H, NH), 4.19 (m, 1 H, CHN), 2.08 (m, 1 H, CH), 0.88 (m, 6 H, 2 CH₃).
¹³C-NMR (62 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm): 172.47 (COOH), 148.01 (CON), 55.51 (CHN), 29.73 (CH), 19.00, 17.57 (CH₃).

6.1.8 Synthese von (S)-(+)-2-(N-Methylamino)-3-methylbutanol 11

Zu einer Suspension aus 15.0 g (405 mmol) LiAlH₄ in 56.0 ml THF werden bei 0°C 7.10 g (37.9 mmol) **10** in 200 ml THF getropft. Das Gemisch wird 1.0 h bei 0°C, 30 min. bei RT und 6.0 h unter Rückfluß gerührt. Dann wird auf 0°C gekühlt und mit 30.0 ml 15%-ige NaOH sehr langsam hydrolysiert. Es wird noch 30 min. zum Rückfluß erwärmt und dann heiß filtriert. Der Filtrerrückstand wird mit THF gewaschen. Die organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird abdestilliert. Der Rückstand wird ins Kugelrohr destilliert.

Ausbeute: 4.34 g (37.0 mmol) = 74.1%

Sdp. _{15 Torr} 80°C

spez. Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +12.6$ (0.34, MeOH)

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3324, 2958, 2873, 2802, 1654, 1467, 1386, 1365, 1139, 1091, 1058, 1025, 950, 904.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 3.63 (dd, ³J=4.16 Hz, ³J=6.50 Hz, 1 H, CH₂O), 3.39 (dd, ³J=7.10 Hz, ³J=4.64 Hz, 1 H, CH₂O), 2.41 (s, 3 H, NCH₃), 2.28 (m, 1 H, CHN), 1.84 (m, 1 H, CH), 0.97 (d, ³J=6.84 Hz, 3 H, CH₃), 0.91 (d, ³J=6.86 Hz, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (62 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 64.23 (CH₂O), 60.35 (CHN), 33.95 (NCH₃), 28.36 (CH), 19.37, 18.42 (CH₃).

6.1.9 Synthese von (all-R)-2-Azabicyclo[3.3.0]octan-3-carbonsäurebenzylester 12

40.0 g (69.2 mmol) (all-R)-2-Azabicyclo[3.3.0]octan-3-carbonsäurebenzylester-hydrochlorid **12-HCl** werden mit 70.0 ml 2 N NaOH und 100 ml CH₂Cl₂ 5 min. gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase wird dreimal mit 50.0 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird abdestilliert. Das Produkt **12** wird als hellgelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 16.5 g (67.3 mmol) = 97.0 % (Lit.^[64]: 96.0 %)

spez. Drehung: $[\alpha]_D^{23} = +43.9$ (c=1.30, MeOH) (Lit.^[64]: $[\alpha]_D^{20} = +44.7$ (c=1.40, MeOH))

IR (NaCl): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$: 3064, 3031, 2946, 2863, 1735, 1442, 1184.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm})$: 7.34-7.27 (m, 5 H, 5 H_{Ph}), 5.17 (d, $^2\text{J}=12.5$ Hz, 1 H, CHPh), 5.11 (d, $^2\text{J}=12.5$ Hz, 1 H, CHPh), 3.68-3.48 (m, 2 H, H_1 , H_3), 2.48-2.47 (m, 1 H, H_4), 2.37-2.26 (m, 2 H, H_4 , H_5), 2.06 (s, 1 H, NH), 1.79-1.36 (m, 6 H, 2 H_6 , 2 H_7 , 2 H_8).

6.1.10 Synthese von (*all-R*)-3-Hydroxymethyl-2-azabicyclo[3.3.0]octan-hydrochlorid **13-HCl**

Eine Suspension aus 4.12 g (108 mmol) LiAlH_4 in 105 ml abs. THF werden zum Sieden erhitzt. Die Heizquelle wird entfernt und eine Lösung aus 16.5 g (67.3 mmol) (*all-R*)-2-Azabicyclo[3.3.0]octan-3-carbonsäurebenzylester **12** in 50.0 ml THF wird so zugetropft, daß die Reaktionsmischung gelinde siedet. Es wird dann 3.0 h zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wird mit 3.13 g KOH in 11.5 ml H_2O langsam hydrolysiert. Zur Vervollständigung wird das Gemisch 1.0 h zum Sieden erhitzt und heiß filtriert. Der Filtrerrückstand wird mit 75.0 ml THF gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden eingengt. Zum Abtrennen des Benzylalkohols wird der Rückstand mit 60.0 ml 2 N Salzsäure versetzt und die wässrige Phase wird dreimal mit 30.0 ml Toluol extrahiert. Die wässrige Phase wird eingengt. Zum Entfernen von Wasserresten wird in MeOH aufgenommen und erneut eingengt. Es wird aus MeOH umkristallisiert und erhält das Produkt in Form eines farblosen Feststoffes.

Ausbeute: 7.72 g (43.5 mmol) = 64.6 % (Lit.^[64]: 80.0 %)

Smp.: 171°C (Lit.^[64]: 173°C)

spez. Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -27.9$ (c=1.05, EtOH) (Lit.^[64]: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -28.8$ (c=1.10, EtOH))

IR (KBr): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$: 3369, 2942, 2777, 2503, 1587, 1091, 1041.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CD_3OD): $\delta(\text{ppm})$: 4.09 (m, 1 H, H_3), 3.83 (dd, $^3\text{J}=3.80$ Hz, $^3\text{J}=11.9$ Hz, 1 H, CH_2O), 3.69 (dd, $^3\text{J}=7.20$ Hz, $^3\text{J}=11.8$ Hz, 1 H, CH_2O), 3.59 (m, 1 H, H_1), 2.95 (m, 1 H, H_4), 2.29 (ddd, $^3\text{J}=5.80$ Hz, $^3\text{J}=8.80$ Hz, $^3\text{J}=14.4$ Hz, 1 H, H_4), 2.04-1.35 (m, 7 H, H_5 , 2 H_6 , 2 H_7 , 2 H_8).

6.1.11 Synthese von (*all-R*)-3-Hydroxymethyl-2-azabicyclo[3.3.0]octan **13**

7.72 g (43.5 mmol) (*all-R*)-3-Hydroxymethyl-2-azabicyclo[3.3.0]octan-hydrochlorid **13-HCl** werden in 50.0 ml CH_2Cl_2 suspendiert und mit 30.0 ml 2 N NaOH versetzt. Es wird 1.0 h bei RT gerührt, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird dreimal mit 30.0 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und bis zur Trockene eingengt. Das Produkt **13** wird als hellgelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 4.91 g (34.8 mmol) = 80.0 % (Lit.^[64]: 86.0 %)

spez. Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +3.53$ (c=1.05, EtOH) (Lit.^[64]: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +4.97$ (c=1.00, EtOH))

IR (NaCl): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$: 3320, 2942, 2848, 1450, 1284, 1083, 1033, 894, 863, 732.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm})$: 3.76-3.60 (m, 4 H, CH_2O , NH, OH), 3.55-3.48 (m, 1 H, H_1), 3.27-3.16 (m, 1 H, H_3), 2.69-2.56 (m, 1 H, H_4), 2.06-1.93 (m, 1 H, H_4), 1.74-1.08 (m, 7 H, H_5 , 2 H_6 , 2 H_7 , 2 H_8).

6.1.12 Synthese von 1,1'-Carbonyldipiperidin 17

In einer ausgeheizten Apparatur werden 7.90 g (30.0 mmol) einer 20%-igen Phosgenlösung in Toluol vorgelegt. Es werden 10.2 g (120 mmol) Piperidin 30.0 ml abs. Chloroform bei RT sehr langsam zugetropft und 24 h bei entsprechender Temperatur gerührt. Anschließend werden nochmals 1.72 g (2.00 mmol) Piperidin 5.00 ml abs. Chloroform zugetropft. Die Reaktionslösung wird weitere 5.0 h gerührt. Nach dieser Zeit wird das Reaktionsgemisch mit 50.0 ml H_2O hydrolysiert. Nach Phasentrennung wird die organische Phase eingengt. Der Rückstand wird in Diethylether aufgenommen. Die wäßrige Phase wird zweimal mit 30.0 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird abdestilliert. Der Rückstand wird ins Kugelrohr destilliert. Das Produkt **17** wird als farbloses Öl erhalten, das bei 4°C zu einem farblosen Feststoff erstarrt.

Ausbeute: 7.10 g (21.6 mmol) = 72% (Lit.^[101]: keine Angabe)

Sdp._{4.9mbar}: 75°C (Lit.^[101]: $160^\circ\text{C}_{15\text{Torr}}$)

IR (NaCl): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$: 2989, 2923, 2850, 1743, 1650, 1415, 1369, 1238, 1211, 1130, 1010, 914, 852.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm})$: 3.16 (m, 8 H, 2 H_2 , 2 H_2 , 2 H_6 , 2 H_6), 1.55 (m, 12 H, 2 H_3 , 2 H_3 , 2 H_4 , 2 H_4 , 2 H_5 , 2 H_5).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm})$: 164.84 (CO), 47.92 (C_2 , C_2 , C_6 , C_6), 25.78 (C_3 , C_3 , C_5 , C_5), 24.78 (C_4 , C_4).

6.1.13 Synthese von 1,1'-Carbonyldipyrrolidin 15

Zu 10.5 g (40.0 mmol) einer 20%-igen Phosgenlösung wird eine Lösung aus 10.1 g (160 mmol) Pyrrolidin 30.0 ml abs. Chloroform sehr langsam bei RT getropft. Es wird noch 24 h bei RT gerührt und anschließend mit 30.0 ml H_2O hydrolysiert. Die Phasen werden getrennt. Die organische Phase wird eingengt und der Rückstand wird in Diethylether aufgenommen. Die wässrige Phase wird dreimal mit 20.0 ml Diethylether extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand wird ins Kugelrohr destilliert. Das Produkt **15** wird als farbloses Öl erhalten, das bei 4°C zu einem farblosen Feststoff erstarrt.

Ausbeute: 4.68 g (27.8 mmol) = 69.5 %

(Lit.^[65]: keine Angaben)

Sdp._{15 Torr}: 145°C

(Lit.^[65]: 146-150°C_{11 Torr})

IR (NaCl): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$: 2966, 2873, 1700, 1631, 1411, 1338, 1234, 1184, 1126, 977, 914.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta(\text{ppm})$: 3.36 (m, 8 H, 2 H₂, 2 H_{2'}, 2 H₅, 2 H_{5'}), 1.83 (m, 8 H, 2 H₃, 2 H_{3'}, 2 H₄, 2 H_{4'}).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta(\text{ppm})$: 148.46 (CO), 47.94 (C₂, C_{2'}, C₅, C_{5'}), 25.56 (C₃, C_{3'}, C₄, C_{4'}).

6.1.14 Synthese von 1,1'-Carbonyl-(2S, 2'S)-(+)-2,2'-dimethoxymethylpyrrolidin 16

In einer ausgeheizten Apparatur wird eine Lösung aus 2.00 g (17.4 mmol) (S)-(+)-2-Methoxymethylpyrrolidin **5** in 5.00 ml abs. Toluol langsam zu 1.16 g (4.40 mmol) einer 20%-igen Phosgenlösung in Toluol bei RT getropft. Die Reaktionslösung wird 24 h bei RT gerührt, wobei nach 15 h 1.16 g (4.40 mmol) Phosgenlösung nachdosiert werden. Nach der Reaktionszeit ist das Amin **5** gemäß DC (Kieselgel/ Ethylacetat) vollständig umgesetzt. Es wird mit 11.0 ml H₂O hydrolysiert. Die Phasen werden getrennt. Die organische Phase wird eingengt und der Rückstand wird in Diethylether aufgenommen. Die wässrige Phase wird zweimal mit 10.0 ml Diethylether extrahiert. Die etherischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird abdestilliert. Der Rückstand wird ins Kugelrohr destilliert. 1,1'-Carbonyl-(+)-(2S, 2'S)-2,2'-dimethoxymethylpyrrolidin **16** wird als farbloses Öl erhalten (R_f: 0.28).

Ausbeute: 0.67 g (2.60 mmol) = 59.1 %

Sdp._{3.6 mbar} 110°C

spez. Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -129.6$ (c = 0.64, C₆H₆).

IR (NaCl): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$: 2958, 2873, 2827, 1700, 1631, 1454, 1411, 1338, 1234, 1184, 1106.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta(\text{ppm})$: 4.19 (m, 2 H, H₂, H_{2'}), 3.38 (dd, ³J=3.67 Hz, 2 H, CHH-OCH₃, CH'H-OCH₃), 3.34 (s, 6 H, OCH₃, OCH'₃), 3.33-3.27 (m, 6 H, CHH-OCH₃, CH'H-OCH₃, 2 H₅, 2 H_{5'}), 2.09-1.71 (m, 8 H, 2 H₃, 2 H_{3'}, 2 H₄, 2 H_{4'}).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta(\text{ppm})$: 161.40 (CO), 74.40 (CH₂O), 59.04 (CH₃), 57.09 (C₂), 38.99 (C₅), 28.57 (C₃), 25.29 (C₄).

CHN-Analyse: C₁₃H₂₄N₂O₃ (256.35)

Ber. C 60.91 H 9.44 N 10.93

Gef. C 60.79 H 9.32 N 10.81

6.1.15 Synthese von (2S)-1-(Bisdiethylamino)methylen-2-hydroxymethylpyrrolidiniumbromid 21

In einer Apparatur mit Blasenähler werden 3.00 g (17.4 mmol) *N,N,N',N'*-Tetraethylharnstoff **18** 10.0 ml abs. Toluol gelöst und bei 0°C mit 4.74 g (18.0 mmol) 20%-ige Phosgenlösung in Toluol versetzt. Es wird 3.0 h bei 70°C gerührt, anschließend auf RT abgekühlt und über Nacht stehengelassen. Unter Argonatmosphäre werden 3.64 g (36.0 mmol) (*S*)-Prolinol **2** bei 0°C langsam zugetropft. Es wird auf RT erwärmt und 24 h bei dieser Temperatur nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 8.00 ml H₂O und 2.00 ml 40%-ige NaOH versetzt. Die wässrige Phase wird abgetrennt, dreimal mit 10.0 ml Toluol gewaschen und viermal mit 10.0 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die CH₂Cl₂-Phasen werden bis zur Hälfte eingengt und sechsmal mit gesättigter NaBr-Lösung extrahiert. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird abdestilliert. Der Rückstand wird im Hochvakuum getrocknet. Es wird ein brauner Feststoff erhalten, der aus Ethylacetat umkristallisiert wird.

Ausbeute: 3.51 g (10.4 mmol) = 60.0%

Smp.: 109-111°C

spez. Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +22.2$ (c=1.97, CHCl₃)

IR (KBr): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$: 3399, 2975, 2937, 2879, 1637, 1542, 1457, 1382, 1348, 1297, 1201, 1159, 1114, 1042, 1010, 790.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta(\text{ppm})$: 5.05 (dd, ³J=4.74 Hz, ³J=4.72 Hz, 1 H, OH), 4.05 (m, 1 H, CH₂O), 3.79 (m, 1 H, CH₂O), 3.58-3.44 (m, 3 H, H₂, 2 H₅), 3.26-3.16 (m, 8 H, NCH₂), 2.17-2.12 (m, 2 H, 2 H₃), 2.09-1.79 (m, 2 H, 2 H₄), 1.69-1.22 (m, 12 H, 4 CH₃).

¹³C-NMR (62 MHz, CDCl₃): $\delta(\text{ppm})$: 160.98 (CN₃), 62.76 (CH₂O), 60.92 (C₂), 49.91 (C₅), 44.42, 43.42, 43.23, 43.00 (NCH₂), 25.96 (C₃), 24.04 (C₄), 13.61, 12.72, 12.42, 11.46 (CH₃).

MALDI-MS: m/z (%): 256 [M]⁺

CHN-Analyse: C₁₄H₃₀N₃OBr (336.32) Ber. C 50.00 H 8.99 N 12.38

Gef. C 49.99 H 8.86 N 12.38

6.1.16 Versuch zur Synthese von (1R, 2S)-N²-((Bisdiethylamino)methylen)-1-hydroxy-N²-methyl-1-phenyl-2-propanaminiumbromid 25

In einer Apparatur mit Gasblasenähler werden 8.69 g (33.0 mmol) 20%-ige Phosgenlösung in Toluol bei 0°C zu 5.30 g (30.8 mmol) *N,N,N',N'*-Tetraethylharnstoff **18** gelöst in 15.0 ml abs. Toluol getropft. Das Reaktionsgemisch wird auf 70°C erhitzt und solange gerührt bis keine Gasentwicklung mehr zu sehen ist, ungefähr 8.0 h. Das Reaktionsgemisch wird auf 0°C abgekühlt und 10.4 g (63.0 mmol) (1R)-(2S)-Ephedrin **14** in 30.0 ml CH₃CN werden langsam

zutropft. Es wird 10 h bei RT gerührt und mit 3.50 ml 40%-ige NaOH und 13.5 ml H₂O versetzt. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase einmal mit 10.0 ml CH₃CN gewaschen und dreimal mit 15.0 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die CH₂Cl₂-Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird abdestilliert. Der Rückstand, ein gelbes Öl, wird versucht aus Ethylacetat/Diethylether 10:1 zu kristallisieren. Es erfolgt keine Kristallisation. Ein Teil des Öls wird in 20.0 ml CH₂Cl₂ aufgenommen und siebenmal mit 10.0 ml gesättigter NaBr-Lösung extrahiert. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird abdestilliert. Der Rückstand wird im Vakuum getrocknet. Es wird ausschließlich (1*R*)-(2*S*)-Ephedrin **14** und *N,N,N',N'*-Tetraethylharnstoff **18** isoliert.

6.1.17 Synthese von (2*S*)-1-(Bis(diethylamino)methylen)-2-methoxymethylpyrrolidiniumbromid **22**

2.00 g (11.6 mmol) *N,N,N',N'*-Tetraethylharnstoff **18** in 10.0 ml Toluol werden bei 0°C mit 3.74 g (14.2 mmol) 20%-ige Phosgenlösung in Toluol versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 3.0 h bei 70°C gerührt. Es werden weitere 1.50 g Phosgenlösung zugegeben (nach DC noch Edukt vorhanden Kieselgel/Ethylacetat) und 1.0 h weiter bei 70°C gerührt. Um überschüssiges Phosgen zu entfernen, wird 1.0 h bei 70°C ein Argonstrom durch die Reaktionslösung in verdünnte Ammoniaklösung geleitet. Zu der Lösung werden unter kräftigem Rühren 1.32 g (13.0 mmol) Et₃N und 1.50 g (13.0 mmol) (*S*)-(+)-2-Methoxymethylpyrrolidin **5** gleichzeitig zutropft. Es wird 1.0 h bei RT nachgerührt und mit 2.50 ml 40%-iger NaOH unter Kühlung versetzt. Die Reaktionslösung wird bis zur Trockene eingeeengt. Der Rückstand wird einmal mit Toluol gewaschen und dreimal mit CH₂Cl₂ ausgekocht. Die CH₂Cl₂-Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird abdestilliert. Der Rückstand wird im Ölpumpenvakuum getrocknet, wieder in 15.0 ml CH₂Cl₂ aufgenommen und siebenmal mit 10.0 ml gesättigter NaBr-Lösung extrahiert. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand wird im Vakuum getrocknet. Es wird ein gelber Feststoff isoliert, der mit Ethylacetat gewaschen wird. Das Produkt **22** wird in Form eines farblosen Feststoffes erhalten.

Ausbeute: 700 mg (2.00 mmol) = 17.0%

Smp.: 61-65°C

spez. Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +317.4$ (c=0.41, MeOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$: 3432, 2973, 2939, 2877, 1637, 1544, 1457, 1382, 1297, 1199, 1106, 1002, 794.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm})$: 4.03 (m, 1 H, CH_2O), 3.58 (m, 2 H, CH_2O , H_2), 3.42-3.28 (m, 9 H, 4 CH_2 , H_5), 3.32 (s, 3 H, OCH_3), 3.08 (m, 1 H, H_5), 2.30 (m, 1 H, H_3), 2.06 (m, 2 H, H_3 , H_4), 1.71 (m, 1 H, H_4), 1.29 (m, 12 H, 4 CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (62 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm})$: 161.03 (CN_3), 73.73 (CH_2O), 59.58 (C_2), 58.93 (C_5), 50.80 (OCH_3), 44.05, 43.78, 43.62, 43.32 (NCH_2), 26.76 (C_3), 24.43 (C_4), 13.67, 12.96, 12.52, 11.38 (CH_3).

MALDI-MS: m/z (%): 271 [M] $^+$

CHN-Analyse: $\text{C}_{15}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{OBr}$ (350.35) Ber. C 51.43 H 9.20 N 11.99

Gef. C 51.21 H 9.14 N 11.91

6.1.18 Versuch zur Synthese von N^2 -(Bis(diethylamino)methylen)-1-hydroxy- N^2 -3-dimethyl-2-butanaminiumbromid **24**

3.44 g (20.0 mmol) N,N,N',N' -Tetraethylharnstoff **18** werden in 10.0 ml abs. Toluol gelöst und bei 0°C mit 6.58 g (25.0 mmol) 20%-ige Phosgenlösung in Toluol versetzt. Es wird 3 h bei 70°C gerührt. Gemäß DC ist nach dieser Zeit noch Edukt (Kieselgel/Ethylacetat R_f : 0.42) vorhanden. Es werden weitere 2.00 g Phosgenlösung zugegeben. Die Reaktionslösung wird über Nacht bei RT gerührt und 1.0 h bei 70°C ein Argonstrom durch die Lösung in verdünnte Ammoniaklösung geleitet. Nach Abkühlen auf 0°C werden 2.58 g (22.0 mmol) (S)-(+)-2-(N -Methylamino)-3-methylbutanol **11** und 2.20 g (22.0 mmol) Et_3N gleichzeitig über zwei Tropftrichter zugetropft. Es wird 1.0 h bei RT nachgerührt und mit 2.30 ml 40%-iger NaOH und 9.30 ml H_2O unter Kühlung versetzt. Die Reaktionslösung wird bis zur Trockene eingeeengt. Der Rückstand wird einmal mit Toluol gewaschen und dreimal mit CH_2Cl_2 ausgekocht. Die CH_2Cl_2 -Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird abdestilliert. Der Rückstand wird im Ölpumpenvakuum getrocknet, wieder in 15.0 ml CH_2Cl_2 aufgenommen und siebenmal mit 10.0 ml gesättigter NaBr -Lösung extrahiert. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand wird im Vakuum getrocknet. Es kann ausschließlich Harnstoff **18** und (S)-(+)-2-(N -Methylamino)-3-methylbutanol **11** und das entsprechende **11-HCl** isoliert werden.

6.1.19 Versuch zur Synthese von (2*S*)-(+)- N -[Bis(diethylamino)methylen]-2-(hydroxymethyl)- N -methyl-1-benzenethanaminiumbromid **25**

1.16 g (6.75 mmol) N,N,N',N' -Tetraethylharnstoff **18** werden in 5.00 ml abs. Toluol gelöst und bei 0°C mit 2.63 g (10.0 mmol) 20%-ige Phosgenlösung in Toluol versetzt. Es wird 1.0 h bei 70°C gerührt. Gemäß DC ist nach dieser Zeit noch Edukt (Kieselgel/Ethylacetat R_f : 0.42)

vorhanden. Es werden weitere g Phosgenlösung zugegeben. Die Reaktionslösung wird weitere 2.0 h bei 70°C gerührt und 1.0 h bei 70°C ein Argonstrom durch die Lösung in verdünnte Ammoniaklösung geleitet. Nach Abkühlen auf 0°C werden 2.24 g (13.5 mmol) (*S*)-(+)-2-(*N*-Methylamino)-3-phenylpropanol **8** in 7.50 ml CH₃CN zugetropft. Es wird 1.0 h bei RT nachgerührt und mit 1.30 ml 40%-iger NaOH und 4.50 ml H₂O unter Kühlung versetzt. Die Reaktionslösung wird bis zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird einmal mit Toluol gewaschen und dreimal mit CH₂Cl₂ ausgekocht. Die CH₂Cl₂-Fraktionen werden mit 30.0 ml gesättigter LiClO₄-Lösung versetzt und das Zweiphasengemisch wird 3.0 d bei RT gerührt. Die Phasen werden getrennt, die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird abdestilliert. Es kann ausschließlich (*S*)-(+)-2-(*N*-Methylamino)-3-phenylpropanol-hydrochlorid **8**-HCl isoliert werden.

6.1.20 Synthese von (2*S*,3*aR*,6*aR*)-1-[Bis(diethylamino)methylen]-2-(hydroxymethyl)-octahydrocyclopenta[b]pyrrolidiniumbromid **26**

In einer Apparatur mit Gasblasenzähler werden 3.95 g (15.0 mmol) 20%-ige Phosgenlösung in Toluol bei 0°C zu 1.72 g (10.0 mmol) *N,N,N',N'*-Tetraethylharnstoff **18** gelöst in 7.00 ml abs. Toluol getropft. Das Reaktionsgemisch wird auf 70°C erhitzt und solange gerührt bis keine Gasentwicklung mehr zu sehen ist, ungefähr 5.0 h. Das Reaktionsgemisch wird auf 0°C abgekühlt und 2.82 g (20.0 mmol) (*all-R*)-3-Hydroxymethyl-2-azabicyclo[3.3.0]octan **13** in 10.0 ml Toluol werden langsam zugetropft. Es wird 7.0 h bei RT gerührt und mit 1.10 ml 40%-ige NaOH und 4.70 ml H₂O versetzt. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase einmal mit 10.0 ml Toluol gewaschen und dreimal mit 15.0 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die CH₂Cl₂-Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird abdestilliert. Ein Teil des Öls wird in 20.0 ml CH₂Cl₂ aufgenommen und siebenmal mit 10.0 ml gesättigter NaBr-Lösung extrahiert. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird abdestilliert. Der Rückstand wird im Vakuum getrocknet und aus Ethylacetat/CH₂Cl₂ 100:1 kristallisiert. Das Produkt wird in Form eines farblosen Feststoffes erhalten.

Ausbeute: 720 mg (1.91 mmol) = 19.1 %

Smp.: 103-106°C

spez. Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -437.2$ (c=0.29, MeOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$: 3220, 2998, 2950, 2894, 1552, 1456, 1382, 1367, 1294, 1272, 1201, 1157, 1120, 1078, 1043, 1008, 943, 788.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 5.07 (m, 1 H, CH_2O), 4.19 (m, 1 H, CH_2O), 3.91-3.80 (m, 2 H, H_1 , H_3), 3.56-3.20 (m, 8 H, NCH_2), 2.74 (m, 1 H, H_5), 2.43-2.30 (m, 1 H, H_4), 2.22-2.16 (m, 1 H, H_4), 2.07-1.93 (m, 2 H, 2 H_8), 1.81-1.55 (m, 4 H, 2 H_6 , 2 H_7), 1.37-1.06 (m, 12 H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (62 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 162.85 (CN_3), 70.38 (CH_2O), 65.19 (C_3), 64.11 (C_1), 44.61 (C_5), 44.11, 43.84, 43.79, 43.41 (NCH_2), 31.77 (C_4), 30.96 (C_8), 29.21 (C_6), 24.03 (C_7), 13.67, 13.18, 12.96 12.52 (CH_3).

MALDI-MS: m/z (%): 297 [M] $^+$

CHN-Analyse: $\text{C}_{17}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{OBr}$ (376.4) Ber. C 42.25 H 9.10 N 11.16

Gef. C 42.19 H 9.10 N 11.05

6.1.21 Versuch zur Synthese (2S)-1-[(Di-1-pyrrolidiny)methylen]-2-hydroxymethylpyrrolidiniumbromid 27

In einer Apparatur mit Gasblasenzähler werden 4.50 g (17.1 mmol) 20%-ige Phosgenlösung in Toluol bei 0°C zu 1.92 g (11.4 mmol) 1,1'-Carbonyldipyrrolidin **15** gelöst in 10.0 ml abs. Toluol getropft. Das Reaktionsgemisch wird auf 70°C erhitzt und solange gerührt bis keine Gasentwicklung mehr zu sehen ist, ungefähr 3.0 h. Das Reaktionsgemisch wird auf 0°C abgekühlt und 2.42 g (25.1 mmol) (*S*)-Prolinol **2** in 7.00 ml Toluol werden langsam zugetropft. Es wird 15 h bei RT gerührt und mit 1.30 ml 40%-ige NaOH und 5.40 ml H_2O versetzt. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase einmal mit 10.0 ml Toluol gewaschen und dreimal mit 15.0 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die CH_2Cl_2 -Phasen werden siebenmal mit 10.0 ml gesättigter NaBr-Lösung extrahiert. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird abdestilliert. Der Rückstand wird im Vakuum getrocknet. Es kann ausschließlich (*S*)-Prolinol **2** isoliert werden.

6.1.22 Versuche zur Synthese von A) 1-{Bis[(2S)-2-methoxymethyl]pyrrol-1-yl}methylen}-2-hydroxymethylpyrrolidiniumbromid 29 und B) 1-{Bis-[(2S)-2-(methoxymethyl)pyrrol-1-yl]methylen}pyrrolidiniumbromid 28

513 mg (2.00 mmol) 1,1'-Carbonyl-(2S)-(+)-2,2'-dimethoxymethylpyrrolidin **16** werden in 4.00 ml Toluol vorgelegt und auf 0°C abgekühlt. Es werden 0.58 g (2.20 mmol) 20%-ige Phosgenlösung in Toluol bei dieser Temperatur zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird auf RT erwärmt und 2.5 h bei 70°C gerührt. Gemäß DC (Kieselgel/Ethylacetat R_f : 0.28 (Edukt **16**)) ist nach der Reaktionszeit noch Edukt vorhanden. Es werden weitere 0.50 g Phosgenlösung zugesetzt und noch 2.0 h bei 70°C gerührt. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches auf 0°C werden A) 440 mg (4.40 mmol) (*S*)-Prolinol **2** und B) 308 mg (4.40 mmol) Pyrrolidin zugetropft.

Beide Lösungen werden 24 h bei RT gerührt und dann mit 0.23 ml 40%-iger NaOH und 0.94 ml H₂O versetzt. Nach Phasentrennungen werden die wässrigen Phasen einmal mit 10.0 ml Toluol gewaschen und dreimal mit 10.0 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die CH₂Cl₂-Phasen werden dann zehnmal mit gesättigter NaBr-Lösung extrahiert. Die organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird abdestilliert. Es konnten ausschließlich die Amine (*S*)-Prolinol **2** und Pyrrolidin wiedergewonnen werden.

6.1.23 Allgemeine Synthesevorschrift der chiralen Guanidiniumsalze aus 1,1'-Carbonyldipiperidin **17**

Unter Rühren und Kühlen auf -10°C werden 5.27 g (20.0 mmol) 20%-ige Phosgenlösung in Toluol zu 2.94 g (15.0 mmol) 1,1'-Carbonyldipiperidin **17**, gelöst in 23.0 abs. Diethylether, innerhalb von 5 min. getropft. Es wird 4.0 h bei RT gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel mit einer Spritze abgezogen. Das entstandene *N,N,N',N'*-Bis(pentamethylenchlorformamidinium)-chlorid **17-a** wird ohne weitere Aufreinigung eingesetzt. Das Salz wird in 10.0 ml CH₃CN gelöst und es werden 30.0 mmol des jeweiligen Amins, **2**, **5**, **13** und **14** bei RT zugetropft. Nach 16 h Rühren bei RT wird das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird in 10.0 ml Toluol aufgenommen und mit 1.70 ml 40%-ige NaOH und 7.00 ml H₂O versetzt. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase einmal mit 10.0 ml Toluol gewaschen und viermal mit 10.0 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die CH₂Cl₂-Phasen werden zehnmal mit gesättigter NaBr-Lösung extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird abdestilliert.

Der Rückstand wird mit Ethylacetat versetzt. Es fällt ein Feststoff aus, der noch zweimal mit Ethylacetat gewaschen, abgesaugt und im Vakuum getrocknet wird.

6.1.23.1 (2*S*)-1-[(*Di*-1-piperidino)methylen]-2-(hydroxymethyl)pyrrolidiniumbromid **30**

Ausbeute: 1.62 g (4.50 mmol) = 30.0%

Smp.: 120-123°C

spez. Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +336.5$ (c=0.35, MeOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$: 3453, 3328, 2939, 2867, 2842, 1544, 1446, 1376, 1340, 1276, 1255, 1224, 1112, 1093, 1024, 997, 960, 858, 802.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta(\text{ppm})$: 5.12 (m, 1 H, OH), 4.16-4.09 (m, 1 H, CH₂O), 3.83-3.78 (m, 1 H, CH₂O), 3.65-3.49 (m, 2 H, 2 H₅), 3.47-3.30 (m, 8 H, NCH₂), 3.14-3.09 (m, 1 H, H₂), 2.19-1.98 (m, 2 H, 2 H₃), 1.90-1.64 (m, 14 H, 2 H₄, CH₂).

¹³C-NMR (62 MHz, CDCl₃): $\delta(\text{ppm})$: 160.10 (CN₃), 62.48 (CH₂O), 48.46 (C₂), 50.60 (C₅), 50.96, 50.78, 50.28, 38.96 (NCH₂), 26.60 (C₃), 24.49-(R) (C₄), 26.02, 25.66, 24.96, 24.53, 23.78, 23.43 (CH₂).

MALDI-MS: m/z (%): 280 $[M]^+$

CHN-Analyse: $C_{16}H_{30}N_3OBr$ (360.34) Ber. C 36.33 H 8.39 N 11.66

Gef. C 36.33 H 8.52 N 11.58

6.1.23.2 (2S)-1-[(Di-1-piperidino)methylen]-2-(methoxymethyl)pyrrolidiniumbromid **31**

Ausbeute: 2.32 g (6.20 mmol) = 40.0%

Smp.: 150-152°C

spez. Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +320.7$ (c=0.26, MeOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$: 3415, 2937, 2852, 2807, 1567, 1542, 1446, 1353, 1284, 1253, 1132, 1101, 1072, 1014, 952, 919, 858.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm})$: 4.11-4.01 (m, 1 H, CH_2O), 3.87-3.80 (m, 1 H, CH_2O), 3.56-3.52 (m, 1 H, H_2), 3.38-3.22 (m, 10 H, 4 NCH_2 , 2 H_5), 3.32 (s, 3 H, CH_3), 3.13-3.04 (m, 1 H, H_3), 2.32-2.26 (m, 1 H, H_3), 2.24-1.99 (m, 2 H, 2 H_4), 1.76-1.62 (m, 12 H, CH_2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (62 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm})$: 160.05 (CN_3), 74.29 (CH_2O), 59.30 (C_2), 59.07 (CH_3), 51.40 (C_5), 50.84, 50.76, 50.64, 49.93 (NCH_2), 27.19 (C_3), 25.53, 25.32, 25.02, 24.91, 24.73, 24.39 (CH_2), 23.67 (C_4).

MALDI-MS: m/z (%): 294.9 $[M]^+$

CHN-Analyse: $C_{17}H_{32}N_3OBr$ (374.37) Ber. C 42.42 H 8.62 N 11.22

Gef. C 42.75 H 8.42 N 11.17

6.1.23.3 (2S,3aR,6aR)-1-[(Di-1-piperidino)methylen]-2-(hydroxymethyl)octahydrocyclopenta[b]pyrrolidiniumbromid **32**

Ausbeute: 1.28 g (3.20 mmol) = 21.3%

Smp.: 161-163°C

spez. Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -360.2$ (c=0.13, MeOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$: 3191, 2937, 2856, 1810, 1560, 1525, 1442, 1365, 1276, 1259, 1162, 1132, 1074, 1043, 862.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm})$: 4.92-4.76 (s breit 1 H, OH), 4.34-4.26 (m, 1 H, CH_2O), 4.22-4.13 (m, 1 H, CH_2O), 4.09-3.15 (m, 8 H, NCH_2), 3.02-2.96 (m, 1 H, H_3), 2.70 (m, 1 H, H_1), 2.38-2.17 (m, 2 H, 2 H_4), 2.04-1.27 (m, 19 H, H_5 , 2 H_6 , 2 H_7 , 2 H_8 , 6 CH_2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (62 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm})$: 161.58 (CN_3), 69.93 (CH_2O), 65.28 (C_3), 63.40 (C_1), 51.96, 50.87, 50.79, 50.24 (NCH_2), 44.99 (C_5), 31.50 (C_4), 30.38 (C_8), 28.20, 26.33, 26.01, 25.79, 24.40, 23.78 (CH_2), 23.36 (C_6) 23.29 (C_7).

MALDI-MS: m/z (%): 320 $[M]^+$

CHN-Analyse: C₁₉H₃₄N₃OBr (400.41)

Ber. C 56.99 H 8.56 N 10.38

Gef. C 56.87 H 8.32 N 10.23

6.1.23.4 (1*R*,2*S*)-*N*²-[(*Di*-1-piperidino)methylen]-1-hydroxy-*N*²-methyl-1-phenyl-2-propan-aminiumbromid **33**

Das gewünschte Produkt kann nicht erhalten werden. Die NMR-Spektren weisen ausschließlich Signale von (1*S*)-(2*R*)-Ephedrin **14** und (1*S*)-(2*R*)-Ephedrin-hydrochlorid **14**-HCl auf.

6.1.24 Versuche zur Synthese chiraler Guanidiniumsalze aus *N,N'*-Dimethyl-*N,N'*-diphenylharnstoff **19**

3.00 g (12.38 mmol) Harnstoff **19** werden in 30.0 ml Toluol gelöst und auf 0°C abgekühlt. Zu der Lösung werden 3.95 g (15.0 mmol) 20%-ige Phosgenlösung in Toluol getropft und anschließend wird die Reaktionslösung 3.0 h auf 70°C erhitzt. Nach der Reaktionszeit weist das DC (Kieselgel/Ethylacetat R_f: 0.7) kein Produkt auf. Auch nach weiterer Zugabe von g Phosgenlösung und 2-stündigem Rühren bei 70°C kann das *N,N'*-Dimethyl-*N,N'*-diphenylchlorformamidiniumchlorid **19-a** nicht erhalten werden.

6.1.25 Versuche zur Synthese chiraler 1,3-Dimethyl-2-imino-imidazolidine

A) Synthese von 2-Chloro-1,3-dimethylimidazoliniumchlorid **20-a**

Bei 0°C werden 5.27 g (20.0 mmol) 20%-ige Phosgenlösung in Toluol langsam zu einer Lösung aus 2.00 g (17.5 mmol) 1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon **20** 5.00 ml abs. Toluol getropft. Es wird 8.0 h bei 70°C gerührt und über Nacht bei RT stehengelassen. Die Toluol-Phase wird abpipettiert und das Salz wird im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 2.52 g (7.88 mmol) = 45.0% (Lit.: 41.0%)

Smp.: 218°C (Lit.^[66]: 220-221°C)

B) Umsetzungen mit chiralen sekundären Amininen

2.52 g (7.88 mmol) 2-Chloro-1,3-dimethylimidazoliniumchlorid **20-a** werden in 10.0 ml CH₃CN gelöst und es werden bei RT 16.0 mmol der jeweiligen Amins (*S*)-Prolinol **2**, (*S*)-(+)-2-Methoxymethylpyrrolidin**5**, (1*S*)-(2*R*)-Ephedrin **14** zugetropft. Die Lösungen werden 12 h bei RT gerührt und dann bis zur Trockene eingeeengt. Der Rückstand wird in 20.0 ml Toluol aufgenommen und mit 3.80 ml H₂O und 1.00 ml 40%-ige NaOH versetzt. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase einmal mit 10.0 ml Toluol gewaschen und viermal mit 10.0 ml CH₂Cl₂

extrahiert. Die CH_2Cl_2 -Phasen werden zehnmal mit gesättigter NaBr-Lösung extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird abdestilliert. Die gewünschten Produkte können nicht erhalten werden.

6.2 Synthese der PT-Katalysatoren mit dem Lupiningerüst

6.2.1 Allgemeine Synthesevorschrift für sieben PT- Katalysatoren dieser Klasse

500 mg (2.95 mmol) Lupinin **36** und 3.02 mmol Halogenid Benzylbromid **a**, 4-Trifluormethylbenzylbromid **b**, 4-Brombenzylbromid **c**, 4-Nitrobenzylbromid **d**, 9-(Chlormethyl)anthracen **e**, 4-(Brommethyl)chinolin **f**, 9-(Brommethyl)acridin **g** werden in 10.0 ml abs. CH_3CN 2-24 h unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionen werden mit Hilfe von DCs (Kieselgel/Ethylacetat:Triethylamin 9:1) verfolgt und abgebrochen werden, wenn der Aminoalkohol (R_f : 0.15) abreagiert ist. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand mit 10.0 ml Diethylether versetzt und 2-8 h bei RT gerührt. Der Feststoff wird abgesaugt und mit 20.0 ml *tert*-Butylmethylether gewaschen. Nach dem Trocknen im Ölpumpenvakuum werden die PT-Katalysatoren **36a-d** und **f** als farblose und **36e** und **g** als gelbe Feststoffe erhalten.

6.2.1.1 *N*-Benzyllupininiumbromid **36a**

Ausbeute: 820 mg (2.41 mmol) = 82.0%

Smp.: 231-232°C

spez. Drehung: $[\alpha]_D^{23} = +20.4$ (c=1.00, MeOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$: 3320, 3058, 3000, 2942, 2912, 2869, 1446, 1373, 1191, 1110, 1052, 1033, 755, 709.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, DMSO-d_6): $\delta(\text{ppm})$: 7.58-7.45 (m, 5 H, H_{Ph}), 4.94-4.78 (m, 3 H, CH_2Ph , H_5), 3.91-3.81 (m, 1 H, H_2), 3.60 (d, $^2J=12.6$ Hz, 1 H, CH_2O), 3.46-3.24 (m, 2 H, 2 H_4), 3.11 (d, $^2J=12.6$ Hz, 1 H, CH_2O), 2.94-2.84 (m, 2 H, H_{10} , H_2), 2.45-2.29 (m, 1 H, H_{10}), 2.07-1.42 (m, 7 H, H_6 , 2 H_3 , 2 H_9 , 2 H_7), 1.45-1.26 (m, 2 H, 2 H_8).

$^{13}\text{C-NMR}$ (62 MHz, DMSO-d_6): $\delta(\text{ppm})$: 133.04, 130.00, 128.77, 127.91 (C_{Ph}), 65.83 (C_1), 61.67 (CH_2Ph), 61.32 (C_4), 60.17 (C_6), 49.58 (CH_2O), 34.91 (C_{10}), 21.19, 19.15, 18.80, 18.62, 18.45 (C_2 , C_3 , C_7 , C_8 , C_9).

MALDI-MS: m/z (%): 248 $[\text{M-H}]^+$

CHN-Analyse: $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{NOBr}$ (340.31)

Ber. C 60.00 H 7.70 N 4.12

Gef. C 59.94 H 7.83 N 4.11

6.2.1.2 Synthese von *N*-(4-Trifluormethylbenzyl)lupininiumbromid **36b**

Ausbeute: 2.28 g (6.93 mmol) = 42.0%

Smp.: 216-219°C

spez. Drehung: $[\alpha]_D^{26} = +16.6$ (c=0.30, MeOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$: 3388, 3328, 3008, 2942, 2881, 1619, 1465, 1423, 1326, 1168, 1118, 1064, 1018, 871, 852, 782.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, DMSO- d_6): $\delta(\text{ppm})$: 7.85 (d, $^2J=8.30$ Hz, 4 H, CH_{Ph}), 7.81 (d, $^2J=8.29$ Hz, 1 H, CH_{Ph}), 5.05 (d, $^2J=13.1$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.87 (m, 2 H, CH_2Ph , H_1), 3.89 (, 1 H, H_4), 3.60 (d, $^2J=12.4$ Hz, 1 H, CH_2O), 3.31 (m, 2 H, 2 H_2), 3.11 (d, $^2J=12.4$ Hz, 1 H, CH_2O), 2.84 (m, 2 H, H_6), 2.36 (m, 1 H, H_6), 1.55 (m, 7 H, 2 H_9 , 2 H_7 , 2 H_3 , H_6), 1.31 (m, 2 H, 2 H_8).

$^{13}\text{C-NMR}$ (62 MHz, DMSO- d_6): $\delta(\text{ppm})$: 134.07, 132.65 (CH_{Ph}), 130.98, 130.47, 130.37, 129.96, 125.58, 121.70 (CF_3), 126.03, 125.52 (C_{Ph}), 66.36 (C_1), 61.66 (CH_2Ph), 60.66 (C_4), 60.34 (C_6), 38.71 (CH_2O), 34.94 (C_{10}), 21.06, 19.67, 18.85, 18.79, 18.70 (C_2 , C_3 , C_7 , C_8 , C_9).

MALDI-MS: m/z (%): 328 $[\text{M}]^+$

CHN-Analyse: $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NOF}_3\text{Br} \cdot 1\text{H}_2\text{O}$ (426.32) Ber. C 50.71 H 6.38 N 3.29

Gef. C 50.76 H 6.37 N 3.29

6.2.1.3 *N*-(4-Brombenzyl)lupininiumbromid **36c**

Ausbeute: 176 mg (1.85 mmol) = 62.7%

Smp.: 223°C

spez. Drehung: $[\alpha]_D^{23} = +13.8$ (c=1.00, MeOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$: 3316, 3000, 2942, 2877, 1589, 1488, 1465, 1373, 1191, 1038, 825, 725.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, DMSO- d_6): $\delta(\text{ppm})$: 7.71 (d, $^3J=8.37$ Hz, 2 H, $\text{CH}_{\text{Ph}}\text{CBr}$), 7.50 (d, $^3J=8.45$, 2 H, CH_{Ph}), 4.94-4.74 (m, 3 H, CH_2Ph , H_5), 4.57 (d, $^2J=12.3$ Hz, 1 H, CH_2O), 3.91-3.81 (m, 1 H, H_2), 3.45-3.23 (m, 2 H, 2 H_4), 3.10 (d, $^2J=12.3$ Hz, 1 H, CH_2O), 2.91-2.79 (m, 2 H, H_{10} , H_2), 2.45-2.29 (m, 1 H, H_{10}), 2.07-1.58 (m, 7 H, H_6 , 2 H_3 , 2 H_9 , 2 H_7), 1.43-1.29 (m, 2 H, 2 H_8).

$^{13}\text{C-NMR}$ (62 MHz, DMSO- d_6): $\delta(\text{ppm})$: 135.09 ($\text{CH}_{\text{Ph}}\text{Br}$), 131.76 (CH_{Ph}), 127.23 (C_{Ph}), 123.82 (C_{Ph}), 66.08 (C_1), 61.63 (CH_2Ph), 60.87 (C_4), 60.18 (C_6), 49.48 (CH_2O), 34.89 (C_{10}), 21.09, 19.87, 18.80, 18.74, 18.61 (C_2 , C_3 , C_7 , C_8 , C_9).

MALDI-MS: m/z (%): 339 $[\text{M-H}]^+$

CHN-Analyse: $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NOBr}$ (419.21) Ber. C 37.71 H 6.01 N 3.34

Gef. C 37.93 H 5.95 N 3.66

6.2.1.4 Synthese von *N*-(4-Nitrobenzyl)lupininiumbromid **36d**

Ausbeute: 952 mg (2.47 mmol) = 83.7%

Smp.: 178-180°C

spez. Drehung: $[\alpha]_D^{23} = +17.3$ (c=0.26, MeOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$: 3459, 3372, 3199, 2950, 2871, 1604, 1521, 1465, 1448, 1349, 1106, 1052, 1016, 850, 703.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): $\delta(\text{ppm})$: 8.32 (d, $^3J=8.52$ Hz, 2 H, CH_{Ph}), 7.84 (d, $^3J=8.53$ Hz, 2 H, CH_{Ph}), 5.11 (d, $^2J=13.1$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.92 (d, $^2J=13.1$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 3.92-3.87 (m, 1 H, H_1), 3.48 (d, $^3J=12.2$ Hz, 1 H, CH_2O), 3.42-3.25 (m, 3 H, 2 H_2 , H_4), 3.12 (d, $^3J=12.14$ Hz, 1 H, CH_2O), 2.91-2.80 (m, 2 H, H_4 , H_6), 2.38-2.35 (m, 1 H, H_6), 2.07-1.97 (m, 1 H, H_{10}), 1.84 (m, 2 H, 2 H_3), 1.73-1.68 (m, 4 H, 2 H_7 , 2 H), 1.48-1.42 (m, 2 H, 2 H_9), 1.38-1.30 (m, 2 H, 2 H_8).

$^{13}\text{C-NMR}$ (62 MHz, DMSO- d_6): $\delta(\text{ppm})$: 148.41, 135.24 (2 C_{Ph}), 134.66, 123.66 (4 CH_{Ph}), 66.67 (C_1), 61.67 (CH_2Ph), 60.53 (C_4), 60.41 (C_6), 49.70 (CH_2O), 34.95 (C_{10}), 21.10, 20.65, 19.33, 18.87, 18.70 (C_2 , C_3 , C_7 , C_8 , C_9).

CHN-Analyse: $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3\text{Br} \cdot 0.5 \text{H}_2\text{O}$ (394.31) Ber. C 51.78 H 6.65 N 7.10

Gef. C 51.82 H 6.55 N 7.05

6.2.1.5 Synthese von *N*-(9-Anthracenylmethyl)lupininiumchlorid **36e**

Ausbeute: 808 mg (2.04 mmol) = 69.3%

Smp.: 168°C

spez. Drehung: $[\alpha]_D^{26} = +25.7$ (c=0.30, MeOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$: 3238, 2942, 2937, 2875, 1623, 1444, 1330, 1255, 1159, 1108, 1058, 1024, 906, 850, 736.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, DMSO- d_6): $\delta(\text{ppm})$: 8.90 (s, 1 H, $\text{H}_{\text{Anthr.10}}$), 8.62 (d, $^3J=8.96$ Hz, 1 H, $\text{H}_{\text{Anthr.8}}$), 8.48 (d, $^3J=8.83$ Hz, 1 H, $\text{H}_{\text{Anthr.1}}$), 8.24 (d, $^3J=8.04$ Hz, 2 H, $\text{H}_{\text{Anthr.4}}$, $\text{H}_{\text{Anthr.5}}$), 7.78-7.59 (m, 4 H, $\text{H}_{\text{Anthr.2}}$, $\text{H}_{\text{Anthr.3}}$, $\text{H}_{\text{Anthr.6}}$, $\text{H}_{\text{Anthr.7}}$), 5.96 (d, $^2J=15.11$ Hz, 1 H, $\text{CH}_2\text{Anthr.}$), 5.93 (d, $^2J=15.10$ Hz, $\text{CH}_2\text{Anthr.}$), 3.98-3.92 (m, 2 H, CH_2O , H_1), 3.57-3.38 (m, 2 H, CH_2O , H_4), 2.73-2.54 (m, 3 H, H_4 , 2 H_2), 2.07-1.99 (m, 2 H, 2 H_6), 1.71-1.49 (m, 7 H, 2 H_3 , 2 H_7 , 2 H_9 , H_{10}), 1.27-1.15 (m, 2 H, 2 H_8).

$^{13}\text{C-NMR}$ (62 MHz, DMSO- d_6): $\delta(\text{ppm})$: 132.92, 132.69, 130.96, 130.52, 120.66 (4 $\text{C}_{\text{Anthr.}}$), 131.64, 129.38, 127.99, 127.65, 125.44, 125.37, 124.42, 124.10 (9 $\text{CH}_{\text{Anthr.}}$), 69.04 (C_1), 61.78 ($\text{CH}_2\text{Anthr.}$), 60.30 (C_4), 56.56 (C_6), 52.22 (CH_2O), 35.85 (C_{10}), 20.74, 19.58, 19.33, 19.18, 18.73 (C_2 , C_3 , C_7 , C_8 , C_9).

MALDI-MS: m/z (%): 348 $[\text{M-H}]^+$

CHN-Analyse: C₂₅H₃₀NOCl*1 H₂O (413.98) Ber. C 75.83 H 7.64 N 3.42
 Gef. C 75.53 H 7.55 N 3.47

6.2.1.6 *Synthese von N-(4-Chinolinylmethyl)lupininiumbromid 36f*

Ausbeute: 636 mg (1.63 mmol) = 55.1%

Smp.: 222°C unter Zersetzung

spez. Drehung: $[\alpha]_D^{26} = +43.8$ (c=1.00, MeOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$: 3378, 3355, 2996, 2950, 2865, 1592, 1504, 1454, 1349, 1222, 1099, 1052, 929, 837, 748-(S).

¹H-NMR (250 MHz, DMSO-d₆): $\delta(\text{ppm})$: 8.55 (d, ³J=8.39 Hz, 1 H, CH_{Chi2}), 8.10 (m, 2 H, CH_{Chi6}, CH_{Chi9}), 7.90-7.68 (m, 2 H, CH_{Chi7}, CH_{Chi8}), 7.83 (d, ³J=8.41 Hz, 1 H, CH_{Chi3}), 5.21 (d, ²J=13.2 Hz, 1 H, CH₂Chi), 5.03 (d, ²J=13.3 Hz, 1 H, CH₂Chi), 4.86-4.83 (m, 1 H, H₅), 3.99-3.94 (m, 1 H, H₄), 3.86 (d, ²J=12.4 Hz, 1 H, CH₂O), 3.72-3.61 (m, 1 H, H₄), 3.47-3.27 (m, 3 H, 2 H₂, CH₂O), 3.00-2.80 (m, 1 H, H₆), 2.52-2.40 (m, 1 H, H₆), 2.10-1.59 (m, 7 H, H₁₀, 2 H₃, 2 H₇, 2 H₉), 1.47-1.23 (m, 2 H, 2 H₈).

¹³C-NMR (62 MHz, DMSO-d₆): $\delta(\text{ppm})$: 150.50 (C_{Chi4}), 147.07 (C_{Chi10}), 137.44 (C_{Chi2}), 130.28, 129.07, 127.91, 127.66, 124.59 (C_{Chi3}, C_{Chi6}, C_{Chi7}, C_{Chi8}, C_{Chi9}), 67.06 (C₁), 62.45 (CH₂Chi), 61.82 (C₄), 61.19 (C₆), 50.16 (CH₂O), 34.98 (C₁₀), 21.13, 18.97, 18.87, 18.80, 18.73 (C₂, C₃, C₇, C₈, C₉).

MALDI-MS: m/z (%): 311 [M]⁺

CHN-Analyse: C₂₀H₂₇N₂OBr (391.35) Ber. C 48.38 H 6.95 N 7.16
 Gef. C 48.34 H 6.72 N 7.16

6.2.1.7 *Synthese von N-(9-Acridinylmethyl)lupininiumbromid 36g*

Ausbeute: 286 mg (0.65 mmol) = 22.0%

Smp.: 191-194°C

spez. Drehung: $[\alpha]_D^{26} = +47.2$ (c=1.00, MeOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$: 3374, 3340, 2996, 2935, 2900, 1592, 1504, 1457, 1218, 1160.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): $\delta(\text{ppm})$: 8.65 (d, ³J=8.83 Hz, 1 H, H_{Acr1}), 8.53 (d, ³J=8.83 Hz, 1 H, H_{Acr8}), 8.28 (d, ³J=8.48-(S) Hz, 2 H, H_{Acr4}, H_{Acr5}), 7.95-7.91 (m, 2 H, H_{Acr2}, H_{Acr7}), 7.81-7.78 (m, 2 H, H_{Acr3}, H_{Acr6}), 6.00 (d, ²J=14.9 Hz, 1 H, CH₂Acr), 5.93 (d, ²J=14.8 Hz, 1 H, CH₂Acr), 5.00 (m, 1 H, OH), 4.03-4.00 (m, 2 H, H₁, CH₂O), 3.51-3.50 (m, 1 H, H₄), 3.43-3.41 (m, 1 H, H₄), 3.17 (m, 1 H, CH₂O), 2.72-2.70 (m, 3 H, 2 H₆, H₁₀), 2.04-1.97 (m, 2 H, 2 H₂), 1.75-1.48 (m, 6 H, 2 H₃, 2 H₇, 2 H₉), 1.25-1.19 (m, 2 H, 2 H₈).

^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 148.37 (C_{Acr}), 132.09, 130.40, 130.34, 127.95, 127.69, 127.12, 127.04, 124.74 (CH_{Acr}), 69.12 (C_1), 61.94 (CH_2Acr), 61.15 (C_4), 55.23 (C_6), 52.57 (CH_2O), 39.00 (C_{10}), 20.78, 20.57, 19.61, 19.43, 19.28 ($\text{C}_2, \text{C}_3, \text{C}_7, \text{C}_8, \text{C}_9$).

CHN-Analyse: $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{OBr} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (459.42) Ber. C 62.74 H 6.80 N 6.10

Gef. C 62.88 H 6.71 N 5.92

6.3 Synthese der PT-Katalysatoren mit 9-(Brommethyl)acridin als Quaternisierungsreagenz

6.3.1 Synthese von 9-Methylacridin 40

50.8 g (300 mmol) Diphenylamin **39**, das zur Reinigung umkristallisiert wird, wird mit 36.8 g (270 mmol) Zinkchlorid und 30.6 g (300 mmol) Essigsäureanhydrid im Metallbad langsam auf 190°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird 5.0 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach dieser Reaktionszeit wird auf 250°C erhitzt und ein H_2O -Essigsäure-Gemisch direkt abdestilliert.

Nach Abkühlen wird siebenmal mit 60.0 ml 3%-iger Schwefelsäure erhitzt und vom Reaktionsgemisch abdekantiert. Die Extrakte werden unter Eiskühlung mit konz. Ammoniak solange versetzt, bis die Lösung basisch ist.

Der ausgefallene Feststoff wird abgesaugt, im Vakuum getrocknet und zweimal aus PE umkristallisiert. Das Produkt **40** wird in Form eines gelben Feststoffes erhalten.

Ausbeute: 26.17 g (135.6 mmol) = 45.2% (Lit.^[74]: 70.0 %)

Smp.: 97.3°C (Lit.^[102]: 94-96°C)

IR (KBr): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$: 3348, 3176, 3037, 2998, 2876, 1620, 1565, 1532, 1485, 1456, 1440, 1410, 1354, 1190, 1141, 1112, 1049.

^1H -NMR (250 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 8.25-8.19 (m, 4 H, $\text{H}_1, \text{H}_4, \text{H}_5, \text{H}_8$), 7.79-7.78 (m, 2 H, H_3, H_6), 7.76-7.75 (m, 2 H, H_2, H_7), 3.11 (s, 3 H, CH_3).

^{13}C -NMR (62 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 148.51 (2 CN), 142.16 (2 CCH), 130.33 (C_4, C_5), 129.70 (C_3, C_6), 125.58 (CCH_3), 125.40 (C_1, C_8), 124.53 (C_2, C_7), 13.60 (CH_3).

6.3.2 Synthese von 9-(Brommethyl)acridin g

26.17 g (135.6 mmol) 9-Methylacridin **40** 24.1 g (135.6 mmol) *N*-Bromsuccinimid und 1.32 g Benzoylperoxid werden in 514 ml CCl_4 vorgelegt und 6.0 h zum Rückfluß erhitzt. Das Ende der Reaktion deutet sich an, wenn sich das Succinimid an der Oberfläche der Lösung abscheidet.

Dann wird heiß filtriert. Der gelbe Feststoff wird zweimal aus CCl_4 umkristallisiert. Das Produkt **g** wird als gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 22.2 g (81.3 mmol) = 60.0% (Lit.^[75]: 65.0%)

Smp.: 143-144°C (Lit.^[75]: 145°C)

IR (KBr): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$: 3248, 3176, 3037, 2998, 1623, 1556, 1515, 1494, 1456, 1440, 1411, 1355, 1197, 1141, 1110, 1049, 754.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm})$: 8.29-8.24 (m, 4 H, H_1 , H_4 , H_5 , H_8), 7.83-7.79 (m, 2 H, H_3 , H_6), 7.77-7.64 (m, 2 H, H_2 , H_7), 5.41 (s, 2 H, CH_2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (62 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm})$: 148.95 (C_qN), 138.79 (CCH), 130.59 (C_4 , C_5), 130.11 (C_3 , C_6), 126.79 (C_1 , C_8), 123.90 (CCH₂), 123.40 (C_2 , C_7), 23.12 (CH_2).

6.3.3 Synthese von (2*R*,4*S*,5*R*)-1-(9-Acridinylmethyl)-3-hydroxymethyl-5-vinylchinuclidiniumbromid **37g**

Bei RT wird eine Lösung von 200 mg (1.20 mmol) (2*R*,4*S*,5*R*)-2-Hydroxymethyl-5-vinylchinuclidin **37** und 326 mg (1.20 mmol) 9-(Brommethyl)acridin **g** in 8.00 ml abs. CH_3CN und 1.50 ml abs. CHCl_3 für 24 h gerührt. Die Reaktion wird mit Hilfe von DCs (Kieselgel/Ethylacetat:Triethylamin=9:1) verfolgt und abgebrochen, wenn der ungesättigte Aminoalkohol **37** (R_f : 0.06) verbraucht ist. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand mit 10.0 ml Diethylether versetzt und 5.0 h bei RT gerührt. Der Feststoff wird abgesaugt und mit 5.00 ml Ether gewaschen. Nach dem Trocknen im Ölpumpenvakuum wird **37g** als hellgelben Feststoff erhalten.

Ausbeute: 110 mg (0.30 mmol) = 21%

Smp.: 171°C unter Zersetzung

spez. Drehung: $[\alpha]_D^{23} = -8.60$ ($c=1.00$, MeOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$: 3378, 3197, 2939, 2877, 1639, 1519, 1457, 1380, 1140, 1122, 1095, 998, 763.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, DMSO-d_6): $\delta(\text{ppm})$: 8.68 (d, $^3J=9.15$ Hz, 1 H, H_{Acr1}), 8.50 (d, $^3J=8.42$ Hz, 1 H, H_{Acr8}), 8.33 (d, $^3J=8.42$ Hz, 2 H, H_{Acr4} , H_{Acr5}), 7.98-7.92 (m, 2 H, H_{Acr2} , H_{Acr7}), 7.88-7.83 (m, 2 H, H_{Acr3} , H_{Acr6}), 5.93-5.83 (m, 1 H, H_{10}), 5.96 (d, $^2J=14.40$ Hz, 1 H, CH_2Acr), 5.73 (d, $^2J=14.34$ Hz, 1 H, CH_2Acr), 5.16-5.09 (m, 2 H, 2 H_{11}), 4.51 (s breit, 1 H, OH), 4.21-4.11 (m, 3 H, H_9 , 2 H_8), 3.97-3.88 (m, 1 H, H_9), 3.19-3.10 (m, 1 H, H_2), 2.80-2.68 (m, 1H, H_6), 2.45-2.30 (m, 2 H, H_5 , H_6), 2.14-1.76 (m, 5 H, 2 H_3 , H_5 , 2 H_7).

$^{13}\text{C-NMR}$ (62 MHz, DMSO-d_6): $\delta(\text{ppm})$: 147.98, 136.30, 130.10, 129.90, 129.58, 127.94, 127.36, 127.17, 126.82, 126.62, 126.30 125.53, 124.91, 124.48 (13 C_{Acr} , C_{10}), 118.38 (C_{11}),

67.66 (CH₂O), 61.66, 60.60 (CH₂, C₂), 54.77, 51.30 (C₆, C₈), 38.57, 26.10, 25.35, 24.57 (C₅, C₄, C₃, C₇).

MALDI-MS: m/z (%): 359 [M]⁺

CHN-Analyse: C ₂₄ H ₂₇ N ₂ OBr*1H ₂ O (457.41)	Ber.	C 63.02	H 5.95	N 6.12
	Gef.	C 63.22	H 5.96	N 6.10

6.3.4 Synthese von (2*S*,4*S*,5*R*)-1-(9-Acridinylmethyl)-3-hydroxymethyl-5-vinyl-chinuclidiniumbromid **38g**

Bei RT wird eine Lösung von 238 mg (1.50 mmol) (2*S*,4*S*,5*R*)-2-Hydroxymethyl-5-vinylchinuclidin **38** und 408 mg (1.50 mmol) 9-(Brommethyl)acridin **g** in 5.00 ml abs. CH₃CN für 12 h gerührt. Die Reaktion wird mit Hilfe von DCs (Kieselgel/Ethylacetat:Triethylamin=9:1) verfolgt und abgebrochen, wenn der ungesättigte Aminoalkohol **38** (R_f: 0.08) verbraucht ist. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand mit 10.0 ml Diethylether versetzt und 37 h bei RT gerührt. Der Feststoff wird abgesaugt und mit 5.00 ml Ether gewaschen. Nach dem Trocknen im Ölpumpenvakuum wird **38g** als hellgelben Feststoff erhalten.

Ausbeute: 457 mg (1.04 mmol) = 69.3%

Smp.: 245-247°C unter Zersetzung

spez. Drehung: [α]_D²³ = -36.2 (c=0.50, MeOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3390, 3139, 2939, 2877, 1623, 1454, 1419, 1376, 1118, 1095, 1052, 998, 956, 894, 740.

¹H-NMR (250 MHz, DMSO-d₆): δ(ppm): 8.90 (d, ³J=8.81 Hz, 1 H, H_{Acr1}), 8.55 (d, ³J=8.82 Hz, 1 H, H_{Acr8}), 8.29 (d, ³J=8.70 Hz, 2 H, H₄, H₅), 7.97-7.90 (m, 2 H, H_{Acr2}, H_{Acr7}), 7.82-7.76 (m, 2 H, H_{Acr3}, H_{Acr6}), 6.10 (d, ²J=14.2 Hz, 1 H, 1 CH₂), 5.96-5.83 (ddd, ³J=18.1 Hz, ³J=11.1 Hz, ³J=6.96, 1 H, H₁₀), 5.69 (d, ³J=14.2 Hz, 1 H, 1 CH₂), 5.16-5.08 (m, 2 H, 2 H₁₁), 4.44-3.49-(S) (m, 5 H, H₂, 2 H₆, 2 H₉), 3.06 (t, ³J=11.4 Hz, 1 H, H₅), 2.86-1.51 (m, 7 H, H₄, 2 H₈, 2 H₃, 2 H₇).

¹³C-NMR (62 MHz, DMSO-d₆): δ(ppm): 148.27, 137.79, 130.50, 130.15, 127.78, 127.51, 127.40, 127.29, 127.17, 126.89, 126.63, 125.35, 124.84, 124.52 (13 C_{Acr}, C₁₀), 116.69 (C₁₁), 67.93 (CH₂O), 60.65, 59.38 (CH₂, C₂), 54.75, 50.24 (C₆, C₈), 37.24, 25.03, 24.39, 24.04 (C₅, C₄, C₃, C₇).

MALDI-MS: m/z (%): 359 [M]⁺

CHN-Analyse: C ₂₄ H ₂₇ N ₂ OBr (439.28)	Ber.	C 65.60	H 6.19	N 6.37
	Gef.	C 65.34	H 6.37	N 6.26

6.3.5 Synthese von *N*-(9-Acridinylmethyl)cinchoniniumbromid **39g**

342 mg (1.20 mmol) Cinchonin und 326 mg (1.20 mmol) **g** werden in einer Mischung aus 8.00 ml abs. CH₃CN und 1.50 ml CHCl₃ 24 h bei RT und anschließend 8.0 h bei 45 °C gerührt. Die Reaktion wird mit Hilfe von DCs (Kieselgel/Ethylacetat:Triethylamin=9:1) verfolgt und abgebrochen, wenn der ungesättigte Aminoalkohol (R_f: 0.07) verbraucht ist. Nach dieser Zeit bildet sich eine hellbraune Lösung mit weißem Feststoff. Zur Aufarbeitung wird der Feststoff abgesaugt und viermal mit 20.0 ml Diethylether und einmal mit wenig CH₃CN gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Produkt **39g** wird als gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 590 mg (1.10 mmol) = 88%

Smp.: 158-160°C

spez. Drehung: $[\alpha]_D^{25} = +173.2$ (c=0.73, MeOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$: 3356, 3120, 3077, 1634, 1583, 1500, 1454, 1130, 1091, 923, 856, 759, 709.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta(\text{ppm})$: 9.06-9.01 (m, 2 H, H_{Chi3}, H_{Chi5}), 8.68 (d, ³J=8.32 Hz, 1 H, H_{Acr1}), 8.48 (d, ³J=8.74 Hz, 1 H, H_{Acr8}), 8.35 (d, ³J=8.41 Hz, 2 H, H_{Acr4}, H_{Acr5}), 8.18 (d, ³J=9.38 Hz, 1 H, H_{Chi2}), 8.14-7.86 (m, 7 H, H_{Chi6}, H_{Chi7}, H_{Chi8}, H_{Acr2}, H_{Acr3}, H_{Acr6}, H_{Acr7}), 7.35 (d, ³J=2.88 Hz, 1 H, H₉), 6.93 (s, 1 H, OH), 6.31 (d, ²J=13.8 Hz, 1 H, CH₂Acr), 6.10 (d, ²J=13.7 Hz, 1 H, CH₂Acr), 6.01-5.87 (m, 1 H, H₁₀), 5.18-4.99 (m, 2 H, 2 H₁₁), 4.49-4.30 (m, 3 H, H₂, 2 H₆), 3.12-3.04 (m, 1 H, H₈), 2.88-2.84 (m, 1 H, H₈), 2.30-1.42 (m, 6 H, 2 H₃, H₄, H₅, 2 H₇).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta(\text{ppm})$: 150.10, 148.43, 148.32, 147.67, 144.94, 136.90, 130.42, 130.30, 130.22, 129.67, 129.49, 127.66, 127.45, 127.21, 127.00, 125.80, 124.51, 124.53, 124.29, 124.00, 120.21, 119.95, 119.62 (22 C_{Chi}, C_{Acr}, 1 C₁₀), 116.88 (C₁₁), 67.10, 64.82 (C₈, C₉), 57.00, 55.02, 53.23 (CH₂, C₂, C₆), 37.05 (C₃), 25.33, 23.54, 21.32 (C₄, C₅, C₇).

MALDI-MS: m/z (%): 377 [M-H]⁺

CHN-Analyse: C₃₃H₃₂N₃OBr·1H₂O (584.56) Ber. C 67.81 H 5.86 N 7.19

Gef. C 68.01 H 5.88 N 7.08

6.3.6 Synthese von *N*-(9-Acridinylmethyl)cinchonidiniumbromid **40g**

355 mg (1.20 mmol) Cinchonidin und 326 mg (1.20 mmol) 9-(Brommethyl)acridin **g** werden in einer Mischung aus 8.00 ml abs. CH₃CN und 1.50 ml CHCl₃ 24 h bei RT und weitere 5.0 h bei 50 °C gerührt. Nach dieser Zeit bildet sich ein weißgelber Feststoff, der filtriert und zweimal mit 20.0 ml trockenem Diethylether gewaschen wird. Nach Trocknen im Vakuum wird das Produkt **40g** als hellgelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 550 mg (1.00 mmol) = 81%

Smp.: 153-142°C

spez. Drehung: $[\alpha]_D^{23} = -191.5$ ($c=0.43$, MeOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$: 3376, 3127, 3058, 1627, 1589, 1508, 1454, 1130, 1091, 921, 856, 759, 709.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, DMSO- d_6): $\delta(\text{ppm})$: 9.06 (d, $^3J=4.38$ Hz, 1 H, $\text{H}_{\text{Chi}3}$), 9.00 (d, $^3J=8.86$ Hz, 1 H, $\text{H}_{\text{Chi}5}$), 8.74 (d, $^3J=8.79$ Hz, 1 H, $\text{H}_{\text{Acr}1}$), 8.60 (d, $^3J=7.41$ Hz, 1 H, $\text{H}_{\text{Acr}8}$), 8.35 (d, $^3J=8.74$ Hz, 2 H, $\text{H}_{\text{Acr}4}$, $\text{H}_{\text{Acr}5}$), 8.18 (d, $^3J=9.67$ Hz, 1 H, $\text{H}_{\text{Chi}2}$), 8.14-7.80 (m, 7 H, $\text{H}_{\text{Chi}6}$, $\text{H}_{\text{Chi}7}$, $\text{H}_{\text{Chi}8}$, $\text{H}_{\text{Acr}2}$, $\text{H}_{\text{Acr}3}$, $\text{H}_{\text{Acr}6}$, $\text{H}_{\text{Acr}7}$), 7.16 (d, $^3J=3.94$ Hz, 1 H, H_9), 7.00 (s, 1 H, OH), 6.49 (d, $^2J=13.7$ Hz, 1 H, CH_2Acr), 5.92 (d, $^2J=13.7$ Hz, 1 H, CH_2Acr), 5.77-5.63 (m, 1 H, H_{10}), 5.06-4.95 (m, 2 H, 2 H_{11}), 4.54-4.47 (m, 2 H, H_2 , H_6), 3.91-3.90 (m, 1 H, H_6), 3.24-3.14 (m, 1 H, H_8), 2.85-2.83 (m, 1 H, H_8), 2.50-1.39 (m, 6 H, 2 H_3 , H_4 , H_5 , 2 H_7).

$^{13}\text{C-NMR}$ (62 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm})$: 149.53, 147.73, 147.62, 147.18, 144.78, 135.98, 130.38, 129.72, 129.43, 129.37, 128.56, 128.37, 127.75, 127.43, 127.05, 126.94, 126.16, 126.06, 125.87, 124.30, 124.00, 119.95, 119.63 (22 C_{Chi} , C_{Acr} , 1 C_{10}), 118.26 (C_{11}), 67.44, 66.92 (C_8 , C_9), 62.11, 53.56, 51.20 (CH_2 , C_2 , C_6), 38.48 (C_3), 25.79, 25.66, 23.66 (C_4 , C_5 , C_7).

MALDI-MS: m/z (%): 487 [M-H] $^+$

CHN-Analyse: $\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{OBr}\cdot\text{1H}_2\text{O}$ (584.56) Ber. C 67.81 H 5.86 N 7.19

Gef. C 67.61 H 5.82 N 7.18

6.3.7 Synthese von *N*-(9-Acridinylmethyl)chininiumbromid 41g

389 mg (1.20 mmol) Chinin und 326 mg (1.20 mmol) **g** werden in einer Mischung aus 5.00 ml abs. CH_3CN und 5.00 ml abs. CHCl_3 bei RT unter Argonatmosphäre gerührt. Die Reaktionskontrolle erfolgt mittels Dünnschichtchromatographie (Kieselgel/Ethylacetat:Triethylamin 9:1) (Edukt R_f : 0.05). Da nach 24 Stunden keine vollständige Umsetzung stattfindet, wird die Mischung weitere 10 h unter Rückfluß gerührt.

Anschließend wird das Lösungsmittel abdestilliert. Zur Reinigung wird der Rückstand wiederholt mit 25.0 ml trockenem Diethylether versetzt und bei RT gerührt. Der Feststoff wird abgesaugt und noch mit 20.0 ml Ether gewaschen. Der erhaltene gelbe Feststoff wird im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 470 mg (0.80 mmol) = 66 %

Smp.: 144-146°C

spez. Drehung: $[\alpha]_D^{23} = -333.1$ ($c=0.50$, MeOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$: 3367, 3178, 1619, 1508, 1457, 1438, 1349, 1226, 1135, 1024, 763.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, DMSO- d_6): $\delta(\text{ppm})$: 8.93 (d, $^3J=8.90$ Hz, 1 H, H_{Ar}), 8.82 (d, $^3J=8.92$ Hz, 1 H, 1 H_{Ar}), 8.33 (d, $^3J=8.73$ Hz, 2 H, 2 H_{Ar}), 8.09-7.82 (m, 4 H, 4 H_{Ar}), 7.70 (d, $^3J=2.00$ Hz, 1 H, 1 H_{Ar}), 7.55 (d, $^3J=9.33$ Hz, 2 H, 2 H_{Ar}), 7.08 (d, $^3J=15.1$ Hz, 2 H, 2 H_{Ar}), 6.68 (d, $^3J=13.6$ Hz, 1 H,

1 CH₂), 5.90-5.66 (m, 2 H, 1 CH₂, H₁₀), 5.05-4.93 (m, 2 H, 2 H₁₁), 4.59-4.52 (m, 2 H, H₂, H₆), 4.07 (s, 3 H, CH₃), 3.95 (s, 1 H, H₉), 2.93-1.51 (m, 9 H, H₂, H₃, H₄, H₅, H₆, 2 H₇, 2 H₈).

¹³C-NMR (62 MHz, DMSO-d₆): δ(ppm): 157.25, 157.02, 148.41, 148.26, 147.41, 143.98, 143.72, 137.71, 131.25, 130.37, 130.27, 130.18, 127.63, 127.50, 127.27, 126.90, 125.38, 124.93, 121.65, 121.07, 120.45, 119.06 (22 C_{Ar}), 116.60 (C₁₁), 102.60 (C₁₀), 69.25, 64.06 (C₂, C₉), 60.14 (CH₂), 55.42 (CH₃), 54.80, 52.13 (C₆, C₈), 37.46 (C₅), 25.17 (C₄), 24.66, 20.55 (C₃, C₇).

CHN-Analyse: C₃₃H₃₄N₃O₂Br · H₂O (596.6) Ber. C 66.45 H 5.90 N 6.84
 Gef. C 66.38 H 5.85 N 6.73

6.3.8 Versuch der Synthese von *N*-(9-Acridinylmethyl)chinidiniumbromid

389 mg (1.20 mmol) Chinidin und 326 mg (1.20 mmol) 9-(Brommethyl)acridin **g** werden in einer Mischung aus 5.00 ml abs. CH₃CN und 5.00 ml abs. CHCl₃ 4.0 d lang bei RT gerührt. Anschließend erhöht man die Temperatur auf 45 °C und rührt weitere 8.0 h. Jedoch weist die Reaktionskontrolle mittels DC (Kieselgel/Ethylacetat:Triethylamin 9:1) ausschließlich Chinidin (R_f: 0.1) und Chinidin-hydrochlorid auf.

6.4 Synthese der diastereomerenreinen 2-Hydroxymethyl-5-vinylchinuclidin-Derivate und ihre Vorstufen

6.4.1 Synthese von *N*-Phenylanthranilsäure **44**

88.3 g (940 mmol) Anilin **42**, 26.6 g (170 mmol) *o*-Chlorbenzoesäure **43**, 26.6 g (170 mmol) K₂CO₃ und 0.57 g CuO werden in einem 500 ml-Kolben 3.0 h zum Sieden erwärmt. Anschließend wird überschüssiges Anilin aus der Reaktionsmischung abdestilliert. Der Rückstand wird heiß filtriert, mit 60.0 ml H₂O versetzt und mit konz. Salzsäure vorsichtig angesäuert. Der ausgefallene graue Feststoff wird abgesaugt und im Vakuum getrocknet. Das erhaltene Rohprodukt **44** wird ohne weitere Aufreinigung eingesetzt.

Rohausbeute: 29.2 g (137 mmol) = 80.6% (Lit.^[77]: 82-93%)

Smp.: 180-182°C (Lit.^[77]: 179-181°C)

6.4.2 Synthese von 9-Chloracridin **45**

29.2 g (137 mmol) *N*-Phenylanthranilsäure **44** und 161 g (1.05 mol) Phosphorylchlorid werden langsam auf 85-90°C erwärmt. Bei 90°C setzt eine heftige Reaktion ein, so daß die Heizquelle weggenommen wird. Nach Abklingen der Reaktion wird 3.5 h unter heftigem Rühren auf 130°C

erwärmt. Anschließend wird überschüssiges POCl₃ aus der Reaktionsmischung abdestilliert. Der Rückstand wird vorsichtig auf ein Gemisch aus 119 ml konz. Ammoniak, 300 g Eis und 119 ml CHCl₃ gegossen. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase dreimal mit 30.0 ml CHCl₃ extrahiert. Die organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird abdestilliert. Der Rückstand wird zuerst aus EtOH und anschließend aus PE umkristallisiert. Das Produkt **45** wird als hellbrauner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 24.6 g (115 mmol) = 84.0% (Lit.^[78]: 95.0%)

Smp.: 115°C (Lit.^[78]: 117-118°C)

IR (KBr): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$: 3265, 3170, 3055, 1625, 1519, 1255, 887, 725.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta(\text{ppm})$: 8.44 (2 d, ³J=8.78 Hz, ³J=8.82 Hz, 2 H, H₄, H₅), 8.25 (d, ³J=8.75 Hz, 2 H, H₁, H₈), 7.83-7.77 (m, 2 H, H₃, H₆), 7.66-7.59 (m, 2 H, H₂, H₇).

¹³C-NMR (62 MHz, CDCl₃): $\delta(\text{ppm})$: 148.95 (C_qN), 141.23 (CCl), 130.58 (C₄, C₅), 129.81 (C₁, C₈), 126.94 (C₃, C₆), 124.65 (C₂, C₇), 124.34 (CCCl).

6.4.3 Synthese von 9-Bromanthracen **46**

11.6 g (65.0 mmol) Anthracen und 11.6 g (65.0 mmol) *N*-Bromsuccinimid in 64.0 ml CCl₄ werden zum Sieden erhitzt. Beim Erhitzen auf den Siedepunkt des CCl₄ tritt eine heftige Reaktion ein. Es wird 6.0 h zum Rückfluß erhitzt. Das Ende der Reaktion deutet sich an, wenn sich das Succinimid an der Oberfläche der Lösung abscheidet. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches auf RT werden 30.0 ml CCl₄ zugegeben und filtriert. Das Filtrat wird mit 50.0 ml 10%-iger NaOH gewaschen. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird abdestilliert. Der Rückstand wird aus Ether umkristallisiert. Das Produkt **46** wird in Form eines hellgelben Feststoffes erhalten.

Ausbeute: 8.24 g (32.0 mmol) = 49.3 % (Lit.^[79]: 45.9 %)

Smp.: 103-104°C (Lit.^[79]: 100-101°C)

IR (KBr): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$: 3463, 3045, 1619, 1307, 1257, 948, 916, 881, 835, 723.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta(\text{ppm})$: 8.53 (d, ³J=8.90 Hz, 2 H, H₁, H₈), 8.41 (s, 1 H, H₁₀), 7.99 (d, ³J=8.99 Hz, 2 H, H₄, H₅), 7.62-7.42 (m, 4 H, H₂, H₃, H₆, H₇).

¹³C-NMR (62 MHz, CDCl₃): $\delta(\text{ppm})$: 132.20, 130.63 (C_{Anthr}), 128.59, 127.64, 127.18, 127.09, 126.63 (CH_{Anthr}), 122.36 (CBr).

6.4.4 Synthese von (2*R*,4*S*,5*R*)-2-Formyl-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan **47**

In einer ausgeheizten Apparatur werden 13.2 g (169 mmol) DMSO in 19.0 ml abs. CH₂Cl₂ auf -45°C gekühlt und 3.36 g (26.3 mmol) Oxalylchlorid in 36.0 ml abs. CH₂Cl₂ werden langsam innerhalb von 50.0 min. zugetropft. Es wird 30.0 min. bei -45°C nachgerührt und anschließend werden 8.00 g (48.3 mmol) (2*R*,4*S*,5*R*)-2-Hydroxymethyl-5-vinylchinuclidin **37** in 80.0 ml abs. CH₂Cl₂ innerhalb von 1.0 h bei -45°C zugetropft. Es wird noch eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt und mit 43.2 ml Triethylamin versetzt. Das Reaktionsgemisch wird auf RT erwärmt und 30.0 min. gerührt. Danach wird mit 80.0 ml H₂O hydrolysiert und über Nacht stehengelassen. Nach Phasentrennung wird die organische Phase dreimal mit 30.0 ml H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird abdestilliert. Der Rückstand wird ins Kugelrohr destilliert.

Ausbeute: 5.74 g (34.7 mmol) = 72.0 %

Sdp. 0.26 mbar 140°C

(Lit.: 60°C 0.07 mbar)

spez. Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +135.3$ (c=0.93, CHCl₃) (Lit.: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +142.9$ (c=0.896, CHCl₃),

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +123.48$ (c=1.622, MeOH))

IR (KBr): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$: 3230, 3075, 2933, 2869, 2802, 1729, 1685, 1637, 1560, 1456, 1375, 1203, 1054, 993, 910, 823, 757.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta(\text{ppm})$: 9.81 (d, ³J=4.40 Hz, 1 H, CHO), 5.97-5.66 (m, 1 H, H₁₀), 5.11-4.93 (m, 2 H, 2 H₁₁), 3.48-2.12 (m, 8 H, H₂, H₅, 2 H₆, 2 H₈, 2 H₉), 1.84-1.40 (m, 5 H, H₄, 2 H₇, 2 H₃).

¹³C-NMR (62 MHz, CDCl₃): $\delta(\text{ppm})$: 203.63 (CHO), 140.34 (C₁₀), 114.59 (C₁₁), 57.26 (C₂), 48.97, 46.48 (C₈, C₆), 39.90 (C₅), 27.54 (C₄), 27.11, 23.90 (C₃, C₇).

6.4.5 Synthese von (2*S*,4*S*,5*R*)-2-Formyl-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan **48**

In einer ausgeheizten Apparatur werden 4.96 g (36.4 mmol) DMSO in 7.00 ml abs. CH₂Cl₂ auf -45°C gekühlt und 1.26 g (9.90 mmol) Oxalylchlorid in 13.3 ml abs. CH₂Cl₂ werden langsam innerhalb von 50.0 min. zugetropft. Es wird 30.0 min. bei -45°C nachgerührt und anschließend werden 3.00 g (18.1 mmol) (2*S*,4*S*,5*R*)-2-Hydroxymethyl-5-vinylchinuclidin **38** in 30.0 ml abs. CH₂Cl₂ innerhalb von 1.0 h bei -45°C zugetropft. Es wird noch eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt und mit 16.2 ml Triethylamin versetzt. Das Reaktionsgemisch wird auf RT erwärmt und 30.0 min. gerührt. Danach wird mit 50.0 ml H₂O hydrolysiert und über Nacht stehengelassen. Nach Phasentrennung wird die organische Phase dreimal mit 20.0 ml H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird abdestilliert. Der Rückstand wird ins Kugelrohr destilliert.

Ausbeute: 2.33 g (14.1 mmol) = 75.0%

Sdp. 0.01 mbar 80°C (Lit.: 60°C 0.07 mbar)

IR (KBr): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$: 3264, 3073, 2946, 2871, 2812, 1725, 1637, 1456, 1421, 1317, 1089, 1070, 910, 823, 757.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm})$: 9.81 (d, $^3J=4.16 \text{ Hz}$, 1 H, CHO), 5.96-5.71 (m, 1 H, H_{10}), 5.12-4.94 (m, 2 H, 2 H_{11}), 3.34-2.23 (m, 7 H, H_2 , 2 H_6 , 2 H_8 , H_5 , H_4), 1.84-1.43 (m, 4 H, 2 H_3 , 2 H_7).

$^{13}\text{C-NMR}$ (62 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm})$: 203.39 (CHO), 139.87 (C_{10}), 114.72 (C_{11}), 64.98 (C_2), 50.84, 48.65 (C_6 , C_8), 39.61, 30.90 (C_5 , C_4), 27.23, 20.89 (C_3 , C_7).

6.4.6 Synthese von (2*R*,4*S*,5*R*)-(1'*S*)-2-[1'-Hydroxy-1'-(naphth-1-yl)]methyl-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan **49-(S)** und (2*R*,4*S*,5*R*)-(1'*R*)-2-[1'-Hydroxy-1'-(naphth-1-yl)]methyl-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan **49-(R)**

In einer ausgeheizten Apparatur werden zu 230 ml abs. Ether 11.0 ml (16.8 mmol) *n*-Butyllithium-Lösung (1.62 M in *n*-Hexan) gegeben und auf -68°C gekühlt. Es werden 4.17 g (17.4 mmol) 1-Bromnaphthalin in 115 ml abs. THF langsam bei dieser Temperatur zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird noch 30 min. gerührt und dann werden 2.87 g (17.4 mmol) (2*R*,4*S*,5*R*)-2-Formyl-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan **47** in 115 ml abs. Ether langsam zugetropft. Die Reaktionslösung wird noch 1.5 h bei -68°C gerührt und anschließend mit 107 ml H_2O bei -68°C hydrolysiert. Über Nacht wird das Gemisch auf RT erwärmt. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase zweimal mit 70.0 ml Ether extrahiert. Die organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird abdestilliert. Die Dünnschichtchromatographie zeigt zwei Produktflecken, so daß der Rückstand Säulenchromatographisch (Kieselgel/Ethylacetat:Triethylamin 9:1) aufgereinigt wird. Die diastereomerenreinen Produkte **49-(S)** (R_f : 0.21) und **49-(R)** (R_f : 0.15) können isoliert werden. Nach Umkristallisieren aus EtOH werden beide Diastereomere **49-(S)** und **49-(R)** in Form farbloser Kristalle erhalten.

A) 3.Fraktion: (2*R*,4*S*,5*R*)-(1'*S*)-2-[1'-Hydroxy-1'-(naphth-1-yl)]methyl-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan **49-(S)**

Ausbeute: 1464 mg (4.98 mmol) = 28.6%

spez. Drehung: $[\alpha]_D^{23} = +122.95$ ($c=0.40$, MeOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$: 3388, 3067, 3050, 2923, 2862, 1637, 1590, 1445, 1345, 1320, 1093, 795.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): $\delta(\text{ppm})$: 8.17 (d, $^3J=8.36$ Hz, 1 H, $\text{H}_{\text{Naph}2}$), 7.90 (d, $^3J=8.52$ Hz, 1 H, $\text{H}_{\text{Naph}8}$), 7.78 (d, $^3J=8.09$ Hz, 1 H, $\text{H}_{\text{Naph}5}$), 7.57 (d, $^3J=7.02$ Hz, 1 H, $\text{H}_{\text{Naph}4}$), 7.52-7.43 (m, 3 H, $\text{H}_{\text{Naph}3}$, $\text{H}_{\text{Naph}6}$, $\text{H}_{\text{Naph}7}$), 6.12-6.05 (m, 1 H, H_9), 5.41 (d, $^3J=4.70$ Hz, 1 H, $\text{H}_{1'}$), 5.30 (s breit, 1 H, OH), 5.08-5.03 (m, 2 H, 2 H_{10}), 3.03-2.98 (m, 2 H, H_2 , H_6), 2.65-2.51 (m, 3 H, H_5 , H_6 , H_8), 2.16-2.14 (m, 1 H, H_8), 1.93-1.89 (m, 1 H, H_4), 1.66-1.34 (m, 4 H, 2 H_3 , 2 H_7).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm})$: 140.42, 138.77, 133.69, 130.32, 128.89, 127.99, 126.19, 125.44, 125.32, 123.51, 123.02 (10 C_{Naph} , C_9), 114.64 (C_{10}), 72.32 ($\text{C}_{1'}$), 60.04 (C_2), 49.93, 49.37 (C_6 , C_8), 39.91, 28.26 (C_5 , C_4), 26.21, 21.15 (C_3 , C_7).

CHN-Analyse: $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}$ (293.4) Ber. C 81.87 H 7.90 N 4.77

Gef. C 81.66 H 7.73 N 4.75

B) 5. Fraktion (2*R*,4*S*,5*R*)-(1'*R*)-2-[1'-Hydroxy-1'-(naphth-1-yl)]methyl-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan **49-(R)**

Ausbeute: 677 mg (2.30 mmol) = 13.2%

spez. Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -47.2$ (c=0.42, MeOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$: 3412, 3065, 2945, 2867, 1633, 1454, 1378, 1261, 1110, 1023, 788.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): $\delta(\text{ppm})$: 8.21 (d, $^3J=8.30$ Hz, 1 H, $\text{H}_{\text{Naph}2}$), 7.91 (d, $^3J=8.90$ Hz, $\text{H}_{\text{Naph}8}$), 7.78 (d, $^3J=8.10$ Hz, 1 H, $\text{H}_{\text{Naph}5}$), 7.57 (d, $^3J=6.77$ Hz, 1 H, $\text{H}_{\text{Naph}4}$), 7.52-7.43 (m, 3 H, $\text{H}_{\text{Naph}3}$, $\text{H}_{\text{Naph}6}$, $\text{H}_{\text{Naph}7}$), 5.87-5.80 (m, 1 H, H_9), 5.26 (d, $^3J=6.63$ Hz, 1 H, $\text{H}_{1'}$), 4.98-4.90 (m, 2 H, 2 H_{10}), 3.33-3.31 (m, 2 H, H_2 , H_6), 3.07-3.05 (m, 1 H, H_6), 2.87-2.85 (m, 1 H, H_8), 2.84-2.82 (m, 1 H, H_5), 2.40-2.35 (m, 2 H, H_8 , H_5), 2.17 (s breit, 1 H, OH), 1.70-1.62 (m, 4 H, 2 H_3 , 2 H_7).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO-d_6): $\delta(\text{ppm})$: 141.38, 141.11, 133.25, 130.60, 128.46, 126.83, 125.46, 125.16, 125.02, 123.93, 123.64 (10 C_{Naph} , C_9), 114.13 (C_{10}), 71.78 ($\text{C}_{1'}$), 60.46 (C_2), 52.26, 49.17, (C_6 , C_8), 48.36, 27.85 (C_5 , C_4), 26.36, 23.35 (C_3 , C_7).

CHN-Analyse: $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}$ (293.4) Ber. C 81.87 H 7.90 N 4.77

Gef. C 81.80 H 7.69 N 4.72

6.4.7 Synthese von (2*R*,4*S*,5*R*)-(1'*S*)-2-[1'-Hydroxy-1'-(anthracen-1-yl)]methyl-5-vinyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octan **50-(S) und (2*R*,4*S*,5*R*)-(1'*R*)-2-[1'-Hydroxy-1'-(anthracen-1-yl)]methyl-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan **50-(R)****

In einer ausgeheizten Apparatur werden zu 115 ml abs. Ether 11.0 ml (16.8 mmol) *n*-Butyllithium-Lösung (1.62 M in *n*-Hexan) gegeben und auf -68°C gekühlt. Es werden 4.17 g (17.4 mmol) 9-Bromanthracen **46** in 115 ml abs. THF langsam bei dieser Temperatur zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird noch 30 min. gerührt und dann werden 2.87 g (17.4 mmol)

(2*R*,4*S*,5*R*)-2-Formyl-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan **47** in 60.0 ml abs. Ether langsam zugetropft. Die Reaktionslösung wird noch 1.5 h bei -68°C gerührt und anschließend mit 107 ml H_2O bei -68°C hydrolysiert. Über Nacht wird das Gemisch auf RT erwärmt. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase zweimal mit 70.0 ml Ether extrahiert. Die organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird abdestilliert. Die Dünnschichtchromatographie zeigt vier Produktflecken. Der Rückstand wird mittels präparativer HPLC (Säule/Ethylacetat:Triethylamin 9:1) aufgereinigt wird. Das diastereomerenreinen Produkt **50-(S)** (R_f : 0.19) kann isoliert werden. (2*R*,4*S*,5*R*)-(1'*R*)-2-[1'-Hydroxy-1'-(anthracen-1-yl)]methyl-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan **50-(R)** (R_f : 0.11) dagegen hat sich an der Luft zersetzt.

Durch Umkristallisieren aus Ethylacetat wird (2*R*,4*S*,5*R*)-(1'*S*)-2-[1'-Hydroxy-1'-(anthracen-1-yl)]methyl-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan **50-(S)** als farblose Kristalle erhalten.

A) (2*R*,4*S*,5*R*)-(1'*S*)-2-[1'-Hydroxy-1'-(anthracen-1-yl)]methyl-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan **50-(S)**

Präparative HPLC (LiChrospher Si, Ethylacetat:Triethylamin 9:1, Flow 10 ml/min)

Ausbeute: 298 mg (0.87 mmol) = 5.0 %

spez. Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -19.0$ ($c=0.10$, MeOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$: 3422, 3056, 2955, 2868, 1631, 1454, 1378, 1267, 1110, 1023, 783

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm})$: 8.46 (s, 1 H, H_{Anth}), 8.05-8.03 (m, 4 H, H_{Anth}), 7.48-7.44 (m, 4 H, H_{Anth}), 6.12-5.99 (ddd, $^2J=17.1$ Hz, $^2J=9.64$ Hz, $^2J=7.11$ Hz, 1 H, H_9), 5.32-5.18 (m, 3 H, $\text{H}_{1'}$, 2 H_{10}), 3.68-3.51 (m, 2 H, H_2 , H_6), 3.28 (s breit, 1 H, OH), 3.20-3.11 (m, 1 H, H_6), 2.94-2.89 (m, 1 H, H_8), 2.67-2.62 (m, 1 H, H_5), 2.55-2.48 (m, 2 H, H_8 , H_5), 1.96-1.43 (m, 4 H, 2 H_3 , 2 H_7).

$^{13}\text{C-NMR}$ (62 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm})$: 137.73, 134.12, 133.89, 133.50, 131.81, 131.55, 130.45, 129.21, 128.54, 127.19, 126.13, 125.79, 125.00, 124.74, 122.34 (15 C, 14 C_{Anth} , C_9), 116.58 (C_{10}), 71.24 ($\text{C}_{1'}$), 62.17 (C_2), 58.81, 49.22, (C_6 , C_8), 48.56 27.87 (C_5 , C_4), 24.16, 21.68 (C_3 , C_7).

MALDI-MS: m/z (%): 343 $[\text{M}]^+$

CHN-Analyse: $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{NO}$ (343.5) Ber. C 83.92 H 7.34 N 4.08

Gef. C 84.02 H 7.51 N 4.13

6.4.8 Versuch der Synthese von (2*R*,4*S*,5*R*)-(1'*S*)-2-[1'-Hydroxy-1'-(acridin-1-yl)]methyl-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan 51-(*S*) und (2*R*,4*S*,5*R*)-(1'*R*)-2-[1'-Hydroxy-1'-(acridin-1-yl)]-methyl-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan 51-(*R*)

In einer ausgeheizten Apparatur werden zu 57.5 ml abs. Ether 5.50 ml (8.40 mmol) *n*-Butyllithium-Lösung (1.62 M in *n*-Hexan) gegeben und auf -68°C gekühlt. Es werden 2.02 g (8.70 mmol) 9-Chloracridin **45** in 57.5 ml abs. THF langsam bei dieser Temperatur zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird noch 30 min. gerührt und dann werden 1.44 g (8.70 mmol) (2*R*,4*S*,5*R*)-2-Formyl-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan **47** in 30.0 ml abs. Ether langsam zugetropft. Die Reaktionslösung wird noch 1.5 h bei -68°C gerührt und anschließend mit 55.0 ml H₂O bei -68°C hydrolysiert. Über Nacht wird das Gemisch auf RT erwärmt. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase zweimal mit 50.0 ml Ether extrahiert. Die organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird abdestilliert. Die Dünnschichtchromatographie zeigt fünf Produktflecken, so daß der Rückstand Säulenchromatographisch (Kieselgel/CHCl₃:Triethylamin 95:5) aufgereinigt wird.

Es können jedoch nicht die gewünschten diastereomeren Aminoalkohole **51-(*S*)** und **51-(*R*)** erhalten werden.

6.4.9 Synthese von (2*S*,4*S*,5*R*)-(1'*S*)-2-[1'-Hydroxy-1'-(naphth-1-yl)]methyl-5-vinyl-1-azabicyclo-[2.2.2]octan 52-(*S*) und (2*S*,4*S*,5*R*)-(1'*R*)-2-[1'-Hydroxy-1'-(naphth-1-yl)]methyl-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan 52-(*R*)

In einer ausgeheizten Apparatur werden zu 74.0 ml abs. Ether bei -68°C 6.80 ml (10.8 mmol) *n*-Butyllithium-Lösung gegeben. Anschließend werden 2.69 g (11.2 mmol) 1-Bromnaphthalin in 75.0 ml abs. THF langsam bei dieser Temperatur zugetropft. Nach Zugabe wird noch 45 min. gerührt. Dann werden 1.85 g (11.2 mmol) (2*S*,4*S*,5*R*)-2-Formyl-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan **48** in 37.0 ml abs. Ether langsam bei -68°C zugetropft. Es wird 2.0 h gerührt und dann mit 100 ml H₂O hydrolysiert. Das Reaktionsgemisch wird langsam, über Nacht auf RT erwärmt. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase zweimal mit 100 ml Ether extrahiert. Die organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird abdestilliert. Der Rückstand wird Säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel/Ethylacetat:Triethylamin 9:1). Nach Umkristallisieren aus Ethylacetat können beide Diastereomere **52-(*S*)** (*R*_f: 0.20) und **52-(*R*)** (*R*_f: 0.16) in Form farbloser Kristalle erhalten werden.

A) 3. Fraktion (2*S*,4*S*,5*R*)-(1'*S*)-2-[1'-Hydroxy-1'-(naphth-1-yl)]methyl-5-vinyl-1-azabicyclo-[2.2.2]octan **52-(S)**

Ausbeute: 295 mg (1.01 mmol) = 9.02%

spez. Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +221.0$ (c=0.55, MeOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$: 3473, 3411, 3070, 2948, 2875, 1635, 1500, 1457, 1388, 1353, 1322, 1248, 1106, 1027, 784.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, DMSO- d_6): $\delta(\text{ppm})$: 8.17 (d, $^3\text{J}=8.13$ Hz, 1 H, H_{Naph2}), 7.90 (d, $^3\text{J}=8.37$ Hz, 1 H, H_{Naph8}), 7.78 (d, $^3\text{J}=8.09$ Hz, 1 H, H_{Naph4}), 7.57 (d, $^3\text{J}=7.02$ Hz, 1 H, H_{Naph5}), 7.52-7.43 (m, 3 H, H_{Naph3} , H_{Naph6} , H_{Naph7}), 6.10 (ddd, $^3\text{J}=17.3$ Hz, $^3\text{J}=10.4$ Hz, $^3\text{J}=7.57$ Hz, H_9), 5.32 (d, $^3\text{J}=6.64$ Hz, 1 H, H_1), 5.18-5.04 (m, 2 H, 2 H_{10}), 3.31 (s breit, 1 H, OH), 3.07-2.96 (m, 2 H, H_2 , H_6), 2.70-2.47 (m, 3 H, H_6 , H_5 , H_8), 2.22-2.12 (m, 1H, H_8), 1.97-1.31 (m, 5 H, H_4 , 2 H_3 , 2 H_7).

$^{13}\text{C-NMR}$ (62 MHz, DMSO- d_6): $\delta(\text{ppm})$: 141.76, 141.22, 134.02, 130.89, 128.65, 126.38, 125.44, 125.12, 125.00, 123.97, 123.51 (10 C_{Naph} , C_9), 114.26 (C_{10}), 71.88 (C_1), 60.50 (C_2), 52.36, 49.23, (C_6 , C_8), 48.45, 27.78 (C_5 , C_4), 26.63, 23.53 (C_3 , C_7).

CHN-Analyse: $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}$ (293.4) Ber. C 81.87 H 7.90 N 4.77

Gef. C 81.62 H 7.77 N 4.85

B) 5.Fraktion (2*S*,4*S*,5*R*)-(1'*R*)-2-[1'-Hydroxy-1'-(naphth-1-yl)]methyl-5-vinyl-1-azabicyclo-[2.2.2]octan **52-(R)**

Ausbeute: 145 mg (0.50 mmol) = 4.41%

Smp.: 94-95°C

spez. Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -72.9$ (c=0.40, MeOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$: 3392, 3075, 3046, 2917, 2863, 1637, 1594, 1448, 1376, 1376, 1322, 1294, 1097, 995, 914, 792.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, DMSO- d_6): $\delta(\text{ppm})$: 8.22 (d, $^3\text{J}=7.42$ Hz, 1 H, H_{Naph2}), 7.92 (d, $^3\text{J}=9.47$ Hz, 1 H, H_{Naph8}), 7.79 (d, $^3\text{J}=8.02$ Hz, 1 H, H_{Naph4}), 7.59 (d, $^3\text{J}=6.25$ Hz, 1 H, H_{Naph5}), 5.85 (ddd, $^3\text{J}=17.5$ Hz, $^3\text{J}=10.3$ Hz, $^3\text{J}=7.56$ Hz, 1 H, H_9), 5.28 (d, $^3\text{J}=6.63$ Hz, 1 H, H_1), 5.00-4.90 (m, 2 H, 2 H_{10}), 3.19-2.18 (m, 5 H, H_2 , 2 H_6 , H_5 , H_8), 1.88-1.42 (m, 6 H, H_8 , H_4 , 2 H_3 , 2 H_7).

$^{13}\text{C-NMR}$ (62 MHz, DMSO- d_6): $\delta(\text{ppm})$: 140.57, 138.09, 133.78, 130.23, 128.93, 127.99, 126.24, 125.77, 125.26, 123.41, 123.01 (10 C_{Naph} , C_9), 114.46 (C_{10}), 72.03 (C_1), 60.32 (C_2), 49.99, 38.46 (C_6 , C_8), 39.26, 28.98 (C_5 , C_4), 26.12, 21.51 (C_3 , C_7).

CHN-Analyse: $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}$ (293.4) Ber. C 81.87 H 7.90 N 4.77

Gef. C 81.91 H 7.95 N 4.75

6.5 Synthese der PT-Katalysatoren aus den diastereomerenreinen 2-Hydroxymethyl-5-vinylchinuclidin-Derivaten

6.5.1 Allgemeine Synthesevorschrift für die PT-Katalysatoren mit dem (2*R*,4*S*,5*R*)-(1'*S*)-2-[1'-Hydroxy-1'-(naphth-1-yl)]methyl-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan- und (2*R*,4*S*,5*R*)-(1'*R*)-2-[1'-Hydroxy-1'-(naphth-1-yl)]methyl-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-Gerüst

Bei RT wird eine Lösung von 115 mg (0.39 mmol) Aminoalkohol **49-(S)** und **49-(R)** und 0.42 mmol Benzylbromid **a**, 4-(Trifluormethyl)benzylbromid **b** und 9-(Chlormethyl)anthracen **e** 10.0 ml abs. CH₃CN/CHCl₃ 1:1 für 24-72 h unter Argonatmosphäre gerührt. Die Reaktionen werden mit Hilfe von DCs (Kieselgel/Ethylacetat:Triethylamin 9:1) verfolgt und abgebrochen, wenn der ungesättigte Aminoalkohol **49-(S)** (R_f: 0.21) und **49-(R)** (R_f: 0.15) verbraucht ist.

Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand mit 10.0 ml Ether versetzt und 1.0-4.5 h bei RT gerührt. Der Feststoff wird abgesaugt und mit 10.0 ml Ether gewaschen. Nach dem Trocknen im Ölpumpenvakuum werden PT-Katalysatoren **49-(S)a**, **49-(S)b**, **49-(R)a** als weiße Feststoffe erhalten. **49-(S)e** konnte nicht erhalten werden.

6.5.1.1 (2*R*,4*S*,5*R*)-(1'*S*)-2-[1'-Hydroxy-1'-(naphth-1-yl)]methyl-1-benzyl-5-vinylchinuclidiniumbromid **49-(S)a**

Ausbeute: 132 mg (0.28 mmol) = 72.6%

Smp.: 262-264°C

spez. Drehung: $[\alpha]_D^{25} = +114.7$ (c=0.86, MeOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$: 3410, 3200, 2945, 1632, 1454, 1405, 1212, 1165, 1058, 1001, 783, 766.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): $\delta(\text{ppm})$: 8.24 (d, ³J= Hz, 1 H, H_{Naph2}), 8.01 (d, ³J= Hz, 1 H, H_{Naph8}), 7.95 (d, ³J= Hz, 1 H, H_{Naph4}), 7.87 (d, ³J= Hz, 1 H, H_{Naph5}), 7.73-7.71 (m, 2 H, 2 H_{Bz}), 7.66 (t, ³J= Hz, 1 H, H_{Bz}), 7.62-7.56 (m, 5 H, H_{Naph3}, H_{Naph6}, H_{Naph7}, 2 H_{Bz}), 6.59 (d, ³J= Hz, 1 H, H_{1'}), 6.47 (s breit, 1 H, OH), 5.99 (ddd, ³J= Hz, ³J= Hz, ³J= Hz, 1 H, H₉), 5.23-5.20 (m, 2 H, 2 H₁₀), 5.06 (d, ²J= Hz, 1 H, CH₂), 4.90 (d, ²J= Hz, 1 H, CH₂), 4.32-4.18 (m, 1 H, H₂), 3.95-3.81 (m, 2 H, H₆, H₂), 3.50-3.43 (m, 1 H, H₈), 3.01-2.90 (m, 1 H, H₈), 2.66-2.63 (m, 1 H, H₅), 2.36-2.26 (m, 1H, H₄), 1.78-1.05 (m, 4 H, 2 H₃, 2 H₇).

¹³C-NMR (62 MHz, DMSO-d₆): $\delta(\text{ppm})$: 134.78, 134.66, 133.12, 132.98, 130.50, 129.04, 128.70, 128.39, 126.74, 125.60, 125.29, 125.21, 124.66, 123.78, 123.07, 122.96, 122.55 (10 C_{Naph}, 6 C_{Bz}, C₉), 116.88 (C₁₀), 67.86, 65.14 (C_{1'}, C₂), 61.14 (CH₂), 55.79, 53.88 (C₆, C₈), 36.49, 26.19 (C₅, C₄), 23.03, 21.30 (C₃, C₇).

MALDI-MS: m/z (%): 385 [M-H]⁺

CHN-Analyse: C₂₇H₃₀NOBr*1H₂O (372.5)

Ber. C 67.22 H 6.69 N 2.90

Gef. C 67.19 H 6.60 N 2.88

6.5.1.2 (2*R*,4*S*,5*R*)-(1'*S*)-2-[1'-Hydroxy-1'-(naphth-1-yl)]methyl-1-(4-trifluormethylbenzyl)-5-vinylchinuclidiniumbromid **48-(S)b**

Ausbeute: 180 mg (0.34 mmol) = 87.0%

Smp.: 265-267°C

spez. Drehung: $[\alpha]_D^{25} = +80.0$ (c=0.10, MeOH)IR (KBr): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$: 3232, 3205, 2960, 1654, 1509, 1459, 1423, 1326, 1153, 1128, 998, 927, 865, 782.

¹H-NMR (250 MHz, DMSO-d₆): $\delta(\text{ppm})$: 8.29 (d, ³J=8.33 Hz, 1 H, H_{Naph}), 8.03-7.86 (m, 7 H, 3 H_{Naph}, 4 H_{Bz}), 7.70-7.56 (m, 3 H, 3 H_{Naph}), 6.59 (s breit, 1 H, H_{1'}), 6.00 (ddd, ³J=17.9 Hz, ³J=11.2 Hz, ³J=6.94 Hz, 1 H, H₆), 5.25-5.19 (m, 3 H, 2 H₁₀, 1 CH₂), 5.10 (d, ²J=12.4 Hz, 1 H, CH₂), 4.32-4.24 (m, 1 H, H₆), 3.97-3.85 (m, 2 H, H₆, H₂), 3.51-3.42 (m, 1 H, H₈), 3.04-2.92 (m, 1 H, H₈), 2.65-2.62 (m, 1 H, H₅), 2.38-2.28 (m, 1H, H₄), 1.87-1.00 (m, 4 H, 2 H₃, 2 H₇).

¹³C-NMR (62 MHz, DMSO-d₆): $\delta(\text{ppm})$: 137.08, 134.90, 134.85, 134.66, 133.08, 132.62, 130.48, 129.98, 129.04, 128.70, 128.39, 126.74, 125.60, 125.29, 125.21, 123.07, 122.96, 122.55 (10 C_{Naph}, 6 C_{Bz}, CF₃, C₉), 116.85 (C₁₀), 67.81 (C_{1'}), 65.03 (C₂), 61.25 (CH₂), 55.90, 53.92 (C₆, C₈), 36.60, 26.28 (C₅, C₄), 22.97, 20.77 (C₃, C₇).

MALDI-MS: m/z (%): 453 [M-H]⁺CHN-Analyse: C₂₈H₂₉NOF₃Br (532.4)

Ber. C 63.16 H 5.49 N 2.63

Gef. C 62.83 H 5.66 N 2.73

6.5.1.3 (2*R*,4*S*,5*R*)-(1'*R*)-2-[1'-Hydroxy-1'-(naphth-1-yl)]methyl-1-benzyl-5-vinylchinuclidiniumbromid **49-(R)a**

Ausbeute: 137 mg (0.31 mmol) = 81.5%

Smp.: 173-176

spez. Drehung: $[\alpha]_D^{25} = -43.3$ (c=0.24, MeOH)IR (KBr): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$: 3411, 3272, 3204, 2937, 1637, 1457, 1407, 1311, 1214, 1160, 1118, 1058, 1035, 1002, 921, 784, 765, 703.

¹H-NMR (250 MHz, DMSO-d₆): $\delta(\text{ppm})$: 8.23 (d, ³J=8.24 Hz, 1 H, H_{Naph2}), 8.03 (d, ³J=7.87 Hz, 1 H, H_{Naph8}), 7.96 (d, ³J=8.11 Hz, 1 H, H_{Naph4}), 7.87 (d, ³J=6.97 Hz, 1 H, H_{Naph5}), 7.85-7.57 (m, 8 H, 5 H_{Bz}, 3 H_{Naph}), 6.50 (s breit, 1 H, H_{1'}), 5.67 (ddd, ³J=17.1 Hz, ³J=10.5 Hz, ³J=6.44 Hz, 1 H,

H₉), 5.26-5.17 (m, 2 H, 2 H₁₀), 5.15 (d, ²J=12.0 Hz, 1 H, CH₂), 4.97 (d, ²J=11.9 Hz, 1 H, CH₂), 4.29-4.09 (m, 1H, H₆), 3.91-3.35 (m, 3 H, H₆, H₂, H₈), 2.69-1.26 (m, 7 H, H₈, H₅, H₄, 2 H₃, 2 H₇).
¹³C-NMR (62 MHz, DMSO-d₆): δ(ppm): 136.37, 134.20, 133.55, 132.90, 131.03, 129.64, 128.39, 127.61, 126.73, 126.22, 125.88, 125.34, 124.78, 124.50, 124.09, 123.63, 120.01 (10 C_{Naph}, 6 C_{Bz}, C₉), 116.73 (C₁₀), 67.44, 65.98 (C₁, C₂), 55.79, 54.51, 53.91 (CH₂, C₆, C₈), 36.50, 26.12 (C₅, C₄), 23.43, 20.80 (C₃, C₇).

MALDI-MS: m/z (%): 385 [M-H]⁺

CHN-Analyse: C₂₇H₃₀NOBr (464.4) Ber. C 69.82 H 6.51 C 3.02

Gef. C 70.12 H 6.37 N 3.00

6.5.2 Allgemeine Synthesevorschrift für die PT-Katalysatoren mit dem (2*S*,4*S*,5*R*)-(1'*S*)-2-[1'-Hydroxy-1'-(naphth-1-yl)]methyl-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan- und (2*S*,4*S*,5*R*)-(1'*R*)-2-[1'-Hydroxy-1'-(naphth-1-yl)]methyl-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-Gerüst

130 mg (0.45 mmol) (2*S*,4*S*,5*R*)-(1'*S*)-2-[1'-Hydroxy-1'-(naphth-1-yl)]methyl-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan **52-(S)** und 100 mg (0.34 mmol) (2*S*,4*S*,5*R*)-(1'*R*)-2-[1'-Hydroxy-1'-(naphth-1-yl)]methyl-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan **52-(R)** und jeweils 125 mg (0.55 mmol) und 100 mg (0.44 mmol) 9-(Chlormethyl)anthracen **e** werden in je 10.0 ml abs. Toluol gelöst und unter Argonatmosphäre 2.0 h zum Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht auf 4°C abgekühlt. Der ausgefallene Feststoff wird abgesaugt und mit wenig Toluol gewaschen. Nach dem Trocknen wird **52-(S)e** als gelber Feststoff erhalten.

A) (2*S*,4*S*,5*R*)-(1'*S*)-2-[1'-Hydroxy-1'-(naphth-1-yl)]methyl-1-(anthracenylmethyl)-5-vinyl-chinuclidiniumchlorid **52-(S)e**

Ausbeute: 135 mg (0.26 mmol) = 57.0%

Smp.: 217-218

spez. Drehung: [α]_D²⁵ = +56.0 (c=0.10, MeOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3075, 3050, 3006, 2950, 2885, 1625, 1509, 1450, 1419, 1261, 1166, 1124, 995, 917, 821, 784, 734.

¹H-NMR (250 MHz, DMSO-d₆): δ(ppm): 8.97 (s, 1 H, H_{Anth10}), 8.93 (d, ³J=9.66 Hz, 1 H, H_{Ar}), 8.61 (m, 2 H, 2 H_{Ar}), 8.29 (d, ³J=7.85 Hz, 2 H, 2 H_{Ar}), 8.06-7.98 (m, 3 H, 3 H_{Ar}), 7.84-7.25 (m, 7 H, 7 H_{Ar}), 6.93 (s breit, 1 H, H_{1'}), 6.37 (d, ²J=14.1 Hz, 1 H, CH₂), 6.05 (d, ²J=14.1 Hz, 1 H, CH₂), 5.96-5.87 (m, 1 H, H₉), 5.17-4.99 (m, 2 H, 2 H₁₀), 4.40-4.24 (m, 3 H, H₂, 2 H₆), 3.04-2.95 (m, 1 H, H₈), 2.74-2.70 (m, 1 H, H₅), 2.33-2.30 (m, 2 H, H₈, H₄), 1.75-0.97 (m, 4 H, 2 H₃, 2 H₇).

^{13}C -NMR (62 MHz, DMSO- d_6): $\delta(\text{ppm})$: 137.21, 135.37, 133.20, 133.15, 132.89, 131.86, 131.14, 131.03, 129.64, 129.46, 129.30, 128.64, 128.39, 127.61, 127.39, 126.73, 126.22, 125.80, 125.49, 125.34, 124.78, 124.50, 124.09, 123.63, 119.21 (10 C_{Naph} , 14 C_{Anth} , C_9), 116.73 (C_{10}), 67.30, 65.96 (C_1 , C_2), 56.54, 54.48, 54.11 (CH_2 , C_6 , C_8), 36.97, 25.53 (C_5 , C_4), 23.50, 21.49 (C_3 , C_7).

MALDI-MS: m/z (%): 374 [M] $^+$

CHN-Analyse: $\text{C}_{35}\text{H}_{34}\text{NOCl}$ (520.1) Ber. C 80.83 H 6.59 N 2.69

Gef. C 80.96 H 6.33 N 2.75

6.6 Asymmetrische PTC-Reaktionen

6.6.1 PTC-Oxidation von 2-Ethyl-1-tetralon

In einer Mikrohydrierapparatur mit aufgesetztem O_2 -Ballon werden 2.5 ml 50%-ige NaOH, 7.5 ml Toluol, 239 mg (0.25 ml, 1.44 mmol) Triethylphosphit, 174 mg (1.00 mmol) 2-Ethyl-1-tetralon und 5 mol% PT-Katalysator in dieser Reihenfolge zusammengegeben. Das Gemisch wird 42 h heftig bei RT gerührt. Nach dieser Reaktionszeit werden 20.0 ml H_2O und 10.0 ml Toluol zugesetzt. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase mit 10.0 ml Toluol extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit 10.0 ml 10%-iger HCl, mit 10.0 ml H_2O und zuletzt mit 10.0 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand über Kieselgel (PE:Ethylacetat=10:1) gereinigt wird. Die Produktfraktion ($R_f \geq 0.10$), die 2-Ethyl-2-hydroxy-1-tetralon und in manchen Fällen noch Edukt enthält, wird bis zur Trockene eingengt und ausgewogen. Das Produkt bzw. Produktgemisch wird als gelbes Öl erhalten. Die Ausbeuten werden anhand der ^1H -NMR-Spektren bestimmt. Die Enantiomerenüberschüsse werden durch HPLC-Messungen ermittelt.

^1H -NMR (250 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm})$: 8.00 (dd, $^3J=7.83$ Hz, $^4J=1.33$ Hz, 1 H, 1 H_{Ar}), 7.56 (dt, $^3J=7.56$ Hz, $^4J=1.40$ Hz, 1 H, 1 H_{Ar}), 7.30 (t, $^3J=7.56$ Hz, 1 H, 1 H_{Ar}), 7.24 (d, $^3J=8.30$ Hz, 1 H, 1 H_{Ar}), 3.75 (s breit, 1 H, OH), 3.17-2.92 (m, 2 H, 2 H_4), 2.35-2.00 (m, 2 H, 2 H_3), 1.80-1.56 (m, 2 H, CH_2), 0.96 (t, $^3J=7.50$ Hz, 3 H, CH_3).

HPLC-Messungen (Chirasep DNBPG, Hexan:Isopropanol=500:1, Flow 0.5ml/min):

Retentionszeit (*R*)-2-Ethyl-2-hydroxy-1-tetralon: 36.8 min.

Retentionszeit (*S*)-2-Ethyl-2-hydroxy-1-tetralon: 38.2 min.

6.6.2 PTC-Epoxidierung von 2-Isopropyl-1,4-naphthochinon

6.6.2.1 Synthese von 2-Isopropyl-1,4-naphthochinon

23.7 g (150 mmol) 1,4-Naphthochinon werden mit 13.2 g (150 mmol) Isobuttersäure und 4.50 g (27.0 mmol) Silbernitrat in einem Lösungsmittelgemisch aus Acetonitril/Sulfolan/H₂O=1:3:7 gelöst und auf 60°C erwärmt. Zu diesem Gemisch werden 41.1 g (180 mmol) Ammoniumpersulfat in 75.0 ml H₂O bei dieser Temperatur getropft. Es wird noch 15 min. bei 60°C gerührt und anschließend im Eisbad auf 0°C gekühlt und dreimal mit 50.0 ml Ether extrahiert. Die organischen Phasen werden mit 10%-iger K₂CO₃-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 18.9 g (94.5 mmol) = 63.0 % (Lit.^[103]: 60.0 %)

Smp.: 41-43°C (Lit.^[103]: 38-39°C)

IR (KBr): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$: 2964, 2929, 2875, 1693, 1662, 1592, 1465, 1376, 1328, 1297, 1238, 1126, 1066, 931, 779.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta(\text{ppm})$: 8.14-8.02 (m, 2 H, 2 H_{Ar}), 7.76-7.68 (m, 2 H, 2 H_{Ar}), 6.77 (s, 1 H, CH), 3.31-3.20 (m, 1 H, CH), 1.22 (d, ³J=6.88 Hz, 6 H, 2 CH₃).

¹³C-NMR (62 MHz, CDCl₃): $\delta(\text{ppm})$: 185.55, 184.81 (2 CO), 157.33 (C_qCH), 133.62, 133.57, 132.65, 132.59, 131.98, 126.69, 125.95 (4 C_{Ar}, CH), 27.10 (CH), 21.57 (CH₃).

6.6.2.2 PT-katalysierte Epoxydierung von 2-Isopropyl-1,4-naphthochinon

Ein Gemisch von 201 mg (1.00 mmol) 2-Isopropyl-1,4-naphthochinon, 3.00 ml CHCl₃ und 1.00 ml 30%-ige H₂O₂-Lösung werden 3 min. bei 0°C gerührt. Danach werden 37.0 mg (2.0 mmol) LiOH und 5 mol% PT-Katalysator zugefügt und 5.0 h bei 0°C und anschließend 12 h bei RT gerührt. Nach der Reaktionszeit wird die Reaktion durch Zugabe von 10.0 ml 1 N HCl abgebrochen. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase dreimal mit 10.0 ml Ether extrahiert. Die organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird abdestilliert. Der Rückstand wird über Kieselgel (Petrolether/Diethylether 3:1) filtriert. Die Produktfraktion (R_f: 0.30), die das Epoxid und in manchen Fällen noch Edukt enthält (R_f: 0.33) wird bis zur Trockene eingengt und ausgewogen. Das Epoxid wird als oranges Öl erhalten. Die Ausbeuten werden mittels ¹H-NMR-Spektren ermittelt. Die Enantiomerenüberschüsse werden durch HPLC-Messungen ermittelt.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta(\text{ppm})$: 8.05-8.01 (m, 1 H, H_{Ar}), 7.99-7.91 (m, 1 H, H_{Ar}), 7.78-7.70 (m, 2 H, 2 H_{Ar}), 3.86 (s, 1 H, CH-O), 2.77 (septett, ³J=6.90 Hz, 1 H, CH), 1.15 (d, ³J=6.84 Hz, 3 H, CH₃), 1.04 (d, ³J=6.96 Hz, 3 H, CH₃).

^{13}C -NMR (62 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm})$: 192.27 (CO), 191.54 (CO), 134.56, 134.27, 132.99, 131.28, 127.53, 126.66 (4 C_{Ar}), 67.07 (C-O), 57.99 (CH-O), 25.69 (CH), 18.76, 16.26 (2 CH_3).

HPLC-Messungen (Chiralcel OD, Hexan:Isopropanol=500:1, Flow 0.5ml/min):

Retentionszeit des (+)-Enantiomers: 40.5 min.

Retentionszeit des (-)-Enantiomers: 42.7 min.

6.6.3 PTC-Benzylisierung von 2-(*tert.*-Butoxycarbonyl)cyclopentanon

6.6.3.1 *Synthese von Adipinsäuredi-tert.-butylester*

Unter Argonatmosphäre und Eiskühlung werden gleichzeitig 14.8 g (200 mmol) *tert.*-Butanol und 16.0 ml Pyridin zu einer Lösung aus 18.3 g (100 mmol) Adipinsäuredichlorid in 30.0 ml abs. Toluol getropft. Die Reaktionslösung wird 30 min. auf 70°C erwärmt, auf Eiswasser gegossen und vorsichtig mit konz. HCl angesäuert. Nach Phasentrennung wird die organische Phase mit 10%-iger NaHCO_3 -Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand wird ins Kugelrohr destilliert.

Ausbeute: 12.1 g (46.8 mmol) = 46.8%

Sdp._{0.20 mbar} 130°C (Lit.^[104]: 115-130°C_{0.20 mbar})

Smp.: 29-30°C (Lit.^[104]: 32°C)

IR (NaCl): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$: 2975, 2960, 2880, 1748, 1740, 1470, 1380, 1365, 1250, 1175, 720.

^1H -NMR (250 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm})$: 2.26-2.18 (m, 4 H, $^3\text{J} = 2 \text{ CH}_2\text{CO}$), 1.69-1.47 (m, 4 H, 2 CH_2), 1.44 (s, 18 H, 6 CH_3).

^{13}C -NMR (62 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm})$: 172.78 (2 CO), 80.06 (2 $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 35.04 (2 CH_2CO), 28.13 (6 CH_3), 24.57 (2 CH_2).

6.6.3.2 *Synthese von 2-(tert.-Butoxycarbonyl)cyclopentanon*

In einer ausgeheizten Apparatur werden 4.03 g (100 mmol) NaH dreimal mit 20.0 ml Petrolether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es wird mit 143 ml abs. Benzol, 1.90 g (7.34 mmol) Diester und 0.20 ml *tert.*-Butanol versetzt. Das Reaktionsgemisch wird zum Sieden erhitzt und 10.2 g (39.5 mmol) Adipinsäuredi-*tert.*-butylester in der Siedehitze zugetropft. Nach Zugabe wird 4.0 h unter Rückfluß gerührt und anschließend wird die dickflüssige Suspension im Eisbad gekühlt und mit 10%-iger Essigsäure neutralisiert. Es wird auf Eis gegossen und viermal mit 30.0 ml Ether extrahiert. Die organischen Phasen werden mit 50.0 ml gesättigter NaHCO_3 -Lösung und 50.0 ml H_2O gewaschen und über Na_2SO_4 . Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand wird ins Kugelrohr destilliert.

Ausbeute: 6.46 g (35.1 mmol) = 75.0% (Lit.^[99]: 73.0%)

Sdp. 3.70 mbar 70°C

(Lit.^[99]: $80\text{-}85^\circ\text{C}$ 2.00 Torr)

IR (NaCl): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$: 3400, 2960, 2890, 2830, 1755, 1720, 1630, 1450, 1420, 1415, 1390, 1260, 1150, 720.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm})$: 3.04 (t, $^3J=8.65 \text{ Hz}$, 1 H, CH), 2.31-2.21 (m, 6 H, 3 CH_2), 1.47 (s, 9 H, 3 CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (62 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm})$: 212.73 (CO), 168.75 (COO), 81.48 (C-O), 55.74 (CH), 38.06 (C_2), 28.13 (3 CH_3), 27.46 (C_5), 20.93 (C_4).

6.6.3.3 PT-katalysierte Benzylierung von 2-(*tert.*-Butoxycarbonyl)cyclopentanon

184 mg (1.00 mmol) 2-(*tert.*-Butoxycarbonyl)cyclopentanon und 5 mol% PT-Katalysator werden in 10.0 ml Toluol und 6.00 ml gesättigte K_2CO_3 -Lösung 5.0 min. bei RT gerührt. Es werden dann 0.18 ml (1.52 mmol) Benzylbromid zugegeben und läßt 26 h bei RT rühren. Die Reaktion wird mit 40.0 ml H_2O und 15.0 ml gesättigte NaBr-Lösung abgebrochen und dreimal mit 10.0 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird abdestilliert. Der Rückstand wird über Kieselgel (Petrolether/Diethylether 25:1) filtriert. Die Produktfraktion (R_f : 0.03), die 2-*tert.*-Butoxycarbonyl-2-benzylcyclopentanon und in manchen Fällen Benzylbromid enthält, wird zur Trockene eingeeengt und ausgewogen. Die Ausbeuten werden anhand der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren bestimmt. Die Enantiomerenüberschüsse werden durch HPLC-Messungen ermittelt.

IR (NaCl): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$: 3085, 3062, 2975, 2931, 2888, 1747, 1722, 1604, 1496, 1454, 1392, 1369, 1247, 1145, 1105, 837.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm})$: 7.28-7.12 (m, 5 H, 5 H_{Ar}), 3.12 (s, 2 H, CH_2Ph), 2.41-2.28 (m, 2 H, 2 H_5), 2.03-1.82 (m, 3 H, 2 H_4 , H_3), 1.59-1.51 (m, 1 H, H_3), 1.43 (s, 9 H, 3 CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (62 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm})$: 215.61 (CO), 170.66 (COO), 136.86, 130.66, 129.11, 127.33, 127.02 (C_{Ar}), 82.27 (C-O), 62.26 (CH_2), 38.94 (C_q), 38.36 (C_5), 32.29 (C_3), 28.51 (3 CH_3), 19.85 (C_4).

HPLC-Messungen (Chiralcel OD, Hexan:Isopropanol 1000:1, Flow 0.5 ml/min)

Retentionszeit (*S*)-2-*tert.*-Butoxycarbonyl-2-benzyl-cyclopentanon: 18.5 min.

Retentionszeit (*R*)-2-*tert.*-Butoxycarbonyl-2-benzyl-cyclopentanon: 20.4 min.

6.6.4 PTC-Michael- Addition von 2-(Ethoxycarbonyl)-1-tetralon an Acrylsäuremethylester

6.6.4.1 Synthese von 2-(Ethoxycarbonyl)-1-tetralon

In einer ausgeheizten Apparatur werden 6.60 g (274 mmol) NaH dreimal mit 10.0 ml Petrolether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Bei RT werden 20.0 g (137 mmol) α -Tetralon in 50.0 ml abs. Toluol zugetropft. Nach Zugabe wird das Reaktionsgemisch 30 min. zum Sieden erhitzt und dann 24.0 g (137 mmol) Diethylcarbonat in der Siedehitze zugetropft. Es wird noch 1.0 h unter Rückfluß gerührt, auf RT abgekühlt und mit 100 ml 4 molarer HCl versetzt. Die Reaktionslösung wird mit 100 ml H₂O verdünnt und dreimal mit 50.0 ml Ether extrahiert. Die organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird abdestilliert. Der Rückstand wird ins Kugelrohr destilliert. Das Produkt wird als farbloses, viskoses Öl erhalten.

Ausbeute: 21.3 g (100 mmol) = 73.2% (Lit.^[100] 61.3%)

Sdp. 0.27 mbar 95-100°C (Lit.^[100]: 162°C 13.0 Torr)

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3066, 2977, 2939, 2904, 2850, 1739, 1685, 1643, 1619, 1569, 1454, 1400, 1376, 1322, 1272, 1211, 1087, 1025, 825, 771.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 12.5 (s, 1 H, OH Enol-Form), 8.06-8.03 (m, 2 H, H_{Ar} Keto-Form) 7.81-7.75 (m, 1 H, H_{Ar} Enol-Form), 7.50-7.45 (m, 2 H, H_{Ar} Keto-Form), 7.32-7.25 (m, 2 H, 2 H_{Ar} Enol-Form), 7.17-7.14 (m, 1 H, H_{Ar} Enol-Form), 4.32-4.24 (q, ³J=7.10 Hz, 2 H, OCH₂ Enol-Form), 3.61-3.56 (m, 2 H, OCH₂ Keto-Form), 3.06-2.93 (m, 3 H, CH, CH₂ Keto-Form), 2.83-2.77 (m, 2 H, CH₂ Enol-Form), 2.60-2.54 (m, 2 H, CH₂ Enol-Form), 2.49-2.30 (m, 2 H, CH₂ Keto-Form), 1.34 (t, ³J=7.10 Hz, 3 H, CH₃ Enol-Form), 1.29-1.26 (m, 3 H, CH₃ Keto-Form).

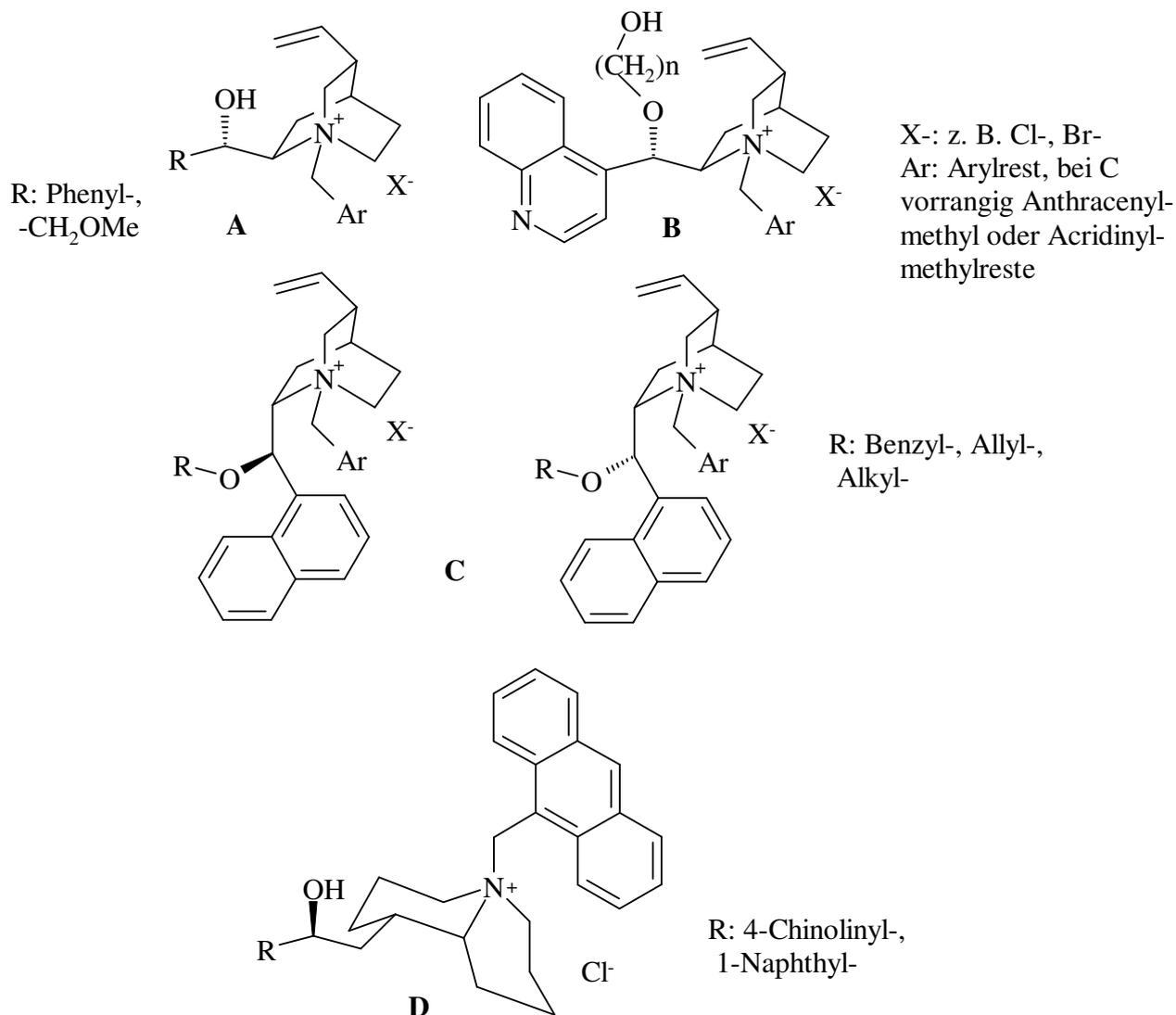
¹³C-NMR (62 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 193.21 (CO Keto-Form), 172.77 (COH Enol-Form), 170.21 (COO Keto-Form), 165.04 (COO Enol-Form), 143.65, 139.41, 133.41, 133.83, 130.46, 130.11, 128.79, 127.76, 127.40, 126.90, 126.57, 124.33 (12 C_{Ar} Keto- und Enol-Form), 97.05 (C₂ Enol-Form), 61.26 (OCH₂ Keto-Form), 60.53 (OCH₂ Enol-Form), 54.60 (CH Keto-Form), 27.81, 27.66, 26.42, 20.58 (4 CH₂ Keto- und Enol-Form), 14.34, 14.18 (2 CH₃ Keto- und Enol-Form).

6.6.4.2 PT-katalysierte Michael-Addition von 2-(Ethoxycarbonyl)-1-tetralon an Acrylsäuremethylester

218 mg (1.00 mmol) 2-(Ethoxycarbonyl)-1-tetralon, 4.00 ml gesättigte K₂CO₃-Lösung und 6.00 ml Toluol werden 10 min bei 0°C gerührt und mit 258 mg (3.00 mmol) Acrylsäuremethylester bei dieser Temperatur versetzt. Es wird über die angegebene Zeit 4-24 h bei RT gerührt. Der Reaktionsverlauf wird durch DCs (Kieselgel/PE:Diethylether 4:1) verfolgt. Zur Aufarbeitung

7 Ausblick

Das Gerüst der Chinaalkaloide, der Aminoalkohole **49-(S)** bzw. **52-(S)** und des (-)-Lupinins bietet natürlich noch eine Vielzahl an Modifikationsmöglichkeiten, die u. U. zur drastischen Selektivitätssteigerung bei den entsprechenden PTC-Reaktionen beitragen können. Einige Modifikationen werden im Folgenden in Form von Strukturformeln vorgestellt.



So können Katalysatoren mit der allgemeinen Struktur **A** in der PTC-Benzilyerung untersucht werden, inwieweit die Struktur eines Seitenarms und das Chiralitätszentrum Einfluß auf die Enantioselektivität nimmt.

Die Derivate mit der Struktur **B** können Wasserstoffbrücken zu Positionen im Substratanion ausbilden, die räumlich von der negativen Ladung entfernt sind.

Die Ammoniumsalze **C** und **D** weisen ideale Strukturmerkmale hier speziell für die beschriebene PTC-Epoxidierung auf.

Die Lupininderivate mit der allgemeinen Struktur **D** weisen so oder auch mit veretherter Hydroxygruppe vergleichbare Strukturmerkmale mit den Chinaalkaloiden auf, mit denen in

Bezug auf die im Rahmen dieser Arbeit untersuchten PTC-Reaktionen weiterführende Untersuchungen sinnvoll erscheinen.

Zudem sind keine Optimierungen bezüglich der hier untersuchten Modellreaktionen durchgeführt worden, was aber sehr vielversprechend erscheint.

8 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurden neue chirale Ammoniumsalze synthetisiert und als Phasentransfer-Katalysatoren in enantioselektiven Reaktionen eingesetzt. Die Substanzen besitzen ähnliche Strukturmerkmale wie bekannte, wirksame Katalysatoren, die aus Chinaalkaloiden dargestellt werden. Als chirale Synthesebausteine dienten zum einen die Aminosäure (*S*)-Prolin **1** sowie (*all-R*)-2-Azabicyclo[3.3.0]octan-3-carbonsäurebenzylester, der als Vorstufe für den pharmakologischen Wirkstoff Ramipril gegen Herzinsuffizienz Verwendung findet, zum anderen das Hauptalkaloid der Lupinen, (-)-Lupinin **36** und das Grundgerüst der Chinaalkaloide, 5-Vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan.

Eine entwickelte Katalysatorgruppe stellen chirale hexasubstituierte Guanidiniumsalze dar, die aus den tetrasubstituierten Harnstoffen *N,N,N',N'*-Tetraethylharnstoff **18** und 1,1'-Carbonyldipiperidin **17** und den chiralen sekundären Aminen (*S*)-Prolinol **2**, (*S*)-(+)-2-Methoxymethylpyrrolidin **5** sowie (*all-R*)-3-Hydroxymethyl-2-azabicyclo[3.3.0]octan **13** hergestellt wurden. Es stehen insgesamt sechs neue chirale Guanidiniumsalze für die enantioselektiven PTC-Reaktionen zur Verfügung. (vgl. Kapitel 4.1).

Das Alkaloid (-)-Lupinin konnte mit den unterschiedlichsten organischen Halogeniden zu den entsprechenden Lupininiumsalzen quaternisiert werden. Die eingeführten Reste überstreichen dabei ein Spektrum von dem üblichen Benzylrest **a**, den Benzylresten mit einer elektronenziehenden 4-Trifluormethyl- oder 4-Nitrogruppe **b** und **d** über den Benzylresten mit dem Bromsubstituenten **c**, bis hin zu großen aromatischen Gruppen, wie der 4-Chinolinylmethyleinheit **f**, der 9-Anthracenmethyl- **e** und 9-Acridinylmethylgruppe **g**. Aus dieser Gruppe resultieren sieben neue Lupininiumsalze **36a-g**, die in den enantioselektiven Reaktionen eingesetzt wurden (vgl. Kapitel 4.2).

Neben den sekundären Aminen und dem Lupinin dienten noch die Chinaalkaloide Cinchonin, Cinchonidin, Chinin sowie die enantiomerenreinen Aminoalkohole **37** und **38** als Edukte, die hier ebenfalls mit dem neuartigen Reagenz 9-(Brommethyl)acridin **g** alkyliert wurden (vgl. Kapitel 4.3).

Die enantiomerenreinen Aminoalkohole **37** und **38** stellten geeignete Ausgangsverbindungen für die Synthese modifizierter 2-Hydroxymethyl-5-vinylchinuclidinderivate dar. Sie wurden mit 1-Bromnaphthalin und 9-Bromanthracen in die neuen Aminoalkohole **49-(S)**, **49-(R)** und **52-(S)** mit einem Naphthalin- bzw. Anthracenseitenarm überführt. Diese Aminoalkohole wurden ebenfalls mit den organischen Halogeniden, Benzylbromid **a**, 4-(Trifluormethylbenzyl)bromid **b** und 9-(Chlormethyl)anthracen **e** quaternisiert (vgl. Kapitel 4.4).

Insgesamt stehen 41 Katalysatoren, neben den 22 neuen enantiomerenreinen Katalysatoren noch die vier kommerziell erhältlichen Ammoniumsalze BCNC, BCDC, QUIBEC und **53** und dreizehn Katalysatoren von *Wagner*^[43] und zwei Lupininiumsalze von *Klauck*^[41], für die enantioselektiven PTC-Reaktionen zur Verfügung (vgl. Kapitel 4.5).

Bei der PTC-Oxidation von 2-Ethyl-1-tetralon mit den enantiomerenreinen Katalysatoren konnte die bestehende Modellvorstellung zur Ionenpaarbildung, die von *Shioiri*^[86] vorgeschlagen wird (vgl. Kapitel 5.1.1), bestätigt werden. Alle experimentellen Ergebnisse stehen im Einklang mit diesem Modell. Das Zusammenspiel der chiralen Zentren C-8 und C-9 und die Art der Substituenten an diesen C-Atomen entscheiden bei allen Katalysatoren über die Stereochemie des Produktes. Fällt das Chiralitätszentrum und der Chinolin- bzw. Naphthalinrest in der Seitenkette weg, wie bei den Katalysatoren **37g**, **38g** und allen Lupininiumsalzen **36a-g**, sinken die Enantioselektivitäten drastisch ab. (vgl. Kapitel 5.1.2)

Zu der PTC-Epoxidierung von 2-Isopropyl-1,4-naphthochinon ist keine Modellvorstellung in der Literatur beschrieben. Sie wurde hier erstmals systematisch untersucht und lieferte schon bemerkenswerte Enantioselektivitäten bis zu 84 % ee mit dem Katalysator **52-(S)e**. Dabei sprechen alle Ergebnisse für eine $\pi\pi$ -Wechselwirkung zwischen dem Phenylkern des Naphthochinons und der Chinolin- bzw. Naphthalineinheit der Katalysatoren. Eine weitere Fixierung des 2-Isopropyl-1,4-naphthochinons kann über van-der-Waals-Kräfte zwischen der Carbonylgruppe und dem Ammoniumstickstoff und einer zusätzlichen $\pi\pi$ -Wechselwirkung zwischen der Vinylgruppe und dem Naphthochinon erfolgen. Außerdem weisen eine sterische repulsive Kraft der Isopropylgruppe des Naphthochinons und der N-Substituenten sowie die beiden Chiralitätszentren an C-8 und C-9 in den Chinaalkaloidderivaten eine elementare Bedeutung bezüglich der Enantioselektivität auf.

Die Hydroxygruppe destabilisiert in diesem Fall die Fixierung des Naphthochinons zum Ionenpaar, weshalb die Cinchonidin- und Chininderivate, bei denen diese Destabilisierung nicht erfolgt, im Vergleich zu den Cinchoninderivaten höhere Selektivitäten zeigen. Aus diesen Ergebnissen wurde eine Modellbetrachtung Arbeitsmodell entwickelt, das ggf. durch weitere Experimente geprüft werden kann (vgl. Kapitel 4.2.2).

Die untersuchte PTC-Benzilylierung von 2-(*tert.*-Butoxycarbonyl)cyclopentanon stellt eine PTC-Reaktion dar, die ebenfalls hier zum ersten Mal mit Katalysatoren sowohl aus der Chinaalkaloid- als auch aus der Lupininreihe durchgeführt wurde. Auch hier konnte anhand der Ergebnisse eine Modellvorstellung entwickelt werden, in der von Seiten des Katalysators hauptsächlich die Chinuclidineinheit, die Hydroxy- und Vinylgruppe und der N-Substituent, weniger aber der Methoxychinolin-, Chinolin- oder der Naphthalinrest, für die Bindung des Substrats sorgen. Von

Seiten des Substrats sorgt hier vorrangig die Enolateinheit für eine enge Wechselwirkung zum Katalysatorkation. Obwohl dieses Modell nur auf wenigen experimentellen Daten beruht, stellt die Benzylierung eine vielversprechende PTC-Reaktion dar, da sie unter preisgünstigen Reaktionsbedingungen arbeitet und zudem schon beachtliche Enantioselektivitäten bis zu 52 % ee mit **49-(S)a** lieferte, ohne daß versucht wurde, diese Methode zu optimieren (vgl. Kapitel 5.3.2).

Ein neues System stellt die entwickelte Michael-Addition von 2-(Ethoxycarbonyl)-1-tetralon an Acrylsäuremethylester unter PTC-Bedingungen dar. Hier sind zwar erst leichte Trends in den verschiedenen Katalysatorgruppen erkennbar, die für die Enantioselektivität der Reaktion verantwortlich sind. Zwei wichtige Aspekte sollen aber trotzdem erwähnt werden. Zum einen ist auch hier die Kombination von chiralem C-Atom im Azabicyclus und chiralem C-Atom in einer benachbarten Seitenkette für eine hohe Enantioselektivität vorteilhaft, die bei den Chinaalkaloiden gegeben ist. Zum anderen wurden in den getesteten Katalysatorgruppen (Chinaalkaloid- und Lupininderivate) äußerst empfindliche Effekte beobachtet, wenn der *N*-Substituent verändert wird. Um diese Reaktion vertiefend in Bezug auf die Ionenpaarbildung zu untersuchen, müssen weitere Experimente folgen. Weitere Versuche sollten ebenfalls unternommen werden, um diese Reaktion bezüglich der Ausbeute und der Enantioselektivität zu optimieren, weil z. B. schon **41g** 22 % ee und 67 % Ausbeute in den ersten Versuchen lieferte (vgl. Kapitel 5.4.1).

9 Literatur

-
- [1] W. Kraus, *Stereochemie und Reaktivität organischer Verbindungen*, Bertelsmann Universitätsverlag, Düsseldorf, **1974**, S.10-19.
- [2] H.Beyer, W. Walter, *Lehrbuch der Organischen Chemie*, S. Hirzel Verlag, Stuttgart, Leipzig, 23. Auflage, **1998**, S. 126.
- [3] E. L. Eliel, *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley & Sons, Inc., New York, **1994**, S. 1-6.
- [4] D. Enders, R. W. Hoffmann, *Chem. Unserer Zeit* **1985**, *19*, 177-190.
- [5] H. B. Kagan, J. C. Fiaud, *Top. Stereochem.* **1978**, *10*, 175-285.
- [6] J. D. Morrison, *Asymmetric Synthesis*, Vol. 1, Ed.: J. D. Morrison, Academic Press, New York, **1985**, chapter 1.
- [7] A. Koskinen, *Asymmetric Synthesis of Natural Products*, John Wiley & Sons, Chichester, New York, Brisbane, Toronto, Singapore, **1993**, chapter 2.
- [8] G. G. Lyle, R. E. Lyle, *Asymmetric Synthesis*, Vol. 1, Ed.: J. D. Morrison, Academic Press, New York, **1985**, chapter 2.
- [9] V. Schurig, *Asymmetric Synthesis*, Vol. 1, Ed.: J. D. Morrison, Academic Press, New York, **1985**, chapter 5.
- [10] R. von Ammon, R. D. Fischer, *Angew. Chem.* **1972**, *16*, 737-755.
- [11] R. R. Fraser, *Asymmetric Synthesis*, Vol. 1, Ed.: J. D. Morrison, Academic Press, New York, **1985**, chapter 9.
- [12] W. H. Pirkle, S. D. Beare, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 5150-5155.
- [13] G. R. Weisman, *Asymmetric Synthesis*, Vol. 1, Ed.: J. D. Morrison, Academic Press, New York, **1985**, chapter 8.
- [14] J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512-519.
- [15] S. Yamaguchi, *Asymmetric Synthesis*, Vol. 1, Ed.: J. D. Morrison, Academic Press, New York, **1985**, chapter 7.
- [16] G. Blaschke, *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 14-25.
- [17] W. H. Pirkle, J. Finn, *Asymmetric Synthesis*, Vol. 1, Ed.: J. D. Morrison, Academic Press, New York, **1985**, chapter 6.
- [18] T. Shioiri, *Handbook of Phase Transfer Catalysis*, Ed.: Y. Sasson and R. Neumann, Chapman & Hall, New York, **1997**, chapter 14.

-
- [19] E. V. Dehmlow, S. S. Dehmlow, *Phase Transfer Catalysis*, Verlag Chemie, Weinheim 3rd ed., **1993**.
- [20] C. M. Starks, C. L. Liotta, M. Halpern, *Phase Transfer Catalysis*, Chapman & Hall, New York, **1994**.
- [21] E. V. Dehmlow, P. Singh, J. Heider, *J. Chem. Res. (S)* **1981**, 292-293.
- [22] J. A. Tucker, K. N. Houk, B. M. Trost, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5465-5471.
- [23] J. F. Maddaluno, N. Gresh, C. Gressner-Prettre, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 793-802.
- [24] T. Hiyama, T. Mishima, H. Sawada, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1626-1627.
- [25] J. W. Verbicky, E. A. O'Neil, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1786-1787.
- [26] J.-C. Fiaud, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *40*, 3385-3386.
- [27] J. Balcells, S. Colonna, R. Fornasier, *Synthesis* **1976**, 266-267.
- [28] E. V. Dehmlow, M. Lissel, J. Heider, *Tetrahedron* **1977**, *33*, 363-366.
- [29] E. V. Dehmlow, P. Stingle, J. Heider, *J. Chem. Res. (S)* **1981**, 292-293.
- [30] U. H. Dolling, P. Davis, E. J. J. Grabowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 446.
- [31] M. J. O'Donnell, S. Wu, J. C. Huffman, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4507-4518.
- [32] B. Lygo, P. G. Wainwright, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8595-8598.
- [33] E. J. Corey, F. Xu, M. C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12414-12415.
- [34] D. J. Cram, G. D. Y. Sogah, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 625-628.
- [35] A. Bhattacharya, U. H. Dolling, E. J. J. Grabowski et al., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 476-477.
- [36] D. L. Hughes, U. H. Dolling, K. M. Ryan et al., *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4745-4752.
- [37] M. J. O'Donnell, W. B. Bennett, S. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2353-2355.
- [38] M. J. O'Donnell, F. Delgado, C. Hostettler, R. Schwesinger, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8775-8778.
- [39] M. J. O'Donnell, F. Delgado, R. S. Pottorf, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6347-6362.
- [40] K. B. Lipkowitz, M. W. Cavanaugh, B. Baker, M. J. O'Donnell, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5181-5192.
- [41] R. Klauck, *Neue Katalysatoren für enantioselektive Reaktionen unter Phasentransfer-Katalyse-Bedingungen*, Dissertation, Universität Bielefeld, **1997**.
- [42] C. Woelke, *Neue chirale Phasentransferkatalysatoren auf der basis von (1R, 4R)-(+)-Campher*, Dissertation, Universität Bielefeld, **1998**.
- [43] S. Wagner, *Neue chirale Ammoniumsalze auf der Basis von 1-Azabicyclo[2.2.0]octan in der enantioselektiven Phasentransferkatalyse*, Dissertation, Universität Bielefeld, **1999**.

-
- [44] S. Colonna, A. Re, H. Wynberg, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 2327-2331.
- [45] S. Arai, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2145-2137.
- [46] S. Colonna, R. Fornasier, U. Pfeiffer, *J. Chem. Soc., PerkinTrans. 1* **1978**, 8-11.
- [47] P. Bakó, K. Vizvárdi, Z. Bajor, L. Töke, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1998**, 1193-1194
und Full paper P. Bakó, K. Vizvárdi, S. Toppet, E. van der Eycken, G. J. Hoornaert, L. Töke, *Tetrahedron* **1998**, 42, 13875-13888.
- [48] R. Helder, J. C. Hummelen, R. W. P. M. Laane, J. S. Wiering, H. Wynberg, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 1831-1834.
- [49] H. Wynberg, B. Greijdanus, *Chem. Commun.* **1978**, 427-428.
- [50] S. Arai, H. Tsuge, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7563-7566.
- [51] B. Lygo, P. G. Wainwright, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1599-1602.
- [52] B. Lygo, P. G. Wainwright, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 55, 6398-6300.
- [53] E. J. Corey, Fu-Yao Zhang, *Organic Lett.* **1999**, 8, 1287-1290.
- [54] E. V. Dehmlow, M. S. Romero, *J. Chem. Research (S)* **1992**, 400-401.
- [55] E. V. Dehmlow, S. Schrader, *Polish J. Chem.* **1994**, 68, 2199-2208.
- [56] V. Alcázar, J. R. Morán, J. de Mendozá, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3941-3944.
- [57] R. Chinchilla, C. Nájera, P. Sánchez-Agulló, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 1393-1402.
- [58] D. J. Brunelle, D. A. Haitko, J. P. Barren, S. Singh, *US Patent 5 132 423*, **1992**.
- [59] D. Enders, H. Eichenauer, *Chem. Ber.* **1979**, 112, 2933-2938.
- [60] E. V. Dehmlow, R. Klauck, S. Düttmann. B. Neumann, H.-G. Stammeler, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 2235-2244.
- [61] Seebach et al., *Helv. Chim. Acta* 1877, 60, 301-325.
- [62] U. Chiacchio, G. Buemi, F. Casuscelli, A. Procopio, A. Rescifina and R. Romeo, *Tetrahedron* 1994, 50, 5503-5514.
- [63] I. Muramatsu, M. Murakami, T. Yoneda and A. Hagitani, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1965**, 38, 244-246.
- [64] K. Stingl, J. Martens, *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 243-250.
- [65] B. Kühn, *Chem. Ber.*, 33, 2900-2902.
- [66] T. Isobe, K. Fukuda and T. Ishikawa, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 1729-1735.
- [67] M. Cassola, *Liebigs Ann. Chem.* **1835**, 13, 308-319.
- [68] P. Karrer, F. Canal, K. Zohner, R. Widmer, *Helv. Chim. Acta* **1928**, 11, 1062-1084.
- [69] A. E. Koziol, Z. Kosturkiewicz, H. Podokowińska, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1978**, 34, 3381-3384.

-
- [70] A. E. Koziol, *Acta Crystallogr. Sect. C* **1983**, 39, 1375-1377.
- [71] W. D. Crow, *Aust. J. Chem.* **1958**, 11, 366-371.
- [72] H. R. M. Hoffmann, T. Plessner, C. von Riesen, *Synlett* **1996**, 690-692.
- [73] Firma: Buchler GmbH, Sitz Braunschweig
- [74] Porai-Koschiz, Charcharow, *Chem. Abstr.* **1945**, 1631 IV.
- [75] Cambell et al., *J. Chem. Soc.* **1958**, 1145-1137.
- [76] B. Lygo, J. Crosby, T. Lowdon, P. G. Wainwright, *Tetrahedron* **1999**, 55, 2795-2810.
- [77] C. F. H. Allen, G. H. W. McKee, *Org. Synth.* **1939**, 19, 6-9.
- [78] A. Albert, B. Ritchie, *Org. Synth.* **1942**, 22, 5-8.
- [79] Ng. Ph. Buu-Hoi, *Liebigs Ann. Chem.* **1944**, 556, 1-9.
- [80] K. Omura, D. Swern, *Tetrahedron* **1978**, 34, 1651-1660.
- [81] S. Laschat, M. Grehl, *Chem. Ber.* **1994**, 2023-2034.
- [82] F. Linkert, S. Laschat, S. Kotila, T. Fox, *Tetrahedron* **1996**, 52, 955-970.
- [83] G. Grethe, H. L. Lee, T. Mitt, M. R. Uskoković, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 589-592.
- [84] G. Grethe, H. L. Lee, T. Mitt, M. R. Uskoković, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 581-588.
- [85] M. R. Uskoković, C. Reese, H. L. Lee, G. Grethe, J. Gutzwiller, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 5904-5907.
- [86] M. Masui, A. Ando, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2835-2838.
- [87] E. V. Dehmlow, V. Knufinke, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 283-285.
- [88] S. Bunte, *Neue chirale Ammoniumsalze in der enantioselektiven Phasentransferkatalyse*, Dissertation, Universität Bielefeld, **1992**.
- [89] E. V. Dehmlow, I. Nachstedt, *J. Prakt. Chem.* **1993**, 335, 371-374.
- [90] E. F. J. de Vries, L. Ploeg, M. Colao, J. Brussee, A. van der Gen, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 1123-1132.
- [91] A. Bhattachary, U. H. Dolling, P. Davis, E. J. J. Grabowski, S. Karady, K. M. Ryan, L. M. Weinstock, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 476-478.
- [92] A. K. Willingham, J. T. Matchiner, *Biochem. J.* **1974**, 140, 435-441.
- [93] R. Helder, J. C. Hummelen, R. W. P. M. Laane, J. S. Wiering, H. Wynberg, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 21, 1831-1834.
- [94] H. Pluim, H. Wynberg, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 2388-2502.
- [95] S. Arai, M. Oku, M. Miura, T. Shioiri, *Synlett* **1998**, 1201-1202.
- [96] C. A. Bunton, G. J. Minkhoff, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1979**, 665-669.
- [97] J. Carnduff, D. G. Leppard, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1977**, 1325-1329.

-
- [⁹⁸] K. Manabe, *Tetrahedron* **1998**, *42*, 14465-14476 und K. Manabe, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5807-5810.
- [⁹⁹] D. Henderson, K. A. Richardson, R. J. K. Taylor, *Synthesis* **1983**, *12*, 996-997.
- [¹⁰⁰] J. A. Murphy, Ch. W. Patterson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, *4*, 405-410.
- [¹⁰¹] W. Kantlehner, T. Maier, W. Löffler und J. J. Kapassakalidis, *Liebigs Ann. Chem.* **1982**, 507-529.
- [¹⁰²] Hamer et al., *J. Chem. Soc.* **1930**, 995-1001.
- [¹⁰³] H. Pluim, H. Wynberg, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2498-2502.
- [¹⁰⁴] J. H. Babler, S. J. Sarussi, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3462-3464.

10 Anhang

10.1 Röntgenstrukturanalyse von (2*R*,4*S*,5*R*)-(1`*S*)-2-[1-Hydroxy-1-(naphth-1-yl)]methyl-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan

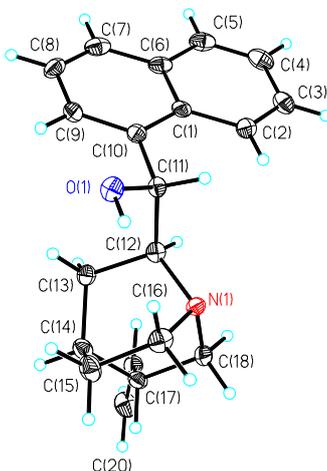


Table 1. Crystal data and structure refinement for dutt2.

Identification code	dutt2
Measurement device	Nonius KappaCCD
Empirical formula	C ₂₀ H ₂₃ N O
Formula weight	293.39
Temperature	100(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Trigonal P 31
Unit cell dimensions	a = 11.8100(8) Å b = 11.8100(10) Å c = 9.9270(10) Å α = 90.000(8) deg. β = 90.000(8) deg. γ = 120.000(6) deg.
Volume	1199.08(18) Å ³
Z, Calculated density	3, 1.219 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.074 mm ⁻¹
F(000)	474
Crystal size, colour and habit	0.1 x 0.15 x 0.3 mm ³ , colourless needle
Theta range for data collection	2.86 to 27.49 deg.
Index ranges	-15 ≤ h ≤ 12, -15 ≤ k ≤ 15, -12 ≤ l ≤ 12

Reflections collected / unique	8113 / 3205 [R(int) = 0.0891]
Completeness to theta = 27.49	88.8%
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data/restraints/parameters	3205/1/199
Goodness-of-fit on F ²	1.059
Final R indices [I > 2sigma(I)]	R1 = 0.0577, wR2 = 0.1051 [2491]
R indices (all data)	R1 = 0.0928, wR2 = 0.1212
Absolute structure parameter	-3(2)
Largest diff. peak and hole	0.306 and -0.209 e.A ⁻³
Remarks	Absolute structure cannot be determined reliably.

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for dutt2.

U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized Uij tensor.

	x	y	z	U(eq)
O(1)	1817(2)	6477(2)	4462(2)	19(1)
N(1)	1414(2)	5721(2)	7512(2)	15(1)
C(1)	1336(2)	3118(2)	4255(3)	16(1)
C(2)	2101(2)	3047(3)	5327(3)	18(1)
C(3)	2294(3)	2004(3)	5434(3)	22(1)
C(4)	1743(3)	972(3)	4490(3)	26(1)
C(5)	1000(3)	1007(3)	3471(3)	24(1)
C(6)	757(3)	2059(3)	3327(3)	19(1)
C(7)	-23(3)	2094(3)	2271(3)	23(1)
C(8)	-209(3)	3128(3)	2114(3)	23(1)
C(9)	389(3)	4203(3)	3015(3)	19(1)
C(10)	1136(2)	4204(3)	4070(3)	16(1)
C(11)	1695(2)	5334(2)	5068(3)	14(1)
C(12)	774(2)	4912(2)	6297(3)	16(1)
C(13)	-537(2)	4849(3)	6001(3)	17(1)
C(14)	-878(2)	5441(3)	7192(3)	19(1)
C(15)	150(3)	6891(3)	7256(3)	23(1)
C(16)	1509(3)	7019(3)	7425(3)	21(1)
C(17)	-840(2)	4797(3)	8525(3)	16(1)
C(18)	582(3)	5039(3)	8683(3)	19(1)
C(19)	-1822(3)	3370(3)	8580(3)	19(1)
C(20)	-2790(3)	2809(3)	9451(3)	28(1)

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [deg] for dutt2.

O(1)-C(11)	1.418(3)
N(1)-C(18)	1.475(3)
N(1)-C(16)	1.482(3)
N(1)-C(12)	1.489(3)
C(1)-C(6)	1.423(4)
C(1)-C(2)	1.425(4)
C(1)-C(10)	1.427(4)
C(2)-C(3)	1.365(4)
C(3)-C(4)	1.412(4)
C(4)-C(5)	1.354(4)
C(5)-C(6)	1.414(4)
C(6)-C(7)	1.410(4)
C(7)-C(8)	1.353(4)
C(8)-C(9)	1.419(4)
C(9)-C(10)	1.370(4)
C(10)-C(11)	1.522(3)
C(11)-C(12)	1.541(3)
C(12)-C(13)	1.541(3)
C(13)-C(14)	1.528(4)
C(14)-C(15)	1.527(4)
C(14)-C(17)	1.538(4)
C(15)-C(16)	1.544(4)
C(17)-C(19)	1.494(4)
C(17)-C(18)	1.564(3)
C(19)-C(20)	1.318(4)
C(18)-N(1)-C(16)	107.2(2)
C(18)-N(1)-C(12)	107.60(19)
C(16)-N(1)-C(12)	111.6(2)
C(6)-C(1)-C(2)	118.1(2)

C(6)-C(1)-C(10)	119.0(2)
C(2)-C(1)-C(10)	122.9(2)
C(3)-C(2)-C(1)	120.6(3)
C(2)-C(3)-C(4)	120.9(3)
C(5)-C(4)-C(3)	119.8(3)
C(4)-C(5)-C(6)	121.4(3)
C(7)-C(6)-C(5)	121.6(3)
C(7)-C(6)-C(1)	119.2(3)
C(5)-C(6)-C(1)	119.2(3)
C(8)-C(7)-C(6)	121.1(3)
C(7)-C(8)-C(9)	120.1(3)
C(10)-C(9)-C(8)	121.0(3)
C(9)-C(10)-C(1)	119.6(2)
C(9)-C(10)-C(11)	119.7(2)
C(1)-C(10)-C(11)	120.7(2)
O(1)-C(11)-C(10)	110.6(2)
O(1)-C(11)-C(12)	111.3(2)
C(10)-C(11)-C(12)	107.7(2)
N(1)-C(12)-C(13)	111.2(2)
N(1)-C(12)-C(11)	112.56(19)
C(13)-C(12)-C(11)	113.2(2)
C(14)-C(13)-C(12)	108.6(2)
C(15)-C(14)-C(13)	107.6(2)
C(15)-C(14)-C(17)	108.4(2)
C(13)-C(14)-C(17)	111.1(2)
C(14)-C(15)-C(16)	108.6(2)
N(1)-C(16)-C(15)	111.6(2)
C(19)-C(17)-C(14)	113.0(2)
C(19)-C(17)-C(18)	111.1(2)
C(14)-C(17)-C(18)	106.9(2)
N(1)-C(18)-C(17)	112.5(2)
C(20)-C(19)-C(17)	125.5(3)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for dutt2.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

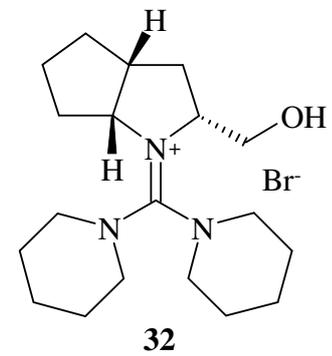
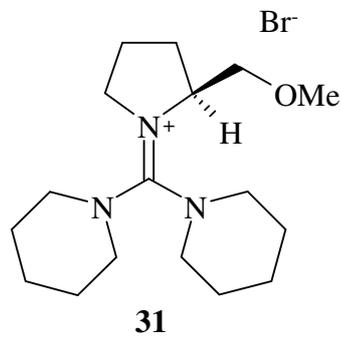
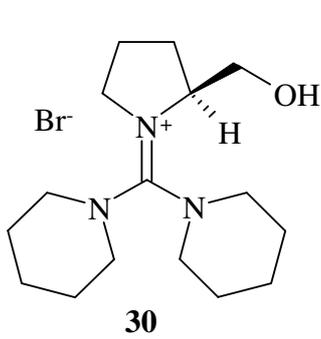
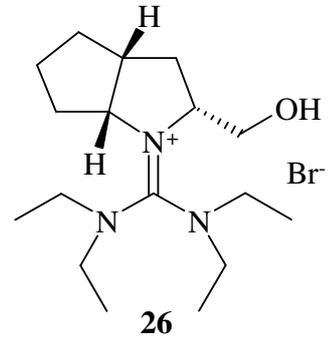
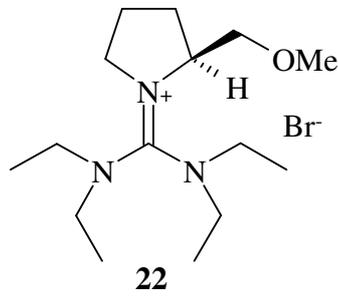
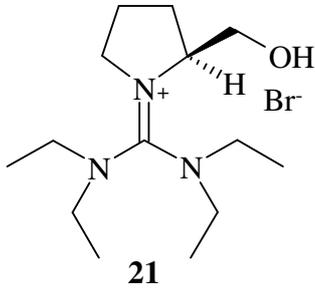
	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(1)	22(1)	14(1)	21(1)	3(1)	0(1)	7(1)
N(1)	15(1)	16(1)	13(1)	-2(1)	-1(1)	7(1)
C(1)	10(1)	19(1)	6(1)	-1(1)	3(1)	5(1)
C(2)	16(1)	17(1)	19(1)	0(1)	0(1)	7(1)
C(3)	17(1)	23(1)	28(2)	3(1)	4(1)	10(1)
C(4)	26(2)	19(1)	34(2)	0(1)	7(1)	13(1)
C(5)	23(1)	19(1)	24(2)	-7(1)	4(1)	6(1)
C(6)	16(1)	18(1)	18(1)	-2(1)	5(1)	4(1)
C(7)	15(1)	24(1)	20(1)	-5(1)	4(1)	2(1)
C(8)	17(1)	33(2)	14(1)	-2(1)	-2(1)	9(1)
C(9)	15(1)	25(1)	19(1)	1(1)	2(1)	11(1)
C(10)	11(1)	19(1)	15(1)	2(1)	2(1)	6(1)
C(11)	13(1)	13(1)	16(1)	3(1)	0(1)	6(1)
C(12)	14(1)	13(1)	18(1)	0(1)	-1(1)	5(1)
C(13)	13(1)	18(1)	18(1)	-3(1)	-3(1)	6(1)
C(14)	14(1)	20(1)	22(1)	-1(1)	0(1)	9(1)
C(15)	22(1)	17(1)	32(2)	-1(1)	-3(1)	11(1)
C(16)	16(1)	16(1)	23(1)	-2(1)	-1(1)	3(1)
C(17)	14(1)	19(1)	18(1)	-2(1)	1(1)	9(1)
C(18)	15(1)	25(1)	18(1)	-2(1)	-2(1)	11(1)
C(19)	18(1)	22(1)	19(1)	1(1)	0(1)	10(1)
C(20)	22(1)	27(2)	33(2)	7(1)	4(1)	12(1)

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for dutt2.

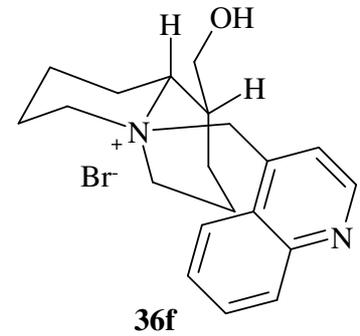
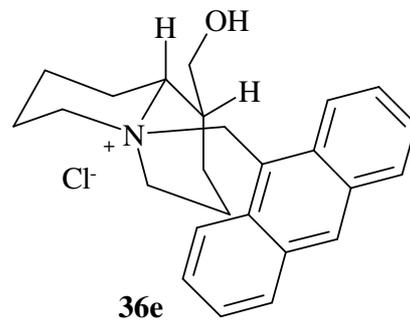
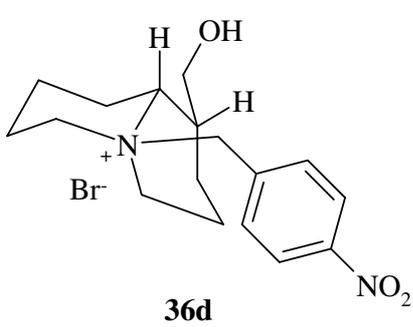
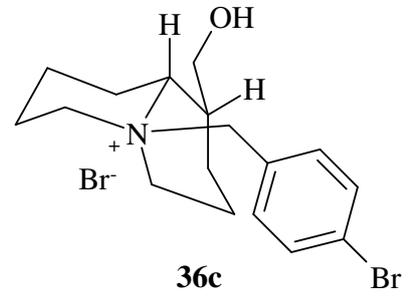
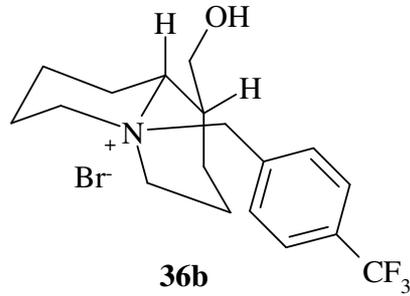
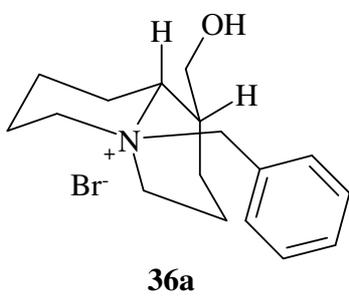
	x	y	z	U(eq)
H(1)	2128	7091	5024	29
H(2)	2480	3732	5972	22
H(3)	2807	1971	6155	27
H(4)	1894	257	4570	31
H(5)	634	311	2838	29
H(7)	-424	1381	1660	27
H(8)	-741	3134	1399	28
H(9)	269	4933	2884	23
H(11)	2578	5512	5367	17
H(12)	560	4001	6522	19
H(13A)	-464	5342	5168	21
H(13B)	-1233	3929	5868	21
H(14)	-1765	5337	7059	22
H(15A)	-32	7308	8027	28
H(15B)	127	7335	6419	28
H(16A)	2068	7507	6649	25
H(16B)	1928	7523	8252	25
H(17)	-1018	5245	9282	20
H(18A)	981	5567	9503	23
H(18B)	545	4189	8801	23
H(19)	-1741	2822	7933	23
H(20A)	-2906	3322	10115	33
H(20B)	-3373	1892	9415	33

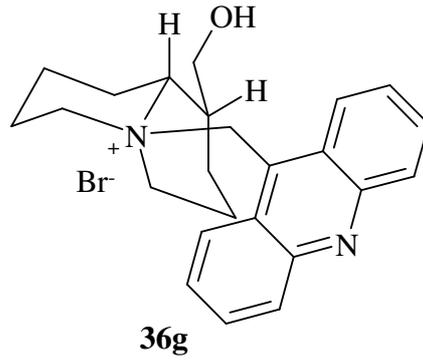
10.2 Falblatt mit den Strukturformeln der verwendeten Katalysatoren

Guanidiniumsalze:

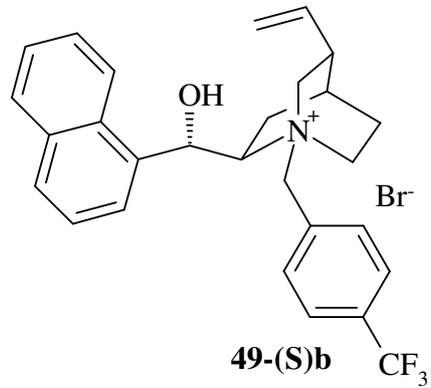
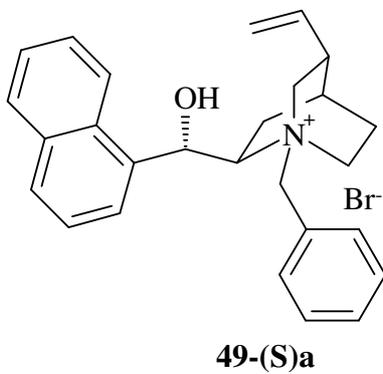
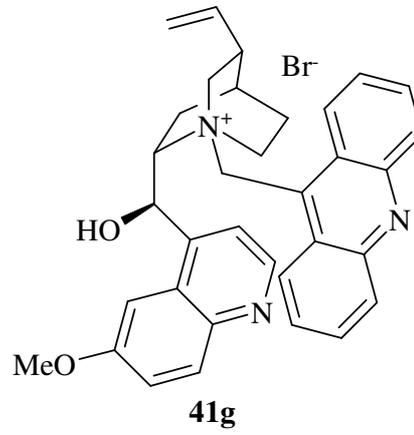
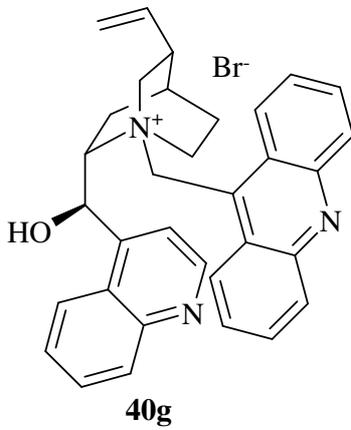
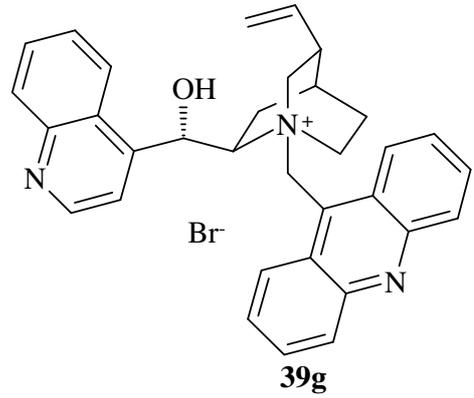
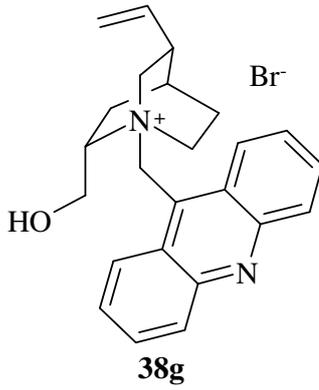
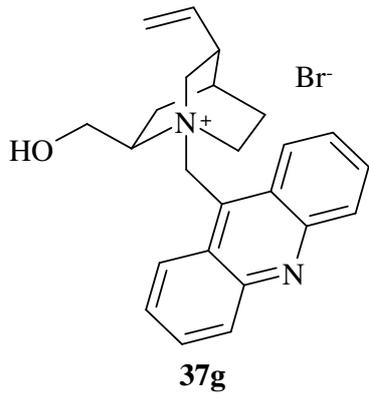


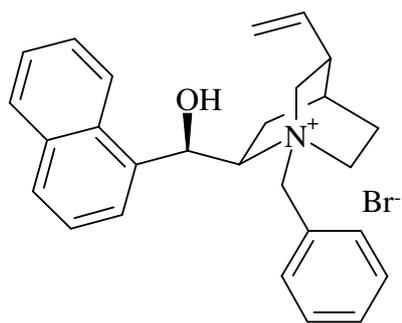
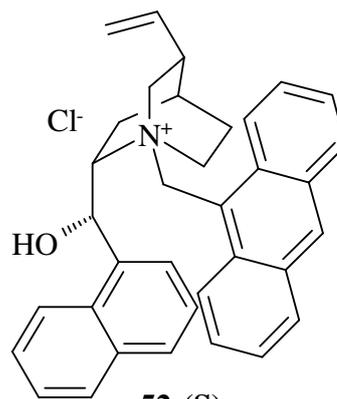
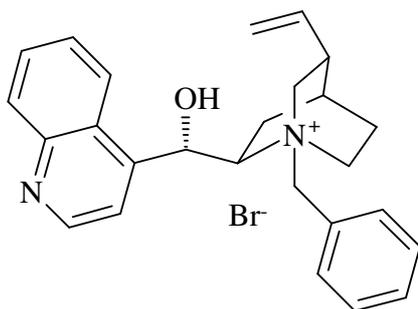
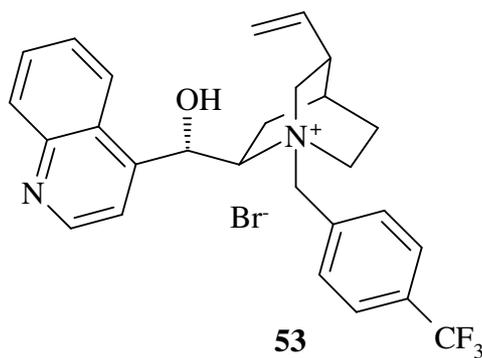
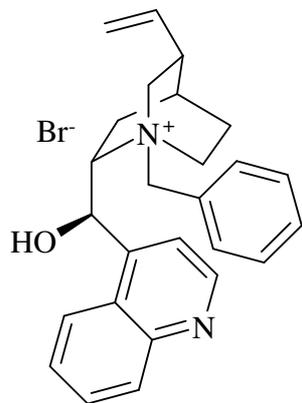
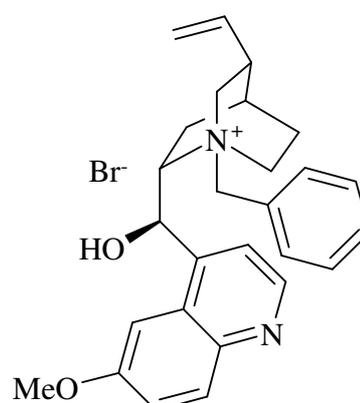
Lupininiumsalze:

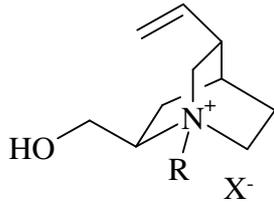




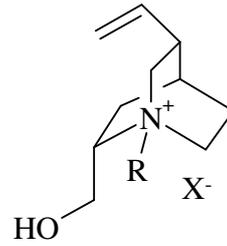
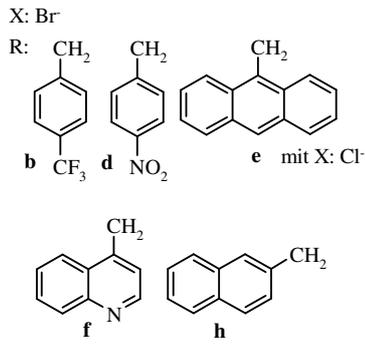
2-Hydroxymethyl-5-vinylchinuclidiniumsalze:



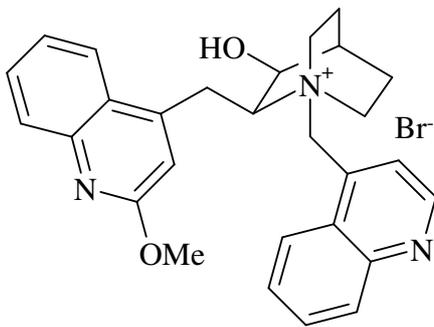
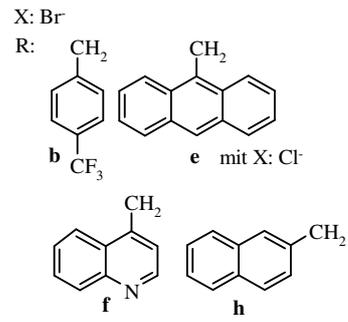
**49-(R)a****52-(S)e****BCNC****53****BCDC****QUBEC**



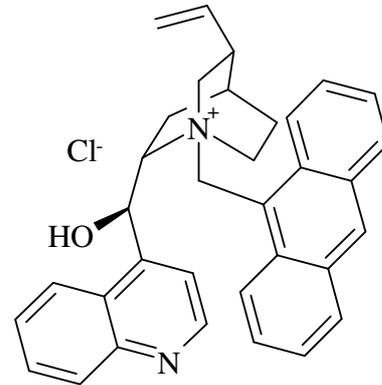
W1d, e, f, h



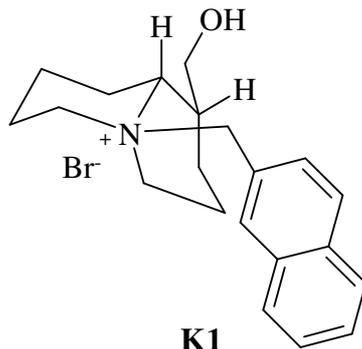
W2b, e, f, h



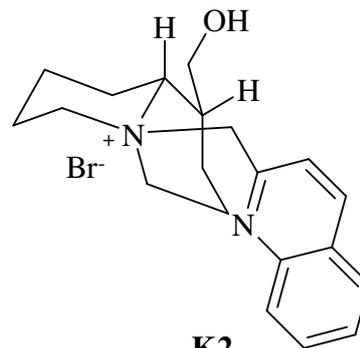
W4



W5



K1



K2