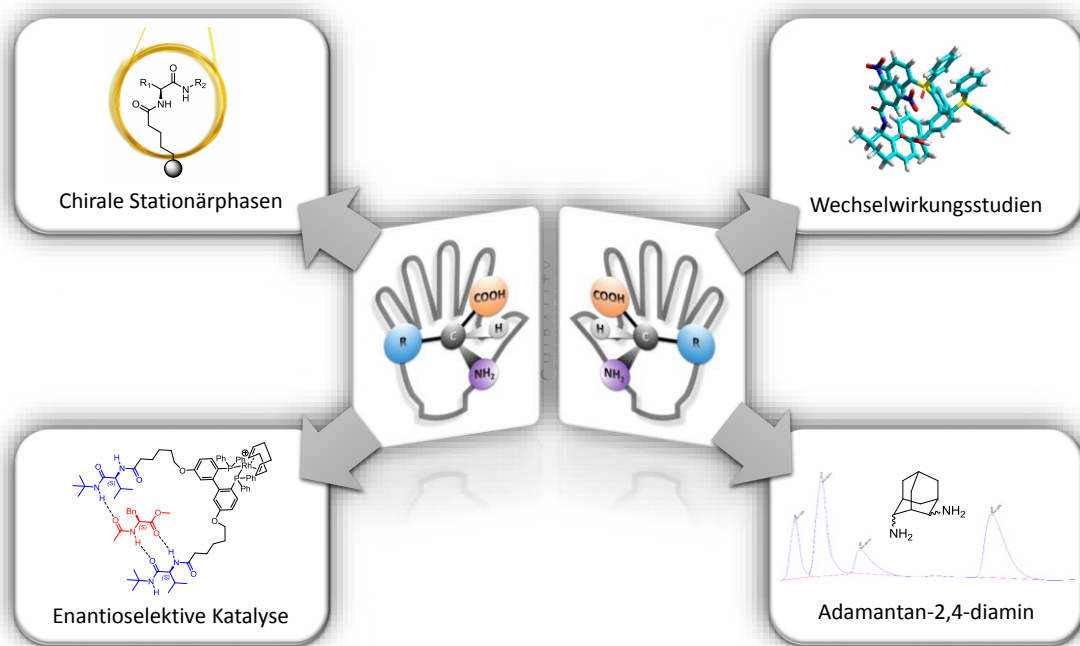


SELEKTOREN ZUR CHIRALEN ERKENNUNG & SYNTHESE UND CHARAKTERISIERUNG VON ADAMANTAN-2,4-DIAMIN



DISSERTATION
MARIE-LOUISE KARIN MORKOS

- 2016 -

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Naturwissenschaftlich-Mathematischen

Gesamtfakultät

der Ruprecht-Karls-Universität

Heidelberg

vorgelegt von

M. Sc. Marie-Louise Karin Morkos

aus Heilbronn - Neckargartach

Tag der mündlichen Prüfung: 04. März 2016

SELEKTOREN ZUR CHIRALEN ERKENNUNG
&
SYNTHESE UND CHARAKTERISIERUNG VON
ADAMANTAN-2,4-DIAMIN

Dekan: Prof. Dr. Gerald Linti
Gutachter: Prof. Dr. Oliver Trapp
Prof. Dr. Dirk-Peter Herten

Für meine Eltern
Karin & Maged

und meinen Bruder
Michael

*„Ich habe gelernt, dass der Weg des Fortschritts
weder kurz noch unbeschwerlich ist.“*

Marie Curie

DANKSAGUNG

Zu Beginn möchte ich mich bei all jenen Personen bedanken, die mich auf unterschiedlichste Weise unterstützt und so zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein erster und besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Oliver Trapp für die sehr interessante und vielfältige Themenstellung, die hervorragende Betreuung und die ständige Diskussionsbereitschaft während der Durchführung und Verfassung meiner Doktorarbeit.

Danken möchte ich ebenfalls Herrn Professor Dr. Dirk-Peter Herten für die Übernahme des Zweitgutachtens dieser Arbeit.

Den analytischen Abteilungen des Organisch-Chemischen Instituts danke ich für die Messung von Massenspektren, NMR-Spektren sowie Kristallstrukturanalysen.

Für die unzähligen Hydrierungen danke ich Dr. Matthias Rudolf und Golo Storch.

Ein großer Dank gilt allen stillen Helferlein des gesamten Chemischen Instituts.

Für die Bestimmung der Absolutkonfiguration des Adamantandiamins danke ich Prof. Dr. Thomas Bürgi der *Faculté des Sciences, Section de Chimie et Biochimie, Département de Chimie Physique* der Universität Genf.

Bei Kerstin Zawatzky bedanke ich mich für die Kooperation und Bereitstellung der Substanzen meiner themenübergreifenden Arbeiten.

Ebenso danke ich meinen Forschungspraktikanten Dieter Faltermeier, Stefanie Auras, Friedrich Bialas und Jan Gotthardt sowie meiner Bachelorstudentin Kirsten Emler für ihre Beiträge und Interesse an dieser Arbeit.

Den aktuellen Mitarbeitern des Arbeitskreises Trapp Sarah, Steffi, Golo, Alex, Max, Basti, Jan-Felix, Jan, Julia, Sassi, Jana sowie den ehemaligen Kolleginnen Kerstin und Caro danke ich für viele fachliche und nichtfachliche Gespräche und stete Hilfsbereitschaft und gemeinsame Aktivitäten.

Verena Larbig danke ich für ihren Einsatz in administrativen Arbeiten für den Arbeitskreis.

Ein weiterer besonderer Dank gilt der lieben Ute Gärtner, die mir immer tatkräftig zur Seite stand, all meine Säulen gecoatet und mich bei so manch anderen Dingen im Labor unterstützt hat. Oder auch einfach nur so ein offenes Ohr für mich hatte und mit guten

Ratschlägen zur Seite stand. Du bist die gute und unverzichtbare Seele unseres Arbeitskreises!

Dir liebe Steffi und dir liebe Lydia danke ich dafür, dass ich euch noch in den letzten Jahren an der Uni getroffen und kennengelernt habe. Danke auch an euch für eure Unterstützung! Dir liebe Kerstin danke ich für die tolle gemeinsame Zeit im und außerhalb des Labors und für eine ganz besondere Freundschaft, die auch bis ans Ende der Welt anhält.

Dir liebe Sarah und dir liebe Suse danke ich besonders herzlich für eure besondere und einzigartige Freundschaft, die ich sehr schätze! Von Anfang an habt ihr mich auf meinem langen Weg durch die Uni begleitet und mich immer unterstützt! Schön, dass es solche Freunde wie euch gibt!

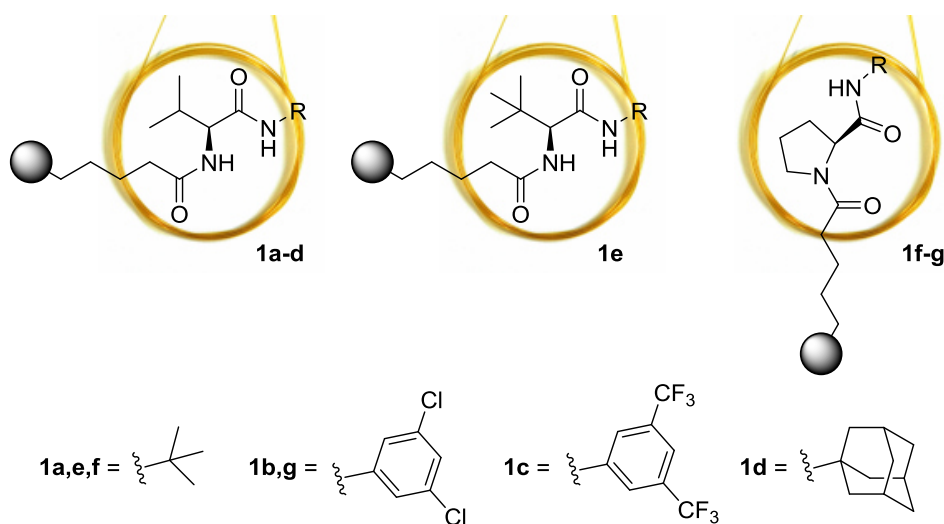
Auch all meinen Freunden außerhalb der Uni und allen anderen, die immer an mich gedacht haben, danke ich für jegliche Unterstützung!

Der letzte und ein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern Karin und Maged, die immer an mich geglaubt haben und mich bedingungslos unterstützt haben. Ohne Euch wäre das alles nie möglich gewesen. Danke, dass es Euch gibt! Michael, es ist toll, einen großen Bruder wie Dich zu haben!

KURZFASSUNG

Das Prinzip der chiralen Erkennung ist in der Naturwissenschaft, unter anderem in der asymmetrischen Synthese, von zentraler Bedeutung. Hierbei spielt die Entwicklung effizienter Methoden zur Herstellung, Trennung sowie Analytik enantiomerenreiner Verbindungen eine entscheidende Rolle.

Im ersten Teil dieser Arbeit werden neue chirale Stationärphasen zu gaschromatographischen Enantiomerentrennungen gezeigt. Diese Ergebnisse dienen zum Verständnis von Struktur-Wechselwirkungs-Beziehungen und der enantiospezifischen Interaktion von chiralen Selektoren und Selektanden.

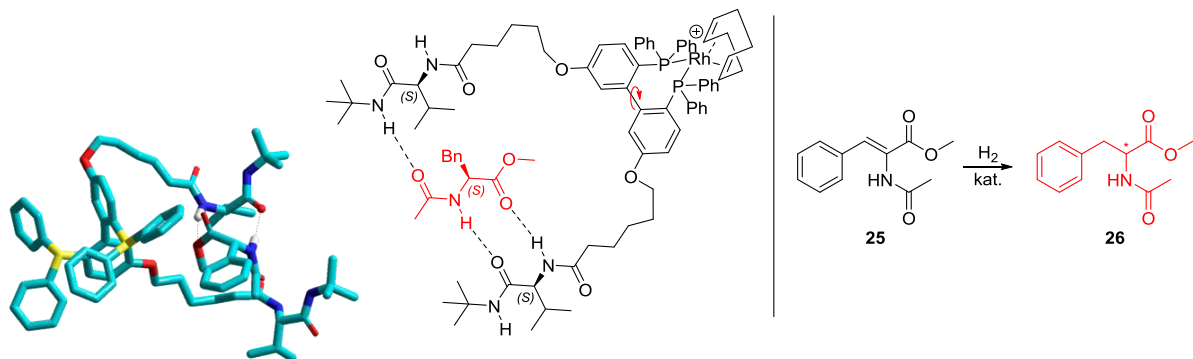


Neuartige chirale Stationärphasen basierend auf Valin, *tert*-Leucin sowie Prolin.

NMR-Experimente mit den synthetisierten Selektoren und möglichen Reaktionsprodukten enantioselektiver Katalysen ermöglichten einen Vergleich der Interaktion in Flüssig- und Gasphase und inwieweit eine Übertragung der Erkenntnisse aus der Gasphase auf die Flüssigphase möglich ist. Diese Zusammenhänge eröffneten eine Plattform für das Screening von Selektor-Selektand-Wechselwirkungen und wurden auf ein dynamisches Katalysatorsystem übertragen, welches durch geeignetes Ligandendesign Einsatz in Rhodium-katalysierten enantioselektiven Hydrierungen fand.

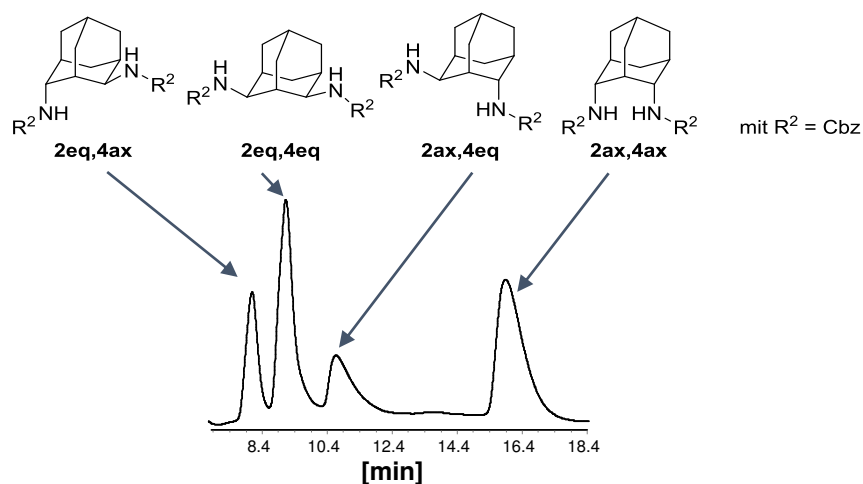
Weiterhin wurde der Einfluss von Additiven auf dynamische Systeme in einer Doppelaldolreaktion untersucht. Hierzu erfolgte durch Zugabe eines externen Selektors die Ausrichtung des dynamischen Katalysators vor der Reaktion und spiegelte sich im Enantiomerenverhältnis der chiralen Produkte wider.

Die sehr guten Trennleistungen und enantiospezifischen Wechselwirkungen der Valin-basierenden Selektoren mit vielen derivatisierten Aminosäuren wurde im weiteren Verlauf durch kovalentes Anbinden dieses Strukturmotivs an einen stereodynamischen Biarylliganden zu einem spezifisch designten Ligandensystem für asymmetrische Hydrierungen einbezogen. Dies ermöglichte durch Wechselwirkung des chiralen Produkts während der Reaktion die Übertragung der Stereoinformation auf den Katalysator-Substrat-Komplex und somit auf den prochiralen Reaktanten der Reaktion.



Modellvorstellung für die Wechselwirkung.

Im zweiten Teil der Arbeit wurde ein schwer zugängliches chirales Derivat des Adamantans, das 2,4-disubstituierte Adamantandiamin, synthetisiert und seine vier Stereoisomere durch reversible Derivatisierung enantioselektiv getrennt.



Chirale Trennung sowie vollständige Charakterisierung der vier Stereoisomere des *rac*-Cbz-geschützten Adamantanderivates.

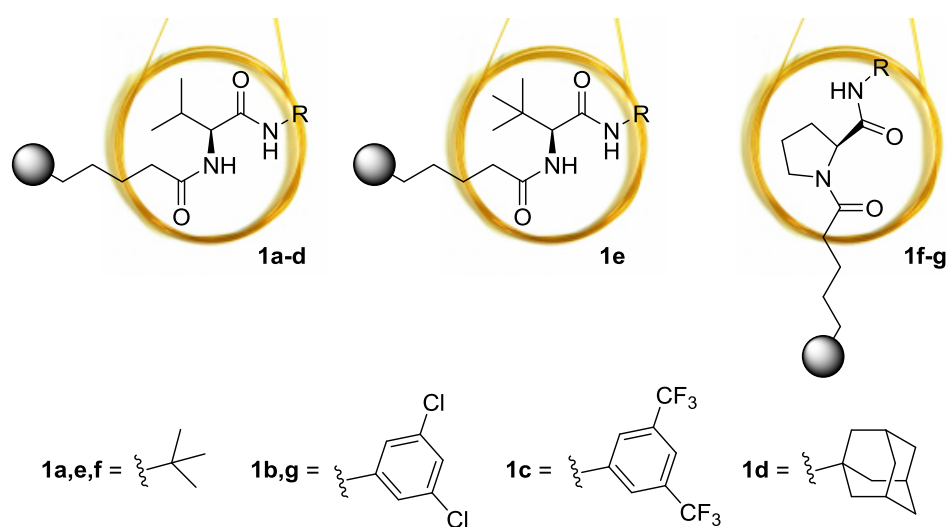
Die hochsymmetrische Struktur sowie die hohe Stabilität machen das Adamantan zu einem wichtigen Strukturelement und erklären den vermehrten Einsatz in neueren Arzneistoffen.

Die isolierten und vollständig charakterisierten Stereoisomere des Adamantan-2,4-diamins werden aktuell in medizinischen Studien mit einem Kooperationspartner als „DNA-binder“ durch Einfluss auf die Schmelztemperatur der DNA-Doppelhelix untersucht.

ABSTRACT

The principle of chiral recognition is of central significance in enantioselective catalysis. Therefore, high efficiency in terms of synthesis, separation and analysis of chiral compounds plays an important role.

In the first chapter, novel chiral stationary phases for enantioselective separation by gas chromatography will be presented. The chromatographic data provided information on enantiospecific interactions between chiral selectors and selectands.



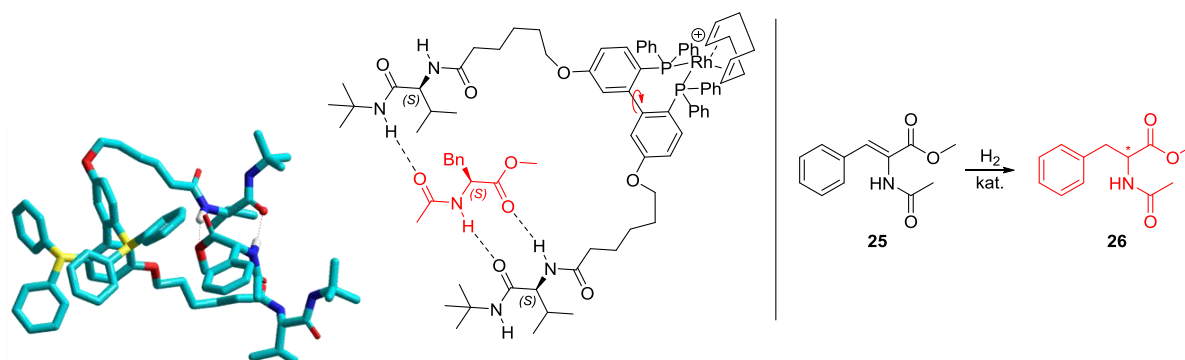
Novel stationary phases based on valine, *tert*-leucine and proline.

NMR experiments with these selectors in presence of corresponding products of enantioselective catalysis allowed transferring the results from the gas to the liquid phase. This shows that enantioselective gas chromatography can be used as a tool for the screening of selector-selectand interactions. The information obtained was directly applied for the design of a new ligand that can be used in rhodium catalyzed enantioselective hydrogenation.

The effect of chiral selectors on dynamic systems was investigated in a double aldol reaction. Therefore, a stereochemical bias was applied onto a dynamic catalyst by addition of an external selector. The induced orientation of the catalyst is reflected the enantiomeric ratio of the chiral product.

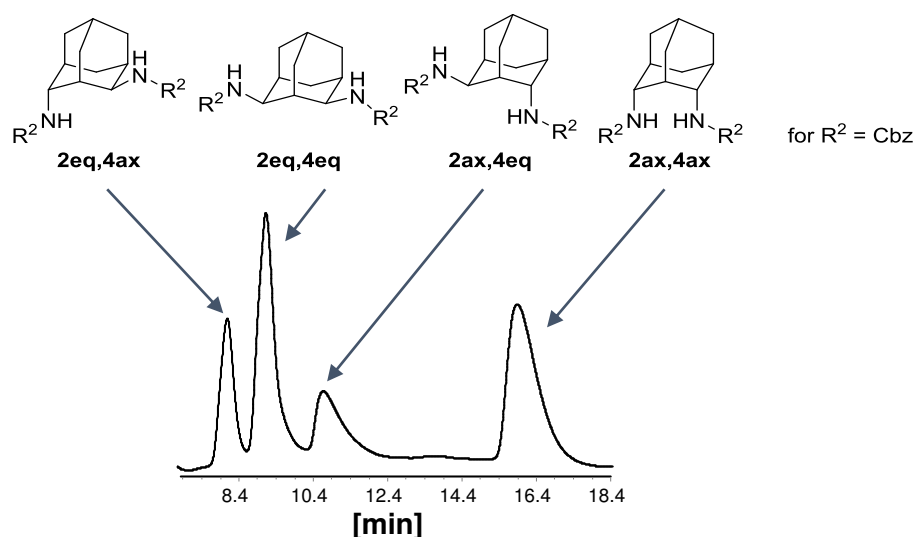
The excellent separation performance and enantiospecific interactions between the valine based selector with many derivatized amino acids included this structural element covalently bound on a stereodynamic biaryl ligand to give a specifically designed ligand

for asymmetric hydrogenation. This system enables the product of the reaction to transfer chiral information to the coordination complex of catalyst and substrate by interaction with the selectors. In this manner, the chiral information of the product can be transferred on the prochiral substrate.



Proposed model for the interaction.

In the second chapter, an accessible chiral derivative of 2,4-disubstituted adamantane diamine was synthesized and separated into its four stereoisomers by reversible derivatization.



Chiral separation and fully characterized stereoisomers of the *rac*-Cbz-protected adamantane derivatives.

Combination of unique symmetry and stability make adamantane an interesting structural element in drugs.

The isolated and fully characterized stereoisomers of adamantan-2,4-diamine are currently used in medical studies in collaboration as DNA-binder through influence on the melting temperature of the DNA double helix.

VERÖFFENTLICHUNGEN

Marie-Louise K. Morkos, Stefanie Auras, Kerstin Zawatzky, Ute Gärtner, Oliver Trapp, *J. Chrom. A*, submitted.

Study on Enantioselective Recognition of Immobilized Diamide-Type Selectors by Gas Chromatography

POSTERPRÄSENTATIONEN

M. Morkos, K. Zawatzky, O. Trapp, 27th International Symposium on Chiral Discrimination (Chirality 2015, ISCD 27), Boston, Massachusetts, USA.

Interaction of Selectors for Chiral Recognition

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

APCI	Atmospheric Pressure Chemical Ionization
ax	axial
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
BIPHEP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-biphenyl
BIPHEPO	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-biphenyl oxid
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
Bu	Butyl
calcd.	berechnet
Cbz	Benzyloxycarbonyl-Gruppe
<i>Chirasil-Pro-ArCl₂</i>	Chirasil-L-Prolin-3,5-dichloranilid
<i>Chirasil-Pro-^tBu</i>	Chirasil-L-Prolin- <i>tert</i> -butylamid
<i>Chirasil-^tLeu-^tBu</i>	Chirasil- L- <i>tert</i> -Leucin- <i>tert</i> -butylamid
<i>Chirasil-Val-Ad</i>	Chirasil-L-Valin-1-adamantylamid
<i>Chirasil-Val-Ar(CF₃)₂</i>	Chirasil-L-Valin-3,5-bis(trifluormethyl)anilid
<i>Chirasil-Val-ArCl₂</i>	Chirasil-L-Valin-3,5-dichloranilid
<i>Chirasil-Val-^tBu</i>	Chirasil-L-Valin- <i>tert</i> -butylamid
cod	1,5-Cyclooctadien
CSP	Chirale Stationärphase
d	Tag
DAD	Diodenarray-Detektor
DART	Direct Analysis in Real Time
DCM	Dichlormethan
DFT	Dichtefunktionaltheorie
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
<i>dr</i>	Diastereomerenverhältnis (<i>engl.</i> diastereomeric ratio)
EDCI	<i>N</i> -(3-Dimethylaminopropyl)- <i>N'</i> -ethylcarbodiimid hydrochlorid
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss
EI	Elektronenstoßionisation
eq.	Äquivalente

ESI	Elektrospray-Ionisation
Et	Ethyl
FID	Flammenionisationsdetektor
GC	Gaschromatographie
h	Stunde
Hex	Hexan
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
HR	High Resolution
Hz	Hertz
i.d.	Innendurchmesser (i.D.)
IPA	2-Propanol
IR	Infrarot
<i>J</i>	Kopplungskonstante
K	Kelvin
Kat	Katalysator
LC	Flüssigchromatographie (<i>engl.</i> liquid chromatography)
<i>m</i>	meta
M	molar (mol/l)
MAC	(<i>Z</i>)-Methyl- α -acetamidozimtsäure
Me	Methyl
min	Minute
MS	Massenspektrometrie
NMR	Kernresonanzspektroskopie (<i>engl.</i> Nuclear Magnetic Resonance)
<i>o</i>	ortho
<i>p</i>	para
Ph	Phenyl
PMA	Molybdätophosphorsäure (<i>engl.</i> phosphomolybdic acid)
ppm	parts per million
Pr	Propyl
<i>R_f</i>	Retentionsfaktor
Sel	Selektor
SIM	Single-Ion-Monitoring
<i>t₀</i>	Lösungsmittel-Durchflusszeit

^t Bu	<i>tert</i> -Butyl
TFA	Trifluoressigsäure
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
THF	Tetrahydrofuran
TLC	Dünnschichtchromatographie (<i>engl.</i> thin layer chromatography)
Tol	Toluol
<i>t</i> _R	Retentionszeit
VCD	Vibrational circular dichroism
WW	Wechselwirkung
α	Trennfaktor
δ	Chemische Verschiebung
ΔG^\ddagger	Gibbs-Aktivierungsenergie
ΔH^\ddagger	Aktivierungsenthalpie
ΔS^\ddagger	Aktivierungsentropie
Ala	Alanin
Asp	Asparaginsäure
Cys	Cystein
Glu	Glutaminsäure
ILeu	Isoleucin
Leu	Leucin
Lys	Lysin
Met	Methionin
NVa	Norvalin
Orn	Ornithin
Phe	Phenylalanin
Pro	Prolin
Ser	Serin
Thr	Threonin
Trp	Tryptophan
Tyr	Tyrosin
Val	Valin

INHALTSVERZEICHNIS

KAPITEL 1	1
1.1 Einleitung	1
1.1.1 Chirale Stationärphasen.....	3
1.1.2 Asymmetrische Katalyse mittels stereodynamischer BIPHEP-Liganden.....	9
1.2 Zielsetzung	15
1.3 Ergebnisse und Diskussion	17
1.3.1 Chirale Selektoren als Stationärphasen zur gaschromatographischen Enantiomerentrennung.....	17
1.3.2 Selektor-Selektand-Wechselwirkungsstudien in Bezug auf stereodynamische BIPHEP-Liganden	33
1.3.3 <i>Tropos</i> -BIPHEP-System mit integriertem Valin-Selektor	46
1.4 Zusammenfassung und Ausblick	57
KAPITEL 2	61
2.1 Einleitung	63
2.2.1 Adamantanderivate als Arzneistoffe.....	64
2.2.2 Disubstituierte Adamantane	66
2.2 Zielsetzung	69
2.3 Ergebnisse und Diskussion	71
2.3.1 Synthese von <i>rac</i> -Adamantan-2,4-diamin (35).....	71
2.3.2 Funktionalisierung und anschließende Trennung der Stereoisomere sowie Charakterisierung und Bestimmung der Absolutkonfiguration	73
<i>N,N'</i> -(Adamantan-2,4-diyl)dibenzamid (32)	74
Dibenzyl (adamantan-2,4-diyl)dicarbamat (33).....	79

2.4	Zusammenfassung und Ausblick	87
KAPITEL 3.....		91
3.1	Chemicals and Solvents	93
3.2	Analytical Methods	94
3.2.1	NMR Spectroscopy	94
3.2.2	Mass Spectrometry.....	94
3.2.3	IR Spectroscopy.....	94
3.2.4	Crystal Structure Analysis.....	94
3.2.5	High Performance Liquid Chromatography Mass Spectrometry (HPLC-MS) ...	95
3.2.6	GC Analysis	95
3.2.7	Software	96
3.3	Syntheses	97
3.3.1	1-Pent-4-enoyl-L-proline (8).....	97
3.3.2	General Procedure for the Amide Coupling.....	97
3.3.3	<i>N'</i> -(<i>tert</i> -Butoxycarbonyl)- <i>N-tert</i> -butyl-L-valinamide (3a).....	98
3.3.4	<i>tert</i> -Butyl {(2 <i>S</i>)-1-[(3,5-dichlorophenyl)amino]-3-methyl-1-oxobutan-2-yl}carbamate (3b).....	98
3.3.5	<i>tert</i> -Butyl [(2 <i>S</i>)-1-{[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]amino}-3-methyl-1-oxobutan-2-yl]carbamate (3c)	99
3.3.6	<i>tert</i> -Butyl [(2 <i>S</i>)-3-methyl-1-oxo-1-(tricyclo[3.3.1.1 ^{3,7}]dec-1-ylamino)butan-2-yl]carbamate (3d).....	99
3.3.7	<i>N'</i> -(<i>tert</i> -Butoxycarbonyl)- <i>N-tert</i> -butyl-3-methyl-L-valinamide (3e).....	100
3.3.8	<i>N-tert</i> -Butyl-1-pent-4-enoyl-L-prolinamide (9f)	100
3.3.9	<i>N</i> -(3,5-Dichlorophenyl)-1-pent-4-enoyl-L-prolinamide (9g).....	101
3.3.10	General Procedure for Deprotection.....	102
3.3.11	<i>N-tert</i> -Butyl-L-valinamide hydrochloride (4a).....	102
3.3.12	<i>N</i> -(3,5-Dichlorophenyl)-L-valinamide hydrochloride (4b)	102
3.3.13	<i>N</i> -[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]-L-valinamide hydrochloride (4c)	103
3.3.14	<i>N</i> -Tricyclo[3.3.1.1 ^{3,7}]dec-1-yl-L-valinamide hydrochloride (4d)	103
3.3.15	<i>N-tert</i> -Butyl-3-methyl-L-valinamide hydrochloride (4e).....	103

3.3.16	General Procedure for the Introduction of the Pentenoyl Linker System.....	104
3.3.17	<i>N</i> - <i>tert</i> -Butyl- <i>N'</i> -pent-4-enoyl-L-valinamide (5a)	104
3.3.18	<i>N</i> -(3,5-Dichlorophenyl)- <i>N'</i> -pent-4-enoyl-L-valinamide (5b).....	105
3.3.19	<i>N</i> -[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]- <i>N'</i> -pent-4-enoyl-L-valinamide (5c).....	105
3.3.20	<i>N'</i> -Pent-4-enoyl- <i>N</i> -tricyclo[3.3.1.1 ^{3,7}]dec-1-yl-L-valinamide (5d).....	106
3.3.21	<i>N</i> - <i>tert</i> -Butyl-3-methyl- <i>N'</i> -pent-4-enoyl-L-valinamide (5e)	107
3.3.22	Hydrosilation on polysiloxane (6a-e, 10f-g).....	107
3.3.23	Coating of <i>Fused-Silica</i> Columns (1a-g)	108
3.3.24	General Procedure for Derivatization of Amino Acids (12)	108
3.3.25	Methyl (2 <i>Z</i>)-2-(acetylamino)-3-phenylprop-2-enoate (25)	108
3.3.26	Methyl <i>N</i> -acetylphenylalaninate (13).....	109
3.3.27	Methyl <i>N</i> -(trifluoroacetyl)phenylalaninate (27)	109
3.3.28	<i>rac</i> -4-Oxo-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrophenanthrene (17) ^[67]	110
3.3.29	<i>rac</i> -4-Amino-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrophenanthrene (18) ^[67]	111
3.3.30	4-(3,5-Dinitrobenzamido)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrophenanthrene (19) ^[67] 111	
3.3.31	4-(2,3,4,5,6-Pentafluorobenzamido)-3-methyl-1,2,3,4- tetrahydrophenanthrene (21)	112
3.3.32	Double Aldol Reaction: Representative Procedure	113
3.3.33	2,2'-((2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)-[1,1'-biphenyl]-5,5'-diyl)bis(oxy))-bis(<i>N</i> - ((<i>S</i>)-1-(<i>tert</i> -butylamino)-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)hexanamide) (23)	114
3.3.34	Adamantane-2,4-dione (29)	114
3.3.35	Adamantane-2,4-dioxime (30)	115
3.3.36	<i>rac</i> -Adamantane-2,4-diamine dihydrochloride (31).....	116
3.3.37	<i>N,N'</i> -(Adamantane-2,4-diyl)dibenzamide (32).....	116
3.3.38	Dibenzyl (adamantane-2,4-diyl)dicarbamate (33)	118
3.3.39	Adamantane-2,4-diamine dihydrochloride (35)	119
3.4	X-Ray Diffraction Parameters	120
3.4.1	Crystal Data and Structure Refinement for Compound 19-S1	120
3.4.2	Crystal Data and Structure Refinement for Compound 21-S1	122
3.4.3	Crystal Data and Structure Refinement for Compound 21-S4	124
3.4.4	Crystal Data and Structure Refinement for Compound 32-S4	126

3.4.5 Crystal Data and Structure Refinement for Compound 33-S4	128
--	-----

LITERATURVERZEICHNIS	131
-----------------------------------	------------

KAPITEL 1

SELEKTOREN ZUR CHIRALEN ERKENNUNG

1.1 EINLEITUNG

Chiralität interessiert und inspiriert Wissenschaftler seit Beginn des 19. Jahrhunderts und spielt heute eine entscheidende Rolle in der Wissenschaft. Händigkeit (griech. *cheir* = Hand) und ihre Abhängigkeit von der Dimensionalität des Raumes beginnt bereits mit *Immanuel Kant*, dem berühmten preußischen Philosophen.^[1]

„Was kann wohl meiner Hand oder meinem Ohr ähnlicher und in allen Stücken gleicher sein als ihr Bild im Spiegel? Und dennoch kann ich eine solche Hand, als im Spiegel gesehen wird, nicht an die Stelle ihres Urbildes setzen...“ ^[2]

Immanuel Kant

Der 1893 von *Lord Kelvin* geprägte Begriff bringt Folgendes zum Ausdruck:

„Moleküle sind dann chiral, wenn sich Bild und Spiegelbild, so wie auch unsere Hände, nicht zur Deckung bringen lassen.“ ^[3]

Homochiralität, die Bevorzugung einer bestimmten Form, wird oft in der Natur beobachtet. Beispielsweise treten bei allen selbstreplifizierenden Systemen wie Viren, Bakterien, Pflanzen, Tieren und Menschen ausschließlich L-konfigurierte Aminosäuren und D-konfigurierte Zucker auf. Enantiomere besitzen in achiraler Umgebung die gleichen physikalischen und chemischen Eigenschaften und können somit nicht durch die gebräuchlichen Trenntechniken wie fraktionierte Destillation oder Kristallisation voneinander getrennt werden. In chiraler Umgebung, beispielsweise in lebenden Organismen in Anwesenheit von Enzymen oder Proteinen, weisen Enantiomere einige unterschiedliche Eigenschaften auf, wie zum Beispiel in ihrer pharmakologischen Wirksamkeit.^[3]

Den engen Zusammenhang zwischen pharmakologischer Aktivität und molekularer Chiralität zeigt ein Fall mit tragischen Konsequenzen; die Verabreichung des millionenfach verkauften Beruhigungsmittels Contergan® (Thalidomid) an Schwangere in den 60er Jahren. Während (R)-Thalidomid die erwünschte sedative Eigenschaft aufweist, ist das (S)-Enantiomer teratogen und löst Missbildungen bei Föten aus.^[4]

Zusätzlich erfolgt *in vivo* eine schnelle Racemisierung, was auch durch die Verabreichung des reinen (*R*)-Enantiomers diesen Skandal nicht hätte verhindern können.^[5]

Ein weiteres Beispiel der unterschiedlichen Wirksamkeit von Enantiomeren zeigt das Beispiel Levodopa (L-3,4-Dihydroxyphenylalanin, L-DOPA) (**Abbildung 1**), ein Arzneistoff, der 1973 unter dem Handelsname *Madopar*[®] von *Hoffmann-Roche* zur Behandlung von Morbus Parkinson auf den Markt gebracht wurde.^[6]

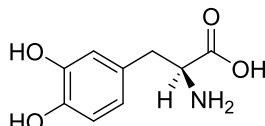


Abbildung 1: Struktur von Levodopa (L-DOPA).

Die Parkinson-Krankheit gehört neben Morbus Alzheimer zu den häufigsten Erkrankungen des zentralen Nervensystems und entsteht durch funktionellen Mangel an Dopamin. Durch die Verabreichung von Levodopa, einer Vorstufe des Dopamins, kann ein Ausgleich dieser Unterfunktion erreicht werden. Diese nicht-proteinogene α -Aminosäure, die im Körper aus Tyrosin mit Hilfe eines Enzyms gebildet wird, kann aktiv durch die Blut-Hirn-Schranke transportiert werden und durch darauf folgende Decarboxylierung *in vivo* Dopamin freisetzen, das diese Schranke selbst nicht passieren kann.^[6] Eine hohe optische Reinheit des (*S*)-Enantiomers ist dafür unabdingbar, da das (*R*)-Enantiomer Granulozytopenie, d. h. die Abnahme der weißen Blutkörperchen, verursacht.^[6]

Während in den frühen 90er Jahren noch etwa 90 % der chiralen Arzneistoffe als Racemate im Handel waren, ist die stereoselektive Synthese von reinen Enantiomeren als Wirkstoff heute von zentraler Bedeutung. Somit spielt die Entwicklung effizienter Methoden zur Herstellung und Trennung, sowie Analytik enantiomerenreiner Verbindungen eine wichtige Rolle.^[3, 6-8] Die herausragenden Arbeiten auf diesem Gebiet wurden 2001 mit dem Nobelpreis für Chemie an *W. S. Knowles*, *R. Noyori* und *B. Sharpless* belohnt.^[8-10]

1.1.1 Chirale Stationärphasen

Chromatographische Verfahren wie Gaschromatographie (GC) und Flüssigkeitschromatographie (LC, HPLC) stellen die wichtigsten Methoden zur analytischen Trennung von Enantiomeren dar.

Die Enantiomerentrennung mittels Gaschromatographie an chiralen Stationärphasen (CSPs) kann auf zwei unterschiedliche Arten erfolgen. Die *indirekte Methode* verlangt eine Derivatisierung der chiralen Komponente durch ein chirales Auxiliar zur anschließenden gaschromatographischen Trennung auf einer *achiralen* Stationärphase. Während die Enantiomere bei dieser Methode vor der Trennung in Diastereomere überführt und isoliert werden müssen, beruht die Trennung nach der *direkten Methode* auf der Bildung diastereomerer Addukte zwischen chiralem Selektor und racemischem Selektanden und somit einer schnellen und reversiblen Wechselwirkung. Diese Methode ist durch die Einführung der stereochemischen Selektivität in den gaschromatographischen Trennprozess gekennzeichnet. Die chirale Erkennung wird dabei durch molekulare Assoziation zwischen racemischem Selektanden und optisch aktivem Selektor in der stationären Phase bewirkt.^[11]

Die Qualität einer Trennung zweier Analyten A und B (z. B. zwei Enantiomere) ist abhängig vom Verhältnis ihrer Nettoretentionszeiten t_R' ($t_R' = t_R - t_0$, t_0 = Lösungsmittel-Totzeit), welches als Trennfaktor α bezeichnet wird (**Gl. 1**). Bei $\alpha = 1.00$ koeluiieren die beiden Analyten und es wird keine Trennung erreicht.^[12-13]

$$\alpha = \frac{t_R'(B)}{t_R'(A)} \qquad t_R'(B) \geq t_R'(A) \text{ mit } \alpha \geq 1 \quad (1)$$

1966 wurde das erste Beispiel der Enantiomerentrennung racemischer D,L-Aminosäuren an verschiedenen L-Aminosäureselektoren von *Gil-Av et al.* am *Weizmann Institute of Science* in Israel beschrieben.^[14] Die Trennung basiert auf der Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen zwischen chiralem Selektor und Selektand. Der chirale Selektor war hierbei nicht kovalent an die Stationärphase gebunden, sondern in einer Polymermatrix gelöst. *Bayer et al.* haben 1977 diesen L-Valindiamid-Selektor von *Gil-Av* permanent an Polydimethylsiloxan gebunden (Chirasil-L-Val)^[15] und die Enantioselektivität mit gaschromatographischer Effizienz kombiniert.^[15] *Schurig et al.*

erweiterten 1990 das Spektrum der Chirasil-Phasen auf angebundene Metallkomplexe (Chirasil-Metall)^[16] durch Entwicklung der Komplexierungschromatographie^[17-19], sowie durch permethylierte β -Cyclodextrine (z. B. Chirasil- β -Dex)^[20].

Prinzipiell können drei Arten an CSPs zur gaschromatographischen Enantiomerentrennung aufgrund der Selektor-Selektand-Wechselwirkung differenziert werden (**Abbildung 2**):

- Trennung durch Assoziation über Wasserstoffbrücken mittels enantiomerenreiner Aminosäurederivate^[14-15, 21-24] (**Abbildung 2a**)
- Trennung durch Koordinationswechselwirkung ("Komplexierungsgaschromatographie") enantiomerenreiner Metallchelate^[25-27] (**Abbildung 2b**)
- Trennung durch Inklusion mittels Kohlenhydratderivate, insbesondere Cyclodextrine^[11, 28-29] (**Abbildung 2c**)

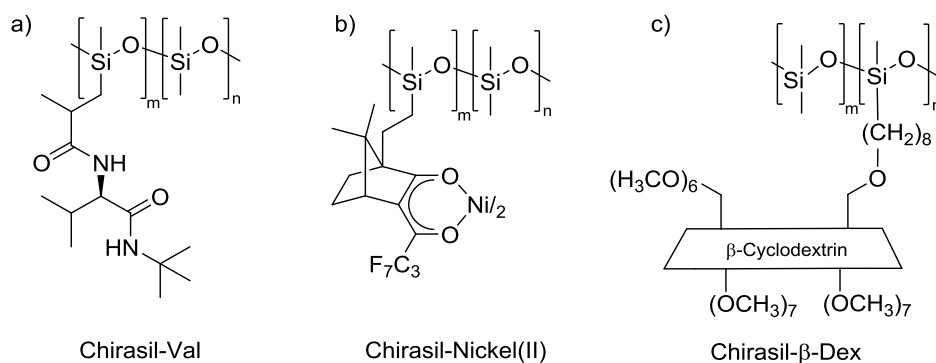


Abbildung 2: Arten chiraler Stationärphasen.
(in Anlehnung an Ref. [30])

Durch kovalentes Anbinden chiraler Trennkomponenten an thermisch stabile Polysiloxane, in Kombination mit der Verwendung von *fused-silica* Kapillaren, hat sich die gaschromatographische Enantiomerentrennung zu einer modernen Routinemethode für zahlreiche Stoffklassen entwickelt.^[23] Diese Methode basiert auf dem Prinzip der „chiralen Erkennung“. Durch die Bildung energetisch unterschiedlicher Addukte aus den zu trennenden Enantiomeren und den chiralen Selektoren der Stationärphase kommt es zur Enantiomerendiskriminierung in chromatographischen Systemen. Dieses Prinzip basiert auf der Dreipunktwechselwirkung zwischen Selektor und Selektand („Dreipunkt-Regel“) nach *Dalgliesh*^[31], bei der drei günstige Wechselwirkungen zwischen Selektor und

Selektand verlangt werden. Dies kann durch bindende Wechselwirkungen (Wasserstoffbrücken, Charge-Transfer-Wechselwirkungen, Koordination), aber auch durch nichtbindende Wechselwirkungen, wie beispielsweise sterische Hinderung erfolgen. *Pirkle et al.* erweiterten später dieses Modell, so dass mindestens eine Wechselwirkung von der Stereochemie des Selektanden abhängig sein muss, wodurch die Trennung der Enantiomere bewirkt wird (**Abbildung 3**).^[32]

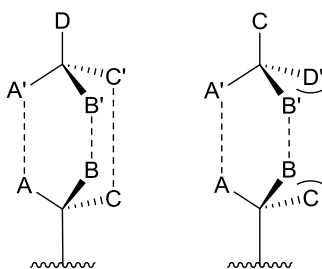


Abbildung 3: Darstellung der Dreipunkt-Wechselwirkung nach Pirkle.
(in Anlehnung an Ref. [32])

Aus der Bildung dieser beiden Addukte entstehen Diastereomere, die sich in ihren thermodynamischen Eigenschaften unterscheiden. Daraus ergeben sich unterschiedliche Retentionszeiten in der gaschromatographischen Trennung.

Die Enantiomerentrennung mittels Gaschromatographie erlaubt die exakte Bestimmung von Enantiomerenzusammensetzungen und die Kontrolle der Reinheit von Enantiomeren bis zu 99 %, sowie die Zuordnung absoluter Konfigurationen im Subnanogrammbereich für zahlreiche Substanzklassen.^[23] Durch das Prinzip der chiralen Erkennung kann diese Methode zum Verständnis von Struktur-Wechselwirkungs-Beziehungen und der enantiospezifischen Wechselwirkung von chiralen Selektoren und Selektanden beitragen.^[23]

Wichtige Vorteile der Trennung von Enantiomeren mittels Gaschromatographie sind die hohe Effizienz, Empfindlichkeit und eine schnelle Trennung. Des Weiteren sind Kopplungstechniken, wie beispielsweise GC-MS, zugänglich und ermöglichen die eindeutige Zuordnung der Signale. Unter Verwendung des GC-MS *Selected Ion Monitoring* (SIM)-Modus können sogar Spuren von Enantiomeren, auch in einer komplexen Matrix, leicht erfasst werden.^[33] Die Verwendung inerte Gase als Mobilphase schließt Komplikationen durch Lösungsmittelleffekte und andere Parameter wie

Gradientenelution, Einsatz von Puffern, Modifikatoren und Additiven, die bei der Enantiomerentrennung durch Flüssigchromatographie eine Rolle spielen, aus.^[33]

Die Möglichkeit der präzisen Bestimmung der Enantiomerenzusammensetzung von Forschungschemikalien, Arzneimitteln, Pestiziden, Fungiziden, Herbiziden, Pheromonen, Duftstoffen und Aromen haben die Enantiomerentrennung mittels Gaschromatographie zu einer etablierten Methode gemacht. Zudem können viele Verbindungen underivatisiert und ohne Probenvorreinigung direkt analysiert werden, wobei nur sehr geringe Substanzmengen notwendig sind.

Chirasil-Val

Der von *Gil-Av* bekannte L-Valindiamidselektor beschrieben *Bayer et al.* 1977 erstmals permanent an Polydimethylsiloxan gebunden (**Abbildung 4**).^[15]

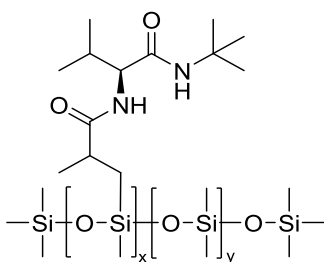


Abbildung 4: Chirasil-L-Val nach Bayer.^[15]

Mit dieser chiralen Stationärphase konnte eine nahezu vollständige temperaturprogrammierte Enantiomerentrennung von 17 derivatisierten Aminosäuren in relativ kurzer Zeit erreicht werden. Die heute kommerziell erhältliche CSP Chirasil-L-Val zeichnet sich besonders durch hohe Effizienz und thermische Stabilität bis 170 °C aus. *Bayer et al.* postulierten ebenfalls ein Modell für die Wechselwirkung des diastereomeren Assoziationskomplexes zwischen dem Valin-Selektor und einem Aminosäurederivat (**Abbildung 5**). Das postulierte Modell basiert auf der Enantiomerelektivität von Enzymen und Rezeptoren in der Natur und wurde auf synthetische Polymere mit Aminosäureresten übertragen.^[34]

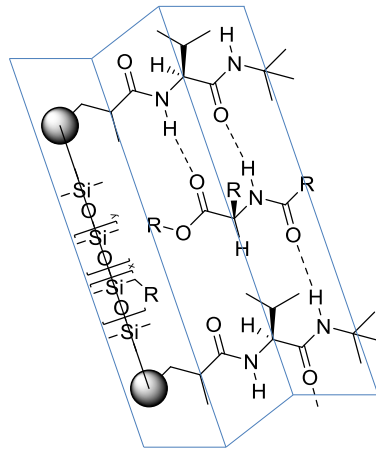


Abbildung 5: Postulierte Struktur des diastereomeren Assoziationskomplexes zwischen zwei Valin-Selektor-Einheiten und einer derivatisierten Aminosäure.

(in Anlehnung an Ref. [34])

Diese β -faltblattähnliche Struktur ermöglicht eine *sandwich*-artige Interaktion zwischen zwei Selektormolekülen, die wie eine „Zange“ das passende Enantiomer durch drei Wasserstoffbrückenbindungen einschließen, sodass eine Diskriminierung der jeweiligen Enantiomere resultiert. Dabei können sich die raumerfüllenden *Isopropyl*gruppen des Selektors bzw. der Rest R der Aminosäure am asymmetrischen C-Atom schichtweise übereinander legen und die Struktur durch *Van-der-Waals*-Kräfte stabilisieren. Eine derartige Schichtung ist bei der anderen Konfiguration des Selektanden nicht möglich, da dies zu einer gegenseitigen Behinderung dieser Gruppen und zu einem weniger stabilen Assoziationskomplex führt.^[34]

Prolin-basierende Stationärphasen

Pirkle et al. beschrieben chirale Stationärphasen für Flüssigchromatographie, abgeleitet von *N*-(Acetyl)prolin-3,5-dimethylanilid, zur Trennung von *N*-(3,5-Dinitrobenzoyl)- α -aminosäureestern und -amiden mit hoher Selektivität. In NMR-Experimenten beobachteten sie eine Interaktion zwischen dem löslichen freien Selektor dieser (*S*)-Prolin-Stationärphase und dem (*S*)-Enantiomer des Dimethylamids von *N*-(3,5-Dinitrobenzoyl)leucin (**Abbildung 6**).^[35]

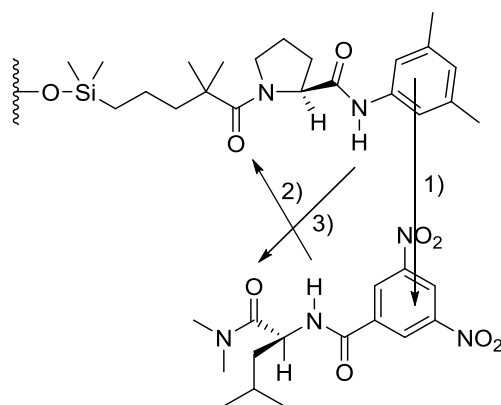


Abbildung 6: Vorgeschlagene Interaktion zwischen der (*S*)-Prolin CSP mit dem Dimethylamid nach *Pirkle*.^[35]

Dabei sind 1) *face-to-face* π - π -Wechselwirkungen zwischen der 3,5-Dimethylanilid-Gruppe der CSP und der 3,5-Dinitrobenzamidgruppe des Amids, sowie 2) Wasserstoffbrückenbindungen der NH-Gruppe des 3,5-Dinitrobenzamids und des *N*-Acetyl-Carbonylsauerstoffatoms der CSP und 3) Wasserstoffbrückenbindungen zwischen der NH-Gruppe der CSP und dem C-terminalen Carbonylsauerstoff möglich. Eine signifikante chemische Verschiebung der NH-Protonen im ^1H - sowie der Carbonyl-C-Atome im ^{13}C -NMR-Spektrum bei einem Gemisch aus der (*S*)-CSP und dem (*S*)-Dimethylamid wird beobachtet und belegt das postulierte Model der chiralen Erkennung in diesem System.

Whelk-O1-Selektor

Ein bekanntes Beispiel für starke Wechselwirkungen mit α -Propionsäurederivaten stellt der von *Pirkle et al.* entwickelte Whelk-O1 Selektor dar (**Abbildung 7**).^[36]

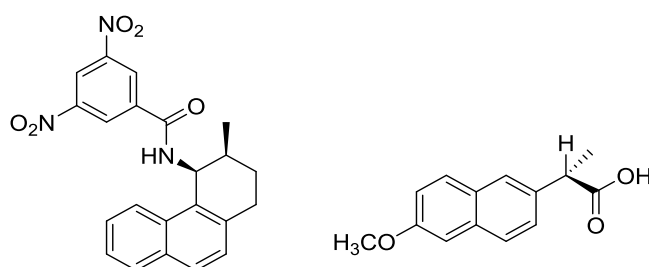


Abbildung 7: Von *Pirkle et al.* entwickelte Whelk-O1 Selektor (links) sowie die Struktur von (*S*)-Naproxen (rechts).^[36]

Dieser chirale Selektor kann als halbstarres Gerüst betrachtet werden, bei dem eine π -saure 3,5-Dinitrobenzamidgruppe senkrecht zu einer π -basischen polynuklearen aromatischen Gruppe orientiert ist.^[37] Des Weiteren verfügt er über eine zusätzlich als

Wasserstoffbrückendonor dienende Amid-Funktion. Diese befindet sich im Falle von Wechselwirkungen mit Naproxen in der Spalte, die von den beiden aromatischen Systemen ausgebildet wird. Somit können gleichzeitig *face-to-face* und *face-to-edge* Wechselwirkungen mit den aromatischen Gruppen des Analyten eingegangen werden. Auch die *cis*-Verknüpfung der Alkyleinheit wirkt sich positiv auf die chirale Erkennung aus, indem sie ein Annähern des Analytmoleküls von der Rückseite verhindert.^[38] Dieser Selektor hat sich als kommerziell erhältliche HPLC-Säule etabliert und zeigt mit vielen chiralen Verbindungen, die ein aromatisches System sowie Wasserstoffbrückenakzeptoren oder ein stereogenes Zentrum besitzen, hohe Enantioselektivität.^[36]

1.1.2 Asymmetrische Katalyse mittels stereodynamischer BIPHEP-Liganden

Die asymmetrische Synthese zur Herstellung enantiomerenreiner Verbindungen hat sich zur zentralen Aufgabe der modernen synthetischen und pharmazeutischen Industrie entwickelt.^[8-9, 39] Früher wurden enantiomerenreine Verbindungen durch klassische Racematspaltung oder durch Herstellung aus einfach zugänglichen natürlichen chiralen Verbindungen (*chiral pool*), wie beispielweise Aminosäuren, erhalten. Der Zugang zu reinen Enantiomeren basiert in erster Linie auf biochemischen oder biologischen Methoden. Die Bandbreite solcher Methoden, die die Anwendung von Enzymen, Zellkulturen oder ganzen Mikroorganismen umfasst, ist allerdings aufgrund des „Schlüssel-Schloss-Prinzips“ von Biokatalysatoren eingeschränkt. Die asymmetrische Reaktion einer prochiralen Verbindung hingegen bietet einen attraktiven Ansatz.

Im Zusammenhang mit asymmetrischer Katalyse sowie Entwicklung und Wirksamkeit neuer Arzneimittel spielt die Stereodynamik chemischer Verbindungen eine sehr wichtige Rolle. Eine für die enantioselektive Katalyse interessante Substanzklasse stellen stereodynamische Biarylsysteme dar. Diese verfügen nicht über ein Chiralitätszentrum, sondern über eine chirale Achse. Lassen sich zwei Enantiomere eines stereodynamischen Biarylsystems aufgrund eingeschränkter Drehbarkeit um die Hauptdrehachse nicht ineinander umwandeln, so spricht man von Atropisomerie, wohingegen *tropos*-Liganden stereochemisch flexibel sind. Die dynamische Umwandlung der beiden Enantiomere ineinander wird als Interkonversion bezeichnet.^[40]

BINAP (2,2'-Bis(diarylphosphino)-1,1'-binaphthyl) (**Abbildung 8**) ist wohl der bekannteste Vertreter der *atropos*-Liganden und geht auf Arbeiten von *Noyori* zurück.^[41]

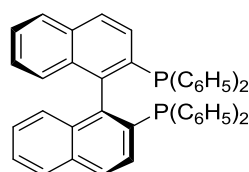
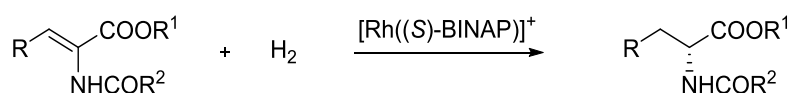


Abbildung 8: Struktur des BINAPs.

Hierbei handelt es sich um ein arylsubstituiertes, axial chirales Diphosphan mit C_2 -Symmetrie, das eine Reihe von Übergangsmetallen komplexieren kann. 1980 gelangen *Noyori et al.* die asymmetrische Synthese von Aminosäurederivaten durch den kationischen BINAP-Rh-Komplex mit hoher Enantiomerenreinheit von bis zu 100 % *ee* (**Schema 1**).^[41]



Schema 1: Asymmetrische Hydrierung von α -(Acetylamino)acrylsäurederivaten mittels axial chiraalem (S)-BINAP-Rh(I)-Katalysator nach *Noyori*.^[41]

Bei diesen enantiomerenreinen Katalysatorsystemen ist jedoch eine enantioselektive Synthese oder ein chiraler Trennprozess notwendig.

Es besteht jedoch auch die Möglichkeit *tropos*-Liganden in der asymmetrischen Synthese einzusetzen, wodurch die aufwändige und teure asymmetrische Synthese oder Enantiomertrennung des Katalysators entfällt. 2,2'-Bis(diphenylphosphino)-biphenyle (BIPHEPs) (**Abbildung 9**) bilden eine Klasse an stereodynamischen chiralen Liganden mit axialer Chiralität.

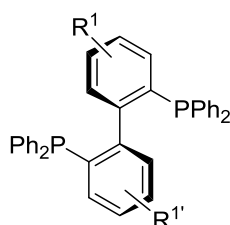


Abbildung 9: Grundgerüst der BIPHEPs.

Für den Einsatz solcher dynamischer Systeme in asymmetrischen Synthesen sind verschiedene Möglichkeiten denkbar. Durch ein spezifisches Design müssen die Liganden

an die gewünschte Reaktion angepasst werden. Durch Substitution an den aromatischen Ring des BIPHEP-Grundgerüsts können die Eigenschaften dieser dynamischen Systeme stark beeinflusst werden. Die Höhe der Interkonversionsbarriere ist in diesem Zusammenhang ein wichtiges Kriterium. *Tropos*-BIPHEPs zeichnen sich durch niedrige Rotationsbarrieren, meist zwischen 80-100 kJ/mol, aus, die sich durch die geeignete Wahl des Substitutionsmusters relativ gut einstellen lassen.^[42] *Trapp et al.* untersuchten den Einfluss von Substituenten in *ortho*- und *para*-Stellung auf die Barriere solcher BIPHEP-Systeme mittels dynamischer HPLC-Messungen (**Abbildung 10**).^[43]

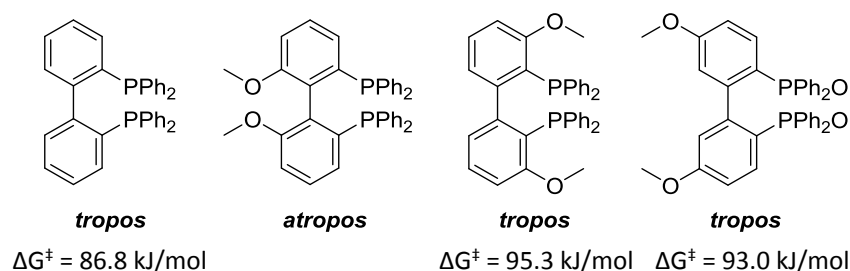
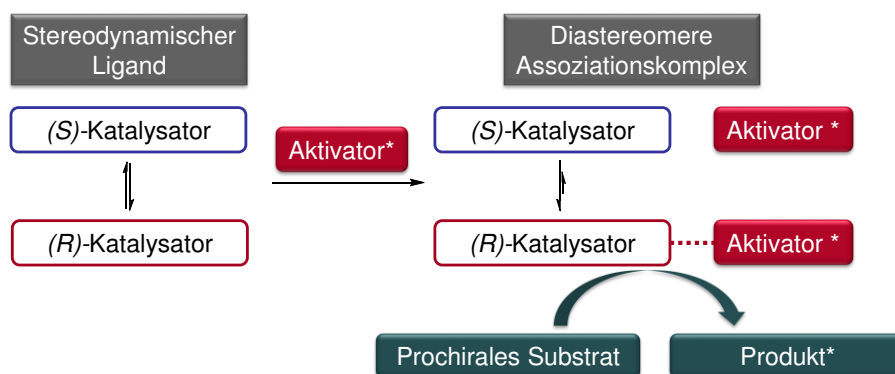


Abbildung 10: Vergleich der Rotationsbarrieren verschieden substituierter BIPHEPs.^[43]

Eine Substitution in *ortho*-Stellung zum Phosphin erhöht die Barriere deutlich, während eine *para*-Substitution geringeren Einfluss hat. Phosphinoxide hingegen haben prinzipiell höhere Barrieren, bedingt durch die Stabilisierung durch Wasserstoffbrückenbindungen zwischen dem Sauerstoff des Phosphinoxids und dem *ortho*-substituierten Wasserstoff des zweiten BIPHEP-Phenylrings.

Beim Einsatz von *tropos*-Liganden in der stereoselektiven Katalyse muss die Möglichkeit bestehen, den flexiblen Liganden in eine bestimmte Konformation zu zwingen.^[44] Durch Zugabe eines chiralen Additives zu einem racemisch vorliegenden *tropos*-Liganden kann es, bedingt durch die freie Drehbarkeit des Liganden, zu einer dynamischen Einstellung der Chiralität kommen und das Racemat, je nach eingesetztem Additiv, aus dem Gleichgewicht der entsprechende Enantiomer gebracht werden.

In Anlehnung an Arbeiten von *Mikami et al.* kann das Prinzip der asymmetrischen Desaktivierung von *atropos*-Ligandensystemen auf katalytisch aktive *tropos*-Ligandensysteme übertragen werden und somit die Zusammensetzung interkonvertierenden Enantiomere beeinflusst werden (**Schema 2**).^[45]



Schema 2: Prinzip der Aktivierung von *tropos*-Liganden in Anlehnung an Mikami.
(in Anlehnung an Ref. [45-46])

Der Prozess der Deracemisierung kann durch gezielte Zugabe eines Selektors bewirkt werden (**Abbildung 11**). Eine Ausrichtung eines dynamischen Biarylsystems durch Wechselwirkung zwischen dem Selektor und Selektanden muss somit unter den Reaktionsbedingungen stereochemisch ablaufen.

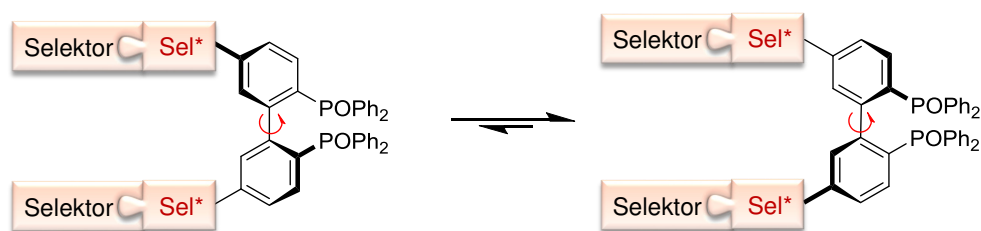
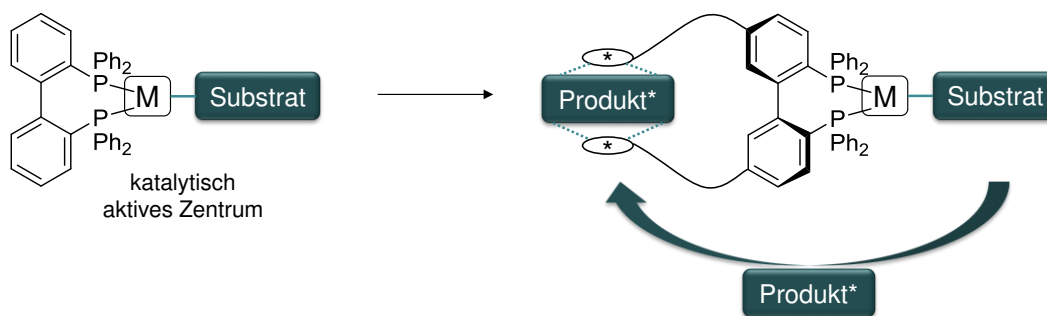


Abbildung 11: Ausrichtung eines BIPHEOs durch eine Selektor-Selektand(Sel*)-Interaktion.
(in Anlehnung an Ref. [46])

In diesem Falle kommt es ebenfalls zu diastereomerartigen Wechselwirkungen und der Ausbildung von Addukten an den im dynamischen System integrierten Selektanden und dem zugegebenen Selektor. Für solch eine chirale Erkennung sind starke Selektor-Selektand-Wechselwirkungen notwendig.

Wenn der Selektor kovalent in das dynamische BIPHEP-System integriert wird und das Produkt einer katalytischen Reaktion die Rolle des Selektors übernimmt, handelt es sich um eine autokatalytische Reaktion. In diesem interessanten Konzept können stereochemisch flexible Liganden, wie *tropos*-BIPHEPs, in Betracht gezogen werden. Ein mögliches Prinzip ist in **Schema 3** gezeigt.

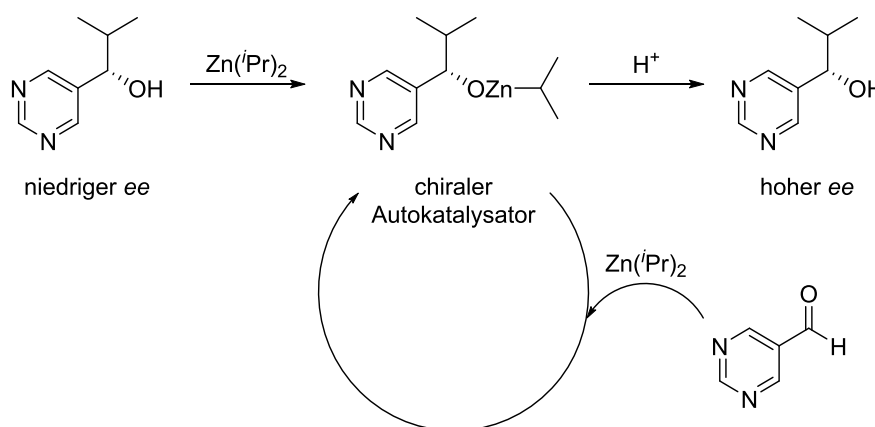


Schema 3: Mögliches Prinzip einer selbstamplifizierenden Katalyse mit selektorsubstituiertem BIPHEP.

(in Anlehnung an Ref. [46])

Ein stereodynamischer *tropos*-BIPHEP-Ligand ist an ein katalytisch aktives Zentrum koordiniert, an welches gleichzeitig das prochirale Substrat bindet. Dieses Substrat wird nun zu einem chiralen Produkt umgesetzt. Das chirale Produkt wiederum interagiert mit den Selektoren durch eine *sandwich*-artige Wechselwirkung und bewirkt eine bevorzugte Ausrichtung des BIPHEPs zu einem der beiden axial chiralen Isomere. In Folge dessen wird ein Katalysatorsystem generiert, das die Katalyse enantioselektiv fortführen kann. Der weitere Verlauf ist nun autokatalytisch, da das Produkt die eigene Darstellung begünstigt.

Die Autokatalyse steht nahe im Zusammenhang mit der Frage nach dem Ursprung der Homochiralität in der Natur und ist schon lange Bestandteil aktueller Forschung. 1995 berichteten *Soai et al.* erstmalig eine Selbstamplifizierung, d. h. ein System, in welchem ein organisches Molekül seine eigene Entstehung katalysiert (**Schema 4**).^[47]



Schema 4: Ursprünglich postulierter Mechanismus der Autokatalyse nach Soai et al.

(in Anlehnung an Ref. [47])

Diese Autokatalyse ist eine Reaktion, bei der die Reduktion von prochiralem Pyrimidin-5-carboxaldehyd mit Diisopropylzink durch anfängliche Zugabe einer sehr geringen Menge (2 %) enantiomerenreinem (*S*)-2-Methyl-1-(5-pyrimidyl)propan-1-ol der selbstamplifizierende Prozess zu mehr (*S*)-Alkohol beginnt. Spätere Arbeiten zeigten, dass sogar ein Enantiomerenüberschuss von lediglich 0.00005 % ausreicht, um ein nahezu enantiomerenreines Produkt (>99.5 % *ee*) in nur drei hintereinander folgenden Reaktionszyklen erreicht werden konnte.^[48] Seit der Entdeckung dieser Reaktion wurden zahlreiche Arbeiten zum mechanistischen Ablauf dieser Reaktion veröffentlicht.^[49-53]

1.2 ZIELSETZUNG

Chirale Stationärphasen auf der Basis von Valin sind bekannt und eignen sich gut für die gaschromatographische Trennung von derivatisierten Aminosäuren.^[14-15] Die daraus resultierenden Trennfaktoren liefern Informationen über die enantiospezifische Wechselwirkung zwischen Selektor und Selektand. Modifikation der Selektoren ermöglichen tiefere Einblicke bezüglich der Wechselwirkung zwischen speziellen Strukturmotiven und dem Analyten. Diese Erkenntnisse lassen sich auf chirale stereodynamische Katalysatoren übertragen, welche mit diesen Selektoren ausgestattet werden.^[47, 54]

Ziel dieses Projektes soll zunächst die Synthese neuartiger Selektoren durch Modifizieren der Struktur durch elektronische und sterische Struktureinheiten sowie die anschließende Immobilisierung sein (**Abbildung 12**). Durch permanentes Anbinden der selektormodifizierten Polymere an *fused-silica* Kapillaren sollen neue CSPs erhalten werden, die eine Screeningplattform von Selektoren sowie Substraten eröffnen, um genauere Information über das Struktur-Wechselwirkungs-Motiv zu erhalten.

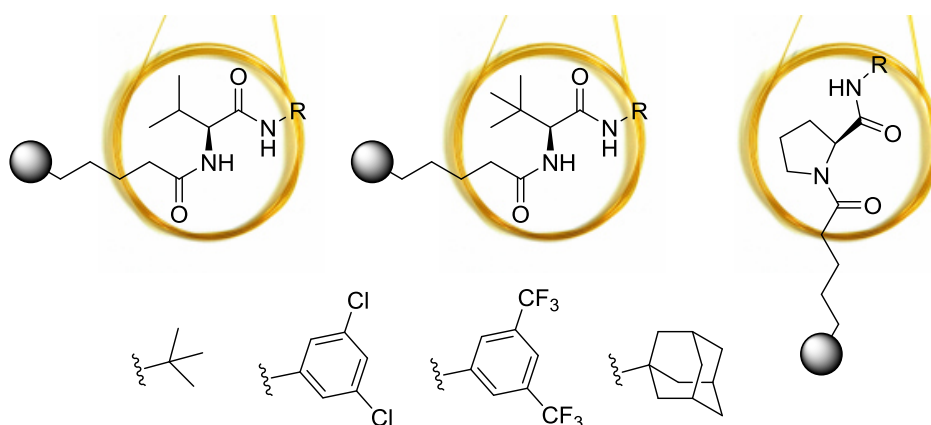


Abbildung 12: Neuartige chirale Stationärphasen basierend auf Valin, *tert*-Leucin und Prolin.

Anschließende NMR-Experimente mit den synthetisierten Selektoren und möglichen Reaktionsprodukten enantioselektiver Katalysen sollen die direkte Übertragung der gewonnenen Erkenntnisse von der Gasphase auf die Flüssigphase ermöglichen. Diese Zusammenhänge werden auf ein dynamisches Katalysatorsystem übertragen, welches

durch geeignetes Ligandendesign Einsatz in Rhodium-katalysierten enantioselektiven Hydrierung finden kann.

Der Einfluss von Selektoren auf ein dynamisches System soll zunächst durch Zugabe eines externen Selektors untersucht werden. Durch spätere Verknüpfung dieser chiralen Selektoren mit dynamischen Ligandensystemen durch spezifisches Ligandendesign wäre der Einsatz in selbstamplifizierte Autokatalyse denkbar.

1.3 ERGEBNISSE UND DISKUSSION

1.3.1 Chirale Selektoren als Stationärphasen zur gaschromatographischen Enantiomerentrennung

Synthese der chiralen Selektoren

Basierend auf der kommerziell erhältlichen CSP L-Chirasil-Val wurden neue L-Chirasil-Phasen (**1a-g**) entwickelt. Als Referenzsäule diente eine, im Rahmen meiner Masterarbeit^[55] synthetisierte, Chirasil-Val-ähnlichen Phase **CSP 1a**. Dabei erfolgte die Immobilisierung nicht über einen *Isobutanoyl*-Linker wie nach *Bayer*^[15] (**Abbildung 13a**), sondern über einen *Pentanoyl*-Linker (**Abbildung 13b**) an das Polymergerüst, da in vorherigen Arbeiten im Arbeitskreis *Trapp* der Einfluss der Kettenlänge getestet und diese als optimal angenommen wird.^[56]

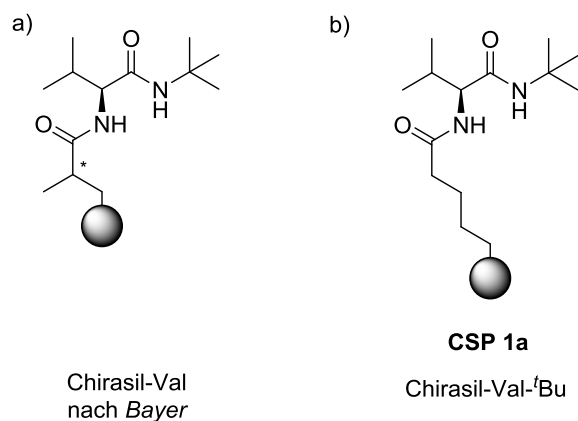
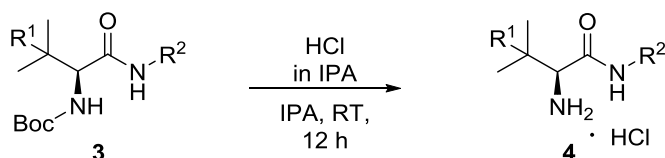


Abbildung 13: a) Kommerziell erhältliche CSP Chirasil-Val nach *Bayer*^[15]; b) Synthetisierte Chirasil-Val-*t*Bu CSP 1a.

Bei den weiteren CSPs wurden sowohl der Rest der Amidgruppe am C-Terminus sowie die Aminosäure selbst (Valin, *tert*-Leucin^[55], Prolin) variiert. Eine allgemeine Syntheseroute ist in **Schema 5** gezeigt.

Ausbeuten sind auf die unterschiedlichen Reaktivitäten der einzelnen Amine zurück zu führen.

Anschließend erfolgte die Entschützung der Amide **3** unter sauren Bedingungen zum entsprechenden Hydrochlorid **4** (Schema 7).



4a: $R^1 = H, R^2 = tBu$

4b: $R^1 = H, R^2 = 3,5\text{-Dichlorphenyl}$

4c: $R^1 = H, R^2 = 3,5\text{-Bis(trifluormethyl)phenyl}$

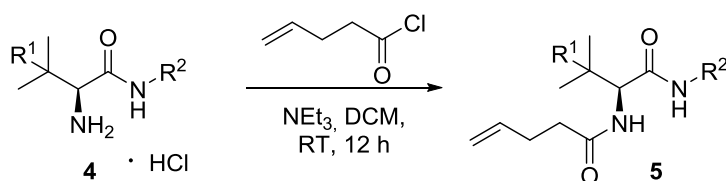
4d: $R^1 = H, R^2 = 1\text{-Adamantyl}$

4e: $R^1 = CH_3, R^2 = tBu$

Schema 7: Entschützung zum entsprechenden Hydrochlorid 4.

Dazu wurden die Amide **3** mit einem großen Überschuss an HCl in 2-Propanol umgesetzt. Die vollständige Entschützung wurde mittels NMR-Spektroskopie verfolgt und die jeweiligen Aminhydrochloride **4** als farblose Feststoffe ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt.

Um ein geeignetes Linkersystem für die Anbindung an das Polymer in der anschließenden Immobilisierung zu erhalten, wurden die Hydrochloride **4** im nächsten Schritt mit 4-Pentanoylchlorid umgesetzt (Schema 8).



5a: $R^1 = H, R^2 = tBu$

5b: $R^1 = H, R^2 = 3,5\text{-Dichlorphenyl}$

5c: $R^1 = H, R^2 = 3,5\text{-Bis(trifluormethyl)phenyl}$

5d: $R^1 = H, R^2 = 1\text{-Adamantyl}$

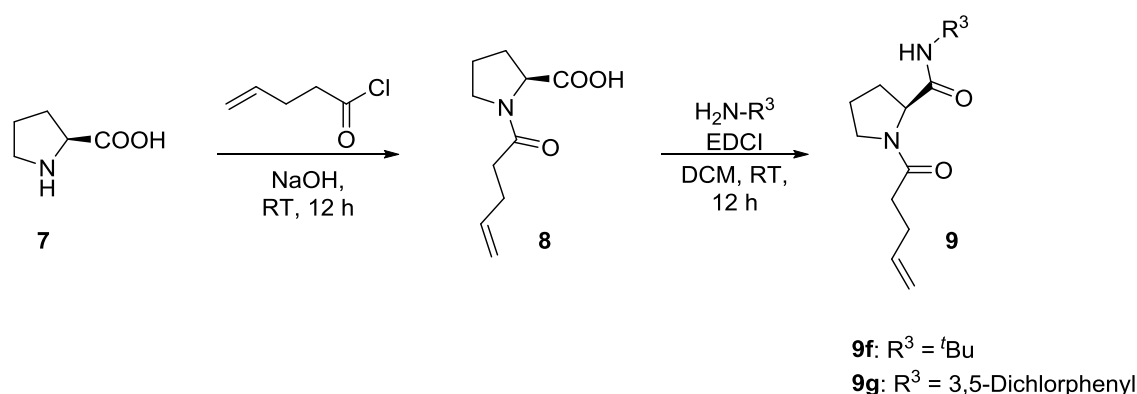
5e: $R^1 = CH_3, R^2 = tBu$

Schema 8: Einführung des Linkersystems für die Immobilisierung.

Hierbei erfolgte die Synthese durch Umsetzung der Aminhydrochloride **4** mit einem Äquivalent des Säurechlorids zu den entsprechenden Amidien **5**. Die Aufreinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie und ergab die reinen Selektoren **5** in Ausbeuten von

15 bis 90 % als farblose Feststoffe. Auch hier sind die stark unterschiedlichen Ausbeuten durch die unterschiedlichen Reaktivitäten der einzelnen Amine zu erklären.

Für die Synthese der Prolinselektoren **9** wurde die in **Schema 5 (oben)** gezeigte Syntheseroute für die Valin- und *tert*-Leucin-Selektoren etwas modifiziert und direkt von der freien Aminosäure **7** ausgegangen. Hierbei erfolgte zuerst die Einführung des Linkersystems, um anschließend die unterschiedlichen Amine in der gefolgten Amidkupplung direkt variieren zu können (**Schema 9**).



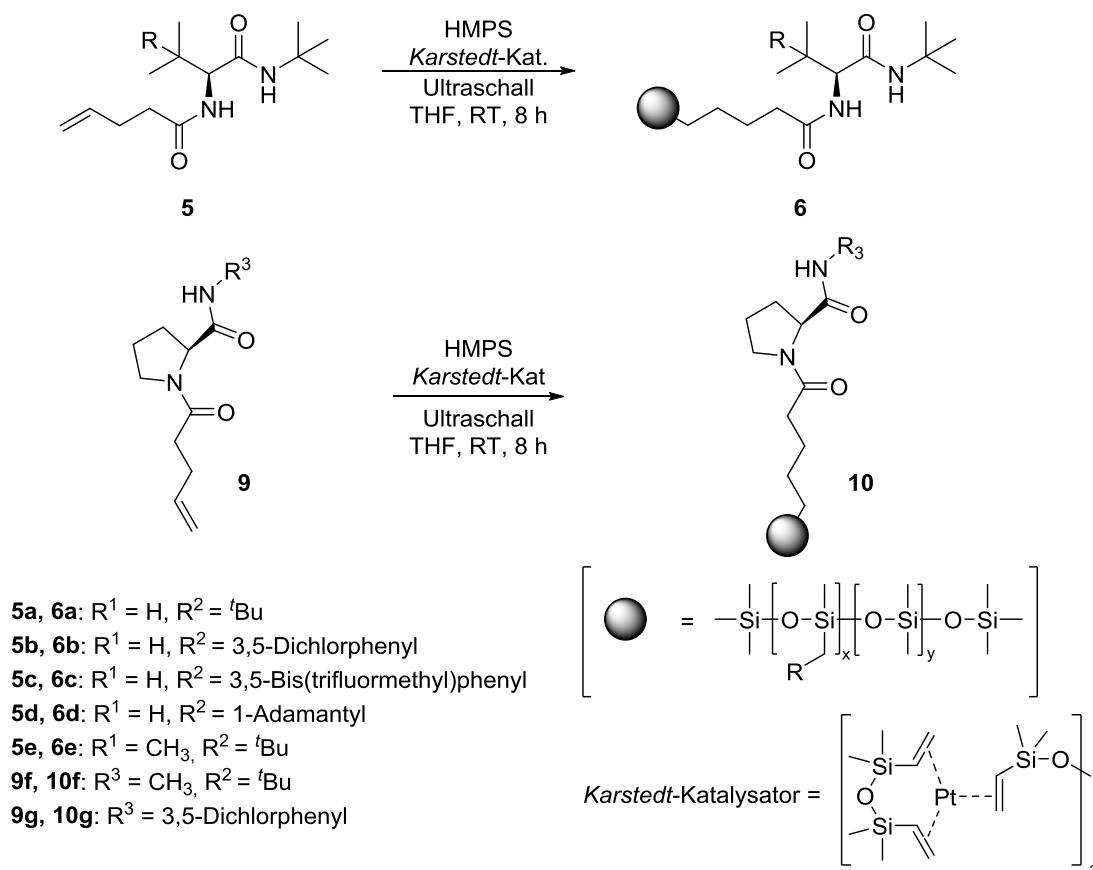
Schema 9: Syntheseroute der Prolinselektoren **9**.

Zur Einführung des Linkers erfolgte die Umsetzung von (*S*)-Prolin **7** mit einem Äquivalent 4-Pentanoylchlorid in 2 N NaOH mit einer Ausbeute von 36 %.

Anschließend konnten die beiden Amine, *tert*-Butylamin sowie 3,5-Dichloranilin, mittels einem Äquivalent EDCI gekuppelt werden. Auch hier konnten die Selektoren **9** nach säulenchromatographischer Aufreinigung mit einer Ausbeute von ca. 75 % als farblose Feststoffe erhalten werden.

Immobilisierung und anschließende Belegung von *fused-silica* Kapillaren

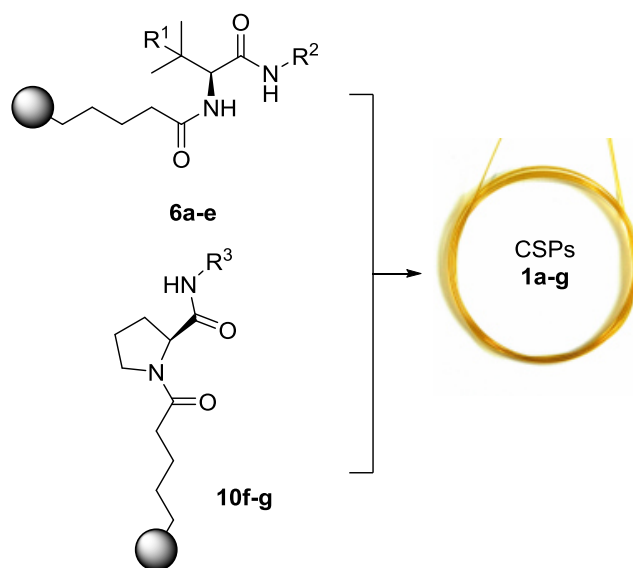
Die Immobilisierung der synthetisierten Selektoren **5** und **9** an Hydridomethyl-(10.2 %)-dimethylpolysiloxan (HMPS) erfolgte über eine Platin-katalysierte Hydrosilylierung durch den *Karstedt*-Katalysator (**Schema 10**).^[57-59]



Schema 10: Immobilisierung der Selektoren 5 bzw. 9 an HMPS.

Dazu wurde ein Äquivalent des Polymers HMPS in THF vorgelegt und anschließend 0.97 Äquivalente der Selektoren mit Linker (**5** bzw. **9**), sowie wenigen Tropfen des lichtempfindlichen *Karstedt*-Katalysators zugegeben. Die Reaktion erfolgte über Nacht im Ultraschallbad in einem Temperaturbereich von 0-70 °C. Nach Abtrennen des Katalysators über Kieselgel konnten die Polymere als bräunliche hochviskose Substanzen erhalten werden.

Die anschließende Belegung der Kapillaren mit dem jeweiligen Selektor erfolgte in einer Belegapparatur nach der statistischen Methode nach *Grob*^[60] (**Schema 11**).



- 6a:** $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{tBu}$
6b: $R^1 = \text{H}$, $R^2 = 3,5\text{-Dichlorphenyl}$
6c: $R^1 = \text{H}$, $R^2 = 3,5\text{-Bis(trifluormethyl)phenyl}$
6d: $R^1 = \text{H}$, $R^2 = 1\text{-Adamantyl}$
6e: $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{tBu}$
10f: $R^3 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{tBu}$
10g: $R^3 = 3,5\text{-Dichlorphenyl}$

Schema 11: Belegung der Kapillaren 1a-g.

Dazu wurden die 25 m *fused-silica* Kapillaren (250 μm i.D.) zunächst zwölf Stunden bei 250 $^\circ\text{C}$ unter Stickstoffstrom ausgeheizt und anschließend mit einer Lösung aus Selektor in Diethylether (4 mg/mL) belegt, woraus sich eine Filmdicke von 250 nm ergibt. Durch das anschließende thermische Konditionieren bei schrittweiser Steigerung der Temperatur auf 180 $^\circ\text{C}$ (40 $^\circ\text{C}$ für 10 min, 1 $^\circ\text{C}/\text{min}$ auf 180 $^\circ\text{C}$) für sechs Stunden unter konstantem Stickstoffstrom erfolgte die permanente Bindung der selektormodifizierten Polymere an die Silanol-Gruppen der Glasoberfläche und somit die permanente Immobilisierung.

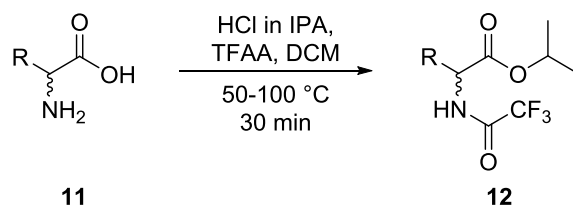
Daraus ergeben sich folgende neue chirale Stationärphasen **1a-g** (Tabelle 1), die anschließend in der gaschromatographischen Enantiomerentrennung eingesetzt wurden.

Tabelle 1: Übersicht der chiralen Stationärphasen.

Nr	Aminosäure	Amin R ² -NH ₂	CSP	Struktur
1a	L-Valin	<i>tert</i> -Butylamin	Chirasil-Val- <i>t</i> Bu ^[55]	
1b	L-Valin	3,5-Dichloranilin	Chirasil-Val-ArCl ₂	
1c	L-Valin	3,5-Bis(trifluormethyl)-anilin	Chirasil-Val-Ar(CF ₃) ₂	
1d	L-Valin	1-Adamantylamin	Chirasil-Val-Ad	
1e	L- <i>tert</i> -Leucin	<i>tert</i> -Butylamin	Chirasil- <i>t</i> Leu- <i>t</i> Bu ^[55]	
1f	L-Prolin	<i>tert</i> -Butylamin	Chirasil-Pro- <i>t</i> Bu	
1g	L-Prolin	3,5-Dichloranilin	Chirasil-Pro-ArCl ₂	

Gaschromatographische Enantiomerentrennungen

Zur gaschromatographischen Enantiomerentrennung durch Assoziation über Wasserstoffbrücken ist fast immer eine Derivatisierung des racemischen Selektanden erforderlich. So werden schwerflüchtige und/oder polare Substrate wie beispielsweise Aminosäuren in zersetzungsfrei verdampfbare Derivate überführt. Die hier verwendeten Aminosäuren wurden zu *N*-Trifluoracetylisopropylester derivatisiert (**Schema 12**).^[61]



Schema 12: Derivatisierung der Aminosäuren 11 zu *N*-Trifluoracetylisopropylester 12.

Dazu wurden wenige Milligramm der racemischen Aminosäure in wenigen Millilitern einer *isopropanolischen* HCl für 30 Minuten auf 100 °C erhitzt. Die weitere Umsetzung mit wenigen Tropfen Trifluoressigsäureanhydrid bei 50 °C ermöglichte die Einführung der *N*-Trifluoracetylgruppe. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und ohne weitere Aufreinigung zu gaschromatographischen Messungen verwendet.

Die neu synthetisierten CSPs **1a-g** wurden in gaschromatographischen Enantiomerentrennungen von 17 proteinogenen α -Aminosäuren getestet und miteinander verglichen (**Tabelle 2**).

Tabelle 2: Trennfaktoren α der verschiedenen CSPs 1a-e.

Aminosäure	1a	1b	1c	1d	1e
	Chirasil -Val- ^t Bu ^[55]	Chirasil -Val-ArCl ₂	Chirasil -Val-Ar(CF ₃) ₂	Chirasil -Val-Ad	Chirasil - ^t Leu- ^t Bu ^[55]
Ala	1.179	1.031	1.045	1.149	1.143
Val	1.087	1.009	1.010	1.076	1.067
Ileu	1.111	1.044	1.050	1.106	1.094
Pro	1.008	1.010	1.009	1.009	1.007
Leu	1.123	1.027	1.045	1.106	1.113
Ser	1.062	1.013	1.009	1.027	1.051
Thr	1.070	1.011	1.014	1.037	1.065
Asp	1.012	1.003	1.000	1.011	1.009
Cys	1.012	1.008	1.007	-	1.048
Met	1.043	1.010	1.016	1.036	1.041
Phe	1.028	1.005	1.008	1.026	1.026
Glu	1.026	1.007	1.011	1.024	1.024
Tyr	1.012	1.003	1.006	1.018	-
Orn	1.022	1.009	1.013	1.017	1.021
Lys	1.015	1.005	1.008	1.015	1.013
Trp	1.018	1.005	1.011	1.025	1.013
Nva	1.125	1.020	1.036	1.104	1.119

Zur Bestimmung der Elutionsreihenfolge wurden die einzelnen Enantiomere separat vermessen und die Retentionszeiten mit dem entsprechenden Racemat verglichen. In allen Untersuchungen eluierte auf der L-Diamidphase das D- vor dem L-Enantiomer. Dies bestätigte die theoretischen Überlegungen, da das L-Enantiomer mit dem L-Selektor ein energetisch stabileres Addukt bildet, somit länger auf der chiralen Säulen verweilt und später eluiert wird.^[15, 34]

Die Messungen zeigten sehr gute Trennleistungen für die neuen CSPs. Vor allem mit der Chirasil-Val-Ad (**1d**) konnten vergleichsweise sehr gute Ergebnisse erzielt werden. Die CSP Chirasil-Val-^tBu (**1a**) zeigte wie erwartet eine sehr gute Trennleistung für nahezu alle Aminosäuren. Einzelne Aminosäuren konnten jedoch besser auf den neuen CSPs getrennt

werden. Beispielsweise konnten die beiden sterisch anspruchsvolleren Aminosäuren Tyrosin und Tryptophan besser auf der Chirasil-Val-Ad (**1d**) getrennt werden. Dies könnte durch die gegenseitige Hinderung der sterisch anspruchsvolleren Aminosäuren mit der raumerfüllenden Adamantyl-Gruppe bedingt sein. Für die Aminosäure Cystein hingegen zeigt Chirasil-*t*Leu-*t*Bu (**1e**) die beste Trennleistung.

Mit der Chirasil-Val-*t*Bu (**1a**) (**Abbildung 14**) sowie der Chirasil-Val-Ad (**1d**) (**Abbildung 15**) konnte eine simultane Trennung nahezu aller getesteten derivatisierten Aminosäuren in nur einer Messung erreicht werden.

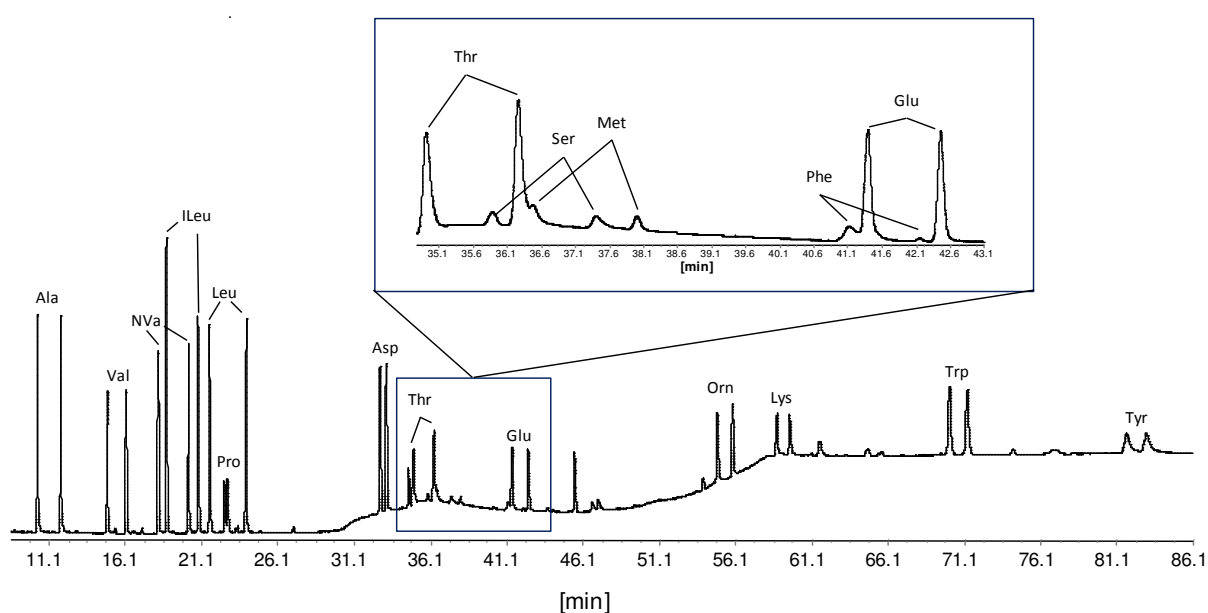


Abbildung 14: Simultane Trennung von nahezu allen getesteten racemischen derivatisierten Aminosäuren mittels Chirasil-Val-*t*Bu CSP 1a in einer Messung.

(Trennbedingungen: 25 m x 0.250 mm i.d. *fused-silica* Kapillare, Schichtdicke 250 nm; Temperaturprogramm: 70 °C für 3 min, 2 °C/min auf 180 °C, konst. 180 °C; Trägergas: 80 kPa Helium)
(Abbildung direkt übernommen aus Ref. [55])

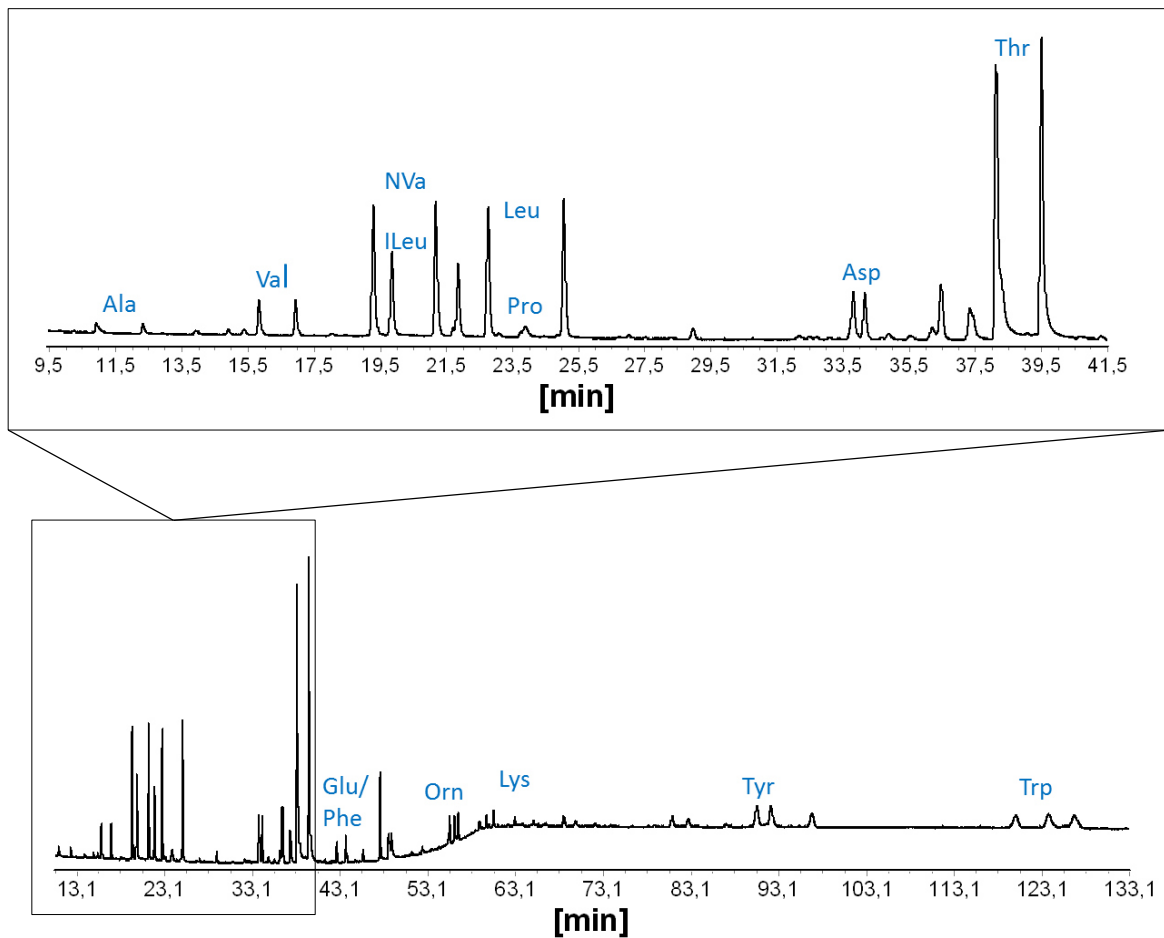


Abbildung 15: Simultane Trennung von nahezu allen getesteten racemischen derivatisierten Aminosäuren mittels Chirasil-Val-Ad (1d) in einer Messung.

(Trennbedingungen: 25 m x 0.250 mm i.d. *fused-silica* Kapillare, Schichtdicke 250 nm; Temperaturprogramm: 70 °C für 3 min, 2 °C/min auf 180 °C, konst. 180 °C; Trägergas: 80 kPa Helium)

Die unvollständige Trennung einzelner Aminosäuren kann durch die Überlagerung der einzelnen Signale im Gemisch erklärt werden.

Da alle chiralen Stationärphasen identisch synthetisiert und präpariert wurden, konnte ein direkter Vergleich zwischen den Phasen erfolgen. Die gezeigten Korrelationspektren ergeben sich aus den jeweiligen Trennfaktoren der CSPs in Bezug auf die Referenzsäule **1a** (**Abbildung 16**).

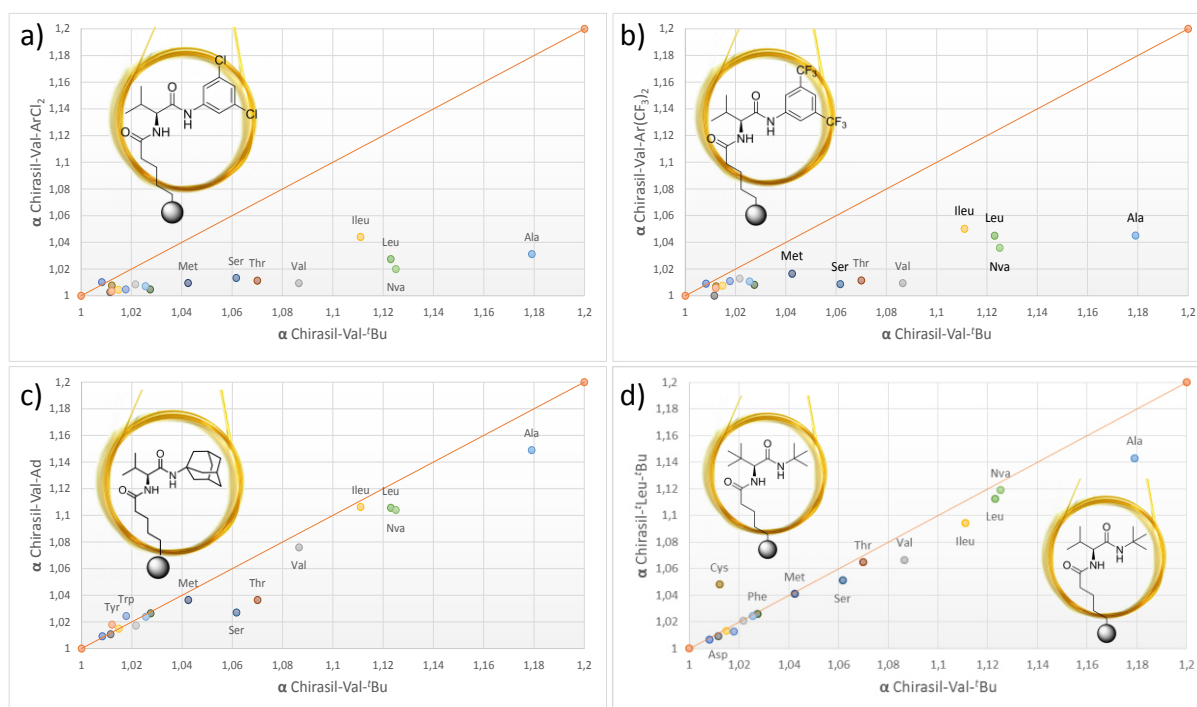


Abbildung 16: Korrelation der Trennleistung von **1a** zu **1b-e**; a) Chirasil-Val-ArCl₂ **1b** vs. **1a**; b) Chirasil-Val-Ar(CF₃)₂ **1c** vs. **1a**; c) Chirasil-Val-Ad **1d** vs. **1a**; d) Chirasil-*t*Leu-*t*Bu **1e** vs. **1a**.

Die gezeigten Korrelationspektren veranschaulichen den Vergleich der einzelnen CSPs **1b-e** (y-Achse) zur klassischen Chirasil-Val-*t*Bu **1a** (x-Achse). Alle Aminosäuren oberhalb der orangefarbenen Linie werden besser von den entsprechenden CSPs **1b-e** im Vergleich zur klassischen Chirasil-Val-*t*Bu CSP **1a** getrennt. Wie schon bereits diskutiert, zeigte die Adamantylsubstituierte CSP **1d** vergleichbar gute Trennleistungen zur CSP **1a** (**Abbildung 16c**). Auch auf der *tert*-Leucin-basierenden CSP **1e** (**Abbildung 16d**) konnten sehr gute Trennleistungen erzielt werden. Die beiden aromatisch substituierten CSPs **1b** und **1c** hingegen zeigten wesentlich schlechtere Trennleistungen (**Abbildung 16a und b**).

Basierend auf den Arbeiten zu Prolin-basierenden CSPs für Flüssigchromatographie von *Pirkle et al.*^[35], zeigten die beiden auf Prolin basierenden CSPs (**1f-g**) unerwartet schlechte Trennleistungen (**Tabelle 3**). Mit der *tert*-Butyl-Gruppe als Substituent konnte nahezu keine Trennung für die getesteten Aminosäuren erreicht werden. Durch die Substitution mit 3,5-Dichloranilin konnte die Trennleistung jedoch erheblich gesteigert werden (**Abbildung 17**).

Tabelle 3: Auszug der Trennfaktoren α für verschiedenen Prolin-basierenden CSPs 1f-g.

Aminosäure	1f	1g
	Chirasil -Pro- <i>t</i> Bu	Chirasil -Pro-ArCl ₂
Ala	1.000	1.012
Val	1.000	1.012
Ileu	1.029	1.023
Pro	1.000	1.003
Leu	1.008	1.006
Ser	1.000	1.008
Thr	1.007	1.007
Glu	1.000	1.013
NVa	1.000	1.007

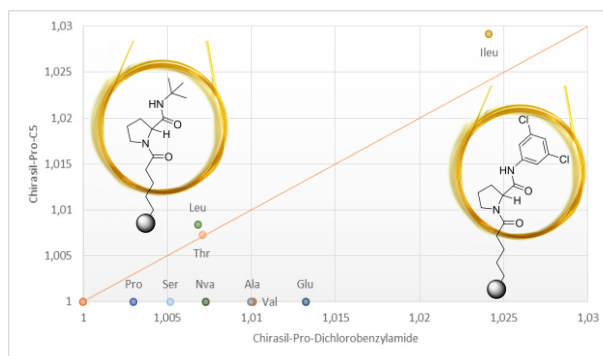


Abbildung 17: Korrelation der Trennleistung von 1f zu 1g.

Zu vermerken ist jedoch, dass die starke Wechselwirkung zwischen den Prolin-basierten CSPs **1f** mit Leu bzw. Ileu in guter Übereinstimmung mit den Beobachtungen aus Arbeiten von *Pirkle et al.* stehen.^[35] Diese berichten von der Präparation und Evaluation einer neuen Klasse von chiralen Stationärphasen basierend auf Aniliden des *N*-(Acetyl)prolins.

Es wurde versucht, die Steigerung der Trennleistung durch ein angebundenes aromatisches System auch auf die Valin-basierende Phase zu übertragen, doch hier konnte keine Steigerung bei Variation des Restes von *tert*-Butyl zu 3,5-Dichloranilin erreicht werden (**Abbildung 16a**).

Übertragung der Wechselwirkungen von der Gasphase auf die Flüssigphase

Durch NMR-Experimente ist eine direkte Übertragung der Ergebnisse der Gasphase auf die Flüssigphase möglich. Die sehr guten Trennleistungen und enantiospezifischen Wechselwirkungen der Valin-basierenden Selektoren mit vielen derivatisierten Aminosäuren aus den gezeigten GC-Messungen sowie Phenylalanin- und Alaninderivate als bekannte Produkte für die Rhodium-katalysierte enantioselektive Hydrierung, machen solche Derivate zu möglichen Reaktionsprodukten, welche die chirale Information auf den Katalysator durch Interaktion mit dem Selektor übertragen könnten. Aus diesen Gründen wurden diese Komponenten für die NMR-Experimente gewählt und jeweils die Reinkomponenten (Valin-*t*Bu Selektor **5a**, *N*-Ac-Phe-OMe Selektand **13**) in einem Verhältnis von 1:1 und 2:1 (Selektor : Selektand) vermessen (**Abbildung 18**), um die *sandwich*-artige Interaktion zwischen zwei Selektormolekülen und einem Selektandmolekül zu untersuchen.

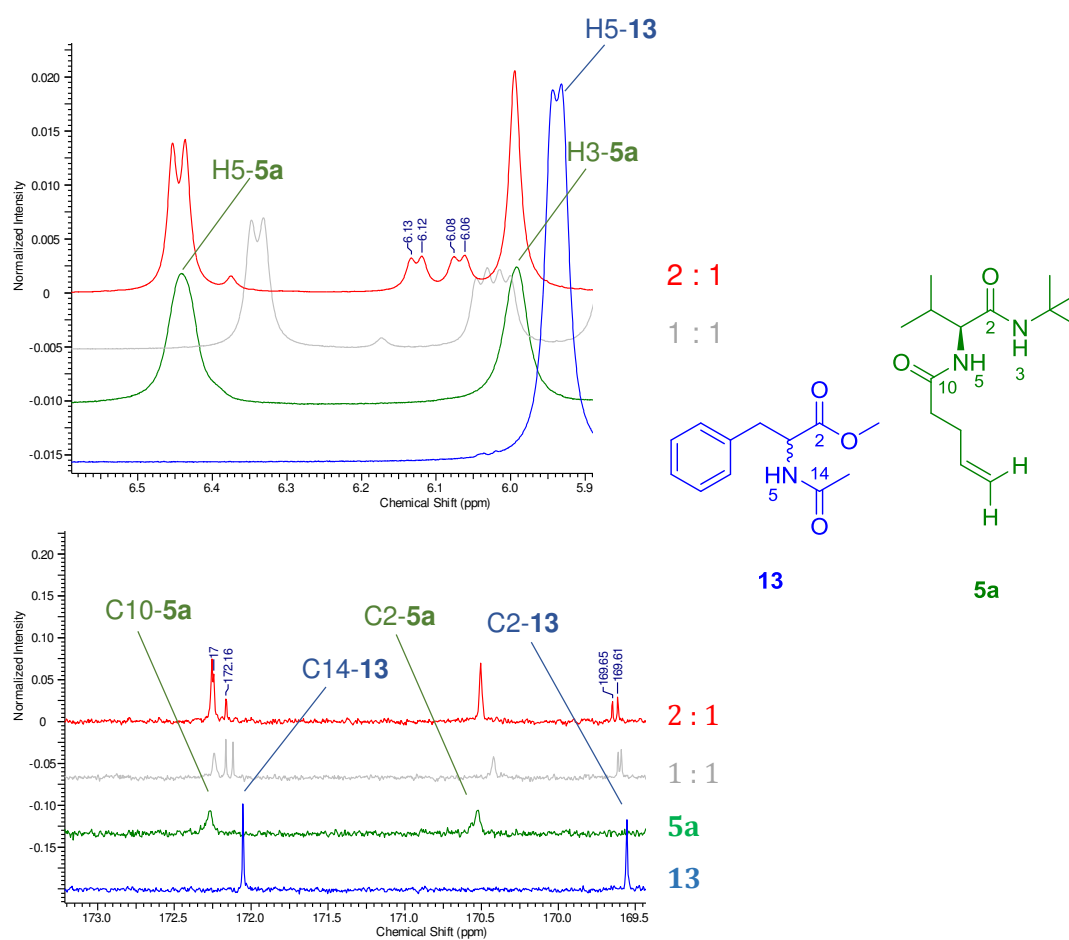


Abbildung 18: ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren der Reinkomponente **13** (blau), des Selektors Val-*t*Bu **5a** (grün), der 1:1-Mischung (grau) sowie der 2:1-Mischungen (rot) von **5a** mit **13**. Ausschnitt der NH-Protonen (oben) und der beiden Carbonyl-C-Atome (unten) von **13**.

Im oben gezeigten Ausschnitt des ^1H -NMR-Spektrums ist der NH-Bereich des Selektanden *N*-Ac-Phe-OMe **13** (blau) gezeigt. Es ist eine Diskriminierung der Enantiomere durch die Aufspaltung des Dupletts des NH-Signals des Selektanden **5a** (blau) in zwei deutlich separierte Dupletts (rot) zu sehen. Dies deutet auf eine starke Interaktion zwischen dem Valin-Selektor **5a** und dem Phenylalaninderivat **13** in flüssiger Phase hin. Auch im Ausschnitt des ^{13}C -NMR-Spektrum ist eine Aufspaltung der Signale der Carbonyl-C-Atome des Selektanden **5a** (blau) in zwei separierte Signale (rot) zu sehen. Dies bestätigt die Beobachtungen in den ^1H -NMR-Spektren.

Für eine direkte Korrelation zwischen Gas- und Flüssigphase wurden weitere NMR-Experimente durchgeführt und direkt mit den GC-Messungen verglichen. Hierfür wurden weitere Spektren von Selektoren (**5a-d**) und Selektanden (*N*-Ac-Phe-OMe **13** (**Abbildung 19**) und *N*-Ac-Ala-OMe **14** (**Abbildung 20**)) in einem Verhältnis von 2:1 (Selektor : Selektand) vermessen.

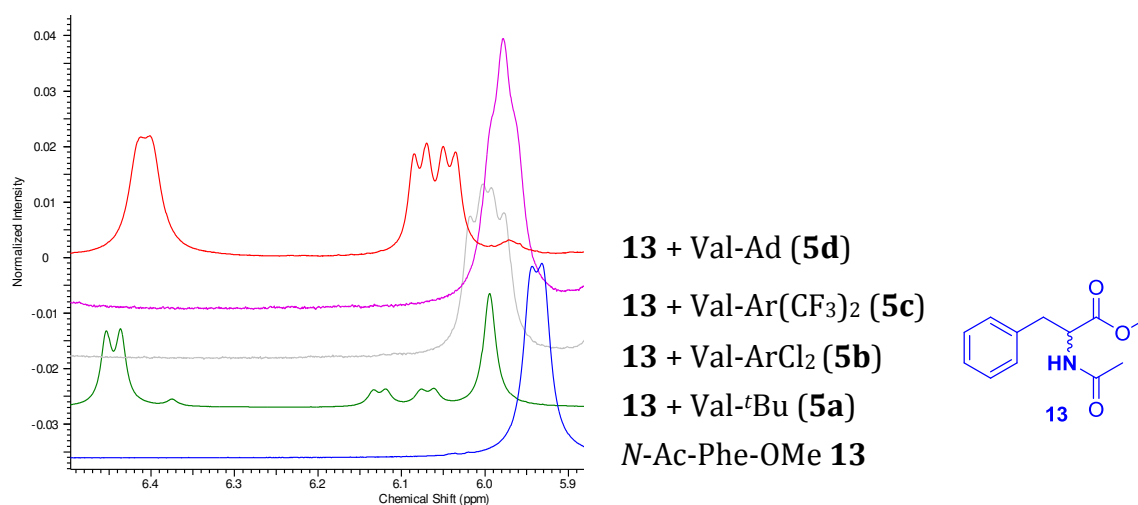


Abbildung 19: ^1H -NMR-Spektren der Reinkomponente **5** und den 2:1-Mischungen der jeweiligen Selektoren **5a-d** mit **13**. Ausschnitt der NH-Protonen von **13**.

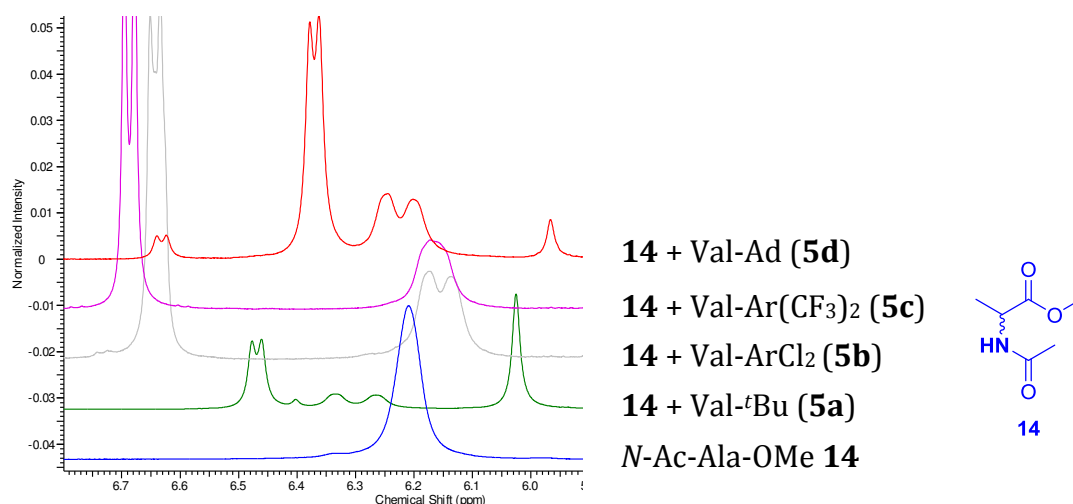


Abbildung 20: ¹H-NMR-Spektrum der Reinkomponente **14** und den 2:1-Mischungen der jeweiligen Selektoren **5a-d** mit **14**. Ausschnitt der NH-Protonen von **14**.

Auch bei den weiteren getesteten Selektoren wird eine Wechselwirkung zwischen Selektor und Selektand durch die Aufspaltung der NH-Signale des Selektanden sichtbar. Dabei zeigt der Valin-^tBu Selektor **5a** sowohl mit *N*-Ac-Phe-OMe **13** als auch mit *N*-Ac-Ala-OMe **14** eine starke Verschiebung und eine deutliche Aufspaltung des NH-Signals des Selektanden. Auch der Selektor **5d** (Val-Ad) zeigt eine starke Verschiebung sowie eine deutliche Aufspaltung des NH-Signals, nur minimal geringer im Vergleich zu Selektor **5a**. Die beiden Selektoren **5b** (Val-ArCl₂) und **5c** (Val-Ar(CF₃)₂) zeigen auch eine deutliche Wechselwirkung durch eine angedeutete Aufspaltung, jedoch mit etwas geringerer Verschiebung.

Die gezeigten NMR-Experimente mit verschiedenen Selektoren stehen in sehr guter Übereinstimmung mit den GC-Messungen (**Tabelle 4**).

Tabelle 4: Auszug der Trennfaktoren α für Alanin und Phenylalanin für die verschiedenen CSPs.

Aminosäure	1a	1b	1c	1d
Ala (13)	1.179	1.031	1.045	1.149
Phe (14)	1.028	1.005	1.008	1.026

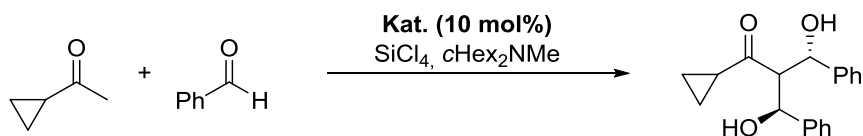
Mit dem direkten Vergleich der zuvor ermittelten Trennfaktoren α mittels enantioselektiver Gaschromatographie, die ein Maß für die Interaktion zwischen Selektor und Selektand in der Gasphase sind, ist eine Korrelation zwischen der Gas- und Flüssigphase möglich. Für Chirasil-Val-^tBu **1a** zeigt Substrat **13** sowie **14** den größten Trennfaktor im Vergleich zu den anderen getesteten CSPs. Auch die größte Interaktion

dieses Selektors mit der NH-Gruppe der chiralen Aminosäure durch sichtliche Verschiebung und Aufspaltung im durchgeführten NMR-Experiment bestätigt diese Ergebnisse. Die gaschromatographisch ermittelten Trennfaktoren der Chirasil-Val-Ad **1d** zeigte einen minimal geringeren Faktor im Vergleich zu **1a** und stimmen ebenfalls sehr gut mit den gezeigten Ergebnissen in der Flüssigphase überein. Die geringere Aufspaltung der Amid-Protonen bei Experimenten mit beiden aromatisch-substituierten CSPs Chirasil-Val-ArCl₂ **1b** und Chirasil-Val-Ar(CF₃)₂ **1c** stehen im Einklang mit den vergleichsweise geringen Trennfaktoren dieser Phasen in den GC-Experimenten und erlauben somit eine direkt Korrelation der Resultate zwischen der Gas- und der Flüssigphase.

Diese Experimente zeigen, dass die Ergebnisse aus gaschromatographischen Enantiomerentrennungen mittels chiraler Stationärphasen eine gute Grundlage für die Entwicklung einer Screeningplattform für Selektor-Selektand Wechselwirkungen darstellen und gute Trennfaktoren ebenfalls auf gute Interaktionen in der Flüssigphase schließen lassen. Damit lassen sich wichtige Informationen für das Design der Selektoren für spätere Homogenkatalysatoren gewinnen.

1.3.2 Selektor-Selektand-Wechselwirkungsstudien in Bezug auf stereodynamische BIPHEP-Liganden

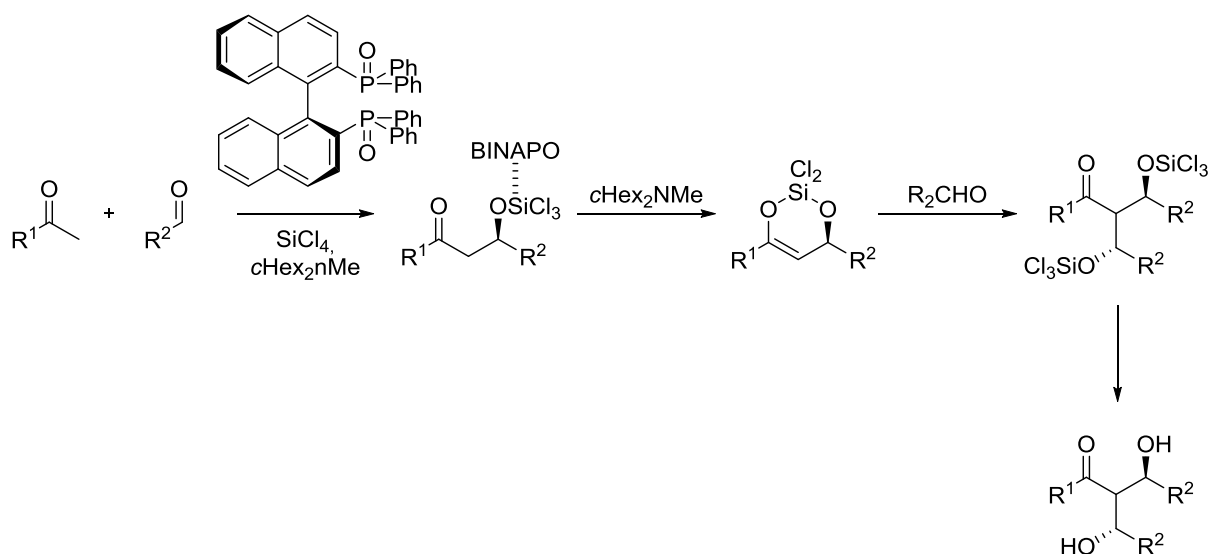
Im weiteren Verlauf soll der Einfluss von Additiven auf dynamische Systeme untersucht werden. Atropisomere enantiomerenreiner Phosphinoxide katalysieren Reaktionen zwischen Ketonen und Aldehyden unter zusätzlicher Einwirkung von Siliciumtetrachlorid in einer Doppelaldolreaktion.^[62-63] Dabei führt die Reaktion mit zyklischen Ketonen zu den entsprechenden einfachen Aldoladditionsprodukten, während mit azyklischen Ketonen das Doppel-Aldoladditionsprodukt mit hohen Enantio- und Diastereoselektivitäten beobachtet wird. Des Weiteren ist diese Reaktion sehr sensitiv bezüglich des Rotamerenverhältnisses. Somit hat eine geringe Bevorzugung eines Rotamers des BIPHEPOs einen empfindlichen Einfluss auf das Enantiomerenverhältnis der Produkte.^[64] Aus diesen Gründen wurde die Doppelaldolreaktion als Testreaktion für Selektor-Selektand-Wechselwirkungsstudien in Bezug auf stereodynamische BIPHEP-Liganden verwendet (**Schema 13**).



Schema 13: Doppelaldolreaktion zur Bestimmung der Rotamerenzusammensetzung.

Die enantioselektive Doppelaldolreaktion wurde bereits als Beispielreaktion im Arbeitskreis *Trapp* verwendet, um enantiomerenangereicherte BIPHEP-Oxide als enantioselektive Organokatalysatoren einzusetzen.^[64] Dabei konnten Enantioselektivitäten bis zu 83 % *ee* bei 91 % enantiomerenreineren Katalysatoren erzielt werden.

Mechanistische Untersuchungen belegen, dass für beide Additionsschritte der chirale BINAPO-Ligand notwendig ist.^[65] Dabei katalysiert das chirale Phosphinoxid die erste enantioselektive Aldolreaktion zum optisch aktiven Trichlosilylether und bewirkt weiterhin die Enolisierung zum chiralen zyklischen Enolether. Dieser wiederum kann nun mit einem weiteren Aldehyd unter Bildung des Produktes reagieren (**Schema 14**). Somit wird der Enantiomerenüberschuss durch den des mono-Aldolproduktes bewirkt.

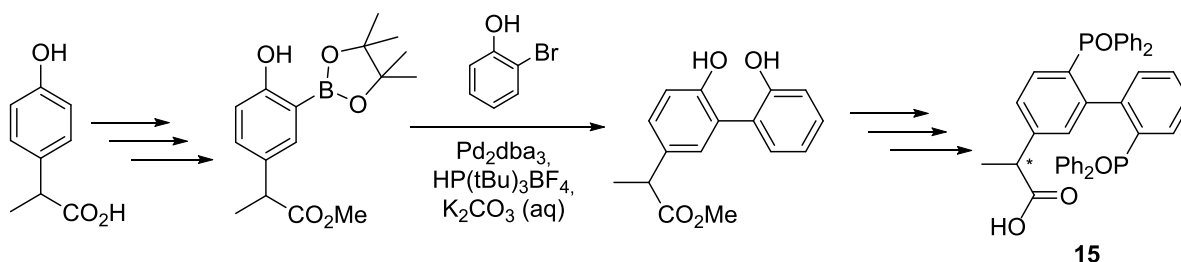


Schema 14: Mechanismus der Doppelaldolreaktion mit azyklischen Ketonen nach *Kotani und Nakajima*.^[66]

Als Testreaktion wurde daher die Umsetzung von Cyclopropylmethylketon und Benzaldehyd gewählt (**Schema 13**). Aufgrund der ausgeprägten Interaktion des Selektors der Whelk-O1 Phase mit verschiedenen α -Arylpropionsäuren^[36], wurde eine Propionsäure als Strukturmotiv in das hier verwendete BIPHEPO-Grundgerüst eingebunden. Die

Zugabe des freien Selektors soll eine Ausrichtung des stereochemisch labilen BIPHEPOs bewirken.

Die Synthese und chirale präparative Trennung sowie Bestimmung der Absolutkonfiguration des BIPHEPO **15** erfolgte durch *K. Zawatzky* im Rahmen ihrer Promotion (**Schema 15** und **Abbildung 21**).^[46]



Schema 15: Syntheseroute des BIPHEPO **15.**^[46]

Bei der oben angedeuteten Synthese von BIPHEPO **15** entstehen 4 Stereoisomere. Dazu zählen die beiden Isomere mit der Konfiguration (*R*)- und (*S*) am Alkylrest, wobei jedes durch zwei bei Raumtemperatur interkonvertierende Rotamere repräsentiert wird. Bei der präparativen Trennung mittels enantioselektiver HPLC konnte nur das später eluierende Rotamer in das (*R*)- und (*S*)-Enantiomer aufgetrennt werden, während bei dem anderen Rotamer beide Stereoisomere koeluierten.

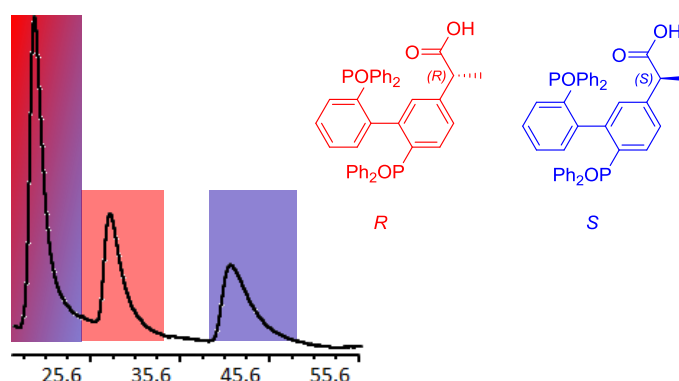


Abbildung 21: HPLC-Chromatogramm der präparativen Trennung der (*R*)- und (*S*)-Enantiomere von BIPHEPO-15.

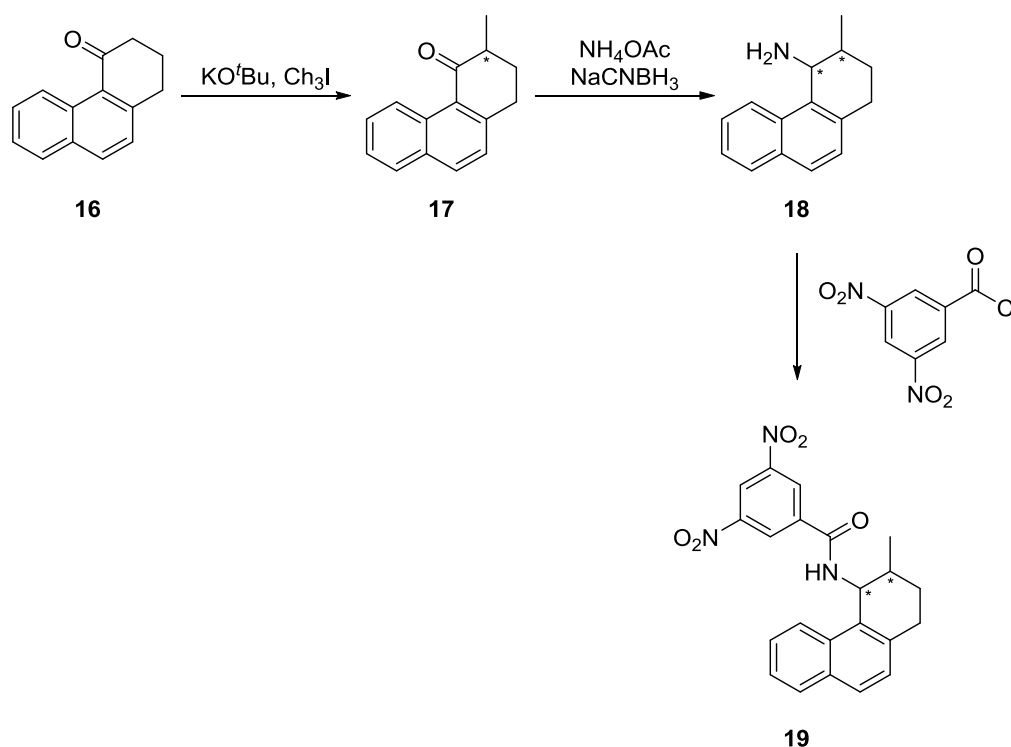
(Trennbedingungen analyt. HPLC: Chiralpak IA, 4,6 x 250 mm, Hex/IPA 85:15 (0,1 % TFA) (v/v), 1,5 mL/min, $\lambda = 254$ nm.)

(Abbildung übernommen aus Ref. [46])

Die Zuordnung der Absolutkonfiguration erfolgte mit Hilfe der (*S,S*)- bzw. (*R,R*)-Whelk-O1 Phase durch die unterschiedlich starke Wechselwirkung des isolierten Enantiomers mit diesen Stationärphasen.^[46]

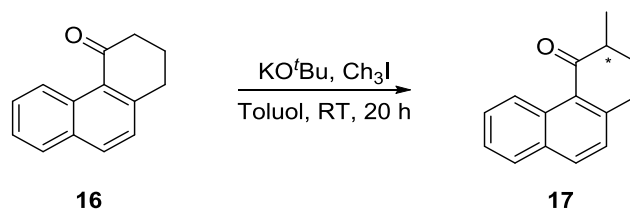
Synthese des Whelk-O1 Selektors

Für die späteren Selektor-Selektand-Wechselwirkungsstudien mit diesen stereodynamischen BIPHEPO-Liganden wurde der freie Whelk-O1 Selektor **19** benötigt. Die Synthese des Selektors **19** erfolgte nach einem Protokoll von *Pirkle et al.* (**Schema 16**).^[67]



Schema 16: Syntheseroute des Whelk-O1 Selektors **19**.

Ausgehend von 4-Oxo-1,2,3,4-tetrahydrophenanthren **16** erfolgte zunächst die Methylierung und somit gleichzeitig die Generierung eines stereogenen Zentrums zu racemisch entstehendem **17** (**Schema 17**).



Schema 17: Methylierung von 4-Oxo-1,2,3,4-tetrahydrophenanthren 16.

Dazu wurde Keton **16** mit einem Äquivalent Iodmethan umgesetzt. Bei dieser Methylierung entsteht als Nebenprodukt auch das zweifach-methylierte Produkt **20** (**Abbildung 22**), das durch säulenchromatographische Aufreinigung abgetrennt werden konnte.

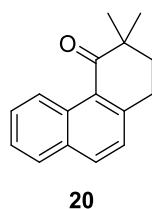
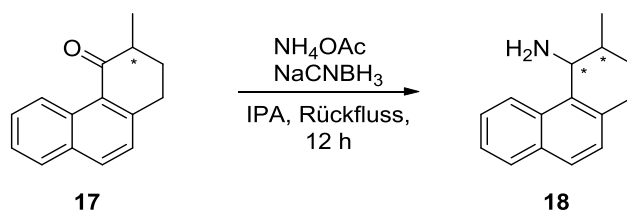


Abbildung 22: Zweifach-methyliertes Nebenprodukt 20 bei der Methylierung von 16.

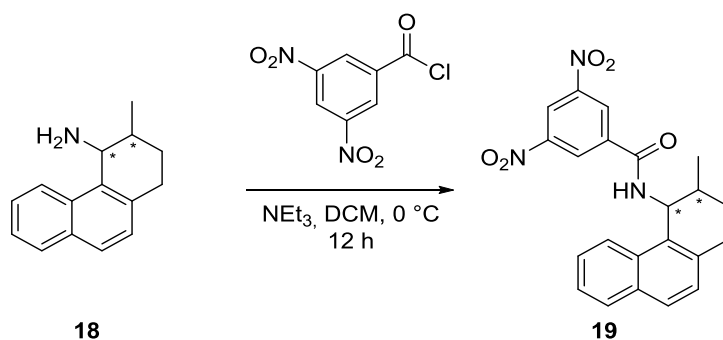
Das gewünschte einfach-methylierte Produkt **17** konnte mit einer Ausbeute von 23 % erhalten werden.

Durch die anschließende reduktive Aminierung mittels Natriumcyanborhydrid erfolgte die Generierung des zweiten Stereozentrums (**Schema 18**).



Schema 18: Reduktive Aminierung von 17 zum Amin 18.

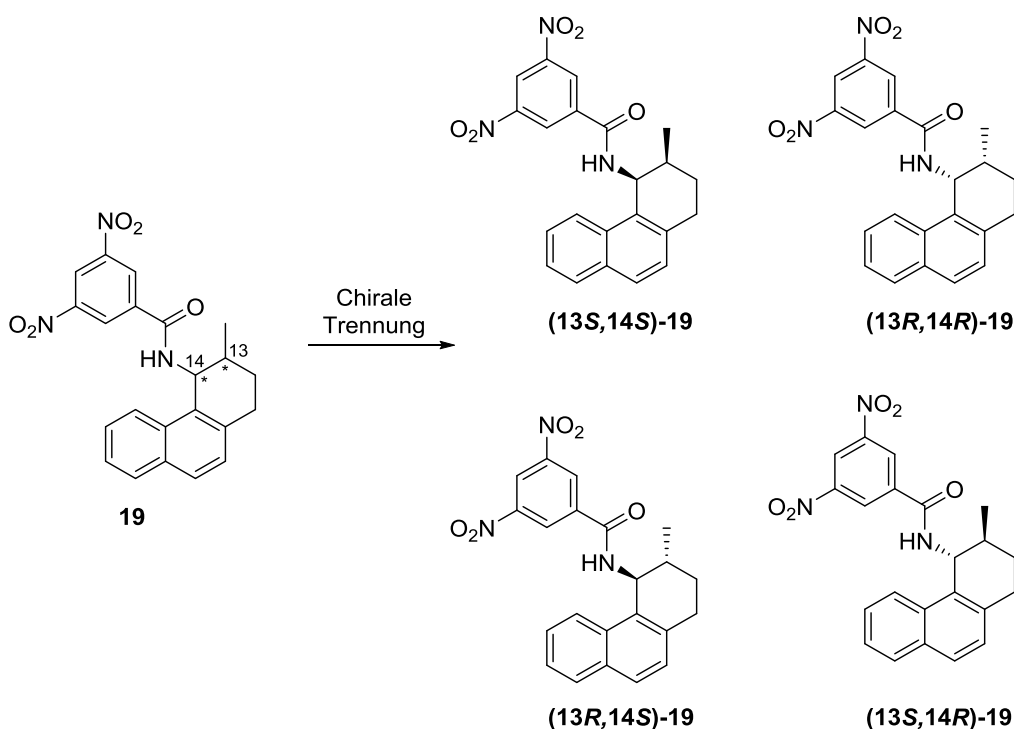
Die Umsetzung erfolgte mit einem großen Überschuss an Reduktionsmittel und wurde mittels NMR-Spektroskopie verfolgt. Das Amin **18** konnte nach Aufarbeitung als farbloser Feststoff erhalten werden und ohne weitere Aufreinigung zu Selektor **19** umgesetzt werden (**Schema 19**).



Schema 19: Umsetzung von 18 zum Whelk-O1 Selektor 19.

Die Umsetzung erfolgte dabei mit einem Äquivalent 3,5-Dinitrobenzoylchlorid zu Selektor **19**. Säulenchromatographie lieferte das Produkt **19** als Stereoisomerengemisch mit einer Ausbeute von 56 %.

Während der Synthese werden zwei Stereozentren generiert, die zu vier *cis/trans*-Stereoisomeren (**Schema 20**) führen, welche anschließend durch präparative enantioselektive HPLC getrennt werden konnten.



Schema 20: Übersicht der Stereoisomere von 19.

Die analytische Trennung erfolgte auf einer Chiralpak IC Säule (20 x 250 mm) unter Verwendung eines Laufmittelgemisches aus *n*-Hexan und 2-Propanol (**Abbildung 23**).

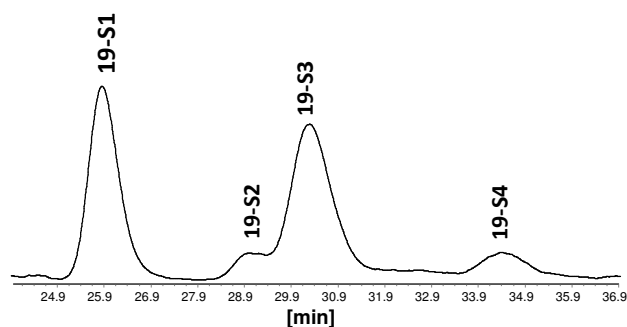


Abbildung 23: HPLC-Spektrum der Stereoisomere 19-(S1-S4).

(Trennbedingungen analyt. HPLC: Chiralpak IC, 4,6 x 250 mm, *n*-Hexan/2-Propanol 85:15 (v/v), 1 mL/min, $\lambda = 210$ nm: t_R (min) 25.81 (**19-S1**, *cis*), 28.95 (**19-S2**, *trans*), 30.24 (**19-S3**, *cis*), 34.36 (**19-S4**, *trans*))

Unter diesen Bedingungen konnten die zwei Stereoisomere **19-S1** und **19-S4** präparativ getrennt werden, während die beiden anderen Enantiomere bei der präparativen Trennung koeluierten. Aus der Literatur^[67] ist bekannt, dass sich ein 5:1 (*cis/trans*)-Gemisch der Isomere bildet, da die reduktive Aminierung *cis*-selektiv verläuft. Somit konnten aus den Flächenverhältnissen die *cis*- (**19-S1**, **19-S3**) von den *trans*-Isomeren (**19-S2**, **19-S4**) unterschieden werden.

Durch anomale Röntgenbeugung vom *cis*-konfigurierten Stereoisomer **19-S1** wurde die Absolutkonfiguration (13*S*,14*S*) zugeordnet (**Abbildung 24**) und somit dem anderen Isomer **19-S3** die Konfiguration (13*R*,14*R*).

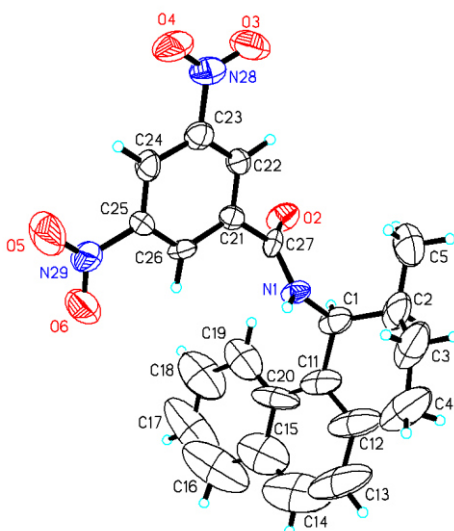


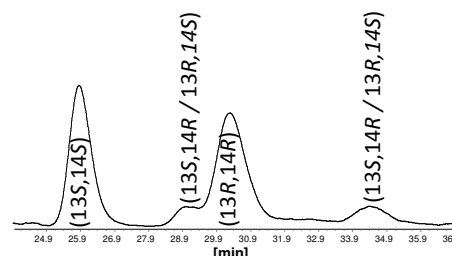
Abbildung 24: Röntgenstrukturanalyse von (13*S*,14*S*)-19-S1.

(ORTEP-Darstellung des Biphenylrings mit 50 %iger Wahrscheinlichkeit; weiß: Kohlenstoff, rot: Sauerstoff, blau: Stickstoff).

Die daraus resultierende Zuordnung der Absolutkonfiguration für die beiden *cis*-Isomere ist in **Tabelle 5** gezeigt.

Tabelle 5: Zuordnung der Absolutkonfiguration der Stereoisomere 19-S1 und 19-S4.

Peak	Nr.	t_R [min]*	Absolutkonfiguration
1	19-S1	25.81	13S,14S
2	19-S2	28.95	13S,14R / 13R,14S
3	19-S3	30.24	13R,14R
4	19-S4	34.36	13S,14R / 13R,14S



*Trennbedingungen analyt. HPLC: Chiralpak IC, 4.6 x 250 mm, *n*-Hexan/2-Propanol 85:15 (v/v), 1 mL/min, $\lambda = 210$ nm.

Für ein besseres Verständnis der Wirkung des Selektors **19** auf BIPHEPO **15** in der späteren Doppelaldolreaktion, wurden quantenchemische DFT-Rechnungen auf dem B3LYP/6-31G*-Niveau durchgeführt (**Abbildung 25**).

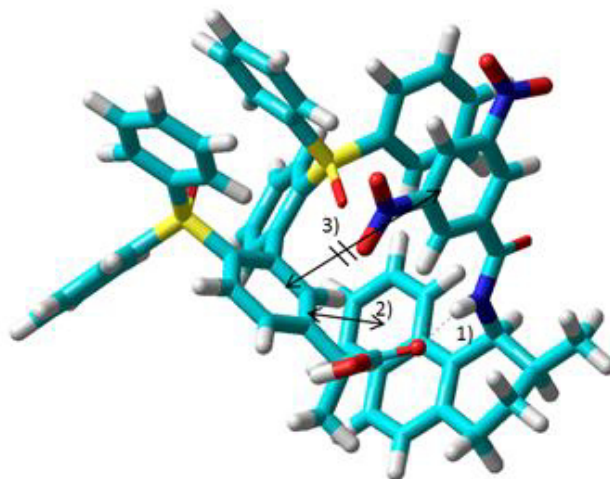


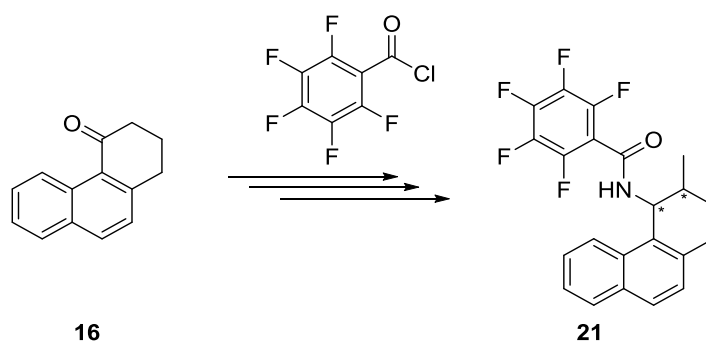
Abbildung 25: Berechnete Struktur zur Interaktion zwischen BIPHEPO 15 und Whelk-O1 Selektor 19. (QM-Rechnung wurde mit AM1 gefolgt von DFT B3LYP/6-31G* durchgeführt)
(Abbildung dirket übernommen aus Ref. [46])

Das berechnete Modell zeigt die Orientierung des BIPHEPOs zum Selektor. Dabei sind 1) Wasserstoffbrückenbindung zwischen der NH-Gruppe des Selektors und der Carbonylgruppe des BIPHEPOs sowie 2) *face-to-edge*-Wechselwirkung zwischen den beiden aromatischen Ringen möglich. Jedoch dreht sich die Nitrophenylgruppe aus der

Ebene heraus, um einer sterische Abstoßung mit dem Phenylring der Diphenylphosphin-oxidgruppe auszuweichen. In diesem Fall ist die 3) *face-to-face*-Wechselwirkung zwischen Biphenyl und Dinitroaromat nicht mehr möglich.

Durch Austausch der beiden Nitrogruppen durch weniger sterisch anspruchsvolle Fluoratome unter Verwendung eines Pentafluor-substituierten Selektors erscheinen zusätzliche π - π -Wechselwirkungen möglich. Daraus würde eine stärkere Wechselwirkung mit dem BIPHEPO-System resultieren und somit eine bessere Ausrichtung des Systems ermöglichen.

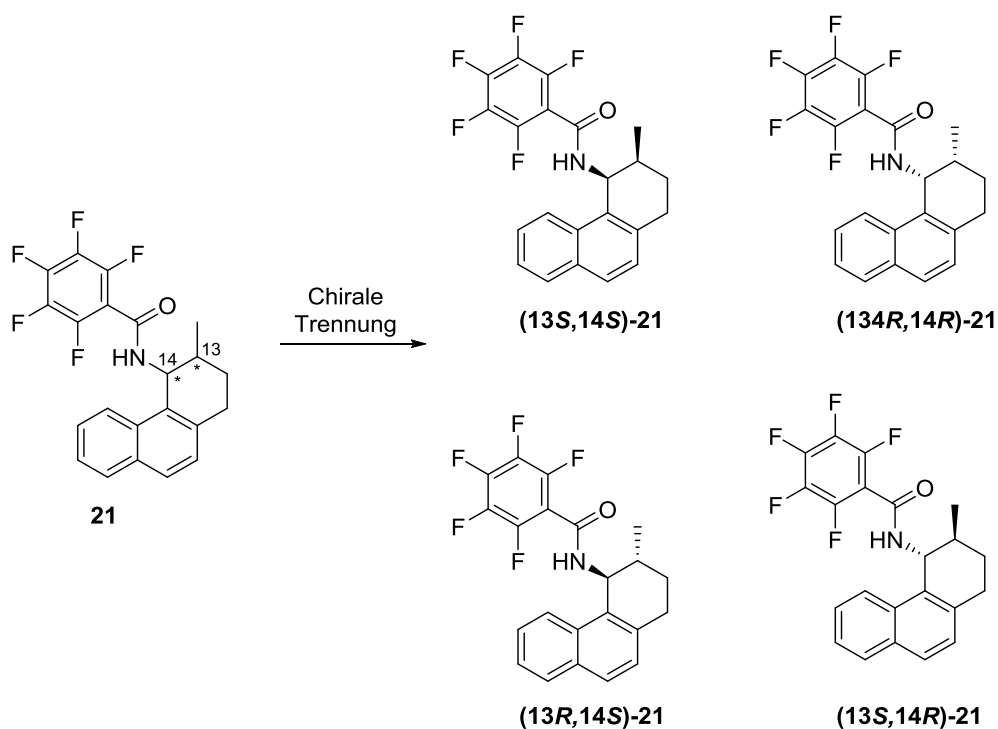
Aus diesem Grund erfolgte die Synthese des modifizierten Whelk-O1-F₅ Selektors **21** nach analoger Syntheseroute (**Schema 16**), ebenfalls ausgehend von 4-Oxo-1,2,3,4-tetrahydrophenanthren **16** durch die Umsetzung mit 2,3,4,5,6-Pentafluorbenzoylchlorid.



Schema 21: Syntheseroute des modifizierten Whelk-O1-F₅ Selektors 21.

Nach Synthese und Aufreinigung konnte der modifizierte Whelk-O1-F₅ Selektor **21** als Stereoisomerengemisch mit einer Gesamtausbeute von 76 % erhalten werden.

Auch hier wurden zunächst geeignete Trennbedingungen für folgende Stereoisomere (**Schema 22**) mittels enantioselektiver HPLC ermittelt.



Schema 22: Übersicht der Stereoisomere von **21**.

Die analytische Trennung erfolgte unter Verwendung einer Chiralpak IB Säule (20 x 250 mm) mit einem Laufmittelgemisch aus *n*-Hexan, 2-Propanol und Methanol (**Abbildung 26**).

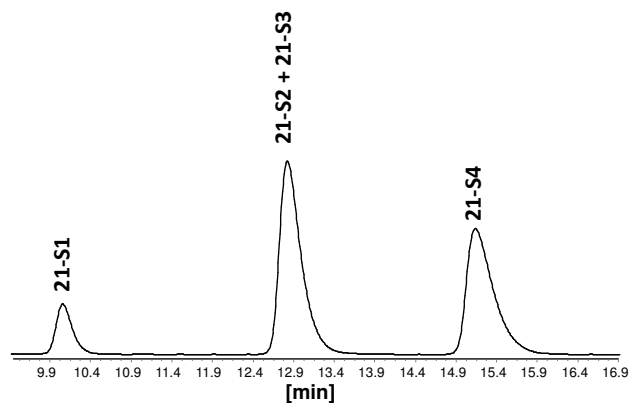


Abbildung 26: HPLC-Chromatogramm der Stereoisomere 21-S1-S4.

(Trennbedingungen analyt. HPLC: Chiralpak IB, 4.6 x 250 mm, *n*-Hexan/2-Propanol/Methanol 95:2.5:2.5 (v/v/v), 1 mL/min, $\lambda = 210$ nm: t_R (min) = 10.02 (**21-S1**), 12.78 (**21-S2 + 21-S3**), 15.10 (**21-S4**))

Hierbei konnten die beiden Stereoisomere (**21-S1** und **21-S4**) getrennt werden, während **21-S2** und **21-S3** koeluiieren.

Durch anomale Röntgenbeugung konnte auch hier die Absolutkonfiguration der beiden isolierten Stereoisomere **21-S1** (13*R*,14*S*) und **21-S4** (13*S*,14*S*) (**Abbildung 27**) zugeordnet werden.

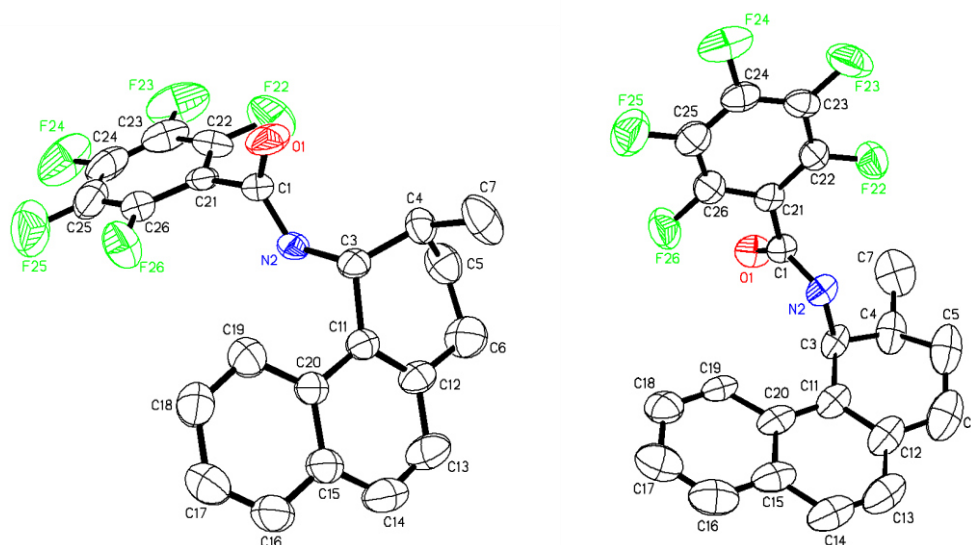


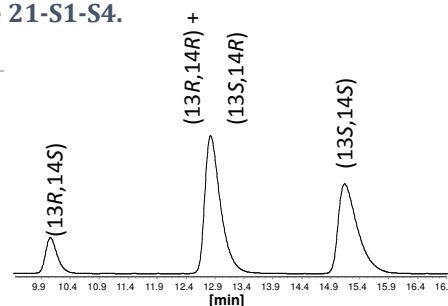
Abbildung 27: Röntgenstrukturanalyse von (13*R*,14*S*)-21-S1 (links) und (13*S*,14*S*)-21-S4 (rechts).
(ORTEP-Darstellung des Biphenylrings mit 50 %iger Wahrscheinlichkeit;
weiß: Kohlenstoff, rot: Sauerstoff, blau: Stickstoff, grün: Fluor).

Daraus resultiert folgende Zuordnung für die Absolutkonfiguration der Stereoisomere (Tabelle 6).

Tabelle 6: Zuordnung der Absolutkonfiguration der Stereoisomere 21-S1-S4.

Peak	Nr.	t_R [min]*	Absolutkonfiguration
1	21-S1	10.02	13<i>R</i>,14<i>S</i>
2 + 3	21-S2 + S3	12.78	13<i>R</i>,14<i>R</i> + 13<i>S</i>,14<i>R</i>
4	21-S4	15.10	13<i>S</i>,14<i>S</i>

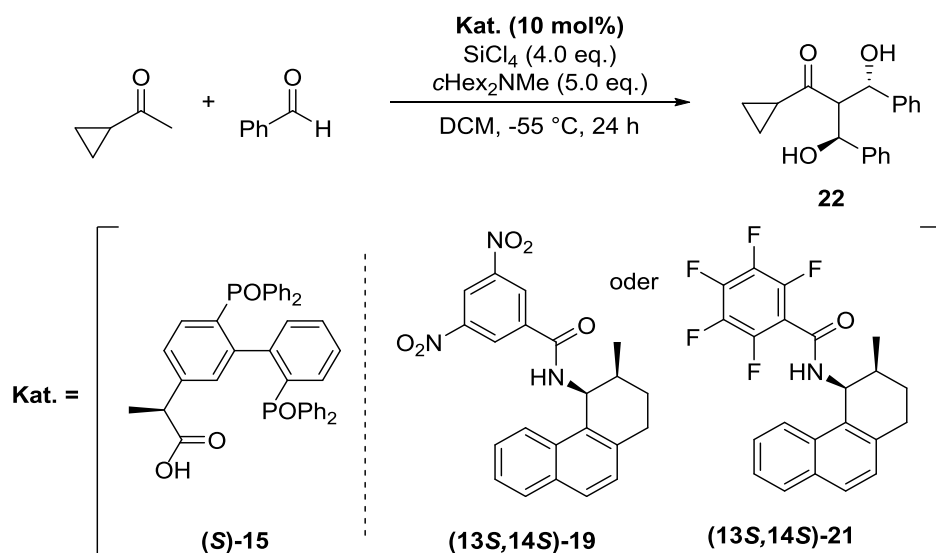
*Trennbedingungen analyt. HPLC: Chiralpak IB, 4.6 x 250 mm,
n-Hexan/2-Propanol/Methanol 95:2.5:2.5 (v/v/v), 1 mL/min,
 $\lambda = 210$ nm.



Die Stereoisomere des modifizierten Whelk-O1-F₅ Selektors **21** konnten durch Kristallstrukturen eines *cis*- sowie eines *trans*-Isomers vollständig zugeordnet werden. Auch hier wurden in der reduktiven Aminierung die *cis*-Enantiomere bevorzugt gebildet und dem später verwendeten Isomer **21-S4** die absolute Konfiguration (13*S*,14*S*) zugeordnet.

Doppelaldol-Reaktion

Die zuvor synthetisierten enantiomerenreinen Selektoren **(13*S*,14*S*)-19** und **(13*S*,14*S*)-21** wurden in der Doppelaldolreaktion getestet, in wie weit diese Selektoren durch Wechselwirkung mit (*S*)-BIPHEPO **15** Einfluss auf die Rotamerenzusammensetzung nehmen können (**Schema 23**).



Schema 23: Doppelaldolreaktion zur Bestimmung der Rotamerenzusammensetzung von (*S*)-BIPHEPO **15 mit und ohne Zugabe des Selektors (*S,S*)-**19** oder (*S,S*)-**21**.**

Zur Deracemisierung des BIPHEPOs **15** wurde dieser mit dem freien Whelk-O1 Selektor **19** oder mit dem modifizierten Whelk-O1-F₅ Selektor **21** in einem Verhältnis von 1:1 gemischt und 12 Stunden bei 8 °C im Kühlschrank gelagert, da die Selektivität der Deracemisierung bei tiefen Temperaturen größer ist.^[68] Anschließend wurde diese Mischung direkt in der Doppelaldolreaktion als Katalysatorgemisch eingesetzt. Zum Vergleich wurde dieselbe Katalyse unter Verwendung des identischen BIPHEPOs ohne Selektorzugabe durchgeführt.

Die Reaktion wurde mittels enantioselektiver HPLC untersucht (**Abbildung 28**).

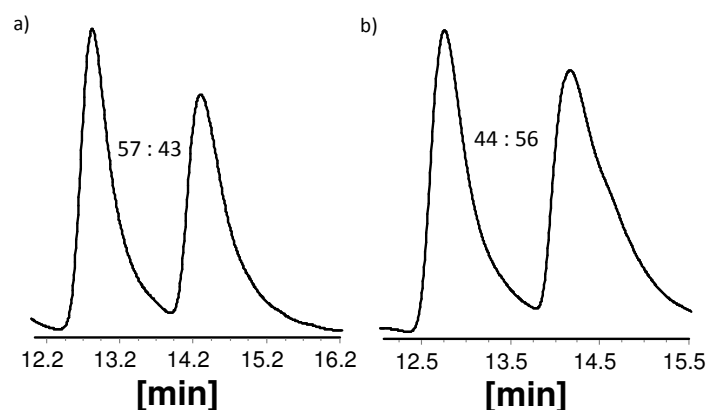


Abbildung 28: HPLC-Chromatogramme der enantioselectiven Trennungen der Stereoisomere **22;**
a) ohne Selektorzugabe b) mit Selektorzugabe (13*S*,14*S*)-19**.**

(Trennbedingungen analyt. HPLC: Chiralpak IA3, 4.6 x 150 mm, *n*-Hexan/2-Propanol 90:10 (v/v),
 1 mL/min, 20 °C, $\lambda = 210$ nm.: t_R (min) 12.87 und 14.35.)

In alleiniger Anwesenheit des (*S*)-BIPHPOs **15** wird ein leichter Überschuss des zuerst eluierenden Enantiomers (57:43) erhalten (**Abbildung 28a**). Dass auch bei dieser Katalyse ohne Selektorzusatz kein Racemat entsteht, liegt an der nicht-racemischen Zusammensetzung der beiden Rotamere von (*S*)-**15**. Dieses wurde mittels HPLC auf ca. 60:40 bestimmt. Bei gleichzeitiger Anwesenheit des BIPHEPOs **15** und des freien Whelk-O1 Selektors **19** liegt das Enantiomerenverhältnis von Addukt **22** hingegen bei 44:56 zu Gunsten des später eluierenden Enantiomers (**Abbildung 28b**). Somit konnte das Enantiomerenverhältnis durch Zugabe des Selektors beeinflusst werden.

Dieses Ergebnis zeigt, dass während der Reaktion eine selektive Übertragung des Enantiomerenverhältnisses von dem BIPHEPO auf das Produkt erfolgt. Die Zugabe des Selektors hat einen direkten Einfluss auf die Gleichgewichtslage der Katalysator-Rotamere und somit auf das Enantiomerenverhältnis.

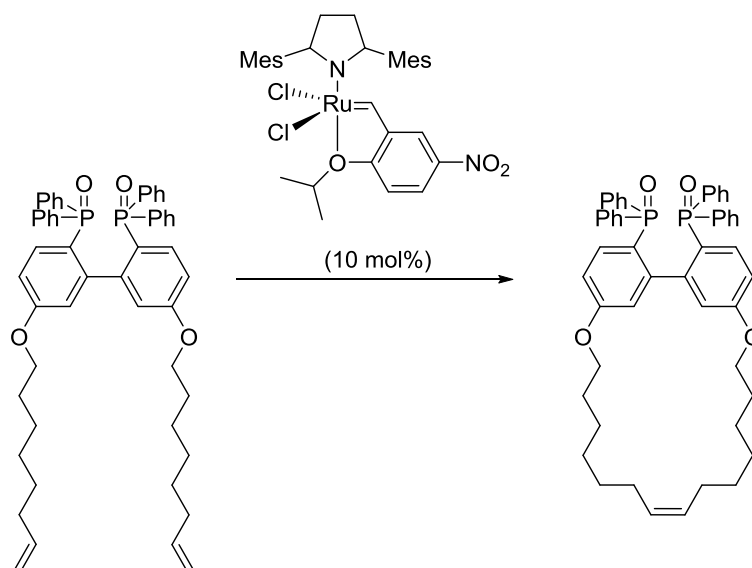
Der Einsatz des modifizierten Whelk-O1-F₅ Selektors **21** bei dieser Katalyse konnte jedoch keine Steigerung des Enantiomerenverhältnisses der Produkte bewirken.

Die gewonnenen Erkenntnisse sollen im Folgenden auf ein weiteres dynamisches Katalysatorsystem übertragen werden, dass Valin-Selektoren kovalent gebunden beinhaltet.

1.3.3 Tropos-BIPHEP-System mit integriertem Valin-Selektor

Im vorherigen Kapitel wurde der Einfluss eines Selektors auf ein BIPHEPO-System untersucht, welches mit einem Selektanden ausgestattet ist. Übernimmt nun ein chirales Produkt einer enantioselektiven katalytischen Reaktion die Rolle des Selektors, so ist dies ein Schritt in Richtung einer autokatalytischen Reaktion. Um dieses Prinzip zu realisieren, müssen verschiedene Faktoren bezüglich des Liganden und des prochiralen Substrats bzw. der chiralen Reaktionsprodukte berücksichtigt werden. Für das optimale Ligandendesign des Katalysatorsystems erscheinen die enantiospezifischen Wechselwirkungen der Valin-basierenden Selektoren mit vielen derivatisierten Aminosäuren aus Kapitel 1.3.1 optimal. Des Weiteren sind Phenylalaninderivate bekannte Produkte für die Rhodium-katalysierte enantioselektive Hydrierung und machen solche Derivate zu möglichen Reaktionsprodukten, welche die chirale Information auf den Katalysator durch Interaktion mit dem Selektor übertragen könnten. Die Kombination dieser Eigenschaften ist für eine optimale Selektor-Selektand-Wechselwirkung wichtig. Die durchgeführten NMR-Experimente aus Kapitel 1.3.1 zeigen gute Interaktionen zwischen dem Valin-basierenden Selektor und dem Phenylalaninderivat in Flüssigphase, so dass davon ausgegangen werden kann, dass diese Wechselwirkung auch in der homogenen Katalyse stattfindet.

K. Zawatzky untersuchte im Rahmen ihrer Promotion 5,5'-verbrückte Phosphinoxide, die mittels Ringschlussmetathese gebildet wurden.^[46] Dabei wurde der Einfluss der Kettenlänge auf den Ringschluss untersucht. Es zeigte sich, dass bei der Verwendung des Octenylethers das gewünschte Ringschlussprodukt als Hauptprodukt entstand (**Schema 24**).



Schema 24: Ringschlussmetathese zu einem 5,5'-verbrückten Phosphinoxids.^[46]

Dieses fixierte System wurde als Katalysator beispielhaft in einer enantioselektiven Doppelaldolreaktion getestet und zeigte eine hohe Enantioselektivität (bis zu 83 % *ee* bei einem *dr* von 91:9 enantiomerenreinem Katalysator).

Da bei dem in der vorliegenden Arbeit untersuchten Ligandensystem die beiden integrierten Selektoren ein Produktmolekül von beiden Seiten, d. h. *sandwich*-artig nach dem postulierten Modell nach *Bayer*^[34], koordinieren sollen, wird eine ähnliche Kettenlänge als ideal angenommen und auf das Design des BIPHEP-Val-Ligandensystems übertragen (**Abbildung 29**).

Das Zusammenspiel der Dynamik des Biphenylgrundgerüsts, sowie der enantiospezifischen Wechselwirkungen des Valin-Selektor und der geeigneten Kettenlänge zur *sandwich*-artigen Koordination des chiralen Produkts, ergeben ein spezifisch designtes Ligandensystem (**Abbildung 29**).

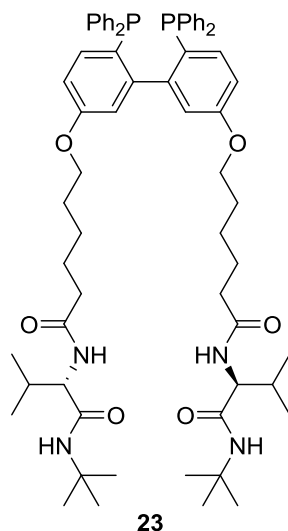


Abbildung 29: Design des BIPHEP-L-Val-Ligandensystems 23.

Quantenmechanische Rechnungen zeigen eine mögliche räumliche Anordnung des Liganden sowie die Produktkoordination (**Abbildung 30**).

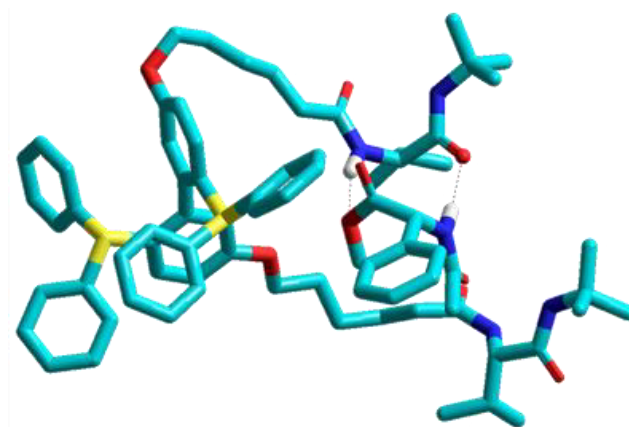
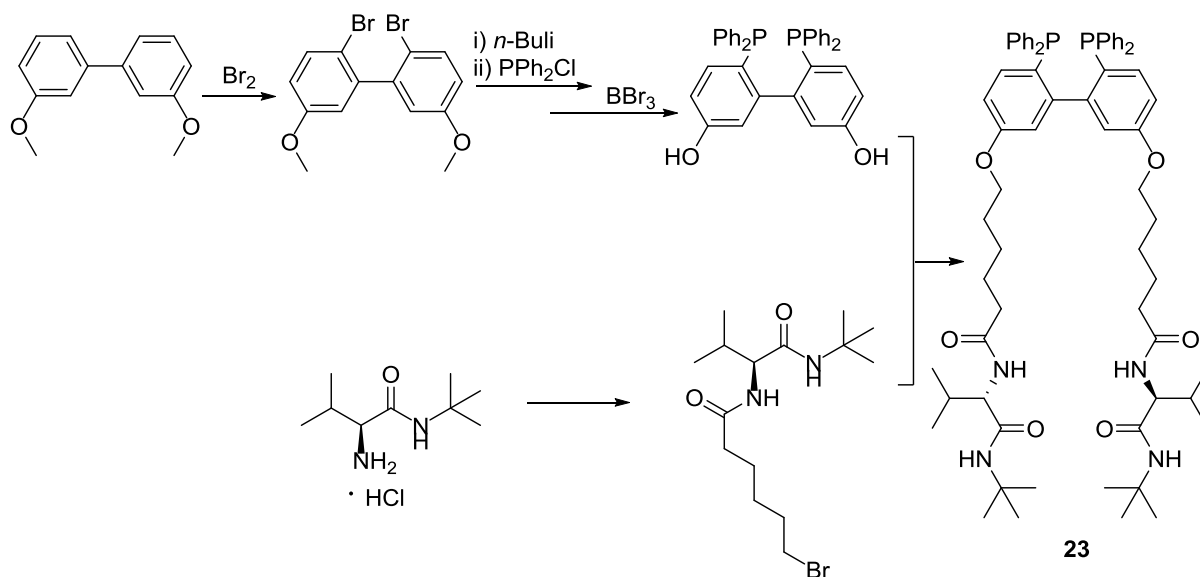


Abbildung 30: Berechnete Struktur zur Interaktion zwischen selektorsubstituiertem BIPHEP 23 und *N*-Acetylphenylalaninmethylester 13.

(QM-Rechnung wurden mit AM1 gefolgt von DFT B3LYP/3-21G durchgeführt)

Die berechnete Struktur des designten Ligandensystems veranschaulicht die spätere Produktkoordination, in der zwei Selektormoleküle das Hydrierprodukt von MAC wie eine „Zange“ *sandwich*-artig durch Wasserstoffbrücken koordinieren können und somit eine potentielle Übertragung der chiralen Information ermöglichen.

Die Synthese des BIPHEP-Val-Ligandensystems erfolgte in Zusammenarbeit mit *K. Zawatzky* im Rahmen ihrer Promotion (**Schema 25**).^[46]



Schema 25: Syntheseroute des BIPHEP-Val-Ligandensystems **23**.

Ausgehend von 3,3'-Dimethoxybiphenyl erfolgte die Einführung der Diphenylphosphin-
gruppen über eine Bromierung. Nach anschließender Entschützung konnte das Biphenyl-
Grundgerüst in einer *Williamson*-Ethersynthese mit dem modifizierten Valin-Selektor
zum BIPHEP-Val-Ligandensystem **23** umgesetzt werden. Die vollständige Aufreinigung
erfolgte in der letzten Stufe der Synthese mittels präparativer HPLC auf einer
RP-C18-Säule, wobei als Laufmittel ein Gradient aus Acetonitril und Wasser verwendet
wurde. Das BIPHEP-Val-Ligandensystem **23** konnte so als farbloser Feststoff erhalten
werden.

Die Erfassung der Aktivierungsparameter zur Interkonversion erfolgte ebenfalls durch
K. Zawatzky.^[46]

$$\Delta H^\ddagger = 36.1 \pm 1.0 \text{ kJ/mol}$$

$$\Delta S^\ddagger = -176.8 \pm 37.7 \text{ J/(K}\cdot\text{mol)}$$

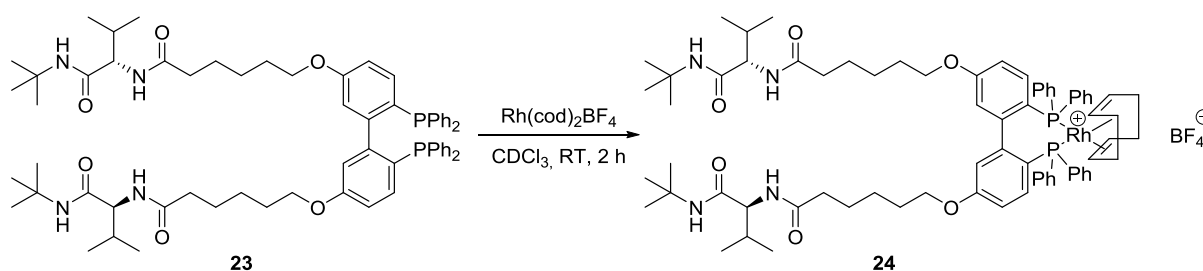
$$\Delta G^\ddagger (298 \text{ K}) = 88.79 \text{ kJ/mol}$$

Diese Parameter spielen im Zusammenhang mit der Ausrichtung eine wichtige Rolle.
Durch diese Parameter ist festgelegt, bei welcher Temperatur eine gewünschte
Ausrichtung des Systems stattfinden kann. Ein ΔG^\ddagger -Wert von 88.79 kJ/mol liegt im
optimalen Bereich zwischen 80 und 100 kJ/mol. Der Wert ist gering genug für eine
mögliche Ausrichtung bei Raumtemperatur und hoch genug für eine mögliche Fixierung
einer bestimmten Ausrichtung.

Enantioselektive Hydrierung

Das designte Ligandensystem soll nun Einsatz in einer asymmetrischen Hydrierung finden. Hierbei sollen die katalytischen Eigenschaften eines Koordinationskomplexes dieses BIPHEP-Val-Ligandensystems **23** getestet und untersucht werden.

Dazu wurde zunächst der Ligand **23** mit einem Rhodium-Precursor zum entsprechenden Katalysator **24** umgesetzt (**Schema 26**).



Schema 26: Komplexierung des BIPHEP-Val-Liganden **23** zum entsprechenden Rhodium-Komplex **24**.

Die Komplexierung erfolgte in einem Young-NMR-Röhrchen unter Luftausschluss in deuteriertem Chloroform. Hierzu wurde der Ligand **23** mit einem Äquivalent $\text{Rh}(\text{cod})_2\text{BF}_4$ in trockenem entgastem CDCl_3 für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt und die Bildung des Komplexes NMR-spektroskopisch verfolgt (**Abbildung 31**).

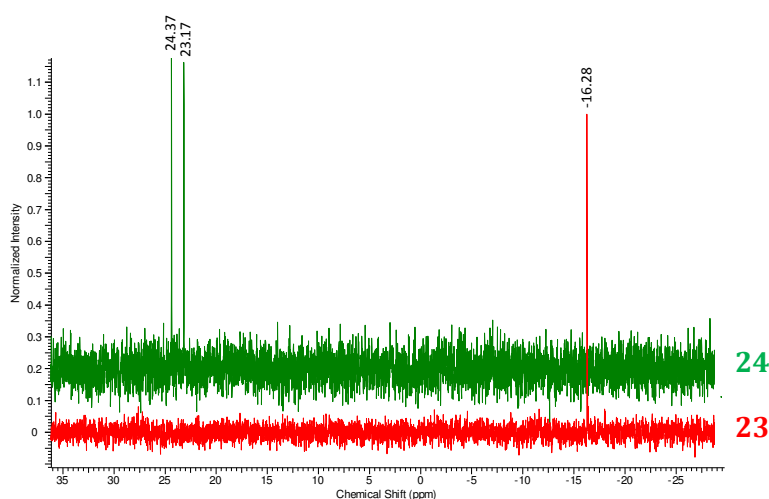
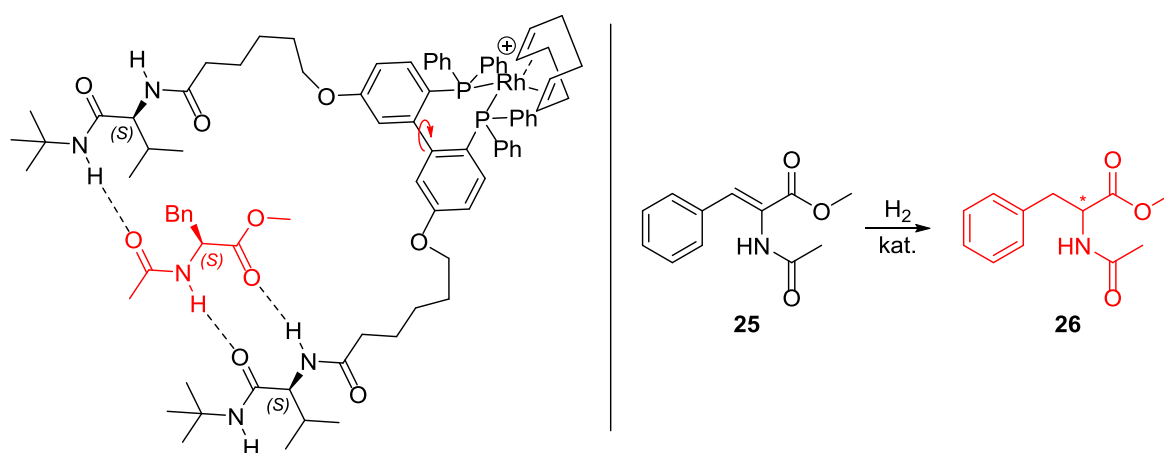


Abbildung 31: Ausschnitt der ^{31}P -NMR-Spektren des BIPHEP-Val-Liganden **23** (rot) sowie des Rhodium-Komplexes **24** (grün).

Im ^{31}P -NMR-Spektrum zeigte der freie Ligand **23** ein Signal bei -16.28 ppm, wohingegen die Bildung des Rhodium-Komplexes **24** durch die Verschiebung zu 23.77 ppm und einer $^1J_{\text{Rh,P}}$ -Kopplung von 146.7 Hz sichtbar wird.

Der gebildete Rhodium-Katalysator soll in der enantioselektiven Rhodium-katalysierten Hydrierung von prochiralem (*Z*)-Methyl- α -acetamidozimtsäure (MAC) **25** zu *N*-Acetylphenylalaninmethylester (*N*-Ac-PheOMe) **26** als Testreaktion Anwendung finden. Dazu wird folgende Modellvorstellung basierend auf den Arbeiten von Bayer^[34] angenommen (**Schema 27**).



Schema 27: Modellvorstellung für die Wechselwirkung des Hydrierprodukts **26** aus der rechts gezeigten Hydrierung von MAC **25** mit dem designten BIPHEP-L-Val-Katalysators **24** basierend auf den Arbeiten von Bayer *et al.*^[34]
(in Anlehnung an Ref. [46])

Um eine Ausrichtung des Ligandensystems zu erreichen, aber auch gleichzeitig eine Unterscheidung zwischen Additiv und gebildetem chiralen Produkt **26** bei der späteren Untersuchung des Enantiomerenverhältnisses zu erhalten, wurde für die Ausrichtung des BIPHEP-L-Val-Ligandensystems das Hydrierungsprodukt von MAC mit einer CF_3 -Gruppe ((*S*)-*N*-Trifluoracetylphenylalaninmethylester (*N*-Ac CF_3 -PheOMe **27**) modifiziert (**Abbildung 32**). Für die Ausrichtung des L-Ligandensystems wurde das (*S*)-Additiv zugegeben, da aus den vorherigen gaschromatographischen Messungen eine stärkere Wechselwirkung zwischen L-Selektor und (*S*)-Additiv bekannt ist.

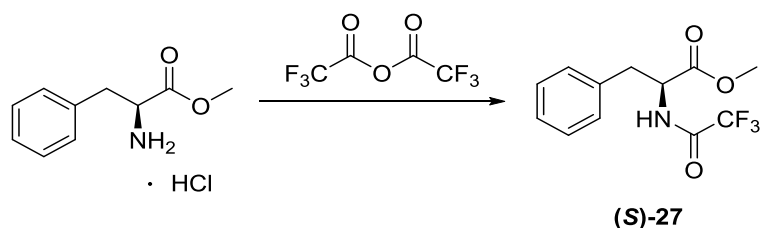


Abbildung 32: (*S*)-*N*-Trifluoracteylphenylalaninmethylester (*N*-AcCF₃-PheOMe) **27** als Additiv zur Ausrichtung des BIPHEP-Val-Ligandensystems **23**.

Alle durchgeführten Hydrierungen fanden in Gegenwart verschiedener Äquivalente an zugesetztem Additiv zur Ausrichtung des BIPHEP-Val-Liganden bei einer Temperatur von $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ statt, da die Flexibilität bei niedrigen Temperaturen geringer und die Ausrichtung somit fixiert ist. Die jeweilige Reaktionsmischung wurde in Hochdruck-Autoklavenrohren bei einem Wasserstoffdruck von 10 bar hydriert. Das Enantiomerenverhältnis wurde anschließend mittels chiraler Gaschromatographie auf der im Kapitel **1.3.1** beschriebenen Chirasil-Val-*t*Bu **1a** bestimmt. Dafür wurden zunächst alle an der Reaktion beteiligten Komponenten mittels GC analysiert (**Abbildung 33**).

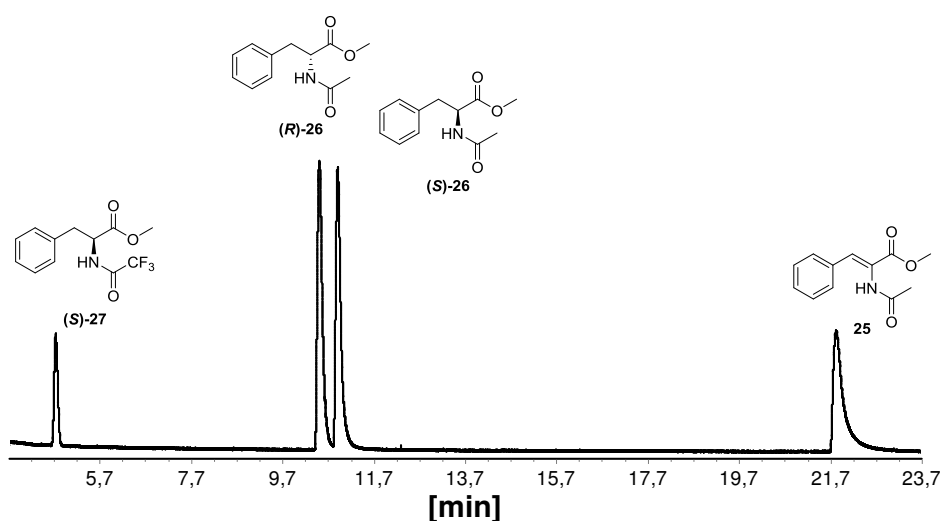


Abbildung 33: GC-Chromatogramm der Trennung des Substrates MAC **25** sowie der beiden Enantiomere des Hydrierungsprodukte **26** und des (*S*)-Additivs **27**.
(Trennbedingungen: Chirasil-Val-*t*Bu **1a**, t_{170} p80 kPa Helium)

Für die erste Hydrierung wurde der Rhodium-Komplex ohne Zugabe des Additivs *in situ* gebildet, 20 Äquivalente des prochiralen Substrates MAC **25** (5 mol% Katalysator) direkt zur Katalysatormischung hinzugegeben und unter den oben beschriebenen Bedingungen hydriert. Mittels enantioselektiver Gaschromatographie konnte ein Enantiomeren-

verhältnis (*R*)-**26**:(*S*)-**26** von 64:36 ermittelt werden, was einem Enantiomerenüberschuss von 28 % *ee* *R*-**26** entspricht (**Abbildung 34a**). Dieses Ergebnis resultiert aus dem Vorliegen der Rotamere des BIPHEL-Val-Komplexes in unterschiedlichen Verhältnissen.

Im nächsten Schritt erfolgte die Zugabe von einem Äquivalent (*S*)-*N*-AcCF₃-PheOMe **27** zu dem BIPHEP-L-Val-Ligandensystem **23**, um eine Ausrichtung des BIPHEP-System durch die enthaltenen Valineinheiten mit dem Additiv **27** in Form einer *sandwich*-artigen Komplexierung (**Schema 27**) zu erreichen. Dabei fungiert der Ligand **23** mit zwei integrierten Selektoren als eine „Zange“ zur Fixierung des Additivs. Die Ausrichtung durch Zugabe des Additivs erfolgte vor der Komplexierung für 12 Stunden bei Raumtemperatur, da der Ligand zu diesem Zeitpunkt noch flexibler ist. Durch die anschließende Komplexierung mit dem Rhodium-Precursor Rh(cod)₂BF₄ sowie der folgenden Abkühlung auf -20 °C wird der ausgerichtete BIPHEP-Val-Ligand in seiner Konformation fixiert. Zu dieser Reaktionsmischung wurden nun analog 20 Äquivalente des prochiralen Substrates MAC **25** (5 mol% Katalysator) zugegeben und unter den beschriebenen Bedingungen hydriert. Aus der enantioselektiven Gaschromatographie wurde hier ein Enantiomerenverhältnis (*R*)-**26**:(*S*)-**26** von 63:37 ermittelt werden, was einem Enantiomerenüberschuss von 25 % *ee* (*R*)-**26** entspricht (**Abbildung 34b**). Somit bewirkt die Zugabe des (*S*)-Additivs eine leichte Verschiebung des Enantiomerenverhältnisses zu Gunsten des (*S*)-Produktes.

Im weiteren Verlauf erfolgte nun die Zugabe von zehn Äquivalente (*S*)-*N*-AcCF₃-PheOMe **27** zu dem BIPHEP-L-Val-Ligandensystem, um eine weitere Verschiebung des Enantiomerenverhältnisses zu Gunsten des (*S*)-Produktes zu erreichen. Die Durchführung erfolgte analog und bewirkte ein Enantiomerenverhältnis (*R*)-**26**:(*S*)-**26** von 59:41, was einem Enantiomerenüberschuss von 15 % *ee* *R*-**26** entspricht (**Abbildung 34c**). Somit bewirkt eine vermehrte Zugabe des (*S*)-Additives eine weitere Verschiebung des Enantiomerenverhältnisses zu Gunsten des (*S*)-Produktes und bestätigt die Übertragung der chiralen Information des Additivs bzw. des gebildeten Produktes auf das dynamische System.

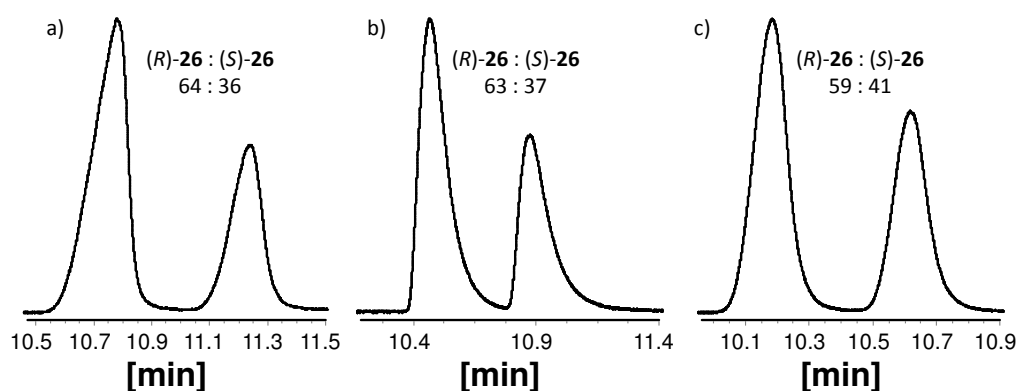


Abbildung 34: GC-Chromatogramme der asymmetrischen Hydrierung von MAC in Abhängigkeit der zugegebenen Äquivalente an Additiv 27; a) kein Additiv, b) 1 Äq. Additiv, c) 10 Äq. Additiv. (Trennbedingungen: Chirasil-Val-*t*Bu **1a**, t_{170} p80 kPa Helium)

Die Ergebnisse der Hydrierexperimente sind in der folgenden **Abbildung 35** graphisch zusammengefasst.

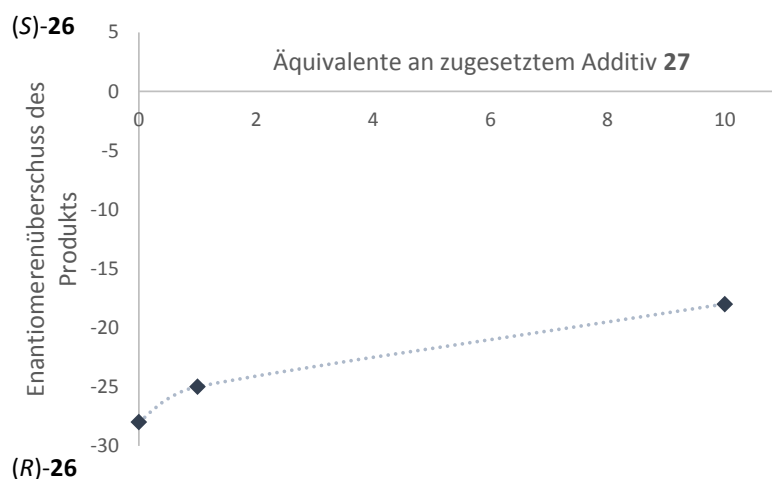
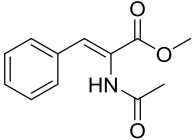
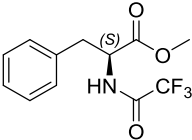


Abbildung 35: Enantioselektivität in der asymmetrischen Hydrierung von (*Z*)-Methyl- α -acetamidozimtsäure (MAC) **25** zu *N*-Acetylphenylalaninmethylester **26** in Abhängigkeit der Äquivalente an zugegebenem Additiv **27**.

Ohne Zugabe eines Additivs wird ein Enantiomerenverhältnis von 64:36 (*R*)-**26**:(*S*)-**26** generiert. Durch die gesteigerte Zugabe an chiralem (*S*)-Additiv wird eine zunehmende Bildung des (*S*)-Produktes beobachtet (**Tabelle 7**).

Tabelle 7: Enantioselektivität in der asymmetrischen Hydrierung von MAC 25 zu *N*-Acetylphenylalaninmethylester 26 in Abhängigkeit der Äquivalente an zugegebenem Additiv 27.

Substrat MAC 25	Additiv (<i>S</i>)- <i>N</i> -AcCF ₃ - PheOMe 27	Äquivalente des Additivs	Produkt- enantiomeren- verhältnis <i>R/S</i> -26 [%]	Enantiomeren- überschuss <i>ee R</i> -26 [%]
		-	64:36	28
		1	63:37	25
		10	59:41	18

Diese Ergebnisse zeigen, dass eine Übertragung der chiralen Information des gebildeten Produktes, aus einem prochiralen Substrat, auf das explizit designte BHIPEP-Val-Katalysatorsystem übertragen werden kann und sich im gebildeten Enantiomerenverhältnis widerspiegelt.

1.4 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

In diesem Teil der Arbeit erfolgten Synthesen und Wechselwirkungsstudien chiraler Selektoren sowie die Untersuchung des Potentials eines spezifisch designten BIPHEP-Val-Ligandensystems als Katalysator in Bezug auf selbstamplifizierende Katalysen.

Auf Grundlage der Aminosäuren Valin, *tert*-Leucin und Prolin erfolgte die Synthese chiraler Selektoren und deren Immobilisierung. Anschließende Belegung von *fused-silica* Kapillaren lieferten neue chirale Stationärphasen **1a-g** (**Abbildung 36**).

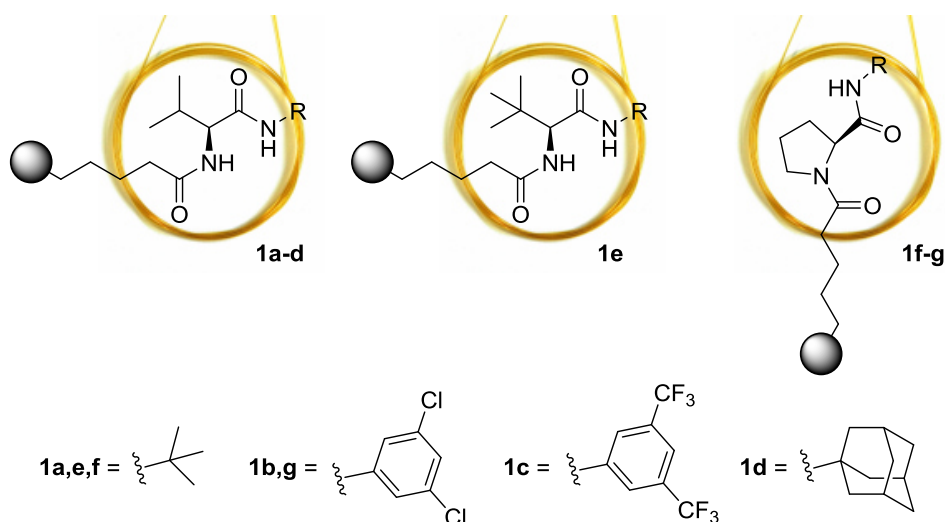


Abbildung 36: Neuartige chirale Stationärphasen basierend auf Valin **1a-d**, *tert*-Leucin **1e** sowie Prolin **1f-g**.

In gaschromatographischen Enantiomertrennungen konnten diese Stationärphasen erfolgreich eingesetzt und getestet, sowie miteinander verglichen werden. Einige neue CSPs zeigten dabei sehr gute Trennleistungen. Vor allem mit der Chirasil-Val-Ad (**1d**) konnten vergleichsweise sehr gute Ergebnisse und eine simultane Trennung nahezu aller getesteten derivatisierten Aminosäuren in nur einer Messung erzielt werden (**Abbildung 37**).

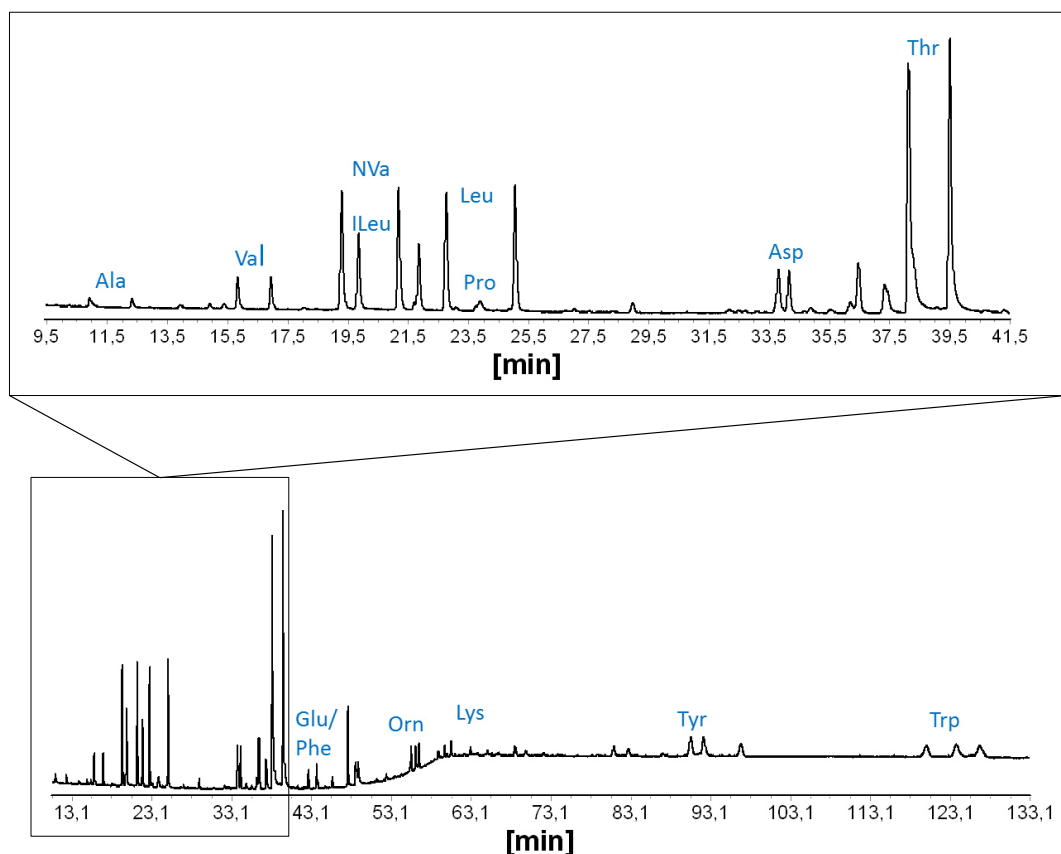


Abbildung 37: Simultane Trennung von nahezu allen getesteten racemischen derivatisierten Aminosäuren mittels Chirasil-Val-Ad (1d) in einer Messung.

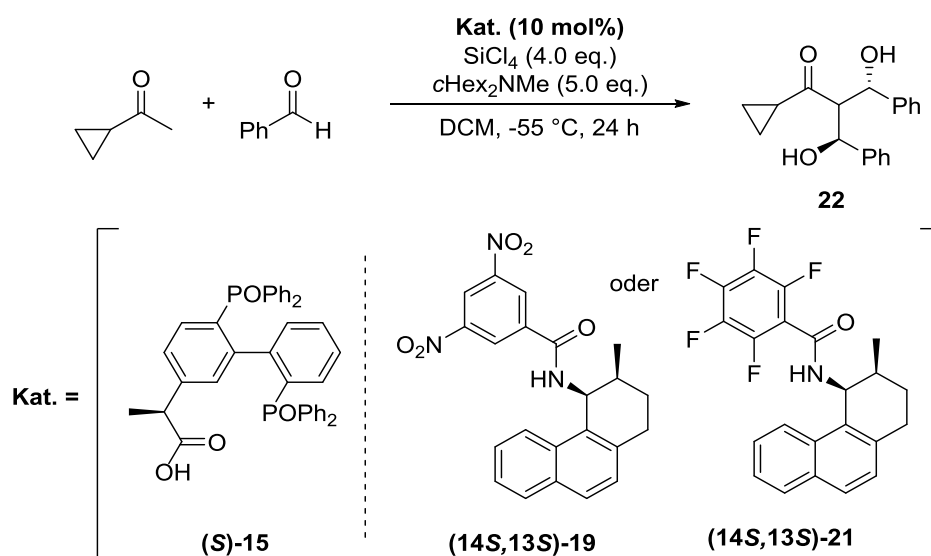
(Trennbedingungen: 25 m x 0.250 mm i.d. fused-silica Kapillare, Schichtdicke 250 nm; Temperaturprogramm: 70 °C für 3 min, 2 °C/min auf 180 °C, konst. 180 °C; Trägergas: 80 kPa Helium)

Die auf Prolin-basierende CSPs **1f** mit der *tert*-Butyl-Gruppe als Substituent zeigte unerwartet schlechte Trennleistung, diese konnte jedoch durch die Substitution mit 3,5-Dichloranilin erheblich gesteigert werden.

NMR-Experimente mit diesen neuen Selektoren und möglichen chiralen Produkten der Rhodium-katalysierten enantioselektiven Hydrierung, wie Phenylalanin- und Alaninderivaten, zeigten, dass auch eine Wechselwirkung zwischen Selektor und Selektand in der Flüssigphase stattfindet. Der anschließende Vergleich mit zuvor ermittelten GC-Daten demonstrierte, dass eine direkte Korrelation der Wechselwirkungen zwischen der Gas- und der Flüssigphase möglich ist. Diese Ergebnisse eröffneten somit eine Plattform für das Screening von Selektor-Selektand-Wechselwirkungen zur Übertragung auf die Flüssigphase für einen späteren Transfer der chiralen Information auf einen Katalysator.

Im Zusammenhang mit asymmetrischer Katalyse spielen stereodynamische Systeme eine wichtige Rolle. Für *tropos*-Liganden, wie die hier verwendeten Biaryle, besteht die

Möglichkeit, diese in eine bestimmte Konformation zu zwingen. Nach der erfolgreichen Synthese und enantioselektiven präparativen HPLC-Trennung sowie Charakterisierung des Whelk-O1 Selektors **19** und des F₅-modifizierten Analogons **21** als chirales Additiv, konnte durch Kombination eines freien Selektormoleküls mit dem BIPHEPO-System **15** eine Koordination und Enantiomerenüberschüsse stereochemisch labiler BIPHEPOs gezeigt werden. Die Ergebnisse beim Einsatz dieser Katalysatormischung in einer asymmetrischen Doppelaldolreaktion (**Schema 28**) bestätigen diese Übertragung.

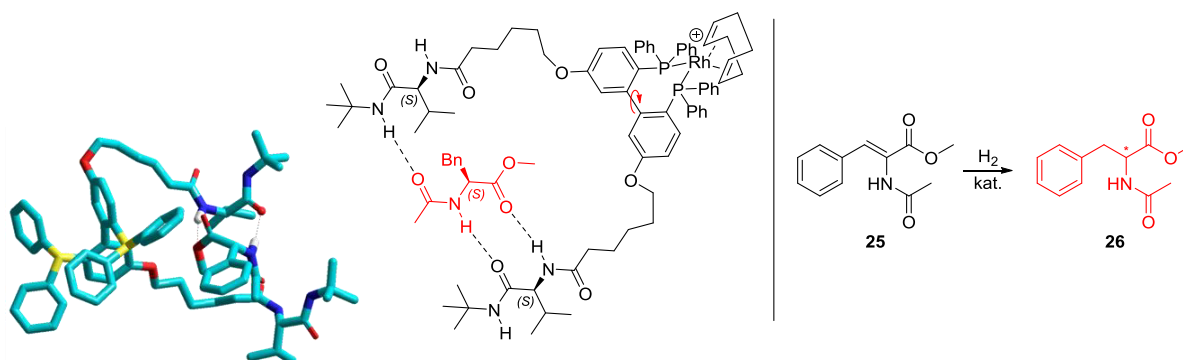


Schema 28: Doppelaldolreaktion zur Bestimmung der Rotamerenzusammensetzung von (S)-BIPHEPO 19 mit und ohne Zugabe des Selektors (S,S)-19 oder (S,S)-21.

Während bei alleiniger Anwesenheit des (S)-BIPHEPOs **15**, bei einer anfänglichen Rotamerenzusammensetzung von ca. 60:40, ein leichter Überschuss des einen Enantiomers (57:43) erhalten wird, liegt das Enantiomerenverhältnis bei gleichzeitiger Anwesenheit des BIPHEPOs **15** und des freien Whelk-O1 Selektors **19** bei 44:56 zu Gunsten des anderen Enantiomers. Dieses Ergebnis zeigte, dass eine selektive Übertragung des Enantiomerenverhältnisses des BIPHEPOs auf das des Produkts während der Katalyse ohne Zugabe von Selektor erfolgte. Die Zugabe des Selektors bewirkte eine signifikante Änderung und hat einen Einfluss auf die Dynamik der BIPHEPOs und spiegelte sich im Enantiomerenverhältnis der Produkte der Doppelaldolreaktion wider.

Übernimmt nun ein chirales Produkt einer enantioselektiven, katalytischen Reaktion die Rolle des Selektors, so ist dies ein Schritt in Richtung autokatalytischer Reaktion. Es

erfolgte die Kombination der katalytischen Aktivität des Biphenylgrundgerüsts mit der enantiospezifischen Wechselwirkung für den Valin-Selektor und der geeigneten Kettenlänge für die *sandwich*-artige Koordination des chiralen Produkts zu einem spezifisch designten Ligandensystem.



Schema 29: Modellvorstellung für die Wechselwirkung des Hydrierprodukts aus der rechts gezeigten Hydrierung von MAC mit dem designten BIPHEP-Val-Katalysator basierenden auf den Arbeiten von Bayer et al.^[34]. (Berechnete Struktur: AM1; DFT B3LYP/3-21G) (in Anlehnung an Ref. [46])

In der enantioselektiven Rhodium-katalysierten Hydrierung von prochiraler (*Z*)-Methyl- α -acetamidocinnamsäure (MAC) **25** zu *N*-Acetylphenylalaninmethylester (*N*-Ac-PheOMe) **26** konnte eine Ausrichtung des dynamischen Ligandensystems durchgeführt werden. Der anschließende Einsatz in der asymmetrischen Synthese zeigte, dass eine Übertragung der Chiralität des gebildeten Produktes, aus einem prochiralen Substrat, auf das explizit designte BIPHEP-Val-Katalysatorsystem möglich ist und sich im gebildeten Enantiomerenverhältnis widerspiegelt.

Eine Variation des eingeführten Selektors durch weitere, zum Beispiel in dieser Arbeit gezeigten Selektoren in das BIPHEP-Ligandensystem sowie weitere Additive zur Ausrichtung der dynamischen Systeme können diese Ergebnisse bezüglich selbstamplifizierender Prozesse erweitern. Des Weiteren sind andere Metalle für das katalytische Zentrum sowie Optimierung der Reaktionsparameter denkbar.

KAPITEL 2

SYNTHESE UND CHARAKTERISIERUNG VON ADAMANTAN-2,4-DIAMIN

2.1 EINLEITUNG

Adamantan (**Abbildung 38**) ist seit den grundlegenden Arbeiten bezüglich der Struktur und Synthese zu einem beliebten Forschungsobjekt in der organischen Chemie geworden.

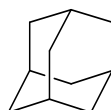
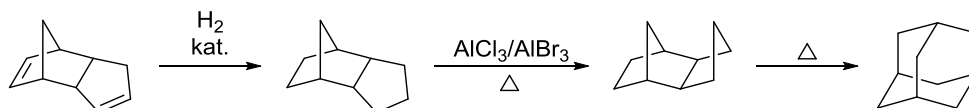


Abbildung 38: Struktur des Adamantans.

Adamantan bildet die Stammsubstanz der Klasse der tetrazyklischen Alkane. Es ist ein farbloser, kristalliner, nach Campher riechender Feststoff, der sich trotz relativ hohem Schmelzpunkt von 268 °C durch seine leichte Flüchtigkeit auszeichnet. Diese Eigenschaften führten 1933 *Landa* und *Macháček* zu seiner Entdeckung.^[69] Die Isolierung gelang in Prag aus bestimmten tschechischen Erdölsorten^[70], die durch einen charakteristisch champherartigen Geruch auffielen. Einige Jahre später berichteten *Prelog* und *Seiwert* über die erste Synthese dieses käfigförmigen Kohlenwasserstoffs, allerdings mit einer Gesamtausbeute von nur 0.3 %.^[71] *Stetter et al.* konnten später die Ausbeute auf 6 % verbessern.^[72] 1957 änderte sich die Situation durch *von R. Schleyer*, der bei dem Versuch, *endo*-Tetrahydrodicyclopentadien in sein *exo*-Isomer umzuwandeln, ein Nebenprodukt beobachtete.^[73] *Endo*-Tetrahydrodicyclopentadien, das durch katalytische Hydrierung des Diels-Alder-Produktes Dicyclopentadien zugänglich ist, führte durch Erhitzen über Nacht in Gegenwart von Aluminiumtrichlorid oder -bromid zur gewünschten Umlagerung sowie zum Adamantan (**Schema 30**).



Schema 30: Syntheseweg des Adamantans nach *von R. Schleyer*.^[73]

Die Synthese von *von R. Schleyer* wurde im Laufe der Jahre optimiert und zu einem technischen Verfahren ausgebaut. Heute kosten 100 g analysenreines Adamantan im Chemikalienhandel bescheidene 49 Euro.^[74]

Adamantan besteht aus vier Cyclohexanringen, welche spannungsfrei in der Sesselform vorliegen und zu einem stabilen, hochsymmetrischen Molekül (Punktgruppe T_d) miteinander verknüpft sind. Aus diesem Aufbau und der optimalen Annäherung der Molekülform an die Kugelgestalt resultiert seine enorme Stabilität. Dadurch Adamantan sehr wenig reaktionsfreudig.^[3] Die einzigartige Molekülstruktur lässt ihm besondere physikalische und chemische Eigenschaften zukommen. Durch die Anordnung seiner zehn Kohlenstoffatome ergibt sich die Analogie zur Tetraederanordnung der Atome im Diamantgitter. Daher werden adamantoide Verbindungen auch als diamantoide Verbindungen bezeichnet (**Abbildung 39**).

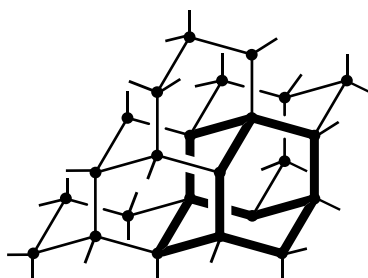


Abbildung 39: Struktur des Adamantans in der Tetraederanordnung der Atome im Diamantgitter.
(in Anlehnung an Ref. [75])

Die enorme Stabilität und das daraus resultierende träge Reaktionsverhalten des Adamantyl-Restes erklären das vermehrte Vorkommen dieses Strukturelements in neueren Arzneistoffen, beispielsweise bei den Parkinson-Therapeutika und auch in einigen neuen Diabetes-Therapeutika sowie in vielen weiteren Arzneistoffen.^[76-77]

Bedingt durch die hohe Symmetrie findet Adamantan weitere Anwendung als Referenzsubstanz in der Festkörper-NMR-Analytik.^[78] Die Rotation im Festkörper ist besonders einfach und sicher messbar und erlaubt somit die Verwendung der Substanz zur Kalibrierung der chemischen Verschiebung.

2.2.1 Adamantanderivate als Arzneistoffe

Der Adamantyl-Rest als molekulares Strukturelement ist aufgrund der beschriebenen speziellen Eigenschaften von großem wissenschaftlichem Interesse in chemischen Verbindungen und Arzneistoffen. Somit fanden einige neue Arzneistoffe mit Adamantyl-Funktion in den letzten Jahren therapeutischen Einsatz (**Abbildung 40**).^[76-77, 79]

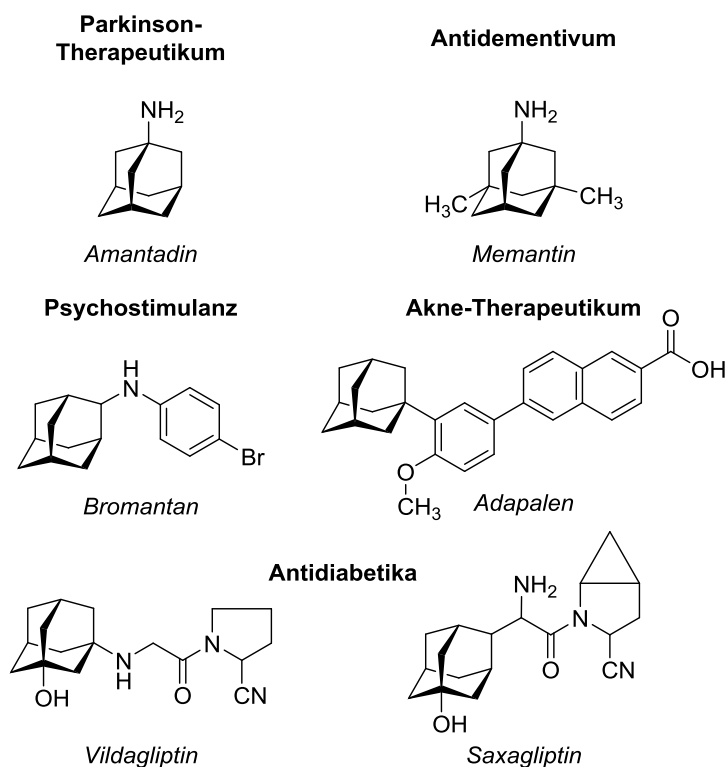


Abbildung 40: Wirkstoffe mit Adamantan-Strukturelement.
(in Anlehnung an Ref. [77])

Das Aminoderivat Amantadin, 1-Aminoadamantan, ist gegen Infektionen von Influenza-A-Viren wirksam und wurde zur Grippeprophylaxe entwickelt.^[80] Der Wirkmechanismus von Amantadin beruht auf der Hinderung der als „Uncoating“ bezeichneten Freisetzung der genetischen Information in das Zytoplasma der befallenen Wirtszelle nach Infektion. Zielstruktur des Wirkstoffs ist dabei das ausschließlich bei Influenza-A-Viren als Tetramer vorkommende M2-Protein der Virenhülle. Dieses hat die Funktion des Protonentransports in Form eines Kanals als Zufluss von Protonen in das Virusinnere. Amantadin blockiert diesen Kanal, wodurch eine pH-Wertabsenkung im Virennieren das Auslösen des viralen Uncoating-Prozesses verhindert und somit die Verbreitung der genetischen Information der Viren unterbunden wird.^[76] Der Effekt dieser Blockade kann auf zwei möglichen räumlichen Orientierungen basieren. Die Aminogruppe kann entweder nach außen, d. h. in das außenliegende Medium, zeigen oder in das Virenniere, wo es im wässrigen Medium hydratisiert werden kann. Das große, unpolare Adamantan mit der polaren Aminogruppe passt perfekt in innenliegender Ausrichtung festsetzend in den N-terminalen wässrigen Hohlraum.^[81] 2007 wurde

allerdings von einer Resistenz von mehr als 90 % bei Menschen, Vögeln und Schweinen gegen diesen Wirkstoff berichtet.^[81-82]

Die Parkinson-Krankheit ist die häufigste Erkrankung des zentralen Nervensystems. Allein in Deutschland sind über 250.000 Menschen betroffen.^[83] Ein Mangel an Dopamin und das daraus resultierende Ungleichgewicht anderer Botenstoffe wie Acetylcholin und Glutamat kennzeichnet Morbus Parkinson. Als Folge treten bekannte motorische, vegetative und psychische Symptome auf. Die Therapie beinhaltet das Anheben oder Wiederherstellen des Gleichgewichtes der dopaminergen Neurotransmitter, entweder durch Substitution von Dopamin durch L-DOPA oder die Einnahme von dopaminerg wirkenden Stoffen. Die Wirkung des vorhandenen oder zugeführten Dopamins kann beispielsweise durch die Verabreichung antiglutamatergener Neurotransmitter (NMDA-Rezeptor-Antagonisten) gesteigert werden. Diese NMDA-Rezeptoren (*N*-Methyl-D-Aspartat) sind Ionenkanäle und werden nach Stimulation mittels Glutamat und Glycin für Na⁺, K⁺ und Ca²⁺-Ionen durchlässig. Amantadin hemmt auch hier den Ionentransport durch Bindung in die Kanalpore. Dadurch kann ein neuronales Gleichgewicht wieder hergestellt werden.^[77]

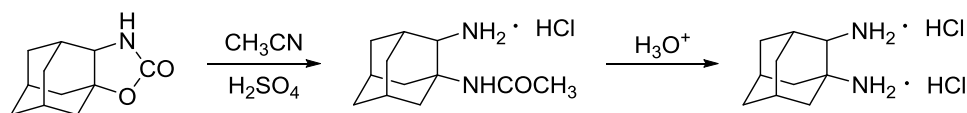
Amantadin wird in Form von Amantadinhemisulfat und Amantadinhydrochlorid eingesetzt, allerdings nur in leichten Fällen und in Kombination mit weiteren Parkinson-Therapeutika.^[77, 83]

Neben diesen Beispielen existiert noch eine Vielzahl weiterer Derivate, deren Effektivität als Humantherapeutika noch nicht vollständig erforscht ist und die daher noch keine Zulassung erhalten haben.^[76]

2.2.2 Disubstituierte Adamantane

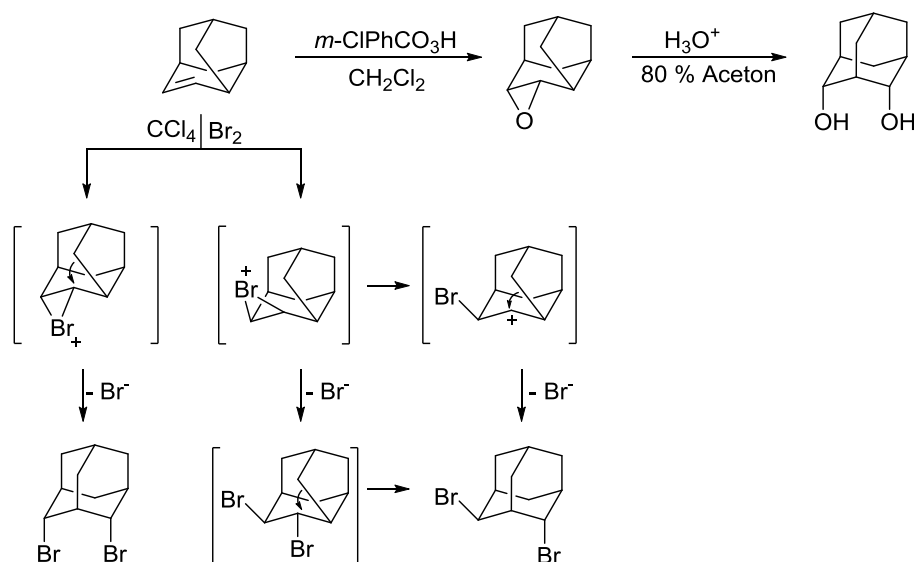
Frühere Arbeiten berichteten bereits von der Synthese disubstituierter Adamantanderivate.^[84-85] So wurde in den letzten Jahren viel auf dem Gebiet der Synthese von 1,2-disubstituierten Adamantanen gearbeitet. Diese Verbindungen sind schwer durch die übliche Adamantanchemie, wie beispielsweise die Substitution von 1-Adamantanderivaten, zugänglich, da diese Reaktion zu 1,3-Produkten führen.^[86] Auch die radikalische Substitution von Adamantan führt zu Produktgemischen aus 1,3- und 1,4-Derivaten, die schwer voneinander zu trennen sind.^[87]

Der erfolgreichste Ansatz basiert auf Arbeiten von *Curran* und *Agier*.^[88-89] Ausgehend von der Synthese von Adamanto-[2,1-*d*]-oxazolidin-2-on konnte unter *Ritter*-Bedingungen mit anschließender saurer Hydrolyse das 1,2-Diamin als Hydrochlorid erhalten werden (**Schema 31**).



Schema 31: Synthese von Adamantan-1,2-diaminhydrochlorid ausgehend von Adamanto-[2,1-*d*]-oxazolidin-2-on.^[88]

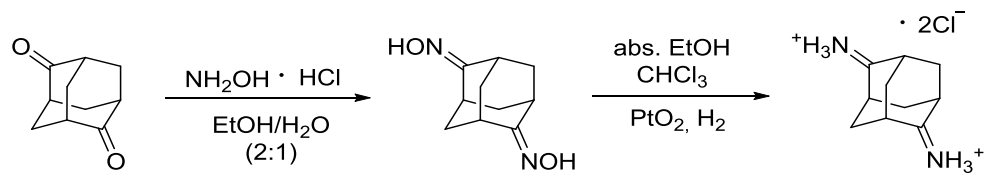
Eine neue Synthesestrategie ausgehend von 4-Protoadamantan (**Schema 32**) erweiterte das Spektrum um 2,4-disubstituierte Adamantane.^[84]



Schema 32: Synthese 2,4-disubstituierter Adamantane ausgehend von 4-Protoadamantan.^[84]

Die Verfügbarkeit dieser Verbindung durch *Wolff-Kishner* Reduktion einer Mischung der entsprechenden Ketone^[90] bot die Gelegenheit zur Synthese verschiedener 2,4-disubstituierter Derivate.

Auch 2,6-Diaminoadamantanderivate, ausgehend von Adamantan-2,6-dion (**Schema 33**) über das entsprechende Dioxim gefolgt von einer Platin-katalysierten Hydrierung, sind bereits in der Literatur bekannt.^[85]

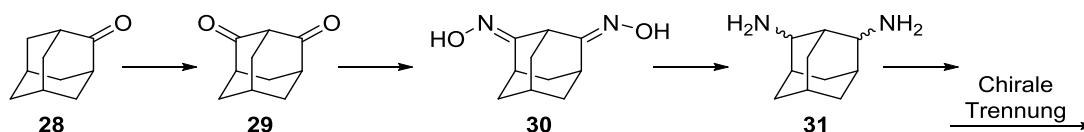


Schema 33: Synthese 2,6-disubstituierter Adamantandiammoniumsalze.^[85]

2.2 ZIELSETZUNG

Aus der einzigartigen Molekülstruktur des Adamantans resultieren besondere physikalische und chemische Eigenschaften wie hohe Stabilität sowie das daraus resultierende äußerst geringe Reaktionsvermögen. Diese Eigenschaften des Adamantyl-Restes erklären das vermehrte Vorkommen dieses Strukturelements in neueren Arzneistoffen.^[76-77]

Ziel dieses Projektes ist die Synthese sowie die anschließende chirale Trennung und Charakterisierung der einzelnen Stereoisomere des chiralen Adamantan-2,4-diamins. Die Synthese soll ausgehend von Adamantan-2-on **28** zum Stereoisomerengemisch des Adamantan-2,4-diamins **31** führen, welches anschließend durch präparative HPLC mittels chiraler Stationärphasen aufgetrennt werden soll (**Schema 34**).



Schema 34: Synthesestrategie des Adamantandiamins **31** sowie anschließende chirale Trennung.

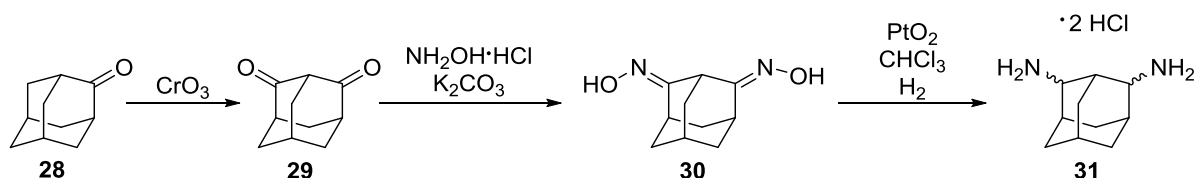
Dazu muss reversibel ein UV-aktives Strukturmotiv eingebracht werden, das sich nach der Trennung leicht wieder entfernen lässt. Ziel soll die Isolierung der reinen Stereoisomere des Adamantan-2,4-diamins sein, deren pharmakologischen Eigenschaften später in einer Kooperation mit *Prof. Dr. Yitzhak Tor* an der *UC San Diego* in medizinischen Studien als „DNA-binder“ auf ihren Einfluss auf die Schmelztemperatur der DNA-Doppelhelices untersucht werden sollen.

2.3 ERGEBNISSE UND DISKUSSION

In diesem Teil der vorliegenden Arbeit wird die Synthese und reversible Derivatisierung mit anschließender enantioselektiver Trennung, sowie Charakterisierung des Adamantan-2,4-diamins präsentiert.

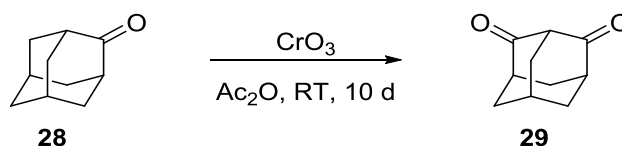
2.3.1 Synthese von *rac*-Adamantan-2,4-diamin (**35**)

Die Synthese des Stereoisomerengemisches von Adamantan-2,4-diamin **31** erfolgte nach folgendem Schema (**Schema 35**).



Schema 35: Syntheseroute des *rac*-Adamantan-2,4-diamin **31**.

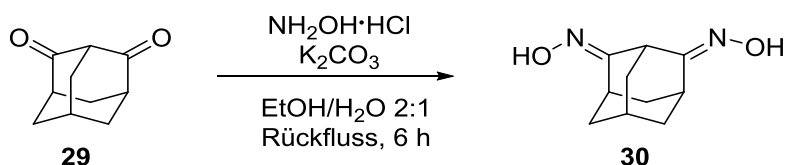
Ausgehend von kommerziell erhältlichem Adamantan-2-on **28** erfolgte die Einführung der zweiten Ketogruppe in 4-Position durch Oxidation mit Chrom(VI)-oxid (**Schema 36**).



Schema 36: Oxidation von Adamantan-2-on **28** durch CrO_3 .

Hierfür wurde Adamantan-2-on **28** in Eisessig mit einem großen Überschuss an Chrom(VI)-oxid versetzt und über einen Zeitraum von 10 Tagen gerührt. Nach Aufarbeitung und mehrfachem Umkristallisieren aus *n*-Hexan und Ethylacetat konnte das Diketon **29** in einer Ausbeute von 12 % rein erhalten werden.

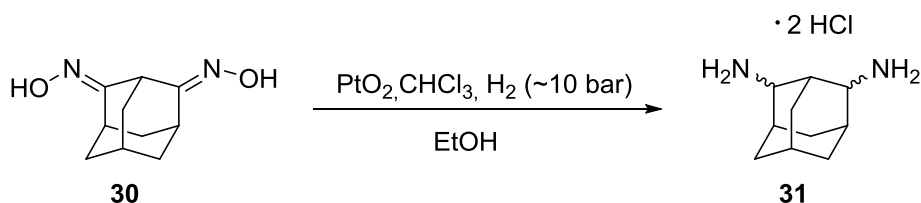
Durch die Umsetzung des Diketons **29** mit vier Äquivalenten Hydroxylaminhydrochlorid wurde das entsprechende Dioxim **30** generiert (**Schema 37**), das als Gemisch aus *cis/trans*-Isomeren bezüglich der Oxim-Einheiten vorliegt.



Schema 37: Umsetzung des Diketons **29** zum Dioxim **30**.

Das Dioxim **30** konnte nach Extraktion ohne weitere Aufreinigung mit einer Ausbeute von 87 % als farbloser Feststoff erhalten werden.

Anschließend erfolgte eine Platin-katalysierte Hydrierung zum entsprechenden racemischen Diaminhydrochlorid **31** im Autoklaven unter 10 bar Wasserstoff (**Schema 38**).



Schema 38: Hydrierung von **30** zum racemischen Diaminhydrochlorid **31**.

Nach Entfernen des Katalysators mittels Filtration über Kieselgel konnte das Produkt rein erhalten werden. Der Nachweis der vollständigen Umsetzung zum Diamin erfolgte mittels IR-Spektroskopie, da sich die Veränderung am Grundgerüst nicht NMR-spektroskopisch detektieren lässt (**Abbildung 41**).

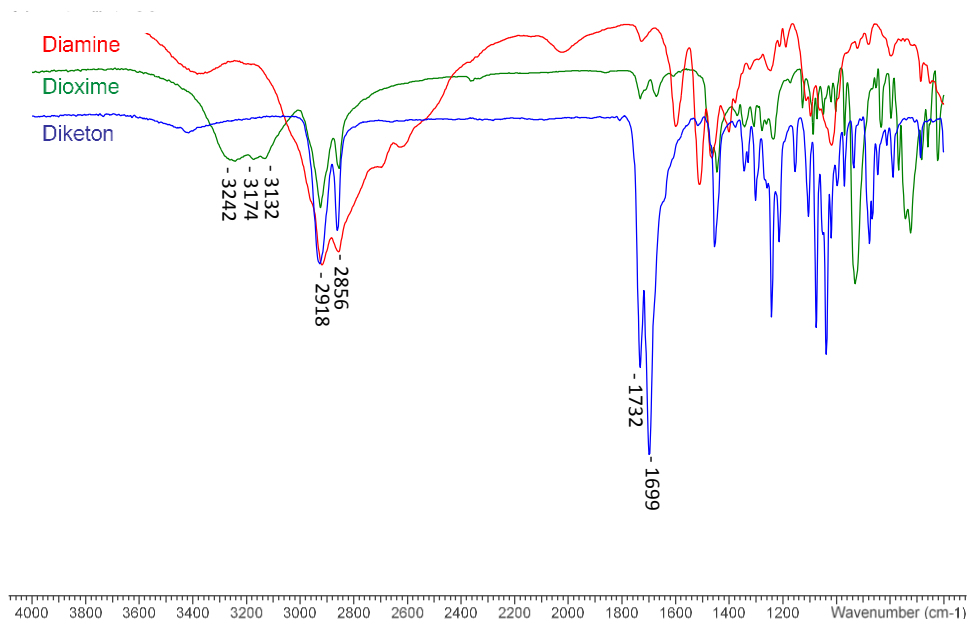


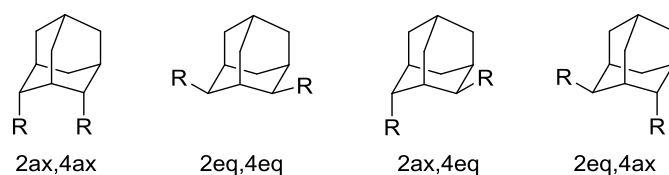
Abbildung 41: IR-Spektren von Adamantan-2,4-diketon (blau), -dioxim (grün) und -diamin (rot).

Die vollständige Umsetzung ist dabei durch das Fehlen der charakteristischen Bande des Dioxims bei 3132-3242 cm⁻¹ und der Ausbildung der charakteristisch breiten Bande des Amins bei 2856-2918 cm⁻¹ gekennzeichnet.

Anschließend erfolgte die Funktionalisierung der Amingruppen durch eine UV-aktive Gruppe zur Detektion für enantioselektive präparative HPLC-Trennungen.

2.3.2 Funktionalisierung und anschließende Trennung der Stereoisomere sowie Charakterisierung und Bestimmung der Absolutkonfiguration

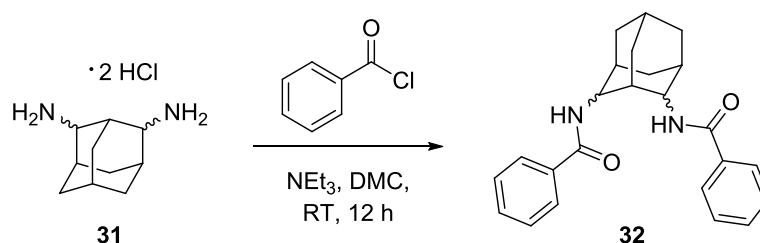
Insgesamt ergeben sich für das 2,4-disubstituierte Adamantan 4 Stereoisomere. Dazu zählen die beiden Enantiomere 2ax,4eq- und 2eq,4ax-, sowie die beiden Diastereomere mit 2ax,4ax- und 2eq,4eq-Konfiguration (**Schema 39**).



Schema 39: Stereoisomere des 2,4-disubstituierten Adamantans.

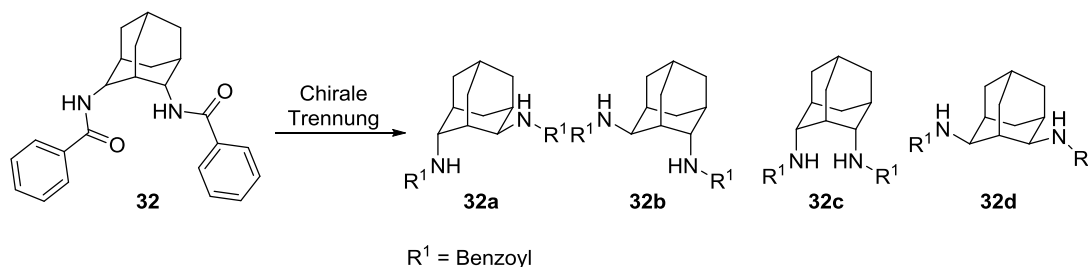
N,N'-(Adamantan-2,4-diyl)dibenzamid (**32**)

Zunächst erfolgte die Funktionalisierung der freien Aminogruppe durch Benzoylchlorid zu Benzamid **32** (**Schema 40**), um eine UV-aktive Gruppe für die enantioselektive HPLC zu erhalten.



Schema 40: Derivatisierung von **31** durch Benzoylchlorid zu **32**.

Dazu wurde Adamantan-2,4-diaminhydrochlorid **31** mit zwei Äquivalenten Benzoesäurechlorid umgesetzt und das Stereoisomerengemisch nach Aufarbeitung ohne weitere Aufreinigung weiter verwendet. Anschließend wurden geeignete Trennbedingungen für die Stereoisomere **32a-d** (**Schema 41**) mittels enantioselektiver HPLC ermittelt.



Schema 41: Übersicht der Stereoisomere **32a-d**.

Die analytische Trennung erfolgte auf einer Chiralpak IA-3 Säule (20 x 250 mm) unter Verwendung eines *n*-Hexan/2-Propanol-Gemisches als mobile Phase (**Abbildung 42**).

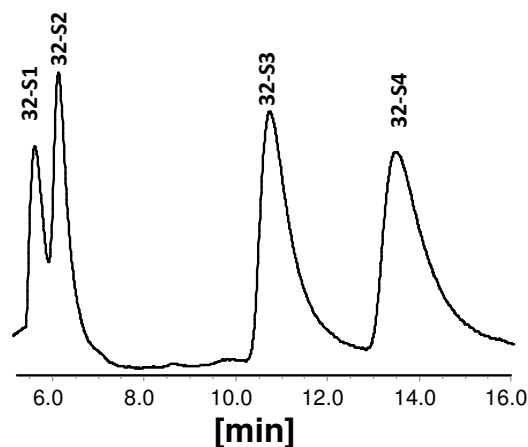


Abbildung 42: HPLC-Spektrum der Stereoisomere 32-S1-S4.

(Trennbedingungen analyt. HPLC: Chiralpak IA3, 4.6 x 150 mm, *n*-Hexan/2-Propanol 80:20 (v/v), 1 mL/min, 20 °C, λ = 210 nm; t_R (min) 5.62 (32-S1), 6.14 (32-S2), 10.75 (32-S3), 13.49 (32-S4))

Unter diesen Bedingungen konnten die einzelnen Stereoisomere präparativ getrennt werden.

Durch NMR-Spektroskopie der einzelnen Stereoisomere konnten die im NMR-Spektrum identischen Enantiomere von den Diastereomeren unterschieden werden (**Abbildung 43**).

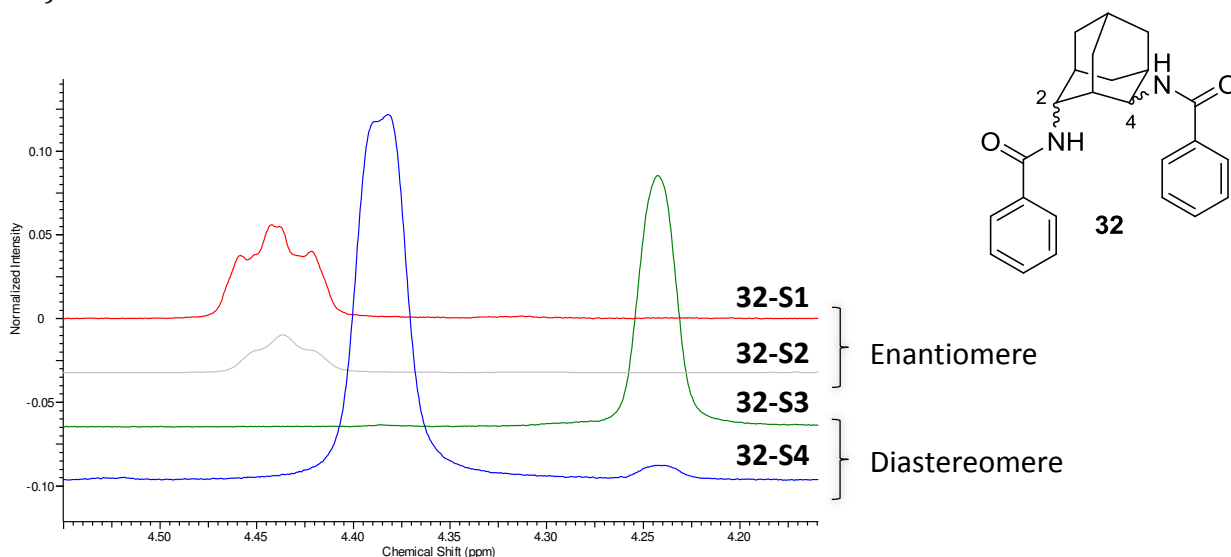


Abbildung 43: ^1H -NMR-Spektren von 32-S1-S4; Ausschnitt der chiralen CH-Protonen (H-2 und H-4).

Der Ausschnitt der ^1H -NMR-Spektren zeigt die chiralen CH-Protonen H-2 und H-4 des 2,4-disubstituierten Adamantans **32**. Die beiden identischen Signale für **32-S1** und **32-S2** von 4.40-4.48 ppm lassen auf zwei Enantiomere schließen und somit für **32-S3** und **32-S4** auf zwei Diastereomere mit unterschiedlicher chemischer Verschiebung der chiralen Protonen.

Zur Überprüfung der Enantiomerenreinheit wurde Enantiomer **32-S2** mittels enantioselektiver HPLC mit zugehörigem CD-Signal vermessen (**Abbildung 44**).

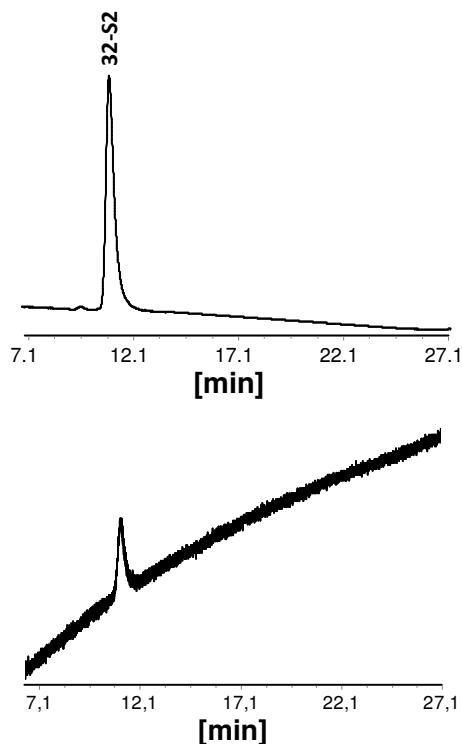


Abbildung 44: HPLC-Chromatogramm (oben) sowie das zugehörige CD-Signal (unten) von 32-S2.
(Trennbedingungen analyt. HPLC: Chiralpak IA, 4,6 x 250 mm, *n*-Hexan/2-Propanol 80:20 (v/v),
1 mL/min, 20 °C, $\lambda = 254$ nm: t_R (min) 10.92 (32-S2))

Die gezeigten Spektren zeigten nur ein Signal im HPLC-Chromatogramm bei 10.92 min sowie im CD-Signal und bestätigen das Vorliegen nur eines Enantiomers.

Die Bestimmung der Absolutkonfiguration erfolgte in Kooperation mit *Prof. Dr. Thomas Bürgi* von der *Faculté des Sciences, Section de Chimie et Biochimie, Département de Chimie Physique* der Universität Genf. Dazu wurden gemessene Daten mit theoretischen Berechnungen verglichen. Die Messungen durch IR-Spektroskopie (**Abbildung 45, links**) und VCD-Spektroskopie (**Abbildung 45, rechts**) sowie Berechnungen erfolgten für das Enantiomer **32-S2** (**Abbildung 46**).

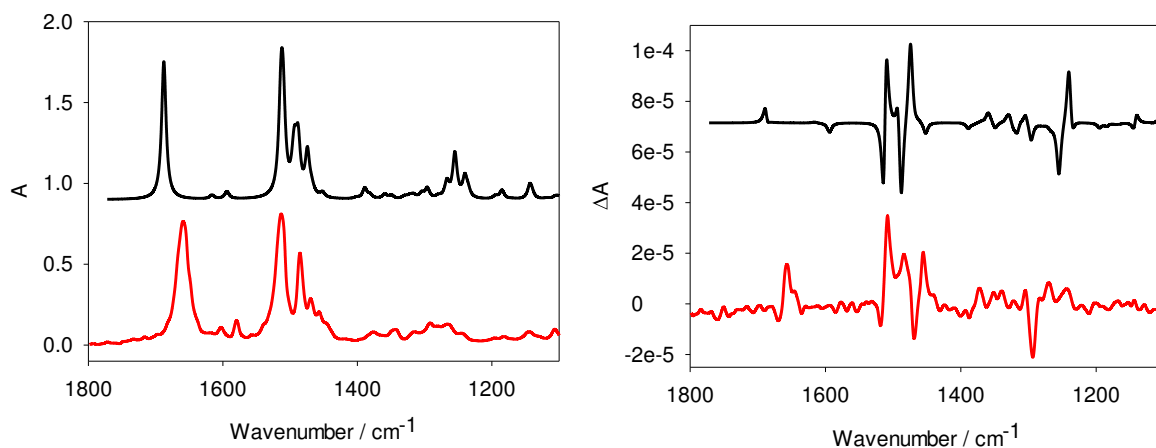


Abbildung 45: IR-Spektren (links) und VCD-Spektren (rechts) von **32-S2**.
(schwarz: berechnet, rot: gemessen)

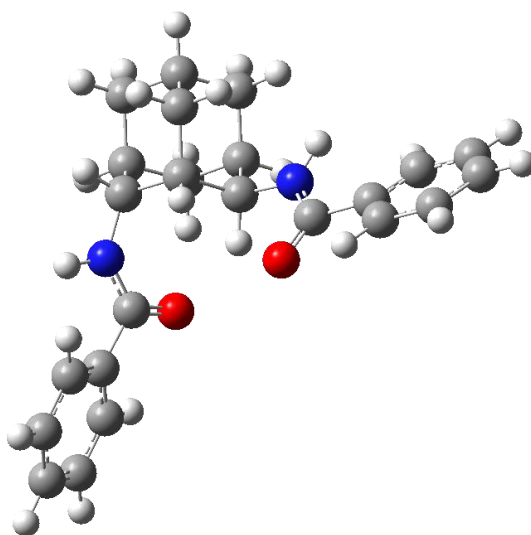


Abbildung 46: Struktur von **32-S2** für die durchgeführten Rechnungen.
(ORTEP-Darstellung des Adamantans mit 50 %iger Wahrscheinlichkeit;
weiß: Kohlenstoff, rot: Sauerstoff, blau: Stickstoff).

Die quantenchemischen DFT-Rechnungen basierten auf dem B3LYP/6-311++G(d,p)-Niveau und wurden mit experimentell ermittelten Daten verglichen (**Abbildung 45**). Die berechneten und gemessenen Daten stimmen sehr gut überein und erlauben somit die Bestimmung der absoluten Konfiguration für **32-S2** auf 2ax,4eq. Daraus ergibt sich für das andere Enantiomer **32-S1** die Absolutkonfiguration 2eq,4ax.

Zur Überprüfung der Enantiomerenreinheit des Diastereomers **32-S4** wurde dies ebenfalls mittels enantioselektive HPLC mit zugehörigem CD-Signal vermessen (**Abbildung 47**).

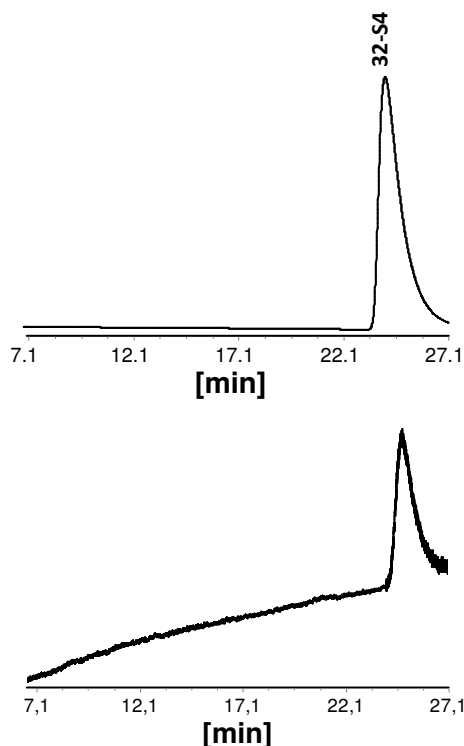


Abbildung 47: HPLC-Chromatogramm (oben) sowie das zugehörige CD-Signal (unten) von 32-S4.
 (Trennbedingungen analyt. HPLC: Chiralpak IA, 4,6 x 250 mm, *n*-Hexan/2-Propanol 80:20 (v/v),
 1 mL/min, 20 °C, $\lambda = 254$ nm: t_R (min) 24.11 (32-S4))

Die gezeigten Spektren zeigten auch hier nur ein Signal im HPLC-Chromatogramm bei 24.11 min sowie im CD-Signal und bestätigen somit die Reinheit des vorliegenden Diastereomers.

Von diesem Diastereomere konnte eine Kristallstruktur erhalten (**Abbildung 48**) und somit dem Diastereomer **32-S4** die Absolutkonfiguration 2eq,4eq zugeordnet werden.

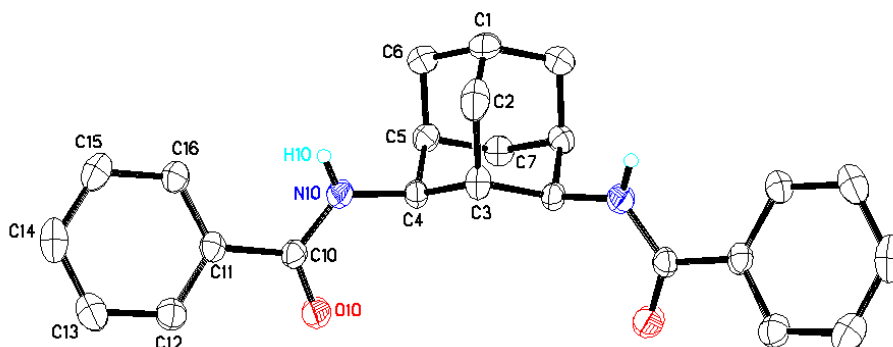


Abbildung 48: Kristallstruktur von 32-S4.
 (ORTEP-Darstellung des Adamantans mit 50 %iger Wahrscheinlichkeit;
 weiß: Kohlenstoff, rot: Sauerstoff, blau: Stickstoff).

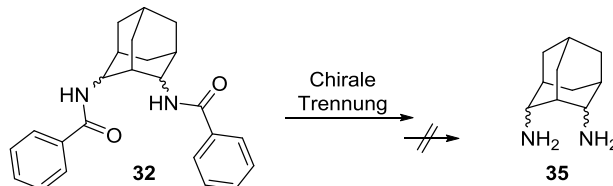
Folglich hat das andere Diastereomer **32-S3** die Absolutkonfiguration 2ax,4ax. Somit ergibt sich folgende Zuordnung für die Absolutkonfiguration der vier Stereoisomere **32-S1-S4** (Tabelle 8).

Tabelle 8: Zuordnung der Absolutkonfigurationen der Stereoisomere 32-S1-S4.

Peak	Nr.	t_R [min]*	Absolutkonfiguration
1	32-S1	5.62	2eq,4ax
2	32-S2	6.14	2ax,4eq
3	32-S3	10.75	2ax,2ax
4	32-S4	13.49	2eq,4eq

* Trennbedingungen analyt. HPLC: Chiralpak IA3, 4.6 x 150 mm, *n*-Hexan/2-Propanol 80:20 (v/v), 1 mL/min, 20 °C, λ = 210 nm.

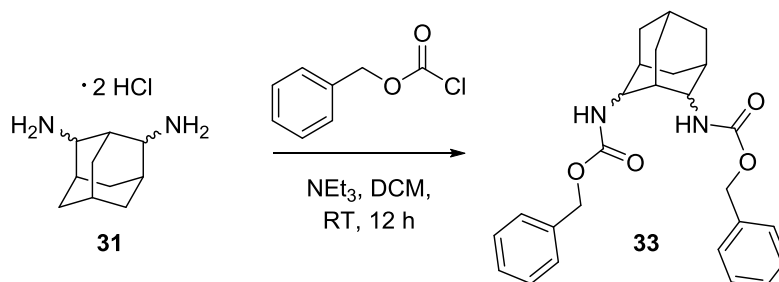
Der erfolgreichen Trennung folgte nun die Entschützung zum freien Diamin **35**. Einige Versuche, wie Refluxieren in konz. Schwefelsäure oder Entschützung durch Mikrowellenstrahlung, führten jedoch nicht zum gewünschten Ergebnis. (Schema 42).



Schema 42: Keine erfolgreiche Entschützung zum Diamin 35.

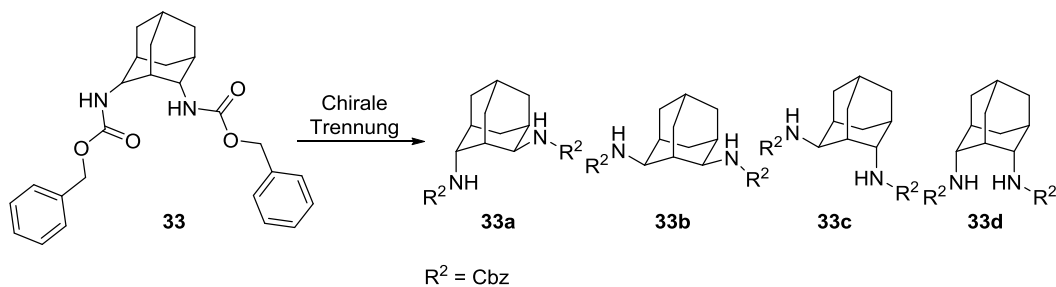
Dibenzyl (adamantan-2,4-diyl)dicarbamat (**33**)

Um ein weiteres Derivat zu generieren, das eine UV-aktive, leichter wieder zu entfernenden Schutzgruppe trägt, erfolgte die Derivatisierung des Diamins **31** durch Benzyloxycarbonyl(Cbz)-Gruppe zum Amid **33** (Schema 43).



Schema 43: Schützung von 31 durch Cbz-Schutzgruppen zu 33.

Dies erfolgte durch Umsetzung von Adamantan-2,4-diaminhydrochlorid **31** mit zwei Äquivalenten Benzylchloroformiat unter analogen Bedingungen zur vorherigen Derivatisierung. Auch hier wurden geeignete Trennbedingungen für folgende Stereoisomere (**Schema 44**) mittels enantioselektiver HPLC ermittelt.



Schema 44: Übersicht der Stereoisomere von 33a-d.

Die analytische Trennung erfolgte auf einer Chiralpak IB Säule (20 x 250 mm) unter Verwendung eines Laufmittelgemisches aus *n*-Hexan, 2-Propanol und Methanol (**Abbildung 49**).

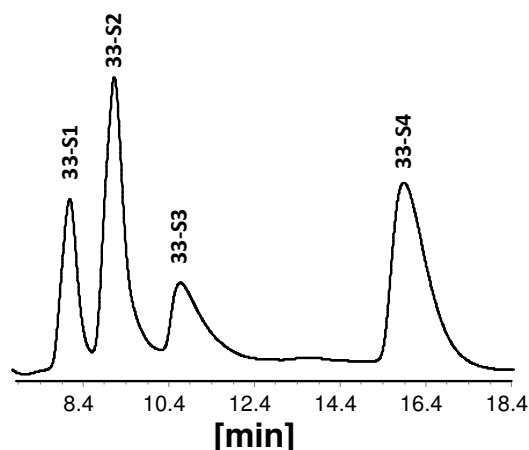


Abbildung 49: HPLC-Chromatogramm der Stereoisomere 33-S1-S4.

(Trennbedingungen analyt. HPLC: Chiralpak IB, 4.6 x 250 mm, *n*-Hexan/2-Propanol 85:15 (v/v), 1 mL/min, 20 °C, $\lambda = 210$ nm: t_R (min) 8.08 (33-S1), 9.12 (33-S2), 10.66 (33-S3), 15.88 (33-S4))

Die präparative Trennung der einzelnen Stereoisomere erfolgte in zwei Schritten, da die beiden Stereoisomere **33-S2** und **33-S3** bei der präparativen Trennung koeluierten. Zunächst konnten die beiden Stereoisomere **33-S1** und **33-S4** mittels einer Chiralpak IB Säule (20 x 250 mm) mit einem Laufmittelgemisch aus *n*-Hexan und 2-Propanol (85:15 (v/v)) abgetrennt werden. Im zweiten Schritt konnten dann die beiden Stereoisomere **33-S2** und **33-S3** auf einer Chiralpak IA Säule (20 x 250 mm) mittels *n*-Hexan/2-Propanol/Methanol (90:5:5 (v/v/v)) als Laufmittelgemisch erfolgreich aufgetrennt werden.

Durch NMR-Spektroskopie der einzelnen Stereoisomere konnten auch hier die im NMR-Spektrum identischen Enantiomere von den Diastereomeren unterschieden werden (**Abbildung 50**).

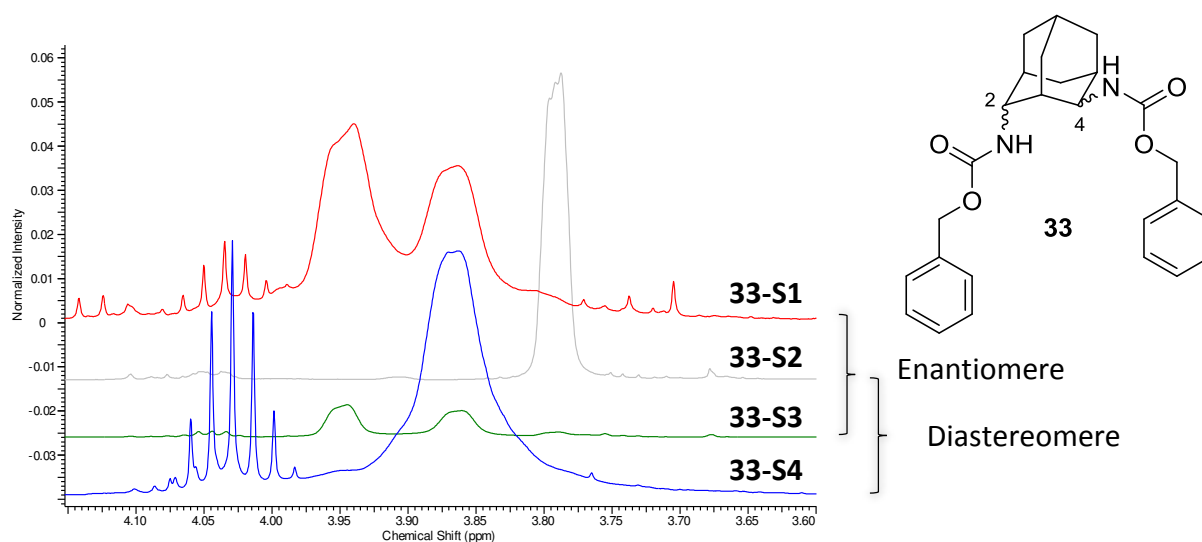
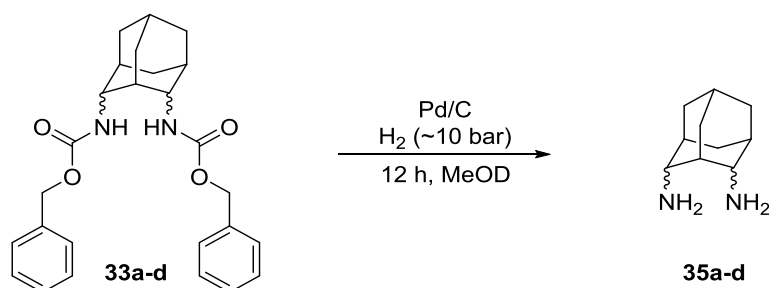


Abbildung 50: ^1H -NMR-Spektrum von 33-S1-S4. Ausschnitt der chiralen CH-Protonen.

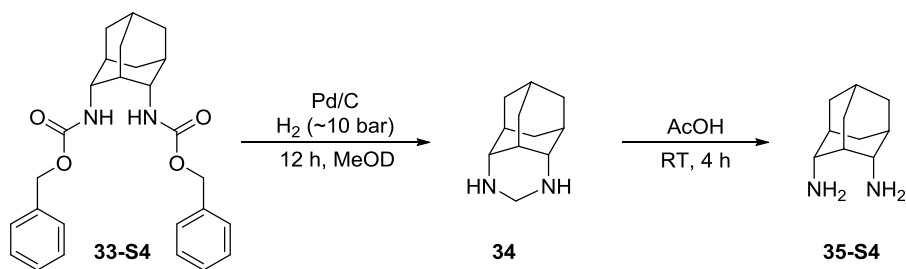
Der Ausschnitt der ^1H -NMR-Spektren zeigt die chiralen CH-Protonen H-2 und H-4 des 2,4-disubstituierten Adamantans **33**. Die beiden identischen Signale für **32-S1** und **32-S3** von 3.83-3.97 ppm lassen wiederum auf zwei Enantiomere schließen und somit für **32-S2** und **32-S4** auf die beiden Diastereomere mit unterschiedlicher chemischer Verschiebung der chiralen Protonen.

Es folgte die anschließende Entschützung in einer Palladium-katalysierten Hydrierung im Autoklaven bei 10 bar Wasserstoff in Anlehnung an Referenz ^[91] (**Schema 45**).



Schema 45: Palladium-katalysierte Entschützung der Stereoisomere 33a-d zu den entsprechenden Diaminen 35a-d.

Die erfolgreiche Entschützung wurde massenspektroskopisch verfolgt. Hierbei zeigte sich jedoch bei dem letzten eluierten Diastereomer **33-S4** in der HR-Masse ein m/z -Wert von 178.1494 (statt für das erwartete Diamin 166.1470), was auf ein weiteres C-Atom in der Struktur hinweist. Daraus lässt sich mittels 1D- und 2D-NMR-Spektroskopie auf ein gebildetes Aminoal **34** schließen, das sich aus sterischen bzw. strukturellen Bedingungen vermutlich nur bei einer 2ax,4ax-Konfiguration ausbilden kann. Nach der Umsetzung des Aminoals **34** mit Essigsäure lässt sich auch hier das freie Diamin **33-S4** erhalten.



Schema 46: Entschützung von 33-S4 zum entsprechenden Amin 35-S4 über ein Aminoal 34.

Von diesem Diastereomer 33-S4 konnte weiterhin eine Kristallstruktur erhalten (Abbildung 51) und die Absolutkonfiguration 2ax,4ax bestätigt werden.

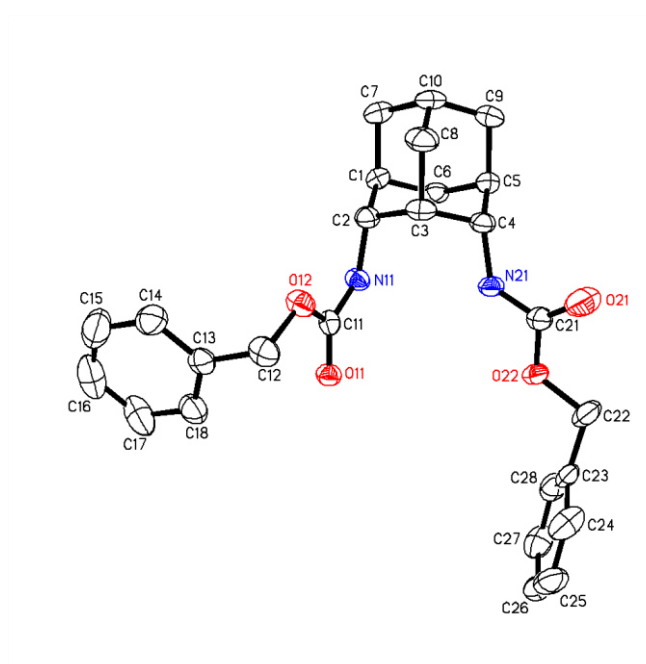
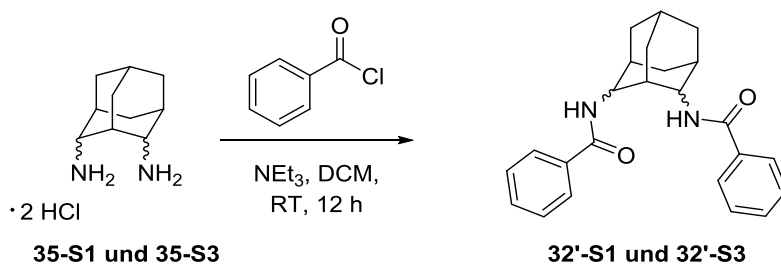


Abbildung 51: Kristallstruktur von 33-S4.

(ORTEP-Darstellung des Adamantans mit 50 %iger Wahrscheinlichkeit; weiß: Kohlenstoff, rot: Sauerstoff, blau: Stickstoff).

Somit ergibt sich für das andere Diastereomer 33-S2 die absolute Konfiguration 2eq,4eq. Für die vollständige Zuordnung der Absolutkonfiguration der beiden Enantiomere 33-S1 und 33-S3 wurde jeweils ein Aliquot nach der Entschützung in das oben beschriebene Benzamidderivat überführt (Schema 47) und anschließend mit den vorherigen Daten korreliert (Abbildung 52).



Schema 47: Überführen der beiden Enantiomere 33-S1 und 33-S3 in das Benzoylderivat 32'-S1 und 32'-S3 zur direkten Korrelation.

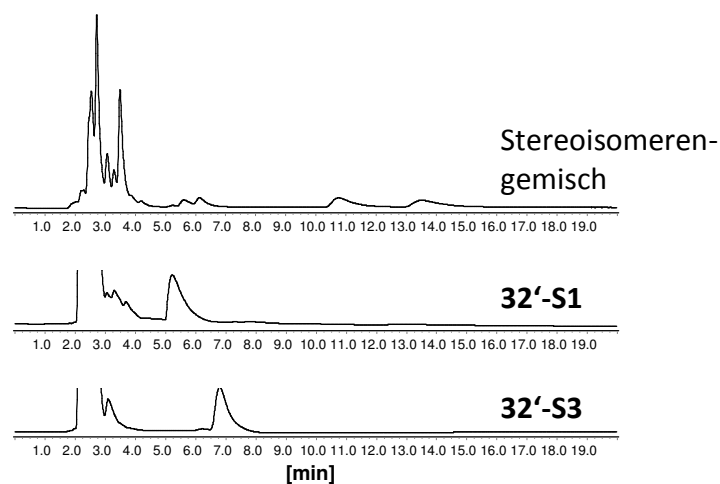


Abbildung 52: Korrelation der HPLC-Chromatogramme von 32'-S1 und 32'-S3 zum Stereoisomere ngemisch 32-S1-S4.

(Trennbedingungen analyt. HPLC: Chiralpak IA3, 4.6 x 150 mm, *n*-Hexan/2-Propanol 80:20 (v/v), 1 mL/min, 20 °C, $\lambda = 210$ nm: t_R (min) 5.22 (32'-S1), 6.78 (32'-S3))

Durch Korrelation der Retentionszeiten sowie der Elutionsreihenfolge konnte dem früher eluierenden Enantiomer **32'-S1** die absolute Konfiguration 2eq,4ax sowie dem später eluierenden Enantiomer **32'-S3** 2ax,4eq zugeordnet werden.

Daraus ergibt sich folgende vollständige Zuordnung der absoluten Konfiguration für die vier Stereoisomere **33-S1-S4** (Tabelle 9).

Tabelle 9: Zuordnung der Absolutkonfigurationen der Stereoisomere 33-S1-S4.

Peak	Nr.	t_R [min]*	Absolutkonfiguration
1	33-S1	8.08	2eq,4ax
2	33-S2	9.12	2eq,4eq
3	33-S3	10.66	2ax,4eq
4	33-S4	15.88	2ax,2ax

* Trennbedingungen analyt. HPLC: Chiralpak IB, 4.6 x 250 mm, *n*-Hexan/2-Propanol 85:15 (v/v), 1 mL/min, 20 °C, λ = 210 nm.

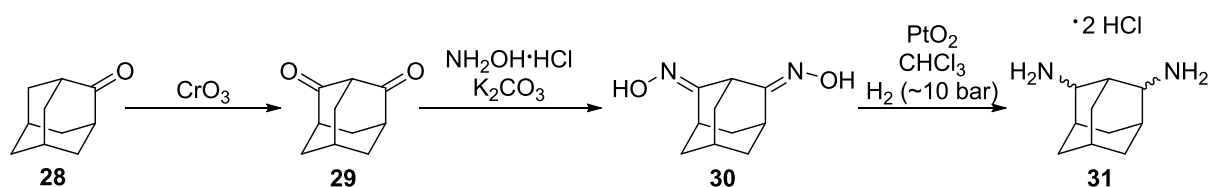
Diese isolierten und vollständig charakterisierten Stereoisomere des entschützten Adamantan-2,4-diamins werden aktuell als „DNA-binder“ in medizinischen Studien in einer Kooperation mit *Prof. Dr. Yitzhak Tor* an der *UC San Diego* in den USA getestet. Dabei soll der Einfluss des Diamins auf die Schmelztemperatur der DNA-Doppelhelix untersucht werden^[92-93], um somit auf eine potentielle antivirale Wirkung schließen zu können.

In aktuellen Studien werden verschiedene disubstituierte Adamantanderivate getestet in Bezug auf Propan-1,3-diamin als Referenz. Unveröffentlichte Daten zeigen, dass Adamatan-4,9-diamin die Schmelztemperatur T_m senkt, während mit Adamantan-2,6-diamin eine deutliche Steigerung der T_m beobachtet wird. Die bisherigen Ergebnisse lassen auf starke hydrophobe und elektrostatische Wechselwirkungen schließen. Durch diese Ergebnisse ist es interessant, die Auswirkung des zweifach chiralen Derivates der verschiedenen Stereoisomere zu testen.

2.4 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

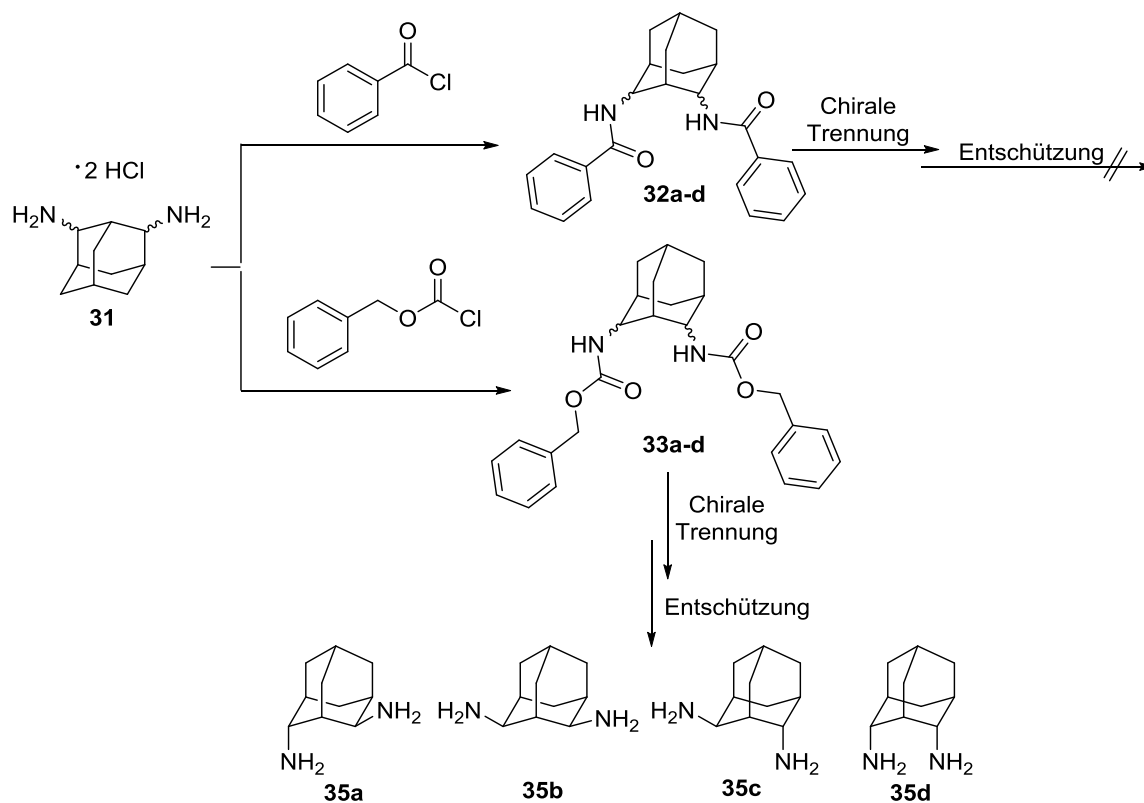
In diesem Teil der Arbeit konnte die Synthese und anschließende chirale Trennung sowie vollständige Charakterisierung der einzelnen Stereoisomere des chiralen Adamantan-2,4-diamins mittels enantioselektiver HPLC erfolgreich durchgeführt werden.

Die Synthese des Stereoisomerengemisches von Adamantan-2,4-diamin **31** erfolgte ausgehend von Adamantan-2-on **28** durch Oxidation zum Diketon **29** über das entsprechende Dioxim **30** (Schema 48) und anschließender Platin-katalysierter Reduktion.



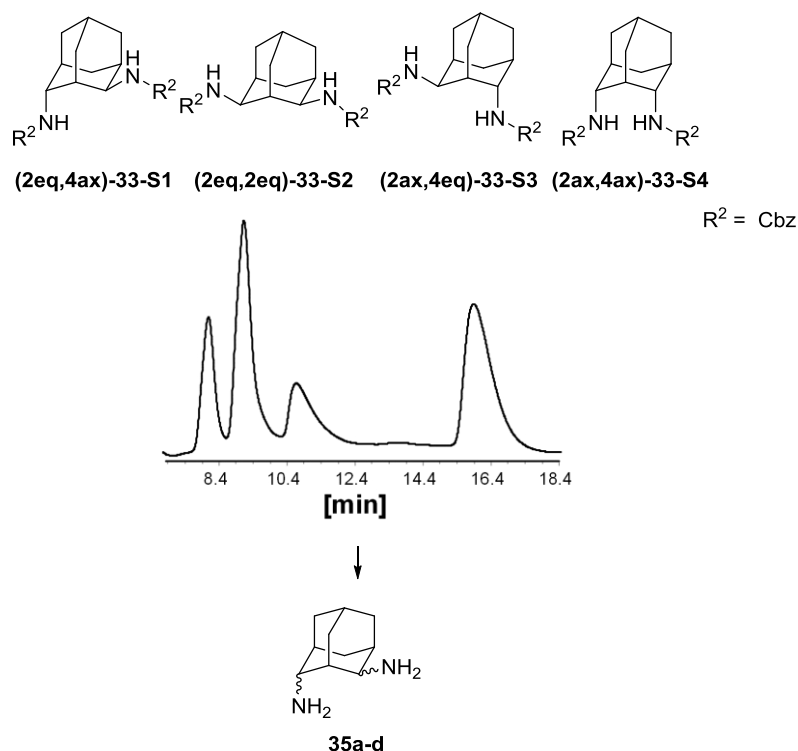
Schema 48: Syntheseroute des *rac*-Adamantan-2,4-diamins **31**.

Durch geeignete reversible Funktionalisierung von Diamin **31** und anschließender präparativer Trennung mittels chiralen HPLC-Stationärphasen war die Isolierung der einzelnen Stereoisomere möglich (Schema 49).



Schema 49: Derivatisierung von *rac*-Adamantan-2,4-Diamin 31 zu den Benzamiden 32a-d sowie den Cbz-geschützten Derivaten 33a-d und anschließende Entschützung zu dem Diaminen 35a-d.

Durch geeignete chirale Trennbedingungen konnten diese Derivate vollständig getrennt und isoliert werden (**Schema 50**).



Schema 50. Chirale Trennung sowie vollständige Charakterisierung von *rac*-Cbz-geschütztem Derivat 33a-d mit anschließender Entschützung zu den freien Aminen 35a-d.

Die Isomere der benzoylgeschützten Diamine **32** konnten präparativ getrennt und die jeweilige Stereoinformation mit Hilfe von VCD-Spektroskopie und Röntgenstrukturanalyse zugeordnet werden. Eine Entschützung war hiernach auch unter extremen Reaktionsbedingungen nicht mehr möglich. Folglich wurden entsprechende Cbz-geschützte Derivate **33** synthetisiert und ebenfalls präparativ getrennt. Die Zuordnung der Stereoinformation gelang hier durch eine weitere Kristallstrukturanalyse und durch Korrelation mit bereits gewonnenen Daten der Benzoylamide.

Die reinen Stereoisomere des Adamantan-2,4-diamins **35** sollen nun in Kooperation mit *Prof. Dr. Yitzhak Tor* an der *UC San Diego* in biologisch medizinischen Studien verwendet werden. Dabei soll der Einfluss des Diamins auf die Schmelztemperatur der DNA-Doppelhelix untersucht werden.

KAPITEL 3

MATERIALS AND METHODS

3.1 CHEMICALS AND SOLVENTS

All reactions involving the use of oxygen or moisture sensitive substances were carried out in heat dried glassware under argon atmosphere using standard *Schlenk* techniques. All solvents and reagents were obtained from *Acros* (Geel, Belgium), *ABCR* (Karlsruhe, Germany), *Alfa Aesar* (Karlsruhe, Germany), *Sigma-Aldrich* (Steinheim am Albuch, Germany), *TCI* (Tokio, Japan) or *VWR* (Darmstadt, Germany) and were used without further purification unless otherwise noted. Column chromatography was performed using silica gel (technical grade, pore size 60 Å, 70-230 mesh, 63-200 µm) produced by *Sigma-Aldrich* (Steinheim am Albuch, Germany). Thin layer chromatography (TLC) was performed using *Polygram*[®] precoated plastic sheets *SIL G/UV254* (SiO₂, 0.20 mm thickness) from *Macherey-Nagel* (Düren, Germany). Components were visualized by fluorescence quenching during irradiation with UV light (254, 366 nm) or by staining with KMnO₄, PMA or Ninhydrin. Deuterated solvents were purchased from *Sigma-Aldrich* (Steinheim am Albuch, Germany) as well. Anhydrous solvents were taped from solvent purification system *MB SPS-800* (*MBRAUN*, Garching, Germany) and used immediately. Manual degassing of solvents, if needed, was done by performing three consecutive freeze-pump-thaw cycles. Degassed solvent were then stored under an atmosphere of argon.

3.2 ANALYTICAL METHODS

3.2.1 NMR Spectroscopy

NMR spectra were recorded on *Bruker Avance III 300* (300.51 MHz), *Bruker Avance DRX 300* (300.13 MHz), *Bruker Avance III 400* (400.33 MHz), *Bruker Avance III 500* (500.13 MHz) and *Bruker Avance III 600* (600.24 MHz, *Bruker*, Billerica, MA, USA) at room temperature. Chemical shifts are given in ppm and coupling constants in Hertz. Chemical shifts were referenced to residual solvent signals.^[94] The following abbreviations are used to describe the multiplicities bs (broad singlet), s (singlet), d (duplet), t (triplet), q (quartet), quin (quintet), sept (septet) and m (multiplet). The numbering is depicted in the respective figure shown beside each procedure. ¹³C assignment was achieved via DEPT-135 spectra, HSQC and HMBC experiments.

3.2.2 Mass Spectrometry

Mass spectra were acquired on *Finnigan MAT TSQ 700 JEOL JMS-700 magnetic sector* (EI, *Finnigan MAT*, Bremen, Germany) and on *Bruker ApexQe hybrid 9.4 T FT-ICR* (ESI, DART, *Bruker*, Billerica, MA, USA).

3.2.3 IR Spectroscopy

IR spectra were recorded on a *Thermo Nicolet 6700 ATR-FT-IR* (*Thermo Fisher Scientific*, Waltham, MA, USA) instrument.

3.2.4 Crystal Structure Analysis

Crystallographic data was collected on *Bruker APEX-II_azar area detector* (*Bruker*, Billerica, MA, USA) with Mo K_α radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$).

3.2.5 High Performance Liquid Chromatography Mass Spectrometry (HPLC-MS)

HPLC-MS measurements were performed on an *Agilent Technologies 1200 HPLC-MS* (*Agilent Technologies*, Palo Alto, CA, USA), equipped with a binary solvent pump, an autosampler, a membrane solvent degasser, a DAD detector and a quadrupole mass spectrometer *Agilent 6120* (*Agilent Technologies*, Palo Alto, CA, USA), equipped with an APCI or ESI source. All operations were controlled by the *Agilent ChemStation* software (*Agilent Technologies*, Palo Alto, CA, USA). Enantioselective separations were performed on a *Chiralpak*[®] IA, IB, IC (250 mm, 4.6 mm i.d., particle size 5 μm) or IA-3 columns (150 mm, 4.6 mm i.d., particle size 3 μm), which were bought from *Chiral Technologies* (Illkirch, France).

Preparative HPLC separations were performed on an *Agilent Technologies 1260 Infinity* (*Agilent Technologies*, Palo Alto, CA, USA), equipped with a binary solvent pump, an autosampler, a fraction collector and a DAD detector. Separations were performed on *Chiralpak*[®] IA, IB, IC columns (250 mm, 20 mm i.d., particle size 5 μm , *Chiral Technologies*, Illkirch, France) or *Luna 5u C18(2)* column (100 \AA , Axia, 250 mm, 21.2 mm i.d., *Phenomenex*, Aschaffenburg, Germany). The solvents (HPLC-grade quality) used (*n*-hexane, 2-propanol, methanol, acetonitril) were obtained from *Sigma-Aldrich* (Steinheim am Albuch, Germany) and water was purified using a *VWR Purity PU 15* (*VWR*, Darmstadt, Germany) water purification system.

3.2.6 GC Analysis

Capillary gas chromatography and GC-MS measurements were performed on *Thermo Trace GC Ultra* (*Thermo Fisher Scientific*, Waltham, MA, USA) equipped with an autosampler/split injector (250 $^{\circ}\text{C}$), a flame-ionization detector (250 $^{\circ}\text{C}$) and a *Thermo Trace ISQ* (single quadrupole, *Thermo Fisher Scientific*, Waltham, MA, USA) or *Thermo Trace PolarisQ* (quadrupole-ion trap, *Thermo Fisher Scientific*, Waltham, MA, USA) mass spectrometer. All operations were controlled by the *Thermo Xcalibur* software (*Thermo Fisher Scientific*, Waltham, MA, USA). *Fused-silica* capillaries (0.25 mm i.d.) were purchased from *Microquartz* (Munich, Germany). For separations, helium was used as carrier gas. Exact conditions for the measurements are reported in detail in the corresponding experimental sections. The capillaries were pretreated by heating to

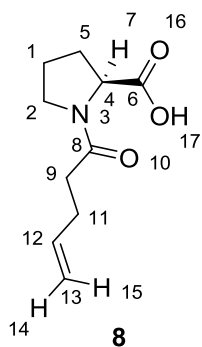
250 °C with a slow stream of nitrogen for 12 hours and were subsequently coated with the selected CSP by the static method described by *Grob*^[60] to yield a film thickness of 0.25 mm. The columns were conditioned by increasing the temperature gradually up to 180 °C (40 °C for 10 min, 1 °C/min to 180 °C) and they were kept at this temperature for 5.5 hours before use. The CSPs did not show significant deterioration after three years of continuous use. The maximum working temperature was 180 °C.

3.2.7 Software

The following programs were used: *ChemBioDraw Ultra* 14.0, *ACD Labs* 12.0. For visualization of chromatograms *DCXplorer*^[95] MMX Version, *RCXplorer*^[96] MMXI were used. Quantum mechanical calculations were performed using *HyperChem* 8.0.

3.3 SYNTHESSES

3.3.1 1-Pent-4-enoyl-L-proline (8)



C₁₀H₁₅NO₃, Mw: 197.23 g/mol. L-proline (2.00 g, 17.4 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in 2 N NaOH (10.0 mL) and cooled to 0 °C. 4-pentenoyl chloride (1.92 mL, 17.4 mmol, 1.00 eq.) was slowly added to the reaction mixture upon stirring. The pH was checked periodically to ensure that the solution remained strongly alkaline. After the addition of the acid chloride was completed, the reaction mixture was allowed to warm up under stirring overnight. The basic solution was extracted with two

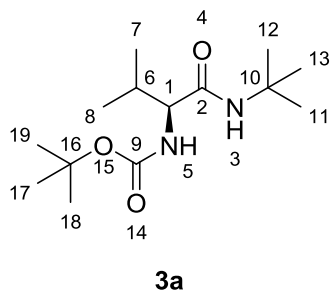
25.0 mL portions of diethyl ether and then acidified to pH = 2. The oil which separated was extracted into two 25 mL portions diethyl ether, dried over MgSO₄ and the solvent was evaporated *in vacuo* to give the crude product. Column chromatography (SiO₂, DCM/MeOH 100:1, *R_f* = 0.06) yielded the pure product as a colorless oil (1.25 g, 6.33 mmol, 36 %). **¹H NMR (300.51 MHz, CDCl₃, 299.23 K):** δ (ppm) 1.97-2.13 (m, 3H, H-1, H-5), 2.28-2.51 (m, 5H, H-5, H-9, H-11), 3.43-3.65 (m, 2H, H-2), 4.56-4.61 (m, 1H, H-7), 5.01 (dd, ³*J*_{H,H} = 10.25 Hz, ²*J*_{H,H} = 1.17 Hz, 1H, H-14), 5.07 (dd, ³*J*_{H,H} = 17.06 Hz, ²*J*_{H,H} = 1.26 Hz, 1H, H-15), 5.78-5.94 (m, 1H, H-12), 9.87 (bs, 1H, H-17). **¹³C{¹H} NMR (75.56 MHz, CDCl₃, 299.35 K):** δ (ppm) 24.7 (C-1), 27.7 (C-11), 28.5 (C-5), 33.7 (C-9), 47.7 (C-2), 59.6 (C-4), 115.7 (C-13), 136.8 (C-12), 173.0 (C-8), 174.0 (C-6). **HR-MS (EI⁺):** *m/z* calcd. for C₁₀H₁₅NO₃⁺ [M]⁺: 197.1052; found: 197.1062.

3.3.2 General Procedure for the Amide Coupling

N-(3-Dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimide hydrochloride (EDCI) (1.00 eq.) was added slowly to a solution of the *N*-protected amino acid (1.00 eq.) in anhydrous dichloromethane. The solution was cooled to 0 °C, the amine (1.00 eq.) was added dropwise and the reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The organic layer was washed twice with 1 M HCl, dried over MgSO₄ and the solvent was evaporated *in vacuo* to give the crude product. Column chromatography yielded the pure product as a colorless solid.

3.3.3 *N'*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-*N*-*tert*-butyl-L-valinamide (3a)

3a was synthesized according to general procedure 3.3.2 employing EDCI (17.7 g, 92.1 mmol, 1.00 eq.), Boc-L-valine (20.0 g, 92.1 mmol, 1.00 eq.) and *tert*-butylamine (8.52 mL, 9.21 mmol, 1.00 eq.).

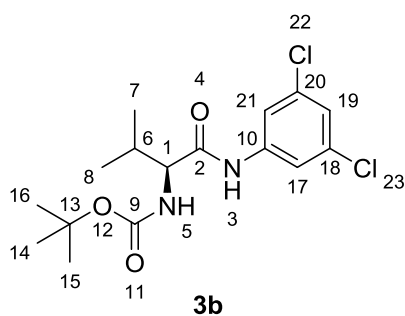


C₁₄H₂₈N₂O₃, Mw: 272.39 g/mol. Column chromatography (SiO₂, PE/EE 10:1, *R_f* = 0.90) yielded the pure product as a colorless solid (9.89 g, 36.3 mmol, 41 %). **¹H NMR (500.13 MHz, CDCl₃, 295.15 K):** δ (ppm) 0.33 (d, ³*J_{H,H}* = 6.64 Hz, 3H, H-8), 0.93 (d, ³*J_{H,H}* = 6.41 Hz, 3H, H-7), 1.34 (s, 9H, H-17, H-18, H-19), 1.43 (s, 9H, H-11, H-12, H-13),

1.97-2.10 (m, 1H, H-6), 3.68-3.75 (m, 1H, H-1), 5.08-5.17 (m, 1H, H-3), 5.77 (bs, 1H, H-5). **¹³C{¹H} NMR (125.76 MHz, CDCl₃, 295.15 K):** δ (ppm) 18.0 (C-8), 19.2 (C-7), 28.3 (C-17, C-18, C-19), 28.7 (C-11, C-12, C-13), 31.0 (C-6), 51.3 (C-10), 60.5 (C-1), 79.6 (C-16), 155.9 (C-9), 170.7 (C-2). **HR-MS (ESI⁺):** *m/z* calcd. for C₁₄H₂₈N₂NaO₃⁺ [M+Na]⁺: 295.1992; found: 295.1993.

3.3.4 *tert*-Butyl {(2*S*)-1-[(3,5-dichlorophenyl)amino]-3-methyl-1-oxobutan-2-yl}carbamate (3b)

3b was synthesized according to general procedure 3.3.2 employing EDCI (4.41 g, 23.0 mmol, 1.00 eq.), Boc-L-valine (5.00 g, 23.0 mmol, 1.00 eq.) and 3,5-dichloroaniline (3.73 g, 23.0 mmol, 1.00 eq.).



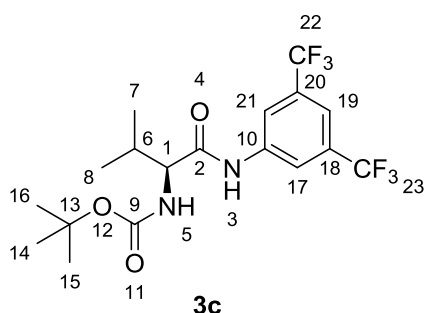
C₁₆H₂₂Cl₂N₂O₃, Mw: 361.26 g/mol. Column chromatography (SiO₂, PE/EE 20:1, *R_f* = 0.35) yielded the pure product as a colorless solid (1.66 g, 4.60 mmol, 20 %). **¹H NMR (500.13 MHz, CDCl₃, 298.15 K):** δ (ppm) 1.03 (d, ³*J_{H,H}* = 6.87 Hz, 6H, H-7, H-8), 1.48 (s, 9H, H-14, H-15, H-16), 2.07-2.17 (m, 1H, H-6), 4.07 (t, ³*J_{H,H}* = 7.44 Hz, 1H,

H-1), 5.31 (d, ³*J_{H,H}* = 7.78 Hz, 1H, H-5), 6.98 (s, 1H, H-19), 7.38 (s, 2H, H-17, H-21), 9.04 (bs, 1H, H-3). **¹³C{¹H} NMR (125.76 MHz, CDCl₃, 298.28 K):** δ (ppm) 18.5 (C-8), 19.3 (C-7), 28.4 (C-14, C-15, C-16), 30.6 (C-6), 61.1 (C-1), 80.8 (C-13), 117.6 (C-17, C-21), 123.9

(C-19), 134.9 (C-18, C-20), 139.5 (C-10), 156.9 (C-9), 170.9 (C-2). **HR-MS (DART⁺):** m/z calcd. for C₁₆H₂₃³⁵Cl₂N₂O₃⁺ [M+H]⁺: 361.1080; found: 361.1079.

3.3.5 *tert*-Butyl [(2*S*)-1-{{3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl}amino}-3-methyl-1-oxobutan-2-yl]carbamate (**3c**)

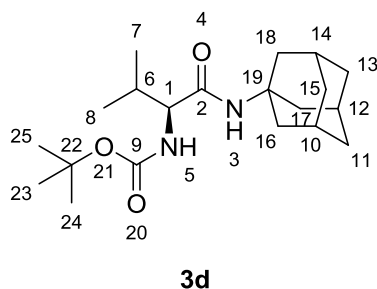
3c was synthesized according to general procedure 3.3.2 employing EDCI (2.65 g, 13.8 mmol, 1.00 eq.), Boc-L-valine (3.00 g, 13.8 mmol, 1.00 eq.) and 3,5-bis(trifluoromethyl)aniline (2.16 mL, 13.8 mmol, 1.00 eq.).



C₁₈H₂₂F₆N₂O₃, M_w: 428.3754 g/mol. Column chromatography (SiO₂, PE/EE 10:1, *R_f* = 0.33) removed the impurities but the starting material (amine) could not be separated from the product. The complete purification was carried out in the last step. **HR-MS (DART⁺):** m/z calcd. for C₁₈H₂₃F₆N₂O₃⁺ [M+H]⁺: 429.1607; found: 429.1608.

3.3.6 *tert*-Butyl [(2*S*)-3-methyl-1-oxo-1-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylamino)butan-2-yl]carbamate (**3d**)

3d was synthesized according to general procedure 3.3.2 employing EDCI (6.33 g, 33.0 mmol, 1.00 eq.), Boc-L-valine (7.18 g, 33.0 mmol, 1.00 eq.) and 1-adamantylamine (5.00 g, 33.0 mmol, 1.00 eq.).

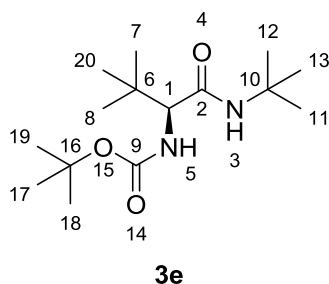


C₂₀H₃₄N₂O₃, M_w: 350.50 g/mol. Column chromatography (SiO₂, PE/EE 10:1, *R_f* = 0.21) yielded the pure product as a colorless solid (3.15 g, 8.98 mmol, 27%). **¹H NMR (400.33 MHz, CDCl₃, 298.30 K):** δ (ppm) 0.92 (d, ³*J*_{H,H} = 6.79 Hz, 3H, H-8), 0.95 (d, ³*J*_{H,H} = 6.79 Hz, 3H, H-7), 1.45 (s, 9H, H-23, H-24, H-25), 1.65-1.73 (m, 6H, H-11, H-13, H-15), 1.99-2.02 (m, 6H, H-16, H-17, H-18), 2.05-2.11 (m, 4H, H-6, H-10, H-12, H-14), 3.64-3.79 (m, 1H, H-1), 5.09 (bs, 1H, H-3), 5.53 (bs, 1H, H-5). **¹³C{¹H} NMR (100.66 MHz,**

CDCl₃, 298.30 K): δ (ppm) 17.9 (C-8), 19.2 (C-7), 28.3 (C-23, C-24, C-25), 29.4 (C-10, C-12, C-14), 31.1 (C-6), 36.3 (C-11, C-13, C-15), 41.6 (C-16, C-17, C-18), 52.2 (C-19), 60.6 (C-1), 79.2 (C-22), 155.9 (C-9), 170.5 (C-2). **HR-MS (ESI⁺):** m/z calcd. for C₂₀H₃₄KN₂O₃⁺ [M+K]⁺: 389.2201; found: 389.2200.

3.3.7 *N'*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-*N*-*tert*-butyl-3-methyl-L-valinamide (**3e**)

3e was synthesized according to general procedure 3.3.2 employing EDCI (2.10 g, 11.0 mmol, 1.00 eq.), Boc-L-*tert*-leucine (2.50 g, 11.0 mmol, 1.00 eq.) and *tert*-butylamine (0.82 mL, 11.0 mmol, 1.00 eq.).

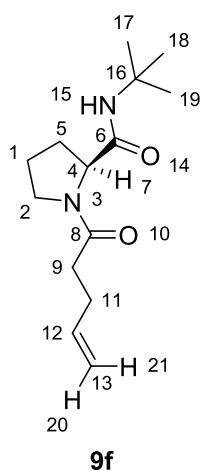


C₁₅H₃₀N₂O₃, Mw: 286.42 g/mol. Column chromatography (SiO₂, PE/EE 10:1, R_f = 0.31) yielded the pure product as a colorless solid (0.61 g, 2.13 mmol, 19%). **¹H NMR (500.13 MHz, CDCl₃, 298.35 K):** δ (ppm) 0.98 (s, 9H, H-7, H-8, H-20), 1.35 (s, 9H, H-11, H-12, H-13), 1.44 (s, 9H, H-17, H-18, H-19), 3.66 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.70 Hz, 1H, H-1), 5.26-5.33 (m, 1H, H-3),

5.38-5.52 (m, 1H, H-5). **¹³C{¹H} NMR (125.76 MHz, CDCl₃, 298.47 K):** δ (ppm) 26.6 (C-7, C-8, C-20), 28.3 (C-17, C-18, C-19), 28.7 (C-11, C-12, C-13), 34.7 (C-6), 51.6 (C-10), 62.7 (C-1), 79.5 (C-16), 155.9 (C-9), 170.0 (C-2). **HR-MS (ESI⁺):** m/z calcd. for C₁₅H₃₀N₂NaO₃⁺ [M+Na]⁺: 309.2149; found: 309.2148.

3.3.8 *N*-*tert*-Butyl-1-pent-4-enoyl-L-prolinamide (**9f**)

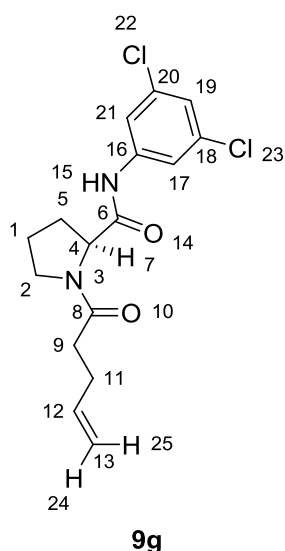
9f was synthesized according to general procedure 3.3.2 employing EDCI (93.0 mg, 0.49 mmol, 1.00 eq.), **8** (96.0 mg, 0.49 mmol, 1.00 eq.) and *tert*-butylamine (45.0 μ L, 0.49 mmol, 1.00 eq.).



C₁₄H₂₄N₂O₂, Mw: 252.36 g/mol. Column chromatography (SiO₂, PE/EE 4:1, *R_f* = 0.07) yielded the pure product as a colorless solid (92.0 mg, 0.36 mmol, 74 %). **¹H NMR (500.13 MHz, CDCl₃, 295.15 K):** δ (ppm) 1.29-1.36 (m, 9H, H-17, H-18, H-19), 1.71-2.17 (m, 4H, H-1, H-5), 2.37-2.45 (m, 4H, H-9, H-11), 3.38-3.58 (m, 2H, H-2), 4.48-4.52 (m, 1H, H-7), 5.01 (dd, ³*J*_{H,H} = 10.03 Hz, ²*J*_{H,H} = 1.17 Hz, 1H, H-20), 5.07 (dd, ³*J*_{H,H} = 17.28 Hz, ²*J*_{H,H} = 1.26 Hz, 1H, H-21), 5.78-5.91 (m, 1H, H-12), 7.02 (bs, 1H, H-15). **¹³C{¹H} NMR (125.76 MHz, CDCl₃, 295.30 K):** δ (ppm) 25.0 (C-1), 26.9 (C-11), 28.7 (C-17, C-18, C-19), 28.8 (C-5), 33.8 (C-9), 47.5 (C-2), 50.9 (C-16), 60.3 (C-4), 115.4 (C-13), 137.1 (C-12), 170.2 (C-8), 172.6 (C-6). **HR-MS (EI⁺):** *m/z* calcd. for C₁₄H₂₄N₂O₂⁺ [M]⁺: 252.1838; found: 252.1822.

3.3.9 N-(3,5-Dichlorophenyl)-1-pent-4-enoyl-L-prolinamide (9g)

9g was synthesized according to general procedure 3.3.2 employing EDCI (224 mg, 1.17 mmol, 1.00 eq.), **8** (230 mg, 1.17 mmol, 1.00 eq.) and 3,5-dichloroaniline (189 mg, 1.17 mmol, 1.00 eq.).



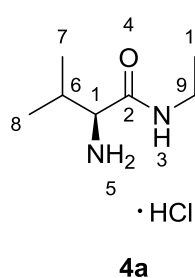
C₁₆H₁₈Cl₂N₂O₂, Mw: 341.23 g/mol. Column chromatography (SiO₂, PE/EE 4:1) removed the impurities and pure ethyl acetate yielded the pure product as a colorless solid (297 mg, 8.70 mmol, 74 %). **¹H NMR (300.51 MHz, CDCl₃, 299.58 K):** δ (ppm) 1.80-2.20 (m, 3H, H-1, H-5), 2.41-2.55 (m, 5H, H-5, H-9, H-11), 3.43-3.66 (m, 2H, H-2), 4.73-4.79 (m, 1H, H-7), 5.03 (dd, ³*J*_{H,H} = 9.97 Hz, ²*J*_{H,H} = 1.44 Hz, 1H, H-24), 5.09 (dd, ³*J*_{H,H} = 17.06 Hz, ²*J*_{H,H} = 1.51 Hz, 1H, H-25), 5.80-5.95 (m, 1H, H-12), 7.00 (t, ⁴*J*_{H,H} = 1.79 Hz, 1H, H-19), 7.45 (d, ⁴*J*_{H,H} = 1.93 Hz, 2H, H-17, H-21), 10.05 (s, 1H, H-15). **¹³C{¹H} NMR (75.56 MHz, CDCl₃, 299.65 K):** δ (ppm) 25.0 (C-1), 26.8 (C-11), 28.7 (C-5), 33.8 (C-9), 47.8 (C-2), 60.6 (C-4), 115.7 (C-13), 117.8 (C-17, C-21), 123.6 (C-19), 134.9 (C-18, C-20), 136.8 (C-12), 140.2 (C-16), 169.5 (C-6), 173.5 (C-8). **HR-MS (ESI⁺):** *m/z* calcd. for C₃₂H₃₆³⁵Cl₄N₄NaO₄⁺ [2M+Na]⁺: 703.1383; found: 703.1386.

3.3.10 General Procedure for Deprotection

Hydrogen chloride, 5 to 6 N solution in 2-propanol (25 eq.) was added to a solution of **3a-e** (1.00 eq.) in 2-propanol at 0 °C. The reaction mixture was stirred at room temperature for six hours. The solvent and the unreacted acid were removed *in vacuo* to give the product as a colorless solid in quantitative yield. It was then used without further purification.

3.3.11 *N*-*tert*-Butyl-L-valinamide hydrochloride (**4a**)

4a was synthesized according to general procedure **3.3.10** employing 5 to 6 N HCl solution in 2-propanol (182 mL, 25.0 eq.) and **3a** (9.89 g, 36.3 mmol, 1.00 eq.).

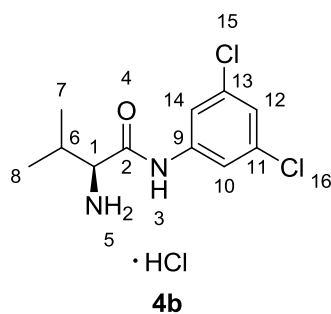


C₉H₂₀N₂O, **M_w: 172.27 g/mol**. **¹H NMR (400.33 MHz, CD₃OD, 298.35 K):** δ (ppm) 1.12 (d, ³J_{H,H} = 5.69 Hz, 3H, H-8), 1.13 (d, ³J_{H,H} = 5.87 Hz, 3H, H-7), 1.44-1.46 (m, 9H, H-10, H-11, H-12), 2.15-2.29 (m, 1H, H-6), 3.67 (d, ³J_{H,H} = 6.05 Hz, 1H, H-1). **¹³C{¹H} NMR (100.66 MHz, CD₃OD, 298.35 K):** δ (ppm) 18.1 (C-8), 19.0 (C-7), 29.0 (C-10, C-11, C-12), 31.8 (C-6), 52.8 (C-9), 60.1 (C-1),

168.6 (C-2). **HR-MS (EI⁺):** m/z calcd. for C₉H₂₀N₂O⁺ [M]⁺: 172.1576; found: 172.1582.

3.3.12 *N*-(3,5-Dichlorophenyl)-L-valinamide hydrochloride (**4b**)

4b was synthesized according to general procedure **3.3.10** employing 5 to 6 N HCl solution in 2-propanol (3.64 mL, 25.0 eq.) and **3b** (263 mg, 0.73 mmol, 1.00 eq.).



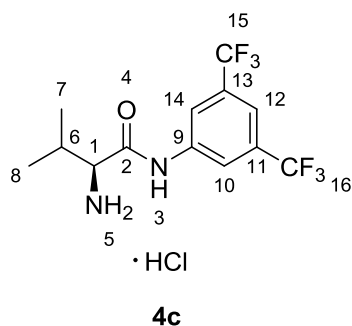
C₁₁H₁₄Cl₂N₂O, **M_w: 261.15 g/mol**. **¹H NMR (500.13 MHz, CD₃OD, 295.16 K):** δ (ppm) 1.07 (d, ³J_{H,H} = 7.10 Hz, 3H, H-8), 1.11 (d, ³J_{H,H} = 6.87 Hz, 3H, H-7), 2.24-2.34 (m, 1H, H-6), 3.82 (d, ³J_{H,H} = 5.72 Hz, 1H, H-1), 7.20 (t, ⁴J_{H,H} = 1.72 Hz, 1H, H-12), 7.66 (d, ⁴J_{H,H} = 1.83 Hz, 2H, H-10, H-14). **¹³C{¹H} NMR (125.76 MHz, CD₃OD, 295.27 K):** δ (ppm) 17.9 (C-8), 19.2 (C-7), 31.8 (C-6),

60.6 (C-1), 119.3 (C-10, C-14), 125.4 (C-12), 136.6 (C-11, C-13), 141.4 (C-9), 168.7 (C-2).

HR-MS (EI⁺): m/z calcd. for C₁₁H₁₄³⁵Cl₂N₂O⁺ [M]⁺: 261.0556; found: 261.0556.

3.3.13 *N*-[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]-*L*-valinamide hydrochloride (**4c**)

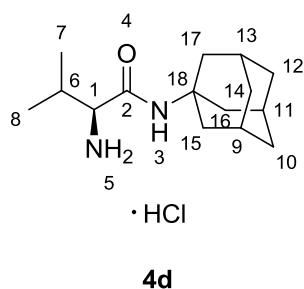
4c was synthesized according to general procedure **3.3.10** employing 5 to 6 N HCl solution in 2-propanol (3.64 mL, 25.0 eq.) and crude **3c** (2.02 g, 4.71 mmol, 1.00 eq.).



C₁₃H₁₄F₆N₂O, **M_w: 328.26 g/mol**. The complete purification was carried out in the last step of the synthesis. **HR-MS (DART⁺)**: *m/z* calcd. for C₁₃H₁₅F₆N₂O⁺ [M+H]⁺: 329.1083; found: 329.1080.

3.3.14 *N*-Tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl-*L*-valinamide hydrochloride (**4d**)

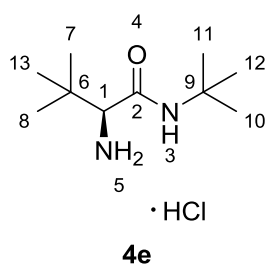
4d was synthesized according to general procedure **3.3.10** employing 5 to 6 N HCl solution in 2-propanol (35.6 mL, 25.0 eq.) and **3d** (2.50 g, 7.13 mmol, 1.00 eq.).



C₁₅H₂₆N₂O, **M_w: 250.39 g/mol**. **¹H NMR (400.33 MHz, CD₃OD, 298.30 K)**: δ (ppm) 1.10-1.16 (m, 6H, H-7, H-8), 1.71-1.86 (m, 6H, H-10, H-12, H-14), 2.06-2.26 (m, 10H, H-6, H-9, H-11, H-13, H-15, H-16, H-17), 3.57-3.71 (m, 1H, H-1). **¹³C{¹H} NMR (100.66 MHz, CD₃OD, 298.30 K)**: δ (ppm) 18.2 (C-8), 19.1 (C-7), 31.0 (C-10, C-12, C-14), 31.8 (C-6), 37.5 (C-11, C-13, C-15), 42.5 (C-16, C-17, C-18), 53.6 (C-18), 60.1 (C-1), 168.3 (C-2). **HR-MS (ESI⁺)**: *m/z* calcd. for C₁₅H₂₇N₂O⁺ [M+H]⁺: 251.2118; found: 251.2117.

3.3.15 *N*-*tert*-Butyl-3-methyl-*L*-valinamide hydrochloride (**4e**)

4e was synthesized according to general procedure **3.3.10** employing 5 to 6 N HCl solution in 2-propanol (4.81 mL, 25.0 eq.) and **3e** (0.28 g, 0.96 mmol, 1.00 eq.).



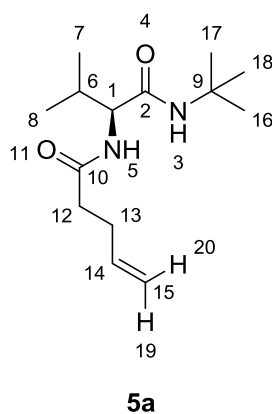
C₁₀H₂₂N₂O, **M_w: 186.30 g/mol**. **¹H NMR (500.13 MHz, CD₃OD, 298.35 K):** δ (ppm) 1.10 (s, 9H, H-7, H-8, H-13), 1.39 (s, 9H, H-10, H-11, H-12), 3.49 (s, 1H, H-1). **¹³C{¹H} NMR (125.76 MHz, CD₃OD, 298.48 K):** δ (ppm) 27.0 (C-7, C-8, C-13), 28.9 (C-10, C-11, C-12), 34.2 (C-6), 52.9 (C-9), 63.0 (C-1), 167.9 (C-2). **HR-MS (EI⁺):** m/z calcd. for C₁₀H₂₂N₂O⁺ [M]⁺: 186.1732; found: 186.1730.

3.3.16 General Procedure for the Introduction of the Pentenoyl Linker System

Under argon atmosphere, triethylamine (2.00 eq.) was added to a solution of **4a-e** (1.00 eq.) in anhydrous dichloromethane, and the reaction mixture was cooled to 0 °C. 4-Pentenoyl chloride (1.00 eq.) was added slowly to the reaction mixture while stirring. After the addition, the reaction mixture was allowed to warm up and kept stirring overnight. Subsequently, the organic layer was washed twice with 1 M HCl, dried over MgSO₄ and the solvent was evaporated *in vacuo* to give the crude product. Column chromatography yielded the pure product as colorless crystalline material.

3.3.17 *N*-tert-Butyl-*N'*-pent-4-enoyl-L-valinamide (**5a**)

5a was synthesized according to general procedure **3.3.16** employing triethylamine (2.66 mL, 19.2 mmol, 2.00 eq.), **4a** (2.00 g, 9.58 mmol, 1.00 eq.) and 4-pentenoyl chloride (1.06 mL, 9.58 mmol, 1.00 eq.).

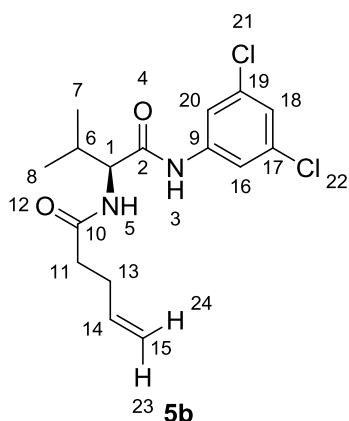


C₁₄H₂₆N₂O₂, **M_w: 254.37 g/mol**. Column chromatography (SiO₂, PE/EE 3:1, *R_f* = 0.33) yielded the pure product as colorless solid (2.23 g, 8.76 mmol, 91 %). **¹H NMR (500.13 MHz, CDCl₃, 295.15 K):** δ (ppm) 0.90-0.95 (m, 6H, H-7, H-8), 1.34 (s, 9H, H-16, H-17, H-18), 1.96-2.04 (m, 1H, H-6), 2.29-2.34 (m, 2H, H-13), 2.35-2.40 (m, 2H, H-12), 4.14 (t, ³*J*_{H,H} = 7.90 Hz, 1H, H-1), 4.98-5.01 (m, 1H, H-19), 5.06 (dd, ³*J*_{H,H} = 17.05 Hz, ²*J*_{H,H} = 1.26 Hz, 1H, H-20), 5.76-5.85 (m, 1H, H-14), 6.03 (bs, 1H, H-3), 6.47 (d, ³*J*_{H,H} = 7.55 Hz, 1H, H-5). **¹³C{¹H} NMR (125.76 MHz, CDCl₃, 295.28 K):** δ (ppm) 18.5 (C-7), 19.2 (C-8), 28.7 (C-16, C-17, C-18), 29.7 (C-13), 31.4 (C-6), 51.5 (C-9), 58.9 (C-1), 115.6 (C-15), 136.9

(C-14), 170.6 (C-2), 172.3 (C-10). **HR-MS (ESI⁺)**: m/z calcd. for $C_{14}H_{26}N_2NaO_2^+$ $[M+Na]^+$: 277.1886; found: 277.1886.

3.3.18 *N*-(3,5-Dichlorophenyl)-*N'*-pent-4-enoyl-L-valinamide (**5b**)

5b was synthesized according to general procedure **3.3.16** employing triethylamine (2.33 mL, 16.8 mmol, 2.00 eq.), **4b** (2.50 g, 8.40 mmol, 1.00 eq.) and 4-pentenoyl chloride (0.93 mL, 8.40 mmol, 1.00 eq.).

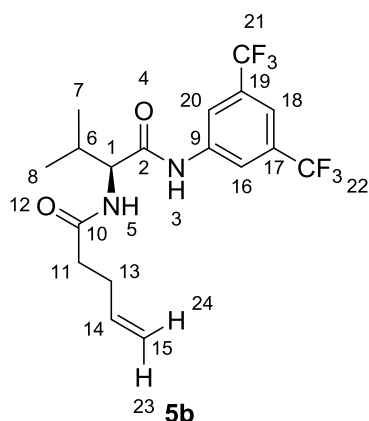


C₁₆H₂₀Cl₂N₂O₂, **M_w: 343.25 g/mol**. Column chromatography (SiO₂, PE/EE 10:1, R_f = 0.05) yielded the pure product as colorless solid (1.50 g, 4.37 mmol, 52 %). **¹H NMR (500.13 MHz, CDCl₃, 295.16 K)**: δ (ppm) 1.02 (d, $^3J_{H,H}$ = 6.64 Hz, 3H, H-8), 1.04 (d, $^3J_{H,H}$ = 6.87 Hz, 3H, H-7), 2.14-2.22 (m, 1H, H-6), 2.41-2.46 (m, 4H, H-11, H-13), 4.47 (t, $^3J_{H,H}$ = 8.01 Hz, 1H, H-1), 5.02-5.07 (m, 1H, H-23), 5.08-5.13 (m, 1H, H-24), 5.78-5.88 (m, 1H, H-14), 6.28 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.78 Hz,

1H, H-5), 7.08 (t, $^4J_{H,H}$ = 1.60 Hz, 1H, H-18), 7.53 (d, $^4J_{H,H}$ = 1.60 Hz, 2H, H-16, H-20), 9.11 (bs, 1H, H-3). **¹³C{¹H} NMR (125.76 MHz, CDCl₃, 295.33 K)**: δ (ppm) 18.5 (C-7), 19.3 (C-8), 29.6 (C-13), 30.7 (C-6), 35.9 (C-11), 59.5 (C-1), 116.3 (C-15), 118.1 (C-16, C-20), 124.2 (C-18), 135.1 (C-17, C-19), 136.3 (C-14), 139.6 (C-9), 170.1 (C-2), 173.3 (C-10). **HR-MS (ESI⁺)**: m/z calcd. for $C_{32}H_{40}^{35}Cl_4N_4NaO_4^+$ $[2M+Na]^+$: 707.1696; found: 707.1691.

3.3.19 *N*-[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]-*N'*-pent-4-enoyl-L-valinamide (**5c**)

5c was synthesized according to general procedure **3.3.16** employing triethylamine (1.66 mL, 12.0 mmol, 2.00 eq.), crude **4c** (2.18 g, 5.98 mmol, 1.00 eq.) and 4-pentenoyl chloride (0.66 mL, 5.98 mmol, 1.00 eq.).



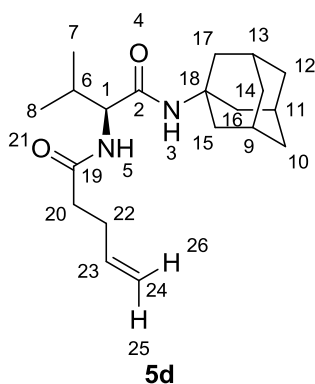
C₁₈H₂₀F₆N₂O₂, Mw: 410.36 g/mol. Column chromatography (SiO₂, PE/EE 10:1, *R_f* = 0.07) yielded the pure product as colorless solid (0.65 mg, 1.59 mmol, 12 %).

¹H NMR (400.33 MHz, CDCl₃, 298.15 K): δ (ppm) 1.04-1.09 (m, 6H, H-7, H-8), 2.15-2.25 (m, 1H, H-6), 2.43-2.47 (m, 4H, H-11, H-13), 4.62 (t, ³*J*_{H,H} = 8.16 Hz, 1H, H-1), 5.05 (dd, ³*J*_{H,H} = 10.00 Hz, ²*J*_{H,H} = 1.19 Hz, 1H, H-23), 5.10 (dd, ³*J*_{H,H} = 17.06 Hz, ²*J*_{H,H} = 1.28 Hz, 1H, H-24),

5.77-5.88 (m, 1H, H-14), 6.40 (d, ³*J*_{H,H} = 8.44 Hz, 1H, H-5), 7.55 (s, 1H, H-18), 8.08 (s, 2H, H-16, H-20), 9.80 (s, 1H, H-3). **¹³C{¹H} NMR (100.66 MHz, CDCl₃, 298.15 K):** δ (ppm) 18.6 (C-8), 19.3 (C-7), 29.7 (C-11/C-13), 31.1 (C-6), 36.0 (C-11/C-13), 59.6 (C-1), 116.4 (C-15), 117.26-117.49 (m, C-18), 119.41-119.44 (m, C-17, C-19), 121.7 (C-16/C-20), 124.4 (C-16/C-20), 132.19 (q, ¹*J*_{C,F} = 33.44 Hz, C-21, C-22), 136.1 (C-14), 139.5 (C-9), 170.6 (C-2), 173.6 (C-10). **¹⁹F{¹H} NMR (470.59 MHz, CDCl₃, 295.9 K):** δ (ppm) -63.09. **HR-MS (ESI⁺):** m/z calcd. for C₁₈H₂₀F₆N₂NaO₂⁺ [M+Na]⁺: 433.1321; found: 433.1321.

3.3.20 *N'*-Pent-4-enoyl-*N*-tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl-L-valinamide (5d)

5d was synthesized according to general procedure 3.3.16 employing triethylamine (0.97 mL, 6.92 mmol, 2.00 eq.), **4d** (1.00 g, 3.49 mmol, 1.00 eq.) and 4-pentenoyl chloride (0.39 mL, 3.49 mmol, 1.00 eq.).



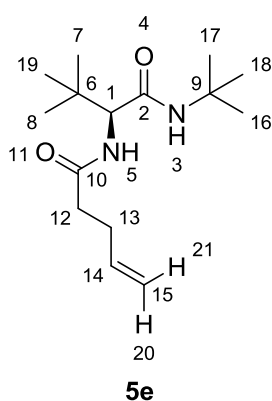
C₂₀H₃₂N₂O₂, Mw: 332.49 g/mol. Column chromatography (SiO₂, DCM/MeOH 100:1, *R_f* = 0.30) yielded the pure product as colorless solid (0.92 g, 2.77 mmol, 79 %). **¹H NMR (400.33 MHz, CDCl₃, 298.30 K):** δ (ppm) 0.91-0.97 (m, 6H, H-7, H-8), 1.65-1.70 (m, 6H, H-10, H-12, H-14), 1.96-2.01 (m, 6H, H-15, H-16, H-17), 2.02-2.12 (m, 4H, H-6, H-9, H-11, H-13), 2.29-2.35 (m, 2H, H-22), 2.36-2.45 (m, 2H, H-20), 4.06-4.15 (m,

1H, H-1), 4.99-5.03 (m, 1H, H-25), 5.04-5.11 (m, 1H, H-26), 5.68 (bs, 1H, H-3), 5.75-5.89 (m, 1H, H-23), 6.31 (d, ³*J*_{H,H} = 6.79 Hz, 1H, H-5). **¹³C{¹H} NMR (100.66 MHz, CDCl₃, 298.30 K):** δ (ppm) 18.4 (C-7), 19.1 (C-8), 29.4 (C-9, C-11, C-13), 29.6 (C-22), 31.4 (C-6),

35.9 (C-20), 36.3 (C-10, C-12, C-14), 41.6 (C-15, C-16, C-17), 52.3 (C-18), 59.0 (C-1), 115.6 (C-24), 136.9 (C-23), 170.2 (C-2), 172.2 (C-19). **HR-MS (DART⁺)**: m/z calcd. for $C_{20}H_{33}N_2O_2^+$ $[M+H]^+$: 333.2537; found: 333.2541.

3.3.21 *N*-*tert*-Butyl-3-methyl-*N'*-pent-4-enoyl-L-valinamide (**5e**)

5e was synthesized according to general procedure **3.3.16** employing triethylamine (0.26 mL, 1.90 mmol, 2.00 eq.), **4e** (0.21 g, 0.95 mmol, 1.00 eq.) and 4-pentenoyl chloride (0.11 mL, 0.95 mmol, 1.00 eq.).



C₁₅H₂₈N₂O₂, **M_w: 268.40 g/mol**. Column chromatography (SiO₂, PE/EE 3:1, R_f = 0.29) yielded the pure product as colorless solid (0.25 g, 0.93 mmol, 98 %). **¹H NMR (500.13 MHz, CDCl₃, 295.15 K)**: δ (ppm) 0.96-0.99 (m, 9H, H-7, H-8, H-19), 1.35 (s, 9H, H-16, H-17, H-18), 2.32-2.36 (m, 2H, H-13), 2.37-2.43 (m, 2H, H-12), 4.12 (d, $^3J_{H,H}$ = 9.16 Hz, 1H, H-1), 5.02 (dd, $^3J_{H,H}$ = 10.30 Hz, $^2J_{H,H}$ = 1.37 Hz, 1H, H-2), 5.08 (dd, $^3J_{H,H}$ = 17.17 Hz, $^2J_{H,H}$ = 1.60 Hz, 1H, H-21), 5.59 (bs, 1H, H-3), 5.78-5.87 (m, 1H, H-14), 6.27 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.70 Hz, 1H, H-5). **¹³C{¹H} NMR (125.76 MHz, CDCl₃, 295.26 K)**: δ (ppm) 26.7 (C-7, C-8, C-19), 28.7 (C-16, C-17, C-18), 29.6 (C-13), 34.9 (C-12), 36.0 (C-6), 51.6 (C-9), 60.7 (C-1), 115.7 (C-15), 136.8 (C-14), 169.6 (C-2), 172.0 (C-10). **HR-MS (ESI⁺)**: m/z calcd. for $C_{15}H_{28}KN_2O_2^+$ $[M+K]^+$: 307.1782; found: 307.1781.

3.3.22 Hydrosilation on polysiloxane (**6a-e**, **10f-g**)

Hydridomethyl-(dimethyl)polysiloxane (HMPS) (0.1 mmol, 10.2 % SiH content) was dissolved in 5 mL anhydrous tetrahydrofuran under argon atmosphere. The selectors **5a-e** or **9f-g** (for exact substance information cf. experimental details of each compound) (0.097 mmol) was added to the solution and three drops (approximately 30 mg, 0.06 mg "Pt", $3.1 \cdot 10^{-4}$ mmol "Pt") of platinum-1,1,3,3-tetramethyl-1,3-divinyldisiloxane (*Kartstedt's* catalyst, 2 %wt "Pt" in toluene). The mixture was stirred within a temperature range of 0 °C to 40 °C under ultrasonic for four hours. After completion of the reaction the solvent was evaporated under reduced pressure. Column chromatography (silica, DCM/MeOH 20:1) of the crude polymer yielded the pure product as yellow viscous oil.

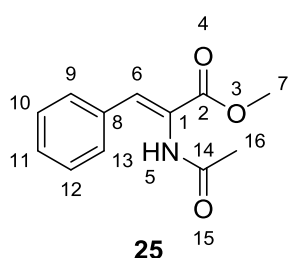
3.3.23 Coating of *Fused-Silica* Columns (1a-g)

The immobilised compounds **6a-e** and **10f-g** were dissolved in diethyl ether (4 mg/mL) to be used as coating solution. *Fused-silica* capillaries (25 m, 250 μm i.d.) were heated before use to 250 $^{\circ}\text{C}$ for 12 h under nitrogen. Coating was performed by the static method of *Grob*^[60] giving a 250 nm film at the inner wall of the capillary. Immobilisation was achieved in a stream of nitrogen using a temperature program starting at 40 $^{\circ}\text{C}$ for 10 min, then heating up to 180 $^{\circ}\text{C}$ for 6 h at the rate of 1 K/min.

3.3.24 General Procedure for Derivatization of Amino Acids (12)

Derivatization of all amino acids employed in this study into the corresponding *N*-trifluoroacetyl(TFA)*isopropylesters*, was performed according to the procedure by *Schurig et al.*^[61]

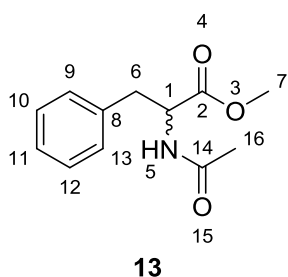
3.3.25 Methyl (2*Z*)-2-(acetylamino)-3-phenylprop-2-enoate (25)



C₁₂H₁₃NO₃, **Mw: 219.24 g/mol**. 2-Acetamidocinnamic acid (1.00 g, 4.87 mmol, 1.00 eq.), iodomethane (0.61 mL, 9.75 mmol, 2.00 eq.), and *N,N*-diisopropylethylamine (DIPEA) (1.66 mL, 9.75 mmol, 2.00 eq.) were dissolved in anhydrous *N,N*-dimethylformamide (DMF, 10.0 mL) and the reaction mixture

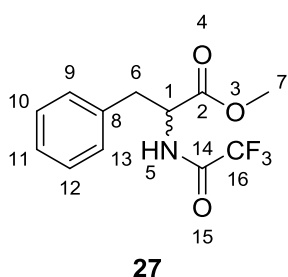
was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was quenched with NH_4Cl (sat., aq.) and extracted with DCM. The organic layer was washed with citric acid (10 %, aq.) dried over anhydrous MgSO_4 . The solvent was removed *in vacuo* to give the crude product. Column chromatography (SiO_2 , DCM/MeOH 100:1, $R_f = 0.32$) yielded the pure product as a colorless solid (0.90 g, 4.12 mmol, 84 %). **¹H NMR (600.24 MHz, CDCl_3 , 295.15 K):** δ (ppm) 2.15 (s, 3H, H-16), 3.86 (s, 3H, H-7), 7.02 (bs, 1H, H-5), 7.32-7.36 (m, 1H, H-6), 7.36-7.41 (m, 3H, H-10, H-11, H-12), 7.47 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.15$ Hz, 2H, H-9, H-13). **¹³C{¹H} NMR (150.93 MHz, CDCl_3 , 295.15 K):** δ (ppm) 23.5 (C-16), 52.7 (C-7), 124.2 (C-1), 128.6 (C-10, C-12), 129.5 (C-6), 129.6 (C-9, C-13), 132.2 (C-11), 133.7 (C-8), 165.7 (C-2), 168.7 (C-14). **HR-MS (ESI⁺):** m/z calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{NaO}_6^+$ [2M+Na]⁺: 461.1683; found: 461.1684.

3.3.26 Methyl *N*-acetylphenylalaninate (13)



C₁₂H₁₅NO₃, **M_w: 221.26 g/mol**. Under argon atmosphere, triethylamine (2.57 mL, 18.5 mmol, 2.00 eq.) was added to a solution of D/L-Phenylalanine methyl ester hydrochloride (2.00 g, 9.27 mmol, 1.00 eq.) in anhydrous dichloromethane (50.0 mL), and the reaction mixture was cooled to 0 °C. Acetyl chloride (0.66 mL, 9.27 mmol, 1.00 eq.) was added slowly to the reaction mixture upon stirring. After the addition, the reaction mixture was allowed to warm up and stirred overnight. The organic layer was washed with 1 M HCl, NaHCO₃ (sat., aq.), brine, dried over MgSO₄ and the solvent was evaporated *in vacuo* to give the pure product as colorless solid (2.01 g, 9.08 mmol, 98 %). **¹H NMR (500.13 MHz, CDCl₃, 298.35 K):** δ (ppm) 1.99 (s, 3H, H-16), 3.08-3.19 (m, 2H, H-6), 3.74 (s, 3H, H-7), 4.86-4.93 (m, 1H, H-1), 5.94 (d, ³J_{H,H} = 5.95 Hz, 1H, H-5), 7.03-7.13 (m, 2H, H-9, H-13), 7.23-7.33 (m, 3H, H-10, H-11, H-12). **¹³C{¹H} NMR (125.76 MHz, CDCl₃, 298.48 K):** δ (ppm) 23.1 (C-16), 37.8 (C-6), 52.3 (C-7), 53.1 (C-1), 127.1 (C-11), 128.6 (C-10, C-12), 129.2 (C-9, C-13), 135.8 (C-8), 169.6 (C-2), 172.1 (C-14). **HR-MS (ESI⁺):** m/z calcd. for C₁₂H₁₅NNaO₃⁺ [M+Na]⁺: 244.0944; found: 244.0942.

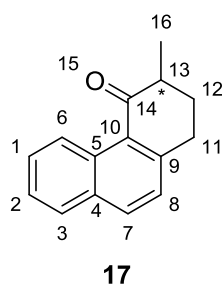
3.3.27 Methyl *N*-(trifluoroacetyl)phenylalaninate (27)



C₁₂H₁₂F₃NO₃, **M_w: 275.23 g/mol**. Under argon atmosphere, triethylamine (0.64 mL, 4.64 mmol, 2.00 eq.) was added to a solution of D/L-Phenylalanine methyl ester hydrochloride (0.50 g, 2.32 mmol, 1.00 eq.) in anhydrous dichloromethane (20.0 mL), and the reaction mixture was cooled to 0 °C. Trifluoroacetic anhydride (0.32 mL, 2.32 mmol, 1.00 eq.) was added slowly to the reaction mixture upon stirring. After the addition, the reaction mixture was allowed to warm up and was stirred overnight. The organic layer was washed with 1M HCl, NaHCO₃ (sat., aq.), brine, dried over MgSO₄ and the solvent was evaporated *in vacuo* to give the pure product as colorless solid (0.61 g, 2.23 mmol, 96 %). **¹H NMR (600.24 MHz, CDCl₃, 295.15 K):** δ (ppm) 3.17-3.27 (m, 2H, H-6), 3.80 (s, 3H, H-7), 4.88-4.91 (m, 1H, H-1), 6.77 (d, ³J_{H,H} = 3.85 Hz 1H, H-5), 7.06-7.09 (m, 2H, H-9, H-13), 7.27-7.34 (m, 3H, H-10, H-11, H-12). **¹³C{¹H} NMR (150.93 MHz, CDCl₃, 295.15 K):** δ (ppm) 37.2 (C-6), 52.9 (C-7), 53.5

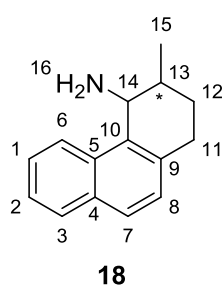
(C-1), 115.50 (q, $^1J_{C,F} = 287.84$ Hz, C-16), 127.6 (C-11), 128.8 (C-10, C-12), 129.2 (C-9, C-13), 134.5 (C-8), 156.50 (q, $^2J_{C,F} = 37.45$ Hz, C-14), 170.3 (C-2). **$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (282.76 MHz, CDCl_3 , 300.19 K):** δ (ppm) -75.97. **HR-MS (DART⁺):** m/z calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NO}_3^+$ [M+H]⁺: 276.0842; found: 276.0852.

3.3.28 *rac*-4-Oxo-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrophenanthrene (17)^[67]



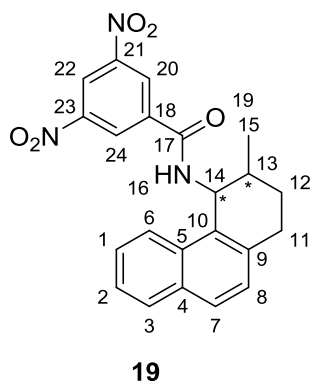
$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}$, Mw: 210.28 g/mol. Potassium *tert*-butoxide (3.15 g, 28.0 mmol, 1.10 eq.) was dissolved in anhydrous toluene (200 mL) under argon atmosphere and heated to 50 °C. 4-Oxo-1,2,3,4-tetrahydrophenanthrene (5.00 g, 25.5 mmol, 1.00 eq.) was added to the solution and the resulting dark brown mixture was stirred for 15 minutes. After cooling to room temperature, iodomethane (1.59 mL, 25.5 mmol, 1.00 eq.) was added over several minutes. The reaction mixture was stirred for 30 min at room temperature. After quenching with 100 mL of water and dilution with 100 mL of ethyl acetate, the organic layer was washed with water and brine, dried over MgSO_4 and the solvent was evaporated *in vacuo* to give the crude product. Column chromatography (SiO_2 , PE/EE 100:1, $R_f = 0.03$) yielded the pure product as an off-white solid (1.25 g, 5.94 mmol, 23 %). **^1H NMR (300.13 MHz, CDCl_3 , 298.31 K):** δ (ppm) 1.33 (d, $^3J_{H,H} = 6.86$ Hz, 3H, H-16), 1.89-2.07 (m, 1H, H-12), 2.23-2.33 (m, 1H, H-12), 2.71-2.85 (m, 1H, H-13), 3.08-3.30 (m, 2H, H-11), 7.31 (d, $^3J_{H,H} = 8.51$ Hz, 1H, H-8), 7.46-7.52 (m, 1H, H-2), 7.58-7.66 (m, 1H, H-1), 7.78-7.84 (m, 1H, H-3), 7.92 (d, $^3J_{H,H} = 8.51$ Hz, 1H, H-7), 9.36 (d, $^3J_{H,H} = 8.78$ Hz, 1H, H-6). **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75.47 MHz, CDCl_3 , 298.31 K):** δ (ppm) 15.9 (C-16), 30.4 (C-11), 31.2 (C-12), 43.9 (C-13), 125.8 (C-2), 126.5 (C-6), 126.9 (C-8), 127.3 (C-10), 128.2 (C-3), 128.6 (C-1), 131.4 (C-5), 132.8 (C-4), 133.8 (C-7), 145.8 (C-9), 203.4 (C-14). **HR-MS (DART⁺):** m/z calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}^+$ [M+H]⁺: 211.1117; found: 211.1118.

3.3.29 *rac*-4-Amino-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthrene (**18**)^[67]



C₁₅H₁₇N, **Mw: 211.31 g/mol**. Monoalkylated ketone **17** (1.25 g, 5.94 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in 2-propanol (30.0 mL). Under argon atmosphere, ammonium acetate (7.25 g, 94.1 mmol, 16.0 eq.) and sodium cyanoborohydride (725 mg, 62.8 mmol, 1.90 eq.) were added and to the solution was refluxed overnight. After cooling to room temperature, the reaction mixture was quenched with 15.0 mL of water, 15.0 mL of 1 M NaOH and extracted with dichloromethane. The solvent was removed *in vacuo* to give a colorless solid in quantitative yield and used without further purification. **HR-MS (DART⁺)**: *m/z* calcd. for C₁₅H₁₈N⁺ [M+H]⁺: 212.1434; found: 212.1433.

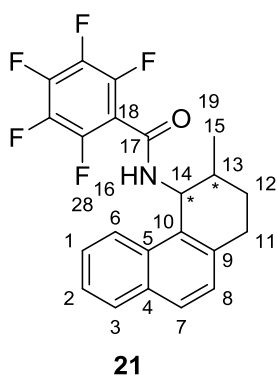
3.3.30 4-(3,5-Dinitrobenzamido)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthrene (**19**)^[67]



C₂₂H₁₉N₃O₅, **Mw: 405.41 g/mol**. Under argon atmosphere, triethylamine (0.58 mL, 4.16 mmol, 2.20 eq.) was added to a solution of the crude amine **18** (0.40 g, 1.89 mmol, 1.00 eq.) in anhydrous dichloromethane (10.0 mL) and the reaction mixture was cooled to 0 °C. 3,5-Dinitrobenzoyl chloride (0.48 g, 2.08 mmol, 1.10 eq.) was added to the reaction mixture upon stirring. After the addition, the reaction mixture was allowed to warm up and stirred overnight. The organic layer was washed with 1 M HCl, NaHCO₃ (sat., aq.), brine, dried over MgSO₄ and the solvent was evaporated *in vacuo* to give the crude product. Column chromatography (SiO₂, PE/EE 10:1, *R_f* = 0.28) yielded the mixture of four stereoisomers (0.43 g, 1.06 mmol, 56 %). The stereoisomers were separated by preparative chiral HPLC (Chiralpak IC, 20 x 250 mm, *n*-hexane/2-propanol 85:15 (v/v), 20.0 mL/min, λ = 210 nm): *t_R* (min) 26.08 (**19-S1**, *cis* (13*S*,14*S*)), 31.14 (**19-S2**, *trans* + **19-S3**, *cis* (13*R*,14*R*)), 35.16 (**19-S4**, *trans*). **19-S1 (cis (13*S*,14*S*))**: ¹H NMR (300.13 MHz, CDCl₃, 298.31 K): δ (ppm) 1.25 (d, ³*J*_{H,H} = 6.86 Hz, 3H, H-15), 1.66-1.79 (m, 1H, H-12), 1.86-1.98 (m, 1H, H-12), 2.20-2.35 (m, 1H, H-13),

3.07-3.17 (m, 2H, H-11), 6.10 (dd, $^3J_{H,H} = 9.61, 3.84$ Hz, 1H, H-14), 6.26 (d, $^3J_{H,H} = 9.06$ Hz, 1H, H-16), 7.28-7.32 (m, 1H, H-8), 7.41-7.55 (m, 2H, H-3, H-7), 7.80 (dd, $^3J_{H,H} = 15.78, 8.10$ Hz, 2H, H-1, H-2), 8.04 (d, $^3J_{H,H} = 8.23$ Hz, 1H, H-6), 8.88 (d, $^4J_{H,H} = 2.20$ Hz, 2H, H-20, H-24), 9.12 (t, $^4J_{H,H} = 2.06$ Hz, 1H, H-22). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75.47 MHz, CDCl_3 , 298.31 K): δ (ppm) 18.2 (C-15), 26.0 (C-11/C-12), 30.4 (C-11/C-12), 34.3 (C-13), 48.5 (C-14), 121.1 (C-22), 122.5 (C-6), 123.2 (C-2), 125.51 (C-7), 125.58 (C-1), 127.1 (C-20, C-24), 127.3 (C-8), 127.7 (C-3), 128.75 (C-4/C-5), 128.78 (C-4/C-5), 130.2 (C-10), 135.3 (C-9), 137.8 (C-18), 148.6 (C-21, C-23), 162.1 (C-17). HR-MS (DART⁺): m/z calcd. for $\text{C}_{44}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{NaO}_{10}^+$ [2M+Na]⁺: 833.2542; found: 833.2541.

3.3.31 4-(2,3,4,5,6-Pentafluorobenzamido)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrophenanthrene (21)

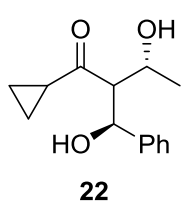


21

$\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{F}_5\text{NO}$, Mw: 405.37 g/mol. Under argon atmosphere, triethylamine (0.26 mL, 1.89 mmol, 1.00 eq.) was added to a solution of the crude amine **18** (0.40 g, 1.89 mmol, 1.00 eq.) in anhydrous dichloromethane (10.0 mL) and the reaction mixture was cooled to 0 °C. 2,3,4,5,6-Pentafluorobenzoyl chloride (0.27 mL, 1.89 mmol, 1.00 eq.) was added to the reaction mixture upon stirring. After the addition, the reaction mixture was allowed to warm up and stirred overnight. The organic layer was washed with 1 M HCl, NaHCO_3 (sat., aq.), brine, dried over MgSO_4 and the solvent was evaporated *in vacuo* to give the crude product. Column chromatography (SiO_2 , PE/EE 50:1, $R_f = 0.26$) yielded the mixture of four stereoisomers (0.58 g, 1.43 mmol, 76 %). The stereoisomers were separated by preparative chiral HPLC (Chiralpak IB, 20 x 250 mm, *n*-hexane/2-propanol/methanol 95:2.5:2.5 (v/v/v), 20.0 mL/min, $\lambda = 210$ nm): t_R (min) 8.77 (**21-S1**, *trans* (13*S*,14*R*)), 10.88 (**21-S2**, *trans* (13*R*,14*S*)+ **21-S3**, *cis* (13*R*,14*R*)), 12.47 (**21-S4**, *cis* (13*S*,14*S*)). **21-S1 (trans (13*S*,14*R*))**: ^1H NMR (400.33 MHz, CDCl_3 , 298.15 K): δ (ppm) 1.14 (d, $^3J_{H,H} = 7.15$ Hz, 3H, H-15), 1.81-1.88 (m, 1H, H-12), 2.02-2.12 (m, 1H, H-12), 2.55-2.64 (m, 1H, H-13), 2.86-2.94 (m, 1H, H-11), 3.00-3.11 (m, 1H, H-11), 5.61 (dd, $^3J_{H,H} = 7.89, 2.02$ Hz, 1H, H-14), 6.14 (d, $^3J_{H,H} = 7.34$ Hz, 1H, H-16), 7.23 (d, $^3J_{H,H} = 8.44$ Hz, 1H, H-8), 7.46-7.51 (m, 1H, H-1), 7.55-7.60 (m, 1H, H-2), 7.74 (d, $^3J_{H,H} = 8.44$ Hz, 1H, H-7), 7.82 (d, $^3J_{H,H} = 7.89$ Hz, 1H, H-3), 8.01 (d, $^3J_{H,H} = 8.62$ Hz, 1H, H-6). $^{13}\text{C}\{^1\text{H},^{19}\text{F}\}$ NMR (125.76 MHz,

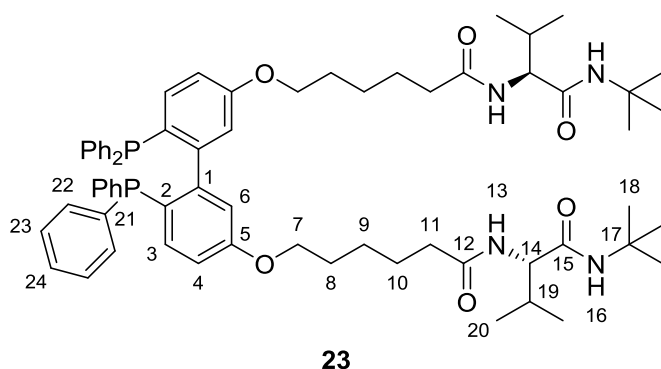
CDCl₃, 298.15 K): δ (ppm) 16.2 (C-15), 23.6 (C-12), 25.2 (C-11), 32.6 (C-13), 50.3 (C-14), 111.6 (C_{ar}-F), 122.8 (C-6), 125.5 (C-1), 127.0 (C-2), 127.2 (C-10), 127.6 (C-8), 128.58 (C-3/C-7), 128.63 (C-3/C-7), 132.3 (C-5), 132.6 (C-4), 135.4 (C-9), 137.5 (C_{ar}-F), 142.2 (C_{ar}-F), 144.0 (C_{ar}-F), 156.1 (C-17). **¹⁹F{¹H} NMR (282.76 MHz, CDCl₃, 299.15 K):** δ (ppm) -160.10 - -159.89 (m), -151.04 - -150.89 (m), -140.60 - -140.46 (m). **HR-MS (DART⁺):** *m/z* calcd. for C₂₂H₁₇F₅NO⁺ [M+H]⁺: 406.1225; found: 406.1240. **21-S4 (cis (13*S*,14*S*)):** **¹H NMR (600.24 MHz, CDCl₃, 295.15 K):** δ (ppm) 1.31 (d, ³*J*_{H,H} = 6.60 Hz, 3H, H-15), 1.55-1.64 (m, 1H, H-12), 1.84-1.89 (m, 1H, H-12), 2.18-2.24 (m, 1H, H-13), 2.97-3.10 (m, 2H, H-11), 5.91 (d, ³*J*_{H,H} = 9.35 Hz, 1H, H-16), 5.99 (dd, ³*J*_{H,H} = 9.63, 3.58 Hz, 1H, H-14), 7.22 (d, ³*J*_{H,H} = 8.53 Hz, 1H, H-8), 7.46-7.50 (m, 1H, H-1), 7.56-7.61 (m, 1H, H-2), 7.73 (d, ³*J*_{H,H} = 8.53 Hz, 1H, H-7), 7.81 (d, ³*J*_{H,H} = 7.98 Hz, 1H, H-3), 8.09 (d, ³*J*_{H,H} = 8.53 Hz, 1H, H-6). **¹³C{¹H,¹⁹F} NMR (125.76 MHz, CDCl₃, 298.37 K):** δ (ppm) 18.0 (C-15), 25.8 (C-12), 30.4 (C-11), 30.9 (C_{ar}-F), 34.1 (C-13), 48.5 (C-14), 111.9 (C_{ar}-F), 122.9 (C-6), 125.5 (C-1), 127.1 (C-2), 127.5 (C-8), 128.47 (C-3/C-7), 128.56 (C-3/C-7), 130.0 (C-10), 131.9 (C-5), 132.3 (C-4), 135.2 (C-9), 137.5 (C_{ar}-F), 142.1 (C_{ar}-F), 143.8 (C_{ar}-F), 156.7 (C_{ar}-F), 207.0 (C-17). **¹⁹F{¹H} NMR (282.76 MHz, CDCl₃, 299.20 K):** δ (ppm) -160.14 - -159.93 (m), -151.24 - -151.07 (m), -140.19 - -140.04 (m). **HR-MS (ESI⁺):** *m/z* calcd. for C₂₂H₁₆F₅NNaO⁺ [M+Na]⁺: 428.1044; found: 428.1045.

3.3.32 Double Aldol Reaction: Representative Procedure



C₁₉H₂₀O₃, M_w: 296.37 g/mol. Benzaldehyde (325 μ L, 3.21 mmol, 2.20 eq.), cyclopropylmethylketone (145 μ L, 1.46 mmol, 1.00 eq.), dicyclohexylmethylamine (1.56 mL, 7.30 mmol, 5.00 eq.) and BIPHEP oxide (0.15 mmol, 10 mol%) were dissolved in anhydrous dichloromethane (22.0 mL) and cooled to -55 °C. Subsequently, silicon tetrachloride (640 μ L, 5.84 mmol, 4.00 eq.) was added and the mixture was stirred for 24 hours at that temperature. Then, the reaction was quenched by addition of sat. NaHCO₃ (20 mL) and the slurry was stirred for half an hour. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3 x 50 mL). The combined organic layers were washed with 10 % HCl (50.0 mL), sat. NaHCO₃ (50.0 mL), and brine (50.0 mL) and dried over MgSO₄. After filtration and concentration, the obtained crude product was analysed by enantioselective HPLC (Chiralpak IA, 4.6 x 250 mm, *n*-hexane/2-propanol 90:10 (v/v), 1.0 mL/min, λ = 210 nm; *t_R* (min) 11.7 (*chiro*), 13.1 (*chiro*) and 22.9 (*meso*)).

3.3.33 2,2'-((2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)-[1,1'-biphenyl]-5,5'-diyl)bis(oxy))-bis(N-((S)-1-(tert-butylamino)-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)hexanamide) (23)

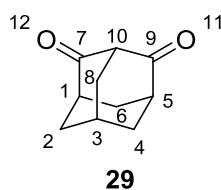


C₆₆H₈₄N₄O₆P₂, M_w: 1091.37 g/mol.

The synthesis of compound **23** was performed by *K. Zawatzky* during her PhD studies.^[46] Purification was performed by preparative HPLC (Phenomenex Luna 5u C18(2), 100 Å, Axia, 21.2 x 250 mm, 20 mL/min,

ACN/H₂O (+0.1 % HCOOH) 70/30-90/10, $\lambda = 210$ nm, $t_R = 20.00$ min). Analytical chiral HPLC t_R (Chiralpak IC, *n*-hexane/2-propanol/methanol 97/1.5/1.5 (v/v/v), 1 mL/min, 5 °C, $\lambda = 254$ nm) 15.70 and 24.66 min. **¹H NMR (600.24 MHz, CDCl₃, 295.15 K):** δ (ppm) 0.92 (dd, $^3J_{H,H} = 6.88, 1.38$ Hz, 6H, H-20), 0.94 (d, $^3J_{H,H} = 6.60$ Hz, 6H, H-20), 1.34 (s, 18H, H-18), 1.55–1.66 (m, 8H, H-9, H-10), 1.97–2.04 (m, 4H, H-8), 2.22 (t, $^3J_{H,H} = 7.57$ Hz, 4H, H-11), 3.23 – 3.28 (m, 2H, H-19), 3.54–3.59 (m, 2H, H-14), 4.09–4.13 (m, 4H, H-7), 5.81 (d, $^3J_{H,H} = 5.23$ Hz, 2H, H-13/H-16), 6.24– 6.27 (m, 2H, H-13/H-16), 6.42–6.44 (m, 2H, H-6), 6.76–6.78 (m, 2H, H-4), 6.94–6.97 (m, 2H, H-3), 7.14–7.18 (m, 4H, H-24), 7.25–7.32 (m, 16H, H-22, H-23). **¹³C{¹H} NMR (150.93 MHz, CDCl₃, 295.15 K):** δ (ppm) 18.4 (C-20, C-21), 19.1 (C-20, C-21), 25.4 (C-10), 25.6 (C-11), 28.68 (C-18), 28.76 (C-9), 31.5 (C-19), 36.6 (C-8), 51.5 (C-17), 58.8 (C-14), 67.1 (C-7), 115.50–115.61 (m, C-4, C-6), 127.9 (C-24), 128.14–128.26 (m, C-25), 133.26–133.91 (m, C-23, C-24, C-25), 135.6 (C-3), 138.37–138.80 (m, C-22, C-23), 148.96–149.22 (m, C-1), 158.6 (C-5), 170.37–170.41 (m, C-15), 172.78 (C-12). **³¹P{¹H} NMR (242.98 MHz, CDCl₃, 295.15 K):** δ (ppm) -16.39. **HR-MS (ESI⁺):** m/z calcd. for C₆₆H₈₅N₄O₆P₂⁺ [M+H]⁺: 1091.5939; found: 1091.5934.

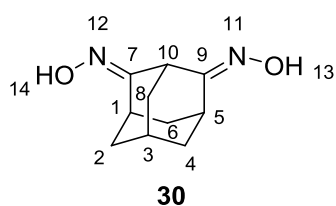
3.3.34 Adamantane-2,4-dione (29)



C₁₀H₁₂O₂, M_w: 164.20 g/mol. Chromium(VI) trioxide (100 g, 1.00 mol, 6.00 eq.) was dissolved in acetic anhydride (400 mL) and was stirred. Adamantane-2-one (25.0 g, 0.17 mmol, 1.00 eq.) in acetic anhydride (100 mL) was added dropwise over several hours and the reaction

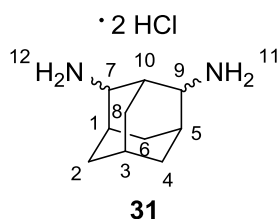
mixture was stirred for 10 days. The reaction mixture was quenched by addition of ice, neutralized with Na₂CO₃ (sat., aq.) and extracted with dichloromethane (6 x 200 mL). Combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄ and the solvent was evaporated *in vacuo*. Recrystallization in *n*-hexane/EE 5:1 (v/v) gave the pure product as a colorless solid (3.30 g, 0.02 mmol, 12 %). **¹H NMR (600.24 MHz, CDCl₃, 295.15 K):** δ (ppm) 1.79-1.84 (m, 1H, H-6), 2.02-2.07 (m, 1H, H-6), 2.13-2.16 (m, 1H, H-3), 2.17-2.24 (m, 4H, H-2, H-4), 2.40-2.46 (m, 2H, H-8), 2.78-2.83 (m, 2H, H-1, H-5), 3.40-3.43 (m, 1H, H-10). **¹³C{¹H} NMR (150.93 MHz, CDCl₃, 295.15 K):** δ (ppm) 27.1 (C-3), 30.1 (C-6), 38.4 (C-2, C-4), 44.2 (C-8), 45.2 (C-1, C-5), 68.4 (C-10), 208.6 (C-7, C-9). **ATR-IR:** ν (cm⁻¹) 2928, 2860, 1732, 1699, 1454, 1344, 1302, 1259, 1242, 1213, 1153, 1105, 1076, 1051, 1038, 1020, 997, 970, 935, 878, 866, 846, 789. **HR-MS (EI⁺):** m/z calcd. for C₁₀H₁₂O₂⁺ [M]⁺: 164.0837; found: 164.0823.

3.3.35 Adamantane-2,4-dioxime (30)



C₁₀H₁₄N₂O₂, Mw: 194.23 g/mol. Adamantane-2,4-dione **29** (0.30 g, 1.83 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in a mixture of EtOH:H₂O (2:1 (v:v), 14.0 mL). K₂CO₃ (0.51 g, 3.65 mmol, 2.00 eq.) and hydroxylamine hydrochloride (0.51 g, 7.31 mmol, 4.00 eq.) were added and the reaction mixture was refluxed for six hours. The solvent was evaporated *in vacuo* and the residue was dissolved in water and extracted with ethyl acetate. The solvent was evaporated *in vacuo* to give the mixture of (*E/Z*)-isomers as a colorless solid (0.31 g, 1.60 mmol, 87 %). **¹H NMR (600.24 MHz, CD₃OD, 295.15 K):** δ (ppm) 1.63-2.13 (m, 36H), 2.59-2.64 (m, 4H), 3.10-3.14 (m, 1H), 3.63-3.68 (m, 4H), 4.22-4.25 (m, 2H), 5.27-5.31 (m, 1H). **¹³C{¹H} NMR (125.76 MHz, CD₃OD, 298.26 K):** δ (ppm) 27.45 (CH), 27.54 (CH), 27.7 (CH), 28.4 (CH), 28.5 (CH), 30.8 (CH), 34.6 (CH₂), 35.5 (CH), 35.6 (CH), 36.1 (CH₂), 36.36 (CH₂), 36.38 (CH₂), 36.9 (CH₂), 37.3 (CH), 38.05 (CH₂), 38.08 (CH₂), 38.7 (CH₂), 39.8 (CH₂), 41.1 (CH₂), 44.1 (CH), 162.9 (C-7/C-9), 163.7 (C-7/C-9), 164.1 (C-7/C-9), 164.5 (C-7/C-9). **ATR-IR:** ν (cm⁻¹) 3261, 3242, 3213, 3175, 3132, 2924, 2854, 1464, 1447, 1342, 1308, 1279, 1261, 1236, 1088, 1072, 970, 930, 833, 797, 768, 743, 723, 683, 660, 623. **HR-MS (EI⁺):** m/z calcd. for C₁₀H₁₄N₂O₂⁺ [M]⁺: 194.1055; found: 194.1062.

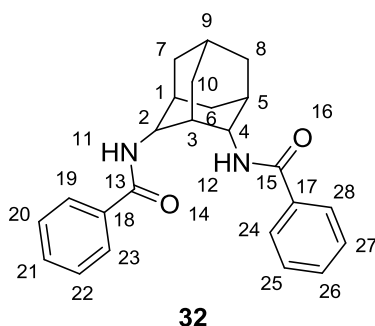
3.3.36 *rac*-Adamantane-2,4-diamine dihydrochloride (**31**)



C₁₀H₁₈N₂ · 2 HCl; M_w: 239.18 (C₁₀H₁₈N₂, M_w: 166.27 g/mol).

Dioxime **30** (150 mg, 0.77 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in EtOH (10.0 mL). Chloroform (1.50 mL) and a small amount of Platinum(IV) oxide (2-3 tips of a spatula) were added to the solution. The hydrogenation was performed in an autoclave (H₂, 10 bar, 12 h, rt). The Pt-catalyst was filtered off and the solvent was evaporated *in vacuo* to give the product in quantitative yield and used without further purification. **ATR-IR:** ν (cm⁻¹) 2918, 2856, 1599, 1510, 1464, 1400, 1377, 1113, 1096, 1063, 1018. **HR-MS (EI⁺):** m/z calcd. for C₁₀H₁₈N₂⁺ [M]⁺: 166.1470; found: 166.1475.

3.3.37 *N,N'*-(Adamantane-2,4-diyl)dibenzamide (**32**)

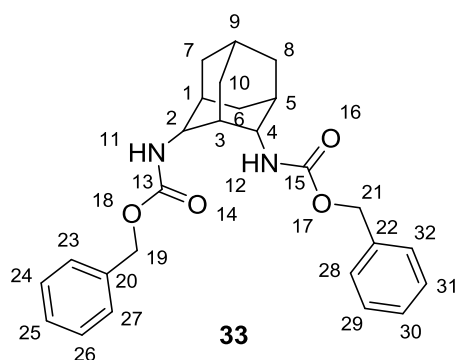


C₂₄H₂₆N₂O₂, M_w: 374.48 g/mol. Under argon atmosphere, triethylamine (0.06 mL, 0.42 mmol, 4.00 eq.) was added to a solution of adamantane-2,4-diamine dihydrochloride **31** (25.0 mg, 0.10 mmol, 1.00 eq.) in anhydrous dichloromethane (2.00 mL) and the reaction mixture was cooled to 0 °C. Benzoyl chloride (0.02 mL, 0.21 mmol, 2.00 eq.) was added and the reaction mixture was allowed to warm up and stirred overnight. The organic layer was washed with 1 M HCl, brine, dried over MgSO₄ and the solvent was evaporated *in vacuo* to give the crude as a mixture of four stereoisomers **32-S1-S4**. These stereoisomers were separated by preparative chiral HPLC (Chiralpak IA, 20 x 250 mm, *n*-hexane/2-propanol 80:20 (v/v), 20.0 mL/min): t_R (min) 8.04 (**32-S1**, 2eq,4ax), 8.94 (**32-S2**, 2ax,4eq), 16.16 (**32-S3**, 2ax,4ax), 20.09 (**32-S4**, 2eq,4eq). **32-S1 (2eq,4ax):** **¹H NMR (500.13 MHz, CDCl₃, 295.15 K):** δ (ppm) 1.71-1.77 (m, 1H, Ad), 1.87-1.96 (m, 6H, Ad), 1.98-2.09 (m, 3H, Ad), 2.12-2.19 (m, 1H, Ad), 2.24-2.28 (m, 1H, Ad), 4.40-4.48 (m, 2H, H-2, H-4), 6.46 (d, ³J_{H,H} = 6.87 Hz, 1H, H-11/H-12), 6.61 (d, ³J_{H,H} = 6.87 Hz, 1H, H-11/H-12), 7.42-7.55 (m, 6H, H-20, H-21, H-22, H-25, H-26, H-27), 7.75-7.84 (m, 4H, H-19, H-23, H-24, H-28). **¹³C{¹H} NMR (125.76 MHz, CDCl₃, 295.27 K):** δ (ppm) 26.2 (Ad), 29.7 (Ad), 31.05 (Ad), 31.08 (Ad), 31.76 (Ad), 31.83 (Ad), 31.9 (Ad), 36.0 (Ad), 36.7 (Ad), 49.3 (Ad), 54.8 (C-2, C-4), 126.8 (C-19, C-23/C-24, C-28), 127.0 (C-19, C-23/C-24, C-28), 128.6 (C-20, C-22/C-25, C-27), 128.7 (C-20, C-22/C-25, C-27), 131.5 (C-21/C-26),

2.00 eq.) was added and the reaction mixture was allowed to warm up and stirred overnight. The organic layer was washed with 1 M HCl, brine, dried over MgSO₄ and the solvent was evaporated *in vacuo* to give the crude as a mixture of four stereoisomers **32-S1-S4**. These stereoisomers were separated by preparative chiral HPLC (Chiralpak IA, 20 x 250 mm, *n*-hexane/2-propanol 80:20 (v/v), 20.0 mL/min): t_R (min) 8.04 (**32-S1**, 2eq,4ax), 8.94 (**32-S2**, 2ax,4eq), 16.16 (**32-S3**, 2ax,4ax), 20.09 (**32-S4**, 2eq,4eq). **32-S1 (2eq,4ax):** **¹H NMR (500.13 MHz, CDCl₃, 295.15 K):** δ (ppm) 1.71-1.77 (m, 1H, Ad), 1.87-1.96 (m, 6H, Ad), 1.98-2.09 (m, 3H, Ad), 2.12-2.19 (m, 1H, Ad), 2.24-2.28 (m, 1H, Ad), 4.40-4.48 (m, 2H, H-2, H-4), 6.46 (d, ³J_{H,H} = 6.87 Hz, 1H, H-11/H-12), 6.61 (d, ³J_{H,H} = 6.87 Hz, 1H, H-11/H-12), 7.42-7.55 (m, 6H, H-20, H-21, H-22, H-25, H-26, H-27), 7.75-7.84 (m, 4H, H-19, H-23, H-24, H-28). **¹³C{¹H} NMR (125.76 MHz, CDCl₃, 295.27 K):** δ (ppm) 26.2 (Ad), 29.7 (Ad), 31.05 (Ad), 31.08 (Ad), 31.76 (Ad), 31.83 (Ad), 31.9 (Ad), 36.0 (Ad), 36.7 (Ad), 49.3 (Ad), 54.8 (C-2, C-4), 126.8 (C-19, C-23/C-24, C-28), 127.0 (C-19, C-23/C-24, C-28), 128.6 (C-20, C-22/C-25, C-27), 128.7 (C-20, C-22/C-25, C-27), 131.5 (C-21/C-26),

131.6 (C-21/C-26), 134.7 (C-17/C-18), 134.8 (C-17/C-18), 167.0 (C-13/C-15), 167.2 (C-13/C-15). **32-S2 (2ax,4eq):** $^1\text{H NMR}$ (500.13 MHz, CDCl_3 , 295.15 K): δ (ppm) 1.71-1.96 (m, 8H, Ad), 1.98-2.10 (m, 2H, Ad), 2.13-2.17 (m, 1H, Ad), 2.24-2.27 (m, 1H, Ad), 4.41-4.47 (m, 2H, H-2, H-4), 6.46 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.18$ Hz, 1H, H-11/H-12), 6.67 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 5.72$ Hz, 1H, H-11/H-12), 7.42-7.55 (m, 6H, H-20, H-21, H-22, H-25, H-26, H-27), 7.75-7.84 (m, 4H, H-19, H-23, H-24, H-28). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125.76 MHz, CDCl_3 , 295.27 K): δ (ppm) 26.2 (Ad), 29.7 (Ad), 31.02 (Ad), 31.09 (Ad), 31.77 (Ad), 31.84 (Ad), 31.9 (Ad), 36.0 (Ad), 36.7 (Ad), 49.3 (Ad), 54.9 (C-2, C-4), 126.8 (C-19, C-23/C-24, C-28), 127.1 (C-19, C-23/C-24, C-28), 128.6 (C-20, C-22/C-25, C-27), 128.7 (C-20, C-22/C-25, C-27), 131.5 (C-21/C-26), 131.6 (C-21/C-26), 134.7 (C-17/C-18), 134.8 (C-17/C-18), 167.0 (C-13/C-15), 167.3 (C-13/C-15). **32-S3 (2ax,4ax):** $^1\text{H NMR}$ (500.13 MHz, CDCl_3 , 295.15 K): δ (ppm) 1.72-1.77 (m, 1H, Ad), 1.92-2.20 (m, 10H, Ad), 2.68-2.71 (m, 1H, Ad), 4.22-4.26 (m, 2H, H-2, H-4), 6.72-6.78 (m, 2H, H11, H-12), 7.26-7.30 (m, 4H, H-20, H-22, H-25, H-27), 7.47 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.32$ Hz, 2H, H-21, H-26), 7.65 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.55$ Hz, 4H, H-19, H-23, H-24, H-28). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125.76 MHz, CDCl_3 , 295.27 K): δ (ppm) 26.4 (Ad), 26.7 (Ad), 31.6 (Ad), 34.3 (Ad), 36.4 (Ad), 37.0 (Ad), 55.0 (C-2, C-4), 126.8 (C-19, C-23, C-24, C-28), 128.6 (C-20, C-22, C-25, C-27), 131.6 (C-21, C-26), 134.1 (C-17, C-18), 166.9 (C-13, C-15). **32-S4 (2eq,4eq):** $^1\text{H NMR}$ (500.13 MHz, CDCl_3 , 295.15 K): δ (ppm) 1.74-2.08 (m, 9H, Ad), 2.14-2.18 (m, 2H, Ad), 2.32-2.36 (m, 1H, Ad), 4.39 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 3.43$ Hz, 2H, H-2, H-4), 6.41 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 4.35$ Hz, 2H, H-11, H-12), 7.43-7.48 (m, 4H, H-20, H-22, H-25, H-27), 7.49-7.54 (m, 2H, H-21, H-26), 7.78 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.32$ Hz, 4H, H-19, H-23, H-24, H-28). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125.76 MHz, CDCl_3 , 295.27 K): δ (ppm) 26.3 (Ad), 27.1 (Ad), 29.7 (Ad), 30.8 (Ad), 32.0 (Ad), 35.4 (Ad), 53.0 (C-2, C-4), 126.9 (C-19, C-23, C-24, C-28), 128.6 (C-20, C-22, C-25, C-27), 131.4 (C-21, C-26), 135.0 (C-17, C-18), 166.8 (C-1, C-15). **HR-MS (ESI⁺):** m/z calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4^+$ [M+H]⁺: 375.2067; found: 375.2067.

3.3.38 Dibenzyl (adamantane-2,4-diyl)dicarbamate (**33**)

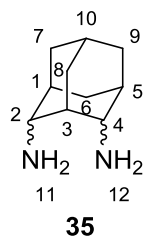


C₂₆H₃₀N₂O₄, **M_w: 434.53 g/mol**. Under argon atmosphere, triethylamine (0.46 mL, 3.34 mmol, 4.00 eq.) was added to a solution of Adamantane-2,4-diamine dihydrochloride **31** (200 mg, 0.84 mmol, 1.00 eq.) in anhydrous dichloromethane (15.0 mL) and the reaction mixture was cooled to 0 °C. Benzyl chloroformate (0.02 mL, 1.67 mmol, 2.00 eq.) was

added and the reaction mixture was allowed to warm up and stirred overnight. The organic layer was washed with 1 M HCl, brine, dried over MgSO₄ and the solvent was evaporated *in vacuo* to give the crude as a mixture of four stereoisomers **33-S1-S4**. These stereoisomers were separated by preparative chiral HPLC (Chiralpak IB, 20 x 250 mm, *n*-hexane/2-propanol 85:15 (v/v), 20.0 mL/min: *t_R* (min) 7.12 (**33-S1**, 2eq,4ax), 8.31 + 8.89 (**33-S2**, 2eq,4eq + **33-S3**, 2ax,4eq), 13.28 (**33-S4**, 2ax,4ax); Chiralpak IA, 20 x 250 mm, *n*-hexane/2-propanol/MeOH 90:5:5 (v/v/v), 20.0 mL/min: *t_R* (min) 15.96 (**33-S2**, 2eq,4eq), 18.76 (**33-S3**, 2ax,4eq)). **33-S1 (2eq,4ax):** ¹H NMR (400.33 MHz, CDCl₃, 298.15 K): δ (ppm) 1.57-1.64 (m, 1H, Ad), 1.79-1.87 (m, 8H, Ad), 1.93-1.97 (m, 2H, Ad), 2.04-2.09 (m, 1H, Ad), 3.83-3.97 (m, 2H, H-2, H-4), 5.07-5.20 (m, 6H, H-11, H-12, H-19, H-21), 7.32-7.38 (m, 10H, H-23, H-24, H-25, H-26, H-27, H-28, H-29, H-30, H-31, H-32). ¹³C{¹H} NMR (100.66 MHz, CDCl₃, 298.15 K): δ (ppm) 26.1 (C-9), 29.7 (C-6/C-7/C-8/C-10), 31.3 (C-1/C-5), 31.4 (C-1/C-5), 31.5 (C-6/C-7/C-8/C-10), 31.6 (C-6/C-7/C-8/C-10), 36.5 (C-3), 36.8 (C-6/C-7/C-8/C-10), 50.3 (C-2/C-4), 56.1 (C-2/C-4), 66.7 (C-20/C-22), 66.8 (C-20/C-22), 128.1 (C-24, C-25, C-26/C-29, C-30, C-31), 128.2 (C-24, C-25, C-26/C-29, C-30, C-31), 128.5 (C-23, C-27/C-28, C-32), 128.6 (C-23, C-27/C-28, C-32), 136.47 (C-20/C-22), 136.52 (C-20/C-22), 155.6 (C-13/C-15), 155.7 (C-13/C-15). **33-S2 (2eq,4eq):** ¹H NMR (600.24 MHz, CDCl₃, 295.15 K): δ (ppm) 1.55-1.62 (m, 2H, Ad), 1.81-1.88 (m, 8H, Ad), 1.94-1.97 (m, 2H, Ad), 3.78-3.81 (m, 2H, H-2, H-4), 5.08-5.10 (m, 2H, H-19, H-21), 5.28 (d, ³J_{H,H} = 5.64 Hz, 2H, H-11, H-12), 7.30-7.35 (m, 10H, H-23, H-24, H-25, H-26, H-27, H-28, H-29, H-30, H-31, H-32). ¹³C{¹H} NMR (150.93 MHz, CDCl₃, 295.15 K): δ (ppm) 26.1 (C-9), 29.7 (C-7, C-8), 31.8 (C-1, C-5), 35.0 (C-3), 36.5 (C-6/C-10), 37.1 (C-6/C-10), 55.5 (C-2, C-4), 66.8 (C-19, C-21), 128.11 (C-25, C-30), 128.13 (C-24, C-26, C-29, C-31), 128.5 (C-23, C-27, C-28, C-32), 136.4 (C-20, C-22), 156.0 (C-13, C-15). **33-S3 (2ax,4eq):** ¹H NMR (600.24 MHz, CDCl₃, 295.15 K): δ (ppm)

1.58-1.62 (m, 1H, Ad), 1.74-1.89 (m, 8H, Ad), 1.92-1.96 (m, 2H, Ad), 2.05-2.07 (m, 1H, Ad), 3.84-3.97 (m, 2H, H-2, H-4), 5.05-5.14 (m, 6H, H-11, H-12, H-19, H-21), 7.32-7.39 (m, 10H, H-23, H-24, H-25, H-26, H-27, H-28, H-29, H-30, H-31, H-32). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (150.93 MHz, CDCl_3 , 295.15 K): δ (ppm) 26.0 (C-9), 29.7 (C-6/C-7/C-8/C-10), 31.2 (C-1/C-5), 31.30 (C-1/C-5), 31.35 (C-6/C-7/C-8/C-10), 31.4 (C-6/C-7/C-8/C-10), 36.4 (C-3), 36.8 (C-6/C-7/C-8/C-10), 50.2 (C-2/C-4), 56.0 (C-2/C-4), 66.7 (C-20/C-22), 66.8 (C-20/C-22), 128.1 (C-25/C-30), 128.2 (C-25/C-30), 128.23 (C-24, C-26/C-29, C-31), 128.26 (C-24, C-26/C-29, C-31), 128.5 (C-23, C-27/C-28, C-32), 128.6 (C-23, C-27/C-28, C-32), 136.36 (C-20/C-22), 136.42 (C-20/C-22), 155.6 (C-13/C-15), 155.7 (C-13/C-15). **33-S4 (2ax,4ax):** ^1H NMR (400.33 MHz, CDCl_3 , 298.15 K): δ (ppm) 1.78-1.96 (m, 12H, Ad), 3.83-3.90 (m, 2H, H-2, H-4), 5.05-5.15 (m, 6H, H-11, H-12, H-19, H-21), 7.30-7.38 (m, 10H, H-23, H-24, H-25, H-26, H-27, H-28, H-29, H-30, H-31, H-32). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100.66 MHz, CDCl_3 , 298.15 K): δ (ppm) 26.1 (C-9), 29.7 (C-7, C-8), 31.6 (C-1, C-5), 35.2 (C-3), 35.4 (C-6/C-10), 35.6 (C-6/C-10), 54.2 (C-2, C-4), 66.7 (C-19, C-21), 128.1 (C-25, C-30), 128.2 (C-24, C-26, C-29, C-31), 128.5 (C-23, C-27, C-28, C-32), 136.5 (C-20, C-22), 155.5 (C-13, C-15). **HR-MS (ESI⁺):** m/z calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{NaO}_4^+$ [$\text{M}+\text{Na}$]⁺: 457.2098; found: 457.2099.

3.3.39 Adamantane-2,4-diamine dihydrochloride (35)

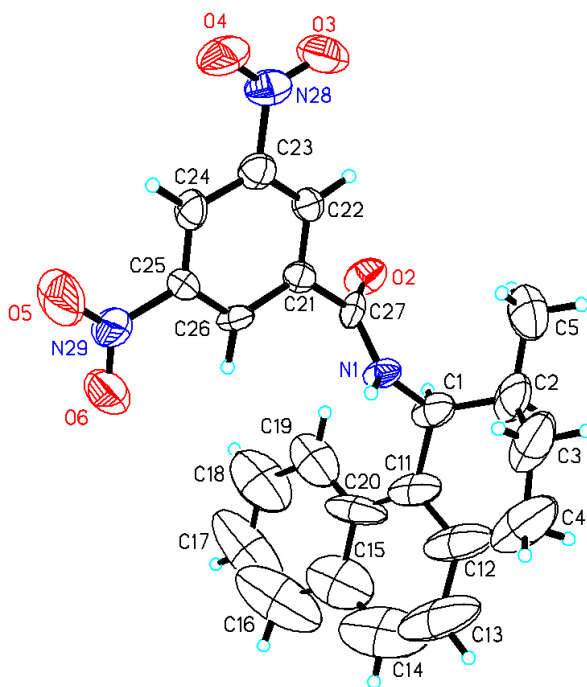


$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_2$, Mw: 166.27 g/mol. The enantiopure substance was dissolved in MeOH and a small amount of 10 mol% Pd/C (2-3 tips of spatula) was added. The hydrogenation was performed in an autoclave (H_2 , 10 bar, 12 h, rt). The Pd-catalyst was filtered off and the solvent was evaporated *in vacuo* to give the pure product in quantitative yield. **HR-MS (EI⁺):** m/z calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_2^+$

[M]⁺: 166.1470; found: 166.1461.

3.4 X-RAY DIFFRACTION PARAMETERS

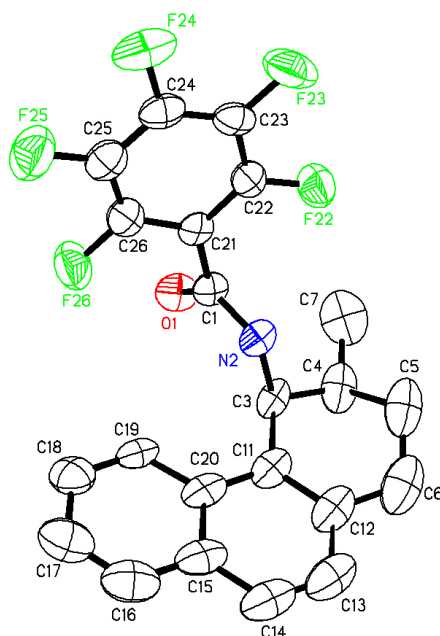
3.4.1 Crystal Data and Structure Refinement for Compound 19-S1



Strukturkennzeichen	mlm3	
Summenformel	$C_{23}H_{21}Cl_2N_3O_5$	
Molmasse	490.33 g/mol	
Temperatur	200(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	trigonal	
Raumgruppe	P3 ₁	
Z	3	
Gitterkonstanten	$a = 11.898(3) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 11.898(3) \text{ \AA}$	$\beta = 90^\circ$
	$c = 14.389(4) \text{ \AA}$	$\gamma = 120^\circ$
Zellvolumen	$1764.1(10) \text{ \AA}^3$	

Dichte (berechnet)	1.385 g/cm ³
Absorptionskoeffizient μ	0.315 mm ⁻¹
Kristallform	needle
Kristallgröße	0.900 x 0.080 x 0.060 mm ³
Kristallfarbe	yellow
Gemessener Theta-Bereich	1.976 bis 19.976 °
Indexgrenzen	-11 ≤ h ≤ 11, -11 ≤ k ≤ 10, -13 ≤ l ≤ 13
Gemessene Reflexe	8556
Unabhängige Reflexe	2184 (R(int) = 0.0535)
Beobachtete Reflexe	1744 (I > 2σ(I))
Absorptionskorrektur	Semi-empirical from equivalents
Max/min Transmission	0.96 and 0.85
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F ²
Daten/Restraints/Parameter	2184 / 253 / 303
Goodness-of-fit on F ²	1.06
R-Werte (I > 2σ(I))	R1 = 0.067, wR2 = 0.160
Flack-Parameter	0.14(6)
Extinktionskoeffizient	n/a
Max/min Restelektronendichte	0.28 und -0.21 eÅ ⁻³

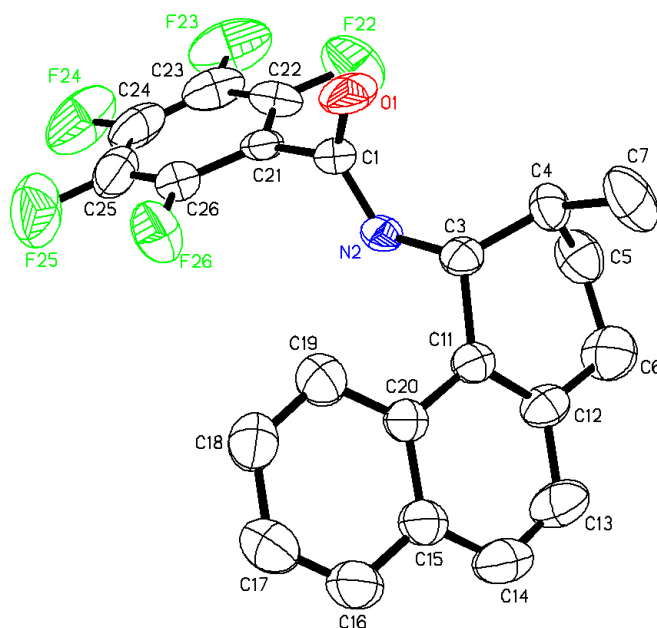
3.4.2 Crystal Data and Structure Refinement for Compound 21-S1



Strukturkennzeichen	mlm6	
Summenformel	C ₂₂ H ₁₆ F ₅ NO	
Molmasse	405.36 g/mol	
Temperatur	200(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	orthorhombisch	
Raumgruppe	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	
Z	16	
Gitterkonstanten	a = 9.4135(8) Å	α = 90 °
	b = 23.768(2) Å	β = 90 °
	c = 33.507(3) Å	γ = 90 °
Zellvolumen	7496.8(11) Å ³	
Dichte (berechnet)	1.437 g/cm ³	
Absorptionskoeffizient μ	0.122 mm ⁻¹	
Kristallform	needle	
Kristallgröße	0.220 x 0.040 x 0.040 mm ³	
Kristallfarbe	colourless	

Gemessener Theta-Bereich	1.050 bis 19.979 °
Indexgrenzen	$-9 \leq h \leq 8$, $-22 \leq k \leq 22$, $-32 \leq l \leq 32$
Gemessene Reflexe	44560
Unabhängige Reflexe	6966 (R(int) = 0.1019)
Beobachtete Reflexe	4759 ($I > 2\sigma(I)$)
Absorptionskorrektur	Semi-empirical from equivalents
Max/min Transmission	0.96 and 0.87
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F^2
Daten/Restraints/Parameter	6966 / 1648 / 1049
Goodness-of-fit an F^2	1.08
R-Werte ($I > 2\sigma(I)$)	R1 = 0.063, wR2 = 0.121
Flack-Parameter	0.3(4)
Extinktionskoeffizient	n/a
Max/min Restelektronendichte	0.25 und -0.22 eÅ ⁻³

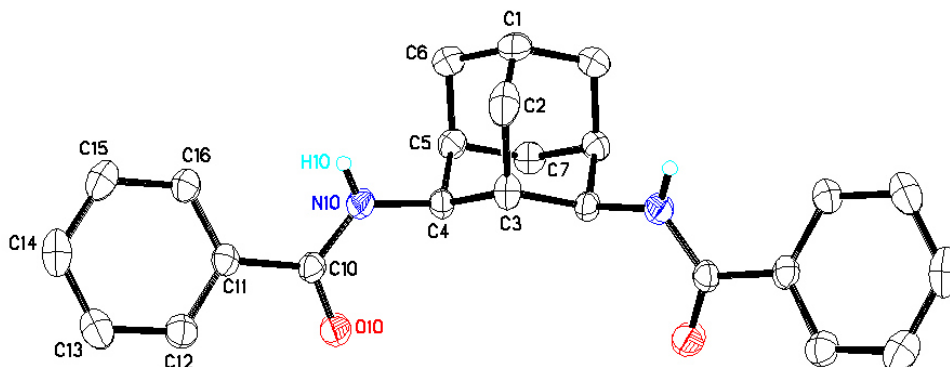
3.4.3 Crystal Data and Structure Refinement for Compound 21-S4



Strukturkennzeichen	mlm4
Summenformel	C ₂₂ H ₁₆ F ₅ NO
Molmasse	405.36 g/mol
Temperatur	200(2) K
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallsystem	trigonal
Raumgruppe	P3 ₂
Z	9
Gitterkonstanten	a = 19.6237(13) Å α = 90 ° b = 19.6237(13) Å β = 90 ° c = 13.1845(9) Å γ = 120 °
Zellvolumen	4397.0(7) Å ³
Dichte (berechnet)	1.378 g/cm ³
Absorptionskoeffizient	μ 0.117 mm ⁻¹
Kristallform	needle
Kristallgröße	0.180 x 0.070 x 0.050 mm ³
Kristallfarbe	colourless

Gemessener Theta-Bereich	1.198 bis 20.816 °
Indexgrenzen	-19≤h≤19, -18≤k≤19, -13≤l≤13
Gemessene Reflexe	19453
Unabhängige Reflexe	6154 (R(int) = 0.0631)
Beobachtete Reflexe	4399 (I > 2σ(I))
Absorptionskorrektur	Semi-empirical from equivalents
Max/min Transmission	0.96 and 0.87
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares an F ²
Daten/Restraints/Parameter	6154 / 961 / 787
Goodness-of-fit an F ²	1.04
R-Werte (I>2sigma(I))	R1 = 0.051, wR2 = 0.089
Flack-Parameter	0.4(5)
Extinktionskoeffizient	n/a
Max/min Restelektronendichte	0.17 und -0.18 eÅ ⁻³

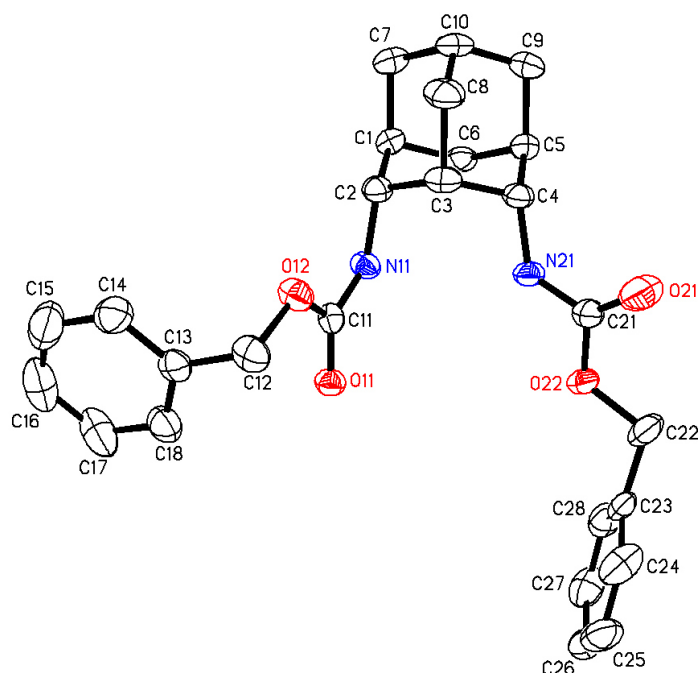
3.4.4 Crystal Data and Structure Refinement for Compound 32-S4



Strukturkennzeichen	mlm7
Summenformel	$C_{24}H_{26}N_2O_2$
Molmasse	374.47 g/mol
Temperatur	200(2) K
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallsystem	orthorhombisch
Raumgruppe	Pnma
Z	4
Gitterkonstanten	$a = 10.3023(11)$ Å $\alpha = 90^\circ$ $b = 17.894(2)$ Å $\beta = 90^\circ$ $c = 10.4278(10)$ Å $\gamma = 90^\circ$
Zellvolumen	$1922.3(4)$ Å ³
Dichte (berechnet)	1.294 g/cm ³
Absorptionskoeffizient μ	0.082 mm ⁻¹
Kristallform	needle
Kristallgröße	0.220 x 0.060 x 0.040 mm ³
Kristallfarbe	colourless
Gemessener Theta-Bereich	2.261 bis 25.101 °
Indexgrenzen	$-12 \leq h \leq 12, -21 \leq k \leq 21, -12 \leq l \leq 12$
Gemessene Reflexe	11676
Unabhängige Reflexe	1773 (R(int) = 0.0750)

Beobachtete Reflexe	1205 ($I > 2\sigma(I)$)
Absorptionskorrektur	Semi-empirical from equivalents
Max/min Transmission	0.96 and 0.90
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares an F^2
Daten/Restrains/Parameter	1773 / 0 / 138
Goodness-of-fit an F^2	1.04
R-Werte ($I > 2\sigma(I)$)	$R1 = 0.047$, $wR2 = 0.117$
Extinktionskoeffizient	0.0065(16)
Max/min Restelektronendichte	0.17 und -0.20 $e\text{\AA}^{-3}$

3.4.5 Crystal Data and Structure Refinement for Compound 33-S4



Strukturkennzeichen	mlm8	
Summenformel	C ₂₇ H ₃₁ Cl ₃ N ₂ O ₄	
Molmasse	553.89 g/mol	
Temperatur	200(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	triklin	
Raumgruppe	P $\bar{1}$	
Z	2	
Gitterkonstanten	a = 9.4614(6) Å	α = 68.7770(14) °
	b = 12.3204(7) Å	β = 82.2375(16) °
	c = 12.5725(7) Å	γ = 82.6610(16) °
Zellvolumen	1348.70(14) Å ³	
Dichte (berechnet)	1.364 g/cm ³	
Absorptionskoeffizient μ	0.376 mm ⁻¹	
Kristallform	polyhedron	
Kristallgröße	0.190 x 0.140 x 0.110 mm ³	

Kristallfarbe	colourless
Gemessener Theta-Bereich	1.746 bis 25.089 °
Gemessene Reflexe	23177
Unabhängige Reflexe	4791 (R(int) = 0.0363)
Beobachtete Reflexe	3732 (I > 2σ(I))
Absorptionskorrektur	Semi-empirical from equivalents
Max/min Transmission	0.96 and 0.87
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F ²
Daten/Restraints/Parameter	4791 / 0 / 325
Goodness-of-fit on F ²	1.06
R-Werte (I>2sigma(I))	R1 = 0.067, wR2 = 0.145
Extinktionskoeffizient	n/a
Max/min Restelektronendichte	1.11 und -0.80 eÅ ⁻³

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] P. Cintas, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4090-4099.
- [2] I. Kant, *Prolegomena zu einer jeden künftigen Metaphysik, die als Wissenschaft wird auftreten können*, Verlag von Felix Meiner, Leipzig, **1920**.
- [3] T. Schirmeister, C. Schmuck, P. R. Wich, *Beyer/Walter: Organische Chemie*, Hirzel, Stuttgart, **2016**.
- [4] J. Knabe, *Pharm. unserer Zeit* **1998**, *27*, 66-67.
- [5] M. Reist, P.-A. Carrupt, E. Francotte, B. Testa, *Chem. Res. Toxicol.* **1998**, *11*, 1521-1528.
- [6] J. Knabe, *Pharm. unserer Zeit* **1995**, *24*, 324-330.
- [7] P. Y. Bruice, *Organische Chemie*, Pearson Studium, München, **2007**.
- [8] R. Noyori, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2108-2123.
- [9] W. S. Knowles, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2096-2107.
- [10] K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2126-2135.
- [11] V. Schurig, *J. Chromatogr. A* **1994**, *666*, 111-129.
- [12] K. Cammann, *Instrumentelle Analytische Chemie*, Spektrum Akademischer Verlag GmbH, Heidelberg, **2001**.
- [13] G. Schomburg, *Gaschromatographie*, VCH, Weinheim, **1987**.
- [14] E. Gil-Av, B. Feibush, R. Charles-Sigler, *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 1009-1015.
- [15] H. Frank, G. J. Nicholson, E. Bayer, *J. Chromatogr. Sci.* **1977**, *15*, 174.
- [16] V. Schurig, D. Schmalzing, M. Schleimer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, *30*, 987-989.
- [17] V. Schurig, *Chromatographia* **1980**, *13*, 263-270.
- [18] V. Schurig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1977**, *28*, 110.
- [19] V. Schurig, *Isr. J. Chem.* **1976/77**, *15*, 96-98.
- [20] V. Schurig, H.-P. Nowotny, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 969-986.
- [21] E. Gil-Av, *J. Mol. Evol.* **1975**, *6*, 131-144.
- [22] E. Gil-Av, B. Feibush, *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 3345-3347.
- [23] V. Schurig, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 733-752.
- [24] W. A. König, *J. High. Resolut. Chromatogr.* **1982**, *5*, 588-595.
- [25] V. Schurig, *J. Chromatogr. A* **1988**, *441*, 135-153.
- [26] V. Schurig, *J. Chromatogr. A* **2002**, *965*, 315-356.
- [27] S. Stockinger, M. J. Spallek, O. Trapp, *J. Chromatogr. A* **2012**, *1269*, 346-351.
- [28] V. Schurig, H.-P. Nowotny, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1990**, *29*, 939-957.
- [29] W. A. König, *Enantioselective capillary gas chromatography with modified cyclodextrins*, Hüthig, Heidelberg, Germany, **1992**.
- [30] V. Schurig, *TrAC, Trends Anal. Chem.* **2002**, *21*, 647-661.
- [31] C. E. Dalgliesh, *J. Chem. Soc.* **1952**, 3940.
- [32] W. H. Pirkle, T. C. Pochapsky, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 347-362.
- [33] V. Schurig, *J. Chromatogr. A* **2001**, *906*, 275-299.
- [34] H. Frank, G. J. Nicholson, E. Bayer, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 396-398.
- [35] W. H. Pirkle, P. G. Murray, D. J. Rausch, S. T. McKenna, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4769-4774.
- [36] W. H. Pirkle, C. J. Welch, B. Lamm, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3854-3860.
- [37] W. H. Pirkle, C. J. Welch, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 777-780.
- [38] C. Wolf, W. H. Pirkle, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3597-3603.
- [39] R. Noyori, *Science* **1990**, *248*, 1194-1199.
- [40] H. Bayer, W. Walter, *Lehrbuch der Organischen Chemie*, S. Hirzel, Stuttgart, **2004**.

- [41] A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932-7934.
- [42] G. Bringmann, A. J. Price Mortimer, P. A. Keller, M. J. Gresser, J. Garner, M. Breuning, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5384-5427.
- [43] F. Maier, O. Trapp, *Chirality* **2013**, *25*, 126-132.
- [44] K. Mikami, K. Aikawa, Y. Yusa, J. J. Jodry, M. Yamanaka, *Synlett* **2002**, 1561-1578.
- [45] K. Mikami, M. Terada, T. Korenaga, Y. Matsumoto, M. Ueki, R. Angelaud, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3532-3556.
- [46] K. Zawatzky, *Synthese von trans-Dideuterooxiran und Bestimmung der Absolutkonfiguration in der Gasphase & Untersuchung stereodynamischer Systeme*, Dissertation Universität Heidelberg, **2015**.
- [47] K. Soai, T. Shibata, H. Morioka, K. Choji, *Nature* **1995**, *378*, 767-768.
- [48] I. Sato, H. Urabe, S. Ishiguro, T. Shibata, K. Soai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 315-317.
- [49] D. G. Blackmond, C. R. McMillan, S. Ramdeehul, A. Schorm, J. M. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10103-10104.
- [50] F. G. Buono, D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8978-8979.
- [51] J. Klankermayer, I. D. Gridnev, J. M. Brown, *Chem. Commun.* **2007**, 3151-3153.
- [52] M. Quaranta, T. Gehring, B. Odell, J. M. Brown, D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15104-15107.
- [53] I. D. Gridnev, J. M. Serafimov, J. M. Brown, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4884-4887.
- [54] G. Storch, O. Trapp, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3580-3586.
- [55] M.-L. K. Morkos, *Synthese und Immobilisierung chiraler Selektoren und deren Anwendung in der gaschromatographischen Enantiomerentrennung*, Masterarbeit, Heidelberg, **2012**.
- [56] S. Füßl, *Synthese und Immobilisierung von Katalysatoren und deren Anwendung in der on-column Reaktionschromatographie*, Dissertation Heidelberg, **2012**.
- [57] B. D. Karstedt, U. S. Patent 3715334, **1971**.
- [58] P. B. Hitchcock, M. F. Lappert, N. J. W. Warhurst, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, *30*, 438-440.
- [59] M. A. Grunlan, K. R. Regan, D. E. Bergbreiter, *Chem. Commun.* **2006**, 1715-1717.
- [60] K. Grob, *Making and Manipulation Capillary Columns for Gaschromatography*, Hüthig, Heidelberg, **1986**.
- [61] P. A. Levkin, A. Ruderisch, V. Schurig, *Chirality* **2006**, *18*, 49-63.
- [62] S. Kotani, Y. Shimoda, M. Sugiura, M. Nakajima, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4602-4605.
- [63] S. Kotani, S. Aoki, M. Sugiura, M. Nakajima, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2834-2836.
- [64] F. Maier, O. Trapp, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8756-8760.
- [65] T. Ishiyama, N. Miyaura, *J. Organomet. Chem.* **1995**, *60*, 7508-7510.
- [66] Y. Shimoda, S. Kotani, M. Sugiura, M. Nakajima, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 7992-7995.
- [67] W. H. Pirkle, C. J. Welch, S. R. Wilson, *Chirality* **1994**, *6*, 615-622.
- [68] W. H. Pirkle, D. S. Reno, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7189-7190.
- [69] S. Landa, *Chem. Listy* **1933**, *27*, 415.
- [70] H. Hopf, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2046-2048.
- [71] V. Prelog, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1941**, *74*, 1644-1648.
- [72] H. Stetter, O.-E. Bänder, W. Neumann, *Chem. Ber.* **1956**, *89*, 1922-1926.
- [73] P. von R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 3292-3292.
- [74] <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/100277>; 08.12.2015.
- [75] H. Stetter, *Angew. Chem.* **1954**, *66*, 217-229.

- [76] H. Trommer, *Apotheken Magazin* **2011**, 07/08, 8-13.
- [77] H. Trommer, *Apotheken Magazin* **2012**, 12, 8-13.
- [78] C. R. Morcombe, K. W. Zilm, *J. Magn. Reson.* **2003**, 162, 479-486.
- [79] A. A. Spasov, T. V. Khamidova, L. I. Bugaeva, I. S. Morozov, *Pharm. Chem. J.* **2000**, 34, 1-7.
- [80] E. Mutschler, G. Geisslinger, H. K. Kroemer, P. Ruth, M. Schäfer-Korting, *Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*, Wissenschaftliche Verlagsges., Stuttgart, **2008**.
- [81] A. L. Stouffer, R. Acharya, D. Salom, A. S. Levine, L. Di Costanzo, C. S. Soto, V. Tereshko, V. Nanda, S. Stayrook, W. F. DeGrado, *Nature* **2008**, 451, 596-599.
- [82] V. M. Deyde, X. Xu, R. A. Bright, M. Shaw, C. B. Smith, Y. Zhang, Y. Shu, L. V. Gubareva, N. J. Cox, A. I. Klimov, *J. Infect. Dis.* **2007**, 196, 249-257.
- [83] H. Stark, *Pharm Zeit* **2001**, 21, 15-24.
- [84] P. V. R. Schleyer, D. Lenoir, R. Glaser, P. Mison, *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 1821-1826.
- [85] R. Glaser, A. Steinberg, M. Šekutor, F. Rominger, O. Trapp, K. Mlinarić-Majerski, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2011, 3500-3506.
- [86] R. C. Fort, P. v. R. Schleyer, *Chem. Rev.* **1964**, 64, 277-300.
- [87] I. Tabushi, T. Okada, Y. Aoyama, R. Oda, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 10, 4069-4072.
- [88] W. V. Curran, R. B. Angier, *Chem. Commun.* **1967**, 563-563.
- [89] W. V. Curran, R. B. Angier, *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 3668-3670.
- [90] C. A. Cupas, W. Schumann, W. E. Heyd, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 3237-3239.
- [91] E. Brenna, F. G. Gatti, L. Malpezzi, D. Monti, F. Parmeggiani, A. Sacchetti, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 4811-4822.
- [92] Y. Tor, *Biochimie* **2006**, 88, 1045-1051.
- [93] Q. Vicens, E. Westhof, *Structure* **2001**, 9, 647-658.
- [94] H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7512-7515.
- [95] *DCXplorer*, wurde für die Auswertung von Elutionsprofilen der dynamischen Chromatographie (DGC, DHPLC, DSFC, DOTLC) und Kapillarelektrophorese (DCE, DCEC, DMEKC, DOTCE) entwickelt und läuft unter Windows (2000, XP und Vista, Windows 7, Windows 10). Das Programm basiert auf der *Unified Equation**, mit der Geschwindigkeitskonstanten von Reaktionen erster Ordnung aus den Interkonversionsprofilen präzise und schnell berechnet werden können. Alle Chromatogramme im ASCII-Format sind zugänglich. DCXplorer ist bei Prof. Dr. O. Trapp als direkt ausführbares Programm erhältlich. Kontakt: <http://www.trapp.uni-hd.de>. **2016**. *O. Trapp, *Anal. Chem.* **2006**, 78, 189-198.
- [96] *RCXplorer*, ist ein hausinternes Softwareprogramm, mit welchem experimentelle Chromatogramme ausgewertet werden können. Alle Chromatogramme im ASCII-Format sind zugänglich. Das Programm kann mit Windows (2000, XP und Vista, Windows 7, Windows 10) betrieben werden. Kontakt: Prof. Dr. O. Trapp; <http://www.trapp.uni-hd.de>, **2016**.

**Eidesstattliche Versicherung gemäß § 8 der Promotionsordnung
der Naturwissenschaftlich-Mathematischen Gesamtfakultät
der Universität Heidelberg**

1. Bei der eingereichten Dissertation zu dem Thema

Selektoren zur chiralen Erkennung & Synthese und Charakterisierung

von Adamantan-2,4-diamin

handelt es sich um meine eigenständig erbrachte Leistung.

2. Ich habe nur die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und mich keiner unzulässigen Hilfe Dritter bedient. Insbesondere habe ich wörtlich oder sinngemäß aus anderen Werken übernommene Inhalte als solche kenntlich gemacht.

3. Die Arbeit oder Teile davon habe ich wie folgt/bislang nicht¹⁾ an einer Hochschule des In- oder Auslands als Bestandteil einer Prüfungs- oder Qualifikationsleistung vorgelegt.

Titel der Arbeit: _____

Hochschule und Jahr: _____

Art der Prüfungs- oder Qualifikationsleistung: _____

4. Die Richtigkeit der vorstehenden Erklärungen bestätige ich.

5. Die Bedeutung der eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unrichtigen oder unvollständigen eidesstattlichen Versicherung sind mir bekannt.

Ich versichere an Eides statt, dass ich nach bestem Wissen die reine Wahrheit erklärt und nichts verschwiegen habe.

Ort und Datum

Unterschrift

¹⁾ Nicht Zutreffendes streichen. Bei Bejahung sind anzugeben: der Titel der andernorts vorgelegten Arbeit, die Hochschule, das Jahr der Vorlage und die Art der Prüfungs- oder Qualifikationsleistung.