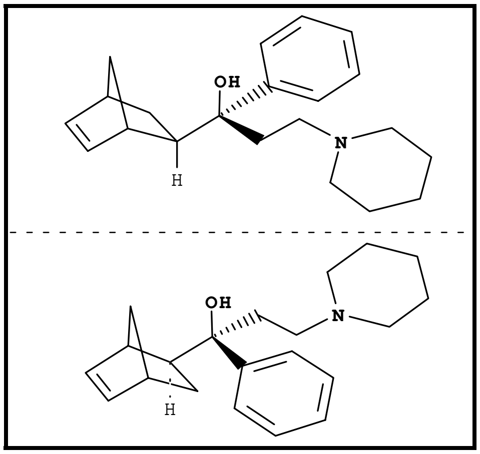
Ein neuer stereoselektiver Weg zum Biperiden



Vom Fachbereich Chemie
der Universität Kaiserslautern
zur Verleihung des Akademischen Grades
„Doktor der Naturwissenschaften“
genehmigte

Dissertation

(D 386)

vorgelegt von

Dipl. Chem. Markus Grosse

Betreuer: Prof. Dr. E. Vilsmaier

Kaiserslautern 2001

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden in drei Patentschriften niedergeschrieben.

Daher konnte aus patentrechtlichen Gründen der Tag der wissenschaftlichen Aussprache nicht vor dem Anmeldedatum der drei eingereichten Patentschriften (Juli 2001) erfolgen.

Tag der wissenschaftlichen Aussprache:	18.10.2001
Dekan:	Prof. Dr.-Ing. S. Ernst
Promotionskommission:	
Vorsitzender:	Prof. Dr.-Ing. S. Ernst
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. E. Vilsmaier
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. G. Himbert

Die vorliegende Arbeit entstand zwischen November 1995 und August 2001 im Fachbereich Chemie der Universität Kaiserslautern. Der praktische Teil dieser Arbeit wurde bei der Firma Knoll GmbH in Ludwigshafen durchgeführt (November 1995 - September 1999).

Herrn Prof. Dr. E. Vilsmaier sowie der Firma Knoll GmbH in Ludwigshafen danke ich herzlich für die interessante Themenstellung, den gewährten Freiraum bei der wissenschaftlichen Gestaltung dieser Arbeit sowie die wohlwollende Förderung während der gesamten Promotionszeit.

Zum Dank

an

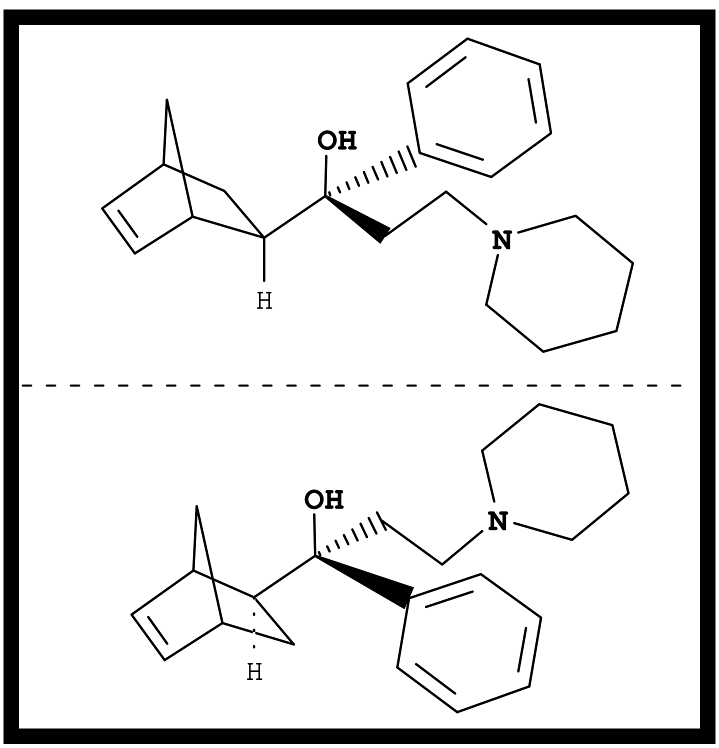
meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Kenntnisstand

Biperiden 1a ist ein zentral wirksames Anticholinergikum, das zur Therapie des Parkinson-Syndroms eingesetzt wird.

Es wird als Racemat unter dem Handelsnamen Akineton von der Knoll GmbH in Ludwigshafen vertrieben.



1a

rel-(1R)-1-[(1R,2S,4R)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]-1-phenyl-3-(1-piperidinyl)-1-propanol

1.1 Krankheitsbild und Therapiemöglichkeiten des Parkinson-Syndroms[1]

Die Parkinson-Krankheit ist eine der häufigsten degenerativen Erkrankungen des Nervensystems. Die Bezeichnung geht auf den Londoner Arzt James Parkinson (1755-1824) zurück. Die Erkrankung beginnt in der Mehrzahl der Fälle zwischen dem 50. und 65. Lebensjahr. Bei der Parkinson-Krankheit liegt vor allem eine Störung in einem kleinen, eng begrenzten Gebiet tief im Innern des Gehirns vor. Dieses Gebiet wird als schwarze Substanz (Substantia nigra) bezeichnet, weil die Nervenzellen dort einen dunklen Farbstoff enthalten. Bei der Parkinson-Krankheit gehen die dopaminergen Nervenzellen der schwarzen Substanz allmählich zugrunde. Die Parkinson-Symptomatik zeigt sich wenn 70-80% der dopaminhaltigen Neuronen degeneriert sind bzw. der Dopamingehalt des Striatums (ein Projektionsgebiet der Substantia nigra-Nervenzellen) um 80-85% gesunken ist.[128] Es entsteht so im Striatum, das eine wichtige Schaltstelle im motorischen System darstellt, ein Ungleichgewicht zwischen den Überträgersubstanzen Dopamin, Glutaminsäure und Acetylcholin.

Die Symptome der Parkinson-Krankheit betreffen hauptsächlich das motorische System. Die Bewegungslosigkeit (Akinese) äußert sich in mangelhafter oder fehlender Mimik, die Sprache wird leiser und monoton, die Bewegungen verlangsamen sich bis hin zu kurzdauernden Bewegungsblockaden. Andauernde unwillkürliche Muskelspannung (Rigor) führt zu einer Steifheit im ganzen Körper. Da besonders die Beugemuskeln betroffen sind, kommt es zu der typischen Haltung des Parkinson-Patienten mit vornübergebeugtem Oberkörper und angewinkelten Armen. Das typische Zittern (Tremor) tritt überwiegend in Ruhe auf. Besonders betroffen sind Hände und Füße. Bei emotionaler Belastung nimmt das Zittern häufig stark zu, während es im Schlaf meist zur Ruhe kommt. Neben der Beweglichkeit sind auch vegetative Funktionen beeinträchtigt (z.B. gestörte Wärme- und Schweißregulation). Auch die geistigen und seelischen Funktionen können in Mitleidenschaft gezogen werden. Viele Patienten leiden an depressiven Verstimmungen.

Durch medikamentöse Therapie des Parkinson-Syndroms soll ein Gleichgewicht der Überträgersubstanzen Dopamin, Glutaminsäure und Acetylcholin so gut wie möglich hergestellt werden. Dies kann geschehen durch

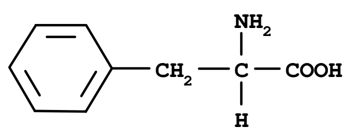
Erhöhung der Dopamin-Konzentration an zentralen Dopamin-Rezeptoren durch Gabe der

Dopamin-Vorstufe Levodopa 2 oder durch Hemmung des Dopamin-Abbaus mit Monoaminoxidase-Inhibitoren wie dem Selegilin 3 ,

Stimulation zentraler Dopamin-Rezeptoren mit direkten dopaminergen Agonisten durch Gabe von Bromocriptin 4,

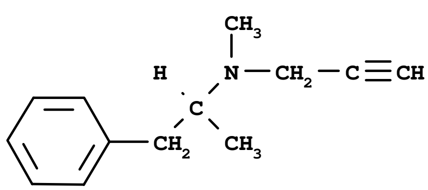
Blockade striataler Glutamat-Rezeptoren (NMDA-Rezeptoren) mit Amantadin 5 und

Hemmung cholinerger (muscarinischer) Rezeptoren mit zentral wirksamen Anticholinergika (m-Cholinozeptor-Antagonisten) wie z.B. Biperiden 1a, um so der erhöhten Freisetzung von Acetylcholin entgegenzuwirken.



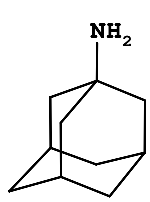
2

Levodopa



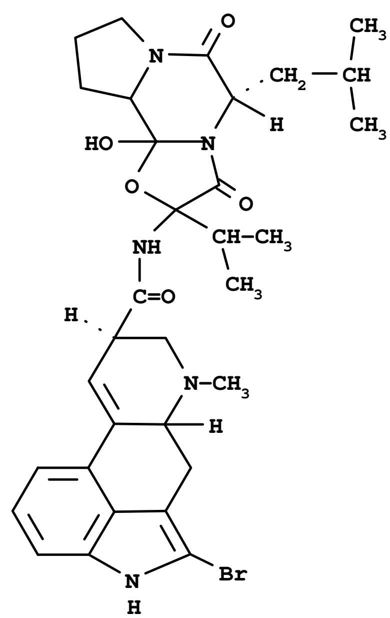
3

Selegilin



5

Amantadin



4

Bromocriptin

Meist ist eine Kombinationstherapie erforderlich, die durch nichtmedikamentöse Therapiemaßnahmen (u.a. Gymnastik, Sprach- und Beschäftigungstherapie) ergänzt wird.

1.2 Rezeptorvermittelte Pharmakonwirkungen[2]

Rezeptoren sind intrazelluläre oder membranständige Proteine, die nach Bindung eines Liganden in eine für diese spezifische Rezeptorbindungsstelle einen Effekt hervorrufen. Ihnen kommt somit eine Funktion der Signalerkennung durch Wechselwirkung mit dem Liganden und Bildung des Liganden-Rezeptorkomplexes und der Signalweiterleitung (Signaltransduktion) bzw. der Signalverarbeitung und damit der Auslösung des Effektes zu.

Die Wirkung von Arzneistoffen wird dadurch erzielt, daß pharmakophore Gruppen optimal mit körpereigenen Rezeptoren in Wechselwirkung treten. Hierbei unterscheidet man zwischen zwei Klassen von rezeptoraffinen Pharmaka:

Antagonistisch wirkende Substanzen lagern am Rezeptor an, ohne jedoch eine intrinsische Wirkung auf diesen zu erzielen. Sie blockieren lediglich die Anlagerung eines neuen Liganden.

Agonistisch wirkende Substanzen sind Rezeptoraktivatoren, die neben der Affinität zum Rezeptor noch eine intrinsische Wirkung auf diesen besitzen.

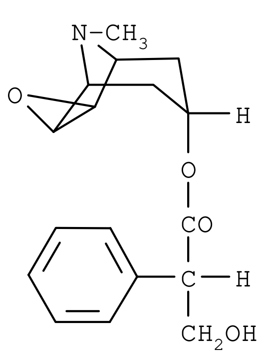
Dabei wird folgendes Modell angenommen:

Der Rezeptor existiert in einer aktiven und einer inaktiven Konformation, zwischen denen ein dynamisches Gleichgewicht besteht. Dieses liegt in Abwesenheit eines Pharmakons oder des Transmitters bzw. Hormons auf der Seite der inaktiven Konformation. Bindet nun ein physiologischer Ligand (Neurotransmitter, Hormon), der an die aktive Form besser angepaßt ist als an die inaktive, an den Rezeptor, so verschiebt sich das Gleichgewicht auf die aktive Seite und der Effekt wird ausgelöst. Pharmaka mit einer ähnlichen Struktur wie der physiologische Ligand, die den Rezeptor ebenso aktivieren, sind Agonisten. Antagonisten sind dagegen besser an die inaktive Konformation des Rezeptors angepaßt. Sie verhindern die intrinsische Aktivierung. Die Strukturunterschiede zwischen Agonist und Antagonist können sehr gering sein. Während Agonist und kompetitiver Antagonist um das selbe Rezeptorareal konkurrieren, greift ein nichtkompetitiver Antagonist an einer anderen Stelle des Rezeptors an (dies führt zur Konformationsänderung des Rezeptormoleküls, wodurch die Bedingungen für die Bindung des Agonisten verändert werden), oder er beeinflußt die Bildung des Agonist-Rezeptor-Komplexes.

1.3 Zentral wirksame Anticholinergika: Muscarinische Acetylcholin-Antagonisten

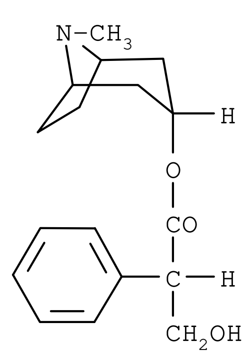
Muscarinische Acetylcholin-Rezeptoren, die auch als M-Rezeptoren oder m-Cholinozeptoren bezeichnet werden, existieren in Form mehrerer Subtypen.[3] Mit gentechnologischen Verfahren konnten 5 verschiedene Rezeptorproteine nachgewiesen und ihre Aminosäuresequenz aufgeklärt werden. Pharmakologisch sind bisher 4 Rezeptorsubtypen (M1-M4) charakterisiert. M1-Rezeptoren kommen ausschließlich in neuronalen Strukturen (ZNS, Ganglien) vor. Sie sind an Gedächtnis- und Lernvorgängen sowie an der ganglionären Übertragung beteiligt. M2-Rezeptoren sind besonders am Herzen (Erniedrigung der Herzfrequenz), M3-Rezeptoren an der glatten Muskulatur (Kontraktion) und den exokrinen Drüsen (Sekretion) funktionell bedeutsam. M4-Rezeptoren wurden u.a. im Striatum und in der Lunge gefunden, doch ist ihre physiologische Funktion noch nicht eindeutig geklärt.[4]

Anstelle der früher gegen die Parkinson-Krankheit verwendeten und heute für diese Indikation obsoleten Belladonna-Alkaloide (Atropin 6, Scopolamin 7) werden synthetische, die Blut-Hirn-Schranke überwindende tertiäre Anticholinergika eingesetzt. Sie lagern als Antagonisten an cholinergen Rezeptoren an und blockieren somit die vermehrte Anlagerung von Acetylcholin. Außer gegen den Rigor sowie in geringem Umfang gegen den Tremor und die Akinese sind Anticholinergika gegen die vegetativen Störungen, wie z.B. vermehrter Speichelfluß, wirksam.[1]



7

Scopolamin



6

Atropin

Biperiden 1a als tertiärer Alkohol mit basisch substituiertem Alkylrest zählt zu dieser Gruppe der zentral wirksamen Anticholinergika, die auch als m-Cholinozeptor-Antagonisten bezeichnet werden.[1]

In Tabelle 1 werden neben Biperiden 1a weitere tertiäre Anticholinergika sowie andere anticholinerg wirkende Antiparkinsonmittel aufgezeigt.

Tabelle 1: Anticholinerg wirkende Antiparkinsonmittel[1]

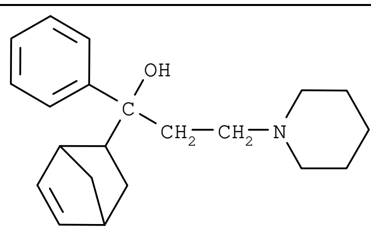
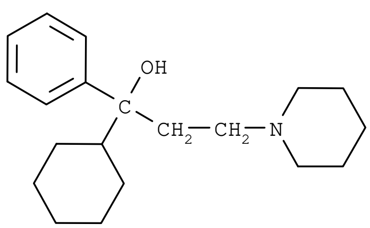
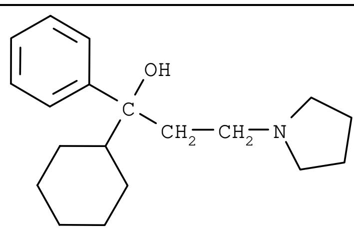
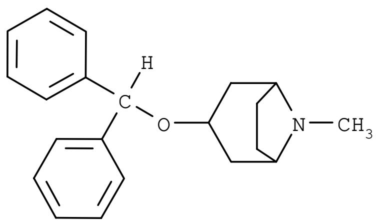
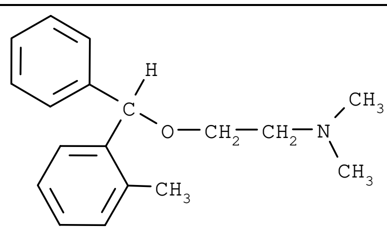
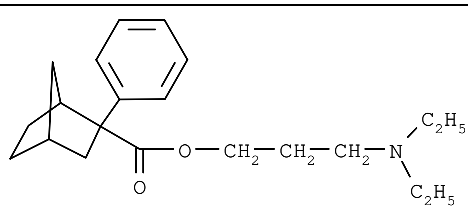
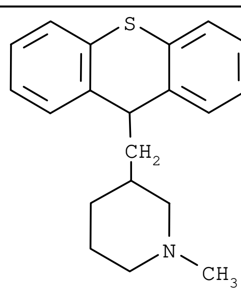
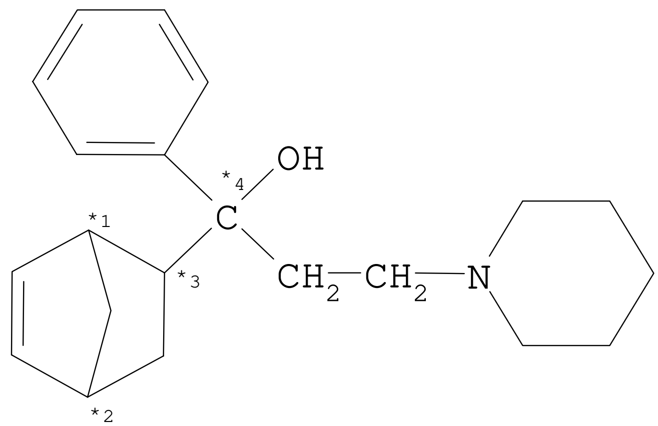
Strukturformel	Internationaler Freiname	Handelspräparat (Eingetragenes Warenzeichen)	Mittlere Tages-dosis [mg]
I. Tertiäre Alkohole mit einem basisch substituierten Alkylrest			
	Biperiden 1a	Akineton	6-12
	Trihexyphenidyl 8	Artane	6-10
	Procyclidin 9	Osnervan	10-20

Tabelle 1: Fortsetzung

Strukturformel	Internationaler Freiname	Handelspräparat (Eingetragenes Warenzeichen)	Mittlere Tages-dosis [mg]
II. Basisch substituierte Benzhydrylether			
	Benzatropin 10	Cogentinol	1-2
	Orphendrin 11	Norflex	200
III. Basische Ester			
	Bornaprin 12	Sormodren	6-12
IV. Sonstige			
	Metixen 13	Tremarit	30-60

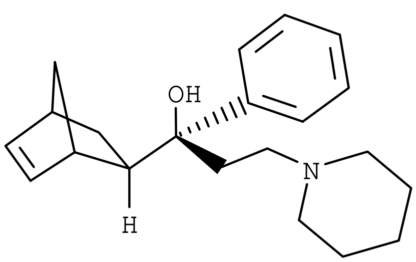
1.4 Biperiden 1a - ein tertiärer Aminoalkohol mit vier asymmetrischen Kohlenstoffatomen



1

In obiger Abbildung sind die vier chiralen Zentren des Aminoalkohols 1, der dem Biperiden 1a zugrunde liegt, aufgezeigt. $*_1$ und $*_2$ sind jedoch nicht unabhängig voneinander, da sie durch eine starre CH_2-Einheit konformativ eingeschränkt sind. Es sind also $2^{(4-1)} = 2^3 = 8$ Stereoisomere von 1 möglich. Bei den 8 Stereoisomeren handelt es sich um vier Diastereomere (1a-d).

In den folgenden Abbildungen werden die Enantiomerenpaare der 8 Stereoisomeren mit dem Namen aufgezeigt. Ihre relative Konfiguration wurde mittels Röntgenstrukturanalyse (siehe Anhang) bestätigt.[5] Die absolute Konfiguration von (+)-Biperiden 1a(2) wurde 1986 von P. W. Codding bestimmt.[154]



(−)-Biperiden

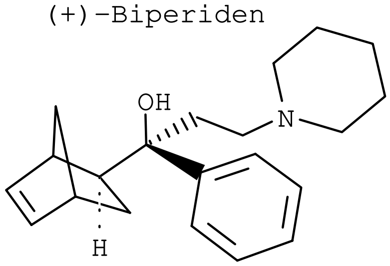
1a(1)

(1S)-1-[(1S,2R,4S)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]-1-phenyl-3-(1-piperidinyl)-1-propanol

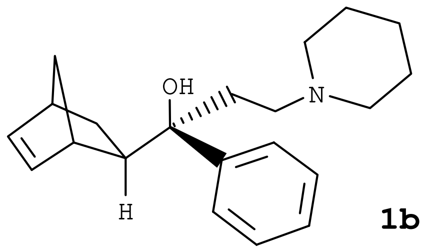
---

(+)-Biperiden

1a(2)



(1R)-1-[(1R,2S,4R)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]-1-phenyl-3-(1-piperidinyl)-1-propanol

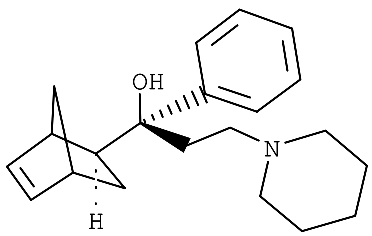


1b(1)

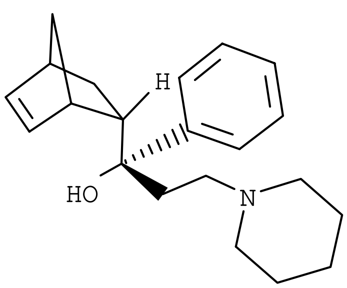
(1R)-1-[(1S,2R,4S)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]-1-phenyl-3-(1-piperidinyl)-1-propanol

---

1b(2)



(1S)-1-[(1R,2S,4R)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]-1-phenyl-3-(1-piperidinyl)-1-propanol

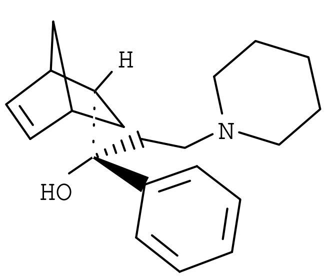


1c(1)

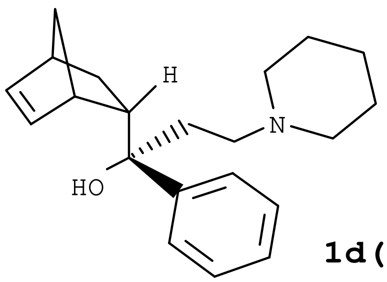
(1R)-1-[(1S,2S,4S)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]-1-phenyl-3-(1-piperidinyl)-1-propanol

---

1c(2)

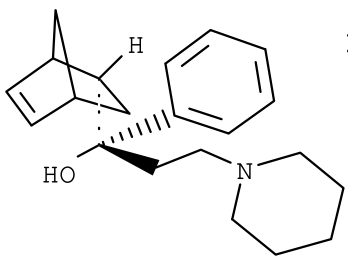


(1S)-1-[(1R,2R,4R)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]-1-phenyl-3-(1-piperidinyl)-1-propanol



1d(1)

(1S)-1-[(1S,2S,4S)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]-1-phenyl-3-(1-piperidinyl)-1-propanol



1d(2)

(1R)-1-[(1R,2R,4R)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]-1-phenyl-3-(1-piperidinyl)-1-propanol

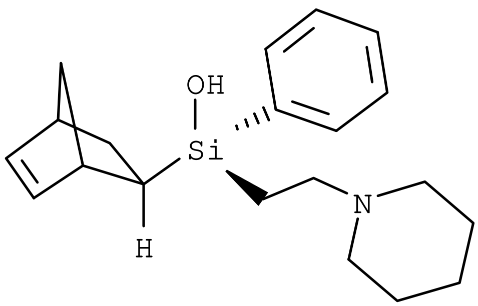
Die Diastereomeren 1a und 1b entsprechen den exo-Konfigurationsisomeren des Aminoalkohols 1, während die Diastereomeren 1c und 1d die endo-Konfigurationsisomeren darstellen.

Im weiteren Verlauf der Arbeit wird der Einfachheit halber jeweils nur ein Enantiomer eines vorliegenden Diastereomer von 1 aufgezeigt.

Der im Handel unter Akineton erhältliche Wirkstoff Biperiden besteht ausschließlich aus dem Diastereomeren 1a.[151] Das Gemisch der vier möglichen Diastereomeren 1a-d wurde 1953 für die Knoll AG Ludwigshafen zum Patent[6] angemeldet. 1955 wurde Biperiden als Medikament im freien Handel zugelassen.

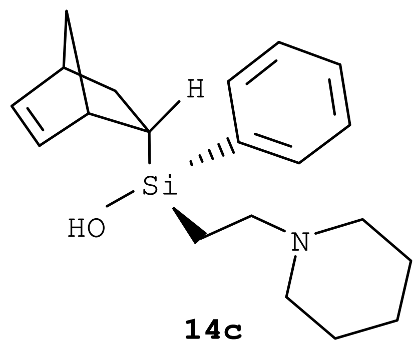
1.5 Sila-Biperiden: ein Silicium-Analogon des Biperidens[7]

R. Tacke und Mitarbeitern gelang es 1994 in einer siebenstufigen Synthese die Silicium-Analoga 14a*) (Sila-Biperiden) und 14c*) (endo-Sila-Biperiden) des Biperidens 1a und dessen Diastereomeren 1c darzustellen. 14a und 14c konnten durch fraktionierte Kristallisation voneinander getrennt werden.



14a

Sila-Biperiden



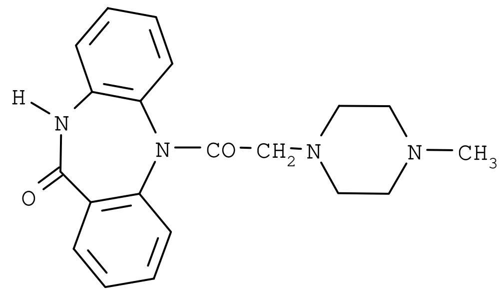
14c

endo-Sila-Biperiden

1.6 Bindungsuntersuchungen an muscarinischen Rezeptoren

Sowohl in funktionellen pharmakologischen Untersuchungen als auch in Radioligand-Kompetitionsexperimenten erwiesen sich Biperiden 1a, Sila-Biperiden 14a und endo-Sila-Biperiden 14c als rein kompetitive Antagonisten an muscarinischen M1-, M2-, M3- und M4-Rezeptoren.[7] Alle drei Verbindungen zeigten die höchste Affinität zu den M1-Rezeptoren (pA_2-Werte: 8,72-8,80; pK_i-Werte: 8,8-9,1), eine deutlich geringere Affinität zu den M4- und M3-Rezeptoren und die niedrigste Affinität zu den kardialen M2-Rezeptoren (pA_2-Werte: 7,57-7,79; pK_i-Werte: 7,7-7,8). Das Affinitätsprofil (M1 > M4 > M3 > M2) von Biperiden 1a, Sila-Biperiden 14a und endo-Sila-Biperiden 14c ist dem des M1-selektiven Antimuscarinicums Pirenzepin 15 qualitativ sehr ähnlich. Die antimuscarinische Eigenschaften der C / Si-Analoga Biperiden 1a und Sila-Biperiden 14a sind nahezu identisch[7] (siehe Tabelle 2 und 3).

*) Der Einfachheit halber wird jeweils nur ein Enantiomer von 14a bzw. 14c aufgezeigt.



15

Pirenzepin

Tabelle 2: Affinitäten (pA_2-Werte) und Steigungen in den Arunlakshana-Schild-Darstellungen (in Klammern) an muscarinischen M1- (Vas deferens des Kaninchens), M2- (Meerschweinchen-Atrium) und M3-Rezeptoren (Meerschweinchen-Ileum).[7]

Antagonist	pA_2-Werte		
	M1	M2	M3
1a	8,80 0,03 (1,06 0,06)	7,57 0,04 (1,06 0,07)	8,14 0,03 (1,00 0,06)
14a	8,79 0,02 (1,06 0,03)	7,79 0,02 (1,01 0,04)	8,21 0,02 (0,99 0,04)
14c	8,72 0,04 (1,00 0,07)	7,73 0,06 (1,17 0,10)	8,11 0,03 (0,98 0,05)
15	8,24 0,06	6,82 0,03	6,88 0,04

Tabelle 3: Affinitäten (pK_i-Werte) an muscarinischen M1- (NB-OK-1-Zellen), M2- (Rattenherz), M3- (Rattenpankreas) und M4-Rezeptoren (Rattenstriatum). Die pK_i-Werte wurden in Kompetitionsexperimenten unter Verwendung von [^{3}H]-NMS*⁾ als Radioligand ermittelt.[7]

Antagonist	pK_i-Werte			
	M1	M2	M3	M4
1a	9,1	7,7	8,1	8,4
14a	9,1	7,8	8,3	8,6
14c	8,8	7,7	8,1	8,5
15	8,3	6,5	6,8	7,1

*⁾ [N-Methyl-^{3}H]scopolamin-chlorid

Arbeiten von M. Eltze und Mitarbeitern über Bindungsstudien der beiden Biperiden-Enantiomeren 1a(1) bzw. 1a(2) ergaben, daß beide, (-)- bzw. (+)-Biperiden, verschieden stark an die Subtypen der muscarinischen Rezeptoren binden.[8] Das (+)-Enatiomer 1a(2) zeigte seine höchste Affinität zu den M1-Rezeptoren (pA_2-Wert: 9,07), eine geringere Affinität zu den M3-Rezeptoren (pA_2-Wert: 8,27) und die niedrigste Affinität zu den kardialen M2-Rezeptoren (pA_2-Wert: 7,25). Die pA_2-Werte an den M1- und den kardialen M2-Rezeptoren unterscheiden sich somit um den Faktor 66 (Pirenzepin: Faktor 28), was (+)-Biperiden 1a(2) zu einem der selektivsten verfügbaren M1-Antagonisten macht. (-)-Biperiden 1a(1) zeigt dagegen schwache, kaum unterscheidbare Affinitäten zu allen muscarinischen Rezeptorsubtypen (pA_2-Werte: 5,59-6,38)[8] (siehe Tabelle 4 und 5).

Tabelle 4: Affinitäten (pA_2-Werte) und Steigungen in den Arunlakshana-Schild-Darstellungen (in Klammern) an muscarinischen M1- (Vas deferens des Kaninchens), M2- (Ratten-Atrium) und M3-Rezeptoren (Meerschweinchen-Ileum).[8]

Antagonist	pA_2-Werte		
	M1	M2	M3
1a(2)	9,07 0,08 (0,93 0,11)	7,25 0,11 (1,03 0,06)	8,27 0,09 (1,04 0,05)
1a(1)	6,38 0,09 (1,04 0,04)	5,59 0,15 (1,39 0,08)	5,91 0,18 (1,11 0,08)
15	7,79 0,10 (1,22 0,09)	6,34 0,10 (0,89 0,11)	6,87 0,20 (0,89 0,11)

Tabelle 5: Bindungsselektivitäten[8]

Antagonist	Faktor		
	M1/M2	M1/M3	M3/M2
1a(2)	66,1	6,3	10,5
1a(1)	6,5	3,0	2,1
15	28,2	8,3	3,4

In Radioligand-Kompetitionsexperimenten der Firma Knoll[143] wurden neben den beiden Enantiomeren des Biperidens, 1a(1) und 1a(2), auch die Diastereomeren 1b-d des Aminoalkohols 1 untersucht. Dabei wurde [^{3}H]-NMS*$^)$ als Radioligand verwendet. Es wurden die Affinitäten zu M1- (Großhirnrinde vom Rind), M2- (Herz von Ratte) und M3-Rezeptoren (Speicheldrüse von Ratte) bestimmt (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Affinitäten (pKi-Werte) aus Radioligand-Kompetitionsexperimenten der Firma Knoll[143]

Antagonist	pKi-Werte		
	M1	M2	M3
1a(2)	8,93	8,02	8,84
1a(1)	6,74	5,66	6,22
1b	9,03	7,74	8,80
1c	8,56	7,50	8,25
1d	8,95	7,57	8,61

Die Ergebnisse zeigen, daß alle hochaffinen Isomere eine M1- und M3- Muscarinrezeptor-Subtypselektivität aufweisen. Das Selektivitätsverhältnis zum M2-Subtyp beträgt etwa Faktor 10. Desweiteren bindet (+)-Biperiden 1a(2) wesentlich stärker (> 100fach) als (-)-Biperiden 1a(1). Die eingesetzten Verbindungen wurden nicht selektiv hergestellt; sie stammen aus einer Auftrennung der Rückstände der technischen Synthese.

1.7 Bekannte Biperidensynthesen

Es werden zwei Synthesen zur Herstellung von 1-[Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]-1-phenyl-3-(1-piperidinyl)-1-propanol 1 in der Patentliteratur[6] beschrieben (DBP: Beispiele 2 und 4; USP: Beispiele 2 und 5). Beiden Synthesen liegt eine Mannich-Reaktion zugrunde, in der die entsprechenden Aminoketone 16a,b und 20 gebildet werden. Anschließend werden

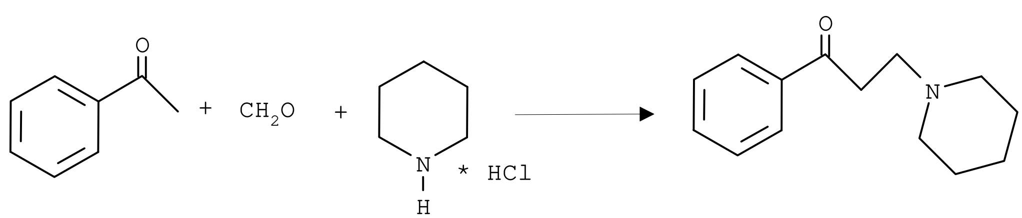
*$^)$ [N-Methyl-^{3}H]scopolamin-chlorid

diese in einer Grignard-Reaktion mit den geeigneten Organo-Magnesium-Reagenzien zum Aminoalkohol 1 umgesetzt. Lt. Patentangaben sollte jede der beiden Synthesen zu einem anderen Diastereomer führen. In keinem der beiden Patente werden Angaben zur Ausbeute und zum Diastereomeren-Verhältnis der einzelnen Stufen gemacht.

Der Einfachheit halber wird im weiteren Verlauf der Arbeit jeweils nur ein Enantiomer der racemischen Verbindungen 1a-d, 16a,b, 30a,b und 31a,b aufgezeigt.

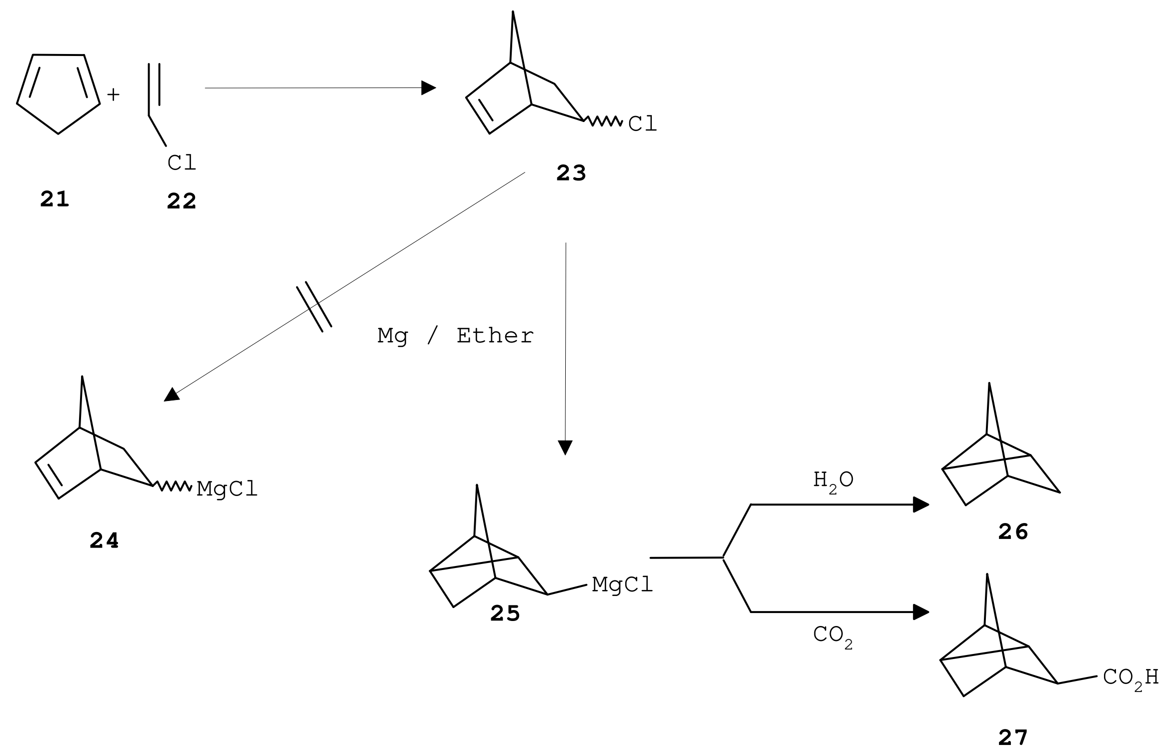
1.7.1 Syntheseweg 1

Die im Beispiel 2 der beiden Patentschriften[6] genannte Synthese sollte die Herstellung eines der vier möglichen Diastereomeren von 1, mit einem Schmelzpunkt von 101°C in Basenform bzw. 238°C als Hydrochlorid, beschreiben. Hierbei wird Acetophenon 17 mit Formaldehyd 18 und Piperidinhydrochlorid 19a in einer Mannich-Reaktion zu 1-Phenyl-3-(1-piperidinyl)-1-propanon 20 umgesetzt:



17 **18** **19a** **20**

Das in der Grignard-Reakion benötigte Chloro(bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl)magnesium 24 sollte aus 2-Chlorobicyclo[2.2.1]hept-5-en[12] 23 und Magnesiumspänen in Ether hergestellt werden. Dies führte jedoch nicht zu dem gewünschten Produkt 24, sondern ausschließlich zur tricyclischen Verbindung 25.[9-11]



Durch Versetzen von 24 mit dem Aminoketon 20 und anschließender Aufarbeitung sollte nach Patentangaben ein Diastereomer des Aminoalkohols 1 erhalten werden. Tatsache jedoch ist, daß bei diesem beschriebenen Syntheseweg nicht ein Diastereomer von 1 erhalten wurde, sondern das tricyclische Isomere 28.[15]

Verb. 28 stellt den Wirkstoff Triperiden[13,14] dar, der 1965 in der DDR zum Patent[15] angemeldet wurde. In der DDR war Triperiden 28 als Diastereomerengemisch unter dem Namen Norakin im Arzneimittelverkehr und wurde ebenfalls zur Therapie des Parkinson-Syndroms eingesetzt.

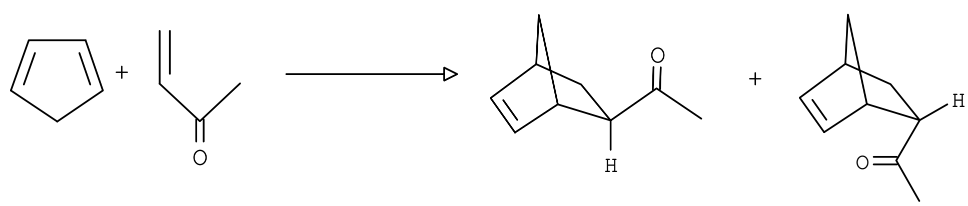
Die Knoll GmbH in Ludwigshafen produzierte Akineton großtechnisch ausschließlich nach folgendem Syntheseweg 2,[16] der als Beispiel 4 (DBP)[6] bzw. als Beispiel 5 (USP)[6] in den beiden Patentschriften niedergeschrieben wurde. Dieser Weg findet bis heute in der großtechnischen Produktion seine Anwendung.

1.7.2 Syntheseweg 2

Dieser Weg sollte zu einem Diastereomer von 1 führen, das die Schmelzpunkte von 111°C (Base) bzw. 271°C (Hydrochlorid) besitzt. Tatsächlich wurde mit dieser Synthese ein Gemisch der Diastereomeren von Aminoalkohol 1 erhalten. Die Synthese umfaßt drei Stufen:

In der ersten Stufe wird Methylvinylketon 29 in einer Diels-Alder-Reaktion mit Cyclopentadien 21 zu den beiden bicyclischen Ketonen 30a und 30b umgesetzt.

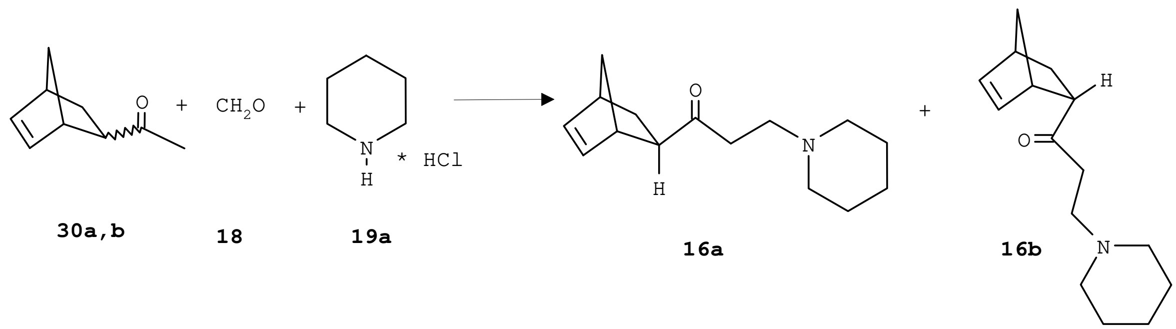
Stufe 1:



21 **29** **30a** **30b**

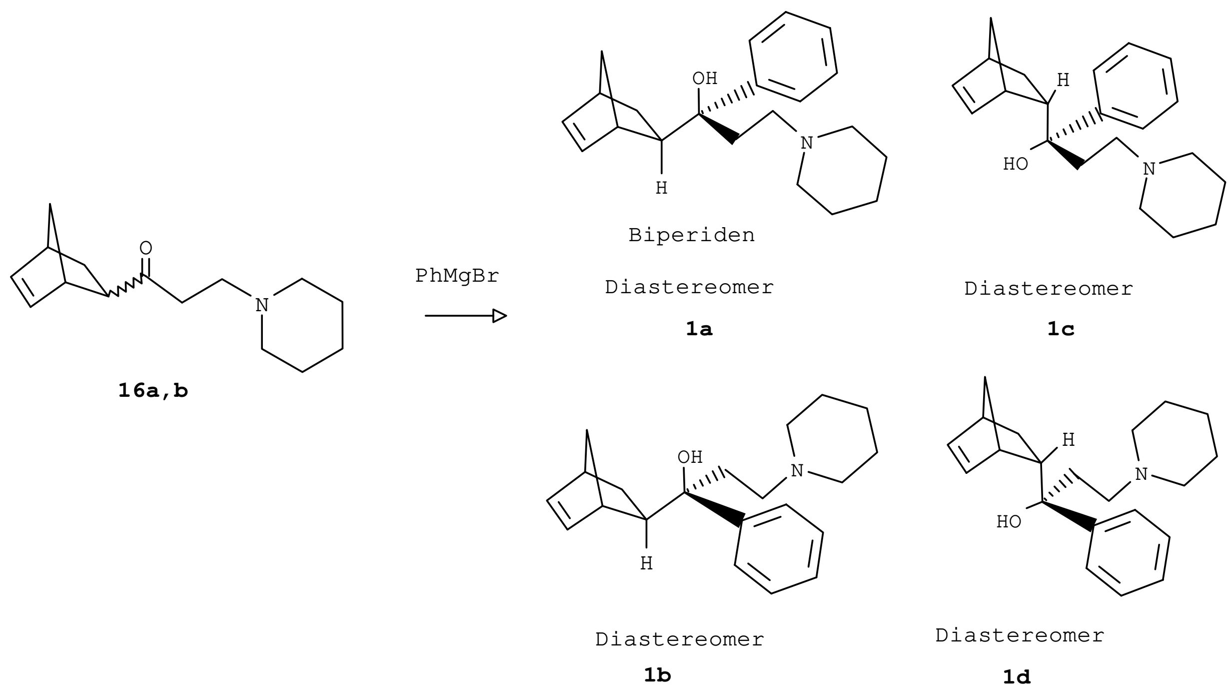
Die zweite Stufe stellt eine Mannich-Reaktion dar, in der 30a und 30b mit Paraformaldehyd 18 und Piperidinhydrochlorid 19a zu den beiden Aminoketonen 16a und 16b aminomethyliert werden.

Stufe 2:



Bei der Grignard-Reaktion in der dritten Stufe wird das exo / endo-Gemisch aus 16a und 16b mit Phenylmagnesiumbromid umgesetzt. Man erhält ein Diastereomerengemisch 1a-d, das nach Umkristallisation aus Aceton die Schmelzpunkte von 111°C (Base) bzw. 271°C (Hydrochlorid) besitzt.

Stufe 3:



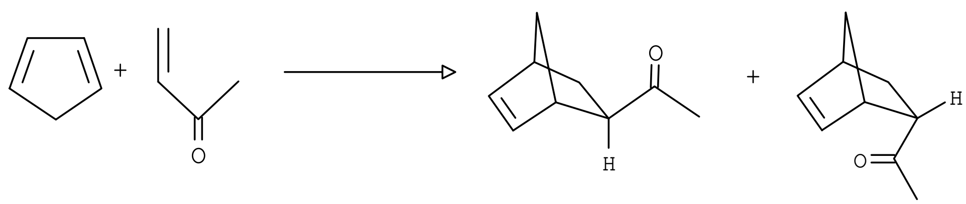
Akineton stellte von der Zulassung bis Ende der sechziger Jahre ein Diastereomerengemisch der Diastereomere 1a und 1c (80 : 20) dar, da dieses Verhältnis nach nur kleinem Reinigungsaufwand erzielt werden konnte. Um jedoch Verhältnisschwankungen zu vermeiden, und somit für gleichbleibende Chargenqualität zu garantieren, wurde seit Ende der sechziger

Jahre nur noch das mit höherem Reinigungsaufwand isolierte Diastereomer 1a als Wirkstoff für Akineton verwendet.

1.7.3 Synthese von Biperiden 1a nach Patentvorschrift - Ausbeute- und Diastereomerenverhältnisbestimmung*)

Da die Betriebssynthese zur Herstellung von 1a weitgehendst auf Syntheseweg 2 (Kap. 1.7.2) basiert, die genauen Reaktionsdaten jedoch unter das Betriebsgeheimnis der Firma Knoll GmbH fallen und im Rahmen dieser Arbeit nicht genannt werden dürfen, dient die unten gezeigte Synthese, die unter Berücksichtigung des Weges 2 aus der Patentvorschrift (Beispiel 4 (DBP)[6] bzw. Beispiel 5 (USP)[6]), einer Isomerisierung**) von 30b zu 30a[17] sowie einer Aufarbeitungsmethode zu 1a zustande gekommen ist und die nachfolgend als „Klassische Synthese" bezeichnet wird, als Standard. Die dabei erhaltenen Daten wie Ausbeute und Selektivität sollen als Grundlage für spätere Vergleiche mit anderen Reaktionswegen dienen.

Stufe 1:



21 **29** **30a** **30b**

Äquilibrierung mit NaOMe

$$\mathbf{30b} \rightleftharpoons \mathbf{30a}\uparrow$$ (destillative Entfernung)

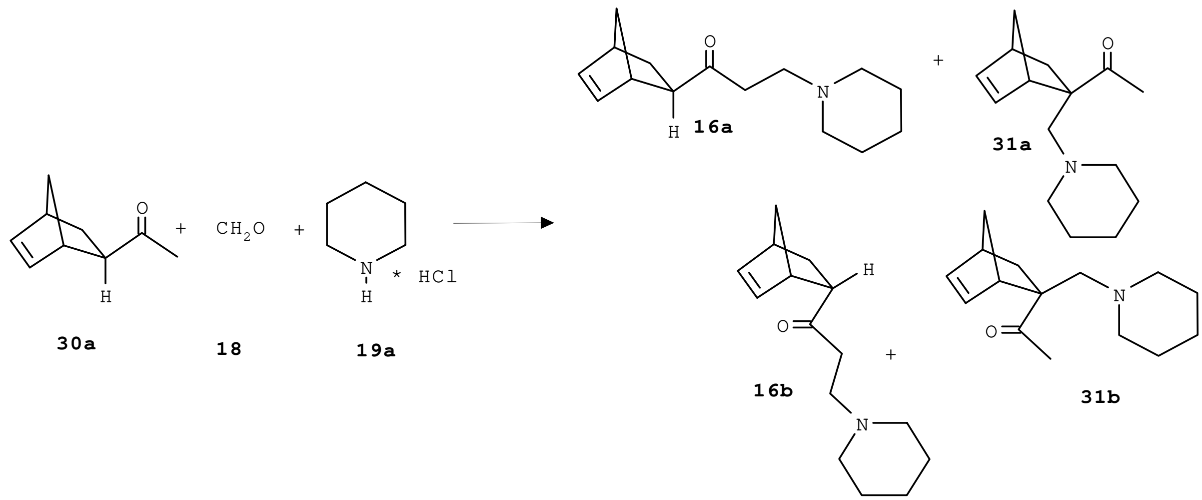
30a und 30b fallen im Verhältnis von 1 : 4 an. Nach Äquilibrierung[17] und destillativer Entfernung erhält man 30a in 73%-iger Ausbeute. Die exo / endo-Äquilibrierung von 30a und 30b erfolgt durch Erhitzen in Gegenwart von Natriummethanolat.[17] Aus dem Äquilibrierungsgemisch wird schließlich über fraktionierte Destillation 30a gewonnen. Im Laufe der Destillation wird das abdestillierte 30a über den Äquilibrierungsprozeß nachgeliefert.

---

*) Das Diastereomerenverhältnis wurde gaschromatographisch nach Methode 1 (16a,b und 31a,b), Methode 2 (1a-d) und Methode 3 (30a,b) bestimmt. (s. S.143f.)

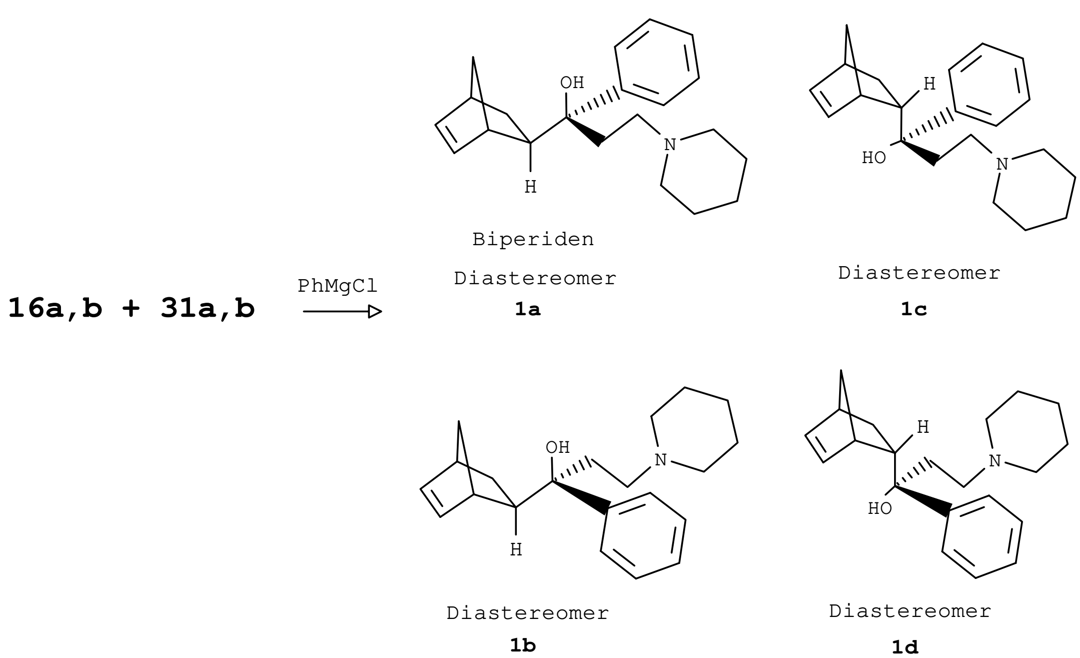
**) Bei den folgenden Arbeiten zur selektiven Herstellung von 1a dient 30a als Ausgangsverbindung

Stufe 2:



Nach Destillation des Rohproduktes erzielt man eine Ausbeute von 43%, wobei das exo / endo-Verhältnis 16a zu 16b bei 3,5 : 1 liegt. Als Nebenkomponenten (ca. 3%) enthält das Destillat 31a und 31b im Verhältnis von 1 : 2. Letztere entstehen bei der Umsetzung durch Aminomethylierung am Norbornenylgerüst.

Stufe 3:

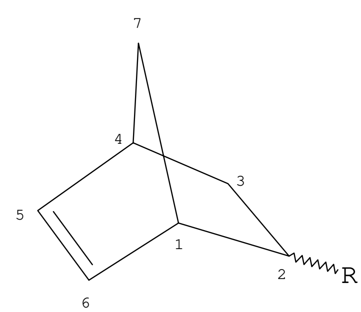


Das Isomerenverhältnis der vier Diastereomeren 1a-d beträgt 7,6 : 3,3 : 2,1 : 1. Damit ist das Verhältnis der Summe der exo-Diastereomeren 1a und 1b zur Summe der endo-Diastereomeren 1c und 1d gleich dem exo / endo-Verhältnis des eingesetzten Gemisches der Aminoketone 16a und 16b. Eine Isomerisierung hat im Laufe der Grignard-Reaktion also nicht stattgefunden. Eine Phenylierung von 31a bzw. 31b findet unter den gegebenen Bedingungen nicht statt. Das gewünschte Diastereomer 1a kann über mehrere Reinigungsschritte mit einer Ausbeute von 18% in Bezug auf das eingesetzte Aminoketongemisch 16a,b abgetrennt werden. Die Gesamtausbeute über alle drei Stufen bis zur Isolierung von 1a beträgt demnach 6%. (Ausgehend von 30a beträgt die Gesamtausbeute 8%.)

1.7.4 Konstitutionsbeweise

Die Konstitution von in 2-Stellung substituierten 5-Norbornenen 32 läßt sich mit Hilfe der ^{1}H- und ^{13}C-NMR-Spektroskopie belegen:

^{1}H-NMR-Spektrum: Die olefinischen Protonen bilden mit den beiden Brückenkopfprotonen H(1) und H(4) ein ABMN-Spinsystem. In einigen Fällen können die einzelnen Signale dieses Spinsystems von der Konfiguration abhängige typische Aufspaltungsmuster und unterschiedliche Verschiebungen aufweisen. Die Protonen an der Position 1,2,3,4 und 7 bilden ein kompliziertes Spinsystem, deren Einzelsignale, je nach Konfiguration und Substitution an der 2-Position, verschiedene Kopplungen aufweisen.



32

^{13}C-NMR-Spektrum: Die olefinischen Kohlenstoffatome werden im Vergleich zu den übrigen Kohlenstoffatomen des in 2-Stellung substituierten 5-Norbornengerüst bei tiefem Feld als je ein Dublett beobachtet. Die beiden Brückenkopf-Kohlenstoffatome sowie das C(2)-Atom erscheinen ebenfalls als je ein Dublett. Ansonsten findet man für C(7) und C(3) ein Triplett im Spektrum.

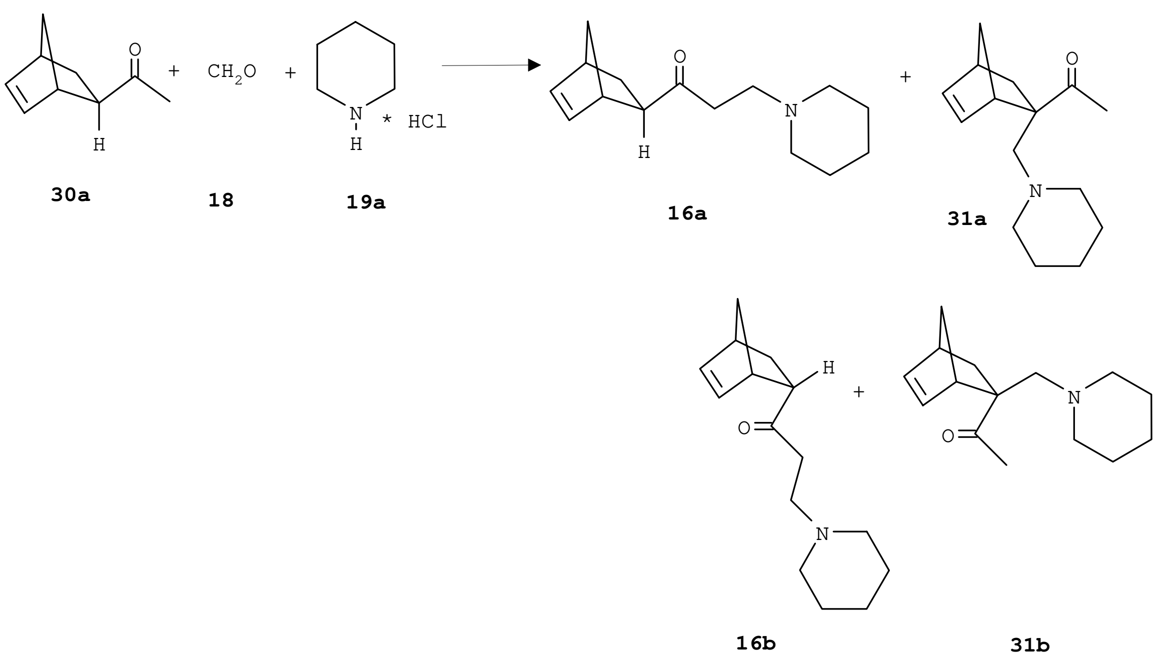
Auf die Konfigurationsermittlung wird später genauer eingegangen (s. Kapitel 4).

2. Problemstellung

Die Herstellung von Biperiden 1a beinhaltet die klassische Problematik einer diastereoselektiven Synthese. Da von den vier möglichen Diastereomeren 1a-d lediglich 1a von pharmazeutischem Interesse ist, wäre ein selektiver Zugang von großem ökonomischem und ökologischem Nutzen.

Probleme in der „Klassischen Synthese“ zur Herstellung von Biperiden 1a bereiten vor allem die niedrigen Ausbeuten sowie die geringe Stereoselektivität der einzelnen Stufen. Abgesehen von Stufe 1, in der das gewünschte exo-Produkt 30a durch anschließende Isomerisierung[17] erhalten wird, treten jeweils (Stufe 2 und Stufe 3) unerwünschte Produkte auf.

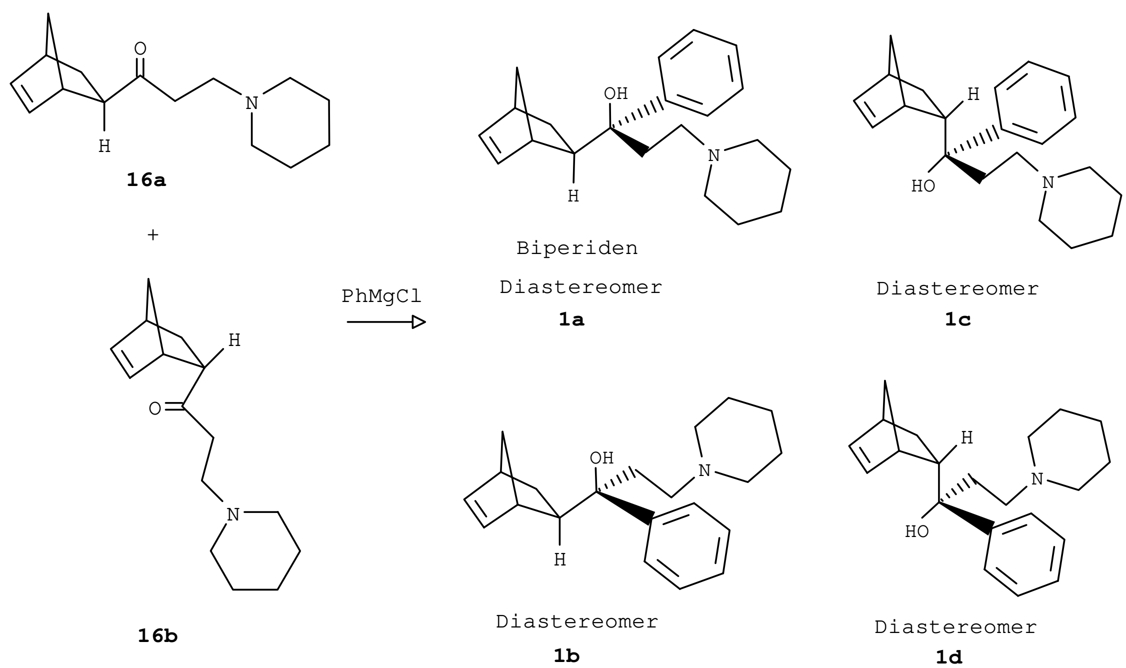
Stufe 2:



Um in Stufe 3 selektiver zu dem exo-Diastereomer 1a zu gelangen, wäre der Einsatz von exo-Aminoketon 16a von großem Vorteil. Es sollen deshalb regio- wie auch diastereoselektive Wege gefunden werden, die zu 16a führen.

In der dritten Stufe entstehen durch Umsetzung des exo/endo-Gemisches 16a und 16b mit PhMgCl die vier Diastereomeren 1a-d. Aus der exo-Verbindung 16a entstehen die beiden exo-Isomeren 1a und 1b, aus der endo-Verbindung 16b die beiden endo-Isomeren 1c und 1d. Eine aufwendige, verlustbringende Aufarbeitung zur Isolierung der Verbindung 1a vollendet diesen kostenintensiven Schritt.

Stufe 3:



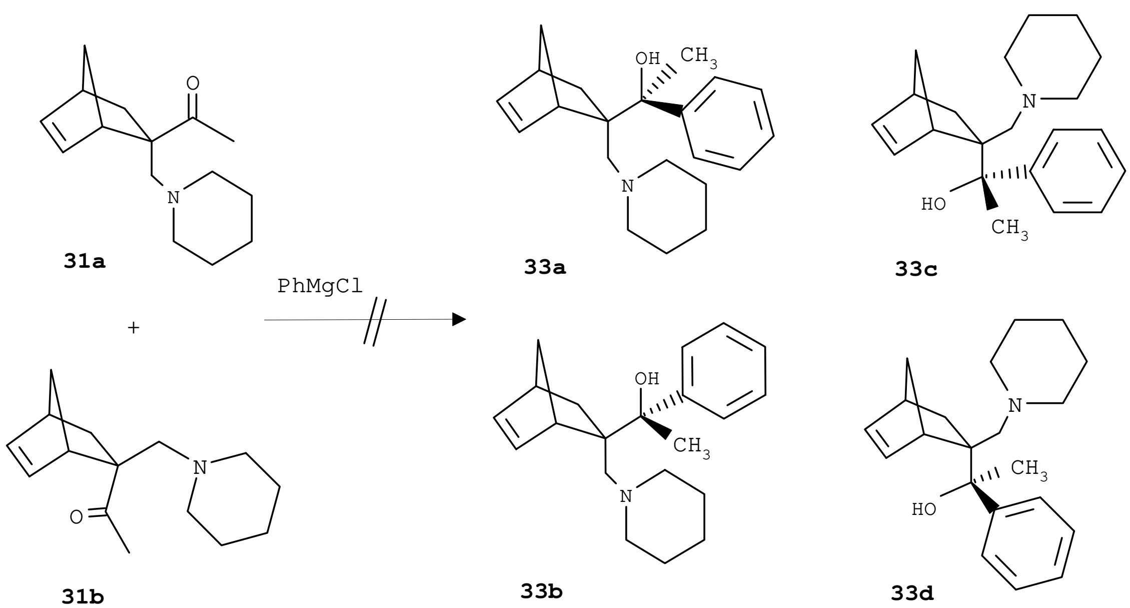
Der Idealfall wäre eine stereoselektive Herstellung des erwünschten Diastereomers 1a (Biperiden), die die herkömmliche, verlustbringende Aufarbeitung überflüssig machen würde. Ausgehend von der in Stufe 2 angestrebten exo-Verbindung 16a soll die Reaktion u.a durch Elimination der beiden endo Isomeren 1c und 1d selektiver und ergiebiger gestaltet werden.

Endo-Aminoketon 16b soll dann die Darstellung der Isomeren 1c und 1d ermöglichen.

30a $\xrightarrow{\text{Aminomethylierung}}$ **16a** $\xrightarrow{\text{C–C-Knüpfung}}$ **1a** >> **1b**

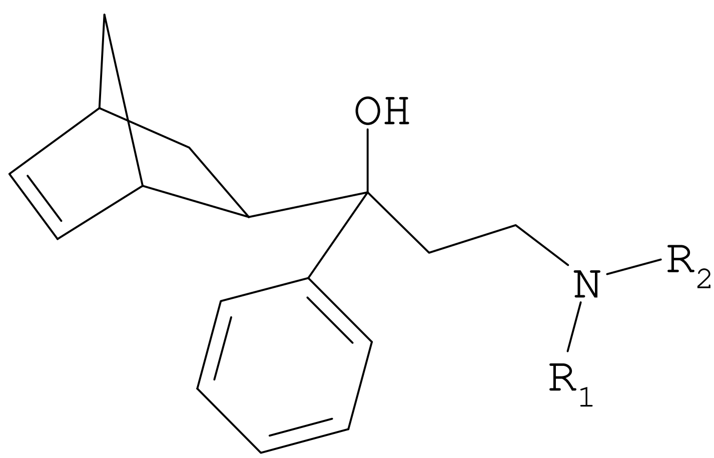
30b $\xrightarrow{\text{Aminomethylierung}}$ **16b** $\xrightarrow{\text{C–C-Knüpfung}}$ **1c** >> **1d**

Die Verbindungen 33a-d stellen mögliche Stereoisomere des Aminoalkohols 1 dar. Ihre formalen Vorstufen, die Aminoketone 31a und 31b, entstehen als Nebenkomponenten der Mannich-Reaktion in Stufe 2 durch Aminomethylierung an der 2-Position des Norbornen-Gerüsts. Als destillativ gereinigtes Produktgemisch wurden 16a und 16b zusammen mit 31a und 31b mit PhMgCl umgesetzt. Es wurden jedoch ausschließlich Diastereomere der Verbindung 1 gefunden. Eine Phenylierung der Ketone 31a und 31b zu den formal denkbaren Diastereomeren 33a-d fand unter diesen Bedingungen nicht statt.



Es soll nun nach Bedingungen gesucht werden, die eine Phenylierung von 31a und 31b ermöglichen. Anschließend sollen die entstandenen Verbindungen pharmakologisch getestet werden und die Testergebnisse mit denen von Biperiden 1a verglichen werden. Dadurch sollten Rückschlüsse auf Struktur-Wirkungs-Beziehungen am Rezeptor möglich sein.

Im letzten Teil der Arbeit sollen weitere, mit anderen Aminen substituierte Aminoalkohole der allgemeinen Formel 34 hergestellt werden. Mit jeweils einem Diastereomer sollen anschließend Rezeptoraffinitätsuntersuchungen an den muscarinischen Rezeptoren durchgeführt werden. Sofern unterschiedliche Testergebnisse erhalten werden, sollte man Aussagen über den Einfluß des Amin-Restes im Aminoalkohol 34 bzgl. der Rezeptoraffinität machen können.



34

3. Eigene Arbeiten-Synthesen, Konstitutionsbeweise

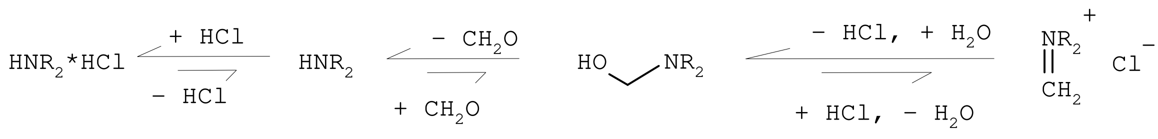
Anmerkung: In den folgenden Kapiteln werden die Synthesen und die Konstitutionsbeweise (^{1}H- und ^{13}C-NMR-Daten) beschrieben. Dabei wird bereits die Konfiguration an der 2-Position des Bicyclus wiedergegeben. Die Bestimmung der Konfiguration wird separat in einem eigenen Kapitel diskutiert (s. Kapitel 4).
Der Einfachheit halber wird im weiteren Verlauf der Arbeit jeweils nur ein Enantiomer der racemischen Verbindungen 1a-d, 16a,b, 30a,b, 31a,b, 33a-d, 37a-d, 39a,b, 56a,b, 58a,b, 59a,b, 63, 65a,b, 66a-70a, 71a,b-76a,b sowie 79a,b aufgezeigt.

3.1 Stereoselektive Synthese der Mannich-Basen 16a bzw. 16b

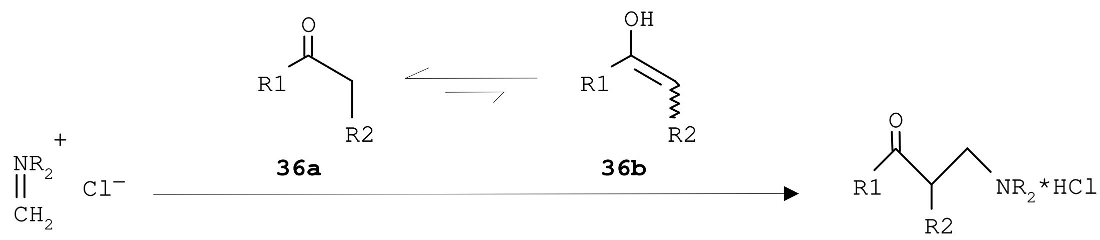
Die Synthese von 16a über die klassische Mannich-Reaktion bringt neben schlechter Produktausbeute (ca. 43%) und schlechter Produktbeschaffenheit (braunes, zähflüssiges Öl, das zur weiteren Verwendung destilliert werden muß) auch nur ein Diastereomerenverhältnis von 16a zu 16b von ca. 3,5 : 1 mit sich.

3.1.1 Synthesekonzept

Die Mannich-Reaktion[18,19] als klassische Methode zur Herstellung von -Aminoketonen und -aldehyden (Mannich-Basen) zählt zu den wichtigen Grundreaktionen der Organischen Chemie und ist der Schlüsselschritt in zahlreichen Wirk- und Naturstoffsynthesen. Als CH-acide Substrate für Mannich-Reaktionen dienen zumeist enolisierbare Aldehyde oder Ketone, die - bei der gängigsten Reaktionsvariante - mit Formaldehyd 18 und einem Aminhydrochlorid 19 in einem protischen Lösungsmittel erhitzt werden. Ein vereinfachter Mechanismus wird im folgenden dargestellt:[20]



19 80 18 81 82



82 83

Man nimmt an, daß sich über Gleichgewichtsreaktionen in winzigen Mengen Methyleniminium-salze 82 bilden, die mit den ebenfalls nur in geringen Gleichgewichtskonzentrationen vorliegenden Enoltautomeren 36b der Carbonylverbindungen 36a zu den Hydrochloriden der -Aminocarbonylverbindungen 83 reagieren.

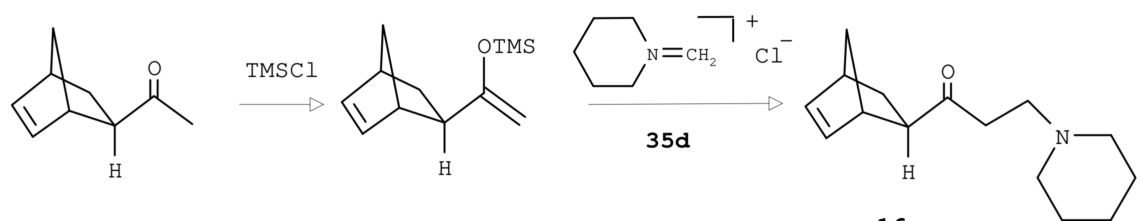
Die klassische intermolekulare Mannich-Reaktion ist jedoch mit gravierenden Nachteilen behaftet:[18]

Als Folge der drastischen Reaktionsbedingungen und der langen Reaktionszeiten treten oft Nebenreaktionen auf, die zur Bildung unerwünschter Produkte führen. Außerdem läßt sich in der Regel die Regio- und Stereoselektivität nur unzureichend kontrollieren.

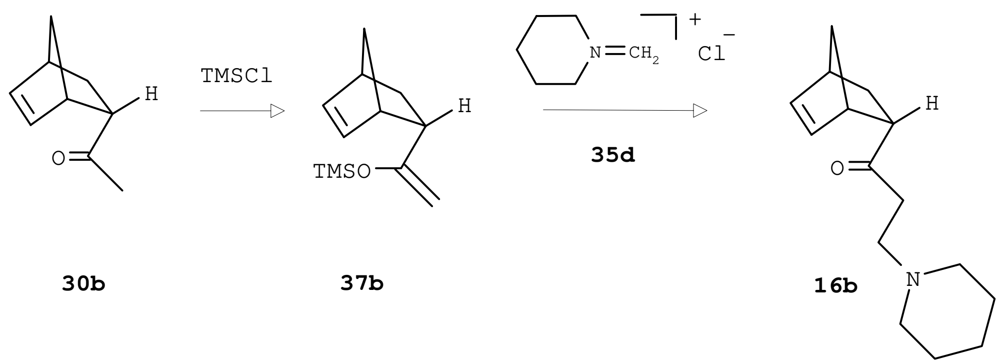
Der Einsatz von vorgeformten Elektrophilen (z.B. Iminiumsalzen) und Nucleophilen (z.B. Enolethern) sollte die Aminomethylierung unter weniger drastischen Reaktionsbedingungen und damit regio- und stereoselektiver verlaufen lassen:[21]

Die im Vergleich zu den klassischen Mannich-Bedingungen sehr viel höheren Elektrophilkonzentrationen ermöglichen niedrigere Reaktionstemperaturen und erheblich kürzere Reaktionszeiten, so daß sich unerwünschte Nebenreaktionen oft vermeiden lassen. Außerdem kann man auf den Einsatz protischer Lösungsmittel verzichten und damit anstelle der Carbonylverbindungen wesentlich reaktivere Syntheseäquivalente wie Enolether verwenden.

Ausgangspunkt für die hier geplanten Synthesen sind die bicyclischen Ketone 30a bzw. 30b. Diese sollen jeweils nach einer geeigneten Methode mit Trimethylsilylchlorid (TMSCl) in die Trimethylsilyenolether 37a bzw. 37b übergeführt werden. Die anschließende Umsetzung der Enolether 37a bzw. 37b mit N-Methylenpiperidiniumchlorid 35d sollte selektiv zu den Aminoketonen 16a bzw. 16b führen.



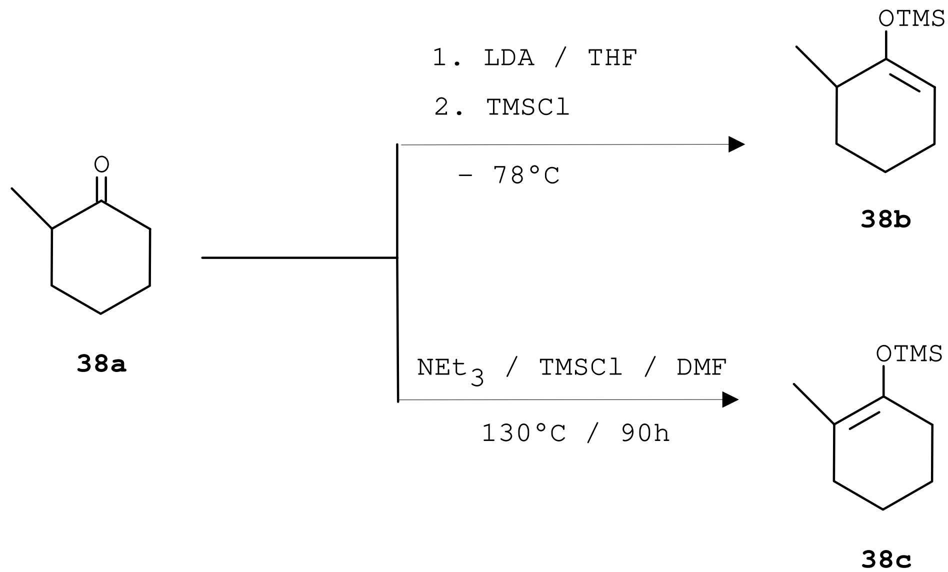
30a 37a 16a



30b 37b 16b

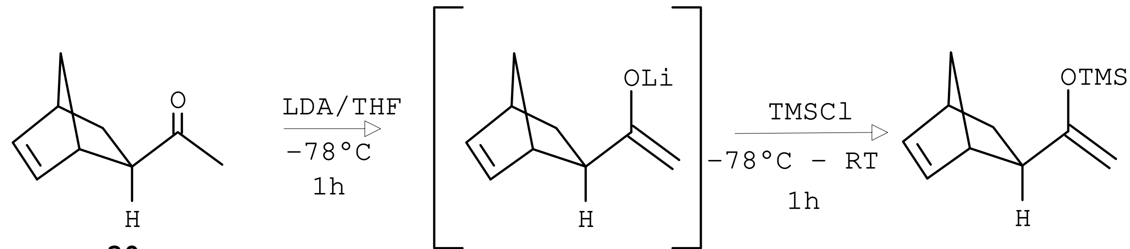
3.1.2 Darstellung der Trimethylsilylenolether 37a und 37b

Silylenolether[22] sind wesentlich bessere Nucleophile als die entsprechenden Carbonylverbindungen und können daher unter milden Bedingungen mit Mannich-Reagenzien umgesetzt werden. Ein weiterer Vorteil ist, daß man Ketone einfach und in vielen Fällen hochregioselektiv in Silylenolether überführen kann und so die Regioselektivität von Mannich-Reaktionen effektiv kontrolliert werden kann.[23-32] Ein klassisches Beispiel aus der Literatur stellen die Silylenolether von 2-Methylcyclohexanon 38a dar. Je nach Reaktionsbedingungen kann man die Reaktion regioselektiv zu 38b oder 38c lenken.[33,34]



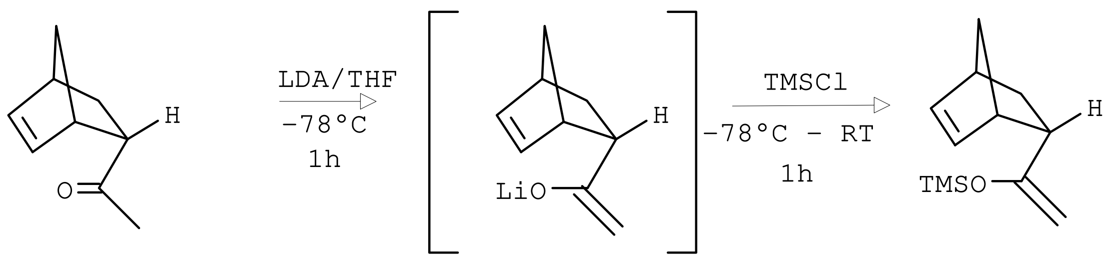
So erhält man mit Lithiumdiisopropylamid (LDA) als Base bei tiefen Temperaturen (kinetische Kontrolle) häufig ausschließlich den weniger substituierten (sterisch weniger gehinderten) Enolether 38b, mit Triethylamin (NEt_3) als Base bei höheren Temperaturen (thermodynamische Kontrolle) überwiegend den höher substituierten (thermodynamisch stabileren) Enolether 38c.

Um nun die kinetisch kontrollierten Trimethylsilylenolether 37a bzw. 37b zu erhalten, werden die beiden bicyclischen Ketone 30a bzw. 30b mit LDA in THF bei -78°C selektiv zu den jeweiligen intermediär entstehenden Enolaten 39a bzw. 39b umgesetzt. Anschließende Zugabe von Trimethylsilylchlorid bewirkt dann die Bildung von 37a bzw. 37b.



30a 39a 37a

(80%)



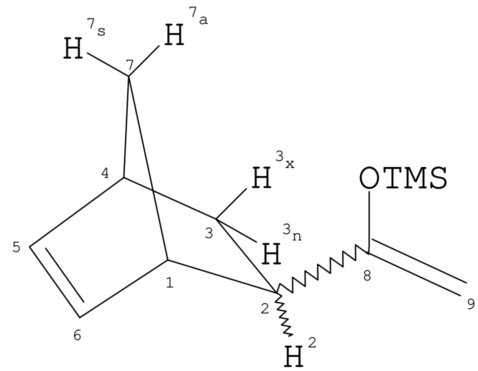
30b 39b 37b

(77%)

Die Silylether lassen sich im Vakuum destillieren und sind gegen Eiswasser beständig. In Anwesenheit von Alkoholen und Säurespuren zerfallen die Enolether 37a und 37b wieder in die entsprechenden Ketone 30a bzw. 30b.

3.1.2.1 Konstitutionsbeweise für 37a und 37b (^{1}H- und ^{13}C-NMR-Daten)

Die ^{1}H- und ^{13}C-NMR-Daten der Verbindungen sind den Tabellen 7 bis 9 zu entnehmen. Die Signalzuordnung der Protonen 1,4,5 und 6 erfolgte in Anlehnung an das COSY- und NOESY-Experiment von 30a bzw. 30b (s. Anhang). Charakteristisch für die endo-Konfiguration 37b ist die Verschiebung des Protons H(2_x) zu tieferem Feld im Vergleich zu H(2_n) der exo-Konfiguration 37a. Auf die unterschiedlichen Kopplungen des Protons der 2-Position für 37a und 37b wird im Kapitel 4 über die Konfigurationsanalyse näher eingegangen.



37a: $H^2 = H^{2n}$; TMSO-C=CH_2 steht exo
37b: $H^2 = H^{2x}$; TMSO-C=CH_2 steht endo

Tabelle 7: ^{1}H-NMR-Daten der Trimethylsilylenolether 37a und 37b

($CDCl_3$, 298 K, 400 MHz); [ppm]

	H(4)	H(5)	H(6)	H(1)	$H(2_n)$	$H(2_x)$
37a	2,77 (m, 1H)	6,14 (dd, 1H)	6,07 (dd, 1H)	2,84 (m, 1H)	1,97 (m, 1H)	-
37b	2,81 (m, 1H)	6,12 (dd, 1H)	5,89 (dd, 1H)	3,01 (m, 1H)	-	2,68 (m, 1H)

	$H(3_n)$	$H(3_x)$	$H(7_s)$	$H(7_a)$	H(9a), H(9b)	OTMS
37a	1,28[a)] (m, 1H)	1,56[b)] (m, 1H)	1,29[a)] (m, 1H)	1,56[b)] (m, 1H)	4,13 (m, 1H) 4,06 (m, 1H)	0,22 (s, 9H)
37b	0,95 (m, 1H)	1,83 (m, 1H)	1,40 (m, 1H)	1,26 (m, 1H)	3,99 (m, 1H) 3,89 (m, 1H)	0,20 (s, 9H)

a) Signale des $H(3_n)$-und $H(7_s)$-Atoms sind überlagert
b) Signale des $H(3_x)$-und $H(7_a)$-Atoms sind überlagert

Tabelle 8: Kopplungskonstanten, durch Simulation ermittelt (in Hz)

	$^3J_{4/5}$	$^4J_{4/6}$	$^3J_{4/3x}$	$^3J_{4/7s}$	$^3J_{4/7a}$	$^3J_{5/6}$	$^4J_{5/1}$	$^4J_{5/7a}$
37a	2,7	0.3	3,6	1,8	1,4	5,8	0,5	0,5
37b	2,7	0,3	3,9	1,8	1,4	5,8	0,5	0,5

	$^3J_{6/1}$	$^4J_{6/7a}$	$^3J_{1/2n}$	$^3J_{1/2x}$	$^3J_{1/7s}$	$^3J_{1/7a}$	$^3J_{2n/3n}$	$^3J_{2n/3x}$
37a	2,9	0,5	0,7	-	1,8	1,4	9,0	4,5
37b	2,9	0,5	-	4,8	1,8	1,4	-	-

Tabelle 8: Fortsetzung

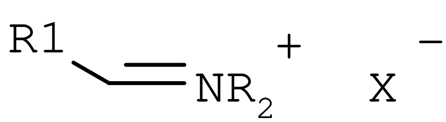
	$^4J_{2n/7s}$	$^3J_{2x/3n}$	$^3J_{2x/3x}$	$^2J_{3n/3x}$	$^4J_{3n/7s}$	$^4J_{3x/7s}$	$^2J_{7s/7a}$
37a	1,1	-	-	11,6	2,1	0,1	8.0
37b	-	4,5	9,2	11,8	2,5	0,4	8.0

Tabelle 9: ^{13}C-NMR-Daten der Trimethylsilylenolether 37a und 37b
($CDCl_3$, 298 K, 100,62 MHz); [ppm]

	C(1), C(2), C(4)	C(3)	C(5), C(6)	C(7)	C(8)	C(9)	O-TMS
37a	48,0 , 46,0 , 43,3 (d)	32,2 (t)	138,6 , 138,5 (d)	47,6 (t)	164,1 (s)	90,5 (t)	1,7 (q)
37b	46,3 , 44,8 , 43,4 (d)	30,8 (t)	136,8 , 133,5 (d)	50,2 (t)	162,2 (s)	89,7 (t)	0,8 (q)

3.1.3 Darstellung des Iminiumsalzes 35d

Iminiumsalze 35 sind auf mehreren Wegen zugänglich.[35] So kann man sie unter anderem durch Spaltung von Aminalen[36-38] oder N,O-Acetalen[36,39] mit Acetylchlorid herstellen. Die Iminiumsalze 35 sind aufgrund ihrer hohen Elektrophilie die am häufigsten verwendeten Mannich-Reagenzien zur Synthese von -Aminoketonen.[21,40] Allerdings beschränkt sich die präparative Anwendung von Iminiumsalzen 35 bisher im wesentlichen auf drei Salze:
das Eschenmoser-Salz $[H_2C{=}NMe_2]^+J^-$ 35a,[41,42] das entsprechende von Kinast und Tietze populär gemachte Chlorid 35b[37] und das von Potier und Mitarbeitern eingeführte Trifluoracetat 35c.[43]



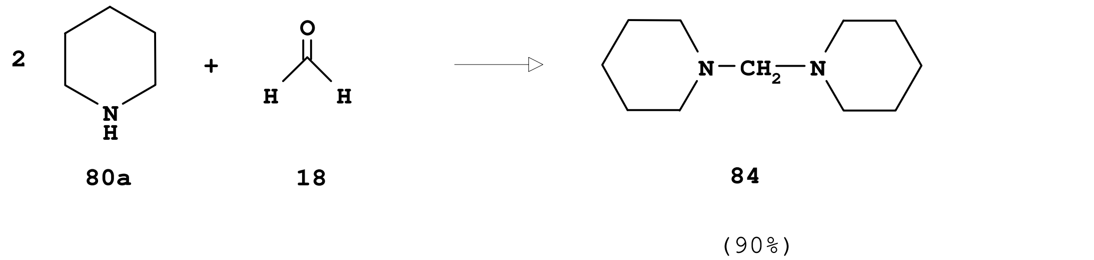
35

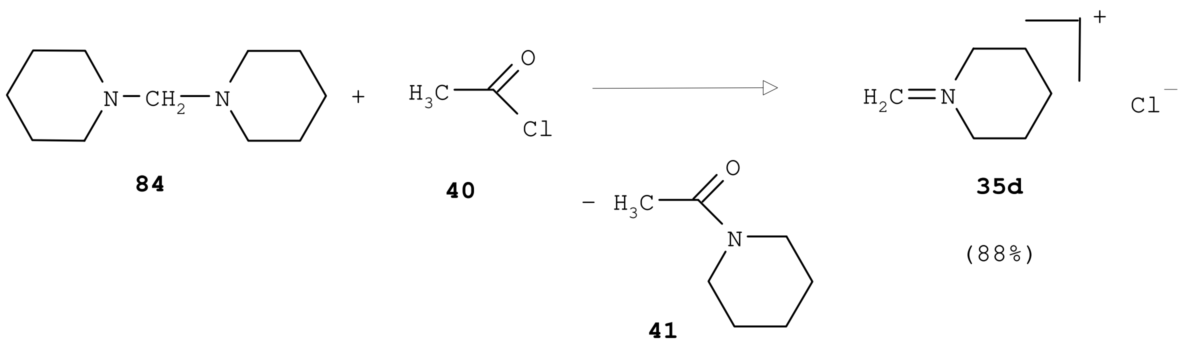
Tabelle 10: Iminiumsalze 35

	NR_2	X^-	R1
35a	NMe_2	J^-	H
35b	NMe_2	Cl^-	H
35c	NMe_2	CF_3COO^-	H

Iminiumsalze 35 sind meist hygroskopisch und hydrolyseempfindlich. Unter Ausschluß von Feuchtigkeit kann man sie jedoch im allgemeinen auch über einen längeren Zeitraum lagern. Die Reaktivität von 35 gegenüber Nucleophilen[44] nimmt erfahrungsgemäß in der Reihe R1 = H > Aryl > Alkyl ab. Demgegenüber gibt es keine sicheren Belege für einen Einfluß der Anionen auf die Reaktivität von Iminiumsalzen 35. Etwaige Unterschiede sind vermutlich vor allem auf Löslichkeitseffekte zurückzuführen.[23] Um eine möglichst gute Löslichkeit der Iminiumsalze 35 und damit eine hohe Reaktionsgeschwindigkeit sowie einen einheitlichen Reaktionsverlauf zu gewährleisten, verwendet man am besten polare aprotische Lösungsmittel wie Acetonitril (CH_3CN), N,N-Dimethylformamid (DMF) oder Dichlormethan (CH_2Cl_2). Einen nennenswerten Einfluß der Anionen auf den stereochemischen Verlauf der Addition von Nucleophilen an Iminiumsalze 35 wird im allgemeinen nicht beobachtet.[45-47]

Die Herstellung des Iminiumsalzes 35d wird durch Aminalspaltung von N,N´-Methylendipiperidin 84 mit Acetylchlorid 40 nach Literaturvorschrift[36] bewerkstelligt. Iminiumsalz 35d fällt dabei in Form farbloser Kristalle aus etherischer Lösung aus. Allerdings enthält das Rohprodukt eine Beimischung von N-Acetylpiperidin 41, so daß die Ausbeute über 100% ausfällt. Ein Umkristallisieren von 35d aus CH_3CN verhindert das Mitschleppen von N-Acetylpiperidin 41. Man erhält dann 35d in 88%-iger Ausbeute (Lit[36].: 89%). N,N´-Methylendipiperidin 84 ist aus Formalin 18 und der doppelten Menge Piperidin 80a nach Destillation in 90%-iger Ausbeute zugänglich.



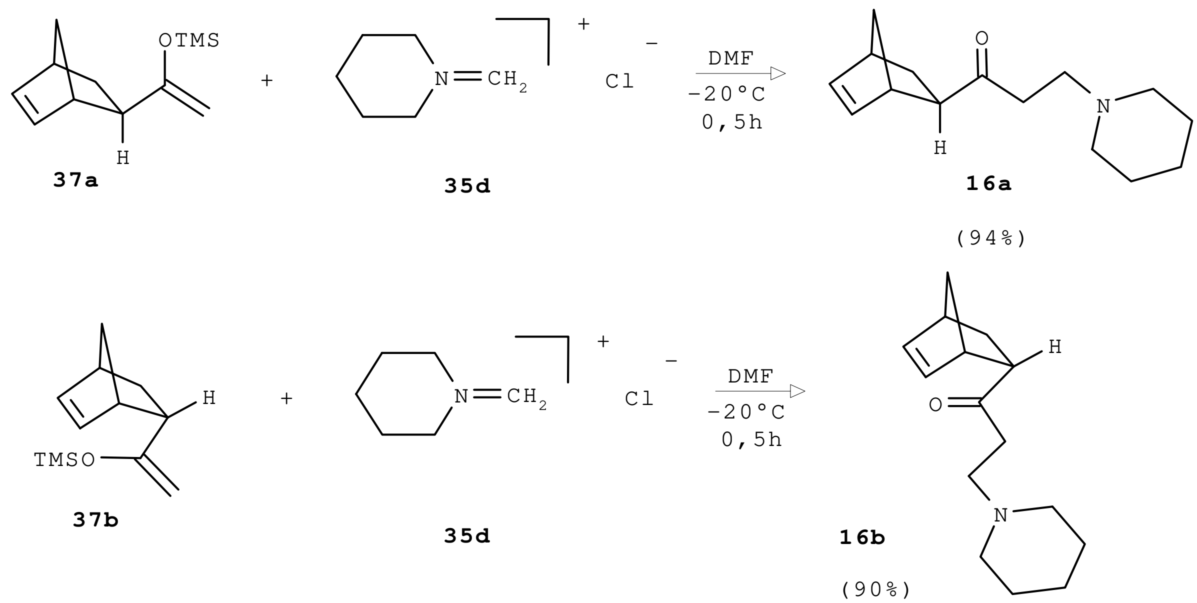


3.1.3.1 Konstitutionsbeweise für 35d und 84 (^{1}H- NMR-Daten)

Die ^{1}H-NMR-Daten von 35d und 84 können der Literatur[140,141] entnommen werden.

3.1.4 Darstellung der Ketone 16a und 16b

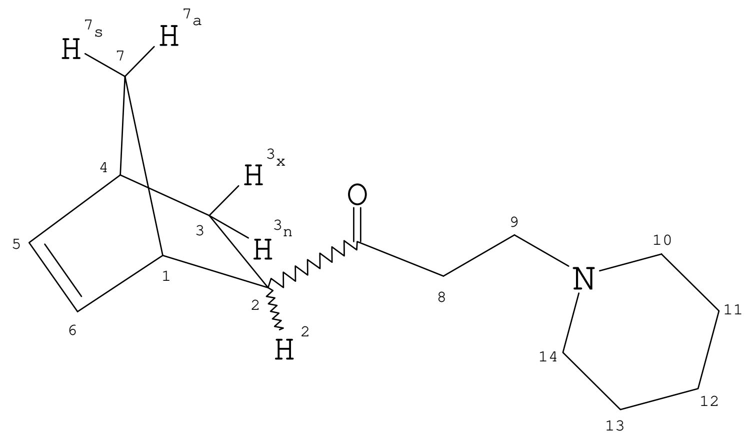
Mit Hilfe der vorgeformten Mannich-Reagenzien 37a bzw. 37b und 35d lassen sich regio- und diastereoselektiv die beiden Mannich-Basen 16a bzw. 16b synthetisieren. Hierbei werden die Enolether 37a bzw. 37b bei -20°C in DMF vorgelegt und das Salz 35d in einer Portion zugegeben. Nach Aufarbeitung erhält man 16a bzw. 16b in sehr guten Ausbeuten. Im Gegensatz zur klassischen Mannich-Reaktion, in der das Gemisch aus 16a und 16b ein braunes zähflüssiges Öl darstellt, das zur weiteren Verwendung destilliert werden muß, erhält man die beiden Mannichbasen 16a bzw. 16b als farblose Flüssigkeiten, die zum weiteren Einsatz nicht weiter aufgereinigt werden müssen.



Der einfach zu formulierende Verlauf solcher Reaktionen ist bisher im Detail kaum untersucht worden.[32] In der Literatur konnte als Zwischenstufe die Bildung eines -Aminoenolethers NMR-spektroskopisch bewiesen werden.[32]

3.1.4.1 Konstitutionsbeweise für 16a und 16b (^{1}H- und ^{13}C-NMR-Daten)

Die ^{1}H- und ^{13}C-NMR-Daten der Verbindungen sind den Tabellen 11 bis 13 zu entnehmen. Die Signalzuordnung der Protonen 1,4,5 und 6 erfolgte in Anlehnung an das COSY- und NOESY-Experiment von 30a bzw. 30b (s. Anhang). Charakteristisch für die endo-Konfiguration 16b ist die Verschiebung des Protons $H(2_x)$ zu tieferem Feld im Vergleich zu $H(2_n)$ der exo-Konfiguration 16a. Die $H(2_x)$ -Signale sind analog zu 30b zwischen den beiden Multipletts von H(1) und H(4) zu finden. Auf die unterschiedlichen Kopplungen des Protons der 2-Position für 16a und 16b wird im Kapitel 4 über die Konfigurationsanalyse näher eingegangen.



16a: $H^2 = H^{2n}$; Keton-Funktion steht exo
16b: $H^2 = H^{2x}$; Keton-Funktion steht endo

Tabelle 11: ^{1}H-NMR-Daten der Aminoketone 16a und 16b ($CDCl_3$, 298 K, 400 MHz), [ppm]

	H(4)	H(5)	H(6)	H(1)	H(2_n)	H(2_x)	H(3_n)
16a	2,83 (m, 1H)	6,08 (dd, 1H)	6,06 (dd, 1H)	2,92 (m, 1H)	2,32[a)] (m, 1H)	-	1,19 (m, 1H)
16b	2,82 (m, 1H)	6,07 (dd, 1H)	5,77 (dd, 1H)	3,17 (m, 1H)	-	2,96 (m, 1H)	1,44[b)] (m, 1H)

	H(3_x)	H(7_s)	H(7_a)	H(8a), H(8b), H(9a), H(9b)	Piperidinrest
16a	1,82 (m, 1H)	1,25 (m, 1H)	1,31 (m, 1H)	2,58-2,71 (m, 4H)	2,33[a)] (m, 4H) 1,51 (m, 4H) 1,36-1,40 (m, 2H)
16b	1,68 (m, 1H)	1,38[b)] (m, 1H)	1,25 (m, 1H)	2,45-2,60 (m, 4H)	2,31 (m, 4H) 1,48-1,54 (m, 4H) 1,35-1,47[b)] (m, 2H)

a) H(2_n) ist mit Signalen des Piperidinrestes überlagert.
b) Signale des H(3_n)-und H(7_s)-Atoms sind mit Signalen des Aminrestes überlagert.

Tabelle 12: Kopplungskonstanten, durch Simulation ermittelt (in Hz)

	$^3J_{4/5}$	$^4J_{4/6}$	$^3J_{4/3x}$	$^3J_{4/7s}$	$^3J_{4/7a}$	$^3J_{5/6}$	$^4J_{5/1}$	$^4J_{5/7a}$
16a	2,9	0,3	3,7	1,8	1,4	5,7	0,5	0,5
16b	2,8	0,3	3,7	1,.8	1,4	5,7	0,5	0,5

Tabelle 12: Fortsetzung

	$^3J_{6/1}$	$^4J_{6/7a}$	$^3J_{1/2n}$	$^3J_{1/2x}$	$^3J_{1/7s}$	$^3J_{1/7a}$	$^3J_{2n/3n}$	$^3J_{2n/3x}$
16a	2,9	0,5	1,2	-	1,8	1,4	8,9	4,6
16b	3,1	0,5	-	4,4	1,8	1,4	-	-

	$^4J_{2n/7s}$	$^3J_{2x/3n}$	$^3J_{2x/3x}$	$^2J_{3n/3x}$	$^4J_{3n/7s}$	$^4J_{3x/7s}$	$^2J_{7s/7a}$
16a	1,2	-	-	11,5	2,1	0,0	8,5
16b	-	4,0	8,9	11,9	2,6	0,0	8,1

Tabelle 13: ^{13}C-NMR-Daten der Aminoketone 16a und 16b ($CDCl_3$, 298 K, 100,62 MHz.), [ppm]

	C(1), C(4)	C(2)	C(3)	C(5), C(6)	C(7)	C=O
16a	46,9 , 43,1 (d)	52,6 (d)	30,6 (t)	139,7 , 137,3 (d)	47,4 (t)	213,3 (s)
16b	47,3 , 44,1 (d)	53,4 (d)	28,8 (t)	139,1 , 132,8 (d)	51,4 (t)	211,4 (s)

	C(8)	C(9)	C(10), C(14)	C(11), C(13) *)	C(12) *)
16a	41,9 (t)	55,1 (t)	56,0 (t)	27,5 (t)	25,8 (t)
16b	41,1 (t)	55,0 (t)	56,0 (t)	27,4 (t)	25,8 (t)

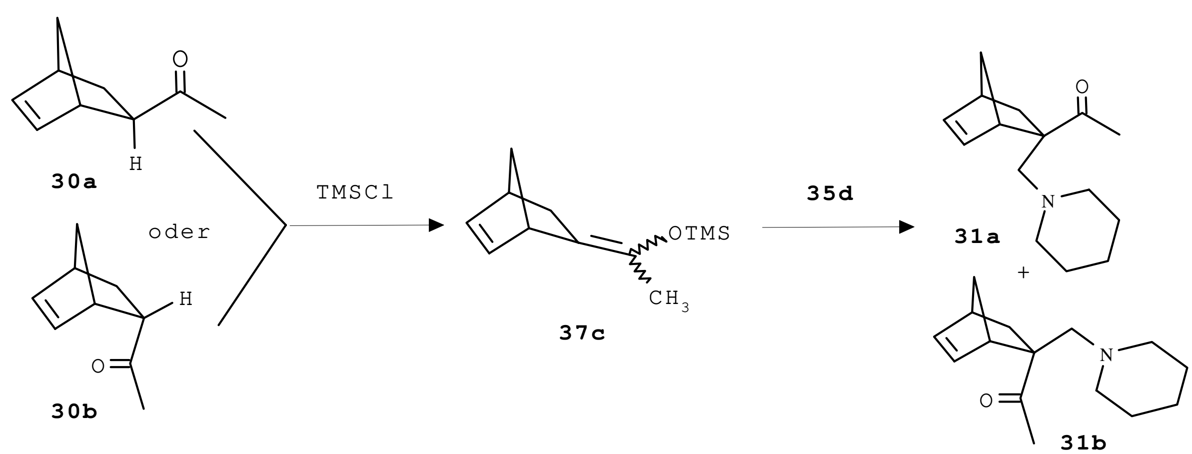
*) Die Zuordnung von C(11) und C(13) gegenüber C(12) erfolgte aufgrund doppelter Signalintensität.

3.2 Stereoselektive Synthese der Aminoketone 31a bzw. 31b

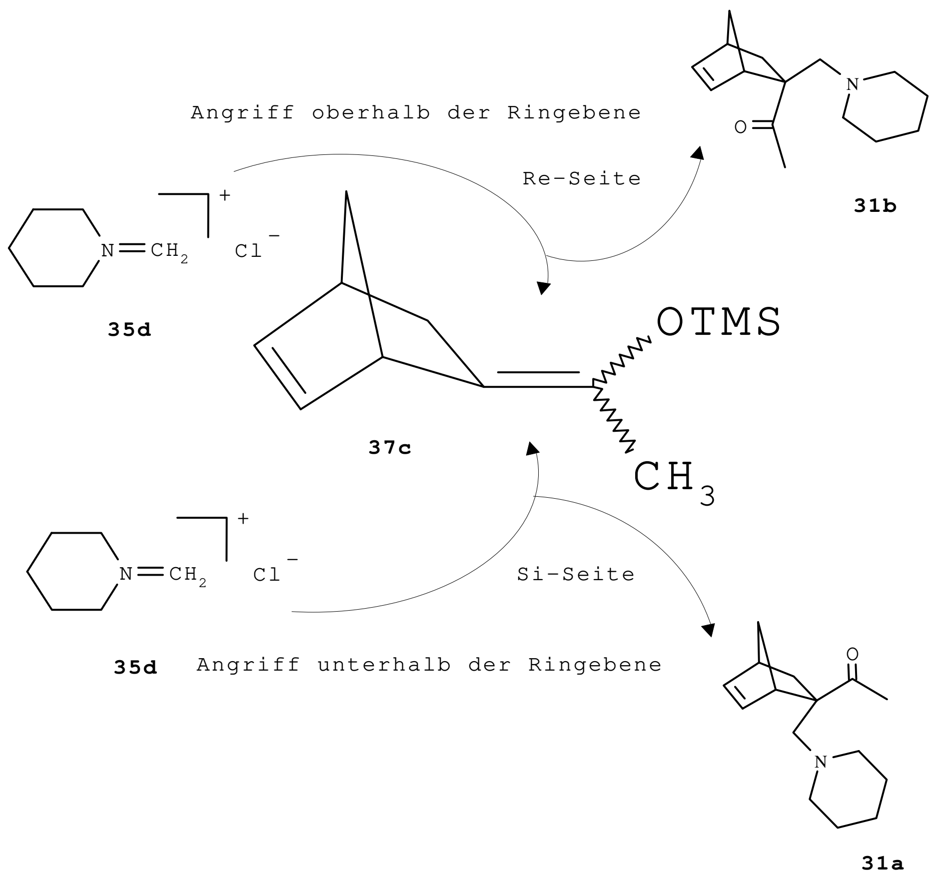
Bei der klassischen Mannich-Reaktion von 30a mit Paraformaldehyd 18 und Piperidin-hydrochlorid 19a entstehen neben 16a und 16b auch die Stereoisomeren 31a und 31b mit ca. 3% Anteil. Sie werden durch Aminomethylierung am Norbornenylgerüst gebildet.

3.2.1 Synthesekonzept

Während 16a und 16b durch Umsetzung der kinetisch stabilisierten Trimethylsilylenolether 37a und 37b mit Iminiumsalz 35d zugänglich sind (s. Kapitel 3.1), sollten 31a und 31b aus der Umsetzung des thermodynamisch stabilisierten Trimethylsilylenolethers 37c mit Iminiumsalz 35d zugänglich sein. 37c sollte aus den bicyclischen Ketonen 30a oder 30b nach geeigneter Methode synthetisierbar sein.[33,34]

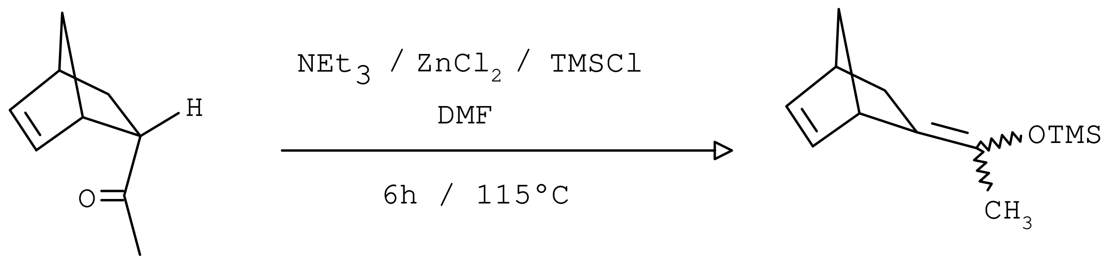


Da bei 37c die exo/endo-Konfiguration durch die Doppelbindung aufgehoben wird, sollte die begünstigte Bildung eines der Aminoketone 31a oder 31b davon abhängig sein, von welcher Seite der Angriff des Iminiumsalzes 35d an das prochirale Zentrum von 37c erfolgt.



3.2.2 Darstellung des Trimethylsilylenolethers 37c

Zur Herstellung des thermodynamisch stabilisierten Enolethers 37c wird das bicyclische endo-Keton 30b mit Triethylamin, Zinkchlorid und Trimethylsilylchlorid sechs Stunden bei 115°C in DMF als Lösungsmittel umgesetzt. In Vorversuchen hat es sich gezeigt, daß der Einsatz des endo-Ketons 30b gegenüber dem des exo-Ketons 30a zu höheren Ausbeuten und niedrigeren Reaktionszeiten führt. Die sterisch begünstigte leichtere Abspaltung des exo-ständigen aciden Wasserstoffatoms an der 2-Position des Norbornenylgerüsts von 30b im Vergleich zu der des endo-ständigen Wasserstoffatoms von 30a könnte eine mögliche Ursache für den besseren Reaktionsverlauf mit 30b sein.



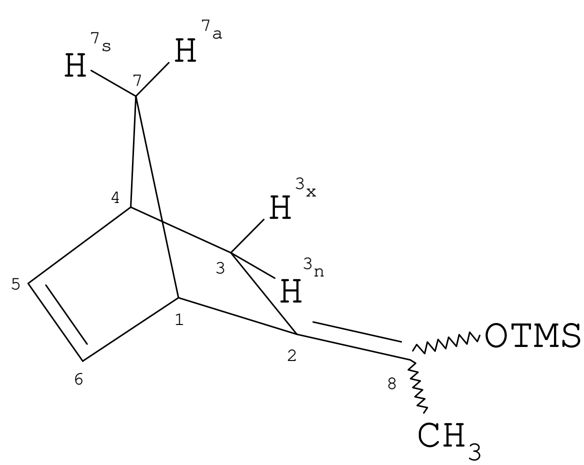
30b **37c**

(51%)

37c läßt sich im Vakuum destillieren und danach als farblose Flüssigkeit in 51%-iger Ausbeute erhalten.

3.2.2.1 Konstitutionsbeweise für 37c (^{1}H- und ^{13}C-NMR-Daten)

Die ^{1}H- und ^{13}C-NMR-Daten der Verbindung sind den Tabellen 14 und 15 zu entnehmen. Anhand der Signalintensitäten ist ersichtlich, daß eines der beiden E / Z-Isomeren in 1,5-fachem Überschuß (60 : 40) vorliegen muß, wobei nicht untersucht wurde, um welches Isomere es sich dabei handelt. Auf eine Bestimmung der Kopplungskonstanten wurde hier verzichtet.



37c

Tabelle 14: ^{1}H-NMR-Daten des Trimethylsilylenolethers 37c ($CDCl_3$, 298 K, 400 MHz), [ppm]

	H(5), H(6)	H(1), H(4)	H(3_x)	H(3_n)	H(7_s)
37c [60]*)	5,87 (m, 2H)	3,03 (m, 1H) 2,74 (m, 1H)	2,00 (m, 1H)	1,46$^{a)}$ (m, 1H)	1,34$^{b)}$ (m, 1H)
37c [40]**)	5,90 (m, 2H)	3,33 (m, 1H) 2,77 (m, 1H)	2,04 (m, 1H)	1,46$^{a)}$ (m, 1H)	1,34$^{b)}$ (m, 1H)

	H(7_a)	CH_3	OTMS
37c [60]*)	1,15$^{c)}$ (m, 1H)	1,68 (m, 3H)	0,02 (s, 9H)
37c [40]**)	1,15$^{c)}$ (m, 1H)	1,54 (m, 3H)	-0,03 (s, 9H)

a) Signale beider H(3_n)- Atome sind überlagert
b) Signale beider H(7_s)-Atome sind überlagert
c) Signale beider H(7_a)-Atome sind überlagert
*) Isomer mit 60% Anteil im E/Z-Isomerengemisch
**) Isomer mit 40% Anteil im E/Z-Isomerengemisch

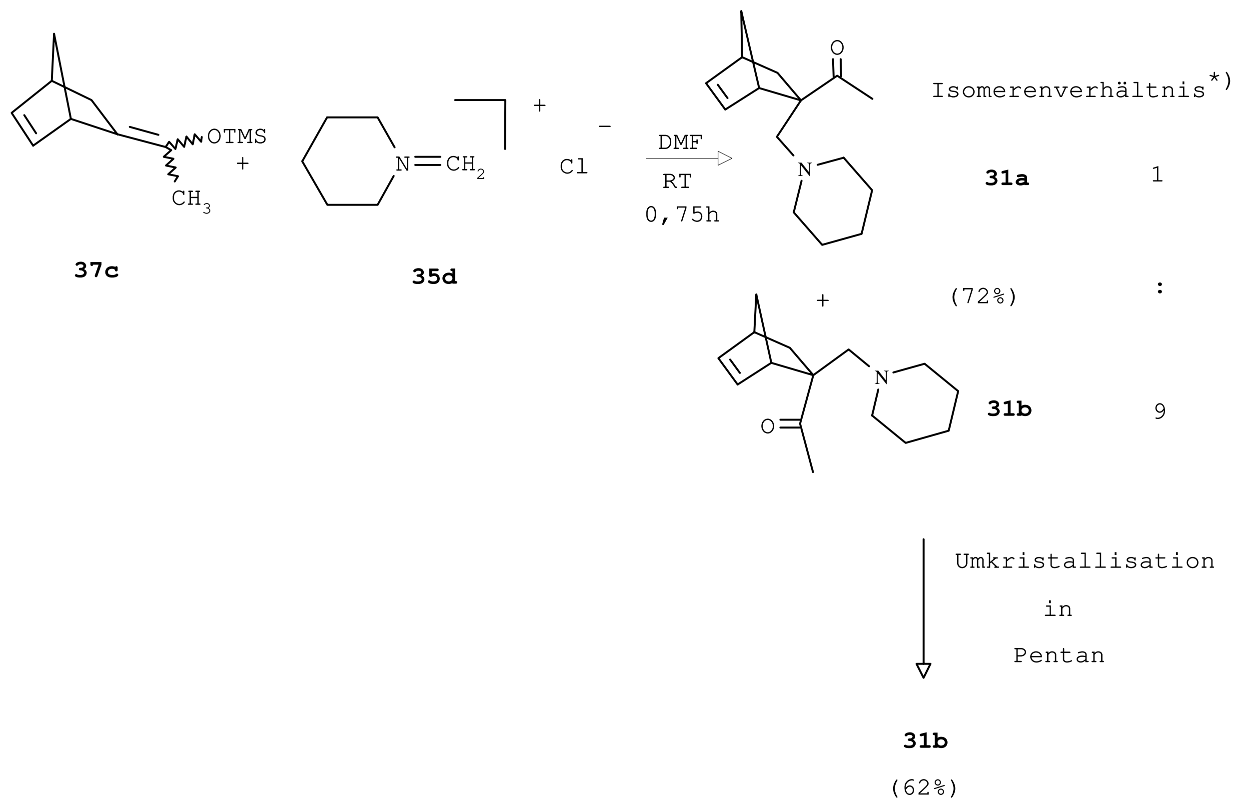
Tabelle 15: ^{13}C-NMR-Daten des Trimethylsilylenolether 37c ($CDCl_3$, 298 K, 100,62 MHz), [ppm]

	C(1), C(4)	C(2)	C(3)	C(5), C(6)	C(7)	C(8)	$-CH_3$	O-TMS
37c [60]*)	41,9 (d) 45,9 (d)	119,9 (s)	31,7 (t)	133,8 , 135,7 (d)	50,2 (t)	137,8 (s)	19,6 (q)	0,7 (q)
37c [40]**)	42,2 (d) 44,6 (d)	119,4 (s)	31,7 (t)	134,1 , 135,6 (d)	49,8 (t)	137,6 (s)	20,1 (q)	0,6 (q)

*) Isomer mit 60% Anteil im E/Z-Isomerengemisch
**) Isomer mit 40% Anteil im E/Z-Isomerengemisch

3.2.3 Darstellung der Ketone 31a und 31b

Bei der Umsetzung des Enolethers 37c mit dem Iminiumsalz 35d werden die Ketone 31a und 31b im Verhältnis von 1 zu 9 in 72% Ausbeute erhalten. 31b läßt sich durch Umkristallisation des Isomerengemisches in Pentan analysenrein isolieren.



Mechanistisch betrachtet sollte der Angriff von 35d an 37c vorwiegend von oberhalb der Ringebene des Bicyclus, also von der Re-Seite erfolgen, wie dies das Produktverhältnis von 9 zu 1 erkennen läßt.

Auf die selektive Synthese bzw. Isolierung der Verbindung 31a wurde aus später ersichtlichen Gründen verzichtet.(s. Kapitel 3.6)

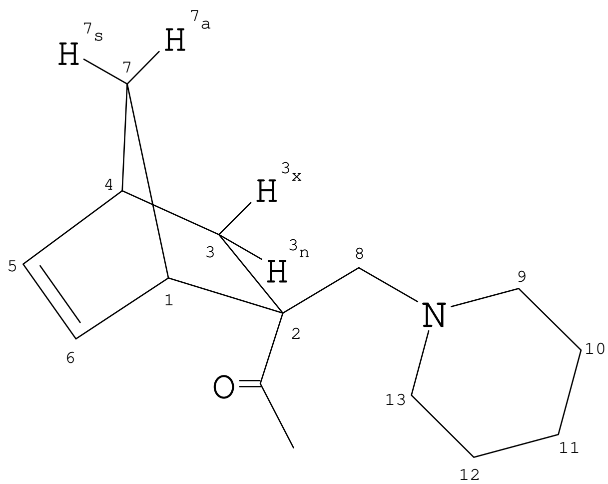
3.2.3.1 Konstitutionsbeweise für 31b (^{1}H- und ^{13}C-NMR-Daten)

Die ^{1}H- und ^{13}C-NMR-Daten der Verbindung sind den Tabellen 15 bis 17 zu entnehmen. Die genaue Signalzuordnung für die olefinischen Protonen H(5) und H(6), die beiden Protonen der 3-Position, die beiden Brückenkopfprotonen H(1) und H(4) sowie die beiden Protonen H(7_s) und H(7_a) erfolgte mit Hilfe eines COSY-Experimentes (s. Anhang).

---

*) Das Isomerenverhältnis wurde gaschromatographisch nach Methode 1 (S. 143) bestimmt

Die Konfigurationsbestimmung an der 2-Position gelang durch ein ROESY-Experiment (s. Anhang). Auf den endo-ständigen Keton-Rest deuten die Cross-over-Signale der CH_3-Gruppe mit dem olefinischen Proton H(6) und dem Brückenkopfproton H(1) hin.



31b

Tabelle 15: [1]H-NMR-Daten des Aminoketons 31b ($CDCl_3$, 298 K, 400 MHz), [ppm]

	H(4)	H(5)	H(6)	H(1)	$H(3_n)$	$H(3_x)$	$H(7_a)$
31b	2,81 (m, 1H)	6,12 (dd, 1H)	5,89 (dd, 1H)	2,84 (m, 1H)	2,05 (m, 1H)	1,44[a)] (m, 1H)	1,54 (m, 1H)

	$H(7_s)$	H(8a), H(8b)	$-CH_3$	Piperidinrest
31b	1,38 (m, 1H)	2,90 (d, 1H) 2,50 (d, 1H)	2,09 (s)	2,36 (m, 2H) 2,23 (m, 2H) 1,40-1,48[a)] (m, 4H) 1,28-1,35 (m, 2H)

a) $H(3_x)$ ist mit Signalen des Piperidinrestes überlagert.

Tabelle 16: Kopplungskonstanten, durch Simulation ermittelt (in Hz)

	$^3J_{4/5}$	$^4J_{4/6}$	$^3J_{4/3x}$	$^3J_{4/7s}$	$^3J_{4/7a}$	$^3J_{5/6}$	$^4J_{5/1}$	$^4J_{5/7a}$	$^3J_{6/1}$
31b	3,0	0,9	3,7	1,8	1,4	5,8	0,7	0,5	2,9

	$^4J_{6/7a}$	$^3J_{1/7s}$	$^3J_{1/7a}$	$^2J_{3n/3x}$	$^4J_{3n/7s}$	$^4J_{3x/7s}$	$^2J_{7s/7a}$	$^2J_{8a/8b}$
31b	0,5	1,9	1,4	11,9	2,8	0,4	8,4	12,9[a)]

a) experimentell ermittelt

Tabelle 17: ^{13}C-NMR-Daten des Aminoketons 31b ($CDCl_3$, 298 K, 100,62 MHz), [ppm]

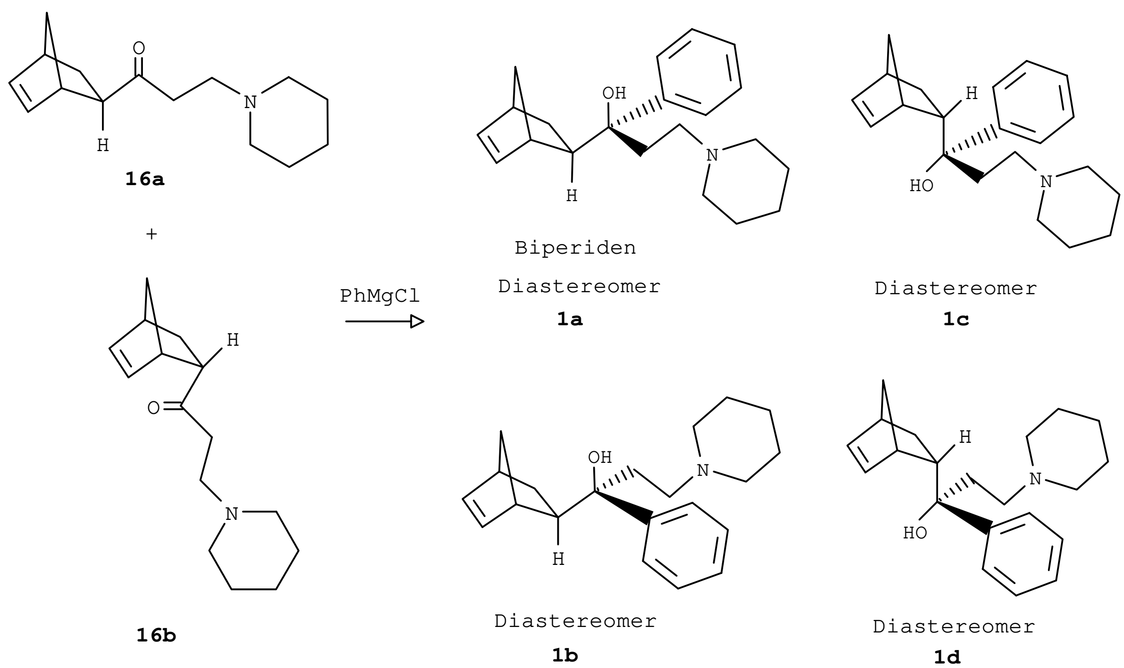
	C(1),	C(4)	C(2)	C(3)	C(5), C(6)	C(7)	C=O
31b	53,1 (d)	44,7 (d)	62,2 (s)	37,0 (t)	140,7 , 134,5 (d)	49,0 (t)	210,9 (s)

	C(8)	$-CH_3$	C(9), C(13)	C(10), C(12) *)	C(11) *)
31b	69,9 (t)	28,8 (q)	56,7 (t)	27,3 (t)	25,4 (t)

*) Die Zuordnung von C(10) und C(12) gegenüber C(11) erfolgte aufgrund doppelter Signalintensität.

3.3 Stereoselektive Synthese des Aminoalkohols 1a (Biperiden)

Die Reaktion des Aminoketon-Gemisches aus 16a und 16b mit Phenylmagnesiumchlorid, der dritten Stufe zur Herstellung von Biperiden 1a nach der „Klassischen Synthese“, erfordert aufgrund der niedrigen Selektivität bzgl. 1a mehrere aufwendige Isolierschritte, die zu Kosten der Ausbeute gehen.



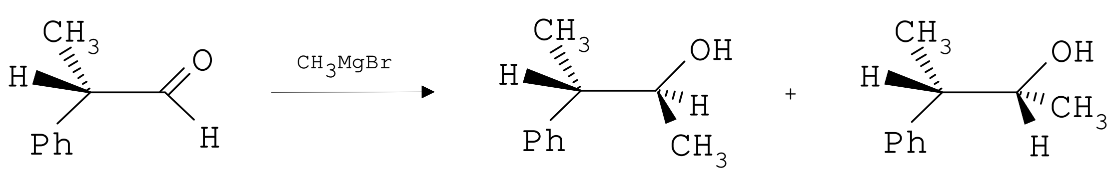
Produktverhältnis von 1a : 1b : 1c : 1d:	7,6 : 3,3 : 2,1 : 1
Ausbeute an 1a nach Abtrennung von 1b-d:	18%

Im Rahmen der vorliegenden Promotionsarbeit soll versucht werden, Biperiden 1a durch Reaktion von 16a mit geeigneten Phenylierungsreagenzien selektiver darzustellen, so daß die aufwendigen Reinigungsschritte minimiert und die Ausbeute an Diastereomer 1a maximiert werden kann. Es werden folgende Metallorganyle zur Verfolgung dieser Ziele verwendet:

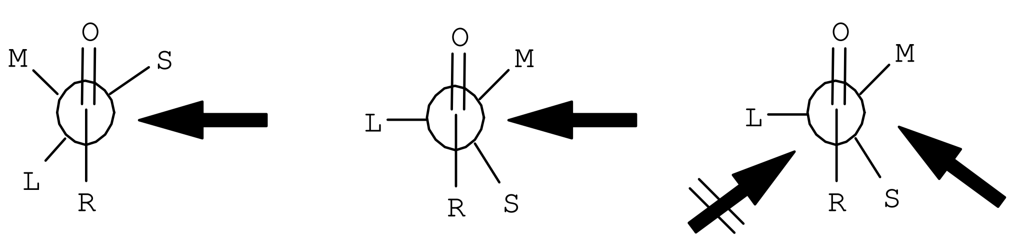
3.3.3) Magnesiumorganyle	3.3.6) Lithiumorganyle
3.3.4) Cerorganyle	3.3.7) Cadmiumorganyle
3.3.5) Titan- und Zirkoniumorganyle	3.3.8) Kupferorganyle

3.3.1 Stereochemie der Addition

Die beiden -Seiten einer Carbonylverbindung mit mindestens einem Chiralitätszentrum sind diastereofacial. Deshalb können bei der Addition von Kohlenstoff-Nucleophilen wie z.B. Grignard-Reagenzien Diastereomere in ungleichen Anteilen entstehen. Diese Art der 1,n-asymmetrischen Induktion[125a,126a,127] wird als „diastereofaciale Selektivität“ bezeichnet.[126a,127] Obwohl dieses Phänomen schon seit 1894 bekannt ist,[125a,126b,127] haben erst Cram et al. eine gewisse Systematisierung vorgenommen.[49] Die Cram-Regel besagt,[125b,126c,127] daß ein -chiraler Aldehyd (oder ein -chirales Keton) wie 44 eine Konformation annimmt, in der der größte der drei -Substituenten antiperiplanar zur Cabonylgruppe angeordnet ist; der nucleophile Angriff erfolgt dann von der sterisch weniger abgeschirmten Seite. Bei CH_3MgBr beträgt das Verhältnis von Cram- zu anti-Cram-Produkt, 45 bzw. 46, ungefähr 66 zu 34.[125b,126c,127,49] Neben dem Cram-Modell (siehe auch Newman-Projektion 47) sind andere Erklärungsmöglichkeiten bekannt.[125b,126c,127] Felkin et al. postulierten einen nucleophilen Angriff an 48[129] ; dieses Modell wurde von Anh noch verfeinert,[130] der aufgrund MO-theoretischer Überlegungen eine nicht-senkrechte Angriffsrichtung (Bürgi-Dunitz-Flugbahn) gemäß 49 annahm.



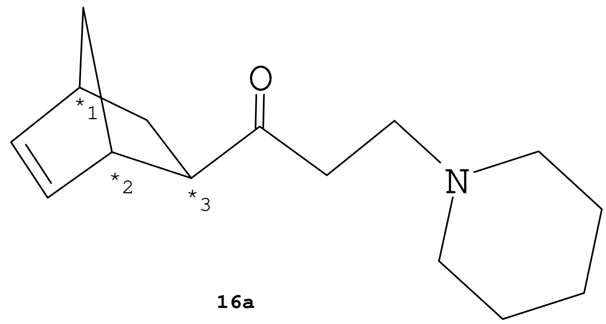
44 45 46



47 48 49

L = großer, M = mittlerer, S = kleiner Substituent

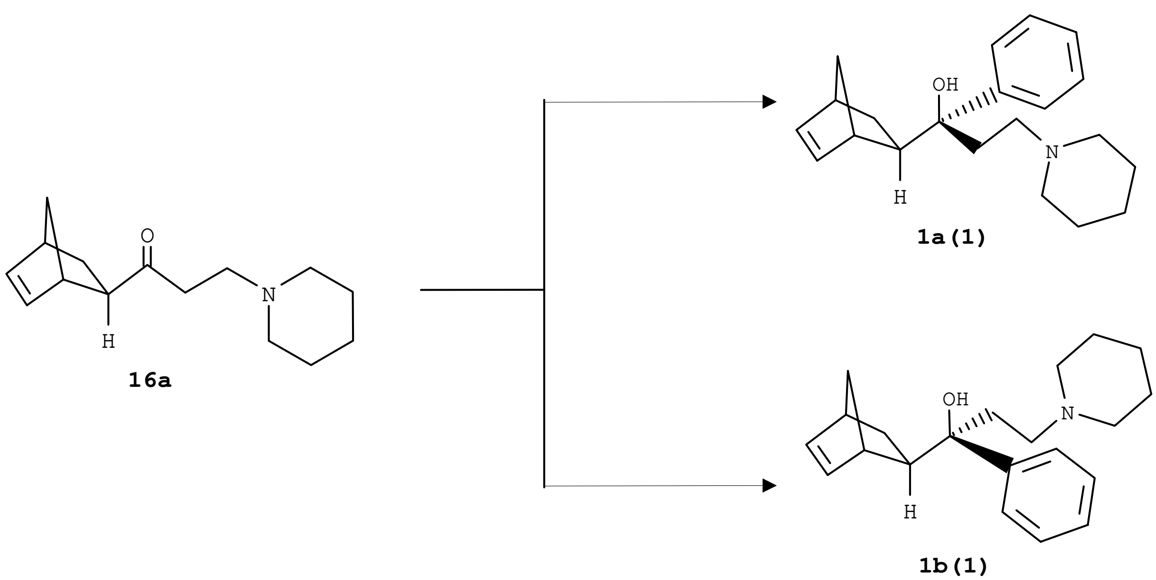
Bei Aminoketon 16a handelt es sich um eine Carbonylverbindung mit drei chiralen Zentren.



16a

$*_1$ und $*_2$ sind jedoch nicht unabhängig voneinander, da sie durch eine starre CH_2-Einheit konformativ eingeschränkt sind. Deshalb kann man durch Reaktion von 16a mit einem achiralen Organometall-Reagenz vier stereoisomere Produkte erhalten:

die beiden Enantiomerenpaare 1a(1) und 1a(2) (nicht abgebildet) sowie 1b(1) und 1b(2) (nicht abgebildet), die diastereomer zueinander sind



3.3.1.1 Stereochemische Berechnungen zur Bestimmung der Selektivität

Mit quantenchemischen Methoden wurden die konkurrierenden Reaktionen

16a + PhMgCl 2THF 1a 2THF

16a + PhMgCl 2THF 1b 2THF

untersucht. Es sollte damit eine Erklärung für das beobachtete Diastereomerenverhältnis von 1a : 1b 2,4 : 1 gefunden werden.

Die Strukturen der Edukte und Produkte sowie die Übergangszustände der beiden Reaktionen wurden mittels Dichtefunktionaltheorie (DFT) in der RI-Näherung[135] mit dem Programmpaket TURBOMOLE[136] berechnet. Dabei wurden Funktionale von Becke und Perdew (B-P)[137] und Basissätze vom Split-Valence-Typ (SV)[138] mit Polarisationsfunktionen an den Schweratomen verwendet. An den so erhaltenen Gleichgewichtsstrukturen wurden dann Single-Point-Energieberechnungen mit Triple-Zeta-Valence-Basissätzen (TZV)[139] und Polarisationsfunktionen an allen Atomen durchgeführt. Diese Energien dienten als Grundlage für die im folgenden beschriebene Auswertung.

Ohne kinetische Hemmung wird die Selektivität konkurrierender Reaktionen durch das thermodynamische Gleichgewicht der Produkte bestimmt. Die Gleichgewichtskonstante K hängt von dem freien Enthalpieunterschied G ab:

$$K = \exp(- G / RT)$$

Unter kinetischer Kontrolle wird die Selektivität durch das Verhältnis der Reaktionsgeschwindigkeiten bestimmt:

$$S = r_1 / r_2$$

Die Reaktionsgeschwindigkeiten wiederum hängen von den freien Aktivierungsenthalpien $G^{\#}$ ab:

$$r \sim \exp(- \ G^{\#} / RT)$$

Daraus ergibt sich für die Selektivität

$$S = \exp(- \ \ G^{\#} / RT),$$

wobei $G^{\#}$ die Differenz der freien Aktivierungsenthalpien bezeichnet.

Die freie Enthalpie enthält einen Enthalpie- und einen Entropieanteil:

$$G = \ H - T \ S.$$

Der Enthalpieanteil setzt sich aus der inneren Energie E, bestehend aus der Gleichgewichtsenergie E_e und der Nullpunktschwingungsenergie E_0, sowie einem temperaturabhängigen Anteil H_T zusammen:

$$H = E_e + E_0 + H_T$$

Unter der Annahme, daß sich S, E_0 und H_T zwischen Edukt und Übergangszustand nicht ändern, ergibt sich als Näherung für die Selektivität

$$S \quad \exp(- \ E_A / RT),$$

mit der Aktivierungsenergie $E_A = E_e^{\#} - E_e$.

Abbildung 1 zeigt das berechnete Energieprofil für die beiden obengenannten Reaktionen. Die Energien, bezogen auf die Edukte, sind in Tabelle 17a aufgelistet.

Abbildung 1: Berechnetes Energieprofil der Bildung von 1a und 1b aus 16a (AMK) und PhMgCl x 2 THF

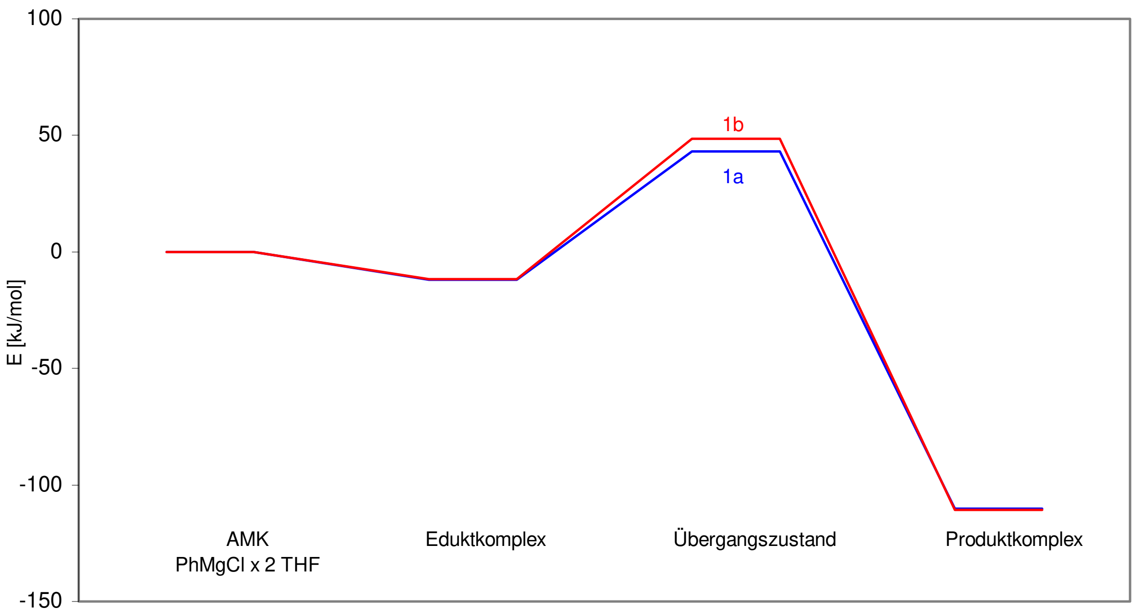


Tabelle 17a: Berechnete relative Energien in kJ/mol.

	Reaktion zu 1a	Reaktion zu 1b
AMK + PhMgCl x 2 THF	0,0	0,0
Eduktkomplex	-12,0	-11,6
Übergangszustand	43,0	48,4
Produktkomplex	-110,2	-110,7

Die Energien der Eduktkomplexbildung und der Gesamtreaktion unterscheiden sich für 1a und 1b praktisch nicht (im Bereich numerischer Fehler). Die Aktivierungsbarriere für die Bildung von 1a ist jedoch um 5 kJ/mol niedriger als für 1b. Daraus ergibt sich nach obiger Formel eine Selektivität bei Raumtemperatur von

$$S \quad 7{,}5 : 1$$

zugunsten von 1a. Die Richtung der Selektivität wird damit richtig vorhergesagt, jedoch um einen Faktor von etwa 3 zu groß. Mit genaueren Quantenchemiemethoden und unter Einbeziehung von Lösungsmitteleffekten sollte sich dieser Wert noch verbessern lassen.

Abbildung 2 zeigt die Strukturen der beiden berechneten Übergangszustände.

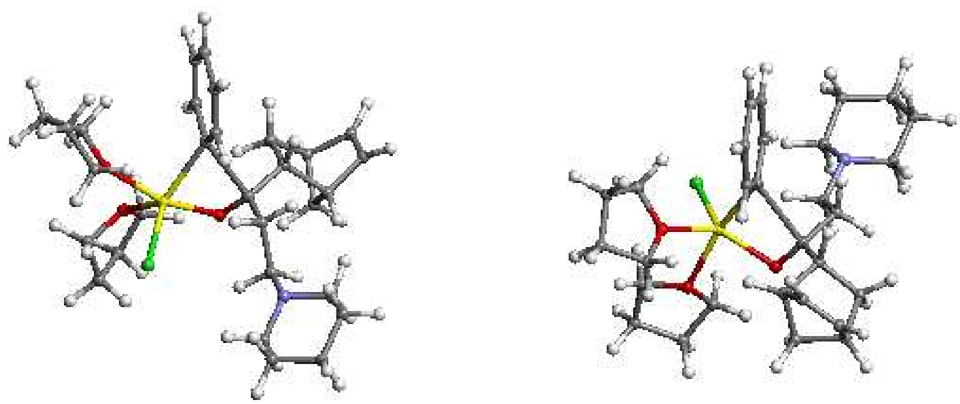


Abbildung 2: Übergangszustände bei der Bildung von 1a (links) und 1b.
Farbcodierung: Mg gelb, Cl grün, O rot, N blau, C grau, H weiß.

3.3.2 Allgemeine Hinweise zu den folgenden Experimenten

Jeder der beschriebenen Ansätze wurde mindestens zweimal durchgeführt, mit jeweils gleichen Ergebnissen hinsichtlich der Produktverhältnisse.

Die Selektivitäten wurden gaschromatographisch nach Methode 2 (S. 144) bestimmt und auf eine Stelle hinter dem Komma auf- bzw. abgerundet. Die angegebenen Selektivitäten unterliegen somit einem Fehler von 0,05.

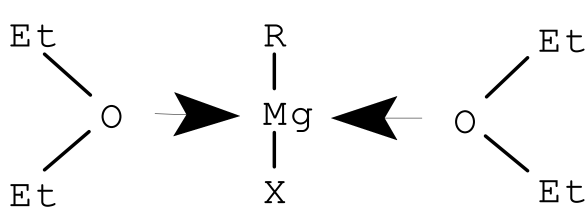
Bei der Aufarbeitung wurden durch Zugabe von Salzsäure die Produkte als Hydrochloride gefällt und somit von den in Lösung verbleibenden nichtbasischen organischen Bestandteilen abgetrennt. Noch vorhandenes Aminoketon 16a, das ebenfalls als Hydrochlorid mit ausgefällt wurde, konnte durch Waschen mit kaltem Wasser abgetrennt werden. Alle Hydrochloride der Diastereomeren 1a-d sind in Wasser schwer, in Methanol gut löslich. Die Hydrochloride wurden anschließend wieder in die freien Basen übergeführt und daraus die Ausbeute bestimmt.

Die Konstitutionsbeweise für 1a-d sind in Kapitel 3.5 zu finden.

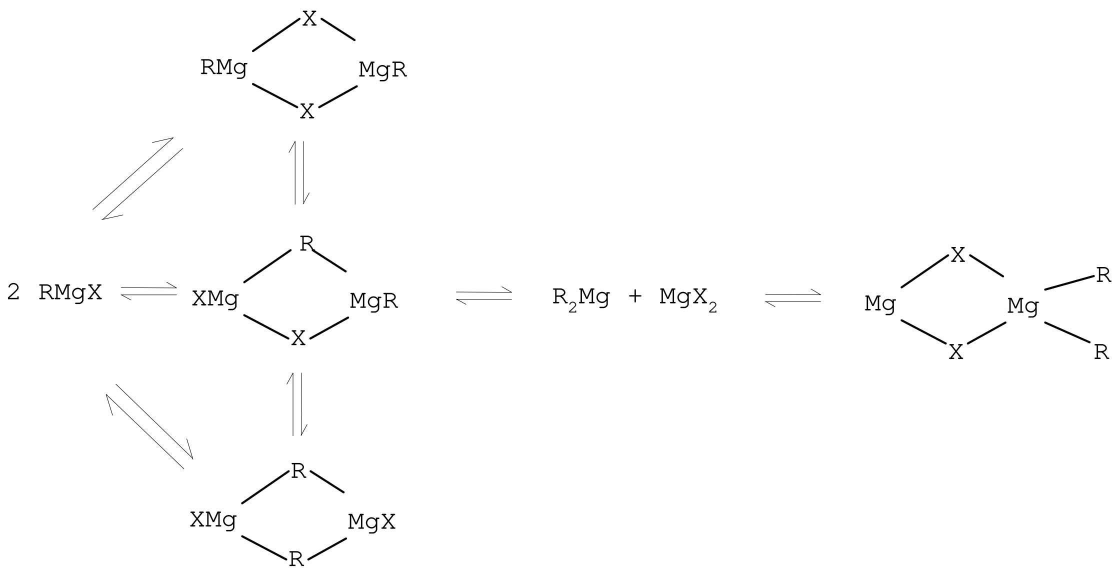
3.3.3 Magnesiumorganyle[48,50]

Magnesiumorganische Verbindungen können nucleophil an polare Mehrfachbindungen addieren. Am gebräuchlichsten ist die Reaktion von Carbonylverbindungen zu Alkoholaten, deren Hydrolyse weiter zu Alkoholen führt.

Zur Herstellung der Grignard-Reagenzien RMgX, die zu den wichtigsten metallorganischen Verbindungen zählen, setzt man ein Alkyl- bzw. Arylhalogenid mit elementarem Magnesium um. Das Lösungsmittel spielt eine entscheidende Rolle, da es das Grignard-Reagenz durch Komplexierung stabilisiert. Nucleophile Solventien wie Diethylether und Tetrahydrofuran eignen sich besonders gut; zur Komplexierung lagern sich zwei Lösungsmittelmoleküle an:[51]



In nucleophilen Solventien liegt das Grignard-Reagenz nicht nur als RMgX vor, sondern kann am besten durch das sogenannte Schlenk-Gleichgewicht charakterisiert werden:[52,53]



Das Schlenk-Gleichgewicht hängt von einer Reihe Faktoren wie Lösungsmittel, Konzentration, Substrat und Temperatur ab.

Die Magnesiumdiorganyle MgR_2 sind durch Dismutation gemäß

$$2\ RMgX \rightleftharpoons R_2Mg + MgX_2$$

zu erhalten, indem man die mit den Grignardverbindungen im Gleichgewicht stehenden Magnesiumdihalogenide abtrennt (z.B. durch Ausfällen mit Dioxan aus etherischer Lösung).[54,55]

Neben den magnesiumorganischen Verbindungen RMgX und R_2Mg sind auch die Organomagnesiumalkoxide als Alkylierungs- bzw. Arylierungs-Reagenzien von Bedeutung. Sie entstehen aus der partiellen Alkoholyse der Magnesiumdiorganyle:[56,57]

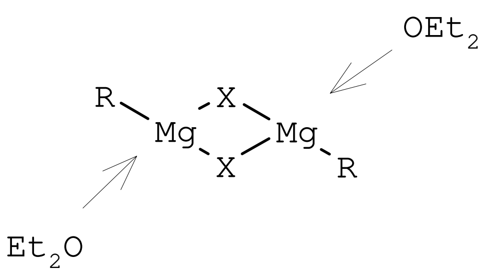
$$R_2Mg + ROH \qquad RMgOR + RH$$

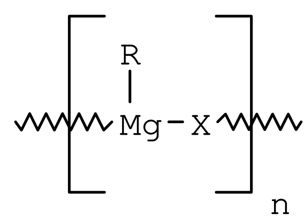
3.3.3.1 Darstellung von 1a und 1b durch Reaktion von 16a mit der Grignardverbindung PhMgCl bzw. PhMgBr

Die Natur von Grignardverbindungen in Lösung ist u.a. eine Funktion von Konzentration und Lösungsmittel.[58] So liegen Alkyl- und Arylmagnesiumchloride, -bromide und -jodide in THF über einen weiten Konzentrationsbereich (0,1-3,5 M) als monomere Komplexe, Alkyl- und Arylmagnesiumfluoride und -alkoxide als dimere Komplexe vor. Alkyl- und Arylmagnesiumbromide und -jodide liegen in Diethylether nur bei einer Konzentration von weniger als 0,1 M als monomere Komplexe (n=1) vor. Eine grundsätzliche Zunahme der Komplexierung (n>1) ist in diesem Lösungsmittel bei steigender Konzentration zu beobachten. So liegen z.B.. bei einer Konzentration von 0,5-1,0 M die Grignard-Reagenzien als Dimere (D) vor.[59] Alkyl- und Arylmagnesiumchloride und -fluoride bilden in Diethylether stabile Dimere über einen weiten Konzentrationsbereich (0,1-3,5 M).

<u>In Diethylether:</u>

$$\text{Trimer (T)} \rightleftharpoons \text{D} \rightleftharpoons 2\ \text{RMgX} \rightleftharpoons \text{R}_2\text{Mg} + \text{MgX}_2 \rightleftharpoons \text{D} \rightleftharpoons \text{T}$$

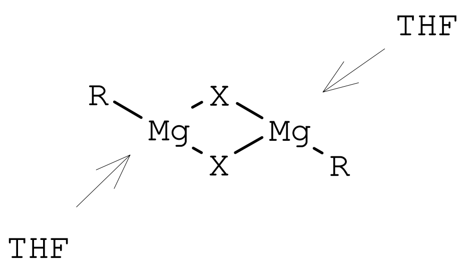




<u>X = F, Cl</u> (Konz.: 0,1-3,5 M) <u>X = Br, J</u>

<u>In THF:</u>

$$2\ \text{RMgX} \rightleftharpoons \text{R}_2\text{Mg} + \text{MgX}_2$$ für <u>X = Cl, Br, J</u> (Konz.: 0,1-3,5 M)



<u>X = F, OR</u> (Konz.: 0,1-3,5 M)

Die Ursache für das unterschiedliche Komplexierungsverhalten in THF und Diethylether liegt an der relativen Lewis Basizität der beiden Solventien. Lösungsmittel-Metall-Bindungen konkurrieren mit Halogenverbrückungen und THF konkurriert stärker als Ether.[60]

Aufgrund obiger Zusammenhänge wurden mehrere Experimente in THF und Diethylether durchgeführt. Dabei wurde PhMgCl in THF (1,8 M) bzw. PhMgBr in Diethylether (1,0 M) vorgelegt und 16a bei 0°C zugetropft. Nach Zugabe wurde das Eisbad entfernt und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt und dann aufgearbeitet.

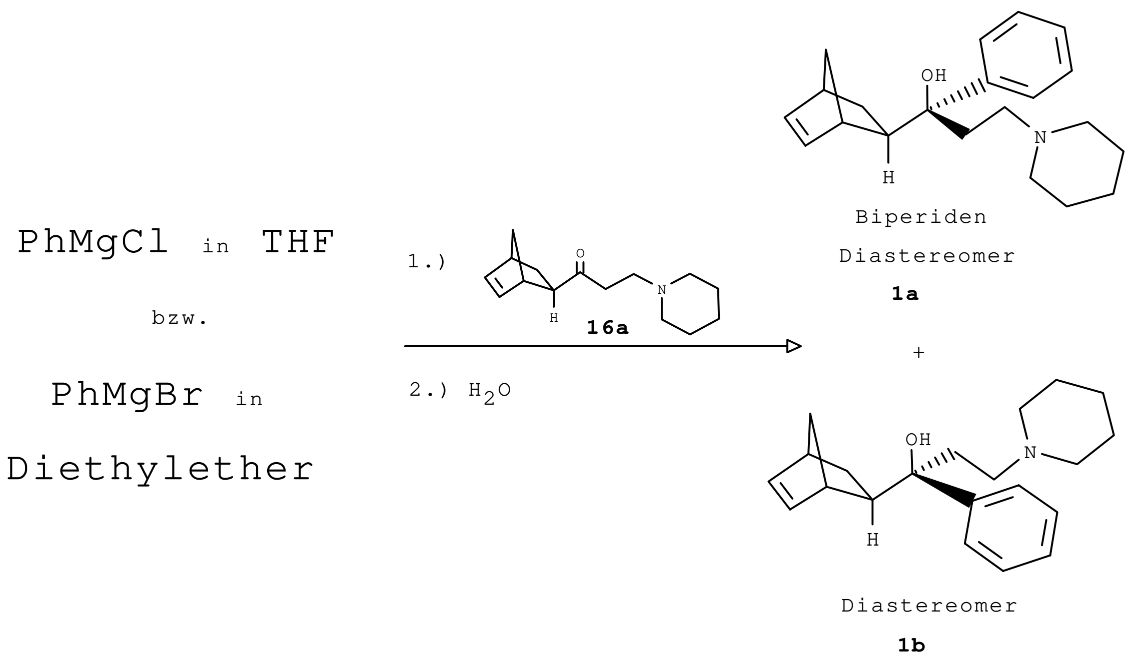


Tabelle 18: Reaktionsdaten zu obigem Formelschema

Ansatz Nr.	Arylierungs-reagenz (AR)	Molarität des AR	Assozia-tion	molarer Über-schuß an AR gegenüber 16a	Aus-beute (1a+1b)	Selektivität [1a/1b]
1	PhMgCl	1,8 M/THF	monomer	äquimolar	24%	2,3
2	PhMgCl	1,8 M/THF	monomer	2	41%	2,3
3	PhMgCl	1,8 M/THF	monomer	5	45%	2,4
4	PhMgCl	1,8 M/THF	monomer	10	46%	2,4
5	PhMgBr	0,08 M/ Diethylether*	monomer	2	37%	2,2
6	PhMgBr	1,0 M/ Diethylether	dimer	2	38%	1,8

* PhMgBr wurde mit Diethylether von 1,0 M auf 0,08 M verdünnt.

Wie obige experimentelle Ergebnisse belegen, erfolgt der Angriff am selektivsten, wenn mit PhMgCl in THF gearbeitet wird (Ansatz 1-4). In Diethylether zeigt das Arbeiten mit PhMgBr als monomeres Teilchen (Ansatz 5) gegenüber dem dimeren Verbund (Ansatz 6) eine höhere Selektivität. Die starke Gruppenhäufung im Übergangszustand könnte die bevorzugte Bildung von 1a gegenüber 1b etwas mindern.

3.3.3.2 Darstellung von 1a und 1b durch Reaktion von 16a mit der Grignardverbindung PhMgCl bzw. PhMgBr in Gegenwart des Komplexbildners TMEDA

Die Zugabe eines zweizähnigen Liganden wie N,N,N',N'-Tetramethylendiamin (TMEDA) sollte eine starke Koordination zu Mg ausbilden[61] und desweiteren eine eventuelle Komplexierung von Magnesium zum Piperidin-Stickstoff verhindern.[62,63]

In dieser Versuchsreihe wurden 2 Äquivalente PhMgCl in THF bzw. PhMgBr in Diethylether vorgelegt und 2-16 Äquivalente TMEDA (bzgl. 16a) zugegeben. Nach kurzer Zeit bildete sich ein weißer Niederschlag, der nach Zugabe von 16a wieder in Lösung ging. Nach beendigter Zugabe wurde eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt und dann aufgearbeitet.

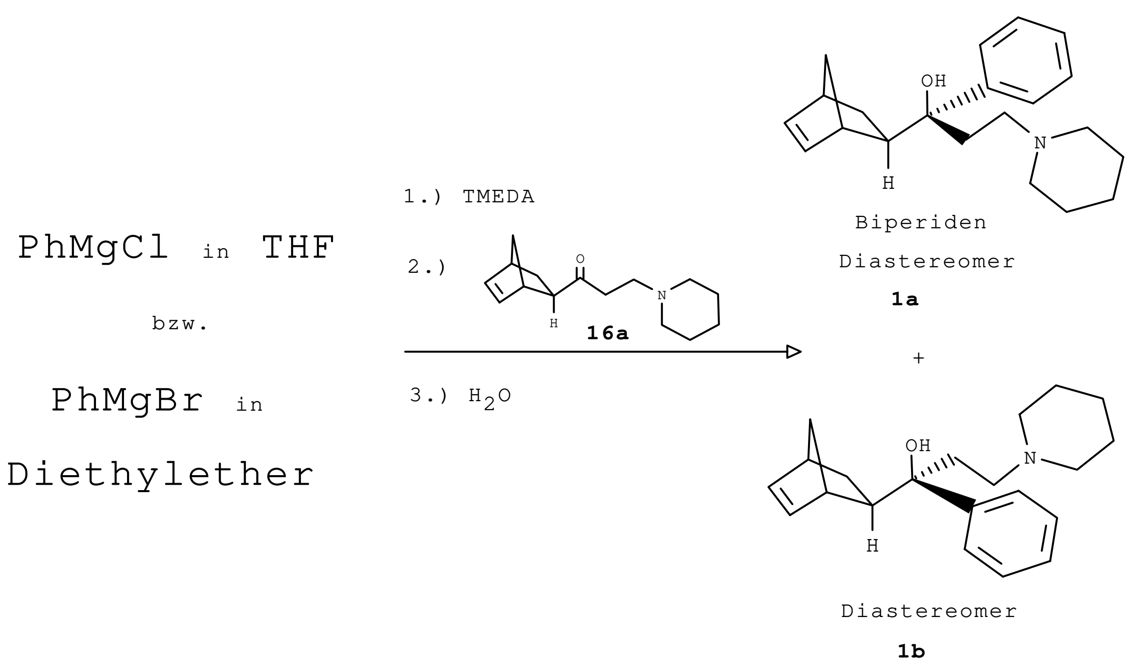


Tabelle 19: Reaktionsdaten zu obigem Formelschema

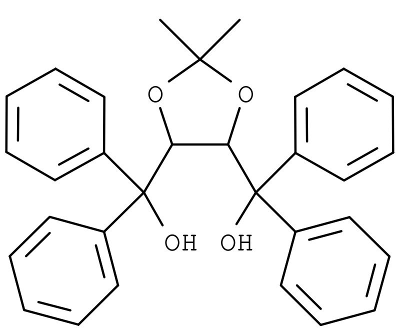
Ansatz Nr.	Organo-metallverb.	Molarität der Grignardlösung	Äquivalente** an TMEDA	Ausbeute (1a+1b)	Selektivität [1a/1b]
1	PhMgCl	1,8 M/THF	2	34%	1,9
2	PhMgCl	1,8 M/THF	4	35%	1,9
3	PhMgCl	1,8 M/THF	16	36%	1,9
4	PhMgBr	0,08 M/ Diethylether *	4	38%	2,0
5	PhMgBr	1,0 M/ Diethylether	4	36%	2,0

* PhMgBr wurde mit Diethylether von 1,0 M auf 0,08 M verdünnt.
** bzgl. 16a

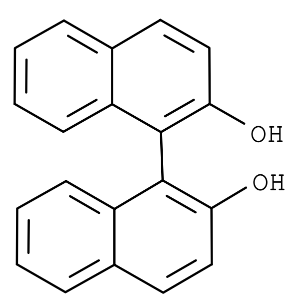
Wie obige Tabelle zu erkennen gibt, bringt eine Komplexierung mit TMEDA hinsichtlich der Selektivität gegenüber PhMgCl in THF bzw. PhMgBr in Diethylether (0,08 M) keine Vorteile. Der Selektivitätsverlust könnte auf eine mögliche fehlende Komplexierung von Magnesium an den Piperidin-Stickstoff zurückzuführen sein.

3.3.3.3 Darstellung von 1a und 1b durch Reaktion von 16a mit der Grignardverbindung PhMgCl in Gegenwart von voluminösen Hilfsreagenzien

Ein weiterer Gedanke zur Verbesserung der Selektivität bestand darin, voluminöse Reagenzien wie Taddol 50 und Binaphthol 51 zu PhMgCl in THF zu geben.



50



51

Die Durchführung der Reaktion ist denkbar einfach: ein Äquivalent voluminöses Reagenz wird zu drei Äquivalenten PhMgCl (bzgl. 16a) in THF gegeben. Das voluminöse Reagenz wird dabei von zwei Äquivalenten PhMgCl doppelt deprotoniert und die resultiernde ClMg-Alkoholatlösung mit dem weiteren Äquivalent PhMgCl komplexiert. Man gibt bei 0°C 16a hinzu und läßt über Nacht bei Raumtemperatur rühren, ehe man dann die Reaktion aufarbeitet.

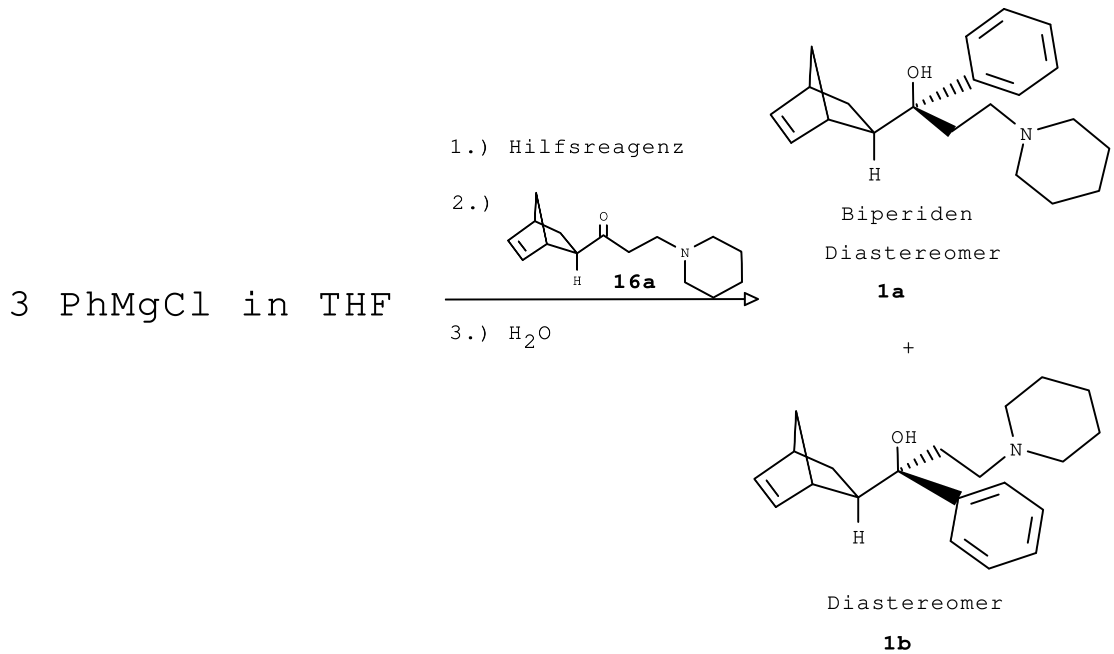


Tabelle 20: Reaktionsdaten zu obigem Formelschema

Ansatz Nr.	Hilfsreagenz	Ausbeute (1a+1b)	Selektivität [1a/1b]
1	1,1´-Bi(2-naphthol)	42%	2,8
2	R(+)-1,1´-Bi(2-naphthol)	60%	3,1
3	S(-)-1,1´-Bi(2-naphthol)	62%	3,2
4	S-Taddol	31%	2,6

Die Ergebnisse zeigen, daß der Einsatz von R(+)- bzw S(-)-1,1´-Bi(2-naphthol) (Ansatz 2 und 3) gegenüber dessen racemischen Gemisches (Ansatz 1) Vorteile bzgl. der Selektivität und Ausbeute erbringt. Die guten Ergebnisse mit S-Taddol, die in anderen Anwendungen aus der Literatur bekannt sind, konnten jedoch mit 16a nicht erzielt werden.[64]

3.3.3.4 Darstellung von 1a und 1b durch Reaktion von 16a mit Diphenylmagnesium

Gemäß dem Schlenk-Gleichgewicht ist es möglich, durch Zugabe von Dioxan das Gleichgewicht durch Ausfällen des unlöslichen Magnesiumchlorid-Dioxan-Komplexes auf die Seite von Diphenylmagnesium zu verschieben.[51]

$$2\ PhMgCl \rightleftharpoons Ph_2Mg + MgCl_2$$

$$\Big\downarrow \text{ Dioxan}$$

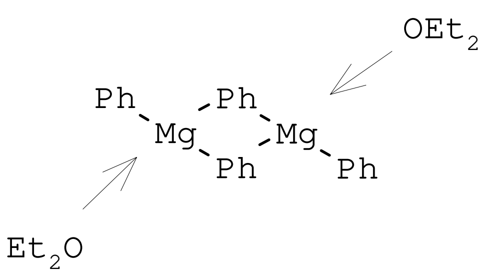
$$2\ PhMgCl \rightleftharpoons Ph_2Mg + MgCl_2(Dioxan)_2 \downarrow$$

Diphenylmagnesium liegt in THF als Monomeres vor. In Diethylether ist die Assoziation konzentrationsabhängig: bei Konzentrationen, die kleiner als 0,1 M sind, liegt Diphenylmagnesium als monomeres Teilchen vor. Bei Konzentrationen, die eine ein molare Lösung übersteigen, geht der dimere Verbund allmählich in einen oligomeren Verbund über.[58,65]

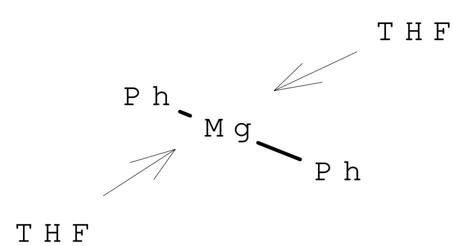
<u>In Diethylether:</u>

Dimer bei Konzentrationen zwischen

0,1 M und 1 M



<u>In THF:</u>



In dieser Versuchsreihe wurde zu PhMgCl in THF bzw. PhMgBr in Diethylether Dioxan zugegeben. Der entstandene Niederschlag wurde nicht abgetrennt (Ausnahme: Ansatz 4) und nach kurzer Nachrührzeit 16a zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde noch eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt und anschließend aufgearbeitet.

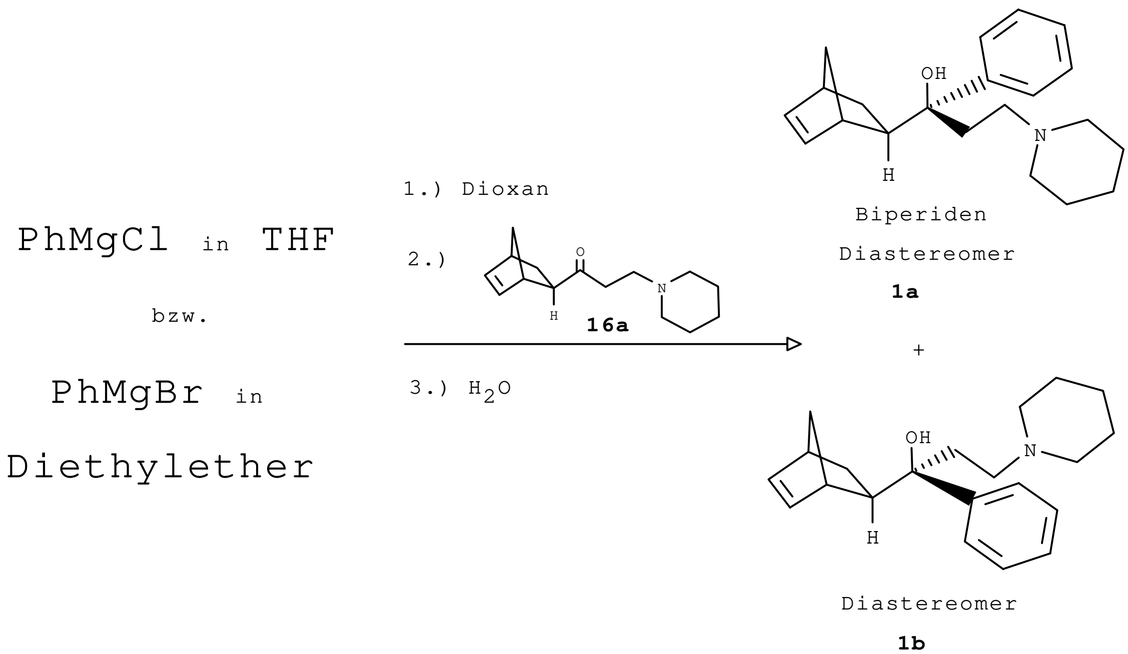


Tabelle 21: Reaktionsdaten zu obigem Formelschema

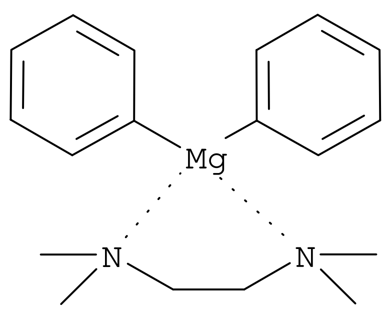
Ansatz Nr.	Äquivalente* an Organo-metallverb.	Molarität der Grignard-lösung	Assoziation	Äquiva-lente* an Dioxan	Ausbeute (1a+1b)	Selektivität [1a/1b]
1	2 PhMgCl	1,8 M/THF	monomer	1	48%	2,9
2	2 PhMgCl	1,8 M/THF	monomer	2	55%	3,2
3	2 PhMgCl	1,8 M/THF	monomer	5	60%	3,2
4**	2 PhMgCl	1,8 M/THF	monomer	5	52%	2,8
5	2 PhMgCl	1,8 M/THF	monomer	20	60%	3,2
6	5 PhMgCl	1,8 M/THF	monomer	12,5	76%	3,3
7	2 PhMgBr	0,08 M/ Diethylether***	monomer	5	42%	2,6
8	2 PhMgBr	1,0 M/ Diethylether	dimer	5	40%	2,5

* bzgl. 16a
** Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert und 16a zur klaren Lösung gegeben.
*** PhMgBr wurde mit Diethylether von 1,0 M auf 0,08 M verdünnt.

Bei Versuchen in THF als Lösungsmittel ist durch Verschieben des Schlenkgleichgewichts zur Seite des Diphenylmagnesiums die Selektivität der Reaktion von 2,4 (Kap. 3.3.3.1) auf 3,3 (Ansatz 6) gestiegen. Es ist erforderlich, mindestens äquimolare Mengen an Dioxan in Bezug auf PhMgCl zuzusetzen. Weitere Zugabe von Dioxan (Ansatz 5) bewirkt dabei keine Änderung hinsichtlich der Selektivität. Auch konnte unter Verwendung eines fünf-fachen Überschußes an Phenylmagnesiumchlorid (Ansatz 6) die Ausbeute deutlich gesteigert werden. Eine Abtrennung des unlöslichen Magnesiumchlorid-Dioxan-Komplexes verringert die Ausbeute sowie die Selektivität (Ansatz 4). Der unlösliche Komplex wurde somit für alle weiteren diesbezüglichen Experimente in dem Reaktionsgemisch belassen. Bei Versuchen in Diethylether konnte durch Verschieben des Schlenkgleichgewichts zur Seite des Diphenylmagnesiums eine Selektivitätssteigerung von 2,2 (Kap. 3.3.3.1) auf 2,6 sowie eine leichte Steigerung der Ausbeute (Ansatz 7) erreicht werden.

3.3.3.5 Darstellung von 1a und 1b durch Reaktion von 16a mit Diphenylmagnesium in Gegenwart des Komplexbildners TMEDA

Gibt man zu Diphenylmagnesium in etherischer Lösung einen Komplexbildner wie TMEDA hinzu, sollte sich der monomere Komplex 52 bilden.[66,67,69]



52

Durch die starke Koordination von TMEDA an das Metallatom sollte wiederum eine evtl. Komplexierung des Magnesiumatoms mit dem Piperidin-Stickstoff unterbleiben.

In dieser Versuchsreihe wurde zusätzlich zu Dioxan nach kurzer Nachrührzeit TMEDA hinzugegeben, ehe dann 16a beigefügt wurde. Nach einer Stunde Nachrührzeit wurde dann aufgearbeitet.

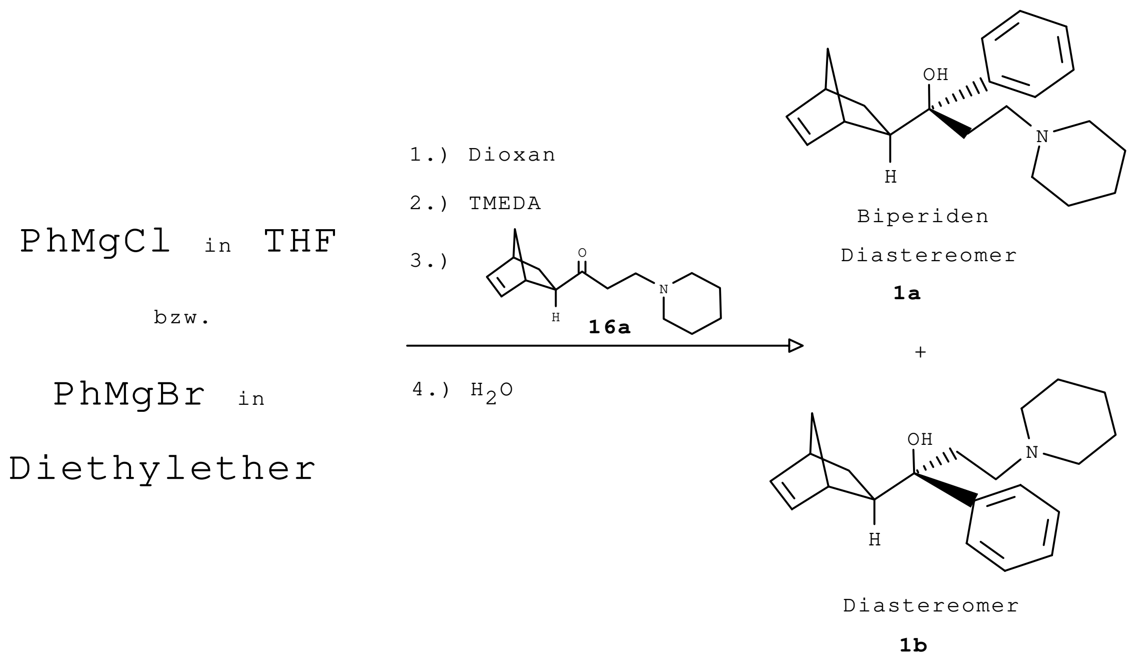


Tabelle 22: Reaktionsdaten zu obigem Formelschema

Ansatz Nr.	Äquivalente* an Organometallverb.	Äquivalente* an TMEDA	Äquivalente* an Dioxan	Ausbeute (1a+1b)	Selektivität [1a/1b]
1	2 PhMgCl 1,8 M/THF	2	5	39%	1,9
2	2 PhMgCl 1,8 M/THF	4	5	45%	1,9
3	2 PhMgCl 1,8 M/THF	16	5	42%	1,9
4	2 PhMgBr 0,08 M/ Diethylether **	4	5	46%	2,0
5	2 PhMgBr 1,0 M/ Diethylether	4	5	46%	2,0

* bzgl. 16a
** PhMgBr wurde mit Diethylether von 1,0 M auf 0,08 M verdünnt.

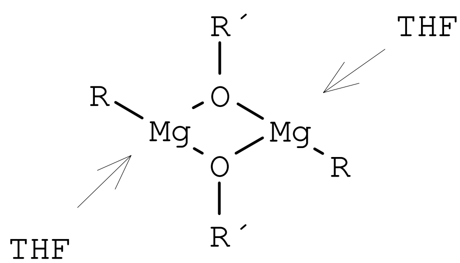
Eine Komplexierung mit TMEDA am Diphenylmagnesium bringt gegenüber einer Komplexierung mit THF bzw. Dioxan am Diphenylmagnesium (Kap. 3.3.3.4) eine Selektivitätsminderung auf 2,0. Ein Vergleich zu den Versuchen aus Kapitel 3.3.3.2 (PhMgCl mit TMEDA in THF bzw. PhMgBr mit TMEDA in Diethylether) zeigt, daß bzgl. der Produktverhältnisse identische Werte vorliegen. Allerdings steigert eine Komplexierung von TMEDA an Diphenylmagnesium gegenüber einer Komplexierung an PhMgCl/-Br die Ausbeute in beiden Lösungsmitteln um etwa 25%.

3.3.3.6 Darstellung von 1a und 1b durch Reaktion von 16a mit Organylen des Typs PhMgOR´ *)

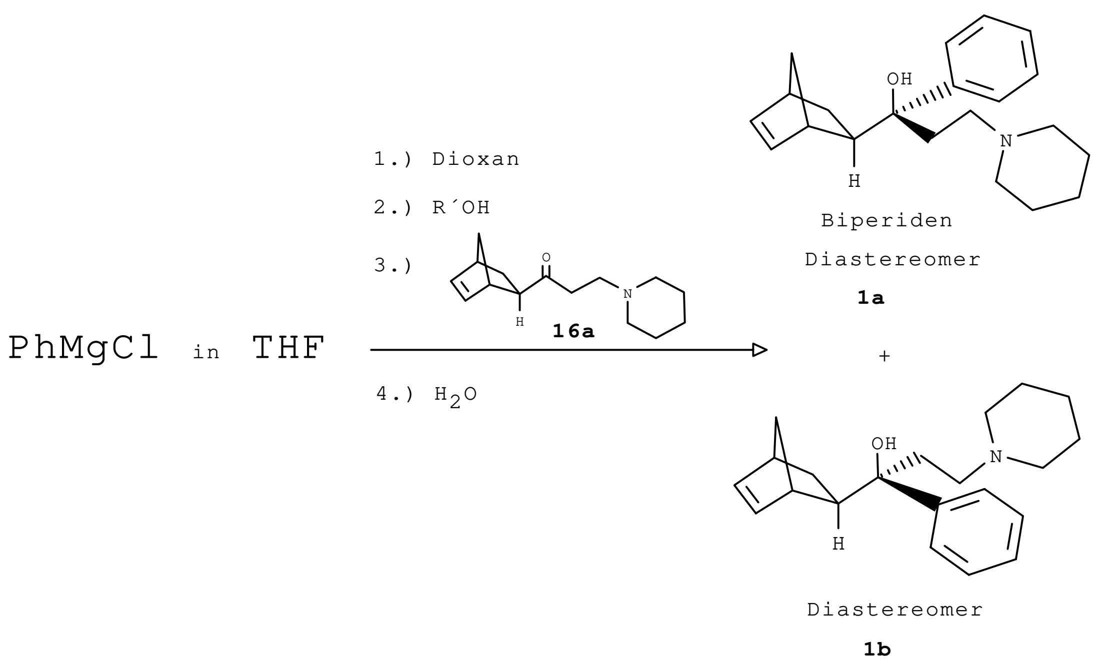
Die Bildung von Organomagnesiumalkoxiden gelingt in Lösung durch partielle Alkoholyse von Diorganomagnesiumverbindungen.[56,57]

$$R_2Mg \; + \; R'OH \qquad RMgOR' \; + \; RH$$

Sie bilden in THF stabile Dimere, wobei sie am Alkoxysauerstoff überbrückt sind.[68]



Bei den folgenden Experimenten wurden jeweils 5 Äquivalente PhMgCl in THF und 5 Äquivalente Dioxan und nach kurzer Rührzeit 2,5 Äquivalente der Hydroxyverbindung, bei Ansatz 24-26 1,25 Äquivalente des Diols (bzgl. 16a) eingesetzt. Der entstandene Niederschlag wurde im Reaktionsgemisch belassen. 16a wurde kurz darauf bei 0°C zugegeben. Nach einer Stunde Rühren bei Raumtemperatur wurde schließlich aufgearbeitet.



*) R´ kann hier auch von einem Alkylrest verschieden sein.

Tabelle 23: Reaktionsdaten zu obigem Formelschema

Ansatz Nr.	Alkohol	Ausbeute (1a+1b)	Selektivität [1a/1b]
1	Methanol	48%	2,8
2	Ethanol	75%	3,8
3	n-Butanol	77%	3,7
4	Cyclohexanol	67%	3,5
5	2-Cyclohexylethanol	75%	4,0
6	Phenol	70%	2,9
7	Benzylalkohol	81%	3,7
8	2-Phenylethanol	80%	4,0
9	3-Phenyl-1-propanol	75%	4,0
10	Furfurylalkohol	82%	3,9
11	Furfurylalkohol*	70%	3,6
12	Tetrahydrofurfurylalkohol	71%	2,6
13	1-Naphthol	60%	2,7
14	2-Naphthol	69%	2,9
15	1-Adamantanol	24%	2,9
16	2-Adamantanol	28%	3,0
17	8-Hydroxychinolin	79%	3,7
18	3,4-Methylendioxyphenol	82%	2,7
19	3,4-(Methylendioxy)benzylalkohol	83%	4,0
20	2-(Dimethylamino)ethanol	59%	2,8
21	Thiophen-2-methanol	83%	3,9
22	2-(2-Thienyl)ethanol	86%	4,0
23	Benzhydrol	77%	3,6
	Diol	**Ausbeute (1a+1b)**	**Selektivität [1a/1b]**
24	rac. Binaphtol	50%	4,1
25	Ethylenglycol	52%	3,2
26	S-Taddol	51%	2,9

* Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert, der Alkohol und 16a zur klaren Lösung gegeben.

Die Umsetzungen von 16a mit den in situ gebildeten Organylen des Typs PhMgOR´ führen i.a. zu guten Ausbeuten und zu Spitzenselektivitäten von bis zu 4,0. Ansatz 11 bestätigt die aus Kapitel 3.3.3.4 gemachte Beobachtung, daß das Vorhandensein des unlöslichen Magnesiumchlorid-Dioxan-Komplexes sich günstig auf die Selektivität und Ausbeute auswirkt. Einen Zusammenhang zwischen der Struktur des eingesetzten Alkohols R´OH und der daraus resultierenden Selektivität (in Klammer) läßt sich für bestimmte Alkohole wie folgt deuten:

Ethanol zeigt von den verwendeten n-Alkanolen mit 3,8 die größte Selektivität.

Bei den Benzol-Aromaten steigt die Selektivität in der Reihe 3,4-Methylendioxyphenol (2,7)< Phenol (2,9)< Benzhydrol (3,6)< Benzylalkohol (3,7)< 2-Phenylethanol (4,0) und 3-Phenyl-1-propanol (4,0) sowie 3,4-(Methylendioxy)benzylalkohol (4,0). Die Phenole zeigen hier mit Abstand die geringsten Selektivitäten (vgl. auch 1- und 2-Naphthol (2,7 bzw. 2,8)). Cyclohexanol (3,5) und 2-Cyclohexanethanol (4,0) deuten auf eine Nichtnotwendigkeit des aromatischen Charakters bei den C-6-Ringen hin.

Auf eine Notwendigkeit des aromatischen Charakters bei 5-Ring-Heterocyclen zeigt dagegen der Vergleich der Selektivitäten von Furfurylalkohol (3,9) mit Tetrahydrofurfurylalkohol (2,6) auf. Thiophen-2-methanol (3,9) und 2-(2-Thienyl)ethanol (4,0) vervollständigen die Reihe der eingesetzten 5-Ring-Heterocyclen.

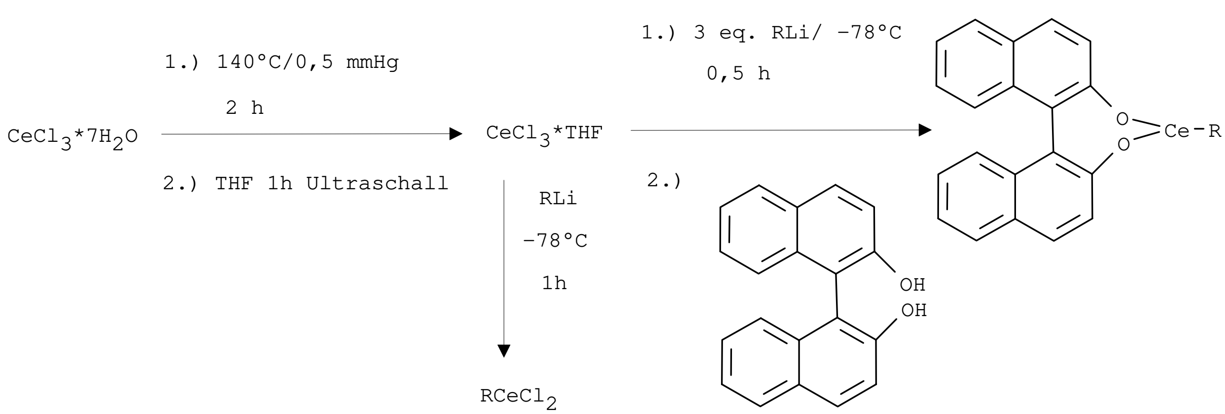
Der Einsatz von racemischen Binaphthol konnte das Produktverhältnis auf 4,1 steigern. Die Ausbeuten um die 50% zeigen allerdings die Grenzen der Diole gegenüber den Alkoholen auf.

3.3.3.7 Wertung der Versuche mit den eingesetzten Magnesiumorganylen

Wie die Ergebnisse aus den Kapiteln 3.3.3.1-3.3.3.6 zeigen, läuft die Umsetzung von 16a mit Magnesiumorganylen dann am besten, wenn das Schlenk-Gleichgewicht auf die Seite des Diphenylmagnesiums verschoben wird. Der Niederschlag des Magnesiumchlorid-Dioxan-Komplexes hat dabei einen selektivitätssteigernden Einfluß. Im Vergleich zu den Reaktionen in Diethylether lassen sich hierbei in THF die besseren Selektivitäten erzielen. Eine Komplexierung mit TMEDA bringt in beiden Fällen (Komplexierung mit Grignard-Reagenz und mit Diphenylmagnesium) eine Selektivitätsminderung auf 2,0. Lediglich die Komplexierung voluminöser Hilfsreagenzien mit PhMgCl (Kap. 3.3.3.3) kann eine Selektivitätssteigerung gegenüber PhMgCl in THF erbringen. Gute Ausbeuten und teilweise eine Selektivitätssteigerung auf 4,0 erzielen die Umsetzungen von 16a mit Organylen des Typs PhMgOR´. Auch hier wirkt sich die Anwesenheit des unlöslichen Magnesiumchlorid-Dioxan-Komplexes positiv auf Selektivität und Ausbeute aus.

3.3.4 Cerorganyle

Eine der wichtigsten Anwendungen der Lanthanoide in der präparativen Organischen Chemie ist die Addition von Organocerreagenzien an Carbonylverbindungen.[70,71] Aufgrund ihrer geringen Basizität und hohen Nukleophilie führen sie bei der Reaktion mit leicht enolisierbaren Substraten zu höheren Ausbeuten als die entsprechenden Organolithium- oder Organomagnesiumreagenzien. Außerdem dürften Organocerverbindungen aus sterischen Gründen geeignet sein, eine hohe Diastereoselektivität bei der Addition an Carbonylverbindungen zu bewirken.[72] Organocerverbindungen werden in situ durch Transmetallierung mit Organolithium- oder Organomagnesiumreagenzien gebildet.[73,74] Die Struktur der Organocerspezies konnte bislang nicht aufgeklärt werden.[75,76] Die Art der Liganden bestimmt die Richtung und das Ausmaß der Stereoselektivität bei vielen Carbonyladditionen.[77-83] So untersuchten N. Greeves und Mitarbeiter in ihren Arbeiten den Ligandeneinfluß der Cerorganyle in Bezug auf die Chemo- und Stereoselektivität, indem sie u.a. Binaphthol als Ligand verwendeten.[79,80] Sie stellten die Organocerreagenzien mit Hilfe von Ultraschall her und konnten somit die Reaktionszeit effektiv verkürzen.[84]



Die Untersuchungen ergaben, daß die Substitution der Chlorliganden durch Binaphthol zu einem etwas schwächer selektiv wirkenden Reagenz in der Reaktion mit ausgewählten Carbonylen führt.

Auf Grundlage obigen Syntheseschemas wurden die Cerorganyle für die nachfolgenden Experimente dargestellt. Es soll der Einfluß des Liganden im Cerorganyl auf Selektivität und Ausbeute bei der Umsetzung mit 16a untersucht werden.

3.3.4.1 Variation der Phenyllithium-Menge bei der Herstellung des erforderlichen Cerorganyls

Durch Zugabe von einem, zwei bzw. drei Äquivalenten Phenyllithium (bzgl. Certrichlorid) können ein, zwei bzw. alle drei Chlorliganden im Certrichlorid durch einen Phenylrest ausgetauscht werden.

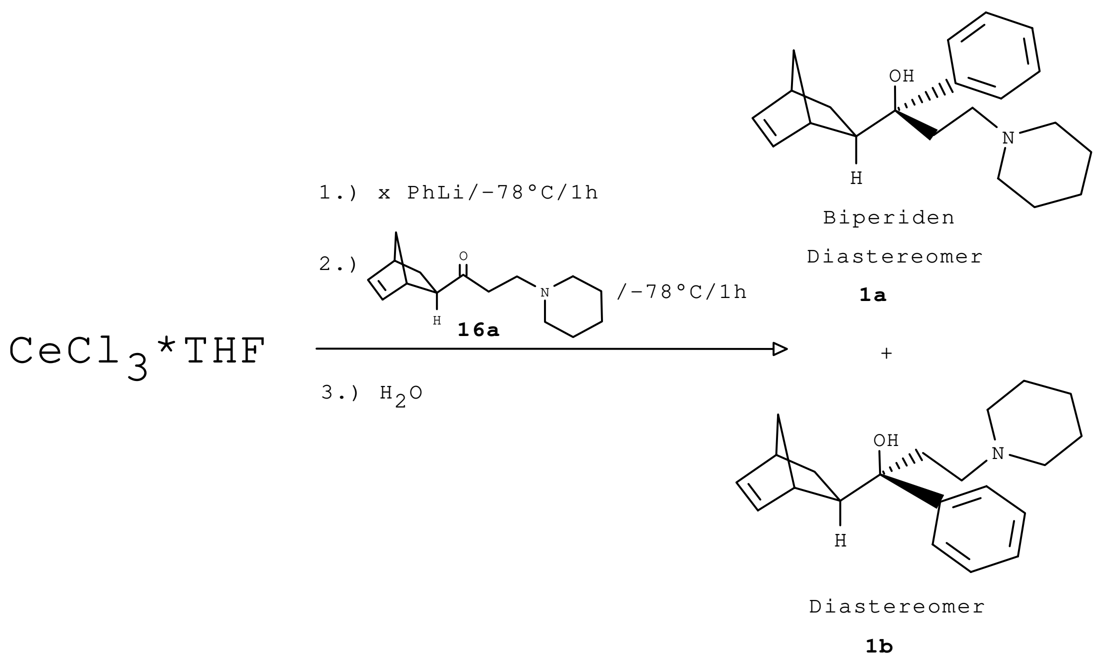


Tabelle 24: Reaktionsdaten zu obigem Formelschema

Ansatz Nr.	Äquivalente* an PhLi (1,8 M Cyclohexan/Diethylether)	Reaktives Agens	Ausbeute (1a+1b)	Selektivität [1a/1b]
1	1	$PhCeCl_2$	89%	3,9
2	2	Ph_2CeCl	90%	3,1
3	3	Ph_3Ce	88%	2,7

* bzgl. Certrichlorid

Wie aus obiger Tabelle zu erkennen ist, erzielen alle drei Ansätze eine sehr gute Ausbeute, jedoch nimmt die Selektivität mit steigender Anzahl der ausgetauschten Chlorliganden ab. Bei dem Austausch eines Chlorliganden mit Phenyllithium entsteht $PhCeCl_2$, das im Vergleich zu PhMgCl in THF (Kap. 3.3.3.1) bei der Umsetzung mit 16a fast zu einer Verdopplung der Ausbeute (von 46% auf 89%) und zu einer Selektivitätssteigerung auf 3,9 (2,4 bei PhMgCl) führt. Lediglich die Umsetzungen von 16a mit Organylen des Typs PhMgOR´ (Kap. 3.3.3.6) können in einzelnen Fällen (Ansätze 5,8,9,19,22 und 24) die Selektivität von 3,9 leicht überbieten (4,0). Die Spitzenausbeute von 89% konnte jedoch keine der Umsetzungen von 16a mit Organylen des Typs PhMgOR´ erreichen.

3.3.4.2 Zugabe einer Hydroxyverbindung bzw. eines Diols

In Anlehnung an die Experimente aus der Literatur[79,80] wurde das Cerorganyl mit Binaphthol, sowie mit einem bzw. zwei Äquivalenten eines Alkohols komplexiert und mit 16a umgesetzt.

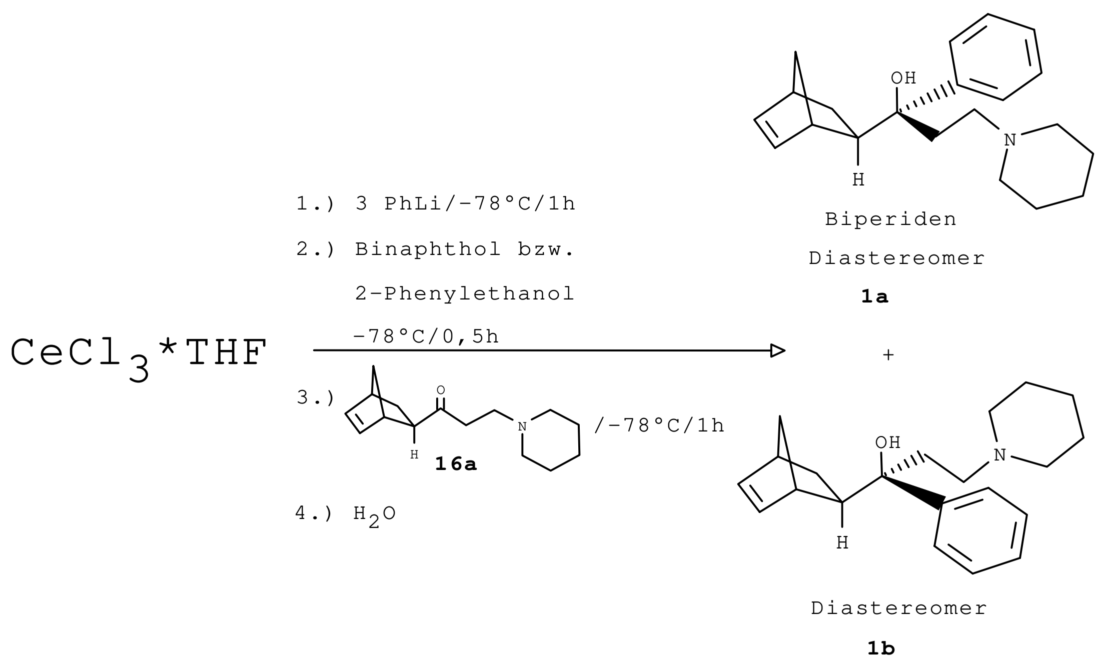


Tabelle 25: Reaktionsdaten zu obigem Formelschema

Ansatz Nr.	Äquivalente an Alkohol	Reaktives Agens	Ausbeute (1a+1b)	Selektivität [1a/1b]
1	1,1´-Bi(2-naphthol)	PhCe(R,S-Binaph)	85%	3.1
2	R(+)-1,1´-Bi(2-naphthol)	PhCe(R-Binaph)	83%	3.2
3	S(-)-1,1´-Bi(2-naphthol)	PhCe(S-Binaph)	83%	3.2
4	1 2-PhEtOH	Ph_2Ce(2-OEtPh)	82%	2,9
5	2 2-PhEtOH	$PhCe(2\text{-}OEtPh)_2$	89%	3,1

Die Umsetzungen der einzelnen Komplexe von Cer mit Binaphthol bzw. 2-Phenylethanol mit 16a zeigen gegenüber der Umsetzung mit $PhCeCl_2$ eine Selektivitätsminderung. Somit konnten die Aussagen aus der Literatur[79,80] , der Austausch von Chlorliganden führe zu einer Selektivitätsminderung, bestätigt werden.
Die in Kap. 3.3.3.6 hergestellten Organyle des Typs PhMgOR´ erzielten beim Einsatz von 2-Phenylethanol (Ansatz 8) und racemischen Binaphthol (Ansatz 24) als Alkoholkomponente Selektivitäten von 4,0 (bei 80% Ausbeute) bzw. 4,1 (bei 50% Ausbeute) und stellen somit im Vergleich zu obigen Cer-Verbindungen die selektiveren Reagenzien dar. Allerdings zeichnen sich auch hier obige Cer-Reagenzien durch höhere Ausbeuten aus.

3.3.5. Titan- und Zirkoniumorganyle des Typs $(RO)_3MPh$

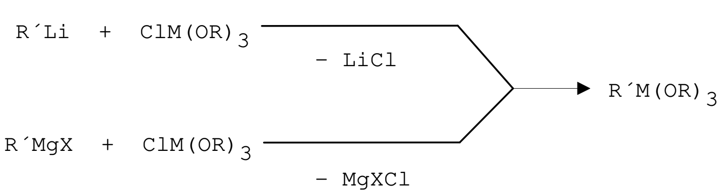
Organotitan- bzw. Oganozirkoniumtrialkoxide sind für ihre Selektivität bei Additionen an Carbonylgruppen bekannt.[85-89,97] Beide Organyle bevorzugen die Aldehyd- gegenüber der Ketocarbonylgruppe. Sie ähneln einander bezüglich Diastereoselektivität und Kompatibilität mit vielen anderen funktionellen Gruppen.
Obwohl Organotitanderivate sicher viel weniger basisch als Lithium- oder Grignard-Reagenzien sind, ist ihre C-Nucleophilie doch nicht groß genug gegenüber der Carbonylgruppe von leicht enolisierbaren Ketonen. Bei Variation der RO-Gruppe einer Methyltitanverbindung MeTi(OR) bei der Methylierung von Aldehyden und Ketonen ergibt sich der klare Trend, daß sperrige Gruppen die Reaktivität gegenüber unverzweigten Gruppen erhöhen.[90] Dieser

unerwartete Befund erscheint plausibel, wenn man die strukturellen Eigenheiten der Titanalkoxide berücksichtigt[91] : Die Kristallstrukturanalyse von $Ti(OEt)_4$[92] zeigt, daß die Verbindung im Kristall als Tetramer vorliegt, so daß jedes Metallatom eine oktaedrische Umgebung von Sauerstoffatomen hat. Durch kryoskopische Molekulargewichtsbestimmungen konnte eine tetramere Struktur von Titantetra(n-alkoxiden) bei höherer Konzentration auch in Lösung nachgewiesen werden. In stärker verdünnten Lösungen liegen vorwiegend trimere Aggregate vor.[91] Ist die Alkylkette in der RO-Gruppe dagegen verzweigt, lassen sich in Lösung vorwiegend Monomere nachweisen,[91] ebenso wie bei $MeTi(OiPr)_3$.[93] Die sterische Behinderung am Metallzentrum, welche die Aggregatbildung unterbindet, führt zu einem reaktiveren-weil monomeren-Reagenz. Die Reaktion wird nur wenig durch Lösungsmittel beeinflußt.[90] Bemerkenswert ist, daß Solventien wie Dichlormethan, Pyridin und Acetonitril - alle würden mit Lithium oder Grignard-Verbindungen reagieren - problemlos verwendet werden können.[90]
Die geringe Basizität der Organozirkoniumverbindungen ist wohl die präparativ nützlichste Eigenschaft dieser Reagenzien.[86] Sie zeigen deshalb eine ausgeprägte Affinität zur Carbonylfunktion von leicht enolisierbaren Ketonen.[86]

Die Herstellung der Organotitan- bzw. Oganozirkoniumtrialkoxide ist aus der Umsetzung von Titan- bzw. Zirkoniumtetrachlorid mit den entsprechenden Tetraalkoxiden,[94,97] gefolgt von

$$3\,M(OR)_4 + MCl_4 \longrightarrow 4\,ClM(OR)_3 \qquad M = Ti, Zr$$

der Umsetzung der so erhaltenen Monohalogenide mit Lithium- oder Grignard-Verbindungen - bei Titan schneller als bei Zirkonium - möglich.[86,95-98]



In dieser Versuchsreihe wurde Phenyllithium (1,8 M in Cyclohexan/Diethylether) vorgelegt und anschließend bei tiefer Temperatur Chlortitantriisopropoxid bzw. Chlorzirkontributoxid zugegeben. Es wurde eine Stunde bei 0°C gerührt und 16a, im entsprechendem Lösungsmittel gelöst, zugegeben. Nach beendigter Zugabe wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend aufgearbeitet.

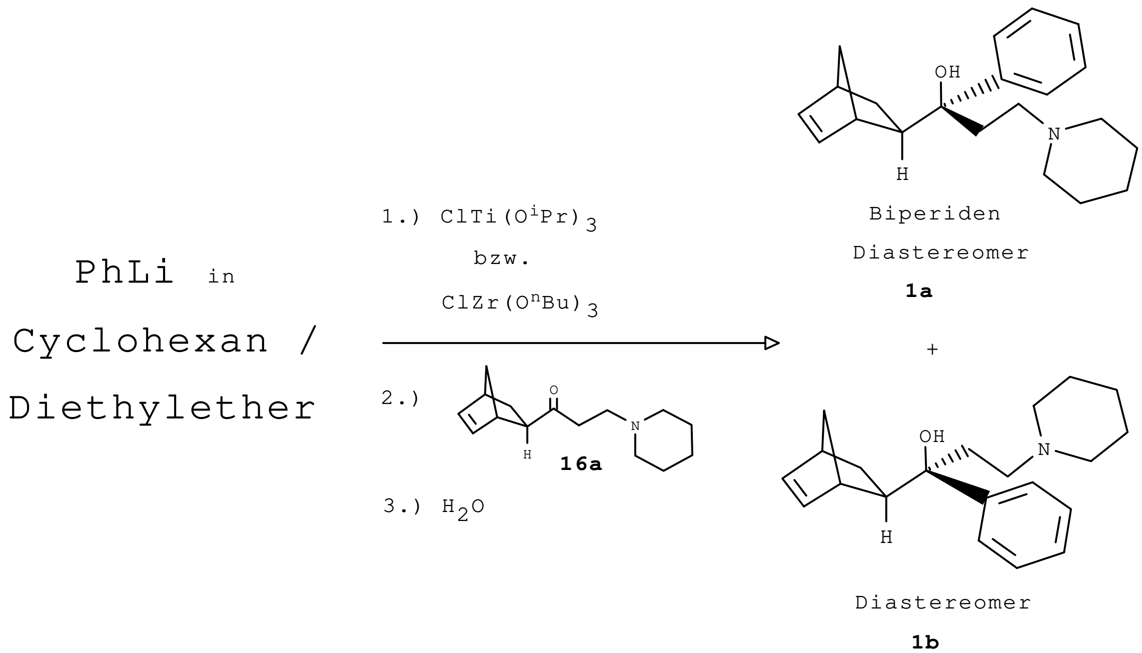


Tabelle 26: Reaktionsdaten zu obigem Formelschema

Ansatz Nr.	Zentral-atom	Überschuß an PhLi (1,8 M Cyclohexan/Diethylether) gegenüber 16a	16a gelöst in	Ausbeute (1a+1b)	Selektivität [1a/1b]
1	Titan	3	Diethylether	18%	1,9
2	Titan	3	THF	42%	1,4
3	Zirkonium	3	Diethylether	73%	2,7
4	Zirkonium	3	THF	35%	2,7

Phenyltitantriisopropoxid zeigt bei der Umsetzung mit 16a weder in Cyclohexan/Diethylether noch unter Zugabe von THF eine herausragende Selektivität bezüglich 1a. Der Selektivitätsunterschied von 1,4 in Cyclohexan/Diethylether/THF gegenüber 1,9 in Cyclohexan/Diethylether könnte die nachteilig wirkende Komplexierung von THF anstelle der von Diethylether an Titan zur Folge haben. Allerdings fällt die Ausbeute bei der Reaktion unter Zugabe von THF mit 42% mehr als doppelt so hoch aus als ohne Zugabe von THF.

Phenylzirkoniumtributoxid zeigt bei der Umsetzung mit 16a sowohl in Cyclohexan/ Diethylether als auch bei Zugabe von THF eine Selektivität von 2,7. Eine fehlende Komplexierung der beiden Ether an das Zirkonium könnte ein Grund für die in beiden Versuchen erzielte Selektivität von 2,7 darstellen. Eine jedoch evtl. vorhandene Komplexierung der jeweiligen Ether an das Zirkonium würde bedeuten, daß Diethylether wie auch THF bezüglich der Selektivität den gleichen Einfluß haben. Trotz gleicher Selektivität zeigt sich bei der Umsetzung von Phenylzirkoniumtributoxid mit 16a unter Zugabe von THF eine mehr als doppelt so hohe Ausbeute (73% gegenüber 35%) als ohne Zugabe von THF.

3.3.6 Lithiumorganyle

Lithiumorganische Verbindungen gehen Additionsreaktionen an eine Vielzahl polarisierter und nicht-polarisierter Mehrfachbindungen ein.[99] Da diese Umsetzungen meist schnell und ohne die Bildung von Nebenprodukten verlaufen, werden sie häufig als Standardmethode für die Bildung von C-C-Bindungen in der Organischen Synthesechemie eingesetzt. Additionen an Aldehyde und Ketone sind gut untersucht und führen in hohen Ausbeuten zu sekundären bzw. tertiären Alkoholen. Probleme treten nur auf, wenn die Carbonylverbindung leicht enolisierbar oder sterisch erheblich gehindert ist.[100] Die Herstellung von Aryl- und Alkyllithiumverbindungen gelingt meist durch Umsetzung der entsprechenden Halogenverbindungen mit zwei Äquivalenten Lithium.[101] Phenyllithium liegt in Diethylether und THF als Dimer vor.[102]

In dieser Versuchsreihe wurde Phenyllithium (1,8 M in Cyclohexan/Diethylether) vorgelegt und anschließend bei 0°C 16a, im entsprechendem Lösungsmittel gelöst, zugegeben. Nach beendigter Zugabe wurde eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt und anschließend aufgearbeitet.

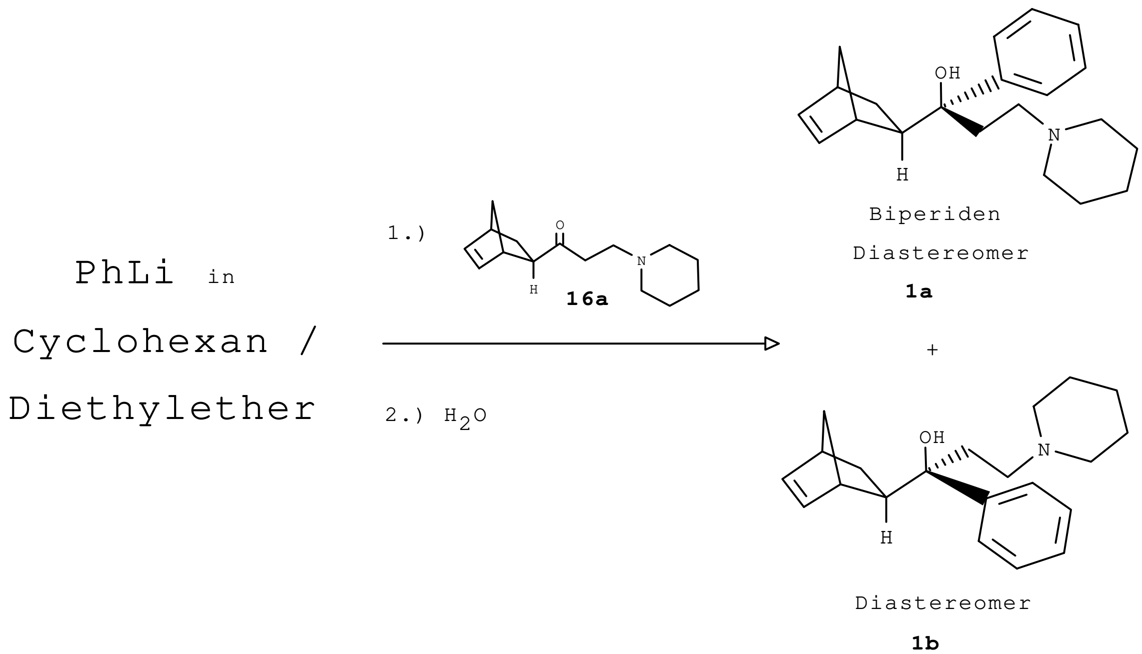


Tabelle 27: Reaktionsdaten zu obigem Formelschema

Ansatz Nr.	Überschuß an PhLi (1,8 M Cyclohexan/Diethylether) gegenüber 16a	16a gelöst in	Ausbeute (1a+1b)	Selektivität [1a/1b]
1	1,5	Diethylether	83%	1,4
2	1,5	THF	85%	2,3
3*	1,5	THF	78%	2,2

* PhLi in Cyclohexan/Diethylether wurde unter Vakuum bis fast zur Trockene eingeengt, dann THF zugegeben.

Die Umsetzung von 16a mit Phenyllithium führt in allen drei Ansätzen zu guten Ausbeuten. Einen Lösungsmitteleinfluß auf die Selektivität ist jedoch zu beobachten: Bei Anwesenheit von THF steigt die Selektivität auf 2,2 bzw. 2,3, was eine stärke Komplexierung von THF gegenüber Diethylether an Phenyllithium zur Folge haben könnte. Die Selektivität bei der Anwesenheit von THF ist ähnlich derjenigen, die bei der Umsetzung von 16a mit Phenylmagnesiumchlorid in THF (Kap. 3.3.3.1) beobachtet wird.

3.3.7 Cadmiumorganyle

Die präparative Anwendung der Organocadmium-Verbindungen beschränkt sich hauptsächlich auf die Herstellung von Ketonen, Diketonen und Ketocarbonsäureestern aus Carbonsäurechloriden, Dicarbonsäuredichloriden bzw. Dicarbonsäureesterchloriden.[103] Destillierte (reine) Dialkyl- bzw. Diarylcadmium-Verbindungen reagieren so gut wie gar nicht mit Aldehyden und Ketonen. Lösungen von Dialky- bzw. Diarylcadmium-Verbindungen, hergestellt aus Alkyl- bzw. Arylmagnesiumhalogeniden und Cadmiumchlorid, lassen sich mit Aldehyden und Ketonen teilweise jedoch ebenso und in etwa gleicher Ausbeute zu sekundären bzw. tertiären Alkoholen umsetzen wie die Grignard-Verbindungen.[104] Der Grund für das erwähnte unterschiedliche Verhalten von Reinsubstanz bzw. aus Alky- bzw. Arylmagnesiumhalogenid hergestellter Lösung liegt darin, daß die Umsetzung durch Magnesiumhalogenide stark katalysiert wird. Die katalytische Aktivität des Magnesiumhalogenid hängt vom Halogen ab und fällt in der Reihenfolge

$$MgJ_2 \quad MgBr_2 > MgCl_2$$

Die besten Resultate werden mit mind. äquimolaren Mengen an Magnesiumhalogenid erzielt.[105] Für die Umsetzung mit Ketonen lassen sich Lösungen von Dialkyl- bzw. Diarylcadmium-Verbindungen aus Alkyl- bzw. Arylmagnesiumhalogeniden und Cadmiumbromid (Verhältnis 2 zu 1) herstellen.[106] Gemäß der Elektronenstruktur des Cadmiums im Grundzustand kann bei einer Cd-C-Bindung eine sp-Hybridisierung vorausgesetzt werden. Die Theorie erfordert für sp-Bindungen einen Bindungswinkel von 180°, so daß für Diphenylcadmium eine lineare Struktur angenommen werden darf.[106] Die Dialkyl- und Diarylverbindungen sind weder in Lösung noch im unverdünntem Zustand assoziert.[106]

Im folgenden Versuch wurde PhMgCl in THF vorgelegt und wasserfreies Cadmiumbromid zugegeben. Anschließend wurde 16a in THF zugefügt. Nach beendigter Zugabe wurde noch 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend aufgearbeitet.

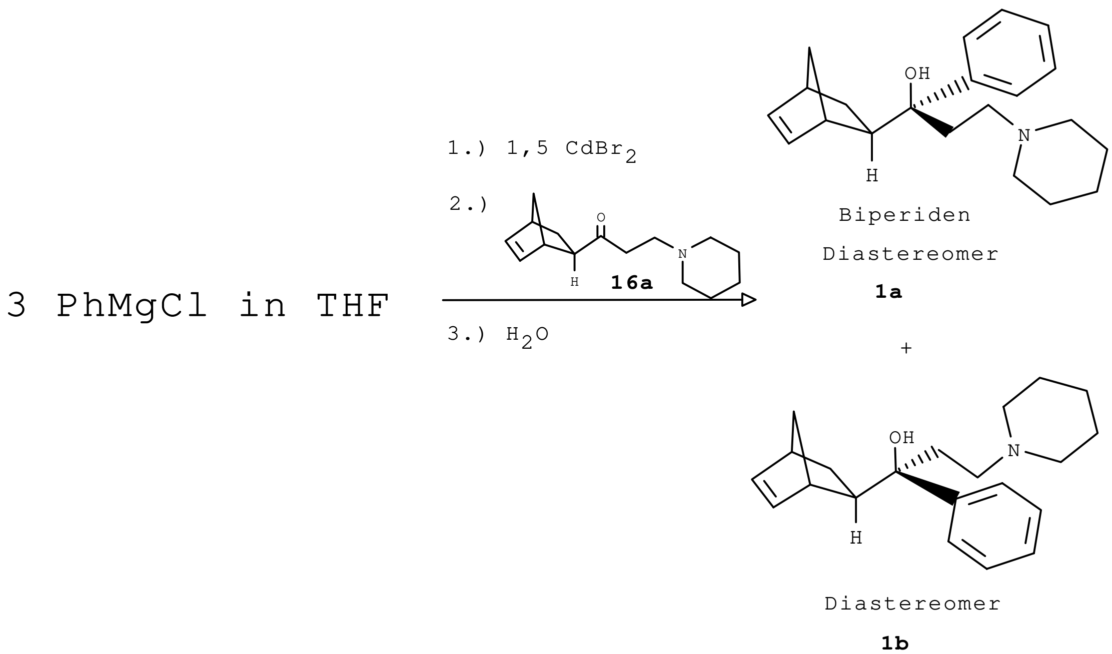


Tabelle 28: Reaktionsdaten zu obigem Formelschema

Ansatz Nr.	Überschuß an PhMgCl gegenüber 16a	Überschuß an $CdBr_2$ gegenüber 16a	Lösungsmittel	Ausbeute (1a+1b)	Selektivität [1a/1b]
1	3	1,5	THF	29%	2,2

Diphenylcadmium zeigt bei der Umsetzung mit 16a eine Selektivität, die sich mit 2,2 im Bereich derjenigen bewegt, die bei der Umsetzung von PhMgCl mit 16a in THF (Kap. 3.3.3.1) beobachtet wird. Allerdings ist die hier erzielte Ausbeute von 29% deutlich geringer als die bei der Umsetzung von PhMgCl mit 16a in THF erzielten 46% (Kap. 3.3.3.1 Ansatz 4).

3.3.8 Kupferorganyle

Monoorganokupfer-Reagenzien sind sehr unreaktiv und daher präparativ unbedeutend.[107] Erst mit der von H. Gilman im Jahre 1952 gemachten Entdeckung, daß bei der Umsetzung kupferorganische Verbindungen mit Lithiumorganylen hochreaktive Organocuprate der Stöchiometrie $Li[CuR_2]$ entstehen, begann die synthetische Nutzung der Kupferorganyle.[108]

Frühe Untersuchungen der chemischen Reaktivität von Organocupraten durch House und Corey sowie deren Mitarbeitern machten deutlich, daß sich diese Reagenzien besonders für Substitutionen gesättigter (Halogenalkane, Carbonsäurechloride, Oxirane) und ungesättigter Elektrophile (Allyl- und Propargylderivate) sowie für 1,4-Additionen an , -ungesättigte Carbonylverbindungen eignen; diese Ergebnisse wurden von Posner zusammengefaßt.[109,110] Ein dritter wichtiger Reaktionstyp ist die Carbocuprierung, d.h. die Addition von Organokupferverbindungen an nichtaktivierte Alkine.[121]

Auch heute noch ist die Transmetallierung einer metallorganischen Verbindung mit einem Kupfersalz die bei weitem wichtigste Methode zur Herstellung kupferorganischer Reagenzien. Als Lösungsmittel für die Herstellung und die Umsetzung von Organokupferverbindungen RCu und Organocupraten $Li[CuR_2]$ eignen sich Diethylether, THF und Dimethylsulfid. Sind die organischen Reste der Cuprate identisch, so spricht man von Homocupraten, bei unterschiedlichen Resten spricht man von Heterocupraten.[121] Für präparative Anwendungen kupferorganischer Verbindungen ist in erster Linie deren Stuktur in Lösung von Bedeutung. Die Ermittlung des Aggregationsgrades von Lithiumdimethylcuprat $Li[CuMe_2]$ ergab, daß diese Organokupferverbindung in etherischen Solventien als Dimer vorliegt, dessen Struktur vermutlich der des Festkörpers ähnelt.[111]

Vor etwa 17 Jahren wurde von Lipshutz und Mitarbeitern Kupfer(I)-cyanid als Kupferquelle eingeführt.[112-114] Die durch Transmetallierung von Organolithiumverbindungen mit CuCN gebildeten Cyanocuprate unterscheiden sich in ihrer Stabilität und Reaktivität erheblich von den Gilman-Cupraten. Wie die Gilman-Reagenzien gehen auch Cyanocuprate Additions- und Substitutionsreaktionen mit gesättigten und ungesättigten Elektrophilen ein, sind dabei aber oft erheblich reaktiver. Die Umsetzung des Kupfercyanids mit einem Äquivalent RLi ergibt das Lower-order-Cyanocuprat 53. Zugabe eines zweiten Äquivalents RLi ergibt das Higher-order-Cyanocuprat 54.[112-115]

$$\mathrm{CuCN} \xrightarrow{\mathrm{RLi}} \underset{\mathbf{53}}{\mathrm{Li[CuR(CN)]}} \xrightarrow{\mathrm{RLi}} \underset{\mathbf{54}}{\mathrm{Li_2[CuR_2(CN)]}}$$

Die Strukturen dieser Reagenzien im Festkörper[124] waren lange Zeit unbekannt. Durch spektroskopische Strukturuntersuchungen in Lösung[116,117] konnte die Zusammensetzung

$Li[CuR(CN)]$ 53 mit einem an das Kupferatom gebundenen Cyanoliganden für Lower-order-Cyanocuprate vorab bestätigt werden.

Das Auftreten der Higher-order-Cyanocuprate 54 war ein über Jahre kontrovers diskutiertes Problem. Während Lipshutz die besonderen Reaktivitäten der Higher-order-Cupraten 54 im Vergleich zu „normalen" Gilman-Cupraten ($Li[CuR_2]$) einer Koordination des Cyanidions an das Kupfer(I)-Zentrum zuschrieb, wiesen Ergebnisse aus ab-initio-Rechnungen für $Li_2[CuMe_2(CN)]$[118] sowie die neusten spektroskopischen Untersuchungen[122,123] auf ein Cuprat ohne Cu-CN-Bindung und für ein an die Li^+-Ionen gebundenes Cyanid hin. Klarheit in diese Diskussion brachten jüngst die von Boche und Mitarbeitern[124] sowie die von van Koten und Mitarbeitern[142] durchgeführten Kristallstrukturanalysen zweier Higher-order-Cuprate. Beide Verbindungen zeigen übereinstimmend lineare, zweifach koordinierte R_2Cu-Anionen und ein diskretes (LM)LiCNLi(LM)-Gegenion (LM = Lösungsmittel). Es handelt sich also bei den Higher-order-Cupraten um nichts anderes als klassische Gilman-Cuprate mit einem speziellen Li_2CN-Gegenion. Letzteres muß dann für die oftmals proklamierten Reaktivitätsunterschiede gegenüber den Gilman-Cupraten verantwortlich gemacht werden. Während in THF Lower-order-Cuprate als Monomer (bei $Li[Cu^tBu(CN)]$) oder als Dimer (bei $Li[CuPh(CN)]$) vorliegen, wurden für Higher-order-Cuprate $R_2Cu(CN)Li_2$ (nach obigen Erkenntnissen richtigerweise $Li_2CN[CuR_2]$) (R = Me, Ph) monomere Formen gefunden.[119] Bei R = ^{t}Bu liegt möglicherweise ein schnelles Gleichgewicht zwischen einem Higher-order- und einem Lower-order-Cyanocuprat vor.[119]

Für die Gilman- wie auch für die Cyanocupraten stellt die 1,2-Addition an eine Carbonylfunktion in Ketonen oder Aldehyden präparativ eine untergeordnete Rolle dar.[120]

In folgenden Versuchen wurde Kupfersalz, im entsprechendem Lösungsmittel gelöst, vorgelegt und bei -20°C PhLi (1,8 M in Cyclohexan/Diethylether) zugegeben. Anschließend wurde 16a, im entsprechendem Lösungsmittel gelöst, zugefügt. Nach beendigter Zugabe wurde 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend aufgearbeitet.

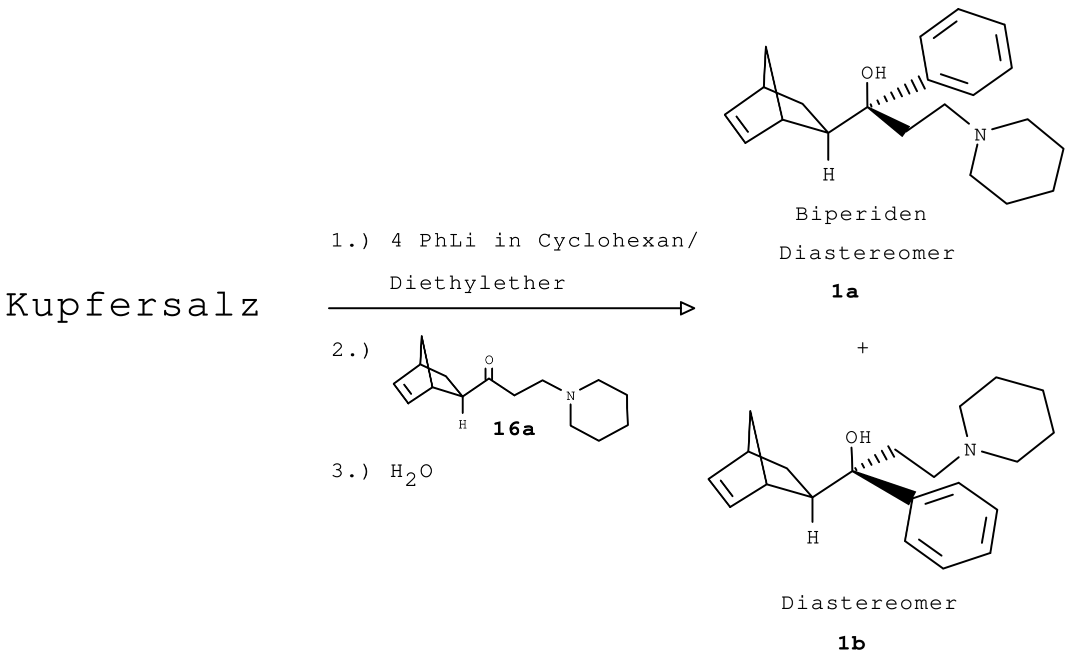


Tabelle 29: Reaktionsdaten zu obigen Formelschema

Ansatz Nr.	Kupfer-salz	Verhältnis PhLi (1,8 M Cyclohexan/Diethylether) zu Kupfersalz	Kupfersalz bzw. 16a gelöst in	Ausbeute (1a+1b)	Selektivität [1a/1b]
1	CuJ	2 : 1	THF	keine Umsetzung	-
2	CuJ	2 : 1	Diethylether	15%	1,2
3	CuCN	1 : 1*	THF	keine Umsetzung	-
4	CuCN	1 : 1*	Diethylether	10%	1,6
5	CuCN	2 : 1**	THF	28%	3,5
6	CuCN	2 : 1**	Diethylether	58%	1,6

* Lower-order-Cyanocuprat
** Higher-order-Cyanocuprat

Bei der Umsetzung der Homocuprate mit 16a führt lediglich die Reaktion in Cyclohexan/Diethylether zu einer mageren Ausbeute von 15% an Aminoalkohol 1a,b. Die Umsetzung verläuft jedoch recht unselektiv.

Die Reaktion der Cyanocuprate mit 16a in Cyclohexan/Diethylether liefert eine schwache Selektivität von 1,6. Die Verwendung des Higher-order-Cyanocuprats ist dabei mit 58%

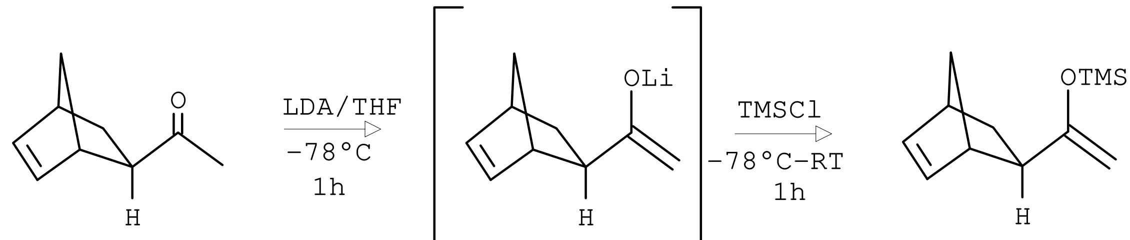
Ausbeute der des Lower-order-Cyanocuprats (10% Ausbeute) vorzuziehen. In THF/Cyclohexan/Diethylether gelingt die Umsetzung lediglich unter Einsatz des Higher-order-Reagenzes. Die Selektivität von 3,5 ist jedoch mit einer niedrigen Ausbeute von 28% verbunden.
Die Reaktivitäts- und Selektivitätsunterschiede zwischen obigen Cupraten könnten auf die unterschiedliche Anion-Kation-Wechselwirkung oder die Komplexierung des Kations durch Cyanid und THF bzw. Diethylether zurückzuführen sein.
Die Ergebnisse stellen weitere Beispiele für die oben erwähnte untergeordnete Rolle der Cuprate bei 1,2-Additionen an die Carbonylfunktion in Ketonen dar.

3.3.9 Vom Bicyclischen Keton 30a zum Biperiden 1a - Syntheseweg unter Berücksichtigung der erzielten Ergebnisse

Ziel dieser Arbeit sollte es u.a. sein, einen stereoselektiveren Weg zu 1a zu finden und diesen hinsichtlich Endausbeute und Wirtschaftlichkeit mit der „Klassischen Synthese“ zu vergleichen.

Die Ergebnisse aus den Kapiteln 3.1-3.3.8 stellen einen selektiven Weg zur Herstellung von Biperiden 1a dar. Das Keton 30a wurde dabei in einer neuen Vorgehensweise in das Aminoketon 16a übergeführt. Aus der anschließenden Umsetzung von 16a mit einem geeignetem Metallorganyl konnte Biperiden 1a im hohen Überschuß gegenüber dem Diastereomer 1b erhalten werden.
Die im folgenden dargestellte Synthese zur Herstellung von Biperiden 1a wurde analog der „Klassischen Synthese“ zur Herstellung von Biperiden 1a (Kap. 1.7.3), ausgehend von 30a und in einer halbmolaren Ansatzgröße, durchgeführt.

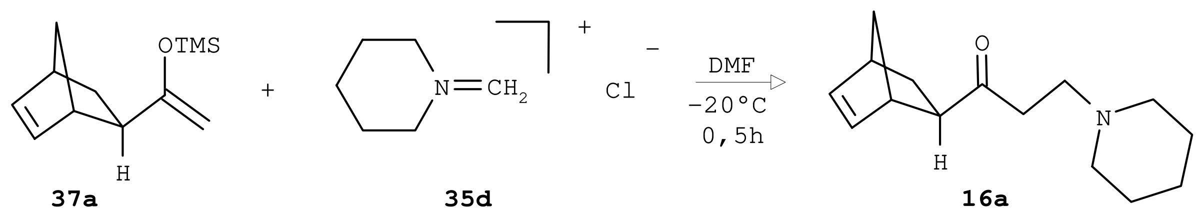
Bei der ersten Stufe der Reaktion wurde aus dem bicyclischem Keton 30a in 80%-iger Ausbeute der Trimethylsilylenolether 37a synthetisiert.



30a **39a** **37a**

(80%)

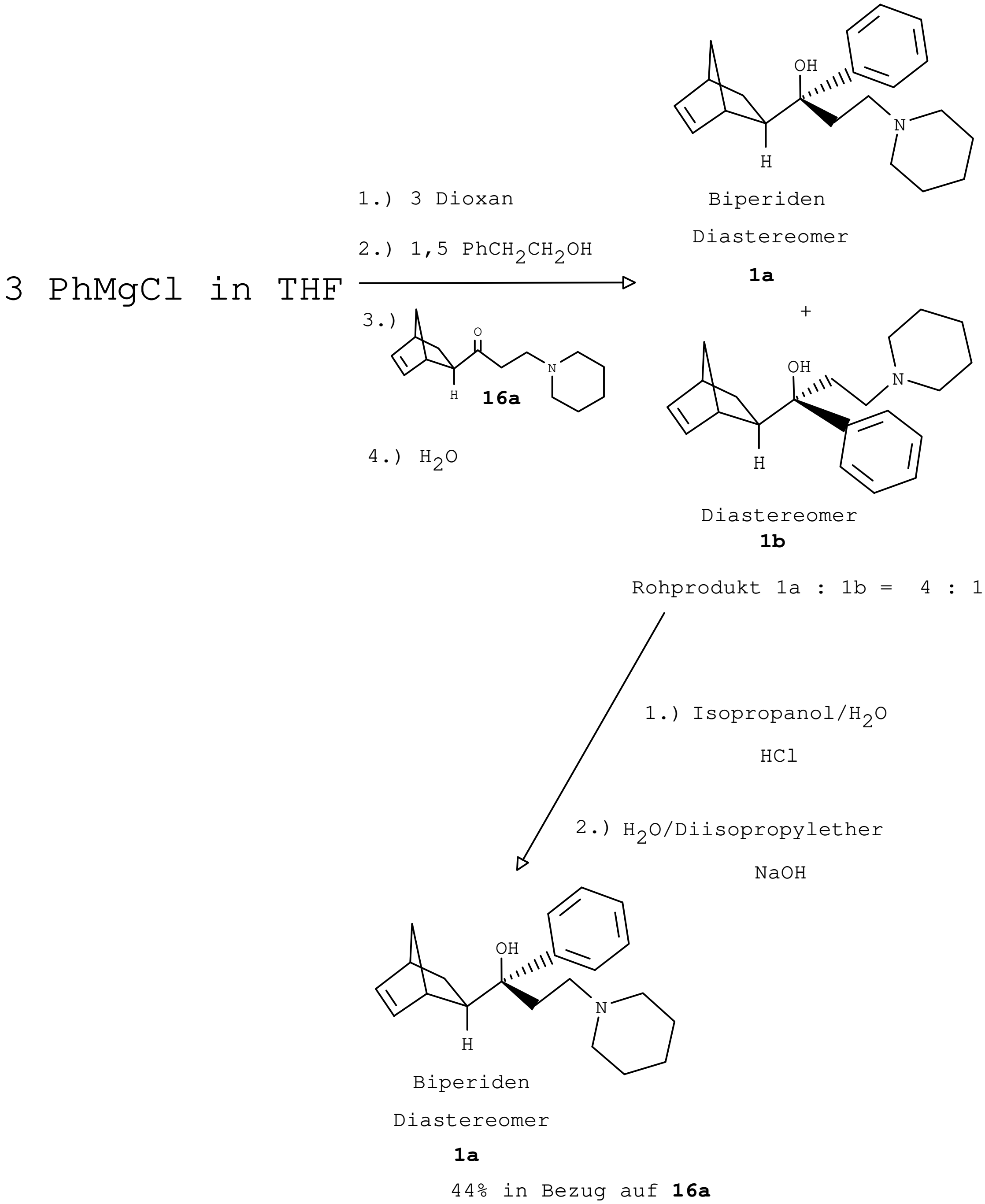
Der destillierte Enolether 37a wurde anschließend mit dem N-Methylenpiperidiniumchlorid 35d in das exo-Aminoketon 16a in fast quantitativer Ausbeute umgewandelt. Verbindung 16a konnte ohne weiteren Reinigungsschritt zur anschließenden Umsetzung eingesetzt werden.



37a **35d** **16a**

(98%)

Zur Phenylierung von 16a wurde als Metallorganyl Phenylmagnesium(2-Phenylethoxid) (Kap. 3.3.3.6 Ansatz 8) gewählt. Aus den entstandenen exo-Konfigurationsisomeren 1a und 1b, wurde Diastereomer 1a dadurch erhalten, daß zuerst in wäßrigen Isopropanol ein Hydrochlorid gebildet wurde und dieses in Wasser und Diisopropylether aufgenommen wurde. Nach Alkalisierung des Gemisches wurde dann aus der organischen Phase über einen Kristallisationsprozeß das Biperiden 1a in 44%-iger Ausbeute gewonnen.



Bei der Synthese von 16a nach den klassischen Mannich-Bedingungen lassen sich als Folge der drastischen Reaktionsbedingungen (hohe Temperatur, lange Reaktionszeit) die Regio- und Stereoselektivität der Reaktion nur unzureichend kontrollieren. Mit Hilfe der vorgeformten Mannich-Reagenzien 37a und 35d läßt sich die Aminomethylierung unter weniger drastischen Reaktionsbedingungen durchführen, so daß sich dadurch unerwünschte Nebenprodukte vermeiden lassen. 16a läßt sich somit in einer regio- sowie stereoselektiv verlaufenden

Synthesefolge in guter Ausbeute (78% in Bezug auf 30a gegenüber 43% eines 3,5 zu 1 Gemisches aus 16a und 16b nach den klassischen Mannich-Bedingungen) darstellen. Der Einsatz der reinen exo-Komponente 16a in die anschließende Grignard-Stufe hat gegenüber dem 3,5 zu 1 Gemisches aus 16a und 16b den großen Vorteil, daß die aus 16b hervorgehenden endo-Konfigurationsisomeren des Aminoalkohols 1 (1c und 1d) hier nicht entstehen und somit die Ausbeute zu Gunsten der exo-Konfigurationsisomeren 1a und 1b erhöht wird. Das Metallorganyl der Wahl, das als Phenylierungsreagenz von 16a in der Grignard-Stufe eingesetzt wird, wurde nach der erzielten Selektivität, der Ausbeute (siehe Kap. 3.3.3-3.3.8) sowie dem in halbmolarer Ansatzgröße leichter zu realisierenden Versuchsaufbau ausgewählt. Dabei wurde dann das aus Diphenylmagnesium und 2-Phenylethanol hergestellte Phenylmagnesium(2-Phenylethoxid) (Kap. 3.3.3.6 Ansatz 8) dem experimentell aufwendiger darzustellendem Phenylcerdichlorid (Kap. 3.3.4.1 Ansatz 1) bevorzugt. Die Umsetzung des gewählten Metallorganyls mit 16a zeichnet sich durch eine besonders hohe Selektivität (4 zu 1 gegenüber 2,3 zu 1 bei Einsatz von PhMgCl in der „Klassischen Synthese“) und damit eine nach Aufarbeitung günstige Ausbeute an Biperiden von 44% in Bezug auf 16a gegenüber 18% nach „Klassischer Synthese“ aus.
Die genannten Vorzüge äußern sich also darin, daß beim selektiveren Verfahren nach Aufreinigung des in der Grignard-Stufe erhaltenen zwei-Diastereomeren-Gemisches eine deutlich höhere Ausbeute an sauberem Biperiden 1a erzielt werden konnte als bei der „Klassischen Synthese“. Bezogen jeweils auf das eingesetzte bicyclische Keton 30a liegt so die Ausbeute an 1a beim selektiveren Verfahren bei 34% und beim Klassischen Verfahren bei 8%. Damit konnte die Ausbeute an Biperiden 1a um mehr als das vier-fache erhöht werden.

3.3.10 Vergleich zwischen „Klassischer Synthese“ und selektiveren Synthese in Bezug auf Rohstoffkosten

In der „Klassischen Synthese“ kann Biperiden 1a, ausgehend vom bicyclischen Keton 30a, in zwei chemischen Stufen, einer Mannich- und einer Grignardreaktion sowie mehreren Reinigungsschritten hergestellt werden (Kap. 1.7.3). Die Reaktionsbedingungen der einzelnen Schritte stellen für die betriebliche Handhabung keine Schwierigkeiten dar. Allerdings ist eine Ausbeute von 8%, gerechnet über alle Stufen, kein sehr befriedigendes Resultat.

Die in Kapitel 3.3.9 vorgestellte Synthese beeinhaltet ausgehend von 30a drei Stufen sowie wenige Reinigungsschritte zur Herstellung von 1a. Die Gesamtausbeute über alle Stufen ist mit 34% günstig. Die 34% bedeuten im Vergleich zur „Klassischen Synthese" eine Ausbeutesteigerung um das 4,25-fache. Allerdings müssen hier noch zusätzliche Syntheseschritte (Herstellung des Trimethylsilylenolethers 37a, des Aminals 84 und des Iminiumsalzes 35d) und der Zukauf einiger zusätzlicher Chemikalien als zusätzliche Kosten berechnet werden. Tabelle 31 zeigt eine Gegenüberstellung der benötigten Rohstoffe und deren Kilogrammpreise für beide Synthesen. Hilfsstoffkosten und Fertigungskosten werden nicht berücksichtigt.

Tabelle 31: Kostenvergleich der benötigten Chemikalien

„Klassische Synthese"	DM/kg	Synthese über Trimethylsilylenolether 37a	DM/kg
Methylvinylketon	42,00	Methylvinylketon	42,00
Dicyclopentadien	2,85	Dicyclopentadien	2,85
--	---------	Trimethylsilylchlorid	9,50
--	---------	LDA-Lsg. (2 M in Heptan/THF/Ethylbenzol)	22,58
Paraformaldehyd	1,54	Formalin, 40%-ig	0,85
Piperidinhydrochlorid	23,.40	Piperidin	11,50
--	---------	Acetylchlorid	3,00
Phenylmagnesiumchlorid-Lsg. (25%-ig in THF)	10,50	Phenylmagnesiumchlorid-Lsg. (25%-ig in THF)	10,50

Unter Berücksichtigung der in Tabelle 31 aufgeführten Rohstoffpreise wurde im Folgenden für beide Synthesen eine Kalkulation durchgeführt, um so die jeweiligen Rohstoffkosten pro Kilogramm Biperiden 1a zu ermitteln.

„Klassische Synthese“:

1. Schritt: Herstellung von bicyclischem Keton 30a

Rohstoff	Menge in [mol]	Menge in [g]	DM
Methylvinylketon	1,00	70,09	2,94
Dicyclopentadien	2,07	273,65	0,78
Summe der Rohstoffkosten			3,72

Bei einer Ausbeute von 73% an 30a würden die berechneten Rohstoffkosten für 30a bei

37,41 DM / kg liegen.

2. Schritt: Herstellung der Aminoketone 16a und 16b im Verhältnis von 3,5 : 1

Rohstoff	Menge in [mol]	Menge in [g]	DM
30a	1,00	136,21	5,10
Piperidinhydrochlorid	1,00	121,61	2,85
Paraformaldehyd	1,20	36,04	0,06
Summe der Rohstoffkosten			8,01

Bei einer Ausbeute von 43% an 16a,b würden die berechneten Rohstoffkosten für 16a,b bei

79,81 DM / kg liegen.

3. Schritt: Herstellung von Biperiden 1a:

Rohstoff	Menge in [mol]	Menge in [g]	DM
16a,b (3,5 : 1)	1,00	233,39	18,63
Phenylmagnesiumchlorid-Lsg	2,00	1095,04	11,49
Summe der Rohstoffkosten			30,12

Bei einer Ausbeute von 18% an 1a würden die berechneten Rohstoffkosten für 1a bei

537,27 DM / kg liegen.

Synthese über Trimethylsilylenolether:

1. Schritt: Herstellung von bicyclischem Keton 30a

Der erste Schritt, die Herstellung von 30a, ist der „Klassischen Synthese“ gleich, d.h. die berechneten Rohstoffkosten für 30a würden bei **37,41 DM / kg** liegen.

2. Schritt: Herstellung des Trimethylsilylenolethers 37a

Rohstoff	Menge in [mol]	Menge in [g]	DM
30a	0,50	68,10	2,55
LDA-Lsg	0,50	219,00	4,94
Trimethylsilylchlorid	0,625	67,90	0,65
Summe der Rohstoffkosten			8,14

Bei einer Ausbeute von 80% an 37a würden die berechneten Rohstoffkosten für 37a bei

97,65 DM / kg liegen.

3. Schritt: Herstellung des Aminals 84:

Aminal 84 wird in Bulkmengen nicht angeboten und muß somit aus Piperidin und Formalin synthetisiert werden.

Rohstoff	Menge in [mol]	Menge in [g]	DM
Formalin, 40%-ig	0,25	18,77	0,02
Piperidin	0,50	42,59	0,49
Summe der Rohstoffkosten			0,51

Bei einer Ausbeute von 90% an 84 würden die berechneten Rohstoffkosten für 84 bei

12,43 DM / kg liegen.

4. Schritt: Herstellung des Iminiumsalzes 35d:

Rohstoff	Menge in [mol]	Menge in [g]	DM
84	1,00	182,33	2,27
Acetylchlorid	1,20	94,20	0,28
Summe der Rohstoffkosten			2,55

Bei einer Ausbeute von 88% an 35d würden die berechneten Rohstoffkosten für 35d bei

21,68 DM / kg liegen.

5. Schritt: Stereoselektive Herstellung des exo-Aminoketons 16a:

Rohstoff	Menge in [mol]	Menge in [g]	DM
37a	0,40	83,36	8,14
35d	0,55	73,50	1,59
Summe der Rohstoffkosten			9,73

Bei einer Ausbeute von 98% an 16a würden die berechneten Rohstoffkosten für 16a bei

106,35 DM / kg liegen.

6. Schritt: Herstellung von Biperiden 1a:

Rohstoff	Menge in [mol]	Menge in [g]	DM
16a	0,39	91,02	9,68
Phenylmagnesiumchlorid-Lsg	1,17	640,60	6,73
Summe der Rohstoffkosten			16,41

Bei einer Ausbeute von 44% an 1a würden die berechneten Rohstoffkosten für 1a bei

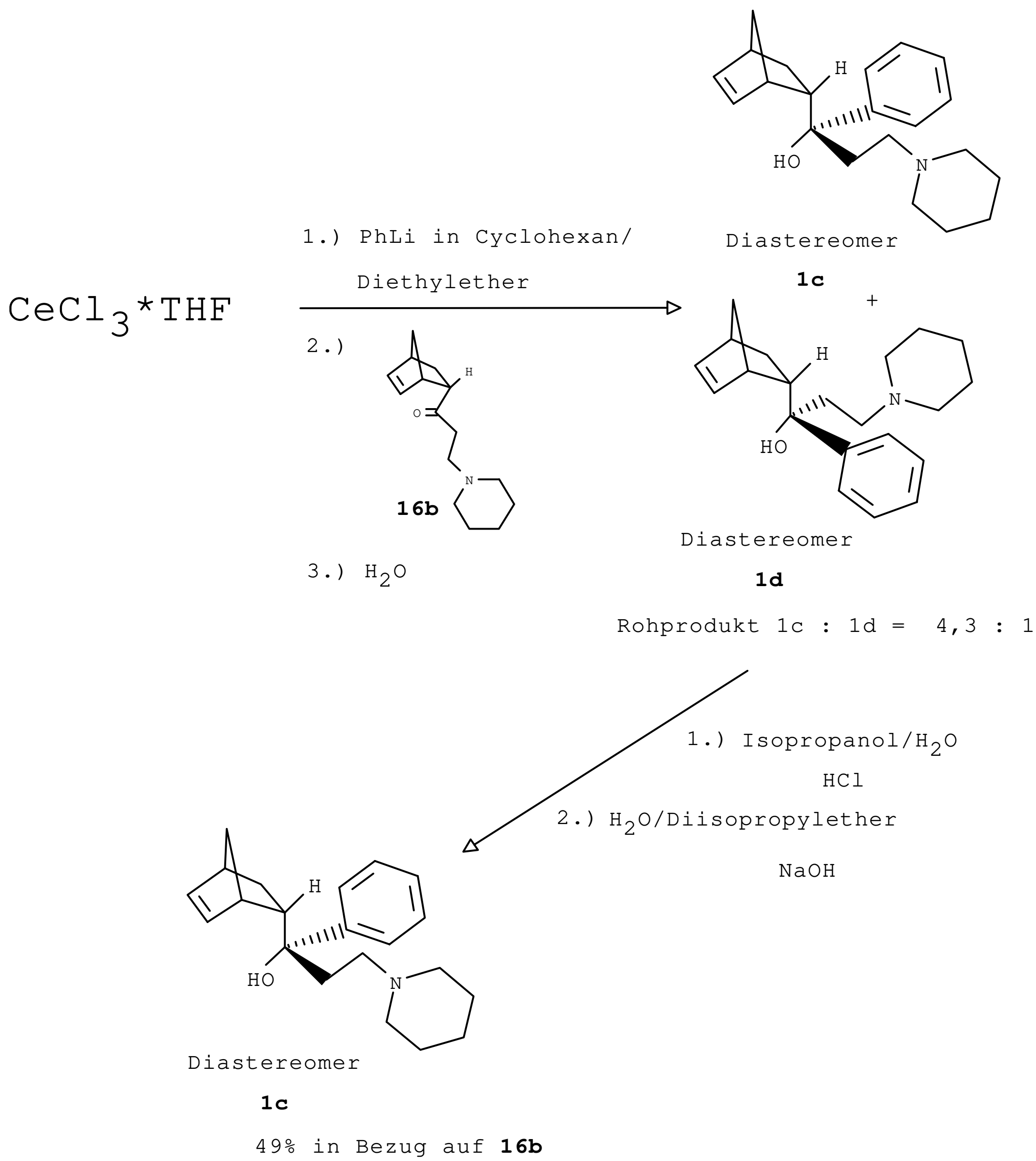
307,07 DM / kg liegen.

Wie aus dem Vergleich der beiden Synthesen bezüglich der Rohstoffkosten zu entnehmen ist, liegen die Rohstoffkosten für ein Kilogramm Biperiden 1a bei der „Klassischen Synthese“ um rund 75% höher als bei der neuen Synthese über den Enolether. Um jedoch beide Verfahren einem genaueren Kostenvergleich unterziehen zu können, müßten weitere Kosten, wie Energie, Hilfsstoffe, Personal und andere Posten, berücksichtigt werden. Die Offenlegung einer solchen Kalkulation wurde aus Wettbewerbsgründen von der Firma Knoll GmbH nicht genehmigt und ist deshalb in der vorliegenden Arbeit nicht enthalten.

Desweiteren müßte die betriebliche Tauglichkeit der neuen Synthese überprüft werden. Eine solche Überprüfung müßte natürlich auch Sicherheits- und Umweltaspekte miteinschließen.

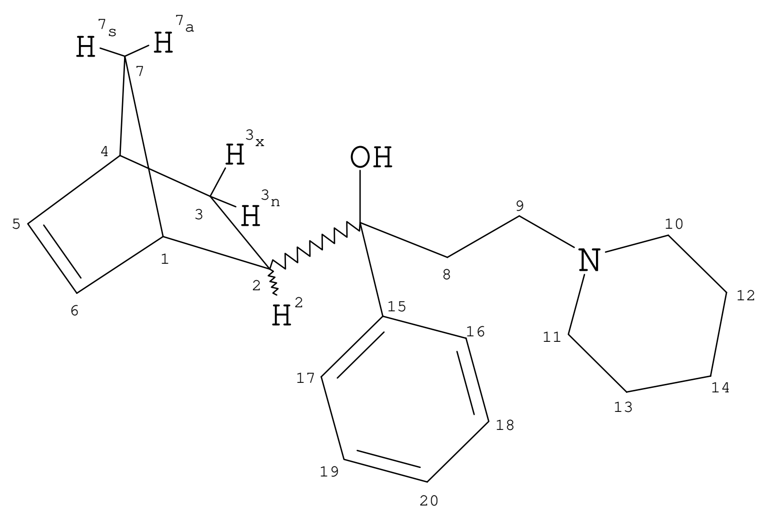
3.4 Selektiver Zugang zum Diastereomeren 1c

In den Kapiteln 3.1.2 und 3.1.4 ist neben der selektiven Synthese des exo-Trimethylsilylenolethers 37a und des exo-Aminoketons 16a auch die selektive Synthese der entsprechenden endo-Verbindungen 37b und 16b beschrieben. Durch Phenylierung von 16b sollten die endo Aminoalkohole 1c und 1d zugänglich sein. Als Phenylierungsreagenz wurde Phenylcerdichlorid gewählt, das auch schon in der Reaktion mit 16a zu guter Selektivität und hoher Produktausbeute führte (Vgl. Kap. 3.3.4). Analog den Arbeitsweisen aus Kap. 3.3.4.1 Ansatz 1 und den in Kap. 3.3.9 verwendeten Reinigungsschritten konnte Diastereomer 1c in 49%-iger Ausbeute in Bezug auf 16b isoliert werden.



3.5 Konstitutionsbeweise für 1a-d (^{1}H- und ^{13}C-NMR-Daten)

Die ^{1}H- und ^{13}C-NMR-Daten der Verbindungen sind den Tabellen 32 bis 42 zu entnehmen. Die Signalzuordnung der Protonen erfolgte mit Hilfe eines COSY- und NOESY-Experimentes. Auf die unterschiedlichen Kopplungen des Protons der 2-Position für 1a-d wird im Kapitel 4 über die Konfigurationsanalyse näher eingegangen. Der Piperidinrest erfährt durch die Entstehung des benachbarten chiralen Zentrums eine sichtbare Spinsystemänderung gegenüber des Piperidinrestes der Aminoketone 16a und 16b (Kap.3.1.4.1).



1a,b: $H^2 = H^{2n}$; Alkohol-Funktion steht exo

1c,d: $H^2 = H^{2x}$; Alkohol-Funktion steht endo

Tabelle 32: ^{1}H-NMR-Daten von 1a ($CDCl_3$, 298 K, 400 MHz), [ppm]

	H(1)	H(5)	H(6)	H(4)	H(2_n)	H(3_n)	H(3_x)	H(7_a)	H(7_s)
1a	2,93 (m, 1H)	6,01 (dd, 1H)	6,21 (dd, 1H)	2,65 (m, 1H)	1,74$^{a)}$ (m, 1H)	0,76 (m, 1H)	1,28 (m, 1H)	1,15 (m, 1H)	1,48 (m, 1H)

a) Signale des H(2_n) und Signale von H(9b) sind überlagert.

Tabelle 32: Fortsetzung

	H(8a)	H(8b) H(9a)	H(9b),	-OH	Phenyl-rest	Piperidinrest -NCH_2-	-CH_2-
1a	2,38 (m, 1H)	2,18[b)] (m, 2H)	1,74[a)] (m, 1H)	nicht sichtbar	7,15-7,43 (m, 5H)	2,03 (m,2H) 2,52 (m, 2H)	1,41 (m,2H) 1,57 (m, 4H)

a) Signale des H(2_n) und Signale von H(9b) sind überlagert.
b) Signale des H(8b) und Signale von H(9a) sind überlagert.

Tabelle 33: Kopplungskonstanten von 1a, durch Simulation ermittelt (in Hz)

	$^3J_{4/5}$	$^4J_{4/6}$	$^3J_{4/3n}$	$^3J_{4/3x}$	$^3J_{4/7s}$	$^3J_{4/7a}$	$^3J_{5/6}$	$^4J_{5/1}$
1a	3.0	0,3	0,7	3,4	1,8	1,4	5,7	0,5

	$^4J_{5/7a}$	$^3J_{6/1}$	$^4J_{6/7a}$	$^3J_{1/2n}$	$^3J_{1/2x}$	$^3J_{1/7s}$	$^3J_{1/7a}$	$^3J_{2n/3n}$
1a	0,5	3,2	0,5	0,7	-	1,8	1,4	8,9

	$^3J_{2n/3x}$	$^4J_{2n/7s}$	$^3J_{2x/3n}$	$^3J_{2x/3x}$	$^2J_{3n/3x}$	$^4J_{3n/7s}$	$^4J_{3x/7s}$	$^2J_{7s/7a}$
1a	5,7	1,2	-	-	11,5	2,4	0,7	7,9

Tabelle 34: ^{13}C-NMR-Daten von 1a ($CDCl_3$, 298 K, 100,62 MHz), [ppm]

	C(1), C(4)	C(2)	C(3)	C(5), C(6)	C(7)	C(8)	C(9)	C(10), C(11)
1a	43,2 , 41,1 (d)	51,0 (d)	27,8 (t)	138,3 , 137,4 (d)	46,4 (t)	35,4 (t)	54,5*) (t)	55,4*) (t)

	C(12), C(13)	C(14)	C(15)	C(16), C(17)	C(18), C(19)	C(20)	C-OH
1a	26,1**) (t)	24,3**) (t)	148,1 (s)	127,8 , 126,0 , 125,7 (d)			78,8 (s)

*) Die Zuordnung von C(10) und C(11) gegenüber C(9) erfolgte aufgrund doppelter Signalintensität.
**) Die Zuordnung von C(12) und C(13) gegenüber C(14) erfolgte aufgrund doppelter Signalintensität.

Tabelle 35: ^{1}H-NMR-Daten von 1b ($CDCl_3$, 298 K, 400 MHz), [ppm]

	H(1)	H(5)	H(6)	H(4)	H(2_n)	H(3_n)	H(3_x)	H(7_a)	H(7_s)
1b	2,83 (m, 1H)	6,02 (m, 2H)		2,14-2,25$^{a)}$ (m, 1H)	1,89 (m, 1H)	1,25 (m, 1H)	1,70$^{b)}$ (m, 1H)	1,10 (m, 1H)	1,70$^{b)}$ (m, 1H)

	H(9a,b)	H(8a,b)	-OH	Phenylrest	Piperidinrest -NCH_2-	Piperidinrest -CH_2-
1b	1,49-1,65$^{c)}$ (m, 2H)	2,14-2,25$^{a)}$ (m, 2H)	nicht sichtbar	7,19-7,49 (m, 5H)	2,01 (m,2H) 2,50 (m, 2H)	1,40 (m,2H) 1,49-1,65$^{c)}$ (m, 4H)

a) Signale von H(4) und der H(8a,b)-Protonen sind überlagert.
b) Signale von H(3_x) und Signale von H(7_s) sind überlagert.
c) Signale der H(9a,b)-Protonen und Signale des Aminrests sind überlagert.

Tabelle 36: Kopplungskonstanten von 1b, durch Simulation ermittelt (in Hz)

	$^{3}J_{4/5}$	$^{4}J_{4/6}$	$^{3}J_{4/3n}$	$^{3}J_{4/3x}$	$^{3}J_{4/7s}$	$^{3}J_{4/7a}$	$^{3}J_{5/6}$	$^{4}J_{5/1}$
1b	3,0	0,3	0,7	3,3	1,8	1,4	5,7	0,5

	$^{4}J_{5/7a}$	$^{3}J_{6/1}$	$^{4}J_{6/7a}$	$^{3}J_{1/2n}$	$^{3}J_{1/2x}$	$^{3}J_{1/7s}$	$^{3}J_{1/7a}$	$^{3}J_{2n/3n}$
1b	0,5	3,2	0,5	0,5	-	1,8	1,4	8,9

	$^{3}J_{2n/3x}$	$^{4}J_{2n/7s}$	$^{3}J_{2x/3n}$	$^{3}J_{2x/3x}$	$^{2}J_{3n/3x}$	$^{4}J_{3n/7s}$	$^{4}J_{3x/7s}$	$^{2}J_{7s/7a}$
1b	5,7	1,2	-	-	11,0	2,4	0,2	7,9

Tabelle 37: ^{13}C-NMR-Daten von 1b ($CDCl_3$, 298 K, 100,62 MHz), [ppm]

	C(1), C(4)	C(2)	C(3)	C(5), C(6)	C(7)	C(8)	C(9)	C(10), C(11)
1b	42,0, 44,0 (d)	51,2 (d)	27,4 (t)	139,0 , 136,9 (d)	46,2 (t)	35,8 (t)	54,3 *) (t)	55,5 *) (t)

*) Die Zuordnung von C(10) und C(11) gegenüber C(9) erfolgte aufgrund doppelter Signalintensität.

Tabelle 37: Fortsetzung

	C(12), C(13)	C(14)	C(15)	C(16), C(17)	C(18), C(19)	C(20)	C-OH
1b	26,1 **) (t)	24,3 **) (t)	148,7 (s)	127,9 , 126,0 , 125,8 (d)			79,4 (s)

**) Die Zuordnung von C(12) und C(13) gegenüber C(14) erfolgte aufgrund doppelter Signalintensität.

Tabelle 38: ^{1}H-NMR-Daten von 1c ($CDCl_3$, 298 K, 400 MHz), [ppm]

	H(1)	H(6)	H(5)	H(4)	$H(2_x)$	$H(3_n)$	$H(3_x)$	$H(7_s)$	$H(7_a)$
1c	3,04 (m, 1H)	6,05 (dd, 1H)	6,09 (dd, 1H)	2,63 (m, 1H)	2,46[a)] (m, 1H)	0,90 (m, 1H)	1,36[b)] (m, 1H)	1,36[b)] (m, 1H)	1,24 (m, 1H)

	H(9b)	H(9a)	H(8a,b)	-OH	Phenyl-rest	Piperidinrest -NCH_2-	Piperidinrest -CH_2-
1c	1,75 (m, 1H)	2,13-2,30[c)] (m, 1H)	2,13-2,30[c)] (m, 2H)	6,95 (s, breit, 1H)	7,13-7,48 (m, 5H)	1,99 (m,2H) 2,46[a)] (m, 2H)	1,32-1,43[b)] (m,2H) 1,45-1,62 (m, 4H)

a) Signale des $H(2_x)$ und Signale von Protonen des Piperidins sind überlagert.
b) Signale von $H(3_x)$ und Signale von $H(7_s)$ und Signale von Protonen des Piperidins sind überlagert.
c) Signale des H(9a) und Signale der H(8a,b)-Protonen sind überlagert.

Tabelle 39: Kopplungskonstanten von 1c, durch Simulation ermittelt (in Hz)

	$^3J_{4/5}$	$^4J_{4/6}$	$^3J_{4/3n}$	$^3J_{4/3x}$	$^3J_{4/7s}$	$^3J_{4/7a}$	$^3J_{5/6}$	$^4J_{5/1}$
1c	3,0	0,3	0,5	3,4	1,8	1,4	5,7	0,5

	$^4J_{5/7a}$	$^3J_{6/1}$	$^4J_{6/7a}$	$^3J_{1/2n}$	$^3J_{1/2x}$	$^3J_{1/7s}$	$^3J_{1/7a}$	$^3J_{2n/3n}$
1c	0,5	3,2	0,5	-	4,4	1,8	1,4	-

	$^3J_{2n/3x}$	$^3J_{2x/3n}$	$^3J_{2x/3x}$	$^4J_{2x/7s}$	$^2J_{3n/3x}$	$^4J_{3n/7s}$	$^4J_{3x/7s}$	$^2J_{7s/7a}$
1c	-	6,0	8,9	0,0	11,5	2,5	0,7	7,9

Tabelle 40: ^{13}C-NMR-Daten von 1c ($CDCl_3$, 298 K, 100,62 MHz), [ppm]

	C(1), C(4)	C(2)	C(3)	C(5), C(6)	C(7)	C(8)	C(9)	C(10), C(11)
1c	44,3 , 41,9 (d)	51,5 (d)	28,0 (t)	134,7 , 133,5 (d)	50,5 (t)	35,5 (t)	54,4 *) (t)	55,3 *) (t)

	C(12), C(13)	C(14)	C(15)	C(16), C(17)	C(18), C(19)	C(20)	C-OH
1c	26,0 **) (t)	24,3 **) (t)	148,7 (s)	127,8 , 125,8 , 125,7 (d)			78,2 (s)

*) Die Zuordnung von C(10) und C(11) gegenüber C(9) erfolgte aufgrund doppelter Signalintensität.
**) Die Zuordnung von C(12) und C(13) gegenüber C(14) erfolgte aufgrund doppelter Signalintensität.

Tabelle 41: ^{1}H-NMR-Daten von 1d ($CDCl_3$, 298 K, 400 MHz), [ppm]

	H(4)	H(6)	H(5)	H(1)	H(2_x)	H(3_n)	H(3_x)	H(7_s)	H(7_a)
1d	2,78 (m, 1H)	5,85 (dd, 1H)	6,12 (dd, 1H)	2,19[c)] (m, 1H)	2,35-2,46[a)] (m, 1H)	1,44 (m, 1H)	1,86 (m, 1H)	1,17[b)] (m, 2H)	

	H(9b)	H(9a)	H(8a,b)	-OH	Phenyl-rest	Piperidinrest -NCH$_2$-	Piperidinrest -CH$_2$-
1d	1,66 (m, 1H)	1,94-2,21[c)] (m, 1H)	1,94-2,21[c)] (m, 2H)	6,41 (s, breit, 1H)	7,18-7,48 (m, 5H)	2,00[c)] (m, 2H) 2,35-2,46[a)] (m, 2H)	1,35 (m, 2H) 1,52 (m, 4H)

a) Signale von H(2_x) und Signale der Protonen des Piperidins sind überlagert.
b) Signale von H(7_a) und Signale von H(7_s) sind überlagert.
c) Signale von H(1) und Signale von H(9a) und Signale der H(8a,b)-Protonen und Signale der Protonen des Piperidins sind überlagert.

Tabelle 42: Kopplungskonstanten von 1d, durch Simulation ermittelt (in Hz)

	$^3J_{4/5}$	$^4J_{4/6}$	$^3J_{4/3n}$	$^3J_{4/3x}$	$^3J_{4/7s}$	$^3J_{4/7a}$	$^3J_{5/6}$	$^4J_{5/1}$
1d	3,0	0,3	1,0	4,0	1,8	1,4	5,7	0,5

Tabelle 42: Fortsetzung

	$^{4}J_{5/7a}$	$^{3}J_{6/1}$	$^{4}J_{6/7a}$	$^{3}J_{1/2n}$	$^{3}J_{1/2x}$	$^{3}J_{1/7s}$	$^{3}J_{1/7a}$	$^{3}J_{2n/3n}$
1d	0,5	3,2	0,5	-	4,4	1,8	1,4	-

	$^{3}J_{2n/3x}$	$^{3}J_{2x/3n}$	$^{3}J_{2x/3x}$	$^{4}J_{2x/7s}$	$^{2}J_{3n/3x}$	$^{4}J_{3n/7s}$	$^{4}J_{3x/7s}$	$^{2}J_{7s/7a}$
1d	-	6,0	9,2	1,2	11,5	2,5	0,6	7,9

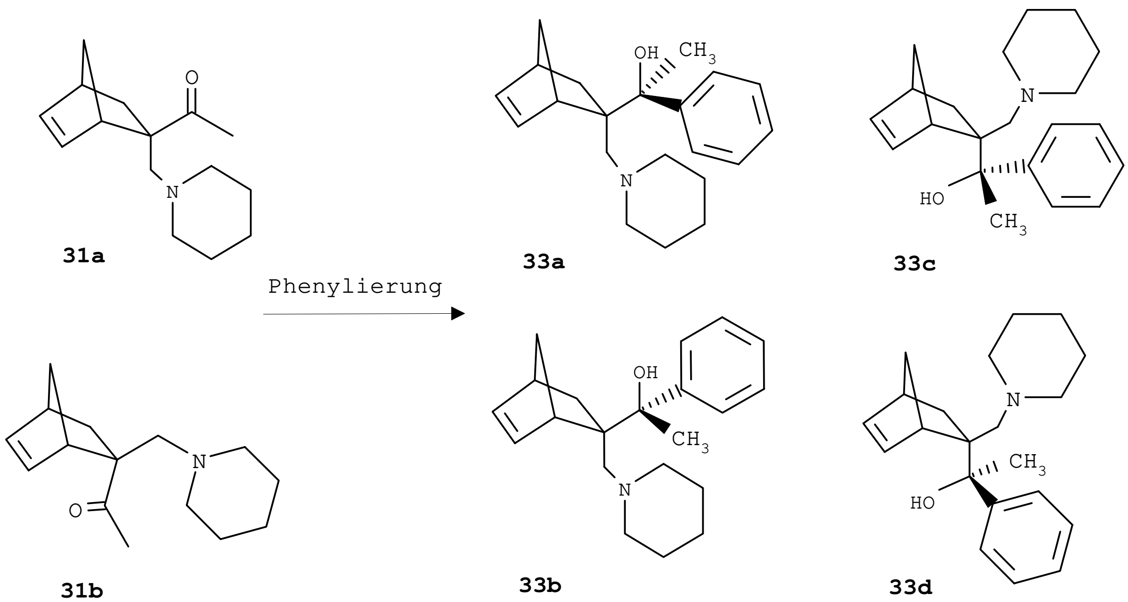
Tabelle 43: ^{13}C-NMR-Daten von 1d ($CDCl_3$, 298 K, 100,62 MHz), [ppm]

	C(1), C(4)	C(2)	C(3)	C(5), C(6)	C(7)	C(8)	C(9)	C(10), C(11)
1d	45,0 , 42,9 (d)	51,1 (d)	27,8 (t)	135,1 , 132,9 (d)	50,7 (t)	36,9 (t)	54,5 *⁾ (t)	55,4 *⁾ (t)

	C(12), C(13)	C(14)	C(15)	C(16), C(17)	C(18), C(19)	C(20)	C-OH
1d	25,8 **⁾ (t)	24,3 **⁾ (t)	148,8 (s)	127,9 , 125,8 , 125,6 (d)			78,4 (s)

*⁾ Die Zuordnung von C(10) und C(11) gegenüber C(9) erfolgte aufgrund doppelter Signalintensität.
**⁾ Die Zuordnung von C(12) und C(13) gegenüber C(14) erfolgte aufgrund doppelter Signalintensität.

3.6 Phenylierung der Ketone 31a,b zu 33a-d



Die in der „Klassischen Synthese“ zur Herstellung des Biperidens 1a bei der Grignard-Reaktion mit Phenylmagnesiumchlorid verwendeten Ketone 16a und 16b enthalten als Nebenkomponenten auch geringe Anteile der Ketone 31a und 31b (ca. 3% Anteil). Es werden im Reaktionsprodukt jedoch nur Diastereomere des Aminoalkohols 1 gefunden. Eine Phenylierung von 31a und 31b findet unter den gegebenen Bedingungen nicht statt. Es soll nun versucht werden, durch Einsatz verschiedener Organometallverbindungen, eine Phenylierung zu 33a-d zu erreichen.

Als Edukte werden die Ketone 31a und 31b im Verhältnis 1 : 9 eingesetzt. Die Arbeitsvorgehensweise ist jeweils analog der Umsetzung der ausgewählten Organometallverbindung mit Keton 16a.

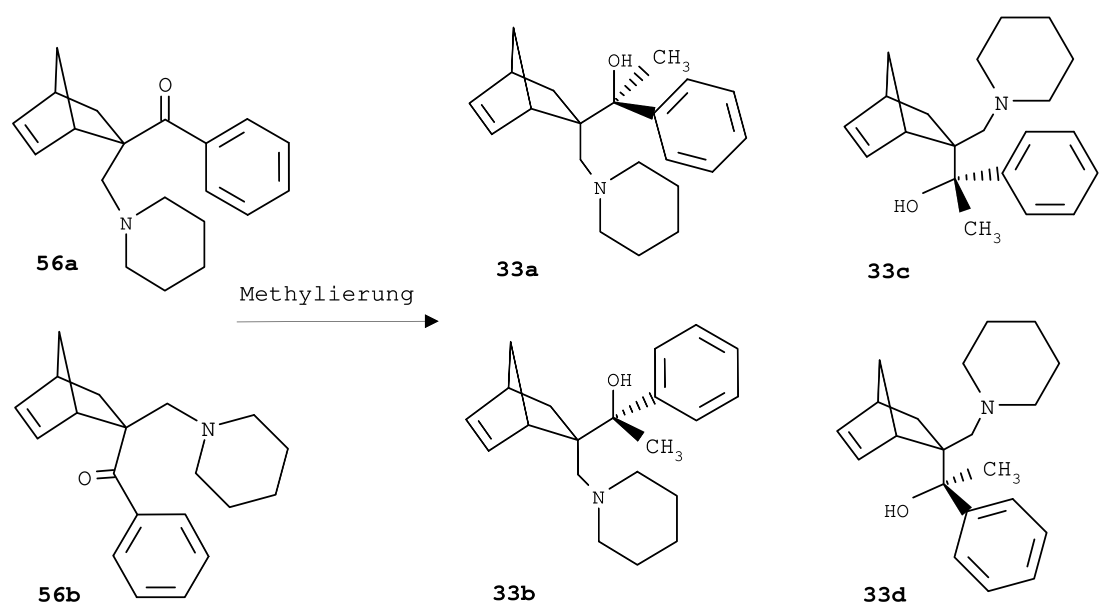
Tabelle 44: Reaktionsdaten zu obigem Formelschema

Ansatz Nr.	Organometall-verbindung	Ausbeute [%]	Bemerkung	Arbeitsweise analog zu Kapitel
1	$PhCeCl_2$	0	Keine Umsetzung, annähernd 100% an 31a,b zurückgewonnen	3.3.4.1
2	PhLi	0	Keine Umsetzung, annähernd 100% an 31a,b zurückgewonnen	3.3.6
3	PhMgCl	0	Keine Umsetzung, annähernd 100% an 31a,b zurückgewonnen	3.3.3.1
4	$PhZr(O^nBu)$	0	Keine Umsetzung, annähernd 100% an 31a,b zurückgewonnen	3.3.5

In keinem der Fälle gelang die Phenylierung der Ketone 31a,b zu 33a-d. Es ist anzunehmen, daß aus sterischen Gründen ein Angriff an der Ketogruppe von 31a,b unterbleibt.

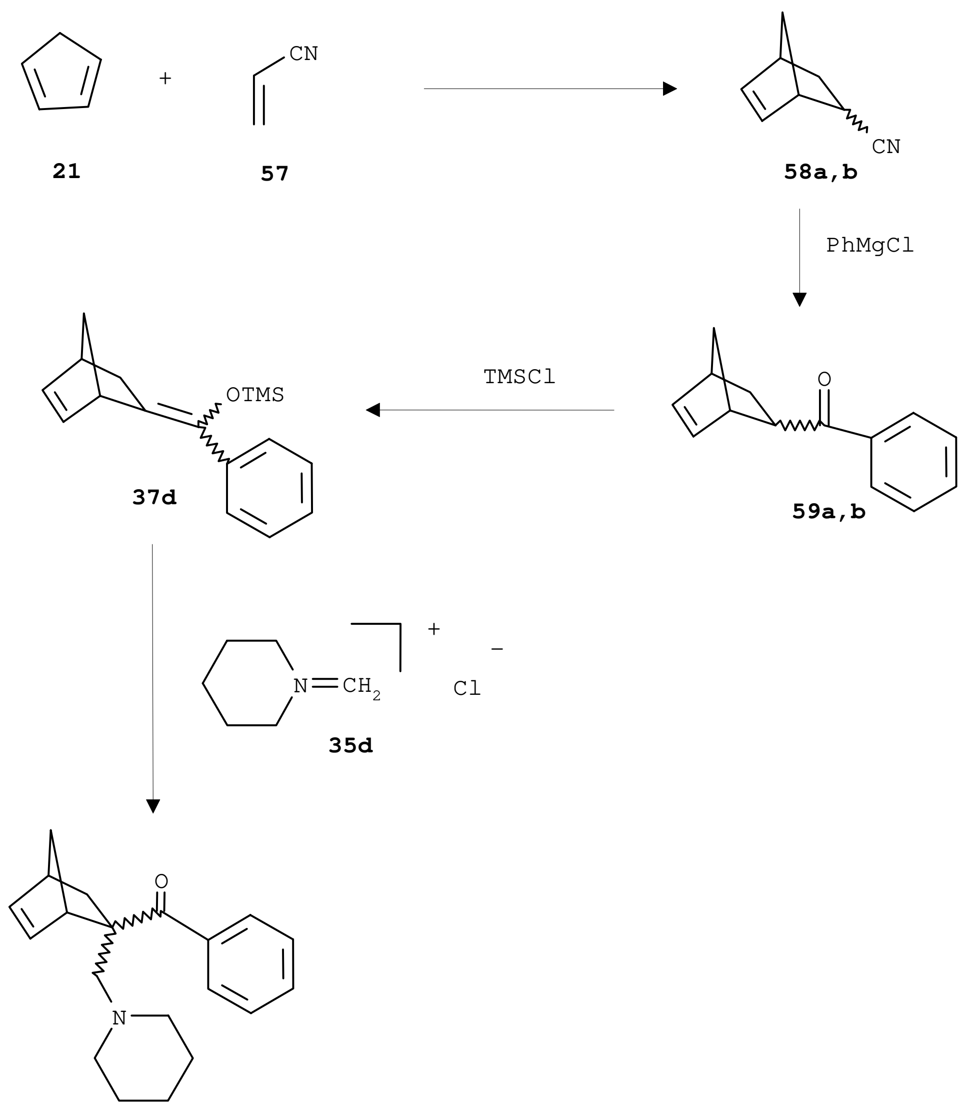
3.7 Alternativer Reaktionsweg zur Synthese von 33a-d

Da die Verbindungen 31a und 31b für eine Phenylierung nicht geeignet sind, könnte versucht werden, die Verbindungen 33a-d durch die sterisch weniger anspruchsvolle Methylierung der Ketone 56a und 56b herzustellen.



3.7.1 Synthesekonzept

Die Ketone 56a und 56b sollten nach folgendem Reaktionsschema zugänglich sein:



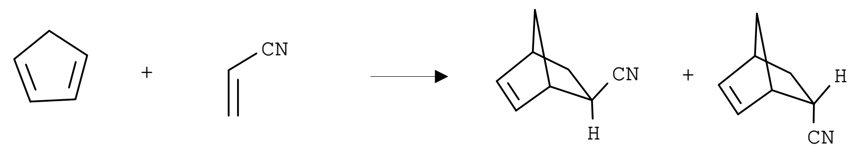
56a,b

Anschließende Methylierung mit Methyllithium sollte dann zu 33a-d führen.

$$\mathbf{56a,b} \xrightarrow{\text{MeLi}} \mathbf{33a\text{–}d}$$

3.7.2 Herstellung der Nitrile 58a,b

Durch Zugabe von Cyclopentadien 21 zu Acrylnitril 57 kann in einer Diels-Alder-Reaktion die Nitrile 58a und 58b im Verhältnis von 1 zu 1,7 in 92%-iger Ausbeute nach Destillation erhalten werden.[153]



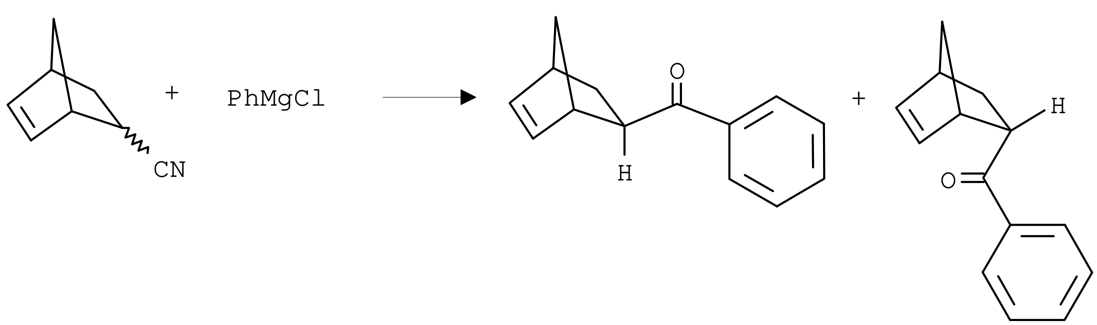
21 57 58a 58b

3.7.2.1 Konstitutionsbeweise für 58a,b

Die ^{1}H-NMR-Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.[131]

3.7.3 Herstellung der Ketone 59a,b

Die Behandlung von 58a,b mit PhMgCl führt nach saurer Aufarbeitung zu 59a und 59b im Verhältnis von 2 zu 1 in 82%-iger Ausbeute nach Destillation.



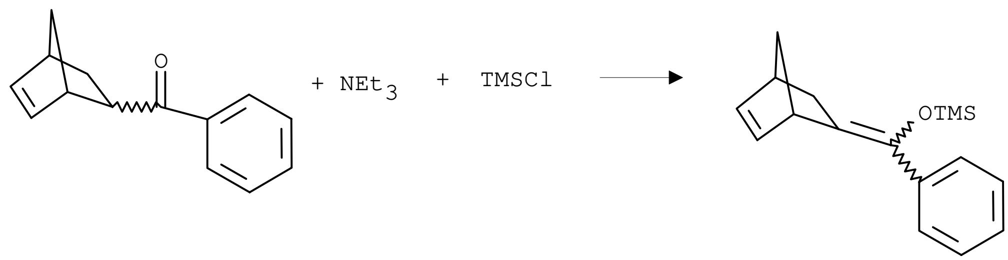
58a,b 59a 59b

3.7.3.1 Konstitutionsbeweise für 59a,b

Die ^{1}H-NMR-Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.[132]

3.7.4 Herstellung des Trimethylsilylenolethers 37d

Die Herstellung von 37d erfolgt in analoger Arbeitsweise zu Kapitel 3.2.2. Allerdings kann 37d erst nach 14 Tagen Reaktionszeit und nach säulenchromatographischer Abtrennung an Kieselgel von nichtumgesetztem Keton 59a,b in 46%-iger Ausbeute als E/Z-Gemisch erhalten werden.



59a,b 37d

3.7.4.1 Konstitutionsbeweise für 37d (^{1}H- und ^{13}C-NMR-Daten)

Die ^{1}H- und ^{13}C-NMR-Daten der Verbindung sind den Tabellen 45 und 46 zu entnehmen. Anhand der Signalintensitäten ist ersichtlich, daß eines der beiden E/Z-Isomeren im Überschuß (55 : 45) vorliegen muß, wobei nicht untersucht wurde, um welches Isomere es sich dabei handelt. Auf eine Bestimmung der Kopplungskonstanten durch Simulation wurde hier verzichtet. Bei den angegebenen Kopplungen handelt es sich um experimentell ermittelte Größen.

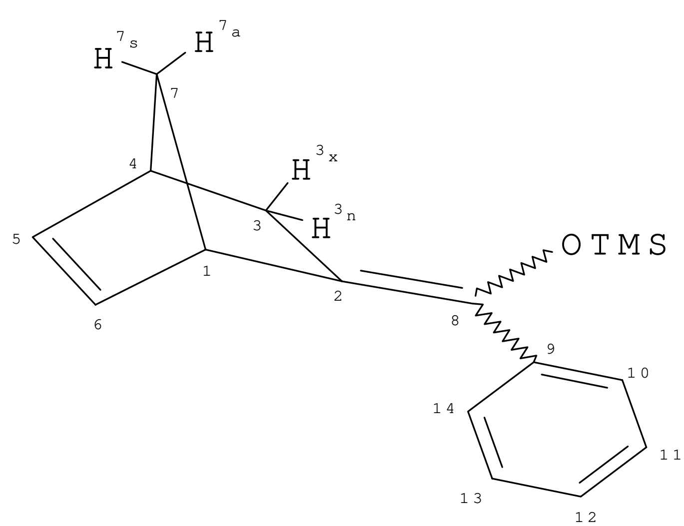


Tabelle 45: ^{1}H-NMR-Daten des Trimethylsilylenolethers 37d ($CDCl_3$, 298 K, 400 MHz), [ppm]

	$H(7_s)$	$H(7_a)$	OTMS	Phenylrest	H(5), H(6)	H(4)	H(1)	$H(3_x)$	$H(3_n)$
37d [55]*)	1,65[c] (m, 1H)	1,50[d] (m, 1H)	0,10 (s, 9H)	7,23-7,57[e] (m, 5H)	6,23-6,31[a] (m, 2H)	3,50 (m, 1H)	3,07[b] (m, 1H)	2,55 (dd, 1H)	1,95 (dd, 1H)
Kopplungs- konstanten in [Hz]						$^{2}J_{3x/3n} = 14,8$ $^{3}J_{3x/4} = 3,5$ $^{4}J_{3n/7s} = 3,0$			
37d [45]**)	1,65[c] (m, 1H)	1,50[d] (m, 1H)	0,19 (s, 9H)	7,23-7,57[e] (m, 5H)	6,23-6,31[a] (m, 2H)	3,87 (m, 1H)	3,07[b] (m, 1H)	2,49 (dd, 1H)	2,05 (dd, 1H)
Kopplungs- konstanten in [Hz]						$^{2}J_{3x/3n} = 14,8$ $^{3}J_{3x/4} = 3,5$ $^{4}J_{3n/7s} = 3,0$			

a) Signale aller olefinischen Protonen sind überlagert
b) Signale beider H(1)-Atome sind überlagert
c) Signale beider $H(7_s)$-Atome sind überlagert
d) Signale beider $H(7_a)$-Atome sind überlagert
e) Signale beider Phenylreste sind überlagert
*) Isomer mit 55% Anteil im E/Z-Isomerengemisch
**) Isomer mit 45% Anteil im E/Z-Isomerengemisch

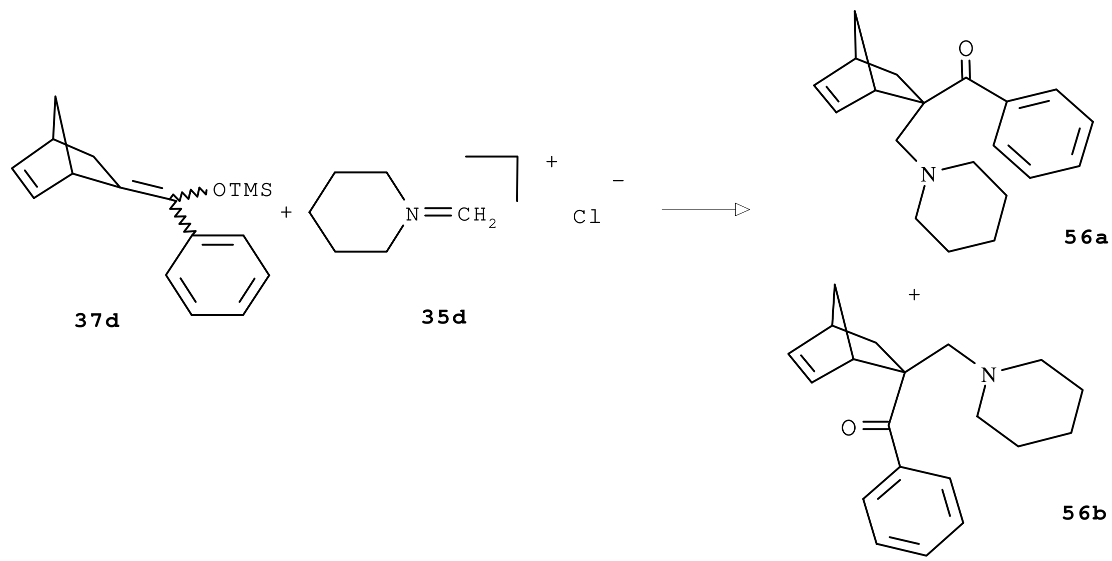
Tabelle 46: ^{13}C-NMR-Daten des Trimethylsilylenolethers 37d ($CDCl_3$, 298 K, 100,62 MHz), [ppm]. Die Signalzuordnung erfolgte anhand unterschiedlicher Signalintensitäten.

	C(4)	C(5), C(6)	C(1)	C(2)	C(3)	C(7)	C(8)	C(9)	C(10),C(11), C(13),C(14)	C(12)	O-TMS
37d [55]*)	42,7 (d)	136,8 , 134,2 (d)	46,7 (d)	124,3 (s)	32,9 (t)	51,0 (t)	139,9 (s)	141,4 (s)	127,9 , 127,9, 127,8 , 127,2 (d)	127,3 (d)	0,8 (q)
37d [45]**)	41,6 (d)	136,8 , 134,2 (d)	46,5 (d)	124,2 (s)	33,4 (t)	49,8 (t)	140,0 (s)	139,5 (s)	127,9 , 127,9, 127,8 , 127,2 (d)	126,9 (d)	0,6 (q)

*) Isomer mit 55% Anteil im E/Z-Isomerengemisch
**) Isomer mit 45% Anteil im E/Z-Isomerengemisch

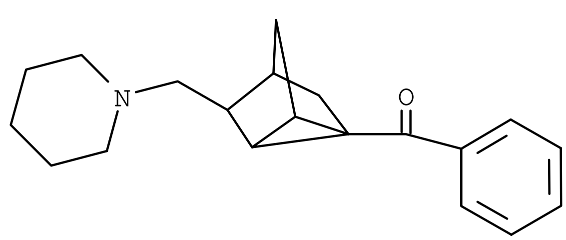
3.7.5 Umsetzung des Enolethers 37d mit Iminiumsalz 35d

Formal sollte man, ausgehend vom Enolether 37d, nach folgendem Schema die beiden Ketone 56a und 56b erhalten:



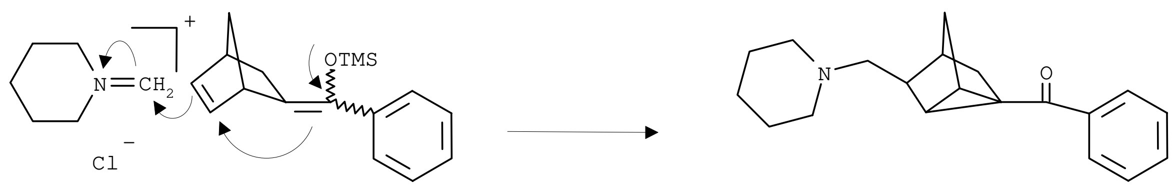
Hierbei wurde 37d in Dichlormethan vorgelegt und das Salz 35d in einer Portion zugegeben. Das Gemisch wurde vier Stunden zum Rückfluß erhitzt und anschließend aufgearbeitet.

Die Auswertung des ^{1}H-NMR-Spektrums des Reaktionsproduktes zeigte jedoch das Fehlen der beiden olefinischen Protonen, die im Edukt 37d noch signifikant waren. NMR-Spektroskopische Untersuchungen deuten auf die Bildung der tricyclischen Verbindung 63 hin. Die Ketone 56a und 56b konnten damit nach obigen Schema nicht erhalten werden.



63

Zur Bildung von 63 muß Iminiumsalz 35d elektrophil an die Doppelbindung des Norbornen-Gerüstes von 37d addieren:



35d **37d** **63** (88%)

Die -Aminoalkylierung von , -ungesättigten Carbonylverbindungen stellt die vinyloge Variante der Mannich-Reaktion dar.[20] Betrachtet man den Enolether 37d formal als Silyloxydien, so kann die Reaktion des Iminiumsalzes 35d mit 37d im Sinne einer intermolekularen vinylogen Mannich-Reaktion erfolgen.

3.7.5.1 Konstitutionsbeweise für 63 (^{1}H- und ^{13}C-NMR-Daten)

Die ^{1}H- und ^{13}C-NMR-Daten der Verbindung sind den Tabellen 47 und 48 zu entnehmen. Die genaue Signalzuordnung für die Protonen der tricyclischen Einheit erfolgte mit Hilfe eines COSY-Experimentes (s. Anhang). Bei den angegebenen Kopplungen handelt es sich um experimentell ermittelte Größen.

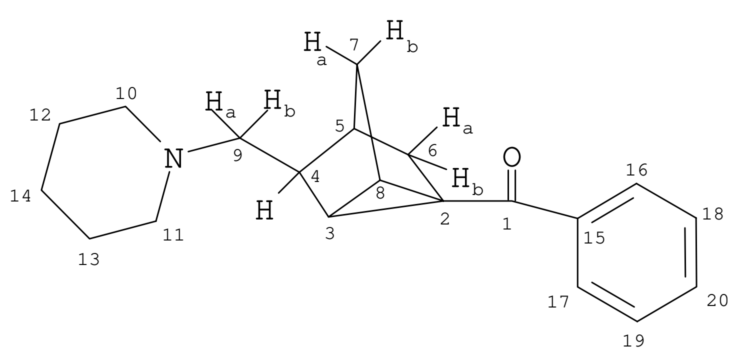


Tabelle 47: ^{1}H-NMR-Daten von 63 ($CDCl_3$, 298 K, 400 MHz)

	H(3)	H(4)	H(5)	H(6a)	H(6b)	H(7a)	H(7b)	H(8)
[ppm]	2,11 (m, 1H)	2,.01 (m, 1H)	2,06 (m, 1H)	1,73-1,78 (m, 1H)	1,73-1,78 (m, 1H)	1,62 (m, 1H)	1,44	2,11 (m, 1H)
^nJ [Hz]		$^3J_{4/9a} = 6,6$ $^3J_{4/9b} = 6,6$		$^2J_{6a/6b} = 10,6$ $^4J_{6b/7a} = 1,7$				

	H(9a)	H(9b)	Phenylrest	Piperidinrest
[ppm]	2,22 (dd, 1H)	2,16 (dd, 1H)	7,37-7,71 (m, 5H)	2,38 (m, 4H) 1,53 (m, 4H) 1,44 (m, 2H)
^nJ [Hz]	$^2J_{9a/9b} = 11,6$			

Bemerkenswert sind im ^{13}C-NMR-Spektrum die relativ großen $^1J_{CH}$ -Kopplungen zwischen 178 und 180 Hz der Dublettsignale für die Brückenkopfatome C(3) und C(8), die für die Cyclopropanteilstruktur kennzeichnend sind.

Tabelle 48: ^{13}C-NMR-Daten von 63 ($CDCl_3$, 298 K, 100,62 MHz)

	C(1)	C(2)	C(3)	C(4)	C(5)	C(6)	C(7)	C(8)	C(9)	C(10), C(11)
[ppm]	202,4 (s)	36,7 (s)	29,9 (d)	43,7 (d)	35,3 (d)	36,8 (t)	30,3 (t)	25,9 (d)	58,6 *) (t)	55,2 *) (t)
$^1J_{CH}$ [Hz]	-	-	178	130	148	134	137	180	130	132

	C(12), C(13)	C(14)	C(15)	C(16), C(17)	C(18), C(19)	C(20)
[ppm]	26,0 **) (t)	24,4 **) (t)	139,4 (s)	128,1 , 127,7 , 131,4 (d)		
$^1J_{CH}$ [Hz]	125	123	-	161, 160, 160		

*) Die Zuordnung von C(10) und C(11) gegenüber C(9) erfolgte aufgrund doppelter Signalintensität.
**) Die Zuordnung von C(12) und C(13) gegenüber C(14) erfolgte aufgrund doppelter Signalintensität.

3.7.5.2 Konfigurationsbeweise für 63

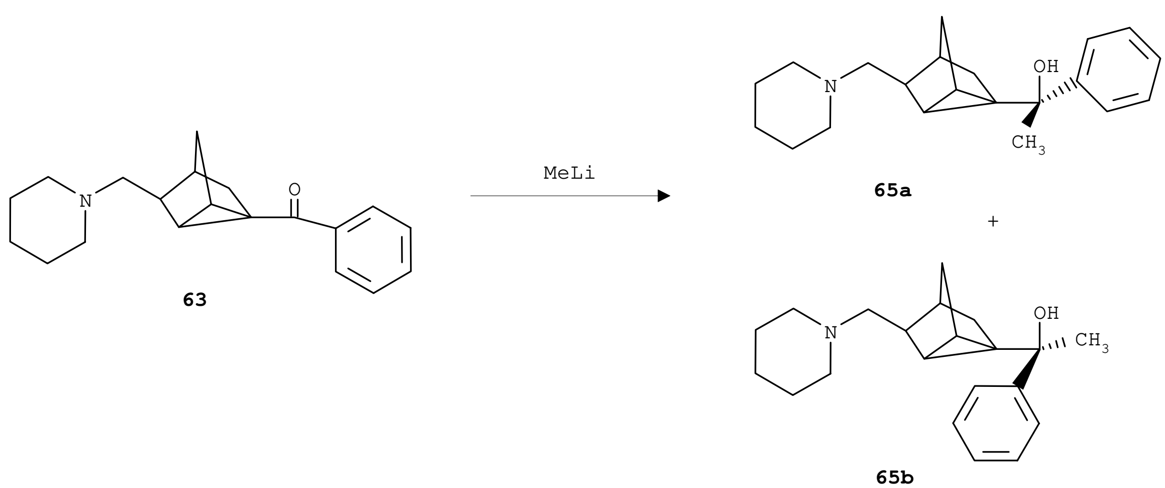
Die Konfiguration an C(4) konnte anhand eines NOESY-Experimentes in Benzol-D_6 bewiesen werden (s. Anhang). Eine Kopplung im Raum ist zwischen den Protonen der 9-Position und dem Proton 7a zu erkennen. Dieser Effekt ist nur möglich, wenn sich die betreffenden

Protonen in unmittelbarer „Sichtweite“ befinden, die 4-Position also eine S-Konfiguration besitzt. Bei einer R-Konfiguration wären die betreffenden Protonen zu weit voneinander entfernt, so daß ein solcher Effekt nicht auftreten könnte.

3.7.6 Methylierung der Verbindung 63

Die Ketone 56a und 56b konnten durch Reaktion des Enolethers 37d mit dem Salz 35d nicht erhalten werden. Die durch geplante Methylierung von 56a und 56b zugänglichen Aminoalkohole 33a-d konnten auf diesem Wege nicht erhalten werden und somit keiner pharmakologischen Testung unterzogen werden. Durch Umsetzung der tricyclischen Verbindung 63 mit Methyllithium könnten weitere Isomere des Aminoalkohols 1 dargestellt werden, deren Affinität zu den muscarinischen Rezeptoren getestet werden könnten.

Aus der Umsetzung der Verbindung 63 mit Methyllithium in Diethylether/THF erhielt man das Diastereomerengemisch 65a und 65b als gelbes Öl. Aus Dichlormethan/Toluol (3:1) kristallisierte das Gemisch aus 65a und 65b bei -78°C als weißes Pulver aus. Anhand der Signalintensitäten im Gaschromatogramm*) ist ersichtlich, daß eines der beiden Diastereomeren im vier-fachen Überschuß vorliegen muß, wobei nicht untersucht wurde, um welches Diastereomere es sich dabei handelt.



(91%)

*) Methode 2 (S. 144)

3.7.6.1 Konstitutionsbeweise für 65a,b (^{1}H- und ^{13}C-NMR-Daten)

Die ^{1}H- und ^{13}C-NMR-Daten der Verbindungen sind den Tabellen 49 und 50 zu entnehmen. Die genaue Signalzuordnung für die Protonen der tricyclischen Einheit erfolgte mit Hilfe eines COSY-Experimentes (s. Anhang). Eine Unterscheidung zwischen 65a und 65b konnte aufgrund der gleichen Verschiebungen im ^{1}H-NMR-Spektrum nicht getroffen werden. Bei den angegebenen Kopplungen handelt es sich um experimentell ermittelte Größen.

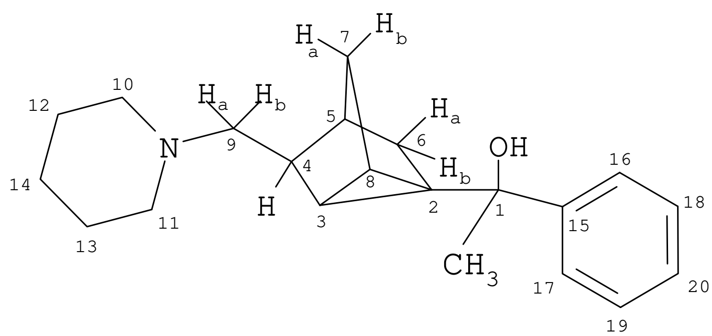


Tabelle 49: ^{1}H-NMR-Daten von 65a und 65b (C_6D_6, 298 K, 400 MHz)

	H(3)	H(4)	H(5)	H(6a)	H(6b)	H(7a)	H(7b)	H(8)
[ppm]	1,25-1,37$^{a)}$ (m, 1H)	1,88 (m, 1H)	1,82 (m, 1H)	1,20 (m, 1H)	1,07 (m, 1H)	1,45 (m, 1H)	1,18	1,13 (m, 1H)
^{n}J [Hz]		$^{3}J_{4/9a} = 7,1$ $^{3}J_{4/9b} = 7,1$		$^{2}J_{6a/6b} = 10,1$ $^{4}J_{6b/7a} = 1,3$				

	H(9a), H(9b)	-CH_3	Phenylrest	Piperidinrest
[ppm]	2,04-2,08 (m, 2H)	1,33 (s, 3H)	7,07-7,53 (m, 5H)	2,28 (m, 4H) 1,52 (m, 4H) 1,25-1,37$^{a)}$ (m, 2H)
^{n}J [Hz]				

a) Signale des H(3) und Signale des Piperidinrests sind überlagert.

Die Zuordnung der Signale der beiden Diastereomere 65a und 65b im ^{13}C-NMR-Spektrum erfolgte anhand der Signalintensitäten, wobei nicht bekannt ist, welches Diastereomere im Überschuß vorliegt. Bemerkenswert sind im ^{13}C-NMR-Spektrum die relativ großen $^{1}J_{CH}$ -

Kopplungen zwischen 166 und 171 Hz der Dublettsignale für die Brückenkopfatome C(3) und C(8), die für die Cyclopropanteilstruktur kennzeichnend sind.

Tabelle 50: ^{13}C-NMR-Daten von 65a und 65b ($CDCl_3$, 298 K, 100,62 MHz), [ppm]

	C(1)	C(2)	C(3)	C(4)	C(5)	C(6)	C(7)	C(8)	C(9)	C(10), C(11)
[4]*)	73,9 (s)	35,9 (s)	21,4 (d)	43,8 (d)	35,5 (d)	35,5 (t)	30,7 (t)	14,4 (d)	59,5 a) (t)	55,2 a) (t)
[1]**)	74,0 (s)	35,9 (s)	19,2 (d)	44,0 (d)	35,5 (d)	35,4 (t)	30,5 (t)	16,6 (d)	59,6 a) (t)	55,2 a) (t)
$^1J_{CH}$ [Hz] 65a,b	-	-	171[4] 166[1]	131	147	132	133	170	130	132

	C(12), C(13)	C(14)	C(15)	C(16), C(17)	C(18), C(19)	C(20)	$-CH_3$
[4]*)	26,0 b) (t)	24,4 b) (t)	147,7 (s)	127,9 (d)	125,3 (d)	126,4 (d)	28,5 (q)
[1]**)	26,0 b) (t)	24,4 b) (t)	147,7 (s)	127,9 (d)	125,3 (d)	126,4 (d)	28,5 (q)
$^1J_{CH}$ [Hz] 65a,b	127	129	-	160	159	160	127

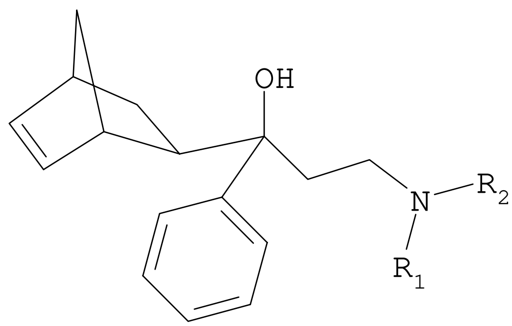
*) Diastereomer mit 80% Anteil im Diastereomerengemisch aus 65a,b.
**) Diastereomer mit 20% Anteil im Diastereomerengemisch aus 65a,b.
a) Die Zuordnung von C(10) und C(11) gegenüber C(9) erfolgte aufgrund doppelter Signalintensität.
b) Die Zuordnung von C(12) und C(13) gegenüber C(14) erfolgte aufgrund doppelter Signalintensität.

3.7.6.2 Konfigurationsbeweise für 65a,b

Die Konfiguration an C(4) konnte anhand eines NOESY-Experimentes in Benzol-D_6 bewiesen werden (s. Anhang). Eine Kopplung im Raum ist zwischen den Protonen der 9-Position und dem Proton 7a zu erkennen. Dieser Effekt ist nur möglich, wenn sich die betreffenden Protonen in unmittelbarer „Sichtweite“ befinden, die 4-Position also eine S-Konfiguration besitzt. Bei einer R-Konfiguration wären die betreffenden Protonen zu weit voneinander entfernt, so daß ein solcher Effekt nicht auftreten könnte.

3.8 Herstellung anderer Aminoalkohole

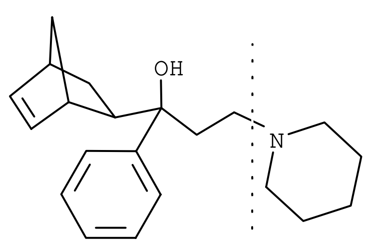
Biperiden 1a, ein tertiärer Alkohol mit einem basisch substituierten Alkylrest, stellt einen Vertreter der anticholinerg wirkenden Antiparkinsonmittel dar. Es soll nun der Einfluß des Aminrestes im Wirkmolekül der allgemeinen Formel 34, dem auch das Biperiden 1a mit seinem Piperidinrest zu Grunde liegt, bezüglich der Affinität zu den muscarinischen Rezeptoren untersucht werden (siehe Kap. 5).



34

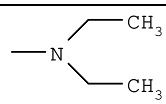
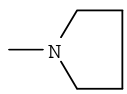
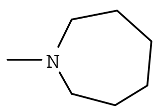
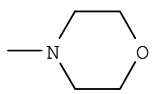
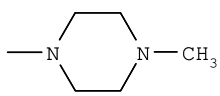
In diesem Abschnitt der Arbeit sollen die zur Testung verwendeten Aminoalkohole hergestellt werden. Als Vertreter eines acyclischen Aminrests wurde Diethylamin gewählt. Der Einfluß der Ringgröße des Aminrests auf eine mögliche Aktivität soll durch Verwendung von Pyrrolidin, Piperidin (Biperiden 1a) und Hexamethylenimin geklärt werden. Eine mögliche Steigerung der Rezeptoraffinität durch Anwesenheit eines weiteren Heteroatoms im Piperidin soll durch Einführung eines Morpholins- bzw. N-Methylpiperazinrest untersucht werden.

Der Piperidinrest aus Verbindung 1 sollte somit formal durch folgende Amine ersetzt werden (Tab. 51):



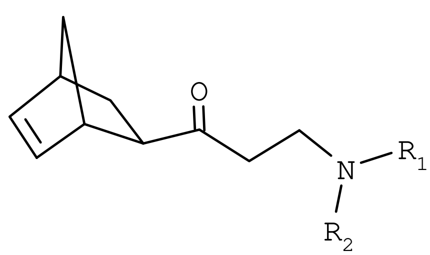
1

Tabelle 51: Aminoalkohole 66 -70

Verbindung Nr.	Aminrest
66	
67	
68	
69	
70	

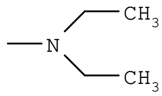
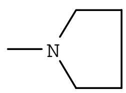
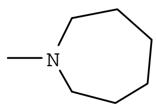
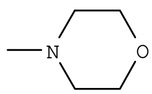
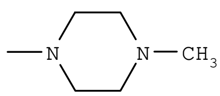
3.8.1 Herstellung der Verbindungen 66 -70; mögliche Synthesewege

Um die Aminoalkohole 66 -70 zu synthetisieren, bedarf es der jeweiligen Aminoketone der allgemeinen Formel 64 als Vorstufe.



64

Tabelle 52: Aminoketone 71a,b-75a,b (a bzw. b soll für die exo- bzw. endo-Komponente des jeweiligen Aminoketons bezeichnent sein)

Verbindung Nr.	Aminrest
71a,b	
72a,b	
73a,b	
74a,b	
75a,b	

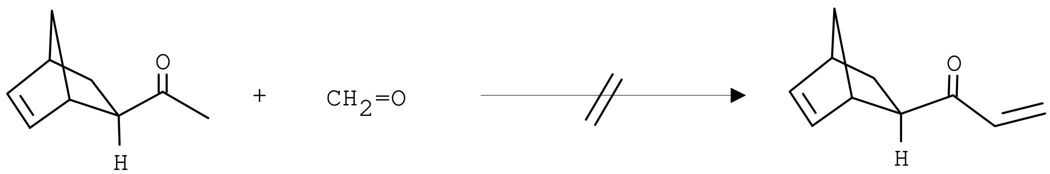
Diese sollten durch Addition der entsprechenden Amine an die , -ungesättigte Carbonylverbindung 76a,b zugänglich sein:[145]

76a,b 80 71a,b-75a,b

3.8.2 Mögliche Synthesewege zur Herstellung von 76a,b

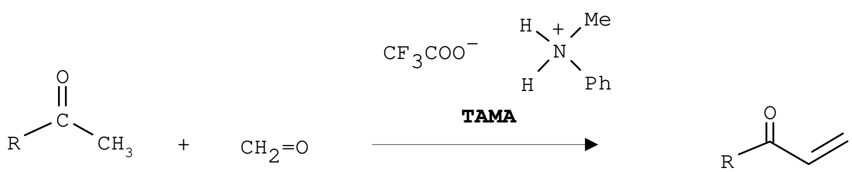
Die Darstellung von 76a,b nach Literaturvorschrift[146] beinhaltet mehrere Stufen und wurde wegen des großen Syntheseaufwands nicht durchgeführt.

Der Versuch, Verbindung 76a aus Verbindung 30a und Paraformaldehyd 18 in einer Aldolkondensation nach allgemeiner Synthesevorschrift[147] herzustellen, brachte keinen Erfolg. Es konnte keine Umsetzung beobachtet werden.



30a 18 76a

Fügt man zu Methylketonen der allgemeinen Formel 77 und Paraformaldehyd 18 in aprotischen Lösungsmitteln wie THF oder Dioxan äquimolare Mengen an N-Methylaniliniumtrifluoracetat (= TAMA) 78 bei, so sollten in guten Ausbeuten die entsprechenden Vinylketone 79 zugänglich sein.[148-150]

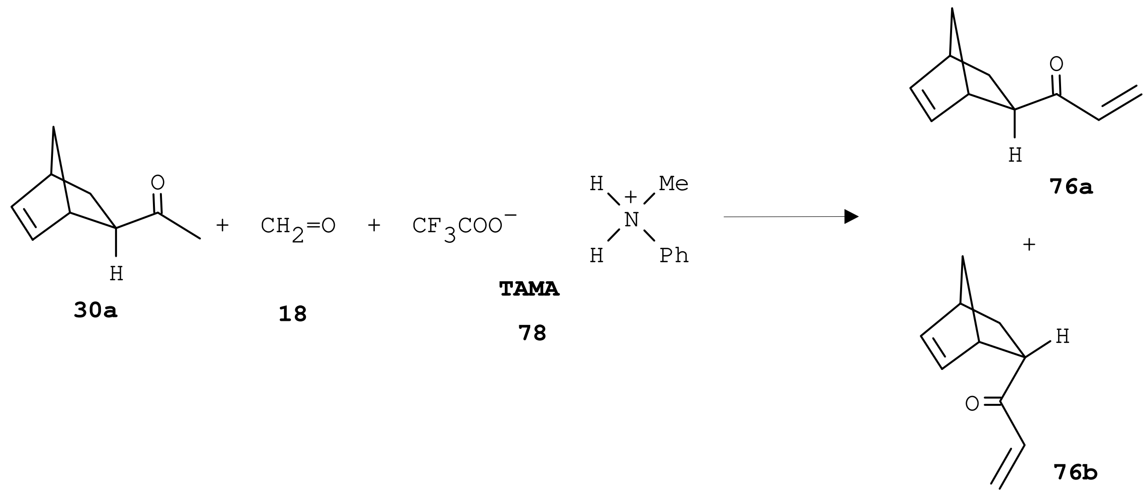


77 18 78 79

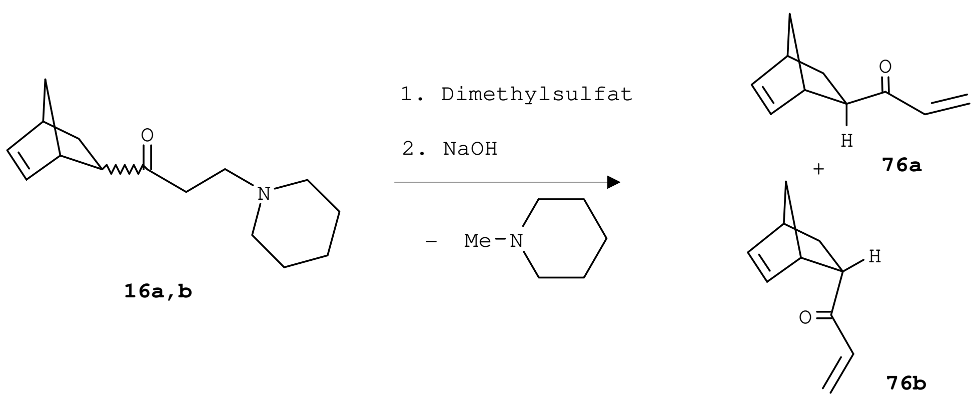
Tatsächlich konnte 76a,b nach obiger Methode synthetisiert werden. Die drastischen Reaktionsbedingungen führten jedoch zu Polymerisationsprodukten und somit zu einer schlechten Ausbeute:

TAMA 78 und Paraformaldehyd 18 wurden in THF unter Rüchfluß vorgelegt. Keton 30a wurde zugefügt und nach 10 Stunden Reaktionszeit wurden erneut 78 und 18 zugegeben. Nach weiteren 14 Stunden am Rückfluß wurde aufgearbeitet. Neben 76a,b (76a zu 76b wie 10 zu 1; 19% Ausbeute lt. GC*)) wurde auch das Edukt 30a sowie durch Isomerisierung entstandenes 30b (Verhältnis 3 zu 1; 63% Ausbeute lt. GC*)) im Produktgemisch erhalten. Eine Produkttrennung wurde nicht durchgeführt.

*) Methode 3 (S. 145)



Durch Methylierung von 16a,b mit Dimethylsulfat unter anschließender Eliminierung des methylierten Amins wurde schließlich ein Weg gefunden, 76a,b in nur einem Reaktionsschritt darzustellen.



Hierbei wurde das Aminoketongemisch aus 16a und 16b (erhalten aus der Mannich-Reaktion der „Klassischen Synthese“ (Kap. 1.7.3)) in Acetonitril vorgelegt und Dimethylsulfat zugegeben. Nach einer Stunde Rühren bei Raumtemperatur und anschließender Aufarbeitung wurde 76a und 76b im Verhältnis von 3,2 zu 1 in 76% Ausbeute erhalten.

76a,b wurde deshalb ausschließlich aus Verb 16a,b und Dimethylsulfat für weitere Umsetzungen synthetisiert.

3.8.2.1 Konstitutionsbeweise für 76a,b

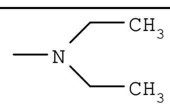
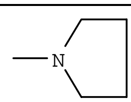
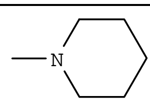
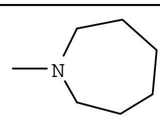
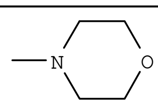
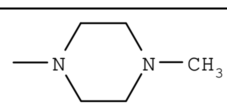
Die ^{1}H-NMR-Daten von 76a,b können der Literatur[146] entnommen werden.

3.8.3 Umsetzung der Amine mit 76a,b - Zugang zu den Aminoketonen 71a,b-75a,b

Zur Herstellung der Aminoketone 71a,b-75a,b wurde das Amin bei 0°C in Ethanol vorgelegt und 76a,b (76a/76b = 3,2/1) langsam zugegeben. Nach dem Aufarbeiten waren die Ketone 71a,b-75a,b in guten Ausbeuten erhältlich. Durch Zugabe von Piperidin konnten ebenfalls die Ketone 16a und 16b als Diastereomerengemisch synthetisiert werden.

76a,b 80 16a,b, 71a,b-75a,b

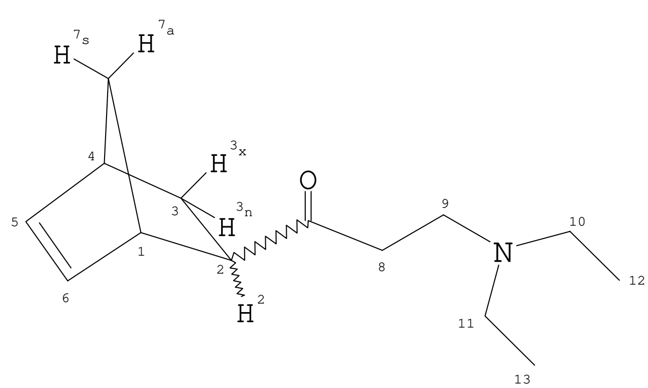
Tabelle 53: Reaktionsdaten zu obigem Formelschema

Verbindung Nr.	Aminrest	Ausbeute [%]	Selektivität (exo / endo)
71a,b		85	3,0
72a,b		86	2,2
16a,b		90	3,2
73a,b		92	4,1
74a,b		84	3,2
75a,b		88	3,5

Eine Isomerisierung des Vinylketons 76a bzw. 76b vor der Bildung zum Aminoketon und/oder eine spätere Isomerisierung des entstandenen Aminoketons könnten als mögliche Ursachen für die Abweichungen im exo/endo-Verhältnis gegenüber dem eingesetzten Vinylketon 76a,b (76a/76b = 3,2) in Betracht gezogen werden.
Eine Diastereomerentrennung wurde nicht vorgenommen. Die Ketone 71a,b-75a,b wurden als exo/endo-Gemische zur Phenylierung eingesetzt.

3.8.4 Konstitutionsbeweise für die Aminoketone 71a,b-75a,b (^{1}H- und ^{13}C-NMR-Daten)

Die ^{1}H- und ^{13}C-NMR-Daten der Verbindungen sind den Tabellen 53 bis 67 zu entnehmen. Die Signalzuordnung der Protonen 1,4,5 und 6 erfolgte in Anlehnung an das COSY- und NOESY-Experiment von 30a bzw. 30b (s. Anhang). Charakteristisch für die endo-Konfigurationen ist auch hier die Verschiebung des Protons H(2_x) zu tieferem Feld im Vergleich zu H(2_n) der exo-Konfigurationen. Die H(2_x) -Signale sind analog zu 30b und 16b zwischen den beiden Multipletts von H(1) und H(4) zu finden. Auf die unterschiedlichen Kopplungen des Protons der 2-Position für 71a,b-75a,b wird im Kapitel 4 über die Konfigurationsanalyse näher eingegangen. Die Zuordnung der Signale zu dem jeweiligen Diastereomer erfolgte anhand der Signalintensitäten.



71a: $H^2 = H^{2n}$; Keton-Funktion steht exo
71b: $H^2 = H^{2x}$; Keton-Funktion steht endo

Tabelle 53: ^{1}H-NMR-Daten der Aminoketone 71a und 71b ($CDCl_3$, 298 K, 400 MHz), [ppm]

	H(1)	H(6)	H(5)	H(4)	H(2_n)	H(2_x)	H(3_n)
71a	2,98 (m, 1H)	6,12[a)] (dd, 1H)	6,15[a)] (dd, 1H)	2,89[b)] (m, 1H)	2,39 (m, 1H)	-	1,25 (m, 1H)
71b	3,24 (m, 1H)	5,84 (dd, 1H)	6,14[a)] (dd, 1H)	2,89[b)] (m, 1H)	-	3,04 (m, 1H)	1,51 (m, 1H)

	H(3_x)	H(7_s)	H(7_a)	H(8a,b), H(9a,b)	Diethylaminrest	
71a	1,89 (m, 1H)	1,31[c)] (m, 1H)	1,37 (m, 1H)	2,55-2,78[d)] (m, 4H)	2,51[e)] (q, 4H)	1,02[f)] (t, 6H)
71b	1,75 (m, 1H)	1,45 (m, 1H)	1,32[c)] (m, 1H)	2,55-2,78[d)] (m, 4H)	2,51[e)] (q, 4H)	1,02[f)] (t, 6H)

a) Signale der H(5)-und H(6)-Atome von 71a sind mit H(5) von 71b überlagert.
b) Signale beider H(4)-Atome sind überlagert.
c) Signale des H(7_s) von 71a sind mit Signalen des H(7_a) von 71b überlagert.
d) Signale beider H(8a,b)- und H(9a,b)-Atome sind überlagert.
e), f) Signale beider Aminreste überlagert.

Tabelle 54: Kopplungskonstanten, durch Simulation ermittelt (in Hz)

	$^3J_{4/5}$	$^4J_{4/6}$	$^3J_{4/3x}$	$^3J_{4/7s}$	$^3J_{4/7a}$	$^3J_{5/6}$	$^4J_{5/1}$	$^4J_{5/7a}$
71a	2,9	0,3	3,7	1,8	1,4	5,7	0,5	0,5
71b	2,8	0,3	3,7	1,8	1,4	5,7	0,5	0,5

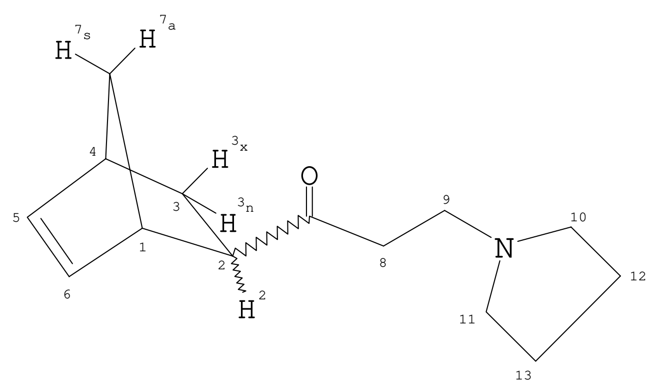
	$^3J_{6/1}$	$^4J_{6/7a}$	$^3J_{1/2n}$	$^3J_{1/2x}$	$^3J_{1/7s}$	$^3J_{1/7a}$	$^3J_{2n/3n}$	$^3J_{2n/3x}$
71a	2,9	0,5	0,4	-	1,8	1,4	8,9	4,6
71b	3,1	0,5	-	4,4	1,8	1,4	-	-

	$^4J_{2n/7s}$	$^3J_{2x/3n}$	$^3J_{2x/3x}$	$^2J_{3n/3x}$	$^4J_{3n/7s}$	$^4J_{3x/7s}$	$^2J_{7s/7a}$
71a	1,2	-	-	11,5	2,4	0,0	8,5
71b	-	4,0	8,9	11,8	2,6	0,0	8,4

Tabelle 55: ^{13}C-NMR-Daten der Aminoketone 71a und 71b ($CDCl_3$, 298 K, 100,62 MHz), [ppm]

	C(1), C(4)	C(2)	C(3)	C(5), C(6)	C(7)	C=O	C(8)	C(9)	C(10), C(11)	C(12), C(13)
71a	45,4 , 41.7 (d)	51,2 (d)	29,1 (t)	138,2 , 135,9 (d)	45,9 (t)	212,0 (s)	40,4 (t)	47,6*) (t)	46,9*) (t)	11,9 (q)
71b	45,8 , 42,7 (d)	52,0 (d)	27,4 (t)	137,6 , 131,4 (d)	49,9 (t)	210,2 (s)	39,6 (t)	47,5*) (t)	46,9*) (t)	11,8 (q)

*) Die Zuordnung von C(10) und C(11) gegenüber C(9) erfolgte aufgrund doppelter Signalintensität.



72a: $H^2 = H^{2n}$; Keton-Funktion steht exo
72b: $H^2 = H^{2x}$; Keton-Funktion steht endo

Tabelle 56: ^{1}H-NMR-Daten der Aminoketone 72a und 72b ($CDCl_3$, 298 K, 400 MHz), [ppm]

	H(1)	H(6)	H(5)	H(4)	H(2_n)	H(2_x)	H(3_n)
72a	2,98 (m, 1H)	6,12[a)] (dd, 1H)	6,15[a)] (dd, 1H)	2,89[b)] (m, 1H)	2,39 (m, 1H)	-	1,26 (m, 1H)
72b	3,25 (m, 1H)	5,83 (dd, 1H)	6,14[a)] (dd, 1H)	2,89[b)] (m, 1H)	-	3,04 (m, 1H)	1,52 (m, 1H)

	H(3_x)	H(7_s)	H(7_a)	H(8a,b), H(9a,b)	Pyrrolidinrest	
72a	1,89 (m, 1H)	1,31[d)] (m, 1H)	1,37 (m, 1H)	2,65-2,80[e)] (m, 4H)	2,45[f)] (m, 4H)	1,77[c) g)] (m, 4H)
72b	1,74[c)] (m, 1H)	1,45 (m, 1H)	1,33[d)] (m, 1H)	2,65-2,80[e)] (m, 4H)	2,45[f)] (m, 4H)	1,77[c) g)] (m, 4H)

Anmerkungen zu Tabelle 56:

a) Signale der H(5)-und H(6)-Atome von 72a sind mit H(5) von 72b überlagert.
b) Signale beider H(4)-Atome sind überlagert.
c) Signale des $H(3_x)$-Protons sind mit Signalen des Pyrrolidinrests überlagert.
d) Signale des $H(7_s)$ von 72a sind mit Signalen des $H(7_a)$ von 72b überlagert.
e) Signale beider H(8a,b)- und H(9a,b)-Atome sind überlagert.
f),g) Signale beider Aminreste sind überlagert.

Tabelle 57: Kopplungskonstanten, durch Simulation ermittelt (in Hz)

	$^3J_{4/5}$	$^4J_{4/6}$	$^3J_{4/3x}$	$^3J_{4/7s}$	$^3J_{4/7a}$	$^3J_{5/6}$	$^4J_{5/1}$	$^4J_{5/7a}$
72a	3,0	0,3	3,7	1,8	1,4	5,9	0,5	0,5
72b	2,8	0,3	3,7	1,8	1,4	5,7	0,5	0,5

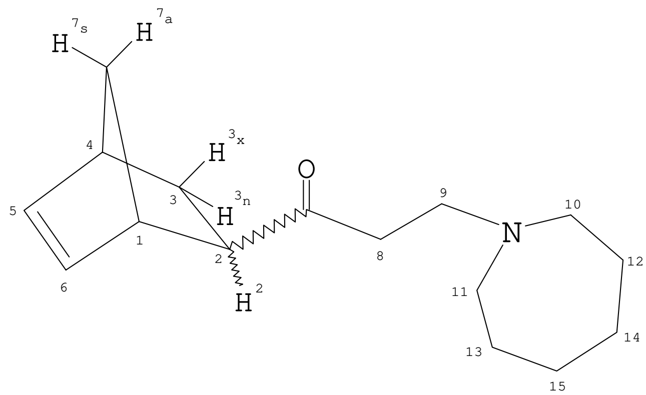
	$^3J_{6/1}$	$^4J_{6/7a}$	$^3J_{1/2n}$	$^3J_{1/2x}$	$^3J_{1/7s}$	$^3J_{1/7a}$	$^3J_{2n/3n}$	$^3J_{2n/3x}$
72a	2,7	0,5	0,4	-	1,8	1,4	8,9	4,7
72b	3,1	0,5	-	3,8	1,8	1,4	-	-

	$^4J_{2n/7s}$	$^3J_{2x/3n}$	$^3J_{2x/3x}$	$^2J_{3n/3x}$	$^4J_{3n/7s}$	$^4J_{3x/7s}$	$^2J_{7s/7a}$
72a	1,2	-	-	11,7	2,4	0,0	8,5
72b	-	3,9	8,9	11,7	2,6	0,0	8,4

Tabelle 58: ^{13}C-NMR-Daten der Aminoketone 72a und 72b ($CDCl_3$, 298 K, 100,62 MHz), [ppm]

	C(1), C(4)	C(2)	C(3)	C(5), C(6)	C(7)	C=O	C(8)	C(9)	C(10), C(11)	C(12), C(13)
72a	45,5 , 41,7 (d)	51,0 (d)	29,1 (t)	138,2 , 135,8 (d)	45,9 (t)	211,5 (s)	42,2 (t)	50,7*) (t)	54,2*) (t)	23,5 (t)
72b	45,9 , 42,6 (d)	51,8 (d)	27,3 (t)	137,7 , 131,3 (d)	49,9 (t)	209,6 (s)	41,4 (t)	50,6*) (t)	54,2*) (t)	23,5 (t)

*) Die Zuordnung von C(10) und C(11) gegenüber C(9) erfolgte aufgrund doppelter Signalintensität.



73a: $H^2 = H^{2n}$; Keton-Funktion steht exo
73b: $H^2 = H^{2x}$; Keton-Funktion steht endo

Tabelle 59: ^{1}H-NMR-Daten der Aminoketone 73a und 73b ($CDCl_3$, 298 K, 400 MHz), [ppm]

	H(1)	H(6)	H(5)	H(4)	H(2_n)	H(2_x)	H(3_n)
73a	2,98 (m, 1H)	6,11[a)] (dd, 1H)	6,13[a)] (dd, 1H)	2,87[b)] (m, 1H)	2,40 (m, 1H)	-	1,23 (m, 1H)
73b	3,24 (m, 1H)	5,82 (dd, 1H)	6,13[a)] (dd, 1H)	2,87[b)] (m, 1H)	-	3,04 (m, 1H)	1,50 (m, 1H)

	H(3_x)	H(7_s)	H(7_a)	H(8a,b), H(9a,b)	Hexamethyleniminrest -NCH_2-	-CH_2-
73a	1,89 (m, 1H)	1,29[c)] (m, 1H)	1,37 (m, 1H)	2,54-2,82[d)] (m, 4H)	2,58-2,64[e)] (m, 4H)	1,50-1,67[f)] (m, 8H)
73b	1,73 (m, 1H)	1,43 (m, 1H)	1,32[c)] (m, 1H)	2,54-2,82[d)] (m, 4H)	2,58-2,64[e)] (m, 4H)	1,50-1,67[f)] (m, 8H)

a) Signale der H(5)-und H(6)-Atome von 73a sind mit H(5) von73b überlagert.
b) Signale beider H(4)-Atome sind überlagert.
c) Signale des H(7_s) von 73a sind mit Signalen des H(7_a) von 73b überlagert.
d) Signale beider H(8a,b)- und H(9a,b)-Atome sind überlagert.
e),f) Signale beider Aminreste überlagert.

Tabelle 60: Kopplungskonstanten, durch Simulation ermittelt (in Hz)

	$^3J_{4/5}$	$^4J_{4/6}$	$^3J_{4/3n}$	$^3J_{4/3x}$	$^3J_{4/7s}$	$^3J_{4/7a}$	$^3J_{5/6}$	$^4J_{5/1}$
73a	3,0	0,3	0,0	3,7	1,8	1,4	5,9	0,5
73b	2,8	0,3	0,7	3,7	1,8	1,4	5,7	0,5

Tabelle 60: Fortsetzung

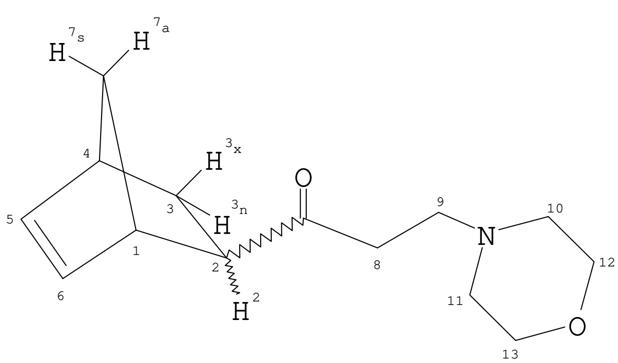
	$^4J_{5/7a}$	$^3J_{6/1}$	$^4J_{6/7a}$	$^3J_{1/2n}$	$^3J_{1/2x}$	$^3J_{1/7s}$	$^3J_{1/7a}$	$^3J_{2n/3n}$
73a	0,5	2,9	0,5	0,4	-	1,8	1,4	8,9
73b	0,5	3,1	0,5	-	3,6	1,8	1,4	-

	$^3J_{2n/3x}$	$^4J_{2n/7s}$	$^3J_{2x/3n}$	$^3J_{2x/3x}$	$^2J_{3n/3x}$	$^4J_{3n/7s}$	$^4J_{3x/7s}$	$^2J_{7s/7a}$
73a	4,7	1,2	-	-	11,7	2,4	0,0	8,5
73b	-	-	4,4	8,9	11,7	2,6	0,0	8,4

Tabelle 61: ^{13}C-NMR-Daten der Aminoketone 73a und 73b ($CDCl_3$, 298 K, 100,62 MHz), [ppm]

	C(1), C(4)	C(2)	C(3)	C(5), C(6)	C(7)	C=O	C(8)	C(9)	C(10) C(11)	C(12) C(13)	C(14) C(15)
73a	45,3 , 41,6 (d)	51,0 (d)	28,9 (t)	138,0 , 135,7 (d)	45,7 (t)	211,6 (s)	41,0 (t)	53,0*) (t)	55,4*) (t)	28,2 , 26,8 (t)	
73b	45,7 , 42,3 (d)	51,9 (d)	27,3 (t)	137,3 , 131,3 (d)	49,8 (t)	209,7 (s)	40,1 (t)	52,8*) (t)	55,4*) (t)	28,1 , 26,8 (t)	

*) Die Zuordnung von C(10) und C(11) gegenüber C(9) erfolgte aufgrund doppelter Signalintensität.



74a: $H^2 = H^{2n}$; Keton-Funktion steht exo
74b: $H^2 = H^{2x}$; Keton-Funktion steht endo

Tabelle 62: ^{1}H-NMR-Daten der Aminoketone 74a und 74b ($CDCl_3$, 298 K, 400 MHz), [ppm]

	H(1)	H(6)	H(5)	H(4)	$H(2_n)$	$H(2_x)$	$H(3_n)$
74a	2,98 (m, 1H)	6,12[a)] (dd, 1H)	6,15[a)] (dd, 1H)	2,90[b)] (m, 1H)	2,39 (m, 1H)	-	1,25 (m, 1H)
74b	3,24 (m, 1H)	5,83 (dd, 1H)	6,14[a)] (dd, 1H)	2,90[b)] (m, 1H)	-	3,04 (m, 1H)	1,51 (m, 1H)

	$H(3_x)$	$H(7_s)$	$H(7_a)$	H(8a,b), H(9a,b)	Morpholinrest	
74a	1,88 (m, 1H)	1,31[c)] (m, 1H)	1,36 (m, 1H)	2,59-2,79[d)] (m, 4H)	2,44[e)] (m, 4H)	3,68[f)] (m, 4H)
74b	1,75 (m, 1H)	1,45 (m, 1H)	1,33[c)] (m, 1H)	2,59-2,79[d)] (m, 4H)	2,44[e)] (m, 4H)	3,68[f)] (m, 4H)

a) Signale der H(5)-und H(6)-Atome von 74a sind mit H(5) von 74b überlagert.
b) Signale beider H(4)-Atome sind überlagert.
c) Signale des $H(7_s)$ von 74a sind mit Signalen des $H(7_a)$ von 74b überlagert.
d) Signale beider H(8a,b)- und H(9a,b)-Atome sind überlagert.
e),f) Signale beider Aminreste überlagert.

Tabelle 63: Kopplungskonstanten, durch Simulation ermittelt (in Hz)

	$^3J_{4/5}$	$^4J_{4/6}$	$^3J_{4/3x}$	$^3J_{4/7s}$	$^3J_{4/7a}$	$^3J_{5/6}$	$^4J_{5/1}$	$^4J_{5/7a}$
74a	3,0	0,3	3,7	1,8	1,4	5,9	0,5	0,5
74b	2,8	0,3	3,7	1,8	1,4	5,7	0,5	0,5

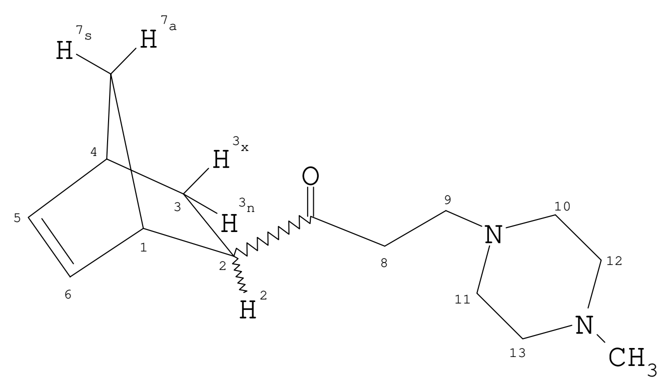
	$^3J_{6/1}$	$^4J_{6/7a}$	$^3J_{1/2n}$	$^3J_{1/2x}$	$^3J_{1/7s}$	$^3J_{1/7a}$	$^3J_{2n/3n}$	$^3J_{2n/3x}$
74a	2,9	0,5	0,4	-	1,8	1,4	8,9	4,7
74b	3,1	0,5	-	3,8	1,8	1,4	-	-

	$^4J_{2n/7s}$	$^3J_{2x/3n}$	$^3J_{2x/3x}$	$^2J_{3n/3x}$	$^4J_{3n/7s}$	$^4J_{3x/7s}$	$^2J_{7s/7a}$
74a	1,2	-	-	11,7	2,4	0,0	8,5
74b	-	3,9	8,9	11,7	2,6	0,0	8,4

Tabelle 64: ^{13}C-NMR-Daten der Aminoketone 74a und 74b ($CDCl_3$, 298 K, 100,62 MHz), [ppm]

	C(1), C(4)	C(2)	C(3)	C(5), C(6)	C(7)	C=O	C(8)	C(9)	C(10), C(11)	C(12), C(13)
74a	45,4 , 41,6 (d)	51,0 (d)	29,1 (t)	138,2 , 135,8 (d)	45,9 (t)	211,2 (s)	39.9 (t)	53,3*) (t)	53,6 *) (t)	66,9 (t)
74b	45,8 , 42,6 (d)	51,9 (d)	27,4 (t)	137,7 , 131,3 (d)	49,9 (t)	209,3 (s)	39.1 (t)	53,2*) (t)	53,6 *) (t)	66,8 (t)

*) Die Zuordnung von C(10) und C(11) gegenüber C(9) erfolgte aufgrund doppelter Signalintensität.



75a: $H^2 = H^{2n}$; Keton-Funktion steht exo
75b: $H^2 = H^{2x}$; Keton-Funktion steht endo

Tabelle 65: ^{1}H-NMR-Daten der Aminoketone 75a und 75b ($CDCl_3$, 298 K, 400 MHz), [ppm].

	H(1)	H(6)	H(5)	H(4)	$H(2_n)$	$H(2_x)$	$H(3_n)$
75a	2,98 (m, 1H)	6,11[a)] (dd, 1H)	6,14[a)] (dd, 1H)	2,89[b)] (m, 1H)	2,39[c)] (m, 1H)	-	1,24 (m, 1H)
75b	3,24 (m, 1H)	5,83 (dd, 1H)	6,14[a)] (dd, 1H)	2,89[b)] (m, 1H)	-	3,03 (m, 1H)	1,50 (m, 1H)

	$H(3_x)$	$H(7_s)$	$H(7_a)$	H(8a,b), H(9a,b)	N-Me-piperazinrest -NCH_2	-N-CH_3
75a	1,89 (m, 1H)	1,30[d)] (m, 1H)	1,36 (m, 1H)	2,58-2,70[e)] (m, 4H)	2,37-2,55[c) f)] (m, 8H)	2,25[g)] (s, 3H)
75b	1,74 (m, 1H)	1,44 (m, 1H)	1,32[d)] (m, 1H)	2,58-2,70[e)] (m, 4H)	2,37-2,55[c) f)] (m, 8H)	2,25[g)] (s, 3H)

Anmerkungen zu Tabelle 65

a) Signale der H(5)-und H(6)-Atome von 75a sind mit H(5) von 75b überlagert.
b) Signale beider H(4)-Atome sind überlagert.
c) Signale des H(2_n)-Atoms sind mit Signalen des Piperazinrests überlagert
d) Signale des H(7_s) von 75a sind mit Signalen des H(7_a) von 75b überlagert.
e) Signale beider H(8a,b)- und H(9a,b)-Atome sind überlagert.
f) Signale beider Methylgruppen des Piperazinrests überlagert.
g) Signale beider Aminreste überlagert.

Tabelle 66: Kopplungskonstanten, durch Simulation ermittelt (in Hz)

	$^3J_{4/5}$	$^4J_{4/6}$	$^3J_{4/3x}$	$^3J_{4/7s}$	$^3J_{4/7a}$	$^3J_{5/6}$	$^4J_{5/1}$	$^4J_{5/7a}$
75a	3,0	0,3	3,7	1,8	1,4	5,9	0,5	0,5
75b	2,8	0,3	3,7	1,8	1,4	5,7	0,5	0,5

	$^3J_{6/1}$	$^4J_{6/7a}$	$^3J_{1/2n}$	$^3J_{1/2x}$	$^3J_{1/7s}$	$^3J_{1/7a}$	$^3J_{2n/3n}$	$^3J_{2n/3x}$
75a	2,9	0,5	0,4	-	1,8	1,4	8,9	4,7
75b	3,1	0,5	-	3,8	1,8	1,4	-	-

	$^4J_{2n/7s}$	$^3J_{2x/3n}$	$^3J_{2x/3x}$	$^2J_{3n/3x}$	$^4J_{3n/7s}$	$^4J_{3x/7s}$	$^2J_{7s/7a}$
75a	1,2	-	-	11,7	2,4	0,0	8,5
75b	-	4,3	8,9	11,7	2,6	0,0	8,4

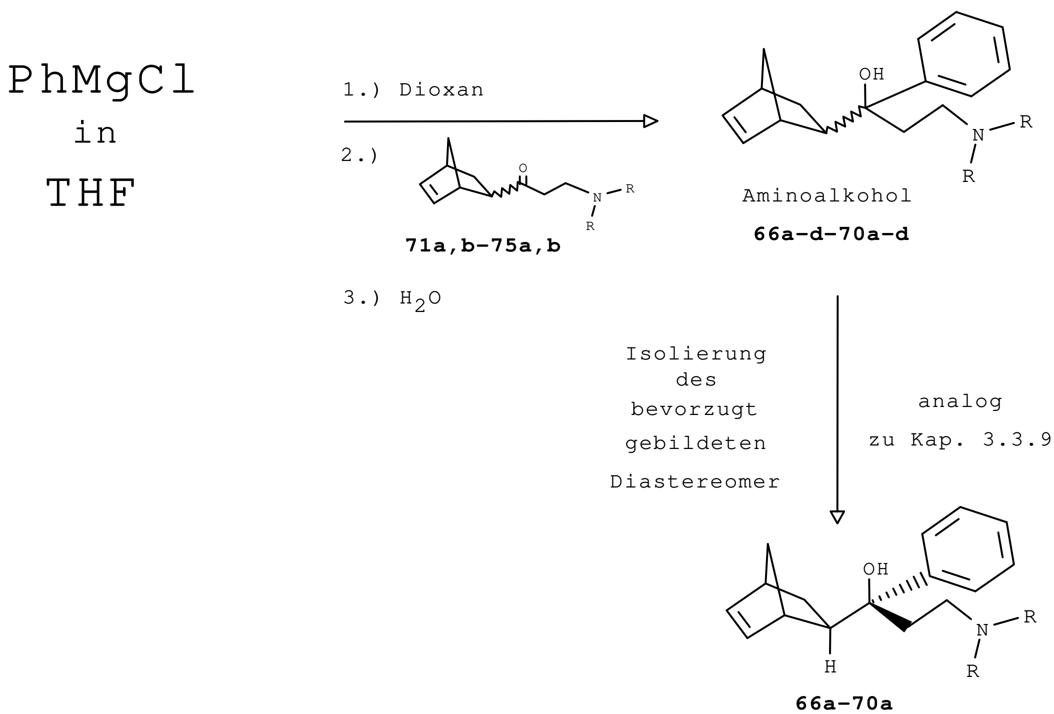
Tabelle 67: ^{13}C-NMR-Daten der Aminoketone 75a und 75b ($CDCl_3$, 298 K, 100,62 MHz), [ppm].

	C(1), C(4)	C(2)	C(3)	C(5), C(6)	C(7)	C=O	C(8)	C(9)	C(10) C(11)	C(12) C(13)	N-CH_3
75a	45,3 , 41,5 (d)	50,8 (d)	28,9 (t)	138,0 , 135,6 (d)	45,7 (t)	211,0 (s)	40,0 (t)	52,7*) (t)	52,9*) (t)	54,9 (t)	45,9 (q)
75b	45,6 , 42,4 (d)	51,7 (d)	27,2 (t)	137,4 , 131,2 (d)	49,7 (t)	209,1 (s)	39,2 (t)	52,6*) (t)	52,9*) (t)	54,9 (t)	45,9 (q)

*) Die Zuordnung von C(10) und C(11) gegenüber C(9) erfolgte aufgrund doppelter Signalintensität.

3.8.5 Phenylierung der Aminoketone 71a,b-75a,b - Zugang zu den Aminoalkoholen 66a -70a

Die tertiären Alkohole 66a-d-70a-d wurden durch Phenylierung der entsprechenden Aminoketone nach dem im Kapitel 3.3.3.4, Ansatz Nr. 3. beschriebenen Verfahren, mit Phenylmagnesiumchlorid und Dioxan, hergestellt. Dort konnte mit dem eingesetzten Aminoketon 16a eine Selektivität von 1a (Biperiden) zu 1b (exo-Konfigurationsisomere von 1) von 3,2 zu 1 erreicht werden. Da die eingesetzten Aminoketongemische 71a,b-75a,b überwiegend die exo-Komponenten enthalten, sollte bei dem entstehenden Diastereomeren-gemisch a-d der Aminoalkohole 66-70 das jeweils analoge Diastereomer von 1a (66a-70a) bevorzugt gebildet werden.

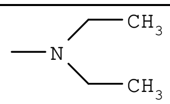
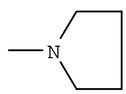
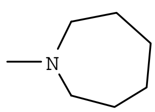
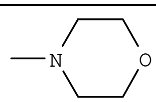
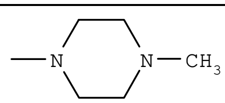


Gaschromatographische Untersuchungen*) des Rohproduktes der entstandenen Aminoalkohole 66a-d-70a-d zeigten, daß eines, der im Gemisch vorliegenden Diastereomeren, bevorzugt gebildet wurde. Die Isolierung des bevorzugt gebildeten Diastereomers der Aminoalkohole 66a-d-70a-d erfolgte analog den Reinigungsschritten aus Kap. 3.3.9. Die Reinheit der isolierten Diastereomeren (66a-70a) wurde mittels GC*) bestimmt, ihre Konstitution und

*) Methode 2 (S. 144)

Konfiguration wurden anhand NMR-spektroskopischer Untersuchungen sowie durch Bestimmung der charakteristischen Kopplungen durch Simulation gesichert.

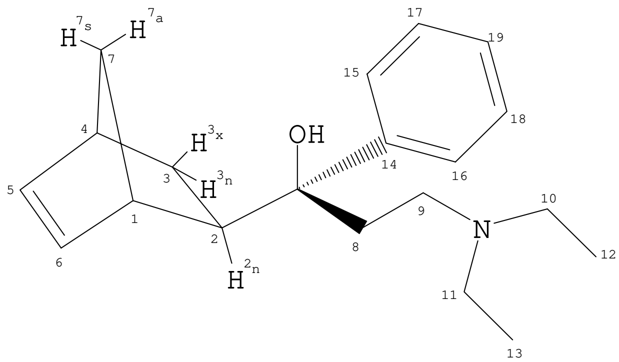
Tabelle 68: Aminoalkohole 66a-70a

Verbindung Nr.	Aminrest	Ausbeute*) [%]	Reinheit [%]
66a		24	98,5
67a		28	98,4
68a		27	98,7
69a		31	99,5
70a		32	100

*) in Bezug auf eingesetztes Aminoketongemisch 71a,b-75a,b

3.8.6 Konstitutionsbeweise für die Aminoalkohole 66a-70a (^{1}H- und ^{13}C-NMR-Daten)

Die ^{1}H- und ^{13}C-NMR-Daten der Verbindungen sind den Tabellen 69 bis 77 zu entnehmen. Die Signalzuordnung der Protonen erfolgte in Anlehnung an das COSY- und NOESY-Experiment von 1a (s. Anhang). Auf die Kopplungen des Protons der 2-Position für 66a-70a wird im Kapitel 4 über die Konfigurationsanalyse näher eingegangen.



66a

Tabelle 69: ^{1}H-NMR-Daten des Aminoalkohols 66a ($CDCl_3$, 298 K, 400 MHz), [ppm]

	H(1)	H(5)	H(6)	H(4)	$H(2_n)$	$H(3_n)$	$H(3_x)$	$H(7_a)$	$H(7_s)$
66a	2,93 (m, 1H)	6,00 (dd, 1H)	6,21 (dd, 1H)	2,64$^{a)}$ (m, 1H)	1,70 (m, 1H)	0,76 (m, 1H)	1,29 (m, 1H)	1,12 (m, 1H)	1,37 (m, 1H)

	H(9b)	H(9a)	H(8a,b)	-OH	Phenylrest	Diethylaminrest
66a	1,79 (m, 1H)	2,30-2,44$^{b)}$ (m, 1H)	2,30-2,44$^{b)}$ (m, 2H)	7,55 (s,breit, 1H)	7,15-7,47 (m, 5H)	2,62$^{a)}$ (m, 2H) 2,23 (m,2H) 0,89 (t, 6H)

a) Signale des H(4) und Signale der Protonen des Aminrests sind überlagert.
b) Signale des H(9a) und Signale der H(8a,b) Protonen sind überlagert.

Tabelle 70: Kopplungskonstanten, durch Simulation ermittelt (in Hz)

	$^{3}J_{4/5}$	$^{4}J_{4/6}$	$^{3}J_{4/3n}$	$^{3}J_{4/3x}$	$^{3}J_{4/7s}$	$^{3}J_{4/7a}$	$^{3}J_{5/6}$	$^{4}J_{5/1}$
66a	3,0	0,3	0,7	3,4	1,8	1,4	5,7	0,5

	$^{4}J_{5/7a}$	$^{3}J_{6/1}$	$^{4}J_{6/7a}$	$^{3}J_{1/2n}$	$^{3}J_{1/7s}$	$^{3}J_{1/7a}$	$^{3}J_{2n/3n}$	$^{3}J_{2n/3x}$
66a	0,5	3,2	0,5	0,7	1,8	1,4	8,9	5,8

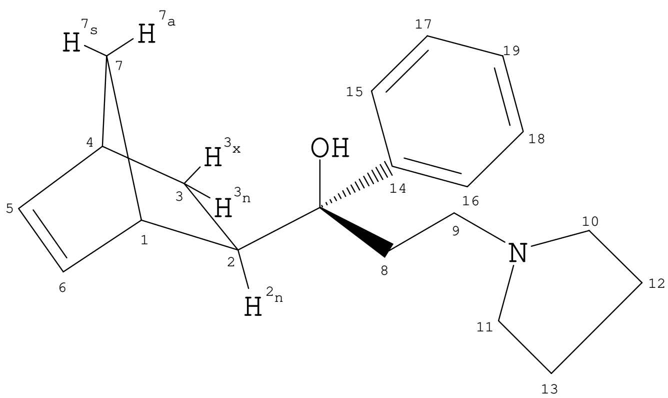
	$^{4}J_{2n/7s}$	$^{2}J_{3n/3x}$	$^{4}J_{3n/7s}$	$^{4}J_{3x/7s}$	$^{2}J_{7s/7a}$
66a	1,2	11,6	2,4	0,0	7,9

Tabelle 71: ^{13}C-NMR-Daten des Aminoalkohols 66a ($CDCl_3$, 298 K, 100,62 MHz), [ppm]

	C(1), C(4)	C(2)	C(3)	C(5), C(6)	C(7)	C-OH	C(8)	C(9)
66a	43,1 , 41,1 (d)	51,3 (d)	27,5 (t)	138,3 , 137,3 (d)	46,1 (t)	78,8 (s)	35,3 (t)	50,2 *) (t)

	C(10) C(11)	C(12) C(13)	C(14)	C(15) C(16)	C(17) C(18)	C(19)
66a	46,5 *) (t)	11,3 (q)	147,7 (s)	126,4 , 127,6 , 125,7 (d)		

*) Die Zuordnung von C(10) und C(11) gegenüber C(9) erfolgte aufgrund doppelter Signalintensität.



67a

Tabelle 72: ^{1}H-NMR-Daten des Aminoalkohols 67a ($CDCl_3$, 298 K, 400 MHz), [ppm]

	H(1)	H(5)	H(6)	H(4)	H(2_n)	H(3_n)	H(3_x)	H(7_a)	H(7_s)
67a	2,93 (m, 1H)	6,01 (dd, 1H)	6,22 (dd, 1H)	2,64[a)] (m, 1H)	1,68-1,84[b)] (m, 1H)	0,78 (m, 1H)	1,26 (m, 1H)	1,15 (m, 1H)	1,43 (m, 1H)

	H(9b)	H(8a)	H(8b) H(9a)	-OH	Phenylrest	Pyrrolidinrest
67a	1,68-1,84[b)] (m, 1H)	2,54-2,66[a)] (m, 1H)	2,23-2,38[c)] (m, 2H)	nicht sichtbar	7,15-7,50 (m, 5H)	1,68-1,84[b)] (m, 4H) 2,23-2,38[c)] (m, 2H) 2,54-2,66[a)] (m, 2H)

a) Signale von H(4) und Signale von H(8a) und Signale der Protonen des Aminrests sind überlagert.
b) Signale von H(2_n) und Signale von H(9b) und Signale der Protonen des Aminrests sind überlagert.
c) Signale von H(8b) und Signale von H(9a) und Signale der Protonen des Aminrests sind überlagert.

Tabelle 73: Kopplungskonstanten, durch Simulation ermittelt (in Hz)

	$^3J_{4/5}$	$^4J_{4/6}$	$^3J_{4/3n}$	$^3J_{4/3x}$	$^3J_{4/7s}$	$^3J_{4/7a}$	$^3J_{5/6}$	$^4J_{5/1}$
67a	3,0	0,3	0,7	3,4	1,8	1,4	5,7	0,5

	$^4J_{5/7a}$	$^3J_{6/1}$	$^4J_{6/7a}$	$^3J_{1/2n}$	$^3J_{1/7s}$	$^3J_{1/7a}$	$^3J_{2n/3n}$	$^3J_{2n/3x}$
67a	0,5	3,2	0,5	0,7	1,8	1,4	8,9	5,8

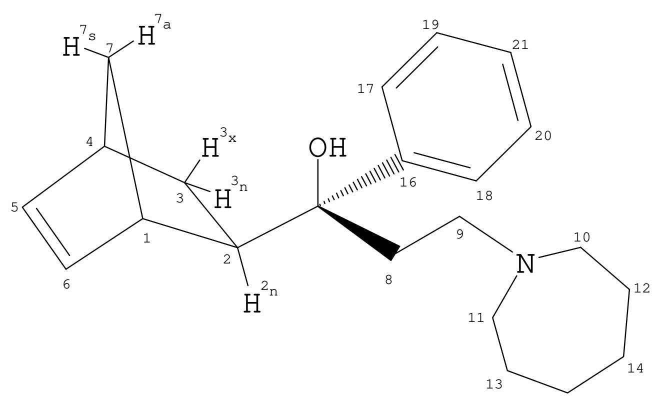
	$^4J_{2n/7s}$	$^2J_{3n/3x}$	$^4J_{3n/7s}$	$^4J_{3x/7s}$	$^2J_{7s/7a}$
67a	1,2	11,6	2,4	0,0	7,9

Tabelle 74: ^{13}C-NMR-Daten des Aminoalkohols 67a ($CDCl_3$, 298 K, 100,62 MHz), [ppm].

	C(1), C(4)	C(2)	C(3)	C(5), C(6)	C(7)	C-OH	C(8)	C(9)
67a	43,1 , 41,1 (d)	50,9 (d)	27,7 (t)	138,3 , 137,3 (d)	46,3 (t)	79,0 (s)	37,0 (t)	52,4 *) (t)

	C(10) C(11)	C(12) C(13)	C(14)	C(15) C(16)	C(17) C(18)	C(19)
67a	53,8 *) (t)	23,5 (t)	147,9 (s)	126,1 , 127,7 , 125,7 (d)		

*) Die Zuordnung von C(10) und C(11) gegenüber C(9) erfolgte aufgrund doppelter Signalintensität.



68a

Tabelle 75: [1]H-NMR-Daten des Aminoalkohols 68a ($CDCl_3$, 298 K, 400 MHz), [ppm]

	H(1)	H(5)	H(6)	H(4)	$H(2_n)$	$H(3_n)$	$H(3_x)$	$H(7_a)$	$H(7_s)$
68a	2,94 (m, 1H)	6,02 (dd, 1H)	6,22 (dd, 1H)	2,66[a)] (m, 1H)	1,54-1,76[b)] (m, 1H)	0,75 (m, 1H)	1,28 (m, 1H)	1,16 (m, 1H)	1,54-1,76[b)] (m, 1H)

	H(9b)	H(9a)	H(8a,b)	-OH	Phenylrest	Hexamethylen-iminrest	
						$-NCH_2-$	$-CH_2-$
68a	1,54-1,76[b)] (m, 1H)	2,19-2,49[c)] (m, 1H)	2,19-2,49[c)] (m, 2H)	7,70 (s, breit, 1H)	7,15-7,45 (m, 5H)	2,19-2,49[c)] (m, 2H) 2,60-2,67[a)] (m, 2H)	1,54-1,76[b)] (m, 8H)

a) Signale von H(4) und Signale der Protonen des Aminrests sind überlagert.
b) Signale von $H(2_n)$ und Signale von H(7s) und Signale von H(9b) und Signale der Protonen des Aminrests sind überlagert.
c) Signale von H(9a) und Signale der Protonen H(8a,b) und Signale der Protonen des Aminrests sind überlagert.

Tabelle 76: Kopplungskonstanten, durch Simulation ermittelt (in Hz)

	$^3J_{4/5}$	$^4J_{4/6}$	$^3J_{4/3n}$	$^3J_{4/3x}$	$^3J_{4/7s}$	$^3J_{4/7a}$	$^3J_{5/6}$	$^4J_{5/1}$
68a	3,0	0,3	0,7	3,4	1,8	1,4	5,7	0,5

	$^4J_{5/7a}$	$^3J_{6/1}$	$^4J_{6/7a}$	$^3J_{1/2n}$	$^3J_{1/7s}$	$^3J_{1/7a}$	$^3J_{2n/3n}$	$^3J_{2n/3x}$
68a	0,5	3,2	0,5	0,7	1,8	1,4	8,6	5,8

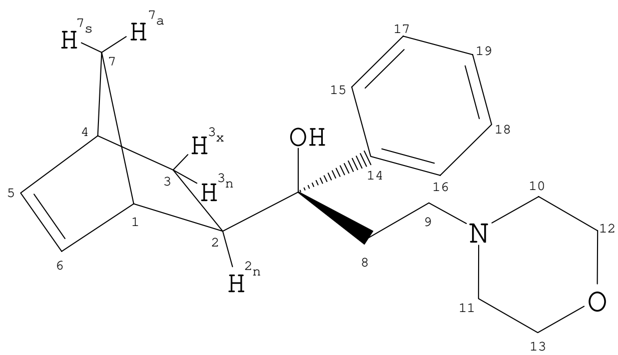
	$^4J_{2n/7s}$	$^2J_{3n/3x}$	$^4J_{3n/7s}$	$^4J_{3x/7s}$	$^2J_{7s/7a}$
68a	1,2	11,7	2,2	0,7	7,9

Tabelle 77: [13]C-NMR-Daten des Aminoalkohols 68a ($CDCl_3$, 298 K, 100,62 MHz), [ppm]

	C(1), C(4)	C(2)	C(3)	C(5), C(6)	C(7)	C-OH	C(8)	C(9)	C(10), C(11)
68a	43,2 , 41,1 (d)	50,8 (d)	27,7 (t)	138,2 , 137,4 (d)	46,3 (t)	78,9 (s)	36,2 (t)	55,4 , 55,7 (t)	

Tabelle 77: Fortsetzung

	C(12), C(13)	C(14), C(15)	C(16)	C(17), C(18)	C(19), C(20)	C(21)
68a	28,0 , 26,7 (t)		148,3 (s)	126,0 , 127,7 , 125,7 (d)		



69a

Tabelle 78: ^{1}H-NMR-Daten des Aminoalkohols 69a ($CDCl_3$, 298 K, 400 MHz), [ppm]

	H(1)	H(5)	H(6)	H(4)	$H(2_n)$	$H(3_n)$	$H(3_x)$	$H(7_a)$	$H(7_s)$
69a	2,92 (m, 1H)	6,02 (dd, 1H)	6,21 (dd, 1H)	2,66 (m, 1H)	1,72-1,82[a)] (m, 1H)	0,78 (m, 1H)	1,28 (m, 1H)	1,16 (m, 1H)	1,43 (m, 1H)

	H(9b)	H(9a)	H(8a,b)	-OH	Phenylrest	Morpholinrest
69a	1,72-1,82[a)] (m, 1H)	2,23-2,45[b)] (m, 1H)	2,23-2,45[b)] (m, 2H)	6,89 (s,breit, 1H)	7,16-7,44 (m, 5H)	3,69 (m, 4H) 2,60 (m, 2H) 2,14 (m,2H)

a) Signale des $H(2_n)$ und Signale des H(9b) sind überlagert.
b) Signale der H(8a,b) Protonen und Signale des H(9a) sind überlagert.

Tabelle 79: Kopplungskonstanten, durch Simulation ermittelt (in Hz)

	$^3J_{4/5}$	$^4J_{4/6}$	$^3J_{4/3n}$	$^3J_{4/3x}$	$^3J_{4/7s}$	$^3J_{4/7a}$	$^3J_{5/6}$	$^4J_{5/1}$
69a	3,0	0,3	0,7	3,4	1,8	1,4	5,7	0,5

	$^4J_{5/7a}$	$^3J_{6/1}$	$^4J_{6/7a}$	$^3J_{1/2n}$	$^3J_{1/7s}$	$^3J_{1/7a}$	$^3J_{2n/3n}$	$^3J_{2n/3x}$
69a	0,5	3,2	0,5	0,7	1,8	1,4	8,9	5,7

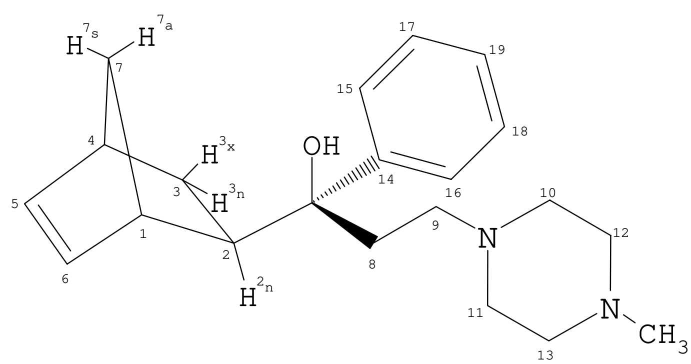
	$^4J_{2n/7s}$	$^2J_{3n/3x}$	$^4J_{3n/7s}$	$^4J_{3x/7s}$	$^2J_{7s/7a}$
69a	1,2	11,5	2,4	0,0	7,9

Tabelle 80: ^{13}C-NMR-Daten des Aminoalkohols 69a ($CDCl_3$, 298 K, 100,62 MHz), [ppm]

	C(1), C(4)	C(2)	C(3)	C(5), C(6)	C(7)	C-OH	C(8)	C(9)
69a	43,1 , 41,0 (d)	50,9 (d)	27,7 (t)	138,1 , 137,4 (d)	46,3 (t)	78,9 (s)	34,9 (t)	55,3 *) (t)

	C(10) C(11)	C(12) C(13)	C(14)	C(15), C(16)	C(17), C(18)	C(19)
69a	53,4 *) (t)	67,0 (t)	147,5 (s)	125,9 , 127,9 , 125,9 (d)		

*) Die Zuordnung von C(10) und C(11) gegenüber C(9) erfolgte aufgrund doppelter Signalintensität.



70a

Tabelle 81: ^{1}H-NMR-Daten des Aminoalkohols 70a ($CDCl_3$, 298 K, 400 MHz), [ppm]

	H(1)	H(5)	H(6)	H(4)	H(2_n)	H(3_n)	H(3_x)	H(7_a)	H(7_s)
70a	2,92 (m, 1H)	6,01 (dd, 1H)	6,21 (dd, 1H)	2,65 (m, 1H)	1,72-1,78[a)] (m, 1H)	0,77 (m, 1H)	1,28 (m, 1H)	1,16 (m, 1H)	1,46 (m, 1H)

	H(9b)	H(9a)	H(8a,b)	-OH	Phenylrest	Piperazin	
						-NCH_2	-NCH_3
70a	1,72-1,78[a)] (m, 1H)	2,10-2,45[b)] (m, 1H)	2,10-2,45[b)] (m, 2H)	7,08 (s, breit, 1H)	7,16-7,42 (m, 5H)	2,10-2,45[b)] (m, 8H)	2,27[b)] (s, 3H)

a) Signale von H(2_n) und Signale von H(9b) sind überlagert.
b) Signale von H(9a) und Signale der Protonen H(8a,b) und Signale der Protonen des Aminrests sind überlagert.

Tabelle 82: Kopplungskonstanten, durch Simulation ermittelt (in Hz)

	$^{3}J_{4/5}$	$^{4}J_{4/6}$	$^{3}J_{4/3n}$	$^{3}J_{4/3x}$	$^{3}J_{4/7s}$	$^{3}J_{4/7a}$	$^{3}J_{5/6}$	$^{4}J_{5/1}$
70a	3,0	0,3	0,7	3,4	1,8	1,4	5,7	0,5

	$^{4}J_{5/7a}$	$^{3}J_{6/1}$	$^{4}J_{6/7a}$	$^{3}J_{1/2n}$	$^{3}J_{1/7s}$	$^{3}J_{1/7a}$	$^{3}J_{2n/3n}$	$^{3}J_{2n/3x}$
70a	0,5	3,2	0,5	0,7	1,8	1,4	8,6	5,8

	$^{4}J_{2n/7s}$	$^{2}J_{3n/3x}$	$^{4}J_{3n/7s}$	$^{4}J_{3x/7s}$	$^{2}J_{7s/7a}$
70a	1,2	11,7	2,2	0,7	7,9

Tabelle 83: ^{13}C-NMR-Daten des Aminoalkohols 70a ($CDCl_3$, 298 K, 100,62 MHz), [ppm]

	C(1), C(4)	C(2)	C(3)	C(5), C(6)	C(7)	C-OH	C(8)	C(9)
70a	43,1 , 41,1 (d)	50,9 (d)	27,7 (t)	138,2 , 137,4 (d)	46,3 (t)	78,8 (s)	35,2 (t)	55,2 *) (t)

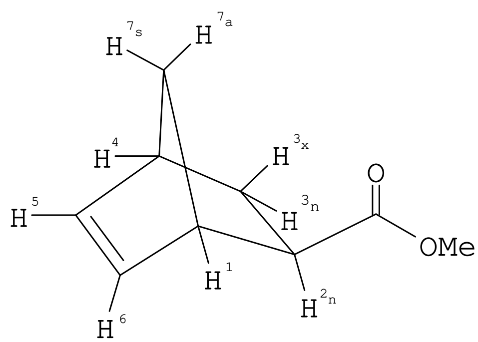
	C(10), C(11)	C(12), C(13)	N-CH_3	C(14)	C(15), C(16)	C(17), C(18)	C(19)
70a	54,6 *) (t)		46,0 (q)	147,7 (s)	125,9 , 127,8 , 125,8 (d)		

*) Die Zuordnung von C(10), C(11) und C(12), C(13) gegenüber C(9) erfolgte aufgrund vier-facher Signalintensität.

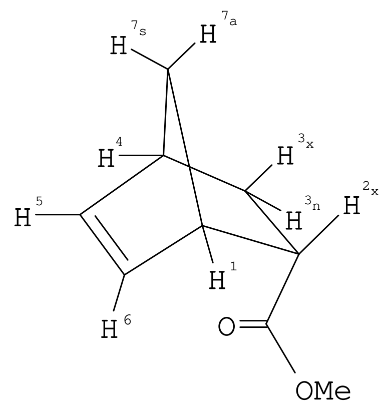
4. Konfigurationsanalyse

4.1 Konfigurationsanalyse mit Hilfe bekannter Norbornenyl-Systeme aus der Literatur

Bei den beiden Bicyclen 79a und 79b wurden folgende $^{n}J_{HH}$-Kopplungen ermittelt:[133]



79a

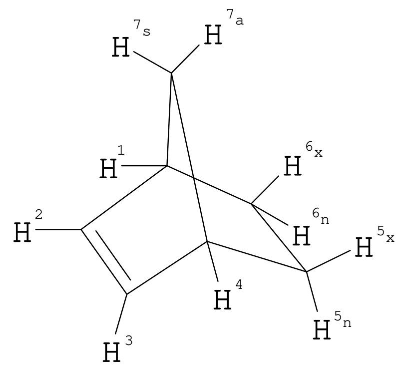


79b

Tabelle 84: Kopplungskonstanten $^{n}J_{HH}$ für 79a und 79b (in Hz)

	79a			79b		
n	Protonenpositionen		$^{n}J_{HH}$	Protonenpositionen		$^{n}J_{HH}$
3	4	5	2,7	4	5	2,8
3	5	5	5,6	5	6	5,6
3	6	1	2,8	6	1	2,8
3	4	7_s	1,8	4	7_s	1,9
3	1	7_s	1,8	1	7_s	1,9
3	4	7_a	1,4	4	7_a	1,3
3	1	7_a	1,4	1	7_a	1,3
3	4	3_x	3,5	4	3_x	3,4
3	4	3_n	0	4	3_n	0
3	1	2_n	0	1	2_x	3,6
3	2_n	3_n	4,4	2_x	3_n	3,4
3	2_n	3_x	3,8	2_x	3_x	8,8
4	4	1	0	4	1	0
4	5	7_a	<0,3	5	7_a	0,3
4	3_n	7_s	3,0	3_n	7_s	3,0
4	3_x	7_s	0	3_x	7_s	0
4	2_n	7_s	2,0	2_x	7_s	0

$^{2}J_{HH}$-Kopplungen und weitere $^{4}J_{HH}$-Kopplungen wurden von Norbornen 80 ermittelt.[133,134]



80

Tabelle 85: Kopplungskonstanten $^{n}J_{HH}$ für 80 (in Hz)

n	Protonen-positionen		$^{n}J_{HH}$	n	Protonen-positionen		$^{n}J_{HH}$
2	5_x	5_n	10,6	4	2	7_a	0,5-0,6
2	6_x	6_n	10,6	4	3	7_a	0,5-0,6
2	7_s	7_a	8,0	4	2	7_s	0,20-0,35
4	1	3	1,2	4	3	7_s	0,20-0,35
4	2	4	1,2	4	5_n	7_s	2,0-2,4
4	1	4	0	4	6_n	7_s	2,0-2,4

Eine Konfigurationsanalyse bei Norbornen-Systemen mit nur einem Substituenten an der 2-Position kann durch den Vergleich bestimmter $^{n}J_{HH}$-Kopplungen erfolgen:

1. Durch den Vergleich der $^{3}J_{HH}$-Kopplungen zwischen dem Proton der 2-Position und dem Proton der 1-Position.

   Dabei gilt für Verbindung 79a und 79b:

   Bei exo-ständigem Esterrest (79a) beträgt die Kopplung zwischen H(1) und H(2_n)

$$\boxed{^{3}J_{1/2n} \quad 0\ \text{Hz}}$$

Bei endo-ständigem Esterrest (79b) beträgt die Kopplung zwischen H(1) und H(2_x)

$$\boxed{^3J_{1/2x} = 3{,}6\ \text{Hz}}$$

2. Durch den Vergleich der $^3J_{HH}$-Kopplungen zwischen dem Proton der 2-Position und dem 3_x-Proton.

Dabei gilt für Verbindung 79a und 79b:

Bei exo-ständigem Esterrest (79a) beträgt die Kopplung zwischen H(2n) und H(3_x)

$$\boxed{^3J_{2n/3x} = 3{,}8\ \text{Hz}}$$

Bei endo-ständigem Esterrest (79b) beträgt die Kopplung zwischen H(2_x) und H(3_x)

$$\boxed{^3J_{2x/3x} = 8{,}8\ \text{Hz}}$$

3. Durch den Vergleich der $^4J_{HH}$-Kopplungen zwischen dem Proton der 2-Position und dem 7_s-Proton.

Dabei gilt für Verbindung 79a und 79b:

Bei exo-ständigem Esterrest (79a) beträgt die Kopplung zwischen H(2_n) und H(7_s)

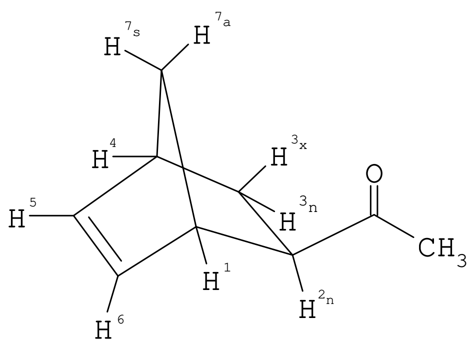
$$\boxed{^4J_{2n/7s} = 2{,}0\ \text{Hz}}$$

Bei endo-ständigem Esterrest (79b) beträgt die Kopplung zwischen H(2_x) und H(7_s)

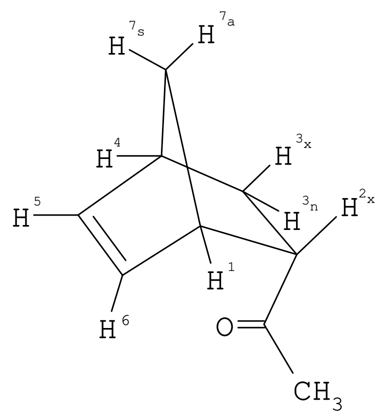
$$\boxed{^4J_{2x/7s}\quad 0\ \text{Hz.}}$$

Anhand obiger Daten soll nun im nächsten Kapitel für die beiden bicyclischen Ketone 30a und 30b die Konfigurationsanalyse mittels Spektrensimulation erläutert werden.

4.2 Konfigurationsanalyse der beiden Bicyclen 30a und 30b mittels charakteristischer $^{n}J_{HH}$-Kopplungen



30a



30b

Tabelle 86: ^{1}H-NMR-Daten der Bicyclen 30a und 30b ($CDCl_3$, 298 K, 400 MHz),   [ppm]

	H(4)	H(5)	H(6)	H(1)	H(2_n)	H(2_x)	H(3_n)
30a	2,83 (m, 1H)	6,09 (dd, 1H)	6,07 (dd, 1H)	2,93 (m, 1H)	2,32 (m, 1H)	-	1,21 (m, 1H)
30b	2,78 (m, 1H)	6,03 (dd, 1H)	5,74 (dd, 1H)	3,12 (m, 1H)	-	2,90 (m, 1H)	1,38 (m, 1H)

	H(3_x)	H(7_s)	H(7_a)	-CH_3
30a	1,82 (m, 1H)	1,27 (m, 2H)		2,15 (s, 3H)
30b	1,64 (m, 1H)	1,34 (m, 1H)	1,22 (m, 1H)	2,02 (s, 3H)

Die genaue Signalzuordnung der Protonen der beiden Verbindungen 30a,b im ^{1}H-NMR-Spektrum erfolgte mit Hilfe eines COSY- und NOESY-Experimentes (s. Anhang).

Zur Konfigurationsanalyse der Verbindungen 30a und 30b wurden deren ^{1}H-NMR-Spektren simuliert. Dabei wurde das Interesse vor allem auf das Proton der 2-Position gerichtet. Aus den experimentell erhaltenen Spektren konnten einige Kopplungen ermittelt werden. Alle anderen Kopplungen wurden zunächst von ähnlichen Verbindungen aus der Literatur (Kap. 4.1) übernommen. Die Zuordnung erfolgte aufgrund der Kopplung des Protons in 2-Position mit dem 3_x-Proton, dem Proton der 1-Position sowie dem 7_s-Proton. Die Kopplungskonstanten wurden durch Simulation mit dem gWin-NMR-Programm (Version 3.6) solange verfeinert, bis eine gute Übereinstimmung zwischen den experimentellen und simulierten Spektrum resultierte. Die angegebenen, durch Simulation erhaltenen Kopplungskonstanten wurden auf eine Stelle hinter dem Komma auf- bzw. abgerundet und unterliegen somit einem Fehler von 0,05.

Abbildung 3: ^{1}H-NMR-Spektrum von 30a ($CDCl_3$, 298 K, 400 MHz), [ppm]

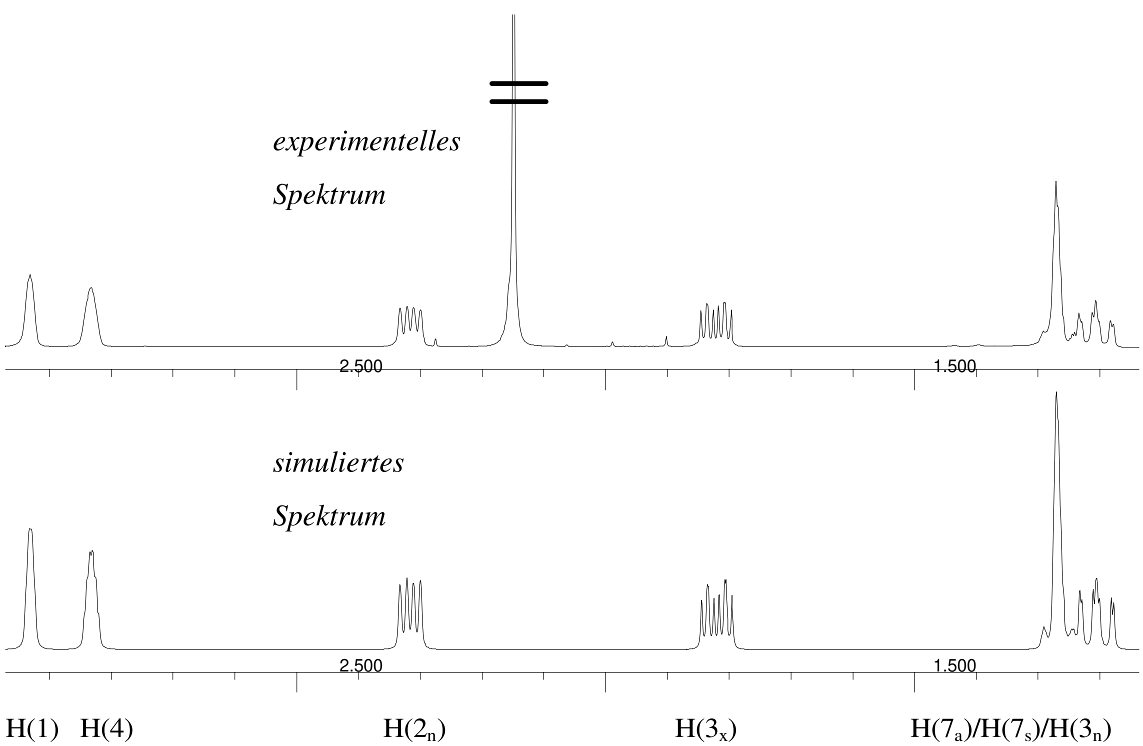
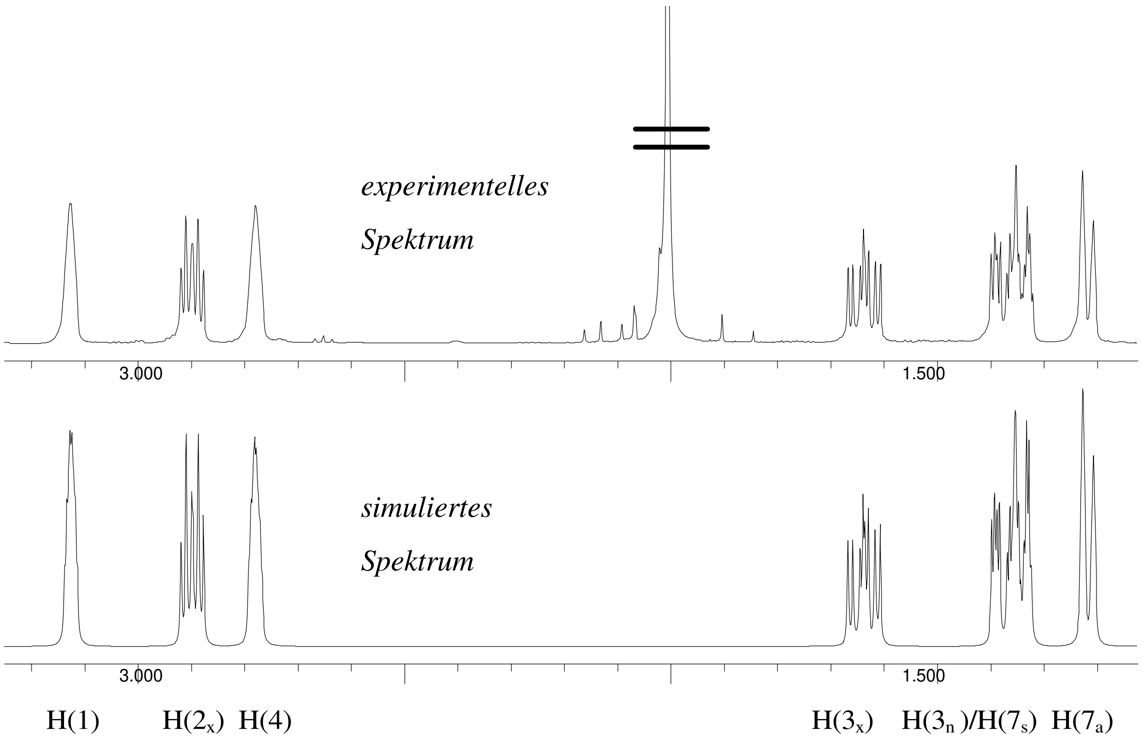


Abbildung 4: ^{1}H-NMR-Spektrum von 30b ($CDCl_3$, 298 K, 400 MHz), [ppm]



Aufgrund dieser Untersuchungen ist eine Konfigurationsanalyse, basierend auf den Kopplungskonstanten, möglich. Die durch exo- bzw. endo-Substitution bedingten unterschiedlichen Diederwinkel führen zu charakteristischen ^{1}H-NMR-Kopplungskonstanten.

Beim exo-ständigen Keto-Rest (30a) beträgt die Kopplung zwischen $H(2_n)$ und anderen Protonen:	Beim endo-ständigen Keto-Rest (30b) beträgt die Kopplung zwischen $H(2_x)$ und anderen Protonen:
$^{3}J_{1/2n}$ 0,5 Hz	$^{3}J_{1/2x}$ 4,1 Hz
$^{3}J_{2n/3x}$ 4,6 Hz	$^{3}J_{2x/3x}$ 9,1 Hz
$^{4}J_{2n/7s}$ 1,2 Hz	$^{4}J_{2x/7s}$ 0 Hz

Besonders charakteristisch ist vor allem die sehr kleine $^{3}J_{1/2n}$ -Kopplung (0,5 Hz) in der exo-Konfiguration 30a. Der Grund hierfür ist ein Diederwinkel von nahezu 90° zwischen H(2_n) und H(1) (vgl. Karplus-Conroy-Kurve).

Das Erscheinen im ^{1}H-NMR-Spektrum des Protons H(2_x) der endo Konfiguration 30b bei tieferem Feld im Vergleich zu H(2_n) der exo-Konfiguration 30a wird u.a. auf den anisotropen Effekt der Norbornen-Doppelbindung und der Keto-Funktion zurückgeführt.[144] Das Signal des H(2_x)-Protons liegt dabei bei Keton 30b aber auch bei den Aminoketonen 16b und 71b-75b jeweils zwischen den Signalen der H(1) und H(4)-Protonen (siehe Abb. 4); das Signal des H(2_n)-Protons erscheint bei Keton 30a aber auch bei den Aminoketonen 16a und 71a-75a vor den Signalen der beiden Protonen H(1) und H(4) (siehe Abb. 3).

4.3 Konfigurationsbestimmung der hergestellten Verbindungen

Die Konfigurationsbestimmung der folgenden Verbindungen erfolgte über die aufgeführten charakteristischen $^{n}J_{HH}$-Kopplungskonstanten der H(2)-Protonen. Die angegebenen, durch Simulation erhaltenen Kopplungskonstanten wurden auf eine Stelle hinter dem Komma auf- bzw. abgerundet und unterliegen somit einem Fehler von 0,05.

Tabelle 87: Konfigurationsbestimmung

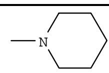
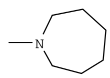
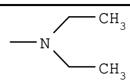
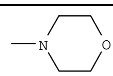
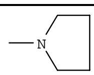
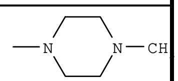
Verb.	$^{3}J_{1/2}$ [Hz]	$^{3}J_{2/3x}$ [Hz]	$^{4}J_{2/7s}$ [Hz]	Stellung der Keto-, Enol-, bzw. Amineinheit an C(2)
30a	0,5	4,6	1,2	exo
30b	4,1	9,1	0,0	endo
37a	0,7	4,5	1,1	exo
37b	4,8	9,2	0,0	endo
16a	1,2	4,6	1,2	exo
16b	4,4	8,9	0,0	endo
71a	0,4	4,6	1,2	exo
71b	4,4	8,9	0,0	endo

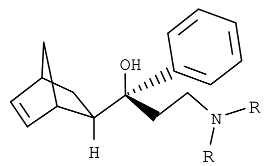
Tabelle 87: Fortsetzung

Verb.	$^{3}J_{1/2}$ [Hz]	$^{3}J_{2/3x}$ [Hz]	$^{4}J_{2/7s}$ [Hz]	Stellung der Keto-, Enol-, bzw. Amineinheit an C(2)
72a	0,4	4,7	1,2	exo
72b	3,8	8,9	0,0	endo
73a	0,4	4,7	1,2	exo
73b	3,6	8,9	0.0	endo
74a	0,4	4,7	1,2	exo
74b	3,8	8,9	0,0	endo
75a	0,4	4,7	1,2	exo
75b	3,8	8,9	0,0	endo
1a	0,7	5,7	1,2	exo
1b	0,5	5,7	1,2	exo
1c	4,4	8,9	0,0	endo
1d	4,4	9,2	0,0	endo
66a	0,7	5,8	1,2	exo
67a	0,7	5,8	1,2	exo
68a	0,7	5,8	1,2	exo
69a	0,7	5,7	1,2	exo
70a	0,7	5,8	1,2	exo

5. Rezepzor Affinitätsuntersuchungen der Aminoalkohole 1a und 66a-70a sowie 65a,b

Die Verbindungen 66a-70a stellen Derivate des Biperidens 1a dar; der Piperidinrest wurde lediglich durch andere Aminreste ersetzt. Verbindung 65a,b stellt ein tricyclisches Isomeres von 1a dar. Die pharmakophore Einheit von 1a, der tertiäre Alkohol mit einem basisch substituierten Alkylrest, ist in 65a,b so nicht gegeben.

Verb. Nr.	Aminrest	Verb. Nr.	Aminrest
1a		68a	
66a		69a	
67a		70a	

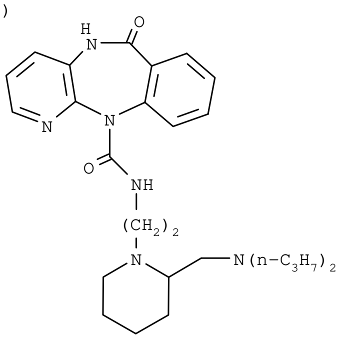


1a und **66a–70a**

65a,b

Die Verbindungen wurden bei Konzentrationen von 10^{-7} M bis 10^{-9} M als kompetitive Antagonisten an klonierten menschlichen muscarinischen M1-, M2-, M3-, M4-, und M5-Rezeptoren gegen die Referenzantagonisten [^{3}H]-Pirenzepin (M1), [^{3}H]-AF-DX384*) (M2) und [^{3}H]-4-DAMP**) (M3-M5) in Radioligand-Kompetitionsexperimenten getestet und folgende pK_i-Werte ermittelt:

*)



**)

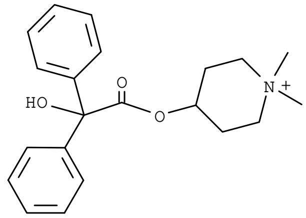


Tabelle 88: pK_i-Werte von 1a, 66a-70a sowie 65a,b

	M1	M2	M3	M4	M5
1a	8,48 0,02	7,57 0,03	7,87 0,19	8,51 0,08	7,83 0,08
66a	7,92 0,13	< 7	7,32 0,01	8,11 0,05	7,76 0,02
67a	8,33 0,02	< 7	7,66 0,04	8,50 0,03	7,80 0,12
68a	8,67 0,01	7,79 0,07	8,03 0,28	8,61 0,30	7,92 0,01
69a	7,33 0,05	< 7	7,40 0,03	7,61 0,03	7,12 0,01
70a	7,11 0,01	< 7	< 7	7,17 0,03	
65a,b	< 7	< 7	< 7	< 7	< 7

66a und 67a zeigen beide das gleiche Affinitätsprofil (M4>M1>M5>M3>M2), wobei jedoch der Alkohol 67a mit dem cyclischen Aminrest jeweils die höhere Affinität aufweist. 68a zeigt ein ähnliches Affinitätsprofil wie Biperiden 1a (M4>M1>M3>M5>M2), jedoch hat der Aminoalkohol 68a mit dem Hexamethyleniminrest seine höchste Affinität zu M1 (M1>M4>M3>M5>M2). 69a (M4>M3>M1>M5>M2) und 70a (M4>M1>M2,M3,M5), die in ihrem Aminrest ein weiteres Heteroatom besitzen, binden ebenfalls am stärksten an M4. 70a zeigt allerdings schon vernachlässigbare Affinitäten zu M2, M3 und M5. Das tricyclische Diastereomerengemisch 65a,b zeigt keinerlei bedeutende Affinitäten zu einem der 5 Subtypen des muscarinischen Rezeptors.

Die relative Aktivität der Testsubstanzen in Bezug auf Biperiden 1a ist Tabelle 89 zu entnehmen:

Tabelle 89: Relative Aktivität [%] von 66a-70a und 65a,b in Bezug auf Biperiden 1a (=100%)

	M1	M2	M3	M4	M5
1a	100	100	100		100
66a	28	< 10	28	40	85
67a	71	14	62	98	93
68a	155	166	145	125	123
69a	< 10	< 10	< 10	13	19
70a	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10
65a,b	<< 10	<< 10	<< 10	<< 10	

Demnach läßt sich für M1-M5 folgender Affinitätstrend erkennen: 68a > 1a > 67a; d.h. die Vergrößerung des cyclischen Aminrests durch Einführung einer weiteren Methylen-Einheit, ausgehend vom Pyrrolidin über Piperidin zum Hexamethylenimin, führt zu einer Aktivitätssteigerung. 66a, als Beispiel eines Derivates mit acyclischem Aminrest, zeigt bei allen Subtypen M1-M5 gegenüber den cyclischen Aminresten ohne weiterem Heteroatom jeweils die kleinste Aktivität. Das Ersetzen einer Methylen-Einheit im Piperidin durch ein zusätzliches Heteroatom führt in keinem Falle zu einer Aktivitätssteigerung. Das tricyclische Diastereomerengemisch 65a,b zeigt keinerlei bedeutende Affinitäten zu einem der 5 Subtypen des muscarinischen Rezeptors.

6. Experimenteller Teil

6.1 Allgemeine Arbeitstechniken und Analysemethoden

Die Reaktionen in nichtwässrigen Lösungsmitteln wurden unter Feuchtigkeitsausschluß in einer Stickstoffatmosphäre ausgeführt. Das Abfiltrieren des $MgCl_2$-Dioxan-Komplexniederschlags wurde mit Hilfe einer Umkehrfritte unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt. Die verwendeten Lösungsmittel wurden nach den üblichen Methoden getrocknet und über Molsieben aufbewahrt.

Für die analytischen und spektroskopischen Untersuchungen wurden folgende Geräte benutzt:

Schmelzpunkte:	Die Schmelzpunkte wurden mit dem Schmelzpunktbestimmungsapparat "Electrothermal IA 9200" bestimmt und sind unkorrigiert.
Siedepunkte:	Die Siedetemperaturen sind die an der Kugelrohrdestillationsapparatur der Firma Büchi (KR 3) abgelesenen Ofentemperaturen.
IR-Spektren:	Perkin Elmer 16 PC FT IR
^{1}H-NMR-Spektren:	Bruker AMX 400 (400,13 MHz)
^{13}C-NMR-Spektren:	Bruker AMX 400 (100,61 MHz)
Elementaranalysen:	Perkin Elmer Elemental Analyzer 240,
Gaschromatogramme:	Hewlett Packard 5890 Series II Plus

Alle Angaben zur chemischen Verschiebung richten sich nach der -Skala. Als interner Standard wurde Tetramethylsilan (TMS) (^{1}H-NMR) bzw. die verwendeten Lösungsmittel (^{13}C-NMR) benutzt. Zur Charakterisierung der Spinmultiplizitäten werden folgende Abkürzungen benutzt:

s = Singulett, d = Dublett, dd = Doppeldublett, t = Triplett, dt = Doppeltriplett, q = Quartett, quint = Quintett, m = Multiplett. Die Kopplungskonstanten sind in Hertz ohne Berücksichtigung des Vorzeichens angegeben.

Die Angaben der IR-spektroskopischen Daten erfolgt in Wellenzahlen ~ [cm^{-1}]. Die Intensitäten werden durch folgende Abkürzungen beschrieben: s = stark, m = mittel, w = wenig, sh = Schulter.

Die Selektivitäten wurden gaschromatographisch (FID von Hewlett Packard 5890 Series II Plus) bestimmt und auf eine Stelle hinter dem Komma auf- bzw. abgerundet. Die angegebenen Selektivitäten unterliegen somit einem Fehler von 0,05. Nachfolgend werden die verwendeten Methoden sowie die jeweiligen Retentionszeiten der einzelnen Verbindungen tabellarisch aufgeführt.

Methode 1: Säule: HP-1 (Cross-linked methyl silicone gum) 30 m 0,25 mm 0,25 m
Trägergas: Helium, 1,20 bar
Durchflußgeschwindigkeit: 0,9 ml / min
Injektortemperatur: 250°C
Detektortemperatur: 300°C
Ofentemperaturprogramm: 150°C - 5°C / min - 190°C (5 min) - 30°C / min - 300°C

Tabelle 90: Retentionszeiten nach Methode 1

Verb. Nr.	Retentionszeit [min]	Verb. Nr.	Retentionszeit [min]
16a	8,7	16b	9,1
31a	8,1	31b	8,3
37a	2,7	37b	2,8
37c	2,8[a)]	37d	7,3 u. 7,5[b)]
59a	6,5	59b	6,7
71a	5,8	71b	6,1
72a	7,4	72b	7,7
73a	12,4	73b	13,0
74a	9,2	74b	9,6
75a	11,4	75b	12,0

a) E / Z- Isomere 37c gaschromatographisch nicht unterscheidbar.
b) E / Z- Isomere 37d gaschromatographisch nicht eindeutig zugeordnet.

Methode 2: Säule: SE-54 (WCOT Fused silica Kapillar-Säule) 50 m 0,25 mm 0,25 m

Trägergas: Helium, 0,90 bar

Durchflußgeschwindigkeit: 0,8 ml / min

Injektortemperatur: 200°C

Detektortemperatur: 250°C

Ofentemperaturprogramm: 200°C - 2°C / min - 270°C

Tabelle 91: Retentionszeiten nach Methode 2

Verb. Nr.	Retentions-zeit [min]	Verb. Nr.	Retentions-zeit [min]	Verb. Nr.	Retentions-zeit [min]	Verb. Nr.	Retentions-zeit [min]
1a	25,3	1b	24,9	1c	26,0	1d	25,7
63	31,3	--					
65a	27,5 o. 27,6[a)]	65b	27,5 o. 27,6[a)]	--			
66a	19,1[b)]	66b	18,6[b)]	66c	19,2[b)]	66d	19,1[b)]
67a	22,8[b)]	67b	22,4[b)]	67c	23,5[b)]	67d	23,1[b)]
68a	29,9[b)]	68b	29,4[b)]	68c	30,6[b)]	68d	30,1[b)]
69a	26,2[b)]	69b	25,8[b)]	69c	27,1[b)]	69d	26,9[b)]
70a	28,4[b)]	70b	27,8[b)]	70c	29,2[b)]	70d	28,8[b)]

a) Diastereomerenpaare 65a,b gaschromatographisch nicht eindeutig zugeordnet.
b) Die Zuordnung entspricht der Diastereomerenreihenfolge im Chromatogramm von 1 und ist somit nicht eindeutig gesichert.

Methode 3: Säule: CW 20M-CB, 25 m 0,25 mm 0,25 m

Trägergas: Helium, 0,93 bar

Durchflußgeschwindigkeit: 1,0 ml / min

Injektortemperatur: 250°C

Detektortemperatur: 300°C

Ofentemperaturprogramm: 110°C (2 min)- 6°C / min - 150°C

Tabelle 92: Retentionszeiten nach Methode 3

Verb. Nr.	Retentionszeit [min]	Verb. Nr.	Retentionszeit [min]
30a	2,9	30b	3,4
58a	3,9	58b	5,1
76a	3,9	76b	4,7

6.2 Einsatzstoffe

Die für die Synthesen benötigten Einsatzstoffe wurden über den Handel bezogen oder nach den angegebenen Literaturvorschriften hergestellt.
In der nachfolgenden Tabelle sind die in dieser Arbeit nach Literaturvorschrift synthetisierten Einsatzstoffe aufgelistet.

Tabelle 93: Literaturbekannte Einsatzstoffe

Verb. Nr.	Verbindung	Literatur
35d	N-Methylenpiperidiniumchlorid	[36]
58a,b	Gemisch aus rel-[(1R,2S,4R)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]carbonitril 58a und rel-[(1R,2R,4R)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]carbonitril 58b	[153]
78	N-Methylanilintrifluoracetat (TAMA)	[148-150]
-	Cyclopentadien	[152]

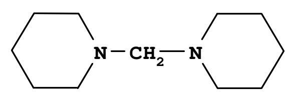
Außerdem wurde das bicyclische Keton rel-1-[(1R,2R,4R)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]ethanon 30b sowie das eingesetzte exo/endo-Aminoketongemisch aus rel-1-[(1R,2S,4R)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]-3-(1-piperidinyl)-1-propanon 16a und rel-1-[(1R,2R,4R)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]-3-(1-piperidinyl)-1-propanon 16b bei der Umsetzung mit Dimethylsulfat von der Firma Knoll GmbH aus Produktionsbeständen zur Verfügung gestellt.

6.3 Synthesen

Der Einfachheit halber wird auch im experimentellen Teil jeweils nur ein Enantiomer der racemischen Verbindungen 1a-d, 16a,b, 30a, 31a,b, 33a-d, 37a-d, 59a,b, 63, 65a,b, 66a-d-70a-d, 71a,b-75a,b sowie 76a,b aufgezeigt.

6.3.1 Ausgangsverbindungen: Aminal 84, Bicyclische Ketone 30a und 59a,b, Trimethylsilyl-enolether 37a-d

6.3.1.1 N, N´-Methylendipiperidin 84

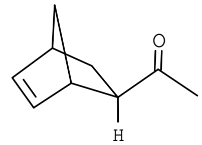


Zu 20,28 g (0,25 mol) eisgekühltem Formalin (37%) werden 42,59 g (0,50 mol) Piperidin zugetropft. Die Lösung wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Daraufhin gibt man 50 ml 50%-ige Kalilauge zu und trennt die Phasen im Scheidetrichter. Die obere Phase wird über Kaliumhydroxid-Plätzchen getrocknet und anschließend in einer kleinen (ca. 10 cm Länge) Vigreux-Kolonne bei 110°C / 20 mbar destilliert.

Ausbeute: 41,03 g (90%)
Siedepunkt: 110°C / 20 mbar (Lit.[141]: 123°C / 15 mm)
Die ^{1}H-NMR-Daten stimmen mit der Literatur[141] überein.

6.3.1.2 Bicyclische Ketone 30a und 59a,b

rel-1-[(1R,2S,4R)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]ethanon 30a



210,30 g (3,00 mol) Methylvinylketon 29 werden bei Raumtemperatur mit 198,30 g (3,00 mol) Cyclopentadien 21 versetzt. Die Reaktionslösung wird eine Stunde bei Raumtemperatur nachgerührt und darauf bei 58°C / 20 mbar von nicht umgesetztem Edukt befreit. Der Eindampfrückstand enthält als Hauptkomponenten 30a und rel-1-[(1R,2R,4R)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]ethanon 30b im Verhältnis von 1 : 4.

Isomerisierung von 30b zu 30a mit Natriummethanolat:

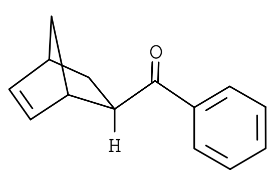
Der Eindampfrückstand wird mit 5g Natriummethanolat versetzt und eine Stunde im Vakuum (20 mbar) bei Rückflußtemperatur gehalten. Anschließend wird über eine lange Kolonne (ca. 120 cm), gefüllt mit Raschigringen (= 1cm), 30a bei 75°C / 20 mbar abdestilliert.

Ausbeute: 298,32 g (73%)

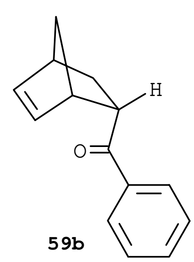
Siedepunkt: 75°C / 20 mbar

^{1}H-NMR: siehe Tabelle 86, S. 134.

Gemisch aus rel-(1R,2S,4R)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl(phenyl)methanon 59a und rel-(1R,2R,4R)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl(phenyl)methanon 59b



59a



59b

In einem 500 ml Dreihalskolben mit Tropftrichter legt man 59,59 g (0,50 mol) eines Gemisches aus rel-[(1R,2S,4R)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]carbonitril 58a und rel-[(1R,2R,4R)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]carbonitril 58b im Verhältnis von 1 zu 1,7 vor. Danach werden 333 ml (0,60 mol) einer 1,8 molaren Lösung von Phenylmagnesiumchlorid in THF langsam zugetropft. Die Reaktionslösung wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt und anschließend eine Stunde am Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen der Lösung wird diese auf 200 g Eis gegeben. Man stellt die Lösung mit halbkonzentrierter Salzsäure auf pH 2-3 ein und trennt anschließend die organische Phase ab. Die wässrige Phase wird dann weitere 2 mit je 100 ml Diisopropylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Filtrieren wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Destillation bei 105°-107°C / 0,003 mbar gereinigt.

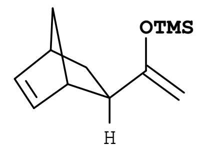
Ausbeute: 81,50 g (82%), Gemisch aus 59a und 59b im Verhältnis von 2 zu 1.
Siedebereich: 105°-107°C / 0,003 mbar
Die ^{1}H-NMR-Daten stimmen mit der Literatur[132] überein.

6.3.1.3 Trimethylsilylenolether 37a-d

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Herstellung der Enolether 37a,b:

54,48 g (0,40 mol) bicyclisches Keton (rel-1-[(1R,2S,4R)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]ethanon 30a zur Herstellung von 37a bzw. rel-1-[(1R,2R,4R)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]ethanon 30b zur Herstellung von 37b) werden bei -78°C innerhalb von 30 Minuten zu 200 ml (0,40 mol) einer Lithiumdiisopropylamid-Lösung (2 molar in THF/ Ethylbenzol/ n-Heptan) getropft. Das Gemisch wird eine weitere Stunde bei -78°C gerührt. Sodann werden 65,18 g (0,60 mol) Trimethylsilylchlorid zügig zugetropft. Das Kühlbad wird entfernt und die Suspension innerhalb von 1-2 Stunden auf Raumtemperatur aufgetaut. Der gebildete Niederschlag wird abgenutscht und mit wenig n-Hexan gewaschen. Das Filtrat wird mit 200 ml kalter gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt und die Phasen werden getrennt. Danach wird die wäßrige Phase 3 mit je 50 ml n-Hexan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Filtrieren wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Destillation gereinigt.

rel-({1-[(1R,2S,4R)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]vinyl}oxy)(trimethyl)silan 37a



Destillation: 95°C / 20 mbar

Ausbeute: 66,69 g (80%)

IR (Film): 2967 cm^{-1} (HC=CH), 1620 cm^{-1} (C=C, Enolether)

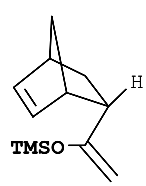
^{1}H-NMR: siehe Tabelle 7 und 8, S. 31

^{13}C-NMR: siehe Tabelle 9, S. 32

Elementaranalyse: $C_{12}H_{20}OSi$ (208,41 g/mol)

Ber.:	C: 69,15 %	H: 9,69 %	N: 0,00 %
Gef.:	C: 68,7 %	H: 9,6 %	N: -

rel-({1-[(1R,2R,4R)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]vinyl}oxy)(trimethyl)silan 37b



Destillation: 98°C / 20 mbar

Ausbeute: 64,21 g (77%)

IR (Film): 2965 cm^{-1} (HC=CH), 1624 cm^{-1} (C=C, Enolether)

^{1}H-NMR: siehe Tabelle 7 und 8, S. 31

^{13}C-NMR: siehe Tabelle 9, S. 32

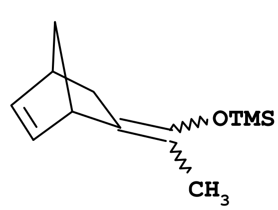
Elementaranalyse: $C_{12}H_{20}OSi$ (208,41 g/mol)

Ber.:	C: 69,15 %	H: 9,69 %	N: 0,00 %
Gef.:	C: 68,9 %	H: 9,8 %	N: -

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Herstellung der Enolether 37c,d:

Ein Gemisch aus bicyclischem Keton (rel-1-[(1R,2R,4R)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]ethanon 30b zur Herstellung von 37c bzw. Gemisch aus rel-(1R,2S,4R)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl(phenyl)methanon 59a und rel-(1R,2R,4R)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl(phenyl)methanon 59b im Verhältnis von 2 zu 1 zur Herstellung von 37d), Zinkchlorid und Triethylamin wird bei Raumtemperatur in 200 ml DMF vorgelegt. Man tropft Trimethylsilylchlorid zu und erhitzt das Gemisch auf 115°C. Die Reaktionsdauer ist je nach Produkt verschieden. Man läßt das Gemisch auf Raumtemperatur abkühlen und gibt 50 ml n-Hexan zu. Der Niederschlag wird abgenutscht und mit 50 ml n-Hexan gewaschen. Das Filtrat wird mit 200 ml kalter gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt und die Phasen werden getrennt. Danach wird die wäßrige Phase 3 mit je 50 ml n-Hexan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Filtrieren wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Destillation (37c) oder mittels Destillation und anschließender Säulenchromatographie (37d) gereinigt.

Gemisch aus rel-({(1E)-1-[(1R,4R)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yliden]ethyl}oxy)(trimethyl)silan und rel-({(1Z)-1-[(1R,4R)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yliden]ethyl}oxy)(trimethyl)silan 37c



Ansatz:

54,48 g (0,40 mol) rel-1-[(1R,2R,4R)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]ethanon 30b

65,18 g (0,60 mol) Trimethylsilylchlorid

0,10 g (0,73 mmol) Zinkchlorid

40,48 g (0,40 mol) Triethylamin

Reaktionsdauer: 6 Stunden bei 115°C

Destillation: 96°C / 20 mbar

Ausbeute: 42,53 g (51%), Gemisch aus den E / Z-Isomeren 37c

Anhand der Signalintensitäten (^{1}H-NMR) ist ersichtlich, daß eines der beiden E / Z-Isomeren in 1,5-fachem Überschuß (60 : 40) vorliegen muß, wobei nicht untersucht wurde, um welches Isomere es sich dabei handelt.

IR (Film): 2960 cm^{-1} (HC=CH), 1703 cm^{-1} (C=C, Enolether)

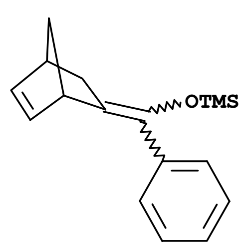
^{1}H-NMR: siehe Tabelle 14, S. 41

^{13}C-NMR: siehe Tabelle 15, S. 41

Elementaranalyse: $C_{12}H_{20}OSi$ (208,41 g/mol)

Ber.:	C: 69,15 %	H: 9,69 %	N: 0,00 %
Gef.:	C: 68,9 %	H: 9,5 %	N: -

Gemisch aus rel-{[(E)-(1R,4R)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yliden(phenyl)methyl]oxy}-(trimethyl)silan und rel-{[(Z)-(1R,4R)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yliden(phenyl)methyl]oxy}-(trimethyl)silan 37d



Ansatz:

79,31 g (0,40 mol)	Gemisch aus rel-(1R,2S,4R)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl(phenyl)methanon 59a und rel-(1R,2R,4R)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl(phenyl)methanon 59b im Verhältnis von 2 : 1.
130,37 g (1,20 mol)	Trimethylsilylchlorid
0,10 g (0,73 mmol)	Zinkchlorid
151,79 g (1,5 mol)	Triethylamin

Reaktionsdauer: 14 Tage bei 115°C

Destillation: 105°C / 0,001 mbar

Ausbeute: 95,53 g, Gemisch aus den E / Z-Isomeren 37d und Edukt 59a,b (59a/59b = 10 : 1); Verhältnis Produkt/Edukt ist 1,2 : 1 (lt. GC, Methode 1). Dies entspricht einer GC-Ausbeute von 48% bezogen auf eingesetztes bicyclisches Keton 59a,b.

Anhand der Signalintensitäten (^{1}H-NMR) ist ersichtlich, daß eines der beiden E / Z-Isomeren von 37d im Überschuß (55 : 45) vorliegen muß, wobei nicht untersucht wurde, um welches Isomere es sich dabei handelt.

Säulenchromatographie: Dabei werden 4 g Öl (Produkt/Edukt = 1,2 : 1) auf einer Säule (60 cm lang, 3 cm Durchmesser), gefüllt mit MN-Kieselgel 60 (0,5-0,2 mm) und Toluol als Laufmittel getrennt.

<u>1. Fraktion:</u> Produkt 37d, Ausbeute: 1,82 g (40% bezogen auf eingesetztes bicyclisches Keton 59a,b), farbloses Öl. Anhand der Signalintensitäten (^{1}H-NMR) ist ersichtlich, daß eines der beiden E / Z-Isomeren aus denen 37d besteht im Überschuß (55 : 45) vorliegen muß, wobei nicht untersucht wurde, um welches Isomere es sich dabei handelt.

<u>2. Fraktion:</u> Edukt 59a,b (59a/59b = 10 : 1), Ausbeute: 1,35 g (41% bezogen auf eingesetztes bicyclisches Keton 59a,b), farbloses Öl

IR (Film): 3052, 3047 [cm^{-1}](HC=CH), 1676 cm^{-1} (C=C, Enolether)

^{1}H-NMR: siehe Tabelle 45, S. 100

^{13}C-NMR: siehe Tabelle 46, S. 100

Elementaranalyse: $C_{17}H_{22}OSi$ (270,48 g/mol)

Ber.:	C: 75,48 %	H: 8,22 %	N: 0,00 %
Gef.:	C: 75,6 %	H: 8,1 %	N: -

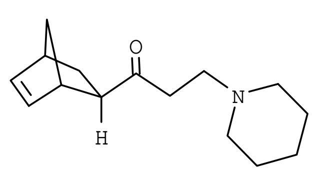
6.3.2 Synthese des Biperidens 1a, dessen Diastereomere 1b-d sowie der Zwischenprodukte 16a,b

6.3.2.1 Aminoketone 16a,b

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Herstellung der Aminoketone 16a,b:

20,84 g (0,10 mol) Trimethylsilylenolether (rel-({1-[(1R,2S,4R)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]vinyl}oxy)(trimethyl)silan 37a zur Herstellung von 16a bzw. rel-({1-[(1R,2R,4R)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]vinyl}oxy)(trimethyl)silan 37b zur Herstellung von 16b) werden in 50 ml DMF bei -25°C vorgelegt. Im Anschluß gibt man 20,05 g (0,15 mol) N-Methylen-piperidiniumchlorid 35d zu und entfernt das Kühlbad. Das Reaktionsgemisch wird 30 Minuten gerührt und anschließend zu 150 ml kaltem Wasser gegeben. Der pH-Wert wird mit ca. 20%-iger Salzsäure auf ca. 3 eingestellt und die Lösung 3 mit je 20 ml Diisopropylether extrahiert. Die Etherphasen werden verworfen. Die wässrige Phase wird danach mit halbkonzentrierter Natronlauge auf pH 10 eingestellt und 3 mit je 20 ml Diisopropylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen trocknet man über Natriumsulfat, filtriert und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Das verbleibende farblose Öl wird im rotierenden Kugelrohr destilliert.

rel-1-[(1R,2S,4R)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]-3-(1-piperidinyl)-1-propanon 16a:



Ausbeute: 21,96 g (94%)

Siedepunkt: 75°C / 0,001 mbar

IR (Film): 3080 cm^{-1} (=CH), 1703 cm^{-1} (C=O)

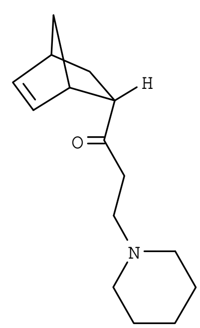
^{1}H-NMR: siehe Tabelle 11 und 12, S. 36

^{13}C-NMR: siehe Tabelle 13, S. 37

Elementaranalyse: $C_{15}H_{23}NO$ (233,39 g/mol)

Ber.:	C: 77,19 %	H: 9,95 %	N: 6,00 %
Gef.:	C: 77,3 %	H: 9,7 %	N: 5,9 %

rel-1-[(1R,2R,4R)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]-3-(1-piperidinyl)-1-propanon 16b:



Ausbeute: 21,01 g (90%)

Siedepunkt: 75°C / 0,001 mbar

IR (Film): 3080 cm^{-1} (=CH), 1703 cm^{-1} (C=O)

^{1}H-NMR: siehe Tabelle 11 und 12, S. 36

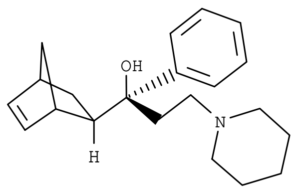
^{13}C-NMR: siehe Tabelle 13, S. 37

Elementaranalyse: $C_{15}H_{23}NO$ (233,39 g/mol)

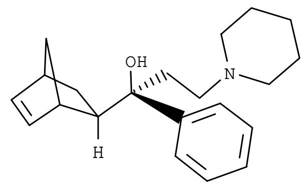
Ber.:	C: 77,19 %	H: 9,95 %	N: 6,00 %
Gef.:	C: 77,5 %	H: 9,6 %	N: 6,0 %

6.3.2.2 Aminoalkohole 1a,b

Gemisch von rel-(1R)-1-[(1R,2S,4R)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]-1-phenyl-3-(1-piperidinyl)-1-propanol 1a und rel-(1R)-1-[(1S,2R,4S)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]-1-phenyl-3-(1-piperidinyl)-1-propanol 1b:



1a



1b

Das Hauptinteresse der folgenden Synthesen stellt die Selektivität (1a/1b) dar. Diese wurde mittels GC nach Methode 2 (S. 144) aus dem Rohprodukt bestimmt.
Die Konstitutionsbeweise für 1a und 1b sind in Kapitel 3.5 zu finden.

a) Magnesiumorganyle

a_1) Darstellung von 1a und 1b durch Reaktion von 16a mit der Grignardverbindung PhMgCl bzw. PhMgBr

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Umsetzung des Aminoketons 16a mit der Grignard-verbindung:

2,33 g (0,01 mol) 16a werden tropfenweise bei 0°C zu PhMgCl in THF (1,8 M) *(Ansatz 1-4)* bzw. zu PhMgBr in Diethylether (0,08 M und 1,0 M) *(Ansatz 5 und 6)* gegeben. Nach beendeter Zugabe wird das Eisbad entfernt und das Reaktionsgemisch eine weitere Stunde ohne Kühlung gerührt. Das Reaktionsgemisch wird langsam zu 20 ml kalter gesättigter wäßriger Ammoniumchloridlösung gegeben und die Phasen werden getrennt. Die wäßrige Phase wird

3 mit je 15 ml Toluol extrahiert. Die organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und aus dem Filtrat wird mittels GC die Selektivität bestimmt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum auf ungefähr 20 ml eingeengt und der verbleibende Rest bei 0°C mit 1,5 ml isopropanolischer Salzsäure (6,5 molar) versetzt. Der entstandene Niederschlag wird erst mit 10 ml kaltem Wasser, dann 2 mit je 10 ml Diisopropylether gewaschen und anschließend in 20 ml Methanol aufgenommen. Der pH-Wert der Lösung wird durch Zugabe halbkonzentrierter Natronlauge auf ca. 10 eingestellt. Das Gemisch wird am Rotationsverdampfer bis fast zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird dann in 20 ml Toluol aufgenommen und anschließend werden 10 ml Wasser zugefügt. Man trennt beide Phasen voneinander ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, filtriert und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum.

Tabelle 94: Reaktionsdaten zu obiger Arbeitsvorschrift

Ansatz Nr.	Grignardreagenz	Menge an Grignard-verbindung	Ausbeute (1a+1b)	Selektivität [1a/1b]
1*	PhMgCl 1,8 M in THF	5,5 ml (0,01 mol)	0,76 g (24%)	2,3
2*	PhMgCl 1,8 M in THF	11,0 ml (0,02 mol)	1,26 g (41%)	2,3
3*	PhMgCl 1,8 M in THF	27,5 ml (0,05 mol)	1,40 g (45%)	2,4
4*	PhMgCl 1,8 M in THF	55,0 ml (0,10 mol)	1,43 g (46%)	2,4
5*	PhMgBr 0,08 M in Diethylether**	250,0 ml (0,02 mol)	1,15 g (37%)	2,2
6*	PhMgBr 1,0 M in Diethylether	20,0 ml (0,02 mol)	1,18 g (38%)	1,8

* Jeder dieser Ansätze wurde mindestens zweimal durchgeführt, mit jeweils gleichen Ergebnissen hinsichtlich der Produktverhältnisse.
** PhMgBr wurde mit Diethylether von 1,0 M auf 0,08 M verdünnt.

a_2) Darstellung von 1a und 1b durch Reaktion von 16a mit der Grignardverbindung PhMgCl bzw. PhMgBr in Gegenwart des Komplexbildners N,N,N´,N´-Tetramethylen-diamin (TMEDA)

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Umsetzung des Aminoketons 16a mit der Grignardverbindung in Gegenwart von TMEDA:

TMEDA wird tropfenweise bei 0°C zu 11,0 ml (0,02 mol) PhMgCl in THF (1,8 M) *(Ansatz 1-3)* bzw. zu 250 ml (0,02 mol) PhMgBr in Diethylether (0,08 M) *(Ansatz 4)* bzw. 20 ml (0,02 mol) PhMgBr in Diethylether (1,0 M) *(Ansatz 5)* gegeben. Nach kurzer Zeit bildet sich ein weißer Niederschlag, der nach Zugabe von 2,33 g (0,01 mol) 16a wieder in Lösung geht. Nach beendeter Zugabe wird das Eisbad entfernt und das Reaktionsgemisch eine weitere Stunde ohne Kühlung gerührt. Die Aufarbeitung erfolgt entsprechend wie in der allgemeinen Arbeitsvorschrift unter a_1) (S. 155) beschrieben.

Tabelle 95: Reaktionsdaten zu obiger Arbeitsvorschrift

Ansatz Nr.	Grignardreagenz	Menge an TMEDA	Ausbeute (1a+1b)	Selektivität [1a/1b]
1*	PhMgCl 1,8 M in THF	2,32 g (0,02 mol)	1,06 g (34%)	1,9
2*	PhMgCl 1,8 M in THF	4,65 g (0,04 mol)	1,09 g (35%)	1,9
3*	PhMgCl 1,8 M in THF	18,59 g (0,16 mol)	1,10 g (36%)	1,9
4*	PhMgBr 0,08 M in Diethylether**	4,65 g (0,04 mol)	1,16 g (38%)	2,0
5*	PhMgBr 1,0 M in Diethylether	4,65 g (0,04 mol)	1,10 g (36%)	2,0

* Jeder dieser Ansätze wurde mindestens zweimal durchgeführt, mit jeweils gleichen Ergebnissen hinsichtlich der Produktverhältnisse.
** PhMgBr wurde mit Diethylether von 1,0 M auf 0,08 M verdünnt.

a_3) Darstellung von 1a und 1b durch Reaktion von 16a mit der Grignardverbindung PhMgCl in Gegenwart von voluminösen Hilfsreagenzien

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Umsetzung des Aminoketons 16a mit der Grignardverbindung in Gegenwart des voluminösen Hilfsreagenzes:

Eine Lösung von 0,01 mol des voluminösen Hilfsreagenzes in 15 ml THF wird tropfenweise bei 0°C zu 16,7 ml (0,03 mol) PhMgCl in THF (1,8 M) gegeben. Nach halbstündigem Rühren bei 0°C werden 2,33 g (0,01 mol) 16a bei 0°C dem Reaktionsgemisch zugefügt. Nach beendeter Zugabe wird das Eisbad entfernt und das Reaktionsgemisch über Nacht ohne Kühlung gerührt. Dabei entsteht aus der klaren Lösung eine gelbe Suspension. Die Aufarbeitung erfolgt entsprechend wie in der allgemeinen Arbeitsvorschrift unter a_1) (S. 155) beschrieben.

Tabelle 96: Reaktionsdaten zu obiger Arbeitsvorschrift

Ansatz Nr.	Menge an Hilfsreagenz	Ausbeute (1a+1b)	Selektivität [1a/1b]
1*	2,86 g 1,1´-Bi(2-naphthol)	1,28 g (42%)	2,8
2*	2,86 g R(+)-1,1´-Bi(2-naphthol)	1,87 g (60%)	3,1
3*	2,86 g S(-)-1,1´-Bi(2-naphthol)	1,93 g (62%)	3,2
4*	4,66 g s-Taddol	0,95 g (31%)	2,6

* Jeder dieser Ansätze wurde mindestens zweimal durchgeführt, mit jeweils gleichen Ergebnissen hinsichtlich der Produktverhältnisse.

a_4) Darstellung von 1a und 1b durch Reaktion von 16a mit der Grignardverbindung PhMgCl bzw. PhMgBr in Gegenwart von Dioxan

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Umsetzung des Aminoketons 16a mit der Grignardverbindung in Gegenwart von Dioxan:

Dioxan wird tropfenweise bei 0°C zu PhMgCl in THF (1,8 M) *(Ansatz 1-6)* bzw. zu PhMgBr in Diethylether (0,08 M und 0,1 M) *(Ansatz 7 und 8)* gegeben, wobei sich ein weißer Niederschlag bildet. Nach halbstündigem Rühren bei 0°C werden daraufhin 2,33 g (0,01 mol) 16a bei 0°C der Suspension zugefügt. Nach beendeter Zugabe wird das Eisbad entfernt und das Reaktionsgemisch eine weitere Stunde ohne Kühlung gerührt. Die Aufarbeitung erfolgt entsprechend wie in der allgemeinen Arbeitsvorschrift unter a_1) (S. 155) beschrieben.

Tabelle 97: Reaktionsdaten zu obiger Arbeitsvorschrift

Ansatz Nr.	Grignardreagenz	Menge an Grignard-verbindung	Menge an Dioxan	Ausbeute (1a+1b)	Selektivität [1a/1b]
1*	PhMgCl 1,8 M in THF	11,0 ml (0,02 mol)	0,88 g (0,01 mol)	1,50 g (48%)	2,9
2*	PhMgCl 1,8 M in THF	11,0 ml (0,02 mol)	1,76 g (0,02 mol)	1,71 g (55%)	3,2
3*	PhMgCl 1,8 M in THF	11,0 ml (0,02 mol)	4,41 g (0,05 mol)	1,88 g (60%)	3,2
4*	PhMgCl 1,8 M in THF	11,0 ml (0,02 mol)	4,41 g (0,05 mol)**	1,61 g (52%)	2,8
5*	PhMgCl 1,8 M in THF	11,0 ml (0,02 mol)	16,62 g (0,20 mol)	1,85 g (60%)	3,2
6*	PhMgCl 1,8 M in THF	27,5 ml (0,05 mol)	11,03 g (0,125 mol)	2,38 g (76%)	3,3
7*	PhMgBr 0,08 M in Diethylether***	250,0 ml (0,02 mol)	4,41 g (0,05 mol)	1,28 g (42%)	2,6
8*	PhMgBr 1,0 M in Diethylether	20,0 ml (0,02 mol)	4,41 g (0,05 mol)	1,22 g (40%)	2,5

* Jeder dieser Ansätze wurde mindestens zweimal durchgeführt, mit jeweils gleichen Ergebnissen hinsichtlich der Produktverhältnisse.
** Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert und 16a zur klaren Lösung gegeben.
*** PhMgBr wurde mit Diethylether von 1,0 M auf 0,08 M verdünnt.

a_5) Darstellung von 1a und 1b durch Reaktion von 16a mit der Grignardverbindung PhMgCl bzw. PhMgBr in Gegenwart von Dioxan und N,N,N´,N´-Tetramethylen-diamin (TMEDA)

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Umsetzung des Aminoketons 16a mit der Grignardverbindung in Gegenwart von Dioxan und TMEDA:

1,76 g (0,02 mol) Dioxan werden tropfenweise bei 0°C zu 11 ml (0,02 mol) PhMgCl in THF (1,8 M) *(Ansatz 1-3)* bzw. zu 250 ml (0,02 mol) PhMgBr in Diethylether (0,08 M) *(Ansatz 4)* bzw. zu 20 ml PhMgBr in Diethylether (1,0 M) *(Ansatz 5)* gegeben, wobei sich ein weißer Niederschlag bildet. Nach halbstündigem Rühren bei 0°C wird TMEDA bei 0°C zugegeben. Das Gemisch wird weitere 30 Minuten bei 0°C gerührt und 2,33 g (0,01 mol) 16a werden dann der Suspension bei 0°C zugefügt. Nach beendeter Zugabe wird das Eisbad entfernt und das Reaktionsgemisch eine weitere Stunde ohne Kühlung gerührt. Die Aufarbeitung erfolgt entsprechend wie in der allgemeinen Arbeitsvorschrift unter a_1) (S. 155) beschrieben.

Tabelle 98: Reaktionsdaten zu obiger Arbeitsvorschrift

Ansatz Nr.	Grignardreagenz	Menge an TMEDA	Ausbeute (1a+1b)	Selektivität [1a/1b]
1*	PhMgCl 1,8 M in THF	2,32 g (0,02 mol)	1,21 g (39%)	1,9
2*	PhMgCl 1,8 M in THF	4,65 g (0,04 mol)	1,41 g (45%)	1,9
3*	PhMgCl 1,8 M in THF	18,59 g (0,16 mol)	1,31 g (42%)	1,9
4*	PhMgBr 0,08 M in Diethylether**	4,65 g (0,04 mol)	1,44 g (46%)	2,0
5*	PhMgBr 1,0 M in Diethylether	4,65 g (0,04 mol)	1,43 g (46%)	2,0

* Jeder dieser Ansätze wurde mindestens zweimal durchgeführt, mit jeweils gleichen Ergebnissen hinsichtlich der Produktverhältnisse.
** PhMgBr wurde mit Diethylether von 1,0 M auf 0,08 M verdünnt.

a_6) Darstellung von 1a und 1b durch Reaktion von 16a mit der Grignardverbindung PhMgCl in Gegenwart von Dioxan und einer Hydroxyverbindung bzw. eines Diols

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Umsetzung des Aminoketons 16a mit der Grignard-verbindung in Gegenwart von Dioxan und einer Hydroxyverbindung bzw. eines Diols:

4,41 g (0,05 mol) Dioxan werden tropfenweise bei 0°C zu 27,5 ml (0,05 mol) PhMgCl in THF (1,8 M) gegeben, wobei sich ein weißer Niederschlag bildet. Nach halbstündigem Rühren bei 0°C werden 0,025 mol der Hydroxyverbindung *(Ansatz 1-23)* bzw. 0,0125 mol des Diols *(Ansatz 24-26)* zugegeben. Das Gemisch wird weitere 30 Minuten bei 0°C gerührt und 2,33 g (0,01 mol) 16a werden dann der Suspension bei 0°C zugefügt. Nach beendeter Zugabe wird das Eisbad entfernt und das Reaktionsgemisch eine weitere Stunde ohne Kühlung gerührt. Die Aufarbeitung erfolgt entsprechend wie in der allgemeinen Arbeitsvorschrift unter a_1) (S. 155) beschrieben.

Tabelle 99: Reaktionsdaten zu obiger Arbeitsvorschrift

Ansatz Nr.	Hydroxyverbindung (0,025 mol)	Ausbeute (1a+1b)	Selektivität [1a/1b]
1*	0,80 g Methanol	1,51 g (48%)	2,8
2*	1,15 g Ethanol	2,35 g (75%)	3,8
3*	1,85 g n-Butanol	2,39 g (77%)	3,7
4*	2,50 g Cyclohexanol	2,08 g (67%)	3,5
5*	3,21 g 2-Cyclohexylethanol	2,34 g (75%)	4,0
6*	2,35 g Phenol	2,17 g (70%)	2,9
7*	2,70 g Benzylalkohol	2,53 g (81%)	3,7
8*	3,03 g 2-Phenylethanol	2,48 g (80%)	4,0
9*	3,41 g 3-Phenyl-1-propanol	2,34 g (75%)	4,0
10*	2,45 g Furfurylalkohol	2,56 g (82%)	3,9
11*	2,45 g Furfurylalkohol**	2,18 g (70%)	3,6
12*	2,55 g Tetrahydrofurfurylalkohol	2,21 g (71%)	2,6
13*	3,60 g 1-Naphthol	1,87 g (60%)	2,7
14*	3,60 g 2-Naphthol	2,15 g (69%)	2,9
15*	3,81 g 1-Adamantanol	0,75 g (24%)	2,9
16*	3,81 g 2-Adamantanol	0,88 g (28%)	3,0
17*	3,63 g 8-Hydroxychinolin	2,46 g (79%)	3,7
18*	3,45 g 3,4-Methylendioxyphenol	2,55 g (82%)	2,7
19*	3,80 g 3,4-(Methylendioxy)benzylalkohol	2,59 g (83%)	4,0
20*	2,23 g 2-(Dimethylamino)ethanol	1,83 g (59%)	2,8
21*	2,85 g Thiophen-2-methanol	2,58 g (83%)	3,9
22*	3,20 g 2-(2-Thienyl)ethanol	2,67 g (86%)	4,0
23*	4,61 g Benzhydrol	2,30 g (77%)	3,6

* Jeder dieser Ansätze wurde mindestens zweimal durchgeführt, mit jeweils gleichen Ergebnissen hinsichtlich der Produktverhältnisse.

** Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert, die Hydroxyverbindung und 16a wurden anschließend zur klaren Lösung gegeben.

Tabelle 99: Fortsetzung

	Diol (0,0125 mol)	Ausbeute (1a+1b)	Selektivität [1a/1b]
24*	3,58 g rac. Binaphtol	1,56 g (50%)	4,1
25*	0,78 g Ethylenglycol	1,61 g (52%)	3,2
26*	5,83 g s-Taddol	1,59 g (51%)	2,9

* Jeder dieser Ansätze wurde mindestens zweimal durchgeführt, mit jeweils gleichen Ergebnissen hinsichtlich der Produktverhältnisse.

b) Cerorganyle

b$_1$) Darstellung von 1a und 1b durch Reaktion von 16a mit einem Cerorganyl (hergestellt aus Cer(III)-chlorid-Heptahydrat und PhLi)

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Umsetzung des Aminoketons 16a mit Cer(III)-chlorid-Heptahydrat und PhLi:

5,59 g (0,015 mol) Cer(III)-chlorid-Heptahydrat werden zwei Stunden bei 110°C / 0,001 mbar in einem 100-ml- Rundkolben getrocknet. Wenn der Kolben noch heiß ist, wird Stickstoff eingeleitet. Daraufhin wird der Kolben im Eisbad gekühlt und es werden 40 ml THF zugegeben. Der Kolben wird eine Stunde bei Raumtemperatur ins Ultraschallbad gestellt. Der weiße Brei wird auf -78°C gekühlt und PhLi (1,8 molare Lösung in Cyclohexan/Diethylether 70/30) langsam mit einer Spritze bei -78°C zugegeben. Nach einer Stunde Rühren bei -78°C werden 2,33 g (0,01 mol) 16a in 8 ml THF bei -78°C zugetropft. Es wird eine weitere Stunde bei -78°C gerührt. Die Aufarbeitung erfolgt entsprechend wie in der allgemeinen Arbeitsvorschrift unter a$_1$) (S. 155) beschrieben.

Tabelle 100: Reaktionsdaten zu obiger Arbeitsvorschrift

Ansatz Nr.	Menge anPhLi (1,8 M in Cyclohexan/Diethylether)	Ausbeute (1a+1b)	Selektivität [1a/1b]
1*	8,3 ml (0,015 mol)	2,77 g (89%)	3,9
2*	16,7 ml (0,030 mol)	2,79 g (90%)	3,1
3*	25 ml (0,045 mol)	2,73 g (88%)	2,7

* Jeder dieser Ansätze wurde mindestens zweimal durchgeführt, mit jeweils gleichen Ergebnissen hinsichtlich der Produktverhältnisse.

b_2) Darstellung von 1a und 1b durch Reaktion von 16a mit einem Cerorganyl (hergestellt aus Cer(III)-chlorid-Heptahydrat und PhLi) und einer Hydroxyverbindung bzw. eines Diols

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Umsetzung des Aminoketons 16a mit Cer(III)-chlorid-Heptahydrat, PhLi und einer Hydroxyverbindung bzw. eines Diols:

5,59 g (0,015 mol) Cer(III)-chlorid-Heptahydrat werden zwei Stunden bei 110°C / 0,001 mbar in einem 100 ml Rundkolben getrocknet. Wenn der Kolben noch heiß ist, wird Stickstoff eingeleitet. Daraufhin wird der Kolben im Eisbad gekühlt und es werden 40 ml THF zugegeben. Der Kolben wird eine Stunde bei Raumtemperatur ins Ultraschallbad gestellt. Der weiße Brei wird auf -78°C gekühlt und 25 ml (0,045 mol) PhLi (1,8 molare Lösung in Cyclohexan/Diethylether 70/30) werden langsam mit einer Spritze bei -78°C zugegeben. Nach einer Stunde Rühren bei -78°C wird das Diol *(Ansatz 1-3)* bzw. die Hydroxyverbindung *(Ansatz 4 und 5)* in 20 ml THF bei -78°C zugetropft. Nach weiteren 30 Minuten Rührzeit bei -78°C werden 2,33 g (0,01 mol) 16a in 8 ml THF bei -78°C zugetropft. Es wird eine Stunde bei -78°C gerührt. Die Aufarbeitung erfolgt entsprechend wie in der allgemeinen Arbeitsvorschrift unter a_1) (S. 155) beschrieben.

Tabelle 101: Reaktionsdaten zu obiger Arbeitsvorschrift

Ansatz Nr.	Menge an Diol	Ausbeute (1a+1b)	Selektivität [1a/1b]
1*	4,29 g (0,015 mol) 1,1´-Bi(2-naphthol)	2,64 g (85%)	3,1
2*	4,29 g (0,015 mol) R(+)-1,1´-Bi(2-naphthol)	2,57 g (83%)	3,2
3*	4,29 g (0,015 mol) S(-)-1,1´-Bi(2-naphthol)	2,56 g (83%)	3,2
Ansatz Nr.	Menge an Hydroxyverbindung	Ausbeute (1a+1b)	Selektivität [1a/1b]
4*	1,82 g (0,015 mol) 2-Phenylethanol	2,54 g (82%)	2,9
5*	3,64 g (0,03 mol) 2-Phenylethanol	2,77 g (89%)	3,1

* Jeder dieser Ansätze wurde mindestens zweimal durchgeführt, mit jeweils gleichen Ergebnissen hinsichtlich der Produktverhältnisse.

c) Titan- und Zirkoniumiumorganyle des Typs $(RO)_3MPh$

Chlortitantriisopropoxid ist am Markt erhältlich; für die Herstellung von Chlorzirkoniumtributoxid siehe unten.

Vorratslösung von Chlorzirkoniumtributoxid[86]:

Käufliches Zirkonium(IV)-butoxid in n-Butanol (80%-ig) (180 g (0,375 mol)) wird durch Abdestillieren von n-Butanol im Vakuum angereichert, und durch Destillation im Kugelrohr bei 200-250°C / 0,001 mbar wird Zirkonium(IV)-butoxid als zähflüssiges Öl erhalten. Dieses zähflüssige Öl (144 g (0,375 mol)) Zirkonium(IV)-butoxid) wird nach dem Erkalten in 600 ml Diethylether aufgenommen und anschließend werden bei 0°C langsam 29,25 g (0,125 mol) Zirkoniumtetrachlorid zugegeben. Man erhält nach 12-stündigem Rühren eine schwach blaßbraune Lösung, die auf 250 ml, mittels Abdestillieren des Lösungsmittels im schwachen Vakuum bei Raumtemperatur, eingeengt wird. Man erhält auf diesem Wege eine 2 molare Lösung, die bei Raumtemperatur gelagert werden kann.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Umsetzung des Aminoketons 16a mit PhLi und Chlorzirkoniumtributoxid bzw. Chlortitantriisopropoxid:

7,82 g (0,03 mol) Chlortitantriisopropoxid in 20 ml des gewählten Lösungsmittels *(Ansatz 1 und 2)* bzw. 15 ml (0,03 mol) Chlorzirkoniumtributoxid (2 molare Lösung in Diethylether) *(Ansatz 3 und 4)* werden tropfenweise bei -10°C zu 16,7 ml (0,03 mol) PhLi (1,8 molare Lösung in Cyclohexan/Diethylether 70/30) gegeben. Es wird eine Stunde bei 0°C gerührt und anschließend werden 2,33 g (0,01 mol) 16a in 10 ml des gewählten Lösungsmittels dem Reaktionsgemisch zugefügt. Nach beendeter Zugabe wird das Eisbad entfernt und das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Aufarbeitung erfolgt entsprechend wie in der allgemeinen Arbeitsvorschrift unter a_1) (S. 155) beschrieben.

Tabelle 102: Reaktionsdaten zu obiger Arbeitsvorschrift

Ansatz Nr.	Titan- bzw. Zirkoniumverbindung	gewähltes Lösungsmittel	Ausbeute (1a+1b)	Selektivität [1a/1b]
1*	Chlortitantriisopropoxid	Diethylether	0,56 g (18%)	1,9
2*	Chlortitantriisopropoxid	THF**	1,30 g (42%)	1,4
3*	Chlorzirkoniumtributoxid	Diethylether	2,27 g (73%)	2,7
4*	Chlorzirkoniumtributoxid	THF**	1,09 g (35%)	2,7

* Jeder dieser Ansätze wurde mindestens zweimal durchgeführt, mit jeweils gleichen Ergebnissen hinsichtlich der Produktverhältnisse.
** Zu PhLi in Cyclohexan/Diethylether werden noch zusätzlich 20 ml THF zugegeben.

d) Lithiumorganyle

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Umsetzung des Aminoketons 16a mit PhLi:

2,33 g (0,01 mol) 16a in 10 ml des gewählten Lösungsmittels werden tropfenweise bei 0°C zu 8,4 ml (0,015 mol) PhLi (1,8 molare Lösung in Cyclohexan/Diethylether 70/30) gegeben. Nach beendeter Zugabe wird das Eisbad entfernt und das Reaktionsgemisch eine weitere Stunde ohne Kühlung gerührt. Die Aufarbeitung erfolgt entsprechend wie in der allgemeinen Arbeitsvorschrift unter a_1) (S. 155) beschrieben.

Tabelle 103: Reaktionsdaten zu obiger Arbeitsvorschrift

Ansatz Nr.	gewähltes Lösungsmittel	Ausbeute (1a+1b)	Selektivität [1a/1b]
1*	Diethylether	2,57 g (83%)	1,4
2*	THF**	2,64 g (85%)	2,3
3*	THF***	2,43 g (78%)	2,2

* Jeder dieser Ansätze wurde mindestens zweimal durchgeführt, mit jeweils gleichen Ergebnissen hinsichtlich der Produktverhältnisse
** Zu PhLi in Cyclohexan/Diethylether werden noch zusätzlich 10 ml THF zugegeben.
*** PhLi in Cyclohexan/Diethylether wird unter Vakuum bis fast zur Trockene eingeengt, dann werden 10 ml THF zugegeben.

e) Cadmiumorganyle

Arbeitsvorschrift für die Umsetzung des Aminoketons 16a mit Diphenylcadmium (insitu aus PhMgCl und Cadmiumdibromid):

4,08 g (0,015 mol) Cadmiumdibromid (zur Gewinnung von wasserfreiem Cadmiumdibromid wird das handelsübliche Tetrahydrat 40 Stunden auf 200°C erhitzt) werden zu 16,7 ml (0,03 mol) PhMgCl (1,8 molare Lösung in THF) gegeben. Nach halbstündigem Rühren werden 2,33 g (0,01 mol) 16a dem Reaktionsgemisch zugefügt. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch weitere 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Aufarbeitung erfolgt entsprechend wie in der allgemeinen Arbeitsvorschrift unter a_1) (S. 155) beschrieben.

Ausbeute (1a+1b): 0,90 g (29%)
Selektivität [1a/1b]: 2,2

f) Kupferorganyle

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Umsetzung des Aminoketons 16a mit PhLi und Kupfersalz:

22,2 ml (0,04 mol) PhLi (1,8 molare Lösung in Cyclohexan/Diethylether 70/30) werden bei -20°C zu Kupfersalz im gewähltem Lösungsmittel gegeben. Nach 30 Minuten Rührzeit werden 2,33g (0,01 mol) 16a in 10 ml des gewählten Lösungsmittels zugefügt. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch weitere 12 Stunden ohne Kühlung gerührt. Die Aufarbeitung erfolgt entsprechend wie in der allgemeinen Arbeitsvorschrift unter a_1) (S. 155) beschrieben.

Tabelle 104: Reaktionsdaten zu obiger Arbeitsvorschrift

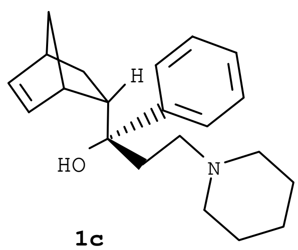
Ansatz Nr.	Kupfersalz	Mol-Verhältnis PhLi zu Kupfersalz	Lösungs-mittel	Ausbeute (1a+1b)	Selektivität [1a/1b]
1*	3,81 g (0,02 mol) CuJ	2 : 1**	THF*****	keine Umsetzung	-
2*	3,81 g (0,02 mol) CuJ	2 : 1**	Diethylether	0,47 g (15%)	1,2
3*	3,58 g (0,04 mol) CuCN	1 : 1***	THF*****	keine Umsetzung	-
4*	3,58 g (0,04 mol) CuCN	1 : 1***	Diethylether	0,31 g (10%)	1,6
5*	1,79 g (0,02 mol) CuCN	2 : 1****	THF*****	0,88 g (28%)	3,5
6*	1,79 g (0,02 mol) CuCN	2 : 1****	Diethylether	1,80 g (58%)	1,6

* Ansatz wurde mindestens zweimal durchgeführt, mit jeweils gleichen Ergebnissen hinsichtlich der Produktverhältnisse.
** Kupferorganyl vom Typ $Li[CuPh_2]$
*** Lower-order-Cyanocuprat vom Typ Li[CuPh(CN)]
**** Higher-order-Cyanocuprat vom Typ $Li_2[CuPh_2(CN)]$
***** Zu PhLi in Cyclohexan/Diethylether werden noch zusätzlich 20 ml THF zugegeben.

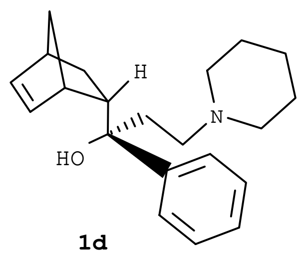
6.3.2.3 Aminoalkohole 1c,d

Die Konstitutionsbeweise für 1c und 1d sind in Kapitel 3.5 zu finden

Gemisch von rel-(1R)-1-[(1S,2S,4S)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]-1-phenyl-3-(1-piperidinyl)-1-propanol 1c und rel-(1R)-1-[(1R,2R,4R)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]-1-phenyl-3-(1-piperidinyl)-1-propanol 1d:



1c



1d

Arbeitsvorschrift für die Umsetzung des Aminoketons 16b mit $PhCeCl_2$ (insitu aus Cer(III)-chlorid-Heptahydrat und PhLi):

5,59 g (0,015 mol) Cer(III)-chlorid-Heptahydrat werden zwei Stunden bei 110°C / 0,001 mbar in einem 100 ml Rundkolben getrocknet. Wenn der Kolben noch heiß ist, wird Stickstoff eingeleitet. Daraufhin wird der Kolben im Eisbad gekühlt und es werden 40 ml THF zugegeben. Der Kolben wird eine Stunde bei Raumtemperatur ins Ultraschallbad gestellt. Der weiße Brei wird auf -78°C gekühlt und 8,3 ml (0,015 mol) PhLi (1,8 molare Lösung in Cyclohexan/Diethylether 70/30) werden langsam mit einer Spritze zugegeben. Nach einer Stunde Rühren bei -78°C werden 2,33 g (0,01 mol) 16b in 8 ml THF zugetropft. Es wird eine weitere Stunde bei -78°C gerührt. Die Aufarbeitung erfolgt entsprechend wie in der allgemeinen Arbeitsvorschrift unter a_1) (S. 155) beschrieben.

Ausbeute (1c+1d): 2,64 g (85%), farblose Kristalle
Selektivität [1c/1d]: 4,3

6.3.2.4 Isolierung von 1a bzw. 1c

Bei den Synthesen in den Kapiteln 6.3.2.2-6.3.2.3 werden als Endprodukte jeweils nur Gemische aus 1a und 1b bzw. 1c und 1d erhalten. In diesem Kapitel soll am Beispiel eines erhaltenen Gemisches aus 1a und 1b bzw. 1c und 1d die Isolierung von 1a bzw. 1c beschrieben werden.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Isolierung der Aminoalkohole 1a bzw. 1c:

Es wird das erhaltene Aminoalkoholgemisch (1a+1b bzw. 1c+1d aus Kap. 6.3.2.2-6.3.2.3) in 21 ml Isopropanol unter Rückfluß gelöst und anschließend werden 5 ml Wasser zugefügt. Die Lösung wird auf 60°C abgekühlt und anschließend werden 2 ml (0,01 mol) Salzsäure (5 molar) zugeben. Nach der Säurezugabe wird eine Stunde bei 60°C gerührt, wobei ein weißer Niederschlag entsteht. Danach wird eine halbe Stunde am Rückfluß gekocht und man läßt den Ansatz ohne Kühlung auf Raumtemperatur abgekühlen. Das Hydrochlorid wird abfiltriert und mit 10 ml Diisopropylether gewaschen und im Vakuum bei 70°C getrocknet.
Das erhaltene Hydrochlorid wird darauf in einem Gemisch aus 2 ml Wasser und 10 ml Diisopropylether unter Rühren mit 2 ml (0,01 mol) Natronlauge (5 molar) versetzt. Der Ansatz wird 15 Minuten am Rückfluß gekocht. Die Wasserphase wird verworfen und 3 ml Lösungsmittel werden unter Normaldruck abdestilliert. Man läßt die verbleibende Lösung ohne Kühlung auf Raumtemperatur abgekühlen, wobei sich ein weißer Niederschlag bildet. Man rührt die Suspension noch eine weitere Stunde im Eisbad und filtriert anschließend den Niederschlag ab. Der Niederschlag wird bei 40°C im Vakuum getrocknet.

Tabelle 105: Reaktionsdaten zu obiger Arbeitsvorschrift, Schmelzpunkte und IR-Daten

Ansatz Nr.	Eingesetztes Aminoalkoholgemisch	Ausbeute bezogen auf 0,01 mol 16a	Schmelz-punkt	IR (Kbr) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]
1*	2,48 g (1a+1b) ([1a/1b] wie 4,0/1)**	1,36 g (44%) 1a, farblose Kristalle	112°C	3100 (OH) 3055 (HC=CH)

* Jeder dieser Ansätze wurde mindestens zweimal durchgeführt, mit jeweils gleichen Ergebnissen hinsichtlich der Produktverhältnisse.
** Aminoalkoholgemisch aus 6.3.2.2 a_6) Ansatz 8

Tabelle 105: Fortsetzung

Ansatz Nr.	Eingesetztes Aminoalkoholgemisch	Ausbeute bezogen auf 0,01 mol 16b	Schmelz-punkt	IR (Kbr) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]
2*	2,64 g (1c+1d) ([1c/1d] wie 4,3/1)***	1,52 g (49%) 1c, farblose Kristalle	109°C	3136 (OH) 3053 (HC=CH)

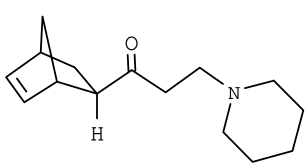
* Jeder dieser Ansätze wurde mindestens zweimal durchgeführt, mit jeweils gleichen Ergebnissen hinsichtlich der Produktverhältnisse.
*** Aminoalkoholgemisch aus 6.3.2.3

6.3.3 Vom bicyclischen Keton rel-1-[(1R,2S,4R)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]ethanon 30a zu

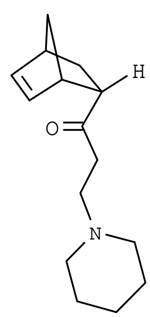
Biperiden 1a: Halbmolare Ansatzgröße

6.3.3.1 Klassische Synthese

Gemisch von rel-1-[(1R,2S,4R)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]-3-(1-piperidinyl)-1-propanon 16a und rel-1-[(1R,2R,4R)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]-3-(1-piperidinyl)-1-propanon 16b



16a



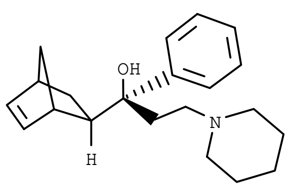
16b

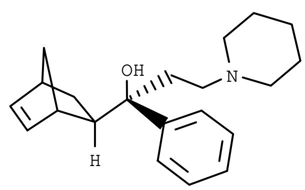
68,11 g (0,50 mol) rel-1-[(1R,2S,4R)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]ethanon 30a, 60,80 g (0,50 mol) Piperidinhydrochlorid 19a und 18,00 g (0,60 mol) Paraformaldehyd 18 werden in 140 ml Isopropanol fünf Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand in 100 ml Wasser aufgenommen. Die Lösung wird 3 mit je 50 ml

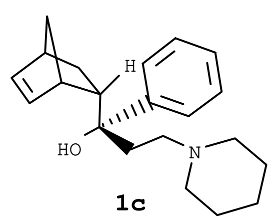
Diisopropylether extrahiert, um die nicht basischen Bestandteile aus der Lösung abzutrennen. Die Etherphasen werden verworfen. Die wässrige Phase wird anschließend mit 50%-iger Natronlauge auf pH 10 eingestellt und 3 mit je 50 ml Diisopropylether extrahiert. Die Etherphasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand (zähes braunes Öl) wird im Kugelrohr bei 75°C / 0,001 mbar destilliert.

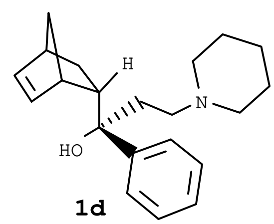
Ausbeute: 50,18 g (43%), farbloses Öl, Gemisch aus 16a und 16b (3,5 / 1)

Gemisch von rel-(1R)-1-[(1R,2S,4R)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]-1-phenyl-3-(1-piperidinyl)-1-propanol 1a, rel-(1R)-1-[(1S,2R,4S)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]-1-phenyl-3-(1-piperidin-yl)-1-propanol 1b, rel-(1R)-1-[(1S,2S,4S)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]-1-phenyl-3-(1-piperi-dinyl)-1-propanol 1c und rel-(1R)-1-[(1R,2R,4R)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]-1-phenyl-3-(1-piperidinyl)-1-propanol 1d


1a


1b

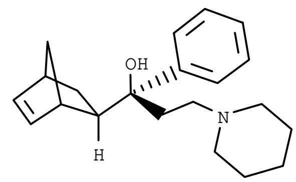

1c


1d

50,18 g (0,215 mol) des oben erhaltenen Gemisches aus 16a und 16b (3,5/1) werden tropfenweise bei 0°C zu 239 ml (0,43 mol) PhMgCl in THF (1,8 M) gegeben. Nach beendeter Zugabe wird das Eisbad entfernt und das Reaktionsgemisch eine weitere Stunde ohne Kühlung gerührt. Die Lösung wird langsam zu 250 ml eiskaltem Wasser gegeben und 3 mit je 100 ml Toluol extrahiert. Die organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und aus dem Filtrat wird mittels GC (Methode 2, S.144) die Selektivität bestimmt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt.

Eindampfrückstand: 73,33 g
Selektivität (1a / 1b / 1c / 1d): 7,6 / 3,3 / 2,1 / 1

Isolierung von rel-(1R)-1-[(1R,2S,4R)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]-1-phenyl-3-(1-piperidin-yl)-1-propanol 1a

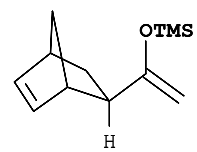


Der Eindampfrückstand aus obiger Grignard-Umsetzung wird in 600 ml Isopropanol unter Rückfluß gelöst und anschließend werden 60 ml Wasser zugefügt. Die Lösung wird auf 60°C abgekühlt und anschließend werden 36 ml (0,215 mol) isopropanolische Salzsäure (6 molar) zugegeben. Nach der Säurezugabe wird eine Stunde bei 60°C gerührt, wobei ein weißer Niederschlag entsteht. Danach wird eine halbe Stunde am Rückfluß gekocht und man läßt den Ansatz dann ohne Kühlung auf Raumtemperatur abkühlen. Das Hydrochlorid wird abfiltriert, mit 150 ml Isopropanol, 90%-ig gewaschen und im Vakuum bei 70°C getrocknet.
Das erhaltene Hydrochlorid wird in 300 ml Isopropanol, 90%-ig 0,5 Stunden bei Rückflußtemperatur gehalten. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird der Feststoff abgetrennt, mit 150 ml Isopropanol, 90%-ig gewaschen und im Vakuum bei 70°C getrocknet.
Das so gereinigte Hydrochlorid wird in 120 ml Methanol bei 50°C mit 43 ml (0,215 mol) Natronlauge (5 molar) versetzt. Der Ansatz wird noch eine Stunde bei 50°C gerührt und der Feststoff nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur abgetrennt, mit 50 ml Wasser gewaschen und im Vakuum bei 40°C getrocknet.
Die so erhaltene Base wird in 50 ml Methanol eine Stunde am Rückfluß gehalten. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Festprodukt abgetrennt, mit 7 ml eiskaltem Methanol gewaschen und im Vakuum bei 40°C getrocknet.

Ausbeute: 12,05 g (18%, bezogen auf 0,215 mol 16a,b), farblose Kristalle
Die Gesamtausbeute an 1a über alle Stufen (einschließlich der Herstellung von 30a) beträgt demnach 6%.

6.3.3.2 Synthese über Trimethylsilylenolether 37a

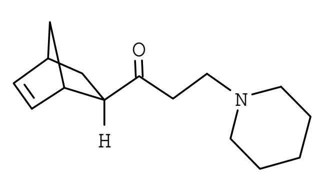
rel-({1-[(1R,2S,4R)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]vinyl}oxy)(trimethyl)silan 37a



68,11 g (0,50 mol) rel-1-[(1R,2S,4R)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]ethanon 30a werden bei -78°C innerhalb von 30 Minuten zu 250 ml (0,50 mol) Lithiumdiisopropylamid-Lösung (2 molar in THF/ Ethylbenzol/ n-Heptan) getropft. Das Gemisch wird eine weitere Stunde bei -78°C gerührt. Sodann werden 67,90 g (0,625 mol) Trimethylsilylchlorid zügig zugetropft. Das Kühlbad wird entfernt und die Lösung läßt man innerhalb von 1-2 Stunden auf Raumtemperatur auftauen. Der gebildete Niederschlag wird abgenutscht und mit 100 ml n-Hexan gewaschen. Das Filtrat wird mit 250 ml kalter gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt und die Phasen werden getrennt. Danach wird die wäßrige Phase 3 mit je 100 ml n-Hexan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Filtrieren entfernt man das Lösungsmittel und reinigt das erhaltene Rohprodukt durch Destillation.

Destillation: 95°C / 20 mbar
Ausbeute: 83,36 g (80%), farbloses Öl

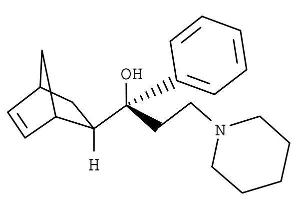
rel-1-[(1R,2S,4R)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]-3-(1-piperidinyl)-1-propanon 16a:



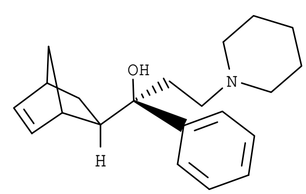
Der oben erhaltene Trimethylsilylenolether 37a (83,36 g (0,40 mol)) wird in 50 ml DMF bei -25°C vorgelegt. Im Anschluß gibt man 73,50 g (0,55 mol) N-Methylenpiperidiniumchlorid 35d zu und entfernt das Kühlbad. Das Reaktionsgemisch wird 30 Minuten gerührt und anschließend zu 250 ml kaltem Wasser gegeben. Der pH-Wert wird mit ca. 20%-iger Salzsäure auf ca. 3 eingestellt und die Lösung 3 mit je 75 ml Diisopropylether extrahiert. Die Etherphasen werden verworfen. Die wässrige Phase wird danach mit halbkonzentrierter Natronlauge auf pH 10 eingestellt und 3 mit je 75 ml Diisopropylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen trocknet man über Natriumsulfat und entfernt nach dem Filtrieren das Lösungsmittel im Vakuum. Das verbleibende farblose Öl kann ohne weiteren Reinigungsschritt zur anschließenden Umsetzung eingesetzt werden.

Ausbeute: 91,49 g (98%)

Gemisch von rel-(1R)-1-[(1R,2S,4R)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]-1-phenyl-3-(1-piperidinyl)-1-propanol 1a und rel-(1R)-1-[(1S,2R,4S)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]-1-phenyl-3-(1-piperidinyl)-1-propanol 1b:



1a



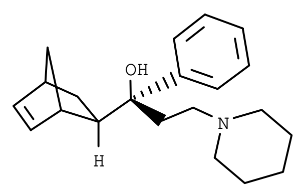
1b

103,09 g (1,17 mol) Dioxan werden tropfenweise bei 0°C zu 650 ml (1,17 mol) PhMgCl in THF (1,8 M) gegeben, wobei sich ein weißer Niederschlag bildet. Nach halbstündigem Rühren werden daraufhin 71,46 g (0,585 mol) 2-Phenylethanol bei 0°C zugegeben. Das Gemisch wird weitere 30 Minuten bei 0°C gerührt und dann das oben erhaltene Keton 16a (91,49 g (0,39 mol)) bei 0°C der Suspension zugefügt. Nach beendeter Zugabe wird das Eisbad entfernt und das Reaktionsgemisch eine weitere Stunde ohne Kühlung gerührt. Das Gemisch wird langsam zu 750 ml eiskaltem

Wasser gegeben und 3 mit je 100 ml Toluol extrahiert. Die organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und aus dem Filtrat wird mittels GC die Selektivität bestimmt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt.

Eindampfrückstand: 155,46 g
Selektivität (1a/1b): 4/1

Isolierung von rel-(1R)-1-[(1R,2S,4R)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]-1-phenyl-3-(1-piperidin-yl)-1-propanol 1a



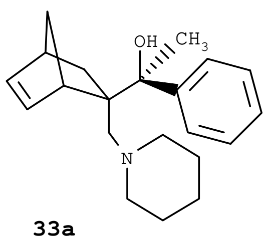
Es wird der oben erhaltene Eindampfrückstand aus der Herstellung des Gemisches aus 1a und 1b (155,46 g) in 750 ml Isopropanol unter Rückfluß gelöst und anschließend werden 200 ml Wasser zugefügt. Die Lösung wird auf 60°C abgekühlt und anschließend werden 78 ml (0,39 mol) Salzsäure (5 molar) zugeben. Nach der Säurezugabe wird eine Stunde bei 60°C gerührt, wobei ein weißer Niederschlag entsteht. Danach wird eine halbe Stunde am Rückfluß gekocht und man läßt dann den Ansatz auf Raumtemperatur abkühlen. Das Hydrochlorid wird abfiltriert und mit 200 ml Diisopropylether gewaschen und im Vakuum bei 70°C getrocknet.

Das erhaltene Hydrochlorid wird daraufhin in einem Gemisch aus 100 ml Wasser und 375 ml Diisopropylether unter Rühren mit 78 ml (0,39 mol) Natronlauge (5 molar) versetzt. Der Ansatz wird 15 Minuten am Rückfluß gekocht und anschließend die Wasserphase abgetrennt. 150 ml Lösungsmittel werden unter Normaldruck abdestilliert. Man läßt die verbleibende Lösung auf Raumtemperatur abkühlen, wobei sich ein weißer Niederschlag bildet. Man rührt die Suspension noch eine weitere Stunde im Eisbad und filtriert anschließend den Niederschlag ab. Der Niederschlag wird bei 40°C im Vakuum getrocknet.

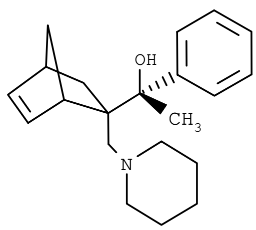
Ausbeute: 53,44 g (44%, bezogen auf 0,39 mol 16a), farblose Kristalle
Die Gesamtausbeute an 1a über alle Stufen (einschließlich der Herstellung von 30a) beträgt demnach 34%.

6.3.4 Versuche zur Synthese der Isomeren 33a-d des Biperidens

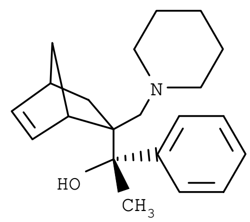
Es wurden zwei Synthesewege versucht, um zu 33a-d zu gelangen. Keiner dieser Wege, die in der Folge aufgeführt sind, führte zu den Produkten 33a-d.



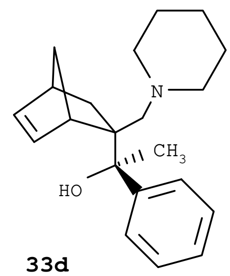
33a



33b



33c

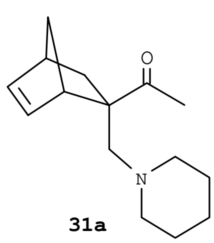


33d

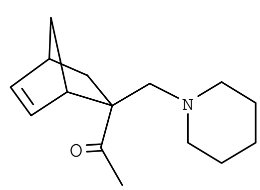
6.3.4.1 Syntheseweg 1

6.3.4.1.1 Herstellung der erforderlichen Zwischenprodukte 31a,b

Gemisch aus rel-1-[(1R,2S,4R)-2-(1-Piperidinylmethyl)bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]ethanon 31a und rel-1-[(1R,2R,4R)-2-(1-Piperidinylmethyl)bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]ethanon 31b



31a



31b

20,84 g (0,1 mol) des Gemisches aus rel-({(1E)-1-[(1R,4R)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yliden]-ethyl}oxy)(trimethyl)silan und rel-({(1Z)-1-[(1R,4R)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yliden]ethyl}-oxy)(trimethyl)silan 37c (siehe S. 147) werden in 50 ml DMF bei -25°C vorgelegt. Im Anschluß gibt man 17,34 g (0,13 mol) N-Methylenpiperidiniumchlorid 35d zu und entfernt das Kühlbad. Das Reaktionsgemisch wird 45 Minuten gerührt und anschließend zu 150 ml kaltem Wasser gegeben. Der pH-Wert wird mit ca 20%-iger Salzsäure auf ca. 3 eingestellt und die Lösung 3 mit je 20 ml Diisopropylether extrahiert. Die wässrige Phase wird danach mit halbkonzentrierter Natronlauge auf pH 10 eingestellt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und im Vakuum bei 40°C getrocknet.

Ausbeute: 16,74 g (72%), farblose Kristalle, Gemisch aus 31a und 31b im Verhältnis von 1 zu 9.

Durch Umkristallisation des obigen Gemisches aus 31a und 31b (1/9) in Pentan erhält man 31b isomerenrein.

Ausbeute: 14,36 g (62%, bezogen auf 0,1 mol 37c), farblose Kristalle
Schmelzpunkt: 74°C
IR (KBr): 3080 cm^{-1} (HC=CH), 1701 cm^{-1} (C=O)
^{1}H-NMR: siehe Tabelle 15, S. 43 und Tabelle 16, S. 44
^{13}C-NMR: siehe Tabelle 17, S. 44
Elementaranalyse: $C_{15}H_{23}NO$ (233,39 g/mol)

Ber.:	C: 77,19 %	H: 9,95 %	N: 6,00 %
Gef.:	C: 77,1 %	H: 10,2 %	N: 6,1 %

6.3.4.1.2 Versuchte Herstellung von 33a-d aus 31a,b

Versuche zur Phenylierung des Gemisches aus rel-1-[(1R,2S,4R)-2-(1-Piperidinyl-methyl)bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]ethanon 31a und rel-1-[(1R,2R,4R)-2-(1-Piperidinyl-methyl)bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]ethanon 31b:

2,33 g (0,01 mol) des Gemisches aus 31a und 31b (1/9) werden mit verschiedenen Organometall-verbindungen umgesetzt. Die Arbeitsweise ist analog der Umsetzung von 16a mit der entsprechenden Organometallverbindung.

Tabelle 106: Umsetzungen von 31a,b mit verschiedenen Organometallverbindungen

Ansatz Nr.	Organometall-verbindung	Arbeitsweise analog zu Kapitel 6.3.2.2	Ausbeute
1*	$PhCeCl_2$	b_1) Ansatz 1	Keine Umsetzung, annähernd 100% an 31a,b zurückgewonnen
2*	PhLi	d) Ansatz 1	Keine Umsetzung, annähernd 100% an 31a,b zurückgewonnen
3*	PhMgCl	a_1) Ansatz 3	Keine Umsetzung, annähernd 100% an 31a,b zurückgewonnen
4*	$PhZr(O^nBu)_3$	c) Ansatz 3	Keine Umsetzung, annähernd 100% an 31a,b zurückgewonnen

* Jeder dieser Ansätze wurde mindestens zweimal durchgeführt, mit jeweils gleichen Ergebnissen hinsichtlich der Ausbeuten.

6.3.4.2 Syntheseweg 2 - Darstellung von 63 und 65a,b

rel-Phenyl[(1R,3S,4S,6S)-3-(1-piperidinylmethyl)tricyclo[2.2.1.0^{2,6}]hept-1-yl]methanon 63

Umsetzung von Trimethylsilylenolether 37d mit Iminiumsalz 35d:

27,05 g (0,1 mol) 37d werden in 100 ml Dichlormethan bei Raumtemperatur vorgelegt. Im Anschluß gibt man 17,34 g (0,13 mol) Iminiumsalz 35d zu. Das Reaktionsgemisch wird vier

Stunden zum Rückfluß erhitzt und anschließend zu 150 ml kaltem Wasser gegeben. Der pH-Wert wird mit halbkonzentrierter Salzsäure auf ca. 3 eingestellt und die Lösung 3 mit je 20 ml Diisopropylether extrahiert. Die Etherphasen werden verworfen. Die wässrige Phase wird danach mit halbkonzentrierter Natronlauge auf pH 10 eingestellt und 3 mit je 20 ml Diisopropylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen trocknet man über Natriumsulfat, filtriert und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Das verbleibende gelbe Öl wird im rotierenden Kugelrohr bei 95°C / 0,001 mbar destilliert. Man erhält 63 als grünes Öl, das in Diethylether / n-Pentan (1/8) bei -78°C auskristallisiert. Nach dem Absaugen der Kristalle werden diese mit wenig eisklaltem Diethylether gewaschen und bei Raumtemperatur / 20 mbar getrocknet.

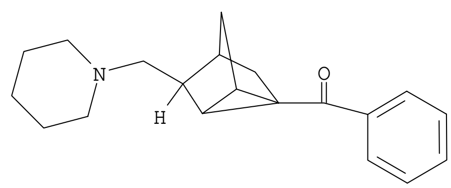
Ausbeute: 26,00 g (88%), farblose Kristalle

Schmelzpunkt: 40°C

IR (KBr): 1655 cm^{-1} (C=O)

^{1}H-NMR: siehe Tabelle 47, S. 103

^{13}C-NMR: siehe Tabelle 48, S. 103



Elementaranalyse: $C_{20}H_{25}NO$ (295,46 g/mol)

Ber.:	C: 81,30 %	H: 8,55 %	N: 4,74 %
Gef.:	C: 81,2 %	H: 8,5 %	N: 4,7 %

Gemisch aus rel-(1R)-1-Phenyl-1-[(1S,3R,4R,6R)-3-(1-piperidinylmethyl)tricyclo[2.2.1.0^{2,6}]-hept-1-yl]ethanol 65a und rel-(1R)-1-Phenyl-1-[(1R,3S,4S,6S)-3-(1-piperidinylmethyl)-tricyclo-[2.2.1.0^{2,6}]hept-1-yl]ethanol 65b

Methylierung von 63:

10,34 g (0,035 mol) 63 in 40 ml THF werden tropfenweise bei Raumtemperatur zu 23,13 ml (0,037 mol) Methyllithium (1,6 molar in Diethylether) in 50 ml THF gegeben. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch eine Stunde am Rückfluß erhitzt und anschließend zu 150 ml kaltem Wasser gegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird 3 mit je 100 ml Diisopropylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen trocknet man über

Natriumsulfat, filtriert und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Das verbleibende gelbe Öl wird im rotierenden Kugelrohr bei 120°C / 0,001 mbar destilliert. Man erhält 65a,b als farbloses Öl, das in Dichlormethan / Toluol (3/1) bei -78°C auskristallisiert. Nach dem Absaugen der Kristalle werden diese mit wenig eisklaltem Diethylether gewaschen und bei 40°C / 20 mbar getrocknet.

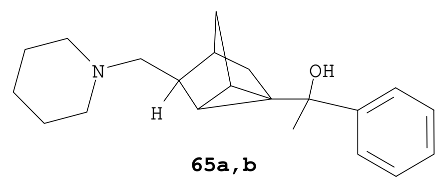
Ausbeute: 9,90 g (91%), farblose Kristalle, Gemisch zweier Diastereomeren. Anhand der Signalintensitäten des Gaschromatogrammes (Methode 2, S.144) ist ersichtlich, daß eines der beiden Diastereomeren im Überschuß (4 : 1) vorliegen muß, wobei nicht untersucht wurde, um welches Diastereomere es sich dabei handelt.

Schmelzpunkt: 98°C

IR (KBr): 3231 cm^{-1} (C-OH)

^{1}H-NMR: siehe Tabelle 49, S. 105

^{13}C-NMR: siehe Tabelle 50, S. 106



65a,b

Elementaranalyse: $C_{21}H_{29}NO$ (311,45 g/mol)

Ber.:	C: 80,98 %	H: 9,40 %	N: 4,50 %
Gef.:	C: 80,7 %	H: 9,4 %	N: 4,5 %

6.3.5 Herstellung anderer Aminoalkohole

6.3.5.1 Ausgangsverbindung 76a,b

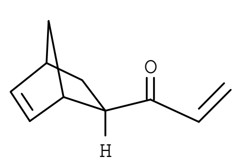
Gemisch aus rel-1-[(1R,2S,4R)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]-2-propen-1-on 76a und rel-1-[(1R,2R,4R)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl] -2-propen-1-on 76b

a) 44,24 g (0,20 mol) TAMA 78 und 18,02 g (0,60 mol) Paraformaldehyd 18 werden in 200 ml THF für 20 Minuten am Rückfluß gekocht. Unter Rühren werden langsam 27,24 g (0,20 mol) bicyclisches Keton 30a in 10 ml THF zugetropft. Nach dem Zutropfen läßt man die Reaktionslösung weitere 10 Stunden am Rückfluß kochen und kühlt danach die Lösung etwas ab.

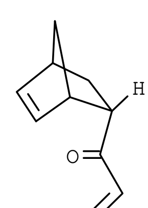
Anschließend gibt man 44,24 g (0,20 mol) TAMA 78 und 18,02 g (0,60 mol) Paraformaldehyd 18 in 200 ml THF auf einmal zu und läßt die Reaktionslösung 14 weitere Stunden am Rückfluß verweilen. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen und anschließend werden 100 ml Aceton zugegeben. Die Lösung wird nun 3 mit je 150 ml Diisopropylether extrahiert, wobei sich als Rückstand eine rote gummiartige Masse bildet. Man wäscht die vereinigten Diisopropyletherphasen mit 200 ml Wasser und trocknet sie dann über Natriumsulfat. Nach dem Filtrieren wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das rote Öl wird in einer Vigreuxkolonne bei 35°C / 0,001 mbar destilliert. Man erhält 15,06 g eines farblosen Öles, das lt. GC (Methode 3, S. 145) noch 63% nicht umgesetztes, aber isomerisiertes bicyclisches Keton 30a und 30b im Verhältnis von 3 zu 1 enthält. Eine Produktabtrennung wurde nicht durchgeführt, da Verb. 76a,b nach b) analysenrein hergestellt werden kann.
Ausbeute lt. GC (Methode 3, S. 145): 5,50 g (19 %) 76a und 76b im Verhältnis von 10 zu 1.

b) 116,70 g (0,50 mol) eines Gemisches aus 16a und 16b im Verhältnis von 3,5 zu 1 werden in 150 ml Acetonitril gelöst. Unter Rühren werden langsam 81,98 g (0,65 mol) Dimethylsulfat in 50 ml Acetonitril zugetropft. Nach dem Zutropfen läßt man die Reaktionslösung eine Stunde bei Raumtemperatur nachrühren. Man kippt die Lösung in 100 ml Wasser und stellt das Gemisch mit 50%-iger Natronlauge auf pH 12 ein. Sodann extrahiert man 3 mit je 100 ml Diisopropylether und mischt die vereinigten organischen Phasen mit 300 ml Wasser. Mit verdünnter Salzsäure stellt man das Zweiphasengemisch auf einen pH-Wert von ca. 2 ein und trennt die Phasen. Die saure Wasserphase extrahiert man 3 mit je 100 ml Diisopropylether und trocknet anschließend die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat, filtriert und zieht das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab. Das leicht rötliche Öl wird bei 20 mbar/ 75°C im Kugelrohr destilliert. Das farblose Öl 76a,b kann mehrere Tage auf Trockeneis aufbewahrt werden. Auch ein Versetzen mit Hydrochinon (0,04 g pro 10 g 76a,b) und Eisessig (0,04 ml pro 10 g 76a,b) wirkt einer Dimerisierung entgegen.

Ausbeute: 56,44 g (76%), farbloses Öl,
Gemisch aus 76a und 76b im Verhältnis von 3,2 zu 1.
Die ^{1}H-NMR-Daten stimmen mit den Daten der Literatur[146] überein.



76a



76b

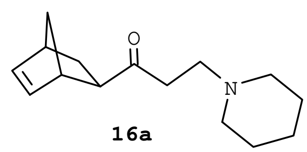
6.3.5.2 Aminoketone 16a,b und 71a,b-75a,b aus 76a,b

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Umsetzung der bicyclischen Vinylketone 76a,b mit verschiedenen Aminen:

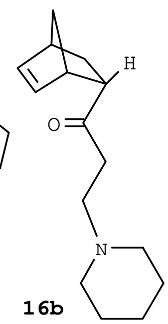
0,033 mol Amin werden in 15 ml Ethanol bei 0°C vorgelegt. Unter Rühren werden langsam 4,45 g (0,03 mol) eines Gemisches aus 76a und 76b im Verhältnis von 3,2 zu 1 in 5 ml Ethanol zugetropft. Nach dem Zutropfen läßt man die Reaktionslösung eine Stunde bei Raumtemperatur nachrühren. Nach dem Stehenlassen über Nacht entfernt man das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer und destilliert anschließend im Hochvakuum bei 50°C überschüssiges Amin und nichtumgesetztes 76a,b ab.

Gemisch von rel-1-[(1R,2S,4R)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]-3-(1-piperidinyl)-1-propanon 16a und rel-1-[(1R,2R,4R)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]-3-(1-piperidinyl)-1-propanon 16b

Amin: 2,81 g Piperidin
Ausbeute: 6,31 g (90%), farbloses Öl, Gemisch aus 16a und 16b im Verhältnis von 3,2 zu 1.
Analytische Daten siehe unter 6.3.2.1



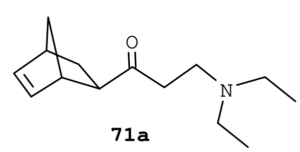
16a



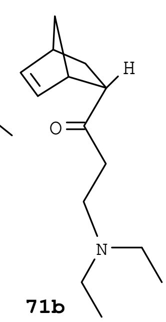
16b

Gemisch von rel-1-[(1R,2S,4R)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]-3-(diethylamino)-1-propanon 71a und rel-1-[(1R,2R,4R)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]-3-(diethylamino)-1-propanon 71b

Amin: 2,41 g Diethylamin
Ausbeute: 5,65 g (85%), farbloses Öl, Gemisch aus 71a und 71b im Verhältnis von 3,0 zu 1.
Siedepunkt: 55°C / 0,001 mbar
IR (Film): 2979 cm^{-1} (HC=CH), 1701 cm^{-1} (C=O)
^{1}H-NMR: siehe Tabelle 53 und 54, S. 114



71a



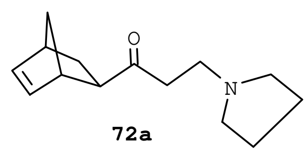
71b

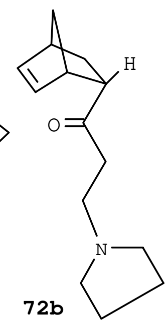
[13]C-NMR: siehe Tabelle 55, S. 115

Elementaranalyse: $C_{14}H_{23}NO$ (221,38 g/mol)

Ber.:	C: 75,95 %	H: 10,49 %	N: 6,32 %
Gef.:	C: 75,7 %	H: 10,1 %	N: 5,9 %

Gemisch von rel-1-[(1R,2S,4R)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]-3-(1-pyrrolidinyl)-1-propanon 72a und rel-1-[(1R,2R,4R)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]-3-(1-pyrrolidinyl)-1-propanon 72b


72a


72b

Amin: 2,38 g Pyrrolidin

Ausbeute: 5,66 g (86%), gelbes Öl, Gemisch aus 72a und 72b im Verhältnis von 2,2 zu 1.

Siedepunkt: 75°C / 0,001 mbar

IR (Film): 2965 cm^{-1} (HC=CH), 1703 cm^{-1} (C=O)

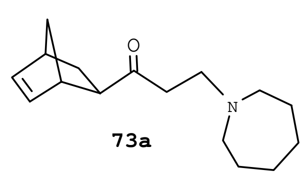
[1]H-NMR: siehe Tabelle 56, S.115 und Tabelle 57, S. 116

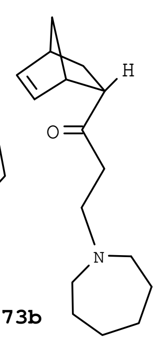
[13]C-NMR: siehe Tabelle 58, S. 116

Elementaranalyse: $C_{14}H_{21}NO$ (219,36 g/mol)

Ber.:	C: 75,65 %	H: 9,67 %	N: 6,39 %
Gef.:	C: 76,1 %	H: 9,5 %	N: 6,2 %

Gemisch von rel-3-(1-Azepanyl)-1-[(1R,2S,4R)-bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]-1-propanon 73a und rel-3-(1-Azepanyl)-1-[(1R,2R,4R)-bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]-1-propanon 73b


73a


73b

Amin: 3,27 g Hexamethylenimin

Ausbeute: 6,82 g (92%), gelbes Öl, Gemisch aus 73a und 73b im Verhältnis von 4,1 zu 1.

Siedepunkt: 90°C / 0,001 mbar

IR (Film): 3027 cm^{-1} (HC=CH), 1701 cm^{-1} (C=O)

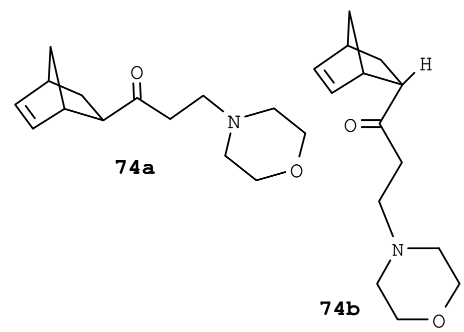
[1]H-NMR: siehe Tabelle 59 und 60, S. 117

^{13}C-NMR: siehe Tabelle 61, S. 118

Elementaranalyse: $C_{16}H_{25}NO$ (247,42 g/mol)

Ber.:	C: 77,67 %	H: 10,20 %	N: 5,66 %
Gef.:	C: 77,4 %	H: 10,1 %	N: 5,7 %

Gemisch von rel-1-[(1R,2S,4R)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]-3-(4-morpholinyl)-1-propanon 74a und rel-1-[(1R,2R,4R)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]-3-(4-morpholinyl)-1-propanon 74b



Amin: 2,87 g Morpholin

Ausbeute: 5,66 g (84%), gelbes Öl, Gemisch aus 74a und 74b im Verhältnis von 3,2 zu 1.

Siedepunkt: 100°C / 0,001 mbar

IR (Film): 2957 cm^{-1} (HC=CH), 1703 cm^{-1} (C=O)

^{1}H-NMR: siehe Tabelle 62 und 63, S. 119

^{13}C-NMR: siehe Tabelle 64, S. 120

Elementaranalyse: $C_{14}H_{21}NO_2$ (235,36 g/mol)

Ber.:	C: 71,44 %	H: 9,01 %	N: 5,95 %
Gef.:	C: 71,2 %	H: 8,9 %	N: 5,7 %

Gemisch von rel-1-[(1R,2S,4R)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]-3-(4-methyl-1-piperazinyl)-1-propanon 75a und rel-1-[(1R,2R,4R)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]-3-(4-methyl-1-piperazinyl)-1-propanon 75b

Amin: 3,31 g N-Methylpiperazin

Ausbeute: 6,56 g (88%), gelbes Öl, Gemisch aus 75a und 75b im Verhältnis von 3,5 zu 1.

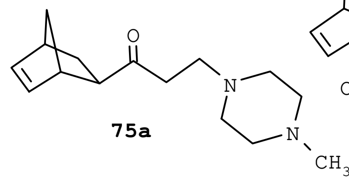
Siedepunkt: 110°C / 0,001 mbar

IR (Film): 2968 cm^{-1} (HC=CH), 1709 cm^{-1} (C=O)

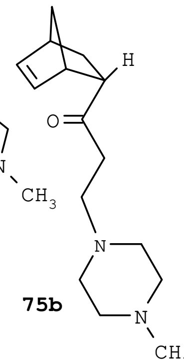
^{1}H-NMR: siehe Tabelle 65, S. 120 und Tabelle 66, S. 121

^{13}C-NMR: siehe Tabelle 67, S. 121

Elementaranalyse: $C_{15}H_{24}N_2O$ (248,41 g/mol)



75a



75b

Ber.:	C: 72,52 %	H: 9,76 %	N: 11,28 %
Gef.:	C: 72,0 %	H: 9,7 %	N: 11,2 %

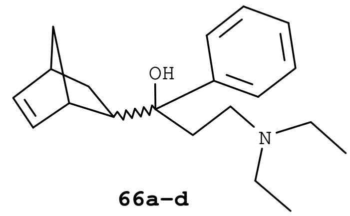
6.3.5.3 Aminoalkohole 66a-d-70a-d

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Phenylierung der Aminoketone 71a,b-75a,b mit PhMgCl in Gegenwart von Dioxan:

6,61 g (0,075 mol) Dioxan werden tropfenweise bei 0°C zu 16,7 ml (0,03 mol) PhMgCl in THF (1,8 M) gegeben, wobei sich ein weißer Niederschlag bildet. Nach halbstündigem Rühren bei 0°C werden daraufhin bei 0°C 0,01 mol Aminoketon zugegeben. Nach beendeter Zugabe wird das Eisbad entfernt und das Reaktionsgemisch eine Stunde ohne Kühlung gerührt. Die Suspension wird anschließend langsam zu eiskaltem Wasser gegeben und 3 mit je 15 ml Toluol extrahiert. Die organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und aus dem Filtrat mittels GC (Methode 2, S. 144) die Selektivität bestimmt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt.

Gemisch von rel-(1R)-1-[(1R,2S,4R)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]-3-(diethylamino)-1-phenyl-1-propanol 66a, rel-(1R)-1-[(1S,2R,4S)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]-3-(diethylamino)-1-phenyl-1-propanol 66b, rel-(1R)-1-[(1S,2S,4S)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]-3-(diethylamino)-1-phenyl-1-propanol 66c und rel-(1R)-1-[(1R,2R,4R)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]-3-(diethylamino)-1-phenyl-1-propanol 66d

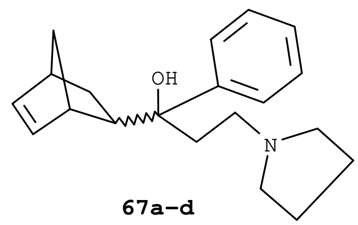
Aminoketon: 2,21 g 71a,b (71a / 71b = 3,0 / 1)
Eindampfrückstand: 2,13 g, 4-Diastereomeren-Gemisch
(66a / 66b / 66c / 66d = 12,5 / 4,5 / 3,1 / 1)



66a–d

Gemisch von rel-(1R)-1-[(1R,2S,4R)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]-1-phenyl-3-(1-pyrrolidinyl)-1-propanol 67a, rel-(1R)-1-[(1S,2R,4S)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]-1-phenyl-3-(1-pyrrolidin-yl)-1-propanol 67b, rel-(1R)-1-[(1S,2S,4S)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]-1-phenyl-3-(1-pyr-rolidinyl)-1-propanol 67c und rel-(1R)-1-[(1R,2R,4R)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]-1-phenyl-3-(1-pyrrolidinyl)-1-propanol 67d

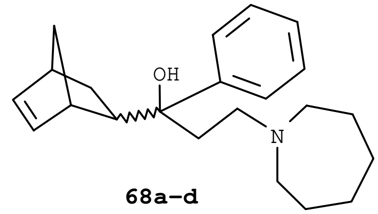
Aminoketon: 2,19 g 72a,b (72a / 72b = 2,2 / 1)
Eindampfrückstand: 2,30 g, 4-Diastereomeren-Gemisch
(67a / 67b / 67c / 67d = 12,3 / 3,0 / 3,4 / 1)



67a–d

Gemisch von rel-(1R)-3-(1-Azepanyl)-1-[(1R,2S,4R)-bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]-1-phenyl-1-propanol 68a, rel-(1R)-3-(1-Azepanyl)-1-[(1S,2R,4S)-bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]-1-phenyl-1-propanol 68b, rel-(1R)-3-(1-Azepanyl)-1-[(1S,2S,4S)-bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]-1-phenyl-1-propanol 68c und rel-(1R)-3-(1-Azepanyl)-1-[(1R,2R,4R)-bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]-1-phenyl-1-propanol 68d

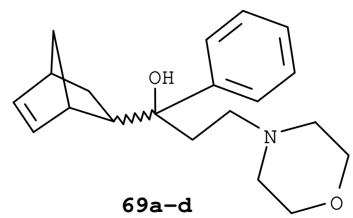
Aminoketon: 2,47 g 73a,b (73a / 73b = 4,1 / 1)
Eindampfrückstand: 2,24 g, 4-Diastereomeren-Gemisch
(68a / 68b / 68c / 68d = 4,0 / 1,5 / 2,7 / 1)



68a–d

Gemisch von rel-(1R)-1-[(1R,2S,4R)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]-3-(4-morpholinyl)-1-phenyl-1-propanol 69a, rel-(1R)-1-[(1S,2R,4S)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]-3-(4-morpholin-yl)-1-phenyl-1-propanol 69b, rel-(1R)-1-[(1S,2S,4S)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]-3-(4-morpholinyl)-1-phenyl-1-propanol 69c und rel-(1R)-1-[(1R,2R,4R)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]-3-(4-morpholinyl)-1-phenyl-1-propanol 69d

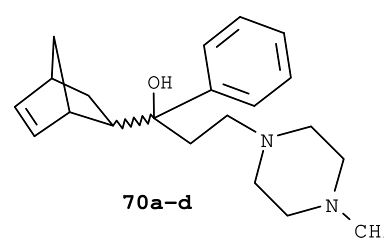
Aminoketon: 2,35 g 74a,b (74a / 74b = 3,2 / 1)
Eindampfrückstand: 2,39 g, 4-Diastereomeren-Gemisch
(69a / 69b / 69c / 69d = 14,1 / 6,1 / 4,9 / 1)



69a–d

Gemisch von rel-(1R)-1-[(1R,2S,4R)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]-3-(4-methyl-1-piperazinyl)-1-phenyl-1-propanol 70a, rel-(1R)-1-[(1S,2R,4S)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]-3-(4-methyl-1-piperazinyl)-1-phenyl-1-propanol 70b, rel-(1R)-1-[(1S,2S,4S)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]-3-(4-methyl-1-piperazinyl)-1-phenyl-1-propanol 70c und rel-(1R)-1-[(1R,2R,4R)-Bi-cyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]-3-(4-methyl-1-piperazinyl)-1-phenyl-1-propanol 70d

Aminoketon: 2,48 g 75a,b (75a / 75b = 3,5 / 1)
Eindampfrückstand: 2,75 g, 4-Diastereomeren-Gemisch
(70a / 70b / 70c / 70d = 11,8 / 4,4 / 3,3 / 1)



70a–d

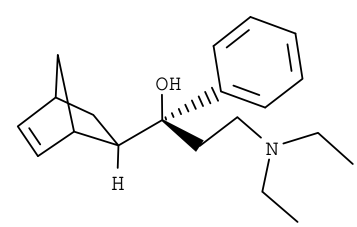
6.3.5.4 Isolierung der Diastereomeren 66a-70a

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Isolierung von 66a-70a aus dem 4-Diastereomeren-Gemisch der Aminoalkohole 66a-d-70a-d:

Der Eindampfrückstand des entsprechenden Aminoalkohols (66a-d-70a-d aus 6.3.5.3) wird in 21 ml Isopropanol unter Rückfluß gelöst und anschließend werden 5 ml Wasser zugefügt. Die Lösung wird auf 60°C abgekühlt und anschließend werden bei 60°C 2 ml (0,01 mol) Salzsäure (5 molar) zugeben. Nach der Säurezugabe wird eine Stunde bei 60°C gerührt, wobei ein weißer Niederschlag entsteht. Danach wird eine halbe Stunde am Rückfluß gekocht und man läßt den Ansatz dann ohne Kühlung auf Raumtemperatur abgekühen. Das Hydrochlorid wird abfiltriert, mit 10 ml Diisopropylether gewaschen und im Vakuum bei 70°C getrocknet.
Das erhaltene Hydrochlorid wird in einem Gemisch aus 2 ml Wasser und 10 ml Diisopropylether unter Rühren mit 2 ml (0,01 mol) Natronlauge (5 molar) versetzt. Der Ansatz wird 15 Minuten am Rückfluß gekocht. Die Wasserphase wird verworfen und 3 ml Lösungsmittel werden unter Normaldruck abdestilliert. Man läßt die verbleibende Lösung ohne Kühlung auf Raumtemperatur abkühlen, wobei sich ein weißer Niederschlag bildet. Man rührt die Suspension noch eine weitere Stunde im Eisbad und filtriert anschließend den Niederschlag ab. Der Niederschlag wird bei 40°C im Vakuum getrocknet.

rel-(1R)-1-[(1R,2S,4R)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]-3-(diethylamino)-1-phenyl-1-propanol 66a:

Ausbeute: 0,77 g (24%, bezogen auf 0,01 mol 71a,b), farblose Kristalle
Schmelzpunkt: 63°C
IR (KBr): 3055 cm^{-1} (m) (HC=CH), 3135 cm^{-1} (s) (C-OH)



^{1}H-NMR: siehe Tabelle 69 und 70, S. 124
^{13}C-NMR: siehe Tabelle 71, S. 125
Elementaranalyse: $C_{20}H_{29}NO$ (299,50 g/mol)

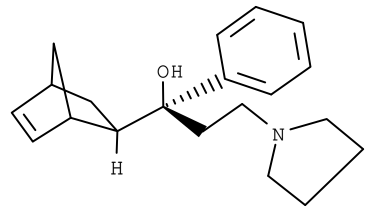
Ber.:	C: 80,20 %	H: 9,78 %	N: 4,68 %
Gef.:	C: 80,2 %	H: 9,9 %	N: 4,6 %

rel-(1R)-1-[(1R,2S,4R)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]-1-phenyl-3-(1-pyrrolidinyl)-1-propanol 67a:

Ausbeute: 0,83 g (28%, bezogen auf 0,01 mol 72a,b), farblose Kristalle

Schmelzpunkt: 95°C

IR (KBr): 3057 cm^{-1} (m) (HC=CH), 3133 cm^{-1} (m) (C-OH)



^{1}H-NMR: siehe Tabelle 72, S. 125 und Tabelle 73, S. 126

^{13}C-NMR: siehe Tabelle 74, S. 126

Elementaranalyse: $C_{20}H_{27}NO$ (297,48 g/mol)

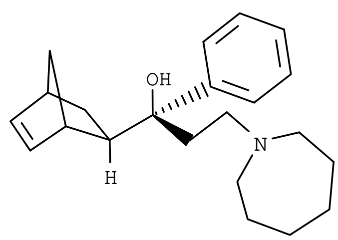
Ber.:	C: 80,74 %	H: 9,17 %	N: 4,71 %
Gef.:	C: 80,9 %	H: 9,2 %	N: 4,7 %

rel-(1R)-3-(1-Azepanyl)-1-[(1R,2S,4R)-bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]-1-phenyl-1-propanol 68a:

Ausbeute: 0,89 g (27%, bezogen auf 0,01 mol 73a,b), farblose Kristalle

Schmelzpunkt: 78°C

IR (KBr): 3051 cm^{-1} (HC=CH), 3136 cm^{-1} (C-OH)



^{1}H-NMR: siehe Tabelle 75 und 76, S. 127

^{13}C-NMR: siehe Tabelle 77, S. 127

Elementaranalyse: $C_{22}H_{31}NO$ (325,54 g/mol)

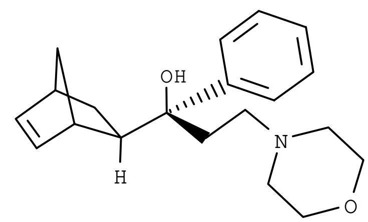
Ber.:	C: 81,16 %	H: 9,62 %	N: 4,30 %
Gef.:	C: 81,0 %	H: 9,6 %	N: 4,3 %

rel-(1R)-1-[(1R,2S,4R)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]-3-(4-morpholinyl)-1-phenyl-1-propanol 69a:

Ausbeute: 0,97 g (31%, bezogen auf 0,01 mol 74a,b), farblose Kristalle

Schmelzpunkt: 129°C

IR (KBr): 3059 cm^{-1} (sh) (HC=CH),3124 cm^{-1} (m) (C-OH)



^{1}H-NMR: siehe Tabelle 78, S. 128 und Tabelle 79, S. 129

^{13}C-NMR: siehe Tabelle 80, S. 129

Elementaranalyse: $C_{20}H_{27}NO_2$ (313,48 g/mol)

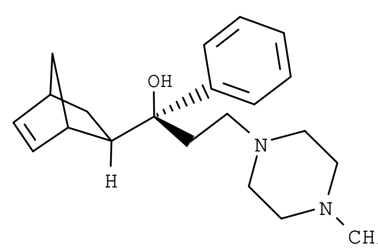
Ber.:	C: 76,62 %	H: 8,69 %	N: 4,46 %
Gef.:	C: 76,8 %	H: 8,7 %	N: 4,4 %

rel-(1R)-1-[(1R,2S,4R)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]-3-(4-methyl-1-piperazinyl)-1-phenyl-1-propanol 70a:

Ausbeute: 1,06 g (32%, bezogen auf 0,01 mol 75a,b), farblose Kristalle

Schmelzpunkt:138°C

IR (KBr): 3041 cm^{-1} (m) (HC=CH), 3120 cm^{-1} (w) (C-OH)



^{1}H-NMR: siehe Tabelle 81 und 82, S. 130

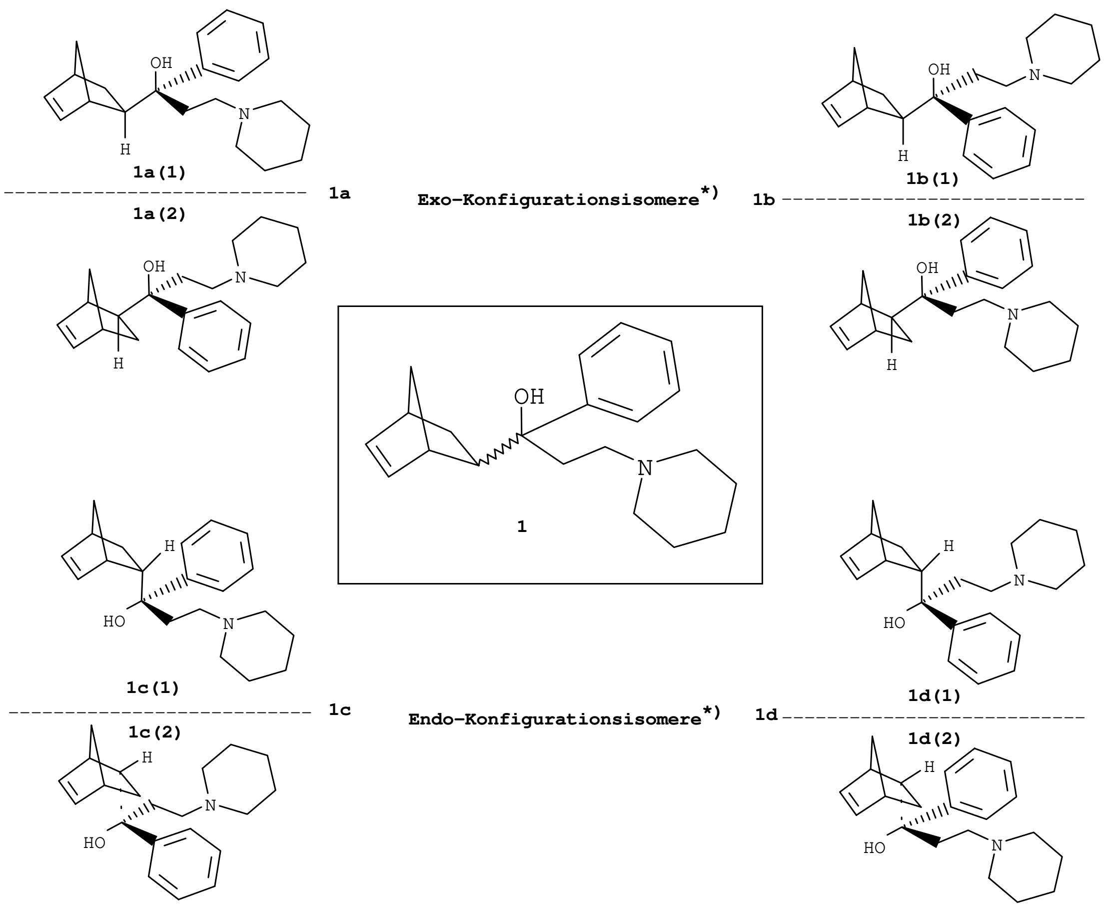
^{13}C-NMR: siehe Tabelle 83, S. 130

Elementaranalyse: $C_{21}H_{30}N_2O$ (326,53 g/mol)

Ber.:	C: 77,24 %	H: 9,28 %	N: 8,58 %
Gef.:	C: 77,0 %	H: 9,1 %	N: 8,5 %

7. Zusammenfassung

Das Anticholinergikum Biperiden 1a stellt eines von vier möglichen Diastereomeren des Aminoalkohols 1 dar.

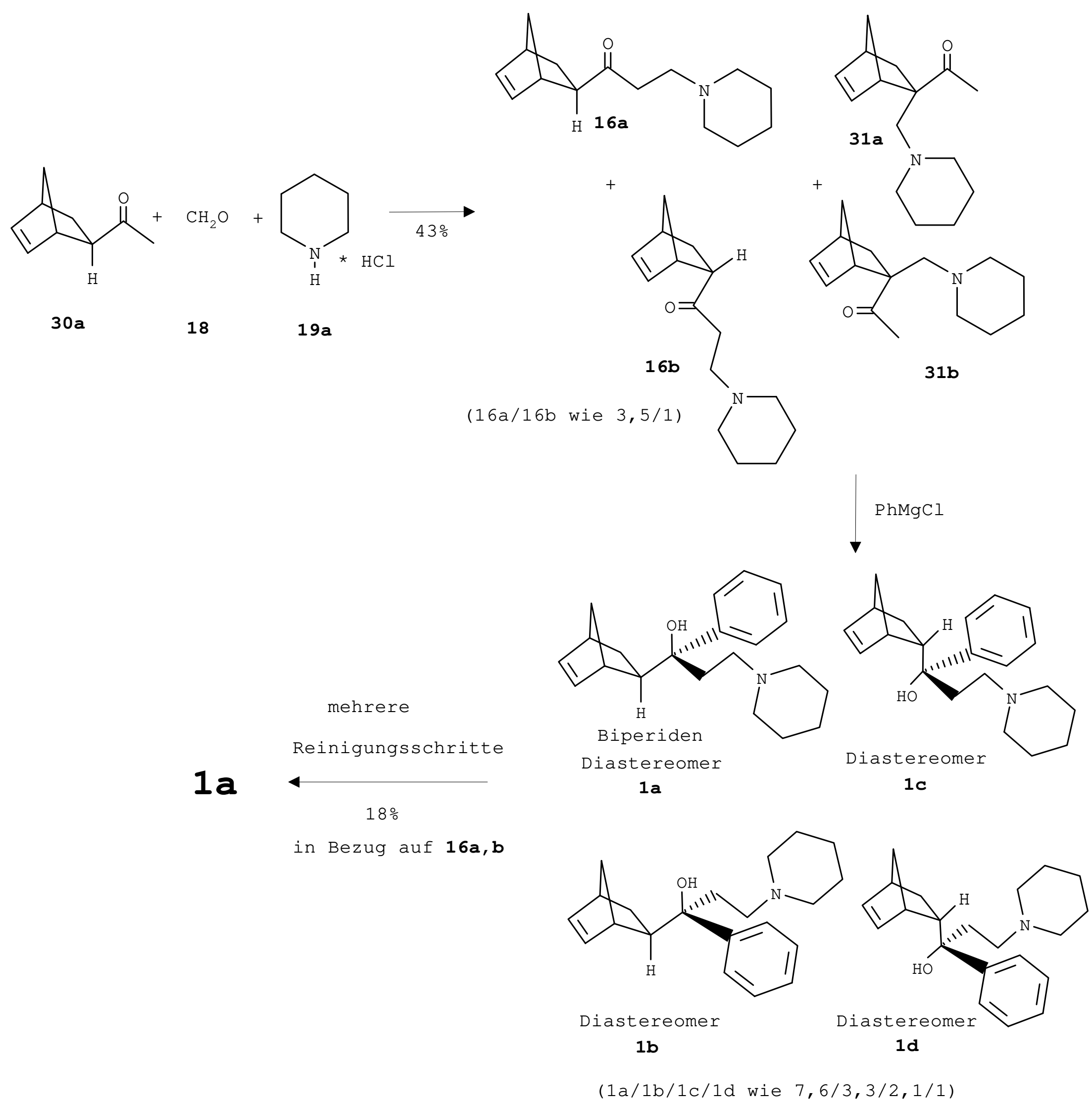


Probleme in der „Klassischen Synthese" zur Herstellung von Biperiden 1a bereiten vor allem die niedrigen Ausbeuten sowie die geringe Stereoselektivität der einzelnen Stufen.

In der 1. Stufe wird 30a dabei zuerst durch Aminomethylierung in die beiden Aminoketone 16a,b überführt, wobei die Ketone 31a und 31b als Nebenprodukte anfallen. Die Umsetzung des Produktgemisches mit PhMgCl führt dann zum Diastereomerengemisch 1a-d. Das Verhältnis der Summe der exo-Diastereomeren 1a und 1b zur Summe der endo-Diastereomeren 1c und 1d ist

Der Einfachheit halber wird im weiteren Verlauf jeweils nur ein Enantiomer der racemischen Verbindungen 1a-d, 16a,b, 30a,b, 31a,b, 33a-d, 37a-d, 56a,b, 58a,b, 59a,b, 63, 65a,b, 66a-70a, sowie 71a,b-76a,b aufgezeigt.

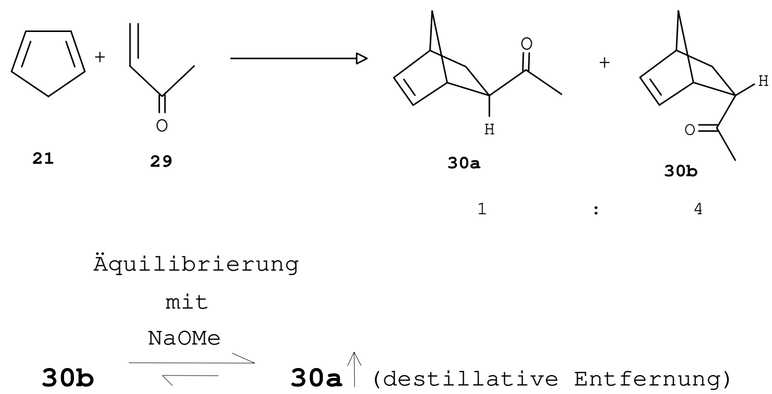
gleich dem exo-endo-Verhältnis des eingesetzten Aminoketongemisches aus 16a und 16b. Eine Isomerisierung hat im Laufe der Grignard-Reaktion also nicht stattgefunden. Biperiden 1a läßt sich in darauffolgenden Reinigungsschritten in nur schlechter Ausbeute aus dem Diastereomerengemisch isolieren.



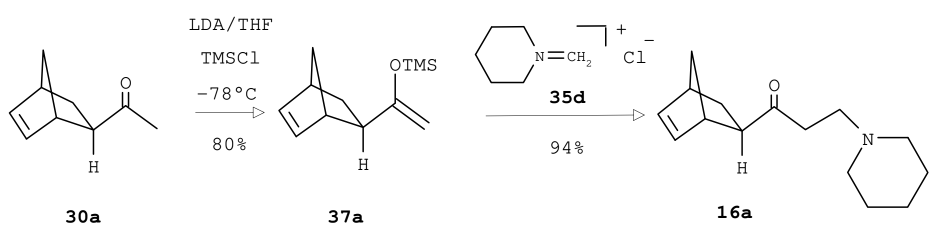
Das Hauptziel der vorliegenden Arbeit stellt die Suche eines Reaktionweges dar, der es ermöglichen soll, stereoselektiv das Anticholinergikum Biperiden 1a zu erhalten.

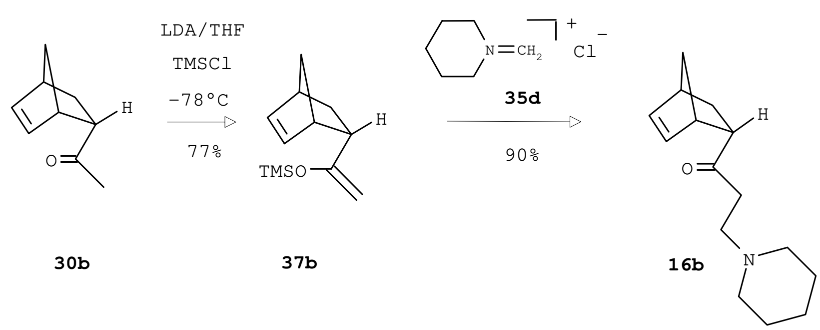
In der vorliegenden Arbeit ist es gelungen Biperiden 1a bzw. Diastereomer 1c in einer selektiven Reaktionsfolge darzustellen:

Die Ausgangsverbindung 30a für die Herstellung von Biperiden 1a konnte über eine Diels-Alder-Reaktion mit anschließender Äquilibrierung sowie destillativer Entfernung in 73%-iger Ausbeute gewonnen werden.

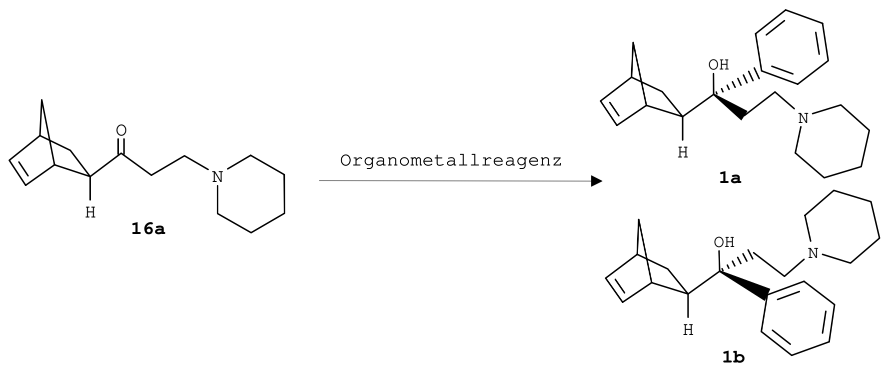


Die als Zwischenprodukte für die Herstellung von 1a bzw. 1c benötigten Aminoketone 16a bzw. 16b konnten selektiv in sehr guten Ausbeuten über die entsprechenden Trimethylsilylenolether 37a bzw. 37b erhalten werden:





Durch anschließende Umsetzung von 16a mit einer Reihe ausgewählter Organometall-verbindungen (Magnesiumorganyle, Cerorganyle, Titan- und Zirkoniumorganyle, Lithiumorganyle, Cadmiumorganyle sowie Kupferorganyle) konnten die exo-Konfigurationsisomeren 1a und 1b dargestellt werden.



In Tabelle 107 werden die besten Ergebnisse der Umsetzung von 16a mit den getesteten Metallorganylen aufgezeigt.

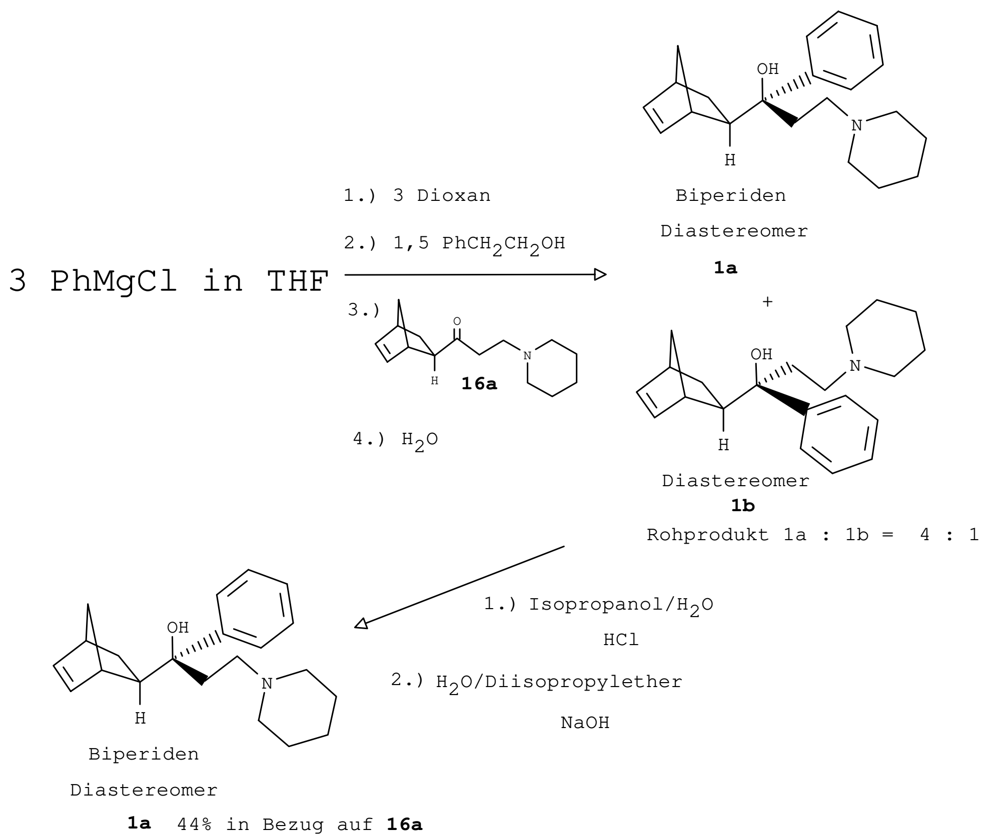
Tabelle 107: Beste Reaktionsergebnisse der Umsetzung von 16a mit den getesteten Metallorganylen

Metallorganisches Reagenz	Nr.	Lösungs-mittel	Ausbeute (1a+1b)	Selektivität [1a/1b]
$PhMgOCH_2CH_2Ph$	1	THF	80%	4,0
$PhCeCl_2$	2	THF	89%	3,9
$PhTi(O^iPr)_3$	3	THF	42%	1,9
$PhZr(O^nBu)_3$	4	Diethylether	73%	2,7
PhLi	5	THF	85%	2,3
Ph_2Cd	6	THF	29%	2,2
$CuPh_2(CN)Li_2$	7	THF	28%	3,5

Unter Verwendung des Metallorganischen Reagenzes Nr.1 aus obiger Tabelle wurde die Komplettsynthese des Biperidens 1a vorgenommen. Ausgegangen wurde dabei von 0,5 mol des exo-Ketons 30a.

$$\mathbf{30a} \xrightarrow[80\%]{\text{LDA / THF, TMSCl, -78°C}} \mathbf{37a}$$

$$\mathbf{37a} + \mathbf{35d} \xrightarrow[98\%^{*)}]{\text{DMF / -20°C}} \mathbf{16a}$$



Die Gesamtausbeute über alle Stufen (einschließlich der Herstellung von 30a) beträgt 25% gegenüber 6% nach dem Klassischem Verfahren. Das ist im Vergleich zur „Klassischen Synthese“ eine Ausbeutesteigerung um rund 400%. Allerdings belasten hier noch zusätzliche Syntheseschritte (Herstellung des Trimethylsilylenolethers 37a und des Iminiumsalzes 35d), sowie der Zukauf einiger zusätzlicher Chemikalien, die Wirtschaftlichkeit der Synthese.

*) 16a wurde ohne destillative Reinigung weiter umgesetzt. Deshalb beträgt hier die Ausbeute an 16a 98%

Eine Kostenkalkulation bezüglich des Rohstoffeinsatzes ergab Rohstoffkosten von 537 DM für die Herstellung eines Kilogramms Biperiden 1a nach der „Klassischen Synthese“. Mit der Synthese über den Enolether 37a könnten die Rohstoffkosten für die Herstellung eines Kilogramms von 1a auf 307 DM gesenkt werden. Um jedoch beide Verfahren einem genaueren Kostenvergleich unterziehen zu können, müßten weitere Kosten, wie Energie, Hilfsstoffe, Personal und andere Posten, berücksichtigt werden. Die Offenlegung einer solchen Kalkulation wurde aus Wettbewerbsgründen von der Firma Knoll GmbH nicht genehmigt und ist deshalb in der vorliegenden Arbeit nicht enthalten.

Im Rahmen der Arbeit wurden mit quantenchemischen Methoden die konkurrierenden Reaktionen

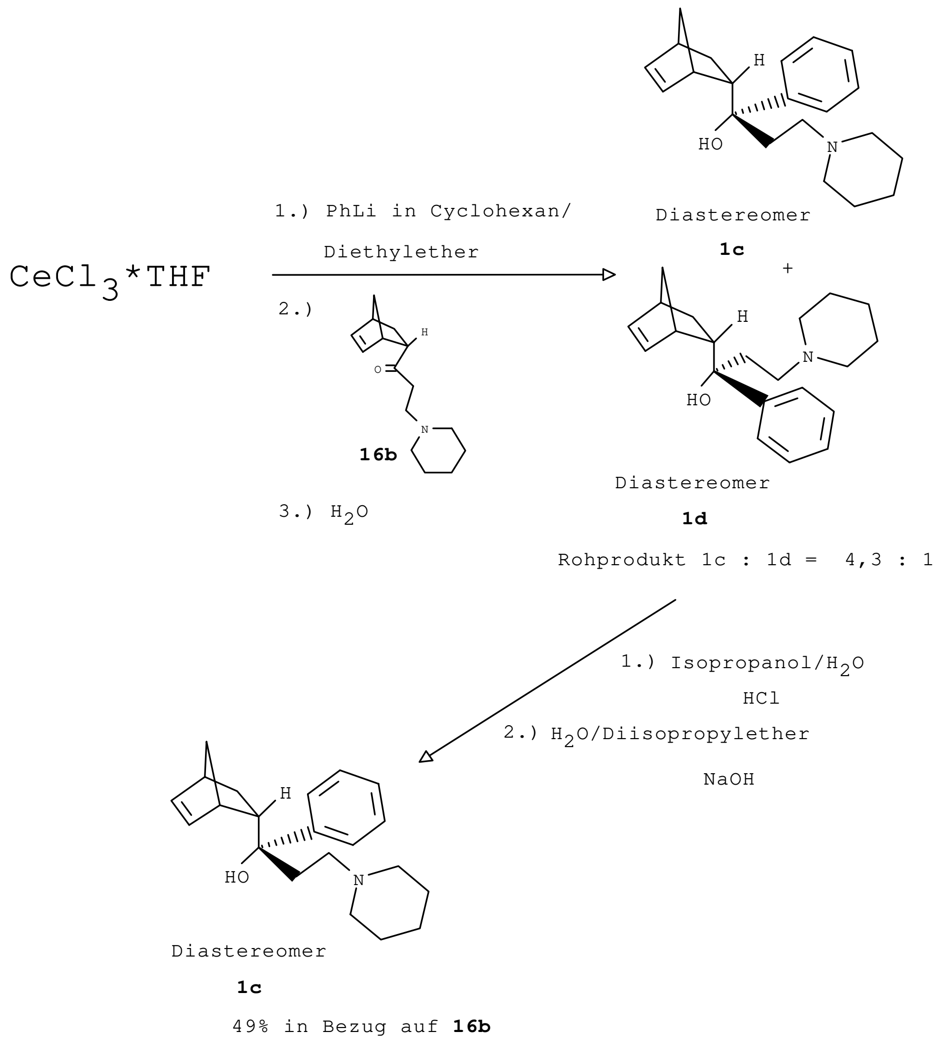
16a + PhMgCl 2THF 1a 2THF

16a + PhMgCl 2THF 1b 2THF

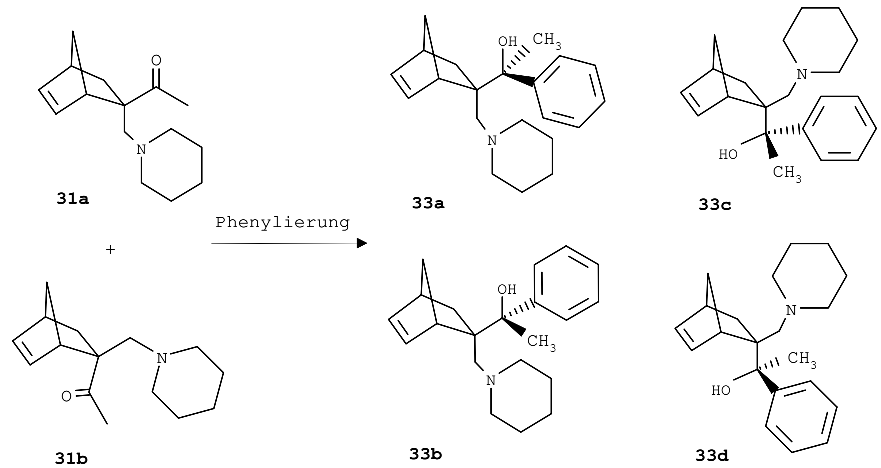
untersucht und somit eine Erklärung für die beobachtete Selektivität 1a zu 1b von 2,4 zu 1 bei der Umsetzung von 16a mit Phenylmagnesiumchlorid in THF zu finden.
Die Strukturen der Edukte und Produkte sowie die Übergangszustände der beiden Reaktionen wurden mittels Dichtefunktionaltheorie (DFT) in der RI-Näherung[135] mit dem Programmpaket TURBOMOLE[136] berechnet. Dabei wurden Funktionale von Becke und Perdew (B-P)[137] und Basissätze vom Split-Valence-Typ (SV)[138] mit Polarisationsfunktionen an den Schweratomen verwendet. An den so erhaltenen Gleichgewichtsstrukturen wurden dann Single-Point-Energieberechnungen mit Triple-Zeta-Valence-Basissätzen (TZV)[139] und Polarisationsfunktionen an allen Atomen durchgeführt. Diese Energien dienten dann als Grundlage für die Berechnung der theoretisch zu erwartenden Selektivität. Berechnet wurde eine Selektivität von S 7,5 zu 1. Die Richtung der Selektivität wurde damit richtig vorhergesagt, jedoch um einen Faktor von etwa 3 zu groß. Mit genaueren Quantenchemiemethoden und unter Einbeziehung von Lösungsmitteleffekten sollte sich dieser Wert noch verbessern lassen.

Bei der selektiven Herstellung der endo-Konfigurationsisomeren 1c und 1d auf dem neuen Reaktionsweg wurde die Phenylierung von 16b mit Phenylcerdichlorid vorgenommen, einem Reagenz, das auch schon bei der Phenylierung von 16a zu guter Selektivität und hoher Produktausbeute führte. Das Keton 30b, das zur selektiven Herstellung von 16b eingesetzt wurde (s. S. 193), wurde aus Produktionsbeständen der Firma Knoll GmbH zur Verfügung gestellt.

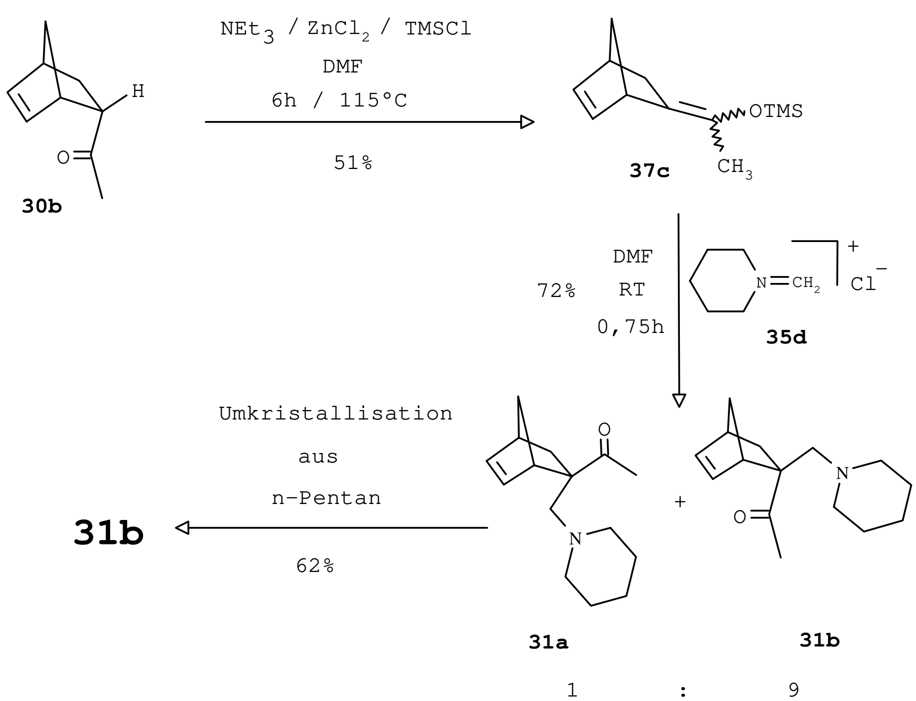
Diastereomer 1c ließ sich aus dem Gemisch der beiden Diastereomere auf dem Wege abtrennen, der auch bei der Abtrennung von 1a aus dem Gemisch von 1a und 1b eingesetzt wurde. Die Gesamtausbeute über alle Stufen, ausgehend vom Keton 30b, beträgt somit 34%.



Im Rahmen der Arbeit sollten auch die Ketone 31a,b, die in der „Klassischen Synthese“ zur Herstellung von Biperiden 1a bei der Mannich-Reaktion als Nebenprodukte anfallen, regioselektiv erhalten werden und zu den Verbindungen 33a-d phenyliert werden. 33a-d stellen Stereoisomere des Aminoalkohols 1 dar, und sollten durch pharmakologische Testung auf ihre Affinität zu den muscarinischen Rezeptoren geprüft werden und mit der von Biperiden 1a verglichen werden.



Es hat sich gezeigt, daß die Ketone 31a und 31b aus dem thermodynamisch stabilisierten Trimethylsilylenolether 37c im Verhältnis von 1 zu 9 zugänglich sind. 31b läßt sich durch Umkristallisation des Gemisches aus n-Pentan analysenrein isolieren.

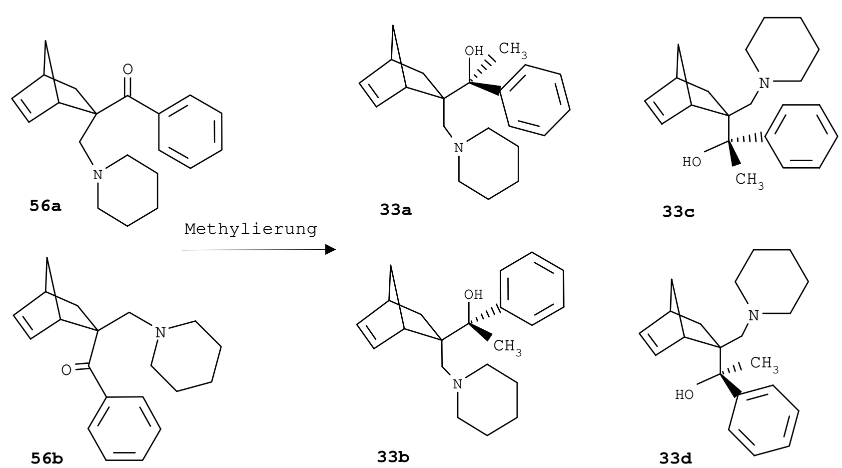


Eine Phenylierung des 1 zu 9-Gemisches aus 31a und 31b zu den Aminoalkoholen 33a-d gelang im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht. In Tabelle 108 werden die verwendeten Phenylierungsreagenzien aufgeführt.

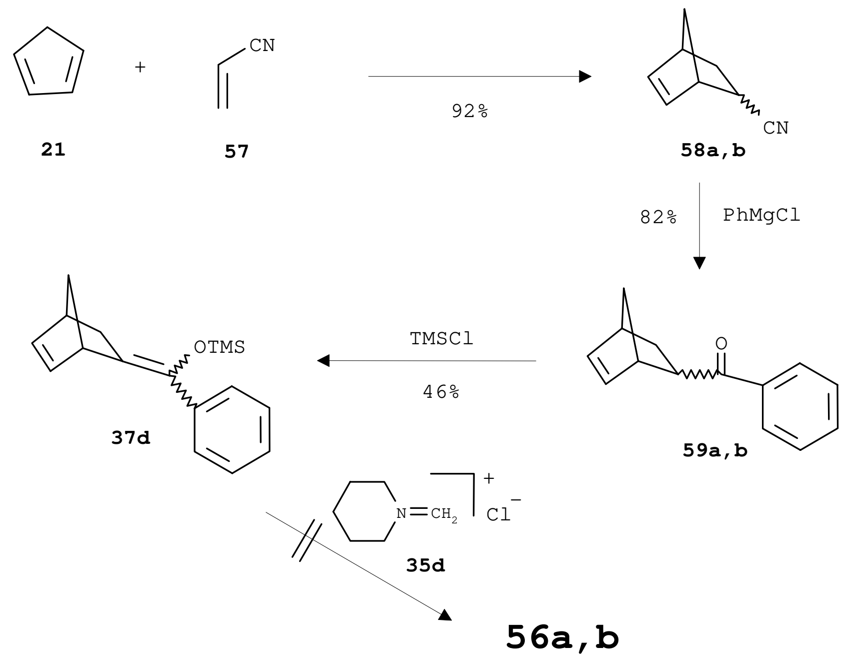
Tabelle 108: Phenylierungsreagenzien für die Umsetzung von 31a,b zu 33a-d

Ansatz Nr.	Organometall-verbindung	Ausbeute [%]	Bemerkung
1	$PhCeCl_2$	0	Keine Umsetzung, annähernd 100% an 31a,b zurückgewonnen
2	PhLi	0	Keine Umsetzung, annähernd 100% an 31a,b zurückgewonnen
3	PhMgCl	0	Keine Umsetzung, annähernd 100% an 31a,b zurückgewonnen
4	$PhZr(O^nBu)_3$	0	Keine Umsetzung, annähernd 100% an 31a,b zurückgewonnen

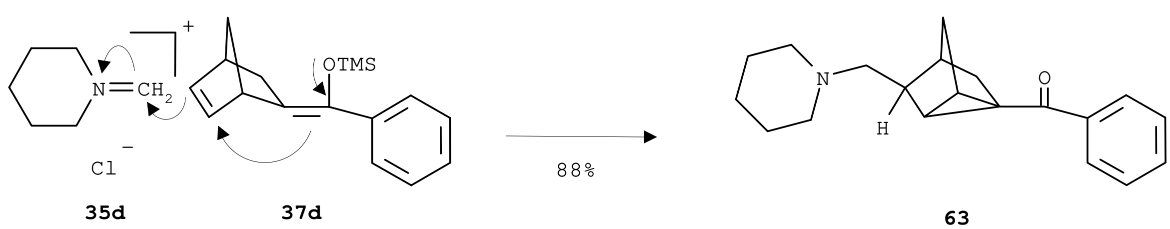
Da möglicherweise 31a und 31b für eine Phenylierung nicht geeignet sind, sollte geprüft werden, ob die Verbindungen 33a-d sich nicht durch die sterisch weniger anspruchsvolle Methylierung der Ketone 56a und 56b herstellen lassen.



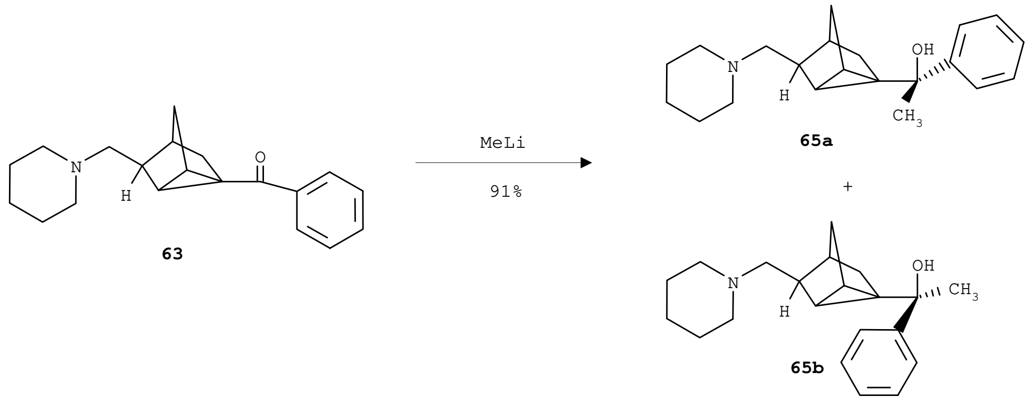
Es wurde versucht, die benötigten Ketone 56a und 56b über den Trimethylsilylenolether 37d zu synthetisieren:



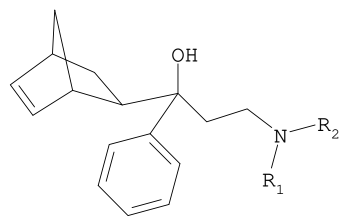
Die Ketone 56a,b, die dabei durch Aminomethylierung an der 2-Position des Norbornen-Gerüsts des Enolethers 37d mit Iminiumsalz 35d hervorgehen sollten, wurden nicht erhalten. Statt dessen wurde im Sinne einer intermolekularen vinylogen Mannich-Reaktion das tricyclische Keton 63 gebildet.



Verbindung 63 wurde der eigentlich für die Ketone 56a,b vorgesehenen Methylierung unterworfen. Erhalten wurde dabei das Diastereomerengemisch 65a,b, das nun anstelle der vorgesehenen Aminoalkohole 33a-d zur pharmakologischen Testung gegeben wurde.



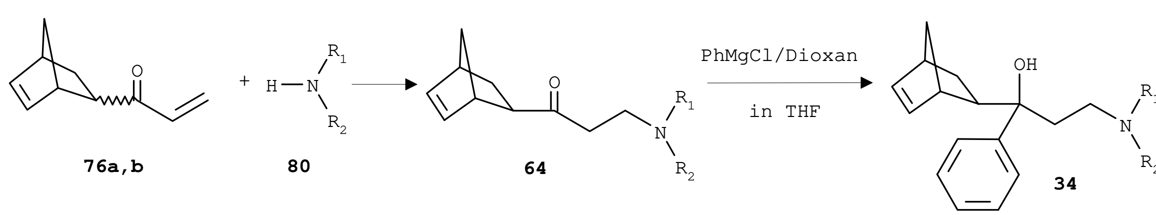
Ein Ziel der Arbeit war es auch, den Einfluß des Aminrestes im Wirkmolekül der allgemeinen Formel 34, dem auch das Biperiden 1a mit seinem Piperidinrest zu Grunde liegt, bezüglich der Affinität zu den muscarinischen Rezeptoren zu untersuchen.



34

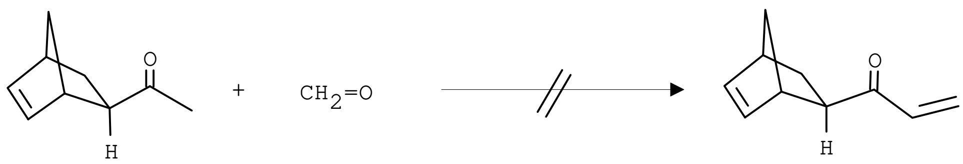
Als Vertreter eines acyclischen Aminrests wurde Diethylamin gewählt. Der Einfluß der Ringgröße des Aminrests auf eine mögliche Aktivität soll durch Verwendung von Pyrrolidin, Piperidin (Biperiden 1a) und Hexamethylenimin geklärt werden. Eine mögliche Steigerung der Rezeptoraffinität durch Anwesenheit eines weiteren Heteroatoms im Piperidin soll durch Einführung eines Morpholins- bzw. N-Methylpiperazinrest untersucht werden.

Die Darstellung der Aminoalkohole mit den oben aufgezählten Aminresten sollte nach nur kleinem Syntheseaufwand möglich gemacht werden.



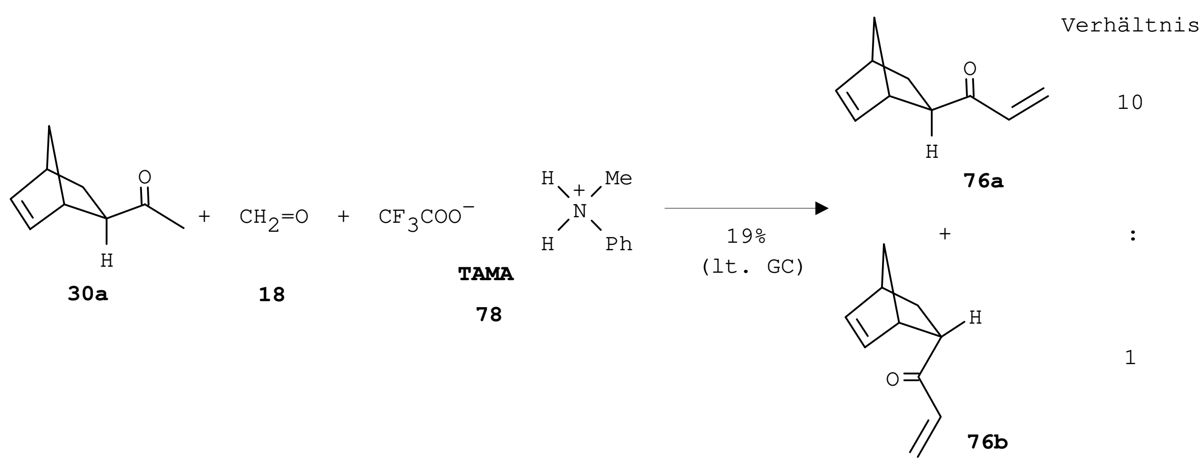
Die Darstellung von 76a,b ist in der Literatur[146] bekannt, wurde aber wegen des großen Syntheseaufwands nicht durchgeführt.

Der Versuch, Verbindung 76a aus Verbindung 30a und Paraformaldehyd 18 in einer Aldolkondensation nach allgemeiner Synthesevorschrift[147] herzustellen, brachte keinen Erfolg. Es konnte keine Umsetzung beobachtet werden.

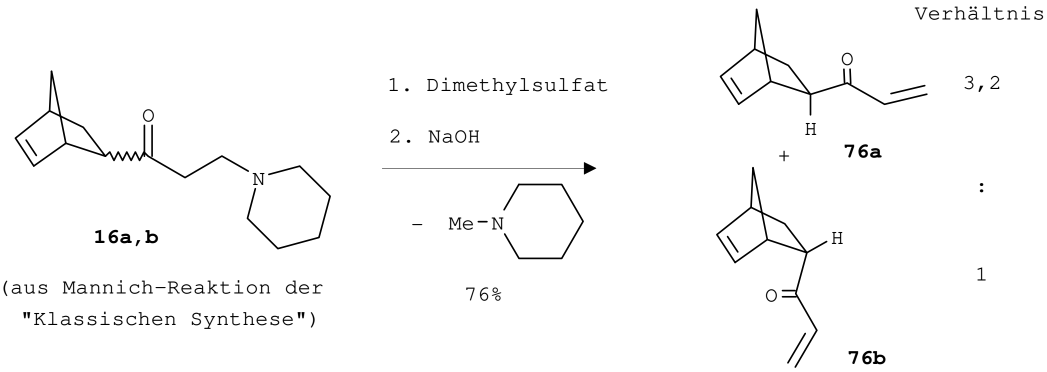


30a 18 76a

Jedoch gelang es, durch Zugabe von N-Methylaniliniumtrifluoracetat (= TAMA) 78 zu 30a und Paraformaldehyd 18 (obiges Formelschema) 76a,b zu synthetisieren. Die drastischen Reaktionsbedingungen führten jedoch zu Polymerisationsprodukten und somit zu einer schlechten Ausbeute.

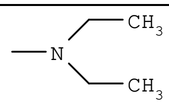
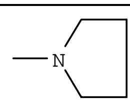
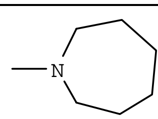
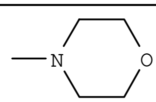
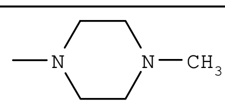


Durch Methylierung von 16a,b mit Dimethylsulfat unter anschließender Eliminierung des methylierten Amins wurde schließlich ein Weg gefunden, 76a,b in nur einem Reaktionsschritt darzustellen.

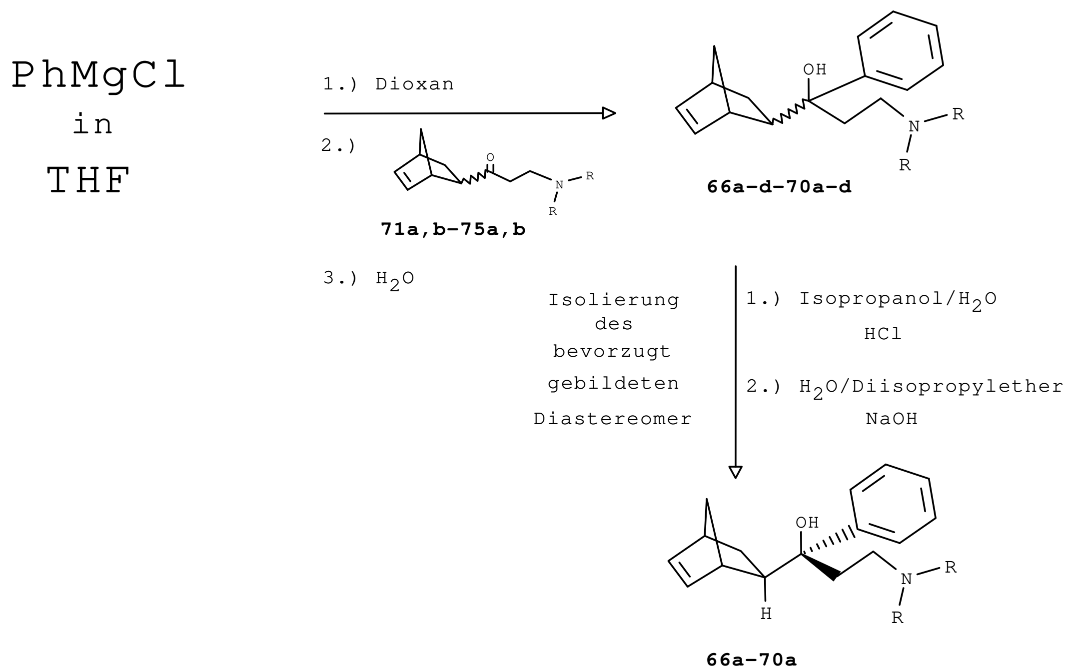


Durch die geplante Umsetzung der oben aufgezählten Amine mit 76a,b in Ethanol konnten die Aminoketone 71a,b-75a,b in guten Ausbeuten zugänglich gemacht werden.

Tabelle 109: Aminoketone 71a,b-75a,b, erhalten durch Umsetzung von 76a,b mit den aufgezeigten Aminen in Ethanol

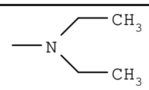
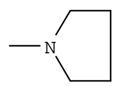
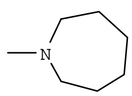
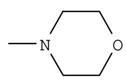
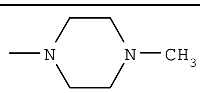
Verbindung Nr.	Aminrest	Ausbeute [%]	Selektivität (exo / endo) (a / b)
71a,b		85	3,0
72a,b		86	2,2
73a,b		92	4,1
74a,b		84	3,2
75a,b		88	3,5

Versuche zeigten, daß bei der Umsetzung von 16a mit Phenylmagnesiumchlorid in Gegenwart von Dioxan in THF das Diastereomer 1a (Biperiden) gegenüber Diastereomer 1b bevorzugt gebildet wurde. Deshalb wurden die anschließenden Umsetzungen der oben gewonnenen Aminoketone 71a,b-75a,b, die überwiegend die exo-Komponente a enthalten, mit Phenylmagnesiumchlorid in Gegenwart von Dioxan in THF durchgeführt. Erhalten wurde dann das Diastereomengemisch a-d der Aminoalkohole 66-70.



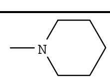
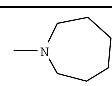
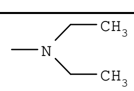
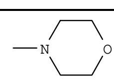
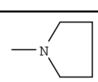
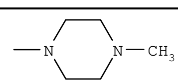
Gaschromatographische Untersuchungen des Rohproduktes der entstandenen Aminoalkohole 66a-d-70a-d zeigten, daß eines, der im Gemisch vorliegenden Diastereomeren, bevorzugt gebildet wurde. Die Isolierung des bevorzugt gebildeten Diastereomers der Aminoalkohole 66a-d-70a-d erfolgte analog der Isolierung von 1a nach dem neuen Reaktionsweg. Die Reinheit der isolierten Diastereomeren (66a-70a) wurde mittels GC bestimmt, ihre Konstitution und Konfiguration wurden anhand NMR-spektroskopischer Untersuchungen sowie durch Bestimmung der charakteristischen Kopplungen durch Simulation gesichert.

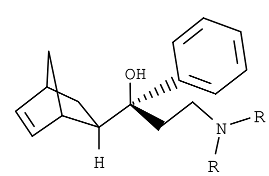
Tabelle 110: Aminoalkohole 66a-70a erhalten durch Umsetzung von 71a,b-75a,b mit PhMgCl / Dioxan in THF

Verbindung Nr.	Aminrest	Ausbeute*) [%]	Reinheit [%]
66a		24	98,5
67a		28	98,4
68a		27	98,7
69a		31	99,5
70a		32	100

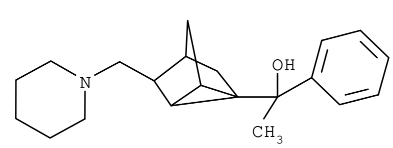
*) in Bezug auf eingesetztes Aminoketongemisch 71a,b-75a,b

Die Verbindungen 66a-70a stellen Derivate des Biperidens 1a dar; der Piperidinrest wurde formal lediglich durch andere Aminreste ersetzt. Verbindung 65a,b stellt ein tricyclisches Isomeres von 1a dar. Die pharmakophore Einheit von 1a, der tertiäre Alkohol mit einem basisch substituierten Alkylrest, ist in 65a,b so nicht gegeben.

Verb. Nr.	Aminrest	Verb. Nr.	Aminrest
1a		68a	
66a		69a	
67a		70a	



1a und **66a–70a**



65a,b

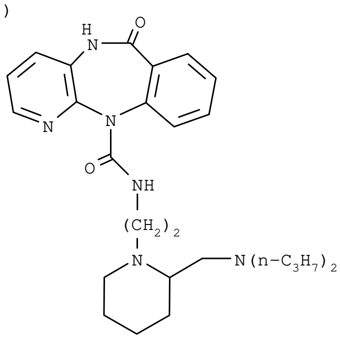
Die Verbindungen wurden bei Konzentrationen von 10^{-7} M bis 10^{-9} M als kompetitive Antagonisten an klonierten menschlichen muscarinischen M1-, M2-, M3-, M4-, und M5-Rezeptoren gegen die Referenzantagonisten [^{3}H]-Pirenzepin (M1), [^{3}H]-AF-DX384*) (M2) und [^{3}H]-4-DAMP**) (M3-M5) in Radioligand-Kompetitionsexperimenten getestet und folgende pK_i-Werte ermittelt:

Tabelle 111: pK_i-Werte von 1a, 66a-70a sowie 65a,b

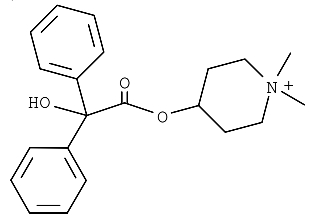
	M1	M2	M3	M4	M5
1a	8,48 0,02	7,57 0,03	7,87 0,19	8,51 0,08	7,83 0,08
66a	7,92 0,13	< 7	7,32 0,01	8,11 0,05	7,76 0,02
67a	8,33 0,02	< 7	7,66 0,04	8,50 0,03	7,80 0,12
68a	8,67 0,01	7,79 0,07	8,03 0,28	8,61 0,30	7,92 0,01
69a	7,33 0,05	< 7	7,40 0,03	7,61 0,03	7,12 0,01
70a	7,11 0,01	< 7	< 7	7,17 0,03	< 7
65a,b	< 7	< 7	< 7	< 7	< 7

66a und 67a zeigen beide das gleiche Affinitätsprofil (M4>M1>M5>M3>M2), wobei jedoch der Alkohol 67a mit dem cyclischen Aminrest jeweils die höhere Affinität aufweist. 68a zeigt ein ähnliches Affinitätsprofil wie Biperiden 1a (M4>M1>M3>M5>M2), jedoch hat der Aminoalkohol 68a mit dem Hexamethyleniminrest seine höchste Affinität zu M1 (M1>M4>M3>M5>M2). 69a (M4>M3>M1>M5>M2) und 70a (M4>M1>M2,M3,M5), die in ihrem Aminrest ein weiteres

*)



**)



Heteroatom besitzen, binden ebenfalls am stärksten an M4. 70a zeigt allerdings schon vernachlässigbare Affinitäten zu M2, M3 und M5. Das tricyclische Diastereomerengemisch 65a,b zeigt keinerlei bedeutende Affinitäten zu einem der 5 Subtypen des muscarinischen Rezeptors.

Die relative Aktivität der Testsubstanzen in Bezug auf Biperiden 1a ist Tabelle 112 zu entnehmen:

Tabelle 112: Relative Aktivität [%] von 66a-70a und 65a,b in Bezug auf Biperiden 1a (=100%)

	M1	M2	M3	M4	M5
1a	100	100	100	100	100
66a	28	< 10	28	40	85
67a	71	14	62	98	93
68a	155	166	145	125	123
69a	< 10	< 10	< 10	13	19
70a	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10
65a,b	<< 10	<< 10	<< 10	<< 10	<< 10

Demnach läßt sich für M1-M5 folgender Affinitätstrend erkennen: 68a > 1a > 67a; d.h. die Vergrößerung des cyclischen Aminrests durch Einführung einer weiteren Methylen-Einheit, ausgehend vom Pyrrolidin über Piperidin zum Hexamethylenimin, führt zu einer Aktivitätssteigerung. 66a, als Beispiel eines Derivates mit acyclischem Aminrest, zeigt bei allen Subtypen M1-M5 gegenüber den cyclischen Aminresten ohne weiterem Heteroatom jeweils die kleinste Aktivität. Das Ersetzen einer Methylen-Einheit im Piperidin durch ein zusätzliches Heteroatom führt in keinem Falle zu einer Aktivitätssteigerung. Das tricyclische Diastereomerengemisch 65a,b zeigt keinerlei bedeutende Affinitäten zu einem der 5 Subtypen des muscarinischen Rezeptors.

Die Konstitution von 2-substituierten-5-Norbornenen wird im ^{1}H-NMR-Spektrum durch das typische ABMN-Spinsystem belegt, das die olefinischen Protonen mit den beiden Brückenkopfprotonen bilden. Charakteristisch für die Konstitution der tricyclischen Verbindungen sind im ^{13}C-NMR-Spektrum die relativ großen $^{1}J_{CH}$ -Kopplungen zwischen 166 und 180 Hz der Dublettsignale für die Brückenkopfatome, die für die Cyclopropanteilstruktur kennzeichnend sind. Eine eindeutige Zuordnung der Konfiguration erfolgt bei den einfach 2-substituierten-5-Norbornenen auf der Basis der HH-Kopplungen des Protons der 2-Position mit den Protonen der 3-Position, dem Proton der 1-Position sowie dem 7_s-Proton. Die jeweiligen Kopplungskonstanten wurden aus Spektrensimulation mit dem gWin-NMR-Programm (Version 3.6) ermittelt. Die Konfigurationsbestimmung des an der 2-Position doppelt substituierten-5-Norbornenensystem des Ketons 31b erfolgte anhand eines ROESY-Experimentes. Die Konfiguration des mit dem Methylenpiperidinrest substituierten Kohlenstoff der tricyclischen Verbindungen wurde mittels NOESY-Experiment bestimmt.

8. Literaturverzeichnis

1 E. Mutschler, *Arzneimittelwirkungen*, 7. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 1996, S. 261.

2 E. Mutschler, *Arzneimittelwirkungen*, 7. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 1996, S. 56.

3 M. P. Caulfield, N. J. M. Birdsall, *Pharmacol. Rev.,* 1998, 50, 279. Umfassende Literatur über Muscarinische Rezeptorsubtypen in *Trends in Pharmacol. Sciences*, Supplement December 1989: "Subtypes of Muscarinic Receptors IV-Proceedings of the Fourth Intenational Symposium on Subtypes of Muscarinic Receptors".

4 E. Mutschler, *Arzneimittelwirkungen*, 7. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 1996, S. 298.

5 Die Einkristall-Strukturanalysen der Diastereomeren 1a-c wurden 1979, die des Diastereomeren 1d 1983 in den X-Ray-Labors der BASF AG Ludwigshafen bestimmt (siehe Anhang).

6 W. Klavehn (Knoll AG), D. B. P. 1005067, 1953 [*Chem. Abstr.*, 1959*,* 53, 16025a]; W. Klavehn (Knoll AG), US 2789110, 1957 [*Chem. Abstr.*, 1957*,* 51, 15604g]; A. Kleemann, J. Engel, *Pharmazeutische Wirkstoffe: Synthesen, Patente, Anwendungen*, 2. Auflage, G. Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 1982, S. 107.

7 R. Tacke, J. Pikies, F. Wiesenberger, L. Ernst, D. Schomburg, M. Waelbroeck, J. Christoph, G. Lambrecht, J. Gross, E. Mutschler, *J. Organomet. Chem.,* 1994, 466, 15.

8 M. Eltze, V. Figala, *Eur. J. Pharmacol*., 1988, 158, 11.

9 D. O. Cowan, N. G. Krieghoff, J. E. Nordlander, J. D. Roberts, *J. Org. Chem*., 1967, 32, 2639.

10 S. J. Cristol, R. W. Gleason, *J. Org. Chem*., 1969, 34, 1762.

11 J. D. Roberts, E. R. Trumbull, W. Bennett, R. Amstrong, *J. Am. Chem. Soc*., 1950, 72, 3116.

12 K. Alder, H. F. Rickert, *Liebigs Ann. Chem.*, 1939, 543, 24.

13 W. Oelszner, H. Walther, U. Wagner, *Acta biol. med. germ*., 1971, 26, 1061.

14 S. Pfeifer, M. Haussner, E. Gründemann, L. Lücke, *Pharmazie*, 1988, 43, 102.

15 E. Jassmann, K. H. Händel, H. Becker, DDR 50603 WP 12p/113791, 1965 [*Chem. Abstr.*, 1967*,* 67, 32455b].

16 Dieser Syntheseweg wurde bereits in der ersten Herstellvorschrift zur Produktion von Akineton (1954) beschrieben (aus internen Sammlungen der Knoll AG).

17 J. G. Dinwiddie, S. P. McManus, *J. Org. Chem.*, 1965, 30, 766.

18 Übersichten: a) M. Tramontini, L. Angiolini, *Mannich-Bases*, *Chemistry and Uses*, CRC Press, Boca Raton, 1994; b) M. Tramontini, L. Angiolini, *Tetrahedron*, 1990, 46, 1791; c) M. Tramontini, L. Angiolini, N. Ghedeni, *Polymer*, 1988, 29, 771; d) M. Tramontini, *Synthesis*, 1973, 703; e) H. Hellmann, G. Opitz, *-Aminoalkylierung*, Verlag Chemie, Weinheim, 1960; f) B. Reichert, *Die Mannichreaktion*, Springer, Berlin, 1959; g) F. F. Blicke, *Org. React.*, John Wiley & Sons Inc., New York, 1942, 1, 303.

19 Intramolekulare Mannich-Reaktionen: L. E. Overman, D. J. Ricca in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 2 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, C. H. Heathcock), Pergamon, Oxford, 1991, S. 1007.

20 M. Arend, B. Westermann, N. Risch, *Angew. Chem.*, 1998, 110, 1096; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*. 1998, 37, 1044.

21 E. F. Kleinman in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 2 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, C. H. Heathcock), Pergamon, Oxford, 1991, S. 893.

22 Übersichten: a) E. V. Colvin, *Chem. Soc. Rev*. 1978, 77, 15; b) J. K. Rasmussen, *Synthesis* 1977, 91; c) P. Brownbridge, *Synthesis* 1983, 1; P. Brownbridge, *Synthesis* 1983, 89.

23 N. Holy, R. Fowler, E. Burnett, R. Lorenz, *Tetrahedron* 1979, 35, 613.

24 C. Rochin, O. Babot, J. Dunoguès, F. Duboudin, *Synthesis* 1986, 667.

25 S. Miyano, H. Hokari, H. Hashimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn*. 1982, 55, 534.

26 S. Danishefsky, M. Kahn, M. Silvestri, *Tetrahedron Lett*. 1982, 23, 1419.

27 R. Caputo, C. Ferreri, D. Mastroianni, G. Palumbo, E. Wenkert, *Synth. Commun*. 1992, 22, 2305.

28 K. Tanino, M. Takahashi, K. Murayama, I. Kuwajiama, *J. Org. Chem*. 1992, 57, 7009.

29 M. Wada, Y. Nishihara, K. Akiba, *Tetrahedron Lett*. 1984, 25, 5405.

30 S. Danishefsky, M. Prisbilla, B. Lipisko, *Tetrahedron Lett*. 1980, 21, 805.

31 S. Miyano, H. Hokari, A. Mori, H. Hashimoto, *Chem. Lett*. 1980, 1213.

32 S. Danishefsky, T. Kitahara, R. McKee, P. F. Schuda, *J. Am. Chem. Soc*. 1976, 98, 6715.

33 H. O. House, L. J. Czuba, M. Gall, H. D. Olmstead, *J. Org. Chem.*, 1969, 34, 2324.

34 I. Fleming, I. Paterson, *Synthesis*, 1979, 736.

35 Übersichten: a) J. V. Paukstelis, A. G. Cook in *Enamines: Synthesis, Structure and Reactions* (Hrsg.: A. G. Cook), 2. Aufl., Dekker, New York, 1988, S. 275; b) H. Böhme, M. Haake, *Adv. Org. Chem.* 1976, 9, 107.

36 H. Böhme, K. Hartke, *Chem. Ber.* 1960, 93, 1305.

37 G. Kinast, L. F. Tietze, *Angew. Chem.* 1976, 88, 261; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1976, 15, 239.

38 N. Risch, M. Arend in „*Houben-Weyl, Methods of Organic Chemistry*", Vol. E21/b, G. Thieme Verlag, Stuttgart New York, 1995, S. 1908.

39 H. Böhme, A. Sickmüller, *Chem. Ber.* 1977, 110, 208.

40 E. Winterfeld, *J. Prakt. Chem.* 1994, 336, 91.

41 T. A.Bryson, G. H. Bonitz, C. J. Reichel, R. E. Dardis, *J. Org. Chem.* 1980, 45, 524.

42 J. Schreiber, H. Maag, N. Hashimoto, A. E. Eschenmoser, *Angew. Chem.* 1971, 83, 355; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1971, 10, 330.

43 A. Ahond, A. Cavé, C. Kan-Fan, H.-P. Husson, J. de Rostolan, P. Potier, *J. Am. Chem. Soc.* 1968, 90, 5622.

44 Quantitative Untrsuchungen: a) H. Mayr, M. Patz, *Angew. Chem.* 1994, 106, 990; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1994, 33, 938; b) C. Agami, F. Couty, L. Hamon, C. Puchot, *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 3645.

45 M. Arend, N. Risch, *Angew. Chem.*, 1995, 107, 2861; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1995, 34, 2639.

46 M. Arend, N. Risch, *Angew. Chem.*, 1994, 106, 2531; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1994, 33, 2422.

47 N. Risch, M. Arend in „*Houben-Weyl, Methods of Organic Chemistry*", Vol. E21/b, G. Thieme Verlag, Stuttgart New York, 1995, S. 1881.

48 E. C. Ashby, J. T. Laemmle, *Chem. Rev.,* 1975, 75, 526.

49 D. J. Cram, F. A. Abd. Elhafez, *J. Am. Chem. Soc.*, 1952, 74, 5828; D. J. Cram, F. D. Greene, *J. Am. Chem. Soc.*, 1953, 75, 6005.

50 K. Nützel, H. Gilman, G. F. Wright in „*Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie*", Bd. 13/2a, G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1973, S. 49.

51 P. R. Markies, O. S. Akkerman, F. Bickelhaupt, *Adv. Organomet. Chem.*, 1991, 32, 147.

52 W. Schlenk und W. Schlenk Jr., *Ber. Deutsch. Chem. Ges.*, 1929, 62, 920.

53 J. Axten, J. Troy, P. Jiang, M. Trachtman, W. Bock, *Structural Chemistry*, 1994, 5, 99.

54 J. V. L. Busschehunnefeld, D. Seebach, *Tetrahedron*, 1992, 48, 5719.

55 A. F. England, C. J. Burns, S. L. Buchwald, *Organometallics*, 1994, 13, 3491.

56 Ch. Elschenbroich, A. Salzer, *Organometallchemie*, 3. Aufl., Teubner Stuttgart, 1990, S. 61.

57 G. E. Coates, J. A. Heslop, M. E. Redwood, D. Ridley, *J. Chem. Soc*. (A), 1968, 1118.

58 F. W. Walker, E. C. Ashby, *J. Am. Chem. Soc*., 1969, 91, 3845.

59 E. C. Ashby, M. B. Smith*, J. Am. Chem. Soc*., 1964, 86, 4363.

60 V. Gutmann*, Coordination Chem. Rev*., 1976, 18, 225.

61 J. A. Magnuson, J. D. Roberts, *J. Org. Chem*., 1972, 37, 133.

62 C. Jones, J. Toney, G. D. Stucky, *J. Organomet. Chem*., 1972, 40, C11-C13.

63 M. Marsch, K. Harms, W. Massa, G. Boche, *Angew. Chem*., 1987, 99, 706; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*., 1987, 26, 696.

64 B. Weber, D. Seebach, *Angew. Chem*., 1992, 104, 96; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*., 1992, 31, 84.

65 F. W. Walker, E. C. Ashby, *J. Organomet. Chem*., 1967, 7, P17.

66 J. Ducom, *Bull. Soc. Chim. Fr*., 1971, 3523; J. Ducom, *Bull. Soc. Chim. Fr*., 1971, 3529.

67 J. D. Morrison, R. L. Atkins, J. E. Tomaszewski, *Tetrahedron Lett*. 1970, 4635.

68 E. C. Ashby, *Pure & Appl. Chem*., 1980, 52, 545.

69 D. Thoennes, E. Weiss, *Chem. Ber*., 1978, 111, 3381.

70 G. A. Molander, *Chem*. Rev., 1992, 92, 29.

71 T. Imamoto in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 1 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Flemimg, S. L. Schreiber), Pergamon, Oxford, 1991, S. 231.

72 F. A. Cotton, G. Wilkinson, *Anorganische Chemie*, 4. Aufl., VCH, Weinheim, 1982, S. 999.

73 T. Imamoto, *Pure & Appl. Chem*., 1990, 62, 747.

74 T. Imamoto, N. Takiyama, K. Nakamura, T. Hatajiama, Y. Kamiya*, J. Am. Chem. Soc*., 1989, 111, 4392.

75 S. E. Denmaek, J. P. Edwards, O. Nicaise, *J. Org. Chem*., 1993, 58, 569.

76 W. J. Evans, J. D. Feldman, J. W. Ziller*, J. Am. Chem. Soc*., 1996, 118, 4581.

77 M. T. Reetz, N. Harmat, R. Mahrwald, *Angew. Chem*., 1992, 104, 333; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*., 1992, 31, 342.

78 M. T. Reetz, H. Haning, S. Stanchev, *Tetrahedron Lett*. 1992, 33, 6963.

79 K. Chibale, N. Greeves, L. Lyford, E. Pease, *Tetrahedron Asymm.,* 1993, 4, 2407.

80 N. Greeves, L. Lyford, J. E. Pease, *Tetrahedron Lett.,* 1994, 35, 285.

81 N. Greeves, J. E. Pease, M. C. Bowden, S. M. Brown, *Tetrahedron Lett.,* 1996, 37, 2675.

82 N. Greeves, J. E. Pease, *Tetrahedron Lett.,* 1996, 37, 5821.

83 C. Alcaraz, U. Groth, *Angew. Chem.*, 1997, 109, 2590; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1997, 36, 2480.

84 N. Greeves, L. Lyford, *Tetrahedron Lett.,* 1992, 33, 4759.

85 B. Weidmann, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta*, 1980, 63, 2451.

86 B. Weidmann, C. D. Maycock, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta*, 1981, 64, 1552.

87 M. T. Reetz, R. Steinbach, J. Westermann, R. Urz, B. Wenderoth, R. Peter, *Angew. Chem.*, 1982, 94, 133; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1982, 21, 135.

88 M. T. Reetz, R. Steinbach, J. Westermann, R. Urz, R. Peter, *Angew. Chem.*,1980, 92, 1044; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1980, 19, 1011.

89 B. Weidmann, D. Seebach, *Angew. Chem.*, 1983, 95, 12; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1983, 22, 31.

90 B. Weidmann, L. Widler, A. G. Olivero, C. D. Maycock, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta,* 1981, 64, 357.

91 D. C. Bradley, R. C. Mehrotra, D. P. Gaur, *Metalalkoxides*, Academic Press, London, 1978, S. 74.

92 J.A. Ibers, *Nature*, 1963, 197, 886.

93 K. Kühnlein, K. Clauss, *Makromol. Chem.*, 1972, 155, 145.

94 C. Dijkgraaf, J. P. G. Rousseau, *Spectrochim. Acta*, 1968, A 24, 1213.

95 K. Clauss, *Liebigs Ann. Chem.*, 1968, 711, 19.

96 H. Holloway, *Chem. Ind.*, 1962, 214.

97 D. Seebach, B. Weidmann, L. Widler, *Modern Synthetic Methods*, Vol. 3, ed. by R. Scheffold, Otto Salle Verlag, 1983, S. 217.

98 A. Segnitz in „*Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie“,* Bd. 13/7, G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1977, S. 265.

99 U. Schöllkopf in „*Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie“,* Bd. 13/1, G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1970, S. 93.

100 N. Krause, *Metallorganische Chemie*, Spektrum Akademischer Verlag GmbH, Heidelberg, Berlin, Oxford, 1996, S. 7.

101 Ch. Elschenbroich, A. Salzer, *Organometallchemie*, 3. Aufl., Teubner Stuttgart, 1990, S. 31.

102 E. Weiss, *Angew. Chem.*, 1993, 105, 1565; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1993, 32, 1501.

103 F. Wingler in „*Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie“,* Bd. 7/2a, G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1973, S. 560.

104 J. Kollonitsch, *Nature*, 1960, 188, 140.

105 F. Huet, E. Henry-Basch, P.Fréon, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1970, 1415.

106 K. Nützel in „*Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie“,* Bd. 13/2a, G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1973, S. 863.

107 A. N. Rodionov et al., *Chem. Abstr.*, 1969, 71, 34709u.

108 H. Gilman, J. M. Straley, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, 1936, 55, 821.

109 H. Gilman, R. G. Jones, L. A. Woods, *J. Org. Chem.*, 1952, 17, 1630.

110 G. H. Posner, *Org. React.*, 1972, 19, 1; G. H. Posner, *Org. React.*, 1975, 22, 253.

111 G. H. Posner, *An Introduction to Synthesis Using Organocopper Reagents*, Wiley, New York, 1980, S. 53.

112 R. G. Pearson, C. D. Gregory, *J. Am. Chem. Soc.*, 1976, 98, 4098; E. C. Ashby, J. J. Watkins, *J. Am. Chem. Soc.*, 1977, 99, 5312.

113 B. H. Lipshutz, *Synthesis*, 1987, 325.

114 B. H. Lipshutz, *Synlett*, 1990, 119.

115 B. H. Lipshutz, S. Sengupta, *Org. React.*, 1992, 41, 135.

116 S. H. Bertz, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, 113, 5470.

117 T. Stemmler, J. E. Penner-Hahn, P. Knochel, *J. Am. Chem. Soc.*, 1993, 115, 348; T. Stemmler, T. M. Barnhart, J. E. Penner-Hahn, C. E. Tucker, P. Knochel, M. Böhme, G. Frenking, *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, 117, 12489; T. M. Barnhart, H. Huang, J. E. Penner-Hahn, *J. Org. Chem.*, 1995, 60, 4310.

118 J. P. Snyder, D. P. Spangler, J. R. Behling, B. E. Rossiter, *J. Org. Chem.*, 1994, 59, 2665; J. P. Snyder, S. H. Bertz, *J. Org. Chem.*, 1995, 60, 4312; S. H. Bertz, G. Miao, M. Eriksson, *Chem Commun.*, 1996, 815.

119 A. Gerold, J. T. B. H. Jastrzebski, C. M. P. Kronenburg, G. van Koten, N. Krause, *Angew. Chem.*, 1997, 109, 778; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1997, 36, 755.

120 G. Bähr, P. Burba in „*Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie“,* Bd. 13/1, G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1970, S. 735.

121 A. Gerold, N. Krause, *Angew.Chem.*, 1997, 109, 194; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1997, 36, 186.

122 T. A. Mobley, F. Müller, S. Berger, *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, 120, 1333.

123 S. H. Bertz, K. Nilsson, Ö. Davidsson, J. P. Snyder, *Angew.Chem.*, 1998, 110, 327; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1998, 376, 314.

124 G. Boche, F. Bosold, M. Marsch, K. Harms, *Angew.Chem.*, 1998, 110, 1779; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1998, 37, 1684.

125 a) J. D. Morrison, H. S. Mosher, *Asymmetric Organic Reactions*, Prentice-Hall, Inc., Englewood Cliffs, New Jersey, 1971, S. 1; b) J. D. Morrison, H. S. Mosher, *Asymmetric Organic Reactions*, Prentice-Hall, Inc., Englewood Cliffs, New Jersey, 1971, S. 84.

126 a) Y. Izumi, A. Tai, *Stereodifferentiating Reactions*, Academic Press, New York, 1977, S. 70; b) Y. Izumi, A. Tai, *Stereodifferentiating Reactions*, Academic Press, New York, 1977, S. 1; c) Y. Izumi, A. Tai, *Stereodifferentiating Reactions*, Academic Press, New York, 1977, S. 184.

127 S. Masamune, T. Kaiho, D. S. Garvey, *J. Am. Chem. Soc.*, 1982, 104, 5521.

128 P. Riederer, S. Wuketich, *J. neural Transm.*, 1976, 38, 277.

129 M. Chérest, H. Felkin, N. Prudent, *Tedrahedron Lett.*, 1968, 2199.

130 N. T. Anh, *Top. Curr. Chem.*, 1980, 88, 145.

131 C. J. Pouchert, J. Behnke, *The Aldrich Library of ^{13}C and ^{1}H FT-NMR Spectra*, Aldrich Chemical, Milwaukee, WI, 1992, 1(1), 1365A.

132 C. J. Pouchert, J. Behnke, *The Aldrich Library of ^{13}C and ^{1}H FT-NMR Spectra*, Aldrich Chemical, Milwaukee, WI, 1992, 1(2), 807B.

133 A. P. Marchand, *Stereochemical Applications of NMR Studies in Rigid Bicyclic Systems*, V.C.I, Deerfield Beach, Florida, 1982, S. 119; A. P. Marchand, *Stereochemical Applications of NMR Studies in Rigid Bicyclic Systems*, V.C.I, Deerfield Beach, Florida, 1982, S. 175.

134 A. P. Marchand, *Stereochemical Applications of NMR Studies in Rigid Bicyclic Systems*, V.C.I, Deerfield Beach, Florida, 1982, S. 80.

135 K. Eichkorn, O. Treutler, H. Öhm, M. Häser, R. Ahlrichs, *Chem. Phys. Lett.,* 1995, 242, 652; K. Eichkorn, F. Weigend, O. Treutler, R. Ahlrichs, *Theoret. Chim. Acta* 97, 1997, 119.

136 R. Ahlrichs, M. Bär, M. Häser, H. Horn, C. Kölmel, *Chem. Phys. Lett.,* 1989, 162, 165; R. Ahlrichs, M. v. Arnim in *Methods and Techniques in Computational Chemistry: METECC-95*; E. Clementi, G. Corongiu (Hrsg.), STEF, Cagliari 1995, S. 509 ff.

137 A. D. Becke, *Phys. Rev. A,* 1988, 38, 3098; J. P. Perdew, *Phys. Rev. B,* 1986, 33, 8822; J. P. Perdew, *Phys. Rev. B,* 1986, 34, 7406(E).

138 A. Schäfer, H. Horn, R. Ahlrichs, *J. Chem. Phys.,* 1992, 97, 2571.

139 A. Schäfer, C. Huber, R. Ahlrichs, *J. Chem. Phys.,* 1994, 100, 5829.

140 K. A. Jensen, L. Henriksen, *Acta Chem. Scand. B*, 1975, 29, 877.

141 C. J. Pouchert, J. Behnke, *The Aldrich Library of ^{13}C and ^{1}H FT-NMR Spectra*, Aldrich Chemical, Milwaukee, WI, 1992, 1(1), 564B.

142 C. M. P. Kronenburg, J. T. B. H. Jastrzebski, A. L. Spek, G. van Koten, *J. Am. Chem. Soc*., 1998, 120, 9688.

143 Die Daten wurden dem Untersuchungsbericht von Frau Dr. Unger vom 20.06.1991 entnommen.

144 M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 5. Auflage, G. Thieme Verlag Stuttgart New York, 1995, S. 104.

145 *Organikum*, 15. Auflage, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1976, S. 627.

146 H. Stetter, B. Jansen, *Chem. Ber*., 1985, 118, 4877.

147 *Organikum*, 15. Auflage, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1976, S. 563.

148 J. L. Gras, *Tetrahedron Lett.,* 1978, 2111; J. L. Gras, *Tetrahedron Lett.,* 1978, 2955.

149 J. L. Gras, *Organic Synthesis,* 1981, 60, 88-91.

150 B. W. Disanayaka, A. C. Weedon, *Synthesis*, 1983, 952.

151 *Ullmanns Encyklopädie der techn. Chemie*, 4. Aufl., Band 21, Verlag Chemie, 1982, S. 627.

152 S. Hünig, G. Märkl, J. Sauer, *Integriertes Organisches Praktikum*, Verlag Chemie Weinheim, New York, 1979, S. 78.

153 N. A. Belikova, V. G. Berezkin, A. F. Plate, *Zh. Obshch. Khim.*, 1962, 32, 2942; *Chem. Abstr*., 1963, 34, 8925b.

154 P. W. Codding, *Acta Cryst.*, 1986, B42, 632.

9. Anhang

Abbildung 7: Kristallstrukturanalyse von 1a

Abbildung 8: Kristallstrukturanalyse von 1b

Abbildung 9: Kristallstrukturanalyse von 1c

Abbildung 10: Kristallstrukturanalyse von 1d

Abbildung 11: COSY-Spektrum von 1a ($CDCl_3$, 298K, 400 MHz)

Abbildung 12: NOESY-Spektrum von 1a ($CDCl_3$, 298K, 400 MHz)

Abbildung 13: COSY-Spektrum von 1b ($CDCl_3$, 298K, 400 MHz)

Abbildung 14: NOESY-Spektrum von 1b ($CDCl_3$, 298K, 400 MHz)

Abbildung 15: COSY-Spektrum von 1c ($CDCl_3$, 298K, 400 MHz)

Abbildung 16: NOESY-Spektrum von 1c ($CDCl_3$, 298K, 400 MHz)

Abbildung 17: COSY-Spektrum von 1d ($CDCl_3$, 298K, 400 MHz)

Abbildung 18: NOESY-Spektrum von 1d ($CDCl_3$, 298K, 400 MHz)

Abbildung 19: COSY-Spektrum von 30a ($CDCl_3$, 298K, 400 MHz)

Abbildung 20: NOESY-Spektrum von 30a ($CDCl_3$, 298K, 400 MHz)

Abbildung 21: COSY-Spektrum von 30b ($CDCl_3$, 298K, 400 MHz)

Abbildung 22: NOESY-Spektrum von 30b ($CDCl_3$, 298K, 400 MHz)

Abbildung 23: COSY-Spektrum von 31b ($CDCl_3$, 298K, 400 MHz)

Abbildung 24: ROESY-Spektrum von 31b ($CDCl_3$, 298K, 400 MHz)

Abbildung 25: COSY-Spektrum von 63 (C_6D_6, 298K, 400 MHz)

Abbildung 26: NOESY-Spektrum von 63 (C_6D_6, 298K, 400 MHz)

Abbildung 27: COSY-Spektrum von 65a,b (C_6D_6, 298K, 400 MHz)

Abbildung 28: NOESY-Spektrum von 65a,b (C_6D_6, 298K, 400 MHz)

Danksagung

Mein Dank gilt all denen, die mich bei dieser Arbeit unterstützt haben. Besonders bedanken möchte ich mich bei:

Herrn Dr. M. Thyes für die Betreuung während der Zeit in der Knoll GmbH und für das gewissenhafte Korrekturlesen

Herrn Dr. K. Weber, Herrn Dr. N. Bahr und Herrn Dr. U. Schneider für ihre ständige Diskussionsbereitschaft

Frau Dr. C. Krack und Herrn Dr. A. Marten für die Aufnahme vieler NMR- und IR-Spektren sowie für die ständige Diskussionsbereitschaft

Herrn Dr. A. Schäfer für die stereochemischen Berechnungen

Frau Dr. L. Unger für die Durchführung der Rezeptoraffinitätsuntersuchungen

Herrn G. Deller und Herrn M. Herrmann für ihre Hilfe bei gaschromatographischen Problemen

Den Herren P. Klein, E. Schnürch, T. Haarlos, J. Eisel, D. Hix, P. Romahn, S. Zeller, M. Haller, K. H. Nold, A. Prucha und A. Wilkowski sowie den Damen S. Kegler und C. Y. Wenz für die gute Zusammenarbeit und ihre stete Hilfsbereitschaft

Allen weiteren Mitarbeitern der Ausbildung, der chemischen Produktion, der Produktentwicklung sowie der hervorragenden Kantine der Firma Knoll GmbH

Allen Mitgliedern des Arbeitskreises Vilsmaier, besonders meinem Leidensgenossen Herrn G. Milch für die stete Diskussionsbereitschaft und zahlreichen Aktivitäten rund ums Studieren

Herrn T. Döbel und Herrn R. Bauder für die Beantwortung jeglicher Computerfragen

Herrn C. Elleser für die x-tausend Ausdruckversuche

Herrn R. Hoffmann für seine Unterstützung und nützlichen Tips für alle Lebenslagen!!!

Herrn F. Seibert für die gelungenen Donnerstage

Herrn H. Schreier und seiner Karate-Truppe für meine stets körperlich guten Verfassung

außerdem: allen übrigen Freunden, Verwandten und Bekannten für ihre Unterstützung

Meiner Familie für die unendliche Geduld

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Markus Grosse
Geburtstag	21.11.1969
Geburtsort	Mannheim-Neckarau
Familienstand	ledig
Nationalität	deutsch

Schulbildung

1976-1980
Zeyergrundschule Schwetzingen
1980-1983
Hebelgymnasium Schwetzingen
1983-1989
Wirtschaftsgymnasium Schwetzingen
Abschluß: Allgemeine Hochschulreife

Wissenschaftliche Ausbildung

Studium

Oktober 1989-Mai 1995
Universität Kaiserslautern Fachbereich Chemie
Abschluß: Diplom

Promotion

November 1995-Oktober 2001
Universität Kaiserslautern Fachbereich Chemie,
im Arbeitskreis von Herrn Prof. Dr. E. Vilsmaier
November 1995-September 1999
Praktischer Teil der Doktorarbeit in der Knoll AG
Ludwigshafen unter Betreuung von Prof. Dr. E. Vilsmaier
18. Oktober 2001
Tag der wissenschaftlichen Aussprache
(Termin der Aussprache aufgrund patentrechtlicher
Angelegenheiten nicht früher möglich)