

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von August 1994 bis Juni 1998 unter der Leitung von Prof. Dr. Jürgen Martens in der Abteilung Organische Chemie der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg angefertigt.

Herrn Prof. Dr. Jürgen Martens gilt mein besonderer Dank für die zahlreichen Anregungen, das Interesse am Fortgang meiner Arbeit und die mir gewährten Freiheiten bei der Gestaltung meiner Untersuchungen.

Herrn Prof. Dr. Peter Köll danke ich für die freundliche Übernahme des Korreferats.

Bei meinen Kollegen im Arbeitskreis, insbesondere bei Herrn Dipl.-Chem. Jens Manikowski, Herrn Dipl.-Chem. Wilhelm Trentmann, Herrn Dipl.-Chem. Imre Schlemminger, Herrn Dipl.-Chem. Ole Westerhoff, Herrn Dr. Klaus Stingl, Herrn Dr. Mostafa Hatam, Herrn Dr. Thomas Mehler, Herrn Dipl.-Chem. Michael Kossenjans, Herrn Dipl.-Chem. Helmut Pennemann, Herrn Richard Irmer sowie Herrn Dipl.-Chem. Jürgen Eilers möchte ich mich für die gute Zusammenarbeit und angenehme Arbeitsatmosphäre bedanken.

Für die Durchführung der analytischen Arbeiten danke ich den Mitarbeitern der Zentralen Analytik Frau Dipl.-Ing. Martina Ehmen, Frau Marlies Rundshagen, Herrn Dieter Neemeyer sowie Herrn Dipl.-Ing. Karl-Heinz Plate.

Herrn Dr. Rainer Koch danke ich für die Durchführung der semiempirischen Rechnungen.

*Für meinen lieben Mann Olaf
und meine Familie*

Aus dieser Arbeit publizierte Ergebnisse

1. *Synthesis of New Catalysts Containing an N–P=O Structural Unit for the Enantioselective Reduction of Prochiral Ketones*
Viola Peper, Jürgen Martens, *Electron. Conf. Trends Org. Chem. [CD-ROM]* 1995 (Pub. **1996**), Paper 15 (Eng.), Eds. H.S. Rzepa, C. Leach, J. M. Goodman, Royal Society of Chemistry: Cambridge, UK.
2. *New β -Amino Alcohols as Chiral Ligands for the Catalytic Enantioselective Reduction of Prochiral Ketones and the Nucleophilic Addition of Diethylzinc to Benzaldehyde*
Viola Peper, Jürgen Martens, *Chem. Ber.* **1996**, 129, 691-695.
3. *New Chiral Oxazaphospholidine Oxides as Highly Efficient Catalysts in the Enantioselective Reduction of Ketones*
Viola Peper, Jürgen Martens, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8351-8354.

Weitere Veröffentlichungen zum Thema

4. *Synthesis of New, Chiral 1,3,2-Oxazaphospholidine-Borane Complexes and Attempts to Apply Them in the Stereoselective Synthesis*
Viola Peper, Klaus Stingl, Hajo Thümler, Wolfgang Saack, Detlev Haase, Siegfried Pohl, Sylvain Jugé, Jürgen Martens, *Liebigs Ann.* **1995**, 2123-2131.

Weitere Ergebnisse sind zur Veröffentlichung vorgesehen.

1 Einleitung

»Das Leben wie es sich uns darstellt, ist von der Asymmetrie des Universums und den sich daraus ergebenden Konsequenzen bestimmt.« sagte der junge Louis Pasteur nach seinen bemerkenswerten Entdeckungen zur molekularen Chiralität¹. Dieser nahezu philosophische Aphorismus verdient noch mehr Anerkennung, vergegenwärtigt man sich, daß die damaligen Forscher noch keine Vorstellung über die räumliche Anordnung der Atome in einem Molekül hatten, wurde das Tetraedermodell des Kohlenstoffatoms doch erst 25 Jahre später entwickelt². Heute ist bekannt, daß Enantiomere von Natur- und Wirkstoffen mit einer chiralen Umgebung unterschiedlich in Wechselwirkung treten und damit differierende biologische Aktivitäten aufweisen³. So divergieren beispielsweise optische Isomere pharmakologisch wirksamer Verbindungen häufig hinsichtlich ihrer physiologischen Aktivität, ihrem Wirkungsmechanismus und Metabolismus sowie ihrer Toxizität und Nebenwirkungen⁴. Ein gesteigertes öffentliches Interesse an chiralen Wirkstoffen besteht seit den sechziger Jahren, ausgelöst durch die besonders tragischen Auswirkungen der *Contergan-Affäre*⁵. Während zunächst angenommen wurde, daß diese schweren Geburtsfehler durch Einsatz des reinen (*R*)-Enantiomers hätten verhindert werden können⁶, ist mittlerweile bekannt, daß die reinen Isomere des Thalidomids durch Ringöffnung des Phthalimidringes (mit einer Halbwertszeit von 4-5 Stunden in einer Pufferlösung des pH-Wertes 7.4 und weniger als 10 Minuten im Blut⁷) racemisieren. Eine weitaus bessere Rechtfertigung für den Einsatz reiner Enantiomere stellen die 2-Arylpropionsäure-Derivate, die sog. "profen"-Derivate dar⁸. Diese nicht-steroiden, entzündungshemmenden Medikamente enthalten alle ein Chiralitätszentrum und liegen als Racemate vor. Die entzündungshemmende Wirkung beruht allerdings nur auf dem (*S*)-Enantiomer während das (*R*)-Enantiomer inaktiv ist⁹. Diese unterschiedliche stereospezifische Wirkung der Enantiomere ist *in vivo* wesentlich weniger ausgeprägt als *in vitro*. In einigen Fällen weisen die beiden Enantiomere *in vivo* sogar die gleiche Wirksamkeit auf. Die Ursache hierfür ist eine zufällige metabolische Inversion des inaktiven (*R*)-Enantiomers in sein (*S*)-Pendant¹⁰. Diese in den frühen Siebziger Jahren anhand des häufig verabreichten Ibuprofens aufgedeckte Reaktion bzw. Inversion ereignet sich bei den meisten "profen"-Derivaten *in vivo* in dem Gros der Tierarten einschließlich des Menschen¹¹. Damit wird klar, daß es nahezu unmöglich ist nach Verabreichung eines "profen"-Racemats die exakte Wirkdosis im Körper zu ermitteln. Nur der Einsatz des pharmakologisch aktiven (*S*)-Enantiomers ermöglicht eine exakte Applikation des Medikamentes.

Seit etwas mehr als fünfzehn Jahren konzentriert sich die Entwicklung chiraler Arzneimittel, aufgrund der oben angeführten Gründe, zunehmend auf einzelne Stereoisomere¹² um somit den "stereochemischen Ballast" auszuschließen¹³. Darüber hinaus verlangen die staatlichen Behörden seit einiger Zeit bei der Neuzulassung racemischer Pharmawirkstoffe Einzelnachweise für jedes Enantiomer bezüglich seiner Wirksamkeit^{12,14}. Der Abbildung 1 ist

die bis zur Jahrtausendwende prognostizierte Zunahme totalsynthetisch erzeugter enantiomerenreiner Arzneimittel am Gesamtmarkt zu entnehmen¹⁵. Der zu erwartende Trend spiegelt sich bereits in der Tabelle der umsatzstärksten Arzneimittel des Jahres 1994 wieder¹⁶. Auf den ersten zehn Plätzen finden sich neben sechs achiralen, schon drei synthetische Enantiomere und nur noch ein racemischer Pharmawirkstoff.

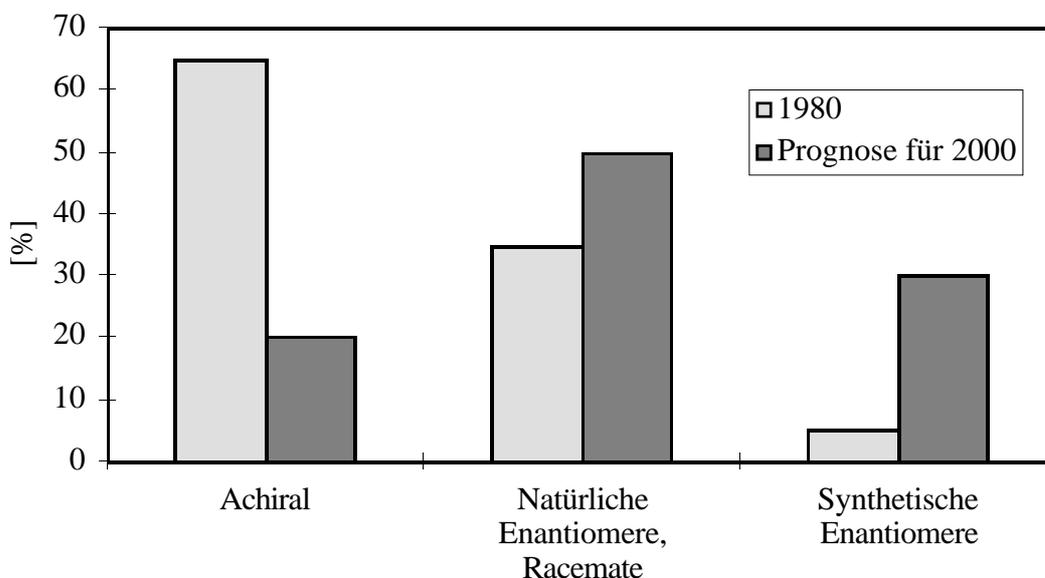


Abb. 1 Der Anteil chiraler Pharmaprodukte am Gesamtmarkt¹⁷.

Vor diesem Hintergrund und auch im Hinblick auf die "chirale Ökonomie"¹⁸ wird der große Bedarf an effizienten Verfahren zur Synthese enantiomerenreiner Natur- und Wirkstoffe verständlich. Dies gilt nicht nur für die Herstellung von Pharmawirkstoffen, sondern auch für die Synthese von Nahrungs- und Futtermitteladditiven sowie von Agrochemikalien¹⁹.

Die möglichen Synthesestrategien um zu enantiomerenreinen Verbindungen zu gelangen werden unter dem von Seebach²⁰ geprägten Begriff der *Enantiomerically-Pure-Compound-Synthesis* (EPC-Synthese) zusammengefaßt. Hierunter fallen die drei klassischen Methoden: (a) die *Racematspaltung*²¹, bei der am Ende einer Synthesesequenz ein Enantiomeres als Abfallprodukt anfällt oder dieses erneut racemisiert wird. Bei (b) der "*ex-chiral-pool*"-Synthese^{22,23g} steht im allgemeinen nur ein optischer Antipode des natürlichen Materials im Überschuß zur Verfügung. Synthesen, die unter Ausnutzung dieser beiden Methoden verlaufen, müssen häufig als unwirtschaftlich oder sogar unpraktikabel angesehen werden. Die Forderung nach "chiraler Ökonomie" erfüllt am ehesten (c) die *stereoselektive (traditionell: asymmetrische) Synthese*²³. Nach dieser Methode werden unter intermediärer Mitwirkung eines enantiomerenreinen Reaktanden prochirale Einheiten

durch die Energiedifferenz der zu durchlaufenden diastereomorphen Übergangszustände in ungleiche Anteile von stereoisomeren Produkten transformiert. Der optisch aktive Reaktand kann ein Enzym, ein Lösungsmittel, ein synthetisches oder natürliches Auxiliar sein.

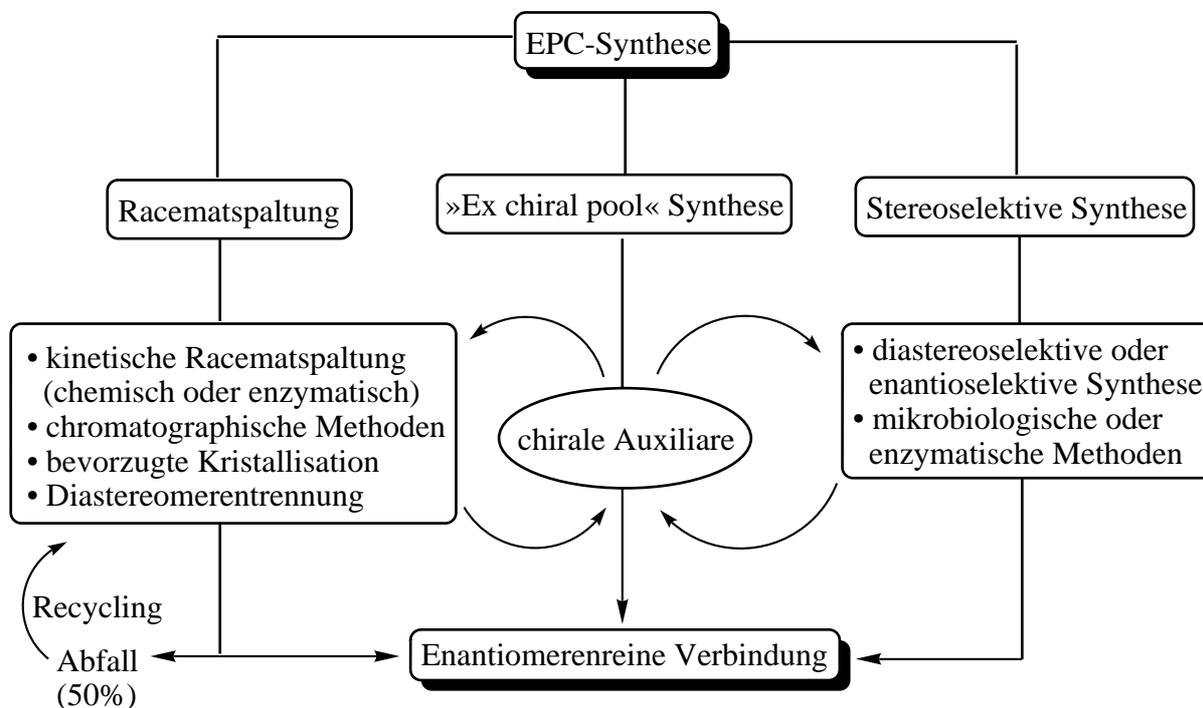


Abb. 2 Die EPC-Synthese

Die stereoselektive Synthese unterteilt sich in (a) die *diastereoselektive Synthese*, bei der Verbindungen mit definierter relativer Konfiguration aufgebaut werden und (b) die *enantioselective Synthese*, bei der Verbindungen mit definierter absoluter Konfiguration aufgebaut werden.

In der klassischen diastereoselektiven Reaktion erfolgt der Asymmetrietransfer auf eine prochirale Struktureinheit *intramolekular* durch einen kovalent gebundenen chiralen Hilfsstoff. Das chirale Auxiliar kann nach der Transformation der gewünschten Stereoinformation auf die prochirale Gruppe wieder abgespalten werden.

Bei der enantioselectiven Reaktion²⁴ erfolgt die Induktion von Stereoinformation *intermolekular* durch einen *externen* optisch aktiven Liganden (chirales Solvens, chiral modifiziertes Reagenz etc.), der nicht kovalent an die prochirale Struktureinheit gebunden ist. Da das chirale Auxiliar nur kurz an den diastereomorphen Übergangszuständen teilnimmt, wird sein Einsatz in katalytischen Mengen möglich, was besonders aus ökonomischer Sicht wünschenswert ist.

Darüber hinaus verringert sich bei dieser Reaktionsführung die Synthesesequenz im günstigsten Fall um zwei Schritte, nämlich Bindung und Abspaltung des chiralen Auxiliars.

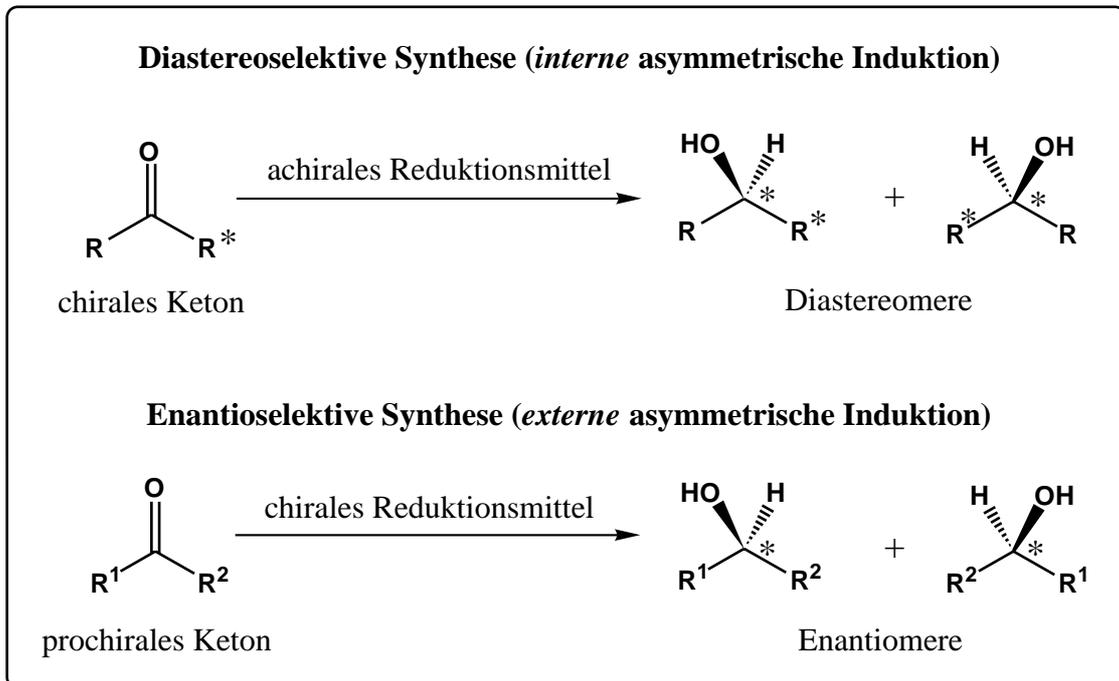


Abb. 3 Schematische Darstellung einer diastereoselektiven und enantioselektiven Synthese am Beispiel der Ketonreduktion.

Die Natur hat im Laufe der Evolution mit den Enzymen chirale Katalysatoren hervorgebracht unter deren Mitwirkung die für Mensch, Tier und Pflanze nötigen optisch aktiven Verbindungen i. allg. in enantiomerenreiner Form synthetisierbar sind. Die Entwicklung sogenannter "Chemzyme", synthetische Analoga der Enzyme, war lange Zeit ein großes Problem für den präparativ arbeitenden Chemiker. Erst in den vergangenen zwei Jahrzehnten wurden beachtliche Erfolge und zukunftsweisende Fortschritte erzielt^{23n,24a,25}.

2 Vorüberlegung und Zielsetzung

Das Ziel dieser Arbeit ist die Synthese und Anwendung neuer phosphorhaltiger Chiralica in diastereoselektiven und enantioselektiven Synthesen. Damit die stereoselektiven Synthesen möglichst effektiv verlaufen, sollten die optisch aktiven Hilfsstoffe die Anforderungen moderner Chiralica erfüllen, d. h. sie sollten folgenden Erwartungen entsprechen^{23h}:

- Hohe Enantiomerenreinheit des chiralen Auxiliars
- Zugänglichkeit beider Enantiomere
- Interne Epimerisierungs- bzw. Racemisierungskontrolle
- Möglichkeit des Recyclings des chiralen Hilfsstoffes
- Ökonomisches Herstellungsverfahren
- Einsatz als *externer* Ligand (möglichst in katalytischer Konzentration)
- Hohe Stereo- und Regioselektivität und geringe Substratspezifität

Die Chiralica werden häufig durch synthetische Veränderung optisch aktiver Naturstoffe ("chiral pool") oder in neuerer Zeit durch Modifikation nicht natürlicher, industriell hergestellter chiraler Verbindungen ("new pool") erhalten. Besonders interessant sind dabei neben den Zuckern die α -Aminosäuren^{22d,26}. Unter letzteren nehmen die cyclischen und bicyclischen Vertreter, wie (*S*)-Prolin (*S*)-**4** und dessen 4-Hydroxyderivat²⁷, (*all-R*)-Octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-2-carbonsäure (*all-R*)-**1b** etc., aufgrund der starren Ringstruktur, die für ein hohes Induktionspotential in stereoselektiven Synthesen verantwortlich ist, eine Sonderstellung ein.

In der vorliegenden Abhandlung soll zum einen ausgehend von der bicyclischen α -Aminosäure (*all-R*)-**1b**, einem bei der Synthese des ACE-Inhibitors Ramipril der Hoechst AG in Form des Benzylesters anfallenden Abfallstoffes, und dessen (*all-S*)-Enantiomer²⁸ (*all-S*)-**1b** neue phosphorhaltige Chiralica dargestellt werden. Bei diesen beiden α -Aminosäuren sowie bei der (*all-S*)-Octahydroindolincarbonsäure (*all-S*)-**2** besteht durch die Anwesenheit von drei stereogenen Zentren die Möglichkeit einer molekulinternen Epimerisierungserkennung. Eine Epimerisierung würde zu Diastereomeren führen, deren Existenz z. B. NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden könnte.

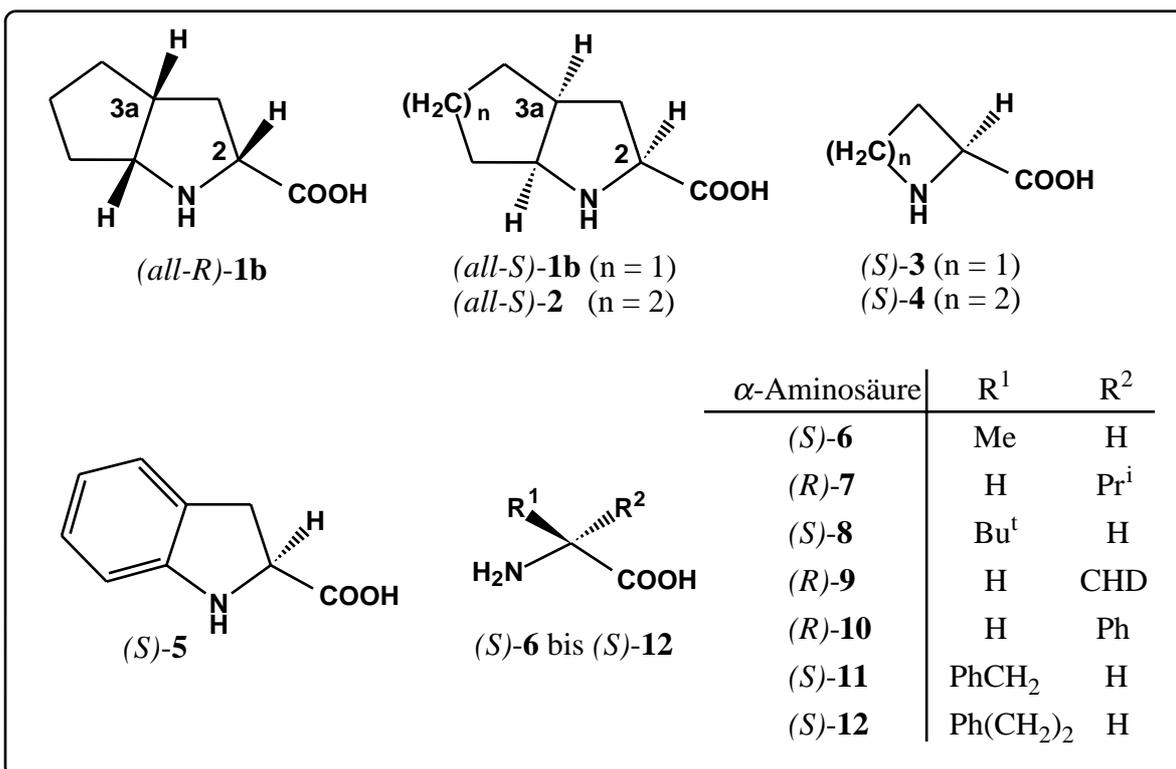


Abb. 4 In dieser Arbeit verwendete α -Aminocarbonsäuren als Precursor für die stereoselektive Synthese (CHD = Cyclohexa-1,4-dienyl-Rest²⁹).

Darüber hinaus soll die wenig verwendete (*S*)-Azetidincarbonsäure (*S*)-**3**, das (*S*)-Prolin (*S*)-**4** und die (*S*)-Indolincarbonsäure (*S*)-**5** zum Einsatz kommen. Ein Hauptaugenmerk wird bei den aliphatischen Vertretern auf das unnatürliche (*S*)-*tert.*-Leucin (*S*)-**8** als Precursor für die Synthese neuer chiraler Auxiliare gelegt.

Eine weitere Quelle für attraktive Chiralica bieten käufliche Pharmawirkstoffe wie z. B. Penbutolol (Betapressin[®]) (*S*)-**13** und Propanolol (Dociton[®]) (*S*)-**14** vom Aryloxypropanolamin-Typ. Diese als β -Rezeptorenblocker wirkenden Substanzen verfügen über eine 1,2-Aminoalkoholfunktion. Während das Penbutolol in enantiomerenreiner Form angeboten wird, wird das Propanolol als Racemat abgegeben. Im letzteren Fall müssen die einzelnen Enantiomere des Wirkstoffes daher zuvor durch eine Racematspaltung dargestellt werden.

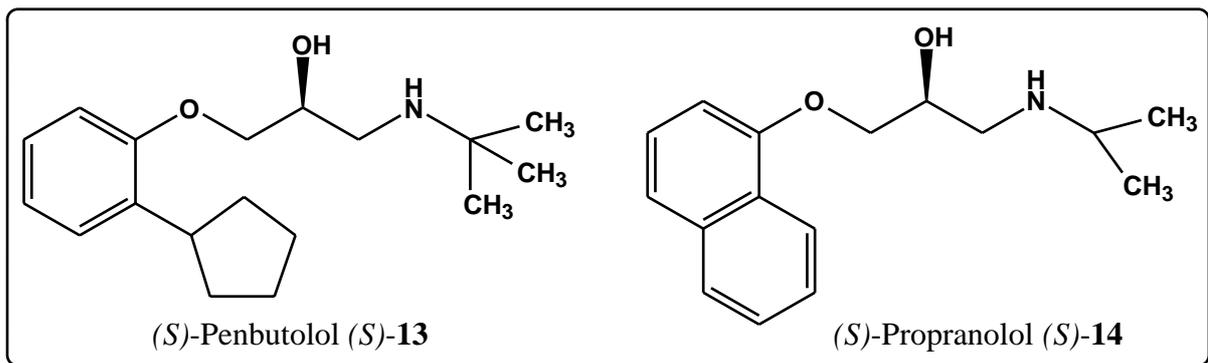


Abb. 5 In dieser Arbeit für die stereoselektive Synthese verwendete Pharmawirkstoffe.

Die neu synthetisierten phosphorhaltigen Reagenzien sollen sowohl in diastereoselektiven Synthesen (Darstellung chiraler Methoxyphosphin-Boran-Komplexe und Phosphinsäureester) als auch enantioselectiven Synthesen (Reduktion von Ketonen und Iminen sowie C-C-verknüpfende Reaktionen) eingesetzt und hinsichtlich ihrer katalytischen und induktiven Fähigkeit untersucht werden.

3 Spezifikation der Chiralität am Phosphoratom

Ein Blick in die Literatur macht die Notwendigkeit dieser kurzen Passage deutlich. Exemplarisch soll hier das 2-Phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-oxid³⁰ **15** betrachtet werden, das auf die gleiche Art und Weise von *Jugé*³¹ und *Buono*³² synthetisiert wurde. Während *Jugé* das Phosphoratom in seinen Publikationen als (*R_P*)-konfiguriert beschreibt, spricht *Buono* von einer (*S_P*)-Konfiguration.

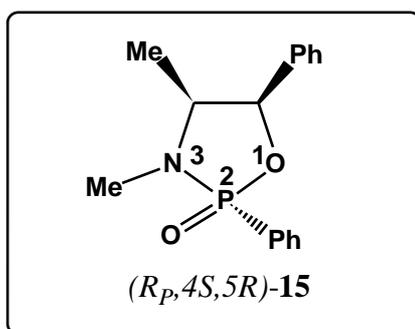


Abb. 6 Anwendung der *Cahn-Ingold-Prelog*-Nomenklatur auf das (*R_P,4S,5R*)-3,4-Dimethyl-2,5-diphenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-oxid (*R_P,4S,5R*)-**15**.

Die Ursache für die Zuordnung entgegengesetzter Deskriptoren ist in der Vernachlässigung einer der vier Valenzbindungskonventionen der *Cahn-Ingold-Prelog*-Nomenklatur (CIP-System)³³ begründet, die festlegt, daß

»Beiträge von d-Orbitalen an die Bindungen quadriliganter Atome vernachlässigt werden.«

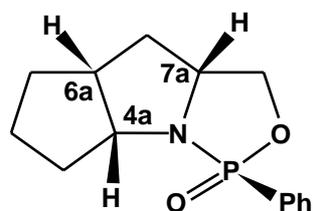
Basierend auf dieser Konvention müssen P=O-, P=S- etc. Bindungen in Phosphor(V)-Verbindungen formal als Einfachbindung betrachtet werden. Die Betrachtung der P=O-, P=S- etc. Bindungen als Doppelbindung würde die Anwendung der Konvention der Duplikatdarstellung erfordern, wodurch sich eine falsche Prioritätenreihenfolge ergäbe. Die korrekte Rangfolge der Prioritäten nach dem CIP-System für das Molekül **15** lautet also: (P)–O–C > "(P)=O" > (P)–N > (P)–Ph, d. h. der obigen Verbindung kommt somit am Phosphoratom die (*R*)-Konfiguration zu.

Bezeichnung der Stereochemie von phosphorhaltigen Octahydrocyclopenta[b]pyrrol-2-carbonsäure-Derivaten

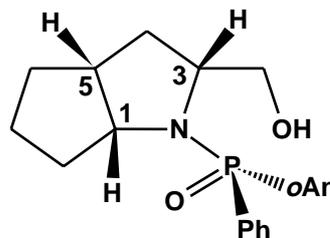
In dieser Arbeit wird um der Übersichtlichkeit willen für Phosphorderivate der Octahydrocyclopenta[b]pyrrol-2-carbonsäure folgende Schreibweise verwendet:

(all-Deskriptor, Deskriptor_P)

Der mit dem tiefgestellten Buchstabe *P* versehene Deskriptor beschreibt die Konfiguration am Phosphoratom des betrachteten phosphorhaltigen Octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-2-carbonsäure-Derivats. Die Bezeichnung *all-Deskriptor*, hier als Beispiel *all-R*, beschreibt stets nur die Konfiguration der stereogenen Kohlenstoffatome des Octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-Ringes, z. B.:



$(4aR, 6aR, 7aR) = (all-R)$



$(1R, 3R, 5R) = (all-R)$

Für den weiteren Verlauf dieser Arbeit ergibt sich somit für diese beiden Verbindungen die stereochemische Bezeichnung $(all-R, S_P)$ -, der noch die charakteristische Verbindungsnummer angehängt wird.

Aufklärung der Stereochemie an einem neu generierten Chiralitätszentrum am Phosphor

Im Rahmen dieser Arbeit ist es gelungen die Stereochemie an dem neu entstehenden Chiralitätszentrum am Phosphor der 2-Dimethyl-, 2-Phenyl- und 2-Alkyl-1,3,2-oxazaphospholidine ($R_P, 5S$)-**20c**, ($R_P, 8aS$)-**24e**, ($all-R, S_P$)-**26c** und ($all-R, S_P$)-**26d** (Kap. 4.1.3) sowie der 2-Phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-oxide ($R_P, 3aS$)- und ($S_P, 3aS$)-**34f** und ($R_P, 3aS$)-**34g** (Kap. 5.2.1) mit Hilfe der NMR-Spektroskopie zuzuordnen. Die bevorzugte Konfiguration des 2-Phenyl-1,3,2-

oxazaphospholidins ($RS_P,4S$)-**24b** und damit auch die Stereochemie am Phosphoratom des 2-Phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-Boran-Komplexes ($S_P,4S$)-**31f** kann mit Hilfe von semiempirischen Rechnungen aufgeklärt werden (Kap. 5.1.1). Bei dem 2-Phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-oxid ($all-R,S_P$)-**34h** gelingt die Aufklärung der Konfiguration am P-Atom, indem diese Verbindung durch eine definierte Reaktion aus einem stereochemisch determinierten Edukt synthetisiert wird (Kap. 5.2.1). Hierüber ist dann auch die Bestimmung der Stereochemie am P-Atom der drei Stereoisomeren ($all-R,R_P$)-, ($all-S,S_P$)- und ($all-S,R_P$)-**34h** möglich. Bei diesen genannten Molekülen wird in der vorliegenden Arbeit bereits bei ihrer Synthese die jeweilige Konfiguration angegeben.

4 Synthese optisch aktiver Phosphor(III)-Verbindungen

4.1 Synthese chiraler 1,3,2-Oxazaphospholidine

Ein Weg zur Darstellung von optisch aktiven Phosphorverbindungen besteht in der Umsetzung von geeigneten Phosphorverbindungen mit β -Aminoalkoholen, in denen das Phosphoratom im entstehenden 1,3,2-Oxazaphospholidin ein Chiralitätszentrum ist. In der Literatur finden sich u. a. die Umsetzungen von Phosphortrichlorid und Tris(dimethylamino)phosphin mit (*1R,2S*)- und (*1S,2R*)-Ephedrin oder (*S*)-Prolinol als optisch aktive Aminoalkohol-Komponenten zu bisweilen diastereomerenreinen P-(III)-1,3,2-Oxazaphospholidinen nach einfacher Destillation (**Abb. 7, A, B**)³⁴. Ausgehend von diesen reaktiven Spezies wurden interessante Reaktionen durchgeführt³⁵. So setzten beispielsweise *Brown* et al.³⁶ das 2-Chlor-1,3,2-oxazaphospholidin von (*1R,2S*)-Ephedrin mit verschiedenen Grignard-Reagenzien um und erhielten nach anschließender Oxidation mit *tert.*-Butylhydroperoxid die entsprechenden 2-Organo-1,3,2-oxazaphospholidin-2-oxide mit hoher Diastereomerenreinheit. Verschiedene 2-Dimethylamino-1,3,2-oxazaphospholidine wurden erfolgreich als effektive Auxiliare in der enantioselektiven konjugierten Addition von Organokupferreagenzien an α,β -ungesättigte Enone zur Synthese β -substituierter Carbonylverbindungen eingesetzt^{35b}.

Im Jahr 1984 gelang *Richter*³⁷ die erfolgreiche Synthese von chiralen 2-Alkyl- und 2-Aryl-1,3,2-oxazaphospholidinen (**Abb. 7, A, B**). Dabei führte die Umsetzung von chiralen Phosphorverbindungen mit achiralen Aminoalkoholen nur zu mäßigen Diastereoselektivitäten (max. d_v [%] = 60:40)³⁸. Mit achiralen Phosphorverbindungen und den chiralen Aminoalkoholen (*1R,2S*)-Ephedrin und (*S*)-Prolinol hingegen wurden Diastereomerenverhältnisse bis zu d_v [%] = 97.5:2.5 erhalten. Gleichzeitig stellte *Richter* eine zunehmende Diastereoselektivität in der Reihe $R = \text{Me} < \text{Ph} < \text{Bu}^t$ fest, die offensichtlich durch den zunehmenden sterischen Anspruch der Substituenten am P(III)-Atom bestimmt wird. Eine hohe Diastereoselektivität beobachteten *Peper* und *Stingl*³⁹ 1995 auch bei den auf der (*S*)-Azetidincarbonsäure (*S*)-**3** und der (*all-R*)-Octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-2-carbonsäure (*all-R*)-**1b** basierenden 2-Phenyl- und 2-Dimethyl-1,3,2-oxazaphospholidinen (**Abb. 7, C, D**).

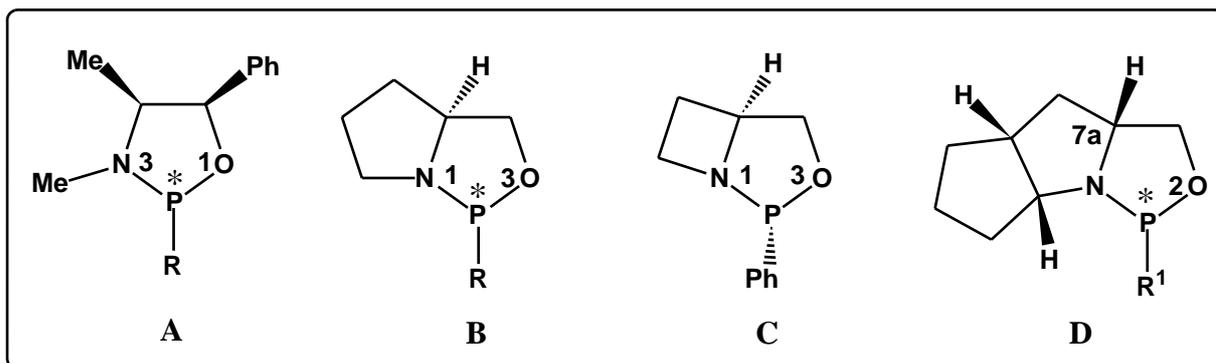


Abb. 7 Einige bisher synthetisierte 1,3,2-Oxazaphospholidine ($R = \text{Cl, Me, Ph, Bu}^t, \text{NMe}_2$, $R^1 = \text{Ph, NMe}_2$).

Die 2-Alkyl- bzw. 2-Aryl-1,3,2-oxazaphospholidine sind geeignete Ausgangsverbindungen zur Synthese verschiedener Organophosphorverbindungen, wobei die sukzessive Spaltbarkeit der P–O- und P–N-Bindung ausgenutzt werden kann. So kommt es bei der Reaktion eines Alkyl- oder Arylhalogenids mit einem 2-Phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin zunächst zur Spaltung der P–O-Bindung³¹. Das durch die *Michaelis-Arbuzov*-Reaktion entstandene Phosphinamid kann anschließend durch saure Methanolyse unter Spaltung der P–N-Bindung in einen chiralen Phosphinsäureester überführt werden (siehe hierzu Kap. 5.2.1.1.2). 1,3,2-Oxazaphospholidine lassen sich auch durch Oxidation mit *tert.*-Butylhydroperoxid in die entsprechenden 2-Organo-1,3,2-oxazaphospholidin-2-oxide^{35b,40} oder durch Behandlung mit Boran-THF-Lösung in 2-Boran-1,3,2-oxazaphospholidin-Komplexe^{39a,41} überführen. In diesen Phosphorverbindungen lassen sich ebenfalls nacheinander die P–O- und P–N-Bindung spalten, wodurch chirale Phosphinsäureester bzw. Methoxyphosphin-Boran-Komplexe erhalten werden.

4.1.1 Synthese chiraler 2-Dimethylamino-1,3,2-oxazaphospholidine und eines 2-Dimethylamino-1,3,2-diazaphospholidins

Wie bereits erwähnt sind dimethylamino-2-substituierte 1,3,2-Oxazaphospholidine durch eine zweifache Deaminierung von Tris(dimethylamino)phosphin mit chiralen β -Aminoalkoholen mit hoher Diastereoselektivität zugänglich. Verbindungen dieser Art können zur Bestimmung der Enantiomerenreinheit von chiralen Alkoholen und Thiolen durch die ³¹P-NMR-Spektroskopie verwendet werden⁴².

Anknüpfend an die beschriebenen Arbeiten sollen durch Umsetzung von optisch reinen β -Aminoalkoholen mit Tris(dimethylamino)phosphin neue chirale 1,3,2-Oxazaphospholidine synthetisiert werden. Hierfür werden (*R*)-Valin (*R*)-**7** und (*S*)-*tert.*-Leucin (*S*)-**8** zunächst formyliert und das Formamid anschließend mit LiAlH_4 zu den *N*-methylierten 1,2-Aminoalkoholen (*R*)-**16** und (*S*)-**17** reduziert.

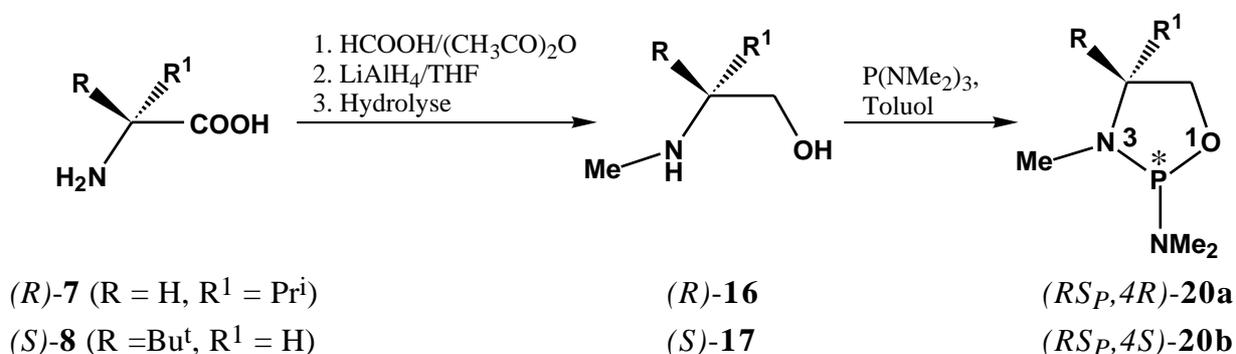


Abb. 8 Synthese neuer 1,3,2-Oxazaphospholidine aus aliphatischen β -Aminoalkoholen.

Die (*S*)-Azetidincarbonsäure (*S*)-**3** und die (*S*)-Indolincarbonsäure (*S*)-**5** werden durch Reduktion mit LiAlH_4 in die β -Aminoalkohole (*S*)-**18** und (*S*)-**19** überführt. Mit den chiralen Pharmawirkstoffen (*S*)-Penbutolol (*S*)-**13** und (*S*)-Propranolol (*S*)-**14** liegen bereits die einzusetzenden β -Aminoalkohole vor.

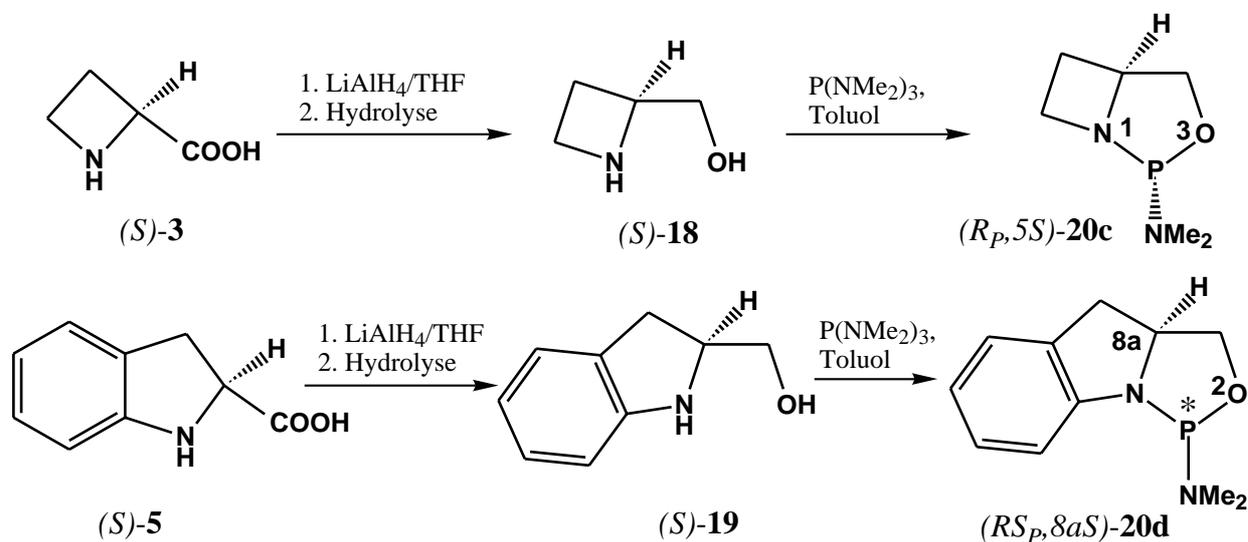


Abb. 9 Syntheschemata zur Darstellung von 2-Dimethylamino-1,3,2-oxazaphospholidinen aus cyclischen β -Aminoalkoholen.

Die β -Aminoalkohole werden schließlich mit der äquimolaren Menge Tris(dimethylamino)phosphin in abs. Toluol 4.5 Tage unter Rückfluß erhitzt und die entstandenen 2-Dimethylamino-1,3,2-oxazaphospholidine nach Destillation mit Diastereomerenverhältnissen zwischen 70:30 bis >95:5 erhalten. Da die 1,3,2-Oxazaphospholidine **20** sehr oxidations- und hydrolyseempfindlich sind, ist es nicht gelungen die Diastereomere chromatographisch in die einzelnen Diastereomere zu trennen. Bei der Destillation ist in zwei von drei Fällen keine bzw. nur eine geringfügige Anreicherung eines Diastereomers zu beobachten (**Tab. 1**).

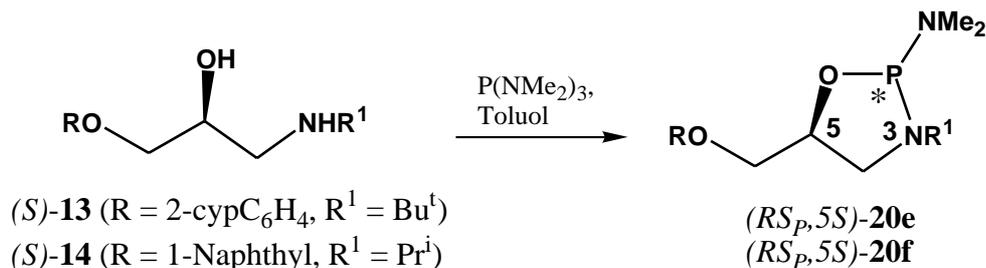


Abb. 10 Darstellung neuer 1,3,2-Oxazaphospholidine aus chiralen Pharmawirkstoffen (cyp = Cyclopentyl-Rest).

Die höchste Diastereomerenreinheit weist das aus dem 4-gliedrigen Heterocyclus synthetisierte 1,3,2-Oxazaphospholidin ($R_P, 5S$)-**20c** auf, dessen Konfiguration am P-Atom mit Hilfe der NMR-Spektroskopie zugeordnet werden konnte (Kap. 4.1.3). Dieses erfreuliche Resultat ist wohl auf die konformative Starrheit des cyclischen β -Aminoalkohols (S)-**18** zurückzuführen. Einen vergleichbaren dv -Wert bestimmten *Buono et al.*^{34e} bei der Synthese des 2-Dimethylamino-1,3,2-oxazaphospholidins **B** ($R = \text{NMe}_2$, **Abb. 7**) aus (S)-Prolinol (dv [%] = 96:4 nach Destillation). Die Diastereoselektivität bei der Verwendung des *sek.* Aminoalkohols (S)-**17**, der am stereogenen C-Atom eine *tert.*-Butylgruppe trägt, ist mit 91:9 sehr hoch. Befindet sich hingegen an dem stereogenen C-Atom eine Isopropylgruppe wie in dem β -Aminoalkohol (R)-**16**, dann ist das Diastereomerenverhältnis (dv [%] = 70:30) merklich schlechter. Die aus den beiden chiralen Pharmawirkstoffen, (S)-**13** mit einer *tert.*-Butylgruppe am Stickstoffatom und (S)-**14** mit einer Isopropylgruppe am N-Atom, zugänglichen 1,3,2-Oxazaphospholidine ($R_S\text{P}, 5S$)-**20e** und ($R_S\text{P}, 5S$)-**20f** weisen ähnliche Diastereoselektivitäten auf.

Tab. 1 Diastereomerenverhältnisse der chiralen 2-Dimethylamino-1,3,2-oxazaphospholidine **20a-f**

2-Dimethylamino-1,3,2-oxazaphospholidin	<i>dv</i> [%] vor der Destillation	<i>dv</i> [%] nach der Destillation
(<i>RS_P</i> ,4 <i>R</i>)- 20a	n. b.	70:30 ^{a)}
(<i>RS_P</i> ,4 <i>S</i>)- 20b	88:12 ^{a)}	91:9 ^{b)}
(<i>R_P</i> ,5 <i>S</i>)- 20c	n. b.	>95:5 ^{a)}
(<i>RS_P</i> ,8 <i>aS</i>)- 20d	63:37 ^{a)}	83:17 ^{b)}
(<i>RS_P</i> ,5 <i>S</i>)- 20e	n. b.	83:17 ^{a)}
(<i>RS_P</i> ,5 <i>S</i>)- 20f	80:20 ^{a)}	80:20 ^{b)}

a) ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt, b) ³¹P-NMR-spektroskopisch bestimmt.

Das Grundgerüst der neu synthetisierten Verbindung (*all-R,RS_P*)-**23** ist ein 2-Dimethylamino-1,3,2-diazaphospholidin. Verbindungen dieser Art wurden erfolgreich von *Alexakis* et al.^{42,43} als *chiral derivatizing agents* (CDAs) eingesetzt. Bei dieser Anwendung wird die Eigenschaft ausgenutzt, daß in Diazaphospholidinen vorzugsweise die exocyclische P–N-Bindung⁴⁴ durch beispielsweise Alkohole oder Thiole⁴² gespalten wird.

Ausgehend von der (*all-R*)-Octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-2-carbonsäure (*all-R*)-**1b**, die hydrogenolytisch nach dem Verfahren der katalytischen Festphasenhydrierung (Catalytic-Transfer-Hydrogenation) in siedendem Cyclohexen als Wasserstoffdonor und Palladium auf Kohle (10% Pd auf Kohle, 51.1% Wasser) als Katalysator aus seinem Benzylester (*all-R*)-**1a** herstellbar ist, läßt sich die neue Verbindung (*all-R,RS_P*)-**23** über weitere fünf Stufen darstellen. Zunächst wird (*all-R*)-**1b** durch Umsetzung mit Chlorameisensäurebenzylester unter basischen Bedingungen am Stickstoffatom geschützt und anschließend über die intermediäre Bildung des gemischten Anhydrids mit Chlorameisensäureethylester und nachfolgender Kupplungsreaktion mit Anilin in das Amid (*all-R*)-**21** überführt. Die Abspaltung der Schutzgruppe erfolgt wiederum durch die Festphasenhydrierung mit Cyclohexen und Pd/C. Das erhaltene freie Amid wird mit einem achtfachen Überschuß an LiAlH₄ zu dem Diamin (*all-R*)-**22** reduziert und dann, analog den β-Aminoalkoholen, mit Tris(dimethylamino)phosphin zu (*all-R,RS_P*)-**23** umgesetzt. Nach einer Kurzwegdestillation wird das 1,3,2-Diazaphospholidin als Diastereomergemisch mit einem *dv*-Wert von 87:13 erhalten. Ausgehend von dem (*all-R*)-(Octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-2-yl)methanol (*all-R*)-**25** (**Abb. 13**) wurde von *Stingl*^{39b} das bereits eingangs aufgeführte 2-Dimethylamino-1,3,2-oxazaphospholidin **D** (R¹ = NMe₂, **Abb. 7**) mit einer Diastereoselektivität von 88:12 synthetisiert. Der Einsatz des Diamins (*all-R*)-**22** anstelle des β-Aminoalkohols (*all-R*)-**25** führt somit zu keiner Verbesserung des Diastereomerenverhältnisses im resultierenden Produkt.

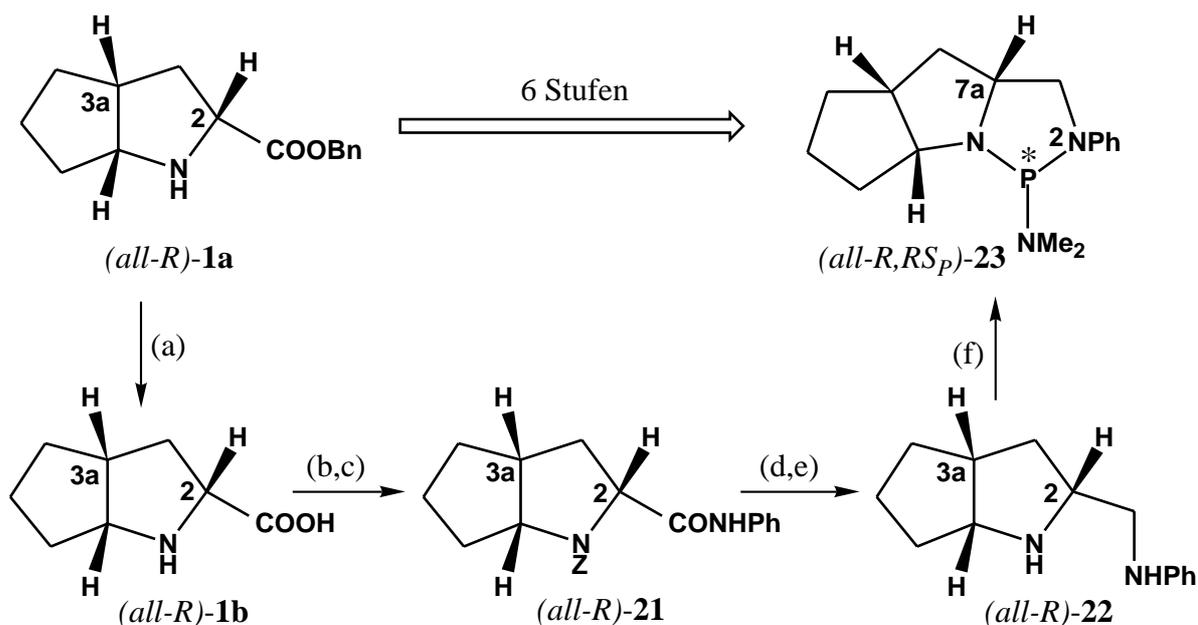


Abb. 11 Synthese eines neuen 2-Dimethylamino-1,3,2-diazaphospholidins.

- (a) Pd/C, Cyclohexen, (b) 1. ClCO₂CH₂Ph (= Z-Cl), 2. NaHCO₃, H₂O, 3. 6N HCl, (c) 1. ClCO₂Et, N-Methylmorpholin, 2. Anilin, (d) Pd/C, Cyclohexen, (e) LiAlH₄, THF (f) P(NMe₂)₃, Toluol.

4.1.2 Synthese chiraler 2-Alkyl- und 2-Aryl-1,3,2-oxazaphospholidine

2-Organo-1,3,2-oxazaphospholidine sind wichtige Precursor für die Synthese chiraler Phosphinsäureester bzw. Methoxyphosphin-Boran-Komplexe. Durch wenige Syntheseschritte sind aus diesen Verbindungen chirale Phosphine zugänglich, die wichtige Liganden für die enantioselective homogene katalytische Hydrierung von C=C- und C=O-Doppelbindungen darstellen⁴⁵.

In diesem Abschnitt wird die Synthese neuer optisch aktiver 2-Organo-1,3,2-oxazaphospholidine beschrieben, die dann in den folgenden Kapiteln bis hin zu Methoxyphosphin-Boran-Komplexen bzw. Phosphinsäureestern umgesetzt werden.

Die 2-Phenyl-1,3,2-oxazaphospholidine **24a-f** sind durch Umsetzung der korrespondierenden enantiomerenreinen β -Aminoalkohole mit Bis(diethylamino)phenylphosphin in siedendem Toluol zugänglich. Einige der erhaltenen 1,3,2-Oxazaphospholidine erwiesen sich bei der Destillation als nicht stabil. In diesen Fällen mußte daher von einer destillativen Reinigung abgesehen werden.

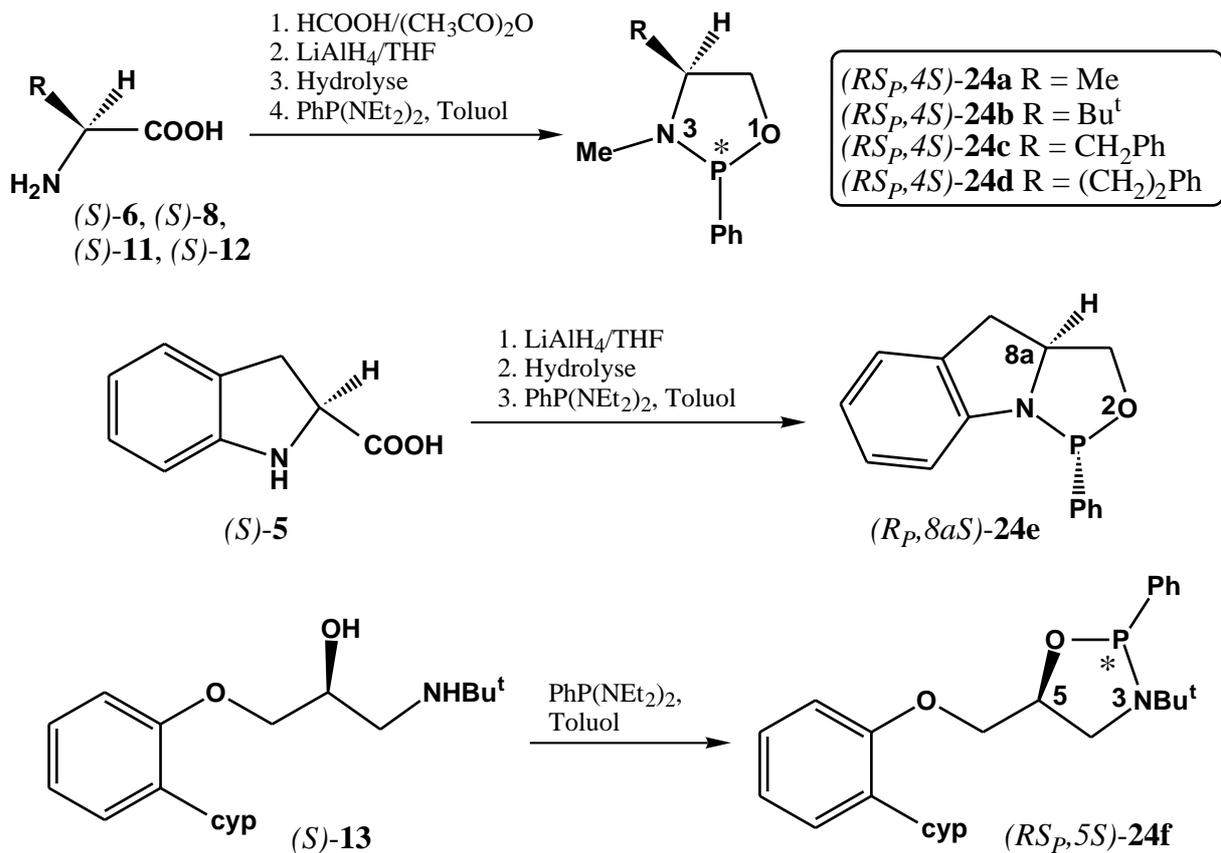


Abb. 12 Syntheseweg zur Darstellung neuer chiraler 2-Phenyl-1,3,2-oxazaphospholidine.

Wie der **Tab. 2** zu entnehmen ist, ließ sich nur das 1,3,2-Oxazaphospholidin (*R_P,8aS*)-**24e** diastereomerenrein darstellen. Dieses Resultat ist vermutlich auf die konformative Starrheit des eingesetzten cyclischen β -Aminoalkohols (*S*)-**5** und den von *Richter* bereits angesprochenen großen sterischen Anspruch der Phenylgruppe am P(III)-Atom zurückzuführen. Wird bei dieser Reaktion die nicht-proteinogene Aminosäure (*S*)-**8**, die eine *tert.*-Butylgruppe am stereogenen C-Atom trägt, eingesetzt, so läßt sich ein ähnlich guter *dv*-Wert (*dv* [%] = 89:11) beobachten wie bei dem 2-Dimethylamino-1,3,2-oxazaphospholidin (*R_{S,P},4S*)-**20b** (*dv* [%] = 88:12, **Tab. 1**). Die Synthese des 2-Phenyl-1,3,2-oxazaphospholidins (*R_P,5S*)-**C**^{39a} (**Abb. 7**) und der dimethylaminosubstituierten Verbindung (*R_P,5S*)-**20c** (**Tab. 1**) verläuft mit gleicher Diastereoselektivität (*dv* [%] >95:5). Demgegenüber weisen das phenylsubstituierte Oxazaphospholidin (*R_P,8aS*)-**24e** (*dv* [%] >95:5) und das literaturbekannte (*R_{S,P},4R*)-3-Methyl-4-(1'-methylethyl)-2-phenyl-[1,3,2]oxazaphospholidin^{39a} (*dv* [%] = 80:20) ein besseres Diastereomerenverhältnis auf als die entsprechenden 2-Dimethylamino-1,3,2-oxazaphospholidine (*R_{S,P},8aS*)-**20d** (*dv* [%] = 83:17) und (*R_{S,P},4R*)-**20a** (*dv* [%] = 70:30) [**Tab. 1**]. Die gleiche Tendenz ist auch bei *Stingl*^{39b} zu erkennen. Während das

2-Dimethylamino-1,3,2-oxazaphospholidin **D** ($R^1 = \text{NMe}_2$, **Abb. 7**) einen dv -Wert von 88:12 aufweist, wird bei der Verbindung **D** ($R^1 = \text{Ph}$, **Abb. 7**) ein dv -Wert von >95:5 beobachtet.

Sowohl der jeweilige Rest in der achiralen Phosphorverbindung als auch der Substituent am stereogenen C-Atom des β -Aminoalkohols beeinflussen die Diastereoselektivität der Reaktion. Befindet sich anstelle einer *tert.*-Butylgruppe eine Methylgruppe an dem stereogenen C-Atom, so ist eine Verschlechterung des Diastereomerenverhältnisses von dv [%] = 89:11 auf dv [%] = 57:43 (**Tab. 2**) festzustellen. Dieses Ergebnis steht mit früheren Resultaten⁴⁶ im Einklang. Demnach lässt sich im Fall der 2-Phenyl-1,3,2-oxazaphospholidine eine abnehmende Diastereoselektivität von $\text{Bu}^t > \text{Pr}^i > \text{EtMeCH} > \text{Me}$ beobachten.

Tab. 2 Diastereomerenverhältnisse der chiralen 2-Phenyl-1,3,2-oxazaphospholidine **24a-f**

2-Phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin	Rest am stereogenen C-Atom	dv [%] vor der Destillation	dv [%] nach der Destillation
<i>(R_SP, 4S)</i> - 24a	Me	57:43 ^{a)}	73:27 ^{a)}
<i>(R_SP, 4S)</i> - 24b	Bu ^t	89:11 ^{a)}	n. b.
<i>(R_SP, 4S)</i> - 24c	PhCH ₂	73:27 ^{a)}	n. b.
<i>(R_SP, 4S)</i> - 24d	Ph(CH ₂) ₂	66:34 ^{a)}	n. b.
<i>(R_P, 8aS)</i> - 24e	siehe Abb. 12	n. b.	>95:5 ^{a)}
<i>(R_SP, 5S)</i> - 24f	2-cypC ₆ H ₄ CH ₂ O	61:39 ^{b)}	n. b.

a) ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt, b) ¹³C-NMR-spektroskopisch bestimmt.

Die 2-Alkyl-1,3,2-oxazaphospholidine **26a-d** sind durch Umsetzung von Dichlorisopropylphosphin oder *tert.*-Butyldichlorphosphin mit dem entsprechenden β -Aminoalkohol und Triethylamin als Base in Toluol bei -5°C zugänglich. Allerdings konnte nur das *(R_SP, 4R)*-2,4-Diisopropyl-3-methyl-[1,3,2]oxazaphospholidin *(R_SP, 4R)*-**26a** durch Destillation analysenrein isoliert werden. In den übrigen Fällen wurden die 2-Alkyl-1,3,2-oxazaphospholidine als Rohprodukte mit einer Boran-THF-Komplexlösung in die korrespondierenden Boran-Komplexe überführt und dann auf dieser Stufe analysen- und diastereomerenrein gewonnen. Dieser Reaktionsschritt wird in dem Kapitel 5.1.1 ausführlich behandelt.

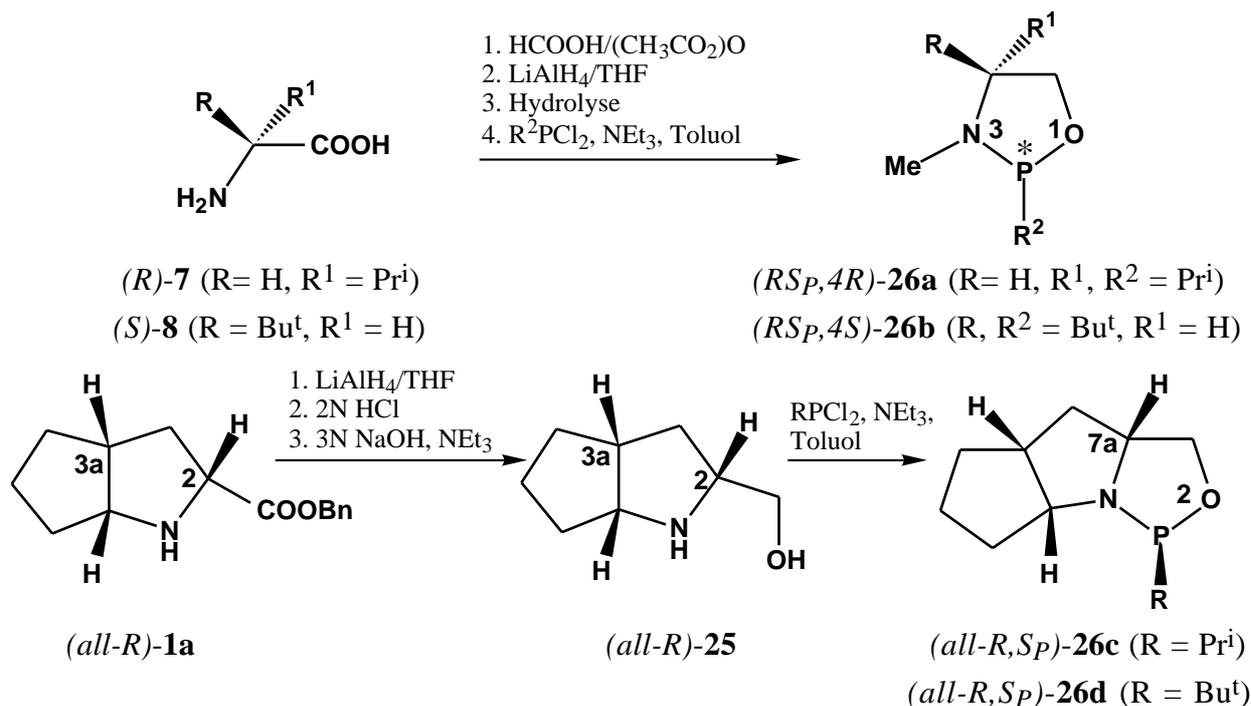


Abb. 13 Synthese neuer chiraler 2-Isopropyl- und 2-*tert.*-Butyl-1,3,2-oxazaphospholidine.

Das Diastereomenverhältnis wurde nach der Destillation für (all-R, S_P)-26c und (all-R, S_P)-26d als >95:5 sowie für (R_SP, 4R)-26a als 84:16 NMR-spektroskopisch bestimmt.

Auch die 2-Alkyl- und 2-Aryl-1,3,2-oxazaphospholidine sind sehr oxidations- und hydrolyseempfindlich, weshalb auf eine chromatographische Trennung der Diastereomergemische in die reinen Diastereomere verzichtet werden mußte.

4.1.3 Aufklärung der Stereochemie am Phosphoratom von diastereomerenreinen 1,3,2-Oxazaphospholidinen über die NMR-Spektroskopie

Die Bestimmung der absoluten Konfiguration des induzierten Chiralitätszentrums am Phosphoratom der 1,3,2-Oxazaphospholidine **20c**, **24e**, **26c** und **26d** sollte durch Korrelation mit den Chiralitätszentren (2*S*) des (Azetidin-2-yl)methanols, (2*S*) des 2-(Hydroxymethyl)indolins und (2*R*) des (Octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-2-yl)methanols möglich sein, und zwar durch Analyse der NMR-Spektren. Die Daten der NMR-Spektren der neuen 1,3,2-Oxazaphospholidine werden Literaturdaten³⁷ gegenübergestellt, bei denen die Konfiguration am P-Atom bereits festgelegt ist.

Die ^{31}P -NMR-Spektren liefern nur qualitative Hinweise auf die Konformation der Verbindungen. So weist die Ähnlichkeit der chemischen Verschiebung von $(R_P,5S)$ -**20c** ($\delta_{\text{P}} = 141.7$) mit der des 4,5-unsubstituierten 3-Methyl-2-phenyl-1,3,2-oxazaphospholidins ($\delta_{\text{P}} = 142.0$) auf eine nur geringe Wechselwirkung der Substituenten in $(R_P,5S)$ -**20c** hin, die durch eine *trans*-Anordnung der Substituenten gegeben ist. Von größerer Aussagekraft ist die Bestimmung der Kopplung des Protons am stereogenen Kohlenstoffatom mit dem P-Atom bzw. die Bestimmung der Kopplung des stereogenen C-Atoms mit dem Phosphoratom. In einem hypothetischen planaren Oxazaphospholidin-Derivat wird eine kleine $^3J_{\text{PH}}$ - bzw. $^2J_{\text{CP}}$ -Kopplung erwartet, wenn das freie Elektronenpaar am Phosphoratom und das Proton am stereogenen C-Atom *trans* zueinander angeordnet sind. Die Stereochemie an den P-Atomen der Ephedrin-Derivate **A** (R = Me, Bu^t, Ph, **Abb. 7**) und der Prolin-Derivate **B** (R = Me, Bu^t, **Abb. 7** und **14**) konnte von *Richter*³⁷ mit Hilfe eines 400-MHz- ^1H -NMR-Spektrums aufgeklärt werden. Die Kopplungen der Protonen an den stereogenen C-Atomen mit den P-Atomen liegen zwischen $^3J_{\text{PH}} = 1.6\text{--}4.0$ Hz, sind also klein, woraufhin *Richter* eine *trans*-Stellung der Substituenten an den stereogenen Phosphor- und Kohlenstoffatomen postulierte. Dies führt zur (R_P) -Konfiguration der Ephedrin- und Prolin-Derivate. Die Annahme einer *trans*-Stellung der Substituenten steht mit den Daten der ^{13}C -NMR-Spektren im Einklang. Die Kohlenstoffatome im Bicyclus **B** (R = Me, Bu^t, Ph) weisen für die drei unterschiedlichen Verbindungen große Ähnlichkeit bezüglich der chemischen Verschiebung und der P–C-Kopplungen auf. Signifikant ist dabei die Kopplung mit dem stereogenen C5-Atom ($^2J_{\text{PC}} = 5.5$ Hz) im Vergleich zu der großen Kopplung von C8 ($^2J_{\text{PC}} = 28.1$ Hz) in dem methylsubstituierten Derivat. *Richter* schloß daraus, daß der Substituent am P-Atom in der sterisch weniger gehinderten *exo*-Position des gewinkelten Bicyclooctan-Gerüsts steht, wodurch den Prolinol-Derivaten eine $(R_P,5S)$ -Konfiguration zukommt. Diese Ergebnisse harmonisieren mit der stereochemischen Zuordnung von Ephedrin-Derivaten in der Literatur⁴⁷, wonach stets das Derivat mit minimaler sterischer Behinderung der Substituenten gebildet wird; die Bildung der Produkte ist thermodynamisch kontrolliert. Da die neuen 1,3,2-Oxazaphospholidine $(R_P,5S)$ -**20c**, $(R_P,8aS)$ -**24e**, $(all-R,S_P)$ -**26c** und $(all-R,S_P)$ -**26d** ebenso wie die von *Richter* beschriebenen Prolinol-Derivate $(R_P,5S)$ -**B** (R = Me, Bu^t, Ph) im ^1H -NMR-Spektrum sehr komplexe Spinsysteme darstellen, wird an dieser Stelle sowohl ein Vergleich der ^{13}C -NMR-Spektren der neuen Verbindungen untereinander als auch mit Literaturdaten vorgenommen (**Tab. 3** und **4**), um Aussagen über die Stereochemie an den P-Atomen machen zu können.

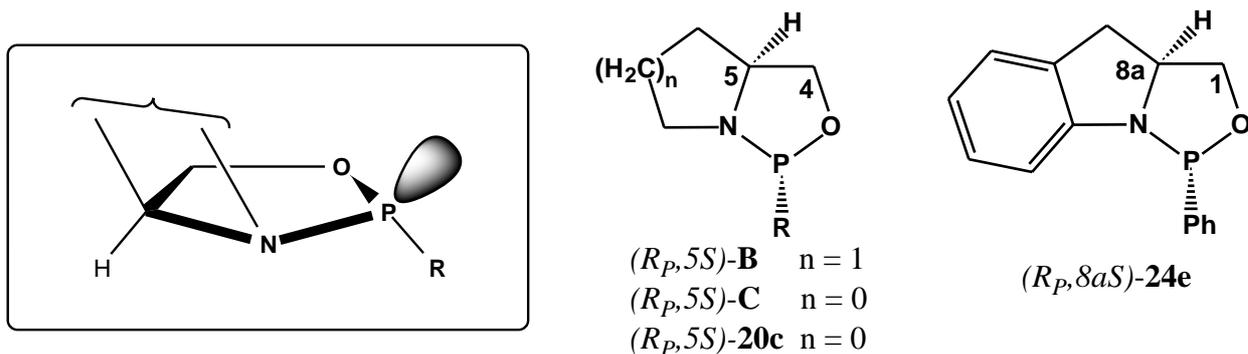


Abb. 14 *trans*-Stellung des freien Elektronenpaares am Phosphoratom und des Protons am stereogenen C-Atom in den 2-Organo-1,3,2-oxazaphospholidine **B**, **C**, **20c** und **24e**.

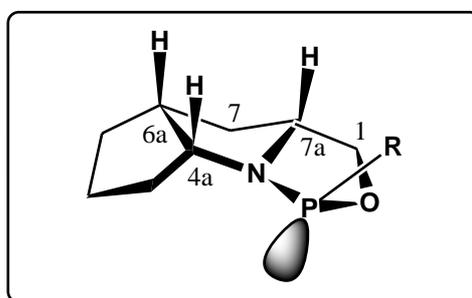
Tab. 3 Gegenüberstellung der ^{13}C -NMR-Daten der literaturbekannten stereochemisch zugeordneten 2-Organo-1,3,2-oxazaphospholidine **B** und **C** (s. auch **Abb. 7**) und der in dieser Arbeit neu synthetisierten 1,3,2-Oxazaphospholidine **20c** und **24e**.

$(R_P,5S)\text{-B}$		C4	C5	C6	C8	Quelle
R = Me	$\delta =$	72.53	61.95	31.91	53.38	<i>Richter</i> ³⁷
	$J_{\text{PC}} =$	11.6	5.5	0.5	28.1	
R = Bu ^t	$\delta =$	75.00	62.54	30.39	53.35	<i>Richter</i> ³⁷
	$J_{\text{PC}} =$	10.4	3.1	–	32.2	
R = Ph	$\delta =$	72.77	62.44	31.94	53.72	<i>Richter</i> ³⁷
	$J_{\text{PC}} =$	10.6	5.2	–	27.8	
		C4	C5	C6	C7	Quelle
$(R_P,5S)\text{-C}$	$\delta =$	72.56	64.96	24.99	50.49	<i>Peper et al.</i> ^{39a}
R = Ph	$J_{\text{PC}} =$	10.8	4.0	3.1	20.9	
$(R_P,5S)\text{-20c}$	$\delta =$	74.75	64.00	25.74	37.04	diese
R = NMe ₂	$J_{\text{PC}} =$	9.7	4.1	6.3	15.2	Arbeit
		C1	C8a	C8	C4a	Quelle
$(R_P,8aS)\text{-24e}$	$\delta =$	72.29	61.02	33.43	149.86	diese
	$J_{\text{PC}} =$	10.1	4.4	–	15.1	Arbeit

Die chemischen Verschiebungen δ sind in [ppm] und die Kopplungskonstanten J_{PC} in [Hz] angegeben. Die weiteren NMR-Daten sind dem experimentellen Teil dieser Arbeit und der Veröffentlichung von Richter³⁷ zu entnehmen.

Die ^{13}C -NMR-Daten des neu synthetisierten 1,3,2-Oxazaphospholidins $(R_P,5S)\text{-20c}$ lassen sich hinsichtlich der chemischen Verschiebung und der P–C-Kopplungen gut in die Reihe der Prolinol-

Derivate (*R_P*,*S_S*)-**B** und des (*R_P*,*S_S*)-2-Phenyl-3-oxa-1-aza-2-phosphabicyclo[3.2.0]heptans (*R_P*,*S_S*)-**C** einordnen. Auffallend ist wiederum die kleine Kopplung mit dem stereogenen C5-Atom ($^2J_{PC} = 4.1$ Hz) im Vergleich zu der großen Kopplung mit dem C7-Atom ($^2J_{PC} = 15.2$ Hz). Auch das neu synthetisierte 2-Phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin (*R_P*,*S_S*)-**24e** weist eine kleine Kopplung mit dem stereogenen C8a-Atom auf ($^2J_{PC} = 4.4$ Hz), während die Kopplung mit dem C4a-Atom ($^2J_{PC} = 15.1$ Hz) groß ist. Aufgrund dieser Übereinstimmungen der ^{13}C -NMR-Daten können für die neu synthetisierten 1,3,2-Oxazaphospholidine die gleichen Annahmen gemacht werden, die Richter seinen Verbindungen zugrunde legte, so daß den Verbindungen **20c** und **24e** ebenfalls eine (*R*)-Konfiguration an den P-Atomen zugeschrieben werden kann (**Abb. 14**). Diese Auslegung harmoniert auch mit der stereochemischen Zuordnung von Ephedrin-Derivaten in der Literatur⁴⁷.



(*all-R,S_P*)-**26c-d** (R = Prⁱ, Bu^t) und (*all-R,S_P*)-**D** (R = Ph)

Abb. 15 Räumliche Anordnung der Substituenten an dem stereogenen P- und C7a-Atom der 1,3,2-Oxazaphospholidine (*all-R,S_P*)-**26c-d** und (*all-R,S_P*)-**D**

Tab. 4 ^{13}C -NMR-Daten der 1,3,2-Oxazaphospholidine (*all-R,S_P*)-**26c-d** und (*all-R,S_P*)-**D**

	R ^{a)}		C1	C7a	C7	C4a	Quelle
<i>(all-R,S_P</i>)- 26c	Pr ⁱ	$\delta =$	72.00	64.06	31.59	66.74	diese
		$J_{PC} =$	9.3	3.6	17.8	13.5	Arbeit
<i>(all-R,S_P</i>)- 26d	Bu ^t	$\delta =$	69.27	61.33	31.66	66.08	diese
		$J_{PC} =$	–	–	23.2	11.6	Arbeit
<i>(all-R,S_P</i>)- D	Ph	$\delta =$	71.61	64.42	32.16	66.62	<i>Peper</i>
		$J_{PC} =$	10.3	4.0	24.1	16.9	et al. ^{39a}

a) Bzgl. der chemischen Verschiebungen δ [ppm] und Kopplungskonstanten J_{PC} [Hz] der Reste R, C4, C5, C6 und C6a s. im experimentellen Teil bzw. in der Literatur^{39a}.

Die Stereochemie am stereogenen Phosphoratom des tricyclischen phenylsubstituierten 1,3,2-Oxazaphospholidins (*all-R,S_P*)-**D** wurde durch eine Röntgenstrukturanalyse seines korrespondierenden Boran-Komplexes aufgeklärt^{39a}. Bei der Reaktion des β -Aminoalkohols mit Bis(diethylamino)phenylphosphin entsteht das thermodynamisch stabilere (*S_P*)-konfigurierte Produkt mit minimaler sterischer Hinderung des Phenylsubstituenten (**Abb. 15**). Dieses Ergebnis steht auch mit den stereochemischen Zuordnungen der Ephedrin- und Prolin-Derivate im Einklang. Vergleicht man nun wieder die ¹³C-NMR-Daten der in dieser Arbeit neu synthetisierten Verbindungen (*all-R,S_P*)-**26c** und (*all-R,S_P*)-**26d** mit denen der Substanz (*all-R,S_P*)-**D**, so ergeben sich auch hier wieder große Übereinstimmungen bei den chemischen Verschiebungen und den P–C-Kopplungen (**Tab. 4**). Die neu synthetisierten 1,3,2-Oxazaphospholidine (*all-R,S_P*)-**26c** und (*all-R,S_P*)-**26d** weisen kleine Kopplungen mit dem stereogenen C7a-Atom auf (²J_{PC} = 3.6 Hz), während die Kopplungen mit dem C4a-Atom groß (²J_{PC} = 13.5 und 11.6 Hz) sind. Diese Kongruenz der physikalischen Daten von (*all-R,S_P*)-**26c** und (*all-R,S_P*)-**26d** mit denen des 1,3,2-Oxazaphospholidins (*all-R,S_P*)-**D** soll als Grundlage dienen, um im weiteren Verlauf dieser Arbeit die (*S_P*)-Konfiguration als korrekt annehmen zu können.

4.2 Synthese chiraler *N,O*-Bis(diphenylphosphino)aminoalkanole

Wilkinson et al.⁴⁸ berichteten 1965 von einem Chlorotris(triphenylphosphan)rhodium(I)-Komplex, der sich bei 25°C und Normaldruck als exzellenter Katalysator für die homogene Hydrierung verschiedener Alkene erwies.

Nur drei Jahre später gelang es Knowles et al.^{45b,49} chirale Wilkinson-Komplexe darzustellen, indem er optisch aktive monodentale Phosphinliganden verwendete, deren Chiralitätszentrum entweder das Phosphoratom oder ein Kohlenstoffatom der Seitenkette ist. Einzählige Phosphinliganden in Form ihrer Wilkinson-Komplexe weisen allerdings die Möglichkeit der Rotation auf, wodurch es zu einer Vielzahl verschiedener diastereotoper Wechselwirkungen mit dem prochiralen Substrat kommen kann, was letztlich zu einer geringeren stereoselektiven Induktionswirkung führt. Aufgrund dieser Erkenntnis synthetisierte man daraufhin bidentale Phosphinliganden, die fünf- bzw. siebengliedrige konformationsstarrere Chelatringe mit dem Rhodium-Atom bilden können, wodurch die Rotation um die Metall-Phosphorbindung gehindert ist. Die Folge ist eine einheitlichere diastereotope Wechselwirkung mit dem prochiralen Substrat.

Der erste bidentale Diphenylphosphin-Ligand (*4R,5R*)-(-)-2,3-O-Isopropyliden-2,3-dihydroxy-1,4-bis(diphenylphosphino)butan (*R,R*)-DIOP wurde 1972 von Kagan und Dang⁵⁰ synthetisiert.

*Achiwa*⁵¹ berichtete 1976 von der Synthese des ersten funktionalisierten Diphosphins aus der natürlichen Aminosäure (2*S*,4*R*)-Hydroxyprolin. In der folgenden Zeit kam es zu einer stürmischen Entwicklung auf dem Gebiet der Synthese und Anwendung von Bis(diphenylphosphino)-Liganden. In der **Abb. 16** ist eine Auswahl der in der Literatur beschriebenen Diphosphine sowie ein monodentales Phosphin dargestellt. Die Diphosphine führen in Form ihrer *Wilkinson*-Komplexe in der katalytischen homogenen enantioselektiven Hydrierung von C=C-, C=N- und C=O-Doppelbindungen zu ausgezeichneten optischen Ausbeuten^{23o,52}. Ein Beispiel für die industrielle Anwendung der stereoselektiven Hydrierung ist die Synthese von (*S*)-Dopa (3,4-Dihydroxyphenylalanin) einem Medikament gegen die *Parkinsonsche* Krankheit (encephalitis lethargica).

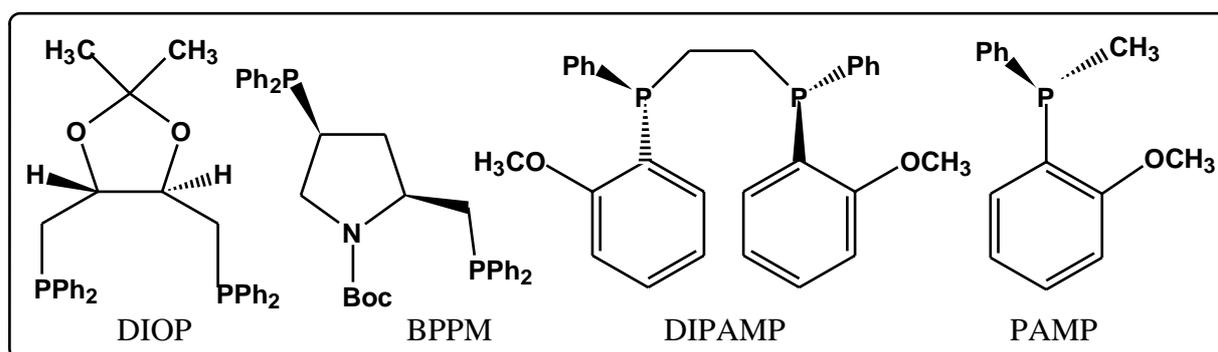


Abb. 16 Literaturbekannte chirale Phosphinliganden.

Die Reaktion eines chiralen Aminoalkohols mit Chlordiphenylphosphin in Gegenwart einer Base führt zu gemischten *N,O*-phosphorylierten Derivaten. Diese Synthese ist, im Gegensatz zu den sich schwieriger gestaltenden Synthesen zur Darstellung der oben beschriebenen Diphenylphosphine, unproblematisch. Die ersten *N,O*-Bis(diphenylphosphino)aminoalkanoole (AMPP: Aminophosphine phosphinite) wurden nahezu gleichzeitig von *Pracejus* und *Pracejus*⁵³ und *Cesarotti et al.*⁵⁴ synthetisiert. Auch auf diesem Gebiet kam es, anknüpfend an die ersten Erfolge, zu einer rasanten Entwicklung neuer AMPP-Liganden, die sich in verschiedenen katalytischen homogenen Reaktionen als gute, Chiralität induzierende, Auxiliare erwiesen⁵⁵. In der **Abb. 17** ist eine kleine Auswahl literaturbekannter AMPP-Liganden zusammengestellt, die bei der stereoselektiven Hydrierung von C=C-Doppelbindungen (z. B. Dehydroaminosäuren), der enantioselektiven Hydrosilylierung von Ketonen, der stereoselektiven Cyclodimerisierung von Butadien und der stereoselektiven Hydrierungen von aktivierten Carbonylverbindungen (z. B. Ketopantolacton) hohe chirale Induktionen liefern.

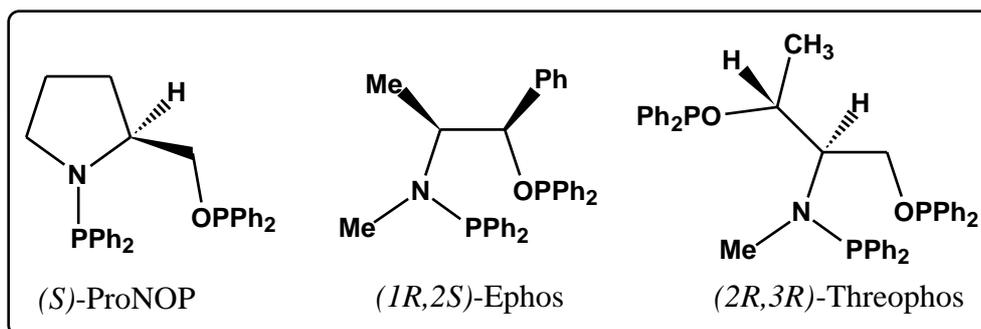


Abb. 17 Literaturbekannte chirale bi- und tridentale AMPP-Liganden.

Ein interessanter neuer Ligand dieser Kategorie ist der am Sauerstoffatom diphenylphosphorylierte β -Aminoalkohol (*S*)-**28**, dessen Synthese mit der *N*-Formylierung von (*S*)-**18** mit Ameisensäuremethylester und anschließende Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in siedendem THF zu dem *N*-methylierten β -Aminoalkohol (*S*)-**27** beginnt. Durch die Umsetzung von (*S*)-**27** mit Chlordiphenylphosphin in Gegenwart von Triethylamin als inerte Base in Toluol bei -5°C und darauffolgende fraktionierende Destillation wird der monodentale *O*-(Diphenylphosphino)aminoalkohol (*S*)-**28** als farbloses Öl isoliert.

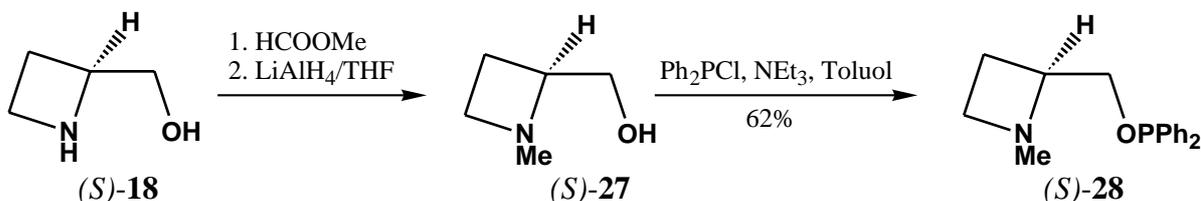


Abb. 18 Syntheseweg zur Darstellung eines chiralen *O*-(Diphenylphosphino)-Liganden.

Ausgehend von den nicht-proteinogenen Aminosäuren (*S*)-**3** und (*R*)-**9** werden die beiden neuen optisch aktiven bidentalen AMPP-Liganden (*S*)-**30a** und (*R*)-**30b** synthetisiert. Hierfür wird (*R*)-**9** zuerst formyliert und anschließend mit LiAlH_4 zum *N*-methylierten β -Aminoalkohol (*R*)-**29** reduziert. Die 1,2-Aminoalkohole (*S*)-**18** und (*R*)-**29** werden mit Chlordiphenylphosphin und Triethylamin als HCl-Fänger umgesetzt und die resultierenden AMPP-Liganden durch Säulenchromatographie zu farblosen Ölen gereinigt.

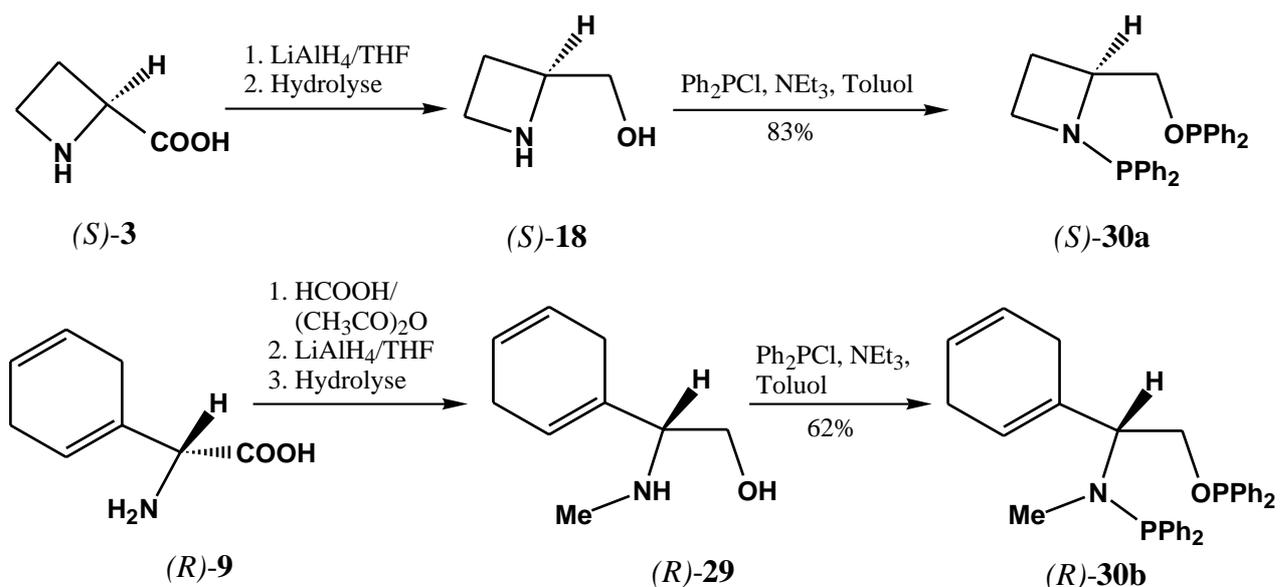


Abb. 19 Syntheseschemata zur Darstellung neuer chiraler bidentaler AMPP-Liganden.

Zukünftig sollen die bidentalen AMPP-Liganden (*S*)-**30a** und (*R*)-**30b** in Form ihrer modifizierten Rhodiumkomplexe in der katalytischen stereoselektiven Hydrierung von prochiralen C=C- und C=O-Doppelbindungssystemen (z. B. von aktivierten Carbonylverbindungen wie Ketopantolacton, Brenztraubensäureethylester und *N*-Benzylbenzoylformamid) getestet werden.

5 Synthese optisch aktiver Phosphor(V)-Verbindungen⁵⁶

In dem Kapitel 4.2 wurde bereits die große Bedeutung chiraler AMPP- und Phosphinliganden, in denen die stereogenen Zentren entweder im Kohlenstoffgerüst oder an den P-Atomen lokalisiert sind, angesprochen. AMPP-Liganden mit einem oder mehreren stereogenen C-Atomen in der Seitenkette sind über eine geringe Anzahl an Syntheseschritten, wie in dieser Arbeit anhand von Beispielen demonstriert wurde, zugänglich. Schwieriger gestaltet sich die Darstellung von Phosphinliganden mit einem oder zwei stereogenen Zentren am Phosphor. Gleichwohl sind diese Verbindungen attraktive Liganden, da sie in Form ihrer Rhodium-Komplexe in der enantioselektiven homogenen katalytischen Hydrierung von prochiralen Olefinen und Carbonylverbindungen zu hohen optischen Ausbeuten im Produkt führen^{23n,57}. So wird der Rhodium-DIPAMP-Katalysator, wie bereits erwähnt, zur technischen Synthese des Pharmakons (*S*)-Dopa eingesetzt.

Das erste optisch aktive Phosphinoxid, in dem das Phosphoratom das stereogene Zentrum ist, wurde schon im Jahr 1911 von *Meisenheimer* und *Lichtenstadt*⁵⁸ synthetisiert. Der nächste wichtige Schritt, die Darstellung des ersten optisch aktiven tertiären Phosphins, gelang erst 1961 durch (a) die kathodische Reduktion von chiralen quartären Phosphoniumsalzen⁵⁹ (**Abb. 20**). 1969 berichteten *Naumann*, *Zon* und *Mislow* über (b) die Darstellung enantiomerenreiner Phosphine durch Reduktion chiraler Phosphinoxide mit Halosilanen⁶⁰. Eine weitere Möglichkeit chirale tertiäre Phosphine mit sehr hoher optischer Reinheit zu erhalten, besteht in (c) der Reaktion von chiralen Alkoxy- respektive Halophosphinen mit Organometallreagenzien⁶¹. Von der Synthese sekundärer und tertiärer Phosphinborane aus Phosphinoxiden oder Chlorphosphinen berichteten *Imamoto* et al.⁶². Chirale Phosphinborane können ihrerseits durch (d) einen großen Überschuss einer Amin-Komponente (z. B. Diethylamin) unter Retention der Konfiguration in die entsprechenden chiralen Phosphine überführt werden.

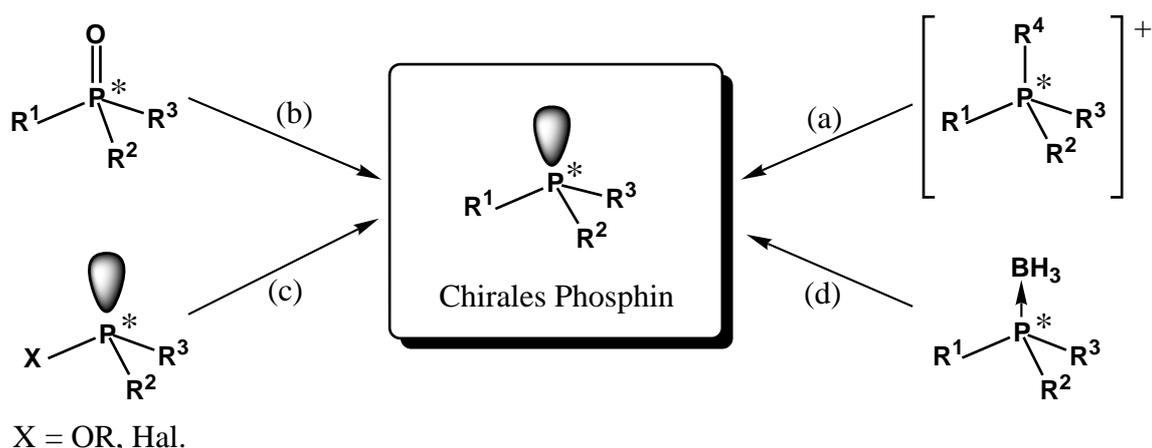


Abb. 20 Verschiedene Synthesemöglichkeiten zur Darstellung chiraler Phosphine.

Optisch aktive Phosphinoxide und Phosphinborane sind somit entscheidende Schlüsselsubstanzen zur Gewinnung trivalenter Phosphine deren Chiralitätszentrum das Phosphoratom ist. Diese Feststellung liefert die Grundlage für die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten, nachfolgend beschriebenen Synthesen.

5.1 Diastereoselektive Synthese optisch aktiver Methoxyphosphin-Boran-Komplexe

Im Jahre 1990 berichteten *Jugé et al.*^{41a,63} über die erfolgreiche Synthese optisch aktiver Methoxyphosphin-Boran-Komplexe, indem sie 1,3,2-Oxazaphospholidin-Boran-Komplexe mit Lithiumorganyle *regio-* und *stereoselektiv* zu Aminophosphin-Boran-Komplexen ringöffneten und diese anschließend einer sauren Methanolyse unterwarfen (**Abb. 21**). Die resultierenden optisch aktiven Methoxyphosphin-Borane, die sich eines zunehmenden akademischen Interesses erfreuen^{62a,64}, können mit Alkyl- oder Aryllithiumverbindungen unter Inversion der Konfiguration in die chiralen Phosphin-Boran-Komplexe überführt werden. Die Phosphin-Boran-Komplexe lassen sich schließlich durch Dekomplexierung unter milden Bedingungen quantitativ und ohne Racemisierung in die jeweiligen Phosphine, z. B. PAMP (**Abb. 30**), umwandeln.

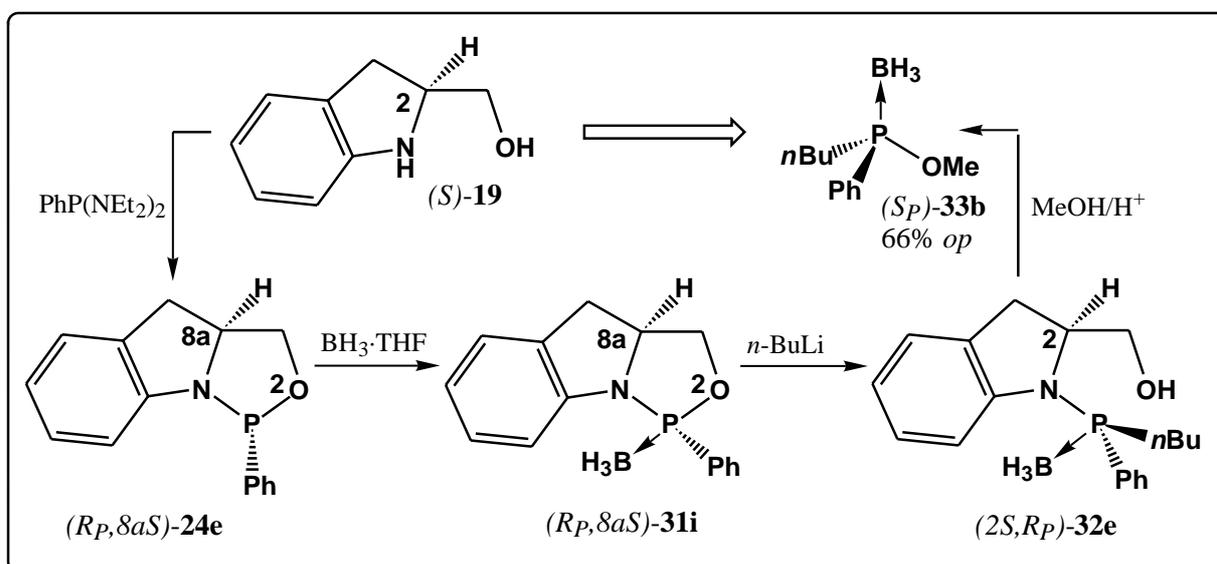


Abb. 21 Syntheseweg zur Darstellung eines chiralen Methoxyphosphin-Boran-Komplexes.

5.1.1 Synthese optisch reiner 1,3,2-Oxazaphospholidin-Boran-Komplexe

Der erste chirale 1,3,2-Oxazaphospholidin-Boran-Komplex wurde 1990 von *Jugé et al.*^{41a} in einem Syntheseschritt aus Bis(diethylamino)phenylphosphin, (*1R,2S*)-Ephedrin und Boran-Dimethylsulfid als kristallines Produkt (**Abb. 22**, (*R_p,4S,5R*)-**31a**) isoliert. *Buono et al.*^{41b} berichteten zwei Jahre später über die Synthese eines Boran-Komplexes auf der Basis von (*S*)-Prolinol (**Abb. 22**, (*R_p,5S*)-**31b**), der von ihnen erfolgreich in der katalytischen enantioselektiven Reduktion prochiraler Ketone getestet wurde. Weitere 1,3,2-Oxazaphospholidin-Boran-Komplexe wurden 1995 von *Peper et al.*^{39a} dargestellt (**Abb. 22**, (*S_p,4R*)-**31c** und (*all-R,S_p*)-**31d**) und sowohl in der Synthese von optisch aktiven Methoxyphosphin-Boran-Komplexen als auch in der enantioselektiven Boranreduktion unsymmetrischer Ketone eingesetzt. Die in den resultierenden Alkoholen erzielten Enantiomerenüberschüsse waren dabei allerdings gering. Erst kürzlich publizierten *Buono et al.*⁶⁵ eine weitere vielversprechende Anwendung von 1,3,2-Oxazaphospholidin-Boran-Komplexen als chirale Auxiliare in der katalytischen enantioselektiven Boranreduktion unsymmetrischer C=N-Doppelbindungen.

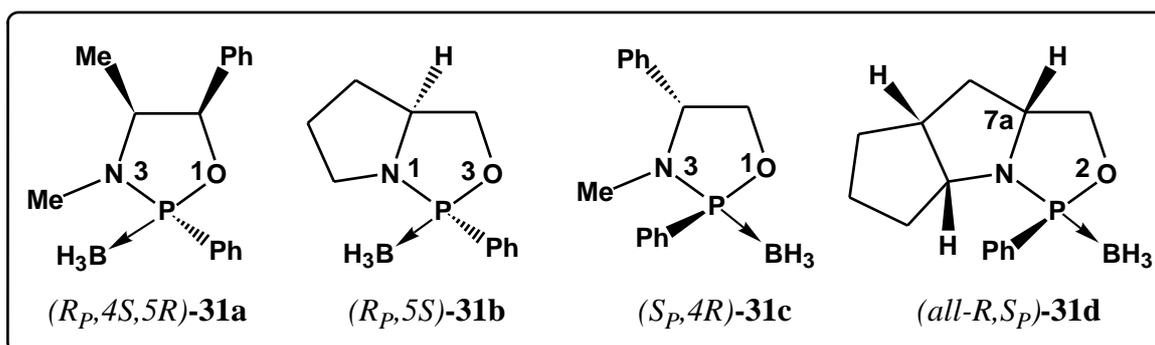
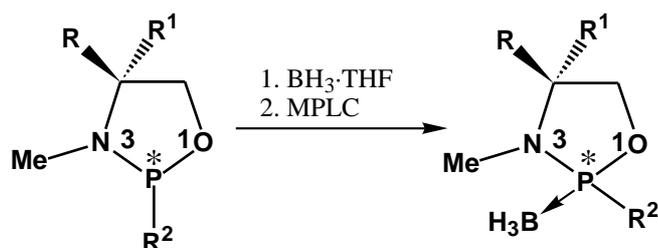


Abb. 22 Einige bisher synthetisierte diastereomerenreine 1,3,2-Oxazaphospholidin-Boran-Komplexe.

Um einen Beitrag zu diesem noch jungen Arbeitsgebiet zu leisten, wurden die im weiteren beschriebenen Reaktionen durchgeführt.

Aus den neuen 2-Aryl- und 2-Alkyl-1,3,2-oxazaphospholidinen **24a-f** und **26a-d** werden durch 24-stündiges Rühren mit einer Boran-THF-Komplexlösung bei Raumtemperatur und anschließender Säulenchromatographie die 1,3,2-Oxazaphospholidin-Boran-Komplexe **31e-n** mit *d_v*-Werten bis 95:5 (**Tab. 5**) gewonnen.



Edukt	Produkt	R	R ¹	R ²
(<i>RS_P</i> ,4 <i>S</i>)- 24a	(<i>S_P</i> [*] ,4 <i>S</i>)- 31e	Me	H	Ph
(<i>RS_P</i> ,4 <i>S</i>)- 24b	(<i>S_P</i> ,4 <i>S</i>)- 31f	Bu ^t	H	Ph
(<i>RS_P</i> ,4 <i>S</i>)- 24c	(<i>S_P</i> [*] ,4 <i>S</i>)- 31g	CH ₂ Ph	H	Ph
(<i>RS_P</i> ,4 <i>S</i>)- 24d	(<i>R_P</i> [*] ,4 <i>S</i>)- 31h	(CH ₂) ₂ Ph	H	Ph
(<i>RS_P</i> ,4 <i>S</i>)- 24d	(<i>S_P</i> [*] ,4 <i>S</i>)- 31h	(CH ₂) ₂ Ph	H	Ph
(<i>RS_P</i> ,4 <i>R</i>)- 26a	(<i>R_P</i> [*] ,4 <i>R</i>)- 31k	H	Pr ⁱ	Pr ⁱ
(<i>RS_P</i> ,4 <i>S</i>)- 26b	(<i>S_P</i> [*] ,4 <i>S</i>)- 31l	Bu ^t	H	Bu ^t
(<i>RS_P</i> ,4 <i>S</i>)- 26b	(<i>R_P</i> [*] ,4 <i>S</i>)- 31l	Bu ^t	H	Bu ^t

Abb. 23 Synthese chiraler Boran-Komplexe aus den monocyclischen 1,3,2-Oxazaphospholidinen **24a-d** und **26a,b**.

Bemerkenswert an dieser Verbindungsklasse ist die Oxidations- und Hydrolysestabilität der Boran-Komplexe **31**, die wahrscheinlich auf die geringe Polarität und Polarisierbarkeit der P–B- und B–H-Bindung zurückzuführen ist. Durch die Möglichkeit der Überlappung der d-Orbitale des Phosphoratoms mit den BH₃-Orbitalen kommt es zu einer Erhöhung der Bindungsordnung und einem Transfer von negativer Ladung zurück zum Phosphor. Experimentelle Beweise für eine erhöhte Bindungsordnung der P–B-Bindung sind unter anderem eine hohe P–B-Rotationsbarriere sowie eine etwas verkürzte P–B-Bindung⁶⁶. Die Verschiebung der Signale in den ¹H-, ¹³C- und ³¹P-NMR-Spektren, das Auftreten einer B–H-Bande im IR-Spektrum bei 2380 cm⁻¹ sowie die Aufspaltung eines Singulets zu einem Quartett im ³¹P-NMR-Spektrum beweisen die Komplexierung einer Boraneinheit durch das freie Elektronenpaar am stereogenen Phosphoratom des jeweiligen 1,3,2-Oxazaphospholidins.

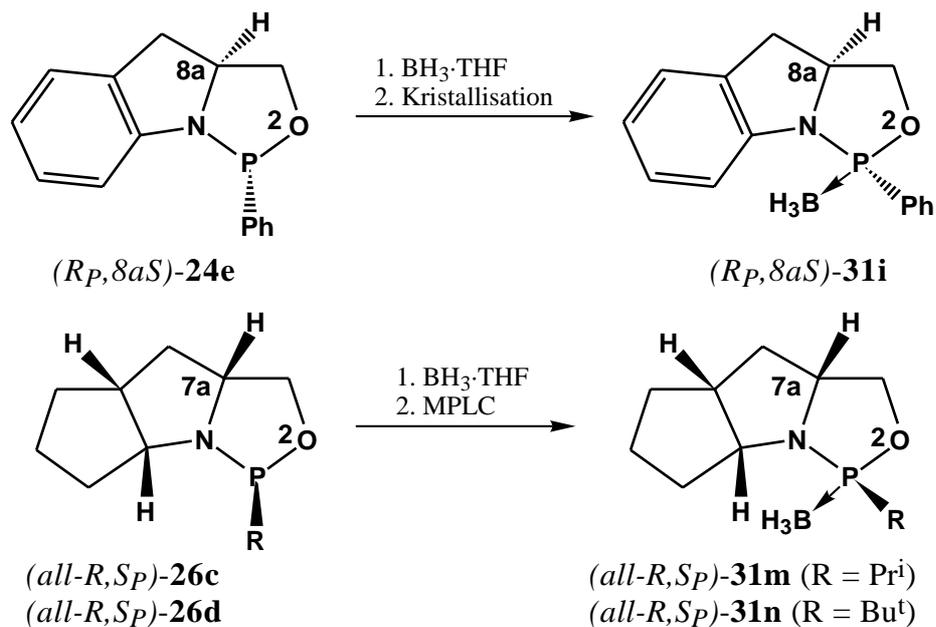


Abb. 24 Synthese tricyclischer 1,3,2-Oxazaphospholidin-Boran-Komplexe.

Aufgrund der Oxidations- und Hydrolysebeständigkeit der Boran-Komplexe ist eine Trennung von Diastereomergemischen durch MPLC oder fraktionierende Kristallisation prinzipiell möglich. So läßt sich der Boran-Komplex $(R_P, 8a_S)$ -31i sehr leicht und in guter Ausbeute als farbloser kristalliner Feststoff aus Methanol isolieren. In nahezu allen anderen Fällen können die Überschußdiastereomere und zum größten Teil auch die Unterschußdiastereomere mit einem d_V -Wert von >95:5 durch MPLC isoliert werden (**Tab. 5**). Lediglich der Boran-Komplex $(R_S P, 5S)$ -31j läßt sich nur mühsam durch Säulenchromatographie bis zu einem Diastereomerenverhältnis von 95:5 anreichern.

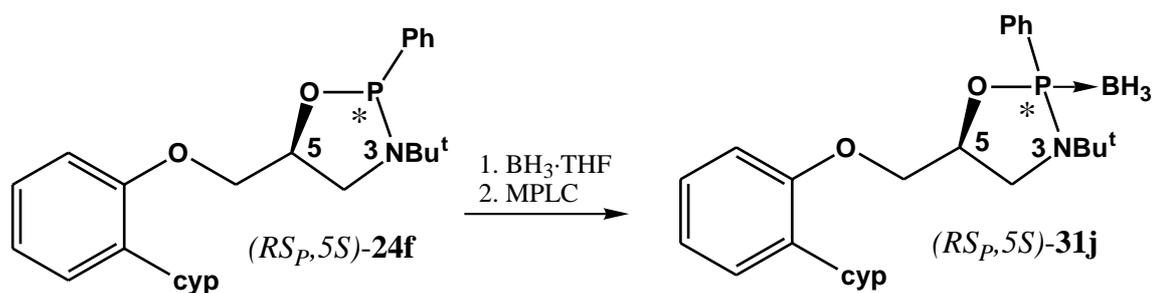


Abb. 25 Darstellung eines Boran-Komplexes auf der Basis eines chiralen Pharmawirkstoffes.

Die Konfiguration an den Phosphoratomen der 1,3,2-Oxazaphospholidine ($R_P,8aS$)-**24e**, ($all-R,S_P$)-**26c** und ($all-R,S_P$)-**26d** wurde bereits im Kapitel 4.1.3 NMR-spektroskopisch aufgeklärt. Damit ist auch die Stereochemie an den P-Atomen der korrespondierenden Boran-Komplexe ($R_P,8aS$)-**31i**, ($all-R,S_P$)-**31m** und ($all-R,S_P$)-**31n** bekannt. Von diesen neuen 2-Phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-Boran-Komplexen wird im folgenden die Verbindung ($R_P,8aS$)-**31i** *regio*- und *stereoselektiv* zu verschiedenen Methoxyphosphin-Boran-Komplexen umgesetzt. Von den monocyclischen 1,3,2-Oxazaphospholidinen wird im Rahmen dieser Arbeit nur die Verbindung ($RS_P,4S$)-**24b** in optisch aktive Methoxyphosphin-Boran-Komplexe überführt. Die Stereochemie am P-Atom dieses Moleküls ist daher von besonderem Interesse und läßt sich durch semiempirische Rechnungen⁶⁷ aufklären. Da sich die Stereochemie bei der Komplexierung des 1,3,2-Oxazaphospholidins ($RS_P,4S$)-**24b** mit Boran nicht mehr ändert, ist damit auch die Konfiguration am P-Atom des Boran-Komplexes ($S_P,4S$)-**31f** bekannt.

Die semiempirischen Rechnungen ergeben, daß die Konfiguration energieärmer und damit stabiler ist, in der die *tert.*-Butylgruppe am stereogenen Kohlenstoffatom und die Phenylgruppe am P-Atom in *cis*-Stellung angeordnet sind. Die relative Energie⁶⁸ für die *cis*-Anordnung gegenüber der *trans*-Anordnung beträgt -5.3 kJ/mol. Dieses Ergebnis harmoniert mit den Resultaten, die nachfolgend bei der Synthese von literaturbekannten Methoxyphosphin-Boran-Komplexen erzielt werden.

$(R_P,4S)$ - 24b	$(S_P,4S)$ - 24b
energiereichere <i>trans</i> -Stellung	energieärmere <i>cis</i> -Stellung
0.0 kJ/mol	-5.3 kJ/mol

Abb. 26 Bevorzugte Konfiguration am P-Atom des 1,3,2-Oxazaphospholidins **24b** nach semiempirischen Rechnungen.

In der Verbindung (*S_P*,*4S*)-**24b** sind die *tert.*-Butylgruppe am stereogenen C-Atom, die Methylgruppe am N-Atom und die Phenylgruppe am P-Atom räumlich alternierend angeordnet. Die bei dieser Verbindung gefundene bevorzugte *cis*-Anordnung der Substituenten am C5-Atom und P-Atom unterscheidet sich somit von der *trans*-Anordnung der Substituenten in den bi- und tricyclischen 2-Organo-1,3,2-oxazaphospholidinen wie z. B. (*R_P*,*8aS*)-**24e**, (*all-R,S_P*)-**26c** und (*all-R,S_P*)-**26d**.

Tab. 5 Synthese der 1,3,2-Oxazaphospholidin-Boran-Komplexe **31e-n** aus den 1,3,2-Oxazaphospholidinen **24a-f** und **26a-d**

1,3,2-Oxazaphospholidin-Boran-Komplexe 31e-n					
Edukt	Produkt	<i>dv</i> [%]		chem. Ausb. [%]	Dreh-sinn
		vor MPLC	nach MPLC		
(<i>RS_P</i> , <i>4S</i>)- 24a	(<i>S_P</i> [*] , <i>4S</i>)- 31e	71:29 ^a)	>95:5 ^a)	27 ^g)	(-) ^e)
(<i>RS_P</i> , <i>4S</i>)- 24b	(<i>S_P</i> , <i>4S</i>)- 31f	89:11 ^a)	>95:5 ^a)	28 ^g)	(-) ^f)
(<i>RS_P</i> , <i>4S</i>)- 24c	(<i>S_P</i> [*] , <i>4S</i>)- 31g	71:29 ^a)	>95:5 ^a)	65 ^g)	(+) ^f)
(<i>RS_P</i> , <i>4S</i>)- 24d	(<i>S_P</i> [*] , <i>4S</i>)- 31h	65:35 ^a)	>95:5 ^a)	26 ^g)	(-) ^f)
(<i>RS_P</i> , <i>4S</i>)- 24d	(<i>R_P</i> [*] , <i>4S</i>)- 31h	65:35 ^a)	>95:5 ^a)	5 ^g)	(+) ^f)
(<i>R_P</i> , <i>8aS</i>)- 24e	(<i>R_P</i> , <i>8aS</i>)- 31i	–	>95:5 ^{a,d})	63 ^d)	(+) ^f)
(<i>RS_P</i> , <i>5S</i>)- 24f	(<i>RS_P</i> , <i>5S</i>)- 31j	62:38 ^c)	95:5 ^c)	28 ^g)	n. b.
(<i>RS_P</i> , <i>4R</i>)- 26a	(<i>R_P</i> [*] , <i>4R</i>)- 31k	82:18 ^b)	>95:5 ^a)	49 ^g)	(-) ^f)
(<i>RS_P</i> , <i>4S</i>)- 26b	(<i>S_P</i> [*] , <i>4S</i>)- 31l	89:11 ^a)	>95:5 ^a)	36 ^g)	(-) ^f)
(<i>RS_P</i> , <i>4S</i>)- 26b	(<i>R_P</i> [*] , <i>4S</i>)- 31l	89:11 ^a)	>95:5 ^a)	5 ^g)	(+) ^f)
(<i>all-R,S_P</i>)- 26c	(<i>all-R,S_P</i>)- 31m	>95:5 ^a)	>95:5 ^a)	38 ^g)	(-) ^f)
(<i>all-R,S_P</i>)- 26d	(<i>all-R,S_P</i>)- 31n	>95:5 ^c)	>95:5 ^a)	31 ^g)	(-) ^f)

a) ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt, b) ¹³C-NMR-spektroskopisch bestimmt, c) ³¹P-NMR-spektroskopisch bestimmt, d) nach Kristallisation, e) gemessen in CH₂Cl₂, f) gemessen in CHCl₃, g) nach der MPLC.

Der diastereomerenreine 2-*tert.*-Butyl-1,3,2-oxazaphospholidin-Boran-Komplex (*all-R,S_P*)-**31n**, das am P-Atom phenylierte Analogon (*all-R,S_P*)-**31d** sowie zwei weitere phosphorhaltige Chiralica werden desweiteren in der katalytischen enantioselektiven Iminreduktion mit Boran getestet (Kap. 7.2).

5.1.1.1 Überführung optisch reiner 1,3,2-Oxazaphospholidin-Boran-Komplexe in chirale Methoxyphosphin-Boran-Komplexe

In den beiden folgenden Unterkapiteln soll die diastereoselektive Ringöffnung der 1,3,2-Oxazaphospholidin-Boran-Komplexe **31f,h,i,m,n** mit verschiedenen Organometallreagenzien und die anschließende saure Methanolyse der resultierenden Aminophosphin-Borane **32a-g** zu den optisch aktiven Methoxyphosphin-Boran-Komplexen **33a,b** vorgestellt werden.

5.1.1.1.1 Diastereoselektive Ringöffnung optisch reiner 1,3,2-Oxazaphospholidin-Boran-Komplexe mit Lithiumorganyle

Vor acht Jahren wurden erstmals optisch reine 1,3,2-Oxazaphospholidin-Boran-Komplexe, basierend auf (*1R,2S*)- bzw. (*1S,2R*)-Ephedrin, durch Organolithiumverbindungen *regio*- und *stereoselektiv* zu den entsprechenden Aminophosphin-Boranen ringgeöffnet^{41a}. Drei Jahre später ließ sich durch die Röntgenstrukturanalysen zweier Aminophosphin-Borane belegen, daß die P–O-Bindungsspaltung unter Retention der Konfiguration am stereogenen P-Aom verläuft⁶⁹.

Die diastereomerenreinen 1,3,2-Oxazaphospholidin-Boran-Komplexe (*S_P,4S*)-**31f**, (*S_P^{*},4S*)-**31h**, (*R_P,8aS*)-**31i**, (*all-R,S_P*)-**31m** und (*all-R,S_P*)-**31n** lassen sich mit Methylolithium bzw. *n*-Butyllithium in die Aminophosphin-Boran-Komplexe **32a-g** überführen. Hierfür wird der jeweilige 1,3,2-Oxazaphospholidin-Boran-Komplex in abs. THF gelöst und bei –80°C langsam mit der Lithiumorganyl-Komponente versetzt. Die Reaktionslösung wird eine Stunde bei –80°C gerührt und dann, wie im experimentellen Teil beschrieben, aufgearbeitet. Da sich die erhaltenen Aminophosphin-Borane ebenfalls als sehr oxidations- und hydrolysestabil erweisen, ist eine Trennung von Diastereomerenmischungen durch Säulenchromatographie oder Kristallisation problemlos realisierbar.

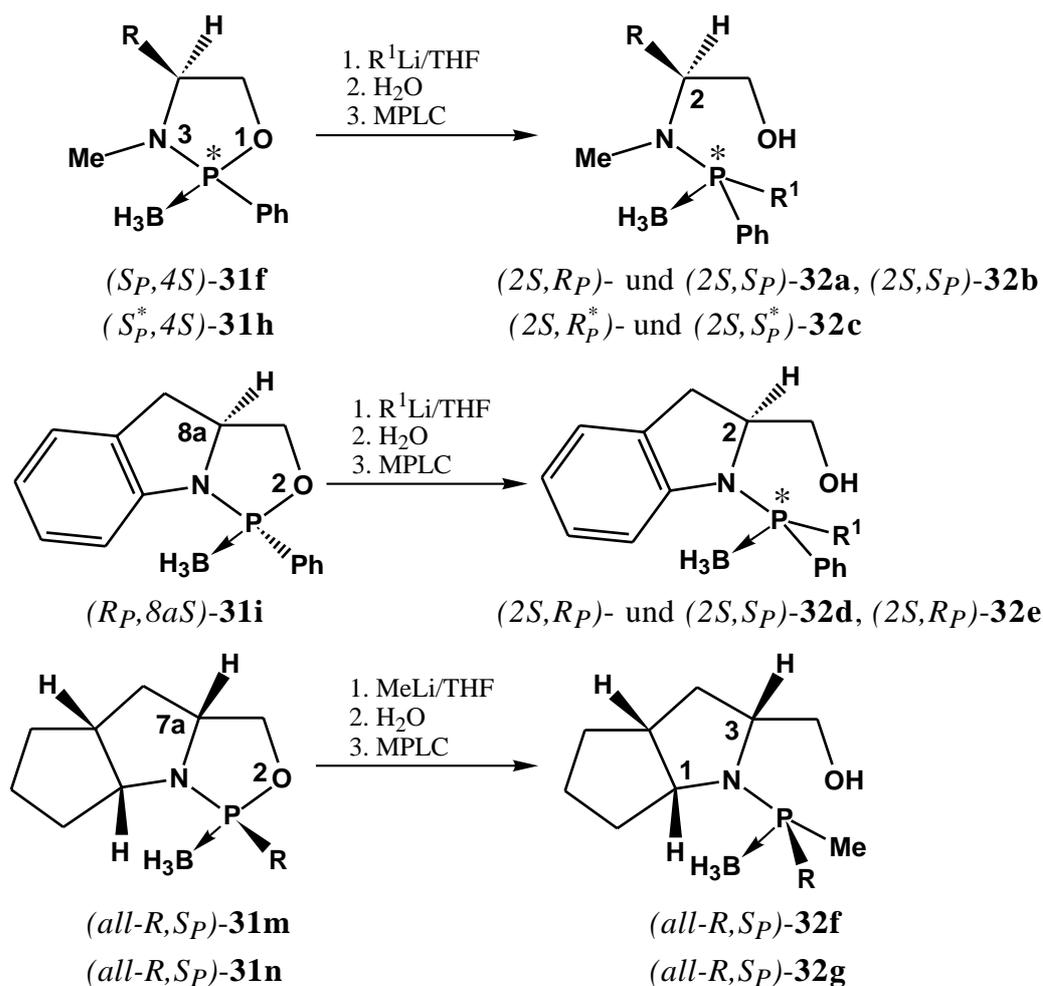


Abb. 27 Stereoselektive Ringöffnung der Boran-Komplexe **31f,h,i,m,n** mit Lithiumorganylen zu den Aminophosphin-Boranen **32a-g**. Die Reste R und R¹ sind in der **Tab. 6** aufgeführt.

Wie der **Tab. 6** zu entnehmen ist, verlaufen die Ringöffnungen von $(S_P, 4S)$ -**31f** und $(R_P, 8aS)$ -**31i** bei der Verwendung von *n*-BuLi mit höheren Diastereoselektivitäten als beim Einsatz von MeLi. Hierfür kann der sterische Anspruch der Lithiumorganyle mitverantwortlich gemacht werden. Der raumerfüllendere *n*-Butylrest wird vermutlich die sterisch weniger gehinderte Seite des jeweiligen 1,3,2-Oxazaphospholidin-Boran-Komplexes stärker bevorzugen als der Methylrest. Weiterhin ist zu beobachten, daß die Diastereoselektivität der Ringöffnung des tricyclischen 1,3,2-Oxazaphospholidin-Boran-Komplexes $(R_P, 8aS)$ -**31i** größer ist als bei den monocyclischen Boran-Komplexen $(S_P, 4S)$ -**31f** oder $(S_P^*, 4S)$ -**31h**. Die Umsetzungen der am Phosphoratome alkylierten 1,3,2-Oxazaphospholidin-Boran-Komplexe $(all-R, S_P)$ -**31m** und $(all-R, S_P)$ -**31n** mit MeLi verlaufen hochdiastereoselektiv.

Tab. 6 Diastereomerenverhältnisse der gebildeten Aminophosphin-Borane **32a-g**

Aminophosphin-Boran-Komplexe 32a-g						
Edukt	R	R ¹	Produkt	dv [%]	dv [%]	chem. Ausb. [%]
				vor MPLC	nach MPLC	
(<i>S_P</i> , <i>4S</i>)- 31f	Bu ^t	Me	(<i>2S</i> , <i>R_P</i>)- 32a	51:49 ^a	>95:5 ^a	31 ^d
(<i>S_P</i> , <i>4S</i>)- 31f	Bu ^t	Me	(<i>2S</i> , <i>S_P</i>)- 32a	51:49 ^a	>95:5 ^a	28 ^d
(<i>S_P</i> , <i>4S</i>)- 31f	Bu ^t	<i>n</i> -Bu	(<i>2S</i> , <i>S_P</i>)- 32b	80:20 ^a	>95:5 ^{a,c}	79 ^c
(<i>S_P</i> [*] , <i>4S</i>)- 31h	(CH ₂) ₂ Ph	Me	(<i>2S</i> , <i>S_P</i> [*])- 32c	56:44 ^a	>95:5 ^a	20 ^d
(<i>S_P</i> [*] , <i>4S</i>)- 31h	(CH ₂) ₂ Ph	Me	(<i>2S</i> , <i>R_P</i> [*])- 32c	56:44 ^a	>95:5 ^a	17 ^d
(<i>R_P</i> , <i>8aS</i>)- 31i	–	Me	(<i>2S</i> , <i>R_P</i>)- 32d	88:12 ^a	>95:5 ^a	36 ^d
(<i>R_P</i> , <i>8aS</i>)- 31i	–	Me	(<i>2S</i> , <i>S_P</i>)- 32d	88:12 ^a	>95:5 ^a	6 ^d
(<i>R_P</i> , <i>8aS</i>)- 31i	–	<i>n</i> -Bu	(<i>2S</i> , <i>R_P</i>)- 32e	>95:5 ^b	>95:5 ^a	32 ^d
(<i>all-R</i> , <i>S_P</i>)- 31m	Pr ⁱ	–	(<i>all-R</i> , <i>S_P</i>)- 32f	>95:5 ^a	>95:5 ^a	54 ^d
(<i>all-R</i> , <i>S_P</i>)- 31n	Bu ^t	–	(<i>all-R</i> , <i>S_P</i>)- 32g	>95:5 ^a	>95:5 ^a	50 ^d

a) ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt, b) ¹³C-NMR-spektroskopisch bestimmt, c) nach Kristallisation, d) nach der MPLC.

Die in der Literatur beschriebenen Ringöffnungen von 1,3,2-Oxazaphospholidin-Boran-Komplexen verlaufen, wie schon eingangs erwähnt, unter Retention der Konfiguration am stereogenen Phosphoratom. Unter der Annahme, daß dieser Mechanismus auch auf die Synthese der Verbindungen (*2S*,*R_P*)-**32e**, (*all-R*,*S_P*)-**32f** und (*all-R*,*S_P*)-**32g** zutrifft, ließe sich der Reaktionsverlauf beispielsweise anhand der Verbindung (*R_P*,*8aS*)-**31i** wie in Abbildung 28 dargestellt formulieren.

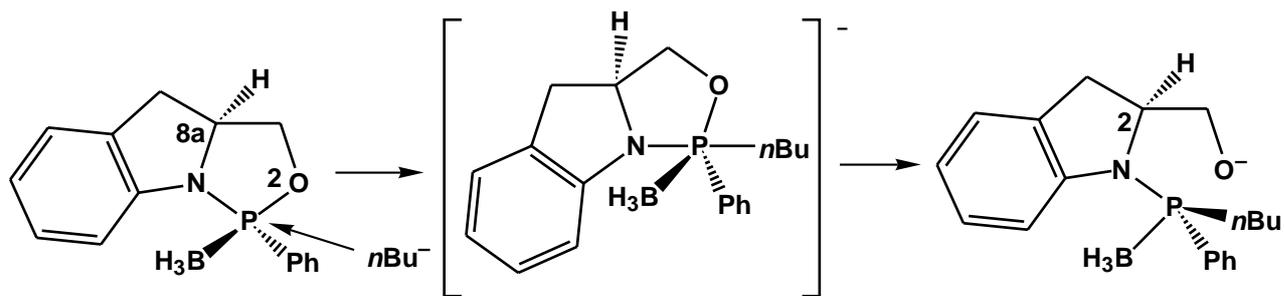


Abb. 28 Ringöffnung von (*R_P*,*8aS*)-**31i** unter Annahme der Retention.

Da die Ringöffnung und die damit verbundene Bildung einer P–C-Bindung bei –80°C durchgeführt wird, kann angenommen werden, daß die Reaktion einer kinetischen Kontrolle unterliegt, d.h. das Lithiumorganyl würde von der sterisch weniger abgeschirmten Seite an das P-Atom angreifen.

Durch den Angriff an der dem Stickstoffatom gegenüberliegenden Seite würde dem Aminophosphin-Boran ($2S,RP$)-**32e** nach der P–O-Bindungsspaltung am Phosphoratom (R)-Konfiguration zukommen. Wird dieser Mechanismus auch der Ringöffnung von ($all-R,SP$)-**31m** und ($all-R,SP$)-**31n** mit Methylolithium zugrundegelegt, dann kommt dem P-Atom in den Aminophosphin-Boranen ($all-R,SP$)-**32f** und ($all-R,SP$)-**32g** (S)-Konfiguration zu. Endgültige Aussagen über die Stereochemie an den Phosphoratomen dieser Boran-Komplexe könnten mit Hilfe von Röntgenstrukturanalysen gemacht werden. Die drei diastereomerenrein anfallenden Aminophosphin-Boran-Komplexe **32e-g** liegen jedoch in Form von farblosen Ölen vor, so daß diese Möglichkeit entfällt. Der Übergang der 1,3,2-Oxazaphospholidin-Boran-Komplexe zu den entsprechenden Aminophosphin-Boranen ist unter anderem anhand der Verschiebungen der 1H -, ^{13}C - und ^{31}P -NMR-Signale sowie aus dem IR-Spektrum (Auftreten einer OH-Bande bei $3200-3600\text{ cm}^{-1}$) erkennbar.

5.1.1.1.2 Abspaltung des chiralen Auxiliars (β -Aminoalkohol) und Gewinnung der optisch aktiven Methoxyphosphin-Boran-Komplexe

Die Aminophosphin-Boran-Komplexe ($2S,RP$)- und ($2S,SP$)-**32a**, ($2S,SP$)-**32b**, ($2S,RP$)-**32d** und ($2S,RP$)-**32e** werden mit äquimolaren Mengen konzentrierter Schwefelsäure in abs. Methanol, das als Reaktand und Lösungsmittel dient, unter Abspaltung des β -Aminoalkohols in die chiralen Methoxyphosphin-Boran-Komplexe **33a,b** überführt. Die Reinigung der Verbindungen **33a,b** erfolgt säulenchromatographisch.

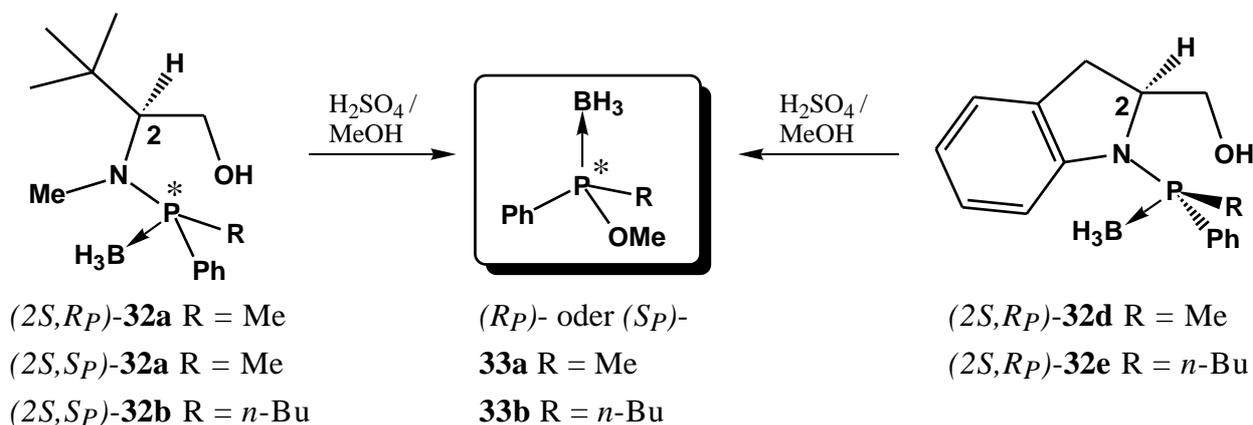


Abb. 29 Synthese chiraler Methoxyphosphin-Boran-Komplexe.

Tab. 7 Methanolyse der Aminophosphin-Boran-Komplexe **32a,b,d,e** zu den optisch aktiven Methoxyphosphin-Boran-Komplexen **33a,b**

Methoxyphosphin-Boran-Komplexe 33a,b					
Edukt	R	Produkt	chem.	$[\alpha]_D^{20}$	<i>op</i> [%]
			Ausb. [%]	(c) ^a	
(2 <i>S</i> , <i>R</i> <i>P</i>)- 32a	Me	(<i>S</i> <i>P</i>)- 33a	67	-96.0 (5.0) ^b	100
(2 <i>S</i> , <i>S</i> <i>P</i>)- 32a	Me	(<i>R</i> <i>P</i>)- 33a	75	+96.0 (5.01) ^b	100
(2 <i>S</i> , <i>S</i> <i>P</i>)- 32b	<i>n</i> -Bu	(<i>R</i> <i>P</i>)- 33b	64	+86.1 (6.59) ^c	>77
(2 <i>S</i> , <i>R</i> <i>P</i>)- 32d	Me	(<i>S</i> <i>P</i>)- 33a	64	-64.5 (4.35) ^b	67
(2 <i>S</i> , <i>R</i> <i>P</i>)- 32e	<i>n</i> -Bu	(<i>S</i> <i>P</i>)- 33b	52	-71.1 (6.37) ^c	66

a) gemessen in CHCl₃, b) bezogen auf $[\alpha]_D^{20} = -96.0$ (c = 5.0, CHCl₃) für (*S**P*)-Methoxymethylphenylphosphin-Boran^{41a}, c) bezogen auf $[\alpha]_D^{20} = +83.3$ (c = 6.40, CHCl₃) für (*R**P*)-Methoxybutylphenylphosphin-Boran^{39a}.

Die in der Literatur beschriebenen säurekatalysierten Spaltungen der P–N-Bindungen verlaufen unter Inversion der Konfiguration am Phosphoratom^{41a,70}. Dieser Konfigurationswechsel harmonisiert mit den oben angenommenen stereochemischen Zuordnungen in den chiralen Precursoren. So resultiert bei der Methanolyse von (2*S*,*R**P*)-**32e**, das unter Retention der Konfiguration aus (*R**P*, *8aS*)-**31i** dargestellt wurde, durch Inversion der Konfiguration am Phosphor das (*S**P*)-Methoxybutylphenylphosphin-Boran (*S**P*)-**33b**. Entsprechendes trifft auf die Synthese von (*S**P*)-**33a** aus (2*S*,*R**P*)-**32d** zu. Die Stereochemie an den P-Atomen der Aminophosphin-Borane (2*S*,*R**P*)- und (2*S*,*S**P*)-**32a** lässt sich somit durch die Überführung in die Methoxyphosphin-Borane (*S**P*)- und (*R**P*)-**33a** zuordnen. Demnach kommt der Verbindung (2*S*,*R**P*)-**32a** (*R*)-Konfiguration und der Verbindung (2*S*,*S**P*)-**32a** (*S*)-Konfiguration am Phosphoratom zu.

Die notwendige Synthesesequenz zur Darstellung chiraler Phosphin-Boran-Komplexe - die diastereoselektive Synthese von Methoxyphosphin-Boran-Komplexen - konnte in diesem Kapitel anhand mehrerer Beispiele mit guten bis ausgezeichneten Ergebnissen demonstriert werden. Die abschließenden literaturbekannten Reaktionsschritte zur Gewinnung chiraler trivalenter Phosphine sind in der **Abb. 30** skizziert.

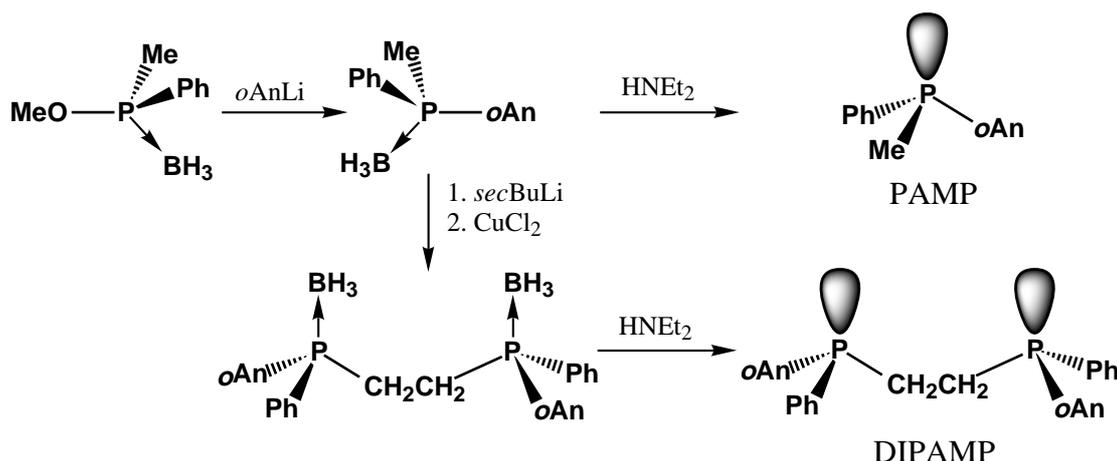


Abb. 30 Synthese von PAMP und DIPAMP aus einem enantiomerenreinen Methoxyphosphin-Boran-Komplex (*o*-An = *ortho*-CH₃OC₆H₄).

5.2 Diastereoselektive Synthese optisch aktiver Phosphinsäureester

Eine weitere wichtige Verbindungsklasse zur Darstellung von chiralen Phosphinen stellen, wie bereits oben erwähnt, chirale Phosphinoxide dar.

Pionierarbeit auf dem Gebiet der Synthese optisch aktiver Phosphine und Phosphinoxide leisteten *Mislow* et al.^{60,71}, indem sie erkannten, daß diastereomere Phosphinsäure-O-menthylester durch fraktionierende Kristallisation getrennt werden können und sich die Mentholgruppe anschließend durch Einsatz eines Arylmagnesiumhalogenids unter Inversion der Konfiguration austauschen läßt, wodurch das entsprechende chirale Phosphinoxid erhalten wird. In den darauffolgenden Jahren wurden mehrere Versuche unternommen, um alternative Verfahren zur Synthese von chiralen Phosphinen zu entwickeln⁷². Erwähnenswert ist dabei das von *Jugé*³¹ patentierte Verfahren, nach dem ein diastereomerenreines 1,3,2-Oxazaphospholidin, wie z. B. (*2R,4S,5R*)-**A** (R = Ph, **Abb. 7**), mit einem Alkyl- bzw. Arylhalogenid durch eine hochdiastereoselektiv verlaufende Ringöffnung in das jeweilige Phosphinamid transformiert werden kann. Die Phosphinamide können zum Teil durch fraktionierende Kristallisation diastereomerenrein isoliert werden. Diarylalkylphosphinoxide sind durch sukzessive säurekatalysierte Methanolyse dieser Phosphinamide und anschließendem Austausch der Methoxygruppe mit Grignard-Reagenzien erhältlich.

Nur wenige Autoren berichten von der Darstellung optisch aktiver Phosphinoxide bzw. Phosphinsäureester durch nucleophile Substitution am Phosphoratom von Oxazaphospholidinen^{35b,40,73}. Ausgehend von diastereomerenreinen 2-Aryl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-oxiden können mit

wenigen Reaktionsschritten chirale Phosphinsäurealkylester dargestellt werden, indem die P–O- und P–N-Bindung nacheinander unter Bildung einer neuen P–C- und P–OR-Bindung gespalten werden (**Abb. 31**). Die Alkoxygruppe lässt sich leicht in einer Grignard-Reaktion gegen einen Alkyl- oder Arylrest austauschen, wodurch das entsprechende chirale Phosphinoxid erhalten wird, dessen Reduktion mit einem Halosilan schließlich zum chiralen Phosphin führt.

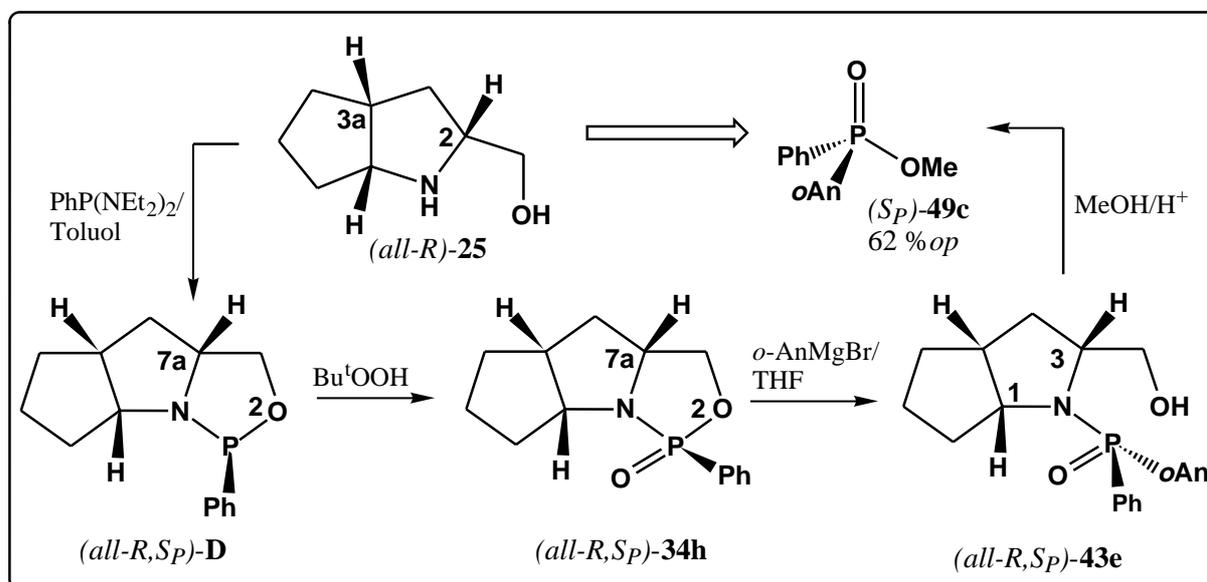


Abb. 31 Syntheseschritte zur Darstellung des chiralen Phosphinsäureesters (S_P)-**49c**.

Anknüpfend an diesen attraktiven, wenig bearbeiteten Syntheseweg wurden die in den folgenden Unterkapiteln beschriebenen Reaktionen durchgeführt.

5.2.1 Synthese optisch aktiver 2-Phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-oxide und 2-Phenyl-1,3,2-diazaphospholidin-2-oxide bzw. -thione

1981 publizierten *Koizumi et al.*^{73b,c} eine Arbeit über die Ringöffnung von (*1S,3aS*)- und (*1R,3aS*)-**F** (X = O, **Abb. 32**) mit verschiedenen Grignard-Reagenzien und die anschließende saure Methanolyse zu optisch aktiven Phosphinsäureestern. Der Austausch der OMe-Gruppe gegen einen organischen Rest mit Hilfe eines Grignard-Reagenzes zum entsprechenden Phosphinoxid wurde von dieser Arbeitsgruppe nicht durchgeführt. Erst neun Jahre später schlossen *Brown et al.*^{35b,40} die Synthesesequenz mit der Bildung einer dritten P-C-Bindung zu optisch aktiven Phosphinoxiden mit Enantioselektivitäten von 94% *ee* ab.

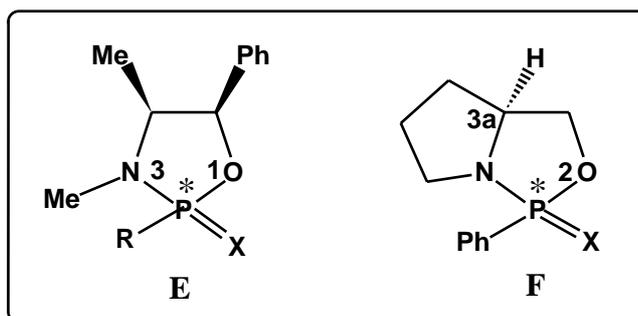


Abb. 32 Literaturbekannte 2-Phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-oxide und -thione (R = Me, Ph; X = O, S).

In Anlehnung an diese Arbeiten werden zunächst die neuen mono-, bi- und tricyclischen 2-Phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-oxide **34a-h** durch Umsetzung der korrespondierenden optisch reinen β -Aminoalkohole mit Dichlorphenylphosphinoxid und Triethylamin als HCl-Fänger in abs. Toluol bei -5°C dargestellt. Die Diastereoselektivitäten dieser Umsetzungen sind im allgemeinen sehr gering, aber die Diastereomerentrennung durch Säulenchromatographie erweist sich in allen Fällen als unkompliziert.

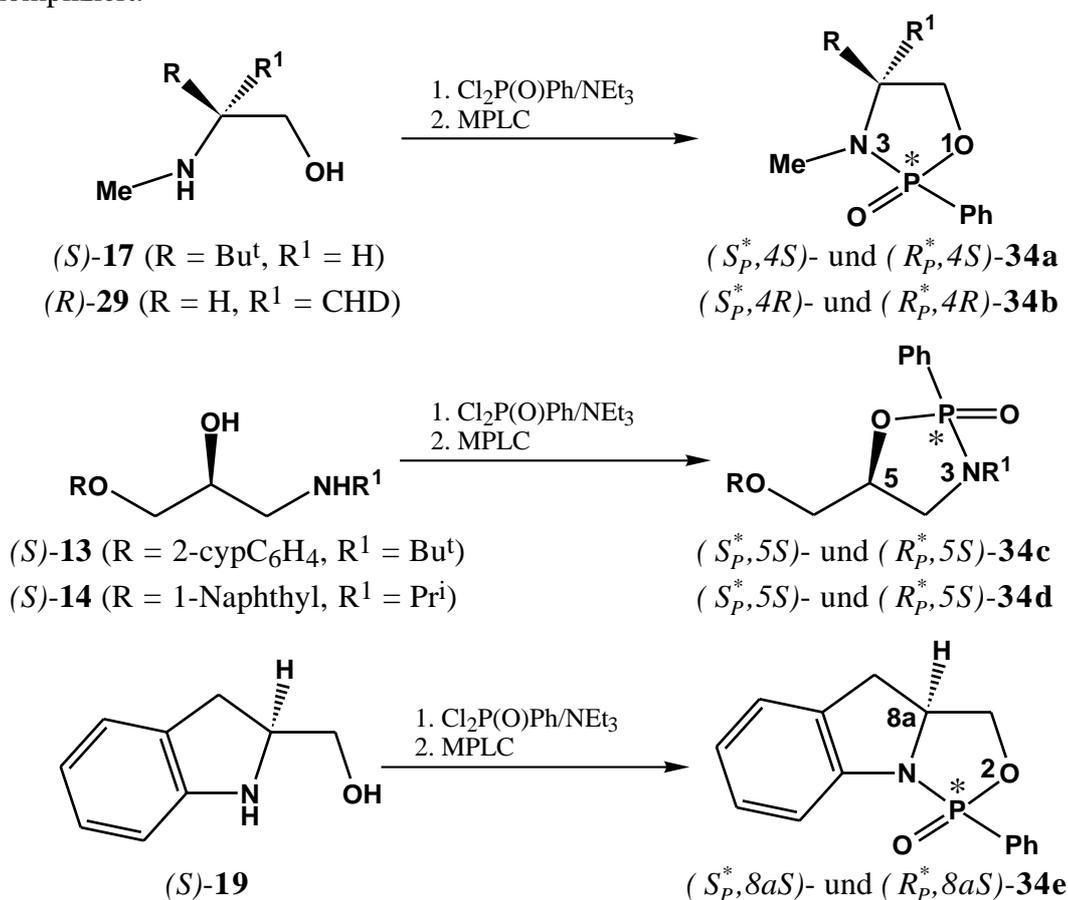


Abb. 33 Synthese der chiralen 2-Phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-oxide **34a-e**.

Der für die Synthese des bicyclischen 2-Phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-oxids **34f** notwendige 1,2-Aminoalkohol (*S*)-**35** wird analog der Literaturvorschrift⁷⁴ durch eine Grignard-Reaktion aus (*S*)-Prolinethylester-Hydrochlorid mit einem achtfachen molaren Überschuß Phenylmagnesiumbromid, anschließender saurer Hydrolyse und Freisetzung des 1,2-Aminoalkohol-Hydrochlorids mit 2N Natronlauge und Triethylamin in Dichlormethan gewonnen. Im nächsten Schritt wird aus dem 1,2-Aminoalkohol (*S*)-**35** durch Umsetzung mit Dichlorphenylphosphinoxid und Triethylamin als Base das Rohprodukt (*RS_P,3aS*)-**34f** mit einem *dv*-Wert von 56:44 dargestellt. Abschließend lassen sich aus dem Rohprodukt (*RS_P,3aS*)-**34f** durch MPLC die beiden reinen Diastereomere (*R_P,3aS*)- und (*S_P,3aS*)-**34f** als farblose Feststoffe in 38% und 27% chemischer Ausbeute isolieren.

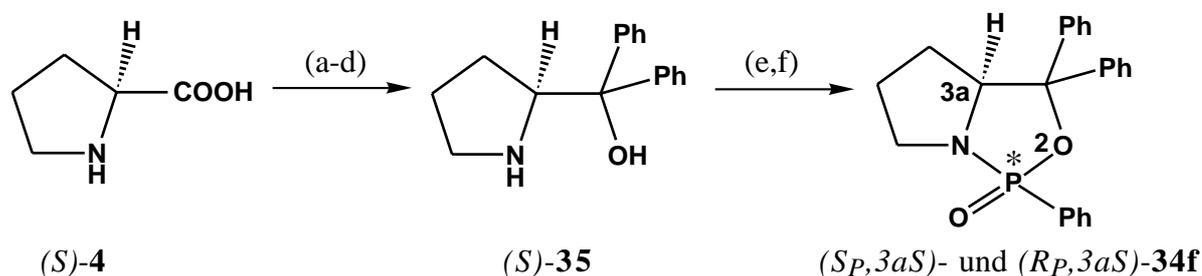


Abb. 34 Darstellung des chiralen bicyclischen 2-Phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-oxids **34f**.

- (a) $\text{SOCl}_2/\text{EtOH}$, (b) $\text{PhMgBr}/\text{Et}_2\text{O}$, (c) 2N HCl, (d) 2 N NaOH/ $\text{NEt}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$,
 (e) $\text{Cl}_2\text{P}(\text{O})\text{Ph}/\text{NEt}_3$, (f) Trennung der Diastereomere durch MPLC.

Ausgehend von natürlichem (*S*)-Prolin (*S*)-**4** läßt sich durch eine fünfstufige Synthese das 2-Phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-oxid (*R_P,3aS*)-**34g** (**Abb. 35**) darstellen. Dazu wird (*S*)-**4** zunächst mit Ethanol und Thionylchlorid in das Ethylester-Hydrochlorid überführt, durch Umsetzung mit Di-*tert.*-butyl-dicarbonat unter basischen Bedingungen am Stickstoffatom maskiert und mit einem 3.6-fachen Überschuß 1,4-Dibromdimagnesiumbutan umgesetzt. Nach Abspaltung der Boc-Schutzgruppe liegt der einzusetzende β -Aminoalkohol (*S*)-**36** vor, der wiederum unter Eis/NaCl-Kühlung mit Dichlorphenylphosphinoxid und Triethylamin umgesetzt wird. In diesem Fall ließ sich mit Hilfe der Säulenchromatographie nur das Überschußdiastereomer als beiger Feststoff in 49% chemischer Ausbeute isolieren.

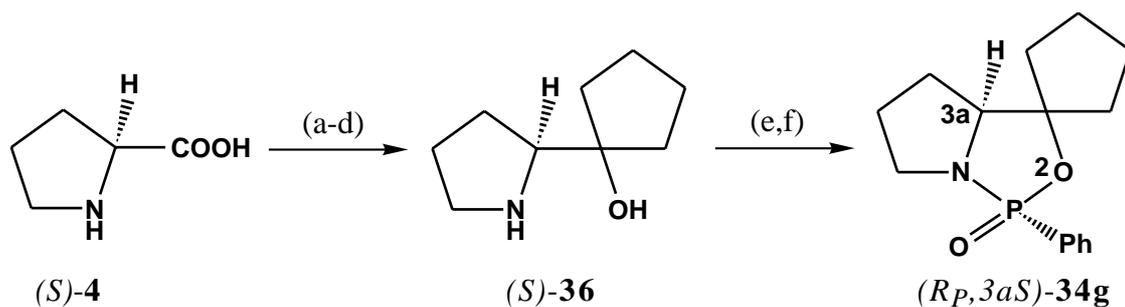


Abb. 35 Syntheseweg zur Darstellung des chiralen 2-Phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-oxids ($R_P,3aS$)-**34g** aus (S)-Prolin. (a) $\text{SOCl}_2/\text{EtOH}$, (b) $(\text{Boc})_2\text{O}$, (c) $\text{BrMg}(\text{CH}_2)_4\text{MgBr}/\text{Et}_2\text{O}$, NH_4Cl , (d) 3 N $\text{HCl}/\text{CH}_3\text{COOH}$, 20%ige $\text{NaOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, (e) $\text{Cl}_2\text{P}(\text{O})\text{Ph}/\text{NEt}_3$, (f) MPLC [dv [%]] (Rohprodukt) = 78:22].

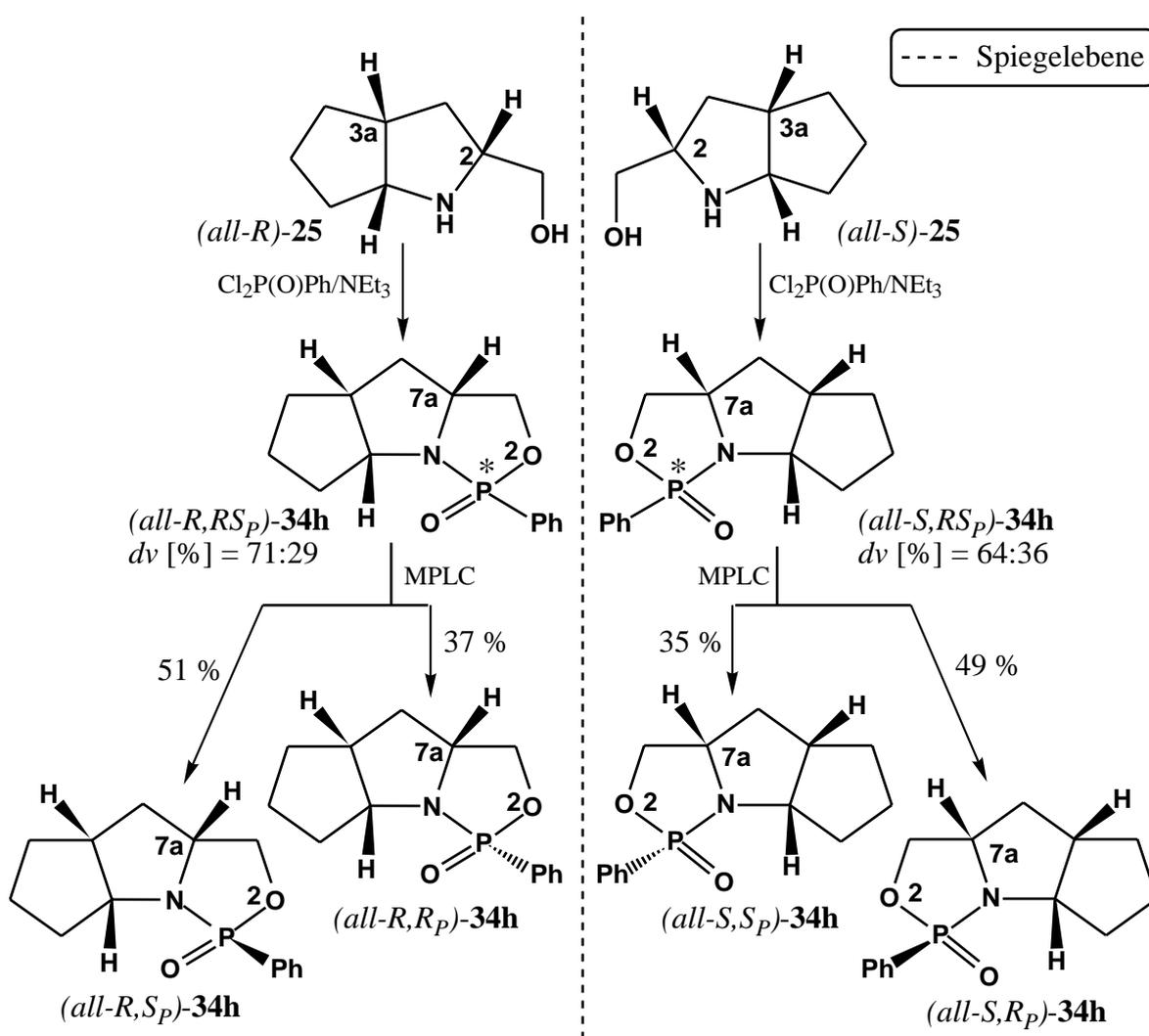


Abb. 36 Darstellung der vier stereoisomeren 2-Phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-oxide **34h**.

Ausgehend von dem β -Aminoalkohol (*all-R*)-**25**, dargestellt aus dem industriellen Abfallstoff (*all-R*)-**1a**, und seinem Enantiomer (*all-S*)-**25**, dargestellt aus dem Precursor (*all-S*)-**1a** der Ramipril-Synthese, lassen sich analog der oben beschriebenen Weise die vier Stereoisomere **34h** synthetisieren. Bei dieser Reaktion fallen die beiden zueinander enantiomeren Verbindungen (*all-R,S_P*)- und (*all-S,R_P*)-**34h** im Überschuß an. Nach einer Säulenchromatographie mit Essigsäureethylester als Laufmittel lassen sich (*all-R,S_P*)- und (*all-S,R_P*)-**34h** als farblose und (*all-S,S_P*)- und (*all-R,R_P*)-**34h** als beige Feststoffe isolieren.

Die 2-Phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-oxide (*RS_P*,*4S*)-**34a** und (*all-R,S_P*)-**34h** lassen sich über einen zweiten Syntheseweg (**Abb. 37** und **38**) darstellen. Bei dieser Variante werden die enantiomerenreinen β -Aminoalkohole (*S*)-**17** bzw. (*all-R*)-**25** zunächst mit Bis(diethylamino)-phenylphosphin in die 2-Phenyl-1,3,2-oxazaphospholidine (*RS_P*,*4S*)-**24b** und (*all-R,S_P*)-**D** überführt und anschließend mit *tert.*-Butylhydroperoxid zu (*RS,4S*)-**34a** und (*all-R,S_P*)-**34h** oxidiert.

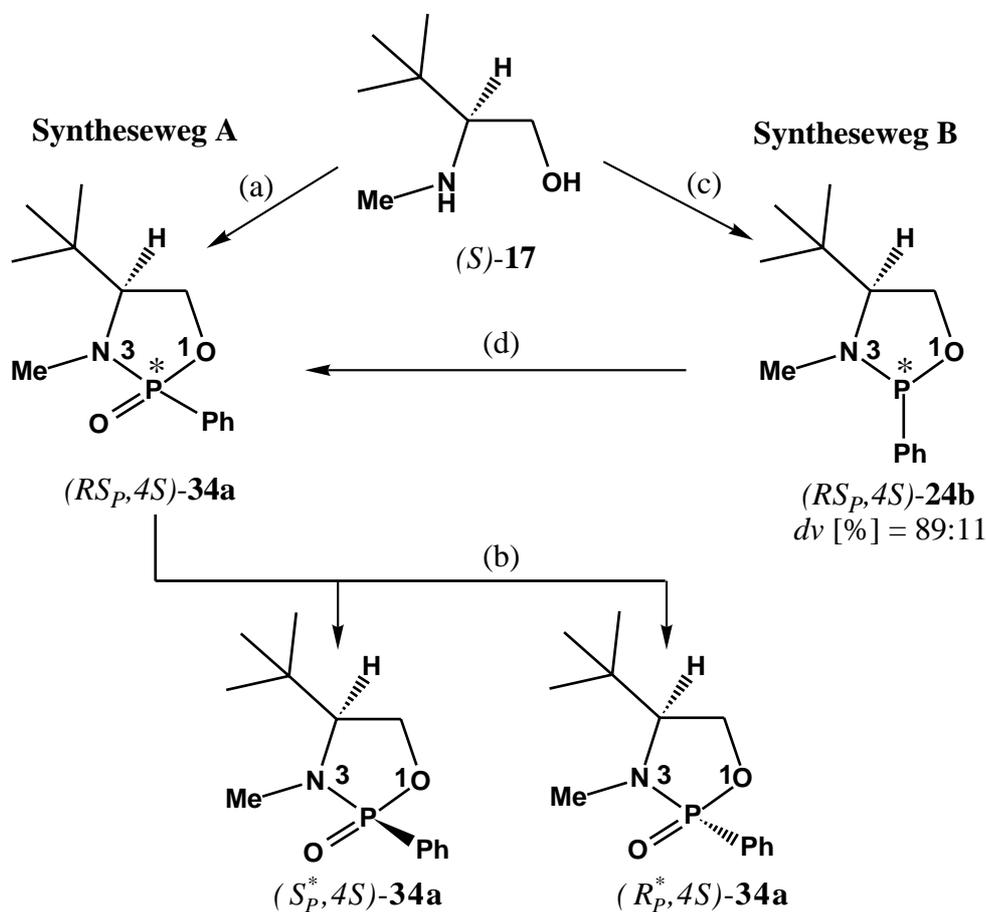


Abb. 37 Zwei mögliche Synthesewege zur Darstellung von (*S_P*^{*},*4S*)- und (*R_P*^{*},*4S*)-**34a**.

(a) $\text{Cl}_2\text{P}(\text{O})\text{Ph}/\text{NEt}_3$, (b) MPLC, (c) $\text{PhP}(\text{NEt}_2)_2/\text{Toluol}$, (d) $\text{Bu}^t\text{OOH}/\text{Toluol}$.

Der Reaktionsweg A führt im Fall des *N*-methylierten β -Aminoalkohols (*S*)-**17** zunächst zum Rohprodukt (*RS_P*,*4S*)-**34a** mit einem Diastereomerenverhältnis von 55:45 [(*R_P*^{*},*4S*)-**34a**:(*S_P*^{*},*4S*)-**34a**]. Durch eine Mitteldrucksäulenchromatographie an Kieselgel 60 mit Essigsäureethylester als Laufmittel lassen sich die beiden 2-Phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-oxide, (*R_P*^{*},*4S*)-**34a** als farbloser Feststoff in 48% und (*S_P*^{*},*4S*)-**34a** als gelbliches Öl in 42% chemischer Ausbeute, diastereomerenrein isolieren. Der Reaktionsweg B liefert das 2-Phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin (*RS_P*,*4S*)-**24b** (*dv* [%] = 89:11), das sich durch Oxidation mit Bu^tOOH in das Rohprodukt (*RS_P*,*4S*)-**34a**, mit einem *dv*-Wert von 10:90 [(*R_P*^{*},*4S*)-**34a**:(*S_P*^{*},*4S*)-**34a**], überführen läßt. Wird also der Weg B beschritten, so wird im Gegensatz zum Syntheseweg A, das Diastereomer (*S_P*^{*},*4S*)-**34a** im Überschuß erhalten. Mit Hilfe der Säulenchromatographie lassen sich die beiden Produkte wiederum diastereomerenrein gewinnen. Die chemische Ausbeute von (*R_P*^{*},*4S*)-**34a** beträgt hierbei nur 8%, die von (*S_P*^{*},*4S*)-**34a** 79%.

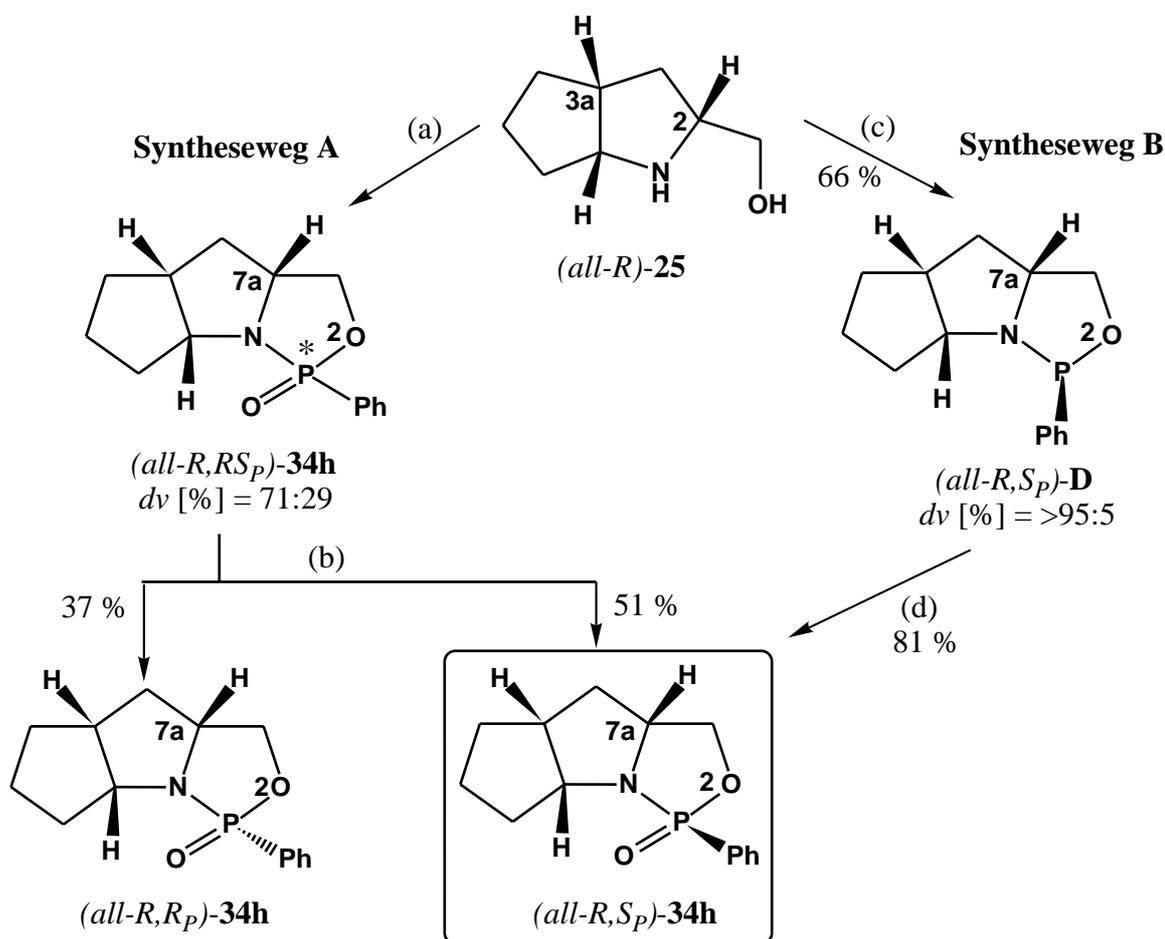


Abb. 38 Unabhängige Synthesewege zur Darstellung von 2-Phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-oxiden. Weg A: (a) $\text{Cl}_2\text{P}(\text{O})\text{Ph}/\text{NEt}_3$, (b) MPLC, Weg B: (c) $\text{PhP}(\text{NEt}_2)_2/\text{Toluol}$, (d) $\text{Bu}^t\text{OOH}/\text{Toluol}$.

Ausgehend von dem 1,2-Aminoalkohol (*all-R*)-**25** wird über den Reaktionsweg A das Rohprodukt (*all-R,RS_P*)-**34h** mit einem Diastereomerenverhältnis von 71:29 [(*all-R,S_P*)-**34h**:(*all-R,R_P*)-**34h**] gebildet. Durch eine anschließende Säulenchromatographie können beide 2-Phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-oxide diastereomerenrein isoliert werden. Der Reaktionsweg B hingegen verläuft über das diastereomerenreine 2-Phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin (*all-R,S_P*)-**D**, das durch Oxidation mit Bu^tOOH zum Rohprodukt (*all-R,S_P*)-**34h** mit einem *dv*-Wert von >95:5 umgesetzt werden kann. Das Rohprodukt läßt sich durch Umkristallisieren mit Toluol von geringfügigen Verunreinigungen befreien. Da die Stereochemie am Phosphoratom der Verbindung (*all-R,S_P*)-**D** bekannt ist^{39a} und die Oxidation unter Retention am Phosphor verläuft^{31,40}, kann die Stereochemie am P-Atom in dem gebildeten 2-Phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-oxid (*all-R,S_P*)-**34h** als (*S*)-konfiguriert angenommen werden.

**Aufklärung der Stereochemie am Phosphoratom in den diastereomerenreinen
2-Phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-oxiden (*R_P,3aS*)-**34f**,
(*S_P,3aS*)-**34f** und (*R_P,3aS*)-**34g****

Durch eine rationale Analyse der NMR-Spektren der Verbindungen (*R_P,3aS*)- und (*S_P,3aS*)-**34f** (Abb. 34) sowie (*R_P,3aS*)-**34g** (Abb. 35) sollte es möglich sein, die jeweilige Konfiguration der neu entstandenen Chiralitätszentren am Phosphor zu bestimmen.

In der Tab. 8 sind die ¹H-NMR-Daten dieser drei Verbindungen den ¹H-NMR-Literaturdaten der von Koizumi et al.^{73c} am P-Atom stereochemisch aufgeklärten 2-Phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-oxide und -thione (*S_P,3aS*)- und (*R_P,3aS*)-**F** (X = O, S) gegenübergestellt. Insgesamt ist zunächst einmal eine große Ähnlichkeit bezüglich der chemischen Verschiebungen der Wasserstoffatome der sieben unterschiedlichen Verbindungen festzustellen.

Es ist bekannt, daß die beiden kondensierten Fünfringe mit einem Stickstoffatom als Brückenkopfatom in einer energetisch bevorzugten *cis*-Konfiguration vorliegen⁷⁵. Die beiden für die Diastereomerenpaare (*R_P,3aS*)- und (*S_P,3aS*)-**F** (X = O) bzw. (*S_P,3aS*)- und (*R_P,3aS*)-**F** (X = S) möglichen nicht-planaren Anordnungen der *ortho*-kondensierten Fünfringe sind in Abb. 39 wiedergegeben.

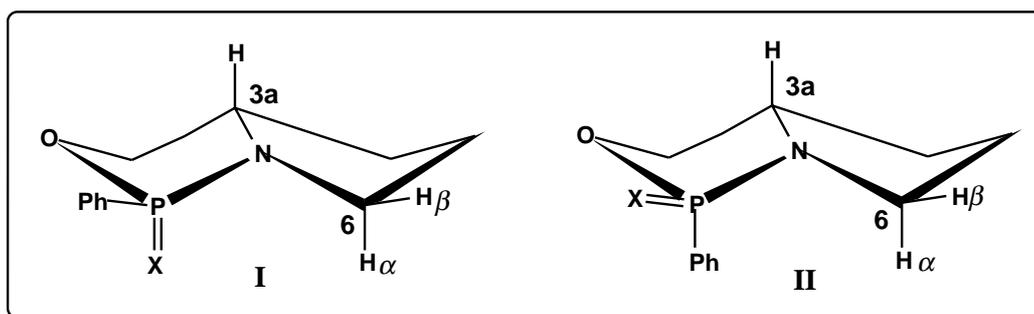
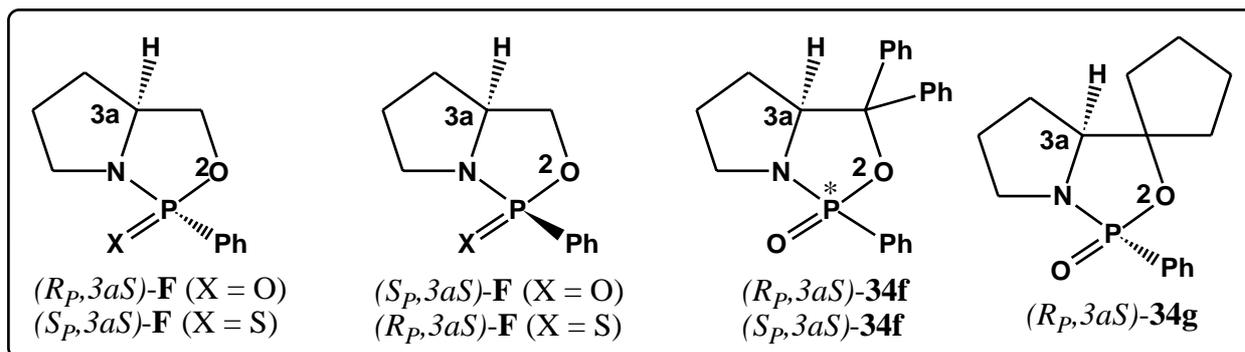


Abb. 39 Mögliche nicht-planare Anordnungen der kondensierten Fünfringe.

Koizumi et al. verglichen nun die chemischen Verschiebungen der H6-Protonen innerhalb eines Diastereomerenpaares und beobachteten dabei eine charakteristische Tieffeldverschiebung des H-6 α Protons [0.70 ppm für (*R_P*,3*aS*)- und (*S_P*,3*aS*)-**F** (X = O) bzw. 0.82 ppm für (*S_P*,3*aS*)- und (*R_P*,3*aS*)-**F** (X = S)]. Diese geringere Abschirmung kann auf die *cis*-diaxialer Orientierung der Substituenten P=X und H-6 α zurückgeführt werden^{34c,76}. Den Verbindungen (*R_P*,3*aS*)-**F** (X = O) und (*S_P*,3*aS*)-**F** (X = S) kommt daher die Konfiguration **I** und ihren Diastereomeren (*S_P*,3*aS*)-**F** (X = O) und (*R_P*,3*aS*)-**F** (X = S) die Konfiguration **II** zu. Diese Zuordnung wird durch eine Tieffeldverschiebung der H-3a Protonen von (*S_P*,3*aS*)-**F** (X = O) und (*R_P*,3*aS*)-**F** (X = S) im Vergleich zu denen der Verbindungen (*R_P*,3*aS*)-**F** (X = O) und (*S_P*,3*aS*)-**F** (X = S) gestützt.

Die chemischen Verschiebungen der H-6 β Protonen und besonders der tieffeldverschobenen H-6 α Protonen der Verbindungen (*R_P*,3*aS*)-**34f** und (*R_P*,3*aS*)-**34g** stimmen sehr gut mit den chemischen Verschiebungen des H-6 β Protons und dem tieffeldverschobenen H-6 α Proton der Verbindung (*R_P*,3*aS*)-**F** (X = O) überein. Demgegenüber weist die neue Verbindung (*S_P*,3*aS*)-**34f** für die beiden H6-Protonen ein Multiplett bei 3.01-3.22 ppm auf, das mit dem hochfeldverschobenen H6-Protonen der Verbindung (*S_P*,3*aS*)-**F** (X = O) in Einklang gebracht werden kann. Es kann daher für die 2-Phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-oxide (*R_P*,3*aS*)-**34f** und (*R_P*,3*aS*)-**34g** die Konfiguration **I** und für (*S_P*,3*aS*)-**34f** die Konfiguration **II** angenommen werden. Auch hier stützt eine geringfügige Tieffeldverschiebung des H-3a Protons der Verbindung (*S_P*,3*aS*)-**34f** gegenüber dem Proton des Diastereomers (*R_P*,3*aS*)-**34f** diese Zuordnung.



Tab. 8 Gegenüberstellung der $^1\text{H-NMR}$ -Daten der neuen 2-Phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-oxide **34f,g** mit den literaturbekannten^{73c} stereochemisch aufgeklärten Verbindungen **F** (X = O, S).

Verbindung	H-6 α	H-6 β	H-4, H-5	H-3a
$(R_p,3aS)$ -F (X = O)	3.76	2.96	1.7-2.2	4.15
$(S_p,3aS)$ -F (X = O)	3.06	2.88	1.5-2.2	4.28
$(S_p,3aS)$ -F (X = S)	3.90	2.96	1.7-2.2	4.15
$(R_p,3aS)$ -F (X = S)	3.08	2.88	1.5-2.2	4.26
$(R_p,3aS)$ - 34f	3.75	3.01	1.51-1.87	4.71
$(S_p,3aS)$ - 34f	3.01-3.22		1.22-1.86	4.75
$(R_p,3aS)$ - 34g	3.75	2.98	1.50-2.22	4.06

Die in diesem Unterkapitel vorgestellten 2-Phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-oxide **34a-h** wurden als eine neue Klasse chiraler Auxiliare in der enantioselektiven Boranreduktion unterschiedlichster prochiraler Ketone getestet. Da sich mehrere dieser Verbindungen, wie dem Kap. 7.1.2 zu entnehmen ist, als höchst erfolgreiche Chiralica erwiesen, wurden auch diverse 2-Phenyl-1,3,2-diazaphospholidin-2-oxide und -thione synthetisiert und ebenfalls als neue chirale Auxiliare in der enantioselektiven Boranreduktion unsymmetrischer Ketone eingesetzt.

Synthese optisch aktiver 2-Phenyl-1,3,2-diazaphospholidin-2-oxide und -thione

Enantiomerenreine 1,2-Diamine können ebenso wie 1,2-Aminoalkohole mit Dichlorphenylphosphinoxid oder Benzolthiophosphonsäuredichlorid zu Phosphor(V)-Verbindungen umgesetzt werden, in denen das P-Atom ein stereogenes Zentrum ist.

Zu diesem Zweck wird zunächst das neue 1,2-Diamin (*all-S*)-**40** aus der bicyclischen Aminosäure (*all-S*)-**1b** synthetisiert. Nach der Maskierung des Stickstoffatoms von (*all-S*)-**1b** durch Chlorameisensäurebenzylester in alkalischer Lösung wird intermediär mit Chlorameisensäureethylester das gemischte Säureanhydrid gebildet und dies anschließend mit trockenem Ammoniakgas in das Amid (*all-S*)-**38** überführt. Die Abspaltung der Benzyloxycarbonylfunktion mit Pd/C und Cyclohexen führt zu der gut kristallisierenden Carbamoylverbindung (*all-S*)-**39**, die mit einem achtfachen Überschuß an LiAlH₄ zu dem Diamin (*all-S*)-**40** reduziert wird.

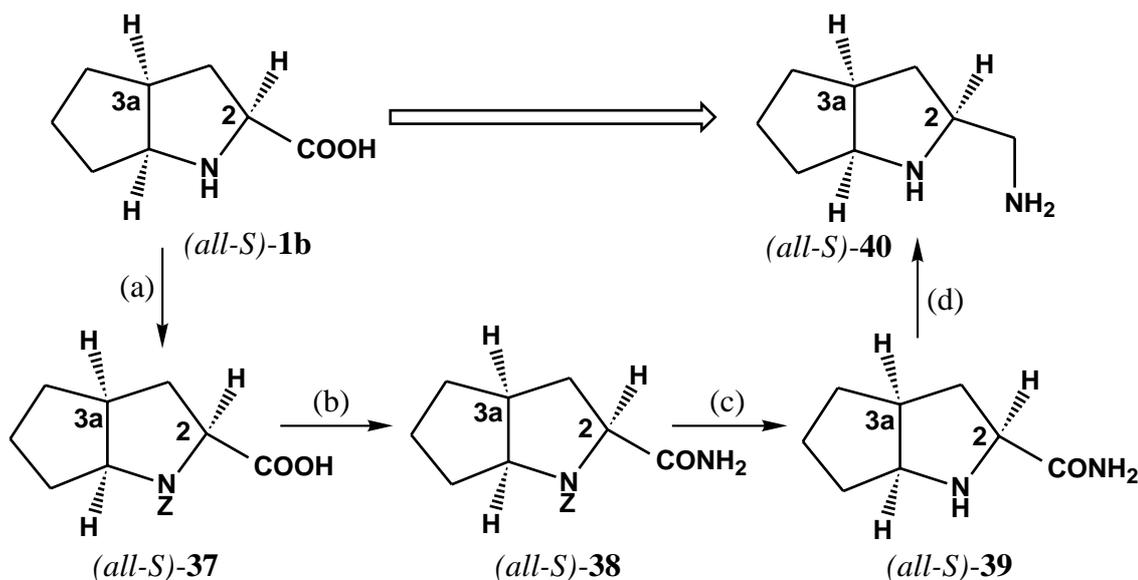


Abb. 40 1,2-Diaminsynthese nach der gemischten Säureanhydridmethode. (a) 1. ClCO₂CH₂Ph, 2. NaHCO₃, H₂O, 3. 6N HCl, (b) 1. ClCO₂Et, *N*-Methylmorpholin, 2. NH_{3(g)}, (c) Pd/C, Cyclohexen, (d) LiAlH₄/THF.

Die vier stereoisomeren 2-Phenyl-1,3,2-diazaphospholidin-2-oxide (*all-R*, *S_p*^{*})- und (*all-R*, *R_p*^{*})-**41a** sowie (*all-S*, *S_p*^{*})- und (*all-S*, *R_p*^{*})-**41a** werden durch die Umsetzung des 1,2-Diamins (*all-R*)-**40** respektive seines Enantiomers (*all-S*)-**40** mit der äquimolaren Menge Dichlorphenylphosphinoxid und Triethylamin als HCl-Fänger bei -5°C und darauffolgende Säulenchromatographie gewonnen. Die beiden 2-Phenyl-1,3,2-diazaphospholidin-2-oxide (*all-R*, *R_p*^{*})- und (*all-S*, *S_p*^{*})-**41a** werden hierbei als farblose Feststoffe in 29% und 32% chemischer Ausbeute erhalten. Die Verbindungen (*all-R*, *S_p*^{*})- und (*all-S*, *R_p*^{*})-**41a**, mit Ausbeuten von 26% und 31%, lassen sich in Form von beigen Feststoffen isolieren.

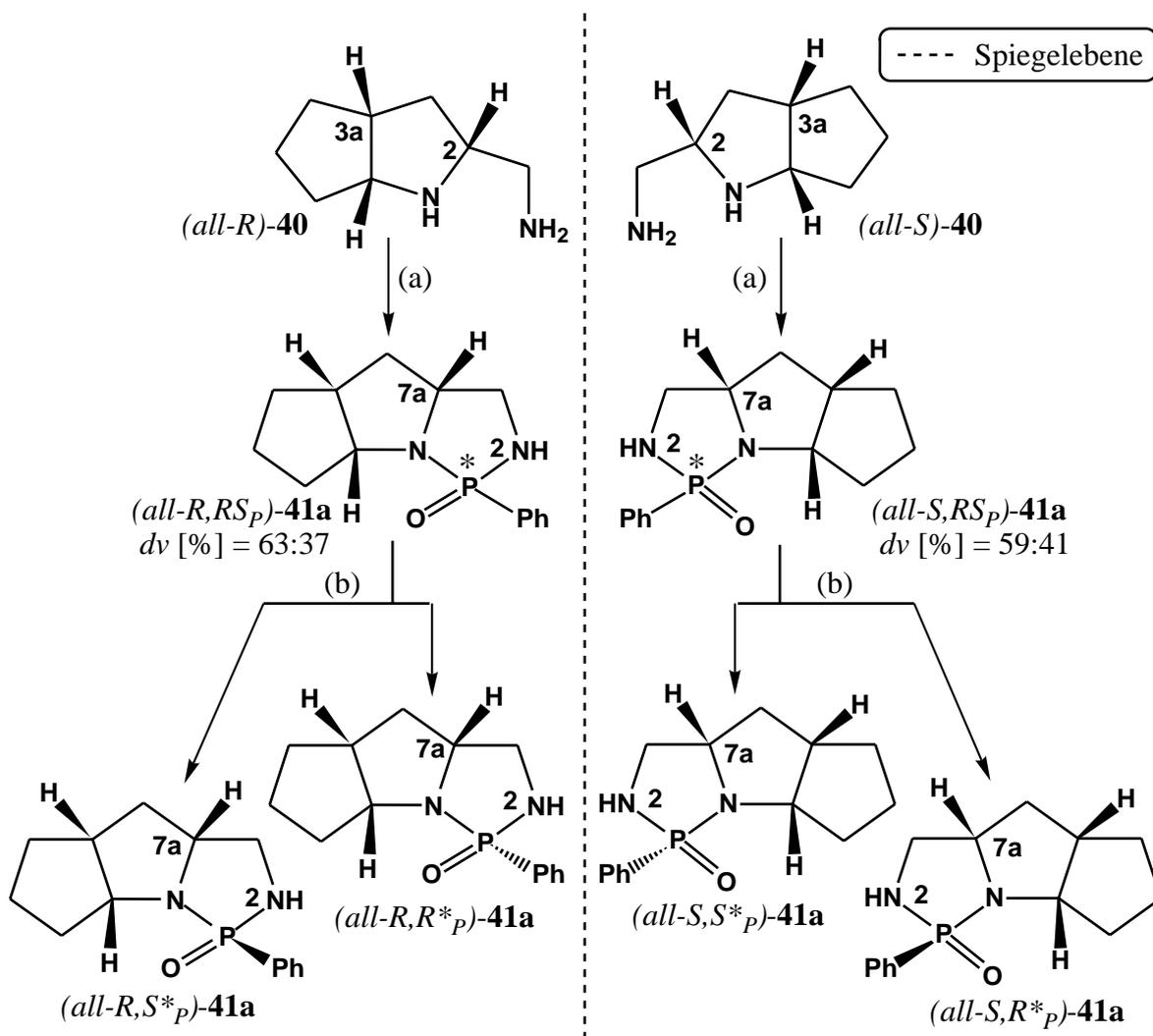


Abb. 41 Synthese der vier stereoisomeren 2-Phenyl-1,3,2-diazaphospholidin-2-oxide **41a**.
 (a) $\text{Cl}_2\text{P}(\text{O})\text{Ph}/\text{NEt}_3$, (b) Trennung der Diastereomere durch MPLC.

Das am Stickstoffatom phenylierte 2-Phenyl-1,3,2-diazaphospholidin-2-oxid (*all-R,RS_P*)-**41b** und das 2-Phenyl-1,3,2-diazaphospholidin-2-thion (*all-R,RS_P*)-**42** werden durch Umsetzung der 1,2-Diamine (*all-R*)-**22** und (*all-R*)-**40** mit Dichlorphenylphosphinoxid bzw. Phenylthiophosphonsäuredichlorid gewonnen. Eine Betrachtung der Diastereomerenverhältnisse der Rohprodukte **41a,b** und **42** zeigt, daß die Bildung der schwefelhaltigen Verbindung (*all-R,RS_P*)-**42** mit der geringsten Diastereoselektivität (*dv* [%] = 53:47) verläuft. Ist hingegen am P-Atom ein Sauerstoffatom gebunden, so wird mit einem *dv*-Wert von 63:37 bereits ein besseres Diastereomerenverhältnis erzielt. Befindet sich darüber hinaus noch eine Phenylgruppe am N-Atom des 1,2-Diamins, so läßt sich die Selektivität sogar noch weiter (*dv* [%] = 74:26) steigern. Durch MPLC ist eine

Trennung der Rohprodukte (*all-R,RS_P*)-**41b** und (*all-R,RS_P*)-**42** in die reinen Diastereomere möglich. Die Verbindungen (*all-R, R_P^{*}*)- und (*all-R, S_P^{*}*)-**41b** werden dabei als farblose Feststoffe in 18% bzw. 49% chemischer Ausbeute isoliert. Die 2-Phenyl-1,3,2-diazaphospholidin-2-thione (*all-R, R_P^{*}*)- und (*all-R, S_P^{*}*)-**42** hingegen werden als gelbliche Öle mit einer Ausbeute von 30% und 10% erhalten.

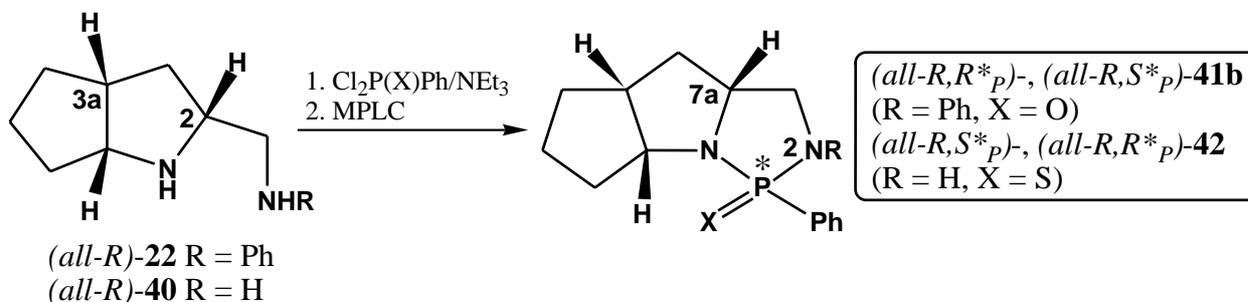


Abb. 42 Synthese chiraler 2-Phenyl-1,3,2-diazaphospholidin-2-oxide respektive -thione.

Die hier vorgestellten 2-Phenyl-1,3,2-diazaphospholidin-2-oxide sowie -thione werden ebenfalls als neue Chiralica in der enantioselektiven Boranreduktion unsymmetrischer Ketone (Kap. 7.1.2) eingesetzt. Es wird der Einfluß des Substituenten am Stickstoffatom und die Auswirkung eines Sauerstoff- bzw. Schwefelatoms am P-Atom auf die induktive Fähigkeit in der katalytischen Reaktion untersucht. Durch den Einsatz der vier stereoisomeren 2-Phenyl-1,3,2-diazaphospholidine **41a** ist eine Überprüfung der in der Ketonreduktion erzielten Enantioselektivitäten möglich.

5.2.1.1 Überführung optisch reiner 2-Phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-oxide in chirale Phosphinsäureester

In den beiden folgenden Unterkapiteln wird die diastereoselektive Ringöffnung der optisch reinen 2-Phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-oxide **34a,c,d,h** mit verschiedenen Grignard-Reagenzien sowie Lithiumorganyle und die anschließende saure Methanolyse der resultierenden Phosphinamide **43a-g** zu den optisch aktiven Phosphinsäureestern⁷⁷ **49a-c** beschrieben.

5.2.1.1.1 Diastereoselektive Ringöffnung optisch reiner 2-Phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-oxide mit verschiedenen Organometallreagenzien

Überraschenderweise wurde über die direkte Herstellung enantiomerenreiner Phosphinoxide durch sequentielle nucleophile Substitution am Phosphoratom in der Literatur nur wenig berichtet. Erste erfolgreiche Reaktionen auf diesem Gebiet führten *Inch* et al.⁷⁸ mit den aus (*1R,2S*)-Ephedrin gewonnenen 2-Phenyl- bzw. 2-Methyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-oxiden durch. Sie beobachteten bei der Behandlung dieser Verbindungen mit Grignard-Reagenzien oder Lithiumorganylen eine Spaltung der P–O-Bindung mit stark variierender Stereoselektivität. Während bei der Verwendung von Lithiumorganylen das Produkt unter Retention der Konfiguration gebildet wurde, wurde bei der Ringöffnung mit Grignard-Reagenzien überwiegend entweder Inversion oder Retention der Konfiguration beobachtet. Im Jahr 1981 haben *Koizumi* et al.^{73b} gezeigt, daß die bicyclischen 2-Phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-oxide bzw. -thione **F** (X = O, S; **Abb. 32**) mit verschiedenen Grignard-Reagenzien unter P–O-Bindungsspaltung und Inversion der Konfiguration geöffnet werden. Neun Jahre später bewiesen *Brown* et al.^{35b,40,79} durch die Röntgenstrukturanalysen des Eduktes **E** (R = Ph, X = O, **Abb. 32**) und des mit *ortho*-Anisylmagnesiumbromid ringgeöffneten Produktes, daß diese Reaktion unter Retention der Konfiguration verläuft.

Ausgehend von den vorgestellten Ergebnissen werden die optisch reinen 2-Phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-oxide **34a,c,d,h** mit verschiedenen Lithiumorganylen (*o*-AnLi, MeLi und PhLi) bzw. Grignard-Reagenzien (PhMgBr, *o*-AnMgBr und CH₂=CHMgBr) unter Spaltung der P–O-Bindung zu den korrespondierenden Phosphinamiden **43a-h** umgesetzt. Hierfür wird das jeweilige 2-Phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-oxid in abs. THF gelöst und bei –35°C mit dem entsprechenden Grignard-Reagenz bzw. bei –80°C mit dem betreffenden Lithiumorganyl versetzt. Es wird eine Stunde bei der betreffenden Temperatur und anschließend zwischen 24 bis 60 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach der im experimentellen Teil beschriebenen Aufarbeitung werden die Ringöffnungsprodukte in allen Fällen säulenchromatographisch gereinigt.

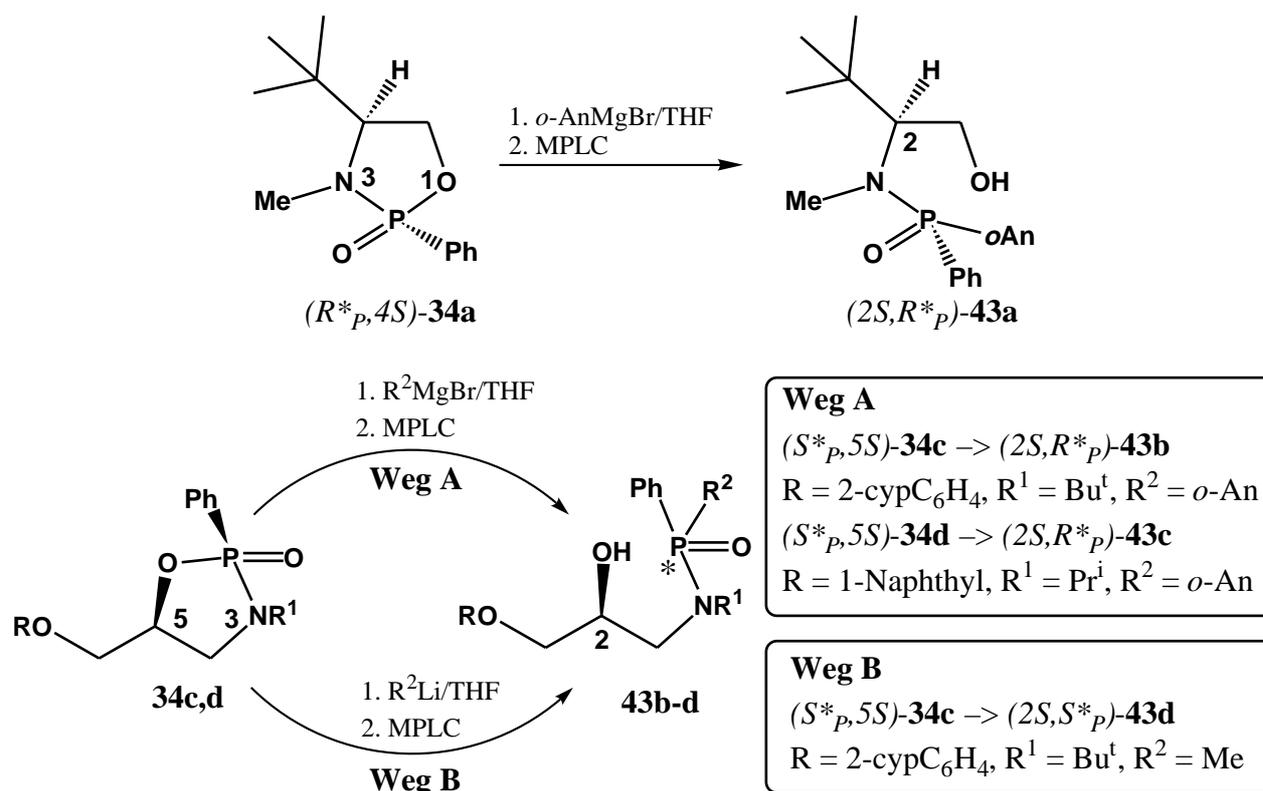


Abb. 43 Synthese chiraler Phosphinamide aus monocyclischen 2-Phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-oxiden.

Wie aus der **Tab. 9** ersichtlich ist, verlaufen die durchgeführten Ringöffnungen im allgemeinen mit sehr hoher Diastereoselektivität. Die chemischen Ausbeuten der neuen Phosphinamide, die überwiegend als farblose oder gelbliche Feststoffe erhalten werden, liegen zwischen 22 bis 67%.

Das Phosphinamid **43e** läßt sich auf zwei Wegen, d. h. sowohl durch Umsetzung des 2-Phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-oxids (*all-R,S_P*)-**34h** mit *o*-AnMgBr als auch mit *o*-AnLi synthetisieren. Die etwas geringere Selektivität bei der Verwendung des Lithiumorganyls kann auf die drastischeren Reaktionsbedingungen (dreifacher *o*-AnLi-Überschuß und längere Reaktionszeit) zurückgeführt werden, die in diesem Fall notwendig sind, damit die Ringöffnung eintritt. Die P-epimeren 2-Phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-oxide (*all-R,S_P*)- und (*all-R,R_P*)-**34h** können durch die Umsetzung mit *o*-AnMgBr in die P-epimeren Phosphinamide (*all-R,S_P*)- und (*all-R,R_P*)-**43e** überführt werden.

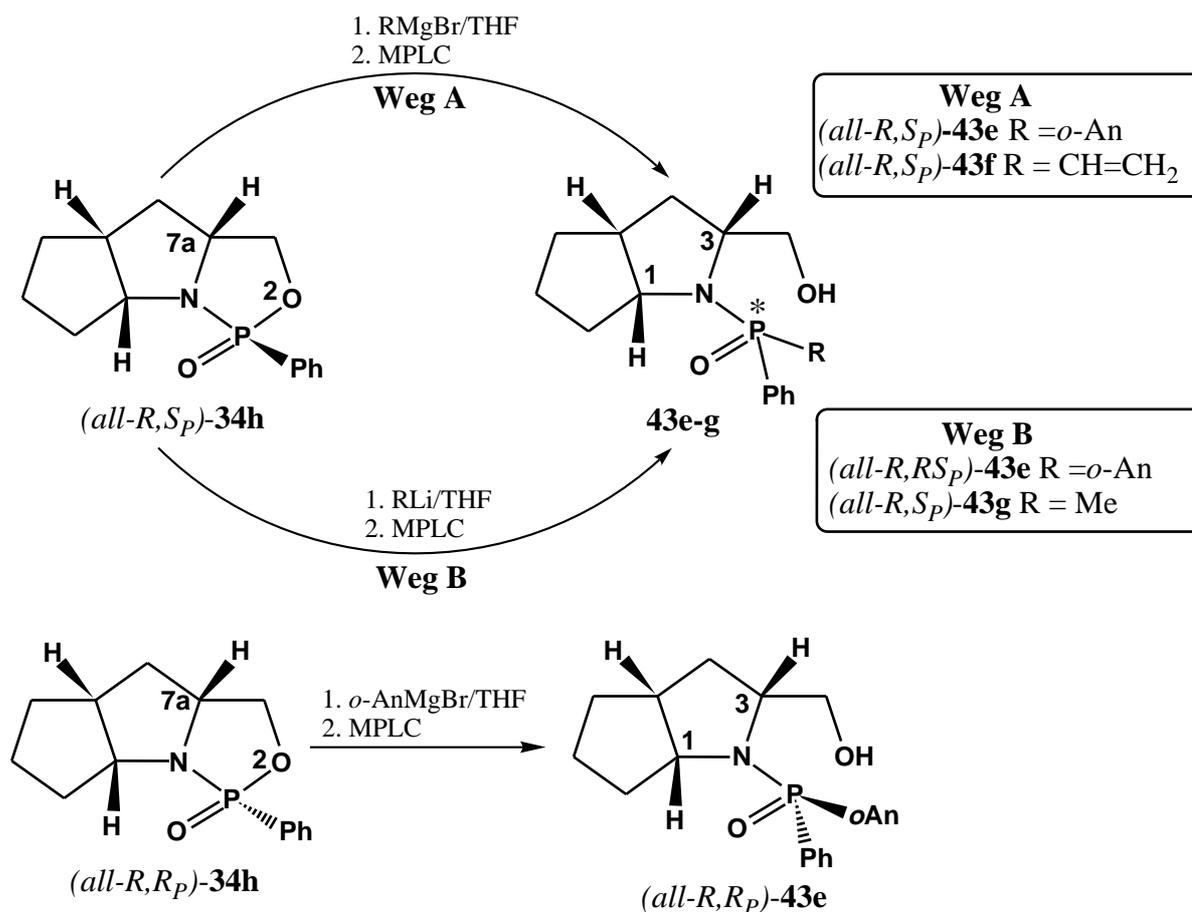


Abb. 44 Ringöffnung diastereomerenreiner tricyclischer 2-Phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-oxide mit Organolithium- bzw. Grignardverbindungen.

Die hier beschriebenen Ringöffnungen verlaufen *regio*- und *stereoselektiv* entweder unter Retention oder Inversion der Konfiguration. Sichere Aussagen über die Stereochemie am Phosphoratom können nur mit Hilfe einer Röntgenstrukturanalyse der Phosphinamide getroffen werden. Trotz intensiven Bemühungen ist es bisher noch nicht gelungen, hierfür geeignete Einkristalle zu züchten. Annahmen über den stereochemischen Verlauf der präsentierten Ringöffnungen lassen sich aufgrund der differierenden Resultate in der Literatur an dieser Stelle nicht machen. Dieses Problem wird nochmals im nächsten Subkapitel unter dem Aspekt betrachtet, daß alle bisher in der Literatur beschriebenen säurekatalysierten P–N-Bindungsspaltungen unter Inversion der Konfiguration verlaufen.

Tab. 9 Synthese der chiralen Phosphinamide **43a-g** aus den diastereomerenreinen 2-Phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-oxiden **34a,c,d,h**

Edukt	RLi bzw. RMgBr	Produkt	Phosphinamide 43a-g		chem. Ausb. [%] ^{c)}
			<i>dv</i> [%] vor MPLC	<i>dv</i> [%] nach MPLC	
(<i>R_P</i> , <i>4S</i>)- 34a	<i>o</i> -AnMgBr	(<i>2S</i> , <i>R_P</i>)- 43a	>95:5 ^{a)}	>95:5 ^{a)}	53
(<i>S_P</i> , <i>5S</i>)- 34c	<i>o</i> -AnMgBr	(<i>2S</i> , <i>R_P</i>)- 43b	>95:5 ^{a)}	>95:5 ^{a)}	38
(<i>S_P</i> , <i>5S</i>)- 34d	<i>o</i> -AnMgBr	(<i>2S</i> , <i>R_P</i>)- 43c	>95:5 ^{a)}	>95:5 ^{a)}	65
(<i>S_P</i> , <i>5S</i>)- 34c	MeLi	(<i>2S</i> , <i>S_P</i>)- 43d	>95:5 ^{a)}	>95:5 ^{a)}	43
(<i>all-R,S_P</i>)- 34h	<i>o</i> -AnMgBr	(<i>all-R,S_P</i>)- 43e	>95:5 ^{a)}	>95:5 ^{a)}	67
(<i>all-R,R_P</i>)- 34h	<i>o</i> -AnMgBr	(<i>all-R,R_P</i>)- 43e	>95:5 ^{a)}	>95:5 ^{a)}	37
(<i>all-R,S_P</i>)- 34h	<i>o</i> -AnLi	(<i>all-R,R_{S_P}</i>)- 43e	82:18 ^{b)}	85:15 ^{a)}	22
(<i>all-R,S_P</i>)- 34h	CH ₂ =CHMgBr	(<i>all-R,S_P</i>)- 43f	>95:5 ^{a)}	>95:5 ^{a)}	26
(<i>all-R,S_P</i>)- 34h	MeLi	(<i>all-R,S_P</i>)- 43g	>95:5 ^{a)}	>95:5 ^{a)}	43

a) ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt, b) ¹³C-NMR-spektroskopisch bestimmt, c) nach der MPLC.

Anhand des Enantiomerenpaares (*all-R,S_P*)- und (*all-S,R_P*)-**34h** kann demonstriert werden, daß die Umsetzung von (*all-R,S_P*)-**34h** mit PhMgBr zu dem chiralen Phosphinamid (*all-R*)-**43h** mit einer höheren chemischen Ausbeute verläuft als die Reaktion von (*all-S,R_P*)-**34h** mit PhLi. Das stereogene Zentrum am Phosphor verschwindet in beiden Reaktionswegen. Es werden die zueinander enantiomeren Phosphinamide (*all-R*)- und (*all-S*)-**43h** gebildet.

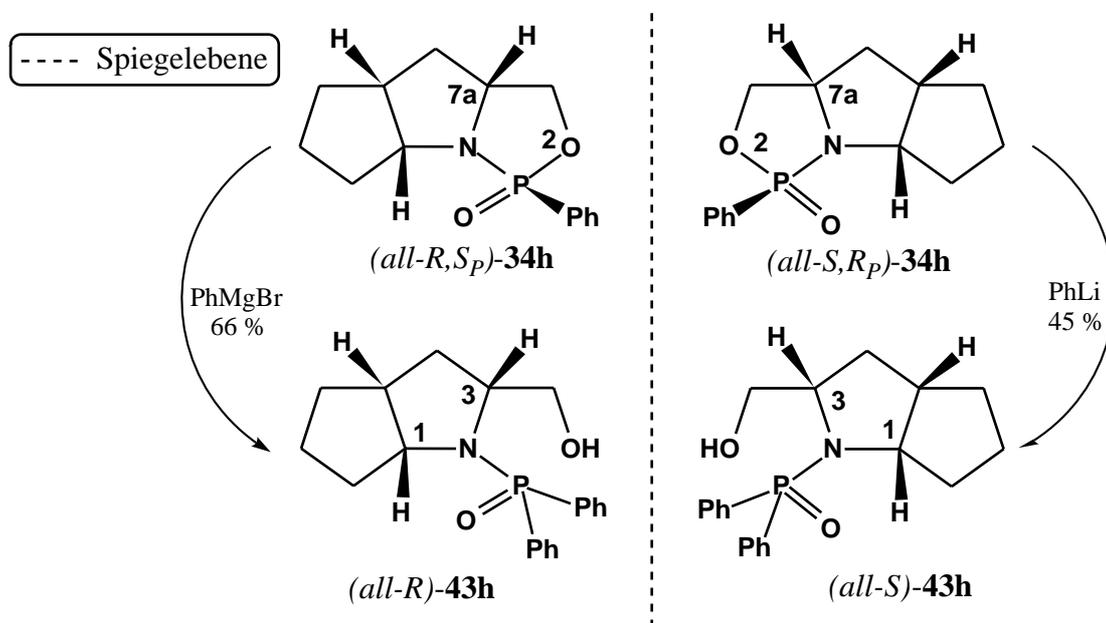


Abb. 45 Zwei mögliche Synthesewege zur Darstellung enantiomerer Phosphinamide.

An dieser Stelle sollen auch die drei optisch aktiven Phosphinamide (*all-R*)-**45a**, (*all-R*)-**45b** und (*all-R*)-**48** vorgestellt werden, in denen am Phosphor kein stereogenes Zentrum vorliegt.

Ausgehend von dem bicyclischen (*all-R*)-Octahydro-cyclopenta[b]pyrrol (*all-R*)-**44**, das durch Decarboxylierung aus der α -Aminosäure (*all-R*)-**1b** darstellbar ist⁸⁰, werden durch Umsetzung mit Chlordiphenylphosphinoxid bzw. Dichlorphenylphosphinoxid in Gegenwart von Triethylamin die optisch aktiven Phosphinamide (*all-R*)-**45a** und (*all-R*)-**45b** gewonnen. (*all-R*)-**45a** lässt sich durch Umkristallisieren aus Toluol in 43% chemischer Ausbeute als farbloser Feststoff isolieren. Die Verbindung (*all-R*)-**45b** wird durch MPLC in 74% chemischer Ausbeute als gelbliches Öl erhalten.

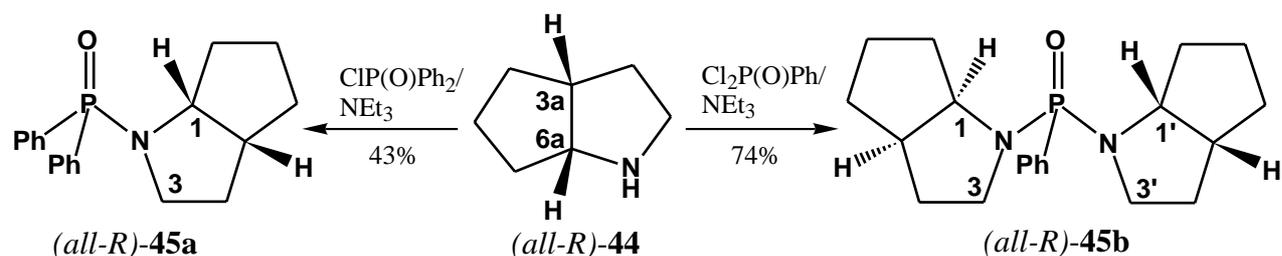


Abb. 46 Darstellung chiraler Phosphinamide ausgehend von dem enantiomerenreinen Amin (*all-R*)-**44**.

Das optisch aktive Phosphinamid (*all-R*)-**48** lässt sich ausgehend von (*all-R*)-**1b** über eine sechsstufige Synthese darstellen. Die Reaktionsschritte bis zu dem freien Amid (*all-R*)-**39** wurden bereits oben ausführlich besprochen. Die *N*-Methylierung des Amids (*all-R*)-**39** erfolgt über eine reduktive Aminierung unter *Eschweiler-Clark*-Bedingungen. Dazu wird das Amid (*all-R*)-**39** mit Ameisensäure und wässriger Formaldehydlösung umgesetzt. Die Reinigung erfolgt über eine Vakuumrektifikation. Durch die Reduktion von (*all-R*)-**46** mit einem achtfachen Überschuss an LiAlH_4 resultiert das 1,2-Diamin (*all-R*)-**47**, das mit Chlordiphenylphosphinoxid problemlos in das gewünschte Produkt überführt werden kann. Die einzelnen Syntheseschritte verlaufen mit guten chemischen Ausbeuten bis zu 97%.

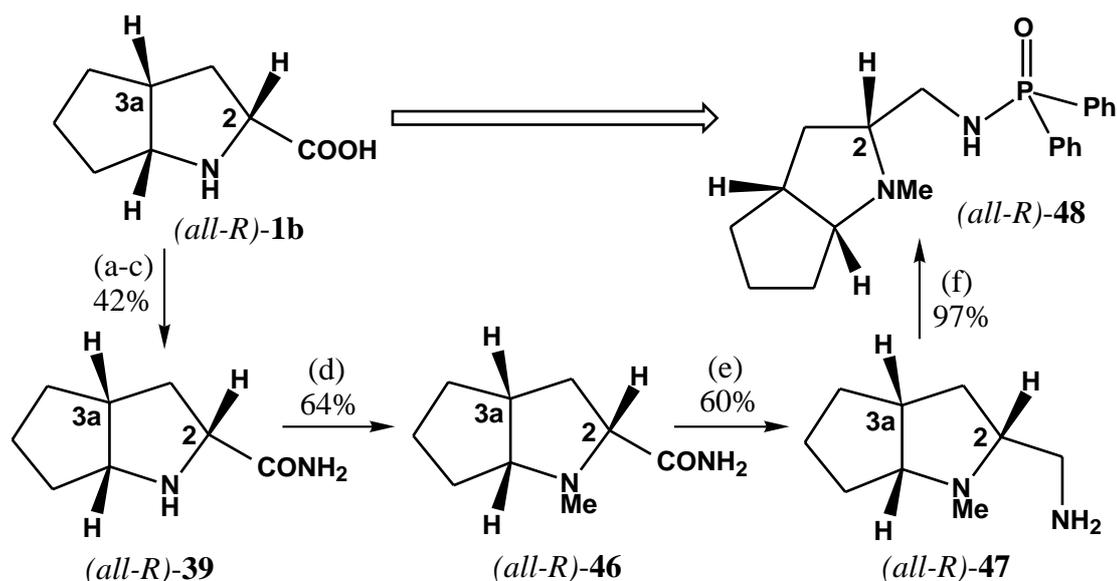


Abb. 47 Syntheseweg zur Darstellung eines chiralen Phosphinamids. (a) 1. $\text{ClCO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, 2. NaHCO_3 , H_2O , 3. 6N HCl , (b) 1. ClCO_2Et , *N*-Methyl-morpholin, 2. $\text{NH}_3(\text{g})$, (c) Pd/C , Cyclohexen, (d) HCOOH/HCHO , (e) $\text{LiAlH}_4/\text{THF}$, (f) $\text{ClP(O)Ph}_2/\text{NEt}_3$.

Innerhalb der letzten fünf Jahre hat sich die Arbeitsgruppe von *Wills*⁸¹ intensiv mit der Anwendung optisch aktiver Phosphinamide als chirale Auxiliare in der enantioselektiven Boranreduktion prochiraler Ketone beschäftigt und konnte im Jahr 1996 hohe Enantioselektivitäten (bis zu 92% *ee*) bei der Reduktion verschiedener *sek.* Alkohole erzielen. In Anlehnung an diese Erfolge wird im Kap. 7.1.2.2 die Anwendung der chiralen Phosphinamide ($2S, R_p^*$)-**43c**, (*all-R*)- und (*all-S*)-**43h**, (*all-R*)-**45a**, (*all-R*)-**45b** und (*all-R*)-**48** als neue Katalysatoren in der Boranreduktion beschrieben.

5.2.1.1.2 Abspaltung des chiralen Auxiliars und Gewinnung der optisch aktiven Phosphinsäureester

Der in den diastereomerenreinen Phosphinsäureamiden **43b-g** über die P–N-Bindung gebundene Aminoalkoholrest läßt sich nicht einfach durch Organometallreagenzien austauschen, um zu chiralen Phosphinoxiden zu gelangen. Deshalb wird zunächst eine Alkoxygruppe anstelle des Aminoalkoholrestes als bessere Abgangsgruppe eingeführt. Zu diesem Zweck werden die Phosphinsäureamide **43b-g** bei Raumtemperatur mit einer trockenen, methanolischen HCl -Lösung versetzt und 24 Stunden gerührt. Nach der extraktiven Aufarbeitung, gemäß dem experimentellen Teil,

werden die korrespondierenden Phosphinsäureester **49a-c** säulenchromatographisch gereinigt und der Drehwert gemessen.

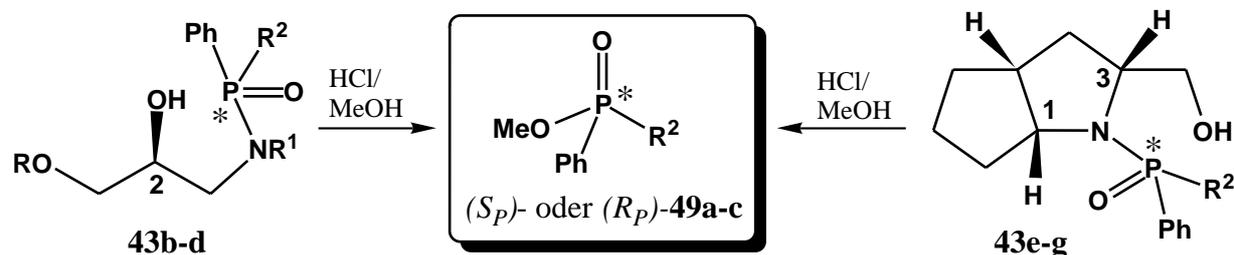


Abb. 48 Darstellung optisch aktiver Phosphinsäuremethylester. Die Reste R, R¹ und R² sind in der Tabelle 10 aufgeführt.

Wie die **Tab. 10** zeigt, lassen sich die Phosphinsäuremethylester mit optischen Reinheiten bis zu >86% *op* isolieren.

Die Überführung von Phosphinsäureamiden in die entsprechenden Phosphinsäureester durch saure Methanolyse stellt eine gut untersuchte Reaktion dar, die, wie bereits oben erwähnt, unter Inversion der Konfiguration am Phosphor verläuft^{31,73a,82}. Unter der Annahme, daß die hier durchgeführten säurekatalysierten P–N-Bindungsspaltungen ebenfalls unter Inversion der Konfiguration verlaufen, können im Fall der stereochemisch zugeordneten 2-Phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-oxide (*all-R,S_P*)- und (*all-R,R_P*)-**34h** (**Abb. 36**) auch Aussagen über den stereochemischen Verlauf der Ringöffnungsreaktion gemacht werden.

Die Umsetzung der Verbindungen (*all-R,S_P*)-**34h** und (*all-R,R_P*)-**34h** mit *o*-AnMgBr würde demnach, vergleichbar zu *Inch* et al., unter Retention der Konfiguration zu (*all-R,S_P*)-**43e** bzw. (*all-R,R_P*)-**43e** führen. Die Reaktion von (*all-R,S_P*)-**34h** mit CH₂=CHMgBr hingegen würde, wie bei *Inch* et al. mit MeMgBr, unter Inversion zu (*all-R,S_P*)-**43f** und die Ringöffnung von (*all-R,S_P*)-**34h** mit MeLi, ebenfalls unter Inversion der Konfiguration, zu (*all-R,S_P*)-**43g** führen.

Die Phosphinsäuremethylester **49a-c** lassen sich schließlich nach literaturbekannten Verfahren^{35b} mit Grignard-Reagenzien zu den korrespondierenden Phosphinoxiden, den Schlüsselsubstanzen zur Synthese chiraler trivalenter Phosphine, umsetzen.

Tab. 10 Synthese der chiralen Phosphinsäuremethylester **49a-c** aus den Phosphinsäureamiden **43b-g** durch saure Methanolyse

Edukt	R	R ¹	R ²	Phosphinsäuremethylester 49a-c			
				Produkt	chem. Ausb. [%]	[α] _D ²⁰ (c)	<i>op</i> [%]
(2 <i>S</i> , <i>R</i> _P [*])- 43b	2-cypC ₆ H ₄	Bu ^t	<i>o</i> -An	(<i>R</i> _P)- 49c	82	-16.5 (1.0) ^{a)}	69
(2 <i>S</i> , <i>R</i> _P [*])- 43c	1-Naphthyl	Pr ⁱ	<i>o</i> -An	(<i>R</i> _P)- 49c	60	-17.6 (1.0) ^{a)}	73
(2 <i>S</i> , <i>S</i> _P [*])- 43d	2-cypC ₆ H ₄	Bu ^t	Me	(<i>S</i> _P)- 49a	49	-51.1 (3.99) ^{b)}	>86
(<i>all-R</i> , <i>S</i> _P)- 43e	–	–	<i>o</i> -An	(<i>S</i> _P)- 49c	80	+14.9 (0.97) ^{a)}	62
(<i>all-R</i> , <i>R</i> _P)- 43e	–	–	<i>o</i> -An	(<i>R</i> _P)- 49c	72	-9.1 (1.0) ^{a)}	38
(<i>all-R</i> , <i>S</i> _P)- 43f	–	–	CH=CH ₂	(<i>S</i> _P)- 49b	46	+36.9 (1.03) ^{c)}	75
(<i>all-R</i> , <i>S</i> _P)- 43g	–	–	Me	(<i>S</i> _P)- 49a	50	-45.4 (4.04) ^{b)}	>76

a) gemessen in CHCl₃, bezogen auf [α]_D²¹ = -23.02 (*c* = 1.0, CHCl₃), *ee* = 96% für (*R*_P)-(2-Methoxyphenyl)phenyl-phosphinsäuremethylester⁴⁰, b) gemessen in Benzol, bezogen auf [α]_D²⁰ = +57.0 (*c* = 4.0, Benzol), *ee* > 96% für (*R*_P)-Methylphenyl-phosphinsäuremethylester^{31,83}, c) gemessen in CHCl₃, bezogen auf [α]_D²¹ = +46.8 (*c* = 1.0, CHCl₃), *ee* = 95% für (*S*_P)-Phenyl-vinyl-phosphinsäuremethylester^{35b}.

Eine alternative Möglichkeit zur Gewinnung optisch aktiver Phosphinsäureester stellt die von Jugé³¹ patentierte Variante dar. Nach dieser Methode läßt sich aus dem 2-Phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin (*all-R*, *S*_P)-**D** mit etwa 9 Äquivalenten Methyljodid durch eine *Michaelis-Arbuzov-Umlagerung* das diastereomerenreine Phosphinamid (*all-R*, *S*_P)-**50** darstellen. Dieses Phosphinamid läßt sich durch eine saure Methanolyse mit einer optischen Ausbeute von >71% *op* in den (*S*_P)-Methylphenyl-phosphinsäuremethylester (*S*_P)-**49a** überführen. Dem letzten Reaktionsschritt kann wiederum eine Inversion der Konfiguration zugrunde gelegt werden, so daß dem stereogenen Zentrum am Phosphor in der Verbindung (*all-R*, *S*_P)-**50** (*S*)-Konfiguration zugeschrieben werden kann. Die *Michaelis-Arbuzov-Umlagerung*⁸⁴ würde somit unter Retention der Konfiguration verlaufen. Dieser stereochemische Reaktionsverlauf stimmt mit den von Jugé gefundenen Resultaten überein.

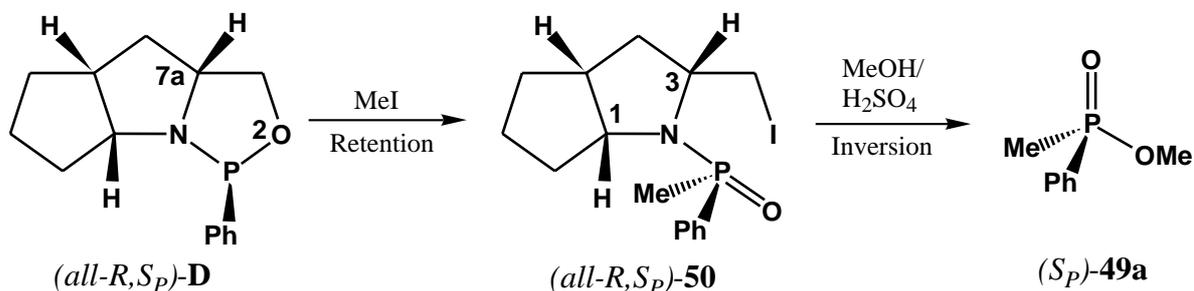


Abb. 49 Alternative Synthesemöglichkeit zur Darstellung des optisch aktiven Phosphinsäuremethylesters **49a** analog einem von Jugé patentierten Verfahren.

Neben den oben beschriebenen Ringöffnungen von 2-Phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-oxiden mit Lithiumorganylanen oder Grignard-Reagenzien sowie von einem 2-Phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin mit einem Alkylhalogenid zu den entsprechenden Phosphinsäureamiden ist in dieser Arbeit auch die Ringöffnung eines 2-Phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-oxids durch eine basische Methanolyse zu einem Phosphonsäureamid gelungen. Eine sich anschließende saure Alkohololyse führt ausgehend von den Phosphinsäureamiden zu optisch aktiven Phosphinsäureestern und im Fall des Phosphonsäureamids zu einem chiralen Phosphonsäuredialkylester mit hoher optischer Reinheit. Hierfür wird das tricyclische 2-Phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-oxid (*all-R,S_P*)-**34h** in abs. Methanol gelöst und bei ca. -4°C mit der äquimolaren Menge Natrium in abs. Methanol versetzt. Die Reaktion ist bereits nach 15 Minuten beendet (DC-Kontrolle). Es wird gemäß dem experimentellen Teil aufgearbeitet und nach einer MPLC das Phenylphosphonsäureamid (*all-R,R_P*)-**51** als schwach gelber Feststoff analysenrein erhalten. Die diastereomerenreine Verbindung (*all-R,R_P*)-**51** läßt sich durch saure Ethanolyse und anschließender Säulenchromatographie in den chiralen Phenylphosphonsäureethylestermethylester (*S_P*)-**52** überführen. Die optische Reinheit von (*S_P*)-**52** läßt sich durch Vergleich des gemessenen mit dem maximalen Literaturdrehwert^{73c} als $>82\%$ *op* bestimmen.

Koizumi et al. berichteten 1981 über die basekatalysierte Methanolyse des bicyclischen 2-Phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-oxids bzw. -thions **F** (X = O, S; **Abb. 32**), in der die P–O-Bindung unter Inversion der Konfiguration gespalten wird. Bei der anschließenden säurekatalysierten Ethanolyse des ringgeöffneten Produktes beobachteten sie, daß die P–N-Bindung ebenfalls unter Inversion der Konfiguration gelöst wird. Dieser stereochemische Reaktionsverlauf trifft auch auf die Darstellung des Phenylphosphonsäuredialkylesters (*S_P*)-**52** zu. Da die Konfiguration am Phosphoratom des Eduktes (*all-R,S_P*)-**34h** und des Produktes (*S_P*)-**52** bekannt ist, kann unter Annahme einer Inversion der Konfiguration bei der säurekatalysierten P–N-Bindungsspaltung dem Phenylphosphonsäureamid (*all-R,R_P*)-**51** (*R*)-Konfiguration zugeschrieben werden.

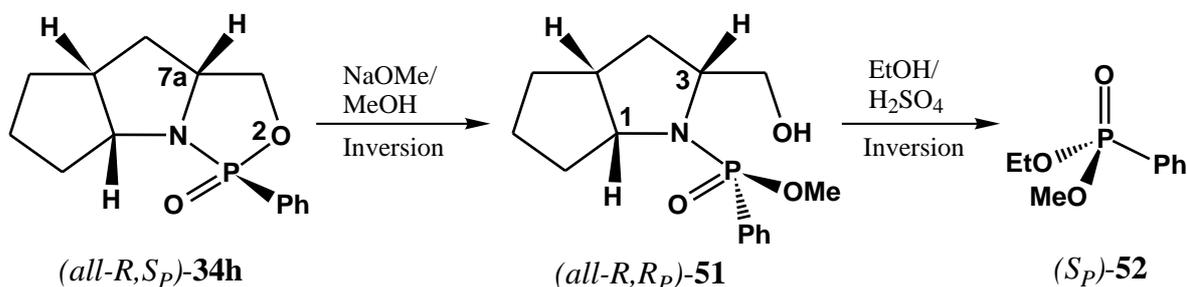


Abb. 50 Syntheseweg zur Darstellung eines optisch aktiven Phenylphosphonsäuredialkylesters analog einem Verfahren von Koizumi et al.

5.3 Synthese chiraler 2-Chlor-1,3,2-oxazaphospholidin- und 2-Chlor-1,3,2-diazaphospholidin-2-oxide und -thione

Durch die Umsetzung von Phosphorylchlorid oder Thiophosphorylchlorid mit 1,2-Aminoalkoholen bzw. 1,2-Diaminen gelangt man zu einer weiteren interessanten Verbindungsklasse optisch aktiver Phosphor(V)-Verbindungen, in denen das Phosphoratom ein Chiralitätszentrum ist. 1977 berichteten *Cooper et al.*^{34b,c,85} über die Umsetzung von Phosphorylchlorid bzw. Thiophosphorylchlorid mit (*1R,2S*)-Ephedrin zu den korrespondierenden Oxazaphospholidinen (**Abb. 51, G**), die durch Kristallisation oder Chromatographie in diastereomerenreiner Form isolierbar sind. Ausgehend von diesen P(V)-Verbindungen lassen sich eine Vielzahl interessanter, chiraler sauerstoff- und schwefelhaltiger Organophosphorverbindungen synthetisieren^{34b,c,78b}. *Johnson et al.*⁸⁶ setzten die 2-Chlor-1,3,2-oxazaphospholidin-2-oxide und -thione **G** erfolgreich als CDAs zur Bestimmung der Enantiomerenreinheit von Alkoholen und Aminen über die ³¹P-NMR-Spektroskopie ein.

Um hierfür geeignet zu sein müssen die Substanzen einige Anforderungen erfüllen:

- (1) Während der Bildung des Adduktes darf das Chiralitätszentrum keiner teilweisen Änderung der Stereochemie unterliegen, es sei denn sie verlaufen vollständig und stereospezifisch.
- (2) Substrat und Reagenz müssen mit hoher chemischer Ausbeute, vorzugsweise quantitativ, miteinander reagieren.
- (3) Das Addukt soll ohne einen Reinigungsschritt, der zu einer Anreicherung eines Diastereomers führen kann, vermessen werden können.
- (4) Die Differenz der chemischen Verschiebung der betrachteten diastereomeren Produkte muß groß genug sein, um eine exakte Integration zu gewährleisten.
- (5) Es ist wünschenswert, daß das Derivatisierungsreagenz ein Atom enthält, welches die Analyse über die NMR-Spektroskopie erleichtert. Somit ist gerade das P-Atom sehr geeignet, da in dem ¹H-entkoppelten ³¹P-NMR-Spektrum für jedes Diastereomer nur ein Signal beobachtet wird.

Das erst kürzlich von *Oshikawa et al.*⁸⁷ synthetisierte 2-Chlor-1,3,2-diazaphospholidin-2-oxid **H** erwies sich gleichfalls als effizientes Reagenz zur Bestimmung der absoluten Konfiguration von Aminen und Alkoholen.

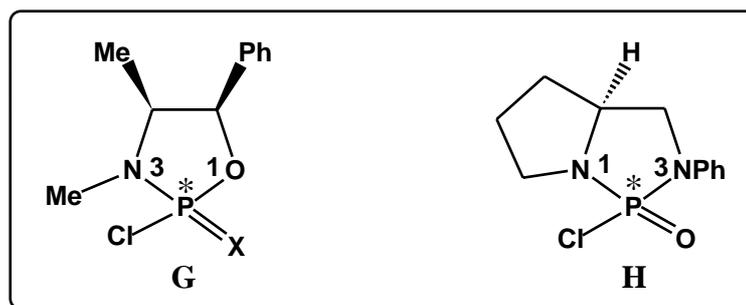


Abb. 51 Auswahl bisher synthetisierter diastereomerenreiner 2-Chlor-1,3,2-oxazaphospholidin- bzw. 2-Chlor-1,3,2-diazaphospholidin-2-oxide und -thione (X = O, S).

Durch diese Ergebnisse ermutigt, werden aus den chiralen Pharmawirkstoffen (*S*)-**13** und (*S*)-**14** und dem industriellen Abfallstoff (*all-R*)-**1a** neue 2-Chlor-1,3,2-oxazaphospholidin-2-oxide und -thione sowie 2-Chlor-1,3,2-diazaphospholidin-2-oxide und -thione synthetisiert.

In einer typischen Vorgehensweise wird hierzu der jeweilige 1,2-Aminoalkohol bzw. das aus dem Benzylester (*all-R*)-**1a** dargestellte 1,2-Diamin (*all-R*)-**22** (**Abb. 11** und **53**) in abs. Toluol gelöst und bei +5°C in Gegenwart eines HCl-Fängers mit der äquimolaren Menge Phosphorylchlorid oder Thiophosphorylchlorid umgesetzt. Die ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmten Diastereoselektivitäten der Rohprodukte sind im allgemeinen sehr gering (**Tab. 11** und **12**); die Diastereomerenmische lassen sich jedoch meist leicht durch eine Mitteldrucksäulenchromatographie trennen.

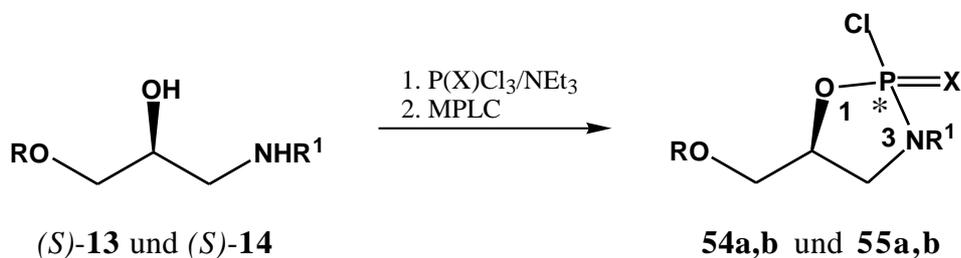


Abb. 52 Darstellung der chiralen 2-Chlor-1,3,2-oxazaphospholidin-2-oxide und -thione **54a,b** und **55a,b**. Die Reste R, R¹ und X sind in der **Tab. 11** aufgeführt.

Tab. 11 Diastereoselektivitäten der neuen 2-Chlor-1,3,2-oxazaphospholidin-2-oxide und -thione **54** und **55**.

Produkt	R	R ¹	X	<i>dv</i> [%] vor MPLC	<i>dv</i> [%] nach MPLC	chem. Ausb. [%] ^{c)}
(<i>S</i> _P [*] ,5 <i>S</i>)- 54a	2-cypC ₆ H ₄	Bu ^t	O	60:40 ^{a)}	>95:5 ^{a)}	23
(<i>R</i> _P [*] ,5 <i>S</i>)- 54a	2-cypC ₆ H ₄	Bu ^t	O	60:40 ^{a)}	>95:5 ^{a)}	50
(<i>S</i> _P [*] ,5 <i>S</i>)- 54b	1-Naphthyl	Pr ⁱ	O	85:15 ^{b)}	>95:5 ^{a)}	5
(<i>R</i> _P [*] ,5 <i>S</i>)- 54b	1-Naphthyl	Pr ⁱ	O	85:15 ^{b)}	>95:5 ^{a)}	53
(<i>S</i> _P [*] ,5 <i>S</i>)- 55a	2-cypC ₆ H ₄	Bu ^t	S	57:43 ^{b)}	>95:5 ^{a)}	32
(<i>R</i> _P [*] ,5 <i>S</i>)- 55a	2-cypC ₆ H ₄	Bu ^t	S	57:43 ^{b)}	>95:5 ^{a)}	21
(<i>S</i> _P [*] ,5 <i>S</i>)- 55b	1-Naphthyl	Pr ⁱ	S	42:58 ^{b)}	>95:5 ^{a)}	38
(<i>R</i> _P [*] ,5 <i>S</i>)- 55b	1-Naphthyl	Pr ⁱ	S	42:58 ^{b)}	>95:5 ^{a)}	42

a) ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt, b) ¹³C-NMR-spektroskopisch bestimmt, c) nach der MPLC.

Das 2-Chlor-1,3,2-oxazaphospholidin-2-oxid (*S*_P^{*},5*S*)-**54a** wird im Kapitel 7.5 auf seine Tauglichkeit als CDA zur Bestimmung der Enantiomerenreinheit von Alkoholen und Aminen über die ³¹P-NMR-Spektroskopie hin geprüft.

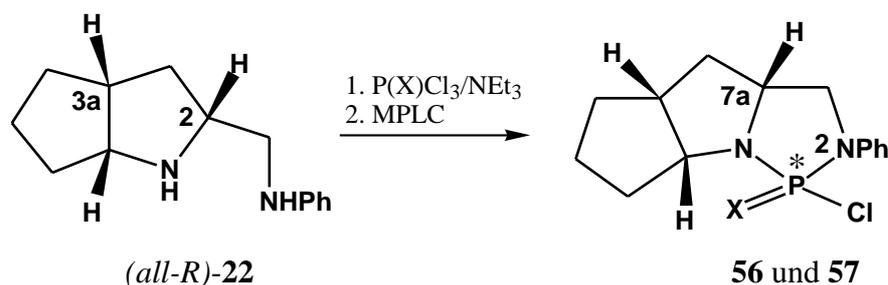


Abb. 53 Darstellung tricyclischer 2-Chlor-1,3,2-diazaphospholidin-2-oxide und -thione. Der Rest X ist der **Tab. 12** zu entnehmen.

Das 2-Chlor-1,3,2-diazaphospholidin-2-oxid **56**, ein tricyclisches Analogon des von *Oshikawa et al.* synthetisierten chiralen Derivatisierungsreagenzes **H**, wird als Rohprodukt mit einem Diastereomerenverhältnis von 53:47 erhalten. Durch Säulenchromatographie können die beiden Diastereomere als farblose Feststoffe isoliert werden. Das schwefelhaltige Derivat (*all-R*, *R*_P^{*})-**57** wird direkt nach der Umsetzung diastereomerenrein erhalten und läßt sich durch Kristallisation aus Toluol/*n*-Hexan als blaßgelber Feststoff in 55% chemischer Ausbeute analysenrein gewinnen.

Tab. 12 Diastereoselektivitäten der 2-Chlor-1,3,2-diazaphospholidin-2-oxide und -thione **56** und **57**.

Produkt	X	<i>dv</i> [%] vor MPLC	<i>dv</i> [%] nach MPLC	chem. Ausb. [%]
(<i>all-R</i> , <i>S_p</i> [*])- 56	O	53:47 ^{a)}	>95:5 ^{a)}	21 ^{c)}
(<i>all-R</i> , <i>R_p</i> [*])- 56	O	53:47 ^{a)}	>95:5 ^{a)}	20 ^{c)}
(<i>all-R</i> , <i>R_p</i> [*])- 57	S	>95:5 ^{a)}	>95:5 ^{a,b)}	55 ^{b)}

a) ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt, b) nach Kristallisation, c) nach der MPLC.

Bei der Umsetzung von zwei Mol des chiralenamins (*all-R*)-**44** mit einem Mol Phosphorylchlorid entsteht die Verbindung (*all-R*)-**58** mit vier stereogenen Kohlenstoffatomen. Diese Verbindung ist ein attraktives CDA, da das Phosphoratom kein Chiralitätszentrum ist. Eine während der Derivatisierungsreaktion mit einem enantiomerenreinen Alkohol oder Amin eventuell eintretende teilweise Retention oder Inversion am Phosphor macht sich nicht bemerkbar, d. h. im NMR-Spektrum wird nur ein einziges Diastereomer beobachtet.

Das Reagenz (*all-R*)-**58** soll ebenfalls im Kapitel 7.5 auf seine Eignung als CDA untersucht werden. An dieser Stelle sei angemerkt, daß diverse Versuche unternommen wurden eine dritte Amingruppe in die Verbindung (*all-R*)-**58** einzuführen, was allerdings, vermutlich aufgrund der Sperrigkeit der chiralen Aminkomponente, nicht gelang.

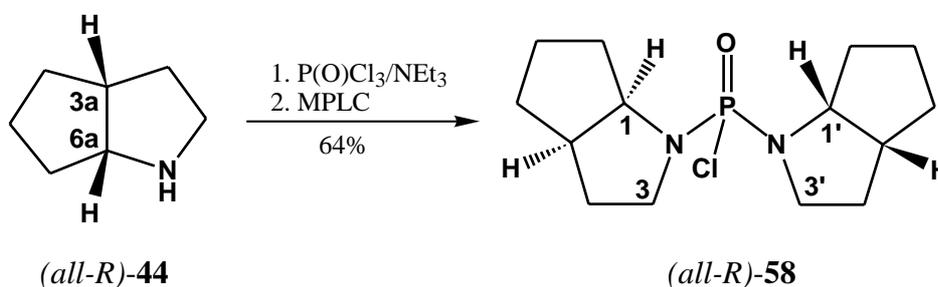


Abb. 54 Synthese eines neuen chiralen Derivatisierungsreagenzes.

Der Versuch, durch Umsetzung von zwei Mol des Amins (*all-R*)-**44** mit einem Mol Thiophosphorylchlorid zu dem Schwefel-Analogon von (*all-R*)-**58** zu gelangen, scheiterte. Statt dessen wurde das einfach Amin-substituierte Derivat (*all-R*)-**59a** als farbloses Öl in 45% chemischer Ausbeute nach einer Säulenchromatographie isoliert.

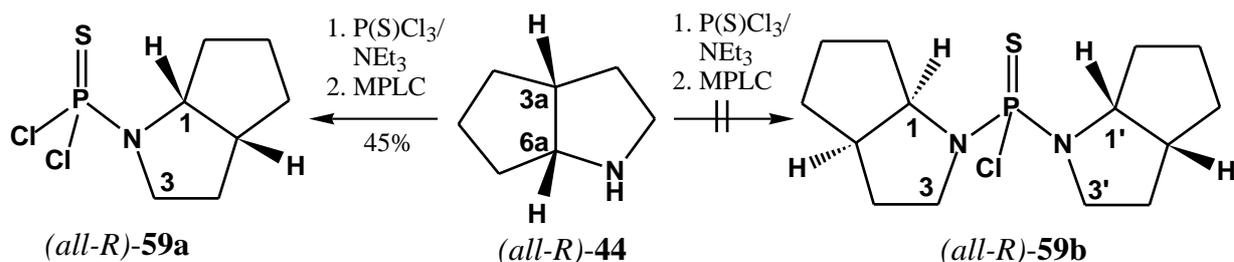


Abb. 55 Darstellung eines Thiophosphorsäureamid-dichlorid-Derivats.

5.3.1 Synthese eines diastereomerenreinen Aminierungsreagenzes

Das große Interesse an optisch aktiven Aminen läßt sich durch deren biologische Eigenschaften⁸⁸ (Pharmawirkstoffe) und synthetische Bedeutung, z. B. in Racematspaltungen^{21a} oder stereoselektiven Synthesen⁸⁹ erklären. Ein Synthesekonzept zur Darstellung chiraler Amine ist die im Kap. 7.2 beschriebene enantioselective C=N-Reduktion mit Boran in Gegenwart eines chiralen Auxiliars. Eine weitere Möglichkeit der Synthese optisch aktiver Amine bietet die elektrophile Aminierung. Diese interessante Syntheseroute wurde in der Literatur nur selten angewendet⁹⁰. 1982 publizierten *Boche et al.*⁹¹ über die Synthese des chiralen Aminierungsreagenzes **I** (**Abb. 56**) und dessen Anwendung in der elektrophilen Aminierungsreaktion verschiedener Organometallreagenzien. Die Verbindung **I** wurde von ihnen in einer Eintopfreaktion dargestellt, indem sie zunächst (*1R,2S*)-Ephedrin mit Phosphorylchlorid in Gegenwart von Triethylamin versetzten und anschließend *N,N*-Dimethylhydroxylamin-Hydrochlorid zfügten. Mit Hilfe der Röntgenstrukturanalyse konnten sie belegen, daß die Bildung von **I** aus dem zuvor entstehenden 2-Chlor-1,3,2-oxazaphospholidin-2-oxid unter Retention der Konfiguration verläuft. Beim Einsatz des Reagenzes **I** in der elektrophilen Aminierungsreaktion von Lithiumorganen und Grignard-Reagenzien konnten sie optisch aktive Amine mit Enantiomerenreinheiten bis 44% *ee* erhalten.

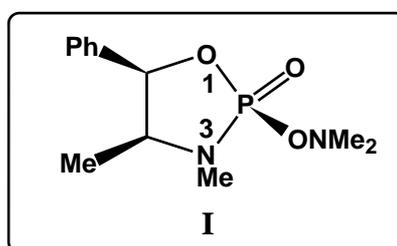


Abb. 56 Literaturbekanntes chirales phosphorhaltiges Aminierungsreagenz.

Diese Arbeit gab den Anlaß zur Synthese des neuen, zur Übertragung einer Dimethylamino-Gruppe fähigen, Reagenzes ($R_p^*, 5S$)-**60**, das in einem Reaktionsschritt aus dem 2-Chlor-1,3,2-oxazaphospholin-2-oxid ($R_p^*, 5S$)-**54a** und *N,N*-Dimethylhydroxylamin-Hydrochlorid in Gegenwart von Triethylamin zugänglich ist. Das analysenreine Produkt läßt sich durch eine Säulenchromatographie als farbloser Feststoff mit einer mäßigen Ausbeute von 26% isolieren.

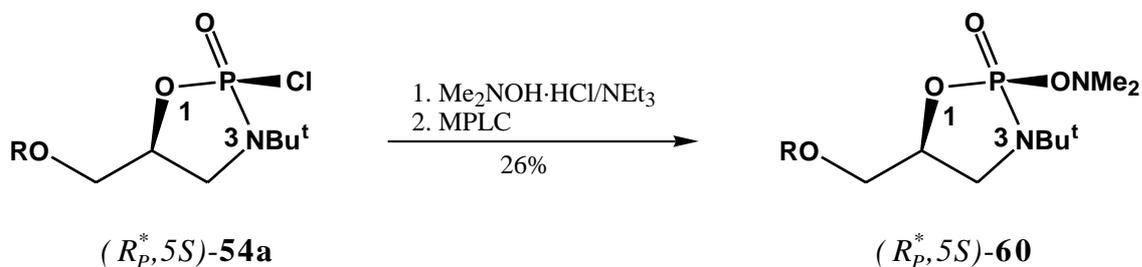


Abb. 57 Darstellung eines Dimethylamino-Übertragungsreagenzes ($R = 2\text{-cypC}_6\text{H}_4$).

Künftig soll die Verbindung ($R_p^*, 5S$)-**60** sowie weitere auf chiralen Pharmawirkstoffen und Abfallstoffen basierende Dimethylamino-Übertragungsreagenzien in der elektrophilen Aminierungsreaktion verschiedener Organometallreagenzien getestet werden. Durch die Umsetzung der im Kap. 5.3 vorgestellten 2-Chlor-1,3,2-oxazaphospholidin-2-oxide mit Hydroxylamin sind weitere interessante, nämlich —NH_2 -gruppenübertragende, Aminierungsreagenzien zugänglich. Auch deren Synthese und Anwendung stellt ein zukünftiges Ziel dar.

6 Weitere Resultate

6.1 Synthese optisch aktiver β -Aminoalkohole

β -Aminoalkohole stellen sowohl in biologischer als auch pharmazeutischer Hinsicht eine attraktive Verbindungsklasse dar. Neben den zahlreichen natürlich vorkommenden β -Aminoalkoholen wie z.B. die körpereigenen Catecholamine (Agonisten) (*R*)-Adrenalin und (*R*)-Noradrenalin (Sympathikomimetika), spielen 1,2-Aminoalkohole auch als Bestandteile von Aminozuckern⁹² wie z. B. im *D*-Glucosamin (Chitosamin), ein Baustein des Polysaccharids Chitin, sowie von gewissen Peptiden und Peptid-Analoga⁹³, die als Enzym-Hemmer fungieren, eine große Rolle. β -Aminoalkohole lassen sich darüber hinaus durch eine Vielzahl an Reaktionen synthetisch darstellen. Als Ausgangsverbindungen⁹⁴ hierfür eignen sich u. a. α -Aminosäuren, α -Aminocarbonylverbindungen und Epoxide. Synthetisch hergestellte 1,2-Aminoalkohole haben z. B. auf dem Gebiet der Kardiologie als β -Rezeptorenblocker [(*S*)-Timolol (Temserin[®]) und (*S*)-Penbutolol (Betapressin[®])] große Bedeutung erlangt und als Bestandteile von Aminodiolen finden sie Anwendung als HIV-Proteaseinhibitoren⁹⁵.

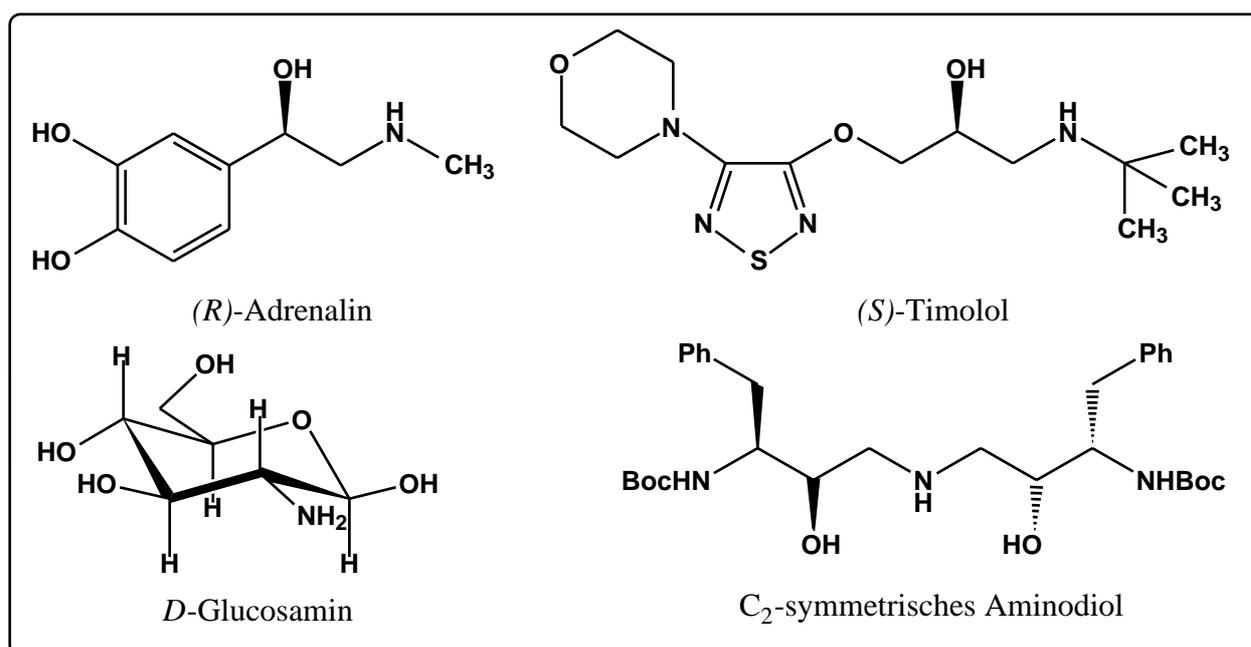


Abb. 58 Beispiele für natürlich vorkommende und synthetisch hergestellte β -Aminoalkohole.

Enantiomerenreine β -Aminoalkohole haben sich in stereoselektiven Reaktionen, nicht zuletzt durch ihre guten Koordinationseigenschaften, als vielseitig einsetzbare chirale Auxiliare erwiesen. So konnten mit ihnen u. a. Erfolge in der enantioselektiven Boranreduktion prochiraler Ketone⁹⁶, der enantioselektiven Addition von Diethylzink an Aldehyde⁹⁷, der diastereoselektiven Diels-Alder Reaktion⁹⁸ und der diastereoselektiven Alkylierung⁹⁹ erzielt werden.

In den nachfolgenden Unterkapiteln werden verschiedene Methoden zur Darstellung chiraler 1,2-Aminoalkohole aus α -Aminosäuren vorgestellt. Die synthetisierten Chiralica kommen in der enantioselektiven Reduktion prochiraler Ketone mit Boran (Kap. 7.1.1) und in der enantioselektiven Ethylierung von Benzaldehyd (Kap. 7.3) zur Anwendung.

6.1.1 Grignard-Addition an acyclische und cyclische α -Aminosäureester

Aufgrund des bereits erwähnten großen Anwendungsbereiches optisch aktiver β -Aminoalkohole ist das Interesse an der Synthese derartiger Verbindungen mit verschiedensten Substitutionsmustern bis heute beträchtlich. Chirale 1,2-Aminoalkohole, die sich in der enantioselektiven Synthese optisch aktiver Alkohole bewährt haben, besitzen im allgemeinen, insbesondere am α -C-Atom, aromatische Substituenten^{96a,100}. Demgegenüber sind β -Aminoalkohole mit Alkylresten am α -C-Atom nur selten in der Literatur¹⁰¹ beschrieben. Die Motivation für die folgenden Reaktionen ist daher, durch die Synthese verschiedener alkylsubstituierter Chiralica einen Beitrag zu diesem noch wenig bearbeiteten Thema zu leisten.

Ausgehend von den fünf α -Aminosäuren (*S*)-Indolincarbonsäure (*S*)-**5**, (*S*)-*tert.*-Leucin (*S*)-**8**, (*R*)-Phenylglycino (*R*)-**10**, (*S*)-Phenylalanin (*S*)-**11** und (*S*)-Homophenylalanin (*S*)-**12** werden die am α -C-Atom dialkylierten β -Aminoalkohole (*R*)-**61a-e**, (*S*)-**61f-h** und (*S*)-**62a** synthetisiert. Zu diesem Zweck werden die α -Aminosäuren zunächst in Ethanol mit Thionylchlorid in die Ethylester-Hydrochloride überführt. Zur Vermeidung einer spontanen Dimerisierung der freien Aminosäure-ethylester zu den korrespondierenden Diketopiperazinen werden die α -Aminosäureester direkt als Hydrochloride mit acht Äquivalenten des jeweiligen Grignard-Reagenzes umgesetzt. Die Synthese des *prim.*-Amino-*tert.*-alkohols (*S*)-**61f** erfordert allerdings den Einsatz des kurz zuvor freigesetzten Esters, da auf diese Weise Nebenreaktionen, die bei der Verwendung eines hohen Überschusses an Grignard-Reagenz auftreten, vermieden werden können. Die nach der sauren Hydrolyse erhaltenen 1,2-Aminoalkohol-Hydrochloride werden, mit Ausnahme von (*S*)-**61e**·HCl und (*S*)-**62a**·HCl, ohne weitere Reinigung mit 2N Natronlauge und Triethylamin in Dichlormethan in die freien Basen überführt. Die Reinigung der freien β -Aminoalkohole gelingt durch eine Kurzwegdestillation oder Kristallisation.

Interessant ist auch der heterocyclische Aminoalkohol (*all-S*)-**65** in dem das Hydroxykohlenstoffatom Teil eines Cyclopentanringes ist. Durch die Cyclopentylgruppe am α -C-Atom wird das Molekül in eine starre Konformation gezwungen und macht es somit zu einem sterisch anspruchsvollen Liganden.

Dieser β -Aminoalkohol läßt sich über fünf Stufen aus (*S*)-Indolincarbonsäure (*S*)-**5** darstellen (**Abb. 61**), indem (*S*)-**5** zunächst mit Ethanol und Thionylchlorid in das Ethylester-Hydrochlorid überführt und dann mit Palladium auf Kohle (10% Pd auf Kohle, 51.1% Wasser) als Katalysator bei 6 atm hydriert wird. Die literaturbekannte Verbindung (*all-S*)-**63**·HCl wird durch Umsetzung mit Di-*tert.*-butyl-dicarbonat unter basischen Bedingungen am Stickstoffatom maskiert und mit einem 3.6-fachen Überschuß an 1,4-Dibromdimagnesiumbutan umgesetzt. Schließlich wird die Boc-Schutzgruppe wieder abgespalten und das Produkt (*all-S*)-**65** nach Umkristallisieren mit CH₂Cl₂/*n*-Hexan in moderater Ausbeute als beiger Feststoff isoliert.

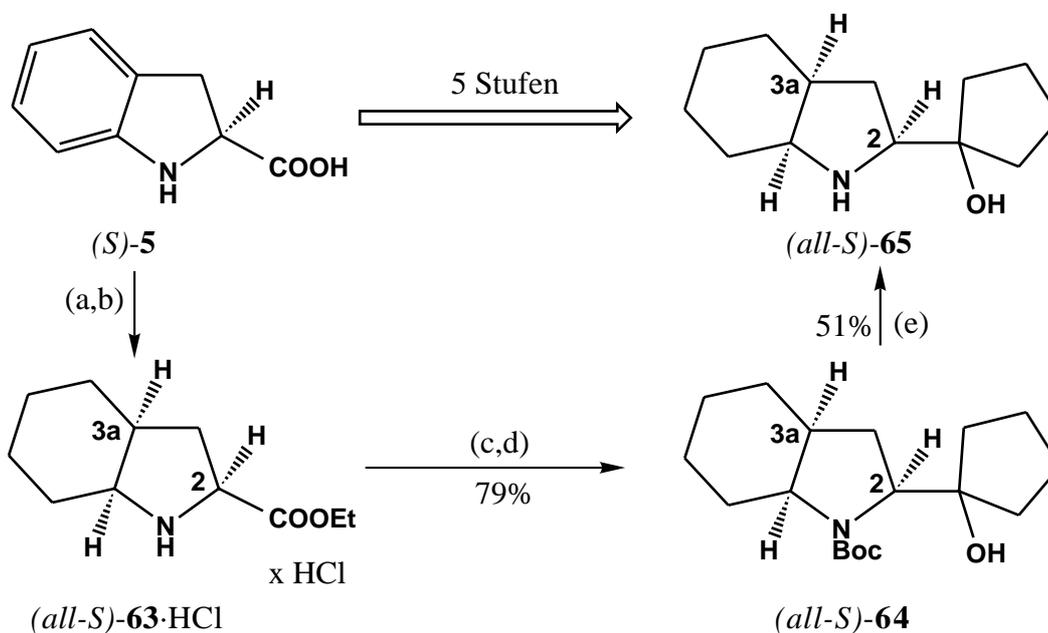


Abb. 61 Syntheschema zur Darstellung des heterocyclischen β -Aminoalkohols (*all-S*)-**65**.

- (a) SOCl₂/EtOH (b) H₂/Pd/C/6 atm (c) (Boc)₂O (d) BrMg(CH₂)₄MgBr/Et₂O, NH₄Cl
(e) 3 N HCl/CH₃COOH, 20%ige NaOH/CH₂Cl₂.

Die in diesem Abschnitt beschriebenen *N,O*-Liganden (*R*)-**61a-e**, (*S*)-**61f-h**, (*S*)-**62a** und (*all-S*)-**65** kommen in Form ihrer *in situ* erzeugten 1,3,2-Oxazaborolidine in der enantioselektiven Boranreduktion prochiraler Ketone (Kap.7.1.1) zum Einsatz.

6.1.2 N-Alkylierung eines β -Aminoalkohols

Das Substitutionsmuster bzw. der Substitutionsgrad des Stickstoffatoms eines β -Aminoalkohols ist für den Erfolg einer stereoselektiven Synthese von großer Bedeutung^{97b,100e,101,102}. So kann der Einsatz eines β -Amino-*tert.*-alkohols mit einer primären Aminogruppe bei einer bestimmten Anwendung zu einem besseren Resultat führen als ein β -Amino-*tert.*-alkohol mit einer sekundären oder tertiären Aminogruppe, während bei einer anderen Anwendung mit einem *sek.*-Amino- oder *tert.*-Amino-*tert.*-alkohol ein besseres Ergebnis erzielt wird als mit einem *prim.*-Amino-*tert.*-alkohol. Auch die Art des an das N-Atom gebundenen Restes nimmt Einfluß auf das Ergebnis der Reaktion.

Ausgehend von dem primären β -Amino-*tert.*-alkohol (*R*)-**61b** wird hier sowohl der monomethylierte als auch der dimethylierte β -Amino-*tert.*-alkohol synthetisiert.

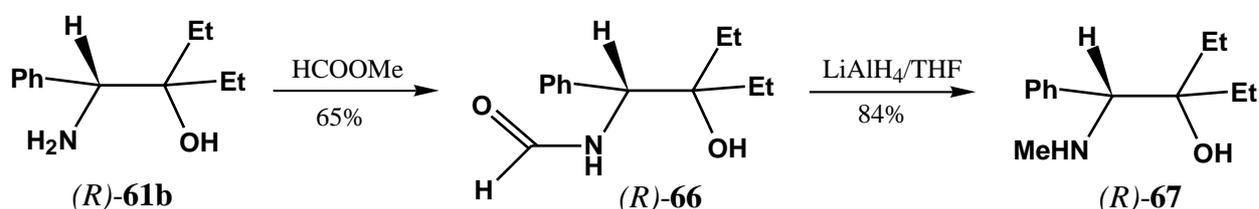


Abb. 62 Synthese eines neuen *N*-methylierten β -Aminoalkohols.

Durch einfaches Rühren von (*R*)-**61b** mit Ameisensäuremethylester bei Raumtemperatur und anschließender Kristallisation aus Dichlormethan/*n*-Hexan läßt sich (*R*)-**66** als farbloser Feststoff in 65% chemischer Ausbeute isolieren. Das Formamid wird dann mit einem etwa zweifachen Überschuß Lithiumaluminiumhydrid in THF zu dem *N*-methylierten Produkt reduziert. Das Reaktionsgemisch wird hydrolysiert und entsprechend dem experimentellen Teil aufgearbeitet. Nach einer Kurzwegdestillation wird der 1,2-Aminoalkohol (*R*)-**67** als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 84% erhalten.

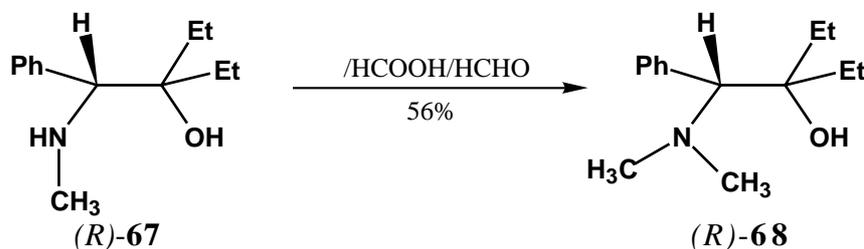


Abb. 63 Synthese eines *N,N*-dimethylierten 1,2-Aminoalkohols über eine reduktive Aminierung.

Der *N,N*-dimethylierte β -Aminoalkohol (*R*)-**68** wird über eine reduktive Aminierung unter *Eschweiler-Clark*-Bedingungen gebildet. Dazu wird (*R*)-**67** mit Ameisensäure und einer wäßrigen Formaldehydlösung umgesetzt und für zwölf Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Reinigung erfolgt durch eine MPLC an Kieselgel 60, wodurch das analysenreine Produkt mit einer Ausbeute von 56% als farbloses Öl gewonnen wird.

Die in diesem Unterkapitel vorgestellten chiralen Auxiliare mit einer sekundären respektive einer tertiären Aminofunktion werden in der enantioselektiven Diethylzinkaddition an Benzaldehyd (Kap. 7.3) getestet.

6.2 Synthese chiraler *Schiff*Basen aus optisch aktiven β -Aminoalkoholen

Chirale *Schiff*Base-Übergangsmetallkomplexe haben sich als sehr effektive Katalysatoren für die stereoselektive Cyclopropanierung¹⁰³, Epoxidation von Olefinen¹⁰⁴, Oxidation von Sulfiden¹⁰⁵, enantioselektive Synthese von 5-Hydroxy-3-oxoestern¹⁰⁶ und enantioselektive Addition von Trimethylsilylcyanid an Aldehyde¹⁰⁷ erwiesen.

In diesem Abschnitt werden durch eine Kondensationsreaktion von Salicylaldehyd **72a** bzw. 3-*tert.*-Butyl-2-hydroxybenzaldehyd **72b** mit einigen der oben vorgestellten sowie einigen literaturbekannten optisch aktiven β -Aminoalkoholen neue chirale *Schiff*Basen synthetisiert.

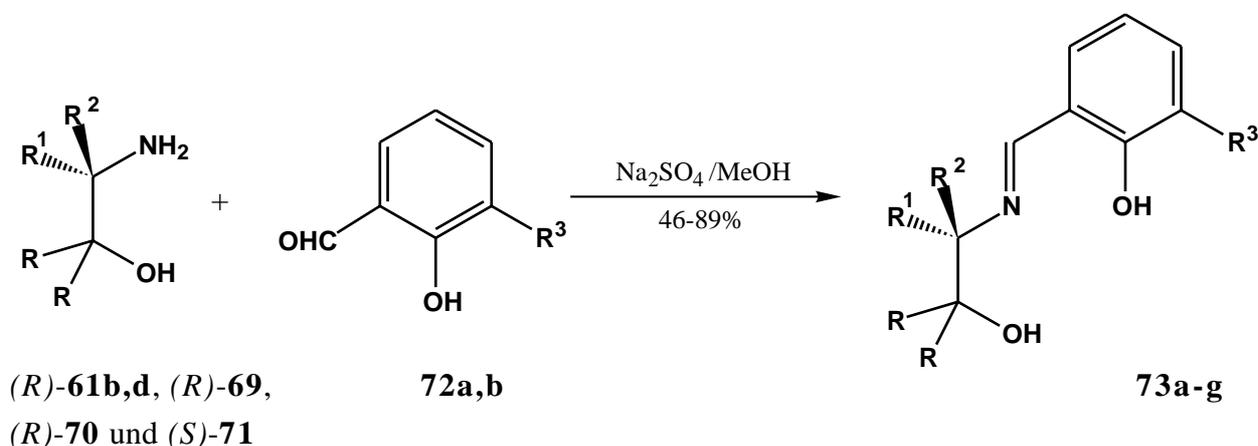


Abb. 64 Synthese chiraler *Schiff*Basen aus 1,2-Aminoalkoholen. Die Reste R bis R³ sind in der **Tab. 14** aufgeführt.

In einer typischen Vorgehensweise¹⁰⁷ wird in Gegenwart von Na₂SO₄ in Methanol der jeweilige β -Aminoalkohol mit der äquimolaren Menge des aromatischen Aldehyds zwischen 4 und 72 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Na₂SO₄ wird abfiltriert, das Lösungsmittel abdestilliert und das resultierende Rohprodukt entweder durch Kristallisation oder MPLC zu einem zitronengelben Feststoff oder Öl gereinigt. Der **Tab. 14** ist zu entnehmen, daß bei dieser Kondensationsreaktion chemische Ausbeuten zwischen 46 und 89% erreicht werden.

Tab. 14 Darstellung neuer chiraler *Schiff*Basen

Edukt	R	R ¹	R ²	R ³	<i>Schiff</i> Base 73a-g		
					Reaktionszeit [h]	Produkt	chem. Ausb. [%]
<i>(R)</i> - 61b	Et	H	Ph	H	13	<i>(R)</i> - 73a	56
<i>(R)</i> - 61d	<i>n</i> -Bu	H	Ph	H	4	<i>(R)</i> - 73b	78
<i>(R)</i> - 61d	<i>n</i> -Bu	H	Ph	Bu ^t	72	<i>(R)</i> - 73c	62
<i>(R)</i> - 69	-(CH ₂) ₄ -	H	Ph	H	13	<i>(R)</i> - 73d	85
<i>(R)</i> - 70	H	H	CHD	H	4	<i>(R)</i> - 73e	71
<i>(R)</i> - 70	H	H	CHD	Bu ^t	64	<i>(R)</i> - 73f	46
<i>(S)</i> - 71	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	5.5	<i>(S)</i> - 73g	89

Die chiralen *Schiff*Basen *(R)*-**73e** und *(S)*-**73g** werden mit Titan(IV)-isopropylat *in situ* zu den korrespondierenden *Schiff*Base-Titanisopropylat-Komplexen umgesetzt und als Katalysatoren in der stereoselektiven Trimethylsilylcyanierung von Aldehyden getestet (Kap. 7.4).

7 Anwendung der synthetisierten chiralen Liganden in der enantioselektiven Synthese

7.1 Katalytische enantioselektive Boranreduktion prochiraler Ketone

Die enantioselektive Synthese nimmt eine wichtige Stellung in der organischen Chemie ein^{3c,108}. Unter der Vielzahl an stereokontrollierten Reaktionen sind enantioselektive Reduktionen prochiraler Ketone unter Einsatz substöchiometrischer Mengen eines chiralen Hilfstoffes besonders interessant¹⁰⁹. Die durch solche Reaktionen erhaltenen enantiomerenreinen Alkohole stellen vielseitig einsetzbare Zwischenprodukte (z. B. in der pharmazeutischen Industrie) dar, die durch verschiedene Methoden stereospezifisch in Amine¹¹⁰, Halogenide¹¹¹, Thiole¹¹² etc. umgewandelt werden können. Auch als Syntheseintermediate bei der Darstellung von Naturstoffen wie Steroiden¹¹³, Vitamin E¹¹⁴, Prostaglandinen¹¹⁵ und Pheromonen¹¹⁶ spielen sie eine wichtige Rolle. Darüber hinaus finden sie, vor allem chirale Trifluorverbindungen, Anwendung in der NMR-Spektroskopie zur Bestimmung der optischen Reinheit von Aminen¹¹⁷, Lactonen¹¹⁸, Sulfoxiden¹¹⁹ etc. Für die Synthese optisch aktiver Alkohole stehen außerdem mikrobielle Prozesse¹²⁰ (z. B. der Einsatz von Bäckerhefe), der Einsatz heterogener Metallkatalysatoren¹²¹ oder enantioselektive Additionen von Organometallverbindungen an Aldehyde zur Verfügung. In der Praxis haben sich besonders homogen katalysierte enantioselektive Reduktionen mit chiral modifizierten Hydriden¹²² bewährt, um chirale Information in dem Zielmolekül zu induzieren und so beliebige optisch aktive Alkohole zu synthetisieren.

7.1.1 Katalytische enantioselektive Boranreduktion prochiraler Ketone mit β -Aminoalkoholen

Zu Beginn der 80er Jahre entdeckten *Itsuno et al.*¹²³ die durch Reaktion eines chiralen β -Aminoalkohols mit Boran oder einem Derivat davon erhaltenen 1,3,2-Oxazaborolidine als eine neue Generation von homogenen Reduktionskatalysatoren. Für die stereokontrollierte Reduktion erweist sich Boran als stöchiometrisches Reduktionsmittel besonders geeignet, da es ohne besondere Aktivierung nur langsam mit Ketonen reagiert. Erst durch die Kombination von Boran mit dem Oxazaborolidin entsteht ein hochselektiver Komplex, der Ketone schnell reduziert und somit auch in Gegenwart von großen Mengen eines achiralen Reduktionsmittels den gewünschten optisch aktiven Alkohol in hohen chemischen und optischen Ausbeuten liefert (*ligand accelerated catalysis*).

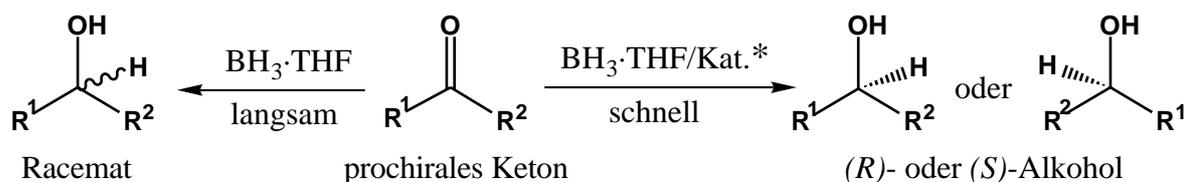


Abb. 65 Reduktion eines prochiralen Ketons mit Boran und mit durch einen chiralen Katalysator aktiviertem Boran (*ligand accelerated catalysis*).

Innerhalb der letzten fünfzehn Jahre entwickelten sich die Oxazaborolidine zu einem effektiven Instrument für die enantioselektive Reduktion prochiraler Ketone^{96,100c,124}.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit soll ein Beitrag zu diesem bedeutenden Thema geleistet werden. Die im Kap. 6.1 vorgestellten β -Aminoalkohole (*R*)-**61a-e**, (*S*)-**61f-h**, (*S*)-**62a** und (*all-S*)-**65** kommen in Form ihrer *in situ* gebildeten Oxazaborolidine **J** (**Abb. 66**) in der enantioselektiven Boranreduktion unsymmetrischer Ketone zum Einsatz. Dabei soll der Einfluß der Substituenten am stereogenen Kohlenstoffatom und am α -C-Atom sowie die Abhängigkeit der optischen Ausbeute von der Katalysatorkonzentration untersucht und die verschiedenen chiralen Auxiliare miteinander verglichen werden.

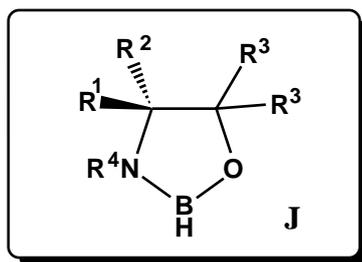
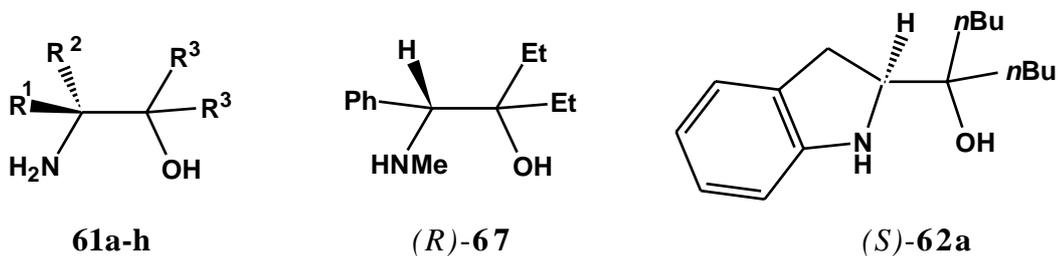


Abb. 66 Allgemeine Form der *in situ* gebildeten Oxazaborolidine **J** (R^1 bis $\text{R}^4 = \text{H}$, Alkyl, Aryl).

Zur Reduktion der Ketone wird in einer typischen Vorgehensweise zunächst der β -Aminoalkohol in abs. THF gelöst und bei -50°C mit einer 1M BH_3 -THF-Lösung in THF versetzt. Danach wird auf Raumtemperatur erwärmt, 30 Minuten gerührt und das Keton innerhalb von 45 Minuten zugegeben. Die Reaktionslösung wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und schließlich unter Kühlung mit 2N HCl hydrolysiert. Nach der extraktiven Aufarbeitung gemäß dem experimentellen Teil wird das Produkt rektifiziert und schließlich der Drehwert gemessen. Die optischen Reinheiten der *sek.* Alkohole werden durch Vergleich mit den Literaturwerten berechnet.

Alle Oxazaborolidine werden hierbei *in situ* erzeugt, da am Boratom unsubstituierte Oxazaborolidine ausgesprochen hydrolyse- und sauerstoffempfindlich sind und sich daher eine Isolierung als

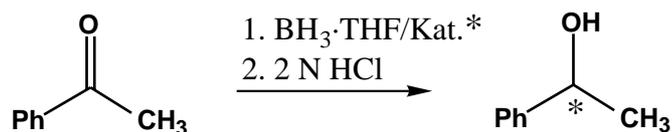
schwierig erweist. Für die Reaktion ist es jedoch unerheblich, ob das Oxazaborolidin isoliert oder *in situ* erzeugt wird^{74,125}.



β -Aminoalkohol	R ¹	R ²	R ³	β -Aminoalkohol	R ¹	R ²	R ³
(R)-61a	H	Ph	Me	(R)-61e	H	Ph	CH ₂ CH=CH ₂
(R)-61b	H	Ph	Et	(S)-61f	Bu ^t	H	<i>n</i> -Bu
(R)-61c	H	Ph	<i>n</i> -Pr	(S)-61g	PhCH ₂	H	<i>n</i> -Bu
(R)-61d	H	Ph	<i>n</i> -Bu	(S)-61h	Ph(CH ₂) ₂	H	<i>n</i> -Bu

Abb. 67 In der enantioselektiven Boranreduktion prochiraler Ketone eingesetzte Chiralica.

Bei der Betrachtung der in der **Tab. 15** aufgeführten Ergebnisse fällt zunächst einmal auf, daß bei der Reduktion von Acetophenon in Gegenwart von *(R)*-konfigurierten β -Aminoalkoholen stets der *(S)*-Alkohol und bei der Verwendung von *(S)*- β -Aminoalkoholen jeweils *(R)*-konfiguriertes 1-Phenylethanol im Überschuß gebildet wird. Bei der Verwendung von 10 mol% der am α -C-atom unterschiedlich alkylsubstituierten Katalysatoren **(R)-61a-d** lassen sich ähnliche optische Ausbeuten beobachten. Die Reduktion in Gegenwart von 10 mol% des diallylsubstituierten Auxiliars **(R)-61e** führt demgegenüber zu einer geringeren optischen Reinheit des Produktalkohols. Beim Einsatz von 2 mol% dieser Katalysatoren lassen sich **(R)-61a**, **(R)-61c** und **(R)-61e** sowie **(R)-61b** und **(R)-61d** hinsichtlich ihrer Effektivität vergleichen. Trägt das Stickstoffatom des Katalysators **(R)-61b** eine Methylgruppe, so ist beim Einsatz von 10 mol% dieses Katalysators **(R)-67** eine drastische Abnahme der optischen Ausbeute zu beobachten.



Tab. 15 Vergleich der katalytischen Effizienz der chiralen β -Aminoalkohole (*R*)-**61a-e**, (*R*)-**67**, (*S*)-**61f-h** und (*S*)-**62a** in der enantioselektiven Boranreduktion von Acetophenon

Ansatz Nr.	Katalysator*	Kat.*-Konz. [mol%] ^{d)}	1-Phenylethanol ^{a)}		
			chem. Ausb. [%]	$[\alpha]_D^{20}$ (<i>c</i>) ^{b)}	<i>op</i> [%] ^{c)} (Konfig.)
1	(<i>R</i>)- 61a	2	82	-24.2 (7.13)	56 (<i>S</i>)
2	(<i>R</i>)- 61a	10	83	-39.0 (7.14)	91 (<i>S</i>)
3	(<i>R</i>)- 61b	2	84	-38.1 (7.14)	88 (<i>S</i>)
4	(<i>R</i>)- 61b	10	76	-39.7 (7.06)	92 (<i>S</i>)
5	(<i>R</i>)- 61c	2	93	-22.8 (7.11)	53 (<i>S</i>)
6	(<i>R</i>)- 61c	10	90	-39.1 (7.16)	91 (<i>S</i>)
7	(<i>R</i>)- 61d	2	86	-37.0 (7.21)	86 (<i>S</i>)
8	(<i>R</i>)- 61d	10	77	-38.7 (7.17)	90 (<i>S</i>)
9	(<i>R</i>)- 61e	2	58	-21.1 (7.22)	49 (<i>S</i>)
10	(<i>R</i>)- 61e	10	56	-29.2 (7.09)	68 (<i>S</i>)
11	(<i>S</i>)- 61f	2	85	+29.5 (7.21)	68 (<i>R</i>)
12	(<i>S</i>)- 61f	10	66	+35.3 (7.27)	82 (<i>R</i>)
13	(<i>S</i>)- 61g	2	74	+33.7 (7.07)	78 (<i>R</i>)
14	(<i>S</i>)- 61g	10	79	+35.3 (7.29)	82 (<i>R</i>)
15	(<i>S</i>)- 61h	2	74	+21.8 (7.09)	50 (<i>R</i>)
16	(<i>S</i>)- 61h	10	74	+31.0 (7.21)	72 (<i>R</i>)
17	(<i>S</i>)- 62a	2	69	+21.3 (7.28)	49 (<i>R</i>)
18	(<i>S</i>)- 62a	10	61	+28.0 (7.23)	65 (<i>R</i>)
19	(<i>R</i>)- 67	10	62	-2.4 (7.23)	6 (<i>S</i>)

a) Synthese nach der AAV 22 des experimentellen Teils, b) gemessen in Cyclopentan, c) bezogen auf $[\alpha]_D^{20} = +43.1$ (*c*=7.19, Cyclopentan) für (*R*)-1-Phenyl-1-ethanol¹²⁶, d) bezogen auf die eingesetzte Menge Acetophenon.

Um den Einfluß der Art des Substituenten am stereogenen C-Atom auf die Enantioselektivität in der Boranreduktion zu untersuchen, werden die am α -C-Atom durch *n*-Butylgruppen dialkylierten Katalysatoren (*R*)-**61d** und (*S*)-**61f-h** getestet. Dabei ist zu beobachten, daß mit zunehmender Entfernung des aromatischen Ringes vom stereogenen C-Atom geringere optische Ausbeuten im 1-Phenylethanol erreicht werden. Diese Feststellung stimmt mit früheren Ergebnissen auf diesem Gebiet^{124a} überein. Erwähnenswert ist der rein aliphatische Katalysator (*S*)-**61f**, der beim Einsatz von 10 mol% im *sek.* Alkohol mit 82% *op* ein gutes Ergebnis liefert. Der β -Aminoalkohol (*S*)-**62a** mit einer *sek.* Aminogruppe führt zum (*R*)-1-Phenylethanol mit moderaten *op*-Werten (Ansatz 17 und 18).

Die optischen Ausbeuten, die sich mit den neu synthetisierten β -Aminoalkoholen (*S*)-**61g,h** und (*S*)-**62a** erzielen lassen, werden nachfolgend Literaturdaten gegenübergestellt.

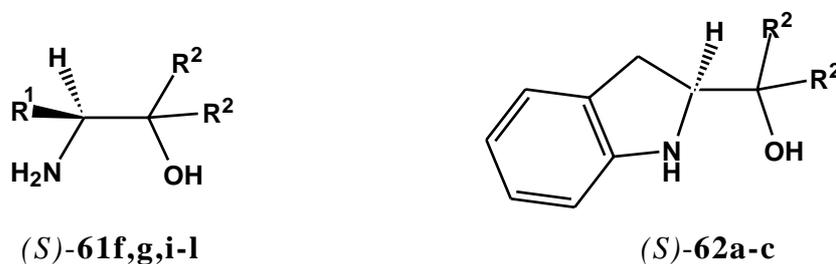
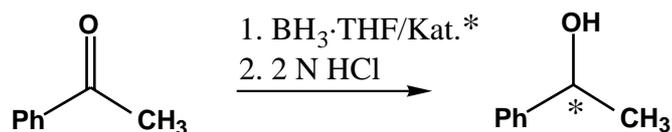


Abb. 68 In dieser Arbeit synthetisierte und literaturbekannte 1,2-Aminoalkohole. Die Reste R¹ und R² sind in der Tabelle 16 aufgeführt.

Wie der **Tab. 16** zu entnehmen ist, liefert der am α -C-Atom unsubstituierte β -Aminoalkohol (*S*)-**61i** beim Einsatz von 10 mol% den *sek.* Alkohol mit einer optischen Ausbeute von 80%, der neue Katalysator (*S*)-**61f** mit 82% *op* und der am α -C-Atom mit zwei Phenylgruppen substituierte β -Aminoalkohol (*S*)-**61j** schließlich mit 89% *op*. Ein analoger Trend zeigt sich beim Einsatz von 2 und 10 mol% der unsubstituierten, dibutylierten und diphenylierten Verbindungen (*S*)-**62a-c**. Im Fall der Verbindungen (*S*)-**61g,k,l** sind die Ergebnisse nicht ganz so eindeutig. Der neu synthetisierte Katalysator (*S*)-**61g** liefert bessere *op*-Werte als die unsubstituierte Form und ähnliche Resultate wie die diphenylsubstituierte Spezies.



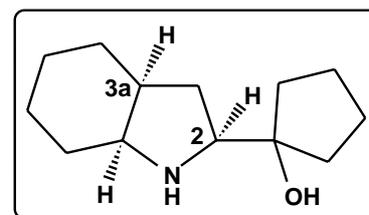
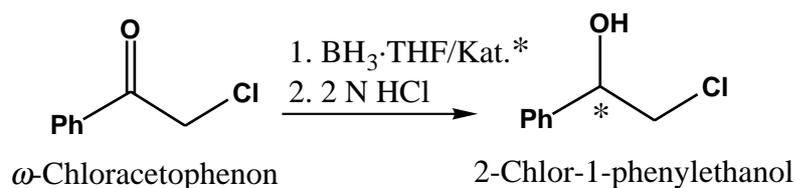
Tab. 16 Gegenüberstellung einiger Literaturdaten mit den in dieser Arbeit erzielten Ergebnissen der enantioselektiven Boranreduktion von Acetophenon

Lit.	Katalysator*	R ¹	R ²	(R)-1-Phenylethanol	
				2 mol% Kat.* <i>op</i> [%] ^{a)}	10 mol% Kat.* <i>op</i> [%] ^{b)}
127	(S)- 61i	Bu ^t	H	–	80
Tab. 15	(S)- 61f	Bu ^t	<i>n</i> -Bu	68	82
127	(S)- 61j	Bu ^t	Ph	–	89
128	(S)- 61k	PhCH ₂	H	51	48
Tab. 15	(S)- 61g	PhCH ₂	<i>n</i> -Bu	78	82
124a	(S)- 61l	PhCH ₂	Ph	67	82
Tab. 15	(S)- 62a	-	<i>n</i> -Bu	49	65
129	(S)- 62b	-	H	3	8
129	(S)- 62c	-	Ph	93	91

a) Optische Reinheit des resultierenden (R)-1-Phenylethanol beim Einsatz von 2 mol% des chiralen Katalysators bezogen auf die eingesetzte Menge Acetophenon. b) Optische Ausbeute des resultierenden (R)-1-Phenylethanol beim Einsatz von 10 mol% des chiralen Katalysators bezogen auf die eingesetzte Menge Acetophenon.

Verfügt das aromatische prochirale Keton über ein Halogenatom in α -Stellung zur Carbonylgruppe, wie im ω -Chloracetophenon, dann lassen sich die *op*-Werte beim Einsatz von 2 mol% der neu synthetisierten β -Aminoalkohole in nahezu allen Fällen stark erhöhen (bis zu 99% *op*, **Tab. 17**). Mittelmäßige optische Ausbeuten werden beobachtet, wenn Verbindungen mit einer *sek.* Aminofunktion (Ansatz 26 und 27) oder der rein aliphatische Katalysator (Ansatz 23) verwendet werden.

Enantiomerenreines 2-Chlor-1-phenylethanol kann in einfacher Weise durch Behandlung mit Base in das entsprechende optisch reine Phenyloxiran, ein wichtiger chiraler Synthesebaustein, überführt werden.



(*all-S*)-**65**

Tab. 17 Enantioselektive Boranreduktion von ω -Chloracetophenon unter Verwendung von 2 mol% der chiralen β -Aminoalkohole (*R*)-**61b,d,e**, (*S*)-**61f-h**, (*S*)-**62a** und (*all-S*)-**65**

Ansatz Nr.	Katalysator*	2-Chlor-1-phenylethanol ^{a)}		
		chem. Ausb. [%]	$[\alpha]_D^{20}$ (c) ^{b)}	<i>op</i> [%] ^{c)} (Konfig.)
20	(<i>R</i>)- 61b	73	−46.0 (1.84)	96 (<i>R</i>)
21	(<i>R</i>)- 61d	72	−47.8 (1.81)	99 (<i>R</i>)
22	(<i>R</i>)- 61e	70	−36.7 (1.77)	76 (<i>R</i>)
23	(<i>S</i>)- 61f	80	+28.9 (1.85)	60 (<i>S</i>)
24	(<i>S</i>)- 61g	73	+46.6 (1.69)	97 (<i>S</i>)
25	(<i>S</i>)- 61h	56	+43.6 (1.56)	91 (<i>S</i>)
26	(<i>S</i>)- 62a	66	+29.2 (1.71)	61 (<i>S</i>)
27	(<i>all-S</i>)- 65	70	n. b.	41 (<i>S</i>) ^{d)}

a) Synthese nach der AAV 22 des experimentellen Teils, b) gemessen in Cyclohexan, c) bezogen auf $[\alpha]_D^{20} = -48.1$ ($c = 1.73$, Cyclohexan) für (*R*)-2-Chlor-1-phenylethanol¹³⁰, d) gaschromatographisch bestimmt. Die GC-Parameter sowie das Meßprogramm sind im Anhang dieser Arbeit (Kapitel 10) aufgeführt.

Das beobachtete Induktionsvermögen der neuen dialkylierten Katalysatoren (*R*)-**61a-e**, (*R*)-**67** und (*S*)-**61f-h** in der stereoselektiven Reduktion von Acetophenon und ω -Chloracetophenon läßt sich wie folgt zusammenfassen:

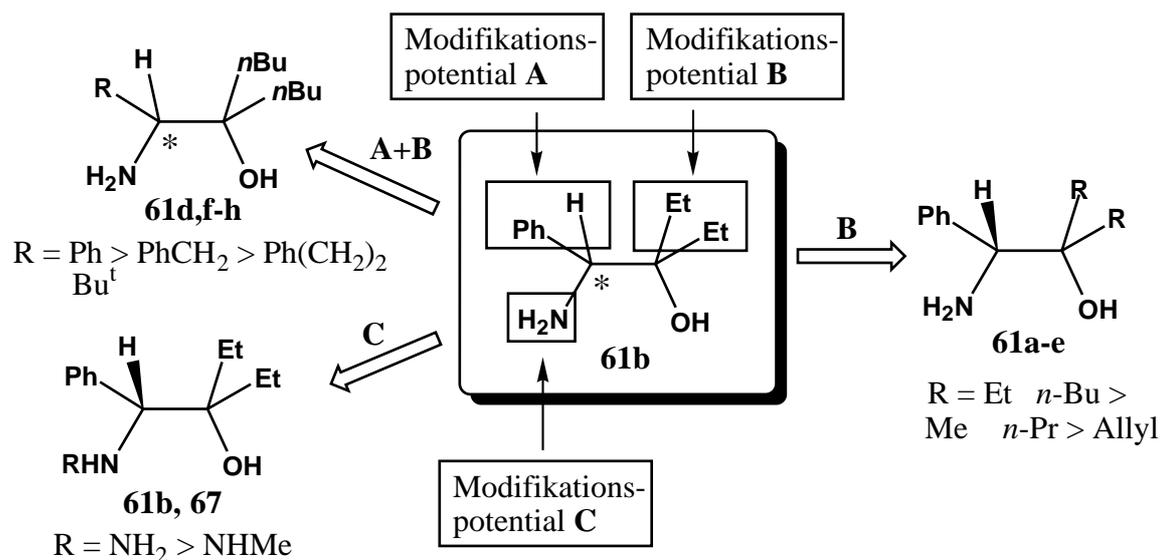


Abb. 69 Strukturmodifizierung ausgehend von dem β -Amino-*tert.*-alkohol (*R*)-**61b**.

Eine Modifikation an den drei charakteristischen Strukturelementen eines β -Amino-*tert.*-alkohols ermöglicht die Optimierung der katalytischen und induktiven Fähigkeit dieser Liganden für den Einsatz in der enantioselektiven Boranreduktion. Die Variationsmöglichkeiten sind:

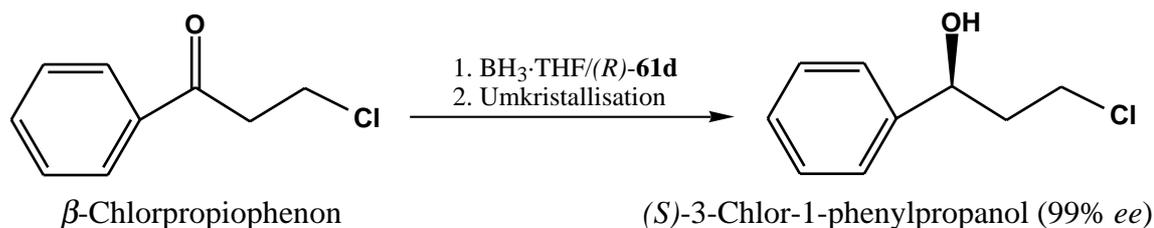
Modifikationspotential A: Veränderung des Substitutionsmusters am stereogenen Kohlenstoffatom (Einbau aromatischer oder aliphatischer Substituenten)

Modifikationspotential B: Veränderung des Substitutionsmusters am α -Kohlenstoffatom

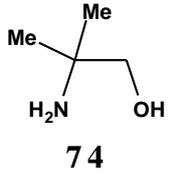
Modifikationspotential C: Variation des Substitutionsgrades am Stickstoffatom, entsprechend einem Übergang von einem *prim.*-Amino-*tert.*-alkohol zu einem *sek.*-Amino-*tert.*-alkohol

Als erfolgreichste Katalysatoren in der Reduktion der Modellverbindungen Acetophenon und ω -Chloracetophenon erwiesen sich der diethylierte und der dibutylierte Ligand (*R*)-**61b** und (*R*)-**61d**.

Der dibutylierte Katalysator (*R*)-**61d** wurde zudem bei der Reduktion von β -Chlorpropiophenon eingesetzt. Mit diesem Chiralicum gelingt die Darstellung des 3-Chlor-1-phenylpropanols mit einem Enantiomerenüberschuß von 85% *ee*. Durch einmaliges Umkristallisieren kann die Enantiomerenreinheit auf 99% *ee* gesteigert werden.



Tab. 18 Enantioselektive Boranreduktion von β -Chloropropiophenon mit (R)-61d

Ansatz Nr.	Katalysator	Kat.-Konz. mol [%] ^{e)}	Temp [°C]	3-Chlor-1-phenylpropanol ^{a)}		
				chem. Ausb. [%]	ee [%] ^{b,d)} (Konfig.)	ee [%] ^{c,d)} (Konfig.)
28		10	23	92 ^{b)}	0	–
29	(R)-61d	10	22	91 ^{b)} (71 ^{c)}	85 (S)	99 (S)

a) Synthese nach der AAV 22 (s. im exp. Teil), b) die Angaben beziehen sich auf das Rohprodukt, c) nach einmaligem Umkristallisieren, d) mit Hilfe der HPLC-Analyse an chiraler Phase bestimmt. Die HPLC-Parameter sowie das Meßprogramm sind im Anhang aufgeführt, e) bezogen auf die eingesetzte Menge ω -Chloracetophenon.

Das enantiomerenreine 3-Chlor-1-phenylpropanol ist eine wichtige Schlüsselsubstanz zur Herstellung der chiralen Pharmaka Fluoxetin, Tomoxetin und Nisoxetin. Diese Arzneimittel werden zur Zeit noch in racemischer Form (z. B. Prozac[®], Fluctin[®]) als Antidepressiva vermarktet. Weitere Details zu diesen Arzneimitteln sind im Kap. 7.1.2.3 aufgeführt. Die Bestimmung der Enantiomerenreinheit des 3-Chlor-1-phenylpropanols erfolgte mit Hilfe der HPLC-Analyse. Zur Überprüfung der Meßgenauigkeit wurde mit dem achiralen 1,2-Aminoalkohol 2-Amino-2-methylpropan-1-ol **74** das racemische 3-Chlor-1-phenylpropanol hergestellt und vermessen (Ansatz 28).

7.1.1.1 Katalysezyclus der β -Aminoalkohol-katalysierten Ketonreduktion

Ein möglicher Mechanismus für die katalytische Ketonreduktion mit Boran ist in **Abb. 70** angegeben. Dieser Mechanismus beruht weitestgehend auf den Untersuchungen von Corey et al. Die Ergebnisse NMR-spektroskopischer Untersuchungen¹³¹ sowie eine von Corey et al.¹³² veröffentlichte Röntgenstrukturanalyse des Boranadduktes des Oxazaborolidins aus (S)- α,α -Diphenyl-2-pyrrolidinmethanol deuten darauf hin, daß aus dem chiralen Oxazaborolidin **I** durch die Anlagerung eines BH₃-Moleküls an das Stickstoffatom zunächst das Boranaddukt **II** gebildet wird.

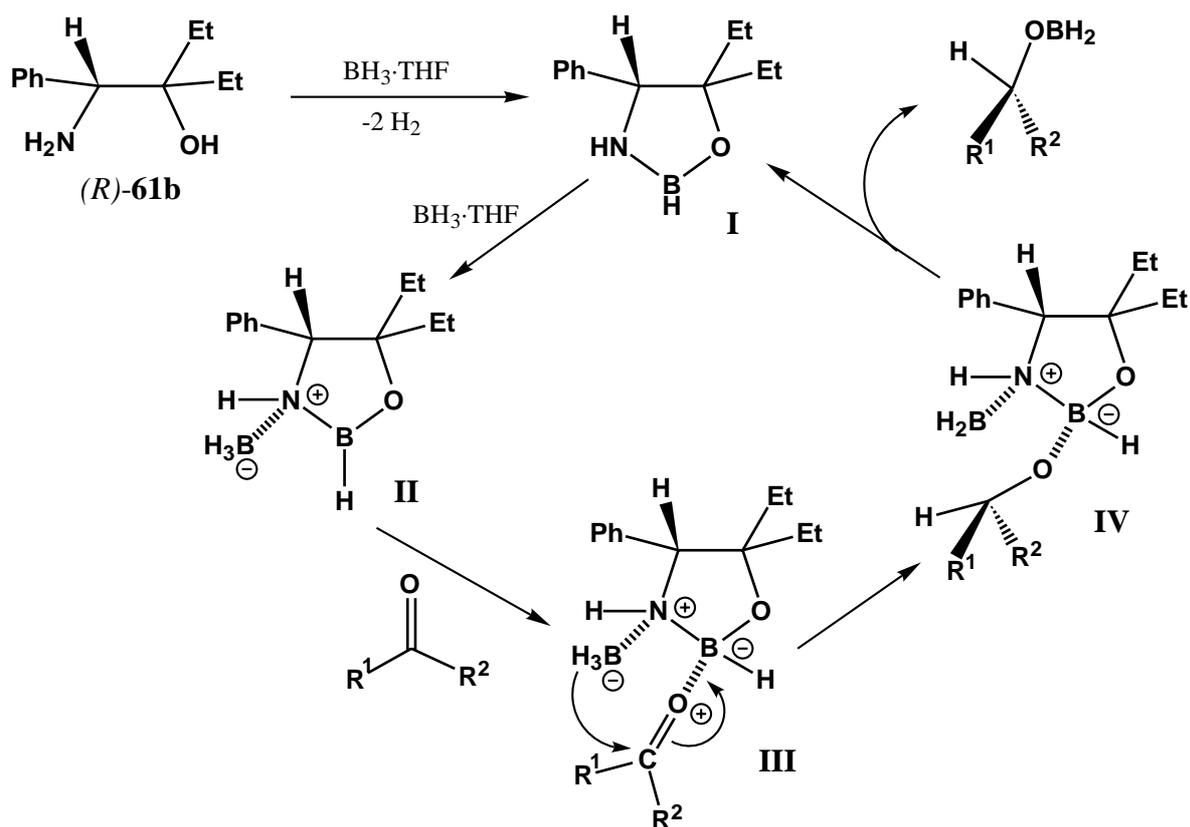


Abb. 70 Postulierter Mechanismus der enantioselektiven Ketonreduktion mit Boran am Beispiel des chiralen Katalysators *(R)*-**61b**.

Im *Lewis*-Säure-Base-Addukt **II** koordiniert dann das Boratom der Oxazaborolidin-Einheit mit dem unsymmetrischen Keton in *cis*-Stellung zum BH_3 -Molekül. Der sich anschließende intramolekulare Hydridtransfer von der BH_3 -Einheit auf das Carbonylsubstrat verläuft über einen sechsgliedrigen Übergangszustand. Die Regenerierung des Katalysators erfolgt durch Umsetzung des Oxazaborolidin-Alkoholat-Komplexes **IV** mit weiterem BH_3 unter Abspaltung eines Boranalkoholats.

Betrachtet man den Katalysezyklus, so wird deutlich, daß das Oxazaborolidin das Reduktionsmittel (BH_3) und die Carbonylkomponente räumlich zusammenbringt. Oxazaborolidine verhalten sich somit ähnlich den natürlichen Enzymen und werden daher gelegentlich als *molekulare Roboter* oder *Chemzyme* bezeichnet⁷⁴.

Nevalainen sowie weitere Arbeitsgruppen^{124c,133} lieferten für den hier vorgestellte Katalysezyklus theoretische Erklärungsansätze auf der Basis von *ab initio* MO Methoden. Durch die Ergebnisse aus den Berechnungen der Bildungsenergien und Strukturparameter vereinfachter analoger Modellsysteme und Intermediate der Oxazaborolidin-Katalysatoren wird der vorgestellte Mechanismus gestützt.

7.1.2 Katalytische enantioselektive Boranreduktion prochiraler Ketone mit Organophosphorverbindungen

Während die im vorigen Abschnitt beschriebenen 1,3,2-Oxazaborolidine eine sehr gut untersuchte Klasse von homogenen Reduktionskatalysatoren darstellen, findet man in der Literatur kaum Beispiele an chiralen Auxiliaren für die Boranreduktion, die eine "Organophosphor-Struktur" z. B. eine 2-Organo-1,3,2-oxazaphospholidin-Einheit besitzen. 1992 veröffentlichten *Buono et al.*^{41b} eine Arbeit, in der sie den 2-Phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-Boran-Komplex ($R_P,5S$)-**31b** (**Abb. 71**) als neues *extern* Asymmetrie induzierendes Chiralicum in der katalytischen enantioselektiven Reduktion von unsymmetrischen Ketonen mit Boran, bzw. mit Boran-Dimethylsulfid einsetzten. Dieser 1,3,2-Oxazaphospholidin-Boran-Komplex lieferte bei substöchiometrischem Einsatz Enantioselektivitäten zwischen 33 und 92% *ee*. Drei Jahre später erschien eine Veröffentlichung von *Peper et al.*^{39a}, in der die 2-Phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-Boran-Komplexe ($R_P,5S$)-**31o** und ($R_P^*,4R$)-**31p** (**Abb. 71**) ebenfalls in der enantioselektiven Boranreduktion prochiraler Ketone getestet wurden. Mit diesen phosphorhaltigen Chiralica wurden jedoch nur Selektivitäten zwischen 0-12% *ee* erzielt. Die von *Buono et al.* mit der Verbindung ($R_P,5S$)-**31b** erreichten hohen *ee*-Werte konnten in dieser Arbeit nicht reproduziert werden.

Zwei weitere potentielle Katalysatoren ((S_P,R)-**K**¹³⁴ und (R)-**L**^{81a,b}) für die Boranreduktion verschiedener prochiraler Ketone wurden 1993 von *Wills et al.* vorgestellt. Die erzielten *ee*-Werte waren mit maximal 46% *ee* nur moderat; die Reaktionszeit für die vollständige Reduktion bei Verwendung von nur 2 mol% des chiralen Phosphinamids (R)-**L** war mit < 1 Stunde allerdings bemerkenswert kurz.

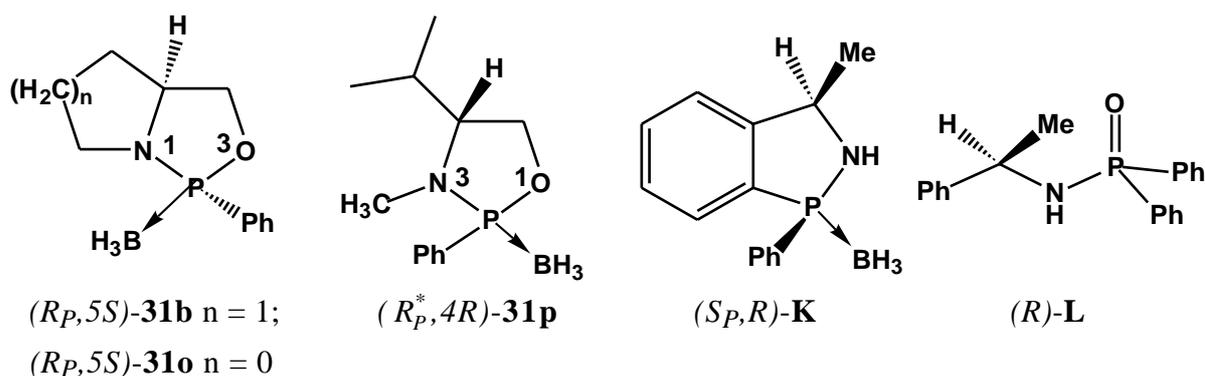


Abb. 71 Phosphorhaltige Chiralica für die enantioselektive Ketonreduktion mit Boran.

1996 gelang es *Wills et al.*^{81c,d} die Enantioselektivität der Boranreduktion auf 92% *ee* zu steigern, indem sie 10 mol% des chiralen Phosphinamids (S)-**M** ($R = \text{Ph}$, R^1 und $R^2 = \text{Me}$) einsetzten. Auch

Buono et al.³² stellten 1996 mit dem 2-Phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-oxid (*R_P*,3*aS*)-**F** einen effektiven Katalysator vor, der beim Einsatz von 2 mol%, in Abhängigkeit von dem jeweiligen Keton, Selektivitäten bis zu 94% *ee* lieferte.

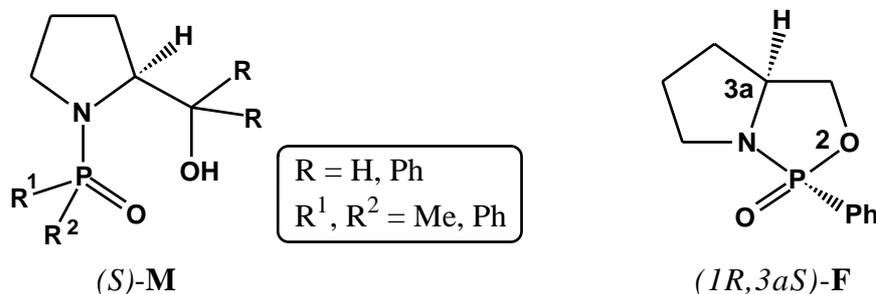


Abb. 72 Chirale Phosphorliganden für die enantioselective Ketonreduktion mit Boran.

7.1.2.1 Katalytische enantioselective Boranreduktion unsymmetrischer Ketone mit 2-Phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-oxiden sowie 2-Phenyl-1,3,2-diazaphospholidin-2-oxiden und -thionen

Um einen Beitrag zu diesem bisher sehr wenig bearbeiteten Gebiet zu leisten, werden erste orientierende Versuche mit der neu synthetisierten Verbindung (*all-R,S_P*)-**34h** durchgeführt. Zunächst wird für diesen Katalysator mit Hilfe des Modellsubstrats ω -Chloracetophenon das Temperaturoptimum der Enantioselectivität ermittelt, um anschließend bei dieser Temperatur den Einfluß der Katalysatorkonzentration sowie der Ketonstruktur zu untersuchen.

Zur Reduktion der Ketone wird zunächst das jeweilige optisch reine 2-Phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-oxid (alternativ: 2-Phenyl-1,3,2-diazaphospholidin-2-oxid bzw. -thion) in abs. THF gelöst und bei -50°C mit einer 1M Boran-THF-Lösung in THF versetzt. Danach wird auf Raumtemperatur erwärmt, 30 Minuten gerührt und bei der jeweiligen Reaktionstemperatur das Keton innerhalb von 30 Minuten zugegeben. Die Reaktionslösung wird zur Vervollständigung der Reduktion eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt und schließlich unter Kühlung mit 2N HCl hydrolysiert. Nach der extraktiven Aufarbeitung gemäß dem experimentellen Teil und einer Kurzwegdestillation wird der aromatische Alkohol erhalten. Die Bestimmung des Enantiomerenverhältnisses erfolgt gaschromatographisch an einer chiralen Phase.

In der **Abb. 73** ist die Abhängigkeit der Enantioselectivität von der Reaktionstemperatur für den Katalysator (*all-R,S_P*)-**34h** bei der Reduktion von ω -Chloracetophenon und - an dieser Stelle erfolgt sinnvollerweise ein Vorgriff auf nachfolgend beschriebene Untersuchungen - für den

chiralen Liganden (*all-R*, R_p^*)-**41a** bei der Reduktion von Acetophenon dargestellt. Die Reaktionen wurden jeweils mit 10 mol% Katalysator bei 0°C, 21°C und 65°C (Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels Tetrahydrofuran) untersucht. Die dabei beobachteten Ergebnisse der Enantioselektivität sind in den **Tab. 19** (Ansätze 1 bis 3) und **22** (Ansätze 46 bis 48) zusammengefaßt. In beiden Fällen wird die höchste Enantioselektivität bei 21°C erzielt. Bei 0°C kommt es in beiden Fällen zu einer starken Abnahme der Enantioselektivität. Wird die Reduktion hingegen bei 65°C durchgeführt, so ist die Abnahme der *ee*-Werte bei Verwendung des Katalysators (*all-R*, S_p)-**34h** nur gering, während beim Einsatz des Liganden (*all-R*, R_p^*)-**41a** eine nahezu gleichgroße Abnahme der Enantioselektivität wie bei 0°C zu beobachten ist.

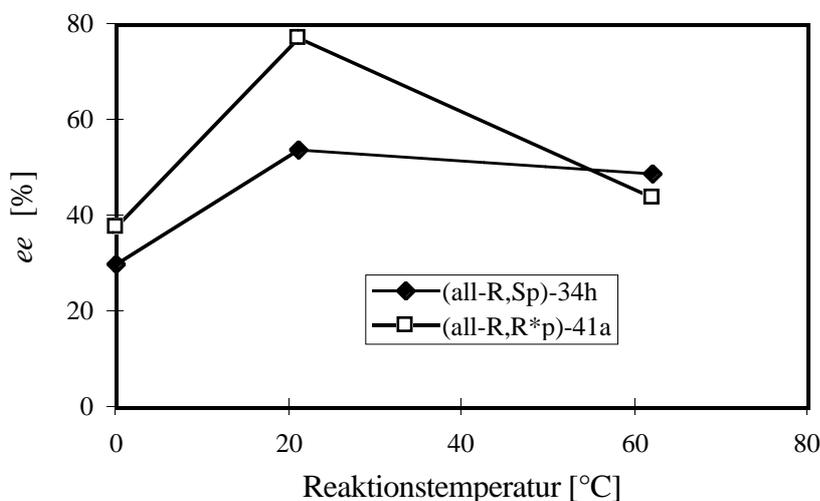
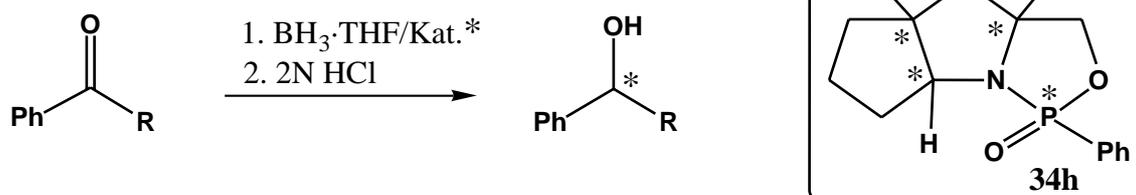


Abb. 73 Abhängigkeit der Enantioselektivität von der Reaktionstemperatur.

Der **Tab. 19** ist desweiteren zu entnehmen, daß eine Verringerung der Katalysatorkonzentration bei der Reduktion des Modellsubstrats ω -Chloracetophenon von 10 auf 2 mol% (*all-R*, S_p)-**34h** zu einer starken Abnahme der Enantiomerenreinheit des resultierenden *sek.* Alkohols führt, während eine Erhöhung der Konzentration auf 20 bzw. 40 mol% eine weitere Steigerung der *ee*-Werte ergibt (Ansätze 4 bis 6). Der Einsatz von 10 mol% des P-Epimeren (*all-R*, R_p)-**34h** führt bei der Reduktion von ω -Chloracetophenon nur zu einem sehr geringfügigen Enantiomerenüberschuß (Ansatz 11). Der resultierende aromatische Alkohol besitzt dabei die gleiche Konfiguration wie das durch die Boranreduktion in Gegenwart von (*all-R*, S_p)-**34h** gewonnene 2-Chlor-1-phenylethanol.



Tab. 19 Enantioselective Boranreduktion prochiraler Ketone unter Verwendung der neuen Katalysatoren (*all-R,S_P*)-, (*all-R,R_P*)- und (*all-S,R_P*)-**34h**

Ansatz Nr.	Katalysator* 34h			chiraler Alkohol		
	(Konfig.)	Kat.*-Konz. [mol%] ^j	Temp. [°C] ⁱ	R	chem. Ausb. [%]	<i>ee</i> [%] (Konfig.) ^d
1b)	(<i>all-R,S_P</i>)	10	0	CH ₂ Cl	76	30 (<i>R</i>)
2b)	(<i>all-R,S_P</i>)	10	21	CH ₂ Cl	80	54 (<i>R</i>)
3b)	(<i>all-R,S_P</i>)	10	65	CH ₂ Cl	74	49 (<i>R</i>)
4c)	(<i>all-R,S_P</i>)	2	RT	CH ₂ Cl	76	7 (<i>R</i>)
5c)	(<i>all-R,S_P</i>)	20	RT	CH ₂ Cl	74	64 (<i>R</i>)
6c)	(<i>all-R,S_P</i>)	40	RT	CH ₂ Cl	68	70 (<i>R</i>)
7b)	(<i>all-R,S_P</i>)	10	RT	Me	74	39 (<i>S</i>)
8a)	(<i>all-R,S_P</i>)	10	RT	Et	76	26 (<i>S</i>)
9a)	(<i>all-R,S_P</i>)	10	RT	<i>n</i> -Pr	80	21 (<i>S</i>) ^{f,g}
10a)	(<i>all-R,S_P</i>)	10	RT	MNK ^e	92	22 (<i>S</i>) ^{f,h}
11b)	(<i>all-R,R_P</i>)	10	RT	CH ₂ Cl	65	2 (<i>R</i>)
12b)	(<i>all-R,R_P</i>)	10	RT	Me	92	1 (<i>S</i>)
13c)	(<i>all-S,R_P</i>)	2	RT	CH ₂ Cl	74	6 (<i>S</i>)
14b)	(<i>all-S,R_P</i>)	10	RT	CH ₂ Cl	80	54 (<i>S</i>)
15c)	(<i>all-S,R_P</i>)	20	RT	CH ₂ Cl	69	66 (<i>S</i>)
16c)	(<i>all-S,R_P</i>)	40	RT	CH ₂ Cl	69	73 (<i>S</i>)
17b)	(<i>all-S,R_P</i>)	10	RT	Me	92	38 (<i>R</i>)
18a)	(<i>all-S,R_P</i>)	10	RT	Et	78	30 (<i>R</i>)

a) Synthese nach der AAV 23 (siehe im exp. Teil), b) Synthese nach der AAV 24 (s. im exp. Teil), c) Synthese nach der AAV 26 (s. im exp. Teil), d) gaschromatographisch bestimmt. Die GC-Parameter sowie das Meßprogramm sind im Anhang aufgeführt. e) MNK = Methyl-2-naphthylketon, f) über den Drehwinkel bestimmt, g) gemessen : -9.3 (*c* = 4.73, Benzol) und auf $[\alpha]_D^{20} = +43.6$ (*c* = 4.79, Benzol) für (*R*)-1-Phenyl-1-butanol¹³⁵ bezogen, h) gemessen : -12.4 (*c* = 4.73, Chloroform) und auf $[\alpha]_D^{20} = +55.8$ (*c* = 4.80, Chloroform) für (*R*)-1-(β-Naphthyl)ethanol¹³⁶ bezogen, i) RT = 20-22°C, j) bezogen auf die eingesetzte Menge des jeweiligen Ketons.

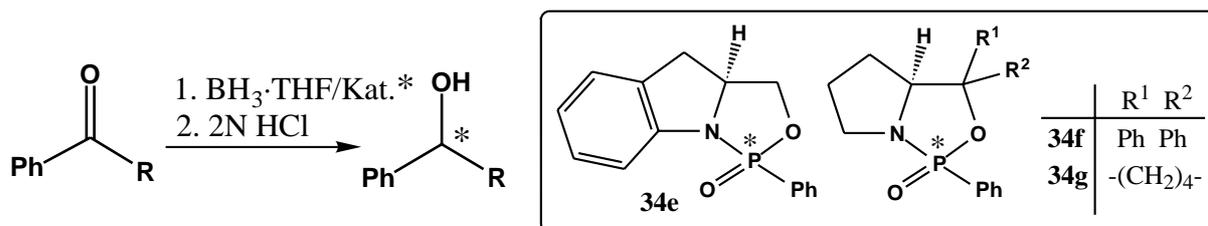
Die Reduktionsprodukte von Acetophenon, Propiophenon, Butyrophenon und Methyl-2-naphthylketon werden bei der Verwendung von 10 mol% (*all-R,S_P*)-**34h** mit Enantiomerenreinheiten von 21 bis 39% *ee* erhalten. Die *ee*-Werte sind somit etwas geringer als bei der Reduktion von Ketonen mit einem Halogenatom in α -Position zur Carbonylgruppe.

Die Ergebnisse, die bei den Ketonreduktionen unter Verwendung des Katalysators (*all-R,S_P*)-**34h** erhalten werden, können durch die Resultate, die sich mit dem Enantiomer (*all-S,R_P*)-**34h** erzielen lassen, bestätigt werden (Ansätze 13 bis 18).

Nach diesen ersten Erfolgen mit dem tricyclischen 2-Phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-oxid (*all-R,S_P*)-**34h** als Reduktionskatalysator sollen nun die im Kap. 5.2.1 vorgestellten Verbindungen (*S_P^{*},8aS*)- und (*R_P^{*},8aS*)-**34e**, (*R_P,3aS*)- und (*S_P,3aS*)-**34f** sowie (*R_P,3aS*)-**34g** getestet werden. Ein Vergleich der in der Boranreduktion prochiraler Ketone mit den Katalysatoren (*R_P,3aS*)- und (*S_P,3aS*)-**34f**, (*R_P,3aS*)-**34g** und (*R_P,3aS*)-**F** erzielten Resultate erlaubt es, Aussagen über den Einfluß der Substituenten am C3-Atom zu machen. Auch die neuen 1,3,2-Diazaphospholidin-2-oxide (*all-R, R_P^{*}*)- und (*all-R, S_P^{*}*)-**41a**, (*all-R, R_P^{*}*)- und (*all-R, S_P^{*}*)-**41b** und das 1,3,2-Diazaphospholidin-2-thion (*all-R, R_P^{*}*)-**42** werden in der stereoselektiven Ketonreduktion mit Boran eingesetzt.

Vorab wird die optimale Reaktionstemperatur der Katalysatoren bei der Reduktion von Acetophenon ermittelt. Beim Einsatz des bicyclischen Oxazaphospholidin-2-oxids (*R_P,3aS*)-**34f** und des bereits erwähnten 1,3,2-Diazaphospholidin-2-oxids (*all-R, R_P^{*}*)-**41a** wird bei Raumtemperatur eine höhere Enantiomerenreinheit im Produktalkohol erhalten, während die 1,3,2-Oxazaphospholidin-2-oxide (*R_P,3aS*)-**34g** und (*R_P^{*},8aS*)-**34e** bei 65°C zu höheren *ee*-Werten führen (**Tab. 20**).

Die katalytische und induktive Fähigkeit des bicyclischen 1,3,2-Oxazaphospholidin-2-oxids (*R_P,3aS*)-**34f** erweist sich als außerordentlich hoch (**Tab. 20** und **21**). Beim Einsatz von 10 mol% (*R_P,3aS*)-**34f** lassen sich die aromatischen Alkohole (*R*)-1-Phenylethanol und (*S*)-2-Chlor-1-phenylethanol mit exzellenten Enantiomerenreinheiten von 97 bzw. >99% *ee* (Ansatz 23 und 31) darstellen. Wird die Katalysatorkonzentration, im Fall der Reduktion von ω -Chloracetophenon, von 10 auf 1 mol% abgesenkt, so besitzt das gebildete (*S*)-2-Chlor-1-phenylethanol mit 96% *ee* noch eine nahezu unverändert hohe Enantiomerenreinheit (Ansatz 33). Selbst bei einer Verringerung der Katalysatorkonzentration um eine weitere Zehnerpotenz auf 0.1 mol% wird das (*S*)-2-Chlor-1-phenylethanol noch mit 61% *ee* erhalten (Ansatz 38). Der Katalysator (*R_P,3aS*)-**34f** präsentiert sich somit als ein höchst effektives chirales Auxiliar, welches selbst in einer Konzentration von nur 0.8 mol% zu Enantiomerenüberschüssen in den Produktalkoholen führt, im Fall der Reduktion von ω -Chloracetophenon zu 94% *ee* (Ansatz 34), die vielfach nur unter Einsatz von 10 mol% eines konventionellen chiralen Hilfsstoffs erreicht werden.



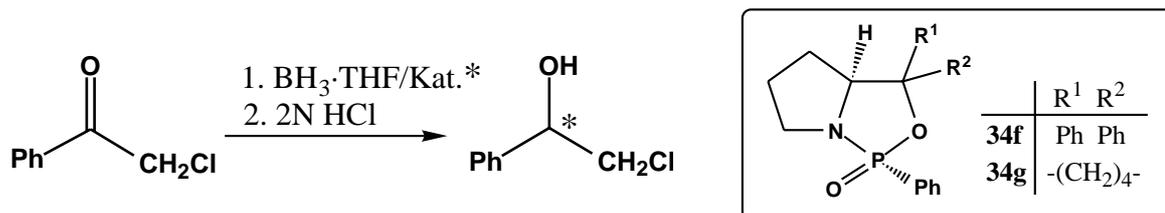
Tab. 20 Enantioselective Boranreduktion prochiraler Ketone beim Einsatz von 10 mol% (R_P^* , $8aS$)- und (S_P^* , $8aS$)-**34e**, (R_P , $3aS$)- und (S_P , $3aS$)-**34f** sowie (R_P , $3aS$)-**34g** – Variation der Reaktionstemperatur

Ansatz Nr.	Katalysator*	Temp [°C] ^{e)}	chiraler Alkohol		
			R	chem. Ausb. [%]	<i>ee</i> [%] (Konfig.) ^{d)}
19b)	(R_P^* , $8aS$)- 34e	23	Me	88	28 (<i>R</i>)
20b)	(R_P^* , $8aS$)- 34e	65	Me	76	84 (<i>R</i>)
21b)	(R_P^* , $8aS$)- 34e	65	CH ₂ Cl	73	79 (<i>S</i>)
22b)	(S_P^* , $8aS$)- 34e	65	Me	80	38 (<i>R</i>)
23b)	(R_P , $3aS$)- 34f	19	Me	82	97 (<i>R</i>)
24b)	(R_P , $3aS$)- 34f	65	Me	59	95 (<i>R</i>)
25a)	(R_P , $3aS$)- 34f	RT	Et	79	87 (<i>R</i>)
26b)	(S_P , $3aS$)- 34f	RT	Me	89	70 (<i>R</i>)
27b)	(S_P , $3aS$)- 34f	RT	CH ₂ Cl	65	77 (<i>S</i>)
28b)	(R_P , $3aS$)- 34g	RT	Me	87	78 (<i>R</i>)
29b)	(R_P , $3aS$)- 34g	65	Me	62	90 (<i>R</i>)
30c)	(R_P , $3aS$)- 34g	98-102	Me	80	67 (<i>R</i>)

a) Synthese nach der AAV 23 (s. im exp. Teil), b) Synthese nach der AAV 24 (s. im exp. Teil), c) Synthese nach der AAV 25 (s. im exp. Teil), d) gaschromatographisch bestimmt. Die GC-Parameter sowie das Meßprogramm sind im Anhang dieser Arbeit aufgeführt. e) RT = 20-22°C.

Eine sowohl dünnschicht- als auch gaschromatographische Kontrolle des Reaktionsverlaufes zeigt, daß die Reduktion bei der Verwendung von 10 bis 1 mol% (R_P , $3aS$)-**34f** bereits nach maximal 15 Minuten abgeschlossen ist. Bei Katalysatorkonzentrationen von 0.8 bis 0.1 mol% ist nach maximal 30 Minuten kein Keton mehr nachweisbar. Der **Tab. 20** ist darüber hinaus zu entnehmen, daß der Einsatz von 10 mol% des Chiralicums (S_P , $3aS$)-**34f** bei der Reduktion von ω -Chloracetophenon zum 2-Chlor-1-phenylethanol mit geringerer Enantiomerenreinheit (77% *ee*), aber gleicher Konfiguration wie unter Verwendung des Diastereomers (R_P , $3aS$)-**34f**, führt. Ein analoges Ergebnis

wird bei der Reduktion von Acetophenon mit 10 mol% (*S_P,3aS*)-**34f** und (*R_P,3aS*)-**34f** beobachtet.



Tab. 21 Enantioselektive Boranreduktion von ω -Chloracetophenon mit (*R_P,3aS*)-**34f** bei Raumtemperatur und (*R_P,3aS*)-**34g** bei 65°C – Variation der Katalysatorkonzentration

Ansatz Nr.	Katalysator*	Kat.*-Konz. [mol%] ^{c)}	<i>(S)</i> -2-Chlor-1-phenylethanol ^{a)}	
			chem. Ausb. [%]	ee [%] ^{b)}
31	<i>(R_P,3aS</i>)- 34f	10	74	>99
32	<i>(R_P,3aS</i>)- 34f	2	90	97
33	<i>(R_P,3aS</i>)- 34f	1	91	96
34	<i>(R_P,3aS</i>)- 34f	0.8	87	94
35	<i>(R_P,3aS</i>)- 34f	0.5	86	88
36	<i>(R_P,3aS</i>)- 34f	0.3	85	64
37	<i>(R_P,3aS</i>)- 34f	0.2	87	62
38	<i>(R_P,3aS</i>)- 34f	0.1	96	61
39	<i>(R_P,3aS</i>)- 34g	10	88	91
40	<i>(R_P,3aS</i>)- 34g	2	95	86
41	<i>(R_P,3aS</i>)- 34g	1	86	77
42	<i>(R_P,3aS</i>)- 34g	0.8	88	72
43	<i>(R_P,3aS</i>)- 34g	0.5	87	66
44	<i>(R_P,3aS</i>)- 34g	0.3	86	48
45	<i>(R_P,3aS</i>)- 34g	0.1	84	35

a) Synthese nach der AAV 26 des exp. Teils, b) gaschromatographisch bestimmt. Die GC-Parameter sowie das Meßprogramm sind im Anhang aufgeführt, c) bezogen auf die eingesetzte Menge ω -Chloracetophenon.

Während die Verbindung (*R_P,3aS*)-**34f** am C3-Atom zwei Phenylgruppen trägt, ist in dem P-Oxid (*R_P,3aS*)-**34g** das C3-Atom Teil eines Cyclopentanringes. Die Reduktion von Acetophenon und

ω -Chloracetophenon verläuft beim Einsatz von 10 mol% ($R_P,3aS$)-**34g** und einer Reaktionstemperatur von 65 °C mit sehr guten Selektivitäten (90% bzw. 91% *ee*). Auch nach Verringerung der Katalysatorkonzentration um eine Zehnerpotenz läßt sich das (*S*)-2-Chlor-1-phenylethanol noch mit 77% *ee* darstellen (Ansatz 41). Insgesamt zeigen die Ergebnisse allerdings, daß zwei Phenylgruppen am C3-Atom zu höheren Enantiomerenüberschüssen führen als ein Cyclopentanring.

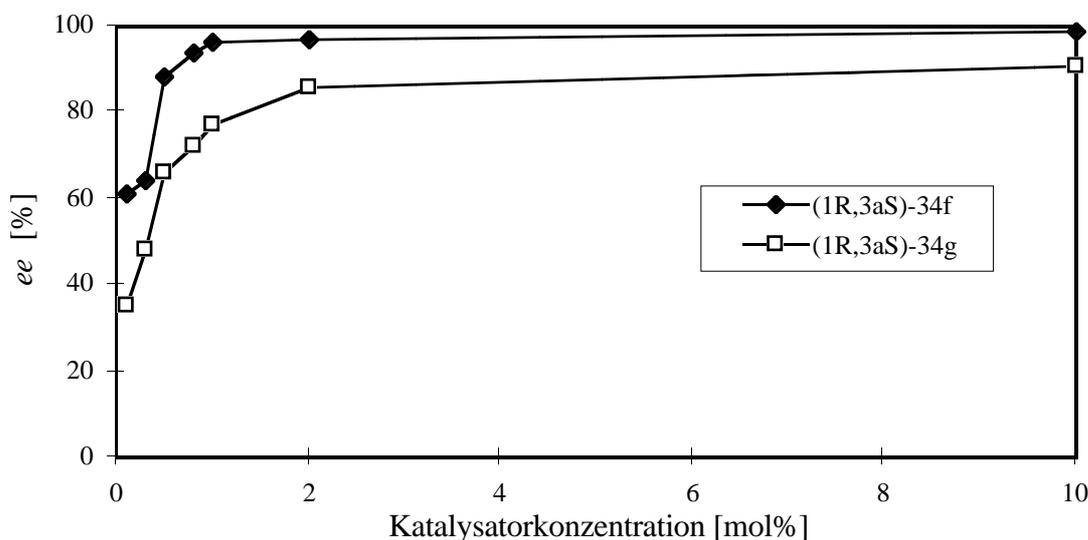
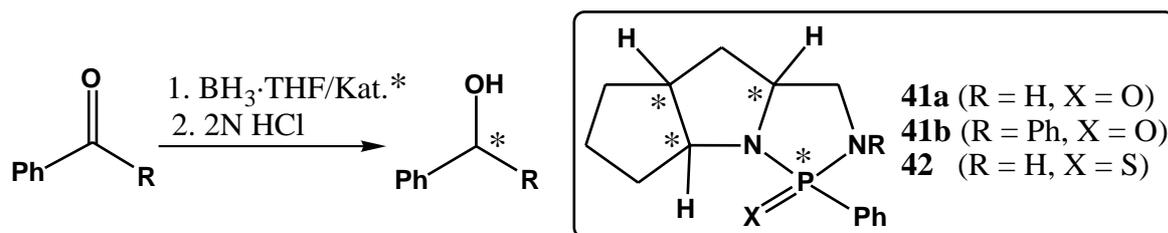


Abb. 74 Enantiomerenreinheit des (*S*)-2-Chlor-1-phenylethanol in Abhängigkeit von der eingesetzten Katalysatorkonzentration.

Bei der Reduktion von ω -Chloracetophenon mit jeweils 2 mol% der chiralen Katalysatoren ($R_P,3aS$)-**34f**, ($R_P,3aS$)-**34g** und der von *Buono* et al. eingesetzten Substanz ($R_P,3aS$)-**F**, liefert das diphenylierte Auxiliar den größten Enantiomerenüberschuß (97% *ee*) und das am C3-Atom unsubstituierte Chiralicum mit 94% *ee* einen höheren *ee*-Wert als ($R_P,3aS$)-**34g** (86% *ee*).

Der neue Katalysator ($R_P^*,8aS$)-**34e** und sein P-Epimer ($S_P^*,8aS$)-**34e** führen, analog den Chiralica ($R_P,3aS$)- und ($S_P,3aS$)-**34f**, beim Einsatz in der Ketonreduktion zu *sek.* Alkoholen gleicher Konfiguration, wobei die erzielte Enantioselektivität mit dem Diastereomer ($S_P^*,8aS$)-**34e** wiederum geringer sind als mit dem P-Oxid ($R_P^*,8aS$)-**34e**. Insgesamt liefert auch das 2-Phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-oxid ($R_P^*,8aS$)-**34e** optisch aktive Alkohole mit guten Enantiomerenreinheiten (Ansatz 20 und 21).



Tab. 22 Enantioselektive Boranreduktion verschiedener prochiraler Ketone mit den chiralen Auxiliaren (*all-R*, R_p^*)-, (*all-R*, S_p^*)- und (*all-S*, S_p^*)-**41a**, (*all-R*, S_p^*)- und (*all-R*, R_p^*)-**41b** sowie (*all-R*, R_p^*)-**42**

Ansatz Nr.	Katalysator*	Kat. *-Konz. [mol%] ^{e)}	Temp. [°C] ^{e)}	chiraler Alkohol		
				R	chem. Ausb. [%]	<i>ee</i> [%] (Konfig.) ^{d)}
46b)	(<i>all-R</i> , R_p^*)- 41a	10	0	Me	88	38 (<i>R</i>)
47b)	(<i>all-R</i> , R_p^*)- 41a	10	21	Me	79	77 (<i>R</i>)
48b)	(<i>all-R</i> , R_p^*)- 41a	10	65	Me	77	44 (<i>R</i>)
49a)	(<i>all-R</i> , R_p^*)- 41a	10	RT	Et	95	53 (<i>R</i>)
50b)	(<i>all-R</i> , R_p^*)- 41a	10	RT	CH ₂ Cl	87	80 (<i>S</i>)
51c)	(<i>all-R</i> , R_p^*)- 41a	2	RT	CH ₂ Cl	83	74 (<i>S</i>)
52b)	(<i>all-R</i> , S_p^*)- 41a	10	RT	Me	77	2 (<i>S</i>)
53b)	(<i>all-R</i> , S_p^*)- 41a	10	RT	CH ₂ Cl	72	14 (<i>R</i>)
54b)	(<i>all-S</i> , S_p^*)- 41a	10	RT	CH ₂ Cl	81	83 (<i>R</i>)
55b)	(<i>all-S</i> , S_p^*)- 41a	10	RT	Me	72	76 (<i>S</i>)
56b)	(<i>all-R</i> , R_p^*)- 41b	10	RT	Me	71	2 (<i>S</i>)
57b)	(<i>all-R</i> , S_p^*)- 41b	10	RT	Me	87	7 (<i>S</i>)
58b)	(<i>all-R</i> , S_p^*)- 41b	10	RT	CH ₂ Cl	78	5 (<i>R</i>)
59b)	(<i>all-R</i> , R_p^*)- 42	10	25	CH ₂ Cl	72	14 (<i>S</i>)
60b)	(<i>all-R</i> , R_p^*)- 42	10	25	Me	74	7 (<i>R</i>)

a) Synthese nach der AAV 23 (s. im exp. Teil), b) Synthese nach der AAV 24 (s. im exp. Teil), c) Synthese nach der AAV 26 (s. im exp. Teil), d) gaschromatographisch bestimmt. Die GC-Parameter sowie das Meßprogramm sind im Anhang aufgeführt. e) RT = 20-22°C, e) bezogen auf die eingesetzte Menge des jeweiligen Ketons.

In der **Tab. 22** sind die Ergebnisse der katalytischen enantioselektiven Boranreduktion von Acetophenon, Propiophenon und ω -Chloracetophenon, in denen die 1,3,2-Diazaphospholidin-2-oxide bzw. -thione (*all-R*, R_p^*)-, (*all-R*, S_p^*)- und (*all-S*, S_p^*)-**41a**, (*all-R*, S_p^*)- und (*all-R*, R_p^*)-**41b** sowie (*all-R*, R_p^*)-**42** als chirale Auxiliare wirken, wiedergegeben. Die Katalysatoren (*all-R*, R_p^*)- und (*all-R*, S_p^*)-**41a**, die anstelle des O-Atoms in der 1,3,2-Oxazaphospholidin-Einheit der P-Oxide (*all-R*, R_p^*)- und (*all-R*, S_p^*)-**34h** eine NH-Gruppe enthalten, führen beim Einsatz in der Ketonreduktion zu einer Erhöhung der Enantioselektivität (vergleiche **Tab. 19** und **22**), während die Verbindungen (*all-R*, S_p^*)- und (*all-R*, R_p^*)-**41b**, die über eine NPh-Gruppe verfügen, eine Erniedrigung der *ee*-Werte ergeben (Ansätze 56 bis 58). Der Austausch des O-Atoms im 1,3,2-Diazaphospholidin-2-oxid (*all-R*, R_p^*)-**41a** gegen ein Schwefelatom führt zum 1,3,2-Diazaphospholidin-2-thion (*all-R*, R_p^*)-**42**, daß sich beim Einsatz in der Boranreduktion hinsichtlich der induktiven Fähigkeit gegenüber der Verbindung (*all-R*, R_p^*)-**41a** als schlechteres Auxiliar erweist (Ansätze 59 und 60 im Vergleich zu 47 und 50).

Von den Chiralica (*all-R*, R_p^*)- und (*all-R*, S_p^*)-**41a** können, wie im Kapitel 5.2.1 (**Abb. 41**) demonstriert, problemlos die Enantiomere (*all-S*, S_p^*)- und (*all-S*, R_p^*)-**41a** synthetisiert werden. In der **Tab. 22** sind die Ergebnisse aufgeführt, die mit dem P-Oxid (*all-S*, S_p^*)-**41a** als Reduktionskatalysatoren erzielt werden. Die Resultate bestätigen die mit den Enantiomer (*all-R*, R_p^*)-**41a** erhaltenen Daten (Ansätze 54 und 55 im Vergleich zu 47 und 50).

Alle Versuche, mit monocyclischen 2-Phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-oxiden moderate bis gute Enantiomerenüberschüsse in *sek.* Alkoholen zu erzielen, schlugen fehl. Bei der Reduktion von Acetophenon und ω -Chloracetophenon mit jeweils 10 mol% der Oxazaphospholidin-2-oxide (S_p^* , *4S*)- und (R_p^* , *4S*)-**34a**, (S_p^* , *4R*)- und (R_p^* , *4R*)-**34b**, (S_p^* , *5S*)- und (R_p^* , *5S*)-**34c** sowie (S_p^* , *5S*)- und (R_p^* , *5S*)-**34d** (**Abb. 33**) wurden lediglich Enantiomerenüberschüsse zwischen 1-11% *ee* erzielt. Die chemischen Ausbeuten sind mit 70-93% sehr zufriedenstellend. Die höchste Induktion wurde mit der Verbindung (R_p^* , *5S*)-**34d** bei der Reduktion von Acetophenon [11% *ee* (*S*)] erreicht.

Die neuen Organophosphorkatalysatoren mit den unterschiedlichen Modifizierungsmöglichkeiten sollen an dieser Stelle nochmals zusammenfassend dargestellt werden. Das Ziel dieser Strukturmodifizierung ist die Optimierung der gewünschten katalytischen bzw. induktiven Fähigkeit der Chiralica.

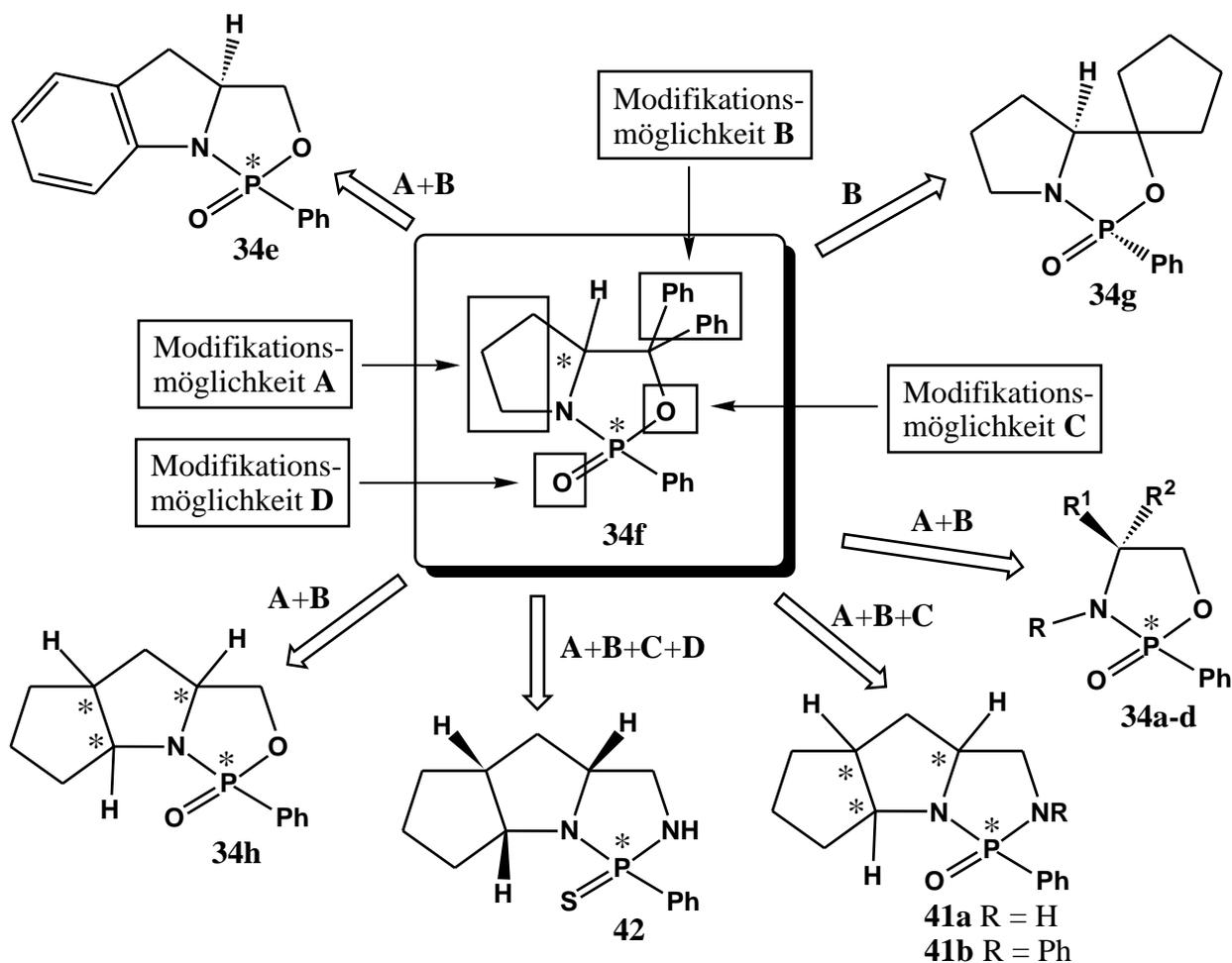


Abb. 75 Möglichkeiten der Strukturmodifizierung ausgehend von dem bicyclischen P-Oxid **34f**.

Eine Veränderung der Funktionalisierung wurde, hier ausgehend von dem erfolgreichsten P-Oxid **34f** dargestellt, an folgenden vier Strukturelementen vorgenommen:

Modifizierungsmöglichkeit A: Variation des Substitutionsmusters des Pyrrolidin-Ringes unter Bildung mono- und tricyclischer 1,3,2-Oxaza- bzw. 1,3,2-Diazaphospholidine (bei gleichzeitiger Modifikation gemäß Variante C)

Modifizierungsmöglichkeit B: Variation des Substitutionsmusters am C5-Atom des 1,3,2-Oxazaphospholidin- bzw. 1,3,2-Diazaphospholidin-Ringes (bei gleichzeitiger Modifikation gemäß Variante C)

Modifizierungsmöglichkeit C: Substitution des O-Atoms des 1,3,2-Oxazaphospholidin-Ringes durch eine NR-Gruppe (R = H, Ph), entsprechend der Ausbildung eines 1,3,2-Diazaphospholidin-Ringes

Modifizierungsmöglichkeit **D**: Substitution des O-Atoms der P=O-Doppelbindung durch ein S-Atom, entsprechend der Ausbildung einer P=S-Doppelbindung

Eine Strukturveränderung des bicyclischen P-Oxids **34f** durch die Variationsmöglichkeit **B** führt nur zu einer geringfügigen Verringerung der induktiven Fähigkeit des resultierenden Katalysators **34g**, während Veränderungen am Pyrrolidin-Ring entsprechend der Modifikationsmöglichkeit **A** wesentlich größeren Einfluß auf das Induktionsvermögen der 2-Phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-oxide hat. Dabei führt das P-Oxid **34e** mit einer aromatischen Struktureinheit in der enantioselektiven Boranreduktion prochiraler Ketone zu höheren Enantiomerenreinheiten der resultierenden sekundären Alkohole als das tricyclische 1,3,2-Oxazaphospholidin **34h**. Monocyclische 1,3,2-Oxazaphospholidine weisen nur eine sehr begrenzte induktive Fähigkeit auf. Eine Veränderung der Funktionalisierung durch Substitution des O-Atoms im 1,3,2-Oxazaphospholidin-Ring durch eine NR-Gruppe (R = H, Ph) bei gleichzeitiger Modifikation des Pyrrolidin-Restes führt zu den tricyclischen 1,3,2-Diazaphospholidin-2-oxiden **41a** und **41b** (Modifikationen **A+B+C**), deren Induktionsvermögen stark von dem Substituenten am N-Atom abhängt (induktive Fähigkeit: NH >> NPh). Die Variation an allen vier Struktureinheiten führt zu dem 1,3,2-Diazaphospholidin-2-thion **42**, dessen Fähigkeit eine Boranreduktion enantioselektiv zu lenken sehr gering ist. Die sterischen und elektronischen Eigenschaften der Substituenten in den phosphorhaltigen Chirality spielen somit eine ausschlaggebende Rolle für den stereoselektiven Verlauf einer Reduktion.

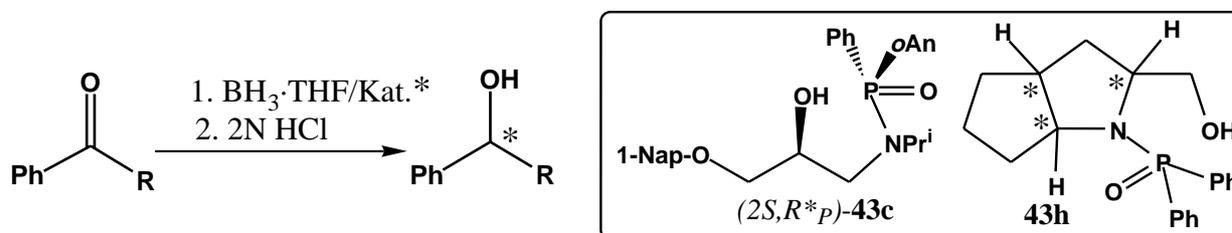
7.1.2.2 Katalytische enantioselektive Boranreduktion unsymmetrischer Ketone mit chiralen Phosphinamiden

Inspiziert durch die Arbeiten von *Wills et al.*^{81,134} werden auch einige der neu synthetisierten chiralen Phosphinamide aus dem Kapitel 5.2.1.1.1 auf ihre Eignung als homogene Reduktionskatalysatoren geprüft.

Das Procedere für die Ketonreduktion in Gegenwart der chiralen Phosphinamide (*all-R*)-**45a**, (*all-R*)-**45b** und (*all-R*)-**48**, (*all-R*)- und (*all-S*)-**43h** sowie (*2S, R_p^{*}*)-**43c** soll an dieser Stelle kurz beschrieben werden. Das jeweilige Phosphinamid wird - in Anlehnung an die Arbeitsvorschrift von *Wills et al.* - in abs. Toluol gelöst und bei -50°C mit einer 1 M BH₃-THF-Komplexlösung in THF versetzt. Danach wird auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann bis zum Sieden erhitzt (98°C) und über einen Zeitraum von 30 min. mit dem jeweiligen Keton, gelöst in abs. Toluol, versetzt, wobei die Reaktionstemperatur auf 102°C ansteigt. Die Reaktionslösung wird weitere 24 h unter Rückfluß gerührt und

schließlich unter Kühlung mit 2 N HCl hydrolysiert. Nach der extraktiven Aufarbeitung gemäß dem experimentellen Teil und einer Kurzwegdestillation wird der Produktalkohol erhalten. Das Enantiomerenverhältnis wird gaschromatographisch bestimmt.

Wie aus der **Tab. 23** ersichtlich, lassen sich mit den Verbindungen (*all-R*)- und (*all-S*)-**43h** sowie mit (*2S, R_p^{*}*)-**43c** nur Enantiomerenüberschüsse von maximal 8% *ee* erzielen.



Tab. 23 Enantioselektive Boranreduktion prochiraler Ketone in Gegenwart von 10 mol% der chiralen Phosphinamide (*2S, R_p^{*}*)-**43c** sowie (*all-R*)- und (*all-S*)-**43h**

Ansatz Nr.	Katalysator*	Temp. [°C]	chiraler Alkohol		
			R	chem. Ausb. [%]	<i>ee</i> [%] (Konfig.) ^{c)}
1b)	(<i>2S, R_p[*]</i>)- 43c	98-102	CH ₂ Cl	50	7 (<i>S</i>)
2b)	(<i>all-S</i>)- 43h	98-102	CH ₂ Cl	72	8 (<i>S</i>)
3a)	(<i>all-S</i>)- 43h	21	Me	95	1 (<i>R</i>)
4b)	(<i>all-R</i>)- 43h	98-102	Me	72	7 (<i>S</i>)

a) Synthese nach der AAV 24 des exp. Teils, b) Synthese nach der AAV 25 des exp. Teils, c) gaschromatographisch bestimmt. Die GC-Parameter sowie das Meßprogramm sind im Anhang aufgeführt.

Auch mit dem neuen Phosphinamid (*all-R*)-**48** lassen sich kaum nennenswerte Enantioselektivitäten erzielen. Bei der Boranreduktion von Acetophenon und *o*-Chloracetophenon in Gegenwart von 10 mol% (*all-R*)-**48** (gemäß der AAV 24) wird (*S*)-1-Phenylethanol lediglich mit 3% *ee* und (*R*)-2-Chlor-1-phenylethanol mit 5% *ee* erhalten. Bei der Reduktion von Acetophenon mit 10 mol% (*all-R*)-**45a** bzw. (*all-R*)-**45b** nach der AAV 22 wird überhaupt keine Induktion beobachtet. Ansätze zur Erklärung der geringen Enantioselektivität beim Einsatz chiraler Phosphinamide in der katalytischen Boranreduktion werden im Kapitel 7.1.2.4 behandelt.

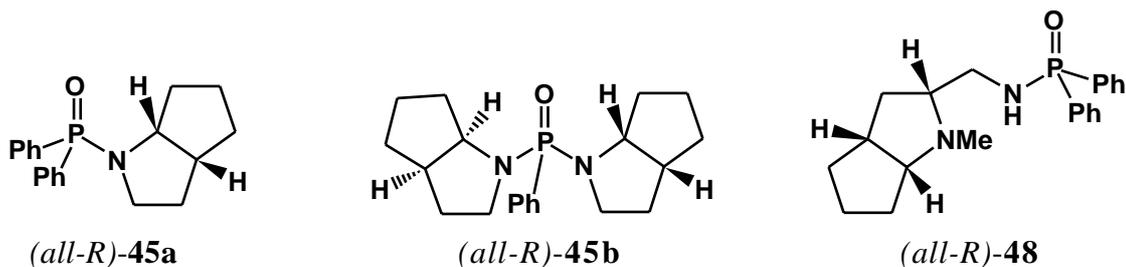


Abb. 76 In der katalytischen enantioselektiven Boranreduktion prochiraler Ketone getestete chirale Phosphoramidate.

7.1.2.3 Anwendung der neuen Organophosphorkatalysatoren zur Synthese pharmazeutisch wichtiger Intermediate

7.1.2.3.1 Darstellung der pharmazeutisch wichtigen Schlüsselsubstanzen (*R*)- und (*S*)-3-Chlor-1-phenylpropanol

Die hochselektiven Norepinephrine bzw. Serotonin-Reuptake-Inhibitoren¹³⁷ Tomoxetin, Fluoxetin und Nisoxetin mit einer Aryloxyphenylpropylamin-Substruktur gehören zu den wichtigsten Pharmazeutika für die Behandlung von psychischen Störungen wie Depressionen, Angstzuständen und Alkoholismus sowie von Eßstörungen (Fettleibigkeit, Magersucht)¹³⁸. Da sich die einzelnen Enantiomere dieser drei Pharmazeutika hinsichtlich ihrer pharmakologischen Wirkung, ihres Verhaltens im Stoffwechsel und des Ausmaßes ihrer pharmakologischen Wirkung voneinander unterscheiden, ist es sinnvoll die Substanzen in enantiomerenreiner Form zu synthetisieren. Als Beispiel sei das (*R*)-Tomoxetin angeführt, das neunmal wirksamer als sein (*S*)-Enantiomer ist¹³⁹.

Aufgrund dieser Fakten haben sich in den letzten zehn Jahren mehrere Arbeitsgruppen dem Problem der stereoselektiven Synthese dieser Pharmawirkstoffe angenommen. Die Darstellung der für diese Wirkstoffe notwendigen, enantiomerenreinen Synthesebausteine gelingt dabei durch enantioselective Epoxidierung¹⁴⁰ oder chemische^{138,139,141} und chemoenzymatische¹⁴² Reduktion geeigneter Precursor.

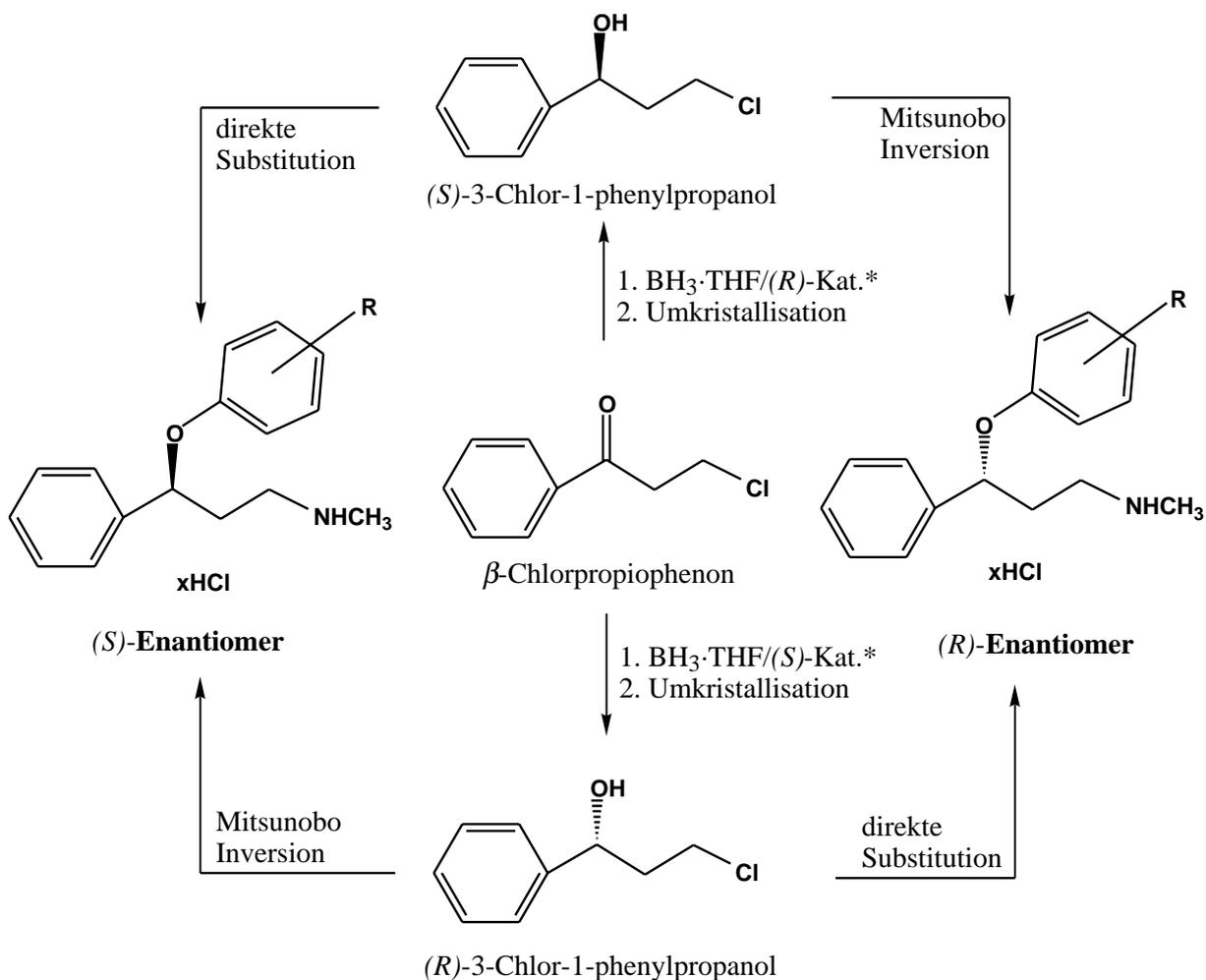


Abb. 77 Synthese der Schlüsselsubstanzen (*R*)- und (*S*)-3-Chlor-1-phenylpropanol¹⁴³ und anschließende Gewinnung der Antidepressiva Tomoxetin ($\text{R} = 2\text{-CH}_3$), Fluoxetin ($\text{R} = 4\text{-CF}_3$) und Nisoxetin ($\text{R} = 2\text{-OCH}_3$).

Das große pharmazeutische Interesse, Arzneimittel künftig in enantiomerenreiner Form zu applizieren, ist der Anlaß die neuen Katalysatoren ($R_p^*, 8aS$)-**34e**, ($R_p, 3aS$)- und ($S_p, 3aS$)-**34f**, ($R_p, 3aS$)-**34g** und ($all\text{-}S, S_p^*$)-**41a** in der Reduktion von β -Chloropropiophenon zu testen.

Erfreulicherweise liefern alle fünf Chiralica den korrespondierenden Alkohol bereits als Rohprodukt mit moderaten (46% *ee* bei Verwendung von nur 1 mol% ($R_p, 3aS$)-**34f**, Ansatz 4) bis sehr guten (93% *ee* des Rohproduktes beim Einsatz von 10 mol% ($R_p, 3aS$)-**34f**, Ansatz 2) Enantiomerenüberschüssen. Die Enantiomerenreinheiten lassen sich in allen Fällen leicht durch einmaliges Umkristallisieren auf hervorragende 97 bis >99% *ee* steigern. Das beste Resultat (Ansatz 2) wird auch bei diesem aromatischen Keton mit dem bewährten Auxiliar ($R_p, 3aS$)-**34f** erzielt. Beim

Einsatz des Katalysators (*all-S*, S_p^*)-**41a** wird der (*S*)-konfigurierte Alkohol gebildet; alle anderen Chiralica liefern das (*R*)-3-Chlor-1-phenylpropanol. Mit Hilfe der neuen Phosphorkatalysatoren lassen sich also beide Enantiomere des 3-Chlor-1-phenylpropanols herstellen. Aus dem (*S*)-3-Chlor-1-phenylpropanol kann nun durch eine direkte Substitution oder aus dem (*R*)-3-Chlor-1-phenylpropanol durch eine *Mitsunobo Inversion*^{138,142c,144} - je nach Art des Restes - das (*S*)-Fluoxetin-, (*S*)-Tomoxetin- oder (*S*)-Nisoxetin-Hydrochlorid dargestellt werden. In analoger Weise kann auch die (*R*)-Form dieser Pharmazeutika gewonnen werden.

Tab. 24 Katalytische enantioselektive Boranreduktion von β -Chlorpropiophenon mit den chiralen P-Oxiden (R_p^* , *8aS*)-**34e**, (R_p , *3aS*)- und (S_p , *3aS*)-**34f**, (R_p , *3aS*)-**34g** und (*all-S*, S_p^*)-**41a**

Ansatz Nr.	Katalysator*	Kat.*-Konz. [mol%] ^{e)}	Temp. [°C]	3-Chlor-1-phenylpropanol ^{a)}			
				chem. Ausb. [%]	<i>ee</i> ^{b,d)} [%]	<i>ee</i> ^{c,d)} [%]	bevorz. Konfig.
1	(R_p^* , <i>8aS</i>)- 34e	10	65	95 ^{b)} (60 ^{c)})	68	97	<i>R</i>
2	(R_p , <i>3aS</i>)- 34f	10	23	94 ^{b)} (73 ^{c)})	93	>99	<i>R</i>
3	(R_p , <i>3aS</i>)- 34f	2	22	95 ^{b)} (59 ^{c)})	67	>99	<i>R</i>
4	(R_p , <i>3aS</i>)- 34f	1	22	97 ^{b)} (40 ^{c)})	46	>99	<i>R</i>
5	(S_p , <i>3aS</i>)- 34f	10	22	93 ^{b)} (43 ^{c)})	55	>99	<i>R</i>
6	(R_p , <i>3aS</i>)- 34g	10	65	95 ^{b)} (62 ^{c)})	79	>99	<i>R</i>
7	(<i>all-S</i> , S_p^*)- 41a	10	23	94 ^{b)} (59 ^{c)})	69	97	<i>S</i>

a) Synthese nach der AAV 27 (s. im exp. Teil), b) die Angaben beziehen sich auf das Rohprodukt, c) nach einmaligem Umkristallisieren, d) durch HPLC-Analyse an chiraler Phase bestimmt. Die HPLC-Parameter sowie das Meßprogramm sind im Anhang dieser Arbeit aufgeführt, e) bezogen auf die eingesetzte Menge β -Chlorpropiophenon.

7.1.2.3.2 Darstellung von (*S*)- bzw. (*R*)-2-Benzyloxy-5-(2-brom-1-hydroxyethyl)benzoesäuremethylester - ein Baustein zur Synthese des Wirkstoffes Salmeterol

Salmeterol (Serevent[®]) ist ein sehr leistungsfähiger β -Agonist, der zur Therapie von Asthma und chronischer Bronchitis eingesetzt wird. Bisher sind in der Literatur bzw. in Patenten erst drei Synthesen beschrieben, die zum enantiomerenreinen Salmeterol führen. Der erste Syntheseweg beinhaltet eine Racematspaltung um zu dem intermediär auftretenden chiralen Oxiran (*R*)-**77** zu gelangen¹⁴⁵. Bei der zweiten Methode wird die achiralen Verbindung **75** mit einem chiralen Auxiliar umgesetzt. Der Nachteil dieses Reaktionsweges ist eine geringe chemische Ausbeute und

die Zerstörung des chiralen Auxiliars bei der nachfolgenden Hydrierung¹⁴⁶. Der dritte Weg wurde von *Helquist et al.*¹⁴⁷ vorgestellt. Sie führten die in der **Abb. 78** dargestellten Reaktionsschritte durch. In dem zentralen enantioselektiven Syntheseschritt setzten sie als Reduktionskatalysator das Oxazaborolidin des (*R*)- α,α -Diphenyl-2-pyrrolidinmethanols ein und erhielten dadurch den (*R*)-2-Benzyloxy-5-(2-brom-1-hydroxyethyl)benzoesäuremethylester (*R*)-**76** mit einer Enantiomerenreinheit von mindestens 94% *ee*. Nach vier weiteren Reaktionsschritten konnten sie das (*R*)-Salmeterol in guten chemischen Ausbeuten und mit einer Enantiomerenreinheit von 92% *ee* isolieren. Die Enantiomerenreinheit lässt sich durch Kristallisation des Salzes von (*R*)-Salmeterol mit Hydroxynaphthoesäure aus Essigsäureethylester/*n*-Hexan auf >99.9% *ee* optimieren.

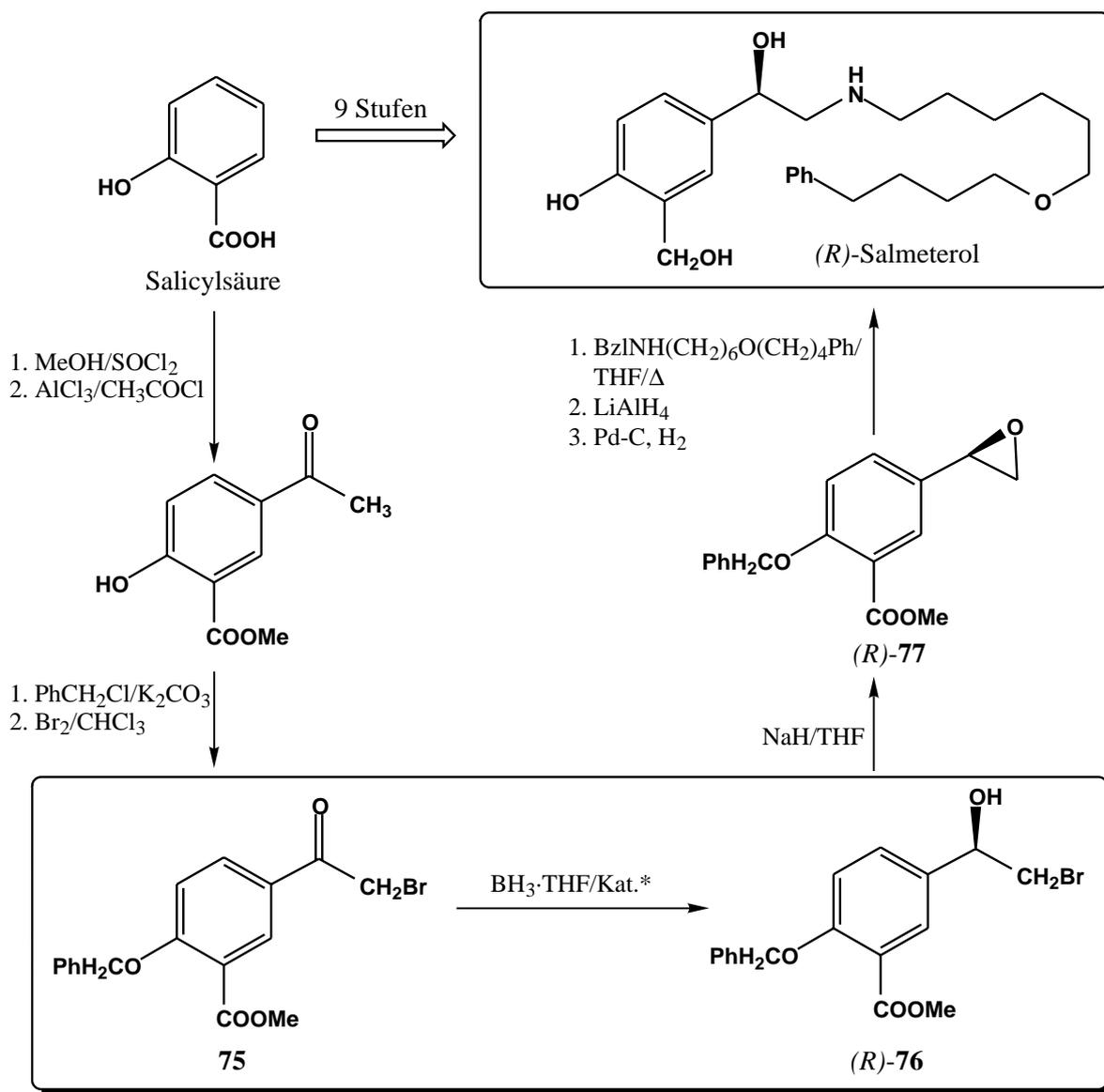


Abb. 78 Neunstufige Synthese des Wirkstoffes (*R*)-Salmeterol aus Salicylsäure¹⁴⁷.

In diesem Abschnitt soll die induktive und katalytische Fähigkeit der neuen Phosphorkatalysatoren (R_p^* , $8aS$)-**34e**, (R_p , $3aS$)-**34f**, (R_p , $3aS$)-**34g**, (all - S , R_p)-**34h** und (all - S , S_p^*)-**41a** in der Reduktion des 2-Benzyl-5-(2-bromacetyl)benzoesäuremethylesters **75** untersucht werden.

Die **Tab. 25** beinhaltet die chemischen Ausbeuten und *ee*-Werte der Rohprodukte (*R*)- und (*S*)-**76**, die bei diesen Reduktionen erhalten werden. Der Tabelle ist zu entnehmen, daß mit den Katalysatoren **34e-h** und **41a** sowohl die Darstellung des (*R*)-2-Benzyl-5-(2-brom-1-hydroxyethyl)benzoesäuremethylesters (*R*)-**76** als auch des (*S*)-Bromhydrins (*S*)-**76** in guter Enantiomerenreinheit (bis 87% *ee*) möglich ist. Die geringste Enantioselektivität wird bei der Boranreduktion mit 10 mol% des tricyclischen Auxiliars (all - S , R_p)-**34h** (Ansatz 5) beobachtet. Das P-Oxid (all - S , S_p^*)-**41a** liefert beim Einsatz von 10 mol% in der Reduktion des Esters **75** das (*R*)-Bromhydrin (*R*)-**76** mit einem Enantiomerenüberschuß von 79% *ee*. Eine Erhöhung der Katalysatorkonzentration auf 50 mol% führt nur noch zu einer geringfügigen Erhöhung der Enantiomerenreinheit auf 87% *ee*. Insgesamt sind die in dieser Arbeit beobachteten Enantioselektivitäten bei der Reduktion des Bromketons **75** mit den chiralen P-Oxiden **34e-h** und **41a** etwas niedriger als bei der Boranreduktion der einfachen Ketone wie Acetophenon, ω -Chloracetophenon und β -Chlorpropiophenon.

Tab. 25 Katalytische enantioselektive Boranreduktion des Esters **75** mit den chiralen P-Oxiden (R_p^* , $8aS$)-**34e**, (R_p , $3aS$)-**34f**, (R_p , $3aS$)-**34g**, (all - S , R_p)-**34h** und (all - S , S_p^*)-**41a**

Ansatz Nr.	Katalysator	Kat.-Konz. [mol%] ^{f)}	Temp. [°C] ^{d)}	Bromhydrin 76	
				chem. Ausb. [%] ^{b)}	<i>ee</i> [%] ^{b,c)} (Konfig.)
1	74^{e)}	10	25	93	1 (<i>R</i>)
2	(R_p^* , $8aS$)- 34e	10	65	99	75 (<i>S</i>)
3	(R_p , $3aS$)- 34f	10	RT	96	82 (<i>S</i>)
4	(R_p , $3aS$)- 34g	10	65	98	82 (<i>S</i>)
5	(all - S , R_p)- 34h	10	RT	94	24 (<i>S</i>)
6	(all - S , S_p^*)- 41a	10	RT	91	79 (<i>R</i>)
7	(all - S , S_p^*)- 41a	50	RT	93	87 (<i>R</i>)

a) Synthese nach der AAV 28 des experimentellen Teils, b) die Angaben beziehen sich auf das Rohprodukt, c) durch HPLC-Analyse an chiraler Phase bestimmt. Die HPLC-Parameter und das Meßprogramm sind im Anhang (Kapitel 10) aufgeführt. d) RT = 20-22°C, e) siehe **Tab. 18**, f) bezogen auf die eingesetzte Menge 2-Benzyl-5-(2-bromacetyl)benzoesäuremethylester **75**.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, daß sich die im Rahmen der vorliegenden Arbeit neu synthetisierten 2-Phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-oxide **34** und 2-Phenyl-1,3,2-diazaphospholidin-2-oxide **41** hinsichtlich ihrer katalytischen und induktiven Fähigkeit in der enantioselektiven Boranreduktion von einfachen aromatischen Ketonen, wie Acetophenon und ω -Chloracetophenon, als auch von pharmazeutisch wichtigen Schlüsselketonen, wie β -Chlorpropiofenon und 2-Benzyloxy-5-(2-bromacetyl)benzoesäuremethylester, zu den entsprechenden (*R*)- oder (*S*)-Alkoholen als äußerst effektiv erweisen. Diese Phosphorkatalysatoren stellen somit eine echte Alternative zu den herkömmlichen Liganden für die homogenkatalysierte Ketonreduktion mit Boran dar. Künftig sollen 2-Alkyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-oxide bzw. 2-Alkyl-1,3,2-diazaphospholidin-2-oxide, wobei der Alkylrest eine Methyl- oder Ethylgruppe sein sollte, synthetisiert und in der Ketonreduktion getestet werden. Besonders mit diesen Katalysatoren werden, wie im folgenden Subkapitel erläutert wird, noch bessere Resultate erwartet.

7.1.2.4 Mechanismus der enantioselektiven Boranreduktion von Ketonen mit chiralen Organophosphorkatalysatoren - Erklärungsansätze

Da es sich bei der Boranreduktion prochiraler Ketone mit optisch aktiven Phosphorkatalysatoren um ein sehr junges Forschungsgebiet handelt, liegen erst wenige Ansätze zur Aufklärung des Reaktionsmechanismus vor.

Buono et al.³² verwendeten, wie bereits erwähnt, in der Ketonreduktion unter anderem das sehr effektive 2-Phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-oxid (*R_P,3*a*S*)-**F** (Abb. 79). Mit Hilfe der ³¹P-NMR-Spektroskopie konnten sie zeigen, daß unter den experimentellen Bedingungen der fünf-gliedrige Oxazaphospholidin-Ring unter Erhalt der P-N-Bindung geöffnet wird. Als katalytisch wirksame Spezies kommen demnach das Oxazaphospholidin-2-oxid (*R_P,3*a*S*)-**F** und Borankomplexe des (*2S*)-Hydroxymethyl-1-P-phenylphosphinsäureamid-pyrrolidin (*2S*)-**N** in Frage. Zur Bestätigung dieser Annahme stellte die Arbeitsgruppe Borankomplexe der Verbindung (*2S*)-**N** her, indem sie das 1,3,2-Oxazaphospholidin-2-oxid (*R_P,3*a*S*)-**F** mit einem Überschuß an Boran behandelten. Mit 2 mol%, des auf diese Weise dargestellten Komplexes, konnten sie in einem Vorversuch, d.h. ohne jegliche Optimierung, das 2-Chlor-1-phenylethanol bereits mit einer Enantiomerenreinheit von 80% *ee* synthetisieren (vgl. hierzu Kap. 7.1.2.1: Der Einsatz von 2 mol% (*R_P,3*a*S*)-**F** führt zum (*S*)-2-Chlor-1-phenylethanol mit 94% *ee*). Angaben zur Stereochemie am Phosphoratom des ringgeöffneten Derivats (*2S*)-**N** wurden von *Buono* et al. in der Veröffentlichung nicht gemacht.

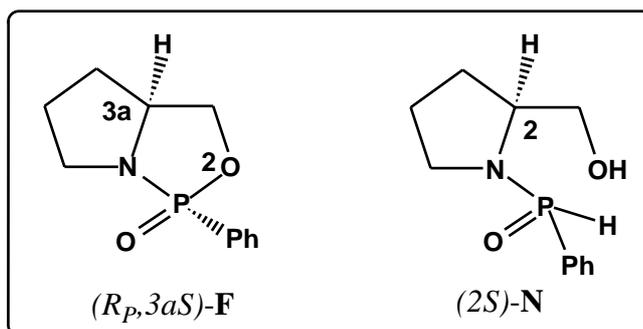


Abb. 79 Hypothetische Spezies der homogenen Katalyse.

Die ersten von *Wills* et al.⁸¹ durchgeführten Boranreduktionen prochiraler Ketone und Erklärungsansätze zum Reaktionsmechanismus erfolgten unter Verwendung chiraler Phosphinamide der Art (*R*)-**L** (**Abb. 71**). Das Team von *Wills* nahm für die Reaktion den in der **Abb. 80** gezeigten Katalysezyklus an, in dem der einleitende Reaktionsschritt die Koordination eines Boranmoleküls an das Sauerstoffatom des Phosphinamids ist. Danach kommt es zu einer Wechselwirkung zwischen dem Keton und dem elektronenarmen Phosphoratom. In dieser Chelatstruktur erfolgt der Hydridtransfer und anschließend die Dissoziation des Alkoxyboran-Komplexes, wobei das Phosphinamid für einen neuen Katalyseschritt frei wird.

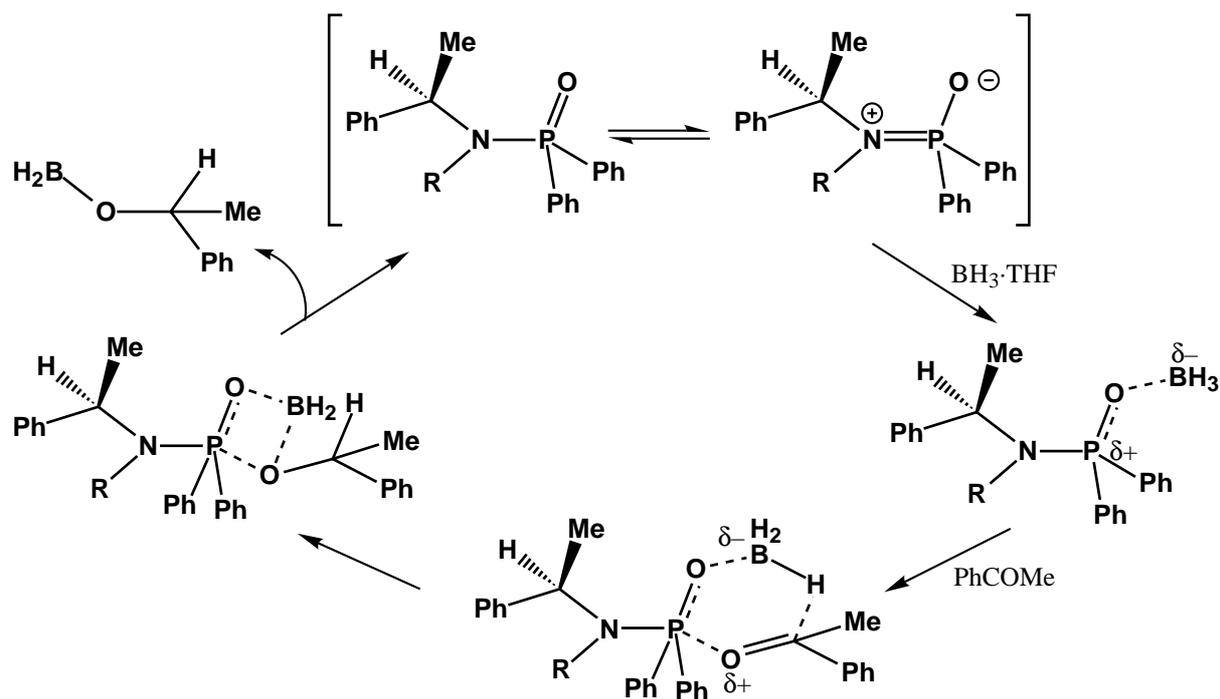


Abb. 80 Hypothetischer Katalysezyklus der Ketonreduktion in Gegenwart eines chiralen Phosphinamids.

Detaillierte Synthese- und Computerstudien deuten darauf hin, daß die Phosphinamid-Boran-Wechselwirkung sehr stark im Vergleich zu der wesentlich schwächeren nachfolgenden Ketonwechselwirkung ist. Die Ursache hierfür ist wahrscheinlich der große sterische Andrang am Phosphoratom. *Wills* et al. setzten daraufhin durch Grignard-Reagenzien geöffnete Phosphinamide (z. B. (*S*)-**M** mit R = Ph und R¹, R² = Me, **Abb. 72**) als Katalysatoren ein, die neben der Phosphinamid-Einheit noch eine Hydroxylgruppe besitzen. Diese Verbindungen verfügen nach der Reaktion mit Boran über eine weitere elektrophile Koordinationsstelle für das Keton und sollten daher gegenüber Verbindungen ohne eine zweite funktionelle Gruppe effektivere Katalysatoren sein. *Wills* et al. führten deshalb mit dem unterschiedlich substituierten Phosphinamid (*S*)-**M** enantioselektive Boranreduktionen durch. Sie erhielten auf diesem Weg tatsächlich bessere Enantioselektivitäten und stellten fest, daß das Substitutionsmuster am P-Atom eine ausschlaggebende Rolle spielt. So liefert der am Phosphoratom diphenylierte Katalysator unter gleichen Reaktionsbedingungen geringere *ee*-Werte als das dimethylierte Chiralicum. Die *ee*-Werte des am P-Atom methylphenylsubstituierten Katalysators lassen sich dazwischen anordnen.

Wills et al. vermuten, daß aus einem Phosphinamid wie z. B. (*S*)-**M**, das also zusätzlich zu der Phosphinamid-Einheit eine Hydroxylgruppe trägt, und Boran zunächst der Komplex **I** gebildet wird, der anschließend in Gegenwart von weiterem Boran und dem Keton in einen Donor-Akzeptor-Komplex **II** übergeht (**Abb. 81**).

Die Überlegungen von *Wills* et al. zum möglichen Mechanismus der Katalyse mit chiralen Phosphinamiden lassen sich mit den oben aufgeführten Ergebnissen der Katalysatoren (*all-R*)-**45a,b** und (*all-R*)-**48** (Kap. 7.1.2.2), die über keine zweite funktionelle Gruppe verfügen, im Einklang bringen. Die sehr geringen Enantiomerenüberschüsse in den *sek.* Produktalkoholen, zum Teil verlaufen die Reduktionen sogar unselektiv, lassen sich demnach auf einen großen sterischen Andrang am Phosphoratom der chiralen Phosphinamide und damit verbunden einer schwachen Ketonwechselwirkung zurückführen.

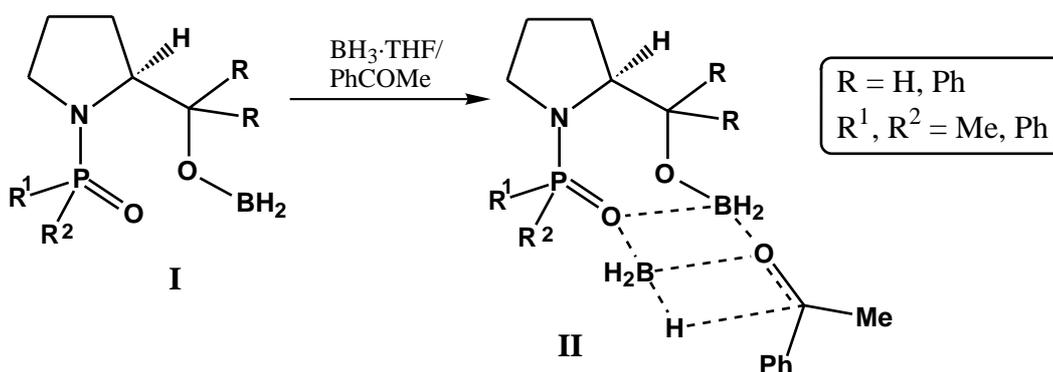


Abb. 81 Am Katalysezyklus möglicherweise beteiligte Spezies.

Die Annahmen von *Buono* und *Wills* zur Aufklärung des Katalysemechanismus sind miteinander vereinbar. Auch die in dieser Arbeit mit den neuen Phosphorkatalysatoren **34** und **43** erzielten Ergebnisse stimmen gut mit diesen Erklärungsansätzen überein. Während sich mit den optisch aktiven Phosphinamiden **43c** und **43h** nur aromatische Alkohole mit geringer Enantiomerenreinheit darstellen lassen (**Tab. 23**), können mit den bi- und tricyclischen 2-Phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-oxiden **34e-h** moderate bis exzellente *ee*-Werte erzielt werden (**Tab. 19-21, 24** und **25**). Anhand der Beispiele (*all-R,Sp*)-**34h** und (*all-R*)-**43h** sollen die Gründe, die wahrscheinlich für die unterschiedliche induktive Fähigkeit dieser Chiralica verantwortlich sind, verdeutlicht werden.

Mit dem P-Oxid (*all-R,Sp*)-**34h**, dessen katalytisch wirksamen Spezies laut *Buono* et al. unter den Reaktionsbedingungen vermutlich das (*all-R,Sp*)-**34h** und Borankomplexe des geöffneten Oxazaphospholidin-Ringes (*1R,3R,5R*)-**78a** sind, läßt sich das (*S*)-1-Phenylethanol in 39% *ee* darstellen. Demgegenüber wird mit der durch eine Grignard-Reaktion geöffneten, am P-Atom diphenylierten Verbindung (*all-R*)-**43h** das (*S*)-1-Phenylethanol mit einem Enantiomerenüberschuß von nur 7% *ee* erhalten. Der Grund für die geringe Enantioselectivität beim Einsatz von (*all-R*)-**43h** könnte, nach dem Erklärungsansatz von *Wills* et al., die große sterische Hinderung am P-Atom, verursacht durch die beiden Phenylgruppen, sein. Bessere Auxiliare als (*all-R, Sp*)-**34h** bzw. (*1R,3R,5R*)-**78a** und (*all-R*)-**43h** sollten demnach die Verbindung (*all-R,Sp*)-**34i** bzw. das geöffnete Derivat (*1R,3R,5R*)-**78b** oder die dimethylierte Verbindung (*all-R*)-**43i** (ggf. durch zwei Phenylgruppen am Hydroxykohlenstoffatom stabilisiert) sein. Aussagen über die Verhältnisse am P-Atom des vermutlich *in situ* auftretenden Derivats (*1R,3R,5R*)-**78a** und dessen induktiver Einfluß können derzeit nicht gemacht werden.

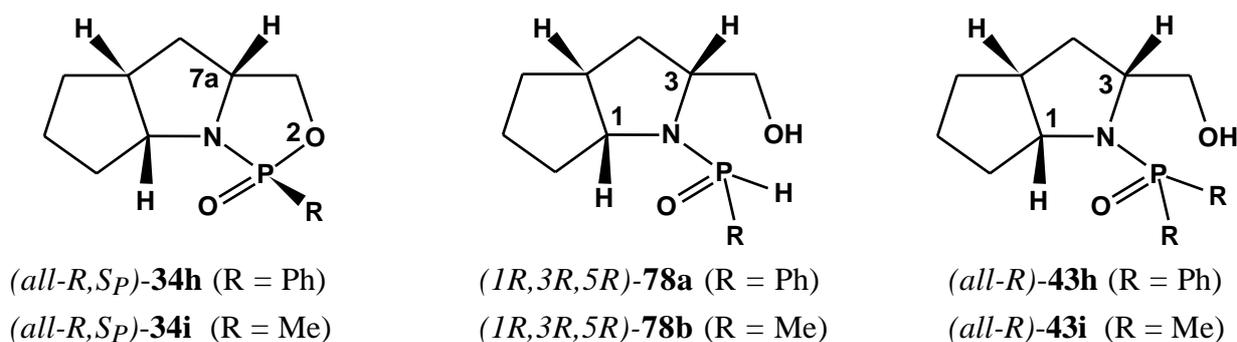


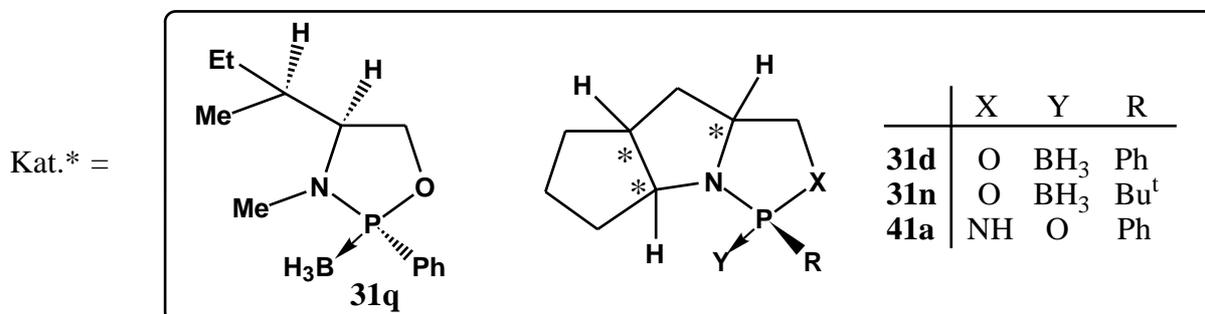
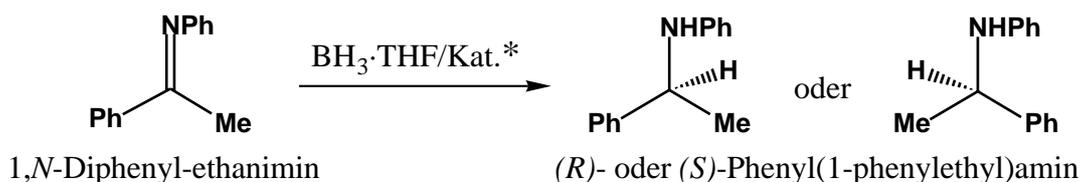
Abb. 82 Potentielle katalytisch wirksame Spezies.

Zukünftig sollen potentielle Katalysatoren wie z. B. (*all-R,Sp*)-**34i** und (*all-R*)-**43i** synthetisiert und in der katalytischen enantioselectiven Boranreduktion prochiraler Ketone getestet werden.

7.2 Katalytische enantioselektive Boranreduktion prochiraler Ketimine mit Organophosphorkatalysatoren

Während die stereoselektive C=O-Reduktion prochiraler Ketone zur Gewinnung optisch aktiver Alkohole ein recht intensiv erforschtes Gebiet darstellt, wurde die C=N-Reduktion prochiraler Imine bisher weniger gut untersucht¹⁴⁸. Über diese Syntheseroute sind verschiedene optisch aktive Amine zugänglich, deren große synthetische Bedeutung bereits im Kapitel 5.3.1 angesprochen wurde. Eine der praktischsten Methoden zur Darstellung von Aminen mit guten *ee*-Werten ist die stereoselektive Hydrierung von Ketiminen mit verschiedenen chiralen Katalysatoren¹⁴⁹. Der Literatur ist in diesem Zusammenhang jedoch auch zu entnehmen, daß bei der stereoselektiven Reduktion mit chiral modifizierten Hydridreagenzien bislang nur begrenzte Erfolge erzielt wurden^{148a,b} und eine Reihe chiraler Reduktionskatalysatoren selbst beim Einsatz in überstöchiometrischer Menge lediglich zu moderaten bis guten Enantioselektivitäten^{148c,e,150} führen. 1996 publizierten *Buono et al.*⁶⁵ erstmals über die Verwendung eines 2-Phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-Boran-Komplexes als chirales Auxiliar in der enantioselektiven Boranreduktion prochiraler Imine. Unter optimierten Reaktionsbedingungen (110°C, 10 mol% des Katalysators (*R_P*,5*S*)-**31b**, **Abb. 71**) erhielten sie bei der Reduktion des 1,*N*-Diphenyl-ethanimins das (*R*)-Phenyl(1-phenylethyl)amin mit 63% *ee*. Eine weitere Erhöhung der Katalysatorkonzentration führt zu einer Abnahme der Enantiomerenreinheit des *sek.* Amins.

Inspiziert durch die Arbeit von *Buono et al.* werden die 2-Phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-Boran-Komplexe (*all-R,S_P*)-**31d** und (*R_P*^{*},4*S*,1'*S*)-**31q**^{39a}, der 2-*tert.*-Butyl-1,3,2-oxazaphospholidin-Boran-Komplex (*all-R,S_P*)-**31n** sowie das 2-Phenyl-1,3,2-diazaphospholidin-2-oxid (*all-S,S_P*^{*})-**41a** in der enantioselektiven C=N-Reduktion getestet. Wie der **Tab. 26** zu entnehmen ist, wird mit dem tricyclischen Analogon (*all-R,S_P*)-**31d** des 1,3,2-Oxazaphospholidin-Boran-Komplexes (*R_P*,5*S*)-**31b** quasi keinerlei Enantioselektivität erzielt. Das beste Resultat (13% *op*) wurde beim Einsatz von 10 mol% (*all-R,S_P*)-**31n** erhalten. Insgesamt liegen die Ergebnisse jedoch unter den erhofften Erwartungen. Auch mit dem erstmalig in der Reduktion eines Ketimins eingesetzten 1,3,2-Diazaphospholidin-2-oxid (*all-S,S_P*^{*})-**41a** konnte nur ein geringer Enantiomerenüberschuß (7% *op*) verzeichnet werden.



Tab. 26 Enantioselective Boranreduktion des 1,*N*-Diphenyl-ethanimins in Gegenwart von 10 mol% der chiralen Auxiliare **31d,n,q** und **41a**

Katalysator*	Phenyl(1-phenylethyl)amin	
	chem. Ausb. [%] ^{a)}	<i>op</i> [%] (Konfig.) ^{b)}
<i>(all-R, S_P)</i> - 31d	89	1 (<i>R</i>)
<i>(all-R, S_P)</i> - 31n	87	13 (<i>S</i>)
<i>(R_P[*], 4<i>S</i>, 1'<i>S</i>)</i> - 31q	90	2 (<i>S</i>)
<i>(all-S, S_P[*])</i> - 41a	86	7 (<i>R</i>)

a) Synthese nach der AAV 29 (s. im exp. Teil), b) gemessen in Ethanol und bezogen auf $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +56.2$ ($c = 1.07$, EtOH) für *(R)*-Phenyl(1-phenylethyl)amin¹⁵¹.

7.3 Enantioselective Addition von Diethylzink an Aldehyde

Zu den grundlegenden Operationen in der organischen Chemie gehören neben der Umwandlung funktioneller Gruppen, der Oxidation und Reduktion auch die Knüpfung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen, dessen stereoselektive Variante in den vergangenen zwanzig Jahren intensiv erforscht wurde. Als sehr nützlich hat sich dabei die enantioselective Addition von Organometallverbindungen an Carbonylverbindungen herausgestellt¹⁵². Auf diese Weise werden zwei Schritte zugleich durchgeführt, und zwar die Synthese eines optisch aktiven Alkohols und die Veränderung des Kohlenstoffgerüsts der Verbindung¹⁵³. Die hierfür notwendige chirale Modifizierung von Organometallverbindungen kann auf zwei Arten geschehen. Entweder wird eine chirale, nicht

racemische Umgebung durch die Koordination aprotischer, optisch aktiver Lösungsmittelmoleküle oder Komplexbildungsreagenzien an das Metallzentrum eingeführt oder es wird eine Modifikation des Reagenz mit protischen chiralen Hilfsstoffen wie Alkoholen oder Aminen, die metallorganische Alkoxide bzw. Amide ergeben, durchgeführt. Röntgenstrukturanalysen und spektroskopische Untersuchungen zeigen, daß die sterischen und elektronischen Eigenschaften der chiralen Liganden einen erheblichen Einfluß auf die Struktur und Bindungspolarität der Organometallverbindungen¹⁵⁴ und damit auf die typischen Charakteristika metallorganischer Verbindungen, wie die Nucleophilie des Kohlenstoffrestes und die *Lewis*-Acidität des Metallzentrums, haben. Eine chirale Modifikation kann somit eine Erhöhung der Reaktivität und zugleich eine wirkungsvolle Steuerung des stereochemischen Reaktionsverlaufes bewirken. Der entscheidende Durchbruch bei der Entwicklung geeigneter Katalysatorsysteme gelang 1979 der Arbeitsgruppe von *Mukaiyama*^{24d}. Sie erreichten bei der Alkylierung von Benzaldehyd mit *n*-Butyllithium in Gegenwart eines von (*S*)-Prolin abgeleiteten 1,2-Diamins einen Enantiomerenüberschuß von 95%. 1983 berichtete *Oguni*¹⁵⁵ erstmals über die Anwendung von Dialkylzinkverbindungen für die katalytische enantioselective Alkylierung von Benzaldehyd. Ein Jahr später erkannten *Oguni* und *Omi*¹⁵⁶, daß auch bestimmte β -Aminoalkohole die Ethylierung von Benzaldehyd katalysieren. 1986 gelang der Arbeitsgruppe von *Noyori*¹⁵⁷ durch die Verwendung des vom Campher abgeleiteten, sterisch überfrachteten β -Di-alkylaminoalkohols (–)-3-*exo*-Dimethylaminoisoborneol [(–)-DAIB] eine hoehenantioselective Alkylierung. Die Umsetzung von Benzaldehyd mit Diethylzink in Gegenwart von 2 mol% (–)-DAIB bei 0 °C in abs. Toluol führt zum (*S*)-1-Phenyl-1-propanol in 98% *ee*.

In der nachfolgenden Zeit wurde eine Vielzahl von *tert*-Amino-*sek*-alkoholen und *tert*-Amino-*tert*-alkoholen¹⁵⁸ in der enantioselectiven Addition von Diethylzink-Reagenzien an Aldehyde getestet, die teilweise zufriedenstellende optische Ausbeuten liefern. Darüber hinaus kommen eine Fülle weiterer chiraler Auxiliare wie chirale Oxazaborolidine¹⁵⁹, optisch aktive 1,2-Diole¹⁶⁰ u.v.m. in der Diethylzink-Addition zum Einsatz^{158h,161}.

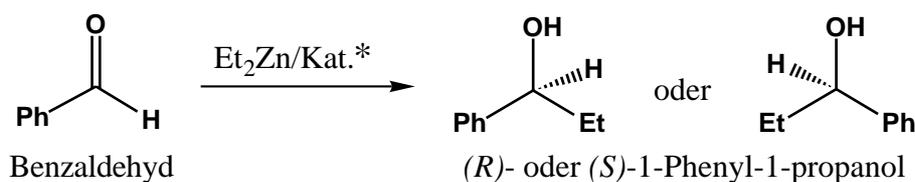
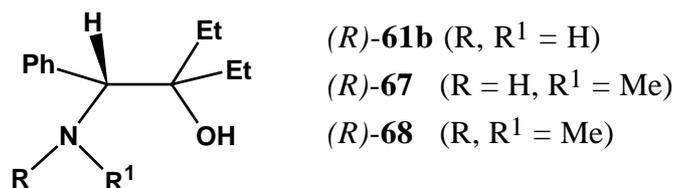


Abb. 83 Schematische Darstellung der katalytischen enantioselectiven Ethylierung von Benzaldehyd.

Die in dem Kapitel 6.1 vorgestellten neuen β -Aminoalkohole (*R*)-**61b**, (*R*)-**67** und (*R*)-**68** sollen im folgenden auf ihr stereoselektives Induktionspotential in der enantioselektiven Diethylzink-Addition an Benzaldehyd getestet werden.

Zur Durchführung der enantioselektiven Alkylierung wird unter Schutzgas zunächst der entsprechende β -Aminoalkohol in abs. Toluol gelöst und bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit einer 1.1M Diethylzink-Toluol-Lösung versetzt. Soll die Alkylierung in Gegenwart eines Lithiumalkoxids durchgeführt werden, so wird der Ligand zuerst mit einer äquimolaren Menge *n*-Butyllithium bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ in das Lithiumsalz überführt. Erst dann erfolgt die Zugabe des Diethylzinks. In beiden Fällen wird die Reaktionslösung dann auf Raumtemperatur erwärmt, weitere 30 min. gerührt und schließlich auf die gewünschte Reaktionstemperatur gebracht. Nun wird das in abs. Toluol gelöste Benzaldehyd zugetropft, wobei sich die Reaktionslösung tief gelb färbt. Die Färbung ist auf die Bildung einer reversiblen Donor-Akzeptor-Wechselwirkung zwischen dem Aldehyd und Diethylzink zurückzuführen^{97a}. Sie verschwindet in der Regel mit fortschreitender Reaktion. Es wird 4 Stunden bei der jeweiligen Reaktionstemperatur und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Aufarbeitung gemäß der Vorschrift im experimentellen Teil wird das optisch aktive 1-Phenyl-1-propanol rektifiziert und zur Berechnung der optischen Ausbeute der Drehwert gemessen.

Die Tabelle 27 zeigt, daß beim Einsatz der β -Aminoalkohole (*R*)-**61b**, (*R*)-**67** und (*R*)-**68** sowie deren korrespondierenden Lithiumalkoxide Li-(*R*)-**67** und Li-(*R*)-**68** stets das (*S*)-konfigurierte 1-Phenyl-1-propanol im Überschuß gebildet wird. Der mit einer primären Aminogruppe ausgestattete Aminoalkohol (*R*)-**61b** führt zum *sek.* Alkohol mit geringer optischer Reinheit (27 und 34% *ee*). Eine Steigerung der *op*-Werte läßt sich durch Mono- und noch besser durch Dimethylierung des Stickstoffatoms erreichen (44 bzw. 80% *ee*). Die Lithiierung der Katalysatoren (*R*)-**67** und (*R*)-**68** läßt die Induktionswirkung zusätzlich ansteigen (81 bzw. 96% *ee*). Die erhöhte Stereoselektivität beim Einsatz der lithiierten Katalysatoren im Vergleich zu den freien Basen wird z. B. von *Soai*^{97b} und *Corey*¹⁶² durch das HSAB-Prinzip plausibel erklärt. Demnach ist das Lithiumkation eine härtere Säure als Zink, wodurch das Kation den Sauerstoff (harte Base) des Aldehyds leichter koordinieren kann. Diese Koordination kontrolliert wahrscheinlich den stereochemischen Verlauf der Reaktion, d. h. begrenzt die Anzahl der möglichen Übergangszustände und führt somit letztlich zu höheren Enantioselektivitäten. Der monomethylierte Katalysator (*R*)-**67** und das entsprechende Lithiumsalz Li-(*R*)-**67** liefern bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ die besseren Resultate, was der empirischen Regel, wonach die Stereoselektivität von katalytischen Reaktionen bei niedrigen Temperaturen am größten ist, entspricht.



Tab. 27 Enantioselektive Addition von Diethylzink an Benzaldehyd unter Verwendung von 10 mol% der β -Aminoalkohole (*R*)-**61b**, (*R*)-**67** und (*R*)-**68** sowie deren Lithiumsalze Li-(*R*)-**67** und Li-(*R*)-**68**

AAV ^{a)}	Katalysator	Temp.[°C]	<i>(S)</i> -1-Phenyl-1-propanol		
			chem. Ausb. [%]	$[\alpha]_D^{20}$ (c) ^{b)}	op [%] ^{c)}
30	(<i>R</i>)- 61b	0	54	-15.6 (6.13)	32
30	(<i>R</i>)- 61b	-20	51	-13.1 (6.10)	27
30	(<i>R</i>)- 67	+20	52	-16.4 (6.09)	34
30	(<i>R</i>)- 67	0	62	-20.4 (6.12)	42
30	(<i>R</i>)- 67	-20	49	-21.4 (6.11)	44
31	Li-(<i>R</i>)- 67	0	65	-36.9 (6.12)	76
31	Li-(<i>R</i>)- 67	-20	60	-39.2 (6.10)	81
30	(<i>R</i>)- 68	+20	73	-38.9 (6.06)	80
31	Li-(<i>R</i>)- 68	+20	80	-46.5 (6.15)	96

a) Die Ziffern verweisen auf die allgemeinen Arbeitsvorschriften im experimentellen Teil, b) gemessen in Chloroform, c) bezogen auf $[\alpha]_D^{20} = -47.6$ (c = 6.11, CHCl₃) für (*S*)-1-Phenyl-1-propanol mit 98% *ee*¹⁶³.

7.3.1 Mechanismus der enantioselektiven katalytischen Diethylzink-Addition

Monomere Dialkylzink-Reagenzien sind *sp*-hybridisiert, haben eine lineare Geometrie und sind, bedingt durch die unpolare Organo-Metall-Bindung, inert gegenüber Carbonylverbindungen¹⁶⁴. Die Bindungspolarität lässt sich jedoch erhöhen, indem man durch elektronenziehende Substituenten eine gewinkelte Anordnung erzeugt¹⁶⁵. Die bindenden Zink-Hybridorbitale weisen dann einen erhöhten *p*-Charakter auf, wodurch der Donorcharakter der Alkylgruppe erhöht wird und der Akzeptorcharakter am Zinkatom stärker ausgeprägt ist. Die in diesem Abschnitt eingesetzten optisch aktiven β -Aminoalkohole rufen eine solche Störung der linearen Anordnung monomerer Dialkylzink-Reagenzien hervor und führen somit zu einer Erhöhung der Reaktivität gegenüber Carbonylsubstraten.

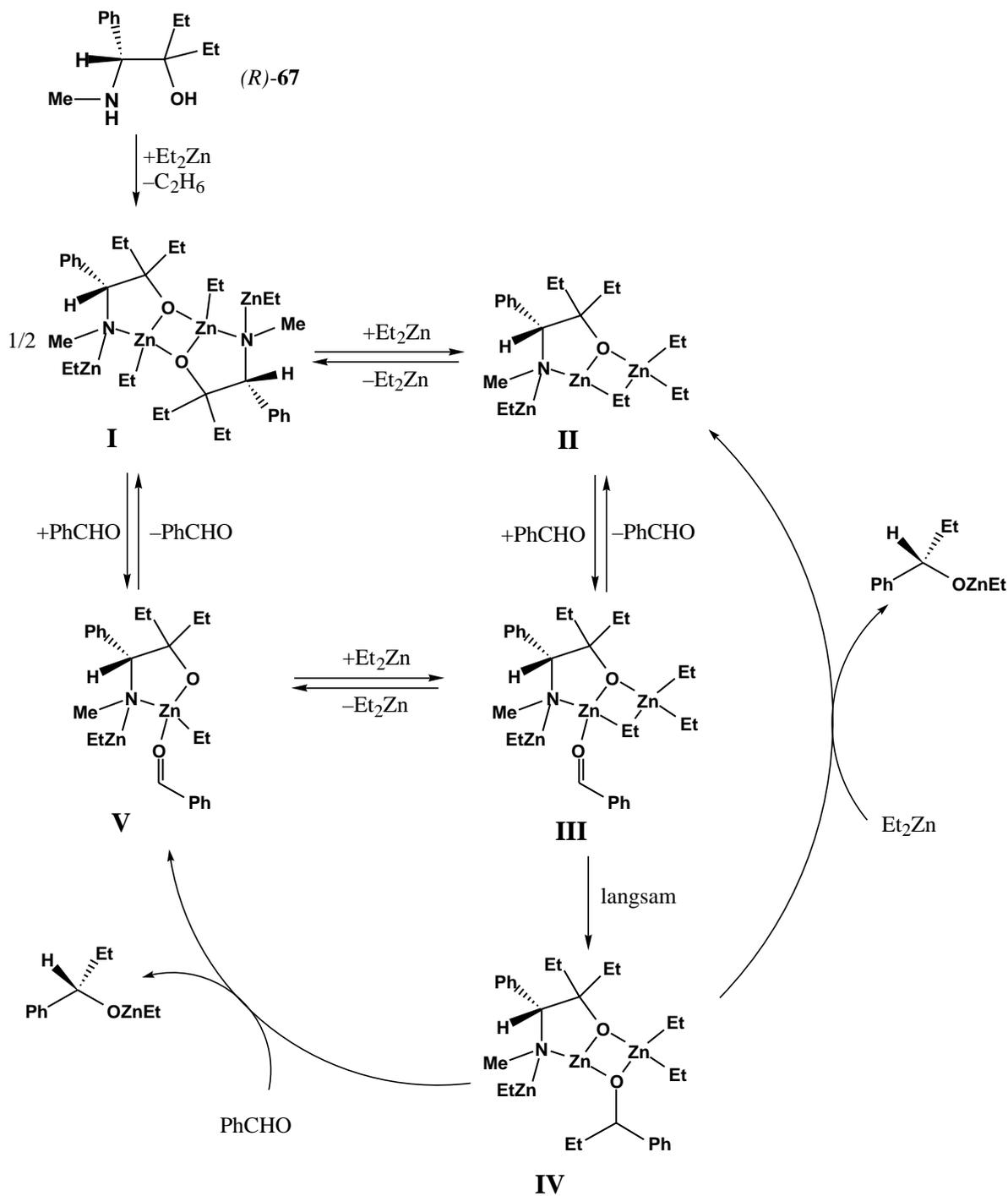


Abb. 84 Möglicher Mechanismus der enantioselektiven Addition von Diethylzink an Benzaldehyd.

In der Abbildung 84 ist der hypothetische Mechanismus der Diethylzink-Addition an Benzaldehyd anhand des Katalysators (*R*)-**67** wiedergegeben. Dieser Mechanismus beruht im wesentlichen auf ¹H- und ¹³C-NMR-Studien, Röntgenstrukturanalysen, Molmassenbestimmungen und kinetischen Messungen von *Noyori et al.*^{97a,166}.

Im ersten Reaktionsschritt bildet sich aus zwei Molekülen des optisch aktiven Katalysators (*R*)-**67** und Diethylzink ein dimerer Zinkkomplex **I**, der durch Einwirkung von weiterem Diethylzink in das eigentlich selektive Ethylierungsreagenz **II** aufgespalten wird. Der katalytisch aktive Komplex **II** koordiniert zunächst ein Molekül Benzaldehyd (**III**), das dann im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt durch eine intramolekulare Übertragung einer Alkylgruppe stereoselektiv ethyliert wird. Die Freisetzung des Alkylierungs-Katalysators gelingt durch Einwirkung weiterer Moleküle Benzaldehyd auf den β -Aminoalkohol-Zink-Alkoxid-Komplex **IV**. Dabei wird das chirale Zinkalkoxid abgespalten und Benzaldehyd zur Ethylierung koordiniert (**V**). Der Katalysezyklus schließt sich durch die Reaktion von **V** mit Diethylzink, wodurch die reaktive Spezies **III** erneut zur Verfügung steht.

7.4 Katalytische enantioselektive Addition von Trimethylsilylcyanid an Aldehyde unter Verwendung chiraler SchiffBase-Titanisopropanolat-Komplexe

Neben chiralen Alkoholen und Aminen, auf deren große Bedeutung für die organische Chemie schon ausführlich in den vorangegangenen Kapiteln eingegangen wurde, stellen optisch aktive Cyanhydrine eine weitere Gruppe nützlicher Synthesebausteine, die leicht in α -Hydroxycarbonsäuren, β -Hydroxyamine etc. überführt werden können, dar. In der Literatur finden sich aus diesem Grund zahlreiche biochemische¹⁶⁷ und chemische¹⁶⁸ Methoden zur Darstellung optisch aktiver Cyanhydrine. 1986 berichteten *Reetz et al.*¹⁶⁹ erstmals über eine katalytische Silylcyanierung von Isovaleraldehyd in Gegenwart von chiral modifizierten Bor- oder Titanverbindungen, wobei sie allerdings nur mäßige Enantioselektivitäten erzielten. Das Interesse an katalytischen Synthesen¹⁷⁰ gegenüber dem stöchiometrischen Einsatz¹⁷¹ chiraler Hilfsstoffe nahm seitdem weiter zu. Eine sehr effiziente Methode zur Gewinnung optisch aktiver Cyanhydrine wurde erst kürzlich von *Oguni et al.*^{107,172} veröffentlicht. Sie erzielten in der enantioselektiven Addition von Trimethylsilylcyanid an verschiedene Aldehyde unter Einsatz katalytischer Mengen eines chiralen SchiffBase-Titanisopropanolat-Komplexes Enantioselektivitäten bis 96% *ee*.

Angeregt von dieser aussichtsreichen Syntheseroute wurden zunächst zwei der sieben, im Rahmen dieser Arbeit neu dargestellten, optisch aktiven *Schiff*Basen in Form ihrer *Schiff*Base-Titanisopropanolat-Komplexe in der enantioselektiven Trimethylsilylcyanierung getestet.

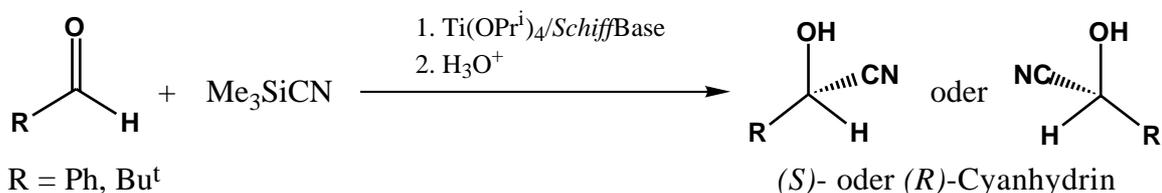


Abb. 85 Katalytische enantioselektive Addition von Trimethylsilylcyanid an Aldehyde unter Verwendung chiraler *Schiff*Base-Titanisopropanolat-Komplexe.

In einer typischen Vorgehensweise wird unter Schutzgas die jeweilige *Schiff*Base in abs. Dichlormethan gelöst, mit Titan(IV)-isopropylat bei Raumtemperatur versetzt und eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung auf -30°C gekühlt, frisch destilliertes Aldehyd und Trimethylsilylcyanid zugetropft und 40 Stunden bei -30°C gerührt. Nach der Aufarbeitung gemäß dem experimentellen Teil, resultiert ein gelber öliges Rückstand, der durch MPLC an Kieselgel 60 gereinigt wird. Zur Berechnung der optischen Ausbeute wird der Drehwert gemessen und mit dem entsprechenden Literaturwert verglichen.

Die Herstellung des katalytisch wirksamen Komplexes erfolgt hierbei *in situ*. Durch umfangreiche spektroskopische und experimentelle Untersuchungen gelang es *Oguni et al.*¹⁰⁷ Aussagen über die Struktur des aus (*S*)-Valinol, 3-*tert.*-Butyl-2-hydroxybenzaldehyd und Titan(IV)-isopropylat gebildeten *Schiff*Base-Titanisopropanolat-Komplexes zu machen. Demnach existiert der Titan-Komplex in Lösung in monomerer Form. Der von *Oguni et al.* angenommene, koordinativ ungesättigte, katalytisch wirksame *Schiff*Base-Titanisopropylat-Komplex ist in einer allgemeinen Form in **Abb. 86** wiedergegeben.

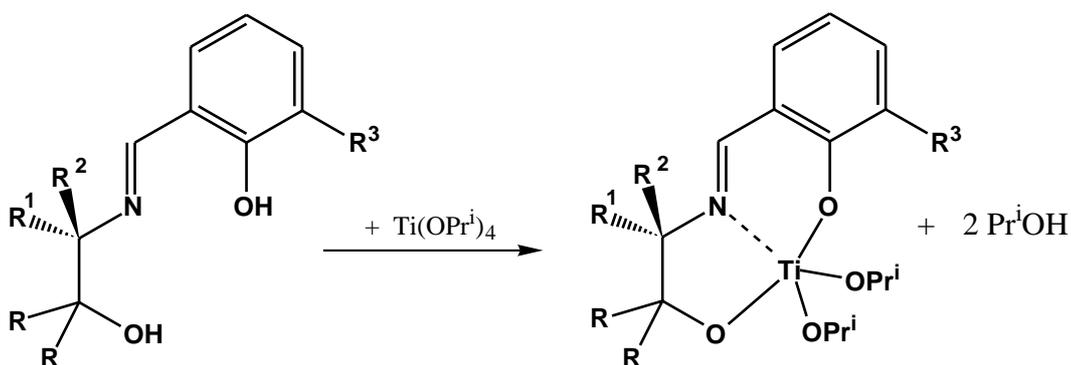
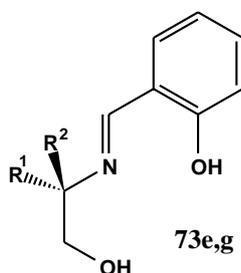


Abb. 86 Koordinativ ungesättigter chiraler *Schiff*Base-Titanisopropanolat-Komplex.

Die Tabelle 28 zeigt, daß bei der Verwendung von 30 mol% des $\text{Ti}(\text{OPr}^i)_2$ - (R) -**73e**-Komplexes in der enantioselektiven Addition von Trimethylsilylcyanid (TMSCN) an Benzaldehyd das (R) -2-Hydroxy-2-phenylacetonitril in 29% *ee* gebildet wird. 20 mol% des auf (S) -**73g** basierenden chiralen Titanisopropylat-Komplexes führen bei dieser Reaktion zum (S) -2-Hydroxy-2-phenylacetonitril in 9% *ee*. Wird anstelle von Benzaldehyd Pivalaldehyd in Gegenwart von 20 mol% des $\text{Ti}(\text{OPr}^i)_2$ - (R) -**73e**-Komplexes mit TMSCN umgesetzt, so läßt sich im 2-Hydroxy-3,3-dimethylbutannitril nur ein Enantiomerenüberschuß von 4% *ee* (R) erzielen. Ein Grund für die geringe Enantioselectivität kann die strukturelle Gegebenheit im *Schiff*Base-Titanisopropanolat-Komplex sein. Die *Schiff*Basen (R) -**73e** und (S) -**73g** wurden aus einem chiralen β -Aminoalkohol und Salicylaldehyd synthetisiert. Der aromatische Ring des Salicylaldehyds trägt keine sperrigen Substituenten (insbesondere in 3-Position; siehe unten), die in dem katalytisch wirksamen Titan-Komplex einen dirigierenden Effekt ausüben können.



Tab. 28 Synthese optisch aktiver Cyanhydrine nach der AAV 32 des experimentellen Teils

<i>Schiff</i> - Base*	R ¹	R ²	Aldehyd	[mol%]	Optisch aktives Cyanhydrin		
					chem. Ausb. [%]	$[\alpha]_D^{20}$ (c) ^a	<i>op</i> [%] (Konfig.)
(R) - 73e	H	CHD	PhCHO	30	44	+13.7 (3.63)	29 (R) ^b
(S) - 73g	Ph(CH ₂) ₂	H	PhCHO	20	42	-4.2 (3.45)	9 (S) ^b
(R) - 73e	H	CHD	Bu ^t CHO	20	78	+0.8 (1.08)	4 (R) ^c

a) gemessen in Chloroform, b) bezogen auf $[\alpha]_D^{20} = +45.5$ ($c = 3.53$, CHCl_3) für (R) -2-Hydroxy-2-phenylacetonitril in 96% *ee*^{171b} c) bezogen auf $[\alpha]_D^{20} = +14.5$ ($c = 1.0$, CHCl_3) für (R) -2-Hydroxy-3,3-dimethylbutannitril in 70% *ee*¹⁰⁷.

Weitere Untersuchungen zur Anwendung der neu synthetisierten chiralen *Schiff*Basen **73a-g** (**Abb. 64**) in der enantioselektiven Trimethylsilylcyanierung von Aldehyden sind geplant. Besonders an (R) -**73c** und (R) -**73f** können hohe Erwartungen gestellt werden, da beide Verbindungen über eine *tert.*-Butylgruppe in 3-Position der Salicylaldehyd-Einheit verfügen. Ein sterisch

anspruchsvoller Substituent an dieser Position, am Beispiel des von *Oguni* et al. untersuchten (*S*)-2-*tert.*-Butyl-6-(1-hydroxymethyl-2-methyl-propylimino-methyl)phenol veranschaulicht (**Abb. 87**), übt einen positiven Einfluß auf die Enantioselektivität der Reaktion aus. Die *tert.*-Butylgruppe führt zur Abschirmung der *re*-Seite des aktivierten Aldehyds, wodurch das Trimethylsilylcyanid das Aldehyd bevorzugt von der *si*-Seite her angreift. Es kommt zur Bildung des (*R*)-konfigurierten Cyanhydrins. Die Enantioselektivität der Additionsreaktion kann zusätzlich durch eine Erniedrigung der Reaktionstemperatur (von -30°C auf z. B. -78°C) gesteigert werden¹⁰⁷.

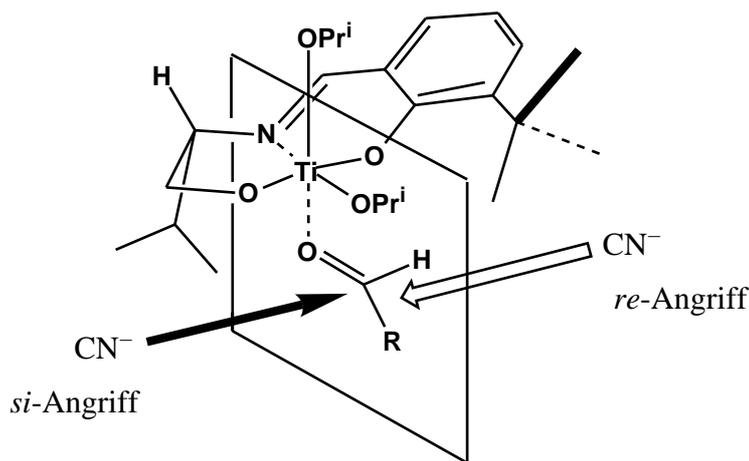


Abb. 87 Angriffsmöglichkeiten des Trimethylsilylcyanids auf ein komplexiertes Aldehyd.

7.5 Bestimmung der Enantiomerenreinheit chiraler Amine und Alkohole über die ^{31}P -NMR-Spektroskopie unter Verwendung neuer CDAs

Sowohl das akademische als auch das industrielle, insbesondere das pharmazeutische Interesse an enantiomerenreinen Verbindungen hat, wie bereits öfters erwähnt, in den letzten Jahren stark zugenommen. Damit verbunden stieg auch der Bedarf an zuverlässigen und praktikablen Methoden zur Bestimmung der Enantiomerenreinheit der Produkte¹⁷³. Eine der drei bedeutendsten Methoden beruht auf der Eigenschaft von Enantiomeren unterschiedlich auf linear polarisiertes Licht zu wirken. Die Anwendung dieses Prinzips erlaubt es Aussagen über die optische Reinheit von chiralen Verbindungen machen zu können; diese Praktik wurde z. B. in den Kapiteln 7.1.1 und 7.3 angewendet. Die zweite, aufgrund der Genauigkeit, Reproduzierbarkeit, Empfindlichkeit und des breiten Anwendungsbereiches, sehr attraktive Methode zur Bestimmung der Enantiomerenreinheit

chiraler Verbindungen ist die chromatographische Untersuchung, speziell die Gaschromatographie und HPLC mit chiralen Chromatographiesäulen, die ebenfalls in dieser Arbeit zum Einsatz kam (Kap. 7.1.2). Die dritte Möglichkeit zur Bestimmung der Zusammensetzung eines Enantiomergemisches basiert auf der NMR-Spektroskopie. Drei Arten chiraler Auxiliare kommen dabei gewöhnlich zum Einsatz. Chirale Solvatisierungsreagenzien und chirale Lanthanoid-Shift-Reagenzien bilden mit dem Enantiomergemisch *in situ* diastereomere Komplexe und können als solche direkt vermessen werden. Der Einsatz chiraler (oder achiraler) Derivatisierungsreagenzien hingegen erfordert vor der NMR-Analyse die Bildung der Diastereomere.

Die neu synthetisierten CDAs (*all-R*)-**58** und (*S_p*^{*},*5S*)-**54a** sollen in der letztgenannten Variante erprobt werden.

Die Derivatisierung chiraler Alkohole wird wie folgt durchgeführt:

Unter Schutzgas wird zu einer Suspension von Natriumhydrid in abs. THF der jeweilige *sek.* Alkohol getropft und anschließend 8 h unter Rückfluß gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur abgekühlt, das in abs. THF gelöste CDA (*all-R*)-**58** zugetropft und erneut 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach der Aufarbeitung gemäß dem experimentellen Teil, wird das Rohprodukt ³¹P-NMR-spektroskopisch vermessen.

Zur Derivatisierung chiraler primärer Amine wird das jeweilige CDA unter Schutzgas in abs. THF gelöst und mit Triethylamin sowie dem jeweiligen chiralen Amin in wenig abs. THF versetzt. Es wird zunächst für 22 h bei Raumtemperatur und anschließend 22 h unter Rückfluß gerührt. Auch in diesem Fall wird nach der Aufarbeitung (s. exp. Teil) das Rohprodukt ³¹P-NMR-spektroskopisch vermessen.

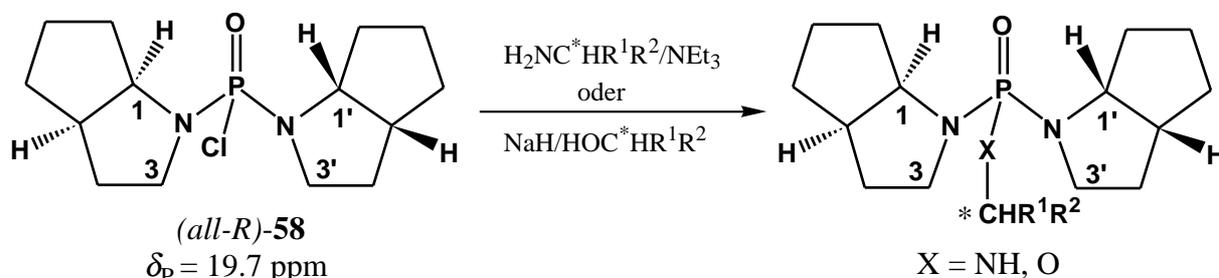
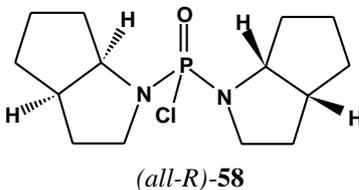
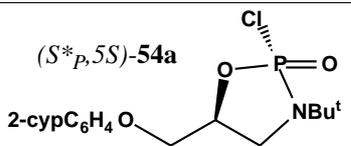


Abb. 88 Derivatisierung chiraler Alkohole und Amine am Beispiel von (*all-R*)-**58**.

Ein Blick auf die Tabelle 29 zeigt, daß die Verbindung (*all-R*)-**58** als chirales Derivatisierungsreagenz zur Bestimmung der Enantiomerenreinheit verschiedener optisch aktiver Alkohole und Amine geeignet ist. Der Vorteil der Verbindung (*all-R*)-**58** ist, daß das Phosphoratom kein Chiralitätszentrum ist. Eine während der Derivatisierung eventuell eintretende teilweise Inversion oder

Retention der Konfiguration am Phosphor macht sich somit im NMR-Spektrum nicht bemerkbar, d. h. die Auswertung wird nicht beeinflusst.

Tab. 29 Derivatisierung chiraler Alkohole und Amine mit den neuen CDAs (*all-R*)-**58** und (*S_p^{*}*,*5S*)-**54a**

CDA	Alkohol bzw. Amin	³¹ P-NMR-Daten der Derivatisierungsprodukte			
		S:R [%]	S δ [ppm]	R δ [ppm]	Δ δ [ppm]
 (<i>all-R</i>)- 58	(<i>2RS</i>)-Butanol ^a)	50:50	9.63	9.48 ^c)	0.15
	(<i>2RS</i>)-Pentanol ^a)	50.5:49.5	9.72	9.55 ^c)	0.17
	(<i>2RS</i>)-Heptanol ^a)	50:50	9.84	9.68	0.16
	(<i>2S</i>)-Heptanol ^a)	100:0		9.85	–
	(<i>2RS</i>)-Octanol ^a)	50:50	9.79	9.62	0.17
	(<i>2S</i>)-Octanol ^a)	100:0		9.79	–
	(<i>RS</i>)-Phenylethylamin ^b)	50:50	12.10	12.20	0.10
	(<i>R</i>)-Phenylethylamin ^b)	0:100		12.21	–
 (<i>S_p[*]</i> , <i>5S</i>)- 54a	(<i>RS</i>)-Phenylethylamin ^b)	49.5:50.5	20.43	20.12	0.31
	(<i>R</i>)-Phenylethylamin ^b)	3.5:96.5	20.45	20.11	0.34

a) Synthese nach der AAV 33 des exp. Teils, b) Synthes nach der AAV 34 des exp. Teils, c) Da sich das Signal für (*S*)-Heptanol und (*S*)-Octanol bei größeren δ-Werten befindet, wurde angenommen, daß sich auch das Signal für (*S*)-Pentanol bzw. (*S*)-Butanol bei höheren δ-Werten befindet.

Es ist allgemein anerkannt, daß 2-substituierte 1,3,2-Oxazaphospholidin-2-oxide und -thione konfigurationsstabil sind und exocyclische Austauschreaktionen am Phosphoratom unter Retention der Konfiguration verlaufen^{34b,c,174}. In der Literatur sind einige Veröffentlichungen^{86,87} zu finden, die über den erfolgreichen Einsatz von 2-Chlor-1,3,2-oxazaphospholidin-2-oxiden und -thionen respektive 2-Chlor-1,3,2-diazaphospholidin-2-oxiden, deren Phosphoratom ein stereogenes Zentrum ist, als chirale Derivatisierungsreagenzien von Alkoholen und Aminen berichten. Die Arbeitsgruppen stellten unter den Reaktionsbedingungen der Derivatisierung keine Epimerisierung am Phosphor fest. Da die Gefahr einer Epimerisierung am stereogenen Phosphoratom jedoch prinzipiell besteht, müssen derartige CDAs in jedem Fall auf den vollständigen Erhalt der Konfiguration am P-Atom unter den jeweiligen Reaktionsbedingungen geprüft werden¹⁷⁵, was einen gewissen Nachteil im Vergleich zur Verwendung von (*all-R*)-**58** bedeutet.

In dieser Arbeit wurde das diastereomerenreine 2-Chlor-1,3,2-oxazaphospholidin-2-oxid ($S_p^*, 5S$)-**54a**, dessen Phosphoratom ein Chiralitätszentrum ist, zur Derivatisierung von (*RS*)- bzw. (*R*)-Phenylethylamin eingesetzt. Mit diesem Reagenz wurde bei der Derivatisierung des Racemats ein Diastereomerenverhältnis von 49.5:50.5 beobachtet und bei der Umsetzung mit dem enantiomerenreinen (*R*)-Amin ein d_v -Wert von 3.5:96.5 erhalten. Das Ergebnis ist damit nicht so zufriedenstellend wie das Resultat bei der Verwendung von (*all-R*)-**58** als chiral derivatizing agent. Um die Anwendbarkeit der Verbindung ($S_p^*, 5S$)-**54a** als CDA zur Bestimmung der Enantiomerenreinheit verschiedener Alkohole und Amine beurteilen zu können, sind aufgrund der erwähnten potentiellen Epimerisierungsgefahr künftig noch weitere Derivatisierungsreaktionen notwendig.

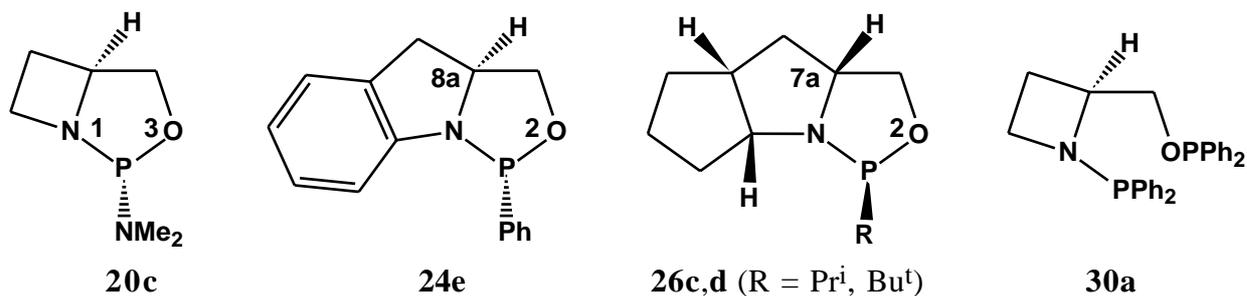
8 Zusammenfassung und Ausblick¹⁷⁶

Im Mittelpunkt der vorliegenden Arbeit steht die Synthese und Anwendung neuer phosphorhaltiger Chiralica aus enantiomerenreinen α -Aminosäuren und Pharmawirkstoffen. Als Precursor wird u. a. das bicyclische Prolinanalogon (*all-R*)-Octahydrocyclopenta[b]pyrrol-2-carbonsäure, ein industrieller Abfallstoff, verwendet, weshalb mit dieser Abhandlung auch ein Beitrag zum *High Level Recycling* geleistet wird.

Im ersten Teil dieser Arbeit wird die **Synthese optisch aktiver Phosphor(III)-Verbindungen** behandelt.

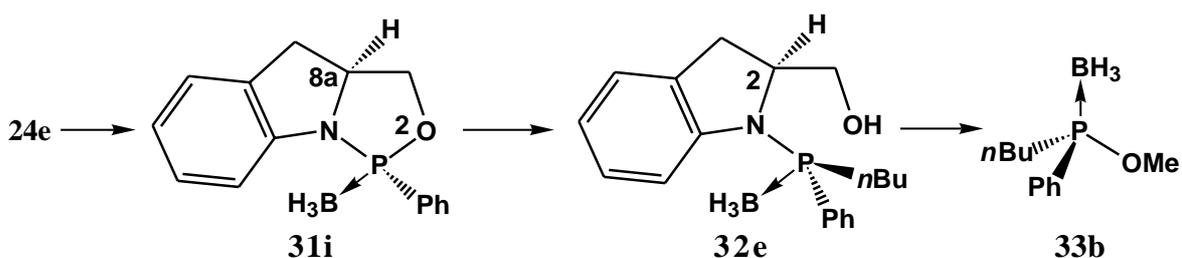
Bei der Darstellung von insgesamt siebzehn neuen 2-Dimethylamino-, 2-Phenyl- und 2-Alkylsubstituierten 1,3,2-Oxazaphospholidinen bzw. einem 1,3,2-Diazaphospholidin wird am Phosphor ein neues Stereozentrum generiert. Die Phosphor(III)-Liganden **20c**, **24e** und **26c,d** werden nach Destillation mit einem Diastereomerenverhältnis von *dv* 95:5 isoliert. Die Stereochemie am P-Atom dieser Verbindungen kann durch Analyse der NMR-Spektren und Vergleich mit Literaturdaten zugeordnet werden.

Darüber hinaus werden ein monodentaler Phosphinligand und zwei bidentale AMPP-Liganden (z. B. **30a**) vorgestellt.

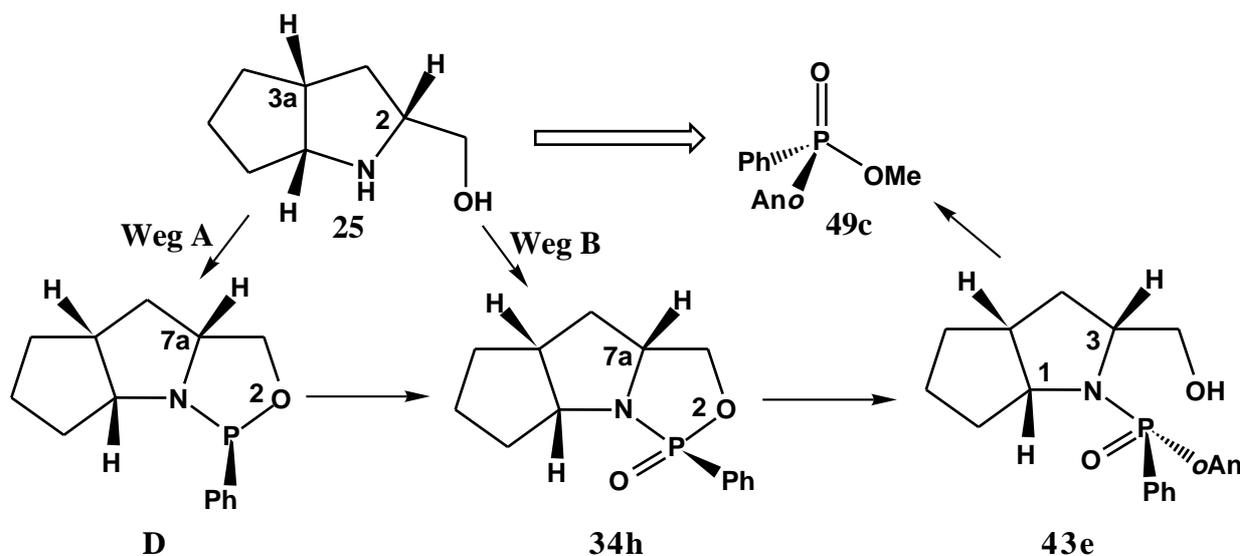


Der zweite Teil dieser Abhandlung befaßt sich mit der **Synthese und dem Einsatz optisch aktiver Phosphor(V)-Verbindungen**.

Ausgehend von den im ersten Abschnitt dieser Arbeit neu synthetisierten 2-Organo-1,3,2-oxazaphospholidinen **24** und **26** gelingt durch eine diastereoselektive mehrstufige Synthese die Darstellung von fünf optisch aktiven Methoxyphosphin-Boran-Komplexen **33** – Schlüsselsubstanzen zur Gewinnung chiraler Phosphine – mit optischen Reinheiten bis 100% *op*. Die in diesem Reaktionsweg auftretenden erstaunlich stabilen Boran-Komplexe **31** (12 Beispiele) werden mit Lithiumorganyle *regio*- und *stereoselektiv* zu den entsprechenden Aminophosphin-Boranen **32** (10 Beispiele) geöffnet. Die Boran-Komplexe **31** bzw. Aminophosphin-Borane **32** werden dabei zum Teil direkt oder nach Kristallisation bzw. Mitteldrucksäulenchromatographie diastereomerenrein (*dv* 95:5) erhalten.

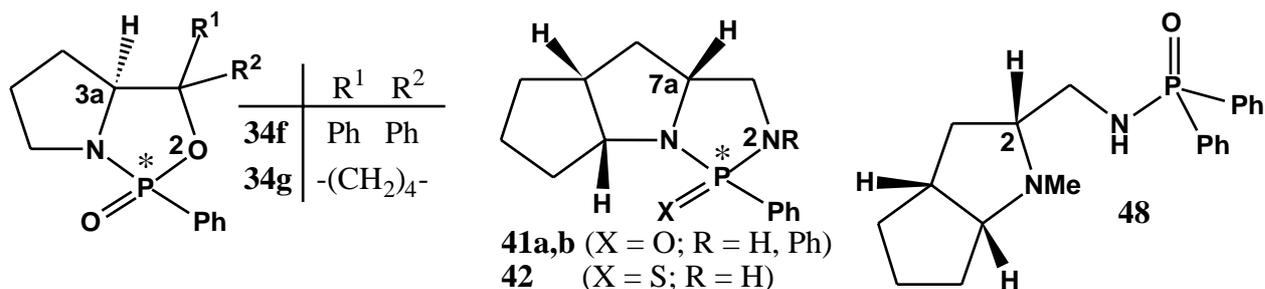


Durch eine drei- respektive vierstufige diastereoselektive Synthese werden, ausgehend von verschiedenen β -Aminoalkoholen, sieben chirale Phosphinsäureester **49**, die ebenfalls Vorstufen zur Gewinnung chiraler Phosphine sind, mit optischen Reinheiten bis $>86\%$ *op* dargestellt.



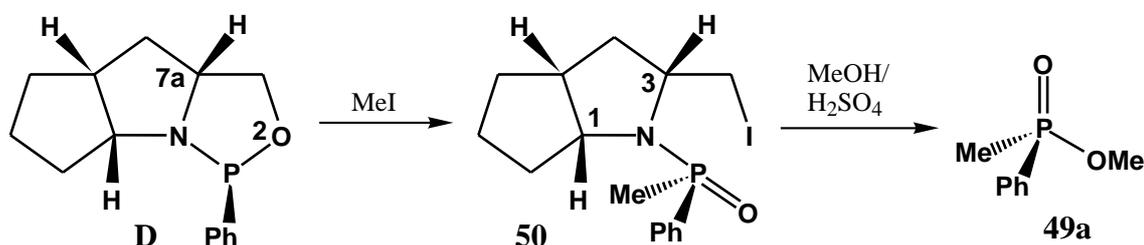
Die diastereomerenreinen 2-Phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-oxide **34** (17 Beispiele) sind prinzipiell auf zwei Wegen zugänglich. Entweder werden sie direkt durch Umsetzung des jeweiligen 1,2-Aminoalkohols mit Dichlorphenylphosphinoxid und anschließender Säulenchromatographie dargestellt (Weg B) oder durch Reaktion des 1,2-Aminoalkohols mit Bis(diethylamino)phenylphosphin zum 2-Phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin und anschließender Oxidation gewonnen (Weg A). Über den letztgenannten Weg gelang die Aufklärung der Stereochemie am P-Atom der Verbindung **34h**. Die Stereochemie am Phosphoratom der drei diastereomerenreinen P-Oxide **34f** und **34g** wird durch Analyse der NMR-Spektren und Vergleich mit Literaturdaten bestimmt. Sechs optisch reine P-Oxide **34** werden mit verschiedenen metallorganischen Verbindungen in die korrespondierenden Phosphinamide **43** (11 Beispiele) überführt. Zehn der elf Phosphinamide entstehen unmittelbar diastereomerenrein. Durch saure Methanolyse der Phosphinamide **43** werden die chiralen Phosphinsäureester **49** gewonnen.

Insgesamt acht diastereomerenreine 2-Phenyl-1,3,2-diazaphospholidin-2-oxide bzw. -thione **41a,b** und **42** werden in einer mehrstufigen Synthese aus diversen 1,2-Diaminen dargestellt.

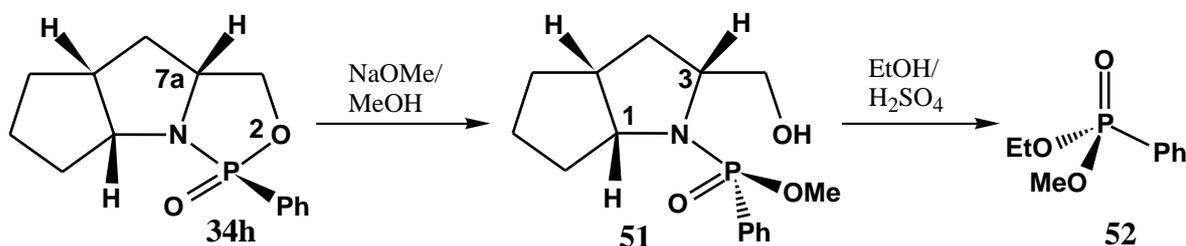


Drei Phosphinamide (z. B. **48**) mit ausschließlich stereogenen Kohlenstoffatomen werden aus (*all-R*)-Octahydrocyclopenta[*b*]pyrrol und einem neuen *N*-methylierten 1,2-Diamin gewonnen.

Durch eine *Michaelis-Arbuzov*-Umlagerung und anschließender saurer Methanolyse wird aus dem 1,3,2-Oxazaphospholidin **D** der Phosphinsäuremethylester **49a** mit >71% *op* dargestellt.

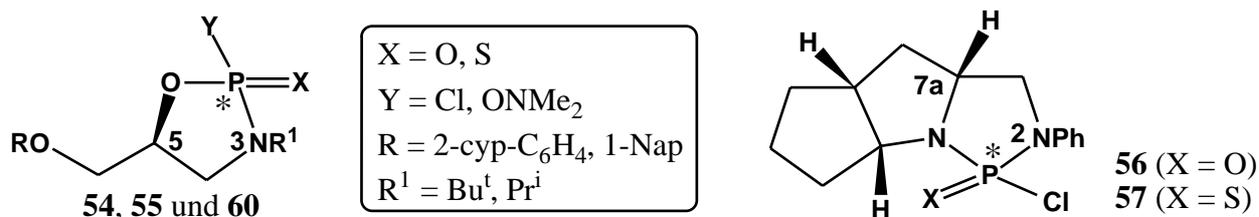


Die basekatalysierte Methanolyse des P-Oxids **34h** und eine darauffolgende säurekatalysierte P–N-Bindungsspaltung führt zu dem Phenylphosphonsäuredialkylester **52** in >82% *op*.



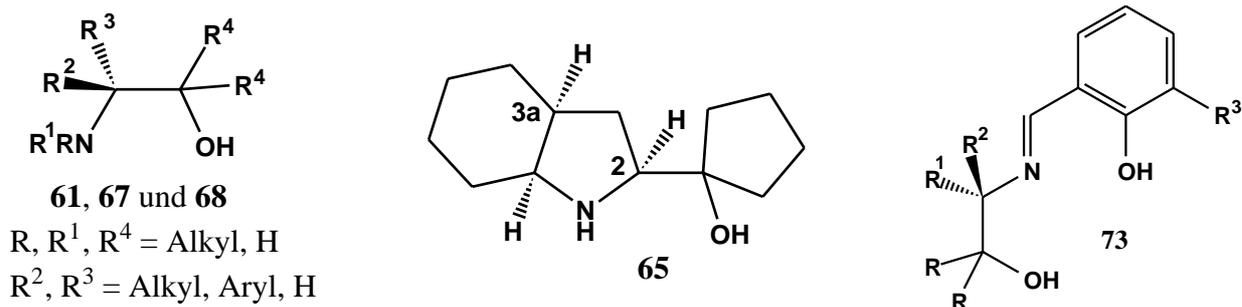
Durch Umsetzung von enantiomerenreinen 1,2-Aminoalkoholen, 1,2-Diaminen oder Aminen mit Phosphorylchlorid bzw. Thiophosphorylchlorid und anschließender MPLC lassen sich 2-Chlor-1,3,2-oxazaphospholidin- bzw. -1,3,2-diazaphospholidin-2-oxide und -thione **54-57** (11 Beispiele) synthetisieren.

Ausgehend von der Verbindung **54** gelingt die Synthese des potentiellen Aminierungsreagenzes **60**.

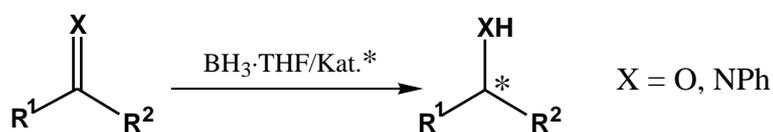


Der nächste Teil der Arbeit befaßt sich mit der Synthese chiraler β -Aminoalkohole **61**, **65**, **67** und **68** (12 Beispiele) durch Grignard-Addition an die entsprechenden, ggf. am N-Atom durch eine Boc-Schutzgruppe maskierten, Aminosäurealkylester. Das *N*-methylierte Derivat **67** wird durch Formylierung mit Ameisensäuremethylester und abschließender Reduktion mit LiAlH_4 erhalten. Der dimethylierte Aminoalkohol **68** ist durch reduktive Aminierung des monomethylierten Derivats unter *Eschweiler-Clark*-Bedingungen zugänglich.

Schließlich werden aus optisch aktiven β -Aminoalkoholen durch eine Kondensationsreaktion mit Salicylaldehyd bzw. 3-*tert.*-Butyl-2-hydroxybenzaldehyd sieben chirale *Schiff*basen **73** dargestellt.



Der letzte Teil dieser Arbeit beschreibt die **Anwendung der neuen Chiralica in der enantio-selektiven Synthese**. Die dialkylierten β -Aminoalkohole **61**, **65** und **67** werden als Katalysatoren in der enantioselektiven Boranreduktion prochiraler Ketone eingesetzt. Diese Auxiliare führen bei der Verwendung von 2 mol% zu moderaten bis exzellenten Enantiomerenreinheiten in den korrespondierenden *sek.* Alkoholen (49 bis 99% *op*).



Im nächsten Abschnitt werden P-Oxide **34** sowie erstmals 2-Phenyl-1,3,2-diazaphospholidin-2-oxid und -thione **41** und **42** als chirale Katalysatoren in der enantioselektiven Boranreduktion verschiedener Ketone getestet.

Mit den bi- und tricyclischen Derivaten können aromatische Ketone mit hervorragender stereochemischer Kontrolle homogenkatalytisch in die entsprechenden Alkohole überführt werden (bis >99% *ee*). Besondere Aufmerksamkeit verdient der Ligand **34f**, der selbst in ungewöhnlich geringer Konzentration (0.8 mol%) noch eine hervorragende Enantioselektivität (94% *ee*) aufweist. Das zur Synthese der enantiomerenreinen Wirkstoffe Fluoxetin, Nisoxetin und Tomoxetin pharmazeutisch wichtige Syntheseintermediat 3-Chlor-1-phenylpropanol ist durch Reduktion von β -Chlorpropiofenon in Gegenwart von 10 mol% der phosphorhaltigen Chiralica mit sehr guter Enantiomerenreinheit (nach einmaligem Umkristallisieren zwischen 97 und 99% *ee*) zugänglich.

Gute Induktionen (bis 82% *ee*) werden mit 10 mol% der neuen Phosphorkatalysatoren auch in einem zur Darstellung des Wirkstoffes Salmeterol entscheidenden Schlüsselschritt – der Reduktion von 2-Benzyloxy-5-(2-bromacetyl)benzoesäuremethylester – beobachtet.

Drei 1,3,2-Oxazaphospholidin-Boran-Komplexe werden in der enantioselektiven Iminreduktion mit Boran untersucht. Das korrespondierende Amin wird mit einem max. *op*-Wert von 13% erhalten.

Einige β -Aminoalkohole (**61**, **67**, **68**) werden direkt und in Form ihrer Lithiumsalze in der katalytischen stereoselektiven Diethylzink-Addition an Benzaldehyd mit Erfolg (bis 96% *op*) eingesetzt.

Die chiralen *Schiff*basen **73** führen in Form ihrer *in situ* gebildeten Titanisopropanolat-Komplexe in der katalytischen enantioselektiven Addition von Trimethylsilylcyanid an Aldehyde zu optisch aktiven Cyanhydrinen mit bis zu 29% *op*.

Die in dieser Arbeit vorgestellten Synthesen und Liganden bieten zahlreiche Ansatzpunkte für weitere Untersuchungen. So sollte z. B. der Einsatz verschiedener 2-Alkyl-1,3,2-oxazaphospholidin- bzw. 2-Alkyl-1,3,2-diazaphospholidin-2-oxide, der vorgestellten *Schiff*Basen und der chiralen Derivatisierungsreagenzien in stereoselektiven Reaktionen wie der C=O-Reduktion, der Addition an eine C=O-Doppelbindung und der Derivatisierungsreaktion ein lohnenswertes Ziel darstellen.

9 Experimenteller Teil

9.1 Allgemeines

Schmelzpunktbestimmung

Zur Schmelzpunktbestimmung diente eine Schmelzpunktbestimmungsapparatur nach Dr. Linström. Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

IR-Spektroskopie (IR)

Die IR-Spektren wurden mit einem Spektrophotometer PU 9706 der Firma Philips angefertigt. Die Feststoffe wurden im allgemeinen als KBr-Preßling, Flüssigkeiten auf NaCl-Platten vermessen. Tief schmelzende Feststoffe wurden in CCl_4 gelöst und auf NaCl-Platten vermessen.

^1H -NMR-Spektroskopie

Die ^1H -NMR-Spektren wurden in 5 mm Röhren mit dem Gerät AM 300 der Firma Bruker, Karlsruhe, gemessen (Meßfrequenz: 300 MHz); die mit # gekennzeichneten Daten wurden mit dem Gerät ARX 500 der Firma Bruker, Karlsruhe, gemessen (Meßfrequenz: 500 MHz). Als innerer Standard diente Tetramethylsilan (TMS). Die chemischen Verschiebungen δ werden in ppm angegeben, die Kopplungskonstanten J in Hertz (Hz).

^{13}C -NMR-Spektroskopie

Die ^{13}C -NMR-Spektren wurden in 5 mm Röhren mit dem Gerät AM 300 der Firma Bruker, Karlsruhe, gemessen (Meßfrequenz: 75.5 MHz); die mit # gekennzeichneten Daten wurden mit dem Gerät ARX 500 der Firma Bruker, Karlsruhe, gemessen (Meßfrequenz: 125.8 MHz). Die Spektren sind ^1H -breitbandenkoppelt und somit 0. Ordnung. Als innerer Standard diente Tetramethylsilan (TMS). Die chemischen Verschiebungen δ werden in ppm angegeben, die Kopplungskonstanten J_{CP} in Hertz (Hz).

^{31}P -NMR-Spektroskopie

Die ^{31}P -NMR-Spektren wurden in 10 mm Röhren mit dem Gerät AM 300 der Firma Bruker, Karlsruhe, gemessen (Meßfrequenz: 121.5 MHz); die mit # gekennzeichneten Daten wurden in 5 mm Röhren mit dem Gerät ARX 500 der Firma Bruker, Karlsruhe, gemessen (Meßfrequenz: 202.5 MHz). Gemessen wurde in CDCl_3 . Als externer Standard diente Phosphorsäure (H_3PO_4). Die chemischen Verschiebungen δ werden in ppm angegeben, die Kopplungskonstanten J_{PB} in Hertz (Hz).

Massenspektroskopie (MS)

Die Massenspektren wurden mit dem Spektrometer Finnigan-MAT 212 (Datensystem SS 300) aufgenommen. Alle Messungen wurden nach der Methode der "Chemischen Ionisation" (CI) erstellt. Als Reaktandgas wurde *iso*-Butan verwendet.

Polarimetrie

Zur Bestimmung der Drehwerte $[\alpha]_D^{20}$ diente ein Perkin-Elmer-Polarimeter 241 MC und ein Perkin-Elmer-Polarimeter 343. Die Drehwinkel, die mit dem Perkin-Elmer-Polarimeter 343 gemessen wurden sind mit dem Symbol # gekennzeichnet.

Elementaranalyse

Die Elementaranalysen wurden mit einem C, H, N-Analysator der Firma Carlo Erba (Modell 1104) durchgeführt.

Kugelrohrdestillation

Die Kugelrohrdestillationen wurden mit einer Büchi GKR-51-Apparatur durchgeführt.

Dünnschichtchromatographie (DC)

Die Dünnschichtchromatogramme (zur Kontrolle von Reaktionsabläufen und Diastereomerentrennung) wurden auf Kieselgel 60 F₂₅₄-Alufolien der Firma Merck angefertigt. Die Detektion der Substanzen erfolgte durch Fluoreszenzlöschung im UV-Licht oder durch Entwicklung in einer Jodkammer. Die dünnenschichtchromatographischen Trennungen wurden, sofern nicht anders vermerkt, mit dem gleichen Laufmittelgemisch durchgeführt, welches auch für die Mitteldrucksäulenchromatographie verwendet wurde.

Mitteldrucksäulenchromatographie

Die Säulenchromatographien zur Diastereomerentrennung bzw. Reinigung von Rohprodukten erfolgten an Kieselgel 60 (40-63 μm , pH = 7.0 \pm 0.5) der Firma Merck. Der Mitteldruck wurde durch einen mit Preßluft gefüllten Ballon erzeugt.

Semiempirische Rechnungen

Die semiempirischen Rechnungen (AM1⁶⁷) wurden mit MOPAC93 (J. J. P. Stewart, QCPE # 455, Version 93) durchgeführt.

Lösungsmittel

Wird in den Versuchsvorschriften der Index abs. benutzt, so sind trockene Lösungsmittel notwendig:

Diethylether und *THF* werden über KOH vorgetrocknet und dann über Na-Draht/Benzophenon bis zur Tiefviolettfröbung unter Rückfluß erhitzt und anschließend abdestilliert.

Petrolether 40/60 und *Toluol* werden mehrere Stunden mit Na-Draht unter Rückfluß erhitzt und anschließend abdestilliert.

Methanol wird getrocknet, indem es pro Liter Flüssigkeit mit 5 g Mg-Späne versetzt und für 4h unter Rückfluß erhitzt wird. Die Reinigung erfolgt anschließend durch Destillation.

Ethanol wird je Liter mit 7 g Natrium und 27.5 g Phthalsäurediethylester versetzt, 2h unter Rückfluß erhitzt und destilliert.

Essigsäureethylester wird über Phosphorpentoxid getrocknet und abdestilliert.

Dichlormethan wird über Calciumchlorid getrocknet und durch Destillation gereinigt.

Ethylmethylketon wird nach der dynamischen Methode mit Molekularsieb 3Å getrocknet.

Gase

Argon wird durch einen mit Phosphorpentoxid gefüllten Trockenturm geleitet.

Ammoniak wird durch eine mit Kaliumhydroxid-Plätzchen gefüllte Waschflasche geleitet.

Chlorwasserstoff wird durch eine mit konz. Schwefelsäure gefüllte Waschflasche geleitet.

Chemikalien

Alle nicht selbst synthetisierten Verbindungen wurden, soweit nicht anders vermerkt, ohne weitere Reinigung in handelsüblicher Qualität eingesetzt. (*S*)-Prolin (*S*)-**4**, (*R*)-Valin (*R*)-**7**, (*S*)-Alanin (*S*)-**6**, (*S*)-Azetidincarbonsäure (*S*)-**3**, (*S*)-Phenylalanin (*S*)-**11**, (*S*)-*tert.*-Leucin (*S*)-**8** und der Pd-Katalysator (Typ E10 N/W, 10% Pd auf C, 51.5% H₂O) wurden von der Firma Degussa AG, (*R*)-Phenylglycin (*R*)-**10** von Bristol-Myers-Squibb (Werk Regensburg), (*2S,3aS,6aS*)-bzw. (*2R,3aR,6aR*)-2-Octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-2-carbonsäurebenzylester-Hydrochlorid (*all-S*)- bzw. (*all-R*)-**1a**-HCl von der Firma Hoechst AG, (*R*)-Dihydrophenylglycin (*R*)-**9** und (*S*)-Indolin-2-carbonsäure (*S*)-**5** von der DSM Andeno GmbH zur Verfügung gestellt. Von der Witco AG stammte das Diethylzink, das zu einer 1.1 M Lösung in abs. Toluol verdünnt wurde. (*S*)-Penbutolol (*S*)-**13** wurde in Form des Hydrogensulfats (*Betapressin*[®]) von der Firma Hoechst AG zur Verfügung gestellt. (*RS*)-Propanolol (*RS*)-**14** wurde als Hydrochlorid (*Dociton*[®]) von der Firma Merckle GmbH bezogen. An dieser Stelle sei den genannten Firmen für die großzügige Chemikalienspende gedankt.

Die Boran-THF-Komplexlösung wurde von der Aldrich-Chemie GmbH & Co. KG, Steinheim bezogen.

Ausgangsverbindungen

Bis(diethylamino)phenylphosphin¹⁷⁷, (*S*)-(Azetidin-2-yl)methanol (*S*)-**18**¹⁷⁸, (*S*)-(1-Methylazetidin-2-yl)methanol (*S*)-**27**¹⁷⁹, (*S*)-2-(Formylamino)propionsäure [(*S*)-*N*-Formylalanin]¹⁸⁰, (*S*)-2-(Methylamino)propan-1-ol [(*S*)-*N*-Methylalaninol]¹⁸⁰, (*R*)-2-(Formylamino)-3-methylbuttersäure [(*R*)-*N*-Formylvalin]¹⁸¹, (*R*)-3-Methyl-2-(methylamino)butan-1-ol [(*R*)-*N*-Methylvalinol] (*R*)-**16**¹⁸², (*S*)-3,3-Dimethyl-2-(formylamino)buttersäure [(*S*)-*N*-Formyl-*tert.*-leucin]¹⁸³, (*S*)-3,3-Dimethyl-2-(methylamino)butan-1-ol [(*S*)-*N*-Methyl-*tert.*-leucinol] (*S*)-**17**, (*R*)-(Formylamino)phenylethansäure [(*R*)-*N*-Formylphenylglycin]¹⁸⁴, (*R*)-2-(Methylamino)-2-phenylethanol [(*R*)-*N*-Methylphenylglycinol]¹⁸⁵, (*R*)-(Cyclohexa-1,4-dienyl)formylamino-essigsäure [(*R*)-*N*-Formyldihydrophenylglycin]^{39a}, (*R*)-2-(Cyclohexa-1,4-dienyl)-2-methyl-amino-ethanol [(*R*)-*N*-Methyldihydrophenylglycin] (*R*)-**29**^{39a}, (*S*)-(2,3-Dihydro-1H-indol-2-yl)methanol (*S*)-**19**¹⁸⁶, (*S*)-2-(Formylamino)-3-phenylpropionsäure [(*S*)-*N*-Formylphenylalanin]¹⁸⁷, (*S*)-2-(Methylamino)-3-phenylpropan-1-ol [(*S*)-*N*-Methylphenylalaninol], (*S*)-2-(Formylamino)-4-phenylbuttersäure [(*S*)-*N*-Formylhomophenylalanin]¹⁸⁸, (*S*)-2-(Methylamino)-4-phenylbutan-1-ol [(*S*)-*N*-Methylhomophenylalaninol], (*2R,3aR,6aR*)-Octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-2-carbonsäurebenzylester (*all-R*)-**1a**¹⁸⁹, (*2R,3aR,6aR*)-Octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-2-carbonsäure (*all-R*)-**1b**⁸⁰, (*3aR,6aR*)-Octahydro-cyclopenta[b]pyrrol (*all-R*)-**44**⁸⁰, (*2R,3aR,6aR*)-Octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-2-yl)methanol-Hydrochlorid (*all-R*)-**25**-HCl⁸⁰, (*2R,3aR,6aR*)-(Octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-2-yl)methanol (*all-R*)-**25**⁸⁰, (*2R,3aR,6aR*)-Hexahydro-cyclopenta[b]pyrrol-1,2-dicarbonensäure-1-benzylester⁸⁰, (*2R,3aR,6aR*)-2-Phenylcarbamoyl-hexahydro-cyclopenta[b]pyrrol-1-carbonsäurebenzylester (*all-R*)-**21**⁸⁰, (*2R,3aR,6aR*)-Octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-2-carbonsäure-phenylamid⁸⁰, (*2R,3aR,6aR*)-(Octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-2-ylmethyl)phenylamin (*all-R*)-**22**⁸⁰, (*2R,3aR,6aR*)-2-Carbamoyl-hexahydro-cyclopenta[b]pyrrol-1-carbonsäurebenzylester (*2R,3aR,6aR*)-**38**^{39b}, (*2R,3aR,6aR*)-Octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-2-carbonsäureamid (*2R,3aR,6aR*)-**39**^{39b}, (*2R,3aR,6aR*)-(Octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-2-ylmethyl)amin (*2R,3aR,6aR*)-**40**^{39b}, (*3S,4aR,6aR,7aR*)-3-Phenyl-octahydro-2-oxa-3a-aza-3-phospha-cyclopenta[a]pentalen (*3S,4aR,6aR,7aR*)-**D**^{39a}, (*3S,4aR,6aR,7aR*)-3-Boran-3-phenyl-octahydro-2-oxa-3a-aza-3-phospha-cyclopenta[a]pentalen (*3S,4aR,6aR,7aR*)-**31d**^{39a}, 2-Lithium-1-methoxybenzol^{46,190}, (*R*)-1-(Aminophenylmethyl)cyclopentanol (*R*)-**69**^{124a}, (*R*)-2-Amino-2-(cyclohexa-1,4-dienyl)ethanol [(*R*)-Dihydrophenylglycinol](*R*)-**70**¹⁹¹, (*S*)-Homophenylalaninol (*S*)-**71**, (*R*)-1-Amino-2-methyl-1-phenyl-propan-2-ol (*R*)-**61a**¹⁹², (*S*)-2-(1-Hydroxycyclopentyl)pyrrolidin-1-carbonsäure-*tert.*-butylester¹⁹³, (*S*)-(1-Pyrrolidin-2-yl)cyclopentanol (*S*)-**36**¹⁹³, 2-Hydroxybenzoesäuremethylester¹⁹⁴, 5-Acetyl-2-hydroxy-

benzoesäuremethylester¹⁹⁵, 5-Acetyl-2-benzyloxybenzoesäuremethylester¹⁹⁶, 2-Benzyloxy-5-(2-bromacetyl)benzoesäuremethylester¹⁹⁶, 1,*N*-Diphenyl-ethanimin^{148c}, (*S*)-(Diphenylpyrrolidin-2-yl)methanol (*S*)-**35**¹⁹⁷, (*2S,3aS,6aS*)-Octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-2-carbonsäurebenzylester (*all-S*)-**1a**¹⁸⁹, (*2S,3aS,6aS*)-Octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-2-carbonsäure (*all-S*)-**1b**¹⁸⁹, (*2S,3aS,6aS*)-Hexahydro-cyclopenta[b]pyrrol-1,2-dicarbonensäure-1-benzylester¹⁹⁸, (*2S,3aS,6aS*)-Octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-2-yl)methanol-Hydrochlorid (*all-S*)-**25**-HCl^{55j}, (*2S,3aS,6aS*)-2-Octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-2-yl)methanol (*all-S*)-**25**¹⁸⁹, (*all-S*)-Octahydroindolincarbonensäure-ethylester-Hydrochlorid (*all-S*)-**63**-HCl¹⁹⁹, (*S*)-Propanolol (*S*)-**14**^{55i,200}, 3-*tert.*-Butyl-2-hydroxybenzaldehyd **72b**²⁰¹, Dichlorisopropylphosphan²⁰², *tert.*-Butyldichlorphosphan²⁰³, Benzolthiophosphonsäuredichlorid²⁰⁴, (*R*)-Phenylglycinethylester-Hydrochlorid²⁰⁵, (*S*)-Phenylalaninethylester-Hydrochlorid²⁰⁶, (*S*)-Homophenylalaninethylester-Hydrochlorid²⁰⁷, (*S*)-*tert.*-Leucinmethylester-Hydrochlorid²⁰⁸, (*S*)-Prolinethylester-Hydrochlorid¹⁹⁷ und (*S*)-Indolincarbonensäureethylester-Hydrochlorid¹⁹⁹ wurden anhand von Literaturvorschriften synthetisiert. Die physikalischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegeben überein.

9.2 Synthese chiraler Phosphor(III)-Verbindungen

Allgemeine Arbeitsvorschrift 1: Synthese von 2-Dimethylamino-1,3,2-oxazaphospholidinen

Unter Argonatmosphäre wird über einen Zeitraum von 2 Stunden gleichzeitig je eine Lösung von 20 mmol des jeweiligen β -Aminoalkohols **13**, **14** bzw. **16-19** [alternativ: das 1,2-Diamin (*all-R*)-**22**] und 20 mmol Tris(dimethylamino)phosphin in 20 mL abs. Toluol zu 100 mL siedendem abs. Toluol getropft. Die goldfarbende Lösung wird für 4.5 d unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel vollständig im Rotationsverdampfer abdestilliert und die resultierende gelbe Flüssigkeit unter verminderten Druck fraktionierend destilliert. Im allgemeinen erfolgt die Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses vor und nach der Destillation über die ¹H-NMR-Spektroskopie. Modifikationen dieser allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 und weitere Einzelheiten sind unter der jeweiligen Verbindung aufgeführt.

(*RS_P*,4*R*)-(4-Isopropyl-3-methyl-[1,3,2]oxazaphospholidin-2-yl)-dimethyl-amin (*RS_P*,4*R*)-**20a**

Synthese nach der AAV 1 mit 2.34 g (20 mmol) (*R*)-*N*-Methylvalinol (*R*)-**16** und 3.26 g (20 mmol) Tris(dimethylamino)phosphin.

Diastereomerenverhältnis (nach der Destillation): 70:30.– Ausbeute: 1.81 g (48%), farblose Flüssigkeit.– Sdp.(0.006 mbar): 43°C.– IR (NaCl): $\nu = 2960\text{-}2790\text{ cm}^{-1}$ (NCH₃, CH₂), 1030 (P-O-C).– ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 0.66$ (d, *J* = 6.6 Hz, 2.1H, 0.7xCH(CH₃)₂), 0.73 (d, *J* = 7.1 Hz,

2.1H, 0.7xCH(CH₃)₂), 0.88, 0.89 (2d, *J* = 7.2 und 7.1 Hz, 1.8H, 0.6xCH(CH₃)₂), 2.39-2.51 (m, 6.9H, N(CH₃)₂, 0.3xNCH₃), 2.59 (d, *J*_{PH} = 8.8 Hz, 2.1H, 0.7xNCH₃), 3.15-3.23 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 3.75 (m, 1H, CHN), 3.82-3.94 (m, 1H, 1xCH₂O), 4.08 (dd, *J*_{geminal} = 7.7 Hz und *J*_{vicinal} = 1.7 Hz, 1H, 1xCH₂O).– ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 14.83 (0.7xCH(CH₃)₂), 15.14 (0.3xCH(CH₃)₂), 18.21 (0.7xCH(CH₃)₂), 19.47 (0.3xCH(CH₃)₂), 27.47 (0.7xCH(CH₃)₂), 31.60 (d, *J*_{CP} = 35.5 Hz, 0.3xCH(CH₃)₂), 28.13 (d, *J*_{CP} = 4.0 Hz, 0.7xNCH₃), 28.78 (d, *J*_{CP} = 14.4 Hz, 0.3xNCH₃), 35.24, 35.48 (0.6C, 0.3xN(CH₃)₂), 35.80, 36.02 (1.4C, 0.7xN(CH₃)₂), 64.47 (d, *J*_{CP} = 6.0 Hz, 0.7xCHN), 64.94 (d, *J*_{CP} = 2.6 Hz, 0.3xCHN), 67.04 (d, *J*_{CP} = 10.9 Hz, 0.7xCH₂O), 68.08 (d, *J*_{CP} = 9.8 Hz, 0.3xCH₂O).– MS (CI, *i*-Butan): *m/z* (%) = 191 (100) [MH⁺].–

C ₈ H ₁₉ N ₂ OP (190.2):	Ber.	C 50.51	H 10.07	N 14.73
	Gef.	C 50.23	H 9.87	N 14.82

(R_SP,4S)-(4-*tert.*-Butyl-3-methyl-[1,3,2]oxazaphospholidin-2-yl)-dimethyl-amin (*R_SP,4S*)-**20b**

Synthese nach der AAV 1 mit 2.62 g (20 mmol) (*S*)-*N*-Methyl-*tert.*-leucinol (*S*)-**17** und 3.26 g (20 mmol) Tris(dimethylamino)phosphin.

Diastereomerenverhältnis (Rohprodukt): 88:12.–Diastereomerenverhältnis (nach der Destillation){³¹P-NMR-spektroskopisch bestimmt}: 91:9.– Ausbeute: 2.49 g (61%), farbloses Öl.– Sdp.(0.02 mbar): 95°C (Kugelrohr).– [α]_D²⁰ = +81.3 (*c* = 3.86, CHCl₃).– IR (NaCl): ν = 2950-2800 cm⁻¹ (NCH₃, CH₃), 1030 (P-O-C).– ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.66 (s, 8.19H, 0.91xC(CH₃)₃), 0.97 (s, 0.81H, 0.09xC(CH₃)₃), 2.36 (d, *J*_{PH} = 7.7 Hz, 6H, N(CH₃)₂), 2.47 (d, *J*_{PH} = 9.9 Hz, 3H, NCH₃), 2.84-2.90 (m, 1H, CHN), 3.67-3.81 (m, 1H, CH₂O), 3.88-4.00 (m, 1H, CH₂O).– ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 26.31 (C(CH₃)₃), 27.52 (C(CH₃)₃), 33.55 (NCH₃), 35.63, 35.48 (0.18C, 0.09xN(CH₃)₂), 36.39, 36.62 (1.82C, 0.91xN(CH₃)₂), 66.45 (d, *J*_{CP} = 9.5 Hz, CHN), 69.49 (0.09xCH₂O), 70.77 (d, *J*_{CP} = 6.6 Hz, 0.91xCH₂O).– ³¹P-NMR[#] (CDCl₃): δ = 127.73 (s, 0.91xPNMe₂), 153.84 (s, 0.09xPNMe₂).– MS (CI, *i*-Butan): *m/z* (%) = 205 (100) [MH⁺].–

C ₉ H ₂₁ N ₂ OP (204.3):	Ber.	C 52.92	H 10.26	N 13.72
	Gef.	C 52.84	H 9.84	N 12.98

(R_P,5S)-Dimethyl-(3-oxa-1-aza-2-phospha-bicyclo[3.2.0]hept-2-yl)-amin (*R_P,5S*)-**20c**

Synthese nach der AAV 1 mit 1.74 g (20 mmol) (*S*)-(Azetidin-2-yl)methanol (*S*)-**18** und 3.26 g (20 mmol) Tris(dimethylamino)phosphin.

Diastereomerenverhältnis (nach der Destillation): >95:5.– Ausbeute: 0.65 g (21%), farbloses Öl.– Sdp._(0.05 mbar): 46°C.– $[\alpha]_D^{20} = -55.9$ ($c = 1.36$, CHCl₃).– IR (NaCl): $\nu = 2950\text{--}2810\text{ cm}^{-1}$ (NCH₃, CH₂), 1355 (P-O-C).– ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.94\text{--}2.05$ (m, 1H, 1xH₆), 2.48 (d, $J_{PH} = 9.4$ Hz, 6H, N(CH₃)₂), 2.52–2.61 (m, 1H, 1xH₆), 3.48–3.63 (m, 1H, 1xCH₂O), 3.69–3.93 (m, 2H, CHN, 1xCH₂O), 4.03–4.11 (m, 1H, 1xH₇), 4.33–4.44 (m, 1H, 1xH₇).– ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 25.74$ (d, $J_{CP} = 6.3$ Hz, C6), 37.04 (d, $J_{CP} = 15.2$ Hz, C7), 48.26, 48.69 (2C, N(CH₃)₂), 64.00 (d, $J_{CP} = 4.1$ Hz, CHN), 74.75 (d, $J_{CP} = 9.7$ Hz, CH₂O).– ³¹P-NMR (CDCl₃/CHCl₃ 1/1): $\delta = 141.73$ (s, PNMe₂).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 161 (100) [MH⁺].–

C ₆ H ₁₃ N ₂ OP (160.2):	Ber.	C 45.00	H 8.18	N 17.49
	Gef.	C 45.13	H 8.20	N 17.19

(*RS*_P,*8aS*)-(8,8a-Dihydro-1H-2-oxa-3a-aza-3-phospha-cyclopenta[*a*]indol-3-yl)-dimethyl-amin
(*RS*_P,*8aS*)-**20d**

Synthese nach der AAV 1 mit 2.98 g (20 mmol) (*S*)-(2,3-Dihydro-1H-indol-2-yl)methanol (*S*)-**19** und 3.26 g (20 mmol) Tris(dimethylamino)phosphin.

Diastereomerenverhältnis (Rohprodukt): 63:37.– Diastereomerenverhältnis (nach der Destillation) {³¹P-NMR-spektroskopisch bestimmt}: 83:17.– Ausbeute: 3.53 g (79%), farbloser Feststoff.– Sdp._(0.013 mbar): 147°C (Kugelrohr).– IR (NaCl, CCl₄): $\nu = 2800\text{ cm}^{-1}$ (NCH₃), 1040 (P-O-C).– ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 2.49$ (d, $J_{PH} = 8.3$ Hz, 1.02H, 0.17xN(CH₃)₂), 2.67 (d, $J_{PH} = 9.3$ Hz, 4.98H, 0.83xN(CH₃)₂), 2.65–3.18 (m, 2H, CH₂), 3.28–3.39 (m, 0.83H, 0.83xCHN), 3.60–3.69 (0.17H, 0.17xCHN), 3.96–4.08 (m, 0.34H, 0.17xCH₂O), 4.22–4.39 (m, 1.66H, 0.83xCH₂O), 6.40–7.02 (m, 4H, arom.-H).– ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 31.73$ (0.17xCH₂), 32.66 (0.83xCH₂), 35.97, 36.04 (1.66C, 0.83xN(CH₃)₂), 36.91, 37.16 (0.34C, 0.17xN(CH₃)₂), 60.56 (0.83xCHN), 63.08 (d, $J_{CP} = 3.5$ Hz, 0.17xCHN), 68.52 (d, $J_{CP} = 8.8$ Hz, 0.17xCH₂O), 72.69 (d, $J_{CP} = 9.3$ Hz, 0.83xCH₂O), 110.18 (0.17xaromat.-C), 111.43 (d, $J_{CP} = 13.0$ Hz, 0.83xaromat.-C), 118.47 (0.17xaromat.-C), 120.08 (0.83xaromat.-C), 124.64 (0.17xaromat.-C), 124.85 (0.83xaromat.-C), 127.40, 129.81, 133.37, 148.36, 148.65 (aromat.-C).– ³¹P-NMR (CDCl₃/CHCl₃ 1/1): $\delta = 113.58$ (s, 0.17xPNMe₂), 134.94 (s, 0.83xPNMe₂).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 223 (100) [MH⁺].–

C ₁₁ H ₁₅ N ₂ OP (222.2):	Ber.	C 59.45	H 6.80	N 12.61
	Gef.	C 59.23	H 6.78	N 12.82

(R_SP,5S)-{3-*tert.*-Butyl-5-(2-cyclopentyl-phenoxy)methyl)-[1,3,2]oxazaphospholidin-2-yl}-
dimethyl-amin (*R_SP,5S*)-**20e**

Synthese nach der AAV 1 mit 5.82 g (20 mmol) (*S*)-Penbutolol (*S*)-**13** und 3.26 g (20 mmol) Tris(dimethylamino)phosphin.

Diastereomerenverhältnis (nach der Destillation): 83:17.– Ausbeute: 4.77 g (67%), farbloses Öl.– Sdp.(0.027 mbar): 185°C (Kugelrohr).– $[\alpha]_D^{20} = +24.9$ ($c = 3.55$, CHCl₃).– IR (NaCl): $\nu = 2790$ cm⁻¹ (NCH₃), 1050 (P-O-C).– ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.31$ (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.56-1.91 (m, 6H, cyclo-CH₂), 2.01-2.17 (m, 2H, cyclo-CH₂), 2.63 (d, $J_{CP} = 8.2$ Hz, 1.02H, 0.17xN(CH₃)₂), 2.67 (d, $J_{CP} = 8.8$ Hz, 4.98H, 0.83xN(CH₃)₂), 2.98-3.07 (m, 1H, cyclo-CH), 3.22-3.54 (m, 2H, CH₂N), 3.94 (dd, $J_{geminal} = 9.3$ Hz und $J_{vicinal} = 6.6$ Hz, 0.83H, 0.83xCH₂O), 4.13 (m, 1H, 0.83xCH₂O, 0.17xCH₂O), 4.30 (dd, $J_{geminal} = 9.6$ Hz und $J_{vicinal} = 4.7$ Hz, 0.17H, 0.17xCH₂O), 4.46-4.55 (m, 0.17H, 0.17xCHOP), 4.86-4.91 (m, 0.83H, 0.83xCHOP), 6.81-7.29 m, (4H, arom.-H).– ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 25.45$ (2xcyclo-CH₂), 29.30 (d, $J_{CP} = 8.5$ Hz, 0.83xC(CH₃)₃), 29.47 (0.17xC(CH₃)₃), 32.63, 32.79, 32.91 (2xcyclo-CH₂), 35.41, 35.58, 35.83 (N(CH₃)₂), 39.08 (0.17xcyclo-CH), 39.27 (0.83xcyclo-CH), 45.51 (0.17xCH₂N), 46.49 (0.83xCH₂N), 51.61 (d, $J_{CP} = 15.6$ Hz, C(CH₃)₃), 69.82 (CH₂O), 76.60 (CHOP), 111.40 (aromat.-C), 120.74 (0.83xaromat.-C), 120.84 (0.17xaromat.-C), 126.49, 126.76 (aromat.-C), 134.66, 156.40 (q.-aromat.-C).– ³¹P-NMR[#] (CDCl₃): $\delta = 130.58$ (s, 0.83xPNMe₂), 134.91 (s, 0.17xPNMe₂).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 365 (100) [MH⁺].–

C ₂₀ H ₃₃ N ₂ O ₂ P (364.5):	Ber.	C 65.91	H 9.13	N 7.69
	Gef.	C 66.00	H 9.05	N 7.49

(R_SP,5S)-[3-Isopropyl-5-(naphth-1-yloxy)methyl)-[1,3,2]oxazaphospholidin-2-yl]-dimethylamin
(*R_SP,5S*)-**20f**

Synthese nach der AAV 1 mit 3.89 g (15 mmol) (*S*)-Propanolol (*S*)-**14** und 2.45 g (15 mmol) Tris(dimethylamino)phosphin.

Diastereomerenverhältnis (Rohprodukt): 80:20.– Diastereomerenverhältnis (nach der Destillation) {³¹P-NMR-spektroskopisch bestimmt}: 80:20.– Ausbeute: 3.63 g (73%), farbloses, viskoses Öl.– Sdp.(0.008 mbar): 220°C (Kugelrohr).– IR (NaCl): $\nu = 2980-2740$ cm⁻¹ (NCH₃, CH₂, CH₃), 1385, 1190, 955 (P-O-C).– ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.19-1.26$ (m, 6H, CH(CH₃)₂), 2.62-2.68 (m, 6H, N(CH₃)₂), 2.95-3.04, 3.21-3.56 (m, 3H, CH₂N, CH(CH₃)₂), 4.07 (dd, $J_{geminal} = 9.2$ Hz und $J_{vicinal} = 6.6$ Hz, 0.8H, 0.8xCH₂O), 4.30 (m, 1H, 0.8xCH₂O, 0.2xCH₂O), 4.42-4.48 (dd, $J_{geminal} = 9.5$ Hz und $J_{vicinal} = 4.7$ Hz, 0.2H, 0.2xCH₂O), 4.61-4.69 (m, 0.2H, 0.2xCHOP), 4.93-5.00 (m, 0.8H, 0.8xCHOP), 6.80-6.88, 7.35-7.54, 7.78-7.83, 8.24-8.31 (m,

7H, arom.-H).– ^{13}C -NMR (CDCl_3): $\delta = 21.85, 22.18$ (2d, $J_{\text{CP}} = 5.2$ Hz und 6.6 Hz, $\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 35.70, 35.94 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 45.86, 46.17, 46.59 (CH_2N , $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$), 70.05 ($0.2 \times \text{CH}_2\text{O}$), 70.36 ($0.8 \times \text{CH}_2\text{O}$), 76.28 (d, $J_{\text{CP}} = 10.7$ Hz, CHOP), 104.90, 120.58, 122.06, 125.17, 125.80, 126.40, 127.42 (aromat.-C), 125.61, 134.50, 154.44 (q.-aromat.-C).– ^{31}P -NMR[#] (CDCl_3): $\delta = 131.03$ (s, $0.8 \times \text{PNMe}_2$), 135.25 (s, $0.2 \times \text{PNMe}_2$).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 333 (100) [MH^+].–

$\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2\text{P}$ (332.4):	Ber.	C 65.04	H 7.58	N 8.43
	Gef.	C 65.24	H 7.46	N 8.33

Synthese eines 2-Dimethylamino-1,3,2-diazaphospholidins:

(all-R,RS_P)-Dimethyl-(2-phenyl-octahydro-2,3a-diaza-3-phospha-cyclopenta[a]pentalen-3-yl)amin (all-R,RS_P)-23

Synthese nach der AAV 1 mit 3.24 g (15 mmol) (*all-R*)-Octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-2-yl-methylphenylamin (*all-R*)-**22** und 2.45 g (15 mmol) Tris(dimethylamino)phosphin.

Diastereomerenverhältnis (Rohprodukt): 85:15.– Diastereomerenverhältnis (nach der Destillation) { ^{31}P -NMR-spektroskopisch bestimmt}: 87:13.– Ausbeute: 3.2 g (74%), farbloses Öl, erstarrt bei Raumtemperatur.– Sdp._(0.01mbar): 145°C (Kugelrohr).– IR (NaCl): $\nu = 3070\text{-}3010$ cm^{-1} (=CH), 2920-2760 (CH_2 , NCH_3), 1580, 1480 (Aromat).– ^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 0.99\text{-}1.79$ (m, 6H, $2 \times \text{H}_4$, $2 \times \text{H}_5$, $2 \times \text{H}_6$), 2.14-2.28 (m, 2H, $2 \times \text{H}_7$), 2.59 (d, $J_{\text{PH}} = 8.2$ Hz, 0.78H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.66 (d, $J_{\text{PH}} = 8.7$ Hz, 5.22H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.80-2.90 (m, 1H, H_{6a}), 3.11-3.19 (m, 0.87H, $0.87 \times \text{H}_1$), 3.28-3.47 (m, 0.13H, $0.13 \times \text{H}_1$), 3.74-3.92 (m, 2H, $1 \times \text{H}_1$, H_{7a}), 4.08-4.18 (m, 1H, H_{4a}), 6.75-7.28 (m, 5H, arom.-H).– ^{13}C -NMR (CDCl_3): $\delta = 23.82, 24.25, 32.60, 32.78$ (d, $J_{\text{CP}} = 11.3$ Hz, C3, C4, C5, C6), 36.31, 37.21, 37.43 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 39.59 (d, $J_{\text{CP}} = 3.0$ Hz, C7), 46.58 (d, $J_{\text{CP}} = 3.2$ Hz, C6a), 53.33 (d, $J_{\text{CP}} = 7.9$ Hz, C7a), 61.77 (d, $J_{\text{CP}} = 15.8$ Hz, C4a), 63.54 ($0.13 \times \text{C}_1$), 64.23 (d, $J_{\text{CP}} = 8.8$ Hz, $0.87 \times \text{C}_1$), 113.79, 113.95, 114.13, 117.35, 128.86 (aromat.-C), 147.46 (d, $J_{\text{CP}} = 17.0$ Hz, q.-aromat.-C).– ^{31}P -NMR[#] (CDCl_3): $\delta = 99.96$ (s, $0.13 \times \text{PNMe}_2$), 90.24 (s, $0.87 \times \text{PNMe}_2$).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 290 (100) [MH^+].–

$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{P}$ (289.4):	Ber.	C 66.41	H 8.36	N 14.52
	Gef.	C 66.30	H 8.40	N 14.32

Allgemeine Arbeitsvorschrift 2: *Synthese chiraler 2-Phenyl-1,3,2-oxazaphospholidine*

Unter Schutzgasatmosphäre (Argon) wird über einen Zeitraum von 2 Stunden gleichzeitig je eine Lösung von 30 mmol des jeweiligen β -Aminoalkohols und 30 mmol des Bis(diethylamino)phenyl-

phosphins in 50 mL abs. Toluol zu 250 mL siedendem abs. Toluol getropft. Die goldfarbende Lösung wird für 72 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel vollständig im Rotationsverdampfer abdestilliert und das resultierende gelbe Öl unter verminderten Druck fraktionierend destilliert. Die Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses erfolgt über die ^1H -NMR-Spektroskopie. Die Trennung der entstehenden Diastereomere findet aufgrund der Oxidations- und Hydrolyseempfindlichkeit erst auf der Stufe der 1,3,2-Oxazaphospholidin-Boran-Komplexe statt. Modifikationen dieser AAV 2 und weitere Einzelheiten sind unter der jeweiligen Verbindung aufgeführt.

(R_{SP},4S)-3,4-Dimethyl-2-phenyl-[1,3,2]oxazaphospholidin (*R_{SP},4S*)-**24a**

Synthese nach der AAV 2 mit 2.39 g (26.9 mmol) (*S*)-*N*-Methylalaninol und 6.79 g (26.9 mmol) Bis(diethylamino)phenylphosphin.

Diastereomerenverhältnis (Rohprodukt): 57:43.– Diastereomerenverhältnis (nach der Destillation): 73:27.– Ausbeute: 1.85 g (35%), farbloses Öl.– Sdp._(0.005 mbar): 61°C.– IR (NaCl): $\nu = 2780\text{ cm}^{-1}$ (NCH₃), 1440 (P-Ph), 1190 (P-O-C).– ^1H -NMR (CDCl₃): $\delta = 0.92\text{--}1.07$ (m, 3H, CH₃), 2.38 (d, $J_{\text{PH}} = 14.3$ Hz, 0.81H, 0.27xNCH₃), 2.78 (d, $J_{\text{PH}} = 14.9$ Hz, 2.19H, 0.73xNCH₃), 2.88–2.99 (m, 1H, 1xCH₂O), 3.24–3.32 (m, 0.73H, 0.73xCH₂O), 3.52–3.63 (m, 0.27H, 0.27xCH₂O), 4.11–4.26 (m, 0.73H, 0.73xCHN), 4.35–4.43 (m, 0.27H, 0.27xCHN), 7.17–7.48 (m, 5H, arom.-H).– ^{13}C -NMR (CDCl₃): $\delta = 14.39$ (d, $J_{\text{CP}} = 4.7$ Hz, 0.27xCH₃), 16.66 (0.73xCH₃), 29.54 (d, $J_{\text{CP}} = 16.3$ Hz, 0.27xNCH₃), 37.34 (d, $J_{\text{CP}} = 34.9$ Hz, 0.73xNCH₃), 52.67 (d, $J_{\text{CP}} = 6.8$ Hz, 0.27xCHN), 60.17 (d, $J_{\text{CP}} = 3.1$ Hz, 0.73xCHN), 75.12 (d, $J_{\text{CP}} = 9.7$ Hz, 0.73xCH₂O), 75.95 (d, $J_{\text{CP}} = 9.4$ Hz, 0.27xCH₂O), 127.75 (d, $J_{\text{CP}} = 3.7$ Hz, arom.-C), 128.71, 128.78, 128.97, 129.08, 129.22, 129.31 (aromat.-C), 141.40 (d, $J_{\text{CP}} = 199.4$ Hz, 0.27xq.-aromat.-C), 144.82 (d, $J_{\text{CP}} = 139.0$ Hz, 0.73xq.-aromat.-C).– C₁₀H₁₄NOP (195.2).–

*(R_{SP},4S)*4-tert.-Butyl-3-methyl-2-phenyl-[1,3,2]oxazaphospholidin (*R_{SP},4S*)-**24b** Rohprodukt

Synthese nach der AAV 2 mit 3.94 g (30 mmol) (*S*)-*N*-Methyl-tert.-leucinol (*S*)-**17** und 7.57 g (30 mmol) Bis(diethylamino)phenylphosphin.

Diastereomerenverhältnis (Rohprodukt): 89:11.– Ausbeute: 7.1 g (100%), gelbliches Öl.– ^1H -NMR (CDCl₃): $\delta = 0.69$ (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.66–3.06 (m, 1H, 1xCH₂O), 2.65 (d, $J = 13.2$ Hz, 0.33H, 0.11xNCH₃), 3.05 (d, $J = 17.0$ Hz, 2.67H, 0.89xNCH₃), 3.65–3.76 (m, 1H, 1xCH₂O), 4.20–4.33 (m, 1H, CHN), 7.05–7.74 (m, 5H, arom.-H).– ^{13}C -NMR (CDCl₃): $\delta = 27.32$

(C(CH₃)₃), 33.78 (C(CH₃)₃), 39.63 (d, J_{CP} = 4.2 Hz, NCH₃), 72.24 (d, J_{CP} = 9.5 Hz, CHN), 76.76 (d, J_{CP} = 5.4 Hz, CH₂O), 127.92-132.17 (aromat.-C).–
C₁₃H₂₀NOP (237.3).–

(R_SP,4S)-4-Benzyl-3-methyl-2-phenyl-[1,3,2]oxazaphospholidin (*R_SP,4S*)-**24c** Rohprodukt

Synthese nach der AAV 2 mit 4.96 g (30 mmol) (*S*)-*N*-Methylphenylalaninol und 7.57 g (30 mmol) Bis(diethylamino)phenylphosphin.

Diastereomerenverhältnis (Rohprodukt): 73:27.– Ausbeute: 8.14 g (100 %), gelbliches Öl.– IR (NaCl): ν = 2770 cm⁻¹ (NCH₃), 1440 (P-Ph), 1170 (P-O-C).– ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.21-2.86 (m, 2H, CH₂Ph), 2.48 (d, J_{PH} = 13.7 Hz, 0.81H, 0.27xNCH₃), 2.65 (d, J_{PH} = 14.8 Hz, 2.19H, 0.73xNCH₃), 2.94-3.52 (m, 2H, CH₂O), 3.78-3.87 (m, 0.27H, 0.27xCHN), 4.09-4.19 (m, 0.73H, 0.73xCHN), 7.00-7.78 (m, 10H, aromat.-H).– ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 39.08, 39.54, 39.71 (CH₂Ph, NCH₃), 67.08 (d, J_{CP} = 4.3 Hz, CHN), 74.07 (d, J_{CP} = 9.5 Hz, 0.73xCH₂O), 74.24 (0.27xCH₂O), 125.06-144.70 (aromat.-C).–

C₁₆H₁₈NOP (271.3).–

(R_SP,4S)-3-Methyl-4-phenethyl-2-phenyl-[1,3,2]oxazaphospholidin (*R_SP,4S*)-**24d** Rohprodukt

Synthese nach der AAV 2 mit 4.34 g (24.2 mmol) (*S*)-*N*-Methylhomophenylalaninol und 6.11 g (24.2 mmol) Bis(diethylamino)phenylphosphin.

Diastereomerenverhältnis (Rohprodukt): 66:34.– Ausbeute: 6.9 g (100 %), gelbliches Öl.– IR (NaCl): ν = 2760 cm⁻¹ (NCH₃), 1430 (P-Ph), 1160 (P-O-C).– ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.57-2.14 (m, 2H, CH₂CH₂Ph), 2.56-3.23 (m, 6H, NCH₃, CH₂CH₂Ph, 1xCH₂O), 3.47-3.57 (m, 0.66H, 0.66xCH₂O), 3.90-3.99 (m, 0.34H, 0.34xCH₂O), 4.38-4.48 (m, 0.66H, 0.66xCHN), 4.52-4.58 (m, 0.34H, 0.34xCHN), 7.18-7.68 (m, 10H, aromat.-H).– ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 30.18, 32.08, 33.12, 35.38 (2C, CH₂CH₂Ph), 39.40, 39.87 (NCH₃), 57.27 (d, J_{CP} = 6.0 Hz, 0.34xCHN), 65.24 (d, J_{CP} = 3.5 Hz, 0.66xCHN), 73.75 (d, J_{CP} = 9.7 Hz, 0.34xCH₂O), 74.15 (d, J_{CP} = 9.4 Hz, 0.66xCH₂O), 125.16-129.08 (aromat.-C), 137.65, 141.46 (q.-aromat.-C).–

C₁₇H₂₀NOP (285.3).–

(R_P,8aS)-3-Phenyl-8,8a-dihydro-1H-2-oxa-3a-aza-3-phospha-cyclopenta[*a*]indol (*R_P,8aS*)-**24e**

Synthese nach der AAV 2 mit 4.48 g (30 mmol) (*S*)-(2,3-Dihydro-1H-indol-2-yl)methanol (*S*)-**19** und 7.57 g (30 mmol) Bis(diethylamino)phenylphosphin.

Diastereomerenverhältnis (nach der Destillation): >95:5.– Ausbeute: 6.74 g (88%), viskoses, schwach rosa Öl.– Sdp.(0.045 mbar): 200°C.– IR (NaCl): $\nu = 1435 \text{ cm}^{-1}$ (P-Ph), 1345, 1205, 1020 (P-O-C).– $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2.67\text{-}2.77$ (m, 1H, CH_2CHN), 2.92-3.16 (m, 1H, CH_2CHN), 3.38-3.50 (m, 1H, 1x CH_2O), 3.85-4.06 (m, 2H, 1x CH_2O , CHN), 6.69-6.77 (m, 1H, arom.-H), 6.88-7.04 (m, 3H, arom.-H), 7.17-7.28 (m, 3H, arom.-H), 7.36-7.48 (m, 2H, arom.-H).– $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 33.43$ (CH_2CHN), 61.02 (d, $J_{\text{CP}} = 4.4$ Hz, CH_2CHN), 72.29 (d, $J_{\text{CP}} = 10.1$ Hz, CH_2O), 112.28 (d, $J_{\text{CP}} = 12.4$ Hz), 121.15, 124.99, 127.72, 128.12 (d, $J_{\text{CP}} = 3.8$ Hz, arom.-C), 128.36, 128.58, 129.14 (aromat.-C), 129.57 (d, $J_{\text{CP}} = 3.2$ Hz, q.-aromat.-C), 142.14, 149.86 (2d, $J_{\text{CP}} = 25.2$ und 15.1 Hz, q.-aromat.-C).– $^{31}\text{P-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{CHCl}_3$ 1/1): $\delta = 131.55$ (s, PPh).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 256 (100) [MH^+].–

$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{NOP}$ (255.3):	Ber.	C 70.58	H 5.53	N 5.49
	Gef.	C 70.54	H 5.56	N 5.33

(R_SP,5S)-3-*tert*.-Butyl-5-(2-cyclopentyl-phenoxy-methyl)-2-phenyl-[1,3,2]oxazaphospholidin
(R_SP,5S)-**24f** Rohprodukt

Synthese nach der AAV 2 mit 8.74 g (30 mmol) (*S*)-Penbutolol (*S*)-**13** und 7.57 g (30 mmol) Bis(diethylamino)phenylphosphin.

Diastereomerenverhältnis (Rohprodukt) { $^{13}\text{C-NMR}$ -spektroskopisch bestimmt}: 61:39.– Ausbeute: 11.93 g (100 %), gelbliches, viskoses Öl.– IR (NaCl): $\nu = 3050\text{-}2850 \text{ cm}^{-1}$ (=CH, CH_2 , CH_3), 1430 (P-Ph), 1170 (P-O-C).– $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.07\text{-}2.17$ (m, 17H, 4xcyclo- CH_2 , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.77-3.66 (m, 4H, cyclo-CH, CH_2N , 1x CH_2O), 3.95-4.20 (m, 2H, 1x CH_2O , CHOP), 6.85-7.92 (m, 9H, arom.-H).– $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 25.19, 25.33$ (2xcyclo- CH_2), 28.61 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 29.71 (d, $J_{\text{CP}} = 10.0$ Hz, 1.22xcyclo- CH_2), 30.40 (d, $J_{\text{CP}} = 10.7$ Hz, 0.78xcyclo- CH_2), 32.55, 32.66 (cyclo-CH), 39.07 (CH_2N), 42.53 (d, $J_{\text{CP}} = 16.7$ Hz, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 68.39, 70.37, 70.62 (CH_2O), 78.09 (d, $J_{\text{CP}} = 9.8$ Hz, 0.39xCHOP), 79.86 (d, $J_{\text{CP}} = 10.7$ Hz, 0.61xCHOP), 111.05 (0.61xaromat.-C), 111.17 (0.39xaromat.-C), 120.49 (0.61xaromat.-C), 120.62 (0.39xaromat.-C), 126.25-156.24 (aromat.-C).–

$\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{NO}_2\text{P}$ (397.5).–

Allgemeine Arbeitsvorschrift 3: *Synthese von 2-Isopropyl-1,3,2-oxazaphospholidinen*

Unter Argonatmosphäre werden 30 mmol des β -Aminoalkohols (*R*)-**16** oder (*all-R*)-**25** und 8.4 mL (60 mmol) Triethylamin in 80 mL abs. Toluol gelöst und mit einem Eis/NaCl-Bad auf ca. -5°C gekühlt. 4.78 g (32.97 mmol) Dichlorisopropylphosphan gelöst in 20 mL abs. Toluol werden so

zu dieser Reaktionslösung getropft, daß +5°C nicht überschritten wird. Die resultierende weiße Suspension wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das entstandene Triethylamin-Hydrochlorid mit Hilfe einer Umkehrfritte abfiltriert und das Lösungsmittel vollständig abdestilliert. Der gelbe ölige Rückstand wird durch eine fraktionierende Destillation im Vakuum gereinigt und das Diastereomerenverhältnis ¹H-NMR-spektroskopisch detektiert. Modifikationen der AAV 3 sowie weitere Einzelheiten sind unter der jeweiligen Verbindung aufgeführt.

(R_SP,4R)-2,4-Diisopropyl-3-methyl-[1,3,2]oxazaphospholidin (R_SP,4R)-26a

Synthese nach der AAV 3 mit 3.52 g (30 mmol) *(R)-N-Methylvalinol (R)-16*.

Diastereomerenverhältnis (nach der Destillation): 84:16.– Ausbeute: 1.53 g (27 %), farbloses Öl.– Sdp._(0.004 mbar): 41°C.– IR (KBr): $\nu = 2780 \text{ cm}^{-1}$ (NCH₃), 1150, 1040 (P-O-C).– ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 0.71\text{-}0.99$ (m, 10.1H, 0.84xPCH(CH₃)₂, 0.84xCH(CH₃)₂), 1.07-1.28 (m, 1.9H, 0.16xPCH(CH₃)₂, 0.16xCH(CH₃)₂), 1.46-1.75 (m, 1.68H, 0.84xPCH(CH₃)₂, 0.84xCH(CH₃)₂), 1.87-2.01 (m, 0.32H, 0.16xPCH(CH₃)₂, 0.16xCH(CH₃)₂), 2.53 (d, $J_{\text{PH}} = 12.1$ Hz, 0.48H, 0.16xNCH₃), 2.72 (d, $J_{\text{PH}} = 15.4$ Hz, 2.52H, 0.84xNCH₃), 2.56-2.66 (m, 1H, CH₂O), 3.74-3.82 (m, 1H, CH₂O), 4.20-4.30 (m, 1H, CHN).– ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 14.88$, 15.83 (2d, $J_{\text{CP}} = 23.3$ und 22.1 Hz, PCH(CH₃)₂), 18.02, 20.24 (CH(CH₃)₂), 29.59 (d, $J_{\text{CP}} = 23.6$ Hz, PCH(CH₃)₂), 31.96 (CH(CH₃)₂), 41.13 (d, $J_{\text{CP}} = 32.9$ Hz, NCH₃), 71.25, 71.72 (2d, $J_{\text{CP}} = 3.9$ und 10.2 Hz, CH₂O, CHN).–

C₉H₂₀NOP (189.3).–

(all-R,Sp)-3-Isopropyl-octahydro-2-oxa-3a-aza-3-phospha-cyclopenta[a]pentalen

(all-R,Sp)-26c Rohprodukt

Synthese nach der AAV 3 mit 4.24 g (30 mmol) *(all-R)-(Octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-2-yl)methanol (all-R)-25*.

Diastereomerenverhältnis (nach der Destillation): >95:5.– Ausbeute: 2.49 g (39%), farbloses Öl.– Sdp._(0.006 mbar): 103°C (Kugelrohrdestillation).– IR (NaCl): $\nu = 2980\text{-}2820 \text{ cm}^{-1}$ (CH₃, CH₂), 1455 (CH₃, CH₂), 1040 (P-O-C).– ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 0.68\text{-}2.28$ (m, 15H, CH(CH₃)₂, 2xH₄, 2xH₅, 2xH₆, 1xH₇, H_{6a}), 2.55-2.72 (m, 1H, 1xH₇), 3.54-4.10 (m, 4H, H_{7a}, 2xH₁, H_{4a}).– ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 15.42$, 16.11 (2d, $J_{\text{CP}} = 22.2$ und 21.8 Hz, CH(CH₃)₂), 24.14, 28.91, 32.05, 29.14 (d, $J_{\text{CP}} = 4.3$ Hz, C₄, C₅, C₆, CH(CH₃)₂), 31.59 (d, $J_{\text{CP}} = 17.8$ Hz, C₇), 45.61 (C_{6a}), 64.06 (d, $J_{\text{CP}} = 3.6$ Hz, C_{7a}), 66.74 (d, $J_{\text{CP}} = 13.5$ Hz, C_{4a}), 72.00 (d, $J_{\text{CP}} = 9.3$ Hz, C₁).–

C₁₁H₂₀NOP (213.1).–

Synthese eines O-(Diphenylphosphino)-Liganden:

(S)-O-Diphenylphosphino-2-hydroxymethyl-1-methylazetidin (S)-28

Zu einer Lösung von 2.02 g (20 mmol) *(S)*-(1-Methylazetidin-2-yl)methanol *(S)-27* und 2.79 g (27.5 mmol) Triethylamin in 100 mL abs. Toluol tropft man unter Schutzgas (Ar) 3.6 mL (20 mmol) Chlordiphenylphosphin so zu, daß die Temperatur +5°C nicht übersteigt. Anschließend läßt man die Reaktionslösung weitere 72 h bei Raumtemperatur rühren. Das aus der Reaktionslösung ausfallende Triethylamin-Hydrochlorid wird abgenutscht und das Filtrat vollständig eingeeengt. Es resultiert ein gelbes Öl, welches durch eine fraktionierende Destillation unter verminderten Druck zu einem farblosen Öl gereinigt wird.

Ausbeute: 3.51 g (62 %).– Sdp.(0.03 mbar): 125°C.– $[\alpha]_D^{20} = -55.9$ ($c = 1.36$, CHCl₃).– IR (NaCl): $\nu = 3030, 2910, 2830, 2740 \text{ cm}^{-1}$ (=CH, CH₂, NCH₃), 1590 (Aromat), 1440 (P-Ph), 1370, 1030 (P-O-C).– ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.89\text{-}1.97$ (m, 2H, 2xH₃), 2.31-2.36 (m, 3H, NCH₃), 2.68-2.83 (m, 1H, 1xH₄), 3.19-3.43 (m, 2H, 1xH₄, CHN), 3.75-3.99 (m, 2H, CH₂O), 7.27-7.56 (m, 10H, arom.-H), 7.76-7.91 (m, 4H, arom.-H).– ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 20.99$ (C₃), 45.10 (NCH₃), 53.31 (C₄), 67.70 (d, $J_{CP} = 6.9$ Hz, CHN), 73.74 (d, $J_{CP} = 16.3$ Hz, CH₂O), 128.20, 129.15, 129.24, 130.07, 130.28, 130.56 (aromat.-C), 141.93, 142.18 (q.-aromat.-C).– ³¹P-NMR (CDCl₃/CHCl₃ 1/1): $\delta = 113.26$ (s, OPPh₂).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 286 (100) [MH⁺].–

C ₁₇ H ₂₀ NOP (285.3):	Ber.	C 71.56	H 7.07	N 4.91
	Gef.	C 71.43	H 6.91	N 4.90

Allgemeine Arbeitsvorschrift 4: *Synthese neuer AMPP-Liganden*

Zu einer Lösung von 10 mmol des jeweiligen β -Aminoalkohols *(S)-18* oder *(R)-29* und 5.87 g (58 mmol) Triethylamin in 50 mL abs. Toluol tropft man unter Schutzgas (Ar) 4.41 g (20 mmol) Chlordiphenylphosphin so zu, daß die Temperatur +5°C nicht übersteigt. Anschließend läßt man die Reaktionslösung weitere 38 bzw. 90 h bei Raumtemperatur rühren. Das aus der Reaktionslösung ausfallende Triethylamin-Hydrochlorid wird abfiltriert und das Filtrat vollständig eingeeengt. Das resultierende gelbliche Öl wird durch Mitteldrucksäulenchromatographie an Kieselgel 60 gereinigt.

(S)-O,N-Bis(diphenylphosphino)-2-hydroxymethyl-1-azetidin (S)-30a

Synthese nach der AAV 4 mit 0.87 g (10 mmol) *(S)*-(Azetidin-2-yl)methanol *(S)-18*. Reaktionszeit: 90 h.

Laufmittel: Essigsäureethylester/Triethylamin 2/8 (DC: R_F -Wert = 0.88).– Ausbeute: 3.78 g (83 %), farbloses Öl.– $[\alpha]_D^{20} = -33.3$ ($c = 1.54$, CHCl_3).– IR (NaCl): $\nu = 1430 \text{ cm}^{-1}$ (P-Ph), 1150, 1020 (P-O-C).– $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2.12\text{-}2.27$ (m, 1H, H3), 2.31-2.42 (m, 1H, H3), 3.21-3.34 (m, 1H, H4), 3.54-3.62 (m, 1H, H4), 4.00-4.29 (m, 3H, CHN, CH_2O), 7.27-7.66 (m, 20H, arom.-H).– $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 22.36$ (d, $J_{\text{CP}} = 13.4 \text{ Hz}$, C3), 46.15 (C4), 63.30 (dd, $^2J = 27.7 \text{ Hz}$ und $^3J = 12.3 \text{ Hz}$, CHN), 72.73 (d, $J_{\text{CP}} = 16.8 \text{ Hz}$, CH_2O), 128.01-142.43 (aromat.-C).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 456 (100) $[\text{MH}^+]$.–

$\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{NOP}_2$ (455.5):	Ber.	C 73.84	H 5.97	N 3.08
	Gef.	C 73.70	H 5.99	N 2.97

(R)-1,2-*O,N*-Bis(diphenylphosphino)-2-(cyclohexa-1,4-dienyl)-1-hydroxy-2-methyl-aminoethan
(R)-30b

Synthese nach der AAV 4 mit 1.53 g (10 mmol) *(R)*-2-(Cyclohexa-1,4-dienyl)-2-methyl-aminoethanol *(R)*-**29**. Reaktionszeit: 38 h.

Laufmittel: Diethylether/Triethylamin 9/1 (DC: R_F -Wert = 0.98).– Ausbeute: 3.25 g (62 %), farbloses Öl.– $[\alpha]_D^{20} = -15.0$ ($c = 1.65$, CHCl_3).– IR (NaCl): $\nu = 2800 \text{ cm}^{-1}$ (NCH₃), 1430 (P-Ph), 1170, 1015 (P-O-C).– $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2.40$ (d, $J_{\text{PH}} = 2.8 \text{ Hz}$, 3H, NCH₃), 2.53-2.73 (m, 4H, 2xCHD- $\underline{\text{CH}}_2$), 3.89-4.01 (m, 1H, CH_2O), 4.08-4.19 (m, 1H, CH_2O), 4.23-4.34 (m, 1H, CHN), 5.57-5.70 (m, 3H, CHD- $\underline{\text{CH}}$), 7.19-7.56 (m, 20H, arom.-H).– $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 26.47$, 27.81 (2xCHD- $\underline{\text{CH}}_2$), 32.73 (d, $J_{\text{CP}} = 10.0 \text{ Hz}$, NCH₃), 68.84, 69.00, 69.25, 69.65, 70.11 (CHN, CH_2O), 121.66-141.61 (CHD- $\underline{\text{CH}}$ und arom.-C).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 522 (100) $[\text{MH}^+]$.–

$\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{NOP}_2$ (521.6):	Ber.	C 75.99	H 6.38	N 2.69
	Gef.	C 75.83	H 6.25	N 2.48

9.3 Synthese chiraler Phosphor(V)-Verbindungen

Allgemeine Arbeitsvorschrift 5: *Synthese optisch aktiver 2-Phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-Boran-Komplexe*

Unter Schutzgasatmosphäre (Argon) wird bei Raumtemperatur zu einer Lösung des 1,3,2-Oxazaphospholidins **24a-f** sowie **26a,c** in 10 mL abs. Toluol langsam 1,3 Äquivalente einer 1 M BH_3 -THF-Komplexlösung in abs. THF getropft. Die Reaktionslösung wird für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend das Lösungsmittel vollständig im Rotationsverdampfer abdes-

tilliert. Zur Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie wird eine Probe entnommen. Der 1,3,2-Oxazaphospholidin-Boran-Komplex wird dann durch Mitteldrucksäulenchromatographie an Kieselgel 60 gereinigt und die Diastereomere voneinander getrennt. Nun wird erneut eine Probe entnommen um den $d\nu$ -Wert mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie zu detektieren. Modifikationen dieser AAV 5 sowie weitere Einzelheiten sind unter den jeweiligen Verbindungen aufgeführt.

Überschußdiastereomer:

$(S_P^*,4S)$ -2-Boran-3,4-dimethyl-2-phenyl[1,3,2]oxazaphospholidin ($S_P^*,4S$)-**31e**

Synthese nach der AAV 5 mit 1.71 g (8.8 mmol) $(RS_P,4S)$ -**24a** und 11.4 mL (11.4 mmol) BH_3 -THF-Komplexlösung.

Diastereomerenverhältnis (Rohprodukt): 71:29.– Diastereomerenverhältnis (nach der Säulenchromatographie): >95:5.– Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 7/3 (DC: R_F -Wert = 0.28).– Ausbeute: 0.49 g (27 %), farbloses Öl.– $[\alpha]_D^{20} = -51.5$ ($c = 3.36$, CH_2Cl_2).– IR (NaCl): $\nu = 2820 \text{ cm}^{-1}$ (NCH₃), 2360 (B-H), 1440 (P-Ph), 1370, 1050 (P-O-C).– $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.20$ -1.34 (dq, $J_{\text{BH}} = 94.3 \text{ Hz}$ und $J_{\text{PB}} = 6.3 \text{ Hz}$, 3H, BH_3), 1.25 (d, $J_{\text{CP}} = 6.0 \text{ Hz}$, 3H, CH_3), 2.70 (d, $J_{\text{PH}} = 11.0 \text{ Hz}$, 3H, NCH₃), 3.32-3.47 (m, 1H, CH_2O), 3.60-3.71 (m, 1H, CH_2O), 4.34-4.50 (m, 1H, CHN), 7.38-7.87 (m, 5H, arom.-H).– $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 15.84$ (d, $J_{\text{CP}} = 5.0 \text{ Hz}$, CH_3), 30.75 (d, $J_{\text{CP}} = 10.1 \text{ Hz}$, NCH₃), 56.86 (d, $J_{\text{CP}} = 3.5 \text{ Hz}$, CHN), 73.36 (d, $J_{\text{CP}} = 7.1 \text{ Hz}$, CH_2O), 128.28, 130.60 (2d, $J_{\text{CP}} = 10.5 \text{ Hz}$ und 12.8 Hz , arom.-C), 132.13 (aromat.-C), 134.04 (d, $J_{\text{CP}} = 20.1 \text{ Hz}$, q.-aromat.-C).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 208 (100) $[\text{MH}^+-2]$.–

$\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{BNOP}$ (209.0):	Ber.	C 57.46	H 8.20	N 6.70
	Gef.	C 57.02	H 7.98	N 6.51

Überschußdiastereomer:

$(S_P,4S)$ -2-Boran-4-tert.-butyl-3-methyl-2-phenyl[1,3,2]oxazaphospholidin ($S_P,4S$)-**31f**

Synthese nach der AAV 5 mit 7.1 g (30 mmol) $(RS_P,4S)$ -**24b** Rohprodukt und 39 mL (39 mmol) BH_3 -THF-Komplexlösung.

Diastereomerenverhältnis (Rohprodukt): 89:11.– Diastereomerenverhältnis (nach der Säulenchromatographie): >95:5.– Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 9/1 (DC: R_F -Wert = 0.38).– Ausbeute: 2.1 g (28 %), farbloser Feststoff.– Schmp.: 59°C .– $[\alpha]_D^{20} = -95.3$ ($c = 2.37$, CHCl_3).– IR (KBr): $\nu = 3060, 2960, 2870, 2820 \text{ cm}^{-1}$ (=CH, CH_2 , CH_3 , NCH₃), 2380 (B-H), 1430 (P-Ph), 1365, 1120 (P-O-C).– $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.18$ -1.37 (q, $J_{\text{BH}} = 83.0 \text{ Hz}$, 3H, BH_3), 0.86

(s, 9H, C(CH₃)₃), 2.97 (d, $J_{\text{PH}} = 12.7$ Hz, 3H, NCH₃), 3.08-3.16 (m, 1H, CH₂O), 3.92-4.07 (m, 1H, CH₂O), 4.35-4.47 (m, 1H, CHN), 7.37-7.74 (m, 5H, arom.-H).– ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 26.71$ (C(CH₃)₃), 34.47 (d, $J_{\text{CP}} = 3.9$ Hz, C(CH₃)₃), 37.67 (d, $J_{\text{CP}} = 10.8$ Hz, NCH₃), 69.27 (d, $J_{\text{CP}} = 6.3$ Hz, CHN), 72.51 (CH₂O), 128.24 (d, $J_{\text{CP}} = 10.3$ Hz, arom.-C), 129.87 (d, $J_{\text{CP}} = 11.8$ Hz, arom.-C), 131.46 (aromat.-C), 131.90 (d, $J_{\text{CP}} = 11.3$ Hz, q.-aromat.-C).– ³¹P-NMR (CDCl₃/CHCl₃ 1/1): $\delta = 147.39$ (q, $J_{\text{PB}} = 76.4$ Hz, PhPBH₃).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 250 (100) [MH⁺–2].–

C ₁₃ H ₂₃ BNOP (251.1):	Ber.	C 62.18	H 9.23	N 5.58
	Gef.	C 62.31	H 9.27	N 5.52

Überschußdiastereomer:

(*S_p^{*},4S*)-2-Boran-4-benzyl-3-methyl-2-phenyl[1,3,2]oxazaphospholidin (*S_p^{*},4S*)-**31g**

Synthese nach der AAV 5 mit 4.1 g (15.1 mmol) (*RS_p,4S*)-**24c** Rohprodukt und 19.6 mL (19.6 mmol) BH₃-THF-Komplexlösung.

Diastereomenverhältnis (vor der Säulenchromatographie): 71:29.– Diastereomenverhältnis (nach der Säulenchromatographie): >95:5.– Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 8/2 (DC: R_{F} -Wert = 0.58).– Ausbeute: 2.80 g (65 %), farbloser Feststoff.– Schmp.: 47°C.– $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +19.7$ ($c = 0.35$, CHCl₃).– IR (NaCl, CCl₄): $\nu = 2770$ cm⁻¹ (NCH₃), 2360 (B-H), 1440 (P-Ph), 1040 (P-O-C).– ¹H-NMR[#] (CDCl₃): $\delta = 0.44$ -1.17 (q, $J_{\text{BH}} = 58.0$ Hz, 3H, BH₃), 2.68 (dd, $J_{\text{geminal}} = 8.2$ Hz und $J_{\text{vicinal}} = 5.2$ Hz, 1H, 1xCH₂Ph), 2.80 (d, $J_{\text{PH}} = 10.6$ Hz, 3H, NCH₃), 3.14 (dd, $J_{\text{geminal}} = 8.1$ Hz und $J_{\text{vicinal}} = 2.8$ Hz, 1H, 1xCH₂Ph), 3.54-3.61 (m, 1H, CH₂O), 3.84-3.90 (m, 1H, CH₂O), 4.21-4.30 (m, 1H, CHN), 7.12-7.74 (m, 10H, arom.-H).– ¹³C-NMR[#] (CDCl₃): $\delta = 32.30$ (d, $J_{\text{CP}} = 9.9$ Hz, CH₂Ph), 37.96 (d, $J_{\text{CP}} = 4.2$ Hz, NCH₃), 62.99 (d, $J_{\text{CP}} = 3.2$ Hz, CHN), 71.97 (d, $J_{\text{CP}} = 7.0$ Hz, CH₂O), 126.88, 128.38 (d, $J_{\text{CP}} = 10.1$ Hz, arom.-C), 128.89, 129.02, 130.63 (d, $J_{\text{CP}} = 12.8$ Hz, arom.-C), 132.17 (aromat.-C), 134.16 (d, $J_{\text{CP}} = 55.5$ Hz, q.-aromat.-C), 136.40 (q.-aromat.-C).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 284 (100) [MH⁺–2].–

C ₁₆ H ₂₁ BNOP (285.1):	Ber.	C 67.40	H 7.42	N 4.91
	Gef.	C 67.75	H 7.38	N 4.67

Überschußdiastereomer:

(*S_p^{*},4S*)-2-Boran-3-methyl-4-phenethyl-2-phenyl[1,3,2]oxazaphospholidin (*S_p^{*},4S*)-**31h**

Synthese nach der AAV 5 mit 6.9 g (24.2 mmol) (*RS_p,4S*)-**24d** Rohprodukt und 31.5 mL (31.5 mmol) BH₃-THF-Komplexlösung.

Diastereomerenverhältnis (Rohprodukt): 65:35.– Diastereomerenverhältnis (nach der Säulenchromatographie): >95:5.– Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 8/2 (DC: R_F -Wert = 0.51).– Ausbeute: 1.85 g (26 %), farbloser Feststoff.– Schmp.: 69°C.– $[\alpha]_D^{20} = -41.9$ ($c = 3.69$, CHCl_3).– IR (KBr): $\nu = 3060\text{-}2780\text{ cm}^{-1}$ (=CH, CH₂, NCH₃), 2370 (B-H), 1430 (P-Ph), 1040 (P-O-C).– ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 0.14\text{-}1.27$ (q, $J_{\text{BH}} = 99.5$ Hz, 3H, BH₃), 1.60-1.72 (m, 1H, CH₂CH₂Ph), 2.07-2.19 (m, 1H, CH₂CH₂Ph), 2.54 (t, $J = 8.3$ Hz, 2H, CH₂CH₂Ph), 2.69 (d, $J_{\text{PH}} = 11.0$ Hz, 3H, NCH₃), 3.22-3.33 (m, 1H, CH₂O), 3.67-3.75 (m, 1H, CH₂O), 4.34-4.45 (m, 1H, CHN), 7.06-7.76 (m, 10H, arom.-H).– ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 31.86, 32.08$ (d, $J_{\text{CP}} = 10.2$ Hz, CH₂CH₂Ph), 33.62 (d, $J_{\text{CP}} = 4.3$ Hz, NCH₃), 61.50 (d, $J_{\text{CP}} = 2.9$ Hz, CHN), 72.32 (d, $J_{\text{CP}} = 7.0$ Hz, CH₂O), 126.29, 128.06, 128.43 (d, $J_{\text{CP}} = 10.3$ Hz, arom.-C), 128.57, 130.63 (d, $J_{\text{CP}} = 12.5$ Hz, arom.-C), 132.19 (aromat.-C), 134.24 (d, $J_{\text{CP}} = 216.7$ Hz, q.-aromat.-C), 140.66 (q.-aromat.-C).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 298 (100) [MH⁺–2], 286 (61) [MH⁺–BH₃].–

C ₁₇ H ₂₃ BNOP (299.2):	Ber.	C 68.25	H 7.75	N 4.68
	Gef.	C 68.06	H 7.60	N 4.52

Unterschußdiastereomer:

($R_p^*, 4S$)-2-Boran-3-methyl-4-phenethyl-2-phenyl[1,3,2]oxazaphospholidin ($R_p^*, 4S$)-**31h**

Synthese nach der AAV 5 mit 6.9 g (24.2 mmol) ($RS_p, 4S$)-**24d** Rohprodukt und 31.5 mL (31.5 mmol) BH₃-THF-Komplexlösung.

Diastereomerenverhältnis (Rohprodukt): 65:35.– Diastereomerenverhältnis (nach der Säulenchromatographie): >95:5.– Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 8/2 (DC: R_F -Wert = 0.41).– Ausbeute: 0.36 g (5 %), farbloser Feststoff.– Schmp.: 94°C.– $[\alpha]_D^{20} = +6.3$ ($c = 0.71$, CHCl_3).– IR (KBr): $\nu = 2790\text{ cm}^{-1}$ (NCH₃), 2370 (B-H), 1430 (P-Ph), 1040 (P-O-C).– ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 0.52\text{-}1.35$ (m, 3H, BH₃), 1.80-1.90 (m, 1H, CH₂CH₂Ph), 2.06-2.14 (m, 1H, CH₂CH₂Ph), 2.54-2.71 (m, 5H, CH₂CH₂Ph, NCH₃), 3.34-3.41 (m, 1H, CH₂O), 4.07-4.14 (m, 1H, CH₂O), 4.45-4.50 (m, 1H, CHN), 7.16-7.72 (m, 10H, arom.-H).– ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 31.20, 29.09$ (d, $J_{\text{CP}} = 10.2$ Hz, CH₂CH₂Ph), 31.99 (d, $J_{\text{CP}} = 4.9$ Hz, NCH₃), 58.65 (CHN), 72.35 (d, $J_{\text{CP}} = 7.9$ Hz, CH₂O), 126.22, 128.16, 128.49, 128.56, 130.80 (d, $J_{\text{CP}} = 12.1$ Hz, arom.-C), 132.27 (aromat.-C), 132.60 (d, $J_{\text{CP}} = 39.5$ Hz, q.-aromat.-C), 140.84 (q.-aromat.-C).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 298 (100) [MH⁺–2], 286 (24) [MH⁺–BH₃].–

C ₁₇ H ₂₃ BNOP (299.2):	Ber.	C 68.25	H 7.75	N 4.68
	Gef.	C 67.92	H 7.62	N 4.76

(R_P,8aS)-3-Boran-3-phenyl-8,8a-dihydro-1H-2-oxa-3a-aza-3-phospha-cyclopenta[a]indol

(R_P,8aS)-**31i**

Synthese nach der AAV 5 mit 3.1 g (12.1 mmol) *(R_P,8aS)*-**24e** und 15.8 mL (15.8 mmol) BH₃-THF-Komplexlösung. Das Rohprodukt wird in wenig Methanol aufgenommen. Bei 4°C fällt nach einigen Stunden das Produkt in Form von farblosen Kristallen aus.

Diastereomerenverhältnis (nach der Kristallisation): >95:5.– Ausbeute: 2.07 g (63 %).– Schmp.: 106°C.– [α]_D²⁰ = +195.1 (*c* = 1.33, CHCl₃).– IR (KBr): ν = 2340 cm⁻¹ (B-H), 1430 (P-Ph), 1350, 1210, 1035 (P-O-C).– ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.48-1.66 (q, *J*_{BH} = 95.7 Hz, 3H, BH₃), 3.03 (dd, *J*_{geminal} = 16.2 Hz und *J*_{vicinal} = 3.6 Hz, 1H, CH₂CHN), 3.32 (dd, *J*_{geminal} = 16.8 Hz und *J*_{vicinal} = 9.1 Hz, 1H, CH₂CHN), 3.79-3.93 (m, 1H, CHN), 4.38-4.56 (m, 2H, CH₂O), 6.92-7.04 (m, 1H, arom.-H), 7.12-7.33 (m, 3H, arom.-H), 7.44-7.63 (m, 3H, arom.-H), 7.76-7.92 (m, 2H, arom.-H).– ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 32.46 (CH₂CHN), 62.61 (CH₂CHN), 72.32 (d, *J*_{CP} = 6.3 Hz, CH₂O), 114.39, 122.22, 125.09, 127.62, 128.50, 128.64, 129.81, 129.97, 132.09 (aromat.-C), 132.82, 133.73, 144.72 (d, *J*_{CP} = 5.5 Hz, q.-aromat.-C).– ³¹P-NMR (CDCl₃/CHCl₃ 1/1): δ = 132.85 (q, *J*_{PB} = 78.5 Hz, PhPBH₃).– MS (CI, *i*-Butan): *m/z* (%) = 268 (100) [MH⁺-2].–

C ₁₅ H ₁₇ BNOP (269.1):	Ber.	C 66.95	H 6.37	N 5.21
	Gef.	C 67.16	H 6.40	N 5.24

Unterschußdiastereomer:

(R_{SP},5S)-2-Boran-3-tert.-butyl-5-(2-cyclopentyl-phenoxy-methyl)-2-phenyl-[1,3,2]oxazaphospholidin (*R_{SP},5S*)-**31j**

Synthese nach der AAV 5 mit 11.13 g (28 mmol) *(R_{SP},5S)*-**24f** Rohprodukt und 36.4 mL (36.4 mmol) BH₃-THF-Komplexlösung.

Diastereomerenverhältnis (Rohprodukt) {³¹P-NMR-spektroskopisch bestimmt}: 62:38.– Diastereomerenverhältnis (nach der Säulenchromatographie) {³¹P-NMR-spektroskopisch bestimmt}: 95:5.– Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 9/1 (DC: R_F-Wert = 0.30).– Ausbeute: 3.23 g (28 %), farbloser Feststoff.– Schmp.: 125°C.– IR (KBr): ν = 2380-2320 cm⁻¹ (B-H), 1440 (P-Ph), 1110 (P-O-C).– ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.57-2.13 (m, 11H, BH₃, 4xcyclo-CH₂), 1.41 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.32-3.45, 3.48-3.55, 3.60-3.73 (3m, 3H, cyclo-CH, CH₂N), 4.18 (dd, *J*_{geminal} = 9.9 Hz und *J*_{vicinal} = 6.1 Hz, 1H, 1xCH₂O), 4.28 (dd, *J*_{geminal} = 9.9 Hz und *J*_{vicinal} = 4.4 Hz, 1H, 1xCH₂O), 4.77-4.92 (m, 1H, CHOP), 6.83-7.32 (m, 4H, arom.-H), 7.46-8.04 (m, 5H, arom.-H).– ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 25.36 (2xcyclo-CH₂), 29.01 (0.95xC(CH₃)₃), 29.60 (0.05xC(CH₃)₃), 32.83 (2xcyclo-CH₂), 39.04 (cyclo-CH), 46.99 (CH₂N), 53.21 (d, *J*_{CP} = 6.9

Hz, $\underline{C}(\text{CH}_3)_3$), 67.98 (d, $J_{\text{CP}} = 4.8$ Hz, CH_2O), 75.64 (d, $J_{\text{CP}} = 7.4$ Hz, CHOP), 111.30 (0.95xaromat.-C), 111.71 (0.05xaromat.-C), 121.16, 126.53, 126.82, 128.37 (d, $J_{\text{CP}} = 9.6$ Hz, arom.-C), 131.01 (d, $J_{\text{CP}} = 13.0$ Hz, 0.95xaromat.-C), 131.37 (0.05xaromat.-C), 132.29 (aromat.-C), 134.67 (q.-aromat.-C), 136.29 (d, $J_{\text{CP}} = 48.0$ Hz, q.-aromat.-C), 155.82 (q.-aromat.-C).– ^{31}P -NMR (CDCl_3): $\delta = 132.62$ (q, $J_{\text{PB}} = 94.0$ Hz, 0.05xPBH₃), 130.80 (q, $J_{\text{PB}} = 91.2$ Hz, 0.95xPBH₃).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 410 (100) [MH^+-2].–

$\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{BNO}_2\text{P}$ (411.3):	Ber.	C 70.08	H 8.58	N 3.41
	Gef.	C 69.91	H 8.37	N 3.23

Synthese chiraler 2-Isopropyl-1,3,2-oxazaphospholidin-Boran-Komplexe:

Überschußdiastereomer:

(R_p^* ,4*R*)-2-Boran-2,4-diisopropyl-3-methyl[1,3,2]oxazaphospholidin (R_p^* ,4*R*)-**31k**

Synthese nach der AAV 5 mit 1.46 g (7.7 mmol) (*RS_p*,4*R*)-2,4-Diisopropyl-3-methyl- [1,3,2]oxazaphospholidin (*RS_p*,4*R*)-**26a** und 10.0 mL (10.0 mmol) BH₃-THF-Komplexlösung.

Diastereomerenverhältnis (Rohprodukt) { ^{13}C -NMR-spektroskopisch bestimmt}: 82:18.– Diastereomerenverhältnis (nach der Säulenchromatographie): >95:5.– Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäure-ethylester 9/1 (DC: R_F -Wert = 0.53).– Ausbeute: 0.76 g (49 %), farbloses Öl.– $[\alpha]_D^{20} = -0.7$ ($c = 1.72$, CHCl_3).– IR (NaCl): $\nu = 2970\text{-}2810$ cm^{-1} (CH_2 , CH_3), 2380 (B-H), 1470, 1350 (CH_2 , CH_3), 1150 (P-O-C).– ^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 0.00\text{-}1.01$ (dq, $J_{\text{BH}} = 96.2$ Hz, $J_{\text{PH}} = 7.5$ Hz, 3H, BH₃), 0.89 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, $\text{CH}(\underline{\text{CH}}_3)_2$), 0.94 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, $\text{CH}(\underline{\text{CH}}_3)_2$), 1.06-1.27 (m, 6H, $\text{CH}(\underline{\text{CH}}_3)_2$), 1.68-1.82 (m, 1H, $\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$), 1.91-2.04 (m, 1H, $\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$), 2.65 (d, $J_{\text{PH}} = 11.0$ Hz, 3H, NCH₃), 3.01-3.10 (m, 1H, CH_2O), 3.87-3.96 (m, 1H, CH_2O), 4.21-4.35 (m, 1H, CHN).– ^{13}C -NMR (CDCl_3): $\delta = 15.11$, 15.60 (2C, 2x $\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$), 15.84, 18.93 (2C, 2x $\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$), 28.59, 31.69 (2d, $J_{\text{CP}} = 4.4$ und 36.1 Hz, $\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$), 34.24 (d, $J_{\text{CP}} = 8.5$ Hz, NCH₃), 67.28 (CHN), 68.99 (d, $J_{\text{CP}} = 6.9$ Hz, CH_2O).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 202 (100) [MH^+-2].–

$\text{C}_9\text{H}_{23}\text{BNOP}$ (203.1):	Ber.	C 53.23	H 11.42	N 6.90
	Gef.	C 53.20	H 11.44	N 6.78

(*all-R,S_p*)-3-Boran-3-isopropyl-octahydro-2-oxa-3a-aza-3-phospha-cyclopenta[*a*]pentalen

(*all-R,S_p*)-**31m**

Synthese nach der AAV 5 mit 2.49 g (11.7 mmol) (*all-R,S_p*)-**26c** Rohprodukt und 15.2 mL (15.2 mmol) BH₃-THF-Komplexlösung.

Diastereomerenverhältnis (Rohprodukt): >95:5.– Diastereomerenverhältnis (nach der Säulen-
 chromatographie): >95:5.– Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 9/1 (DC: R_F -Wert = 0.39).–
 Ausbeute: 1.01 g (38 %), farbloses Öl, erstarrt bei Raumtemperatur.– $[\alpha]_D^{20} = -121.0$ ($c = 2.09$,
 CHCl_3).– IR (NaCl, CCl_4): $\nu = 2980\text{-}2820\text{ cm}^{-1}$ (CH_3 , CH_2), 2360 (B-H), 1455 (CH_3 , CH_2),
 980 (P-O-C).– $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.05\text{-}1.19$ (q, $J_{\text{BH}} = 96.2\text{ Hz}$, 3H, BH_3), 1.03-1.08 (m,
 7H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.46-1.92 (m, 6H, 2xH4, 2xH5, 2xH6), 2.01-2.20 (m, 2H, H7, H6a), 2.99-
 3.10 (m, 1H, H7), 3.54-3.65 (m, 1H, H7a), 3.76-3.93 (m, 2H, 2xH1), 4.19-4.31 (m, 1H,
 H4a).– $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 15.77$, 15.85 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 24.30, 31.00, 32.51 (C4, C5, C6),
 31.97 (d, $J_{\text{CP}} = 35.3\text{ Hz}$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 35.94 (d, $J_{\text{CP}} = 5.8\text{ Hz}$, C7), 49.59 (d, $J_{\text{CP}} = 4.4\text{ Hz}$,
 C6a), 62.53, 64.79 (2d, $J_{\text{CP}} = 4.5\text{ Hz}$ und $J_{\text{CP}} = 4.6\text{ Hz}$, C4a, C7a), 72.36 (d, $J_{\text{CP}} = 7.4\text{ Hz}$,
 C1).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 226 (100) $[\text{MH}^+-2]$, 214 (41) $[\text{MH}^+-\text{BH}_3]$.–
 $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{BNOP}$ (227.2): Ber. C 58.11 H 10.20 N 6.16
 Gef. C 58.20 H 10.15 N 5.87

Allgemeine Arbeitsvorschrift 6: *Synthese chiraler 2-tert.-Butyl-1,3,2-oxazaphospholidin-
 Boran-Komplexe*

Unter Argonatmosphäre werden 30 mmol des jeweiligen β -Aminoalkohols [(*S*)-**17** oder (*all-R*)-**25**] und 8.4 mL (60 mmol) Triethylamin in 130 mL abs. Toluol gelöst und mit einem Eis/NaCl-Bad auf ca. -5°C gekühlt. 5.24 g (32.96 mmol) *tert.*-Butyldichlorphosphan gelöst in 50 mL abs. Toluol werden so zu dieser Lösung getropft, daß $+5^\circ\text{C}$ nicht überschritten wird. Die resultierende Suspension wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das entstandene Triethylamin-Hydrochlorid mit Hilfe einer Umkehrfritte abfiltriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Der gelbe ölige Rückstand wird über eine Hochvakuum-Kugelrohrdestillation gereinigt. Nun wird – wiederum unter Schutzgasatmosphäre – bei Raumtemperatur zu der Lösung des destillierten 1,3,2-Oxazaphospholidins in 10 mL abs. Toluol langsam 1,3 Äquivalente einer 1 M BH_3 -THF-Komplexlösung in abs. THF getropft. Die Reaktionslösung wird für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend das Lösungsmittel vollständig im Rotationsverdampfer abdestilliert. Zur Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses wird eine Probe entnommen und $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch untersucht. Der 1,3,2-Oxazaphospholidin-Boran-Komplex wird dann durch Mitteldrucksäulenchromatographie an Kieselgel 60 gereinigt und die Diastereomere voneinander getrennt. Nun wird erneut eine Probe zur $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischen Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses entnommen. Änderungen der AAV 6 sind unter den jeweiligen Verbindungen vermerkt.

Überschußdiastereomer:

(*S_p^{*},4S*)-2-Boran-2,4-di-*tert.*-butyl-3-methyl-[1,3,2]oxazaphospholidin (*S_p^{*},4S*)-**311**

Synthese nach der AAV 6 mit 3.94 g (30 mmol) (*S*)-*N*-Methyl-*tert.*-leucinol (*S*)-**17**. Die nach der Hochvakuum-Kugelrohrdestillation (100°C/0.008 mbar) erhaltenen 3.72 g (17.1 mmol) (*RS_p,4S*)-2,4-Di-*tert.*-butyl-3-methyl-[1,3,2]oxazaphospholidin (*RS_p,4S*)-**26b** werden mit 22.0 mL (22.0 mmol) BH₃-THF-Komplexlösung umgesetzt.

Diastereomerenverhältnis (Rohprodukt): 89:11.– Diastereomerenverhältnis (nach der Säulenchromatographie): >95:5.– Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 9/1 (DC: R_F-Wert = 0.46).– Produkt: farbloses Öl, erstarrt bei Raumtemperatur.– Ausbeute: 1.42 g (36 %).– [α]_D²⁰ = –6.8 (*c* = 2.30, CHCl₃)[#].– IR (NaCl, CCl₄): ν = 2940-2850 cm⁻¹ (CH₂, CH₃), 2810 (NCH₃), 2360 (B-H), 1145 (P-O-C).– ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.14-1.26 (dq, J_{BH} = 96.2 Hz, J_{PH} = 6.6 Hz, 3H, BH₃), 1.02 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.15 (d, J_{PH} = 14.3 Hz, 9H, C(CH₃)₃), 2.74 (d, J_{PH} = 12.1 Hz, 3H, NCH₃), 3.04 (dd, J_{geminal} = 9.9 Hz und J_{vicinal} = 7.1 Hz, 1H, 1xCH₂O), 3.91-4.00 (m, 1H, 1xCH₂O), 4.22-4.36 (m, 1H, CHN).– ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 24.09 (d, J_{CP} = 3.2 Hz, C(CH₃)₃), 26.11, 26.58, 34.31 (2xC(CH₃)₃), 27.22 (C(CH₃)₃), 37.49 (d, J_{CP} = 9.0 Hz, NCH₃), 71.09 (CHN), 71.23 (d, J_{CP} = 6.7 Hz, CH₂O).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 230 (100) [MH⁺–2].–

C ₁₁ H ₂₇ BNOP (231.1):	Ber.	C 57.16	H 11.77	N 6.06
	Gef.	C 57.20	H 11.78	N 5.99

Unterschußdiastereomer:

(*R_p^{*},4S*)-2-Boran-2,4-di-*tert.*-butyl-3-methyl-[1,3,2]oxazaphospholidin (*R_p^{*},4S*)-**311**

Synthese nach der AAV 6 mit 3.94 g (30 mmol) (*S*)-*N*-Methyl-*tert.*-leucinol (*S*)-**17**. Die nach der Hochvakuum-Kugelrohrdestillation (100°C/0.008 mbar) erhaltenen 3.72 g (17.1 mmol) (*RS_p,4S*)-2,4-Di-*tert.*-butyl-3-methyl-[1,3,2]oxazaphospholidin (*RS_p,4S*)-**26b** werden mit 22.0 mL (22.0 mmol) BH₃-THF-Komplexlösung umgesetzt.

Diastereomerenverhältnis (Rohprodukt): 89:11.– Diastereomerenverhältnis (nach der Säulenchromatographie): >95:5.– Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 9/1 (DC: R_F-Wert = 0.38).– Ausbeute: 0.20 g (5 %), farbloses Öl.– [α]_D²⁰ = +42.1 (*c* = 0.80, CHCl₃).– IR (NaCl, CCl₄): ν = 2940-2850 cm⁻¹ (CH₂, CH₃), 2810 (NCH₃), 2360 (B-H), 1145 (P-O-C).– ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.08-1.36 (dq, J_{BH} = 96.5 Hz, J_{PH} = 6.6 Hz, 3H, BH₃), 1.01 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.18 (d, J_{PH} = 13.2 Hz, 9H, C(CH₃)₃), 2.91 (d, J_{PH} = 9.4 Hz, 3H, NCH₃), 3.20-3.26 (m, 1H, CH₂O), 4.08-4.14 (m, 1H, CH₂O), 4.26-4.35 (m, 1H, CHN).– ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 25.49, 26.77

(2x $\underline{\text{C}}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 29.67 (2x $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 33.17 (d, $J_{\text{CP}} = 8.0$ Hz, NCH_3), 68.57 (CHN), 70.79 (d, $J_{\text{CP}} = 7.8$ Hz, CH_2O).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 230 (100) [$\text{MH}^+ - 2$].–

$\text{C}_{11}\text{H}_{27}\text{BNOP}$ (231.1):	Ber.	C 57.16	H 11.77	N 6.06
	Gef.	C 57.14	H 11.76	N 5.98

(all-R,Sp)-3-Boran-3-tert.-butyl-octahydro-2-oxa-3a-aza-3-phospha-cyclopenta[*a*]pentalen

(all-R,Sp)-**31n**

Synthese nach der AAV 6 mit 4.24 g (30 mmol) *(all-R)*-(Octahydro-cyclopenta[*b*]pyrrol-2-yl)methanol *(all-R)*-**25**. Die nach der Hochvakuum-Kugelrohrdestillation (150°C/0.006 mbar) erhaltenen 3.97 g (17.5 mmol) *(all-R,Sp)*-3-tert.-Butyl-octahydro-2-oxa-3a-aza-3-phospha-cyclopenta[*a*]pentalen *(all-R,Sp)*-**26d** [^{13}C -NMR (CDCl_3): $\delta = 23.42, 23.79, 24.03, 24.22$ (C4, C5, C6), 24.87 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 31.66 (d, $J_{\text{CP}} = 23.2$ Hz, C7), 36.65 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 49.41 (C6a), 61.33 (C7a), 66.08 (d, $J_{\text{CP}} = 11.6$ Hz, C4a), 69.27 (C1).–] werden mit 22.8 mL (22.8 mmol) BH_3 -THF-Komplexlösung umgesetzt.

Diastereomerenverhältnis (Rohprodukt){ ^{31}P -NMR-spektroskopisch bestimmt}: >95:5.– Diastereomerenverhältnis (nach der Säulenchromatographie): >95:5.– Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 9/1 (DC: R_{F} -Wert = 0.34).– Ausbeute: 1.32 g (31 %), farbloses Öl, erstarrt bei Raumtemperatur.– $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -96.2$ ($c = 1.63$, CHCl_3)[#].– IR (NaCl, CCl_4): $\nu = 2960\text{-}2870$ cm^{-1} (CH_3 , CH_2), 2370 (B-H), 1475, 1455, 1355 (CH_3 , CH_2), 1060 (P-O-C).– ^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 0.07\text{-}1.15$ (dq, $J_{\text{BH}} = 95.7$ Hz, $J_{\text{PH}} = 6.0$ Hz, 3H, BH_3), 1.09 (d, $J_{\text{PH}} = 14.3$ Hz, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.45-1.88 (m, 6H, 2xH4, 2xH5, 2xH6), 2.03-2.25 (m, 2H, 2xH7), 3.01-3.14 (m, 1H, H6a), 3.61-3.70 (m, 1H, H4a), 3.80-3.97 (m, 2H, 2xH1), 4.23-4.35 (m, 1H, H7a).– ^{13}C -NMR (CDCl_3): $\delta = 24.33$ (d, $J_{\text{CP}} = 3.6$ Hz, $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 24.53, 31.22, 32.22 (C4, C5, C6), 36.19 (d, $J_{\text{CP}} = 5.5$ Hz, C7), 37.25 (d, $J_{\text{CP}} = 32.0$ Hz, $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 49.88 (d, $J_{\text{CP}} = 4.1$ Hz, C6a), 62.40 (d, $J_{\text{CP}} = 5.0$ Hz, C7a), 65.93 (d, $J_{\text{CP}} = 4.7$ Hz, C4a), 72.58 (d, $J_{\text{CP}} = 7.2$ Hz, C1).– ^{31}P -NMR (CDCl_3): $\delta = 147.39$ (q, $J = 69.8$ Hz, PBH_3).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 240 (100) [$\text{MH}^+ - 2$].–

$\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{BNOP}$ (241.1):	Ber.	C 59.78	H 10.45	N 5.81
	Gef.	C 59.81	H 10.31	N 5.74

Allgemeine Arbeitsvorschrift 7: *Synthese chiraler Aminophosphin-Boran-Komplexe durch eine Ringöffnungsreaktion der 1,3,2-Oxazaphospholidin-Boran-Komplexe mit verschiedenen Lithiumorganyle*

Zu einer bei -80°C rührenden Lösung von 5 mmol 1,3,2-Oxazaphospholidin-Boran-Komplex **31f,h,i,m,n** in 10 mL abs. THF tropft man unter Schutzgas (Ar) 5 mmol der entsprechenden Lithiumorganyl-Lösung (*n*-BuLi: 1.6 M in *n*-Hexan, MeLi: ca. 1.6 M in Diethylether) so zu, daß -75°C nicht überschritten wird. Es wird eine weitere Stunde bei -80°C gerührt und dann bei -30°C mit 5 mL H_2O hydrolysiert. Nachdem sich die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt hat, werden die Phasen getrennt und die wäßrige Phase zweimal mit 30 mL Dichlormethan extrahiert. Man trocknet die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 und engt bis zur Trockne ein. Es resultiert ein farbloser Feststoff, dessen *dn*-Wert mittels ^1H -NMR-Spektroskopie detektiert wird. Die Reinigung der Aminophosphin-Boran-Komplexe sowie die Trennung der Diastereomere erfolgt durch Mitteldrucksäulenchromatographie an Kieselgel 60. Anschließend wird erneut eine Probe zur ^1H -NMR-spektroskopischen Bestimmung des *dn*-Wertes entnommen. Modifikationen dieser AAV 7 sowie weitere Einzelheiten sind unter den jeweiligen Verbindungen aufgeführt.

Überschußdiastereomer:

(2S,R_P)-[(1-Hydroxy-3,3-dimethyl-but-2-yl)-methylamino]-P-methyl-P-phenyl-phosphinboran
(2S,R_P)-32a

Synthese nach der AAV 7 mit 1.38 g (5.5 mmol) (*S_P,4S*)-**31f** und 3.4 mL (5.5 mmol) MeLi-Lösung.

Diastereomerenverhältnis (Rohprodukt): 51:49.– Diastereomerenverhältnis (nach der Säulenchromatographie): >95:5.– Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 6/4 (DC: R_{F} -Wert = 0.65).– Ausbeute: 0.45 g (31 %), farbloser Feststoff.– Schmp.: 170°C .– $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -14.8$ ($c = 1.02$, CH_2Cl_2).– IR (KBr): $\nu = 3420\text{--}3560\text{ cm}^{-1}$ (OH), 3040, 3000–2820 (=CH, CH_2 , CH_3), 2360 (B-H), 1430 (P-Ph), 1005 (C-O).– ^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 0.12\text{--}1.29$ (q, $J_{\text{BH}} = 86.3\text{ Hz}$, 3H, BH_3), 1.00 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.75 (d, $J_{\text{PH}} = 9.0\text{ Hz}$, 3H, PCH_3), 2.47 (d, $J_{\text{PH}} = 7.4\text{ Hz}$, 3H, NCH_3), 3.65–3.80 (m, 3H, CHN, CH_2O), 7.21–7.83 (m, 5H, arom.-H).– ^{13}C -NMR (CDCl_3): $\delta = 10.93$ (d, $J_{\text{CP}} = 45.7\text{ Hz}$, PCH_3), 28.46 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 29.32 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 34.43 (NCH_3), 58.23 (CHN), 67.59 (d, $J_{\text{CP}} = 9.3\text{ Hz}$, CH_2O), 128.50 (d, $J_{\text{CP}} = 9.8\text{ Hz}$, arom.-C), 130.74, 130.87 (aromat.-C).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 266 (100) [$\text{MH}^+ - 2$], 254 (10) [$\text{MH}^+ - \text{BH}_3$].–

$\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{BNOP}$ (267.2):	Ber.	C 62.94	H 10.19	N 5.24
	Gef.	C 62.81	H 10.22	N 5.03

Unterschußdiastereomer:

(2*S,S**P*)-[(1-Hydroxy-3,3-dimethyl-but-2-yl)-methylamino]-*P*-methyl-*P*-phenyl-phosphinboran
(2*S,S**P*)-**32a**

Synthese nach der AAV 7 mit 1.38 g (5.5 mmol) (*S**P*,4*S*)-**31f** und 3.4 mL (5.5 mmol) MeLi-Lösung.

Diastereomerenverhältnis (Rohprodukt): 51:49.– Diastereomerenverhältnis (nach der Säulenchromatographie): >95:<5.– Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 6/4 (DC: R_F -Wert = 0.54).– Ausbeute: 0.41 g (28 %), farbloser Feststoff.– Schmp.: 94°C.– $[\alpha]_D^{20} = +41.3$ ($c = 1.65$, CHCl₃).– IR (KBr): $\nu = 3420\text{--}3560$ cm⁻¹ (OH), 3000–2840 (=CH, CH₂, CH₃), 2360 (B-H), 1430 (P-Ph), 1005 (C-O).– ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 0.10\text{--}1.24$ (q, $J_{BH} = 84.1$ Hz, 3H, BH₃), 0.98 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.76 (d, $J_{PH} = 9.0$ Hz, 3H, PCH₃), 2.49 (d, $J_{PH} = 8.1$ Hz, 3H, NCH₃), 3.59–3.74 (m, 2H, CH₂O), 3.82–3.87 (m, 1H, CHN), 7.42–7.76 (m, 5H, arom.-H).– ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 10.32$ (d, $J_{CP} = 41.0$ Hz, PCH₃), 28.67 (C(CH₃)₃), 29.34 (d, $J_{CP} = 3.5$ Hz, C(CH₃)₃), 34.60 (d, $J_{CP} = 4.9$ Hz, NCH₃), 58.01 (CHN), 67.18 (d, $J_{CP} = 8.1$ Hz, CH₂O), 128.32 (d, $J_{CP} = 9.8$ Hz, arom.-C), 130.60, 130.73 (arom.-C), 133.07 (d, $J_{CP} = 67.5$ Hz, q.-arom.-C).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 266 (100) [MH⁺–2], 254 (8) [MH⁺–BH₃].–

C ₁₄ H ₂₇ BNOP (267.2):	Ber.	C 62.94	H 10.19	N 5.24
	Gef.	C 62.97	H 10.23	N 5.15

Überschußdiastereomer:

(2*S,S**P*)-[(1-Hydroxy-3,3-dimethyl-but-2-yl)-methylamino]-*P*-*n*-butyl-*P*-phenyl-phosphinboran
(2*S,S**P*)-**32b**

Synthese nach der AAV 7 mit 1.24 g (5 mmol) (*S**P*,4*S*)-**31f** und 3.1 mL (5 mmol) *n*-BuLi-Lösung. Das Rohprodukt wird in wenig *i*-Propanol gelöst und bis zur beginnenden Trübung mit *n*-Hexan versetzt. Bei 4°C fällt nach einigen Stunden das Produkt in Form von farblosen Kristallen aus. Diese werden abgesaugt und im Vakuum bei 40°C(20mbar) getrocknet.

Diastereomerenverhältnis (Rohprodukt): 80:20.– Diastereomerenverhältnis (nach der Kristallisation): >95:5.– Ausbeute: 1.22 g (79 %).– Schmp.: 108°C.– $[\alpha]_D^{20} = +9.7$ ($c = 1.03$, CH₂Cl₂).– IR (KBr): $\nu = 3350\text{--}3590$ cm⁻¹ (OH), 3030, 2950, 2860 (=CH, CH₂, CH₃), 2820 (NCH₃), 2370 (B-H), 1430 (P-Ph), 1020 (C-O).– ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 0.25\text{--}1.67$ (m, 7H, BH₃, CH₂CH₂CH₂CH₃), 0.86 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.92 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 2.09–2.26 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 2.58 (d, 3H, $J_{PH} = 7.7$ Hz, NCH₃), 3.59–3.85 (m, 3H, CHN, CH₂O), 7.39–7.84 (m, 5H, arom.-H).– ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 13.54$ (CH₂CH₂CH₂CH₃), 24.19, 24.39, 24.46, 25.03, 25.19 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 28.64 (C(CH₃)₃), 29.18 (NCH₃), 34.64

($\underline{C}(\text{CH}_3)_3$), 58.42 (CHN), 67.60 (d, $J_{\text{CP}} = 7.5$ Hz, CH_2O), 128.28 (d, $J_{\text{CP}} = 9.6$ Hz, arom.-C), 130.82, 131.27 (d, $J_{\text{CP}} = 9.2$ Hz, arom.-C).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 308 (100) [MH^+-2], 296 (68) [MH^+-BH_3].–

$\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{BNOP}$ (309.2):	Ber.	C 66.03	H 10.76	N 4.53
	Gef.	C 65.99	H 10.56	N 4.23

Überschußdiastereomer:

(2*S*, S_p^*)-[(1-Hydroxy-4-phenyl-but-2-yl)-methylamino]-*P*-methyl-*P*-phenyl-phosphinboran

(2*S*, S_p^*)-**32c**

Synthese nach der AAV 7 mit 1.50 g (5 mmol) (S_p^* , 4*S*)-**31h** und 3.1 mL (5 mmol) MeLi-Lösung. Diastereomerenverhältnis (Rohprodukt): 56:44.– Diastereomerenverhältnis (nach der Säulenchromatographie): >95:5.– Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 6/4 (DC: R_F -Wert = 0.54).– Ausbeute: 0.32 g (20 %), farbloses Öl.– $[\alpha]_D^{20} = -18.9$ ($c = 1.14$, CHCl_3).– IR (NaCl): $\nu = 3300-3550$ cm^{-1} (OH), 3070-2820 (=CH, CH_2 , CH_3 , NCH_3), 2380 (B-H), 1430 (P-Ph), 1020 (C-O).– $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.28-1.43$ (m, 3H, BH_3), 1.63-1.86 (m, 3H, OH, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 1.78 (d, $J_{\text{PH}} = 9.0$ Hz, 3H, PCH_3), 2.49 (d, $J_{\text{PH}} = 8.2$ Hz, 3H, NCH_3), 2.54-2.62 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 3.60 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H, CH_2O), 3.84-3.90 (m, 1H, CHN), 7.15-7.81 (m, 10H, arom.-H).– $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 11.78$ (d, $J_{\text{CP}} = 44.6$ Hz, PCH_3), 27.30, 30.91, 32.88 (3C, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, NCH_3), 59.31 (d, $J_{\text{CP}} = 6.6$ Hz, CHN), 62.54 (CH_2O), 125.96, 128.11, 128.42, 128.67, 130.62 (2d, $J_{\text{CP}} = 9.7$ und 10.4 Hz, arom.-C), 130.95 (aromat.-C), 141.58, 132.67 (d, $J_{\text{CP}} = 62.8$ Hz, q.-aromat.-C).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 314 (100) [MH^+-2].–

$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{BNOP}$ (315.2):	Ber.	C 68.81	H 8.34	N 4.46
	Gef.	C 68.85	H 8.23	N 4.21

Unterschußdiastereomer:

(2*S*, R_p^*)-[(1-Hydroxy-4-phenyl-but-2-yl)-methylamino]-*P*-methyl-*P*-phenyl-phosphinboran

(2*S*, R_p^*)-**32c**

Synthese nach der AAV 7 mit 1.50 g (5 mmol) (S_p^* , 4*S*)-**31h** und 3.1 mL (5 mmol) MeLi-Lösung. Diastereomerenverhältnis (Rohprodukt): 56:44.– Diastereomerenverhältnis (nach der Säulenchromatographie): >95:5.– Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 6/4 (DC: R_F -Wert = 0.44).– Ausbeute: 0.26 g (17 %), farbloses Öl.– $[\alpha]_D^{20} = +19.7$ ($c = 1.04$, CH_2Cl_2).– IR (NaCl): $\nu = 3250-3550$ cm^{-1} (OH), 3060-2825 (=CH, CH_2 , CH_3 , NCH_3), 2370 (B-H), 1435 (P-Ph), 1025 (C-O).– $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.30-1.41$ (m, 3H, BH_3), 1.64-1.72 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 1.82 (d, $J_{\text{PH}} =$

9.2 Hz, 3H, PCH₃), 1.90 (s, 1H, OH), 2.44 (d, $J_{\text{PH}} = 7.8$ Hz, 3H, NCH₃), 2.68 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H, CH₂CH₂Ph), 3.45-3.65 (m, 2H, CH₂O), 3.87-4.01 (m, 1H, CHN), 7.17-7.72 (m, 10H, aromat.-H).– ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 10.80$ (d, $J_{\text{CP}} = 42.9$ Hz, PCH₃), 26.73, 32.90, 30.70 (d, $J_{\text{CP}} = 3.9$ Hz, CH₂CH₂Ph, NCH₃), 59.30 (d, $J_{\text{CP}} = 8.0$ Hz, CHN), 62.44 (CH₂O), 125.93, 128.15, 128.39, 128.52, 128.65, 130.41, 130.53, 130.87 (aromat.-C), 141.73 (q.-aromat.-C).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 314 (100) [MH⁺–2], 302 (12) [MH⁺–BH₃].–

C ₁₈ H ₂₆ BNOP (315.2):	Ber.	C 68.81	H 8.34	N 4.46
	Gef.	C 68.69	H 8.18	N 4.17

Überschußdiastereomer:

(2*S*,*R**P*)-[2-(Hydroxymethyl)indolin-1-yl]-*P*-methyl-*P*-phenyl-phosphinboran (2*S*,*R**P*)-**32d**

Synthese nach der AAV 7 mit 1.61 g (6 mmol) (*R**P*,*8a**S*)-**31i** und 3.75 mL (6 mmol) MeLi-Lösung.

Diastereomerenverhältnis (Rohprodukt): 88:12.– Diastereomerenverhältnis (nach der Säulenchromatographie): >95:5.– Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 7/3 (DC: R_F-Wert = 0.33).– Ausbeute: 0.61 g (36 %), gelbliches Öl.– $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -185.2$ ($c = 1.45$, CH₂Cl₂).– IR (NaCl): $\nu = 3350$ -3600 cm⁻¹ (OH), 2370 (B-H), 1440 (P-Ph), 1030 (C-O).– ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 0.39$ -1.46 (m, 3H, BH₃), 1.86 (d, $J_{\text{PH}} = 9.2$ Hz, 3H, PCH₃), 2.34 (s, 1H, OH), 2.95-3.05 (m, 1H, 1xCH₂CHN), 3.23-3.38 (m, 1H, 1xCH₂CHN), 3.60-3.72 (m, 1H, CH₂O), 3.74-3.84 (m, 1H, CH₂O), 4.52-4.64 (m, 1H, CH₂CHN), 6.33-6.38, 6.82-6.93, 7.15-7.19, 7.42-7.49, 7.64-7.75 (m, 9H, aromat.-H).– ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 11.05$ (d, $J_{\text{CP}} = 42.7$ Hz, PCH₃), 32.10 (CH₂CHN), 62.75 (d, $J_{\text{CP}} = 7.9$ Hz, CH₂CHN), 65.52 (CH₂O), 112.75, 121.37, 125.41, 126.83, 128.84, 129.84 (2d, $J_{\text{CP}} = 10.3$ Hz und 10.5 Hz, aromat.-C), 130.88 (aromat.-C), 131.98 (d, $J_{\text{CP}} = 4.7$ Hz, q.-aromat.-C), 145.06, 132.57 (d, $J_{\text{CP}} = 64.6$ Hz, q.-aromat.-C).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 284 (100) [MH⁺–2].–

C ₁₆ H ₂₁ BNOP (285.1):	Ber.	C 67.40	H 7.42	N 4.91
	Gef.	C 67.46	H 7.34	N 4.70

Unterschußdiastereomer:

(2*S*,*S**P*)-[2-(Hydroxymethyl)indolin-1-yl]-*P*-methyl-*P*-phenyl-phosphinboran

(2*S*,*S**P*)-**32d** Rohprodukt

Synthese nach der AAV 7 mit 1.61 g (6 mmol) (*R**P*,*8a**S*)-**31i** und 3.75 mL (6 mmol) MeLi-Lösung.

Diastereomerenverhältnis (Rohprodukt): 88:12.– Diastereomerenverhältnis (nach der Säulenchromatographie): >95:5.– Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 7/3 (DC: R_F -Wert = 0.38).– Ausbeute: 0.1 g (6 %), gelbliches Öl.– IR (KBr): $\nu = 3300\text{-}3550\text{ cm}^{-1}$ (OH), 2360 (B-H), 1435 (P-Ph), 1020 (C-O).– $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.30\text{-}1.52$ (m, 3H, BH_3), 1.97-2.07 (s, 1H, OH), 2.08 (d, $J_{\text{PH}} = 9.4$ Hz, 3H, PCH_3), 2.89 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, $1\times\text{CH}_2\text{CHN}$), 3.30 (dd, $J_{\text{geminal}} = 16.2$ Hz und $J_{\text{vicinal}} = 9.1$ Hz, 1H, $1\times\text{CH}_2\text{CHN}$), 3.61 (dd, $J_{\text{geminal}} = 10.9$ Hz und $J_{\text{vicinal}} = 6.0$ Hz, 1H, $1\times\text{CH}_2\text{O}$), 3.69 (dd, $J_{\text{geminal}} = 11.0$ Hz und $J_{\text{vicinal}} = 6.6$ Hz, 1H, $1\times\text{CH}_2\text{O}$), 4.57-4.68 (m, 1H, CH_2CHN), 6.27-7.59 (m, 9H, arom.-H).– $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 12.55$ (d, $J_{\text{CP}} = 42.4$ Hz, PCH_3), 32.08 (CH_2CHN), 63.32 (d, $J_{\text{CP}} = 7.7$ Hz, CH_2CHN), 65.27 (CH_2O), 112.59, 121.09, 125.39, 126.81, 128.74, 130.32 (2d, $J_{\text{CP}} = 10.2$ und 10.1 Hz, arom.-C), 131.09 (aromat.-C), 131.56, 144.98 (q.-aromat.-C).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 284 (100) [MH^+-2], 272 (85) [MH^+-BH_3].– $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{BNOP}$ (285.1).–

(2S,Rp)-[2-(Hydroxymethyl)indolin-1-yl]-*P-n*-butyl-*P*-phenyl-phosphinboran (*2S,Rp*)-**32e**

Synthese nach der AAV 7 mit 1.34 g (5 mmol) (*Rp,8aS*)-**31i** und 3.1 mL (5 mmol) *n*-BuLi-Lösung.

Diastereomerenverhältnis (Rohprodukt) { $^{13}\text{C-NMR}$ -spektroskopisch bestimmt}: >95:5.– Diastereomerenverhältnis (nach der Säulenchromatographie): >95:5.– Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 8/2 (DC: R_F -Wert = 0.26).– Ausbeute: 0.52 g (32 %), farbloses Öl.– $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -32.5$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2).– IR (NaCl): $\nu = 3200\text{-}3580\text{ cm}^{-1}$ (OH), 3040, 2940, 2850 (=CH, CH_2 , CH_3), 2370 (B-H), 1435 (P-Ph), 1035 (C-O).– $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.23\text{-}2.49$ (m, 10H, BH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, OH), 0.69 (t, $J = 7.7$ Hz, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.90 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, $1\times\text{CH}_2\text{CHN}$), 3.22 (dd, $J_{\text{geminal}} = 15.9$ Hz und $J_{\text{vicinal}} = 9.3$ Hz, 1H, $1\times\text{CH}_2\text{CHN}$), 3.56 (dd, $J_{\text{geminal}} = 11.0$ Hz und $J_{\text{vicinal}} = 6.6$ Hz, 1H, $1\times\text{CH}_2\text{O}$), 3.70 (dd, $J_{\text{geminal}} = 11.0$ Hz und $J_{\text{vicinal}} = 5.5$ Hz, 1H, $1\times\text{CH}_2\text{O}$), 4.47-4.61 (m, 1H, CH_2CHN), 6.20-6.34 (m, 1H, arom.-H), 6.68-6.88 (m, 2H, arom.-H), 7.05-7.19 (m, 1H, arom.-H), 7.32-7.47 (m, 3H, arom.-H), 7.52-7.68 (m, 2H, arom.-H).– $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 13.30$ ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 23.09, 23.47, 23.66, 23.86 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 31.94 (CH_2CHN), 63.23 (d, $J_{\text{CP}} = 7.8$ Hz, CH_2CHN), 65.68 (CH_2O), 112.61, 121.45, 125.44, 126.84, 128.82 (d, $J_{\text{CP}} = 10.2$ Hz, arom.-C), 130.00 (d, $J_{\text{CP}} = 9.6$ Hz, arom.-C), 130.79 (aromat.-C), 131.94, 132.87 (d, $J_{\text{CP}} = 64.1$ Hz, q.-aromat.-C), 145.13 (q.-aromat.-C).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 326 (54) [MH^+-2], 314 (100) [MH^+-BH_3].–

C ₁₉ H ₂₇ BNOP (327.2):	Ber.	C 69.74	H 8.32	N 4.28
	Gef.	C 69.38	H 8.07	N 4.11

(all-R,SP)-[3-(Hydroxymethyl)-2-azabicyclo[3.3.0]octan-2-yl]-*P*-isopropyl-*P*-methylphosphinboran (*all-R,SP*)-**32f**

Synthese nach der AAV 7 mit 2.73 g (12.0 mmol) (*all-R,SP*)-**31m** und 7.4 mL (12.0 mmol) MeLi-Lösung.

Diastereomerenverhältnis (Rohprodukt): >95:5.– Diastereomerenverhältnis (nach der Säulenchromatographie): >95:5.– Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 7/3 (DC: R_F-Wert = 0.34).– Ausbeute: 1.57 g (54 %), farbloses Öl.– [α]_D²⁰ = –30.0 (*c* = 1.0, CHCl₃)[#].– IR (NaCl): ν = 3600–3100 cm^{–1} (OH), 3000–2800 (CH₃, CH₂), 2380 (B-H), 1450 (CH₃, CH₂), 1060 (C-O).– ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.00–0.94 (q, *J*_{BH} = 102.3 Hz, 3H, BH₃), 0.95–1.96 (m, 13H, CH(CH₃)₂, 2xH₆, 2xH₇, 2xH₈), 1.36 (d, *J*_{PH} = 9.4 Hz, 3H, PCH₃), 2.02–2.22 (m, 2H, 2xH₄), 2.33 (s, 1H, OH), 2.55–2.69 (m, 1H, H₅), 3.47 (dd, *J*_{geminal} = 10.7 Hz und *J*_{vicinal} = 6.9 Hz, 1H, 1xCH₂O), 3.56 (dd, *J*_{geminal} = 10.7 Hz und *J*_{vicinal} = 6.1 Hz, 1H, 1xCH₂O), 3.74–4.01 (m, 2H, H₁, H₃).– ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 12.04 (d, *J*_{CP} = 43.5 Hz, PCH₃), 16.16 (CH(CH₃)₂), 16.77 (d, *J*_{CP} = 2.7 Hz, CH(CH₃)₂), 25.47 (d, *J*_{CP} = 38.0 Hz, CH(CH₃)₂), 25.44, 32.73, 36.81 35.01 (d, *J*_{CP} = 4.0 Hz, C₄, C₆, C₇, C₈), 43.78 (d, *J*_{CP} = 2.9 Hz, C₅), 65.39, 66.17, 64.39 (d, *J*_{CP} = 4.0 Hz, C₁, C₃, CH₂O).– MS (CI, *i*-Butan): *m/z* (%) = 242 (100) [MH⁺–2], 230 (7) [MH⁺–BH₃].–

C ₁₂ H ₂₇ BNOP (243.1):	Ber.	C 59.28	H 11.19	N 5.76
	Gef.	C 59.09	H 11.31	N 5.46

(all-R,SP)-[3-(Hydroxymethyl)-2-azabicyclo[3.3.0]octan-2-yl]-*P*-*tert.*-butyl-*P*-methylphosphinboran (*all-R,SP*)-**32g**

Synthese nach der AAV 7 mit 1.55 g (6.43 mmol) (*all-R,SP*)-**31n** und 4.0 mL (6.43 mmol) MeLi-Lösung.

Diastereomerenverhältnis (Rohprodukt): >95:5.– Diastereomerenverhältnis (nach der Säulenchromatographie): >95:5.– Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 7/3 (DC: R_F-Wert = 0.32).– Ausbeute: 0.83 g (50 %), farbloses Öl.– [α]_D²⁰ = –8.0 (*c* = 1.25, CHCl₃)[#].– IR (NaCl): ν = 3600–3100 cm^{–1} (OH), 2980–2820 (CH₃, CH₂), 2360 (B-H), 1050 (C-O).– ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.00–1.09 (m, 3H, BH₃), 1.17 (d, *J*_{PH} = 13.8 Hz, 9H, C(CH₃)₃), 1.38 (d, *J*_{PH} = 8.4 Hz, 3H, PCH₃), 1.38–1.57, 1.70–1.82, 1.93–2.19 (3m, 9H, 2xH₄, 2xH₆, 2xH₇, 2xH₈, OH), 2.46–2.59

(m, 1H, H5), 3.51 (dd, $J_{\text{geminal}} = 10.8$ Hz und $J_{\text{vicinal}} = 7.0$ Hz, 1H, 1xCH₂O), 3.60 (dd, $J_{\text{geminal}} = 10.8$ Hz und $J_{\text{vicinal}} = 5.6$ Hz, 1H, 1xCH₂O), 3.83-4.12 (m, 2H, H1, H3).– ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 7.42$ (d, $J_{\text{CP}} = 38.1$ Hz, PCH₃), 25.72 (C(CH₃)₃), 24.26, 31.34, 34.72, 35.49 (C4, C6, C7, C8), 32.55 (d, $J_{\text{CP}} = 39.0$ Hz, C(CH₃)₃), 44.13 (C5), 66.55 (CH₂O), 64.27, 67.20 (C1, C3).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 256 (100) [MH⁺–2].–

C ₁₃ H ₂₉ BNOP (257.2):	Ber.	C 60.72	H 11.37	N 5.45
	Gef.	C 60.75	H 11.32	N 5.26

Allgemeine Arbeitsvorschrift 8: Abspaltung des chiralen Auxiliars (β -Aminoalkohol) und Gewinnung der optisch aktiven Methoxyphosphin-Boran-Komplexe

Unter Argonatmosphäre tropft man bei 0°C zu einer 0.125 M Lösung des jeweiligen Aminophosphin-Borans **32a,b,d,e** in abs. MeOH langsam die äquimolare Menge konz. H₂SO₄ zu und läßt die Lösung 16 h bei Raumtemperatur rühren. Anschließend wird die Lösung im Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand mittels Mitteldrucksäulenchromatographie an Kieselgel 60 und einem Laufmittelgemisch von *n*-Hexan/Essigsäureethylester 9/1 zu den entsprechenden Methoxyphosphin-Boranen gereinigt.

(S_P)-Methoxymethylphenylphosphin-Boran (S_P)-33a

Synthese nach der AAV 8 mit 0.32 g (1.12 mmol) (2*S,R_P*)-**32d** und 0.11 g (1.12 mmol) konz. H₂SO₄.

Ausbeute: 0.12 g (64 %).– DC: R_F-Wert = 0.46.– $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -64.5$ ($c = 4.35$, CHCl₃), das Überschußenantiomer ist (*S*)-konfiguriert.– *op*: 67 % {Lit. ^{41a} $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -96.0$ ($c = 5.0$, CHCl₃), *ee* = 100 %, (*S*)-konfiguriert}.– IR (NaCl): $\nu = 3040$ cm⁻¹ (=CH), 2365 (B-H), 1430 (P-Ph).– ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 0.26$ -1.38 (dq, $J_{\text{BH}} = 94.8$ Hz, $J_{\text{PH}} = 7.6$ Hz, 3H, BH₃), 1.70 (d, $J_{\text{PH}} = 9.3$ Hz, 3H, PCH₃), 3.57 (d, $J_{\text{PH}} = 12.1$ Hz, 3H, OCH₃), 7.45-7.86 (m, 5H, Ph).– ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 15.94$ (d, $J_{\text{CP}} = 47.0$ Hz, PCH₃), 53.53 (OCH₃), 128.68 (d, $J_{\text{CP}} = 10.1$ Hz), 130.59 (d, $J_{\text{CP}} = 11.2$ Hz), 132.11 (aromat.-C).– Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben^{41a} überein.

(S_P)-Methoxymethylphenylphosphin-Boran (S_P)-33a

Synthese nach der AAV 8 mit 1.09 g (4.08 mmol) (2*S,R_P*)-**32a** und 0.40 g (4.08 mmol) konz. H₂SO₄.

Ausbeute: 0.46 g (67 %).– DC: R_F -Wert = 0.46.– $[\alpha]_D^{20} = -96.0$ ($c = 5.0$, CHCl_3), das Enantiomer ist (*S*)-konfiguriert.– *op*: 100 % {Lit.^{41a}: $[\alpha]_D^{20} = -96.0$ ($c = 5.0$, CHCl_3), $ee = 100$ %, (*S*)-konfiguriert}.– Das IR-Spektrum sowie das ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektrum stimmen mit den oben angegebenen Daten und den Literaturangaben^{41a} überein.

(R_P)-Methoxymethylphenylphosphin-Boran (R_P)-33a

Synthese nach der AAV 8 mit 0.98 g (3.67 mmol) (*2S,S_P*)-**32a** und 0.36 g (3.67 mmol) konz. H_2SO_4 .

Ausbeute: 0.46 g (75 %).– DC: R_F -Wert = 0.45.– $[\alpha]_D^{20} = +96.0$ ($c = 5.01$, CHCl_3), das Enantiomer ist (*R*)-konfiguriert.– *op*: 100 % {Lit.^{41a}: $[\alpha]_D^{20} = -96.0$ ($c = 5.0$, CHCl_3), $ee = 100$ %, (*S*)-konfiguriert}.– Das IR-Spektrum sowie das ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektrum stimmen mit den oben angegebenen Daten und den Literaturangaben^{41a} überein.

(R_P)-Methoxybutylphenylphosphin-Boran (R_P)-33b

Synthese nach der AAV 8 mit 0.64 g (2.07 mmol) (*2S,S_P*)-**32b** und 0.20 g (2.07 mmol) konz. H_2SO_4 .

Ausbeute: 0.28 g (64 %).– DC: R_F -Wert = 0.58.– $[\alpha]_D^{20} = +86.1$ ($c = 6.59$, CHCl_3), das Überschußenantiomer ist (*R*)-konfiguriert.– *op*: >77 % {Lit.^{39a}: $[\alpha]_D^{20} = +83.3$ ($c = 6.40$, CHCl_3), $ee = 77$ %, (*R*)-konfiguriert}.– IR (NaCl): $\nu = 3060, 2960, 2880 \text{ cm}^{-1}$ (=CH, CH_2 , CH_3), 2380 (B-H), 1430 (P-Ph).– ^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 0.25\text{-}1.30$ (dq, $J_{\text{BH}} = 94.3 \text{ Hz}$, $J_{\text{PH}} = 6.1 \text{ Hz}$, 3H, BH_3), 0.87 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.25-1.56 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.82-2.07 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.59 (d, $J_{\text{PH}} = 11.6 \text{ Hz}$, 3H, OCH_3), 7.45-7.82 (m, 5H, Ph).– ^{13}C -NMR (CDCl_3): $\delta = 13.42$ ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 23.73, 23.91, 29.58 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 30.19 (d, $J_{\text{CP}} = 45.2 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 53.70 (OCH_3), 128.59, 130.79 (2d, $J_{\text{CP}} = 10.2$ und 10.6 Hz , arom.-C), 131.49 (q.-aromat.-C), 131.86 (aromat.-C).– Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben^{39a} überein.

(S_P)-Methoxybutylphenylphosphin-Boran (S_P)-33b

Synthese nach der AAV 8 mit 0.78 g (2.38 mmol) (*2S,R_P*)-**32e** und 0.23 g (2.38 mmol) konz. H_2SO_4 .

Ausbeute: 0.26 g (52 %).– DC: R_F -Wert = 0.59.– $[\alpha]_D^{20} = -71.1$ ($c = 6.37$, CHCl_3), das Überschußenantiomer ist (*S*)-konfiguriert.– *op*: 66 % {Lit.^{39a}: $[\alpha]_D^{20} = +83.3$ ($c = 6.40$, CHCl_3),

ee = 77 %, (*R*)-konfiguriert}.– Das IR-Spektrum sowie das ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Spektrum stimmen mit den oben angegebenen Daten und den Literaturangaben^{39a} überein.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 9: *Synthese optisch aktiver 2-Phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-oxide durch eine diastereoselektive Reaktion von β-Aminoalkoholen mit Dichlorphenylphosphinoxid*

Zu einer Lösung von 15 mmol β-Aminoalkohol ((*S*)-**13**, (*S*)-**14**, (*S*)-**17**, (*S*)-**19**, (*all-S*)- und (*all-R*)-**25**, (*R*)-**29**, (*S*)-**35**, (*S*)-**36**) und 60 mmol Triethylamin in 80 mL abs. Toluol tropft man unter Schutzgas (Ar) 15 mmol Dichlorphenylphosphinoxid so zu, daß die Temperatur +5°C nicht übersteigt. Anschließend läßt man die Reaktionslösung weitere 24 h bei Raumtemperatur rühren. Das aus der Reaktionslösung ausfallende Triethylamin-Hydrochlorid wird abfiltriert und das Filtrat vollständig eingeengt. Von dem Rohprodukt wird eine Probe entnommen um den *dv*-Wert ¹H-NMR-spektroskopisch zu ermitteln. Die Reinigung der 2-Phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-one sowie die Trennung der Diastereomere erfolgt durch Mitteldrucksäulenchromatographie an Kieselgel 60. Es wird erneut eine Probe entnommen und der *dv*-Wert ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt. Modifikationen der AAV 9 und weitere Einzelheiten sind unter den jeweiligen Verbindungen aufgeführt.

Überschußdiastereomer:

(*R_p*^{*},*4S*)-4-*tert.*-Butyl-3-methyl-2-phenyl-[1,3,2]oxazaphospholidin-2-oxid (*R_p*^{*},*4S*)-**34a**

Synthese nach der AAV 9 mit 1.97 g (15 mmol) (*S*)-*N*-Methyl-*tert.*-leucinol (*S*)-**17**, 6.07 g (60 mmol) Triethylamin und 2.1 mL (15 mmol) Dichlorphenylphosphinoxid.

Diastereomerenverhältnis (Rohprodukt): 55:45.– Diastereomerenverhältnis (nach der Säulenchromatographie): >95:5.– Laufmittel: Essigsäureethylester (DC: *R_F*-Wert = 0.57).– Ausbeute: 1.82 g (48 %), farbloser Feststoff.– Schmp.: 86°C.– [α]_D²⁰ = +15.7 (*c* = 2.01, CHCl₃)[#].– IR (KBr): ν = 1435 cm⁻¹ (P-Ph), 1210 (P=O), 1010 (P-O-C).– ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.02 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.58 (d, *J*_{PH} = 9.9 Hz, 3H, NCH₃), 3.09-3.17 (m, 1H, CHN), 4.25-4.38 (m, 2H, CH₂O), 7.38-7.75 (m, 5H, aromat.-H).– ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 26.28 (C(CH₃)₃), 33.54 (d, *J*_{CP} = 8.8 Hz, NCH₃), 35.50 (C(CH₃)₃), 68.39 (CHN), 69.24 (d, *J*_{CP} = 11.4 Hz, CH₂O), 128.50 (d, *J*_{CP} = 14.3 Hz, aromat.-C), 132.14, 132.27 (aromat.-C), 129.96 (q.-aromat.-C).– MS (CI, *i*-Butan): *m/z* (%) = 254 (100) [MH⁺], 507 (20) [DH⁺].–

C ₁₃ H ₂₀ NO ₂ P (253.3):	Ber.	C 61.65	H 7.96	N 5.53
	Gef.	C 61.56	H 7.99	N 5.50

Unterschußdiastereomer:

(*S_p^{*},4S*)-4-*tert.*-Butyl-3-methyl-2-phenyl-[1,3,2]oxazaphospholidin-2-oxid (*S_p^{*},4S*)-**34a**

Synthese nach der AAV 9 mit 1.97 g (15 mmol) (*S*)-*N*-Methyl-*tert.*-leucinol (*S*)-**17**, 6.07 g (60 mmol) Triethylamin und 2.1 mL (15 mmol) Dichlorphenylphosphinoxid.

Diastereomerenverhältnis (Rohprodukt): 55:45.– Diastereomerenverhältnis (nach der Säulenchromatographie): >95:5.– Laufmittel: Essigsäureethylester (DC: R_F -Wert = 0.26).– Ausbeute: 1.60 g (42 %), gelbliches Öl, kristallisiert teilweise bei Raumtemperatur.– $[\alpha]_D^{20} = -47.6$ ($c = 4.10$, CHCl_3)[#].– IR (NaCl): $\nu = 1435 \text{ cm}^{-1}$ (P-Ph), 1210 (P=O), 1015 (P-O-C).– $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.92$ (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.85 (d, $J_{\text{PH}} = 11.0$ Hz, 3H, NCH_3), 3.21-3.31 (m, 1H, CHN), 4.04-4.18 (m, 1H, CH_2O), 4.41-4.54 (m, 1H, CH_2O), 7.35-7.86 (m, 5H, arom.-H).– $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 26.22$ ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 34.23 (NCH_3), 35.38 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 66.74 (CHN), 69.59 (d, $J_{\text{CP}} = 7.5$ Hz, CH_2O), 128.28, 131.68 (2d, $J_{\text{CP}} = 15.1$ und 10.0 Hz, arom.-C), 131.93 (aromat.-C).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 254 (100) [MH^+], 507 (87) [DH^+].–

$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{P}$ (253.3):	Ber.	C 61.65	H 7.96	N 5.53
	Gef.	C 61.54	H 7.85	N 5.53

Überschußdiastereomer:

(*R_p^{*},4R*)-4-Cyclohexa-1,4-dienyl-3-methyl-2-phenyl-[1,3,2]oxazaphospholidin-2-oxid

(*R_p^{*},4R*)-**34b**

Synthese nach der AAV 9 mit 1.03 g (6.7 mmol) (*R*)-*N*-Methyldihydrophenylglycinol (*R*)-**29**, 3.7 mL (26.8 mmol) Triethylamin und 0.93 mL (6.7 mmol) Dichlorphenylphosphinoxid.

Diastereomerenverhältnis (Rohprodukt): 87:13.– Diastereomerenverhältnis (nach der Säulenchromatographie): >95:5.– Laufmittel: Essigsäureethylester (DC: R_F -Wert = 0.53).– Ausbeute: 1.37 g (74 %), beiger Feststoff.– Schmp.: 98°C.– $[\alpha]_D^{20} = -60.8$ ($c = 1.87$, CHCl_3)[#].– IR (KBr): $\nu = 3040\text{-}3020 \text{ cm}^{-1}$ (=CH), 2800 (NCH_3), 1430 (P-Ph), 1250, 1180 (P=O), 1040 (P-O-C).– $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2.36$ (d, $J_{\text{PH}} = 9.3$ Hz, 3H, NCH_3), 2.66-2.80 (m, 4H, 2x CHD-CH_2), 3.87-3.90 (m, 1H, 1x CH_2O), 4.20-4.44 (m, 2H, 1x CH_2O , CHN), 5.64-5.84 (m, 3H, CHD-CH), 7.35-7.79 (m, 5H, arom.-H).– $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 23.38$, 26.65 (2x CHD-CH_2), 28.27 (d, $J_{\text{CP}} = 7.6$ Hz, NCH_3), 66.49 (d, $J_{\text{CP}} = 12.2$ Hz, CHN), 68.56 (CH_2O), 123.49, 123.72, 126.15, 128.49 (d, $J_{\text{CP}} = 14.5$ Hz, arom.-C und CHD-CH), 129.19, 130.97 (2d, $J_{\text{CP}} = 169.0$ und 4.4 Hz, q.-aromat.-C), 131.95, 132.19 (2d, $J_{\text{CP}} = 10.3$ und 2.0 Hz, arom.-C und CHD-CH).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 276 (100) [MH^+], 551 (22) [DH^+].–

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{P}$ (275.3):	Ber.	C 65.45	H 6.59	N 5.09
	Gef.	C 65.58	H 6.68	N 4.98

Unterschußdiastereomer:

(*S*_p^{*},4*R*)-4-Cyclohexa-1,4-dienyl-3-methyl-2-phenyl-[1,3,2]oxazaphospholidin-2-oxid

(*S*_p^{*},4*R*)-**34b**

Synthese nach der AAV 9 mit 1.03 g (6.7 mmol) (*R*)-*N*-Methyldihydrophenylglycinol (*R*)-**29**, 3.7 mL (26.8 mmol) Triethylamin und 0.93 mL (6.7 mmol) Dichlorphenylphosphinoxid.

Diastereomerenverhältnis (Rohprodukt): 87:13.– Diastereomerenverhältnis (nach der Säulenchromatographie): >95:5.– Laufmittel: Essigsäureethylester (DC: R_F-Wert = 0.21).– Ausbeute: 0.24 g (13 %), gelbliches Öl.– [α]_D²⁰ = +26.7 (*c* = 2.38, CHCl₃)[#].– IR (NaCl): ν = 3040-3020 cm⁻¹ (=CH), 2800 (NCH₃), 1430 (P-Ph), 1250, 1180 (P=O).– ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.50 (d, J_{PH} = 11.0 Hz, 3H, NCH₃), 2.54-2.80 (m, 4H, 2xCHD-CH₂), 4.00-4.13 (m, 2H, 1xCH₂O, CHN), 4.45-4.55 (m, 1H, 1xCH₂O), 5.65-5.87 (m, 3H, CHD-CH), 7.35-7.89 (m, 5H, arom.-H).– ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 23.70, 26.61 (2xCHD-CH₂), 28.88 (d, J_{CP} = 4.4 Hz, NCH₃), 65.43 (d, J_{CP} = 10.3 Hz, CHN), 69.18 (CH₂O), 123.22, 124.03, 126.30, 127.20, 127.82, 128.41 (d, J_{CP} = 14.9 Hz, arom.-C und CHD-CH), 129.05, 128.12 (aromat.-C und CHD-CH), 130.29 (2d, J_{CP} = 139.9 und 9.9 Hz, q.-aromat.-C), 132.21, 132.35 (aromat.-C und CHD-CH).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 276 (100) [MH⁺], 551 (15) [DH⁺].–

C ₁₅ H ₁₈ NO ₂ P (275.3):	Ber.	C 65.45	H 6.59	N 5.09
	Gef.	C 65.48	H 6.61	N 4.96

Überschußdiastereomer:

(*R*_p^{*},5*S*)-3-*tert*-Butyl-5-(2-cyclopentyl-phenoxy)methyl-2-phenyl-[1,3,2]oxazaphospholidin-2-oxid

(*R*_p^{*},5*S*)-**34c**

Synthese nach der AAV 9 mit 5.83 g (20 mmol) (*S*)-Penbutolol (*S*)-**13**, 8.09 g (80 mmol) Triethylamin und 3.91 g (20 mmol) Dichlorphenylphosphinoxid.

Diastereomerenverhältnis (Rohprodukt): 45:55.– Diastereomerenverhältnis (nach der Säulenchromatographie): >95:5.– Laufmittel: Essigsäureethylester (DC: R_F-Wert = 0.43).– Ausbeute: 2.76 g (33 %), farbloser Feststoff.– Schmp.: 108°C.– [α]_D²⁰ = –56.8 (*c* = 1.71, CHCl₃).– IR (KBr): ν = 3080-2840 cm⁻¹ (=CH, CH₂, CH₃), 1440 (P-Ph), 1240 (P=O), 1140, 1050 (P-O-C).– ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.29 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.55-1.84 (m, 6H, cyclo-CH₂), 1.99-2.09 (m, 2H, cyclo-CH₂), 3.32-3.45 (m, 1H, cyclo-CH), 3.62-3.76 (m, 2H, CH₂N), 4.20, 4.27 (2dd, J_{vicinal} = 4.4 und 4.6 Hz, J_{geminal} = 10.4 Hz, 2H, CH₂O), 5.01-5.08 (m, 1H, CHOP), 6.82-7.01, 7.11-7.28, 7.38-7.55, 7.81-7.94 (m, 9H, arom.-H).– ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 25.35 (2xcyclo-CH₂), 28.56 (C(CH₃)₃), 32.95, 33.14 (2xcyclo-CH₂), 38.71 (cyclo-CH), 46.63 (d, J_{CP} = 10.7 Hz, CH₂N), 52.57 (d, J_{CP} = 5.3 Hz, C(CH₃)₃), 68.64 (d, J_{CP} = 7.6 Hz, CHOP), 73.06 (CH₂O), 111.68,

121.43, 126.55, 126.83, 128.10, 128.30, 131.85, 132.46 (d, $J_{CP} = 10.6$ Hz, arom.-C), 132.41 (d, $J_{CP} = 173.1$ Hz, q.-aromat.-C), 134.85, 155.86 (q.-aromat.-C).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 414 (100) [MH⁺], 827 (19) DH⁺].–

C ₂₄ H ₃₂ NO ₃ P (413.2):	Ber.	C 69.70	H 7.80	N 3.39
	Gef.	C 69.72	H 7.78	N 3.17

Unterschußdiastereomer:

(*S_p*^{*},*5S*)-3-*tert.*-Butyl-5-(2-cyclopentyl-phenoxy-methyl)-2-phenyl-[1,3,2]oxazaphospholidin-2-oxid (*S_p*^{*},*5S*)-**34c**

Synthese nach der AAV 9 mit 5.83 g (20 mmol) (*S*)-Penbutolol (*S*)-**13**, 8.09 g (80 mmol) Triethylamin und 3.91 g (20 mmol) Dichlorphenylphosphinoxid.

Diastereomerenverhältnis (Rohprodukt): 45:55.– Diastereomerenverhältnis (nach der Säulenchromatographie): >95:5.– Laufmittel: Essigsäureethylester (DC: R_F -Wert = 0.78).– Ausbeute: 1.77 g (21 %), farbloser Feststoff.– Schmp.: 113°C.– $[\alpha]_D^{20} = +9.4$ ($c = 1.04$, CHCl₃).– IR (KBr): $\nu = 3080-2840$ cm⁻¹ (=CH, CH₂, CH₃), 1440 (P-Ph), 1240 (P=O), 1135, 1050 (P-O-C).– ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.31$ (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.57-1.82 (m, 6H, cyclo-CH₂), 2.00-2.08 (m, 2H, cyclo-CH₂), 3.29-3.39 (m, 1H, cyclo-CH), 3.62-3.74 (m, 2H, CH₂N), 4.24, 4.31 (2dd, $J_{\text{vicinal}} = 4.9$ und 7.0 Hz, $J_{\text{geminal}} = 9.7$ Hz, 2H, CH₂O), 4.80-4.90 (m, 1H, CHOP), 6.84-7.00, 7.11-7.28, 7.41-7.55, 7.82-7.92 (m, 9H, arom.-H).– ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 25.36$ (2xcyclo-CH₂), 28.44 (d, $J_{CP} = 2.4$ Hz, C(CH₃)₃), 32.71, 32.82 (2xcyclo-CH₂), 39.01 (cyclo-CH), 46.28 (d, $J_{CP} = 11.2$ Hz, CH₂N), 52.58 (d, $J_{CP} = 4.0$ Hz, C(CH₃)₃), 68.60 (CHOP), 73.63 (CH₂O), 111.43, 121.17, 126.54, 126.81, 128.12, 128.31, 131.80, 131.88, 132.02 (aromat.-C), 134.11, 134.62, 155.74 (q.-aromat.-C).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 414 (100) [MH⁺], 827 (19) DH⁺].–

C ₂₄ H ₃₂ NO ₃ P (413.2):	Ber.	C 69.70	H 7.80	N 3.39
	Gef.	C 69.62	H 7.81	N 3.07

Überschußdiastereomer:

(*S_p*^{*},*5S*)-3-Isopropyl-5-(naphth-1-yloxy-methyl)-2-phenyl-[1,3,2]oxazaphospholidin-2-oxid (*S_p*^{*},*5S*)-**34d**

Synthese nach der AAV 9 mit 5.19 g (20 mmol) (*S*)-Propanolol (*S*)-**14**, 11.2 mL (80 mmol) Triethylamin und 2.8 mL (20 mmol) Dichlorphenylphosphinoxid.

Diastereomerenverhältnis (Rohprodukt): 52:48.– Diastereomerenverhältnis (nach der Säulenchromatographie): >95:5.– Laufmittel: Essigsäureethylester (DC: R_F -Wert = 0.55).– Ausbeute: 3.32 g

(44 %), beiger Feststoff.– Schmp.: 126°C.– $[\alpha]_D^{20} = +13.9$ ($c = 3.47$, CHCl_3)[#].– IR (KBr): $\nu = 3050 \text{ cm}^{-1}$ (=CH), 2970-2880 (CH_2 , CH_3), 1440 (P-Ph), 1240 (P=O), 1045 (P-O-C).– $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.12$ (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, $\text{CH}(\underline{\text{CH}}_3)_2$), 1.24 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, $\text{CH}(\underline{\text{CH}}_3)_2$), 3.47-3.73 (m, 3H, CH_2N , $\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$), 4.47 (dd, $J_{\text{geminal}} = 9.9$ Hz und $J_{\text{vicinal}} = 4.9$ Hz, 1H, 1x CH_2O), 4.35-4.40 (m, 1H, 1x CH_2O), 4.95-5.09 (m, 1H, CHOP), 6.82-6.89, 7.33-7.59, 7.75-7.94, 8.29-8.37 (m, 12H, arom.-H).– $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 20.98$ (d, $J_{\text{CP}} = 4.2$ Hz, $\text{CH}(\underline{\text{CH}}_3)_2$), 21.28 ($\text{CH}(\underline{\text{CH}}_3)_2$), 44.92, 45.24 (2d, $J_{\text{CP}} = 11.6$ und 5.8 Hz, CH_2N , $\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$), 68.83 (CH_2O), 74.59 (CHOP), 104.98, 120.99, 121.78, 125.32, 125.67, 126.44, 127.40, 128.40 (d, $J_{\text{CP}} = 14.9$ Hz, arom.-C), 132.15, 132.29 (aromat.-C), 134.42, 153.76 (q.-aromat.-C).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 382 (100) [MH^+], 763 (36) [DH^+].–

$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{NO}_3\text{P}$ (381.4):	Ber.	C 69.28	H 6.34	N 3.67
	Gef.	C 69.37	H 6.42	N 3.59

Unterschußdiastereomer:

(R_p^* ,5*S*)-3-Isopropyl-5-(naphth-1-yloxymethyl)-2-phenyl-[1,3,2]oxazaphospholidin-2-oxid
(R_p^* ,5*S*)-**34d**

Synthese nach der AAV 9 mit 5.19 g (20 mmol) (*S*)-Propanolol (*S*)-**14**, 11.2 mL (80 mmol) Triethylamin und 2.8 mL (20 mmol) Dichlorphenylphosphinoxid.

Diastereomerenverhältnis (Rohprodukt): 52:48.– Diastereomerenverhältnis (nach der Säulenchromatographie): >95:5.– Laufmittel: Essigsäureethylester (DC: R_F -Wert = 0.21).– Ausbeute: 3.20 g (42 %), beiger Feststoff.– Schmp.: 94°C.– $[\alpha]_D^{20} = -100.2$ ($c = 3.79$, CHCl_3)[#].– IR (KBr): $\nu = 3050 \text{ cm}^{-1}$ (=CH), 2970-2880 (CH_2 , CH_3), 1440 (P-Ph), 1240 (P=O), 1045 (P-O-C).– $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.07$ (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, $\text{CH}(\underline{\text{CH}}_3)_2$), 1.24 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, $\text{CH}(\underline{\text{CH}}_3)_2$), 3.50-3.71 (m, 3H, CH_2N , $\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$), 4.31 (dd, $J_{\text{geminal}} = 10.4$ Hz und $J_{\text{vicinal}} = 3.8$ Hz, 1H, CH_2O), 4.44 (dd, $J_{\text{geminal}} = 10.7$ Hz und $J_{\text{vicinal}} = 4.1$ Hz, 1H, CH_2O), 5.11-5.21 (m, 1H, CHOP), 6.79-6.85, 7.32-7.52, 7.78-7.84, 7.88-8.00, 8.22-8.32 (m, 12H, arom.-H).– $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 20.68$ (d, $J_{\text{CP}} = 3.1$ Hz, $\text{CH}(\underline{\text{CH}}_3)_2$), 21.49 ($\text{CH}(\underline{\text{CH}}_3)_2$), 44.66, 45.18 (2d, $J_{\text{CP}} = 10.9$ und 6.1 Hz, CH_2N , $\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$), 68.12 (d, $J_{\text{CP}} = 7.3$ Hz, CH_2O), 74.09 (CHOP), 105.05, 121.07, 121.59, 125.28, 125.60, 126.43, 127.49, 128.30 (d, $J_{\text{CP}} = 14.9$ Hz, arom.-C), 132.06, 132.38 (2d, $J_{\text{CP}} = 2.2$ und 10.6 Hz, arom.-C), 129.16, 131.45, 134.43, 153.75 (q.-aromat.-C).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 382 (100) [MH^+], 763 (32) [DH^+].–

$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{NO}_3\text{P}$ (381.4):	Ber.	C 69.28	H 6.34	N 3.67
	Gef.	C 69.25	H 6.40	N 3.61

Überschußdiastereomer:

(*R_p*^{*},8*aS*)-3-Phenyl-8,8*a*-dihydro-1*H*-2-oxa-3*a*-aza-3-phospha-cyclopenta[*a*]indol-3-oxid

(*R_p*^{*},8*aS*)-**34e**

Synthese nach der AAV 9 mit 5.97 g (40 mmol) (*S*)-(2,3-Dihydro-1*H*-indol-2-yl)methanol (*S*)-**19**, 22.4 mL (160 mmol) Triethylamin und 5.6 mL (40 mmol) Dichlorphenylphosphinoxid.

Diastereomerenverhältnis (Rohprodukt) {¹³C-NMR-spektroskopisch bestimmt}: 75:25.– Diastereomerenverhältnis (nach der Säulenchromatographie): >95:5.– Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 3/7 (DC: R_F-Wert = 0.53).– Ausbeute: 1.60 g (15 %), bräunliche Kristalle.– Schmp.: 186°C.– [α]_D²⁰ = +188.5 (*c* = 1.64, CHCl₃)[#].– IR (KBr): ν = 1430 cm⁻¹ (P-Ph), 1260 (P=O), 1015 (P-O-C).– ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.10 (dd, *J*_{vicinal} = 6.7 Hz und *J*_{geminal} = 16.1 Hz, 1H, 1xH8), 3.20-3.34 (m, 1H, 1xH8), 4.16-4.27 (m, 1H, H8*a*), 4.41-4.59 (m, 1H, 1xH1), 4.78-4.92 (m, 1H, 1xH1), 6.87-7.21, 7.44-7.63, 7.88-8.02 (m, 9H, arom.-H).– ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 32.47 (d, *J*_{CP} = 2.6 Hz, C8), 64.16 (d, *J*_{CP} = 8.6 Hz, C8*a*), 70.62 (C1), 113.07, 121.84, 125.10, 127.86, 128.53 (d, *J*_{CP} = 15.1 Hz, arom.-C), 131.52, 132.56 (2d, *J*_{CP} = 10.7 Hz und *J*_{CP} = 2.0 Hz, arom.-C), 142.86, 129.53, 131.17 (2d, *J*_{CP} = 183.6 Hz und 6.6 Hz, q.-aromat.-C).– MS (CI, *i*-Butan): *m/z* (%) = 272 (100) [MH⁺], 543 (73) [DH⁺].–

C ₁₅ H ₁₄ NO ₂ P (271.3):	Ber.	C 66.42	H 5.20	N 5.16
	Gef.	C 66.51	H 5.31	N 5.04

Unterschlußdiastereomer:

(*S_p*^{*},8*aS*)-3-Phenyl-8,8*a*-dihydro-1*H*-2-oxa-3*a*-aza-3-phospha-cyclopenta[*a*]indol-3-oxid

(*S_p*^{*},8*aS*)-**34e**

Synthese nach der AAV 9 mit 5.97 g (40 mmol) (*S*)-(2,3-Dihydro-1*H*-indol-2-yl)methanol (*S*)-**19**, 22.4 mL (160 mmol) Triethylamin und 5.6 mL (40 mmol) Dichlorphenylphosphinoxid.

Diastereomerenverhältnis (Rohprodukt) {¹³C-NMR-spektroskopisch bestimmt}: 75:25.– Diastereomerenverhältnis (nach der Säulenchromatographie): >95:5.– Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 3/7 (DC: R_F-Wert = 0.31).– Ausbeute: 2.77 g (26 %), bräunliche Kristalle.– Schmp.: 104°C.– [α]_D²⁰ = +76.6 (*c* = 2.22, CHCl₃)[#].– IR (KBr): ν = 1430 cm⁻¹ (P-Ph), 1260 (P=O), 1015 (P-O-C).– ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.02 (dd, *J*_{vicinal} = 8.8 Hz und *J*_{geminal} = 16.0 Hz, 1H, 1xH8), 3.21-3.38 (m, 1H, 1xH8), 4.14-4.27 (m, 1H, H8*a*), 4.74-4.87 (m, 1H, 1xH1), 4.95-5.07 (m, 1H, 1xH1), 6.32-6.39, 6.71-6.88, 7.06-7.14, 7.28-7.52, 7.57-7.68 (m, 9H, arom.-H).– ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 33.82 (d, *J*_{CP} = 3.1 Hz, C8), 62.37 (d, *J*_{CP} = 13.0 Hz, C8*a*), 74.50 (C1), 112.25, 121.75, 125.12, 127.48, 128.46, 132.77 (2d, *J*_{CP} = 14.8 Hz und 10.6 Hz,

aromat.-C), 125.25 (q.-aromat.-C), 130.89, 142.23 (2d, $J_{CP} = 7.4$ Hz und 6.6 Hz, q.-aromat.-C).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 272 (100) [MH⁺], 543 (22) [DH⁺].–

C ₁₅ H ₁₄ NO ₂ P (271.3):	Ber.	C 66.42	H 5.20	N 5.16
	Gef.	C 66.41	H 5.37	N 5.03

Überschußdiastereomer:

(R_P,3aS)-1,3,3-Triphenyl-tetrahydro-2-oxa-6a-aza-1-phospha-pentalen-1-oxid (*R_P,3aS*)-**34f**

Synthese nach der AAV 9 mit 1.48 g (5.84 mmol) (*S*)-Diphenylpyrrolidin-2-yl-methanol (*S*)-**35**, 3.2 mL (23.4 mmol) Triethylamin und 0.81 mL (5.84 mmol) Dichlorphenylphosphinoxid.

Diastereomerenverhältnis (Rohprodukt) {¹³C-NMR-spektroskopisch bestimmt}: 56:44.– Diastereomerenverhältnis (nach der Säulenchromatographie): >95:5.– Laufmittel: Essigsäureethylester (DC: R_F-Wert = 0.70).– Ausbeute: 0.84 g (38 %), farbloser Feststoff.– Schmp.: 153°C.– [α]_D²⁰ = –235.6 ($c = 1.15$, CHCl₃)[#].– IR (KBr): $\nu = 1430$ cm⁻¹ (P-Ph), 1240 (P=O), 1060 (P-O-C).– ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.51$ -1.87 (m, 4H, 2xH₄, 2xH₅), 3.01 (m, 1H, H₆ β), 3.75 (m, 1H, H₆ α), 4.71 (m, 1H, H_{3a}), 7.19-7.61 (m, 15H, arom.-H).– ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 26.29$ (C₅), 30.17 (C₄), 44.74 (C₆), 71.28 (d, $J_{CP} = 7.2$ Hz, C_{3a}), 88.67 (C₃), 126.54, 126.73, 127.37, 127.92, 128.11, 128.25, 131.55, 131.69 (aromat.-C), 131.27 (d, $J_{CP} = 183.1$ Hz, q.-aromat.-C), 141.19, 143.65 (q.-aromat.-C).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 376 (100) [MH⁺], 751 (98) [DH⁺].–

C ₂₃ H ₂₂ NO ₂ P (375.4):	Ber.	C 73.59	H 5.91	N 3.73
	Gef.	C 73.50	H 6.06	N 3.62

Unterschußdiastereomer:

(S_P,3aS)-1,3,3-Triphenyl-tetrahydro-2-oxa-6a-aza-1-phospha-pentalen-1-oxid (*S_P,3aS*)-**34f**

Synthese nach der AAV 9 mit 1.48 g (5.84 mmol) (*S*)-Diphenylpyrrolidin-2-yl-methanol (*S*)-**35**, 3.2 mL (23.4 mmol) Triethylamin und 0.81 mL (5.84 mmol) Dichlorphenylphosphinoxid.

Diastereomerenverhältnis (Rohprodukt) {¹³C-NMR-spektroskopisch bestimmt}: 56:44.– Diastereomerenverhältnis (nach der Säulenchromatographie): >95:5.– Laufmittel: Essigsäureethylester (DC: R_F-Wert = 0.45).– Ausbeute: 0.59 g (27%), farbloser Feststoff.– Schmp.: 167°C.– [α]_D²⁰ = –67.3 ($c = 1.34$, CHCl₃)[#].– IR (KBr): $\nu = 1430$ cm⁻¹ (P-Ph), 1240 (P=O), 1060 (P-O-C).– ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.22$ -1.38, 1.54-1.86 (m, 4H, 2xH₄, 2xH₅), 3.01-3.22 (m, 2H, H₆ α , H₆ β), 4.75 (m, 1H, H_{3a}), 7.21-7.90 (m, 15H, arom.-H).– ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 24.73$ (C₅), 30.52 (C₄), 44.52 (C₆), 72.69 (d, $J_{CP} = 8.5$ Hz, C_{3a}), 89.86 (C₃), 125.40, 126.39, 127.47, 128.04,

128.25, 128.44, 128.52, 128.72, 132.49, 133.16, 133.29 (aromat.-C), 128.02 (d, $J_{CP} = 162.8$ Hz, q.-aromat.-C), 142.09, 144.86 (q.-aromat.-C).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 376 (100) [MH⁺].–

C ₂₃ H ₂₂ NO ₂ P (375.4):	Ber.	C 73.59	H 5.91	N 3.73
	Gef.	C 73.52	H 6.02	N 3.75

Überschußdiastereomer:

(R_p,3aS)-1-Phenyl-3,3-tetramethylen-tetrahydro-2-oxa-6a-aza-1-phospha-pentalen-1-oxid

(R_p,3aS)-**34g**

Synthese nach der AAV 9 mit 3.5 g (22.55 mmol) (*S*)-1-Pyrrolidin-2-yl-cyclopentanol (*S*)-**36**, 12.4 mL (90.2 mmol) Triethylamin und 3.1 mL (22.55 mmol) Dichlorphenylphosphinoxid.

Diastereomerenverhältnis (Rohprodukt): 78:22.– Diastereomerenverhältnis (nach der Säulenchromatographie): >95:5.– Laufmittel: Essigsäureethylester (DC: R_F-Wert = 0.36).– Ausbeute: 3.07 g (49 %), beiger Feststoff.– Schmp.: 97°C.– $[\alpha]_D^{20} = -1.9$ ($c = 2.36$, MeOH)[#].– IR (KBr): $\nu = 1430$ cm⁻¹ (P-Ph), 1235 (P=O), 1035 (P-O-C).– ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.50$ -2.22 (m, 12H, 4xcyclo-CH₂, 2xH₄, 2xH₅), 2.98 (m, 1H, H6 β), 3.75 (m, 1H, H6 α), 4.06 (m, 1H, H3a), 7.35-7.54, 7.75-7.90 (m, 5H, Phenyl-H).– ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 22.55$, 23.47, 27.52, 28.27 (4xcyclo-CH₂), 34.33 (C5), 38.52 (d, $J_{CP} = 6.1$ Hz, C4), 44.44 (C6), 69.44 (d, $J_{CP} = 7.0$ Hz, C3a), 94.41 (C3), 127.97, 128.17, 131.45, 131.58 (aromat.-C), 131.63 (d, $J_{CP} = 181.8$ Hz, q.-aromat.-C).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 278 (100) [MH⁺].–

C ₁₅ H ₂₀ NO ₂ P (277.3):	Ber.	C 64.97	H 7.27	N 5.05
	Gef.	C 64.86	H 7.31	N 4.98

Überschußdiastereomer:

(all-R,Sp)-3-Phenyl-octahydro-2-oxa-3a-aza-3-phospha-cyclopenta[*a*]pentalen-3-oxid

(all-R,Sp)-**34h**

Synthese nach der AAV 9 mit 2.12 g (15 mmol) (*all-R*)-(Octahydro-cyclopenta[*b*]pyrrol-2-yl)methanol (*all-R*)-**25**, 6.07 g (60 mmol) Triethylamin und 2.93 g (15 mmol) Dichlorphenylphosphinoxid.

Diastereomerenverhältnis (Rohprodukt): 71:29.– Diastereomerenverhältnis (nach der Säulenchromatographie): >95:5.– Laufmittel: Essigsäureethylester (DC: R_F-Wert = 0.54).– Ausbeute: 2.01 g (51 %), farbloser Feststoff.– Schmp.: 127°C.– $[\alpha]_D^{20} = -137.8$ ($c = 1.33$, CHCl₃).– IR (KBr): $\nu = 1430$ cm⁻¹ (P-Ph), 1210 (P=O), 1120 (P-O-C).– ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.10$ -1.94 (m, 6H,

2xH4, 2xH5, 2xH6), 2.00-2.14 (m, 1H, H6a), 2.20-2.32 (m, 1H, H7), 2.90-3.06 (m, 1H, H7), 3.58-3.70 und 3.93-4.12 (m, 3H, 2xH1, H7a), 4.15-4.29 (m, 1H, H4a), 7.33-7.79 (m, 5H, arom.-H).– ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 23.97, 31.99, 32.06 (C4, C5, C6), 36.12 (d, J_{CP} = 6.2 Hz, C7), 49.63 (d, J_{CP} = 5.5 Hz, C6a), 59.31, 65.86 (2d, J_{CP} = 4.3 und 14.1 Hz, C4a, C7a), 69.43 (C1), 128.21, 131.37 (2d, J_{CP} = 14.8 und 10.4 Hz, arom.-C), 131.06 (d, J_{CP} = 176.0 Hz, q.-aromat.-C), 132.23 (aromat.-C).– ³¹P-NMR (CDCl₃): δ = 21.11 (s, PhPO).– MS (CI, *i*-Butan): *m/z* (%) = 264 (100) [MH⁺], 527 (9) [DH⁺].–

C ₁₄ H ₁₈ NO ₂ P (263.3):	Ber.	C 63.87	H 6.89	N 5.32
	Gef.	C 63.89	H 6.92	N 5.03

Unterschlußdiastereomer:

(all-R,Rp)-3-Phenyl-octahydro-2-oxa-3a-aza-3-phospha-cyclopenta[a]pentalen-3-oxid

(all-R,Rp)-34h

Synthese nach der AAV 9 mit 2.12 g (15 mmol) *(all-R)*-(Octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-2-yl)methanol *(all-R)-25*, 6.07 g (60 mmol) Triethylamin und 2.93 g (15 mmol) Dichlorphenylphosphin-oxid.

Diastereomerenverhältnis (Rohprodukt): 71:29.– Diastereomerenverhältnis (nach der Säulenchromatographie): >95:5.– Laufmittel: Essigsäureethylester (DC: R_F-Wert = 0.22).– Ausbeute: 1.45 g (37 %), beige Kristalle.– Schmp.: 174°C.– [α]_D²⁰ = –1.1 (*c* = 1.67, CHCl₃)[#].– IR (KBr): ν = 1440 cm^{–1} (P-Ph), 1250 (P=O), 1150 (P-O-C).– ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.97-1.53 (m, 7H, 2xH4, 2xH5, 2xH6, H6a), 2.02-2.14 (m, 1H, H7), 2.94-3.06 (m, 1H, H7), 3.82-4.00 (m, 2H, 2xH1), 4.06-4.18 (m, 1H, H7a), 4.38-4.53 (m, 1H, H4a), 7.32-7.87 (m, 5H, arom.-H).– ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 23.45, 30.92, 32.11 (C4, C5, C6), 36.14 (d, J_{CP} = 11.0 Hz, C7), 49.15 (d, J_{CP} = 7.8 Hz, C6a), 57.84, 63.27 (2d, J_{CP} = 3.1 und 13.4 Hz, C4a, C7a), 73.11 (d, J_{CP} = 5.3 Hz, C1), 128.07, 132.39 (2d, J_{CP} = 14.8 und 10.6 Hz, arom.-C), 130.79 (d, J_{CP} = 174.9 Hz, q.-aromat.-C), 132.15 (aromat.-C).– MS (CI, *i*-Butan): *m/z* (%) = 264 (100) [MH⁺], 527 (10) [DH⁺].–

C ₁₄ H ₁₈ NO ₂ P (263.3):	Ber.	C 63.87	H 6.89	N 5.32
	Gef.	C 63.79	H 6.91	N 5.31

Überschußdiastereomer:

(all-S,R_P)-3-Phenyl-octahydro-2-oxa-3a-aza-3-phospha-cyclopenta[a]pentalen-3-oxid

(all-S,R_P)-34h

Synthese nach der AAV 9 mit 2.12 g (15 mmol) *(all-S)*-(Octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-2-yl)methanol (*all-S*)-**25**, 6.07 g (60 mmol) Triethylamin und 2.93 g (15 mmol) Dichlorphenylphosphinoxid.

Diastereomerenverhältnis (Rohprodukt): 64:36.– Diastereomerenverhältnis (nach der Säulenchromatographie): >95:5.– Laufmittel: Essigsäureethylester (DC: R_F-Wert = 0.54).– Produkt: farbloser Feststoff.– Ausbeute: 1.94 g (49 %).– Schmp.: 128°C.– $[\alpha]_D^{20} = +138.6$ ($c = 1.34$, CHCl₃)[#].– IR (KBr): $\nu = 1430$ cm⁻¹ (P-Ph), 1210 (P=O), 1120 (P-O-C).– ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.13$ -1.91 (m, 6H, 2xH4, 2xH5, 2xH6), 2.00-2.12 (m, 1H, H6a), 2.21-2.33 (m, 1H, H7), 2.88-3.00 (m, 1H, H7), 3.56-3.64 und 3.91-4.08 (m, 3H, 2xH1, H7a), 4.12-4.25 (m, 1H, H4a), 7.30-7.76 (m, 5H, arom.-H).– ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 24.17$, 32.17, 32.23 (C4, C5, C6), 36.32 (d, $J_{CP} = 6.2$ Hz, C7), 49.79 (d, $J_{CP} = 4.6$ Hz, C6a), 59.55, 66.02 (2d, $J_{CP} = 3.6$ und 13.6 Hz, C4a, C7a), 69.58 (C1), 128.36, 131.52 (2d, $J_{CP} = 15.2$ und 9.9 Hz, arom.-C), 131.36 (d, $J_{CP} = 176.1$ Hz, q.-aromat.-C), 131.74 (aromat.-C).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 264 (100) [MH⁺], 527 (95) [DH⁺].–

C ₁₄ H ₁₈ NO ₂ P (263.3):	Ber.	C 63.87	H 6.89	N 5.32
	Gef.	C 63.69	H 6.97	N 5.14

Unterschußdiastereomer:

(all-S,S_P)-3-Phenyl-octahydro-2-oxa-3a-aza-3-phospha-cyclopenta[a]pentalen-3-oxid

(all-S,S_P)-34h

Synthese nach der AAV 9 mit 2.12 g (15 mmol) *(all-S)*-(Octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-2-yl)methanol (*all-S*)-**25**, 6.07 g (60 mmol) Triethylamin und 2.93 g (15 mmol) Dichlorphenylphosphinoxid.

Diastereomerenverhältnis (Rohprodukt): 64:36.– Diastereomerenverhältnis (nach der Säulenchromatographie): >95:5.– Laufmittel: Essigsäureethylester (DC: R_F-Wert = 0.21).– Ausbeute: 1.38 g (35%), beiger Feststoff.– Schmp.: 173°C.– $[\alpha]_D^{20} = +1.1$ ($c = 1.67$, CHCl₃)[#].– IR (KBr): $\nu = 1440$ cm⁻¹ (P-Ph), 1250 (P=O), 1150 (P-O-C).– ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 0.97$ -1.51 (m, 7H, 2xH4, 2xH5, 2xH6, H6a), 2.03-2.15 (m, 1H, H7), 2.91-3.07 (m, 1H, H7), 3.81-4.01 (m, 2H, 2xH1), 4.05-4.18 (m, 1H, H7a), 4.37-4.52 (m, 1H, H4a), 7.32-7.49, 7.74-7.87 (m, 5H, arom.-H).– ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 23.70$, 31.13, 32.32 (C4, C5, C6), 36.35 (d, $J_{CP} = 11.0$ Hz, C7), 49.37 (d, $J_{CP} = 7.1$ Hz, C6a), 58.08, 63.50 (2d, $J_{CP} = 3.0$ und 13.5 Hz, C4a, C7a),

73.28 (d, $J_{CP} = 5.5$ Hz, C1), 128.25, 132.60 (2d, $J_{CP} = 15.2$ und 10.6 Hz, arom.-C), 131.0 (d, $J_{CP} = 174.4$ Hz, q.-aromat.-C), 132.34 (aromat.-C).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 264 (100) [MH⁺], 527 (68) [DH⁺].–

C ₁₄ H ₁₈ NO ₂ P (263.3):	Ber.	C 63.87	H 6.89	N 5.32
	Gef.	C 63.59	H 6.91	N 5.21

Allgemeine Arbeitsvorschrift 10: *Synthese optisch aktiver 2-Phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-oxide durch eine diastereoselektive Reaktion von 2-Phenyl-1,3,2-oxazaphospholidinen mit tert.-Butylhydroperoxid*

Unter Schutzgasatmosphäre (Argon) werden 25 mmol des jeweiligen 1,3,2-Oxazaphospholidins – (*RS_P,4S*)-**24b** oder (*all-R,S_P*)-**D** – in 70 mL abs. Toluol gelöst und mit einem Eis/NaCl-Bad auf ca. –10°C gekühlt. Zu dieser Lösung werden 25 mmol einer *tert.*-Butylhydroperoxid-Lösung (ca. 3M in abs. Toluol) so zugetropft, daß 0°C nicht überschritten wird. Nach beendeter Zugabe wird für eine Stunde bei –10°C und dann für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und von dem Rohprodukt eine Probe zur d_V -Wert-Determination mittels ¹H-NMR-Spektroskopie entnommen. Die Reinigung respektive die Trennung der Diastereomere erfolgt durch Mitteldrucksäulenchromatographie an Kieselgel 60 mit Essigsäureethylester als Laufmittel oder durch Kristallisation aus Toluol. Es wird erneut eine Probe entnommen und der d_V -Wert ¹H-NMR-spektroskopisch definiert. Modifikationen der AAV 10 und weitere Einzelheiten sind unter den jeweiligen Verbindungen aufgeführt.

(RS_P,4S)-4-*tert.*-Butyl-3-methyl-2-phenyl-[1,3,2]oxazaphospholidin-2-oxid (*RS_P,4S*)-**34a**

Synthese nach der AAV 10 mit 5.43 g (22.87 mmol) (*RS_P,4S*)-**24b** Rohprodukt und 7.6 mL (22.87 mmol) *tert.*-Butylhydroperoxid-Lösung.

Überschußdiastereomer:

(S_P^{},4S*)-4-*tert.*-Butyl-3-methyl-2-phenyl-[1,3,2]oxazaphospholidin-2-oxid (*S_P^{*},4S*)-**34a**

Diastereomerenverhältnis (Rohprodukt): 90:10.– Diastereomerenverhältnis (nach der Säulenchromatographie): >95:5.– Ausbeute: 4.58 g (79 %).–

Die physikalischen Daten des erhaltenen Produktes entsprechen denen der Verbindung (*S_P^{*},4S*)-**34a**, erhalten durch unabhängige Synthese aus (*S*)-*N*-Methyl-*tert.*-leucinol (*S*)-**17** und Dichlorphenylphosphinoxid nach der AAV 9.

Unterschußdiastereomer:

(R_p^{},4S)-4-tert.-Butyl-3-methyl-2-phenyl-[1,3,2]oxazaphospholidin-2-oxid (R_p^{*},4S)-34a*

Diastereomerenverhältnis (Rohprodukt): 90:10.– Diastereomerenverhältnis (nach der Säulenchromatographie): >95:5.– Ausbeute: 0.46 g (8 %).–

Die physikalischen Daten des erhaltenen Produktes entsprechen denen der Verbindung *(R_p^{*},4S)-34a*, erhalten durch unabhängige Synthese aus *(S)-N-Methyl-tert.-leucinol (S)-17* und Dichlorphenylphosphinoxid nach der AAV 9.

(all-R,Sp)-3-Phenyl-octahydro-2-oxa-3a-aza-3-phospha-cyclopenta[a]pentalen-3-oxid

(all-R,Sp)-34h

Synthese nach der AAV 10 mit 6.22 g (25.15 mmol) *(all-R,Sp)-3-Phenyl-octahydro-2-oxa-3a-aza-3-phospha-cyclopenta[a]pentalen (all-R,Sp)-D* und 8.4 mL (25.15 mmol) *tert.-Butylhydroperoxid-Lösung*. Der kristalline Rückstand läßt sich aus Toluol umkristallisieren. Die physikalischen Daten des erhaltenen Produktes entsprechen denen der Verbindung *(all-R,Sp)-34h*, erhalten durch unabhängige Synthese aus *(all-R)-(Octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-2-yl)methanol (all-R)-25* und Dichlorphenylphosphinoxid nach der AAV 9.

Diastereomerenverhältnis (Rohprodukt): >95:5.– Diastereomerenverhältnis (nach der Kristallisation aus Toluol): >95:5.– Ausbeute: 5.36 g (81 %).–

Allgemeine Arbeitsvorschrift 11: *Synthese von 2-Phenyl-1,3,2-diazaphospholidin-2-oxiden*

Unter Argonatmosphäre wird eine Lösung von 15 mmol des jeweiligen chiralen 1,2-Diamins [*(all-R)-* oder *(all-S)-40* bzw. *(all-R)-22*] und 60 mmol Triethylamin in 75 mL abs. Toluol hergestellt. Nun tropft man 15 mmol Dichlorphenylphosphinoxid so zu, daß die Temperatur +5°C nicht übersteigt. Anschließend läßt man die Reaktionslösung weitere 24 h bei Raumtemperatur rühren. Das aus der Reaktionslösung ausfallende Triethylamin-Hydrochlorid wird abfiltriert und das Filtrat vollständig eingeengt. Von dem Rohprodukt wird eine Probe zur *dv*-Wert-Bestimmung mittels ¹³C-NMR-Spektroskopie entnommen. Die Reinigung und die Trennung der Diastereomere erfolgt durch Mitteldrucksäulenchromatographie an Kieselgel 60. Es wird erneut eine Probe entnommen und der *dv*-Wert der gesäulten Produkte ¹H-NMR-spektroskopisch detektiert. Modifikationen der AAV 11 und weitere Einzelheiten sind unter den jeweiligen Verbindungen aufgeführt.

Überschußdiastereomer:

(all-R, R_p^{})-3-Phenyl-octahydro-2,3a-diaza-3-phospha-cyclopenta[a]pentalen-3-oxid*

(all-R, R_p^{})-41a*

Synthese nach der AAV 11 mit 1.5 g (10.7 mmol) *(all-R)*-Octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-2-ylmethylamin *(all-R)*-**40**, 4.33 g (42.8 mmol) Triethylamin und 2.09 g (10.7 mmol) Dichlorphenylphosphinoxid.

Diastereomerenverhältnis (Rohprodukt): 63:37.– Diastereomerenverhältnis (nach der Säulenchromatographie): >95:5.– Laufmittel: Diethylether/Ethanol 8.5/1.5 (DC: R_F-Wert = 0.67).– Ausbeute: 0.81 g (29 %), farbloser Feststoff.– Schmp.: 128°C.– [α]_D²⁰ = –119.6 (*c* = 1.61, CHCl₃).– IR (KBr): ν = 3210 cm⁻¹ (NH), 3060 (=CH), 2950, 2860 (CH₂), 1430 (P-Ph), 1215 (P=O).– ¹H-NMR[#] (CDCl₃): δ = 1.11-1.57, 1.75-2.20 (m, 8H, 2xH₄, 2xH₅, 2xH₆, NH, H_{6a}), 2.77-2.97 (m, 2H, 2xH₇), 3.11-3.28 (m, 2H, 2xH₁), 3.34-3.41 (m, 1H, H_{7a}), 3.71-3.79 (m, 1H, H_{4a}), 7.27-7.43, 7.66-7.75 (m, 5H, arom.-H).– ¹³C-NMR[#] (CDCl₃): δ = 24.05, 32.40, 32.54 (C₄, C₅, C₆), 36.91 (d, *J*_{CP} = 6.8 Hz, C₇), 45.38 (C₁), 48.86 (d, *J*_{CP} = 7.0 Hz, C_{6a}), 58.68, 65.68 (2d, *J*_{CP} = 4.8 und 13.1 Hz, C_{4a}, C_{7a}), 128.07, 131.71 (2d, *J*_{CP} = 14.0 Hz und 10.2 Hz, arom.-C), 130.90 (aromat.-C), 133.73 (d, *J*_{CP} = 159.7 Hz, q.-aromat.-C).– MS (CI, *i*-Butan): *m/z* (%) = 263 (100) [MH⁺], 525 (50) [DH⁺].–

C ₁₄ H ₁₉ N ₂ OP (262.3):	Ber.	C 64.11	H 7.30	N 10.68
	Gef.	C 64.03	H 7.36	N 10.52

Unterschußdiastereomer:

(all-R, S_p^{})-3-Phenyl-octahydro-2,3a-diaza-3-phospha-cyclopenta[a]pentalen-3-oxid*

(all-R, S_p^{})-41a*

Synthese nach der AAV 11 mit 1.5 g (10.7 mmol) *(all-R)*-Octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-2-ylmethylamin *(all-R)*-**40**, 4.33 g (42.8 mmol) Triethylamin und 2.09 g (10.7 mmol) Dichlorphenylphosphinoxid.

Diastereomerenverhältnis (Rohprodukt): 63:37.– Diastereomerenverhältnis (nach der Säulenchromatographie): >95:5.– Laufmittel: Diethylether/Ethanol 8.5/1.5 (DC: R_F-Wert = 0.35).– Ausbeute: 0.73 g (26 %), beiger Feststoff.– Schmp.: 104°C.– [α]_D²⁰ = –34.7 (*c* = 1.32, CHCl₃)[#].– IR (KBr): ν = 3210 cm⁻¹ (NH), 3060 (=CH), 2950, 2860 (CH₂), 1430 (P-Ph), 1215 (P=O).– ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.90-1.46 (m, 7H, 2xH₄, 2xH₅, 2xH₆, NH), 2.01-2.14 (m, 1H, H_{6a}), 2.83-3.20 (m, 3H, 2xH₇, 1xH₁), 3.40-3.54 (m, 1H, 1xH₁), 3.76-4.00 (m, 2H, H_{4a}, H_{7a}), 7.26-7.41, 7.72-7.85 (m, 5H, arom.-H).– ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 23.55, 31.05, 32.23 (C₄, C₅, C₆), 36.85 (d, *J*_{CP} = 10.5 Hz, C₇), 48.40 (d, *J*_{CP} = 8.6 Hz, C₁), 48.85 (C_{6a}), 57.79, 63.55 (2d,

$J_{CP} = 4.1$ und 13.0 Hz, C4a, C7a), 127.81, 132.24 (2d, $J_{CP} = 13.9$ und 10.1 Hz, arom.-C), 131.21 (aromat.-C), 134.00 (d, $J_{CP} = 160.4$ Hz, q.-aromat.-C).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 263 (100) [MH⁺], 525 (16) [DH⁺].–

C ₁₄ H ₁₉ N ₂ OP (262.3):	Ber.	C 64.11	H 7.30	N 10.68
	Gef.	C 64.02	H 7.43	N 10.53

Überschußdiastereomer:

(all-S, S_p^{})-3-Phenyl-octahydro-2,3a-diaza-3-phospha-cyclopenta[a]pentalen-3-oxid*

(all-S, S_p^{})-41a*

Synthese nach der AAV 11 mit 5.33 g (38 mmol) (*all-S*)-Octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-2-ylmethylamin (*all-S*)-**40**, 15.38 g (152 mmol) Triethylamin und 7.41 g (38 mmol) Dichlorphenylphosphinoxid.

Diastereomerenverhältnis (Rohprodukt): 59:41.– Diastereomerenverhältnis (nach der Säulenchromatographie): >95:5.– Laufmittel: Diethylether/Ethanol 8.5/1.5 (DC: R_F-Wert = 0.67).– Ausbeute: 3.16 g (32 %), farbloser Feststoff.– Schmp.: 126°C.– $[\alpha]_D^{20} = +118.5$ ($c = 1.63$, CHCl₃)[#].– IR (KBr): $\nu = 3210$ cm⁻¹ (NH), 1430 (P-Ph), 1215 (P=O).– ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.17$ -1.64, 1.80-2.27 (m, 8H, 2xH4, 2xH5, 2xH6, NH, H6a), 2.81-3.46 (m, 5H, 2xH1, 2xH7, H7a), 3.75-3.89 (m, 1H, H4a), 7.28-7.47, 7.68-7.82 (m, 5H, arom.-H).– ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 23.85$, 32.22, 32.34 (C4, C5, C6), 36.72 (d, $J_{CP} = 6.9$ Hz, C7), 45.18 (C1), 48.66 (d, $J_{CP} = 7.0$ Hz, C6a), 58.46, 65.49 (2d, $J_{CP} = 4.9$ und 13.1 Hz, C4a, C7a), 127.86, 131.51 (2d, $J_{CP} = 14.0$ Hz und 10.0 Hz, arom.-C), 130.69 (aromat.-C), 133.54 (d, $J_{CP} = 159.9$ Hz, q.-aromat.-C).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 263 (100) [MH⁺].–

C ₁₄ H ₁₉ N ₂ OP (262.3):	Ber.	C 64.11	H 7.30	N 10.68
	Gef.	C 63.99	H 7.55	N 10.42

Unterschlußdiastereomer:

(all-S, R_p^{})-3-Phenyl-octahydro-2,3a-diaza-3-phospha-cyclopenta[a]pentalen-3-oxid*

(all-S, R_p^{})-41a*

Synthese nach der AAV 11 mit 5.33 g (38 mmol) (*all-S*)-Octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-2-ylmethylamin (*all-S*)-**40**, 15.38 g (152 mmol) Triethylamin und 7.41 g (38 mmol) Dichlorphenylphosphinoxid.

Diastereomerenverhältnis (Rohprodukt): 59:41.– Diastereomerenverhältnis (nach der Säulenchromatographie): >95:5.– Laufmittel: Diethylether/Ethanol 8.5/1.5 (DC: R_F-Wert = 0.35).– Ausbeute:

3.05 g (31 %), beiger Feststoff.– Schmp.: 102°C.– $[\alpha]_D^{20} = +33.6$ ($c = 1.34$, CHCl_3)[#].– IR (KBr): $\nu = 3210 \text{ cm}^{-1}$ (NH), 1430 (P-Ph), 1215 (P=O).– $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.00\text{-}1.57$ (m, 7H, 2xH4, 2xH5, 2xH6, NH), 2.08-2.20 (m, 1H, H6a), 2.88-3.23 (m, 3H, 2xH7, 1xH1), 3.48-3.60 (m, 1H, 1xH1), 3.84-4.08 (m, 2H, H4a, H7a), 7.35-7.50, 7.81-7.93 (m, 5H, arom.-H).– $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 23.56, 31.06, 32.24$ (C4, C5, C6), 36.85 (d, $J_{\text{CP}} = 10.6$ Hz, C7), 48.41 (d, $J_{\text{CP}} = 8.5$ Hz, C1), 48.86 (C6a), 57.81, 63.57 (2d, $J_{\text{CP}} = 3.9$ und 13.1 Hz, C4a, C7a), 127.85, 132.26 (2d, $J_{\text{CP}} = 14.0$ und 10.3 Hz, arom.-C), 131.27 (aromat.-C), 133.95 (d, $J_{\text{CP}} = 160.1$ Hz, q.-aromat.-C).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 263 (100) $[\text{MH}^+]$.–

$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{OP}$ (262.3):	Ber.	C 64.11	H 7.30	N 10.68
	Gef.	C 64.03	H 7.25	N 10.65

Überschußdiastereomer:

(all-R, S_p^{})-2,3-Diphenyl-octahydro-2,3a-diaza-3-phospha-cyclopenta[a]pentalen-3-oxid*

(all-R, S_p^{})-41b*

Synthese nach der AAV 11 mit 3.24 g (15 mmol) *(all-R)*-Octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-2-ylmethylphenylamin *(all-R)*-**22**, 6.07 g (60 mmol) Triethylamin und 2.93 g (15 mmol) Dichlorphenylphosphinoxid.

Diastereomerenverhältnis (Rohprodukt): 74:26.– Diastereomerenverhältnis (nach der Säulenchromatographie): >95:5.– Laufmittel: Essigsäureethylester (DC: R_F -Wert = 0.35).– Ausbeute: 2.49 g (49%), farbloser Feststoff.– Schmp.: 198°C.– $[\alpha]_D^{20} = -125.0$ ($c = 1.48$, CHCl_3).– IR (KBr): $\nu = 3050\text{-}3000 \text{ cm}^{-1}$ (=CH), 2920, 2850 (CH_2), 1590, 1490 (Aromat), 1430 (P-Ph), 1290 (P=O).– $^1\text{H-NMR}$ [#] (CDCl_3): $\delta = 1.02\text{-}1.53$ (m, 7H, 2xH4, 2xH5, 2xH6, 1xH7), 2.23-2.30 (m, 1H, 1xH7), 2.91-2.98 (m, 1H, H6a), 3.49 (dd, $J_{\text{vicinal}} = 8.5$ Hz und $J_{\text{geminal}} = 9.9$ Hz, 1H, 1xH1), 3.70-3.77 (m, 1H, 1xH1), 3.94-4.08 (m, 2H, H7a, H4a), 6.71-6.77, 6.96-7.09, 7.24-7.39, 7.70-7.77 (m, 10H, arom.-H).– $^{13}\text{C-NMR}$ [#] (CDCl_3): $\delta = 23.59, 31.44, 32.40$ (C4, C5, C6), 37.57 (d, $J_{\text{CP}} = 10.3$ Hz, C7), 47.67 (d, $J_{\text{CP}} = 9.6$ Hz, C6a), 52.56 (C1), 59.11, 60.34 (2d, $J_{\text{CP}} = 3.3$ und 8.7 Hz, C4a, C7a), 115.42 (d, $J_{\text{CP}} = 4.9$ Hz, arom.-C), 120.53, 128.85, 128.10 (d, $J_{\text{CP}} = 14.1$ Hz, arom.-C), 131.77, 133.08 (d, $J_{\text{CP}} = 10.2$ Hz, arom.-C), 131.48, 142.39 (2d, $J_{\text{CP}} = 159.9$ Hz und 7.2 Hz, q.-aromat.-C).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 339 (100) $[\text{MH}^+]$, 677 (47) $[\text{DH}^+]$.–

$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{OP}$ (338.4):	Ber.	C 70.99	H 6.85	N 8.28
	Gef.	C 70.94	H 6.90	N 8.06

Unterschußdiastereomer:

(all-R, R_p^{})-2,3-Diphenyl-octahydro-2,3a-diaza-3-phospha-cyclopenta[a]pentalen-3-oxid*

(all-R, R_p^{})-41b*

DSynthese nach der AAV 11 mit 3.24 g (15 mmol) *(all-R)*-Octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-2-ylmethylphenylamin (*all-R*)-**22**, 6.07 g (60 mmol) Triethylamin und 2.93 g (15 mmol) Dichlorphenylphosphinoxid.

iastereomerenverhältnis (Rohprodukt): 74:26.– Diastereomerenverhältnis (nach der Säulenchromatographie): >95:5.– Laufmittel: Essigsäureethylester (DC: R_F-Wert = 0.69).– Ausbeute: 0.91 g (18 %), farbloser Feststoff.– Schmp.: 182°C.– [α]_D²⁰ = –96.5 (*c* = 1.58, CHCl₃).– IR (KBr): ν = 3050-3000 cm⁻¹ (=CH), 2920, 2850 (CH₂), 1590, 1490 (Aromat), 1430 (P-Ph), 1290 (P=O).– ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.27-1.68, 1.80-1.97 (m, 6H, 2xH4, 2xH5, 2xH6), 2.18-2.42 (m, 2H, 2xH7), 2.81-2.98 (m, 1H, H6a), 3.46-3.59 (m, 2H, 2xH1), 3.66-3.85 (m, 2H, H7a, H4a), 6.79-7.27, 7.39-7.56, 7.79-7.91 (m, 10H, arom.-H).– ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 23.88, 32.19, 32.52 (C4, C5, C6), 37.53 (d, *J*_{CP} = 6.7 Hz, C7), 47.88 (d, *J*_{CP} = 8.0 Hz, C6a), 48.87 (d, *J*_{CP} = 6.5 Hz, C1), 59.59, 61.23 (2d, *J*_{CP} = 5.1 und 10.5 Hz, C4a, C7a), 115.63 (d, *J*_{CP} = 5.1 Hz, arom.-C), 120.43, 128.51 (d, *J*_{CP} = 14.0 Hz, arom.-C), 128.87, 131.38, 131.55 (d, *J*_{CP} = 10.6 Hz, arom.-C), 132.87 (d, *J*_{CP} = 156.4 Hz, q.-aromat.-C), 142.26 (d, *J*_{CP} = 6.1 Hz, q.-aromat.-C).– MS (CI, *i*-Butan): *m/z* (%) = 339 (100) [MH⁺], 677 (7) [DH⁺].–

C ₂₀ H ₂₃ N ₂ OP (338.4):	Ber.	C 70.99	H 6.85	N 8.28
	Gef.	C 70.94	H 6.76	N 8.16

Synthese chiraler 2-Phenyl-1,3,2-diazaphospholidin-2-thione:

Zu einer Lösung von 4.21 g (30 mmol) *(all-R)*-Octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-2-ylmethylamin (*all-R*)-**40** und 12.14 g (60 mmol) Triethylamin in 150 mL abs. Toluol tropft man unter Argonatmosphäre 6.33 g (30 mmol) Benzolthiophosphonsäuredichlorid so zu, daß die Temperatur +5°C nicht übersteigt. Anschließend läßt man die Reaktionslösung weitere 24 h bei Raumtemperatur rühren. Das aus der Reaktionslösung ausfallende Triethylamin-Hydrochlorid wird abfiltriert und das Filtrat vollständig eingengt. Von dem Rohprodukt wird eine Probe entnommen um den *d_v*-Wert ¹³C-NMR-spektroskopisch zu untersuchen. Die Reinigung und die Trennung der Diastereomere erfolgt durch Mitteldrucksäulenchromatographie an Kieselgel 60 und einem Laufmittelgemisch von Toluol/Essigsäureethylester 9/1. Es wird erneut eine Probe entnommen und der *d_v*-Wert ¹H-NMR-spektroskopisch detektiert.

Überschußdiastereomer:

(all-R, R_p^{})-3-Phenyl-octahydro-2,3a-diaza-3-phospha-cyclopenta[a]pentalen-3-thion*

(all-R, R_p^{})-42*

Diastereomerenverhältnis (Rohprodukt): 53:47.– Diastereomerenverhältnis (nach der Säulenchromatographie): >95:5.– DC: R_F-Wert = 0.52.– Ausbeute: 2.51 g (30 %), gelbliches Öl.–

$[\alpha]_D^{20} = -102.9$ ($c = 1.26$, CHCl₃)[#].– IR (NaCl): $\nu = 3270$ cm⁻¹ (NH), 3030, 2930, 2860 (=CH, CH₂), 1430 (P-Ph), 730 (P=S).– ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.13$ -1.67, 1.81-1.94, 2.00-2.13 (m, 7H, 2xH4, 2xH5, 2xH6, NH), 2.59-2.68 (m, 2H, 2xH7), 2.81-2.93 (m, 1H, H6a), 3.10-3.43 (m, 3H, 2xH1, H7a), 3.60-3.74 (m, 1H, H4a), 7.36-7.48, 7.88-7.99 (m, 5H, arom.-H).– ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 24.15$, 31.72, 32.16 (C4, C5, C6), 35.87 (d, $J_{CP} = 8.7$ Hz, C7), 46.44 (C6a), 49.04 (d, $J_{CP} = 7.8$ Hz, C1), 59.18, 65.90 (2d, $J_{CP} = 3.8$ und 10.4 Hz, C4a, C7a), 127.89, 130.57 (2d, $J_{CP} = 13.9$ Hz und 11.6 Hz, arom.-C), 130.73 (d, $J_{CP} = 2.6$ Hz, arom.-C), 137.31 (d, $J_{CP} = 119.2$ Hz, q.-aromat.-C).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 279 (100) [MH⁺].–

C ₁₄ H ₁₉ N ₂ PS (278.4):	Ber.	C 60.41	H 6.88	N 10.06
	Gef.	C 60.39	H 6.86	N 10.10

Unterschußdiastereomer:

(all-R, S_p^{})-3-Phenyl-octahydro-2,3a-diaza-3-phospha-cyclopenta[a]pentalen-3-thion*

(all-R, S_p^{})-42*

Diastereomerenverhältnis (Rohprodukt): 53:47.– Diastereomerenverhältnis (nach der Säulenchromatographie): >95:5.– DC: R_F-Wert = 0.46.– Ausbeute: 0.84 g (10 %), gelbliches Öl.–

$[\alpha]_D^{20} = -74.3$ ($c = 0.61$, CHCl₃)[#].– IR (NaCl): $\nu = 3270$ cm⁻¹ (NH), 3030, 2930, 2860 (=CH, CH₂), 1430 (P-Ph), 730 (P=S).– ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 0.95$ -1.68 (m, 8H, 2xH4, 2xH5, 2xH6, 1xH7, NH), 2.02-2.19 (m, 1H, 1xH7), 2.93-3.11 (m, 2H, 1xH1, H6a), 3.35-3.52 (m, 1H, 1xH1), 3.68-3.89 (m, 2H, H4a, H7a), 7.26-8.11 (m, 5H, arom.-H).– ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 23.61$, 31.23, 32.57 (C4, C5, C6), 35.91 (d, $J_{CP} = 12.4$ Hz, C7), 48.04 (C6a), 48.76 (d, $J_{CP} = 9.2$ Hz, C1), 57.62, 65.59 (d, $J_{CP} = 12.2$ Hz, C4a, C7a), 127.73, 131.76 (2d, $J_{CP} = 14.3$ Hz und 12.5 Hz, arom.-C), 131.52 (aromat.-C), 137.02 (d, $J_{CP} = 126.0$ Hz, q.-aromat.-C).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 279 (100) [MH⁺].–

C ₁₄ H ₁₉ N ₂ PS (278.4):	Ber.	C 60.41	H 6.88	N 10.06
	Gef.	C 60.33	H 7.01	N 10.15

Allgemeine Arbeitsvorschrift 12: *Synthese chiraler Phosphinsäureamide durch Ringöffnung diastereomerenreiner 2-Phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-oxide mit Grignard-Reagenzien*

Unter Schutzgasatmosphäre wird eine Lösung aus 10 mmol des jeweiligen 2-Phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-ons **34a,c,d,h** in 40 mL abs. THF bereitet und auf -35°C gekühlt. Nun tropft man 20 mmol der jeweiligen Grignardverbindung, gelöst in 40 mL abs. THF, so zu, daß die Temperatur -30°C nicht übersteigt. Nach beendeter Zugabe rührt man eine weitere Stunde bei -35°C , läßt das Reaktionsgemisch dann auf Raumtemperatur erwärmen und rührt noch 24 h bei dieser Temperatur. Danach wird mit 100 mL H_2O hydrolysiert und dreimal mit je 50 mL CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Es resultiert ein gelbes bis braunes Öl, von dem eine Probe zur $d\nu$ -Wert-Bestimmung mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie entnommen wird. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt durch Mitteldrucksäulenchromatographie an Kieselgel 60. Es wird erneut eine Probe $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch untersucht. Einzelheiten sind unter den jeweiligen Verbindungen aufgeführt.

(2S, R_P^{})-N-(3,3-Dimethyl-1-hydroxy-but-2-yl)-N-methyl-P-(2-methoxyphenyl)-P-phenyl-phosphinamid (2S, R_P^{*})-**43a***

Synthese nach der AAV 12 mit 2.03 g (8 mmol) (*R_P^{*},4S*)-**34a** und 3.38 g (16 mmol) *o*-AnMgBr. Die Reaktionslösung wird 64 h bei Raumtemperatur gerührt.

Diastereomerenverhältnis (Rohprodukt): >95:5.– Diastereomerenverhältnis (nach der Säulenchromatographie): >95:5.– Laufmittel: Aceton/Toluol 1/1 (DC: R_F -Wert = 0.26).– Ausbeute: 1.53 g (53 %), gelber Feststoff.– Schmp.: 106°C .– $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -4.4$ ($c = 2.47$, CHCl_3)[#].– IR (KBR): $\nu = 3600\text{-}3100\text{ cm}^{-1}$ (OH), 3050 (=CH), 1430 (P-Ph), 1270, 1070 (C-O-C), 1240 (P=O), 1110 (C-O).– $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.89$ (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.63 (d, $J_{\text{PH}} = 12.1$ Hz, 3H, NCH_3), 3.18-3.27 (m, 1H, $1\times\text{CH}_2\text{O}$), 3.56-3.66 (m, 1H, $1\times\text{CH}_2\text{O}$), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 3.81-3.94 (m, 1H, CHN), 4.53 (s, 1H, OH), 6.85-6.92, 7.06-7.28, 7.36-7.54, 7.86-7.98, 8.09-8.20 (m, 9H, arom.-H).– $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 28.48$ ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 30.00 (d, $J_{\text{CP}} = 3.9$ Hz, NCH_3), 34.09 (d, $J_{\text{CP}} = 6.0$ Hz, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 54.62 (OCH_3), 57.14 (CH_2O), 65.20 (CHN), 110.30, 120.98 (2d, $J_{\text{CP}} = 7.5$ und 11.9 Hz, arom.-C), 119.04 (d, $J_{\text{CP}} = 127.5$ Hz, q.-aromat.-C), 127.93 (d, $J_{\text{CP}} = 13.1$ Hz, arom.-C), 130.29 (q.-aromat.-C), 131.54, 133.01 (d, $J_{\text{CP}} = 10.0$ Hz, arom.-C), 134.09, 136.93 (d, $J_{\text{CP}} = 6.3$ Hz, arom.-C), 159.58 (q.-aromat.-C).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 362 (100) [MH^+].–

$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{NO}_3\text{P}$ (361.4):	Ber.	C 66.47	H 7.81	N 3.88
	Gef.	C 66.31	H 7.84	N 3.82

(2*S*, *R*_{*p*}^{*})-*N*-*tert*-*Butyl-N*-[3-(2-cyclopentyl-phenoxy)-2-hydroxy-propyl]-*P*-(2-methoxyphenyl)-*P*-phenylphosphinamid (2*S*, *R*_{*p*}^{*})-**43b**

Synthese nach der AAV 12 mit 4.14 g (10 mmol) (*S*_{*p*}^{*}, 5*S*)-**34c** und 4.23 g (20 mmol) *o*-AnMgBr. Die Reaktionslösung wird 18 h bei Raumtemperatur und anschließend 2 h unter Rückfluß gerührt. Es wird wieder auf Raumtemperatur abgekühlt und hydrolysiert.

Diastereomerenverhältnis (Rohprodukt): >95:5.– Diastereomerenverhältnis (nach der Säulenchromatographie): >95:5.– Laufmittel: Essigsäureethylester (DC: R_F-Wert = 0.30).– Ausbeute: 1.97 g (38 %), hellgelber Feststoff.– Schmp.: 43°C.– [α]_D²⁰ = –33.3 (*c* = 0.35, CHCl₃).– IR (NaCl, CCl₄): ν = 3520-3120 cm⁻¹ (OH), 1430 (P-Ph), 1230 (P=O), 1105 (C-O).– ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.37 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.48-1.85 (m, 6H, 3xcyclo-CH₂), 1.91-2.04 (m, 2H, 1xcyclo-CH₂), 3.23-3.49 (m, 2H, cyclo-CH, 1xCH₂N), 3.57-3.69 (m, 2H, 1xCH₂N, 1xCH₂O), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.82-3.92 (m, 1H, 1xCH₂O), 3.96-4.06 (m, 1H, CHOH), 4.93 (s, 1H, CHOH), 6.72-6.76, 6.87-6.95, 7.01-7.14, 7.19-7.23, 7.37-7.53, 7.82-7.92 (m, 13H, arom.-H).– ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 25.15 (2xcyclo-CH₂), 30.71 (C(CH₃)₃), 32.77, 32.85 (2xcyclo-CH₂), 38.75 (cyclo-CH), 49.50 (CH₂N), 55.02 (OCH₃), 57.46 (C(CH₃)₃), 69.63 (CH₂O), 70.17 (CHOH), 110.95-135.73 (aromat.-C), 156.15, 160.31 (q.-aromat.-C).– MS (CI, *i*-Butan): *m/z* (%) = 522 (100) [MH⁺].–

C ₃₁ H ₄₀ NO ₄ P (521.6):	Ber.	C 71.38	H 7.73	N 2.69
	Gef.	C 71.45	H 7.75	N 2.53

(2*S*, *R*_{*p*}^{*})-*N*-*Isopropyl-N*-[3-(*naphth-1-yloxy*)-2-hydroxy-propyl]-*P*-(2-methoxyphenyl)-*P*-phenylphosphinamid (2*S*, *R*_{*p*}^{*})-**43c**

Synthese nach der AAV 12 mit 3.05 g (8 mmol) (*S*_{*p*}^{*}, 5*S*)-**34d** und 3.38 g (16 mmol) *o*-AnMgBr. Diastereomerenverhältnis (Rohprodukt): >95:5.– Diastereomerenverhältnis (nach der Säulenchromatographie): >95:5.– Laufmittel: Aceton/Toluol 1/1 (DC: R_F-Wert = 0.60).– Ausbeute: 2.56 g (65 %), farbloser Feststoff.– Schmp.: 60°C.– [α]_D²⁰ = –118.6 (*c* = 1.39, CHCl₃)[#].– IR (KBr): ν = 3600-3100 cm⁻¹ (OH), 1620 (C=C), 1430 (P-Ph), 1260, 1020 (C-O-C), 1240 (P=O), 1150 (C-O).– ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.28 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 1.30 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 3.21-3.33 (m, 1H, 1xCH₂N), 3.58-3.97 (m, 3H, 1xCH₂N, CH(CH₃)₂, 1xCH₂O), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 4.28 (dd, *J*_{vicinal} = 3.8 Hz und *J*_{geminal} = 9.3 Hz, 1H, 1xCH₂O), 4.31-4.41 (m, 1H, CHOH), 6.39-6.45, 6.79-6.91, 7.07-7.57, 7.78-8.22 (m, 16H, arom.-H).– ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 20.81 (d, *J*_{CP} = 3.9 Hz, CH(CH₃)₂), 23.85 (CH(CH₃)₂), 46.65 (d, *J*_{CP} = 3.5 Hz, CH₂N), 48.67 (d, *J*_{CP} = 5.3 Hz, CH₂O), 54.84 (OCH₃, CH(CH₃)₂), 69.82 (d, *J*_{CP} = 8.8 Hz, CHOH), 104.58, 110.90 (d, *J*_{CP} = 7.1 Hz, arom.-C), 117.44, 119.10 (q.-aromat.-C), 120.23,

120.95 (d, $J_{CP} = 12.4$ Hz, arom.-C), 121.60, 124.99 (aromat.-C), 125.36 (q.-aromat.-C), 125.82, 126.15, 127.40, 127.95 (d, $J_{CP} = 13.1$ Hz, arom.-C), 131.30, 132.73 (d, $J_{CP} = 10.1$ Hz, arom.-C), 133.02 (q.-aromat.-C), 134.38, 135.53 (d, $J_{CP} = 7.2$ Hz, arom.-C), 154.12, 160.29 (q.-aromat.-C).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 490 (100) [MH⁺].–

C ₂₉ H ₃₂ NO ₄ P (489.6):	Ber.	C 71.15	H 6.59	N 2.86
	Gef.	C 71.12	H 6.46	N 2.79

(all-R,SP)-[3-(Hydroxymethyl)-2-azabicyclo[3.3.0]octan-2-yl]-P-(2-methoxyphenyl)-P-phenylphosphinamid (*all-R,SP*)-**43e**

Synthese nach der AAV 12 mit 2.11 g (8 mmol) (*all-R,SP*)-**34h** und 3.38 g (16 mmol) *o*-AnMgBr. Diastereomerenverhältnis (Rohprodukt): >95:5.– Diastereomerenverhältnis (nach der Säulenchromatographie): >95:5.– Laufmittel: Essigsäureethylester (DC: R_F-Wert = 0.17).– Ausbeute: 2.0 g (67 %), beige Feststoff.– Schmp.: 154°C.– $[\alpha]_D^{20} = -123.6$ ($c = 1.65$, CHCl₃).– IR (KBr): $\nu = 3440-3180$ cm⁻¹ (OH), 3090-2820 (=CH, CH₂, OCH₃), 1445 (P-Ph), 1260 (P=O).– ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.09-1.42$, 1.59-1.74 (m, 7H, H5, 2xH6, 2xH7, 2xH8), 2.08-2.19 (m, 1H, 1xH4), 2.53-2.65 (m, 1H, 1xH4), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.44-3.92 (m, 4H, H1, H3, CH₂OH), 5.63 (s, 1H, OH), 6.96-7.08, 7.35-7.54, 7.71-7.81, 7.87-7.96 (m, 9H, arom.-H).– ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 24.33$, 31.38, 35.71, 35.81 (C4, C6, C7, C8), 42.88 (d, $J_{CP} = 7.2$ Hz, C5), 55.15 (OCH₃), 64.64 (d, $J_{CP} = 3.4$ Hz, C3), 67.02, 67.25 (d, $J_{CP} = 4.3$ Hz, C1, CH₂OH), 110.65, 121.01 (2d, $J_{CP} = 7.1$ Hz und 11.5 Hz, arom.-C), 118.57 (d, $J_{CP} = 120.1$ Hz, q.-aromat.-C), 127.99, 131.45 (2d, $J_{CP} = 13.4$ und 10.7 Hz, arom.-C), 131.64, 133.94 (aromat.-C), 136.53 (d, $J_{CP} = 6.2$ Hz, arom.-C), 133.07, 160.52 (q.-aromat.-C).–

³¹P-NMR[#] (CDCl₃): $\delta = 28.45$ (s, N–P=O).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 372 (100) [MH⁺], 743 (13) [DH⁺].–

C ₂₁ H ₂₆ NO ₃ P (371.4):	Ber.	C 67.91	H 7.06	N 3.77
	Gef.	C 67.86	H 7.14	N 3.56

(all-R,RP)-[3-(Hydroxymethyl)-2-azabicyclo[3.3.0]octan-2-yl]-P-(2-methoxyphenyl)-P-phenylphosphinamid (*all-R,RP*)-**43e**

Synthese nach der AAV 12 mit 2.37 g (9 mmol) (*all-R,RP*)-**34h** und 3.81 g (18 mmol) *o*-AnMgBr. Die Reaktionslösung wird 24 h bei Raumtemperatur und anschließend 48 h unter Rückfluß gerührt. Es wird wieder auf Raumtemperatur abgekühlt und hydrolysiert.

Diastereomerenverhältnis (Rohprodukt): >95:5.– Diastereomerenverhältnis (nach der Säulenchromatographie): >95:5.– Laufmittel: Essigsäureethylester (DC: R_F -Wert = 0.16).– Ausbeute: 1.25 g (37 %), gelbliches Öl.– $[\alpha]_D^{20} = -45.2$ ($c = 1.25$, CHCl_3)[#].– IR (NaCl): $\nu = 3180\text{-}3600\text{ cm}^{-1}$ (OH), 1580 (Aromat), 1430 (P-Ph), 1250 (P=O).– $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.24\text{-}1.84$ (m, 7H, H5, 2xH6, 2xH7, 2xH8), 2.10-2.26 (m, 1H, 1xH4), 2.65-2.75 (m, 1H, 1xH4), 3.40-3.55 (m, 2H, CH_2OH), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 3.82-4.00 (m, 2H, H1, H3), 6.83-6.90, 7.01-7.09, 7.39-7.55, 7.81-7.99 (m, 9H, arom.-H).– $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 24.74$, 31.34, 35.15 (C6, C7, C8), 35.61 (d, $J_{\text{CP}} = 6.6$ Hz, C4), 43.31 (d, $J_{\text{CP}} = 7.5$ Hz, C5), 55.04 (OCH_3), 64.14 (C3), 65.17 (CH_2OH), 66.82 (C1), 111.06, 120.83 (2d, $J_{\text{CP}} = 7.2$ und 12.2 Hz, arom.-C), 127.95, 132.85 (2d, $J_{\text{CP}} = 13.1$ und 10.2 Hz, arom.-C), 131.49, 134.32 (aromat.-C), 135.45 (d, $J_{\text{CP}} = 7.2$ Hz, arom.-C), 119.32, 131.64 (2d, $J_{\text{CP}} = 126.9$ und 131.6 Hz, q.-aromat.-C), 160.11 (q.-aromat.-C).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 372 (100) [MH^+], 743 (22) [DH^+].–

$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_3\text{P}$ (371.4):	Ber.	C 67.91	H 7.06	N 3.77
	Gef.	C 67.88	H 7.14	N 3.65

(all-R,SP)-[3-(Hydroxymethyl)-2-azabicyclo[3.3.0]octan-2-yl]-*P*-phenyl-*P*-vinylphosphinamid
(all-R,SP)-**43f**

Synthese nach der AAV 12 mit 2.37 g (9 mmol) *(all-R,SP)*-**34h** und 2.36 g (18 mmol) $\text{CH}_2=\text{CHMgBr}$.

Diastereomerenverhältnis (Rohprodukt): >95:5.– Diastereomerenverhältnis (nach der Säulenchromatographie): >95:5.– Laufmittel: Toluol/Aceton 1/1 (DC: R_F -Wert = 0.35).– Ausbeute: 0.69 g (26 %), gelblicher Feststoff.– Schmp.: 55°C.– $[\alpha]_D^{20} = -108.9$ ($c = 1.29$, CHCl_3)[#].– IR (NaCl, CCl_4): $\nu = 3600\text{-}3100\text{ cm}^{-1}$ (OH), 1430 (P-Ph), 1195 (P=O).– $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.41\text{-}1.92$ (m, 7H, 2xH6, 2xH7, 2xH8, H5), 2.02-2.19 (m, 1H, 1xH4), 2.60-2.74 (m, 1H, 1xH4), 3.40-3.65 (m, 3H, H3, CH_2OH), 4.03-4.15 (m, 1H, H1), 5.07 (s, 1H, OH), 6.07-6.32 (m, 2H, $\text{PCH}=\text{CH}_2$), 6.40-6.59 (m, 1H, $\text{PCH}=\text{CH}_2$), 7.40-7.80 (m, 5H, Phenyl-H).– $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 24.54$, 31.33, 36.14, 35.36 (d, $J_{\text{CP}} = 7.3$ Hz, C4, C6, C7, C8), 43.09 (d, $J_{\text{CP}} = 7.2$ Hz, C5), 64.18 (d, $J_{\text{CP}} = 2.9$ Hz, C3), 65.83 (CH_2OH), 67.14 (d, $J_{\text{CP}} = 2.9$ Hz, C1), 128.58 (d, $J_{\text{CP}} = 12.5$ Hz, arom.-C), 130.02 (d, $J_{\text{CP}} = 122.7$ Hz, $\text{PCH}=\text{CH}_2$), 130.88 (d, $J_{\text{CP}} = 89.6$ Hz, q.-aromat.-C), 131.60, 131.96, 134.69 ($\text{PCH}=\text{CH}_2$).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 292 (100) [MH^+].–

$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_2\text{P}$ (291.3):	Ber.	C 65.97	H 7.61	N 4.81
	Gef.	C 65.93	H 7.72	N 4.70

(all-R)-[3-(Hydroxymethyl)-2-azabicyclo[3.3.0]octan-2-yl]-diphenylphosphinamid (*all-R*)-**43h**

Synthese nach der AAV 12 mit 1.87 g (7.1 mmol) (*all-R,S_P*)-**34h** und 3.86 g (21.3 mmol) PhMgBr. Die Reaktionslösung wird 62 h bei Raumtemperatur gerührt.

Laufmittel: Toluol/Aceton 1/1 (DC: R_F -Wert = 0.47).– Ausbeute: 1.59 g (66 %), farbloser Feststoff.– Schmp.: 141°C.– $[\alpha]_D^{20} = -107.4$ ($c = 1.11$, CHCl_3)[#].– IR (KBr): $\nu = 3600\text{--}3080\text{ cm}^{-1}$ (OH), 2940, 2860 (CH_2), 1630 (C=C), 1430 (P-Ph), 1150 (P=O).– $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.20\text{--}1.80$ (m, 7H, H5, 2xH6, 2xH7, 2xH8), 2.13–2.27 (m, 1H, 1xH4), 2.59–2.75 (m, 1H, 1xH4), 3.41–3.59 (m, 2H, CH_2OH), 3.73–3.87 (m, 2H, H1, H3), 7.35–7.94 (m, 10H, arom.-H).– $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 24.44, 31.08, 35.38, 35.57$ (d, $J_{\text{CP}} = 6.7$ Hz, C4, C6, C7, C8), 43.04 (d, $J_{\text{CP}} = 7.3$ Hz, C5), 64.65 (C3), 66.10 (CH_2OH), 67.63 (C1), 128.23, 128.65 (2d, $J_{\text{CP}} = 12.7$ Hz und 12.4 Hz, arom.-C), 132.65, 130.60 (d, $J_{\text{CP}} = 58.6$ Hz, q.-arom.-C), 131.87, 132.01, 132.21, 132.33 (arom.-C).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 342 (100) [MH^+].–

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NO}_2\text{P}$ (341.4):	Ber.	C 70.37	H 7.09	N 4.10
	Gef.	C 70.40	H 7.11	N 4.02

Allgemeine Arbeitsvorschrift 13: *Synthese chiraler Phosphinsäureamide durch Ringöffnung diastereomerenreiner 2-Phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-oxide mit Lithiumorganyle*

Zu einer bei -80°C rührenden Lösung von 9.0 mmol 2-Phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-oxid **34c,h** in 60 mL abs. THF tropft man unter Schutzgas (Ar) 9.0 mmol der entsprechenden Lithiumorganyl-Lösung (MeLi: ca. 1.6 M in Diethylether, *o*-AnLi: ca. 1.1 M in THF, PhLi: ca. 2 M in Cyclohexan/Ether 70/30) so zu, daß -75°C nicht überschritten wird. Man läßt die Reaktionslösung eine weitere Stunde bei -80°C und dann 60 h bei RT rühren. Anschließend wird mit 45 mL H_2O hydrolysiert, die Phasen voneinander getrennt und die wäßrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 engt man die Lösung vollständig ein und erhält dadurch ein gelbes Öl. Zur d_v -Wert-Bestimmung wird eine Probe $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch untersucht. Das Rohprodukt wird dann durch Mitteldrucksäulenchromatographie an Kieselgel 60 mit einem Laufmittelgemisch von Aceton/Toluol 1/1 gereinigt. Erneut wird eine Probe entnommen um den d_v -Wert $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch zu detektieren. Modifikationen dieser AAV 13 sowie weitere Einzelheiten sind unter den jeweiligen Verbindungen aufgeführt.

(2S, S_P^{})-N-tert.-Butyl-N-[3-(2-cyclopentyl-phenoxy)-2-hydroxy-propyl]-P-methyl-P-phenyl-phosphinamid (2S, S_P^{*})-43d*

Synthese nach der AAV 13 mit 3.72 g (9.0 mmol) (*S_P^{*}5S*)-**34c** und 5.6 mL (9.0 mmol) MeLi-Lösung.

Diastereomerenverhältnis (Rohprodukt): >95:5.– Diastereomerenverhältnis (nach der Säulenchromatographie): >95:5.– DC: R_F-Wert = 0.21.– Ausbeute: 1.65 g (43 %), farbloser Feststoff.– Schmp.: 155°C.– [α]_D²⁰ = –31.2 (*c* = 1.75, CHCl₃)[#].– IR (KBr): ν = 3560-3140 cm⁻¹ (OH), 1430 (P-Ph), 1270 (P=O), 1110 (C-O).– ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.28 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.50-1.87 (m, 6H, 3xcyclo-CH₂), 2.02 (d, *J*_{PH} = 13.7 Hz, 3H, PCH₃), 1.95-2.08 (m, 2H, 1xcyclo-CH₂), 3.29-3.40 (m, 1H, cyclo-CH), 3.55-3.67 (m, 2H, 2xCH₂N), 3.74-3.83 (m, 1H, 1xCH₂O), 4.08 (dd, *J*_{vicinal} = 4.4 Hz und *J*_{geminal} = 9.3 Hz, 1H, 1xCH₂O), 4.11-4.23 (m, 1H, CHOH), 5.52 (s, 1H, OH), 6.83-6.95, 7.11-7.28, 7.40-7.51, 7.76-7.88 (m, 9H, arom.-H).– ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 19.72 (d, *J*_{CP} = 91.4 Hz, PCH₃), 25.08 (2xcyclo-CH₂), 30.12 (C(CH₃)₃), 32.75, 32.96 (2xcyclo-CH₂), 38.87 (cyclo-CH), 48.58 (CH₂N), 56.25 (C(CH₃)₃), 70.18 (CH₂O), 71.64 (CHOH), 110.90, 120.70, 126.32, 126.60, 128.40 (d, *J*_{CP} = 12.0 Hz, arom.-C), 130.32 (d, *J*_{CP} = 9.7 Hz, arom.-C), 131.22 (aromat.-C), 133.94 (q.-aromat.-C), 137.65 (d, *J*_{CP} = 120.0 Hz, q.-aromat.-C), 156.13 (q.-aromat.-C).– MS (CI, *i*-Butan): *m/z* (%) = 430 (100) [MH⁺].–

C ₂₅ H ₃₆ NO ₃ P (429.5):	Ber.	C 69.91	H 8.45	N 3.26
	Gef.	C 69.78	H 8.32	N 3.01

(all-R,RS_P)-[3-(Hydroxymethyl)-2-azabicyclo[3.3.0]octan-2-yl]-P-(2-methoxyphenyl)-P-phenyl-phosphinamid (all-R,RS_P)-43e

Synthese nach der AAV 13 mit 2.37 g (9 mmol) (*all-R,S_P*)-**34h** und 8 mL (9 mmol) *o*-AnLi-Lösung. Die Reaktionslösung wird 36 h bei RT gerührt, auf –75°C gekühlt und mit weiteren 8 mL *o*-AnLi-Lösung versetzt. Es wird 1 h bei –75°C und 16 h bei RT gerührt. Anschließend wird erneut auf –75°C gekühlt, mit 8 mL *o*-AnLi-Lösung versetzt, 1h bei dieser Temperatur und 8 h bei RT gerührt.

Diastereomerenverhältnis (Rohprodukt) {¹³C-NMR-spektroskopisch bestimmt}: 82:18.– Diastereomerenverhältnis (nach der Säulenchromatographie) : 85:15.– DC: R_F-Wert = 0.39.– Ausbeute: 0.73 g (22 %), gelbliches Öl.– IR (KBr): ν = 3540-3150 cm⁻¹ (OH), 3080-2820 (=CH, CH₂, OCH₃), 1440 (P-Ph), 1260 (P=O).– ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.18-1.79 (m, 7H, 2xH₆, 2xH₇, 2xH₈, H₅), 2.09-2.24 (m, 1H, 1xH₄), 2.61-2.72 (m, 1H, 1xH₄), 3.39-3.55 (m, 2H, CH₂OH), 3.68 (s, 2.55H, OCH₃), 3.83 (s, 0.45H, OCH₃), 3.82-4.02 (m, 2H, H₁, H₃), 6.84-8.02 (m,

9H, arom.-H).– ^{13}C -NMR (CDCl_3): $\delta = 24.31, 24.65, 31.23, 31.36, 35.18, 35.58, 35.68$ (C4, C6, C7, C8), 42.90 (0.15xC5), 43.19 (d, $J_{\text{CP}} = 7.8$ Hz, 0.85xC5), 54.95 (0.85xOCH₃), 55.13 (0.15xOCH₃), 64.24 (d, $J_{\text{CP}} = 3.5$ Hz, 0.85xC3), 64.64 (0.15xC3), 65.39 (0.85xCH₂OH), 66.69 (d, $J_{\text{CP}} = 3.6$ Hz, 0.85xC1), 67.01 (0.15xCH₂OH), 67.20 (0.15xC1), 110.63 (d, $J_{\text{CP}} = 7.4$ Hz, 0.15xaromat.-C), 111.00 (d, $J_{\text{CP}} = 7.3$ Hz, 0.85xaromat.-C), 118.81 (q.-aromat.-C), 120.62 (d, $J_{\text{CP}} = 12.4$ Hz, 0.85xaromat.-C), 120.97 (d, $J_{\text{CP}} = 12.0$ Hz, 0.15xaromat.-C), 127.82 (d, $J_{\text{CP}} = 12.9$ Hz, arom.-C), 128.02, 131.22, 131.35, 131.49, 131.61 (aromat.-C), 132.75 (d, $J_{\text{CP}} = 10.0$ Hz, 0.85xaromat.-C), 132.96 (0.15xaromat.-C), 133.91 (0.15xaromat.-C), 134.11 (0.85xaromat.-C), 135.28 (d, $J_{\text{CP}} = 7.2$ Hz, arom.-C), 159.99 (d, $J_{\text{CP}} = 3.4$ Hz, q.-aromat.-C).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 372 (100) [MH^+].– $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_3\text{P}$ (371.4).–

(all-R,S_P)-[3-(Hydroxymethyl)-2-azabicyclo[3.3.0]octan-2-yl]-P-methyl-P-phenylphosphinamid (all-R,S_P)-43g

Synthese nach der AAV 13 mit 2.11 g (8 mmol) (*all-R,S_P*)-**34h** und 5.0 mL (8 mmol) MeLi-Lösung.

Diastereomerenverhältnis (Rohprodukt): >95:5.– Diastereomerenverhältnis (nach der Säulenchromatographie): >95:5.– DC: R_{F} -Wert = 0.17.– Ausbeute: 0.96 g (43 %), gelbliches Öl.–

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -55.2$ ($c = 1.02$, CHCl_3)[#].– IR (NaCl): $\nu = 3160\text{--}3560$ cm^{-1} (OH), 3050 (=CH), 2960–2850 (CH₂, CH₃), 1430 (P-Ph), 1250 (P=O).– ^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 1.31\text{--}2.08$ (m, 8H, 1xH4, H5, 2xH6, 2xH7, 2xH8), 1.78 (d, $J_{\text{PH}} = 14.0$ Hz, PCH₃), 2.52–2.64 (m, 1H, 1xH4), 3.40–3.56 (m, 3H, H3, 2xCH₂O), 3.97–4.07 (m, 1H, H1), 5.40 (s, 1H, OH), 7.40–7.77 (m, 5H, arom.-H).– ^{13}C -NMR (CDCl_3): $\delta = 15.88$ (d, $J_{\text{CP}} = 93.2$ Hz, PCH₃), 24.47, 31.06, 36.34, 35.46 (d, $J_{\text{CP}} = 7.2$ Hz, C4, C6, C7, C8), 43.06 (d, $J_{\text{CP}} = 7.1$ Hz, C5), 64.40, 66.52, 67.17 (d, $J_{\text{CP}} = 3.2$ Hz, C1, C3, CH₂O), 128.56, 130.76 (2d, $J_{\text{CP}} = 12.0$ und 9.6 Hz, arom.-C), 131.59 (aromat.-C), 132.69 (d, $J_{\text{CP}} = 117.6$ Hz, q.-aromat.-C).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 280 (100) [MH^+].–

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}_2\text{P}$ (279.3):	Ber.	C 64.50	H 7.94	N 5.01
	Gef.	C 64.51	H 7.97	N 4.89

(all-S)-[3-(Hydroxymethyl)-2-azabicyclo[3.3.0]octan-2-yl]-diphenylphosphinamid (all-S)-43h

Synthese nach der AAV 13 mit 1.32 g (5 mmol) (*all-S,R_P*)-**34h** und 2.5 mL (5 mmol) PhLi. Die Reaktionslösung wird 72 h bei Raumtemperatur gerührt.

DC: R_F -Wert = 0.45.– Ausbeute: 0.76 g (45 %), farbloser Feststoff.– Schmp.: 136°C.– $[\alpha]_D^{20} = +109.9$ ($c = 1.10$, CHCl_3)[#].– IR (KBr): $\nu = 3600\text{-}3080\text{ cm}^{-1}$ (OH), 2940, 2860 (CH_2), 1630 ($\text{C}=\text{C}$), 1430 (P-Ph), 1150 (P=O).– $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.20\text{-}1.80$ (m, 7H, H5, 2xH6, 2xH7, 2xH8), 2.11-2.23 (m, 1H, 1xH4), 2.56-2.69 (m, 1H, 1xH4), 3.40-3.57 (m, 2H, CH_2OH), 3.72-3.84 (m, 2H, H1, H3), 5.33 (s, 1H, CH_2OH), 7.33-7.87 (m, 10H, arom.-H).– $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 24.46$, 31.09, 35.40, 35.60 (d, $J_{\text{CP}} = 6.8$ Hz, C4, C6, C7, C8), 43.06 (d, $J_{\text{CP}} = 7.3$ Hz, C5), 64.67 (C3), 66.15 (CH_2OH), 67.64 (d, $J_{\text{CP}} = 3.2$ Hz, C1), 128.25, 128.67 (2d, $J_{\text{CP}} = 12.9$ Hz und 12.4 Hz, arom.-C), 132.69, 130.63 (d, $J_{\text{CP}} = 56.1$ Hz, q.-arom.-C), 131.83, 131.90, 132.03, 132.23, 132.36 (arom.-C).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 342 (100) $[\text{MH}^+]$.–

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NO}_2\text{P}$ (341.4):	Ber.	C 70.37	H 7.09	N 4.10
	Gef.	C 70.28	H 7.05	N 3.99

Allgemeine Arbeitsvorschrift 14: *Synthese chiraler Phosphinsäureamide durch Umsetzung eines chiralen Amins bzw. 1,2-Diamins mit Chlordiphenylphosphinoxid*

Zu einer Lösung von 10 mmol des chiralen Amins (*all-R*)-**44** bzw. 1,2-Diamins (*all-R*)-**47** und 15 mmol Triethylamin in 50 mL abs. Toluol tropft man unter Schutzgas (Ar) 10 mmol Chlordiphenylphosphinoxid so zu, daß die Temperatur +5°C nicht übersteigt. Anschließend läßt man die Reaktionslösung weitere 24 h bei Raumtemperatur rühren. Das aus der Reaktionslösung ausfallende Triethylamin-Hydrochlorid wird abgenutscht und das Filtrat vollständig eingeeengt. Die weitere Aufarbeitung (Kristallisation oder Mitteldrucksäulenchromatographie) ist unter den jeweiligen Verbindungen beschrieben.

(all-R)-(2-Azabicyclo[3.3.0]octan-2-yl)-diphenylphosphinamid (*all-R*)-**45a**

Synthese nach der AAV 14 mit 2.50 g (22 mmol) (*all-R*)-Octahydro-cyclopenta[b]pyrrol (*all-R*)-**44**, 3.34 g (33 mmol) Triethylamin und 5.2 g (22 mmol) Chlordiphenylphosphinoxid. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels, erhält man einen braunen Feststoff, der in wenig heißem Toluol gelöst und anschließend 24 h bei +4°C gelagert wird. Die ausgefallenen farblosen Kristalle werden abgesaugt und mit Toluol gewaschen.

Ausbeute: 2.96 g (43 %).– Schmp.: 106°C.– $[\alpha]_D^{20} = +3.7$ ($c = 2.03$, CH_2Cl_2).– IR (KBr): $\nu = 3030$, 2920, 2840 cm^{-1} (=CH, CH_2), 1430 (P-Ph), 1220 (P=O).– $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.20\text{-}1.97$ (m, 8H, 1xH4, H5, 2xH6, 2xH7, 2xH8), 2.58-2.69 (m, 1H, 1xH4), 2.99-3.27 (m, 2H, 2xH3), 3.87-3.97 (m, 1H, H1), 7.33-7.47, 7.76-7.91 (m, 10H, arom.-H).– $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 25.72$, 32.24, 35.24, 33.47 (d, $J_{\text{CP}} = 4.3$ Hz, C4, C6, C7, C8), 43.61 (d, $J_{\text{CP}} =$

3.9 Hz, C5), 46.60 (C3), 63.81 (C1), 128.05, 128.19, 128.33, 131.30, 132.08, 132.18, 132.27 (aromat.-C), 131.82, 133.57 (q.-aromat.-C).– ³¹P-NMR (CDCl₃/CHCl₃ 1/1): δ = 24.79 (s, Ph₂PO).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 312 (100) [MH⁺], 623 (18) [DH⁺].–

C ₁₉ H ₂₂ NOP (311.4):	Ber.	C 73.29	H 7.12	N 4.50
	Gef.	C 73.07	H 7.11	N 4.53

Synthese chiraler Phosphinsäureamide durch Umsetzung eines chiralen Amins mit Dichlorphenylphosphinoxid:

(all-R)-Bis-(2-azabicyclo[3.3.0]octan-2-yl)-P-phenyl-phosphonsäure-diamid (all-R)-45b

Unter Schutzgas (Ar) tropft man zu einer Lösung von 1.58 g (14.2 mmol) *(all-R)*-Octahydro-cyclopenta[b]pyrrol *(all-R)-44* und 2.16 g (21.3 mmol) Triethylamin in 80 mL abs. Toluol 1.38 g (7.1 mmol) Dichlorphenylphosphinoxid so zu, daß die Temperatur +5°C nicht übersteigt. Anschließend läßt man die Reaktionslösung weitere 24 h bei RT rühren. Das aus der Reaktionslösung ausgefallene Triethylamin-Hydrochlorid wird abgesaugt und das Filtrat vollständig eingeeengt. Das resultierende trübe, gelbe Öl wird in wenig heißem Toluol gelöst und 24 h bei +4°C gelagert. Es bildet sich ein braungelber Feststoff, der abfiltriert wird. Das Filtrat wird erneut vollständig eingeeengt und das resultierende Öl durch MPLC an Kieselgel 60 mit Ethanol als Laufmittel (DC: R_F-Wert = 0.86) gereinigt. Das Produkt wird in Form eines gelblichen Öles erhalten.

Ausbeute: 1.80 g (74 %).– [α]_D²⁰ = –42.8 (*c* = 1.87, CH₂Cl₂).– IR (NaCl): ν = 3040, 2925, 2850 cm^{–1} (=CH, CH₂), 1435 (P-Ph), 1230 (P=O).– ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.96-1.80 (m, 16H, 1xH₄, 1xH₄', 1xH₅, 1xH₅', 2xH₆, 2xH₆', 2xH₇, 2xH₇', 2xH₈, 2xH₈'), 2.29-2.48 (m, 2H, 1xH₄, 1xH₄'), 2.69-3.28 (m, 4H, 2xH₃, 2xH₃'), 3.73-3.94 (m, 2H, 1xH₁, 1xH₁'), 7.14-7.71 (m, 5H, aromat.-H).– ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 25.33, 25.57, 32.06, 32.28, 32.81, 33.12 (2d, J_{CP} = 5.8 und 6.3 Hz, C6, C6', C7, C7', C8, C8'), 34.48, 35.34 (C4, C4'), 42.69, 42.97 (2d, J_{CP} = 6.3 und 6.3 Hz, C5, C5'), 45.51, 46.43 (d, J_{CP} = 2.2 Hz, C3, C3'), 62.67, 63.17 (2d, J_{CP} = 2.6 und 2.9 Hz, C1, C1'), 127.73 (d, J_{CP} = 12.8 Hz, aromat.-C), 130.53, 131.72 (d, J_{CP} = 8.8 Hz, aromat.-C), 133.43 (q.-aromat.-C).– ³¹P-NMR (CDCl₃/CHCl₃ 1/1): δ = 20.14 (s, PhPO).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 345 (100) [MH⁺], 689 (61) [DH⁺].–

C ₂₀ H ₂₉ N ₂ OP (344.4):	Ber.	C 69.74	H 8.49	N 8.13
	Gef.	C 69.63	H 8.25	N 7.90

(all-R)-N-(1-Methyl-octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-2-ylmethyl)diphenylphosphinamid

(all-R)-48

Synthese nach der AAV 14 mit 0.90 g (5.83 mmol) *(all-R)-(1-Methyl-octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-2-ylmethyl)amin (all-R)-47*, 0.88 g (8.7 mmol) Triethylamin und 1.38 g (5.83 mmol) Chlordiphenylphosphinoxid. Das Lösungsmittel wird unter reduziertem Druck vollständig abgezogen und der verbleibende gelbbraune Rückstand durch Mitteldrucksäulenchromatographie an Kieselgel 60 gereinigt.

Laufmittel: Ethanol (DC: R_F -Wert = 0.33).– Ausbeute: 2.01 g (97 %), gelbes Öl.– $[\alpha]_D^{20} = +28.3$ ($c = 1.69$, CHCl_3)[#].– IR (NaCl): $\nu = 3470\text{-}3100 \text{ cm}^{-1}$ (NH), 3040 (=CH), 1435 (P-Ph), 1195 (P=O).– $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.29\text{-}1.68$ (m, 7H, H3a, 2xH4, 2xH5, 2xH6), 1.95-2.09 (m, 1H, 1xH3), 2.19 (s, 3H, NCH₃), 2.35-2.54 (m, 2H, 1xH3, 1xCH₂NH), 2.76-2.92 (m, 2H, 1xCH₂NH, NH), 3.05-3.15 (m, 1H, H6a), 3.67 (m, 1H, H2), 7.35-7.97 (m, 10 H, arom.-H).– $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 32.43, 33.48, 35.31$ (C4, C5, C6), 38.63, 39.28 (C3a, NCH₃), 39.34 (C3), 57.72 (CH₂NH), 65.86 (C6a), 72.43 (C2), 128.26, 128.43, 131.55, 131.79, 131.87, 131.91 (aromat.-C), 133.28, 133.74 (q.-aromat.-C).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 355 (100) [MH⁺].–

$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{OP}$ (354.4):	Ber.	C 71.16	H 7.68	N 7.90
	Gef.	C 71.26	H 7.62	N 7.87

Allgemeine Arbeitsvorschrift 15: *Abspaltung des chiralen Auxiliars und Gewinnung der optisch aktiven Phosphinsäuremethylester*

Unter Argonatmosphäre wird eine Lösung aus 3 mmol des jeweiligen Phosphinamids **43b-g** in 15 mL abs. MeOH bereitet. Zu dieser Lösung tropft man bei Raumtemperatur langsam 6 mmol einer frisch hergestellten, trockenen, methanolischen HCl-Lösung und läßt das Reaktionsgemisch für weitere 24 h bei dieser Temperatur rühren. Nun werden 12 mL 0.1 M HCl zugegeben und dreimal mit je 15 mL CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit 12 mL 0.1 M NaOH gewaschen und mit MgSO_4 getrocknet. Schließlich wird das Lösungsmittel abdestilliert und das resultierende Öl durch Mitteldrucksäulenchromatographie an Kieselgel 60 gereinigt. Einzelheiten sind unter den jeweiligen Verbindungen aufgeführt.

(S_P)-Methyl-phenyl-phosphinsäuremethylester (S_P)-49a

Synthese nach der AAV 15 mit 0.59 g (2.11 mmol) *(all-R,S_P)-43g*.

Ausbeute: 0.18 g (50 %), gelbes Öl.– Laufmittel: Toluol/Aceton 1/1 (DC: R_F -Wert = 0.35).– $[\alpha]_D^{20} = -45.4$ ($c = 4.04$, Benzol)[#], das Überschußenantiomer ist (*S*)-konfiguriert.– *op*: >76 %

{Lit.^{31,83}: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +57.0$ ($c = 4.0$, Benzol), $ee > 96\%$, (*R*)-konfiguriert}.– ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.67$ (d, $J_{\text{PH}} = 14.3$ Hz, 3H, PCH₃), 3.61 (d, $J_{\text{PH}} = 11.6$ Hz, 3H, OCH₃), 7.44-7.59, 7.73-7.84 (m, 5H, Ph).– ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 15.47$ (d, $J_{\text{CP}} = 103.2$ Hz, PCH₃), 50.97 (d, $J_{\text{CP}} = 6.4$ Hz, OCH₃), 128.67 (d, $J_{\text{CP}} = 12.5$ Hz, arom.-C), 131.27 (d, $J_{\text{CP}} = 10.2$ Hz, arom.-C), 132.30 (aromat.-C).– Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben^{31,83} überein.

(S_P)-Methyl-phenyl-phosphinsäuremethylester (S_P)-49a

Synthese nach der AAV 15 mit 1.56 g (3.63 mmol) (2*S*, *S_P*^{*})-**43d**.

Ausbeute: 0.30 g (49 %), gelbes Öl.– Laufmittel: Toluol/Aceton 1/1 (DC: R_F-Wert = 0.32).– $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -51.1$ ($c = 3.99$, Benzol)[#], das Überschußenantiomer ist (*S*)-konfiguriert.– *op*: >86 % {Lit.^{31,83}: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +57.0$ ($c = 4.0$, Benzol), $ee > 96\%$, (*R*)-konfiguriert}.– Die spektroskopischen Daten stimmen mit den oben angegebenen Werten und den Literaturangaben^{31,83} überein.

(S_P)-Methyl-phenyl-phosphinsäuremethylester (S_P)-49a

Zu einer Lösung von 4.2 g (42.8 mmol) konz. H₂SO₄ in 400 mL abs. MeOH tropft man bei Raumtemperatur unter Schutzgas (Ar) 1.95 g (5 mmol) (*all-R,S_P*)-**50**, gelöst in 5 mL abs. MeOH, zu und läßt zur Vervollständigung der Reaktion weitere 23 h bei Raumtemperatur rühren. Nun werden 100 mL 10%ige NaHCO₃ zugegeben und anschließend das Methanol im Vakuum abdestilliert. Die wäßrige Phase wird dreimal mit je 50 mL Toluol ausgeschüttelt und die vereinigten organischen Extrakte mit MgSO₄ getrocknet. Danach wird das Lösungsmittel vollständig abgezogen und das resultierende gelbe Öl durch eine Kugelrohrdestillation im Vakuum (120°C/0.02 mbar) vorgereinigt. Die vollständige Reinigung des Öls erreicht man durch eine Mitteldrucksäulenchromatographie mit Kieselgel 60 und einem Laufmittelgemisch von Diethylether/Aceton/Triethylamin 6/4/1. Ausbeute: 0.41 g (48 %).– (DC: R_F-Wert = 0.57).– $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -42.4$ ($c = 4.03$, Benzol), das Überschußenantiomer ist (*S*)-konfiguriert.– *op*: >71 % {Lit.^{31,83}: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +57.0$ ($c = 4.0$, Benzol), $ee > 96\%$, (*R*)-konfiguriert}.– Die spektroskopischen Daten stimmen mit den oben angegebenen Werten und den Literaturangaben^{31,83} überein.

(S_P)-Phenyl-vinyl-phosphinsäuremethylester (S_P)-49b

Synthese nach der AAV 15 mit 0.59 g (2.03 mmol) (*all-R,S_P*)-**43f**.

Ausbeute: 0.17 g (46 %), gelbes Öl.– Laufmittel: Toluol/Aceton 1/1 (DC: R_F-Wert = 0.39).– $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +36.9$ ($c = 1.03$, CHCl₃)[#], das Überschußenantiomer ist (*S*)-konfiguriert.– *op*: = 75 % {Lit.^{35b}: $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +46.8$ ($c = 1.0$, CHCl₃), *ee* = 95 %, (*S*)-konfiguriert}.– ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 3.62$ (d, $J_{\text{PH}} = 11.6$ Hz, 3H, OCH₃), 5.95-6.19 (m, 1H, 1xCH=CH₂), 6.21-6.30 (m, 2H, 1xCH=CH₂, CH=CH₂), 7.35-7.52, 7.66-7.77 (m, 5H, Ph).– ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 50.98$ (d, $J_{\text{CP}} = 6.0$ Hz, OCH₃), 128.40 (d, $J_{\text{CP}} = 13.0$ Hz, arom.-C), 129.05 (d, $J_{\text{CP}} = 132.7$ Hz, CH=CH₂), 129.78 (d, $J_{\text{CP}} = 136.4$ Hz, q.-aromat.-C), 131.32 (d, $J_{\text{CP}} = 10.3$ Hz, arom.-C), 132.21 (d, $J_{\text{CP}} = 1.6$ Hz, CH=CH₂), 134.84 (aromat.-C).– Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben^{35b} überein.

(R_P)-(2-Methoxyphenyl)-phenyl-phosphinsäuremethylester (R_P)-49c

Synthese nach der AAV 15 mit 1.97 g (3.78 mmol) (*2S, R_P*^{*})-**43b**.

Ausbeute: 0.81 g (82 %), gelbliches Öl.– Laufmittel: Aceton/Diethylether 1/1 (DC: R_F-Wert = 0.38).– $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -16.5$ ($c = 1.0$, CHCl₃)[#], das Überschußenantiomer ist (*R*)-konfiguriert.– *op*: 69 % {Lit.⁴⁰: $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -23.02$ ($c = 1$, CHCl₃), *ee* = 96 %, (*R*)-konfiguriert}.– ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 3.62$ (s, 3H, AnOCH₃), 3.67 (d, $J_{\text{PH}} = 11.6$ Hz, 3H, POCH₃), 6.77-6.81, 6.95-7.01, 7.32-7.47, 7.72-7.82, 7.88-7.96 (m, 9H, arom.-H).– ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 51.17$ (d, $J_{\text{CP}} = 10.6$ Hz, POCH₃), 55.36 (AnOCH₃), 111.18 (d, $J_{\text{CP}} = 7.0$ Hz, arom.-C), 118.70 (d, $J_{\text{CP}} = 135.1$ Hz, q.-aromat.-C), 120.48, 127.88 (2d, $J_{\text{CP}} = 11.8$ und 13.4 Hz, arom.-C), 131.53, 131.66, 134.36 (aromat.-C), 131.76 (d, $J_{\text{CP}} = 126.8$ Hz, q.-aromat.-C), 134.57 (d, $J_{\text{CP}} = 6.4$ Hz, arom.-C), 160.82 (q.-aromat.-C).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 263 (100) [MH⁺].– Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben⁴⁰ überein.

(S_P)-(2-Methoxyphenyl)-phenyl-phosphinsäuremethylester (S_P)-49c

Synthese nach der AAV 15 mit 1.88 g (5.06 mmol) (*all-R,S_P*)-**43e**.

Ausbeute: 1.06 g (80 %), hellgraues Öl.– Laufmittel: Aceton/Diethylether 1/1 (DC: R_F-Wert = 0.38).– $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +14.9$ ($c = 0.97$, CHCl₃)[#], das Überschußenantiomer ist (*S*)-konfiguriert.– *op*: 62 % {Lit.⁴⁰: $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -23.02$ ($c = 1$, CHCl₃), *ee* = 96 %, (*R*)-konfiguriert}.– Die spektroskopischen Daten stimmen mit den oben angegebenen Werten und den Literaturangaben⁴⁰ überein.

(R_P)-(2-Methoxyphenyl)-phenyl-phosphinsäuremethylester (R_P)-49c

Synthese nach der AAV 15 mit 1.25 g (3.37 mmol) (*all-R,R_P*)-43e.

Ausbeute: 0.64 g (72 %), hellgraues Öl.– Laufmittel: Aceton/Diethylether 1/1 (DC: R_F-Wert = 0.38).– $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -9.1$ ($c = 1.0$, CHCl₃)[#], das Überschußenantiomer ist (*R*)-konfiguriert.– *op*: 38 % {Lit.⁴⁰: $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -23.02$ ($c = 1$, CHCl₃), *ee* = 96 %, (*R*)-konfiguriert}.– Die spektroskopischen Daten stimmen mit den oben angegebenen Werten und den Literaturangaben⁴⁰ überein.

(R_P)-(2-Methoxyphenyl)-phenyl-phosphinsäuremethylester (R_P)-49c

Synthese nach der AAV 15 mit 1.47 g (3.0 mmol) (*2S, R_P^{*}*)-43c.

Ausbeute: 0.47 g (60 %), hellgraues Öl.– Laufmittel: Aceton/Diethylether 1/1 (DC: R_F-Wert = 0.38).– $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -17.6$ ($c = 1.0$, CHCl₃)[#], das Überschußenantiomer ist (*R*)-konfiguriert.– *op*: 73 % {Lit.⁴⁰: $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -23.02$ ($c = 1$, CHCl₃), *ee* = 96 %, (*R*)-konfiguriert}.– Die spektroskopischen Daten stimmen mit den oben angegebenen Werten und den Literaturangaben⁴⁰ überein.

Synthese eines optisch aktiven Phosphinamids durch Ringöffnung eines diastereomerenreinen 2-Phenyl-1,3,2-oxazaphospholidins mit Methyljodid:

Rohprodukt:

(all-R,S_P)-[3-(Iodmethyl)-2-azabicyclo[3.3.0]octan-2-yl]-P-methyl-P-phenyl-phosphinamid (all-R,S_P)-50

2.78 g (11.2 mmol) (*all-R,S_P*)-3-Phenyl-octahydro-2-oxa-3a-aza-3-phospha-cyclopenta[a]pentalen (*all-R,S_P*)-**D** werden unter Argonatmosphäre in 30 mL abs. Toluol gelöst. Der Reaktionskolben wird mit Alufolie vollständig abgedunkelt. Über ein Septum werden langsam 14.14 g (99.6 mmol) Methyljodid bei Raumtemperatur zugetropft. Die Reaktionslösung wird 24 h bei RT gerührt und anschließend vollständig einrotiert. Das farblose, trübe Öl läßt sich durch MPLC an Kieselgel 60 mit einem Laufmittelgemisch von Essigsäureethylester/Aceton/Triethylamin 7/3/1 nicht weiter reinigen.

Diastereomerenverhältnis: >95:5.– Ausbeute: 4.36 g (100 %).– IR (NaCl): $\nu = 2940, 2840 \text{ cm}^{-1}$ (CH₂, CH₃), 1430 (P-Ph), 1290, 1170 (P=O).– ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.38\text{--}2.29$ (m, 8H, 2xH₆, 2xH₇, 2xH₈, CH₂I), 1.70 (d, $J_{\text{PH}} = 14.9$ Hz, 3H, PCH₃), 2.52–2.65 (m, 1H, H₅), 3.21–3.32 (m, 1H, 1xH₄), 3.50–3.55 (m, 1H, 1xH₄), 3.67–3.80 (m, 1H, H₃), 3.92–4.13 (m, 1H, H₁).– ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 14.95$ (CH₂I), 16.13 (d, $J_{\text{CP}} = 93.2$ Hz, PCH₃), 24.78, 31.65, 36.02, (C₆, C₇, C₈), 39.15 (d, $J_{\text{CP}} = 5.2$ Hz, C₄), 43.33 (d, $J_{\text{CP}} = 5.6$ Hz, C₅), 61.71 (C₃), 66.79 (C₁), 128.55, 130.74 (2d, $J_{\text{CP}} = 12.5$ Hz und 9.1 Hz, arom.-C), 131.67 (aromat.-C), 132.91

(d, $J_{CP} = 119.5$ Hz, q.-aromat.-C).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 390 (100) [MH⁺], 779 (28) [DH⁺].–
C₁₅H₂₁INOP (389.2).–

Synthese eines Phenylphosphonsäuredialkylesters:

(all-R,R_P)-(2-Hydroxymethyl-hexahydro-cyclopenta[b]pyrrol-1-yl)-phenyl-phosphinsäuremethyl-ester (all-R,R_P)-51

Zunächst werden 2.0 g (7.6 mmol) (*all-R,S_P*)-**34h** unter Argonatmosphäre in 15 mL abs. MeOH gelöst und mit einem Eis/NaCl-Bad auf ca. –4°C gekühlt. Nun läßt man langsam eine Lösung von 0.17 g (7.6 mmol) Natrium in 8 mL abs. MeOH hinzutropfen. Nach Ende der Zugabe wird noch 15 min. bei –4°C gerührt. Eine dünnschichtchromatographische Kontrolle des Reaktionsverlaufes (Laufmittel: Toluol/Aceton 1/1) zeigt, daß bereits nach dieser Zeit kein Edukt mehr vorhanden ist. Daraufhin werden 10 mL H₂O und 20 mL CH₂Cl₂ zugegeben, die Phasen voneinander getrennt und die wäßrige Phase noch zweimal mit 20 mL CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel vollständig abdestilliert und das Rohprodukt durch Mitteldrucksäulenchromatographie an Kieselgel 60 mit einem Laufmittelgemisch von Toluol/Aceton 1/1 gereinigt.

Diastereomerenverhältnis (Rohprodukt): >95:5.– Diastereomerenverhältnis (nach der Säulenchromatographie): >95:5.– DC: R_F-Wert = 0.32.– Ausbeute: 1.93 g (86 %), schwach gelber Feststoff.– Schmp.: 66°C.– $[\alpha]_D^{20} = -17.4$ ($c = 1.87$, CHCl₃).– IR (NaCl, CCl₄): $\nu = 3600-3100$ cm⁻¹ (OH), 3040, 2930, 2840 (=CH, CH₂, OCH₃), 1430 (P-Ph), 1200 (P=O), 1030 (C-O).– ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.21-1.87$ (m, 7H, H3a, 2xH4, 2xH5, 2xH6), 2.02-2.13 (m, 1H, 1xH3), 2.30-2.41 (m, 1H, 1xH3), 3.54-3.88 (m, 4H, H2, H6a, CH₂OH), 3.78 (d, $J_{PH} = 11.0$ Hz, 3H, OCH₃), 5.40 (s, 1H, OH), 7.38-7.75 (m, 5H, aromat.-H).– ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 24.19, 30.70, 34.56, 35.67$ (d, $J_{CP} = 8.5$ Hz, C3, C4, C5, C6), 42.37 (d, $J_{CP} = 7.7$ Hz, C3a), 51.02 (d, $J_{CP} = 5.1$ Hz, OCH₃), 64.65 (d, $J_{CP} = 5.8$ Hz, C2), 65.94 (d, $J_{CP} = 4.2$ Hz, CH₂OH), 68.12 (C6a), 128.35, 130.96 (2d, $J_{CP} = 14.1$ Hz und 8.8 Hz, aromat.-C), 130.20 (q.-aromat.-C), 131.73 (aromat.-C).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 296 (100) [MH⁺], 591 (41) [DH⁺].–

C ₁₅ H ₂₂ NO ₃ P (295.3):	Ber.	C 61.01	H 7.51	N 4.74
	Gef.	C 60.90	H 7.48	N 4.67

(S_P)-Phenyl-phosphonsäure-ethylester-methylester (S_P)-52

1.53 g (5.18 mmol) (*all-R,R_P*)-**51** werden unter Schutzgas (Ar) in 10 mL abs. EtOH gelöst und bei RT langsam mit 1.02 g (10.36 mmol) konz. H₂SO₄ in 10 mL abs. EtOH versetzt. Nach beendeter Zugabe läßt man die Reaktionslösung 6 h unter Rückfluß rühren. Anschließend wird die Lösung vollständig eingengt und das Rohprodukt durch MPLC an Kieselgel 60 mit einem Laufmittelgemisch von Toluol/Aceton 1/1 (DC: R_F-Wert = 0.53) zu einer gelben Flüssigkeit gereinigt. Ausbeute: 0.43 g (41 %), gelbliches Öl.– [α]_D²⁰ = +2.9 (*c* = 1.42, CCl₄), das Überschußenantiomer ist (*S*)-konfiguriert.– *op*: >82 % {Lit.^{73c}: [α]_D²⁰ = +3.2 (*c* = 1.43, CCl₄), *ee* >91 %, (*S*)-konfiguriert}.– ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 3.73 (d, *J*_{PH} = 11.3 Hz, 3H, OCH₃), 4.07-4.23 (m, 2H, OCH₂CH₃), 7.42-7.59, 7.79-7.86 (m, 5H, Ph).– ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 16.18 (d, *J*_{CP} = 6.0 Hz, OCH₂CH₃), 52.53 (d, *J*_{CP} = 5.4 Hz, OCH₃), 62.33 (d, *J*_{CP} = 5.4 Hz, OCH₂CH₃), 128.42, 131.71 (2d, *J*_{CP} = 15.1 und 9.9 Hz, arom.-C), 132.46 (aromat.-C).–

Synthese eines chiralen Phosphinsäureesters ausgehend von(S)-(1-Methylazetidin-2-yl)methanol:

(S)-Diphenylphosphinsäure-(1-methylazetidin-2-yl)methylester (S)-53

Zunächst wird unter Argonatmosphäre eine Lösung aus 0.65 g (6.4 mmol) (*S*)-(1-Methylazetidin-2-yl)methanol (*S*)-**27** und 1.01 g (10 mmol) Triethylamin in 50 mL abs. Toluol hergestellt und mit einem Eis/NaCl-Bad auf ca. –5°C gekühlt. Nun tropft man 1.51 g (6.4 mmol) Chlordiphenylphosphinoxid so zu, daß die Temperatur +5°C nicht übersteigt und rührt nach beendeter Zugabe weitere 48 h bei RT. Das aus der Reaktionslösung abgeschiedene Triethylamin-Hydrochlorid wird abgenußt und das Filtrat vollständig eingengt. Es verbleibt ein gelbes Öl, das in wenig heißem Toluol gelöst und danach für 4 h bei +4°C belassen wird. Erneut ausgefallenes Triethylamin-Hydrochlorid wird abfiltriert, das Lösungsmittel abdestilliert und somit das gelbe ölige Produkt erhalten.

Ausbeute: 1.57 g (81 %).– [α]_D²⁰ = +0.9 (*c* = 2.22, CH₂Cl₂).– IR (NaCl): ν = 3040, 2920, 2840, 2770 cm⁻¹ (=CH, CH₂, NCH₃), 1430 (P-Ph), 1040 (P-O-C), 1220 (P=O).– ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.97-2.12 (m, 2H, 2xH₃), 2.43 (s, 3H, NCH₃), 2.93-3.08 (m, 1H, 1xH₄), 3.54-3.70 (m, 2H, 1xH₄, 1xCH₂O), 4.02-4.27 (m, 2H, 1xCH₂O, CHN), 7.11-7.89 (m, 10H, arom.-H).– ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 19.65 (C₃), 43.53 (NCH₃), 52.73 (C₄), 66.07 (CH₂O), 67.00 (CHN), 127.55-132.11 (aromat.-C).– MS (CI, *i*-Butan): *m/z* (%) = 302 (100) [MH⁺], 603 (7) [DH⁺].–

C ₁₇ H ₂₀ NO ₂ P (301.3):	Ber.	C 67.76	H 6.69	N 4.65
	Gef.	C 67.58	H 6.60	N 4.51

Allgemeine Arbeitsvorschrift 16: *Synthese chiraler 2-Chlor-1,3,2-oxazaphospholidin- bzw. 2-Chlor-1,3,2-diazaphospholidin-2-oxiden*

Zu einer Lösung von 15 mmol des jeweiligen β -Aminoalkohols [(*S*)-**13** oder (*S*)-**14**] bzw. 1,2-Diamins (*all-R*)-**22** und 60 mmol Triethylamin in 75 mL abs. Toluol tropft man unter Schutzgas (Ar) 15 mmol Phosphorylchlorid so zu, daß die Temperatur +5°C nicht übersteigt. Anschließend läßt man die Reaktionslösung weitere 24 h bei Raumtemperatur rühren. Das aus der Reaktionslösung ausfallende Triethylamin-Hydrochlorid wird abgenutscht und das Filtrat vollständig eingengt. Es resultiert ein gelbes Öl, von dem eine Probe zur Festlegung des d_v -Wertes mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie entnommen wird. Die Reinigung und die Trennung der Diastereomere erfolgt durch MPLC an Kieselgel 60. Es wird erneut eine Probe entnommen und das Diastereomerenverhältnis $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch detektiert. Einzelheiten sind unter der jeweiligen Verbindung aufgeführt.

Überschußdiastereomer:

(R_p^* ,5*S*)-3-*tert.*-Butyl-2-chlor-5-(2-cyclopentyl-phenoxy-methyl)-[1,3,2]oxazaphospholidin-2-oxid
(R_p^* ,5*S*)-**54a**

Synthese nach der AAV 16 mit 2.68 g (9.2 mmol) (*S*)-Penbutolol (*S*)-**13**, 3.72 g (36.8 mmol) Triethylamin und 1.41 g (9.2 mmol) Phosphorylchlorid.

Diastereomerenverhältnis (Rohprodukt): 60:40.– Diastereomerenverhältnis (nach der Säulenchromatographie): >95:5.– Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 6/4 (DC: R_F -Wert = 0.35).– Ausbeute: 1.71 g (50 %), gelbliches Öl.– $[\alpha]_D^{20} = -29.1$ ($c = 1.79$, CHCl_3).– IR (NaCl): $\nu = 1590, 1490 \text{ cm}^{-1}$ (Aromat), 1280 (P=O).– $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.38\text{--}2.12$ (m, 8H, cyclo- CH_2), 1.44 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.36–3.66 (m, 3H, cyclo-CH, CH_2N), 4.07–4.16 (m, 2H, CH_2O), 4.82–4.97 (m, 1H, CHOP), 6.78–6.85, 6.94–7.00, 7.12–7.29 (m, 4H, arom.-H).– $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 25.16$ (2xcyclo- CH_2), 27.80 (d, $J_{\text{CP}} = 2.8 \text{ Hz}$, $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 32.71, 32.99 (2xcyclo- CH_2), 38.53 (cyclo-CH), 44.07 (d, $J_{\text{CP}} = 16.4 \text{ Hz}$, CH_2N), 53.75 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 67.18 (d, $J_{\text{CP}} = 5.1 \text{ Hz}$, CH_2O), 74.20 (CHOP), 111.01, 121.33, 126.40, 126.69 (aromat.-C), 134.60, 155.43 (q.-aromat.-C).– $^{31}\text{P-NMR}^\#$ (CDCl_3): $\delta = 17.86$ (s, POCl).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 372 (100) [MH^+], 743 (22) [DH^+].–

$\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{ClINO}_3\text{P}$ (371.8):	Ber.	C 58.14	H 7.32	N 3.77
	Gef.	C 57.97	H 7.22	N 3.88

Unterschußdiastereomer:

(*S*_p^{*},*S**S*)-3-*tert*.-Butyl-2-chlor-5-(2-cyclopentyl-phenoxyethyl)-[1,3,2]oxazaphospholidin-2-oxid
(*S*_p^{*},*S**S*)-**54a**

Synthese nach der AAV 16 mit 2.68 g (9.2 mmol) (*S*)-Penbutolol (*S*)-**13**, 3.72 g (36.8 mmol) Triethylamin und 1.41 g (9.2 mmol) Phosphorylchlorid.

Diastereomerenverhältnis (Rohprodukt): 60:40.– Diastereomerenverhältnis (nach der Säulenchromatographie): >95:5.– Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 6/4 (DC: R_F-Wert = 0.60).– Ausbeute: 0.79 g (23 %), farbloser Feststoff.– Schmp.: 118°C.– [α]_D²⁰ = +17.9 (*c* = 1.12, CHCl₃).– IR (KBr): ν = 1590, 1480 cm⁻¹ (Aromat), 1280 (P=O).– ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.33-2.12 (m, 8H, cyclo-CH₂), 1.43 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.28-3.39 (m, 1H, cyclo-CH), 3.48-3.63 (m, 2H, CH₂N), 4.11-4.23 (m, 2H, CH₂O), 4.78-4.86 (m, 1H, CHOP), 6.80-6.88, 6.95-7.05, 7.13-7.32 (m, 4H, aromat.-H).– ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 25.32 (2xcyclo-CH₂), 27.86 (d, J_{CP} = 2.8 Hz, C(CH₃)₃), 32.76, 32.85 (2xcyclo-CH₂), 38.87 (cyclo-CH), 44.30 (d, J_{CP} = 16.5 Hz, CH₂N), 53.65 (d, J_{CP} = 3.8 Hz, C(CH₃)₃), 67.74 (d, J_{CP} = 6.0 Hz, CH₂O), 72.40 (CHOP), 111.27, 121.42, 126.51, 126.90 (aromat.-C), 134.72, 155.45 (q.-aromat.-C).– ³¹P-NMR[#] (CDCl₃): δ = 18.45 (s, POCl).– MS (CI, *i*-Butan): *m/z* (%) = 372 (100) [MH⁺], 743 (38) [DH⁺].–

C ₁₈ H ₂₇ ClNO ₃ P (371.8):	Ber.	C 58.14	H 7.32	N 3.77
	Gef.	C 58.07	H 7.12	N 3.71

Überschußdiastereomer:

(*R*_p^{*},*S**S*)-2-Chlor-3-isopropyl-5-(naphth-1-yloxyethyl)-[1,3,2]oxazaphospholidin-2-oxid
(*R*_p^{*},*S**S*)-**54b**

Synthese nach der AAV 16 mit 3.89 g (15 mmol) (*S*)-Propanolol (*S*)-**14**, 6.07 g (60 mmol) Triethylamin und 2.3 g (15 mmol) Phosphorylchlorid. Reaktionszeit: 18 h; Rohprodukt: braunes Öl.

Diastereomerenverhältnis (Rohprodukt) {¹³C-NMR-spektroskopisch bestimmt}: 85:15.– Diastereomerenverhältnis (nach der Säulenchromatographie): >95:5.– Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 1/1 (DC: R_F-Wert = 0.35).– Ausbeute: 2.69 g (53 %), beiger Feststoff.– Schmp.: 86°C.– [α]_D²⁰ = -41.3 (*c* = 1.49, CHCl₃).– IR (KBr): ν = 3050, 2980, 2930, 2880 cm⁻¹ (=CH, CH₂, CH₃), 1590 (Aromat), 1460, 1390 (CH₂, CH₃), 1275 (P=O), 1185 (P-O-C).– ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.30 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 1.34 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 3.37-3.74 (m, 3H, CH₂N, CH(CH₃)₂), 4.23-4.32 (m, 2H, CH₂O), 4.92-5.06 (m, 1H, CHOP), 6.72-6.80, 7.31-7.52, 7.75-7.84, 8.21-8.32 (m, 7H, aromat.-H).– ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 19.98, 21.08 (2d, J_{CP} = 2.7 Hz und 5.0 Hz, CH(CH₃)₂), 43.35 (d, J_{CP} = 16.1 Hz, CH₂N), 46.31 (d, J_{CP} = 4.1 Hz, CH(CH₃)₂), 67.46 (d, J_{CP} = 5.1 Hz, CH₂O), 73.37 (CHOP), 104.85, 121.17,

121.61, 125.33, 125.48, 126.47, 127.36 (aromat.-C), 125.19, 134.34, 153.46 (q.-aromat.-C).–
MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 340 (100) [MH⁺], 679 (42) [DH⁺].–

C ₁₆ H ₁₉ ClNO ₃ P (339.8):	Ber.	C 56.56	H 5.64	N 4.12
	Gef.	C 56.58	H 5.62	N 4.01

Unterschußdiastereomer:

(*S_p*^{*},*5S*)-2-Chlor-3-isopropyl-5-(naphth-1-yloxymethyl)-[1,3,2]oxazaphospholidin-2-oxid
(*S_p*^{*},*5S*)-**54b**

Synthese nach der AAV 16 mit 3.89 g (15 mmol) (*S*)-Propanolol (*S*)-**14**, 6.07 g (60 mmol) Triethylamin und 2.30 g (15 mmol) Phosphorylchlorid. Reaktionszeit: 18 h; Rohprodukt: braunes Öl. Diastereomerenverhältnis (Rohprodukt) {¹³C-NMR-spektroskopisch bestimmt}: 85:15.– Diastereomerenverhältnis (nach der Säulenchromatographie): >95:5.– Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 1/1 (DC: R_F-Wert = 0.63).– Ausbeute: 0.25 g (5 %), gelbes Öl.– [α]_D²⁰ = –14.3 (*c* = 2.06, CHCl₃).– IR (NaCl): ν = 3050, 2980, 2930, 2880 cm^{–1} (=CH, CH₂, CH₃), 1590 (Aromat), 1460, 1390 (CH₂, CH₃), 1275 (P=O), 1185 (P-O-C).– ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.26–1.41 (m, 6H, CH(CH₃)₂), 3.48–3.59 (m, 2H, CH₂N), 3.64–3.78 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 4.26–4.37 (m, 2H, CH₂O), 4.90–5.02 (m, 1H, CHOP), 6.79–6.84, 7.34–7.56, 7.79–7.85, 8.22–8.31 (m, 7H, aromat.-H).– ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 20.15, 20.92 (2d, *J*_{CP} = 2.6 Hz und 4.5 Hz, CH(CH₃)₂), 43.33 (d, *J*_{CP} = 16.3 Hz, CH₂N), 46.24 (d, *J*_{CP} = 4.5 Hz, CH(CH₃)₂), 68.05 (d, *J*_{CP} = 5.2 Hz, CH₂O), 73.37 (CHOP), 104.91, 121.26, 121.64, 125.44, 125.53, 126.54, 127.41 (aromat.-C), 125.25, 134.41, 153.48 (q.-aromat.-C).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 340 (100) [MH⁺], 679 (43) [DH⁺].–

C ₁₆ H ₁₉ ClNO ₃ P (339.8):	Ber.	C 56.56	H 5.64	N 4.12
	Gef.	C 56.48	H 5.43	N 3.98

Überschußdiastereomer:

(*all-R*, *S_p*^{*})-3-Chlor-2-phenyl-octahydro-2,3a-diaza-3-phospha-cyclopenta[*a*]pentalen-3-oxid
(*all-R*, *S_p*^{*})-**56**

Synthese nach der AAV 16 mit 3.24 g (15 mmol) (*all-R*)-Octahydro-cyclopenta[*b*]pyrrol-2-ylmethylphenylamin (*all-R*)-**22**, 6.07 g (60 mmol) Triethylamin und 2.30 g (15 mmol) Phosphorylchlorid.

Diastereomerenverhältnis (Rohprodukt): 53:47.– Diastereomerenverhältnis (nach der Säulenchromatographie): >95:5.– Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 6/4 (DC: R_F-Wert = 0.61).– Aus-

beute: 0.95 g (21 %), farbloser Feststoff.– Schmp.: 155°C.– $[\alpha]_D^{20} = +8.7$ ($c = 1.45$, CHCl_3).– IR (KBr): $\nu = 3040\text{-}3000\text{ cm}^{-1}$ (=CH), 2930, 2860 (CH_2), 1600, 1490 (Aromat), 1270 (P=O).– $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.24\text{-}1.38$, 1.51-1.88 (m, 6H, 2xH4, 2xH5, 2xH6), 2.19-2.35 (m, 2H, H6a, 1xH7), 2.90-3.08 (m, 1H, 1xH7), 3.40-3.75 (m, 3H, H7a, 2xH1), 3.82-3.93 (m, 1H, H4a), 6.97-7.37 (m, 5H, arom.-H).– $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 23.68$, 32.26, 32.36 (C4, C5, C6), 37.19 (d, $J_{\text{CP}} = 12.3$ Hz, C7), 47.45 (d, $J_{\text{CP}} = 11.9$ Hz, C6a), 49.48 (d, $J_{\text{CP}} = 7.4$ Hz, C1), 58.73 (d, $J_{\text{CP}} = 15.0$ Hz, C7a), 59.89 (C4a), 116.00 (d, $J_{\text{CP}} = 6.1$ Hz, arom.-C), 121.96, 129.19 (aromat.-C), 140.21 (d, $J_{\text{CP}} = 6.0$ Hz, q.-aromat.-C).– $^{31}\text{P-NMR}^\#$ (CDCl_3): $\delta = 9.39$ (s, OPCI).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 297 (100) $[\text{MH}^+]$, 593 (53) $[\text{DH}^+]$.–

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ClN}_2\text{OP}$ (296.7):	Ber.	C 56.67	H 6.11	N 9.44
	Gef.	C 56.51	H 6.12	N 9.17

Unterschlußdiastereomer:

(*all-R*, R_p^*)-3-Chlor-2-phenyl-octahydro-2,3a-diaza-3-phospha-cyclopenta[*a*]pentalen-3-oxid
(*all-R*, R_p^*)-**56**

Synthese nach der AAV 16 mit 3.24 g (15 mmol) (*all-R*)-Octahydro-cyclopenta[*b*]pyrrol-2-ylmethylphenylamin (*all-R*)-**22**, 6.07 g (60 mmol) Triethylamin und 2.30 g (15 mmol) Phosphorylchlorid.

Diastereomerenverhältnis (Rohprodukt): 53:47.– Diastereomerenverhältnis (nach der Säulenchromatographie): >95:5.– Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 6/4 (DC: R_F -Wert = 0.37).– Ausbeute: 0.91 g (20 %), farbloser Feststoff.– Schmp.: 162°C.– $[\alpha]_D^{20} = -136.9$ ($c = 1.22$, CHCl_3).– IR (KBr): $\nu = 3040\text{-}3000\text{ cm}^{-1}$ (=CH), 2930, 2860 (CH_2), 1590, 1490 (Aromat), 1270 (P=O).– $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.13\text{-}1.28$, 1.54-1.90 (m, 6H, 2xH4, 2xH5, 2xH6), 2.17-2.28 (m, 1H, H6a), 2.34-2.46 (m, 1H, 1xH7), 2.90-3.06 (m, 1H, 1xH7), 3.35-3.46 (m, 1H, 1xH1), 3.61-3.78 (m, 1H, 1xH1), 3.95-4.12 (m, 2H, H7a, H4a), 7.03-7.37 (m, 5H, arom.-H).– $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 24.17$, 30.93, 32.06 (C4, C5, C6), 37.86 (d, $J_{\text{CP}} = 6.0$ Hz, C7), 47.66 (d, $J_{\text{CP}} = 7.8$ Hz, C6a), 49.90 (d, $J_{\text{CP}} = 9.9$ Hz, C1), 60.54, 60.43 (d, $J_{\text{CP}} = 8.8$ Hz, C4a, C7a), 117.53 (d, $J_{\text{CP}} = 5.6$ Hz, arom.-C), 123.02, 129.18 (aromat.-C), 140.29 (d, $J_{\text{CP}} = 3.6$ Hz, q.-aromat.-C).– $^{31}\text{P-NMR}^\#$ (CDCl_3): $\delta = 9.79$ (s, OPCI).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 297 (100) $[\text{MH}^+]$, 593 (21) $[\text{DH}^+]$.–

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ClN}_2\text{OP}$ (296.7):	Ber.	C 56.67	H 6.11	N 9.44
	Gef.	C 56.70	H 6.08	N 9.19

Allgemeine Arbeitsvorschrift 17: *Synthese optisch aktiver 2-Chlor-1,3,2-oxazaphospholidin- bzw. 2-Chlor-1,3,2-diazaphospholidin-2-thionen*

Zunächst wird unter Argonatmosphäre eine Lösung von 15 mmol des jeweiligen β -Aminoalkohols [(*S*)-**13** oder (*S*)-**14**] bzw. 1,2-Diamins (*all-R*)-**22** und 40 mmol Triethylamin in 75 mL abs. Toluol hergestellt und mit einem Eis/NaCl-Bad auf ca. -5°C gekühlt. Nun tropft man 15 mmol Thiophosphorylchlorid so zu, daß die Temperatur $+5^{\circ}\text{C}$ nicht übersteigt. Die Reaktionslösung wird 24 h bei RT gerührt und anschließend das ausfallende Triethylamin-Hydrochlorid abgenutscht. Durch vollständiges Einengen des Filtrats resultiert ein gelbes Öl, von dem eine Probe zur d_V -Wert-Bestimmung mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie entnommen wird. Die Reinigung und die Trennung der Diastereomere erfolgt durch MPLC an Kieselgel 60. Erneut wird eine Probe entnommen um den d_V -Wert $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch zu ermitteln. Modifikationen der allgemeinen Arbeitsvorschrift 17 und weitere Einzelheiten sind unter den jeweiligen Verbindungen aufgeführt.

Überschußdiastereomer:

(S_p^* ,5*S*)-3-*tert.*-Butyl-2-chlor-5-(2-cyclopentyl-phenoxy)methyl)-[1,3,2]oxazaphospholidin-2-thion
(S_p^* ,5*S*)-**55a**

Synthese nach der AAV 17 mit 4.37 g (15 mmol) (*S*)-Penbutolol (*S*)-**13**, 4.05 g (40 mmol) Triethylamin und 2.54 g (15 mmol) Thiophosphorylchlorid. Reaktionszeit: 40 h; Rohprodukt: oranges Öl.–

Diastereomerenverhältnis (Rohprodukt) { $^{13}\text{C-NMR}$ -spektroskopisch bestimmt}: 57:43.– Diastereomerenverhältnis (nach der Säulenchromatographie): $>95:5$.– Laufmittel: Cyclohexan/Diethylether 8/2 (DC: R_F -Wert = 0.39).– Ausbeute: 1.86 g (32 %), farbloser Feststoff.– Schmp.: 101°C .– $[\alpha]_D^{20} = +17.2$ ($c = 2.03$, CHCl_3).– IR (KBr): $\nu = 3060, 2970, 2940, 2850 \text{ cm}^{-1}$ (=CH, CH_2 , CH_3), 1480 (Aromat), 1440, 1360 (CH_2 , CH_3), 1040 (P-O-C), 740 (P=S).– $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.55$ (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.57-1.88 (m, 6H, cyclo- CH_2), 1.98-2.15 (m, 2H, cyclo- CH_2), 3.29-3.41 (m, 1H, cyclo-CH), 3.54-3.68 (m, 2H, CH_2N), 4.07 (dd, $J_{\text{geminal}} = 9.9 \text{ Hz}$ und $J_{\text{vicinal}} = 5.5 \text{ Hz}$, 1H, $1x\text{CH}_2\text{O}$), 4.14 (dd, $J_{\text{geminal}} = 9.9 \text{ Hz}$ und $J_{\text{vicinal}} = 4.4 \text{ Hz}$, 1H, $1x\text{CH}_2\text{O}$), 4.86-4.96 (m, 1H, CHOP), 6.84-6.87, 6.94-7.05, 7.15-7.30 (m, 4H, arom.-H).– $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 25.45$ ($2x\text{cyclo-CH}_2$), 28.55 (d, $J_{\text{CP}} = 3.6 \text{ Hz}$, $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 32.89, 33.01 ($2x\text{cyclo-CH}_2$), 39.09 (cyclo-CH), 46.33 (d, $J_{\text{CP}} = 11.2 \text{ Hz}$, CH_2N), 54.94 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 67.67 (d, $J_{\text{CP}} = 7.5 \text{ Hz}$, CH_2O), 74.09 (d, $J_{\text{CP}} = 3.4 \text{ Hz}$, CHOP), 111.45, 121.55, 126.61, 127.05 (aromat.-C), 134.91, 155.69 (q.-aromat.-C).– $^{31}\text{P-NMR}^{\#}$ (CDCl_3): $\delta = 70.54$ (s, SPCl).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 388 (100) [MH^+].–

$\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{ClINO}_2\text{PS}$ (387.1):	Ber.	C 55.80	H 7.03	N 3.62
	Gef.	C 55.76	H 7.00	N 3.39

Unterschußdiastereomer:

(*R_p^{*},5S*)-3-tert.-Butyl-2-chlor-5-(2-cyclopentyl-phoxymethyl)-[1,3,2]oxazaphospholidin-2-thion
(*R_p^{*},5S*)-**55a**

Synthese nach der AAV 17 mit 4.37 g (15 mmol) (*S*)-Penbutolol (*S*)-**13**, 4.05 g (40 mmol) Triethylamin und 2.54 g (15 mmol) Thiophosphorylchlorid. Reaktionszeit: 40 h; Rohprodukt: oranges Öl.

Diastereomerenverhältnis (Rohprodukt) {¹³C-NMR-spektroskopisch bestimmt}: 57:43.– Diastereomerenverhältnis (nach der Säulenchromatographie): >95:5.– Laufmittel: Cyclohexan/Diethylether 8/2 (DC: R_F-Wert = 0.27).– Ausbeute: 1.23 g (21 %), farbloser Feststoff.– Schmp.: 60°C.– [α]_D²⁰ = –67.1 (*c* = 1.39, CHCl₃).– IR (NaCl, CCl₄): ν = 3060, 2970, 2940, 2850 cm^{–1} (=CH, CH₂, CH₃), 1480 (Aromat), 1440, 1360 (CH₂, CH₃), 1040 (P-O-C), 740 (P=S).– ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.54 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.50-1.87 (m, 6H, cyclo-CH₂), 1.95-2.09 (m, 2H, cyclo-CH₂), 3.35-3.74 (m, 3H, cyclo-CH, CH₂N), 4.21 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H, CH₂O), 4.86-4.98 (m, 1H, CHOP), 6.83-6.88, 6.96-7.02, 7.14-7.31 (m, 4H, arom.-H).– ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 25.37 (2xcyclo-CH₂), 28.61 (d, *J*_{CP} = 3.7 Hz, C(CH₃)₃), 32.98, 33.07 (2xcyclo-CH₂), 38.76 (cyclo-CH), 46.14 (d, *J*_{CP} = 11.8 Hz, CH₂N), 55.19 (C(CH₃)₃), 67.56 (d, *J*_{CP} = 4.3 Hz, CH₂O), 75.45 (d, *J*_{CP} = 4.5 Hz, CHOP), 111.36, 121.56, 126.57, 126.94 (aromat.-C), 134.89, 155.66 (q.-aromat.-C).– ³¹P-NMR[#] (CDCl₃): δ = 70.03 (s, SPCl).– MS (CI, *i*-Butan): *m/z* (%) = 388 (100) [MH⁺].–

C ₁₈ H ₂₇ ClNO ₂ PS (387.1):	Ber.	C 55.80	H 7.03	N 3.62
	Gef.	C 55.81	H 7.05	N 3.37

Überschußdiastereomer:

(*R_p^{*},5S*)-2-Chlor-3-isopropyl-5-(naphth-1-yloxymethyl)-[1,3,2]oxazaphospholidin-2-thion
(*R_p^{*},5S*)-**55b**

Synthese nach der AAV 17 mit 3.89 g (15 mmol) (*S*)-Propanolol (*S*)-**14**, 4.05 g (40 mmol) Triethylamin und 2.54 g (15 mmol) Thiophosphorylchlorid.

Diastereomerenverhältnis (Rohprodukt) {¹³C-NMR-spektroskopisch bestimmt}: 42:58.– Diastereomerenverhältnis (nach der Säulenchromatographie): >95:5.– Laufmittel: Cyclohexan/Diethylether 8/2 (DC: R_F-Wert = 0.13).– Ausbeute: 2.25 g (42 %), farbloses Öl, kristallisiert teilweise bei Raumtemperatur.– [α]_D²⁰ = –60.6 (*c* = 1.68, CHCl₃)[#].– IR (NaCl): ν = 3060 cm^{–1} (=CH), 1580, 1500 (Aromat), 1455, 1390 (CH₂, CH₃), 1270, 1040 (C-O-C), 1190 (P-O-C), 770 (P=S).– ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.31 (d, *J* = 2.8 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 1.33 (d, *J* = 3.3 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 3.40-3.68 (m, 2H, CH₂N), 4.02-4.16 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 4.30-4.46 (m, 2H CH₂O), 4.98-5.09

(m, 1H, CHOP), 6.80-6.84, 7.37-7.59, 7.78-7.88, 8.27-8.35 (m, 7H, arom.-H).– ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 19.38 (CH(CH₃)₂), 21.52 (d, J_{CP} = 8.2 Hz, CH(CH₃)₂), 42.23 (d, J_{CP} = 11.9 Hz, CH₂N), 45.62 (d, J_{CP} = 5.4 Hz, CH(CH₃)₂), 67.86 (d, J_{CP} = 4.3 Hz, CH₂O), 77.06 (CHOP), 104.99, 121.34, 121.80, 125.51, 125.63, 126.64, 127.53 (aromat.-C), 125.37, 134.52, 153.66 (q.-aromat.-C).– ³¹P-NMR (CDCl₃): δ = 75.14 (s, PSCl).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 356 (100) [MH⁺].–

C ₁₆ H ₁₉ ClNO ₂ PS (355.8):	Ber.	C 54.01	H 5.38	N 3.94
	Gef.	C 53.97	H 5.32	N 3.86

Unterschußdiastereomer:

(*S*_p^{*},5*S*)-2-Chlor-3-isopropyl-5-(naphth-1-yloxymethyl)-[1,3,2]oxazaphospholidin-2-thion
(*S*_p^{*},5*S*)-**55b**

Synthese nach der AAV 17 mit 3.89 g (15 mmol) (*S*)-Propanolol (*S*)-**14**, 4.05 g (40 mmol) Triethylamin und 2.54 g (15 mmol) Thiophosphorylchlorid.

Diastereomerenverhältnis (Rohprodukt) {¹³C-NMR-spektroskopisch bestimmt}: 42:58.– Diastereomerenverhältnis (nach der Säulenchromatographie): >95:5.– Laufmittel: Cyclohexan/Diethylether 8/2 (DC: R_F-Wert = 0.28).– Ausbeute: 2.04 g (38 %), farbloser Feststoff.– Schmp.: 81°C.– [α]_D²⁰ = –6.4 (*c* = 1.55, CHCl₃)[#].– IR (KBr): ν = 3060 cm^{–1} (=CH), 1580, 1500 (Aromat), 1455, 1390 (CH₂, CH₃), 1270, 1040 (C-O-C), 1190 (P-O-C), 770 (P=S).– ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.28 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 1.32 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 3.43-3.60 (m, 2H, CH₂N), 4.03-4.39 (m, 3H, CH(CH₃)₂, CH₂O), 5.01-5.12 (m, 1H, CHOP), 6.80-6.82, 7.38-7.62, 7.84-7.87, 8.30-8.33 (m, 7H, arom.-H).– ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 19.58 (CH(CH₃)₂), 20.94 (d, J_{CP} = 7.5 Hz, CH(CH₃)₂), 41.89 (d, J_{CP} = 11.6 Hz, CH₂N), 45.42 (d, J_{CP} = 5.8 Hz, CH(CH₃)₂), 68.03 (d, J_{CP} = 5.5 Hz, CH₂O), 75.04 (d, J_{CP} = 3.9 Hz, CHOP), 104.93, 121.20, 121.79, 125.40, 125.58, 126.55, 127.41 (aromat.-C), 125.26, 134.40, 153.54 (q.-aromat.-C).– ³¹P-NMR (CDCl₃): δ = 74.47 (s, PSCl).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 356 (100) [MH⁺].–

C ₁₆ H ₁₉ ClNO ₂ PS (355.8):	Ber.	C 54.01	H 5.38	N 3.94
	Gef.	C 54.04	H 5.35	N 3.72

(*all-R*, *R*_p^{*})-3-Chlor-2-phenyl-octahydro-2,3a-diaza-3-phospha-cyclopenta[*a*]pentalen-3-thion
(*all-R*, *R*_p^{*})-**57**

Synthese nach der AAV 17 mit 3.24 g (15 mmol) (*all-R*)-Octahydro-cyclopenta[*b*]pyrrol-2-ylmethylphenylamin (*all-R*)-**22**, 4.05 g (40 mmol) Triethylamin und 2.54 g (15 mmol) Thiophosphor-

ylchlorid. Das gelbe Rohöl wird in wenig Dichlormethan aufgenommen und bis zur Trübung mit Toluol/*n*-Hexan versetzt. Nach mehrstündiger Lagerung bei +4°C fällt ein blaßgelber Feststoff aus, der abgesaugt und im Vakuum getrocknet wird.

Diastereomerenverhältnis (Rohprodukt): >95:5.– Diastereomerenverhältnis (nach der Kristallisation): >95:5.– Ausbeute: 2.6 g (55 %).– Schmp.: 131°C.– $[\alpha]_D^{20} = -29.8$ ($c = 1.50$, Aceton).– IR (KBr): $\nu = 3060\text{-}3000\text{ cm}^{-1}$ (=CH), 2920, 2840 (CH₂), 1590, 1495 (Aromat), 690 (P=S).– ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.24\text{-}1.86$ (m, 6H, 2xH₄, 2xH₅, 2xH₆), 2.14-2.37 (m, 1H, H_{6a}), 2.50-2.60 (m, 1H, 1xH₇), 2.99-3.11 (m, 1H, 1xH₇), 3.53-3.61 (m, 2H, 2xH₁), 3.68-3.81 (m, 1H, H_{7a}), 3.86-3.98 (m, 1H, H_{4a}), 7.01-7.38 (m, 5H, arom.-H).– ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 23.94, 32.05, 32.12$ (C₄, C₅, C₆), 35.95 (d, $J_{CP} = 13.6$ Hz, C₇), 47.93 (d, $J_{CP} = 12.7$ Hz, C_{6a}), 51.91 (C₁), 60.22 (C_{7a}), 61.11 (d, $J_{CP} = 7.5$ Hz, C_{4a}), 117.67 (d, $J_{CP} = 6.9$ Hz, arom.-C), 122.38, 128.88 (aromat.-C), 140.18 (d, $J_{CP} = 7.2$ Hz, q.-aromat.-C).– ³¹P-NMR[#] (CDCl₃): $\delta = 52.31$ (s, SPCl).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 313 (100) [MH⁺].–

C ₁₄ H ₁₈ ClN ₂ PS (312.8):	Ber.	C 53.76	H 5.80	N 8.96
	Gef.	C 53.79	H 5.74	N 8.63

Synthese eines Phosphorsäure-diamid-chlorids:

(all-R)-Bis-(2-azabicyclo[3.3.0]octan-2-yl)phosphorsäure-diamid-chlorid (all-R)-58

Zu einer Lösung von 1.15 g (10.34 mmol) (*all-R*)-Octahydro-cyclopenta[b]pyrrol (*all-R*)-**44** und 2.15 g (21.2 mmol) Triethylamin in 75 mL abs. Toluol tropft man unter Schutzgas (Ar) 0.79 g (5.16 mmol) Phosphorylchlorid so zu, daß die Temperatur +5°C nicht übersteigt. Anschließend läßt man die Reaktionslösung weitere 15 h bei RT rühren, filtriert das ausfallende Triethylamin-Hydrochlorid ab und engt das Filtrat vollständig ein. Es resultiert ein gelb-oranges Öl, das durch MPLC an Kieselgel 60 mit einem Laufmittelgemisch von *n*-Hexan/Essigsäureethylester 3/7 (DC: R_F-Wert = 0.54) zu einem farblosen Öl gereinigt wird.

Ausbeute: 1.0 g (64 %).– $[\alpha]_D^{20} = -77.6$ ($c = 2.52$, CHCl₃).– IR (NaCl): $\nu = 2930, 2860, 1445\text{ cm}^{-1}$ (CH₂), 1260 (P=O).– ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.19\text{-}1.94$ (m, 16H, 2xH₄, 2xH₄', 2xH₆, 2xH₆', 2xH₇, 2H₇', 2xH₈, 2xH₈'), 2.51-2.67 (m, 2H, 1xH₅, 1xH₅'), 2.98-3.36 (m, 4H, 2xH₃, 2xH₃'), 3.93-4.15 (m, 2H, 1xH₁, 1xH₁').– ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 25.09, 25.34, 31.86, 32.26, 32.33, 32.37, 32.44, 34.58, 34.96$ (C₄, C₄', C₆, C₆', C₇, C₇', C₈, C₈'), 42.97, 43.44 (2d, $J_{CP} = 8.9$ Hz und 8.6 Hz, C₅, C₅'), 47.17, 47.56 (2d, $J_{CP} = 4.0$ Hz und 2.6 Hz, C₃, C₃'), 64.14, 64.41 (d, $J_{CP} = 1.7$ Hz, C₁, C₁').– ³¹P-NMR[#] (CDCl₃): $\delta = 19.71$ (s, POCl).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 303 (100) [MH⁺], 605 (30) [DH⁺].–

C ₁₄ H ₂₄ ClN ₂ OP (302.8):	Ber.	C 55.54	H 7.99	N 9.25
	Gef.	C 55.49	H 7.82	N 9.03

Synthese eines Thiophosphorsäureamid-dichlorids:

(all-R)-(2-Azabicyclo[3.3.0]octan-2-yl)thiophosphorsäureamid-dichlorid (all-R)-59a

Eine Lösung von 2.25 g (20.2 mmol) *(all-R)*-Octahydro-cyclopenta[b]pyrrol *(all-R)*-**44** und 2.76 g (27.3 mmol) Triethylamin in 75 mL abs. Toluol wird mit einem Eis/NaCl-Bad gekühlt und unter Schutzgas (Ar) langsam mit 1.71 g (10.1 mmol) Thiophosphorylchlorid versetzt. Die Temperatur soll bei der Thiophosphorylchlorid-Zugabe +5°C nicht übersteigt. Anschließend läßt man die Reaktionslösung weitere 24 h bei RT rühren, filtriert das ausfallende Triethylamin-Hydrochlorid ab und engt das Filtrat vollständig ein. Es resultiert ein gelbes Öl, das durch MPLC an Kieselgel 60 mit einem Laufmittelgemisch von *n*-Hexan/Essigsäureethylester 95/5 (DC: R_F-Wert = 0.60) zu einem farblosen Öl gereinigt wird.

Ausbeute: 1.12 g (45 %).– [α]_D²⁰ = –71.9 (*c* = 2.11, CHCl₃)[#].– IR (NaCl): ν = 2930, 2860, 1440 cm^{–1} (CH₂), 700 (P=S).– ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.17-2.21 (m, 8H, 2xH4, 2xH6, 2xH7, 2xH8), 2.71-2.90 (m, 1H, H5), 3.27-3.48 (m, 1H, 1xH3), 3.61-3.75 (m, 1H, 1xH3), 4.31-4.55 (m, 1H, H1).– ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 25.50, 31.89, 34.88, 32.23 (d, J_{CP} = 10.2 Hz, C4, C6, C7, C8), 43.93 (d, J_{CP} = 9.5 Hz, C5), 49.77 (C3), 67.66 (C1).– ³¹P-NMR (CDCl₃): δ = 53.61 (s, PSCl₂).– MS (CI, *i*-Butan): *m/z* (%) = 244 (100) [MH⁺-1].–

C ₇ H ₁₂ Cl ₂ NPS (244.1):	Ber.	C 34.44	H 4.95	N 5.74
	Gef.	C 34.38	H 4.92	N 5.51

Synthese eines diastereomerenreinen Aminierungsreagenzes:

(R_p^{},5S)-O-[3-tert.-Butyl-5-(2-cyclopentyl-phenoxy)methyl]-2-oxo[1,3,2]oxazaphospholidin-2-yl]-N,N-dimethylhydroxylamin (R_p^{*},5S)-60*

Unter Argonatmosphäre wird eine Lösung aus 3.72 g (10 mmol) (R_p^{*},5S)-**54a** und 3.04 g (30 mmol) Triethylamin in 70 mL abs. Toluol hergestellt. Dieser Lösung setzt man bei RT 0.98 g (10 mmol) *N,N*-Dimethylhydroxylamin-Hydrochlorid zu und läßt 24 h bei RT rühren. Das ausgefallene Ammoniumsalz wird abgenutscht, das Filtrat vollständig eingeeengt und der *dn*-Wert des Rohproduktes ¹H-NMR-spektroskopisch detektiert. Durch Mitteldrucksäulenchromatographie an Kieselgel 60 und einem Laufmittelgemisch von *n*-Hexan/Essigsäureethylester 4/6 (DC: R_F-Wert = 0.46) wird das Produkt als farbloser Feststoff erhalten, der wiederum ¹H-NMR-spektroskopisch untersucht wird.

Diastereomerenverhältnis (Rohprodukt): >95:5.– Diastereomerenverhältnis (nach der Säulenchromatographie): >95:5.– Ausbeute: 1.03 g (26 %).– Schmp.: 102°C.– $[\alpha]_D^{20} = +9.8$ ($c = 1.0$, CHCl_3)[#].– IR (KBr): $\nu = 2960, 2870, 2780 \text{ cm}^{-1}$ (CH_2, CH_3), 1270, 1220-1240 ($\text{P}=\text{O}$), 1050 ($\text{P}-\text{O}-\text{C}$).– $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.37$ (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.48-1.81 (m, 6H, 3xcyclo- CH_2), 1.93-2.06 (m, 2H, 1xcyclo- CH_2), 2.80 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.24-3.58 (m, 3H, cyclo- CH , CH_2N), 4.09 (dd, $J_{\text{geminal}} = 9.9 \text{ Hz}$ und $J_{\text{vicinal}} = 6.0 \text{ Hz}$, 1H, 1x CH_2O), 4.20 (dd, $J_{\text{geminal}} = 9.9 \text{ Hz}$ und $J_{\text{vicinal}} = 5.5 \text{ Hz}$, 1H, 1x CH_2O), 4.79-4.90 (m, 1H, CHOP), 6.80-6.86, 6.92-6.98, 7.12-7.26 (m, 4H, arom.-H).– $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 25.36$ (2xcyclo- CH_2), 28.20 (d, $J_{\text{CP}} = 1.9 \text{ Hz}$, $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 32.68, 32.73 (2xcyclo- CH_2), 39.25 (cyclo- CH), 45.84 (d, $J_{\text{CP}} = 14.7 \text{ Hz}$, CH_2N), 49.59 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 52.39 (d, $J_{\text{CP}} = 5.2 \text{ Hz}$, $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 68.61 (d, $J_{\text{CP}} = 6.3 \text{ Hz}$, CH_2O), 72.78 (CHOP), 111.28, 121.20, 126.58, 126.88 (aromat.-C), 134.63, 155.84 (q.-aromat.-C).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 397 (100) [MH^+], 793 (44) [DH^+].–

$\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_4\text{P}$ (396.5):	Ber.	C 60.59	H 8.39	N 7.07
	Gef.	C 60.36	H 8.49	N 7.05

9.4 Darstellung chiraler 1,2-Diamine

Synthese eines N-geschützten Amids:

(all-S)-2-Carbamoyl-hexahydro-cyclopenta[b]pyrrol-1-carbonsäurebenzylester (all-S)-38

Unter Argonatmosphäre werden 39.06 g (135 mmol) (*all-S*)-Hexahydro-cyclopenta[b]pyrrol-1,2-dicarbonsäure-1-benzylester (*all-S*)-**37** in 600 mL abs. Essigsäureethylester gelöst und auf -20°C gekühlt. Nacheinander läßt man nun 12.17 g (120 mmol) *N*-Methylmorpholin und 12.96 g (120 mmol) Chlorameisensäureethylester, jeweils gelöst in 30 mL abs. Essigsäureethylester, langsam zu dem Reaktionsgemisch tropfen. Es wird 1h bei -20°C gerührt, danach erwärmt man auf -5°C und sättigt die weiße Suspension 1 h mit vorgetrocknetem, gasförmigen Ammoniak. Anschließend erwärmt man auf Raumtemperatur und rührt weitere 24 h bei dieser Temperatur. Das ausgefallene *N*-Methylmorpholin-Hydrochlorid wird abgesaugt und mit Essigsäureethylester nachgewaschen. Das Filtrat wird zweimal mit jeweils 75 mL H_2O , gesättigter NaHCO_3 -Lösung, gesättigter NaCl -Lösung, 2%iger HCl -Lösung und nochmals mit gesättigter NaCl -Lösung extrahiert. Die organische Phase wird mit MgSO_4 getrocknet und anschließend im Vakuum vollständig eingeeengt. Man erhält einen hellgelben Feststoff, der in wenig CH_2Cl_2 aufgenommen und bis zur Trübung mit PE40/60 versetzt wird. Das Produkt fällt als feinkristalliner farbloser Niederschlag aus.

Ausbeute: 28.37 g (73 %).– Schmp.: 110°C .– $[\alpha]_D^{20} = -52.4$ ($c = 1.43$, CHCl_3)[#].– IR (KBr): $\nu = 3550-3100 \text{ cm}^{-1}$ (NH_2), 1720-1600 ($\text{C}=\text{O}$).– $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.42-2.34$ (m, 8H, 1xH₃,

H3a, 2xH4, 2xH5, 2xH6), 2.58-2.67 (m, 1H, 1xH3), 4.24-4.45 (m, 2H, H2, H6a), 5.15 (s, 2H, CH₂Ph), 6.16, 6.74 (s, 2H, NH₂), 7.25-7.41 (m, 5H, Phenyl).– MS (CI, *i*-Butan): *m/z* (%) = 289 (100) [MH⁺].–

C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₃ (288.3):	Ber.	C 66.63	H 7.00	N 9.72
	Gef.	C 66.54	H 7.19	N 9.69

Synthese eines freien Amids:

(all-S)-Octahydro-cyclopenta[*b*]pyrrol-2-carbonsäureamid (*all-S*)-**39**:

Abspaltung der Benzyloxycarbonylfunktion von (all-S)-38

Unter Schutzgasatmosphäre werden 27.97 g (97 mmol) (*all-S*)-**38** in eine Suspension von 122 mL Methanol, 210 mL Cyclohexen und 14 g Pd/C gegeben und anschließend 6 h unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird auf RT abgekühlt, der Pd/C-Katalysator abfiltriert und der Filterkuchen mit CH₂Cl₂ nachgewaschen. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Extrakte mit MgSO₄ wird die Lösung unter verminderten Druck eingeengt, wobei das Produkt in Form von gelblichen Kristallen anfällt. Es wird in wenig Toluol umkristallisiert und die erhalten farblosen Kristalle mit PE40/60 nachgewaschen.

Ausbeute: 13.62 g (91 %).– Schmp.: 78°C.– [α]_D²⁰ = –138.1 (*c* = 0.68, CHCl₃)[#].– IR (KBr): ν = 3600-3100 cm⁻¹ (R₂NH, NH₂), 2930, 2840 (CH₂), 1670 (C=O), 1620 (NH₂).– ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.28-1.66 (m, 7H, H3a, 2xH4, 2xH5, 2xH6), 2.39 (s, 1H, NH), 2.26-2.59 (m, 2H, 2xH3), 3.46-3.55 (m, 1H, H6a), 3.61-3.69 (m, 1H, H2), 6.48 und 7.14 (s, 2H, NH₂).– ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 23.45, 32.34, 34.86, 38.16 (C3, C4, C5, C6), 42.39 (C3a), 62.40 (C6a), 63.35 (C2), 178.06 (Amid-C).– MS (CI, *i*-Butan): *m/z* (%) = 155 (100) [MH⁺].–

C ₈ H ₁₄ N ₂ O (154.2):	Ber.	C 62.31	H 9.15	N 18.17
	Gef.	C 62.37	H 9.05	N 17.98

Synthese eines N-methylierten Amids:

(all-R)-1-Methyl-octahydro-cyclopenta[*b*]pyrrol-2-carbonsäureamid (*all-R*)-**46**: *N*-Methylierung von (*all-R*)-Octahydro-cyclopenta[*b*]pyrrol-2-carbonsäureamid (*all-R*)-**39** nach Eschweiler-Clark

Zunächst wird eine Lösung aus 3.86 g (25 mmol) (*all-R*)-Octahydro-cyclopenta[*b*]pyrrol-2-carbonsäureamid (*all-R*)-**39** in 7.14 mL Ameisensäure und 1.61 mL H₂O hergestellt. Zu der siedenden Lösung werden 5.36 mL Formaldehyd (37% in H₂O) getropft. Nach vierstündigem Kochen resultiert eine braune Lösung, die man auf Raumtemperatur abkühlen läßt. Nun wird solange tropfenweise mit konz. Natronlauge versetzt bis ein pH-Wert von 11 erreicht ist. Man extrahiert dreimal

mit je 40 mL CH₂Cl₂, trocknet die vereinigten Extrakte mit MgSO₄ und destilliert das Lösungsmittel ab. Das resultierende bräunliche Öl wird durch eine Kugelrohrdestillation im Vakuum (Ofentemperatur 170°C bei 0.1 mbar) zu einem farblosen, viskosen Öl gereinigt.

Ausbeute: 2.71 g (64 %).– $[\alpha]_D^{20} = +77.2$ ($c = 1.33$, CHCl₃).– IR (NaCl): $\nu = 3520$ -3060 (NH₂), 2930, 2840, 2780 (CH₂, NCH₃), 1655 cm⁻¹ (C=O, Amid).– ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.29$ -1.68 (m, 7H, H3a, 2xH4, 2xH5, 2xH6), 2.25 (s, 3H, NCH₃), 2.34-2.60 (m, 2H, 2xH3), 2.80-2.92 (m, 2H, H2, H6a), 6.32 und 6.84 (2s, 2H, NH₂).– ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 23.92$, 32.68, 33.33, 38.64 (C3, C4, C5, C6), 40.35, 41.02 (C3a, NCH₃), 71.39, 72.29 (C2, C6a), 177.28 (Amid-C).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 169 (100) [MH⁺].–

C ₉ H ₁₆ N ₂ O (168.2):	Ber.	C 64.25	H 9.59	N 16.65
	Gef.	C 64.36	H 9.65	N 16.45

Allgemeine Arbeitsvorschrift 20: Reduktion von Amiden zu den korrespondierenden 1,2-Diaminen

Zu einer Suspension von 120 mmol LiAlH₄ in 150 mL abs. THF gibt man unter Argonatmosphäre und Eiskühlung 15 mmol der jeweiligen Amidkomponente – (*all-S*)-**39** bzw. (*all-R*)-**46** – in kleinen Portionen zu und erhitzt anschließend 50 h unter Rückfluß. Die Reaktionsmischung wird erneut mit einem Eisbad gekühlt und vorsichtig mit 31 mL H₂O versetzt. Danach wird die Suspension 1 h unter Rückfluß erhitzt, heiß abgesaugt und der Filterkuchen mit MTBE nachgewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel vollständig im Vakuum abdestilliert. Die erhaltene gelbliche Flüssigkeit läßt sich durch eine fraktionierende Destillation zu einer farblosen Flüssigkeit reinigen. Einzelheiten sind unter den jeweiligen Verbindungen aufgeführt.

(*all-S*)-(Octahydro-cyclopenta[*b*]pyrrol-2-ylmethyl)amin (*all-S*)-**40**

Synthese nach der AAV 20 mit 26.06 g (0.69 mol) LiAlH₄ und 13.26 g (86 mmol) (*all-S*)-**39**. Zur Hydrolyse und zur Zerstörung von überschüssigem LiAlH₄ werden 121 mL H₂O verwendet.

Ausbeute: 5.91 g (49 %).– Sdp.(0.01 mbar): 52°C.– $[\alpha]_D^{20} = -12.5$ ($c = 5.25$, CHCl₃)[#].– IR (NaCl): $\nu = 3600$ -3100 cm⁻¹ (R₂NH, NH₂), 2920, 2850 (CH₂), 1680-1540 (NH).– ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.25$ -1.59 (m, 10H, H3a, 2xH4, 2xH5, 2xH6, NH₂, NH), 1.89 (ddd, $J = 5.2, 8.7, 11.7$ Hz, 1H, 1xH3), 2.34-2.47 (m, 1H, 1xH3), 2.54, 2.65 (2dd, $J_{\text{vicinal}} = 4.6$ und 6.6 Hz, $J_{\text{geminal}} = 12.4$ Hz, 2H, CH₂NH₂), 2.77-2.88 (m, 1H, H6a), 3.45-3.56 (m, 1H, H2).– ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 23.51$, 32.87, 34.25, 37.61 (C3, C4, C5, C6), 42.39 (C3a), 46.19 (CH₂NH₂), 62.52 (C6a), 63.02 (C2).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 141 (100) [MH⁺].–

C ₈ H ₁₆ N ₂ (140.2):	Ber.	C 68.52	H 11.50	N 19.98
	Gef.	C 68.57	H 11.45	N 19.88

(all-R)-(1-Methyl-octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-2-ylmethyl)amin (all-R)-47

Synthese nach der AAV 20 mit 4.56 g (120 mmol) LiAlH₄ und 2.52 g (15 mmol) *(all-R)-46* gelöst in 50 mL abs. THF. Es wird für 64 h unter Rückfluß erhitzt.

Ausbeute: 1.39 g (60 %).– Sdp._(0.025 mbar): 35°C.– [α]_D²⁰ = +2.5 (c = 1.03, CHCl₃).– IR (NaCl): ν = 3350, 3280 cm⁻¹ (NH₂), 2930, 2840, 2760 (CH₂, NCH₃), 1590 (NH).– ¹H-NMR[#] (CDCl₃): δ = 1.06-1.54 (m, 8H, H3a, 2xH4, 2xH5, 2xH6, 1xH3), 1.88-1.97 (m, 1H, 1xH3), 2.10 (s, 3H, NCH₃), 2.26-2.35 (m, 1H, 1xCH₂NH₂), 2.56 (dd, J_{vicinal} = 5.7 Hz und J_{geminal} = 12.7 Hz, 1H, 1xCH₂NH₂), 2.59-2.67 (m, 2H, H2, H6a).– ¹³C-NMR[#] (CDCl₃): δ = 24.07, 32.52, 33.34, 36.05 (C3, C4, C5, C6), 39.26, 39.35 (C3a, NCH₃), 42.91 (CH₂NH₂), 68,64 (C6a), 72.88 (C2).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 155 (100) [MH⁺].–

C ₉ H ₁₈ N ₂ (154.3):	Ber.	C 70.08	H 11.76	N 18.16
	Gef.	C 70.16	H 11.85	N 17.99

9.5 Darstellung chiraler β-Aminoalkohole

Allgemeine Arbeitsvorschrift 18:

In einem 500 mL Dreihalskolben werden unter Argonatmosphäre 8.1 g (333.8 mmol) Magnesiumspäne gerade mit absolutem Diethylether bedeckt und mit ca. 1/10 des jeweiligen Alkylhalogenids, eines 8-fachen Überschusses bezogen auf das optisch aktive Aminosäureethylester-Hydrochlorid, zur Reaktion gebracht. Das restliche Alkylhalogenid wird in 30 mL Diethylether gelöst und so zu der Reaktionslösung getropft, daß diese unter Rückfluß siedet. Anschließend werden noch 180 mL abs. Diethylether zugegeben und die Lösung für eine Stunde unter Rückfluß erhitzt. Die Grignard-Reagenz-Lösung wird mit einem Eis/NaCl-Kältebad auf –8°C gekühlt und portionsweise mit 41.7 mmol des jeweiligen Aminosäureethylester-Hydrochlorids versetzt. Die Lösung wird weitere 15 min. bei dieser Temperatur gerührt, dann langsam auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend 2.5 h unter Rückfluß erhitzt. Zur Hydrolyse wird die Lösung auf 0°C gekühlt und langsam in 205 mL eiskalte 2 N Salzsäure (176 g Eis und 29 mL konz. HCl) gegossen, dabei wird kräftig gerührt. Die Phasen werden voneinander getrennt und die wäßrige Phase fünfmal mit Essigsäureethylester ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer abdestilliert. Das resultierende β-

Aminoalkohol-Hydrochlorid wird in Dichlormethan suspendiert und solange mit 2 N NaOH versetzt, bis die Lösung alkalisch ist, dann wird ein 2-facher Überschuß Triethylamin hinzugefügt und für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen werden getrennt, die wäßrige Phase viermal mit Dichlormethan ausgeschüttelt und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum verbleibt ein gelber Rückstand, der einer Kugelrohrdestillation unterzogen wird. Einzelheiten sind unter der jeweiligen Verbindung aufgeführt.

(R)-1-Amino-2-methyl-1-phenylpropan-2-ol (*R*)-**61a**¹⁹²

Synthese nach der AAV 18 mit 8.1 g (333.8 mmol) Mg-Späne, 47.4 g (333.8 mmol) Methyljodid und 9.0 g (41.7 mmol) (*R*)-Phenylglycinethylester-Hydrochlorid.

Ausbeute: 3.2 g (46 %), farblose Nadeln.– Schmp.: 50-51°C (Lit.¹⁹² 52-53.5°C).– $[\alpha]_D^{20} = -23.9$ ($c = 1.82$, CHCl₃) {Lit.¹⁹² $[\alpha]_D^{20} = -11.2$ ($c = 1.0$, EtOH)}.– IR (NaCl, CCl₄): $\nu = 3580-3180$ cm⁻¹ (NH, OH), 3080-2890 (=CH, CH, CH₃), 1480 (Aromat), 1450, 1370 (CH₃).– ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.05$ (s, 3H, CH₃), 1.20 (s, 3H, CH₃), 2.20 (s, 3H, NH₂, OH), 3.79 (s, 1H, H1), 7.25-7.38 (m, 5H, aromat.-H).– ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 24.72$, 27.53 (2xCH₃), 64.45 (C1), 72.15 (C2), 127.19, 127.74, 127.93 (aromat.-C), 142.47 (q.-aromat.-C).– Die physikalischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.

(R)-3-(Aminophenylmethyl)pentan-3-ol (*R*)-**61b**

Synthese nach der AAV 18 mit 8.1 g (333.8 mmol) Mg-Späne, 36.4 g (333.8 mmol) Ethylbromid und 9.0 g (41.7 mmol) (*R*)-Phenylglycinethylester-Hydrochlorid.

Ausbeute: 3.15 g (39 %), farblose Nadeln.– Schmp.: 41°C.– $[\alpha]_D^{20} = -77.1$ ($c = 2.09$, CHCl₃).– IR (NaCl, CCl₄): $\nu = 3560-3180$ cm⁻¹ (NH, OH), 3060-2880 (=CH, CH, CH₃), 1485 (Aromat), 1450, 1375 (CH₃).– ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 0.81$ (t, 3H, $J = 7.5$ Hz, CH₃), 0.94 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz, CH₃), 1.21 (q, $J = 7.7$ Hz, 2H, CH₂), 1.54-1.74 (m, 2H, CH₂), 2.11 (s, 3H, NH₂, OH), 3.88 (s, 1H, CHN), 7.22-7.36 (m, 5H, aromat.-H).– ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 7.47$, 8.07 (2xCH₃), 27.18, 27.61 (2xCH₂), 60.03 (CHN), 75.59 (C3), 127.07, 127.98, 131.74 (aromat.-C), 142.65 (q.-aromat.-C).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 194 (100) [MH⁺].–

C ₁₂ H ₁₉ NO (193.3):	Ber.	C 74.57	H 9.91	N 7.25
	Gef.	C 74.53	H 9.83	N 6.85

(R)-4-(Aminophenylmethyl)heptan-4-ol (*R*)-**61c**

Synthese nach der AAV 18 mit 8.1 g (333.8 mmol) Mg-Späne, 41.1 g (333.8 mmol) *n*-Propylbromid und 9.0 g (41.7 mmol) (*R*)-Phenylglycinethylester-Hydrochlorid.

Ausbeute: 3.90 g (42 %), farblose Nadeln.– Schmp.: 58°C.– $[\alpha]_D^{20} = -9.0$ ($c = 2.41$, CHCl₃).– IR (NaCl, CCl₄): $\nu = 3560\text{-}3220\text{ cm}^{-1}$ (NH, OH), 3070-2880 (=CH, CH, CH₃), 1490 (Aromat), 1450, 1375 (CH₃).– ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 0.78$ (t, 3H, $J = 6.9$ Hz, CH₃), 0.95 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, CH₃), 1.12-1.57 (m, 8H, 4xCH₂), 2.21 (s, 3H, NH₂, OH), 3.87 (s, 1H, CHN), 7.23-7.43 (m, 5H, aromat.-H).– ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 14.55, 14.68$ (2xCH₃), 16.53, 17.03 (2xCH₂CH₂CH₃), 37.67, 38.46 (2xCH₂CH₂CH₃), 60.76 (CHN), 75.38 (C4), 127.15, 128.00, 128.02 (aromat.-C), 142.51 (q.-aromat.-C).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 222 (100) [MH⁺].–

C ₁₄ H ₂₃ NO (221.3):	Ber.	C 75.97	H 10.47	N 6.33
	Gef.	C 75.99	H 10.32	N 5.74

(R)-5-(Aminophenylmethyl)nonan-5-ol (*R*)-**61d**

Synthese nach der AAV 18 mit 8.1 g (333.8 mmol) Mg-Späne, 45.7 g (333.8 mmol) *n*-Butylbromid und 9.0 g (41.7 mmol) (*R*)-Phenylglycinethylester-Hydrochlorid.

Ausbeute: 5.3 g (51 %), farbloser Feststoff.– Schmp.: 47°C.– $[\alpha]_D^{20} = +6.8$ ($c = 3.52$, CHCl₃).– IR (NaCl, CCl₄): $\nu = 3560\text{-}3240\text{ cm}^{-1}$ (OH), 2960, 2935, 2880 (CH₂, CH₃), 1485 (Aromat), 1450, 1380 (CH₂, CH₃).– ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 0.74$ (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH₃), 0.89 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH₃), 1.04-1.58 (m, 12H, 6xCH₂), 1.97 (s, 2H, NH₂), 3.81 (s, 1H, CHN), 7.16-7.30 (m, 5H, aromat.-H).– ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 13.93, 14.07$ (2xCH₂CH₂CH₂CH₃), 23.20, 23.35 (2xCH₂CH₂CH₂CH₃), 25.43, 25.96 (2xCH₂CH₂CH₂CH₃), 35.05, 35.81 (2xCH₂CH₂CH₂CH₃), 60.74 (CHN), 75.32 (C5), 127.14, 128.02 (aromat.-C), 142.64 (q.-aromat.-C).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 250 (100) [MH⁺].–

C ₁₆ H ₂₇ NO (249.4):	Ber.	C 77.06	H 10.91	N 5.62
	Gef.	C 76.58	H 11.04	N 5.55

(S)-5-(1-Amino-2,2-dimethylpropyl)nonan-5-ol (*S*)-**61f**

7.27 g (40 mmol) (*S*)-*tert*-Leucinmethylester-Hydrochlorid werden in Dichlormethan suspendiert und mit 2N NaOH bis zur basischen Reaktion versetzt. Die Reaktionslösung wird für 1 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, mit MgSO₄ getrocknet und vollständig einrotiert. Die 4.38 g (30.2 mmol) der freien Base werden in 50 mL Diethylether gelöst und bei –5°C zu einer Grignard-Lösung

bereitet aus 4.38 g (180 mmol) Mg-Späne und 24.7 g (180 mmol) *n*-Butylbromid in 180 mL Diethylether getropft. Die weitere Aufarbeitung erfolgt analog der AAV 18. Der verbleibende gelbe β -Aminoalkohol wird durch eine Kugelrohrdestillation bei 105°C/0.004 mbar zu einem farblosen Öl gereinigt.

Ausbeute: 3.25 g (47% bezogen auf die freie Base).– $[\alpha]_D^{20} = +18.2$ ($c = 1.57$, CHCl_3).– IR (NaCl): $\nu = 3240\text{-}3550 \text{ cm}^{-1}$ (OH, NH), 2965, 2925, 2860 (CH_2 , CH_3), 1450, 1390 (CH_2 , CH_3).– $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.83\text{-}0.92$ (m, 6H, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.00 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.17-1.72 (m, 12H, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.52 (s, 1H, CHN).– $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 14.12$ ($2 \times \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 23.32, 23.66 ($2 \times \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 25.67, 25.99 ($2 \times \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 28.74 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 35.14 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 37.23, 37.82 ($2 \times \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 63.23 (CHN), 75.31 (C5).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 230 (100) $[\text{MH}^+]$.–

$\text{C}_{14}\text{H}_{31}\text{NO}$ (229.4):	Ber.	C 73.30	H 13.62	N 6.11
	Gef.	C 73.25	H 13.42	N 6.08

(S)-5-(2,3-Dihydro-1H-indol-2-yl)nonan-5-ol-Hydrochlorid (*S*)-**62a**·HCl

Synthese nach der AAV 18 mit 6.87 g (282.4 mmol) Magnesiumspäne, 38.7 g (282.4 mmol) *n*-Butylbromid und 8.0 g (35.3 mmol) (*S*)-Indolincarbonsäureethylester-Hydrochlorid. In diesem Fall ist es notwendig zunächst das Hydrochlorid durch Umkristallisieren mit Ethanol/*n*-Hexan analysenrein darzustellen.

Ausbeute: 5.0 g (47%), gelbliche Kristalle.– Schmp.: 190°C.– $[\alpha]_D^{20} = -13.7$ ($c = 1.53$, MeOH).– IR (KBr): $\nu = 3500\text{-}3280 \text{ cm}^{-1}$ (OH), 3050-2820 ($=\text{CH}$, CH_2 , CH_3), 1590, 1480 (Aromat), 1460 (CH_2 , CH_3).– $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.82\text{-}0.96$ (m, 6H, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.13-1.68 (m, 10H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.85-2.00 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.00-3.15 (m, 1H, CH_2CHN), 3.46-3.60 (m, 1H, CH_2CHN), 3.81-4.20 (s, 1H, OH), 4.24-4.40 (m, 1H, CH_2CHN), 7.15-7.24 (m, 1H, arom.-H), 7.25-7.40 (m, 2H, arom.-H), 7.60-7.69 (m, 1H, arom.-H).– $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 13.93$, 14.18 ($2 \times \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 22.94, 23.03, 25.28, 25.72, 30.16, 34.76, 36.11 ($2 \times \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, CH_2CHN), 68.65 (CHN), 73.76 (COH), 120.71, 125.44, 127.97, 129.58, 135.10, 135.17 (aromat.-C).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 262 (100) $[\text{MH}^+ - \text{HCl}]$.–

$\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{ClNO}$ (297.9):	Ber.	C 68.55	H 9.47	N 4.70
	Gef.	C 68.38	H 9.39	N 4.42

(S)-5-(2,3-Dihydro-1*H*-indol-2-yl)nonan-5-ol (*S*)-**62a**

Freisetzung des β -Aminoalkohol-Hydrochlorids (*S*)-**62a**·HCl nach der AAV 18 mit 4.8 g (16.1 mmol) (*S*)-**62a**·HCl

Ausbeute: 3.45 g (82 %), beiger Feststoff.– Schmp.: 63°C.– $[\alpha]_D^{20} = -52.4$ ($c = 2.11$, CH₂Cl₂).– IR (KBr): $\nu = 3540-3220$ cm⁻¹ (OH, NH), 3060-2840 (=CH, CH₂, CH₃), 1595, 1490 (Aromat), 1450, 1370 (CH₂, CH₃).– ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 0.91-1.08$ (m, 6H, 2xCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.22-1.72 (m, 12H, 2xCH₂CH₂CH₂CH₃), 2.93 (dd, $J_{\text{geminal}} = 15.7$ Hz und $J_{\text{vicinal}} = 9.3$ Hz, 1H, CH₂CHN), 3.07-3.12 (m, 1H, CH₂CHN), 3.90-4.02 (m, 1H, CH₂CHN), 6.67-6.84 (m, 2H, arom.-H), 7.10-7.17 (m, 2H, arom.-H).– ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 13.92$, 14.00 (2xCH₂CH₂CH₂CH₃), 23.32, 25.44, 25.67, 30.00, 33.93, 37.28 (2xCH₂CH₂CH₂CH₃, CH₂CHN), 66.30 (CHN), 73.48 (COH), 109.74, 119.20, 124.52, 126.95 (aromat.-C), 129.36, 150.45 (q.-aromat.-C).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 262 (100) [MH⁺], 523 (28) [DH⁺].–

C ₁₇ H ₂₇ NO (261.4):	Ber.	C 78.11	H 10.41	N 5.36
	Gef.	C 78.50	H 10.53	N 5.38

Allgemeine Arbeitsvorschrift 19:

In einem 250 mL Dreihalskolben werden unter Argonatmosphäre 4.5 g (185.1 mmol) Magnesiumspäne gerade mit absolutem Diethylether bedeckt und mit 1/10 Alkylbromid, von insgesamt 185.5 mmol Alkylbromid, zur Reaktion gebracht. Das restliche Alkylbromid wird in 20 mL Diethylether gelöst und so zu der Reaktionslösung getropft, daß diese unter Rückfluß siedet. Anschließend werden noch 100 mL abs. Diethylether zugegeben und die Lösung für eine Stunde unter Rückfluß erhitzt. Die Grignard-Reagenz-Lösung wird mit einem Eis/NaCl-Kältebad auf –8°C gekühlt und portionsweise mit 23.2 mmol des optisch aktiven Aminosäureethylester-Hydrochlorids versetzt. Die Lösung wird weitere 15 min. bei dieser Temperatur gerührt, dann langsam auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend 2.5 h unter Rückfluß erhitzt. Zur Hydrolyse wird die Lösung auf 0°C gekühlt und unter kräftigem Rühren langsam auf Eis gegossen. Nun werden 150 mL einer gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung zugegeben und eine weitere Stunde gerührt. Die Phasen werden voneinander getrennt und die wäßrige Phase dreimal mit Diethylether ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer abdestilliert. Das resultierende Öl läßt sich durch eine Kugelrohrdestillation reinigen. Einzelheiten sind unter der jeweiligen Verbindung aufgeführt.

(R)-4-(Aminophenylmethyl)hepta-1,6-dien-4-ol-Hydrochlorid (*R*)-**61e**-HCl

Synthese nach der AAV 19 mit 4.5 g (185.1 mmol) Mg-Späne, 22.4 g (185.5 mmol) Allylbromid und 5.0 g (23.2 mmol) *(R)*-Phenylglycinethylester-Hydrochlorid. Das zunächst erhaltene gelbbraune Öl läßt sich nicht durch eine fraktionierende Destillation vollständig reinigen, deshalb wurde das nach der fraktionierenden Destillation anfallende farblose Öl in abs. Diethylether gelöst und HCl-Gas eingeleitet. Das *(R)*-4-(Aminophenylmethyl)hepta-1,6-dien-4-ol-Hydrochlorid fällt als farbloser Feststoff aus, wird abgesaugt und im Vakuum bei 40°C_(20mbar) getrocknet.

Ausbeute: 2.4 g (40%), farbloser Feststoff.– Schmp.: 150°C.– $[\alpha]_D^{20} = +22.1$ ($c = 1.25$, CHCl₃).– IR (KBr): $\nu = 3560-3240$ cm⁻¹ (OH), 3090-2940 (=CH, CH, CH₂), 1495 (Aromat).– ¹H-NMR (D₂O): $\delta = 1.85$ (dd, $J_{\text{geminal}} = 14.6$ Hz und $J_{\text{vicinal}} = 6.6$ Hz, 1H, CH₂CH=CH₂), 2.04 (dd, $J_{\text{geminal}} = 14.7$ Hz und $J_{\text{vicinal}} = 8.3$ Hz, 1H, CH₂CH=CH₂), 2.28-2.45 (m, 2H, CH₂CH=CH₂), 4.29 (s, 1H, CHN), 4.66 (s, 2H, NH₃⁺), 4.95 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H, CH₂-CH=CH₂), 5.06 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H, CH₂-CH=CH₂), 5.13-5.22 (m, 2H, CH₂CH=CH₂), 5.59-5.89 (m, 2H, 2xCH₂-CH=CH₂), 7.26-7.40 (m, 5H, arom.-H).– ¹³C-NMR (D₂O): $\delta = 39.69$, 39.90 (2xCH₂-CH=CH₂), 60.37 (CHN), 74.48 (C4), 120.11, 120.42 (2xCH₂CH=CH₂), 128.76, 129.08, 129.61 (aromat.-C), 131.83, 131.94 (2xCH₂CH=CH₂), 133.57 (q.-aromat.-C).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 218 (100) [MH⁺-HCl].–

C ₁₄ H ₂₀ ClNO (253.8):	Ber.	C 66.26	H 7.94	N 5.52
	Gef.	C 66.21	H 7.99	N 5.41

(R)-4-(Aminophenylmethyl)hepta-1,6-dien-4-ol (*R*)-**61e** Freisetzung des β -Aminoalkohols aus dem korrespondierenden Hydrochlorid (*R*)-**61e**-HCl

Es werden 1.6 g (6.3 mmol) *(R)*-4-(Aminophenylmethyl)hepta-1,6-dien-4-ol-Hydrochlorid (*R*)-**61e**-HCl in 20 mL Dichlormethan suspendiert und solange mit 2 N NaOH versetzt, bis die Lösung alkalisch ist. Dann wird ein 2-facher Überschuß Triethylamin hinzugefügt und für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen werden getrennt, die wäßrige Phase dreimal mit Dichlormethan ausgeschüttelt und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels im Roationsverdampfer verbleibt ein gelbes Öl, das sich durch eine Kurzwegdestillation (Kugelrohr: 70°C/0.001 mbar) reinigen läßt.

Ausbeute: 1.05 g (77%), farbloser Feststoff.– Schmp.: 34°C.– $[\alpha]_D^{20} = +12.3$ ($c = 5.05$, CHCl₃).– IR (NaCl, CCl₄): $\nu = 3580-3240$ cm⁻¹ (OH), 3100, 3060, 3010, 2950 (=CH, CH, CH₂), 1645 (NH), 1495 (Aromat), 1000 (CO).– ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.87-2.37$ (m, 6H, 2xCH₂-CH=CH₂, NH₂), 3.84 (s, 1H, CHN), 4.89-5.11 (m, 4H, olefin.-H), 5.71-5.93 (m, 2H, olefin.-H), 7.17-7.34 (m, 5H, arom.-H).– ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 40.45$, 41.46 (2xCH₂-CH=CH₂), 60.77

(CHN), 74.95 (C4), 118.00, 118.09 (2xCH₂-CH=CH₂), 127.35, 128.09, 128.16 (aromat.-C), 134.03, 134.26 (2xCH₂-CH=CH₂), 142.03 (q.-aromat.-C).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 218 (100) [MH⁺].–

C ₁₄ H ₁₉ NO (217.3):	Ber.	C 77.38	H 8.81	N 6.45
	Gef.	C 77.13	H 8.79	N 6.09

(S)-5-(1-Amino-2-phenylethyl)nonan-5-ol (*S*)-**61g**²⁰⁹

Synthese nach der AAV 19 mit 8.1 g (333.8 mmol) Mg-Späne, 45.7 g (333.8 mmol) *n*-Butylbromid und 9.6 g (41.7 mmol) (*S*)-Phenylalaninethylester-Hydrochlorid

Ausbeute: 4.8 g (44 %), farbloses viskoses Öl.– [α]_D²⁰ = –12.8 (*c* = 7.18, CH₂Cl₂).– IR (NaCl): ν = 3550-3230 cm⁻¹ (OH, NH), 3030, 2950, 2925, 2850 (=CH, CH₂, CH₃), 1490 (Aromat), 1460, 1370 (CH₂, CH₃).– ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.86-1.04 (m, 6H, 2xCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.25-1.66 (m, 12H, 2xCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.70-1.98 (s, 2H, NH₂), 2.27-2.38 (m, 1H, CHN), 2.89-3.04 (m, 2H, PhCH₂), 7.15-7.36 (m, 5H, aromat.-H).– ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 14.04 (2 x CH₂CH₂CH₂CH₃), 23.37, 23.51 (2xCH₂CH₂CH₂CH₃), 25.46, 25.50 (2xCH₂CH₂CH₂CH₃), 34.40, 35.99, 38.01 (2xCH₂CH₂CH₂CH₃, PhCH₂), 57.81 (CHN), 74.18 (C5), 126.20, 128.51, 129.02 (aromat.-C), 139.98 (q.-aromat.-C).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 264 (100) [MH⁺], 527 (22) [DH⁺].– Die physikalischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.

(S)-5-(1-Amino-3-phenylpropyl)nonan-5-ol (*S*)-**61h**

Synthese nach der AAV 19 mit 8.1 g (333.8 mmol) Mg-Späne, 45.7 g (333.8 mmol) *n*-Butylbromid und 10.2 g (41.7 mmol) (*S*)-Homophenylalaninethylester-Hydrochlorid.

Ausbeute: 4.95 g (43 %), farbloses viskoses Öl.– [α]_D²⁰ = –21.3 (*c* = 3.98, CH₂Cl₂).– IR (NaCl): ν = 3540-3250 cm⁻¹ (OH, NH), 3040, 2960, 2925, 2860 (=CH, CH₂, CH₃), 1485 (Aromat), 1455, 1375 (CH₂, CH₃).– ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.84-1.00 (m, 6H, 2xCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.06-2.07 (m, 16H, 2xCH₂CH₂CH₂CH₃, PhCH₂CH₂, NH₂), 2.54-2.68 (m, 2H, PhCH₂CH₂), 2.82-2.94 (m, 1H, CHN), 7.17-7.38 (m, 5H, aromat.-H).– ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 13.97 (2 x CH₂CH₂CH₂CH₃), 23.29, 23.49 (2xCH₂CH₂CH₂CH₃), 25.14, 25.31 (2xCH₂CH₂CH₂CH₃), 33.49, 34.04, 34.55, 35.72 (2xCH₂CH₂CH₂CH₃, PhCH₂CH₂), 56.07 (CHN), 74.32 (C5), 125.81, 128.23, 128.29 (aromat.-C), 141.78 (q.-aromat.-C).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 278 (100) [MH⁺], 555 (80) [DH⁺].–

C ₁₈ H ₃₁ NO (277.5):	Ber.	C 77.91	H 11.27	N 5.05
	Gef.	C 77.93	H 11.26	N 5.19

(all-S)-2-(1-Hydroxycyclopentyl)octahydroindol-1-carbonsäure-tert.-butylester (all-S)-64

Zunächst werden 1.51 g (6.42 mmol) *(all-S)*-Octahydroindolincarbonsäureethylester-Hydrochlorid (*all-S*)-**63**-HCl in 40 mL Dichlormethan suspendiert und unter Rühren 1.42 g (14 mmol) Triethylamin hinzugefügt. Zu der resultierenden Lösung wird nach Abkühlen auf 0°C eine Lösung von 1.39 g (6.36 mmol) Di-*tert.*-butyl-dicarbonat [(Boc)₂O] in 20 mL Dichlormethan über einen Zeitraum von 45 min. getropft. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur läßt man das Reaktionsgemisch weitere 18 h rühren. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuumrotationsverdampfer bei ca. 40°C entfernt. Der bräunliche, feste Rückstand wird in 80 mL MTBE und 55 mL H₂O aufgenommen. Nach der Phasentrennung wird die wäßrige Phase dreimal mit jeweils 40 mL MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit 2N HCl (2x 30 mL), H₂O (1x 40 mL), 4%iger NaHCO₃-Lösung (2x 40 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (1x 40 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das nach dem Entfernen des Lösungsmittels vorliegende schwach gelbe, klare Öl (Ausbeute: 1.89 g) wird direkt für den nächsten Schritt eingesetzt:

1.89 g (6.36 mmol) des *(all-S)*-Octahydroindol-1,2-dicarbonsäure-1-*tert.*-butylester-2-ethylesters, gelöst in 20 mL abs. THF, werden zu einer *Grignard*-Reagenzlösung aus 4.90 g (22.71 mmol) 1,4-Dibrombutan und 1.15 g (47.25 mmol) Magnesium in 50 mL abs. THF getropft. Die Reaktionslösung wird zunächst 18 h bei RT und anschließend 1 h unter Rückfluß gerührt. Zur Hydrolyse wird bei 0°C 45 mL ges. NH₄Cl-Lösung zugegeben und weitere 2 h bei RT gerührt. Nach der Phasentrennung extrahiert man die wäßrige Phase einmal mit MTBE und engt die vereinigten organischen Extrakte im Rotationsverdampfer vollständig ein. Der Rückstand wird in MTBE aufgenommen und zweimal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird mit MgSO₄ getrocknet und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgezogen. Es resultiert ein gelbes Öl, das in Dichlormethan gelöst und mit *n*-Hexan bis zur beginnenden Kristallisation versetzt wird.

Ausbeute: 1.56 g (79 %), bräunlicher Feststoff.– Schmp.: 80°C.– $[\alpha]_D^{20} = -37.3$ ($c = 1.34$, CHCl₃)[#].– IR (NaCl, CCl₄): $\nu = 3600-3180$ cm⁻¹ (OH), 1655 (C=O), 1590, 1160 (C-O-C).– ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.03-2.94$ (m, 18H, 4xcyclo-CH₂, 2xH₃, 2xH₄, 2xH₅, 2xH₆, 2xH₇), 1.43 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.08-2.19 (m, 1H, H_{3a}), 3.68-3.79 (m, 1H, H_{7a}), 3.99 (dd, $J_{\text{geminal}} = 11.0$ Hz und $J_{\text{vicinal}} = 6.6$ Hz, 1H, H₂).– ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 20.71, 22.85, 24.02, 24.32, 25.92, 28.86, 31.58, 35.07, 35.12, 37.92$ (4xcyclo-CH₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C(CH₃)₃), 28.34

(C(CH₃)₃), 58.98 (C3a), 67.28 (C7a), 79.89 (C2), 83.29 (q.-C), 157.32 (C=O).– MS (CI, *i*-Butan): *m/z* (%) = 310 (100) [MH⁺].–

C ₁₈ H ₃₁ NO ₃ (309.4):	Ber.	C 69.87	H 10.10	N 4.53
	Gef.	C 70.01	H 10.29	N 4.29

(all-S)-1-(Octahydroindol-2-yl)-cyclopentanol (all-S)-65

1.46 g (4.72 mmol) des geschützten β -Aminoalkohols (*all-S*)-**64** werden für 3 h bei RT mit 47.2 mL 3N HCl in 47.2 mL Eisessig gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung unter verminderten Druck nahezu vollständig einrotiert und der Rückstand zweimal mit Diethylether gewaschen. Die wäßrige Phase wird bis zur basischen Reaktion mit einer 20%igen NaOH-Lösung versetzt und dann viermal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter verminderten Druck abdestilliert. Der resultierende bräunliche Feststoff wird durch Umkristallisieren mit CH₂Cl₂/*n*-Hexan gereinigt.

Ausbeute: 0.5 g (51 %), beiger Feststoff.– Schmp.: 72°C.– [α]_D²⁰ = –31.6 (*c* = 1.63, CHCl₃)[#].– IR (NaCl, CCl₄): ν = 3640-3100 cm⁻¹ (NH, OH).– ¹H-NMR[#] (CDCl₃): δ = 1.16-1.29, 1.34-1.67, 1.72-1.84 (m, 18H, 4xcyclo-CH₂, 2xH₃, 2xH₄, 2xH₅, 2xH₆, 2xH₇), 1.91-2.00 (m, 1H, H_{3a}), 2.85 (s, 2H, NH, OH), 3.07-3.16 (m, 2H, H_{7a}, H₂).– ¹³C-NMR[#] (CDCl₃): δ = 22.10, 23.62, 23.88, 24.03, 28.29, 29.91, 31.71, 35.98, 37.35 (4xcyclo-CH₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇), 40.29 (C_{3a}), 56.79 (C_{7a}), 65.73 (C₂), 80.83 (q.-C).– MS (CI, *i*-Butan): *m/z* (%) = 210 (100) [MH⁺].–

C ₁₃ H ₂₃ NO (209.3):	Ber.	C 74.59	H 11.07	N 6.69
	Gef.	C 74.60	H 10.98	N 6.46

Synthese eines N-methylierten β -Aminoalkohols:

(R)-N-(2-Ethyl-2-hydroxy-1-phenylbutyl)formamid (R)-66

Unter Argonatmosphäre werden 5.39 g (27.9 mmol) (*R*)-**61b** in 62 mL Ameisensäuremethylester gelöst und 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer abdestilliert, wobei ein gelbliches Öl zurückbleibt. Dieses Öl wird in wenig Dichlormethan gelöst und bis zur beginnenden Trübung mit *n*-Hexan versetzt. Bei 4°C fällt nach einigen Stunden das Produkt in Form von farblosen Kristallen aus. Diese werden abgesaugt und im Vakuum bei 40°C_(20mbar) getrocknet.

Ausbeute: 4.0 g (65%).– Schmp.: 118°C.– [α]_D²⁰ = –79.2 (*c* = 2.52, CHCl₃).– IR (NaCl, CCl₄): ν = 3430-3140 cm⁻¹ (OH), 2960, 2940 (CH₂, CH₃), 1710 (C=O), 1490 (Aromat), 1420, 1360

(CH₂, CH₃), 1225 (C–N), 1090 (C–O).– ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.78 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₂CH₃), 0.90 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.04-1.30 (m, 2H, CH₂CH₃), 1.63 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH₂CH₃), 2.41 (s, 1H, OH), 4.99 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H1), 7.15-7.40 (m, 5H, aromat.-H), 8.08 (s, 1H, CHO).– ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 7.32, 7.91 (2xCH₂CH₃), 27.27, 27.80 (2xCH₂CH₃), 56.35 (C1), 76.74 (C2), 127.39, 128.11, 128.34 (aromat.-C), 139.00 (q.-aromat.-C), 160.58 (CHO).– MS (CI, *i*-Butan): *m/z* (%) = 204 (100) [MH⁺–H₂O].–

C ₁₃ H ₁₉ NO ₂ (221.3):	Ber.	C 70.88	H 8.24	N 6.36
	Gef.	C 70.28	H 8.82	N 6.37

(R)-3-(Methylaminophenylmethyl)pentan-3-ol (*R*)-**67**

Unter Argonatmosphäre wird eine Lösung von 3.74 g (17.0 mmol) (*R*)-**66** in 60 mL abs. THF zu 1.5 g (39.5 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 80 mL abs. THF getropft und die resultierende Mischung 12 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf 0°C abgekühlt. Zur Zerstörung von überschüssigem LiAlH₄ und zur Hydrolyse gibt man vorsichtig 2.5 mL 10% ige Kaliumhydroxid-Lösung sowie 2.5 mL Wasser zu und erhitzt 1 h unter Rückfluß. Die weiße Suspension wird heiß abgenutscht und der Filterkuchen einmal mit 150 mL MTBE ausgerührt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter verminderten Druck abgezogen. Man erhält als Rohprodukt ein gelbliches Öl, das durch Kugelrohrdestillation bei 100°C_(0.003 mbar) gereinigt wird. Das resultierende farblose Öl erstarrt bei Raumtemperatur.

Ausbeute: 2.95 g (84%), farbloser Feststoff.– Schmp.: 42°C.– [α]_D²⁰ = –58.4 (*c* = 2.12, CHCl₃).– IR (NaCl, CCl₄): ν = 3580-3320 cm⁻¹ (NH, OH), 2960, 2900 (CH₂, CH₃), 2810 (N–CH₃), 1495 (Aromat), 1450, 1390 (CH₂, CH₃), 1135 (C–N).– ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.86 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₂CH₃), 0.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.16-1.38 (m, 2H, CH₂CH₃), 1.41-1.52 (m, 1H, CH₂CH₃), 1.68-1.77 (m, 1H, CH₂CH₃), 2.26 (s, 3H, NCH₃), 2.92 (s, 1H, OH), 3.49 (s, 1H, CHN), 7.20-7.37 (m, 5H, aromat.-H).– ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 7.43, 7.88 (2xCH₂CH₃), 27.46, 27.54 (2xCH₂CH₃), 34.81 (NCH₃), 69.95 (CHN), 75.67 (C3), 126.99, 127.95, 128.40 (aromat.-C), 139.88 (q.-aromat.-C).– MS (CI, *i*-Butan): *m/z* (%) = 208 (100) [MH⁺].–

C ₁₃ H ₂₁ NO (207.3):	Ber.	C 75.32	H 10.21	N 6.76
	Gef.	C 75.18	H 10.47	N 6.74

Synthese eines neuen *N,N*-dimethylierten β -Aminoalkohols:

(R)-3-(Dimethylamino-phenyl-methyl)pentan-3-ol (*R*)-**68**

Es wird zunächst eine Lösung aus 3.65 g (17.6 mmol) (*R*)-**67** in 10.1 mL Ameisensäure und 2.3 mL H₂O hergestellt. Zu der siedenden Lösung werden 7.6 mL Formaldehyd (37% in H₂O) getropft. Nach zwölfstündigem Kochen resultiert eine rosa Lösung, die man auf Raumtemperatur abkühlen läßt und nun solange tropfenweise mit konz. Natronlauge versetzt bis ein pH-Wert von 11 erreicht ist. Man extrahiert dreimal mit je 30 mL CH₂Cl₂, trocknet über MgSO₄ und destilliert das Lösungsmittel ab. Es resultiert ein gelbes Öl, das durch Mitteldrucksäulenchromatographie an Kieselgel 60 mit einem Laufmittelgemisch von *n*-Hexan/Essigsäureethylester 8/2 zu einem farblosen Öl gereinigt wird.

DC: R_F-Wert = 0.21.– Ausbeute: 2.19 g (56%).– $[\alpha]_D^{20} = -22.7$ ($c = 1.62$, CHCl₃).– IR (NaCl): $\nu = 3550-3330$ cm⁻¹ (NH, OH), 2950, 2920 (CH₂, CH₃), 2820 (N–CH₃), 1490 (Aromat), 1460, 1380 (CH₂, CH₃).– ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 0.65$ (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH₂CH₃), 0.81 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.13-1.36 (m, 2H, CH₂CH₃), 1.61-1.79 (m, 2H, CH₂CH₃), 2.26 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3.36 (s, 1H, CHN), 7.15-7.34 (m, 5H, arom.-H).– ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 7.61$, 8.31 (2xCH₂CH₃), 28.24, 28.32 (2xCH₂CH₃), 44.22 (2C, N(CH₃)₂), 73.29 (CHN), 78.52 (C3), 126.90, 127.44, 131.24 (aromat.-C), 135.10 (q.-aromat.-C).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 222 (100) [MH⁺].–

C ₁₄ H ₂₃ NO (221.3):	Ber.	C 75.96	H 10.48	N 6.33
	Gef.	C 75.97	H 10.38	N 6.31

9.6 Synthese chiraler SchiffBasen

Allgemeine Arbeitsvorschrift 21: In einem 100 mL Dreihalskolben werden 10 mmol des jeweiligen chiralen β -Aminoalkohols [(*R*)-**61b,d**, (*R*)-**69**, (*R*)-**70**, (*S*)-**71**], 7.1 g Na₂SO₄ und 10 mmol Salicylaldehyd bzw. 3-*tert.*-Butyl-2-hydroxybenzaldehyd in 45 mL MeOH suspendiert. Die zitronengelbe Reaktionslösung wird zwischen 4 und 72 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Na₂SO₄ abfiltriert und das Lösungsmittel vollständig im Rotationsverdampfer abdestilliert. Die weitere Aufarbeitung des Rückstands ist unter der jeweiligen Verbindung beschrieben.

(R)-2-(2-Ethyl-2-hydroxy-1-phenylbutyliminomethyl)phenol (*R*)-**73a**

Synthese nach der AAV 21 mit 1.0 g (5.2 mmol) (*R*)-3-(Aminophenylmethyl)pentan-3-ol (*R*)-**61b**, 3.7 g Na₂SO₄ und 0.64 g (5.2 mmol) Salicylaldehyd in 22 mL MeOH. Reaktionszeit: 13 h. Das resultierende dunkelgelbe Öl wird durch Mitteldrucksäulenchromatographie an Kieselgel 60 mit einem Laufmittelgemisch von *n*-Hexan/Essigsäureethylester 8/2 gereinigt.

DC: R_F -Wert = 0.41.– Ausbeute: 0.89 g (56 %), gelbes Öl.– $[\alpha]_D^{20} = +104.5$ ($c = 1.82$, CHCl_3)[#].– IR (NaCl): $\nu = 3600\text{-}3340\text{ cm}^{-1}$ (OH), 3040-2820 (=CH, CH₂, CH₃), 1620 (C=N), 1490 (Aromat), 1260 (C–O).– ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 0.84\text{-}1.05$ (m, 6H, 2xCH₂CH₃), 1.44-1.75 (m, 4H, 2xCH₂CH₃), 4.40 (s, 1H, CHN), 6.83-7.56 (m, 9H, aromat.-H), 8.41 (s, 1H, N=CH).– ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 7.31, 7.62$ (2xCH₂CH₃), 27.35, 27.85 (2xCH₂CH₃), 76.12 (CHN), 79.11 (C2), 116.93, 118.68, 127.47, 128.18, 128.79, 131.54, 132.52 (aromat.-C), 139.43 (q.-aromat.-C), 161.02 (C_{aromat.}-OH), 165.81 (N=CH).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 298 (100) [MH⁺].–

C ₁₉ H ₂₃ NO ₂ (297.4):	Ber.	C 76.74	H 7.80	N 4.71
	Gef.	C 76.90	H 7.78	N 4.66

(R)-2-(2-Butyl-2-hydroxy-1-phenylhexyliminomethyl)phenol (*R*)-**73b**

Synthese nach der AAV 21 mit 1.0 g (4.0 mmol) (*R*)-5-(Amino-phenyl-methyl)nonan-5-ol (*R*)-**61d**, 2.84 g Na₂SO₄ und 0.6 g (5.0 mmol) Salicylaldehyd in 15 mL MeOH. Reaktionszeit: 4 h. Das resultierende gelbe Öl wird durch Mitteldrucksäulenchromatographie an Kieselgel 60 mit einem Laufmittelgemisch von Petrolether 40/60/Essigsäureethylester 9/1 gereinigt.

DC: R_F -Wert = 0.38.– Ausbeute: 1.1 g (78 %), gelbes Öl.– $[\alpha]_D^{20} = +130.0$ ($c = 2.62$, CHCl_3).– IR (NaCl): $\nu = 3460\text{-}3620\text{ cm}^{-1}$ (OH), 3080-2895 (=CH, CH), 1630 (C=N), 1500 (Aromat), 1460, 1375 (CH₂, CH₃), 1220 (C–O).– ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 0.86\text{-}1.0$ (m, 6H, 2xCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.22-1.71 (m, 13H, 2xCH₂CH₂CH₂CH₃, OH), 4.43 (s, 1H, CHN), 6.86-6.92 (m, 1H, aromat.-H), 7.20-7.60 (m, 1H, aromat.-H), 7.23-7.50 (m, 7H, aromat.-H), 8.42 (s, 1H, N=CH).– ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 14.01$, (2xCH₂CH₂CH₂CH₃), 23.18 (2xCH₂CH₂CH₂CH₃), 25.20, 25.47 (2xCH₂CH₂CH₂CH₃), 35.22, 35.75 (2xCH₂CH₂CH₂CH₃), 75.95 (CHN), 79.78 (C2), 116.95, 118.69, 127.49, 128.20, 128.83, 131.55, 132.51 (aromat.-C), 118.76, 139.50 (q.-aromat.-C), 161.04 (C_{aromat.}-OH), 165.88 (N=CH).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 354 (100) [MH⁺].–

C ₂₃ H ₃₁ NO ₂ (353.5):	Ber.	C 78.15	H 8.84	N 3.96
	Gef.	C 78.23	H 8.92	N 3.90

(R)-2-tert.-Butyl-6-(2-butyl-2-hydroxy-1-phenylhexyliminomethyl)phenol (*R*)-**73c**

Synthese nach der AAV 21 mit 2.49 g (10 mmol) (*R*)-5-(Aminophenylmethyl)nonan-5-ol (*R*)-**61d**, 7.1 g Na₂SO₄ und 1.80 g (10 mmol) 3-tert.-Butyl-2-hydroxybenzaldehyd in 45 mL MeOH. Reaktionszeit: 72 h. Das resultierende gelbe Öl wird 1 h bei 150°C/0.01mbar erhitzt. Der Rückstand

wird in Dichlormethan aufgenommen und es wird von geringfügigen festen Verunreinigungen abfiltriert. Das Lösungsmittel wird erneut vollständig abdestilliert.

Ausbeute: 2.56 g (62 %), gelbes Öl.– $[\alpha]_D^{20} = +123.3$ ($c = 1.04$, CHCl_3).– IR (NaCl): $\nu = 3400\text{--}3600\text{ cm}^{-1}$ (OH), 3070–2850 (=CH, CH₂, CH₃), 1640 (C=N), 1490 (Aromat), 1450, 1380 (CH₂, CH₃), 1210 (C–O).– ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 0.81\text{--}1.06$ (m, 6H, 2xCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.20–1.73 (m, 12H, 2xCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.52 (s, 9H, C(CH₃)₃), 4.39 (s, 1H, CHN), 6.79–6.88, 7.11–7.15, 7.24–7.40, 7.42–7.51 (m, 8H, aromat.-H), 8.43 (s, 1H, N=CH).– ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 14.05$, (2xCH₂CH₂CH₂CH₃), 23.20 (2xCH₂CH₂CH₂CH₃), 25.26, 25.53 (2xCH₂CH₂CH₂CH₃), 29.29 (C(CH₃)₃), 34.80, 35.09, 35.72 (2xCH₂CH₂CH₂CH₃, C(CH₃)₃), 76.00 (CHN), 80.00 (CH₂O), 117.90, 118.63, 127.45, 128.18, 128.88, 129.63, 129.96 (aromat.-C), 137.31, 139.56 (q.-aromat.-C), 160.27 (C_{aromat.}-OH), 166.66 (N=CH).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 410 (100) [MH⁺].–

C ₂₇ H ₃₁ NO ₂ (409.6):	Ber.	C 79.17	H 9.60	N 3.42
	Gef.	C 78.96	H 9.83	N 3.18

(R)-2-[(1-Hydroxycyclopentyl)phenylmethyliminomethyl]phenol (*R*)-**73d**

Synthese nach der AAV 21 mit 1.0 g (5.2 mmol) (*R*)-1-(Aminophenylmethyl)cyclopentanol (*R*)-**69**, 3.7 g Na₂SO₄ und 0.64 g (5.2 mmol) Salicylaldehyd in 25 mL MeOH. Reaktionszeit: 13 h. Das zurückbleibende gelbe Öl wird mit Hilfe der Mitteldrucksäulenchromatographie an Kieselgel 60 mit einem Laufmittelgemisch von *n*-Hexan/Essigsäureethylester 8/2 gereinigt.

DC: R_F-Wert = 0.29.– Ausbeute: 1.3 g (85 %), gelber Feststoff.– Schmp.: 73°C.– $[\alpha]_D^{20} = -93.0$ ($c = 2.94$, CHCl_3).– IR (NaCl, CCl₄): $\nu = 3360\text{--}3600\text{ cm}^{-1}$ (OH), 3080–2830 (=CH, CH, CH₂), 1700 (C=N), 1635 (C=C), 1225 (C–O).– ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.49\text{--}1.91$ (m, 9H, 4xcyclo-CH₂, OH), 4.42 (s, 1H, CHN), 6.88–6.94 (m, 1H, aromat.-H), 6.99–7.04 (m, 1H, aromat.-H), 7.23–7.48 (m, 7H, aromat.-H), 8.43 (s, 1H, N=CH).– ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 23.41$, 23.48, 36.49, 37.16 (4xcyclo-CH₂), 80.88 (CHN), 84.49 (C₃COH), 116.95, 118.72, 127.60, 128.27, 128.48, 131.59, 132.55 (aromat.-C), 139.76 (q.-aromat.-C), 161.02 (C_{aromat.}-OH), 165.82 (N=CH).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 296 (100) [MH⁺].–

C ₁₉ H ₂₁ NO ₂ (295.4):	Ber.	C 77.25	H 7.17	N 4.74
	Gef.	C 76.94	H 7.36	N 4.65

(R)-2-(1-Cyclohexa-1,4-dienyl-2-hydroxyethyliminomethyl)phenol (*R*)-**73e**

Synthese nach der AAV 21 mit 2.0 g (14.4 mmol) (*R*)-Dihydrophenylglycinol (*R*)-**70**, 10.1 g Na₂SO₄ und 1.76 g (14.4 mmol) Salicylaldehyd in 60 mL MeOH. Reaktionszeit: 4 h. Der braune Rückstand läßt sich aus Dichlormethan/*n*-Hexan umkristallisieren und man erhält das Produkt in Form beiger Nadeln.

Ausbeute: 2.5 g (71 %).– Schmp.: 92°C.– $[\alpha]_D^{20} = +166.5$ ($c = 1.79$, CHCl₃).– IR (NaCl, CCl₄): $\nu = 3280\text{--}3580$ cm⁻¹ (OH), 3090, 2930 (=CH, CH, CH₂), 1700 (C=N), 1625 (C=C), 1485 (Aromat), 1210 (C–O).– ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 2.68\text{--}2.81$ (m, 4H, 2xCHD-CH₂), 3.78-3.88 (m, 3H, CHN, CH₂O), 5.69-5.78 (m, 3H, CHD-CH), 6.86-6.99 (m, 2H, aromat.-H), 7.24-7.40 (m, 2H, aromat.-H), 8.39 (s, 1H, N=CH).– ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 26.17, 26.46$ (2xCHD-CH₂), 64.64 (CHN), 77.00 (CH₂O), 116.94-132.91 (aromat.-C und CHD-CH), 161.05 (C_{aromat.}-OH), 165.69 (N=CH).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 244 (100) [MH⁺].–

C ₁₅ H ₁₇ NO ₂ (243.3):	Ber.	C 74.05	H 7.04	N 5.76
	Gef.	C 73.99	H 6.94	N 5.54

(R)-2-*tert.*-Butyl-6-(1-cyclohexa-1,4-dienyl-2-hydroxyethyliminomethyl)phenol (*R*)-**73f**

Synthese nach der AAV 21 mit 1.85 g (13.26 mmol) (*R*)-Dihydrophenylglycinol (*R*)-**70**, 9.4 g Na₂SO₄ und 2.38 g (13.26 mmol) 3-*tert.*-Butyl-2-hydroxybenzaldehyd in 60 mL MeOH. Reaktionszeit: 64 h. Das resultierende gelbe Öl wird durch Mitteldrucksäulenchromatographie an Kieselgel 60 mit einem Laufmittelgemisch *n*-Hexan/Essigsäureethylester 9/1 gereinigt.

DC: R_F-Wert = 0.12.– Ausbeute: 1.84 g (46 %), gelbes Öl.– $[\alpha]_D^{20} = +131.1$ ($c = 1.75$, CHCl₃).– IR (NaCl): $\nu = 3300\text{--}3550$ cm⁻¹ (OH), 3070-2850 (=CH, CH₃, CH₂), 1680 (C=N), 1640 (C=C), 1480 (Aromat), 1210 (C–O).– ¹H-NMR[#] (CDCl₃): $\delta = 1.45$ (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.22 (s, 1H, OH), 2.67-2.85 (m, 4H, 2xCHD-CH₂), 3.76-3.94 (m, 3H, CHN, CH₂O), 5.68-5.76 (m, 3H, CHD-CH), 6.81-6.86, 7.11-7.17, 7.32-7.40 (m, 3H, aromat.-H), 8.37 (s, 1H, N=CH).– ¹³C-NMR[#] (CDCl₃): $\delta = 26.16, 26.47$ (2xCHD-CH₂), 29.29 (C(CH₃)₃), 34.73 (C(CH₃)₃), 64.64 (CHN), 77.10 (CH₂O), 117.93-137.31 (aromat.- und CHD-CH), 160.27 (C_{aromat.}-OH), 166.46 (N=CH).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 300 (100) [MH⁺].–

C ₁₉ H ₂₅ NO ₂ (299.4):	Ber.	C 76.21	H 8.42	N 4.68
	Gef.	C 76.11	H 8.26	N 4.47

(S)-2-(1-Hydroxymethyl-3-phenylpropyliminomethyl)phenol (*S*)-**73g**

Synthese nach der AAV 21 mit 2.0 g (12.1 mmol) (*S*)-Homophenylalaninol (*S*)-**71**, 8.5 g Na₂SO₄ und 1.48 g (12.1 mmol) Salicylaldehyd in 50 mL MeOH. Reaktionszeit: 5.5 h. Das zurückbleibende gelbe Öl erstarrt bei Raumtemperatur.

Ausbeute: 2.9 g (89 %), gelber Feststoff.– Schmp.: 50°C.– $[\alpha]_D^{20} = -131.6$ ($c = 2.06$, CHCl₃).–

IR (NaCl, CCl₄): $\nu = 3270\text{-}3590$ cm⁻¹ (OH), 3080-2890 (=CH, CH, CH₂), 1700 (C=N), 1630 (C=C), 1590, 1500 (Aromat), 1420 (CH₂), 1225 (C–O), 1050 (C–O).–

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.91\text{-}1.98$ (m, 2H, PhCH₂CH₂), 2.57-2.68 (m, 1H, PhCH₂CH₂), 2.68-2.80 (m, 1H, PhCH₂CH₂), 3.27-3.39 (m, 1H, CHN), 3.64-3.77 (m, 2H, CH₂O), 6.89-7.00 (m, 2H, arom.-H), 7.17-7.34 (m, 7H, arom.-H), 8.32 (s, 1H, N=CH).–

¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 32.20, 33.41$ (2C, PhCH₂CH₂), 65.97 (CHN), 70.93 (CH₂O), 117.12, 118.70, 126.04, 128.42, 128.47, 131.59, 132.54 (aromat.-C), 118.59, 141.24 (q.-aromat.-C), 161.42 (C_{aromat.}-OH), 166.05 (N=CH).– MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 270 (100) [MH⁺].–

C ₁₇ H ₁₉ NO ₂ (269.3):	Ber.	C 75.80	H 7.11	N 5.20
	Gef.	C 75.62	H 7.23	N 5.03

9.7 Katalytische enantioselektive Reduktion prochiraler Ketone mit Boran – Allgemeine Arbeitsvorschriften

Allgemeine Arbeitsvorschrift 22: Reduktion von Acetophenon, ω -Chloracetophenon und β -Chlorpropiophenon mit Boran-THF – Variation der Katalysatorkonzentration

Unter Argonatmosphäre werden 0.4 mmol (2 mol%) bzw. 2 mmol (10 mol%) Katalysator in 20 mL abs. THF gelöst und die klare Lösung mit einem Petrolether 40/60/N₂fl.-Kältebad auf –50°C abgekühlt. Nun werden innerhalb von 20 min. 20.4 bzw. 22 mL (20.4 bzw. 22 mmol) einer 1 M BH₃-THF-Komplexlösung zugetropft. Nach beendeter Zugabe läßt man das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmen und rührt weitere 30 min. bei dieser Temperatur. Nun werden über einen Zeitraum von 45 min. 2.4 g (20 mmol) frisch destilliertes Acetophenon [alternativ: 3.1 g (20 mmol) ω -Chloracetophenon bzw. 3.37 g (20 mmol) β -Chlorpropiophenon] gelöst in 20 mL abs. THF hinzugegeben und für 16 h bei Raumtemperatur (20-22°C) gerührt. Nun hydrolysiert man mit 50 mL 2N HCl und trennt die Phasen voneinander. Die wäßrige Phase wird dreimal mit jeweils 40 mL MTBE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen einmal mit 50 mL 2N NaOH und zweimal mit gesättigter NaCl-Lösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer vollständig abdestilliert. Bei der Reduktion von Acetophenon und ω -Chloracetophenon resultieren gelbe ölige Rückstände, die im

Membranpumpenvakuum fraktioniert destilliert werden. Die Produktalkohole werden danach als farblose Flüssigkeiten erhalten. Die optische Ausbeute eines jeweiligen Alkohols wird durch den Vergleich des experimentell ermittelten Drehwertes mit dem maximalen Literaturdrehwert bestimmt. Bei der Reduktion von β -Chlorpropiophenon wird ein farbloser Feststoff erhalten, der als Rohprodukt sowie nach einmaligem Umkristallisieren (*n*-Hexan) HPLC-analytisch vermessen wird. Die experimentellen und analytischen Daten der Reaktionen sind den Tabellen 15, 17 und 18 zu entnehmen.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 23: *Reduktion von Propiophenon, Butyrophenon bzw. Methyl-2-naphthylketon mit Boran-THF*

Unter Argonatmosphäre werden 2 mmol (10 mol%) Katalysator in 20 mL abs. THF gelöst und diese Lösung mit einem Petrolether 40/60/N₂fl.-Kältebad auf -50°C abgekühlt. Nun werden innerhalb von 10 min. 22 mL (22 mmol) einer 1 M BH₃-THF-Komplexlösung zugetropft. Nach beendeter Zugabe läßt man das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmen und rührt weitere 30 min. bei dieser Temperatur. Über einen Zeitraum von 30 min. werden bei $20-22^{\circ}\text{C}$ 2.68 g (20 mmol) frisch destilliertes Propiophenon [alternativ: 2.96 g (20 mmol) Butyrophenon bzw. 3.40 g (20 mmol) Methyl-2-naphthylketon] gelöst in 20 mL abs. THF hinzugegeben. Das Gemisch wird für 16 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 50 mL 2N HCl hydrolysiert. Die Phasen werden voneinander getrennt, die wäßrige Phase dreimal mit jeweils 40 mL MTBE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen einmal mit 50 mL 2N NaOH und zweimal mit gesättigter NaCl-Lösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer vollständig abdestilliert. Bei der Reduktion von Propiophenon und Butyrophenon resultieren gelbe ölige Rückstände, die im Membranpumpenvakuum fraktioniert destilliert werden. Der jeweilige Produktalkohol wird dadurch als farblose Flüssigkeit erhalten. Bei der Reduktion von Methyl-2-naphthylketon resultiert ein weißer Feststoff, dessen Schmelzpunkt mit dem Literaturwert übereinstimmt, so daß eine weitere Reinigung nicht mehr notwendig ist. Die optische Reinheit des 1-Phenylpropanols wird gaschromatographisch und die des 1-Phenyl-1-butanols sowie 1-(β -Naphthyl)ethanols über die Drehwinkel-Methode (analog der AAV 22) ermittelt. Die experimentellen und analytischen Daten der Reaktionen sind den Tabellen 19, 20 und 22 zu entnehmen.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 24: *Reduktion von Acetophenon bzw. ω -Chloracetophenon mit Boran-THF – Variation der Temperatur*

Unter Argonatmosphäre werden 2 mmol (10 mol%) Katalysator in 20 mL abs. THF gelöst und diese Lösung mit einem Petrolether 40/60/N₂fl.-Kältebad auf -50°C abgekühlt. Nun werden innerhalb von 10 min. 22 mL (22 mmol) einer 1 M BH₃-THF-Komplexlösung zugetropft. Nach beendeter Zugabe läßt man das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmen und rührt weitere 30 min. bei dieser Temperatur. Danach wird auf die entsprechende Reaktionstemperatur abgekühlt oder erwärmt und man läßt über einen Zeitraum von 30 min. 2.4 g (20 mmol) frisch destilliertes Acetophenon bzw. 3.1 g (20 mmol) ω -Chloracetophenon gelöst in 20 mL abs. THF hinzutropfen. Nach 15 min. wird eine Probe zur Kontrolle des Reaktionsverlaufes mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie (Laufmittelgemisch: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 7/3 für Acetophenon/1-Phenyl-1-ethanol und *n*-Hexan/Essigsäureethylester 9/1 für ω -Chloracetophenon/2-Chlor-1-phenylethanol) entnommen. Das Dünnschichtchromatogramm weist bereits nach dieser Zeit kein Keton mehr auf. Zur Vervollständigung der Reaktion wird noch 45 min. bei der jeweiligen Reaktionstemperatur gerührt und anschließend mit 50 mL 2N HCl bei 0°C hydrolysiert. Die Phasen werden voneinander getrennt, die wäßrige Phase dreimal mit jeweils 40 mL MTBE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen einmal mit 50 mL 2N NaOH und zweimal mit gesättigter NaCl-Lösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer vollständig abdestilliert. Bei der Reduktion von Acetophenon und ω -Chloracetophenon resultieren gelbe ölige Rückstände, die im Membranpumpenvakuum fraktioniert destilliert werden. Die Produktalkohole werden dadurch als farblose Flüssigkeiten erhalten. Die Bestimmung der Enantiomerenreinheit der Alkohole erfolgt gaschromatographisch. Die experimentellen und analytischen Daten der Reaktionen sind den Tabellen 19, 20, 22 und 23 zu entnehmen.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 25: *Reduktion von Acetophenon bzw. ω -Chloracetophenon mit Boran-THF in abs. Toluol als Lösungsmittel*

Unter Argonatmosphäre werden 1 mmol (10 mol%) Katalysator in 10 mL abs. Toluol gelöst und diese Lösung mit einem Petrolether 40/60/N₂fl.-Kältebad auf -50°C abgekühlt. Nun werden innerhalb von 10 min. 11 mL (11 mmol) einer 1 M BH₃-THF-Komplexlösung zugetropft. Nach beendeter Zugabe läßt man das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmen und rührt weitere 30 min. bei dieser Temperatur. Danach wird das Gemisch bis zum Sieden erhitzt (98°C) und man läßt über einen Zeitraum von 30 min. 1.2 g (10 mmol) frisch destilliertes Acetophenon bzw. 1.55 g (10 mmol) ω -Chloracetophenon gelöst in 10 mL abs. Toluol hinzutropfen (Reaktionstemperatur steigt auf 102°C an). Das Reaktionsgemisch wird weitere 24 h unter Rückfluß gerührt und anschließend

mit 25 mL 2N HCl bei 0°C hydrolysiert. Die Phasen werden voneinander getrennt, die wäßrige Phase dreimal mit jeweils 30 mL MTBE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen einmal mit 25 mL 2N NaOH und zweimal mit gesättigter NaCl-Lösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer vollständig abdestilliert. Bei der Reduktion von Acetophenon und ω -Chloracetophenon resultieren gelbe ölige Rückstände, die im Membranpumpenvakuum fraktioniert destilliert werden. Die Produktalkohole werden dadurch als farblose Flüssigkeiten erhalten. Die Bestimmung der Enantiomerenreinheit der Alkohole erfolgt gaschromatographisch. Die experimentellen und analytischen Daten der Reaktionen sind den Tabellen 20 und 23 zu entnehmen.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 26: *Reduktion von ω -Chloracetophenon mit Boran-THF – Variation der Katalysatorkonzentration und Temperatur*

Unter Argonatmosphäre werden a) 0.02 mmol (0.1 mol%), b) 0.04 mmol (0.2 mol%), c) 0.06 mmol (0.3 mol%), d) 0.1 mmol (0.5 mol%), e) 0.16 mmol (0.8 mol%), f) 0.2 mmol (1 mol%), g) 0.4 mmol (2 mol%), h) 2 mmol (10 mol%), i) 4 mmol (20 mol%) bzw. j) 8 mmol (40 mol%) Katalysator in 20 mL abs. THF gelöst und diese Lösung mit einem Petrolether 40/60/N₂fl.-Kältebad auf -50°C abgekühlt. Nun werden innerhalb von 10 min. a) 20.02 mL (20.02 mmol), b) 20.04 mL (20.04 mmol), c) 20.06 mL (20.06 mmol), d) 20.1 mL (20.1 mmol), e) 20.16 mL (20.16 mmol), f) 20.2 mL (20.2 mmol), g) 20.4 mL (20.4 mmol), h) 22 mL (22 mmol), i) 24 mL (24 mmol) bzw. j) 28 mL (28 mmol) einer 1 M BH₃-THF-Komplexlösung zugetropft. Nach beendeter Zugabe läßt man das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmen und rührt weitere 30 min. bei dieser Temperatur. Danach wird das Gemisch auf die entsprechende Reaktionstemperatur gebracht und man läßt über einen Zeitraum von 30 min. 3.1 g (20 mmol) ω -Chloracetophenon gelöst in 20 mL abs. THF hinzutropfen. Nach 15 und 30 min. wird eine Probe zur Kontrolle des Reaktionsverlaufes mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie (Laufmittelgemisch: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 9/1) entnommen. Bei der Verwendung von 1 bis 40 mol% Katalysator weist das Dünnschichtchromatogramm bereits nach maximal 15 min. kein Keton mehr auf. Bei Katalysatorkonzentrationen von 0.8 bis 0.1 mol% ist nach maximal 30 min. kein Edukt mehr dünnschichtchromatographisch zu erkennen. Zur Vervollständigung der Reaktion wird noch 45 min. bei der jeweiligen Reaktionstemperatur gerührt und anschließend mit 50 mL 2N HCl bei 0°C hydrolysiert. Die Phasen werden voneinander getrennt, die wäßrige Phase dreimal mit jeweils 40 mL MTBE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen einmal mit 50 mL 2N NaOH und zweimal mit gesättigter NaCl-Lösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer vollständig abdestilliert. Der resultierende gelbe ölige Rückstand wird im

Membranpumpenvakuum fraktioniert destilliert, wodurch das 2-Chlor-1-phenylethanol als farblose Flüssigkeit erhalten wird. Die Bestimmung der Enantiomerenreinheit erfolgt gaschromatographisch. Die experimentellen und analytischen Daten der Reaktionen sind den Tabellen 19, 21 und 22 zu entnehmen.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 27: *Reduktion von β -Chlorpropiophenon mit Boran-THF – Variation der Katalysatorkonzentration und Temperatur*

Unter Argonatmosphäre werden a) 0.2 mmol (1 mol%), b) 0.4 mmol (2 mol%) bzw. c) 2 mmol (10 mol%) Katalysator in 20 mL abs. THF gelöst und diese Lösung mit einem Petrolether 40/60/N₂fl.-Kältebad auf -50°C abgekühlt. Nun werden innerhalb von 10 min. a) 20.2 mL (20.2 mmol), b) 20.4 mL (20.4 mmol) bzw. c) 22 mL (22 mmol) einer 1 M BH₃-THF-Komplexlösung zuge tropft. Nach beendeter Zugabe läßt man das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmen und rührt weitere 30 min. bei dieser Temperatur. Danach wird das Gemisch auf die entsprechende Reaktionstemperatur gebracht und man läßt über einen Zeitraum von 30 min. 3.37 g (20 mmol) β -Chlorpropiophenon gelöst in 20 mL abs. THF hinzutropfen. Nach 15 min. wird eine Probe zur Kontrolle des Reaktionsverlaufes mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie (Laufmittelgemisch: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 6/4) entnommen. Das Dünnschichtchromatogramm weist bereits nach dieser Zeit kein Edukt mehr auf. Zur Vervollständigung der Reaktion wird noch 45 min. bei der jeweiligen Reaktionstemperatur gerührt und anschließend mit 50 mL 2N HCl bei 0°C hydrolysiert. Die Phasen werden voneinander getrennt, die wäßrige Phase dreimal mit jeweils 40 mL MTBE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen einmal mit 50 mL 2N NaOH und zweimal mit gesättigter NaCl-Lösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer vollständig abdestilliert. Es resultiert ein weißer Feststoff, der sowohl als Rohprodukt sowie nach einmaligem Umkristallisieren (*n*-Hexan) HPLC-analytisch vermessen wird. Die experimentellen und analytischen Daten der Reaktionen sind der Tabelle 24 zu entnehmen.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 28: *Reduktion von 2-Benzyloxy-5-(2-bromacetyl)benzoesäuremethylester mit Boran-THF – Variation der Katalysatorkonzentration und Temperatur*

Unter Argonatmosphäre werden 1 mmol (10 mol%) bzw. 5 mmol (50 mol%) Katalysator in 10 mL abs. THF gelöst und diese Lösung mit einem Petrolether 40/60/N₂fl.-Kältebad auf -50°C abgekühlt. Nun werden innerhalb von 10 min. 11 mL (11 mmol) bzw. 15 mL (15 mmol) einer 1 M BH₃-THF-Komplexlösung zugetropft. Nach beendeter Zugabe läßt man das Reaktionsgemisch auf

Raumtemperatur erwärmen und rührt weitere 30 min. bei dieser Temperatur. Danach wird das Gemisch auf die entsprechende Reaktionstemperatur gebracht und man läßt über einen Zeitraum von 30 min. 3.63 g (10 mmol) 2-Benzyloxy-5-(2-bromacetyl)benzoesäuremethylester gelöst in 10 mL abs. THF hinzutropfen. Nach 1 h wird eine Probe zur Kontrolle des Reaktionsverlaufes mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie (Laufmittelgemisch: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 6/4) entnommen. Das Dünnschichtchromatogramm weist nach dieser Zeit kein Keton mehr auf. Zur Vervollständigung der Reaktion wird noch 3 h bei der jeweiligen Reaktionstemperatur gerührt und anschließend mit 25 mL 2N HCl bei 0°C hydrolysiert. Die Phasen werden voneinander getrennt, die wäßrige Phase dreimal mit jeweils 30 mL MTBE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen einmal mit 25 mL 2N NaOH und zweimal mit gesättigter NaCl-Lösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer vollständig abdestilliert. Das resultierende Rohprodukt (Öl, das größtenteils bei RT kristallisiert) wird HPLC-analytisch vermessen. Die experimentellen und analytischen Daten der Reaktionen sind der Tabelle 25 zu entnehmen.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 29: *Reduktion von 1,N-Diphenyl-ethanimin mit Boran-THF in abs. Toluol als Lösungsmittel*

Unter Argonatmosphäre werden 5 mmol 1,N-Diphenyl-ethanimin und 0.5 mmol (10 mol%) Katalysator in 10 mL abs. Toluol gelöst und unter Rückfluß erhitzt. Innerhalb von 10 min. wird zu dieser Lösung über ein Septum 5.5 mL (5.5 mmol) einer 1M BH₃-THF-Komplexlösung in abs. THF injiziert. Die Reaktionstemperatur sinkt dabei von 111°C auf 89°C. Nach beendeter Zugabe läßt man das Reaktionsgemisch weitere 15 min. unter Rückfluß rühren, kühlt es anschließend auf RT ab und hydrolysiert mit 6 mL einer gesättigten NaHCO₃-Lösung. Die beiden Phasen werden voneinander getrennt und die wäßrige Phase dreimal mit je 20 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer vollständig abdestilliert. Das resultierende gelbliche Öl wird im Vakuum destilliert (Kugelrohr: 193°C/16 mbar), wodurch das farblose Phenyl(1-phenylethyl)amin erhalten wird. Die optische Reinheit des Amins wird durch Vergleich des experimentell ermittelten Drehwertes mit dem maximalen Literaturdrehwert bestimmt. Der Tabelle 26 sind die Resultate der Reaktionen zu entnehmen.

9.8 Katalytische enantioselektive Diethylzinkaddition an Benzaldehyd – Allgemeine Arbeitsvorschriften

Allgemeine Arbeitsvorschrift 30: *Addition von Diethylzink an Benzaldehyd unter Verwendung von 10 mol% der chiralen β -Aminoalkohole (R)-61b, (R)-67 und (R)-68*

Unter Argonatmosphäre werden 2 mmol Katalysator in 40 mL abs. Toluol gelöst und mit einem Kältebad (Petrolether 40/60/N₂fl.) auf –40 °C abgekühlt. Innerhalb von 5 min. werden 36.5 mL einer 1.1 M Lösung von Diethylzink in abs. Toluol (40 mmol) zugetropft, das Kältebad wird entfernt und man läßt auf Raumtemperatur erwärmen. Es wird weitere 30 min. bei dieser Temperatur gerührt, dann bringt man das Reaktionsgemisch auf die gewünschte Reaktionstemperatur und läßt innerhalb von 15 min. 2.12 g (20 mmol) frisch destilliertes Benzaldehyd gelöst in 40 mL abs. Toluol hinzutropfen, wobei sich das Reaktionsgemisch gelb färbt. Diese Färbung ist auf die Bildung eines Diethylzink-Katalysator-Aldehyd-Komplexes zurückzuführen. Anschließend läßt man für weitere 4 h bei der jeweiligen Reaktionstemperatur und dann 16 h bei Raumtemperatur rühren. Zur Aufarbeitung wird die Lösung bei 0 °C mit 50 mL 2N HCl hydrolysiert. Nach der Phasentrennung wird die wäßrige Phase dreimal mit jeweils 40 mL MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zur Abtrennung von Benzaldehyd als Bisulfit-Addukt dreimal mit je 40 mL 3.9 %iger Natriumhydrogensulfit-Lösung, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und abschließend über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Rotationsverdampfer abdestilliert und der gelbe ölige Rückstand im Membranpumpenvakuum fraktioniert destilliert. Man erhält das 1-Phenyl-1-propanol als farblose Flüssigkeit. Zur Ermittlung der optischen Ausbeute wird der Drehwert des 1-Phenyl-1-propanols gemessen und mit dem maximalen Literaturdrehwert verglichen. In der Tabelle 27 sind die Ergebnisse dieser Reaktionen aufgelistet.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 31: *Addition von Diethylzink an Benzaldehyd unter Verwendung von 10 mol% der lithiierten Katalysatoren Li-(R)-67 und Li-(R)-68*

Unter Argonatmosphäre wird eine Lösung von 2 mmol Katalysator in 40 mL abs. Toluol bereitet und mit einem Petrolether 40/60/N₂fl.-Kältebad auf –40 °C abgekühlt. Nun werden 1.27 mL (2 mmol) einer 1.6 M Lösung *n*-Butyllithium in abs. Hexan über ein Septum eingespritzt und 10 min. bei dieser Temperatur gerührt. Dann läßt man zu der klaren Lösung innerhalb von 5 min. 36.4 mL einer 1.1 M Lösung Diethylzink in abs. Toluol (40 mmol) zutropfen. Nach beendeter Zugabe läßt man das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmen und rührt weitere 30 min. bei dieser Temperatur. Nun wird die Lösung auf die gewünschte Reaktionstemperatur gebracht und innerhalb von

10 min. 2.12 g (20 mmol) frisch destilliertes Benzaldehyd, gelöst in 40 mL abs. Toluol, zuge-
tropft. Es wird für 4 h bei der jeweiligen Reaktionstemperatur und anschließend 16 h bei Raum-
temperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Lösung bei 0°C mit 50 mL 2N HCl hydrolysiert.
Nach der Phasentrennung wird die wäßrige Phase dreimal mit jeweils 40 mL MTBE extrahiert. Die
vereinigten organischen Phasen werden zur Abtrennung von Benzaldehyd als Bisulfit-Addukt drei-
mal mit je 40 mL 3.9 %iger Natriumhydrogensulfit-Lösung, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-
Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und abschließend über MgSO₄ getrock-
net. Das Lösungsmittel wird im Rotationsverdampfer abdestilliert und der gelbe ölige Rückstand im
Membranpumpenvakuum fraktioniert destilliert. Man erhält den Produktalkohol als farblose
Flüssigkeit. Die optische Reinheit des 1-Phenyl-1-propanols wird durch Vergleich des experimen-
tell ermittelten Drehwertes mit dem maximalen Literaturdrehwert bestimmt. Der Tabelle 27 sind die
Ergebnisse zu entnehmen.

9.9 Katalytische enantioselektive Addition von Trimethylsilyl- cyanid an Aldehyde unter Verwendung von chiralen SchiffBase-Titanisopropanolat-Komplexen

Allgemeine Arbeitsvorschrift 32:

In einem ausgeheizten 100 mL Dreihalskolben werden unter Argonatmosphäre 2.75 mmol
Schiffsche Base 73 in 12.5 mL absolutem Dichlormethan gelöst und 0.75 mL (2.5 mmol)
Titan(IV)-isopropylat bei Raumtemperatur zugegeben. Die Reaktionslösung wird 1 h bei dieser
Temperatur gerührt und anschließend mit Hilfe eines Kryostaten auf -30°C abgekühlt. Zu dieser
Lösung werden 0.89 g (8.4 mmol) bzw. 1.31 g (12.5 mmol) frisch destilliertes Benzaldehyd [alter-
nativ: 1.08 g (12.5 mmol) Pivalaldehyd] und 3.75 mL (28.1 mmol) Trimethylsilylcyanid getropft
und für weitere 40 h bei -30°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung in eine
Mischung von 1N HCl (150 mL) und Essigsäureethylester (700 mL) gegossen und 6 h bei Raum-
temperatur gerührt. Die Phasen werden voneinander getrennt und die wäßrige Phase dreimal mit
jeweils 200 mL Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden viermal
mit 200 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und zweimal mit 200 mL gesättigter
Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und
anschließend das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer abdestilliert. Die optische Ausbeute des
Cyanhydrins wird im Anschluß an eine Mitteldrucksäulenchromatographie mit Kieselgel 60 durch
Vergleich des experimentell ermittelten Drehwertes mit dem maximalen Literaturdrehwert ermittelt.

Laufmittel für:

- a) 2-Hydroxy-2-phenylacetonitril: *n*-Hexan/Essigsäureethyl-ester 8/2 (DC: R_F -Wert = 0.27),
 - b) 2-Hydroxy-2-phenylacetonitril: *n*-Hexan/Essigsäureethyl-ester 7/3 (DC: R_F -Wert = 0.47) und
 - c) 2-Hydroxy-3,3-dimethylbutanonitril: *n*-Hexan/Essigsäureethyl-ester 8/2 (DC: R_F -Wert = 0.59).
- Die Tabelle 28 enthält die Resultate der durchgeführten Reaktionen.

9.10 Bestimmung der Enantiomerenreinheit chiraler Alkohole und Amine über die ^{31}P -NMR-Spektroskopie unter Verwendung der CDAs (*all-R*)-**58** und (S_p^* ,5*S*)-**54a**

Allgemeine Arbeitsvorschrift 33:

Derivatisierung chiraler sekundärer Alkohole:

Zunächst wird eine Suspension von 0.08 g (3.36 mmol) NaH in 15 mL abs. THF hergestellt. Zu dieser Suspension werden bei Raumtemperatur 1.22 mmol des jeweiligen *sek.* Alkohols, gelöst in 5 mL abs. THF, getropft und anschließend 8 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur werden langsam 0.41 g (1.34 mmol) (*all-R*)-**58**, gelöst in 10 mL abs. THF, zuge-
tropft und für 2 h unter Rückfluß erhitzt. Die resultierende (meist gelbe) Suspension wird auf Raumtemperatur abgekühlt und 20.3 mL einer gesättigten NH_4Cl -Lösung zugegeben. Die nun nahezu klare gelbe Lösung wird dreimal mit Diethylether ausgeschüttelt und die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Rotationsverdampfer vollständig abdestilliert und das Rohprodukt ^{31}P -NMR-spektroskopisch vermessen. Die Resultate sind in der Tabelle 29 wiedergegeben.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 34:

Derivatisierung chiraler primärer Amine:

Unter Argonatmosphäre werden 1.5 mmol des jeweiligen CDA-Reagenzes [(S_p^* ,5*S*)-**54a** oder (*all-R*)-**58**] in 5 mL abs. THF gelöst und mit 2.25 mmol Triethylamin in 5 mL abs. THF sowie 1.5 mmol des jeweiligen chiralen Amins in 5 mL abs. THF versetzt. Es wird zunächst für 22 h bei Raumtemperatur und anschließend 22 h unter Rückfluß gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionslösung in $\text{Et}_2\text{O}/\text{H}_2\text{O}$ (30 mL/25 mL) gegossen. Die Phasen werden voneinander getrennt und die wäßrige Phase zweimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Rotationsverdampfer vollständig abdestilliert und das Rohprodukt ^{31}P -NMR-spektroskopisch vermessen. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 29 aufgeführt.

10 Anhang

Abkürzungen

abs.	: absolut	g	: Gramm
konz.	: konzentriert	min.	: Minute
mL	: Milliliter	mmol	: Millimol
mg	: Milligramm	mol	: Mol
h	: Stunde	RT	: Raumtemperatur
Schmp.	: Schmelzpunkt	Sdp.	: Siedepunkt
CHD	: Cyclohexa-1,4-dienyl-Rest	THF	: Tetrahydrofuran
AAV	: Allgemeine Arbeitsvorschrift	<i>dv</i>	: Diastereomerenverhältnis in [%]
<i>o</i> -An	: <i>ortho</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	MPLC	: Mitteldrucksäulenchromatographie
n. b.	: nicht bestimmt	AMPP	: Aminophosphine phosphinite
Hal.	: Halogenatom	CDA	: chiral derivatizing agent
<i>ee</i>	: enantiomeric excess in [%]	<i>op</i>	: optical purity in [%]
Z	: -CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	Boc	: -CO ₂ C(CH ₃) ₃
Kat.*	: chiraler Katalysator	1-Nap	: 1-Naphthyl-Rest
*	: ein Stern an einem Atom kennzeichnet ein stereogenes Zentrum	cyp	: Cyclopentyl-Rest (2-cyp-C ₆ H ₄ - = 2-Cyclopentylphenyl-Rest)
d	: Tage	Bzl	: Benzyl-Rest (-CH ₂ C ₆ H ₅)

Methoden zur Detektion der Stereoselektivität

Um das Ausmaß der Stereoselektivität einer Reaktion bewerten zu können, müssen die Produkte hinsichtlich ihrer Stereochemie geprüft werden. Hierfür stehen direkte und indirekte Methoden zur Verfügung.

Führt eine *enantioselektive Synthese* zu bereits bekannten Verbindungen, so ist durch die Bestimmung des Drehwinkels und Vergleich mit dem maximalen Literaturwert die Angabe des *op*-Wertes²¹⁰ möglich (Kap. 5.1.1.1.2, 5.2.1.1.2, 7.1.1 und 7.4). Die indirekte Bestimmung von *ee*-Werten²¹¹ optisch aktiver Alkohole und Amine gelingt über die Bildung von diastereomeren Estern oder Amidien und anschließender Analyse mit ¹H- und ¹³C-NMR-spektroskopischen oder chromatographischen (GC, HPLC, DC) Methoden^{117a,173,212}. Die Derivatisierung mit chiralen Isocyanaten²¹³ stellt ebenso wie die in neuerer Zeit verwendete Derivatisierung mit chiralen⁴³ oder

achiralen²¹⁴ Phosphorverbindungen und anschließender NMR-spektroskopischer Untersuchung der diastereomeren Produkte eine weitere Möglichkeit zur Bestimmung von *ee*-Werten dar (Kap. 7.5).

Besteht ein linearer Zusammenhang zwischen dem Drehwert und der Zusammensetzung des zu untersuchenden Enantiomergemisches, so sind der *op*- und *ee*-Wert identisch⁴⁶.

Die direkte Bestimmung von Enantiomerenüberschüssen kann entweder über chromatographische Methoden (HPLC, GC, DC) an chiralen stationären Phasen²¹⁵ (Kap. 7.1.2) oder durch NMR-spektroskopische Methoden unter Zuhilfenahme von shift-Reagenzien²¹⁶ geschehen.

$$op [\%] = \frac{[\alpha]_D^{20} \text{exp.}}{[\alpha]_D^{20} \text{max. Lit}} \times 100$$

$$ee [\%] = \frac{m^+(E) - m^-(E)}{m^+(E) + m^-(E)} \times 100$$

$[\alpha]_D^{20} \text{exp.} =$ experimentell bestimmter Drehwert
 $[\alpha]_D^{20} \text{max. Lit.} =$ maximaler Literaturdrehwert der optisch reinen Verbindung

m^+ bzw. m^- : Masse des Überschuß- bzw. des Unterschüßenantiomers

Die Bestimmung des **Diastereomerenverhältnisses** (*dv* [%]) einer *diastereoselektiven Synthese* erfolgt häufig über die Integralintensitäten in den ¹H-NMR-Spektren (Toleranz < +/- 5%) des Rohproduktes bzw. der gereinigten Verbindung, da Diastereomere zu anisochronen Resonanzen führen. In dieser Arbeit wurden zum Teil auch die Integralintensitäten aus ³¹P-NMR-Spektren zur Bestimmung des *dv*-Wertes verwendet.

$$dv = \frac{I_{D1}}{I_{D2}}$$

I_{D1}, I_{D2} : Integralintensitäten charakteristischer Signale der Diastereomeren bestimmt aus dem ¹H- respektive ³¹P-NMR-Spektrum

Bestimmung der Enantiomerenreinheit durch HPLC und GC

HPLC-Messung:

Die HPLC-Messungen wurden mit Hilfe einer Lichrograph[®]-Anlage der Firmen Hitachi und Merck durchgeführt. Es wurden die Gradienten-Pumpe L-6200, der Säulen-Thermostat T-6300 mit

Injektionssystem Rheodyne Model 7125, der UV/VIS-Detektor L-4200, der Integrator D-2520 und die analytische Säule CHIRALPAK AS[®] der Firma Daicell verwendet. Als stationäre Phase diente dabei mit einem chiralen Amylose-carbamat beschichtetes Kieselgel. Als Laufmittelsystem wurde bei der Analyse des 3-Chlor-1-phenylpropanols *n*-Hexan:*iso*-Propanol 98:2 (v:v) und bei der Analyse des 2-Benzyloxy-5-(2-brom-1-hydroxyethyl)benzoesäuremethylesters *n*-Hexan:*iso*-Propanol 80:20 (v:v) in HPLC-Reinheit verwendet. Die Chromatogramme wurden bei 30°C Säulentemperatur, 0.5 mL pro Minute Flußgeschwindigkeit und 254 nm Detektorwellenlänge aufgenommen. Die Säule wurde pro Messung mit 20-50 nmol Substanzmenge, gelöst in 20 µL Laufmittel, beschickt.

Die Racemate der beiden zu messenden Verbindungen wurden in dieser Arbeit mit dem achiralen Katalysator **74** erhalten. Mit Hilfe dieser Racemate wurde zunächst die Retentionszeit der beiden Enantiomere ermittelt und die Trennung durch Variation von Durchflußgeschwindigkeit und Laufmittelpolarität optimiert (optimale Bedingungen wie oben erwähnt). Die gemessenen Retentionszeiten der Enantiomere werden nicht direkt angegeben, sondern in Kapazitätsfaktoren (k'_1 , k'_2) umgerechnet, um geräteunabhängige Daten zu erhalten. Die Kapazitätsfaktoren ergeben sich aus der Differenz von gemessener Retentionszeit einer Fraktion und der Retentionszeit der Laufmittelfront.

Kapazitätsfaktoren:

für (*S*)- und (*R*)-3-Chlor-1-phenylpropanol:

$$k'_1 = 19.9 \text{ (} R \text{)} \text{ und } k'_2 = 21.8 \text{ (} S \text{)}.$$

für (*S*)- und (*R*)-2-Benzyloxy-5-(2-brom-1-hydroxyethyl)benzoesäuremethylester:

$$k'_1 = 12.2 \text{ (} S \text{)} \text{ und } k'_2 = 13.4 \text{ (} R \text{)}.$$

Jede Verbindung wurde mehrmals vermessen, um die Reproduzierbarkeit der Retentionszeiten und des Enantiomerenverhältnisses zu sichern. Die Zuordnung der beiden Peaks zum (*R*)- und (*S*)-Enantiomer erfolgte mit Hilfe der Polarimetrie. Der (*S*)-2-Benzyloxy-5-(2-brom-1-hydroxyethyl)benzoesäuremethylester weist bei einer Enantiomerenreinheit von mindestens 94% *ee* einen Drehwinkel von $[\alpha]_D^{25} = +25.2$ ($c = 4.0$, CH_2Cl_2)¹⁴⁷ auf. Der maximale Literaturdrehwert für (*S*)-3-Chlor-1-phenylpropanol in >99% *ee* ist $[\alpha]_D^{20} = -24.1$ ($c = 1.12$, CHCl_3)^{142c}. Die mit Hilfe der HPLC-Messung ermittelten *ee*-Werte wurden zusätzlich durch parallele Messung der Drehwinkel der resultierenden aromatischen Produktalkohole gestützt.

GC-Messung:

Die gaschromatographische Bestimmung der Enantiomerenreinheit von 1-Phenylethanol, 1-Phenylpropanol und 2-Chlor-1-phenylethanol erfolgte mit einem Shimadzu-Instrument (GC-15A). Als

chirale Säule diente eine 25 m lange SGE Cydex-B-Säule (Säulenstärke: 0.25 mm, Filmdicke: 0.25 μm). Zur Detektion wurde ein FID verwendet. Als Trägergas diente Stickstoff (Split-Verhältnis: 1:30) und als Lösungsmittel *n*-Hexan.

Temperaturprogramme für:

(<i>R</i>)- und (<i>S</i>)-1-Phenylethanol:	100°C $\xrightarrow{5^\circ\text{C}/\text{min.}}$ 140°C (5 min.)
Retentionszeiten:	8.0 min. (<i>R</i>) und 8.2 min. (<i>S</i>)
(<i>R</i>)- und (<i>S</i>)-1-Phenylpropanol:	100°C $\xrightarrow{4^\circ\text{C}/\text{min.}}$ 125°C (10 min.)
Retentionszeiten:	13.1 min. (<i>R</i>) und 13.5 min. (<i>S</i>)
(<i>R</i>)- und (<i>S</i>)-2-Chlor-1-phenylethanol:	120°C $\xrightarrow{5^\circ\text{C}/\text{min.}}$ 150°C (10 min.)
Retentionszeiten:	12.3 min. (<i>S</i>) und 12.6 min. (<i>R</i>)

Die Zuordnung der Peaks, d. h. welcher dem (*S*)- und welcher dem (*R*)-Enantiomer entspricht, erfolgte unter Zuhilfenahme der Polarimetrie. Das (*R*)-1-Phenyl-1-ethanol besitzt einen Drehwinkel von $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +43.1$ ($c=7.19$, Cyclopentan)¹²⁶, (*R*)-2-Chlor-1-phenylethanol von $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -48.1$ ($c = 1.73$, Cyclohexan)¹³⁰ und (*S*)-1-Phenyl-1-propanol mit 98% *ee* von $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -47.6$ ($c = 6.11$, CHCl_3)¹⁶³.

Die IR-, ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren sowie die Brechungsindices der resultierenden chiralen sekundären Alkohole stimmen mit den Literaturdaten überein.

11 Literaturverzeichnis und Anmerkungen

1. (a) R. A. Hegstrom, D. K. Kondepudi, *Spektrum der Wissenschaft* **1990**, 3, 56-67. (b) W. A. Bonner, *Top. Stereochem.* **1988**, 18, 1-96. (c) S. Mason, *Chem. Soc. Rev.* **1988**, 17, 347-359. (d) L. Pasteur, *C. R. Acad. Sci* **1848**, 26, 535. (e) L. Pasteur, *Ann. Chim. et Phys.* **1848**, 24, 442. (f) L. Pasteur, *C. R. Acad. Sci* **1853**, 37, 162. (g) L. Pasteur, *C. R. Acad. Sci* **1858**, 46, 615. (h) K. Roth, S. Hoefl-Schleeh, *Chem. Unserer Zeit* **1995**, 29, 338-344.
2. J. A. Le Bel, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1874**, 22, 337.
3. (a) A. N. Collins, G. N. Shelchake, J. Crosby (Hrsg.), *Chirality in Industry: The Commercial Manufacture and Application of Optically Active Compounds*, J. Wiley & Sons, Chichester **1992**. (b) R. Crossley, *Tetrahedron* **1992**, 48, 8155-8178. (c) J. Crosby, *Tetrahedron* **1991**, 47, 4789-4846. (d) A. Gautier, C. Vail, C. Morel, M. Lander, F. Näf, *Helv. Chim. Acta* **1987**, 70, 2039-2044. (e) G. F. Russel, J. I. Hills, *Science* **1971**, 172, 1043-1044. (f) B. Holmstedt in H. Frank, B. Holmstedt, B. Testa (Hrsg.): *Chirality and Biological Activity*, Liss, New York, **1990**, S. 1-14.
4. I. W. Wainer, D. E. Drayer (Hrsg.), *Drug Stereochemistry*, Dekker, New York **1988**.
5. G. Blaschke, M. Kraft, K. Fikentscherf, F. Köhler, *Arzneim.-Forsch.* **1979**, 29, 1640-1642.
6. C. J. de Ranter, in "X-ray crystallography and drug action", (Eds A. S. Horn & C. J. de Ranter), Oxford: Clarendon Press, **1984**, 3-4.
7. B. Knoche, G. Blaschke, *J. Chromatogr.*, **1993**, 244, 244-255.
8. J. Caldwell, *Chem. & Ind.* **1995**, 176-179.
9. A. J. Hutt, J. Caldwell, *Clin. Pharmacokin.* **1984**, 9, 371-373.
10. K. Brune, G. Geisslinger, S. Menzel-Soglowek, *J. Clin. Pharmacol.* **1992**, 32, 944-952.
11. A. J. Hutt, J. Caldwell, *J. Pharm. Pharmacol.* **1983**, 35, 693-704.
12. H.-J. Federsel, *Chem. Unserer Zeit* **1993**, 27, 78-87.
13. (a) R. A. Sheldon in M. Simonyi (Hrsg.), *Problems and Wonders of Chiral Molecules*, Akademiai Kiado, Budapest **1990**. (b) E. J. Ariens, *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **1984**, 26, 663.
14. E. Schröder, C. Rufer, R. Schmiechen, *Pharmazeutische Chemie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, **1982**, S. 24-48.
15. (a) J. Martens, R. Bhushan, *J. Pharm. Biomed. Anal.* **1990**, 8, 259-269. (b) A. Kleemann, J. Engel, *Pharmazeutische Wirkstoffe*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1982**, Einleitung. (c) H. J. Roth, A. Kleemann, *Pharmazeutische Chemie I, Arzneimittelsynthese*,

- Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1982**, S. XVII. (d) T. Laird, *Chem. & Ind.* **1989**, 366-367.
16. H. G. Hauthal, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1995**, 43, 1321.
 17. M. Burke, *Chem. & Ind.* **1994**, 10-11.
 18. Der Begriff "chirale Ökonomie" ist fragwürdig, wird jedoch in der Literatur gebraucht und geht auf folgende Arbeiten zurück: (a) A. Fischli, *Chimia* **1976**, 30, 4-9. (b) A. Fischli, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1977**, 25, 390-394.
 19. E. J. Ariens, J. J. S. van Rensen, W. Welling (Hrsg.), *Stereoselectivity of Pesticides*, Vol. 1, Elsevier Science Publisher B. V., **1988**.
 20. D. Seebach, E. Hungerbühler, *Synthesis of Enantomerically Pure Compounds (EPC-Syntheses)*, in R. Scheffold (Hrsg.), *Modern Synthetic Methods 1980*, Salle & Sauerländer Verlag, Frankfurt, Aarau, **1980**, S. 94.
 21. (a) J. Jacques, A. Collet, S. H. Wilen, in *"Enantiomers, Racemates and Resolution"* J. Wiley and sons, Ed. New York, NY **1981**. (b) W. Theilacker in E. Müller (Hrsg.) *Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie*, Bd. IV/2, S. 505-538., G. Thieme Verlag, Stuttgart **1955**.
 22. Obwohl ein Pool kaum chiral ist, wird diese Formulierung in der Literatur häufig gebraucht: (a) H. U. Blaser, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 935-952. (b) K. Drauz, A. Kleemann, J. Martens, P. Scherberich, F. Effenberger, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 3494-3498. (c) S. Hanessian, D. Delorme, P. C. Tyler, G. Demailly, Y. Chapleur, Carbohydrates as "Chiral Templates" in Organic Synthesis – Target: Boromycin, in *Current Trends in Organic Synthesis* (Hrsg.: H. Nazaki), Pergamon Press, Oxford, New York, **1993**. (d) G. M. Coppola, H. F. Schuster, *Asymmetric Synthesis - Construction of Chiral Molecules Using Amino Acids*, J. Wiley & Sons, New York, **1991**.
 23. Auch wenn eine Synthese selbst zwar nicht *asymmetrisch* sein kann, so hat sich dennoch dieser historisch gewachsene Terminus etabliert: (a) W. Marckwald, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1904**, 37, 1368-1370. (b) W. Marckwald, *Ber. dtsh. Chem. Ges.* **1904**, 37, 349-354. (c) J. D. Morrison, H. S. Mosher, *Asymmetric Organic Reactions*, Prentice Hall, Englewood Cliffs, New Jersey, **1971**. (d) Y. Izumi, *Angew. Chem.* **1971**, 83, 956-966; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, 10, 871-880. (e) J. W. ApSimon, R. P. Seguin, *Tetrahedron* **1979**, 35, 2797-2842. (f) J. W. ApSimon, R. P. Seguin, *Tetrahedron* **1986**, 42, 5157-5254. (g) J. D. Morrison (Hrsg.), *Asymmetric Synthesis*, Bd. 1-5, Academic Press, New York, London **1983-1985**. (h) D. Enders, R. W. Hoffmann, *Chem. Unserer Zeit* **1985**, 19, 177-190. (i) M. Nogrady, *Stereoselective Synthesis*, VCH-Verlagsgesellschaft, Weinheim, **1987**. (j) W. Bartmann, K. B. Sharpless. *Stereochemistry of Organic*

- and Bioorganic Transformations*, VCH-Verlagsgesellschaft, Weinheim, 1987. (k) E. Winterfeldt, *Prinzipien und Methoden der stereoselektiven Synthese*, Fried. Vieweg und Sohn Verlags GmbH, Braunschweig, Wiesbaden, **1988**. (l) H. B. Kagan, J. C. Fiaud, *Top. Stereochem.* **1988**, *18*, 249-330. (m) H. Brunner, *Top. Stereochem.* **1988**, *18*, 129-247. (n) H. Brunner, *Synthesis* **1988** 645-654. (o) S. L. Blystone, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1663-1679. (p) D. Valentine, J. W. Scott, *Synthesis* **1978**, 329-356. (q) H. B. Kagan, J. C. Fiaud, *Top. Stereochem.* **1978**, *10*, 175-285. (r) Houben-Weyl, *Methods of Organic Chemistry, Workbench Edition E21, Stereoselective Synthesis* (Hrsg.: G. Helmchen, R. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schaumann), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1996**.
24. (a) R. Noyori, M. Kitamura in R. Scheffold (Hrsg.) *Modern Synthetic Methods*, Springer, Berlin, **1989**, S. 115-198. (b) R. Noyori, *Chem. Soc. Rev.* **1989**, *18*, 187-208. (c) K. Tomioka, *Synthesis* **1990**, 541-549. (d) T. Mukaiyama, M. Asami, *Top. Curr. Chem.* **1985**, *127*, 133-167.
25. (a) G. Zassinovich, G. Mestroni, S. Gladiali, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1051-1069. (b) H. U. Blaser, M. Müller in M. Guisnet et al. (Hrsg.) *Heterogeneous Catalysis and Fine Chemicals II*, Elsevier Science Publishers B. V., Amsterdam, **1991**, 73-92. (c) H. U. Blaser, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 843-866. (d) R. Selke, C. Facklam, H. Foken, D. Heller, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 369-382.
26. (a) J. Martens, *Top. Curr. Chem.* **1984**, *125*, 165-246. (b) M. T. Reetz, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1559-1778; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1531-1546. (c) T. Mukaiyama, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 4111-4119. (d) K. Drauz, A. Kleemann, J. Martens, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 590-613; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 584-567.
27. (a) J. Martens, *Chem. Ztg.* **1986**, *110*, 169-183. (b) D. Enders, H. Eichenhauer, *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 2933-2960. (c) M. Asami, H. Ohno, S. Kobayashi, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1978**, *51*, 1869-1873. (d) S. Terashima, S. Jew, K. Koga, *Chem. Lett.* **1977**, 1109-1112.
28. (a) V. Teetz, R. Geiger, H. Gaul, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4479-4482. (b) H. Metzger, R. Maier, C. Sitter, H. O. Stern, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* **1984**, *34 (II)*, 1402. (c) H. H. Donaubauer, D. Mayer, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* **1988**, *38 (I)*, 14-20. (d) R. Henning, U. Lerch, H. Urbach, *Synthesis* **1989**, 265-268. (e) H. Urbach, R. Henning, *Heterocycles* **1989**, *28*, 957-965.
29. Alle in dieser Arbeit verwendeten Abkürzungen sind im Anhang (Kapitel 10) erläutert.
30. Die Namen der in dieser Arbeit beschriebenen Verbindungen wurden überwiegend unter Zuhilfenahme des Nomenklaturprogramms *Autonom 1.0* (Beilstein Institut, Automatic

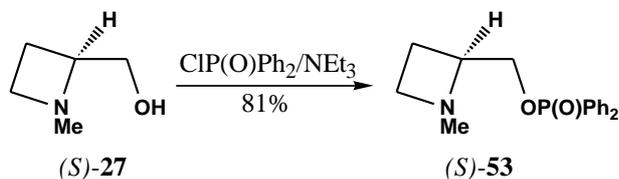
- Nomenclature, Springer Verlag, Heidelberg 1990/91) erstellt. In der Literatur findet man neben den hier verwendeten Namen noch andere Bezeichnungen, wie z. B. für die Verbindung **15** 2-Phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-on oder 2-Oxo-2-phenyl-1,3,2-oxazaphospholan und dementsprechend für das am P-Atom S-substituierte Derivat Namen wie 2-Phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-thion (hier verwendet), 2-Phenyl-2-thiono-1,3,2-oxazaphospholan oder 2-Phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-sulfid.
31. S. Jugé, J. P. Genet, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2783-2786 und dort zitierte Patente.
 32. O. Chiodi, F. Fotiadu, M. Sylvestre, G. Buono, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 39-42.
 33. (a) R. S. Cahn, C. Ingold, V. Prelog, *Angew. Chem.* **1966**, *78*, 413-447. (b) V. Prelog, G. Helmchen, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 614-631. (c) Atlas of Stereochemistry, W. Klyne, J. Buckingham, Chapman and Hall Ltd. London **1974**, Second Edition Volume 1, 227-236.
 34. (a) J. Ferekh, J.-F. Brazier, A. Munoz, R. Wolf, *C. R. Acad. Sci., Ser.* **1970**, *C 270*, 865-868. (b) C. R. Hall, Th. D. Inch, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1979**, 1104-1111. (c) D. B. Cooper, C. R. Hall, J. M. Harrison, Th. D. Inch, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1977**, 1969-1980. (d) J. Nielsen, O. Dahl, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1984**, 553-558. (e) P. Cros, G. Buono, *New J. Chem.* **1987**, *11*, 573-579.
 35. (a) C. R. Hall, Th. D. Inch, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 3645-3649. (b) J. V. Carey, M. D. Barker, J. M. Brown, M. J. H. Russell, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1993**, 831-839. (c) V. Sum, T. P. Kee, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1993**, 2701-2711. (d) V. Sum, C. A. Baird, T. P. Kee, M. Thornton-Pett, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1994**, 3183-3200.
 36. J. V. Carey, M. D. Barker, J. M. Brown, M. J. H. Russell, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1993**, 831-839.
 37. W. J. Richter, *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 2328-2336.
 38. Die Definition des *dv*-Wertes ist im Anhang (Kapitel 10) dieser Arbeit aufgeführt.
 39. (a) V. Peper, K. Stingl, H. Thümler, W. Saack, D. Haase, S. Pohl, S. Jugé, J. Martens, *Liebigs Ann.* **1995**, 2123-2131. (b) K. Stingl, *Dissertation*, Universität Oldenburg, **1994**.
 40. J. M. Brown, J. V. Carey, M. J. H. Russell, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4877-4886.
 41. (a) S. Jugé, M. Stephan, J. A. Laffitte, J. P. Genet, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6357-6360. (b) J.-M. Brunel, O. Pardigon, B. Faure, G. Buono, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 287-288.
 42. A. Alexakis, S. Mutti, P. Mangeney, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1224-1237.
 43. (a) A. Alexakis, S. Mutti, J. F. Normant, P. Mangeney, *Tetrahedron Asymmetry* **1990**, *1*, 437-440.

44. (a) R. Burgada, *Ann. Chim.* **1966**, *1*, 15-35. (b) T. Mukaiyama, Y. Kodaira, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1966**, *39*, 1297-1301. (c) R. Burgada, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1971**, *38*, 136-143.
45. (a) L. Horner, H. Siegel, H. Büthe, *Angew. Chem.*, **1968**, *7*, 1034-1035. (b) W. S. Knowles, M. J. Sabacky, *Chem. Commun.* **1968**, 1445-1446. (c) W. S. Knowles, M. J. Sabacky, B. D. Vineyard, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 10-11. (d) Übersichtsarbeit: J. D. Morrison, W. F. Masler, M. K. Neuberger, *Adv. Catal.* **1976**, *25*, 81-124. (e) B. D. Vineyard, W. S. Knowles, M. J. Sabacky, G. L. Bachmann, D. J. Weinkauff, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5946-5952.
46. V. Peper, *Diplomarbeit*, Universität Oldenburg, **1994**.
47. M. R. Marre, J. F. Brazier, R. Wolf, A. Kläbe, *Phosphorus Sulfur* **1981**, *11*, 87.
48. (a) J. A. Osborn, F. H. Jardine, J. F. Young, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc. (A)* **1966**, 1711-1732. (b) J. F. Young, J. A. Osborn, F. H. Jardine, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1965**, 131-132. (c) P. S. Hallman, D. Evans, J. A. Osborn, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1967**, 305-306. (d) M. C. Baird, D. N. Lawson, J. T. Mague, J. A. Osborn, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1966**, 129-130.
49. (a) W. S. Knowles, M. J. Sabacky, B. D. Vineyard, D. J. Weinkauff, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2567-2568.
50. H. B. Kagan, T. Dang, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6429-6433.
51. K. Achiwa, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 8265-8266.
52. (a) W. Bergstein, A. Kleemann, J. Martens, *Synthesis* **1981**, 76-78. (b) T. Hayashi, M. Konishi, M. Fukushima, K. Kanehira, T. Hioki, M. Kumada, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2195-2202. (c) K. Tani, E. Tanigawa, Y. Tatsuno, S. Otsuka, *J. Organomet. Chem.* **1985**, *279*, 87-101. (d) K. Tani, K. Suwa, E. Tanigawa, T. Ise, T. Yamagata, Y. Tatsuno, S. Otsuka, *J. Organomet. Chem.* **1989**, *370*, 203-221. (e) G. Zassinovich, G. Mestroni, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1051-1069. (f) J.-P. Genet, V. Ratovelomanana-Vidal, C. Pinel, *Synlett* **1993**, 478-4480. (g) S. Gladiali, J. C. Bayón, C. Claver, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1453-1474. (h) J. Holz, A. Börner, A. Klees, S. Borns, S. Trinkhaus, R. Selke, D. Heller, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1973-1988. (i) H. B. Kagan, P. Diter, A. Gref, D. Guillaneux, A. Masson-Szymczak, F. Rebière, O. Samuel, S. Taudien, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 29-36.
53. (a) G. Pracejus, H. Pracejus, *DDR-Patent WP C 07 F/240486*, **1982**. (b) G. Pracejus, H. Pracejus, *J. Mol. Catal.* **1984**, 227-230.
54. E. Cesarotti, A. Chiesa, G. D'Alfonso, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2995-2996.

55. (a) M. Petit, A. Mortreux, F. Petit, G. Buono, G. Peiffer, *Nouveau J. Chimie* **1983**, *7*, 593-596. (b) G. Buono, C. Siv, G. Peiffer, C. Triantaphylides, P. Denis, A. Mortreux, F. Petit, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1781-1782. (c) A. Karim, A. Mortreux, F. Petit, *J. Organomet. Chem.* **1986**, *317*, 93-104. (d) Übersichtsarbeit: A. Mortreux, F. Petit, G. Buono, G. Peiffer, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1987**, *4*, 631-639. Sowie darin zitierte Veröffentlichungen. (e) C. Hatat, A. Karim, N. Kokel, A. Mortreux, F. Petit, *New J. Chem.* **1990**, *14*, 141-152. (f) I. Suisse, H. Bricout, A. Mortreux, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 413-416. (g) A. Roucoux, M. Devocelle, J.-F. Carpentier, F. Agbossou, A. Mortreux, *Synlett* **1995**, 358-360. (h) O. Pardigon, A. Tenaglia, G. Buono, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1868-1871. (i) H. W. Krause, U. Schmidt, S. Taudien, B. Costisella, M. Michalik, *J. Mol. Catal.* **1995**, *104*, 147-157. (j) C. Döbler, U. Schmidt, H. W. Krause, H.-J. Kreuzfeld, M. Michalik, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 385-388. (k) F. Hapiot, F. Agbossou, A. Mortreux, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 11-14. (l) S. Naïli, J.-F. Carpentier, F. Agbossou, A. Mortreux, *Organometallics* **1995**, *14*, 401-406. (m) F. Agbossou, J.-F. Carpentier, C. Hatat, N. Kokel, A. Mortreux, *Organometallics* **1995**, *14*, 2480-2489. (n) J.-F. Carpentier, F. Agbossou, A. Mortreux, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 39-42. (o) R. Schmid, *Chimia* **1996**, *50*, 110-113.
56. Da das Ziel der Kapitel 5.1 und 5.2 die Synthese chiraler Precursor für optisch aktive Phosphine ist, wurden diese beiden Punkte der Übersichtlichkeit willen unter dem Abschnitt **Synthese optisch aktiver Phosphor(V)-Verbindungen** behandelt, obwohl es sich in dem Kap. 5.1 zunächst um Phosphorverbindungen der formalen Oxidationsstufe +3 handelt, die zu dem gesetzten Ziel führen. Erst ab dem Kap. 5.2 werden neu synthetisierte P(V)-Verbindungen vorgestellt.
57. (a) H. Brunner, W. Pieronzyk, B. Schöhammer, K. Streng, I. Bernal, J. Korp, *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 1137-1149.
58. J. Meisenheimer, L. Lichtenstadt, *Chem. Ber.* **1911**, *44*, 356-359.
59. (a) L. Horner, A. Mentrup, *Liebigs Ann. Chem.* **1961**, *646*, 65-77. (b) L. Horner, H. Winkler, A. Rapp, A. Mentrup, H. Hoffmann, P. Beck, *Tetrahedron Lett.* **1961**, 161-166.
60. K. Naumann, G. Zon, K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 7012-7023.
61. J. Omelanczuk, W. Perlikowska, M. Mikołajczyk, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 24-25.
62. (a) T. Imamoto, T. Oshiki, T. Onozawa, T. Kusumoto, K. Sato, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5245-5252. (b) T. Imamoto, *Pure Appl. Chem.* **1993**, *65*, 655-660.
63. (a) S. Jugé, M. Stephan, S. Achi, J. P. Genet, *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **1990**, *49/50*, 267-270.

64. (a) T. Oshiki, T. Imamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 3719-3721. (b) T. Imamoto, T. Oshiki, T. Onozawa, M. Matsuo, T. Hikosaka, M. Yanagawa, *Heteroatom Chem.* **1992**, *3*, 563-575.
65. J.-M. Brunel, G. Buono, *Synlett* **1996**, 177-178.
66. H. Schmidtbauer, *J. Organomet. Chem.* **1980**, *200*, 287-306.
67. M. J. S. Dewar, E. G. Zoebisch, E. F. Healy, J. J. P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3902-3909.
68. Die semiempirischen Rechnungen ergeben die folgenden absoluten und relativen Energien:
Absolute Energie: (*R_P,4S*)-**24b**: -162.6 kJ/mol und (*S_P,4S*)-**24b**: -167.9 kJ/mol
Relative Energie: (*R_P,4S*)-**24b**: 0.0 kJ/mol und (*S_P,4S*)-**24b**: -5.3 kJ/mol
69. (a) S. Jugé, M. Stephan, J. P. Genet, *Acta Cryst.* **1990**, *C46*, 1869-1872. (b) S. Jugé, M. Stephan, R. Merdès, J. P. Genet, S. Halut-Desportes, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 531-533.
70. S. Jugé, S. Achi, J. P. Genet, *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **1990**, *49/50*, 267-270.
71. (a) O. Korpiun, R. A. Lewis, J. Chickos, K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4842-4846. (b) R. A. Lewis, K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 7009-7012.
72. (a) L. Horner, B. Schlotthauer, *Phosphorus Sulfur* **1978**, *4*, 155. (b) M. Segi, Y. Nakamura, T. Nakajima, S. Suga, *Chem. Lett.* **1983**, 913-916. (c) T. Kato, K. Kobayashi, S. Masuda, M. Segi, T. Nakajima, S. Suga, *Chem. Lett.* **1987**, 1915-1918. (d) R. Bodalski, E. Rutkowska-Owa, K. M. Pietrusiewicz, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2353-2355. (e) K. M. Pietrusiewicz, M. Zablocka, J. Monkiewicz, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1522-1526. (f) K. M. Pietrusiewicz, M. Zablocka, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 477-480. (g) K. M. Pietrusiewicz, M. Zablocka, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 937-940. (h) K. M. Pietrusiewicz, M. Zablocka, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1987-1990. (i) C. R. Johnson, T. Imamoto, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2170-2174 und dort zitierte Literatur. (j) T. Imamoto, K. Sato, C. R. Johnson, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 783-786.
73. (a) D. B. Cooper, T. D. Inch, G. J. Lewis, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1974**, 1043. (b) T. Koizumi, R. Yanada, H. Takagi, H. Hirai, E. Yoshii, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 571-572. (c) T. Koizumi, R. Yanada, H. Takagi, H. Hirai, E. Yoshii, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 477-480.
74. E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551-5553.75.
T. A. Crabb, R. F. Newton, D. Jackson, *Chem. Rev.* **1971**, *71*, 109-126.
75. T. A. Crabb, R. F. Newton, D. Jackson, *Chem. Rev.* **1971**, *71*, 109-126.
76. (a) D. B. Cooper, J. M. Harrison, T. D. Inch, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 2697-2700. (b) J. Devillers, M. Cornus, J. Navech, *Org. Magn. Reson.* **1974**, *6*, 211-220.

77. Im Zuge dieser Arbeit wurde durch Umsetzung des *N*-methylierten Aminoalkohol (*S*)-**27** mit Chlordiphenylphosphin in Gegenwart von Triethylamin der optisch aktive Phosphin säureester (*S*)-**53** synthetisiert, in dem das Chiralitätszentrum jedoch nicht das P-Atom sondern ein Kohlenstoffatom der Seitenkette ist.



78. (a) C. R. Hall, T. D. Inch, I. W. Lawston, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 2729-2732. (b) C. R. Hall, T. D. Inch, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2059-2095.
79. C. H. Schwalbe, G. Chopra, S. Freeman, J. M. Brown, J. V. Carey, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1991**, 2081-2090.
80. S. Wallbaum, *Dissertation*, Universität Oldenburg, **1994**.
81. (a) B. Burns, J. R. Studley, M. Wills, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7105-7106. (b) B. Burns, N. P. King, J. R. Studley, H. Tye, M. Wills, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 801-804. (c) M. P. Gamble, J. R. Studley, M. Wills, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2853-2856. (d) B. Burns, N. P. King, H. Tye, J. R. Studley, M. Gamble, M. Wills, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 1027-1038.
82. (a) W. Chodwiewicz, D. Jore, W. Wodski, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 1069. (b) W. Chodwiewicz, *J. Organometal. Chem.* **1984**, *C55*, 273.
83. M. J. P. Harger, *J. Chem. Soc., Perkin 1* **1979**, 1294-1297.
84. A. K. Bhattacharya, G. Thyagarajan, *Chem. Rev.* **1981**, *81*, 415-430.
85. C. R. Hall, Th. D. Inch, *Phosphorus Sulfur* **1979**, *7*, 171.
86. C. R. Johnson, R. C. Elliott, T. D. Penning, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5019-5020.
87. T. Oshikawa, M. Yamashita, S. Kumagai, K. Seo, J. Kobayashi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 435-436.
88. (a) H. Moser, G. Rihs, H. Z. Sauter, *Z. Naturforsch.*, **1982**, *37b*, 451-462. (b) E. J. Ariens, W. Soudijn, P. B. Timmermans, (Hrsg.), *Stereochemistry and Biological Activity of Drugs*, Blackwell Scientific, Oxford **1983**. (c) G. Bringmann in A. Brossi (Hrsg.), *The Alkaloids*; Academic Press, New York **1986**, *29*, 141-184.
89. Übersichtsarbeit: J. K. Whitesell, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1581-1590 und dort zitiert Publikationen.
90. A. Kjaer, O. Malver, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2687-2690.
91. G. Boche, W. Schrott, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 5403-5406.

92. (a) J. F. Kennedy, C. A. White: *Bioactive Carbohydrates*, Ellis Horwood, Chichester **1983**. (b) K. Nakanishi, T. Goto, S. Ito, S. Natori, S. Nozoe, *Natural Products Chemistry, Vol. 3*, Oxford University Press, Oxford 1983.
93. D. H. Rich, *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 263.
94. D. J. Ager, I. Prakash, D. Schaad, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 835-875.
95. J. C. Barrish et al., *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1758-1768.
96. Übersichtsarbeiten: (a) S. Wallbaum, J. Martens, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1475-1504. (b) I. Deloux, M. Srebnik, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 763-784.
97. Übersichtsarbeiten: (a) R. Noyori, M. Kitmura, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 34-55; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 30-49. (b) K. Soai, S. Niwa, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 833-856.
98. D. A. Evans, K. T. Chapman, J. Bisaha, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1238-1256.
99. R. E. Ireland, R. H. Mueller, A. K. Willard, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2868-2877.
100. (a) G. J. Quallich, T. M. Woodall, *Synlett* **1993**, 929-930. (b) I. Reiners, J. Martens, S. Schwarz, H. Henkel, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1763-1770. (c) T. Mehler, J. Martens, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 1983-1986. (d) T. Mehler, J. Martens, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 2299-2302. (e) T. Mehler, J. Martens, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 207-210.
101. P. Delair, C. Einhorn, J. Einhorn, J. L. Luche, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 165-172.
102. (a) B. T. Cho, M. H. Ryu, Y. S. Chun, C. Dauelsberg, S. Wallbaum, J. Martens, *Bull. Korean Chem. Soc.* **1994**, *15*, 53-57. (b) R. Noyori, S. Suga, K. Kawai, S. Okada, M. Kitamura, N. Oguni, M. Hayashi, T. Kaneko, Y. Matsuda, *J. Organomet. Chem.* **1990**, *382*, 19-37.
103. (a) H. Nozaki, S. Moriuti, H. Takaya, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 5239-5244. (b) H. Nozaki, H. Takaya, S. Moriuti, R. Noyori, *Tetrahedron* **1968**, *24*, 3655-3669. (c) T. Aratani, Y. Yoneyoshi, T. Nagase, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 1707-1710. (d) T. Aratani, *Pure Appl. Chem.* **1985**, *57*, 1839-1844.
104. (a) W. Zhang, J. L. Loebach, S. R. Wilson, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2801-2803. (b) W. Zhang, E. N. Jacobsen, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2296-2298.
105. (a) K. Nakajima, M. Kojima, J. Fujita, *Chem. Lett.* **1986**, 1483-1486. (b) K. Nakajima, C. Sasaki, M. Kojima, T. Acyama, S. Ohba, Y. Saito, J. Fujita, *Chem. Lett.* **1987**, 2189-2192.
106. M. Hayashi, T. Inoue, N. Oguni, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 341-342.
107. M. Hayashi, Y. Miyamoto, T. Inoue, N. Oguni, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1515-1522.

108. (a) J. W. Scott, *Top. Stereochem.* **1989**, *19*, 209-226. (b) G. M. Ramos Tombo, D. Bellus, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1219-1241; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1193-1215.
109. (a) K. Singh, *Synthesis* **1992**, 605-617. (b) H. C. Brown, P. V. Ramachandran, *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 16-24.
110. K. Hojo, S. Kobayashi, K. Soai, S. Ikeda, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1977**, 635-636.
111. (a) K. Hojo, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1976**, 619-622. (b) T. Mukaiyama, S. Shoda, Y. Watanabe, *Chem. Lett.* **1977**, 383-386.
112. (a) K. Hojo, H. Yoshimo, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1977**, 133-136. (b) K. Hojo, H. Yoshimo, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1977**, 437-440.
113. W. S. Johnson, B. Frei, A. S. Gopalon, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1512-1513.
114. K. K. Chan, N. C. Cohen, J. P. DeNoble, A. C. Specian, G. Saucy, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3497-3505.
115. (a) J. J. Partridge, N. K. Chadha, M. R. Uskokovic, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7171-7172. (b) J. Fried, J. C. Sih, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 3899-3902.
116. (a) W. H. Pirkle, C. W. Boeder, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2091-2093. (b) K. Mori, H. Akao, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 4127-4130. (c) K. Sato, T. Nakayama, K. Mori, *Agric. Biol. Chem.* **1979**, *43*, 1571-1575.
117. (a) W. H. Pirkle, J. R. Hauske, *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 2436-2439. (b) W. H. Pirkle, T. G. Burlingame, S. D. Beare, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 5849-5850.
118. (a) W. H. Pirkle, D. L. Sikkenga, M. S. Pavlin, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 384-389. (b) W. H. Pirkle, D. L. Sikkenga, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1370. (c) W. H. Pirkle, P. E. Adams, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 378-383.
119. (a) W. H. Pirkle, D. L. Sikkenga, *J. Chromatogr.* **1976**, *123*, 400. (b) W. H. Pirkle, S. D. Beare, R. L. Muntz, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 2295-2296. (c) W. H. Pirkle, D. L. Sikkenga, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3430-3435.
120. (a) R. Csuk, B. I. Glänzer, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 49-97. (b) K. Nakamura, Y. Kawai, T. Kitayama, T. Miyai, M. Ogawa, Y. Mikata, M. Higaki, A. Ohno, *Bull. Inst. Chem. Res., Kyoto Univ.* **1989**, *67*, 156-168.
121. M. Bartok, *Stereochemistry of heterogeneous metal catalysts*, Wiley & Sons, Chichester, New York, Brisbane, Toronto, Singapore **1985**, S. 390 und dort zitierte Literatur.
122. *Lithiumaluminiumhydrid-Reagenzien*: (a) E. R. Grandbois, S. I. Howard in J. D. Morrison (Hrsg.), *Asymmetric Synthesis, Vol. 2*, Academic Press, New York **1983**,

- S. 71-90. *Borhydrid-Reagenzien*: (b) J. C. Fiaud, H. B. Kagan, *Bull. Soc. Chem. Fr.* **1969**, 2742-2743. (c) R. F. Borch, S. R. Levitan, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2347-2349. (d) M. F. Grundon, D. G. Cleery, J. W. Wilson, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 295-296. (e) M. M. Midland, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1553-1561. (f) H. C. Brown, W. S. Park, B. T. Cho, P. V. Ramachandran, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5406-5412. (g) M. M. Midland in J. D. Morrison (Hrsg.), *Asymmetric Synthesis, Vol. 2*, Academic Press, New York (1983), S. 45-69. (h) H. C. Brown, P. K. Jadhav, A. K. Mandal, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3547-3587. *Zinnhydrid-Reagenzien*: (i) T. Oriyama, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1984**, 2069-2070. (j) M. Falorni, L. Lardicci, A. M. Piroddi, G. Giacomelli, *Gazz. Chim. Ital.* **1989**, *119*, 511-512. (k) M. Falorni, L. Lardicci, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3551-3554. (l) M. Falorni, G. Giacomelli, M. Marchetti, N. Culeddu, L. Lardicci, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 287-298.
123. A. Hirao, S. Itsuno, S. Nakahama, N. Yamazaki, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 315-317.
124. (a) C. Dauelsberg, J. Martens, *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 2091-2099. (b) Y. H. Kim, D. H. Park, I. S. Byun, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4511-4512. (c) D. K. Jones, D. C. Liotta, I. Shinkai, D. J. Mathre, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 799-801. (d) I. Shinkai, *J. Heterocyclic Chem.* **1992**, *29*, 627-630. (e) D. Cai, D. Tschaen, Y.-J. Shi, T. R. Verhoeven, R. A. Reamer, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3243-3246.
125. (a) S. Itsuno, Y. Sakurai, K. Ito, A. Hirao, S. Nakahama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 395-396. (b) S. Itsuno, A. Hirao, S. Nakahama, Y. Yamazaki, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 1673-1676.
126. A. S. Yamaguchi, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1870-1877.
127. W. Behnen, C. Dauelsberg, S. Wallbaum, J. Martens, *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 2143-2153.
128. C. Dauelsberg, J. Martens, *unpublished results*.
129. J. Martens, C. Dauelsberg, W. Behnen, S. Wallbaum, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 347-350.
130. M. Imuta, K. I. Kawai, H. Ziffer, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3352-3355.
131. D. J. Mathre, T. K. Jones, L. C. Xavier, T. J. Blacklock, R. A. Reamer, J. J. Mohan, E. T. Turner Jones, K. Hoogsteen, M. W. Baum, E. J. J. Grabowski, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 751-762.
132. E. J. Corey, M. Azimiora, S. Sarshar, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3429-3430.
133. (a) V. Nevalainen, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 63-74. (b) *ibid.* 429-435. (c) *ibid.* 827-842. (d) *ibid.* 1133-1155. (e) V. Nevalainen, *Tetrahedron: Asymmetry*

- 1992, 3, 921-932. (f) *ibid.* 933-945. (g) *ibid.* 1441-1456. (h) *ibid.* 1563-1572. (i) V. Nevalainen, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 1505-1519. (j) *ibid.* 1565-1568. (k) *ibid.* 2011-2024. (l) V. Nevalainen, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 289-296. (m) *ibid.* 387-394. (n) *ibid.* 395-402. (n) H. Tlahuext, R. Contreras, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 1145-1148. (o) L. P. Linney, C. R. Self, I. H. Williams, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 813-816. (p) L. P. Linney, C. R. Self, I. H. Williams, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1651-1652.
134. B. Burns, E. Merifield, M. F. Mahon, K. C. Molloy, M. Wills, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1993**, 2243-2246.
135. J. Kenyon, S. M. Partridge, *J. Chem. Soc.* **1936**, 128-129.
136. T. A. Collyer, J. Kenyon, *J. Chem. Soc.* **1940**, 676-679.
137. Serotonin-Reuptake-Hemmer blockieren die Wiederaufnahme von vorwiegend Serotonin aus dem synaptischen Spalt in die Nervenzelle, wodurch die Serotonin-Konzentration steigt (erhöhte Stimulation der Serotonin-Rezeptoren). Serotonin wirkt antidepressiv, vorwiegend stimmungsaufhellend, da vermutlich bei Depressionen ein Transmittermangel an spezifischen Rezeptoren im Zentralnervensystem vorliegt.
138. E. J. Corey, G. A. Reichard, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 5207-5210.
139. M. Srebinek, P. V. Ramachandran, H. C. Brown, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2916-2920.
140. Y. Gao, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4081-4084.
141. (a) H. C. Brown (Aldrich Chemical Company, Inc.), *US-Patent 4 918 246* (1990), *Chem. Abstr.* **1990**, 112, P 197825 h. (b) S. Sakuraba, K. Achiwa, *Synlett* **1991**, 689-690.
142. (a) A. Kumar, D. H. Ner, S. Y. Dike, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1901-1904. (b) R. Chenevert, G. Fortier, *Chem. Lett.* **1991**, 1603-1606. (c) M. P. Schneider, U. Goergens, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 525-528.
143. Beispielsweise durch Einsatz eines (*R*)- bzw. (*S*)-Oxazaborolidins: J. Corey, G. A. Reichard, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 5207-5210.
144. D. W. Robertson, J. H. Krushinski, R. W. Fuller, J. D. Leander, *J. Med. Chem.* **1988**, 31, 1412-1417.

Synthese von (*S*)-Fluoxetin durch direkte Substitution: (*S*)-3-Chlor-1-phenylpropanol wird zunächst mit Natriumjodid und wässrigem Methylamin in den entsprechenden Aminoalkohol überführt. Transformation dieser Verbindung in das Alkoxid (Natriumhydrid/*N,N*-Dimethylacetamid) und Umsetzung mit 4-Chlorbenzotrifluorid liefert das (*S*)-Fluoxetin als freie Base. Das (*S*)-Fluoxetin-Hydrochlorid wird nach Behandlung der freien Base mit gasförmiger HCl erhalten.

- Synthese von (*S*)-Fluoxetin durch eine *Mitsunobo Inversion* : (*R*)-3-Chlor-1-phenylpropanol reagiert in Gegenwart von Triphenylphosphin und Azodicarbonsäurediethylester mit 4-Hydroxybenzotrifluorid unter Bildung des korrespondierenden (*S*)-Chlorethers. Die weiteren Reaktionsschritte zum (*S*)-Fluoxetin-Hydrochlorid entsprechen denen der direkten Substitution. Der Vorteil dieser sich ergänzenden Reaktionswege ist, daß beide Enantiomere verarbeitet werden können, d. h. das Recyceln eines unerwünschten Enantiomers entfällt.
145. I. F. Skidmore, L. H. C. Lunts, H. Finch, A. Naylor, *US-Patent* 4 992 474.
146. B. Evans, *Eur. Pat. Appl.* 422 889.
147. R. Hett, R. Stare, P. Helquist, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 9375-9378.
148. *Cyclische Imine*: (a) M. F. Grundon, W. A. Khan, D. R. Boyd, W. R. Jackson, *J. Chem. Soc.* **1971**, 2557-2559. (b) M. Yamada, M. Takeda, T. Iwakuma, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1983**, 265-270. *N-Phenylazomethine*: (c) S. R. Landor, O. O. Sonola, A. R. Tatchell, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, **1978**, 605-608. *N-Phosphinylimine*: (d) R. O. Hutchins, A. Abdel-Magid, Y. P. Stereche, A. Ambsgan, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 702-704. (e) T. Kawate, M. Nakagawa, T. Kakikawa, T. Hino, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 227-230.
149. (a) F. Spindler, B. Pugin, H. U. Blaser, *Angew. Chem.* **1990**, 29, 561-563. (b) Y. N. C. Chan, J. A. Osborn, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 9400-9401. (c) J. Bakos, A. Orosz, B. Heil, M. Laghmari, P. Lhoste, D. Sinou, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1684-1685. (d) C. A. Willoughby, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 7562-7565. (e) M. J. Burk, J. E. Feaster, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 6266-6267. (f) Kurze Übersichtsarbeit: C. Bolm, *Angew. Chem.* **1993**, 32, 245-246. (g) C. A. Willoughby, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 11703-11714; *ibid.* 8952-8965. (h) C. Bolm, M. Felder, *Synlett* **1994**, 655-656.
150. (a) B. T. Cho, Y. S. Chun, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, **1990**, 3200-3201. (b) B. T. Cho, Y. S. Chun, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 337-340. (c) M. Nakagawa, T. Kawate, T. Kakikawa, H. Yamada, T. Matoui, T. Hino, *Tetrahedron* **1993**, 49, 1739-1748. (d) S. R. Landor, O. O. Sonola, A. R. Tatchell, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1974**, 1902-1904. (e) S. R. Landor, O. O. Sonola, A. R. Tatchell, Y. M. Chan, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, **1984**, 493-496.
151. K. Parek, *J. Prakt. Chem.* **1912**, 86, 287.
152. (a) R. O. Duthaler, A. Hafner, *Chem. Soc. Rev.* **1992**, 92, 807-832. (b) G. Solladie in J. D. Morrison (Hrsg.), *Asymmetric Synthesis*, Academic Press, Orlando, **1983**, Bd.2, 157-199. (c) D. A. Evans, *Science* **1988**, 240, 420-426. (d) R. Noyori, S. Suga, K. Kawai, S. Okada, M. Kitamura, *Pure Appl. Chem.* **1988**, 60, 1597-1606.

153. (a) J. B. Hendricksen, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5439-5450. (b) S. H. Bertz, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5801-5803. (c) D. Seebach, *Angew. Chem.* **1979**, *91*, 259-278; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 239-258. (d) J. Fuhrhop, G. Penzlin, *Organic Synthesis, Concepts, Methods, Starting Materials*, Verlag Chemie: Weinheim, **1983**, S.1.
154. W. E. Lindsell in *Comprehensive Organometallic Chemistry* (Hrsg.: G. Wilkinson, F. G. A. Stone, E. W. Abel), Pergamon Press, New York, **1982**, 155-252.
155. N. Oguni, T. Omi, Y. Yamamoto, A. Nakamura, *Chem. Lett.* **1983**, 841-842.
156. N. Oguni, T. Omi, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2823-2824.
157. M. Kitamura, S. Suga, K. Kawai, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6071-6072.
158. (a) K. Soai, S. Niwa, M. Watanaba, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1989**, 109-113. (b) K. Soai, H. Hori, S. Niwa, *Heterocycles* **1989**, *29*, 2065-2067. (c) K. Soai, M. Watanabe, M. Koyano, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 534-536. (d) K. Soai, S. Niwa, *Chem. Lett.* **1989**, 481-484. (e) A. van Oeveren, W. Menge, B. L. Feringa, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *46*, 6427-6430. (f) S. Niwa, K. Soai, *J. Chem. Soc., Perkin Trans., 1* **1990**, 937-943. (g) K. Soai, S. Niwa, T. Hatanaka, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 709-711. (h) K. Soai, M. Watanabe, A. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4832-4835. (i) J. Näslund, C. J. Welch, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 1123-1126. (j) A. Chaloner, E. Langadianon, S. A. R. Perera, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1991**, 2731-2735. (k) M. Hayaashi, T. Kaneko, N. Oguni, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1991**, 25-28. (l) M. Asami, S. Inoue, *Chem. Lett.* **1991**, 685-688. (m) S. Niwa, T. Hatanaka, K. Soai, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1991**, 2025-2027. (n) Y. H. Kim, D. H. Park, I. S. Byun, *Heteroatom. Chem.* **1992**, *3*, 51-54. (o) S. Wallbaum, J. Martens, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 637-640.
159. (a) N. N. Joshi, M. Screbnik, H. C. Brown, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 5551-5554. (b) E. J. Corey, K. A. Cimprich, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3151-3152.
160. (a) C. Rosini, L. Franzini, D. Pini, P. Salvadori, *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 587-588. (b) K. Soai, T. Hayase, C. Shimada, K. Isobe, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 789-792.
161. *Chirale Piperazine*: (a) K. Soai, S. Niwa, Y. Yamada, H. Inoue, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4841-4842. (b) S. Niwa, K. Soai, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1991**, 2717-2720. (c) T. Shono, N. Kise, E. Shirakawa, H. Matsumoto, E. J. Okazaki, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3063. (d) K. Soai, H. Hayashi, H. Hasegawa, *Heterocycles* **1986**, *24*, 1287-1289. *Optisch aktive 1,3-Propandiamine*: D. Pini, A. Mastantuono, G. Uccello-Baretta, A. Iuliano, P. Salvadori, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 9613-9624. *Chirale Titankomplexe*: (a) M. Yashioka, T. Kowakita, M. Ohno, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1657-1660. (b) M. Reetz,

- R. Steinbach, B. Wenderoth, *Synth. Comm.* **1981**, *11*, 261-266. (c) H. Takashi, T. Kawakita, M. Yoshioda, S. Kobayashi, M. Ohno, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7095-7098. (d) K. Ito, Y. Kimura, H. Okamura, T. Katsuki, *Synlett* **1992**, 573-574. (e) B. Schmidt, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 100-101; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 99-100. (f) B. Schmidt, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1383-1385; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1321-1323. (g) C. Dreisbach, U. Kragl, C. Wandrey, *Synthesis* **1994**, 911-912. (h) B. Weber, D. Seebach, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7473-7484. *Polymergebundene oder an Silicagel immobilisierte Katalysatoren*: (a) K. Soai, S. Niwa, M. Watanabe, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 927-928. (b) S. Niwa, *Ph. D. Dissertation*, Science Universität Tokyo, **1991**. (c) K. Soai, S. Niwa, M. Watanabe, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 97. (d) S. Itsuno, J. M. Fréchet, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4140-4143. (e) S. Itsuno, Y. Sakurai, K. Ito, T. Mazuyama, S. Nakamura, J. M. Fréchet, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 304-310. (f) K. Soai, T. Suzuki, T. Shono, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1994**, 317-318. *Chirale Pyridin- und 2,2'-Bipyridinderivate*: (a) S. Conti, M. Falorni, G. Giacomelli, F. Soccolini, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8993-9000. (b) C. Rossini, L. Franzini, A. Iuliano, D. Pini, P. Salvadori, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 363-366. (c) M. Ishizaki, O. Hoshino, *Chem. Lett.* **1994**, 1337-1340. (d) M. Ishizaki, K. Fujita, M. Shimamoto, O. Hoshino, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 411-424. (e) M. Ishizaki, O. Hoshino, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1901-1904. (f) E. Maceto, C. Moberg, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 549-558. (g) C. Bolm, G. Schlingloff, K. Harms, *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 1191-1203.
162. E. J. Corey, F. J. Hannon, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5233-5236.
163. R. H. Pickard, J. Kenyon, *J. Chem. Soc.* **1914**, *105*, 1115-1131.
164. (a) K. H. Thiele, H. Rau, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1967**, *353*, 127-134. (b) J. G. Noltes, J. W. G. van der Hurk, *J. Organomet. Chem.* **1965**, *3*, 222-228.
165. E. N. Jacobsen, I. Marko, W. S. Mungall, G. Schroeder, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1968-1970.
166. (a) M. Kitamura, S. Okada, S. Suga, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *111*, 4028-4036.
167. (a) W. Becker, H. Freund, E. Pfeil, *Angew. Chem.* **1965**, *77*, 1139. (b) V. I. Ognyanov, V. K. Datcheva, K. S. Kyler, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6992-6996.
168. (a) J. D. Elliot, V. M. F. Choi, W. S. Johnson, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2294-2295. (b) V. M. F. Choi, J. D. Elliot, W. S. Johnson, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 591-594.
169. (a) M. T. Reetz, F. Kunisch, P. Heitmann, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *39*, 4721-4724. (b) M. T. Reetz, S. H. Kyung, C. Bolm, T. Zierke, *Chem. Ind.* **1986**, 824.

170. (a) M. Hayashi, T. Matsuda, N. Oguni, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1364-1365. (b) M. Hayashi, T. Matsuda, N. Oguni, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1992**, 3135-3140.
171. (a) K. Narasaka, T. Yamada, H. Minamikawa, *Chem. Lett.* **1987**, 2073-2076. (b) H. Minamikawa, S. Hayakawa, T. Yamada, N. Iwasawa, K. Narasaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 4379-4383.
172. (a) M. Hayashi, Y. Miyamoto, T. Inoue, N. Oguni, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1752-1753.
173. Übersichtsarbeiten: (a) D. Parker, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1441-1457. (b) R. Hulst, R. M. Kellog, B. L. Feringa, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1995**, *114*, 115-138.
174. F. H. Westheimer, *Acc. Chem. Res.* **1968**, *1*, 70-78.
175. P. M. Cullis, A. Iagrossi, A. J. Rous, M. B. Schilling, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 996-998.
176. In diesem Kapitel wird der Übersichtlichkeit halber auf die Bezeichnung der Stereochemie der abgebildeten Verbindungen verzichtet. Die genauen stereochemischen Angaben dieser Verbindungen sind dem Theorieteil oder dem experimentellen Teil zu entnehmen.
177. K. Diemert, W. Kuchen, D. Lorenzen, *J. Organometal. Chem.*, **1989**, *378*, 17-31
178. W. Behnen, *Diplomarbeit*, Universität Oldenburg, **1991**.
179. W. Behnen, *Dissertation*, Universität Oldenburg, **1996**.
180. A. H. Beckett, N. J. Harper, *J. Chem. Soc.* **1957**, 858-861.
181. S. W. Fox, M. Fling, G. N. Bollenback, *J. biol. Chem.* **1944**, *155*, 465-468.
182. W. Keller-Schierlein, M. L. Mihailovic, V. Prelog, *Helv. Chim. Acta* **1959**, *42*, 305-322.
183. E. Abderhalden, W. Faust, E. Haase, *Z. Physiol. Chem.* **1934**, *228*, 187-197.
184. (a) E. Fischer, O. Weichhold, *Chem. Ber.* **1908**, *41*, 1286-1295. (b) E. Shapiro, R. F. Newton, *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, *65*, 777-779.
185. Y. Ito, Y. Amino, M. Nakatsuka, T. Saegusa, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1586-1590.
186. E. J. Corey, R. J. Mc Cully, H. S. Sachdev, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 2476-2487.
187. F. H. Radke, R. B. Fearing, S. W. Fox, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *77*, 2801-2803.
188. V. du Vigneaud, O. J. Irish, *J. Biol. Chem.* **1938**, *122*, 349-370.
189. S. Lübben, *Dissertation*, Universität Oldenburg, **1990**.
190. (a) *Methoden der organischen Chemie, Metallorganische Verbindungen*, (Houben-Weyl), 4. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart **1970**, 134-156.
191. T. Mehler, *Dissertation*, Universität Oldenburg, **1995**.
192. B. M. Benjamin, C. J. Collins, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 3662-3668.

193. I. Reiners, J. Wilken, J. Martens, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 3063-3070.
194. J. Klosa, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1956**, *289*, 125-127.
195. T. Jen, J. S. Frazee, C. Kaiser, D. F. Colella, J. R. Wardell, *J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 1029-1035.
196. D. T. Collin, D. Hartley, D. Jack, L. H. C. Lunts, J. C. Press, A. C. Ritchie, P. Toon, *J. Med. Chem.* **1970**, *13*, 674-680.
197. J. Kapfhammer, A. Matthes, *Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem.* **1934**, *223*, 43-52.
198. Synthese nach: S. Wallbaum, *Dissertation*, Universität Oldenburg, **1993**, $[\alpha]_D^{20} = -12.9$ ($c = 3.63$, CH_2Cl_2).– Schmp.: 73°C .–
199. M. Vincent, G. Rémond, B. Portevin, B. Serkiz, M. Laubie, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1677-1680.
200. (a) Resolution and enantioselective synthesis: H. W. Krause, U. Schmidt, H. Foken, *Pharmazie*, **1992**, *47*, 838. (b) H. Foken, H. Krause, (VEB Isis-Chemie Zwickau), DDR-Patent 267 486 (Priorität 03.05.1989), *Chem. Abstr.* **1990**, *112*, 55280c.
201. G. Casiraghi, G. Casnati, G. Puglia, G. Sartori, G. Teranghi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1980**, 1862-1865.
202. A. Hinke, *Dissertation*, Universität Düsseldorf, **1981**, 209-211.
203. M. Fild, O. Stelzer, R. Schmutzler, *Inorg. Synth.* **1973**, *14*, 4-9.
204. *Methoden der organischen Chemie, Organische Phosphorverbindungen* (Houben-Weyl), 4. Aufl., Thieme Verlag Stuttgart **1963**, Band XII Teil 1, 555-556.
205. J. Juárez, D. Gnecco, A. Galindo, R. G. Enríquez, C. Marazano, W. F. Reynolds, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 203-206.
206. Z. J. Vejdelek, *Collect. Trav. Chim. Tchécoslova.* **1950**, *15*, 929-936.
207. C. Dauelsberg, *Dissertation*, Universität Oldenburg, **1996**.
208. D. A. Jaeger, M. D. Broadhurst, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 717-732.
209. M. Lamant, A. Guignard, *C. R. Acad. Sci., Ser. C* **1975**, *281*, 123-126.
210. G. G. Lyle, R. E. Lyle in J. D. Morrison, *Asymmetric Synthesis, Vol. 1*, S. 13-27, Academic Press, New York, London, **1983**.
211. J. D. Morrison, H. S. Mosher, *Asymmetric Organic Reactions*, Prentice Hall. Inc. 1971, Third printing, Am. Chem. Soc., Washington, **1980**, S. 10-11.
212. *Derivatisierung mit Camphansäurechlorid*: (a) D. Kappes, H. Gerlach, *Synth. Commun.* **1990**, 581-587. (b) H. Gerlach, *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 2773-2776. (c) J. Wüthrich, A. Siewinski, H. Schaffner, O. Jeger, *Helv. Chim. Acta* **1973**, *56*, 239-257. (d) H. Gerlach, W. Müller, *Helv. Chim. Acta* **1972**, *55*, 2277-2286. (e) H. Gerlach, K. Oertle, A. Thalman, *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 755-760. (f) D. Parker, *J. Chem. Soc., Perkin*

- Trans.* 2, **1983**, 83-88. (g) R. M. Williams, P. J. Sinclair, D. Zhai, D. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1547-1557. *Derivatisierung mit Mandelsäurederivaten*: (h) K. V. Baker, J. M. Brown, N. A. Cooley, G. D. Hughes, R. J. Taylor, *J. Organomet. Chem.* **1989**, *370*, 397-406. (i) B. M. Trost, P. Seoane, S. Mignani, H. Acemoglu, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7487-7500. (j) J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 3732-3738. (k) J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512-519. (l) J. Jacobus, M. Raban, K. Mislow, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 1142-1145. (m) B. M. Trost, J. L. Belletire, S. Godleski, P. G. Dougal, J. M. Balkovec, J. J. Baldwin, M. E. Christy, G. S. Ponticello, S. L. Varga, J. P. Springer, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2370-2374. *Derivatisierung mit Chlorameisensäurementhylester*: (n) J. W. Wrestly, A. Halpern, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 3978-3980. (o) J. I. Seeman., C. G. Chavadarian, H. V. Secor, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5419-5421. (p) L. Rees, G. J. Suckling, H. C. S. Wood, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 470-472. *Derivatisierung mit Naproxensäurechlorid*: (q) H. Spahn, *Arch. Pharm.* **1988**, *321*, 847-850. *Derivatisierung mit α -Methoxy- α -trifluor-methyl-phenylelessigsäurechlorid (MTPA)*. (r) W. H. Pirkle, J. R. Hauske, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2781-2782. (s) S. Yamaguchi in J. D. Morrison (Hrsg.), *Asymmetric Synthesis*, Vol. 1, S. 128, Academic Press, New York, London, **1983**.
213. (a) S. G. Pyne, D. C. Spellmeyer, S. Chen, P. L. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5728-5740. (b) B. Schönenberger, A. Brossi, *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 283-287. (c) C. O. Meese, *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 2004-2007. (d) C. Iwata, *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 544-552. (e) W. H. Pirkle, M. S. Hoekstra, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3904-3906.
214. (a) C. J. Welch, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 1127-1132. (b) B. L. Feringa, A. Smaardijk, H. Wynberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4798-4799.
215. *HPLC*: (a) E. Busker, J. Martens, *Fresenius Z. Anal. Chem.* **1984**, *319*, 907-909. (b) E. Busker, J. Martens, *Fresenius Z. Anal. Chem.* **1986**, *325*, 559-560. (c) E. Busker, K. Günther, J. Martens, *J. Chromatogr.* **1985**, *350*, 179-182. *GC*: (d) V. Schurig, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 733-822; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 747-796. *DC*: (e) K. Günther, *J. Chromatogr.* **1988**, *448*, 11-30. (f) K. Günther, J. Martens, M. Schickedanz, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 514-515; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 506-507. (g) K. Günther, J. Martens, M. Messerschmidt, *J. Chromatogr.* **1984**, *288*, 203-205. (h) K. Günther, M. Schickedanz, J. Martens, *Naturwissenschaften* **1985**, *72*, 149-150. (i) K. Drauz, H. G. Koban, J. Martens, W. Schwarze, *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 448-452. (j) K. Günther, J. Martens, M. Schickedanz, *Fresenius Z. Anal. Chem.* **1985**, *322*, 513-514. (k) K. Günther, J. Martens, M. Schickedanz, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 284-

- 285; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 278-279. (l) K. Günther, M. Schickedanz, K. Drauz, J. Martens, *Fresenius Z. Anal. Chem.* **1986**, *325*, 297-299. (m) J. Martens, K. Günther, M. Schickedanz, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1986**, *319*, 572-574. (n) J. Martens, K. Günther, M. Schickedanz, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1986**, *319*, 461-465. (o) J. Martens, R. Bhushan, *Chem.-Ztg.* **1988**, *112*, 367-372. (p) J. Martens, R. Bhushan, *Int. J. Protein Res.* **1989**, *34*, 433-444. (q) S. Lübben, J. Martens, B. Roder, *Deutsche Apotheker Zeitung* **1992**, *132*, 947-952. (r) J. Martens, R. Bhushan, *J. Liquid Chromatogr.* **1992**, *15*, 1-27. (s) W. H. Pirkle, T. C. Pochapsky, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 347-362. (t) S. G. Allenmark, *Chromatographic Enantioseparation : Methods and Applications*, John Wiley & Sons, New York, Chichester, Brisbane, Toronto **1988**. (u) R. Souter, *Chromatographic Separations of Stereoisomers*, CRC Press, New York **1985**. (v) V. Schurig in J. D. Morrison (Hrsg.), *Asymmetric Synthesis*, Vol. 1, S. 59-86, Academic Press, New York, London, **1983**. (w) W. H. Pirkle, J. Finn in J. D. Morrison (Hrsg.), *Asymmetric Synthesis*, Vol. 1, S. 87-124, Academic Press, New York, London, **1983**.
216. (a) M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der Organischen Chemie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart **1979**. (b) R. R. Fraser in J. D. Morrison (Hrsg.), *Asymmetric Synthesis*, Vol. 1, S. 173-196, Academic Press, New York, London, **1983**. (c) G. R. Weisman in J. D. Morrison (Hrsg.), *Asymmetric Synthesis*, Vol. 1, S. 153-171, Academic Press, New York, London, **1983**. (d) S. Yamaguchi in J. D. Morrison (Hrsg.), *Asymmetric Synthesis*, Vol. 1, S. 125-152, Academic Press, New York, London, **1983**. (e) J. K. M. Sanders, D. H. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 641-645.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name Viola Peper
Geburtsdatum, -ort 4. Januar 1967, Bremerhaven
Familienstand verheiratet
Eltern Karl-Heinz Peper und Isa Peper, geb. Rogall

Schulbildung

1973-1977 Grundschule, Altwulsdorfer Schule in Bremerhaven
1977-1979 Orientierungsstufe, Paula-Modersohn-Schule in Bremerhaven
1979-1983 Gymnasium, Paula-Modersohn-Schule in Bremerhaven
1983-1986 Gymnasium (Oberstufe), Schulzentrum Bürgermeister Smidt in Bremerhaven
Abschluß: Abitur

Studium

1986-1994 Chemie-Studium an der *Carl von Ossietzky* Universität Oldenburg
24. Mai 1994 Diplom: Abschluß des Studiums mit der Diplomarbeit bei Prof. Dr. Jürgen Martens
Titel: »Herstellung und Verwendung von chiralen 1,3,2-Oxazaphospholidinen«

Promotion

Seit 18. Juli 1994 Doktorarbeit im Arbeitskreis von Prof. Dr. Jürgen Martens, *Carl von Ossietzky* Universität Oldenburg

Berufstätigkeit

Juli 1994-Juli 1996 Wissenschaftliche Mitarbeiterin im Arbeitskreis von Prof. Dr. Jürgen Martens, *Carl von Ossietzky* Universität Oldenburg
Betreuung und Durchführung von Praktika und Seminaren in Organischer Chemie
1997 Trainee bei der Bildungsstätte für die Entsorgungs- und Wasserwirtschaft BEW und der Stadtwerke Bremen AG
19. November 1998 Tag der Disputation

Hiermit versichere ich,
daß ich diese Arbeit selbständig verfaßt
und keine anderen als die angegebenen
Quellen und Hilfsmittel benutzt habe.

Oldenburg, im Juni 1998