

SYNTHESE AXIALCHIRALER LIGANDEN
UNTER VERWENDUNG DES
'LACTON-KONZEPTS'

DISSERTATION ZUR ERLANGUNG DES
NATURWISSENSCHAFTLICHEN DOKTORGRADES
DER BAYERISCHEN JULIUS-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT
WÜRZBURG

vorgelegt von
Robert-Michael Pfeifer
aus Hannover

Würzburg 2003

Eingereicht am: _____
bei der Fakultät für Chemie und Pharmazie

1. Gutachter: _____
2. Gutachter: _____
der Dissertation

1. Prüfer: _____
2. Prüfer: _____
3. Prüfer: _____
des öffentlichen Promotionskolloquiums

Tag des öffentlichen Promotionskolloquiums: _____

Doktorurkunde ausgehändigt am: _____

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Mai 1999 bis März 2003
am Institut für Organische Chemie der Universität Würzburg angefertigt

Herrn Prof. Dr. G. Bringmann danke ich
für die gewährten Freiräume, fachliche Diskussionen und für
die gute Betreuung

Teile der im Rahmen dieser Arbeit erzielten Ergebnisse waren bereits Gegenstand von
Publikationen^[42,43,63,139,163,203,276,282] sowie von Postern und Vorträgen

Meinen Eltern

Wenn die Chemie ihren Stein der Weisen hat, hat die Geometrie ihre
Quadratur des Kreises, die Astronomie ihre astronomischen Längen,
die Mechanik ihr Perpetuum Mobile. Es ist unmöglich,
das alles zu finden, jedoch sehr nützlich es zu suchen.“

Bernard le Bovier (Philosoph, 1657-1757)

INHALTSVERZEICHNIS

ALLGEMEINER TEIL	1
1 Einleitung.....	1
2 Das 'Lacton-Konzept': Eine ausgefeilte Synthesestrategie für den regio- und stereoselektiven Aufbau von Biarylverbindungen	6
3 Synthese der axial- und zentrochiralen <i>P,N</i>-Liganden (<i>M,R</i>)-12 und (<i>M,S</i>)-13 ..	9
3.1 Axialchirale <i>P,N</i> -Liganden: Kenntnisstand, Überblick und Motivation.....	9
3.2 Synthese der axialchiralen <i>P,N</i> -Liganden (<i>M,R</i>)-12 und (<i>M,S</i>)-13 nach dem 'Lacton Konzept'	15
3.2.1 Retrosynthetische Analyse der <i>P,N</i> -Liganden (<i>M,R</i>)-12 und (<i>M,S</i>)-13	16
3.2.2 Versuch zur Synthese der Phosphinamine (<i>M,R</i>)-12 und (<i>M,S</i>)-13 analog zu Weg A.....	16
3.2.3 Synthese von (<i>M,R</i>)-12 und (<i>M,S</i>)-13 nach Weg B	26
3.2.3.1 Darstellung der <i>P,N</i> -Liganden (<i>M,R</i>)-12a und (<i>M,S</i>)-13a	26
3.2.3.2 Übertragung der Syntheseroute auf die 4'- und 6'-Methoxy-substituierten Analoga (<i>M,R</i>)-12b und (<i>M,S</i>)-13b	30
4 Der Einsatz der Phosphinamine (<i>M,R</i>)-12 und (<i>M,S</i>)-13 in der asymmetrischen Suzuki-Kupplung	33
5 Synthese der MOP-Analoga (<i>M</i>)-10 und (<i>P</i>)-11 und ihr Einsatz in der asymmetrischen Hydrosilylierung prochiraler Styrole	37
6 Darstellung axialchiraler Tripodliganden	42
6.1 Motivation und Grundlagen	42
6.2 Optimierung der Synthese des dreifach axialchiralen Liganden (<i>M,M,M</i>)-14.....	45

6.3	Führt eine Änderung der Topologie zu leistungsfähigeren Systemen?	49
6.4	Einsatz der tripodalen Liganden (<i>M,M,M</i>)- 139 und (<i>M,M,M</i>)- 142 in der asymmetrischen Et ₂ Zn-Addition.....	58
6.4.1	Die asymmetrischen Et ₂ Zn-Addition, ein elegantes Verfahren zur stereoselektiven C,C-Bindungsknüpfung	58
6.4.2	(<i>M,M,M</i>)- 139 und (<i>M,M,M</i>)- 142 als axialchirale Auxiliare in Ethylierungsreaktionen mit Et ₂ Zn	60
7	2-Aminomethyl-1-phenylnaphthaline als pharmakophores Chassis in der Wirkstoffforschung gegen die Chagas-Krankheit.....	65
7.1	Hintergrund: Die Chagas-Krankheit (Amerikanische Trypanosomiasis).....	65
7.2	Das pharmakologische Potential von 2-Aminomethyl-1-phenylnaphthalinen	69
7.3	Antitumorale Aktivitäten ausgewählter 2-Aminomethyl-1-phenylnaphthaline.....	76
8	Zusammenfassung.....	78
9	Summary	84
EXPERIMENTELLER TEIL.....		90
1	Allgemeine Methoden	90
1.1	Verwendete Meßgeräte	90
1.2	Chromatographische Methoden	92
1.3	Präparative Grundtechniken.....	92
1.4	Vorbereitung der Versuche	93
2	Synthese der <i>N</i>- und <i>P</i>-funktionalisierten Biaryle (<i>M,R</i>)-12 und (<i>M,S</i>)-13.....	94
2.1	Versuchte Darstellung der <i>P,N</i> -Liganden (<i>M,R</i>)- 12 und (<i>M,S</i>)- 13 über Weg A.....	94

2.1.1	Atrop-diastereoselektive Aminolyse des Lactons 51 mit Na-(<i>R</i>)- 52 zur Darstellung des enantiomerenreinen Amids (<i>M,R</i>)- 53	94
2.1.2	Synthese des geschützten Amins (<i>M,R</i>)- 56	94
2.1.2.1	<i>O</i> -Isopropylierung von (<i>M,R</i>)- 53	94
2.1.2.2	<i>N</i> -Methylierung des Amids (<i>M,R</i>)- 54	96
2.1.2.3	Reduktion des Amids (<i>M,R</i>)- 55	97
2.1.3	Synthese des Triflats (<i>M,R</i>)- 61	98
2.1.3.1	Versuche zur Lewissäure-induzierten Entschützung des Amins (<i>M,R</i>)- 56	98
2.1.3.1.1	Versuchte Entschützung von (<i>M,R</i>)- 56 mit Bortrichlorid.....	98
2.1.3.1.2	Versuchte Entschützung von (<i>M,R</i>)- 56 mit Bortribromid.....	98
2.1.3.1.3	Versuchte Entschützung von (<i>M,R</i>)- 56 mit Titan-(IV)-chlorid	99
2.1.3.1.4	Freisetzung der Phenolfunktion von (<i>M,R</i>)- 56 mittels HBr.....	99
2.1.3.2	Darstellung des Triflats (<i>M,R</i>)- 61	100
2.1.4	Versuche zur Einführung einer weiteren Donorfunktionalität an C2'.....	101
2.1.4.1	Variante A: Umsetzung mit PPh ₃ unter Pd(0)-Katalyse	101
2.1.4.2	Variante B: Umsetzung mit HP(O)Ph ₂ ^[109]	101
2.1.4.3	Variante C: Umsetzung mit HPPPh ₂ ^[142]	102
2.1.4.4	Versuchte Aminierung des Triflats unter Hartwig Bedingungen	102
2.1.4.5	Versuchte Reduktion des Triflats (<i>M,R</i>)- 61	102
2.2	Synthese des Modelltriflats <i>rac</i> - 80	102
2.2.1	Darstellung des Benzylalkohols <i>rac</i> - 76	102
2.2.2	Synthese des Bromethers <i>rac</i> - 77	103
2.2.3	Aminierung des Bromids <i>rac</i> - 77	104
2.2.4	Freisetzung der Phenolfunktion	105
2.2.5	Darstellung des Triflats 80	106
2.2.6	Versuchte Einführung einer weiteren Donorfunktion.....	107
2.3	Synthese der axialchiralen <i>P,N</i> -Liganden (<i>M,R</i>)- 12 und (<i>M,S</i>)- 13	108
2.3.1	Synthese des Bromphosphanoxids (<i>M</i>)- 91	108
2.3.1.1	Einführung der Etherfunktion	108
2.3.1.2	Versuche zur gezielten Freisetzung der Phenolfunktion.....	109

2.3.1.2.1 Umsetzung von (<i>M</i>)- 86 mit BCl ₃	109
2.3.1.2.2 Gezielte Freisetzung der Phenolfunktion durch hydrogenolytische Abspaltung der Benzylschutzgruppe	110
2.3.1.3 Synthese des Triflats (<i>M</i>)- 89	111
2.3.1.4 Darstellung des Phosphanoxids (<i>M</i>)- 90 durch Einführung des Phosphanoxid-Fragments	112
2.3.1.5 Alkoxyhalogenaustausch an (<i>M</i>)- 90	113
2.3.2 Synthese des Bromphosphanoxids (<i>M</i>)- 104	117
2.3.2.1 Benzylierung des axialchiralen Diols (<i>P</i>)- 97	117
2.3.2.2 Hydroxy-Halogen-Austausch an (<i>M</i>)- 98	118
2.3.2.3 Reduktion des Bromids (<i>M</i>)- 99	119
2.3.2.4 Entschützung der Phenolfunktion des Biarylethers (<i>P</i>)- 100	120
2.3.2.5 Darstellung des Triflats (<i>P</i>)- 102	121
2.3.2.6 Synthese des Phosphanoxids (<i>M</i>)- 103	122
2.3.2.7 Radikalische Bromierung von (<i>P</i>)- 103 zu (<i>M</i>)- 104	123
2.3.3 Darstellung der Phosphinliganden (<i>M</i>)- 10 , (<i>P</i>)- 11 , (<i>M,R</i>)- 12 und (<i>M,S</i>)- 13	124
2.3.3.1 AAV 1 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Aminierung der Bromphosphanoxide (<i>M</i>)- 91 und (<i>P</i>)- 103	124
2.3.3.1.1 (<i>M,R</i>)- <i>1</i> -(4',6'-Dimethyl-2'-diphenylphosphanylphenyl)-2-[<i>N</i> -methyl- <i>N</i> -(1''-phenylethyl)aminomethylnaphthalin [(<i>M,R</i>)- 62a]	125
2.3.3.1.2 (<i>M,1''S</i>)- <i>1</i> -(4',6'-Dimethyl-2'-diphenylphosphanylphenyl)-2-[<i>N</i> -methyl- <i>N</i> -(1''-phenylethyl)aminomethyl]naphthalin [(<i>M,S</i>)- 95a]	126
2.3.3.1.3 (<i>M,R</i>)- <i>1</i> -(4',6'-Dimethoxy-2'-diphenylphosphanylphenyl)-2-[<i>N</i> -methyl- <i>N</i> -(1''-phenylethyl)aminomethyl]naphthalin [(<i>M,R</i>)- 62b]	127
2.3.3.1.4 (<i>M,1''S</i>)- <i>1</i> -(4',6'-Dimethoxy-2'-diphenylphosphanylphenyl)-2-[<i>N</i> -methyl- <i>N</i> -(1''-phenylethyl)aminomethyl-naphthalin [(<i>M,S</i>)- 95b]	127
2.3.3.2 AAV 2 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Reduktion der Phosphanoxide	128
2.3.3.2.1 (<i>M</i>)-2-Ethoxymethyl-1-(4',6'-dimethyl-2'-diphenylphosphanylphenyl)naphthalin [(<i>M</i>)- 10]	129
2.3.3.2.2 (<i>M</i>)-1-(4',6'-Dimethoxy-2'-diphenylphosphanylphenyl)-2-methylnaphthalin [(<i>P</i>)- 11]	130
2.3.3.2.3 (<i>M,R</i>)- <i>1</i> -(4',6'-Dimethyl-2'-diphenylphosphanylphenyl)-2-[<i>N</i> -methyl- <i>N</i> -(1''-phenylethyl)aminomethyl]naphthalin [(<i>M,R</i>)- 12a]	131

2.3.3.2.4	(<i>M,1''S</i>)-1-(4',6'-Dimethyl-2'-diphenylphosphanylphenyl)-2-[<i>N</i> -methyl- <i>N</i> -(1''-phenylethyl)aminomethyl]naphthalin [(<i>M,S</i>)- 13a]	132
2.3.3.2.5	(<i>M,R</i>)-1-(4',6'-Dimethoxy-2'-diphenylphosphanylphenyl)-2-[<i>N</i> -methyl- <i>N</i> -(1''-phenylethyl)aminomethyl]naphthalin [(<i>M,R</i>)- 12b]	133
2.3.3.2.6	(<i>M,1''S</i>)-1-(4',6'-Dimethoxy-2'-diphenylphosphanylphenyl)-2-[<i>N</i> -methyl- <i>N</i> -(1''-phenylethyl)aminomethyl]naphthalin [(<i>M,S</i>)- 13b]	134
3	Asymmetrische Suzuki-Kupplungen unter Verwendung der dargestellten Phosphinamine	135
3.1	Darstellung der atropisomeren Naphthylisochinolin-Alkaloide (<i>P</i>)- 113 und (<i>M</i>)- 114 durch asymmetrische Suzuki-Kupplung	135
4	Einsatz der axialchiralen Phosphane (<i>M</i>)-10 und (<i>P</i>)-11 in der asymmetrischen Hydrosilylierung.....	136
5	Axialchirale Tripodliganden	138
5.1	Optimierung der Darstellung des dreifach axialchiralen Liganden (<i>M,M,M</i>)- 14 ...	138
5.1.1	Upscaling der von BREUNING ^[44] entwickelten Bedingungen zur Darstellung des benzylgeschützten tripodalen Liganden (<i>M,M,M</i>)- 132	138
5.1.2	Optimierte Synthese des dreifach axialchiralen Liganden (<i>M,M,M</i>)- 14	138
5.1.2.1	Kondensation zu dem geschützten Tripod-Liganden (<i>M,M,M</i>)- 132	138
5.1.2.2	Darstellung des Tripodliganden (<i>M,M,M</i>)- 14	139
5.2	AAV 3 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese von (<i>M,M,M</i>)- 133 und (<i>M,M,M</i>)- 134	140
5.2.1	(<i>M,M,M</i>)- 133	140
5.2.2	(<i>M,M,M</i>)- 134	141
5.3	Der Einsatz von (<i>M,M,M</i>)- 14 in der asymmetrischen Addition von Diethylzink an Benzaldehyd (135)	141
5.4	Darstellung flexibler <i>C</i> ₃ -symmetrischer dreifach axialchiraler Liganden	142
5.4.1	Synthese des <i>C</i> ₃ -symmetrischen Tribromids 138	142

5.4.2	Darstellung des C_3 -symmetrischen axialchiralen Triols (<i>M,M,M</i>)- 139	143
5.4.3	AAV 4 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Aminierung des Trisbromids 138 mit den Aminen (<i>M</i>)- 140 und (<i>P</i>)- 144	145
5.4.3.1	<i>Tris</i> -{(<i>M</i>)-2-[1-(2'-Benzyloxy-4',6'-dimethylphenyl)naphthylmethyl]- <i>N</i> -methylamin]mesitylen [(<i>M,M,M</i>)- 141]	146
5.4.3.2	<i>Tris</i> -{(<i>P,1R,3R</i>)-2-[7-(4',5'-Dimethoxy-2'-methylnaphthalen-1'-yl)-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-8-ol]mesitylen [(<i>P,P,P</i>)- 145]	147
5.4.4	Entschützung von (<i>M,M,M</i>)- 141	149
5.5	Der Einsatz von (<i>M,M,M</i>)- 139 als chiraalem Auxiliar in der asymmetrischen Et_2Zn -Addition an Benzaldehyd (135)	150
5.5.1	AAV 5: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Ethylierung von 135 im analytischem Maßstab	150
5.5.2	AAV 6: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Ethylierung der Aldehyde 135 und 160-162 im präparativen Masstab	152
6	2-Aminomethyl-1-phenylnaphthaline als pharmakophores Chassis in der Wirkstoff-Forschung	153
6.1	Darstellung der Bromether 182 und 186	153
6.1.1	AAV 7 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Methylierung der Diole (<i>M</i>)- 87 und <i>rac</i> - 97	153
6.1.1.1	<i>2-Hydroxymethyl-1-(2',4',6'-trimethoxyphenyl)naphthalin</i> [181]	153
6.1.1.2	(<i>M</i>)- <i>2-Hydroxymethyl-1-(2'-methoxy-4',6'-dimethylphenyl)naphthalin</i> [(<i>M</i>)- 185].	154
6.2	AAV 8 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Bromether 182 und 186	155
6.2.1	<i>2-Bromomethyl-1-(2',4',6'-trimethoxyphenyl)naphthalin</i> [182]	155
6.2.2	(<i>M</i>)- <i>2-Bromomethyl-1-(2'-methoxy-4',6'-dimethylphenyl)naphthalin</i> [(<i>M</i>)- 186] ..	156
6.3	AAV 9 zur Aminierung der Bromide (<i>M</i>)- 85 , 182 und 186	156
6.3.1	<i>2-(N-Benzyl)aminomethyl-1-(2',4',6'-trimethoxyphenyl)naphthalin</i> [183]	157
6.3.2	<i>2-(N,N-Dimethyl)aminomethyl-1-(2',4',6'-trimethoxyphenyl)naphthalin</i> [184]	158
6.3.3	(<i>M</i>)- <i>1-(2'-Benzyloxy-4',6'-dimethylphenyl)-2-(N-benzylaminomethyl)naphthalin</i> [(<i>M</i>)- 179]	158

6.3.4	<i>(M,R)</i> -1-(2'-Benzyloxy-4',6'-dimethylphenyl)-2-[N-(1''-phenylethyl)aminomethyl]naphthalin [(M,R)-172].....	159
6.3.5	<i>(M,S)</i> -1-(2'-Benzyloxy-4',6'-dimethylphenyl)-2-[N-(1''-phenylethyl)aminomethyl]naphthalin [(M,S)-172].....	160
6.3.6	<i>(M)</i> -1-(2'-Benzyloxy-4',6'-dimethylphenyl)-2-(N,N-diethylaminomethyl)naphthalin [(M)-180].....	161
6.3.7	<i>(M)</i> -2-(N-Benzyl-N-methylaminomethyl)-1-(2'-methoxy-4',6'-dimethylphenyl)naphthalin [(M)-188].....	162
6.3.8	<i>(M,R)</i> -1-(2'-Methoxy-4',6'-dimethylphenyl)-2-[N-methyl-N-(1''-phenylethyl)aminomethyl]naphthalin [(M,R)-189].....	163
6.3.9	<i>(M,S)</i> -1-(2'-Methoxy-4',6'-dimethylphenyl)-2-[N-methyl-N-(1''-phenylethyl)aminomethyl]naphthalin [(M,S)-190].....	164
6.4	AAV 10: Freisetzen der Phenolfunktion der Aminoether <i>(M,R)</i> -172 und <i>(M,S)</i> -172.....	165
6.4.1	<i>(M,R)</i> -1-(2'-Hydroxy-4',6'-dimethylphenyl)-2-[N-(1''-phenylethyl)aminomethyl]naphthalin [(M,R)-173].....	165
6.4.2	<i>(M,S)</i> -1-(2'-Hydroxy-4',6'-dimethylphenyl)-2-[N-(1''-phenylethyl)aminomethyl]naphthalin [(M,S)-173].....	166
6.5	Momylierung des Aminoalkohols <i>(M,R)</i> -173.....	166
6.6	Acylierung des Aminoalkohols <i>(M,R)</i> -173.....	167
6.7	AAV 11 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der Sulfonsäureester <i>(M,R)</i> -157 und <i>(M,R)</i> -158.....	169
6.7.1	<i>(M,R)</i> -2-[N-Methyl-N-(1'-phenylethyl)aminomethyl]-1-(2'-tosyl-4',6'-dimethylphenyl)naphthalin [(M,R)-175].....	169
6.7.2	<i>(M,R)</i> -1-(2'-Brosyl-4',6'-dimethylphenyl)-2-[N-methyl-N-(1'-phenylethyl)aminomethyl]naphthalin [(M,R)-176].....	170
6.8	Umsetzung von <i>(M,R)</i> -57 mit R(-)- α -Methoxy- α -trifluoromethyl-phenyllessigsäure.....	171
6.9	AAV 12 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der Triflate 61 , 191 und 192	172

6.9.1	<i>(M,R)</i> -1-(2'-Trifluormethansulfonyloxy-4',6'-dimethylphenyl)-2-[N-methyl-N-(1''-phenylethyl)aminomethylnaphthalin [(M,R)-61]	172
6.9.2	<i>(M)</i> -1-(2'-Trifluormethansulfonyloxy-4',6'-dimethylphenyl)-2-[N-methyl-N-(1''-phenylmethyl)aminomethylnaphthalin [(M,R)-191]	173
6.9.3	<i>(M,S)</i> -1-(2'-Trifluormethansulfonyloxy-4',6'-dimethylphenyl)-2-[N-methyl-N-(1''-phenylethyl)aminomethylnaphthalin [(M,S)-192].....	174
A	Struktur- und Ortsparameter der Röntgenbeugungsanalysen	175
A 1	Röntgenbeugungsanalyse von <i>(M,R)</i> -54	175
A 2	Röntgenbeugungsanalyse von <i>(M,R)</i> -61	178
A 3	Röntgenbeugungsanalyse von <i>(M)</i> -91	181
LITERATUR UND ANMERKUNGEN		184

ALLGEMEINER TEIL

1 Einleitung

Axialchirale Biarylverbindungen erwecken in letzter Zeit zunehmend das Interesse der aktuellen Forschung. Ein Grund hierfür ist, daß zahlreiche pharmakologisch bedeutende Naturstoffe als stereogenes Element eine rotationsgehinderte Biarylachse besitzen.^[1,2] Beispiele hierfür sind das nervenwachstumsfördernde Mastigophoren A [(*P*)-**1**],^[3,4] das aus der tropischen Liane *Ancistrocladus korupensis* (Ancistrocladaceae) isolierte^[5] hochgradig antimalaria-aktive^[6] Dioncophyllin C [(*P*)-**2**], das bis vor einigen Jahren in der Krebstherapie^[7] eingesetzte Streptonigrin [(*M*)-**3**]^[8,9] sowie das Antibiotikum Vancomycin (**4**),^[10-13] welches seit nunmehr fast fünf Jahrzehnten erfolgreich im Kampf gegen Gram-positive Bakterien verwendet wird, insbesondere gegen Methicillin-resistente Stämme von *Staphylococcus aureus*^[14] (Abb. 1).

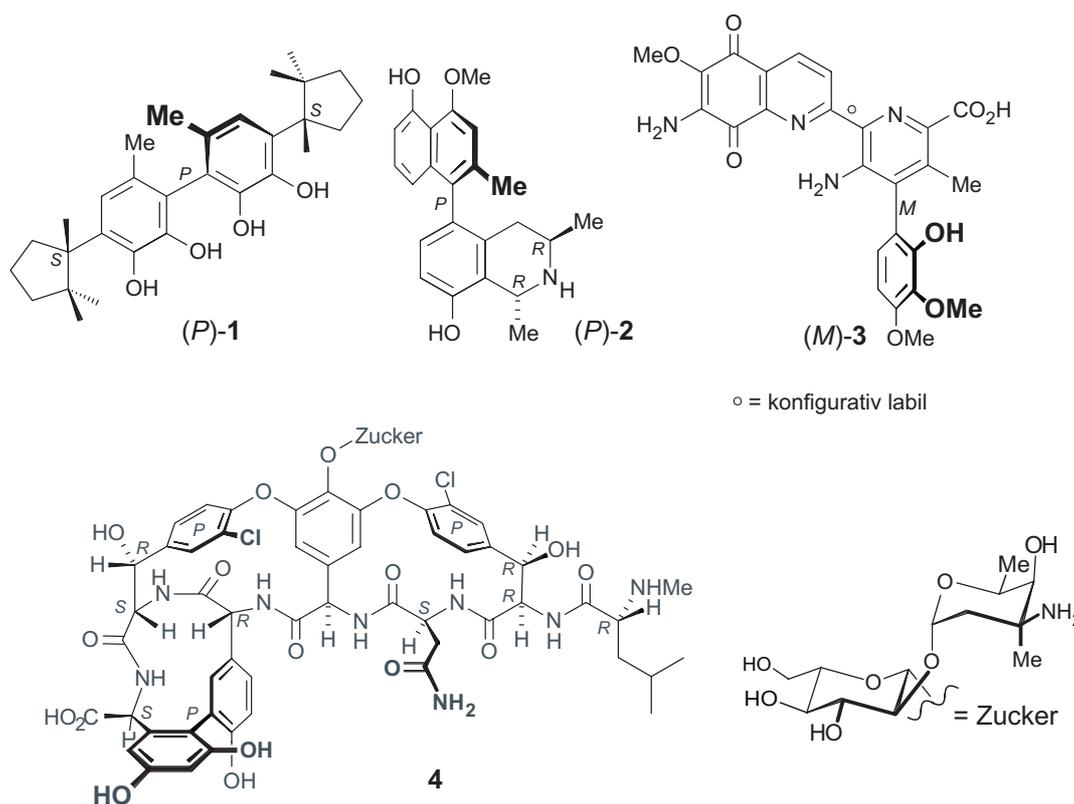


Abb. 1. Die axialchiralen Naturstoffe Mastigophoren A [(*P*)-**1**], Dioncophyllin C [(*P*)-**2**], Streptonigrin [(*M*)-**3**] und Vancomycin (**4**)

Häufig können diese Verbindungen aus ihren natürlichen Quellen nur in geringen Mengen isoliert werden. Deshalb ist es zumeist nötig, einen totalsynthetischen Zugang zu etablieren, um genügend Material für biologische Testungen und Wirkstoffoptimierung zur Verfügung stellen zu können.^[1,2]

Desweiteren finden axialchirale Auxiliare wie (*P*)-NOBIN [(*P*)-**5**]^[15,16] und (*P*)-Binol [(*P*)-**6**]^[17] (Abb. 2) vermehrt Anwendung in der modernen enantioselektiven Synthese, da sie höchst effizient eine chirale Umgebung an einem Metallzentrum aufbauen können und dadurch zu unentbehrlichen Helfern einer Vielzahl von metallkatalysierten asymmetrischen Reaktionen geworden sind.^[17-19]

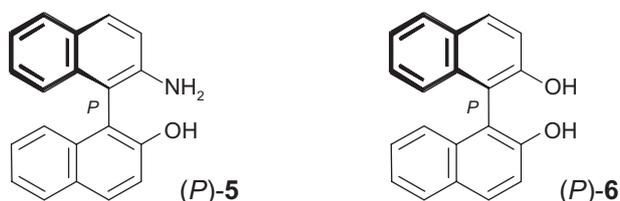
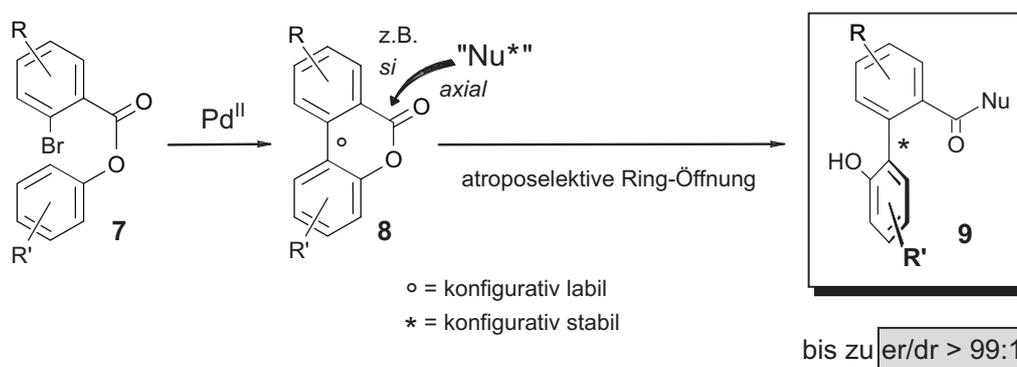


Abb. 2. Die axialchiralen Auxiliare (*P*)-**5** und (*P*)-**6**

Anders als für den Aufbau eines zentrochiralen^[20-24] oder planarchiralen^[25,26] Fragments gibt es bis heute nur einige wenige gut ausgefeilte Syntheseverfahren für einen stereoselektiven Zugang zu axialchiralen Biarylen.^[27-37] Diese stellen zudem meist nur die Lösung eines speziellen Problems dar und können häufig nicht auf differenzierte Systeme übertragen werden.^[27,30]

In unserem Arbeitskreis wurde durch die Etablierung der 'Lacton-Methodik' ein konzeptionell vollkommen neuartiger Zugang für die Synthese axialchiraler Biarylverbindungen entwickelt. Dieses Verfahren beruht auf einer Vorfixierung der beiden Aromatenhälften über eine Esterbrücke (wie in **7**), die dann Pd-katalysiert zu einem Lactonverbrückten Biaryl (wie **8**) gekuppelt werden. Durch diese Brücke wird die Atropisomerisierungsbarriere so drastisch gesenkt, daß das Schlüsselintermediat **8** üblicherweise konfiguratив labil ist und mit chiralen Nucleophilen – im Sinne einer dynamischen kinetischen Racematspaltung^[38] – hochgradig atropselektiv zu Verbindungen des Typs **9** geöffnet werden kann (Schema 1).^[39-43]



Schema 1. Das 'Lacton-Konzept'

In der vorliegenden Arbeit sollte diese Methodik zur Etablierung der neuartigen Phosphinliganden **10** – **13** eingesetzt werden (Abb. 3). Auffällig ist, daß die Zielverbindungen (*M,R*)-**12** und (*M,S*)-**13** noch ein zusätzliches zentrochirales Element tragen. Hier steht die Frage im Vordergrund, ob sich die beiden chiralen Elemente ergänzen und somit leistungsfähigere Katalysatoren-Systeme erhalten werden. Diese chiralen Auxiliare sollten in etablierten Standardreaktionen auf ihr Potential hin untersucht werden.

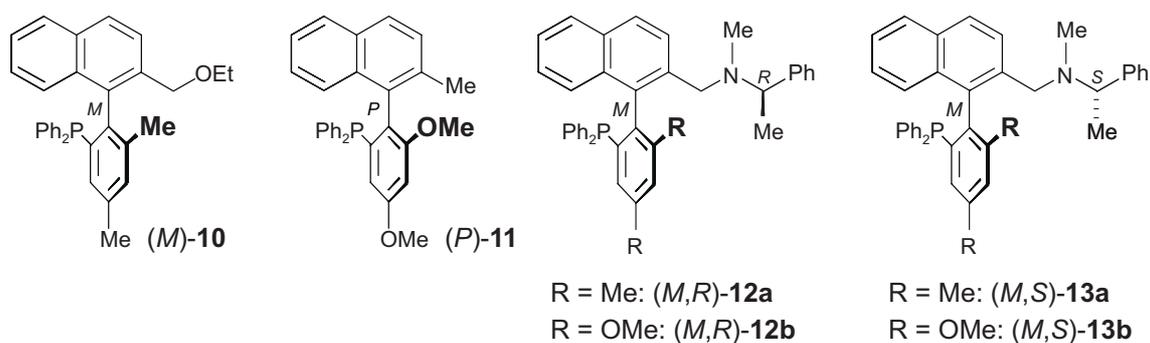


Abb. 3. Die angestrebten Phosphinliganden **10** – **13**

BREUNING gelang es im Rahmen seiner Dissertation,^[44] mit (*M,M,M*)-**14** eine neue Familie C_3 -symmetrischer Verbindungen zu etablieren (Abb. 4). Ein weiteres Ziel der hier vorgestellten Dissertation war es, einen präparativen Zugang zu diesen Strukturen im Multigramm-Maßstab zu etablieren, erste Experimente zu einem möglichen Metalleinbau vorzunehmen, die Übertragungen auf andere Systeme zu erreichen und Untersuchungen im Hinblick auf mögliche Anwendungen durchzuführen.

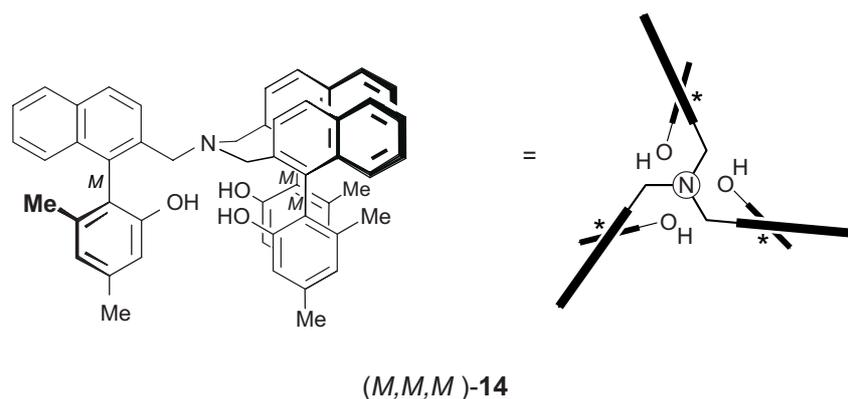


Abb. 4. Der dreifach axialchirale Tripodligand (*M,M,M*)-**14**

Ein besonders Augenmerk sollte auf Verbindungen gelegt werden, die im Gegensatz zu (*M,M,M*)-**14** keine acyclische (**A**), sondern eine exocyclische Topologie (**B**) aufweisen (Abb. 5, S. 4), d.h. daß nicht mehr wie in (*M,M,M*)-**14** die Bindung der drei Biarylfragmente zu einem Zentralteilchen erfolgt, sondern daß als Ankerpunkt ein C_3 -symmetrischer Baustein gewählt wird.

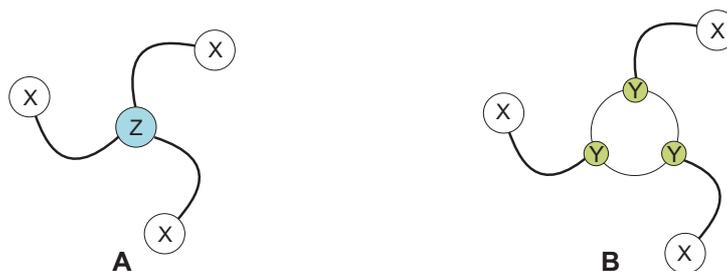
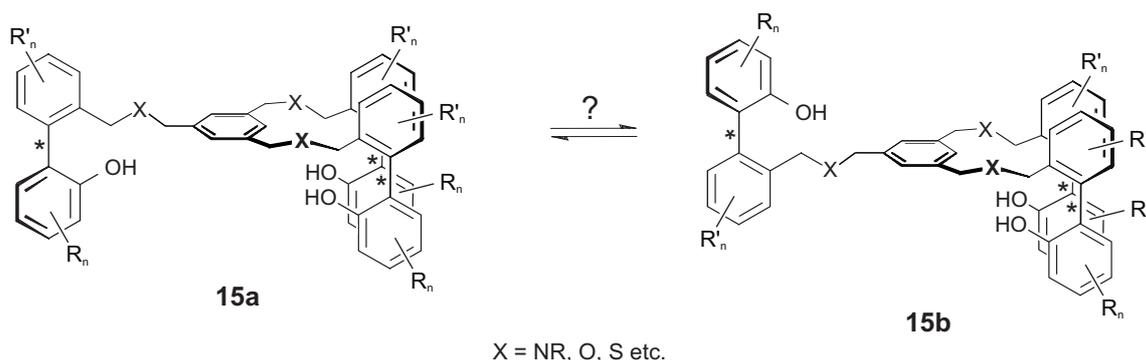


Abb. 5. Topologien C_3 -symmetrischer Verbindungen: acyclisch (A) und exocyclisch (B)

Solche Verbindungen könnten dargestellt werden, indem man drei homochirale Biaryle über einen geeignet funktionalisierten C_3 -symmetrischen Spacer – wie in **15** – miteinander verknüpft. Dabei ist neben einer möglichen Verwendung von **15** in stereoselektiven Reaktionen vor allem von Interesse, ob bevorzugt diejenige Form gebildet wird, in der sich alle drei Biaryl-Fragmente auf einer 'Seite' des Spacers (wie in **15a**) anordnen, oder ob die unsymmetrische Form **15b** aufgrund geringerer sterischer Repulsionen bevorzugt wird (Schema 2).



Schema 2. Mögliche Isomere der Tripodliganden **15**

Das Strukturelement der Biarylachse ist geeignet als Pharmakophorchassis für die Bekämpfung einer Reihe möglicher Infektionskrankheiten, wie Malaria, der Afrikanischen Schlafkrankheit, der Leishmaniose oder der Chagas-Krankheit.^[1,2] Biarylverbindungen, die eine Seitenarm-Aminfunktion tragen, wie die Verbindungsklasse der 2-Aminomethyl-1-phenylnaphthaline **16**, fanden allerdings bisher im Bereich der Wirkstoffforschung kaum Beachtung.^[45,46] Im Rahmen dieser Dissertation wurden eine Vielzahl von zu **16** analogen Strukturen synthetisiert und auf ihre Eignung als 'Biaryl-Analogen' für vorhandene Wirkstoffmoleküle (Abb. 6) getestet. Mit Hilfe einer Derivatisierungsreihe sollte die aktivste Verbindung identifiziert und ggf. für weitreichendere biologische Untersuchungen zur Verfügung gestellt werden.

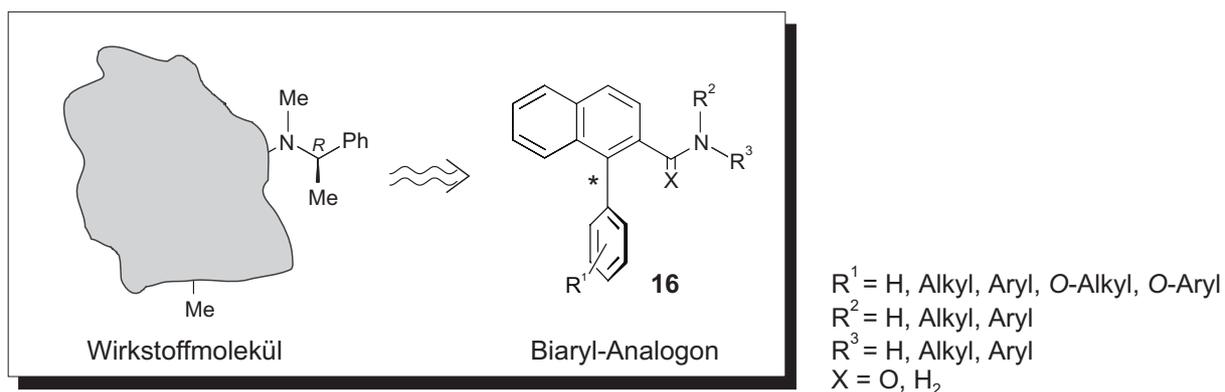


Abb. 6. 2-Aminomethyl-1-phenylnaphthaline des Typs **16** als potentielle Wirkstoffanaloga

Im Einzelnen ergaben sich für die vorliegende Arbeit folgende Aufgabenstellungen:

- ◆ Atropselektive Synthese der axial- und zentrochiralen *P,N*-Liganden (*M,R*)-**12** und (*M,S*)-**13** sowie erste Untersuchungen zu deren Einsatz in der asymmetrischen Synthese.
- ◆ Stereoselektive Synthese der MOP-Analoga (*M*)-**11** und (*P*)-**11** sowie deren Einsatz in der asymmetrischen Hydrosilylierung prochiraler Styrole.
- ◆ Optimierung der Darstellung des C_3 -symmetrischen und axialchiralen Tripodliganden (*M,M,M*)-**14** und erste Experimente zu einem möglichen Einbau von Fremdelementen und Untersuchung der katalytischen Aktivität.
- ◆ Darstellung von Liganden des Typs **15** und Untersuchungen zu deren möglichen katalytischem Potential und zur räumlichen Anordnung.
- ◆ Erschließung geeigneter Synthesewege für Verbindungen des Typs **16** als vereinfachte Naturstoffanaloga für pharmakologische Testungen.

2 Das 'Lacton-Konzept': Eine ausgefeilte Synthesestrategie für den regio- und stereoselektiven Aufbau von Biarylverbindungen

Eine der derzeit größten Herausforderungen für einen präparativ arbeitenden Chemiker ist sicherlich der gezielte Aufbau einer stereogenen Biarylachse.^[27-37] Zur Bewältigung dieser Aufgabe wurden sowohl reduktive oder oxidative als auch redoxneutrale Kupplungsmethoden entwickelt.^[27-37] Einige neuere repräsentative Beispiele sind in Abb. 7 gezeigt.

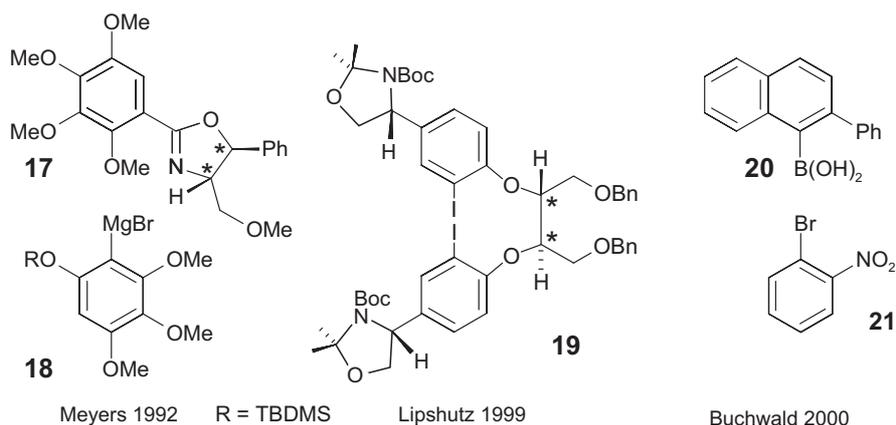
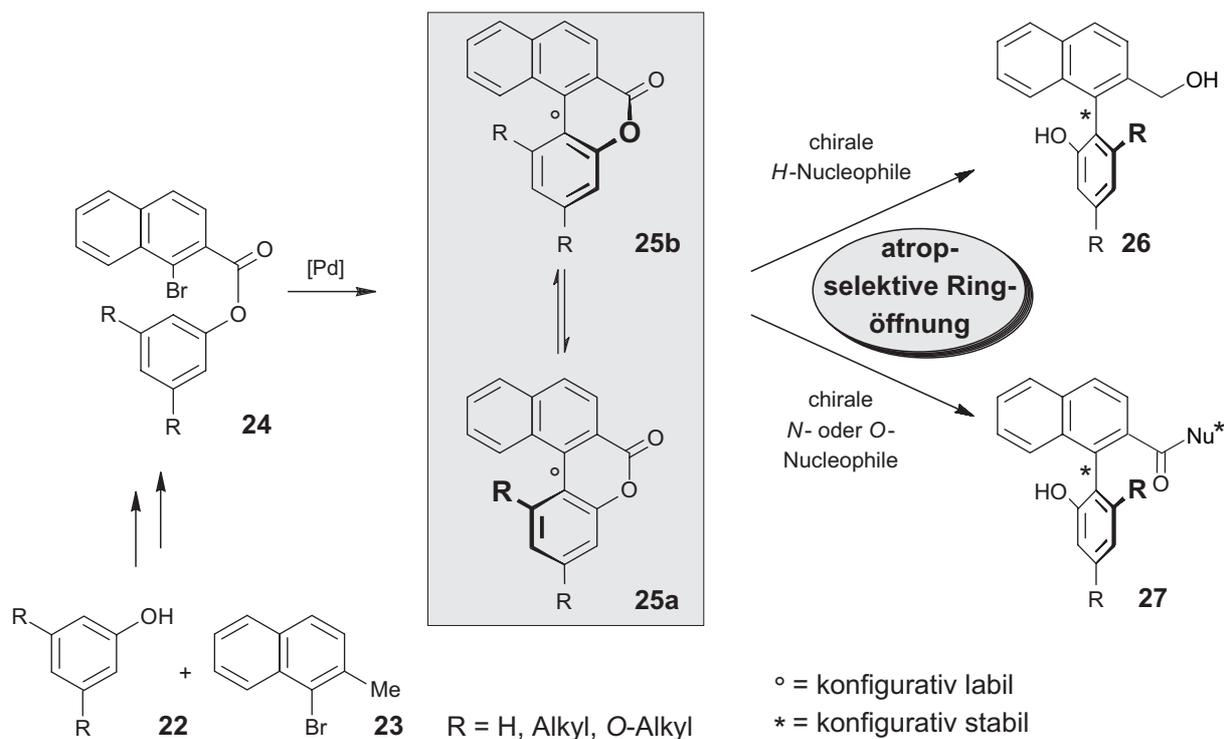


Abb. 7. Einige ausgewählte Syntheseverfahren für den stereoselektiven Aufbau von Biarylverbindungen^[35,36,29,47]

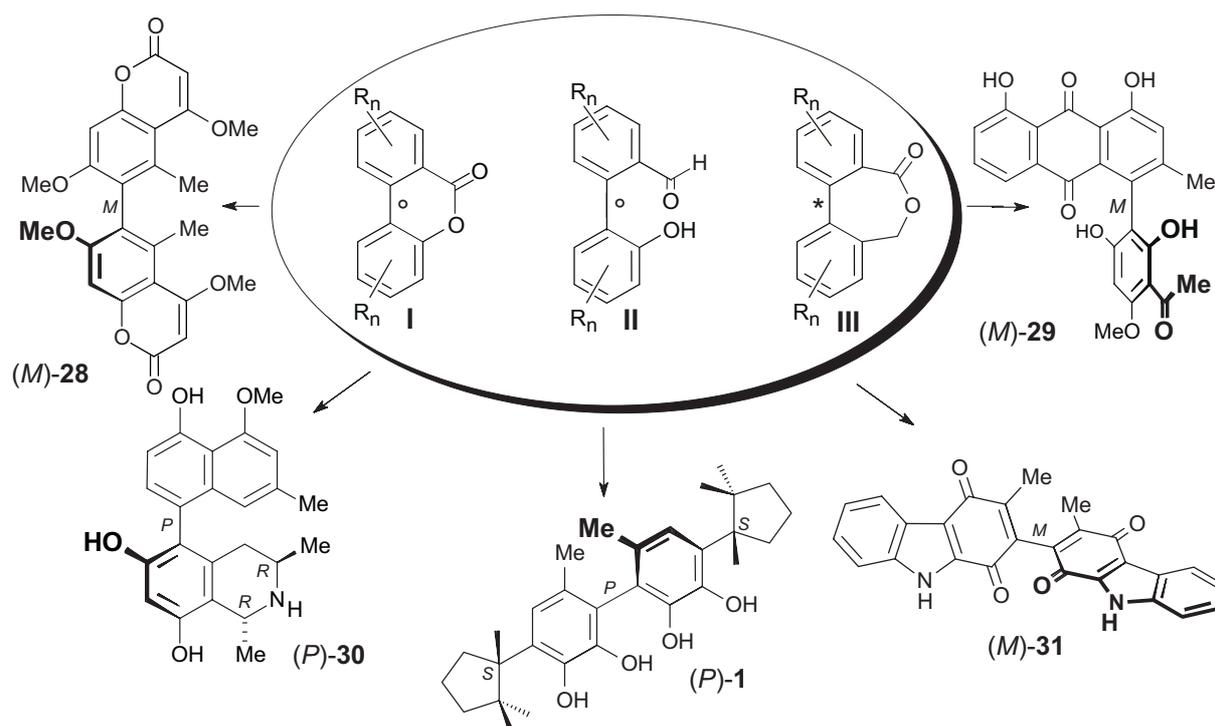
Nahezu allen bisher bekannten atropselektiven Synthesemethoden ist gemein, daß in der Regel die *C,C*-Bindungsknüpfung und die Festlegung der Stereochemie in *einem* Schritt erfolgt, was häufig zu schlechten chemischen und/oder optischen Ausbeuten führt.^[27,28] In unserem Arbeitskreis wurde durch die Entwicklung des 'Lacton-Konzepts' ein völlig neuartiges Syntheseprinzip von rotationsgehinderten und somit axialchiralen Biarylverbindungen etabliert (Schema 3).^[39-43] Man führt hierbei die entscheidenden Schlüsselschritte (Kupplung der monomeren Bausteine und Festlegung der Stereochemie) in zwei zeitlich voneinander getrennten Prozessen durch.^[39,42] Die beiden Reaktionspartner **22** und **23** werden zunächst über eine Esterbrücke (wie in **24**) vorfixiert, was hohe Regioselektivitäten und gute chemische Ausbeuten in der nun *intramolekularen* Kupplung zu **25** ermöglicht. Dieses Verfahren beinhaltet als entscheidende Zwischenstufe die konfiguratив labilen 6-Ring-Lactone **25a** und **25b**, die als stereochemisch noch nicht festgelegte Atropisomere im Gleichgewicht vorliegen und sich schnell ineinander umwandeln. Mit Hilfe chiraler *H*-^[48,49] *N*-^[50] oder *O*-^[51]-Nucleophile ist es möglich, wahlweise eines der beiden Helimere aus diesem Gleichgewicht atropselektiv 'abzugreifen'. Falls hierbei *H*-Nucleophile eingesetzt werden, gelangt man zu Biarylalkoholen des Typs **26**,^[48,49] und bei chiralen *N*- oder *O*-Nucleophilen zu Carbonsäurederivaten wie **27**.^[50,51] Das umgesetzte Isomer wird dabei ständig im Sinne einer dynamischen kinetischen Racematspaltung^[38] nachgeliefert, so daß die

Atropenantiomer-differenzierende Ringöffnung in der Regel mit hohen asymmetrischen Induktionen und guten chemischen Ausbeuten verläuft, da es häufig gelingt, nahezu das gesamte Ausgangsmaterial in das angestrebte Atropisomer zu überführen.^[39] Das anfallende (nicht benötigte) Minderisomer kann in der Mehrzahl der Fälle durch einfache Standardoperationen wieder zum Lacton **25** re-cyclisiert werden.



Schema 3. Das 'Lacton-Konzept': Ein hocheffizientes Verfahren zur Synthese axialchiraler Biarylverbindungen^[39-43]

Diese Methodik hat ihre breite Einsetzbarkeit inzwischen bei der atropisomerenreinen Darstellung zahlreicher Naturstoffe^[39-41,43] und Liganden^[39,43,52-54] bewiesen (Schema 4) und stellt somit ein hocheffizientes und vielseitig nutzbares Syntheseprinzip zur Darstellung optisch aktiver Biarylverbindungen dar.^[39,43] Bemerkenswert ist vor allem, daß hohe optische und exzellente Kupplungsausbeuten selbst bei sterisch sehr anspruchsvollen *ortho*-Substituenten (siehe Schema 3; 81% für R = *t*Bu)^[55] erreicht werden. Aufgrund mechanistischer Untersuchungen konnte die Anwendbarkeit dieses Konzepts auf konfiguratv labile Hydroxyaldehyde^[56-58] wie **II**, aber auch auf konfiguratv stabile 7-Ring-Lactone^[55-63] wie **III** (dort durch *nicht* dynamische kinetische Racematspaltung) erweitert werden. Des weiteren wurde die Bandbreite der Methodik auf planarchirale η^6 -komplexierte Biaryllactonkomplexe^[64,65] sowie auf Lewis-Säure-aktivierte Lactone^[66] und Thionolactone^[67-69] ausgedehnt.



Schema 4. Einige Beispiele für bereits erfolgreich synthetisierte Zielmoleküle^[39-41,43,70-74]

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß sich das 'Lacton-Konzept' für eine Vielzahl von sterisch und elektronisch variierenden Systemen als Mittel der Wahl herauskristallisiert und sich somit einen bedeutenden Platz im Repertoire des modernen organischen Synthetikers erobert hat.

3 **Synthese der axial- und zentrochiralen *P,N*-Liganden (*M,R*)-12 und (*M,S*)-13**

3.1 **Axialchirale *P,N*-Liganden: Kenntnisstand, Überblick und Motivation**

Die Suche nach neuen chiralen Liganden für die asymmetrische Synthese ist ein aktuelles und wichtiges Feld der modernen organischen Chemie.^[17-19,75-77] In den vergangenen drei Jahrzehnten war deshalb ein Großteil der Grundlagenforschung in der Metallorganik der Methodenentwicklung im Feld der stereoselektiven Synthese gewidmet.^[78,79] Obwohl industriell die Darstellung racemischer Produkte und gegebenenfalls deren Racematspaltung^[80] in ihre jeweiligen Antipoden bevorzugt wird,^[81,82] so ist es doch gerade vor dem Hintergrund eines wachsenden 'chiralen Marktes'^[83-85] durchaus von Bedeutung, neue geeignete Liganden zu entwickeln, die erfolgreich als Chiralitätsüberträger in asymmetrischen Prozessen eingesetzt werden können und die im Idealfall nur eines der beiden möglichen Enantiomeren liefern.^[75,76,81,83] Bei der Suche nach neuen leistungsfähigeren Systemen sind inzwischen zahlreiche – zum Teil recht ungewöhnliche – Wege beschritten worden. Selbst kombinatorische Ansätze wurden jüngst von einigen Arbeitsgruppen beschrieben, bei denen die katalytischen Eigenschaften von Metallkomplexen mittels 'High-Through-Put-Screening' (HTPS) evaluiert wurden.^[75,86,87] Allerdings hat die Idee, eine solche Vorgehensweise innerhalb der Katalysatorforschung breit einzusetzen, bisher die Erwartungen nicht erfüllt: Die Mehrzahl der neuen überzeugenden Katalysatoren sind nicht wirklich 'neuartig', sondern 'lediglich' ein optimiertes Derivat bereits bekannter Vorläufer.

Eine stereoselektive Synthese kann prinzipiell durch Verwendung chiraler Auxiliare und Reagenzien^[88] oder durch den Einsatz chiraler Katalysatoren^[17-24] erfolgen, wobei die katalytisch geführten Reaktionen sicherlich überlegen sind und die reizvollere Variante darstellen, da sie die Möglichkeit bieten, mit einer kleinen Menge an enantiomerenreinem Material (dem Katalysator) eine große Menge der benötigten Verbindung stereodifferenzierend darzustellen. Zu den genutzten Katalysatoren gehören Enzyme,^[89,90] sogenannte katalytische 'Antikörper',^[91,92] nicht-Metall-basierte Katalysatoren^[93,94] (wobei hier am verbreitetsten Coreys Oxazaborolidin-assistierte Borane sind^[95]) und die sicherlich

¹ 1996 waren ca. zwei Drittel der entwickelten Medikamente und Agrochemikalien enantiomerenrein. Der daraus erzielte Gewinn belief sich auf ca. 100 Mio. Euro. Dieser 'chirale Markt' wird voraussichtlich noch weiter wachsen. Siehe hierzu Lit.^[83-85]

größte Gruppe: Metallkatalysatoren, die mit einem chiralen Liganden, der typischerweise Donoratome wie Stickstoff, Phosphor, Sauerstoff oder Schwefel trägt, entsprechend chiral modifiziert wurden.^[20,22,96] Gerade diese letzte Variante hat eine Vielzahl der heute von synthetisch arbeitenden Chemikern genutzten Methoden möglich gemacht, wie beispielsweise die asymmetrische Epoxidierung nach SHARPLESS^[97,98] oder auch stereoselektive Hydrierungen.^[99] Liganden, die sich von einem Biarylgrundgerüst ableiten, spielen hierbei häufig eine Schlüsselrolle. Dies kann durch die Vielzahl von Variationsmöglichkeiten der resultierenden Strukturen der katalytisch aktiven Spezies begründet werden (Abb. 8). Zum einen ist es möglich, durch geeignete Substitution *ortho* zur Biarylachse das Maß der Verdrillung an der Achse entscheidend zu beeinflussen und somit den 'bite angle' des Liganden genau einzustellen (sogenanntes 'scaffold fine tuning'^[19]). Darüber hinaus können durch Wahl geeigneter Donoratome und des katalytisch aktiven Zentrums des resultierenden Komplexes, also des Metalls, die elektronischen und katalytischen Eigenschaften entscheidend variiert werden.^[19]

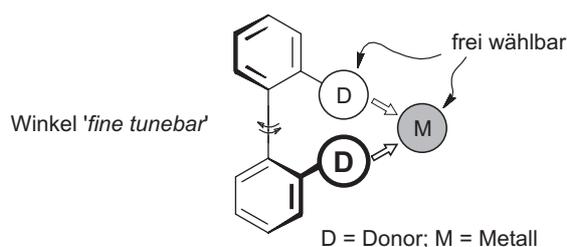


Abb. 8. Prinzipielle Variationsmöglichkeiten von Biaryl-Liganden

Die größte Verbreitung haben C_2 -symmetrische Biaryl-Liganden und Reagenzien gefunden,^[17–19,100,101] wobei hier sicherlich NOYORIS (*S*)-BINAP [(*P*)-**32**]^[102,103] und (*R*)-BINAL-H [(*M*)-**33**]^[104,105] die prominentesten Vertreter sind (Abb. 9). Sie konnten ihren präparativen Nutzen bei asymmetrischen Reaktionen mehrfach unter Beweis stellen und sind deshalb unentbehrlich für den synthetisch arbeitenden Chemiker geworden, was auch im Jahre 2001 mit dem Nobelpreis für NOYORI, des Entdeckers dieser Verbindungen, gewürdigt wurde.^[106] Einige ausgewählte Beispiele hierfür sind: asymmetrische Hydrierungen, stereoselektive Reduktionen prochiraler Ketoverbindungen, aber auch hoch-enantioselektive *C,C*-Verknüpfungen.^[19,103,105,106]

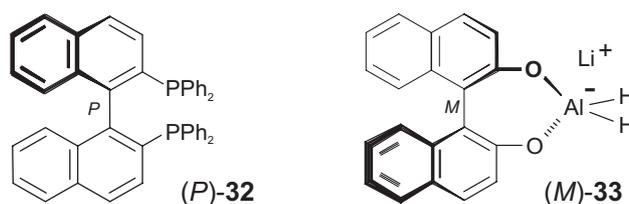


Abb. 9. (*S*)-BINAP [(*P*)-**32**] und (*R*)-BINAL-H [(*M*)-**33**]

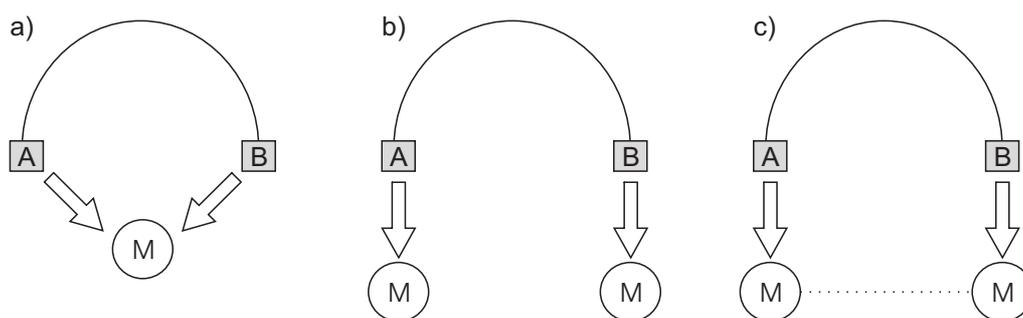
Trotz der großen Leistungsfähigkeit der oben genannten Systeme ist es notwendig, C_1 -symmetrische Biaryl-Liganden zu entwickeln, da es Metall-katalysierte Reaktionen gibt, bei denen im Laufe des Katalysezyklus bei einigen Schritten nur eine Koordinationsstelle zur Verfügung gestellt werden kann, und somit eine zweite Koordinationsstelle innerhalb des Liganden einen negativen Einfluß auf die resultierenden optischen Ausbeuten hat. Das wohl bekannteste Beispiel hierfür ist die Palladium-katalysierte asymmetrische Hydrosilylierung prochiraler Alkene.^[107] Disphosphan (*P*)-**32** katalysierte nicht die Umsetzung von 1-Hexen mit HSiCl_3 in Gegenwart von Palladium-Katalysatoren, so daß es unter diesen Bedingungen mit diesen Liganden nicht gelang, einen stereoselektiven Zugang zu 2-Trichlorosilylhexan zu erhalten.^[108] Dieses Beispiel unterstreicht, daß es unter bestimmten Umständen notwendig ist, mit dem auf dem ersten Blick scheinbar unschlagbaren Vorteil der C_2 -Symmetrie zu brechen.

Als außerordentlich geeignet haben sich hier die von HAYASHI etablierten MOP-Liganden^[109] (MOP = monodentate Phosphanliganden) erwiesen [für (*M*)-H-MOP [(*M*)-**34**] und (*P*)-MeO-MOP [(*P*)-**35**], siehe Abb. 10], die sich in der Einsatzmöglichkeit nicht nur auf asymmetrische Hydrosilylierungen beschränken, sondern auch eine große Bandbreite ihrer Anwendungen aufweisen.^[110] Das spiegelt sich unter anderem in regio- und stereoselektiven Alkylierungen,^[111] in asymmetrischen Heck-Cyclisierungen^[112] und in enantioselektiven 1,4-Hydroborierungen von konjugierten Alkenynen^[113] wider.



Abb. 10. Die monodentaten Phosphane (*M*)-H-MOP [(*M*)-**34**] und (*P*)-MeO-MOP [(*P*)-**35**]

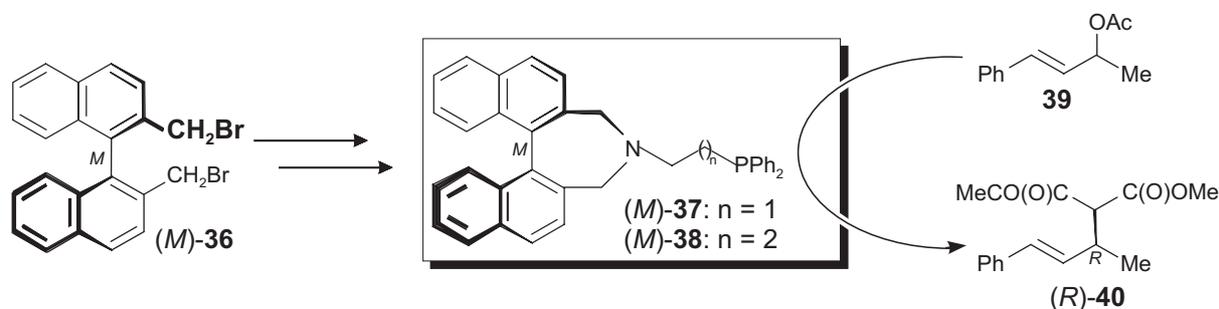
C_1 -symmetrische Verbindungen, die zwei Donorfunktionen besitzen, welche sich erheblich in ihren elektronischen und/oder sterischen Eigenschaften voneinander unterscheiden, stellen reizvolle Synthesziele dar. Durch die zweite Koordinationsstelle in den resultierenden Hybridliganden ist es möglich, sowohl chelatisierende (**A**), zweifach monodentate (**B**), sowie Systeme, die durch eine Metall-Metall-Brücke (**C**) gebunden sind, zu erhalten (Schema 5). Liganden, die je nach Wahl der genauen Bedingungen zwischen diesen Bindungsmodi wechseln können, werden allgemein als hemilabil^[114-117] bezeichnet.



Schema 5. Koordinationsmöglichkeiten von Hybridliganden

Unter den polyfunktionalen C_1 -symmetrischen Liganden nehmen *P,N*-substituierte Systeme eine Sonderrolle ein. Sie sind in großen Mengen leicht präparativ und zudem kostengünstig zugänglich, da die Stickstoff-Komponente in der Regel achiral ist oder sich von einer Verbindung des *chiralen Pools* ableiten läßt. Gerade durch das *N*-Fragment ist die nahezu unendliche Variationsbreite dieser Verbindungsklasse begründet, man muß sich hierzu nur vor Augen halten, wie breit schon die Stickstoffchemie der Naturstoffe ist (von denen nahezu alle Verbindungen potentielle Elektronen-Donoren sind!).^[118] Diese Ligandenfamilie stellt ein weitläufiges Feld der aktuellen chemischen Forschung dar und ist inzwischen zu einer so großen Gruppe angewachsen, daß eine weitere Unterteilung notwendig ist.^[19,119,120] So wurden Systeme beschrieben, die als Stickstoffdonorkomponente Oxazolinfragmente,^[116,121,122] Isochinoline^[123] oder Pyrazine^[124] tragen.

In letzter Zeit konzentrierte sich die Grundlagenforschung auf Liganden, die neben einer Phosphin-Funktion einen Amin-Donor besitzen. Als frühes Beispiel hierfür können die Phosphinamine (*M*)-**37** und (*M*)-**38** angesehen werden, die 1994 von KOGA *et al.*, ausgehend von enantiomerenreinen (*M*)-2,2'-Bisbromomethyl-1,1'-binaphthyl [(*M*)-**36**] und den korrespondierenden Aminen, in zwei Stufen in ca. 70% Ausbeute synthetisiert wurden (Schema 6).^[125] Mit (*M*)-**37** und (*M*)-**38** wurden in der Pd(0)-katalysierten asymmetrischen allylischen Substitution an **39** Enantiomerenüberschüsse von bis zu 97 % erhalten.^[125]



Schema 6. Synthese der Phosphinamine (*M*)-**37** und (*M*)-**38** sowie deren Einsatz in der Pd(0)-katalysierten asymmetrischen allylischen Substitution

Dieser Ligand kann formal als ein Phosphin-Derivat der von CRAM und MAZALEYRAT etablierten Diamine (*P,P*)-**41** und (*M,M*)-**42** aufgefaßt werden (Abb. 11),^[126] die als stöchiometrischer Zusatz bei asymmetrischen Dihydroxylierungen von Stilbenen mit OsO₄ Selektivitäten von bis zu 99:1 lieferten^[127] und mit großem Erfolg in der asymmetrischen Addition von Alkylolithium-Reagenzien an Aldehyde verwendet wurden.^[128]

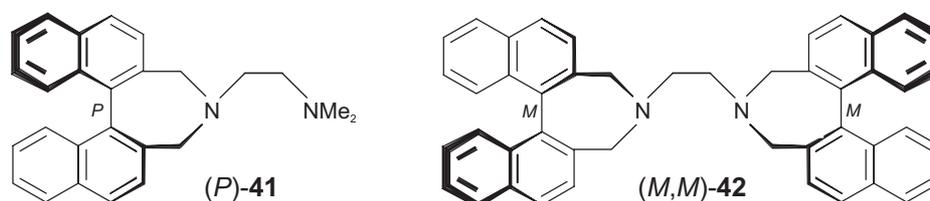


Abb. 11. Die Diamine (*P,P*)-**41** und (*M,M*)-**42**

Als konsequenter Ausbau von (*M*)-**38a** und (*M*)-**38b** können die von WIDHALM erstmalig dargestellten Phosphinamine (*P*)-**43**, (*P*)-**44** und (*P*)-**45** angesehen werden (Abb. 12),^[129] die aus enantiomerenreinem (*P*)-**36** zugänglich sind. Diese Verbindungen waren den von KOGA entwickelten Liganden (*M*)-**37** und (*M*)-**38** strukturell sehr gleichen, jedoch war das Phosphorfragment über eine rigidere Kohlenstoff-Kette gebunden. Obwohl sich diese Verbindungen auf den ersten Blick sehr ähneln, unterscheiden sie sich doch erheblich, denn die Länge und Flexibilität des Kohlenstoffgrundgerüsts bestimmt den 'bite angle' des Liganden und hat somit einen großen Einfluß auf die Reaktivität und auf die Enantioselectivität des resultierenden katalytischen Systems. Zusätzlich sind die beiden Donorgruppen in diesen Molekülen sehr unterschiedlich. In (*P*)-**43** und (*P*)-**44** liegt ein Triarylphosphin vor, während in (*P*)-**45** ein Diarylalkylphosphin vorhanden ist. Ebenso variiert die Stickstoffkomponente: (*P*)-**43** und (*P*)-**45** besitzen ein Anilin-Derivat, während in (*P*)-**44** ein tertiäres Alkylamin vorhanden ist.

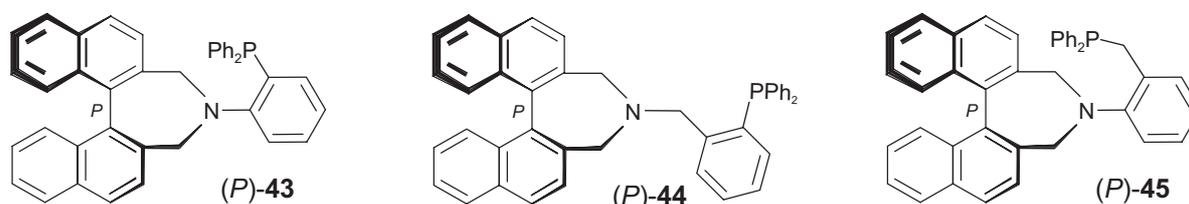


Abb. 12. Die *P,N*-Liganden (*P*)-**43**, (*P*)-**44**, (*P*)-**45**

Gerade (*P*)-**44** zeigte sehr gute Aktivitäten in der allylischen Substitution (er bis zu 98:2), was zur Folge hatte, daß weitere Anstrengungen im Bereich des Ligandendesigns unternommen wurden. So wurde der Ligand (*P,S_p*)-**46** synthetisiert, der ein seltenes Beispiel für eine Verbindung darstellt, die sowohl Planar- als auch Axialchiralität in sich vereinigt, was einfach dadurch erreicht wurde, daß man den Benzolring von (*P*)-**44**, an dem sich der Phosphin-Rest befand, durch ein Ferrocen ersetzte (Abb. 13, links).^[130] Das so erhaltene

'Ferrocenyl-Biaryl' konnte die Erwartungen bezüglich einer gesteigerten Enantioselektivität bei allylischen Substitutionen nicht erfüllen, so daß hier zu diesem Strukturtyp keine weiteren Untersuchungen vorgenommen wurden². Desweiteren wurden erste Untersuchungen zu einer potentiell erfolgreichen Verknüpfung von Axialchiralität mit Zentrochiralität unternommen. Durch die Synthese von (*P*)-**47** und (*P*)-**48** standen hierfür geeignete Verbindungen zur Verfügung (Abb. 13, Mitte und rechts).^[131] Doch auch diese Liganden zeigten signifikant geringere Aktivitäten und Selektivitäten in der Pd(0)-katalysierten allylischen Substitution.

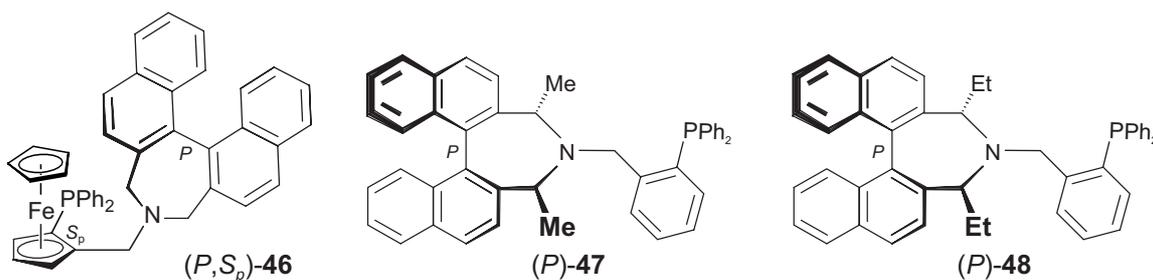
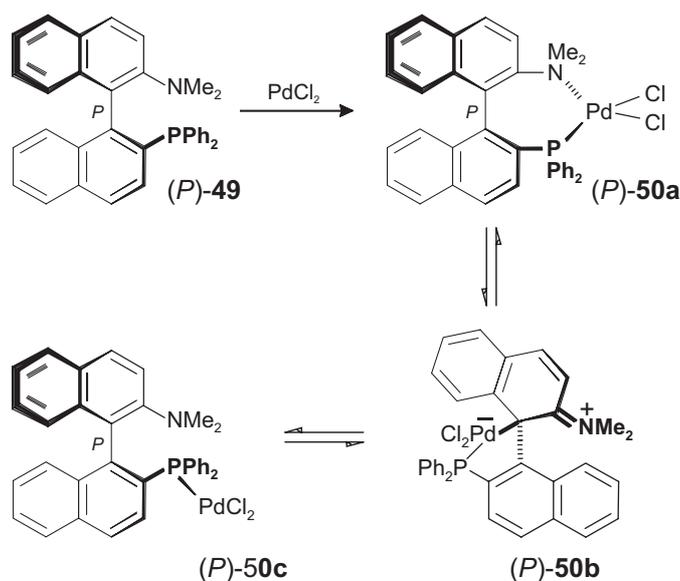


Abb. 13. Die Phosphinamin-Liganden (*P,S_p*)-**46**, (*P*)-**47** und (*P*)-**48**

Neben den genannten Benzylamin-Liganden wurden auch einige Systeme beschrieben, die sich formal von Naphthylaminen ableiten.^[15f,132] Ein Beispiel hierfür ist (*P*)-**49**, der jedoch in Palladium-katalysierten Reaktionen eine geringere Selektivität als die entsprechenden Benzylderivate zeigte. Dies kann durch einen Wechsel innerhalb der Bindungsart erklärt werden. Der entsprechende Palladiumkomplex (*P*)-**50** liegt nicht vollständig als Chelat (*P*)-**50a** vor. Die dominante Spezies ist ein ungewöhnlicher C_σ -Pd-gebundener Komplex (*P*)-**50b**. Daneben war durch ¹H-NMR-Spektroskopie noch der monodentate Komplex (*P*)-**50c** nachweisbar.^[16,133]

Im Gegensatz hierzu zeigten Liganden des Typs (*P*)-**49** in Ruthenium- und Iridium-katalysierten Hydrierungen und stereoselektiven *C,C*-Verknüpfungen mit BINAP (**33**) vergleichbare Selektivitäten.^[29,132] Ein späteres Anwendungsgebiet dieser Verbindungen war daher eher in diesem Feld zu erwarten.

² Dies ist um so unverständlicher, als Ferrocenyl-substituierte Phosphinamine den Durchbruch im Bereich der asymmetrischen Suzuki-Kupplung brachten. Siehe hierzu Lit.^[47]



Schema 7. Der Naphthylamin-Ligand (*P*)-49 und seine zueinander isomeren Palladium-Komplexe (*P*)-50

3.2 Synthese der axialchiralen *P,N*-Liganden (*M,R*)-12 und (*M,S*)-13 nach dem 'Lacton Konzept'

Die Darstellung eines axialchiralen *P,N*-Liganden, der neben einer rotationsgehinderten Achse ein zentrochirales Fragment als zusätzliches stereogenes Element trägt, war gerade vor der Frage, ob eine Kombination dieser beiden Stereoelemente eine Steigerung der katalytischen Aktivität zur Folge haben kann, von besonderem Interesse, da es denkbar war, daß dadurch eine völlig neuartige dreidimensionale Umgebung geschaffen wird, in der Metall-katalysierte Reaktionen hochgradig stereoselektiv ablaufen könnten. Zwar konnte dies nicht durch die in Kap. 3.1 (siehe Abb. 13, S. 14) beschriebenen Liganden bestätigt werden, aber es gilt hier zu bedenken, daß die Triarylphosphin-Einheit relativ weit von den jeweiligen zentro- bzw. planarchiralen Stereozentrum entfernt ist, so daß möglicherweise weder die rotationsgehinderte Biarylachse noch das zentrochirale Fragment einen Einfluß auf diese Donorgruppe haben. Anders verhält es sich mit Liganden des Typs (*M,R*)-12 und (*M,S*)-13. Dadurch, daß beide Donorgruppen sich in direkter Nähe zu einem der beiden Chiralitätszentren befinden (das Phosphin ist direkt neben der Achse, und das Amin befindet sich in Nachbarschaft zum aliphatischen Stereozentrum), ist sichergestellt, daß eine unmittelbare Einflußnahme erfolgt. Im folgenden Kapitel soll zunächst auf die denkbaren Syntheserouten – in Form einer Retrosynthese – eingegangen und anschließend die präparative Verwirklichung besprochen werden.

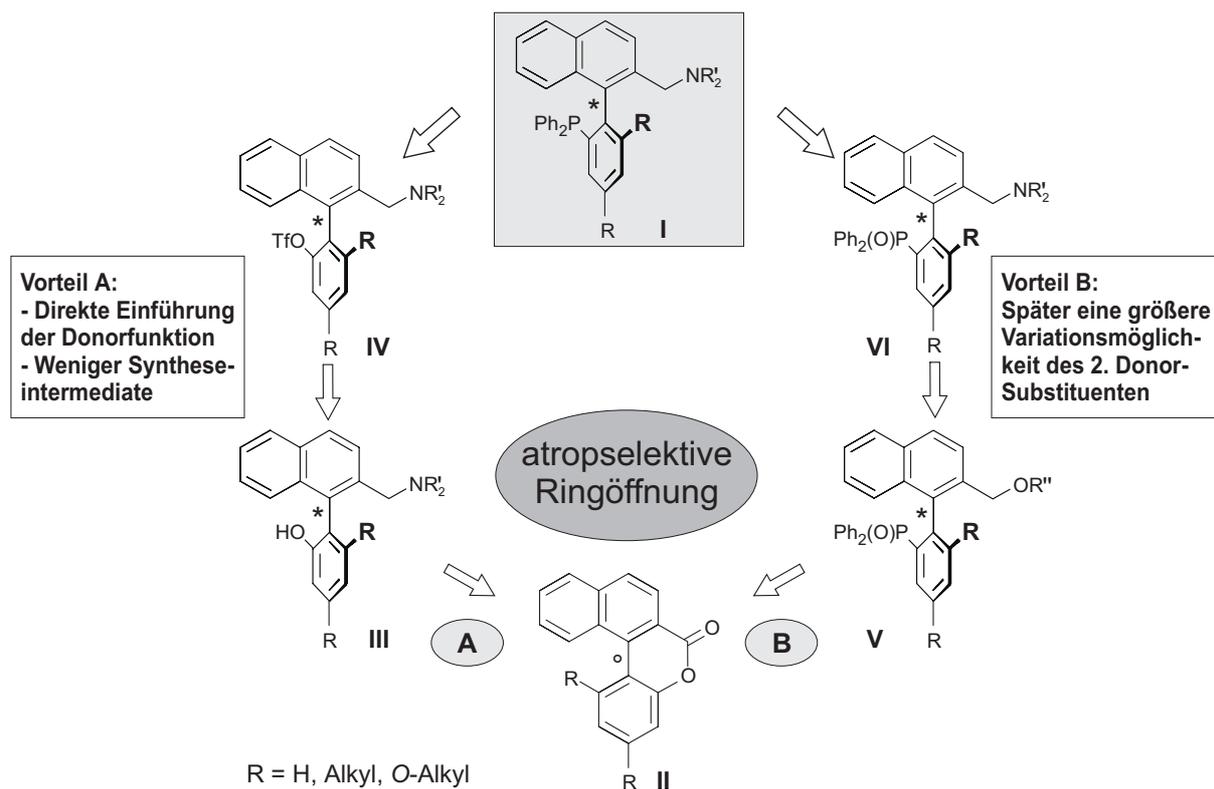
3.2.1 Retrosynthetische Analyse der *P,N*-Liganden (*M,R*)-12 und (*M,S*)-13

Die Synthese von atropisomerenreinen *P,N*-Liganden des Typs **I** unter Zuhilfenahme der 'Lacton-Methodik' kann prinzipiell über die in Schema 8, S. 17 vorgestellten Routen **A** und **B** verlaufen. Zum einen wäre es denkbar, die Stickstoff-Donorfunktionalität gleich bei der atropselektiven Ringöffnung des Lactons **II** einzuführen (Weg **A**), wie es durch den Einsatz chiraler *N*-Nucleophile^[50] erfolgen könnte. Anschließend müßte die Amidfunktion reduziert und das gebildete Amin *N*-alkyliert werden. Funktionalisierung des Phenols zu einem Triflat wie **IV** würde direkt einen Precursor liefern, an dem die *P*-Funktionalität Übergangsmetall-katalysiert eingeführt werden kann. Einen anderen Ansatz stellt Weg **B** dar. Ausgehend von dem Lacton **II** gelangt man durch Einsatz chiraler *H*-Nucleophile.^[48,49] Triflierung der Phenolfunktion und Einführung eines Phosphanoxid-Fragments zu **V**. Von dort ausgehend sollte es möglich sein, die Benzylgruppe am Naphthalinteil entsprechend zu substituieren und die Aminogruppe mittels nucleophiler Substitution in das Molekül einzuführen. Durch Reduktion des Phosphanoxids in **VI** zum korrespondierenden Phosphin wäre **I** zugänglich. Beide Wege stellen reizvolle Synthesekonzepte dar, da die angestrebten Konstitutionen nicht nur die Funktionalisierung mit den erwähnten Gruppen erlauben sollten, sondern auch einen Zugang zu einer Vielzahl unterschiedlicher bidentater Liganden bieten, so daß in späteren Arbeiten ein '*fine-tuning*' der gewünschten Eigenschaften möglich ist.

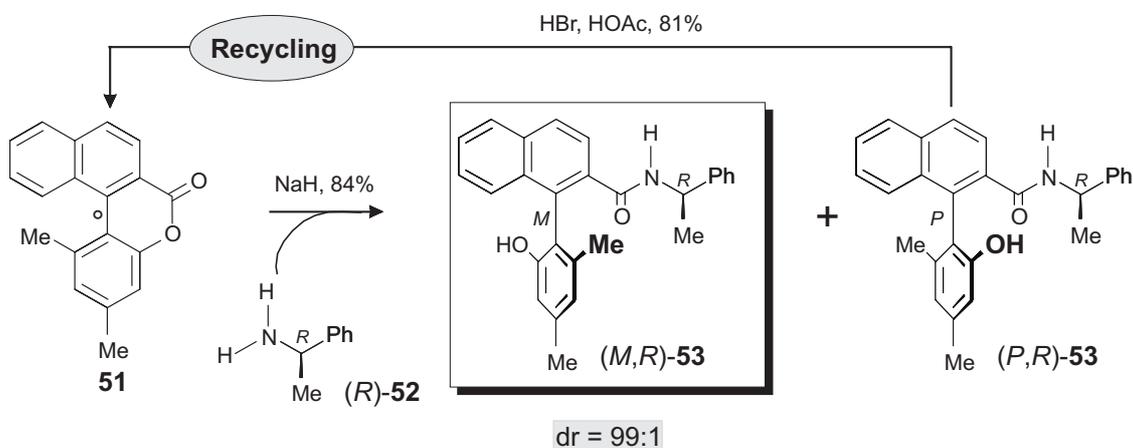
Zunächst wurde die Synthese nach Weg **A** angestrebt, da bekannt ist, daß die Einführung einer zentrochiralen Stickstofffunktionalität gleichzeitig mit einer hochgradig atropselektiven Ringöffnung erfolgen kann.^[50]

3.2.2 Versuch zur Synthese der Phosphinamine (*M,R*)-12 und (*M,S*)-13 analog zu Weg A

Eine besondere Stärke des in unseren Arbeitskreis entwickelten 'Lacton-Konzepts' ist der einfache Zugang zu *C*₁-symmetrischen Biaryl-Verbindungen.^[39-43] Diese werden bei der atropselektiven Ringöffnung der Lactone **51** erhalten, was auch in dieser Syntheseroute ausgenutzt wurde. Die Ringöffnung von **51** mit (*R*)-**52** lieferte nach mehrmaliger Säulenchromatographie und Umkristallisation das Hauptdiastereomer (*M,R*)-**53** in 84% Ausbeute. Das Minderisomer (*P,R*)-**53** war hierbei nicht verloren, denn es ließ sich durch einfaches Erhitzen in 48proz. HBr zum Lacton **51** 're-cyclisieren', so daß nahezu das gesamte Ausgangsmaterial vollständig zu (*M,R*)-**53** überführt werden konnte (Schema 9).^[50]

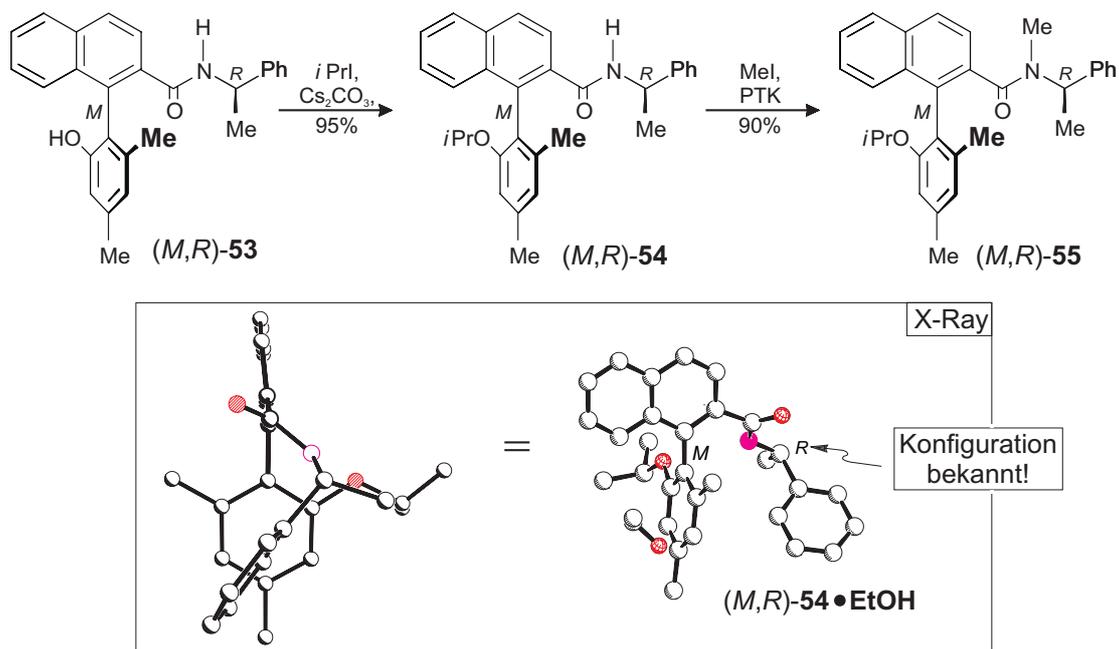


Schema 8. Retrosynthesen der Liganden vom Typ I


 Schema 9. Atrop-selektive Lactonöffnung von **51** mit **(R)-52**

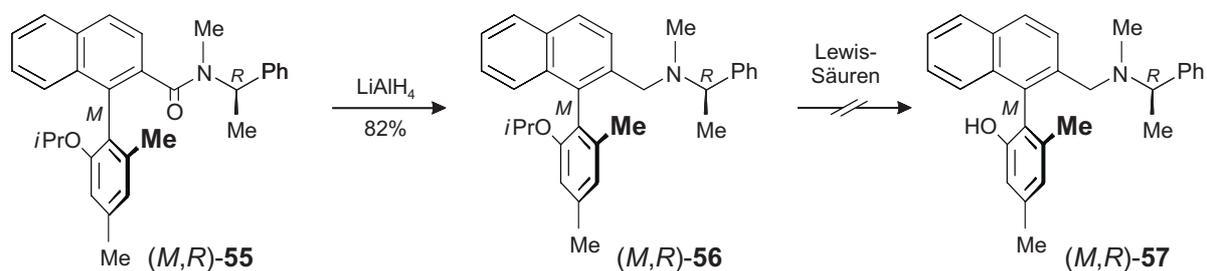
Das so erhaltene Amid **(M,R)-53** konnte in guten Ausbeuten zu **(M,R)-54** *O*-isopropyliert und anschließend zum tertiären Amid **(M,R)-55** unter Phasentransferkatalyse-Bedingungen *N*-methyliert werden (Schema 10). Aufgrund der exzellenten Kristallisationseigenschaften von **(M,R)-54** gelang aus Ethanol die Züchtung geeigneter Kristalle für eine Röntgenbeugungsanalyse.^[134] Die Struktur von **(M,R)-54**•EtOH ist in Schema 10 wiedergegeben. Durch die Röntgenstrukturanalyse wurde die erwartete absolute Konfiguration von **(M,R)-54** bestätigt, da die absolute Konfiguration des zentrochiralen

Fragments bekannt und somit die *M*-Konfiguration bezüglich der Biarylachse aus der im Kristall zu sehenden relativen Anordnung unmittelbar herleitbar war.



Schema 10. Darstellung des Amids (*M,R*)-55, sowie die Röntgenstrukturanalyse von (*M,R*)-54; die Wasserstoffatome sind der Übersicht halber nicht wiedergegeben

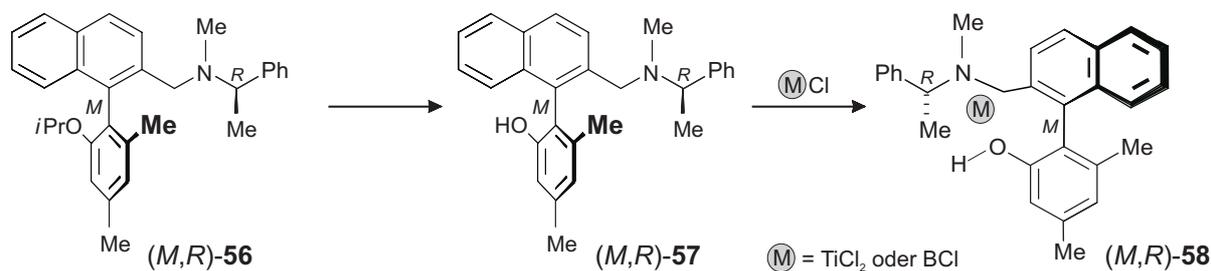
Das Amid (*M,R*)-55 konnte durch Reduktion mit $LiAlH_4$ in guten Ausbeuten in das tertiäre Amin (*M,R*)-56 überführt werden. Anders als erwartet, gelang es nicht, die *O*-Isopropylschutzgruppe durch Lewis-Säuren zu entfernen: Weder klassische Reagenzien wie BCl_3 ^[135] oder BBr_3 ^[136] noch aggressivere Methoden ($TiCl_4$ + Additive)^[135] führten zum gewünschten Resultat (Schema 11). Anstelle der Bildung von (*M,R*)-57 wurde zumeist nur die Zersetzung zu einem sehr polaren nicht isolierbaren Produkt beobachtet (Schema 11).



Schema 11. Synthese von (*M,R*)-56 sowie die mißglückte Abspaltung der *O*-Isopropylschutzgruppe von (*M,R*)-56

Es ist zu vermuten, daß die Lewis-Säuren-assistierten Entschützungsverfahren versagten, da der resultierende *N,O*-Ligand (*M,R*)-57 gute Komplexeigenschaften gegenüber Metallen und Halbmetallen aufweist, so daß hier wahrscheinlich nur stabile polare Addukte

und Komplexe wie *(M,R)*-**58** erhalten wurden, aus denen das gewünschte Molekül bei der Aufarbeitung nicht freigesetzt werden konnte (Schema 12).



Schema 12. Denkbares erhaltenes Addukt bei der Lewis-Säure-assistierten Entschützung des Phenols in *(M,R)*-**58**

Addukte wie das in Schema 12 gezeigte sind seit einiger Zeit literaturbekannt. So wurden beispielsweise die Komplexe **59** und **60** beschrieben (Abb. 14).^[137,138]

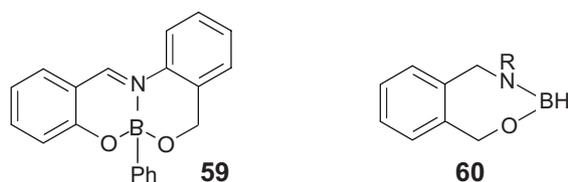
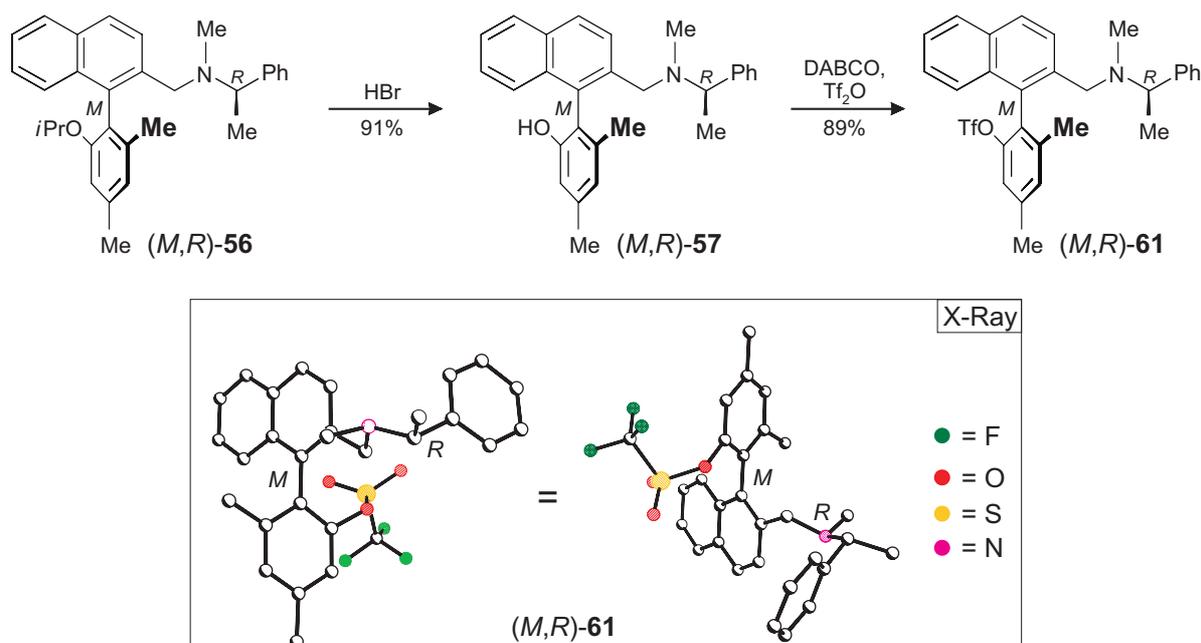


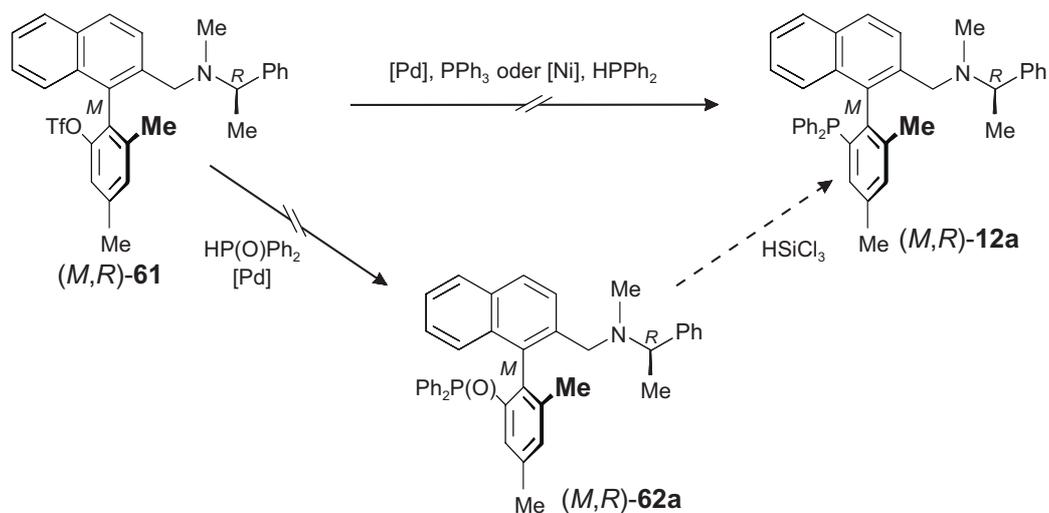
Abb. 14. Die Komplexe **59** und **60**

Die Freisetzung der Phenolfunktion – und somit die Synthese von *(M,R)*-**58** – gelang letztendlich mittels einer säurekatalysierten Etherspaltung, durch Erhitzen in 48proz. HBr. Das Triflat *(M,R)*-**61** war durch klassische Synthesemethoden (Tf_2O und DABCO) zugänglich (Schema 13).^[139] Auffällig ist die lange Reaktionszeit von ca. 48 h, die bei phenolischen Systemen üblicherweise bei 30–90 min liegt.^[140] Begründet werden kann dies durch den sterischen Anspruch des Aminrestes und der Naphthalineinheit, was zu einer Abschirmung des reaktiven Zentrums an C-2' (der Triflatgruppe) führt. Die erwartete Konstitution und Konfiguration von *(M,R)*-**61** wurde durch eine Röntgenstrukturanalyse abgesichert.^[141] Das Besondere an der Kristallstruktur von *(M,R)*-**61** ist, daß der Triflatrest keine interne Fehlordnung zeigt, so daß davon ausgegangen werden kann, daß die in Schema 13 gezeigte Anordnung die (zumindest im Festkörper) energetisch deutlich bevorzugte ist.



Schema 13. Darstellung des Triflats (*M,R*)-**61**, sowie dessen Röntgenstrukturanalyse; die Wasserstoffatome sind der Übersicht halber nicht wiedergegeben

Nach der synthetischen Etablierung des Triflats (*M,R*)-**61** sollten erste Untersuchungen zur Einführung einer Phosphorfunktionalität unternommen werden. Für die Substitution eines Aryltriflats durch ein Phosphor-Fragment stehen prinzipiell drei Möglichkeiten zu Verfügung: Entweder substituiert man direkt den Triflatrest unter Nickel-Katalyse mit Diphenylphosphin,^[142] unter Palladium-Katalyse mit PPh₃^[143] oder man geht einen Umweg über das Phosphanoxid, das anschließend äußerst selektiv und in der Regel mit guten Ausbeuten zum Phosphin reduziert werden kann.^[109] Außerdem besteht noch die Möglichkeit, das Phosphin direkt mit Ph₂PH•BH₃ einzuführen, jedoch hat sich dieser Weg bei

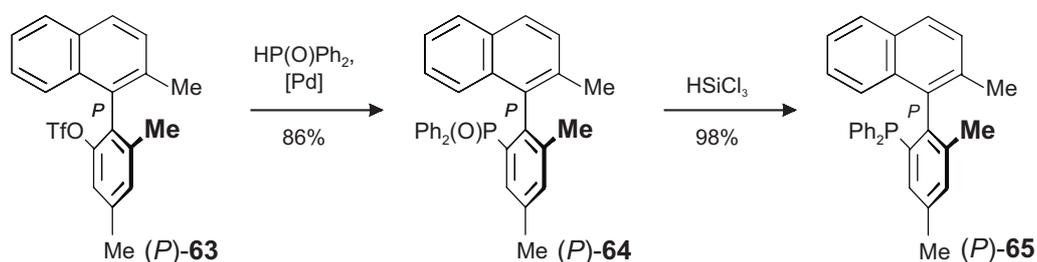


Schema 14. Mißglückte Einführung eines Phosphorfragments an (*M,R*)-**61**

stickstoffhaltigen Substanzen als nicht umsetzbar herausgestellt,^[144] so daß diese Route verworfen wurde.

Bei all den genannten Varianten gelang es nicht, die angestrebte Zielverbindung (*M,R*)-**12a** oder das korrespondierende Phosphanoxid (*M,R*)-**62a** zu erhalten, es wurde stattdessen entweder kein Umsatz oder aber die Zersetzung zu einem stark polaren nicht isolierbaren Produkt beobachtet (Schema 14).

Diese Ergebnisse waren erstaunlich, da zumindest die Einführung des Phosphanoxids erwartet wurde, wie von WUZIK in der Synthese des MOP-Liganden (*P*)-**65** gezeigt.^[53] WUZIK konnte ausgehend von dem Triflat (*P*)-**63** das Phosphanoxid (*P*)-**64** synthetisieren, das anschließend mit HSiCl₃ zu dem Triarylphosphin (*P*)-**65** reduziert wurde (Schema 15).



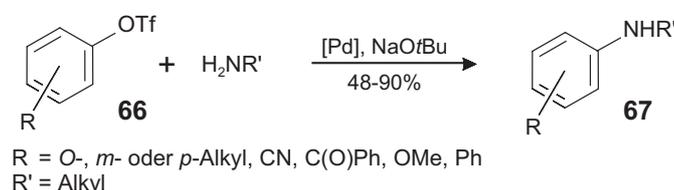
Schema 15. Synthese des MOP-Liganden (*P*)-**65**^[53]

Vergleicht man die Struktur von (*P*)-**63** mit der von (*M,R*)-**61**, so fallen zwei wesentliche Unterschiede auf: Aufgrund des Phenylethylfragments ist der Triflatrest in (*M,R*)-**61** stärker abgeschirmt, so daß das Palladium schwerer in die C-OTf-Bindung insertieren kann; darüber hinaus wird durch den Stickstoff in (*M,R*)-**61** eine weitere Koordinationsstelle für das Palladium angeboten, was in der Bildung ungünstiger Komplexgeometrien resultieren könnte, so daß Pd(0)-katalysierte Reaktionen gar nicht erst ablaufen. Zieht man diese Überlegungen in Betracht, können die folgenden Punkte die mögliche Ursache für das Scheitern dieses Reaktionsschritts sein:

- Anscheinend ist eine Phosphorfunktion für die Substitution des Triflatrests aufgrund der im Substrat (*M,R*)-**61** vorliegenden elektronischen und/oder sterischen Bedingungen hier nicht geeignet.
- Der sterische Anspruch des Phenylethylaminrests verhindert generell die Einführung einer anderen funktionellen Gruppe an C-2'. Dies steht im Einklang mit der Beobachtung, daß 2,2'-Triflat-substituierte Binaphthyle nur eine 'mono'-Phosphonylierung unter Pd(0)-Katalyse eingehen, was im allgemeinen mit den sterischen Anspruch des primär eingeführten Diarylphosphines begründet wird.^[145]
- Die Stickstofffunktion erlaubt aufgrund ihrer Komplexierungseigenschaften gegenüber Palladium keinen erfolgreichen Verlauf von Pd(0)-katalysierten

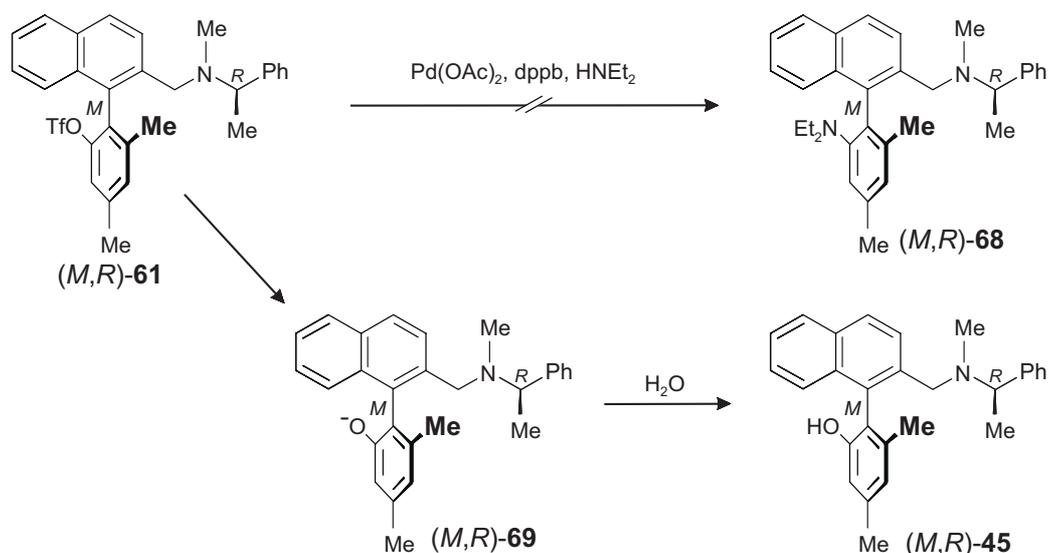
Reaktionen, da evtl. eine ungünstige Geometrie im Übergangszustand erhalten wird.

Falls weder ein Phosphin noch ein Phosphanoxid zum Austausch des Triflatrests geeignet sind, so sollte sich dennoch eine Reaktion mit anderen Gruppen vollbringen lassen. Als erste Testreaktion wurde zunächst die Aminierung von Aryltriflaten gewählt.^[146,148] Dieses relativ junge Verfahren zur Generierung von Arylaminen hat sich als höchst effizient herausgestellt und ist vielen klassischen Methoden^[149-151] bezüglich Ausbeute und Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen überlegen.^[148] So wurde diese Methode beispielsweise bei der Darstellung der sekundären Amine **67**, ausgehend von den Triflaten **66**, eingesetzt, was eindrucksvoll die Verträglichkeit gegenüber anderen Funktionalitäten unterstreicht (Schema 16).



Schema 16. Die Palladium-katalysierte Aminierung von Aryltriflaten

Die Umsetzung von (*M,R*)-**61** wurde unter bereits literaturbeschriebenen Bedingungen mit $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ und dppf als Präkatalysatoren durchgeführt.^[146] Die erwartete Substitution des Triflatrests durch Diethylamin gelang jedoch nicht (Schema 16). Anstelle des Diamins (*M,R*)-**68** wurde aufgrund einer Solvolyse des Triflatrests der Aminoalkohol (*M,R*)-**57** erhalten. Die Verseifung des Triflats ist vermutlich durch die hohe Stabilität des intermediär gebildeten Phenolats (*M,R*)-**69** begünstigt. Solche unerwünschten Triflatspaltungen sind für

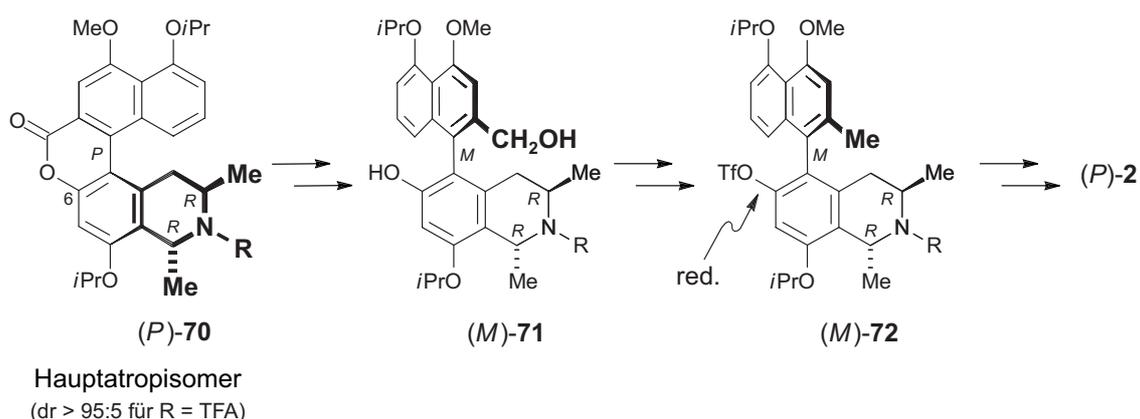


Schema 17. Gescheiterte Synthese des Diamins (*M,R*)-**68**

ähnliche Reaktionsbedingungen in der Literatur beschrieben und werden häufig bei elektronenarmen Aromaten beobachtet.^[148]

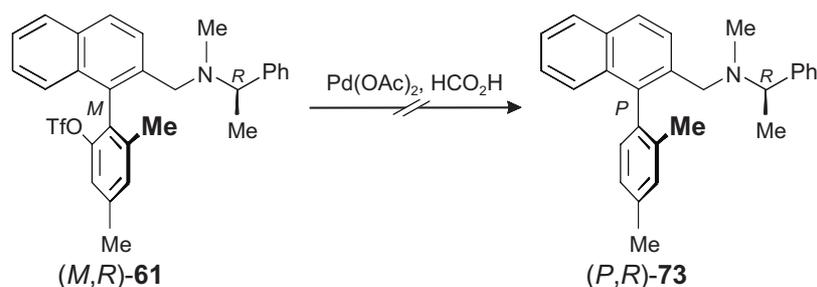
Dieses Ergebnis wurde selbst bei starker Verdünnung erzielt. Das ist erstaunlich, da niedrige Substratkonzentration die Reaktionsgeschwindigkeit der Verseifung zugunsten der Aminierung herabsetzen sollten,^[148] weil die Spaltung eines Triflats über einen Reaktionsmechanismus 1. Ordnung verläuft, während die Katalysereaktion 0. Ordnung bezüglich des Aryltriflats (und somit konzentrationsunabhängig!) ist.^[152] Allerdings ist bis jetzt noch kein Beispiel literaturbeschrieben, in dem ein Aryltriflat in Gegenwart einer anderen Aminogruppe innerhalb des Moleküls aminiert werden konnte, so daß dies den Schluß nahe legt, daß die Aminfunktion in (*M,R*)-**61** für die nicht geglückte Substitution des Triflats verantwortlich ist.

Weiterhin ist denkbar, daß selbst das sterisch wenig anspruchsvolle HNMe_2 zu groß ist, um in der 2'-Position von (*M,R*)-**61** die Triflat-Gruppe zu substituieren. Um dies zu überprüfen, müßte der Triflatrest in (*M,R*)-**61** durch eine kleinere Gruppe ersetzt werden. Das kleinste denkbare Fragment ist Wasserstoff. Zur Desoxygenierung von Aromaten hat sich inzwischen die Palladium-katalysierte Reduktion von Triflaten mittels Ameisensäure etabliert, eine geeignete Methode zur selektiven Reduktion von Phenolen, die in unserem Arbeitskreis schon mehrfach erfolgreich Verwendung fand,^[153] unter anderem im Rahmen der Totalsynthese des hochgradig antimalaria-aktiven^[6] Alkaloids Dioncophyllin C [(*P*)-**2**].^[154] Nach der atropselektiven Ringöffnung des Lactons (*P*)-**70** zu (*M*)-**71** befand sich in 6-Position eine "unerwünschte" Hydroxyfunktion. Nach Triflierung zu **72** ließ sich der Triflatrest entfernen, so daß das Zielmolekül (*P*)-**2** erhalten wurde (Schema 18).



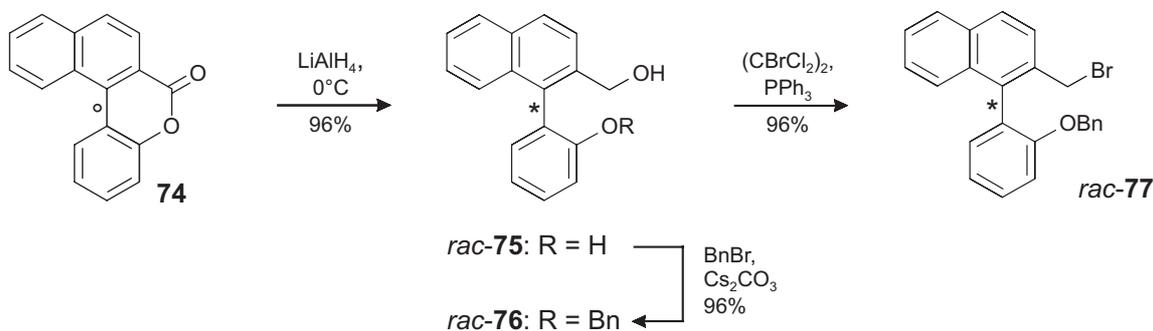
Schema 18. Darstellung des Naphthylisochinolin-Alkaloids Dioncophyllin C [(*P*)-**2**]^[154]

Analog zu Lit.^[154] wurde (*M,R*)-**61** mit HCO_2H und $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ zur Reaktion gebracht. Nach vier Tagen konnte jedoch kein Umsatz beobachtet werden, so daß davon ausgegangen werden muß, daß diese Methode für eine Desoxygenierung von (*M,R*)-**61** ungeeignet ist (Schema 19).



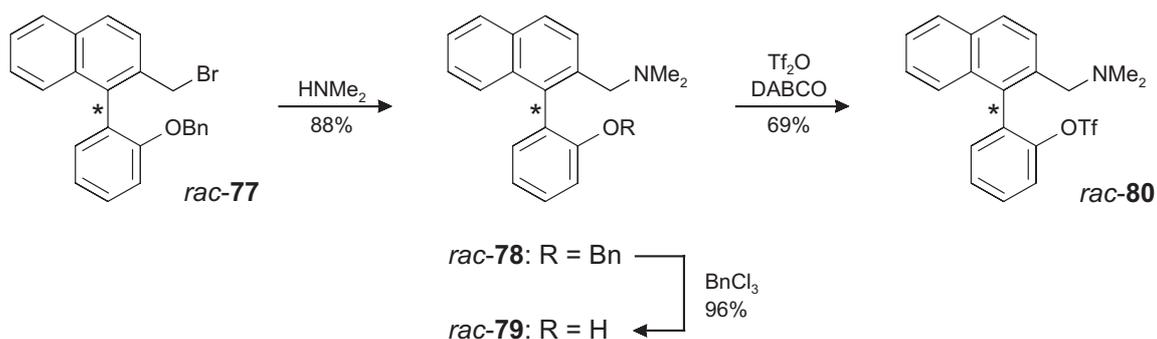
Schema 19. Versuch zur Desoxygenierung von *(M,R)*-**61**

Um endgültig festzustellen, ob der sterische Anspruch des Aminrests dafür verantwortlich ist, daß *(M,R)*-**61** keine Pd(0)-katalysierten Reaktionen eingeht, wurde ein Modellsystem synthetisiert, das eine signifikant geringere sterisch Hinderung besitzt. Es wurde ein sterisch sehr abgeschwächtes System gewählt, das anstelle des (*R*)-Phenylethylaminfragments eine Dimethylamin-Teilstruktur trägt. Ferner wurden die 4'- und die 6'-Methylgruppe formal entfernt. Die Synthese des Modelltriflats *rac*-**80** erfolgte ausgehend vom Lacton **74**, das zum Biarylalkohol *rac*-**75** nach Literaturvorschrift umgesetzt wurde.^[155] Um eine evtl. auftretende 6-Ring-Ether Bildung der intermediär gebildeten Bromverbindung zu vermeiden,^[156,157] wurde die Phenolfunktion als Benzylether geschützt, bevor mit Hilfe von 1,2-Dibromtetrachlorethan zu *rac*-**77** substituiert wurde (Schema 20).



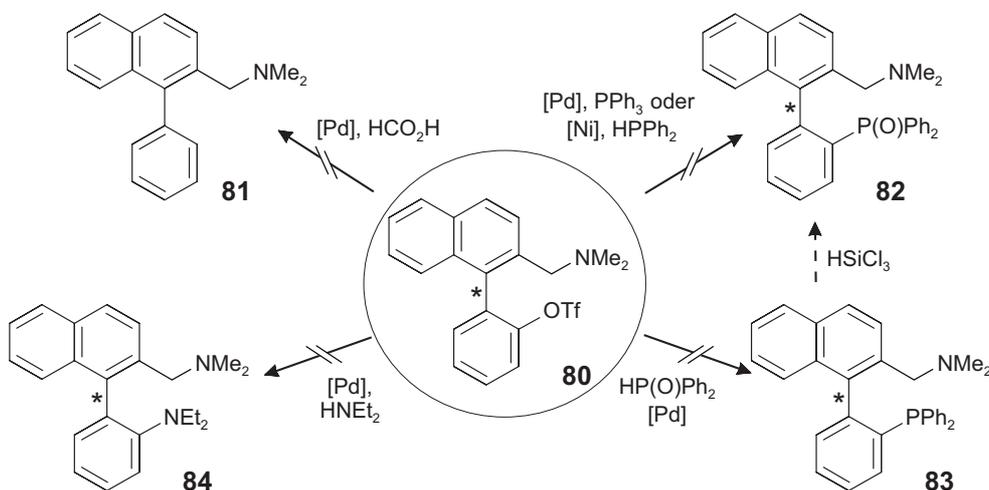
Schema 20. Darstellung des Bromethers *rac*-**77**

Anschließend wurde *rac*-**77** in Dimethylamin zu *rac*-**78** aminiert und die Benzylgruppe mit BCl_3 entfernt. Das Triflat *rac*-**80** war abermals durch die Umsetzung mit Tf_2O und DABCO zugänglich (Schema 21).



Schema 21. Abschluß der Synthese des Modelltriflats *rac-80*

Durch die Darstellung des *rac-80* Triflats stand nun ein geeignetes Modellsystem zur Verfügung, um abschließend zu klären, ob der sterische Anspruch des Phenylethylrest oder die Aminfunktionalität in (*M,R*)-**61** dafür verantwortlich ist, daß die Triflatgruppe nicht substituiert werden konnte. Auch hier gelang es nicht, mit den auf S. 20 genannten Verfahren eine Phosphorfunktionalität einzuführen. Ebenso scheiterte die Aminierung nach HARTWIG und BUCHWALD,^[146] sowie die Reduktion der Triflatgruppe (Schema 22). Hier muß der Schluß gezogen werden, daß nicht der sterische Anspruch des relativ großen tertiären Amins in (*M,R*)-**61** eine Reaktion verhindert, sondern daß die benzylichen Aminfunktionen in (*M,R*)-**61**³ und *rac-80* dafür verantwortlich sind, daß Pd(0)-katalysierten Reaktionen keinen Austausch des Triflats erlauben. Denkbar wäre, daß das freie Elektronenpaar des Stickstoffs an das Palladium koordiniert und dadurch das Metall von der potentiellen Fluchtgruppe



Schema 22. Gescheiterte Anwendungen des Modelltriflats *rac-80*

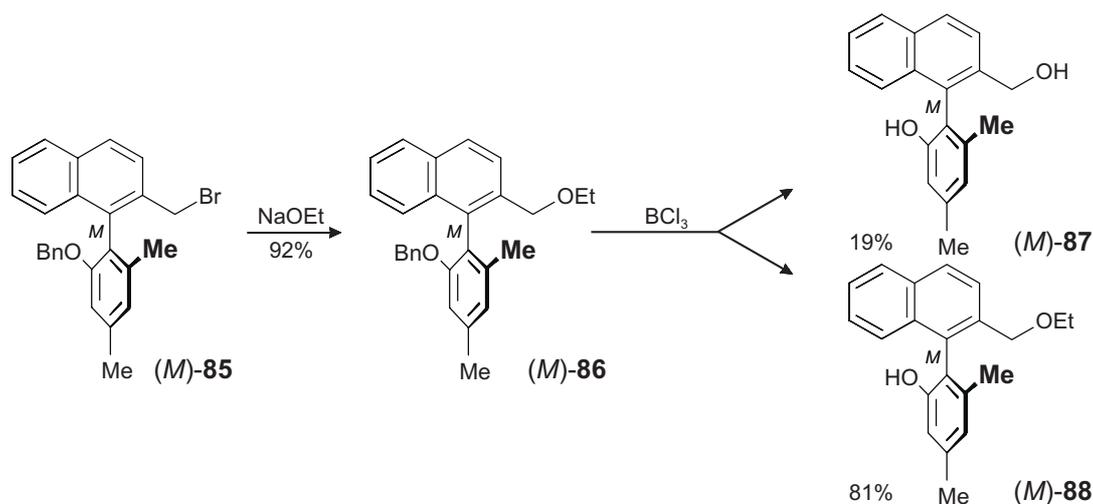
³ Das Triflat (*M,R*)-**61** schien zunächst lediglich eine wertlose 'Laborkuriosität' zu sein. Die ausgezeichneten Aktivitäten gegen *Trypanosoma cruzi*, den Erreger der Chagas' Krankheit, waren der Anstoß für weitreichende chemische und biologische Untersuchungen, siehe hierzu Kap.7, S. 65.

wegführt oder einen stabilen Komplex bildet, an dem weder ein Ligandenaustausch noch eine reduktive Eliminierung stattfinden kann.

3.2.3 Synthese von (*M,R*)-12 und (*M,S*)-13 nach Weg B

3.2.3.1 Darstellung der *P,N*-Liganden (*M,R*)-12a und (*M,S*)-13a

Nachdem der präparative Nachweis erbracht war, daß eine frühzeitige Einführung der Aminfunktion nicht zum angestrebten Resultat führt, wurde die Syntheseroute entsprechend Weg **B** (siehe Schema 7, S. 17) gewählt. Den Ausgangspunkt bildete hierfür der Bromether (*M*)-85, dessen Eignung als Depotschubstanz schon in der Synthese von axialchiralen *N,O*-Liganden bewiesen worden war.^[44,52] Im Sinne einer nucleophilen Substitution wurde der Diether (*M*)-86⁴ durch Umsetzung mit NaOEt erhalten. Der Versuch, die Phenolfunktion mit BCl₃ selektiv zu entschützen, lieferte überraschenderweise^[158] neben dem angestrebten Phenol (*M*)-88 auch als zweifaches Entschützungsprodukt (*M*)-87 (Schema 23).

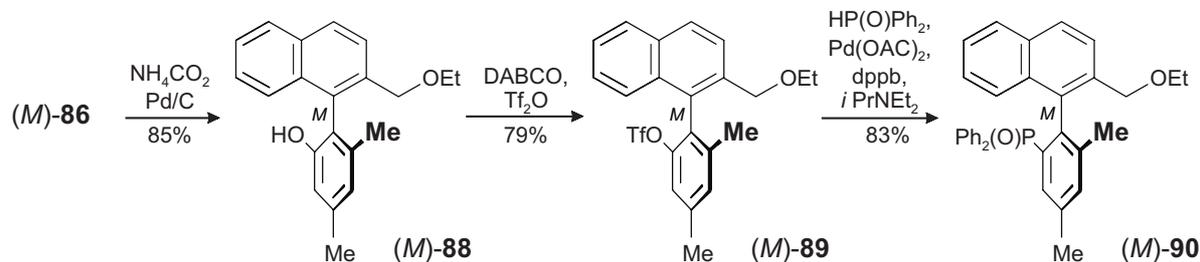


Schema 23. Unselektive Entschützung von (*M*)-86 mit BCl₃

Die chemoselektive Entschützung der 2'-Hydroxygruppe von (*M*)-85 gelang hydrogenolytisch durch die Anwendung der Methode von RAMS and SPICER^[159] mit

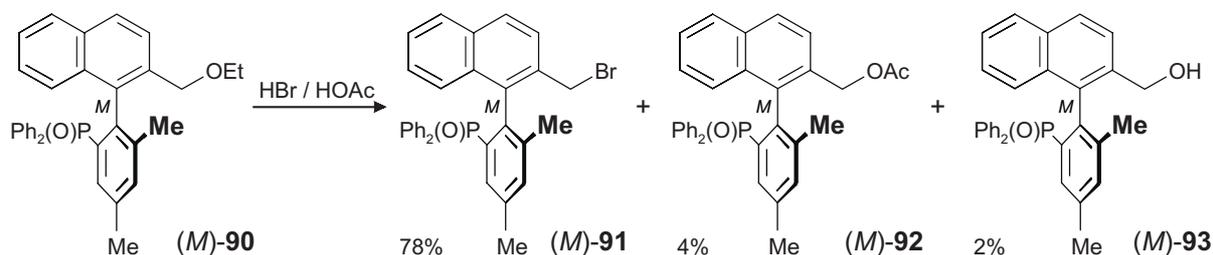
⁴ Die Wahl einer Ethylethergruppe erfolgte relativ willkürlich. Die Verbindung (*M*)-86 stellte ein Nebenprodukt bei der Synthese des tripodalen Liganden (*M,M,M*)-17 dar (siehe Kap. 6.2, S. 45), so daß für erste wegweisende Versuche genügend Substanz zur Verfügung stand.

Ammoniumformiat als Wasserstoff-Quelle unter Pd/C-Katalyse. Das Triflat wurde unter Verwendung von DABCO als Base mit Tf₂O eingeführt. Im nächsten Schritt erfolgte die Darstellung des Phosphanoxids (*M*)-**90** analog zu Lit.^[53,109] durch Umsetzung mit HP(O)Ph₂ in Gegenwart von Pd(OAc)₂ und Diphenylphosphinobutan (dppb) (Schema 24).



Schema 24. Darstellung des Phosphanoxids (*M*)-**90**

Die Abspaltung der Ethylethereinheit wurde durch Erhitzen von (*M*)-**90** in 48proz. HBr/HOAc erreicht, wobei man das Bromphosphanoxid (*M*)-**91** erhielt. Neben (*M*)-**91** fielen ebenfalls (*M*)-**92** und (*M*)-**93** in geringen Mengen als Nebenprodukte an (Schema 25). Da diese Minderkomponenten im Vergleich zu der Menge an gewünschtem Produkt (> 10% bezogen auf verbrauchtes Edukt) kaum ins Gewicht fielen, wurde hier auf eine Optimierung der Reaktionsbedingungen verzichtet.



Schema 25. Synthese des Bromphosphanoxids (*M*)-**91**

Aus Aceton gelang die Züchtung von Kristallen von (*M*)-**91**•Aceton, die für die Durchführung einer Röntgenbeugungsanalyse geeignet waren. Unter Ausnutzung der anomalen Dispersion des Broms gelang die Bestimmung der absoluten Konfiguration. Hierbei kam die Methode nach FLACK^[160,161] zum Einsatz. Der erhaltene Flack-Parameter [$x = 0.0000(11)$] lieferte den Beweis, daß hier tatsächlich das gewünschte *M*-Enantiomer erhalten worden war. Gut zu erkennen ist in der Kristallstruktur von (*M*)-**91**•Aceton die orthogonale Anordnung (ca. 78.73°) zwischen dem Naphthalin- und dem Triphenylphosphanoxid-Teil, was ein hohes Maß an Stereoinduktion für reduzierte Formen von (*M*)-**91** erhoffen läßt (Abb. 15).

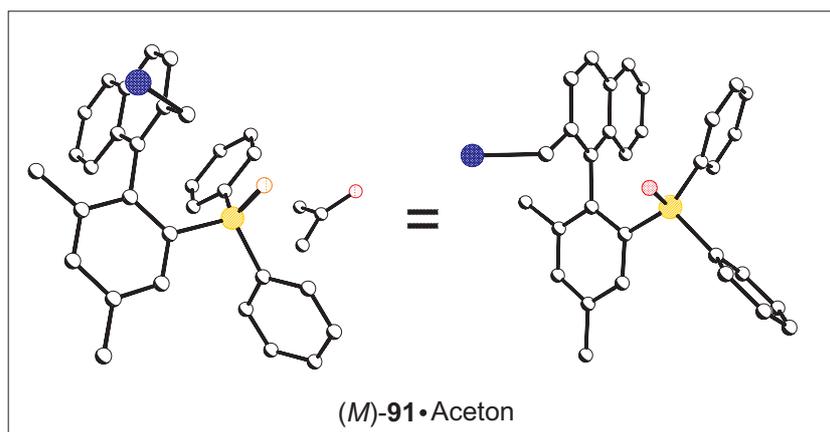


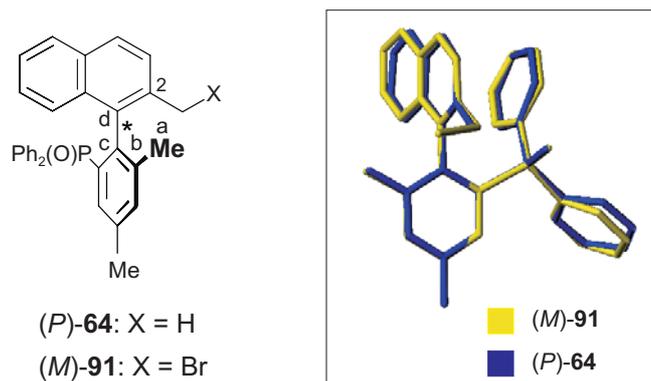
Abb. 15. Die Kristallstruktur von (*M*)-**91**; die Wasserstoffatome (sowie das Lösungsmittel rechts) sind der Übersicht halber nicht wiedergegeben

Der Erhalt einer Kristallstruktur von einer ähnlichen Verbindung gelang WUZIK im Rahmen seiner MOP-Ligandensynthese mit dem Phosphanoxid (*P*)-**64** (siehe Schema 15, S. 21).^[53] Die beiden Moleküle können als Analoga betrachtet werden, die sich nur in der 2-Position geringfügig voneinander unterscheiden: Während (*P*)-**64** dort eine Methylgruppe trägt, hat (*M*)-**91** eine Brommethylen-Einheit. Die Einführung des Bromsubstituenten bewirkt eine etwas schwächere Verdrillung an der Biarylachse, erkennbar an einem verringerten Diederwinkel α^5 (siehe Tabelle 1 und 'Matchplot'^[162] in Abb. 16, S. 29).

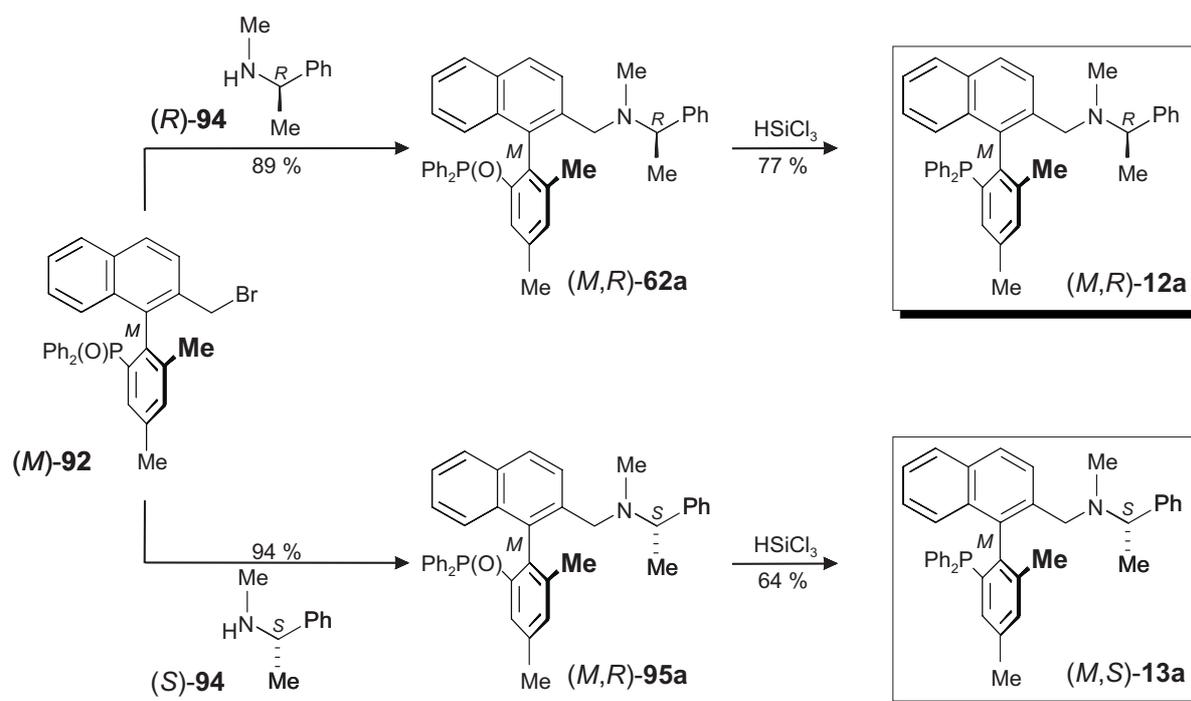
Tabelle 1. Diederwinkel der Phosphanoxide (*P*)-**64** und (*M*)-**91**.

	(<i>P</i>)- 64	(<i>M</i>)- 91
α (ABCD) exp. [°]	94.38	78.73

⁵ Zur Definition des Diederwinkels siehe Lit.^[155,157]

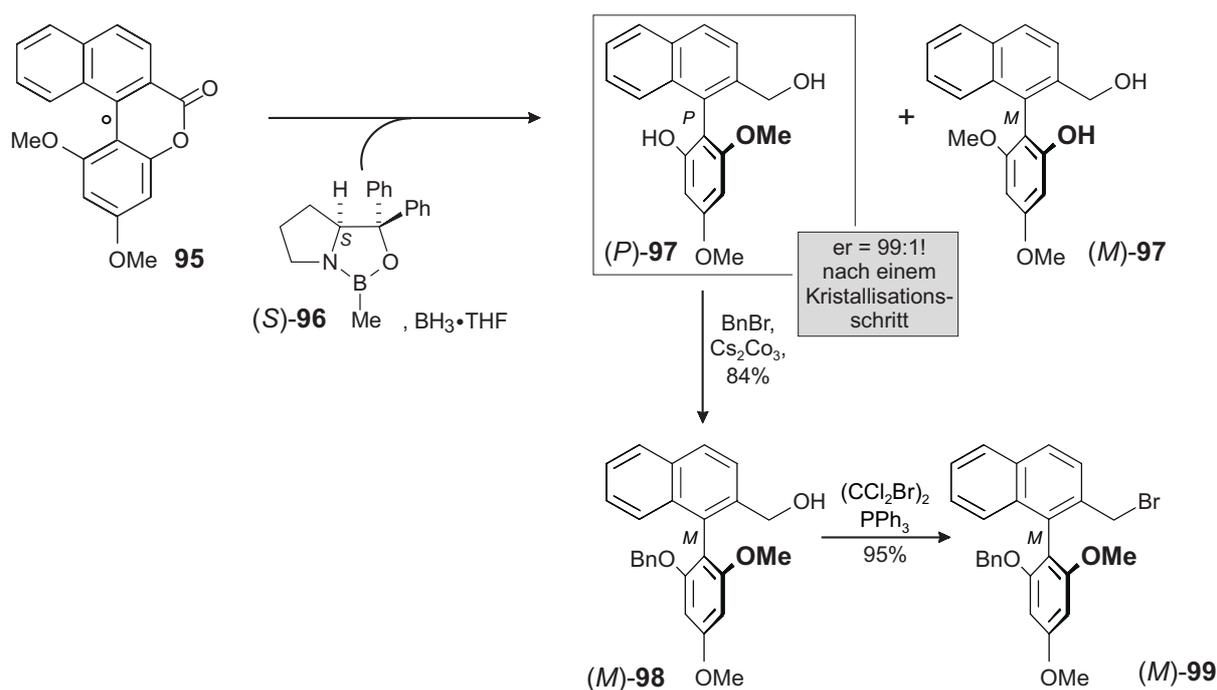
Abb. 16. Matchplot der Röntgenstrukturanalysen von (*P*)-**64** und (*M*)-**91**^[162]

Die Einführung des Aminrestes gelang durch Umsetzung von (*M,R*)-**91** mit (*R*)-**94** bzw. (*S*)-**94**. Dadurch wurde ein Zugang zu den Phosphanoxiden (*M,R*)-**62a** und (*M,R*)-**95a** möglich, die mit HSiCl_3 zu den angestrebten Zielverbindungen (*M,R*)-**12a** und (*M,S*)-**13a** *P*-desoxygeniert wurden (Schema 26).^[163]

Schema 26. Darstellung der Phosphinamine (*M,R*)-**12a** und (*M,S*)-**13a**^[163]

3.2.3.2 Übertragung der Syntheseroute auf die 4'- und 6'-Methoxy-substituierten Analoga (*M,R*)-12b und (*M,S*)-13b

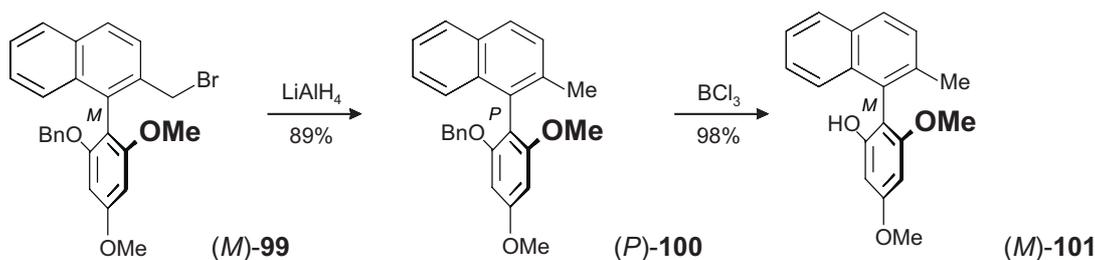
Um eine möglichst breite Basis für die nachfolgenden Katalyse-Experimente zu legen, sollte der oben vorgestellte Syntheseweg auf Derivate übertragen werden, die anstelle der 4'- und 6'-Me-Gruppen jeweils eine Methoxy-Funktion besitzen und sich somit in ihren elektronischen Eigenschaften deutlich von (*M,R*)-12a und (*M,R*)-13a unterscheiden. Ein nahezu unschlagbarer Vorteil des 'Lacton-Konzepts' ist die äußerst leichte Übertragbarkeit der Reaktionsführung auf Systeme mit einer Vielzahl an sowohl sterisch als auch elektronisch unterschiedlichen Substituenten. Die Übertragung des Reaktionsweges auf ein 4',6'-Dimethoxy-Derivat kann einfach erfolgen, indem man die Reaktionssequenz ausgehend von dem wiederum konfigurativ labilen Biaryllacton **95** beginnt. Die Darstellung des benötigten Bromethers (*M*)-**99** gelang durch atrop-differenzierende Ringöffnung mit (*S*)-**96**·BH₃ zu dem Biarylalkohol (*P*)-**97**, der durch fraktionierte Kristallisation in enantiomerenreiner Form erhalten wurde.^[49] Eine selektive Benzylierung der Phenolfunktion führte zu (*M*)-**98**, und nach Hydroxy-Halogen-Austausch erhielt man (*M*)-**99** (Schema 27).



Schema 27. Darstellung des Bromethers (*M*)-**99**

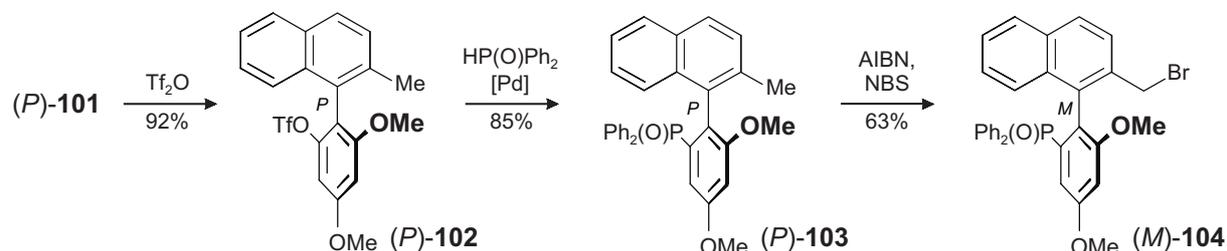
Im Gegensatz zur Synthese von (*M,R*)-12a und (*M,R*)-13a kann die Darstellung des benötigten Bromphosphanoxids (*M*)-**104** (siehe Schema 29, S. 31) nicht durch eine säurekatalysierte Etherspaltung an einem entsprechenden Vorläufermolekül erfolgen, da dies zu Regioselektivitätsproblemen führen sollte, weil die 4'- und 6'-Methoxy-Gruppen unter diesen Bedingungen ebenfalls geschützt werden. Eine mögliche Lösung für dieses Problem

ist die Überführung der Brommethylengruppe in (*M*)-**99** in eine Funktionalität, aus der leicht in einem späteren Reaktionsschritt ein Bromid generiert werden kann. Bei dem vorhandenen Substitutionsmuster bot sich hierfür eine Methyl-Gruppe an, die zu einem anderen Zeitpunkt in der Synthesesequenz selektiv radikalisch bromiert würde. Im darauffolgenden Schritt sollte also die CH₂Br-Seitenkette in eine Me-Gruppe überführt werden. Dazu wurde (*M*)-**99** mit LiAlH₄ zu (*P*)-**100**⁶ reduziert, und die Hydroxy-Gruppe an C2' anschließend mit BCl₃ chemoselektiv freigesetzt, unter Bildung des Phenols (*M*)-**101**⁶ (Schema 28).



Schema 28. Synthese des Phenols (*M*)-**101**

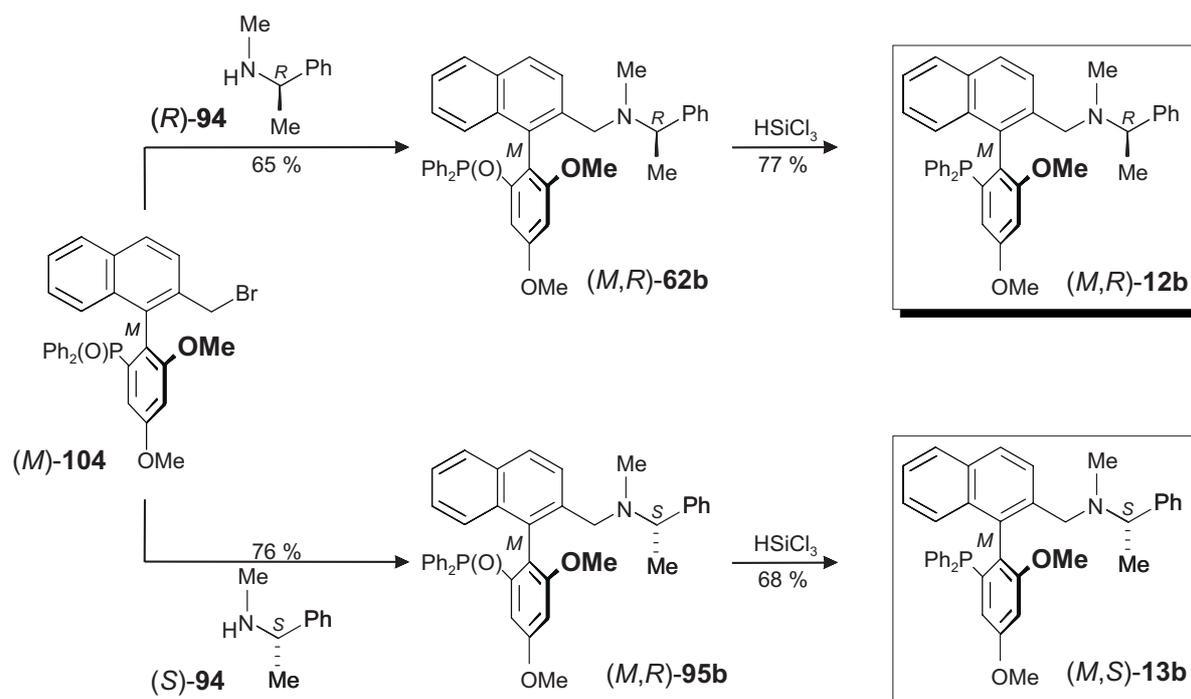
Die Umsetzung von (*M*)-**101** mit Tf₂O ergab (*P*)-**102**⁶, aus dem das Phosphanoxid (*P*)-**103** mit HP(O)Ph₂ analog zur Synthese von (*M*)-**90** unter Verwendung von Pd(OAc)₂ und dppb dargestellt werden konnte. Die Synthese des Bromphosphanoxids (*M*)-**104** gelang durch radikalische Seitenkettenbromierung (Schema 29).



Schema 29. Synthese des Phosphanoxids (*M*)-**104**

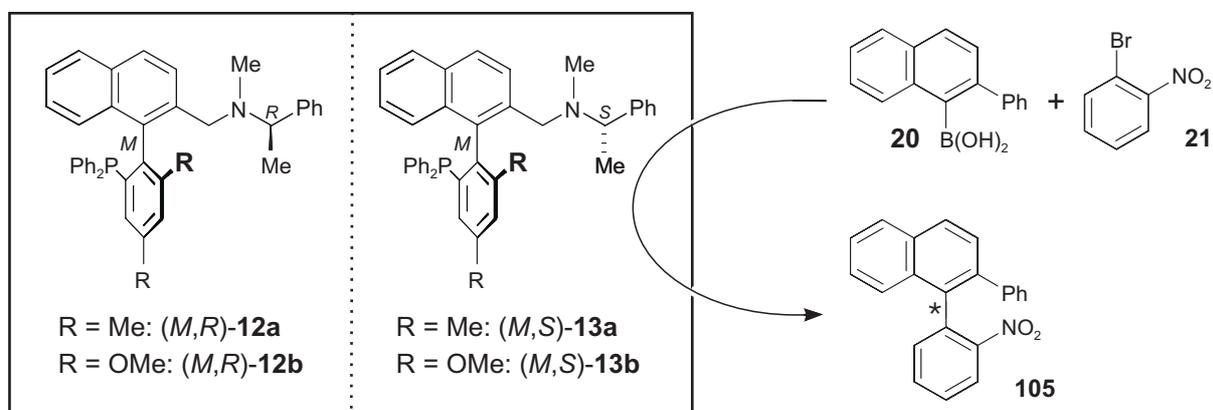
Das so erhaltene Bromphosphanoxid (*M*)-**104** wurde anschließend mit (*R*)-**94** und (*S*)-**94** zu (*M,R*)-**62b** bzw. (*M,R*)-**95b** aminiert und unter Verwendung von HSiCl₃ zu den angestrebten Phosphinaminen (*M,R*)-**12a** und (*M,R*)-**13a** reduziert (Schema 30).^[163]

⁶ Die vermeintliche Konfigurationsänderung ist lediglich ein Artefakt der CIP-Prioritäten.



Scheme 30. Darstellung der Phosphinamine **(M,R)-12b** und **(M,R)-13b**^[163]

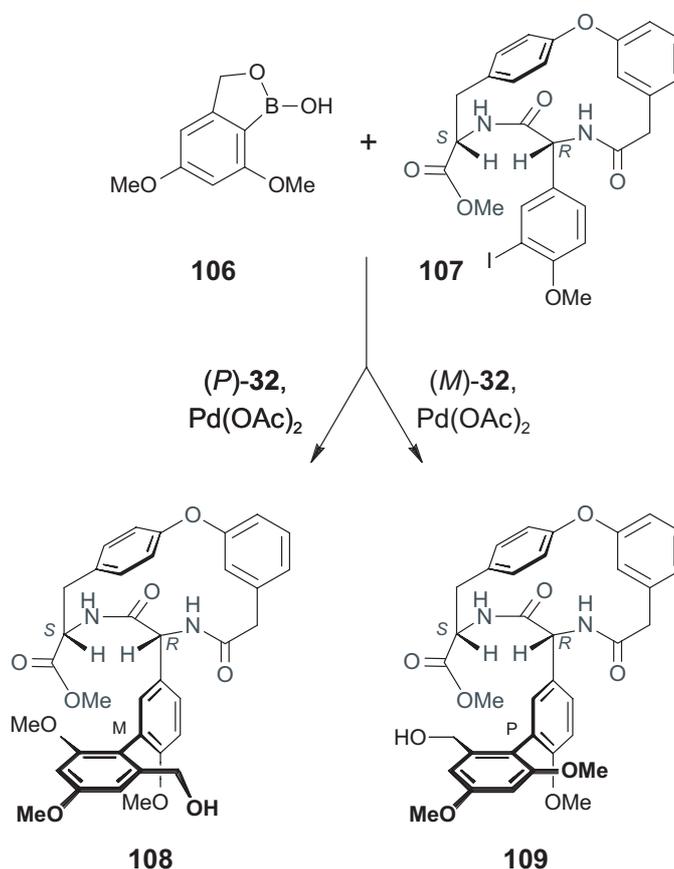
Ermutigt durch die erstmalige Synthese der Phosphinamin-Liganden **(M,R)-12** und **(M,R)-13** (siehe Schema 26, S.29 und Schema 30, oben) wurde ihr Einsatz in der asymmetrischen Suzuki-Kupplung angestrebt (Schema 31).



Scheme 31. Die asymmetrische Suzuki-Kupplung: Ein denkbares Einsatzgebiet für die Phosphinamin-Liganden **(M,R)-12** und **(M,S)-13**

4 Der Einsatz der Phosphinamine (*M,R*)-12 und (*M,S*)-13 in der asymmetrischen Suzuki-Kupplung

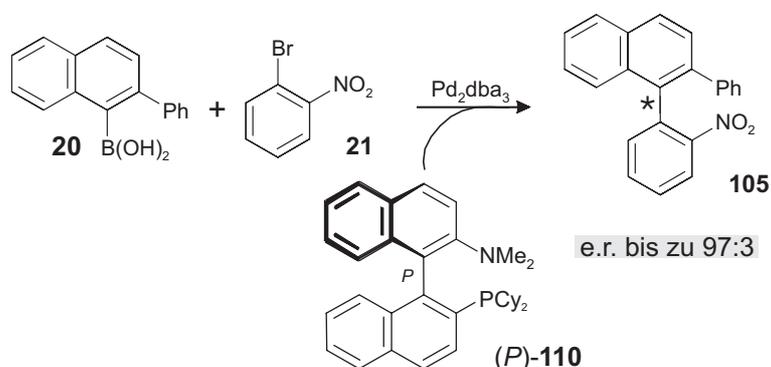
Die Suzuki-Kupplung stellt eines der wichtigsten Verfahren zur Generierung von Biarylen aus Ar-Halogeniden oder Triflaten mit Boronsäuren dar.^[164] Trotz ihrer großen Verbreitung wurden bisher nur wenige stereoselektive Verfahren beschrieben, die sich zudem meist einer Induktion aus einem der Edukte bedienen müssen und somit diastereoselektive Verfahren sind.^[32-34,165-167] Im Rahmen der Vancomycin-Synthese beobachtete die Arbeitsgruppe um NICOLAOU bei der Kupplung der Boronsäure **106** mit dem Iodid **107**, daß das erhaltene Diastereomerenverhältnis nur von der Konfiguration des zugesetzten Diphosphans BINAP (**32**) abhängt. Das Isomer (*P*)-**32** lieferte nach ¹H-NMR-Befunden ausschließlich das Diastereomer **108**, während (*M*)-**32** zu **109** führte (Schema 32).^[168]



Schema 32. Diastereoselektive Kupplung zu einem Vancomycin-Modellbiarylsystem nach NICOLAOU

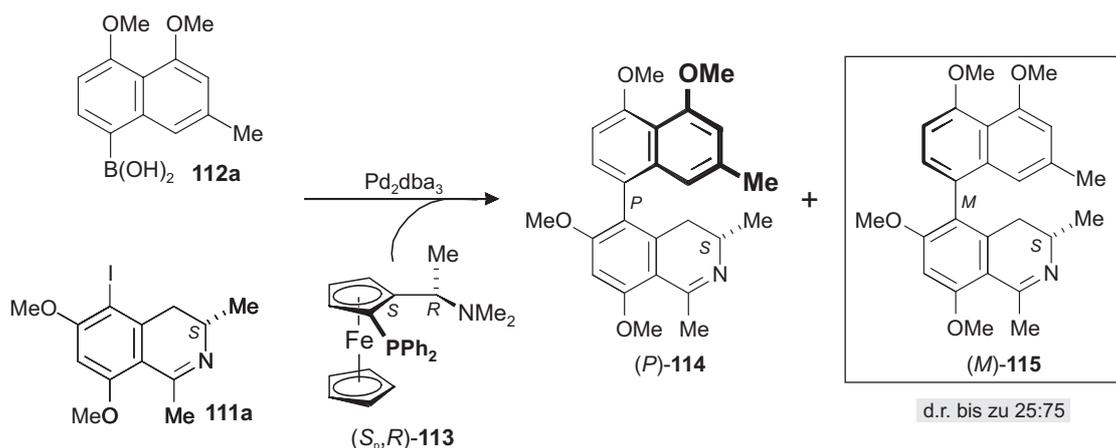
Trotz dieser guten Selektivitäten führte NICOLAOU diese stereoselektive Kupplungsvariante nicht in der Darstellung des authentischen Naturstoffs [Vancomycin (**4**), siehe Abb. 1, S. 1] durch, da es schon beim Modellsystem erhebliche Schwierigkeiten bei der Aufreinigung gab und es deshalb als günstiger erschien, eine unselektive Route zu wählen.^[168]

BUCHWALD erzielte in darauf aufbauenden Arbeiten erste Erfolge in 'rein' enantioselektiven Suzuki-Kupplungen durch den Einsatz von Phosphinaminen des Typs (*P*)-**110**.^[29] Mit Pd₂(dba)₃ als Präkatalysator gelang so eine Kupplung von **20** mit **21** zu **105**, bei Atropisomerenverhältnissen von bis zu 97:3 [in Bevorzugung des (+)-Isomers] (Schema 33).



Schema 33. Die asymmetrische Suzuki-Kupplung nach Buchwald^[29]

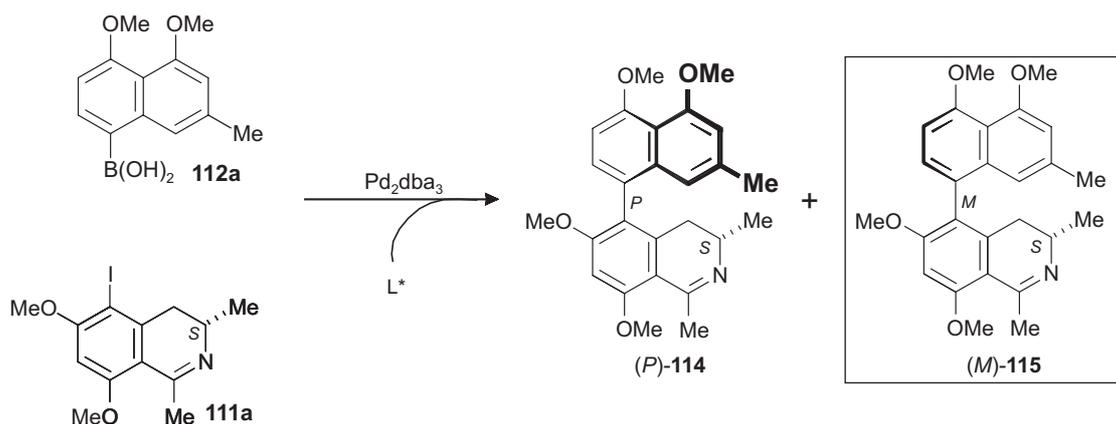
Kürzlich griff HAMM in unserem Arbeitskreis dieses Motiv auf, um einen kurzen und möglichst effizienten Zugang zu den atropisomeren Naturstoffen Ancistroalain A [(*P*)-**114**]^[169] und Ancistrotanzanin B [(*M*)-**115**]^[170] zu entwickeln.^[171,172] Die besten optischen Ausbeuten erzielte er mit dem kommerziell erhältlichen planarchiralen Ferrocenliganden (*R,S*_p)-**113**, der auch von CAMMIDGE bei der stereoselektiven Kupplung nicht-funktionalisierter Aryle verwandt wurde.^[47] Der hierbei erzielte Diastereomerenüberschuß belief sich auf 75:25 zugunsten von (*M*)-**115** (Schema 34).



Schema 34. Synthese von (*M*)-**115** mittels diastereoselektiver Suzuki-Kupplung^[171,172]

Aufgrund der Verfügbarkeit der Bausteine **111a** und **112a** und der etablierten Analytik des Reaktionsprodukts lag es nahe, die in Kap. 3 synthetisierten Liganden (*M,R*)-**12** und (*M,S*)-**13** zu testen. Erste Versuche wurden mit den 4'- und 6'-Methyl-substituierten Verbindungen

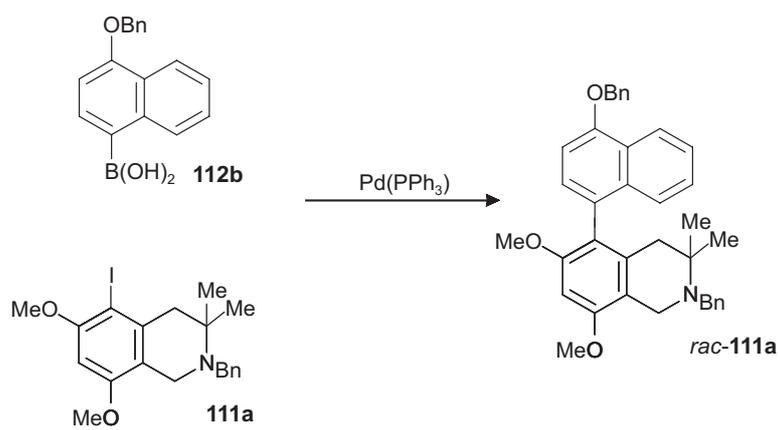
(*M,R*)-**12a** und (*M,S*)-**13a** unternommen, man beobachtete hier stets eine bevorzugte Bildung von (*M*)-**115** in der Größenordnung von etwa 65:35 (Schema 35). Dieses Resultat wurde auch bei der Verwendung von (*M,R*)-**12b** und (*M,S*)-**13b** erhalten, was darauf schließen läßt, daß lediglich die Achsenkonfiguration – und nicht die zentrochirale Aminfunktion – der prädominante Faktor für die Selektivität im Kupplungsschritt ist. Die hierbei erhaltenen Kupplungsausbeuten sind als gut bis sehr gut einzustufen. Das Optimum wurde mit (*M,S*)-**13b** erzielt (81 %).^[163]



L^*	Ausbeute [%]	dr [(<i>M</i>)- 115 :(<i>P</i>)- 114]
(<i>M,R</i>)- 12a	44	67:33
(<i>M,S</i>)- 13a	58	62:38
(<i>M,R</i>)- 12b	65	63:37
(<i>M,S</i>)- 13b	89	57:43

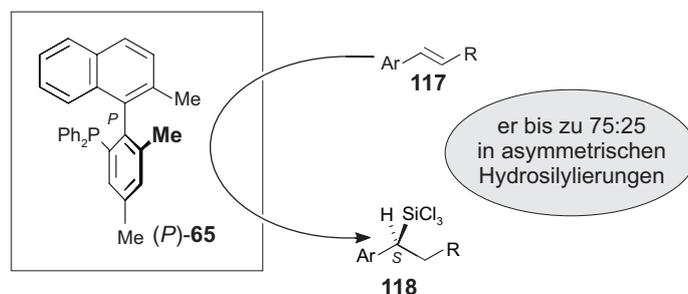
Schema 35. Die asymmetrische Suzuki-Kupplung von **111a** mit **112a** unter Verwendung von (*M,R*)-**12** und (*M,S*)-**13** als chiralen Liganden

In zukünftigen Untersuchungen soll das erarbeitete Syntheseprinzip auf Analoga von Naphthylisochinolin-Alkaloiden übertragen werden, die nur axial-, aber nicht mehr zentrochiral sind.^[173] Verbindungen wie *rac*-**116** stellen Vorläufer für potentielle Wirkstoffe gegenüber verschiedensten Tropenkrankheiten dar. Das Naphthylisochinolin *rac*-**116** ist in racemischer Form aus **111b** und **112b** durch Suzuki-Kupplung zugänglich. In *rac*-**116** stellt die Biarylachse das einzige Stereoelement dar. Eine möglichen Fragestellung wird hier sein, ob das *M*- oder das *P*-Atropisomer ausgeprägtere pharmakologische Eigenschaften zeigt. Mit (*M,R*)-**12** und (*M,S*)-**13** könnte eine stereoselektive Synthese von **116** gelingen. Arbeiten hierzu sind Bestandteil einer laufenden Dissertation.^[173]

Schema 36. Synthese von *rac*-116 durch NEUMANN^[173]

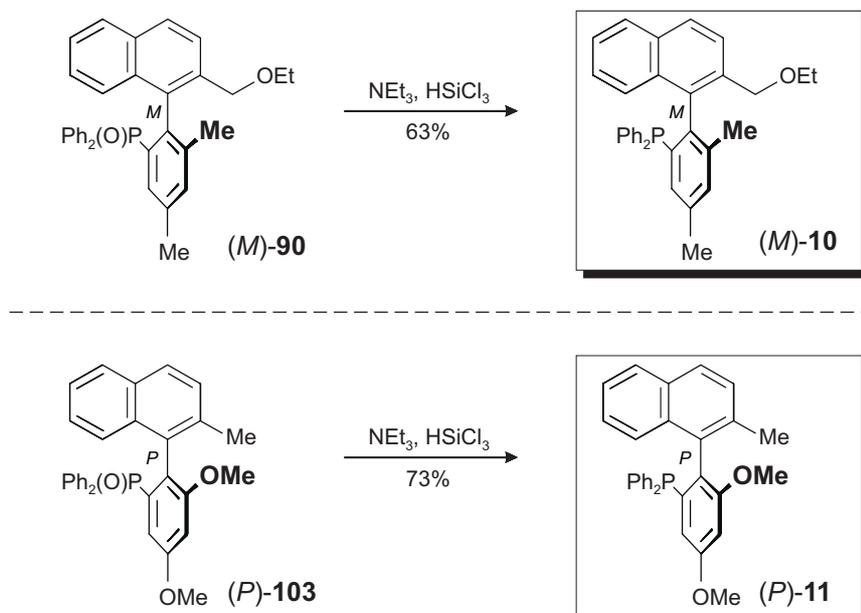
5 Synthese der MOP-Analoga (*M*)-10 und (*P*)-11 und ihr Einsatz in der asymmetrischen Hydrosilylierung prochiraler Styrole

Die asymmetrische Hydrosilylierung prochiraler Alkene stellt ein hocheffizientes Verfahren zur Generierung enantiomerenreiner sekundärer Alkohole aus den entsprechenden Olefin-Verbindungen dar.^[107] Insbesondere axialchirale monodentate Phosphine, deren Grundgerüst sich von Binaphthyleinheiten (sogenannte MOP-Liganden, siehe Abb. 10, S. 11) ableiten, haben sich hier als chirale Zusätze etabliert und sind anderen Systemen weit überlegen.^[107,108] Kürzlich gelang es WUZIK, mit (*P*)-65 den ersten einzähnigen Phosphinliganden unter Verwendung des 'Lacton-Konzepts' zu synthetisieren (siehe Schema 15, S. 21), der erfolgreich in der Hydrosilylierung der Styrole **117** eingesetzt werden konnte. Die Enantiomerenüberschüsse, die hier erzielt wurden, waren moderat und beliefen sich auf einen er von bis zu 75:25 (Schema 37).^[53]



Schema 37. Der Einsatz von (*P*)-65 in der asymmetrische Hydrosilylierung der Styrole **117**^[53]

Innerhalb der in Kapitel 3 beschriebenen Synthese der *P,N*-Liganden (*M,R*)-12 und (*M,S*)-13 wurden die Phosphanoxide (*M*)-90 und (*P*)-103 durchlaufen (siehe Schema 24, S. 27 und Schema 29, S.31), die direkte Vorstufen zur Generierung zu (*P*)-65 analoger Phosphine darstellen, so daß sich hier die Möglichkeit bot, erste Untersuchungen zur Ligandenvariation durchzuführen und somit erste Daten für eine später durchzuführende Struktur-Optimierung dieser MOP-Analoga zu erhalten. Die Darstellung der hierfür benötigten Phosphine (*M*)-10 und (*P*)-11 erfolgte ausgehend von (*M*)-90 und (*P*)-103 durch Reduktion mit HSiCl₃, jeweils in guten chemischen Ausbeuten (Schema 38, S. 38).^[43]



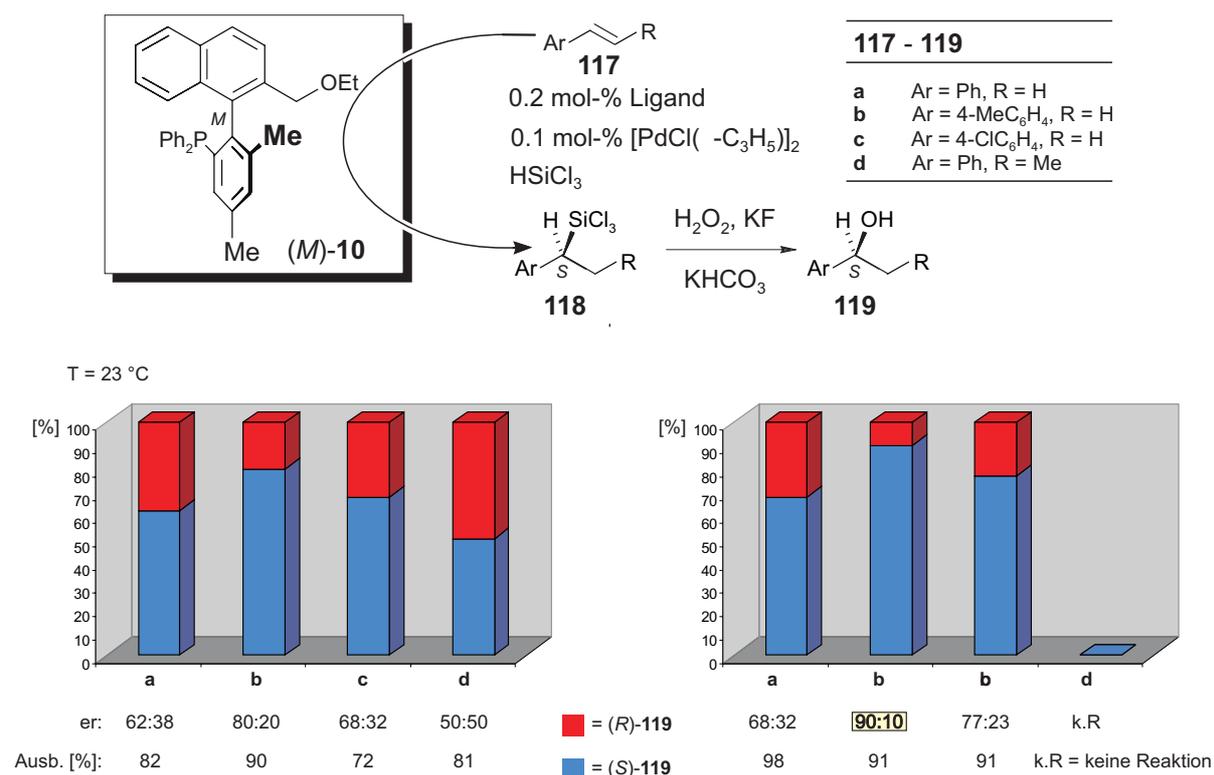
Schema 38. Synthese der Phosphine (M)-10 und (P)-11^[43]

Als Testreaktion wählte man die gleichen Styrole, die schon von WUZIK^[53] und auch von HAYASHI und KITAYAMA^[174] genutzt worden war, da dies eine bessere Vergleichbarkeit der katalytischen Eigenschaften von (M)-10 und (P)-11 ermöglicht.

Im ersten Schritt der Reaktionssequenz erfolgte eine Umsetzung der Styrole **117** zu den Silanen **118**, die anschließend zu den Benzylalkoholen **119** durch H_2O_2 in Gegenwart von Fluorid-Ionen unter Retention der Konfiguration oxidiert⁷ wurden.^[175] Der Einsatz von (M)-10 und (P)-11 lieferte die in Schema 39 (S. 39) und Schema 40 (S. 40) zusammengefaßten Ergebnisse. In allen Fällen erhielt man das Markovnikov-Additions-Produkt, was im Einklang mit Literaturergebnissen^[107,108,174,53] steht. In Analogie zu WUZIK [in dessen Liganden (P)-65 die gleiche räumliche Anordnung vorlag] wurden die sekundären Alkohole jeweils bevorzugt *S*-konfiguriert gebildet. Die Verwendung beider Ligandensysteme [(M)-10 und (P)-11] führte in allen Fällen sowohl bei 0 °C als auch bei 23 °C zu deutlich höheren Selektivitäten als beim Einsatz von (P)-65 (siehe Schema 37, S. 37). Dies korreliert mit den von HAYASHI erzielten Ergebnissen, daß durch eine Alkoxyfunktion in der Seitenkette die Enantiomerenüberschüsse im Hydrosilylierungsschritt zum Teil erheblich gesteigert werden können.^[107,108]

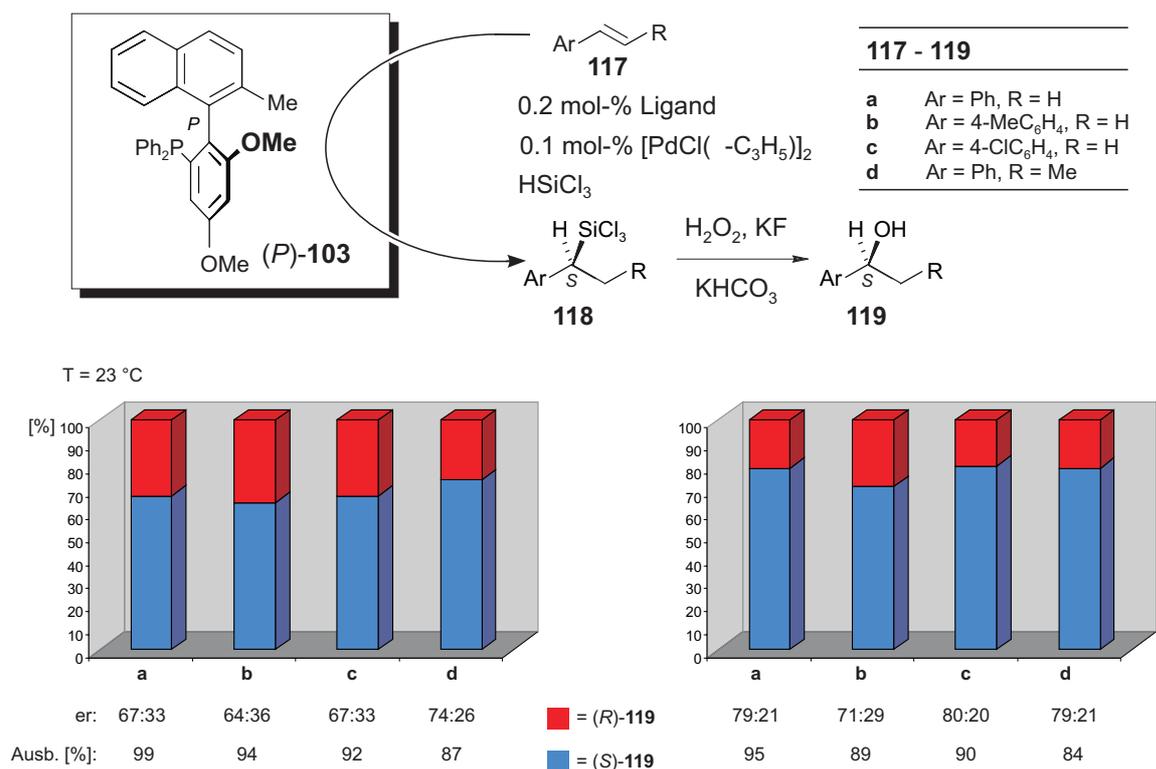
⁷ Die Oxidation zu den Alkoholen **119** war nicht von präparativem Nutzen, erlaubte aber eine relativ leichte HPLC-Analytik.

Die besten optischen Ausbeuten mit (*M*)-**10** als chiraalem Zusatz wurden sowohl bei 23 °C als auch bei 0 °C für das relativ elektronenreiche Styrolerivat **117b** erzielt (er bis zu 90:10). Auffällig ist weiterhin, daß (*M*)-**10** nicht für die asymmetrische Hydrosilylierung interner Alkene geeignet ist. Dies äußert sich darin, daß im Falle von **117d** bei Raumtemperatur keine bevorzugte Bildung eines der Enantiomere beobachtet wurde und daß bei 0 °C die Reaktion sogar zum vollständigen Erliegen kam. Ein denkbarer Grund hierfür könnte der sterische Anspruch der Ethoxy-Seitenkette sein (Schema 39).



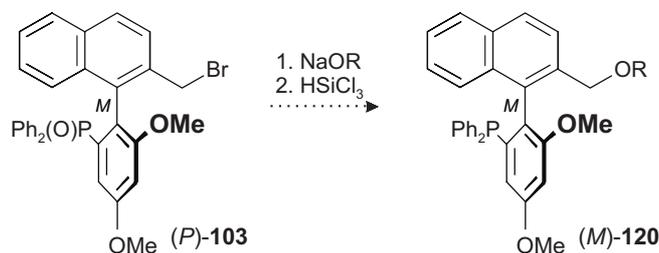
Schema 39. Die Verwendung von (*M*)-**10** als chiraalem Auxiliar in der asymmetrischen Hydrosilylierung der Styrole **117**; die angegebenen Ausbeuten beziehen sich lediglich auf den Hydrosilylierungsschritt

Der 4'- und 6'-Methoxy-substituierte Ligand (*P*)-**11** zeigte einen anderen Trend. Bei Umgebungstemperatur wurden die besten optischen Ausbeuten im Falle des internen Alkens **117d** erzielt, während man bei den Styrolen **117a-117c** vergleichbare Enantiomerenverhältnisse in der Größenordnung von 2:1 erhielt. Bei 0 °C ergaben die Styrole **117a**, **117b** und **117d** annähernd identische Ergebnisse mit einem er von ca. 80:20. Eine Ausnahme stellte das 4-methylsubstituierte Styrol **117c** dar. Es gelang lediglich, einen ee von 42 % (er = 71:29) zu erhalten (siehe Schema 40, S. 40).



Schema 40. Die Verwendung von (*P*)-**11** als chiraalem Auxiliar in der asymmetrischen Hydrosilylierung der Styrole **117**; die angegebenen Ausbeuten beziehen sich lediglich auf den Hydrosilylierungsschritt

In zukünftigen Arbeiten könnte es gelingen, die positiven Eigenschaften von (*M*)-**10** und (*P*)-**11** miteinander zu verknüpfen, indem man einfach eine Etherseitenkette an der benzylständigen Methylgruppe von (*P*)-**11** am Naphthalinteil befestigt. Die Synthese solcher Derivate könnte ausgehend von (*M*)-**104** in einer Zweistufenreaktion erfolgen. Das Bromphosphanoxid (*M*)-**104** sollte sich mit verschiedenen Alkoholatlösungen umsetzen lassen, gefolgt von einer Reduktion zu den Phosphinen (*M*)-**120** (Schema 41).



Schema 41. Denkbare Syntheseroute zur Darstellung der Phosphine (*M*)-**120**

Ein anderer Ansatz, um zu leistungsfähigeren MOP-Analoga zu gelangen, könnte darin bestehen, den Verdrehungswinkel an der Biarylachse zu verkleinern, da sich dies nach Literaturbefunden^[108] günstig auf die möglichen Enantiomerenüberschüsse auswirkt. Das kann dadurch erreicht werden, daß man die Anzahl der *ortho* zur Biarylachse stehenden

Substituenten verringert, indem man die Methylgruppe an C-2 entfernt. Eine hierfür ausgearbeitete Strategie wurde bereits in unserem Arbeitskreis für ähnliche Substrate entwickelt.^[153] Die gleiche Syntheseroute sollte sich auch auf dieses Problem übertragen lassen und so einen Zugang zu Verbindungen wie **121** ermöglichen (Abb. 17).

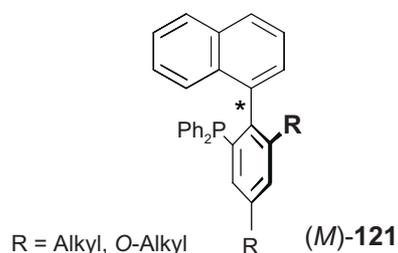


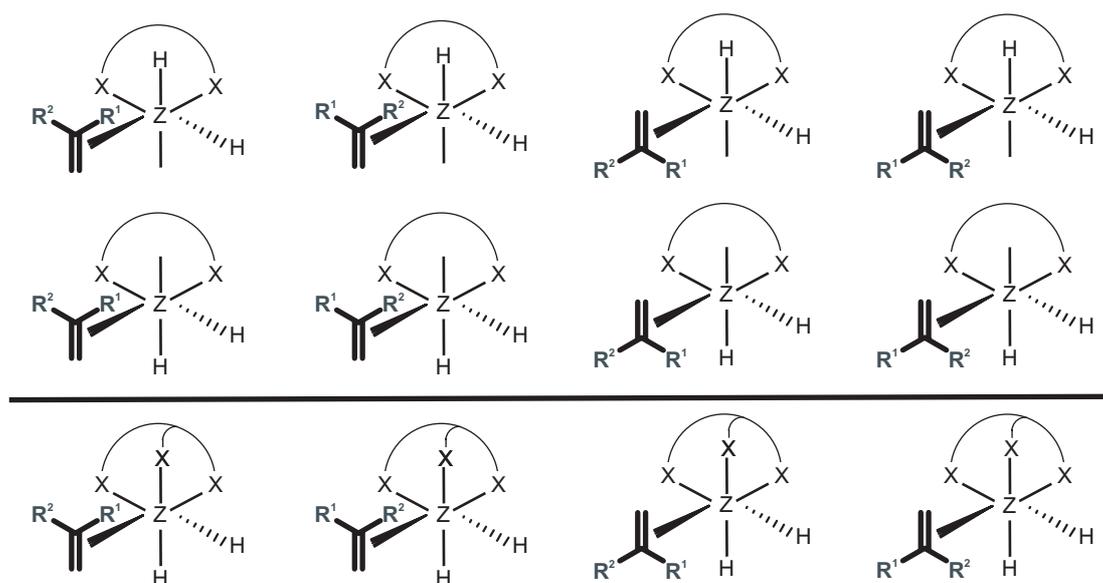
Abb. 17. Die MOP-Analoga **121**

Dieses Thema ist folglich noch nicht erschöpfend behandelt. Es gibt eine Vielzahl an Variationsmöglichkeiten, die es ermöglichen sollten, noch leistungsfähigere C_1 -symmetrische axialchirale Phosphine zu synthetisieren, die im Idealfall eine Alternative für die bereits etablierten MOP-Liganden darstellen.

6 Darstellung axialchiraler Tripodliganden

6.1 Motivation und Grundlagen

Angesichts der großen Erfolge, die in der asymmetrischen Synthese mit C_2 -symmetrischen Liganden erzielt wurden,^[17-19,176,177] richtet sich in neuerer Zeit das Interesse verstärkt auch auf die Darstellung homochiraler Auxiliare mit einer dreizähligen Drehachse.^[178,179] Moleküle mit C_3 -Symmetrie sind inzwischen in vielen Feldern der Chemie etabliert. Sie werden u.a. als molekulare Rezeptoren für Peptide,^[180-182] als Kronenether,^[183-185] als Siderophore,^[186,187] aber auch als stationäre Phasen in der Chromatographie^[188] verwendet. Des weiteren erlaubt ihr Einsatz als Ligand in oktaedrischen Komplexen – ebenso wie der von C_2 -symmetrischen Liganden in tetraedrischer oder quadratisch-planarer Umgebung – eine Reduktion der Anzahl an möglichen diastereomorphen Übergangszuständen,^[178,179,189] so daß es denkbar erscheint, daß diese Ligandentypen in Übergangsmetall-katalysierten Reaktionen, die über oktaedrische Zwischenstufen verlaufen, einen günstigen Einfluß auf die Stereoselektivität der Produktbildung haben. Dies kann am Beispiel der Koordination eines an einem Komplex, der entweder einen zweizähligen Liganden mit zweizähliger Drehachse oder einen tridentaten Liganden mit dreizähliger Drehachse enthält. Dies ist eine weit verbreitete Anordnung in katalytischen Prozessen, wie Hydrierungen.^[178] Im Falle des C_2 -symmetrischen Liganden erhält man nach Addition des Wasserstoffs acht zueinander isomere oktaedrische Komplexe (Schema 42, oben), bei denen eine Koordinationsstelle nicht besetzt ist. Der Einsatz C_3 -symmetrischer Systeme führt aufgrund der geeigneteren Symmetrie in einer oktaedrischen Umgebung zur Bildung von nur vier zueinander isomeren Komplexen (Schema 42, unten).



Schema 42. Die oktaedrischen Metall-Olefin-Komplexe, wie sie bei Hydrierungen prochiraler Alkene erhalten werden (oben für C_2 -symmetrische-, unten für C_3 -symmetrische Liganden)^[178]

Für die oxophilen Übergangsmetalle der 4. und der 5. Nebengruppe eignen sich zu diesem Zweck speziell zentrosymmetrische Trialkanolamine des Typs **122**^[190-192] (Abb. 18), da sie stabile meist diskrete sogenannte Metallatrane **123** bilden.^[192-195] Diese Komplexe liegen entweder monomer, dimer oder oligomer vor, was von dem Liganden, der die fünfte Koordinationsstelle besetzt, abhängt.^[192]

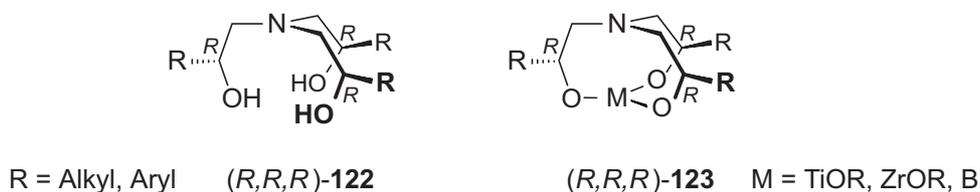
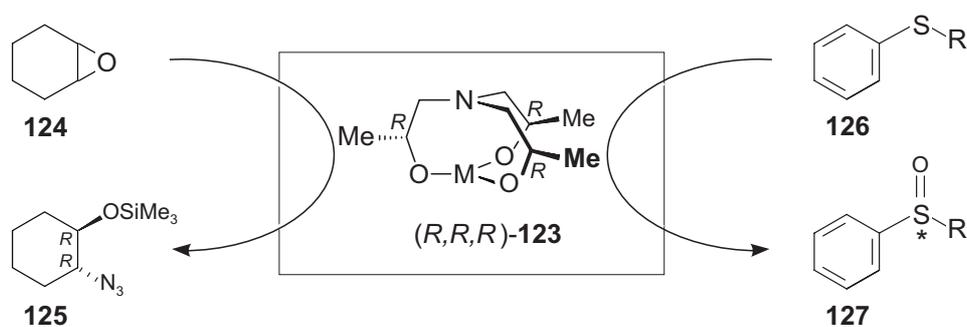


Abb. 18. Bekannte C_3 -symmetrische Trialkanolamine des Typs **122** sowie die korrespondierenden Metallatrane **123**

In ersten Anwendungen setzte man sehr erfolgreich Zr-Komplexe mit **122a** (mit R = Me) als chiralem Liganden bei enantioselektiven Ringöffnungen von *meso*-Epiden mit achiralen Azidosilanen^[196] und in der Ti(IV)-katalysierten Sulfid-Oxidation^[197] ein (siehe Schema 43, S. 43). Des weiteren wurde **122a** (R = Me) als chiraler Zusatz in Reduktionen mit LiAlH_4 verwendet^[190] und in ein entsprechendes Borderivat überführt.^[192] Diese Anwendungsmöglichkeiten haben keinen Einzug in das Syntheserepertoire des präparativ arbeitenden Chemikers gefunden, was damit begründet werden kann, daß diese Auxiliare kommerziell nicht erhältlich sind.



Schema 43. Potentielle Anwendungsgebiete der Metallatrane **122**

Über eine potentiell ebenso erfolgreiche Verknüpfung von C_3 -Symmetrie mit Axialchiralität ist dagegen noch relativ wenig bekannt. Die erste beschriebene C_3 -symmetrische Biarylverbindung ist der vierzählige Tripodligand (*P,P,P*)-**128** (Abb. 19).^[198] (*P,P,P*)-**128** bildete mit Pt(0) einen tetraedrischen Komplex, der sowohl protonierbar als auch methylierbar ist, was zu trigonal-pyramidalen Verbindungen mit C_3 -Symmetrie führt (Abb. 19).^[198]

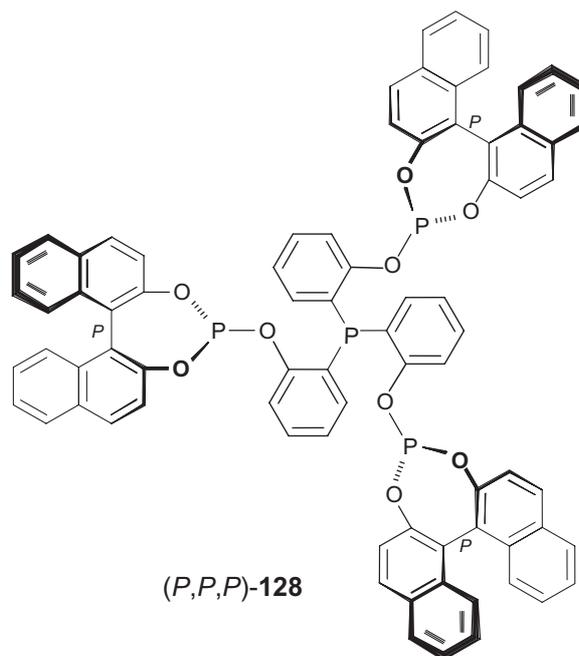


Abb. 19. Der vierzählige axialchirale Tripodligand (*P,P,P*)-128

Ein anderes Anwendungsgebiet zeichnet sich für Liganden des Typs **129** ab. Diese Verbindungen wurden gezielt für die Untersuchung des Komplexierungsverhalten von Fe(II)-Ionen in wässriger Lösung synthetisiert, in denen sie als selektive Komplexbildungsmittel eingesetzt wurden (Abb. 20, links).^[199] Die Komplexbildungseigenschaften waren hierbei so stark ausgeprägt, daß **129** selbst von EDTA nicht verdrängt werden konnte. Ansonsten ist lediglich (*P,P,P*)-**130** beschrieben,⁸ das als unerwartetes Syntheseprodukt bei der Reaktion von Monobromboran mit (*P*)-2,2'-Binaphthol [(*P*)-**6**] erhalten wurde. Mit (*P,P,P*)-130 als chirale Lewis-Säure erreichte man gute Ergebnisse (bis zu 90% ee und 97.4% exo-Selektivität) in asymmetrischen Diels-Alder-Reaktionen (Abb. 20, rechts).^[201]

⁸ Kurz vor Beendigung dieser Arbeit wurde ein C_3 -symmetrischer Makrocyclus beschrieben, der drei Binol-Einheiten enthält. Siehe hierzu Lit.^[200]

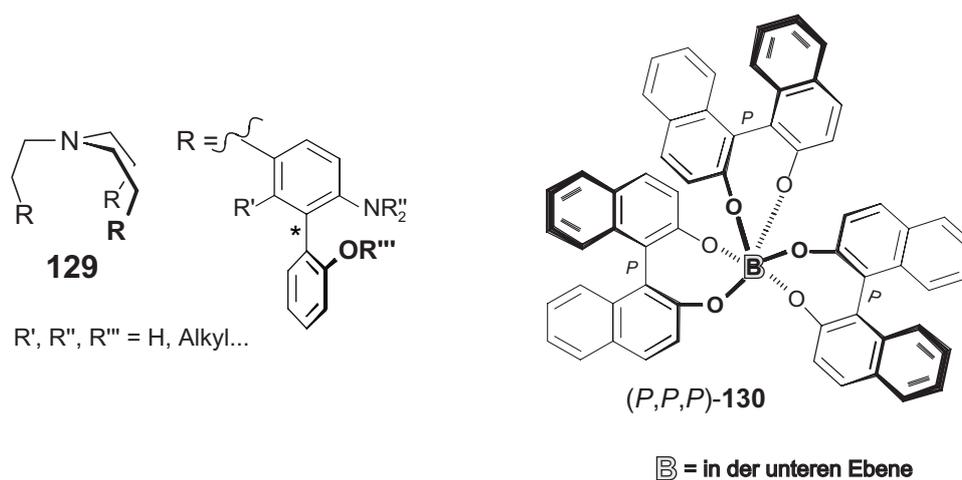
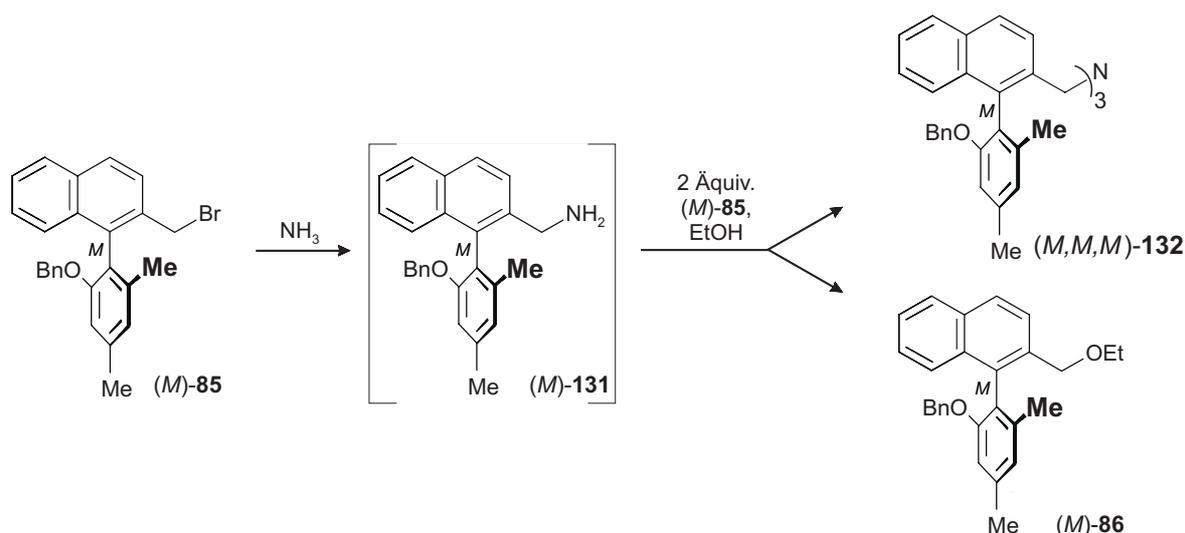


Abb. 20. Die axialchiralen tripodalen Liganden **129** und **(P,P,P)-130**

6.2 Optimierung der Synthese des dreifach axialchiralen Liganden **(M,M,M)-14**

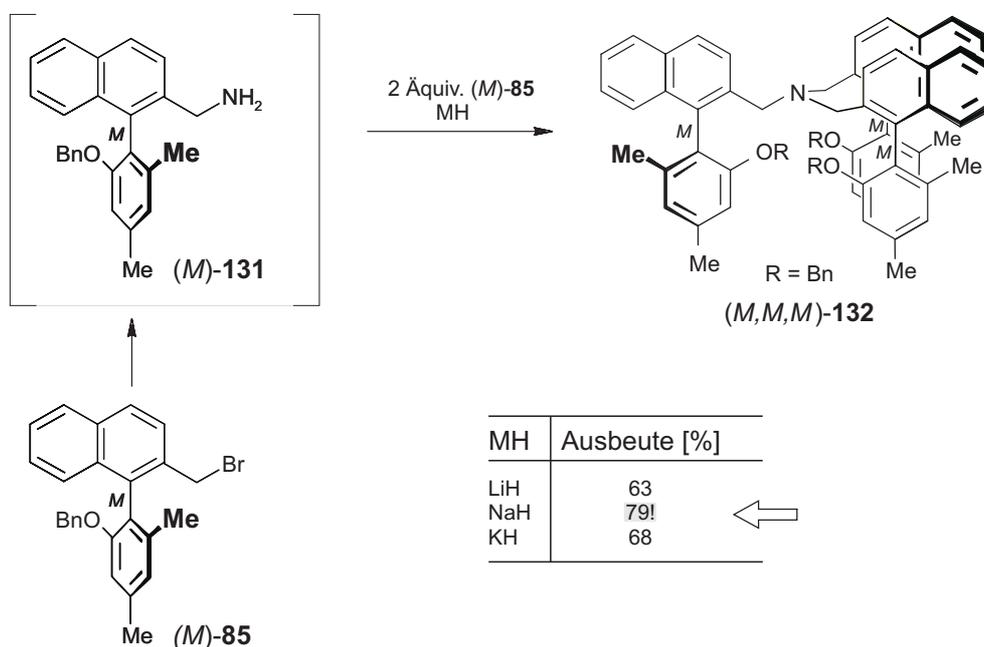
BREUNING gelang im Rahmen seiner Dissertation die Darstellung des dreifach axialchiralen Tripodliganden **(P,P,P)-14** (für **(P,P,P)-14**, siehe Schema 45, S. 46), der sich aus drei homochiralen Tris(oxybiarylmethylen)-Einheiten zusammensetzt, und somit die Entwicklung des Prototyps einer neuen Liganden-Familie.^[44] Die perbenzyl-geschützte Vorstufe *rac*-**132** war als Gemisch mit seinem *unlike*-Diastereomer zunächst nur als unerwünschtes Nebenprodukt bei der Aminierung von *rac*-**85** angefallen. BREUNING konnte in darauf aufbauenden Arbeiten auch die Darstellung von atropisomeren-reinen **(P,P,P)-132** verwirklichen, indem er unter literaturbekannten^[196] Bedingungen das primäre Amin **(P)-131** mit zwei Äquiv. **(P)-85** in Ethanol umsetzte (entsprechend den etablierten NUGENT-Bedingungen^[196]) und anschließend die Phenolfunktionen debenzylierte. Diese Reaktionssequenz wurde mehrfach durchgeführt, wobei die Ansatzgröße 200 mg **(P)-85** nicht überstieg.^[202]

Beim Übertragen dieses Reaktionweges auf das *(M)*-Atropisomer bei gleichzeitigem 'Upscaling' der Ansatzgröße wurde ein unerwartetes Ergebnis erhalten: Zwar war das Hauptprodukt der Kondensation der phenolgeschützte Tripodligand **(M,M,M)-132**, aber in nicht unerheblichen Mengen fiel der Diether **(M)-86** an (Schema 44). Da diese Nebenreaktion nur bei Ansatzgrößen von mehr als 200 mg Amin beobachtet wurde, kann davon ausgegangen werden, daß hier ein Durchmischungsproblem vorlag.



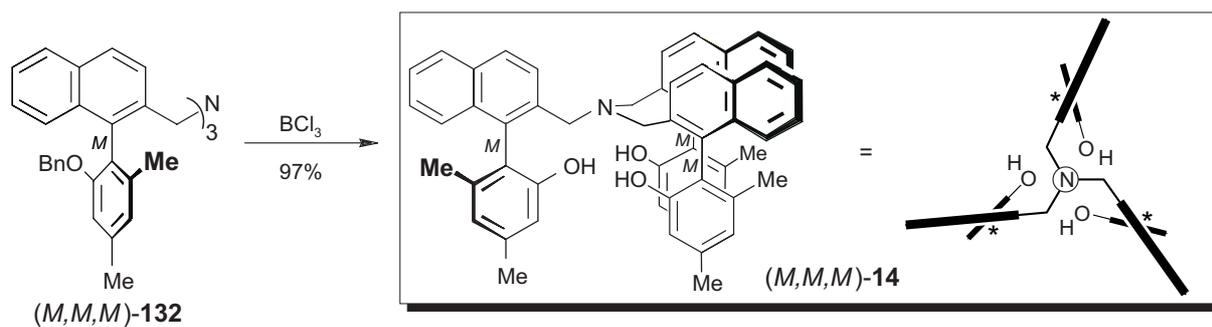
Schema 44. Darstellung von (M,M,M) -132 unter NUGENT^[196] Bedingungen^[44]

Durch Variation des Lösungsmittels gelang es, den Umsatz zu steigern. Als Optimum stellte sich hier Toluol heraus. Die Ausbeute an (M,M,M) -132 von 48 % konnte durch Zusatz von Alkalimetallhydriden weiter erhöht werden. Während die Zugabe von LiH zu einer Ausbeute von 63 % führte, lieferte KH 68 %. Das beste Resultat wurde bei der Verwendung von NaH mit 79 % erzielt (Schema 45, S. 46).



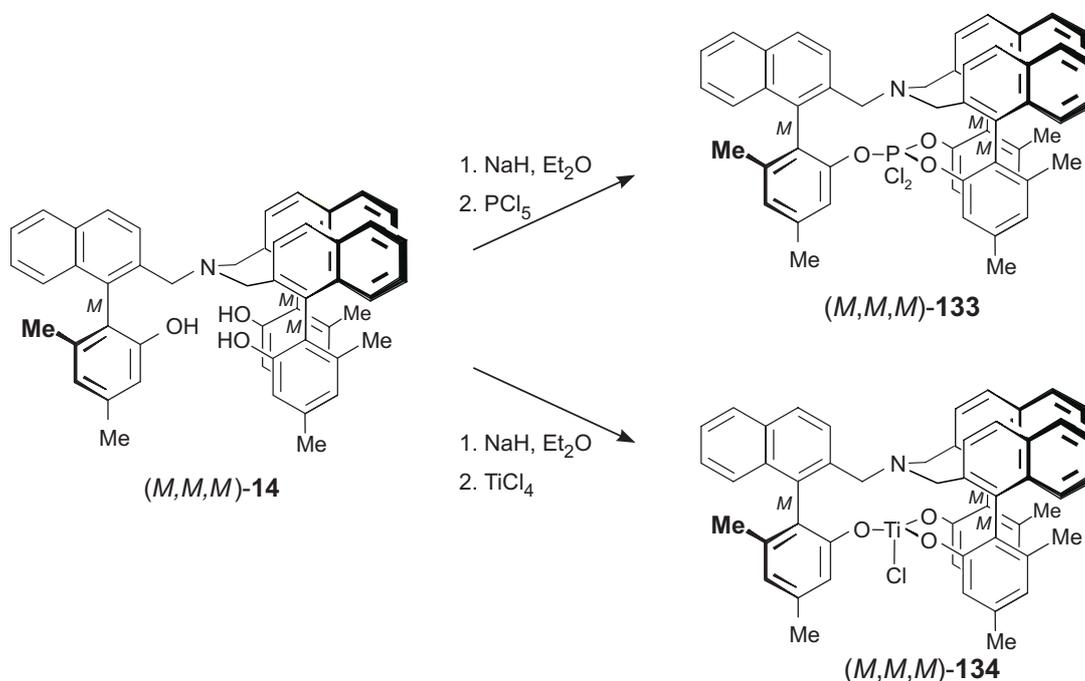
Schema 45. Optimierte Synthese des benzylgeschützten Tripodliganden (M,M,M) -132

Der Abschluß der Synthese von (M,M,M) -14 gelang durch die Entschützung der Phenolfunktionen von (M,M,M) -132 mit BCl_3 in nahezu quantitativer Ausbeute (Schema 46, S. 46).^[203]



Schema 46. Abschluß der Synthese des dreifach axialchiralen Liganden **(M,M,M)-14**^[203]

Die relativ starren Biarylsysteme in **(M,M,M)-14** erzeugen einen Käfig, der geeignet sein könnte, Atome oder Atomgruppen im Innenraum einzulagern. Als ein möglicher erster Hauptgruppenelement-Baustein bot sich hierfür exemplarisch ein Phosphor-Fragment an. Die Umsetzung von **(M,M,M)-14** mit PCl_5 ergab ein Produkt, dessen ^{31}P -, ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren im Einklang mit der Struktur **(M,M,M)-133** waren und einen ersten Beweis dafür lieferten, daß die C_3 -Symmetrie nach Einbau des Zentralteilchens in **(M,M,M)-14** erhalten bleibt (Schema 47, oben). Da keine $(^{13}\text{C}-^{31}\text{P})$ - 3J -Kopplung beobachtet wurde, konnte das Vorliegen einer P-N-Bindung ausgeschlossen werden. Weiterhin sprach hierfür, daß im ^{31}P -Spektrum das Signal bei -22.09 ppm lag. Bei sechsfach koordinierten Phosphorverbindungen liegt es hingegen üblicherweise bei -100 ppm.^[204]

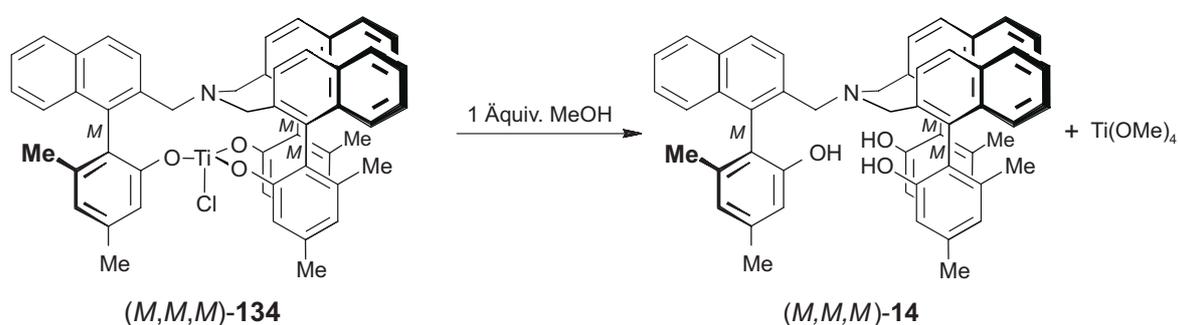


Schema 47. Synthese der Komplexverbindungen **(M,M,M)-133** und **(M,M,M)-134**

In weiteren exploratorischen Untersuchungen zum erstmaligen Einbau eines Übergangsmetalls gelang die *In-situ*-Synthese des neuartigen C_3 -symmetrischen Titan-

Komplexes (M,M,M) -**134**. Trotz seiner Instabilität ließ sich auch (M,M,M) -**134** weitestgehend durch NMR, MS und IR charakterisieren (Schema 47, S. 47, unten).^[205]

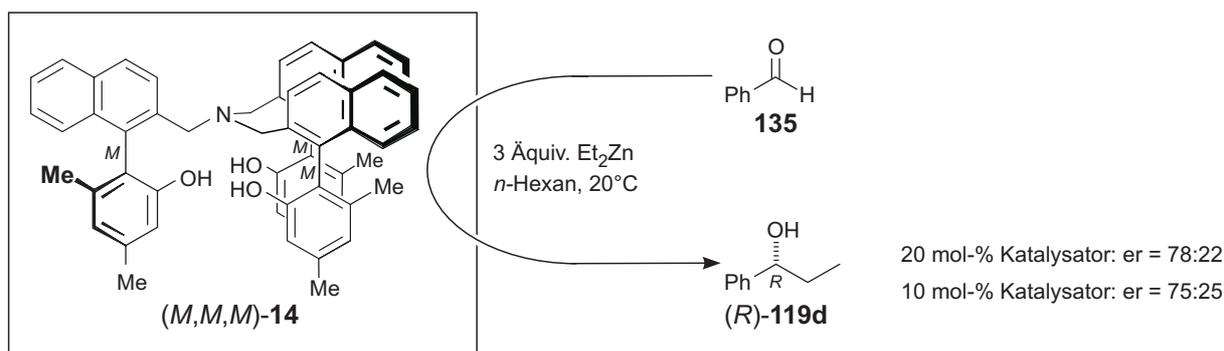
Es war zu erwarten, daß sich das noch am Ti-Atom befindliche Chloratom von (M,M,M) -**134** durch verschiedenste Nucleophile (z.B. durch Alkoholate) ersetzen läßt, so daß eine Vielzahl von strukturell interessanten und katalytisch aktiven Verbindungen zugänglich sein sollte. Diese Hoffnung erfüllte sich jedoch nicht. Die Umsetzung von (M,M,M) -**134** mit einem Äquiv. MeOH führt zur Spaltung von (M,M,M) -**134** unter Freisetzung von (M,M,M) -**17** und Bildung von $\text{Ti}(\text{OMe})_4$ (Schema 48). Dies deutet darauf hin, daß eher die Alkoxygruppen als die Chloratome als Fluchtgruppen dienen. Dieses Phänomen war auch bei der Umsetzung von strukturell verwandten Binol-Komplexen beobachtet worden.^[206]



Schema 48. Versuchte Substitution von Chlor in (M,M,M) -**134**

Ein anderer Zugang zu einem axialchiralen NUGENT-System würde eröffnet, wenn es gelänge, ein TiOR -Fragment direkt in (M,M,M) -**134** zu insertieren. Diese Bemühungen konnten nicht erfolgreich abgeschlossen werden. Ebenso scheiterte der Einbau eines Chrom-, Vanadium- oder eines Silicium-Fragments. Man beobachtete nur eine Zersetzung von (M,M,M) -**14**.

Die nächsten Experimente dienten der Untersuchung einer möglichen Aktivität im Bereich der Addition von Diethylzink an prochirale Aldehyde, für die sich inzwischen Aminoalkohole als chirale Zusätze standardmäßig etabliert haben.^[207] Als Testsubstrat wurde der auch in der Literatur konventionell verwendete Benzaldehyd (**135**) gewählt. Die asymmetrische Induktion war bei Raumtemperatur eher mäßig [(R) -**119d**/ (S) -**119d** = 78:22] (Schema 49). Ein Absenken der Reaktionstemperatur, durch das prinzipiell eine Steigerung der Selektivität erzielt werden könnte, führte lediglich dazu, daß die Reaktion nicht mehr abließ.



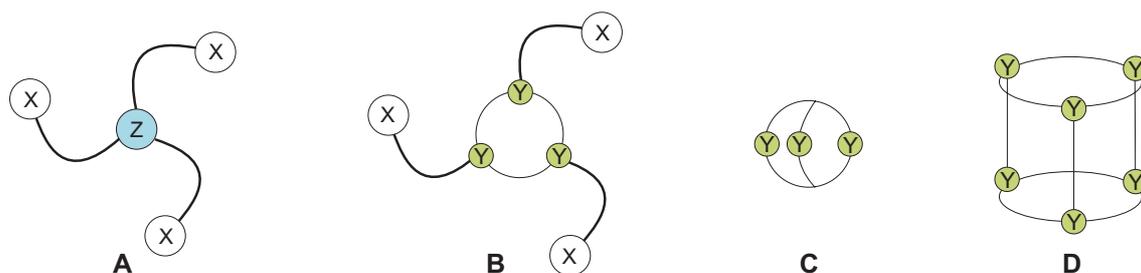
Schema 49. Die Anwendung von (*M,M,M*)-14 als chiraalem Auxiliar in der asymmetrischen Addition von Diethylzink an Benzaldehyd (135)

Gerade die Tatsache, daß sich ein Komplex aus (*M,M,M*)-14 und einem eingebauten Zentralteilchen bei Anwesenheit anderer Donorgruppen zersetzt, deutet darauf hin, daß der von den drei homochiralen Tris(oxybiarylmethylen)-Einheiten aufgespannte Käfig zu eng ist. Ein Ausweg könnte darin bestehen, daß man die Topologie⁹ des Liganden von acyclisch zu exocyclisch ändert (Abb. 21, S. 50).

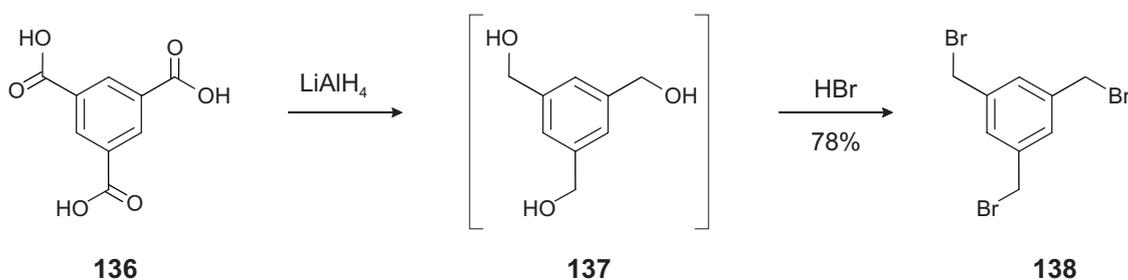
6.3 Führt eine Änderung der Topologie zu leistungsfähigeren Systemen?

Der Ligand (*M,M,M*)-14 entspricht dem in Abb. 21 links gezeigten Schema (A), er ist acyclisch. Es wäre auch denkbar, ein exocyclisches (B), makrocyclisches (C) oder bicyclisches (D) Derivat darzustellen (Abb. 21). Zumindest in den Fällen B und C würde dies zu einer Aufweitung des Käfigs führen, verbunden mit einer Zunahme der Flexibilität des Gesamtsystems. Dadurch könnten Metallkomplexe oder andere Einschlußverbindungen erhalten werden, die eine größere thermodynamische Stabilität als (*M,M,M*)-133 und (*M,M,M*)-134 aufweisen.

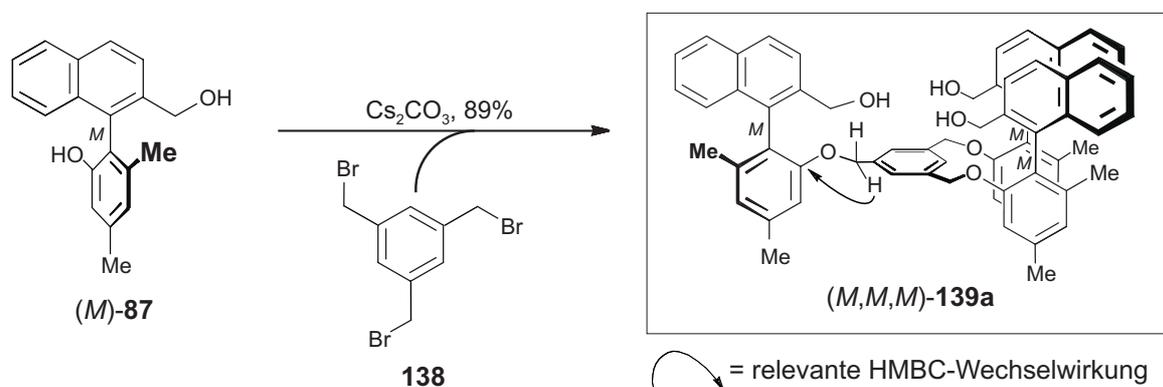
⁹ Unter Topologie ('Gummibandgeometrie') versteht man einen Zweig der modernen Mathematik, der zur Beschreibung von Molekülen, konformativen Änderungen und chemischen Reaktionen verwendet werden kann. Er befaßt sich mit der Verknüpfung von Objekten mit der Form, d.h. mit den Eigenschaften von Objekten, die bei Dehnung, Verdrehung usw. unverändert bleiben. Siehe hierzu Lit.^[208]

Abb. 21. Mögliche Topologien C_3 -symmetrischer Verbindungen

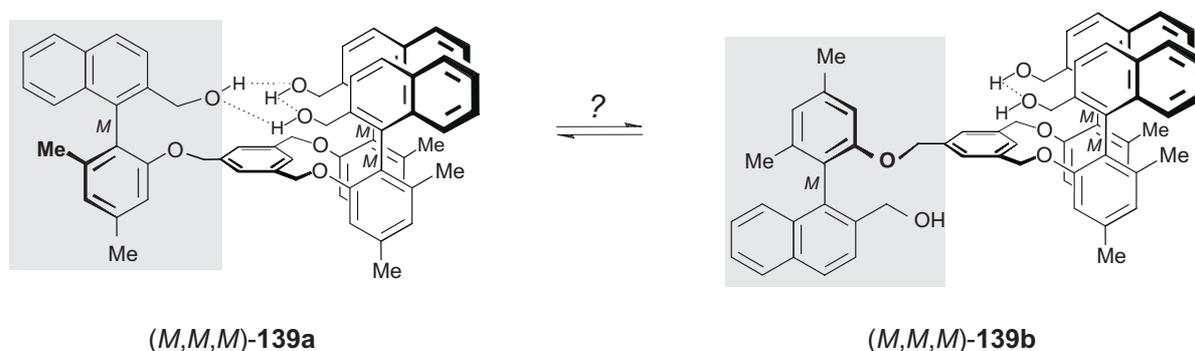
Gerade die Möglichkeit **B** sollte relativ leicht zu verwirklichen sein. Als zentraler Ring könnte beispielsweise das Benzolderivat **138** gewählt werden, das sich schon in der Darstellung einiger Tripodliganden bewährt hatte.^[209,210] Dieser Baustein war ausgehend von der kommerziell erhältlichen Triscarbonsäure **136** durch Standardoperationen zugänglich, dabei wurden leicht modifizierte Literaturvorschriften^[211-213] verwandt (Schema 50).

Schema 50. Darstellung des C_3 -symmetrischen Bausteins **138**

Das Trisbromid **138** zeigte eine hohe Bereitschaft, nucleophile Substitutionen einzugehen. So gelang es, **138** mit (*M*)-**87** schon in Gegenwart der relativ schwachen Base Cs_2CO_3 zu (*M,M,M*)-**139a** umzusetzen (Schema 51). Der Nachweis, daß die Bindung von den drei Biarylfragmenten zu dem zentralen Benzolring über die ehemals phenolischen Gruppen von (*M*)-**87** erfolgte, wurde durch die in Schema 51 (S. 50) gezeigte HMBC-Wechselwirkung erbracht.

Schema 51. Synthese des dreifach axialchiralen Tripodliganden (*M,M,M*)-**139a**

Nicht nur die Frage, ob sich (M,M,M) -**139** als ein geeignetes Hilfsmittel in der asymmetrischen Synthese eignet, war hier von besonderem Interesse, sondern auch, ob die in Schema 51 postulierte Struktur überhaupt der Realität entspricht. Es wäre auch denkbar, daß ein Gleichgewicht zwischen den in Schema 52 gezeigten isomeren Formen vorliegt. Der Aufbau links entspricht einer wirklichen C_3 -symmetrischen Anordnung, in der alle Biaryl-Untereinheiten auf einer Seite des Rings stehen, und der rechts einer *pseudo*- C_2 -symmetrische Form, in der einer der Biarylreste auf die andere Ringseite ausweicht (Schema 52). Allein vom sterischen Anspruch her betrachtet, sollte die *pseudo*- C_2 -symmetrische Anordnung (M,M,M) -**139b** bevorzugt sein. Zieht man aber in Betracht, daß in (M,M,M) -**139a** durchaus Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den drei Benzylalkoholgruppen ausgebildet werden können und daß der dadurch erreichte Energiegewinn einen hohen Einfluß ausübt, so scheint es möglich, daß (M,M,M) -**139a** die Oberhand gewinnt.



Schema 52. Denkbare isomere Formen des Tripodliganden (M,M,M) -**139**

Hinweise darauf, daß dieses postulierte Gleichgewicht tatsächlich existiert und abhängig vom Lösungsmittel ist, konnten schon in einem einfachen NMR-spektroskopischen Experiment gefunden werden. In einem aprotischen Lösungsmittel (z.B. $CDCl_3$) war (M,M,M) -**139** in seinen beiden möglichen Formen existent, was durch den 'doppelten' Signalsatz im 1H -NMR-Spektrum bewiesen wurde (Abb. 23, oben). Unglücklicherweise fielen die meisten Signale des 'aufwärts' stehenden Biarylfragments und der 'abwärts' stehenden Biarylgruppierungen von (M,M,M) -**139b** partiell zusammen, so daß hier keine Integration möglich war. Lediglich 5'-H war klar aufgelöst. Die Signale traten hier für das Minderisomer (M,M,M) -**139b** im erwarteten Verhältnis von 2:1 auf (Abb. 23, S. 53, unten). Die spektroskopischen Befunde sprachen dafür, daß in einem aprotischen Solvens die

käfigartige Struktur (*M,M,M*)-**139a** zwar überwog, daß aber auch das andere Isomer (*M,M,M*)-**139b** vorlag.¹⁰

Durch Zusatz von Methanol wurden die internen Wasserstoffbrückenbindungen aufgebrochen, so daß man hier nur einen Mittelwert der verschiedenen Formen sah, was sich im ¹H-NMR-Spektrum so äußerte, daß ein einfacher Signalsatz erhalten wurde (Abb. 23, S. 53, unten).

Um letztlich Gewißheit zu erhalten, ob die käfigartige Form (*M,M,M*)-**139a** die energetisch bevorzugte ist, wurde von RUMMEY die Minimumstruktur von (*M,M,M*)-**139** berechnet (semiempirisch, AM1).^[214] Auch hier wurde bestätigt, daß die *C*₃-symmetrische Struktur (*M,M,M*)-**139a** die stabilere ist (Abb. 22). Dies kann, wie vermutet, durch die Ausbildung von internen Wasserstoffbrückenbindungen rationalisiert werden. Der Abstand O-H...O beträgt ca. 1.9 Å, was in der üblichen Größenordnung liegt.

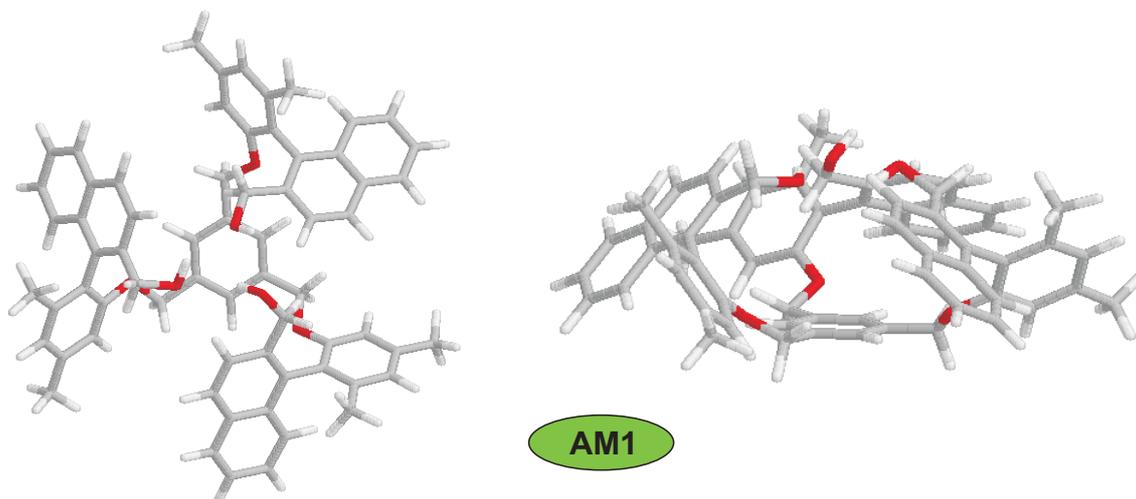


Abb. 22. Semiempirisch berechnete Minimumstruktur von (*M,M,M*)-**139**^[214]

¹⁰ Dies wurde auch in CD₃CN beobachtet, allerdings war dieser Effekt nicht sehr stark ausgeprägt. Das Minderisomer hatte hier nur einen Anteil von ca. 3%.

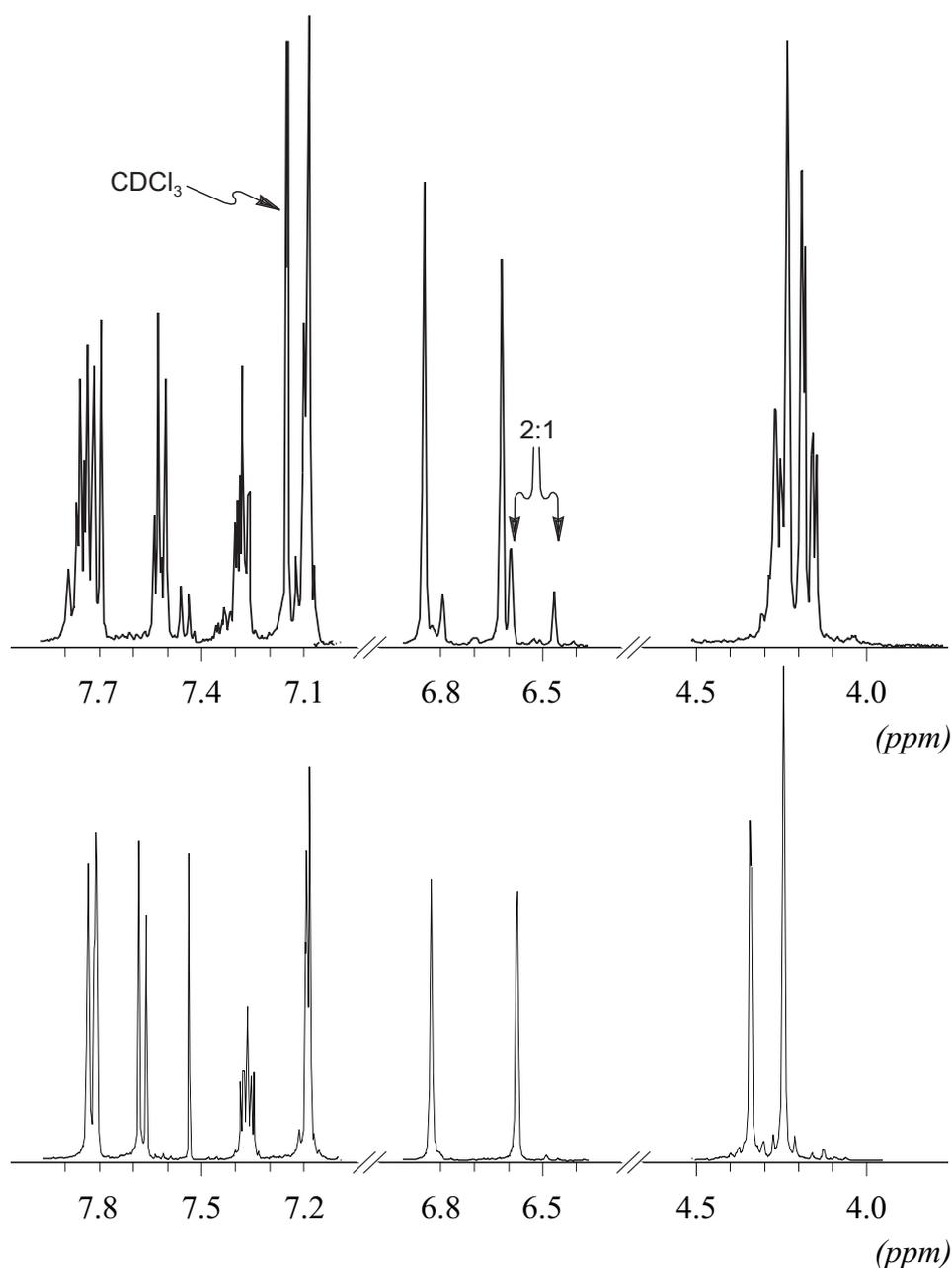


Abb. 23. Auszug aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von (M,M,M) -**139** in CDCl_3 (oben) und in $[\text{D}_4]\text{-Methanol}$ (unten)

Aufgrund der inneren Dynamik von (M,M,M) -**139** wurden erste Untersuchungen zum Verhalten des CD-Effektes bei tiefen Temperaturen durchgeführt,^[215] ein Verfahren, welches beispielsweise zur Untersuchung von Tertiärstrukturen von Proteinen genutzt wird.^[216] Wie aus den $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischen Befunden zu erwarten, konnte in MeOH keine Änderung beobachtet werden (siehe Konturplot links in Abb. 24). Im Gegensatz dazu war bei der Messung in CHCl_3 ein ausgeprägter Rückgang des Maximums bei ca. 245 nm zu beobachten (siehe Konturplot rechts in Abb. 24), was auf eine Konformationsänderung beim Abkühlen schließen ließ. Eine Tieftemperatur-NMR-Untersuchung von (M,M,M) -**139** in CDCl_3 zeigte

jedoch, daß die Verhältnisse hier komplizierter sind, als es auf den ersten Blick zu vermuten wäre. Beim Abkühlen erhielt man hier einen komplizierteren Signalsatz, was ggf. durch Dimer- oder Adduktbildung hervorgerufen sein könnte.

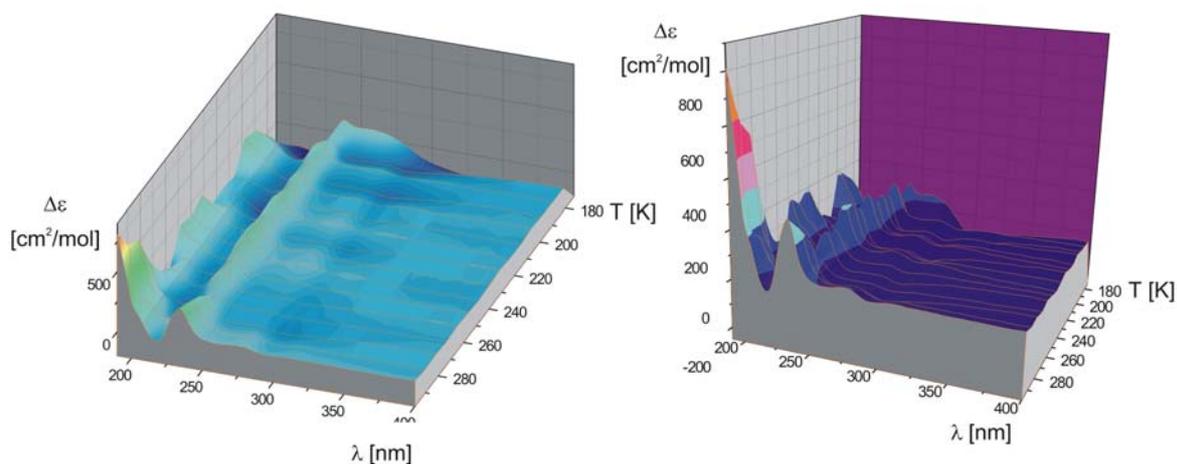
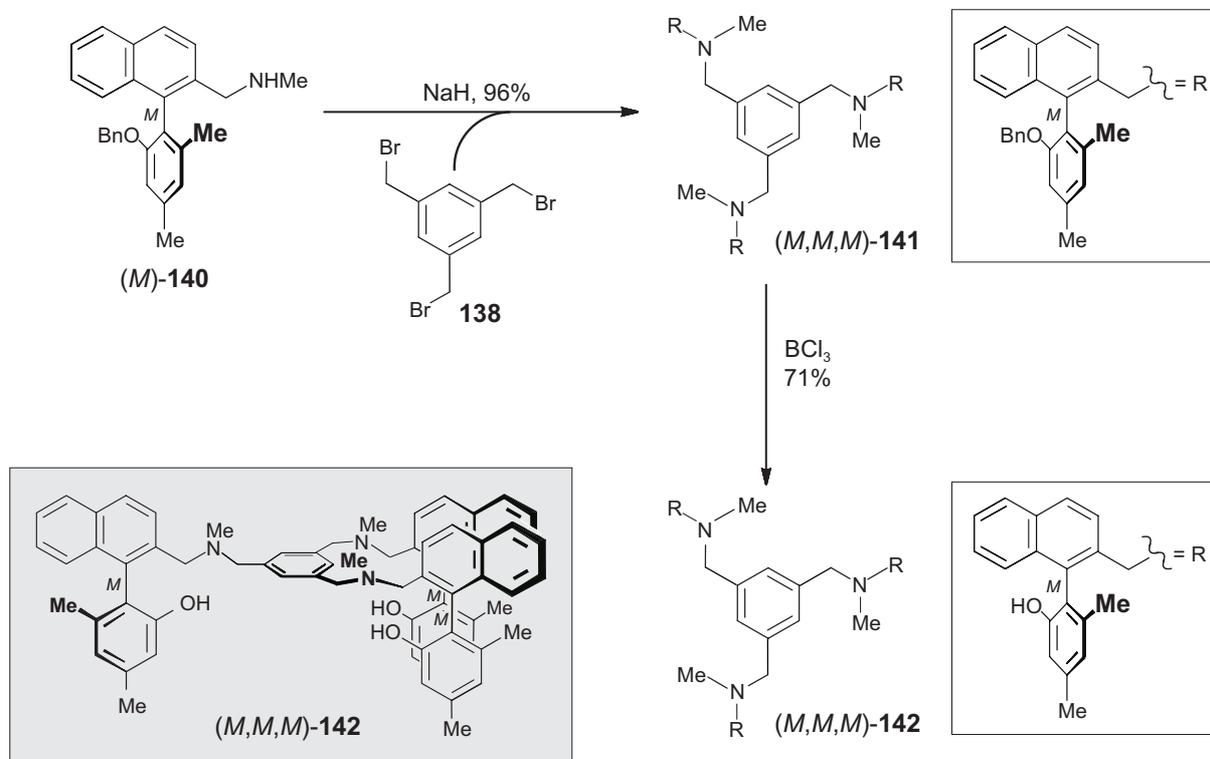


Abb. 24. Tieftemperatur-CD von (M,M,M) -**139** in MeOH (links) und CHCl_3 (rechts)

Es gelang ferner, die für (M,M,M) -**139** erarbeitete Syntheseroute auf ein N,O -substituiertes Derivat zu übertragen. Ausgehend vom Aminoether (M) -**140** wurde (M,M,M) -**141** durch Umsetzung mit **138** in sehr guten 96 % Ausbeute dargestellt. Durch Entschützung der



Schema 53. Darstellung des Tripodliganden (M,M,M) -**142**

phenolischen Hydroxy-Gruppen mit BCl_3 erhielt man (M,M,M) -**142** (Schema 53, S. 54).

Auch hier gab es NMR-spektroskopische Hinweise, daß zumindest im Falle von (M,M,M) -**141** ein dynamisches Gleichgewicht zwischen einer C_3 - und einer *pseudo*- C_2 -symmetrischen Anordnung vorliegt. Man beobachtete bei $T = 300$ K eine starke Verbreiterung der ^{13}C -Signale, die so ausgeprägt war, daß sie sich nicht allein auf den Quadropolkerncharakter des Stickstoffs zurückführen ließ.^[217] Beim Abkühlen auf 270 K bzw. 240 K sah man, wie erwartet, eine deutliche 'Schärfung' (Abb. 25).^[218] Daß dieses Phänomen im Falle von (M,M,M) -**142** nicht auftrat, kann auf das Vorhandensein der freien Phenolgruppen zurückgeführt werden, die vermutlich durch Wasserstoffbrückenbindungen die 'käfigartige' Anordnung (M,M,M) -**142** stabilisierten.

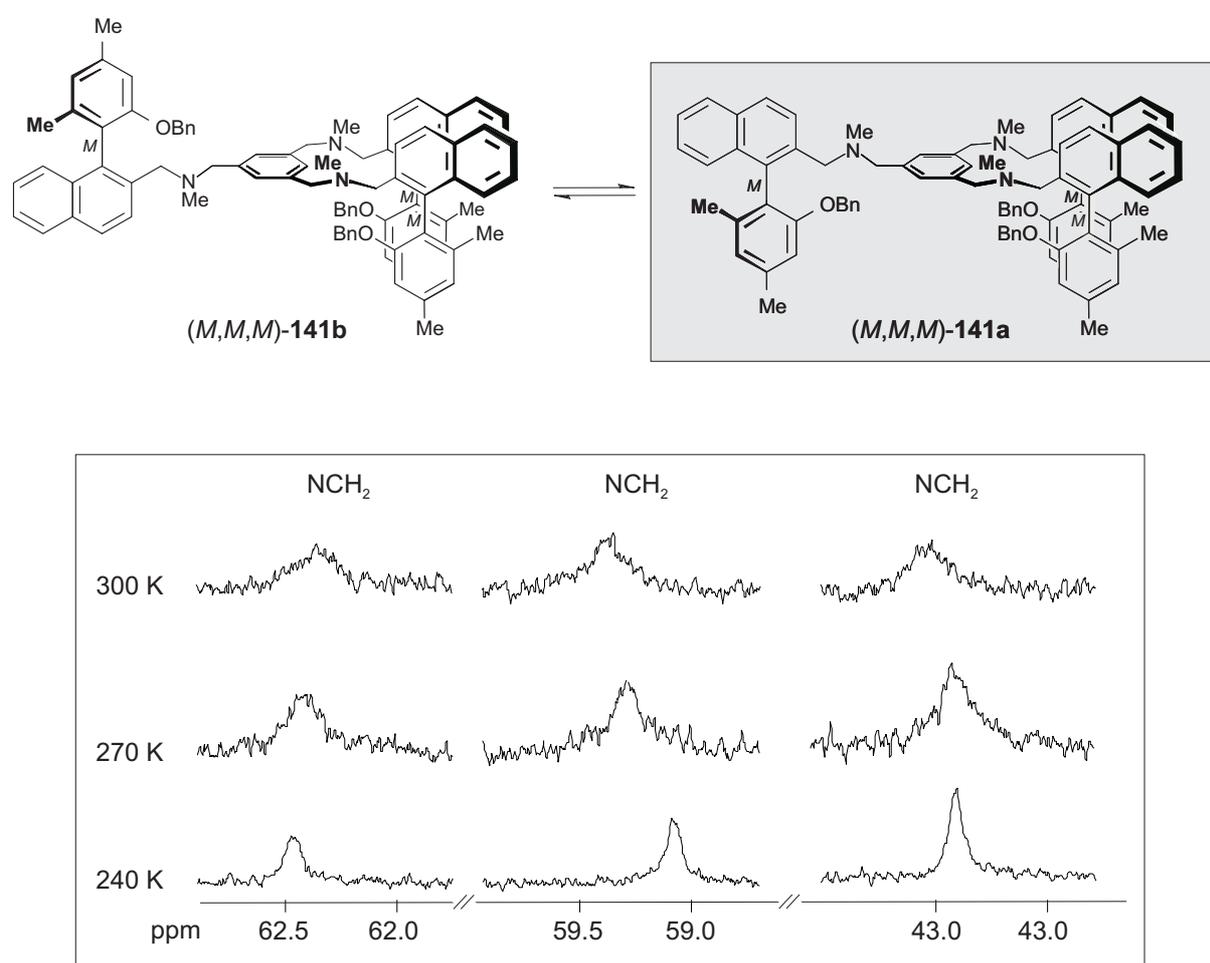


Abb. 25. Denkbare isomere Formen von (M,M,M) -**141** sowie Auszug aus dem ^{13}C -NMR-Spektrum von (M,M,M) -**141** bei $T = 300$ K, 270 K und 240 K (in CDCl_3)

Abschließend wurde ein Versuch mit einem eher pharmakologischen Hintergrund unternommen. Die Naphthylisochinolin-Alkaloide repräsentieren eine junge Naturstoffklasse mit äußerst interessanten biologischen Eigenschaften.^[1,2,219] Durch Kombination dieser

Alkaloide könnten Moleküle mit neuartigen pharmakologischen Profilen erhalten werden. Ein Beispiel hierfür ist Michellamin B [(*M,P*)-**143**], das im Gegensatz zu seinem antimalaria-aktiven 'Monomer' Korupensamin A [(*P*)-**30**]^[220] Anti-HIV-Eigenschaften zeigt.^[221]

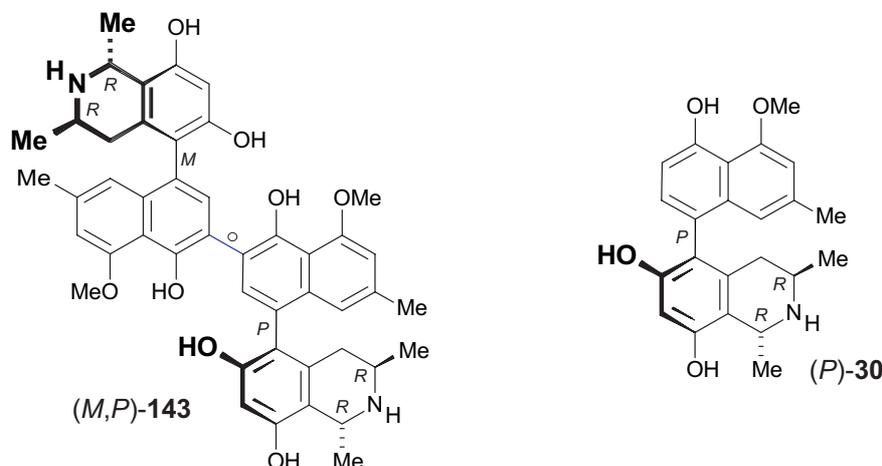
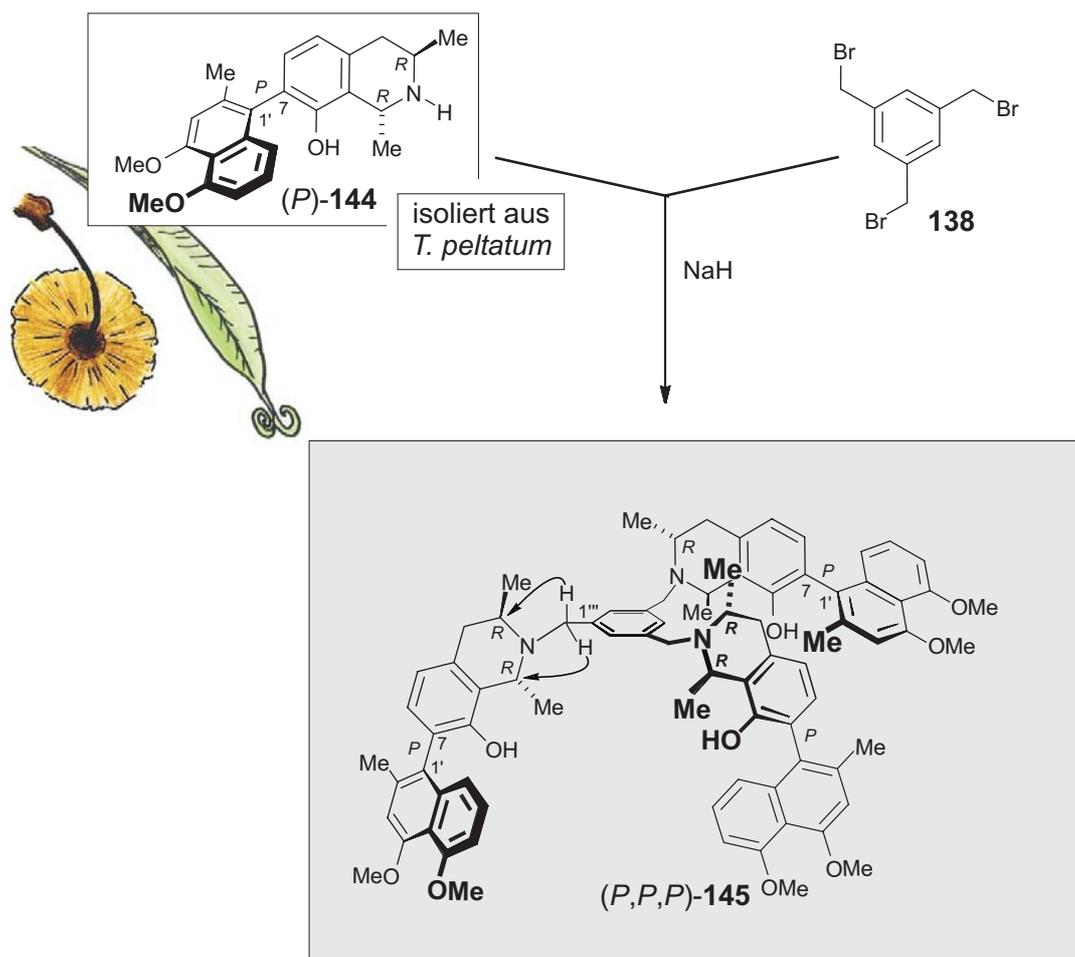


Abb. 26. Das anti-HIV-aktive Naphthylisochinolinalkaloid-Dimer (*M,P*)-**143** sowie sein antimalaria-aktives 'Monomer' [(*P*)-**29**]

Das Tribromid **138** bietet die Möglichkeit, drei dieser Alkaloide miteinander zu verbinden. Als Ausgangssubstanz wurde das in *Triphyophyllum peltatum* reichlich vorkommende^[222] Dioncophyllin A [(*P*)-**144**] gewählt, welches auch in unserem Arbeitskreis totalsynthetisch dargestellt wurde.^[223] Der C_3 -symmetrische Baustein **138** konnte mit vollständig deprotoniertem (*P*)-**144** in (*P,P,P*)-**145** überführt werden (Schema 54). Daß die Bindung zu dem zentralen Mesitylen-Körper in (*P,P,P*)-**145** tatsächlich über die Stickstoffe und nicht über die OH-Gruppen an C-8 erfolgt war, wurde durch HMBC-Wechselwirkungen zwischen C-1 und C-3 zu H-2" bestätigt.

Die Hoffnung, daß durch eine Zusammenfügung mehrerer Alkaloid-Fragmente stärkere Bioaktivitäten erhalten werden, konnte nicht bestätigt werden. Durch das 'Blockieren' des Stickstoffs kamen die Aktivitäten gegen *T. cruzi*, *T. brucei rhodiense* und *P. falciparum* im Vergleich zu 'freiem' (*P*)-**145** vollständig zum Erliegen (siehe Tabelle 2, S. 57). Dies gibt einen Hinweis darauf, daß eine sekundäre Stickstofffunktion für eine Aktivität von Naphthylisochinolinen gegen die oben genannte Erreger zwingend notwendig ist. Im Falle von *P. falciparum* wurde dies auch kürzlich durch QSAR-Untersuchungen bewiesen.^[224,225]



Schema 54. Synthese des 'trimeren' Naphthylisochinolins **(P,P,P)-145**

Tabelle 2. Die Bioaktivitäten von **(P,P,P)-145** im Vergleich zu seinem Monomer Dioncophyllin A [**(P)-144**].

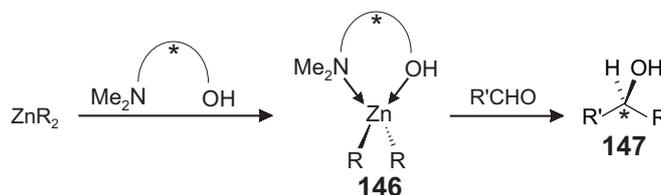
	Aktivität gegen <i>T. cruzi</i> IC ₅₀ [µg/mL] ^{a)}	Aktivität gegen <i>T. brucei rhod.</i> IC ₅₀ [µg/mL] ^{a)}	Aktivität gegen <i>P. falciparum</i> IC ₅₀ [µg/mL] ^{a)}	Aktivität gegen <i>L. donovani</i> IC ₅₀ [µg/mL] ^{a)}
(P)-144	0.7	0.6	0.144	n.b. ^{b)}
(P,P,P)-145	> 90	49.3	1.14	> 30

^{a)} IC₅₀ = Inhibition Concentration: Die Konzentration, bei der das Parasiten-Wachstum innerhalb der Zelle um 50 % verringert wird; ^{b)} n.b. = nicht bestimmbar aufgrund zu starker Zytotoxizität.

6.4 Einsatz der tripodalen Liganden (*M,M,M*)-139 und (*M,M,M*)-142 in der asymmetrischen Et_2Zn -Addition

6.4.1 Die asymmetrischen Et_2Zn -Addition, ein elegantes Verfahren zur stereoselektiven *C,C*-Bindungsknüpfung

Die Addition von Organometallverbindungen an Aldehyde stellt eine der bedeutendsten und bestuntersuchten Reaktionen der organischen Chemie dar. Eine asymmetrische Reaktionsführung kann einfach dadurch erfolgen, indem man durch Zusatz eines chiralen Auxiliars die Additionsreagentien entsprechend modifiziert. Dadurch wird eine Alternative zur stereoselektiven Reduktion prochiraler Ketone eröffnet.^[207] Unglücklicherweise sind die im Allgemeinen verwendeten Grignard- und Alkylolithiumverbindungen zu reaktiv, so daß hier eine effiziente asymmetrische Reaktionsführung kaum erreicht werden kann. Ein Meilenstein in diesem Forschungsfeld war die Entdeckung von OGUNI und OMI,^[226] daß mit chiral modifizierten Et_2Zn hochgradig stereoselektiv eine Addition an Benzaldehyd (**135**) durchgeführt werden kann.^[207] Der Grund hierfür liegt in einer nur schwach polaren $\text{R}^{\delta-}\text{-Zn}^{\delta+}$ -Bindung, die zu unreaktiv ist, um mit Aldehyden zu reagieren. Erst durch Zusatz eines chiralen donorsubstituierten Liganden wird die lineare Struktur der Alkylzink-Verbindung aufgebrochen, und man erhält eine tetraedrisch koordinierte Spezies wie **146**, die in Reaktionen mit prochiralen Aldehyden eingesetzt werden kann und somit einen Zugang zu enantiomerenreinen sekundären Alkoholen **147** eröffnet (Schema 55).^[227,228]



Schema 55. Die asymmetrische Alkylzink-Addition an prochirale Aldehyde

Die am weitesten verbreiteten Auxiliare für diese Reaktion sind zentrochirale Aminoalkohole, wobei (-)-DAIB (**148**),^[229-231] (-)-DBNE (**149**)^[232,233] und (*S*)-DPMPM (**150**)^[234,235] am häufigsten verwendet werden (Abb. 27).

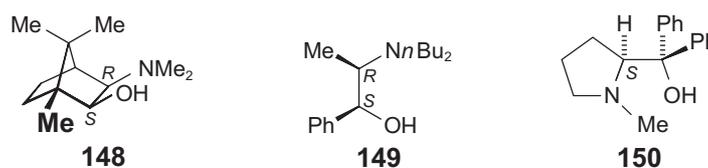


Abb. 27. Strukturen der Aminoalkohole **148-150**^[207, 229-234]

Über die Verwendung axialchiraler Liganden in diesem Feld der asymmetrischen Synthese ist relativ wenig bekannt. C_2 -symmetrische Biarylalkohole, die ansonsten häufig in der stereoselektiven Synthese angewendet werden,^[17-19] liefern in asymmetrischen R_2Zn -Additionen nur dann gute optische Ausbeuten, wenn sie als Biscarboxamide,^[236] als Titan-Komplex^[237,238] oder in oligomerer^[239] oder polymerer Form^[238,240] eingesetzt werden.

Im Bereich der Biarylminoalkohole wurden in jüngster Zeit einige vielversprechende Systeme beschrieben. Erste Versuche wurden von CHAN mit dem Pyridylphenol (*P*)-**151** unternommen.^[241] Auch NOYORI entwickelte mit (*M*)-**152**^[242] ein Motiv, das jüngst von anderen Gruppen wieder aufgegriffen wurde.^[228,243] Dieser Ligand lieferte jedoch nur mäßige optische Ausbeuten. Der Durchbruch gelang mit (*M*)-**153**, einem Auxiliar, das in unserem Arbeitskreis entwickelt wurde.^[52] Die hier erreichbaren Enantiomerenverhältnisse beliefen sich auf bis zu 99:1. Dieses Resultat inspirierte KO *et al.*, die Eignung von (*M*)-**154**, einem Auxiliar mit einer Nobin-artigen Grundstruktur,^[15,16] zu untersuchen (Abb. 28).^[244]

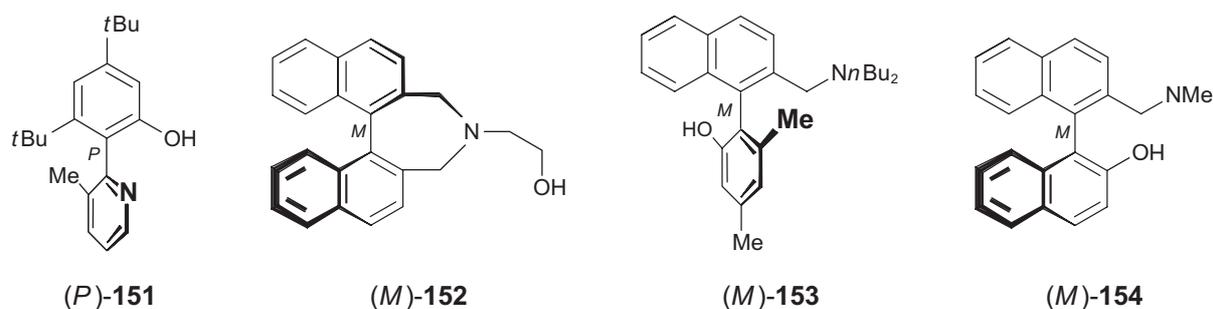


Abb. 28. Beispiele erfolgreicher axialchiraler Aminoalkohole (*P*)-**151**,^[241] (*M*)-**152**,^[242] (*M*)-**153**^[52] und (*M*)-**154**^[244]

Über einen potentiell erfolgreichen Einsatz von C_3 -symmetrischen Hilfsstoffen wurde für diesen Reaktionstyp wenig berichtet.^[209,210] Lediglich **155a**, **155b** und **155c** (Abb. 29, S. 59) sind in der Literatur erwähnt, wiesen aber nur eine äußerst geringe Reaktivität auf. Für einen erfolgreichen Verlauf der Ethylierung von Benzaldehyd (**135**) wurden zehn Äquiv. $Ti(OiPr)_4$ benötigt, wobei der Produktalkohol (*R*)-**119d** mit einem er von maximal 55:45 isoliert werden konnte.

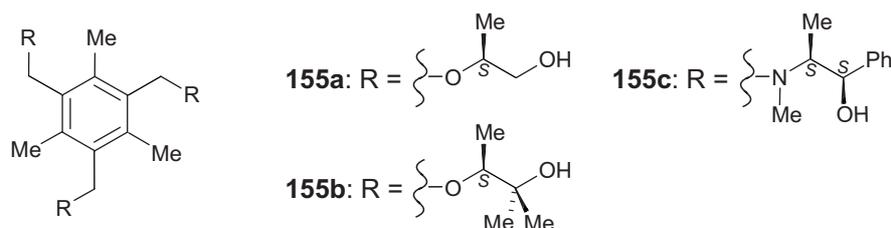
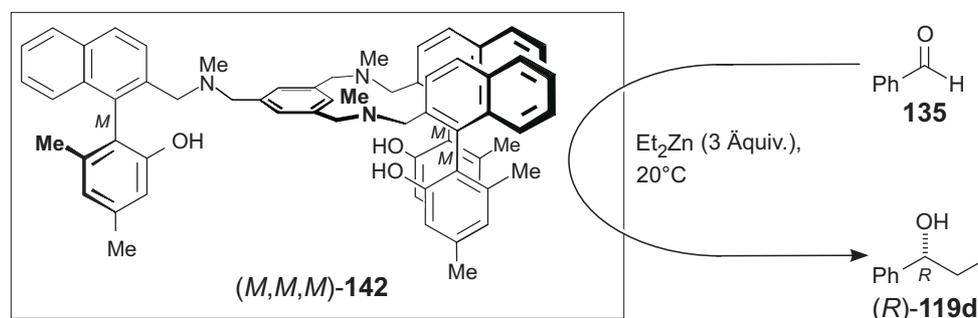


Abb. 29. Strukturen der C_3 -symmetrischen Triole **153**, **154** und **155**

Die Evaluierung einer potentiellen Eignung der dreifach axialchiralen C_3 -symmetrischen Auxiliare (M,M,M) -**139** und (M,M,M) -**142** für die Addition von Et_2Zn an Aldehyde lag wegen der strukturelle Nähe sowohl zu den C_3 -symmetrischen Liganden **155** (Abb. 29) als auch zu dem Biarylminoalkohol (M) -**153** (Abb. 28, S. 59) nahe.

6.4.2 (M,M,M) -**139** und (M,M,M) -**142** als axialchirale Auxiliare in Ethylierungsreaktionen mit Et_2Zn

Als erste Testreaktion zur Untersuchung der Eignung von (M,M,M) -**139** und (M,M,M) -**142** als chiralen Zusätzen in der asymmetrischen Addition von R_2Zn -Reagenzien an prochirale Aldehyde, bot sich die gut etablierte Ethylierung von Benzaldehyd (**135**) mit Diethylzink an, die auch in der Literatur^[207] standardmäßig zur Optimierung der Reaktionsbedingungen genutzt wird. Erste Versuche unternahm man mit (M,M,M) -**142**, wobei man ein besonderes Augenmerk auf mögliche Lösungsmittelleffekte legte, so daß die Addition in Toluol, CH_2Cl_2 und n -Hexan durchgeführt wurde (Schema 56). Die Resultate waren allerdings enttäuschend. Lediglich in n -Hexan wurde **119d** in Spuren gebildet. In Toluol und in CH_2Cl_2 beobachtete man selbst nach Zusatz von $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ keine Reaktion.

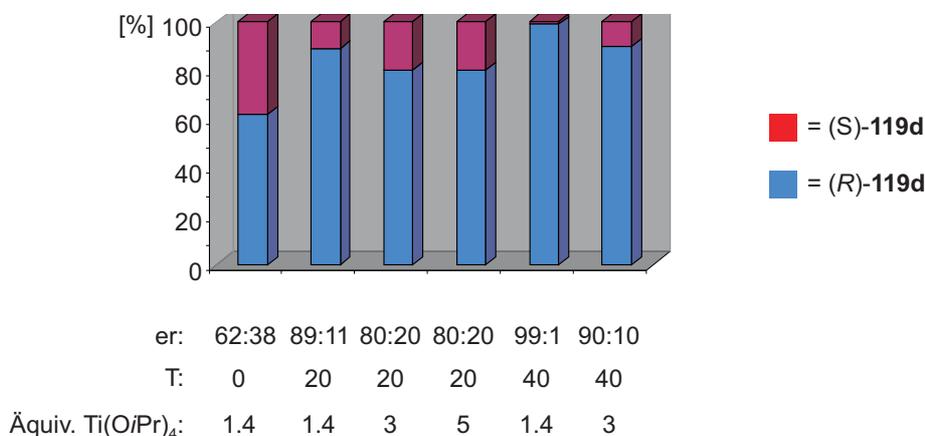
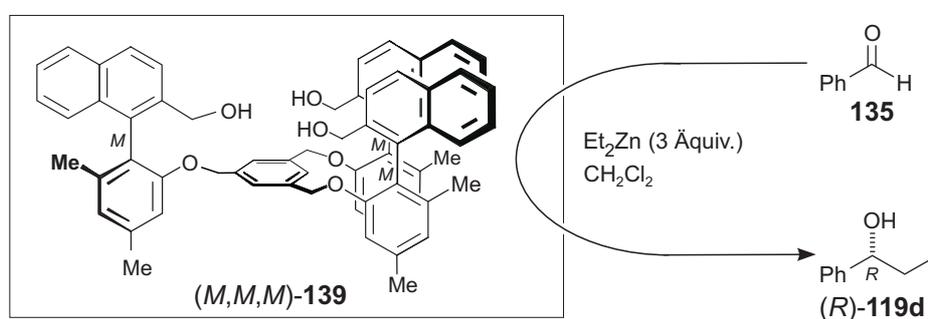


Schema 56. (M,M,M) -**142** als chirales Auxiliar in der Ethylierung von Benzaldehyd (**135**)

Aufgrund der schlechten Resultate, die mit (M,M,M) -**142** erzielt wurden, schwenkte man auf (M,M,M) -**139** als chirales Hilfsmittel in der Ethylierung von **135** um. Zunächst wählte man eine Variante, in der man ohne Zusatz eines Promoters eine direkte Addition von Et_2Zn an Benzaldehyd versuchte. Selbst nach 120-stündigem Rühren konnte hier kein Umsatz detektiert werden. Die nachfolgenden Ansätze konzentrierten sich darauf, einen geeigneten Promoter für diese Reaktion zu finden. Durch den Zusatz geringer Mengen an $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ ^[245] (0.2 bzw. 0.4 Äquiv.) lief die Reaktion zwar ab, jedoch bildete sich der Produktalkohol **119d** nur in Spuren. Erhöhen der Menge des eingesetzten $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ auf 1.4 Äquiv. steigerte den Umsatz auf 100 % bei einem Enantiomerenverhältnis von (R) -**119d**: (S) -**119d** = 89:11. Eine

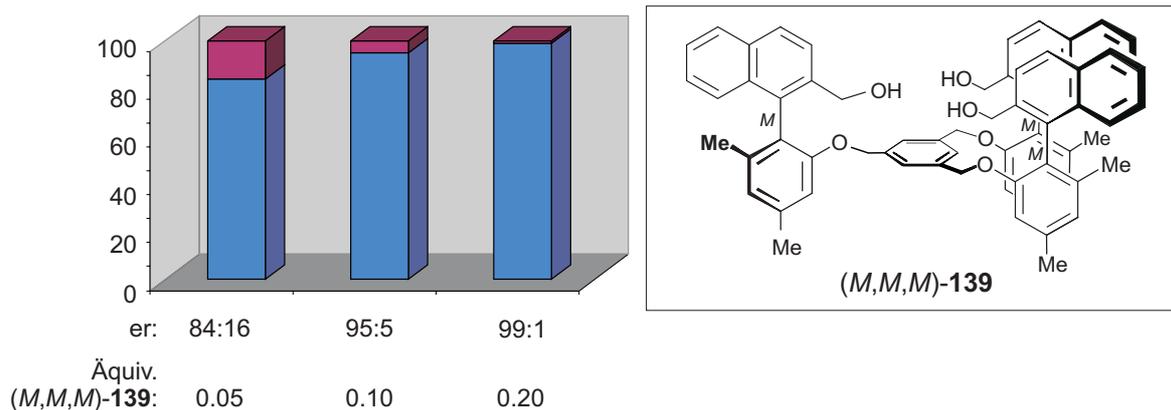
weitere Steigerung der zugesetzten $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ -Menge auf drei oder fünf Äquiv. führte zu einer deutlichen Verminderung der optischen Ausbeute ($er = 80:20$).

Nächste Experimente hatten die Zielsetzung, die optimale Reaktionstemperatur für die Additionsreaktion zu finden. Eine Senkung der Temperatur auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ führte zu einem dramatischen Einbruch im stereochemischen Resultat, das hierbei erzielte Enantiomerenverhältnis betrug lediglich 62:38. Eine Reaktionstemperatur von $40\text{ }^\circ\text{C}$ ergab hingegen eine deutliche Verbesserung der asymmetrischen Induktion ($er \geq 99:1$, in Gegenwart von 1.4 Äquiv. $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$). Der Zusatz von 3 Äquiv. $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ führte, in Analogie zu den bei Raumtemperatur erlangten Ergebnissen, zu einem schlechteren er von 90:10 (Schema 56).



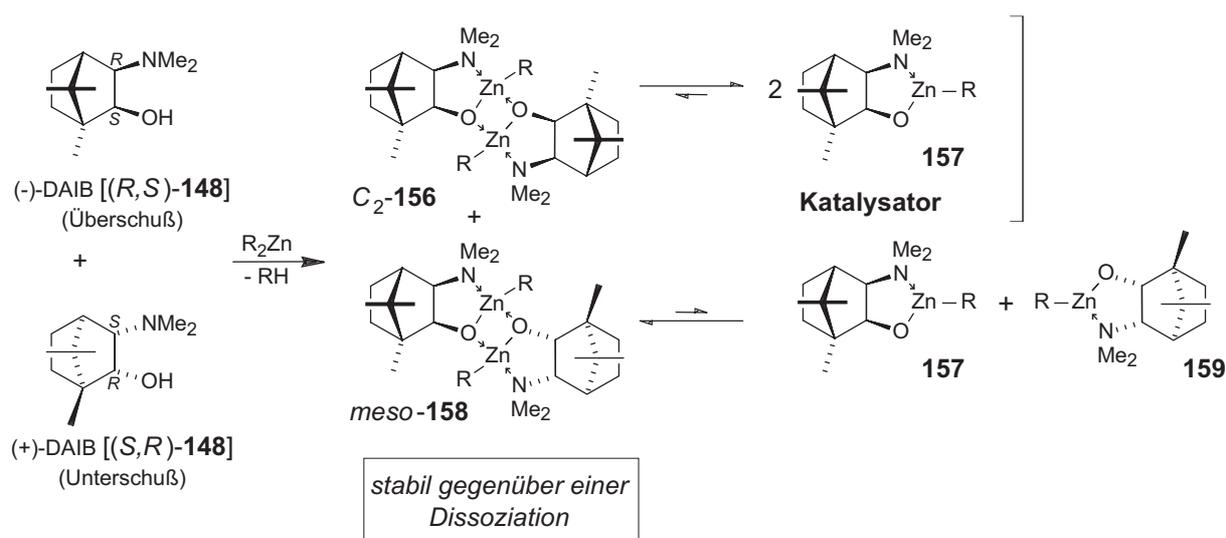
Schema 57. Die asymmetrische Et_2Zn -Addition an Benzaldehyd mit (M,M,M) -139 als chiraalem Auxiliar und $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ als Promotor

Der genaue Bedarf an chiraalem Auxiliar (M,M,M) -139 wurde in einer Versuchsreihe ermittelt, in der man die Menge an zugesetztem (M,M,M) -139 sukzessive von 0.20 auf 0.05 Äquiv. reduzierte. Schon bei der Verringerung auf 10 Mol-% (entspricht 0.1 Äquiv.) (M,M,M) -139 beobachtete man lediglich einen er von 95:5 (Schema 58, S. 62), eine Dezimierung auf 5 Mol-% (entspricht 0.05 Äquiv.) führte zu einem ee von 68 % ($er = 84:16$).



Schema 58. Die Enantioselectivität in der Ethylierung von **135** in Abhängigkeit der Konzentration von (M,M,M) -**139**

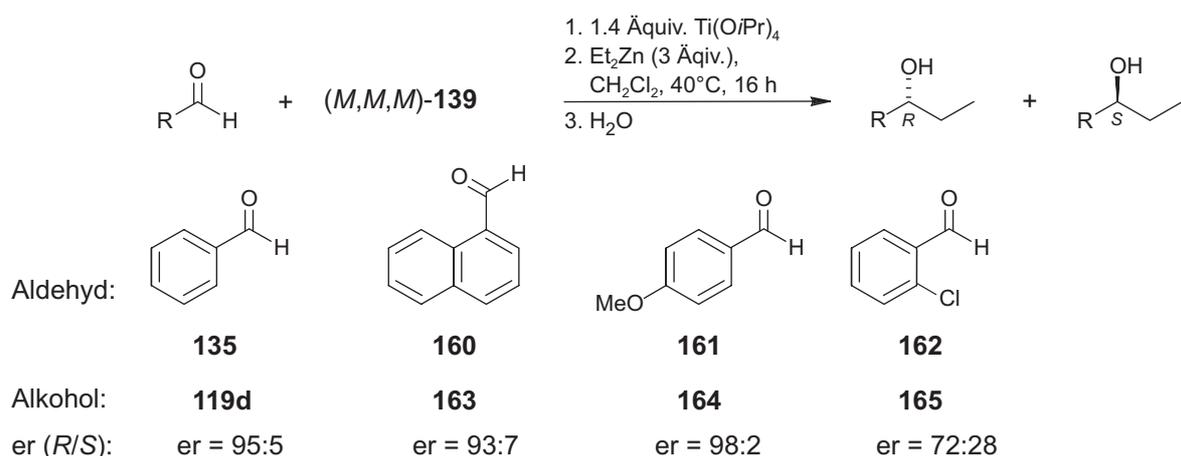
Nachdem die optimalen Reaktionsbedingungen für die Darstellung von **119d** [$T = 40\text{ }^{\circ}\text{C}$; 0.2 Äquiv. (M,M,M) -**139**; 1.4 Äquiv. $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$] identifiziert worden waren, untersuchte man, ob für (M,M,M) -**139** eine nicht-lineare Chiralitätsverstärkung beobachtet werden könnte.^[246,247] Das wohl bekannteste Beispiel für ein solches Phänomen ist die enantioselective Addition von Et_2Zn an **135** in Gegenwart von DAIB (**148**).^[229,231] Eine optische Reinheit des Liganden von nur 15 % führt zu einem er im Produkt **119d** von 97.5:2.5. Dies kann dadurch erklärt werden, daß sich aus Et_2Zn und **148** die in Schema 59 gezeigten Bisaddukte bilden. Während die C_2 -symmetrische Form **156** wieder in das katalytisch aktive Monomer **157** zerfallen kann, ist die *meso*-Form **158** gegenüber einer Dissoziation zu stabil. Dies hat eine kontinuierliche Selbstanreicherung der aktiven Spezies **157** zur Folge (Schema 58).



Schema 59. Ursache der nicht-linearen Chiralitätsverstärkung bei Addition von Et_2Zn an **135** in Gegenwart von DAIB (**146**)^[229,231]

Um zu erfahren, ob bei (M,M,M) -**139**-katalysierten Reaktionen eine nicht-lineare Chiralitätsverstärkung zu beobachten ist, führte man die Ethylierung von **135** mit unterschiedlichen Mischungen von (M,M,M) -**139** und (P,P,P) -**139** durchgeführt. Es konnte jedoch kein nicht-linearer Effekt beobachtet werden, was darauf schließen läßt, daß stabile *meso*-Cluster von **139** nicht gebildet werden.

Abschließend untersuchte man, inwieweit der hier etablierte Katalysator einer breiten präparativen Anwendung zugeführt werden kann. Aus diesem Grunde vollzog man die Ethylierung an den Aldehyden **135**, **160-162**. Die Bestimmung der optischen Reinheiten der Benzylalkohole **119d**, **163-165** erfolgte durch Vergleich mit den literaturbekannten HPLC-Retentionszeiten und dem Vorzeichen der Drehwerte (siehe Experimentaltteil). Neben den aromatischen Aldehyden **135**, **160-162** wurden auch Hexanal und Zimtaldehyd eingesetzt. In den beiden letzten Fällen lief die Reaktion nicht ab. Ebenso scheiterte auch die Verwendung von Me_2Zn als Alkylierungsmittel.



Schema 60. Die (M,M,M) -**139**-katalysierte Ethylierung an verschiedene Aldehyde im präparativen Maßstab

Die in den präparativen Ansätzen erreichten Enantiomerenüberschüsse sind teilweise als sehr gut einzustufen, was der direkte Vergleich der Ethylierung von **135** mit anderen leistungsfähigen Katalysatoren (Tabelle 3, S. 64) zeigt.

Tabelle 3. Vergleich der mit (M,M,M) -**139** erzielten Enantiomerenverhältnisse ($R:S$) im präparativen Maßstab mit den Ergebnissen mit anderen literaturbekannten Katalysatoren.

Aldehyd	Alkohol	(-)-DAIB ^[231] (146)	(-)-DBNE ^[233] (147)	(S)- DPPM ^[234] (148)	(M)- 151c ^[52]	(M,M,M)- 139
135	119d	≥ 99:1	95:5	98.5:1.5	99:1	95:5

Die bisherig erzielten Ergebnisse sind weiter ausbaufähig. Dies könnte durch die Synthese von sterisch anspruchsvolleren Liganden wie (M,M,M) -**166** oder elektronisch modifizierten Derivaten wie (M,M,M) -**167** (Abb. 30) erfolgen, auf die der erarbeitete Reaktionsweg leicht übertragbar sein sollte. Gerade die Tatsache, daß allylische und aliphatische Substrate ungeeignet sind, sprechen dafür, daß die Reaktivität von (M,M,M) -**139** nicht ausreicht, um Alkylzinkreagenzien entsprechend zu aktivieren. Dies könnte leichter durch den elektronenreichen Liganden (M,M,M) -**167** erzielt werden.

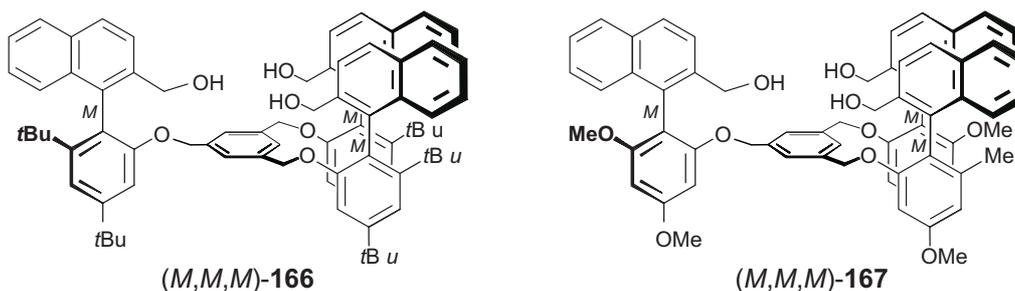


Abb. 30. Die denkbaren Liganden (M,M,M) -**166** und (P,P,P) -**167**

7 2-Aminomethyl-1-phenylnaphthaline als pharmakophores Chassis in der Wirkstoffforschung gegen die Chagas-Krankheit

Unser Arbeitskreis ist medizinisch-chemisch orientiert, was sich u.a. auch in der Beteiligung des neu gegründeten *Sonderforschungsbereich 1961* ('Erkennung, Gewinnung und funktionale Analyse von Wirkstoffen gegen Infektionskrankheiten') äußert. Ein Forschungsschwerpunkt unseres Arbeitskreises liegt auf der Evaluierung und Optimierung potentieller Wirkstoffe gegen Tropenkrankheiten wie Malaria,^[248] Afrikanischer Schlafkrankheit^[249] und Chagas-Krankheit.^[250] Unser Arbeitskreis ist innerhalb eines Netzwerks zur Testung der Substanzen organisiert, so daß alle aus natürlichen Quellen isolierten Verbindungen sowie alle synthetisch hergestellten Intermediate in einer Reihe von biologischen Testsystemen auf ihre potentielle pharmakologische Eignung hin überprüft werden. Bei diesem routinemäßigen Screening fiel das Triflat (*M,R*)-**61** (siehe Abb. 34, S. 70; für die Synthese siehe Schema 13, S. 20) aufgrund seiner guten *In-Vitro*-Aktivität gegen den Erreger der Chagas-Krankheit *Trypanosoma cruzi* bei gleichzeitig äußerst geringer Zytotoxizität und hoher Selektivität auf, was den Anstoß dafür gab, die Bioaktivitäten von 1-Aminomethyl-2-phenylnaphthalinen näher zu untersuchen. Im folgenden soll kurz auf das Krankheitsbild der Amerikanischen Trypanosomiasis und danach auf eine Reihe von Derivatisierungsexperimenten sowie auf die Ergebnisse der biologischen Testungen eingegangen werden.

7.1 Hintergrund: Die Chagas-Krankheit (Amerikanische Trypanosomiasis)

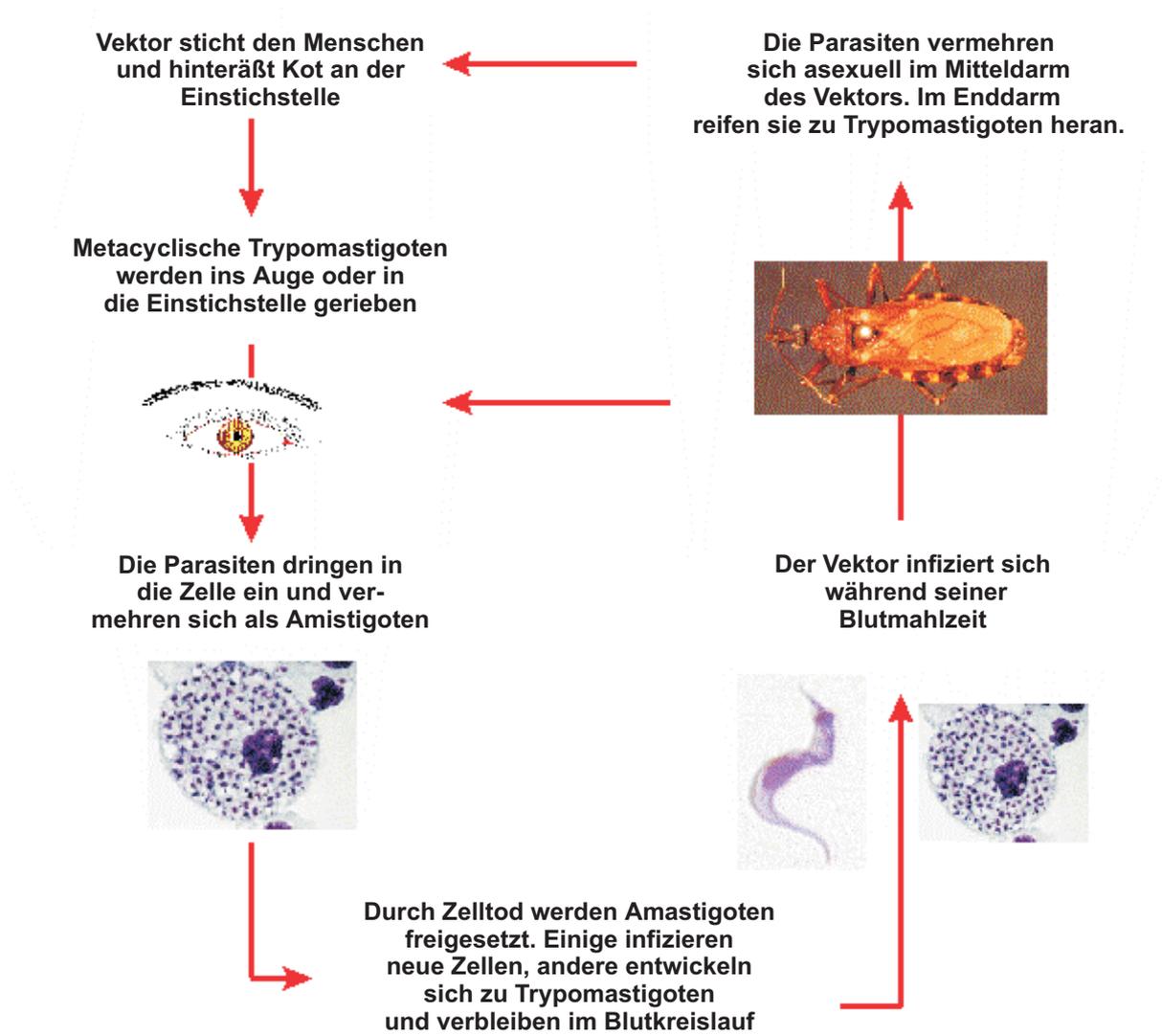
Flagellierte Protozoen der Gattung *Trypanosoma* gehören zu den in tropischen und subtropischen Gebieten am weitest verbreiteten human-pathogenen Parasiten. Sie werden in der Regel durch Insekten übertragen und lösen verschiedene Formen der Leishmaniasis, der Afrikanische Schlafkrankheit oder der Amerikanischen Trypanosomiasis (Chagas-Krankheit) aus.^[251] Mit ca. 18 Millionen Fällen bilden die von der Chagas-Krankheit infizierten Personen die größte Gruppe innerhalb der Trypanosomiasis- und Leishmaniasis-Patienten. Diese Krankheit ist ausschließlich in Mittel- und Südamerika verbreitet (siehe Abb. 31, S. 66, Rechts), wo etwa 100 Millionen Menschen, dies entspricht 25% der dort lebenden Gesamtbevölkerung, der Gefahr einer möglichen Infektion ausgesetzt sind.^[251] Der Parasit wird durch blutsaugende Raubwanzen der Gattungen *Triatoma*, *Rhodnius* und *Pastronylus* übertragen (abgebildet in Abb. 31, S. 666, links, *Rhodnius prolixus*). Zur Infektion kommt es, wenn nach dem Biß mit Trypomastigoten von *T. cruzi* infizierte Fäzes, die die Wanze an der

Einstichstelle zurückläßt, in die Wunde eingebracht werden.^[251] In wenigen Fällen trat auch eine Infektion nach einer Bluttransfusion auf.^[252]



Abb. 31. Die Raubwanze *Rhodnius prolixus* (links) sowie die Verbreitungsgebiete der Chagas-Krankheit^[251] (rechts)

Nach der Übertragung der Krankheit tritt die Infektion zunächst in eine akute Phase ein. Während dieser Zeit (ca. ein bis zwei Monate) stellt sich das Immunsystem des Körpers auf den Parasiten ein, und es kommt zu Fieber und Entzündungserscheinungen, häufig begleitet durch das Romaña-Syndrom (Trias aus Bindehautentzündung, Schwellung der Augenlider und Vergrößerung der Lymphknoten). Die eingedrungenen Trypomastigoten befallen verschiedene Organe, u. a. Herz, Leber und Milz. Dort werden sie phagozytiert, können dann jedoch *intrazellulär* persistieren, da sie verschiedene Verteidigungsmöglichkeiten gegen den Abwehrmechanismus des Wirtes besitzen.^[253] Im Zellinneren vermehren sie sich als Amastigoten (Gestalt der Flagellatenzelle ohne Geißel), die über eine epimastigote Entwicklungsstufe (Gestalt der Flagellatenzelle mit einer am Hinterende entspringenden Geißel) zu Trypomastigoten, der frei im Blut zirkulierenden Form des Parasiten, heranreifen. Nach dem Platzen einer infizierten Zelle können sie neue Zellen befallen oder vom Vektor wieder aufgenommen werden. Im Mitteldarm des Vektors vermehren sich die Parasiten als Epimastigoten (d. h. asexuell), um dann im Enddarm zu den infektiösen Trypomastigoten heranzureifen (Schema 61, S. 67).^[254,255]



Schema 61. Der Lebenszyklus des Parasiten *T. cruzi*^[254,255]

Sobald sich das menschliche Immunsystem an den Parasiten angepaßt hat, geht die Krankheit in eine latente Phase über, in der die Konzentration an Trypomastigoten im Blut sehr gering ist.^[254] Die Patienten sind dann in der Regel beschwerdefrei. Der Parasit ist während dieser Zeit nicht nur durch eine Internalisierung in die Wirts-Zellen geschützt, sondern es wird zusätzlich das Abwehrsystem des Wirts unterdrückt.^[256] Diese Strategie unterscheidet sie vollständig von den afrikanischen Trypanosomen (*T. brucei gambiense* bzw. *rhodesiense*), den Auslösern der Schlafkrankheit. Diese rufen durch eine stetige Veränderung ihrer VSG-Oberflächenstruktur (VSG = Variable Surface Glycoprotein) eine Immunantwort hervor.^[249] Das Immunsystem des Wirts muß sich ständig auf eine 'neue' Variante des Parasiten einstellen, was sich in Fieberschüben äußert. Nach 10-20 Jahren geht die

Amerikanischen Trypanosomiasis in eine chronische Phase über. Diese kann unterschiedliche Symptome aufweisen. Einige Infizierten erleiden einen Abbau des peripheren Nervensystems. Bei ca. 10 % der Erkrankten nimmt die Infektion einen gastro-intestinalen Verlauf, der zu erheblichen Verdauungsschwierigkeiten aufgrund einer Megabildung der betroffenen Organe führt. Ein Drittel der Patienten durchläuft eine kardiologische Variante, in der eine starke Vergrößerung des Herzens beobachtet wird, die häufig zum Tod durch Herzversagen führt. Sowohl bei dem gastro-intestinalen als auch beim kardiologischen Verlauf ist der Grund für die Organvergrößerung vermutlich eine Zerstörung des assoziierten Nervengewebes.^[254]

Die Behandlung der Chagas-Krankheit muß bei allen momentan erhältlichen Medikamenten während des akuten Stadiums des parasitären Befalls erfolgen.^[257] Verwendet werden im Augenblick die in Abb. 32 gezeigten Wirkstoffe: Das Nitrofuranderivat Nifurtimox (**168**) (Bayer: Lampit[®])^[258,259] sowie das Nitroimidazolderivat Benznidazol (**169**) (Roche: Rochagan[®]).^[260-262]

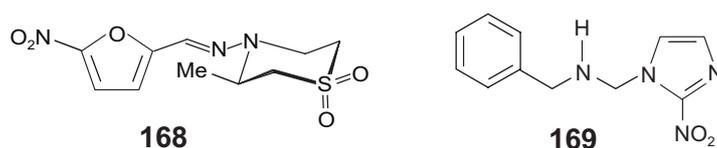


Abb. 32. Die zur Behandlung der Chagas-Krankheit eingesetzten Wirkstoffe Nifurtimox (**168**) und Benznidazol (**169**)

Nifurtimox (**168**) und Benznidazol (**169**) unterscheiden sich erheblich in ihrem Wirkmechanismus. Die Wirkung von **168** beruht auf einer Reduktion der Nitrogruppe durch eine Nitroreduktase. Das entstehende Nitroanionradikal bildet mit Sauerstoff ein Superoxidradikal ($\cdot\text{O}_2^-$) und setzt den Parasiten oxidativem Streß aus.^[263] Das Nitroimidazol-Derivat **169** hingegen stört die Synthese von makromolekularen Verbindungen durch die Bildung kovalenter Intermediate, oder es kommt durch andere Wechselwirkungen mit Zellbestandteilen wie DNA oder Proteinen zu einer Zerstörung des Parasiten.^[264] Ein Nachteil beider Präparate ist, daß sie nur eine geringe Wirksamkeit besitzen und somit in hohen Dosen über einen langen Zeitraum angewendet werden müssen, was zur Folge hat, daß eine große Anzahl an neuropathischen und dermatologischen Nebenwirkungen beobachtet wird. Für **168** wurden Appetitlosigkeit, gastrointestinale Störungen, Störung des ZNS (mit der Folge von vermehrter Schlaflosigkeit)^[265] sowie Herzschädigungen^[266] beschrieben. Des Weiteren stehen **168** und **169** inzwischen im Verdacht, sowohl cancerogenes^[259,267-269] als auch mutagenes^[270,271] Potential zu besitzen.

Gerade die Vielzahl an Nebenwirkungen, die bei **169** dazu führte, daß es vom Markt genommen wurde, machen es zwingend notwendig, hier nach neuen Wirkstoffen zu suchen,

um so mehr, da trotz einiger vielversprechender Erfolge am Tiermodell immer noch keine Impfmethode für die Chagas-Krankheit vorliegt.^[272,273]

7.2 Das pharmakologische Potential von 2-Aminomethyl-1-phenylnaphthalinen

Ein mögliches Potential von Biarylen, die in einer Seitenkette eine Stickstofffunktion tragen, gegenüber Trypanosomen wurde bislang kaum beachtet, lediglich zwei Verbindungen sind bisher in der Literatur beschrieben^[45,46] (Abb. 33). Die deutliche Vernachlässigung dieser potentiellen Leitstruktur ist erstaunlich, da viele natürlich vorkommende Wirkstoffe ein Naphthylfragment enthalten (siehe hierzu unter anderem die Ansamycine^[274] und die in terrestrischen tropischen Pflanzen vorkommenden Naphthylisochinolin-alkaloide^[1,2,169,170,219,221,275-278]). Diese positiven Eigenschaften der zum Teil recht komplizierten Naturstoffe haben unseren Arbeitskreis dazu bewegt, nach vereinfachten Analoga zu suchen,^[279] die die allgemeine Struktur **16** besitzen (Abb. 33, unten).

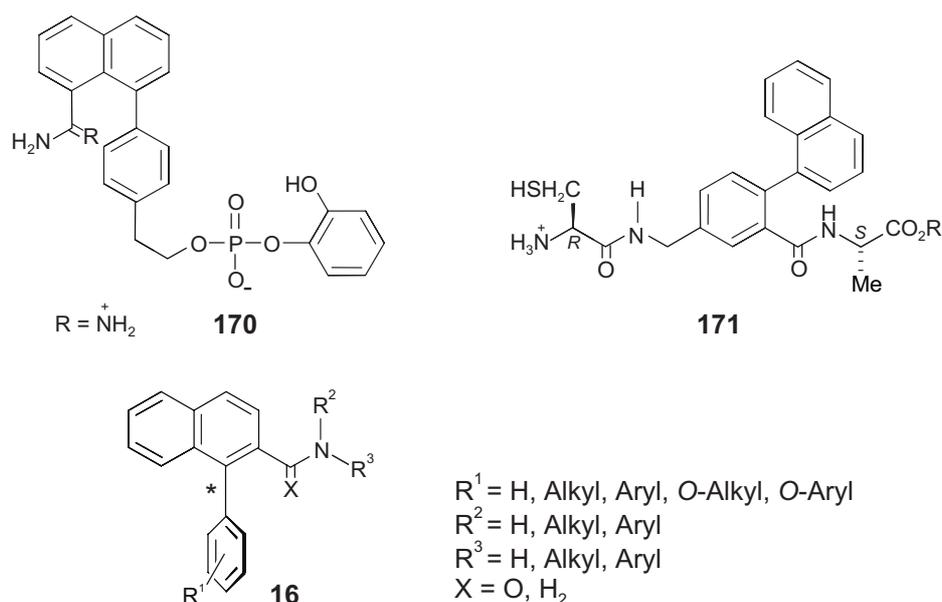


Abb. 33. Die antitrypanosomal-aktiven Biarylverbindungen **170**^[45] und **171**,^[46] sowie der allgemeine Strukturtyp der 2-Aminomethyl-1-phenylnaphthaline (**16**)

Im Rahmen der Ligandensynthese von (*M*)-**12** und (*M*)-**13** (siehe Kapitel 3.2.2, S. 16 und 3.2.3, S. 26) wurden zahlreiche Verbindungen synthetisiert, die sich vom allgemeinen Strukturtyp **16** ableiten, so daß sich an diesen ein erstes Screening für das pharmakologische Profil dieser Substanzklasse durchführen ließ.^[280,281] Auffällig war in diesen Tests das Triflat (*M,R*)-**61** aufgrund seiner ausgeprägten Aktivität ($\text{IC}_{50} = 2.5 \mu\text{g/mL}$) gegen den Erreger der Chagas-Krankheit, *T. cruzi* (Abb. 34, S. 70).

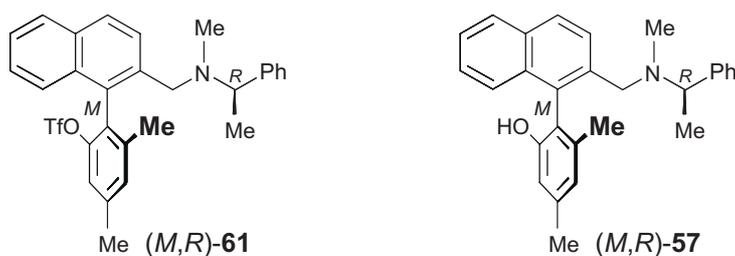
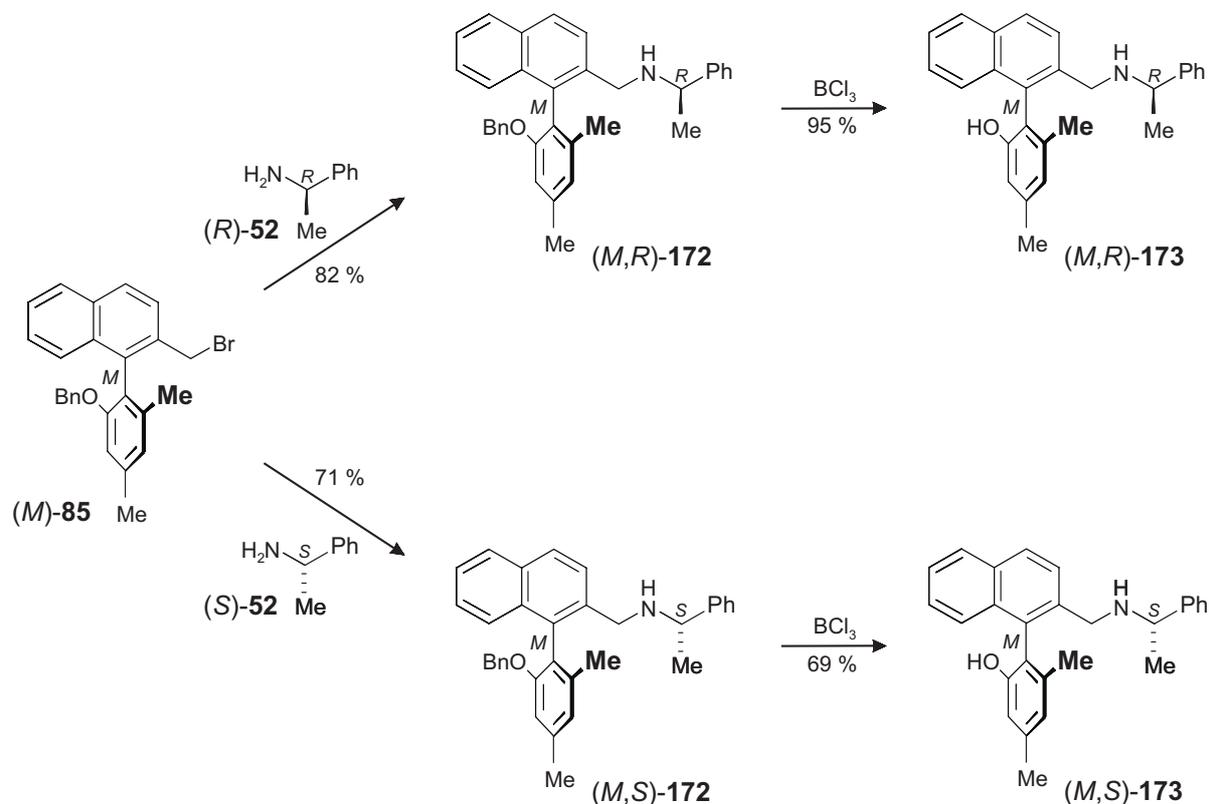


Abb. 34. Das hochgradig antitrypanosomal-aktive Triflat (*M,R*)-**61**^[139]

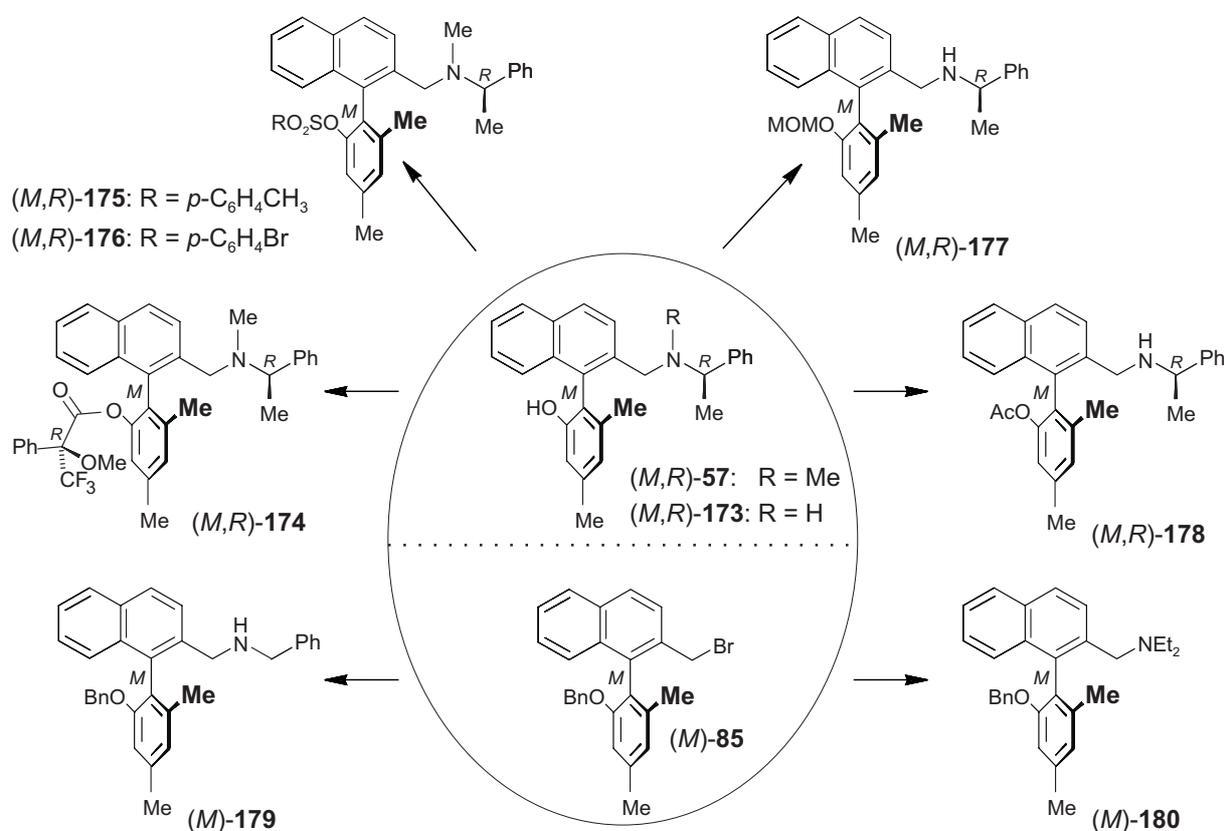
In nächsten Versuchen sollte geklärt werden, ob (*M,R*)-**61** der aktivste Vertreter ist oder ob man durch einfache Modifikationen eine noch schlagkräftigere und somit besser einsetzbare Verbindung erhalten könnte. Als geeignete Precursor für weitere Derivatisierungen wurden neben (*M,R*)-**57** [Abb. 34; zur Darstellung von (*M,R*)-**57** siehe Schema 13, S. 20] und (*M*)-**85** die Aminoalkohole (*M,R*)-**173** und (*M,S*)-**173** in Betracht gezogen, da dies zudem die Untersuchung des Einflusses eines zentrochiralen Fragments erlaubte. Die Aminoalkohole (*M,R*)-**173** und (*M,S*)-**173** waren ausgehend von (*M*)-**85** durch Aminierung mit (*R*)-**52** und (*S*)-**52** zu (*M,R*)-**172** und (*M,S*)-**172**, gefolgt von einer Debenzylierung der Phenolfunktion, zugänglich (Schema 62).



Schema 62. Synthese der axialchiralen Aminoalkohole (*M,R*)-**173** und (*M,S*)-**173**

Die (*S*)-konfigurierten Verbindungen (*M,S*)-**172** und (*M,S*)-**173** wiesen eine starke Zytotoxizität auf (siehe Tabelle 4, S. 75), so daß dieses Strukturelement nicht weiter in Betracht gezogen wurde.

Für die anschließende Testung wurden ausgehend von (*M,R*)-**57**, (*M*)-**85** und (*M,R*)-**173** *O*-alkylierten Derivate (*M,R*)-**174**–(*M*)-**180** mittels etablierter Standardoperationen synthetisiert (Schema 63). Dabei wurden besondere Hoffnungen in die Verbindungen (*M,R*)-**174** und (*M,R*)-**175** sowie (*M,R*)-**176** gesetzt, da sie entweder eine SO₃- oder eine CF₃-Gruppe enthielten und somit die größte strukturelle Ähnlichkeit zu (*M,R*)-**61** aufwiesen.

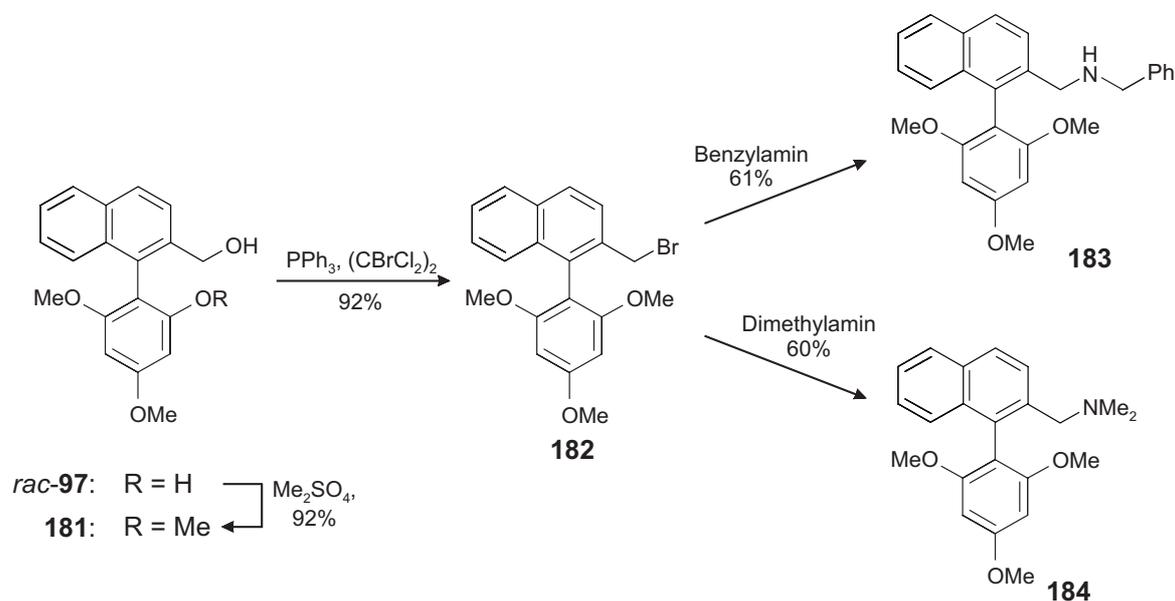


Schema 63. Synthese der *O*-alkylierten Derivate (*M,R*)-**174**–(*M*)-**180**

Die hier erhaltenen Derivate (*M,R*)-**174**–(*M*)-**180** wiesen alle eine erheblich schlechtere Aktivität und/oder eine ausgeprägtere Cytotoxizität als (*M,R*)-**61** auf. Dies deutete darauf hin, daß ein Vorhandensein sowohl des Schwefels als auch der CF₃-Gruppe notwendig ist.

Für eine spätere Anwendung als Wirkstoff wäre es vorteilhaft, Derivate zu identifizieren, deren Biarylachse kein stabiles Chiralitätselement darstellt, da die Synthese dann über eine präparativ einfacher zu verwirklichende Kreuzkupplung^[27-34] erfolgen könnte. Als mögliche Zielverbindungen wurden die Amine **183** und **184** in Betracht gezogen, die ausgehend von

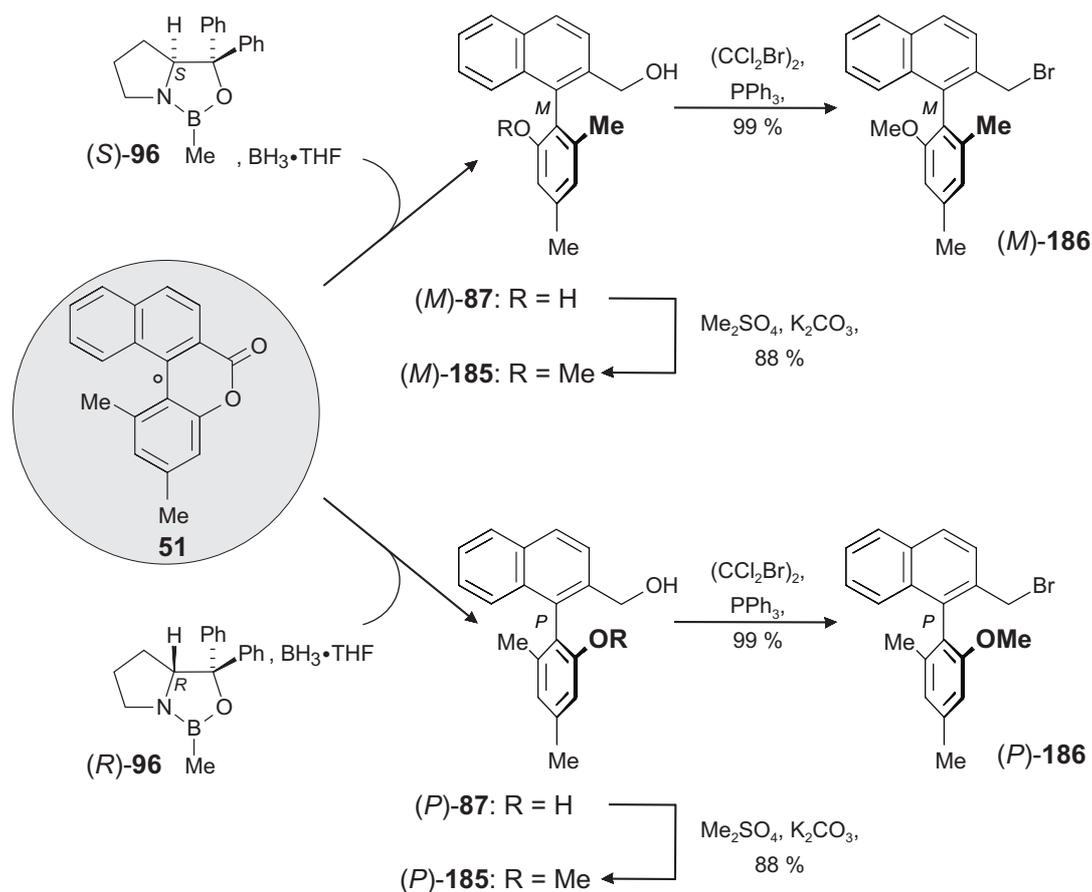
rac-**97** in drei Stufen (*O*-Methylierung zu **181**, Hydroxyhalogenaustausch zu **182** und Aminierung zu **183** und **184**) erhältlich waren (Schema 64).



Schema 64. Auf dem Weg zu achiralen Analoga durch Vermeidung von Axialchiralität

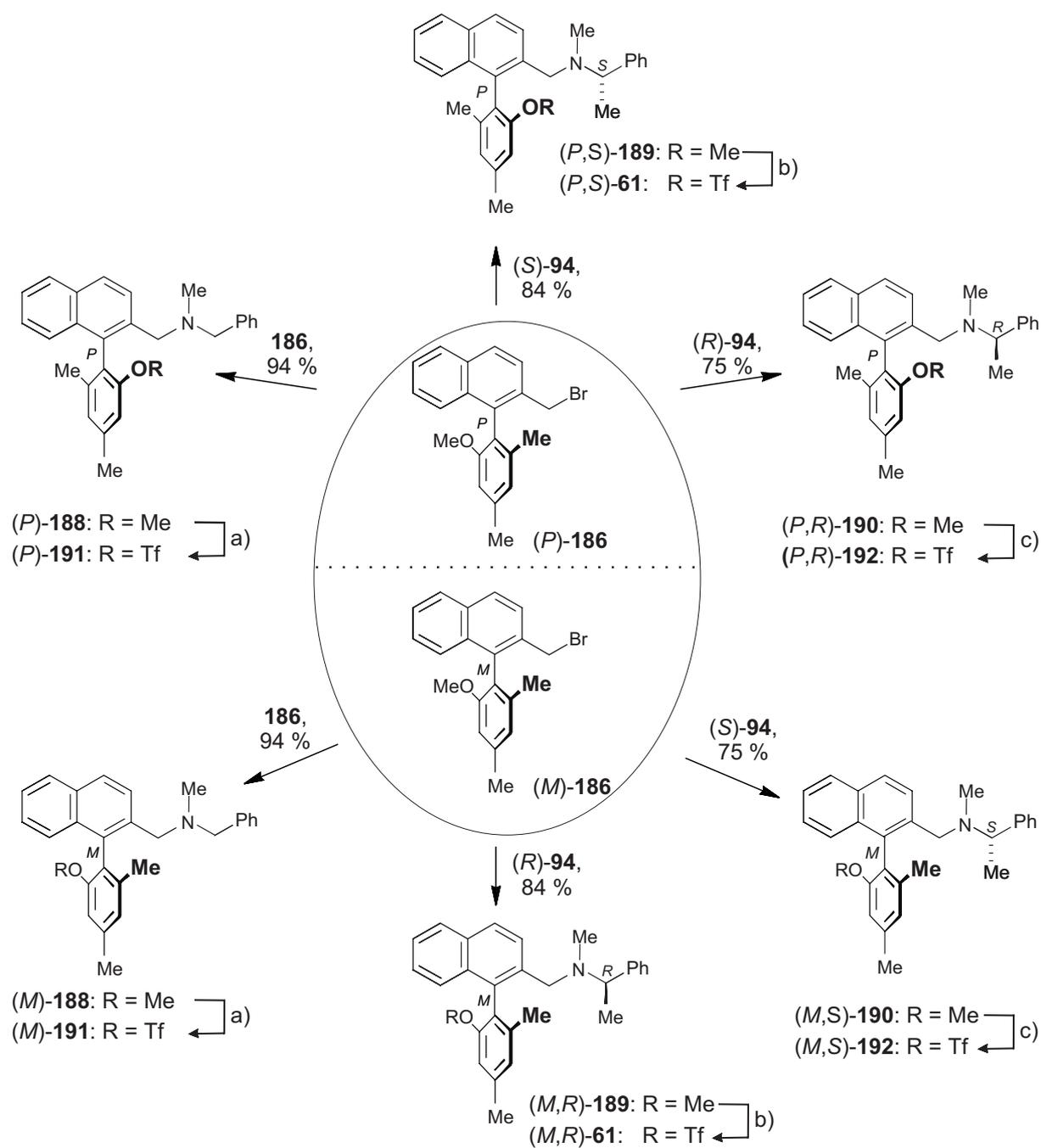
Auch hier wurde die Beobachtung gemacht, daß sich entweder die Selektivitäten oder die Wirkungen verschlechterten. Es kann somit angenommen werden, daß das Vorhandensein des stereogenen Elementes der Biarylachse erforderlich ist.

Nachdem deutliche Hinweise erhalten worden waren, daß die Triflatgruppe in (*M,R*)-**61** für die gute Aktivität gegen *T. cruzi* verantwortlich ist, fehlte der Beweis, daß die Konfiguration an der Biarylachse spezifisch (in diesem Fall *M*) ist und ob ein *R*-konfiguriertes Amin-Fragment in der benzyliischen Seitenposition vorhanden sein muß. Dies ließe sich einfach durch ein Konkurrenzexperiment überprüfen, indem man alle denkbaren Formen des Typs **61** synthetisierte, was sich leicht mit dem in unserem Arbeitskreis entwickelten 'Lacton-Konzept' verwirklichen lassen sollte. Ein unschlagbarer Vorteil dieser Methodik ist die Möglichkeit einer atropdivergenten Reaktionsführung.^[39-43] All die genannten Triflate sollten ausgehend von einer Vorstufe durch wenige Reaktionsschritte zugänglich sein. Als Ausgangsmaterial wurde das Lacton **51** gewählt, welches in drei Synthesestufen in die Bromether (*M*)-**186** und (*P*)-**186** transformiert wurde (Schema 65, S. 73).


 Schema 65. Synthese der Bromether **(M)-186** und **(P)-186**

Die jeweilige Amin-Funktion wurde durch nucleophile Substitution des Broms in **186** eingeführt, was **188**, **189** und **190** lieferte. Entschützung der 2'-Hydroxyfunktion mit HBr gefolgt von einer Triflierung mit Tf_2O in Gegenwart von DABCO ergab **61**, **191** und **192** (Schema 66, S. 74).

Bei den Ergebnissen der Biotestung der Aminotriflate **61**, **191** und **192** war ein eindeutiger Trend zu erkennen. Die *M*-konfigurierten Derivate lieferten jeweils bessere Aktivitäten als die entsprechenden *P*-konfigurierten Derivate (siehe Tabelle 4, S. 75). Die größte Aktivität wurde mit **(M)-191** erzielt ($\text{IC}_{50} = 1.6 \mu\text{g/mL}$ bei $\text{IC}_{50}/\text{MIC} = >90 \mu\text{g/mL}$). Weiterhin war auffällig, daß bei vorgegebener Achsenkonfiguration die *R*-konfigurierten Verbindungen eine stärkere Aktivität zeigten [siehe z.B. **(M,R)-61** mit einem IC_{50} von $2.5 \mu\text{g/mL}$ vs. **(M,S)-192** mit einem IC_{50} von $4.6 \mu\text{g/mL}$].



Schema 66. Darstellung der Triflate **61**, **191** und **192**: a) 1. HBr, 2. Tf₂O, 82 %; b) 1. HBr, 2. Tf₂O, 71 %; c) 1. HBr, 2. Tf₂O, 76 %

Tabelle 4. Antitrypanosomale Aktivitäten, Cytotoxizitäten einiger ausgewählter Biarylverbindungen.^[280,282,139]

Substanz	Aktivität gegen <i>T. cruzi</i> IC ₅₀ [µg/mL] ^{[a],[b]}	IC ₅₀ /MIC ^{[c],[d]} [µg/mL] Zytotoxizität (L6)
(M,R)-53	5.8	30
(M,R)-54	22.1	92
(M,R)-61	2.5	>90
(P,S)-61	49.5	n.b. ^[e]
(M,R)-62a	0.6	2.6
rac-76	58.6	90
rac-80	70.8	>90
(M)-86	8.5	>90
(M)-90	5.4	18.2
(M,S)-95a	7.09	91.9
(P)-100	1.6	16.2
rac-100	8.7	>90
(P)-103	6.8	14.9
(M,R)-172	42.9	90
(M,S)-172	4.6	>90
(M,S)-173	1.8	10
(M,R)-177	2.1	11.7
(M,R)-178	1.4	2.8
(M)-179	5.6	7.2
183	19.5	38.1
184	16.6	21.3
(M,R)-174	10.9	>90
(M,R)-175	14.5	>90
(M,R)-176	37.8	n.b. ^[e]
(M)-188	8.5	–
(P)-188	6.7	–
(M,R)-189	2.4	14.1
(P,S)-189	7.4	–
(M,S)-190	1.4	5.5
(P,R)-190	5.3	–
(M)-191	1.6	>90
(P)-191	9.0	>90

Substanz	Aktivität gegen <i>T. cruzi</i> IC ₅₀ [µg/mL] ^{[a],[b]}	IC ₅₀ /MIC ^{[c],[d]} [µg/mL] Zytotoxizität (L6)
(<i>M,S</i>)- 192	4.6	67
(<i>P,R</i>)- 192	11.3	>90

[a] IC₅₀ = Inhibition Concentration: Die Konzentration, bei der das Parasiten-Wachstum innerhalb der Zelle um 50 % verringert wird. [b] Standard: Benznidazole (**169**), IC₅₀ = 0.4. [c] MIC = Minimum Inhibitory Concentration: Die minimale Konzentration eines antimikrobiellen Wirkstoffs, der das Wachstum eines Mikroorganismus verhindert. [d] Mefloquine, IC₅₀ = 2.8. [e] n.b. = nicht bestimmt.

7.3 Antitumorale Aktivitäten ausgewählter 2-Aminomethyl-1-phenylnaphthaline

Die cytotoxischen Eigenschaften der Verbindungsklasse der 2-Aminomethyl-1-phenylnaphthaline wurde bereits vor einiger Zeit beschrieben. Man findet hierzu in der Literatur eine von der CIBA-Geygi patentierte Antifungizide-Aktivität.^[283] Gerade Verbindungen, die einen Amidrest tragen, erwiesen sich in diesem Anwendungsfeld als besonders effizient. Untersuchungen zu Derivaten, in denen der Stickstoff nicht als Amid gebunden ist, wurden bisher nicht durchgeführt. Einige der in dieser Dissertation synthetisierten Biarylverbindungen zeigten eine äußerst selektive und sehr gute Antitumor-Aktivität (Abb. 35).^[282,284] Gerade das Aminotriflat *rac*-**80** fiel aufgrund seiner geringen effektiven Dosis (ED₅₀ = 1.5 µg/mL) gegenüber L5178y-Zellen als mögliche Leitstruktur auf (Tabelle 5, S. 77 sowie Abb. 35).

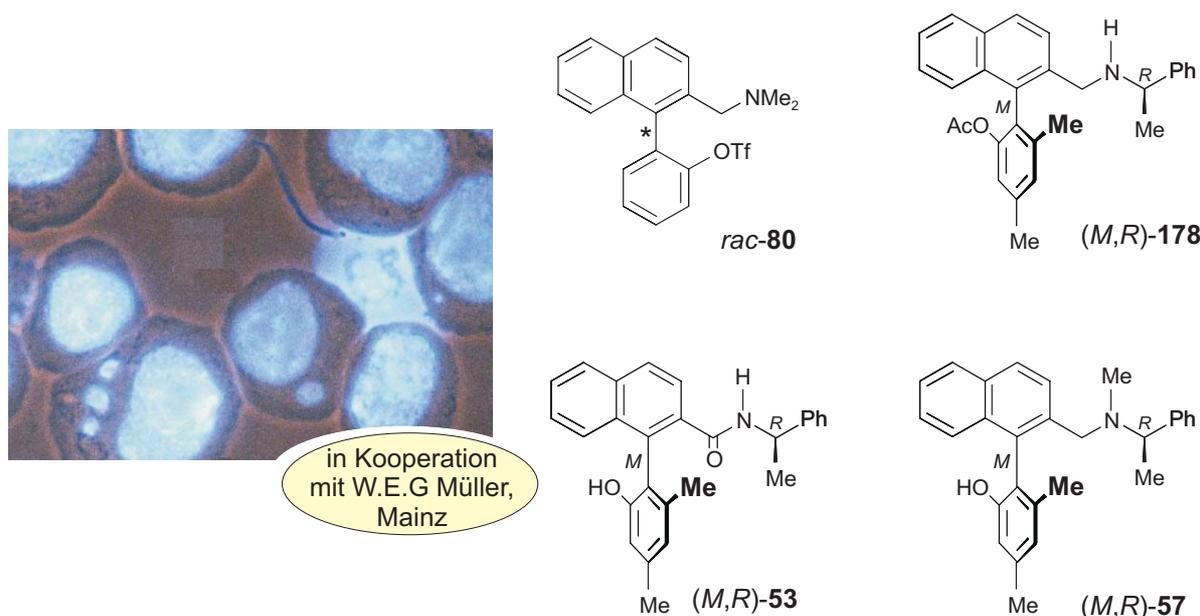


Abb. 35 Die antitumor-aktiven Biarylverbindungen (*M,R*)-**53**, (*M,R*)-**53**, *rac*-**80** und (*M,R*)-**178**

Die antitumorale Aktivität (siehe Tabelle 5) der synthetisierten 1-Phenyl-2-aminomethylnaphthaline wurde in der Arbeitsgruppe W. E. G. MÜLLER, Universität Mainz,^[284] nach literaturbekannten Methoden^[285] an einer Reihe von Tumor-transformierten Zellen (L5178y, HeLa, PC12) bestimmt.

Tabelle 5. Antitumor-Aktivitäten einiger ausgewählter Biaryl-Verbindungen.^[282,139]

Substanz	Aktivität gegen L5178y-Zellen		Aktivität gegen HeLa-Zellen		Aktivität gegen PC12-Zellen	
	Wachstums- hemmung [%]	ED ₅₀ ^[a]	Wachstums- hemmung [%]	ED ₅₀ ^[a]	Wachstums- hemmung [%]	ED ₅₀ ^[a]
<i>(M,R)</i> - 53	48.6	4.5 ± 0.5	1.9	>>5	0	>>5
<i>(M,R)</i> - 57	69.7	3.7 ± 0.3	13.0	> 5	0	>>5
<i>rac</i> - 79	41.9	3.9 ± 0.4	0	>5	0	>5
<i>rac</i> - 80	94.3	1.5 ± 0.2	6.7	> 5	1.7	> 5
183	51.6	4.0 ± 0.3	12.7	>5	0	>5
184	50.4	4.2 ± 0.5	0	>5	4.2	>5
<i>(M,R)</i> - 178	66.9	5.2 ± 0.7	17.4	>5	0	>5
<i>(M)</i> - 179	46.8	3.7 ± 0.3	6.8	>5	0	>5
<i>(M,R)</i> - 175	21.6	32.7 ± 0.2	2.4	>5	0	>5

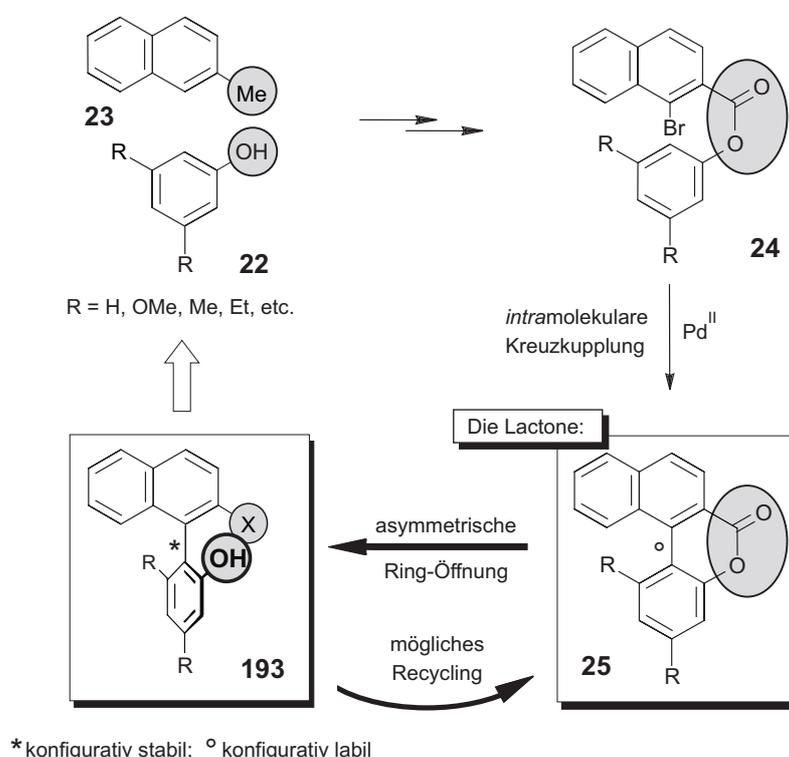
[a] ED₅₀ = Effektive Dosis: Die Dosis, die bei 50 % der Zellpopulation den gewünschten Effekt auslöst.

Anhand der Testergebnisse wurde deutlich, daß die untersuchten 1-Phenyl-2-aminomethylnaphthalin-Derivate bei niedrigen Konzentrationen die Zellporforation von L5178y-Zellen entscheidend reduzieren. Besonders stark hemmend war *rac*-**80** mit einer ED₅₀-Konzentration von 1.5 ± 0.2 µg/mL. Auch die anderen getesteten 1-Phenyl-2-aminomethylnaphthalin-Derivate wiesen in den Zellkulturansätzen gute bis sehr gute Aktivitäten auf, wobei bemerkenswert war, daß lediglich L5178y-Zellen und nicht HeLa- und PC-12-Zellen angegriffen werden, was auf eine ausgeprägte Selektivität dieser Verbindungsklasse und somit auf eine potentielle Eignung als Anti-Krebsmittel hinwies.^[282]

Gerade die leichte synthetische Zugänglichkeit der stark aktiven Verbindungen *(M,R)*-**53**, *(M,R)*-**57**, *rac*-**80** und *(M,R)*-**178** (siehe Abb. 35, S. 76) mit Hilfe des in unserem Arbeitskreis entwickelten 'Lacton-Konzepts'^[39-43] machen die Klasse der 1-Phenyl-2-aminomethylnaphthaline, wie hier gezeigt, zu einem lohnenden Gebiet im Bereich der Wirkstoffforschung.

8 Zusammenfassung

Das Phänomen der Axialchiralität von Biarylverbindungen wurde erstmalig 1922 beschrieben.^[286] Jedoch wurde die Suche nach stereoselektiven Zugangswegen zu dieser Stoffklasse lange Zeit vernachlässigt, obwohl derartige Verbindungen außergewöhnliche pharmakologische Aktivitäten aufweisen^[1,2] und das Strukturelement der rotationsgehinderten Biarylachse in immer mehr chiralen Liganden, Auxiliaren und Reagenzien als stereogenes Element auftritt.^[17-19] In unserer Arbeitsgruppe gelang durch die Entwicklung der 'Lacton-Methodik' ein konzeptionell völlig neuartiger Zugang zu rotationsgehinderten und somit optisch aktiven Biarylen. Dieses Verfahren ist einzigartig, da es die beiden entscheidenden Reaktionsschritte, die Bildung der Biarylbindung sowie die Festlegung der Stereochemie, zeitlich voneinander separiert, was eine unabhängige Optimierung erlaubt. Die entscheidenden Schlüsselintermediate sind die konfiguratив noch nicht festgelegten Biaryllactone **25**, welche nach Vorfixierung der beiden molekularen Hälften **22** und **23** mittels einer Esterbrücke, wie in **24** gezeigt, durch eine *intramolekulare Kreuzkupplung* erhalten werden. Diese Lactone sind nicht flach, sondern liegen in einem Gleichgewicht als racemische Mischung ihrer beiden atropisomeren Formen vor. Aus diesem Gleichgewicht ist es möglich, mittels chiraler Nucleophile im Sinne einer dynamisch kinetischen Racematspaltung unter externer Stereoinduktion konfiguratив stabile Biaryle wie **193** in atropisomerenreiner Form zu erhalten.^[39-43]

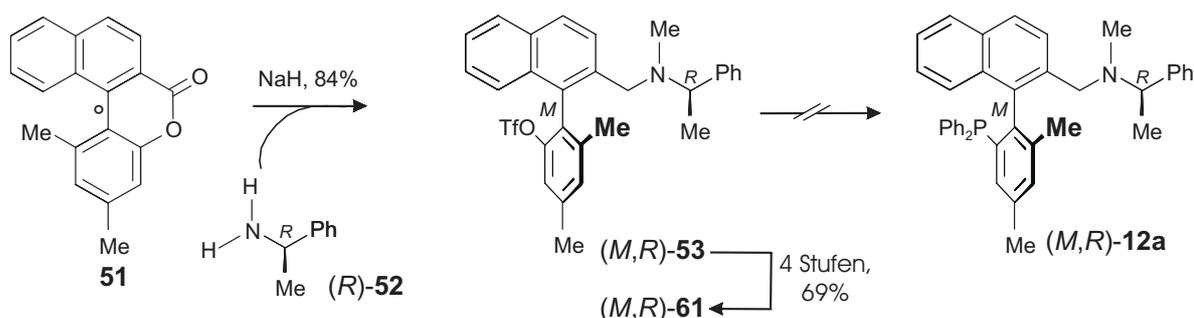


In dieser Dissertation sollte das oben beschriebene Syntheseprinzip zur Synthese einer Reihe axialchiraler *P,N*- und Phosphinliganden genutzt werden. Des Weiteren wurde die Etablierung von Zugangswegen zu dreifach axialchiralen tripodalen Liganden mit unterschiedlicher Topologie angestrebt. Das katalytische Potential dieser verschiedenen Auxiliare sollte in einigen gängigen Testreaktionen wie Hydrosilylierungen, asymmetrischen Diethylzink-Additionen und atropselektiven Suzuki-Kupplungen evaluiert werden. Ein weiteres Ziel war die Entwicklung effektiver Darstellungsmethoden für vereinfachte Naturstoffanaloga, die potentielle Wirkstoffe gegen Tropenkrankheiten, z.B. gegen die Chagas-Krankheit, und Tumorleiden sind.

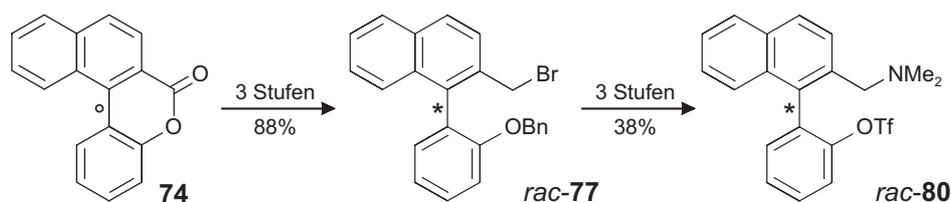
Im einzelnen wurden folgende Ergebnisse erzielt:

- Erstmals sollten *P,N*-funktionalisierte axialchirale Biarylliganden, die als Auxiliare in der asymmetrischen Synthese dienen könnten, nach dem 'Lacton-Konzept' dargestellt werden.

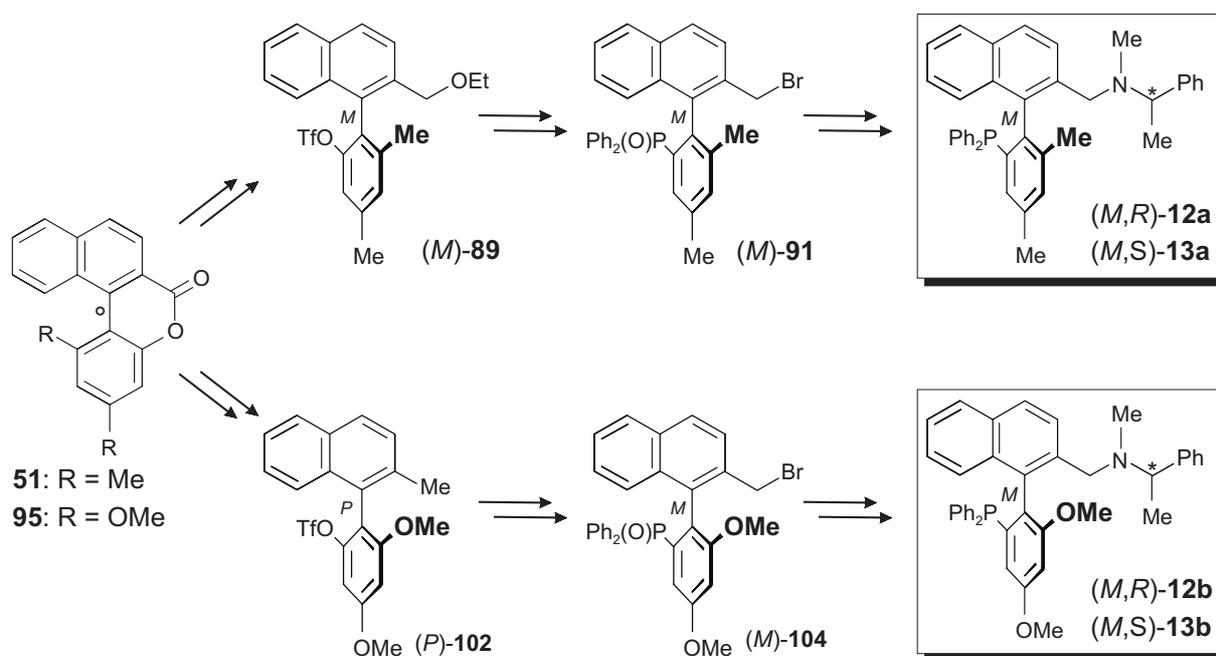
Zunächst wählte man eine Syntheseroute, bei der die Stickstoff-Funktionalität schon bei der atropselektiven Ringöffnung des biarylverbrückten Lactons **51** in das Molekül eingeführt wurde. Den gewünschten Liganden (*M,R*)-**12a** ausgehend vom Lacton **51** über das Triflat (*M,R*)-**61** aufzubauen, scheiterte bei der Pd(0)-assistierten Einführung der Phosphorfunktion. Auch die Pd(0)-katalysierte Aminierung nach BUCHWALD^[146-148] sowie die Reduktion des Triflats (*M,R*)-**61** mißlangen. All dies legte den Schluß nahe, daß die benzyliche Aminfunktion dafür verantwortlich war, daß Pd(0)-katalysierte Reaktionen, die einen Austausch der Triflatfunktion erlauben, an dieser Position nicht ablaufen können.



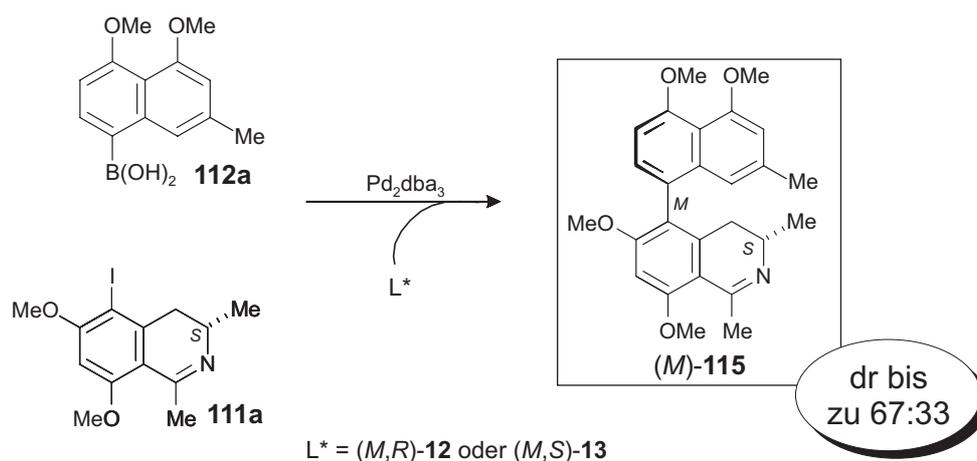
- Durch Untersuchungen am Modellsystem *rac*-**80** wurde der Nachweis erbracht, daß nicht der große Raumbedarf des Phenylethylrests dafür verantwortlich ist, daß die Triflatgruppe in (*M,R*)-**61** in Pd-katalysierten Reaktionen nicht substituiert werden kann, da dies auch beim sterisch weniger anspruchsvollen Analoga *rac*-**80** nicht glückte, sondern daß der Grund hierfür die benzyliche Amin-Funktion war. Das Triflat *rac*-**80** war ausgehend von **74** durch Standardoperationen in wenigen Syntheseschritten zugänglich.



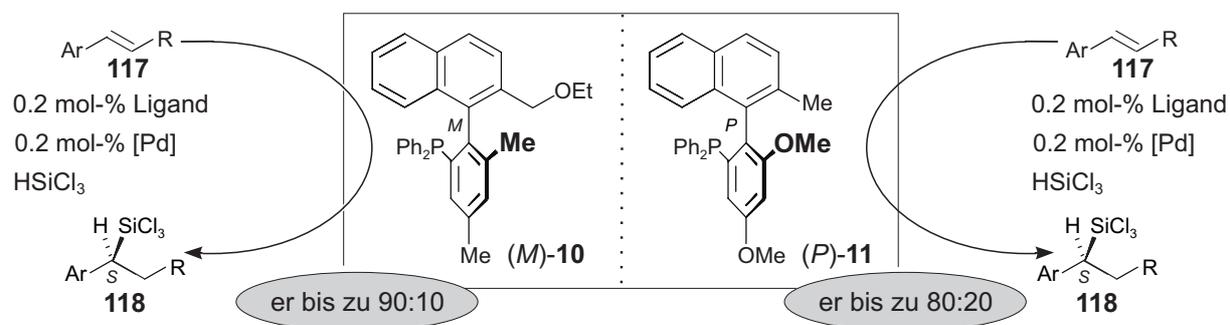
- Der Zugang zu den angestrebten Phosphinaminen (*M,R*)-**12** und (*M,S*)-**13** wurde ausgehend vom Lacton **51** erreicht. Das Triflat (*M*)-**89** war in sechs Stufen erhältlich. Nach Pd(0)-assistierter Einführung des Phosphanoxids gelangte man nach Alkoxy-Halogen-Austausch zu (*M*)-**91**. Der Abschluß der Synthese von (*M,R*)-**12a** und (*M,S*)-**13a** erfolgte durch Aminierung der Benzylfunktion und Reduktion des Phosphanoxid-Fragments. Unter Nutzung der 'Lacton-Methodik' ließ sich der etablierte Syntheseweg auf ein elektronisch variiertes System übertragen. Als Ausgangsverbindung wählte man das Lacton **95**, aus dem (*M*)-**104** über das Triflat (*P*)-**102** erhältlich war. Nach Einführung der Amin-Funktion und Reduktion des Phosphanoxids standen (*M,R*)-**12b** und (*M,S*)-**13b** zur Verfügung.



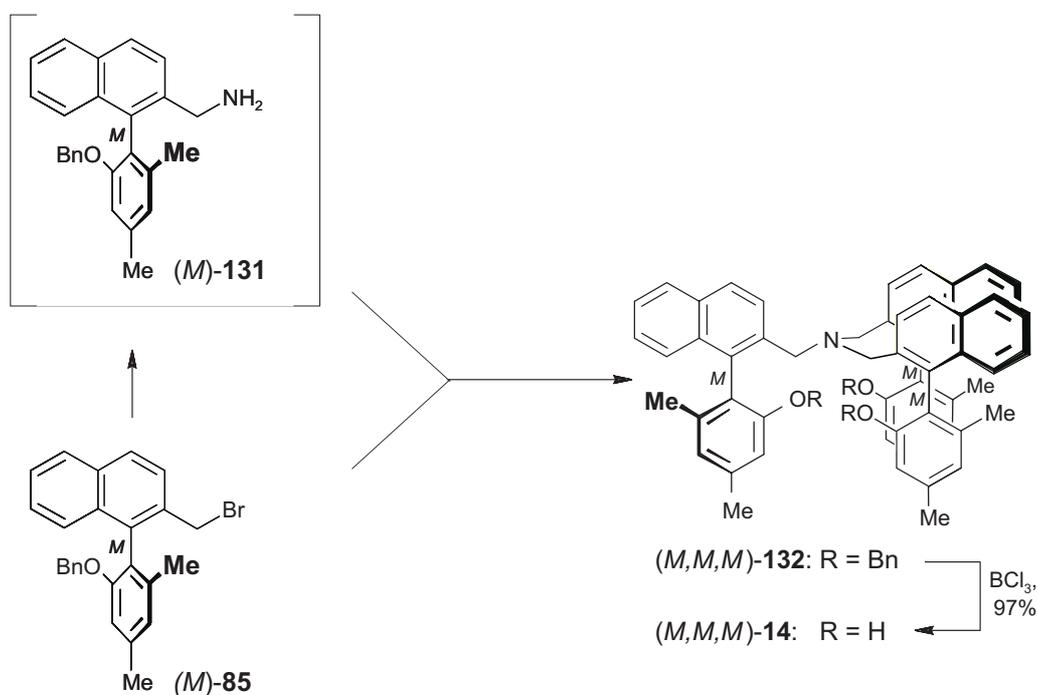
- Die Phosphinamine (*M,R*)-**12** und (*M,S*)-**13** erwiesen sich als geeignete Katalysatoren für die asymmetrische Suzuki-Kupplung. Bei der Darstellung des Naturstoffs Ancistrotanzanine B [(*M*)-**115**] wurde ein dr von bis zu 67:33 erzielt.



- Durch die Synthese der Phosphine (*M*)-**10** und (*P*)-**11** erhielt man zwei neue Verbindungen, die eine Erweiterung des MOP-Systems (*P*)-**65**^[53] darstellen. Mit diesen Liganden steigerte man die optischen Ausbeuten in der asymmetrischen Hydrosilylierung der prochiralen Styrole **117**, im Vergleich zum Prototyp (*P*)-**65**. Mit (*P*)-**11** wurde ein er von bis zu 90:10 erzielt.

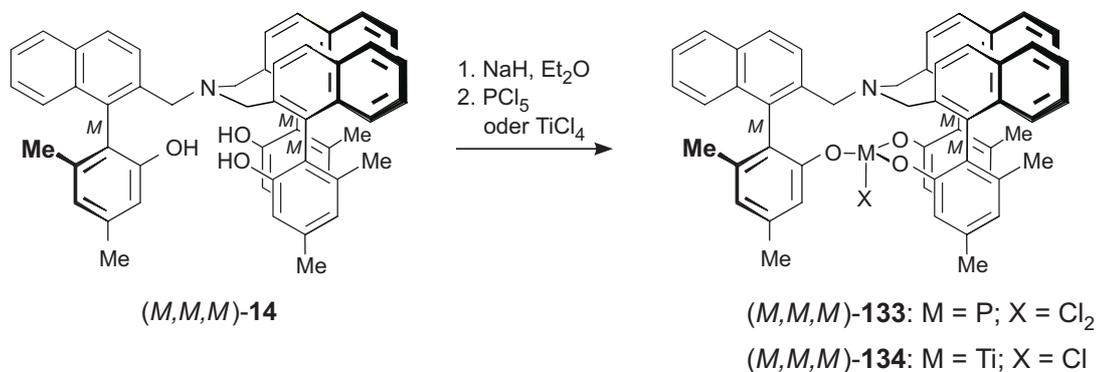


- Ferner gelang es, die Synthese des bereits literaturbekanntem^[44] dreifach axialchiralen Tripodliganden (*M,M,M*)-**14** ausgehend von (*M*)-**85** so zu optimieren, daß es jetzt möglich ist, diesen strukturell neuartigen Liganden in Größenordnungen von mehreren Gramm darzustellen. Die entscheidenden Faktoren waren die Wahl des geeigneten Lösungsmittels für den Kondensationsschritt von (*M*)-**85** und (*M*)-**131** zu (*M,M,M*)-**132** sowie der Einsatz der richtigen Hilfsbase, NaH.

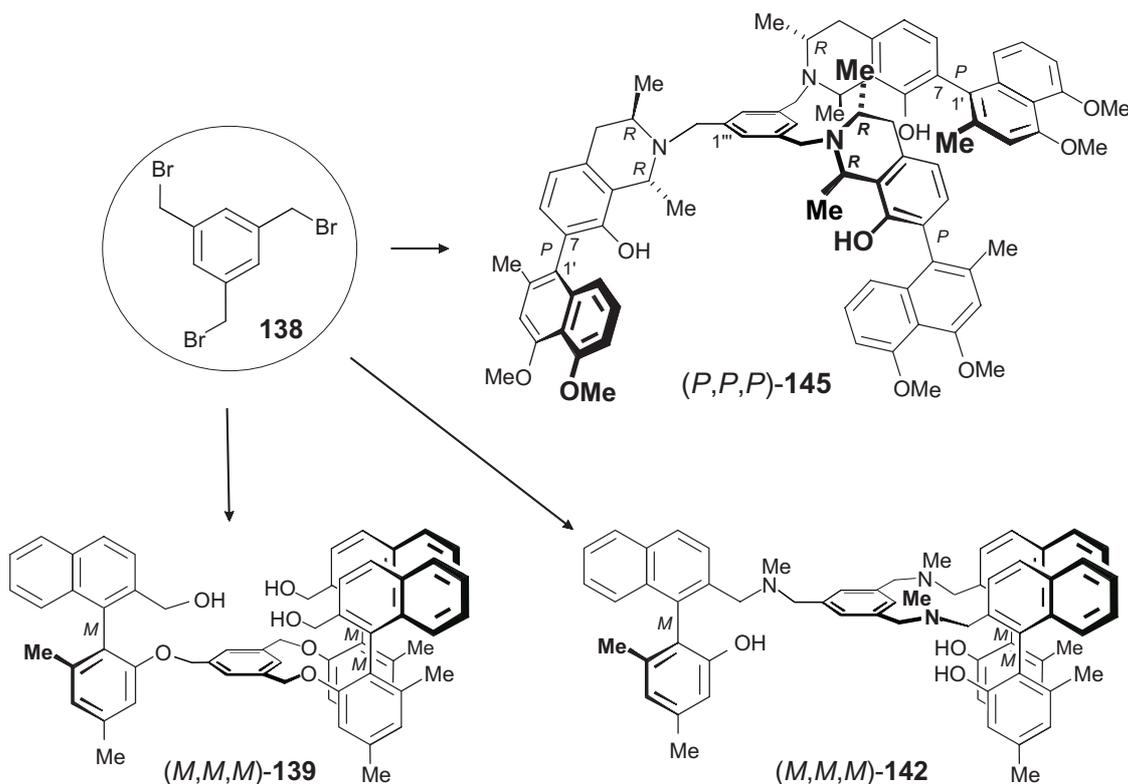


- Der durch die drei Biaryleinheiten gebildete Hohlraum in (*M,M,M*)-**14** war geeignet, andere Atomgruppen in seinem Inneren einzulagern. In ersten exploratorischen Untersuchungen gelang die Synthese der Komplexe (*M,M,M*)-**133** und (*M,M,M*)-**134** durch

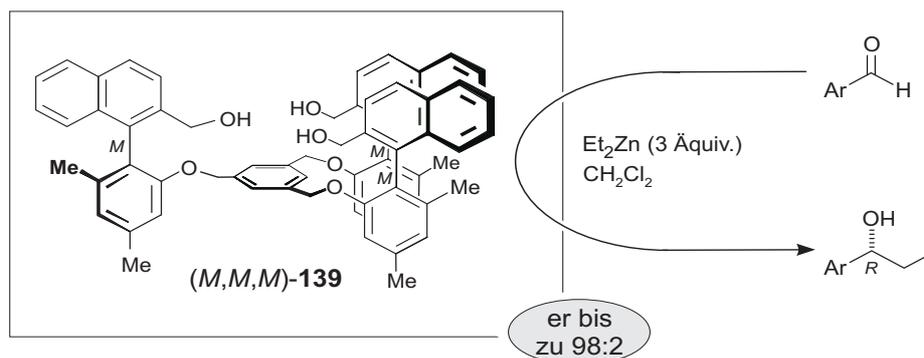
Umsetzung von (M,M,M) -**14** mit PCl_5 bzw. mit TiCl_4 . Des weiteren setzte man (M,M,M) -**14** als Auxiliar in Et_2Zn -Additionen an Benzaldehyd (**135**) ein. Die hierbei erreichten optische Ausbeuten waren moderat (er bis zu 78:22).



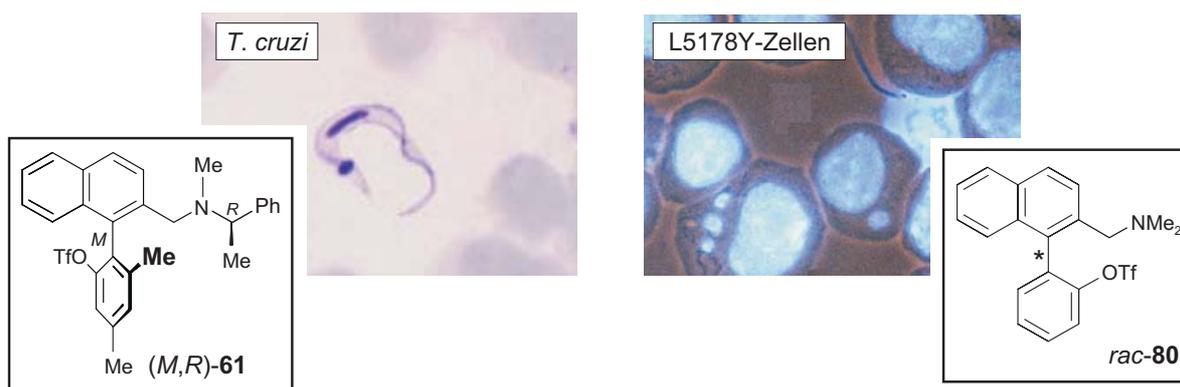
- Ausgehend vom C_3 -symmetrischen Spacer **138** gelang die Synthese der dreifach axialchiralen tripodalen Liganden (M,M,M) -**139**, (M,M,M) -**141** sowie (P,P,P) -**145** in einer einfachen Ein-Stufen-Synthese. Die so dargestellten Liganden hatten im Gegensatz zu (M,M,M) -**14** eine exocyclische Topologie.



- Es gelang, (M,M,M) -**139** erfolgreich in der asymmetrischen Addition von Et_2Zn an aromatische Aldehyde einzusetzen. Das Optimum (im präparativen Maßstab) wurde mit 4-Anisaldehyd (**161**) erzielt. Der dargestellte Benzylalkohol **164** fiel in einem er von 98:2 an.



- Durch biologische Testreihen gelang die Identifikation der Substanzklasse der 1-Phenyl-2-aminonaphthaline als mögliche Wirkstoffe gegen die Chagas-Krankheit und gegen Tumorleiden. Die in dieser Arbeit getesteten Biarylverbindungen wirkten äußerst selektiv, da entweder nur *T. cruzi*-infizierte oder nur L5178Y-Zellen angegriffen wurden. Als Beispiele seien hier das antitrypanosomale Triflat (*M,R*)-**61** sowie das antitumor-aktive 1-Phenyl-2-aminonaphthalin *rac*-**80** genannt.

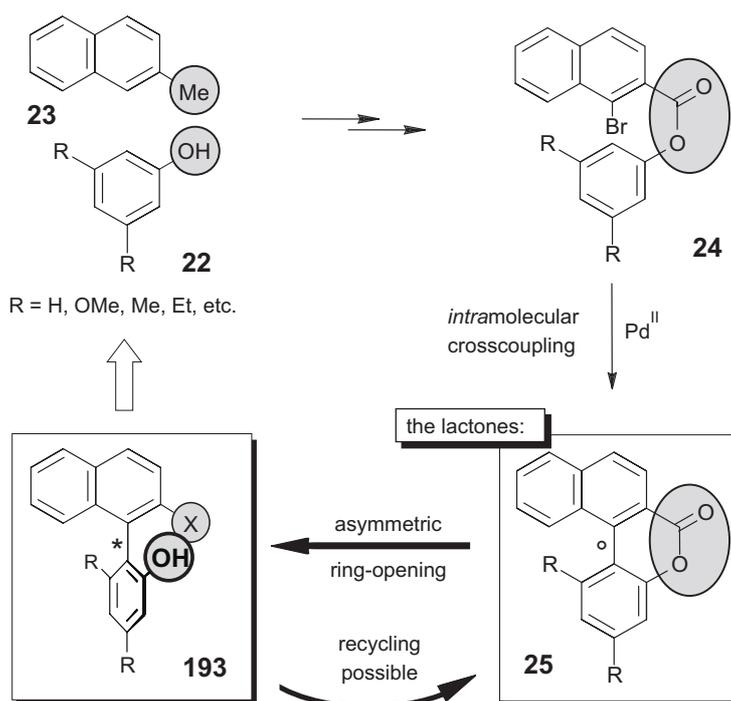


Die gute Zugänglichkeit von Verbindungen wie (*M,R*)-**61** und *rac*-**80** erlaubt die Synthese zahlreicher Derivate, die die Basis für die Herleitung einer umfangreiche Struktur-Aktivitätsbeziehung legen könnten und so die Identifikation eines geeigneten Wirkstoff gestatten sollten.

9 Summary

Even though the phenomenon of axial chirality of biaryls was discovered in 1922,^[286] the obvious need for an atroposelective access to this class of compounds was neglected for a long time, in spite of the fact that many of these compounds show remarkable biological activities and the biaryl axis is often used as stereogenic element in chiral ligands, auxiliaries, and reagents. In our working group the development of the 'lactone method' led to a conceptionally novel approach for the construction of biaryl axes with restricted rotation, and, hence, to optically active biaryls. Key intermediates are biaryl lactones of type **25**, which are obtained by *intramolecularly* cross-coupling after the two reaction partners **22** and **23** have been prefixed by an ester bridge as demonstrated in **24**. Surprisingly, these lactones are not flat, but are racemic mixtures of their atropo-enantiomers. The preparation of configurationally stable biaryls such as **193** in their enantiomerically pure form can be achieved by a ring opening reaction with a chiral nucleophile, in the sense of a dynamic kinetic resolution.

In this thesis, the synthetic principle described above was to be used for the atroposelective synthesis of *P,N*-ligands and phosphine ligands. Furthermore, a synthetic pathway for the construction of C_3 -symmetric tripodal ligands with three axially chiral subunits and varying topologies should be established. Another aim was to evaluate the catalytic potential of these ligands in model reactions, such as hydrosilylations, asymmetric Et_2Zn -additions, and atroposelective Suzuki cross-couplings. Finally, a synthetic route to analogues of natural products should be established which potentially may be used as active substances against tropical diseases, such as the American trypanosomiasis or cancer.

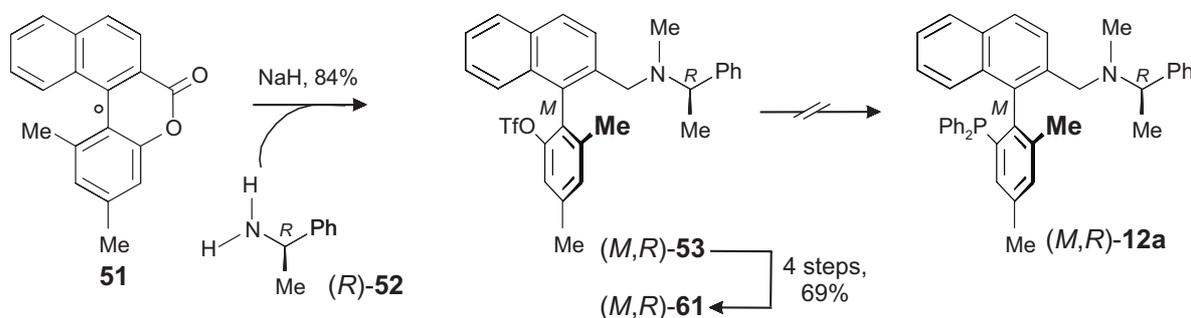


* configurationally stable; ° configurationally labile

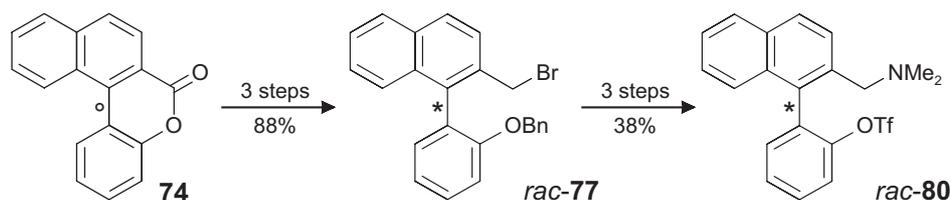
In this PhD thesis the following results were obtained:

- A novel type of axially chiral *P,N*-functionalized biaryls, potentially useful auxiliaries in asymmetric synthesis, was to be synthesized using the 'lactone method'.

In first attempts a synthetic route was chosen which introduced the nitrogen functionality at an early stage. The lactone was cleaved with metalated (*R*)-**52** and the envisaged ligand (*M,R*)-**12a** was planned to be built up *via* triflate (*M,R*)-**61**. A direct synthetic pathway failed during the Pd(0)-assisted introduction of a phosphorous moiety. Furthermore, Pd(0)-catalyzed amination according to BUCHWALD^[146-148] and reduction of the triflate (*M,R*)-**61** thwarted. The failure of the exchange of the triflate group in this molecule by Pd-catalyzed reactions is probably due to the donor properties of the benzylic amino function.

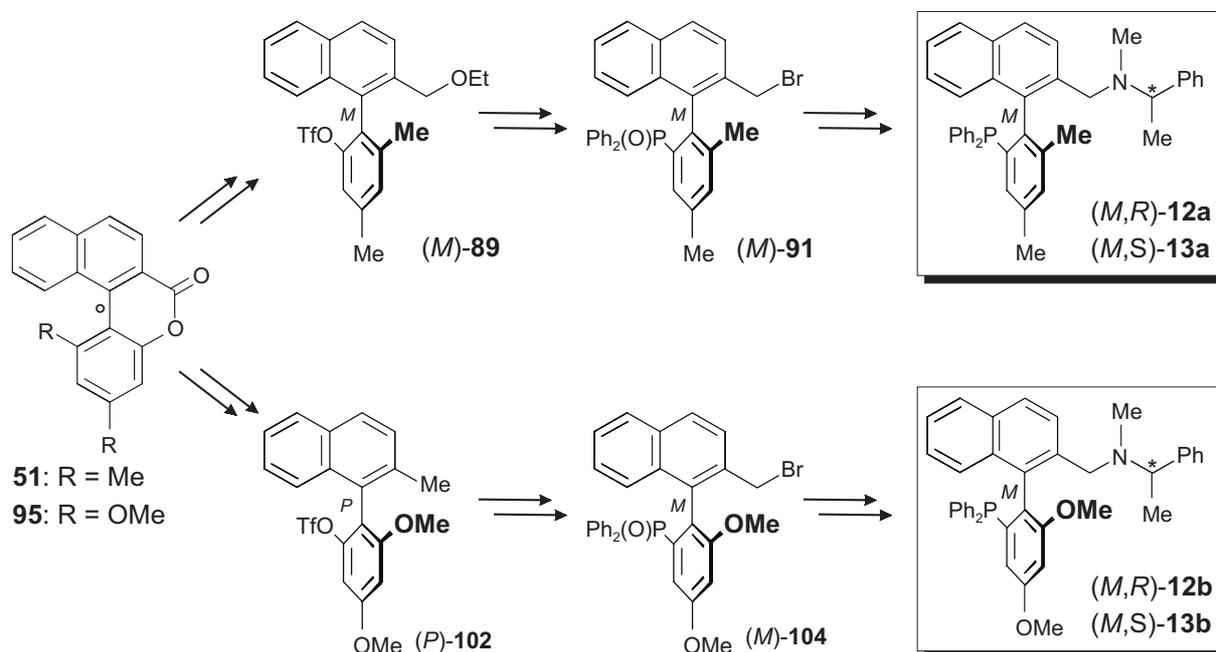


- Synthesis of the model compound *rac*-**80** was accomplished in a few steps starting from **74**. The triflate *rac*-**80** is sterically less hindered, and hence far more exposed to nucleophilic attacks. The desired substitutions could not be achieved, thus proving that the bulky phenylethyl fragment in (*M,R*)-**61** is not the reason for the unsuccessful reaction process.

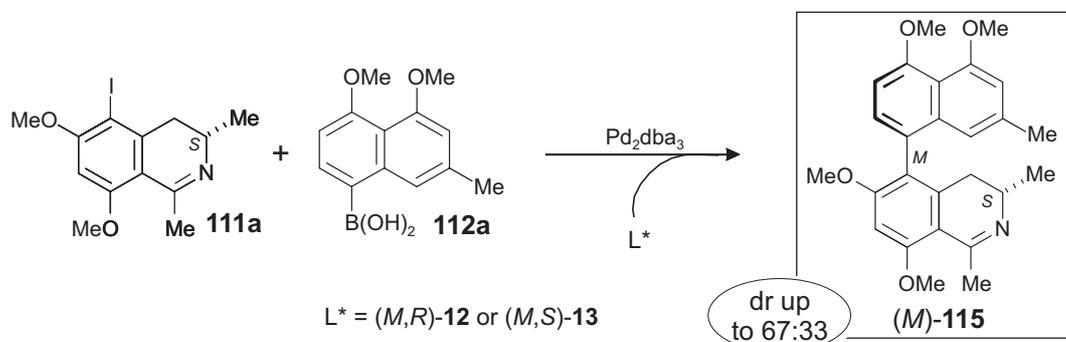


Access to phosphine amines (*M,R*)-**12a** and (*M,R*)-**13a** was established by a synthetic pathway starting from lactone **51**. Triflate (*M*)-**89** was synthesized in six steps. The phosphane oxide moiety was introduced in a Pd(0)-catalyzed process. The bromophosphane oxide (*M*)-**91** was accessible after alkoxy halogen exchange. The synthesis of (*M,R*)-**12a** and (*M,S*)-**13a** was finished by amination of the benzylic side chain and reduction of the phosphane oxide moiety to the phosphine. The advantages of the 'lactone method' were used to apply the synthetic pathway on the preparation of an electronically varied system. Starting material was the lactone **95**, which was altered into

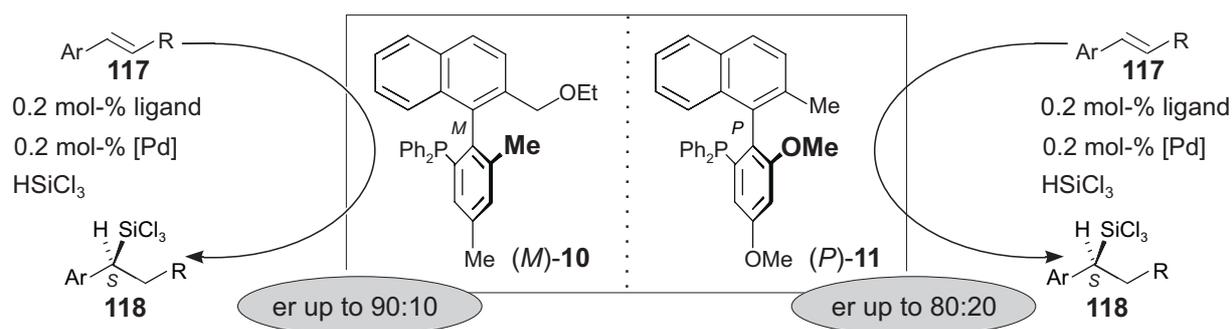
(*M*)-**104** via (*P*)-**102**. After amination and reduction to the phosphines, the envisaged ligands (*M,R*)-**12b** and (*M,S*)-**13b** were obtained.



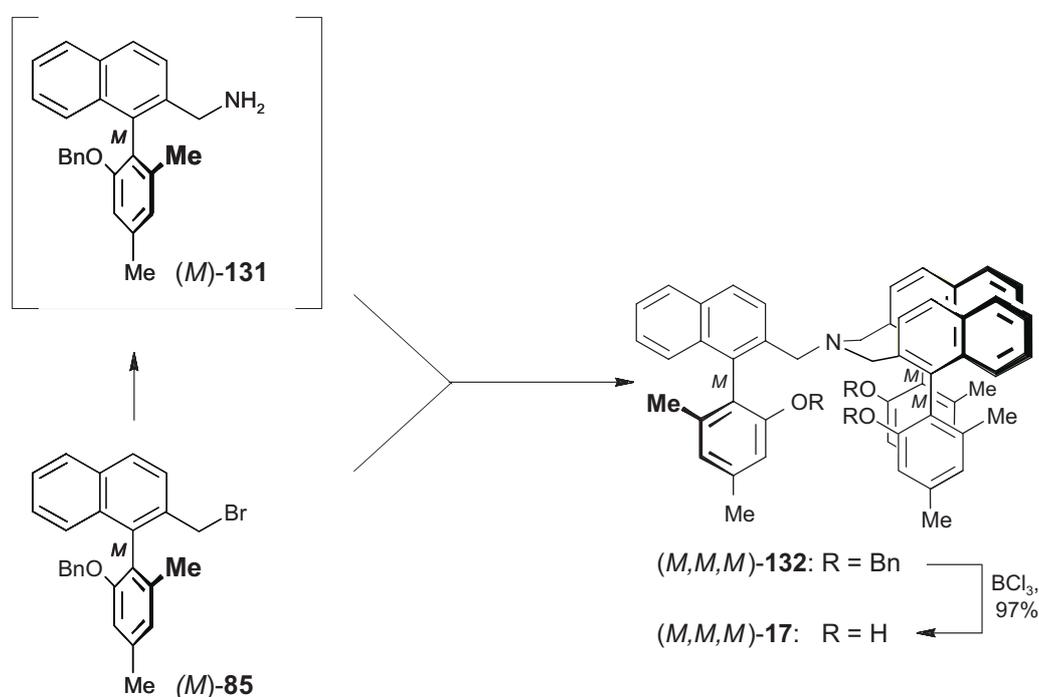
- These ligands are useful catalysts for the preparation of the natural product ancistrotanzanine B [(*M*)-**115**] by an asymmetric Suzuki-coupling, resulting in a dr of 67:33.



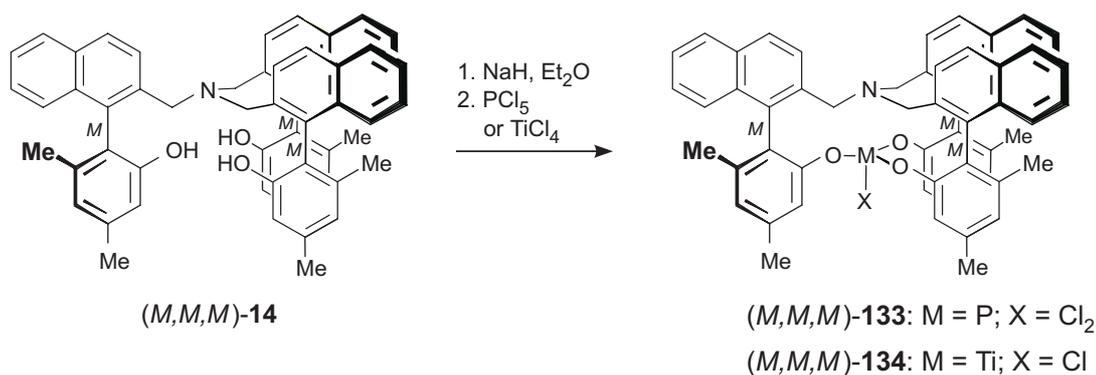
- Phosphines (*M*)-**10** and (*P*)-**11** represent two novel MOP-type ligands prepared via the 'lactone method'. By using these ligands, the optical yields in asymmetric hydrosilylations of the prochiral styrenes **117** was significantly enhanced compared to those of the prototype (*P*)-**65**.^[53] An er of up to 90:10 was obtained with (*P*)-**11**.



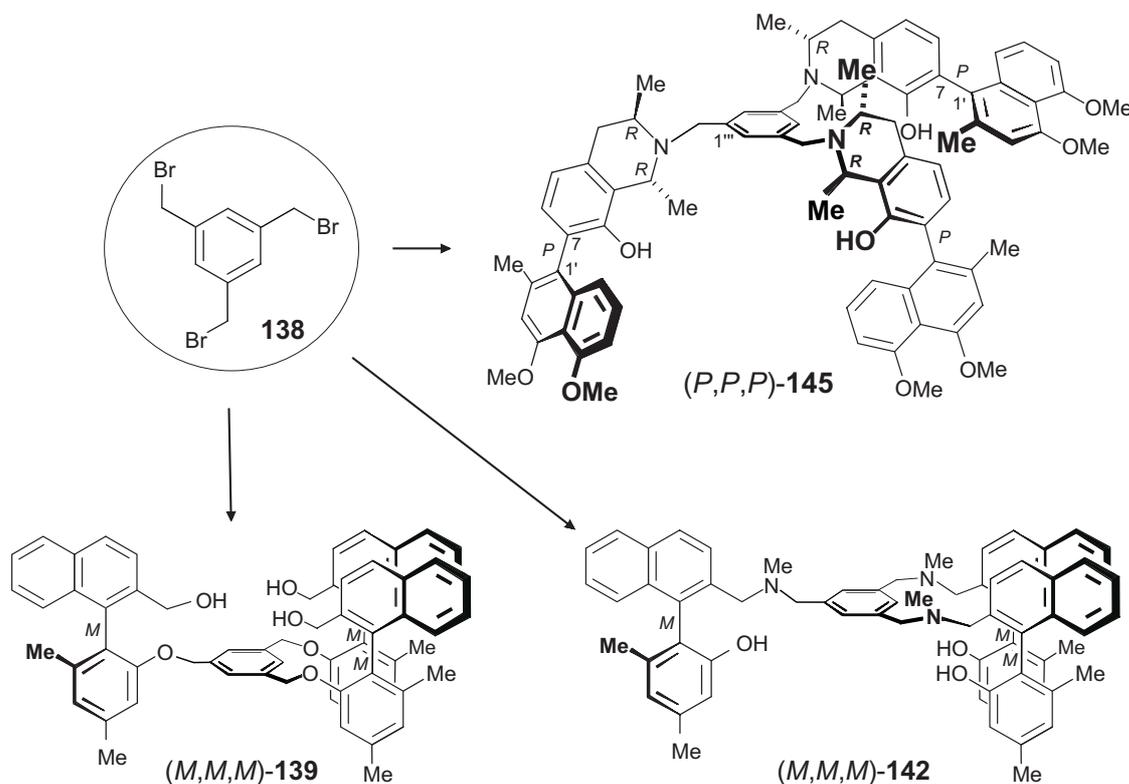
- Furthermore, the synthesis of the structurally novel tripodal ligand **(M,M,M)-17**^[44] was optimized. It is now possible to prepare this compound in scales of several grams starting from **(M)-85**. Key factors were the appropriate solvent for the condensation step from **(M)-85** and **(M)-131** to **(M,M,M)-132** and the use of NaH as the base.



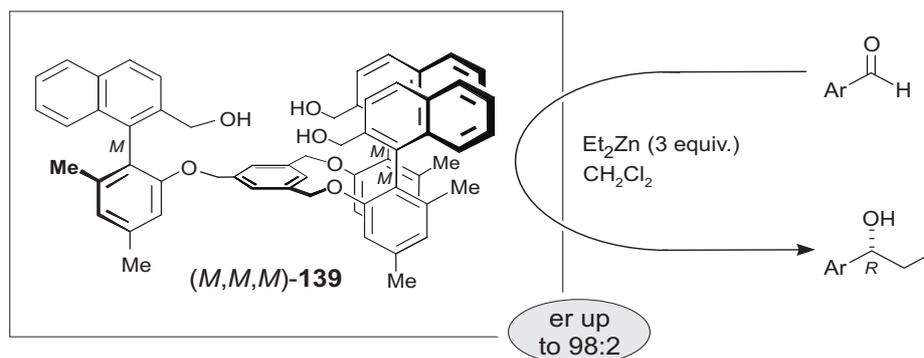
Attempts were undertaken to insert atom groups in the cavity formed by the biaryl moiety. In first explorative insertion experiments complexes **(M,M,M)-133** and **(M,M,M)-134** were prepared by treatment of **(M,M,M)-17** with PCl₅ and TiCl₄, respectively. Moreover, the use of **(M,M,M)-14** as the chiral auxiliary in asymmetric Et₂Zn-additions to benzaldehyde (**135**) gave moderate enantiomeric ratios (er = 78:22).



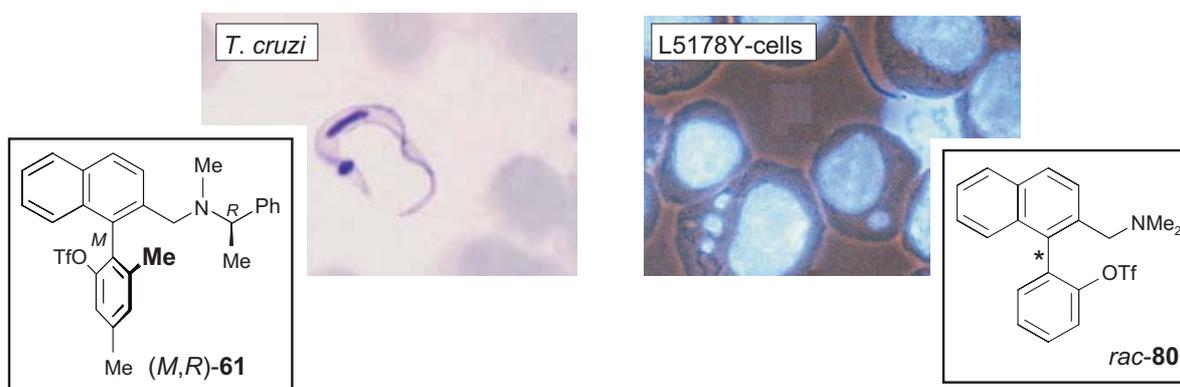
- The same structural principle was applied to a series of tripodal ligands with exocyclic topology. These ligands (*M,M,M*)-139, (*M,M,M*)-142 and (*P,P,P*)-145 were prepared in a simple one-step synthesis starting from **138** by amination or ether formation.



- The ligand (*M,M,M*)-139 was successfully employed in the asymmetric addition of Et₂Zn to benzylic aldehydes. On a preparative scale best results were obtained with *p*-methoxybenzaldehyde (**161**), for which an er of 98:2 was observed.



- In a series of biological testings 1-Phenyl-2-aminomethylnaphthalines were identified as possibly active substances against Chagas' disease and cancer. The biaryl compounds tested in this thesis proved to selectively attack *T. cruzi* infected and also L5178y cells. Two examples are shown in the following figure: the antitrypanosomal triflate (M,R) -61 and the antitumor active 1-Phenyl-2-aminomethylnaphthaline *rac*-80.



Due to their easy access, compounds like (M,R) -61 and *rac*-80 permit the synthesis of a large variety of derivatives which, in return, could be used for the deduction of a structure-activity relationship aiming to identify suitable active substances.

EXPERIMENTELLER TEIL

1 Allgemeine Methoden

1.1 Verwendete Meßgeräte

Schmelzpunkte (Schmp.): Die Schmelzpunkte wurden an einem Thermovar-Kofler-Heiztisch-Mikroskop der Fa. *Reichert-Jung* bestimmt. Die angegebenen Werte sind nicht korrigiert.

Infrarotspektren (IR): Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte mit einem *Perkin-Elmer-1420*-Spektrometer. $\tilde{\nu}$ bezeichnet die Wellenzahl. Die Intensitäten der Absorptionsbanden sind gekennzeichnet durch: s = stark, m = mittel, w = schwach und br. = breit.

Kernresonanzspektren ($^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, $^{31}\text{P-NMR}$): Die ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren wurden an den Spektrometern AC 200, AC 250, Avance 400 und DMX 600 (200, 250, 400 und 600 MHz bzw. 50.3, 63, 100 und 150 MHz) der Firma *Bruker* bei Raumtemperatur aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen sind in Einheiten der δ -Skala angegeben und beziehen sich auf $\delta_{\text{TMS}} = 0$. Zur Eichung der ^1H -NMR-Spektren dienten die Resonanzsignale der Restprotonen der deuterierten Lösungsmittel als interner Standard [$\delta(\text{CDCl}_3) = 7.26$; $\delta(\text{CD}_3\text{OD}) = 3.30$, $\delta[\text{D}_6]\text{-Aceton} = 2.05$] und bei den ^{13}C -NMR-Spektren die ^{13}C -Resonanzsignale der verwendeten Lösungsmittel [$\delta(\text{CDCl}_3) = 77.0$; $\delta(\text{CD}_3\text{OD}) = 49.0$, $\delta[\text{D}_6]\text{-Aceton} = 29.8$]. Bei den ^{31}P -NMR-Spektren bezog man sich auf das Signal von 85proz. Phosphorsäure als externer Standard ($\delta = 0$), und sie wurden bei 163 MHz aufgenommen. Signalmultiplizitäten sind wie folgt abgekürzt: Singulett = s, Dublett = d, doppeltes Dublett = dd, Triplett = t, doppeltes Triplett = dt, Quartett = q, doppeltes Quartett = dq, Quintett = qui, doppeltes Quintett = dquin, Septett = sep, Multiplett = m, zentriertes Multiplett = m_c . Die Angabe der Kopplungskonstanten J erfolgte in Hertz (Hz). In der Schreibweise nJ gibt n die Anzahl der dazwischenliegenden Bindungen wieder.

Massenspektren (MS): Elektronenstoß-Massenspektren (EI) und Hochauflösende-Massenspektren (HRMS) wurden mit dem Spektrometer MAT-8200 der Firma *Finnigan* unter fraktionierter Verdampfung der Substanzen bei einem Ionisationspotential von 70 eV aufgenommen. Die in Klammern gesetzten Zahlen geben die Intensität bezogen auf den Basispeak ($I = 100\%$) an. Die Messung der CI- und DCI-Spektren erfolgte mit Hilfe des Geräts *Finnigan* MAT-90, unter Verwendung von *i*Butan oder Ammoniak als Ionisationsgas.

Elementaranalysen: Die Bestimmung der gewichtsprozentualen Anteile an Kohlenstoff, Wasserstoff, Stickstoff und Schwefel wurden im Institut für Anorganische Chemie der Universität Würzburg mit Hilfe des Gerätes *Leco* CHNS-932 durchgeführt.

Drehwerte: Zur Ermittlung der optischen Aktivitäten diente ein Polarimeter der Fa. *Perkin-Elmer*. Bei einer Spaltbreite von 1 mm wurden die spezifischen Drehwerte $[\alpha]_D$ bei den Wellenlängen $\lambda = 546$ nm und $\lambda = 579$ nm der Quecksilberdampfampe bestimmt. Dann wurde mit Hilfe der Drude-Gleichung^[287] auf die Natrium-D-Line ($\lambda = 589$ nm) extrapoliert:

$$\alpha_{589} = \frac{\alpha_{579} \times 3.199}{4.199 - \frac{\alpha_{579}}{\alpha_{546}}} \quad [\alpha] = \frac{\alpha \times 100}{c \times d}$$

α : gemessener Drehwert; c: Konzentration [g/100 mL]; d: Schichtdicke [dm].

Die Angabe der ermittelten Drehwerte erfolgt in °.

Circulardichroismus (CD): CD-Spektren wurden an einem *Jasco*-J-715-Spectropolarimeter (Fa. *Jasco*) aufgenommen und mit der dazugehörigen Software verarbeitet. Die differentiellen Absorptionskoeffizienten $\Delta\epsilon$ [cm²/mol] bei einer bestimmten Wellenlänge λ [nm] wurden im angegebenen Lösungsmittel bestimmt.

Röntgenbeugungsanalysen: Die Aufnahme der Röntgenbeugungsanalyse von (*M,R*)-**54** wurde von Herrn Dr. K. Peters und Frau E.-M. Peters am Max-Planck-Institut für Festkörperforschung in Stuttgart vorgenommen.^[134] Die Messung der Reflexintensitäten erfolgte auf einem *Siemens*-Diffraktometer P4 mit Mo-K α -Strahlung. Die Adsorptionskorrektur wurde durch ψ -Scans durchgeführt. Bei der Aufnahme der Röntgenstrukturanalysen von (*M,R*)-**61**^[141] und (*M*)-**91** kam ein *Bruker*-Smart-APEX-Detector mit D8-Goniometerkopf zum Einsatz, wobei der verwendete Kristall auf die angegebene Temperatur abgekühlt wurde.^[288] Zur Integration der Reflexintensitäten wurde SAINT^[289] (*Bruker*) verwandt. Die Adsorptionskorrekturen erfolgten empirisch unter Verwendung von SADDABS II.^[290] In allen Fällen wurden die Strukturen durch direkte Methoden gelöst (SHELXS-97)^[291] und das Strukturmodell durch "full matrix least square calculations" gegen F^2 verfeinert. Das verwendete Programmpaket war hierbei SHELLXTL-97.^[292] Die absolute Konfiguration von (*M*)-**91** wurde unter Ausnutzung der anormalen Dispersion von Brom durchgeführt. Hierzu wurde die Methode von FLACK^[160,161] verwandt. In allen Fällen wurden die Nichtwasserstoffatome anisotrop verfeinert. Die Wasserstoffatome wurden nach Bestimmung der Hybridisierung der Nichtwasserstoffatome

idealisiert berechnet und isotrop verfeinert. Die Erstellung der Graphiken erfolgte im Falle von (*M,R*)-**54** mit Schakal^[293] und in allen weiteren Fällen mit XP in SHELLXTL-97.^[292]

1.2 Chromatographische Methoden

Dünnschichtchromatographie (DC): Für die Dünnschichtchromatographie wurden DC-Aluminiumfolien Kieselgel 60 F₂₅₄ der Firma *Merck* verwendet. Bei Entwicklung stickstoffhaltiger Substanzen wurde vor Gebrauch mit NH₃-Gas desaktiviert. Zur Detektion der Substanzen wurde die Fluoreszenzlöschung bei 254 nm, die Anregung der Eigenfluoreszenz bei 366 nm sowie das Färbeverhalten gegenüber Iod und FeCl₃-Lsg. genutzt.

Säulenchromatographie (SC): Als Säulenfüllmaterial wurde Kieselgel 0.063 - 0.2 mm der Firma *Merck* benutzt. Desaktivierung des Kieselgels bei Verwendung stickstoffhaltiger Substanzen erfolgte mit 7.5 Gewichtsprozent NH₃. Weiterhin wurde Alox (Basisch, Akt. III bzw. Neutral, Akt. III) der Firma *ICN* verwendet. Die Säulen wurden naß befüllt, und die Angabe des Fließmittelzusammensetzung erfolgt in allen Fällen in Volumenprozent.

Präparative Schichtchromatographie (PSC): Es wurden 20 x 20 cm-Fertigplatten Kieselgel 60 F₂₅₄ der Fa. *Merck* mit Konzentrierungszone und einer Schichtdicke von 1 oder 2 mm benutzt.

Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC): Zur Bestimmung der Enantiomeren- und Diastereomeren-Verhältnisse wurde eine Anlage bestehend aus einer *Waters* 510 HPLC Pump, einem *Rheodyne* 7125 Syringe Loading Sample Injector, einem *ERC-7215-UV*-Detektor und einem *Shimadzu-C-R6-A-Chromatopac-Integrator* verwendet. Als stationäre Phasen dienten die analytischen Säulen (4.6 x 250 mm) *Chiralcel OD-H* und *OF* der Fa. *Daicel* und μ -*Porasil* 125 Å der Fa. *Waters*. Die verwendeten Laufmittelgemische und deren Zusammensetzungen sind bei den jeweiligen Versuchen angegeben.

1.3 Präparative Grundtechniken

Derivatisierung von Aminen als Hydrochlorid oder Hydrobromid: Eine Lösung des Amins wurde bei 0 °C vorsichtig mit 48proz. HBr oder HCl-Gas bis zum Erreichen eines pH-Werts von ca. 5 versetzt. Nach dem Eindampfen bis zur Trockne wurde aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

Gewinnung der freien Basen aus ihren Salzen: Das Salz wurde in Methanol gelöst und bis zum Erreichen eines pH-Werts von ca. 10 mit konz. NH_3 versetzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde über Alox basisch (Akt. III, 6% konz. Ammoniak) filtriert. Eindampfen lieferte die freie Base.

1.4 Vorbereitung der Versuche

Lösungsmittel: Die Reinigung und Trocknung der verwendeten Lösungsmittel erfolgte nach Standardverfahren unter Schutzgas.^[294] Diethylether wurde über Natriumdraht destilliert. Tetrahydrofuran (THF) wurde nach dem Vortrocknen über Phosphorpentoxid unmittelbar vor Gebrauch frisch über Kalium destilliert. Dimethylformamid (DMF) und Dimethylacetamid (DMA) wurden über gepulvertem Calciumhydrid fraktioniert. Dichlormethan und Aceton erhitzte man über Phosphorpentoxid und destillierte ab. DMSO wurde im Vakuum fraktionierend destilliert. Ethanol und Methanol wurden über Mg-Spänen getrocknet, mehrere Stunden zum Sieden erhitzt und direkt abdestilliert. Triethylamin (NEt_3), Toluol und *o*-Xylol trocknete man über KOH und destillierte über CaH_2 ab.

Die Lagerung der wasserfreien Lösungsmittel erfolgte unter Argon und zum Teil in Gegenwart von Molekularsieb. Die Versuche wurden, soweit es sich um luft- und/oder feuchtigkeitsempfindliche Substanzen handelte, in ausgeheizten Apparaturen in Argon-Atmosphäre unter Verwendung der Schlenktechnik^[295] durchgeführt.

Eingesetzte Substanzen: Soweit nicht anders angegeben wurden alle käuflichen Substanzen direkt ohne weitere Reinigung eingesetzt. Das Benzonaphthopyron **51**,^[49] die Diole *rac*-**75** und (*P*)-**97**,^[155,49] sowie der Bromether (*M*)-**85**^[52] wurden nach Literaturvorschriften dargestellt. Dioncophyllin A (**144**) wurde von Frau M. Michel,^[296] MOMCl wurde von Herrn Dr. K. Messer und Frau M. Schraut dankenswerterweise zur Verfügung gestellt.^[297]

Anmerkung:

- Falls nicht anders gekennzeichnet, lagen die Biarylverbindungen als racemische Gemische vor.

2 Synthese der *N*- und *P*-funktionalisierten Biaryle (*M,R*)-12 und (*M,S*)-13

2.1 Versuchte Darstellung der *P,N*-Liganden (*M,R*)-12 und (*M,S*)-13 über Weg A

2.1.1 Atrop-diastereoselektive Aminolyse des Lactons **51** mit Na-(*R*)-**52** zur Darstellung des enantiomerenreinen Amids (*M,R*)-**53**

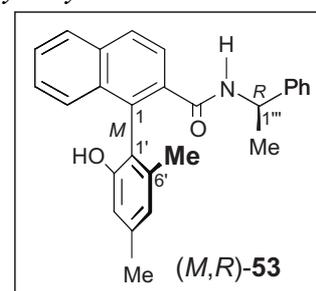
Zu einer Lösung von 2.90 mL (2.70 g, 22.3 mmol) (*R*)-1-Phenylethylamin [(*R*)-**52**] in 250 mL THF gab man portionsweise 480 mg (20.0 mmol) Natriumhydrid. Nach 30 min versetzte man bei 0 °C mit 3.04 g (11.1 mmol) **51**. Die orangefarbene Lösung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 6 h gerührt. Nach beendeter Reaktion vernichtete man den Überschuss an metalliertem Amin durch Zusatz von 2 M HCl, und extrahierte erschöpfend mit Et₂O. Das Diastereomergemisch (*P,R*)-**53**/*M,R*)-**53** (dr = 8 : 92) wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, PE/Et₂O = 5:1 → 1:1) aufgetrennt und das gewünschte Diastereomer (*M,R*)-**53** (dr > 99:1) nach mehrmaliger chromatographischer Reinigung und Umkristallisation aus CH₂Cl₂/PE als weißer Feststoff isoliert.

(*M,R*)-1-(2'-Hydroxy-4',6'-dimethylphenyl)-2-naphthoesäure-1''-phenylethylamid

[(*M,R*)-**53**]

Ausbeute: 3.68 g [9.31 mmol, 84 % (Lit.^[50]: 86 %)].

Schmp. 191 °C (CH₂Cl₂/PE) [Lit.^[50] 191 °C für (*P,S*)-**53**; (keine Angabe)].



$[\alpha]_D^{20} = -118.8$ ($c = 1.1$ in EtOH) {Lit.^[50] $[\alpha]_D^{20} = +119.5$ ($c = 1.0$ in EtOH) für (*P,S*)-**53**}.

Die spektroskopischen und physikalischen Daten entsprachen denen der literaturbeschriebenen^[50] enantiomeren Verbindungen.

2.1.2 Synthese des geschützten Amins (*M,R*)-**56**

2.1.2.1 *O*-Isopropylierung von (*M,R*)-**53**

1.16 g (2.94 mmol) des Amids (*M,R*)-**53**, löste man in 120 mL Aceton und gab 1.18 mL (2.01 g, 11.8 mmol) Isopropyljodid sowie 1.92 g (5.88 mmol) Cs₂CO₃ hinzu. Die Suspension wurde 2 d bei Raumtemperatur gerührt (DC-Kontrolle: PE/Et₂O = 1:1). Die anorganischen Salze entfernte man durch Filtration und man destillierte das Lösungsmittel im Vakuum ab. Das

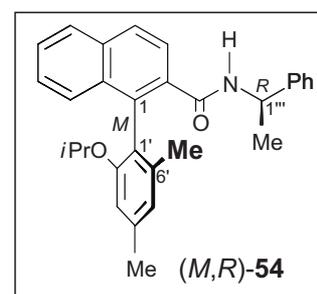
Rohprodukt reinigte man durch Säulenchromatographie an Kieselgel (PE/Et₂O = 10:1), dabei wurde das Amid (*M,R*)-**54** als farbloses Öl erhalten. Umkristallisation aus Et₂O/PE lieferte (*M,R*)-**54** als weißen Feststoff. Aufgrund der guten Kristallisationseigenschaften von (*M,R*)-**54** gelang es, durch Umkristallisation aus Ethanol geeignete Kristalle für eine Röntgenstrukturanalyse zu erhalten. Die Struktur- und Ortsparameter sowie Angaben zur Messung sind im Anhang A 1, S. 175 aufgeführt.

(*M,R*)-1-(2'-Isopropoxy-4',6'-dimethylphenyl)-2-naphthoesäure-1''-phenylethylamid
[(*M,R*)-**54**]

Ausbeute: 1.22 g (2.79 mmol, 95 %).

Schmp. 143 °C (Et₂O/PE).

$[\alpha]_D^{20} = -16.4$ ($c = 1.26$ in CHCl₃).



IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3447$ (m, N-H), 2928 (m, C-H), 1649, 1519, 1102, 805 (s, s, w, w) cm⁻¹.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.92$ [d, $J = 6.1$ Hz, 3 H, OCH(CH₃)₂], 1.10 [d, $J = 6.1$ Hz, 3 H, OCH(CH₃)₂], 1.45 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H, NCHCH₃), 1.76 (s, 3 H, 4'-CH₃), 2.49 (s, 3 H, 6'-CH₃), 4.37 (qui., $J = 6.1$ Hz, 1 H, NCHCH₃), 5.12 (sept., $J = 6.1$ Hz, 1 H, OCH(CH₃)₂), 6.60 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H, NH), 6.84–6.91 (m, 4 H, Ar-H), 7.21–7.60 (m, 6 H, Ar-H), 7.85 - 7.92 (m, 3 H, Ar-H).

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): $\delta = 19.73, 21.46, 21.70, 21.74, 22.41$ (4'-Me, 6'-Me, C-2''', CH(CH₃)₂), 49.10 (C-1'''), 70.28 [OCH(CH₃)₂], 112.1, 123.9, 124.8, 125.6, 126.0, 126.2, 126.3, 126.5, 126.7, 127.6, 127.9, 128.1, 132.1, 132.9, 134.0, 134.1, 138.8, 139.2, 143.1, 155.0 (Ar-C), 168.6 (C=O).

MS (70 eV): m/z (%): 437 (26) [M^+], 422 (1) [$M^+ - CH_3$], 394 (1) [$M^+ - C_3H_7$], 379 (1) [$M^+ - C_4H_{10}$], 274 (100) [$M^+ - C_{11}H_{17}N$], 259 (9) [$M^+ - C_{12}H_{20}N$], 120 (22) [$C_8H_{10}N^+$].

Elementaranalyse (%): ber. für C₃₀H₃₁NO₂ (437.59): C 82.34, H 7.14, N 3.20; gef.: C 81.82, H 7.24, N 2.94.

2.1.2.2 *N*-Methylierung des Amids (*M,R*)-54

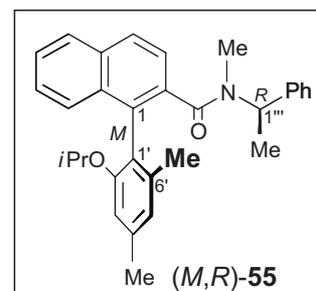
Eine Lösung von 1.32 g (2.94 mmol) des Amids (*M,R*)-54 in 80 mL Benzol wurde mit 4.90 g (35.3 mmol) K_2CO_3 , 2.41 g (60.3 mmol) NaOH sowie 109 mg (294 μ mol) NBu_4I versetzt und auf 60 °C erwärmt. Nach Zugabe von 835 mg (5.88 mmol) Methyljodid erhitzte man die Suspension 3 d zum Sieden (DC-Kontrolle: PE/Et₂O = 3:1). Nach beendeter Reaktion vernichtete man überschüssiges MeI durch Zusatz weniger mL konz. NH_3 , entfernte das Lösungsmittel in vacuo, nahm in etwas Et₂O auf und filterte über Celite. Das Filtrat wurde vom Lösungsmittel befreit und an Kieselgel chromatographiert (PE/Et₂O = 5:1). Man erhielt das gewünschte Amid (*M,R*)-55 in Form schwach gelblicher Kristalle nach Umkristallisation aus CH_2Cl_2/PE .

(*M,R*)-1-(2'-Isopropoxy-4',6'-dimethylphenyl)-2-naphthoesäure-*N*-methyl-1''-phenylethylamid [(*M,R*)-55]

Ausbeute: 1.23 g (2.65 mmol, 90 %).

Schmp. 156–158 °C (CH_2Cl_2/PE).

$[\alpha]_D^{20} = +237.2$ ($c = 1.03$ in $CHCl_3$).



IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3025, 2973, 2922$ (m, s, s, C-H), 1635, 1618, 1449, 1312, 1117, 1083, 817, 758, 703, 597 (s, m, m, m, m, m, m, m, m, m) cm^{-1} .

Das Produkt lag in Lösung als Gemisch zweier Rotamere um die C-N-Bindung vor (Verhältnis: Rotamer A/Rotamer B = 5/1 nach ¹H-NMR).

¹H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): Rotamer A: $\delta = 0.71$ [d, $J = 6.1$ Hz, 3 H, $OCH(CH_3)_2$], 0.77 (d, $J = 6.1$ Hz, 3 H, $OCH(CH_3)_2$), 1.55 (d, $J = 7.0$, 3 H, $NCHCH_3$), 2.05 (s, 3 H, 6'-Me), 2.49 (s, 6 H, 4'-Me und NCH_3), 4.25 [sept., $J = 6.1$ Hz, 1 H, $OCH(CH_3)_2$], 6.02 (q, $J = 7.0$ Hz, 1 H, $NCHCH_3$), 6.62 (s, 1 H, 3'-H oder 5'-H), 6.83 (br., 3 H, Ar-H), 7.16–7.19 (m, 3 H, Ar-H), 7.29–7.51 (m, 4 H, Ar-H), 7.86–7.91 (m, 2 H, Ar-H); Rotamer B: $\delta = 0.86$ [d, $J = 6.1$ Hz, 3 H, $OCH(CH_3)_2$], 0.98 [d, $J = 6.1$ Hz, 3 H, $OCH(CH_3)_2$], 2.07 (s, 3 H, 6'-Me), 2.41 (s, 6 H, 4'-Me und NCH_3), 4.40 [sept., $J = 6.1$ Hz, 1 H, $OCH(CH_3)_2$], 5.16 (q, $J = 7.0$ Hz, 1 H, $NCHCH_3$), 6.67 (s, 1 H, 3'-H oder 5'-H), 7.74 - 7.81 (m, 2 H, Ar-H).

Nicht beobachtete Signale für Rotamer B fallen vermutlich mit denen für Rotamer A zusammen.

^{13}C -NMR (63 MHz, CDCl_3): Rotamer A: $\delta = 15.38$ ($\text{C}2''$), 20.41, 21.5, 21.74, 21.89 [4'-Me, 6'-Me, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 30.93 (NCH_3), 49.44 ($\text{C}1''$), 69.26 [$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 110.6, 123.0, 123.5, 124.3, 125.9, 126.0, 126.2, 126.4, 127.0, 127.4, 127.8, 128.5, 132.4, 132.9, 133.1, 138.2, 138.4, 140.3, 141.6, 155.6 (Ar-C), 171.2 (C=O); Rotamer B: $\delta = 19.30$, 21.54, 21.99, 22.84 (4'-Me, 6'-Me, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 27.76 (N- CH_3), 55.61 ($\text{C}1''$), 69.94 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 111.3, 123.5, 124.0, 126.6, 126.7, 127.1, 127.9, 132.6, 133.1, 134.5, 140.2, 140.6 (Ar-C), 171.9 (C=O).

Nicht beobachtete Signale für Rotamer B fallen vermutlich mit denen für Rotamer A zusammen.

MS (70 eV): m/z (%): 451 (73) [M^+], 408 (8) [$M^+ - \text{C}_3\text{H}_7$], 392 (4) [$M^+ - \text{OC}_3\text{H}_7$], 274 (100) [$M^+ - \text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}$], 77 (3) [C_6H_5^+], 43 (4) [C_3H_7^+].

Elementaranalyse (%): ber. für $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{NO}_2$ (451.61) : C 82.45, H 7.36, N 3.10; gef.: C 81.69, H 7.06, N 2.99.

2.1.2.3 Reduktion des Amids (*M,R*)-55

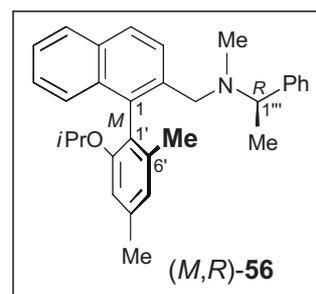
Eine Lösung von 1.36 g (2.94 mmol) (*M,R*)-55 in 80 mL THF wurde unter Eiskühlung und Argon-Atmosphäre vorsichtig portionsweise mit 1.12 g (29.4 mmol) LiAlH_4 versetzt (**Achtung:** Bei der Zugabe von LiAlH_4 tritt kurzzeitig eine stark exotherme Reaktion ein!). Nach 45 min Rühren bei Raumtemperatur zeigte die DC-Kontrolle (PE:Et₂O = 5:1) eine vollständige Umsetzung an. Man zerstörte überschüssiges LiAlH_4 durch schwach saure Aufarbeitung mit 0.1 M HCl. Die wässrige Phase wurde erschöpfend mit Et₂O extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Aufreinigung mittels Säulenchromatographie (PE/Et₂O = 3:1 → Et₂O) lieferte das gewünschte Produkt (*M,R*)-56 als leicht gelbliches Öl.

(*M,R*)-1-(2'-Isopropoxy-4',6'-dimethylphenyl)-2-[*N*-methyl-*N*-(1''-phenylethyl)amino-methyl]naphthalin [(*M,R*)-56]

Ausbeute: 1.08 g (2.41 mmol, 82 %).

$[\alpha]_D^{20} = +23.8$ ($c = 1.25$ in CHCl_3).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3050, 2970$ (m, s, C-H), 1605, 1450, 1308, 1114, 1069, 817, 760, 698 (m, m, m, m, m, w, w, m) cm^{-1} .



$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.76$ [d, $J = 6.1$ Hz, 3 H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$], 0.85 [d, $J = 6.1$ Hz, 3 H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$], 1.24 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H, NCHCH_3), 1.77 (s, 3 H, 6'- CH_3), 2.02 (s, 3 H, 4'- CH_3), 2.42 (s, 3 H, NCH_3), 3.31, 3.38 (d, d, $J = 14$ Hz, je 1 H, NCH_2Ar), 3.49 (q, $J = 6.7$ Hz, 3 H, NCHCH_3), 4.21 [sept., $J = 6.1$ Hz, 1 H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$], 6.64 (s, 1 H, 3'-H oder 5'-H), 6.76 (s, 1 H, 3'-H oder 5'-H), 7.10–7.40 (m, 8 H, Ar-H), 7.80–7.86 (m, 3 H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.10$, 19.95, 21.74, 21.82, 30.93 [4'-Me, 6'-Me, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ und $\text{C}2''$], 38.77 (NCH_3), 56.32, 63.17 (NCH_2Ar , und $\text{C}1''$), 69.45 [$\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$], 111.8, 122.7, 124.7, 125.1, 125.3, 125.9, 126.5, 126.7, 126.9, 127.5, 127.7, 128.0, 132.6, 134.3, 136.2, 137.7, 138.6, 145.4, 155.7 (Ar-C).

MS (70 eV): m/z (%): 437 (70) [M^+], 422 (73) [$M^+ - \text{CH}_3$], 332 (34) [$M^+ - \text{C}_8\text{H}_9$], 303 (95) [$M^+ - \text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}$], 259 (100) [$M^+ - \text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}$], 43 (3) [C_3H_7^+].

Aufgrund der geplanten weiteren Umsetzung wurde auf eine C,H,N -Analyse verzichtet.

$\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{NO}$: ber. 437.2719 gef. 437.2711 (MS).

2.1.3 Synthese des Triflats (M,R)-61

2.1.3.1 Versuche zur Lewissäure-induzierten Entschützung des Amins (M,R)-56

2.1.3.1.1 Versuchte Entschützung von (M,R)-56 mit Bortrichlorid

100 mg (229 μmol) (M,R)-56 in 10 mL abs. CH_2Cl_2 wurden bei 0 °C mit mit 460 μL einer 1 M BCl_3 -Lsg. (in Xylol) versetzt. Nach 2 h Rühren bei Raumtemperatur konnte man dünnschichtchromatographisch (PE/ $\text{Et}_2\text{O} = 1:1$) kein Edukt mehr nachweisen, und überschüssiges BCl_3 wurde mit Methanol vernichtet. Bei der säulenchromatographischen Reinigung (desaktiviertes Kieselgel, PE/ $\text{Et}_2\text{O} = 3:1 \rightarrow \text{PE}/\text{Et}_2\text{O} = 0:1$) gelang es nicht das gewünschte Produkt zu isolieren.

2.1.3.1.2 Versuchte Entschützung von (M,R)-56 mit Bortribromid

150 mg (344 μmol) (M,R)-56 gelöst in 15 mL abs. CH_2Cl_2 wurden bei 0 °C mit 170 mg (687 μmol) BBr_3 versetzt. Analog zur versuchten Entschützung mit BCl_3 (2.1.3.1.1, oben) detektierte man bei einer DC-Kontrolle (PE/ $\text{Et}_2\text{O} = 1:1$) nach 2 h Rühren vollständigen

Umsatz des Edukts. Anstelle des gewünschten Phenols (*M,R*)-**57** wurde eine komplexe Produktmischung erhalten, die man nicht weiter untersuchte.

2.1.3.1.3 Versuchte Entschützung von (*M,R*)-**56** mit Titan-(IV)-chlorid

Eine Lösung von 100 mg (229 μmol) (*M,R*)-**56** in 10 mL abs. CH_2Cl_2 wurde bei 0 °C mit 86.8 mg (229 μmol) TiCl_4 versetzt. Nach 1.5 h Rühren bei Raumtemperatur zerstörte man die überschüssige Lewisäure mit Methanol. Nach Säulenchromatographie an desaktiviertem Kieselgel (PE/ Et_2O = 3:1 \rightarrow Et_2O) isolierte man ein schwach gelbliches Öl, das sich als Edukt (*M,R*)-**56** herausstellte. (*M,R*)-**56** wurde nahezu quantitativ (92 mg, 211 μmol , 92 %) reisoliert.

2.1.3.1.4 Freisetzung der Phenolfunktion von (*M,R*)-**56** mittels HBr

Man erhitzte eine Lösung von 524 mg (1.20 mmol) (*M,R*)-**56** in 50 mL 48proz. HBr für 16 h zum Sieden. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in Methanol aufgenommen und mit konz. Ammoniak auf pH 7–8 eingestellt. Man filtrierte über Alox (basisch, Akt. III), entfernte das Lösungsmittel im Vakuum und reinigte das Rohprodukt säulenchromatographisch (desaktiviertes Kieselgel, PE/ Et_2O = 3:1 \rightarrow 1:1). Neben 39 mg (89 μmol , 7 %) Edukt erhielt man (*M,R*)-**57** als zitronengelbes Öl, das sich schnell rot färbte.

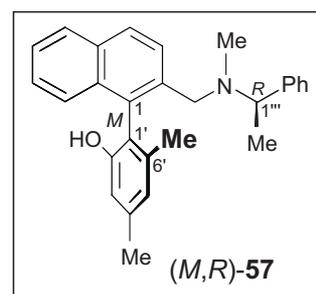
(*M,R*)-1-(2'-Hydroxy-4',6'-dimethylphenyl)-2-[*N*-methyl-*N*-(1''-phenylethyl)amino-methyl]naphthalin [(*M,R*)-**57**]

Ausbeute: 430 mg (1.09 mmol, 91 %).

$[\alpha]_D^{20} = -25.8$ ($c = 1.15$ in CHCl_3).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3057, 2971, 2913, 2846$ (m, s, s, m, C-H), 1614, 1565, 1494, 1312, 1154, 1048, 838, 809, 762, 702 (s, m, m, s, s, w, m, m, w, s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $[\text{D}_6]$ -Aceton): $\delta = 1.26$ (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H, NCHCH_3), 1.71 (s, 3 H, 6'- CH_3), 2.07 (s, 3 H, 4'- CH_3), 2.36 (s, 3 H, NCH_3), 3.35, 3.56 (d, d, $J = 12.1$ Hz, je 1 H, NCH_2Ar), 3.59 (q., $J = 6.8$ Hz, 1 H, NCHCH_3), 6.61 (s, 2 H, 3-H' und 5'-H), 7.19–7.44 (m, 8 H, Ar-H), 7.78 (d, $J = 12.8$ Hz, 1 H, Ar-H) 7.88–7.91 (m, 2 H, Ar-H), 8.12 (s, br., 1 H, OH).



^{13}C -NMR (100 MHz, $[\text{D}_6]$ -Aceton): δ = 18.26, 20.15, 21.36, (4'-Me, 6'-Me und C2'''), 38.76 (N-CH₃), 57.37, 64.19, (NCH₂Ar und C1'''), 116.0, 123.2, 123.9, 126.1, 126.4, 126.7, 127.7, 128.0, 128.7, 128.8, 128.9, 133.9, 134.1, 135.3, 136.9, 138.7, 139.0, 144.5, 156.0 (Ar-C).

MS (70 ev): m/z (%): 395 (11) $[\text{M}^+]$, 380 (10) $[\text{M}^+-\text{CH}_3]$, 291 (34) $[\text{M}^+-\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}]$, 303 (95) $[\text{M}^+-\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}]$, 259 (100) $[\text{M}^+-\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}]$.

Aufgrund der geplanten weiteren Umsetzung und der Instabilität von (*M,R*)-**57** wurde auf eine *C,H,N*-Analyse verzichtet.

$\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{NO}$: ber. 395.2256 Gef. 395.2257 (MS).

2.1.3.2 Darstellung des Triflats (*M,R*)-**61**

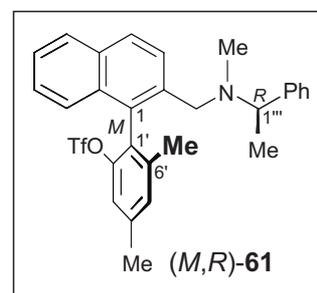
Unter Argon gab man bei 0 °C 555 mg (4.95 mmol) DABCO zu 650 mg (1.65 mmol) (*M,R*)-**57** in 15 mL abs. CH_2Cl_2 . Nach 30 min rühren fügte man 411 μl Tf_2O hinzu und erwärmte auf Raumtemperatur. Nach beendeter Reaktion adsorbierte man an desaktiviertem Kieselgel und reinigte säulenchromatographisch (PE/ Et_2O = 5:1). Man erhielt (*M,R*)-**61** als orangefarbenes Öl, das durch Umkristallisation aus Et_2O /PE als ockerfarbener Feststoff anfiel. Dabei gelang es, für eine Röntgenbeugungsanalyse geeignete Kristalle zu erhalten. Einzelheiten zur Datenaufnahme und Auswertung sowie die Struktur- und Ortsparameter sind im Anhang A 2, S. 178 aufgeführt.

(*M,R*)-1-(4',6'-Dimethylphenyl-2'-trifluormethansulfonyloxy)-2-[*N*-methyl-*N*-(1''-phenylethyl)aminomethyl]naphthalin [(*M,R*)-**61**]

Ausbeute: 774 mg (1.47 mmol, 89%).

Schmp. 37 °C (Et_2O /PE).

$[\alpha]_D^{20} = -14.7$ ($c = 1.00$ in CHCl_3).



IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3005, 2912 (m, s, C-H), 1592 (s, C=C), 1395, 1202, 1120, 805 (s, s, s, w) cm^{-1} .

^1H -NMR (400 MHz, $[\text{D}_6]$ -Aceton): δ = 1.21 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H, NCHCH₃), 1.90 (s, 3 H, 6'-CH₃), 2.01 (s, 3 H, 4'-CH₃), 2.52, (s, 3 H, NCH₃), 3.35, 3.39 (d, d, $J = 11.8$ Hz, je 1 H,

NCH₂Aryl), 3.46 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H, NCHCH₃), 7.18–7.26 (m, 3 H, Ar-H), 7.28–7.29 (m, 4 H, Ar-H), 7.36–7.41 (m, 2 H, Ar-H), 7.45 (m_c, 1 H, Ar-H), 7.85 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.93–8.00 (m, 2 H, Ar-H).

¹³C-NMR (100 MHz, [D₆]-Aceton): $\delta = 19.09, 20.13, 21.13, (4'$ -Me, 6'-Me und C-1'''), 39.08 (NMe), 57.57, 64.92 ((NCH₂Ar und C1'''), 119.7 (Ar-C), 129.2 (q, $J = 324$ Hz, CF₃), 125.9, 126.4, 127.1, 127.6, 128.1, 128.3, 128.9, 129.3, 129.4, 131.2, 131.6, 133.0, 133.8, 137.5, 140.9, 141.7, 145.2, 148.7 (Ar-C).

MS (70 eV): m/z (%): 527 (16) [M^+], 512 (38) [$M^+ - CH_3$], 422 (7) [$M^+ - C_8H_9$], 259 (100) [$M^+ - C_{10}H_{13}F_3NO_2S$].

Elementaranalyse (%): ber. für C₂₉H₂₈F₃NO₃S (527.59): C 66.02, H 5.35, N 2.65, S 6.08; gef.: C 65.87, H 5.48, N 2.60, S 5.94.

2.1.4 Versuche zur Einführung einer weiteren Donorfunktionalität an C2'

2.1.4.1 Variante A: Umsetzung mit PPh₃ unter Pd(0)-Katalyse

Analog zu Lit.^[143] suspendierte man in einem ausgeheizten Schlenkrohr 50 mg (95 μ mol) (*M,R*)-**61**, 2 mg (9.5 μ mol) Pd(OAc)₂ und 58 mg (220 μ mol) PPh₃ in frisch destilliertem DMF. Anschließend wurde über Nacht auf 110 °C erhitzt. Da dünnschichtchromatographisch kein Edukt mehr nachgewiesen werden konnte, wurde die Reaktion abgebrochen. Nach Aufarbeitung konnten lediglich 17 mg (65 μ mol) PPh₃ isoliert werden.

2.1.4.2 Variante B: Umsetzung mit HP(O)Ph₂^[109]

100 mg (190 μ mol) (*M,R*)-**61**, 83 mg (412 μ mol) HP(O)Ph₂, 2.2 mg (9.7 μ mol) Pd(OAc)₂, 4.1 mg (9.7 μ mol) dppb und 167 μ L (960 μ mol) Hünigs Base wurden in 2 mL abs. DMSO suspendiert. Die Reaktionsmischung wurde in ein vorgeheiztes Ölbad gebracht und bis zum Verschwinden des Edukts auf 100 °C erhitzt. Man erhielt hierbei lediglich ein stark polares Zersetzungsprodukt, dessen Konstitution nicht aufgeklärt werden konnte.

2.1.4.3 Variante C: Umsetzung mit HPPh₂^[142]

Unter Argon-Atmosphäre wurde eine Lösung von 10.1 mg (19.1 μmol) Dichloro-[1,2-bis(diphenylphosphano)ethan]nickel (II) und 19.0 μL (20.4 mg, 110 μmol) HPPh₂ in 2 mL abs. DMF auf 100 °C erhitzt. Nach 30 min gab man 100 mg (189 μmol) des Triflats (*M,R*)-**61** und 85.4 mg (761 μmol) DABCO hinzu und rührte weiter bei 100 °C. Nach 72 h konnte kein Umsatz detektiert werden, so daß die Reaktion abgebrochen wurde.

2.1.4.4 Versuchte Aminierung des Triflats unter Hartwig Bedingungen

In einem Schlenkrohr wurden 1.3 mg (5.7 μmol, 0.02 Äquiv.) Pd(OAc)₂, 3.47 mg (6.27 μmol, 0.022 Äquiv.) dppf und 45 mg (399 μmol) NaOtBu 5 h bei 60 °C getempert. Anschließend gab man 150 mg (285 μmol) (*M,R*)-**61** und 35 μL (342 μmol) HNEt₂, gelöst in 1.2 mL Toluol, hinzu und rührte unter Argon-Atmosphäre bis zum Reaktionsende. Das Toluol wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in etwas CH₂Cl₂ aufgenommen und die ausgefallenen anorganischen Salze abfiltriert. Säulenchromatographie an desaktiviertem Kieselgel (PE/Et₂O = 3:1) lieferte 60.4 mg (121 μmol, 42 %) des Eduktes (*M,R*)-**61**.

2.1.4.5 Versuchte Reduktion des Triflats (*M,R*)-**61**

In Anlehnung an Lit.^[73] wurden 50 mg (107 μmol) (*M,R*)-**61** in 2 mL frisch absolutiertem DMF gelöst und mit 15 mg (21 μmol) Pd[P(Ph)₃]Cl₂, 19.6 mg (48 μmol) dppp, 140 μL (*n*-Bu)₃N und 35 μL Ameisensäure versetzt. Man erhitzte die gelbe Suspension 72 h zum Sieden. Da man kein Umsatz detektierte, brach man die Reaktion ab. Es wurden lediglich 41 mg (88 μmol, 82 %) (*M,R*)-**61** reisoliert.

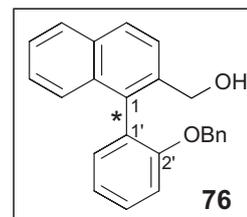
2.2 Synthese des Modelltriflats *rac*-**80**

2.2.1 Darstellung des Benzylalkohols *rac*-**76**

Eine Suspension aus 1.24 g (4.96 mmol) *rac*-**75**, 3.32 g (9.92 mmol) Cs₂CO₃ und 1.2 mL (9.92 mmol) Benzylbromid in Aceton wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion trennte man die anorganischen Salze durch Filtration ab, und entfernte das Lösungsmittel im Vakuum. Der ölige Rückstand wurde in etwas CH₂Cl₂ aufgenommen und dreimal mit gesättigter K₂CO₃-Lsg. gewaschen. Man trocknete die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ und adsorbierte an Kieselgel. Säulenchromatographische Reinigung (PE/Et₂O = 3:1) ergab den Benzylalkohol **76** als farbloses Öl.

1-(2'-Benzyloxyphenyl)-2-hydroxymethylnaphthalin [rac-76]

Ausbeute: 1.62 g (4.76 mmol; 96%).



IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3300 (s, br. O-H), 3125 (s, sh, C-H), 1580, 1560, 1478, 1400, 1270, 1100 (m, m, s, s, m, s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Aceton): δ = 4.02 (t, J = 5.5 Hz, 1 H, OH), 4.53, 4.58 (dd, dd jeweils 3J = 5.5 Hz und 2J = 18.7 Hz, je 1H, CH_2OH), 5.00, 5.05 (d, d, J = 12.4 Hz, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 7.01–7.04 (m, 2 H, Ar-H), 7.07–7.28 (m, 6 H, Ar-H), 7.32–7.48 (m, 4 H, Ar-H), 7.86 (d, J = 8.6 Hz, 1 H, Ar-H), 7.93 (t, J = 7.8 Hz, 2 H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, Aceton): δ = 62.75 (CH_2OH), 70.39 ($\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 113.9, 121.7, 125.8, 126.0, 126.3, 126.8, 127.5, 128.0, 128.1, 128.6, 128.8, 129.9, 132.4, 133.4, 133.6, 134.1, 138.1, 138.4, 157.2 (Ar-C).

MS (70 ev): m/z (%): 340 (8) [M^+], 322 (5) [$M^+ - \text{H}_2\text{O}$], 249 (22) [$M^+ - \text{C}_7\text{H}_7$], 231 (50) [$M^+ - \text{C}_7\text{H}_9\text{O}$], 202 (18) [$\text{C}_{16}\text{H}_9^+$], 91 (100) [C_7H_7^+].

Aufgrund der geplanten weiteren Umsetzung wurde auf eine *C,H*-Analyse verzichtet.

$\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{O}_2$: ber. 340.1463 gef. 340.1466 (MS).

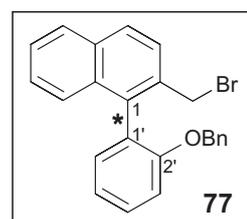
2.2.2 Synthese des Bromethers *rac-77*

1.62 g (4.76 mmol) *rac-76* gelöst in 40 mL abs. CH_2Cl_2 wurden mit 2.50 g (9.52 mmol) PPh_3 und 3.10 g (9.52 mmol) $(\text{CBrCl}_2)_2$ versetzt. Man rührte die gelbe Reaktionsmischung bis zum vollständigen Umsatz bei Raumtemperatur. Anschließend zog man auf Kieselgel auf und reinigte durch Säulenchromatographie (PE/ Et_2O = 5:1).

1-(2'-Benzyloxyphenyl)-2-bromomethylnaphthalin (rac-77)

Ausbeute: 1.84 g (4.56 mmol, 96 %).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3020, 2998 cm^{-1} (m, m, CH), 1576, 1555, 1475, 1429, 1200, 1095, 1005, 804 cm^{-1} .



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 4.38, 4.53 (d, d, J = 9.8 Hz, je 1H, CH_2Br), 4.97, 5.00 (d, d, J = 12.8 Hz, je 1 H, OCH_2Ph), 6.94–6.99 (m, 2 H, Ar-H), 7.08–7.20 (m, 5 H, Ar-H), 7.31–7.52 (m, 5 H), 7.65 (d, 6.5 Hz, 1 H, Ar-H), 7.86–7.92 (m, 2 H Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 33.15 (CH_2Br), 69.98 ($\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 113.1, 121.1, 126.2, 126.3, 126.5, 126.9, 127.4, 127.9, 128.2, 128.3, 129.5, 131.8, 132.9, 133.2, 133.2, 136.0, 137.1, 156.3 (Ar-C).

MS (70 ev): m/z (%): 404/402 (6/7) [M^+], 323 (4) [$M^+ - \text{Br}$], 233 (100) [$M^+ - \text{C}_7\text{H}_6\text{Br}$], 232 (99) [$M^+ - \text{C}_7\text{H}_7\text{Br}$], 91 (86) [C_7H_7^+].

$\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{OBr}$: ber. 402.0619 gef. 402.0626 (MS).

Elementaranalyse (%): ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{OBr}$ (403.31): C 71.47, H 4.75; gef.: C 71.32, H 5.05.

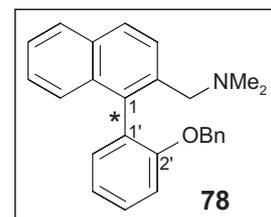
2.2.3 Aminierung des Bromids *rac*-77

591.3 mg (1.47 mmol) *rac*-77 wurden in 20 mL Dimethylamin¹ gelöst und 30 min bei Umgebungstemperatur gerührt. Anschließend entfernte man destillativ überschüssiges HNMe_2 , und reinigte den Rückstand an desaktiviertem Kieselgel (PE/ Et_2O = 10:1 \rightarrow 5:1). Das Amin *rac*-78 fiel als blaßbraunes Öl an.²

1-(2'-Benzyloxyphenyl)-2-(N,N-dimethylaminomethyl)naphthalin (rac-78)

Ausbeute: 472 mg (1.28 mmol, 88 %).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3059, 2983, 3852 (m, s, m, C-H), 1599 (m, C=C), 1490, 1444, 1036, 695 (m, s, s, m, s, s) cm^{-1} .



¹ Dimethylamin wurde direkt vor Durchführung der Reaktion aus einer Lösung des Hydrochlorids durch Zusatz von KOH-Plättchen erzeugt und in die Reaktionsmischung einkondensiert.

² Wie schon in Lit.^[44,52] für ähnliche Verbindungen beschrieben, neigte auch *rac*-78 zur Zersetzung. Zur Lagerung war es deshalb nötig, *rac*-78 in sein Hydrochlorid zu überführen.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $[\text{D}_6]$ -Aceton): $\delta = 2.09$ (s, 6 H, NCH_3), 3.27, 3.36 [d, $J = 12.4$ Hz, je 1 H, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)$], 5.01, 5.04 (d, d, je 1 H, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 7.00–7.03 (m, 2 H, Ar-H), 7.09–7.18 (m, 5 H, Ar-H), 7.22 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.32 - 7.44 (m, 4 H, Ar-H), 7.81 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.87–7.92 (m, 2 H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $[\text{D}_6]$ -Aceton): $\delta = 45.8$ (NMe_2), 62.04 ($\text{ArCH}_2\text{NMe}_2$), 70.32 ($\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 113.7, 121.5, 125.9, 126.4, 127.1, 127.5, 127.8, 128.0, 128.1, 128.6, 128.8, 128.9, 129.8, 132.7, 133.6, 133.8, 135.9, 136.2, 138.3, 157.5 (Ar-C).

MS (70 eV): m/z (%): 367 (25) [M^+], 322 (51) [$M^+ - \text{C}_2\text{H}_{11}\text{N}$], 276 (16) [$M^+ - \text{C}_7\text{H}_7$], 260 (9) [$M^+ - \text{C}_7\text{H}_7\text{O}$], 231 (100) [$M^+ - \text{C}_9\text{H}_{18}\text{N}$], 91 (6) [C_7H_7^+].

Aufgrund der geplanten weiteren Umsetzung wurde auf eine C,H,N -Analyse verzichtet.

$\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NO}$: ber. 367.1936 gef. 367.1936 (MS).

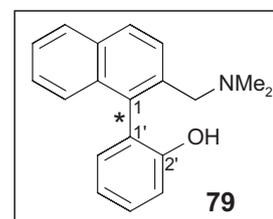
2.2.4 Freisetzung der Phenolfunktion

Eine Lösung von 466.1 mg (1.27 mmol) des benzylgeschützten Amins *rac*-**78** in 10 mL abs. CH_2Cl_2 kühlte man auf 0°C ab und versetzte mit 2.54 mL einer 1 M BCl_3 -Lsg. (in Xylol). Nach beendeter Reaktion (ca. 1 h) wurde überschüssiges BCl_3 mit Methanol vernichtet, anschließend das Lösungsmittel abdestilliert, und der Rückstand an desaktiviertem Kieselgel ($\text{PE}/\text{Et}_2\text{O} = 3:1 \rightarrow 1:1$) gereinigt. Den so erhaltenen Aminoalkohol *rac*-**79** konnte man in Form eines blaßgelben Öls isolieren.

1-(2'-Hydroxyphenyl)-2-(N,N-dimethylaminomethyl)naphthalin (rac-79)

Ausbeute: 221 mg (0.80 mmol, 63 %).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3513$ (s, br, O-H), 3060, 2925, 2853 (m, s, m, C-H), 1700, 1608, 1501, 1467, 1448, 757 (m, s, m, s, s, s) cm^{-1} .



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.21$ [s, 6 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 3.11, 3.75 [d, d, $J = 11.9$ Hz, je 1 H, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 6.96–6.99 (m, 2 H, Ar-H), 7.18 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.25–7.43 (m, 5 H, Ar-H), 7.76–7.80 (m, 2 H, Ar-H), 11.10 (s, br., 1 H, -OH).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 43.92$ [$\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 63.01 [$\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 119.8, 120.7, 125.7, 125.9, 127.1, 127.1, 127.5, 128.0, 128.6, 129.2, 132.1, 132.4, 133.5, 133.7, 137.4, 156.5 (Ar-C).

MS (70 eV): m/z (%): 277 (33) [M^+], 262 (6) [$M^+ - \text{CH}_3$], 231 (43) [$M^+ - \text{C}_2\text{H}_6\text{O}$], 43 (100) [C_3H_7^+].

Aufgrund der geplanten weiteren Umsetzung wurde auf eine C,H,N -Analyse verzichtet.

$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}$: ber. 277.1467 gef. 277.1465 (MS).

2.2.5 Darstellung des Triflats **80**

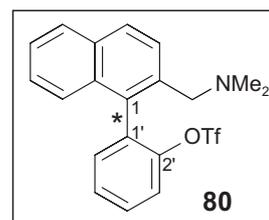
221.3 mg (0.80 mmol) *rac*-**79** löste man unter Argon in 10 mL abs. CH_2Cl_2 , versetzte mit 360 mg (3.20 mmol) DABCO, kühlte auf 0 °C ab und rührte 30 min bei derselben Temperatur. Dann tropfte man über einen Zeitraum von 2 min 330 μL (2.40 mmol) TF_2O hinzu und rührte, bis die DC-Kontrolle vollständigen Umsatz anzeigte (ca. 8 h). Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, und der Rückstand an Kieselgel adsorbiert. Säulenchromatographie (PE/ $\text{Et}_2\text{O} = 10:1$) lieferte *rac*-**80** nach Umkristallisation als hellgelbes Pulver.

1-(2'-Trifluormethansulfonyloxyphenyl)-2-(*N,N*-dimethylaminomethyl)naphthalin (*rac*-**80**)

Ausbeute: 221 mg (0.55 mmol, 69%).

Schmp. 157 °C ($\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3020, 2980$ (m, m, C-H), 1654, 1560, 1420, 1218, 1135, 889, 773 (m, m, s, s, m, m) cm^{-1} .



^1H -NMR (400 MHz, [D_6]-Aceton): $\delta = 2.43, 2.97$ [q, q, $J = 2.5$ Hz, je 3 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 4.59, 4.67 [d, d, $J = 13.6$ Hz, je 1 H $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)$], 7.40–7.47, m, 2 H, Ar-H), 7.55 (m, 1 H, Ar-H), 7.61 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.66–7.74 (m, 3 H, Ar-H), 7.84 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H, 3-H), 7.99 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 8.09 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H, Ar-H).

^{13}C -NMR (100 MHz, $[\text{D}_6]$ -Aceton): $\delta = 44.9, 46.1$ [$\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 59.5 [$\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 119.4 (q, $J = 319$ Hz, CF_3), $123.1, 127.5, 128.0, 128.2, 129.0, 129.8, 130.3, 130.5, 131.8, 132.2, 133.6, 135.0, 137.1, 148.3$ (Ar-C).

MS (70 eV): m/z (%): 409 (12) [M^+], 408 (10) [$M^+ - \text{H}$], 366 (6) [$M^+ - \text{C}_2\text{H}_5\text{N}$], 260 (98) [$M^+ - \text{Tf}$], 244 (63) [$M^+ - \text{OTf}$], 58 (100) [$\text{C}_3\text{H}_8\text{N}^+$].

Da es sich hier um einen Versuch aus einer Reihe von Veresterungen (siehe auch Kapitel 6.9, S. 172) handelte wurde auf eine C, H, N, S -Analyse verzichtet.

$\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{O}_3\text{S}$ ($M^+ - \text{H}$): ber. 408.0881 gef. 408.0885 (MS).

2.2.6 Versuchte Einführung einer weiteren Donorfunktion

Wie in 2.1.4, S. 101 beschrieben, wurden hier die gleichen Methoden zur Einführung einer weiteren Donorfunktion untersucht. Auch am Modellsystem konnte kein Erfolg erzielt werden, die Resultate glichen denen unter 2.1.4, S. 101 beschriebenen, so daß hier nicht weiter darauf eingegangen werden soll.

2.3 Synthese der axialchiralen *P,N*-Liganden (*M,R*)-12 und (*M,S*)-13

2.3.1 Synthese des Bromphosphanoxids (*M*)-91

2.3.1.1 Einführung der Etherfunktion

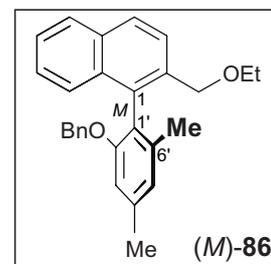
Unter Argon versetzte man bei 0 °C eine Lösung von 1.00 g (2.30 mmol) (*M*)-**85** in 50 mL abs. Ethanol mit 2.3 mL einer 2 M NaOEt-Lsg. Nach langsamen Erwärmen auf Raumtemperatur refluxierte man 12 h unter Schutzgas und entfernte dann das Lösungsmittel im Vakuum. Der ölige Rückstand wurde in wenig Et₂O aufgenommen, zur Abtrennung der anorganischen Salze über Celite filtriert,³ und das Produkt anschließend direkt an Kieselgel adsorbiert. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (PE/Et₂O = 50:1 → 10:1) erhielt man (*M*)-**86** als hellgelbes Öl.

(*M*)-1-(2'-Benzyloxy-4',6'-dimethylphenyl)-2-ethoxymethylnaphthalin [(*M*)-**86**]

Ausbeute: 838 mg (2.11 mmol, 92%).

$[\alpha]_D^{20} = +19.1$ ($c = 1.12$ in CHCl₃).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3057, 2973, 2864$ (m, s, s, C-H), 1610, 1574, 1453, 1315, 1271, 1086, 816 (s, s, s, s, s, s) cm⁻¹.



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.15$ (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1.86 (s, 3 H, 6'-CH₃), 2.42 (s, 4'-CH₃), 3.37, 3.42 (dq, dq, ³ $J = 7.0$ Hz, ² $J = 1.5$ Hz, je 1 H, OCH₂CH₃), 4.34, 4.43 (d, d, $J = 12.5$ Hz, je 1 H, CH₂OCH₂CH₃ oder OCH₂C₆H₅), 4.87, 4.93 (d, d, $J = 12.6$ Hz, je 1 H, CH₂OCH₂CH₃ oder OCH₂C₆H₅), 6.75 (s, 1 H, 3'-H oder 5'-H), 6.84–6.91 (m, 3 H, Ar-H), 7.12 (m, 3 H, Ar-H), 7.40 (m, 3 H, Ar-H), 7.71–7.86 (m, 1 H, Ar-H), 7.90–7.94 (m, 2 H, Ar-H).

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): $\delta = 15.19$ (OCH₂CH₃), 19.70, 21.68 (3'-Me und 5'-Me), 65.67 (OCH₂CH₃), 68.81, 70.45 (ArOCH₂ und OCH₂CH₃), 111.2, 123.6, 124.1, 125.3, 125.4, 125.7,

³ Zur weiteren Umsetzung reichte die hier erzielte Reinheit aus.

125.8, 126.3, 127.2, 127.4, 128.0, 128.1, 132.5, 133.0, 133.4, 134.7, 137.5, 138.3, 138.5, 156.3 (Ar-C).

MS (70 eV): m/z (%): 396 (17) [M^+], 305 (97) [$M^+ - C_7H_7$], 350 [$M^+ - C_2H_6O$], 91 (100) [$C_7H_7^+$].

Elementaranalyse (%): ber. für $C_{28}H_{28}O_2$ (396.53): C 84.81, H 7.12; gef. C 84.58, H 7.23.

2.3.1.2 Versuche zur gezielten Freisetzung der Phenolfunktion

2.3.1.2.1 Umsetzung von (*M*)-86 mit BCl_3

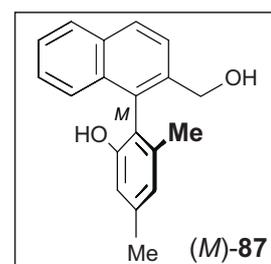
Eine Lösung von 30 mg (7.6 μmol) (*M*)-86 in 1 mL abs. CH_2Cl_2 wurde unter Argon bei 0 °C mit 15 μl (2 Äquiv., entspricht 15 μmol) einer 1 M BCl_3 -Lsg. (in Xylol) versetzt und bis zum vollständigen Umsatz bei Raumtemperatur gerührt. Man vernichtete überschüssiges BCl_3 durch Zugabe von Methanol, und entfernte das Lösungsmittel im Vakuum. Adsorption an Kieselgel und säulenchromatographische Reinigung (PE/Et₂O = 10:1 \rightarrow 1:1) lieferte neben 18.8 mg (6.1 μmol , entspricht 81 %, Charakterisierung siehe 2.6.1.2.2) des gewünschten Produktes (*M*)-88 auch 4 mg (1.4 μmol) der Dihydroxyverbindung (*M*)-87.

(*M*)-1-(2'-Hydroxy-4',6'-dimethylphenyl)-2-hydroxymethylnaphthalin [(*M*)-87]

Ausbeute: 4.09 mg (1.4 μmol , 19 %).

Schmp. 137-139 °C (PE/Et₂O) [Lit.^[49] 141–142 °C (keine Angaben)].

$[\alpha]_D^{20} = -29.3$ ($c = 0.9$ in MeOH) {Lit.^[49] $[\alpha]_D^{20} = -31.6$ ($c = 0.5$ in MeOH)}.



Alle spektroskopischen und physikalischen Daten stimmen mit denen in Lit.^[49] überein.

2.3.1.2.2 Gezielte Freisetzung der Phenolfunktion durch hydrogenolytische Abspaltung der Benzylschutzgruppe

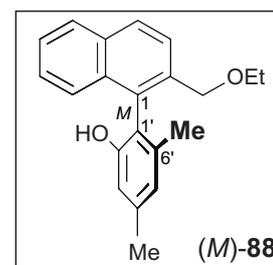
1.80 g (5.53 mmol) des Diethers (*M*)-**86**, gelöst in 50 mL Methanol, wurden mit 80 mg Pd/C (10 %) und 1.49 g (23.6 mmol) Ammoniumformiat versetzt. Man erhitzte die Reaktionsmischung für 2 h zum Sieden. Anschließend entfernte man den Katalysator durch Filtration über Celite, und das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wurde in etwas CH₂Cl₂ gelöst und dreimal mit gesättigter K₂CO₃-Lsg. gewaschen. Die organische Phase trocknete man über MgSO₄, und entfernte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Aufreinigung mittels Säulenchromatographie (PE/Et₂O = 3:1) lieferte (*M*)-**88** als schwach gelbes Öl.

(*M*)-2-Ethoxymethyl-1-(2'-hydroxy-4',6'-dimethylphenyl)naphthalin [(*M*)-**88**]

Ausbeute 1.36 g (4.44 mmol, 80 %).

$[\alpha]_D^{20} = -43.8$ ($c = 0.5$ in CHCl₃).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 2980, 2920$ (w, m, C-H), 1610, 1580, 1300, 1100, 805, 695 (s, s, s, s, m, m) cm⁻¹.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.18$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, CH₂CH₃), 1.78 (s, 3 H, 6'-CH₃), 2.39 (s, 3 H, 4'-CH₃), 3.49–3.52 (m_c, 2 H, CH₂CH₃), 4.31, 4.37 (d, d, je $J = 11.2$ Hz, je 1 H, (ArylCH₂O-), 5.00 (s, br., 1 H, -OH), 6.78 (s, 2 H, 3'-H und 5'-H), 7.34–7.40 (m, 2 H, Ar-H), 7.45–7.50 (m, 1 H, Ar-H), 7.71 (d, 1 H, $J = 8.6$ Hz, Ar-H), 7.88 (d, 1 H, $J = 8.4$ Hz, Ar-H), 7.93 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H, 8-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 15.01$ (OCH₂CH₃), 19.77, 21.33 (4'-Me und 6'-Me), 66.45 (OCH₂CH₃), 71.13 (ArCH₂O-), 114.6, 121.6, 123.2, 125.5, 126.2, 126.6, 126.7, 128.1, 128.7, 131.8, 132.7, 133.6, 135.6, 137.8, 139.0, 153.6 (Ar-C).

MS (70 eV): m/z (%): 306 (23) [*M*⁺], 260 (100) [*M*⁺–C₂H₆O], 245 (27) [*M*⁺–C₃H₉O], 230 (11) [*M*⁺–C₅H₁₅O].

Elementaranalyse (%): ber. für C₂₁H₂₂O₂ (306.41): C 82.31, H 7.23; gef.: C 82.20, H 7.25.

2.3.1.3 Synthese des Triflats (*M*)-89

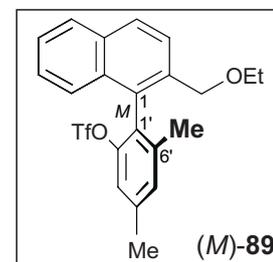
Unter Argon-Atmosphäre kühlte man eine Lösung von 540 mg (1.76 mmol) (*M*)-88 in 10 mL CH₂Cl₂ auf 0 °C ab, gab anschließend man 403 mg (3.60 mmol) DABCO hinzu und rührte 30 min bei dieser Temperatur. Zu der Reaktionslösung tropfte man portionsweise 448 µL (2.7 mmol) Tf₂O, erwärmte langsam auf Raumtemperatur und rührte bis zum vollständigen Umsatz. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand an Kieselgel adsorbiert und einer säulenchromatographischen Reinigung (PE/Et₂O = 10:1 → 3:1) unterzogen. Man isolierte neben (*M*)-89 als farbloses Öl noch 70 mg (228 µmol, 13 %) nicht umgesetztes Edukt.

(*M*)-2-Ethoxymethyl-1-(2'-trifluormethansulfonyloxy-4',6'-dimethylphenyl)naphthalin

[(*M*)-89]

Ausbeute: 610 mg (1.39 mmol, 79 %).

$[\alpha]_D^{20} = +36.1$ ($c = 0.94$ in CHCl₃).



IR (Film): $\tilde{\nu} = 3058, 2976, 2868$ (w, s, m, C-H), 1622, 1419, 1223, 1140, 946, 821 (m, s, s, s, m, s,) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.13$ (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H, CH₂CH₃), 1.90 (s, 3 H, 6'-Me), 2.42 (s, 3 H, 4'-Me), 3.33–3.47 (m_c, 2 H, CH₂CH₃), 4.21, 4.36 (d, d, je $J = 12.4$ Hz, je 1 H, (ArCH₂O-), 7.08, 7.17 (s, s, je 1 H, 3'-H und 5'-H), 7.19–7.21 (m, 1 H, Ar-H), 7.29–7.34 (m_c, 1 H, Ar-H), 7.39–7.43 (m_c, 1 H, Ar-H), 7.69 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.83 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.89 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H, Ar-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 15.06$ (OCH₂CH₃), 19.84, 21.15 (4'-Me und 6'-Me), 66.04 (OCH₂CH₃), 70.47 (ArCH₂O-), 118.0 (q, $J_{C-F} = 320$ Hz, CF₃), 119.2, 125.3, 125.8, 126.3, 128.1, 128.2, 128.8, 129.7, 130.6, 131.9, 133.0, 139.8, 140.7, 147.6 (Ar-C).

MS (70 eV): m/z (%): 438 (23) [*M*⁺], 409 (2) [*M*⁺–C₂H₅], 392 (21) [*M*⁺–C₂H₆O], 259 (100) [*M*⁺–C₃H₆F₃SO₄].

Elementaranalyse (%): ber. für C₂₂H₂₁O₄SF₃ (438.45): C 60.27, H 4.82; S 7.31, gef.: C 60.80, H 4.96, S 7.16.

2.3.1.4 Darstellung des Phosphanoxids (*M*)-**90** durch Einführung des Phosphanoxid-Fragments

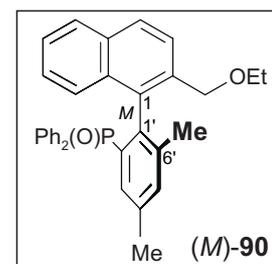
Zu 370 mg (840 μmol) (*M*)-**89** in 4 mL abs. DMSO^4 wurden unter Argon 339 mg (1.68 mmol, 2 Äquiv.) HP(O)Ph_2 , 18 mg Diphenylphosphinobutan (dppb) (42 μmol , 0.05 Äquiv.), 10 mg Pd(OAc)_2 (42 μmol , 0.05 Äquiv.) und 575 μL (3.31 mmol) *i* Pr_2NEt gegeben. Man rührte die gelbe Suspension über Nacht bei 100 °C, wobei sie sich tiefrot verfärbte. Nachdem dünnschicht-chromatographisch das Ende der Reaktion detektiert wurde, destillierte man das Lösungsmittel im Ölpumpenvakuum bei 40–60 °C ab, schlämmte in etwas CH_2Cl_2 auf und entfernte das ausgefallene Palladium durch Filtration über Celite. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel adsorbiert und säulenchromatographisch (PE/Essigester = 10:1 \rightarrow 1:1) gereinigt. Nach Umkristallisation aus Aceton erhielt man (*M*)-**90** in Form blaßgelber Nadeln.

(*M*)-2-Ethoxymethyl-1-(4', 6'-dimethyl-2'-diphenylphosphanylphenyl)naphthalin [(*M*)-**90**]

Ausbeute: 340 mg (694 μmol , 83 %).

Schmp. 122 °C (Aceton).

$[\alpha]_D^{20} = +22.4$ ($c = 0.94$ in CHCl_3).



IR (Film): $\tilde{\nu} = 3076, 2980, 2820$ (m, m, m, C-H), 1592, 1430, 1190, 1080, 975, 905, 850, 798, 560 (m, s, s, s, s, w, m, m, s, s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.14$ (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H, CH_2CH_3), 1.81 (s, 3 H, 6'-Me), 2.38 (s, 3 H, 8'-Me), 3.30-3.58 (m_c , 2 H, CH_2CH_3), 4.18, 4.57 (d, d, je $J = 12.1$ Hz, je 1 H, (Aryl CH_2O -), 6.78–6.82 (m_c , 2 H, Ar-H), 6.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, Ar-H), 6.95–6.99 (m_c , 1 H, Ar-H), 7.04–7.11 (m, 3 H, Ar-H), 7.19–7.23 (m_c , 1 H, Ar-H), 7.31–7.38 (m, 4 H, Ar-H), 7.41–7.44 (m_c , 1 H, Ar-H), 7.50–7.52 (m, 2 H, Ar-H), 7.58 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.64–7.69 (m, 2 H, Ar-H).

⁴ Für einen erfolgreichen Verlauf der Reaktion war es essentiell, frisch destilliertes DMSO zu verwenden. Andernfalls wurde ein stark polares Zersetzungsprodukt erhalten.

^{13}C -NMR (100 MHz, $[\text{D}_6]$ -Aceton): $\delta = 15.21$ (OCH_2CH_3), 19.98, 21.28 (4'-Me und 6'-Me), 66.24 (OCH_2CH_3), 71.47 (Aryl CH_2O -), 124.9, 125.5, 125.6, 125.9, 127.2, 127.3, 127.8, 128.1, 128.2, 128.6, 130.5, 130.6, 131.6, 131.8, 132.0, 132.1, 132.4, 132.5, 132.6, 132.7, 135.2, 136.2, 139.4 (Ar-C).

^{31}P -NMR (163 MHz, $[\text{D}_6]$ -Aceton): $\delta = 24.07$.

MS (70 eV): m/z (%): 490 (19) [M^+], 461 (100) [$M^+ - \text{C}_2\text{H}_5$], 201 (65) [$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{OP}^+$].

Das Phosphanoxid (*M*)-**90** kristallisierte mit einem Äquivalent Aceton aus, was in der Berechnung der *CH*-Analyse berücksichtigt wurde. Der Nachweis wurde durch ^1H -NMR-Spektroskopie erbracht.

Elementaranalyse (%): ber. für $\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{O}_2\text{P} \cdot \text{C}_3\text{H}_6\text{O}$ (548.65): C 78.81, H 6.80; gef.: C 79.06, H 7.02

2.3.1.5 Alkoxyhalogenaustausch an (*M*)-**90**

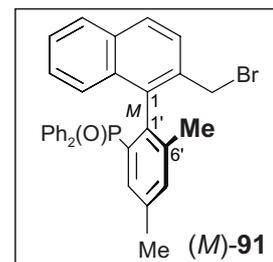
Eine Lösung von 240 mg (490 μmol) (*M*)-**90** in 20 mL 30proz. HBr in Eisessig wurde unter Rückfluß 72 h erhitzt. Nach Zugabe von 30 mL Wasser extrahierte man erschöpfend mit Et_2O . Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lsg. gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Anschließend entfernte man das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer, und reinigte das verbleibende braune Öl mittels Säulenchromatographie (PE/Essigester = 10:1 \rightarrow 1:1). Man erhielt (in Reihenfolge der Elution) das Bromphosphanoxid (*M*)-**91** in Form milchiger, farbloser Quader, das Acetat (*M*)-**92** als farbloses Öl und den Benzylalkohol *M*-**93** in Form leicht gelblicher Kristalle.

(M)-2-Brommethyl-1-(4',6'-dimethyl-2'-diphenylphosphanylphenyl)naphthalin [(*M*)-**91**]

Ausbeute: 200 mg (381 μmol , 78 %).

$[\alpha]_D^{20} = +5.3$ ($c = 0.91$ in CHCl_3).

Schmp. 127 °C (Aceton).



IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3048, 2920$ (m, m, C-H), 1593, 1433, 1219, 1178, 1111, 860, 813, 748, 695, 554, 534 (m, s, w, s, s, w, m, m, s, s, s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $[\text{D}_6]$ -Aceton): $\delta = 1.89$ (s, 3 H, 6'- CH_3), 2.35 (s, 3 H, 4'- CH_3), 4.52, 4.71 (d, d, $J = 10.4$, CH_2Br), 6.78–6.82 (m, 2 H, Ar-H), 6.82–6.96 (m, 2 H, Ar-H), 7.10–7.19 (m, 4 H, Ar-H), 7.19–7.29 (m_c , 1 H, Ar-H), 7.48–7.60 (m, 6 H, Ar-H), 7.70 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.78–7.84 (m, 2 H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $[\text{D}_6]$ -Aceton): $\delta = 20.81, 21.27$ (4'- CH_3 und 6'- CH_3), 36.41 (CH_2Br), 126.4, 127.0, 128.0, 128.1, 128.2, 128.6, 129.1, 129.3, 129.8, 131.0, 131.1, 132.4, 132.7, 132.8, 132.9, 133.5, 133.8, 135.6, 136.2, 138.5, 139.0, 140.2 (Ar-C).

$^{31}\text{P-NMR}$ (163 MHz, $[\text{D}_6]$ -Aceton): $\delta = 23.97$.

MS (70 eV): m/z (%): 526/524 (13/13) [M^+], 445 (100) [$M^+ - \text{Br}$], 201 (81) [$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{OP}^+$], 91 (18) [C_7H_7^+].

Elementaranalyse (%): ber. für $\text{C}_{31}\text{H}_{26}\text{OBrP} \cdot \text{C}_3\text{H}_6\text{O}$ (583.49): C 69.99, H 5.52; gef.: C 69.34, H 5.49.

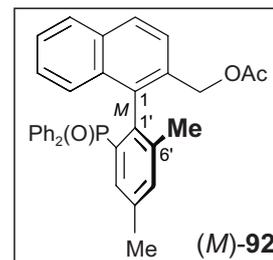
Das bei der Synthese erhaltene Material an (*M*)-**91** konnte durch Umkristallisation aus Aceton in Kristalle überführt werden, die für eine Röntgenbeugungsanalyse geeignet waren. Die Aufnahme- und Ortsparameter sind im Anhang A 3, S. 181 aufgeführt. (*M*)-(**91**) kristallisierte mit einem Äquiv. Aceton aus, was durch eine Röntgenstrukturanalyse nachgewiesen wurde. Dieses eine Lösungsmittelmolekül je asymmetrische Einheit wurde bei der Berechnung der C, H-Analyse berücksichtigt.

(M)-2-Acetoxymethyl-1-(4',6'-dimethyl-2'-diphenylphosphanylphenyl)naphthalin [(*M*)-**92**]

Ausbeute: 9.81 mg (19.4 μmol , 4 %).

$[\alpha]_D^{20} = -17.6$ ($c = 0.23$ in CHCl_3).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3058, 2924, 2854$ (w, s, m, C-H), 1694, 1438, 1237, 1185, 1113, 868, 819, 751, 721, 696 (s, m, m, m, m, w, w, m, m, m) cm^{-1} .



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $[\text{D}_6]$ -Aceton): $\delta = 1.80, 1.95, 2.37$ (s, s, s, je 3 H, 4'-Me, 6'-Me und $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 4.94, 5.29 (d, d, $J = 12.9$ Hz, je 1 H, $\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$), 6.77–7.27 (m, 8 H, Ar-H), 7.41–7.93 (m, 10 H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $[\text{D}_6]$ -Aceton): $\delta = 20.07, 21.29, 25.70$ (4'-Me, 6'-Me und $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 64.23 (CH_2OAc), 122.1, 160.0, 126.5, 126.6, 127.3, 127.6, 128.0, 128.1, 128.2, 128.3, 128.5, 128.7, 128.9, 129.1, 129.2, 129.3, 129.6, 131.2, 131.3, 132.7, 132.8, 135.3, 140.1 (Ar-C), 170.7 ($\text{C}=\text{O}$).

$^{31}\text{P-NMR}$: (163 MHz, $[\text{D}_6]$ -Aceton): $\delta = 24.46$.

MS (70 eV): m/z (%): 504 (37) [M^+], 461 (100) [$M^+ - \text{C}_2\text{H}_3\text{O}$], 431 [$M^+ - \text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2$], 355 (74) [$M^+ - \text{C}_8\text{H}_9\text{O}_2$], 201 (76) [$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{OP}^+$], 43 (18) [$\text{C}_2\text{H}_3\text{O}^+$].

Aufgrund der geringen Substanzmenge wurde auf eine *C,H*-Analyse verzichtet.

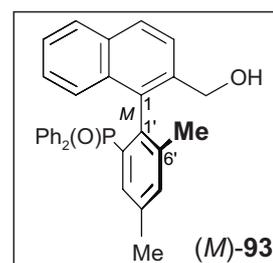
$\text{C}_{33}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{P}$ ber. 504.1854 gef. 504.1855 (MS).

(M)-2-Hydroxymethyl-1-(4',6'-dimethyl-2'-diphenylphosphanylphenyl)naphthalin [(*M*)-**93**]

Ausbeute: 4.22 mg (9.10 μmol , 2 %).

Schmp. 174 $^\circ\text{C}$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{PE}$).

$[\alpha]_D^{20} = -14.3$ ($c = 0.4$ in CHCl_3).



IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3359 (s, br, O-H), 3051, 2924, 2853 (w, s, w, C-H), 1592, 1507, 1438, 1171, 1111, 1048, 819, 720 (w, w, s, s, s, s, s, s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.76 (s, 3 H, 6'- CH_3), 2.33 (s, 3 H, 4'- CH_3), 4.31 d, J = 11.7 Hz, 1 H, CH_2OH), 4.31 (dd, 2J = 11.7 Hz, 3J = 6.4 Hz, 1H, CH_2OH), 6.37 (d, br., J = 6.4 Hz, 1 H, O-H), 6.69–6.75 (m, 3 H, Ar-H), 6.88 (t, J = 7.4 Hz, 1 H, Ar-H), 6.95 (t, J = 8.1 Hz, 1 H, Ar-H), 7.02–7.10 (m, 3 H, Ar-H), 7.14–7.18 (t, J = 7.4 Hz, 1 H, Ar-H), 7.34 (s, 1 H, Ar-H), 7.45–7.53 (m, 4 H, Ar-H), 7.63 (d, J = 8.5 Hz, 1 H, Ar-H), 7.73 (d, J = 8.5 Hz, 1 H, Ar-H), 7.72–7.83 (m, 2 H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 19.93, 21.24 (4'-Me und 6'-Me), 62.27 (CH_2OH), 124.8, 125.4, 125.8, 127.0, 127.1, 127.5, 127.7, 128.3, 128.4, 128.6, 128.8, 129.8, 130.1, 130.2, 131.2, 131.7, 132.0, 132.1, 132.2, 132.3, 132.8, 132.9, 134.7, 136.9, 137.0, 138.9, 139.5, 139.8, 139.9 (Ar-C).

$^{31}\text{P-NMR}$: (163 MHz, $[\text{D}_6]$ -Aceton): δ = 28.65.

MS (70 eV): m/z (%): 462 (44) [M^+], 444 (7) [$M^+ - \text{H}_2\text{O}$], 355 (100) [$M^+ - \text{C}_7\text{H}_5$], 260 (49) [$M^+ - \text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{OP}^+$], 245 (40) [$M^+ - \text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{OP}^+$], 202 (31) [$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{OP}^+$], 201 (42) [$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{OP}^+$], 77 (9) [C_6H_5^+].

Aufgrund der geringen Substanzmenge wurde auf eine C,H -Analyse verzichtet.

$\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{P}$

ber. 462.1749

gef. 462.1747 (MS).

2.3.2 Synthese des Bromphosphanoxids (*M*)-104

2.3.2.1 Benzylierung des axialchiralen Diols (*P*)-97

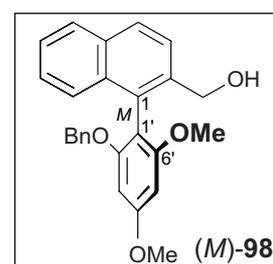
In 20 mL Aceton legte man 1.14 g (3.68 mmol) (*P*)-97 vor und versetzte mit 1.02 g (7.36 mmol) K_2CO_3 und 871 μ L Benzylbromid. Die weiße Suspension wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Anschließend filtrierte man die anorganischen Salze über Celite ab und entfernte das Lösungsmittel im Vakuum. Säulenchromatographische Reinigung (PE/Et₂O = 10:1 \rightarrow 1:1) lieferte (*M*)-98 als farbloses Öl.

(*M*)-1-(2'-Benzyloxy-4',6'-dimethoxyphenyl)-2-hydroxymethylnaphthalin [(*M*)-98]⁵

Ausbeute: 1.24 g (3.10 mmol, 84 %).

$[\alpha]_D^{20} = -12.6$ m 1.10 in $CHCl_3$.

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3185$ (s, br, OH), 3028, 2999 (s, sh, s, C-H), 1584, 1562, 1400, 1250, 1205, 1102, 725 (s, s, m, s, s, s, m) cm^{-1} .



¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 3.62, 3.87$ (s, s, je 3 H, 4'-OCH₃ und 6'-OCH₃), 4.49 (s, 2 H, OCH₂C₆H₅), 4.83, 4.90, (d, d, $J = 12.2$ Hz, je 1 H, ArCH₂OH), 6.34, 6.35 (d, d, $J = 2.3$ Hz, je 1H, 3' und 5'-H), 6.78–6.86 (m, 2 H, Ar-C), 7.06–7.17 (m, 3 H, Ar-H), 7.30–7.38 (m, 1 H, Ar-H), 7.40–7.48 (m, 2H, Ar-H), 7.68 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, Ar-H), 7.89 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H, Aryl H).

¹³C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 55.43, 55.98$ (4'-OMe und 6'-OMe), 64.82 (CH₂OH), 70.75 (OCH₂C₆H₅), 92.05, 93.54, 125.5, 125.8, 126.3, 126.7, 127.1, 127.6, 128.0, 128.1, 128.3, 131.0, 133.2, 136.7, 137.3, 157.2, 158.9, 161.3 (Ar-C).

MS (70 eV): m/z (%): 400 (40) [M^+], 382 (13) [$M^+ - H_2O$], 309 (33) [$M^+ - C_7H_7$], 292 (44) [$M^+ - C_7H_9O$], 281 (30) [$M^+ - C_8H_7O$], 91 (100) [$C_7H_7^+$].

Elementaranalyse (%): ber. für C₂₆H₂₄O₄ (400.48): C 77.93, H 6.04; gef.: C 77.24, H 6.04.

⁵ Die vermeintliche Konfigurationsumkehr ist nur eine Folge der geänderten CIP-Prioritäten.

2.3.2.2 Hydroxy-Halogen-Austausch an (*M*)-**98**

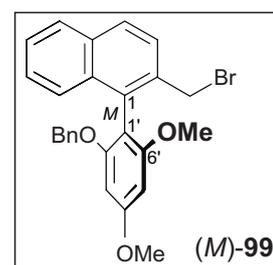
Zu einer Lösung von 1.48 g (3.70 mmol) (*M*)-**98** in 40 mL abs. CH₂Cl₂ gab man 1.95 g (7.44 mmol) PPh₃ und 2.41 g (7.44 mmol) (CBrCl₂)₂. Die tiefgelbe Reaktionsmischung wurde bis zum vollständigen Umsatz bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend entfernte man das Lösungsmittel im Vakuum, adsorbierte den öligen Rückstand an Kieselgel und reinigte säulenchromatographisch (PE/Et₂O = 2:1). Man erhielt den Bromether (*M*)-**99** in Form von gelben Kristallen nach Umkristallisation aus Et₂O/PE.

(*M*)-2-Brommethyl-1-(2'-benzyloxy-4',6'-dimethoxyphenyl)naphthalin [(*M*)-**99**]

Ausbeute: 1.63 g (3.52 mmol, 95 %).

Schmp. 125 °C (Et₂O/PE).

$[\alpha]_D^{20} = -1.33$ ($c = 0.11$ in CHCl₃).



IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3005, 2910$ (m, m C-H), 1589, 1615, 1499, 1435, 1403, 1211, 1108, 808 (s, s, m, s, s, m, s, m) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.64, 3.87$ (s, s, je 3 H, 4'-OCH₃ und 6'-OCH₃), 4.48 (s, 2 H, CH₂Br), 4.91, 4.95 (d, d, $J = 12.6$ Hz, je 1 H, OCH₂C₆H₅), 6.32 (s, 2 H, 3'-H und 5'-H), 6.89–6.91 (m, 2 H, Ar-H), 7.15 (m, 3 H, Ar-H), 7.34 (m_c, 1 H, Ar-H), 7.44–7.88 (m, 2 H, Ar-H), 7.65 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.83–7.90 (m, 2 H, Ar-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 33.34$ (CH₂Br), 55.36, 55.79 (4'-OMe und 6'-OMe), 70.12 (OCH₂C₆H₅), 91.36, 92.67, 107.7, 125.9, 126.0, 126.4, 126.6, 127.3, 127.4, 127.9, 128.1, 128.2, 132.4, 133.2, 133.3, 133.9, 137.1, 157.9, 159.1, 161.5 (Ar-C).

MS (70 ev): m/z (%): 464/462 (13/13) [*M*⁺], 383 (13) [*M*⁺-Br], 292 (100) [*M*⁺-C₇H₇Br], 261 (6) [*M*⁺-C₈H₁₀OBr], 260(6) [*M*⁺-C₈H₁₀O₂Br], 230 (1) [*M*⁺-C₉H₁₃O₂Br], 91 (49) [C₇H₇⁺].

Elementaranalyse (%): ber. für C₂₆H₂₃O₃Br (463.37): C 67.39, H 5.00; gef.: C 66.93, H 5.06.

2.3.2.3 Reduktion des Bromids (*M*)-99

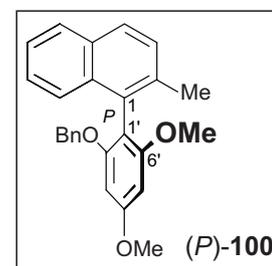
1.63 g (3.52 mmol) (*M*)-99, gelöst in 30 mL abs. Et₂O, wurden sukzessive mit 2 Äquiv. (266 mg, 7.04 mmol) LiAlH₄ bei 0 °C versetzt. Nach Abklingen der zunächst stark exothermen Reaktion erwärmte man auf Raumtemperatur und rührte bis zum vollständigen Umsatz. Anschließend stellte man mit 2 M HCl einen pH von ca. 4 ein und extrahierte die wäßrige Phase dreimal mit Et₂O. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit gesättigter NaCl-Lsg. gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Man filtrierte ab und reinigte säulenchromatographisch (PE/Et₂O = 5:1). Nach Umkristallisation aus CH₂Cl₂/PE erhielt man (*P*)-100 in Form von farblosen Kristallen.

(*P*)-1-(2'-Benzyloxy-4',6'-dimethoxyphenyl)-2-methylnaphthalin [(*P*)-100]⁶

Ausbeute: 1.20 g (3.13 mmol, 89%).

Schmp. 87 °C (CH₂Cl₂/PE).

$[\alpha]_D^{20} = +54.09$ ($c = 1.00$ in CHCl₃).



IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3020, 2980, 2930$ (m, m, m, C-H), 1600, 1590, 1500, 1475, 1380, 1220, 1190, 800 (s, s, s, s, s, s, s, s) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, [D₆]-Aceton): $\delta = 2.20$ (s, 3 H, 2-CH₃), 3.62, 3.88 (s, s, je 3 H, 4'-OCH₃ und 6'-OCH₃), 4.96, 5.01 (d, d, $J = 12.6$ Hz, OCH₂C₆H₅), 6.45, 6.50 (d, d, $J = 2.0$ Hz, je 1 H, 3'-H und 5'-H), 6.95–6.97 (m, 2 H, Ar-H), 7.12–7.14 (m, 3 H, Ar-H), 7.29–7.43 (m, 4 H, Ar-H), 7.77 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.84 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar-H).

¹³C-NMR (100 MHz, [D₆]-Aceton): $\delta = 20.61$ (2-Me), 55.66, 55.94 (4'-OMe und 6'-OMe), 70.55 (OCH₂C₆H₅), 92.18, 93.56, 110.1, 125.1, 126.1, 126.7, 127.5, 127.6, 128.1, 128.6, 128.9, 129.2, 132.3, 133.2, 134.5, 135.5, 138.4, 158.5, 159.8, 162.2 (Ar-C).

⁶ Die formale Konfigurationsumkehr ist lediglich ein Artefakt der Änderung der CIP-Prioritäten.

MS (70 ev): m/z (%): 384 (100) [M^+], 293 (32) [$M^+ - C_7H_7$], 278 (30) [$M^+ - C_7H_{10}O$], 263 (16) [$M^+ - C_8H_{13}O$], 262 (10) [$M^+ - C_8H_{13}O_2$], 261 (9) [$M^+ - C_8H_{13}O_3$], 92 (89) [$C_7H_7^+$].

Elementaranalyse (%): ber. für $C_{26}H_{24}O_3$ (384.48): C 81.22, H 6.29; gef.: C 81.01, H 6.35.

2.3.2.4 Entschützung der Phenolfunktion des Biarylethers (*P*)-100

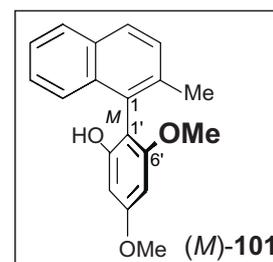
Eine Lösung von 320 mg (833 μ mol) (*P*)-100 in 15 mL abs. CH_2Cl_2 wurde bei 0 °C mit 1.25 mL (1.25 mmol) einer 1 M BCl_3 -Lsg. (in *n*-Hexan) versetzt und 1 h gerührt. Anschließend brach man die Reaktion durch Zugabe von Methanol ab und entfernte das Lösungsmittel im Vakuum. Säulenchromatographie an Kieselgel (PE/ Et_2O = 2:1) lieferte (*M*)-101 als amorphen Feststoff, der aus CH_2Cl_2 /PE in Form von farblosen Quadern auskristallisierte.

(*M*)-1-(2'-Hydroxy-4',6'-dimethoxyphenyl)-2-methylnaphthalin [(*M*)-101]^{7,8}

Ausbeute: 240 mg (815 μ mol, 98 %).

Schmp. 157 °C (CH_2Cl_2 /PE) [Lit.^[298] Öl].

$[\alpha]_D^{20} = +17.3$ ($c = 0.82$ in $CHCl_3$).



IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3495$ (s, O-H), 3005, 2920 (m, m, br, C-H), 1610, 1590, 1500, 1350, 1205, 1150, 1100 805 (s, s, m, m, m, s, s, s) cm^{-1} .

1H -NMR (400 MHz, $[D_6]$ -Aceton): $\delta = 2.07$ (s, 3 H, 2- CH_3), 3.58, 3.85 (s, s, je 3 H, OCH_3), 6.30 (s, 2 H, 3'-H und 5'-H), 7.29–7.39 (m, 3 H, Ar-H), 7.42 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.76 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H Ar-H), 7.83 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H, Ar-H).

⁷ Die formale Konfigurationsumkehr erfolgt aufgrund der Änderung der CIP-Prioritäten.

⁸ Die Verbindung **101** wurde bereits in racemischer Form auf anderem Wege synthetisiert. Alle spektralen Daten stehen damit im Einklang. Siehe hierzu Lit.^[298]

^{13}C -NMR (100 MHz, $[\text{D}_6]$ -Aceton): δ = 20.62 (2-Me), 55.60, 55.93 (OMe), 91.4, 94.7, 107.9, 125.3, 126.3, 126.7, 128.0, 128.7, 129.5, 131.5, 133.4, 134.8, 136.5, 157.1, 160.0, 162.2 (Ar-C).

MS (70 ev): m/z (%): 294 (100) $[M^+]$, 279 (12) $[M^+ - \text{CH}_3]$, 264 (7) $[M^+ - \text{C}_2\text{H}_6]$, 263 (7) $[M^+ - \text{OCH}_3]$, 249 (6) $[M^+ - \text{C}_3\text{H}_9]$, 247 (5) $[M^+ - \text{C}_3\text{H}_9\text{O}_2]$, 219 (6) $[M^+ - \text{C}_3\text{H}_9\text{O}_3]$, 141 (10), $[\text{C}_{11}\text{H}_9]^+$.

Elementaranalyse (%): ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (294.35): C 77.53, H 6.16; gef.: C 77.44, H 6.17.

2.3.2.5 Darstellung des Triflats (*P*)-102

Zu einer Lösung von 420 mg (1.43 mmol) (*M*)-101 in 20 mL wasserfreiem CH_2Cl_2 wurden bei 0 °C 320 mg (2.86 mmol) DABCO gegeben, und man rührte 30 min bei eben dieser Temperatur. Nach vollständiger Deprotonierung von (*M*)-101 versetzte man mit 357 μL (2.86 mmol) TiF_2O und rührte über Nacht. Anschließend entfernte man das Lösungsmittel im Vakuum und adsorbierte direkt an Kieselgel. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (PE/Et₂O = 5:1) gereinigt.⁹ Man erhielt das Triflat (*P*)-102 als farbloses Öl neben 9 mg (3.1 μmol) reisoliertem Edukt.

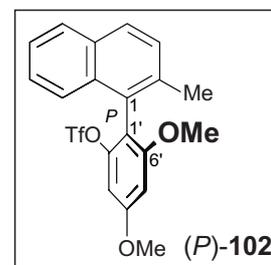
(*P*)-2-Methyl-1-(2'-trifluormethansulfonyloxy-4',6'-dimethoxyphenyl)naphthalin [(*P*)-102]¹⁰

Ausbeute: 560 mg (1.31 mmol, 92 %).

$[\alpha]_D^{20} = +13.27$ ($c = 1.0$ in CHCl_3).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3060, 3026, 2944$ (m, m, m, C-H), 1626, 1567, 1498,

1418, 1325, 1210, 1152, 1071, 967, 840, 805 (s, m, m, s, m, s, m, m, w, w, w) cm^{-1} .



⁹ Meistens war mehrmalige Säulenchromatographie nötig, da (*P*)-102 auf der Säule stark schlierte und dadurch schwer von (*M*)-101 zu trennen war.

¹⁰ Die vermeintliche Konfigurationsumkehr ist eine Folge der geänderten CIP-Prioritäten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $[\text{D}_6]\text{-Aceton}$): $\delta = 2.23$ (s, 3 H, 2- CH_3), 3.75, 3.99 (s, s, je 3 H, 4'- OCH_3 und 6'- OCH_3), 6.72, 6.90 (d, d, je 1 H, $J = 2.0$ Hz, 3'-H und 5'-H), 7.27–7.30 (m, 1 H, Ar-H), 7.34–7.41 (m, 2 H, Ar-H), 7.46 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.86–7.89 (m, 2 H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.28$ (2- CH_3), 56.80, 56.13 (OMe), 112.9 (Ar-C), 115.6 (q, $J_{\text{C-F}} = 318$ Hz, CF_3), 122.8, 124.7, 125.1, 126.0, 127.9, 128.2, 128.3, 128.4, 128.9, 135.6, 148.4, 159.4, 160.9 (Ar-C).

MS (70 eV): m/z (%): 426 (100) $[\text{M}^+]$, 293 (32) $[\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{F}_3\text{S}]$, 278 (88) $[\text{M}^+ - \text{CO}_3\text{F}_3\text{S} + \text{H}]$, 263 (24) $[\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_3\text{F}_3\text{S}]$.

Aufgrund der geplanten weiteren Umsetzung wurde auf eine C,H,S-Analyse verzichtet.

$\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{O}_5\text{SF}_3$ ber. 426.07488 gef. 426.07458 (MS).

2.3.2.6 Synthese des Phosphanoxids (*M*)-103

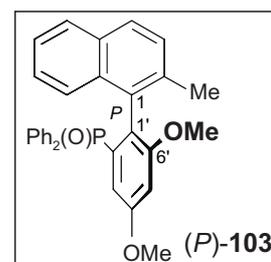
Eine Suspension aus 280 mg (657 μmol) (*M*)-**102**, 14 mg (33 μmol) dppb, 8 mg (33 μmol) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 265 (1.31 mmol) $\text{HP}(\text{O})\text{Ph}_2$ und 450 μL (2.59 mmol) Hünigs Base in 10 mL abs. DMSO wurde 48 h bei 100 °C unter Argon-Atmosphäre gerührt. Nach beendeter Reaktion entfernte man das Lösungsmittel im Ölpumpenvakuum bei 40–60 °C. Man nahm den verbleibenden öligen roten Rückstand in etwas EtOAc auf und trennte durch Filtration über Celite vom ausgefallenen Palladium und den anorganischen Salzen ab. Das Filtrat wurde dreimal mit 2 M HCl gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Anschließend wurde an Kieselgel adsorbiert und durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc = 1:1) gereinigt. Man erhielt (*P*)-**103** als farblose Kristalle durch Umkristallisation aus EtOAc.

(*P*)-1-(4',6'-Dimethoxy-2'-diphenylphosphanoxyphenyl)-2-methylnaphthalin [(*P*)-**103**]

Ausbeute: 270 mg (565 μmol , 86 %).

Schmp. 58 °C (EtOAc).

$[\alpha]_D^{20} = +51.87$ ($c = 0.86$ in CHCl_3).



IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3000, 2980$ (m, m, C-H), 1591, 1560, 1438, 1302, 1217, 1157, 857, 721 (s, s, s, s, m, w, w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.15$ (s, 3 H, 2- CH_3), 3.58, 3.78 (s, s, je 3 H, OCH_3), 6.78–7.24 (m, 13 H, Ar-H), 7.32 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.42–7.57 (m, 4 H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.07$ (CH_3), 55.48, 56.07 (OMe), 102.3, 110.0, 124.0, 125.0, 125.7, 127.1, 127.3, 127.4, 127.6, 127.9, 128.1, 130.4, 130.7, 130.9, 131.1, 131.3, 131.6, 131.8, 133.2, 136.2, 159.8 (Ar-C).

$^{31}\text{P-NMR}$ (163 MHz, CDCl_3): $\delta = 28.81$.

MS (70 eV): m/z (%): 478 (15) [M^+], 387 (100) [$M^+ - \text{C}_7\text{H}_7$], 372 (5) [$M^+ - \text{C}_8\text{H}_{10}$], 276 (21) [$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{OP}^+$].

Elementaranalyse (%): ber. für $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{P}$ (478.52): C 77.81, H 5.69; gef.: C 77.06, H 5.91.

2.3.2.7 Radikalische Bromierung von (*P*)-103 zu (*M*)-104

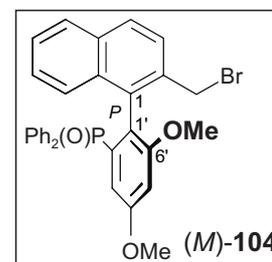
Eine Lösung von 1.00 g (2.09 mmol) (*P*)-103 in 15 mL abs. CCl_4 wurde mit 99 mg (696 μmol) AIBN und mit 372 mg (2.09 mmol) *N*-Bromsuccinimid versetzt. Die klare Lösung erhitze man 30 min zum Sieden, wobei sie sich langsam tief-orange verfärbte. Nach dem man auf Umgebungstemperatur abgekühlt hatte, filtrierte man das ausgefallene Succinimid über Celite ab und entfernte das Lösungsmittel im Vakuum. Der verbleibende braune, ölige Rückstand wurde durch Säulenfiltration an Kieselgel (PE/EtOAc = 1:1) gereinigt, was (*M*)-104 in Form eines blaßgelben Feststoffs lieferte.

(*P*)-2-Bromomethyl-1-(4',6'-dimethoxy-2'-diphenylphosphanoxyphenyl)naphthalin [(*M*)-104]

Ausbeute: 720 mg (1.29 mmol, 63%).

Schmp. 117 °C (Pe/EtOAc).

$[\alpha]_D^{20} = +91.31$ ($c = 0.95$ in CHCl_3).



IR (Film): $\tilde{\nu} = 3055, 2933$ (m, m, C-H), 1709, 1653, 1592, 1565, 1456, 1277, 1044, 751 (s, m, s, m, m, m, m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.62, 3.79$ (s, s, je 3 H, 4'-OMe und 6'-OMe), 4.58, 4.63 (d, d, $J = 10.4$ Hz, je 1 H, CH_2Br), 6.57–6.61 (m, 1 H, Ar-H), 6.81–7.03 (m, 5 H, Ar-H), 7.07–7.25 (m, 4 H, Ar-H), 7.46–7.59 (m, 5 H, Ar-H), 7.64 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.78–7.84 (m, 2 H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 34.82$ (CH_2Br), 55.44, 56.05 (4'-OMe und 6'-OMe), 102.3, 110.6, 110.7, 125.3, 125.5, 126.5, 127.2, 127.3, 127.4, 127.4, 127.6, 128.2, 128.3, 129.1, 130.3, 130.4, 130.6, 131.7, 131.9, 132.0, 132.3, 132.8, 135.8, 136.1, 160.3 (Ar-C).

$^{31}\text{P-NMR}$ (163 MHz, $[\text{D}_6]\text{-Aceton}$): $\delta = 25.87$.

MS (70 eV): m/z (%): 558/556 (8/8) [M^+], 477 (79) [$M^+ - \text{Br}$], 275 (31), [$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{OP}^+$], 201 (100) [$\text{HP(O)(C}_6\text{H}_5)_2^+$].

Aufgrund der Instabilität von (*M*)-**104** wurde keine vollständige Charakterisierung durchgeführt. Die Substanz war selbst als Feststoff nur mehrere Stunden haltbar. Deshalb wurde die jeweils benötigte Menge immer frisch synthetisiert. Die angegebenen Spektraldaten sind hier nur für eine Reaktionskontrolle von Relevanz.

$\text{C}_{31}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{PBr}$ ber. 556.08029 gef. 556.08749 (MS).

2.3.3 Darstellung der Phosphinliganden (*M*)-**10**, (*P*)-**11**, (*M,R*)-**12** und (*M,S*)-**13**

2.3.3.1 AAV 1 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Aminierung der Bromphosphanoxide (*M*)-**91** und (*P*)-**103**

Ein Äquiv. des Bromphosphanoxide (*M*)-**91** oder (*P*)-**103**, gelöst in abs. Toluol, wurde mit 1.5 Äquiv. NaH und mit zwei Äquiv. des entsprechendenamins versetzt. Man erhitzte die leicht gelbliche Suspension bis zum vollständigen Umsatz (6–48 h) zum Sieden, kühlte anschließend auf Raumtemperatur ab und wusch dreimal mit gesättigter NaCl-Lsg. Man trocknete die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 und reinigte säulenchromatographisch, wobei die Aminphosphanoxide (*M,R*)-**62** und (*M,S*)-**95** als gelbe bis orange Öle anfielen.

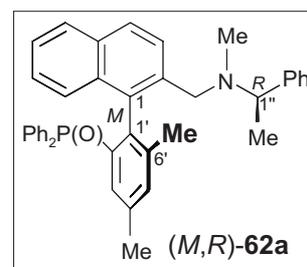
2.3.3.1.1 (*M,R*)-1-(4',6'-Dimethyl-2'-diphenylphosphanylphenyl)-2-[*N*-methyl-*N*-(1''-phenylethyl)aminomethyl]naphthalin [(*M,R*)-**62a**]

Entsprechend AAV 1 wurden 235 mg (447 μmol) (*M*)-**91** mit 28 mg (1.16 mmol) NaH und 153 μL (1.05 mmol) (*R*)-**94** umgesetzt. Nach chromatographischer Aufreinigung (PE/EE = 1:1 \rightarrow 1:3) fiel (*M,R*)-**62a** als blaßgelbes Öl an.

Ausbeute: 230 mg (397 μmol , 89 %).

$[\alpha]_D^{20} = -18.7$ ($c = 1.0$ in CHCl_3).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3056, 2970, 2924$ (m, m, m, C-H), 1701, 1451, 1438, 1219, 1181, 697 (m, s, m, m, m, s) cm^{-1} .



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $[\text{D}_6]$ -Aceton): $\delta = 1.17$ (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H, NCHCH_3), 1.79 (s, 3 H, 6'-Me), 1.93 (s, 3 H, 4'-Me), 2.36 (NCH_3), 3.44 (q, $J = 6.5$ Hz, 1 H, NCHCH_3), 3.58, 3.63 (d, d, $J = 14.1$ Hz, je 1 H, CH_2N), 6.86–6.91 (m, 3 H, Ar-H), 7.02–7.06 (m_c , 2 H, Ar-H), 7.09–7.13 (m, 2 H, Ar-H), 7.20–7.32 (m, 7 H, Ar-H), 7.42–7.46 (m, 3 H, Ar-H), 7.50–7.52 (m, 1 H, Ar-H), 7.61–7.70 (m, 5 H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $[\text{D}_6]$ -Aceton): $\delta = 19.44, 20.36, 21.25$ (4'-Me, 6'-Me und NCCH_3), 39.33 (NCH_3), 58.94, 65.28 (NCH_2Aryl , NCHCH_3), 125.3, 126.1, 126.3, 127.4, 127.9, 128.0, 128.4, 128.5, 128.8, 128.9, 129.0, 131.0, 131.4, 131.5, 132.0, 132.6, 132.7, 132.8, 132.9, 133.0, 133.1, 135.1, 137.3, 138.3, 145.4 (Ar-C).

$^{31}\text{P-NMR}$ (163 MHz, $[\text{D}_6]$ -Aceton): $\delta = 24.24$.

MS (70 eV): m/z (%): 579 (1) [M^+], 474 (100) [$M^+ - \text{C}_8\text{H}_9$], 446 (5) [$M^+ - \text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}$], 201 (28) [$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{OP}^+$].

Aufgrund der starken Polarität, die eine säulenchromatographische Reinigung erschwerte, und der mangelnden Tendenz zur Kristallisation gelang es nicht, **62** und **95** rein zu isolieren. Aus diesem Grund wurde auf eine Verbrennungsanalyse in allen vier Fällen verzichtet. Die schlechte Ionisierbarkeit machte es unmöglich, von **62** und **95** hochauflösende Massenspektren zu erhalten. Die Charakterisierung erfolgte deshalb als Phosphan (siehe Kapitel 2.3.3.2, S.128).

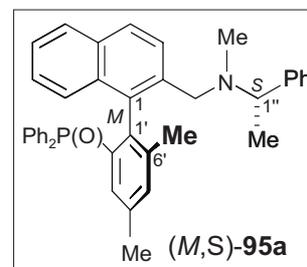
2.3.3.1.2 (*M,1''S*)-1-(4',6'-Dimethyl-2'-diphenylphosphanylphenyl)-2-[*N*-methyl-*N*-(1''-phenylethyl)aminomethyl]naphthalin [(*M,S*)-**95a**]

Wie in AAV 1 beschrieben wurden 500 mg (1.12 mmol) (*M*)-**91** in Toluol mit 326 μ L (2.24 mmol) (*S*)-**94** in Gegenwart von 59 mg (2.46 mmol) NaH zur Reaktion gebracht. Nach Aufreinigung erhielt man ein gelb-grünes Öl, welches sich als (*M,S*)-**95a** herausstellte.

Ausbeute: 610 mg (1.05 mmol, 94 %).

$[\alpha]_D^{20} = -24.5$ ($c = 1.0$ in CHCl_3).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3056, 2971, 2926$ (m, m, m C-H), 1701, 1598, 1452, 1438, 1180, 697 (s, m, m, s, s, s) cm^{-1} .



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.25$ (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H, NCHCH_3), 1.27 (s, 3 H, 6'- CH_3), s, 3 H, 4'- CH_3), 2.39 (s, 3 H, N-CH_3), 3.26 (d, $J = 14.3$ Hz, 1 H, CH_2N), 3.49 [q, $J = 6.7$ Hz, 1 H, $\text{NCH}(\text{CH}_3)$], 3.75 (d, $J = 14.3$ Hz, 1 H, CH_2N), 6.77–6.82 (m, 2 H, Ar-H), 6.89 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H, Ar-H), 6.94–6.99 (m_c , 1 H, Ar-H), 7.01–7.09 (m, 3 H, Ar-H), 7.18–7.22 (m, 2 H, Ar-H), 7.24–7.25 (m, 1 H Ar-H), 7.29–7.32 (m, 5 H, Ar-H), 7.34 (s, br., 2 H, Ar-H), 7.37–7.41 (m_c , 1 H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.96, 19.94, 21.26$ (4'-Me, 6'-Me und NCCCH_3), 39.00 (NCH_3), 57.04, 62.84 (NCH_2Aryl , NCHCH_3), 124.5, 125.2, 125.5, 126.4, 126.9, 127.5, 127.6, 127.7, 127.7, 127.9, 130.0, 130.5, 130.6, 131.0, 131.1, 131.8, 131.9, 132.0, 132.2, 132.3, 132.5, 132.6, 133.3, 134.2, 134.3, 123.7, 136.6, 136.8, 137.6, 138.9, 139.1, 139.4, 139.5 (Ar-C).

$^{31}\text{P-NMR}$ (163 MHz, $[\text{D}_6]$ -Aceton): $\delta = 24.34$.

MS (70 eV): m/z (%): 579 (1) [M^+], 474 (100) [$M^+ - \text{C}_8\text{H}_9$], 446 (4) [$M^+ - \text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}$], 355 (8) [$M^+ - \text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}$], 201 (26) [$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{OP}^+$].

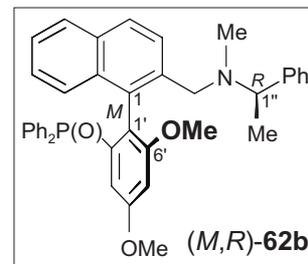
2.3.3.1.3 (*M,R*)-1-(4',6'-Dimethoxy-2'-diphenylphosphanylphenyl)-2-[*N*-methyl-*N*-(1''-phenylethyl)aminomethyl]naphthalin [(*M,R*)-**62b**]

In Anlehnung an AAV 1 wurden 590 mg (*P*)-**103** mit 56 mg (2.30 mmol) NaH und 308 μ L (*R*)-**92** in Toluol umgesetzt. Nach erfolgter Umsetzung wurde direkt an Kieselgel adsorbiert und mittels Säulenchromatographie gereinigt, wobei (*M,R*)-**62b** als orangefarbenes Öl anfiel.

Ausbeute: 420 mg (687 μ mol, 65 %).

$[\alpha]_D^{20} = -34.7$ ($c = 1.0$ in CHCl_3).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3056, 2967$ (m, m, C-H), 1592, 1566, 1436, 1303, 1215, 1158, 1045, 699 (s, m, m, s, m, m, m, s) cm^{-1} .



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $[\text{D}_6]$ -Aceton): $\delta = 1.20$ (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H, NCHCH_3), 2.79 (s, 3 H, NCH_3), 3.25 (d, $J = 13.7$ Hz, 1 H, CH_2N), 3.43 (q, $J = 6.5$ Hz, 1 H, NCHCH_3), 3.57–3.60 (m, 4 H, 4'-OMe oder 6'-OMe und CH_2N), 3.80 (s, 3 H, 4'-OMe oder 6'-OMe), 6.63–6.67 (m, 1 H, Ar-H), 6.91–7.00 (m, 5 H, Ar-H), 7.02–7.23 (m, 5 H, Ar-H), 7.31–7.38 (m, 6 H, Ar-H), 7.42–7.48 (m, 1 H, Ar-H), 7.57–7.62 (m, 5 H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $[\text{D}_6]$ -Aceton): $\delta = 20.17$ (NCHCH_3), 38.94 (NMe), 55.83, 56.06 (4'-OMe und 6'-OMe), 59.09 (NCHCH_3), 62.29 (ArCH_2N), 101.9, 111.5, 111.7, 125.1, 125.6, 127.1, 127.5, 127.8, 128.2, 128.2, 128.3, 128.6, 128.9, 129.0, 131.3, 131.6, 131.7, 132.2, 132.7, 132.8, 133.1, 133.2, 134.2, 139.4, 160.2, 160.4 (Ar-C).

$^{31}\text{P-NMR}$ (163 MHz, $[\text{D}_6]$ -Aceton): $\delta = 24.21$.

MS (70 eV): m/z (%): 611 (1) [M^+], 506 (100) [$M^+ - \text{C}_8\text{H}_9$], 478 (5) [$M^+ - \text{C}_9\text{H}_9\text{O}$], 387 (20) [$M^+ - \text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}$], 201 (56) [$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{OP}^+$].

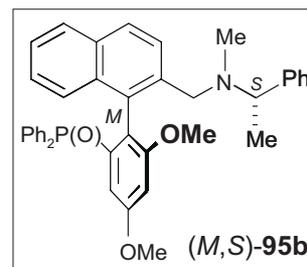
2.3.3.1.4 (*M,I''S*)-1-(4',6'-Dimethoxy-2'-diphenylphosphanylphenyl)-2-[*N*-methyl-*N*-(1''-phenylethyl)aminomethyl]naphthalin [(*M,S*)-**95b**]

Unter Schutzgas wurde wie in AAV 1 beschrieben eine Lösung von 720 mg (1.29 mmol) (*P*)-**103** in mit 375 μ L (2.58 mmol) (*S*)-**92** und 68 mg (2.84 mmol) NaH versetzt. Die säulenchromatographische Reinigung lieferte (*M,S*)-**95b** als zähes gelbes Öl.

Ausbeute: 600 mg (982 μmol , 76 %).

$[\alpha]_D^{20} = -0.76$ ($c = 1.0$ in CHCl_3).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3055, 2932$ (m, m, C-H), 1593, 1566, 1438, 1304, 1216, 1158, 699 (s, m, m, m, m, s) cm^{-1} .



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $[\text{D}_6]$ -Aceton): $\delta = 1.19$ (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H, NCHCH_3), 1.94 (s, 3 H, NCH_3), 3.25 (d, $J = 14.1$ Hz, 1 H, CH_2N), 3.48 (q, $J = 6.4$ Hz, 1 H, NCHCH_3), 3.53 (s, 3 H, $4'\text{-CH}_3$ oder $6'\text{-CH}_3$), 3.72 (d, $J = 14.1$ Hz, 1 H, CH_2N), 3.79 (s, 3 H, $4'\text{-OMe}$ oder $6'\text{-OMe}$), 6.60–6.65 (m, 1 H, Ar-H), 6.93–7.00 (m, 5 H, Ar-H), 7.08 (t, $J = 7.6$ Hz, Ar-H), 7.15–7.20 (m, 4 H, Ar-H), 7.25–7.33 (m, 4 H, Ar-H); 7.43–7.69 (m, 8 H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, $[\text{D}_6]$ -Aceton): $\delta = 16.87$ (NCHCH_3), 39.14 (NMe), 55.71, 56.01 ($4'\text{-OMe}$ und $6'\text{-OMe}$), 62.96, 63.03 (CH_2N und NCHCH_3), 101.8, 102.3, 112.1, 112.6, 125.0, 125.4, 125.5, 125.9, 127.0, 127.2, 127.7, 128.0, 128.1, 128.2, 128.4, 128.8, 128.9, 129.0, 129.3, 129.4, 130.9, 131.0, 131.2, 131.6, 132.2, 132.7, 132.8, 132.9, 133.0, 160.9 (Ar-C).

$^{31}\text{P-NMR}$ (163 MHz, $[\text{D}_6]$ -Aceton): $\delta = 25.57$.

MS (70 eV): m/z (%): 611 (1) $[M^+]$, 506 (100) $[M^+ - \text{C}_8\text{H}_9]$, 478 (5) $[M^+ - \text{C}_9\text{H}_9\text{O}]$, 387 (7) $[M^+ - \text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}]$, 201 (23) $[\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{OP}^+]$.

2.3.3.2 AAV 2 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Reduktion der Phosphanoxide

In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurden unter Argon-Atmosphäre eine Lösung von 1 Äquiv. des entsprechenden Phosphanoxids in *o*-Xylol mit 20 Äquiv. NEt_3 bei 0 °C versetzt. Nach 30 min Rühren gab man bei eben dieser Temperatur 5 Äquiv. HSiCl_3 hinzu. Die orange Suspension wurde auf Raumtemperatur erwärmt und bis zum vollständigen Umsatz (ca. 16 h) zum Sieden erhitzt. Anschließend versetzte man die nun gelbe Reaktionslösung mit dem gleichen Volumen an Et_2O und hydrolysierte mit gesättigter NaHCO_3 -Lsg. Der ausgefallene Niederschlag wurde durch Filtration über Celite entfernt, und die Lösungsmittel wurden im Vakuum entfernt. Die dabei erhaltenen Rohprodukte wurden einer Säulenchromatographie unterzogen.

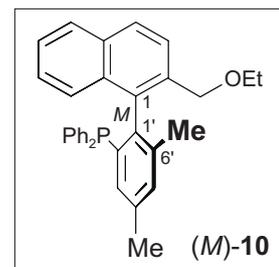
2.3.3.2.1 (*M*)-2-Ethoxymethyl-1-(4',6'-dimethyl-2'-diphenylphosphanylphenyl)naphthalin[(*M*)-10]

Analog zu AAV 2 wurden 100 mg (204 μmol) (*M*)-90 mit 103 μL (1.02 mmol) HSiCl_3 in Gegenwart von 564 μL NEt_3 (4.08 mmol) in 5 mL abs. *o*-Xylol zur Reaktion gebracht. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (PE/EE = 1:1) gelang es, das Phosphan (*M*)-10 als analysenreinen hellgelben Feststoff zu erhalten.

Ausbeute: 60.0 mg (127 μmol ; 63 %).

Schmp. 91 °C ($\text{Et}_2\text{O/PE}$).

$[\alpha]_D^{20} = +29.6$ ($c = 1.0$ in CHCl_3).



CD (EtOH): $\Delta\epsilon_{208}$ 31.3, $\Delta\epsilon_{223}$ -2.4, $\Delta\epsilon_{232}$ 13.3, $\Delta\epsilon_{248}$ 2.9, $\Delta\epsilon_{258}$ 6.5, $\Delta\epsilon_{287}$ 0.8 cm^2/mol .

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3053, 2972, 2925$ (m, m, m, C-H), 1585, 1509, 1479, 1433, 1378, 1115, 816, 743, 696 (m, w, m, m, s, s, m, s, s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $[\text{D}_6]$ -Aceton): $\delta = 1.06$ (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 1.81 (s, 3 H, 6'- CH_3), 2.31 (s, 4'- CH_3), 3.19–3.30 (m_c , 2 H, OCH_2CH_3), 3.94, 4.03 (d, d, $J = 12.6$ Hz, je 1 H, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 6.93–6.97 (m, 4 H, Ar-H), 7.01–7.22 (m, 6 H, Ar-H), 7.26 (s, 1 H, Ar-H), 7.35–7.39 (m, 4 H, Ar-H), 7.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.87 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.92 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $[\text{D}_6]$ -Aceton): $\delta = 15.45$ (OCH_2CH_3), 20.13, 21.31 (4'- CH_3 und 6'- CH_3), 66.55 (OCH_2CH_3), 71.29 ($\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 123.8, 126.0, 126.1, 126.4, 126.6, 128.4, 128.7, 128.9, 129.0, 129.27, 129.34, 129.4, 132.8, 133.4, 133.8, 134.0, 134.2, 134.5, 134.7, 138.1 (Ar-C).

$^{31}\text{P-NMR}$ (163 MHz, $[\text{D}_6]$ -Aceton): $\delta = -15.51$.

MS (70 eV): m/z (%): 474 (3) [M^+], 461 (100) [$M^+ - \text{CH}$], 445 (24) [$M^+ - \text{C}_2\text{H}_5$], 201 (45) [HP(O)Ph_2^+].

Elementaranalyse (%): ber. für $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{OP}$ (474.56): C 83.52, H 6.58; gef.: C 83.59, H 6.76.

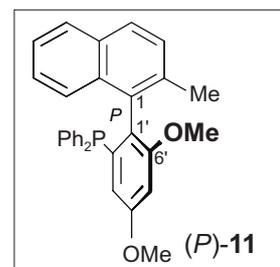
2.3.3.2.2 (*M*)-1-(4',6'-Dimethoxy-2'-diphenylphosphanylphenyl)-2-methylnaphthalin [(*P*)-**11**]

Wie in AAV 2 beschrieben wurden 100 mg (209 μmol) (*P*)-**101** mit 578 μL (4.08 mmol) NEt_3 , 105 μL (1.05 mmol) HSiCl_3 in 5 mL abs. *o*-Xylol zur Reaktion gebracht. Säulenfiltration ergab (*P*)-**11** als farblosen Schaum, der durch Umkristallisation aus $\text{Et}_2\text{O/PE}$ in Form gelber Quader isoliert werden konnte.

Ausbeute: 71.1 mg (153 μmol , 73 %).

Schmp. 83 °C ($\text{Et}_2\text{O/PE}$).

$[\alpha]_D^{20} = -71.2$ ($c = 1.2$ in CHCl_3).



CD (EtOH): $\Delta\epsilon_{209}$ 18.7, $\Delta\epsilon_{224}$ 5.5, $\Delta\epsilon_{233}$ 10.8 cm^2/mol .

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3056, 2971, 2926$ (m, m, m, C-H), 1589, 1563, 1455, 1433, 1298, 1212, 1152, 1045, 742, 696 (s, s, m, s, s, s, s, s, m, s, s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $[\text{D}_6]$ -Aceton): $\delta = 1.91$ (s, 3 H, ArCH_3), 3.61, 3.73 (s, s, je 3 H, 4'- OCH_3 und 6'- OCH_3), 6.44–6.46 (m, 2 H, Ar-H), 6.80 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.01–7.06 (m, 2 H, Ar-H), 7.13–7.23 (m, 7 H, Ar-H), 7.27–7.34 (m, 5 H, Ar-H), 7.74–7.20 (m, 2 H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $[\text{D}_6]$ - CDCl_3): $\delta = 20.93$ (2-Me), 55.21, 55.86 (4'-OMe und 6'-OMe), 99.31, 110.1, 124.3, 125.3, 125.7, 127.5, 127.6, 127.8, 127.9, 128.0, 131.7, 133.2, 133.5, 133.7, 134.0, 135.2, 137.0, 139.4, 140.7, 158.5, 159.9 (Ar-C).

$^{31}\text{P-NMR}$ (163 MHz, $[\text{D}_6]$ -Aceton): $\delta = -12.85$.

MS (70 eV): m/z (%): 462 (47) [M^+], 447 (100) [$M^+ - \text{CH}_3$], 432 (11) [$M^+ - \text{C}_2\text{H}_6$], 416 (6) [$M^+ - \text{C}_2\text{H}_6\text{O}$], 371 (33) [$M^+ - \text{C}_7\text{H}_7$], 261 (6) [$M^+ - \text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{OP}$], 202 (7) [$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{OP}^+$].

Elementaranalyse (%): ber. für $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{P}$ (462.52): C 80.50, H 5.88; gef.: C 79.89, H 5.76.

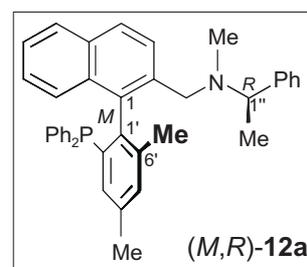
2.3.3.2.3 (*M,R*)-1-(4',6'-Dimethyl-2'-diphenylphosphanylphenyl)-2-[*N*-methyl-*N*-(1''-phenylethyl)aminomethyl]naphthalin [(*M,R*)-**12a**]

Entsprechend AAV 2 wurden 62.1 mg (107 μmol) (*M,R*)-**62a** mit 55 μL (74.1 mg, 535 μmol) HSiCl_3 in Gegenwart von 310 μL NEt_3 (2.14 mmol) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (PE/ Et_2O = 100:1 \rightarrow 10:1) lieferte (*M,R*)-**12a** als blaßgelbes Öl.

Ausbeute: 46.2 mg (82 μmol , 77 %).

$[\alpha]_D^{20} = +41.0$ ($c = 0.98$ in CHCl_3).

CD (EtOH): $\Delta\epsilon_{201}$ 27.3, $\Delta\epsilon_{221}$ -29.3, $\Delta\epsilon_{239}$ 19.0 cm^2/mol .



IR (Film): $\tilde{\nu} = 3053, 2966, 2923$ (m, m, s, C-H), 1596, 1507, 1450, 1434, 1371, 1214, 1155, 1027, 814, 742 (m, m, s, s, m, m, m, m, s, s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $[\text{D}_6]$ -Aceton): $\delta = 1.20$ (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H, NCHCH_3), 1.81 (s, 3 H, 6'- CH_3), 2.31 (s, 3 H, 4'- CH_3), 2.75 (s, 3 H, NCH_3), 3.15, 3.32 (d, d, $J = 14.1$ Hz, je 1 H, CH_2N), 3.37 (q, $J = 6.7$ Hz, 1 H, NCHCH_3), 6.85–6.89 (m, 3 H, Ar-H), 6.96 (s, br., 1 H, Ar-H), 6.96–7.33 (m, 16 H, Ar-H), 7.81–7.91 (m 3 H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $[\text{D}_6]$ -Aceton): $\delta = 19.89, 20.39, 21.33$ (4'-Me, 6'-Me und NCHCH_3), 39.31 (NMe), 58.33 (NCHCH_3), 63.39 (CH_2N), 125.7, 126.2, 126.4, 127.4, 127.5, 128.2, 128.5, 128.77, 128.8, 129.0, 129.1, 129.2, 132.7, 133.4, 133.5, 134.3, 134.4, 136.6, 137.5, 137.8, 137.9, 138.0, 138.3, 138.4, 138.8, 138.9, 142.3, 142.6, 145.5 (Ar-C).

$^{31}\text{P-NMR}$ (163 MHz, $[\text{D}_6]$ -Aceton): $\delta = -14.20$.

MS (70 eV): m/z (%): 563 (1) [M^+], 458 (100) [$M^+ - \text{C}_8\text{H}_9$], 430 (27) [$M^+ - \text{C}_9\text{H}_9\text{O}$], 415 (100), [$M^+ - \text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}$], 201 (1) [$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{OP}^+$].

Elementaranalyse (%): ber. für $\text{C}_{40}\text{H}_{38}\text{NP}$ (563.27): C 85.23, H 6.79, N 2.48; gef.: C 84.82, H 7.04, N 2.40.

2.3.3.2.4 (*M,1''S*)-1-(4',6'-Dimethyl-2'-diphenylphosphanylphenyl)-2-[*N*-methyl-*N*-(1''-phenylethyl)aminomethyl]naphthalin [(*M,S*)-**13a**]

Entsprechend AAV 2 brachte man 80.0 mg (138 μ mol) (*M,S*)-**95a** gelöst in abs. *ortho*-Xylol mit 69 μ L (691 μ mol) HSiCl_3 und 382 μ L (2.76 mmol) Triethylamin zur Reaktion. Anschließend reinigte man den verbleibenden Rückstand säulenchromatographisch (PE/Et₂O = 100:1 \rightarrow 10:1), wobei (*M,S*)-**13a** als gelbes Öl erhalten wurde.

Ausbeute: 49.3 mg (87.6 μ mol, 64 %).

$[\alpha]_D^{20} = +12.6$ ($c = 1.0$ in CHCl_3).

CD (EtOH): $\Delta\epsilon_{203} 26.1$, $\Delta\epsilon_{222} -34.7$, $\Delta\epsilon_{239} 18.8$ cm^2/mol .

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3052, 2958, 2923$ (m, m, m, C-H), 1597, 1507, 1452, 1434, 1217, 1155, 1092, 813, 697 (w, w, m, s, w, m, m, m, s) cm^{-1} .

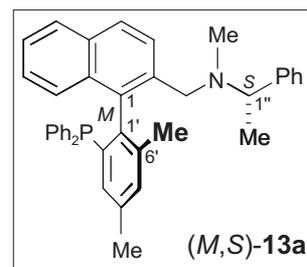
¹H-NMR (400 MHz, [D₆]-Aceton): $\delta = 1.20$ (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H, NCHCH₃), 1.81 (s, 3 H, 6'-CH₃), 2.00 (s, 3 H, 4'-CH₃), 2.31 (s, 3 H, NCH₃), 3.15, 3.32 (d, d, $J = 13.8$ Hz, je 1 H, CH₂N), 3.38 (q, $J = 6.7$ Hz, 1 H, 3 H, NCHCH₃), 6.84–6.89 (m, 3 H, Ar-H), 6.96 (s, 1 H, Ar-H), 7.01–7.22 (m, 8 H, Ar-H), 7.26 (m, 1 H, Ar-H), 7.28–7.33 (m, 8 H, Ar-H), 7.80–7.91 (m, 2 H, Ar-H).

¹³C-NMR (100 MHz, [D₆]-Aceton): $\delta = 18.45, 20.21, 21.34$ (4'-Me, 6'-Me und NCHCH₃), 39.52 (NMe), 57.46 (NCHCH₃), 64.68 (CH₂N), 125.7, 126.3, 127.4, 127.5, 128.2, 128.6, 128.9, 129.0, 129.2, 129.3, 132.7, 133.5, 133.6, 134.1, 134.3, 134.4, 136.9, 137.5, 137.6, 137.8, 138.1, 138.5, 138.6, 138.7, 138.8, 142.4, 142.7, 145.4 (Ar-C).

³¹P-NMR (163 MHz, [D₆]-Aceton): $\delta = -14.25$.

MS (70 eV): m/z (%): 563 (1) [*M*⁺], 458 (94) [*M*⁺-C₈H₉], 430 (18) [*M*⁺-C₉H₉O], 415 (100), [*M*⁺-C₁₀H₁₂O], 201 (13) [C₁₂H₁₀OP⁺].

Elementaranalyse (%): ber. für C₄₀H₃₈NP (563.27): C 85.23, H 6.79, N 2.48; gef.: C 85.16, H 6.99, N 2.35.



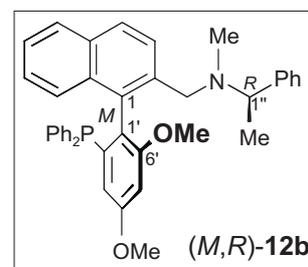
2.3.3.2.5 (*M,R*)-1-(4',6'-Dimethoxy-2'-diphenylphosphanylphenyl)-2-[*N*-methyl-*N*-(1''-phenylethyl)aminomethyl]naphthalin [(*M,R*)-**12b**]

Analog zu AAV 2 wurden 56.3 mg (92.1 μmol) (*M,R*)-**62b** mit 47 μL (63.6 mg, 460 μmol) HSiCl_3 und 260 μL (1.87 mmol) NEt_3 umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/ Et_2O = 100:1 \rightarrow 10:1) wurde (*M,R*)-**12b** als hellgelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 42.4 mg (71.2 μmol , 77 %).

$[\alpha]_D^{20} = -21.1$ ($c = 1.00$ in CHCl_3).

CD (EtOH): $\Delta\epsilon_{200} 9.5$, $\Delta\epsilon_{223} -30.5$, $\Delta\epsilon_{238} 26.6 \text{ cm}^2/\text{mol}$.



IR (Film): $\tilde{\nu} = 3058, 2963, 2923$ (m, m, m, C-H), 1634, 1459, 1379, 1261, 1077, 807, 742, 699, 514 (m, m, m, s, s, m, s, s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $[\text{D}_6]$ -Aceton): $\delta = 1.25$ (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H, NCHCH_3), 1.96 (s, 3 H, NCH_3), 2.99, 3.22 (d, d, $J = 13.8$ Hz, je 1 H, CH_2N), 3.37 (q, $J = 6.7$ Hz, 1 H, NCHCH_3), 3.54, 3.71 (s, s, je 3 H, 4'-OMe und 6'-OMe), 6.39–6.40 (m_c , 1 H, Ar-H), 6.78 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H, 3'-H oder 5'-H), 6.92–6.96 (m_c , 2 H, Ar-H), 7.06–7.11 (m, 4 H, Ar-H), 7.12–7.23 (m, 4 H, Ar-H), 7.27–7.34 (m, 8 H, Ar-H), 7.78–7.85 (m, 3 H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $[\text{D}_6]$ -Aceton): $\delta = 20.29$ (NCHCH_3), 39.00 (NMe), 55.49, 55.77 (4'-OMe und 6'-OMe), 58.07 (NCHCH_3), 65.42 (CH_2N), 99.60, 111.8, 125.4, 125.9, 126.6, 127.0, 127.4, 128.0, 128.3, 128.4, 128.9, 129.1, 129.2, 129.4, 133.5, 134.0, 134.3, 134.4, 134.9, 138.1, 138.2, 138.3, 141.3, 141.5, 145.7, 159.2, 159.3, 161.2 (Ar-C).

$^{31}\text{P-NMR}$ (163 MHz, CDCl_3): $\delta = -13.52$.

MS (70 eV): m/z (%): 595 (1) [M^+], 490 (27) [$M^+ - \text{C}_8\text{H}_9$], 462 (7) [$M^+ - \text{C}_9\text{H}_9\text{O}$], 447 (100), [$M^+ - \text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}$], 431 (2) [$M^+ - \text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}$], 201 (3) [$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{OP}^+$].

Elementaranalyse (%): ber. für $\text{C}_{40}\text{H}_{38}\text{NO}_2\text{P}$ (595.71): C 80.65, H 6.43, N 2.35; gef.: C 79.92, H 6.19, N 2.47.

2.3.3.2.6 (*M,S*)-1-(4',6'-Dimethoxy-2'-diphenylphosphanylphenyl)-2-[*N*-methyl-*N*-(1''-phenylethyl)aminomethyl]naphthalin [(*M,S*)-**13b**]

In Anlehnung an AAV 2 wurden 75.2 mg (123 μmol) (*M,S*)-**95b** mit 62 μL (82.5 mg, 615 μmol) HSiCl_3 und 341 μL (2.46 mmol) NEt_3 zur Reaktion gebracht. Nach chromatographischer Aufreinigung an desaktiviertem Kieselgel (PE/ Et_2O = 1:1) erhielt man (*M,S*)-**13b** als gelbes Öl.

Ausbeute: 49.8 mg (83.7 μmol , 68 %).

$[\alpha]_D^{20} = -14.7$ ($c = 1.00$ in CHCl_3).

CD (EtOH): $\Delta\epsilon_{194} -18.6$, $\Delta\epsilon_{206} -12.1$, $\Delta\epsilon_{225} -16.1$, $\Delta\epsilon_{248} 9.0$, $\Delta\epsilon_{290} -1.4 \text{ cm}^2/\text{mol}$.

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3054, 3005, 2932$ (m, m, m, C-H), 1590, 1563, 1457, 1435, 1300, 1214, 1150, 1040, 745, 699 (s, s, s, s, s, s, s, m, m, s) cm^{-1} .

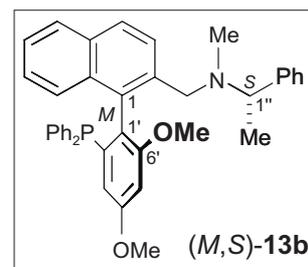
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $[\text{D}_6]$ -Aceton): $\delta = 1.15$ (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H, NCHCH_3), 1.89 (s, 3 H, NCH_3), 3.03, 3.16 (d, d, $J = 14.0$ Hz, je 1 H, CH_2N), 3.47 (q, $J = 6.6$ Hz, 1 H, NCHCH_3), 3.52, 3.75 (s, s, je 3 H, 4'-OMe und 6'-OMe), 6.41 (m_c , 1 H, Ar-H), 6.76 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, Ar-H), 6.95–6.99 (m_c , 2 H, Ar-H), 7.09–7.20 (m, 8 H, Ar-H), 7.21–7.37 (m, 8 H, Ar-H), 7.78–7.81 (m, 2 H, Ar-H), 7.84 (d, $J = 8.6$ Hz, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $[\text{D}_6]$ -Aceton): $\delta = 17.40$ (NCHCH_3), 39.15 (NMe), 55.51, 55.76 (4'-OMe und 6'-OMe), 56.99, 63.69 (NCHCH_3 und CH_2N), 99.6, 111.8, 125.5, 126.0, 126.9, 127.3, 128.1, 128.3, 128.4, 128.8, 128.9, 129.0, 129.1, 129.2, 129.3, 129.5, 133.5, 134.0, 134.2, 134.5, 134.7, 138.2, 145.8, 161.2 (Ar-C).

$^{31}\text{P-NMR}$ (163 MHz, $[\text{D}_6]$ -Aceton): $\delta = -14.03$.

MS (70 eV): m/z (%): 595 (1) [M^+], 490 (28) [$M^+ - \text{C}_8\text{H}_9$], 462 (7) [$M^+ - \text{C}_9\text{H}_9\text{O}$], 447 (100), [$M^+ - \text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}$], 431 (6) [$M^+ - \text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}$], 201 (3) [$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{OP}^+$].

Elementaranalyse (%): ber. für $\text{C}_{40}\text{H}_{38}\text{NO}_2\text{P}$ (595.71): C 80.65, H 6.43, N 2.35; gef.: C 79.86, H 6.18, N 2.38.



3 Asymmetrische Suzuki-Kupplungen unter Verwendung der dargestellten Phosphinamine

3.1 Darstellung der atropisomeren Naphthylisochinolin-Alkaloide (*P*)-113 und (*M*)-114 durch asymmetrische Suzuki-Kupplung

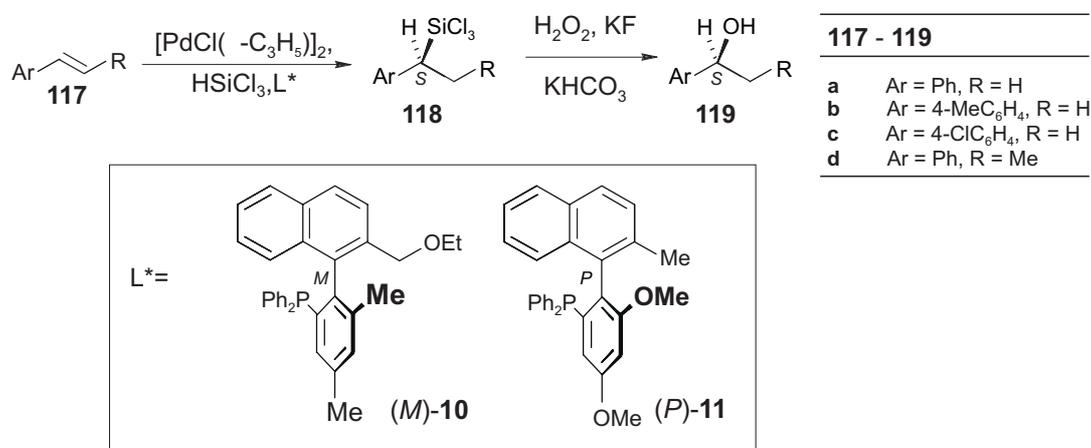
Man rührte eine Lösung von 0.1 Äquiv. Pd₂dba₃ und 0.2 Äquiv. **12** oder **13** in entgastem abs. Toluol 2 h bei Raumtemperatur, entfernte das Lösungsmittel im Vakuum und filtrierte den Rückstand über Kieselgel. Anschließend gab man eine Lösung von 1.0 Äquiv. **111a** und 1.5 Äquiv. **112a** in Toluol hinzu, versetzte mit dem gleichen Volumen an gesättigter NaHCO₃-Lsg. und erhitzte über Nacht zum Sieden. Nach PSC an Kieselgel (CH₂Cl₂/MeOH = 9:1) wurde eine Mischung aus (*P*)-**113** und (*M*)-**114** erhalten (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6. Erzielte Ausbeuten und Diastereomerenverhältnisse in der Kupplung von **111a** mit **112**.

Katalysator	Ausbeute [%] ^[a]	dr [(<i>P</i>)- 113 / <i>(M)</i> - 114] ^[b]
Pd(PPh ₃) ₄	50	55:45
Pd ₂ dba ₃ / <i>(M,R)</i> - 12a	44	67:33
Pd ₂ dba ₃ / <i>(M,S)</i> - 13a	58	62:38
Pd ₂ dba ₃ / <i>(M,R)</i> - 12b	65	63:37
Pd ₂ dba ₃ / <i>(M,S)</i> - 13b	89	57:43

[a] Isolierte Ausbeuten nach PSC. [b] Bestimmt durch NMR.

4 Einsatz der axialchiralen Phosphane (*M*)-10 und (*P*)-11 in der asymmetrischen Hydrosilylierung



Analog zu Lit^[53] wurden 1.90 mmol **117**, 1 Mol-% [PdCl(π-C₃H₅)₂] (entspricht 2 Mol-% Pd) und 2 Mol-% (*M*)-**10** oder (*P*)-**11** 30 min unter Argon-Atmosphäre gerührt. Anschließend gab man 1.2 Äquiv. HSiCl₃ hinzu und rührte bis zum vollständigen Umsatz (ca. 18–144 h). Das resultierende Chlorosilan **118** wurde im Feinvakuum destilliert, anschließend in 10 mL THF/MeOH (1:1) aufgenommen und mit 6 Äquiv. KF und mit 12 Äquiv. KHCO₃ versetzt. Man rührte 10 min und tropfte dann 6 Äquiv. H₂O₂ (30%) hinzu und rührte bei Raumtemperatur bis die Reaktion beendet war (ca. 18 h). Danach wurde durch Zusatz einiger mL einer gesättigten Na₂S₂O₃-Lsg. der Überschuss an H₂O₂ vernichtet. Man rührte eine weitere Stunde und destillierte die organischen Lösungsmittel im Vakuum ab. Die verbleibende Suspension wurde über Celite filtriert und der Rückstand fünfmal mit 10 mL Et₂O gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und einer Säulenfiltration an Kieselgel (PE/Et₂O = 2:1) unterzogen. Die Bestimmung der Enantiomerenverhältnisse erfolgte HPLC-analytisch.

Die Reaktionszeiten, Reaktionstemperaturen, Ausbeuten der Silane **118**, der Alkohole **119** sowie die hierbei erzielten Enantiomerenverhältnisse sind in Tabelle 7 (S. 137, oben) und (Tabelle 8, S. 137, unten) angegeben.

Tabelle 7. Asymmetrische Hydrosilylierung der Styrole **117** unter Verwendung des Phosphans (*M*)-**10**.

Styrol	Temp. [°C]	Zeit [h]	Ausbeute ^[a] [%]	Ausbeute ^[b] [%]	er ^{[c],[d]} (S:R)
117a	23	18	82	95	62:38
117b	23	18	90	97	80:20
117c	23	18	72	98	68:32
117d	23	48	81	92	50:50 ^[e]
117a	0	18	98	78	68:32
117b	0	18	91	94	90:10
117c	0	18	91	95	77:23
117d	0	144	k.R. ^[f]	–	–

[a] Die Ausbeute bezieht sich auf das erhaltene Chlorsilan **118**. [b] Ausbeute der Benzylalkohole **119**. [c] Die Bestimmung der Enantiomerenverhältnisse erfolgte mittels HPLC an chiraler Phase (Chiracel OD-H, Daicel Chemical Industries Ltd., *n*-Hexan/*i*PrOH = 97:3, Fließgeschwindigkeit: 0.5 mL/min, UV = 254 nm). [d] Die Zuordnung erfolgte anhand der literaturbekannten Vorzeichen der Drehwerte.^[299] [e] Fließgeschwindigkeit: 0.7 mL/min. [f] k.R. = keine Reaktion.

Tabelle 8. Asymmetrische Hydrosilylierung der Styrole **117** unter Verwendung des Phosphans (*P*)-**11**.

Styrol	Temp. [°C]	Zeit [h]	Ausbeute ^[a] [%]	Ausbeute ^[b] [%]	er ^{[c],[d]} (S:R)
117a	23	18	99	95	67:33
117b	23	18	94	95	64:36
117c	23	18	92	95	67:33
117d	23	48	87	91	74:26 ^[e]
117a	0	18	95	92	79:21
117b	0	18	89	95	71:29
117c	0	18	90	95	80:20
117d	0	144	84	92	79:21 ^[e]

[a] Die Ausbeute bezieht sich auf das erhaltene Chlorsilan **118**. [b] Ausbeute der Benzylalkohole **119**. [c] Die Bestimmung der Enantiomerenverhältnisse erfolgte mittels HPLC an chiraler Phase (Chiracel OD-H, Daicel Chemical Industries Ltd., *n*-Hexan/*i*PrOH = 97:3, Fließgeschwindigkeit: 0.5 mL/min, UV = 254 nm). [d] Die Zuordnung erfolgte anhand der literaturbekannten Vorzeichen der Drehwerte.^[299] [e] Fließgeschwindigkeit: 0.7 mL/min.

5 Axialchirale Tripodliganden

5.1 Optimierung der Darstellung des dreifach axialchiralen Liganden (*M,M,M*)-14

5.1.1 Upscaling der von BREUNING^[44] entwickelten Bedingungen zur Darstellung des benzylgeschützten tripodalen Liganden (*M,M,M*)-132

Zu 250 mL NH₃ gab man bei -78 °C 500 mg (1.16 mmol) (*M*)-85 und rührte die Lösung bis zum vollständigen Umsatz ohne weitere Kühlung des Kolbens (ca. 10 h). Anschließend ließ man den Überschuß an NH₃ abdampfen, nahm in 30 mL EtOH auf, und gab nochmals 1 g (2.32 mmol) (*M*)-85 hinzu und erhitze 48 h lang zum Sieden. Nach Entfernen des Lösungsmittels in vacuo wurde säulenchromatographisch (desaktiviertes Kieselgel, PE/Et₂O = 5:1) gereinigt. Neben 519 mg [487 µmol = 42 % Ausbeute, bezogen auf dargestelltes Amin (*M*)-131] (*M,M,M*)-132 (Charakterisierung siehe 5.1.2.1, S. 141) erhielt man 349 mg [88 µmol = 38 % Ausbeute bezogen auf zugegebenes Bromid (*M*)-85] (*M*)-86 (Charakterisierung siehe 2.3.1.1, S. 108).

5.1.2 Optimierte Synthese des dreifach axialchiralen Liganden (*M,M,M*)-14

5.1.2.1 Kondensation zu dem geschützten Tripod-Liganden (*M,M,M*)-132

Zu einem Gemisch von 22 mL Toluol und 250 mL flüssigem NH₃ gab man 500 mg (1.16 mmol) (*M*)-85 sowie 120 mg (2.26 mmol) NH₄Cl, und rührte die Lösung ohne weitere Kühlung des Kolbens 12 h bei Raumtemperatur. Nach Abdampfen des Ammoniaks wurde der Rückstand in 45 mL Toluol aufgenommen, mit weiteren 1.00 g (2.32 mmol) (*M*)-85 und mit 2.2 Äquiv. des entsprechenden Metallhydrids (siehe Tabelle 9, S. 139) versetzt. Dann erhitze man die Lösung 48 h unter Rückfluß. Entfernen des Lösungsmittels und Reinigung durch Säulenchromatographie (desaktiviertes Kieselgel, PE/Et₂O 50:1 → 10:1) ergab (*M,M,M*)-132 als schwach gelbliches Öl, das aus CH₂Cl₂/PE als weißer Feststoff gefällt wurde.

Tabelle 9. Die bei der Kondensation zu (*M,M,M*)-**132** zugegebenen Metallhydride sowie die dabei erzielten Ausbeuten.

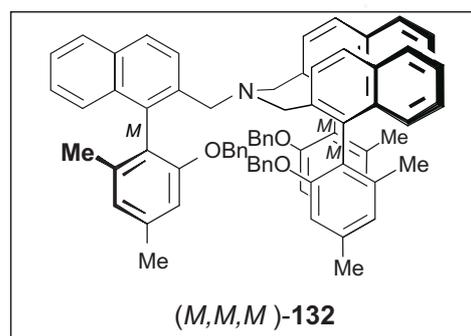
Ausbeute ^[a]	
LiH	781 mg (732 μmol , 63%)
NaH	980 mg (918 μmol , 79%)
KH	843 mg (790 μmol , 68%)
[a] Lit. ^[44] 67%	

Tris-}{(M)-2-[1-(2'-Benzyloxy-4',6'-dimethylphenyl)]naphthylmethyl}amin [(M,M,M)-132]

Schmp. 183 °C (CH₂Cl₂/PE) [Lit.^[44] Öl].

$[\alpha]_D^{20} = -69.1$ ($c = 1.1$ in CHCl₃) {Lit.^[44] $[\alpha]_D^{20} = +67.1$ ($c = 1.1$ in CHCl₃) für (*P,P,P*)-**132**}.

Alle spektroskopischen und physikalischen Daten stimmten mit denen der Lit.^[44] überein.



5.1.2.2 Darstellung des Tripodliganden (*M,M,M*)-14

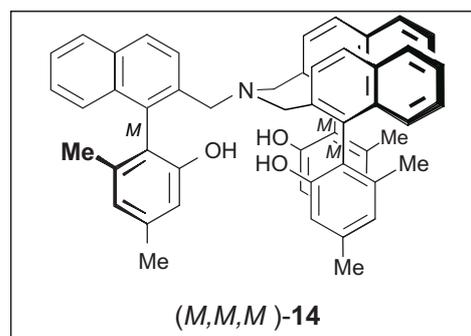
Zu einer Lösung von 980 mg (918 μmol) (*M,M,M*)-**132** in 10 mL CH₂Cl₂ gab man bei 0 °C 3.7 mL (3.7 mmol) BCl₃-Lsg. (1.0 M in *n*-Hexan) und rührte 1 h. Nach beendeter Reaktion hydrolysierte man mit 15 mL einer 1 N Kaliumcarbonatlösung, extrahierte dreimal mit je 15 mL Et₂O und trocknete die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄. Säulenchromatographie an desaktiviertem Kieselgel (PE/Et₂O = 2:1) lieferte (*M,M,M*)-**14** als gelbliches Öl, das aus Et₂O/PE als weißes Pulver gefällt wurde.

Tris-}{(M)-2-[1-(2'-Hydroxy-4',6'-dimethylphenyl)]naphthylmethyl}amin [(M,M,M)-14]

Ausbeute: 710 mg (891 μmol , 97%) (Lit.^[44] 95%).

Schmp. 161 °C (CH₂Cl₂/PE) [Lit.^[44] 161 °C für (*P,P,P*)-**17** (keine Angabe)].

$[\alpha]_D^{20} = -12.7$ ($c = 1.2$ in CHCl₃) {Lit.^[44] $[\alpha]_D^{20} = +13.1$ ($c = 1.0$ in CHCl₃) für (*P,P,P*)-**17**}.



CD (EtOH): $\Delta\epsilon_{196} + 68.6$, $\Delta\epsilon_{209} + 55.2$, $\Delta\epsilon_{220} 4.7$, $\Delta\epsilon_{233} +71.6$, $\Delta\epsilon_{279} -11.5$, $\Delta\epsilon_{297} +3.6$ cm^2/mol .

Alle spektroskopischen und physikalischen Daten stimmen mit denen der Lit.^[44] überein.

5.2 AAV 3 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese von (*M,M,M*)-133 und (*M,M,M*)-134

Zu einer Suspension von 3.3 Äquiv. (12.4 μmol , 2.97 mg) NaH in Et₂O gab man bei 0 °C 30 mg (3.76 μmol) (*M,M,M*)-14 und rührte 30 min. Dann versetzte man mit 7.75 mg (3.76 μmol) PCl₅ bzw. mit 3.76 mL einer 0.1 mM Lösung von TiCl₄ in Pentan und ließ langsam auf Raumtemperatur erwärmen. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der verbleibende Rückstand sorgfältig getrocknet. Aufgrund der starken Hydrolyseempfindlichkeit und der schlechten Löslichkeit von (*M,M,M*)-133 und (*M,M,M*)-134 führte man alle spektroskopischen Untersuchungen ohne weitere Reinigung durch. Laut ¹H-NMR lagen beide Produkte in reiner Form vor.

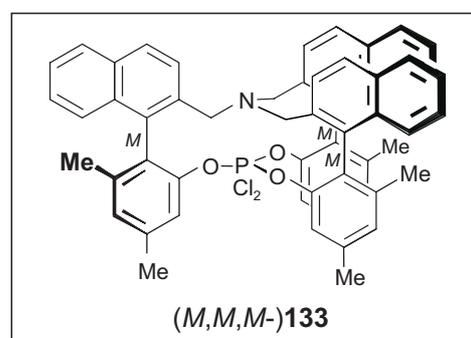
5.2.1 (*M,M,M*)-133

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3052, 2967$ (m, m, C-H), 1618, 1578, 1448, 1044, 804 (s, s, s, m, s) cm^{-1} .

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.30$ (s, 9 H, 6'-CH₃), 1.77 (s, 9 H, 4'-CH₃), 3.78, (s, br, 3 H, CH₂N), 4.43 (d, br, $J = 10.9$ Hz, 3 H, CH₂N), 6.30, 6.6.0 (s, s, je 3 H, 3'-H und 5'-H), 7.19–7.21 (m, 6 H, Ar-H), 7.34–7.40 (m, 6 H, Ar-H), 7.62–7.76 (m, 6 H, Ar-H).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): $\delta = 19.40, 20.70$ (4'-CH₃ und 6'-CH₃), 57.66 (CH₂N), 114.8, 119.3, 122.5, 124.3, 126.7, 126.8, 127.0, 127.8, 128.0, 128.6, 132.4, 133.9, 137.0, 138.2, 139.2, 153.4 (Ar-C).

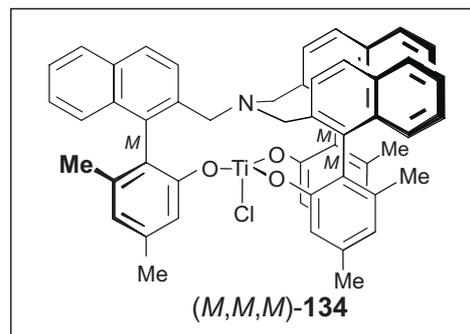
³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃): $\delta = -22.06$.



5.2.2 *(M,M,M)*-134

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3052, 2921 (m, m, C-H), 1648, 1618, 1448, 1069, 820 (s, s, s, m, s) cm^{-1} .

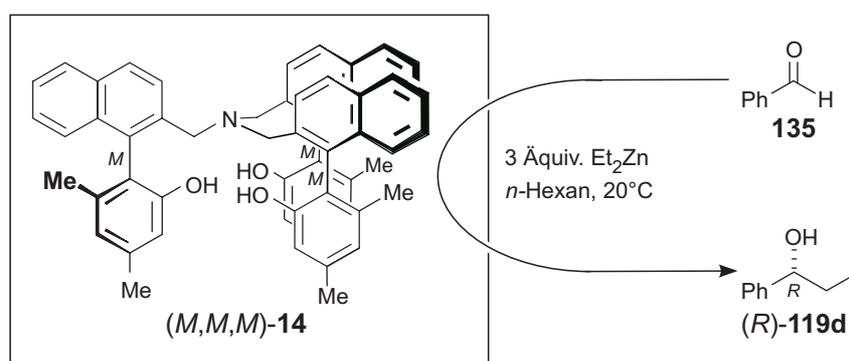
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.32 (s, 9 H, 6'- CH_3), 1.74 (s, 9 H, 4'- CH_3), 3.81, 4.50 (s, s, br, je 3 H CH_2N), 6.29, 6.67 (s, s, je 3 H, 3'-H und 5'-H), 7.19 – 7.25 (m, 6 H, Ar-H), 7.40–7.43 (m_c , 3 H, Ar-H), 7.51 (s, br., 3 H, Ar-H), 7.63–7.70 (m, 3 H, Ar-H), 7.88 (s, 6 H, Ar-H).



$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ = 19.37, 20.67 (4'- CH_3 und 6'- CH_3), 57.91 (CH_2N), 114.8, 121.3, 122.5, 126.7, 126.8, 127.1, 128.0, 128.1, 132.4, 132.6, 134.0, 139.2, 153.5, 154.7, 171.5 (Ar-C).

MS (70 eV): m/z (%): 842 (9) [$M^+ - \text{Cl}$], 262 (100) [$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}^+$], 260 (46) [$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}^+$], 259 (43) [$\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{O}^+$], 247 (45).

5.3 Der Einsatz von *(M,M,M)*-14 in der asymmetrischen Addition von Diethylzink an Benzaldehyd (135)



In 400 μL *n*-Hexan wurde die in Tabelle 10 angegebene Menge an *(M,M,M)*-17 gelöst und mit 286 μL Et_2Zn -Lsg. (1.0 M in *n*-Hexan) versetzt. Nach 10 min Rühren bei Raumtemperatur stellte man die gewünschte Reaktionstemperatur ein, gab 10 mg (94.2 μmol) Benzaldehyd (**135**) hinzu und rührte bis zum vollständigen Umsatz. Man vernichtete den Überschuss an Alkylierungsreagenz durch vorsichtige Zugabe von 0.1 M HCl, extrahierte erschöpfend mit Et_2O und reinigte durch Säulenfiltration (PE/ Et_2O = 1:1), wobei man den Benzylalkohol **119d** als farbloses Öl isolierte. Die Bestimmung der Enantiomerenverhältnisse erfolgte HPLC-analytisch (Tabelle 10, S. 142).

Tabelle 10. Die asymmetrische Et₂Zn-Addition an **135** mit (*M,M,M*)-**17** als chiraalem Auxiliär.

(<i>M,M,M</i>)- 17	T [° C]	er [(<i>R</i>)- 119d]/(<i>S</i>)- 119d] ^[a]
15 mg (18.84 μmol), 0.2 Äquiv.	23	78:22
7.5 mg (9.42 μmol), 0.1 Äquiv.	23	75:25
15 mg (18.84 μmol), 0.2 Äquiv.	0	k.R. ^[b]
7.5 mg (9.42 μmol), 0.1 Äquiv.	0	k.R. ^[b]

[a] Die Bestimmung der Enantiomerenverhältnisse erfolgte mittels HPLC an chiraler Phase (Chiracel OD-H, Daicel Chemical Industries Ltd.), *n*-Hexan/*i*PrOH = 97:3, Fließgeschwindigkeit: 0.5 mL/min, UV = 254 nm).
[b] k.R. = keine Reaktion.

5.4 Darstellung flexibler C₃-symmetrischer dreifach axialchiraler Liganden

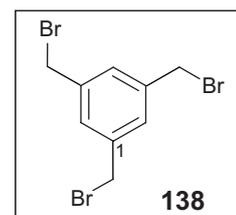
5.4.1 Synthese des C₃-symmetrischen Tribromids **138**

In 100 mL THF wurde 1.0 g (4.76 mmol) **136** bei 0 °C mit 1.63 g (42.84 mmol) LiAlH₄ versetzt. Anschließend erhitze man die Reaktionsmischung für 24 h zum Sieden, wobei sie sich tief rot verfärbte. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur vernichtete man den Überschuss an LiAlH₄ durch Zusatz einiger mL 48proz. HBr und entfernte das THF im Vakuum. Den resultierenden Tribenzylalkohol **137** versetzte man in situ mit weiteren 50 mL 48proz. HBr und rührte bis zum vollständigen Umsatz. Nach beendeter Reaktion extrahierte man die wäßrige Phase erschöpfend mit PE, trocknete über MgSO₄ und entfernte das Lösungsmittel im Vakuum. Kristallisation des Rohprodukts aus PE lieferte feine farblose Nadeln.

1,3,5-Trisbrommethylbenzol [**138**]

Ausbeute: 1.32 g (3.69 mmol, 78%) [Lit.^[211] 62%, Lit.^[212] keine Angaben, Lit.^[213] keine Angaben].

Schmp. 98 °C (PE). [Lit.^[211] 96 °C (PE), Lit.^[212] 97-99 °C (keine Angabe), Lit.^[213] keine Angaben.].



Die spektroskopischen Daten sind nicht in Lit.^[211-213] und werden deshalb hier angegeben.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3023, 2972, 2854 (w, w, w, C-H), 1638, 1606, 1455, 1212, 1027, 893, 856 (s, s, m, s, m, m, m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 4.45 (s, 6 H, CH_2Br), 7.35 (s, 3 H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 32.16 (CH_2Br), 129.6 (C-2), 139.1 (C-1).

MS (70 eV): m/z (%): 354/356/358/360 (4/10/9/3) [M^+], 275/277/279 (52/100/51) [$M^+ - \text{Br}$], 196/198 (33/34) [$M^+ - 2\text{Br}$].

Aufgrund des hohen Bromanteils (67.17%) war die Durchführung einer C,H -Analyse nicht möglich. Die Absicherung der Summenformel erfolgte durch Hochauflösende-Massenspektrometrie.

$\text{C}_9\text{H}_9\text{Br}_3$ ber. 353.82543 gef. 353.82541 (MS).

5.4.2 Darstellung des C_3 -symmetrischen axialchiralen Triols (M,M,M)-139

In 20 mL Aceton wurden 492 mg (1.77 mmol) (M)-**87** mit 158 mg (443 μmol) **138** und 1.15 g (3.54 mmol) Cs_2CO_3 zur Reaktion gebracht. Anschließend rührte man über Nacht bei Raumtemperatur. Man entfernte die anorganischen Salze durch Filtration über Celite und reinigte mittels Säulenchromatographie ($\text{PE}/\text{Et}_2\text{O} = 10:1 \rightarrow 1:1$) und erhielt (M,M,M)-**139** als schwachgelbes Öl, das aus $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{PE}$ als weißer Feststoff gefällt wurde.

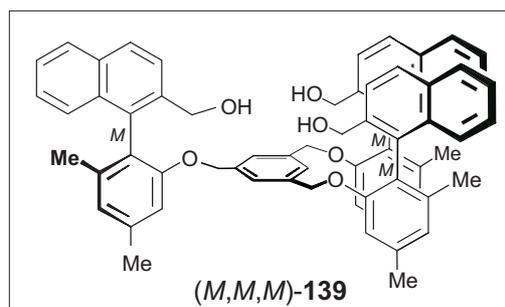
Tris-}{(M)-2'-[1-(2-Hydroxymethylnaphthalen-1-yl)-3',5'-dimethylphenoxy]}mesitylen
[(M,M,M)-**139**]

Ausbeute: 391 mg (413 μmol , 93%).

Schmp. 89 °C ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{PE}$).

$[\alpha]_D^{20} = +116.0$ ($c = 1.0$ in CHCl_3).

CD (MeOH): $\Delta\epsilon_{204} -85.1$, $\Delta\epsilon_{216} -176.6$, $\Delta\epsilon_{235} +192.6$, $\Delta\epsilon_{256} +18.3$, $\Delta\epsilon_{277} +30.7$, $\Delta\epsilon_{295} +2.9$ cm^2/mol .



IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3394$ (w, br, OH), 3051, 2920 (m, s, C-H), 1611, 1571, 1454, 1310, 1166, 1095, 864 (s, s, s, s, s, s, w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $[\text{D}_4]\text{-MeOH}$): $\delta = 1.78$ (s, 9 H, 6'- CH_3), 2.36 (s, 9 H, 4'- CH_3), 4.23, 4.28 (d, d, $J = 12.6$ Hz, je 3 H, CH_2 an C-1''), 4.31, 4.35 (d, d, $J = 13.4$ Hz, je 3 H, CH_2 an C-2), 5.84 (s, 3 H, 2''-H), 6.57 (s, 3 H, 3'-H), 6.82 (s, 3 H, 5'-H), 7.10–7.15 (m, 6 H, 5-H und 8-H), 7.29–7.33 (m_c, 3 H, 6-H), 7.68 (d, $J = 7.6$ Hz, 3 H, 3-H), 7.79–7.82 (m, 6 H, 4-H und 7-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 19.84$ (6'- CH_3), 21.83 (4'- CH_3), 63.22 (CH_2 an C1''), 70.55 (CH_2 an C1''), 112.6 (C-3'), 124.7 (C-5'), 124.9 (C-2''), 125.2 (C-1'), 126.0 (C-3), 126.4 (C-6), 126.6 (C-8), 127.0 (C-5), 128.4 (C-4), 129.1 (C-7), 133.7 (C-2), 133.9 C-4a), 134.4 (C-8a), 138.0 (C-1), 138.4 (C-1''), 139.3 (C-6'), 139.9 (C-4'), 157.5 (C2').

Die Zuordnung wurde mittels 2D-NMR-Experimenten getroffen (Tabelle 11).

Tabelle 11. HMBC-Wechselwirkungen von (M,M,M)-139.

^{13}C -Zuordnung	Signal [ppm]	HMBC-Korrel. mit	Signal [ppm]
6'- CH_3	19.84	5'-H	6.82
4'- CH_3	21.83	3'-H	6.57
		5'-H	6.82
CH_2 an C2	63.22	3-H	7.68
CH_2 an C-2''	70.55	1''-H	5.84
C-3'	112.6	4'- CH_3	2.36
C-5'	124.7	4'- CH_3	2.36
		6'- CH_3	1.78
		5'-H	6.82
C-2''	124.9	CH_2 an C1''	4.23, 4.28

¹³ C-Zuordnung	Signal [ppm]	HMBC-Korrel. mit	Signal [ppm]
C-1'	125.2	3'-H	6.57
		5'-H	6.82
C-3	126.0	CH ₂ OH	4.31, 4.35
C-6	126.4	8'-H	7.10–7.15
C-8	126.6	6-H	7.29
C-5	127.0	4-H	7.79–7.82
		7-H	7.79–7.82
C-4	128.4	5-H	7.10–7.15
C-7	129.1	5-H	7.10–7.15
C-2	133.7	CH ₂ OH	4.31, 4.35
		4-H	7.79–7.82
C-4a	133.9	3-H	7.68
		6-H	7.29
C-8a	134.4	7-H	7.79–7.82
C-1	138.0	3-H	7.68
		7-H	7.79–7.82
C-1''	138.4	CH ₂ an C1''	4.23, 4.28
C-6'	139.3	6'-CH ₃	1.78
C-4'	139.9	4'-CH ₃	2.36
		3'-H	6.57
		5'-H	6.82
C2'	157.5	CH ₂ an C1''	4.23, 4.28

MS (DCI; 120–150 eV, *i*Butan): *m/z* (%): 949 (1) [$M^+ + H$], 913 (5) [$M^+ - H_4O_2 + H$], 895 (4) [$M^+ - C_3H_2O$], 277 (13) [$C_{19}H_{17}O_2^+$], 263 (100) [$C_{18}H_{15}O_2^+$], 261 (72) [$C_{19}H_{17}O^+$].

Elementaranalyse (%): ber. für C₆₆H₆₀O₆ (949.18): C 83.51, H 6.37; C 83.40, H 6.08.

5.4.3 AAV 4 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Aminierung des Trisbromids 138 mit den Aminen (*M*)-140 und (*P*)-144

In Toluol versetzte man 4 Äquiv. der axialchiralen Amine (*M*)-140^[44] bzw. (*P*)-144^[222,296] mit 4.4 Äquiv. NaH und rührte 30 min bei 0 °C. Anschließend gab man 1 Äquiv. 138 hinzu und erhitzte über Nacht zum Sieden. Man entfernte das Lösungsmittel in vacuo, nahm in einigen mL CH₂Cl₂ auf und wusch dreimal mit dem gleichen Volumen an Wasser. Nach Abtrennung

der organischen Phase und säulenchromatographischer Reinigung wurden die Triamine (*M,M,M*)-**141** bzw. (*P,P,P*)-**145** analysenrein erhalten.

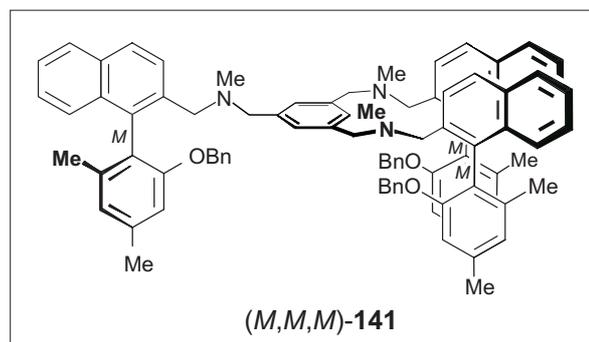
5.4.3.1 *Tris-}{(M)-2-[1-(2'-Benzyloxy-4',6'-dimethylphenyl)naphthylmethyl)-N-methyl-amin]mesitylen [(M,M,M)-141]*

Analog zu AAV 4 wurden 100 mg (262 μmol) mit 6.9 mg (288 μmol) NaH und 23 mg (65.5 μmol) (*M*)-**140**^[44] umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/Et₂O = 3:1 \rightarrow 1:1) fiel (*M,M,M*)-**141** als hellgelbes Öl an.

Ausbeute: 80.1 mg (63.6 μmol , 96%).

$[\alpha]_D^{20} = +99.3$ ($c = 0.5$ in CHCl_3).

CD (EtOH): = $\Delta\epsilon_{200}$ 2.2, $\Delta\epsilon_{216}$ -4.6, $\Delta\epsilon_{234}$ 6.9, $\Delta\epsilon_{279}$ 0.9 cm^2/mol .



IR (Film): $\tilde{\nu} = 3058, 2919, 2853$ (w, m, m, C-H), 1647, 1611, 1574, 1454, 1315, 1094, 1076, 1028 (s, s, s, s, s, m, s, m, m, s, s) cm^{-1} .

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.91$ (s, 9 H, 6'-CH₃), 2.14 (s, 9 H, 4'-CH₃), 2.53 (s, 9 H, NCH₃), 3.44–3.53 (m, 12 H, CH₂NCH₂), 4.93 (s, 6 H, OCH₂), 6.83 (s, 3 H, Ar-H), 6.89 (d, $J = 3.4$ Hz, 6 H, Ar-H), 6.93 (s, 3 H, Ar-H), 7.12 (t, $J = 3.5$ Hz, 9 H, Ar-H), 7.37 (s, 3 H, Ar-H), 7.40 - 7.45 (m, 6 H, Ar-H), 7.51 - 7.55 (m, 3 H, Ar-H), 7.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 6 H, Ar-H), 8.10 (d, $J = 8.6$ Hz, 3 H, Ar-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 19.80, 21.73$ (4'-Me und 6'-Me), 42.29 (N-CH₃), 59.27 (NCH₂), 62.17 (NCH₂), 69.71 (OCH₂), 111.1, 123.5, 124.6, 125.0, 125.6, 125.8, 126.2, 126.8, 127.1, 127.3, 127.9, 128.0, 132.6, 132.8, 137.4, 138.1, 138.5, 156.3 (Ar-C).

MS (DCI; 120-150 eV, Ammoniak): m/z (%): 1258 (80) [$M^+ + H$], 370 (100) [$\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{NO}^+$].

Elementaranalyse (%): ber. für $\text{C}_{87}\text{H}_{81}\text{N}_3\text{O}_3$ (1258.67): C 85.89, H 6.71, N 3.45; gef.: C 85.75, H 6.99, N 3.19.

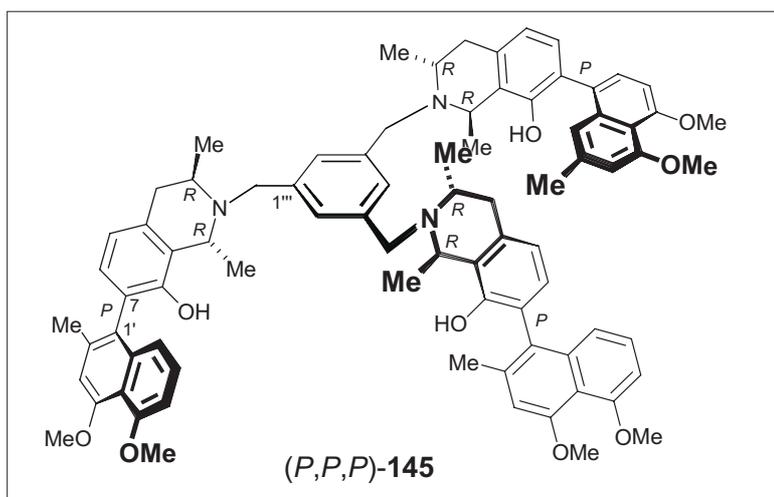
5.4.3.2 *Tris-}{(P,1R,3R)-2-[7-(4',5'-Dimethoxy-2'-methylnaphthalen-1'-yl)-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-8-ol]mesitylen [(P,P,P)-145]*

In Anlehnung an AAV 4 brachte man 41.4 mg (110 μmol) Dioncophyllin A [(P)-144] mit 9.8 mg (28 μmol) **138** und 2.89 mg (121 μmol) NaH zur Reaktion. Nach chromatographischer Aufreinigung an desaktiviertem Kieselgel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 50:1 \rightarrow 10:1$) erhielt man (P,P,P)-145 als amorphen farblosen Feststoff, der aus $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{PE}$ umkristallisiert wurde.

Ausbeute: 32.1 mg (26 μmol , 93%).

$[\alpha]_D^{20} = -12.4$ ($c = 1.05$ in CHCl_3).

CD (CHCl_3): $\Delta\epsilon_{239} +68.7$, $\Delta\epsilon_{266} +7.9$, $\Delta\epsilon_{281} +12.7$, $\Delta\epsilon_{304} -5.1$, $\Delta\epsilon_{338} +2.8 \text{ cm}^2/\text{mol}$.



IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3432$ (m, br, OH), 2966, 2923, 864 (m, s, m, C-H), 1615, 1593, 1454, 1392, 1078, 975, 805 (s, s, s, s, m, m, m) cm^{-1} .

Zur besseren Übersicht wurde für die Numerierung der Molekül-Positionen in (P,P,P)-145 die des Naturstoffs Dioncophyllin A [(P)-144] beibehalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.25\text{--}1.34$ (m, 18 H, CH_3 an C1 und CH_3 an C3), 2.12 (s, 9 H, 2'- CH_3), 2.67–2.72 (m, 6 H, 4-H), 3.41 (d, $J = 13.8$ Hz, 3 H, CH_2 an C1''), 3.43 (d, $J = 13.8$ Hz, 3 H, CH_2 an C1''), 3.54 (m, br, 3 H, H-3), 3.85 (d, $J = 13.8$ Hz, 3 H, CH_2 an C1''), 3.91 (s, 9 H, 4'- OCH_3), 3.96 (s, 9 H, 5'- OCH_3), 4.07 (s, br, 3 H, H-1), 6.71 (d, $J = 7.7$ Hz, 3 H, H-6'), 6.74 (s, 3 H, H-3'), 6.75 (d, $J = 8.1$ Hz, 3 H, H-5), 6.83 (d, $J = 7.6$ Hz, 3 H, H-6), 7.00 (d, $J = 8.3$ Hz, 3 H, H-8'), 7.12 (t, $J = 8.1$ Hz, 3 H, 7'-H), 7.27 (s, 3 H, H-2'').

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 19.40$ (CH_3 an C-3), 19.57 (CH_3 an C-1), 20.69 (CH_3 an C-2'), 29.69 (C-4), 45.92 (C-3), 50.30 (CH_2 an C-1''), 51.60 (C-1), 56.33 (4'- OMe), 56.40 (5'- OMe), 105.8 (C-6'), 108.7 (C-3'), 116.9 (C-4a'), 118.6 (C-8'), 120.6 (C-5), 122.7 (C-7), 123.8 (C-1'), 126.5 (C-7'), 126.9 (C-8), 127.3 (C-2''), 128.2 (C-6), 135.8 (C-2'), 136.8 (C-4a), 137.0 (C-8a'), 140.5 (C-1''), 150.8 (C-8), 156.9 (C-4'), 157.1 (C-5').

Die Zuordnung wurde mittels 2D-NMR Experimenten getroffen (Tabelle 12).

Tabelle 12. HMBC-Wechselwirkungen von (*P, P, P*)-**145**.

¹³ C-Zuordnung	Signal [ppm]	HMBC-Korrel. mit	Signal [ppm]
CH ₃ an C3	19.40	4-H	2.67–2.72
CH ₃ an C1	19.57	1-H	4.07
C-4	29.69	CH ₃ an C3	1.25–1.34
C-3	45.92	4-H	2.67–2.72
CH ₂ an C1''	50.30	CH ₂ an C-1''	3.41/3.85
		1-H	4.07
		3-H	3.54
C-1	51.60	3-H	3.54
C-6'	105.6	8'-H	7.00
C-3'	108.7	CH ₃ an C2'	2.12
C-4'a	116.9	7'-H	7.12
C-7	122.7	5-H	6.75
C-1'	123.8	CH ₃ an C2'	2.12
		3'-H	6.74
		8'-H	7.00
C-8a	126.9	CH ₃ an C-1	1.25–1.34
		1-H	4.07
C-2''	127.3	CH ₂ an C-1''	3.41/3.85
C-2'	135.8	CH ₃ an C-2'	2.12
C-4a	136.8	4-H	2.67–2.72
		1-H	4.07
C-8a'	137.0	7'-H	7.12
C-1''	140.5	CH ₂ an C-1''	3.41/3.85
C-8	150.8	1-H	4.07
		6-H	6.83
C-4'	156.9	OCH ₃ an C-4'	3.91
		3'-H	6.74
C-5'	157.1	OCH ₃ an C-5'	3.96
		6'-H	6.71

MS (DCI; 120-150 eV, Ammoniak): *m/z* (%): 1246 (49) [*M*⁺+H], 1232 (17) [*M*⁺-CH₂+H], 1218 (3) [*M*⁺-CH₂+H], 392 (10) [C₂₅H₂₈NO₃⁺], 378 (71) [C₂₄H₂₈NO₃⁺] 376 (100) [C₂₄H₂₆NO₃⁺].

(*P,P,P*)-**145** kristallisierte mit einem Äquiv. CH₂Cl₂ aus. Der Nachweis wurde durch ¹H-NMR-Spektroskopie erbracht.

Elementaranalyse (%): ber. für C₈₁H₈₇NO₉·CH₂Cl₂ (1329.60): C 73.97, H 6.74, N 3.16; gef.: C 73.26, H 7.04, N 2.94.

5.4.4 Entschützung von (*M,M,M*)-**141**

Eine Lösung von 159 mg (126 μmol) (*M,M,M*)-**141** in 5 mL abs. CH₂Cl₂ wurde bei 0 °C mit 1 mL einer BCl₃-Lsg. (1 M in *n*-Hexan) versetzt. Man erwärmte auf Raumtemperatur und rührte 16 h bis zum vollständigen Umsatz. Anschließend vernichtete man den Überschuss an BCl₃ durch Zusatz einiger mL MeOH und adsorbierte an desaktiviertem Kieselgel. Säulenchromatographische Reinigung (CH₂Cl₂/MeOH = 100:1 → 10:1) lieferte (*M,M,M*)-**142** als hellgelben Feststoff.

Tris-{(*M*)-2-[1-(2'-Hydroxy-4',6'-dimethylphenyl)naphthylmethyl)-*N*-methylamin]mesitylen [(*M,M,M*)-**142**]

Ausbeute: 89.9 mg (91 μmol, 72 %).

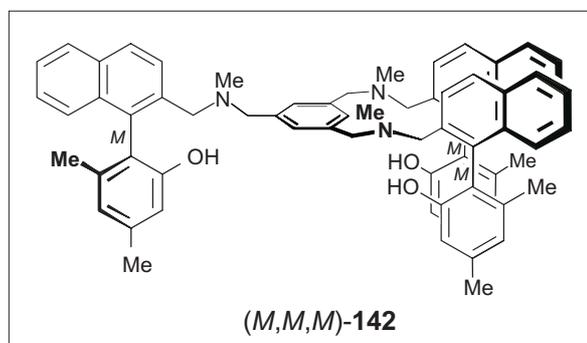
Schmp. 116 °C (CH₂Cl₂/PE).

$[\alpha]_D^{20} = +78.2$ ($c = 1.0$ in CHCl₃).

CD (EtOH): $\Delta\epsilon_{285} + 1.9$, $\Delta\epsilon_{253} + 2.3$, $\Delta\epsilon_{214} - 7.1$, $\Delta\epsilon_{197} + 7.1$ cm²/mol.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3330$ (m, br, O-H), 3095, 2921 (w, s, C-H), 16117, 1570, 1112, 1041, 735 (s, s, s, s, w) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.65$ (s, 9 H, 6'-CH₃), 2.02 (s, 9 H, 4'-CH₃), 2.33 (s, 9 H, NCH₃), 3.24 (d, $J = 12.1$ Hz, 3 H, NCH₂), 3.47, 3.56 (d, d, $J = 12.5$ Hz, je 3 H, NCH₂), 3.80 (d, $J = 12.1$ Hz, 3 H, NCH₂), 6.72, 6.75 (s, s, je 3 H, 3'-H und 5'-H), 7.13 (s, 3 H, 3''-H), 7.28–7.34 (m, 6 H, Ar-H), 7.43 (dt, $^3J = 6.1$ Hz, $^4J = 1.8$ Hz, 3 H, Ar-H), 7.49 (d, $J = 8.3$ Hz, 3 H, Ar-H), 7.79 (d, $J = 8.5$ Hz, 3 H, Ar-H), 7.83 (d, $J = 8.3$ Hz, 3 H, Ar-H).



^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 20.02, 21.25 (4'-Me und 6'-Me), 40.54 (NMe), 61.69, 61.84 (CH_2NCH_2), 117.9, 123.3, 125.2, 125.8, 126.2, 126.3, 127.2, 127.9, 128.4, 130.4, 133.2, 133.4, 133.8, 137.8, 138.5, 155.3 (Ar-C).

MS (DCI; 120-150 eV, Ammoniak): m/z (%): 998 (97) [$M^+ + \text{H}$], 280 (100) [$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{NO}$].

Elementaranalyse (%): ber. für $\text{C}_{69}\text{H}_{69}\text{N}_3\text{O}_3$ (988.30): C 83.85, H 7.04, N 4.25; gef.: C 83.12, H 6.84, N 3.99.

5.5 Der Einsatz von (*M,M,M*)-**139** als chiralem Auxiliär in der asymmetrischen Et_2Zn -Addition an Benzaldehyd (**135**)

5.5.1 AAV 5: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Ethylierung von **135** im analytischem Maßstab

Alle Versuche wurden mit 80 μmol Benzaldehyd (**135**) durchgeführt.

In dem in Tabelle 13 angegebenen Lösungsmittel wurden 0.2 Äquiv. des Katalysators gelöst und mit den angegebenen Äquiv. an $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ versetzt. Man rührte anschließend 10 min bei Raumtemperatur, gab 3 Äquiv. Et_2Zn hinzu, stellte auf die gewünschte Reaktionstemperatur ein und versetzte mit der benötigten Menge **135**. Nach 16 h Rühren hydrolysierte man den Überschuß an Et_2Zn mit Wasser, separierte die Phasen und trennte den gebildeten Benzylalkohol **119d** per Dünnschichtchromatographie ($\text{Et}_2\text{O}/\text{PE} = 1:1$) ab. Die Bestimmung der Enantiomerenverhältnisse erfolgte HPLC-analytisch (Tabelle 13, S. 151).

Tabelle 13. Die asymmetrische Et₂Zn-Addition an Benzaldehyd (**135**) unter Einsatz von (*M,M,M*)-**139** und (*M,M,M*)-**142** als chiraalem Zusatz.

Ligand	Lösungsmittel	Äquiv. Ti(O <i>i</i> Pr) ₄	T [°C]	Umsatz ^[a]	er [<i>R:S</i>] ^{[b],[c]}
(<i>M,M,M</i>)- 142	<i>n</i> -Hexan	0	20	Spur	n.b. ^[d]
(<i>M,M,M</i>)- 142	Toluol	0	20	0	–
(<i>M,M,M</i>)- 142	CH ₂ Cl ₂	0	20	0	–
(<i>M,M,M</i>)- 142	CH ₂ Cl ₂	1.4	20	0	–
(<i>M,M,M</i>)- 139	CH ₂ Cl ₂	0	20	0	–
(<i>M,M,M</i>)- 139	<i>n</i> -Hexan	0	20	0	–
(<i>M,M,M</i>)- 139	Toluol	0	20	0	–
(<i>M,M,M</i>)- 139	CH ₂ Cl ₂	1.4	20	quant.	89:11
(<i>M,M,M</i>)- 139	CH ₂ Cl ₂	3	20	quant.	80:20
(<i>M,M,M</i>)- 139	CH ₂ Cl ₂	0.4	20	Spur	n.b. ^[d]
(<i>M,M,M</i>)- 139	CH ₂ Cl ₂	5	20	quant.	80:20
(<i>M,M,M</i>)- 139	CH ₂ Cl ₂	1.4	0	quant.	62:38
(<i>M,M,M</i>)- 139	CH ₂ Cl ₂	1.4	40	quant.	≥ 99:1
(<i>M,M,M</i>)- 139	CH ₂ Cl ₂	3	40	quant.	90:10

[a] Abschätzung nach DC. [b] Die Bestimmung der Enantiomerenverhältnisse erfolgte mittels HPLC an chiraler Phase (Chiracel OD-H, Daicel Chemical Industries Ltd., *n*-Hexan/*i*PrOH = 97:3, Fließgeschwindigkeit: 0.7 mL/min, UV = 254 nm). [c] Die Zuordnung erfolgte analog zu Lit.^[229] [d] n.b. = nicht bestimmt.

Tabelle 14. Einfluß der Katalysatormenge auf die Enantioselektivität der Reaktion.

Ligand	Äquiv. (<i>M,M,M</i>)- 139	Äquiv. Ti(O <i>i</i> Pr) ₄	Umsatz ^[a]	er [<i>R:S</i>] ^{[b],[c]}
(<i>M,M,M</i>)- 139	0.2	1.4	quant.	≥ 99:1
(<i>M,M,M</i>)- 139	0.1	1.4	quant.	95:5
(<i>M,M,M</i>)- 139	0.05	1.4	quant.	84:16

[a] Abschätzung nach DC. [b] Die Bestimmung der Enantiomerenverhältnisse erfolgte mittels HPLC an chiraler Phase (Chiracel OD-H, Daicel Chemical Industries Ltd., *n*-Hexan/*i*PrOH = 97:3, Fließgeschwindigkeit: 0.7 mL/min, UV = 254 nm). [c] Die Zuordnung erfolgte analog zu Lit.^[229].

Tabelle 15. Untersuchung auf eine nicht-lineare Verstärkung: Ethylierung von **135** mit unterschiedlich hoch Enantiomeren-angereichertem Katalysator (*M,M,M*)-**139**.

Versuch	(<i>M,M,M</i>)- 139 / (<i>P,P,P</i>)- 139	Umsatz ^[a]	er [<i>R:S</i>] ^{[b],[c]}
1	100:0	quant.	≥ 99:1
2	90:10	quant.	92:8
3	70:30	quant.	71:29
5	50:50	quant.	50:50

[a] Abschätzung nach DC. [b] Die Bestimmung der Enantiomerenverhältnisse erfolgte mittels HPLC an chiraler Phase (Chiracel OD-H, Daicel Chemical Industries Ltd., *n*-Hexan/*i*PrOH = 97:3, Fließgeschwindigkeit: 0.7 mL/min, UV = 254 nm). [c] Die Zuordnung erfolgte analog zu Lit.^[229]

5.5.2 AAV 6: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Ethylierung der Aldehyde **135** und **160-162** im präparativen Masstab

Zu einer Lösung von 50 mg (52.6 μmol) (*M,M,M*)-**139** in CH₂Cl₂ gab man bei 0 °C 110 μL (369 μmol) Ti(*Oi*Pr)₄. Die orange-gefärbte Lösung wurde 30 min bei Raumtemperatur gerührt, bevor man mit 3 Äquiv. Et₂Zn (790 μL einer 1 M-Lösung in *n*-Hexan) versetzte. Man erhitzte auf 40 °C, gab 263 μmol (1 Äquiv.) des entsprechenden Aldehyds hinzu und rührte 16 h. Nach beendeter Reaktion vernichtete man den Überschuss an Et₂Zn mit wenig Wasser, trennte die organische Phase ab und reinigte die resultierenden Produktalkohole mittels PSC. Die Bestimmung der Enantiomerenverhältnisse erfolgte HPLC-analytisch (Tabelle 16).

Tabelle 16. Die (*M,M,M*)-**139**-katalysierte Addition von Et₂Zn an verschiedene Aldehyde im präparativen Maßstab.

Aldehyd	Alkohol	Ausbeute [%] ^[a]	er [<i>R:S</i>] ^[b]
135	119d	93	95:5 ^[c]
160	163	96	93:7 ^[d]
161	164	97	98:2 ^[e]
162	165	91	72:28 ^[f]

[a] Isolierte Ausbeuten nach PSC. [b] Die Bestimmung der Enantiomerenverhältnisse erfolgte mittels HPLC an chiraler Phase (Chiracel OD-H, Daicel Chemical Industries Ltd., *n*-Hexan/*i*PrOH = 97:3, Fließgeschwindigkeit: 0.7 mL/min, UV = 254 nm). [c] Zuordnung analog zu Lit.^[229]. [d] Zuordnung entsprechend Lit.^[52]. [e] Zuordnung gemäß Lit.^[300] [f] Zuordnung nach Lit.^[229]

6 2-Aminomethyl-1-phenylnaphthaline als pharmakophores Chassis in der Wirkstoff-Forschung

6.1 Darstellung der Bromether 182 und 186

6.1.1 AAV 7 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Methylierung der Diole (*M*)-87 und *rac*-97

1.0 Äquiv. (*M*)-87 bzw. *rac*-97, gelöst in Aceton, wurde mit 1.5 Äquiv. Cs₂CO₃ und 1.5 Äquiv. Alkylierungsmittel versetzt. Man rührte die gelbe Suspension über Nacht bei Raumtemperatur und entfernte die ausgefallenen anorganischen Salze durch Filtration. Säulenchromatographische Reinigung lieferte die Produkte als analysenreine Verbindungen.

6.1.1.1 2-Hydroxymethyl-1-(2',4',6'-trimethoxyphenyl)naphthalin [181]

Gemäß AAV 7 setzte man 300 mg (968 µmol) *rac*-97 in 10 mL Aceton mit 200 mg (1.45 mmol) Cs₂CO₃ und 90 µL (1.45 mmol) Me₂SO₄ um. Säulenfiltration (PE/Et₂O = 1:2) lieferte **181** als weißen Feststoff, der nach Umkristallisation nach Umkristallisation aus CH₂Cl₂/PE farblose Nadeln bildete.

Ausbeute: 290 mg (895 µmol, 92%).

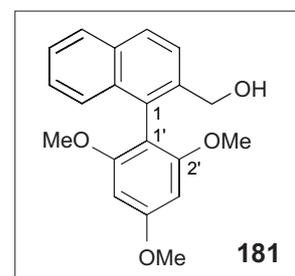
Schmp. 128 °C (CH₂Cl₂/PE).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3210 (w, br. OH), 3065, 3010, 2950 (w, w, m, C-H), 1602, 1590, 1450, 1405, 1210, 1200, 1120, 810 (s, s, s, s, s, s, s) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, [D₆]-Aceton): δ = 3.59 (s, 6 H, 2'-OCH₃ und 6'-OCH₃), 3.92 (s, 3 H, 4'-OCH₃), 4.46, 4.48 (s, s, je 1 H, CH₂OH), 6.43 (s, 2 H, 3'-H und 5'-H), 7.28–7.41 (m, 3 H, Ar-H), 7.80 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H, Ar-H), 7.85–7.87 (m, 2 H, Ar-H).

¹³C-NMR (100 MHz, [D₆]-Aceton): δ = 55.82 (2'-OMe und 5'-OMe), 56.08 (4'-OMe), 63.12 (CH₂OH), 91.95, 108.1, 125.7, 125.8, 126.2, 126.7, 127.8, 128.7, 130.5, 133.9, 134.2, 139.6, 159.8, 162.7 (Ar-C).

MS (70 ev): *m/z* (%): 324 (38) [*M*⁺], 295 (5) [*M*⁺-CH₂O], 168 (100) [C₉H₁₂O₃⁺], 139 (35) [C₁₁H₇⁺].



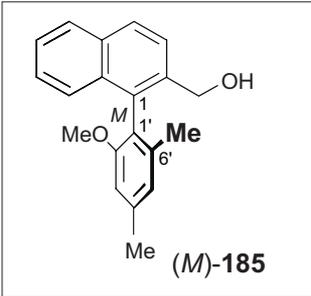
$C_{20}H_{20}O_4$ ber. 324.1362 gef. 321.1358 (MS).

Elementaranalyse (%): ber. für $C_{20}H_{20}O_4$ (324.37): C 74.06, H 6.21; gef.: C 73.96, H 6.34.

6.1.1.2 (*M*)-2-Hydroxymethyl-1-(2'-methoxy-4',6'-dimethylphenyl)naphthalin [(*M*)-**185**]

Entsprechend AAV 7 brachte man 320 mg (1.15 mmol) (*M*)-**87** mit 318 mg (2.30 mmol) Cs_2CO_3 und 220 μL (490 mg, 3.45 mmol) MeI zur Reaktion. Säulenchromatographische Reinigung (PE:Et₂O = 1:1 \rightarrow 0:1) ergab (*M*)-**185** als farbloses Öl.

Ausbeute: 295 mg (1.01 mmol, 88%).

$[\alpha]_D^{20} = +19.3$ ($c = 1.0$ in $CHCl_3$) $\{[\alpha]_D^{20} = -19.18$ ($c = 1.0$ in $CHCl_3$) für (*P*)-**185**}.


IR (Film): $\tilde{\nu} = 3454$ (s, br O-H), 3051, 2915, 1611, 1573, 1462, 1315, 1093, 817, 424, (s, s, s, s, s, s, s, m) cm^{-1} .

¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.77$ (s, 3 H, 6'- CH_3), 2.44 (s, 3 H, 4'- CH_3), 3.61 (s, 3 H, OCH_3), 4.42, 4.45 (d, d, $J = 11.9$ Hz, je 1 H, CH_2OH), 6.74 (s, 1 H, 3'-H oder 5'-H), 6.84 (s, 1 H, 3'-H oder 5'-H), 7.28–7.35 (m, 2 H, Ar-H), 7.44 (dt, $^3J = 6.4$ Hz, $^5J = 1.6$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.68 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.86–7.91 (m, 2 H, Ar-H).

¹³C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 19.73$, 21.69 (4'-Me und 6'-Me), 55.86 (OMe), 64.47 (CH_2OH), 109.9, 120.7, 123.5, 123.7, 125.7, 125.8, 126.1, 126.9, 128.0, 128.1, 133.3, 134.0, 136.3, 138.5, 138.7, 157.1 (Ar-C).

MS (70 ev): m/z (%): 292 (35) [M^+], 274 (24) [$M^+ - H_2O$], 259 (13) [$M^+ - CH_3O$], 215 (13) [$M^+ - C_2H_7O$], 136 (100) [$C_9H_{12}O^+$], 121 (9) [$C_8H_9O^+$].

Elementaranalyse (%): ber. für $C_{20}H_{20}O_2$ (292.37): C 82.16, H 6.89; gef.: C 81.65, H 6.95.

6.2 AAV 8 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Bromether **182** und **186**

Bei Raumtemperatur wurde eine Lösung von **181** bzw. **185** in CH_2Cl_2 mit 2 Äquiv. PPh_3 und 2 Äquiv. $(\text{CBrCl}_2)_2$ versetzt. Nach beendeter Reaktion adsorbierte man das Rohprodukt an Kieselgel und reinigte durch Säulenfiltration.

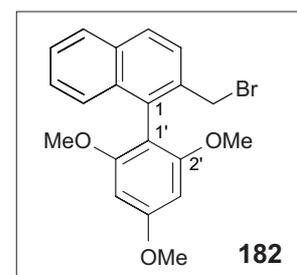
6.2.1 2-Bromomethyl-1-(2',4',6'-trimethoxyphenyl)naphthalin [**182**]

Wie in AAV 8 beschrieben wurden 200 mg (617 μmol) **181** in 15 mL CH_2Cl_2 gelöst, mit 323 mg (1.23 mmol) PPh_3 und 400 mg (1.23 mmol) $(\text{CBrCl}_2)_2$ zur Reaktion gebracht. Nach Säulenfiltration (PE/ Et_2O = 1:1) erhielt man **182** als weißen Feststoff, der aus Et_2O /PE umkristallisiert wurde.

Ausbeute: 236 mg (610 μmol , 91%).

Schmp. 152–156 (Et_2O /PE).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3000, 2931 (w, w, CH), 1607, 1579, 1458, 1411, 1337, 1224, 1204, 1155, 1130, 1036, 816, 750, 594 (s, s, s, s, m, s, s, s, s, m, m, m, w) cm^{-1} .



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $[\text{D}_6]$ -Aceton): δ = 3.62 (s, 6 H, 2'- CH_3 und 6'- CH_3), 3.94 (s, 3 H, 4'- CH_3), 4.48 (s, 2 H, CH_2Br), 6.44 (s, 2 H, 3'-H und 5'-H), 7.34–7.40 (m, 2 H, Ar-H), 7.44–7.48 (m_c, 1 H, Ar-H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1 H, Ar-H), 7.88 (d, J = 8.6 Hz, 1 H, Ar-H), 7.89 (d, J = 8.3 Hz, 1 H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $[\text{D}_6]$ -Aceton): δ = 33.82 (CH_2Br), 55.76 (4'-OMe), 55.98 (2'-OMe und 6'-OMe), 91.75, 126.6, 127.3, 128.45, 128.53, 128.7, 134.3, 134.4, 134.9, 159.9 (Ar-C).

MS (70 eV): m/z (%): 388/386 (27/28) [M^+], 307 (81) [$M^+ - \text{Br}$], 292 (14) [$M^+ - \text{CH}_3\text{Br}$], 276 (100) [$M^+ - \text{CH}_3\text{BrO}$], 261 (21) [$M^+ - \text{C}_2\text{H}_6\text{BrO}$], 245 (6) [$M^+ - \text{C}_2\text{H}_6\text{BrO}_2$], 138 (11) [$\text{C}_{11}\text{H}_8^+$].

$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{BrO}_3$: ber. 386.0518 gef. 386.0519 (MS).

Elementaranalyse (%): ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{BrO}_3$ (387.27): C 62.03, H 4.95; gef.: C 62.27, H 5.07.

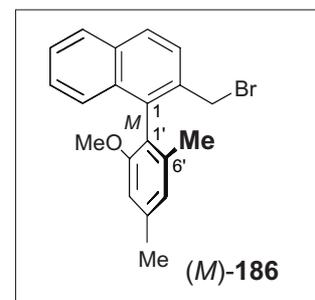
6.2.2 (*M*)-2-Bromomethyl-1-(2'-methoxy-4',6'-dimethylphenyl)naphthalin [(*M*)-**186**]

In Anlehnung an AAV 8 versetzte man eine Lösung von 290 mg (992 μmol) (*M*)-**185** in 15 mL CH_2Cl_2 mit 520 mg (1.98 mmol) PPh_3 sowie 646 g (1.98 mmol) $(\text{CBrCl}_2)_2$. Der bei der Säulenfiltration (PE/ Et_2O = 5:1) erhaltene rote Feststoff fiel bei der Umkristallisation aus $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{PE}$ in Form schwach gelber Nadeln an.

Ausbeute: 350 mg (986 μmol , 99%).

Schmp. 148-149 °C ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{PE}$).

$[\alpha]_D^{20} = +35.1$ ($c = 1.0$ in CHCl_3) { $[\alpha]_D^{20} = -35.4$ ($c = 1.0$ in CHCl_3) für (*P*)-**186**}.



IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3050, 3025, 2912$ (m, m, m, C-H), 1610, 1575, 1460, 1313, 1238, 830, 761 (m, s, s, s, s, s, s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.49$ (s, 3 H, 6'- CH_3), 1.83 (s, 3 H, 4'- CH_3), 3.60 (s, 3 H, OCH_3), 4.37, 4.41 (d, d, $J = 9.8$ Hz, je 1 H, CH_2Br), 6.71, 6.82 (s, s, je 1 H, 3'-H und 5'-H), 7.30–7.34 (m, 2 H, Ar-H), 7.43–7.47 (m, 1 H, Ar-H), 7.64 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.84–7.87 (m, 2 H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 19.92, 21.75$ (4'-Me und 6'-Me), 33.08 (CH_2Br), 55.59 (OMe), 109.3, 122.5, 123.4, 126.1, 126.2, 126.4, 127.5, 128.1, 132.5, 133.1, 133.3, 135.2, 138.6, 138.9, 157.2 (Ar-C).

MS (70 eV): m/z (%): 356/354 (22/23) [M^+], 275 (100) [$M^+ - \text{Br}$], 260 (47) [$M^+ - \text{BrCH}_3$], 245 (26) [$M^+ - \text{BrC}_2\text{H}_6$], 229 (21) [$M^+ - \text{BrC}_2\text{H}_6\text{O}$].

Elementaranalyse (%): ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{BrO}$ (355.27): C 67.61, H 5.39; gef.: C 68.05, H 5.67.

6.3 AAV 9 zur Aminierung der Bromide (*M*)-**85**, **182** und **186**

In abs. CH_2Cl_2 wurde 1 Äquiv. der Bromide (*M*)-**85**, **182** oder **186** gelöst. Anschließend gab man einen Überschuss des jeweiligenamins hinzu und rührte die Reaktionsmischung bei

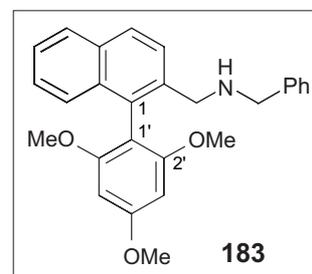
Raumtemperatur. Nach beendeter Reaktion wusch man mit 2 M NaOH, trocknete die organische Phase über MgSO_4 und reinigte säulenchromatographisch. In einigen Fällen wurden die Amine in ihre entsprechenden Hydrochloride bzw. Hydrobromide überführt. Die angegebenen Ausbeuten und Spektraldaten beziehen sich dann, soweit nicht anders vermerkt, auf die freie Base.

6.3.1 2-(*N*-Benzyl)aminomethyl-1-(2',4',6'-trimethoxyphenyl)naphthalin [**183**]

In Anlehnung an AAV 9 setzte man 50 mg (129 μmol) **182** mit 1 mL Benzylamin in CH_2Cl_2 um. Säulenchromatographischer Reinigung (PE/ Et_2O = 10:1) lieferte **183** als analysenreines Öl erhalten.

Ausbeute: 32.0 mg (77.5 μmol , 60%).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3056, 3001 (w, w, N-H), 2935, 2838 (m, m, C-H), 1607, 1584, 1497, 1458, 1414, 1336, 1226, 1204, 1127, 1059, 816, 735 (s, s, m, s, m, s, s, s, w, w, w) cm^{-1} .



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $[\text{D}_6]$ -Aceton): δ = 3.54 (s, 6 H, 2'- OCH_3 und 6'- OCH_3), 3.65 (s, 4 H, $\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ und $\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 3.92 (s, 3 H, 4'- OCH_3), 6.42 (s, 2 H, 3'-H und 5'-H), 7.15–7.21 (m, 1 H, Ar-H), 7.25–7.32 (m, 5 H, Ar-H), 7.35 - 7.41 (m, 2 H, Ar-H), 7.73 (d, J = 8.6 Hz, 1 H, Ar-H), 7.85 (m, 2 H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): δ = 52.02, 53.13 ($\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ und $\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 55.40 (4'- OMe), 55.69 (2'- OMe und 6'- OMe), 90.97, 108.0, 125.1, 125.6, 125.8, 127.5, 127.6, 127.9, 128.2, 128.3, 131.5, 132.9, 133.4, 136.1, 139.9, 158.8, 161.3 (Ar-C).

MS (70 ev): m/z (%): 413 (1) [M^+], 412 (2) [$M^+ - \text{H}$], 322 (100) [$M^+ - \text{C}_7\text{H}_7$], 276 (10) [$M^+ - \text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}$], 91 [C_7H_7^+].

Da es sich hier um einen Versuch aus einer Reihe von Aminierungen handelte wurde auf eine C,H,N-Analyse verzichtet.

$\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{NO}_3 - \text{C}_7\text{H}_7$:

ber. 322.1443

gef. 322.1442

(MS).

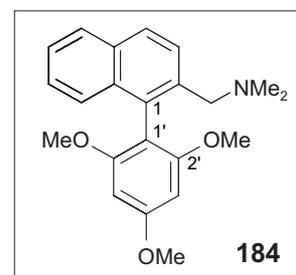
6.3.2 2-(*N,N*-Dimethyl)aminomethyl-1-(2',4',6'-trimethoxyphenyl)naphthalin [**184**]

Entsprechend AAV 9 setzte man 50 mg (129 μmol) **182** mit 1 mL frisch aus dem Hydrochlorid erzeugtem HNMe_2 um. Nach Säulenchromatographie (PE/ Et_2O = 7:1) und Umkristallisation aus Et_2O /PE fiel das gewünschte Produkt **184** in Form gelber Kristalle an.

Ausbeute: 28.2 mg (79 μmol , 61%).

Schmp. 98 °C (PE/ Et_2O).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3058, 2934, 2843, 2765 (m, s, m, m, C-H), 1605, 1585, 1499, 1542, 1414, 1336, 1225, 1205, 1156, 1127, 1058, 1036, 992, 945, 813, 755 (s, s, w, m, m, m, m, s, m, m, w, w, w, w) cm^{-1} .



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $[\text{D}_6]$ -Aceton): δ = 2.09 [s, 6 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 3.23 [s, 2 H $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 3.58 (s, 6 H, 2'- OCH_3 und 6'- OCH_3), 3.92 (s, 3 H, 4'- OCH_3), 6.41 (s, 2 H, 3'-H und 5'-H), 7.26–7.41 (m, 3 H, Ar-H), 7.75–7.86 (m, 3 H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): δ = 30.90 (NMe_2), 42.6 (CH_2NMe_2), 55.46 (4'- OMe), 55.66 (2'- OMe und 6'- OMe), 86.47, 90.88, 106.6, 107.8, 126.3, 126.5, 127.2, 128.2, 128.7, 130.6, 132.9, 133.7, 158.6, 162.0 (Ar-C).

MS (70 ev): m/z (%): 351 (28) [M^+], 336 (100) [$M^+ - \text{CH}_3$], 306 (20) [$M^+ - \text{C}_3\text{H}_9$], 290 (7) [$M^+ - \text{C}_3\text{H}_9\text{O}$], 276 (11) [$M^+ - \text{C}_3\text{H}_9\text{NO}$], 260 (7) [$M^+ - \text{C}_3\text{H}_9\text{NO}_2$].

Da es sich hier um einen Versuch aus einer Reihe von Aminierungen handelte wurde auf eine *C,H,N*-Analyse verzichtet.

$\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_3$: ber. 351.1834 gef. 351.1835 (MS).

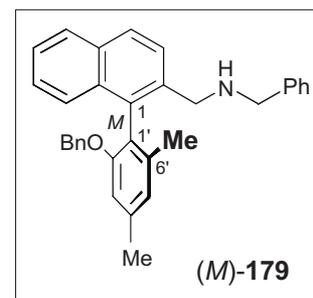
6.3.3 (*M*)-1-(2'-Benzyloxy- 4',6'-dimethylphenyl)-2-(*N*-benzylaminomethyl)naphthalin [(*M*)-**179**]

Wie in AAV 9 beschrieben brachte man 50 mg (115 μmol) (*M*)-**85** mit 1 mL Benzylamin zur Reaktion. Säulenchromatographische Reinigung an desaktiviertem Kieselgel (PE/ Et_2O = 1:1) ergab das gewünschte Produkt (*M*)-**179** als gelbes Öl, welches zur Charakterisierung teilweise in das Hydrobromid überführt wurde.

Ausbeute: 28 mg (61 μmol , 53%).

Schmp. 174 °C ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{PE}$) [(*M*)-**179**·HBr].

$[\alpha]_D^{20} = +39.4$ ($c = 0.94$ in CHCl_3).



IR (Film): $\tilde{\nu} = 3057, 3031$ (m, m, N-H), 2920, 2852 (m, m, C-H), 1607, 1569, 1449, 1313, 1163, 1091, 817, 694 (m, m, s, s, m, m, w, m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $[\text{D}_6]$ -Aceton): $\delta = 1.80$ (s, 3 H, 6'- CH_3), 2.40 (s, 3 H, 4'- CH_3), 3.64–3.66 (m, 4 H, $\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ und $\text{CH}_2\text{NHC}_6\text{H}_5$), 4.88, 4.93 (d, d, $J = 12.4$ Hz, je 1 H, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 6.86–6.91 (m, 4 H, Ar-H), 7.05–7.11 (m, 3 H, Ar-H), 7.16–7.24 (m, 5 H, Ar-H), 7.29–7.36 (m, 2 H, Ar-H), 7.41–7.45 (m, 1 H, Ar-H), 7.81 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.90–7.92 (m, 2 H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 19.74, 21.66$ (4'-Me und 6'-Me), 51.61, 53.20 ($\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ und $\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 70.11 ($\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 111.7, 124.0, 124.6, 125.3, 125.7, 125.9, 126.4, 126.8, 127.3, 127.4, 128.0, 128.1, 128.2, 132.7, 133.0, 134.3, 135.2, 137.1, 138.4, 139.6, 156.2 (Ar-C).

MS (70 eV): m/z (%): 457 (15) [M^+], 366 (54) [$M^+ - \text{C}_7\text{H}_7$], 350 (26) [$M^+ - \text{C}_7\text{H}_7\text{O}$], 246 (7) [$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}^+$], 91 (100) [C_7H_7^+].

$\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{NO}$ ber. 457.2406 gef. 457.2407 (MS).

Elementaranalyse (%): ber. für $\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{NO} \cdot \text{HBr}$: C 73.60, H 5.99, N 2.60; gef.: C 74.31, H 6.04, N, 2.80.

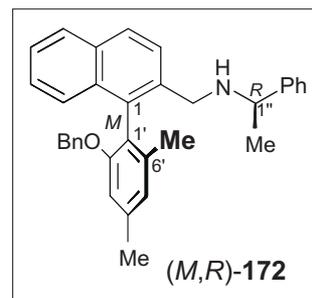
6.3.4 (*M,R*)-1-(2'-Benzyloxy-4',6'-dimethylphenyl)-2-[*N*-(1''-phenylethyl)amino-methyl]naphthalin [(*M,R*)-**172**]

500 mg (1.16 mmol) (*M*)-**85** wurden in Anlehnung an AAV 9 mit 299 μL (2.32 mmol) (*R*)-**59** versetzt und über Nacht gerührt. Nach beendeter Umsetzung adsorbierte man das Rohprodukt an desaktiviertem Kieselgel und reinigte säulenchromatographisch ($\text{PE}/\text{Et}_2\text{O} = 5:1$), wobei man (*M,R*)-**172** in Form eines orangefarbenen Öls erhielt.

Ausbeute: 450 mg (955 μmol , 82%).

$[\alpha]_D^{20} = +59.30$ ($c = 1.0$ in CHCl_3).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3057, 2960, 2920$ (s, m, m, C-H), 1610, 1573, 1493, 1452, 1375, 1315, 1165, 1095, 820, 736 (m, m, m, s, m, s, m, m, m, m) cm^{-1} .



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.13$ (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H, NCHCH_3), 1.79 (s, 3 H, 6'- CH_3), 2.43 (s, 3 H, 4'- CH_3), 3.47, 3.51 (d, d, $J = 12.6$ Hz, CH_2N), 3.60 (q, $J = 6.5$ Hz, 1 H, C1'''), 4.78 (s, 2 H, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 6.72–6.81 (m, 4 H, Ar-H), 7.04–7.29 (m, 7 H, Ar-H), 7.32–7.39 (m, 1 H, Ar-H), 7.41–7.44 (m_c , 1 H, Ar-H), 7.57 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.83–7.88 (m, 2 H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 19.68, 21.69, 24.25$, (NCHCH_3 , 4'-Me, 6'-Me), 50.37, 57.54 (CH_2N und NCHCH_3), 69.80 ($\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 111.4, 123.8, 124.7, 125.1, 125.7, 126.3, 126.6, 127.16, 127.18, 127.9, 128.1, 128.2, 132.8, 132.9, 134.2, 136.3, 137.2, 138.26, 138.32, 145.8, 156.4 (Ar-C).

MS (70 eV): m/z (%): 471 (31) [M^+], 456 (13) [$M^+ - \text{CH}_3$], 380 (27) [$M^+ - \text{C}_7\text{H}_7^+$], 350 (35) [$M^+ - \text{C}_8\text{H}_{10}$], 259 (88) [$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}^+$], 91 (100) [C_7H_7^+].

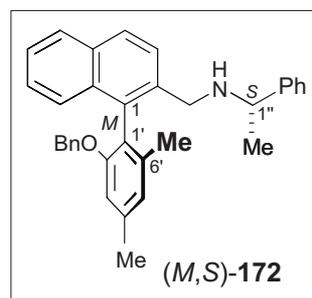
Elementaranalyse (%): ber. für $\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{NO}$ (471.64): C 86.59, H 7.05, N 2.97; gef.: C 87.40, H 7.15, N 2.85.

6.3.5 *(M,S)*-1-(2'-Benzyloxy-4',6'-dimethylphenyl)-2-[N-(1''-phenylethyl)amino-methyl]naphthalin [(*M,S*)-172]

Analog zu AAV 9 setzte man 500 mg (1.16 mmol) (*M*)-85 mit 300 μL (2.32 mmol) (*S*)-59 in 20 mL CH_2Cl_2 um. Nach säulenchromatographischer Reinigung an desaktiviertem Kieselgel (PE/ $\text{Et}_2\text{O} = 3:1 \rightarrow 1:1$) fiel (*M,S*)-172 als oranges Öl an. Ein Teil der Substanz wurde zur Charakterisierung als Hydrobromid gefällt.

Ausbeute: 390 mg (828 μmol , 71%).

Schmp. 156 $^\circ\text{C}$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{PE}$) [(*M,S*)-172·HBr].



$[\alpha]_D^{20} = +31.4$ ($c = 1.0$ in CHCl_3).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3400$ (s, br, N-H) 3012, 2999, 2915, 2895 (m, m, s, s, C-H), 1592, 1577, 1478, 1300, 1258, 1082, 1019, 811, 692 (m, m, m, s, s, m, s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $[\text{D}_6]$ -Aceton): $\delta = 1.16$ (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H, NCHCH_3), 1.78 (s, 3 H, $6'\text{-CH}_3$), 2.41 (s, 3 H, $4'\text{-CH}_3$), 3.42, 3.49 (d, d, $J = 12.4$ Hz, CH_2N), 3.65 (q, $J = 6.5$ Hz, 1 H, $\text{C1}''$), 4.87 (s, 2 H, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 6.86–6.91 (m, 4 H, Ar-H), 7.08–7.36 (m, 10 H, Ar-H), 7.41–7.45 (m, 1 H, Ar-H), 7.70 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.88–7.92 (m, 2 H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $[\text{D}_6]$ -Aceton): $\delta = 19.95$, 21.71, 25.19 (NCHCH_3 , $6'\text{-Me}$, $8'\text{-Me}$), 51.04 (CH_2N), 58.99 (NCHCH_3), 70.37 ($\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 111.2, 124.4, 125.4, 126.0, 126.3, 126.6, 127.28, 127.33, 127.4, 127.9, 128.1, 128.5, 128.9, 129.0, 133.5, 133.9, 137.7, 138.5, 139.1, 147.0, 157.2 (Ar-C).

MS (70 eV): m/z (%): 471 (43) $[M^+]$, 456 (23) $[M^+ - \text{CH}_3]$, 380 (29) $[M^+ - \text{C}_7\text{H}_7^+]$, 350 (43) $[M^+ - \text{C}_8\text{H}_{10}]$, 259 (100) $[\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}^+]$, 91 (84) $[\text{C}_7\text{H}_7^+]$.

Elementaranalyse (%): ber. für $\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{NO} \cdot \text{HBr}$ (551.18): C 73.91, H 6.20, N 2.53; gef. C 73.96, H 6.48, N 2.69.

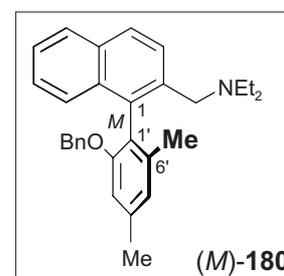
6.3.6 *(M)*-1-(2'-Benzyloxy-4',6'-dimethylphenyl)-2-(*N,N*-diethylaminomethyl)naphthalin [[*(M)*-180]

In 5 mL CH_2Cl_2 wurden 104 mg (241 μmol) *(M)*-85 mit 300 μL HNET_2 , entsprechend AAV 9, umgesetzt. Nach Säulenfiltration (PE/ $\text{Et}_2\text{O} = 1:1$) erhielt man *(M)*-180 als fahlgelbes Öl. Zur Charakterisierung überführte man eine geringe Menge in das Hydrobromid.

Ausbeute: 98.6 (233 μmol , 97 %).

Schmp. 141 $^\circ\text{C}$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{PE}$) [*(M)*-180 $\cdot\text{HBr}$].

$[\alpha]_D^{20} = -26.5$ ($c = 1.1$ in CHCl_3).



IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3049$, 3033, 2968, 2919, 2950 (w, w, s, m, m, C-H), 1606, 1569, 1451, 1316, 1097, 739 (m, m, s, s, s, s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.89 (*t*, J = 6.8 Hz, 6 H, NCH_2CH_3), 1.84 (*s*, 3 H, 6'- CH_3), 2.33–2.48 (*m*, 7 H, 4'- CH_3 und NCH_2CH_3), 3.38, 3.41 (*d, d*, J = 14.4 Hz, je 1 H, ArCH_2N), 4.86, 4.90 (*d, d*, J = 12.6 Hz, je 1 H, $\text{ArOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 6.72 (*s*, 1 H, Ar-H), 6.81 (*s*, 1 H, Ar-H), 6.85–6.97 (*m*, 2 H, Ar-H), 7.08–7.13 (*m*, 3 H, Ar-H), 7.27–7.32 (*m*, 2 H, Ar-H), 7.38–7.42 (*m_c*, 1 H, Ar-H), 7.84–7.89 (*m*, 3 H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 11.83 (NCH_2CH_3), 19.76, 21.68 (4'-Me und 6'-Me), 47.07 (NCH_2CH_3), 59.90 (ArCH_2N), 69.71 ($\text{ArOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 111.0, 123.5, 124.7, 124.9, 125.5, 125.7, 126.2, 126.9, 127.1, 127.9, 128.1, 132.6, 132.7, 132.8, 137.5, 138.0, 138.6, 156.3 (Ar-C).

MS (70 ev): *m/z* (%): 423 (44) [M^+], 408 (10) [$M^+ - \text{CH}_3$], 394 (8) [$M^+ - \text{C}_2\text{H}_5$], 351(33) [$M^+ - \text{C}_4\text{H}_{10}\text{N}$], 350 (53) [$M^+ - \text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}$], 259 (100) [$\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{O}^+$], 91 (47) [C_7H_7^+].

$\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{NO}$ ber. 423.2559 gef. 423.2563 (MS).

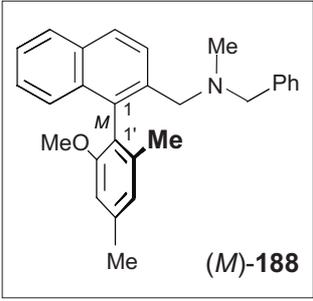
Elementaranalyse (%): ber. für $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{NO} \cdot \text{HBr}$ (503.18): C 71.42, H 6.79, N 2.78; gef.: C 72.12, H 6.60, N 3.03.

6.3.7 (*M*)-2-(*N*-Benzyl-*N*-methylaminomethyl)-1-(2'-methoxy-4',6'-dimethylphenyl)naphthalin [(*M*)-**188**]

Zu einer Lösung von 110 mg (310 μmol) (*M*)-**186** in CH_2Cl_2 gab man 190 μL *N*-Methylbenzylamin (**187**), rührte anschließend 15 min bei Raumtemperatur und reinigte durch Säulenchromatographie (PE/ Et_2O = 5:1). Zur Charakterisierung überführte man (*M*)-**186** in das entsprechende Hydrochlorid.

Ausbeute: 115 mg (291 μmol , 94 %).

Schmp. 126 °C ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{PE}$) [(*M*)-**188**·HCl].

$[\alpha]_D^{20} = -29.1$ ($c = 0.7$ in CHCl_3) { $[\alpha]_D^{20} = +27.6$ ($c = 1.0$ in CHCl_3) für [(*P*)-**188**]}.


IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3056, 3020, 2945, 2919 (*m,w, m, m*, C-H), 1619, 1575, 1494, 1461, 1097, 789, 735 (*m, m, m, s, s, m, m*) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.76$ (s, 3 H, 6'- CH_3), 2.08 (s, 3 H, 4'- CH_3), 2.46 (s, 3 H, NCH_3), 3.30–3.49 (m, 4 H, $\text{ArCH}_2\text{NCH}_2\text{Ar}$), 3.55 (s, 3 H, OCH_3), 6.69, 6.81 (s, s, 3'-H und 5'-H), 7.22 (d, $J = 6.7$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.27–7.33 (m, 6 H, Ar-H), 7.37–7.42 (mc, 1 H), 7.83–7.87 (m, 2 H, Ar-H), 7.94 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 19.73$, 21.75 (4'-Me und 6'-Me), 42.39 (NMe), 55.29 (OMe), 59.28, 62.18 ($\text{ArCH}_2\text{NCH}_2\text{Ar}$), 109.1, 123.0, 123.9, 125.0, 126.7, 126.8, 127.2, 127.9, 128.1, 128.8, 132.5, 132.7, 134.0, 135.6, 138.1, 138.4, 139.9, 157.2 (Ar-C).

MS (70 eV): m/z (%): 395 (68) [M^+], 364 (8) [$M^+ - \text{CH}_3\text{O}$], 304 (40) [$M^+ - \text{C}_7\text{H}_7$], 275 (37) [$M^+ - \text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}$], 274 (100) [$M^+ - \text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}$], 91 (51) [C_7H_7^+].

Elementaranalyse (%): ber. für $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{NO} \cdot \text{HCl}$ (432.00): C 77.85, H 7.00, N 3.24; gef.: C 77.84, H 7.21, N 3.18.

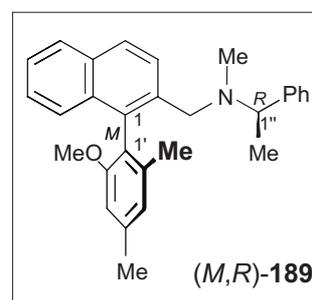
6.3.8 (*M,R*)-1-(2'-Methoxy-4',6'-dimethylphenyl)-2-[*N*-methyl-*N*-(1''-phenylethyl)amino-methyl]naphthalin [(*M,R*)-**189**]

Analog zu AAV 9 wurden 100 mg (282 μmol) (*M*)-**85** mit 100 μL (*R*)-**92** umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (desaktiviertes Kieselgel, PE/Et₂O = 5:1) erhielt man (*M,R*)-**189** als gelbes Öl, von dem ein geringer Teil zur Charakterisierung als Hydrochlorid gefällt wurde.

Ausbeute: 97.3 mg (238 μmol , 84 %).

Schmp. 141 °C ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{PE}$) [(*M*)-**189**·HCl].

$[\alpha]_D^{20} = -21.7$ ($c = 0.95$ in CHCl_3) { $[\alpha]_D^{20} = +18.9$ ($c = 0.5$ in CHCl_3) für (*P,S*)-**189**}.



IR (Film): $\tilde{\nu} = 2929$, 2853 (s, m, C-H), 1612, 1573, 1451, 1314, 1239, 1165, 1097, 1028, 941, 830, 814, 763, 701 (m, m, s, s, w, w, s, s, w, m, m, m, m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $[\text{D}_6]$ -Aceton): $\delta = 1.21$ (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H, NCHCH_3), 1.75 (s, 3 H, 6'- CH_3), 2.02 (s, 3 H 4'- CH_3), 2.42 (s, 3 H, NCH_3), 3.31, 3.37 (d, d, $J = 13.6$ Hz, je 1 H,

CH_2N), 3.48 (s, 3 H, OCH_3), 6.81, 6.84 (s, s, je 1 H, 3'-H, 5'-H), 7.17–7.20 (m, 2 H, Ar-H), 7.23–7.35 (m, 5 H, Ar-H), 7.39–7.43 (m_c , 1 H, Ar-H), 7.87–7.89 (m, 3 H, Ar-H).

^{13}C -NMR (100 MHz, $[\text{D}_6]$ -Aceton): $\delta = 18.38, 19.96, 21.73$ (4'- CH_3 , 6'- CH_3 , $\text{NCH}(\text{CH}_3)$), 39.08 (NCH_3), 55.50 (CH_2N), 57.06 ($\text{NCH}(\text{CH}_3)$), 63.98 (OCH_3), 110.0, 123.8, 124.6, 125.8, 126.2, 126.5, 127.4, 127.7, 127.9, 128.2, 128.9, 133.5, 133.8, 135.0, 137.0, 138.8, 139.1, 146.0, 158.2 (Ar-C).

MS (70 eV): m/z (%): 409 (40) [M^+], 394 (45) [$M^+ - \text{CH}_3$], 332 (7) [$M^+ - \text{C}_6\text{H}_5$], 304 (19) [$M^+ - \text{C}_8\text{H}_9$], 290 (17) [$M^+ - \text{C}_8\text{H}_9\text{N}$], 275 (100) [$M^+ - \text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}$], 260 (38) [$M^+ - \text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}$], 245 (18) [$M^+ - \text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}$], 105 (25) [C_8H_9^+].

$\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{NO}$: ber. 409.2407 gef. 409.2411 (MS).

Elementaranalyse (%): ber. für $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{NO} \cdot \text{HCl}$ (446.02): C 78.09, H 7.23, N 3.14; gef. C 78.64, H 7.32, N 3.18.

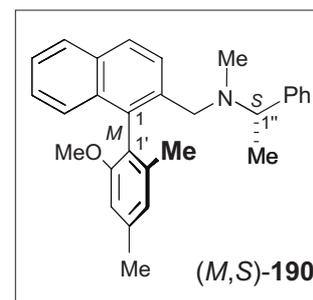
6.3.9 (*M,S*)-1-(2'-Methoxy-4',6'-dimethylphenyl)-2-[*N*-methyl-*N*-(1''-phenylethyl)amino-methyl]naphthalin [(*M,S*)-**190**]

In Anlehnung an AAV 9 brachte man 207 mg (583 μmol) (*M*)-**186** mit 200 μL (*S*)-**94** in 5 mL CH_2Cl_2 zur Reaktion. Nach Säulenfiltration (PE/ Et_2O = 1:1) fiel (*M,S*)-**190** als gelbes Öl an. Ausfällen als Hydrochlorid ergab (*M,S*)-**190**·HCl als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 179 mg (437 μmol , 75 %).

Schmp. 129 °C ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{PE}$) [(*M,S*)-**190**·HCl].

$[\alpha]_D^{20} = -103.8$ ($c = 1.1$ in CHCl_3) { $[\alpha]_D^{20} = +99.2$ ($c = 1.0$ in CHCl_3) für (*P,R*)-**190**}.



IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3056, 3027, 2970, 2932$ (s, m, s, s, C-H), 1610, 1575, 1452, 1315, 1097, 909, 702 (s, s, s, s, s, s, s) cm^{-1} .

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.26$ (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H, NCHCH_3), 1.60 (s, 3 H 6'- CH_3), 2.04 (s, 3 H, 4'- CH_3), 2.43 (s, 3 H, NCH_3), 3.20, 3.39 (d, d, $J = 13.6$ Hz, je 1 H, CH_2N), 3.44 (q, $J = 6.7$ Hz, 1 H, NCHCH_3), 3.52 (s, 3 H, OCH_3), 6.66, 6.77 (s, s, je 1 H, 3'-H, 5'-H), 7.15–

7.20 (m, 1 H, Ar-H), 7.25–7.28 (m, 4 H, Ar-H), 7.33–7.38 (m, 3 H, Ar-H), 7.81 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.82 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.87 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H, Ar-H).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.64, 19.65, 21.72$ (NCHCH₃, 4'-Me und 6'-Me), 38.50 (NMe), 55.23 (OMe), 56.44, 63.68 (ArCH₂NCH), 109.0, 123.0, 123.9, 124.9, 125.5, 125.6, 126.5, 127.0, 127.5, 127.9, 128.1, 132.5, 132.7, 133.9, 136.2, 138.0, 138.5, 145.2, 157.2 (Ar-C).

MS (70 ev): m/z (%): 409 (41) [M^+], 394 (41) [$M^+ - \text{CH}_3$], 275 (100) [$M^+ - \text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}$], 105 [$\text{C}_7\text{H}_7\text{N}^+$].

Elementaranalyse (%): ber. für $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{NO} \cdot \text{HCl}$ (446.02): C 78.09, H 7.23, N 3.14; gef. C 77.92, H 7.33, N 3.23.

6.4 AAV 10: Freisetzen der Phenolfunktion der Aminoether (*M,R*)-172 und (*M,S*)-172

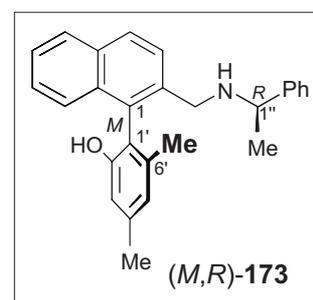
Bei 0 °C gab man unter Argon 1.5 Äquiv. BCl_3 -Lsg. (1 M in Xylol) zu einer Lösung von 1.0 Äquiv. (*M,R*)-172 bzw. (*M,S*)-172 in abs. CH_2Cl_2 . Man erwärmte auf Raumtemperatur und rührte bis zum vollständigen Umsatz. Nach beendeter Reaktion vernichtete man überschüssiges BCl_3 durch Zusatz von wenig Methanol und entfernte das Lösungsmittel im Vakuum. Der ölige Rückstand wurde in etwas Et_2O aufgenommen und mit gesättigter NaCl-Lsg. gewaschen. Man trocknete die organische Phase über Na_2SO_4 , entfernte das Lösungsmittel im Vakuum und trennte das verbleibende schwarzbraune Öl säulenchromatographisch auf.

6.4.1 (*M,R*)-1-(2'-Hydroxy-4',6'-dimethylphenyl)-2-[N-(1''-phenylethyl)amino-methyl]naphthalin [(*M,R*)-173]

Wie in AAV 10 beschrieben wurden 300 mg (637 μmol) (*M,R*)-172 mit 956 μL (956 μmol) BCl_3 -Lsg. (1 M in Xylol) debenzilyliert. Nach beendeter Reaktion reinigte man an desaktiviertem Kieselgel (PE/ $\text{Et}_2\text{O} = 1:1 \rightarrow 0:1$).

Ausbeute: 230 mg (604 μmol , 95 %).

Schmp. 132 °C ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{PE}$) [Lit.^[44] 129-130 °C (keine Angaben)].



$[\alpha]_D^{20} = +13.2$ ($c = 1.2$ in CHCl_3) {Lit.^[44] $[\alpha]_D^{20} = +12.1^\circ$ ($c = 1.0$ in CHCl_3)}.

Alle spektroskopischen und physikalischen Daten stimmten mit denen in Lit.^[44] überein.

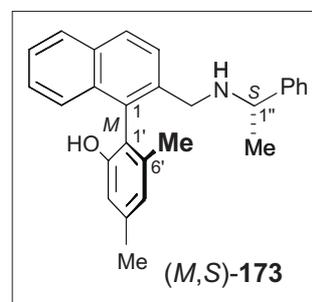
6.4.2 *(M,S)*-1-(2'-Hydroxy-4',6'-dimethylphenyl)-2-[N-(1''-phenylethyl)amino-methyl]naphthalin [(*M,S*)-**173**]

Entsprechend AAV 10 brachte man 390 mg (828 μmol) (*M,S*)-**172** mit 994 μL (994 μmol) einer BCl_3 -Lsg. (1 M in Xylol) in 20 mL abs. CH_2Cl_2 zur Reaktion. Nach Säulenchromatographie an desaktiviertem Kieselgel erhielt man (*M,S*)-**173** in Form eines fahlgelben Feststoffs.

Ausbeute: 217 mg (570 μmol , 69 %).

Schmp. 127 °C ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{PE}$) [Lit.^[44] 129–130 °C für (*P,R*)-**173** (keine Angabe)].

$[\alpha]_D^{20} = +35.0$ ($c = 1.0$ in CHCl_3) {Lit.^[44] $[\alpha]_D^{20} = -36.0$ ($c = 1.1$ in CHCl_3) für (*P,R*)-**173**}.



Alle spektroskopischen und physikalischen Daten stimmen mit Lit.^[44] überein.

6.5 Momylierung des Aminoalkohols (*M,R*)-**173**

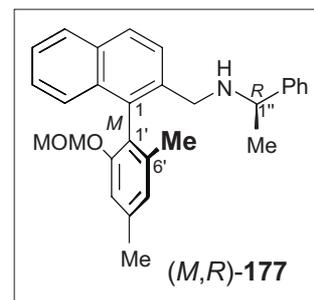
Zu einer Lösung von 70 mg (184 μmol) (*M,R*)-**173** in 10 mL Et_2O gab man unter Argon-Atmosphäre 9 mg (368 μmol) NaH und rührte 30 min. Man versetzte mit 32 μL (368 μmol) einer 95proz. Lösung von MOMCl in Et_2O und erwärmte auf Raumtemperatur. Nach beendeter Reaktion (16 h) entfernte man das Lösungsmittel im Vakuum und reinigte den Rückstand durch Säulenchromatographie an desaktiviertem Kieselgel ($\text{PE}/\text{Et}_2\text{O} = 2:1$). Man isolierte (*M,R*)-**177** als gelbes Öl, von dem eine geringe Menge zur Charakterisierung als Hydrochlorid gefällt wurde. Die angegebene Ausbeute und die Spektraldaten beziehen sich, soweit nicht anders vermerkt, auf die freie Base.

(M,R)-1-(2'-Methoxymethyl-4',6'-dimethylphenyl)-2-[N-(1''-phenylethyl)aminomethyl]naphthalin [(*M,R*)-**177**]

Ausbeute: 62 mg (146 μmol , 79%).

Schmp. 139 °C ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{PE}$) [(*M,R*)-**190**·HCl].

$[\alpha]_D^{20} = +79.5$ ($c = 0.81$ in CHCl_3).



IR (Film): $\tilde{\nu} = 3054, 2958, 2922, 2855$ (m, s, s, m, C-H), 1613, 1574, 1491, 1450, 1310, 1209, 1150, 1100, 1049, 991, 820, 757 (m, w, w, m, m, m, s, m, s, m, m, m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $[\text{D}_6]$ -Aceton): $\delta = 1.22$ (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H NCHCH₃), 1.72 (s, 3 H, 6'-CH₃), 2.41 (s, 3 H, 4'-CH₃), 2.93 (s, 3 H, OCH₃), 3.45 (s, 2 H, CH₂N), 3.68 (q, $J = 6.5$ Hz, 1 H, NCHCH₃), 4.80, 4.87 (d, d, $J = 6.7$ Hz, je 1 H, OCH₂OCH₃), 6.85 (s, 1 H, 5'-H), 6.96 (s, 1 H, 7'-H), 7.14–7.34 (7 H, Ar-C), 7.40–7.44 (mc, 1 H, Ar-H), 7.74 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.88–7.91 (m, 2 H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $[\text{D}_6]$ -Aceton): $\delta = 19.92$ (C4'), 21.65 (C6'), 25.00 (CHCH₃C₆H₅), 50.58 (CH₂N), 55.76 (OCH₃), 58.78 (NCH(CH₃)), 94.94 (OCH₂O), 113.9 (C3'), 125.0 (C5'), 125.7, 126.0, 126.2, 126.6 (Ar-C), 127.3 (C2''), 127.9, 128.3, 128.8, 129.1, 133.5, 133.8, 134.7 (Ar-C), 137.7 (C6') (C1'), 138.7 (C2), 139.1 (C4'), 147.1 (C1''), 156.0 (C2').

MS (70 ev): m/z (%): 425 (48) [M^+], 410 (26) [$M^+ - \text{CH}_3$], 380 (49) [$M^+ - \text{C}_2\text{H}_5\text{O}$], 320 (42) [$M^+ - \text{C}_8\text{H}_9$], 259 (100) [$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}^+$], 105 (70) [C_8H_9^+].

$\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{NO}_2$: ber. 425.2355 gef. 425.2355 (MS).

Elementaranalyse (%): ber. für $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$ (462.02): C 75.39, H 6.98, N 3.03; gef. C 75.17, H 6.65, N 2.87.

6.6 Acylierung des Aminoalkohols (*M,R*)-**173**

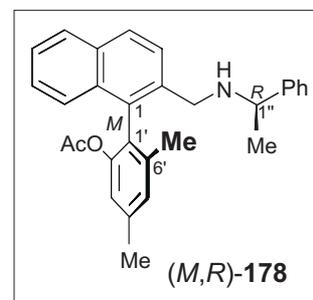
Unter Argon wurden 90.1 mg (236 μmol) (*M,R*)-**173** in 5 mL abs. CH_2Cl_2 mit 38 μL (472 μmol) Pyridin und mit 34 μL (472 μmol) Acetylchlorid versetzt. Man erwärmte langsam auf Raumtemperatur und rührte über Nacht. Anschließend hydrolysierte man mit Wasser und extrahierte die wäßrige Phase erschöpfend mit Et_2O . Die vereinigten organischen Phasen

wurden über MgSO_4 getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Säulenfiltration ($\text{PE}/\text{Et}_2\text{O} = 2:1$) ergab (M,R) -**178** als farbloses Öl, welches sich unter Lichteinfluß schnell braun färbte.

(M,R)-1-(2'-Acetoxy-4',6'-dimethylphenyl)-2-[N-(1''-phenylethyl)aminomethyl]naphthalin
 [(*M,R*)-**178**]

Ausbeute: 41.3 mg (97.6 μmol , 41%).

$[\alpha]_D^{20} = +47.0$ ($c = 0.89$ in CHCl_3).



IR (Film): $\tilde{\nu} = 3330$ (s, br, N-H), 3057, 2964, 2922, 2857 (m, s, s, m), 1703, 1620. 1453, 1368, 1620, 1453, 1368, 1317, 1246, 1205, 1151, 1107, 1045, 871, 820, 758, 702 (s, s, s, s, s, m, s, s, s, m, m, s, w, m, s, s, s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $[\text{D}_6]$ -Aceton): $\delta = 1.24$ (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H, NCHCH_3), 1.51 (s, 3 H, C(O)CH_3), 1.79 (s, 3 H, $6'\text{-CH}_3$), 2.42 (s, 3 H, $4'\text{-CH}_3$), 3.42, 3.47 (d, d, $J = 12.9$ Hz, je 1 H, CH_2N), 3.71 (q, $J = 6.6$ Hz, 1 H, NCHCH_3), 6.94, 7.07 (s, s, je 1 H, $3'\text{-H}$ und $5'\text{-H}$), 7.16–7.33 (m, 7 H, Ar-H), 7.41–7.45 (m_c , 1 H, Ar-H), 7.76 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.88–7.92 (m, 2 H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $[\text{D}_6]$ -Aceton): $\delta = 19.87$, 20.23, 21.14 [$4'\text{-Me}$, $6'\text{-Me}$ und $\text{CH}_3\text{C(O)}$], 50.03 (CH_2N), 58.68 (NCHCH_3), 121.8, 126.1, 126.5, 126.6, 127.3, 128.1, 128.4, 128.7, 128.9, 129.0, 129.6, 132.8, 133.0, 133.5, 137.9, 139.1, 139.3, 147.0, 150.1 (Ar-C), 169.0 (C=O).

MS (70 ev): m/z (%): 423 (20) [M^+], 408 (30) [$M^+ - \text{CH}_3$], 318 (100) [$M^+ - \text{C}_8\text{H}_9$], 259 (37) [$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}^+$], 105 (37) [C_8H_9^+].

Aufgrund der Instabilität wurde auf eine C,H,N -Analyse verzichtet.

$\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{NO}_2$: ber. 423.2198 gef. 423.2194 (MS).

6.7 AAV 11 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der Sulfonsäureester (*M,R*)-157 und (*M,R*)-158

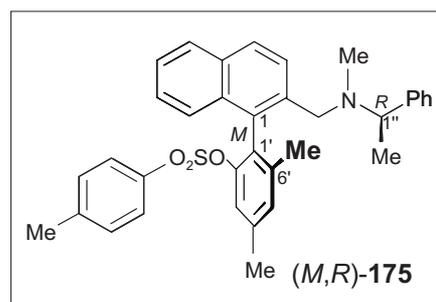
In abs. CH_2Cl_2 versetzte man bei 0 °C 1.0 Äquiv. (*M,R*)-57 mit 1.5 Äquiv. Triethylamin. Dazu gab man 1.1 Äquiv. Sulfonierungsmittel und rührte 16 h bei Raumtemperatur. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das Reaktionsgemisch an desaktiviertem Kieselgel adsorbiert und säulenchromatographisch gereinigt.

6.7.1 (*M,R*)-2-[*N*-Methyl-*N*-(1'-phenylethyl)aminomethyl]-1-(2'-tosyl-4',6'-dimethylphenyl)naphthalin [(*M,R*)-175]

In 3 ml CH_2Cl_2 setzte man analog zu AAV 11 54.0 mg (137 μmol) des Aminoalkohols (*M,R*)-57 mit 29 mg (150 μmol) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid um. Säulenchromatographische Reinigung (PE/Et₂O = 2:1) ergab (*M,R*)-175 als farbloses Öl.

Ausbeute: 40.1 mg (72.8 μmol , 53%).

$[\alpha]_D^{20} = +17.1$ ($c = 1.0$ in CHCl_3).



IR (Film): $\tilde{\nu} = 3058, 3029, 2973, 2924, 2844, 2782$ (w, w, m, m, w, w, C-H), 1618, 1598, 1493, 1451, 1370, 1284, 1191, 1178, 1155, 1093, 1027, 946, 855, 815, 777, 701, 669 (m, m, m, m, s, m, s, s, m, m, s, w, w, m, m, w, w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $[\text{D}_6]$ -Aceton): $\delta = 1.19$ (d, $J = 6.1$ Hz, 3 H, NCHCH_3), 1.81 (s, 3 H, 6'- CH_3), 1.94 (s, 3H, 4'- CH_3), 2.27 (s, 3 H, 4'''- CH_3), 2.49 (s, 3H, NCH_3), 3.35 (s, 2H, CH_2N), 3.41 (q, $J = 6.1$ Hz, 1 H, NCHCH_3), 6.83 - 6.88 (m, 4 H, Ar-H), 7.01 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.23 - 7.31 (m, 8 H, Ar-H), 7.44 (t, $J = 7.1$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.78 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.87 (s, 1 H, Ar-H), 7.89 (s, 1 H, Ar-H).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $[\text{D}_6]$ -Aceton): $\delta = 18.80, 20.17, 21.23, 21.48$ (4'-Me, 6'-Me, 4'''-Me und NCHCH_3), 38.89 (NMe), 57.51 (NCHCH_3), 64.35 (CH_2N), 120.7, 125.9, 126.3, 126.8, 127.5, 127.7, 127.8, 128.2, 128.5, 128.7, 128.9, 129.9, 130.1, 130.7, 132.5, 133.0, 133.6, 134.1, 137.4, 139.7, 140.5, 145.4, 145.6, 148.8 (Ar-C)

MS (70 ev): m/z (%): 549 (19) [M^+], 534 (41) [$M^+ - CH_3$], 272 (7) [$C_{20}H_{18}N^+$], 260 (100) [$C_{19}H_{18}N^+$].

Da es sich hier um einen Versuch aus einer Reihe von Veresterungen (siehe auch Kapitel 6.9, S. 172) handelte wurde auf eine C,H,N,S -Analyse verzichtet.

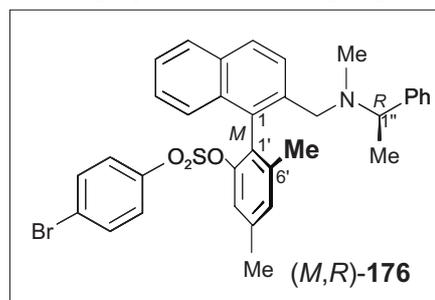
$C_{35}H_{35}NO_3S$: ber. 549.2338 gef. 549.2338 (MS).

6.7.2 *(M,R)*-1-(2'-Brosyl-4',6'-dimethylphenyl)-2-[*N*-methyl-*N*-(1'-phenylethyl)amino-methyl]naphthalin [*(M,R)*-176]

Entsprechend AAV 11 brachte man 50 mg (126 μ mol) *(M,R)*-57 mit 35 mg (139 μ mol) *p*-Brombenzolsulfonylchlorid zur Reaktion. Nach säulenchromatographischer Reinigung fiel *(M,R)*-176 als farbloses Öl an.

Ausbeute: 31.0 mg (50.4 μ mol, 40%).

$[\alpha]_D^{20} = +29.6$ ($c = 1.0$ in $CHCl_3$).



IR (Film): $\tilde{\nu} = 3060, 2970, 2925, 2846, 2782$ (w, w, w, w, w, C-H), 1641, 1620, 1576, 1453, 1374, 1281, 1190, 1092, 1068, 1027, 947, 788, 701 (s, s, m, m, s, m, s, m, m, m, w, s, w) cm^{-1} .

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.20$ (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H, $NCHCH_3$), 1.78 (s, 3 H, 6'- CH_3), 1.91 (s, 3 H, 4'- CH_3), 2.48 (s, 3 H, $N-CH_3$), 3.24, 3.33 (d, d, $J = 13.9$ Hz, je 1 H, CH_2N), 3.41 (q, $J = 6.7$ Hz, 1 H, 3'-H oder 5'-H), 6.65 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H, Ar-H), 6.90 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H, Ar-H), 6.98 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.12 (s, 1 H, Ar-H), 7.19 - 7.24 (m, 2 H, Ar-H), 7.26 - 7.32 (m, 5 H, Ar-H), 7.40 (t, $J = 7.08$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.68 - 7.78 (m, 3 H, Ar-H).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 18.22, 20.00, 21.25$ (4'-Me, 6'-Me und $NCHCH_3$), 38.38 (NMe), 56.74 ($NCHCH_3$), 63.50 (CH_2N), 120.7, 125.2, 125.5, 126.1, 126.7, 127.0, 127.5, 127.6, 127.8, 127.9, 127.9, 128.1, 128.2, 129.4, 131.2, 131.3, 132.1, 132.4, 134.8, 136.7, 138.9, 139.7, 144.7, 147.7 (Ar-C).

MS (70 ev): m/z (%): 615/613 (9/9) [M^+], 600/598 (25/23) [$M^+ - CH_3$], 510/508 (7/7) [$M^+ - C_8H_9$], 260 (100) [$C_{19}H_{16}O^+$], 105 (39) [$C_8H_9^+$].

Da es sich hier um einen Versuch aus einer Reihe von Veresterungen (siehe auch Kapitel 6.9, S. 172) handelte wurde auf eine *C,H,N,S*-Analyse verzichtet.

$C_{34}H_{32}BrNO_3S$: ber. 613.12862 gef. 613.12755 (MS).

6.8 Umsetzung von (*M,R*)-**57** mit *R*-(-)- α -Methoxy- α -trifluoromethylphenyllessigsäure

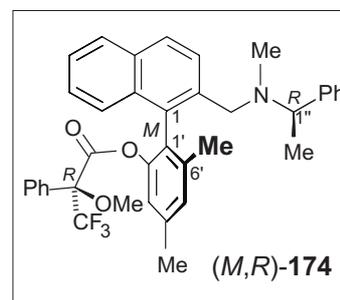
Unter Argon wurde eine Lösung von 50 mg (126 μ mol) (*M,R*)-**57** in 2 ml abs. CH_2Cl_2 mit einer Spatelspitze DMAP, 32 mg (138 μ mol) (*R*)-Moshersäure^[301] und 29 mg (138 μ mol) DCC versetzt. Man rührte über Nacht bei Raumtemperatur und entfernte den ausgefallenen Harnstoff durch Filtration. Zur Reinigung chromatographierte man an desaktiviertem Kieselgel (Et_2O).

(*M,R*)-1-[2'-(3''',3''',3'''-Trifluoromethyl-2'''-methoxy-2'''-phenyl)-acetoxy-4',6'-dimethylphenyl]-2-[*N*-(1''-phenylethyl)aminomethyl]naphthalin [(*M,R*)-**174**]

Ausbeute: 65.0 mg (106 μ mol, 84%).

$[\alpha]_D^{20} = +4.0$ ($c = 1.0$ in $CHCl_3$).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3060, 2930, 2854$ (w, s, m, C-H), 1763, 1741, 1712, 1652, 1620 (m, m, m, s, s, C=O), 1508, 1495, 1451 (w, m, m, C=C), 1360, 1346, 1267, 1228, 1185, 1120, 1080, 1032, 1002 (m, w, m, s, s, s, m, m, m, C-O-C), 891, 864, 817, 764, 746, 727, 700 (w, w, m, m, m, m, m) cm^{-1} .



1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.11$ (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, CH_3), 1.86 (s, 3H, Ar- CH_3), 1.91 (s, 3H, Ar- CH_3), 2.46 (s, 3H, N- CH_3), 2.77 (s, 3H, O- CH_3), 3.24 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H, CH_2), 3.29 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H, CH_2), 3.40 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H, CH), 6.81 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, Ar-H), 6.87 (s, 1H, Ar-H), 7.03 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, Ar-H), 7.12 (s, 1H, Ar-H), 7.18 - 7.43 (m, 9H, Ar-H), 7.79 - 7.85 (m, 3H, Ar-H).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 17.83, 19.83, 21.25$ (4'-Me, 6'-Me und NCH CH_3), 28.95 (CF_3), 29.70 (CF_3), 38.60 (N- CH_3), 54.59 (OMe), 56.36 (N- CH_2), 63.35 (N-CH), 119.7, 124.3, 125.4, 125.7, 126.2, 126.6, 126.9, 127.2, 127.5, 127.7, 127.8, 128.0, 128.1, 128.7,

129.0, 129.2, 129.7, 131.5, 131.8, 132.3, 132.7, 136.7, 138.6, 139.5, 144.7, 148.4, 165.0 (Ar-C), 190.7 (C=O).

MS (70 ev): m/z (%): 611 (1) [M^+], 189 (17) [$C(CF_3)(OCH_3)C_6H_5^+$], 83 (100) [$C_2H_2F_3^+$].

Da es sich hier um einen Versuch aus einer Reihe von Veresterungen (siehe auch Kapitel 6.9, S. 172) handelte wurde auf eine C,H,N -Analyse verzichtet.

$C_{38}H_{36}F_3NO_3$: ber. 611.2647 gef. 611.2647 (MS).

6.9 AAV 12 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der Triflate **61**, **191** und **192**

In 48proz. HBr wurden (*M*)-**188**, (*M,R*)-**189** bzw. (*M,S*)-**190** gelöst und für 6 h zum Sieden erhitzt. Anschließend entfernte man das Lösungsmittel im Vakuum, nahm den Rückstand in etwas MeOH auf und stellte mit konz. Ammoniak einen pH-Wert von ca. 6 ein. Man rotierte das MeOH ab und trocknete im Feinvakuum. Der Rückstand wurde in abs. CH_2Cl_2 aufgenommen und mit 2 Äquiv. DABCO und 2 Äquiv. Tf_2O versetzt. Man rührte die gelbe Lösung über Nacht, engte im Vakuum ein und reinigte mittels Säulenchromatographie an desaktiviertem Kieselgel.

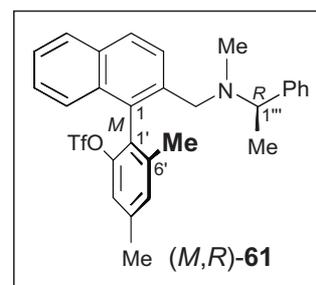
6.9.1 (*M,R*)-1-(2'-Trifluormethansulfonyloxy-4',6'-dimethylphenyl)-2-[*N*-methyl-*N*-(1''-phenylethyl)aminomethylnaphthalin [(*M,R*)-**61**]

Entsprechend AAV 12 brachte man 92.5 mg (226 μ mol) (*M,R*)-**189** mit 76 μ L (127 mg, 452 μ mol) Tf_2O und 50.6 mg (452 μ mol) DABCO zur Reaktion. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/ Et_2O = 50:1 \rightarrow 5:1) erhielt man (*M,R*)-**61** als analysenreinen Feststoff, der aus Et_2O /PE umkristallisiert wurde.

Ausbeute: 85.3 (166 μ mol, 71 %).

Schmp. 37 °C (Et_2O /PE).

$[\alpha]_D^{20} = -14.7$ ($c = 1.00$ in $CHCl_3$) { $[\alpha]_D^{20} = +15.2$ ($c = 1.00$ in $CHCl_3$) für (*P,S*)-**61**}.



Alle spektroskopischen und physikalischen Daten entsprechen den unter 2.1.3.2 (siehe, S. 100) beschriebenen.

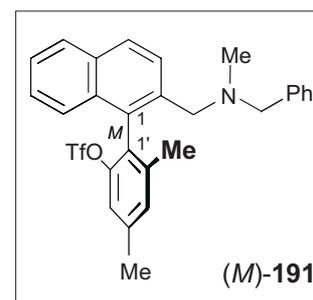
6.9.2 *(M)*-1-(2'-Trifluormethansulfonyloxy-4',6'-dimethylphenyl)-2-[*N*-methyl-*N*-(1''-phenylmethyl)aminomethyl]naphthalin [(*M,R*)-**191**]

Analog zu AAV 12 wurden 103 mg (261 μmol) (*M*)-**188** mit 58.5 mg (522 μmol) DABCO und 88 μL (147 mg, 522 μmol) TiF_2O umgesetzt. Das Rohprodukt wurde an desaktiviertem Kieselgel chromatographiert (PE/ Et_2O = 50:1 \rightarrow 5:1) und aus Et_2O /PE umkristallisiert.

Ausbeute: 110 mg (214 μmol , 82 %).

Schmp. 52 $^\circ\text{C}$ (Et_2O /PE).

$[\alpha]_D^{20} = -53.8$ ($c = 1.00$ in CHCl_3) $\{[\alpha]_D^{20} = +48.5$ ($c = 0.82$ in CHCl_3) für (*P*)-**191**}



IR (Film): $\tilde{\nu} = 3058, 3033, 2924, 2839$ (w, w, w, w, C-H), 1621, 1556, 1511, 1496, 1225, 945, 822 (w, m, m, m, s, m, m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.90$ (s, 3 H, 6'- CH_3), 2.07 (s, 3 H, 6'- CH_3), 2.53 (s, 3 H, NCH_3), 3.36 (d, $J = 13.7$ Hz, CH_2N), 3.39–3.46 (m, 3 H, CH_2NCH_2), 7.20–7.32 (m, 7 H, Ar-H), 7.39 (dt, $^3J = 7.0$ Hz, $^3J = 1.4$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.48 (dt, $^3J = 7.0$ Hz, $^3J = 1.3$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.95 (d, $J = 7.4$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.98 (s, 1 H, Ar-H), 8.01 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.04, 21.15$ (4'-Me und 6'-Me), 42.47 (NMe), 60.30, 63.19 (CH_2NCH_2), 119.3 (q, $J_{\text{C-F}} = 319$ Hz, CF_3), 119.9, 120.5, 126.0, 126.5, 127.2, 127.7, 129.0, 129.2, 129.5, 129.6, 131.2, 131.7, 133.0, 133.9, 137.1, 140.3, 141.0, 141.4, 148.6 (Ar-C).

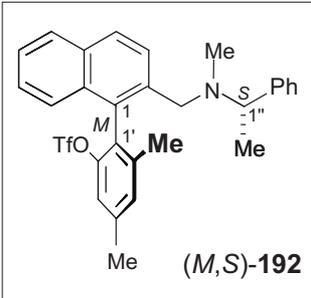
MS (70 eV): m/z (%): 513 (29) [M^+], 422 (24) [$M^+ - \text{C}_7\text{H}_7$], 259 (100) [$M^+ - \text{C}_9\text{H}_{11}\text{F}_3\text{NO}_2\text{S}$], 91 (49) [C_7H_7^+].

Elementaranalyse (%): ber. für $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{NO}_3\text{S}$ (513.57): C 65.48, H 5.10, N 2.73, S 6.24; gef.: C 65.73, H 5.40, N 2.59, S 5.91.

6.9.3 *(M,S)*-1-(2'-Trifluormethansulfonyloxy-4',6'-dimethylphenyl)-2-[*N*-methyl-*N*-(1''-phenylethyl)aminomethyl]naphthalin [(*M,S*)-**192**]

Entsprechend AAV 12 setzte man 134 mg (327 μmol) (*M,S*)-**190** mit 73.3 mg (654 μmol) DABCO und 108 μL (184 mg, 654 μmol) Ti_2O um, wobei nach Säulenchromatographie (PE/ Et_2O = 50:1 \rightarrow 5:1) (*M,S*)-**192** als hellgelbes Öl anfiel.

Ausbeute: 131 mg (249 μmol , 76 %).

$[\alpha]_D^{20} = +22.6$ ($c = 0.84$ in CHCl_3) $\{[\alpha]_D^{20} = -23.5^\circ$ ($c = 0.93$ in CHCl_3) für (*P,R*)-**192**}.


IR (Film): $\tilde{\nu} = 3061, 3029, 2967, 2017$ (w, w, m, w, C-H), 1631, 1451, 1213, 938, 822 (w, m, s, m, m, m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.22$ (t, $J = 6.5$ Hz, 3 H, NCHCH_3), 1.80 (s, 3 H, 6'- CH_3), 2.01 (s, 3 H, 4'- CH_3), 2.46 (s, 3 H, NCH_3), 3.28, 3.35 (d, d, $J = 13.9$ Hz, je 1H, CH_2N), 3.45 (q, $J = 6.5$ Hz, 3 H, NCHCH_3), 7.10 (s, 1 H, 3'-H oder 5'-H), 7.16–7.20 (m, 3 H, Ar-H), 7.24–7.25 (m, 1 H, Ar-H), 7.27–7.33 (m, 4 H, Ar-H), 7.41 (m, 1 H, Ar-H), 7.82–7.90 (m, 3 H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.01, 19.81, 21.22$ (4'-Me, 6'-Me und NCHCH_3), 38.51 (NMe), 56.48 (NCHCH_3), 63.63 (CH_2N), 118.0 (q, $J_{\text{C-F}} = 320$ Hz, CF_3), 119.0, 125.1, 125.3, 125.4, 126.1, 126.3, 126.4, 126.7, 127.0, 127.2, 127.5, 127.6, 128.0, 128.5, 128.6, 128.7, 130.1, 130.4, 132.1, 132.7, 132.8, 136.6, 139.4, 140.6, 144.6, 147.7 (Ar-C).

MS (70 eV): m/z (%): 527 (41) [M^+], 512 (100) [$M^+ - \text{CH}_3$], 422 (17) [$M^+ - \text{C}_8\text{H}_9$], 259 (74) [$M^+ - \text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NO}_2\text{S}$], 244 (65) [$M^+ - \text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}$].

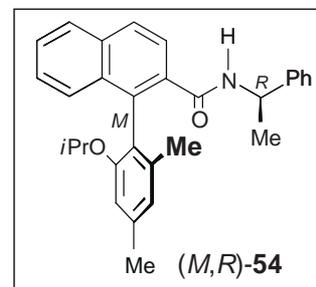
Elementaranalyse (%): ber. für $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{NO}_3\text{S}$ (527.59): C 66.02, H 5.35, N 2.65, S 6.08; gef.: C 65.95, H 5.49, N 2.60, S 5.94.

A Struktur- und Ortsparameter der Röntgenbeugungsanalysen

A 1 Röntgenbeugungsanalyse von (M,R)-54

Kristallographischer Abschnitt

Summenformel:	$C_{30}H_{31}NO_2$	
Molekulargewicht:	437.58	
a [pm]:	1605.2(2)	
b [pm]:	1641.0(2)	
c [pm]:	1031.4(1)	
V [pm ³]:	2716.9x10 ⁶ (4)	
Z:	4	
d(ber.) [g·cm ⁻³]:		1.070
Kristallsystem:		orthorhombisch
Raumgruppe:		$P2_12_12_1$
Datenaufnahme:		
Diffraktometer:		Bruker AXS P4
Strahlung:		Mo K α
Monochromator		Graphit
Kristallgröße [mm]:		0.65 x 0.75 x 0.45
Datenaufnahmemodus:		ω -scan
Θ -Bereich [Grad]:		1.75 – 27.5
Reziproke Gitterkonstante		$h = -13 \rightarrow 1$ $k = -1 \rightarrow 21$ $l = -20 \rightarrow 20$
Zahl der gemessenen Reflexe:		7942
davon symmetrieunabhängig:		6193
beob. Reflexe $F > 3\sigma(F)$:		4138
Lin. Abs. Koeff. [mm ⁻¹]:		0.07
Abs. Korrektur:		ψ – scan
Strukturanalyse und Verfeinerung:		
Verhältnis Parameter/ F_0 :		13.22
R, R _w 2:		0.076, 0.073
Größter Differenzpeak:		0.91 eÅ ⁻³
Größte Differenzlücke:		0.31 eÅ ⁻³
verwendetes Programm:		SHELXTL-Plus



Ortsparameter [$\times 10^{-4}$] und isotrope Temperaturkoeffizienten $U(\text{eq})$ [$\text{pm}^2 \times 10^{-1}$]

	X	Y	Z	$U(\text{eq})$
C(1)	8894(2)	7941(3)	168(4)	63(1)
C(2)	9543(2)	8514(3)	94(5)	74(2)
C(3)	9889(3)	8823(3)	1194(5)	76(2)
C(4)	9626(2)	8569(3)	2419(5)	69(2)
C(5)	9993(3)	8869(3)	3573(6)	86(2)
C(6)	9757(3)	8597(4)	4746(6)	91(2)
C(7)	9151(3)	7970(3)	4833(5)	85(2)
C(8)	8782(3)	7657(3)	3745(4)	71(2)
C(9)	9009(2)	7945(3)	2494(4)	57(1)
C(10)	8636(2)	7636(2)	1363(4)	57(1)
C(11)	8035(2)	6944(2)	1488(4)	55(1)
C(12)	8308(3)	6138(3)	1459(4)	67(2)
C(13)	7745(3)	5506(3)	1710(4)	73(2)
C(14)	6931(3)	5648(3)	1958(4)	72(2)
C(15)	6630(3)	6444(3)	1929(4)	70(2)
C(16)	7180(2)	7089(3)	1695(4)	61(1)
O(16)	6948(2)	7889(2)	1581(3)	72(1)
C(17)	8543(3)	7678(3)	-1134(4)	72(2)
O(17)	9001(2)	7502(3)	-2020(3)	103(2)
N(18)	7714(2)	7688(3)	-1235(4)	72(1)
C(19)	7268(3)	7502(3)	-2403(4)	78(2)
C(20)	7242(3)	6587(3)	-2690(4)	71(2)
C(21)	7249(3)	6302(5)	-3987(5)	100(3)
C(22)	7170(4)	5488(4)	-4290(7)	106(3)
C(23)	7085 (3)	4965 (4)	-3314(7)	99(2)
C(24)	7087(3)	5210(3)	-2051(6)	91(2)

	X	Y	Z	U(eq)
C(25)	7161(3)	6016(3)	-1745(5)	77(2)
C(26)	6105(3)	8127(3)	1952(5)	81(2)
C(27)	5970(3)	8957(3)	1407(6)	99(2)
C(28)	6022(4)	8119(4)	3400(6)	123(3)
C(29)	6233(3)	4991(3)	2240(5)	104(2)
C(30)	9212(3)	5954(3)	1205(6)	97(2)
C(31)	6399(3)	7876(3)	-2294(6)	101(2)
C(32)	9725(9)	4986(14)	4602(14)	142(6)
O(33)	9454(7)	4448(7)	3821(12)	168(4)
C(34)	10692(7)	4550(7)	5039(11)	93(3)

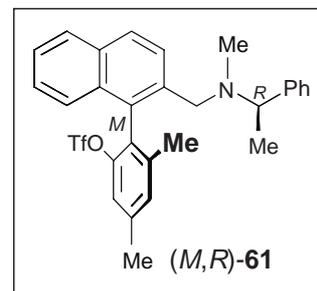
Die isotropen Temp.-Koeffizienten U sind definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalisierten U_{ij} -Tensors.

(*M,R*)-**43** kristallisierte mit einem fehlgeordneten Molekül Ethanol aus. Dessen Bindungsabstände und isotropem Temp.-Koeffizienten U sind deshalb nur als Näherung zu betrachten.

A 2 Röntgenbeugungsanalyse von (M,R)-61

Kristallographischer Abschnitt

Summenformel:	C ₂₉ H ₂₈ F ₃ NO ₃ S	
Molekulargewicht:	527.58	
a [pm]:	763.71(6)	
b [pm]:	1496.36(11)	
c [pm]:	2265.83(17)	
V [pm ³]:	25889.4(3)	
Z:	4	
d(ber.) [g·cm ⁻³]:		1.353
Kristallsystem:		orthorhombisch
Raumgruppe:		P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Datenaufnahme:		
Diffraktometer:		Bruker Smart Apex mit D8 Goniometer
Monochromator		Graphit
Kristallgröße [mm]:		0.40 x 0.40 x 0.25
Datenaufnahmemodus:		ω-scan
Θ-Bereich [Grad]:		1.80 – 26.39
Reziproke Gitterkonstante		h = -9 → 9 k = 0 → 18 l = 0 → 28
Zahl der gemessenen Reflexe:		20658
davon symmetrieunabhängig:		5267
Absolute Structure Parameter (Flack X):		-0.03 (7)
Lin. Abs. Koeff. [mm ⁻¹]:		0.178
Abs. Korrektur:		SADDABS II (empirisch)
Strukturanalyse und Verfeinerung:		
Verhältnis Parameter/F ₀ :		15.58
R, R _w 2:		0.0394, 0.0999
Größter Differenzpeak:		0.556 eÅ ⁻³
Größte Differenzlücke:		-0.221 eÅ ⁻³
verwendetes Programm:		SHELXTL-97



Ortsparameter [$\times 10^{-4}$] und isotrope Temperaturkoeffizienten $U(\text{eq})$ [$\text{pm}^2 \times 10^{-1}$]

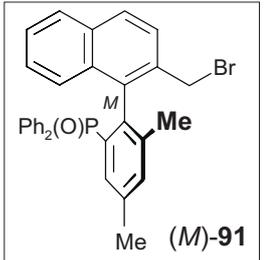
	X	Y	Z	$U(\text{eq})$
C(1)	2852(2)	6304(1)	2059(1)	19(1)
C(2)	2370(2)	5499(1)	1808(1)	21(1)
C(3)	3108(1)	4700(1)	2028(1)	24(1)
C(4)	4274(2)	4707(1)	2482(1)	24(1)
C(5)	4778(2)	5519(1)	2748(1)	22(1)
C(6)	6005(2)	5544(1)	3214(1)	25(1)
C(7)	6457(3)	6332(1)	3472(1)	27(1)
C(8)	5700(3)	7134(1)	3275(1)	26(1)
C(9)	4543(2)	7131(1)	2819(1)	24(1)
C(10)	4048(2)	6329(1)	2539(1)	21(1)
C(11)	2050(2)	7159(1)	1846(1)	22(1)
C(12)	2482(2)	7537(1)	1308(1)	23(1)
C(13)	1783(3)	8322(1)	1093(1)	32(1)
C(14)	588(3)	8780(1)	1433(1)	37(1)
C(15)	120(3)	8428(1)	1968(1)	38(1)
C(16)	798(2)	7625(1)	2185(1)	30(1)
C(17)	-196(3)	9464(1)	1224(2)	56(1)
C(18)	136(3)	7254(2)	2754(1)	43(1)
C(19)	1084(2)	5422(1)	1302(1)	24(1)
C(20)	-1055(2)	4478(1)	846(1)	25(1)
C(21)	279(2)	4047(1)	441(1)	22(1)
C(22)	411(3)	4300(1)	-142(1)	26(1)
C(23)	1664(3)	3933(1)	-509(1)	28(1)
C(24)	2813(3)	3308(1)	-298(1)	28(1)
C(25)	2688(3)	3028(1)	286(1)	26(1)
C(26)	1421(3)	3391(1)	650(1)	25(1)
C(27)	-2616(3)	2858(1)	943(1)	36(1)

	X	Y	Z	U(eq)
C(28)	-1421(3)	5006(1)	1865(1)	29(1)
C(29)	6100(3)	8126(1)	538(1)	29(1)
F(1)	5665(2)	8827(1)	863(1)	39(1)
F(2)	5232(2)	8156(1)	44(1)	45(1)
F(3)	7795(2)	8159(1)	428(1)	39(1)
N(1)	-197(2)	4713(1)	1407(1)	22(1)
O(1)	3600(2)	7048(1)	917(1)	26(1)
O(2)	6233(2)	7216(1)	1525(1)	41(1)
O(3)	6253(2)	6396(1)	590(1)	47(1)
S(1)	5636(1)	7098(1)	951(1)	29(1)

Die isotropen Temp.-Koeffizienten U sind definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalisierten U_{ij} -Tensors.

A 3 Röntgenbeugungsanalyse von (M)-91

Kristallographischer Abschnitt

Summenformel:	C ₃₄ H ₂₆ BrOP	
Molekulargewicht:	583.48	
a [pm]:	1181.3(8)	
b [pm]:	1014.2(7)	
c [pm]:	1234.4(9)	
β [Grad]:	103.6430(19)	
V [pm ³]:	1437.1(2) × 10 ⁶	
Z:	2	
d(ber.) [g·cm ⁻³]:	1.348	
Kristallsystem:	monoklin	
Raumgruppe:	P2 ₁	
Datenaufnahme:		
Diffraktometer:	Bruker Smart Apex mit D8 Goniometer	
Strahlung:	Mo Kα	
Monochromator	Graphit	
Kristallgröße [mm]:	0.3 x 0.2 x 0.1	
Datenaufnahmemodus:	ω-scan	
Θ-Bereich [Grad]:	1.70 – 25.42	
Messtemperatur (K)	143(2)	
Reziproke Gitterkonstante	h = -14 → 14 k = -12 → 12 l = -14 → 14	
Zahl der gemessenen Reflexe:	14353	
davon symmetrieunabhängig:	5265	
beob. Reflexe F > 2σ(F):	3976	
Absolute Structure Parameter (Flack X):	0.00000 (11)	
Lin. Abs. Koeff. [mm ⁻¹]:	1.52	
Abs. Korrektur:	SADDABS II (empirisch)	
Strukturanalyse und Verfeinerung:		
Verhältnis Parameter/F ₀ :	15.13	
R, R _w 2:	0.0505, 0.1154	
Flack Parameter	0.000(11)	
Größter Differenzpeak:	0.598 eÅ ⁻³	
Größte Differenzlücke:	0.312 eÅ ⁻³	
verwendetes Programm:	SHELXTL-97	

Ortsparameter [$\times 10^4$] und anisotrope Temperaturkoeffizienten $U(\text{eq})$ [$\text{pm}^2 \times 10^{-1}$]

	X	Y	Z	$U(\text{eq})$
Br(1)	2823(1)	2983(1)	-1922(1)	48(2)
C(1)	2298(4)	3144(5)	-536(4)	32(2)
C(2)	2074(4)	4554(5)	-283(4)	26(2)
C(3)	1012(5)	5136(5)	-859(5)	32(2)
C(4)	762(5)	6401(5)	-669(5)	33(2)
C(5)	2887(4)	5305(5)	456(4)	25(2)
C(6)	2650(5)	6661(5)	280(13)	28(2)
C(7)	1565(5)	7212(5)	68(5)	29(2)
C(8)	3467(5)	7490(5)	1340(5)	30(2)
C(9)	3180(5)	8786(5)	1489(5)	34(2)
C(10)	2113(6)	9319(5)	955(5)	39(2)
C(11)	4100(5)	3893(5)	2026(4)	26(2)
C(12)	4025(4)	4710(4)	1084(4)	24(1)
C(13)	5019(5)	4964(5)	703(5)	27(2)
C(14)	4984(5)	5840(6)	-298(5)	32(1)
C(15)	6077(5)	4394(5)	1244(4)	31(1)
C(16)	6172(5)	3557(5)	2159(5)	33(2)
C(17)	5171(4)	3328(5)	2539(4)	32(2)
C(18)	7318(5)	2942(8)	2720(5)	50(1)
C(19)	1325(5)	8544(5)	266(5)	38(2)
C(20)	3118(5)	1385(5)	4029(5)	40(2)
C(21)	3358(5)	2698(5)	3881(4)	32(2)
C(22)	3971(5)	3396(6)	4794(5)	42(2)
C(23)	4314(5)	2812(7)	5821(5)	46(2)
C(24)	4058(6)	1514(6)	5952(5)	44(2)
C(25)	803(5)	4762(6)	2373(5)	42(2)

	X	Y	Z	U(eq)
C(26)	2002(5)	4853(5)	2716(4)	30(1)
C(27)	613(6)	6947(7)	3004(6)	53(2)
C(28)	1815(6)	7047(6)	3359(5)	47(2)
C(29)	2498(5)	6007(5)	3208(5)	35(1)
C(30)	117(6)	5821(7)	2543(6)	59(2)
C(31)	3470(6)	803(6)	5065(6)	51(2)
C(32)	1192(11)	4724(2)	5528(11)	158(6)
C(33)	19(12)	5159(18)	5498(12)	163(12)
C(34)	-213(18)	660(2)	5883(18)	263(12)
O(1)	2059(3)	2450(3)	1746(3)	35(1)
P(1)	2812(1)	3396(1)	2498(1)	28(2)

Die isotropen Temp.-Koeffizienten U sind definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalisierten U_{ij} -Tensors.

(M)-91 kristallisierte mit einem fehlgeordneten Molekül Aceton aus. Dessen Bindungsabstände und isotropem Temp.-Koeffizienten U sind deshalb nur als Näherung zu betrachten.

LITERATUR UND ANMERKUNGEN

- [1] a) G. Bringmann in *The Alkaloids* (Hrsg.: A. Brossi), Bd. 29, Academic Press, New York, **1986**, S. 141-184; b) G. Bringmann, F. Pokorny in *The Alkaloids* (Hrsg.: G. Cordell), Bd. 46, Academic Press, New York, **1995**, S. 127-271.
- [2] G. Bringmann, C. Günther, M. Ochse, O. Schupp, S. Tasler in *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* (Hrsg.: W. Herz, H. Falk, G. W. Kirby, R. E. Moore, C. Tamm), Springer, New York, **2001**, Vol. 82, S.1-249.
- [3] Für eine detaillierte Beschreibung der heute empfohlenen *M/P*-Nomenklatur, siehe: G. Helmchen in *Methods of Organic Chemistry (Houben Weyl) 4th ed.* (Hrsg.: G. Helmchen, R. W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schaumann), Bd. E21a, Thieme Stuttgart, **1995**, S. 11-13.
- [4] Y. Fukayama, Y. Asakawa, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 2737-2741.
- [5] G. Bringmann, M. Rübenacker, R. Weirich, L. Aké Assi, *Phytochemistry* **1992**, *31*, 4019-4024.
- [6] G. François, G. Timperman, J. Holenz, L. Aké Assi, T. Geuder, L. Maes, J. Dubois, M. Hanocq, G. Bringmann, *Ann. Trop. Med. Parasitol.* **1996**, *90*, 115-123.
- [7] M. M. Harding, G. V. Long, *Curr. Med. Chem.* **1997**, *4*, 405-420.
- [8] K. V. Rao, W. P. Cullen, *Antibiot. Annu.* **1959**, 950-953.
- [9] A. D. Bolzan, M. S. Bianchi, *Mutat. Res.* **2001**, *488*, 25-37.
- [10] M. H. McCormich, W. M. Stark, G. E. Pittenger, J. M. McGuire, *Antibiot. Annu.* **1955-1956**, 606-611.
- [11] C. M. Harris, T. M. Harris, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4293-4295.
- [12] D. H. Williams, B. Bardsley, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1264-1286; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1172-1193.
- [13] K. C. Nicolaou, C. N. C. Boddy, S. Bräse, N. Winssinger, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2230-2287; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2096-2152.
- [14] Kürzlich wurden erste Anzeichen einer Resistenz von *Staphylococcus aureus* gegenüber Vancomycin (**4**) beobachtet. Siehe hierzu: S. Tabaqchali, *Lancet* **1997**, *350*, 1644-1645; b) S. B. Levy, *Sci. Am.* **1998**, *278*, 46-53.
- [15] Zur Darstellung von NOBIN sowie dessen Verwendung in der stereoselektiven Synthese, siehe: a) M. Smrčina, M. Lorenc, V. Hanuš, P. Kočovský, *Synlett* **1991**, 231-232; b) M. Smrčina, M. Lorenc, V. Hanuš, P. Sedemera, P. Kočovský, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1917-1920; c) M. Smrčina, J. Poláková, S. Vyskočil, P. Kočovský, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4534-4538; d) M. Smrčina, S. Vyskočil, B. Máca, M. Polášek, T. A. Claxton, A. P. Abbott, P. Kočovský, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2156-2163, e) S. Vyskočil, M. Smrčina,

- M. Lorenc, V. Hanuš, M. Polášek, P. Kočovský, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1998**, 585-586; f) S. Vyskočil, S. Jaracz, M. Smrčina, M. Štícha, V. Hanuš, M. Polášek, P. Kočovský, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7727-7737.
- [16] S. Vyskočil, M. Smrčina, V. Hanuš, M. Polášek, P. Kočovský, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7738-7748 .
- [17] C. Rossini, L. Frazini, A. Raffaelli, P. Salvadori, *Synthesis* **1992**, 503-517.
- [18] L. Pu, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2405-2494.
- [19] M. McCarthy, P. J. Guiry, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3809-3844.
- [20] I. Ojima, *Catalytic Asymmetric Synthesis*, Wiley-VCH, New York, **1993**.
- [21] M. Nógrádi, *Stereoselective Synthesis*, VCH, Weinheim, **1995**.
- [22] E. N. Jacobson, A. Pfaltz, H. Yamamoto, *Comprehensive Asymmetric Catalysis I-III*, Springer, Berlin, **1999**.
- [23] M. Shibasaki in *Stimulating Concepts in Chemistry* (Hrsg.: F. Vögtle, J. F. Stoddart, M. Shibasaki), Wiley-VCH, Weinheim, New York, Chichester, Brisbane, Singapore, Toronto, **2000**, S. 105-122.
- [24] A. H. Hoveyda in *Stimulating Concepts in Chemistry* (Hrsg.: F. Vögtle, J. F. Stoddart, M. Shibasaki), Wiley-VCH, Weinheim, New York, Chichester, Brisbane, Singapore, Toronto, **2000**, S. 145-162.
- [25] H. B. Kagan, P. Diter, A. Gref, D. Guillaneux, A. Masson-Szymczak, F. Rebiere, O. Riant, O. Samuel, S. Taudien, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 29-36.
- [26] A. Togni, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1581-1583; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1475-1477.
- [27] G. Bringmann, R. Walter, R. Weirich in *Methods of Organic Chemistry (Houben Weyl)* *4th ed.* (Hrsg.: G. Helmchen, R.W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schaumann), Bd. E21a, Thieme Stuttgart, **1995**, S. 567-587.
- [28] P. Lloyd-Williams, E. Giralt, *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 145-157.
- [29] J. Yin, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12051-12052.
- [30] S. P. Stanforth, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 263-303
- [31] G. Bringmann, R. Walter, R. Weirich, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1006-1019; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 977-991.
- [32] K. Kamikawa, M. Uemura, *Synlett* **2000**, *7*, 938-949.
- [33] C. Bolm, J. P. Hildebrand, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3382-3407; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3284-3308.

- [34] J. Hassan, M. Sévignon, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359-1469.
- [35] T. G. Gant, A. I. Meyers, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2297-2360.
- [36] B. H. Lipshutz, F. Kayser, Z.-P. Liu, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1962-1964; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 1842-1844.
- [37] Einige weitere repräsentative Verfahren sind in den folgenden Literaturstellen beschrieben: a) G.-Q. Lin, M. Zhong, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1369-1372; b) A. I. Meyers, J. J. Willemsen, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10493-10511; c) T. Watanabe, M. Uemura, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1998**, 871-872; d) T. Sugimura, H. Yamada, S. Inoue, A. Tai, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 649-655; e) R. W. Baker, S. Liu, M. V. Sargent, B. W. Skelton, A. H. White, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1997**, 451-452; f) K. S. Feldman, R. S. Smith, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2606-2612; g) K. Kamikawa, T. Watanabe, M. Uemura, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1375-1384; h) M. Uemura, A. Daimon, Y. Hayashi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1943-1944; i) V. H. Rawal, A. S. Florjancic, S. P. Singh, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8985-8988; j) S. Miyano, H. Fukushima, S. Handa, H. Ito, H. Hashimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1988**, *61*, 3249-3254.
- [38] Die dynamische kinetische Racematspaltung wurde auch in andren Feldern der organischen Synthese eingesetzt, siehe: S. Caddick, K. Jenkins, *Chem. Soc. Rev.* **1996**, *25*, 447-456 sowie darin zitierte Literatur.
- [39] G. Bringmann, M. Breuning, S. Tasler, *Synthesis* **1999**, 525-558.
- [40] G. Bringmann, S. Tasler in *Current Trends in Organic Synthesis* (Hrsg.: C. Scolastico, F. Nicotra) Kluwer Academic / Plenum Publishers, New York, **1999**, S. 105-116.
- [41] G. Bringmann, D. Menche, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 615-624.
- [42] G. Bringmann, M. Breuning, R.-M. Pfeifer, W. Schenk, K. Kamikawa, M. Uemura, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *661*, 31-47.
- [43] G. Bringmann, S. Tasler, R.-M. Pfeifer, M. Breuning, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *661*, 49-65.
- [44] M. Breuning, Dissertation, Universität Würzburg, **1999**.
- [45] Für aminsubstituierte Biarylverbindungen, die eine Aktivität gegen *T. cruci* aufweisen, siehe: F. Zuccotto, M. Zvelebil, R. Brun, S. F. Chowdhury, R. D. Lucrezia, I. Leal, L. Maes, L. M. Ruiz-Perez, D. G. Pacanowska, I. H. Gilbert, *Eur. J. Med. Chem.* **2001**, *36*, 395-405.
- [46] Für aminsubstituierte Biarylverbindungen, die eine Aktivität gegen *T. brucei rhodisiense* aufweisen, siehe: K. Yokoyama, P. Trobridge, F. S. Bruckner, W. C. V. Voorhis, K. D. Stuart, M. H. Gelb, *J. Biol. Chem.* **1998**, 26497-26505.

- [47] Ein Beispiel für asymmetrische Suzuki-Kupplungen an nichtfunktionalisierte Systeme ist beschrieben in: A. N. Cammidge, K. V. L. Crépy, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2000**, 1723-1724.
- [48] Bezüglich Ringöffnungen mit Binal-H, siehe: G. Bringmann, M. Breuning, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 385-390.
- [49] Bezüglich Ringöffnungen mit Oxazaborolidin-unterstütztem Boran, siehe: a) G. Bringmann, M. Breuning, P. Henschel, J. Hinrichs, *Org. Synth.* **2001**, *79*, 72-83; b) G. Bringmann, T. Hartung, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 782-783; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 761-762; c) G. Bringmann, T. Hartung, *Tetrahedron* **1993**, *203*, 7801-7902.
- [50] Bezüglich Ringöffnungen mit *N*-Nucleophilen, siehe: G. Bringmann, M. Breuning, S. Tasler, H. Endress, C. L. J. Ewers, L. Göbel, K. Peters, E.-M. Peters, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 3029-3038.
- [51] Bezüglich Ringöffnungen mit *O*-Nucleophilen, siehe: G. Bringmann, M. Breuning, R. Walter, A. Wuzik, K. Peters, E.-M. Peters, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3047-3055.
- [52] G. Bringmann, M. Breuning, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 667-679.
- [53] G. Bringmann, A. Wuzik, M. Breuning, P. Henschel, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 3025-3031.
- [54] G. Bringmann, J. Hinrichs, K. Peters, E.-M. Peters, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 629-632.
- [55] G. Bringmann, J. Hinrichs, J. Kraus, A. Wuzik, T. Schulz, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2517-2527.
- [56] G. Bringmann, M. Breuning, H. Endress, D. Vitt, K. Peters, E.-M. Peters, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10677-10690.
- [57] G. Bringmann, D. Vitt, J. Kraus, M. Breuning, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10691-10698.
- [58] Bezüglich der Verwendung konfigurativer labiler Hydroxyaldehyde in der Naturstoffsynthese, siehe: G. Bringmann, W. Saeb, M. Rübenacker, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 423-432.
- [59] G. Bringmann, J. Hinrichs, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 4121-4126.
- [60] G. Bringmann, J. Hinrichs, P. Henschel, K. Peters, E.-M. Peters, *Synlett* **2000**, *12*, 1822-1824.
- [61] G. Bringmann, J. Hinrichs, T. Pabst, P. Henschel, K. Peters, E.-M. Peters, *Synthesis* **2001**, 55-67.
- [62] J. Hinrichs, Dissertation, Universität Würzburg, **2000**.
- [63] G. Bringmann, R.-M. Pfeifer, C. Rummey, T. Pabst, D. Leusser, D. Stalke, *Z. Naturforsch. B* **2003**, *58*, 424-438.

- [64] Für Cr(0)-Biaryllactonkomplexe siehe: a) G. Bringmann, L. Göbel, K. Peters, E.-M. Peters, H. G. von Schnering, *Inorg. Chim. Acta* **1994**, *222*, 255-260; b) G. Bringmann, R. Stowasser, D. Vitt, *J. Organomet. Chem.* **1996**, *520*, 261-264.
- [65] Für Ru(0)-Biaryllactonkomplexe siehe: a) G. Bringmann, A. Wuzik, R. Stowasser, C. Rummey, L. Göbel, D. Stalke, M. Pfeiffer, W. A. Schenk, *Organometallics* **1999**, *18*, 5017-5021; b) K. Kamikawa, M. Furusyo, T. Uno, Y. Sato, A. Konoo, G. Bringmann, M. Uemura, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3667-3670.
- [66] a) G. Bringmann, O. Schupp, K. Peters, L. Walz, H. G. von Schnering, *J. Organomet. Chem.* **1992**, *438*, 117-130; b) T. S. Ertel, S. Hückmann, H. Bertagnolli, G. Bringmann, O. Schupp, *Inorg. Chim. Acta* **1994**, *222*, 27-36.
- [67] a) G. Bringmann, A. Wuzik, O. Schupp, J. Kümmel, A. W. Schenk, *Organometallics* **2001**, *20*, 1692-1694.
- [68] G. Bringmann, B. Schöner, O. Schupp, A. W. Schenk, I. Reuter, K. Peters, E.-M. Peters, H. G. von Schnering, *J. Organomet. Chem.* **1994**, *472*, 275-284.
- [69] W. A. Schenk, J. Kümmel, I. Reuther, N. Burzclaff, A. Wuzik, O. Schupp, G. Bringmann, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1999**, 1745-1756.
- [70] Isokotanin A [(M)-28]: G. Bringmann, J. Hinrichs, P. Henschel, J. Kraus, K. Peters, E.-M. Peters, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1096-1106.
- [71] Knipholon [(P)-29]: G. Bringmann, D. Menche, *Angew. Chem* **2001**, *113*, 1733-1736; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1687-1690; b) G. Bringmann, D. Menche, J. Kraus, J. Mühlbacher, K. Peters, E.-M. Peters, R. Brun, M. Bezabih, B. M. Abegaz, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5595-5610.
- [72] Korupensamin A [(P)-30]: G. Bringmann, M. Ochse, R. Götz, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2069-2077.
- [73] Bismurrayachinon A [(M)-31]: G. Bringmann, S. Tasler, H. Endress, J. Mühlbacher, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2001**, *57*, 2337-2343.
- [74] Mastigophoren A und B [(M)-1 und (P)-1]: G. Bringmann, T. Pabst, P. Henschel, J. Kraus, K. Peters, E.-M. Peters, D. S. Rycroft, J. Connolly, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9127-9133.
- [75] M. T. Reetz, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 292-230; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001** 284-310.
- [76] D. J. Berrisford, C. Bolm, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1159-1171; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *10*, 1059-1070.
- [77] T. S. Handy, *Curr. Org. Chem.* **2000**, *4*, 363-395.
- [78] R. S. Atkinson, *Stereoselective Synthesis*, Wiley, New York, **1995**.

- [79] G. Helmchen, R. W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schaumann, *Methods of Organic Chemistry (Houben Weyl)* 4th ed., Bd. E21a, Thieme Stuttgart, **1995**.
- [80] N. M. Maier, P. Franco, W. Lindner, *J. Chromatogr. A* **2001**, 906, 3-33.
- [81] S. C. Stinson, *Chem. Eng. News* **1999**, 77, 101-120.
- [82] Gegenwärtig erscheint die Mehrheit der bekannten katalytischen Systeme aus ökonomischer Sicht nicht sehr attraktiv, da die Kosteneffektivität insbesondere von Faktoren wie Umsatzzahlen, Umsatzfrequenzen sowie eines potentiellen Recyclings des Katalysators abhängt. Zu den Anforderungen an moderne Katalysatorsysteme siehe: R. Noyori, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **1998**, 56, 883.
- [83] S. C. Stinson, *Chem. Eng. News* **2000**, 78, 55-78.
- [84] K. G. Gadamasetti, *Process Chemistry in the Pharmaceutical Industry*, Marcel Dekker, New York, **1999**.
- [85] D. J. Ager, *Handbook of Chiral Chemicals*, Marcel Dekker, New York, **1999**.
- [86] Bezüglich High Through Put Screening (HTS) bei Phosphinliganden, siehe: a) X. Bei, T. Uno, J. Norris, H. W. Turner, W. H. Weinberg, A. S. Guram, J. L. Petersen, *Organometallics* **1999**, 18, 1840-1853; b) K. H. Shaughnessy, P. Kim, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 2123-2132.
- [87] Ausgewählte Beispiele für HTS mit chiralen Metallkatalysatoren, siehe: a) A. R. Conolly, J. D. Sutherland, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 4438-4441; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 4268-4271; b) R. F. Harris, A. J. Nation, G. T. Copeland, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 11270-11271; sowie darin zitierte Literatur.
- [88] R. A. Aitken, S. N. Kilenyi, *Asymmetric Synthesis*, Blackie Academic and Professional, Glasgow, **1994**.
- [89] C.-H. Wong, G. M. Whitesides, *Enzymes in Organic Synthesis*, Pergamon, Oxford, **1994**.
- [90] R. Wolfenden, M. J. Snider, *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 938-945.
- [91] G. List, D. Shabat, G. Zhong, J. M. Turner, A. Li, T. Bui, J. Anderson, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 7283-7291.
- [92] W.-F. Fessner, C. Walter, *Top. Curr. Chem.* **1996**, 184, 97-194.
- [93] M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4901-4902.
- [94] S. Borman, *Chem. Eng. News* **1996**, 4, 37.
- [95] E. J. Corey, C. J. Helal, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2092-2118; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1986-2012.
- [96] M. Beller, C. Bolm, *Transition Metals for Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**.

- [97] T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974-5976.
- [98] A. Pfenniger, B. Johnson, *Synthesis* **1986**, 89-116.
- [99] R. Noyori, T. Ohkuma, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 40-75; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 40-73.
- [100] M. Shibasaki, H. Sasai in *Transition Metals for Organic Synthesis* (Hrsg.: M. Beller, C. Bolm), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, S. 313-324.
- [101] M. Shibasaki, H. Sasai, *Pure Appl. Chem.* **1998**, *70*, 1027-1034.
- [102] A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932-7934.
- [103] R. Noyori, H. Takaya, *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 345-350.
- [104] a) R. Noyori, I. Tomino, Y. Tanimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3129-3131; b) R. Noyori, *Pure Appl. Chem.* **1981**, *53*, 2315-2322.
- [105] R. Noyori, H. Takaya, *Chem. Soc. Rev.* **1989**, *18*, 187-208.
- [106] R. Noyori, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2108-2123; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008-2022.
- [107] H. Brunner, H. Nishiyama, K. Itoh in *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: I. Ojima), VCH: New York, **1993**, 303-317.
- [108] T. Hayashi, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 354-362.
- [109] a) Y. Uozumi, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9887-9888; b) Y. Uozumi, A. Tanahashi, S.-Y. Lee, T. Hayashi, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1945-1948; c) Y. Uozumi, N. Suzuki, A. Ogiwara, T. Hayashi, *Tetrahedron* **1994**, 4293-4302.
- [110] T. Hayashi, *Acta Chem. Scand.* **1996**, *50*, 259-267.
- [111] T. Hayashi, M. Kawatsutra, Y. Uozumi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1997**, 561-562.
- [112] L. E. Overmann, D. J. Poon, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 536-538; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 518-521.
- [113] a) Y. Matsumoto, M. Naito, T. Hayashi, *Organometallics* **1992**, *11*, 2732-2734; b) Y. Matsumoto, M. Naito, Y. Uozumi, T. Hayashi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1468-1469.
- [114] J. C. Jeffrey, T. B. Rauchfuss, *Inorg. Chem.* **1979**, *18*, 2658-2666.
- [115] C. S. Slone, D. A. Weinberger, C. A. Mirkin, *Prog. Inorg. Chem.* **1999**, *48*, 233-350.
- [116] P. Braunstein, F. Naud, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 702-722; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 680-699.
- [117] Obgleich symmetrische homofunktionelle zweizählige Liganden wie $\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{PPh}_2$ ebenfalls die Koordinationsart zwischen chelatisierend, einzählige oder verbrückend

koordinierend ändern können, werden diese im allgemeinen nicht zu den hemilabilen Liganden gezählt, da keine Metall-Donor-Wechselwirkungen auftreten, die von verschiedenen Donorgruppen im Ligandenmolekül herrühren, wie in Lit.^[114-116] definiert.

- [118] A. Togni, L. M. Venanzi, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 517-547; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 497-526.
- [119] P. J. Guiry, M. McCarthy, P. M. Lacey, C. P. Saunders, S. Kelly, D. J. Conolly, *Current Org. Chem.* **2000**, *4*, 821-836.
- [120] A. C. Humphries, A. Pfaltz in *Stimulating Concepts in Chemistry* (Hrsg.: F. Vögtle, J. F. Stoddart, M. Shibasaki), Wiley-VCH, Weinheim, New York, Chichester, Brisbane, Singapore, Toronto, **2000**, S. 89-104.
- [121] Zu Biarylphosphitoxazolinliganden, siehe: a) A. Pfaltz, R. Pretot, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 337-339; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 323-325; b) A. K. H. Knöbel, I. H. Escher, A. Pfaltz, *Synlett* **1997**, 1429-1431.
- [122] Zu 1,1'-Binaphthyloxazolinliganden, siehe: a) M. Ogasawara, K. Yoshida, H. Kamei, K. Kato, Y. Uozumi, T. Hayashi, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1779-1787; b) Y. Imai, W. Zhang, T. Kida, Y. Nakatsuji, I. Ikeda, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1769-1772; c) P. von Matt, A. Pfaltz, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 614-615; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 566-568; d) G. J. Dawson, C. G. Frost, J. M. J. Williams, S. J. Coote, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3149-3150; e) J. Sprinz, G. Helmchen, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1769-1772.
- [123] Zu Isochinolinliganden siehe: a) N. W. Alcock, S. Woodward, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6803-6809; b) N. W. Alcock, J. M. Brown, M. Pearson, S. Woodward, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 17-20; c) K. Burgess, M. J. Ohlmeyer, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1179-1191.
- [124] M. McCarthy, P. J. Guiry, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3067-3067.
- [125] H. Kubota, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6689-6692.
- [126] J.-P. Mazaleyrat, D. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4585-4586.
- [127] C. Rossini, R. Tanturli, P. Pertici, P. Salvadori, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2971-2982.
- [128] J.-P. Mazaleyrat, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2709-2721
- [129] P. Wimmer, M. Widhalm, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 657-660.
- [130] M. Widhalm, K. Mereiter, M. Bourghida, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2983-2986.
- [131] M. Bourghida, M. Widhalm, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1073-1083.
- [132] S. Kenzo, N. Ryoji, I. Takao (Takasago International Corporation, Japan), US-Patent US 2001/0037033, Method for producing axial asymmetric compounds, intermediates for

- producing the same metal complexes of transition metals with novel axial asymmetric compounds as the ligands, catalyst for asymmetric hydrogenation, and catalysts for forming asymmetric carbon-carbon bonds, disclosure 01.11.2001.
- [133] P. Kočovský, S. Vyskočil, I. Cisarova, J. Sejbal, I. Tislarova, M. Smrčina, G. C. Lloyd-Jones, S. C. Stephen, C. P. Butts, M. Murray, V. Langer, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7714-7715.
- [134] Ich danke Herrn Dr. K. Peters und Frau E.-M. Peters für die Anfertigung der Röntgenstrukturanalyse.
- [135] T. Sala, M. V. Sargent, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1979**, 2593-2598.
- [136] J. Zhu, R. Beugelmans, S. Bourdet, J. Chastanet, G. Roussi, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6389-6396.
- [137] H. Hopfl, M. Sanchez, N. Farfan, V. Barba, *Can. J. Chem.* **1998**, *76*, 1552-1560.
- [138] V. V. Kutznetsov, Y. E. Brusilovski, A. V. Mazepa, *Russ. J. Gen. Chem. (Translation of Zhurnai Obshchei Khimii)* **2001**, *71*, 817-818.
- [139] G. Bringmann, R.-M. Pfeifer, K. Hartner, P. Schreiber, *Tetrahedron* in Vorbereitung.
- [140] S. Ogiwara, T. Hayashi, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4293-4302.
- [141] Ich danke Herrn N. Kocher, Arbeitskreis Stalke, Institut für anorganische Chemie, Universität Würzburg, für die Durchführung der Röntgenstrukturanalyse.
- [142] a) D. Cai, J. F. Payack, D. R. Bender, D. L. Hughes, T. R. Verhoeven, P. J. Reider, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7180-7181; b) D. Cai, D. L. Hughes, T. R. Verhoeven, P. J. Reider, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7991-7994.
- [143] F. Y. Wong, K. S. Chan, *Organometallics* **2000**, *19*, 2058-2060.
- [144] a) B. H. Lipshutz, D. J. Buzard, C. S. Yun, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 201-204; b) B. Wolfe, T. Livinghouse, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5116-5117.
- [145] L. Kurz, G. Lee, D. Morgans Jr., M. J. Waldyke, T. Ward, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6321-6324.
- [146] J. Louie, M. S. Driver, B. C. Hamann, J. F. Hartwig, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1268-1273.
- [147] J. P. Wolfe, T. Hiroshi, J. P. Sadighi, J. Yin, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1158-1174.
- [148] Zahlreiche Beispiele für die Darstellung von Arylaminen und Arylethern aus Triflaten finden sich in: J. F. Hartwig, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2154-2177; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1046-2067.
- [149] J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 3. Aufl., Wiley, New York, **1985**, S. 654-657.
- [150] C. F. Lane, *Synthesis* **1975**, 135-146.

- [151] J. Lindley, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1433-1456.
- [152] V. Farina, B. Krishnan, D. R. Marshall, G. P. Roth, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5434-5444 und darin zitierte Literatur.
- [153] G. Bringmann, G. Prasuna, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [154] G. Bringmann, J. Holenz, R. Weirich, M. Rübenacker, C. Funke, M. R. Boyd, R. J. Gulakowski, G. François, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 497-512.
- [155] G. Bringmann, T. Hartung, L. Göbel, O. Schupp, K. Peters, H. G. von Schnering, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 769-775.
- [156] G. Bringmann, J. R. Jansen, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2537-2540.
- [157] G. Bringmann, T. Hartung, L. Göbel, O. Schupp, K. Peters, H. G. von Schnering, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 769-775.
- [158] Normalerweise ist die Lewis-Acidität von BCl_3 nicht ausreichend, um einen aliphatischen Ether zu spalten, siehe hierzu: T. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* **1999**, 3rd Edition, Wiley-Interscience, New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Toronto, Singapore, S. 113.
- [159] S. Ram, L. D. Spicer, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 515-516.
- [160] H. D. Flack, *Acta Cryst.* **1983**, *A39*, 876-881.
- [161] H. D. Flack, G. Bernardinelli, *J. Appl. Cryst.* **2000**, *33*, 1133-1148.
- [162] Die Erstellung des 'Matchplots' wurde von Herrn Dr. C. Rummey durchgeführt. Ich danke Herrn Dr. Rummey für die gute Zusammenarbeit.
- [163] G. Bringmann, R.-M. Pfeifer, K. Hartner, P. Schreiber, *Tetrahedron*, in Vorbereitung.
- [164] a) A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147-168; b) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483.
- [165] J. M. Keith, B. H. Lipshutz, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3743-3746; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3530-3533.
- [166] R. Wilhelm, D. A. Widdowson, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3079-3082.
- [167] S. G. Nelson, M. A. Hilfiker, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1379-1382.
- [168] K. C. Nicolaou, H. Li, C. N. C. Boddy, J. M. Ramanjulu, T. Y. Yue, S. Natarajan, X.-J. Chu, S. Bräse, F. Rübsam, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2584-2601.
- [169] Bezüglich der Isolierung von Ancistroealain A [(P)-**113**] siehe: G. Bringmann, A. Hamm, C. Günther, M. Michel, R. Brun, V. Mudogo, *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1465-1470.
- [170] Bezüglich der Isolierung von Ancistrotanzanin B [(M)-**114**] siehe: G. Bringmann, M. Dreyer, J. Faber, P. W. Dalsgaard, D. Stærk, J. Jaroszewski, H. Ndangalasi, F. Mbago, R. Brun, M. Reichert, K. Maksimenka, S. Brøgger Christensen, *J. Nat. Prod.*, im Druck.

- [171] G. Bringmann, A. Hamm, M. Schraut, *Org. Lett.*, eingereicht.
- [172] A. Hamm, Dissertation, Universität Würzburg, **2003**.
- [173] S. Neumann, Dissertation, Universität Würzburg, voraussichtlich **2003**.
- [174] K. Kitayama, Y. Uozumi, T. Hayashi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1533-1534.
- [175] K. Tamao in *Advances in Silicon Chemistry Vol. 3* (Hrsg.: G. L. Larson), JAI Press, Greenwich, **1996**, S. 1-62.
- [176] J. K. Whitesell, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1581-1590.
- [177] O. De Lucchi, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 945-949.
- [178] C. Moberg, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 260-281; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 248-268.
- [179] M. C. Keyes, W. B. Tolman, *Adv. Cat. Proc.* **1997**, *2*, 189-219.
- [180] W. C. Still, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 155-163.
- [181] H.-J. Schneider, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 890-892; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 848-850.
- [182] R. J. Pieters, F. Diedrich, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 2255-2256.
- [183] C. Almansa, A. Moyano, F. Serratosa, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 1497-1506.
- [184] L. Garel, J.-P. Dutasta, A. Collet, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1249-1251; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1169-1171.
- [185] J. Canceill, L. Lacombe, A. Collet, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6993-6996.
- [186] A. Shanzer, J. Libman, H. Weizman, B. Mester, Y. Hadar, Y. Chen, E. Yurkevitch, O. Ardon, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 757-760.
- [187] S. D. Burke, C. R. Heap, W. J. Porter, Y. Song, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 343-346.
- [188] F. Betschinger, J. Libman, A. Shanzer, *J. Chromatogr. A* **1996**, *746*, 53-62.
- [189] M. J. Burk, R. L. Harlow, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1511-1513; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1467-1469; c) K. Rück-Braun, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1998**, *46*, 646-650.
- [190] J. D. Morrison, E. R. Grandbois, G. R. Weisman in *Asymmetric Reactions and Processes in Chemistry (ACS Symp. Ser. 1982, 185)* (Hrsg.: E. L. Eliel, S. Otsuka), American Chemical Society, Washington DC, **1982**, S. 278-279.
- [191] M. Grassi, G. Di Silvestro, M. Farina, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 177-181.
- [192] W. A. Nugent, R. L. Harlow, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6142-6148.
- [193] J. G. Verkade, *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 283-486.

- [194] a) S. Friedrich, H. Memmler, L. H. Gade, W.-S. Li, M. McPartlin, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 705-708; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 676-679; b) M. Schubert, B. Findeis, L. H. Gade, W.-S. Li, M. McPartlin, *Chem. Ber.* **1995**, *128*, 329-334.
- [195] S. Bellemin-Lapponnaz, L. H. Gade, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3623-3625; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 3473-3475.
- [196] W. A. Nugent, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2768-2769.
- [197] Bezüglich der Anwendung der Trisalkanole **122** als Liganden in asymmetrischen Ti^{IV}-katalysierten Sulfid-Oxidationen siehe: F. Di Furia, G. Licini, G. Modena, R. Motterle, W. A. Nugent, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5175-5177.
- [198] M. J. Baker, P. J. Pringle, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 314-316.
- [199] P. Baret, C. Béguin, D. Gaude, G. Gellon, C. Mourral, J.-L. Pierre, G. Serratrice, A. Favier, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2077-2094.
- [200] S. J. Lee, A. Hu, W. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4554-4555.
- [201] D. Kaufmann, R. Boese, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 568-569; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 545-546.
- [202] Dr. Matthias Breuning, pers. Mitteilung.
- [203] G. Bringmann, M. Breuning, R.-M. Pfeifer, C. Vedder, P. Schreiber, *Tetrahedron: Asymmetry*, im Druck.
- [204] S. Berger, S. Braun, H.-O. Kalinowski, NMR-Spektroskopie von Nichtmetallen, Bd. 3: ³¹P-NMR-Spektroskopie, Georg Thieme Verlag: Stuttgart, New York, 1993, S. 2-3.
- [205] Der Komplex (*M,M,M*)-**134** wurde schon früher einmal dargestellt, aber nicht vollständig charakterisiert, siehe: C. Vedder, Diplomarbeit, Universität Würzburg, **1998**.
- [206] K. Mikami, M. Terada, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5671-5680.
- [207] a) K. Soai, S. Niwa, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 833-856, b) L. Pu, H.-B. Yu, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 757-824.
- [208] N. J. Turro, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 872-892; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 882-901.
- [209] S. K. Armstrong, S. Clunas, K. W. Muir, *Synthesis* **1999**, 993-998.
- [210] S. K. Armstrong, S. Clunas, *Synthesis* **2000**, 281-288.
- [211] Bezüglich der Synthese des Tribromids **138** siehe: C. Bilger, R. Royer, P. Demerseman, *Synthesis* **1988**, 902-904; siehe auch: Lit.^[212,213]
- [212] C. Spino, L. Clouston, D. Berg, *Can. J. Chem.* **1996**, *74*, 1762-1764.
- [213] W. Reppe, W. J. Schweckendieck, *Liebigs Ann. Chem.* **1948**, 104-116.

- [214] Die Berechnung der Minimumstruktur wurde von Herrn Dr. C. Rummey durchgeführt. Ich danke Herrn Dr. C. Rummey für die gute Zusammenarbeit.
- [215] Die Tieftemperatur-CD-Messungen wurden von Frau K. Maximeka (K. Maximenka, Dissertation, Universität Würzburg, vorraussichtlich **2005**) und von Herrn M. Dreyer, (M. Dreyer, Dissertation Universität Würzburg, vorraussichtlich **2004**) durchgeführt. Ich danke Frau K. Maximenka und Herrn M. Dreyer für die gute Zusammenarbeit.
- [216] W. S. Briggs, C. Djerassi, *Tetrahedron* **1965**, *21*, 3455-3479.
- [217] Persönliche Mitteilung Dr. M. Grüne, NMR-Abteilung, Institut für Organische Chemie, Universität Würzburg.
- [218] Die Tieftemperatur-NMR-Messungen wurden von Herrn M. Dreyer durchgeführt. Ich danke Herrn M. Dreyer für die gute Zusammenarbeit.
- [219] G. Bringmann, D. Feineis, *Act. Chim. Thérap.* **2000**, *26*, 151-171.
- [220] Y. F. Hallock, K. P. Manfredi, J. W. Blunt, J. H. Cardellina II, M. Schäffer, K.-P. Gulden, G. Bringmann, A. Y. Lee, J. Clardy, G. François, M. R. Boyd, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6349-6355.
- [221] M. R. Boyd, Y. F. Hallock, J. H. Cardellina II, K. P. Manfredi, J. W. Blunt, J. B. McMahon, R. W. Buckheit Jr., G. Bringmann, M. Schäffer, G. M. Cragg, D. W. Thomas, J. G. Jato, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1740-1745.
- [222] G. Bringmann, M. Rübenacker, J. R. Jansen, D. Scheutzow, L. Aké Assi, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 639-642.
- [223] a) G. Bringmann, J. R. Jansen, H. Reuscher, M. Rübenacker, K. Peters, H. G. von Schnering, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 643-646.; b) G. Bringmann, J. R. Jansen, *Synthesis* **1991**, 825-827.
- [224] G. Bringmann, C. Rummey, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2003**, *43*, 304-316.
- [225] C. Rummey, Dissertation, Universität Würzburg, **2002**.
- [226] M. Oguni, T. Omi, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2832-2842.
- [227] R. Noyori, M. Kitamura, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 34-55; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 34-48.
- [228] Bezüglich einer quantenchemische Studie des Mechanismus der Diethylzink-Addition siehe: B. Goldfuss, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8998-9906.
- [229] M. Kitamura, S. Suga, K. Kawai, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6071-6072.
- [230] a) M. Kitamura, S. Okada, S. Suga, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4028-4036; b) M. Kitamura, M. Yamakawa, H. Oka, S. Suga, R. Noyori, *Chem. Eur. J.* **1996**, *9*, 1173-1181.

- [231] M. Kitamura, S. Suga, M. Niwa, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4832-4842.
- [232] a) K. Soai, S. Yokoyama, K. Ebihira, T. Hayasaka, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1690-1691; b) K. Soai, Y. Kawase, A. Oshio, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 1613-1615; c) K. Soai, T. Hayase, K. Takai, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7908-7909.
- [233] K. Soai, S. Yokoyama, T. Hayasaka, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4264-4268.
- [234] K. Soai, A. Ookawa, T. Kaba, K. Ogawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7111-7115.
- [235] K. Soai, A. Ookawa, K. Ogawa, T. Kaba, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 467-468.
- [236] H. Kitajama, K. Ito, T. Katsuki, *Chem. Lett.* **1996**, 343-344.
- [237] a) F.-Y. Zhang, C.-W. Yip, R. Cao, A. S. C. Chan, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 585-589; b) M. Mori, T. Nakai, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6233-6236.
- [238] B. H. Lipshutz, Y.-J. Shin, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9515-9521.
- [239] D. L. Simonson, K. Kingsbury, M.-H. Xu, Q.-S. Hu, M. Sabat, L. Pu, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8189-8193.
- [240] a) W.-S. Huang, Q.-S. Hu, X.-F. Zheng, J. Anderson, L. Pu, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4313-4314; b) W.-S. Huang, Q.-S. Hu, L. Pu, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1364-1365.
- [241] H. Zhang, F. Wue, T. C. W. Mak, K. S. Chan, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8002-8003.
- [242] R. Noyori, S. Suga, S. Okada, K. Kawai, M. Kitamura, N. Oguni, M. Hayashi, T. Kaneko, Y. Matsuda, *J. Organomet. Chem.* **1990**, *382*, 19-37.
- [243] S. Superchi, T. Mecca, E. Giorgio, C. Rossini, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 1235-1239.
- [244] D.-H. Ko, K.-H. Kim, D.-C. Ha, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3759-3762.
- [245] Für eine Übersicht von Reaktionen, die durch den Zusatz von titanhaltigen Lewis-Säuren beschleunigt werden siehe: R. Mahrwald, *J. Prakt. Chem.* **1999**, *341*, 191-194.
- [246] K. Soai, T. Shibata, I. Sato, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 382-390.
- [247] I. Sato, H. Urabe, S. Ishigura, T. Shibata, K. Soai, *Angew. Chem.* **2002**, *115*, 329-331; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *42*, 315-317.
- [248] a) M. Backmund, *Fortschritte der Medizin* **1999**, *117*, 20-24; b) M. Backmund, W. J. Hartmann, J. Hesse, D. Eichenlaub, *Fortschritte der Medizin* **1999**, *117*, 24-28.
- [249] D. H. Smith, J. Pepin, A. H. Stich, *British Medical Bulletin* **1998**, *54*, 341-355.
- [250] Z. Brener, *Annu. Rev. Microbiol.* **1973**, *27*, 347-382.
- [251] *The World Health Report 1998. Life in the 21st century: A vision for all*, **1998**, World Health Organisation (WHO), Genf, zu finden unter <http://www.who.int/ctd/> **2002**.
- [252] S. Wendel, *Curr. Opin. Hematol.* **1998**, *5*, 406-411.

- [253] B. A. Burleigh, N. W. Andrews, *Annu. Rev. Microbiol.* **1995**, *49*, 175-200.
- [254] C. D. Zander, Parasit-Wirt-Beziehungen: Einführung in die ökologische Parasitologie, 1. Aufl., 1997, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, S. 3-13.
- [255] Eine detailliertere Beschreibung des Lebenszyklus von *T. cruzi*, die auch auf die morphologischen Wechsel des Parasiten eingeht ist zu finden unter: K. M. Tyler, D. M. Engman, *Int. J. Parasitol* **2001**, *31*, 472-481.
- [256] S. G. Reed, *Chem. Immunol.* **1998**, *70*, 124-143.
- [257] Erfolgt eine Behandlung während einer anderen Phase des Krankheitsverlaufs, so ist nicht gewährleistet, daß der Patient vollständig vom Parasiten befreit wird siehe: J. A. Urbina, *J. Mol. Med.* **1999**, *77*, S. 338-338.
- [258] A. Haberkorn, R. Görnert, *Arzneim. Forsch.* **1972**, *22*, 1570-1582.
- [259] D. L. Looker, J. J. Marr, R. L. Stotish in *Chemotherapy of parasitic Diseases* (Hrsg.: R. S. Rew), Plenum Press, New York, London, **1986**, 193-207.
- [260] M. Fernex in *Importierte Infektionskrankheiten, Epidemiologie und Therapie* (Hrsg.: O. Gsell), Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, **1980**, S. 130-134.
- [261] E. Grunberg, G. Beskid, R. Cleeland, W. F. Delorenzo, E. Titsworth, H. J. Scholer, R. Richle, Z. Brener, *Antimicrobial. Agents and Chemotherapy* **1967**, *1*, 513-519.
- [262] R. B. Bestetti, *Lancet* **1996**, *347*, 913-914.
- [263] R. Docampo, S. N. Morena, A. O. Stoppani, W. Leon, F. S. Cruz, F. Villata, R. F. Muniz, *Biochem. Pharmacol.* **1981**, *30*, 1947-1951.
- [264] E. G. Diaz, de Toranzo, J. A. Castro, B. M. Franke de Cazzulo, J. J. Cazzulo, *Experientia* **1988**, *44*, 880-881.
- [265] E. Boainain, *Rev. Goiana di Medicina* **1979**, *25*, 1-60.
- [266] P. Workman, R. A. S. White, M. I. Walton, L. N. Owen, P. R. Twentyman, *Br. J. Cancer* **1984**, *50*, 291-303.
- [267] a) K. Hoffmann, *Arzneim. Forsch.* **1972**, *22*, 1590-1603; b) D. Lorke, *Arzneim. Forsch.* **1972**, *22*, 1603-1607; c) D. Steinhoff, E. Grundmann, *Arzneim. Forsch.* **1972**, *22*, 1607-1612; d) R. Nagel, I. Nepomnaschy, *Mutat. Res.* **1983**, *117*, 237-247.
- [268] R. Nagel, *Mutat. Res.* **1987**, *191*, 17-20.
- [269] S. C. Souza, C. S. Takahashi, J. S. da Silva, *Mutat. Res.* **1991**, *259*, 139-145.
- [270] R. C. C. de Ferreira, L. C. S. de Ferreira, *Ciencia e Cultura* **1986**, *38*, 696-702.
- [271] A. L. Texeira, J. C. Cordoba, I. S. Maior, E. Solòzano, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **1990**, *43*, 146-158.
- [272] B. Wizel, N. Garg, R. L. Tarleton, *Infect. Immun.* **1998**, *66*, 5073-5081.

- [273] Z. Aurojo, A. el Bouhdidi, H. Heremans, E. van Marck, M. Castes, Y. Carlier, *Vaccine* **1999**, *17*, 957-964.
- [274] a) H. G. Floss, J. M. Bealt, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 147-179; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 146-178 ; b) T. Okabe, B. D. Yuan, F. Isono, I. Sato, H. Fukazawa, T. Nishimura, N. Tanaka, *J. Antibiot.* **1985**, 948-951.
- [275] G. Bringmann, G. François, L. Aké Assi, J. Schlauer, *Chimia* **1998**, *52*, 18-28.
- [276] G. Bringmann, C. Schneider, U. Möhler, R.-M. Pfeifer, R. Götz, L. Aké Assi, *Z. Naturforsch. B* **2003**, *58b*, 577-584.
- [277] G. Bringmann, D. Feineis, *J. Exp. Bot.* **2001**, *52*, 2015-2022.
- [278] Für 2-Aminomethyl-1-phenylnaphthaline ist eine Aktivität gegenüber dem Hakenwurm beschrieben siehe hierzu: S. Kumar, M. Prashad, A. P. Bhaduri, *Indian J. Chem., Sect. B* **1981**, 36-40.
- [279] Für die Synthese vereinfachter Naphthylisochinoline siehe: a) S. Neumann, Dissertation, Universität Würzburg, voraussichtlich **2003**; b) Y. Shalevich, Dissertation, Universität Würzburg, voraussichtlich **2005**.
- [280] B. Rätz, M. Iten, Y. Grether-Buhler, R. Kaminsky, R. Brun, *Acta Trop.* **1997**, *68*, 139-147.
- [281] Ich danke Herrn Dr. R. Brun, Schweizerisches Tropeninstitut, Basel für die Durchführung der Testungen.
- [282] G. Bringmann, R.-M. Pfeifer, W. E. G. Müller, R. Brun, German Patent Application, DE 10301650.3, Medizinisch nützliche 1-Phenyl-2-aminomethylnaphthaline, Verfahren zu ihrer Herstellung, sie enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung, filed 17. Januar 2003.
- [283] P. Riebli (Ciba-Geigy Corporation, Ardsley, New York, US), US-Patent US 4,968,677, Substituted 1-Aryl-2-Naphthoylamines and their use as Microbicides, disclosure 14.06.1990.
- [284] Die Antitumor-Tests wurden von Herrn Prof. Dr. W. E. G. Müller, Universität Mainz, durchgeführt. Ich danke Herrn Prof. Dr. W. E. G. Müller für die gute Zusammenarbeit.
- [285] W. E. G. Müller, R. K. Zahn, *Cancer Res.* **1979**, *39*, 1102-1107.
- [286] G. H. Christie, J. Kenner, *J. Chem. Soc.* **1922**, *121*, 614-620.
- [287] J. Flügge, *Grundlagen der Polarimetrie*, Zeiss Verlag, Oberkochen/Württ., **1965**, S. 62 u. S. 88.
- [288] Zum Aufbau der Kühlapparatur und zum Detail weiterer Anwendungsmöglichkeiten siehe: D. Stalke, *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 171-178.
- [289] Bruker-AXS Inc., *SAINT-NT*, Madison WI **2000**.

- [²⁹⁰] G. M. Sheldrick, *SADDABS 2.0*, Universität Göttingen **2000**.
- [²⁹¹] G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1990**, *461*, 467.
- [²⁹²] G. M. Sheldrick, *ShelXL-97, Program for Crystal Structure Refinement*, Universität Göttingen **1997**.
- [²⁹³] Schakal, *Program for crystal structure visualization*, Universität Göttingen **1988**.
- [²⁹⁴] Autorenkollektiv, *Organikum*, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin, **1976**, S. 659-681.
- [²⁹⁵] B. König, H. Butenschön, *Organischen Chemie*, Wiley-VCH Verlag, Wiley-VCH, Weinheim, New York, Chichester, Brisbane, Singapore, Toronto, **1999**, S. 13-15.
- [²⁹⁶] Ich danke Frau M. Michel für die gute Zusammenarbeit.
- [²⁹⁷] Ich danke Herrn Dr. K. Messer und Frau M. Schraut für die gute Zusammenarbeit.
- [²⁹⁸] D. Menche, Diplomarbeit, Universität Würzburg, **1998**.
- [²⁹⁹] T. Hayashi, Y. Matsumoto, Y. Ito, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 601-612.
- [³⁰⁰] W.-M. Dai, H.-J. Zhu, Y.-J. Hao, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2315-2337.
- [³⁰¹] J. A. Dale, D. L. Dull, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543-2549.

DANKSAGUNG

Nun, da sich diese Arbeit zu Ende neigt, ist es an der Zeit einigen Leuten zu danken (in nicht chronologisch geordneter Reihenfolge), die auf vielschichtige Art und Weise zum Gelingen ebendieser beigetragen haben.

- Mein erster Dank gilt zunächst den Leuten, die meine präparative Arbeit durch verschiedene Hilfestellungen unterstützt haben. Vorneweg sind hier 'meine' Laboranten Fr. P. Schreiber und Fr. K. Hartner zu nennen, aber auch Fr. M. Schraut, Frau M. Michel und den Lehrlingen T. Langenbrunner, S. Keppner, B. Wende, M. Sauer und F. Meier, sowie M. Hoffmann und S. Graupner, die unter meiner Anleitung ein F-Praktikum in unserem Arbeitskreis absolvierten.
- Nicht vergessen habe ich die netten gemeinsamen 'Feierabendbiere' mit meinen langjährigen Mitstreitern Dr. Paul Keller, Dr. M. Wohlfarth, Dr. K. Messer, Dr. C. Rummey, Dr. H. Rischer, Dr. S. Tasler, A. Hamm, M. Dreyer, G. Lang und S. Neumann. Diesen Personen danke ich auch für Hilfe in zahlreichen fachlichen Problemstellungen.
- Den 'Altvorderen' im AKB (Dr. M. Ochse, Dr. A. Wuzik, Dr. C. Günther, Dr. M. Breuning, Dr. T. Pabst, Dr. J. Hinrichs) danke ich dafür, daß Sie den norddeutschen Nachwuchs behutsam an die Thematik der Biaryle herangeführt haben.
- Dr. D. Feineis danke ich für ständige Unterstützung und nette abendliche Gespräche.
- Fr. M. Michel und Fr. M. Schraut bin ich aufgrund vieler netter gemeinsamer Kaffee/Tee-Runden, in denen alle relevanten Neuigkeiten besprochen wurden, zu Dank verpflichtet.
- Nicht zu vergessen sind die Mitglieder der verschiedensten Service-Abteilungen und Werkstätten der Universität Würzburg, für ihre unkomplizierte und schnelle Hilfe.
- Ein unmittelbarer Dank geht an meine Kooperationspartner, Prof. Dr. W. E. G. Müller, Dr. R. Brun und Hr. N. Kocher (AK Stalke), da diese entscheidend zu zahlreichen Ergebnissen beigetragen haben.
- Den Korrektoren (Dr. A. Hamm, S. Neumann, T. Noll, M. Dreyer, G. Lang, Dr. A. Pfeifer) danke ich für das Aufspüren vieler Fehler.
- Dr. C. Rummey, Dr. J. Krauß und J. Mühlbacher danke ich für die Unterstützung in Computerfragen.
- Nicht zu vergessen..... Ich danke Dir, Andrea, für sehr viel Toleranz und Unterstützung

Lebenslauf

Name: Robert-Michael Pfeifer
geboren am: 21. Januar 1972 in Hannover
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: verheiratet, keine Kinder

Hochschulausbildung

seit 05/1999 Doktorarbeit bei Prof. Dr. G. Bringmann am Institut für Organische Chemie der Universität Würzburg
05 – 09/1998 Diplomarbeit bei Prof. Dr. H. Butenschön am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover
09/1996 – 04/1997 Auslandsaufenthalt, Prof. V. C. Gibson, Imperial College, London, GB
10/1995 – 09/1998 Hauptstudium der Chemie, Universität Hannover
10/1993 – 09/1995 Grundstudium der Chemie, Universität Hannover

Schulbildung

07/1989 – 05/1992 Georg-Büchner-Gymnasium in Seelze
07/1988 – 06/1989 Schulzentrum Ahlem
07/1984 – 06/1988 St. Ursula-Gymnasium Hannover
07/1982 – 06/1984 Ludwig-Windthorst-Schule (Hannover)
07/1978 – 06/1982 Eichendorff-Schule Hannover (Grundschule)

Berufserfahrung

seit 05/1999 Angestellter am Institut für Organische Chemie, des SFB 347 sowie des SFB 251
09/1998 – 04/1999 Übersetzungstätigkeit: *Organische Chemie*, K. P. C. Vollhardt, 3. Aufl., VCH, Weinheim, 2000
04/1996 – 07/1996 studentische Hilfskraft an der Medizinischen Hochschule Hannover zur Betreuung des Chemischen Praktikums für Studenten der Medizin und Zahnmedizin

Erklärung

Hiermit erkläre ich ehrenwörtlich, daß ich die Dissertation „Synthese axialchiraler Liganden unter Verwendung des 'Lacton-Konzepts'“ selbständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe.

Ich erkläre außerdem, daß diese Dissertation weder in gleicher noch in anderer Form bereits in einem anderen Prüfungsvorhaben vorgelegen hat.

Ich habe früher außer den mit dem Zulassungsgesuch urkundlich vorgelegten Graden keine weiteren akademischen Grade erworben oder zu erwerben versucht.

Würzburg, den

(Robert-Michael Pfeifer)