

2,2'-Methylenverbrückte Bispiperidine

—

Darstellung und Eigenschaften neuartiger Ligandensysteme

Vom Fachbereich für Biologie und Chemie der Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Justus Liebig-Universität Giessen zur
Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Naturwissenschaften
genehmigte Dissertation

Vorgelegt von
Diplom-Chemikerin

Franka Grasemann

aus
Erlabrunn

-2008-

Die vorliegende Dissertation wurde im Zeitraum von Juni 2004 bis Mai 2005 am Organisch-Chemischen Institut der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster und von Juni 2005 bis März 2008 am Institut für Organische Chemie der Justus Liebig-Universität unter der Leitung von Professor Dr. Richard Göttlich angefertigt.

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

Erster Gutachter: Prof. Dr. R. Göttlich

Zweiter Gutachter: Prof. Dr. S. Schindler

Tag der mündlichen Prüfung:

Wer sich nicht ins Wasser traut, kann nicht schwimmen lernen.

-Deutsches Sprichwort-

Für Holger

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
2 Aufgabenstellung	12
3 Synthesewege	14
3.1 ZUGANG ÜBER AROMATISCHE SYSTEME	16
3.1.1 Hydrierung mit molekularem Wasserstoff	16
3.1.2 Reduktion mit Hydriden.....	18
3.1.3 Birch-Reduktion	20
3.2 BIDIREKTIONALE SYNTHESE.....	21
3.2.1 Mit Hilfe von Organometallverbindungen.....	22
3.2.2 Ausgehend von Enolaten.....	30
3.2.3 Umlagerungsreaktionen.....	34
3.2.4 Diastereomeren- und Enantiomerentrennung.....	38
3.2.4.1 Abtrennen der achiralen meso-Komponente	38
3.2.4.2 Racematspaltung	39
4 Eigenschaften	43
4.1 REAKTIVITÄT GEGENÜBER ELEKTROPHILEN	44
4.1.1 Reaktionen mit Formiaten.....	44
4.1.2 Reaktionen mit Säurechloriden.....	45
4.1.3 Reaktionen mit Carbonsäureanhydriden	46
4.1.4 Reaktionen mit Aldehyden	47
4.1.5 Reaktionen mit Alkylhalogeniden.....	49
4.1.6 Reduktive Aminierungen.....	51
4.1.7 Reaktionen mit Carbonsäuren	53
4.2 EIGNUNG ALS PEPTIDOMIMETIKA.....	54
4.2.1 Aufbau von Peptidbindungen.....	56
4.2.1.1 Umsetzungen mit Carbodiimiden	59
4.2.1.2 Umsetzungen mit Uroniumsalz	60
4.2.2 Reaktion zum Aufbau eines C-Terminus	62
4.3 EIGNUNG ZUR KOMPLEXBILDUNG	63
4.4 KONFORMATIVE BETRACHTUNGEN.....	65
4.4.1 Allgemeine Konformation von Piperidinen	65
4.4.2 Mögliche Konformere der CH ₂ -verbrückten Bispiperidine.....	69
4.4.3 Nachgewiesene Konformationen methylenverbrückter Bispiperidine.....	72
5 Zusammenfassung & Ausblick	76
6 Experimenteller Teil	84
6.1 SYNTHESE AROMATISCHER SYSTEME	87
6.1.1 Darstellung von Bis(pyridin-2-yl)methan 24a	87

6.1.2	Darstellung von Bis(6,6'-dimethylpyridin-2-yl)methan 24b	88
6.1.3	Darstellung von Bn ₂ -Bispyridiniumbromid 26	89
6.2	SYNTHESE DER BISPIPERIDINE UND IHRER DERIVATE	91
6.2.1	Synthese via Schmidt-Umlagerung und Isomerentrennung	91
6.2.1.1	Darstellung von 4-Cyclopent-1-enyl-morpholin 114	91
6.2.1.2	Darstellung von Bis(cyclopentanon-2-yl)-methan 68	92
6.2.1.3	Darstellung von Bis(6,6'-dioxypiperidin-2-yl)-methan 69	93
6.2.1.4	Darstellung von Bis(piperidin-2-yl)-methan 14	94
6.2.1.5	Diastereomerentrennung von 2,2'-Bispiperidylmethan über Hydrochloride 70	95
6.2.1.6	Freisetzen des diastereomerenreinen Diamins 14a bzw 14b und 14c aus den Hydrochloriden 70	96
6.2.1.7	Diastereomerentrennung von 2,2'-Bispiperidylmethan über Hydrobromide 113	97
6.2.1.8	Racemattrennung von 2,2'-Bispiperidylmethan mit L(-)-Dibenzoyl-weinsäure 71 ..	98
6.2.1.9	Freisetzen der enantiomerenreinen Diamine 14b und 14c aus ihren Dibenzoyltartratsalzen 71	99
6.2.1.10	Darstellung des PS-Menthol-Derivates von meso-Diamin 72a	100
6.2.1.11	Racemattrennung über PS-Menthol-Diamin 72	102
6.2.1.12	Freisetzung von meso-2,2'-Bispiperidylmethan aus PS-Menthol-Derivat 72a als Hydrobromid 113	103
6.2.1.13	Freisetzung von meso-2,2'-Bispiperidylmethan 14a aus dem Hydrobromid 113 .	104
6.2.2	Reaktion mit Benzoylchlorformiat	105
6.2.2.1	Darstellung von Cbz ₂ -Diamin 73	105
6.2.2.2	Darstellung von Cbz ₁ -Diamin 73a	106
6.2.3	Reaktionen mit Säurechloriden	107
6.2.3.1	Darstellung von Bz ₂ -Diamin 76	107
6.2.3.2	Darstellung von Piv ₂ -Diamin 77	108
6.2.3.3	Darstellung von Tos ₂ -Diamin 75	109
6.2.4	Reaktion mit <i>tert</i> -Butyldicarbonat	111
6.2.4.1	Darstellung von Boc ₂ -Diamin 78	111
6.2.4.2	Darstellung von Boc ₁ -Diamin 78a	112
6.2.5	Reaktionen mit Aldehyden.....	112
6.2.5.1	Darstellung von C-verbrücktem Diamin	112
6.2.5.2	Darstellung von Benzyl-verbrücktem Diamin 82	113
6.2.6	Reaktionen mit Alkylhalogeniden	115
6.2.6.1	Darstellung von Bn ₂ -Diamin 83	115
6.2.6.2	Darstellung von (n-Bu) ₂ -Diamin 84	116
6.2.6.3	Darstellung von (EtO ₂ CCH ₂) ₁ -Diamin 86	117

6.2.6.4	Darstellung von (EtO ₂ CCH ₂)BocAla-Diamin 102	118
6.2.7	Reduktive Aminierungen.....	119
6.2.7.1	Darstellung von Bn ₂ -Diamin 83	119
6.2.7.2	Darstellung von (i-Bu) ₂ -Diamin 116	120
6.2.7.3	Darstellung von Me ₂ -Diamin 87	121
6.2.7.4	Darstellung von (i-Pr) ₂ -Diamin 91	122
6.2.7.5	Darstellung von Cbz ₁ Pr ₁ -Diamin 73c	123
6.2.8	Anknüpfen <i>N</i> -geschützter Aminosäuren	124
6.2.8.1	Darstellung von N-(tert-butoxycarbonyl)-glycin 117	124
6.2.8.2	Darstellung von (BocGly) ₂ -Diamin 94	125
6.2.8.3	Darstellung von (BocPro) ₂ -Diamin 95	126
6.2.8.4	Darstellung von N-(tert-butoxycarbonyl)-serin 118	127
6.2.8.5	Darstellung von (BocSer) ₂ -Diamin 97	128
6.2.8.6	Darstellung von N-(tert-butoxycarbonyl)-valin 119	129
6.2.8.7	Darstellung von (BocVal) ₂ -Diamin 96	130
6.2.8.8	Darstellung von (BocAla) ₂ -Diamin 99 aus meso-Diamin 14a	131
6.2.8.9	Darstellung von (BocAla) ₁ -Diamin 99a	132
6.2.8.10	Darstellung von (BocPhe) ₁ -Diamin 100	133
6.2.9	Darstellung von Bispiperidyl-Palladium(II)-dichlorid 103	134
6.3	SYNTHESE DER DIOXOVERBINDUNGEN, DEREN REAKTANDEN UND MODELL-VERBINDUNGEN..	135
6.3.1	Darstellung von 1-Brom-4-Chlorbutan 120	135
6.3.2	Darstellung von But-3-enol 121	135
6.3.3	Darstellung von But-3-enylmethansulfonat 122	136
6.3.4	Darstellung von But-3-enyl-4-methylbenzolsulfonat 123	137
6.3.5	Darstellung von But-3-enylbromid 124	138
6.3.6	Darstellung von 3,3-Dimethylpentan-2,4-dion 32	139
6.3.7	Darstellung von (3-brompropoxy) <i>tert</i> -butyldimethylsilan 125	140
6.3.8	Darstellung von 2-(3-brompropoxy)tetrahydro-2H-pyran 126	141
6.3.9	Darstellung von 1,5-Dibrom-3,3-dimethylpentan-2,4-dion 33	142
6.3.10	Darstellung von (3,3-dimethylbut-1-en-2-yloxy)trimethylsilan 53	143
6.3.11	Darstellung von 2,2,5,5,8,8-hexamethyl-4,6-dimethylen-3,7-dioxa-2,8-disilanonan 52	144
6.3.12	Darstellung von 3,3-Dimethylpentan-2,4-diol 50	144
6.3.13	Darstellung von 3,3-Dimethylpentan-2,4-diyl-bistosylat 51	145
6.3.14	Darstellung von 6,6-Dimetylundec-1,10-dien-5,7-dion 48	146
6.3.15	Darstellung von 4-Pentensäureethylester 64	147

6.3.16	Darstellung von 4-Pentensäure 64a	148
6.3.17	Darstellung von 4-Pentensäurechlorid 55	149
6.3.18	Darstellung von 7-Hydroxyundeca-1,10-dien-5-on 58	149
7	Literaturverzeichnis	151
	Datenanhang	155

Abkürzungsverzeichnis

Å	Ångström
Δ	Erhitzen
Abb.	Abbildung
Ala	Alanin
APT	attached proton test
AS	Aminosäure
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
ber.	berechnet
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
Bu	Butyl
BuLi	Butyllithium
Bz	Benzoyl
ca.	circa
Cbz	Carbobenzoxy
COSY	Correlation Spectroscopy
d	dublett
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DCM	Dichlormethan
DEPT	Distortionless enhancement by polarization transfer
DMSO	Dimethylsulfoxid
EDCI	1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid
EE	Essigsäureethylester
EI	Elektronenionisation
ESI	Elektronensprayionisation
Et	Ethyl
Fmoc	9-Fluorenylmethoxycarbonyl
g	Gramm
GC	Gaschromatographie
Gef.	gefunden
Gly	Glycin
h	hours
HBTU	2-(1H-Benzotriazolyl)-1,1,3,3-Tetramethyluroniumhexafluorophosphat
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Connectivity
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence

Hz	Hertz
IR	Infrarot
<i>J</i>	Kopplungskonstante
L	Liter
LDA	Lithiumdiisopropylamid
m	Multipllett
M	Molgewicht
Me	Methyl
min	Minuten
MS	Massenspektrometrie
N	Normalität
NMR	Kernmagnetresonanzspektroskopie
NOESY	Nuclear Overhauser and Exchange Spectroscopy
Ph	Phenyl
Phe	Phenylalanin
ppm	parts per million
Pr	Propyl
Pro	Prolin
q	quartett
R _f	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
S _N 1	Monomolekulare nukleophile Substitution
S _N 2	Bimolekulare nukleophile Substitution
Ser	Serin
t	Tripllett
TBDMS	Tributyldimethylsilyl
TBME	<i>tert</i> -Butylmethylether
TEA	Triethylamin
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyran
TMEDA	Tetramethylethylendiamin
TMS	Trimethylsilyl
Ts, Tos	<i>para</i> -Toluolsulfonyl, Tosyl
UV	Ultraviolett
Val	Valin

1 EINLEITUNG

Piperidine sind allgegenwärtig. In minimalen Mengen nehmen wir sie täglich mit der Nahrung auf, da sie Bestandteil unzähliger Alkaloid-Strukturen sind. Unsubstituiertes Piperidin ist zwar nur zu 0.0086 Gewichts-% in schwarzem Pfeffer zu finden. Das Alkaloid Piperin **1** jedoch, welches für den scharfen Geschmack verantwortlich ist, enthält Piperidin als strukturelle Einheit. Aus diesem Naturstoff wurde von Cahours im Jahr 1853 durch Destillation über Soda erstmals Piperidin isoliert, weshalb beide Strukturen ihren Namen dem schwarzen Pfeffer, *Piper nigrum*, verdanken.

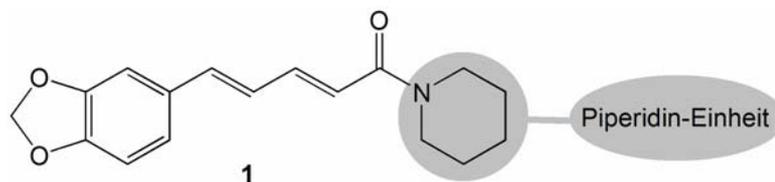


Abb. 1-1: Das in schwarzem Pfeffer enthaltene Alkaloid Piperin 1

Die Bandbreite der Wirkung von Alkaloiden reicht von beruhigend oder anregend über gefäßerweiternd und gefäßverengend bis hin zu krampflösend, schmerzbe-
täubend oder psychoaktiv^[1], weshalb sie von pharmakologischem Interesse sind. Viele der Piperidinalkaloide sind aus tierischen, vor allem aber aus pflanzlichen Naturstoffen seit vielen Jahrhunderten bekannt und werden noch immer angewendet. Der älteste historisch verbriefte Giftmord ist die Hinrichtung Sokrates im Jahr 399 vor Christus, bei der der griechische Philosoph den sogenannten Schierlingsbecher trinken musste. Hauptgift dieser Mixtur ist das im gefleckten Schierling, *Conium maculatum*, enthaltene (S)-Coniin **2**.

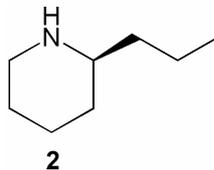


Abb. 1-2: (S)-2-Propylpiperidin 2 (Coniin), Hauptalkaloid des giftigen gefleckten Schierlings

Ein verbrücktes Analog der Piperidin-Alkaloide, die Klasse der Tropane, wurde schon in der Steinzeit als Pfeilgift geschätzt. Das in dieser Gruppe zuerst isolierte und namensgebende Toxin ist Atropin **3**, der Wirkstoff der Tollkirsche, *Atropa belladonna*.

Einleitung

Bis vor kurzem wurde es noch in der Augenheilkunde zur Pupillenerweiterung angewandt, da sein Wirkmechanismus durch zwei aufeinander folgende Phänomene gekennzeichnet ist: zuerst setzt eine zentral-erregende Phase ein, die dann von einer periphär-lähmenden abgelöst wird, mit anderen Worten: die Pupille wird zunächst stark geweitet und verharrt in diesem Zustand länger als gewöhnlich. Zur Klasse der Tropane gehört auch Cocain **4**, der Wirkstoff des Kokastrauches.

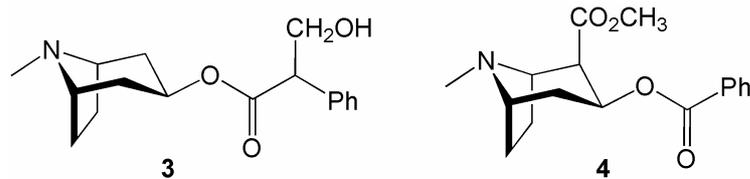


Abb. 1-3: Atropin **3** und Cocain **4**

Einen prominenten Vertreter tierischer Wirkstrukturen stellt das Pumiliotoxin C **5** dar, welches noch immer von Naturstämmen Süd- und Mittelamerikas als Jagdgift eingesetzt wird. Weiterhin sind noch eine Reihe ähnlicher Pfeilgifte bekannt, die aus den Sekreten der Pfeilgiftfrösche der Gattung *Dendrobates* gewonnen werden^[2].

Wie Paracelsus mit „dosis facit venenum“ (Die Dosis macht das Gift) bereits im Altertum statuiert hat, sind Gifte aber nicht nur als schädlich zu betrachten, sondern können in geringer Verabreichung sogar von sehr hohem Nutzen sein und als Medikamente dienen. Unter diesem Gesichtspunkt wurden zahllose Naturstoffsynthesen – angefangen bei einfacheren Strukturen wie beispielsweise Coniin **2** bis hin zu hochkomplexen Strukturen wie Morphin **6** – zu dem Zweck entwickelt, diese hochwirksamen Agentien nicht nur in ausreichender Menge zur Verfügung zu stellen, sondern auch ihre Struktur und damit die bekannten Eigenschaften so zu verändern, dass eine spezifischere Wirkung erlangt werden kann.

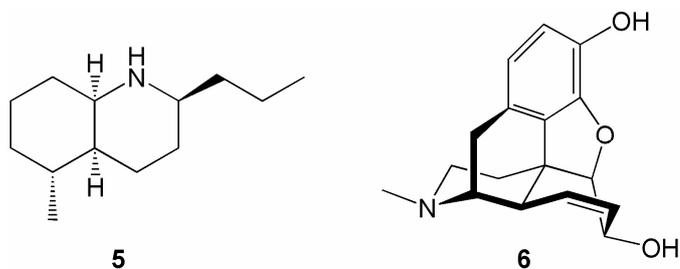


Abb. 1-4: Pumiliotoxin C **5** und Morphin **6** werden zu den Chinolinen bzw. Isochinolinen gezählt

Demzufolge ist auch die Synthese von Piperidinen ein breit untersuchtes Gebiet. Wie im Falle von Coniin ist beispielsweise auch die Synthese von Pipecolin **8**, dem

2

nächsthöheren Homologen der Aminosäure Prolin **7**, eine Synthese von an C²-substituiertem Piperidin. Prolin ist als nicht essentielle Aminosäure, das heißt als Aminosäure, die der menschliche Organismus selbst aufbaut, in großen Mengen zugänglich. Das Sechsring-Homolog wird zwar über die Nahrung, zum Beispiel durch Bohnen und vielerlei anderes Gemüse, aufgenommen, ist dennoch ein körperfremder Stoff, für den die üblichen Erkennungsmechanismen zur Verwertung nicht greifen, was dazu führt, dass die Verweildauer im Körper meist länger ist: die für einen biologischen Abbau vorgesehenen Enzyme sind derart spezialisiert, dass allein der Einschub einer einzigen Methylenheit (das entspricht dem Prinzip der Homologie) bereits zum Verlust der Reaktivität führen kann.



Abb. 1-5: Prolin 7 und Homoprolin 8 in der natürlichen (S)-Konfiguration (bzw L-Konfiguration)

Ein derartig verzögerter Abbau ist aus pharmazeutischer Sicht ein sehr willkommenes Phänomen, da auf diese Weise der betreffende Wirkstoff länger im Organismus verbleibt und wirken kann. Dies erklärt, weshalb zur Synthese eines so kleinen Moleküls die Vorschläge zu Synthesen derart zahlreich sind^[3].

Bereits vor 25 Jahren wurde von Baliah und Mitarbeitern^[4] eine Übersicht zu Darstellungen (einige davon stereoselektiv) verschieden substituierter Piperidine veröffentlicht – die Zahl solcher Artikel hat seitdem rapide zugenommen^[5-7]. Der Reichtum an Zugangsmöglichkeiten spiegelt wider, wie groß das synthetische Interesse an dieser Substanzklasse ist: von Reduktionen aromatischer Vorläufer über nukleophile Substitutionen, Radikalreaktionen, reduktive Aminierungen und Hydroaminierungen, Ringerweiterungen, -umlagerungen und Ringschlussreaktionen bis hin zu Cycloadditionen sind synthetische Meilensteine gelegt worden. Welche dieser Synthesen sich für den Aufbau eines Piperidin-Derivates anbieten, hängt in erster Linie vom benötigten Substitutionsmuster ab. Was sich allerdings aus der Fülle der bislang erreichten Synthesen auch ablesen lässt, ist die Anwendungsvielfalt der Piperidine – sie sind längst nicht nur für Naturstoffchemiker interessant, sondern spielen mittlerweile im Ligandendesign^[8] oder in der Polymerchemie^[9] eine wichtige Rolle.

Als Ligand für ein Metallzentrum bietet sich Piperidin aufgrund seiner Donorfähigkeit an: Stickstoffe sind häufig ausgezeichnete σ -Donoren, da das freie Elektronenpaar als Lewisbase fungieren kann. Phosphin-Liganden waren die ersten guten σ -Donoren und ihre Entwicklung brachte auch solche hervor, die eine Molekülsymmetrie vorwiesen. Die 1972 von Kagan und Dang entwickelten^[10] sogenannten DIOP-Liganden **9** waren auf diesem Gebiet die ersten und auch deshalb so erfolgreich, da sie aus dem „chiral pool“ hergestellt werden können: sie sind über die enantiomerenreine Weinsäure zugänglich. Sie zeichnen sich weiterhin durch ihre „Zähigkeit“ aus: sie gehören zu der Klasse von bidentaten Liganden, die mit zwei Heteroatomen zwei Koordinationsstellen des Metalls besetzen, was zur Ausbildung eines Metallazyklus beziehungsweise eines Chelatkomplexes führt.

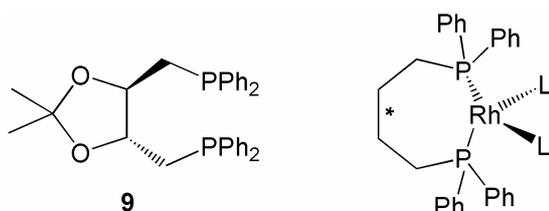


Abb. 1-6: C₂-symmetrischer, bidentater (-)-DIOP-Ligand **9 von Kagan et al. (li); schematische Darstellung des an Rhodium koordinierten DIOPs zum Metallazyklus (re)**

Diese Liganden wurden mit dem Anspruch konzipiert, zum einen eine feste Konformation einzubringen, zum zweiten eine feste Bindung zum Metall zu erzeugen und zum dritten geometrische Isomerisierung am Metallzentrum auszuschließen. Die C₂-symmetrischen DIOP-Systeme erfüllten diese Kriterien und bestätigten die drei theoretisch postulierten Voraussetzungen für erfolgreiche Liganden asymmetrischer Katalyse mit guten Ausbeuten und beachtlicher Stereoselektivität. Inzwischen haben die Stickstoff-Analoga die Phosphor-Liganden fast vollständig abgelöst, da sie eine festere Bindung mit dem Metall eingehen und daher für Zersetzungsreaktionen unempfindlicher sind. Seither wurde insbesondere für die stereoselektive Synthese eine Vielzahl von Liganden entwickelt, die auf diesen Fortschritten aufbauen. Eine Klasse bidentater, C₂-symmetrischer σ -Donor-Liganden, die durch Koordination zwei Quadranten um das Metallzentrum abzuschirmen vermögen, ist vor allem durch Pfaltz^[11] und Evans^[12] etabliert worden.

Einleitung

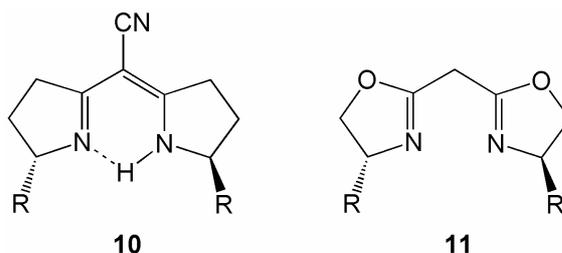


Abb. 1-7: Semicorrine 10 und Bisoxazoline 11

Diese Liganden koordinieren als anionische Strukturen und weisen aufgrund der Konjugation zusätzlich π -Donor-Eigenschaften auf. Sie wurden nach dem Vorbild der Corrine und Porphyrine^[13] 12 entworfen, die mit vier C-verbrückten Pyrrolen eine planare, äquatoriale Ringstruktur um das Metallzentrum aufspannen. In oktaedrischer Koordinationssphäre des Metalles sind demnach die beiden axialen Koordinationsstellen zur Ausbildung von koordinativen oder kovalenten Bindungen zu reaktiven Teilchen befähigt. Die Porphyrine und Corrine sind bekannt als Teilstrukturen größerer Biomoleküle und Enzyme mit immenser Bedeutung für eine Reihe essentieller Biokatalysen, mit den wichtigsten Vertretern Häm und dem Coenzym des Vitamin B₁₂, in denen Eisen beziehungsweise Kobalt als Metallzentrum koordiniert sind.

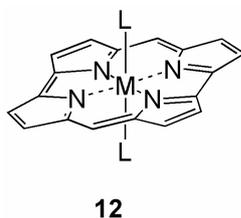


Abb. 1-8: Porphyringerüst mit oktaedrisch koordiniertem Metall

Die Semicorrine 10 und Bisoxazoline 11 mit je zwei zur Koordination befähigten Heteroatomen können demnach sowohl als Mono- oder Bis(semicorrinato)-, beziehungsweise Mono- oder Bis(bisoxazolinato)-Komplexe vorliegen – abhängig vom Metallzentrum und dessen Geometrie. In der Vergangenheit haben sich beide Ligandentypen als sehr breit einsetzbar erwiesen und können beispielsweise in so verschiedenen Reaktionen wie der Übergangsmetall-katalysierten Cyclopropanierung, der Aldol- oder der Diels-Alder-Reaktion erfolgreich verwendet werden, wobei häufig exzellente Enantiomerenüberschüsse von bis zu 97% erzielbar sind. Vor allem die Bisoxazoline sind wegen ihres einfachen Zugangsweges aus enantio-

merenreinen Aminoalkoholen sehr beliebt und mittlerweile sogar kommerziell erhältlich.

Auch wurden erfolgreiche Bisoxazoline mit blockierten Methylenbrücken erzeugt, bei welchen kein konjugiertes System mehr möglich ist und demnach nur noch sehr geringe π -Donor-Eigenschaften wirken. So drängt sich die Frage auf, ob diese Systeme nicht noch weiter vereinfacht werden können. Eine Möglichkeit dazu könnten die Bispiperidine **13** und Bispyrrolidine **14** bieten, die aufgrund ihres gesättigten Charakters bereits die benötigten Stereoinformationen – immer noch in direkter Nachbarschaft zum aktiven Zentrum – beinhalten.

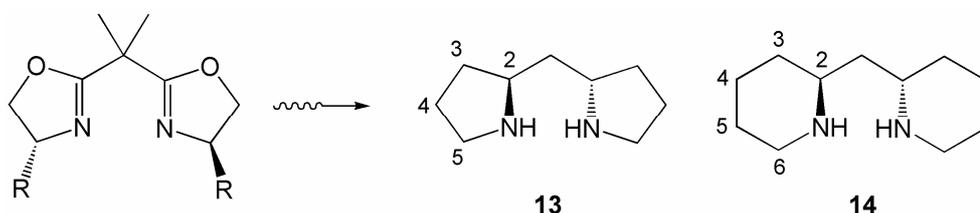


Abb. 1-9: Analogiebetrachtung von Bisoxazolinen zu Bispyrrolidinen 13 und Bispiperidinen 14

Zusätzlich bestünde die Möglichkeit, durch Derivatisierung am Stickstoff dessen elektronische Eigenschaften genauer an die Anforderungen des Metalls anzupassen und auch die sterischen Eigenschaften zu variieren. In Analogie zu den Bisoxazolinen und Semicorrinen könnte die zusätzliche Anbringung exocyclischer Stereozentren am C⁵ des Pyrrol-Gerüsts **13** beziehungsweise am C⁶ des Piperidin-gerüsts **14** den Raumanspruch als Ligand noch weiter differenzieren und eine spezifischere Wirkung hervorrufen.

Sowohl bei den Semicorrinen und Bisoxazolinen wie auch bei den von Whitesell verglichenen C₂-symmetrischen Liganden^[14] fällt auf, dass im Falle von Stickstoff-Heterocyclen in erster Linie nur Pyrrolidin-Analoga Anwendung gefunden haben. Ein seltenes Beispiel für Sechsringe stellen die Piperidinsysteme **15** von Herrmann et al.^[15] dar, bei denen aber nur indirekt Stickstoff-Donor-Eigenschaften in Form *N*-heterocyclischer Carbene (NHC) wirksam werden.

Einleitung

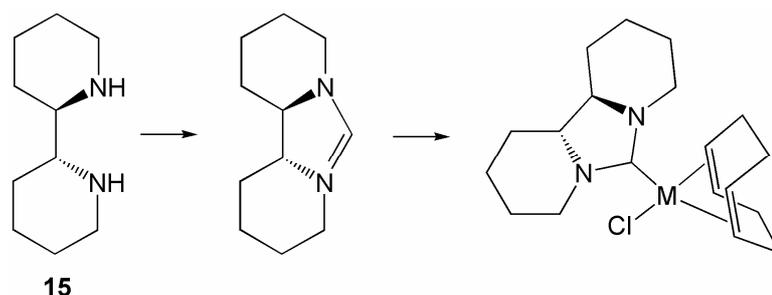


Abb. 1-10: Direkt verbrückte Piperidine 15 als Carbenvorläufer für Rhodium- und Iridiumkomplexe

Die mit den Carbenen erzielten Resultate Übergangsmetall-katalysierter Hydrierungen und Hydrosilylierungen von Alkenen sind mit 7-15% ee nicht überzeugend, was am Abstand des reaktiven Zentrums zu den Stereozentren liegen könnte: Im Falle der Isochinoline, in denen die Stereoinformation raumgreifender übermittelt wird, verliefen die Katalysen deutlich stereoselektiver.

Der Fokus der hier vorliegenden Arbeit sollte demnach auf den methylenverbrückten Bispiperidinen **14** liegen. Eine Synthese dieser Spezies gelang Birkofer und Engels 1962^[16], die einen Zugang zum Stereoisomerengemisch aus achiraler *meso*-Form und Enantiomerenpaar ermöglicht. Da dieser unselektive Weg außerdem einen recht toxischen Reaktionsschritt beinhaltet, sollte noch nach weiteren Zugangsmöglichkeiten gesucht werden. Im Falle C_2 -symmetrischer Moleküle bietet sich dabei eine simultane bidirektionale Synthese, im Folgenden nur als bidirektionale Synthese bezeichnet, an. Diese erstmals von Poss und Schreiber^[17] als Methode veröffentlichte Vorgehensweise erlaubt es, das symmetrische Molekül in beide Richtungen gleichzeitig aufzubauen, d.h. es werden in einem Schritt zwei Gerüstbindungen neu aufgebaut (in der Mehrzahl der Fälle handelt es sich um Kettenverlängerungen). Im Vergleich zu einer linearen oder konvergenten Synthese lässt sich so die Zahl der Reaktionsschritte stark reduzieren^[18]. Diese Vorgehensweise empfiehlt sich sogar für den gezielten Aufbau σ -symmetrischer Strukturen^[19], also achiraler *meso*-Verbindungen, die in der Entwicklung von Teilstrukturen größerer Naturstoffe Beachtung finden. Die letzten synthetischen Schritte sind dann zumeist von Differenzierungen der Kettentermini gekennzeichnet, für die es ebenfalls zahlreiche Vorschläge und Herangehensweisen gibt^[20].

Einleitung

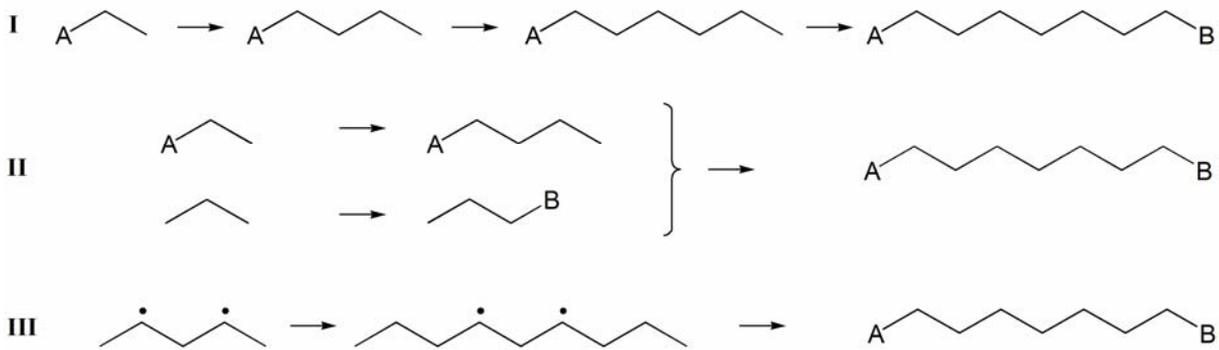


Abb. 1-11: I – lineare Synthese; II – konvergente Synthese; III – bidirektionale Synthese

In Bezug auf die methylenverbrückten Bispiperidine könnte man diese Methodik anwenden, indem man das Zielmolekül zu einer Kettenstruktur retrosynthetisch zerlegt und dann versucht, diese lange Kette in einer bidirektionalen Weise aufzubauen.

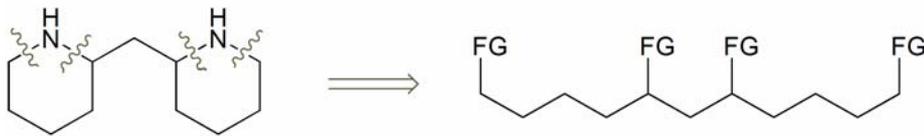


Abb. 1-12: Retrosynthetische Spaltung von Bispiperidin zur Kettenstruktur

So gesehen handelt es sich bei dem einfachsten Zielmolekül um eine elfgliedrige Kohlenstoffkette mit funktionellen Gruppen an den Positionen 1, 5, 7 und 11. Es sind beispielsweise Piperidinsynthesen bekannt, in denen der Heterocyclus aufgebaut wurde, indem 1,5-Ditosylate mit primären Aminen in einer nukleophilen Substitution zur Reaktion gebracht wurden^[21]. Demzufolge bieten sich mehrere Ansätze an, um ein entsprechendes Tetraol ausgehend von einem 1,3-difunktionalisierten Molekül zu synthetisieren.

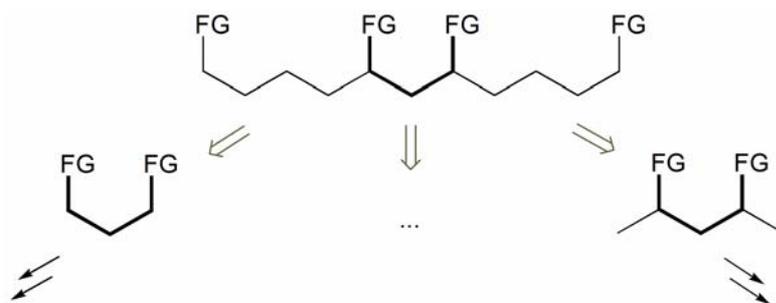


Abb. 1-13: Verschiedene Ansatzmöglichkeiten zum bidirektionalen Aufbau eines Undeca-1,5,7,11-tetraols

Ebenso sind noch etliche andere Synthesewege denkbar, eine Übersicht über die – zum Großteil stereoselektiven – Synthesen substituierter Piperidine liefern hierzu die Artikel von Laschat^[6] und Buffat^[7]. Begrenzender Faktor im Fall der methylenverbrückten Spezies ist meist der geringe Abstand der funktionellen Gruppen an der Methylenbrücke.

Für eine spätere Derivatisierung der Bispiperidine kann man sich ebenfalls der bidirektionalen Synthese, bei der beide Stickstoffe den gleichen Substituenten erhalten, bedienen oder aber eine Differenzierung der Heteroatome vornehmen. Durch das Anbringen verschiedener Substituenten können sowohl elektronische als auch sterische Eigenschaften variiert werden, was die Anpassung eines Liganden zum einen an das jeweilige Metallzentrum als auch an das entsprechend umzusetzende Substrat ermöglichen würde.

In Anbetracht der hohen biologischen Aktivität von Piperidinen liegt es nahe, die Differenzierung auch mittels natürlich vorkommender Bausteine vorzunehmen. Bezüglich der Derivatisierung von Aminen sind dabei die Aminosäuren besonders interessant, da sie als Grundbaustein von Proteinen in nahezu unbegrenzter Menge zur Verfügung stehen. Als natürlich vorkommende Wirkstoffe sind sie zudem enantiomerenrein erhältlich, könnten also auch mit dem Isomerengemisch des Bispiperidins umgesetzt und erst im nächsten Schritt in die Diastereomeren getrennt werden, was einen Trennungsschritt ersparen könnte. In Hinsicht auf biochemische Verwendbarkeit ist es daher auch von Interesse, inwiefern Aminosäuren an beiden Stickstoffen angebracht werden können – vorzugsweise mit je einmal dem *N*- **und** einmal dem *C*-Terminus. In dieser Weise wären sogenannte β -Haarnadel-Strukturen aufbaubar, die als Peptidomimetika von Nutzen sein könnten. Eine β -Schleife zeichnet sich dadurch aus, dass eine Peptidkette zwischen der Aminosäure *i* und *i*+3 durch eine Wasserstoffbrücke verbunden ist und dadurch eine Richtungsumkehr erfährt. Befinden sich an beiden Aminosäuren noch weitere Aminosäuren oder \sim ketten, so spricht man von einer β -Haarnadelstruktur.

Einleitung

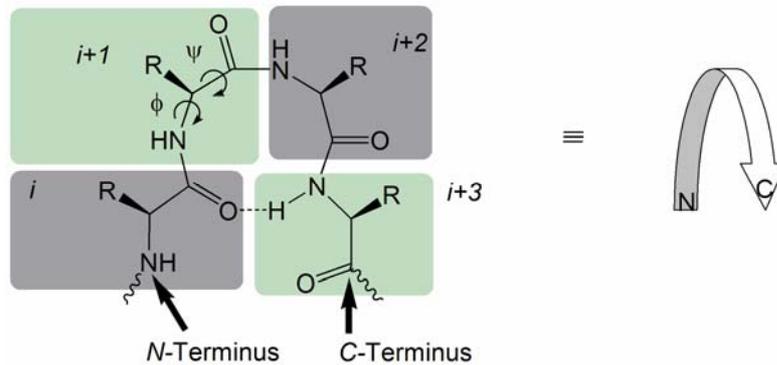


Abb. 1-14: Schematik eines β -turns, der durch Wechselwirkung von 4 Aminosäuren entsteht

Ein solcher „ β -turn“ gehört zu den Hauptstrukturbildern von Peptiden und Proteinen und spielt daher eine wichtige Rolle in biologischen Prozessen der Erkennung, wie zum Beispiel an Rezeptoren, Antikörpern oder Antigenen^[22]. Diese Schleifen als ein Form gebendes Element der Peptidstränge werden durch Drehungen um Einfachbindungen erzielt. Diese Drehungen wiederum können durch die Diederwinkel ψ und ϕ angegeben werden. Je nach Größe dieser Winkel und Kombination miteinander wird bislang allein zwischen zehn verschiedenen β -Schleifen differenziert. Weiterhin gibt es noch γ -turns (aufgebaut durch drei Aminosäuren), α -turns (aus fünf AS) und π -turns (aus sechs AS), weshalb davon ausgegangen werden darf, dass eine solche Richtungsumkehr am Bispiperidin möglich sein sollte, da hierfür mehrere Varianten für Interaktionen bereitstehen. Aufgrund der pharmakophoren Bedeutung dieser Strukturen existieren etliche Template^[23], die solche Muster imitieren: für β -turns können beispielsweise die Aminosäuren $i+1$ und $i+2$ substituiert werden, wie es auch bei natürlichen Stoffwechselprodukten geschieht, bei denen an dieser Stelle eine Diphenyleinheit^[24] eingebaut ist. Weiterhin kann die Wasserstoffbrücke zwischen i und $i+3$ durch eine kovalente Bindung ersetzt werden. Auch die Koordination an Metallzentren kann räumliche Strukturen beeinflussen: einerseits durch direkte Amid-Koordination wie von Kelly et al.^[25] nachgewiesen (zum Aufbau eines β -Faltblattes) oder durch Koordination polarer Seitenketten (am Beispiel der Haarnadelstruktur **16** von Searle et al.^[26]). Unlängst stellte sich heraus, dass zur Stabilisierung einer Peptidschleife sogar die C-H \cdots O Wasserstoffbrückenbindung beitragen kann^[27].

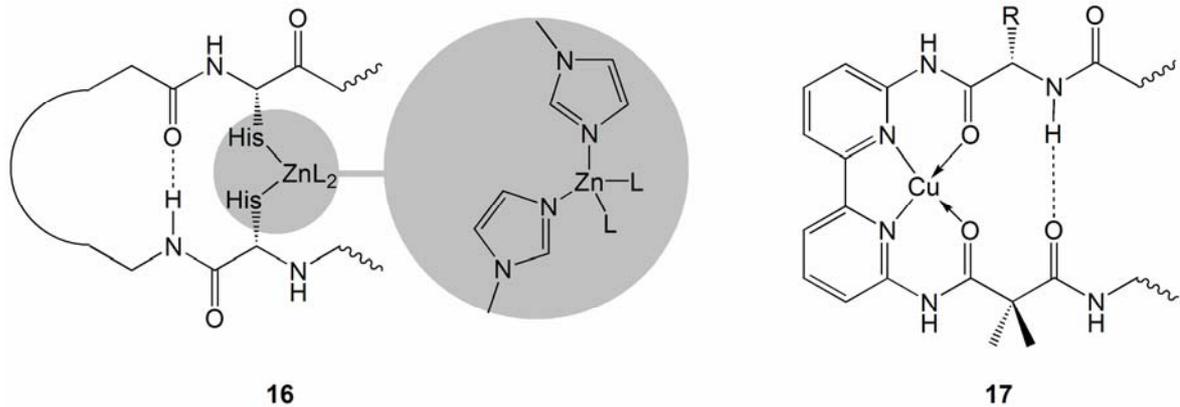


Abb. 1-15: Durch Metallkoordination unterstützte Haarnadel-Struktur **16** nach Searle und durch Templateinsatz und Metallkoordination verursachte Ausrichtung zum β -Faltblatt **17** nach Kelly

Solche Peptidomimetika wie auch modifizierte Aminosäuren (Ersatz codogener, also körpereigener, Aminosäuren durch ähnliche Bausteine) dienen nicht nur dazu, native Peptide hinsichtlich der Bioverfügbarkeit zu ersetzen, sie sollen auch das Einbringen in den Organismus verbessern: die nativen Peptide können aufgrund ihrer hohen Wasserlöslichkeit häufig die nach außen hin unpolare Zellmembran nicht durchdringen (die Überwindung der Blut-Hirn-Schranke stellt ein zusätzliches Problem dar). Peptidomimetika enthalten daher häufig unpolare Bausteine, die entweder als Trägermolekül die wirksamen Peptide einschleusen, oder diese (einschließlich ihrer Struktur) nachahmen beziehungsweise lediglich durch die räumliche Anordnung funktioneller Gruppen das Substrat imitieren.

Der von Kelly et al. entworfenen Struktur **17** kann man außerdem entnehmen, dass die methylenverbrückten Bispiperidine ebenfalls zur Simulation von β -Faltblättern tauglich sein könnten, indem ohne eine Richtungsumkehr, dafür aber mit einem „Abstandhalter“ wie in diesem Fall des dimethylierten Malondiamids versetzte Peptidstränge angebracht werden, die sich durch Wasserstoffbrücken parallel ausrichten und fixieren.

2 AUFGABENSTELLUNG

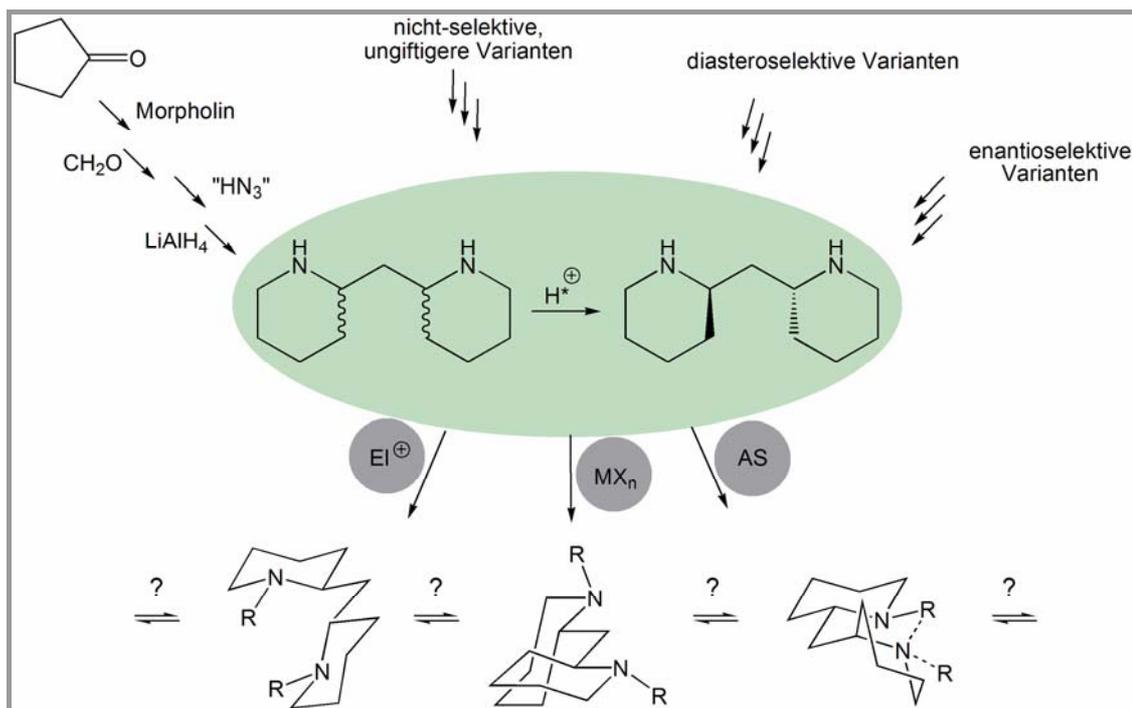
Um diese aussichtsreiche Gruppe methylenverbrückter Bispiperidine genauer untersuchen zu können, müssen sie zunächst einmal hergestellt werden.

Einen Zugang über Enamine des Cyclopentanons dessen Schlüsselschritt eine Schmidt-Umlagerung ist, bietet die seit langer Zeit bekannte, jedoch stereo-unselektive Methode von Birkofer und Engels, bei der nur 1:1-Gemische von *meso*-Form und Racemat des Diamins erhalten werden. Folglich besteht eine Hauptaufgabe darin, diese Gemische zu trennen – sowohl in die Diastereomere, als auch durch Racematspaltung in die Enantiomere.

Eine weitere Aufgabe stellt die Konzeption eines stereoselektiven Zugangs dar. Da die Synthese über die sehr toxische Schmidt-Umlagerung im Ganzen nur vier Syntheseschritte umfasst, die allesamt in größeren Mengen mit günstigen Ausgangsstoffen realisierbar sind, sollte ein enantioselektiver Gegenvorschlag diese Aspekte von Kosten und Effizienz berücksichtigen. Aufgrund der C_2 -Symmetrie des Zielmoleküls bieten sich vornehmlich bidirektionale Syntheseschritte an, da diese im Allgemeinen den effektivsten Weg mit der geringsten Zahl an Reaktionsschritten eröffnen.

Außerdem werden die Eigenschaften dieser speziellen Diamine genauer untersucht. In diesem Zusammenhang soll nicht nur deren Eignung als Nukleophil im Allgemeinen genauer beleuchtet werden, indem man mit verschiedenen reaktiven Elektrophilen umsetzt. Dies soll auch dem Verständnis der spezifischen Reaktivitäten dienen um eine spätere Differenzierung der Stickstoffe erfolgreich gestalten zu können, wobei eine solche Differenzierung bezüglich der Verwendung dieser heterocyclischen Spezies unumgänglich ist.

Aufgabenstellung



Hierzu gehören die Umsetzung mit Aminosäuren im Sinne der Generierung von Peptidomimetika, wobei versucht wird, die Stickstoffe derart zu substituieren, dass auch eine Umkehr der Richtung eines Peptidstranges simulierbar wird.

Bezüglich einer möglichen Verwendung als Stickstoff-Donor-Liganden sollen erste Tests zur Koordinationsfähigkeit an Metallzentren durchgeführt werden, wobei solche Metallsalze Anwendung finden, die sich für Stickstoff-Donor-Liganden als geeignet erwiesen haben.

Mit Hilfe der Informationen aus diesen Untersuchungen sollen schließlich auch erste Aussagen über die konformativen Eigenschaften dieser Verbindungsklasse getroffen werden. Von Interesse ist dabei die Ausrichtung der Stickstoffe zueinander, die mittels *syn*-Pentan-Wechselwirkungen (auch 1,3- oder Allylspannung genannt) wie von Hoffmann^[28] eingeführt, beschrieben werden kann.

3 SYNTHESWEGE

Im industriellen Maßstab werden Piperidin **19** und seine Analoga auf drei verschiedenen Syntheserouten dargestellt: Zum ersten durch elektrochemische Reduktion von Pyridinen **20**, zum zweiten durch Reduktion von Pyridinen **20** mit Wasserstoff und zum dritten durch Ringschluss via nukleophiler Substitution von 1,5-Pentandiolen **21** mit Ammoniak^[29].

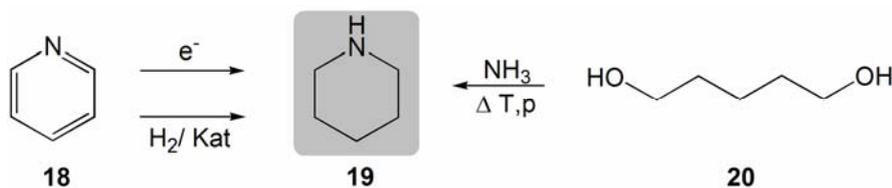


Abb. 3-1: Industrielle Darstellung von Piperidin 19

Im Labormaßstab sind die beiden letztgenannten Synthesewege von Bedeutung. Daher wurden in dieser Arbeit sowohl die in Syntheseschritten kürzere Route der Reduktion von Pyridinanalogen getestet, als auch Zugangswege über eine bidirektionale Synthese gesucht, die den Piperidin-Baustein über einen Ringschluss generiert.

Bei der Reduktion aromatischer Vorläufer bieten sich hauptsächlich drei Methoden an: Zunächst die klassische Wasserstoffreduktion in Gegenwart eines Katalysators, wie sie auch im großtechnischen Maßstab Anwendung findet. Weiterhin sind Reduktionen mit Metallhydriden bekannt^[30], bei denen Pyridiniumsalze **22** zu den entsprechenden 3,4-ungesättigten Piperidinen reduziert werden können. Außerdem kann ein Aromat in alkoholischer Lösung durch solvatisierte Elektronen von Alkalimetallen reduziert werden. Bei dieser sogenannten Birch-Reduktion kommt es im Falle von an C^2 substituierten Pyridinen zur Ausbildung von 5-Oxohexanal^[31] **23**, die durch reduktive Aminierung in Piperidine überführbar sind. Darüberhinaus sind noch weitere Reduktionen bekannt, wie beispielsweise solche mit Hantzsch-Estern^[32]. Diese sehr speziellen Reduktionen sind in Verbindung mit chiralen Hilfsstoffen sogar zu stereoselektiven Hydrierungen fähig. Da die benötigten

Synthesewege

Reagenzien jedoch teuer sind, eignen sie sich nicht für einen so frühen Syntheseschritt, in dem größere Mengen hergestellt werden sollen.

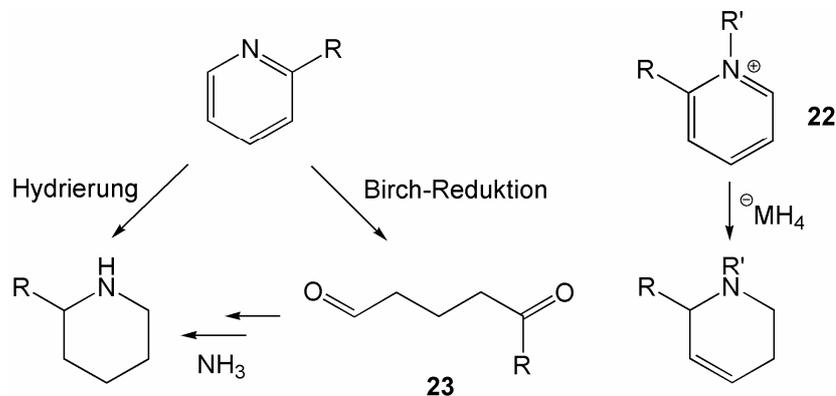


Abb. 3-2: Reduktion von Pyridinen und Pyridiniumsalzen

Bezogen auf die methylenverbrückten Spezies, die hier untersucht werden sollen, würde das zu 5,7-Dioxoundecandial, einer Verbindungsklasse von 1,5,7,11-tetrafunktionalen Ketten, führen.

Wie bereits ausgeführt, ist diese Verbindungsklasse auch ein Ansatz um solche Bispiperidine auf eine bidirektionale Weise zu synthetisieren, da sich 1,5-difunktionale offenkettige Strukturen zum Piperidin durch Ringschluss umwandeln lassen. Bekanntermaßen lassen sich methylenverbrückte Bispiperidine nach Birkofer und Engels synthetisieren, wengleich dieser Syntheseweg kein stereoselektiver ist. Methodisch betrachtet sind aber zwei der Umwandlungen in dieser Reaktionsfolge bidirektionale Syntheseschritte: es werden gleichzeitig beide Ringe umgelagert und ebenfalls simultan die entstandenen Lactame reduziert.

Um die methylenverbrückten Bispiperidine auf ihre Eigenschaften hin zu untersuchen, muss der Weg der bidirektionalen Synthese verlassen werden. Dabei ist es von Interesse, ob und in welchem Maße nur eine Seite des symmetrischen Moleküls derivatisiert werden kann um im Anschluss einen zweiten Substituenten, mit anderen funktionellen Gruppen oder räumlichem Anspruch, an die noch freie Aminofunktion anzubringen.

3.1 Zugang über aromatische Systeme

Für die reduktive Darstellung methylenverbrückter Bispiperidine aus den aromatischen Vorläufern müssen zunächst die methylenverbrückten Bispyridine **24** hergestellt werden. Hier sind bereits verschiedene Synthesen bekannt, von denen sich die nukleophile aromatische Substitution nach Vedernikov et al.^[33] als die effektivste herausgestellt hat.

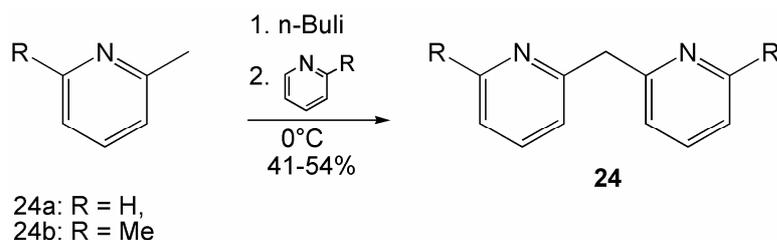


Abb. 3-3: Darstellung von 2,2'-Bispyridylmethan nach Vedernikov et al.

Zwar leidet diese Synthese unter Ausbeuteverlusten sobald man die Ansatzgröße vervielfacht, die eingesetzten Reagenzien sind jedoch überaus günstig (im Gegensatz zur Wolff-Kishner-Reduktion nach Canty et al.^[34]) und das Produkt ist in nur einem Reaktionsschritt darstellbar (im Gegensatz zur dreistufigen Synthese nach Beyerman et al.^[35]).

3.1.1 Hydrierung mit molekularem Wasserstoff

Es gibt eine Reihe von Metallkatalysatoren, die sich für die Hydrierung von Pyridinen und ihren alkylsubstituierten Analogon eignen: die typischen Vertreter sind Nickel, Platin und Platindioxid, sowie Palladium und Rhodium als Dispersionen auf Kohle oder im Falle des Rhodiums auch auf Aluminiumoxid. Teilweise sind dabei jedoch sehr hohe Temperaturen und Drücke notwendig, die sich unter Laborbedingungen nur schwer realisieren lassen.

Ein wichtiger synthetischer Einwand ist vor allem der der geringen Selektivität. Für den Fall unsubstituierter Bispyridine (R = H) sind durch die Bildung zweier Stereozentren drei Stereoisomere des hydrierten Produkts möglich: die *meso*-Form **14a** und das Racemat aus (R,R)- **14b** und (S,S)-Form **14c** des Bispiperidins.

Synthesewege

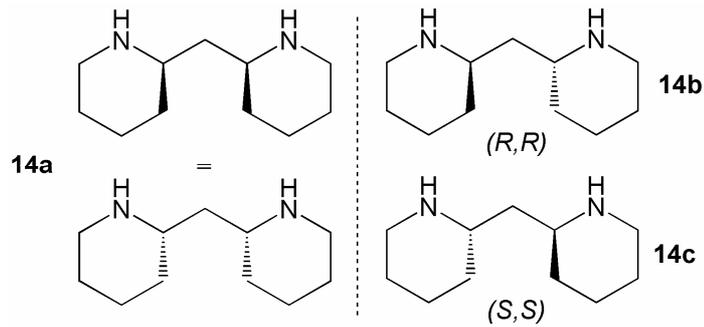


Abb. 3-4: Drei mögliche Diastereomere nach Hydrierung von Bispyridylmethan: *meso*-Form (links) und Enantiomerenpaar (rechts)

Für den C⁶-substituierten Fall werden hingegen vier Stereozentren gebildet. Die Anzahl der möglichen Stereoisomeren ergibt sich nach der Formel $X = 2^n$, wobei n die Zahl der Stereozentren angibt. Somit sind bei der Hydrierung von 6,6'-Dimethylbispyridin sechzehn Stereoisomere zu erwarten, abzüglich der *meso*-Verbindungen und der durch C₂-Symmetrie ineinander überführbaren Isomere verbleiben 10 Stereoisomere: zwei achirale *meso*-Verbindungen **A** und **B** sowie 4 Enantiomerenpaare **C** - **F**.

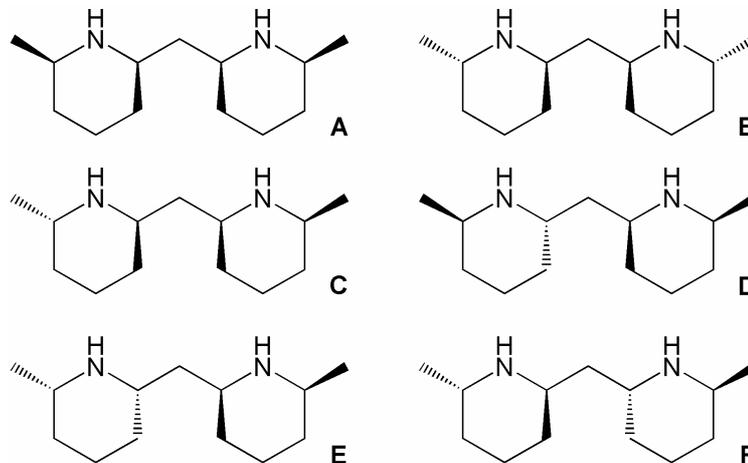


Abb. 3-5: Zehn mögliche Hydrierprodukte: Achirale *meso*-Verbindungen **A und **B** sowie 4 Racemate (hier nur jeweils eines der beiden Enantiomere dargestellt)**

Bekanntermaßen werden bei Hydrierungen aber die Wasserstoffatome bevorzugt von einer Seite an einen aromatischen Ring geknüpft, weshalb in erster Linie die Verbindungen **A** und **E** zu erwarten sind. Vorhergegangene Versuche haben dies bestätigt, wobei die Produktgemische nicht vollständig trennbar waren. Auch die Hydrierung von 2,2'-Bispyridylmethan **24a** wurde bereits untersucht. Hier wurde das statistisch erwartete Verhältnis von 1:1 der *racem*- zur *meso*-Form erhalten.

Synthesewege

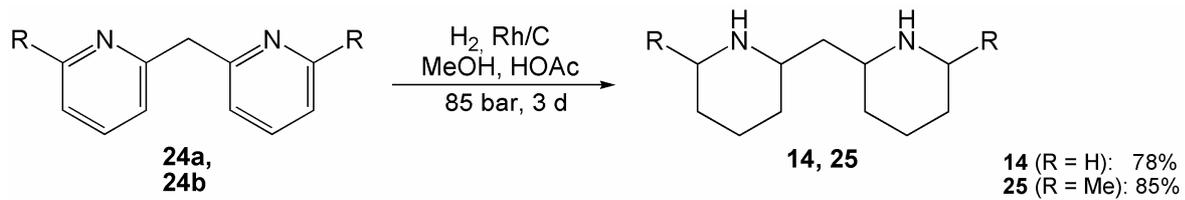


Abb. 3-6: Katalysierte Hydrierung der Bispyridylmethane

Eine Schwierigkeit dieser Reaktion bestand in der sogenannten „Vergiftung“ des Katalysators: die entstehenden sekundären Amine weisen eine hohe Affinität zum Metall auf, was eine Verlangsamung bis hin zum Abbruch der Hydrierung zur Folge hat. Dies lässt sich allerdings durch die Wahl eines stark essigsäuren Lösungsmittels weitgehend unterbinden, zudem wird der Protonierung des Eduktes ein für die Hydrierung aktivierender Effekt nachgesagt.

Eine Hydrierung von substituierten Pyridinen unter stark basischen Bedingungen wurde von Lunn et al.^[36] beschrieben. Dabei soll das entsprechende Pyridin in einer methanolischen Kaliumhydroxid-Lösung mittels einer Nickel-Aluminium-Legierung glatt bei Raumtemperatur hydriert werden. Im Falle der methylenverbrückten Bispyridine würde das einen sehr einfachen, wenn auch unselektiven, Zugang zu größeren Mengen an Bispiperidin eröffnen. Es konnten jedoch auch nach verlängerten Reaktionszeiten und unter Steigerung der Mengen an Legierung (auf ein Mengenverhältnis von Bispyridin zu Legierung = 1:12) nur Gemische mit verschiedenen stark hydrierten Produkten beobachtet werden. Aufgrund der damit verbundenen Schwermetallbelastung wurde dieser Syntheseweg nicht weiter verfolgt.

3.1.2 Reduktion mit Hydriden

Ein weiterer stereounselektiver Zugang zu Piperidinen aus Pyridinen besteht in der Reduktion mit Metallhydriden^[37]. Hierzu müssen zunächst die Pyridine in ihre Ammoniumsalze überführt werden. Zur Quarternisierung bieten sich zwei Methoden an: Die Umsetzung mit dem sehr reaktiven Trialkyloxoniumsalz, Meerweinsalz genannt, und die Umsetzung mit Alkylhalogeniden.

Meerweinsalze sind hervorragende Alkylierungsmittel, die auch schwache Nukleophile glatt alkylieren können. Auch an Heterocyclen wurden ihre Eigenschaften als Alkylierungsmittel bereits erfolgreich getestet^[38], sodass das

Synthesewege

Triethyloxoniumtetrafluoroborat sich als Quarternisierungsreagenz anbot. Zwar konnte das Produkt als weißes Pulver erhalten werden, es zeichnete sich jedoch durch geringe Stabilität aus, was mit literaturbekannten Beobachtungen übereinstimmt^[39]. Der hohe Preis und die Hygroskopie dieses Reagenzes sind zudem Aspekte, die es nur im Falle eines sehr glatten Syntheseverlaufes und mit sehr guten Ausbeuten am Beginn einer Syntheseriehe empfehlen.

Daher wurden als nächstes Alkylhalogenide mit dem Bispyridin **24a** umgesetzt, zumal die Hydrid-Reduktion von 2-substituierten *N*-Benzylpyridiniumsalzen literaturbekannt ist^[40].

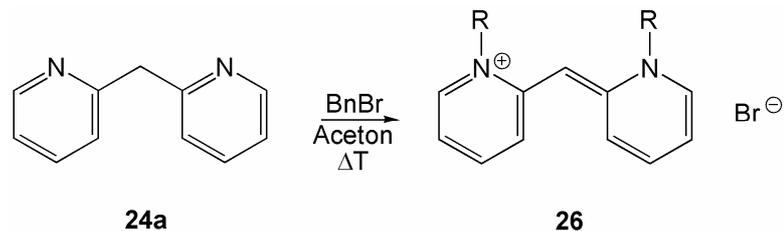


Abb. 3-7: Geplante Alkylierung und anschließende Hydrid-Reduktion mit Alkylhalogenid

Allein Benzylbromid erwies sich als gutes Alkylierungsmittel. Das entstehende Salz **26** konnte als Einkristall erhalten werden und gab damit Auskunft darüber, dass das Endprodukt kein zweifach geladenes Kation ist, sondern sich durch Abspaltung eines Protons zu einem durchkonjugierten System stabilisiert.

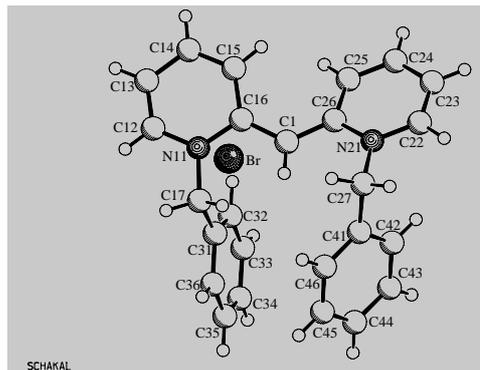


Abb. 3-8: Röntgenstrukturanalyse des Kations 26 von zweifach benzyliertem Bispyridin

Dies mag auch erklären, weshalb eine Reduktion weder mit Natriumborhydrid noch mit Lithiumaluminiumhydrid erfolgreich verlief. Interessanterweise ist eine solche Abspaltung eines Protons auch bei den sogenannten Methylenbasen, die sich bilden, wenn 2- oder 4- alkyliertes Pyridin protoniert wird, zu finden. Durch eine

Synthesewege

säurekatalysierte Tautomerie entstehen dabei Teilchen, die sich wie Enamine verhalten.

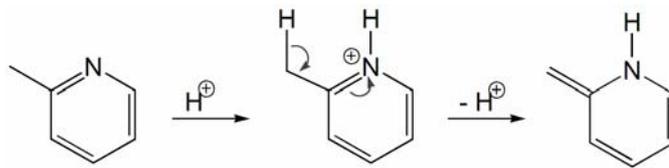


Abb. 3-9: Schema zur Bildung von Methylenbasen am Beispiel von 2-Methylpyridin

Eine derartige Reaktivität kann im untersuchten System aufgrund der weitergehenden Konjugation ausgeschlossen werden.

3.1.3 Birch-Reduktion

Die Birch-Reduktion bezeichnet allgemein die Reduktion eines Aromaten mit Natrium in flüssigem Ammoniak. Diese Art von Reaktion ist auch für Stickstoffheterocyclen bekannt, die auf diese Weise zu einer 1,5-difunktionalisierten Kette geöffnet werden können, bei Kumar et al. zu einem 5-Hexanonal^[31]. Fraglich ist, ob bei der Anwendung dieses Prinzips auf die methylenverbrückten Bispiperidine **24** die Enolautomerie und ein daraus wahrscheinlicher intramolekularer Angriff auf die Aldehydfunktion nicht zu stark ausgeprägt sind um eine offenkettige Struktur isolieren zu können.

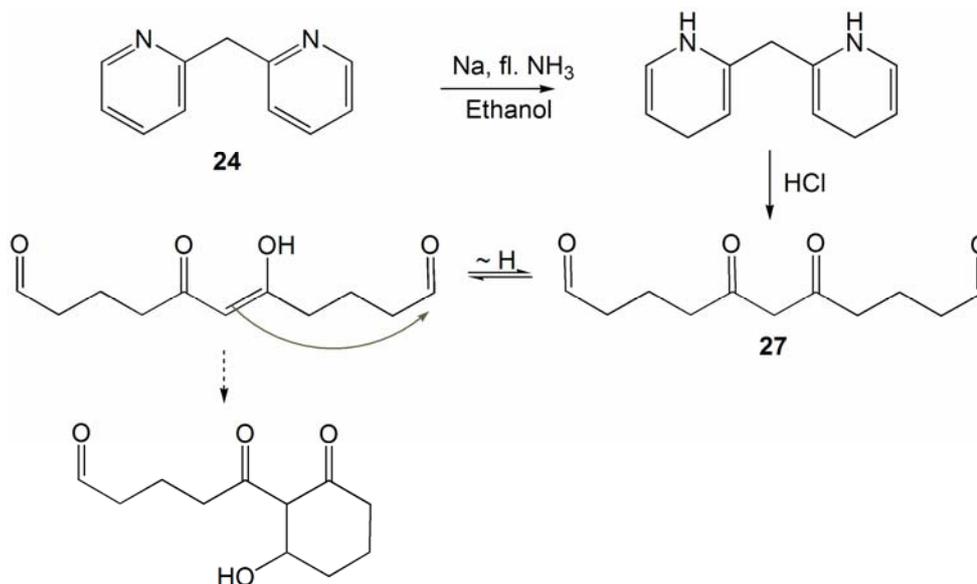


Abb. 3-10: Birch-Reduktion an methylenverbrücktem Bispiperidin 24a mit möglicher Nebenreaktion durch Enolautomerie

Nach saurer Aufarbeitung der Reaktion konnte leider nur ein Gemisch aus teilreduzierten und unhydrolysierten Produkten nachgewiesen werden. Auf die Darstellung einer dimethylierten Spezies, dem 2,2'-Bispyridylpropan, bei der im Hydrolyseprodukt der Kohlenstoff zwischen den beiden Ketofunktionen zwei Methylreste trägt und somit eine Enolbildung an dieser Stelle nicht möglich wäre, konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht eingegangen werden.

Die abgebildete 1,5,7,11-tetrafunktionale Spezies **27** ist aber im Sinne der bidirektionalen Synthese sehr vielversprechend. So wäre hier eine stereoselektive Reduktion der Ketofunktionen zum *trans*-Diol möglich, womit die gewünschten Stereozentren leicht aufgebaut werden könnten.

Demzufolge lag der Fokus zur Synthese der methylenverbrückten Bispiperidine über offenkettige Systeme auf der Darstellung solcher tetrafunktionaler Alkylketten.

3.2 Bidirektionale Synthese

Wie eingangs erläutert, ist die bidirektionale Synthese eine höchsteffiziente Synthesemethode und bietet sich deshalb bei den hier zu untersuchenden C_2 - und σ -symmetrischen Gebilden an. In erster Linie sind damit solche Synthesen gemeint, die längere Alkylketten aufbauen und funktionalisieren, während – ausgehend von einem kleinen Molekül mit zwei gleichen funktionalen Einheiten um eine Dreh- oder Drehspiegelachse – simultan in zwei Richtungen gleiche Syntheseschritte angewandt werden. In etlichen Fällen ist dann ein Ringschluss am Ende der Synthese vorgesehen, häufig, nachdem eine Endgruppen-Differenzierung stattgefunden hat.

Gleichermaßen kann die Strategie der bidirektionalen Synthese genutzt werden, indem man sie in konvergente oder lineare Synthesen einbettet oder sie solchen anschließt. Auch die Anwendung auf bereits bestehende Ringsysteme ist möglich. All diese Variationen werden sich in den folgenden Syntheseschritten wiederfinden.

Es wurde bereits dargelegt, dass sich 1,5,7,11-tetrafunktionale Gerüste anbieten, wenn man in einer bidirektionalen Synthese einen doppelten Ringschluss zum Piperidin erreichen will. Um zu solch langen multifunktionalen Ketten zu gelangen kann man sich einerseits einer konvergenten Synthese aus größeren difunktionalen Molekülen bedienen, oder andererseits von einem kleinen Molekül ausgehen, das

Synthesewege

bidirektional in einem oder mehreren Schritten mit weiteren Funktionen versehen wird.

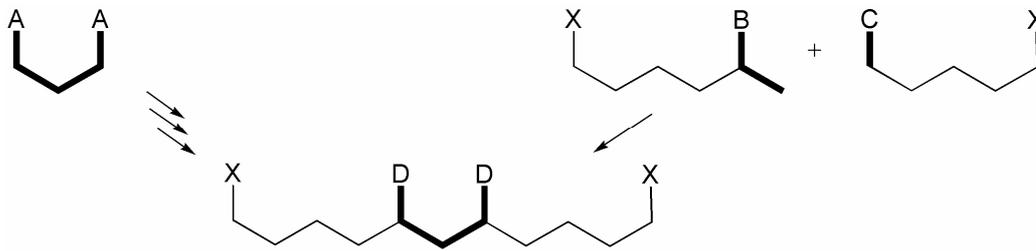


Abb. 3-11: Synthesestrategie für die Darstellung tetrafunktionaler Alkylketten

Im Allgemeinen sind kleine, gering funktionalisierte Moleküle kostengünstiger, weshalb zunächst deren synthetische Möglichkeiten ausgeschöpft werden sollten.

3.2.1 Mit Hilfe von Organometallverbindungen

Die Metallorganik eröffnet ein weites Spektrum zur Knüpfung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen. Beginnend bei Lithiumorganylen über beinahe sämtliche Übergangsmetalle bis hin zu Organozinnverbindungen sind zahllose Reagenzien mit Bindungen zwischen Kohlenstoff und Metallen oder Halbmetallen bekannt. Der Vorteil dieser chemisch eher ungewöhnlichen Verknüpfung liegt in der veränderten Elektronegativität des zum Metall gebundenen Kohlenstoffatoms. Darstellbar sind diese Verbindungen im allgemeinen durch fünf verschiedene Verfahren: Durch direkte Insertion des Metalls in eine Kohlenstoff-Halogen-Bindung, durch Transmetallierung, bei der man das vorhandene Metallorganyl mit einem anderen Metall versieht, durch Halogen-Metall-Austausch, wo ebenfalls ein Metallorganyl eingesetzt werden muss, um ein anderes zu generieren, sowie durch Additionen von Metallhydriden oder Metallorganylen an ungesättigte Verbindungen. In jedem Fall ist der Kohlenstoff, der das Metall kovalent bindet, partiell negativ geladen und besitzt daher nukleophile Eigenschaften.

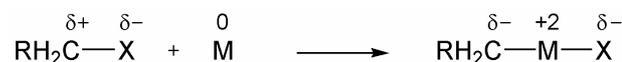


Abb. 3-12: Veränderte Partialladung am Kohlenstoff durch Überführung in ein Metallorganyl am Beispiel oxidativer Insertion eines Metalls in ein primäres Alkylhalogenid

Der Charakter des Metalls und insbesondere seine Elektronegativität lassen Rückschlüsse darüber zu, ob es sich (im Sinne von Pearsons Konzept der harten und weichen Säuren und Basen) um ein sogenanntes „hartes“ oder „weiches“ Nukleophil handelt und ermöglichen Vorhersagen, wie das Nukleophil mit zum Beispiel einem elektrophilen Carbonyl reagieren wird. Die wohl bekannteste Metallorganyl-Reaktion ist die Grignard-Reaktion, bei der das Metallorganyl durch Insertion von Magnesium in eine Halogen-Alkyl-Bindung hergestellt wird. Die so entstandenen Reagenzien werden für die Darstellung einer Vielzahl verschiedener Verbindungen eingesetzt, in einfachster Form für die Darstellung von Alkoholen aus Ketonen und Aldehyden.

Der Vorteil von Zink- und Kupferorganyle gegenüber denen von Magnesium besteht darin, dass diese „weicher“ und unreaktiveren Organometallverbindungen eine Vielzahl funktioneller Gruppen tolerieren. Zum Aufbau der tetrafunktionalen Gerüste sind sie daher von besonderem Interesse, da man so höher funktionalisierte Moleküle anbringen und auf diesem Weg die Zahl der Folgeschritte reduzieren kann. Das nach seinem Erfinder benannte „Rieke-Zink“ kann beispielsweise zur Erzeugung von Organozinkverbindungen aus 1-Brom-4-chlorbutan eingesetzt werden^[41]. Diese sollten sich mit Carbonsäurechloriden zu entsprechenden δ -Chlorketonen umsetzen lassen. Übertragen auf das System des Malonsäuredichlorids könnte man auf diese Weise 1,11-Dichlordiketone **28** aufbauen und hätte somit die begehrte 1,5-Difunktionalität hergestellt.

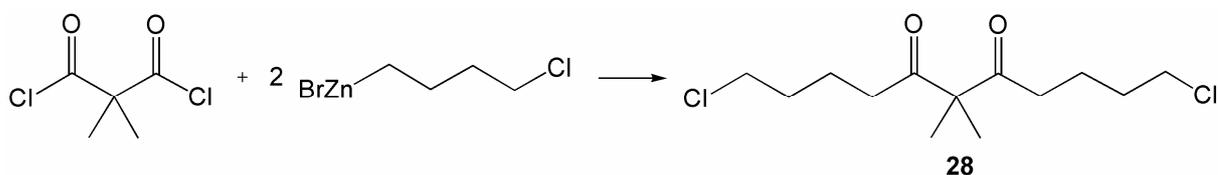


Abb. 3-13: Geplante bidirektionale Anknüpfung von Chlorbutylresten

Um die Durchführbarkeit an einem einfacheren Modell zu testen, wurde Pivaloylchlorid **29** als Vertreter mit ähnlichem sterischen Anspruch und vergleichbaren elektronischen Eigenschaften verwendet. Zunächst musste jedoch das aktive Zink hergestellt werden, was nach Rieke durch Reduktion zweiwertigen Zinksalzes mit Lithiumnaphthalenid zugänglich ist. Das zuvor durch Aufschmelzen unter Vakuum getrocknete Zinkchlorid wird mit einer Lösung aus Lithiumnaphthalenid

versetzt um das Zink „frisch“ zu reduzieren. Das aktive Zink scheidet sich daraufhin dunkelgrau aus der Lösung ab und kann mit dem Bromchloralkan **30** zur Reaktion gebracht werden. Anschließend wird es mit einer Lösung aus Lithiumhalogenid und Kupfercyanid zum Knochel-Cuprat umgesetzt. Nach Zugabe der Modellschubstanz Pivaloylchlorid konnte jedoch nicht das gewünschte 5-Chlorketon **31**, sondern lediglich das Edukt **29** und dessen Hydrolyseprodukt Pivalinsäure erhalten werden.

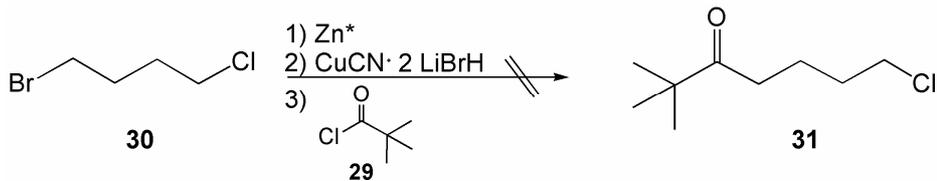


Abb. 3-14: Versuch der Rieke-Zink vermittelten Anknüpfung eines Chlorbutylrestes

Möglicherweise stellt die Bildung von Cyclobutan eine unerwünschte Nebenreaktion dar, die sich nach Insertion von Zink in die Kohlenstoff-Halogen-Bindung ergeben könnte. Triebkraft dafür wären ein Rückgewinn an Entropie und die Salzbildung durch Ausfällen von gemischtem Zinkdihalogenid. Davon abgesehen erfordert das Generieren des Knochel-Cuprates aus 1-Brom-4-chlorbutan etliche synthetische Zwischenschritte und beinhaltet somit mehrere mögliche Fehlerquellen, weshalb als nächstes versucht wurde, Kupferorganyle direkt einzusetzen.

Ein direkterer Weg könnte die Alkylierung von α -Bromketonen **33** sein. Bei diesem Typ von Keton ist die Polarität aufgrund des stark elektronenziehenden Substituenten am α -Kohlenstoff derart verändert, dass es möglich wird mit einem Metallorganyl diesen Kohlenstoff anstelle des benachbarten Carbonyl-Kohlenstoffes nukleophil anzugreifen. Weiterhin ist dieser Ausgangsstoff durch direkte Bromierung des Ketons **32** einfach zugänglich^[42].

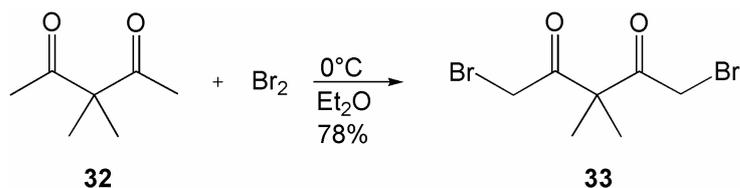


Abb. 3-15: Direkte α -Bromierung von 3,3-Dimethylpenta-2,4-dion

Zwar sind seit einigen Jahrzehnten Alkylierungen von Bromketonen bekannt, bei denen Organozinkverbindung aus Alkyljodiden an α -Bromketone angeknüpft werden^[43], dies würde jedoch wieder die aufwändige Herstellung aktiven Zinks notwendig machen, weshalb noch nach weiteren Möglichkeiten gesucht wurde.

Ein Ansatzpunkt sind Allylierungen von Bromketonen mit Metallorganen, hierunter in erster Linie Reaktionen von Allylstannanen^[44]. Diese Reagenzien sollten aufgrund ihrer Toxizität aber besser vermieden werden. Es wurde daher versucht, unter Verwendung des Standardreagenzes Allylmagnesiumchlorid mit einer äquimolaren Menge Kupfer(I)-Salz eine Transmetallierung zu einer weichen Organometallverbindung zu erreichen. Als treibende Kraft der Kupplungsreaktion sollte dabei die Bildung des Magnesiumdihalogenids genutzt werden können. Die Reaktion von Allylgrignard **34** mit dem allgemein recht reaktiven Bromacetophenon **35** als Testsubstanz lieferte jedoch mit dem Kupferbromid-Dimethylsulfid-Komplex ausschließlich den entsprechenden Alkohol **36**.

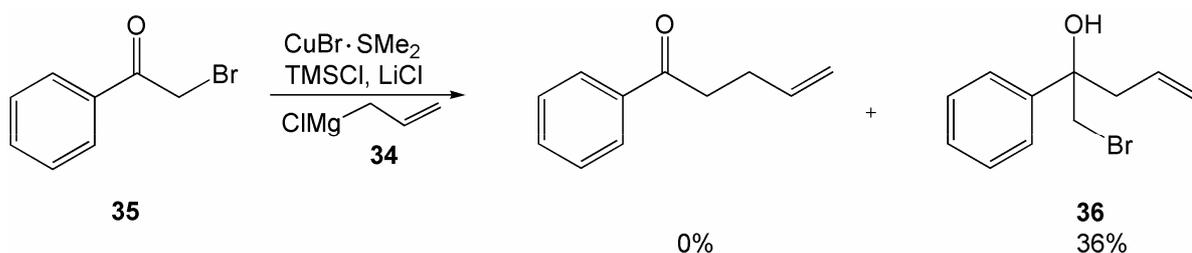


Abb. 3-16: Durch Reaktion von Allylmagnesiumchlorid 34 mit Kupfer(I) konnte nicht die gewünschte Kupplung erzielt werden

Daher wurde als nächstes versucht, eine Verknüpfung als 1,2-Addition an eine Carbonylverbindung zu erreichen.

Als Substrate hierfür bieten sich Nitrile an, da anhand dieser Substanzklasse bereits gezeigt werden konnte^[45], dass die Addition eines Homoallylgrignardreagenzes **38** mit einer darauf folgenden *in-situ*-Reduktion zum primären Amin möglich ist. Im Hinblick auf die Darstellung cyclischer sekundärer Amine wäre ein solcher Zugang eine Methode, die einige weitere Reaktionsschritte einsparen könnte. Zur Darstellung methylenverbrückter Bispiperidine käme somit ein System wie 3,3-Dimethyl-Dimalonodinitril **37** in Frage, an dem diese Reaktion bidirektional durchgeführt werden müsste.

Synthesewege

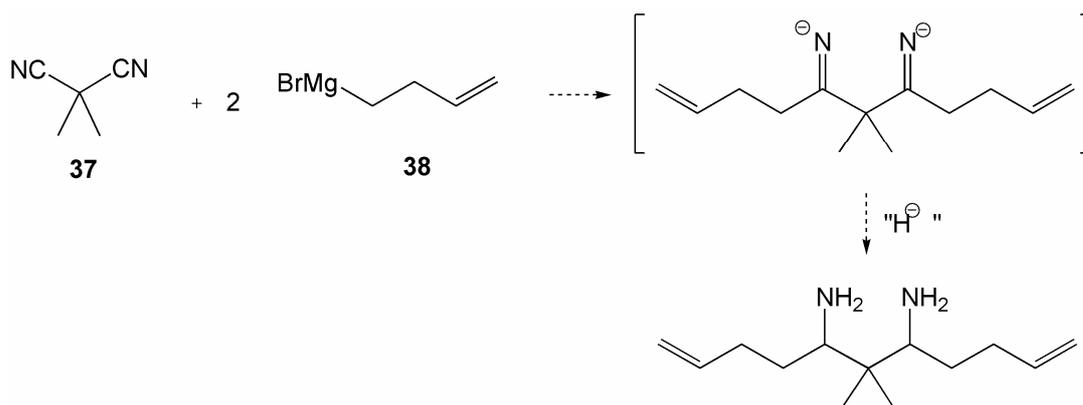


Abb. 3-17: Geplante Anwendung einer 1,2-Addition von Homoallylmagnesiumbromid 38 an 3,3-Dimethylmalonodinitril 37 und darauffolgender *in-situ*-Reduktion zum Diamin

Die Anwendbarkeit einer solchen Addition mit anschließender Reduktion wurde zunächst an der monofunktionalen Modellsubstanz Pivalinsäurenitril **39**, die einen vergleichbaren sterischen und elektronischen Anspruch wie 3,3-Dimethylmalonodinitril **37** besitzt, getestet.

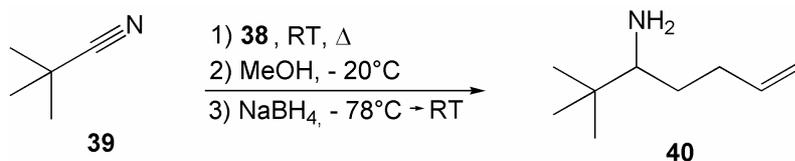


Abb. 3-18: Grignard-Alkylierung an Pivalonitril mit Reduktion zum primären Amin

Das gewünschte primäre Amin **40** konnte zwar massenspektrometrisch nachgewiesen, jedoch nicht isoliert werden. Eine Nebenreaktion stellt laut kernmagnetresonanzspektroskopischer Untersuchung die Mehrfachalkylierung dar, was jedoch durch Einsatz geringerer Mengen Grignard-Komponente regulierbar sein sollte. Möglicherweise ist aber das Versehen des Stickstoffs noch *in situ* mit einer Schutzgruppe, wie bei van den Nieuwendijk erfolgt, von essentieller Bedeutung. Zu einem erheblichen Nachteil dieser Reaktion dürfte auch die Stereochemie gereichen: Die Reduktion mit Natriumborhydrid ist zunächst einmal unselektiv – es wäre im bidirektionalen Fall eher eine Präferenz zum unerwünschten *meso*-Produkt zu erwarten, ähnlich wie bei der Reduktion von Hydroxyketonen zu 1,3-Diolen **42**, bei der die Gegenwart von Natriumionen die Ausbildung von Chelatstrukturen **41** begünstigt^[46] und somit das Hydrid am sesselförmigen Übergangszustand axial und somit *syn* zum Proton am β-Kohlenstoff angreift. Im Gegensatz dazu können *trans*-

Synthesewege

1,3-Diole **43** durch Reduktion von Hydroxyketonen mit Hydridüberträgern hergestellt werden, die kein koordinierendes Kation bereithalten und somit eine Heranführung des Hydrids an den Carbonyl-Kohlenstoff innerhalb des sesselförmigen Übergangszustandes ermöglichen („interne“ Hydridübertragung):

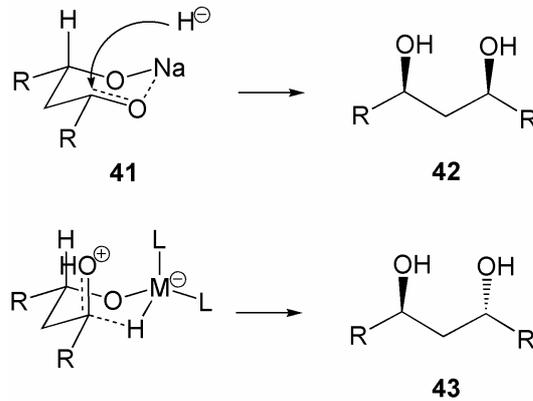


Abb. 3-19: Die Reduktion mit NaBH₄ führt zu *syn*-Diolen. Ohne chelatisierendes Gegenion erfolgt hingegen „interne“ Hydridübertragung, was die Erzeugung von *trans*-Diolen begünstigt.

Um Grignardreagenzien zur Darstellung von 1,3-Diolen zu nutzen, käme im vorliegenden Fall Malondialdehyd in Frage, der als Tetraethylacetal kommerziell erhältlich und aus diesem sauer freisetzbar ist^[47]. Er ist allerdings nicht nur sehr instabil und liegt vornehmlich als einfach enolisierte Form vor, die weniger Carbonylaktivität zeigt, sondern ist zudem toxisch mit mutagenen und cancerogenen Eigenschaften. Darüber hinaus dürfte eine Grignard-Reaktion an diesem Edukt eine Mischung des Diols mit allen drei möglichen Stereoisomeren, *meso*-Form und Racemat, liefern.

Infolgedessen drängt sich eine unlängst von Hansford et al.^[48] veröffentlichte, sehr elegante Grignard-Variante zur Darstellung von Ketonen auf. Ausgehend von Methylestern wird mit einem größeren Überschuss Vinylgrignardreagenz **44** und in Anwesenheit von Kupfer(I)salzen eine zweifache Addition eines Vinylrestes erwirkt: Zuerst erfolgt die bekannte nukleophile Addition eines Äquivalents Grignard-Reagenz am Carbonyl-Kohlenstoff und dann eine 1,4-Addition des weicheren Kupferorganyls (aus Transmetallierung mit Kupferacetat) am *in-situ*-entstandenen α,β -ungesättigten Keton **45**, wobei als Produkt das γ,δ -ungesättigte Keton **46** erhalten wird.

Synthesewege

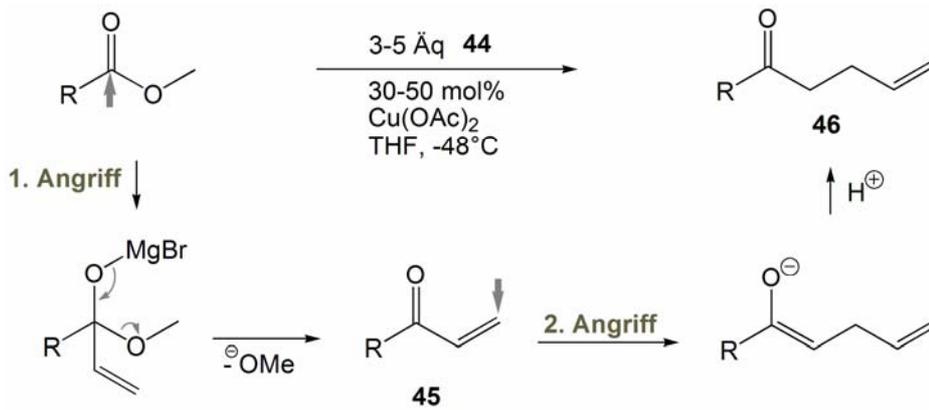


Abb. 3-20: Doppelte Addition von Vinylmagnesiumbromid **44** an Carbonsäureester

Diese Reaktion wurde an verschiedenen Estern mit wechselnden Ausbeuten von 29-77% realisiert und sollte nun bidirektional am sterisch anspruchsvolleren dimethylierten Malonsäureester **47** Anwendung finden (der unmethylierte Ester wäre zu C-H-acide für ein Grignardreagenz, das als C-Nukleophil stark basisch ist). Der kommerziell erhältliche Ethylester wurde bidirektional mit etwas mehr als vier Äquivalenten Vinylgrignard **44** und 20 mol% Kupfersalz (das entspricht 10% je Carbonylfunktion) zur Reaktion gebracht. Bei dieser Grignardreaktion konnte die Menge des Kupferkatalysators reduziert und gleichzeitig eine gute Ausbeute des 1,5,7,11-tetrafunktionalen Produktes **48** erzielt werden.

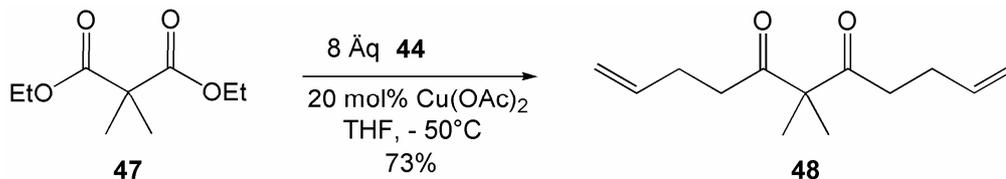


Abb. 3-21: Doppelte Grignardreaktion am 2,2'-dimethyliertem Malonester **47**

Mit dem analogen reaktiveren Malonsäurechlorid war hingegen kein ungesättigtes Keton darstellbar.

Eine erste Hydroborierung mit 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan war noch unvollständig – zukünftige Arbeiten werden sich weiter mit dieser bidirektionalen Hydroborierung zum primären Diol **49** und dessen Tosylierung beschäftigen. Im Anschluss daran könnte dann das β -Diketon enantioselektiv zum Tetraol (z.B. zum (S,S)-Derivat, wie in Abb. 3-22 dargestellt) reduziert und wiederum tosyliert werden. Enantioselektive

Synthesewege

Reduktionen dieser Art sind zum Beispiel mit Natriumborhydrid in Gegenwart chiraler Kobalt-Katalysatoren nach Ohtsuka et al.^[49] bekannt.

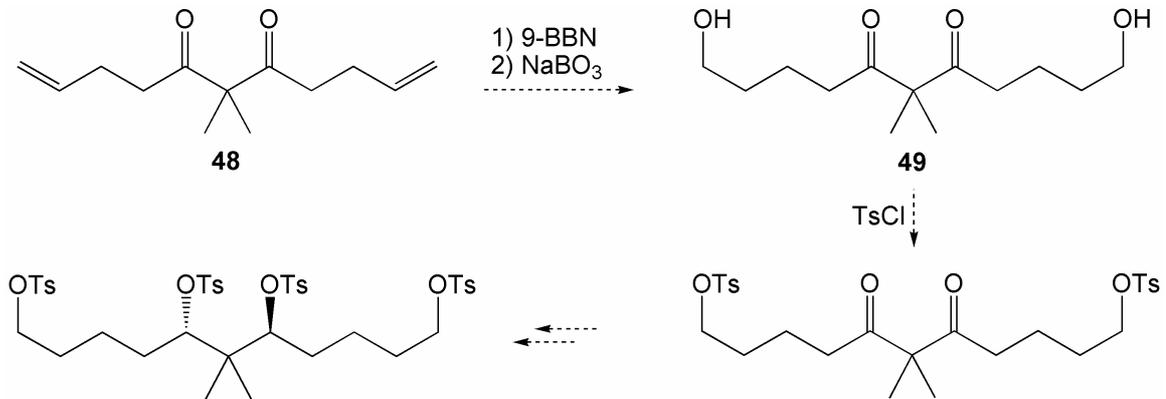


Abb. 3-22: Strategie zur bidirektionalen Funktionalisierung am Diketon 48

Dass ein solch sterisch anspruchsvolles 1,3-Bistosylat darstellbar ist, wurde im Vorfeld an 3,3-Dimethylpentan-2,4-dion **32** überprüft, indem diese Modellverbindung mittels Lithiumaluminiumhydrid nach Maier et al.^[50] zum Diol **50** reduziert wurde. Hierbei zeigte das Gegenion Lithium keinen chelatisierenden Effekt, da die *meso*-Form in deutlich geringerem Anteil von ca. 30% entsteht. Vielmehr dürfte das Aluminium als oxophile Komponente in Erscheinung treten und somit für eine bevorzugte interne Hydridübertragung verantwortlich sein. Die anschließende Umsetzung mit *p*-Toluolsulfonsäurechlorid zum 1,3-Bistosylat **51** verlief in sehr guter Ausbeute.

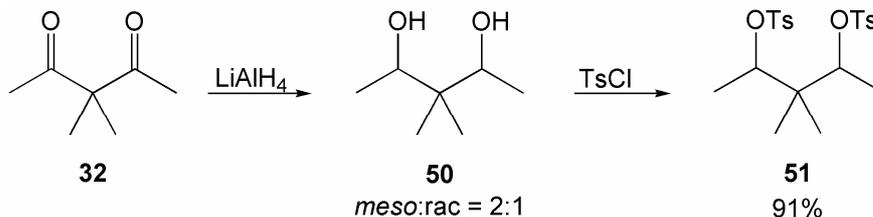


Abb. 3-23: Reduktion und Tosylierung am Modell von 3,3-Dimethylpentandion

Somit konnte auch gezeigt werden, dass *meso*-Form und Racemat gleichermaßen gut tosylierbar sind und die Konfiguration der Stereozentren insofern keinen Einfluss auf die Derivatisierung des Alkohols hat.

3.2.2 Ausgehend von Enolaten

Um zu den gewünschten 1,5-Difunktionalitäten zu gelangen, bieten sich auch Verknüpfungen an, bei denen ein Keton als C₂-Baustein und als Nukleophil fungiert und in dieser Eigenschaft ein elektrophiles C₃-Teilchen angreift. Diesbezüglich kommen sowohl Enolate oder Enolat-Äquivalente wie die entsprechenden Enamine oder Silylenolether in Betracht.

Bei der Enolatbildung durch Deprotonierung ist zu beachten, dass bei Verwendung von 1,3-Diketonen die Protonen, die sich zwischen den beiden Carbonylfunktionen befinden, am stärksten acide sind, weshalb an eben diesem Kohlenstoffatom die Alkylierung am leichtesten gelingt. Daher wurden im Folgenden die an C³ dimethylierten und somit blockierten Analogen **32** eingesetzt und mit Allylbromid zur Reaktion gebracht.

Hierbei kamen einerseits Kaliumcarbonat und Natriummethanolat als milde Basen, sowie Butyllithium und Lithiumdiisopropylamid als starke Basen zum Einsatz, ohne dass das gewünschte Produkt isoliert werden konnte. Die größte Problematik lag darin, Überalkylierung beziehungsweise Doppelalkylierung zu vermeiden. Auch die Zugabe von Triethylboran^[51], die das gebildete Enolat stabilisieren und das resultierende Keton durch Koordination bis zur Aufarbeitung von einer Zweitreaktion abhalten soll, brachte nicht den gewünschten Effekt.

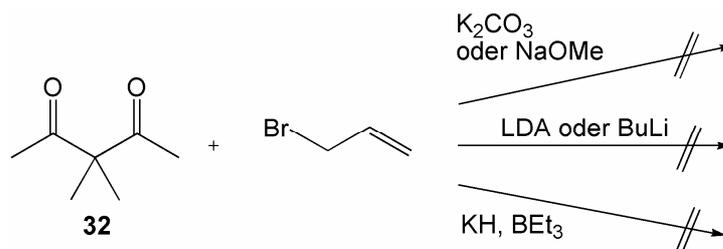


Abb. 3-24: Umsetzungen von 3,3-Dimethylacetylaceton mit Allylbromid

Eine weitere Möglichkeit zur Alkylierung von Enolaten ist die vorherige Bildung von Enaminen oder Silylenolethern.

Die Enamine sind allgemein die besseren Nukleophile. Sie reagieren mit elektrophilen Reagenzien im Sinne einer bimolekularen nukleophilen Substitution (S_N2). Die Silylenolether hingegen verhalten sich wesentlich reaktionsträger gegenüber Elektrophilen und werden daher bevorzugt mit kationischen Spezies (im Sinne einer monomolekularen nukleophilen Substitution, S_N1) umgesetzt. Zunächst wurde daher

versucht, das dimethylierte Diketon **32** mit einem Überschuss Morpholin in das entsprechende Di-Enamin zu überführen. Es ist wohl auf den sterischen Anspruch zurückzuführen, dass die üblichen Kondensationsverfahren zu keinem Umsatz und sogar drastische Methoden wie die unter Zuhilfenahme von Titan-tetrachlorid gemäß einer Synthese von Zhao et al.^[52] zu nur wenig Di- und in erster Linie zu Mono-Enamin führten.

Um die Problematik des Raumbedarfs von zwei Einheiten Morpholin zu umgehen, könnten hier noch Untersuchungen mit kleinen primären Aminen erfolgen, wobei dann auch größere Mengen an Säure eingesetzt werden sollten.

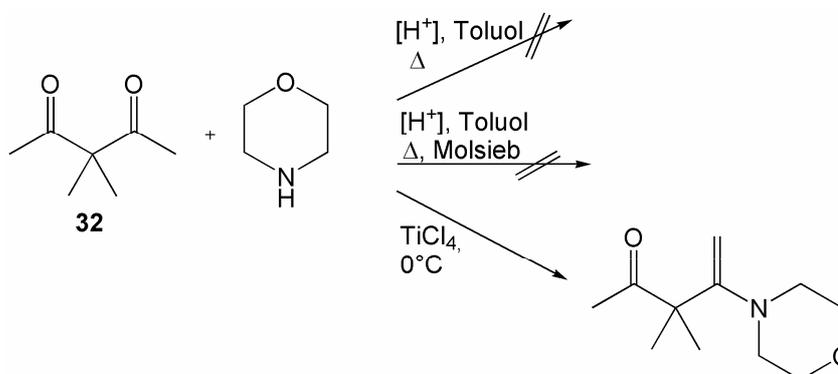


Abb. 3-25: Umsetzungen von 3,3-Dimethyl-2,4-pentadion mit Morpholin

Es lag daher nahe, das Diketon **32** zum zweifachen Silylenolether **52** zu derivatisieren. Unter Verwendung einer katalytischen Menge Natriumiodid^[53] gelang dies in guten Ausbeuten.

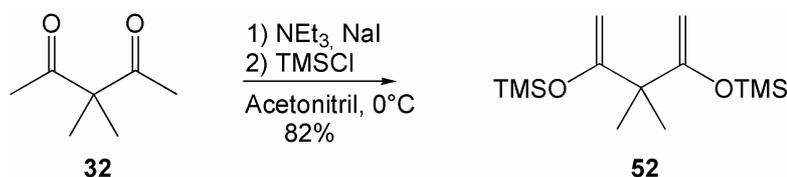


Abb. 3-26: Darstellung des Bis-Silylenolethers von 3,3-Dimethyl-2,4-pentadion

Erste Umsetzungen von **52** mit Allylbromid, das zuvor durch Lewis-säuren aktiviert wird, blieben bislang jedoch erfolglos. Die von Reetz et al. umgesetzten Silylenolether unterscheiden sich von den hier verwendeten insofern, dass sie bei Umsetzung mit Titan-tetrachlorid^[54] und Zinkbromid^[55] jeweils selbst höher substituiert waren (kein primäres α -C) beziehungsweise mit stärker verzweigten allylischen oder benzyllischen Systemen zur Reaktion gebracht wurden. Bei den Reaktionen der hier

eingesetzten Silylenolether gelang es zumeist nur, die Edukte wiederzuerhalten. Eine Reaktion mit Allylacetat unter Palladiumkatalyse gemäß einer Tsuji-Trost-Reaktion^[56] lieferte ebenfalls nicht das gewünschte Keton. Bei diesen Reaktionen kam nicht nur der Bis-Silylenolether, sondern als Modellsubstanz auch der zuvor synthetisierte Silylenolether des *tert*-Butylmethylketons **53** zum Einsatz.

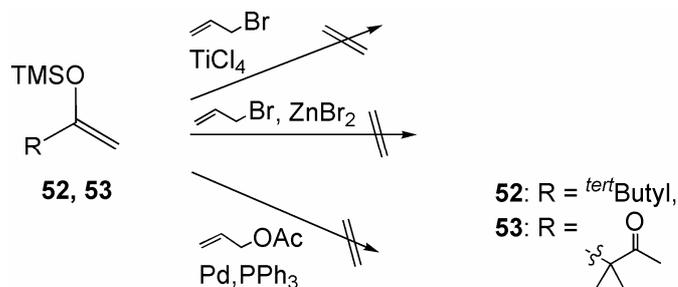


Abb. 3-27: Umsetzungen der Silylenolether mit Elektrophilen

Zukünftig noch zu untersuchen wären demnach Reaktionen mit Fluoriden, um die Abspaltung der Trimethylsilylgruppe zu forcieren und somit ein stärker nukleophiles Enolat zu erzeugen.

Will man hingegen bereits difunktionale Gerüste einsetzen, bietet sich noch ein weiterer Zugang über Lithiumenolate an. Das γ,δ -ungesättigte Hexen-2-on kann mit Lithiumdiisopropylamid kinetisch am primären Methyl-Kohlenstoff zum Lithiumenolat **54** deprotoniert werden und eignet sich somit für einen nukleophilen Angriff an einem Carbonyl-Kohlenstoff. Das sehr reaktive Pentensäurechlorid **55** eignete sich allerdings nicht als Elektrophil – es dürfte zur Bildung von Enolacetaten gekommen sein. Die treibende Kraft hierbei ist zum einen gemäß dem Pearson-Prinzip (von harten und weichen Säuren und Basen) der Angriff des negativ geladenen Sauerstoffs als hartes Nukleophil am stark positiv polarisierten und somit ebenfalls harten Carbonyl-Kohlenstoff. Gleichzeitig kommt es zur Salzbildung – auch das ist ein ladungskontrollierter Vorgang.

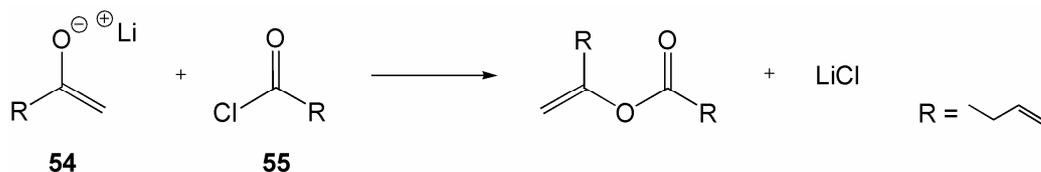


Abb. 3-28: Begünstigte Bildung von Enolacetaten bei Verwendung sehr reaktiver Lithiumenolate mit hochreaktiven Carbonsäurechloriden

Auf diese Weise lässt sich also kein 1,3-Diketon aufbauen, wodurch auch nicht die Möglichkeit zu einer enantioselektiven *trans*-Reduktion eröffnet werden kann.

Die Reaktivität von Aldehyden dagegen eignet sich sehr gut für Aldolreaktionen, das Elektrophil ist für Enolatangriffe „weich“ genug. Pentenal **57** liefert in dieser Reaktion sogar eine etwas bessere Ausbeute als in der homologen Reaktion mit Heptenon und Hexenal nach Hoffmann et al.^[57] erzielt wird.

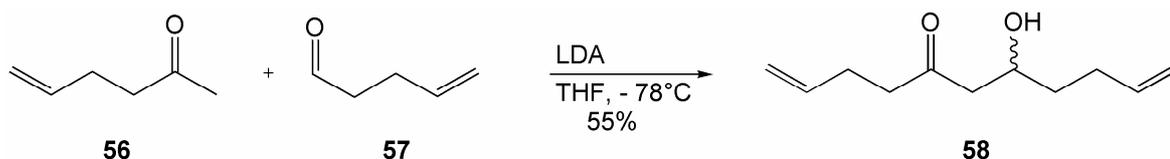


Abb. 3-29: Aldolreaktion von Hexenon 56 mit Pentenal 57

Zwar erhält man auf diesem Wege ein racemisches Produkt **58**, man kann jedoch in einem nachfolgenden reduktiven Syntheseschritt die Bildung der achiralen *meso*-Form verhindern und selektiv das Racemat darstellen. Eine Enantiomertrennung auf einer späteren Stufe, zum Beispiel des Diamins, würde demnach die Möglichkeit eröffnen, beide Enantiomere zu testen und zu vergleichen.

Zukünftige Untersuchungen werden sich demnach mit der selektiven Reduktion des hergestellten β-Hydroxyketons **58** zum *trans*-Diol **59** befassen. Dies sollte ohne weiteres mit dem milden Reduktionsmittel Tetramethylammonium-Triacetoxyborhydrid^[58] gelingen. Das so entstandene Diol **59** könnte daraufhin zum Bistosylat umgewandelt werden. Nach Hydroborierung beider endständiger Doppelbindungen, wären die neu entstandenen Alkoholfunktionen in gleicher Weise zu Tosylgruppen umwandelbar, wonach ein komplett Tosyl-geschütztes Tetraol **60**, wie auch im Synthesepan unter Abb. 3-22 ausgeführt, generiert wäre. Das benzylierte Diamin **61** könnte dann in einem nächsten Schritt durch nukleophile Substitution gemäß Najdi et al.^[59] zugänglich werden, wobei allein aus entropischer Sicht die Piperidine stark begünstigt sein sollten: aus drei Molekülen (zwei Benzylamine und Bistosylat) werden fünf (das tertiäre Diamin und vier Äquivalente Toluolsulfonsäure).

Synthesewege

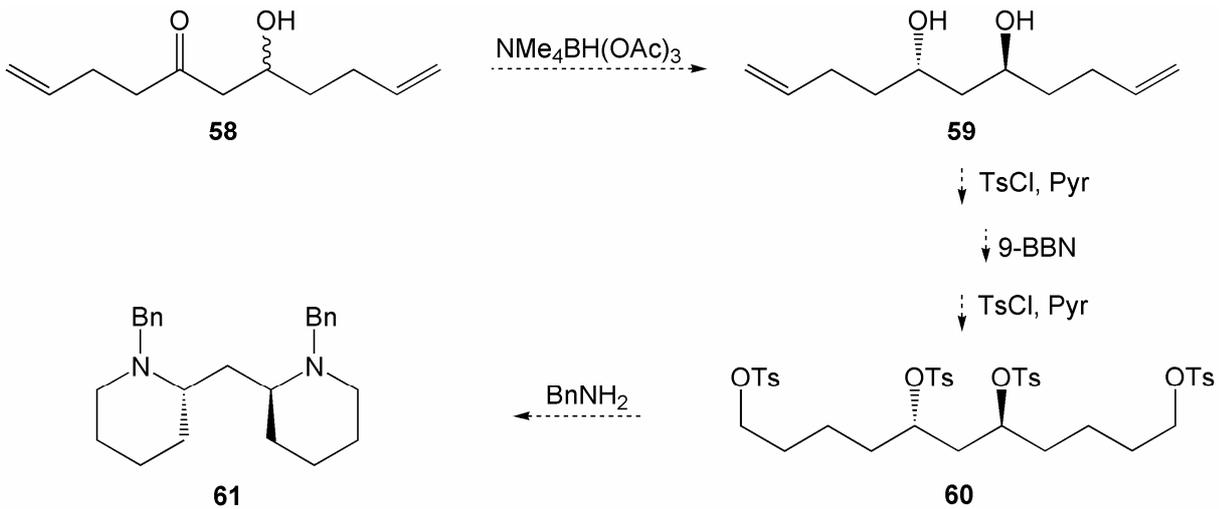


Abb. 3-30: Schematischer Syntheseweg einer weiteren Umsetzung des ungesättigten Hydroxyketons zum racemischen Bispiperidin

3.2.3 Umlagerungsreaktionen

Eine weitere Zugangsmöglichkeit zu den offenkettigen, tetrafunktionalen Gerüsten stellt formal die Claisen-Umlagerung dar. Ganz allgemein handelt es sich dabei um eine [3,3]-sigmatrope Umlagerung, einen konzertierten Prozess, bei dem eine σ -Bindung des Sauerstoffs zum α -Kohlenstoff eines entstehenden Carbonyls „wandert“.

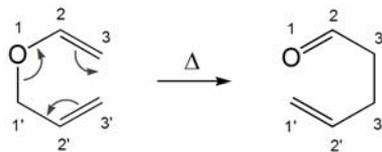


Abb. 3-31: Aufbau einer 1,5-Funktionalität durch [3,3]-sigmatrope Umlagerung nach Claisen

Dass diese Reaktion nicht nur für Aldehyde, sondern auch reaktionsträgere Carbonyle wie Orthoester anwendbar ist, wurde bereits in der Synthese von Pentensäurederivaten gezeigt, die unter 3.2.2 Anwendung gefunden haben. Dabei wurde Pent-4-ensäureethylester **64** erzeugt, indem Allylalkohol säurekatalysiert mit Triethylorthoacetat **62** erhitzt wird. Es bildet sich in situ ein Vinyl-Allylester **63**, der zu dem energetisch günstigeren Carbonyl umlagert. Das sich hierbei abscheidende Ethanol wird beständig aus dem Gemisch entfernt, was zu einer zusätzlichen Verschiebung des Gleichgewichtes in Richtung der Produkte führt.

Synthesewege

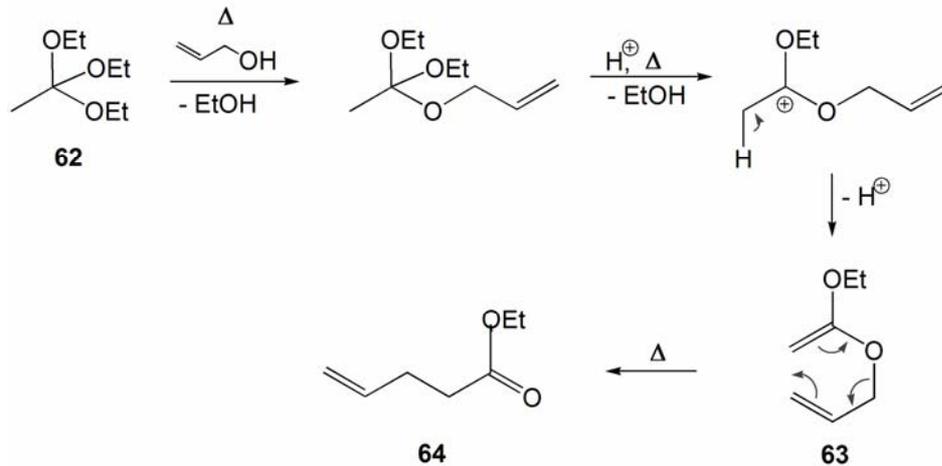


Abb. 3-32: Säurekatalysierte Claisen-Umlagerung zur Darstellung von Pentensäureethylester

Um dieses Prinzip nun bidirektional zur Kettensynthese anzuwenden, müssen demnach verknüpfte Vinyl-Allylether aufgebaut werden, die dann durch Erwärmung zu den entsprechenden 1,3-Diketonen umlagern. Auch hier darf die Methylenebrücke keine Protonen tragen, da andernfalls deren hohe Acidität endständige Doppelbindungen verhindern und zu ungewünscht substituierten Ketonen führen würde. Demnach wurde ein Zugang nach Lorette et al.^[60], in dem die Ketone zunächst zum Dimethylacetal **65** umgewandelt und dann zum Diallyl-oxyalkan **66** umacetalisiert werden, nicht in Angriff genommen. Im Bezug auf das 3,3-Dimethyl-2,4-pentadion würde das einen immensen Raumanspruch für ein sehr kleines Molekül bedeuten.

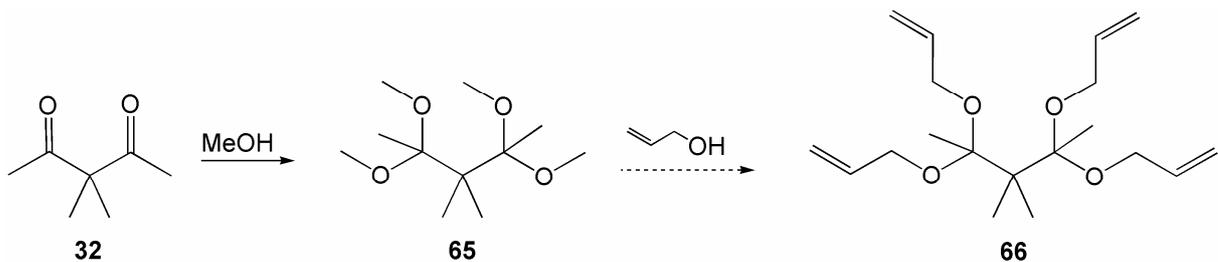


Abb. 3-33: Erforderliche Ketalisierung zur Claisen-Umlagerung nach Lorette et al.

Erschwerend kommt hinzu, dass bei den durch Lorette und Mitarbeiter untersuchten einfachen Ketonen bereits der Trend erkennbar ist, dass eine fehlende Ringspannung zu Ausbeuteverlusten führt – eine Verzweigung, zumal bidirektional in so enger Nachbarschaft, dürfte folglich nur eine sehr geringe Aussicht auf Erfolg haben. Die zuvor diskutierten Vinylallylether hingegen haben einen sehr viel geringeren Raumanspruch, weshalb zunächst deren Darstellung Gegenstand der Untersuchun-

gen sein sollte. Erste sauer katalysierte Versuche mit 3,3-Dimethylpentandion **32** und Allylalkohol schlugen fehl. Auch die Beigabe von Molsieb zum Binden des freiwerdenden Wassers brachte keine Verbesserung – es konnten lediglich die Ausgangsstoffe nachgewiesen werden.

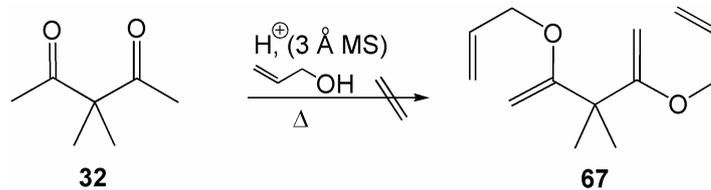


Abb. 3-34: Versuch zur Darstellung eines doppelten Allylvinylothers 67

Umlagerungsreaktionen könnten jedoch auch in der Synthese von Lactamen, cyclischen Amiden, Anwendung finden, die dann durch einfache Reduktion in die Piperidine überführbar sein sollten. Allgemein sind zwei solcher Umlagerungen zu Lactamen bekannt: die Beckmann-Umlagerung an Hydroxylaminen und die Schmidt-Umlagerung mit Aziden. Ausgangspunkt für beide Sextett-Umlagerungen ist das methylenverbrückte Biscyclopentanon **68**, dessen Synthese literaturbekannt^[61] ist, wenngleich man auf diesem Wege nur zu Stereoisomeren-Gemischen gelangt, die man zu einem späteren Zeitpunkt noch trennen muss.

Wie bereits in früheren Arbeiten^[62] gezeigt werden konnte, eignet sich die Beckmann-Umlagerung aufgrund ihrer geringen Selektivität nicht zur Darstellung der methylenverbrückten Bis lactame: Die Umsetzung des Biscyclopentanons **68** mit Hydroxylammoniumchlorid liefert Gemische, die daraus resultieren, dass zwar selektiv der zur OH-Gruppe *trans*-ständige Rest wandert, die Ausrichtung der Hydroxygruppen zueinander jedoch im unwahrscheinlichsten Fall so erfolgt, dass das gewünschte 6,6'-verknüpfte Produkt erhalten wird. Die Ausbildung von Wasserstoffbrücken ist hier ausschlaggebend.

Synthesewege

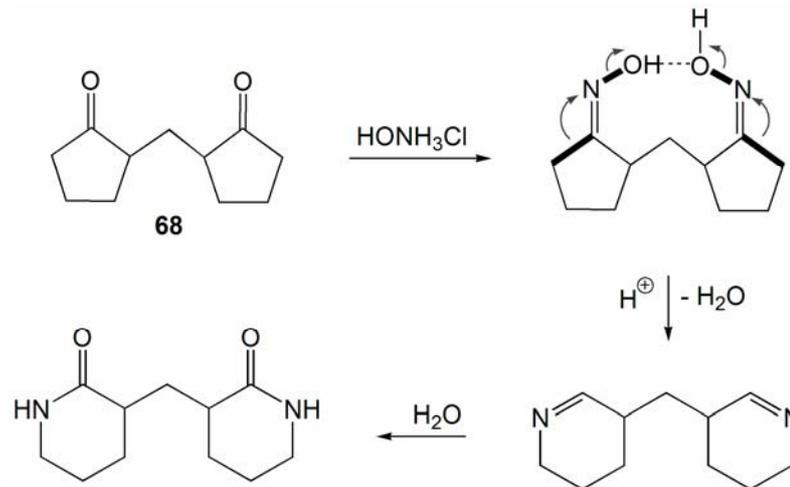


Abb. 3-35: Beckmann-Umlagerung am Bishydroxylamin unter dem Einfluss von Wasserstoffbrücken (hier nur eine der möglichen Varianten abgebildet)

Abhilfe könnten hier *O*-substituierte Hydroxylamine schaffen. Deren Synthese und Handhabe ist jedoch so aufwändig, dass sie zu einem so frühen Synthesezeitpunkt keine annehmbare Alternative darstellen.

Folglich kam die Schmidt-Umlagerung, die die Biscyclopentanone **68** mit Natriumazid selektiv zum 6,6'-verknüpften Bislactam **69** umwandelt, zum Einsatz. Die Regioselektivität ergibt sich daraus, dass allein der höher substituierte Rest wandert. Eine anschließende Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid ergab erwartungsgemäß das Bispiperidin **14** als Gemisch aus Racemat und *meso*-Form.

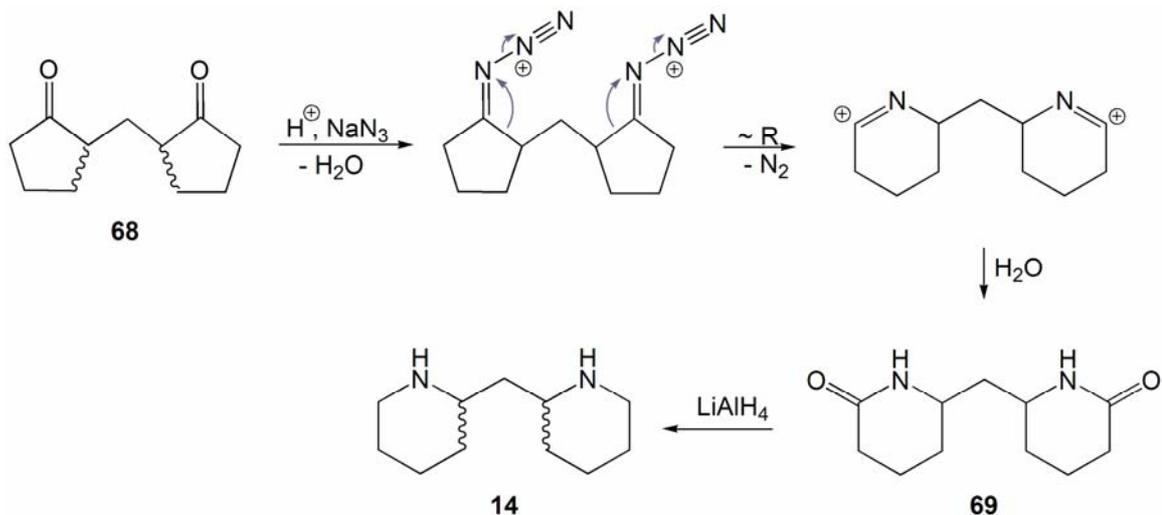


Abb. 3-36: Schmidt-Umlagerung von Biscyclopentanon 68 zum Bislactam 69 und nachfolgende Reduktion zum Stereoisomerengemisch des methylenverbrückten Bispiperidins 14

3.2.4 Diastereomeren- und Enantiomerentrennung

Mittels einer fraktionierten Destillation über eine Vigreux-Kolonne konnten diese diastereomeren Diamine nicht voneinander getrennt werden. Die Derivatisierung könnte jedoch einen Weg zur Trennung der Diastereoisomeren **14** eröffnen: Durch Anbringen einfacher achiraler Substituenten am Stickstoff werden physikalische Eigenschaften soweit verändert, dass gängige Trennmethoden wie Säulenchromatographie oder Kristallisation genügen können um eine *meso*-Form vom Racemat abzutrennen. Das Anbringen chiraler Komponenten hingegen müsste dann auch die Trennung des Racemates ermöglichen.

3.2.4.1 *Abtrennen der achiralen meso-Komponente*

Bei den zum tertiären Amin, zum Amid oder Carbamat derivatisierten Bispiperidinen (vgl. Kap. 4.1), die unpolar genug waren um sie säulenchromatographisch zu reinigen, ließen sich weder mittels Flashchromatographie noch mit Hilfe von präparativer Dünnschichtchromatographie die Diastereomeren voneinander trennen. Es gelang lediglich bei benzylierten und tosylierten Spezies die *meso*- beziehungsweise die *racem*-Form durch Kristallisation teilweise zu separieren. Diese Verfahren waren jedoch nicht im größeren Maßstab durchführbar – zudem erfordert die Entfernung solcher Amid-Gruppen sehr drastische Reaktionsbedingungen, was größere Substanzverluste nach sich zieht.

So lag es nahe, die sekundären Amine vorübergehend in Salze zu überführen, was eine fraktionierte Kristallisation ermöglichen kann. Durch Versetzen des in Ethanol gelösten Diamins **14** mit Salzsäure oder einer wässrigen Lösung von Hydrogenbromid und anschließendes Einengen der Lösungen bis zur Trockne erhielt man die Salze in quantitativen Ausbeuten. Es gelang, die Diastereomere fraktioniert zu fällen, indem gesättigte ethanolische Lösungen hergestellt und mit kleinen Portionen an *tert*-Butylmethylether versehen wurden. Häufig fiel dabei die *meso*-Komponente zuerst in Form großer prismatischer Kristalle an.

Die Darstellung des Hydrochlorides **70** stellte sich hierbei als die effektivere Variante heraus, bei der sich die Isomeren quantitativer voneinander trennen ließen und als Feststoff in einer höheren Reinheit erhalten wurden.

Synthesewege

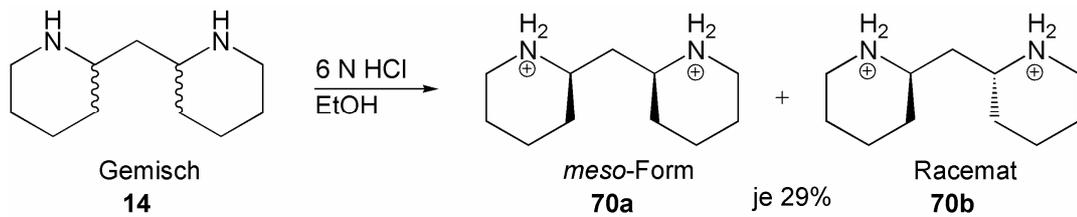


Abb. 3-37: Trennung der Diastereoisomeren durch fraktionierte Hydrochloridfällung

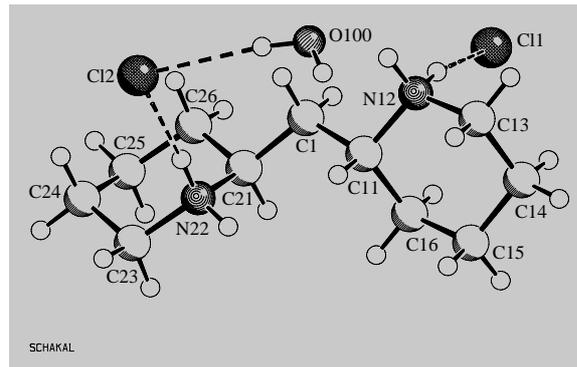


Abb. 3-38: Röntgenstrukturanalyse des Hydrochlorides von meso-Bispiperidylmethan 70a

Das Diamin ließ sich aus den Salzen freisetzen, indem man diese mit 2 N Natronlauge behandelte. Sowohl die Überführung des Diamins in das jeweilige Hydrogenhalogenid, wie auch das fraktionierte Fällen aus heißen ethanolischen Lösungen sind zeitaufwändig und gehen (aufgrund der hohen Temperaturen) zu Lasten der Ausbeute. Man erhält erst nach sechsmaliger Umkristallisation und anschließender Freisetzung mit Natronlauge das jeweilige diastereomerenreine Bispiperidin in einer Gesamtausbeute von 28%. Es empfiehlt sich, die verbleibenden Anteile an Diamin, die nur als Gemische aus der Mutterlauge ausfallen, freizusetzen, zu reinigen und erneut als Hydrochlorid zu fällen, da steigende Mengen an Verunreinigung (zum Beispiel durch zersetzte oder oxidierte Bestandteile) zu einem vorschnellen Auskristallisieren und somit zu einer verschlechterten Trennung führen.

3.2.4.2 Racematspaltung

Enantiomere weisen dieselben physikalischen Eigenschaften auf und lassen sich dadurch nicht ohne weiteres durch physikalische Verfahren wie zum Beispiel Kristallisation voneinander trennen – sie werden erst durch Interaktion mit optisch aktiven Medien voneinander unterscheidbar.

Um eine Trennung des Racemates (also der 1:1-Mischung beider Enantiomeren) zu erwirken, bieten sich mehrere Verfahren an. Zum einen können die Enantiomere durch Reaktion mit einem chiralen Hilfsstoff zur Reaktion gebracht und so in Diastereoisomere überführt werden. Diese unterscheiden sich hinsichtlich ihrer physikalischen Eigenschaften und können entsprechend durch Verfahren wie Kristallisation, Chromatographie, Destillation und andere voneinander separiert werden. Des Weiteren ist die kinetische Racematspaltung von Bedeutung, bei der nur eines der beiden Isomere mit dem eingesetzten chiralen Reagens (z.B. einem Enzym) umgesetzt wird und das andere zurückbleibt. Bei beiden Verfahren jedoch wird das Enantiomerenpaar in seiner Funktionalität verändert und es ist ein zusätzlicher Syntheseschritt erforderlich um das jeweilige Enantiomer in seiner ursprünglichen Funktionalität zurückzuerhalten.

Ein sehr mildes Vorgehen stellt die Trennung durch Adsorption an einer stationären chiralen Phase dar. Diese Methode der chiralen Chromatographie stand während der hier vorliegenden Arbeit jedoch nicht zur Verfügung.

Die älteste Methode der Enantiomerentrennung durch Überführung in Diastereomere wurde von Louis Pasteur^[63] Mitte des 19. Jahrhunderts entdeckt. Sie eignet sich insbesondere für saure oder basische Stoffe, die jeweils mit einem chiralen Hilfsstoff basischer oder saurer Natur zum diastereomeren Salz umgesetzt werden. Die nun gewonnenen verschiedenen Löslichkeiten können dann zur Trennung durch fraktionierte Kristallisation ausgenutzt werden. So trivial diese Vorgehensweise anfangs klingen mag, so diffizil kann sich ihre Durchführung gestalten. Der Grund dafür ist, dass noch immer keine vorhersagbaren Techniken oder Herangehensweisen herausgearbeitet werden konnten^[64], was sich in der Zahl von Untersuchungen, Gesetzmäßigkeiten zu erkennen und als Vorhersage zu benutzen, widerspiegelt^[65]. Bisher konnten nur allgemeine Hypothesen aufgestellt werden, weshalb sämtliche bekannte Racematspaltungen nach wie vor auf der empirischen Methode von "trial and error" basieren. So war auch das Versetzen des racemischen Bispiperidins mit chiralen Säuren nicht nur von der Fragestellung nach der aussichtsreichsten Säure geprägt, sondern auch von der Frage nach den geeigneten Reaktionsbedingungen, da eine erfolgreiche Kristallisation von mehreren verschiedenen Parametern, unter anderem Konzentration und Temperatur, abhängt^[66].

Es wurde zunächst versucht, mit gängigen, vorrätigen chiralen Säuren eine Kristallisation herbeizuführen. Zum Einsatz kamen hierbei Weinsäure, Dibenzoylweinsäure, Camphersäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, sowie BINAP-Phosphorsäure. Des Weiteren wurde Gebrauch von einem „ChiroSolv-Kit“ gemacht, bei dem acht verschiedene Säuren in zwölf verschiedenen Lösungsmitteln im 30 µmol-Maßstab mit dem Racemat versetzt werden können. Von Vorteil ist hierbei auch die gute Vergleichbarkeit der Kristallisationsexperimente, da eine nahezu simultane Durchführung erfolgt und somit Temperaturen und Reaktionszeiten annähernd synchron beobachtbar sind. Von den Beobachtungen dieses Experimentes ausgehend wurden zwei Versuche in einem größeren Maßstab wiederholt, es konnte dennoch keine Trennung nachgewiesen werden. Einzig bei dem Experiment mit L(-)-Dibenzoylweinsäure konnte aus Wasser eine Kristallisation erwirkt werden. Mittels Röntgenstrukturanalyse wurde aufgeklärt, dass es sich bei dem ausgefallenen Produkt um das (*R,R*)-Isomer **71** des Bispiperidins als Salz der Dibenzoylweinsäure handelt.

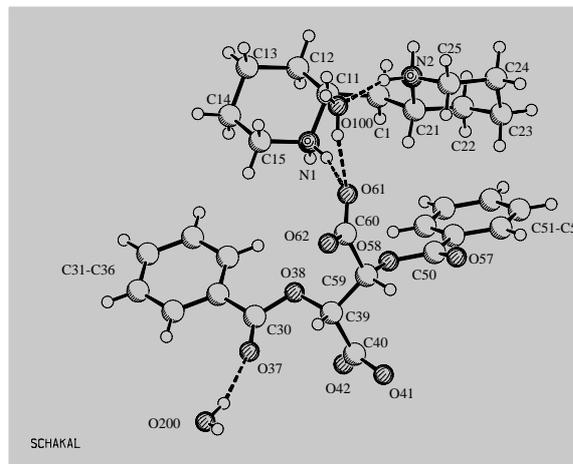


Abb. 3-39: (*R,R*)-Isomer des methylenverbrückten Bispiperidins als Diammoniumsalz mit Dibenzoyltartrat als Gegenion und zwei Kristallwassern

In Analogie zur Hydrogenchloridfällung kann das enantiomerenreine Bispiperidin freigesetzt werden, indem das vorliegende Salz mit Natronlauge gewaschen wird. Da sich die Racematspaltung durch Salzfällung als sehr langwierig erwies, wurde zugleich eine Derivatisierung zum kovalent gebundenen Diastereomer in Angriff genommen. In Anlehnung an eine Vorschrift zur Racematspaltung direkt verbrückter Bispiperidine^[15] wurde das hier untersuchte methylenverbrückte Bispiperidin mit enantiomerenreinem Menthol zu einem Phosphorsulfid umgewandelt – exemplarisch

Synthesewege

zunächst die *meso*-Verbindung **72a**, nach deren erfolgreicher Darstellung und Kristallisation auch das Enantiomerenpaar.

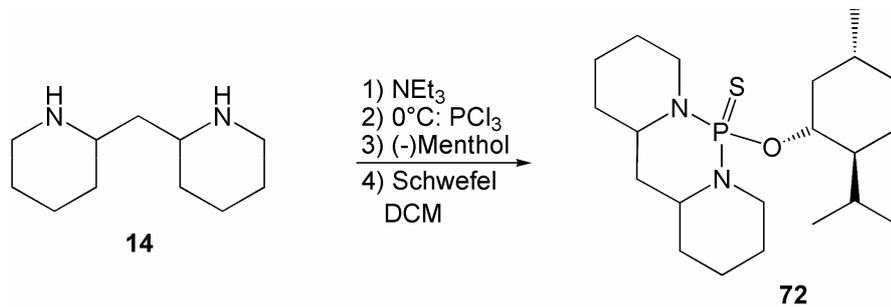


Abb. 3-40: Derivatisierung von 2,2'-Bispiperidylmethan zu einem Menthol-gebundenen Phosphorsulfid zwecks Racematspaltung über Diastereoisomere

Das Derivat des (*S,S*)-konfigurierten Bispiperidins **72c** konnte auf diese Weise in Form hexagonaler Plättchen durch Kristallisation abgetrennt werden. Um auch das in der Mutterlauge befindliche (*R,R*)-Isomer in hoher Enantiomerenreinheit (ablesbar bis zu einer Reinheit von 95% aus dem ^{31}P -NMR-Spektrum) zu erhalten, muss der Kristallisationsvorgang mindestens einmal wiederholt werden.

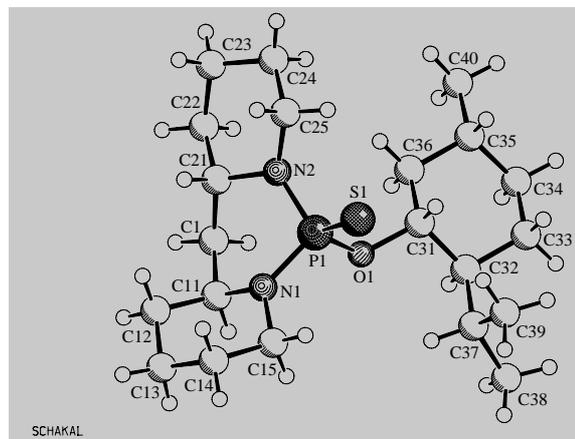


Abb. 3-41: Mit PS-menthyl-verknüpftes (*S,S*)-Bispiperidin **72c**

Ein erster Versuch, die enantiomerenreinen Bispiperidine als sekundäre Amine aus diesen PS-menthyl-Derivaten wiederum freizusetzen, indem man mit 48%-iger wässriger Lösung von Hydrogenbromid erhitzt, führte zum gewünschten Erfolg. Dabei wird das Diamin als zweifaches Hydrobromid erhalten und kann anschließend mit Natronlauge freigesetzt werden.

Auch auf diesem Wege ist eine Racemattrennung demnach möglich, wenngleich die Substanzverluste und der synthetische Aufwand höher sind als bei der beschriebenen Salzfällung mit Dibenzoyltartrat.

4 EIGENSCHAFTEN

Piperidine sind als sekundäre Amine starke Basen: Die konjugierte Säure des unsubstituierten Piperidins hat einen $pK_a > 11$. Die Basizität ist somit höher als die nicht-cyclischer sekundärer Amine, was durch die Verknüpfung der beiden Substituenten zum Ring erklärt wird. Sie ermöglicht dem Stickstoff mit seinem freien Elektronenpaar gewissermaßen einen größeren „Handlungsspielraum“, was die Verbindungen darüber hinaus zu effektiveren Nucleophilen macht als die analogen offenkettigen Amine. Ob sich diese Eigenschaft auch auf das System des methylenverbrückten Bispiperidins **14** übertragen lässt, ist fraglich: durch die enge Nachbarschaft der beiden nucleophilen Piperidin-Stickstoffe (1,3-Abstand) sind mehrere Konformationen für dieses Molekül denkbar. Einerseits können sich die beiden Stickstoffe aufgrund ihrer Elektronegativität gegenseitig abstoßen, wodurch ein größerer Abstand zueinander zustande kommt. Andererseits könnten sich die beiden Piperidin-Ringe aber auch über Wasserstoffbrücken mit ihren Stickstoffen zueinander ausrichten und somit einen Energiegewinn erzielen, welcher allerdings größer als 2 kJ/mol sein müsste, um den Energieverlust des dann axial stehenden Wasserstoffes am Stickstoff zu kompensieren.



Abb. 4-1: Mögliche Konformationen des Bispiperidins am Beispiel der *meso*-Form **14a**

Für den letztgenannten Fall wäre eine gesunkene Reaktivität gegenüber Elektrophilen zu erwarten. Aber auch sterische Aspekte sind für diese Verbindungsklasse von Bedeutung: sollte sie als Ligand Anwendung in der Katalyse finden, so ist interessant, welchen Raumspruch die Substituenten haben dürfen und welchen Einfluss sie auf die Konformation des Bispiperidin-Gerüsts ausüben.

Im Fokus der folgenden Untersuchungen stand demnach zunächst die Frage, wie stark nucleophil diese Verbindung ist, d.h. mit welcher Art von Elektrophil sie zur Reaktion gebracht werden kann. In Bezug auf die Methodik der bidirektionalen Synthese ist hierbei auch von Interesse, inwieweit die zunächst identischen Stickstoffe chemisch differenzierbar sind, ob es also möglich ist, zielgerichtet zwei

verschiedene Substituenten anzubringen. Unter diesem Aspekt wurde die Verbindung auch mit chiralen Aminosäuren umgesetzt, da sich hier Untersuchungen zur biochemischen Aktivität der Verbindung anbieten könnten: möglicherweise sind solche Bispiperidine in der Lage als Peptidomimetika zu fungieren, indem man sie als Teilstruktur eines künstlichen β -turns in eine Peptidkette einbauen und somit deren Konformation manipulieren kann.

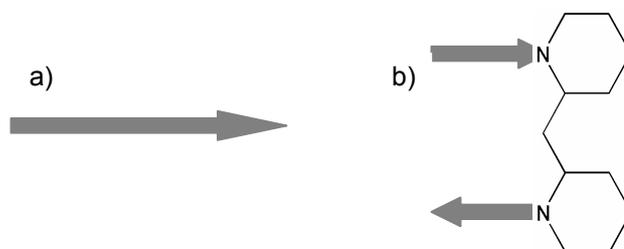


Abb. 4-2: Schematische Darstellung zur Konformation eines Peptidstranges
 a) ursprüngliche Form, b) Richtungsumkehr durch Einknüpfen des Bispiperidins

Da unzählige Stickstoffheterocyclen bereits als gute Donorliganden für eine Reihe von Metallen bekannt sind, sollte die hier untersuchte Verbindungsklasse exemplarisch noch auf ihre Fähigkeit zur Komplexbildung getestet werden.

4.1 Reaktivität gegenüber Elektrophilen

4.1.1 Reaktionen mit Formiaten

Chlorformiate gehören zu den reaktivsten Elektrophilen und durch eine Umsetzung mit Benzylchlorformiat könnte sogleich eine gängige Stickstoff-Schutzgruppe angebracht werden. Daher wurde das methylenverbrückte Bispiperidin **14** sowohl mit einem als auch mit zwei Äquivalenten dieser Stoffgruppe zur Reaktion gebracht: ist es möglich, selektiv nur einen Stickstoff mit einer Carboxybenzylgruppe zu schützen, so hat man sich bereits einen Weg zur Monofunktionalisierung des Diamins erschlossen. In Anlehnung an eine Vorschrift von Berkowitz et al.^[67], bei denen eine katalytische Menge Dimethylaminopyridin verwendet wird, gelangen beide Umsetzungen. Zwar wurden beim Einsatz von nur einem Äquivalent auch disubstituiertes Produkt **73** erhalten; dieses wurde jedoch nicht vor der folgenden reduktiven Aminierung zu **90a** (vgl. Kap. 4.1.6) abgetrennt, da sich eine Aufreinigung auf der Stufe des zweifach substituierten Diamins als praktikabler erwies.

Eigenschaften

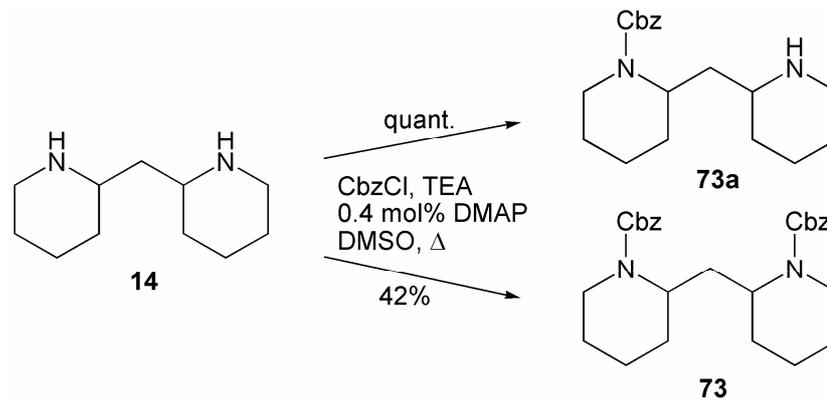


Abb. 4-3: Umsetzung von Bispiperidin **14** mit Benzylchlorformiat

Eine Umsetzung mit Methylformiat in Anlehnung einer Vorschrift nach Heuger^[68], bei der methylenverbrücktes Bispyrrolidin zum Bisformamid umgesetzt werden konnte, erbrachte im Falle des Bispiperidins kein Bisformamid **74**: das Ausgangsmaterial wurde unverändert zurückerhalten.

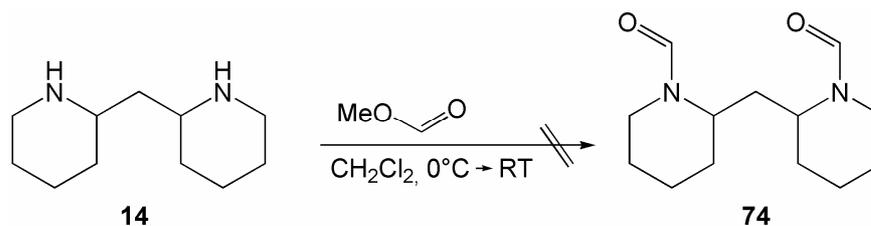


Abb. 4-4: Bei Umsetzung mit Methylformiat wurde kein Bisformamid **74** erhalten

4.1.2 Reaktionen mit Säurechloriden

Die Carbonsäure- und Sulfonsäurechloride stellen eine weitere hochreaktive Spezies dar. Bei Reaktionen von Aminen mit diesen Säurechloriden wird – wie auch bei Chlorformiaten – Hydrogenchlorid frei, weshalb die Zugabe von Säurefängern wie Pyridin oder Triethylamin notwendig ist. Des Weiteren werden die Komponenten aufgrund der hohen Reaktivität der Elektrophile bei tiefen Temperaturen zusammengegeben. Zwar deuten die nur mäßigen Ausbeuten auf eine unerwünschte Nebenreaktion hin – möglicherweise besitzen die Bispiperidine eine geringere Stabilität als zunächst angenommen – dennoch lassen sich alle drei Säurechloride ohne weiteres mit dem Bispiperidin **14** zu den entsprechenden Amiden **75** - **77** umwandeln. Von Vorteil ist auch die Neigung der aromatischen Amide zur Kristallisation, die eine genauere Betrachtung der Konformationen der Produkte erlaubt (vgl. Kap. 4.4.3).

Eigenschaften

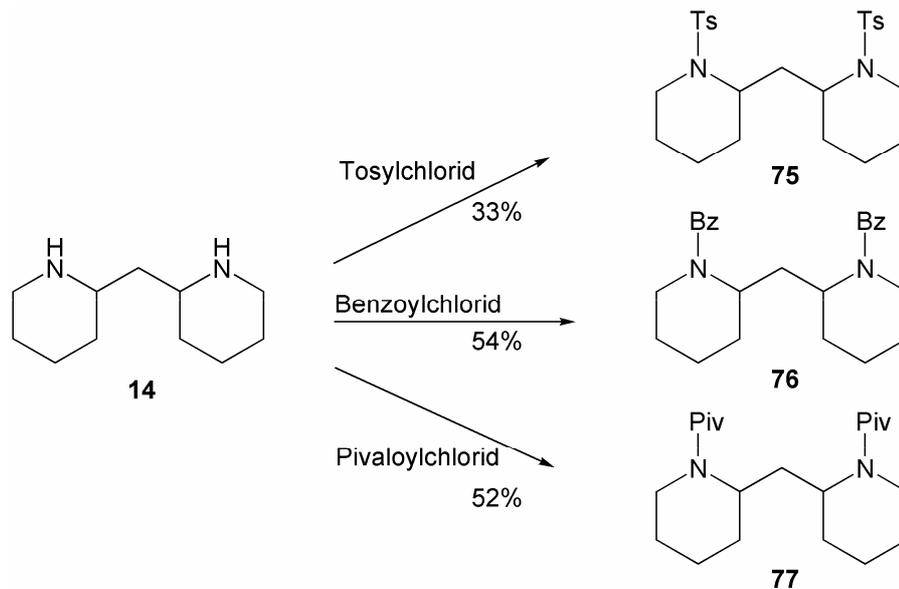


Abb. 4-5: Umsetzung von Bispiperidin **14** mit verschiedenen Säurechloriden

4.1.3 Reaktionen mit Carbonsäureanhydriden

Etwas weniger reaktiv als die Säurechloride und Formiate sind die Carbonsäureanhydride. Zu deren reaktivsten Vertretern wiederum zählt das sogenannte Boc-Anhydrid, das im eigentlichen Sinn ein Alkylcarbonat ist und bei Reaktion mit einem Amin kein Amid liefert, wie es bei einem einfachen Anhydrid der Fall wäre, sondern ein Carbamat wie auch bei den substituierten Chlorformiaten. In gleicher Weise bietet auch Boc-Anhydrid die Möglichkeit, eine gängige und ohne weiteres abspaltbare Stickstoff-Schutzgruppe anzubringen. Wie auch bei der Umsetzung mit Carboxybenzylchlorid wurde demnach versucht, die methylenverbrückten Bispiperidine **14** mit Di-*tert*-butyldicarbonat zum Carbamat **78** umzusetzen und zwar sowohl zunächst mit zwei Äquivalenten um die allgemeine Reaktivität einzuschätzen und anschließend mit nur einem Äquivalent um eine Differenzierung der beiden Stickstoffe vorzunehmen. Auch hier wurde bei der letztgenannten Reaktion mit nur einem Äquivalent Boc-Anhydrid ein geringer Anteil an Dicarbamate **78** erhalten, dessen Abtrennung jedoch gleichermaßen im Anschluss an eine Folgereaktion ratsamer ist.

Eigenschaften

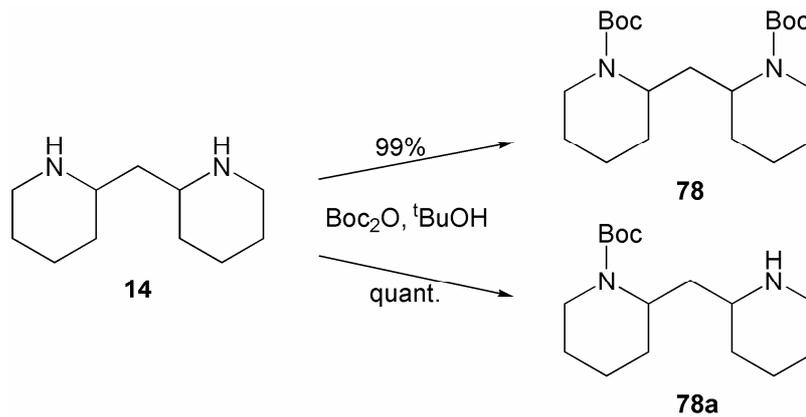


Abb. 4-6: Umsetzung von methylenverbrücktem Bispiperidin 14 mit Di-*tert*-butyl-dicarbonat

Festzuhalten ist an dieser Stelle, dass das Schützen mit *tert*-Butyldicarbonat weitaus schonender verläuft als das Verfahren mit Benzylchlorformiat. Dies ist auch deshalb positiv zu bewerten, da zum Einen *tert*-Butyldicarbonat die kostengünstigere Komponente ist, die mit geringerem Aufwand (ohne Schutzgas-Bedingungen) eingesetzt werden kann, zum Anderen das Entfernen einer Boc-Gruppe im Allgemeinen mit Trifluoressigsäure glatt verläuft, wohingegen zum Entfernen der Cbz-Gruppe zumeist elementarer Wasserstoff eingesetzt werden muss.

Folgende Versuche mit anderen Anhydriden wie Phthalsäureanhydrid und Essigsäureanhydrid zeigten keinerlei Umsatz zu den jeweiligen Amidinen. Solche einfachen Anhydride, die keinen zusätzlichen elektronenziehenden Substituenten tragen, sind offenbar nicht reaktiv genug um von diesen sekundären Aminen angegriffen zu werden.

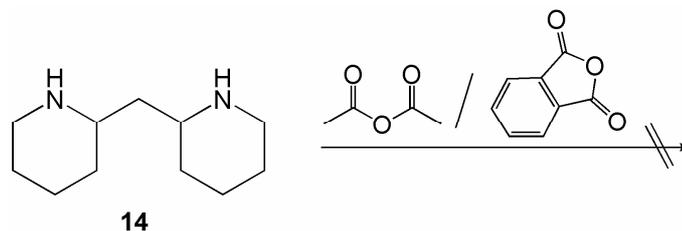


Abb. 4-7: Mit Essigsäure- oder Phthalsäureanhydrid wurde keine Amidbildung beobachtet

4.1.4 Reaktionen mit Aldehyden

In der Reihe der abnehmenden Reaktivität gegenüber Nukleophilen sind als nächstes die Aldehyde zu betrachten. Die Problematik, die sich hier stellt, ist die der allgemeinen Reaktionsweise von sekundären Aminen mit dieser Carbonylklasse: hat

ein Stickstoff-Nukleophil am Carbonyl-Kohlenstoff angegriffen, kommt es zur Ausbildung eines Halbaminals, das zum Immoniumion **79** oder Enamin weiterreagiert. Ersteres wiederum ist elektrophil genug, um von einem weiteren Stickstoff-Nukleophil angegriffen zu werden und zum *N,N*-Acetal **80** abzureagieren. Bei den methylenverbrückten Bispiperidinen **14** ist davon auszugehen, dass dieser zweite Angriff rasch und intramolekular erfolgt, da der entsprechende Stickstoff sich in Nachbarschaft zum reaktiven Zentrum befindet – gleichsam „ständig zur Verfügung“ steht. Auch sollte der dann entstehende Ringschluss zum Sechsering energetisch günstig sein.

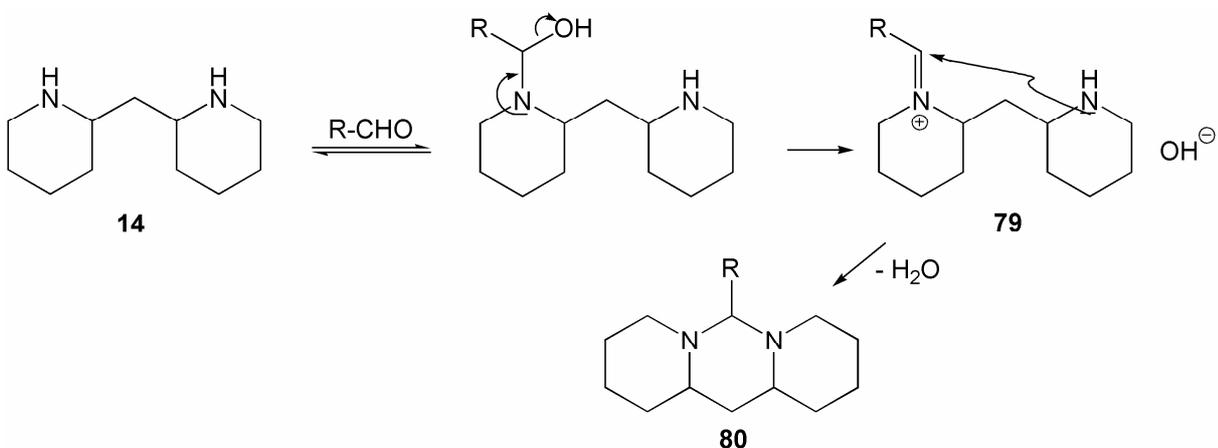


Abb. 4-8: Umsetzung von methylenverbrücktem Bispiperidin mit Aldehyden zu *N,N*-Acetalen

Diese Reaktion wurde zunächst an einem hochreaktiven, durch eine stark elektronenziehende Gruppe aktivierten, Aldehyd, dem Chloral, getestet. Hier kam es erwartungsgemäß nach dem Ringschluss zum Diazaperhydroanthracen zur Abspaltung der elektronenziehenden Trichlormethylgruppe und somit zur Bildung eines Iminiumions **81**, welches massenspektroskopisch nachgewiesen werden konnte. Das Produkt zeichnete sich jedoch durch nur geringe Stabilität aus.

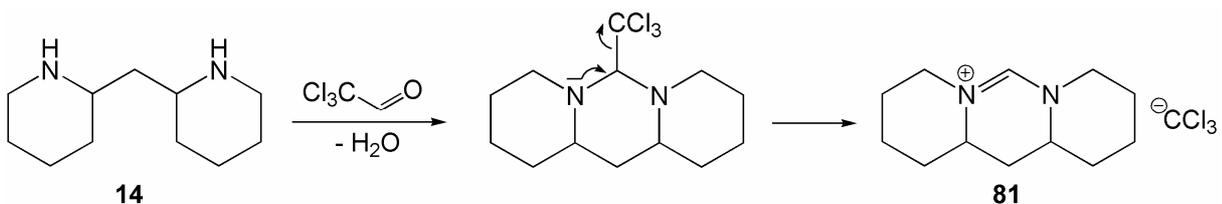


Abb. 4-9: Umsetzung von Bispiperidin 14 mit Chloral

Eigenschaften

Um die intermediären *N,N*-Acetale genauer untersuchen zu können, wurde die Reaktion mit Benzaldehyd wiederholt. Benzaldehyd ist durch die Konjugation mit dem Aromaten ebenfalls ein aktivierter Aldehyd, aus dem jedoch bei der Umsetzung mit dem Bispiperidin ein stabiles, isolierbares *N,N*-Acetal **82** entstehen dürfte. Diese Umsetzung gelang in einer Ausbeute von 48%, wobei das *meso*-Isomer **82a** des nun Kohlenstoff-verbrückten Diamins hierbei als Einkristall isoliert und mittels Röntgenstrukturanalyse identifiziert werden konnte.

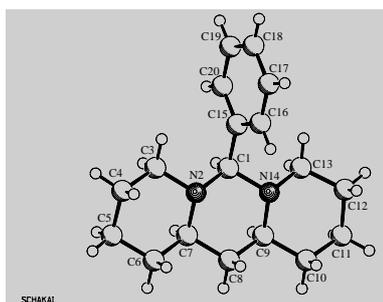


Abb. 4-10: Röntgenstrukturanalyse des *N,N*-benzylverbrückten Diamins 82a

Unter Umständen könnte dieses Molekül zur Differenzierung der Stickstoffe herangezogen werden: sollte es nicht möglich sein, die beiden Heteroatome in zwei aufeinander folgenden Reaktionen direkt zu differenzieren, böte sich für solche verbrückten Systeme eine Reduktion mit zum Beispiel Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL) an, wodurch eine Spaltung zum einfach funktionalisierten Bispiperidin möglich werden könnte. Diese Möglichkeit sollte erst untersucht werden, wenn geklärt ist, ob sich die optisch aktiven Diamine ähnlich leicht über ihre Stickstoffe zum Sechsring verbrücken lassen.

4.1.5 Reaktionen mit Alkylhalogeniden

Als letzte direkte Umsetzung sollten nukleophile Substitutionen der Diamine mit Alkylhalogeniden untersucht werden. Bekanntermaßen lassen sich tertiäre Diamine nur sehr schwer aus direktem Umsatz mit Alkylhalogeniden gewinnen, da das entstehende tertiäre Diamin ein noch besseres Nukleophil ist als das sekundäre Ausgangsmaterial und somit eine Überalkylierung zum quartären Ammoniumsalz zu erwarten ist. Es ist jedoch möglich, dass der Raumanspruch, den ein vierter Substituent am Stickstoff beanspruchen würde, zu groß für diese verzweigten Diamine ist und eine Ammoniumsalz-Bildung aus diesem Grunde nicht stattfindet. Auch über die Wahl der Reaktionsbedingungen könnte sich eine Überalkylierung

zum quartären Ammoniumion verhindern lassen. So wurde zunächst ein für nukleophile Substitutionen sehr reaktives Teilchen, Benzylbromid, mit einem Überschuss Bispiperidin umgesetzt.

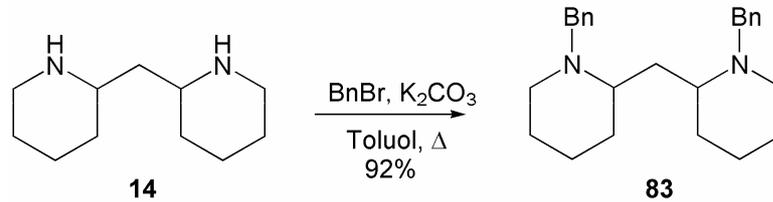


Abb. 4-11: Basenunterstützte nukleophile Substitution mit Benzylbromid

Diese Reaktion unter Einfluss einer starken Base und recht drastischen Bedingungen führte immerhin zu einer sehr guten Ausbeute von 92%, wobei keine Bildung von Ammoniumsalzen beobachtet wurde. Im Anschluss wurde die Umsetzung mit einem weniger reaktiven primären Alkylhalogenid, Butyliodid, wiederholt, wobei ein geringer Überschuss Halogenid eingesetzt wurde um trotz der hohen Reaktionstemperaturen eine äquimolare Menge Alkylierungsmittel in der Reaktionslösung zu gewährleisten.

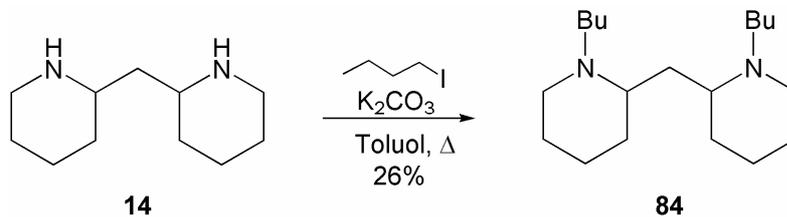


Abb. 4-12: Basenunterstützte nukleophile Substitution mit Butyliodid

Es wurde hierbei nur noch eine mäßige Ausbeute erzielt, darüber hinaus gestaltete sich die Aufreinigung des Produktes **84** als diffizil: Da die tertiären Amine nur unter Verwendung größerer Mengen Trialkylamin über Flashgel chromatographierbar sind, ist die Zuordnung und Definierung der Produktfraktionen sehr aufwändig und mit einem größeren Fehler behaftet als bei aromatischen Verbindungen, die sehr viel einfacher mit ultraviolettem Licht detektiert werden können.

Eine Alternative zur nukleophilen Substitution als Alkylierungsreaktion stellt die reduktive Aminierung dar, die als die klassische Umsetzung von sekundären zu tertiären Aminen verstanden werden kann und daher ebenfalls durchgeführt wurde. Sie soll im nächsten Kapitel behandelt werden.

Abschließend zur Betrachtung nukleophiler Substitutionen wurde noch mit einem funktionalisierten Alkylbromid umgesetzt: Durch Umsetzung mit einem α -Bromcarbonsäureester **85** soll eine zusätzliche funktionelle Gruppe angebracht werden. Diese zusätzliche Carbonylfunktion soll einerseits zur Minimierung der Reaktivitäts- und Reinigungsproblematik beitragen und andererseits, im Fall der Monosubstitution, eine deutliche Differenzierung der beiden Stickstoffe herbeiführen. Im Hinblick auf die Eignung als Peptidomimetikum ist eine Carbonsäurefunktion ebenfalls sehr hilfreich, da man auf diese Art bereits einen *N*- und einen *C*-Terminus (grau unterlegt) am Molekül vorliegen hat, an denen gängige Peptidsynthesen möglich sein sollten.

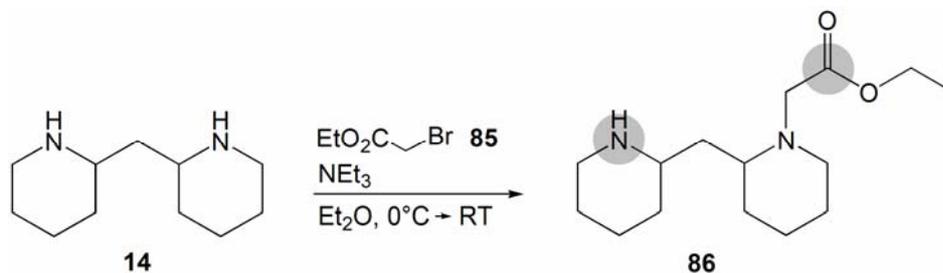


Abb. 4-13: Nukleophile Substitution zum α -Aminoessigsäureethylester **86**

Die Reaktion des Bispiperidins **14** mit Bromessigsäureethylester **85** verlief glatt und quantitativ, wobei – wie auch bei der Anbringung der Cbz- und Boc-Schutzgruppen unter 4.1.1 und 4.1.3 geringe Anteile an disubstituiertem Produkt nachgewiesen wurden. Deren Abtrennung erfolgte wiederum nach der eigentlichen Zweit-substitution, in diesem Falle der Anknüpfung von Boc-geschütztem Phenylalanin (vgl. Kap. 4.2.1.2).

4.1.6 Reduktive Aminierungen

Wie bereits erwähnt, werden zur Umwandlung sekundärer Amine in tertiäre klassischerweise reductive Aminierungen angewandt.

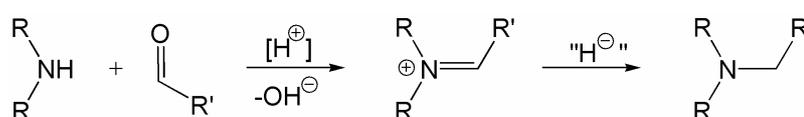


Abb. 4-14: Reduktive Aminierung am Beispiel eines sekundären Amins und eines Aldehyds

Eigenschaften

Bei genauerer Betrachtung kann man dabei zwei aufeinander folgende Reaktionsschritte unterscheiden: erstens die Bildung des Iminiumions (vgl. Abb. 4-8) durch den – meist säurekatalysierten – nukleophilen Angriff desamins am Aldehyd oder Keton und zweitens dessen Reduktion zum Amin. Gängige Reduktionsmethoden sind hier sowohl die katalytische Hydrierung, wie auch Hydrid-Reduktionen mit Natriumborhydriden. Bei letzteren besteht der Vorteil vor allem darin, dass die Reduktion in situ erfolgen kann. Anfang bis Mitte der siebziger Jahre wurden diese reduktiven Aminierungen mit Natriumcyanoborhydrid eingehend untersucht^[69]. Hierbei kommt es vor allem auf die Einhaltung des „aktiven“ pH-Wertes, welcher bei 6-7 liegt, an, bei dem das Imin oder Immoniumion gut und der Aldehyd nicht reduziert wird. Die reduktive Aminierung des Bispiperidins mit Benzaldehyd und Natriumcyanoborhydrid nach einer Vorschrift von Borch et al.^[70] verlief jedoch sehr schleppend und unvollständig: nach einer Woche war ein Gemisch aus ein- und zweifach alkyliertem Bispiperidin nachweisbar. Im Gegensatz dazu lieferte Natriumtriacetoxyborhydrid – allerdings erst nach Erhitzen unter Rückfluss über drei Stunden – die jeweiligen tertiären Amine **87** - **90** in Ausbeuten von 42-45%. Bei Verwendung von Aceton als einem sterisch wenig anspruchsvollen Keton war die Ausbeute an **91** mit 24% deutlich geringer, bei Verwendung von Acetophenon konnte gar keine erfolgreiche reduktive Aminierung mehr beobachtet werden.

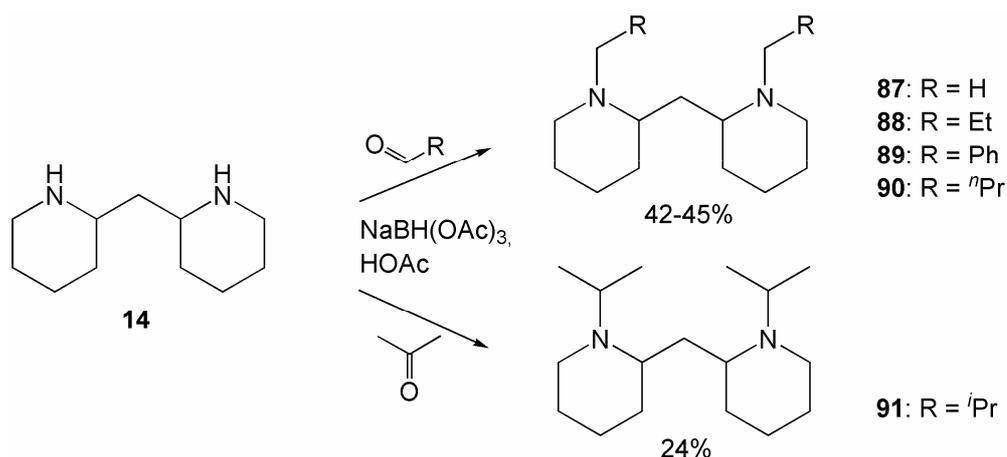


Abb. 4-15: Reduktive Aminierungen an methylenverbrücktem Bispiperidin

Hier kann durch Variation der Reaktionsbedingungen möglicherweise noch eine Verbesserung der Ausbeuten erzielt werden – der Einfluss der Essigsäure beispielsweise ist nach Untersuchungen von Abdel-Magid et al.^[71] nicht immer vorteilhaft: wie in Verbindung mit dem pH-Wert bereits diskutiert, kann sie bei Aldehyden auch eine

ungewünschte direkte Reduktion des Reaktanden bewirken. Dass der Raumanpruch der Substituenten, die am methylenverbrückten Bispiperidin angebracht werden sollen, einerseits und die Elektrophilie der Carbonylverbindung andererseits von entscheidender Bedeutung sind, lässt sich dennoch an den hier untersuchten Umsetzungen ablesen.

4.1.7 Reaktionen mit Carbonsäuren

Carbonsäuren sind gegenüber Aminen die unreaktivsten Carbonylverbindungen und reagieren mit diesen nur unter sehr drastischen Bedingungen zum Amid. Formal muss zur Bildung eines Amids aus den beiden Komponenten Amin und Carbonsäure lediglich Wasser abgespalten werden, was dem Gleichgewicht beispielsweise unter Zugabe von Trocknungsmitteln entzogen werden könnte.

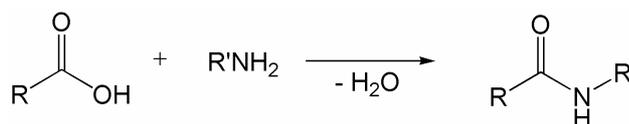


Abb. 4-16: Formelle Bildung eines Amids in direkter Reaktion von Amin und Carbonsäure

Tatsächlich sind einige Reaktionen bekannt, bei denen unter Säurekatalyse und durch starkes Erhitzen am Wasserabscheider die Carbonsäuren direkt mit Aminen umgesetzt wurden. Dieses recht drastische Verfahren ist jedoch in erster Linie für primäre Amine beschrieben^[72] und bietet sich nur beim Umsatz großer Mengen und bei sehr temperaturstabilen Verbindungen an, weshalb diese Methode für die zu untersuchenden Bispiperidine nicht geeignet ist.

Für die Amidknüpfung insbesondere zum Aufbau von Peptidketten sind vielerlei Methoden entwickelt worden um die beschriebene Problematik zu umgehen: es gibt mittlerweile auch eine Vielzahl von Lehrbüchern, die sich ausschließlich oder zum größten Teil nur mit diesem Thema beschäftigen^[73]. Peptidketten bestehen aus Aminosäuren, die alle aus den beiden namensgebenden Amino- und Carbonsäure-Gruppen aufgebaut sind. Will man ein solches difunktionales Molekül an das methylenverbrückte Bispiperidin **14** anknüpfen, muss demnach die Aminofunktion des Reagenzes blockiert werden um Verknüpfungen dieser Reaktanden untereinander auszuschließen.

Da man durch Anknüpfung natürlicher Aminosäuren auf einfache Weise noch zusätzliche Stereoinformationen in das Molekül einbringen kann und damit, wie bereits eingangs von Kap. 4 erwähnt, noch ein ganz anderes Feld, nämlich das der Peptidomimetika, anschneidet, sollen diese Untersuchungen gesondert im folgenden Abschnitt erläutert werden.

4.2 Eignung als Peptidomimetika

In Bezug auf die vorangegangenen Untersuchungen zur Nukleophilie des Diamins kann das Anknüpfen von Aminosäuren als Untersuchung zu der letzten verbleibenden funktionellen Gruppe von Carbonylverbindungen, die der Carbonsäuren, aufgefasst werden und diese Gruppe abschließend behandeln. Ohne ein zusätzliches Hilfsmittel lassen sich Carbonsäuren allerdings nicht mit Aminen zur Reaktion bringen, da sie als Brønsted-Säuren lediglich mit dem basischen Amin zum Salz reagieren würden.

Weiterhin wird durch das Anknüpfen einer Aminosäure am Bispiperidin auch ein zusätzliches Stereozentrum angebracht (die einzige Ausnahme unter den natürlichen Aminosäuren stellt der einfachste und achirale Vertreter Glycin dar). Wie bereits an anderer Stelle erwähnt, dürfte dies einen weiteren Vorteil mit sich bringen: es werden dadurch Diastereomere generiert, die unterschiedliche physikalische Eigenschaften besitzen und daher mittels einfacher Methoden trennbar sind. Die natürlich vorkommenden Aminosäuren sind (*L*)-konfiguriert und können kostengünstig in großer Menge dem sogenannten „chiral pool“ entnommen werden. Mit einem solchen Naturstoff umgesetzt würde das racemische Bispiperidin **14b** und **14c** zwei Diastereomere liefern, die präparativ zum Beispiel durch leistungsfähige Säulenchromatographie voneinander getrennt werden könnten. Darüber hinaus würde man so in einem Schritt auch beide Diastereomeren des ursprünglichen Racemates aufbauen und könnte sie im Anschluss direkt miteinander vergleichen – ein solcher Vergleich ist in einer späteren Betrachtung der konformativen Eigenschaften ohnehin unerlässlich (zunächst muss davon ausgegangen werden, dass die beiden Stereoisomere in Verknüpfung mit einer Peptidkette derselben Struktur Unterschiede in ihrer räumlichen Anordnung aufweisen).

Eigenschaften

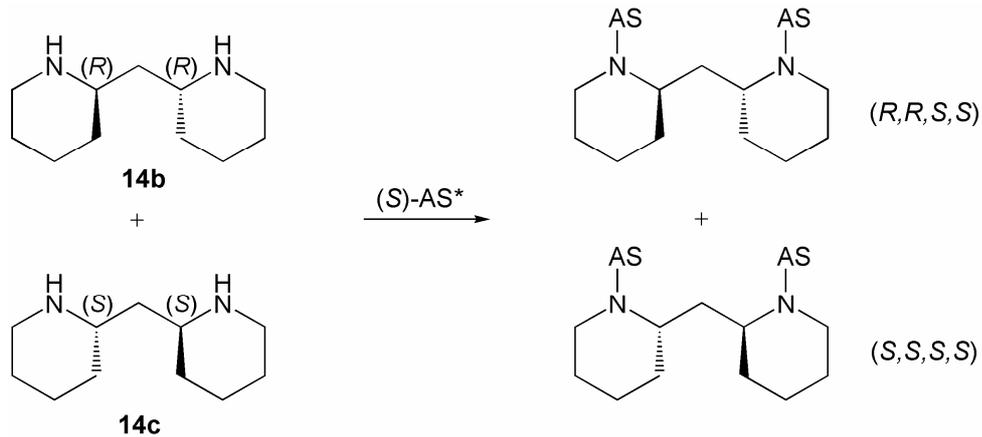
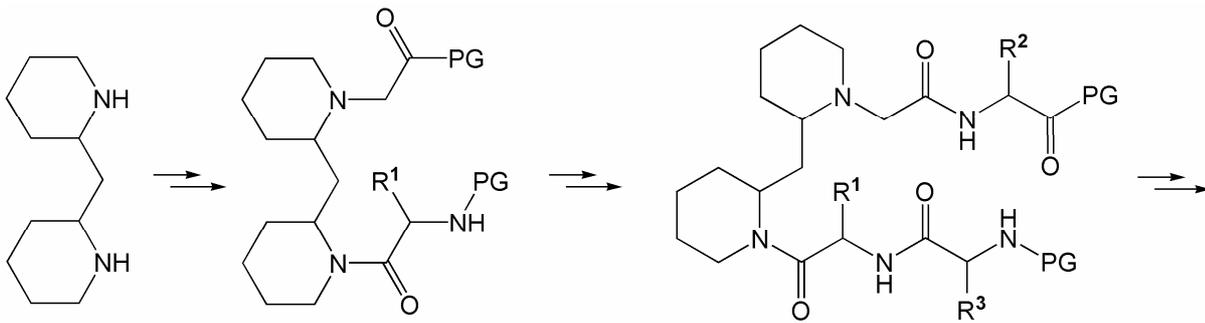


Abb. 4-17: Derivatisierung des Racemates mit physikalisch gleichen Eigenschaften (links) zu einem Diastereomerenpaar (rechts), das physikalisch unterscheidbar ist

Bei dieser Art der Anknüpfung von Aminosäuren direkt an den Piperidin-Stickstoff ist vorerst nur ein paralleler Aufbau zweier Peptidstränge mit gleicher Richtung möglich, die zwei funktionellen „Enden“ des Moleküls tragen immer gleichermaßen eine Carbonsäurefunktion, was zwei C-Termini entspricht. β -Haarnadelstrukturen besitzen hingegen (entsprechend dem Peptidstrang ohne Schleife) immer einen *N*- und einen C-Terminus – sie ändern gleichsam nur die Richtung des Peptidstranges. In einer Anordnung wie in Abb. 4-17 dargestellt, könnte es bei paralleler Ausrichtung der Peptidketten (beispielsweise durch Ausbildung von Wasserstoffbrücken) nur zu einer Faltblatt-ähnlichen Struktur kommen, in der die Kettenenden den gleichen Terminus tragen.

Eine β -Haarnadelstruktur könnte beispielsweise durch die Einbindung der gelungenen Synthese des α -Piperidylesters **86** verwirklicht werden: damit dürfte es möglich sein, selektiv nur eine Aminosäure anzubringen um dann sowohl eine geschützte Amino- als auch eine geschützte Säurefunktion am Molekül zur allgemeinen Peptidsynthese zur Verfügung zu haben.

Eigenschaften



PG = Schutzgruppe

R¹, R², R³ = individuelle Aminosäurereste

Abb. 4-18: Syntheseplan zum Aufbau eines β -hairpins an methylenverbrücktem Bispiperidin

4.2.1 Aufbau von Peptidbindungen

Die Geschichte der Peptidsynthese ist bereits über hundert Jahre alt. Das Interesse an einem systematischen Aufbau von Amidbindungen zwischen Aminosäuren ist in der Forschung allerdings ungebremst, wovon die Menge der jährlich veröffentlichten Literatur auf diesem Gebiet zeugt^[74] – der Schwerpunkt hierbei liegt auf der Aktivierung der Carbonsäuren.

Anfänglich wurden Carbonsäureazide **A** und Carbonsäurehalogenide **B** (Abb. 4-19) von Curtius^[75] und Fischer^[76] zur Peptidknüpfung herangezogen. Hinzugekommen sind zahlreiche weitere und schonendere Möglichkeiten zur Aktivierung der Carbonsäurefunktion, etwa durch das Anbringen nukleofuger elektronenziehender Gruppen: So werden symmetrische und gemischte Anhydride **C**, wie auch Leuchs Anhydride breit angewendet; die Generierung von Aktivestern ist ebenfalls ein übliches Verfahren zur Amidbindungsknüpfung; schließlich sind verschiedene Carbodiimide **D** etabliert, aber auch Phosphonium-, Uronium- und Guanidiniumsalze **E** finden vielfach Anwendung bei der Umwandlung der Carbonsäurefunktion zu einem elektrophilen Zentrum mit einer guten Abgangsgruppe in einer vorgelagerten Reaktion.

Eigenschaften

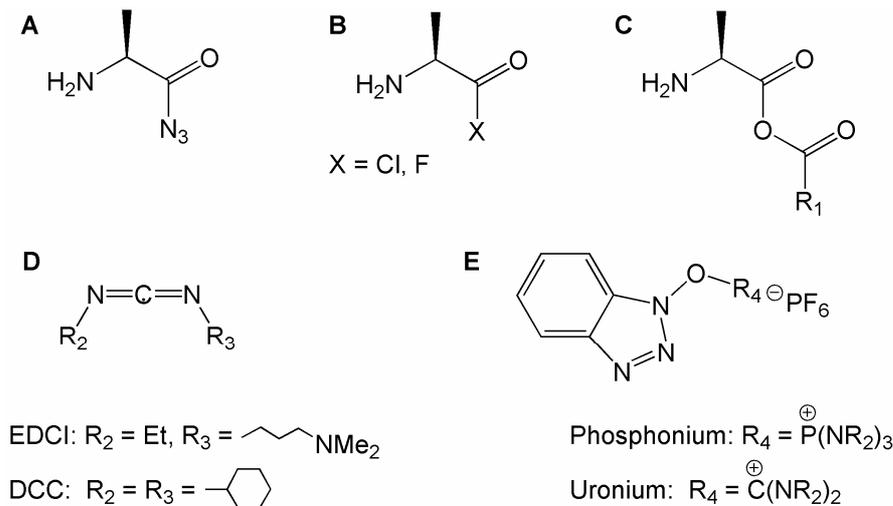


Abb. 4-19: Derivatisierung von Aminosäuren zum Zweck der Amidknüpfung am Beispiel von Alanin A-C, sowie die Kupplungsreagenzien D (Carbodiimide) und E (Phosphonium- und Uroniumsalze), die in situ mit der jeweiligen Aminosäure reagieren

Somit lag die erste Herausforderung darin, aus diesem breiten Spektrum der Kupplungsmethoden eine für sekundäre, sterisch anspruchsvolle Amine geeignete herauszugreifen und auf Anwendbarkeit am vorliegenden System zu testen.

Viele der heute üblichen Kupplungsreagenzien sind speziell für die Festphasensynthese konzipiert. Diese verfolgt das Ziel, mit hohen Ausbeuten, wenig Nebenprodukten und unter möglichst milden Bedingungen lange Peptidsequenzen aufzubauen. Als heute weit verbreitete Form der Peptidsynthese findet sie vornehmlich an Harzen statt und geht auf das Konzept von Merrifield^[77] aus dem Jahr 1963 zurück, welches zwanzig Jahre später mit dem Nobelpreis bedacht wurde. Hierbei wird das an die Aminosäure anzubringende Startmolekül durch Knüpfen kovalenter Bindungen auf ein unpolares Harz aufgebracht. In einem nächsten Schritt werden die geschützte Aminosäure und das Kupplungsreagenz zugegeben. Nach erfolgter Kupplung werden Nebenprodukte, Lösungsmittel etc. ausgewaschen und die Schutzgruppe entfernt, bevor die nächste Aminosäure in gleicher Weise angebracht werden kann. Diese Methode ist also in erster Linie für die mehrfache Knüpfung solcher Amidbindungen in Folge konzipiert und daher nicht für eine Testung einzelner Amidknüpfungen zu empfehlen – sie soll daher vorerst nicht angewendet werden.

Im Hinblick auf das methylenverbrückte Diamin sind vielmehr die Kupplungsreagenzien von Interesse, die für Reaktionen in Lösung entwickelt wurden. Zunächst ist es aber – wie auch in der Festphasensynthese – erforderlich, dass die bifunktionalen Aminosäuren an ihrer Aminofunktion geschützt sind, damit nur das Bispiperidin als Nukleophil zum Angriff auf die aktivierte Carbonsäure zur Verfügung steht. Aus Gründen der Kostenersparnis und der besseren Vergleichbarkeit wurden im hier vorliegenden Fall ausschließlich Boc-geschützte, natürliche (also (*L*-konfigurierte) Aminosäuren verwendet.

Die Carbonsäureazide **A** bedürfen nicht nur einer gesonderten Darstellung – aufgrund ihrer Instabilität und mehrerer möglicher Konkurrenzreaktionen kann der Zeitaufwand einer Azidkupplung sogar mehrere Tage betragen^[78]. Nachteilig zu bewerten ist auch das Freiwerden hochgiftiger Stickstoffwasserstoffsäure, weshalb die Azidkupplung hier keine Berücksichtigung finden soll.

Die Carbonsäurechloride **B** wiederum sind allgemein sehr hydrolyseanfällig, was sie im Vergleich zu den alternativen Kupplungsmethoden wenig attraktiv erscheinen lässt. Zudem neigen diese Reagenzien in höherem Maße zu unerwünschten Epimerisierungen. Im Gegensatz dazu zeichnen sich Aminosäurefluoride jedoch durch ihre größere Stabilität gegenüber Hydrolyse aus und weisen dennoch eine gute Reaktivität als Elektrophil in Kupplungsreaktionen auf. Der Versuch, Boc-geschützte Aminosäuren **92** mit Cyanurfluorid zu den jeweiligen Carbonsäurefluoriden **93** umzusetzen, scheiterte an der schlechten Trennbarkeit des jeweiligen Säurefluorides von verbliebender freier Säure **92**. Beheben ließe sich das mit größeren Überschüssen an Cyanurfluorid, das jedoch ein kostenintensives Reagenz ist.

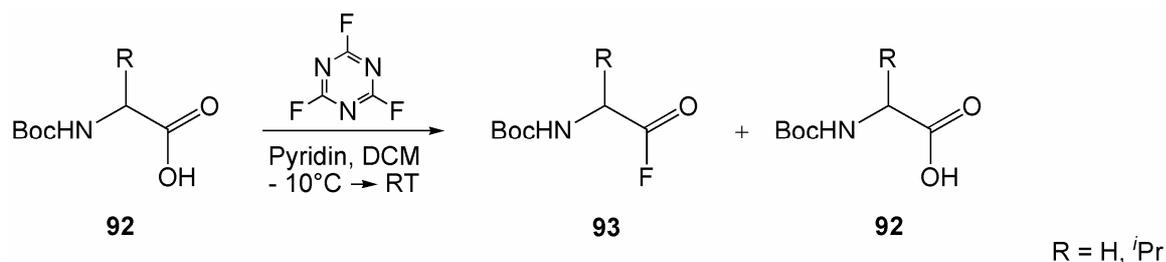


Abb. 4-20: Die Umsetzung *N*-Boc-geschützter Aminosäuren mit Cyanurfluorid lieferte nur untrennbare Gemische

In diesem Zusammenhang muss erwähnt werden, dass die bekannten Umsetzungen von Aminosäurefluoriden **93** und deren Darstellung sich hauptsächlich auf Cbz- oder Fmoc-geschützte Aminosäuren bezieht^[79] – das beinhaltet, dass die jeweiligen Carbonsäurefluoride aufgrund der größeren und aromatischen Schutzgruppe besser zu reinigen sind, da man sie auskristallisieren kann. Die Fluorenylmethoxycarbonyl- (Fmoc-) Schutzgruppe kann für die hier betrachteten Diamine nicht eingesetzt werden, da diese Gruppe üblicherweise durch Piperidin abgespalten wird, hier also vom Edukt angegriffen würde.

4.2.1.1 Umsetzungen mit Carbodiimiden

Daher wurden als nächstes die *N*-Boc-geschützten Aminosäuren zusammen mit dem erstmals 1955 durch Sheehan und Hess^[80] verwendeten und seither aufgrund seines geringen Preises bewährten *in-situ*-Kupplungsreagenz Dicyclohexylcarbodiimid versetzt und mit methylenverbrücktem Bispiperidin zur Reaktion gebracht. Es wurden hierbei Ausbeuten an **94** - **97** von bis zu 58% erzielt, wobei es sich allerdings als schwierig herausstellte, das als Nebenprodukt anfallende Harnstoffderivat des Carbodiimids vom Produkt abzutrennen. Diese Problematik war mitentscheidend für die geringen Ausbeuten, die bei den Umsetzungen mit Boc-Valin, Boc-Serin und Boc-Prolin erhalten wurden. Auffallend ist auch, dass die Aminosäure mit der polaren Hydroxy-Seitengruppe, Serin, noch deutlich weniger Ausbeute bei dieser Kupplungsreaktion ergab.

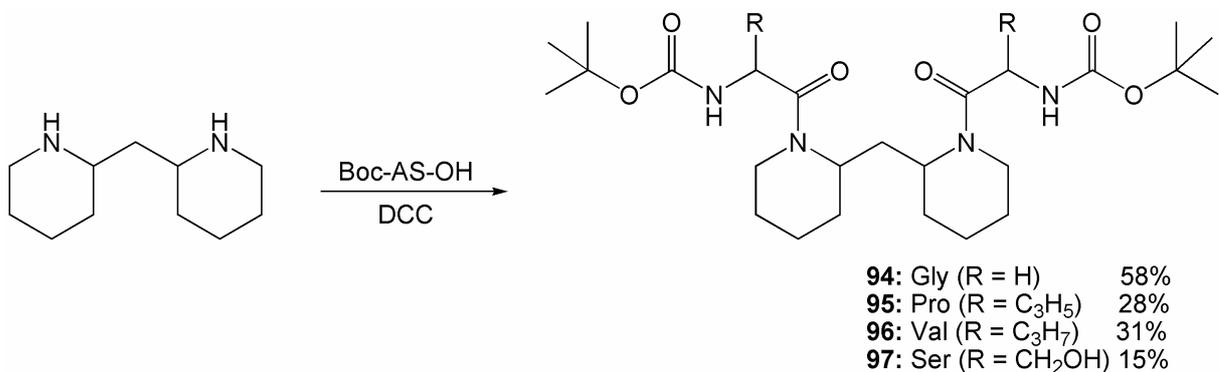


Abb. 4-21: Anknüpfen von Aminosäuren mit Hilfe von Dicyclohexylcarbodiimid

Aus diesem Grund wurde als nächstes eines der Kupplungsreagenzien getestet, die entwickelt wurden um genau dieses Problem der schlechten Abtrennbarkeit des Dicyclohexylharnstoffes zu vermeiden.

Hierfür bietet sich die Verwendung wasserlöslicher Carbodiimide an, die sich dadurch auszeichnen, dass das Harnstoffderivat, das als Nebenprodukt entsteht, durch wässrige Aufarbeitung ausgewaschen werden kann. Eine Umsetzung mit dem Hydrochloridsalz von 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid (EDCI) in Anlehnung an eine Vorschrift von Sheehan et al.^[81] brachte jedoch keine Verbesserung an Ausbeute gemessen an der Umsetzung mit Dicyclohexylcarbodiimid.

4.2.1.2 Umsetzungen mit Uroniumsalz

Die Zahl der Kupplungen mit Aktivestern ist mittlerweile so zahlreich wie deren Wirkungsweisen verschieden sind. Gemeinsam ist ihnen allen, dass hier anstelle der Hydroxygruppe der Carbonsäurefunktion eine gute Abgangsgruppe eingefügt wird. Dies erleichtert dem Nukleophil einerseits den Angriff am Carbonyl-Kohlenstoff und stellt andererseits ein besseres Nukleofug als sowohl Hydroxygruppe wie auch das Amin selbst dar. Die Bandbreite der Aktivester erstreckt sich von solchen mit Thiophenyl- und einfachsten Phenylresten **a** und **b** mit zusätzlichen elektronenziehenden Substituenten (Halogenide und Nitrogruppen) über Cyanmethyle **c** und *N*-Hydroxypiperidine bis hin zu aufwändigeren aromatischen Gerüsten (vor allem Chinolyl- oder Benzotriazolylreste **e**) und Imidstrukturen (z.B. Succinimide **d**). Die Passgenauigkeit solcher Reagenzien wurde in den vergangenen Jahren weiter vorangetrieben: inzwischen sind beispielsweise Benzotriazole entwickelt worden, bei denen der Benzolring durch ein Pyridin (Abb. 4-22, Bsp. **f**) ersetzt worden ist.

Eigenschaften

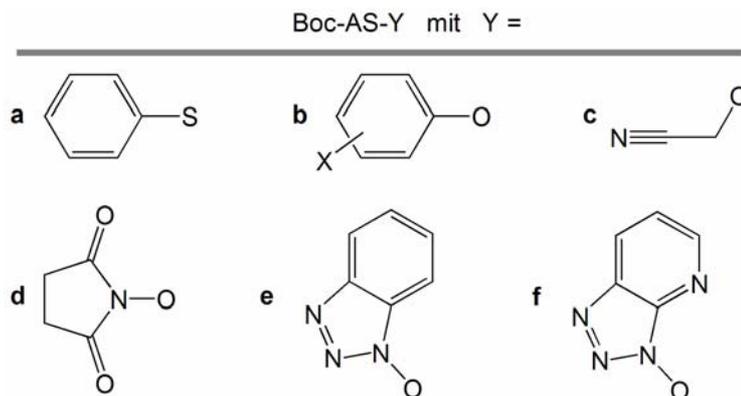


Abb. 4-22: Ausgewählte Beispiele für Aktivester mit den verschiedenen Resten a-f als Abgangsgruppe Y

Der zusätzliche basische Stickstoff erlaubt dabei eine Aktivierung und Dirigierung des anzuknüpfenden Amins. Auch die Racemisierung der Aminosäuren – eine nicht zu vernachlässigende Nebenreaktion bei Amidknüpfungen – ist hier kaum noch zu beobachten. Ein Einsatz dieser entsprechend teuren Kupplungsreagenzien würde jedoch erst zum Zweck von Reaktionsoptimierungen erfolgen – um eine Kupplung auf potentiell Gelingen zu testen, sollen vorerst die einfacheren Varianten genügen. Ein großer Vorteil der Benzotriazolysalze ist deren Verwendbarkeit *in situ*: sie sind so reaktiv, dass sie direkt mit der Carbonsäure zum Aktivester abreagieren und wie auch die Carbodiimide eine gesonderte Darstellung unnötig machen. So kam schließlich das vielversprechende^[82] Uroniumsalz 2-(1H-Benzotriazolyl)-1,1,3,3-Tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HBTU) **98** zum Einsatz. Bei einer ersten Testreaktion an achiralem *meso*-Diamin **14a** (es werden hierbei keine Diastereomeren erzeugt, die Bewertung des Ergebnisses mit Hilfe NMR-spektroskopischer Analysemethoden gestaltet sich dadurch einfacher) mit zwei Äquivalenten Boc-Alanin wurde das entsprechende Diamid **99** quantitativ nachgewiesen.

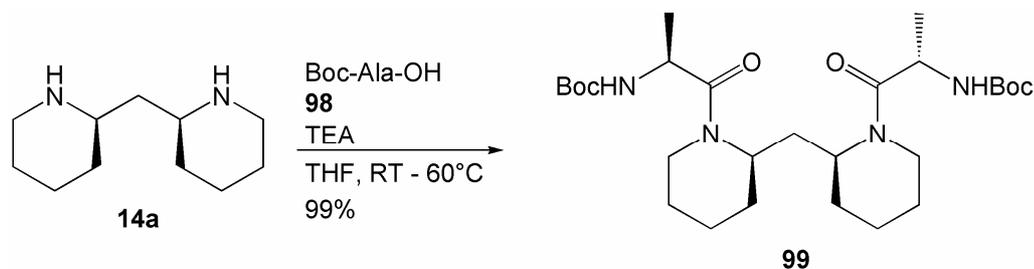


Abb. 4-23: Zweifache Anknüpfung von Boc-(S)-Alanin an achirales *meso*-Bispiperidin **14a**

Als problematischer erwies sich jedoch eine selektive Umsetzung zum einfachen Amid:

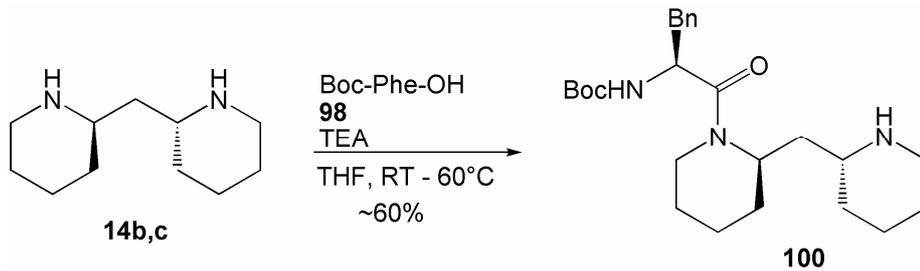


Abb. 4-24: Einfache Anknüpfung von Boc-(S)-Phenylalanin an racemisches Bispiperidin **14b,c**

Bei dieser Umsetzung bleibt die zweite Aminofunktion des Bispiperidins als sekundäres Amin erhalten, weshalb die Nebenprodukte der Umsetzung nicht wie bei der Umsetzung zum Diamid durch wässrige Lösungen verschiedener pH-Werte ausgewaschen werden können, andernfalls würde auch das Produkt **100** in die wässrige Phase übergehen und in Teilen gewaschen. Eine Trennung und Aufreinigung ist hier wiederum nur nach einer folgenden Funktionalisierung der zweiten Aminofunktion sinnvoll. Das Problem könnte möglicherweise auch umgangen werden, indem die „zweite“ Aminfunktion zuerst derivatisiert wird, beispielsweise durch Schutzgruppentechnik wie unter Kap. 4.1.1 oder unter Kap. 4.1.3 aufgeführt, oder aber durch Anbringen des C-Terminus, wie im Folgenden beschrieben.

4.2.2 Reaktion zum Aufbau eines C-Terminus

Eine erste Umsetzung von ungereinigtem, einfach Boc-Alanin-verknüpftem Bispiperidin **101** mit α -Bromester **85** gelang.

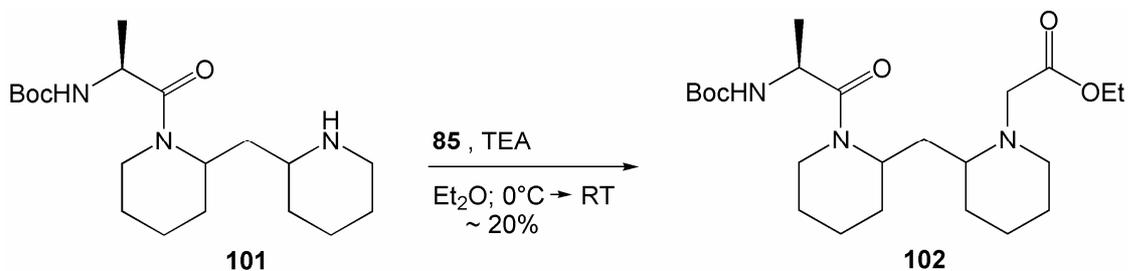


Abb. 4-25: Direkte Umsetzung von ungereinigtem BocAla-Diamin **101** mit α -Bromoester **85**

Die Ausbeute an **102** war mit ca. 20% noch nicht zufriedenstellend – hier müssen noch Optimierungen und weitere Untersuchungen klären, in welcher Reihenfolge und unter welchen Bedingungen die beiden Substituenten günstigerweise anzubringen sind. Unter Umständen ist es sterisch vorteilhafter, zuerst das tertiäre Amin (durch nukleophile Substitution an 2-Bromcarbonsäureester) zu erzeugen und erst dann die Amidbindung (durch Kuppeln mit einer Aminosäure) aufzubauen? Denkbar ist in dieser Reihenfolge allerdings auch eine unerwünschte Konkurrenzreaktion des dann vorhandenen tertiärenamins, das zwar sterisch gehinderter aber auch nukleophiler ist als das sekundäre.

4.3 Eignung zur Komplexbildung

Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit zwischen methylenverbrückten Bispiperidinen **14** und Bisoxazolinen **11** beziehungsweise Semicorrinen **10** bietet es sich an, die gleichen Metallsalze bezüglich der Koordinationsfähigkeit mit den Diaminen zu testen, die sich bereits in Katalysen mit den bekannten Ligandensystemen als besonders geeignet erwiesen haben – dies sind in erster Linie Salze von Kobalt(II), Rhodium(I), Nickel(II), Palladium(II) oder Kupfer(II). Weiterhin sind solche Metallsalze interessant, die bekanntermaßen gute Wechselwirkungen mit Aminen ausbilden und ebenfalls in Organometallkatalysen eingesetzt werden, wie beispielsweise Platin(II) oder Iridium(I). Da im Rahmen dieser Arbeit nur ein erster Test erfolgen kann, musste hier eine Beschränkung auf wenige Metallsalze vorgenommen werden – somit kamen einige ausgewählte und vielversprechende Metallsalze zum Einsatz, die zum gegebenen Zeitpunkt unmittelbar verfügbar waren.

Es wurde bereits ausgeführt, dass die methylenverbrückten Bispiperidine **14** potentiell gute koordinative Fähigkeiten besitzen sollten. Wenngleich die Basizität tertiärer Amine höher ist, sind sekundäre Amine aus sterischen Gründen bessere Liganden. Dementsprechend wurde zur Untersuchung der aufgestellten These zunächst das unsubstituierte Diamin verwendet. Im folgenden Test wurde zu diesem Zweck das (zu diesem Zeitpunkt noch nicht als stereoisomerenreine Substanz vorliegende) 2,2'-Bispiperidylmethan als Stereoisomerengemisch **14a**, **14b** und **14c** in zwei verschiedenen Lösungsmitteln mit vier unterschiedlichen Metallsalzen versetzt: mit Kupfer- und Palladiumsalzen als klassische Amin-koordinierende Übergangsmetalle und *cis*-

Eigenschaften

Platin als Aminophil, das darüber hinaus bekannt ist für seine biologische Aktivität und seine Koordinationsfähigkeit an Piperidine^[83].

	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	PdCl_2	$\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2$
Acetonitril:	-	-	+	-
Tetrahydrofuran:	-	-	-	-

Durch langsames Verdunsten des Lösungsmittels konnten mit Palladium(II)chlorid aus Acetonitril Einkristalle gewonnen werden.

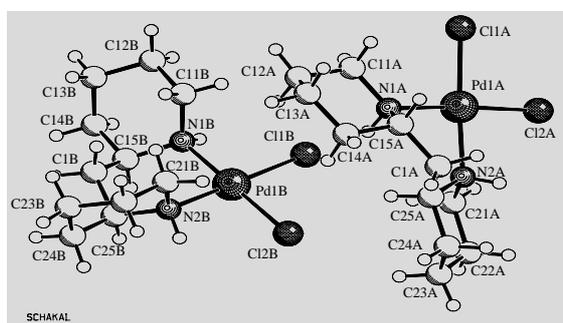


Abb. 4-26: Röntgenstrukturanalyse von Bis(piperidinyl)methan-Palladium(II)chlorid **103**

Die Röntgenstrukturanalyse ergab, dass sich in dem Kristall **103** pro Elementarzelle gleiche Anteile an (*R,R*)- und (*S,S*)-Isomeren an jeweils ein Molekül Palladiumsalz angelagert hatten, weshalb der einzeln entstandene Komplex zwar chiral ist, jedoch als Racemat vorliegt. Nicht enantiomerenreine Komplexe können in der Synthese dennoch so interessant sein wie enantiomerenreine: Im Fall enantiomerenangereicherter Spezies (also nur angetrennter Gemische) können sie nichtlineare Eigenschaften wie Chiralitätsverstärkung^[84] aufweisen und daher ebenfalls für enantioselektive Katalysen eingesetzt werden. In dem hier vorliegenden Komplex hervorzuheben ist die Stellung der beiden Sechsringe zueinander beziehungsweise zur quadratisch planaren Koordinationsfläche, der für zweiwertiges Palladium üblichen Geometrie: die beiden Heterocyclen stehen gewinkelt zueinander, wodurch einer der beiden Piperidinringe nahezu orthogonal zu der vom Palladium aufgespannten Ebene steht, während der andere etwas über dieser Koordinationsebene liegt. Eine solche Differenzierung von Halbräumen bietet eine gute Grundlage zur Induktion von Stereoselektivität.

In Zukunft können die inzwischen enantiomerenrein vorliegenden Diamine **14a** und **14b** sowie deren tertiäre Derivate mit weiteren Metallsalzen von Nickel, Kobalt, Rhodium, Iridium oder auch Silber umgesetzt werden um direkte Koordinierung und Komplexbildung zu untersuchen und vergleichen zu können.

Die enantiomerenreinen Bispiperidine sollten aber vor allem auch in gängigen Katalysen wie zum Beispiel Cyclopropanierungen, Diels-Alder-, Michael- oder Aldolreaktionen direkt mit den jeweiligen Metallsalzen eingesetzt werden um zu überprüfen, inwieweit nicht sogar eine *in-situ*-Komplexbildung stattfindet, die zu einer Katalyse der jeweiligen Reaktion ausreichen kann – zumal es trotz guter Koordination nicht immer gelingt, Einkristalle zu isolieren. Außerdem könnte auf diesem Weg ein direkter Vergleich mit bekannten C_2 -symmetrischen Liganden erfolgen, womit eine Bewertung der hier untersuchten Verbindung im Hinblick auf Eigenschaften und Fähigkeiten möglich wird.

4.4 Konformative Betrachtungen

4.4.1 Allgemeine Konformation von Piperidinen

Die Konformation unsubstituierten Piperidins hat die Wissenschaft über mehrere Jahrzehnte kontrovers beschäftigt^[85] und erst seit ca. zwanzig Jahren ist man sich darin einig^[86], dass die Konformation mit äquatorialem Wasserstoff und axial stehendem freien Elektronenpaar die um etwa 2 kJ/mol stabilere ist.

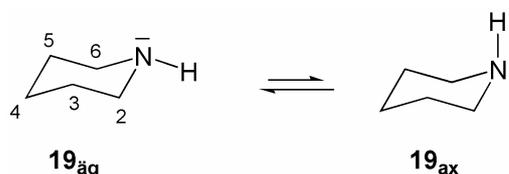


Abb. 4-27: Piperidin **19** besitzt zwei günstige Konformationen

Nichtsdestotrotz handelt es sich bei beiden Konformeren um energetische Minima, weshalb auch beide einzeln zu beobachten und nachweisbar sind – allerdings nur im Tieftemperaturbereich. Um das Konformer mit äquatorial stehendem Wasserstoff **19_{aq}** in das Konformer mit axialer Position **19_{ax}** zu überführen, sind Stickstoff- und Ringinversion notwendig, die bei Raumtemperatur sehr schnell ablaufen und daher

unter Standardbedingungen zu vereinfachten Signalsätzen führen (Piperidin zeigt im ^{13}C -Spektrum nur drei Signale für C^2+C^6 , C^3+C^5 und C^4). So gelang es beispielsweise erst ab einer Temperatur von -172°C in ^{13}C -NMR-Experimenten zwei verschiedene Signale für C^3 und C^5 zu beobachten^[87]. Bezüglich der Inversionen lassen sich vier verschiedene Sesselkonformere postulieren, bei denen im Fall unsubstituierter Piperidins die Konformere $\mathbf{19}_{\text{äq}}$ und $\mathbf{19}'_{\text{äq}}$ sowie $\mathbf{19}_{\text{ax}}$ und $\mathbf{19}'_{\text{ax}}$ gleich sind.

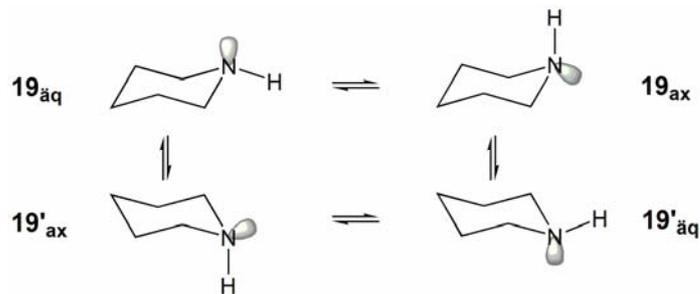


Abb. 4-28: Stickstoffinversion und Ringinversion von Piperidin 19

Substituenten am Piperidingerüst verändern die erläuterten Verhältnisse: betrachtet man ein *N*-substituiertes Piperidin, so liegt das Gleichgewicht noch weiter auf der Seite des axial stehenden freien Elektronenpaares, denn je größer der Substituent, desto energetisch günstiger ist die Sesselform, in der der Substituent äquatorial steht. Die beschriebene Äquivalenz von in der Sesselform gegenüberliegenden Kohlenstoffen und Protonen bei NMR-Experimenten geht allerdings bereits bei Raumtemperatur verloren, wenn es sich bei dem Substituenten um einen Acylrest (wie zum Beispiel im Falle von Piperidylamiden **104**) handelt: Das freie Elektronenpaar des Stickstoffs führt in direkter Nachbarschaft zu einer Carbonylgruppe zu einem teilweisen Doppelbindungscharakter der C-N-Bindung, weshalb diese Bindung nicht mehr frei drehbar ist. Diese messbar eingeschränkte Rotation kann durch Überlappung des Orbitals, in dem sich das freie Elektronenpaar befindet, mit dem antibindenden π^* -Orbital der Carbonylfunktion erläutert werden.

Eigenschaften



Abb. 4-29: Partieller Doppelbindungscharakter schränkt Drehbarkeit um C-N-Bindung in Piperidinamiden **104 ein: darstellbar über Ladungsverteilung (li) und Orbitalbetrachtung (re)**

Analytisch wird dies anhand von Signalverbreiterung und Signalverdopplungen im NMR-Spektrum sichtbar. Speziell für Kohlenstoff sind hier schon länger temperaturabhängige Untersuchungen bekannt^[88]. Aber auch Protonenspektren von *N*-Acylpiperidinen wurden eingehend untersucht. So weiß man über die α -Protonen, dass sie einem starken entschirmenden Effekt unterliegen, da sie in einer Ebene mit der Carbonyl-Doppelbindung und somit in deren anisotropischen Kern liegen. Dabei erfahren diejenigen Protonen, die *syn* zur Carbonylgruppe stehen, eine noch stärkere Entschirmung als die *trans*-ständigen, weshalb die beiden α -Protonen häufig durch ihre Verschiebung als zwei Signale unterschieden werden können. Die am stärksten verschobenen Protonen sollten demnach immer die am α -Kohlenstoff axialen angebracht sein. Bei Temperaturen von 25°C und mehr kann häufig nicht mehr zwischen axialen und äquatorialen Protonen unterschieden werden, da die Ringinversion dann sehr schnell verläuft und die beiden Positionen im Mittel magnetisch äquivalent werden. Bei Temperaturen von 70°C und mehr wird auch die Amidrotation so schnell, dass die Signalverdopplung meist verschwindet.

Betrachtet man hingegen an C² angebrachte Substituenten, weicht dieser dem Rest der Carbonylgruppe aus und steht folglich *syn* zur C=O-Doppelbindung^[89] (bei acyclischen Amiden verhält es sich umgekehrt). Das hat zur Folge, dass dieser Substituent an **104** im Gleichgewicht von Ringinversion und Amidrotation häufig eine 1,3-Spannung (sogenannte Pseudoallylspannung) zu vermeiden versucht und bevorzugt eine axiale Position einnimmt (im Regelfall ist die axiale Position die energetisch ungünstigere).

Den oben dargelegten Ausführungen zu Hochfeldverschiebungen in NMR-Experimenten folgend kann nunmehr dem axial stehenden Proton am Kohlenstoff C⁶ die stärkste Verschiebung zugewiesen werden (in Abb. 4-30 grau unterlegt).

Eigenschaften

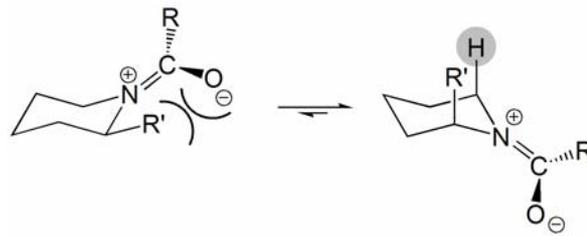


Abb. 4-30: Pseudoallylspannung in *N*-Acylpiperidinen **104 richtet den Substituenten axial aus**

Eine besondere Erwähnung sollen hier die Benzoylanalogen und ähnlich konjugierte Derivate erfahren: bei diesen Substituenten steht die Carbonyl-Doppelbindung mit dem aromatischen Phenylrest in Konjugation. Diese Konjugation, die einen Energiegewinn bedeutet, wird durch teilweise Orbital-Überlappung des freien Stickstoff-Elektronenpaares mit dem antibindenden π^* -Orbital der Carbonylgruppe unterbrochen. Dieser potentielle Energieverlust ist dafür verantwortlich, dass der anteilige Doppelbindungscharakter bei aromatischen Amiden eine untergeordnete Rolle spielt und die Rotationsbarriere um die C-N-Bindung entsprechend niedriger ist als in unkonjugierten Systemen (Kalkulationen ergeben hier einen um 9.6 kJ/mol geringeren Wert^[86]).

N-Alkylsubstituierte Piperidine wurden ebenfalls bezüglich ihrer Konformation eingehender untersucht. Die bevorzugte äquatoriale Anordnung solcher Substituenten wurde bereits erwähnt. Darüber hinaus gibt es beispielsweise auch Betrachtungen, wie sich eine am Stickstoff angebrachte CH_2 -Einheit ausrichtet^[90]. Dabei wurde detailliert untersucht, welche energetischen Konsequenzen sich aus der gestaffelten Konformation von freiem Elektronenpaar mit einem am Stickstoff befindlichen Neopentylrest **105** ergeben. Interessant hierbei ist die Tatsache, dass sich dieser räumlich sehr anspruchsvolle Rest zum Elektronenpaar bevorzugt ekliptisch anordnet, während bei einfachen *N*-Ethylpiperidinen **106** die *gauche*-Anordnung überwiegt.



Abb. 4-31: Neopentyl-Reste liegen mit dem freien Elektronenpaar in einer Ebene, Ethyl-Reste bevorzugen die *gauche*-Konformation

Abschließend soll noch auf den synthetischen Nutzen der Acylpiperidine **104** hingewiesen werden: Durch die elektronenziehende Gruppe am Stickstoff (das gilt umso mehr für Carbamate) sind die α -Protonen acide genug um von Lithiumorganylen deprotoniert zu werden. Zusätzlich wirkt der Carbonyl-Sauerstoff dirigierend, sodass α -Lithierungen erfolgreich durchgeführt werden können um in der Folge einfache Elektrophile am C²-Kohlenstoff anzubringen^[91].

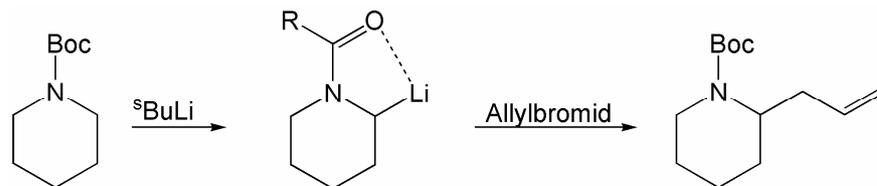


Abb. 4-32: α -Lithierung und Umsetzung mit Elektrophilen an *N*-Acylpiperidinen **104**

Die zuvor beschriebene bevorzugte axiale Ausrichtung von an C² angebrachten Resten im Falle der *N*-Acylpiperidine kann in begrenztem Umfang sogar für enantioselective Synthesen ausgenutzt werden, wie beispielsweise bei der Komplettsynthese des Naturstoffes (\pm)-Myrtin **107** durch Comins et al.^[92] beschrieben.

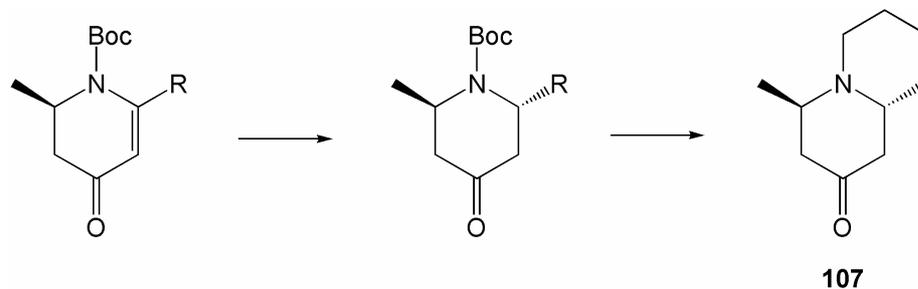


Abb. 4-33: Stereoselektive Synthese an C² zum Aufbau von (\pm)-Myrtin **107**

4.4.2 Mögliche Konformere der CH₂-verbrückten Bispiperidine

Literaturbekannt ist bisher nur eine konformationelle Betrachtung von methylenverbrückten Bispiperidinen, die sich mit den zweifach verbrückten Spezies, den *N,N*-Acetalen, beschäftigt^[93]. Die dabei betrachtete *meso*-Komponente **108** wurde auf die Kopplungskonstante ²*J* der *N,N*-verbrückenden Methylenprotonen untersucht, die einen hohen Wert negativen Vorzeichens aufweist.

Eigenschaften

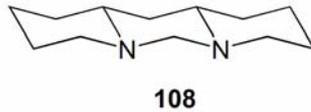


Abb. 4-34: Das N,N-Acetal 108 ist das einzige bisher untersuchte verbrückte Bispiperidin

Viel interessanter aber ist die Frage, wie sich die Stickstoffe im nicht kovalent verknüpften Fall zueinander ausrichten.

Da die Stickstoffe in einem 1,3-Abstand an einer Kohlenstoffkette angebracht sind, bietet es sich an, zuvor eine Betrachtung des Moleküls hinsichtlich seiner *syn*-Pentan-Wechselwirkungen anzustellen. Diese Wechselwirkungen sind nach Hoffmann^[28] maßgebend für die Konformation einer Pentankette mit Substituenten im 1,3-Abstand wie auch für längere Kohlenstoffketten – insbesondere für Polyketide und Polymere ist dieses Kriterium schon erfolgreich zur Bestimmung der Konformation angewandt worden. Dabei werden in Analogie zur 1,3-diaxialen Wechselwirkung an Cyclohexanringen destabilisierende sterische Interaktionen betrachtet.

Ganz allgemein kann die Konformation eines Moleküls als Sequenz seiner Diederwinkel angegeben werden, wobei man bei einem Diederwinkel von 60° von einer *gauche*-Anordnung (synclinal), bei einem Diederwinkel von 180° von einer *trans*-Anordnung (antiperiplanar) spricht. Diese Angaben werden durch die Kürzel g^+ für $+60^\circ$, g^- für -60° und t für 180° abgekürzt. Die destabilisierenden *syn*-Pentan-Wechselwirkungen treten auf, wenn sich eine direkte Abfolge von g^+g^- ergibt, was einer 1,3-diaxialen Spannung von Cyclohexanen entspricht (vgl **109**).

Solche Spannungen werden mit einem energetischen Aufwand von 2.6 – 6.2 kcal/mol angegeben. Bei acyclischen Verbindungen sind sogenannte relaxierte g^+g^- -Wechselwirkungen möglich, das heißt es kommt zu einer Aufweitung der Diederwinkel von 60 auf $80-95^\circ$, wodurch sich noch eine Destabilisierung von 1.4 – 3 kcal/mol verbleibt.

Eigenschaften

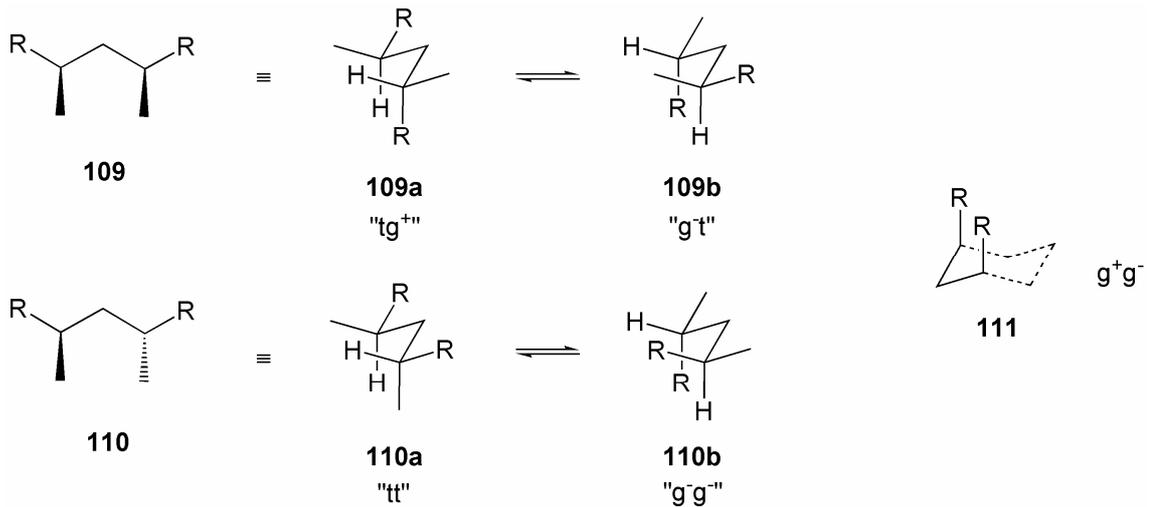


Abb. 4-35: Zur Vermeidung von g^+g^- -Spannungen sind für die meso- (109) sowie die racem- (110) Form jeweils nur zwei Konformere möglich; zum Vergleich die 1,3-Diaxialspannung 111

Bei einer *syn*-Einheit **109** kommt es demnach zwangsläufig zu einem einfachen Abknicken der Hauptkette (*tg*-Konformation), bei Verbindungen mit *anti*-Einheit **110** hingegen ist vornehmlich eine gestreckte Hauptkette (*tt*-Konformation) oder seltener eine doppelt abgeknickte Kette (g^-g^- oder g^+g^+ -Konformation) zu erwarten. Diese Betrachtungen ließen sich bereits auf das System der methylenverbrückten Tetrahydropyrane **112**, die als strukturelle Einheit bereits in natürlichen Polyketiden wie dem Antibiotikum X-206^[94] vorliegen, übertragen. Dabei führte die Anellierung von zwei Substituenten der Kohlenstoffkette zu einer Einschränkung der Zahl möglicher Konformere und somit zu einer Vereinfachung der konformationellen Problematik. Es zeigte sich, dass bei einer *anti*-Stellung der Reste (hier am Beispiel des (*S,S*)-Isomers **112**) bevorzugt die *all-trans*-Konformation ausgebildet wird^[57], wohingegen *syn*-Pentan-Wechselwirkungen erwartungsgemäß vermieden werden:

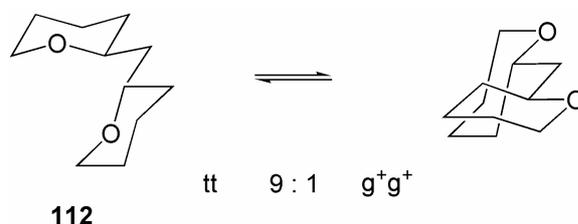


Abb. 4-36: Durch NMR-Experimente nachgewiesene Population von Konformationen an methylenverbrückten Sauerstoff-Heterocyclen **112**

An Diaminen wurde bisher nur das offenkettige, *anti*-Bisphthalimid-substituierte Pentan im Vergleich mit anderen elektronenziehenden Substituenten auf

destabilisierende Wechselwirkungen durch g^+g^- -Effekte hin untersucht^[95], wobei aus den Kopplungskonstanten von Protonen konstatiert werden konnte, dass das Molekül zu 90% als all-*trans*-Konformer vorlag und nur 10% des *gg*-Konformers besetzt waren (bei Diaziden lag die Konformer-Verteilung etwas weniger spezifisch bei 8:1). Zu diesen Ergebnissen muss jedoch ergänzend angefügt werden, dass es sich bei Phthalimiden um aromatische und damit komplett konjugierte und vollständig planare Einheiten handelt, die nur wenig Aussagekraft auf Amine im allgemeinen und annellierte im besonderen haben.

Da die von Hoffmann et al. vorgenommenen Untersuchungen gleich welchen Heteroatoms eine Bevorzugung der „*tt*“-Konformation aufzeigen, ist es aus Analogiegründen wahrscheinlich, dass auch die annellierten Systeme des methylenverbrückten Bispiperidins **14** ein solches Verhalten zeigen. Diesen Erwartungen zuwiderlaufen können zum einen Interaktionen der Stickstoff-Substituenten untereinander, die eine engere Nachbarschaft nach sich ziehen könnten. Im Fall sekundärer Diamine käme beispielsweise die Ausbildung von Wasserstoffbrücken in Frage, die auch im Fall der bestuntersuchten Naturstoffe, der Peptide, ausschlaggebend für deren Konformation sind. Aber auch die Stapelung aromatischer Substituenten übereinander im Sinne des sogenannten „ π -stackings“, die zu höherer Stabilität führt, zählt zu solchen günstigen Interaktionen. Zum anderen kann es auch zu negativer Beeinflussung der Stickstoff-Substituenten kommen, wenn sterische und elektronische Faktoren einer engen Nachbarschaft zuwider laufen und es aufgrund von Raumbedarf oder infolge hoher Ladungsdichte zu gegenseitiger Abstoßung kommt.

Daher sollen im Folgenden mittels der vorliegenden Kristallstrukturen einige qualitative Aussagen gemacht werden, wenngleich sie der Einschränkung unterliegen, dass diese Untersuchungen sich ausschließlich auf den festen Aggregatzustand beziehen und daher nur eindeutige Aussagen über die Konformationsverhältnisse im Festkörper zulassen.

4.4.3 Nachgewiesene Konformationen methylenverbrückter Bispiperidine

Im Verlauf der hier vorliegenden Arbeit ist es gelungen, eine Reihe dreidimensionaler Strukturen der Bispiperidine und einiger Derivate mit Hilfe der Röntgenstrukturanalyse aufzuklären. Mehrere dieser Strukturen zeichnen sich durch Verbrückung der beiden Stickstoffatome aus, wie beispielsweise in der Anbindung an ein

Phosphoratom zur Racemattrennung über Menthol-Diastereomere oder der Koordination an ein Metallzentrum zur Komplexbildung. In allen Fällen wird dabei ein neuer Sechsring geformt, der sowohl als Wannen- als auch als Sesselform nachgewiesen wurde.

Es lässt sich noch keine Gesetzmäßigkeit ableiten, wann eine Wannenform und wann eine Sesselform zu erwarten ist, da das *meso*-Isomer sowohl mit einem einfachen Kohlenstoff im Falle von **82a** als auch mit einem räumlich anspruchsvollen Palladium im Komplex **103**, das zudem keine tetraedrische Umgebung hat, einen Sessel formt, hingegen mit einem Phosphor (**72a**) tetraedrischer Koordinationssphäre eine Wanne erhalten wird. Bei den mit dem (*S,S*)-Isomer erhaltenen Kristallstrukturen wurden sowohl durch Derivatisierung mit Phosphor **72c** als auch durch Koordination an Palladium (**103**) eine Sesselform erhalten, wobei letztere stark verdrillt ist und einer Twistform ähnelt.

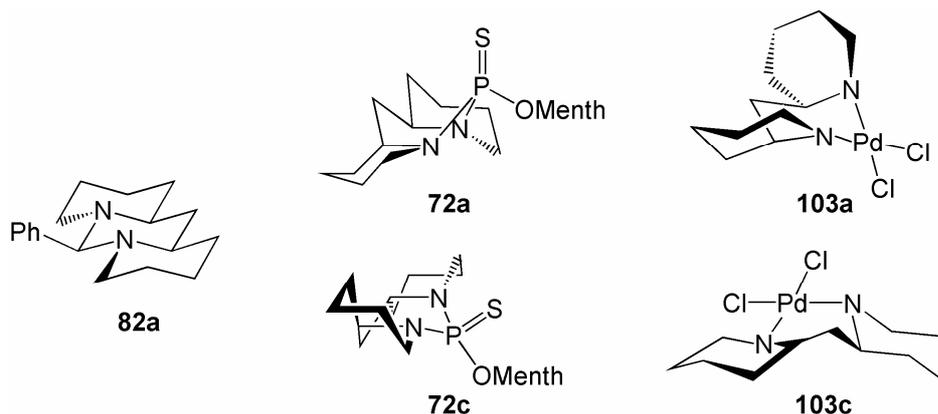


Abb. 4-37: Wannen-, Sessel- und Twistformen bei Kristallstrukturen von *N,N*-Acetalen

Bei den unverbrückten Bispiperidinen können die *syn*-Pentan-Wechselwirkungen gestaffelter Konformere betrachtet werden: Bei den Amidderivaten konnte zum einen eine *meso*-Form mit *syn*-Stellung der Substituenten (Benzoylderivat **76a**) als auch ein (*S,S*)-Enantiomer mit *anti*-Anordnung als Einkristall erhalten werden. Erwartungsgemäß liegt bei *syn*-Stellung des Bisbenzoylamides eine einfach abgeknickte Hauptkette vor (*tg*) – die Carbonyl-Sauerstoffe können sich weit genug aus dem Weg gehen. Anders verhält es sich im Fall des Bistosylates **75c**: offenbar ist der Anspruch der sehr elektronenreichen SO₂Ar-Gruppen zu hoch für eine räumliche Anordnung in der die Hauptkette *all-trans* vorliegt, weshalb sie dahingehend ausweicht, dass die Stickstoffe mit den großen Resten jeweils *trans* und die

Hauptkette in der ungewöhnlicheren, doppelt abgeknickten Form (g^-g^-) vorzufinden ist.

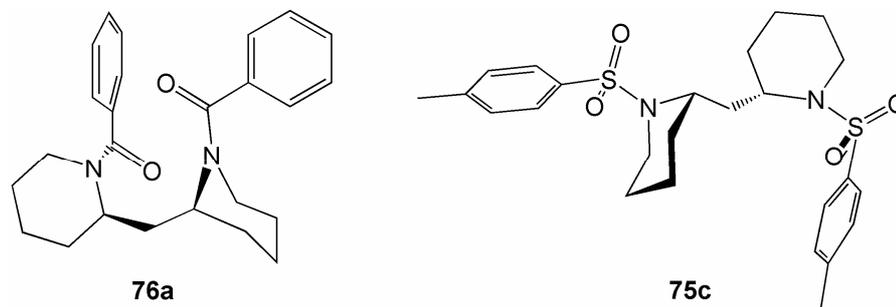


Abb. 4-38: Benzoyliertes *meso*-Diamin und tosyliertes (*S,S*)-Diamin als tg^- - bzw gg^- -Konformere

Von dem freien, sekundären Amin, bei dem intramolekulare Wasserstoffbrücken zu erwarten sind, konnten leider noch keine aufschlussreichen Daten erhalten werden. Von den entsprechenden quartären Ammoniumsalzen wurden allerdings Kristallstrukturen erhalten, weshalb deren Ergebnisse abschließend diskutiert werden können, da sowohl das Hydrochlorid in der *meso*-Form **70a** als auch das (*R,R*)-Enantiomer als Dibenzoyltartrat **71b** als Einkristall vorliegen. Im Fall des Hydrochlorids von *meso*-Bispiperidylmethan, in dem die Aminosubstituenten *syn* zueinander angeordnet sind, ist die Hauptkette gemäß tg^+ einfach abgeknickt. Im Fall des enantiomerenreinen Tartratsalzes, in dem die Substituenten eine *anti*-Stellung zueinander einnehmen, wird die *tt*-Konformation eingenommen. Die vorgefundenen Daten stimmen demnach voll mit den theoretischen Erwartungen überein.

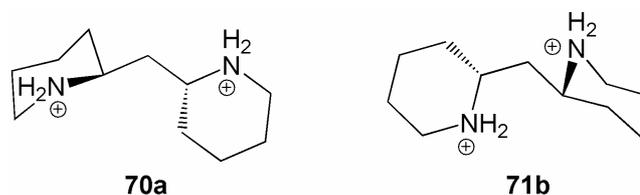


Abb. 4-39: Diammoniumionen des *meso*-Diamins und des (*R,R*)-Diamins als tg^+ - bzw *tt*-Konformere (Darstellung ohne Gegenionen)

Zukünftige Untersuchungen könnten die Konformationen der dargestellten Amine und Amide noch genauer beleuchten. Insbesondere weitergehende Experimente mit Hilfe von Kernmagnetresonanz bieten sich hier an: anhand von Kopplungskonstanten kann die Stellung direkt und indirekt benachbarter Protonen und Kohlenstoffatome ermittelt werden. Der Vorteil von NMR-Experimenten besteht vor

allem darin, dass Aussagen über die Konformation der Moleküle in Lösung und über Interaktionen der basischen Diamine oder neutralen Diamide mit protischen oder polaren Lösungsmitteln getroffen werden können. Eine Aussage über das konformationelle Verhalten dieser Strukturen in Lösung ist von besonderem Interesse: Die beiden Haupteinsatzgebiete dieser Molekülklasse liegen, wie bereits geschildert, einerseits in der Anwendung als Ligand für Katalysen und andererseits in der Anwendung als Strukturteil von β -turns im Rahmen eines Einsatzes als Peptidomimetikum – in beiden Gebieten finden die Reaktionen in Lösung statt.

Zwar können gut koordinierende Liganden vorab mit einem Metallsalz zum Komplex umgesetzt und daraufhin als Feststoff in eine zu katalysierende Reaktion eingebracht werden, dennoch ist ein *in-situ*-Einsatz der Liganden unter simultaner Zugabe des Metallsalzes zum Reaktionsgemisch in Lösung interessanter, da auf diese Weise mehrere Arbeitsschritte eingespart werden könnten. Zudem kann auf diesem Wege auch Zugang zu Komplexen gefunden werden, die sich nicht als Feststoff isolieren oder als Kristallstruktur untersuchen lassen und andernfalls nicht eingesetzt würden. Weiterhin findet die Katalyse organisch-synthetischer Reaktionen in der Regel in Lösung statt.

Auch im Rahmen einer Verwendung als β -turn-Strukturteil ist die Konformation in Lösung wichtig, da auf diesem Gebiet vorrangig mit protisch-polaren Lösungsmitteln gearbeitet wird, die die Ausbildung von Wasserstoffbrücken begünstigen und im Zuge dessen sicherlich bestimmte Konformationen begünstigen. Nicht zuletzt läuft die Anwendung von Peptidomimetika in biologischen Systemen immer auf eine Anwendung in Lösung hinaus.

5 ZUSAMMENFASSUNG & AUSBLICK

In der vorliegenden Arbeit sollte die bekannte aber dennoch weitestgehend unerforschte Klasse der methylenverbrückten Bispiperidine untersucht werden. Als wenig komplexe aber variierbare Moleküle mit Stereoinformationen könnten sie eine Gruppe aussichtsreicher Bicyclen sein, die sowohl interessante biologische Aktivität als Templatstrukturen aufweisen wie auch Verwendung als klassische Liganden in der Organometallkatalyse finden könnten.

Obwohl methylenverbrückte Bispiperidine schon zu Beginn der sechziger Jahre durch die Arbeiten von Birkofer und Engels^[16] bekannt waren, wurde ihnen als Substanzklasse keine weitere Beachtung geschenkt. Lediglich das *N,N*-Methylenacetal, also ein zweifach verbrücktes Analog, fand wenig später zur Betrachtung von Kopplungskonstanten unter dem Einfluss von freien Elektronenpaaren nochmals Anwendung in den NMR-Untersuchungen von Chivers und Crabb^[93].

Um diese Gruppe verknüpfter Bicyclen genauer untersuchen zu können, bestand die erste Aufgabe darin, das Diamin in ausreichender Menge herzustellen. Nach einer literaturbekannten Synthese über die Schmidt-Umlagerung mit Azid ist nur das Stereoisomerengemisch **14** zugänglich, welches auf reproduzierbare Trennmethode hin untersucht wurde. Die Diastereomerentrennung gelang sowohl über die fraktionierte Salzfällung der entsprechenden Hydrochloride **70** als auch der Hydrobromide **113**, wobei sich die erstgenannte als die qualitativ und quantitativ bessere Methode herausstellte. Die darauf folgende Racematspaltung konnte ebenfalls auf zwei verschiedenen Wegen erreicht werden:

Erstens durch fraktionierte Kristallisation eines diastereoisomeren Salzes **71** mittels einer chiralen Säure. Bei dem optisch aktiven Hilfsstoff handelt es sich um L(-)-Dibenzoylweinsäure, welche ohne weiteres nach erfolgter Trennung unter basischen Bedingungen entfernbar ist.

Zweitens durch Überführung in diastereoisomere Mentholderivate. Diese Perhydrodiazaphosphaanthracen-Sulfide **72** sind ebenfalls durch fraktionierte Kristallisation voneinander separierbar. Auch aus den kovalent gebundenen Phosphasulfiden konnte das Diamin anschließend wieder freigesetzt werden.

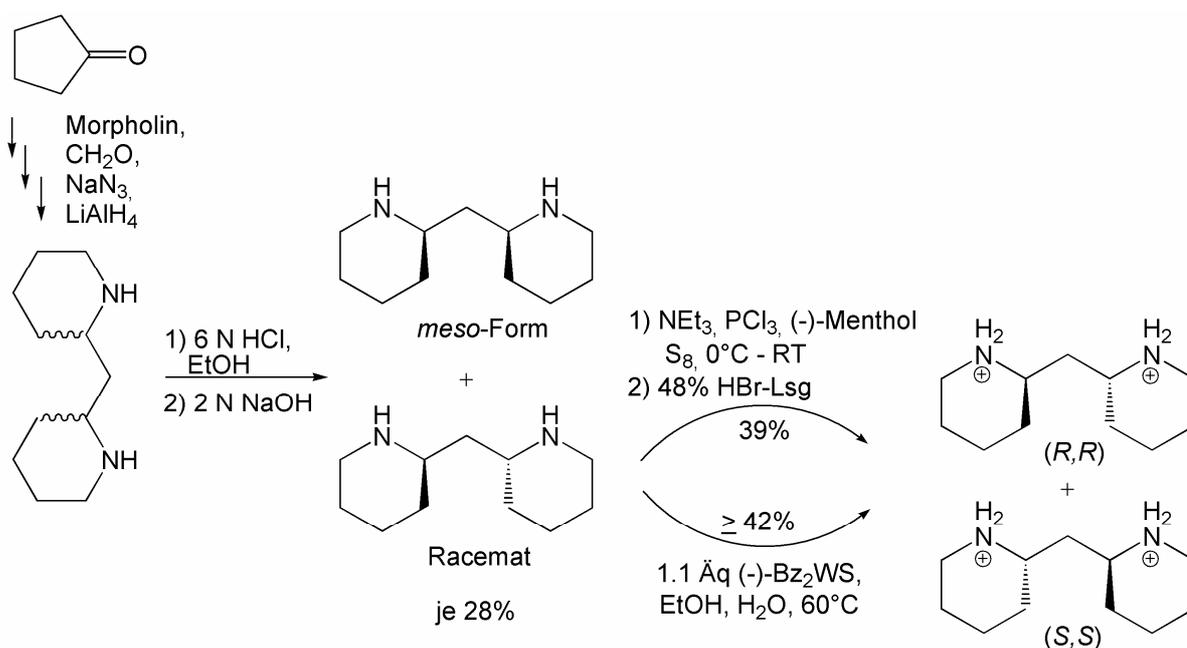


Abb. 5-1: Stereoselektive Darstellung des Diamins, sowie Diastereomeren- und Enantiomerentrennung

Weiterhin sollte ein alternativer Zugang zu dieser Verbindungsklasse erarbeitet werden, da die Toxizität der Schmidt-Reaktion neben der nicht vorhandenen Stereoselektivität ein weiterer Nachteil der bekannten Synthese ist. Die Hydrierung aromatischer Vorläufer **24a** und **24a** mit Wasserstoff in Anwesenheit von Übergangsmetallkatalysatoren stellt zwar eine alternative Möglichkeit dar. Ohne Zusatz chiraler Hilfsstoffe werden hierbei aber ebenfalls nur Stereoisomerengemische erhalten. Zusätzlich sind solche Hydrierungen im Labormaßstab nur in kleineren Mengen durchführbar. Über eine Birch-Reduktion der unsubstituierten Bispiperidine konnten die zugrunde liegenden Tetracarbone nicht erhalten werden.

Da eine solche Alternative in möglichst wenigen Reaktionsschritten realisierbar sein sollte – günstigerweise so, dass die Entstehung des nicht benötigten Anteils an achiraler *meso*-Form vermieden werden kann – bot sich in erster Linie die bidirektionale Synthese an, da das Zielmolekül eine C_2 -Symmetrie aufweist. Vor diesem Hintergrund wurden 1,5,7,11-tetrafunktionale Ketten aufgebaut, die im Sinne eines doppelten Ringschlusses mittels nukleophiler Substitution zum Bispiperidin umgewandelt werden könnten. Beide bislang synthetisierte C11-Gerüste **48** und **58** sind jeweils terminal ungesättigt und erste Hydroborierungen zur Anbringung endständiger Alkoholfunktionen verliefen zwar erfolgreich, jedoch noch unvollständig.

Diese Reaktion muss zukünftig noch optimiert werden um in der Folge eine selektive Reduktion der Carbonylgruppen vornehmen zu können. Prinzipiell wurde jedoch sowohl mit der konvergenten Verknüpfung ein Zugang zu diastereomerenreinen als auch bidirektional ein Weg zu enantiomerenreinen Tetraolen aufgezeigt.

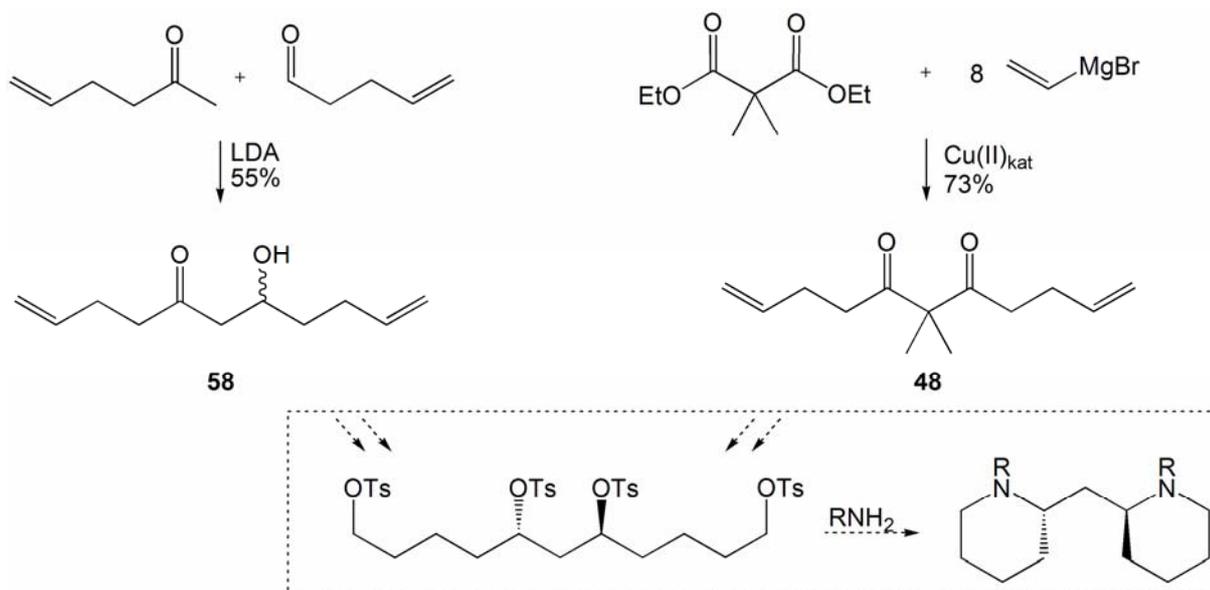


Abb. 5-2: Zugangsmöglichkeit über das racemische Aldolprodukt **58** und Diketon **48**

Von Interesse waren vor allem auch die Eigenschaften dieser verknüpften Heterocyclen: um sie als chirale Hilfsstoffe in Katalysen oder als Strukturmimetika in biochemischen Prozessen einsetzen zu können, muss zunächst ihre Reaktivität verstanden oder zumindest eingeschätzt werden können. Zusätzlich ist eine Derivatisierung am Stickstoff attraktiv, da auf diesem Weg elektronische und sterische Faktoren, die das Molekül charakterisieren, variiert werden könnten. Auch die Basizität und Polarität der Spezies wird dabei verändert.

Unter diesem Aspekt wurden die Bispiperidine **14** mit einer Reihe von Elektrophilen versetzt, darunter Chlorformiate, Halogenide oder Aldehyde. Die dabei beobachtete Nukleophilie des Stickstoffes entsprach den Erwartungen. Als problematisch erwies sich die Differenzierung der beiden Stickstoffe: war nur eines der beiden Heteroatome derivatisiert, so zog die Reinigung hohe Substanzverluste nach sich, weshalb bald darauf verzichtet wurde und die Aufreinigung der Produkte erst nach Umsetzung mit einem zweiten Elektrophil zum zweifach derivatisierten Diamin erfolgte.

Besonders hervorzuheben in dieser Reihe elektrophiler Reagenzien sind die Aminosäuren. Sie sind aus dem „chiral pool“ in praktisch unbegrenzter Menge und Vielfalt ihrer Seitenketten enantiomerenrein zu entnehmen und bieten somit noch eine weitere Möglichkeit, die Stereoisomere der via Schmidt-Umlagerung erhaltenen Bispiperidine zu trennen. Da Aminosäuren nicht ohne weiteres mit Aminen reagieren, wurden hier verschiedene Kupplungsreagenzien getestet, wobei mit 2-(1H-Benzotriazolyl)-1,1,3,3-Tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HBTU) die besten Resultate erzielt wurden.

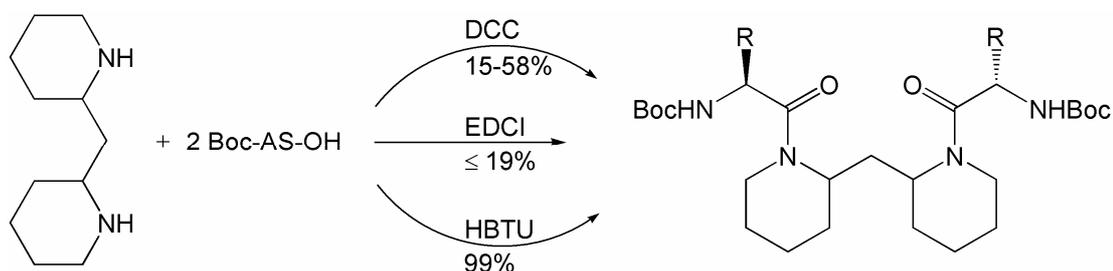


Abb. 5-3: Anknüpfung von Aminosäuren über verschiedene Aktivester

Die Reaktion mit Aminosäuren ist vor allem interessant für eine mögliche Verwendung der Bispiperidine als Templatstrukturen in Peptidomimetika. Das direkte Anbringen zweier Aminosäuren an beide Stickstoffe ermöglicht somit die Anknüpfung paralleler Peptidstränge. Aber auch eine erste Differenzierung bezüglich der Anbringung von sowohl einem *N*- als auch *C*-Terminus, die eine antiparallele Ausrichtung der Peptidketten ermöglichen soll, ist im Rahmen der vorgenommenen Untersuchungen gelungen. Dies macht das Gerüst der methylenverbrückten Bispiperidine potentiell zu einer Templatstruktur für β -turns, einem der Grundmotive pharmakophorer Gruppen.

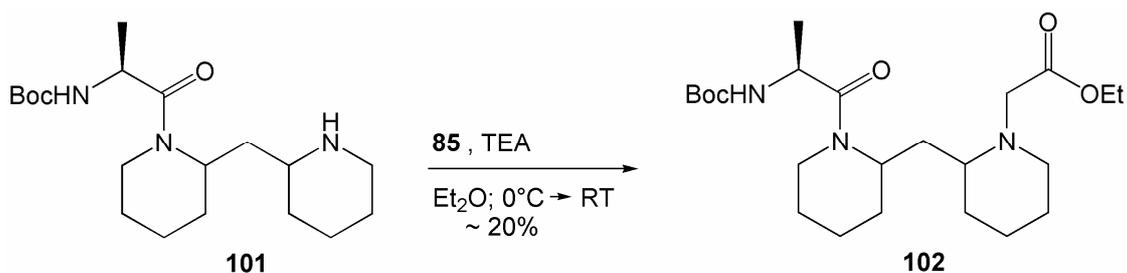
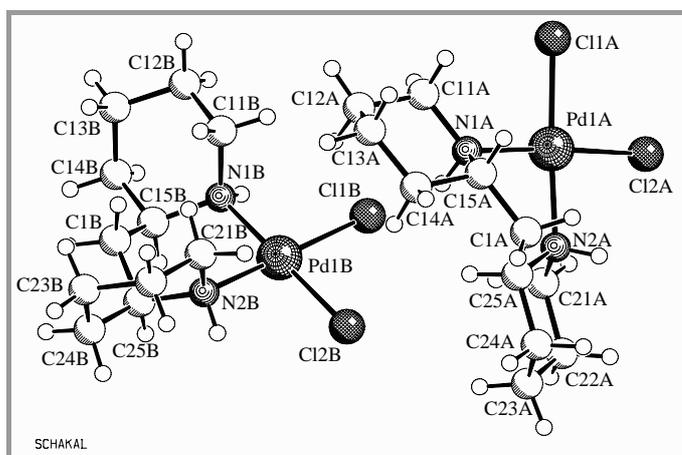


Abb. 5-4: Das Anknüpfen von *C*- und *N*-Terminus im Sinne einer β -Schleife ist möglich

Als nächstes muss herausgefunden werden, wieweit sich diese Reaktion optimieren lässt oder ob die Reihenfolge der Differenzierung neu gewählt werden muss. In Zukunft sollen an den beiden verschiedenen Termini Peptidketten angebracht werden, wobei von Interesse ist, ob es dabei zu der gewünschten Ausbildung von Wasserstoffbrücken zwischen den beiden Peptidsträngen kommt. Diesbezüglich böte sich die Verwendung von zum Beispiel Histidin- oder Serin-enthaltenden Peptidketten an, bei denen im Falle unzureichender paralleler Ausrichtung eine solche Konformation durch Koordination an zusätzlich zugegebene Metalle erzwungen werden kann.

Schließlich erfolgte ein erster Test zur Koordinationsfähigkeit dieser Substanzklasse um zu zeigen, dass die methylenverbrückten Bispiperidine die postulierten Komplexierungseigenschaften besitzen. Hierzu wurde das unsubstituierte sekundäre Diamin mit Metallsalzen in zwei verschiedenen Lösungsmitteln versetzt, wobei im Experiment mit Palladiumdichlorid Einkristalle erhalten werden konnten. Da zum Zeitpunkt dieses Versuches noch keine Diastereomeren- oder Racemattrennung erfolgt war und das Isomerengemisch eingesetzt wurde, konnte mit Hilfe der Röntgenstrukturanalyse gleichzeitig gezeigt werden, dass alle drei Isomeren gleich gute koordinierende Eigenschaften besitzen: die Elementarzelle enthielt je zwei Moleküle des Komplexes mit ankoordinierter *meso*-Form **103a** sowie je einen Komplex aus (*R,R*)- und einen aus (*S,S*)-Isomer und Metallsalz **103b** und **103c**.



Zukünftige Arbeiten könnten daran anknüpfend das enantiomerenreine Diamin und seine tertiären Derivate mit Palladiumsalzen und anderen Übergangsmetallen der

Platingruppe umsetzen, wobei auch Salze von Nickel, Kupfer und Zink, sowie Ruthenium oder Silber vielversprechend für die Komplexierung mit Aminen sind. Zusätzlich ist es sinnvoll, die enantiomerenreinen Bispiperidine (darunter auch tertiäre Vertreter) ohne vorhergehende Komplexierung direkt mit dem jeweiligen Übergangsmetallsalz in bekannten Übergangsmetallkatalysen wie beispielsweise Aldolreaktionen, Michaeladditionen oder Cyclopropanierungen einzusetzen um ihre Tauglichkeit als Ligand im Vergleich mit bereits bewährten Systemen beurteilen zu können.

Abschließende Aufgabe im Rahmen der hier vorliegenden Arbeit war die Untersuchung der konformativen Eigenschaften dieser methylenverbrückten Bispiperidine. Dies geschah vor dem Hintergrund von 1,3-Allylspannungen beziehungsweise *syn*-Pentan-Wechselwirkungen als konformationsprägende Einflüsse. Wie von Hoffmann und Mitarbeitern detailliert dargelegt^[96], ist die Konformation von Molekülen mit mindestens fünfgliedrigen Kohlenstoffketten davon geprägt, dass sie solchen Spannungen ausweichen. Im Fall methylenverbrückter Bistetrahydropyrane führt dies beispielsweise dazu, dass die Bevorzugung einer *all-trans*-Konformation der Haupt(kohlenstoff)kette beobachtet wird. Die röntgenographischen Untersuchungen, die im Verlaufe der hier vorliegenden Arbeit vorgenommen wurden, können die Vorhersagen bestätigen.

Zum Vergleich wurden sowohl die Kristallstrukturen quartärer Ammoniumsalze **70a** und **71b** wie auch die der Amide des Bispiperidylmethans **75c** und **76a** untersucht. Im Fall der achiralen *meso*-Gerüste wurde jeweils eine einfach abgeknickte Hauptkette (*tg*) beobachtet, im Fall der optisch aktiven Gerüste wurde die bevorzugte *tt*-Konformation nachgewiesen. Lediglich das (*S,S*)-Bistosylat weicht von der bevorzugten Konformation ab und nimmt die doppelt abgeknickte Form der Hauptkette (*gg*) ein. Dies kann auf die großen Reste zurückgeführt werden, die sich in einer *all-trans*-Konformation gegenseitig sterisch und elektronisch behindern würden.

Zusammenfassung & Ausblick

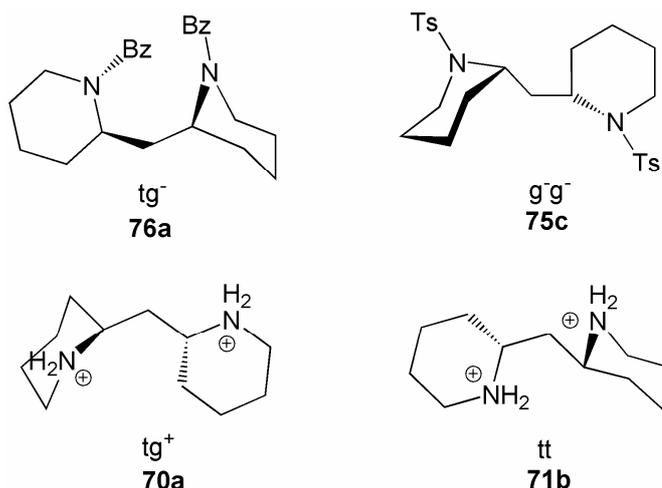


Abb. 5-5: Übereinstimmung mit den vorhergesagten Konformationen für *syn*-Anordnungen (li: *meso*-Formen), sowie für *anti*-Substitutionen der Hauptkette (re: *S,S*- und *R,R*-Form)

Im Falle der *N,N*-verbrückten Derivate werden durch Bildung kovalenter Bindungen abweichende Konformationen erzwungen, die das Bispiperidin im ungebundenen Fall vermeidet: eine ekliptische Ausrichtung der Stickstoffe im Falle der *syn*-Anordnung und eine doppelt abgeknickte Hauptkette im Falle der *anti*-Substitution.

In Bezug auf den neu gebildeten Sechsring wurden für die achirale *meso*-Komponente nur Sesselkonformere beobachtet, bei den (*S,S*)-Diaminen wurde bei der Verbrückung mit tetraedrisch koordinierendem Phosphor eine leicht verdrillte Sesselform gefunden, bei Koordination an Palladium mit quadratisch-planarer Geometrie handelt es sich um eine stark verdrillte Wanne (oder Twistform).

Im Fall der Komplexierung durch Palladium wurde zusätzlich eine Differenzierung der beiden Halbräume des Metallzentrums erkennbar, was eine der Grundvoraussetzungen für eine stereodifferenzierende Katalyse ist.

Um die konformativen Eigenschaften der Bispiperidine – insbesondere der sekundären – noch besser zu verstehen, könnten in Zukunft systematische Studien folgen, in denen diese Substanzen in Lösung untersucht werden, was mittels ausgedehnter NMR-Experimente möglich wäre. Insbesondere die Untersuchung des sekundären Diamins, welches in den bisherigen Ergebnissen nicht vollständig erfasst ist, wäre dabei von Interesse.

Informationen dieser Art wären auch zum Verständnis von Metallkoordination und Ausrichtung angeknüpfter Aminosäureketten zueinander hilfreich – beide Einsatzgebiete sind in der Regel solche, bei denen sich die entscheidenden Schritte in Lösung abspielen.

Abschließend kann gesagt werden, dass das System der methylenverbrückten Bispiperidine in der Tat eine recht vielversprechende Molekülklasse mit möglicherweise hoher Anwendungsvielfalt ist, die auch noch über die konkret genannten hinausgehen kann: ein Beispiel hierfür wäre ein Einsatz als Carbenvorläufer in Analogie zu den Systemen von Herrmann et al.^[15], wobei eine Derivatisierung der methylenverbrückten Bispiperidine an C⁶ und C^{6'} eine weitergehende und raumgreifendere Übermittlung von Stereoinformationen möglich machen könnte.

6 EXPERIMENTELLER TEIL

Allgemeines

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

Lösungsmittel

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

Trockene Lösungsmittel (insbesondere für Arbeiten unter Schutzgas) wurden nach folgenden Verfahren absolutiert:

- Diethylether über Lithiumaluminiumhydrid
- Tetrahydrofuran über 1. Lithiumaluminiumhydrid, 2. Kalium
- Dichlormethan über Calciumhydrid
- Acetonitril über 4Å Molsieb

Chromatographie

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

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

- Iod (in einem geschlossenen Entwicklungsgefäß mit Seesand);
- Permanganat-Lösung (KMnO₄ und K₂CO₃ in H₂O);
- Molybdatophosphorsäure-Lösung (MoO₃·H₃PO₄ in Ethanol);
- Hanessian-Lösung (Ce(SO₄)₂·H₂O, MoO₃·H₃PO₄, H₂SO₄ in Ethanol);
- Vanillin-Lösung (Vanillin und konz. H₂SO₄ in Ethanol);

- Ninhydrin-Lösung (Lösung von Ninhydrin in Ethanol).

Elementaranalysen

Die Elementaranalysen wurden in Gießen mittels eines Carlo–Erba 1106 CHN durch Herrn R. Meurer ausgeführt, am Organisch-Chemischen Institut der Universität Münster durch Frau Wingbermhühle an einem Foss-Heraeus CHN-O-Rapid.

Massenspektrometrie

Alle an der Justus-Liebig-Universität vorgenommenen hochaufgelösten massenspektrometrischen Untersuchungen erfolgten an einem Finnigan MAT95 Sektorfeld Spektrometer durch Herrn Dr. P. Reisenauer und Herrn Dr. E. Röcker, alle Electron-Spray-Ionisation-Messungen an einem Finnigan LCQDuo. In Münster wurden die massenspektrometrischen Untersuchungen durch Dr. H. Luftmann und Frau B. Wippich an einem Quadrupolmassenspektrometer Quattro LC der Firma Micromass vorgenommen

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

IR-Spektroskopie

Infrarot-Spektren wurden in Gießen auf einem Bruker IFS25 Spektrometer durch Frau G. Stammler vermessen.

NMR-Spektroskopie

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

Experimenteller Teil

Die in Münster durchgeführten Messungen erfolgten an den Geräten ARX300, ARX400 der Firma Bruker bzw. auf einem UNITY plus 600 der Firma Varian durch Herrn Dr. K. Bergander.

Die angegebenen relativen Verschiebungen beziehen sich bei ^1H - Messungen mit deuteriertem Chloroform auf den zugegebenen Standard Tetramethylsilan (TMS, $\delta = 0.00$ ppm), oder im Falle von Überlagerungen auf das Lösungsmittelsignal bei 7.26 ppm. Bei Verwendung von D_2O erfolgte die Kalibration auf das Natriumsalz der 3-(Trimethylsilyl)-[D_4]-propansäure. Bei allen übrigen deuterierten Lösungsmitteln sowie bei den ^{13}C - Messungen von deuteriertem Chloroform erfolgte die Kalibration auf das jeweilige Lösungsmittelsignal:

<u>Lösungsmittel</u>	<u>$\delta(^1\text{H}) / \text{ppm}$</u>	<u>$\delta(^{13}\text{C}) / \text{ppm}$</u>
CDCl_3	0.00 / 7.26	77.0
D_2O	1.70	0.0
D_3CNO_2	4.33	62.5
$\text{D}_3\text{CCO}_2\text{D}$	2.10	176.0
$(\text{D}_3\text{C})_2\text{SO}$	2.50	39.6
D_3COD	3.31	49.0

Die Auswertung der Spektren erfolgte mit Hilfe des Programmes MestReC. Die hierdurch ermittelten Daten sind im Falle der ^1H - Spektren folgendermaßen angegeben: chemische Verschiebung in ppm (Multiplizität, Kopplungskonstante(n)* in Hertz, Zuordnung*, Integration); bei ^{13}C - Spektren, die alle breitbandentkoppelt aufgenommen wurden (CPD = Composite Puls Decoupling), sind der Wert der chemischen Verschiebung und die Zuordnung* angegeben.

Die Messungen wurden standardgemäß bei 298 K durchgeführt, anderenfalls ist die Messtemperatur der Spezialmessungen aufgeführt.

Die Zuordnungen sind – sofern nicht anders angegeben – auf der Basis von APT-Spektren, C-H-Korrelation (GHSQC und GHMBC) und $^1\text{H}^1\text{H}$ -COSY erstellt worden.

* soweit ermittelbar.

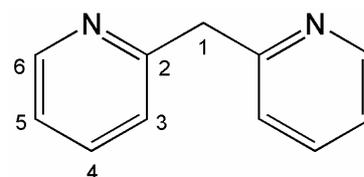
Bei Derivaten der Bispiperidine wurden zum größten Teil die Stereoisomere gemischt eingesetzt. In diesen Fällen sind im ^{13}C -Spektrum doppelte Signalsätze zu beobachten und demgemäß aufgeführt. Insbesondere bei Amid-Derivaten liegen darüber hinaus Rotamere bzw. Inversions-Konformere vor, was ebenfalls zur Aufspaltung einiger Signale, vor allem das des Carbonyl-Kohlenstoffs, führt.

Kristallstrukturanalyse

Die Röntgenaufnahmen der kristallinen Feststoffe wurden durch Herrn Dr. R. Fröhlich, Herrn F. Däbritz und Frau Bärbel Wippich an einem Nonius Kappa CCD Diffraktometer durchgeführt. Zur Auswertung der Daten wurden die folgenden Programme herangezogen: Datenerfassung mit COLLECT; Datenreduktion mit Denzo-SMN; Absorptionskorrektur mit SORTAV und Denzo; Strukturlösung mit SHELXS-97; Strukturverbesserung mit SHELXL-97; Grafik mit SCHAKAL.

6.1 Synthese aromatischer Systeme

6.1.1 Darstellung von Bis(pyridin-2-yl)methan **24a**



Zu einer Lösung aus 5.0 mmol α -Picolin (0.47 g) in 10 mL absolutem Tetrahydrofuran werden bei 0°C (Eis-Wasser-Bad) 1.2 Äquivalente *n*-Butyllithium (6.0 mmol, 0.7 M Lösung in Tetrahydrofuran-Heptan-Gemisch, 3.75 mL) unter Rühren getropft, wodurch sich die Lösung orange-braun verfärbt. Man versetzt mit 6 Äquivalenten Pyridin (30.0 mmol, 2.42 mL), lässt die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmen und 12 Stunden rühren. Dann gießt man sie auf Eis und extrahiert die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan aus. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Das dunkelrote Gemisch wird durch Destillation im Hochvakuum gereinigt, wodurch man eine leicht gelbliche Flüssigkeit enthält.

Siedepunkt: 90-93 °C (0.14 mbar)

$M(C_{11}H_{10}N_2) = 170.21 \text{ g/mol}$

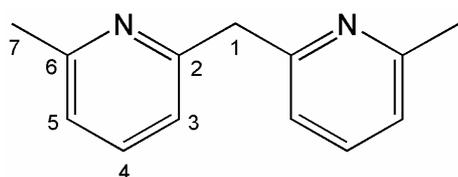
Ausbeute: 41 % (2.0 mmol, 354 mg)

$^1\text{H NMR}^*$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.44$ (dd, $^3J = 4.8 \text{ Hz}$, $^4J = 1.8 \text{ Hz}$, \underline{H}^6 , 2H), 7.47 (dt, $^3J = 7.8 \text{ Hz}$, $^4J = 1.8 \text{ Hz}$, \underline{H}^4 , 2H), 7.15 (d^{FA}, $^3J = 7.8 \text{ Hz}$, \underline{H}^3 , 2H), 7.00 (ddd, $^3J = 7.8$, 4.8 Hz , $^4J = 1.2 \text{ Hz}$, \underline{H}^5 , 2H), 4.24 (s, \underline{H}^1 , 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (76 MHz, CDCl_3): $\delta = 159.4$ (C^2), 149.3 (C^6), 136.5 (C^4), 123.5 (C^3), 121.4 (C^5), 47.2 (C^1).

Die Werte stimmen mit den Literaturdaten^[33] überein.

6.1.2 Darstellung von Bis(6,6'-dimethylpyridin-2-yl)methan **24b**



Eine Lösung aus 50.0 mmol 2,6-Lutidin (10.70 g) in 25 mL trockenem Diethylether wird unter Schutzgasatmosphäre bei 0°C (Eis-Wasser-Kühlung) mit 51.0 mmol *n*-Butyllithium (0.7 M Lösung in Tetrahydrofuran-Heptan-Gemisch, 32 mL) versetzt, wodurch sich die Lösung rot verfärbt. Man lässt aufwärmen und zieht den Ether im Vakuum ab. Es bleibt ein gelber Feststoff zurück, der mit 50.0 mmol α -Picolin (6.65 g), sowie weiteren zwei Äquivalenten 2,6-Lutidin (100.0 mmol, 10.72 g) aufgenommen und dann 4 Stunden unter Rückfluss erhitzt wird. Man lässt die Reaktionslösung auf Raumtemperatur abkühlen und 48 Stunden rühren. Dann hydrolysiert man mit 5 mL Methanol und mit 30 mL Wasser und trennt die Phasen. Die wässrige wird dreimal mit wenig Toluol extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Der dunkelbraune Rückstand wird durch fraktionierte Destillation im Hochvakuum gereinigt, wodurch man das gewünschte Produkt als oranges Öl erhält, das langsam auskristallisiert.

Siedepunkt: 110 °C (0.4 mbar)

$M(C_{13}H_{14}N_2) = 198.26 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 54 % (5.4 mmol, 5.35 g)

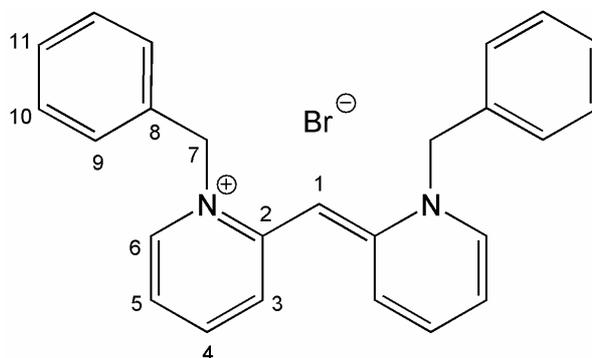
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 7.46$ (t, H^4 , 2H), 7.01 (d, $H^{5,3}$, 4H), 4.29 (s, H^1 , 2H), 2.54 (s, H^7 , 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (76 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 158.8$ (C^6), 157.8 (C^2), 136.8 (C^4), 120.9 u. 120.4 ($C^{5,3}$), 47.1 (C^1), 24.3 (C^7).

IR (nujol) ν (cm^{-1}) = 3257, 2924, 2853, 1454, 1441, 1377, 1331, 1308, 1123.

Die Werte stimmen mit den in der Literatur^[33] angegebenen überein.

6.1.3 Darstellung von Bn_2 -Bispyridiniumbromid **26**



In 30 mL Aceton wird 1 g (5.9 mmol) Pyridin-Komponente vorgelegt und mit einem Überschuss Benzylbromid (3.42 g, 20.0 mmol) versetzt. Das Gemisch wird über 20 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Man lässt auf Raumtemperatur abkühlen und filtriert den orangen Niederschlag ab. Es wird mit kleinen Portionen kalten Acetons nachgewaschen.

Der weiße Feststoff wird in Methanol gelöst (wobei man eine orange, stark färbende Lösung erhält) und durch Zugabe von Aceton auskristallisiert.

$M(C_{25}H_{23}BrN_2) = 431.37 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 47% (1.31 g, 2.8 mmol)

Experimenteller Teil

$^1\text{H NMR}^*$ (400 MHz, D_2O): δ = 9.15 (m), 8.43 (m), 8.11 (m), 7.50-7.28 (m), 7.11-7.04 (m), 5.81 (s, $\underline{\text{H}}^7$, 2H).

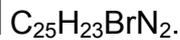
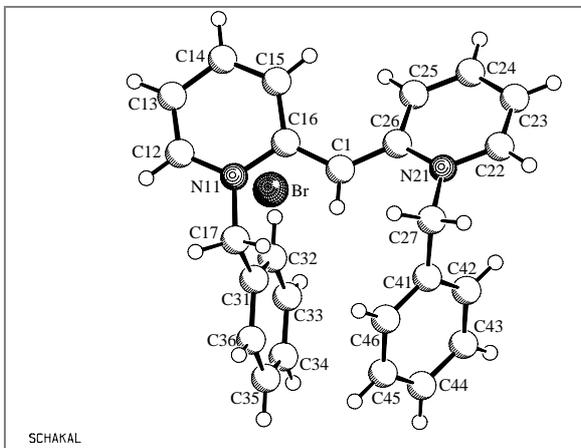
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, D_2O): δ = 149.7 (C^2), 147.7, 146.9, 130.7 (C^8), 130.5, 130.0, 129.8, 128.2, 127.9, 62.5. Ein Kohlenstoff ist überlagert.

MS (ESI): m/z = 351.1 $[\text{M}-\text{Br}]^+$.

IR (KBr) ν (cm^{-1}) = 3005, 2938, 1623, 1577, 1518, 1483, 1451, 1162, 749, 743, 730.

Aus Dichlormethan können unter Zugabe von *tert*-Butylmethylether dunkelrote Kristalle isoliert werden.

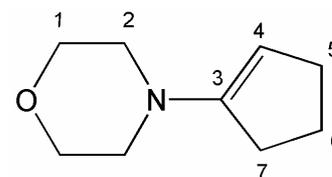
Kristallstrukturanalyse: Daten siehe Anhang



6.2 Synthese der Bispiperidine und ihrer Derivate

6.2.1 Synthese via Schmidt-Umlagerung und Isomerentrennung

6.2.1.1 Darstellung von 4-Cyclopent-1-enyl-morpholin **114**



In einem Kolben werden 1.0 mol Cyclopentanon (84.12 g, 88 mL) mit 1.2 Äquivalenten Morpholin (87.12 g, 104.5 mL), sowie 0.2 g *p*-Toluolsulfonsäure und 200 mL Toluol zusammengegeben und am Wasserabscheider unter Rückfluss erhitzt. Wenn sich nach ca. 20 h kein Reaktionswasser mehr abscheidet, lässt man das orange Gemisch abkühlen und extrahiert zweimal mit 25 mL Wasser. Die wässrige Phase wird noch zweimal mit je 30 mL Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet.

Nach fraktionierter Destillation im Wasserstrahlpumpen-Vakuum erhält man eine gelbliche Flüssigkeit.

$M(C_9H_{15}NO) = 153.22 \text{ g/mol}$

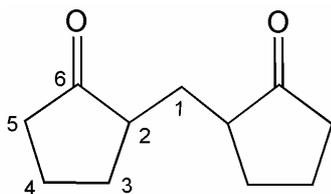
Siedepunkt: 113°C (15 mbar)

Ausbeute: 49% (75.1 g, 0.49 mol)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 4.46$ (m, H^4 , 1H), 3.73 (m, H^1 , 4H), 2.88 (m, H^2 , 4H), 2.34 (m, $H^{7,5}$, 4H), 1.89 (m, H^6 , 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (76 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 151.8$ (C^3), 98.3 (C^4), 66.7 (C^1), 49.1 (C^2), 31.4 (C^7), 30.3 (C^5), 22.5 (C^6).

Die Daten stimmen mit den Literaturwerten^[97] überein.

6.2.1.2 Darstellung von Bis(cyclopentanon-2-yl)-methan **68**

An Enamin werden 1.0 mol (153.22 g) mit 0.50 mol Paraformaldehyd in 20 mL Dioxan gelöst und 6 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Man lässt auf Raumtemperatur abkühlen und 12 Stundeniterrühren. Das dunkle Reaktionsgemisch wird nun mit ca. 90 mL 6 N Salzsäure versetzt und die wässrige Phase viermal mit je 25 mL Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaHCO₃-Lösung neutralisiert, die wässrige Phase wird noch zweimal mit je 20 mL Ether extrahiert. Alle organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Durch Destillation im Ölpumpenvakuum wird das Gemisch der Stereoisomere als ein leicht gelblicher Feststoff erhalten.

$M(C_{11}H_{16}O_2) = 180.24 \text{ g/mol}$

Siedepunkt: 107-112°C (0.1 mbar)

Ausbeute: 65% (118.2 g, 0.65 mol)

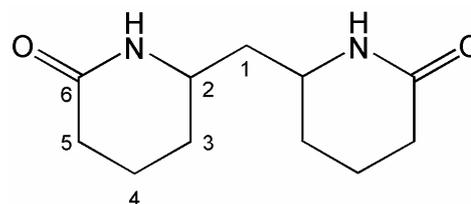
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 2.32-1.20 (m).

¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃) δ = 220.5 (C⁶), 47.1 u. 46.7 (C²), 37.9 (C⁵), 30.2 u. 30.0 (C¹), 29.8 u. 29.5 (C³), 20.5 (C⁴).

CHN: ber.: C, 73.30; H, 8.95; gef.: C, 73.32; H, 8.74.

Die Daten stimmen mit den Literaturwerten^[98] überein.

6.2.1.3 Darstellung von Bis(6,6'-dioxypiperidin-2-yl)-methan* 69



In einem 1 L Dreihalskolben mit KPG-Rührer und Rückflusskühler mit Gasableitung[†] werden 175 mmol (31.57 g) Diketon in 80 mL Chloroform gelöst und mit 90 mL konzentrierter Schwefelsäure versetzt. Bei -15°C (Eiswasser-Viehsalz-Kühlung) wird über 4 Stunden portionsweise mit 24.7 g (380 mmol) Natriumazid versetzt. Anschließend wird die Kühlung langsam vermindert. Wenn auch bei Raumtemperatur keine Gasentwicklung mehr stattfindet, wird die Mischung auf 60°C noch 1-2 Stunden zum Sieden erhitzt, bis keine Gasentwicklung mehr zu beobachten ist. Man lässt abkühlen und 12 Stunden stehen. Zur Aufarbeitung wird unter Eiskühlung langsam bis zur Neutralität konzentrierter Ammoniak zugesetzt. Das dabei als Feststoff anfallende Amid wird abfiltriert und mit Wasser und etwas Dichlormethan gewaschen. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt.

Aufgrund der Schwerlöslichkeit des Produktes wird das Diamid ohne weitergehende Reinigung zum Diamin reduziert.

$$M(\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2) = 210.27 \text{ g/mol}$$

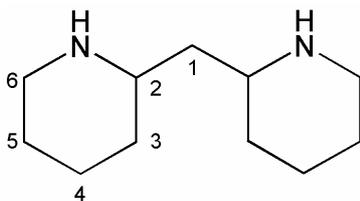
Ausbeute: ~80% (30.6 g, 0.65 mol)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.20 (m, NH , 2H), 3.23-3.57 (m, H^2 , 2H), 2.25 (m, H^6 , 4H), 1.19-2.04 (m, 10H).

IR (KBr) ν (cm^{-1}) = 3414, 3280, 3192, 3056, 2945, 1669, 1642, 1482, 1382, 844.

* In Analogie zur Vorschrift D.9.1.2.3. in *Organikum*, Vol. 21. Aufl., VCH, Weinheim, 2001.

[†] Zur Vernichtung von evtl. entstehendem HN_3 ist hier eine Gaswaschflasche mit 10%iger Natronlauge angeschlossen.

6.2.1.4 Darstellung von Bis(piperidin-2-yl)-methan **14**

In einem Zweihalskolben werden 280 mL Tetrahydrofuran vorgelegt und unter Eiskühlung mit soviel Lithiumaluminiumhydrid versetzt, bis keine Gasentwicklung mehr zu beobachten ist. Dann werden 9,5 g (300.0 mmol) Lithiumaluminiumhydrid zugegeben und die Suspension unter Rückfluss erhitzt. Dabei werden nun portionsweise 22.0 g (105.0 mmol) ungereinigtes Diamid eingetragen und noch 30 Minuten weiter erhitzt. In die siedende Suspension wird über einen Tropftrichter langsam eine Lösung aus 5.25 g (94.0 mmol) Kaliumhydroxid in 25 mL Wasser zugefügt, wobei sich ein Niederschlag bildet, der noch heiß abfiltriert wird. Der Filterkuchen wird mit 20 mL Tetrahydrofuran gewaschen und danach in 100 mL des gleichen Lösungsmittels ausgekocht. Es schließt sich noch eine dreitägige Soxleth-Extraktion an. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingengt.

Es folgt eine Reinigung durch Destillation im Hochvakuum.

Siedepunkt: 80°C (0.4 mbar)

$M(C_{11}H_{22}N_2) = 182.31 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 55% (10.6 g)

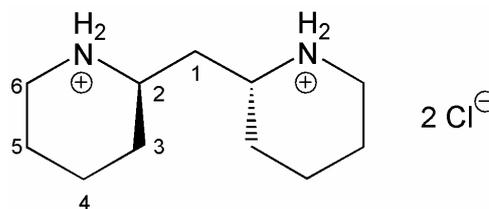
$^1\text{H NMR}_{meso}$ (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 3.00\text{-}2.90$ (m, H^6 , 1H), 2.56-2.44 (m, $H^{6,2}$, 2H), 1.92 (s, NH , 1H), 1.75-1.63 (m, H^4 , 1H), 1.58-1.42 (m, $H^{3,5}$, 2H), 1.35-1.17 (m, $H^{1,4,5}$, 3H), 1.05-0.92 (m, H^3 , 1H).

$^{13}\text{C NMR}_{meso}$ (101 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 55.2$ (C^2), 46.9 (C^6), 44.9 (C^1), 33.7 (C^3), 26.6 (C^5), 24.8 (C^4).

$^1\text{H NMR}_{Racemat}$ (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 3.04\text{-}2.93$ (m, H^6 , 1H), 2.59-2.50 (m, $H^{6,2}$, 2H), 1.98 (s, NH , 1H), 1.75-1.66 (m, H^4 , 1H), 1.56-1.48 (m, $H^{3,5}$, 2H), 1.38-1.21 (m, $H^{1,4,5}$, 3H), 1.11-0.98 (m, H^3 , 1H).

$^{13}\text{C NMR}_{Racemat}$ (101 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 53.3$ (C^2), 47.0 (C^6), 44.7 (C^1), 33.4 (C^3), 26.5 (C^5), 24.8 (C^4).

6.2.1.5 Diastereomerentrennung von 2,2'-Bispiperidylmethan über Hydrochloride **70**



In 80 mL Ethanol werden 14.7 g (80.0 mmol) Diamin gelöst und auf 0°C abgekühlt. Über einen Tropftrichter versetzt man mit 60 mL 3 N Salzsäure und lässt über Nacht rühren und auftauen. Die Lösung wird bis zur Trockne eingengt und dann aus Ethanol durch Zugabe von *tert*-Butylmethylether ausgefällt. Nach sechsmaliger Umkristallisation aus Ethanol/*tert*-Butylmethylether erhält man 29% des Hydrochlorides als diastereomerenreines Racemat in Form eines weißen Pulvers. Durch weitere Fällungsschritte kann noch mehr Racemat oder auch die *meso*-Form isoliert werden, wobei letztere in Form großer prismatischer Kristalle anfällt.

$M(C_{11}H_{24}Cl_2N_2) = 255.23 \text{ g/mol}$

Ausbeute an Racemat: 29% (5.9 g)

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, D_2O) $\delta = 3.54\text{-}3.22$ (m, 4H), $3.13\text{-}2.91$ (m, 2H), $2.23\text{-}1.31$ (m, 14H).

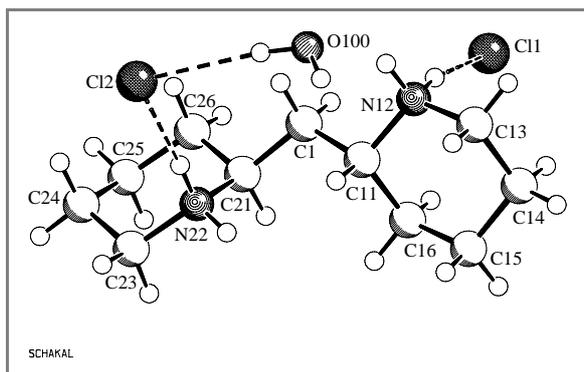
$^{13}\text{C NMR}_{\text{Racemat}}$ (50 MHz, D_2O) $\delta = 52.8$ ($\underline{C^6}$), 44.8 ($\underline{C^2}$), 36.9 ($\underline{C^1}$), 27.5 ($\underline{C^3}$), 21.7 ($\underline{C^5}$), 21.1 ($\underline{C^4}$).

$^{13}\text{C NMR}_{70a}$ (50 MHz, D_2O) $\delta = 52.8$ ($\underline{C^6}$), 45.0 ($\underline{C^2}$), 37.4 ($\underline{C^1}$), 28.5 ($\underline{C^3}$), 21.6 ($\underline{C^5}$), 21.3 ($\underline{C^4}$).

IR (KBr) ν_{Racemat} (cm^{-1}) = 2941, 2713, 2051, 1899, 1591, 1453, 1437, 989.

IR (KBr) ν_{70a} (cm^{-1}) = 2930, 2705, 1589, 1431, 1026.

Kristallstrukturanalyse: Daten s. Anhang



meso-C₁₁H₂₄N₂²⁺ 2Cl⁻ · H₂O; **70a**.

6.2.1.6 Freisetzen des diastereomerenreinen Diamins **14a bzw **14b** und **14c** aus den Hydrochloriden **70****

Die Hydrochloride werden in 2 N Natronlauge aufgenommen und mit Dichlormethan versetzt bis aller Feststoff gelöst ist. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige noch dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Man trocknet die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat und entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer.

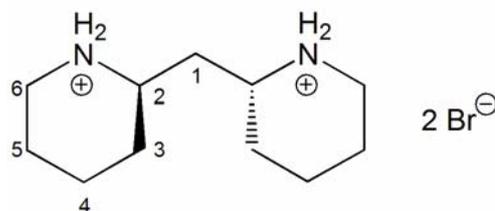
M(C₁₁H₂₂N₂) = 182.31 g/mol

Ausbeute: jeweils 97%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 3.03-2.96 (m, H⁶, 2H), 2.62-2.50 (m, H^{2,6}, 4H), 2.21 (s, NH, 2H), 1.78-1.65 (m, H⁴, 2H), 1.57-1.46 (m, H^{3,5}, 4H), 1.39-1.21 (m, H^{1,4,5}, 6H), 1.13-1.00 (m, H³, 2H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 53.5 (C²), 47.0 (C⁶), 44.4 (C¹), 33.3 (C³), 26.4 (C⁵), 24.8 (C⁴).

6.2.1.7 Diastereomerentrennung von 2,2'-Bispiperidylmethan über Hydrobromide **113**



In 2 mL Ethanol werden 365 mg (2.0 mmol) Diamin gelöst und bei 0°C mit 770 mg wässriger Hydrobromid-Lösung (48% in Wasser; 2.2 Äquivalente) versetzt. Man lässt über Nacht rühren und auftauen. Die Lösung wird bis zur Trockne eingeeengt und dann aus Ethanol mit *tert*-Butylmethylether ausgefällt. Nach zweimaliger Umkristallisation erhält man 27% des *meso*-Isomers in Form großer prismatischer Kristalle. Die racemische Form lässt sich ebenfalls durch Umkristallisation gewinnen.

$M(\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{Br}_2\text{N}_2) = 344.13 \text{ g/mol}$

Ausbeute an Racemat 30% (204 mg, 0.59 mmol)

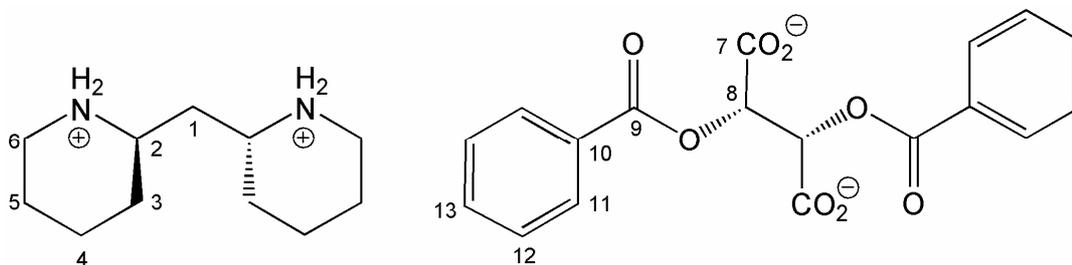
$^1\text{H NMR}_{\text{Racemat}}$ (200 MHz, D_2O) $\delta = 3.60\text{-}3.18$ (m, 4H), 3.13-2.92 (m, 2H), 2.22-1.31 (m, 14H).

$^{13}\text{C NMR}_{\text{Racemat}}$ (50 MHz, D_2O) $\delta = 52.8$ ($\underline{\text{C}}^2$), 44.9 ($\underline{\text{C}}^6$), 36.9 ($\underline{\text{C}}^1$), 27.5 ($\underline{\text{C}}^3$), 21.7 ($\underline{\text{C}}^5$), 21.1 ($\underline{\text{C}}^4$).

IR (KBr) ν_{Racemat} (cm^{-1}) = 3436, 3296, 2950, 2731, 2214, 2072, 1893, 1617, 1449, 1437, 997, 434.

IR (KBr) ν_{113a} (cm^{-1}) = 3436, 3289, 3002, 2948, 2736, 1619, 1440, 1017, 1001, 433.

6.2.1.8 Racemattrennung von 2,2'-Bispiperidylmethan mit L(-)-Dibenzoylweinsäure **71**



In 10 mL Ethanol werden 1.0 g (5.5 mmol) racemisches Diamin gelöst und auf 60°C erwärmt. An Dibenzoyl-Weinsäure werden 1.1 Äquivalente (2.25 g; 6.0 mmol) in 5 mL Ethanol im Wasserbad gelöst. Letztere gibt man tropfenweise zur Aminlösung und lässt auf Raumtemperatur abkühlen, wobei alles Salz ausfällt. Man rührt noch kräftig über Nacht und filtriert den weißen Niederschlag ab.

Das so quantitativ gefällte Salz wird in 10 mL Wasser bei ca. 55-60°C gelöst, wobei sich innerhalb von 10-20 Minuten ein kristalliner Niederschlag bildet. Man filtriert ab und wiederholt die letzten Schritte mit diesmal nur 7 mL Wasser. Die vereinigten Filtrate werden bis zur Trockne eingengt.

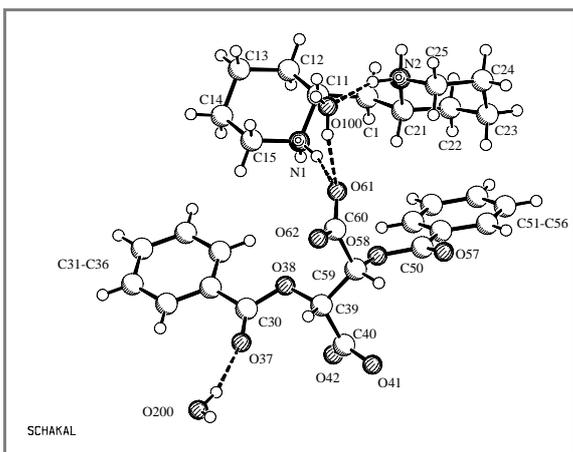
$$M(C_{29}H_{36}N_2O_8) = 540.6 \text{ g/mol}$$

Ausbeute:	kristalliner Niederschlag	(<i>R,R</i>)-Isomer	42% (2.3 mmol, 1.25 g)
	Filtrat	(<i>S,S</i>)-Isomer	47% (2.6 mmol, 1.39 g)

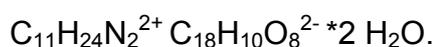
¹H NMR_(*R,R*) (400 MHz, D₂O) δ = 8.13 (d, J = 7.52 Hz, H¹¹, 4H), 7.71 (t, J = 7.43 Hz, H¹³, 2H), 7.57 (m, H¹², 4H), 5.73 (s, H⁸, 2H), 3.35 (d, J = 12.65 Hz, 2H), 3.29-3.15 (m, 2H), 2.93 (dt, J = 12.80, 2.29 Hz, 2H), 2.01-1.88 (m, 4H), 1.87-1.76 (m, 4H), 1.69-1.30 (m, 6H).

¹³C NMR_(*R,R*) (76 MHz, D₂O) δ = 172.9 (C⁷), 167.8 (C⁹), 134.1 (C¹³), 129.8 (C¹²), 128.8 (C¹⁰), 128.7 (C¹¹), 75.2 (C⁸), 52.7 (C²), 44.8 (C⁶), 36.9 (C¹), 27.5 (C³), 21.6 (C⁵), 21.1 (C⁴).

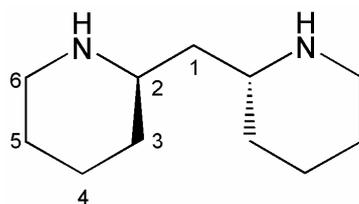
Kristallstrukturanalyse: Daten s. Anhang



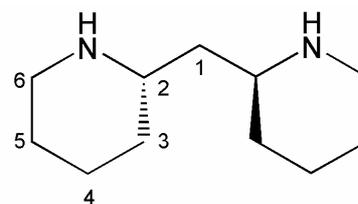
(*R,R*)-Isomer **71b**;



6.2.1.9 Freisetzen der enantiomerenreinen Diamine **14b** und **14c** aus ihren Dibenzoyltartratsalzen **71**



(*R,R*)-Enantiomer



(*S,S*)-Enantiomer

Die Tartratsalze werden in 2 N Natronlauge aufgenommen und mit Dichlormethan versetzt bis aller Feststoff gelöst ist. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige noch dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Man trocknet die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat und entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer.

$$M(\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{N}_2) = 182.31 \text{ g/mol}$$

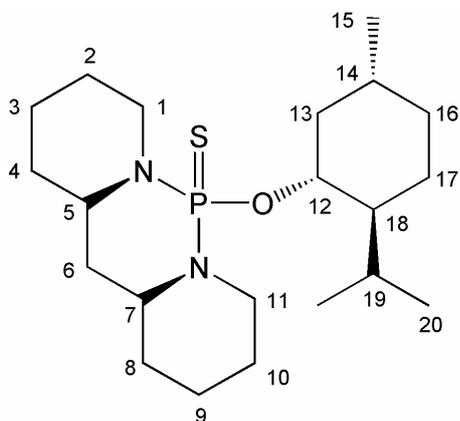
Ausbeute: (*R,R*)-Isomer 89% (424 mg, 2.3 mmol) als nadeliger, weißer Feststoff

(*S,S*)-Isomer 95% (453 mg, 2.5 mmol) als pulveriger, weißer Feststoff

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 3.03-2.96 (m, \underline{H}^6 , 2H), 2.62-2.50 (m, $\underline{H}^{2,6}$, 4H), 2.21 (s, \underline{NH} , 2H), 1.78-1.65 (m, \underline{H}^4 , 2H), 1.57-1.46 (m, $\underline{H}^{3,5}$, 4H), 1.39-1.21 (m, $\underline{H}^{1,4,5}$, 6H), 1.13-1.00 (m, \underline{H}^3 , 2H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 53.5 ($\underline{\text{C}}^2$), 47.0 ($\underline{\text{C}}^6$), 44.4 ($\underline{\text{C}}^1$), 33.3 ($\underline{\text{C}}^3$), 26.4 ($\underline{\text{C}}^5$), 24.8 ($\underline{\text{C}}^4$).

6.2.1.10 Darstellung des PS-Menthol-Derivates von meso-Diamin **72a**



Unter Schutzgas werden in 5 mL Dichlormethan 182 mg *meso*-Diamin (1.0 mmol) gelöst und mit fünf Äquivalenten Triethylamin (5.0 mmol, 505 mg) versehen. Die Mischung wird auf 0°C abgekühlt und sodann mit frisch destilliertem Phosphortrichlorid (1.0 mmol, 137 mg) umgesetzt. Unter ständigem Rühren lässt man das Reaktionsgemisch über eine Stunde auf Raumtemperatur kommen. Dann wird ein Äquivalent (-)-Menthol (1.0 mmol, 156 mg) in 2 mL Dichlormethan gelöst und die erhaltene Lösung zum Reaktionsgemisch getropft. Man lässt noch 30 Minuten rühren und versetzt dann mit 330 mg Schwefelblüte. Nach einer Stunde werden die flüchtigen Komponenten im Vakuum entfernt und der Rückstand in 8 mL 4 N Salzsäure aufgenommen. Der restliche Schwefel wird abfiltriert und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Durch Aufreinigung mittels Flashchromatographie erhält man eine farblose kristalline Substanz.

(PE/TBME = 20/1)

$R_f(20/1) = 0.46$

$M(\text{C}_{21}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{OPS}) = 398.59 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 67% (220 mg, 0.7 mmol)

$^1\text{H NMR}$ * (600 MHz, CDCl_3) δ = 4.10 (dq, J = 10.52, 4.44 Hz, $\underline{\text{H}}^{12}$, 1H), 3.63 (dt, J = 10.98, 4.39 Hz, $\underline{\text{H}}^{11}$, 1H), 3.50-3.45 (m, $\underline{\text{H}}^5$, 1H), 3.21-3.12 (m, $\underline{\text{H}}^{1,7}$, 3H), 2.64 (tdd, J = 12.74, 9.76, 3.16 Hz, $\underline{\text{H}}^{11}$, 1H), 2.25-2.20 (m, $\underline{\text{H}}^{13}$, 1H), 2.12 (dtd, J = 13.95, 6.97, 2.57 Hz, $\underline{\text{H}}^{19}$, 1H), 1.91 (dd, J = 25.44, 12.04 Hz, $\underline{\text{H}}^6$, 1H), 1.63-1.17 (m, 1H), 0.99-0.88 (m, 18H), 0.83 ($^{\text{PSt}}$, $\underline{\text{H}}^{15,20}$, 6H), 0.79-0.71 (m, $\underline{\text{H}}^{16,20}$, 4H).

$^{13}\text{C NMR}$ * (151 MHz, CDCl_3) δ = 78.0 (d, J = 9.3 Hz, $\underline{\text{C}}^{12}$), 55.5 (d, J = 5.0 Hz, $\underline{\text{C}}^7$), 52.4 (d, J = 4.3 Hz, $\underline{\text{C}}^5$), 48.8 (d, J = 7.3 Hz, $\underline{\text{C}}^{18}$), 44.4 ($\underline{\text{C}}^{11}$), 43.0 ($\underline{\text{C}}^1$), 42.4 ($\underline{\text{C}}^{13}$), 34.3 ($\underline{\text{C}}^{16}$), 33.6 (d, J = 3.4 Hz, $\underline{\text{C}}^6$), 33.0 (d, J = 8.2 Hz, $\underline{\text{C}}^8$), 31.4 ($\underline{\text{C}}^{14}$), 31.2 (d, J = 7.8 Hz, $\underline{\text{C}}^4$), 25.7 (d, J = 11.6 Hz, $\underline{\text{C}}^2$), 25.6 (d, J = 11.6 Hz, $\underline{\text{C}}^{10}$), 25.1 ($\underline{\text{C}}^{19}$), 23.2 ($\underline{\text{C}}^9$), 22.8 ($\underline{\text{C}}^{17}$), 22.2 ($\underline{\text{C}}^{15}$), 21.3 ($\underline{\text{C}}^{20}$), 21.2 ($\underline{\text{C}}^3$), 16.0 ($\underline{\text{C}}^{20}$).

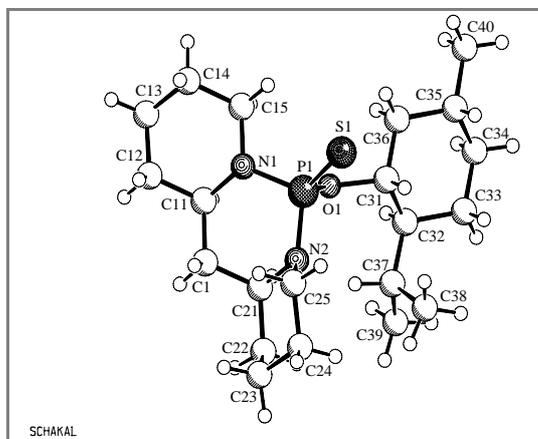
$^{31}\text{P NMR}$ (243 MHz, CDCl_3) δ = 76.14.

CHN: ber.: C, 63.28; H, 9.86; N, 7.03; gef.: C, 63.13; H, 10.01; N, 7.02.

MS (ESI): m/z = 499.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 421.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

IR (KBr) ν (cm^{-1}) = 2937, 2855, 2835, 1060, 1010, 983, 971, 928, 872, 821, 729.

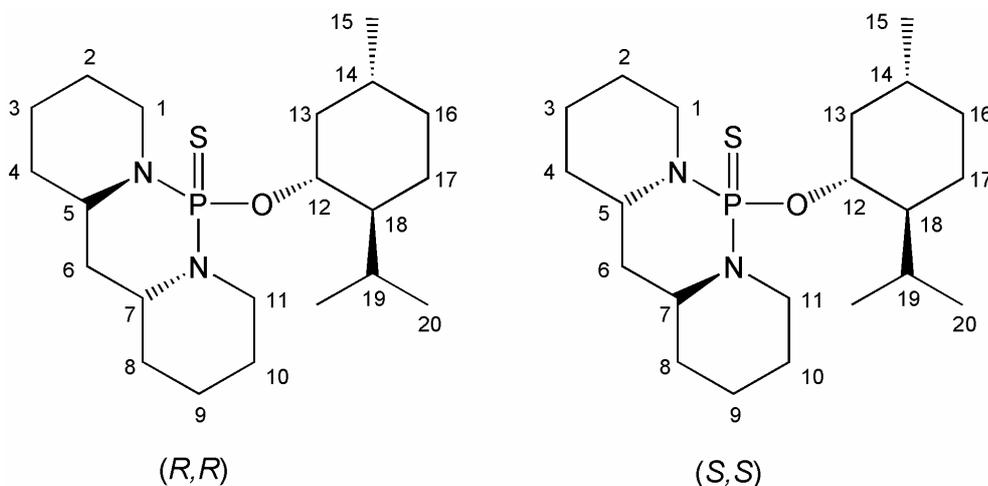
Kristallstrukturanalyse: Daten s. Anhang



72a, $\text{C}_{21}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{OPS}$.

* Die Zuordnung ist mittels C-H-Korrelation und NOESY abgesichert.

6.2.1.11 *Racemattrennung über PS-Menthol-Diamin 72*



Unter Schutzgas werden in 10 mL Dichlormethan 365 mg racemisches Diamin (2.0 mmol) gelöst und. Die Mischung wird auf 0°C abgekühlt und sodann mit frisch destilliertem Phosphortrichlorid (2.0 mmol, 274 mg) umgesetzt. Man versetzt noch mit fünf Äquivalenten Triethylamin (10.0 mmol, 1.01 g) und lässt unter ständigem Rühren über drei Stunden auf Raumtemperatur kommen. Dann wird ein Äquivalent (-)-Menthol (2.0 mmol, 312 mg) in 4 mL Dichlormethan gelöst und zum Reaktionsgemisch getropft. Man lässt noch zwei Stunden rühren und versetzt dann mit 660 mg Schwefelblüte. Nach einer Stunde werden die flüchtigen Komponenten im Vakuum entfernt und der Rückstand mit 16 mL 4 N Salzsäure aufgenommen und mit Diethylether verdünnt. Der restliche Schwefel wird abfiltriert und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Der Rückstand wird mittels Flashchromatographie aufgereinigt. (PE/TBME = 20/1)
Das (S,S)-Enantiomer kann nun durch Kristallisation aus heißem Methanol abgetrennt werden.

$$R_f(20/1) = 0.53$$

$$M(C_{21}H_{39}N_2OPS) = 398.59 \text{ g/mol}$$

Ausbeute: 72% (577 mg, 1.4 mmol)

Experimenteller Teil

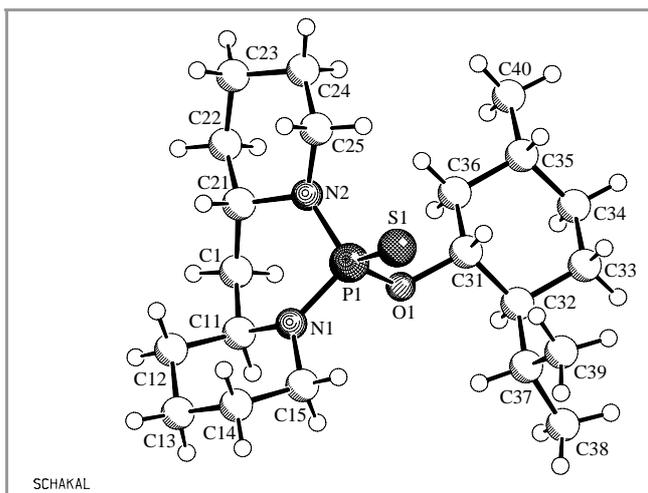
$^1\text{H NMR}_{(S,S)}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 4.16-3.87 (m, $\underline{H}^{12,11,1}$, 3H), 3.16 (ddd, J = 9.66, 6.20, 2.91 Hz, \underline{H}^7 , 1H), 3.06-2.97 (m, \underline{H}^{11} , 1H), 2.65-2.49 (m, $\underline{H}^{13,19}$, 2H), 2.31-2.22 (m, \underline{H}^6 , 1H), 2.19-2.00 (m, 2H), 1.84-1.73 (m, 2H), 1.69-1.19 (m, 15H), 1.07-0.94 (m, 12H).

$^{13}\text{C NMR}_{(S,S)}$ (101 MHz, CDCl_3) δ = 77.6 (d, J = 9.16 Hz, \underline{C}^{12}), 54.5 (d, J = 3.65 Hz, $\underline{C}^{7/5}$), 53.8 (d, J = 2.21 Hz, $\underline{C}^{7/5}$), 48.8 (d, J = 8.17 Hz, \underline{C}^{18}), 47.5 (d, J = 3.88 Hz, $\underline{C}^{1/11}$), 46.5 (d, J = 2.02 Hz, $\underline{C}^{1/11}$), 43.1 (\underline{C}^{13}), 35.9 (d, J = 6.47 Hz, $\underline{C}^{4/6/8}$), 34.3 (\underline{C}^{16}), 33.8 (d, J = 4.20 Hz, $\underline{C}^{4/6/8}$), 31.9 (d, J = 6.43 Hz, $\underline{C}^{4/6/8}$), 31.4 (\underline{C}^{14}), 25.9 (d, J = 8.09 Hz, $\underline{C}^{2/10}$), 25.6 (\underline{C}^{19}), 25.4 (d, J = 9.01 Hz, $\underline{C}^{2/10}$), 24.5 u. 24.4 ($\underline{C}^{9,3}$), 23.2 (\underline{C}^{17}), 22.3 (\underline{C}^{15}), 21.1 (\underline{C}^{20}), 16.6 (\underline{C}^{20}).

$^{31}\text{P NMR}_{(S,S)}$ (162 MHz, CDCl_3) δ = 72.76.

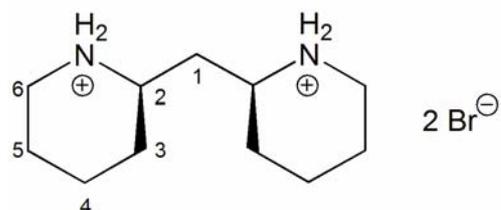
HRMS (EI): m/z = 398.52394 [$\text{M}^{+\bullet}$; ber.: 398.25207].

Kristallstrukturanalyse: Daten siehe Anhang



72c, (S,S)- $\text{C}_{21}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{OPS}$.

6.2.1.12 Freisetzung von meso-2,2'-Bispiperidylmethan aus PS-Menthol-Derivat **72a** als Hydrobromid **113**



Es werden 200 mg (0.5 mmol) PS-Mentholderivat in 2 mL konzentrierter Hydrobromidlösung (48Gew.-%) aufgenommen und für zwei Stunden bei 115°C

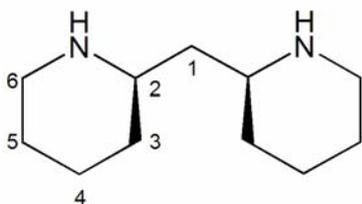
unter Rückfluss erhitzt. Man lässt das Gemisch abkühlen und extrahiert dreimal mit Dichlormethan. Nach Entfernen des Wassers im Vakuum verbleibt ein weißer Feststoff, der ohne weitere Aufreinigung direkt weiter in 6.2.1.13 umgesetzt wird.

$M(C_{11}H_{24}Br_2N_2) = 344.13 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 58 % (101 mg, 0.29 mmol)

MS (ESI): $m/z = 183.3 [M+H]^+$.

6.2.1.13 Freisetzung von meso-2,2'-Bispiperidylmethan **14a aus dem Hydrobromid **113****



Das Hydrobromid **113** wird in 2 N Natronlauge aufgenommen und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es verbleibt ein weißer Feststoff.

$M(C_{11}H_{22}N_2) = 182.31 \text{ g/mol}$

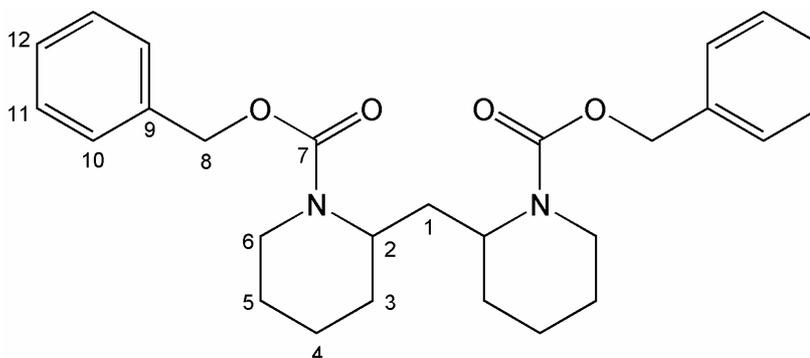
Ausbeute: 46 % (24 mg, 0.13 mmol)

1H NMR (400 MHz, D_2O) $\delta = 3.01\text{-}2.86$ (m, 1H), $2.66\text{-}2.44$ (m, 2H), $1.85\text{-}0.70$ (m, 12H), $0.40\text{-}0.09$ (m, 5H).

^{13}C NMR (101 MHz, D_2O) $\delta = 52.1$ (\underline{C}^2), 45.7 (\underline{C}^6), 43.6 (\underline{C}^1), 32.1 (\underline{C}^3), 25.0 u. 23.9 ($\underline{C}^{4,5}$).

MS (ESI): $m/z = 205.2 [M+Na]^+$.

6.2.2 Reaktion mit Benzoylchlorformiat

6.2.2.1 Darstellung von Cbz₂-Diamin **73**

Unter Schutzgas werden 2.0 mmol Diamin (365 mg) mit vier Äquivalenten Triethylamin (1.12 ml, 810 mg) versetzt. Der Mischung werden 0.4 mol Dimethylaminopyridin (98 mg) und 2 mL absolutes Dimethylsulfoxid zum Suspendieren zugegeben. Die sehr zähe Suspension wird auf 4-10°C abgekühlt und tropfenweise mit Benzylchlorformiat (8.0 mmol, 1.37 g) versetzt. Nach 30 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wird über zwei Stunden auf 50°C erhitzt, wobei das Reaktionsgemisch nochmals vorübergehend schwer rührbar wird. Anschließend wird bei Raumtemperatur mit *tert*-Butylmethylether verdünnt. Es wird sukzessive mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, 1N Salzsäure und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird alsdann mit Magnesiumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt.

Die flashchromatographische Reinigung liefert ein farbloses, zähes Öl.

(PE/TBME = 3/1 → 1/1 → 1/4)

R_f (PE/TBME = 1/1) = 0.45

$M(C_{27}H_{34}N_2O_4) = 450.57 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 42% (375 mg, 0.8 mmol)

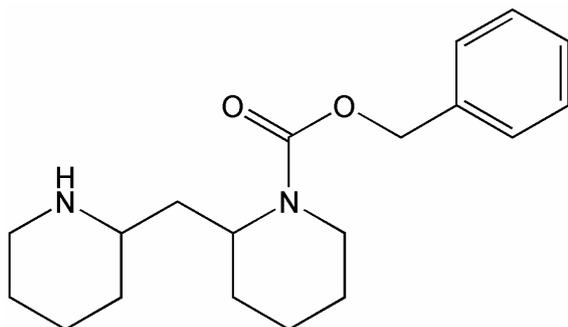
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.58-7.05 (m, $H^{10,11,12}$, 10H), 5.14 (d, J = 12.3 Hz, H^8 , 2H), 5.07 (d, J = 12.4 Hz, H^8 , 2H), 4.32-4.11 (m, 2H), 4.11-3.94 (m, 2H), 2.92-2.70 (m, 2H), 1.88-1.74 (m, 2H), 1.74-1.23 (m, 12H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 155.2 ($\underline{\text{C}}^7$), 136.9 ($\underline{\text{C}}^9$), 128.4 ($\underline{\text{C}}^{11}$), 127.8 ($\underline{\text{C}}^{10,12}$), 66.9 ($\underline{\text{C}}^8$), 48.6 ($\underline{\text{C}}^2$), 39.6 ($\underline{\text{C}}^6$), 26.8, 25.3, 18.6. Ein Benzyl-Kohlenstoff ist überlagert.

IR (nujol) ν (cm^{-1}) = 2936, 2862, 1694, 1424, 1256, 1173, 1072, 764, 698.

HRMS (EI): m/z = 450.25120 [$\text{M}^{+\bullet}$; ber.: 450.2519].

6.2.2.2 Darstellung von Cbz₁-Diamin **73a**



Es werden 2.0 mmol Diamin (365 mg) in 5 mL trockenem Chloroform gelöst und mit 223 mg Triethylamin (2.2 mmol) versetzt. Der Mischung werden 0.2 mmol Dimethylaminopyridin (25 mg) zugesetzt und die Mischung auf 0°C abgekühlt. Nun wird ein Äquivalent Benzylchlorformiat (2.0 mmol, 682 mg) zugetropft. Man lässt das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur kommen und verdünnt anschließend mit *tert*-Butylmethylether. Es wird einmal mit 2 N Natronlauge gewaschen und die wässrige Phase dreimal extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden alsdann mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

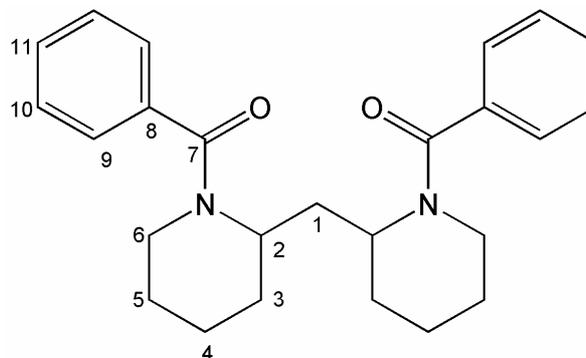
Das Produkt ist ein gelbliches, zähes Öl, das ohne Aufreinigung direkt weiter umgesetzt wird.

$M(\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2) = 316.44$ g/mol

Ausbeute: 99% (640 mg, 2 mmol)

HRMS (EI): m/z = 316.21438 [$\text{M}^{+\bullet}$; ber.: 316.2151].

6.2.3 Reaktionen mit Säurechloriden

6.2.3.1 Darstellung von Bz₂-Diamin **76**

Es werden 0.49 g Bispiperidylmethan (2.7 mmol) in 5 mL Dichlormethan gelöst und mit 5 mL Pyridin versetzt. Unter Eiskühlung wird die Lösung portionsweise mit 6 Äquivalenten (16.0 mmol, 3.04 g) Benzoylchlorid umgesetzt, wobei Gasentwicklung zu beobachten ist. Man lässt die orange Suspension aufwärmen und 12 Stunden rühren. Die Mischung wird mit ca. 20 mL Wasser versetzt und die wässrige Phase dreimal mit je 10 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Mit Hilfe von Flashchromatographie konnte das Diastereomergemisch als leicht gelblicher Feststoff erhalten werden. Das *meso*-Produkt kristallisierte weiß aus der letzten Fraktion durch langsames Verdampfen des Lösungsmittels.

(PE/TBME = 3/1 → 1/1 → TBME → TBME/DCM = 1/1)

$R_f(\text{TBME/DCM} = 1/1) = 0.45$

$M(\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2) = 390.52 \text{ g/mol}$

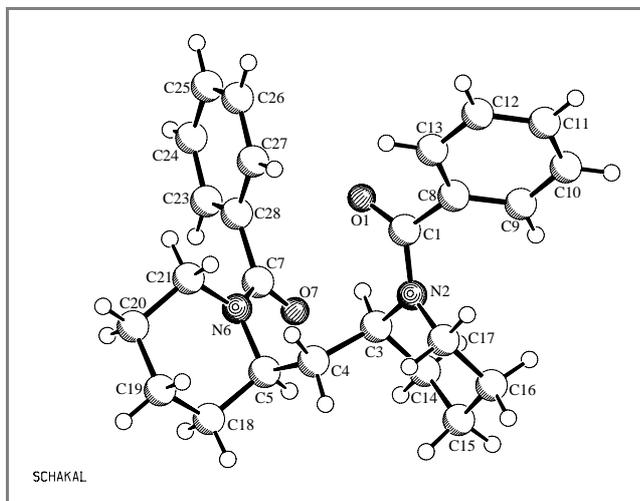
Ausbeute: 54% (210 mg, 1.5 mmol)

$^1\text{H NMR}_{\text{meso}}$ (600 MHz, 95°C, $D_3\text{CNO}_2$): $\delta = 7.29\text{-}7.42$ (m, $\underline{H}^{9,10,11}$), 4.32 (m), 3.02 (m), 2.10-2.15 (m), 1.89 (m), 1.61-1.75 (m), 1.47 (m).

$^{13}\text{C NMR}_{\text{meso}}$ (150 MHz, 95°C, $D_3\text{CNO}_2$): $\delta = 173.5$ (\underline{C}^7), 140.9 (\underline{C}^8), 132.0 (\underline{C}^9), 131.4 (\underline{C}^{10}), 129.5 (\underline{C}^{11}), 63.8 u. 64.7 ($\underline{C}^{6,2}$), 33.4 (\underline{C}^1), 31.1 (\underline{C}^3), 28.8 (\underline{C}^5), 21.9 (\underline{C}^4).

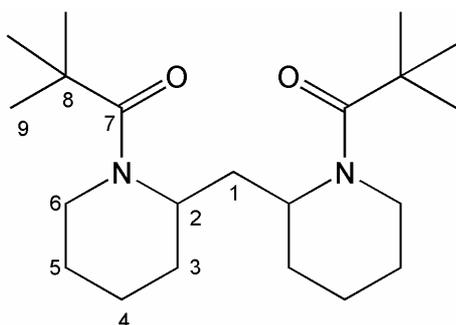
CHN: ber.: C, 76.89; H, 7.74; N, 7.17; gef.: C, 76.81; H, 7.57; N, 7.08.

Kristallstrukturanalyse: Daten siehe Anhang



meso-C₂₅H₃₀N₂O₂; **76a**.

6.2.3.2 Darstellung von Piv₂-Diamin **77**



Es werden 1 g Bispiperidylmethan (5.5 mmol) in 20 mL Dichlormethan gelöst und mit 10 mL Pyridin versetzt. Unter Eiskühlung werden fünf Äquivalente (25.0 mmol, 3 g) Pivaloylchlorid zugetropft. Man lässt noch zwei Stunden rühren und dann auf Raumtemperatur aufwärmen. Die Mischung wird mit Eiswasser hydrolysiert und die wässrige Phase dreimal mit je 10 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Mittels Flashchromatographie wird das erhaltene Gemisch aufgereinigt.

(TBME/EtOH/TEA = 2/1/1)

R_f (TBME/EtOH/TEA = 2/1/1) = 0.7

$M(C_{21}H_{38}N_2O_2) = 350.54 \text{ g/mol}$

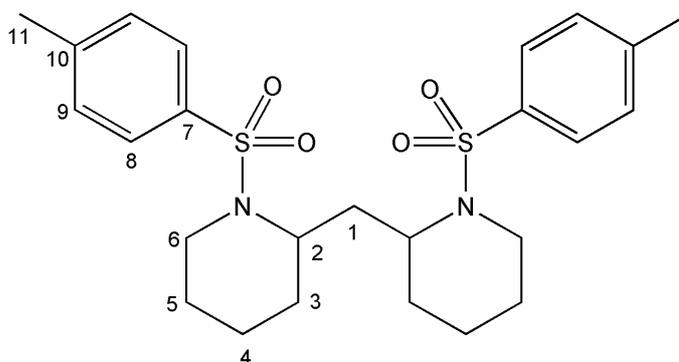
Ausbeute: 52% (1.0 g, 2.9 mmol)

$^1\text{H NMR}^*$ (600 MHz, CDCl_3) δ = 4.56 (m), 3.98 (m), 3.10 (m), 1.88-1.80 (m), 1.80-1.42 (m), 1.41-1.27 (m), 1.27-1.11 (m).

$^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) ausgewählte Signale: δ = 176.7 (C^7), 38.9, 28.6 (C^9), 27.2, 26.2, 19.1.

HRMS (EI): m/z = 350.2880 [$\text{M}^{+\bullet}$; ber.: 350.2933].

6.2.3.3 Darstellung von Tos_2 -Diamin **75**



Es werden 500 mg Bispiperidylmethan (3.0 mmol) in 10 mL Dichlormethan gelöst und mit 10 mL Pyridin versetzt. Unter Eiskühlung wird die Lösung portionsweise mit 6 Äquivalenten (16.0 mmol, 3.04 g) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid umgesetzt, wobei es zur Entwicklung von Chlorwasserstoff kommt. Man lässt aufwärmen, 12 Stunden rühren und erhält eine dunkelrote Lösung. Die Mischung wird mit ca. 30 mL Wasser versetzt und die wässrige Phase dreimal mit 10 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Mit Hilfe von Flashchromatographie kann das Stereoisomerengemisch als weißer Feststoff erhalten werden. (PE/TBME = 3/1 \rightarrow 1/1 \rightarrow TBME / CH_2Cl_2 = 1/1)

Das Enantiomerenpaar wird durch fraktionierte Kristallisation abgetrennt, indem man in eine Dichlormethan-Lösung der Isomere langsam *tert*-Butylmethylether hinein diffundieren lässt.

* Das bei Raumtemperatur gemessene Spektrum zeigt die typische Signalverbreiterung der Amide, weshalb die Signale nicht zugeordnet werden können.

Experimenteller Teil

R_f (PE/TBME = 1/1) = 0.53

$M(C_{25}H_{34}N_2O_4S_2) = 490.68$ g/mol

Ausbeute: 33 % (480 mg, 1.0 mmol)

1H NMR_{Racemat} (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 7.69$ (d, $^3J = 8.0$ Hz, H^8 , 4H); 7.27 (d, $J = 8$ Hz, H^9 , 4H); 3.93 (m, H^6 , 2H); 3.73 (dd, $J = 14.0, 3.6$ Hz, H^2 , 2H); 2.87 (dt, $J = 13.2, 2.0$ Hz, H^6 , 2H); 2.41 (s, H^{11} , 6H); 1.80 (t, $^3J = 6.8$ Hz, H^1 , 2H); 1.19-1.56 (m, 12H).

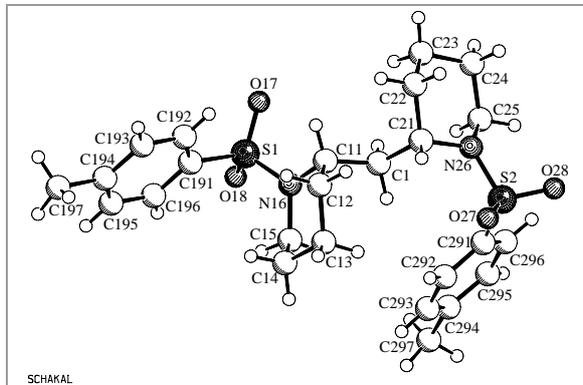
^{13}C NMR_{Racemat} (101 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 142.9$ (C^7); 138.6 (C^8); 129.6 (C^{10}); 126.9 (C^9); 50.9 (C^2); 40.9 (C^6); 29.5 (C^1); 26.5 (C^3); 24.6 (C^5); 21.4 (C^4); 18.2 (C^{11}).

1H NMR_{meso} (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 7.69$ (d, $J = 8.0$ Hz, H^8 , 4H); 7.27 (d, $^3J = 8.0$ Hz, H^9 , 4H); 3.93 (m, H^6 , 2H); 3.79 (m, H^2 , 2H); 3.08 (m, H^6 , 2H); 2.42 (s, H^{11} , 6H); 2.04-2.15 (m, H^1 , 2H); 1.19-1.56 (m, 12H).

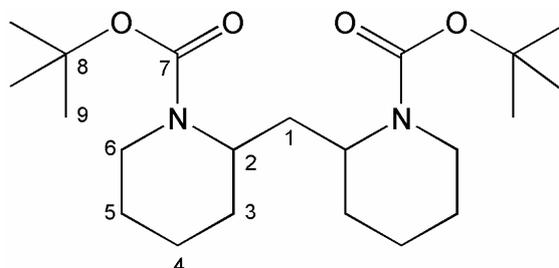
^{13}C NMR_{meso} (101 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 142.9$ (C^7); 138.6 (C^8); 129.6 (C^{10}); 126.9 (C^9); 50.9 (C^2); 40.7 (C^6); 30.3 (C^1); 26.4 (C^3); 24.1 (C^5); 21.4 (C^4); 18.3 (C^{11}).

CHN: ber.: C, 61.19; H, 6.98; N, 5.71; gef.: C, 59.92; H, 6.73; N, 5.45.

Kristallstrukturanalyse: Daten siehe Anhang



(*S,S*)- $C_{25}H_{34}N_2O_4S_2$.

6.2.4 Reaktion mit *tert*-Butyldicarbonat6.2.4.1 Darstellung von *Boc*₂-Diamin **78**

Es werden 1.4 mmol Diamin (250 mg) in 2 mL *tert*-Butanol vorgelegt und mit einer Lösung aus zwei Äquivalenten (600 mg; 2.8 mmol) *tert*-Butyldicarbonat in 1 mL *tert*-Butanol tropfenweise versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 24 Stunden wird das Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt.

Durch flashchromatographische Reinigung erhält man ein gelbliches Öl, das bald fest wird. Aus Ethanol lässt sich das Produkt als weißer Feststoff ausfällen.

(Pentan/TBME = 10/1 → 3/1)

R_f (Cyclohexan/TBME = 1/1) = 0.47

$M(C_{21}H_{38}N_2O_4) = 382.54$ g/mol

Ausbeute: 99% (535 mg, 1.4 mmol)

¹H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 4.13$ - 3.72 (m, 4H), 2.79 - 2.39 (m, 2H), 1.85 - 1.08 (m, 30H), 1.05 (s, 2H).

¹³C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 154.4$ ($\underline{C^7}$), 78.9 u. 78.8 ($\underline{C^8}$), 48.4 u. 47.2 ($\underline{C^2}$), 39.1 u. 38.7 ($\underline{C^6}$), 28.2 u. 28.2 ($\underline{C^9}$), 26.7 , 26.4 , 25.3 , 25.1 , 18.8 , 18.6 .

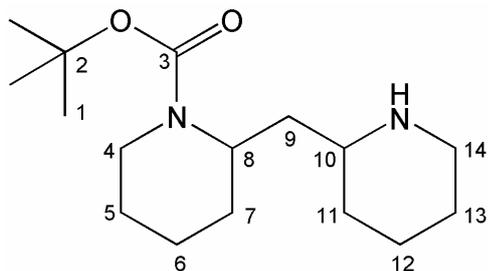
MS (EI): $m/z = 382$ (M^+), 281 ($M^+ - Boc$), 181 ($M^+ - 2Boc$), 84 (Piperidylimin⁺), 57 (^tBu⁺).

MS (ESI): $m/z = 787.6$ ($2M+Na]^+$), 405.3 ($M+Na]^+$).

HRMS (EI): $m/z = 382.28469$ [$M^{+\bullet}$; ber.: 382.3832].

IR (KBr) ν (cm^{-1}) = 2983 , 2934 , 2852 , 1681 , 1447 , 1413 , 1380 , 1366 , 1269 , 1244 , 1163 , 1142 , 1037 , 870 , 773 .

6.2.4.2 Darstellung von Boc₁-Diamin **78a**



Es werden 1.0 g Diamin (5.5 mmol) in 3 mL trockenem Chloroform vorgelegt und mit einer Lösung aus einem Äquivalent (1.24 g; 5.6 mmol) *tert*-Butyldicarbonat in 3 mL Chloroform tropfenweise versetzt. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur zwei Tage gerührt, bevor man das Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt.

Das Gemisch, das auch Edukt und Dicarbat enthält, wird ohne weitere Aufreinigung direkt umgesetzt.

$$M(\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2) = 282.2 \text{ g/mol}$$

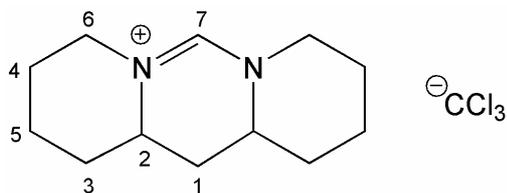
HRMS (EI): $m/z = 282.22949$ [$\text{M}^{+\bullet}$; ber.: 282.2307].

6.2.5 Reaktionen mit Aldehyden

6.2.5.1 Darstellung von C-verbrücktem Diamin

Herstellen von Chloral:

Es werden 50 g Chloralhydrat mit 75 mL konzentrierter Schwefelsäure versetzt und über Nacht stehen gelassen. Die wässrige Phase wird im Scheidetrichter abgetrennt und die organische über Magnesiumsulfat getrocknet. Das benötigte Chloral wird abgenommen.



Unter Schutzgas werden in 10 mL Tetrahydrofuran 500 mg Diamin (2.7 mmol) gelöst. Die Lösung wird auf 0°C gekühlt und mit einem Äquivalent Chloral (2.7 mmol, 398 mg; 260 µL), sowie circa einem Äquivalent Eisessig (120 µL) versetzt. Das Eisbad wird entfernt und nach einer Stunde Rühren wird das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen.

Es bleibt ein gelbes Öl zurück, welches rasch dunkler wird. Eine weitere Aufreinigung war mit Zersetzung verbunden.

$$M(\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_2^+) = 193.3 \text{ g/mol}$$

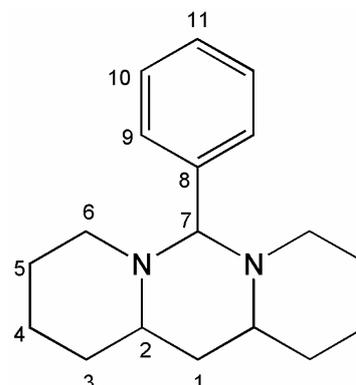
Aufgrund der geringen Stabilität sind in der spektroskopischen Untersuchung mehrere Störsignale enthalten und durch Einsatz des Stereoisomerengemisches ist außerdem ein doppelter Signalsatz zu sehen. Daher werden im folgenden nur ausgewählte Signale angegeben:

¹H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ = 8.89 u. 8.63 (s, $\underline{H^7}$), 4.09-3.81 (m), 3.61-2.95 (m), 2.42-1.05 (m).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ = 154.6 u. 152.9 ($\underline{C^7}$), 52.4 u. 51.3 ($\underline{C^6}$), 50.9 u. 50.1 ($\underline{C^2}$), 36.0 ($\underline{C^1}$), 32.0 u. 31.4 ($\underline{C^5}$), 25.4 u. 24.3 u. 23.1 u. 22.1 ($\underline{C^{4,5}}$).

MS (ESI): m/z = 193.2 [M]⁺.

6.2.5.2 Darstellung von Benzyl-verbrücktem Diamin **82**



In 20 mL Dichlormethan werden 500 mg Diamin (2.7 mmol) gelöst. Die Lösung wird weiterhin mit einem Äquivalent Benzaldehyd (2.7 mmol, 286 mg), sowie aktiviertem Molsieb (3Å) und einer kleinen Spatelspitze *p*-Toluolsulfonsäure versehen. Das

Gemisch wird bei Raumtemperatur über 14 Tage leicht gerührt. Danach wird das Molsieb abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt.

(Dichlormethan → DCM/EtOH = 1/1 → EtOH/TEA = 3/1)

$M(C_{18}H_{26}N_2) = 270.4 \text{ g/mol}$

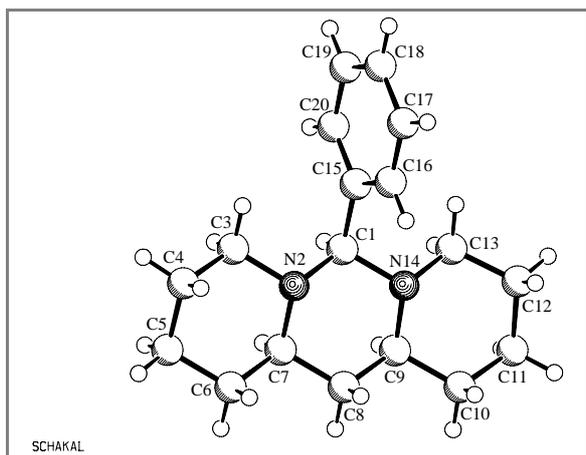
Ausbeute: 48% (350 mg; 1.29 mmol)

$^1\text{H NMR}_{\text{meso}}$ (200 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 7.98\text{-}6.94$ (m, $H^{9,10,11}$, 5H), 4.69 (s, 1H), 3.91 (d, $J = 13.58 \text{ Hz}$, 1H), 3.35 (d, $J = 13.57 \text{ Hz}$, 1H), 3.28-1.78 (m, 1H), 3.29-0.85 (m, 1H) 7.43-6.94 (m, 10H), 3.48-3.23 (m, H^6 , 2H), 3.07-2.93 (m, H^2 , 2H), 2.76 (dt, $J = 13.01, 2.74 \text{ Hz}$, H^6 , 2H), 2.49-2.40 (m, H^1 , 2H), 2.35-0.99 (m, 8H).

$^{13}\text{C NMR}_{\text{meso}}$ (51 MHz, $CDCl_3$) ausgewählte Signale: $\delta = 139.6$ (C^8), 128.9 (C^{10}), 128.1 (C^9), 126.9 (C^{11}), 91.5 (C^7), 65.2 (C^6), 61.9 (C^2), 51.8, 33.0, 29.6, 25.7, 24.8, 24.3, 22.5.

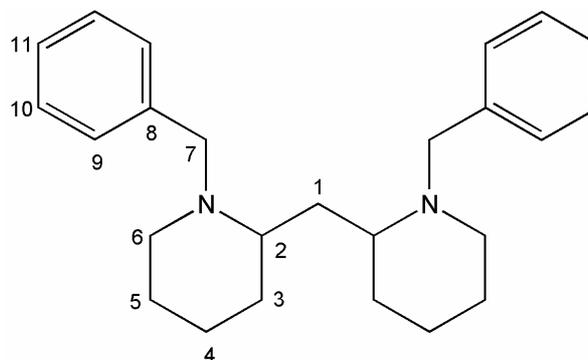
Aus Dichlormethan kann durch Zugabe von *tert*-Butylmethylether das achirale *meso*-Isomer auskristallisiert werden.

Kristallstrukturanalyse: Daten siehe Anhang



82a, *meso*- $C_{18}H_{26}N_2$.

6.2.6 Reaktionen mit Alkylhalogeniden

6.2.6.1 Darstellung von *Bn*₂-Diamin **83**

Es werden 500 mg Bis(piperidyl)methan (2.7 mmol) in 50 mL Toluol vorgelegt und mit Kaliumcarbonat (1.7 mmol, 235 mg) versetzt. Nun werden langsam 1.2 Äquivalente Benzylbromid (3.5 mmol, 600 mg) zugetropft und die Suspension über 48 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt.

Der Rückstand wird mittels Flashchromatographie gereinigt.

(TBME/EtOH/TEA = 4/1/1 → 1/1/1)

R_f (TBME/EtOH/TEA = 1/1/1) = 0.85

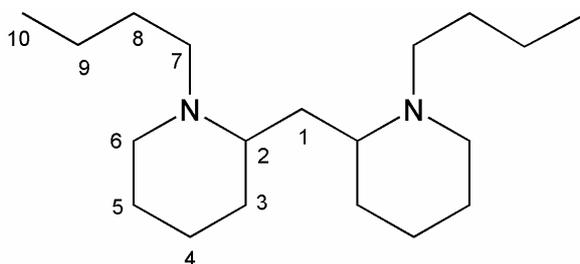
$M(C_{25}H_{34}N_2) = 362.55 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 92% (590 mg, 1.63 mmol)

¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 7.36\text{-}6.99$ (m, $H^{9,10,11}$, 10H), 3.83 (d, $J = 13.51 \text{ Hz}$, H^7 , 1H), 3.25 (dd, $J = 13.43, 10.17 \text{ Hz}$, H^7 , 2H), 2.68-2.61 (m, H^6 , 1H), 2.47-2.31 (m, H^2 , 2H), 2.17-2.07 (m, H^6 , 2H), 1.79-1.22 (m, $H^{3,4,5}$, 14H)

¹³C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 139.9$ (C^8), 128.8 (C^{10}), 128.0 (C^9), 126.6 (C^{11}), 58.0 (C^7), 58.0 (C^2), 50.6 (C^6), 29.8 (C^3), 25.0 (C^5), 22.6 (C^4).

MS (ESI): $m/z = 273.2$ [Bn_1N_2+H]⁺; 363.3 [Bn_2N_2+H]⁺; 385.3 [Bn_1N_2+Na]⁺.

6.2.6.2 Darstellung von (n-Bu)₂-Diamin **84**

Es werden 500 mg Bispiperidylmethan (2.7 mmol) in 30 mL Toluol vorgelegt und mit einem Äquivalent Kaliumcarbonat (2.7 mmol, 375 mg) versetzt. Nun werden langsam 2.2 Äquivalente Butyliodid (6 mmol, 1.1 g) zugegeben und die Suspension über 56 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

(TBME/EtOH/TEA = 2/1/1)

$R_f(\text{TBME}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1/1) = 0.45$

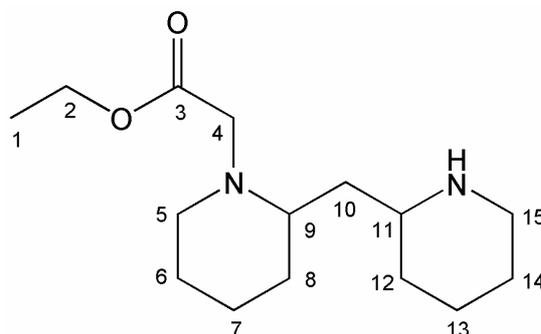
$M(\text{C}_{19}\text{H}_{38}\text{N}_2) = 294.52 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 26% (210 mg, 0.7 mmol)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 2.81\text{-}2.71$ (m), $2.43\text{-}2.09$ (m), $1.77\text{-}1.02$ (m), $0.87\text{-}0.81$ (m).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 58.7$ u. 56.9 ($\underline{\text{C}}^2$), 53.7 u. 53.3 ($\underline{\text{C}}^7$), 51.9 u. 51.2 ($\underline{\text{C}}^8$), 31.3 u. 30.3 ($\underline{\text{C}}^3$), 28.9 ($\underline{\text{C}}^8$), 27.6 ($\underline{\text{C}}^1$), 25.7 u. 24.8 ($\underline{\text{C}}^5$), 23.2 u. 23.1 ($\underline{\text{C}}^4$), 20.9 ($\underline{\text{C}}^9$), 14.2 ($\underline{\text{C}}^{10}$).

HRMS (EI): $m/z = 294.30171$ [$\text{M}^{+\bullet}$; ber.: 294.3035].

6.2.6.3 Darstellung von $(EtO_2CCH_2)_1$ -Diamin **86**

Es werden 365 mg Bispiperidylmethan (2.0 mmol) mit einem Äquivalent Triethylamin (2.0 mmol, 202 mg) versetzt und in 10 mL trockenem Diethylether gelöst. Sobald die Mischung auf 0°C abgekühlt ist, wird eine Lösung aus einem Äquivalent 2-Bromessigsäureethylester (2.0 mmol, 334 mg) in 3 mL Diethylether zugetropft. Man rührt noch vier Stunden bei dieser Temperatur und lässt dann über Nacht auf Raumtemperatur kommen. Die entstandene Suspension wird mit 2 N Natronlauge gequench und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt.

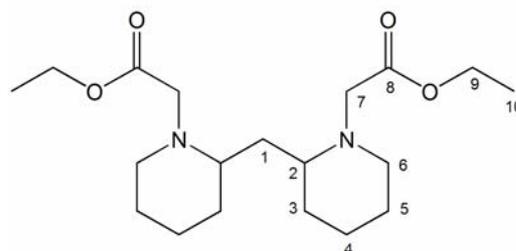
Das Produkt, das auch Spuren von zweifach substituiertem Diamin enthält, wird ohne weitere Aufreinigung umgesetzt.

$$M(C_{15}H_{28}N_2O_2) = 268.4 \text{ g/mol}$$

MS (ESI): $m/z = 269.2 [EtO_2CCH_2N_2+H]^+$.

Spektroskopische Daten des zweifach substituierten Produktes, isoliert aus 6.2.6.4:

1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 4.12$ (q^* , $J = 7.13$ Hz, H^9 , 2H), 3.39-3.31 (m, H^7 , 2H), 2.87-

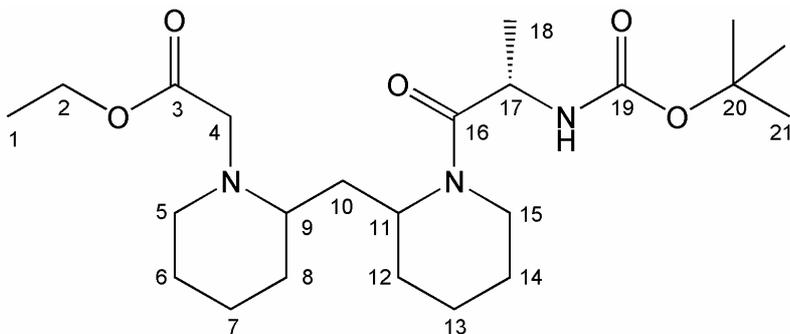


* Mit Feinaufspaltung, da es sich hier um Rotamere handelt.

2.72 (m, 1H) u. 2.70-2.40 (m, $H^{2,6}$, 2H), 1.83-1.02 (m, 10H).

$^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ = 171.1 (C^8), 60.3 u. 60.2 (C^9), 57.8 u. 56.5 (C^2), 55.1 u. 54.9 u. 53.0 u. 52.6 ($C^{6,7}$), 33.2, 31.5, 30.3, 25.6 24.8, 23.4, 23.2, 14.2 (C^{10}).

6.2.6.4 Darstellung von $(\text{EtO}_2\text{CCH}_2)\text{BocAla-Diamin } 102$



Unter Schutzgas werden 353 mg $(\text{BocAla})_1\text{-Diamin } 99\text{a}$ (1.0 mmol) mit 1.1 Äquivalent Triethylamin (1.1 mmol, 111 mg) in 5 mL trockenem Diethylether gelöst und auf 0°C abgekühlt. Eine Lösung aus einem Äquivalent 2-Bromessigsäureethylester (1.0 mmol, 170 mg) in 1 mL Diethylether wird zugetropft und man lässt noch zwei Stunden bei dieser Temperatur rühren und danach über Nacht auf Raumtemperatur kommen. Die entstandene Suspension wird mit 2 N Natronlauge gequench und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt.

Das Produktgemisch, das auch Spuren von zweifach mit Ester verknüpftem Diamin enthält, wird durch Säulenchromatographie über Flashgel gereinigt. Man erhält ein leicht gelbes Öl der Diastereomeregemische.

(TBME \rightarrow TBME/TEA = 50/1 \rightarrow TBME/TEA = 20/1)

$R_f(\text{TBME/TEA} = 20/1) = 0.49$

$M(\text{C}_{23}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_5) = 439.59 \text{ g/mol}$

Ausbeute: $\sim 20\%$ (80 mg, 0.2 mmol, eingesetzt wurde ungereinigtes $\text{BocAla}_1\text{N}_2$)

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ = 5.76-5.50 (m), 4.98-4.35 (m), 4.25-4.08 (m), 3.80-2.73 (m), 2.73-0.78 (m).

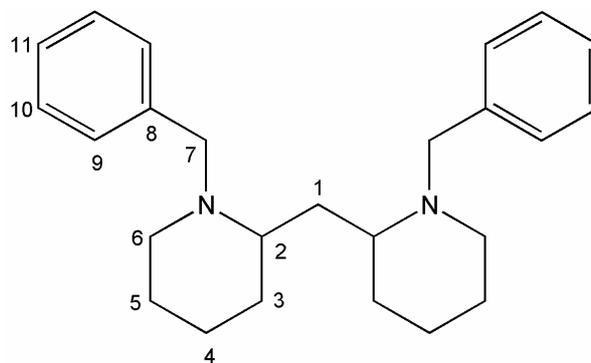
^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) ausgewählte Signale: $\delta = 171.4$ u. 171.3 u. 171.2 ($\underline{\text{C}}^{3,16}$), 155.1 ($\underline{\text{C}}^{19}$), 79.3 ($\underline{\text{C}}^{20}$), 60.4 u. 60.4 ($\underline{\text{C}}^2$), 57.8 u. 56.9 u. 56.6 ($\underline{\text{C}}^{11,9}$), 55.1 u. 54.9 ($\underline{\text{C}}^4$), 53.2 u. 52.7 u. 52.6 ($\underline{\text{C}}^{15,5}$), 46.5 u. 46.0 u. 45.3 ($\underline{\text{C}}^{17}$), 19.5 ($\underline{\text{C}}^{18}$), 14.3 ($\underline{\text{C}}^1$).

IR (KBr) ν (cm^{-1}) = 3421, 2977, 2933, 1714, 1636, 1446, 1366, 1246, 1177.

HRMS (EI): $m/z = 439.30307$ [$\text{M}^{+\bullet}$; ber.: 439.3046].

6.2.7 Reduktive Aminierungen

6.2.7.1 Darstellung von Bn_2 -Diamin **83**



Unter Argon werden in 3 mL Tetrahydrofuran 500 mg Diamin (2.7 mmol) gelöst. Die Lösung wird weiterhin mit 2 Äquivalenten Benzaldehyd (5.5 mmol, 584 mg) versehen, wonach man das Natriumtriacetoxyborhydrid (7.0 mmol, 1.40 g) langsam einträgt, was zu einer leichten Erwärmung führt. Man versetzt noch mit 300 mg Eisessig und rührt zunächst für eine Stunde bei Raumtemperatur sowie im Anschluss drei Stunden unter Rückfluss. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur mit Natriumhydrogencarbonatlösung hydrolysiert und mit Dichlormethan dreimal extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt. Als Nebenprodukt konnte benzylverbrücktes Diamin nachgewiesen werden.

(PE/TBME = 10/1 \rightarrow 5/1 \rightarrow 3/1 \rightarrow TBME)

$M(\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_2) = 362.55$ g/mol

Ausbeute: 44% (431 mg; 1.2 mmol)

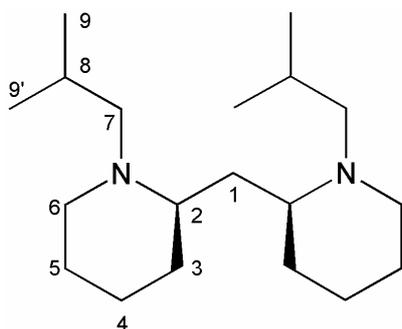
Experimenteller Teil

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.43-7.12 (m, $\underline{H}^{9,10,11}$, 10H), 3.89 (d, J = 13.59 Hz, \underline{H}^7 , 2H), 3.33 (d, J = 13.58 Hz, \underline{H}^7 , 2H), 2.75-2.66 (m, \underline{H}^6 , 2H), 2.45-2.37 (m, \underline{H}^2 , 2H), 2.21-2.12 (m, \underline{H}^6 , 1H), 1.90-1.26 (m, $\underline{H}^{3,4,5}$, 14H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ = 139.9 (\underline{C}^8), 128.8 (\underline{C}^9), 128.1 (\underline{C}^{10}), 126.6 (\underline{C}^{11}), 58.0 (\underline{C}^7), 58.0 (\underline{C}^2), 50.6 (\underline{C}^6), 29.8, 25.0, 22.6. Ein Kohlenstoff-Signal ist überlagert.

HRMS (EI): m/z = 362.27172 [$\text{M}^{+\bullet}$; ber.: 362.2722].

6.2.7.2 Darstellung von (*i*-Bu) $_2$ -Diamin **116**



In einem trockenen Kolben werden 300 mg *meso*-Diamin **14a** (1.6 mmol) in 3 mL Tetrahydrofuran gelöst. Es werden erst 10 Äquivalente (16.0 mmol, 1.22 g) Isobutyraldehyd und dann 5.0 mmol (1.06 g) Natriumtriacetoxyborhydrid zugegeben. Man versetzt mit 0.2 mL Eisessig und erhitzt drei Stunden unter Rückfluss.

Zur Hydrolyse wird das Gemisch mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt. Es wird mit Dichlormethan verdünnt und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit 2 N Hydrochloridlösung gewaschen. Die wässrige Phase wird mit 2 N Natronlauge auf pH >11 gebracht und nun wiederum dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Es verbleibt ein gelbliches Öl.

$M(\text{C}_{19}\text{H}_{38}\text{N}_2) = 294.52 \text{ g/mol}$

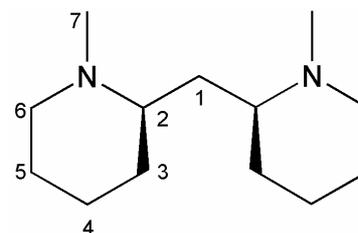
Ausbeute: 43% (200 mg, 0.70 mmol)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 2.77-2.63 (m, \underline{H}^6 , 2H), 2.35-2.25 (m, \underline{H}^7 , 2H), 2.25-2.08 (m, $\underline{H}^{2,6}$, 4H), 1.95-1.85 (m, \underline{H}^7 , 2H), 1.71-1.34 (m, 12H), 1.34-1.17 (m, $\underline{H}^{3,4}$, 4H), 0.86-0.75 (m, \underline{H}^9 , 12H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ = 62.2 (\underline{C}^7), 58.3 (\underline{C}^2), 51.5 (\underline{C}^6), 29.5 ($\underline{C}^{1,3}$), 26.8 (\underline{C}^8), 25.0 (\underline{C}^5), 22.4 (\underline{C}^4), 21.2 u. 21.0 ($\underline{C}^{9,9'}$).

HRMS (EI): m/z = 294.30272 [$\text{M}^{+\bullet}$; ber.: 294.3035].

6.2.7.3 Darstellung von Me_2 -Diamin **87**



Es werden 184 mg *meso*-Diamin **14a** (1.0 mmol) in 3 mL Tetrahydrofuran unter Argon vorgelegt und mit Paraformaldehyd (10.0 mmol, 400 mg) versetzt. Nun werden langsam 5 Äquivalente Natriumtriacetoxyborhydrid (5 mmol, 1.0 g) zugegeben und die Suspension mit 200 μL Eisessig versetzt. Es wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und dann noch drei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Mischung wird mit 2 N Natronlauge hydrolysiert und die wässrige Phase noch dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Es entsteht ein Gemisch des dimethylierten Produktes mit einfach methylenverbrücktem Diamin (Nebenprodukt) im Verhältnis 5:4 (ermittelbar aus Integration des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums). Eine flashchromatographische Auftrennung blieb erfolglos.

$\text{M}(\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{N}_2) = 210.36 \text{ g/mol}$

Ausbeute: ~ 40-45% (210 mg)

Me_2 -Diamin: (ausgewählte Signale)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 2.71-2.62 (m, \underline{H}^6 , 2H), 2.23 (s, \underline{H}^7 , 6H), 1.93-1.81 (m, 4H), 1.77-1.32 (m), 1.30-0.96 (m).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 61.3 ($\underline{\text{C}^2}$), 52.2 ($\underline{\text{C}^6}$), 42.5 ($\underline{\text{C}^7}$), 39.7 ($\underline{\text{C}^1}$), 32.2 ($\underline{\text{C}^3}$), 25.3 u. 24.3 ($\underline{\text{C}^{4,5}}$).

HRMS (EI): m/z = 210.20857 [$\text{M}^{+\bullet}$; ber.: 210.2096].

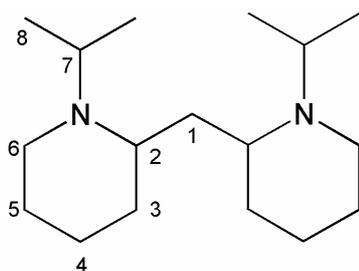
Nebenprodukt: (ausgewählte Signale)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 3.37 (d, J = 8.58 Hz, $\underline{\text{H}^7}$, 1H), 2.80-2.72 (m, $\underline{\text{H}^6}$, 2H), 2.38 (d, J = 8.58 Hz, $\underline{\text{H}^7}$, 1H), 2.11-1.99 (m, $\underline{\text{H}^{6,2}}$, 3H), 1.77-1.32 (m, 1H), 1.30-0.96 (m, 1H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 79.2 ($\underline{\text{C}^7}$), 61.8 ($\underline{\text{C}^2}$), 56.5 ($\underline{\text{C}^6}$), 37.0 ($\underline{\text{C}^1}$), 32.2 ($\underline{\text{C}^3}$), 25.2 u. 24.0 ($\underline{\text{C}^{4,5}}$).

MS (EI): m/z = 195.3 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

6.2.7.4 Darstellung von (i-Pr) $_2$ -Diamin **91**



In 10 mL Aceton werden 500 mg Diamin **14** (2.7 mmol) gelöst. Die Lösung wird weiterhin mit Natriumtriacetoxyborhydrid (5.0 mmol, 1.0 g) und 300 mg Eisessig versehen. Man rührt zunächst für eine Stunde bei Raumtemperatur sowie im Anschluss über Nacht unter Rückfluss. Die dunkelbraune Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur mit Natriumhydrogencarbonatlösung hydrolysiert und mit 2 N Natronlauge auf einen pH>10 gebracht. Die wässrige Phase wird mit tert-Butylmethylether dreimal ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Der Rückstand wird flashchromatographisch gereinigt. (TBME/TEA = 20/1)

$R_f(20/1)$ = 0.46

$M(\text{C}_{17}\text{H}_{34}\text{N}_2)$ = 266.47 g/mol

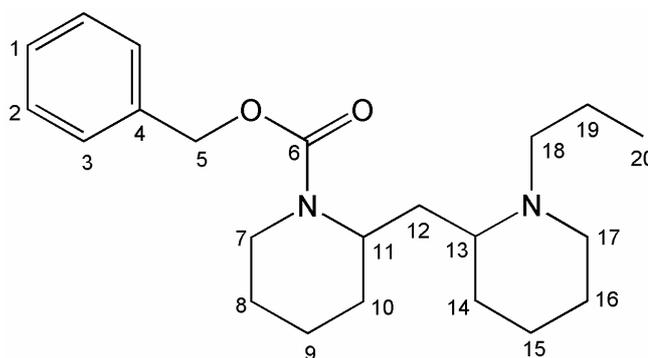
Ausbeute: 24% (130 mg; 0.5 mmol)

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ = 3.39-3.13 (m, \underline{H}^7 , 2H), 2.88-2.64 (m, \underline{H}^6 , 2H), 2.52-2.31 (m, \underline{H}^2 , 2H), 2.23-2.02 (m, \underline{H}^6 , 2H), 1.88-0.62 (m, 26H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ = 55.1 (\underline{C}^7), 46.9 (\underline{C}^2), 43.8 (\underline{C}^6), 31.7 (\underline{C}^1), 30.5 (\underline{C}^3), 26.3 u. 23.9 ($\underline{C}^{4,5}$), 21.8 u. 13.6 (\underline{C}^8).

HRMS (EI): m/z = 266.27117 [$\text{M}^{+\bullet}$; ber.: 266.2722].

6.2.7.5 Darstellung von Cbz₁Pr₁-Diamin **73c**



Es werden 316 mg Cbz-geschütztes Diamin **73b** (1.0 mmol) in 2 mL Tetrahydrofuran vorgelegt und mit drei Äquivalenten Propanal (3.0 mmol, 175 mg) versetzt. Nun werden langsam 2.5 Äquivalente Natriumtriacetoxyborhydrid (2.5 mmol, 530 mg) zugegeben und die Suspension mit 100 μL Eisessig versetzt. Es wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und dann noch eine Stunde unter Rückfluss erhitzt. Die Mischung wird mit Natriumhydrogencarbonatlösung gequench und mit 2 N Natronlauge auf einen $\text{pH} > 10$ eingestellt. Man extrahiert die wässrige Phase noch dreimal mit Dichlormethan und trocknet die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt.

Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie gereinigt und ergibt ein Gemisch aus den diastereomeren Produkten sowie zweifach Propyl-substituiertes als auch Propyl-verbrücktes Diamin als leicht gelben, zähen Rückstand.

(TBME/TEA = 20/1)

$R_f(20/1) = 0.51$

$M(\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2) = 358.52 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 42% (210 mg, 0.40 mmol)

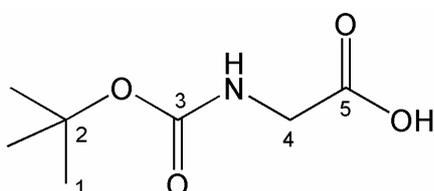
¹H NMR (200 MHz, *CDCl*₃) ausgewählte Signale: δ = 7.41-7.21 (m, H^{1,2,3}, 5H), 5.12 (psd, H⁵, 2H), 4.49-4.19 (m, H⁷, 1H), 4.18-3.96 (m, H¹¹, 1H).

¹³C NMR (50 MHz, *CDCl*₃) ausgewählte Signale: δ = 155.4 u. 155.2 (C⁶), 136.9 (C⁴), 128.3 (C²), 127.8 (C^{1,3}), 66.9 (C⁵), 55.6, 49.3, 39.4, 19.9, 12.0 (C¹).

HRMS (EI): m/z = 358.26031 [M⁺ ; ber.: 358.26203].

6.2.8 Anknüpfen *N*-geschützter Aminosäuren

6.2.8.1 Darstellung von *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-glycin **117**



In 55 mL Wasser und 40 mL *tert*-Butanol werden 3.75 g (50.0 mmol) Glycin mit 2.2 g Natriumhydroxid aufgelöst. Anschließend wird ein Äquivalent (50.0 mmol, 10.91 g) Di-*tert*-butyldicarbonat eingetragen. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend zweimal mit 20 mL Pentan gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung dreimal gewaschen. Die wässrigen Extrakte bringt man mit einer Kaliumhydrogensulfat-Lösung (11.2 g auf 75 mL Wasser) sehr vorsichtig auf pH 1-1.5 und extrahiert diese dann viermal mit Ether. Man vereinigt die organischen Phasen wieder und wäscht noch einmal mit Wasser, trocknet über Magnesiumsulfat und entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer.

Das erhaltene Produkt wird durch Umkristallisation aus Pentan/Essigsäureethylester als weißer kristalliner Feststoff erhalten.

M(C₇H₁₃NO₄) = 175.18 g/mol

Ausbeute: 75% (6.56 g, 38.0 mmol)

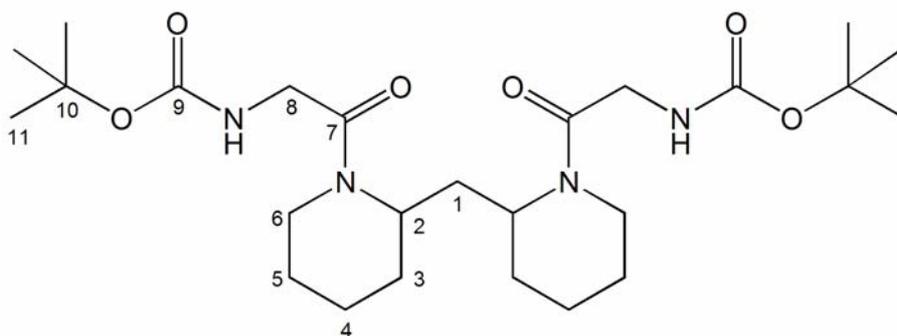
¹H NMR (200 MHz, *CDCl*₃) δ = 11.33 (s, H⁶, 1H), 6.76 (s, NH, 0.38H) u. 5.19 (s, NH, 0.62H), 4.00-3.83 (m, H⁴, 2H), 1.44 (s, H¹, 9H).

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ = 174.5 u. 173.8 ($\underline{\text{C}}^5$), 157.1 u. 155.8 ($\underline{\text{C}}^3$), 81.6 u. 80.2 ($\underline{\text{C}}^2$), 43.1 u. 42.0 ($\underline{\text{C}}^4$), 28.0 ($\underline{\text{C}}^1$).

IR (KBr) ν (cm^{-1}) = 3407 u. 3342, 3125, 2978, 1750, 1669, 1539, 1410, 1368, 1215, 1198, 1166.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten^[99] überein.

6.2.8.2 Darstellung von (BocGly)₂-Diamin **94**



In 15 mL Dichlormethan werden 500 mg Diamin (2.7 mmol) und zwei Äquivalente Boc-geschütztes Glycin (5.4 mmol, 966 mg) gelöst und auf 0°C gekühlt. Dann werden langsam 2.2 Äquivalente Dicyclohexylcarbodiimid (6.0 mmol, 1.23 g) eingetragen. Die Kühlung wird entfernt und das Gemisch 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das ausgefallene Harnstoffderivat wird abfiltriert und die flüchtigen Bestandteile am Rotationsverdampfer entfernt. Der verbleibende Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen, bis zum Rückfluss erhitzt und kräftig dabei gerührt. Der unlösliche Rückstand wird wiederum abfiltriert. Der Vorgang wird mit Dichlormethan als Lösungsmittel wiederholt.

Es verbleibt ein zäher, farbloser Rückstand, der noch mit dem Harnstoffderivat des Kupplungsreagenzes verunreinigt ist.

$M(\text{C}_{25}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_6) = 496.64$ g/mol

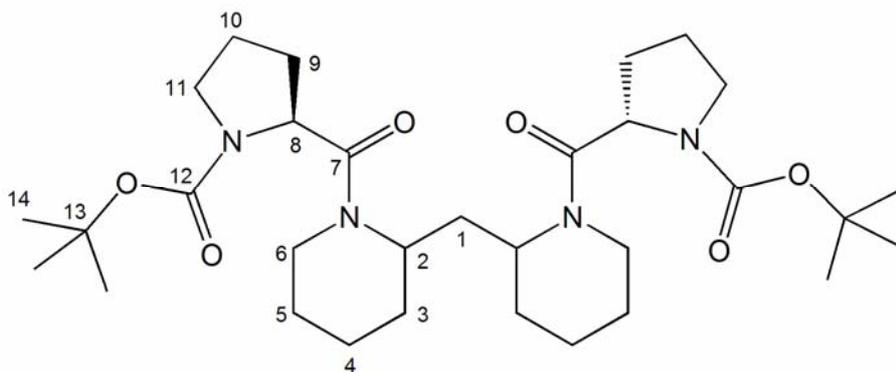
Ausbeute: 58% (778 mg, 1.57 mmol)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 5.34 (s, $\underline{\text{NH}}$, 2H), 3.99 (m, $\underline{\text{H}}^8$, 4H), 3.88-3.76 (m, $\underline{\text{H}}^2$, 1H), 3.72-3.58 (m, $\underline{\text{H}}^2$, 1H), 2.02-1.01 (m, 36H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) ausgewählte Signale: $\delta = 169.5$ ($\underline{\text{C}}^7$), 153.1 ($\underline{\text{C}}^9$), 80.0 ($\underline{\text{C}}^{10}$), 49.9 ($\underline{\text{C}}^2$), 43.7 ($\underline{\text{C}}^6$), 32.5 , 30.6 , 28.3 ($\underline{\text{C}}^{11}$), 26.2 .

IR (KBr) ν (cm^{-1}) = 3378, 3330, 2930, 2855, 1708, 1689, 1522, 1365, 1373, 1221, 1166.

6.2.8.3 Darstellung von (BocPro) $_2$ -Diamin **95**



In 15 mL Dichlormethan werden 500 mg Diamin (2.7 mmol) und zwei Äquivalente Boc-geschütztes Prolin (5.4 mmol, 1.16 g) gelöst und auf 0°C gekühlt. Dann werden langsam 2.2 Äquivalente Dicyclohexylcarbodiimid (5.4 mmol, 1.23 g) eingetragen. Die Kühlung wird entfernt und das Gemisch 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das ausgefallene Harnstoffderivat wird abfiltriert und die flüchtigen Bestandteile am Rotationsverdampfer entfernt. Der verbleibende Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen, bis zum Rückfluss erhitzt und kräftig dabei gerührt. Der unlösliche Rückstand wird wiederum abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Vorgang wird mit Dichlormethan als Lösungsmittel wiederholt.

Der Rückstand wird mittels Flashchromatographie gereinigt und liefert das Produkt als einen farblosen, sehr zähen Feststoff.

(Pentan/TBME = 3/1 \rightarrow 1/1 \rightarrow 1/4)

R_f (TBME) = 0.7

$M(\text{C}_{31}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{O}_6) = 576.77$ g/mol

Ausbeute: 28% (436 mg, 0.90 mmol)

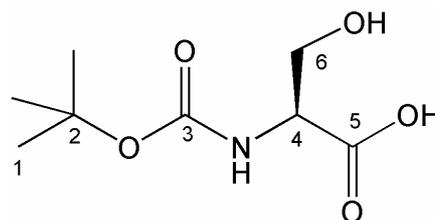
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 4.39$ - 4.33 (m, 2H), 4.13 - 4.02 (m, 2H), 3.63 - 3.24 (m, 6H), 2.22 - 0.92 (m, 44H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) ausgewählte, detektierte Signale: $\delta = 171.4$ ($\underline{\text{C}}^7$), 154.7 u. 153.9 ($\underline{\text{C}}^{12}$), 79.9 ($\underline{\text{C}}^{13}$), 58.2 u. 54.1 u. 49.7 ($\underline{\text{C}}^{2,8}$), 47.2 ($\underline{\text{C}}^{11}$), 28.1 ($\underline{\text{C}}^{14}$).

MS (EI): $m/z = 576$ $[(\text{BocPro})_2\text{N}_2]^+*$; 379 $[(\text{BocPro})_1\text{N}_2]^+*$.

IR (KBr) ν (cm^{-1}) = 3240, 2978, 2933, 2856, 1709, 1660, 1544, 1452, 1421, 1392, 1224, 1210, 1164, 1138, 1085, 893.

6.2.8.4 Darstellung von *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-serin **118**



In 20 mL Wasser und 20 mL *tert*-Butanol werden 2.1 g (20.0 mmol) Serin mit 1.1 Äquivalenten Natriumhydroxid (880 mg) aufgelöst. Anschließend wird ein Äquivalent (20.0 mmol, 4.37 g) Di-*tert*-butyldicarbonat eingetragen. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur und noch eine Stunde bei 60°C gerührt. Das Gemisch wird zweimal mit 20 mL Pentan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen dreimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die wässrigen Extrakte bringt man mit einer Kaliumhydrogensulfat-Lösung (4.5 g auf 30 mL Wasser) sehr vorsichtig auf pH 1-1.5 und extrahiert diese dann viermal mit Ether. Man vereinigt die organischen Phasen wieder und wäscht noch einmal mit Wasser, trocknet über Magnesiumsulfat und entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Das Produkt erhält man als farblosen, klebrig-zähen Feststoff*.

$M(\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_5) = 205.21$ g/mol

Ausbeute: 54% (2.22 g, 11 mmol)

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.56$ (s, C^5OH , 1H), 6.72 u. 5.86 (s, NH , 1H), 4.69-3.62 (m, $\underline{\text{H}}^{4,6}$, 3H), 1.44 (s, $\underline{\text{H}}^1$, 9H). Das Carbonsäure-Proton wurde nicht detektiert.

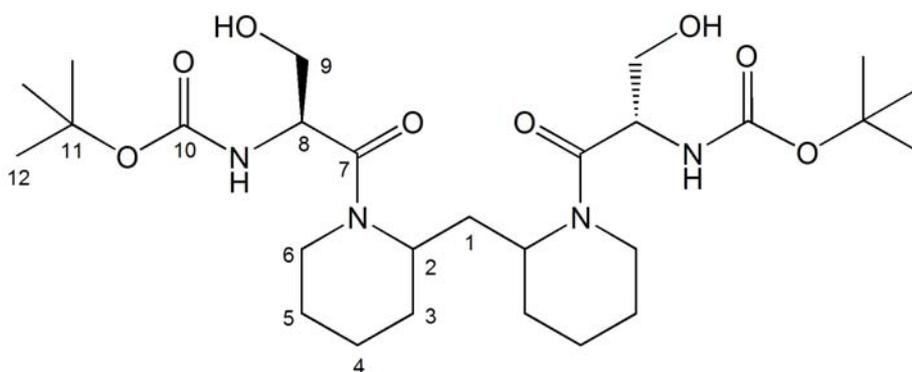
* Ist das erhaltene Produkt noch mit *tert*-Butanol verunreinigt, wird es nochmals in Ethylacetat aufgenommen und mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die wässrige Phase wird dreimal mit Ethylacetat extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt.

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ = 173.9 ($\underline{\text{C}}^5$), 156.2 ($\underline{\text{C}}^3$), 80.6 ($\underline{\text{C}}^2$), 63.0 ($\underline{\text{C}}^6$), 55.5 ($\underline{\text{C}}^4$), 28.3 ($\underline{\text{C}}^1$).

IR (Film) ν (cm^{-1}) = 3350, 2980 u. 2936, 1716 u. 1701, 1669, 1539, 1518, 1368, 1163.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten^[100] überein.

6.2.8.5 Darstellung von (BocSer)₂-Diamin **97**



In 15 mL Dichlormethan werden 500 mg Diamin **14** (2.7 mmol) gelöst und auf 0°C gekühlt und mit 2.2 Äquivalente Dicyclohexylcarbodiimid (5.9 mmol, 1.53 g) versetzt. Dann wird eine Lösung aus zwei Äquivalenten Boc-geschütztem Serin **118** (5.4 mmol, 1.11 g) in 10 mL Dichlormethan eingetragen, was zu einer Klumpenbildung führt. Die Kühlung wird entfernt und das Gemisch 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das ausgefallene Harnstoffderivat wird abfiltriert und die flüchtigen Bestandteile am Rotationsverdampfer entfernt. Der verbleibende Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen, sukzessive mit Natriumhydrogencarbonatlösung, Wasser, 2 N Salzsäure und Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird dann über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und nochmals in Diethylether aufgenommen. Der unlösliche Rückstand wird wiederum abfiltriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Es verbleibt ein stark viskoses Öl, das mittels Flashchromatographie gereinigt wird.
(Pentan/TBME = 3/1 → 1/1 → 1/4)

R_f (TBME) = 0.67

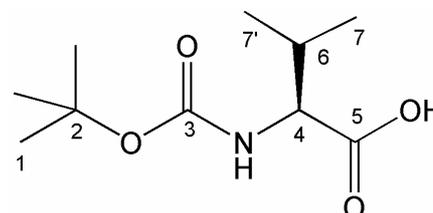
$M(\text{C}_{27}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_8) = 556.69 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 15% (210 mg, 0.40 mmol)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 6.44\text{-}6.27$ (m, OH , 2H), 5.70-5.64 (m, 2H), 4.95-4.87 u. 4.62-4.52 (m, NH , 2H), 4.45-4.19 (m, H^9 , 4H), 3.82-3.69 u. 3.52-3.39 (m, $\text{H}^{2,8}$, 4H), 2.01-1.03 (m, 34H).

$^{13}\text{C NMR}^*$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 168.2$ (C^7), 155.5 (C^{10}), 79.5 (C^{11}), 64.5 (C^9), 49.9 u. 48.2 ($\text{C}^{2,8}$), 33.2, 32.8, 28.2 (C^{12}), 27.9, 25.4, 24.7.

6.2.8.6 Darstellung von *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-valin **119**



In 20 mL Wasser und 20 mL *tert*-Butanol werden 2.34 g (20 mmol) Valin mit 1.1 Äquivalenten Natriumhydroxid (22 mmol, 880 mg) aufgelöst. Anschließend wird ein Äquivalent (20 mmol, 4.37 g) Di-*tert*-butyldicarbonat eingetragen. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und dann zweimal mit 20 mL Pentan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden dreimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die wässrigen Extrakte bringt man mit einer Kaliumhydrogensulfat-Lösung (4.5 g auf 30 mL Wasser) sehr vorsichtig auf pH 1-1.5 und extrahiert diese dann viermal mit Ether. Man vereinigt die organischen Phasen wieder und wäscht noch einmal mit Wasser, trocknet über Magnesiumsulfat und entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer.

$M(\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}_4) = 217.26 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 83% (3.60 g, 17 mmol)

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) $\delta = 8.90$ (s, C^5OH , 1H), 6.22-5.90 u. 5.02 (m, NH , 1H), 4.39-3.93 (m, H^4 , 1H), 2.35-2.07 (m, H^6 , 1H), 1.44 (s, H^1 , 9H), 0.96 (m, $\text{H}^{7,7'}$, 6H).

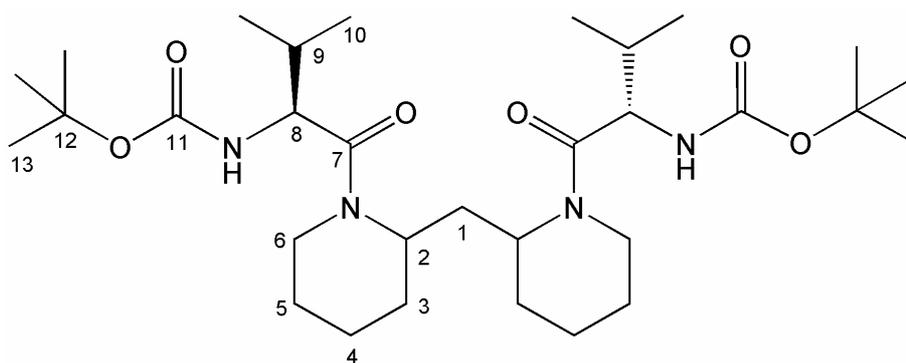
* Signale des Hauptisomers

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ = 177.1 ($\underline{\text{C}}^5$), 156.0 ($\underline{\text{C}}^3$), 80.1 ($\underline{\text{C}}^2$), 58.4 ($\underline{\text{C}}^4$), 31.0 ($\underline{\text{C}}^6$), 28.3 ($\underline{\text{C}}^1$), 19.0 u. 17.4 ($\underline{\text{C}}^{7,7'}$).

MS (ESI): m/z = 240.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten^[101] überein.

6.2.8.7 Darstellung von (BocVal)₂-Diamin **96**



In 20 mL Dichlormethan werden 500 mg Diamin **14** (2.7 mmol) gelöst, mit einer Lösung aus zwei Äquivalenten Boc-geschütztem Valin **119** (5.4 mmol, 1.23 g) in 10 mL Dichlormethan versehen und auf 0°C gekühlt. Dann werden 2.2 Äquivalente Dicyclohexylcarbodiimid (5.4 mmol, 1.23 g) zugegeben. Die Kühlung wird entfernt und das Gemisch 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das ausgefallene Harnstoffderivat wird abfiltriert und die flüchtigen Bestandteile am Rotationsverdampfer entfernt. Der verbleibende Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen und der unlösliche Rückstand wird wiederum abfiltriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Vorgang wird mit *tert*-Butylmethylether noch zweimal wiederholt.

Das Produkt konnte trotz Flashchromatographie nicht vollständig vom Harnstoffderivat des Kupplungsreagenzes gereinigt werden.

(Pentan/TBME = 3/1 → 1/1 → 1/4)

R_f (1/1) = 0.72

$M(\text{C}_{31}\text{H}_{56}\text{N}_4\text{O}_6)$ = 580.8 g/mol

Ausbeute: 31% (486 mg, 0.8 mmol)

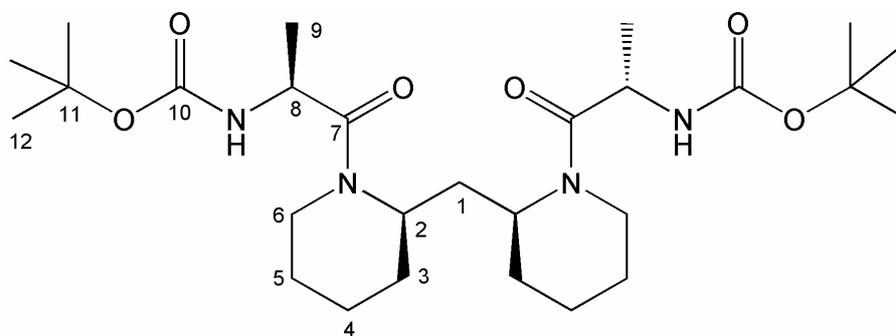
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.79-7.51 (m, NH , 1H), 4.99 (d, J = 7.51 Hz, H^8 , 1H), 4.16-4.01 (m) u. 3.94 (m) u. 3.63-3.49 (m, $\text{H}^{2,6}$, 3H), 2.02-0.59 (m).

$^{13}\text{C NMR}^*$ (101 MHz, CDCl_3) ausgewählte, detektierte Signale: δ = 156.5 (C^7), 153.4 (C^{11}), 80.0 (C^{12}), 58.9 u. 49.9 ($\text{C}^{2,8}$), 31.1 (C^9), 28.1 (C^{13}), 25.8, 19.1 (C^{10}).

MS (ESI): m/z = 603.4 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

IR (KBr) ν (cm^{-1}) = 3328, 2929, 2851, 1688, 1627, 1575, 1537, 1449, 1437, 1311, 1244, 1088, 892, 641.

6.2.8.8 Darstellung von (BocAla)₂-Diamin **99** aus meso-Diamin **14a**



Unter Schutzgas werden in 20 mL Tetrahydrofuran 181 mg *meso*-Bispiperidylmethan **14a** (1.0 mmol) und Boc-geschütztes Alanin (2.0 mmol, 378 mg) vorgelegt und mit 4 Äquivalenten Triethylamin (4.0 mmol, 405 mg) versetzt. Nach 10 Minuten gibt man HBTU (2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-Tetramethyluronium hexafluorophosphat; 2.0 mmol, 782 mg) hinzu und lässt für 20 Stundeniterrühren, wobei aus der Suspension eine klare Lösung wird. Das Reaktionsgemisch wird mit 50 mL Wasser gequenchet und mit einer gleich großen Menge Ethylacetat verdünnt. Man trennt die Phasen und extrahiert die wässrige dreimal. Die vereinigten organischen Phasen werden nun sukzessive mit 1 N Salzsäure, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung jeweils einmal gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit.

Nach Reinigung mittels Flashchromatographie verbleibt ein gelbliches, leicht öliges Substrat. (Essigsäureethylester)

* Signale des Hauptisomers

R_f (EE) = 0.69

$M(C_{27}H_{48}N_4O_6) = 524.69$ g/mol

Ausbeute: 99% (500 mg, 0.95 mmol)

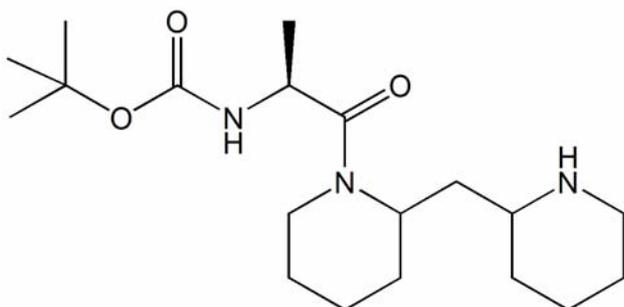
1H NMR (400 MHz, CD_3OD) $\delta = 4.95-4.75$ (m), 4.92-4.30 (m), 4.09 (q, $J = 7.14$ Hz, H^8), 3.95-3.68 (m), 2.88-2.69 (m), 2.35-1.04 (m).

^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD) ausgewählte Signale: $\delta = 174.3$ u. 173.7 (C^7), 157.3 (C^{10}), 80.4 (C^{11}), 51.5 (C^8), 47.9 u. 47.5 (C^2), 42.5 u. 42.0 (C^6), 38.9 (C^1), 30.6 (C^3), 28.7 (C^{12}), 27.1 (C^5), 19.8 (C^4), 18.5 (C^9).

IR (KBr) ν (cm^{-1}) = 3424, 2978, 2938, 1709, 1633, 1454, 1367, 1166, 848, 558.

HRMS (EI): $m/z = 524.35506$ [M^{+} ; ber.: 524.35739].

6.2.8.9 Darstellung von (BocAla)₁-Diamin **99a**



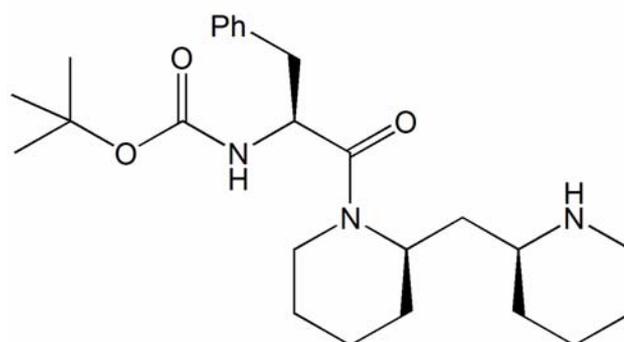
In 2 mL Dichlormethan werden 365 mg Diamin (2.0 mmol) und 1.1 Äquivalente Triethylamin (2.2 mmol, 223 mg) gelöst und auf 0°C gekühlt. Dann wird eine zweite Lösung aus Boc-geschütztem Alanin (2.0 mmol, 378 mg) in 2 mL Dichlormethan hergestellt, zu der das EDCI (1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid Hydrochlorid, 2.0 mmol, 383 mg) gegeben wird. Diese Lösung wird langsam zur ersten getropft. Man lässt das Gemisch über Nacht langsam auftauen und bei Raumtemperaturiterrühren. Das Reaktionsgemisch wird mit 2 N Natronlauge verdünnt und mit Dichlormethan dreimal extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit.

Es verbleibt ein gelblicher Feststoff, der ohne Aufreinigung weiter in 6.2.6.4 umgesetzt wird.

$$M(\text{C}_{19}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_3) = 353.5 \text{ g/mol}$$

MS (ESI): $m/z = 354.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

6.2.8.10 Darstellung von (BocPhe)₁-Diamin **100**



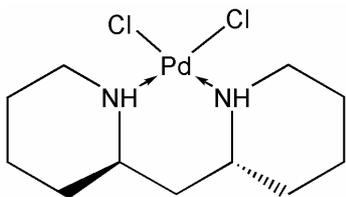
In 20 mL absolutem Tetrahydrofuran werden 182 mg racemisches Diamin **14** (1.0 mmol) und 2.2 Äquivalente Triethylamin (2.2 mmol, 202 mg) gelöst. Nach 10 Minuten gibt man HBTU (2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-Tetramethyluronium hexafluorophosphat, 1.0 mmol, 390 mg) hinzu und lässt für 20 Stundeniterrühren. Man erhitzt noch 90 Minuten auf 60°C, hydrolysiert das Gemisch mit 10 mL Wasser und versetzt mit 2 N Natronlauge, bis ein pH ≥ 10 erreicht ist. Es wird mit Essigsäureethylester dreimal extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit.

Es verbleibt ein leicht gelbes Öl, das ohne Aufreinigung weiter umgesetzt werden kann.

$$M(\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_3) = 429.6 \text{ g/mol}$$

HRMS (EI): $m/z = 429.29840$ $[\text{M}^{+\bullet}]$; ber.: 429.29914].

6.2.9 Darstellung von Bispiperidyl-Palladium(II)-dichlorid **103**

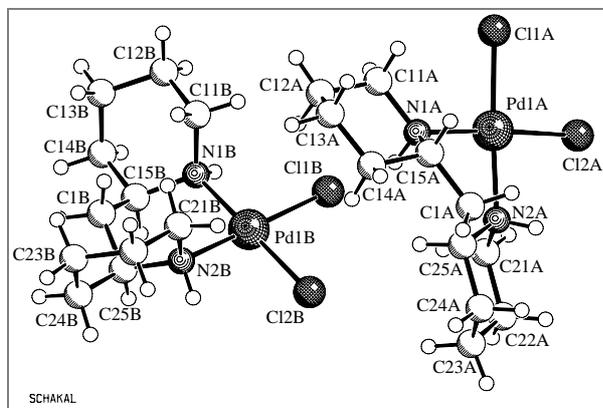


Es werden je 0.5 mmol Bispiperidylmethan (91 mg) in 5 mL des entsprechenden Lösungsmittels gelöst und anschließend mit einer äquivalenten Menge an Metallsalz versehen.

	<u>Cu(OTf)₂</u>	<u>Pd(OAc)₂</u>	<u>PdCl₂</u>	<u>Pt(NH₃)₂Cl₂</u>
Acetonitril:	-	-	+	-
Tetrahydrofuran:	-	-	-	-

Durch langsames Verdampfen des Lösungsmittels wurden aus der Lösung von Palladium(II)chlorid in Acetonitril Einkristalle isoliert, welche in der Summe achiral sind (die Elementarzelle besteht aus gleichen Anteilen des Komplexes an sowohl (*R,R*)- als auch (*S,S*)-Bispiperidin, ebenfalls enthalten ist die mesomere Form).

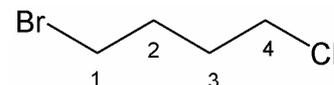
Kristallstrukturanalyse: Daten siehe Anhang



$C_{11}H_{22}PdCl_2 \cdot \frac{1}{2}C_2H_3N$ (hier nur *meso*-Form und (*R,R*)-Isomer in der Darstellung enthalten).

6.3 Synthese der Dioxoverbindungen, deren Reaktanden und Modellverbindungen

6.3.1 Darstellung von 1-Brom-4-Chlorbutan **120**



In 15 mL Pyridin (1.2 g) werden 5.0 g Chlorbutanol (46.0 mmol) gelöst und auf -5°C gekühlt. Dann wird langsam vorgekühltes Phosphortribromid (4.33 g, 16.0 mmol) zugetropft und noch eine Stunde bei dieser Temperatur weitergerührt. Man lässt auf Raumtemperatur erwärmen und gießt auf Eiswasser. Das Gemisch wird mit Natriumcarbonat-Lösung neutralisiert und anschließend dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Es wird im Wasserstrahlpumpenvakuum destilliert. Man erhält eine farblose Flüssigkeit.

Siedepunkt: $54\text{-}56^{\circ}\text{C}$ (11 mbar)

$M(\text{C}_4\text{H}_8\text{BrCl}) = 171.46 \text{ g/mol}$

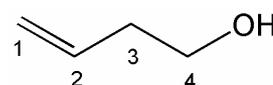
Ausbeute: 33% (2.40 g, 14.0 mmol)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 3.57$ (t, $J = 6.2 \text{ Hz}$, \underline{H}^4 , 2H), 3.44 (t, $J = 6.4 \text{ Hz}$, \underline{H}^1 , 2H), $2.08 - 1.89$ (m, $\underline{H}^{3,2}$, 4H).

$^{13}\text{C NMR}$ (76 MHz, CDCl_3) $\delta = 43.5$ (\underline{C}^4), 32.6 (\underline{C}^1), 30.9 (\underline{C}^3), 29.8 (\underline{C}^2).

Die spektroskopischen Daten entsprechen den in der Literatur^[70] angegebenen.

6.3.2 Darstellung von But-3-enol **121**



In einem Dreihalskolben werden 11.0 g Magnesiumspäne (0.45 mol) ausgeheizt und nach Abkühlung unter Argon in 500 mL trockenem Diethylether suspendiert. Anschließend werden 60.0 g (0.50 mol) Allylbromid zugetropft. Sobald sich der

Grignard gebildet hat, wird noch 30 Minuten unter Rückfluss erhitzt. Dann lässt man absetzen und überführt die überstehende Lösung in ein zweites Gefäß. Es wird von einem Umsatz von 80 % ausgegangen und entsprechend ein Äquivalent Paraformaldehyd (0.36 mol, 11.0 g) eingetragen. Die Reaktionsmischung wird nun 6 Stunden unter Rückfluss erhitzt und weitere 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Zur Hydrolyse wird das Gemisch unter Eiskühlung mit gesättigter Ammoniumchloridlösung versetzt, bis kein Niederschlag mehr zu sehen ist. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige dreimal mit Ether extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Nach destillativer Reinigung erhält man eine farblose Flüssigkeit.

Siedepunkt: 113°C (1 bar)

$M(C_4H_8O) = 72.11 \text{ g/mol}$

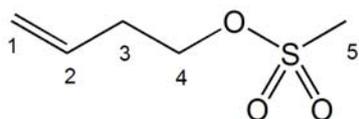
Ausbeute: 37% (9.50 g, 0.13 mol)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 5.79$ (tdd, $J = 17.1, 10.2, 6.9 \text{ Hz}$, H^2 , 1H), 5.17-5.05 (m, H^1 , 2H), 3.65 (t, $J = 6.4 \text{ Hz}$, H^4 , 2H), 2.35-2.26 (m, H^3 , 2H), 1.89 (s, OH , 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (76 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 134.8$ (C^2), 117.4 (C^1), 61.6 (C^4), 37.1 (C^3).

Die spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturwerten^[102].

6.3.3 Darstellung von But-3-enylmethansulfonat **122**



Unter Argon werden in einem Kolben 8.02 g (111.0 mmol) Homoallylalkohol in 50 mL Dichlormethan gelöst und unter Eiskühlung mit 11.20 g (111.0 mmol, 15.5 mL) Triethylamin versetzt. Nun werden langsam 12.72 g (111.0 mmol, 8.63 mL) Methansulfonylchlorid zugetropft, wobei sich bereits ein Niederschlag bildet. Das Gemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und sodann mit Eiswasser hydrolysiert. Es wird soviel 2 N Salzsäure zugegeben, bis sich aller Niederschlag

aufgelöst hat. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige dreimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt.

Der erhaltene farblose Feststoff kann ohne weitere Aufreinigung direkt weiter eingesetzt werden.

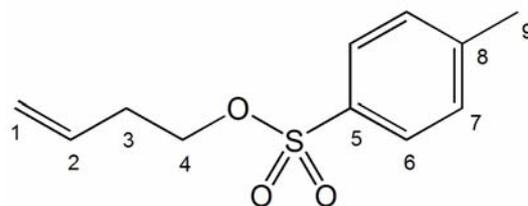
$M(C_5H_{10}O_3S) = 150.20 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 83% (13.75 g, 91.5 mmol)

$^1H \text{ NMR}$ (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 5.76$ (tdd, $J = 17.0, 10.3, 6.7 \text{ Hz}$, H^2 , 1H), 5.19-5.09 (m, H^1 , 2H), 4.23 (t, $J = 6.7 \text{ Hz}$, H^4 , 2H), 2.97 (s, H^5 , 3H), 2.47 (m, H^3 , 2H).

$^{13}C \text{ NMR}$ (101 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 132.3$ (C^2), 118.3 (C^1), 68.8 (C^4), 37.3 (C^3), 33.3 (C^5).

6.3.4 Darstellung von But-3-enyl-4-methylbenzolsulfonat **123**



Unter Argon werden in einem Kolben 800 mg (11.1 mmol) Homoallylalkohol in 10 mL Dichlormethan gelöst und unter Eiskühlung mit 1.12 g (11.1 mmol, 1.6 mL) Triethylamin versetzt. Nun werden langsam 2.10 g (11.1 mmol, 11.0 mmol) Toluolsulfonylchlorid zugetropft. Das Gemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und dann mit Eiswasser hydrolysiert. Es wird soviel 2 N Salzsäure zugegeben, bis sich aller Niederschlag aufgelöst hat. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige dreimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt.

Das erhaltene Produktgemisch wird säulenchromatographisch aufgereinigt und liefert einen weißen Feststoff.

(PE/TBME (1/1) \rightarrow TBME)

$R_f(\text{PE/TBME} = 1/1) = 0.57$

$M(\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{S}) = 226.29 \text{ g/mol}$

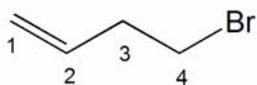
Ausbeute: 85% (2.14 g, 9.4 mmol)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.79$ (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, \underline{H}^6 , 2H), 7.34 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, \underline{H}^7 , 2H), 5.67 (tdd, $J = 17.1, 10.4, 6.7 \text{ Hz}$, \underline{H}^2 , 1H), 5.12-5.02 (m, \underline{H}^1 , 2H), 4.06 (t, $J = 6.7 \text{ Hz}$, \underline{H}^4 , 2H), 2.45 (s, \underline{H}^9 , 3H), 2.37-2.42 (m, \underline{H}^3 , 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 144.7$ (\underline{C}^5), 133.2 (\underline{C}^8), 132.4 (\underline{C}^2), 129.8 (\underline{C}^6), 127.8 (\underline{C}^7), 118.1 (\underline{C}^1), 69.4 (\underline{C}^4), 33.1 (\underline{C}^3), 21.5 (\underline{C}^9).

Die spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturwerten^[103].

6.3.5 Darstellung von But-3-enylbromid **124**



An Phosphortribromid werden 2.71 g (10.0 mmol) in einem Eisbad auf -5°C gekühlt und mit einer Lösung aus 2.16 g (30.0 mmol) But-3-enol in 791 mg (10.0 mmol) Pyridin tropfenweise versetzt. Bei dieser Temperatur wird noch eine Stunde kräftig gerührt, bis man auf Raumtemperatur kommen lässt.

Nun folgt eine Umkondensation mittels eines Aceton-Trockeneis-Bades bei 2 Torr. Die erhaltene klare Flüssigkeit wird mit Dichlormethan aufgenommen, einmal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und einmal mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet.

Es werden 2.30 g farblose Flüssigkeit erhalten, die laut NMR-Untersuchung noch mit Edukt verunreinigt ist (enthält noch etwa 20% Alkohol).

Nach einer fraktionierten Destillation wird eine klare Flüssigkeit erhalten.

Siedepunkt: 98°C (1 bar)

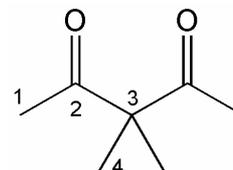
$M(\text{C}_4\text{H}_7\text{Br}) = 135.00 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 41% (554 mg, 4.1 mmol)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 5.80 (tdd, J = 17.12, 10.20, 6.89 Hz, \underline{H}^2 , 1H), 5.19-5.08 (m, \underline{H}^1 , 2H), 3.40 (t, J = 7.02, \underline{H}^4 , 2H), 2.61 (tq, J = 7.11, 1.38, \underline{H}^3 , 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (76 MHz, CDCl_3) δ = 135.2 (\underline{C}^2), 117.5 (\underline{C}^1), 37.0 (\underline{C}^4), 31.9 (\underline{C}^3).

6.3.6 Darstellung von 3,3-Dimethylpentan-2,4-dion **32**



In einem Kolben werden 82.1 g (1.0 mol) Isopropylmethylketon mit 2.5 Äquivalenten (2.50 mol, 273.0 g) Essigsäureanhydrid sowie 130.0 g (1.0 mol, 1 Äquivalent) getrocknetem Zinkchlorid* versetzt und 1 h bei 110°C gerührt.

Das Gemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und dann mit Eiswasser hydrolysiert. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt.

Das erhaltene Produkt wird mittels Destillation gereinigt, wodurch man einen leicht gelblichen Feststoff erhält.

Siedepunkt: 60°C (15 mbar)

$M(\text{C}_2\text{H}_{12}\text{O}_2) = 128.17 \text{ g/mol}$

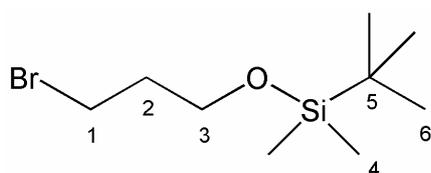
Ausbeute: 38% (47.75 g, 0.38 mol)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 2.08 (s, \underline{H}^1 , 6H), 1.30 (s, \underline{H}^4 , 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (76 MHz, CDCl_3) δ = 207.5 (\underline{C}^2), 62.5 (\underline{C}^3), 26.0 (\underline{C}^1), 21.1 (\underline{C}^4).

Die spektroskopischen Daten der Protonen entsprechen den Literaturwerten^[104].

* ZnCl_2 wurde hierfür über mehrere Stunden im Vakuum getrocknet.

6.3.7 Darstellung von (3-brompropoxy)*tert*-butyldimethylsilan **125**

In 2 mL Dimethylformamid werden 1.0 g Brompropanol (7.2 mmol), sowie 2.5 Äquivalente Imidazol (18.0 mmol, 1.30 g) gelöst und anschließend mit 1.2 Äquivalenten *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (1.30 g, 8.6 mmol) versetzt.

Man lässt die Mischung über Nacht bei Raumtemperatur rühren und gibt dann 20 mL Pentan zu, wäscht mit viel Wasser sowie gesättigter Natriumchloridlösung und extrahiert die wässrige Phase noch einmal mit Pentan. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Durch destillativer Aufreinigung im Wasserstrahlpumpen-Vakuum erhält man ein farbloses Öl.

Siedepunkt: 85°C (11 mbar)

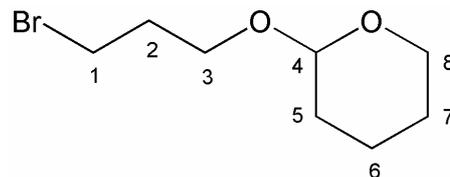
$M(\text{C}_9\text{H}_{21}\text{BrOSi}) = 253,25 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 63% (1.12 g, 4.5 mmol)

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) $\delta = 3.73$ (t, $J = 5.7 \text{ Hz}$, $\underline{\text{H}}^3$, 2H), 3.51 (t, $J = 6.5 \text{ Hz}$, $\underline{\text{H}}^1$, 2H), 2.12-1.93 (m, $\underline{\text{H}}^2$, 2H), 0.90 (s, $\underline{\text{H}}^6$, 9H), 0.07 (s, $\underline{\text{H}}^4$, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) $\delta = 60.4$ ($\underline{\text{C}}^3$), 35.6 ($\underline{\text{C}}^1$), 30.6 ($\underline{\text{C}}^2$), 25.9 ($\underline{\text{C}}^8$), 18.3 ($\underline{\text{C}}^5$), -5.4 ($\underline{\text{C}}^4$).

Die Daten stimmen mit den Literaturwerten^[105] überein.

6.3.8 Darstellung von 2-(3-brompropoxy)tetrahydro-2H-pyran **126**

In 15 mL Dichlormethan wird 1.0 g Brompropanol (7.2 mmol) gelöst und mit einem Äquivalent Dihydropyran (7.2 mmol, 606 mg) versetzt. Es wird noch eine Spatelspitze *p*-Toluolsulfonsäure zugegeben und zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wird zweimal mit 10 mL Wasser und zweimal mit 5 mL gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer und die Reste an Pyran in Ölpumpenvakuum entfernt.

Das leicht gelbliche Öl kann ohne weitere Aufreinigung eingesetzt werden.

$M(C_8H_{15}BrO_2) = 223.11 \text{ g/mol}$

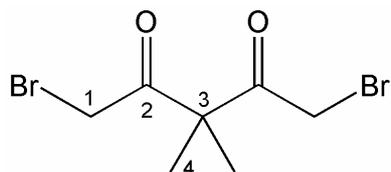
Ausbeute: 70% (1.12 g, 5.0 mmol)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 4.58$ (t, $J = 3.4 \text{ Hz}$, H^4 , 1H), 3.92-3.72 (m, H^8 , 2H), 3.57-3.45 (m, $H^{1,3}$, 4H), 2.16-2.04 (m, H^2 , 2H), 1.48-1.86 (m, $H^{5,6,7}$, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 98.9$ (C^4), 64.9 (C^3), 62.3 (C^8), 32.9, 30.7, 30.6, 25.4, 19.5 (C^6).

Die Daten stimmen mit den Literaturwerten^[106] überein.

6.3.9 Darstellung von 1,5-Dibrom-3,3-dimethylpentan-2,4-dion **33**



In 80 mL Diethylether werden 2.0 g (15.6 mmol) Diketon **32** vorgelegt und auf 0°C gekühlt. Es werden 4.99 g (2 Äquivalente, 31.2 mmol) Brom* zugetropft. Das gelbbräunliche Gemisch wird nach 20 Minuten auf Eiswasser gegossen. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige sehr rasch dreimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt und liefert ein bräunliches Öl.

(PE/TBME = 3/1 → 1/1)

$R_f(\text{PE/TBME} = 3/1) = 0.61$

$M(\text{C}_7\text{H}_{10}\text{Br}_2\text{O}_2) = 285.96 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 78% (3.46 g, 12.1 mmol)

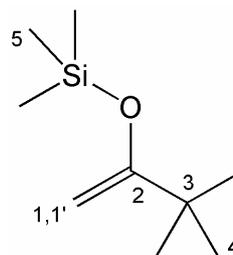
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 4.14$ (s, $\underline{\text{H}}^1$, 4H), 1.55 (s, $\underline{\text{H}}^4$, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 200.4$ ($\underline{\text{C}}^2$), 60.9 ($\underline{\text{C}}^3$), 31.3 ($\underline{\text{C}}^1$), 22.4 ($\underline{\text{C}}^4$).

MS (EI): $m/z = 285$ [$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{Br}_2\text{O}_2$] $^{+\bullet}$; 205 [$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{BrO}_2$] $^{+\bullet}$; 164 [$\text{C}_5\text{H}_8\text{BrO}$] $^{+\bullet}$; 121 [$\text{C}_2\text{H}_2\text{BrO}$] $^{+\bullet}$.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur^[107] überein.

* Unter Umständen kann weniger Brom genügen: auf weiteres Zutropfen kann verzichtet werden, sobald die Gelbfärbung dauerhaft bleibt.

6.3.10 Darstellung von (3,3-dimethylbut-1-en-2-yloxy)trimethylsilan **53**

In 10 mL Acetonitril werden 4.9 g (33.0 mmol) Natriumiodid und 2.5 g (25.0 mmol) *tert*-Butylmethylketon vorgelegt. Zur entstandenen Suspension werden sukzessive 3.04 g (1.2 Äquivalente, 30.0 mmol) Triethylamin und 3.3 g (1.2 Äquivalente, 30.0 mmol) Trimethylsilylchlorid getropft. Man lässt das Gemisch vier Stunden kräftig rühren. Dann hydrolysiert man mit 10 mL eiskaltem Wasser und gibt noch 10 mL kaltes Pentan hinzu. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige sehr rasch dreimal mit Pentan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Der Rückstand wird mittels Destillation gereinigt.

Siedepunkt: 73°C (100 mbar)

$M(C_9H_{20}OSi) = 172.34 \text{ g/mol}$

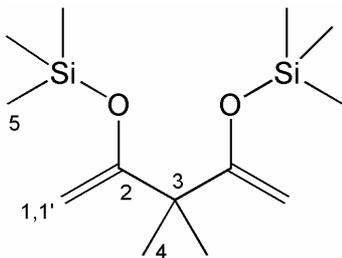
Ausbeute: 41% (10.3 mmol, 1.77 g)

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 4.09$ (d, $J = 1.3 \text{ Hz}$, $H^{1,1'}$, 1H), 3.93 (d, $J = 1.3 \text{ Hz}$, $H^{1,1'}$, 1H), 1.05 (s, H^4 , 9H), 0.21 (s, H^5 , 9H).

$^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 167.2$ (C^2), 85.8 (C^1), 36.5 (C^3), 28.2 (C^4), 0.2 (C^5).

Die Daten stimmen mit den Literaturwerten^[53] überein.

6.3.11 Darstellung von 2,2,5,5,8,8-hexamethyl-4,6-dimethylen-3,7-dioxa-2,8-disilanonan **52**



In 40 mL Acetonitril werden unter Argon 8.1 g (54.0 mmol) Natriumiodid und 2.7 g (21.0 mmol) Diketon **32** vorgelegt. Zur entstandenen Suspension werden sukzessive 5.1 g (1.2 Äquivalente, 50.0 mmol) Triethylamin und bei 0°C 5.43 g (1.2 Äquivalente, 50.0 mmol) Trimethylsilylchlorid getropft. Man lässt das Gemisch vier Stunden bei Raumtemperatur kräftig rühren. Dann hydrolysiert man mit 10 mL eiskaltem Wasser und gibt noch 10 mL kaltes Pentan hinzu. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige sehr rasch dreimal mit Pentan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Die Reinigung des Rückstandes erfolgte durch Destillation im Vakuum.

Siedepunkt: 79°C (3 mbar)

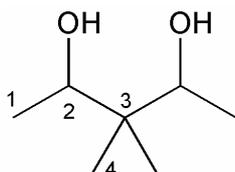
$M(C_{13}H_{28}O_2Si_2) = 272.53 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 82% (17.2 mmol, 4.69 g)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 4.17$ (d, $J = 1.4 \text{ Hz}$, $H^{1'}$, 2H), 4.02 (d, $J = 1.4 \text{ Hz}$, H^1 , 2H), 1.17 (s, H^4 , 6H), 0.19 (s, H^5 , 18H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 163.6$ (C^2), 88.1 ($C^{1,1'}$), 46.1 (C^3), 25.0 (C^4), 0.1 (C^5).

6.3.12 Darstellung von 3,3-Dimethylpentan-2,4-diol **50**



In einem Dreihalskolben mit Rückflusskühler werden 700 mg (20.0 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 80 mL Diethylether suspendiert. Das Diketon **32** (900 mg, 7.0

mmol) wird, in 2 mL Ether verdünnt, langsam unter Eiskühlung zugetropft. Die Kühlung wird entfernt und das Gemisch 1 h unter Rückfluss erhitzt.

Die Suspension wird unter Kühlung mit Eiswasser versetzt, bis kein Wasserstoff mehr entweicht und sodann mit soviel 10%iger Schwefelsäure versetzt, dass der Niederschlag gelöst ist. Die organische Phase wird abgetrennt und die graue wässrige dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt.

Der Rückstand wird im Wasserstrahlpumpenvakuum destilliert und liefert ein Diastereomerengemisch, wobei die *meso*-Form einen deutlich geringeren Anteil ausmacht*.

Siedepunkt: 117°C (15 mbar)

$M(C_7H_{16}O_2) = 132,20 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 50% (465 mg, 3.5 mol)

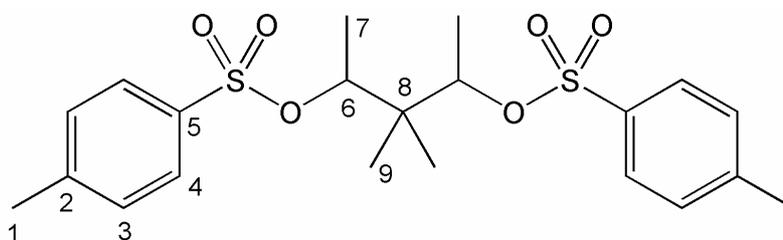
$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 4.29$ (s, OH , 2H), 3.79-3.54 (m, H^2 , 2H), 1.19-1.02 (m, H^1 , 6H), 0.79 (s, H^4 , 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, $CDCl_3$) *meso*: $\delta = 76.7$ (C^2), 40.3 (C^3), 21.9 (C^1), 17.6 (C^4).

Racemat: $\delta = 74.0$ (C^2), 39.8 (C^3), 20.7 (C^1), 17.9 u. 11.5 (C^4).

Die Daten stimmen mit den Literaturwerten^[50] überein.

6.3.13 Darstellung von 3,3-Dimethylpentan-2,4-diyl-bistosylat **51**



Das Diastereomerengemisch des Diols **50** (3.4 mmol, 450 mg) wird in 10 mL Pyridin gelöst und im Eisbad auf 0°C gebracht. Dann gibt man 3.8 g (20 mmol) *p*-Toluol-

* Zu entnehmen aus $^{13}\text{C-NMR}$ -Signalen.

sulfonsäurechlorid hinzu und lässt über Nacht auftauen und bei Raumtemperatur weiterrühren, wobei sich ein Niederschlag bildet. Das Gemisch wird auf 11.3 g Eis, vermisch mit 17 mL Wasser, gegossen und gerührt, bis sich ein Feststoff bildet. Dieser wird über eine Fritte abfiltriert und anschließend mit *tert*-Butylmethylether aufgenommen und nacheinander mit Wasser, 1 N Salzsäure, sowie gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die Lösung wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Das erhaltene Produkt muss nicht weiter aufgereinigt werden.

$M(C_{21}H_{28}O_6S_2) = 440.57 \text{ g/mol}$

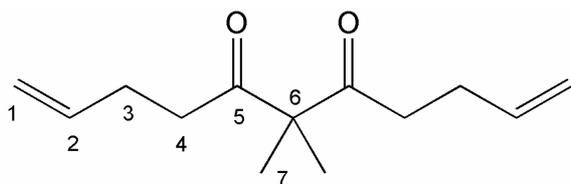
Ausbeute: 91% (1.37 g, 3.1 mmol)

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 7.83\text{-}7.70$ (m, H^4 , 2H), $7.38\text{-}7.25$ (m, H^3 , 2H), $4.62\text{-}4.48$ (m, H^6 , 1H), 2.45 (m, H^1 , 3H), 1.19 (m, H^7 , 3H), 0.79 (m, H^9 , 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 144.4$ (C^5), 134.4 (C^2), 129.6 , 129.5 (C^3), 127.5 (C^4), 82.7 (C^6), 41.9 (C^8), 21.4 (C^1), 19.0 (C^7), 15.8 (C^9).

CHN: ber.: C, 57.25; H, 6.41; gef.: C, 56.92; H, 6.34.

6.3.14 Darstellung von 6,6-Dimethylundec-1,10-dien-5,7-dion **48**



In einem Schlenckgefäß werden 145 mg (0.8 mmol, 20 mol%) Kupfer(II)acetat in 2 mL Tetrahydrofuran suspendiert und auf -65°C abgekühlt. Nun werden 24 mL Vinylmagnesiumbromid (0.7 M Lösung in THF/Toluol, 16.0 mmol) zugetropft. Man lässt noch 15 Minuten rühren. Es wird eine Lösung aus 376 mg (2.0 mmol) Diethyl-2,2-dimethylmalonat in 4 mL Tetrahydrofuran hergestellt und über 10 Minuten zur Suspension bei -50°C getropft. Die gelbliche Suspension wird über Nacht gerührt und aufgetaut, wobei sich bei ca. -10°C schwarzes Kupfer abzuscheiden beginnt.

Die Mischung wird mit 200 mL gesättigter Ammoniumchloridlösung hydrolysiert und noch 30 Minuten gerührt. Es werden noch ca. 50 mL Wasser zugegeben, bis der entstandene Niederschlag gelöst ist und anschließend die organische Phase

abgetrennt. Die wässrige Phase wird dreimal mit *tert*-Butylmethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Das erhaltene Produktgemisch wird säulenchromatographisch aufgereinigt:
(Cyclohexan/TBME = 10/1)

R_f (Cyclohexan/TBME = 1/1) = 0.5

$M(C_{13}H_{20}O_2) = 208.30 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 73% (302 mg, 1.45 mmol)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 5.74$ (tdd, $J = 16.9, 10.2, 6.6 \text{ Hz}$, H^2 , 2H), 4.98 (m, $H^{1,1'}$, 4H), 2.47 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, H^4 , 4H), 2.29 (td, $J = 7.2, 6.9 \text{ Hz}$, H^3 , 4H), 1.33 (s, 6H).

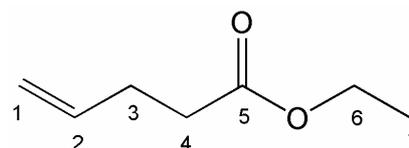
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 208.8$ (C^5), 136.8 (C^2), 115.5 (C^1), 62.3 (C^6), 37.6 (C^3), 27.7 (C^4), 21.2 (C^7).

IR (nujol) ν (cm^{-1}) = 3079, 2978, 2935, 1719, 1700, 1642, 1468, 1367, 996, 914.

HRMS (EI): $m/z = 208.14657$ [M^{+} ; ber.: 208.1463].

GC/MS: $m/z = 208$ [rt = 11.037].

6.3.15 Darstellung von 4-Pentensäureethylester **64**



In einer Destillationsapparatur werden 58.08 g (1.0 mol) Allylalkohol mit 1.5 Äquivalenten (243.40 g, 1.50 mol) Triethylorthoformat, sowie einer Pipette Eisessig langsam über 6 h auf 140°C erhitzt, wobei sich 66.0 g Ethanol abscheiden. Dann wird noch etwas Säure zugegeben und auf 150°C erhitzt, woraufhin weitere 22.0 g Ethanol aufgefangen werden.

Das übrige Gemisch wird mittels Destillation im Wasserstrahlpumpenvakuum gereinigt. Das Destillat ist eine unangenehm riechende, klare Flüssigkeit.

Siedepunkt: 46-49°C (15 mbar)

$M(C_7H_{12}O_2) = 112.17 \text{ g/mol}$

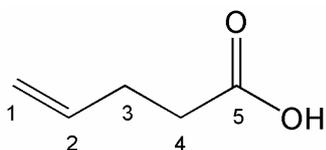
Ausbeute: 87% (111.48 g, 0.87 mol)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 5.94-5.73 (m, \underline{H}^1 , 1H), 5.11-4.96 (m, \underline{H}^2 , 2H), 4.14 (q, J = 7.1 Hz, \underline{H}^6 , 2H), 3.54 (m, \underline{H}^4 , 2H), 2.47-2.32 (m, \underline{H}^3 , 2H), 1.24 (m, \underline{H}^7 , 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (76 MHz, CDCl_3) δ = 172.9 (\underline{C}^5), 136.6 (\underline{C}^2), 115.3 (\underline{C}^1), 60.2 (\underline{C}^6), 33.5 (\underline{C}^4), 28.8 (\underline{C}^3), 14.1 (\underline{C}^7).

Die spektroskopischen Daten der Protonen entsprechen den Literaturwerten^[108].

6.3.16 Darstellung von 4-Pentensäure **64a**



Es werden 92.71 g (0.72 mol) Pentensäureester **64** mit einer äquimolaren Menge Kaliumhydroxid (0.72 mol, 41.0 g) in Ethanol versetzt und 90 Minuten zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird in 100 mL Wasser aufgenommen und mit halbkonzentrierter Salzsäure auf pH 1 gebracht. Es wird mit Ether dreimal extrahiert und mit viel Magnesiumsulfat getrocknet. Man entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer.

Der Rückstand wird im Wasserstrahlpumpenvakuum mittels Destillation gereinigt und man erhält eine farblose, stark übel riechende Flüssigkeit.

Siedepunkt: 100°C (12 mbar)

$M(\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_2) = 100.12 \text{ g/mol}$

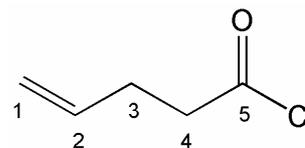
Ausbeute: 80% (58.7 g, 0.58 mol)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 9.73 (s, \underline{OH} , 1H), 5.83 (tdd, J = 16.5, 10.2, 6.2 Hz, \underline{H}^2 , 1H), 5.12-4.98 (m, \underline{H}^1 , 2H), 2.41 (m, $\underline{H}^{3,4}$, 4H).

$^{13}\text{C NMR}$ (76 MHz, CDCl_3) δ = 179.3 (\underline{C}^5), 136.3 (\underline{C}^2), 116.0 (\underline{C}^1), 33.3 (\underline{C}^4), 28.5 (\underline{C}^3).

Die spektroskopischen Daten entsprechen den in der Literatur^[109] angegebenen.

6.3.17 Darstellung von 4-Pentensäurechlorid **55**



In einer trockenen Apparatur werden 10.05 g (0.10 mol) Pentensäure **64a** vorgelegt und mit 1.5 Äquivalenten (17.84 g, 11 mL) Thionylchlorid versetzt. Die Reaktionsmischung wird solange erhitzt, bis die Gasentwicklung beendet ist.

Das überschüssige Thionylchlorid wird bei 79°C abdestilliert und man lässt den Rückstand wieder leicht abkühlen.

Durch Destillation im Wasserstrahlpumpenvakuum wird eine farblose, übel riechende Flüssigkeit erhalten.

Siedepunkt: 27°C (12 mbar)

$M(C_5H_7ClO) = 118.56 \text{ g/mol}$

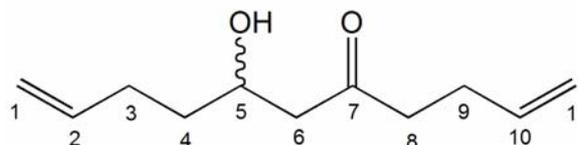
Ausbeute: 46% (5.4 g, 0.46 mol)

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, $CDCl_3$) δ 5.79 (tdd, $J = 16.7, 10.2, 6.5 \text{ Hz}$, H^2 , 1H), 5.15-5.05 (m, H^1 , 2H), 2.99 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, H^4 , 2H), 2.45 (m, H^3 , 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 173.1$ (C^5), 134.6 (C^2), 116.9 (C^1), 46.2 (C^4), 28.9 (C^3).

Die spektroskopischen Daten entsprechen den in der Literatur^[110] angegebenen.

6.3.18 Darstellung von 7-Hydroxyundeca-1,10-dien-5-on **58**



In einem Schlenck werden 544 mg (5.5 mmol) Hexen-2-on in 20 mL Tetrahydrofuran vorgelegt und auf -78°C abgekühlt. Nun werden 2.77 mL Lithiumdiisopropylamid (2 M Lösung in THF/Hexan) über 5 Minuten zugetropft. Man lässt noch 10 Minuten rühren, bevor der Penten-4-al (1 Äquivalent, 466 mg) zugegeben wird. Nach weiteren 10 Minuten Rühren bei -78°C wird das Gemisch mit Essigsäure (1.2 Äquivalente, 6

Experimenteller Teil

mmol, 0.35 mL) hydrolysiert. Sobald Raumtemperatur erreicht ist, werden 10 mL Wasser zugegeben. Die wässrige Phase wird abgetrennt und dreimal mit *tert*-Butylmethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingedampft.

Nach säulenchromatographischer Aufreinigung erhält man eine gelbliche, leicht ölige Flüssigkeit.

(PE/TBME = 3/1)

R_f (Pentan/TBME = 1/1) = 0.49

$M(C_{11}H_{18}O_2) = 182.26 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 55% (571 mg, 2.72 mmol)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 5.85\text{-}5.72$ (m, $\underline{H}^{2,10}$, 2H), $5.03\text{-}4.93$ (m, $\underline{H}^{1,11}$, 4H), $4.06\text{-}4.03$ (m, \underline{H}^7 , 1H), 3.07 (s, \underline{OH} , 1H), $2.60\text{-}2.48$ (m, $\underline{H}^{4,6}$, 4H), $2.34\text{-}2.28$ (m, \underline{H}^3 , 2H), $2.24\text{-}2.06$ (m, \underline{H}^9 , 2H), $1.62\text{-}1.53$ (m, \underline{H}^8 , 1H), $1.50\text{-}1.41$ (m, $\underline{H}^{8'}$, 1H).

$^{31}\text{C NMR}$ (101 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 211.1$ (\underline{C}^5), 138.1 (\underline{C}^2), 136.7 (\underline{C}^{10}), 115.4 (\underline{C}^1), 114.9 (\underline{C}^{11}), 66.9 (\underline{C}^7), 49.1 (\underline{C}^6), 42.5 (\underline{C}^4), 35.5 (\underline{C}^8), 29.7 (\underline{C}^3), 27.4 (\underline{C}^9).

IR (KBr) ν (cm^{-1}) = 3449, 3078, 2978, 2923, 1708, 1641, 1436, 1415, 1368, 1070, 995, 913.

HRMS (EI): $m/z = 182.13324$ [M^{+} ; ber.: 182.1307].

7 LITERATURVERZEICHNIS

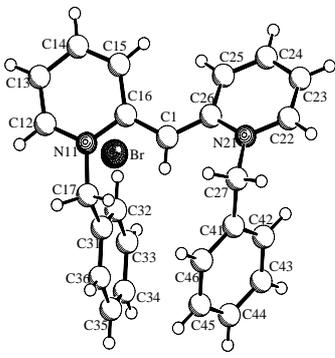
- [1] E. Breitmaier, *Alkaloide*, B. G. Teubner, Stuttgart, **1997**.
- [2] G. Habermehl, P. Hammann, *Naturstoffchemie*, Springer, Berlin, **1992**.
- [3] A. Fadel, N. Lahrache, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1780-1784.
- [4] V. Baliah, R. Jeyaraman, L. Chandrasekaran, *Chemical Reviews* **1983**, *83*, 379-423.
- [5] R. W. Bates, K. Sa-Ei, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5957-5978.
- [6] S. Laschat, T. Dickner, *Synthesis* **2000**, *13*, 1781-1813.
- [7] M. G. P. Buffat, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1701-1729.
- [8] M. Shi, J. K. Jiang, Y. S. Feng, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4923-4933; T. Okamoto, R. Irie, T. Katsuki, *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 645-653; C. Moralejo, C. H. Langford, D. K. Sharma, *Inorg. Chem.* **1989**, *28*, 2205-2209.
- [9] Y. Nanbu, D. Sawamoto, (Asahi Denka Co., Ltd., Japan). Application: JP, **2004**, p. 17 pp; R. A. Hayes, (du Pont de Nemours, E. I., and Co., USA). Application: EP, **1992**, p. 19 pp.
- [10] H. B. Kagan, P. Dang Tuan, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6429-6433.
- [11] A. Pfaltz, *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 339-345.
- [12] D. A. Evans, K. A. Woerpel, M. M. Hinman, M. M. Faul, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 726-728.
- [13] R. V. Stevens, *Tetrahedron* **1976**, *32*, 1599-1612; A. Pfaltz, N. Buehler, R. Neier, K. Hirai, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 2653-2672.
- [14] J. K. Whitesell, *Chemical Reviews* **1989**, *89*, 1581-1590.
- [15] W. A. Herrmann, D. Baskakov, E. Herdtweck, S. D. Hoffmann, T. Bunlaksananusorn, F. Rampf, L. Rodefeld, *Organometallics* **2006**, *25*, 2449-2456.
- [16] L. Birkofer, H. D. Engels, *Chem. Ber.* **1962**, *95*, 2212-2219.
- [17] C. S. Poss, S. L. Schreiber, *Acc. Chem. Res.* **1994**, *27*, 9-17.
- [18] S. R. Magnuson, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2167-2213.
- [19] W. Hoffmann Reinhard, *Angew Chem Int Ed* **2003**, *42*, 1096-1109.
- [20] Z. Wang, D. Deschenes, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1090.
- [21] U. Kazmaier, R. Grandel, *European Journal of Organic Chemistry* **1998**, 1833; A. Hansen, T. M. Tagmose, M. Bols, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 679.
- [22] A. J. Souers, J. A. Ellman, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7431-7448.
- [23] U. Nagai, K. Sato, R. Nakamura, R. Kato, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 3577-3592.
- [24] P. Storz, Dissertation thesis, (Aachen), **2004**.
- [25] J. P. Schneider, J. W. Kelly, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2533-2546.
- [26] G. Platt, M. S. Searle, C.-W. Chung, *Chemical Communications* **2001**, 1162-1163.
- [27] S. Aravinda, N. Shamala, A. Bandyopadhyay, P. Balaram, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15065-15075.
- [28] R. W. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1147-1157 (See also *Angew Chem, Int Ed Engl*, 1992, 1131(1149), 1124-1134).
- [29] BGChemie, **2000**.
- [30] E. Reimann, R. Reitz, *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1976**, *4*, 610-616.
- [31] D. N. Kumar, B. V. Rao, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2227-2229.

- [32] M. Rueping, A. P. Antonchick, T. Theissmann, *Angewandte Chemie, International Edition* **2006**, *45*, 3683-3686.
- [33] N. Vedernikov, R. Miftakhov, S. V. Borisoglebski, K. G. Caulton, B. N. Solomonov, *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **2002**, *38*, 406-416.
- [34] A. J. Canty, N. J. Minchin, *Aust. J. Chem.* **1986**, *39*, 1063-1069.
- [35] H. C. Beyerman, J. S. Bontkoe, *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas et de la Belgique* **1955**, *74*, 1395-1408.
- [36] G. Lunn, E. B. Sansone, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 513-517.
- [37] T. Laird, W. D. Ollis, I. O. Sutherland, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*: **1980**, 2033-2048.
- [38] E. D. Lorange, W. H. Kramer, I. R. Gould, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15225-15238.
- [39] J. Goerdeler, *Houben-Weyl* **1990**, *E16a*, 1003.
- [40] L. Chevolot, A. Husson, C. Kan-Fan, H. P. Husson, P. Potier, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1976**, 1222-1226.
- [41] L. Zhu, R. M. Wehmeyer, R. D. Rieke, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1445-1453.
- [42] J. H. Boyer, D. Straw, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 4506-4508.
- [43] T. A. Spencer, R. W. Britton, D. S. Watt, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5727-5729.
- [44] E. J. Enholm, S. Lavieri, T. Cordova, I. Ghiviriga, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *44*, 531-534; H. Miyake, R. Hirai, Y. Nakajima, M. Sasaki, *Chem. Lett.* **2003**, *32*, 164-165.
- [45] A. M. C. H. van den Nieuwendijk, A. B. T. Ghisaidoobe, H. S. Overkleef, J. Brussee, A. van der Gen, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10385-10396.
- [46] A. H. Hoveyda, D. A. Evans, G. C. Fu, *Chemical Reviews* **1993**, *93*, 1307-1370.
- [47] H. Seto, T. Seto, K. Nagakura, H. Koike, *Chem. Lett.* **1993**, 435-438.
- [48] K. A. Hansford, J. E. Dettwiler, W. D. Lubell, *Organic Letters* **2003**, *5*, 4887-4890.
- [49] Y. Ohtsuka, T. Kubota, T. Ikeno, T. Nagata, T. Yamada, *Synlett* **2000**, 535-537.
- [50] G. Maier, C. Roth, R. K. Schmitt, *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 704-721.
- [51] E. Negishi, M. J. Idacavage, F. DiPasquale, A. Silveira, Jr., *Tetrahedron Lett.* **1979**, 845-848.
- [52] W.-J. Zhao, M. Yan, D. Huang, S.-J. Ji, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5585-5593.
- [53] A. S. Vellekoop, R. A. J. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2902-2913.
- [54] M. T. Reetz, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 97-109.
- [55] M. T. Reetz, S. Huettenhain, P. Walz, U. Loewe, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 4971-4974.
- [56] J. Tsuji, I. Minami, *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 140-145.
- [57] R. W. Hoffmann, B. C. Kahrs, J. Schiffer, J. Fleischhauer, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1996**, 2407-2414.
- [58] D. A. Evans, K. T. Chapman, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560-3578.
- [59] S. Najdi, M. J. Kurth, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3279-3282.
- [60] N. B. Lorette, W. I. Howard, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 3112-3115.
- [61] L. Birkofer, S. M. Kim, H. D. Engels, *Chem. Ber.* **1962**, *95*, 1495-1504.
- [62] F. Grasemann, Diplomarbeit, Westf. Wilhelms-Universität Münster, **2004**.
- [63] L. Pasteur, *Ann. Chim. Phys.* **1848**, *24*, 442-459.

- [64] T. Vries, H. Wynberg, E. Van Echten, J. Koek, W. Ten Hoeve, R. M. Kellogg, Q. B. Broxterman, A. Minnaard, B. Kaptein, S. Van der Sluis, L. Hulshof, J. Kooistra, *Angewandte Chemie, International Edition* **1998**, *37*, 2349-2354.
- [65] F. J. J. Leusen, H. J. Bruins Slot, J. H. Noordik, A. D. Van der Haest, H. Wynberg, A. Bruggink, *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas* **1992**, *111*, 111-118; R. O. Gould, M. D. Walkinshaw, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7840-7842; S. P. Zingg, E. M. Arnett, A. T. McPhail, A. A. Bothner-By, W. R. Gilkerson, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1565-1580; E. Fogassy, F. Faigl, M. Acs, K. Simon, E. Kozsda, B. Podanyi, M. Czugler, G. Reck, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2* **1988**, 1385-1392.
- [66] M. Acs, E. Fogassy, C. Kassai, D. Kozma, M. Nogradi, CRC, **2002**.
- [67] D. B. Berkowitz, M. L. Pedersen, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5476-5478.
- [68] G. Heuger, Dissertation, Westfälische Wilhelms-Universität Münster **2005**.
- [69] C. F. Lane, *Synthesis* **1975**, 135-146.
- [70] R. F. Borch, M. D. Bernstein, H. D. Durst, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2897-2904.
- [71] A. F. Abdel-Magid, K. G. Carson, B. D. Harris, C. A. Maryanoff, R. D. Shah, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3849-3862.
- [72] T. Kano, Y. Hato, K. Maruoka, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8467-8469.
- [73] D. Crich, *Handbook of Reagent for Organic Synthesis: Reagents for Glycoside, Nucleotide and Peptide Synthesis*, Chicago, **2005**.
- [74] L. Moroder, *Houben-Weyl* **2003**, section 3.5.
- [75] T. Curtius, *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* **1902**, *35*, 3226.
- [76] E. Fischer, E. Fourneau, *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* **1901**, *34*, 2868.
- [77] B. Merrifield, *Prix Nobel* **1984**, 127-153.
- [78] H.-D. Jakubke, *Peptide*, Spektrum Akademischer Verlag GmbH, Heidelberg, **1996**.
- [79] J. N. Bertho, A. Loffet, C. Pinel, F. Reuther, G. Sennyey, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1303-1306.
- [80] J. C. Sheehan, G. P. Hess, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 1067-1068.
- [81] J. C. Sheehan, S. L. Ledis, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 875-879.
- [82] N. Pannier, *persönliche Mitteilung* **2007**.
- [83] J. Kasparkova, O. Novakova, V. Marini, Y. Najajreh, D. Gibson, J.-M. Perez, V. Brabec, *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 47516-47525.
- [84] R. Noyori, M. Kitamura, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 34-55 (See also *Angew Chem, Int Ed Engl*, 1991, 1930(1991), 1934-1948).
- [85] I. Blackburne, A. Katritzky, *Acc. Chem. Res.* **1975**, *8*, 300-306.
- [86] M. Rubiralta, E. Giralt, A. Diez, *Piperidine*, Elsevier, New York, **1991**.
- [87] F. A. L. Anet, I. Yavari, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 2794-2796.
- [88] J. A. Hirsch, R. L. Augustine, G. Koletar, H. G. Wolf, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3547-3550.
- [89] L. A. LaPlanche, M. T. Rogers, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3728-3730.
- [90] J. E. Anderson, A. I. Ijeh, C. Storch, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3310-3317.
- [91] P. Beak, W. K. Lee, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2578-2580.
- [92] D. L. Comins, D. H. LaMunyon, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5053-5056.
- [93] P. J. Chivers, T. A. Crabb, *Tetrahedron* **1970**, *26*, 3389-3399.
- [94] J. F. Blount, J. W. Westley, *Journal of the Chemical Society - Chemical Communications* **1975**, 533-533; A. C. O'Sullivan, F. Struber, *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 812-827.

- [95] R. W. Hoffmann, D. Stenkamp, T. Trieselmann, R. Gottlich, *European Journal of Organic Chemistry* **1999**, 2915-2927.
- [96] R. W. Hoffmann, *Angewandte Chemie, International Edition* **2000**, *39*, 2055-2070.
- [97] H. G. O. Becker, e. al., *Organikum, Vol. 21. Aufl.*, VCH, Weinheim, **2001**.
- [98] G. A. Molander, K. O. Cameron, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5931-5943.
- [99] S. Liu, H. Liu, W. Yan, L. Zhang, N. Bai, C.-T. Ho, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2005**, *13*, 2783-2789.
- [100] G. Pave, S. Usse-Versluys, M.-C. Viaud-Massuard, G. Guillaumet, *Organic Letters* **2003**, *5*, 4253-4256.
- [101] A. I. Meyers, F. X. Tavares, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8207-8215.
- [102] J. M. Bakke, L. H. Bjerkeseth, *J. Mol. Struct.* **1998**, *470*, 247-263.
- [103] E. Falb, A. Nudelman, H. E. Gottlieb, A. Hassner, *European Journal of Organic Chemistry* **2000**, 645-655.
- [104] A. Choudhary, A. L. Baumstark, *Synthesis* **1989**, 688-690.
- [105] G. M. Dubowchik, V. M. Vrudhula, B. Dasgupta, J. Ditta, T. Chen, S. Sheriff, K. Sipman, M. Witmer, J. Tredup, D. M. Vyas, T. A. Verdoorn, S. Bollini, A. Vinitsky, *Organic Letters* **2001**, *3*, 3987-3990.
- [106] Y. Li, J. Chen, X.-P. Cao, *Synthesis* **2006**, 320-324.
- [107] H. C. Stiasny, *Synthesis* **1996**, 259-264.
- [108] A. Srikrishna, S. Nagaraju, P. Kondaiyah, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 1809-1816.
- [109] K. Griesbaum, P. Krieger-Beck, J. Beck, *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 391-396.
- [110] P. Perlmutter, W. Selajerern, F. Vounatsos, *Organic & Biomolecular Chemistry* **2004**, *2*, 2220-2228.

Table 1. Crystal Data and Details of Data Collection

Name of the Compound		Structure solved by
3219.ERK	[FGA26]	Roland Fröhlich
Structural Formula		Chemical Formula
		$C_{25}H_{23}BrN_2$
Cell Constants with Standard Deviations		
a [Å] = 11.639(1) b [Å] = 13.758(1) c [Å] = 13.464(1) α [°] = 90.00 β [°] = 109.85(1) γ [°] = 90.00 V [Å ³] = 2027.9(3) T [°C] = -50.		
Molecular Weight	Crystal Colour	Crystal Size
$M_r = 431.36 \text{ gmol}^{-1}$	red-yellow	0.35 x 0.35 x 0.20 mm
Molecules per Unit Cell	Calculated Density	$F(000) = 888 \text{ e}$
$Z = 4$	$D_{\text{calcd}} = 1.413 \text{ gcm}^{-3}$	
Crystal System	Space Group	Reflections Used for Cell Param.
monoclinic	$P2_1/n$ (No. 14)	CCD data collection
Wavelength	Monochromator/Filter	$[(\sin\Theta)/\lambda]_{\text{max}} = 0.58 \text{ \AA}^{-1}$
$\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$	graphite	
Absorption Coefficient	Method of Absorption Correction	Absorption Correction
$\mu = 28.42 \text{ cm}^{-1}$	HKL2000	min: 43.6 % max: 60.0 %
Total No. of Reflections Collected	Data Measured	No. of Independent Reflections
14347	$\pm h \quad \pm k \quad \pm l$	3206
Internal Consistency	No. of Observed Reflections	No. of Refined Parameters
$R_{\text{av}} = 0.036$	3163	257
$R = 0.028$	$R_w^2 = 0.079$	Error of Fit
		1.056
Final Maximum Shift/Error	Final Difference Fourier	Enantiopol Parameter
0.000	$\rho = 0.44 (-0.34) \text{ e\AA}^{-3}$	

Datenanhang

Table 1. Crystal data and structure refinement for ERK3219.

Identification code	ERK3219
Empirical formula	C ₂₅ H ₂₃ Br N ₂
Formula weight	431.36
Temperature	223(2) K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system, space group	monoclinic, P2 ₁ /n (No.14)
Unit cell dimensions	a = 11.639(1) Å b = 13.758(1) Å β = 109.85(1)°. c = 13.464(1) Å
Volume	2027.9(3) Å ³
Z, Calculated density	4, 1.413 Mg/m ³
Absorption coefficient	2.842 mm ⁻¹
F(000)	888
Crystal size	0.35 x 0.35 x 0.20 mm
Theta range for data collection	4.75 to 63.08°.
Limiting indices	-13<=h<=13, -15<=k<=15, -15<=l<=14
Reflections collected / unique	14347 / 3206 [R(int) = 0.036]
Completeness to theta = 63.08	97.6 %
Absorption correction	Empirical
Max. and min. transmission	0.6003 and 0.4362
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	3206 / 0 / 257
Goodness-of-fit on F ²	1.056
Final R indices [I>2σ(I)]	R1 = 0.0283, wR ² = 0.0793
R indices (all data)	R1 = 0.0285, wR ² = 0.0795
Largest diff. peak and hole	0.443 and -0.344 eÅ ⁻³

Table 2. Atomic coordinates (x 10⁴) and equivalent isotropic displacement parameters (Å² x 10³) for ERK3219. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
Br	674(1)	2718(1)	4765(1)	36(1)
C(1)	557(2)	406(2)	3242(2)	28(1)
N(11)	2583(1)	530(1)	4514(1)	29(1)
C(12)	3493(2)	238(2)	5409(2)	37(1)
C(13)	3352(2)	-484(2)	6029(2)	43(1)
C(14)	2196(2)	-930(2)	5747(2)	38(1)
C(15)	1275(2)	-641(2)	4870(2)	31(1)
C(16)	1442(2)	89(1)	4178(1)	26(1)
C(17)	2873(2)	1338(1)	3921(2)	31(1)
N(21)	-1502(1)	559(1)	2037(1)	28(1)
C(22)	-2639(2)	210(2)	1500(2)	38(1)
C(23)	-2963(2)	-719(2)	1624(2)	46(1)
C(24)	-2082(2)	-1319(2)	2302(2)	44(1)

Datenanhang

C(25)	-936(2)	-984(2)	2827(2)	36(1)
C(26)	-598(2)	-8(1)	2732(1)	27(1)
C(27)	-1266(2)	1592(1)	1861(2)	30(1)
C(31)	3232(2)	1020(2)	2990(1)	29(1)
C(32)	3213(2)	62(2)	2676(2)	38(1)
C(33)	3593(2)	-188(2)	1832(2)	44(1)
C(34)	3996(2)	525(2)	1308(2)	44(1)
C(35)	4008(2)	1480(2)	1610(2)	47(1)
C(36)	3630(2)	1727(2)	2447(2)	40(1)
C(41)	-523(2)	1728(1)	1146(1)	29(1)
C(42)	-744(2)	1171(2)	239(2)	39(1)
C(43)	-88(2)	1334(2)	-430(2)	48(1)
C(44)	787(2)	2055(2)	-206(2)	49(1)
C(45)	1003(2)	2616(2)	686(2)	47(1)
C(46)	353(2)	2453(2)	1363(2)	37(1)

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [°] for ERK3219.

C(1)-C(16)	1.399(3)
C(1)-C(26)	1.407(3)
N(11)-C(12)	1.367(3)
N(11)-C(16)	1.388(2)
N(11)-C(17)	1.473(3)
C(12)-C(13)	1.342(3)
C(13)-C(14)	1.408(3)
C(14)-C(15)	1.357(3)
C(15)-C(16)	1.428(3)
C(17)-C(31)	1.514(3)
N(21)-C(22)	1.361(3)
N(21)-C(26)	1.387(2)
N(21)-C(27)	1.481(3)
C(22)-C(23)	1.358(3)
C(23)-C(24)	1.390(4)
C(24)-C(25)	1.360(3)
C(25)-C(26)	1.417(3)
C(27)-C(41)	1.509(3)
C(31)-C(32)	1.382(3)
C(31)-C(36)	1.389(3)
C(32)-C(33)	1.395(3)
C(33)-C(34)	1.379(4)
C(34)-C(35)	1.375(4)
C(35)-C(36)	1.383(3)
C(41)-C(46)	1.386(3)
C(41)-C(42)	1.389(3)
C(42)-C(43)	1.383(3)
C(43)-C(44)	1.379(4)
C(44)-C(45)	1.377(4)
C(45)-C(46)	1.386(3)
C(16)-C(1)-C(26)	127.10(18)
C(12)-N(11)-C(16)	121.83(17)
C(12)-N(11)-C(17)	116.64(16)
C(16)-N(11)-C(17)	121.53(15)
C(13)-C(12)-N(11)	123.0(2)
C(12)-C(13)-C(14)	117.49(19)
C(15)-C(14)-C(13)	120.5(2)
C(14)-C(15)-C(16)	122.12(19)
N(11)-C(16)-C(1)	119.18(17)
N(11)-C(16)-C(15)	114.95(17)
C(1)-C(16)-C(15)	125.82(18)
N(11)-C(17)-C(31)	114.14(16)
C(22)-N(21)-C(26)	122.48(17)
C(22)-N(21)-C(27)	116.98(17)
C(26)-N(21)-C(27)	120.54(15)
C(23)-C(22)-N(21)	121.8(2)
C(22)-C(23)-C(24)	117.7(2)
C(25)-C(24)-C(23)	121.0(2)

Datenanhang

C(24)-C(25)-C(26)	121.8(2)
N(21)-C(26)-C(1)	118.81(17)
N(21)-C(26)-C(25)	115.09(17)
C(1)-C(26)-C(25)	126.06(18)
N(21)-C(27)-C(41)	113.44(15)
C(32)-C(31)-C(36)	118.68(19)
C(32)-C(31)-C(17)	123.32(18)
C(36)-C(31)-C(17)	117.97(18)
C(31)-C(32)-C(33)	120.5(2)
C(34)-C(33)-C(32)	119.9(2)
C(35)-C(34)-C(33)	120.0(2)
C(34)-C(35)-C(36)	120.1(2)
C(35)-C(36)-C(31)	120.8(2)
C(46)-C(41)-C(42)	119.06(19)
C(46)-C(41)-C(27)	119.63(18)
C(42)-C(41)-C(27)	121.22(18)
C(43)-C(42)-C(41)	120.3(2)
C(44)-C(43)-C(42)	120.3(2)
C(45)-C(44)-C(43)	119.8(2)
C(44)-C(45)-C(46)	120.3(2)
C(41)-C(46)-C(45)	120.3(2)

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for ERK3219. The anisotropic displacement factor exponent takes the form:
 $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

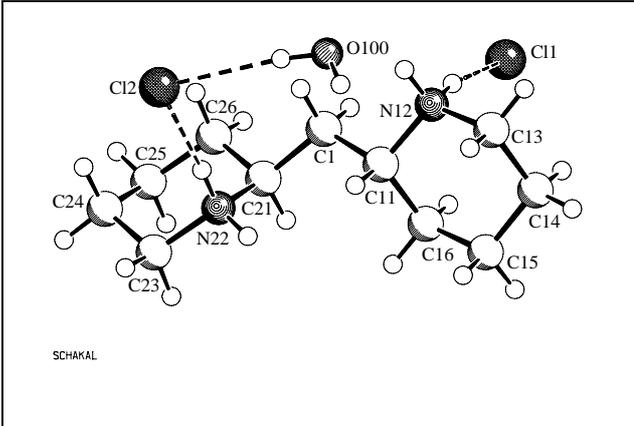
	U11	U22	U33	U23	U13	U12
Br	37(1)	35(1)	40(1)	-2(1)	16(1)	0(1)
C(1)	29(1)	28(1)	29(1)	3(1)	11(1)	-1(1)
N(11)	26(1)	34(1)	25(1)	-4(1)	8(1)	0(1)
C(12)	29(1)	50(1)	30(1)	-7(1)	5(1)	1(1)
C(13)	39(1)	60(2)	27(1)	1(1)	6(1)	11(1)
C(14)	48(1)	43(1)	28(1)	7(1)	18(1)	10(1)
C(15)	33(1)	35(1)	29(1)	2(1)	15(1)	3(1)
C(16)	27(1)	29(1)	26(1)	-3(1)	12(1)	2(1)
C(17)	29(1)	32(1)	33(1)	-5(1)	12(1)	-6(1)
N(21)	28(1)	32(1)	24(1)	0(1)	9(1)	-2(1)
C(22)	29(1)	52(1)	29(1)	1(1)	5(1)	-5(1)
C(23)	38(1)	58(2)	37(1)	-3(1)	8(1)	-19(1)
C(24)	55(1)	40(1)	38(1)	-3(1)	16(1)	-20(1)
C(25)	44(1)	31(1)	31(1)	2(1)	10(1)	-4(1)
C(26)	28(1)	30(1)	24(1)	0(1)	11(1)	0(1)
C(27)	32(1)	30(1)	28(1)	0(1)	9(1)	4(1)
C(31)	22(1)	38(1)	27(1)	-2(1)	6(1)	0(1)
C(32)	40(1)	39(1)	37(1)	-2(1)	17(1)	-1(1)
C(33)	45(1)	49(1)	38(1)	-10(1)	13(1)	6(1)
C(34)	36(1)	70(2)	25(1)	-3(1)	11(1)	6(1)
C(35)	44(1)	65(2)	34(1)	10(1)	16(1)	-4(1)
C(36)	40(1)	42(1)	37(1)	1(1)	13(1)	-3(1)
C(41)	32(1)	26(1)	27(1)	7(1)	8(1)	5(1)
C(42)	52(1)	30(1)	36(1)	0(1)	18(1)	-2(1)
C(43)	73(2)	39(1)	42(1)	3(1)	31(1)	9(1)
C(44)	55(2)	50(1)	55(2)	15(1)	33(1)	10(1)
C(45)	41(1)	46(1)	53(1)	13(1)	16(1)	-3(1)
C(46)	39(1)	34(1)	35(1)	4(1)	8(1)	-1(1)

Datenanhang

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for ERK3219.

	x	y	z	U(eq)
H(1)	760(20)	952(18)	2961(19)	37(6)
H(12)	4251	556	5599	45
H(13)	4000	-685	6628	52
H(14)	2061	-1430	6170	46
H(15)	503	-932	4713	38
H(17A)	3545	1717	4403	37
H(17B)	2160	1766	3665	37
H(22)	-3215	622	1031	45
H(23)	-3757	-947	1264	55
H(24)	-2280	-1966	2398	53
H(25)	-353	-1412	3265	44
H(27A)	-834	1896	2545	36
H(27B)	-2050	1928	1553	36
H(32)	2943	-425	3034	45
H(33)	3575	-840	1620	53
H(34)	4262	357	745	53
H(35)	4273	1967	1247	56
H(36)	3644	2382	2650	48
H(42)	-1342	681	80	46
H(43)	-238	952	-1040	58
H(44)	1233	2163	-661	59
H(45)	1594	3111	836	56
H(46)	508	2837	1972	45

Table 1. Crystal Data and Details of Data Collection

Name of the Compound 4327.GOT [FGA 70a]		Structure solved by Roland Fröhlich
Structural Formula 		Chemical Formula $C_{11}H_{24}N_2^{2+} 2Cl^- \cdot H_2O$
		Cell Constants with Standard Deviations a [\AA] = 7.0898(1) b [\AA] = 10.5943(1) c [\AA] = 10.9533(1) α [$^\circ$] = 63.631(1) β [$^\circ$] = 75.053(1) γ [$^\circ$] = 79.068(1) V [\AA^3] = 709.492(14) T [$^\circ\text{C}$] = -50
Molecular Weight $M_r = 273.24 \text{ gmol}^{-1}$	Crystal Colour colourless	Crystal Size 0.45 x 0.20 x 0.10 mm

Datenanhang

Molecules per Unit Cell	Calculated Density	
Z = 2	$D_{\text{calcd}} = 1.279 \text{ gcm}^{-3}$	F(000) = 296 e
Crystal System	Space Group	Reflections Used for Cell Param.
triclinic	P1bar (No. 2)	CCD data collection
Wavelength	Monochromator/Filter	
$\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$	graphite	$[(\sin\Theta)/\lambda]_{\text{max}} = 0.60 \text{ \AA}^{-1}$
Absorption Coefficient	Method of Absorption Correction	Absorption Correction
$\mu = 39.85 \text{ cm}^{-1}$	HKL2000	min: 26.7 % max: 69.1 %
Total No. of Reflections Collected	Data Measured	No. of Independent Reflections
6694	$\pm h \quad \pm k \quad \pm l$	2517
Internal Consistency	No. of Observed Reflections	No. of Refined Parameters
$R_{\text{av}} = 0.036$	2398	152
		Error of Fit
R = 0.047	$R_w^2 = 0.127$	1.081
Final Maximum Shift/Error	Final Difference Fourier	Enantiopol Parameter
0.000	$\rho = 0.32 (-0.31) \text{ e\AA}^{-3}$	
Isotropic Extinction Coefficient	Remarks	
0.012(2)		

Table 1. Crystal data and structure refinement for GOT4327.

Identification code	GOT4327
Empirical formula	$\text{C}_{11} \text{H}_{26} \text{Cl}_2 \text{N}_2 \text{O}$
Formula weight	273.24
Temperature	223(2) K
Wavelength	1.54178 \AA
Crystal system, space group	triclinic, P-1 (No.2)
Unit cell dimensions	a = 7.0898(1) \AA $\alpha = 63.631(1)^\circ$. b = 10.5943(1) \AA $\beta = 75.053(1)^\circ$. c = 10.9533(1) \AA $\gamma = 79.068(1)^\circ$.
Volume	709.492(14) \AA^3
Z, Calculated density	2, 1.279 Mg/m^3
Absorption coefficient	3.985 mm^{-1}
F(000)	296
Crystal size	0.45 x 0.20 x 0.10 mm

Datenanhang

Theta range for data collection	4.68 to 69.12°.
Limiting indices	-8<=h<=8, -12<=k<=12, -12<=l<=13
Reflections collected / unique	6694 / 2517 [R(int) = 0.036]
Completeness to theta = 69.12	94.9 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.6914 and 0.2672
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	2517 / 1 / 152
Goodness-of-fit on F ²	1.081
Final R indices [I>2σ(I)]	R1 = 0.0471, wR ² = 0.1271
R indices (all data)	R1 = 0.0484, wR ² = 0.1288
Extinction coefficient	0.012(2)
Largest diff. peak and hole	0.319 and -0.307 eÅ ⁻³

Table 2. Atomic coordinates (x 10⁴) and equivalent isotropic displacement parameters (Å² x 10³) for GOT4327. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
Cl(1)	-3145(1)	1007(1)	2790(1)	39(1)
Cl(2)	3559(1)	6085(1)	1676(1)	53(1)
C(1)	850(3)	2633(2)	3155(2)	31(1)
C(11)	1913(3)	1931(2)	2194(2)	29(1)
N(12)	753(2)	2392(2)	1083(2)	33(1)
C(13)	1596(3)	1796(2)	38(2)	43(1)
C(14)	1833(3)	208(3)	743(2)	43(1)
C(15)	3033(3)	-292(2)	1858(2)	42(1)
C(16)	2120(3)	342(2)	2893(2)	33(1)
C(21)	1815(3)	2382(2)	4336(2)	30(1)
N(22)	3760(2)	2967(2)	3781(2)	33(1)
C(23)	4730(3)	2869(3)	4875(3)	45(1)
C(24)	3432(4)	3586(3)	5753(2)	46(1)
C(25)	1492(4)	2958(2)	6379(2)	44(1)
C(26)	532(3)	3073(2)	5243(2)	36(1)
O(100)	2324(3)	5080(2)	-349(2)	54(1)

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [°] for GOT4327.

C(1)-C(21)	1.516(3)
C(1)-C(11)	1.518(2)
C(11)-N(12)	1.494(2)
C(11)-C(16)	1.504(3)
N(12)-C(13)	1.487(3)
C(13)-C(14)	1.504(3)
C(14)-C(15)	1.512(3)
C(15)-C(16)	1.513(3)
C(21)-N(22)	1.487(2)
C(21)-C(26)	1.509(3)
N(22)-C(23)	1.485(3)
C(23)-C(24)	1.509(3)
C(24)-C(25)	1.503(4)
C(25)-C(26)	1.515(3)
C(21)-C(1)-C(11)	116.34(15)
N(12)-C(11)-C(16)	109.02(15)

Datenanhang

N(12)-C(11)-C(1)	106.46(14)
C(16)-C(11)-C(1)	114.27(15)
C(13)-N(12)-C(11)	113.73(16)
N(12)-C(13)-C(14)	110.32(16)
C(13)-C(14)-C(15)	111.03(17)
C(14)-C(15)-C(16)	110.31(17)
C(11)-C(16)-C(15)	111.56(16)
N(22)-C(21)-C(26)	109.46(15)
N(22)-C(21)-C(1)	110.36(15)
C(26)-C(21)-C(1)	110.07(16)
C(23)-N(22)-C(21)	113.63(16)
N(22)-C(23)-C(24)	111.00(17)
C(25)-C(24)-C(23)	110.17(18)
C(24)-C(25)-C(26)	110.08(17)
C(21)-C(26)-C(25)	112.54(17)

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for GOT4327. The anisotropic displacement factor exponent takes the form:
 $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
Cl(1)	26(1)	37(1)	51(1)	-20(1)	-4(1)	0(1)
Cl(2)	59(1)	38(1)	55(1)	-19(1)	0(1)	-8(1)
C(1)	30(1)	28(1)	36(1)	-15(1)	-9(1)	1(1)
C(11)	27(1)	31(1)	32(1)	-14(1)	-6(1)	-2(1)
N(12)	35(1)	32(1)	30(1)	-11(1)	-7(1)	-5(1)
C(13)	49(1)	54(1)	33(1)	-22(1)	-2(1)	-15(1)
C(14)	40(1)	53(1)	47(1)	-34(1)	2(1)	-9(1)
C(15)	33(1)	43(1)	56(1)	-30(1)	-5(1)	1(1)
C(16)	32(1)	29(1)	38(1)	-16(1)	-8(1)	2(1)
C(21)	33(1)	25(1)	32(1)	-12(1)	-6(1)	-1(1)
N(22)	29(1)	33(1)	41(1)	-21(1)	-8(1)	3(1)
C(23)	42(1)	50(1)	59(1)	-33(1)	-25(1)	9(1)
C(24)	54(1)	47(1)	51(1)	-31(1)	-23(1)	6(1)
C(25)	60(1)	38(1)	32(1)	-17(1)	-10(1)	4(1)
C(26)	38(1)	35(1)	36(1)	-18(1)	-2(1)	-2(1)
O(100)	43(1)	44(1)	64(1)	-12(1)	-11(1)	-6(1)

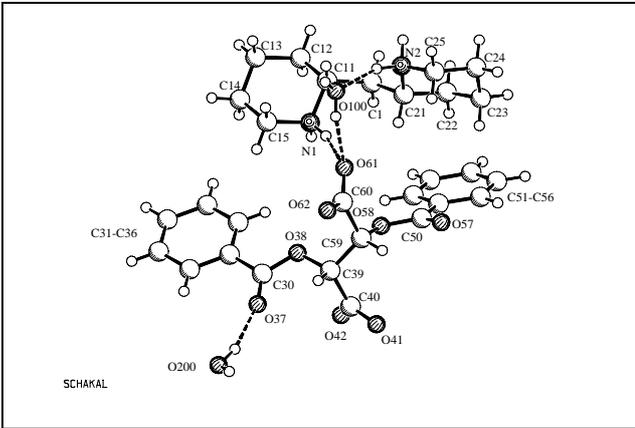
Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for GOT4327.

	x	y	z	U(eq)
H(1A)	692	3654	2594	37
H(1B)	-465	2302	3554	37
H(11)	3233	2276	1763	35
H(12A)	-486	2129	1487	39
H(12B)	673	3353	639	39
H(13A)	2874	2157	-476	52
H(13B)	731	2096	-628	52
H(14A)	2480	-167	51	51
H(14B)	538	-155	1161	51
H(15A)	4371	-13	1430	50
H(15B)	3103	-1326	2339	50
H(16A)	825	-3	3373	39
H(16B)	2937	33	3590	39
H(21)	1999	1351	4904	36
H(22A)	4555	2495	3295	39
H(22B)	3605	3891	3179	39

Datenanhang

H (23A)	5966	3315	4438	54
H (23B)	5033	1872	5468	54
H (24A)	4073	3467	6495	55
H (24B)	3224	4600	5177	55
H (25A)	636	3460	6911	52
H (25B)	1689	1963	7016	52
H (26A)	-704	2626	5669	43
H (26B)	227	4074	4663	43
H (101)	3400 (40)	4790 (40)	-810 (30)	80
H (102)	2630 (50)	5430 (40)	140 (30)	80

Table 1. Crystal Data and Details of Data Collection

Name of the Compound		Structure solved by	
4420.GOT [FGA 71b]		Frank Däbritz	
Structural Formula		Chemical Formula	
		$C_{11}H_{24}N_2^{2+} \cdot C_{18}H_{10}O_8^{2-} \cdot 2 H_2O$	
Cell Constants with Standard Deviations			
a [Å] = 11.1688(5) b [Å] = 11.9775(5) c [Å] = 22.3704(9) α [°] = 90.000 β [°] = 90.000 γ [°] = 90.000 V [Å ³] = 2992.6(2) T [°C] = -50.			
Molecular Weight	Crystal Colour	Crystal Size	
$M_r = 576.63 \text{ gmol}^{-1}$	colourless	0.35 x 0.15 x 0.10 mm	
Molecules per Unit Cell	Calculated Density	F(000)	
$Z = 4$	$D_{\text{calcd}} = 1.280 \text{ gcm}^{-3}$	F(000) = 1232 e	
Crystal System	Space Group	Reflections Used for Cell Param.	
orthorhombic	$P2_12_12_1$ (No. 19)	CCD data collection	
Wavelength	Monochromator/Filter	[(sinΘ)/λ] _{max}	
$\lambda = 1.54718 \text{ Å}$	graphite	[(sinΘ)/λ] _{max} = 0.60 Å ⁻¹	
Absorption Coefficient	Method of Absorption Correction	Absorption Correction	
$\mu = 8.05 \text{ cm}^{-1}$	HKL2000	min: 76.6 % max: 92.4 %	
Total No. of Reflections Collected	Data Measured	No. of Independent Reflections	
15334	$\pm h \quad \pm k \quad \pm l$	5238	

Datenanhang

Internal Consistency	No. of Observed Reflections	No. of Refined Parameters
R _{av} = 0.046	4893	382
R = 0.045	R _w ² = 0.123	Error of Fit 1.077
Final Maximum Shift/Error	Final Difference Fourier	Enantiopol Parameter
0.000	ρ = 0.28 (-0.44) eÅ ⁻³	
Isotropic Extinction Coefficient	Remarks	

Table 1. Crystal data and structure refinement for GOT4420.

Identification code	got4420	
Empirical formula	C ₂₉ H ₄₀ N ₂ O ₁₀	
Formula weight	576.63	
Temperature	223(2) K	
Wavelength	1.54178 Å	
Crystal system, space group	Orthorhombic, P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (No. 19)	
Unit cell dimensions	a = 11.1688(5) Å	α = 90°.
	b = 11.9775(5) Å	β = 90°.
	c = 22.3704(9) Å	γ = 90°.
Volume	2992.6(2) Å ³	
Z, Calculated density	4, 1.280 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.805 mm ⁻¹	
F(000)	1232	
Crystal size	0.35 x 0.15 x 0.10 mm	
Theta range for data collection	3.95 to 68.13°.	
Limiting indices	-13<=h<=13, -14<=k<=14, -26<=l<=26	
Reflections collected / unique	15334 / 5238 [R(int) = 0.046]	
Completeness to theta = 68.13	97.5 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	0.9239 and 0.7660	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	5238 / 6 / 382	
Goodness-of-fit on F ²	1.077	
Final R indices [I>2σ(I)]	R1 = 0.0452, wR ² = 0.1228	
R indices (all data)	R1 = 0.0491, wR ² = 0.1273	
Absolute structure parameter	-0.16(19)	
Largest diff. peak and hole	0.278 and -0.439 eÅ ⁻³	

Datenanhang

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for GOT4420. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
C(1)	1729(2)	8483(2)	6940(1)	36(1)
N(1)	3102(2)	9028(2)	7762(1)	37(1)
C(11)	1818(2)	8900(2)	7578(1)	32(1)
C(12)	1187(2)	8124(2)	8016(1)	40(1)
C(13)	1307(3)	8520(3)	8658(1)	52(1)
C(14)	2600(3)	8698(3)	8822(1)	56(1)
C(15)	3215(2)	9470(2)	8383(1)	50(1)
N(2)	1244(2)	10309(2)	6491(1)	35(1)
C(21)	2030(2)	9300(2)	6438(1)	34(1)
C(22)	1818(2)	8749(2)	5832(1)	42(1)
C(23)	1940(2)	9567(3)	5310(1)	51(1)
C(24)	1103(2)	10549(2)	5400(1)	48(1)
C(25)	1370(2)	11114(2)	5986(1)	43(1)
C(30)	7711(2)	9474(2)	8233(1)	44(1)
C(31)	7199(2)	8840(2)	8748(1)	41(1)
C(32)	7749(3)	8935(2)	9303(1)	55(1)
C(33)	7283(3)	8377(3)	9791(1)	62(1)
C(34)	6282(3)	7713(3)	9725(1)	61(1)
C(35)	5742(2)	7600(2)	9171(1)	50(1)
C(36)	6193(2)	8167(2)	8684(1)	40(1)
O(37)	8642(2)	9975(2)	8247(1)	69(1)
O(38)	6994(1)	9446(1)	7751(1)	38(1)
C(39)	7456(2)	10039(2)	7238(1)	39(1)
C(40)	8423(2)	9384(2)	6905(1)	46(1)
O(41)	8904(2)	9939(2)	6493(1)	63(1)
O(42)	8655(2)	8417(2)	7053(1)	59(1)
C(50)	5627(2)	9366(2)	6001(1)	40(1)
C(51)	5094(2)	8293(2)	5800(1)	43(1)
C(52)	4876(2)	7416(2)	6196(1)	51(1)
C(53)	4325(3)	6460(2)	5997(2)	62(1)
C(54)	3991(3)	6364(3)	5409(2)	69(1)
C(55)	4217(3)	7216(3)	5009(2)	66(1)
C(56)	4776(2)	8187(3)	5203(1)	54(1)
O(57)	5736(2)	10182(2)	5693(1)	61(1)
O(58)	5961(1)	9330(1)	6580(1)	38(1)
C(59)	6430(2)	10344(2)	6828(1)	35(1)
C(60)	5457(2)	11047(2)	7135(1)	35(1)
O(61)	4418(1)	10662(1)	7164(1)	47(1)
O(62)	5792(2)	11966(1)	7322(1)	48(1)
O(100)	2236(2)	11614(2)	7376(1)	53(1)
O(200)	10621(4)	11463(3)	8695(2)	112(1)

Table 3. Bond lengths [\AA] and angles [$^\circ$] for GOT4420.

C(1)-C(11)	1.517(3)
C(1)-C(21)	1.526(3)
N(1)-C(15)	1.493(3)
N(1)-C(11)	1.500(3)
C(11)-C(12)	1.523(3)
C(12)-C(13)	1.518(4)
C(13)-C(14)	1.506(4)
C(14)-C(15)	1.514(4)
N(2)-C(25)	1.492(3)
N(2)-C(21)	1.498(3)

Datenanhang

C(21)-C(22)	1.526(3)
C(22)-C(23)	1.531(3)
C(23)-C(24)	1.517(4)
C(24)-C(25)	1.505(4)
C(30)-O(37)	1.201(3)
C(30)-O(38)	1.343(3)
C(30)-C(31)	1.492(4)
C(31)-C(32)	1.390(3)
C(31)-C(36)	1.391(4)
C(32)-C(33)	1.382(5)
C(33)-C(34)	1.380(5)
C(34)-C(35)	1.386(4)
C(35)-C(36)	1.379(4)
O(38)-C(39)	1.444(3)
C(39)-C(59)	1.512(3)
C(39)-C(40)	1.529(4)
C(40)-O(42)	1.232(3)
C(40)-O(41)	1.258(3)
C(50)-O(57)	1.201(3)
C(50)-O(58)	1.349(3)
C(50)-C(51)	1.486(3)
C(51)-C(56)	1.389(4)
C(51)-C(52)	1.396(4)
C(52)-C(53)	1.374(4)
C(53)-C(54)	1.372(5)
C(54)-C(55)	1.381(5)
C(55)-C(56)	1.389(4)
O(58)-C(59)	1.435(3)
C(59)-C(60)	1.536(3)
C(60)-O(62)	1.236(3)
C(60)-O(61)	1.251(3)

C(11)-C(1)-C(21)	117.84(18)
C(15)-N(1)-C(11)	111.81(18)
N(1)-C(11)-C(1)	110.68(17)
N(1)-C(11)-C(12)	109.21(17)
C(1)-C(11)-C(12)	112.02(18)
C(13)-C(12)-C(11)	112.2(2)
C(14)-C(13)-C(12)	111.1(2)
C(13)-C(14)-C(15)	111.3(2)
N(1)-C(15)-C(14)	110.4(2)
C(25)-N(2)-C(21)	114.02(17)
N(2)-C(21)-C(22)	109.13(18)
N(2)-C(21)-C(1)	109.32(17)
C(22)-C(21)-C(1)	110.00(19)
C(21)-C(22)-C(23)	112.8(2)
C(24)-C(23)-C(22)	109.8(2)
C(25)-C(24)-C(23)	110.1(2)
N(2)-C(25)-C(24)	110.4(2)
O(37)-C(30)-O(38)	123.3(2)
O(37)-C(30)-C(31)	124.4(2)
O(38)-C(30)-C(31)	112.3(2)
C(32)-C(31)-C(36)	119.8(3)
C(32)-C(31)-C(30)	118.6(2)
C(36)-C(31)-C(30)	121.7(2)
C(33)-C(32)-C(31)	120.0(3)
C(34)-C(33)-C(32)	120.0(3)
C(33)-C(34)-C(35)	120.2(3)
C(36)-C(35)-C(34)	120.0(3)
C(35)-C(36)-C(31)	119.9(2)
C(30)-O(38)-C(39)	114.41(17)
O(38)-C(39)-C(59)	109.28(17)
O(38)-C(39)-C(40)	112.74(18)
C(59)-C(39)-C(40)	111.3(2)
O(42)-C(40)-O(41)	127.2(3)
O(42)-C(40)-C(39)	120.0(2)
O(41)-C(40)-C(39)	112.8(2)
O(57)-C(50)-O(58)	123.3(2)
O(57)-C(50)-C(51)	124.8(2)
O(58)-C(50)-C(51)	111.9(2)

Datenanhang

C(56)-C(51)-C(52)	119.8(2)
C(56)-C(51)-C(50)	118.2(2)
C(52)-C(51)-C(50)	122.0(2)
C(53)-C(52)-C(51)	119.9(3)
C(54)-C(53)-C(52)	120.3(3)
C(53)-C(54)-C(55)	120.6(3)
C(54)-C(55)-C(56)	120.0(3)
C(55)-C(56)-C(51)	119.5(3)
C(50)-O(58)-C(59)	116.45(17)
O(58)-C(59)-C(39)	107.90(17)
O(58)-C(59)-C(60)	112.27(17)
C(39)-C(59)-C(60)	113.4(2)
O(62)-C(60)-O(61)	126.3(2)
O(62)-C(60)-C(59)	115.18(19)
O(61)-C(60)-C(59)	118.53(19)

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for GOT4420. The anisotropic displacement factor exponent takes the form:
 $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

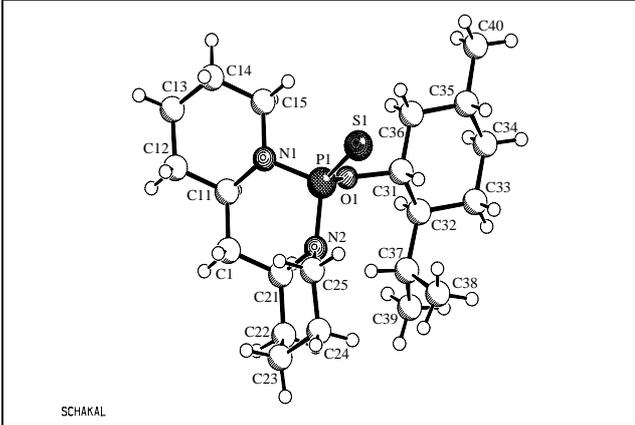
	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C(1)	36(1)	32(1)	41(1)	1(1)	-2(1)	0(1)
N(1)	34(1)	33(1)	44(1)	2(1)	-4(1)	-1(1)
C(11)	29(1)	30(1)	38(1)	1(1)	-3(1)	4(1)
C(12)	35(1)	45(1)	41(1)	6(1)	2(1)	-2(1)
C(13)	54(2)	67(2)	36(1)	7(1)	3(1)	0(1)
C(14)	67(2)	63(2)	40(1)	3(1)	-14(1)	-2(1)
C(15)	50(1)	51(1)	49(1)	-3(1)	-16(1)	-4(1)
N(2)	32(1)	34(1)	38(1)	5(1)	3(1)	-1(1)
C(21)	27(1)	38(1)	36(1)	0(1)	2(1)	2(1)
C(22)	43(1)	46(1)	36(1)	-3(1)	2(1)	4(1)
C(23)	51(2)	66(2)	37(1)	5(1)	6(1)	3(1)
C(24)	45(1)	58(2)	41(1)	13(1)	-1(1)	4(1)
C(25)	41(1)	41(1)	46(1)	14(1)	5(1)	-1(1)
C(30)	36(1)	39(1)	57(1)	1(1)	-15(1)	0(1)
C(31)	47(1)	34(1)	42(1)	-2(1)	-8(1)	11(1)
C(32)	66(2)	45(1)	55(2)	-11(1)	-22(1)	13(1)
C(33)	90(2)	56(2)	41(1)	-8(1)	-17(1)	28(2)
C(34)	79(2)	65(2)	39(1)	6(1)	6(1)	25(2)
C(35)	50(1)	53(1)	47(1)	7(1)	7(1)	13(1)
C(36)	39(1)	41(1)	39(1)	-1(1)	-2(1)	8(1)
O(37)	49(1)	75(1)	84(2)	15(1)	-23(1)	-22(1)
O(38)	31(1)	39(1)	44(1)	8(1)	-4(1)	-3(1)
C(39)	30(1)	35(1)	53(1)	11(1)	-1(1)	-6(1)
C(40)	24(1)	50(1)	65(2)	16(1)	2(1)	-4(1)
O(41)	32(1)	76(1)	83(1)	35(1)	16(1)	2(1)
O(42)	41(1)	54(1)	83(1)	21(1)	15(1)	12(1)
C(50)	36(1)	37(1)	46(1)	2(1)	6(1)	2(1)
C(51)	34(1)	41(1)	54(1)	-5(1)	6(1)	1(1)
C(52)	43(1)	35(1)	74(2)	1(1)	5(1)	-1(1)
C(53)	56(2)	41(1)	91(2)	-5(2)	5(2)	-5(1)
C(54)	55(2)	50(2)	103(3)	-26(2)	20(2)	-11(1)
C(55)	51(2)	79(2)	67(2)	-33(2)	11(1)	-4(2)
C(56)	45(1)	59(2)	57(2)	-13(1)	13(1)	-1(1)
O(57)	86(2)	46(1)	51(1)	9(1)	-8(1)	-15(1)
O(58)	37(1)	30(1)	47(1)	3(1)	1(1)	-3(1)
C(59)	30(1)	29(1)	45(1)	7(1)	2(1)	-4(1)
C(60)	31(1)	31(1)	42(1)	6(1)	-2(1)	-3(1)
O(61)	30(1)	42(1)	70(1)	3(1)	7(1)	-3(1)
O(62)	46(1)	38(1)	60(1)	-4(1)	-1(1)	-4(1)
O(100)	43(1)	43(1)	72(1)	-12(1)	3(1)	-2(1)
O(200)	119(3)	110(2)	109(2)	9(2)	-14(2)	-22(2)

Datenanhang

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for GOT4420.

	x	y	z	U(eq)
H(1A)	910	8215	6875	43
H(1B)	2262	7836	6900	43
H(1C)	3474	8353	7738	44
H(1D)	3476	9502	7504	44
H(11)	1429	9642	7600	39
H(12A)	336	8079	7912	48
H(12B)	1527	7373	7981	48
H(13A)	866	9221	8709	63
H(13B)	954	7964	8927	63
H(14A)	3015	7977	8827	68
H(14B)	2648	9019	9225	68
H(15A)	2852	10214	8406	60
H(15B)	4064	9539	8488	60
H(2A)	467	10082	6511	42
H(2B)	1419	10667	6838	42
H(21)	2879	9528	6471	40
H(22A)	1014	8423	5826	50
H(22B)	2396	8141	5780	50
H(23A)	2768	9833	5284	62
H(23B)	1744	9186	4934	62
H(24A)	1202	11082	5072	58
H(24B)	271	10287	5398	58
H(25A)	2187	11412	5979	51
H(25B)	817	11740	6044	51
H(32)	8437	9380	9346	66
H(33)	7648	8449	10167	75
H(34)	5964	7337	10058	73
H(35)	5069	7136	9126	60
H(36)	5820	8098	8309	48
H(39)	7820	10742	7383	47
H(52)	5105	7479	6599	61
H(53)	4177	5871	6264	75
H(54)	3604	5712	5277	83
H(55)	3994	7139	4606	79
H(56)	4936	8768	4932	64
H(59)	6761	10792	6495	42
H(101)	2030(30)	12215(18)	7535(16)	79
H(102)	2985(10)	11580(30)	7344(16)	79
H(201)	10090(50)	11120(50)	8490(30)	169
H(202)	10820(60)	12060(40)	8510(30)	169

Table 1. Crystal Data and Details of Data Collection

Name of the Compound		Structure solved by	
4394.GOT [FGA 72a]		Roland Fröhlich	
Structural Formula		Chemical Formula	
		C ₂₁ H ₃₉ N ₂ OPS	
Cell Constants with Standard Deviations			
a [Å] = 9.9682(5) b [Å] = 21.5895(10) c [Å] = 10.7564(5) α [°] = 90.000 β [°] = 94.958(2) γ [°] = 90.000 V [Å ³] = 2306.21(19) T [°C] = -50.			
Molecular Weight	Crystal Colour	Crystal Size	
M _r = 398.57 gmol ⁻¹	colourless	0.20 x 0.15 x 0.10 mm	
Molecules per Unit Cell	Calculated Density	F(000) = 872 e	
Z = 4	D _{calcd} = 1.148 gcm ⁻³		
Crystal System	Space Group	Reflections Used for Cell Param.	
monoclinic	P2 ₁ (No. 4)	CCD data collection	
Wavelength	Monochromator/Filter	[(sinΘ)/λ]_{max} = 0.60 Å⁻¹	
λ = 1.54178 Å	graphite		
Absorption Coefficient	Method of Absorption Correction	Absorption Correction	
μ = 19.80 cm ⁻¹	HKL2000	min: 69.3 % max: 82.7 %	
Total No. of Reflections Collected	Data Measured	No. of Independent Reflections	
18191	± h ± k ± l	6735	
Internal Consistency	No. of Observed Reflections	No. of Refined Parameters	
R _{av} = 0.064	5798	475	
Error of Fit			
R = 0.062	R _w ² = 0.157	1.026	

Datenanhang

Final Maximum Shift/Error
Final Difference Fourier Enantiopol Parameter

0.000

$\rho = 0.31 (-0.35) \text{ e}\text{\AA}^{-3}$
--

0.00(3)

Isotropic Extinction Coefficient
Remarks

--

--

Table 1. Crystal data and structure refinement for GOT4394.

Identification code	GOT4394	
Empirical formula	C ₂₁ H ₃₉ N ₂ O P S	
Formula weight	398.57	
Temperature	223(2) K	
Wavelength	1.54178 Å	
Crystal system, space group	monoclinic, P2 ₁ (No.4)	
Unit cell dimensions	a = 9.9682(5) Å b = 21.5895(10) Å β = 94.958(2)° c = 10.7564(5) Å	
Volume	2306.21(19) Å ³	
Z, Calculated density	4, 1.148 Mg/m ³	
Absorption coefficient	1.980 mm ⁻¹	
F(000)	872	
Crystal size	0.20 x 0.15 x 0.10 mm	
Theta range for data collection	4.45 to 68.11°.	
Limiting indices	-11<=h<=11, -25<=k<=22, -12<=l<=12	
Reflections collected / unique	18191 / 6735 [R(int) = 0.064]	
Completeness to theta = 68.11	98.1 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	0.8266 and 0.6929	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	6735 / 1 / 475	
Goodness-of-fit on F ²	1.026	
Final R indices [I>2σ(I)]	R1 = 0.0620, wR ² = 0.1570	
R indices (all data)	R1 = 0.0736, wR ² = 0.1689	
Absolute structure parameter	0.00(3)	
Largest diff. peak and hole	0.312 and -0.350 eÅ ⁻³	

Datenanhang

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for GOT4394. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
P(1A)	8716(1)	270(1)	3412(1)	39(1)
S(1A)	8265(2)	290(1)	1625(1)	55(1)
O(1A)	8056(3)	-296(2)	4094(3)	41(1)
N(1A)	8165(4)	879(2)	4166(4)	42(1)
N(2A)	10337(4)	211(2)	3846(4)	45(1)
C(1A)	10265(5)	951(3)	5577(5)	54(1)
C(11A)	8751(5)	1028(3)	5440(5)	49(1)
C(12A)	8337(7)	1674(3)	5789(6)	70(2)
C(13A)	6847(7)	1778(4)	5646(7)	78(2)
C(14A)	6279(6)	1603(3)	4357(6)	65(2)
C(15A)	6690(5)	952(3)	4042(6)	59(2)
C(21A)	10675(5)	301(3)	5212(5)	47(1)
C(22A)	12117(6)	118(3)	5612(6)	65(2)
C(23A)	13126(6)	410(4)	4810(8)	88(3)
C(24A)	12744(6)	264(4)	3453(8)	84(2)
C(25A)	11338(6)	495(3)	3049(6)	64(2)
C(31A)	7759(5)	-889(2)	3473(5)	42(1)
C(32A)	8311(5)	-1414(2)	4326(5)	44(1)
C(33A)	7888(6)	-2034(3)	3703(5)	50(1)
C(34A)	6377(6)	-2083(3)	3427(5)	57(2)
C(35A)	5820(6)	-1550(3)	2596(6)	59(2)
C(36A)	6259(6)	-933(3)	3178(5)	53(1)
C(37A)	9826(5)	-1361(3)	4687(5)	49(1)
C(38A)	10709(6)	-1498(4)	3633(7)	74(2)
C(39A)	10263(6)	-1758(3)	5831(6)	62(2)
C(40A)	4304(7)	-1588(4)	2323(8)	89(2)
P(1B)	7743(1)	-2645(1)	-1559(1)	36(1)
S(1B)	7336(1)	-2800(1)	-3323(1)	46(1)
O(1B)	7135(3)	-2014(2)	-1078(3)	38(1)
N(1B)	9370(4)	-2602(2)	-1114(3)	37(1)
N(2B)	7113(4)	-3166(2)	-639(4)	40(1)
C(1B)	9083(5)	-3067(3)	941(5)	47(1)
C(11B)	9629(5)	-2522(3)	272(4)	42(1)
C(12B)	11126(5)	-2388(3)	611(5)	49(1)
C(13B)	12048(5)	-2859(3)	72(6)	58(2)
C(14B)	11728(5)	-2892(3)	-1339(6)	56(1)
C(15B)	10269(5)	-3057(2)	-1664(5)	42(1)
C(21B)	7555(5)	-3133(3)	714(5)	44(1)
C(22B)	7079(6)	-3703(3)	1387(7)	67(2)
C(23B)	5577(6)	-3821(4)	1129(7)	72(2)
C(24B)	5210(6)	-3862(3)	-252(7)	68(2)
C(25B)	5646(5)	-3273(3)	-883(5)	52(1)
C(31B)	7204(5)	-1429(2)	-1749(5)	41(1)
C(32B)	5923(5)	-1062(2)	-1597(5)	43(1)
C(33B)	6016(6)	-447(3)	-2286(5)	51(1)
C(34B)	7259(6)	-79(3)	-1818(5)	54(1)
C(35B)	8551(6)	-447(3)	-1919(5)	51(1)
C(36B)	8456(5)	-1071(3)	-1261(5)	45(1)
C(37B)	4617(5)	-1422(3)	-1963(6)	55(1)
C(38B)	4414(6)	-1565(4)	-3357(7)	75(2)
C(39B)	3389(6)	-1093(3)	-1529(7)	68(2)
C(40B)	9803(6)	-93(3)	-1440(6)	65(2)

Datenanhang

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [°] for GOT4394.

P(1A)-O(1A)	1.595(4)
P(1A)-N(2A)	1.647(4)
P(1A)-N(1A)	1.663(4)
P(1A)-S(1A)	1.9364(16)
O(1A)-C(31A)	1.464(6)
N(1A)-C(15A)	1.473(7)
N(1A)-C(11A)	1.478(6)
N(2A)-C(21A)	1.492(6)
N(2A)-C(25A)	1.501(7)
C(1A)-C(11A)	1.513(8)
C(1A)-C(21A)	1.524(8)
C(11A)-C(12A)	1.512(8)
C(12A)-C(13A)	1.497(9)
C(13A)-C(14A)	1.500(9)
C(14A)-C(15A)	1.512(9)
C(21A)-C(22A)	1.517(7)
C(22A)-C(23A)	1.518(10)
C(23A)-C(24A)	1.510(11)
C(24A)-C(25A)	1.515(9)
C(31A)-C(36A)	1.504(7)
C(31A)-C(32A)	1.529(7)
C(32A)-C(37A)	1.531(7)
C(32A)-C(33A)	1.539(7)
C(33A)-C(34A)	1.513(8)
C(34A)-C(35A)	1.533(9)
C(35A)-C(40A)	1.516(9)
C(35A)-C(36A)	1.519(8)
C(37A)-C(38A)	1.523(8)
C(37A)-C(39A)	1.531(8)
P(1B)-O(1B)	1.596(3)
P(1B)-N(1B)	1.654(4)
P(1B)-N(2B)	1.658(4)
P(1B)-S(1B)	1.9349(16)
O(1B)-C(31B)	1.459(6)
N(1B)-C(15B)	1.486(6)
N(1B)-C(11B)	1.500(6)
N(2B)-C(25B)	1.481(6)
N(2B)-C(21B)	1.485(6)
C(1B)-C(11B)	1.507(7)
C(1B)-C(21B)	1.528(7)
C(11B)-C(12B)	1.533(6)
C(12B)-C(13B)	1.519(8)
C(13B)-C(14B)	1.526(8)
C(14B)-C(15B)	1.509(7)
C(21B)-C(22B)	1.524(8)
C(22B)-C(23B)	1.520(9)
C(23B)-C(24B)	1.502(10)
C(24B)-C(25B)	1.522(8)
C(31B)-C(32B)	1.523(7)
C(31B)-C(36B)	1.523(7)
C(32B)-C(33B)	1.529(7)
C(32B)-C(37B)	1.538(7)
C(33B)-C(34B)	1.520(8)
C(34B)-C(35B)	1.525(8)
C(35B)-C(40B)	1.515(8)
C(35B)-C(36B)	1.528(8)
C(37B)-C(39B)	1.524(8)
C(37B)-C(38B)	1.527(9)
O(1A)-P(1A)-N(2A)	104.1(2)
O(1A)-P(1A)-N(1A)	102.39(19)
N(2A)-P(1A)-N(1A)	106.3(2)
O(1A)-P(1A)-S(1A)	113.78(14)
N(2A)-P(1A)-S(1A)	114.87(16)
N(1A)-P(1A)-S(1A)	114.11(16)
C(31A)-O(1A)-P(1A)	122.4(3)
C(15A)-N(1A)-C(11A)	111.9(4)

Datenanhang

C(15A)-N(1A)-P(1A)	114.1(3)
C(11A)-N(1A)-P(1A)	120.2(3)
C(21A)-N(2A)-C(25A)	113.9(4)
C(21A)-N(2A)-P(1A)	113.7(3)
C(25A)-N(2A)-P(1A)	119.4(4)
C(11A)-C(1A)-C(21A)	111.3(4)
N(1A)-C(11A)-C(12A)	109.6(4)
N(1A)-C(11A)-C(1A)	112.2(4)
C(12A)-C(11A)-C(1A)	111.6(5)
C(13A)-C(12A)-C(11A)	113.7(5)
C(12A)-C(13A)-C(14A)	110.4(5)
C(13A)-C(14A)-C(15A)	110.7(5)
N(1A)-C(15A)-C(14A)	111.5(5)
N(2A)-C(21A)-C(22A)	111.9(5)
N(2A)-C(21A)-C(1A)	109.3(4)
C(22A)-C(21A)-C(1A)	115.8(5)
C(23A)-C(22A)-C(21A)	112.9(5)
C(24A)-C(23A)-C(22A)	109.8(6)
C(23A)-C(24A)-C(25A)	111.0(6)
N(2A)-C(25A)-C(24A)	110.3(5)
O(1A)-C(31A)-C(36A)	108.0(4)
O(1A)-C(31A)-C(32A)	109.1(4)
C(36A)-C(31A)-C(32A)	112.3(4)
C(31A)-C(32A)-C(37A)	113.1(4)
C(31A)-C(32A)-C(33A)	108.2(4)
C(37A)-C(32A)-C(33A)	113.7(4)
C(34A)-C(33A)-C(32A)	112.2(5)
C(33A)-C(34A)-C(35A)	111.4(5)
C(40A)-C(35A)-C(36A)	112.0(6)
C(40A)-C(35A)-C(34A)	112.2(6)
C(36A)-C(35A)-C(34A)	110.0(4)
C(31A)-C(36A)-C(35A)	112.8(5)
C(38A)-C(37A)-C(32A)	114.6(5)
C(38A)-C(37A)-C(39A)	110.3(5)
C(32A)-C(37A)-C(39A)	111.6(5)
O(1B)-P(1B)-N(1B)	104.39(19)
O(1B)-P(1B)-N(2B)	102.21(19)
N(1B)-P(1B)-N(2B)	106.1(2)
O(1B)-P(1B)-S(1B)	114.38(13)
N(1B)-P(1B)-S(1B)	114.28(15)
N(2B)-P(1B)-S(1B)	114.20(15)
C(31B)-O(1B)-P(1B)	122.9(3)
C(15B)-N(1B)-C(11B)	114.5(4)
C(15B)-N(1B)-P(1B)	117.2(3)
C(11B)-N(1B)-P(1B)	112.0(3)
C(25B)-N(2B)-C(21B)	112.7(4)
C(25B)-N(2B)-P(1B)	114.8(3)
C(21B)-N(2B)-P(1B)	117.2(3)
C(11B)-C(1B)-C(21B)	113.1(4)
N(1B)-C(11B)-C(1B)	110.2(4)
N(1B)-C(11B)-C(12B)	109.8(4)
C(1B)-C(11B)-C(12B)	114.7(4)
C(13B)-C(12B)-C(11B)	113.1(4)
C(12B)-C(13B)-C(14B)	109.3(5)
C(15B)-C(14B)-C(13B)	110.9(5)
N(1B)-C(15B)-C(14B)	110.7(4)
N(2B)-C(21B)-C(22B)	110.4(5)
N(2B)-C(21B)-C(1B)	111.7(4)
C(22B)-C(21B)-C(1B)	110.3(4)
C(23B)-C(22B)-C(21B)	113.0(5)
C(24B)-C(23B)-C(22B)	110.0(6)
C(23B)-C(24B)-C(25B)	109.7(5)
N(2B)-C(25B)-C(24B)	111.5(4)
O(1B)-C(31B)-C(32B)	108.7(4)
O(1B)-C(31B)-C(36B)	109.9(4)
C(32B)-C(31B)-C(36B)	111.6(4)
C(31B)-C(32B)-C(33B)	108.3(4)
C(31B)-C(32B)-C(37B)	114.1(4)
C(33B)-C(32B)-C(37B)	113.6(4)
C(34B)-C(33B)-C(32B)	112.1(4)

Datenanhang

C(33B)-C(34B)-C(35B)	111.9(5)
C(40B)-C(35B)-C(34B)	112.9(5)
C(40B)-C(35B)-C(36B)	111.6(5)
C(34B)-C(35B)-C(36B)	109.9(5)
C(31B)-C(36B)-C(35B)	111.7(4)
C(39B)-C(37B)-C(38B)	110.7(5)
C(39B)-C(37B)-C(32B)	111.7(5)
C(38B)-C(37B)-C(32B)	113.0(5)

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for GOT4394. The anisotropic displacement factor exponent takes the form:
 $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
P(1A)	41(1)	34(1)	42(1)	1(1)	0(1)	-2(1)
S(1A)	71(1)	52(1)	43(1)	2(1)	-3(1)	-4(1)
O(1A)	42(2)	35(2)	46(2)	-4(2)	2(1)	-3(1)
N(1A)	39(2)	36(2)	49(2)	-4(2)	-4(2)	-1(2)
N(2A)	43(2)	43(3)	51(2)	-2(2)	6(2)	-4(2)
C(1A)	54(3)	50(3)	53(3)	-6(3)	-19(2)	-5(3)
C(11A)	56(3)	44(3)	45(3)	-6(2)	-6(2)	1(2)
C(12A)	85(4)	49(4)	71(4)	-29(3)	-12(3)	11(3)
C(13A)	82(5)	71(5)	80(4)	-24(4)	5(4)	30(4)
C(14A)	53(3)	64(4)	79(4)	-4(3)	9(3)	20(3)
C(15A)	41(3)	60(4)	73(4)	1(3)	-5(3)	2(3)
C(21A)	44(3)	44(3)	51(3)	4(3)	-6(2)	-5(2)
C(22A)	48(3)	58(4)	85(4)	11(3)	-11(3)	-4(3)
C(23A)	43(3)	92(6)	125(7)	30(5)	-9(4)	-3(3)
C(24A)	52(4)	83(5)	121(6)	37(5)	30(4)	8(4)
C(25A)	52(3)	67(4)	75(4)	17(3)	15(3)	-2(3)
C(31A)	52(3)	35(3)	39(2)	-7(2)	4(2)	-5(2)
C(32A)	54(3)	33(3)	45(3)	-6(2)	7(2)	-1(2)
C(33A)	67(4)	36(3)	49(3)	-8(2)	12(3)	-7(2)
C(34A)	76(4)	47(3)	48(3)	-12(3)	7(3)	-21(3)
C(35A)	67(4)	54(4)	54(3)	-6(3)	-4(3)	-20(3)
C(36A)	52(3)	51(4)	55(3)	-1(3)	-5(2)	-7(3)
C(37A)	49(3)	37(3)	62(3)	-4(3)	9(2)	4(2)
C(38A)	59(4)	76(5)	91(5)	10(4)	31(3)	9(3)
C(39A)	51(3)	58(4)	76(4)	6(3)	0(3)	10(3)
C(40A)	81(5)	76(5)	105(6)	-9(4)	-26(4)	-31(4)
P(1B)	34(1)	32(1)	42(1)	0(1)	-1(1)	1(1)
S(1B)	48(1)	45(1)	43(1)	-3(1)	-3(1)	1(1)
O(1B)	41(2)	29(2)	45(2)	3(2)	4(1)	5(1)
N(1B)	37(2)	38(2)	37(2)	-8(2)	2(2)	3(2)
N(2B)	34(2)	36(2)	48(2)	4(2)	-4(2)	1(2)
C(1B)	48(3)	48(3)	45(3)	7(2)	-6(2)	4(2)
C(11B)	38(2)	45(3)	41(2)	-4(2)	1(2)	-1(2)
C(12B)	37(3)	56(4)	53(3)	-11(3)	-5(2)	-2(2)
C(13B)	33(2)	67(4)	71(4)	-15(3)	-6(2)	6(3)
C(14B)	37(3)	60(4)	70(3)	-10(3)	7(2)	7(2)
C(15B)	40(2)	40(3)	46(3)	-13(2)	3(2)	3(2)
C(21B)	45(3)	39(3)	49(3)	7(2)	3(2)	2(2)
C(22B)	57(3)	64(4)	78(4)	34(3)	-1(3)	0(3)
C(23B)	60(4)	69(5)	85(4)	38(4)	3(3)	-13(3)
C(24B)	48(3)	58(4)	98(5)	15(4)	7(3)	-18(3)
C(25B)	40(3)	55(4)	60(3)	9(3)	-2(2)	-9(2)
C(31B)	44(3)	35(3)	45(3)	7(2)	1(2)	6(2)
C(32B)	44(3)	37(3)	48(3)	4(2)	4(2)	7(2)
C(33B)	55(3)	37(3)	59(3)	1(3)	2(2)	6(2)
C(34B)	74(4)	32(3)	55(3)	1(2)	10(3)	4(3)
C(35B)	62(3)	41(3)	51(3)	-6(3)	15(2)	-2(2)
C(36B)	48(3)	40(3)	48(3)	2(2)	10(2)	1(2)
C(37B)	43(3)	42(3)	77(4)	6(3)	1(3)	11(2)
C(38B)	52(3)	73(5)	97(5)	-25(4)	-15(3)	10(3)

Datenanhang

C(39B)	52(3)	70(5)	82(4)	8(4)	10(3)	15(3)
C(40B)	69(4)	46(4)	82(4)	-6(3)	12(3)	-18(3)

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for GOT4394.

	x	y	z	U(eq)
H(1A1)	10604	1032	6445	64
H(1A2)	10674	1255	5047	64
H(11A)	8368	735	6023	59
H(12A)	8670	1754	6659	83
H(12B)	8768	1973	5265	83
H(13A)	6653	2215	5800	93
H(13B)	6418	1529	6262	93
H(14A)	6604	1893	3750	78
H(14B)	5294	1631	4305	78
H(15A)	6291	659	4600	70
H(15B)	6343	854	3184	70
H(21A)	10095	11	5638	57
H(22A)	12335	243	6482	77
H(22B)	12199	-334	5570	77
H(23A)	13141	860	4933	105
H(23B)	14030	249	5057	105
H(24A)	12785	-185	3324	101
H(24B)	13390	460	2938	101
H(25A)	11310	947	3124	77
H(25B)	11102	386	2173	77
H(31A)	8203	-903	2686	50
H(32A)	7855	-1385	5106	52
H(33A)	8319	-2075	2922	60
H(33B)	8205	-2375	4253	60
H(34A)	5948	-2078	4214	68
H(34B)	6157	-2478	3010	68
H(35A)	6224	-1584	1790	71
H(36A)	5964	-598	2602	64
H(36B)	5816	-874	3947	64
H(37A)	10000	-924	4934	59
H(38A)	10674	-1937	3445	111
H(38B)	11630	-1379	3886	111
H(38C)	10384	-1265	2896	111
H(39A)	9745	-1641	6517	93
H(39B)	11213	-1692	6068	93
H(39C)	10106	-2191	5631	93
H(40A)	3877	-1547	3096	134
H(40B)	4066	-1984	1942	134
H(40C)	4001	-1256	1758	134
H(1B1)	9326	-3022	1839	57
H(1B2)	9508	-3446	665	57
H(11B)	9120	-2151	504	50
H(12C)	11338	-1975	305	59
H(12D)	11301	-2385	1522	59
H(13C)	11917	-3266	443	69
H(13D)	12990	-2737	267	69
H(14C)	11921	-2491	-1711	67
H(14D)	12303	-3204	-1687	67
H(15C)	10078	-3062	-2573	50
H(15D)	10093	-3472	-1348	50
H(21B)	7136	-2763	1063	53
H(22C)	7573	-4066	1126	80
H(22D)	7291	-3649	2287	80
H(23C)	5338	-4208	1529	86
H(23D)	5072	-3483	1480	86
H(24C)	4235	-3917	-416	81
H(24D)	5656	-4221	-593	81

Datenanhang

H(25C)	5415	-3305	-1785	62
H(25D)	5157	-2919	-574	62
H(31B)	7258	-1518	-2646	50
H(32B)	5924	-962	-698	52
H(33C)	6041	-527	-3180	61
H(33D)	5210	-200	-2174	61
H(34C)	7191	37	-945	64
H(34D)	7295	303	-2307	64
H(35B)	8622	-532	-2815	61
H(36C)	9258	-1317	-1389	54
H(36D)	8435	-1002	-363	54
H(37B)	4693	-1825	-1521	66
H(38D)	3639	-1833	-3519	113
H(38E)	5209	-1770	-3618	113
H(38F)	4265	-1182	-3819	113
H(39D)	3524	-1019	-637	102
H(39E)	2598	-1349	-1709	102
H(39F)	3264	-701	-1963	102
H(40D)	9790	-23	-550	98
H(40E)	9824	302	-1868	98
H(40F)	10596	-331	-1595	98

Table 1. Crystal Data and Details of Data Collection

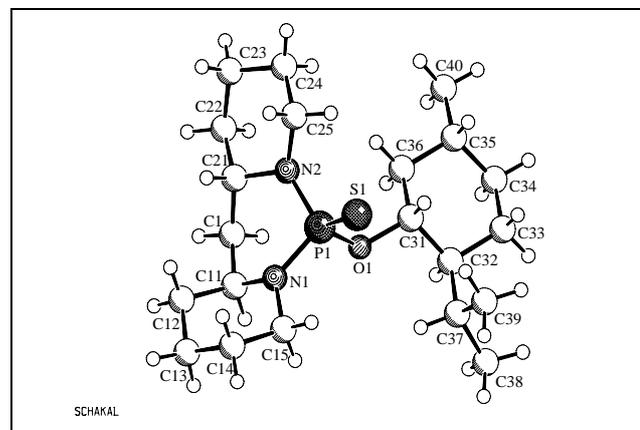
Name of the Compound

Structure solved by

4455.GOT [FGA 72c]

Birgit Wibbeling

Structural Formula



Chemical Formula

C₂₁H₃₉N₂OPS

Cell Constants with Standard Deviations

a [Å] = 10.1901(1)
 b [Å] = 14.1398(2)
 c [Å] = 15.9307(3)
 α [°] = 90.00
 β [°] = 90.00
 γ [°] = 90.00
 V [Å³] = 2295.39(6)
 T [°C] = -50.

Molecular Weight

M_r = 398.57 gmol⁻¹

Crystal Colour

colourless

Crystal Size

0.60 x 0.30 x 0.15 mm

Molecules per Unit Cell

Z = 4

Calculated Density

D_{calcd} = 1.153 gcm⁻³

F(000) = 872 e

Crystal System

orthorhombic

Space Group

P2₁2₁2₁ (No. 19)

Reflections Used for Cell Param.

CCD data collection

Wavelength

λ = 0.71073 Å

Monochromator/Filter

graphite

[(sinΘ)/λ]_{max} = 0.67 Å⁻¹

Datenanhang

Absorption Coefficient	Method of Absorption Correction	Absorption Correction
$\mu = 2.23 \text{ cm}^{-1}$	HKL2000	min: 87.8 % max: 96.7 %
Total No. of Reflections Collected	Data Measured	No. of Independent Reflections
20129	$\pm h \quad \pm k \quad \pm l$	5575
Internal Consistency	No. of Observed Reflections	No. of Refined Parameters
$R_{\text{av}} = 0.051$	4805	238
Error of Fit	Final Difference Fourier	Enantiopol Parameter
$R = 0.038$	$R_w^2 = 0.091$	1.018
Final Maximum Shift/Error	Final Difference Fourier	Enantiopol Parameter
0.000	$\rho = 0.31 (-0.27) \text{ e}\text{\AA}^{-3}$	-0.03(6)
Isotropic Extinction Coefficient	Remarks	

Table 1. Crystal data and structure refinement for GOT4455.

Identification code	GOT4455
Empirical formula	$\text{C}_{21} \text{H}_{39} \text{N}_2 \text{O P S}$
Formula weight	398.57
Temperature	223(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	orthorhombic, $P2_12_12_1$ (No.19)
Unit cell dimensions	a = 10.1901(1) Å b = 14.1398(2) Å c = 15.9307(3) Å
Volume	2295.39(6) Å ³
Z, Calculated density	4, 1.153 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.223 mm ⁻¹
F(000)	872
Crystal size	0.60 x 0.30 x 0.15 mm
Theta range for data collection	1.93 to 28.28°.
Limiting indices	-13<=h<=13, -18<=k<=18, -21<=l<=21
Reflections collected / unique	20129 / 5575 [R(int) = 0.051]
Completeness to theta = 28.28	98.4 %
Max. and min. transmission	0.9673 and 0.8778
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	5575 / 0 / 238
Goodness-of-fit on F ²	1.018
Final R indices [I>2σ(I)]	R1 = 0.0377, wR ² = 0.0908

Datenanhang

R indices (all data)	R1 = 0.0487, wR ² = 0.0959
Absolute structure parameter	-0.03(6)
Largest diff. peak and hole	0.310 and -0.266 eÅ ⁻³

Table 2. Atomic coordinates (x 10⁴) and equivalent isotropic displacement parameters (Å² x 10³) for GOT4455.
U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
P(1)	4873(1)	4697(1)	628(1)	30(1)
S(1)	4605(1)	5547(1)	1568(1)	42(1)
C(1)	4297(2)	3289(1)	-673(1)	43(1)
O(1)	6362(1)	4717(1)	300(1)	32(1)
N(1)	4623(2)	3574(1)	841(1)	38(1)
C(11)	4479(2)	2844(1)	187(1)	37(1)
C(12)	3373(2)	2188(1)	448(1)	48(1)
C(13)	3650(3)	1750(2)	1303(2)	59(1)
C(14)	3910(3)	2511(2)	1958(1)	58(1)
C(15)	4975(2)	3179(1)	1661(1)	52(1)
N(2)	3921(1)	4917(1)	-200(1)	32(1)
C(21)	3357(2)	4122(1)	-679(1)	38(1)
C(22)	3058(3)	4444(2)	-1573(1)	60(1)
C(23)	2198(3)	5321(2)	-1597(2)	62(1)
C(24)	2818(2)	6103(2)	-1089(1)	51(1)
C(25)	3111(2)	5777(1)	-205(1)	45(1)
C(31)	7053(2)	5607(1)	157(1)	31(1)
C(32)	8515(2)	5443(1)	320(1)	34(1)
C(33)	9232(2)	6375(1)	126(1)	44(1)
C(34)	8978(2)	6724(1)	-764(2)	48(1)
C(35)	7521(2)	6866(1)	-923(1)	44(1)
C(36)	6792(2)	5945(1)	-727(1)	40(1)
C(37)	8798(2)	5034(1)	1196(1)	43(1)
C(38)	10199(2)	4648(2)	1262(2)	59(1)
C(39)	8524(2)	5711(2)	1917(2)	68(1)
C(40)	7225(3)	7196(2)	-1809(2)	70(1)

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [°] for GOT4455.

P(1)-O(1)	1.6047(12)
P(1)-N(1)	1.6444(14)
P(1)-N(2)	1.6655(15)
P(1)-S(1)	1.9389(6)
C(1)-C(21)	1.518(3)
C(1)-C(11)	1.519(3)
O(1)-C(31)	1.4602(19)
N(1)-C(15)	1.464(2)
N(1)-C(11)	1.475(2)
C(11)-C(12)	1.518(3)
C(12)-C(13)	1.521(3)
C(13)-C(14)	1.522(3)
C(14)-C(15)	1.515(3)
N(2)-C(25)	1.470(2)
N(2)-C(21)	1.476(2)
C(21)-C(22)	1.525(3)
C(22)-C(23)	1.520(3)
C(23)-C(24)	1.509(3)
C(24)-C(25)	1.512(3)

Datenanhang

C(31)-C(36)	1.511(3)
C(31)-C(32)	1.530(2)
C(32)-C(37)	1.538(3)
C(32)-C(33)	1.539(2)
C(33)-C(34)	1.524(3)
C(34)-C(35)	1.519(3)
C(35)-C(40)	1.516(3)
C(35)-C(36)	1.532(2)
C(37)-C(39)	1.521(3)
C(37)-C(38)	1.532(3)
O(1)-P(1)-N(1)	103.32(8)
O(1)-P(1)-N(2)	106.87(7)
N(1)-P(1)-N(2)	104.69(7)
O(1)-P(1)-S(1)	111.91(5)
N(1)-P(1)-S(1)	114.61(6)
N(2)-P(1)-S(1)	114.48(6)
C(21)-C(1)-C(11)	113.86(16)
C(31)-O(1)-P(1)	121.45(10)
C(15)-N(1)-C(11)	112.80(14)
C(15)-N(1)-P(1)	121.01(12)
C(11)-N(1)-P(1)	123.04(12)
N(1)-C(11)-C(12)	107.92(15)
N(1)-C(11)-C(1)	111.10(14)
C(12)-C(11)-C(1)	114.20(17)
C(11)-C(12)-C(13)	110.91(18)
C(12)-C(13)-C(14)	110.99(16)
C(15)-C(14)-C(13)	110.6(2)
N(1)-C(15)-C(14)	109.93(18)
C(25)-N(2)-C(21)	114.12(14)
C(25)-N(2)-P(1)	119.03(12)
C(21)-N(2)-P(1)	119.64(11)
N(2)-C(21)-C(1)	110.02(15)
N(2)-C(21)-C(22)	109.45(15)
C(1)-C(21)-C(22)	111.37(17)
C(23)-C(22)-C(21)	112.56(19)
C(24)-C(23)-C(22)	110.06(18)
C(23)-C(24)-C(25)	111.02(18)
N(2)-C(25)-C(24)	111.62(16)
O(1)-C(31)-C(36)	109.44(14)
O(1)-C(31)-C(32)	108.19(13)
C(36)-C(31)-C(32)	112.18(14)
C(31)-C(32)-C(37)	113.15(14)
C(31)-C(32)-C(33)	107.34(14)
C(37)-C(32)-C(33)	114.53(16)
C(34)-C(33)-C(32)	112.54(17)
C(35)-C(34)-C(33)	111.37(16)
C(40)-C(35)-C(34)	112.96(18)
C(40)-C(35)-C(36)	110.81(19)
C(34)-C(35)-C(36)	109.11(16)
C(31)-C(36)-C(35)	111.93(16)
C(39)-C(37)-C(38)	110.10(18)
C(39)-C(37)-C(32)	114.47(18)
C(38)-C(37)-C(32)	111.77(16)

Datenanhang

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for GOT4455. The anisotropic displacement factor exponent takes the form:
 $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
P(1)	31(1)	29(1)	30(1)	2(1)	0(1)	-6(1)
S(1)	49(1)	45(1)	33(1)	-6(1)	7(1)	-8(1)
C(1)	55(1)	38(1)	35(1)	-4(1)	3(1)	2(1)
O(1)	29(1)	26(1)	41(1)	-1(1)	1(1)	-4(1)
N(1)	47(1)	31(1)	37(1)	7(1)	-7(1)	-12(1)
C(11)	37(1)	31(1)	42(1)	-2(1)	1(1)	3(1)
C(12)	59(1)	28(1)	57(1)	-1(1)	-5(1)	-13(1)
C(13)	82(2)	35(1)	61(1)	9(1)	2(1)	-18(1)
C(14)	88(2)	39(1)	47(1)	13(1)	2(1)	-13(1)
C(15)	71(1)	40(1)	44(1)	11(1)	-17(1)	-13(1)
N(2)	32(1)	31(1)	34(1)	-1(1)	-2(1)	-1(1)
C(21)	41(1)	35(1)	38(1)	-3(1)	-6(1)	-5(1)
C(22)	92(2)	47(1)	41(1)	-4(1)	-22(1)	7(1)
C(23)	76(2)	52(1)	59(1)	4(1)	-35(1)	1(1)
C(24)	52(1)	42(1)	59(1)	8(1)	-16(1)	4(1)
C(25)	49(1)	38(1)	50(1)	-5(1)	-8(1)	11(1)
C(31)	28(1)	24(1)	41(1)	-3(1)	5(1)	-6(1)
C(32)	29(1)	31(1)	41(1)	-4(1)	4(1)	-2(1)
C(33)	30(1)	36(1)	64(1)	-3(1)	5(1)	-7(1)
C(34)	39(1)	36(1)	69(2)	7(1)	15(1)	-4(1)
C(35)	42(1)	33(1)	56(1)	9(1)	9(1)	-1(1)
C(36)	36(1)	40(1)	45(1)	4(1)	0(1)	-5(1)
C(37)	37(1)	52(1)	40(1)	0(1)	-3(1)	-5(1)
C(38)	47(1)	70(1)	59(1)	4(1)	-10(1)	6(1)
C(39)	57(1)	101(2)	46(1)	-18(1)	-2(1)	10(1)
C(40)	64(2)	73(2)	75(2)	35(1)	5(1)	-10(1)

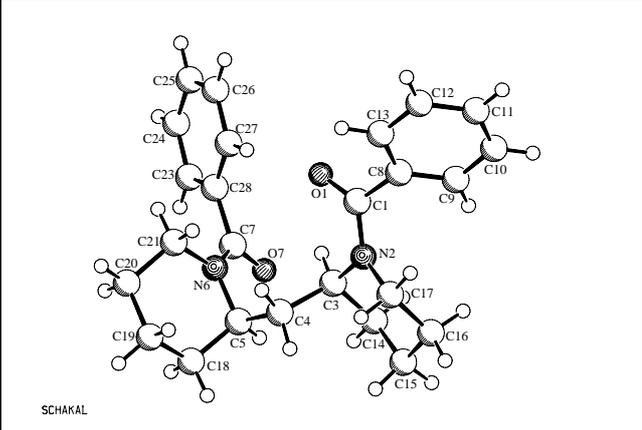
Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for GOT4455.

	x	y	z	U(eq)
H(1A)	5153	3500	-881	51
H(1B)	3969	2805	-1061	51
H(11)	5299	2469	173	44
H(12A)	3274	1685	29	58
H(12B)	2549	2544	472	58
H(13A)	4414	1332	1262	71
H(13B)	2895	1367	1477	71
H(14A)	3102	2868	2063	69
H(14B)	4180	2214	2486	69
H(15A)	5086	3692	2068	62
H(15B)	5809	2838	1617	62
H(21)	2527	3926	-408	46
H(22A)	3885	4577	-1864	72
H(22B)	2615	3930	-1874	72
H(23A)	2087	5530	-2180	75
H(23B)	1329	5173	-1369	75
H(24A)	2223	6647	-1070	61
H(24B)	3634	6306	-1361	61
H(25A)	3571	6281	98	55
H(25B)	2284	5651	89	55
H(31)	6723	6086	558	37
H(32)	8820	4971	-96	40
H(33A)	8945	6860	526	52

Datenanhang

H (33B)	10178	6282	203	52
H (34A)	9440	7324	-852	58
H (34B)	9324	6263	-1166	58
H (35)	7202	7357	-530	52
H (36A)	5847	6045	-800	48
H (36B)	7068	5456	-1125	48
H (37)	8201	4488	1271	52
H (38A)	10818	5169	1254	88
H (38B)	10373	4230	792	88
H (38C)	10295	4299	1783	88
H (39A)	8646	5384	2447	102
H (39B)	7627	5937	1878	102
H (39C)	9123	6242	1886	102
H (40A)	7471	6706	-2204	106
H (40B)	7721	7767	-1927	106
H (40C)	6295	7328	-1861	106

Table 1. Crystal Data and Details of Data Collection

Name of the Compound		Structure solved by	
2734.ERK [FGA 76a]		Olga Kataeva	
Structural Formula		Chemical Formula	
		C ₂₅ H ₃₀ N ₂ O ₂	
Cell Constants with Standard Deviations			
a [Å] = 9.469(1) b [Å] = 10.480(1) c [Å] = 10.601(1) α [°] = 90.00 β [°] = 95.63(1) γ [°] = 90.00 V [Å ³] = 1046.9(2) T [°C] = -75.			
Molecular Weight	Crystal Colour	Crystal Size	
M _r = 390.51 gmol ⁻¹	colorless	0.30 x 0.20 x 0.20 mm	
Molecules per Unit Cell	Calculated Density	Reflections Used for Cell Param.	
Z = 2	D _{calcd} = 1.239 gcm ⁻³	F(000) = 420 e	
Crystal System	Space Group	Reflections Used for Cell Param.	
monoclinic	P2 ₁ (No. 4)	CCD data collection	
Wavelength	Monochromator/Filter	Reflections Used for Cell Param.	
λ = 0.71073 Å	graphite	[(sinΘ)/λ] _{max} = 0.67 Å ⁻¹	
Absorption Coefficient	Method of Absorption Correction	Absorption Correction	
μ = 0.78 cm ⁻¹	HKL2000	min: 97.7 % max: 98.4 %	

Datenanhang

Total No. of Reflections Collected	Data Measured	No. of Independent Reflections
7142	$\pm h \quad \pm k \quad \pm l$	2703
Internal Consistency	No. of Observed Reflections	No. of Refined Parameters
$R_{av} = 0.027$	2386	262
Error of Fit		
R = 0.038	$R_w^2 = 0.079$	1.048
Final Maximum Shift/Error	Final Difference Fourier	Enantiopol Parameter
0.000	$\rho = 0.15 (-0.18) \text{ e}\text{\AA}^{-3}$	1.1(1.3)
Isotropic Extinction Coefficient	Remarks	

Table 1. Crystal data and structure refinement for ERK2734.

Identification code	ERK2734
Empirical formula	$C_{25} H_{30} N_2 O_2$
Formula weight	390.51
Temperature	198(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	monoclinic, $P2_1$ (No. 4)
Unit cell dimensions	a = 9.469(1) Å $\alpha = 90^\circ$. b = 10.480(1) Å $\beta = 95.63(1)^\circ$. c = 10.601(1) Å $\gamma = 90^\circ$.
Volume	1046.92(18) Å ³
Z, Calculated density	2, 1.239 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.078 mm ⁻¹
F(000)	420
Crystal size	0.30 x 0.20 x 0.20 mm
Theta range for data collection	1.93 to 28.30°.
Limiting indices	0<=h<=12, 0<=k<=13, -14<=l<=14
Reflections collected / unique	2703 / 2703 [R(int) = 0.0000]
Completeness to theta = 28.30	98.6 %
Max. and min. transmission	0.9845 and 0.9769
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	2703 / 1 / 262
Goodness-of-fit on F ²	1.048
Final R indices [I>2σ(I)]	R1 = 0.0375, wR ² = 0.0786
R indices (all data)	R1 = 0.0468, wR ² = 0.0826
Absolute structure parameter	1.1(13)
Largest diff. peak and hole	0.153 and -0.177 eÅ ⁻³

Datenanhang

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for ERK2734. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
O(1)	2223(2)	5530(2)	7213(1)	40(1)
C(1)	2514(2)	5592(2)	6104(2)	26(1)
N(2)	3215(2)	4637(2)	5563(2)	23(1)
C(3)	3414(2)	3404(2)	6226(2)	24(1)
C(4)	4892(2)	3275(2)	6944(2)	24(1)
C(5)	4930(2)	2258(2)	7989(2)	22(1)
N(6)	4103(2)	2687(2)	9021(1)	24(1)
C(7)	2813(2)	2172(2)	9135(2)	26(1)
O(7)	2341(2)	1267(1)	8476(2)	37(1)
C(8)	1979(2)	6692(2)	5294(2)	26(1)
C(9)	1204(2)	6491(2)	4131(2)	33(1)
C(10)	593(2)	7509(3)	3444(3)	48(1)
C(11)	761(3)	8726(3)	3902(3)	53(1)
C(12)	1528(3)	8939(2)	5066(3)	52(1)
C(13)	2128(2)	7926(2)	5770(2)	35(1)
C(14)	3042(2)	2347(2)	5257(2)	29(1)
C(15)	3871(2)	2446(2)	4093(2)	33(1)
C(16)	3696(2)	3765(2)	3493(2)	32(1)
C(17)	4031(2)	4804(2)	4471(2)	25(1)
C(18)	6431(2)	1895(2)	8527(2)	28(1)
C(19)	7168(2)	2943(2)	9334(2)	35(1)
C(20)	6262(2)	3295(2)	10392(2)	37(1)
C(21)	4764(2)	3685(2)	9859(2)	29(1)
C(22)	1904(2)	2749(2)	10069(2)	26(1)
C(23)	1372(2)	1983(2)	10976(2)	30(1)
C(24)	437(2)	2472(2)	11780(2)	36(1)
C(25)	27(2)	3739(2)	11675(2)	34(1)
C(26)	547(2)	4511(2)	10769(2)	34(1)
C(27)	1476(2)	4023(2)	9963(2)	31(1)

Table 3. Bond lengths [\AA] and angles [$^\circ$] for ERK2734.

O(1)-C(1)	1.235(2)
C(1)-N(2)	1.358(2)
C(1)-C(8)	1.496(3)
N(2)-C(17)	1.464(2)
N(2)-C(3)	1.474(2)
C(3)-C(14)	1.528(3)
C(3)-C(4)	1.532(3)
C(4)-C(5)	1.535(3)
C(5)-N(6)	1.477(2)
C(5)-C(18)	1.527(3)
N(6)-C(7)	1.352(2)
N(6)-C(21)	1.472(2)
C(7)-O(7)	1.236(2)
C(7)-C(22)	1.501(3)
C(8)-C(9)	1.388(3)
C(8)-C(13)	1.390(3)
C(9)-C(10)	1.386(3)
C(10)-C(11)	1.369(4)
C(11)-C(12)	1.387(4)
C(12)-C(13)	1.387(3)
C(14)-C(15)	1.529(3)
C(15)-C(16)	1.524(3)
C(16)-C(17)	1.515(3)
C(18)-C(19)	1.519(3)

Datenanhang

C(19)-C(20)	1.523(3)
C(20)-C(21)	1.530(3)
C(22)-C(23)	1.385(3)
C(22)-C(27)	1.397(3)
C(23)-C(24)	1.386(3)
C(24)-C(25)	1.384(4)
C(25)-C(26)	1.383(3)
C(26)-C(27)	1.383(3)
O(1)-C(1)-N(2)	121.82(18)
O(1)-C(1)-C(8)	119.48(17)
N(2)-C(1)-C(8)	118.50(16)
C(1)-N(2)-C(17)	124.34(16)
C(1)-N(2)-C(3)	119.30(15)
C(17)-N(2)-C(3)	115.35(15)
N(2)-C(3)-C(14)	107.77(15)
N(2)-C(3)-C(4)	112.44(15)
C(14)-C(3)-C(4)	114.12(16)
C(3)-C(4)-C(5)	112.07(15)
N(6)-C(5)-C(18)	109.93(15)
N(6)-C(5)-C(4)	110.27(15)
C(18)-C(5)-C(4)	113.47(16)
C(7)-N(6)-C(21)	124.34(16)
C(7)-N(6)-C(5)	119.64(15)
C(21)-N(6)-C(5)	116.02(15)
O(7)-C(7)-N(6)	122.36(18)
O(7)-C(7)-C(22)	118.94(17)
N(6)-C(7)-C(22)	118.67(17)
C(9)-C(8)-C(13)	119.3(2)
C(9)-C(8)-C(1)	120.82(19)
C(13)-C(8)-C(1)	119.50(19)
C(10)-C(9)-C(8)	120.5(2)
C(11)-C(10)-C(9)	120.2(3)
C(10)-C(11)-C(12)	119.9(2)
C(11)-C(12)-C(13)	120.4(2)
C(12)-C(13)-C(8)	119.7(2)
C(3)-C(14)-C(15)	113.00(17)
C(16)-C(15)-C(14)	110.82(17)
C(17)-C(16)-C(15)	111.04(16)
N(2)-C(17)-C(16)	111.38(16)
C(19)-C(18)-C(5)	112.90(17)
C(18)-C(19)-C(20)	109.25(17)
C(19)-C(20)-C(21)	111.16(17)
N(6)-C(21)-C(20)	110.93(17)
C(23)-C(22)-C(27)	119.20(19)
C(23)-C(22)-C(7)	119.68(19)
C(27)-C(22)-C(7)	120.84(18)
C(22)-C(23)-C(24)	120.6(2)
C(25)-C(24)-C(23)	119.8(2)
C(26)-C(25)-C(24)	120.1(2)
C(25)-C(26)-C(27)	120.2(2)
C(26)-C(27)-C(22)	120.1(2)

Datenanhang

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for ERK2734. The anisotropic displacement factor exponent takes the form:
 $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(1)	60(1)	36(1)	25(1)	2(1)	16(1)	10(1)
C(1)	28(1)	24(1)	26(1)	-1(1)	5(1)	-1(1)
N(2)	26(1)	24(1)	21(1)	4(1)	7(1)	2(1)
C(3)	22(1)	26(1)	23(1)	3(1)	6(1)	0(1)
C(4)	24(1)	25(1)	22(1)	0(1)	3(1)	-3(1)
C(5)	26(1)	21(1)	20(1)	-2(1)	4(1)	0(1)
N(6)	25(1)	26(1)	20(1)	-4(1)	3(1)	-3(1)
C(7)	28(1)	26(1)	24(1)	3(1)	4(1)	-2(1)
O(7)	38(1)	33(1)	43(1)	-9(1)	11(1)	-13(1)
C(8)	22(1)	27(1)	31(1)	2(1)	10(1)	2(1)
C(9)	29(1)	37(1)	35(1)	3(1)	7(1)	6(1)
C(10)	33(1)	64(2)	47(1)	17(1)	7(1)	18(1)
C(11)	40(1)	51(2)	72(2)	30(2)	21(1)	20(1)
C(12)	42(1)	23(1)	94(2)	7(1)	28(2)	5(1)
C(13)	29(1)	28(1)	50(1)	-3(1)	11(1)	1(1)
C(14)	27(1)	27(1)	33(1)	-1(1)	-4(1)	-2(1)
C(15)	37(1)	33(1)	27(1)	-9(1)	-1(1)	5(1)
C(16)	35(1)	41(1)	21(1)	-2(1)	2(1)	5(1)
C(17)	26(1)	28(1)	22(1)	4(1)	8(1)	2(1)
C(18)	28(1)	29(1)	27(1)	0(1)	1(1)	4(1)
C(19)	25(1)	44(1)	35(1)	-8(1)	-4(1)	-1(1)
C(20)	36(1)	47(1)	28(1)	-10(1)	-4(1)	-4(1)
C(21)	31(1)	31(1)	27(1)	-8(1)	5(1)	-5(1)
C(22)	23(1)	34(1)	23(1)	0(1)	1(1)	-4(1)
C(23)	32(1)	30(1)	29(1)	1(1)	3(1)	-7(1)
C(24)	31(1)	50(2)	27(1)	2(1)	8(1)	-14(1)
C(25)	22(1)	51(2)	29(1)	-7(1)	5(1)	-3(1)
C(26)	31(1)	36(1)	34(1)	-2(1)	0(1)	5(1)
C(27)	31(1)	34(1)	28(1)	5(1)	5(1)	0(1)

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for ERK2734.

	x	y	z	U(eq)
H(3)	2706	3362	6866	28
H(4A)	5181	4107	7328	29
H(4B)	5583	3046	6338	29
H(5)	4464	1472	7609	27
H(9)	1090	5649	3804	40
H(10)	57	7362	2652	57
H(11)	353	9424	3424	64
H(12)	1644	9785	5383	62
H(13)	2638	8074	6573	42
H(14A)	2014	2385	4979	35
H(14B)	3241	1509	5668	35
H(15A)	4889	2282	4345	39
H(15B)	3524	1791	3465	39
H(16A)	4339	3847	2815	38
H(16B)	2710	3869	3103	38
H(17A)	5057	4786	4760	30
H(17B)	3808	5646	4079	30
H(18A)	6387	1114	9048	34
H(18B)	7002	1696	7818	34

Datenanhang

H(19A)	7305	3701	8803	42
H(19B)	8112	2644	9701	42
H(20A)	6714	4010	10892	45
H(20B)	6205	2556	10967	45
H(21A)	4175	3836	10566	35
H(21B)	4809	4491	9378	35
H(23)	1650	1113	11047	36
H(24)	80	1941	12401	43
H(25)	-613	4078	12225	41
H(26)	265	5381	10700	40
H(27)	1824	4555	9337	37

Table 1. Crystal Data and Details of Data Collection

Name of the Compound

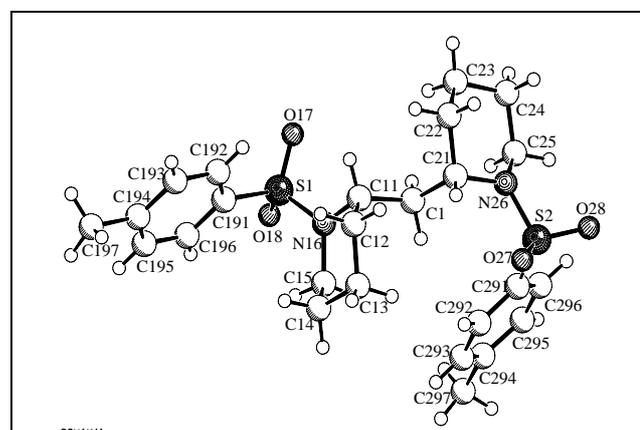
Structure solved by

2370.ERK

[FGA 75c]

Roland Fröhlich

Structural Formula



Chemical Formula

$C_{25}H_{34}N_2O_4S_2$

Cell Constants with Standard Deviations

a [Å] = 6.242(2)
 b [Å] = 28.752(3)
 c [Å] = 13.711(2)
 α [°] = 90.00
 β [°] = 96.46(2)
 γ [°] = 90.00
 V [Å³] = 2445.1(9)
 T [°C] = -50

Molecular Weight

$M_r = 490.66 \text{ gmol}^{-1}$

Crystal Colour

colourless

Crystal Size

0.30 x 0.15 x 0.10 mm

Molecules per Unit Cell

$Z = 4$

Calculated Density

$D_{\text{calcd}} = 1.333 \text{ gcm}^{-3}$

$F(000) = 1048 \text{ e}$

Crystal System

monoclinic

Space Group

$P2_1/c$ No.14

Reflections Used for Cell Param.

No. 25 $40.03 \leq \Theta \leq 45.89^\circ$

Wavelength

$\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$

Monochromator/Filter

graphite

$[(\sin\Theta)/\lambda]_{\text{max}} = 0.62 \text{ \AA}^{-1}$

Absorption Coefficient

$\mu = 22.53 \text{ cm}^{-1}$

Method of Absorption Correction

none

Absorption Correction

min: 80.68 % max: 99.97 %

Total No. of Reflections Collected

5431

Data Measured

+ h + k ± l

No. of Independent Reflections

4971

Datenanhang

Internal Consistency	No. of Observed Reflections	No. of Refined Parameters
R _{av} = 0.038	3422	300
Final Maximum Shift/Error	Final Difference Fourier	Error of Fit
R = 0.048	R _w ² = 0.132	1.042
Final Maximum Shift/Error	Final Difference Fourier	Enantiopol Parameter
0.001	ρ = 0.29 (-0.42) eÅ ⁻³	
Isotropic Extinction Coefficient	Remarks	

Table 1. Crystal data and structure refinement for ERK2370.

Identification code	ERK2370	
Empirical formula	C ₂₅ H ₃₄ N ₂ O ₄ S ₂	
Formula weight	490.66	
Temperature	223(2) K	
Wavelength	1.54178 Å	
Crystal system, space group	monoclinic, P2 ₁ /c (No.14)	
Unit cell dimensions	a = 6.242(2) Å b = 28.752(3) Å β = 96.46(2)°. c = 13.711(2) Å	
Volume	2445.1(9) Å ³	
Z, Calculated density	4, 1.333 Mg/m ³	
Absorption coefficient	2.253 mm ⁻¹	
F(000)	1048	
Crystal size	0.30 x 0.15 x 0.10 mm	
Theta range for data collection	3.07 to 74.22°.	
Limiting indices	0<=h<=7, 0<=k<=35, -17<=l<=17	
Reflections collected / unique	5431 / 4971 [R(int) = 0.0377]	
Completeness to theta = 74.22	99.9 %	
Max. and min. transmission	0.8061 and 0.5513	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	4971 / 0 / 300	
Goodness-of-fit on F ²	1.042	
Final R indices [I>2σ(I)]	R1 = 0.0480, wR ² = 0.1315	
R indices (all data)	R1 = 0.0911, wR ² = 0.1524	
Largest diff. peak and hole	0.292 and -0.424 eÅ ⁻³	

Datenanhang

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for ERK2370. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
C(1)	1415(4)	6179(1)	10080(2)	30(1)
C(11)	367(5)	6000(1)	10974(2)	32(1)
C(12)	-2006(5)	6107(1)	10975(2)	42(1)
C(13)	-2462(5)	6624(1)	11121(3)	51(1)
C(14)	-1204(6)	6791(1)	12065(2)	51(1)
C(15)	1179(5)	6696(1)	12084(2)	40(1)
N(16)	1607(4)	6203(1)	11860(2)	37(1)
S(1)	2933(1)	5883(1)	12685(1)	38(1)
O(17)	3335(4)	5449(1)	12222(2)	55(1)
O(18)	4696(3)	6154(1)	13132(2)	54(1)
C(191)	1235(5)	5774(1)	13604(2)	31(1)
C(192)	-422(5)	5453(1)	13449(2)	43(1)
C(193)	-1782(6)	5380(1)	14158(2)	48(1)
C(194)	-1511(5)	5623(1)	15038(2)	42(1)
C(195)	147(6)	5940(1)	15187(2)	50(1)
C(196)	1529(5)	6019(1)	14478(2)	43(1)
C(197)	-3032(7)	5545(1)	15817(3)	66(1)
C(21)	373(5)	6012(1)	9078(2)	31(1)
C(22)	458(5)	5483(1)	8946(2)	40(1)
C(23)	2749(6)	5310(1)	8891(2)	48(1)
C(24)	3757(6)	5555(1)	8070(2)	48(1)
C(25)	3639(5)	6082(1)	8171(2)	36(1)
N(26)	1402(4)	6221(1)	8259(2)	28(1)
S(2)	632(1)	6734(1)	7847(1)	31(1)
O(27)	-1589(3)	6780(1)	8000(2)	43(1)
O(28)	1259(4)	6767(1)	6874(1)	48(1)
C(291)	2127(4)	7161(1)	8546(2)	30(1)
C(292)	1315(5)	7360(1)	9354(2)	34(1)
C(293)	2547(5)	7674(1)	9933(2)	39(1)
C(294)	4597(5)	7794(1)	9722(2)	38(1)
C(295)	5348(5)	7601(1)	8896(2)	40(1)
C(296)	4142(5)	7287(1)	8309(2)	35(1)
C(297)	6014(6)	8120(1)	10373(3)	61(1)

Table 3. Bond lengths [\AA] and angles [$^\circ$] for ERK2370.

C(1)-C(21)	1.530(3)
C(1)-C(11)	1.541(3)
C(11)-N(16)	1.484(3)
C(11)-C(12)	1.512(4)
C(12)-C(13)	1.531(5)
C(13)-C(14)	1.515(5)
C(14)-C(15)	1.510(4)
C(15)-N(16)	1.481(3)
N(16)-S(1)	1.611(2)
S(1)-O(18)	1.429(2)
S(1)-O(17)	1.437(2)
S(1)-C(191)	1.763(3)
C(191)-C(196)	1.384(4)
C(191)-C(192)	1.385(4)
C(192)-C(193)	1.377(4)
C(193)-C(194)	1.388(4)
C(194)-C(195)	1.376(5)
C(194)-C(197)	1.523(5)
C(195)-C(196)	1.389(4)
C(21)-N(26)	1.483(3)

Datenanhang

C(21)-C(22)	1.532(4)
C(22)-C(23)	1.525(5)
C(23)-C(24)	1.524(5)
C(24)-C(25)	1.523(4)
C(25)-N(26)	1.470(3)
N(26)-S(2)	1.631(2)
S(2)-O(27)	1.431(2)
S(2)-O(28)	1.434(2)
S(2)-C(291)	1.761(3)
C(291)-C(296)	1.382(4)
C(291)-C(292)	1.392(4)
C(292)-C(293)	1.377(4)
C(293)-C(294)	1.387(4)
C(294)-C(295)	1.389(4)
C(294)-C(297)	1.510(4)
C(295)-C(296)	1.376(4)

C(21)-C(1)-C(11)	115.7(2)
N(16)-C(11)-C(12)	109.9(2)
N(16)-C(11)-C(1)	107.0(2)
C(12)-C(11)-C(1)	115.9(2)
C(11)-C(12)-C(13)	113.1(3)
C(14)-C(13)-C(12)	109.5(3)
C(15)-C(14)-C(13)	111.8(3)
N(16)-C(15)-C(14)	111.8(2)
C(15)-N(16)-C(11)	117.0(2)
C(15)-N(16)-S(1)	119.35(18)
C(11)-N(16)-S(1)	122.12(18)
O(18)-S(1)-O(17)	119.95(16)
O(18)-S(1)-N(16)	107.50(14)
O(17)-S(1)-N(16)	106.65(13)
O(18)-S(1)-C(191)	106.64(13)
O(17)-S(1)-C(191)	108.06(14)
N(16)-S(1)-C(191)	107.48(13)
C(196)-C(191)-C(192)	119.7(3)
C(196)-C(191)-S(1)	119.8(2)
C(192)-C(191)-S(1)	120.5(2)
C(193)-C(192)-C(191)	120.1(3)
C(192)-C(193)-C(194)	120.9(3)
C(195)-C(194)-C(193)	118.5(3)
C(195)-C(194)-C(197)	120.8(3)
C(193)-C(194)-C(197)	120.7(3)
C(194)-C(195)-C(196)	121.4(3)
C(191)-C(196)-C(195)	119.4(3)
N(26)-C(21)-C(1)	112.1(2)
N(26)-C(21)-C(22)	106.8(2)
C(1)-C(21)-C(22)	113.7(2)
C(23)-C(22)-C(21)	112.1(2)
C(24)-C(23)-C(22)	110.6(3)
C(25)-C(24)-C(23)	111.4(2)
N(26)-C(25)-C(24)	109.6(2)
C(25)-N(26)-C(21)	116.6(2)
C(25)-N(26)-S(2)	117.65(17)
C(21)-N(26)-S(2)	119.53(17)
O(27)-S(2)-O(28)	120.03(14)
O(27)-S(2)-N(26)	106.64(12)
O(28)-S(2)-N(26)	106.38(12)
O(27)-S(2)-C(291)	108.50(13)
O(28)-S(2)-C(291)	105.98(13)
N(26)-S(2)-C(291)	108.96(12)
C(296)-C(291)-C(292)	120.1(3)
C(296)-C(291)-S(2)	119.7(2)
C(292)-C(291)-S(2)	120.1(2)
C(293)-C(292)-C(291)	119.9(3)
C(292)-C(293)-C(294)	120.7(3)
C(293)-C(294)-C(295)	118.3(3)
C(293)-C(294)-C(297)	121.6(3)
C(295)-C(294)-C(297)	120.1(3)
C(296)-C(295)-C(294)	121.8(3)
C(295)-C(296)-C(291)	119.1(3)

Datenanhang

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for ERK2370. The anisotropic displacement factor exponent takes the form:
 $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C(1)	35(2)	30(1)	25(1)	-4(1)	7(1)	-6(1)
C(11)	43(2)	28(1)	26(1)	-1(1)	9(1)	-5(1)
C(12)	43(2)	47(2)	39(2)	1(1)	16(1)	-10(1)
C(13)	40(2)	55(2)	62(2)	6(2)	18(2)	7(2)
C(14)	65(2)	38(2)	55(2)	-5(1)	29(2)	3(2)
C(15)	56(2)	30(1)	35(1)	-4(1)	8(1)	-2(1)
N(16)	57(2)	29(1)	24(1)	0(1)	2(1)	3(1)
S(1)	41(1)	41(1)	33(1)	2(1)	7(1)	6(1)
O(17)	74(2)	45(1)	48(1)	0(1)	18(1)	25(1)
O(18)	37(1)	72(2)	53(1)	5(1)	1(1)	-8(1)
C(191)	38(2)	28(1)	28(1)	2(1)	1(1)	3(1)
C(192)	56(2)	38(2)	33(1)	-3(1)	2(1)	-9(1)
C(193)	52(2)	43(2)	47(2)	4(1)	5(2)	-13(2)
C(194)	54(2)	38(2)	36(2)	9(1)	9(1)	11(1)
C(195)	71(2)	50(2)	31(1)	-8(1)	9(2)	-4(2)
C(196)	54(2)	43(2)	33(1)	-4(1)	2(1)	-14(1)
C(197)	73(3)	65(2)	66(2)	22(2)	32(2)	13(2)
C(21)	36(2)	29(1)	27(1)	-2(1)	5(1)	-5(1)
C(22)	57(2)	29(1)	33(1)	-3(1)	4(1)	-11(1)
C(23)	67(2)	26(1)	51(2)	-1(1)	3(2)	6(1)
C(24)	54(2)	35(2)	57(2)	-8(1)	14(2)	12(1)
C(25)	36(2)	35(1)	38(1)	-2(1)	14(1)	4(1)
N(26)	34(1)	25(1)	26(1)	0(1)	7(1)	1(1)
S(2)	39(1)	29(1)	25(1)	1(1)	-2(1)	1(1)
O(27)	32(1)	41(1)	55(1)	-2(1)	-6(1)	5(1)
O(28)	78(2)	43(1)	22(1)	4(1)	2(1)	-8(1)
C(291)	35(2)	25(1)	29(1)	1(1)	3(1)	2(1)
C(292)	38(2)	29(1)	35(1)	-2(1)	12(1)	3(1)
C(293)	54(2)	31(1)	34(1)	-7(1)	11(1)	3(1)
C(294)	45(2)	29(1)	39(2)	1(1)	-6(1)	1(1)
C(295)	33(2)	40(2)	47(2)	3(1)	3(1)	-4(1)
C(296)	39(2)	37(1)	31(1)	0(1)	8(1)	3(1)
C(297)	68(3)	49(2)	59(2)	-9(2)	-16(2)	-10(2)

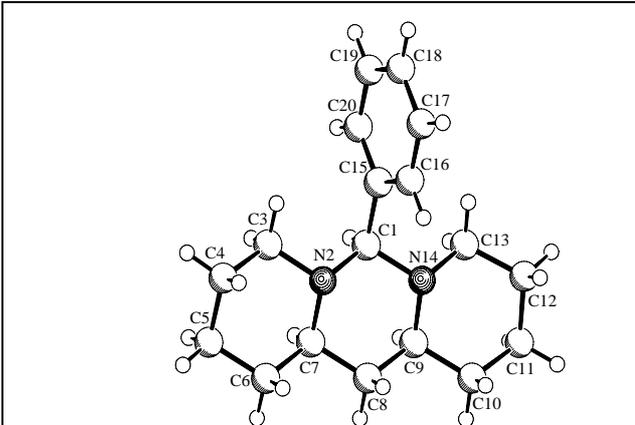
Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10$) for ERK2370.

	x	y	z	U(eq)
H(1A)	1380	6520	10086	36
H(1B)	2932	6084	10155	36
H(11)	548	5659	11004	38
H(12A)	-2563	5929	11502	51
H(12B)	-2780	6004	10351	51
H(13A)	-2038	6803	10565	62
H(13B)	-4008	6671	11150	62
H(14A)	-1430	7126	12135	61
H(14B)	-1747	6635	12623	61
H(15A)	1776	6895	11602	48
H(15B)	1907	6773	12735	48
H(192)	-619	5284	12858	51
H(193)	-2909	5163	14045	57
H(195)	349	6106	15781	60
H(196)	2653	6236	14591	52
H(19A)	-2695	5764	16351	99

Datenanhang

H (19B)	-2862	5230	16067	99
H (19C)	-4509	5591	15529	99
H (21)	-1160	6107	9007	37
H (22A)	-134	5332	9497	48
H (22B)	-446	5396	8342	48
H (23A)	3624	5368	9519	58
H (23B)	2725	4973	8773	58
H (24A)	5268	5460	8086	58
H (24B)	3001	5461	7435	58
H (25A)	4576	6182	8754	43
H (25B)	4140	6230	7595	43
H (292)	-72	7281	9503	40
H (293)	1992	7808	10477	47
H (295)	6715	7688	8733	48
H (296)	4683	7159	7755	42
H (29A)	7169	7945	10737	91
H (29B)	5160	8272	10829	91
H (29C)	6622	8353	9972	91

Table 1. Crystal Data and Details of Data Collection

Name of the Compound		Structure solved by	
4321.GOT [FGA 82a]		Roland Fröhlich	
Structural Formula		Chemical Formula	
		C ₁₈ H ₂₆ N ₂	
Cell Constants with Standard Deviations			
a [Å] = 22.1569(11) b [Å] = 5.4294(3) c [Å] = 25.7514(15) α [°] = 90.000 β [°] = 100.412(2) γ [°] = 90.000 V [Å ³] = 3103.0(3) T [°C] = -50			
Molecular Weight	Crystal Colour	Crystal Size	
M _r = 270.41 gmol ⁻¹	colourless	0.45 x 0.20 x 0.15 mm	
Molecules per Unit Cell	Calculated Density	F(000) = 1184 e	
Z = 8	D _{calcd} = 1.158 gcm ⁻³		
Crystal System	Space Group	Reflections Used for Cell Param.	
monoclinic	C2/c (No. 15)	CCD data collection	
Wavelength	Monochromator/Filter	[(sinΘ)/λ]_{max} = 0.60 Å⁻¹	
λ = 1.54178 Å	graphite		

Datenanhang

Absorption Coefficient	Method of Absorption Correction	Absorption Correction
$\mu = 5.11 \text{ cm}^{-1}$	HKL2000	min: 80.3 % max: 92.7 %
Total No. of Reflections Collected	Data Measured	No. of Independent Reflections
11819	$\pm h \quad \pm k \quad \pm l$	2722
Internal Consistency	No. of Observed Reflections	No. of Refined Parameters
$R_{\text{av}} = 0.038$	2481	182
		Error of Fit
$R = 0.039$	$R_w^2 = 0.100$	1.034
Final Maximum Shift/Error	Final Difference Fourier	Enantiopol Parameter
0.000	$\rho = 0.17 (-0.14) \text{ e}\text{\AA}^{-3}$	
Isotropic Extinction Coefficient	Remarks	
0.0035(3)		

Table 1. Crystal data and structure refinement for GOT4321.

Identification code	GOT4321
Empirical formula	$\text{C}_{18} \text{H}_{26} \text{N}_2$
Formula weight	270.41
Temperature	223(2) K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system, space group	monoclinic, C2/c (No.15)
Unit cell dimensions	a = 22.1569(11) Å b = 5.5294(3) Å $\beta = 100.412(2)^\circ$. c = 25.7514(15) Å
Volume	3103.0(3) Å ³
Z, Calculated density	8, 1.158 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.511 mm ⁻¹
F(000)	1184
Crystal size	0.45 x 0.20 x 0.15 mm
Theta range for data collection	5.82 to 67.82°.
Limiting indices	-25<=h<=26, -5<=k<=6, -30<=l<=29
Reflections collected / unique	11819 / 2722 [R(int) = 0.038]
Completeness to theta = 67.82	96.0 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9273 and 0.8027
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	2722 / 0 / 182
Goodness-of-fit on F ²	1.034

Datenanhang

Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0385, wR ² = 0.0999
R indices (all data)	R1 = 0.0416, wR ² = 0.1031
Extinction coefficient	0.0035(3)
Largest diff. peak and hole	0.170 and -0.140 eÅ ⁻³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{Å}^2 \times 10^3$) for GOT4321. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
C(1)	897(1)	10022(2)	1423(1)	32(1)
N(2)	406(1)	8194(2)	1387(1)	31(1)
C(3)	-3(1)	8773(2)	1759(1)	39(1)
C(4)	-496(1)	6869(3)	1754(1)	45(1)
C(5)	-881(1)	6637(3)	1205(1)	47(1)
C(6)	-460(1)	6180(2)	812(1)	40(1)
C(7)	48(1)	8059(2)	847(1)	32(1)
C(8)	475(1)	7478(2)	470(1)	35(1)
C(9)	992(1)	9284(2)	503(1)	35(1)
C(10)	1440(1)	8576(3)	144(1)	44(1)
C(11)	1971(1)	10343(3)	181(1)	50(1)
C(12)	2270(1)	10662(3)	758(1)	55(1)
C(13)	1795(1)	11332(3)	1088(1)	47(1)
N(14)	1316(1)	9469(2)	1053(1)	35(1)
C(15)	1261(1)	10086(2)	1982(1)	32(1)
C(16)	1646(1)	8170(2)	2168(1)	35(1)
C(17)	1980(1)	8194(2)	2676(1)	41(1)
C(18)	1930(1)	10126(2)	3007(1)	43(1)
C(19)	1548(1)	12030(2)	2828(1)	44(1)
C(20)	1216(1)	12021(2)	2316(1)	39(1)

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [$^\circ$] for GOT4321.

C(1)-N(14)	1.4756(14)
C(1)-N(2)	1.4763(13)
C(1)-C(15)	1.5189(14)
N(2)-C(3)	1.4697(14)
N(2)-C(7)	1.4718(13)
C(3)-C(4)	1.5148(16)
C(4)-C(5)	1.5191(17)
C(5)-C(6)	1.5180(16)
C(6)-C(7)	1.5217(15)
C(7)-C(8)	1.5093(15)
C(8)-C(9)	1.5107(15)
C(9)-N(14)	1.4698(13)
C(9)-C(10)	1.5244(16)
C(10)-C(11)	1.5181(17)
C(11)-C(12)	1.5231(17)
C(12)-C(13)	1.5157(18)
C(13)-N(14)	1.4703(15)
C(15)-C(20)	1.3875(16)
C(15)-C(16)	1.3896(15)
C(16)-C(17)	1.3831(15)
C(17)-C(18)	1.3828(17)
C(18)-C(19)	1.3770(18)
C(19)-C(20)	1.3893(16)
N(14)-C(1)-N(2)	111.06(8)
N(14)-C(1)-C(15)	109.27(8)

Datenanhang

N(2)-C(1)-C(15)	109.53(8)
C(3)-N(2)-C(7)	109.68(8)
C(3)-N(2)-C(1)	110.15(8)
C(7)-N(2)-C(1)	111.08(8)
N(2)-C(3)-C(4)	111.78(9)
C(3)-C(4)-C(5)	110.47(10)
C(6)-C(5)-C(4)	108.99(9)
C(5)-C(6)-C(7)	112.52(10)
N(2)-C(7)-C(8)	108.95(8)
N(2)-C(7)-C(6)	110.95(8)
C(8)-C(7)-C(6)	111.01(9)
C(7)-C(8)-C(9)	112.33(9)
N(14)-C(9)-C(8)	109.47(8)
N(14)-C(9)-C(10)	110.17(9)
C(8)-C(9)-C(10)	111.44(10)
C(11)-C(10)-C(9)	112.23(10)
C(10)-C(11)-C(12)	109.36(10)
C(13)-C(12)-C(11)	110.59(10)
N(14)-C(13)-C(12)	111.18(11)
C(9)-N(14)-C(13)	109.20(8)
C(9)-N(14)-C(1)	112.49(8)
C(13)-N(14)-C(1)	110.19(9)
C(20)-C(15)-C(16)	118.86(10)
C(20)-C(15)-C(1)	121.41(10)
C(16)-C(15)-C(1)	119.74(9)
C(17)-C(16)-C(15)	120.60(10)
C(18)-C(17)-C(16)	120.09(11)
C(19)-C(18)-C(17)	119.85(10)
C(18)-C(19)-C(20)	120.16(11)
C(15)-C(20)-C(19)	120.42(11)

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for GOT4321. The anisotropic displacement factor exponent takes the form:
 $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

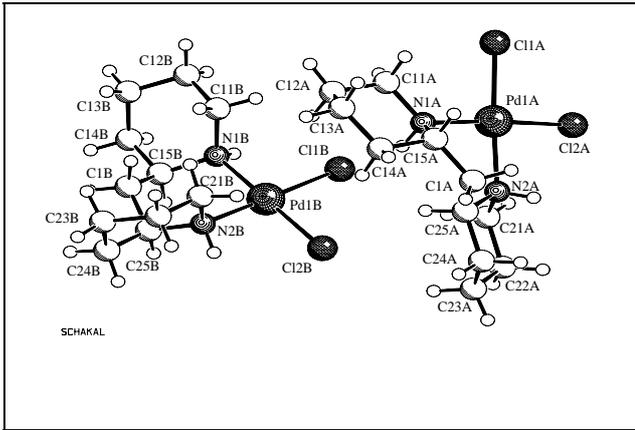
	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C(1)	30(1)	33(1)	32(1)	2(1)	3(1)	-1(1)
N(2)	28(1)	38(1)	27(1)	0(1)	4(1)	-3(1)
C(3)	35(1)	51(1)	33(1)	-4(1)	9(1)	-3(1)
C(4)	37(1)	61(1)	39(1)	0(1)	13(1)	-8(1)
C(5)	32(1)	64(1)	45(1)	0(1)	8(1)	-12(1)
C(6)	35(1)	50(1)	34(1)	-2(1)	3(1)	-9(1)
C(7)	29(1)	37(1)	30(1)	2(1)	2(1)	-1(1)
C(8)	34(1)	43(1)	28(1)	-1(1)	4(1)	-4(1)
C(9)	33(1)	41(1)	29(1)	4(1)	4(1)	-2(1)
C(10)	41(1)	57(1)	38(1)	1(1)	13(1)	-5(1)
C(11)	42(1)	68(1)	44(1)	6(1)	16(1)	-9(1)
C(12)	35(1)	82(1)	49(1)	12(1)	8(1)	-16(1)
C(13)	39(1)	63(1)	37(1)	4(1)	3(1)	-18(1)
N(14)	28(1)	46(1)	29(1)	4(1)	4(1)	-6(1)
C(15)	28(1)	35(1)	32(1)	1(1)	5(1)	-5(1)
C(16)	34(1)	37(1)	34(1)	-1(1)	5(1)	0(1)
C(17)	36(1)	46(1)	38(1)	7(1)	2(1)	1(1)
C(18)	40(1)	58(1)	29(1)	1(1)	2(1)	-8(1)
C(19)	48(1)	48(1)	37(1)	-11(1)	9(1)	-7(1)
C(20)	38(1)	37(1)	41(1)	-2(1)	6(1)	0(1)

Datenanhang

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for GOT4321.

	x	y	z	U(eq)
H(1)	709	11629	1335	38
H(3A)	-197	10344	1667	47
H(3B)	240	8898	2116	47
H(4A)	-760	7314	2006	53
H(4B)	-304	5309	1863	53
H(5A)	-1171	5295	1197	56
H(5B)	-1115	8127	1112	56
H(6A)	-703	6190	454	48
H(6B)	-275	4573	876	48
H(7)	-142	9658	752	39
H(8A)	241	7457	108	42
H(8B)	648	5860	549	42
H(9)	816	10885	390	41
H(10A)	1602	6957	241	53
H(10B)	1221	8510	-222	53
H(11A)	1821	11906	31	60
H(11B)	2273	9727	-21	60
H(12A)	2474	9155	891	66
H(12B)	2582	11936	786	66
H(13A)	1995	11524	1458	56
H(13B)	1606	12882	966	56
H(16)	1679	6845	1946	42
H(17)	2242	6896	2797	49
H(18)	2156	10138	3353	52
H(19)	1512	13339	3054	53
H(20)	960	13334	2195	47

Table 1. Crystal Data and Details of Data Collection

Name of the Compound		Structure solved by	
2794.ERK [FGA 103]		Roland Fröhlich	
Structural Formula		Chemical Formula	
		$C_{11}H_{22}PdCl_2 \cdot 1/2 C_2H_3N$	
Cell Constants with Standard Deviations			
a [\AA] = 23.597(1) b [\AA] = 12.189(1) c [\AA] = 21.736(1) α [$^\circ$] = 90.00 β [$^\circ$] = 90.73(1) γ [$^\circ$] = 90.00 V [\AA^3] = 6251.3(6) T [$^\circ\text{C}$] = -75			
Molecular Weight	Crystal Colour	Crystal Size	
$M_r = 380.13 \text{ gmol}^{-1}$	yellow	0.35 x 0.30 x 0.15 mm	
Molecules per Unit Cell	Calculated Density	F(000) = 3088 e	
Z = 16	$D_{\text{calcd}} = 1.616 \text{ gcm}^{-3}$		

Datenanhang

Crystal System	Space Group	Reflections Used for Cell Param.
monoclinic	C2/c (No. 15)	CCD data collection
Wavelength	Monochromator/Filter	
$\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$	graphite	$[(\sin\Theta)/\lambda]_{\max} = 0.67 \text{ \AA}^{-1}$
Absorption Coefficient	Method of Absorption Correction	Absorption Correction
$\mu = 15.15 \text{ cm}^{-1}$	HKL2000	min: 61.9 % max: 80.5 %
Total No. of Reflections Collected	Data Measured	No. of Independent Reflections
17011	$\pm h \quad \pm k \quad \pm l$	7576
Internal Consistency	No. of Observed Reflections	No. of Refined Parameters
$R_{\text{av}} = 0.022$	7037	317
		Error of Fit
$R = 0.034$	$R_w^2 = 0.092$	1.075
Final Maximum Shift/Error	Final Difference Fourier	Enantiopol Parameter
0.001	$\rho = 0.78 (-0.96) \text{ e\AA}^{-3}$	
Isotropic Extinction Coefficient	Remarks	

Table 1. Crystal data and structure refinement for ERK2794.

Identification code	ERK2794
Empirical formula	$\text{C}_{12} \text{H}_{23.50} \text{Cl}_2 \text{N}_{2.50} \text{Pd}$
Formula weight	380.13
Temperature	198(2) K
Wavelength	0.71073 \AA
Crystal system, space group	monoclinic, C2/c (No.15)
Unit cell dimensions	$a = 23.597(1) \text{ \AA}$ $b = 12.189(1) \text{ \AA} \quad \beta = 90.73(1)^\circ$ $c = 21.736(1) \text{ \AA}$
Volume	$6251.3(6) \text{ \AA}^3$
Z, Calculated density	16, 1.616 Mg/m^3
Absorption coefficient	1.515 mm^{-1}
F(000)	3088
Crystal size	0.35 x 0.30 x 0.15 mm
Theta range for data collection	1.73 to 28.29°.
Limiting indices	$-31 \leq h \leq 30, -16 \leq k \leq 14, -18 \leq l \leq 28$
Reflections collected / unique	17011 / 7576 [R(int) = 0.022]
Completeness to theta = 28.29	97.5 %
Max. and min. transmission	0.8047 and 0.6192

Datenanhang

Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	7576 / 0 / 317
Goodness-of-fit on F^2	1.075
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0341$, $wR^2 = 0.0921$
R indices (all data)	$R_1 = 0.0376$, $wR^2 = 0.0942$
Largest diff. peak and hole	0.783 and $-0.961 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for ERK2794. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
Pd(1A)	1901(1)	5783(1)	1729(1)	28(1)
Cl(1A)	1356(1)	6498(1)	937(1)	41(1)
Cl(2A)	1122(1)	5767(1)	2364(1)	40(1)
N(1A)	2631(1)	5754(2)	1214(1)	32(1)
N(2A)	2355(1)	5057(2)	2439(1)	31(1)
C(1A)	2773(2)	3877(3)	1652(2)	39(1)
C(11A)	2665(2)	6473(3)	666(2)	41(1)
C(12A)	3254(2)	6495(3)	405(2)	45(1)
C(13A)	3456(2)	5350(3)	248(2)	51(1)
C(14A)	3410(2)	4605(3)	806(2)	47(1)
C(15A)	2811(1)	4603(3)	1075(2)	37(1)
C(21A)	2458(2)	5770(3)	2988(2)	40(1)
C(22A)	2679(2)	5089(3)	3530(2)	50(1)
C(23A)	3205(2)	4442(4)	3358(2)	54(1)
C(24A)	3108(2)	3767(3)	2776(2)	45(1)
C(25A)	2887(1)	4492(3)	2252(2)	35(1)
Pd(1B)	4273(1)	7558(1)	1788(1)	26(1)
Cl(1B)	3326(1)	7802(1)	2024(1)	33(1)
Cl(2B)	4273(1)	5821(1)	2211(1)	36(1)
N(1B)	4262(1)	9127(2)	1438(1)	30(1)
N(2B)	5095(1)	7251(2)	1539(1)	31(1)
C(1B)	5305(1)	9173(3)	1218(1)	35(1)
C(11B)	4011(2)	9166(3)	808(2)	39(1)
C(12B)	3930(2)	10334(3)	574(2)	50(1)
C(13B)	4493(2)	10970(3)	612(2)	46(1)
C(14B)	4730(2)	10934(3)	1259(2)	39(1)
C(15B)	4808(1)	9758(2)	1507(1)	32(1)
C(21B)	5089(1)	6696(3)	930(2)	39(1)
C(22B)	5682(2)	6329(3)	744(2)	49(1)
C(23B)	6103(2)	7254(4)	766(2)	50(1)
C(24B)	6103(1)	7791(3)	1396(2)	43(1)
C(25B)	5505(1)	8179(2)	1584(1)	30(1)
C(31)	5298(2)	13477(4)	1736(2)	75(1)
C(32)	5147(3)	13618(4)	1111(3)	87(2)
N(33)	5051(4)	13715(5)	603(3)	172(4)

Table 3. Bond lengths [\AA] and angles [$^\circ$] for ERK2794.

Pd(1A)-N(1A)	2.065(2)
Pd(1A)-N(2A)	2.066(2)
Pd(1A)-Cl(1A)	2.3070(8)
Pd(1A)-Cl(2A)	2.3133(8)
N(1A)-C(11A)	1.483(4)

Datenanhang

N(1A)-C(15A)	1.498(4)
N(2A)-C(21A)	1.493(4)
N(2A)-C(25A)	1.493(4)
C(1A)-C(25A)	1.526(5)
C(1A)-C(15A)	1.537(5)
C(11A)-C(12A)	1.509(5)
C(12A)-C(13A)	1.515(5)
C(13A)-C(14A)	1.521(6)
C(14A)-C(15A)	1.535(5)
C(21A)-C(22A)	1.529(5)
C(22A)-C(23A)	1.522(6)
C(23A)-C(24A)	1.524(6)
C(24A)-C(25A)	1.527(4)
Pd(1B)-N(2B)	2.054(2)
Pd(1B)-N(1B)	2.058(2)
Pd(1B)-Cl(2B)	2.3079(7)
Pd(1B)-Cl(1B)	2.3186(7)
N(1B)-C(11B)	1.486(4)
N(1B)-C(15B)	1.506(4)
N(2B)-C(21B)	1.487(4)
N(2B)-C(25B)	1.492(4)
C(1B)-C(15B)	1.517(4)
C(1B)-C(25B)	1.522(4)
C(11B)-C(12B)	1.524(5)
C(12B)-C(13B)	1.539(6)
C(13B)-C(14B)	1.509(5)
C(14B)-C(15B)	1.542(4)
C(21B)-C(22B)	1.527(5)
C(22B)-C(23B)	1.503(6)
C(23B)-C(24B)	1.519(5)
C(24B)-C(25B)	1.547(4)
C(31)-C(32)	1.410(8)
C(32)-N(33)	1.132(8)
N(1A)-Pd(1A)-N(2A)	88.24(10)
N(1A)-Pd(1A)-Cl(1A)	93.58(8)
N(2A)-Pd(1A)-Cl(1A)	176.39(7)
N(1A)-Pd(1A)-Cl(2A)	175.95(8)
N(2A)-Pd(1A)-Cl(2A)	87.73(7)
Cl(1A)-Pd(1A)-Cl(2A)	90.47(3)
C(11A)-N(1A)-C(15A)	111.9(2)
C(11A)-N(1A)-Pd(1A)	118.7(2)
C(15A)-N(1A)-Pd(1A)	111.52(18)
C(21A)-N(2A)-C(25A)	111.0(3)
C(21A)-N(2A)-Pd(1A)	115.1(2)
C(25A)-N(2A)-Pd(1A)	115.13(19)
C(25A)-C(1A)-C(15A)	113.8(3)
N(1A)-C(11A)-C(12A)	111.9(3)
C(11A)-C(12A)-C(13A)	111.2(3)
C(12A)-C(13A)-C(14A)	110.2(3)
C(13A)-C(14A)-C(15A)	112.4(3)
N(1A)-C(15A)-C(14A)	109.9(3)
N(1A)-C(15A)-C(1A)	110.8(3)
C(14A)-C(15A)-C(1A)	112.0(3)
N(2A)-C(21A)-C(22A)	110.5(3)
C(23A)-C(22A)-C(21A)	111.3(3)
C(22A)-C(23A)-C(24A)	111.7(3)
C(23A)-C(24A)-C(25A)	110.7(3)
N(2A)-C(25A)-C(1A)	108.6(2)
N(2A)-C(25A)-C(24A)	110.1(3)
C(1A)-C(25A)-C(24A)	114.1(3)
N(2B)-Pd(1B)-N(1B)	94.57(10)
N(2B)-Pd(1B)-Cl(2B)	86.68(8)
N(1B)-Pd(1B)-Cl(2B)	178.09(7)
N(2B)-Pd(1B)-Cl(1B)	175.86(7)
N(1B)-Pd(1B)-Cl(1B)	87.40(8)
Cl(2B)-Pd(1B)-Cl(1B)	91.44(3)
C(11B)-N(1B)-C(15B)	113.9(2)
C(11B)-N(1B)-Pd(1B)	111.92(18)
C(15B)-N(1B)-Pd(1B)	115.50(18)

Datenanhang

C(21B)-N(2B)-C(25B)	113.7(2)
C(21B)-N(2B)-Pd(1B)	108.71(19)
C(25B)-N(2B)-Pd(1B)	117.28(18)
C(15B)-C(1B)-C(25B)	113.1(2)
N(1B)-C(11B)-C(12B)	112.6(3)
C(11B)-C(12B)-C(13B)	110.4(3)
C(14B)-C(13B)-C(12B)	110.2(3)
C(13B)-C(14B)-C(15B)	113.2(3)
N(1B)-C(15B)-C(1B)	112.6(2)
N(1B)-C(15B)-C(14B)	110.0(3)
C(1B)-C(15B)-C(14B)	112.3(3)
N(2B)-C(21B)-C(22B)	111.7(3)
C(23B)-C(22B)-C(21B)	112.3(3)
C(22B)-C(23B)-C(24B)	110.1(3)
C(23B)-C(24B)-C(25B)	112.4(3)
N(2B)-C(25B)-C(1B)	111.9(2)
N(2B)-C(25B)-C(24B)	110.1(3)
C(1B)-C(25B)-C(24B)	112.5(3)
N(33)-C(32)-C(31)	176.9(9)

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for ERK2794. The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [h^2 a^2 U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
Pd(1A)	28(1)	26(1)	30(1)	3(1)	4(1)	-2(1)
Cl(1A)	36(1)	48(1)	41(1)	15(1)	0(1)	0(1)
Cl(2A)	34(1)	47(1)	41(1)	10(1)	11(1)	2(1)
N(1A)	32(1)	29(1)	35(1)	0(1)	8(1)	-1(1)
N(2A)	33(1)	27(1)	33(1)	5(1)	-2(1)	-6(1)
C(1A)	38(2)	28(2)	51(2)	-1(1)	2(1)	2(1)
C(11A)	43(2)	41(2)	40(2)	5(1)	11(1)	-1(2)
C(12A)	48(2)	47(2)	39(2)	2(2)	17(1)	-6(2)
C(13A)	55(2)	57(2)	43(2)	-7(2)	19(2)	-1(2)
C(14A)	48(2)	41(2)	52(2)	-10(2)	12(2)	6(2)
C(15A)	37(2)	30(2)	42(2)	-7(1)	5(1)	-2(1)
C(21A)	51(2)	35(2)	36(2)	0(1)	-5(1)	-7(1)
C(22A)	61(2)	50(2)	40(2)	9(2)	-11(2)	-16(2)
C(23A)	49(2)	59(2)	54(2)	22(2)	-20(2)	-19(2)
C(24A)	31(2)	41(2)	62(2)	16(2)	-7(2)	-3(1)
C(25A)	27(1)	33(2)	47(2)	9(1)	1(1)	-1(1)
Pd(1B)	27(1)	22(1)	29(1)	1(1)	4(1)	0(1)
Cl(1B)	28(1)	29(1)	43(1)	0(1)	6(1)	2(1)
Cl(2B)	31(1)	26(1)	49(1)	8(1)	-1(1)	-2(1)
N(1B)	37(1)	23(1)	32(1)	2(1)	6(1)	1(1)
N(2B)	30(1)	28(1)	35(1)	-1(1)	5(1)	3(1)
C(1B)	36(2)	36(2)	33(2)	2(1)	6(1)	-2(1)
C(11B)	52(2)	31(2)	34(2)	4(1)	-7(1)	-2(1)
C(12B)	69(3)	38(2)	43(2)	8(2)	-12(2)	3(2)
C(13B)	64(2)	34(2)	40(2)	10(1)	4(2)	1(2)
C(14B)	48(2)	28(2)	42(2)	3(1)	9(1)	-3(1)
C(15B)	40(2)	28(1)	28(1)	1(1)	4(1)	-6(1)
C(21B)	38(2)	39(2)	39(2)	-11(1)	0(1)	7(1)
C(22B)	47(2)	56(2)	45(2)	-11(2)	6(2)	22(2)
C(23B)	41(2)	66(2)	45(2)	6(2)	11(2)	21(2)
C(24B)	27(2)	55(2)	46(2)	8(2)	3(1)	0(1)
C(25B)	30(1)	33(2)	29(1)	2(1)	1(1)	-2(1)
C(31)	88(4)	61(3)	77(3)	-18(2)	-10(3)	-7(3)
C(32)	124(5)	43(2)	92(4)	-1(2)	-42(4)	-13(3)
N(33)	311(12)	80(4)	123(5)	19(4)	-118(7)	-35(5)

Datenanhang

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for ERK2794.

	x	y	z	U(eq)
H(1A)	2911	6018	1480	38
H(2A)	2122	4499	2579	37
H(1A1)	2390	3548	1666	46
H(1A2)	3050	3271	1617	46
H(11A)	2553	7228	781	49
H(11B)	2395	6208	347	49
H(12A)	3518	6830	709	54
H(12B)	3255	6955	29	54
H(13A)	3856	5380	114	62
H(13B)	3224	5051	-95	62
H(14A)	3683	4849	1127	56
H(14B)	3512	3847	687	56
H(15A)	2545	4299	756	44
H(21A)	2100	6137	3102	48
H(21B)	2738	6345	2886	48
H(22A)	2770	5581	3880	60
H(22B)	2379	4575	3664	60
H(23A)	3311	3946	3701	65
H(23B)	3523	4956	3293	65
H(24A)	2830	3178	2858	53
H(24B)	3469	3419	2653	53
H(25A)	3179	5067	2171	43
H(1B)	4005	9503	1682	36
H(2B)	5227	6727	1816	37
H(1B1)	5624	9696	1180	42
H(1B2)	5195	8935	798	42
H(11C)	3639	8788	809	47
H(11D)	4261	8764	524	47
H(12C)	3642	10712	825	60
H(12D)	3791	10317	143	60
H(13C)	4768	10641	325	55
H(13D)	4429	11742	487	55
H(14C)	4473	11340	1534	47
H(14D)	5102	11312	1268	47
H(15B)	4892	9818	1958	38
H(21C)	4935	7205	614	47
H(21D)	4836	6049	945	47
H(22C)	5811	5738	1025	59
H(22D)	5665	6026	322	59
H(23C)	6004	7804	447	61
H(23D)	6486	6968	678	61
H(24C)	6362	8428	1395	51
H(24D)	6247	7261	1706	51
H(25B)	5528	8403	2026	36
H(31A)	5592	12912	1773	113
H(31B)	4963	13251	1967	113
H(31C)	5443	14171	1903	113

DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich all jenen meinen aufrichtigen Dank sagen, die im Kleinen wie im Großen mitgeholfen haben, dass ich diese Arbeit fertig stellen konnte:

An erster Stelle Richard Göttlich, meinem Betreuer, für die Überlassung des Themas und seine großzügige Unterstützung, insbesondere mit Hinblick auf meinen Auslandsaufenthalt.

Darüberhinaus gilt mein Dank auch allen Serviceabteilungen in Gießen und in Münster – vor allem den Abteilungen um Frau Dr. Hausmann und Herrn Dr. Bergander, sowie die Abteilungen von Dr. Röcker und Dr. Luftmann. Ein besonderes Dankeschön möchte ich dabei an Herrn Dr. Fröhlich für die geduldige Messung der Kristallstrukturen richten.

Weiterhin allen Kollegen, denen ich eine großartige Zeit in allen Lebens- und Arbeitslagen verdanke: Dem „Männerlabor“ mit Kai, Rolf (Lolfu), Gawas, Steffen, Meikel und Max (letzteren beiden Erben wünsche noch viel Erfolg)! Aus dem gemischten Labor Samuel für seine Geduld am anderen Geschlecht – wenn du's hier geschafft hast, schaffst du's überall! Der guten Seele Udo (mit besonderem Dank in Sachen Nebenfach) ...

... ohne Eure Motivation und den nötigen Humor... weiß'e bescheid, ne? – Ich möchte diesen Abschnitt mit Euch nicht missen!

Ganz besonders danken möchte ich hierbei meiner Lieblingslaborkollegin Magda – es war mir eine Ehre (die Zukunft steht unter dem Motto: „Mädchenurlaub statt Mädchenabend“)!

Nicht zuletzt möchte ich noch von ganzem Herzen meiner Familie und allen Geißlein (und Watremez und Schwarz...) vielen, vielen Dank sagen für Zuspruch, Motivation und die nötige Ablenkung zur richtigen Zeit!

Dir, Holger, kann ich gar nicht genug danken – aber das ist noch längst nicht alles...!

LEBENS LAUF

Name Franka Grasmann
Geburtsdatum, ~ort 2.10.1978 in Erlabrunn
Familienstand ledig

Schulbildung

September 1985 – Juni 1991 Erweiterte Oberschule „Paul Küstner“ Leipzig
September 1991 – Juni 1998 Gymnasium Borghorst
Juni 1998 Abitur

Hochschulausbildung

Oktober 1998 – Mai 1999 Studium der Rechtswissenschaften an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (WWU);

Oktober 1999 – Mai 2005 Diplomstudium Chemie an der WWU Münster;
November 2004 – April 2005 Diplomarbeit zum Thema „Methylenverbrückte Bispiperidine – Darstellung und Eigenschaften“ unter der Leitung von PD Dr. R. Göttlich am Organisch-Chemischen Institut der WWU Münster;

Juni 2005 – Mai 2006 Promotion am Organisch-Chemischen Institut der WWU Münster zum Thema „2,2'-Methylenverbrückte Bispiperidine – Darstellung und Eigenschaften neuartiger Ligandensysteme“ unter der Leitung von PD Dr. R. Göttlich;

Juni 2006 – März 2008 Fortführung der Promotion unter der Leitung von Prof. Dr. R. Göttlich an der Justus Liebig-Universität Gießen

Juli – November 2007 Forschungsaufenthalt in Bozeman, MT, USA