

Enantioselektive Katalyse, 109 [1] Neue erweiterte chirale Bipyridine

Enantioselective Catalysis, 109 [1]

New Expanded Chiral Bipyridines

Henri Brunner*, Ingo Poleschak

Institut für Anorganische Chemie der Universität Regensburg, D-93040 Regensburg, Germany

Z. Naturforsch. **52 b**, 839–846 (1997); eingegangen am 27. März 1997

Optically Active Ligands, Enantioselective Catalysis, Expanded Bipyridine Ligands

Optically active two and three layer nitrogen ligands were synthesized by reacting the N-BOC-protected aminoalcohols (1*S*,2*S*)-2-amino-1-phenyl-1,3-propanediol and (S)-2-amino-1,4-butanediol with chloromethyl-benzoic acid chlorides. Expansion was carried out at the chloromethyl substituents *via* nucleophilic substitution with N-methylated (R)-1-phenylethylamine. The deprotected substances were N-benzylated and reacted with 6,6'-bis(bromomethyl)-2,2'-bipyridine to give the new optically active expanded bipyridine ligands.

Einleitung

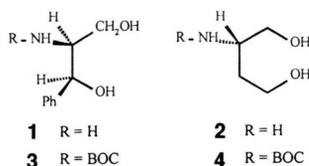
Mit dem Begriff Dendrzyme werden expandierte chirale Verbindungen bezeichnet, die in der enantioselektiven Katalyse eingesetzt werden [2]. Die koordinierende Gruppe, an der das katalytisch aktive Metall gebunden wird, befindet sich im Zentrum des Moleküls. Das Ziel von Dendrzymen ist, die Umgebung des Reaktionszentrums durch chirale Bausteine enthaltende Schalen so zu modifizieren, daß die Katalyse enantioselektiv gesteuert werden kann. Dazu soll das chirale Gerüst Taschen im Molekül erzeugen, wie sie sich auch bei Enzymen finden.

Es gibt bereits eine Vielzahl von Dendrzymen auf der Basis von Phosphorverbindungen [2]. Sie besitzen in aller Regel ein Gerüst aus achiralen Aufbaugliedern und erst in der äußersten Schale einen chiralen Saum. Entsprechende Stickstoffliganden sind bisher nur abgeleitet von Salicyl- und Pyridinaldehyden bekannt [3]. Hier beschreiben wir derartige Verbindungen auf der Basis von Bipyridin [4].

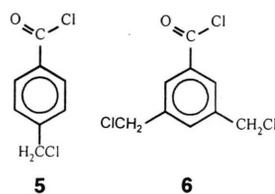
Ergebnisse und Diskussion

Als chirale Ausgangsverbindungen dienten käufliches (1*S*,2*S*)-2-Amino-1-phenyl-1,3-propanediol (**1**) sowie (S)-2-Amino-1,4-butanediol (**2**), das sich durch Reduktion von L-Asparaginsäure-

dibutylester [5] mit Lithiumaluminiumhydrid darstellen läßt [6].



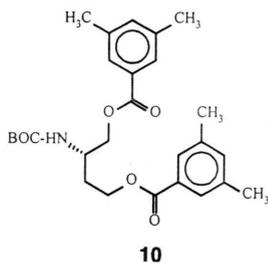
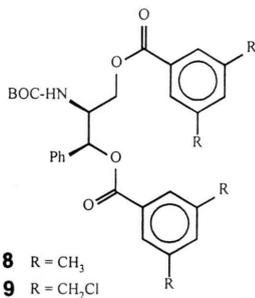
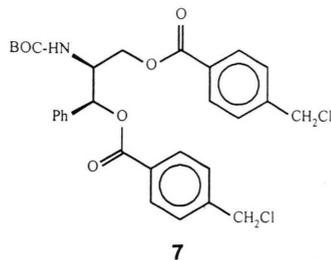
Bevor die Verbindungen **1** und **2** mit Säurechloriden umgesetzt werden können, müssen die freien Aminogruppen durch Umsetzung mit BOC-Anhydrid geschützt werden [3,7]. Zur Dendrimererweiterung wurden verschiedene substituierte Säurechloride, wie 4-Chlormethylbenzoesäurechlorid [**5**] und 3,5-Bis(chlormethyl)benzoesäurechlorid [**6**], dargestellt.



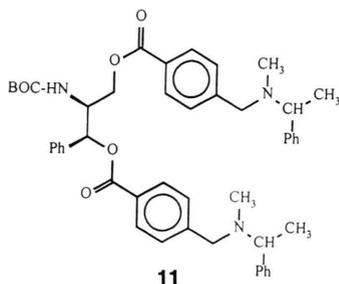
Durch Reaktion der Diole **3** und **4** mit den Säurechloriden **5** und **6** sowie 3,5-Dimethylbenzoesäurechlorid entstehen unter der Einwirkung von Pyridin die Diester **7**, **8**, **9** und **10**.

Eine Möglichkeit, den Dendrimeradius zu vergrößern, stellt die nucleophile Substitution des

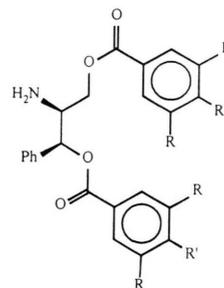
* Sonderdruckanforderungen an Prof. Dr. H. Brunner.



benzylständigen Chlors durch das sekundäre Amin N-Methyl-N-(R)-1-phenylethylamin dar. Dabei entsteht unter milden Bedingungen ein tertiäres Amin, das sich bei allen folgenden Umsetzungen inert verhält (z. B. Verbindung **11**) [9].



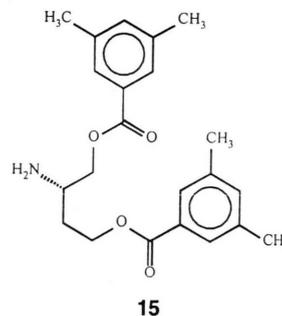
Anschließend werden die Schutzgruppen mittels Trifluoressigsäure bei 0°C abgespalten und die Verbindungen **12-15** durch Einleiten von gasförmigem Chlorwasserstoff als Hydrochloride isoliert.



12 R = H; R' = CH₂Cl

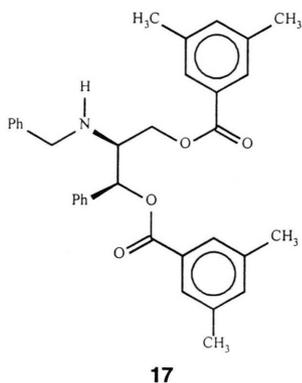
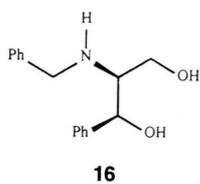
13 R = CH₃; R' = H

14 R = H; R' =

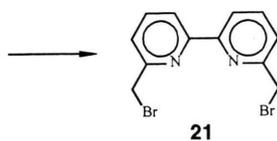
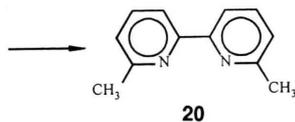
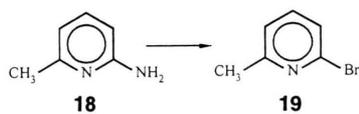


Für die spätere Umsetzung mit dem Stammsystem 6,6'-Bis(brommethyl)-2,2'-bipyridin **21** waren primäre Amine wie **12 - 15** nicht geeignet, da sie an der Aminogruppe einfach oder auch zweifach reagieren können. Aus diesem Grund wurden die Verbindungen durch Benzilylierung zuerst in sekundäre Amine übergeführt. (1*S*,2*S*)-2-Amino-1-phenyl-1,3-propandiol **1** wurde dazu in siedendem Ethanol mit Benzaldehyd umgesetzt und das Zwischenprodukt anschließend mit Natriumborhydrid zu **16** reduziert. Für die empfindlicheren Ester war diese Methode nicht geeignet. Durch Iminbildung mit Benzaldehyd bei Raumtemperatur und gleichzeitige Reduktion mittels Natriumcyanoborhydrid, das im Gegensatz zu Lithiumaluminiumhydrid nicht mit den Estergruppen reagiert [10], konnten die gewünschten sekundären Amine dargestellt werden, z. B. Verbindung **17**.

Das Stammsystem 6,6'-Bis(brommethyl)-2,2'-bipyridin **21** wird in einer dreistufigen Synthese

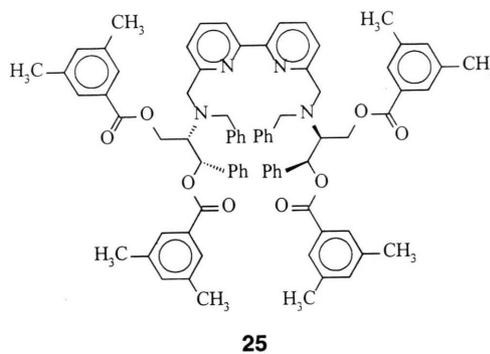
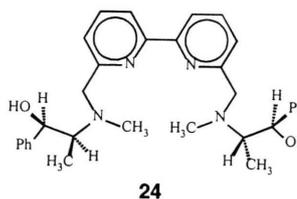
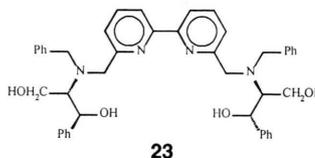
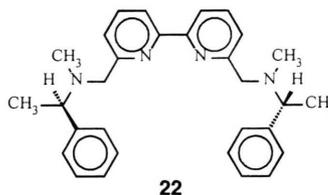


dargestellt. Dazu wird 2-Amino-6-methylpyridin **18** mit NaNO_2 in Gegenwart von Brom und HBr umgesetzt [11]. Dabei entsteht neben dem gewünschten 2-Brom-6-methylpyridin **19** auch die 2,4-Dibromverbindung, die sich durch Destillation abtrennen läßt. Anschließend erfolgt die Kopplung zu 6,6'-Dimethyl-2,2'-bipyridin **20** mithilfe von Pd/C unter Phasentransfer-Bedingungen [12]. Im letzten Schritt wird durch Bromierung der Methylgruppen mittels NBS und AIBN die Bis(brommethyl)-Verbindung **21** synthetisiert [12].



6,6'-Bis(bromomethyl)-2,2'-bipyridin **21** kann nun mit verschiedenen sekundären Aminen zu den gewünschten Zielverbindungen umgesetzt werden. Diese Reaktion verläuft analog zur Darstellung von **11**. Mit N -Methyl- N -(R)-1-phenylethylamin ergibt sich die Verbindung **22**, mit (1 S ,2 S)-2- N -Benzylamino-1-phenyl-1,3-propandiol **23**, mit

(1 R ,2 S)-(-)-Ephedrin **24**, und mit dem Ester **17** erhält man die Verbindung **25**.



Experimenteller Teil

(S)-2-Amino-1,4-butandiol **2** wurde ebenso wie die N -BOC-geschützten Amine nach Literatur dargestellt [2-4]. Die Synthese der Chlormethylbenzoesäurechloride erfolgte durch Umsetzung der entsprechenden Benzoesäurederivate mit Thionylchlorid und radikalische Halogenierung mit Sulfurylchlorid und AIBN [2,5]. 6,6'-Bis(bromomethyl)-2,2'-bipyridin **21** wurde nach Wang *et al.* [7] ausgehend von 2-Amino-6-methylpyridin **18** erhalten. Für die Gewinnung von (1 S ,2 S)- N -Benzylamino-1-phenyl-1,3-propandiol **16** erwies sich die Synthese nach Edgerton als geeignet [13]. N -Methyl- N -(R)-1-phenylethylamin wurde nach Cervinka *et al.* hergestellt [14]. Abkürzungen: PE = Petrolether, EE = Essigester.

Für die Analytik wurden folgende Geräte verwendet: Bruker WM 250 (250 MHz, int. TMS) für $^1\text{H-NMR}$ -

Spektren, Finnigan MAT 95 für Massenspektren, Beckman IR 4240 für IR-Spektren und ein Perkin-Elmer-Polarimeter 241 für Drehwertmessungen.

Allgemeine Vorschrift zur Umsetzung von N-BOC-geschützten Aminodiolen mit Halogenmethylbenzoylchloriden

15,0 mmol der N-BOC-Verbindung werden mit 33,0 mmol Halogenmethylbenzoesäurechlorid in 30 ml trockenem CH_2Cl_2 suspendiert. Unter Eiskühlung läßt man langsam 40 mmol Pyridin zutropfen. Dabei bildet sich zuerst eine klare Lösung, im weiteren Verlauf der Zugabe fällt ein Niederschlag aus. Die Veresterung wird Dünnschicht-chromatographisch verfolgt.

Von dem ausgefallenen Niederschlag wird abfiltriert. Die Reaktionslösung wird einmal mit 10 ml H_2O , 10 ml 1 N Citronensäurelösung und wieder mit 10 ml H_2O ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Der verbleibende Rückstand wird durch Chromatographie gereinigt.

(1S,2S)-2-N-tert-Butyloxycarbonyl-amino-1-phenyl-1,3-propandiyl-bis(4-chlormethylbenzoat) (7)

Aus **3** und **5**. Reinigung: Chromatographie an Al_2O_3 , Säule 20 cm, Laufmittel: PE/EE 2:1 (DC: Al_2O_3 , PE/EE, 3:1, $R_f = 0,86$). Das eluierte Produkt wird aus Ether umkristallisiert. Ausbeute: 4,55 g (7,95 mmol, 40%); weiße Kristalle, Schmp.: 124-125°C.

$$[\alpha]_D^{22} = -19,2^\circ \quad (c = 1,00, \text{CH}_2\text{Cl}_2).$$

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (250 MHz; CDCl_3/TMS): 8,12 und 8,05 (2 d, $J = 8,9$, 4H, ArH^2H^6), 7,49-7,29 (m, 9H, ArH^3H^5 und C_6H_5), 6,18 (d, $J = 8,0$, 1H, CH-CH_X), 4,98 (br d, $J = 9,9$, 1H, NH), 4,60 und 4,62 (2 s, 4H, CH_2Cl), 4,60 (m, 1H, $\text{CH}_X\text{-CH}_A\text{H}_B$ -Ester), 4,38 (dd, $J_{AB} = 11,5$, $J_{AX} = 3,9$, 1H, $\text{CH}_X\text{-CH}_A\text{H}_B$ -Ester), 4,17 (dd, $J_{BA} = 11,5$, $J_{BX} = 3,9$, 1H, $\text{CH}_X\text{-CH}_A\text{H}_B$ -Ester), 1,30 (s, 9H, t-Bu).

IR (KBr [cm^{-1}]): 3360 (s, N-H), 2980, 2940 (m, aliph. C-H), 1710 (vs, C=O Urethan), 1630 (m, arom. C=C). Weitere charakteristische Banden: 1530, 1460, 1430, 1370, 1300, 1260, 1180, 1110, 1070, 720 (C-Cl).

MS (FAB): 572,4 (MH, 100), 516 (MH-C(CH_3)₃, 50), 472,3 (MH-BOC, 40).

$\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{NO}_6\text{Cl}_2$ (571,5)

Ber. 62,93 C 5,40 H 2,45 N%,

Gef. 62,68 C 5,56 H 2,55 N%.

(1S,2S)-2-N-tert-Butyloxycarbonyl-amino-1-phenyl-1,3-propandiyl-bis(3,5-dimethylbenzoat) (8)

Aus **3** und 3,5-Dimethylbenzoylchlorid. Chromatographie an Al_2O_3 , Säule 20 cm, Laufmittel: PE/EE 4:1

(DC: Al_2O_3 , PE/EE 4:1, $R_f = 0,86$). Das eluierte Produkt wird aus Ether umkristallisiert. 3,65 g (6,87 mmol, 45%); farblose Rauten, Schmp.: 149-150°C.

$$[\alpha]_D^{22} = -26,4^\circ \quad (c = 1,03, \text{CH}_2\text{Cl}_2).$$

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (250 MHz; CDCl_3/TMS): 7,69 und 7,63 (2 s, 4H, ArH^2H^6), 7,47-7,19 (m, 9H, ArH^4 und C_6H_5), 6,16 (d, $J = 8,0$, 1H, CH-CH_X), 4,98 (br d, $J = 9,9$, 1H, NH), 4,60 (m, 1H, $\text{CH}_X\text{-CH}_A\text{H}_B$ -Ester), 4,36 (dd, $J_{AB} = 17,3$, $J_{AX} = 8,0$, 1H, $\text{CH}_X\text{-CH}_A\text{H}_B$ -Ester), 4,17 (dd, $J_{BA} = 17,3$, $J_{BX} = 8,0$, 1H, $\text{CH}_X\text{-CH}_A\text{H}_B$ -Ester), 2,36 und 2,35 (2 s, 12H, CH_3), 1,33 (s, 9H, t-Bu).

MS (FAB): 532 (MH, 55), 458 (M-OC(CH_3)₃, 10), 447 (20), 292 (100), 239 (65).

$\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{NO}_6$ (531,6)

Ber. 72,29 C 7,02 H 2,64 N%,

Gef. 72,12 C 7,00 H 2,70 N%.

(1S,2S)-2-N-tert-Butyloxycarbonyl-amino-1-phenyl-1,3-propandiyl-bis(3,5-chlormethylbenzoat) (9)

Aus **3** und **6**. Reinigung: Chromatographie an Al_2O_3 , Laufmittel: PE/EE 3:1 (DC: Al_2O_3 , PE/EE 3:1, $R_f = 0,76$). Umkristallisation aus Hexan/Toluol.

Ausbeute: 5,70 g (8,45 mmol, 56 %); weiße Kristalle, Schmp.: 93-94°C.

$$[\alpha]_D^{22} = -19,2^\circ \quad (c = 1,01, \text{CH}_2\text{Cl}_2).$$

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (250 MHz; CDCl_3/TMS): 8,03 und 7,96 (2 s, 4H, ArH^2H^6), 7,67 (s, 2H, ArH^4), 7,48-7,30 (m, 5H, C_6H_5), 6,16 (d, $J = 8,0$, 1H, CH-CH_X), 4,98 (br d, $J = 9,8$, 1H, NH), 4,60 und 4,61 (2 s, 8H, CH_2Cl), 4,60 (m, 1H, $\text{CH}_X\text{-CH}_A\text{H}_B$ -Ester), 4,36 (dd, $J_{AB} = 11,8$, $J_{AX} = 4,1$, 1H, $\text{CH}_X\text{-CH}_A\text{H}_B$ -Ester), 4,17 (dd, $J_{BA} = 11,8$, $J_{BX} = 4,1$, 1H, $\text{CH}_X\text{-CH}_A\text{H}_B$ -Ester), 1,33 (s, 9H, t-Bu).

MS (FAB): 672 (MH, 60), 614 (M-C(CH_3)₃, 50), 571 (M-BOC, 30), 394 (100), 360 (20).

$\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{NO}_6\text{Cl}_4$ (671,4)

Ber. 57,19 C 4,92 H 2,09 N%,

Gef. 57,03 C 4,95 H 2,02 N%.

(S)-2-N-tert-Butyloxycarbonylamino-1,4-butandiyl-bis(3,5-dimethylbenzoat) (10)

Aus **4** und 3,5-Dimethylbenzoylchlorid. Reinigung: Chromatographie an Al_2O_3 , Laufmittel: PE/EE 3:1 (DC: Al_2O_3 , PE/EE 3:1, $R_f = 0,86$). Umkristallisation aus Hexan/ CHCl_3 , 3,0 g (6,7 mmol, 52 %); farblose Kristalle, Schmp.: 136-137°C.

$$[\alpha]_D^{22} = 29,3^\circ \quad (c = 1,00, \text{CH}_2\text{Cl}_2).$$

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (250 MHz; $\text{CD}_3\text{OD}/\text{TMS}$): 7,67 und 7,60 (2 s, 4H, ArH^2H^6), 7,27 und 7,22 (2 s, 2H,

ArH⁴), 4,65 (dd, $J_{AB} = 14,4$, $J_{AX} = 3,5$, 1H, CH_X-CH_AH_B-Ester), 4,65 (dd, $J_{BA} = 14,4$, $J_{BX} = 3,5$, 1H, CH_X-CH_AH_B-Ester), 4,55 (m, 2H, Ester-CH₂-CH₂), 3,84 (m, 1H, CH_X-CH_AH_B-Ester), 2,34 und 2,30 (2 s, 12H, CH₃), 2,21 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH_X).

MS (FAB): 469,2 (MH, 100).

C₂₇H₃₅NO₆ (469,5)

Ber. 69,00 C 7,44 H 2,98 N%,

Gef. 68,93 C 7,12 H 3,07 N%.

(1*S*,2*S*)-2-*N*-*tert*-Butyloxycarbonyl-amino-1-phenyl-1,3-propandiyl-bis{4-[*N*-methyl-*N*-(*R*)-1-phenylethyl]aminomethylbenzoat} (**11**)

2,0 g (3,50 mmol) (1*S*,2*S*)-2-*N*-*tert*-Butyloxycarbonylamino-1-phenyl-1,3-propandiyl-bis(4-chlormethylbenzoat) **7** werden mit 1,00 g (7,28 mmol) *N*-Methyl-*N*-(*R*)-1-phenylethylamin in 20 ml trockenem Acetonitril gelöst. Die Lösung wird mit 1,38 g (10 mmol) K₂CO₃ versetzt und 24 h bei R.T. gerührt. Zugabe von NaI in katalytischen Mengen beschleunigt die Umsetzung [2]. Der Reaktionsverlauf wird Dünnschicht-chromatographisch verfolgt. Nach Beendigung der Reaktion wird über eine Fritte abfiltriert. Im Feststoff adsorbiertes Produkt wäscht man mit 50 ml EE aus. Das Filtrat wird zum Trocknen eingengt und chromatographisch gereinigt (Al₂O₃, Laufmittel: PE/EE 3:1, DC: Al₂O₃, PE/EE 3:1, $R_f = 0,78$). Der ölige Rückstand wird aus Hexan umkristallisiert. 1,54 g (2,01 mmol, 57 %); weißer Feststoff, Schmp.: 53-55°C.

$[\alpha]_D^{22} = 63,4^\circ$ (c = 0,99, CH₂Cl₂).

¹H-NMR-Spektrum (250 MHz; CDCl₃/TMS): 8,03 und 7,97 (2 d, $J = 8,1$, 4H, Ester-ArH²H⁶), 7,47-7,21 (m, 19H, C₆H₅ und ArH³H⁵), 6,18 (d, $J = 8,0$, 1H, CH-CH_X), 4,98 (br d, $J = 9,9$, 1H, NH), 4,60 (m, 1H, CH_X-CH_AH_B-Ester), 4,38 (dd, $J_{AB} = 11,5$, $J_{AX} = 3,9$, 1H, CH_X-CH_AH_B-Ester), 4,17 (dd, $J_{BA} = 11,5$, $J_{BX} = 3,9$, 1H, CH_X-CH_AH_B-Ester), 3,65 (m, 4H, Ar-CH₂-N), 3,36 (m, 2H, Ph-C(N)H-CH₃), 2,13 und 2,12 (2 s, 6H, N-CH₃), 1,42 (m, 6H, Ph-C(N)H-CH₃), 1,28 (s, 9H, *t*-Bu).

MS (FAB): 771,5 (MH, 100), 666 (M-CH(CH₃)Ph, 50), 341 (40), 252 (50).

C₄₈H₅₆N₃O₆ (771,0)

Ber. 74,71 C 7,26 H 5,45 N%,

Gef. 74,52 C 7,30 H 5,24 N%.

Allgemeine Vorschrift zur Abspaltung der BOC-Schutzgruppe

4 mmol des *N*-BOC-geschütztenamins werden mit 5 ml Trifluoressigsäure bei 0°C 2 h gerührt. Danach wird die Trifluoressigsäure an der Ölpumpe abgezogen und der Rückstand in Ether/CH₂Cl₂ so aufgenommen, daß er sich

gerade löst. Es wird einige Minuten HCl-Gas eingeleitet. Der ausfallende, weiße Niederschlag wird abgesaugt, mit wenig Ether gewaschen, getrocknet und umkristallisiert.

(1*S*,2*S*)-2-Amino-1-phenyl-1,3-propandiyl-bis(4-chlormethylbenzoat)-hydrochlorid **12** · HCl

Aus **7**. Umkristallisation aus Ether/Methanol. 1,36 g (2,88 mmol, 72%); weiße Kristalle, Schmp.: 200-202°C.

$[\alpha]_D^{22} = -65,1^\circ$ (c = 1,01, MeOH).

¹H-NMR-Spektrum (250 MHz; DMSO-*d*₆/TMS): 8,90 (br s, 3H, NH₃⁺), 8,19 und 8,13 (2 d, $J = 8,9$ bzw. 8,6, 4H, ArH²H⁶), 7,63-7,38 (m, 9H, Ester-ArH³H⁵ und C₆H₅), 6,19 (d, $J = 8,0$, 1H, CH-CH_X), 4,86 und 4,85 (2 s, 4H, CH₂Cl), 4,48 (dd, $J_{AB} = 11,5$, $J_{AX} = 3,9$, 1H, CH_X-CH_AH_B-Ester), 4,30 (m, 1H, CH_X-CH_AH_B-Ester), 4,07 (dd, $J_{BA} = 11,5$, $J_{BX} = 3,9$, 1H, Ester-CH_AH_B-CH_X).

IR (KBr [cm⁻¹]): 3500-3300 (m, NH₃⁺), 3010 (w, =CH), 2940 (w), 2880 (w), 2840 (m, CH), 1725 (s, Ester C=O), 1615 (m, C=C). Weitere charakteristische Banden: 1510, 1415, 1270, 1180, 1100, 1020, 700.

MS (FAB): 461 (M-HCl, 15), 316 (M-HCl-ArCH₂Cl, 45), 307 (100), 289 (48).

C₂₅H₂₄NO₄Cl₃ (508,83)

Ber. 59,00 C 4,72 H 2,75 N%,

Gef. 58,74 C 4,81 H 2,65 N%.

(1*S*,2*S*)-2-Amino-1-phenyl-1,3-propandiyl-bis(3,5-dimethylbenzoat)-hydrochlorid **13** · HCl

Aus **8**. Umkristallisation aus CH₂Cl₂/Methanol. 1,19 g (2,76 mmol, 69 %); weiße Kristalle, Schmp.: 174-176°C.

$[\alpha]_D^{22} = -73,5^\circ$ (c = 0,99, MeOH).

¹H-NMR-Spektrum (250 MHz; DMSO-*d*₆/TMS): 8,79 (br s, 3H, NH₃⁺), 7,77 und 7,69 (2 s, 4H, ArH²H⁶), 7,47-7,39 (m, 5H, C₆H₅), 7,32 (s, 2H, ArH⁴), 6,14 (d, 1H, $J = 8,8$, CH-CH_X), 4,42 (dd, $J_{AB} = 13,7$, $J_{BX} = 3,4$, 1H, CH_X-CH_AH_B-Ester), 4,28 (m, 1H, CH_X-CH_AH_B-Ester), 4,10 (dd, $J_{BA} = 13,7$, $J_{BX} = 3,4$, 1H, CH_X-CH_AH_B-Ester), 2,34 (s, 12H, CH₃).

MS (FAB): 432,2 (MH-HCl, 100), 282 (MH-ArCO₂, 70).

C₂₇H₃₀NO₄Cl (468,7)

Ber. 69,30 C 6,46 H 2,99 N%,

Gef. 68,93 C 6,41 H 3,12 N%.

(*S*)-2-Amino-1,4-butandiyl-bis(3,5-dimethylbenzoat)-hydrochlorid **14** · HCl

Aus **10**. Umkristallisation aus CH₂Cl₂/Methanol. 1,21 g (2,96 mmol, 74 %); weiße Kristalle, Schmp.: 163-164°C.

$[\alpha]_D^{22} = 20,4^\circ$ (c = 1,01, MeOH).

¹H-NMR-Spektrum (250 MHz; CD₃OD/TMS): 7,67 und 7,59 (2 s, 4H, ArH²H⁶), 7,26 und 7,22 (2 s, 2H, ArH⁴), 4,64 (dd, $J_{AB} = 14,8$, $J_{AX} = 3,7$, 1H, CH_X-CH_AH_B-Ester), 4,62 (dd, $J_{BA} = 14,8$, $J_{BX} = 3,7$, 1H, CH_X-CH_AH_B-Ester), 4,55 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH_X), 3,90-3,81 (m, 1H, CH_X-CH_AH_B-Ester), 2,34 und 2,30 (2 s, 12H, CH₃), 2,42-2,15 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH_X).

MS (FAB): 370 (MH-HCl, 100), 220 (10), 133 (35).

C₂₂H₂₈NO₄Cl (405,5)

Ber. 62,30 C 7,39 H 8,40 N%,

Gef. 61,91 C 7,55 H 8,34 N%.

(1*S*,2*S*)-2-Amino-1-phenyl-1,3-propandiol-bis{4-[*N*-methyl-*N*-(*R*)-1-phenylethyl]aminomethylbenzoat}-trihydrochlorid **15** · 3 HCl

Aus 1,7 g (2,22 mmol) **11**. Umkristallisation aus CH₂Cl₂/Methanol. 1,02 g (1,52 mmol, 68%); weißes Pulver, Schmp.: 174-176°C.

$[\alpha]_D^{22} = -65,5^\circ$ (c = 0,97, MeOH).

¹H-NMR-Spektrum (250 MHz; CD₃OD/TMS): 8,26 und 8,18 (2 d, $J = 8,3$, 4H, ArH²H⁶), 7,78-7,40 (m, 19 H, C₆H₅ und ArH³H⁵), 6,27 (d, $J = 9,1$, 1H, CH-CH_X), 4,38 (br m, 1H, CH_X-CH_AH_B-Ester), 4,27 (dd, $J_{AB} = 10,5$, $J_{AX} = 4,1$, 1H, CH_X-CH_AH_B-Ester), 4,10 (dd, $J_{BA} = 10,5$, $J_{BX} = 4,1$, 1H, CH_X-CH_AH_B-Ester), 3,49 (m, 4H, Ar-CH₂-N), 2,50 (m, 2H, Ph-C(N)H-CH₃), 2,34 (s, 6H, N-CH₃), 1,83 (d, $J = 5,7$, 6H, Ph-C(N)H-CH₃).

MS (FAB): 670,4 (MH-3HCl, 100), 593 (MH-3HCl-Ph, 35), 566 (MH-3HCl-CH(CH₃)Ph, 40), 535 (MH-3HCl-N(CH₃)CH(CH₃)Ph, 55), 277 (95).

C₄₃H₄₇N₃O₄Cl₃ (768,5)

Ber. 66,30 C 6,47 H 5,39 N%,

Gef. 65,96 C 6,31 H 5,26 N%.

(1*S*,2*S*)-2-*N*-Benzylamino-1-phenyl-1,3-propandiol (**16**)

16,7 g (100 mmol) (1*S*,2*S*)-2-Amino-1-phenyl-1,3-propandiol **1** werden mit 11,2 ml (110 mmol) Benzaldehyd in 110 ml absolutem Ethanol zum Rückfluß erhitzt. Beim Einrühren bildet sich ein voluminöser, weißer Niederschlag, der sich in der Hitze wieder löst. Nach 12 h am Rückfluß läßt man den Ansatz erkalten. Dabei fällt das Zwischenprodukt aus. Es wird abgesaugt, mit wenig Methanol gewaschen und aus Ethanol umkristallisiert. 23,1 g (90,5 mmol, 90%); weiße Kristalle, Schmp.: 147-148°C (Lit.: [13] 151°C).

Das Zwischenprodukt wird in 200 ml Ethanol suspendiert, im Eisbad auf 0°C abgekühlt und mit 4,15 g (110 mmol) NaBH₄ versetzt. Nach 1 h Rühren im Eisbad wird noch 1 h bei R. T. gerührt. Dabei bildet sich ein voluminöser Niederschlag. Zur Vervollständigung der Reaktion wird 2 h zum Sieden erhitzt. Dabei löst sich der

ausgefallene Niederschlag wieder auf. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wird der feste Rückstand in 100 ml Wasser aufgenommen und die trübe Lösung mit 60 ml 5 N HCl angesäuert. Mit 2 N NaOH wird die Lösung auf einen pH-Wert von 10 gebracht und dreimal mit je 100 ml CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abziehen des Solvens verbleibt ein farbloser Feststoff, der aus Ether umkristallisiert wird. 16,4 g (63,7 mmol, 70%); weiße Kristalle, Schmp.: 74-75°C.

$[\alpha]_D^{22} = 87,5^\circ$ (c = 0,99, CH₂Cl₂).

¹H-NMR-Spektrum (250 MHz; CDCl₃/TMS): 7,37-7,21 (m, 10H, C₆H₅), 4,64 (d, $J = 7,1$, 1H, CH-CH_X), 3,79 (d, $J_{A'B'} = 13,1$, 2H, NH-CH_AH_B-Ph), 3,67 (d, $J_{B'A'} = 13,1$, 2H, NH-CH_AH_B-Ph), 3,65 (dd, $J_{AB} = 11,1$, $J_{AX} = 3,7$, 1H, CH_X-CH_AH_B-OH), 3,38 (dd, $J_{BA} = 11,1$, $J_{BX} = 3,7$, 1H, CH_X-CH_AH_B-OH), 2,79 (m, 1H, CH_X-CH_AH_B-OH), 2,72 (s, 3H, OH, NH).

IR (KBr [cm⁻¹]): 3350-3200 (m, breit, OH, NH), 3080, 3060, 3010 (m, arom. C-H), 2980, 2920, 2860 (w, aliph. C-H), 1585 (m, arom. C = C). Weitere charakteristische Banden: 1100, 1050, 950, 720, 680.

(1*S*,2*S*)-2-*N*-Benzylamino-1-phenyl-1,3-propandiol-bis(3,5-dimethylbenzoat) (**17**)

1,16 mmol **13** werden bei R. T. mit 1,16 mmol Natriumcyanoborhydrid in 15 ml absolutem Methanol gelöst. Danach werden unter heftigem Rühren 0,13 ml (1,16 mmol) Benzaldehyd zugegeben. Nach 4 h wird im Eisbad gekühlt und der pH-Wert mit 2,5 ml konz. HCl unter 1 gebracht. Das Reaktionsgemisch läßt man 1 h im sich erwärmenden Eisbad rühren, wobei ein weißer, voluminöser Niederschlag ausfällt. Mit gesättigter Na₂CO₃-Lösung wird der pH-Wert auf etwa 10 eingestellt und die Lösung dreimal mit je 30 ml CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Na₂SO₄ wird das Lösungsmittel abgezogen. Der ölige Rückstand wird mittels Chromatographie an Al₂O₃ gereinigt (Laufmittel: PE/EE 4:1, DC: Al₂O₃, PE/EE 4:1, $R_f = 0,74$). Das Produkt wird mehrere Tage bei 80°C im Hochvakuum getrocknet. 270 mg (0,52 mmol, 45%); farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{22} = 8,9^\circ$ (c = 0,99, CH₂Cl₂).

¹H-NMR-Spektrum (250 MHz; CDCl₃/TMS): 7,69 und 7,54 (2 s, 4H, ArH²H⁶), 7,45-7,17 (m, 12H, ArH⁴ und C₆H₅), 6,23 (d, 1H, $J = 6,0$, CH-CH_X), 4,46 (dd, $J_{AB} = 11,5$, $J_{AX} = 5,0$, 1H, CH_X-CH_AH_B-Ester), 4,10 (dd, $J_{BA} = 11,5$, $J_{BX} = 5,0$, 1H, CH_X-CH_AH_B-Ester), 3,97 (d, $J_{A'B'} = 13,6$, 1H, N-CH_AH_B-Ph), 3,88 (d, $J_{B'A'} = 13,6$, 1H, N-CH_AH_B-Ph), 3,44 (m, 1H, CH_X-CH_AH_B-Ester), 2,34 und 2,32 (2 s, 12H, Ar-CH₃).

MS (FAB): 522,5 (MH, 100), 433 (45).

$C_{34}H_{35}NO_4$ (521,6)

Ber. 78,21 C 6,72 H 2,68 N%,
Gef. 77,83 C 6,88 H 2,56 N%.

Allgemeine Vorschrift für die Umsetzung von sekundären Aminen mit 6,6'-Bis(brommethyl)-2,2'-bipyridin (**21**)

2 mmol (0,68 g) 6,6'-Bis(brommethyl)-2,2'-bipyridin **21** werden mit 4,5 mmol des sekundären Amins in 30 ml absolutem Acetonitril gelöst. Man gibt 5,0 mmol (0,69 g) K_2CO_3 und eine katalytische Menge NaI zu und kocht die Mischung 12 h unter Rückfluß. Dann wird über eine Fritte filtriert. Am Feststoff adsorbiertes Produkt wird mit 50 ml EE ausgewaschen. Der nach dem Abziehen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wird durch Chromatographie gereinigt.

6,6'-Bis{[N-methyl-N-(R)-1-phenylethyl]aminomethyl}-2,2'-bipyridin (**22**)

Aus **21** und N-Methyl-N-(R)-1-phenylethylamin. Reinigung: Chromatographie an Al_2O_3 , Säule 20 cm, Laufmittel: PE/EE 3:1 (DC: Al_2O_3 , PE/EE, R_f = 0,89). Das Produkt fällt als Öl an, das im Laufe einiger Tage kristallisiert. Es wird aus Hexan umkristallisiert. 0,58 g (1,28 mmol, 64%); kleine, weiße Kugeln, Schmp.: 53-54°C.

$[\alpha]_D^{22}$ = -58,2° (c = 1,00, CH_2Cl_2).

¹H-NMR-Spektrum (250 MHz; $CDCl_3/TMS$): 8,22 (d, J = 7,8, 2H, $PyrH^5$), 7,75 (t, J = 7,8, 2H, $PyrH^4$), 7,50 (d, J = 7,8, 2H, $PyrH^3$), 7,46-7,20 (m, 10H, C_6H_5), 3,82 (d, J_{AB} = 13,6, 2H, $Pyr-CH_AH_B-N$), 3,74 (q, J = 6,6, 2H, $Ph-CH-CH_3$), 3,62 (d, J_{BA} = 13,6, 2H, $Pyr-CH_AH_B-N$), 2,24 (s, 6H, $N-CH_3$), 1,46 (d, J = 6,6, 6H, $Ph-CH-CH_3$).

IR (KBr [cm^{-1}]): 3080, 3030 (m, arom. C-H), 2980, 2940, 2870, 2840, 2790 (s, aliph. C-H), 1580 (vs, arom. C=C), 1450 (vs, arom. C=N). Weitere charakteristische Banden: 1500, 1380, 1070, 950, 780, 690.

MS (FAB): 451,5 (MH, 100).

$C_{30}H_{32}N_4$ (450,5)

Ber. 79,96 C 7,54 H 12,43 N%,
Gef. 79,67 C 7,64 H 12,16 N%.

6,6'-Bis{N-benzyl-N-2-[(1S,2S)-1-phenyl-1,3-dihydroxypropyl]aminomethyl}-2,2'-bipyridin (**23**)

Aus **21** und **16**. Chromatographie: Al_2O_3 , Säule 20 cm, Laufmittel: PE/EE 1:4 (DC: Al_2O_3 , PE/EE = 1:4, R_f = 0,48). Das nach der Chromatographie verbleibende Öl wird in wenig Ether aufgenommen und bis zur beginnenden Trübung mit PE versetzt. Die Kristallisation erfolgt bei -20°C. 440 mg (0,64 mmol, 32 %); weiße Blättchen, Schmp.: 61-63°C.

$[\alpha]_D^{22}$ = 102,0° (c = 0,94, CH_2Cl_2).

¹H-NMR-Spektrum (250 MHz; $CDCl_3/TMS$): 8,22 (d, J = 7,8, 2H, $PyrH^5$), 7,77 (t, J = 7,8, 2H, $PyrH^4$), 7,39-7,19 (m, 10H, C_6H_5), 7,15 (d, J = 7,8, 2H, $PyrH^3$), 4,91 (s, 2H, OH), 4,61 (d, J = 9,5, 2H, $CH-CH_X$), 4,25 (d, $J_{A'B'}$ = 14,8, 2H, $Pyr-CH_AH_B-N$), 4,18 (d, $J_{B'A'}$ = 14,8, 2H, $Pyr-CH_AH_B-N$), 4,14 (d, $J_{A''B''}$ = 12,8, 2H, $N-CH_AH_B-Ph$), 3,99 (d, $J_{B''A''}$ = 12,8, 2H, $N-CH_AH_B-Ph$), 3,66-3,62 (m, 2H, $CH_X-CH_AH_B-OH$), 3,60 (s, 2H, OH), 3,48-3,42 (m, 2H, $CH_X-CH_AH_B-OH$), 3,15-3,08 (m, 2H, $CH_X-CH_AH_B-OH$).

MS (FAB): 695,4 (MH, 100).

$C_{44}H_{46}N_4O_4$ (694,4)

Ber. 76,03 C 6,62 H 8,06 N%,
Gef. 75,83 C 6,58 H 7,88 N%.

6,6'-Bis{N-methyl-N-2-[(1S,2R)-1-hydroxy-1-phenylpropyl]aminomethyl}-2,2'-bipyridin (**24**)

Aus **21** und N-Methyl-N-2-[(1S,2R)-1-hydroxy-1-phenylpropyl]amin. Chromatographie: Al_2O_3 , Säule 20 cm, Laufmittel: PE/EE 1:1 (DC: Al_2O_3 , PE/EE 1:1, R_f = 0,48). Das nach der Chromatographie verbleibende Öl wird in wenig Ether aufgenommen und bis zur beginnenden Trübung mit PE versetzt. Die Kristallisation erfolgt bei -20°C. 420 mg (0,82 mmol, 41%); weiße Kristalle, Schmp.: 58-59°C.

$[\alpha]_D^{22}$ = -39,5° (c = 0,94, CH_2Cl_2).

¹H-NMR-Spektrum (250 MHz; $CDCl_3/TMS$): 8,34 (d, J = 7,8, 2H, $PyrH^5$), 7,77 (t, J = 7,8, 2H, $PyrH^4$), 7,38-7,23 (m, 10H, C_6H_5), 7,19 (d, J = 7,8, 2H, $PyrH^3$), 4,95 (d, J = 4,5, 2H, $CH-CH-CH_3$), 4,38 (br s, 2H, OH), 3,94 (d, J_{AB} = 14,5, 2H, $Pyr-CH_AH_B-N$), 3,81 (d, J_{BA} = 14,5, 2H, $Pyr-CH_AH_B-N$), 3,05 (m, 2H, $CH-CH-CH_3$), 2,33 (s, 6H, $N-CH_3$), 1,01 (d, J = 6,8, 6H, $CH-CH_3$).

MS (FAB): 511,4 (MH, 100).

$C_{32}H_{38}N_4O_2$ (510,7)

Ber. 75,29 C 7,45 H 10,98 N%,
Gef. 75,02 C 7,50 H 10,85 N%.

6,6'-Bis{N-benzyl-N-2-[(1S,2S)-1-phenyl-1,3-dioxy-(3,5-dimethylbenzoyl)propyl]aminomethyl}-2,2'-bipyridin (**25**)

Aus **21** und **17** (10-proz. Ansatz). Chromatographie: Al_2O_3 , Säule 20 cm, Laufmittel: PE/EE 5:1 (DC: Al_2O_3 , PE/EE 5:1, R_f = 0,64). Das nach der Chromatographie verbleibende Öl wird in wenig Ether aufgenommen und mit reichlich PE versetzt. Durch Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man ein weißes Pulver, welches aus Toluol/Hexan umkristallisiert werden kann. 71,0 mg (0,058 mmol, 29%); weißes Pulver, Schmp.: 61-63°C.

$[\alpha]_D^{22}$ = -13,9° (c = 0,87, CH_2Cl_2).

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (250 MHz; CDCl_3/TMS): 8,23 (d, $J = 7,6$, 2H, PyrH^5), 7,72 und 7,58 (2 s, 8H, ArH^2H^6), 7,77 (t, $J = 7,6$, 2H, PyrH^4), 7,39-7,19 (m, 16H, $\text{C}_6\text{H}_5 + \text{ArH}^4 + \text{PyrH}^3$), 6,44 (d, $J = 8,4$, 2H, CH-CH_X), 4,48-4,35 (m, 4H, $\text{Pyr-CH}_2\text{-N}$), 4,61 (d, $J_{\text{AB}} = 13,6$, 2H, $\text{CH}_X\text{-CH}_A\text{CH}_B\text{-Ester}$), 4,16 (d, $J_{\text{A'B'}} = 13,5$, 2H, $\text{N-CH}_A\text{CH}_B\text{-Ph}$), 4,11 (d, $J_{\text{B'A'}} = 13,5$, 2H, $\text{N-CH}_A\text{CH}_B\text{-Ph}$), 3,93 (d, $J_{\text{BA}} = 13,6$, 2H, $\text{CH}_X\text{-CH}_A\text{CH}_B\text{-Ester}$), 3,84-3,74 (m, 2H, $\text{CH}_X\text{-CH}_A\text{H}_B\text{-Ester}$), 2,34 (s, 24 H, CH_3).

MS (FAB): 1223,6 (MH, 100).

$\text{C}_{80}\text{H}_{76}\text{N}_4\text{O}_8$ (1222,6)
Ber. 78,52 C 6,21 H 4,58 N%,
Gef. 78,20 C 6,30 H 4,45 N%.

Dank

Wir danken dem Bayerischen Forschungsverbund Katalyse (FORKAT) für die finanzielle Unterstützung.

-
- [1] 108. Mitteil.: H. Brunner, C. Blüchel, M. P. Doyle, *J. Organomet. Chem.*, im Druck.
- [2] H. Brunner, *J. Organomet. Chem.* **500**, 39 (1995).
- [3] H. Brunner, S. Altmann, *Chem. Ber.* **11**, 2285 (1994).
- [4] I. Poleschak, Diplomarbeit, Universität Regensburg (1997).
- [5] W. Grassmann, E. Wünsch, *Chem. Ber.* **91**, 448 (1958).
- [6] G. R. Handrick, E. R. Atkinson, *J. Med. Chem.* **9**, 558 (1966).
- [7] G. Desdemoni, G. Dusi, P. Qualrelli, P. P. Righetti, *Tetrahedron* **51**, 4131 (1991).
- [8] W. S. Emerson, R. A. Heimsch, *J. Am. Chem. Soc.* **19**, 5152 (1954).
- [9] V.-M. Mukkala, J. J. Kankare, *Helv. Chim. Acta* **75**, 1578 (1992).
- [10] J. M. Humpfrey, R. J. Bridges, J. A. Hart, A. R. Chamberlin, *J. Org. Chem.* **95**, 1109 (1994).
- [11] D. Onggo, D. C. Craig, A. D. Rae, H. A. Goodwin, *Aust. J. Chem.* **44**, 311 (1991).
- [12] Z. Wang, J. Reibenspies, R. J. Motekaitis, A. E. Martell, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 1511 (1995).
- [13] W. H. Edgerton, R. A. Heimsch, *J. Org. Chem.* **19**, 593 (1959).
- [14] O. Cervinka, E. Kroupova, O. Belovsky, *Z. Chem.* **8**, 24 (1968).